副腎 Ascorbic acid 量に及ぼす PAS およびその他 Salicylates の影響

昭和34年6月6日受付

信州大学医学部薬理学教室（主任：赤羽治郎教授）
大鳥居　健

Adrenal Response on Ascorbic Acid to the Administration of PAS and Other Salicylates

Takeshi OTORII
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. AKABANE)

緒言

Selye①②③④は彼のいわゆる"Adaptations Syndrom"に関する系統的研究において，"Non-specific Stress"にさいし，脳下垂体副腎皮質系の機能が活動することを明らかにした。

Sayers⑤⑥らは ACTH の投与によつて，副腎の Ascorbic acid の含有量が，ある期間著明に減少することを明らかにし，さらに副腎 Ascorbic acid の定量から，ACTH の測定を考え，その"Adrenal Ascorbic Acid Depletion Method"は，ACTH の生物学的検定に重要な位置を占めるに至つた。

温熱⑦，寒冷⑧，種々の毒薬の投与⑨および Adrenaline や β-Chlorethylamine⑩の投与が Stress となつて，Ascorbic acid の減少をきたすことは，すでに認められている。

また，リユウマチ疾患にたいしては，古くから Salicylic acid 誘導体が有効薬物として，知られているが，Hench⑪らは，ACTH 投与が急性リユウマチ疾患に著明な効果を示すことを発表した。この報告にもとづいて，Salicylic acid のリユウマチ疾患にたいする作用機序は，Salicylic acid の投与が Stress となつて ACTH の分泌を促進し，その ACTH が抗リユウマチ効果を示すものではないかと考えて，Blanchard⑫らそのほか⑬⑭の報告がなされた。これらの研究によつて，Salicylic acid, Aminopyrine および Cinchophen の投与にさいして，正常ラットの副腎 Ascorbic acid の減少がおきることが認められた。

Cronheim⑮らは Salicylic acid をはじめ，数種の Benzoic acid および種々の Aliphatic acid をラットに投与して，Ascorbic acid に及ぼす影響を観察し，後二者の誘導体では，減少をみなかつたと述べている。Hetzel⑯らは Acetyl salicylic acid および Salicylic acid の投与によつて，Ascorbic acid の減少をみているが，脳下垂体摘出動物では，減少がおこらないといつている。そのほか，リユウマチ疾患に用いられている薬物の副腎 Ascorbic acid 減少効果についての報告がなされているが，実験条件そのほかの点で，かならずしも一致した結果を示していない。

私は Salicylic acid 誘導体のうち，とくに広く使用されている P-aminosalicylic acid (PAS) の副腎 Ascorbic acid 含有量に及ぼす効果をしらべ，あわせて Salicylic Na および Salicylamide の効果と比較検討した。

実験方法

実験動物として，自家飼育繁殖の体重 100～150g の雄性ラットを用い，各実験にさいして，できるだけ同一繁殖系統のものをえらび，そのほか条件の近いものに統一した。

飼育にあたつて，飼料を一定にし（オリエンタル固形乾燥食，小麦および水），そのほかの飼育条件もなるべく恒常に保つた。

使用した薬物は PAS, Sodium salicylate, Salicylamide および P-Aminobenzoic acid (PABA の Na 塩）である。これらの薬物は生理的食塩水溶液として，ラットの腹腔内に投与した。薬物溶液の注射量はラット体重 100g にたいし，つねに 1 ml となるようにした。これにたいし，同量の生理的食塩水を腹腔内に注射した動物を対照として用いた。

実験にあたつては，開始前 12h から絶食させ，薬物を注射してのち，実験成績で示す各時間において，無麻酔下に断頭瀉血し，ただちにその両側副腎を摘出して試料とした。

副腎は摘出したのち，周囲に附着している結締織や脂肪組織を除去し，0.1mg まで秤量し，のち両側副

腎を合せて Homogenate とした。

Ascorbic acid の定量は Roe & Kuether[17]の方法にしたがい，その含有量は mg/dl 副腎で示した。

実験成績

1. Salicylic acid の効果（表1参照）

a) 150mg/kg 投与による結果

薬物投与後 3h における Ascorbic acid の測定値を対照値とくらべると，各実験群において減少を示し，その平均減少%は18.8であつた。この値はまず有為のものと認められる。

b) 300mg/kg 投与による結果

薬物投与後 3h および 6h における各実験群の平均減少%は，それぞれ 33.9 および 29.6 であつて，明らかに減少を示しているが，24h 値は有為なものとは認められない。

