薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (7) 649-656 (1981)

非ステロイド性鎮痛・抗炎症薬 Tolmetin Sodium の関節炎痛、
打撲浮腫ならびに LPS 発熱に対する影響

中村秀雄,* 横山雄一, 石井勝美, 元吉 悟, 世戸康弘, 清水當尚
大日本製薬株式会社総合研究所

Effect of a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, Tolmetin Sodium
on Arthritic Pain, Traumatic Edema and LPS-induced Fever

HIDEO NAKAMURA,* YUICHI YOKOYAMA, KATSUMI ISHII, SATORU MOTOYOSHI,
YASUHIRO SETO and MASANAO SHIMIZU

Department of Pharmacology, Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical
Co., Ltd., 33-94 Enoki, 564 Suita, Osaka, Japan

(Received January 30, 1981)

Anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of tolmetin sodium were studied in comparison with aspirin, ibuprofen and indomethacin. Analgesic ED₅₀ value of tolmetin sodium against AgNO₃-induced arthritic pain in rats was 27.2 mg/kg, *p.o.* and the potency was about 20 times, twice and 3 times that of aspirin, ibuprofen and mefenamic acid, respectively, and about 1/3 and 1/13 times that of diclofenac sodium and indomethacin, respectively. Tolmetin sodium showed a significant therapeutic effect on traumatic hind paw edema in rats at a dose of 20 mg/kg, *p.o.* or more, and the potency was 4 times or more that of aspirin, about the same as ibuprofen and about 1/10 times that of indomethacin. The anti-pyretic ED₅₀ value of tolmetin sodium in adjuvant-induced febrile rats was 15.8 mg/kg, *p.o.*, and the potency was about 2.5 times that of aspirin and about 1/13 and 1/40 times that of ibuprofen and indomethacin, respectively. Tolmetin sodium showed an anti-pyretic effect on lipopolysaccharide-induced fever in rabbits at a dose of 40 mg/kg, *p.o.* or more, and the potency was about 3 times that of aspirin, about the same as ibuprofen and about 1/10 times that of indomethacin.

These results confirm the previous results that tolmetin sodium has possessed a relatively potent inhibitory activity on inflammatory pain and acute inflammation.

Keywords—analgesic; anti-inflammatory; anti-pyretic; tolmetin sodium; aspirin; ibuprofen; indomethacin; rats; rabbits

緒 言

Tolmetin sodium は酸性の非ステロイド性鎮痛・抗炎症薬であり、実験動物においてその鎮痛および抗炎症作用は aspirin および ibuprofen より優れることが報告されている。¹⁾ そこで、tolmetin sodium の鎮痛、抗炎症および解熱作用についてさらに詳しく検討する目的で、炎症性疼痛である関節炎痛、急性炎症である打撲浮腫ならびに lipopolysaccharide (LPS) および adjuvant により惹起した発熱に対する tolmetin sodium の影響を aspirin, ibuprofen および indomethacin と比較検討した。

実験方法および材料

1. 鎮痛作用 (硝酸銀関節炎法)²⁾ Wistar 系雄性ラット (体重 130—180 g) の右側後肢足関節に 1% 硝酸銀水溶液 0.2 ml を注入し、その 20 時間後に炎症足関節を屈曲または伸展したときに啼声 (squeak) を発現したラットを選び実験に使用した。被検薬物の経口投与後 5 時間に亘り 1 時間ごとにラットの炎症足関節を屈曲または伸展し、そのときに誘発される啼声の有無を測定した。5 回の測定時のうち、1 回以上または 2 回以上の測定時で啼声を発現しなかったラットをそれぞれ有効と見なし、それらの使用動物数に対する有効率から Litchfield-Wilcoxon 法により 50% 有効用量 (ED₅₀) を算出した。

