

綜 説

NSAIDs による胃粘膜傷害と COX-2 の役割

坂本 長逸

日本医科大学内科学第3教室

NSAIDs Caused Gastric Mucosal Injury : with a Special Reference to COX-2

Choitsu Sakamoto

Department of Internal Medicine III, Nippon Medical School

Abstract

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have been shown to cause mucosal injury in the gastrointestinal tract as a side effect, occasionally turning out to be severe complications such as bleeding and perforation. So far NSAIDs-caused mucosal injury was attributed to their inhibitory effects on the activity of cyclooxygenase-1 (COX-1) which is expressed and shown to play a crucial role for the mucosal protection via producing prostaglandin E₂ in the stomach. However, a recent progress of the understanding about COX physiology has revealed that NSAIDs cause gastric mucosal injury by inhibiting not only COX-1 but also COX-2 in the stomach. COX-1 inhibition alone has been demonstrated not to cause gastric mucosal injury. In addition, a selective COX-2 inhibitor which is demonstrated to have much less harmful effect in the stomach is now widely used as a safer NSAID in USA. Moreover, a selective COX-2 inhibitor is recently considered to have an inhibitory effect on growth of a certain type of cancers, thereby being in the spotlight as a chemopreventive agent.

(J Nippon Med Sch 2003; 70: 5-11)

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), gastric mucosal injury, COX-1, COX-2, a selective COX-2 antagonist

はじめに

non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 起因性胃粘膜傷害が一定の疾患カテゴリーとして考えられるようになって久しい。1990年代初めに cyclooxygenase-2 (COX-2) 遺伝子がクローニングされた結果、炎症組織におけるプロスタグランジン (PG) の産生には COX-2 が関与することが示された。その後、従来型の NSAIDs はむしろ生理的な役割を担うとする COX-1 を主に抑制することが明らかにされた。この間、COX-1 と COX-2 の消化管粘膜組

織における役割がしだいに明らかになり、今日では NSAIDs 起因性粘膜傷害機序も概ね明らかにされたと言える。本稿では、今日の NSAIDs 潰瘍の現状をふまえて、その発生機序、新たに登場した COX-2 阻害剤の消化管に及ぼす作用や、消化管粘膜における COX-2 の役割を概説する。

(1) NSAIDs 潰瘍の現状

胃潰瘍は胃角部に円形で単発に認められるものが多いが、NSAIDs の使用増加に伴い、出血しやすい多発する潰瘍の存在がしだいに明らかにされた。いわゆる胃角部の潰瘍とは異なり、NSAIDs 潰瘍は不整形で多発

表1 *H. pylori* 感染の有無による NSAID 服用者の消化性潰瘍発症頻度性, 年齢を一致させた対照者との比較

Study ref	PUD in NSAID takers			PUD in non-NSAID takers		
	Number of cases/total		Odds ratio (95%CI)	Number of cases/total		Odds ratio (95%CI)
	<i>H. pylori</i> positive	<i>H. pylori</i> negative		<i>H. pylori</i> positive	<i>H. pylori</i> negative	
14	3/26	4/59	1.79 (0.37, 8.66)	11/59	0/41	38.5 (0.72, 2,071)
18	17/30	10/40	3.92 (1.42, 10.9)	2/13	0/4	3.40 (0.05, 246)
12	9/24	2/14	3.60 (0.65, 19.9)	0/8	0/5	0.64 (0.002, 181)
13	49/65	11/31	5.57 (2.20, 14.1)	4/13	0/37	68.5 (1.14, 4,124)
11	17/35	16/61	2.66 (1.11, 6.37)	6/34	0/62	55.1 (0.99, 3,078)
Summary			3.53 (2.16, 5.75)			18.1 (2.64, 124)

↑↑↑ PUD=peptic-ulcer disease

Odds ratio = 19.4 (NSAID takers vs non-NSAID takers)

Odds ratio = 3.53 (NSAID takers vs NSAID takers with *H. pylori*)

Odds ratio = 61.1 (NSAID takers with *H. pylori* vs non-NSAID takers)

