鎮痛薬に関する研究 (第 5 報¹⁾) 5-Aminomethylsalicylic Acid
の抗炎症作用機序の研究

田村重継

金沢大学医学部²⁾Studies on Analgesics. V.¹⁾ Mechanism of Anti-inflammatory Action
of 5-Aminomethylsalicylic Acid

SHIGETSUGU TAMURA

School of Medicine, Kanazawa University²⁾

(Received September 22, 1976)

The mechanism of anti-inflammatory action of 5-aminomethylsalicylic acid (AMS) was investigated. (1) AMS as well as salicylate showed more significant inhibition of the leucocyte migration, in normal rats than in adrenalectomized rats. AMS (100 mg/kg, *i.p.*) inhibited it by 50.4% in normal rats and 28.7% in adrenalectomized rats. (2) AMS decreased the ascorbic acid level in the adrenals by 22.8 and 52.3% at the dose of 100 and 200 mg/kg, *i.p.*, respectively. (3) Although a single treatment with 100 mg/kg, *i.p.*, was ineffective, 7-day administration of AMS (50 mg/kg, *i.p.*) increased significantly the rate of corticosterone release from isolated rat adrenals (49.0%) and its blood level (44.0%). (4) Oxygen uptake and glucose consumption by isolated rabbit leucocytes were markedly increased with AMS (15 mg/dl), while these effects were not observed in the system with an addition of *E. coli*. (5) AMS (2.4×10^{-5} M) inhibited markedly the respiration and coupled phosphorylation in the cyclophorase system from brain and liver. (6) With 7-day administration of AMS (50 mg/kg, *i.p.*), the hemogram of rats was not affected. (7) AMS inhibited the heat coagulation of bovine serum albumin by 6.8 and 13.6% at the concentration of 15 and 30 mg/dl, respectively.

Keywords—analgesic; 5-aminomethylsalicylic acid; mechanism of anti-inflammatory action; migration of leukocytes; ascorbic acid content; corticosterone level; energy metabolism in leucocytes

緒 言

先に林ら^{3,4)}は数十種のサリチル酸誘導体より, 5-aminomethylsalicylic acid (以下 AMS) が鎮痛, 抗炎症作用の強い物質であることを報告した. 私は AMS の消炎鎮痛に関連した薬理作用¹⁾ からその作用機作の一部を明らかにするとともに, AMS の生体内動向⁵⁾ について検討した. 今回は AMS の抗炎症作用の作用機作についてさらに研究を進めたのでこれらの結果について報告する.

実 験 方 法

1. 被検物質 5-Aminomethylsalicylic acid (AMS) は前報³⁾ と同一のものを, また sodium salicylate (以下 salicylate) は日局品を用いた.

2. 実験動物 ラットは体重 150—200 g の雄性 Wistar 系を使用, 飼育は温度 $22 \pm 2^\circ$, 湿度 50—60% の室内で行い, 固型飼料 (オリエンタル酵母, MF) と水道水を与えた. いずれの実験においても, 購入後 2 週間以

1) 第 4 報: 田村重継, 薬誌, 97, 289 (1977).

2) Location: 13-1, Takaramachi, Kanazawa; a) Present address: Shizuoka College of Pharmaceutical Sciences, 2-2-1, Oshika, Shizuoka.

3) 林 栄一, 竹尾昭子, 田中恒夫, 日薬理誌, 61, 255 (1965).

4) 林 栄一, 田中恒夫, 田村芳男, 薬誌, 86, 1010 (1966).

5) 田村重継, 薬誌, 「投稿中」.

せたラットの頸動脈を切開して放血，素早く脳および肝を摘出，氷冷アルカリ性等張 KCl-KHCO₃ 液 (0.154M KCl 1000 ml+0.04M KHCO₃ 8 ml) 中に投入，冷却後ろ紙で水分を吸収し，重量を測定した．肝はその重量の 10 倍の氷冷 KCl-KHCO₃ 液を加え，ワーリングブレンダー中で 20 sec ホモジナイズした．一方脳は 3 倍の氷冷 KCl-KHCO₃ 液を加え，テフロンホモジナイザー中で 30 sec ホモジナイズした．両ホモジネートともに 0° 下 5000 rpm で 5 min 遠沈，沈渣を冷 KCl-KHCO₃ 液で 2 回洗浄後，最終的には氷冷 KCl-KHCO₃ 液でそれぞれの臓器重量の 3 倍になるように調整し，二重ガーゼでろ過，ろ液を酵素液とした．