2. 抗炎症作用 (打撲浮腫法)³⁾ Riesterer ら³⁾ の方法を一部改変して打撲浮腫を惹起した。体重 90—120

g の Wistar 系雄性ラットの右側後肢足蹠部に鉄製円柱 (直径 4 cm, 重さ 280 g) を 40 cm の高さより落した。打撲 2 時間後に足の腫脹率が 50% 以上であったラットを選び, 被検薬物を経口投与した。足容積の測定は, 浮腫の惹起前, 被検薬物の投与直前および投与後 1, 2, 3, 4 および 6 時間に, 水置換法^{1b)} により行った。

3. 解熱作用 · Adjuvant 発熱法——Wistar 系雄性ラット (体重 300—450 g) の尾の皮内に adjuvant 懸濁液 (Difco 社製 *Mycobacterium butyricum* 10 mg/ml Bayol F) 0.06 ml を注射し, その 25 時間後に直腸温度が 1°C 以上上昇したラットを選別して実験に使用した。被検薬物の経口投与直前および投与後 30 分または 1 時間間隔で 5 時間に亘り thermometer (夏目製作所) を用いて直腸温度を測定した。被検薬物の投与直前値に比べて 0.7°C 以上または 1°C 以上直腸温度が下降したラットをそれぞれ有効と見做し, それらの使用動物数に対する有効率から Litchfield-Wilcoxon 法により 50% 有効用量 (ED₅₀) を算出した。

LPS 発熱家兎法⁴⁾——体重 2.5 kg 前後の雄性白色家兎を一群 3—4 匹として使用した。生理食塩水に溶解した LPS (lipopolysaccharide B, *E. coli* 026: B₈, Difco) 1 μg/kg を家兎の静脈内に注射し, その 1 時間後に被検薬物を経口投与した。発熱物質の注射直前および注射後 1 時間ごとに 5 時間に亘り Takara Thermister K-700 (宝工業) を用いて直腸温度を測定した。

4. 使用薬物 実験には, 1-methyl-5-(*p*-toluoyl)pyrrole-2-acetic acid sodium dihydrate (tolmetin sodium), および以下の薬物を使用した: aspirin, ibuprofen, mefenamic acid, diclofenac sodium および indomethacin. 各薬物は, 0.5% トラガント水溶液に溶解または懸濁したのち経口投与した。

実 験 結 果

1. 鎮痛作用

Table I に示すごとく, tolmetin sodium は 20 mg/kg 以上の投与量で明らかに啼声の発現を抑制した。1 回以上および 2 回以上の測定時で啼声を発現しなかったラットをそれぞれ有効と見なした場合の tolmetin sodium

TABLE I. Effect of Tolmetin Sodium and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on Silver Nitrate-induced Arthritic Pain in Rats

Drug	Dose mg/kg <i>p.o.</i>	Number of effective rats/tested (effective rate in %)		ED ₅₀ in mg/kg (95% confidence limits)
		I	II	
Tolmetin sodium	10	2/10 (20.0)	2/10(20.0)*	27.2(13.4—55.7) : I
	20	5/10 (50.0)*	4/10(40.0)**	
	40	6/10 (60.0)**	5/10(50.0)**	
	80	8/10 (80.0)**	6/10(60.0)**	45.3(19.5—105) : II
	160	8/10 (80.0)**	7/10(70.0)**	
Ibuprofen	16	1/10 (10.0)	1/10(10.0)	50.2(30.2—83.4) : I
	32	4/10 (40.0)	3/10(30.0)**	
	64	7/10 (70.0)**	5/10(50.0)**	
	128	7/10 (70.0)**	6/10(60.0)**	76.4(37.8—154) : II
Aspirin	160	3/10 (30.0)	2/10(20.0)*	551 (150 —2028) : I
	320	5/10 (50.0)*	4/10(40.0)**	
	640	5/10 (50.0)*	4/10(40.0)**	
	1280	6/10 (60.0)**	5/10(50.0)**	1159 (339 —3956) : II
Mefenamic acid	32	2/10 (20.0)	2/10(20.0)*	85.7(51.6—142) : I
	64	5/10 (50.0)*	4/10(40.0)**	
	128	5/10 (50.0)*	4/10(40.0)**	
	256	8/10 (80.0)**	6/10(60.0)**	127 (69.8—230) : II
	512	10/10(100.0)**	9/10(90.0)**	
Diclofenac sodium	4	3/10 (30.0)	2/10(20.0)*	8.7(3.9—19.9) : I
	8	5/10 (50.0)*	3/10(30.0)**	
	16	7/10 (70.0)**	4/10(40.0)**	
	32	7/10 (70.0)**	6/10(60.0)**	22.0(9.5—51.0) : II

