

## Aspirin과 Prednisolone 併用投與時의 抗炎症 및 解熱作用에 관한 研究

趙允成 · 金洛斗 · 金聖愛

서울대학교 藥學大學

(Received March 2, 1978)

Yun Sung Chough, Nak Doo Kim and Sung Ae Kim

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151*

Effects of Concurrent Administration of Aspirin and Prednisolone on the  
Anti-inflammatory and Antipyretic Activities in Rats

**Abstract**—Aspirin and prednisolone have been used alone or in combination in the treatment of rheumatic diseases. We have investigated the significance of the differences of the anti-inflammatory and antipyretic activities between single and concurrent administration of aspirin and prednisolone in rats by using carrageenan as a phlogistic agent and brewer's yeast as a fever inducing agent. When prednisolone (9mg/kg) and aspirin (24mg/kg) were administered orally alone or in combination, both of the concurrent and single administration inhibited highly significantly the swelling of rat paw and the concurrent administration of aspirin and prednisolone showed the significantly higher inhibitory effects than aspirin single administration did, whereas there were not any significant differences between the prednisolone single administration and combined administration. The combined drug of aspirin and prednisolone marketed in Korea contains 148mg of aspirin and 1.15mg of prednisolone in a tablet. Therefore, we examined the anti-inflammatory and antipyretic activities of aspirin (150mg/kg), prednisolone (1mg/kg) and their combination. In anti-inflammatory effects, both of the concurrent and single administration inhibited highly significantly the swelling of rat paw, and the concurrent administration exhibited the significantly higher inhibitory effects than aspirin or prednisolone alone did. In antipyretic effects both of the concurrent and the single administration reduced significantly the brewer's yeast-induced fever. The effect of concurrent administration was greater than that of prednisolone single administration, whereas the effect of aspirin single administration was similar to that of combination. The results suggest that the anti-inflammatory and antipyretic effects are intensified by the concurrent administration of aspirin and prednisolone, but the antipyretic effects of enough doses of aspirin (150mg/kg) is comparable to that of the combination preparation.

1875年 sodium salicylate가 合成醫藥品으로는 最初로 解熱劑 또한 류마티스性 熱의 治療劑로서 사용된 이래 salicylate類는 우수한 解熱劑로서 또한 中等度の 鎮痛, 消炎劑로서 널리 이용되어 왔으며 특히 aspirin은 현재까지도 류마티스性 疾患의 治療에 “drug of choice”로 이용되고 있다. 한편 1955년에는 消炎效果가 강력한 合成 corticoid劑, 즉 prednisolone, prednisone 등이 合成되어 aspirin 등으로 잘 治癒되지 않는 류마티스性 疾患의 治療에 널리 使用되어 왔다. 또한 이들 藥物은 單一製劑로 뿐만 아니라 複合製劑로도 널리 이용되었으며 따라서 이들 藥物을 併用時의 藥物相互作用에 관한 研究가 활발히 進行되어 왔다. 특히 신속히 消炎效果를 究明할 수 있는 plethysmography가 開發된 이래 제반 消炎效果에 관한 研究는 더욱 더 활발히 進行되어 졌다<sup>1~6)</sup>.

1970年 Swingle 등<sup>9)</sup>은 aspirin 등의 非 steroid 性 消炎劑와 hydrocortisone 등의 steroid性 消炎劑를 併用時에 각 藥物은 서로 “sparing effect”를 나타낸다고 報告한 바 있다. 또한 臨床적으로 류마티스性 疾患에 salicylate와 adrenal steroid를 併用時 副作用이 현저히 감소되었으며 治療效果가 증진되었다고 報告된 바도 있다<sup>10~13)</sup>.

그러나 1973年 Arman 등<sup>14)</sup>은 起炎劑로서 long-term inflammation model인 heat-killed *Mycobacterium butyricum*을 사용하여 rat에 浮腫을 誘發시켰을 때 prednisolone 9mg/kg과 aspirin 24 mg/kg의 併用投與群은 prednisolone 單獨投與群에 비하여 오히려 消炎效果가 현저히 低下되었다고 報告하였다.

現在 國內에서 市販되고 있는 aspirin 및 prednisolone 複合劑에는 1錠中에 aspirin 148mg, prednisolone 1.15mg의 비율로 aspirin 및 prednisolone이 含有되어 있다. 그러나 이와 같은 配合比率에서의 抗炎症 및 解熱效果에 관한 動物 및 臨床實驗 報告가 없으므로 本研究에서는 rat를 實驗動物로 사용하여 이 配合比率에서의 抗炎症 및 解熱效果를 각 藥物을 單獨投與時의 效果와 比較 檢討하였다.

