

抗炎 및 解熱效果에 미치는 Ibuprofen과 Prednisolone의 藥 相互 作用

姜 英 子 · 趙 允 成
서울大學校 藥學大學

(Received September 1, 1981)

Young Ja Kang and Yun Sung Chough

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151

Drug Interactions of Ibuprofen and Prednisolone in Antiinflammatory and Antipyretic Effects

Abstract—The authors investigated drug interaction of ibuprofen and prednisolone in antiinflammatory and antipyretic activities. We have found significant differences of the antiinflammatory and antipyretic activities between single and concurrent administration of ibuprofen and prednisolone, using Sprague-Dawley Strain rats, carrageenin as a phlogistic agent and brewer's yeast as a fever inducing agent. 1) Ibuprofen(20mg/kg) was administered to the rats orally and resulted in significant reduction of (31.70%) the swelling of rat paw induced by carrageenin, 2) prednisolone (9mg/kg) showed significant reduction of (45.76%) the swelling, 3) concurrent administration of ibuprofen (20mg/kg) and prednisolone (9mg/kg) also reduced (57.40%) the swelling. In ibuprofen (125mg/kg) administration, the inhibition rate of edema was 39.32% and in prednisolone (1mg/kg) administration, the rate was 39.04%. In concurrent administration of ibuprofen (125mg/kg) and prednisolone (1mg/kg), the inhibition rate of edema was 63.09%. Concurrent administration of ibuprofen and prednisolone showed more anti-inflammatory effects than single administration of ibuprofen and prednisolone respectively. Prednisolone itself did not show antipyretic effect, but concurrent administration of ibuprofen and prednisolone showed more antipyretic effects than ibuprofen single administratron.

Salicylate 및 glucocorticoids들은 單獨投與뿐만 아니라 併用投與로도 널리 利用되어 왔으며 이들 藥物을 併用할 時의 相加作用에 對한 研究도 활발히 進行되어 왔다. 특히 消炎效果를 좀 더 迅速히 測定할 수 있는 plethysmographic method가 究明된 以來 諸般 消炎效果에 對한 研究가 커다란 進전을 볼 수 있었다^{1~6}. 最近의 研究開發方向은 이들 藥物들의 副作用을 줄일 非 steroid 性 消炎劑의 合成과 그 藥理作用에 모아지고 있다. 近來에 開發된 非 steroid 性 消炎劑로서 phenyl alkanolic acid類인 ibuprofen [2-(4-isobutyl phenyl)acetic acid]이 있다. 1960年 Nicholson, Adams⁷⁾ 등에 의해 ibufenac(4-isobutyl phenyl acetic acid)이 開發된 以後 지난 數年間 非 steroid 性 消炎劑로서 arylalkanoic acid系 化合物에 對한 研究가 활발히 進行되어 Nicholson⁸⁾ 등이 ibufenac의 毒性을 輕減시킨 ibufenac의 α -methyl 誘導體인 ibuprofen을 合成하기에 이르렀다. Ibuprofen의 racemi 化合物은 消炎, 鎮痛, 解熱作用이 salicylate類인 aspirin의 16~32배나 되며

carrageenin-induced rat paw edema에 대한 實驗에서 phenyl butazone보다 월등히 優秀함이 報告되었다^{8~11)}. 1970年 Swingle¹²⁾ 등은 aspirin과 같은 非 steroid性 消炎劑와 hydrocortisone 등의 steroid性 消炎劑를 併用投與時 各 藥物은 서로 sparing effect를 나타낸다고 報告한 바 있다. 그러나 1973年 Arman¹³⁾ 등은 起炎劑로서 long-term inflammatory model인 heat-killed *Mycobacterium butyricum*을 使用하여 부종을 일으켰을 때 非 steroid性 消炎劑와 steroid性 消炎劑의 併用投與는 오히려 消炎效果를 抑制한다고 報告하였다. 이에 著者는 ibuprofen과 prednisolone을 rat에 單獨으로 各各投與했을 때의 消炎, 解熱效果를 관찰하고 아울러 併用投與했을 때의 消炎, 解熱效果를 單獨投與時와 比較, 考察하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—1) 試藥 : 1% carrageenin suspension (Marine Colloid Co. Ltd, U. S. A.), 15% brewer's yeast suspension (Oriental Brewing Co. Ltd, Korea), 0.8% 및 5% ibuprofen (大熊製藥), 0.04% 및 0.36% prednisolone (韓獨藥品)

2) 實驗動物 : 同一條件에서 一定期間 飼育한 體重 150~200g의 健康한 Sprague-Dawley系 rat를 性의 區別없이 使用하였다.