文献3より引用

する傾向があり、かつ胃前庭部に多いのが特徴である。時に深く、時に浅いびらんが多発する。鎮痛剤であるため自覚症状に乏しく、突然吐血して発症する場合がある。高齢者のNSAIDs 長期服用者で認められる場合が多く、日本リウマチ財団の調査では3カ月間の長期にわたるNSAIDs 服用リウマチ患者の約15%に活動性潰瘍が認められた¹。欧米では数多くの前向き検討がなされ、NSAIDs 長期服用者の胃潰瘍発症頻度が明らかにされている。潰瘍を3 mm 以上もしくは5 mm 以上の粘膜欠損と定義するかにより、その頻度は若干異なるが、概ね10~30%の頻度で潰瘍発症が認められると報告されている。NSAIDs 潰瘍発症のリスク要因も種々検討され、高齢者ほど、これまでの潰瘍歴のある患者ほど、NSAIDs 服用で腹部症状のある患者ほど、リスクが高いとされている。次の項で発症機序については概説するが、元来NSAIDs によるPG合成の抑制がNSAIDsの粘膜傷害の主因と考えられてきたので、その予防はまずPGとの併用によって検討され、その結果ミソプロストールの服用によってNSAIDs 起因性胃粘膜傷害を予防しうることが示された²。同じ抗潰瘍剤であるH₂受容体阻害剤はNSAIDs 潰瘍発症に十分な効果がないとされている。しかし、ファモチジン³は常用量の2倍をNSAIDsとともに服用することにより十分な効果が得られることも報告されている。一方、H₂受容体阻害剤に続いて市場に登場した強力な酸分泌抑制剤であるプロトンポンプインヒビターはミソプロストールと同等にNSAIDs 潰瘍を予防しうることが示されたが、潰瘍治療剤としても8週を越えて用いることはできないし、ましてやNSAIDs 潰瘍予防剤として長期に渡って服

表2 いわゆる NSAIDs 潰瘍 (仮説)

1. 長期 NSAIDs 投与患者で NSAIDs が主な原因となっている潰瘍 (<i>H. pylori</i> の関与の少ない潰瘍)	除菌は無効 (時に潰瘍治療を遅延させる)
2. NSAIDs が <i>H. pylori</i> 胃炎の障害を増悪させて起こる潰瘍 (初めて NSAIDs が投与される患者で <i>H. pylori</i> が主因となる潰瘍)	除菌は有効

用しつづけることは保険診療上許されていない。したがって、実際診療の場では、粘膜防御因子剤やH₂受容体阻害剤などを併用するわけであり、NSAIDs 潰瘍を十分に予防しうるとは言えないのが現状である。そのような中で後述するNSAIDs 起因性潰瘍発症予防に対する新たな取り組みが注目されるのである。

NSAIDs 潰瘍の現状を語るうえで、*H. pylori* との関係に関する最近の知見に少し触れる必要がある。もともとNSAIDs 潰瘍は*H. pylori* とは独立して潰瘍を誘発しうることが示されていたが、ごく最近NSAIDs と*H. pylori* は相加的に胃粘膜を傷害しうることが明らかにされた。NSAIDs を一カ月以上にわたって服用し、かつ*H. pylori* の有無が分かっている患者を対象とした報告をmeta-analysisすると³、*H. pylori* 感染を伴ったNSAIDs 服用者で最も高い胃潰瘍発症頻度が観察された。さらに、初めてNSAIDs を服用する患者の場合、*H. pylori* を除菌した患者でNSAIDs による潰瘍発症頻度が有意に低くなることも示され^{4,5}、*H. pylori* がNSAIDsの増悪因子となりうることが明らかにされた(表1)。一方、NSAIDs 長期服用者で発症するNSAIDs 潰瘍では、*H. pylori* 除菌治療によ