### 實驗材料 및 方法

實驗材料—1) 1% carrageenan suspension: carrageenan Seakem #202 (Marine Colloid Co. Ltd., U. S. A.)를 멸균한 生理的 食鹽水에 mortar를 利用하여 懸탁시켜서 使用하였다.

2) 15% brewer's yeast suspension: brewer's yeast (Oriental Brewing Co. Ltd., Korea)를 1% arabia gum (Gum Arabic G-85, Acacia, U. S. P., Fisher Scientific Co., U. S. A.) 溶液에 mortar를 利用하여 懸탁시켜서 使用하였다.

3) aspirin: aspirin (K. P. II, 大洋藥品工業社)을 1% CMC-Na 溶液에 mortar를 利用하여 懸탁시킨 0.96% 및 6% 懸탁액을 使用하였다.

Table I—Aspirin and prednisolone contents of aspirin and prednisolone combined drugs.

Drugs	Drug Contents of Each Company (mg/tab.)					Mean ± S. E. (mg/tab.)	Mean Ratio
	A	B	C	D	E		
Prednisolone	1	1	1.5	1.5	0.75	1.15 ± 0.15	1/129
Aspirin	140	150	100	150	200	148 ± 5.94	

4) prednisolone: prednisolone (K. P. II)을 1% CMC-Na 溶液에 mortar를 利用하여 현탁시킨 0.04% 및 0.36% 현탁액을 使用하였다.

市販 Aspirin 및 Prednisolone 複合劑의 含量 分析—國內에서 市販되는 5개 製藥會社의 aspirin 및 prednisolone 複合劑의 各 成分 含量比率를 調査한 結果 이들 複合劑에는 1錠中에 aspirin 148mg, prednisolone 1.15mg의 比率로 aspirin 및 prednisolone 이 含有되어 있었다 (Table I).

實驗 器具—1) Plethysmographic apparatus: rat 발의 부피를 測定하기 위하여 Harris & Spencer의 plethysmographic apparatus를 應用하였다.

2) Clinical Thermometer

3) Microsyringe (0.25ml-syringe), 26K needle: carrageenan 皮下注射時 使用하였다.

4) Tuberculin syringe (1ml syringe), 19K needle: 藥物 經口投與時 使用하였다.

5) 2ml-, 5ml-syringe, 22K needle: brewer's yeast 皮下注射時 使用하였다.

實驗 動物—同一 條件에서 일정기간동안 飼育한 體重 160~260g의 건강한 rat를 各 實驗에 따라 性을 區別하여 또는 性의 區別없이 使用하였다.

飼料: 實驗動物은 이 實驗室에서 製造한 飼料로 飼育하였으며 그 組成은 다음과 같다. 小麥粉 41.2, 옥수수末 27.5, 大豆末 13.8, 全脂粉乳 6.9, 멸치粉 6.9, 大豆油 2.7의 重量比로 混合하고 微量成分으로서 원기소 0.7, CaCl<sub>2</sub> 0.1, FeSO<sub>4</sub> 0.1, MgSO<sub>4</sub> 0.1의 比率로 添加한 후 물을 적당량 가하여 고르게 混合하고 일정한 크기로 劑型化한 후 oven에서 乾燥시켰다.

實驗 方法—1) 抗炎症 效果의 測定: Rat 6마리를 1實驗群으로 하여 藥物投與群에는 aspirin 및 prednisolone을 1% CMC-Na 溶液의 현탁액으로 하여 起炎劑 注射 1時間 前에 體重 100g 당 0.5ml을 經口로 各 單獨投與 또는 併用投與하였으며 對照群에는 1% CMC-Na 溶液만을 投與하였다. 藥物投與 1時間 後에 rat의 오른쪽 뒷발의 부피를 Harris & Spencer의 方法에 따라 測定하였다<sup>1)</sup>. rat는 마취시키지 않고 잘 固定하여 오른쪽 뒷발의 topmost callus pad 까지의 부피를 測定하였다. (A) 곧 바로 起炎劑로서 short-term inflammation model인 carrageenan의 1% 生理食鹽液 0.1ml을 microsyringe를 使用하여 부피를 測定한 오른쪽 뒷발 pad의 中心으로부터 약 1cm 上部의 皮下에 26K needle을 삽입하여 needle을 pad의 中心까지 밀어 넣은 후 carrageenan을 注入하였다<sup>3)</sup>. 實驗期間中 carrageenan은 每日 1時間씩 mortar에서 研마하여 새로 製造한 新鮮한 것을 使用하였다. carrageenan 注入後 3, 4, 5時間 後에 다시 rat의 오른쪽 뒷발의 부피를 測定하였다. (B)

浮腫의 增加는 起炎劑 注射前 발의 부피(A)와 注射後 발의 부피(B)와의 差에 대한 注射前 발의 부피와의 比로써 求하였다: 
$$\text{Edema \% (E)} = \frac{B-A}{B} \times 100$$

浮腫抑制率은 對照群의 浮腫增加率 (Ec)와 藥物投與群의 浮腫增加率 (Et)과의 差를 對照群과 比較하여 百分率로 나타내었다: 
$$\text{Inhibition \%} = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100$$

2) aspirin 24mg/kg 및 prednisolone 9mg/kg의 單獨投與와 併用投與에 관한 實驗: 體重 170~260g의 albino rat를 雌雄 區別없이 使用하여 實驗 1)과 同一한 方法으로 消炎效果를 測定하였다.