2) 酸素吸収量および共役リン酸化活性の測定—Green ら¹⁶⁾ の Cyclophorase 系による酸化的リン酸化の実験法を参考にし，ワールブルグ装置を用い酸素吸収量および無機リンの消費量を測定した．主室には 0.1M MgCl₂ 0.2 ml, 0.33M NaF 0.1 ml, 1.0M glucose 0.1 ml, 0.1M phosphate buffer (pH 7.4) 0.5 ml, 0.01M ATP 0.3 ml, hexokinase (10 mg/ml の割りに 1% glucose に溶解) 0.2 ml, 酵素液 1.0 ml および蒸留水または AMS (0.13—0.78%) 0.2 ml, また基質として sodium pyruvate 30 μ moles および sodium fumarate 30 μ moles, 副室には 20% KOH 0.2 ml, 側室には 50% トリクロル酢酸 0.2 ml を入れ，ガス腔には 200 mmHg 下で 45 sec 酸素を通気した．以上の操作は 3° 低温室で素早く行った．実験に当り 28° 下 5 min の温度平衡後 5 min 間隔で 20 min 酸素吸収量を測定した．測定後直ちに側室よりトリクロル酢酸を添加して反応を停止させ，フラスコを手早くはくし，氷冷後，反応液中の無機リンを Fiske and Subbarow の方法¹⁸⁾ で定量した．この反応時間中の酸素吸収量および無機リンの消費量から Green ら¹⁶⁾ に従い P:O 比を算出した．

7. 白血球百分率に対する作用 ラットを 1 群 6 匹とし，AMS および salicylate の 50 mg/kg を 7 日間腹腔内に注射，8 日目に尾静脈より採血，血液塗抹標本を作製し，May Giemsa 複染色法¹⁹⁾ (Pappenheim 法) で染色し，白血球百分率を求めた．

8. 蛋白質熱凝固に対する作用 Mizushima ら²⁰⁾ の方法に従った．すなわち反応液は全量 4.0 ml とし，1/15M phosphate buffer (pH 5.2)，牛血清アルブミン 50 mg/ml および AMS 15—30 mg/dl ないし salicylate 30 mg/dl を含む．反応液はよく混合後，30 min 室温に放置，ついで 67° 下 3 min 水浴上で加温後，直ちに氷冷，比色計 (600 m μ) で濁度を測定した．対照としては牛血清アルブミンのみを含む 1/15M phosphate buffer について同様の操作を施し，濁度を測定した．

実験結果

1. 正常ラットにおける白血球遊出に対する作用

被検薬液注射 4 hr および 8 hr 後における白血球遊出抑制率を Table I に示した．4 hr 後で AMS 50 mg/kg の場合 30.3%，100 mg/kg の場合 23.5%，8 hr 後ではそれぞれ 36.0% および 50.4%，対照の salicylate は 4 hr 後で 50 mg/kg の場合 36.1%，100 mg/kg の場合 46.5%，8 hr 後ではそれぞれ 39.2% および 52.3% の抑制率を示した．AMS は salicylate とほぼ同程度の白血球遊出抑制効果を示した．

TABLE I. Effect of AMS on Leukocyte Migration in Normal Rats

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of rat	Leukocyte counts (cells/mm ³)			
			4 hr		8 hr	
			Mean $\pm$ S.E.	Change (%)	Mean $\pm$ S.E.	Change (%)
Saline		6	6883 $\pm$ 625		17500 $\pm$ 779	
AMS	50	6	4800 $\pm$ 470 ^{a)}	-30.3	11100 $\pm$ 776 ^{b)}	-36.0
Salicylate	50	6	4400 $\pm$ 490 ^{a)}	-36.1	10625 $\pm$ 917 ^{b)}	-39.2
Saline		6	7196 $\pm$ 496		17400 $\pm$ 435	
AMS	100	6	5504 $\pm$ 306 ^{a)}	-23.5	8625 $\pm$ 767 ^{b)}	-50.4
Salicylate	100	6	3848 $\pm$ 308 ^{a)}	-46.5	8287 $\pm$ 1047 ^{b)}	-52.3

Drugs were administered intraperitoneally to rats.

a) significant at $p < 0.05$ against control

b) significant at $p < 0.01$ against control

17) R.K. Crane, F. Lipman, *J. Biol. Chem.*, **201**, 235 (1953).

