

비 Steroid성 항염제

이화여자대학교 의과대학 정형외과학교실

최 기 흥

= ABSTRACT =

Non-Steroid Anti-inflammatory Drugs

Ki Hong Choi, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

근 20년동안에 비Steroid성 항염제의 연구는 눈부신 발전이 있었으며 그간에 상품화된 것도 수없이 많다. 현재 우리나라에서 판매되고 있는 비Steroid성 항염제의 수만도 150~200종에 이르고 있다^{1,2)}.

이와같이 많은 수의 약품이 나오게된 이유는 Steroid제가 그 우수한 항염효과에 비하여 동반되는 부작용이 많아서 염증 특히 결체조직에 발생한 만성적인 염증에 장기간 투여할 수 있는 대체제를 찾으려는 노력의 결과였다. 그 결과로 Steroid가 갖는 부작용중 수분저류, 혈압 및 혈당상승문제 또는 위양이나 세균성 감염의 유발등의 부작용을 극복하는 데는 일단은 성공했다고 하겠다. 그러나 이에 비하여 항염작용이 현저하게 떨어지고 아직도 거의 공통적으로 위장장애문제가 해결되지 못했고 또 각 제제에 따라서 다소간의 다른 부작용도 있다. 이러한 단계에서는 자연히 보다 Steroid에 가까운 항염작용과 위장장애에 대한 부작용이 적은 약을 개발하려는 노력이 계속되고 있다. 그럼에도 불구하고 현상태에서도 7개의 기본물질에서 유도된 23개의 약품이 무려 150~200종의 상품명으로 시판되고 있는 실정이다.

본 논문에서는 이러한 복잡한 비Steroid성 항염제(NSAID)의 기본성분과 유도물질 그리고 그들의 특성 및 임상적으로 이용하는데 그 많은 약을 여하히 선택할 것인가하는 지침이 될만한 점을 살펴보고 정리하려 한다.

NSAID를 논할 때 류마티성 질환을 빼놓을 수 없

으나 여기서는 소위 류마티성 질환에 사용되는 2차약(slow acting antirheumatic drug, SAARD)이나 면역조절제통제제(immunoregulating agent)에 관하여는 제외코저 한다.

비 Steroid성 항염제(NSAID)

제1표에서 보는 바와 같이 NSAID는 그 기본제제를 ① salicylate ② propionic acid ③ indole ④ phenylacetic acid ⑤ pyrazole ⑥ oxicam 및 ⑦ fenamate의 7가지로 구분한다. 그러나 이들도 더 간단히 ①~④를 carboxylic acid, ⑤ 및 ⑥은 enolic acid 그리고 fenamate는 anthranilic acid의 유도체이다.

현재 여러가지 염증에 장기 치료제로서 비교적 안전하게 사용되는 약물은 이 NSAID제가 추종을 이루고 1차약으로 사용되고 있으며 각 제제의 1일 용량과 분복회수의 개요는 1표와 같다.

NSAID가 나오기 전에도 이미 aspirin은 널리 사용되어온 NSAID의 해열, 진통 및 소염작용의 모든 요건을 갖춘 기본제이며 이 약의 역사는 Hippocrates까지 거슬러 올라가는 오래 된 약이다¹⁸⁾. Salicylic acid를 모르는 사람은 없을 것이고, 1835년에 이미 추출하여 지금에 이르기까지 가장 널리 애용되는 약제이다.