藥物投與群에는 aspirin 24mg/kg 또는 prednisolone 9mg/kg을 經口로 各 單獨投與 또는

aspirin과 prednisolone을 併用投與하였다.

3) aspirin 150mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg의 單獨投與와 併用投與에 관한 實驗: 體重 150~180g의 male albino rat를 使用하여 實驗 1)과 同一한 方法으로 消炎效果를 測定하였다.

藥物投與群에는 aspirin 150mg/kg 또는 prednisolone 1mg/kg을 經口로 각각 單獨投與, 또는 aspirin과 prednisolone을 併用投與하였다.

解熱作用—體重 160~260g의 albino rat를 雌雄 區別없이 使用하여 Niemegeers등<sup>15)</sup>의 方法에 準하여 解熱效果를 測定하였다. 각 rat는 實驗 始作前 16時間동안 絶食시켰으며 단지 물만 자유로이 먹도록 하였다. 實驗期間中 15% brewer's yeast suspension은 每日 午前 10時~11時 사이에 새로 調製하여 新鮮한 것을 使用하였다. 午前 11時 30분에 clinical thermometer를 rat 直腸內에 3 cm 삽입하여 直腸溫度를 測定하여 이를 initial temperature로 하였다. 午後 1시에 15% brewer's yeast suspension을 體重 100g當 1 ml을 皮下注射하였다. 4時間 30分 後에 다시 直腸溫度를 測定하여 體溫이 1°C 以上 上昇한 rat만을 6 마리씩 1 實驗群으로 하여 藥物投與群에는 aspirin 150mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg을 1% CMC-Na 溶液의 懸液액으로 하여 體重 100g當 0.5ml을 經口로 單獨投與 또는 併用投與하였고 對照群에는 1% CMC-Na 溶液만을 投與하였다. Table 4에서 -4.5는 4時間 30分 前을 意味한다. 藥物投與 30分後부터 每 30分마다 210分後까지 直腸溫度를 다시 測定하였다.

### 實驗 結果

抗炎症 效果—1) aspirin 24mg/kg 및 prednisolone 9mg/kg의 單獨投與와 併用投與 效果: 對照群의 浮腫增加率은 73.0%이었다. aspirin 投與群은 浮腫增加率이 53.3%로서 對照群에 비하여 26.4%의 浮腫抑制를 나타내었고 prednisolone 投與群은 浮腫增加率이 35.5%로서 對照群에 비하여 50.8%의 浮腫抑制를 나타내었다. aspirin과 prednisolone 併用投與群은 浮腫增加率이 29.2%로서 對照群에 비하여 59.6%의 浮腫抑制를 나타내었다. 즉 aspirin 및 prednisolone의 單獨投與群과 併用投與群은 모두 對照群에 비하여 浮腫을 有意性있게 抑制하였다 (Table II).

Table II—Inhibition of carrageenan-induced edema in rat paw by orally administered anti-inflammatory drugs alone or in combination.

Drugs	Oral Dose (mg/kg)	Edema(%)	Inhibition of edema(%)
Control	—	73.0±2.57 <sup>a</sup> (6) <sup>b</sup>	—
Aspirin	24	53.3±1.39(6)	26.4±3.71 <sup>c,d</sup>
Prednisolone	9	35.5±1.33(6)	50.8±3.34 <sup>c</sup>
Aspirin + Prednisolone	24+9	29.2±1.68(6)	59.6±3.33 <sup>c</sup>

a: Mean±S. E.

b: Parentheses indicate number of rats.

c: Statistically highly significantly different from carrageenan treated controls (p<0.01).

d: Statistically highly significantly different from results with prednisolone plus aspirin (p<0.01).