18) C.H. Fiske, Y. Subbarow, *J. Biol. Chem.*, **66**, 375 (1925).

19) 金井 泉, 金井正光, “臨床検査法提要,” 金原出版, 東京, 京都, 1968, p. VI-49.

20) Y. Mizushima, H. Suzuki, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **157**, 115 (1965).

TABLE II. Effect of AMS on Leukocyte Migration in Adrenalectomized Rats

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of rat	Leukocyte counts (cells/mm ³)			
			4 hr		8 hr	
			Mean $\pm$ S.E.	Change (%)	Mean $\pm$ S.E.	Change (%)
Saline		6	4886 $\pm$ 1343		11183 $\pm$ 1258	
AMS	100	6	3592 $\pm$ 406	-26.5	7975 $\pm$ 1146 ^{a)}	-28.7
Salicylate	100	6	4350 $\pm$ 1192	-11.0	6700 $\pm$ 410 ^{a)}	-40.1

Drugs were administered intraperitoneally to rats.

a) significant at $p < 0.05$ against control

TABLE III. Effect of AMS on Ascorbic Acid Level in Rat Adrenals

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of rat	Ascorbic acid (mg/g wet tissue)		
			Before ^{a)}		Change (%)
			Mean $\pm$ S.E.	After ^{b)} Mean $\pm$ S.E.	
Saline		7	3.12 $\pm$ 0.16	2.96 $\pm$ 0.10	-5.1
AMS	100	6	3.55 $\pm$ 0.19	2.74 $\pm$ 0.17 ^{c)}	-22.8
	200	6	3.02 $\pm$ 0.21	1.44 $\pm$ 0.20 ^{c)}	-52.3
Salicylate	100	6	2.22 $\pm$ 0.12	1.58 $\pm$ 0.11 ^{c)}	-28.8
	200	6	2.96 $\pm$ 0.19	1.53 $\pm$ 0.08 ^{c)}	-48.3

a) before drug administration

b) 1hr after drugs were administered intraperitoneally to rats.

c) significant at $p < 0.01$ against values of before drug administration

2. 脳下垂体-副腎系機能に対する作用

1) 副腎摘出ラットの白血球遊出に対する作用 白血球遊出数は正常ラットの場合に比べ、副腎摘出ラットでは著しく減少し、正常ラットの 4 hr 値は 7039 ± 546 cells/mm³, 8 hr 値は 17450 ± 607 cells/mm³ であったのに対し、副腎摘出ラットではそれぞれ 4886 ± 1343 cells/mm³ および 11183 ± 1258 cells/mm³ であった (Table I および II).

副腎摘出ラットの白血球遊出に対する AMS および salicylate の抑制効果を Table II に示した。4 hr 後においては、両薬物ともに有意の作用を示さなかった。8 hr 後の抑制率は AMS 28.7%, salicylate 40.1% で salicylate にやや強い抑制効果がみられた。しかし正常ラットの場合に比べ、いずれも白血球遊出抑制率は減少した。

2) 副腎アスコルビン酸量に対する作用 副腎中のアスコルビン酸量の減少率は AMS 100 mg/kg (*i.p.*) で 22.8%, 200 mg/kg (*i.p.*) で 52.3%, salicylate 100 mg/kg (*i.p.*) で 28.8%, 200 mg/kg (*i.p.*) で 48.3% であった (Table III).

3) 副腎コルチコステロン遊離量に対する作用 AMS および salicylate のそれぞれ 50 mg/kg を 7 日間連続注射 (*i.p.*) した場合、副腎からメヂウム中に遊離したコルチコステロン量は AMS で 49.0%, salicylate では 50.4% 増加した。しかし AMS (100 mg/kg) 1 回投与 (*i.p.*) の場合には対照との間に有意の差はなかった (Table IV).

4) 血中コルチコステロンに対する作用 Table V に示したごとく、AMS 注射 (*i.p.*) 1 hr 後および 4 hr 後の血中コルチコステロン濃度は対照との間に有意の差がなかった。また salicylate (100 mg/kg, *i.p.*) でも投与後 1 hr 値、4 hr 値とも対照との間に有意の差はなかった。しかし、AMS 50 mg/kg を 1 週間連続投与した場合には、対照より 44.0% 増加し、salicylate も同様に 38.3% 増加した (Table VI).