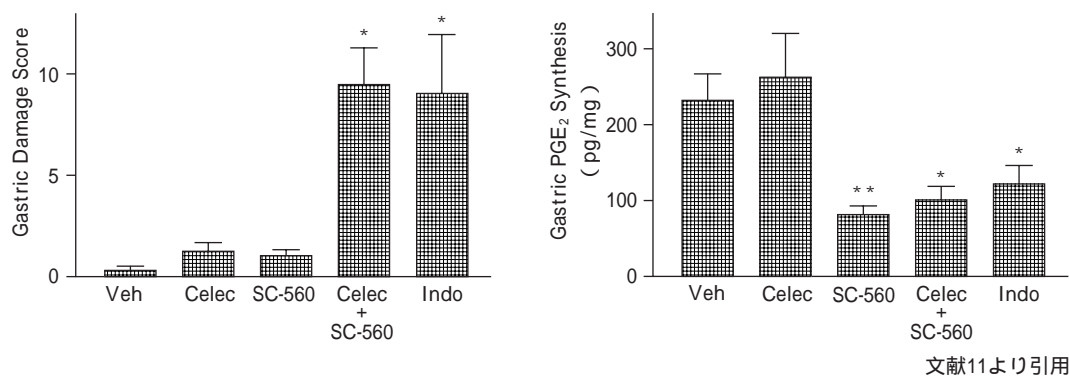


図1 COX-1 阻害作用のみでは潰瘍は発症しない

ってむしろ潰瘍治癒が遅延することが Hawkey らにより明らかにされた⁶。つまり長期 NSAIDs 服用による潰瘍は *H. pylori* とは独立して発症し、*H. pylori* は必ずしも増悪因子とはならないことがこの報告では示唆される。NSAIDs 潰瘍は NSAIDs 服用を初めて数カ月以内に発症するリスクが極めて高いが、この時期に発症する潰瘍は *H. pylori* 感染が増悪因子となる可能性が示唆される。つまり、NSAIDs 潰瘍には *H. pylori* が増悪因子となる潰瘍と NSAIDs 自身が原因となっている潰瘍の2種類の潰瘍が想定され(表2)、どうやらその原因は後述する胃粘膜に発現する cyclooxygenase-2 (COX-2) にあるようである。

(2) NSAIDs 潰瘍の発症機序

NSAIDs は本来炎症組織における PG 産生を抑制し、解熱、鎮痛、抗炎症作用を示すものと考えられてきた。しかし 1989 年から 1991 年にかけて PG 合成律速酵素である COX に2種類のアイソザイムが存在し、どの組織でも発現している酵素が COX-1、炎症組織や増殖反応で誘導される酵素が COX-2 であると示されると、NSAIDs の作用や副作用に関する理解が一段と進んだ。実際胃粘膜や血小板には COX-1 しか存在せず、人為的に作製した浮腫組織や炎症組織、あるいはある種の刺激を加えた単球やマクロファージ等では COX-2 が強く発現した⁷。つまり、本来の NSAIDs は COX-2 に対する抑制効果が期待されていたわけである。しかるに、従来型 NSAIDs はほとんどすべて、胃粘膜における PG 合成を、つまり COX-1 を抑制したのである。

胃粘膜では PG が粘膜防御因子として極めて重要な役割を担うことは、Pobert らにより示され、今日に至ってもなお PG の役割が次々と明らかにされている⁸。PG はあらかじめ胃内に投与しておくこと、その後

の壊死惹起物質による胃粘膜傷害を防御する。胃粘液や重炭酸の分泌に関与し、胃粘膜を保護するとともに、粘膜血流を維持する作用も有している。一定の用量で用いると酸分泌も抑制する。このような、いわゆる cytoprotection の作用に加えて、最近では胃粘膜間葉系細胞に作用し、hepatocyte growth factor (HGF) などの増殖因子の分泌反応に関与し、胃粘膜の修復や防御反応に関与すると理解されている⁹。つまり、胃粘膜防御反応の要であるが、この PG 合成に関与する酵素が COX-1 であり、いわゆる NSAIDs は COX-1 の抑制を介して胃粘膜の PG 合成を抑制する結果、胃粘膜の酸に対する抵抗性、防御能が減弱すると理解される。

PG はこのように胃粘膜ではなくてはならない防御因子と言えるが、NSAIDs は PG の減少を介して更に様々な反応を誘発する。NSAIDs 傷害胃粘膜では微小循環系における白血球血栓の形成と、それに伴う白血球活性化、微小循環障害が惹起されることが知られている。抗好中球抗体の前処置や薬剤による骨髄抑制が NSAIDs 胃病変の程度を軽減することから、NSAIDs は好中球の活性化を介して胃粘膜傷害を誘発する可能性がある¹⁰。好中球活性化の第一段階は血管内皮細胞接着分子への好中球の接着であるとされている。抗接着分子抗体投与動物では NSAIDs 粘膜傷害が軽減することから、NSAIDs 起因性胃粘膜傷害においては、接着分子への白血球の接着が実際に重要であることが分かる。最近このような NSAIDs による血管障害は NSAIDs によって COX-2 が抑制される結果惹起される可能性が示されている(図1)。つまり NSAIDs による粘膜傷害には COX-1 の抑制による防御能の低下と COX-2 の抑制による好中球の活発化が必要であるとする考え方である(図2)¹¹。