Indomethacin	0.5	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	
	1	5/10 (50.0)*	2/10 (20.0)*	
	2	6/10 (60.0)**	5/10 (50.0)**	2.0 (0.79—5.21) : I
	4	8/15 (53.3)**	7/15 (46.7)**	
	8	11/15 (73.3)**	10/15 (66.7)**	4.1 (2.04—8.14) : II
	16	7/10 (70.0)**	7/10 (70.0)**	
Vehicle control		5/40 (12.5)	0/40 (0.0)	

When the rat did not squeak once or more (I), or two times or more (II) among 5 trials tested at intervals of 60 min after oral administration of each drug, the rat was considered to be analgesically effective. ED₅₀ and 95% confidence limits were calculated from the effective rates according to both the criteria I and II.

* $0.01 < p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ significantly different from vehicle control group.

Fig. 1. Therapeutic Effect of Tolmetin Sodium, Aspirin, Ibuprofen and Indomethacin on Traumatic Edema in Rats

Drugs were administered orally 2 h after bruising the right hind paw of rats. Ordinate shows a percent change of the hind paw swelling compared with the swelling rate (about 85%) at 2 h after bruising. Each point and vertical bar represent the mean and s.e.m. from 6 to 13 rats. Closed and open marks represent vehicle and drug treated groups, respectively.

() number of rats used.

* $0.01 < p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ significantly different from vehicle control group.

TABLE II. Anti-pyretic Activity of Tolmetin Sodium, Aspirin, Ibuprofen and Indomethacin on Adjuvant-induced Fever in Rats