實驗方法—1) 抗炎症效果에 대한 實驗 : 藥物投與群에는 起炎劑 注射 1時間前에 ibuprofen 및 prednisolone을 體重 200g당 0.5ml씩 經口로 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하였다¹⁾. 곧이어 起炎劑로서 short-term inflammatory model인 carrageenin 0.1ml를 부피를 잴 뒷 발에 피하주사하였다²⁾. carrageenin 注入後 3, 4時間後에 다시 rat의 오른쪽 뒷발의 부피를 測定하였다.

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 對한 注射前 발의 부피와의 比로서 求하였다.

$$\text{Edema \% (E)} = \frac{B-A}{A} \times 100$$

浮腫抑制率은 對照群의 浮腫增加率(Ec)과 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) 解熱效果에 대한 實驗 : 體重 150~200g의 albino rat를 使用하여 Niemegeers¹⁴⁾ 등의 方法에 依하여 解熱效果를 測定하였다. rectal thermometer를 rat直腸內에 插入하여 直腸溫度를 測定하여 이를 initial temperature로 하였다. 곧 이어 15% brewer's yeast suspension을 體重 200g 당 1ml씩 皮下注射하였다. 4時間 30分後에 다시 直腸溫度를 測定하였을 때 溫度가 1°C 以上 增加한 rat만을 使用하여 藥物投與群에는 ibuprofen과 prednisolone을, 對照群에는 1% CMC-Na 溶液만을 經口로 投與하였다. 藥物投與後 30分부터 每 30分마다 180分까지 直腸溫度를 계속 測定하였다.

實 驗 結 果

抗炎症效果—1) Ibuprofen 20mg/kg 및 prednisolone 9mg/kg의 單獨投與와 併用投與時 效果 :

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

Drugs	Oral Dose (mg/kg)	Edema (%)	Inhibition of edema (%)
1% CMC-Na	—	79.18 ± 1.25 ^a (6) ^b	—
Ibuprofen	20	54.33 ± 1.33 (6)	31.70 ± 0.17 ^{c,d}
Prednisolone	9	42.83 ± 0.54 (6)	45.76 ± 0.43 ^{c,d}
Ibuprofen + prednisolone	20+9	33.77 ± 0.72 (6)	57.40 ± 0.49 ^c

a : Mean ± S. E.

b : Parentheses indicate number of rats.

c : Statistically highly significant difference from carrageenin treated rats ($P < 0.01$)d : Statistically highly significant difference from results with ibuprofen plus prednisolone ($P < 0.01$)

1% CMC-Na를 투여한 對照群의 浮腫增加率は 79.18%이었다.

Ibuprofen 단독투여군은 浮腫增加률이 54.33%로써 對照群에 比하여 31.70%의 浮腫抑制를 나타내었고, prednisolone 單獨投與群은 浮腫增加률이 42.83%로써 對照群에 比하여 45.76%의 浮腫抑制를 나타내었다.

Ibuprofen과 prednisolone의 併用投與群은 浮腫增加률이 33.77%로써 對照群에 比하여 57.40%의 浮腫抑制를 나타내었다. 즉 Ibuprofen 및 prednisolone의 單獨投與群과 併用投與群 모두 對照群에 比하여 浮腫을 有意性있게 抑制하였다(Table I).

單獨投與群과 併用投與群의 抑制效果를 比較해 보면 ibuprofen과 prednisolone의 併用投與群은 ibuprofen과 prednisolone 單獨投與群보다 統計學的으로 有意性있는 抑制效果가 있었다.

2) Ibuprofen 125mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg의 單獨投與와 併用投與時 效果 :

1% CMC-Na를 투여한 對照群의 浮腫增加率は 79.18%이었다. Ibuprofen 單獨投與群은 浮腫增加률이 48.24%로써 對照群에 比하여 39.32%의 浮腫抑制를 나타내었고 prednisolone 單獨投與群은 浮腫增加률이 48.30%로써 對照群에 比하여 39.04%의 浮腫抑制를 나타내었다.