2. Salicyiamide の効果（表2参照）

a) 150mg/kg 投与による結果

薬物投与後 3h における各実験群の平均減少%は 20.2 で，Salicylic acid における場合とくらべ，大きな差は示されなかつた。

b) 300mg/kg 投与による結果

3h 値の平均減少%は 35.8 で，また 6h 値の平均減少%は 26.7 を示し，Salicylic acid の場合と同じく，6h 値の減少%は 3h 値のそれより明らかに小さくなり，時間の経過による回復を示している。3h 値においても 6h 値においても，Salicylic acid の同時間における値とくらべ，とくに明らかな差は認められなかつた。

なお 24h 値は Salicylic acid の場合と同じく，有為の変化とは認められない。

1　Salicylic acid投与による副腎Ascorbic acid量の変化

実験例数	対照値	Sali. acid 150mg/kg 3h値	Sali. acid 300mg/kg 3h値	6h値	24h値
8	384±36	301±43 (21.5%)	269±47 (29.9%)	260±27 (32.3%)	363±21
8	356±18	－	214±15 (39.6%)	251±25 (29.4%)	－
9	367±43	308±27 (16.2%)	262±34 (28.2%)	268±45 (27.1%)	360±55
7	406±33	330±25 (18.6%)	252±51 (37.9%)	－	－
		平　均　18.8%	33.9%	29.6%	

数値はAscorbic acid mg/dl 副腎の5%危険率における信頼限界を示す。
%は対照に対する減少%を示す。

2　Salicylamide投与による副腎Ascorbic acid量の変化

実験例数	対照値	Salicylamide 150mg/kg 3h値	Salicylamide 300mg/kg 3h値	6h値	24h値
8	435±27	329±42 (24.4%)	275±31 (36.8%)	297±38 (31.7%)	404±41
9	392±44	303±51 (22.8%)	244±33 (40.3%)	263±29 (33.0%)	377±52
8	432±29	374±35 (13.4%)	291±19 (32.6%)	316±32 (26.8%)	－
8	374±23	－	248±36 (33.8%)	315±43 (15.7%)	－
		平　均　20.2%	35.8%	26.7%	

3　PAS投与による副腎Ascorbic acid量の変化

実験例数	対照値	PAS 300mg/kg 3h値	PAS 600mg/kg 3h値	PAS lg/kg 3h値	6h値	24h値
8	381±27	388±42	376±33	284±22 (25.5%)	308±32 (19.2%)	355±35
8	423±37	414±40	409±36	302±43 (28.6%)	328±32 (22.5%)	403±31
8	443±39	428±45	431±47	313±28 (29.4%)	－	－
7	358±18	369±40	353±22	274±36 (23.4%)	299±39 (16.5%)	－
				平　均　26.7%	19.4%	

3. PAS の効果（表3参照）

a) 300mg/kg 投与による結果

薬物投与後の 3h 値において，各実験群のいずれにおいても，対照とくらべて，まつたく有為の変化は認められなかつた。

b) 600mg/kg 投与による結果

3h 値を対照とくらべてみると，各実験群それぞれの値において，ほとんど変化を示さないもの，あるいはわずかに減少の傾向がみられるものなどがあるが，その変化はいずれも誤差範囲内にあるもので，有為とはいえない。

c) 1g/kg 投与による結果

3h 値を対照とくらべると，各実験群それぞれ明らかな減少を示し，その平均減少%は 26.7 を示した。

6h 値においても，なお減少が認められ，平均減少%は19.4を示した。しかし24h 値の変化は無為であつた。

4. PAS および PABA の併用効果（表4参照）

Salicylate にたいして，その血中濃度を高め，増強作用を現わすといわれる PABA を，PAS と同時に併用して，副腎 Ascorbic acid 含有量に及ぼす効果をみた。

PAS の投与量は Ascorbic acid の減少をおこす 1g/kg とし，PABA の投与量は 350mg/kg（PABA 単独投与のさい，この量で減少は示されない）とした。