Drug	Dose mg/kg <i>p.o.</i>	<i>n</i>	Number of effective rats		Rectal temperature in °C (mean ± S. E.)								ED ₅₀ in mg/kg (95% confidence limits)
			<i>n</i>	-0.7	Time (h) after drug administration								
					-25	0	0.5	1	2	3	4	5	
Vehicle control		6	0	0	37.15 ±0.19	38.92 ±0.25	39.38 ±0.18	39.33 ±0.14	39.10 ±0.15	38.85 ±0.09	38.93 ±0.20	38.77 ±0.13	
Tolmetin sodium	8	10	2	0	36.92 ±0.07	38.69 ±0.22	38.83* ±0.14	38.86* ±0.11	38.72 ±0.15	38.67 ±0.12	38.56 ±0.17	38.66 ±0.18	15.8 ^{c)} (8.88—28.3)
	16	10	4	1	37.06 ±0.08	38.64 ±0.11	38.42** ±0.07	38.48** ±0.17	38.28** ±0.15	38.37 ±0.18	38.28* ±0.19	38.51 ±0.17	26.2 ^{d)} (18.9—36.4)
	32	10	9	7	37.50 ±0.07	38.98 ±0.15	38.54** ±0.15	38.42** ±0.18	38.06 ^{b)} ** ±0.18	38.10 ^{b)} ** ±0.17	38.37 ^{a)} ** ±0.15	38.50 ^{a)} ±0.15	
Vehicle control		11	0	0	37.29 ±0.12	38.75 ±0.18	39.25 ^{a)} ±0.15	39.28 ^{a)} ±0.13	39.04 ±0.13	38.89 ±0.12	38.77 ±0.15	38.75 ±0.16	
Aspirin	20	10	2	1	37.33 ±0.14	38.81 ±0.19	38.84* ±0.12	38.97 ±0.16	38.84 ±0.17	38.68 ±0.17	38.47 ±0.15	38.71 ±0.18	40.1 ^{c)} (24.8—65.0)
	40	10	6	4	37.15 ±0.08	38.97 ±0.21	38.67** ±0.13	38.36** ±0.11	38.23 ^{b)} ** ±0.13	38.25 ^{a)} ** ±0.15	38.33 ^{a)} ±0.18	38.30 ^{a)} ±0.18	70.3 ^{d)} (34.6—143)
	60	10	6	5	37.45 ±0.15	38.99 ±0.21	38.80 ±0.16	38.65** ±0.16	38.40 ^{a)} ** ±0.15	38.28 ^{a)} ** ±0.13	38.25 ^{a)} ** ±0.18	38.37 ^{a)} ±0.18	
Vehicle control		7	0	0	37.40 ±0.11	38.79 ±0.19	39.11 ±0.09	39.07 ±0.11	38.97 ±0.12	38.79 ±0.18	38.69 ±0.13	38.63 ±0.12	
Ibuprofen	0.5	10	3	1	37.43 ±0.09	38.97 ±0.14	38.56** ±0.13	38.76 ±0.21	38.95 ±0.15	38.77 ±0.14	38.75 ±0.18	38.89 ±0.18	1.13 ^{c)} (0.581—2.18)
	1	10	4	1	37.53 ±0.14	38.86 ±0.11	38.56** ±0.14	38.67 ±0.20	38.41 ^{a)} * ±0.14	38.41 ^{a)} ±0.13	38.68 ±0.09	38.66 ±0.10	2.28 ^{d)} (1.26—4.13)
	2	10	7	5	37.77 ±0.10	39.06 ±0.13	38.81 ±0.12	38.40 ^{b)} ** ±0.11	38.31 ^{b)} ** ±0.12	38.23 ^{b)} * ±0.12	38.77 ±0.11	38.54 ^{a)} ±0.16	
Vehicle control		9	2	1	37.12 ±0.14	39.03 ±0.35	39.36 ±0.25	39.41 ±0.22	39.26 ±0.24	39.21 ±0.29	38.82 ±0.33	38.92 ±0.31	
Indo- methacin	0.2	10	3	1	37.28 ±0.07	38.86 ±0.15	39.29 ^{a)} ±0.12	39.35 ^{a)} ±0.10	39.09 ±0.10	38.75 ±0.08	38.47 ±0.11	38.37 ^{a)} ±0.13	0.335 ^{c)} (0.184—0.688)
	0.4	10	6	2	37.21 ±0.14	38.78 ±0.17	39.02 ±0.16	38.93 ±0.10	38.61* ±0.11	38.54* ±0.14	38.07 ^{b)} ±0.14	38.06 ^{b)} * ±0.18	0.691 ^{d)} (0.408—1.17)
	0.8	10	7	6	37.64* ±0.09	39.85* ±0.11	39.74 ±0.13	39.55 ±0.15	39.47 ±0.17	39.55 ±0.21	39.00 ^{b)} ±0.19	38.95 ^{b)} ±0.13	

When the rectal temperature of the rat decreased 0.7 °C or more, or 1 °C or more compared with each pre-drug value at least once among 6 measurements after drug administration, the rat was considered to be effective. ED₅₀ and 95% confidence limits were calculated from the effective rates according to both the criteria.

a) 0.01 < *p* < 0.05 and b) *p* < 0.01 significantly different from each pre-drug value.

c) 0.7 °C or more and d) 1 °C or more.

* 0.01 < *p* < 0.05 and ** *p* < 0.01 significantly different from each vehicle control group.

の ED_{50} 値は、それぞれ 27.2 および 45.3 mg/kg であり、その効力は aspirin の約 20 倍、ibuprofen の約 2 倍、mefenamic acid の約 3 倍、diclofenac sodium の約 1/3 および indomethacin の約 1/13 であった。

2. 抗炎症作用

ラットの足を打撲したときに浮腫は急激に起こり、打撲直前の足容積と比較した打撲 2 時間後における足の腫脹率は約 85% であった。その後足の腫脹は緩やかに消退し、打撲 6 時間後の腫脹率は約 75% であった。そこで、打撲 2 時間後に被検薬物を経口投与し、打撲浮腫に対する治療効果を検討した。