NSAID의 각 제제를 보다 상세하게 기술하면

1. Salicylate

제 1 표. NSAID 와 용량 및 분복회수

약 제 명	1 일 용량 / 성인	1 일 분 복회수
Salicylate		
Aspirin	3.0 - 6.0 gm	6-8
Propionic acids		
Ibuprofen	1,200 - 1,600 mg	3-4
Naproxen	500 - 750 mg	2
Ketoprofen	100 - 200 mg	3-4
Flubiprofen	300 - 400 mg	3
Fenbufen	600 - 900 mg	2
Indole derivatives		
Indomethacin	50 - 150 mg	2-3
Sulindac	200 - 400 mg	2
Phenylacetic acids		
Diclofenac	50 - 150 mg	3
Alclofenac	1,000 - 3,000 mg	3-4
Pyrazoles		
Phenylbutazone	200 - 400 mg	3-4
Oxyphenbutazone	200 - 400 mg	3-4
Oxicam		
Piroxicam	20 - 30 mg	1
Fenamates		
Mefenamic acid	750 - 1,500 mg	3
Flufenamic acid	400 - 600 mg	3

Aspirin 을 비롯하여 salicylic acid 제는 비단 NSAID 로서 뿐만 아니라 해열 및 진통제로서 오랫동안 애용되어 왔으며 가장 안정성 있는 약으로 그 이름을 모르는 사람이 없을 정도이다. 이 제제는 우리나라 의료보험에 등재되어 있는 약품명만도 35 개나 된다. Aspirin 은 장기투여 항염제의 기본 제제로서 해열, 진통 및 항염등 NSAID 가 갖고 있는 특성을 모두 갖춘 제제이나 너무 흔한 약으로 오히려 그 진가가 덜 알려졌다고 하여도 과언은 아닐 것이다. 모든 NSAID 가 Steroid 에 가까운 항염효과를 얻으려고 개발되었음에도 그 대부분이 aspirin 과 steroid 의 중간보다도 aspirin 에 가까운 항염효과에 그치는 것이 보통임을 감안할 때 값이싼 aspirin 의 효과도 경시할 수 없는 현실이다. 다만 부작용으로 위장장애나 출혈이 있어 몹시 꺼리는 경향이 있으나 이것도 위벽에 지장을 주지 않고 장에서 용해흡수되는 entero-coat 된 제제 (Levis, Rhonal) 를 사용하면 해결될 수 있는 문제이다.

Aspirin 은 위장에서 잘 흡수되고 혈장내에서 salicylate

로 되며 다른 NSAID 의 대부분이 혈장단백과 결합되듯이 aspirin 도 주로 albumin 과 결합되어 있다.

Aspirin 의 작용은 해열, 진통 및 항염작용이 있는데 해열작용은 백혈구의 pyrogen 이 prostaglandin E₁ 로 이행되는 과정을 salicylate 가 차단함으로써 얻어진다고 믿고 있다^{9,24}). 진통작용은 특출하지는 않으나 결체조직의 염증에는 진통효과가 있다. 일반적으로 bradykinin 또는 histamine 에 대한 통각의 threshold 와 관련되는 prostaglandin 의 작용을 억제함으로써 진통효과를 얻을 수 있다고 보고되어 있다^{10,27}). 항염작용은 부종과 삼출액을 감소시키고²⁶) 다른 NSAID 와 같이 지방산으로부터 prostaglandin 을 합성하는데 이용되는 효소과정 즉 fatty acid cyclooxygenase 의 활성을 억압시킴으로 나타난다¹³). 특히 류마티성 관절염의 활막은 PGE₂ 나 collagenase 가 증가되어 있으며 aspirin 은 이러한 변화를 억제하는 작용을 한다. 또한 mitogen-activated lymphocyte 로의 이행을 억제하고²²) 백혈구의 migratory factor 를 억제하여⁶) 면역학적 반응도 억제함으로써 다양한 항염작용을 한다.

이러한 aspirin 의 작용도 사용량에 따라서 차이가 있으며 특히 aspirin 은 사용량을 약간만 증량하면 혈장내 농도는 현저하게 증가되고 배설도 늦어져 소량의 증량으로 보다 좋은 효과를 보는 때가 많다. 일반적으로 해열 및 진통목적으로는 1 일 1.2 ~ 3.0g 을 4 ~ 6 회에 분복하나 항염 작용을 얻기 위하여서는 혈장농도 20 ~ 30mg % 까지 올려야 소기의 목적을 달성 수 있다¹⁶). 이는 1 일 80 ~ 100mg/kg 이며 성인에서 4.8 ~ 6.0g 에 이르는 대량이다. 여기에 위장계의 부작용이 문제가 되는 것이다.

