



# 名前で親しむ 薬の世界

## 第6回「COX阻害薬」

ヒトの病気で一番身近な症状は「発熱と痛み」。これを抑える「解熱鎮痛薬」の中で、最もよく使われるのが「COX阻害薬」です。COXとは「シクロオキシゲナーゼ」という酵素で、細胞膜の脂質に含まれる「アラキドン酸」から「プロスタグランジン」(PG= prostaglandin、正確にはPGH<sub>2</sub>)を合成します。この反応では「酸素(oxygen)を含む環構造(cyclo-)」ができるので、シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase)という名前がつけました。発熱や痛みには、PGH<sub>2</sub>からできるPGE<sub>2</sub>という物質が関与します。そのため、COXの働きを止めPGE<sub>2</sub>量を減らすCOX阻害薬は解熱鎮痛作用を示すのです。

歴史上、最も有名なCOX阻害薬は「アセチルサリチル酸」です。しかし、世の中では「アスピリン」という名前の方が知られています。アスピリンは世界中で100年以上使われ「薬の王者」と呼ばれる優秀な薬です。

アスピリンは、1897年、ドイツの製薬会社バイエル社の研究者が合成しました。古くから「柳の樹皮」に解熱鎮痛効果があり、その作用が「サリチル酸」という化合物によることは知られていました。しかし、サリチル酸は飲み薬として使いにくいので、化学合成による改良が行われ、その結果アセチルサリチル酸が生まれたのです。アスピリン(aspirin)という名前は、「アセチル(acetyl)」のa、サリチル酸の別名「スピール酸(spirsaure)」のspir、薬の名前の末尾に使われるinをつなげて命名されました。

実は、アスピリンのCOX阻害作用が発見されたのは1971年で、それまではアスピリンの作用メカニズムは不明でした。それでも、アスピリン以降、化学合成と動物実験の積み重ねにより、イブプロフェンやインドメタシンなどの多くの解熱鎮痛薬が開発されました。そして、アスピリンのCOX阻害作用が発見されると共に、これらの薬の多くもCOX阻害薬だと示されたのです。この事実は、COXと「発熱と痛み」の関連がいかに大きいかを物語っています。

COX阻害薬で最も多く見られる副作用は「胃の出血」です。PGは、胃粘膜を保護する作用を持つため、COX阻害作用でPGの量が減ると、PGの胃粘膜保護作用が弱まります。そのため、胃酸による胃の表面の攻撃が起こり、出血が起こるのです。

そのため、COX阻害薬を服用するときには、胃酸を中和し、胃を保護するための制酸剤が併用されます。例えば、アスピリンを含む薬に「バファリン(Bufferin)」がありますが、これはアスピリンと制酸剤を一つの錠剤に混ぜ合わせた薬です。そして、「制酸剤で胃酸を緩衝(和らげる = buffer)」という意味をこめ、「バファリン」と命名されたのです。

とはいえ「副作用が少ないCOX阻害薬があれば」と思うのが人情。この思いに希望を与えたのが「COXにはCOX1とCOX2の2種類があり、胃の保護にはCOX1、炎症にはCOX1とCOX2が関与する」という発見です(1991年)。この発見から、製薬会社の研究者は「COX2だけを止めれば、COX阻害薬での胃出血を避けられる」と考えました。事実、それまでのCOX阻害薬は、COX1、COX2を区別なく阻害していたのです。そして、多くの研究の結果、見事COX2の働きを選択的に止める化合物群が見つかり「コキシブ系COX2阻害薬」(coxib: おそらくCOX阻害=COX inhibit)と命名されました。コキシブは、米国や欧州で爆発的に売れ、ブロックバスターと呼ばれる超人気商品となりました(日本では、セレコキシブ(商品名セレコックス)が、関節リウマチ治療薬として2007年によく発売)。

しかし、世の中、そううまくは行きません。発売後、一部のコキシブには、長期服用で脳梗塞や心筋梗塞の発生率が高まる可能性が指摘され、販売中止になる薬もできました。現在、コキシブは、このようなリスクに十分注意して使用するよう指導されています。

どんな薬でも副作用からは逃れられない、というのを実感できるエピソードですね。

### ■Profile

某企業で、薬効薬理、安全性薬理を担当。この道十数年のベテラン(?)研究者。薬作り職人という筆名で、薬についてのWebサイトやブログを執筆中。趣味は全国の観光地のミニ提灯集め。Twitterアカウントは@drug\_discovery。「薬作り職人のブログ」 <http://kentapb.blog27.fc2.com/>