その結果，表に示すように，PAS 単独投与のときも，PAS に PABA を併用したときも，ほとんど同じていどの減少を示し，増強効果はみられなかつた。

4 PASとPABAの併用投与による副腎Ascorbic acid量の変化

実験例数	対照値	PAS(1g/kg) 3h値	PAS(1g/kg) PABA(350mg/kg) 3h値
8	376±29	272±36(72.3%)	283±42(75.3%)
8	433±45	338±47(78.1%)	327±38(74.7%)

総括ならびに考察

Cronheim らはラットに Salicylic acid そのほかを皮下注射して，Phenobarbital の麻酔のあとに，注射後 2h で副腎を摘出して，その Ascorbic acid の減少をみた。彼の研究によると，Salicylic acid は 150 mg/kg より以上の投与量で，明らかな減少が認められている。ことに 300mg/kg 以上の投与量では，各実験群がいずれも有為の数値を示している。

また Salicylamide 300mg/kg を投与したときも，減少をみているが，Salicylic acid の場合とくらべて，やや減少率は少い。しかし Salicylamide による結果は，一群の実験例のみであるので，両者の効果の強弱を確実に論じるわけにはいかない。

Forbes[10]は同じくラットに Salicylic acid および Salicylamide を腹腔内注射して，Ascorbic acid を測定した。彼はラットの2実験群に，それぞれ Salicylic acid 350mg/kg と Salicylamide 300mg/kg を投与して，注射後 2h，4h，6h およびそれ以上の時間において，Ascorbic acid の消長を観察しているが，その 2h 値において，Salicylamide による減少率は，これより投与量の多い Salicylic acid の場合よりやや大きく，Cronheim の成績と反している。しかし 4h 値をみると，逆に Salicylic acid の場合の減少は，2h 値より著明であつて，これにたいし Salicyliamide による減少率は，2h 値より小さくなり，その結果として，Salicylic acid による減少率が Salicylamide のそれより大きくなつている。Forbes は 4h 値の結果から，Salicylic acid の効果が，Salicylamide の効果より長く持続すると述べている。

私の実験は，同量の Salicylic acid と Salicylamide を腹腔内に投与したもので，Forbes の実験とくらべて，Salicylamide の量はひとしいが，Salicylic acid の量は 50mg/kg 少くなつている。そして 3h 値における結果では，150mg/kg 投与でも 300 mg/kg 投与でも，両者の効果に大きな差異が示されなかつた。また300mg/kg 投与の両者の 6h 値も，ほぼ同じような結果を示した。

Cronheim の投与方法は皮下注射によつたものであり，Forbes は腹腔内注射を行つているが，両薬物の投与量がことなつている。私の実験は両薬物の等量を腹腔内注射したもので，したがつて彼らの実験結果と，まつたく同じようには比較できないが，とにかく彼らの述べたように，両薬物のいずれかがより明らかな効果を示したとはいえないのである。この点の究明には，さらに多数の実験例が必要であろう。また Forbes の結果によると，2h から 4h において，Salicylate の効果が強くみられ，そののち効果は減弱し，24h 値では有為の変化がみられないことは，私の実験でも一致している。なお Forbes は 4h 値の結果から，Salicylic acid の効果が，Salicyiamide の効果より，長く持続すると述べているが，私の実験結果からみれば，3h 値において，両者の効果に大きな差がみられないから，時間的経過による効力の差は，それよりのちに現われるのであろう。

できるだけ条件をひとしくしても，Ascorbic acid の消長の測定は，微妙に変動しがちなので，これまで述べたように，Cronheim，Forbes および私の実験において，量的あるいは時間的に，多少の値の差はあるが，いずれにせよ，一定量以上の Salicylic acid および Salicylamide の投与によつて，副腎 Ascorbic acid は明らかに減少を示した。そしてこの減少効果は，脳下垂体摘出動物ではみられないという，Cronheim の報告から考えて，これら Salicylate の作用が Stress として影響するのであろう。

同じ Salicyllc acid のうち，PAS の効果については，Cronheim が 300mg/kg を皮下投与したさい，まつたく Ascorbic acid の減少をきたさなかつたと述べている（それ以上の量では実験を行つていない）。私の実験結果では，さきに述べたように，300mg/kg ではまつたく効果なく，600mg/kg でも有為の変化は認められなかつたが，1g/kg を投与したさい，明らかに Ascorbic acid の減少をみた。すなわち PAS が無効なのではなく，投与量を増せば，減少効果かみられるのである。しかし 1g/kg の投与でも，Salicylic acid や Salicylamide の 300mg/kg 投与におけるより，減少率は小さい。