Ibuprofen과 prednisolone의 併用投與群은 浮腫增加률이 28.66%로써 對照群에 比하여 63.09%

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

Drugs	Oral dose (mg/kg)	Edema (%)	Inhibition of edema (%)
1% CMC-Na	—	79.18 ± 1.25 ^a (6) ^b	—
Ibuprofen	125	48.24 ± 1.25 (6)	39.32 ± 0.84 ^{c,d}
Prednisolone	1	48.30 ± 0.99 (6)	39.04 ± 0.66 ^{c,d}
Ibuprofen + prednisolone	125+1	28.66 ± 0.53 (5)	63.09 ± 0.24 ^c

a : Mean ± S. E.

b : Parentheses indicate number of rats.

c : Statistically highly significant difference from carrageenin treated rats ($P < 0.01$)d : Statistically highly significant difference from results with ibuprofen plus prednisolone ($P < 0.01$)

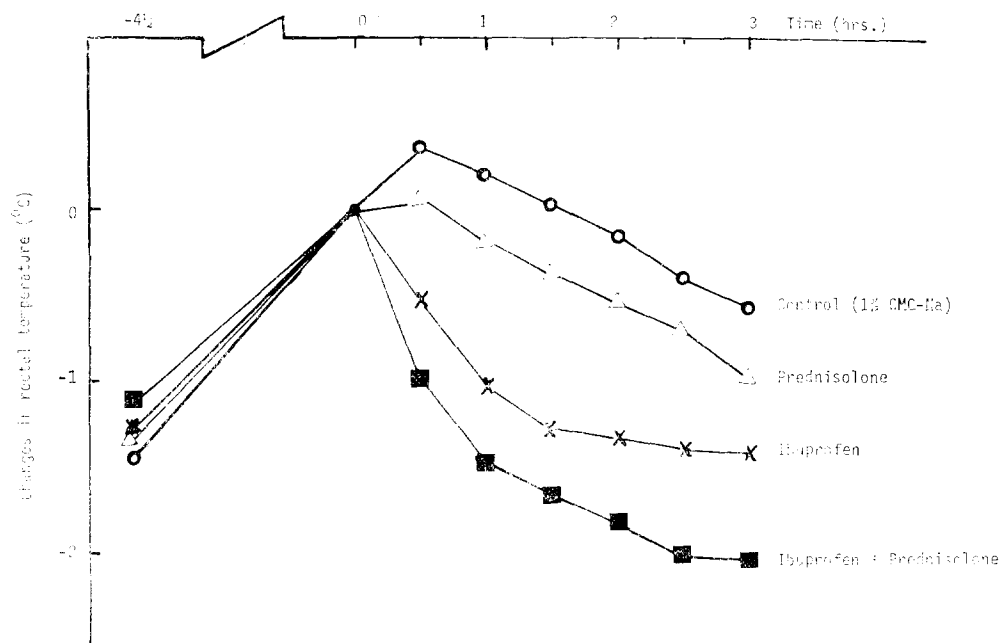


Fig. 1.—Changes in rectal temperature of rats after each antipyretic drugs are administered. Brewer's yeast is used as a fever inducing substance.

Table III—Effects of ibuprofen, prednisolone and their combination on rat's rectal temperature induced with brewer's yeast.

Drugs	Number of rats	Changes of rectal temperature in each time period (hrs.)							
		-4½	0	1/2	1	1½	2	2½	3
1% CMC-Na	5	36.93 ^a ±0.10	38.41 ±0.24	38.68 ±0.06	38.59 ±0.16	38.43 ±0.12	38.26 ±0.08	38.05 ±0.11	37.90 ±0.23
Ibuprofen(125mg/kg)	5	37.29 ±0.09	38.58 ±0.15	38.0 ±0.01	37.49 ±0.09	37.38 ±0.08	37.29 ±0.09	37.25 ±0.07	37.24 ±0.06
Prednisolone(1mg/kg)	5	37.09 ±0.09	38.46 ±0.08	38.40 ±0.09	38.29 ±0.13	38.12 ±0.05	37.88 ±0.06	37.38 ±0.03	37.33 ±0.08
Ibuprofen (125mg/kg) + prednisolone(1mg/kg)	4	37.32 ±0.09	38.47 ±0.11	37.58 ^b ±0.22	36.98 ^c ±0.07	36.87 ^c ±0.05	36.62 ^c ±0.05	36.37 ^c ±0.07	36.36 ^c ±0.21