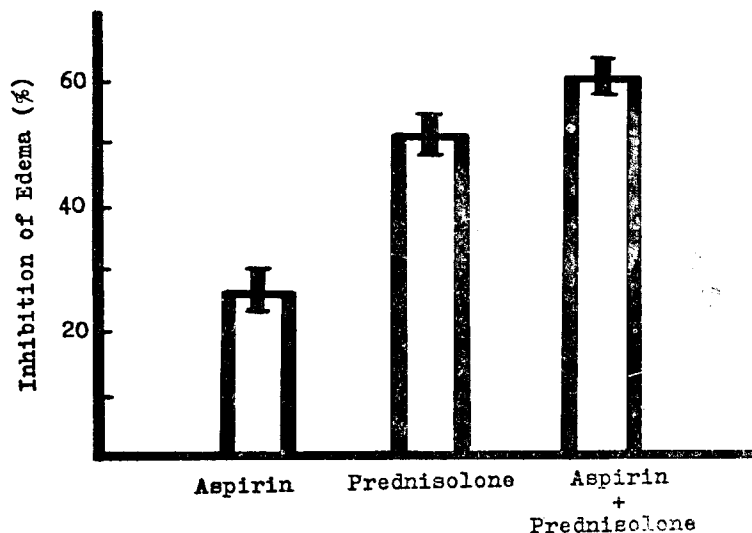


Fig. 1—Comparison of anti-inflammatory effects of aspirin (24mg/kg), prednisolone (9mg/kg) and their combined drug.

單獨投與群과 併用投與群의 抑制效果를 比較해 보면 aspirin과 prednisolone의 併用投與群은 aspirin 單獨投與群보다는 統計學的으로 有意性있는 抑制效果가 있었으나 prednisolone 單獨投與群과는 有意性있는 差異가 없었다(Fig. 1).

2) aspirin 150mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg의 單獨投與와 併用投與 效果: 對照群의 浮腫增加率은 80.0%이었다. aspirin 投與群은 浮腫增加率이 50.7%로서 對照群에 비하여 36.7%의 浮腫抑制를 나타내었다 prednisolone 投與群은 浮腫增加率이 57.7%로서 對照群에 비하여 27.9%의 浮腫抑制를 나타내었고 aspirin 과 prednisolone 의 併用投與群은 浮腫增加率이 34.5%로서 對照群에 비하여 56.9%의 浮腫抑制를 나타내었다. 즉 aspirin 과 prednisolone의 單獨投與群과 併用投與群은 모두 對照群에 비하여 浮腫을 有意性있게 抑制하였다 (Table III).

Table III—Inhibition of carrageenan-induced edema in rat paw by orally administered anti-inflammatory drugs alone or in combination.

Drugs	Oral Dose (mg/kg)	Edema(%)	Inhibition of edema (%)
Control	—	80.0 ± 2.62 <sup>a</sup> (6) <sup>b</sup>	—
Aspirin	150	50.7 ± 1.37 (6)	36.7 ± 1.70 <sup>c,d</sup>
Prednisolone	1	57.7 ± 1.57 (6)	27.9 ± 1.95 <sup>c,d</sup>
Aspirin + Prednisolone	150+1	34.5 ± 1.47 (6)	56.9 ± 1.82 <sup>c</sup>

a : Mean ± S. E.

b : Parentheses indicate number of rats.

c : Statistically highly significantly different from carrageenan treated controls ( $p < 0.01$ ).

d : Statistically highly significantly different from results with prednisolone plus aspirin ( $p < 0.01$ ).

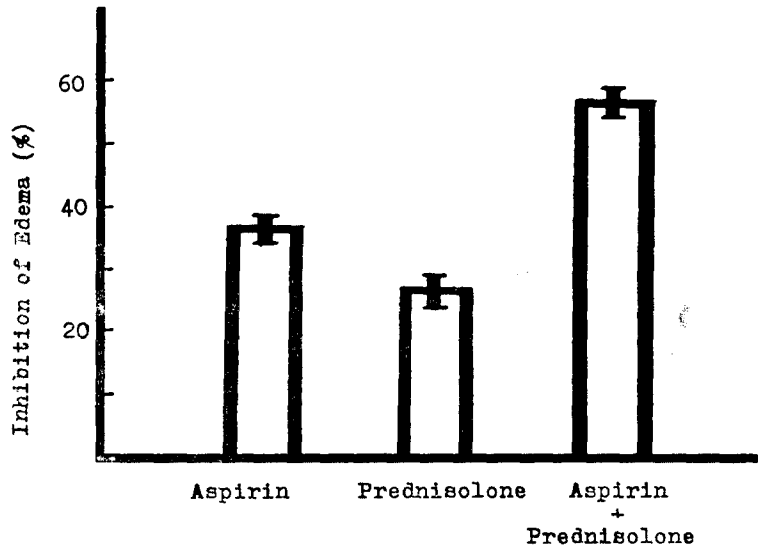


Fig. 2—Comparison of anti-inflammatory effects of aspirin (150mg/kg), prednisolone (1mg/kg) and their combined drug.

單獨投與群과 併用投與群의 抑制效果를 比較해 보면 aspirin과 prednisolone의 併用投與群은 aspirin 또는 prednisolone의 單獨投與群보다 모두 有意性있는 抑制效果를 나타내었다(Fig. 2).