Tolmetin sodium は、20 mg/kg および 40 mg/kg の投与量で浮腫の消退を早め、その作用は用量依存的であった (Fig. 1)。Aspirin は 160 mg/kg の投与量で浮腫の消退を早めた。Ibuprofen は 80 mg/kg の投与量で tolmetin sodium の 40 mg/kg とほぼ同等の治療効果を示し、そして indomethacin は 4 mg/kg の投与量で強い治療効果を示した。これらの結果から、tolmetin sodium の打撲浮腫に対する治療効力は、aspirin の 4 倍以上、ibuprofen より強いとほぼ同等、そして indomethacin の約 1/10 であると考えられた。

3. 解熱作用

Adjuvant 注射 25 時間後、すなわち、被検薬物投与時には、約 1.5°C の直腸温度の上昇がみられた。Vehicle 投与群において、vehicle 投与 2 時間後迄は 0.2—0.5°C の直腸温度の上昇がみられたが、3—5 時間後にはほぼ投与直前値迄戻った。Tolmetin sodium は 16 mg/kg 以上の投与量で解熱作用を示した (Table II)。投与直前値に比較して 0.7°C 以上および 1°C 以上の直腸温度の下降を示したラットをそれぞれ有効と見なしたときの

Fig. 2. Anti-pyretic Activity of Tolmetin Sodium, Aspirin, Ibuprofen and Indomethacin on LPS-Induced Fever in Rabbits

Rabbits were given intravenously $1 \mu\text{g/kg}$ of LPS (lipopolysaccharide B), and one h later (arrow mark) drugs were administered orally to the rabbits. Each point and vertical bar represent the mean and s. e. m. from 4 rabbits except aspirin and its vehicle control groups ($n=3$). Closed and open circles show vehicle and drug treated groups, respectively. () dose in mg/kg , *p. o.*
 * $0.01 < p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ significantly different from each vehicle control group.

tolmetin sodium の ED_{50} 値は、それぞれ 15.8 mg/kg および 26.2 mg/kg であった。Tolmetin sodium の効力は、aspirin の約 2.5 倍、ibuprofen の約 1/13 および indomethacin の約 1/40 であった (Table II)。

家兎静脈内に LPS を注射したとき、直腸温度は LPS の注射 1 時間後に $0.8\text{--}1.0^\circ\text{C}$ 上昇し、3 時間後には約 1.5°C の最大上昇がみられ、その後徐々に下降した。Fig. 2 に示すごとく、tolmetin sodium は、 20 mg/kg の投与量で発熱を抑制する傾向を示し、そして 40 および 80 mg/kg の投与量では明らかな解熱作用を示した。Aspirin は 80 および 160 mg/kg の投与量で発熱を抑制する傾向を示し、 240 mg/kg の投与量では著明な解熱作用を示した。Ibuprofen は、10 および 20 mg/kg の投与量で発熱を抑制する傾向を示し、 40 mg/kg の投与量では明らかな解熱作用を示した。Indomethacin は 4 mg/kg の投与量で解熱作用を示す傾向にあり、 10 mg/kg

での解熱作用は顕著であった。したがって、tolmetin sodium の解熱効力は、aspirin の 2—4 倍、ibuprofen とほぼ同等であり、そして indomethacin の約 1/10 であると考えられた。

考 察

Tolmetin sodium のマウス phenylquinone および acetylcholine writhing, およびラット酢酸 writhing に対する 50% 有効用量 (ED_{50}) は、3—5 mg/kg, *p. o.* であり、マウス酢酸 writhing における ED_{50} 値は 23.4 mg/kg である。その効力は、aspirin の 10 倍以上、ibuprofen の 3—15 倍および indomethacin の約 1/3—約 1/6 であると報告されている。^{1a,b,d)} しかし、炎症組織の圧刺激により惹起される疼痛様反応に対する tolmetin sodium の抑制効力は、aspirin よりは優れるが ibuprofen とほぼ同等であると報告されている。^{1d)} そこで、tolmetin sodium の鎮痛作用が抗 writhing 作用にのみ特徴的であるのか否かを検討する目的で、ラットの後肢に関節炎を惹起し、その関節を屈伸することにより誘発される疼痛様反応に対する抑制作用を調べた。その結果、tolmetin sodium は、aspirin の約 20 倍および ibuprofen の約 2 倍の効力を示した。これらの結果から、tolmetin sodium は、炎症組織に惹起される疼痛に対しても比較的強い鎮痛作用を発現することが示唆された。