このように NSAIDs は血流を介した粘膜下で PG 減

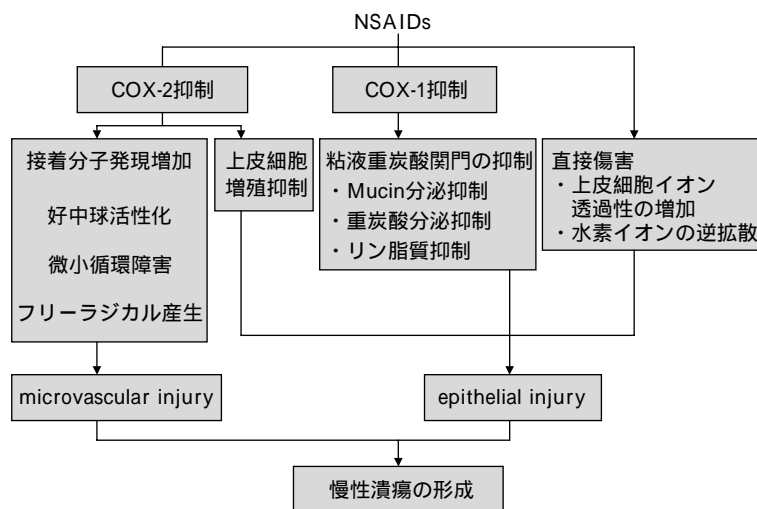


図2 NSAIDs 潰瘍発症機序 (仮説)

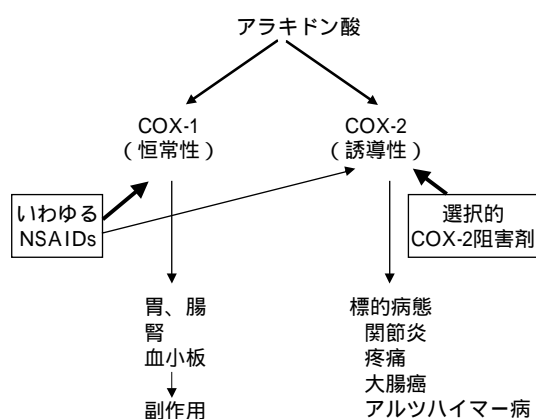


図3 COX-1, COX-2 の役割と NSAIDs の作用点

少とともに様々な生物学的作用を誘発する。加えて、アスピリンを代表とする NSAIDs の直接粘膜傷害作用もよく知られている。一般的に NSAIDs は酸性 NSAIDs であり、胃内腔 pH が酸性条件下で非イオン化状態であり、脂溶性であるとされる。脂溶性 NSAIDs は胃上皮細胞脂質二重層を容易に通過して細胞内に取り込まれ、細胞内中性 pH 条件下でイオン化し、細胞内に蓄積される可能性が指摘されている。アスピリンではこのようにして粘膜傷害が誘発される可能性が示されており、実際 H₂ 受容体阻害剤やプロトンポンプ阻害剤前処置によって胃内腔を中性に保つと、このようなアスピリンによる急性胃病変は抑制される。

NSAIDs が様々な機序を介して胃粘膜傷害を誘発する事実を紹介したが、基本的には NSAIDs が目的とする炎症組織における PG 合成抑制以外に生体で広く分布し、恒常的に発現する COX-1 をも抑制するため、胃粘膜傷害が誘発されると考えられる。したがって

炎症組織に高発現する COX-2 に選択性のある NSAIDs であれば、血小板や胃粘膜における PG 合成を抑制することなく、つまり胃粘膜防御能の低下や出血傾向を誘発することなく、消炎・鎮痛効果が期待できる。COX-1, COX-2 の 2 種類の標的酵素の存在と、その分布や役割が明らかになるとともに、副作用のない NSAIDs の開発に焦点が当てられた (図 3)。