부작용으로는 과민성, 대량투여때의 이명 (tinnitus) 또는 청력소실이 있으나 이는 투여를 중단하면 회복되는 가역적인 증상이다. 큰 문제는 위장계의 소화 불량, 위궤양 또는 출혈이 가장 보편적인 부작용이다. 이외에 간장계 또는 신장계에도 가끔 영향을 미칠 수 있다.

근래에 aspirin 의 혈소판 또는 혈액응고에 미치는 부작용이 혈관계 통의 혈전형성을 예방한다는 뜻에서 각광을 받게 되었다. 이는 혈소판의 aggregation 을 억제하는 작용으로 관상동맥 혈전을 예방하는데는 1 일 300mg 의 소량으로 충족할 수 있다고 하며²⁵) 수술후의 다발성 혈전을 예방하는데는 900 ~ 1500mg 을 사용한다²³).

이러한 aspirin 의 작용과 함께 알아두어야 할 것은 흔히 혼합사용하는 약품과의 상관관계이다. 위장장애를 완화하기 위하여 혼합되는 제산제는 aspirin 의 흡수와 배설을 촉진시켜 혈장내 농도를 저하시키고 기

타 uricosurics, steroid 및 methotrexate 등과 병용하면 일반적으로 상대방 또는 aspirin의 효과가 적으며 부작용을 병발하는 수가 많다. 특히 alcohol (술) 과는 위장계통의 출혈을 촉진시킴으로 주의할 요한다. 다른 NSAID 와도 혼용은 상승작용을 하지 못하므로 혼용보다는 단독사용이 추천된다.

2. Propionic acids

Propionic 산 제제는 NSAID 중에서도 가장 그 종류가 많은 약으로 우리나라에서 현재 판매되고 있는 것만도 5개군 50여종에 이르고 있다.

(1) Ibuprofen : Brufen (삼일제약) 을 위시하여 15개 제제가 판매되고 100 mg, 200mg, 250mg 및 500 mg 정이 있다. 본 제제는 1일 1,200~2,400 mg 을 사용해야 소기의 목적을 달할 수 있으나 처음 이 제제가 소개될 때 너무 소량 (200~600mg) 으로 소개되었다²³⁾.

Ibuprofen 은 혈장내 반감기가 짧아서 1일 3~4회 분복해야 하는 번거로움이 있으며 소량으로서는 aspirin 이나 indomethacin 보다 효과가 약하다는 보고가 있으나¹⁹⁾ 앞에서 말한 바와 같이 증량하면 소기의 목적을 달할 수 있다.

(2) Naproxen : Naxen (종근당) 으로 소개된 약으로 혈장내 반감기가 비교적 길어 (12~15시간) 1일 2회의 투여로 약효를 유지할 수 있는 장점이 있다. 다른 대부분의 NSAID 와 같이 혈장단백과 결합되어 있음에도 불구하고 aspirin 과 동시투여를 해서 보다 좋은 효과를 얻을 수 있는 약이다¹⁴⁾. 이에 비하여 대부분의 NSAID 는 단독처방을 하는 것이 원칙이고 복합처방을 해야 보다 좋은 효과를 기대하지 못하고 부작용만 상승작용이 있는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

(3) Ketoprofen : Profenid (통프랑), Alrheumat (바이엘) 등 무려 26종이나 판매되고 있으며 25mg 및 50mg cap. 이 있다. 혈장내 반감기가 중간정도로 1일 3~4회의 투여로 약효를 지속시킬 수 있다. Ketoprofen 은 혈장단백과의 결합력이 적고 염증변화를 일으킨 활막에 침투하여 혈장내 농도보다도 많이 축적하는 장점이 있어 이는 활막세포의 anion 을 이동시키는 능력에 영향을 미치지 않나 생각된다¹¹⁾. Ketoprofen 의 효과와 부작용은 ibuprofen 과 대동소이하다.