解熱 效果—各 群의 rat에 brewer's yeast를 投與하고 4時間 30分 後 (-4.5)에 1°C 以上 直腸溫度가 上昇된 rat 만을 선택하여 各 藥物을 投與하였다.

Table IV—Effects of aspirin, prednisolone and their combined drug on rat rectal temperature induced with brewer's yeast.

Drugs	No. of rats	Changes of rectal temperature in each time period (hrs.)								
		-4.5	0	1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2
Control	6	37.87a ±0.11	39.07 ±0.07	39.12 ±0.06	39.11 ±0.08	38.93 ±0.05	38.90 ±0.05	38.79 ±0.09	38.78 ±0.09	38.74 ±0.10
Aspirin (150mg/kg)	6	37.79 ±0.07	39.18 ±0.06	38.51 <sup>b</sup> ±0.09	38.08 <sup>b</sup> ±0.09	37.81 <sup>b</sup> ±0.16	37.51 <sup>b</sup> ±0.13	37.36 <sup>b</sup> ±0.14	37.25 <sup>f</sup> ±0.19	37.22 <sup>b</sup> ±0.17
Prednisolone (1mg/kg)	6	37.78 ±0.13	38.97 ±0.14	38.72 ±0.15	38.56 <sup>b</sup> ±0.14	38.27 <sup>b</sup> ±0.14	38.10 <sup>b</sup> ±0.15	37.98 <sup>b</sup> ±0.12	37.91 <sup>d</sup> ±0.11	37.91 <sup>b</sup> ±0.10
Asp. + Pred. (150mg/kg + 1mg/kg)	6	37.30 ±0.09	38.98 ±0.20	38.42 <sup>b</sup> ±0.16	37.97 <sup>b</sup> ±0.22	37.72 <sup>b</sup> ±0.20	37.44 <sup>b</sup> ±0.22	37.33 <sup>b</sup> ±0.18	37.23 <sup>b</sup> ±0.17	37.13 <sup>b</sup> ±0.11

-4.5: Time which brewer's yeast is administered. Four and half hours later temperature is measured.

a: Mean ± S. E.

b: Statistically highly significantly different from brewer's yeast-treated controls ( $p < 0.01$ ).

c: Statistically significantly different from results with prednisolone plus aspirin ( $p < 0.05$ ).

d: Statistically highly significantly different from results with prednisolone plus aspirin ( $p < 0.01$ ).

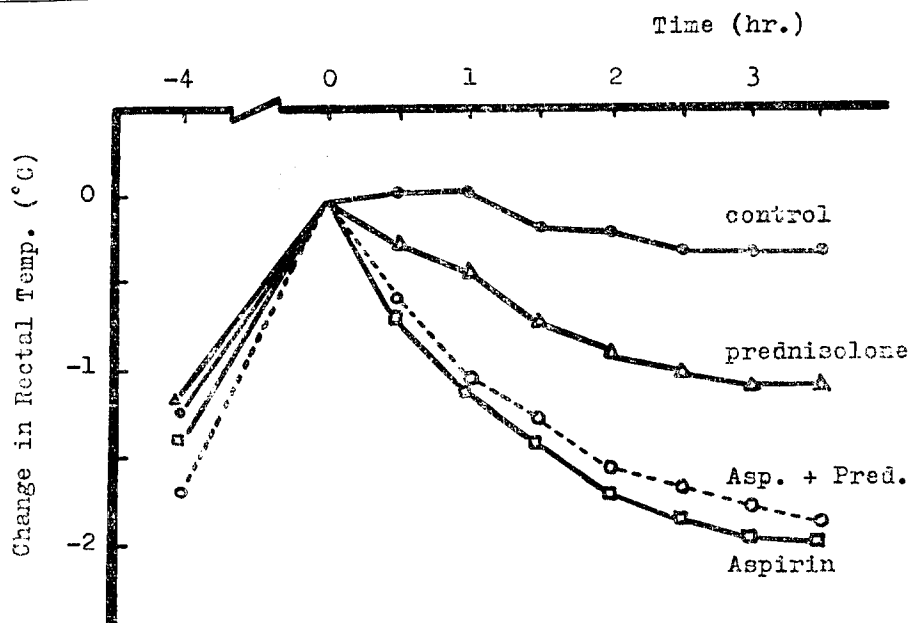


Fig. 3—Changes in rectal temperature of rat after each antipyretic drugs are administered. brewer's yeast is used as a fever inducing substance.

aspirin 150mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg의 併用 投與群과 aspirin 單獨投與群은 藥物投與 30分 後부터 有意性있는 解熱效果를 나타냈으며 prednisolone 單獨 投與群은 60分 後부터 有意性있는 解熱效果를 나타내었다.