3. 単離家兎白血球に対する作用

単離家兎白血球による酸素吸収量を 30 min および 1 hr 測定すると、時間に比例した活性がみられ、対照の

TABLE IV. Effect of AMS on Corticosterone Release from Rat Isolated Adrenals

Experiment	Drugs	Dose (mg/kg)	No. of rat	Corticosterone released ($\mu\text{g/hr/g}$ wet tissue)	
				Mean $\pm$ S.E	Change (%)
I	Saline		6	44.0 $\pm$ 4.6	
	AMS	100	6	52.1 $\pm$ 4.5	+18.4
II	Saline		6	48.0 $\pm$ 4.6	
	AMS	50	6	71.7 $\pm$ 4.6 ^{a)}	+49.0
	Salicylate	50	6	72.2 $\pm$ 3.8 ^{a)}	+50.4

Drugs were administered intraperitoneally to rats once in experiment I and once a day for 7 days in experiment II.

a) significant at $p < 0.01$ against control

TABLE V. Effect of AMS on Corticosterone Level in Rat Plasma

Drugs	Dose (mg/kg)	Corticosterone ($\mu\text{g/dl}$)			
		1 hr		4 hr	
		Mean $\pm$ S.E.	Change (%)	Mean $\pm$ S.E.	Change (%)
Saline		35.0 $\pm$ 2.7(6)		28.2 $\pm$ 0.8(6)	
AMS	100	35.1 $\pm$ 4.5(6)	+0.3	30.7 $\pm$ 2.5(6)	+8.9
Salicylate	100	35.4 $\pm$ 3.9(4)	+1.1	26.9 $\pm$ 1.1(6)	-4.6

Drugs were administered intraperitoneally to rats.

Numbers in parentheses indicate the numbers of rat employed.

TABLE VI. Effect of AMS on Corticosterone Level in Rat Plasma

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of rat	Corticosterone ($\mu\text{g/dl}$)	
			Mean $\pm$ S.E.	Change (%)
Saline		6	24.8 $\pm$ 3.2	
AMS	50	6	35.7 $\pm$ 2.1 ^{a)}	+44.0
Salicylate	50	6	34.3 $\pm$ 1.4 ^{a)}	+38.3

Drugs were administered intraperitoneally to rats once a day for 7 days.

a) significant at $p < 0.05$ against control

酸素吸収量 ($\mu\text{l/hr}/4 \times 10^7$ cells) は 8.00 ± 0.56 であった。これに対し, AMS (15 mg/dl) では 79.9%, salicylate (30 mg/dl) で 66.1%, 2,4-dinitrophenol ($1 \times 10^{-4}\text{M}$) で 74.5% と有意の増加がみられた。一方, グルコース消費量 ($\mu\text{moles/hr}/4 \times 10^7$ cells) は対照では 2.05 ± 0.41 で AMS では 109%, salicylate では 286%, 2,4-dinitrophenol では 85.9% と有意の増加を示した (Table VII)。

つぎに, 実験系に *E. coli* を添加し, 白血球の食作用時における酸素吸収量およびグルコース消費量をみると, それぞれ, $20.40 \pm 1.89 \mu\text{l/hr}/4 \times 10^7$ cells および $3.84 \pm 0.56 \mu\text{moles/hr}/4 \times 10^7$ cells であり, *E. coli* を添加しない場合に比し著しい増加がみられた (Table VII および VIII)。しかしこの食作用時の白血球に対しては AMS は対照と有意の差を示さなかった。しかし 2,4-dinitrophenol では酸素吸収量の増加がみられた (Table VIII)。

4. ラット肝臓および脳の Cyclophorase 系の呼吸ならびに共役リン酸化反応に対する作用

Fig. 1 および 2 に肝臓および脳の cyclophorase 系による呼吸についての結果を示した。対照の酸素吸収量 ($\mu\text{l/g}$ wet weight) は反応開始 20 min 後, 肝で 36.6, 脳では 45.0 であった。これに対し AMS の $4 \times 10^{-6}\text{M}$

TABLE VII. Effect of AMS on Oxygen Uptake and Glucose Consumption by Rabbit Leukocytes in the Absence of *E. coli*

Drugs	Oxygen uptake ($\mu\text{l/hr}/4 \times 10^7$ cells)	Glucose consumption ($\mu\text{mol/hr}/4 \times 10^7$ cells)
None	8.00 ± 0.56	2.05 ± 0.41
AMS (15 mg/dl)	14.39 ± 1.43^a	4.29 ± 0.32^a
Salicylate (30 mg/dl)	13.29 ± 0.25^a	7.91 ± 0.88^a
2,4-Dinitrophenol ($1 \times 10^{-4}\text{M}$)	13.96 ± 1.04^a	3.81 ± 0.43^a