(4) Flurbiprofen : Froben (삼일) 등 6개의 제제가 소개되고 있으며 중등도의 혈장반감기를 갖고 있다. 이 약은 영국에서 많이 사용되어 왔으나 처음에는 너무 소량 사용이 임상에 소개 (150~300 mg) 되었으나 현재는 300~400mg 을 3~4회에 분복해야 한다. 이 약의 약효도 다른 ibuprofen 과 다를 바 없으나 환자

의 개인적인 약에 대한 반응에 의하여 선택 사용할 수 있는 약이다.

(5) Fenbufen : Cinopal (유한) 및 Fenbufen (신풍) 으로 소개된 약으로 혈장반감기가 비교적 길어서 (10시간) 1일 2회의 투약으로 약효를 유지할 수 있다. 이 약은 prodrug 로서 체내에서 biphenylacetic acid 로 변하여 작용하며 indomethacin 과 유사한 작용이 있다고 믿고 있다. 그러나 부작용으로 위장계통, 피부발진 및 두통이 있다.

3. Indole 유도체

Indole 제제의 대표적인 약품은 널리 알려진 indomethacin 이다. Indomethacin 은 NSAID 로서 그 항염작용이 뚜렷하고 대부분의 NSAID 의 항염작용이 steroid 보다 aspirin 에 가까운데 비하여 indomethacin 은 aspirin 과 steroid 의 중간정도에 위치하는 약품이나 반면에 부작용도 많은 약으로 비교적 강력하여 NSAID 의 약효를 흔히 indomethacin 에 비유하는 이유도 여기에 있다.

Indole 제로 우리나라에 소개된 것은 indomethacin 과 sulindac 이다.

(1) Indomethacin : 앞에서 말한 바와 같이 NSAID 로서 비교적 강력한 약제로 부작용을 충분히 유의하며 사용해야 할 약품이다. 18종의 상품이 소개되고 있으나 보험약품목록에는 8종만이 등록되어 있다.

한때는 류마티성 관절염은 1차약으로 널리 사용되었던 효과적인 약이다. 혈장반감기는 짧으나 (2시간) 배설이 늦어 (24시간) 수일간 투여할 때는 1일 2~4회에 분복하여도 된다. 보통 1일 소량인 75 mg 으로부터 시작하여 점차 250mg 까지 증량하여 투여한다. 증상은 급속히 호전되나 너무 장기간 사용하기에는 부작용이 많은 편이다. 류마티성 관절염에 indomethacin 을 사용하면 흡수된 약이 점차적으로 염증변화를 일으킨 활막에 침투되어 이곳의 prostaglandin 합성 억제에 관여한다고 믿고 있다. 특히 류마티성 관절염의 야간 또는 이른아침의 관절통이나 강직을 완화하기 위하여 야간에 대량을 투여하면 수면을 포함한 효과적인 결과를 얻을 수 있다²⁶⁾. Indomethacin 과 aspirin 의 동시처방은 가급적이면 피하는 것이 좋다¹⁾.

그러나 indomethacin 은 위궤양, 위출혈의 부작용이 비교적 많은 편이고 중추신경계의 합병증이나 심할 때는 조혈장기, 간기능의 손상 및 수분저류등의 합병증을 야기하여 약효면이나 부작용에 있어서 steroid와 aspirin 의 중간에 해당되는 약으로 기억함이 좋을 것이다.