單獨 投與群과 併用 投與群의 解熱 效果의 差異를 比較하여 보면 aspirin 및 prednisolone의 併用投與群은 prednisolone 單獨投與群보다 解熱效果가 현저히 크게 나타났으며 60分 後부터 그 差異에 有意性이 있었으나 aspirin 單獨投與群과는 거의 差異가 없었다 (Table IV, Fig. 3).

### 考 察

市販되고 있는 複合劑의 含量과 유사한 比率의 aspirin (150mg/kg)과 prednisolone (1mg/kg)을 併用投與時에 消炎效果가 증강되었다. 이는 Swingle 등이 aspirin과 hydrocortisone을 併用投與하였을 때와 一致하는 結果이었다.

aspirin 24mg/kg과 prednisolone 9mg/kg의 併用投與群과 aspirin 150mg/kg 과 prednisolone 1mg/kg의 併用投與群이 類似한 浮腫抑制 效果를 나타내고 있다.

本 實驗에서 prednisolone 1mg/kg, aspirin 150mg/kg의 用量을 使用한 것은 prednisolone의 常用量을 成人의 경우 1日 平均 10~20mg으로 생각할 때 이는 대체로 0.2~0.4mg/kg이 된다. 實驗對象이 rat인 점을 감안하여 1mg/kg의 prednisolone을 使用하였으며 aspirin은 市販品의 含量組成比率에 준하여 150mg/kg을 使用하였다.

藥物投與群 溶解補助劑로서 CMC를 使用한 것은 CMC를 使用한 경우가 polysorbate 80, cotton seed oil 등을 使用한 경우보다 aspirin과 hydrocortisone acetate의 溶解度가 더 컸기 때문이다<sup>16)</sup>. 또한 "counter-irritant" effect를 最小로 줄이기 위하여 모든 藥物은 經口로 投與하였다<sup>17)</sup>.

carrageenan은 marine alga *Chondrus crispus* (Irish sea moss)로부터 抽出한 sulfated polygalactose로서 최소한 5種 以上の polysaccharide 混合物이다<sup>18)</sup>. Kappa와 lambda의 2 fraction으로 構成되며<sup>19)</sup>, 이 2 fraction 中에서 炎症誘發에 有效한 成分은 lambda fraction으로 밝혀졌다<sup>20)</sup>. 現在 市販되고 있는 10種의 carrageenan 中에서 Seakem 402 AP가 炎症誘發에 가장 有效하다<sup>18)</sup>. 熱에는 비교적 安定하여 80°C에서 16時間동안 加熱하여도 物理的, 化學的 性質이 거의 변하지 않는다<sup>21)</sup>.

carrageenan은 變異성이 비교적 적고 log dose response curve가 直線으로 나타나기 때문에 實驗結果를 어느 정도 豫測할 수 있으며 無毒性 範圍의 1回 經口投與 用量으로 藥物의 效果가 나타난다는 長點이 있기 때문에<sup>2)</sup> 現在 消炎效果 實驗에 66%가 起炎劑로서 carrageenan을 使用하고 있다<sup>22)</sup>.

炎症誘發은 long-term inflammation과 short-term inflammation의 2가지 model로 分類할 수 있다. 前者는 adjuvant-induced arthritis로서 起炎劑로 heat-killed *Mycobacterium butyricum* 을 사용하여 주로 淋巴腺에서 발견되는 大食細胞와 淋巴球가 그 機轉에 關여되는 것으로 여겨지고 있다. 浮腫은 起炎劑 注射後 14日만에 最高에 달하며 short-term inflammation보다 좀 더 人體關節炎에 가깝다<sup>14)</sup>. 後者는 起炎劑로서 carrageenan을 使用하며 好中性 多形核 白血球 (neutrophilic polymorphonuclear leucocyte)가 炎症誘發에 關여되는 것으로 여겨지고<sup>23)</sup> 浮腫은 起炎劑 注射後 3~5時間 後에 最高에 달한다. carrageenan에 의한 炎症發現은 2期 (biphase)로 나눌 수 있다. 제 1期 (1st phase)는 起炎劑 注射後 1時間까지이며 제 2期 (2nd phase)는 1時間부터 3時間까지이다. hydrocortisone은 1期の 浮腫은 抑制하지 않고 2期の 浮腫만을 현저히 抑制하며 aspirin은 1期 및 2期の 浮腫을 모두 用量에 비례하여 抑制한다<sup>21)</sup>.

aspirin 및 prednisolone의 消炎作用 機轉은 아직 確實히 밝혀지지 않았다. 急性 炎症은 毛細血管 透過性이 증진되어 2次的으로 滲出液 (fluid exudate)이 蓄積되어 나타나는 現狀이다. salicylate의 消炎效果는 주로 毛細血管 透過도를 非特異的으로 減少하여 나타나는 것으로 생각되고 있으며 그밖에 lysosome을 安定化하고 炎症發生 期間中에 hydrolase와 protease의 遊離를 抑制하는 것도 그 機轉中의 하나일 것으로 생각되고 있다. adrenal steroid는 直接的인 局所作用에 의하여 消炎效果를 나타내는 것으로 여겨지며 특히 glucocorticoids 는 低酸素症, 細菌毒素, 化學毒素, 紫外線 등의 破壞因子로부터 lysosome membrane을 보호하는 直接的 作用에 의하여 消炎效果를 나타내는 것으로 여겨지고 있다.