(3) COX-2 阻害剤の登場

胃粘膜傷害のない抗炎症剤として COX-2 阻害剤は開発された。先に示したように、炎症組織には COX-2 が発現し、胃粘膜には COX-1 の発現しか認められていないので、理想的な NSAIDs の開発として当然の結果であった。このようにして開発された薬剤の中には、主に胃粘膜傷害が少ない薬剤として開発され、今日では COX-2 阻害剤として認識されている薬剤と、当初より COX-2 を標的酵素として開発し、臨床の場で実際に胃粘膜傷害が少ない薬剤として確立された薬剤がある。前者の代表的な薬剤がエトドラッグとメロキシカムである。エトドラッグは 1970 年台の中旬より実験動物による検討結果が報告され、1980 年の初頭にはリウマチ患者の関節痛に対して有効な消炎鎮痛剤としての地位を確立している¹²。このように胃粘膜傷害が少ないとの評価が定着したのち、COX-1, COX-2 アイソザイムの存在が 1991 年に明らかとなった結果、エトドラッグは COX-2 に親和性を有する NSAIDs であることが示されるのである (図 4)³。

メロキシカムもまた、開発は 1977 年に遡る。つまり COX-1, COX-2 以前に開発が始まり、開発後大規模臨床試験を通じてピロキシカム、ジクロフェナック等

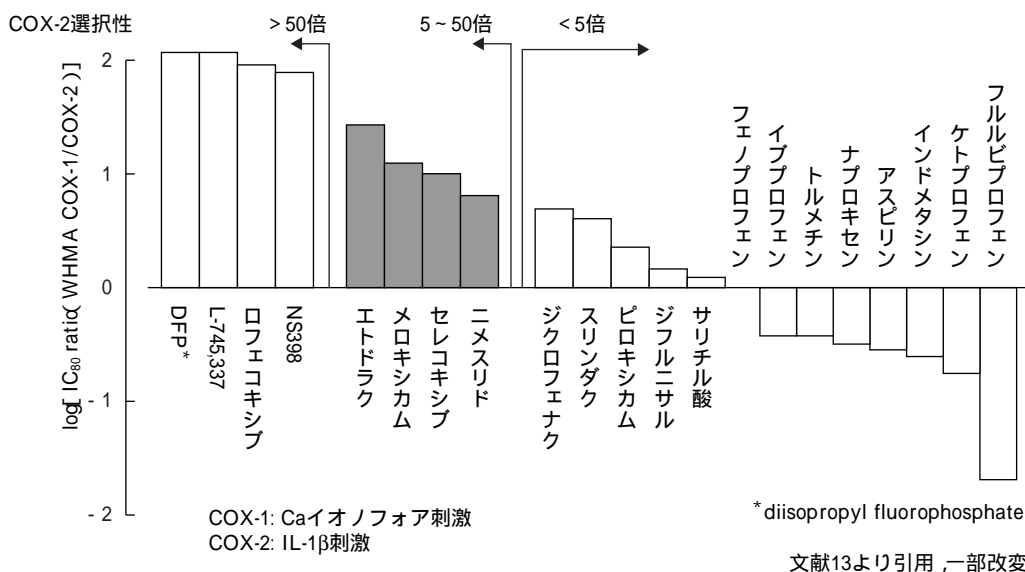


図4 各種 NSAIDs の COX-2 選択性

表3 セレコキシブ, ロフェコキシブと非選択的 NSAIDs の胃・十二指腸潰瘍発症頻度の比較

胃・十二指腸潰瘍 (3mm 以上)		胃・十二指腸潰瘍 (3mm 以上)	
n 数 = 1,108 人		n 数 = 689 人	
プラセボ	2.3%	プラセボ	9.9%
セレコキシブ 100mg × 2/日	3.1%	ロフェコキシブ 25mg × 1/日	4.1%
セレコキシブ 200mg × 2/日	5.9%	ロフェコキシブ 50mg × 1/日	7.3%
ナプロキセン 500mg × 2/日	16.2%	イブプロフェン 800mg × 3/日	27.7%

に比し, 有意に粘膜傷害が少ないことが示された¹⁴. しかし, ピロキシカム, ジクロフェナクに比し粘膜傷害が少ないとはいえ, 消化器系有害事象の発現率は 10~13% あるともされている.