Forbes は Salicylic acid 誘導体の Ascorbic acid 減少効果は，これら誘導体がもつ鎮痛作用や下熱作用などの薬理作用に，あるていど関係すると考えている。PAS は Salicylic acid 誘導体のうち，もつともこれらの薬理作用を欠く物質である。

それゆえこれらの薬理作用の強さ比例して，このような大量投与のさいのみ，減少効果が示され，ほかの Salicylic acid などに近い量では無効であるとも考えられる。

つぎに私は PABA を PAS に併用して，PAS の Ascorbic acid 減少効果に及ぼす影響をみた。

Salassa⑲らによると，PABA は Salicylic acid の血中濃度を高め，増強的に作用するといわれている。Cronheim は Salicylic acid の血中濃度と副腎 Ascorbic acid の減少が平行することをみて，これにもとづいて，Salicylic acid に PAS を併用したが，Ascorbic acid の減少効果に影響をみなかつた。

私が行つた PAS と PABA の併用実験においても，なんらの増強作用もみられなかつた。PABA が Salicylate の血中濃度の上昇に増強的であるにかかわらず，Ascorbic acid の減少効果に影響しない理由は不明であるが，多くの Salicylic acid のうち，もつとも PABA に構造上類似している PAS の場合は，化学構造上類似した薬物が，しばしば competitive に作用するという考えからすれば，その理由は明らでかないにしても，併用による増強作用がみられなくてもよいであろう。

結　論

Salicylic acid 誘導体をラットの腹腔内に投与して，副腎 Ascorbic acid 含有量に及ぼす変化を観察した。

1. Salicylic acid (Na塩) 150mg/kg の投与によつて，3h 後 Ascorbic acid は有為の減少を示した。同じく 300mg/kg の投与による 3h 値はさらに明らかな減少を示し，6h 値もなお有為の減少を示したが，24h 後には認めるべき変化を示さなかつた。

2. Salicylamide 150mg/kg および 300mg/kg の投与による前記各時間の Ascorbic acid の減少値は，Salicylic acid の対応値とくらべて，明らかな差異はみられなかつた。

3. PAS 300 mg/kg および 600 mg/kg の投与によつて，Ascorbic acid 含有量に有為な変化を与えなかつた。同じく 1g/kg の投与によつて，3h 値および 6h 値に有意の減少を認めた。

4. PAS に PABA を併用して，Ascorbic acid 減少効果にたいする影響を試みたが，とくに変化はみられなかつた。

参 考 文 献

①Selye, H.: Am. J. Physiol. 119, 400 (1937) ②Selye, H.: Arch. Internat. Pharmacodyn. 55, 431 (1937) ③Selye, H.: Am. J. Physiol. 122, 347 (1938) ④Selye, H.: Am. J. Physiol. 123, 758 (1938) ⑤Sayers, G. et al: Endocrinol. 37, 96 (1945); 38, 1 (1946) ⑥Sayers, G. & Sayers, M. A.: Recent Progress in Hormon reserch 2, 81 (1948) ⑦Harkins, H. N.: Physiol. Rev. 35, 531 (1945) ⑧Levin, L.: Endocrinol. 37, 34 (1945) ⑨大森義仁，佐藤陽一郎および宇井博　慈大医誌 66, 薬理号 (1951) ⑩Ludewig, S et al: J. Biol. Chem. 167, 313 (1947) ⑪Hench, P. S.: Ann. Internat. Med. 36, 1 (1952) ⑫Blanchard, K. C. et al: Bull. Johns Hopkins Hosp. 86, 83 (1950) (Quoted from Proc. Soc. Exp. Biol. 85, 37 (1954)) ⑬Keleman, E. et al: Experientia 6, 435 (1950) (Quoted from Proc. Soc. Exp. Biol. 80, 51 (1952)) ⑭Mead, B. W. & Smith, M. J.: Lancet 1, 773 (1951) ⑮Cronheim, G.: Proc. Soc. Exp. Biol. 80, 51 (1952) ⑯Hetzel, B. C. & Hine, D. C.: Lancet 94, 261 (1951) ⑰Roe, J. H. & Kuether, C. A.: J. Biol. Chem. 147, 399 (1943) ⑱Forbes, J. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. 85, 37 (1955) ⑲Salassa, R. M.: J. Lab. Clin. Med. 33, 1393 (1948)