

くすり一口メモ

NSAIDsの抗腫瘍効果とCOX-2選択性

NSAIDsの抗腫瘍効果に関する報告は、大腸癌・大腸腺腫に関するものが多く、食道癌・胃癌・肝臓癌・胆嚢癌・膵癌などにおいても、またリウマチ患者などでNSAIDsを長期間服用した患者でも癌の発生率が低下しているとの報告があります。その機序については不明ですが、NSAIDsのcyclooxygenase(COX)阻害作用が提唱されております。COXには、正常胃粘膜や大腸粘膜に定常状態で発現しているCOX-1と、炎症組織や腫瘍組織に誘導的に発現するCOX-2の2つのisozymeが存在しており、COX-2発現の局在における検討によると、大腸癌においては癌細胞および間質系細胞ともにCOX-2の発現が認められており、大腸腺腫においては腺腫細胞の発現は認められておらず、主に間質系細胞に発現が認められたとの報告があります。

現在報告されているNSAIDsの癌細胞に対する抗腫瘍効果の機序としては、以下のようなことが考えられております。

血管新生の抑制

apoptosisの誘導

増殖因子の産生抑制


matrix metalloproteinase(MMP)の産生および活性化の抑制

抗腫瘍免疫の活性化

このように、NSAIDsの癌に対する抗腫瘍効果は、その機序について不明な点が多いのが現状ですが、臨床的な効果は確認されつつあり、さらに臓器特異性も少なく、普遍的な抗腫瘍効果をもつ可能性があります。癌の発生のみならず、癌の増殖・浸潤・転移におけるCOX-2の分子生物学的機序が解明されることにより、NSAIDsが有効な抗腫瘍薬として臨床応用されることが期待されております。

また、種々の文献による成績と消化管障害合併率を比較すると、COX-2選択性はある程度NSAIDsによる胃腸障害などの発症を予測できると考えられております。しかし、測定法により結果が微妙に異なることもあり、わずかな選択性の違いで優劣を主張する意味はないと考えられます。

そこで今回NSAIDsのCOX-2選択性による分類をいたしました。

COX選択性	COX-1/COX-2比 (COX-2選択性)	NSAIDs
	50倍以上	ロフェコキシブ ⁺ , NS-398
	5 ~ 50倍	エトドラク, メロキシカム, セレコキシブ ⁺ , ニメスリド ⁺
	5倍未満	ジクロフェナクNa, メフェナム酸, ザルトプロフェン, ロキソプロフェンNa, スリンダク, ナブメトン, ピロキシカム, サリチル酸Na, フェノプロフェン, イブプロフェン, トルメチン, ナプロキセン, アスピリン, インドメタシン, ケトプロフェン, フルルピプロフェン, オキサプロジン, モフェゾラク
COX-1選択性		

NS-398：現在、試薬として用いられている。

：プロドラック， +：本邦未承認

<参考文献>

Warner T.D.et al: Proc Natl Acad Sci96, 7563-7568, 1999

Kawai S et al: Inflamm Res 47(Suppl2), S102-S106, 1998

Cryer B, Feldman M: Am J Med 104:413-421, 1998

癌治療と宿主, Vol. 16. No. 1, 2004

(鹿児島市医師会病院薬剤部 湯川 久信)