Arman 등의 結果와 本實驗의 結果가 다르게 나타난 바와 같이 消炎效果를 究明하는 實驗에 있어서 그 結果는 起炎劑의 種類, 各 藥物의 用量 및 投與回數, 各 藥物의 使用比率, 藥物投與時間, 藥物投與方法 등의 여러 要因에 의하여 다르게 나타날 수 있다<sup>9,14)</sup>.

2種類 以上の 消炎劑를 併用時 이들 藥物相互作用에 關한 報告가 많이 發表되고 있으나<sup>24~29)</sup> 이들 報告와 本實驗의 結果를 綜合하여 볼 때 非 steroid 性 藥物만을 2種 以上 併用時에는 이들 藥物들을 각각 單獨投與時에 比하여 별다른 利點이 없고 非 steroid 性 藥物과 steroid 性 藥物을 併用時에는 消炎效果가 增強된다고 하겠다.

brewer's yeast를 皮下注射할 때 體溫이 上昇되는 것은 yeast라는 異種蛋白質을 注射하면 그 部位에 leukocyte가 浸透되고 이어 leukocyte pyrogen이 局所的으로 生成되어 이 pyrogen 이 뇌혈관장벽 (blood-brain barrier)을 浸透하여 들어가 thermostat의 基準溫度를 올려 놓기 때문이다<sup>15)</sup>. rat에 있어서 hyperthermia는 심한 炎症誘發의 한 結果로서 나타나는 現狀이며<sup>30)</sup> 그밖의



다른 全身性 反應 즉 白血球數의 變化, 血清 및 血漿蛋白의 變化 또한 肝 및 副腎 機能의 變化 등에 관하여는 아직 잘 밝혀지지 않고 있다.

brewer's yeast를 注射한지 4時間 30分 後에 비교적 一定하게 體溫이 上昇되었다. 따라서 이때의 體溫을 測定하고 藥物을 投與하였으며 brewer's yeast에 의한 hyperthermia 狀態는 24時間 以上 持續되었다.

aspirin과 cortisone이 류마티스性 熱을 下降시키는 機轉은 아직 확실히 밝혀지지 않고 있으나 aspirin의 解熱作用은 結合組織에서의 炎症 및 免疫學的 反應과 관련이 있는 것으로 여겨지고 있다. 즉 acute exudate inflammatory process를 抑制하는 것으로 여겨진다. 또한 cortisone은 中等度の 解熱作用을 나타내며 그 效果는 用量에 비례한다. cortisone의 解熱作用은 強力한 抗炎症作用에 의한 2次的인 效果와 CNS에 대한 直接的인 作用이 모두 관계되는 것으로 여겨지고 있다<sup>31)</sup>.

류마티스性 疾患에 대한 salicylate의 治療效果는 adrenal cortex 또한 adrenal hormone 등에 의하여 調節된다는 說이 있었다. 多量の salicylate를 實驗動物 또는 人體에 投與하면 이는 pituitary-adrenal axis를 흥분시켜 adrenal steroids의 分泌를 증진시키게 된다. 그러나 이와 같이 pituitary-adrenal axis가 흥분되는 것은 毒性的 非特異的인 stress에 대한 반응으로서 나타나는 現狀일 뿐이며 salicylate가 消炎 및 解熱作用을 나타내는 데에 어떤 調節因子로서 作用하는 것은 아니다<sup>32)</sup>. 즉 salicylate와 adrenal steroid는 서로 다른 機轉으로 류마티스性 疾患에 대한 治療效能을 나타내며 많은 實驗報文들이 이를 論證하고 있다<sup>33~39)</sup>.

## 結 論

現在 류마티스性 疾患에 널리 使用되고 있는 aspirin 및 prednisolone 複合劑의 抗炎症 및 解熱效果를 이들 藥物을 單獨投與時의 效果와 rat를 利用하여 比較檢討하였다.

1. prednisolone (9mg/kg)과 aspirin (24mg/kg)을 併用時의 消炎效果는 carrageenan으로 誘發시킨 浮腫에 대하여는 增強效果를 나타냈다.
2. 市販되고 있는 製劑의 含量과 類似한 比率의 aspirin (150mg/kg)과 prednisolone (1mg/kg)을 併用投與時에 消炎效果는 역시 增強되었다.
3. 市販되고 있는 製劑의 含量과 類似한 比率의 aspirin (150mg/kg)과 prednisolone (1mg/kg)을 併用投與時, 解熱效果에 있어서는 併用投與가 prednisolone 單獨投與보다는 解熱效果가 增強되었으나 aspirin 單獨投與와는 그 效果에 어떤 差異를 認定할 수 없었다.