Results were presented as mean $\pm$ S.E. for 5 experiments.
a) significant at $p < 0.01$ against control

TABLE VIII. Effect of AMS on Oxygen Uptake and Glucose Consumption by Rabbit Leukocytes in the Presence of *E. coli*

Drugs	Oxygen uptake ($\mu\text{l/hr}/4 \times 10^7$ cells)	Glucose consumption ($\mu\text{mol/hr}/4 \times 10^7$ cells)
None	20.40 ± 1.89	3.84 ± 0.56
AMS (15 mg/dl)	21.45 ± 0.93	3.91 ± 0.88
2,4-Dinitrophenol ($1 \times 10^{-4}\text{M}$)	26.06 ± 0.75^a	3.48 ± 1.26

Results were presented as mean $\pm$ S.E. for 5 experiments.
a) significant at $p < 0.01$ against control

作用下の肝では 40.2, 脳では 45.1 で対照と差がなかった。しかし AMS の $2.4 \times 10^{-5}\text{M}$ での肝では 10.3, 脳では 34.1 と著しい抑制作用が認められた。一方、共役リン酸化反応に対しての影響を P:O 比で比較すると、肝については対照は 2.32 であるのに、AMS の $4 \times 10^{-6}\text{M}$ では 2.07, $2.4 \times 10^{-5}\text{M}$ では 0.37 で、AMS の濃度が高い場合、P:O 比の低下が著しかった。また脳については対照の P:O 比が 2.66 であるのに、AMS の $4 \times 10^{-6}\text{M}$ では 2.63, $2.4 \times 10^{-5}\text{M}$ では 1.60 であり、肝の場合と同様の傾向を示した (Table IX)。すなわち AMS の濃度がかなり高い場合には肝臓および脳の呼吸および共役リン酸化反応に対し抑制的に作用し、しかも抑制作用は肝臓において著しかった。

5. 白血球百分率に対する作用

AMS および salicylate の 50 mg/kg を 1 週間投与した場合、白血球百分率には変化はみられなかった (Table X)。

6. 蛋白質熱凝固に対する作用

牛血清アルブミンの熱凝固に対する AMS の抑制率は 15 mg/dl で $6.77 \pm 1.51\%$, 30 mg/dl で $13.55 \pm 0.64\%$, salicylate の 30 mg/kg では $47.47 \pm 0.46\%$ であった (Table XI)。

考 察

Salicylate 化合物については、薬理的、生化学的ないし臨床的に広汎な研究が行われているが鎮痛・消炎作用における作用機序はそれほど明らかにされていない。

著者は AMS の抗炎症作用機序を追究する目的で、炎症時に生ずる各種の病的反応のうち、白血球の動態を中心にいくつかの検討を行った。

炎症過程における白血球の関与については多くの研究があるが、²¹⁻²⁴⁾ 従来、白血球遊出に対する抗炎症剤の影響を経時的かつ定量的にみる方法がなかった。著者は、石川ら⁶⁾ の CMC 囊法により AMS (50—100 mg/kg) が

21) W.O. Caster, *Arthritis and Rheumatism*, **12**, 374 (1969).

22) M. Yaron, *Arthritis and Rheumatism*, **12**, 365 (1969).

23) C.A. Stetson, *J. Exp. Med.*, **93**, 49 (1951).

24) P. Phelps, D.J. McCarty, *J. Exp. Med.*, **124**, 115 (1966).

Fig. 1. Effect of AMS on Oxygen Uptake in Cyclophorase System of Rat Liver

○—○: 4.0×10^{-6} M AMS
□—□: 2.4×10^{-5} M AMS
●---●: control

Fig. 2. Effect of AMS on Oxygen Uptake in Cyclophorase System of Rat Brain

○—○: 4.0×10^{-6} M AMS
□—□: 2.4×10^{-5} M AMS
●---●: control

TABLE IX. Effect of AMS on Oxygen Uptake and Phosphorylation in Cyclophorase System of Rat Liver and Brain