Tolmetin sodium は急性炎症病態モデルであるラット carrageenin 後肢足趾浮腫に対して強い抑制作用を有し、その作用はラットにおける肉芽形成法および adjuvant 関節炎法による亜急性および慢性炎症病態モデルに対する作用よりも相対的に強いことが報告されている。^{1a,b)} 一般に、非ステロイド性鎮痛・抗炎症薬は、種々な炎症性疾患に適用されており、打撲、捻挫、骨折時の急性炎症に対する鎮痛および消炎を目的とした適用も多い。そこで、これらの急性炎症に近いと考えられる実験的急性炎症、すなわち打撲による浮腫をラットに起こし、その浮腫に対する tolmetin sodium の作用を検討した。このとき、臨床におけると同様に、打撲浮腫が惹起されたのちに被検薬物を投与し、浮腫に対する治療効果を調べた。その結果、tolmetin sodium は打撲浮腫に対して有意な治療効果を示した。したがって、tolmetin sodium は、打撲などの比較的単純な機械的刺激によって惹起される急性炎症に対しても抗炎症作用を発現することが明らかとなった。

酵母発熱ラット法による tolmetin sodium の解熱作用の ED_{50} 値は 7.16 mg/kg であり、その効力は aspirin の約 5 倍であるが、ibuprofen および indomethacin のそれぞれ約 1/16 および約 1/23 であると報告されている。^{1b)} 今回さらに、発熱物質として adjuvant および LPS を使用し、ラットまたは家兎における tolmetin sodium の解熱効力を aspirin, ibuprofen および indomethacin と比較検討した。その結果、adjuvant 発熱ラット法では、酵母発熱ラット法におけるとはほぼ類似した結果が得られた。しかし、LPS 発熱家兎法では、試験した薬物すべてにおいてラットの場合に比べて大量を必要とした。特に、ラットにおける方法で tolmetin sodium の約 13 倍の強力な解熱作用を示す ibuprofen の効力がラットにおける場合に比べ著しく弱く、ibuprofen と tolmetin sodium の解熱効力が、家兎においてはほぼ等しかった。ラットと家兎における ibuprofen の薬効の相違は、他の研究者の報告にもみられる。すなわち、Adams ら⁵⁾ は、酵母発熱ラット法において ibuprofen が 1.25—5 mg/kg の経口投与で解熱作用を示し、その効力は aspirin の約 20 倍であると報告している。しかし、家兎では明らかに T. T. G. 発熱を抑制する ibuprofen の経口投与量は 20—50 mg/kg であると報告されている。⁶⁾

ラットと家兎とで解熱効力が相違したことの理由として、被検薬物の投与時期の相違および動物の種族差などが考えられる。すなわち、ラットでは発熱がほぼ plateau に達してから被検薬物を投与しているが、LPS 発熱家兎法では体温がなお上昇している時期に投薬している。また、ラットにおいて発熱物質の違いによる薬効の大きな相違がみられていないことから、発熱物質の違いよりもむしろラットと家兎の種族差が一つの理由として考えられる。臨床では、ibuprofen 600 mg/日 と aspirin 2g/日 の服用、⁷⁾ また小児における ibuprofen 6 mg/kg と aspirin 10 mg/kg および indomethacin 0.5 mg/kg の服用⁸⁾ とがほぼ同等の解熱効果を示すと報告されている。また、aspirin 500 mg の服用後数時間以内に 1°C 前後の体温下降がみられ、⁹⁾ 同様に、ibuprofen 200 mg の服用では 1°C 前後の体温下降が、¹⁰⁾ そして indomethacin 25 mg の服用では 1—2°C の体温下降¹¹⁾ がみられると報告されている。これらの臨床における結果は、有熱疾患の違いなど試験条件が相違するために直接相互に比較することは出来ないと考えられるが、仮りに aspirin との投与用量での相対的効力を概算してみると、ibuprofen では 2—4 倍程度、そして indomethacin では 10 倍またはそれ以上になる。これらのことから、少なくとも ibuprofen の aspirin および indomethacin との相対的効力の点に関しては、ibuprofen の効力が aspirin および