助言과 carrageenan을 提供하여 주신 中國鉉博士님과 李殷芳博士님께 感謝를 드립니다.

## 文 獻

1. J. M. Harris and P. S. J. Spencer, *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 464(1962).
2. C. A. Winter, E. A. Risley and G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544(1962).
3. C. G. Van Arman, A. J. Begang, L. M. Miller and H. H. Pless, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **150**, 328 (1965).
4. G. Wilhelmi and R. D. Domenjoz, *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, **1**, 151(1951).
5. A. Cerletti and E. Rothlin, *Nature, Lond.*, **176**, 785(1955).
6. V. W. Adamkiewicz, W. B. Rice and J. D. McColl, *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **33**, 332(1955).

7. G. A. H. Buttle, P. F. D'Arcy, E. M. Howard and D. N. Kellett, *Nature*, Lond., **179**, 629(1957).
8. H. Tanaka, A. Kiyohara, H. Orima, Y. Suzuki, K. Takagi and S. Okake, *J. Pharmacol.*, **24**, 903(1974).
9. K. F. Swingle, T. J. Grant, L. W. Jaques and D. C. Kvam, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **172**, 423 (1970).
10. M. M. Szues, V. Holonko, K. M. Forster and Nalagan, *Ohio State Medical Journal*, **52**, 722(1956).
11. A. Robechi, V. Danea and G. Marrazzi, *Reumatismo*, **8**, 121(1956).
12. R. Scalabrio and G. Pasquariello, *Reumatismo*, **9**, 180(1957).
13. O. R. Santos and J. Houli, *Rev. Brasil. Med.*, **22**, 662 (1965).
14. C. G. Van Arman, G. W. Nuss and E. A. Risley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **187**, 400(1973)
15. C. J. E. Niemegeers, F. M. Lenaerts and P. A. J. Janssen, *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)*, **25**, 1519 (1975).
16. E. M. Glenn, B. J. Bowman, W. Kooyers, T. Koslowske and M. L. Myers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **155**, 157(1967).
17. R. W. Shanahan, *Arch int. Pharmacodyn.*, **175**, 186(1968).
18. C. J. E. Niemegeers, F. J. Verbruggen and P. A. T. Janssen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 810(1964).
19. D. B. Smith, A. N. O'Neill and A. S. Perlin, *J. Canad. Chem.*, **33**, 1352(1955).
20. E. L. McCandless, *Federation Proc.*, **21**, 166(1962).
21. R. Vinegar, W. Schreiber and R. Hugo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **166**, 96(1969).
22. K. F. Swingle, *Anti-inflammatory Agents* (Chemistry and Pharmacology), **2**, 33(1974).
23. C. G. Van Arman, E. A. Risley and P. T. Kling, *Pharmacologist*, **13**, 284(1971).
24. G. Levy and R. H. Reuning, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1471(1964).
25. R. P. Maickel, M. T. Bush, W. R. Jondorf, F. P. Miller and J. R. Gillette, *Mol. Pharmacol.*, **2**, 491 (1966).
26. T. R. Tephly and G. J. Mannering, *Mol. Pharmacol.*, **4**, 10(1968).
27. A. Hemming and A. Kuzell, *Antibiot. Chemother.*, **3**, 634(1953).
28. Schoger, *Arzneim. Forsch.* **18**, 758(1968).
29. C. J. Smyth, *Postgrad. Med.*, **44**, 77(1968).
30. E. M. Glenn, B. J. Bowman and T. C. Koslowske, *Biochem. Pharmacol.* **17**, (Suppl), 27(1968).
31. P. F. A. Hoefler and G. H. Glaser, *J. A. M. A.*, **143**, 620(1950).
32. M. J. H. Smith, *Ann. rheum. Dis.*, **18**, 298(1959).
33. J. B. Cochran, *Brit. Med. J.*, **2**, 964(1952).
34. J. B. Cochran, *Brit. Med. J.*, **1**, 733(1954).
35. D. J. Ingle, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **75**, 673(1950).
36. M. J. H. Smith, *Biochem. J.*, **52**, 649(1952b).
37. M. J. H. Smith, B. W. Meada and J. Bornstein, *Biochem. J.*, **51**, 18(1952).
38. B. S. Hetzel, R. Williams and H. Lander, *Aust. Ann. Med.*, **6**, 218(1957).
39. J. Reid, A. I. Mac Dougall and M. M. Andrews, *Brit. Med. J.*, **2**, 1071(1957).