(2) Sulindac : Sulindac (서울), Clinol (건일) 등 14

중이나되며 혈장반감기가 길어서(18 시간) 1일 2회 투여로 약효를 유지할 수 있다. Sulfide 유도체의 prod-rug이며 1일 400mg씩 5~7일간 사용해야 약효를 얻을 수 있는 안정된 상태에 이른다. Indomethacin과 동일계통이나 소염작용은 indomethacin보다 적은 편이다. 이 제제는 혈액의 응고 및 혈당조정에 길항적으로 작용하며⁴⁵⁾ 위장계통의 부작용도 propionic acid보다는 많으나 aspirin보다는 적은 편이다²⁰⁾.

4. Phenylacetic Acid 유도체

이 제제에는 diclofenac, alclofenac 및 fenclofenac이 있으나 현재 우리가 사용할 수 있는 것은 전자의 2가지이다.

(1) Diclofenac: Voltaren (한독) 등의 11개 상품명으로 비교적 많이 쓰이는 본 제제는 혈장반감기가 짧아서 1일 3회 투여해야 한다. 약물의 배설이 신장을 통하여 이루어지나 만일 신장에 이상이 있으면 담즙을 통하여 배설되는 것점이 있다²¹⁾.

Diclofenac의 항염작용은 비교적 좋아서 aspirin이나 indomethacin에 비유되며 위장계에 대한 부작용은 적은 편이나 현기증 또는 두통등 신경증상이 있다. 그리고 특히 diclofenac은 aspirin과 혼용하지 말고 단독으로 처방하는 것이 추천되고 있다.

(2) Alclofenac: Mervan (태평양) 등 6개의 상품이 있으며 1일 3g을 사용해야 한다. Alclofenac은 특히 류마티성 관절염의 활액 중에 침투하여 활액내 농도가 혈중농도보다 많아져 약효도 indomethacin이나 phenylbutazone과 비슷하며 특히 Rh-factor, immunoglobulin 및 ESR을 감소시키는 효과가 있다²⁾. 따라서 Berry 등(1978)²²⁾은 alclofenac의 약효를 penicillamine에 비유하기도 하였다.

부작용도 propionic acid보다 많지 않으며 간장, 신장 및 골수에 심하지는 않으나 영향을 미칠 수 있으며 환자의 약 20%의 피부에 rash가 발생하는 부작용이 있다.

5. Pyrazole

NSAID 중 pyrazole과 oxicam은 화학적으로 enolic acid 유도체이다. 이 중 pyrazole계통의 약품은 phenylbutazone, oxyphenbutazone이 널리 알려져 있다. 이들의 장점은 혈장내 반감기가 길다는(20시간)¹⁷⁾ 것과 류마티성 관절염에 효과가 있을 뿐만 아니라 특히 phenylbutazone은 통풍환자에게 보다 효과적이다. 이에 반하여 oxyphenbutazone은 요산용해작용이 없다²³⁾.

Pyrazole은 NSAID 중 관절질환에 좋은 항염제의

하나이지만 반면에 소화기장애와 체내에 수분저류의 부작용도 많다. 또한 이 제제가 널리 사용되지 않는 이유는 조혈장기에 지장을 초래한다는 점 때문이다. 소아에서는 agranulocytosis를 그리고 성인에서는 재생불능성 빈혈을 초래할 수 있다. 고로 본 제제는 류마티성 관절염치료에서 2차약인 금제제나 penicillamine 등과 함께 사용해서는 않된다.

부작용이 있기는 하지만 선택된 환자에게는 단기간 동안 사용할 수 있는 비교적 강력한 치료제임에는 틀림없다.

이에 비하면 azapropazone이나 feprazone의 약효는 비슷하나 조혈장기에 대한 부작용은 아직 보고된 바 없다.