これら 2 剤とは明らかに異なり, はじめから COX-2 に焦点を当てて開発された COX-2 阻害剤も既に米国では臨床で用いられている. セレコキシブは, 一部の報告ではエトドラクやメロキシカムと選択性において大きな差がないとするものもあるが, in vitro の検討では明らかに COX-2 選択性がこれまでの薬剤よりも高いとする報告が多い. 6 カ月に渡るジクロフェナクとの比較においてもジクロフェナクの潰瘍発症頻度が 15% に対してセレコキシブは 4% の頻度とされ, 明らかに粘膜傷害が少ないことが示された¹⁵. 少し遅れて開発されたロフェコキシブは, これまでのどの NSAIDs よりも COX-2 選択性が強いとされ, 実際イブプロフェンとの 12 週間服用後の胃・十二指腸潰瘍発症頻度の比較ではイブプロフェンの 27.7% に対し, ロフェコキシブは用いた 2 用量ともプラセボよりも発症頻度が低いと報告されている¹⁶. このように

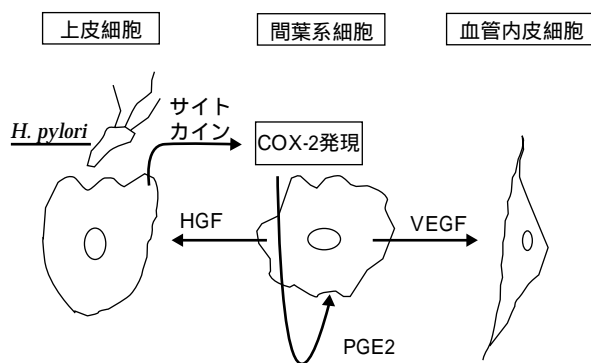


図5 COX-2 を介した上皮細胞, 間葉系細胞相互作用
H. pylori 感染胃粘膜上皮細胞の間葉系細胞に対するサイトカイン刺激により COX-2 が誘導される. COX-2 発現細胞の PGE2 を介した HGF, VEGF 分泌刺激作用により, 上皮細胞の増殖や血管新生が刺激される.

開発段階から COX-2 に焦点を当てて開発された COX-2 阻害剤は実際に強い COX-2 選択性を示し, 臨床の場で用いられた時, これまでと同様 鎮痛・消炎作用を示す一方, 副作用としての胃粘膜傷害については明らかに減少することが明らかとなった (表3).

つまり、COX-1 と COX-2 の生理的な役割分担に関する理解に大きな誤りがないであろうことが検証されたといえる。

(4) 消化管粘膜における COX-2 の役割

それでは果たして消化管で産生される PG は全て COX-1 由来なのであろうか。果たして消化管では COX-2 発現はまったくないといえるのであろうか。答えは否である。消化管の炎症反応、たとえば急性胃炎、慢性胃炎、炎症性腸疾患を想像すると理解はたやすい。炎症細胞浸潤が強い場合、当然のことながら COX-2 発現が強く誘導されることが想定される。私達はマウスで実験的に急性胃炎や胃潰瘍を作製して経時的に COX-1、COX-2 遺伝子、蛋白質発現および COX 活性を測定したが、いずれの場合も COX-1 発現に変化はまったくなかったが、COX-2 は急性胃炎の急性期 3~12 時間で強く遺伝子発現が観察され、酢酸潰瘍モデルマウスでは 5 日目に頂値を有する、強い COX-2 遺伝子発現を観察した。遺伝子発現に続いて COX-2 蛋白質発現の増加と COX 活性の増加も同時に観察された¹⁷。COX-2 選択的阻害剤は正常マウスに連日 30 日間投与しても全く粘膜傷害は生じることはなかったが、潰瘍マウスの発症直後より連日 COX-2 発現の時期に一致して投与すると、潰瘍の治癒を明らかに遅延させることが見出された。つまり潰瘍とともに発現する COX-2 は潰瘍修復には極めて重要な役割を有していることが示唆される。果たして、この現象が動物だけのものか、ヒトでもいえるか否かについて検討すると、正常ヒト胃粘膜では COX-2 蛋白質発現は観察されないにも関わらず、*H. pylori* 胃炎粘膜では強い COX-2 蛋白質発現が見出された。胃潰瘍周辺においては急性期に強く、修復の進展とともに COX-2 発現も減少することが見出された¹⁸。COX-2 は主に胃腺内粘膜固有層に浸潤した単球様細胞や線維芽細胞にその免疫活性を認めた。ヒト胃潰瘍手術標本の検討では潰瘍底の壊死組織と肉芽組織の間に遊走した単球様細胞や線維芽細胞に非常に強い COX-2 免疫活性を認めた。つまり、炎症とともに浸潤した単球様細胞や潰瘍底に強く COX-2 は発現し、病変の修復反応に関わっていることが想定された(図5)。いかに、COX-2 に選択性があり、通常の場合では粘膜傷害を誘導しない COX-2 阻害剤といえども、潰瘍がある場合その使用は潰瘍治癒を遅らせるため、使用禁忌であると言える。