-4½ : Time which brewer's yeast is administered. Four and half hours later temperature is measured.

a : Mean±S. E.

b : Statistically significant difference from brewer's yeast treated rats ($P < 0.05$)

c : Statistically highly significant difference from brewer's yeast treated rats ($P < 0.01$)

d : Statistically significant difference from results with ibuprofen plus prednisolone ($P < 0.05$)

의 浮腫抑制를 나타내었다. 즉 ibuprofen 및 prednisolone의 單獨投與群과 併用投與群 모두 對照群에 比하여 浮腫을 有意性있게 抑制하였다(Table II).

單獨投與群과 併用投與群의 抑制效果를 比較해 보면 ibuprofen과 prednisolone의 併用投與群은 ibuprofen 또는 prednisolone의 單獨投與群보다 모두 有意性있는 抑制效果를 나타내었다.

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 rat만을 選擇하여 各 藥物을 投與하였다.

Ibuprofen 125mg/kg 및 prednisolone 1mg/kg의 併用投與群과 ibuprofen 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 有意性있는 解熱效果를 나타내지 못했다(Table III).

單獨投與群과 併用投與群의 解熱效果의 差異를 比較해 보면 ibuprofen 및 prednisolone의 併用投與群은 prednisolone 單獨投與群보다 解熱效果가 顯著히 크게 나타났으며 30分 後부터 그 差異에 有意性이 있었고, ibuprofen 單獨投與群과 比較하면 150分 後부터 有意性있는 差異를 볼 수 있었다(Table III, Fig. 1).

考 察

Carrageenin은 marine alga *Chondrus crispus* (Irish sea moss)로부터 抽出한 sulfated polygalactose로서 적어도 5種類 以上の polysaccharide의 混合物이다¹⁵⁾. Kappa와 lambda의 2 fraction으로 構成되며¹⁶⁾ 이 2 fraction中 炎症誘發에 有効한 成分은 lambda fraction으로 밝혀졌다¹⁷⁾. 炎症誘發은 2가지 model로 分類할 수 있으며 long-term inflammation과 short-term inflammation이 그것이다. 前者는 adjuvant induced arthritis를 말하며 起炎劑로 heat-killed *Mycobacterium butyricum*을 使用하며 主로 lymph node에서 發見되는 大食細胞(macrophage)와 淋巴球(lymphocyte)가 그 機轉에 關여하는 것으로 여겨진다. 浮腫은 起炎劑 注射後 14日만에 最高에 達하며 short-term inflammation 보다 좀 더 human arthritis에 가깝다¹³⁾. 後者는 起炎劑로서 carrageenin을 使用하며 neutrophilic polymorphonuclear leucocyte(好中性 多形核 白血球)가 炎症誘發에 關여하는 것으로 여겨지고¹⁸⁾ 浮腫은 起炎劑 注射後 3~5時間內에 最高에 達한다. Carrageenin에 依한 炎症發現은 2期(biphase)로 나눌 수 있다. 第1期(1st phase)는 起炎劑 注射後 1時間까지이며 第2期(2nd phase)는 1時間부터 3時間까지이다. 本實驗에서 ibuprofen 20mg/kg을 投與했을 때 浮腫抑制效果는 31.70%이며 prednisolone 9mg/kg을 投與했을 때 浮腫抑制效果는 45.76%이었는데 ibuprofen과 prednisolone을 併用投與했을 때 浮腫抑制效果는 57.40%로서 相乘效果가 일어났고, ibuprofen 125mg/kg을 投與했을 때 浮腫抑制效果는 39.32%이며 prednisolone 1mg/kg을 投與했을 때 浮腫抑制效果는 39.04%이었는데 ibuprofen과 prednisolone 併用投與時는 63.09%로서 相乘效果가 일어났다. 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^{19~24)} 이들 報告와 本實驗의 結果를 綜合하여 볼때 非 steroid性 藥物만을 2種 以上 併用時에는 이들 藥物들을 各各 單獨投與時에 比하여 別 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할때 體溫이 上昇되는 것은 yeast라는 異種蛋白을 注射하면 그 部位에 leucocyte가 浸透되고 이어 leucocyte pyrogen이 局所的으로 生成되어 이 pyrogen이 blood brain barrier를 浸透하여 들어가 thermostat의 基準溫度를 올려 놓기 때문이다¹⁴⁾. Rat에 있어서 hyperthermia는 심한 炎症誘發의 한 結果로서 나타나는 現象이며²⁵⁾ 그 外의 다른 全身的 反應 즉 白血球數의 變化, 혈청 및 혈장단백의 變化, 또한 肝 및 副腎機能의 變化등에 關하여는 아직 밝혀지지 않고 있다. 本實驗에서 ibuprofen 125mg/kg과 prednisolone 1mg/kg을 投與했을 때 prednisolone 自體만으로는 解熱效果