6. Oxicam

Oxicam은 enolic acid 유도체이나 pyrazole제와는 판이한 구조를 가진 piroxicam으로 뛰어난 항염작용을 나타낸다. Feldene(화이자)으로 널리 소개된 약품으로 혈장내 반감기가 36~45시간으로 NSAID 중 가장 긴반감기를 갖고 있어 1일 1회의 투여로 약효를 지속시킬 수 있는 장점이 있어 장기간 복용에 편리하다. 이약의 복용으로 복용약의 혈장내 함량은 5~7일간 점차적으로 상승한다. 항염작용은 indomethacin에 비교될 정도로 NSAID로서 강력하면서 부작용이 적은 것이 특징이다. 소화장애 또는 오심이 가끔 보고되고 있을 정도이다.

그러나 aspirin에 예민한 천식을 나타내는 환자에게는 금기로 되어 있다.

7. Fenamate

Mefenamic acid제는 Pontal(유한) 등 무려 27종, flufenamic acid제는 opyrin(동아) 등 3가지의 제제가 있다. Meclofenamic 산제를 포함한 fenamate제는 항염작용에서는 다른 NSAID와 비슷하나 소화기장애 특히 설사를 유발하는 경우가 많아서 사용할 때 특별한 주의가 필요하다.

이상 7개 제제 약 150종에 이르는 NSAID를 임상적으로 어떻게 선택하며 여하히 사용할 것인가와 환자에게 적절하고 가장 효과적인 약품(NSAID)을 선택하여 장기간 투여해도 최소한의 부작용으로 치료할 수 있는 약품을 선정하여 주는 것은 만성염증 치료에 중요한 일이다.

이러한 방법을 모색하기 위한 기준을 다음과 같이 정리해 본다.

1) 환자에게 가장 적절한 약품 한가지만을 선정, 투

여한다.

2) 장기간 치료가 필요한 NSAID의 복합처방은 가급적 이를 피한다.

3) NSAID 치료의 주목적은 증상, 즉 통증의 소실에 있다.

4) Aspirin은 NSAID의 기본제제이다. 그러나 일반 aspirin은 소화장애가 많으므로 entero-coat된 제제로 이를 극복하도록 시도하여 볼 것이다.

5) 장기간 치료에 편리한 1일 1회 또는 2회 투여로 충분한 (naproxen, sulindac, piroxicam) 제제는 복용의 번거러움을 덜어 준다.

6) 약의 선택은 2개의 propionic 산제, indole 제, phenylacetic 산, pyrazolone 제중 1개씩 또는 piroxicam과 aspirin 등을 선택하여 순차적으로 사용하여 환자에게 적당한 것을 선정한다.

7) 한 약품이 선정되면 충분한 기간 사용해 본 후에 그의 평가를 할 것이며 너무 조급히 약효를 단정하지 말 것이다.

8) NSAID 치료의 이상적인 목표는 가장 유효한 약을 최소량으로 효과를 얻을 수 있는 길이다.

9) NSAID 사용시는 항상 부작용의 출현을 관찰할 것 즉 소화기장애, 조열기 계통 및 피부변화에 주의할 것이다.

10) 적절한 NSAID의 치료는 류마티성 관절염도 70~80%는 이를 효과적으로 치료할 수 있다는 것을 명심할 것이다.