indomethacin のそれぞれ、約 35 倍および約 1/3 (Table I) であるラットより家兎における結果がよりヒトに近いのではないかと考えられる。そして、もし家兎における結果からヒトにおける場合を推測できるとすれば、tolmetin sodium はヒトにおいて aspirin の 2—4 倍、ibuprofen とほぼ同等の解熱作用を示すことが推察される。

以上の結果から、tolmetin sodium は、実験動物において関節を屈伸することにより惹起される関節炎の痛み、打撲により惹起される急性浮腫、および発熱物質により惹起される発熱に対して比較的強い治療効果を示すことが明らかとなった。これらの結果は、tolmetin sodium が aspirin より優れ、ibuprofen より優れるか同等の抗炎症・鎮痛・解熱作用を有し、特に疼痛および急性炎症に対して優れた抑制作用を有するとのすでに報告^{1b,c,d)}した結果を支持し、tolmetin sodium の臨床における疼痛、急性炎症および発熱に対する治療薬としての有効性を示唆するものと考えられる。

引用文献および注

- 1) a) S. Wong, J.F. Gardocki, T.P. Pruss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **185**, 127 (1973); b) 清水當尚, 中村秀雄, 元吉 悟, 横山雄一, 応用薬理, **10**, 293 (1975); c) 中村秀雄, 横山雄一, 元吉 悟, 石井勝美, 清水當尚, 日薬理誌, **75**, 447 (1979); d) 中村秀雄, 石井勝美, 元吉 悟, 今津千恵子, 横山雄一, 清水當尚, 日薬理誌, **75**, 405 (1979).
- 2) A. LaBelle, R. Tislow, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **98**, 19 (1950).
- 3) L. Riesterer, R. Jaques, *Pharmacology*, **3**, 243 (1970).
- 4) 伊丹孝文, 加納晴三郎, 日薬理誌, **73**, 683 (1977).
- 5) S.S. Adams, K.F. McCullough, J.S. Nicholson, *Arch. int. Pharmacodyn. Thér.*, **178**, 115 (1969).
- 6) 齊藤章二, 高木義次, 佐々木真澄, 波間美佐子, 山本 剛, 飯田高史, 福島一世, 日大医誌, **29**, 274 (1970).
- 7) 近内康夫, 森田武子, 松本正治, 診療, **24**, 260 (1971).
- 8) S. Similä, K. Kouvalainen, S. Keinänen, *Scand. J. Rheumat.*, **5**, 81 (1976).
- 9) 北本 治, 加地正郎, 中尾 亨, 松本慶蔵, 山作房之輔, 寺脇 保, 清水直容, 感染症学雑誌, **48**, 24 (1974).
- 10) a) 松本慶蔵, 木村久男, 前田敏行, 斎藤親弘, 鈴木 治, 鈴木隆一郎, 片倉五郎, 林 雅人, 斎藤 治, 斎藤順治, 嶋貫敬一, 中村マサ, 佐藤 匡, 工藤国夫, 高杉良吉, 佐久間昭, 日本胸部臨床, **34**, 467 (1975); b) 加地正郎, 柏木征三郎, 林田一男, 新宮世三, 臨牀と研究, **56**, 1567 (1979); c) 石上隆一, 鉄谷多美子, 室木 仁, 佐々木数能, 辰見宣夫, 三木清春, 伊藤文雄, 新薬と臨牀, **27**, 471 (1978).
- 11) 興石義晴, 梶岐洋子, 助川東一, 渋谷栄一, 伊藤久男, 林 徹, 鍋島靖人, 診断と治療, **60**, 555 (1972).