AMS added	O ₂ uptake (μmol/g of wet tissue)	Pi uptake (μmol/g of wet tissue)	P/O ratio
Liver			
none	2.05	9.49	2.32
4.0×10^{-6} M	2.23	9.19	2.07
2.4×10^{-5} M	0.65	0.50	0.37
Brain			
none	2.51	13.38	2.66
4.0×10^{-6} M	2.51	13.17	2.63
2.4×10^{-5} M	1.93	6.16	1.60

TABLE X. Hemogram in Rats Treated with AMS

Drugs	No. of rat	Hemogram (%)						
		BA	EO	NE		MO	LY	EBL
				ST	SE			
Saline	6	0	0.3 ± 0.3^a	0	17.3 ± 2.2	3.3 ± 0.8	79.0 ± 1.8	0
AMS (50 mg/kg)	6	0	0	0	17.3 ± 3.9	4.7 ± 1.2	78.0 ± 3.0	0
Salicylate (50 mg/kg)	6	0	0.3 ± 0.3	0	21.0 ± 3.8	5.3 ± 0.8	72.3 ± 3.8	0

Drugs were administered intraperitoneally to rats once a day for 7 days.

^a) mean $\pm$ S.E.

BA: Basophilic leukocyte, EO: Eosinophilic leukocyte, NE: Neutrophilic leukocyte, ST: Stab form leukocyte, SE: Segmented leukocyte, MO: Monocyte, LY: Lymphocyte, EBL: Erythroblast

TABLE XI. Inhibitory Effect of AMS on Heat Coagulation of Bovine Serum Albumin

Drugs		Inhibition (%)
AMS	15 mg/dl	6.77 ± 1.51
	30 mg/dl	13.55 ± 0.64
Salicylate	30 mg/dl	47.47 ± 0.46

Results were presented as mean ± S.E. for 5 experiments.

白血球遊出を 30—50% 抑制し (Table I), しかもこの効果は副腎摘出ラットでは遅効的であつ抑制力も低下すること (Table II) を見出した. これらの結果から, AMS は salicylate^{25,26)} と同様, 炎症の際の白血球遊出段階で阻止効果を及ぼすものと考えられ, その作用には脳下垂体-副腎系の関与も示唆された.²⁵⁻²⁸⁾

副腎には多量のアスコルビン酸が存在し, ストレッサーで ACTH による副腎皮質ステロイドの生合成・遊離の促進が生ずる際, それに先だつて副腎アスコルビン酸量の著減が認められる. すなわち, 正常時の副腎ではアスコルビン酸が皮質ステロイドの生合成を抑制していることが報告されている.^{29,30)} 一方 salicylate 投与で用量に応じ副腎アスコルビン酸量の減少が生じ, salicylate による脳下垂体-副腎系の活性化が推定されている.²⁶⁾ AMS でも 100—200 mg/kg で同様の現象が認められた (Table III). また AMS および salicylate のいずれによつても長期連用により副腎からのコルチコステロンの遊離量の増加 (Table IV) および血中コルチコステロン濃度の上昇がみられた (Table VI). したがつて AMS は salicylate と同様, 恐らく副腎アスコルビン酸量の減少→皮質ステロイド生合成・遊離の増加を介する機序で炎症経過, なかんずく白血球遊走に影響を及ぼすものであらう.

つぎに白血球遊走の他の側面として, 白血球のエネルギー代謝について検討した. AMS および salicylate は家兎単離白血球標本による酸素吸収量および基質グルコースの消費量を増加, 脱共役剤, 2,4-dinitrophenol ($1 \times 10^{-4}M$) とほぼ同程度の効果を示した (Table VII). AMS による効果は salicylate について報告されていると同様に,³¹⁻³³⁾ その脱共役作用によることが考えられる. そこで酸化的リン酸化に対する作用をみるため, ラット肝および脳の cyclophorase 系に対する AMS の影響を検討した. その結果 AMS は鎮痛作用発現の最小血中有効濃度の $4 \times 10^{-6}M$ ではほとんど影響を示さなかったが, $2.5 \times 10^{-5}M$ では酸化的リン酸化を著しく阻害した (Table IX).

ところで白血球の食作用に要するエネルギーは嫌氣的に解糖系から得られるが,^{13,34)} 食作用時には酸素吸収量が増大する^{35,36)} (Table VII, VIII). 2,4-Dinitrophenol は食作用と関係なく白血球の酸化的リン酸化を脱共役させるため,¹⁴⁾ 食作用時にも酸素吸収量を増大させる (Table VIII). 一方 AMS および salicylate³⁷⁾ は食作用自体を抑制するため, 食作用時の酸素吸収量に影響を示さないものと考えられる (Table VIII).