가 微弱한 것으로 思料되나 ibuprofen 單獨投與時와 두 藥物의 併用投與時는 강한 解熱效果가 있는 것으로 推定된다.

結 論

Ibuprofen과 prednisolone의 消炎, 解熱效果를 測定해 본 結果

1. Ibuprofen 20mg/kg을 投與했을때 浮腫抑制가 31.7%, prednisolone 9mg/kg을 投與했을 때 浮腫抑制는 45.76%이며 두가지 藥物을 併用投與했을때 浮腫抑制는 57.4%로서 單獨投與時와 比較하여 相加效果가 있었다.

2. Ibuprofen 125mg/kg을 投與했을때 浮腫抑制가 39.32%, prednisolone 1mg/kg을 投與했을때 浮腫抑制는 39.04%이며 두가지 藥物을 併用投與했을때 浮腫抑制는 63.09%로서 單獨投與時와 比較하여 相加效果가 있었다.

3. Ibuprofen 125mg/kg 單獨投與時와 ibuprofen 125mg/kg과 prednisolone 1mg/kg 併用投與時는 강한 解熱效果가 있었으나 prednisolone 1mg/kg 單獨投與時는 解熱效果가 微弱하였다.

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. T. 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. G. A. H. Buttle, P. F. D'Arcy, E. M. Howard and D. N. Kellett, *Nature, Lond.*, **179**, 629 (1957).
6. H. Tanaka, A. Kiyohara, H. Orima, Y. Suzuki, K. Takagi and S. Okake, *Japan. J. pharmacol.*, **24**, 903 (1974).
7. Boots, *Brit. Pat.*, 971, 700 [C. A., **61**, 1459] (1964)].
8. S. S. Adams, E. R. Cliffe, B. Lessel and J. S. Nicholson, *Nature*, **200**, 271 (1963).
9. *idem. J. Pharm. Sci.* **56**, 1686 (1967).
10. S. S. Adams, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **178**, 115 (1969).
11. S. Masumoto, K. Takase and M. Okumura, *Pharmacometrics*, **6**, 1 (1970).
12. K. F. Swingle, T. T. Grant, L. W. Jaques and D. C. Kvam, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **172**, 423 (1970).
13. C. G. van Arman, G. W. Nuss and E. A. Risley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **187**, 400 (1973).
14. C. J. E. Niemegeers, F. M. Lenaerts and P. A. T. Jassen, *Arzneim.—Forsch. (Drug Res.)*, **25**, 1519 (1975).
15. *idem, J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 810 (1964).
16. D. B. Smith, A. N. O'Neill and A. S. Perlin, *Canad. J. Chem.*, **33**, 1352 (1955).
17. E. L. McCandless, *Federation Proc.*, **21**, 166 (1962).
18. C. G. van Arman, E. A. Risley and P. T. Kling, *Pharmacologist*, **13**, 284 (1971).
19. G. Levy and R. H. Reuning, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1471 (1964).
20. R. P. Maickel, M. T. Busch, W. R. Jondorf, F. P. Miller and J. R., Gillette, *Mol. Pharmacol.*, **2**, 491 (1966).
21. T. R. Tephly and G. J. Mannering, *Mol. Pharmacol.*, **4**, 10 (1968).
22. A. Hemming and A. Kuzell, *Antibiot. Chemother.*, **3**, 634 (1953).
23. G. A. Schoger, *Arzneim.—Forsch. (Drug Res.)*, **18**, 758 (1968).
24. C. J. Smyth, *Postgrad. Med.*, **44**, 77 (1968).
25. E. M. Glenn, B. J. Bowman and T. C. Koslowski, *Biochem. Pharmacol. Suppl.*, **27**, (1971).