このように炎症組織では間葉系細胞に強い COX-2 発現を認めるが、上皮細胞には強い免疫活性は認めない。一方、大腸癌を代表とする消化管癌では癌上皮細

胞に強い COX-2 免疫活性が存在する。アスピリン、スリダックなど NSAIDs が大腸癌死のリスクを減少させ、家族性大腸腺腫症のポリープ縮小効果があると疫学調査で明らかにされ、続いて NSAIDs の標的酵素が 2 種類であることが示されると、当然のことながら大腸癌における COX 発現が検討された。結果として NSAIDs は大腸癌組織に発現する COX-2 を標的酵素として様々な生物作用を有することが明らかになりつつある。今日では、NSAIDs はむしろ腺腫近傍に集簇する単球様細胞に発現する COX-2 を抑制する結果、腺腫から癌への進展を阻害するとする報告もみられ、NSAIDs が実際にはどこに作用して癌進展を抑制するのかはまだ検討の余地がありそうである。しかし、その機序は別として、選択的 COX-2 阻害剤はいわゆる NSAIDs と同様に、家族性大腸腺腫症患者のポリープ数、サイズ等を縮小させる効果が最近明らかにされ、今日では消炎鎮痛剤としての将来性に加えて、腫瘍進展抑制剤としてもその効果が期待されるに及んでいる。

おわりに

COX-2 阻害剤は概念上、理想的な消炎鎮痛剤として開発された。しかし予想を超えて COX-2 は様々な局面で生理作用を有することが示され、単なる鎮痛剤としてではなく、将来様々な分野で臨床応用される可能性が高まっている。その応用の範囲を決定するのはやはり病態生理学の詳細な検討と、その中での COX-2 の役割の同定であろう。一方で、このような研究を通じて今日では NSAIDs 潰瘍発症の原因は単に COX-1 の抑制作用によるものではなく、非選択的 NSAIDs による COX-2 抑制作用も関与する可能性が示唆されている。しかしそれでも、間違いなく選択的 COX-2 阻害剤は非選択的 COX 阻害剤に比べ粘膜傷害の頻度は少なく、消化管傷害の軽減を目指す開発コンセプトに一致した NSAIDs として臨床応用が可能となっている。

文 献

1. 塩川優一, 延永正, 斉藤輝信他: 日本リウマチ財団委員会報告 非ステロイド性炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. リウマチ 1991; 31: 96-111.
2. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988; 2 (8623) 1277-1280.
3. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory

- drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
- 4 . Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC, et al.: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
 - 5 . Chan FKL, To KF, Wu JCY, et al.: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
 - 6 . Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al.: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998; 352: 1016-1021.
 - 7 . Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al.: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12013-12017.
 - 8 . Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al.: Cytoprotection by prostaglandin in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443.
 - 9 . Takahashi M, Ota S, Hata Y et al.: Hepatocyte growth factor as a key to modulate anti-ulcer action of prostaglandins in stomach. *J Clin Invest* 1996; 98: 2604-2611.
 - 10 . Lee M, Aldred K, Lee E, et al.: Aspirin-induced acute gastric mucosal injury is a neutrophil-dependent process in rats. *Am J Physiol* 1992; 263: G 920-G 926.
 - 11 . Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, et al.: NSAID-induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119: 706-714.
 - 12 . Jacob GB, Hart KK, Mullane JF, et al.: Placebo-controlled study of etodolac and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1983; 33: 703-713.
 - 13 . Wauner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al.: Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563-7568.
 - 14 . Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al.: Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large-scale international study safety assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937-945.
 - 15 . Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al.: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-1928.
 - 16 . Laine L, Harper S, Simon T, et al.: A randomized trial comparing the effects of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.
 - 17 . Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al.: Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-397.
 - 18 . Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, et al.: Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori*-related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut* 2000; 46: 782-789.

(受付 : 2002 年 9 月 30 日)

(受理 : 2002 年 10 月 15 日)