- References -

- 1) 의료보험 약가기준액표, 대한병원협회, 서울, 1982.
- 2) Medical Index, 3rd Ed., 한국 Medical Index 사, 서울, 1981.
- 3) Breddin, H. K. : Mechanisms of action and dosage of Aspirin in obstructive arterial disease, Abstract, Seoul Intern. Aspirin Symposium, Korean Med. Assoc., 1982.
- 4) Bridges, K. R., Schmidt, G. J., Jensen, M., Cerami, M. and Bunn, H. F. : The acetylation of hemoglobin by aspirin. In vitro and in vivo, J. Clin. Invest., 56 : 201, 1975.
- 5) Brown, K. A. and Collins, A. J. : Action of non-steroidal anti-inflammatory drugs on human and rat peripheral leucocyte migration in vitro, Ann. Rheum. Dis., 36 : 239, 1977.
- 6) Craig, G. L. and Buchannan, W. W. : Antirheumatic drugs : Clinical pharmacological and therapeutic use, Med. Progress, 3 : 6 : 70, 1981.
- 7) Delaney, J. C. : The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge, Clin. Allergy, 6 : 177, 1976.
- 8) Feinberg, A. R. and Malkiel, S. : Aspirin sensitivity-experimental studies, J. Allergy, 22 : 74, 1951.
- 9) Feldberg, W. and Gupta, K. P. : Pyrogen fever and prostaglandin like activity in cerebrospinal fluid, J. Physiol., 228 : 41, 1973.
- 10) Ferreira, S. H. : Prostaglandins. aspirin-like drugs and analgesia, Nature New Biol., 240 : 200, 1972.
- 11) Ferreira, S. H., Moncada, S. and Vane, J. R. : Further experiments to establish that the analgesic action of aspirin-like drugs depends on the inhibition of prostaglandin biosynthesis (abstract), Br. J. Pharmacol. 47 : 629, 1973.
- 12) Floeckinger, E. C. : An experimental study of aspirin, A new salicylic-acid preparation, Med. News (N. Y.) 75 : 645, 1899.
- 13) Goodman and Gilman : The pharmacological bases and therapeutics, 6th Ed., p. 669, 1980.
- 14) Higgs, G. A., McCall, E. and Youlten, L. J. F. : A chemotactic role for prostaglandins released from polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis, Br. J. Pharmacol., 53 : 539, 1975.
- 15) Jackson, D. L. : A hypothalamic region responsive to localized injection of pyrogens, J. Neurophysiol., 30 : 586, 1967.
- 16) Kelly, W. N., Harris Jr., E. D., Ruddy, S. and Sledge, C. B. : Textbook of Rheumatology, W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 747, 1981.
- 17) Kelly, W. N., Harris, Jr., E. D., Ruddy, S. and Sledge, C. B. : Textbook of Rheumatology, W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 775, 1981.
- 18) Kroneberg, H. G. : Historical remarks on acetylsalicylic acid, Abstract, '82 Seoul Intern. Aspirin Symposium, Korean Med. Assoc., 1982.
- 19) Lim, R. K. S., Guzman, F., Rodgers, D. W., Go to, K., Braum, C., Dickerson, G. D. and Engle R. J. : Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykininevoked visceral pain, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 152 : 25, 1964.

- 20) Lin, M. T. and Chai, C. Y. : The antipyretic effect of sodium acetylsalicylate on pyrogen-induced fever in rabbits, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 180 : 603, 1972.
- 21) Myers, E. N. and Bernstein, J. M. : Salicylate ototoxicity. A clinical and experimental study, *Arch. Otolaryngol.*, 82 : 483, 1965.
- 22) Opelz, G., Terasaki, P. I. and Hirata, A. A. : Suppression of lymphocyte transformation by aspirin, *Lancet*, 2 : 478, 1973.
- 23) Pittman, Q. J., Veale, W. C. and Cooper, K. E. : Observations on the effect of salicylate in fever and the regulation of body temperature against cold, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 54 : 101, 1976.
- 24) Schoener, E. P. and Wang, S. C. : Sodium acetylsalicylate effectiveness against fever induced by leucocyte pyrogen and prostaglandin E1 in the cat, *Experientia*, 30 : 383, 1974.
- 25) Stuart, R. K. : Platelet function studies in human beings receiving 300mg of aspirin per day, *J. Lab. Clin. Med.*, 75 : 463, 1970.
- 26) Walker, J. E. : Lysine residue 199 of human serum albumin is modified by acetylsalicylic acid, *FEBS Letters*, 66 : 173, 1976.
- 27) Willis, A. L. and Cornelsen, M. : Repeated injection of prostaglandin E2 in rat paws induces chronic swelling and a marked decrease in pain threshold, *Prostaglandins*, 3 : 353, 1973.
- 28) Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W. : Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 111 : 544, 1962