結局 AMS は副腎のアスコルビン酸量を低下し, 皮質ステロイドホルモンの生合成・遊離を促進, 他方では白血球のエネルギー代謝に対し脱共役作用を示した. これらの現象と白血球遊出ないし食作用ひいては鎮痛消炎作

25) H. Bacchus, A. Bacchus, *Fed. Proc.*, **12**, 7 (1953).

26) 高橋 宏, 日薬理誌, **64**, 693 (1968).

27) G. Ungar, E. Damgaard, F.P. Hummel, *Am. J. Physiol.*, **171**, 545 (1952).

28) W.G. Spector, D.A. Willoughby, "Salicylates," ed. by A. St. J. Dixon, Churchill, London, p. 141.

29) A.E. Kitabchi, *Nature*, **215**, 1385 (1967).

30) K. Shimizu, *Biochem. Biophys. Acta*, **210**, 333 (1970).

31) L.M. Pachman, *J. Clin. Invest.*, **50**, 226 (1971).

32) M.W. Whitehouse, J.M. Haslam, *Nature*, **196**, 1323 (1962).

33) T.M. Brody, *J. Pharmacol.*, **117**, 39 (1956).

34) M. Zatti, F. Rossi, V. Meneghelli, *Brit. J. Exptl. Pathol.*, **46**, 227 (1965).

35) W.H. Evans, *Biochemistry*, **1**, 159 (1962).

36) F. Rossi, M. Zatti, *Biochim. Biophys. Acta*, **121**, 110 (1966).

37) B. Kvarstein, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 119 (1971).

用との関係の詳細については今後の研究にまたなければならない。

つぎに白血球の動態に関し、血液中の白血球百分率に対する作用をみたが、AMS および salicylate の連続投与で影響はみられなかった (Table X)。

炎症時には、白血球が関与するような局所の炎症の進行に加えて、血漿蛋白質から催炎性物質、たとえば bradykinin, SH-protease³⁸⁾ などが生じ、抗炎症剤がこれらの生成を抑制する可能性もある。³⁹⁾ Salicylate は蛋白質熱凝固を著しく抑制したのに、AMS の作用は微弱であった (Table XI)。この結果は AMS の血漿蛋白質との結合度が他の salicylate 化合物にくらべ低いという成績とも一致するものであった。⁵⁾

結 論

1. CMC 囊法による正常ラットの白血球遊出抑制作用は AMS の 50 mg/kg で 36.0%, 100 mg/kg では 50.4% で、salicylate と同程度であった。副腎摘出ラットでは白血球の絶対数の減少とともに、AMS の白血球遊出抑制効果も正常動物の場合より低下した。
2. AMS 100 mg/kg および 200 mg/kg 投与 (*i.p.*) により、副腎アスコルビン酸量は 22.8% および 52.3% 減少した。
3. AMS 50 mg/kg 1 週間連続投与 (*i.p.*) により、副腎からのコルチコステロン遊離量は 49.0% 増加した。しかし 100 mg/kg 1 回投与では増加しなかった。
4. AMS 50 mg/kg 1 週間連続投与 (*i.p.*) により、血中コルチコステロン濃度は 44.0% 上昇した。しかし、100 mg/kg 投与 1 hr および 4 hr 後の血中濃度は上昇を示さなかった。
5. AMS (15 mg/dl) は白血球による酸素吸収量およびグルコース消費量をともに著明に増加した。しかし、*E. coli* 添加による食作用時の酸素吸収量およびグルコース消費量にはほとんど影響を示さなかった。
6. 脳および肝臓 cyclophorase 系の呼吸および共役リン酸化反応は AMS ($2.4 \times 10^{-5}M$) で著明に抑制され、作用は肝において著しかった。
7. AMS を正常ラットに 50 mg/kg 1 週間連続投与 (*i.p.*) したが、白血球百分率にはなんらの影響も認められなかった。
8. 蛋白質熱凝固に対し、AMS は 15 mg/dl で 6.8%, 30 mg/dl で 13.6% の抑制を示した。

38) H. Hayashi, H. Miyoshi, R. Nitta, K. Udaka, *Brit. J. Exptl. Pathol.*, **43**, 564 (1962).

39) 水島 裕, 化学の領域, 増刊 **91**, 101 (1970).