

薬用人参の薬理学的研究 (第10報)
紅参エキス長期投与によるラットアジュバント関節炎への影響

久保 道德^{a)} 寒川 慶一^{b)} 松田 秀秋^{*a)}

^{a)}近畿大学薬学部薬用植物学研究室, ^{b)}日韓高麗人参株式会社

Pharmacological study on *Panax ginseng* C. A. MEYER. X. Effects of long-term administration of *Panax ginseng* (Red Root) extract on rat adjuvant arthritis

Michinori KUBO^{a)}, Keiichi SAMUKAWA^{b)} and Hideaki MATSUDA^{*a)}

^{a)}Department of Medicinal Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

^{b)}Japan Korea Red Ginseng Co., Ltd.

(Received January 12, 1988. Accepted February 27, 1989.)

Abstract

Anti-inflammatory activity of a 70% methanol extract of Red Root (**RMe**) from the steamed and dried root of *Panax ginseng* C. A. MEYER has been studied using various experimental models of inflammation. **RMe** did not inhibit carrageenin-induced acute paw edema, cotton pellet-induced granuloma, and adjuvant-induced arthritis developed in the primary and secondary lesions in rats. However, administration for 2 months of **RMe** improved a hypercoagulable state, and suppressed an increase of connective tissue of the abdominal artery and calcium effluence from the thigh bone in adjuvant-induced arthritis in rats.

Key words *Panax ginseng*, *Panax ginseng* (Red Root), inflammation, adjuvant-induced arthritis, hypercoagulable state, connective tissue, calcium.

Abbreviations ELT, euglobulin lysis time; FDP, fibrin degradation products; **RMe**, 70% methanol extract of *Panax ginseng* (Red Root).

緒 言

薬用人参 (オタネニンジン *Panax ginseng* C. A. MEYER の根) は古来, 新陳代謝促進, 生理活性賦活, 精神安定化, 消化器系の運動亢進, 血液循環改善作用などを期待して用いられる重要な漢薬である。さらに薬用人参単味で用いる漢方処方に「独参湯」と称されるものがある。本処方歴代各家医書に数例記載されているが, 中でも1617年に出版された『外科正宗』¹⁾には打撲, 切創後などの外傷性炎症に効果があるとされている。しかし, 炎症性疾患に及ぼす薬用人参の影響を検討した報告は少ない。

そこで, 本報ではカラゲニン浮腫, コットンペレット肉芽腫形成およびアジュバント関節炎に及ぼす紅参70%メタノールエキスの影響を検討した。

材料と方法

(1) 紅参エキスの調整: 韓国産6年根紅参 (*Panax ginseng* C. A. MEYER の根を蒸して乾燥したもの) を細切後, 10倍量の70%メタノールで80℃, 2時間2回抽出し, 減圧下でメタノールを留去後, 凍結乾燥してエキス粉末 (以下 **RMe** と略記する。収率は32.0%であった) を得た。なお, **RMe** 中の主薬効成分であるサポニン量を高速液体クロマトグラフィー法²⁾で測定したところ, 総サポニン量が10.24%, Rb₁が3.21%, Rb₂が1.81%, Rcが1.77%, Rdが0.64%, Reが0.99%, Rg₁が1.83%であった。

(2) 実験動物: Kwl; Wistar系雄性ラット (150-170 g, SPF) および Jel; SD系雌性ラット

*〒577 東大阪市小若江 3-4-1
3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577, Japan

(180–200 g, SPF) を用いた。飼育環境は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度50–60%、12時間明/12時間暗のサイクルの飼育室で、市販の固形飼料（日本クレア、CE-2）を用い、自由に水を摂取させ、購入後実験に供するまで1週間予備飼育した。

(3) カラゲニン浮腫の誘導：Wistar 系ラットに1%カラゲニン（LAMBDA CARRAGEENIN, Minsei Rikagaku Co.）を含む生理食塩液を0.1 ml/rat を後肢足蹠皮下に注射し、発生する浮腫を1–5時間後まで経時的に測定し、浮腫率を算出した。被検体（0.2% CMC・Na に懸濁）はカラゲニン投与1時間前に1回経口投与した。陽性対照薬としては indomethacin（0.2% CMC・Na に懸濁、10 mg/kg, 半井化学薬品）を用いた。

(4) コットンペレット肉芽腫の誘導：エーテル麻酔下で 50 ± 3 mg の滅菌綿球をラット背部の両側皮下に1つずつ移植し、感染予防のためにペニシリンGカリウム（明治製薬）を綿球移植直後に1回筋注射した。形成された肉芽腫は7日目に綿球とともに摘出し、湿重量を測定した。また、副腎を摘出し、体重比重量を求めた。被検体（水に懸濁）は手術直後から1日1回7日間経口投与（投与時間は午前9時–10時に行った）した。陽性対照薬としては cortisone（水に懸濁、10 mg/kg, Sigma）を用いた。

(5) アジュバント関節炎の誘導

1) 関節炎ラットの作成および被検体の投与方法：乾燥結核死菌体（*Mycobacterium butyricum*, Difco Laboratories）をメノウ乳鉢で摩砕した後、鉱物油（Bayol F）を加えて1%の懸濁液を調製した。これをアンプル封入後オートクレーブにて滅菌し、adjuvant として使用した。この adjuvant 0.05 ml をSD 系雌性ラットの右後肢足蹠および尾根から約3 cm 離れた尾部の皮内に注射してアジュバント関節炎を惹起した。被検体（0.2% CMC・Na に懸濁）は adjuvant 注射直後から1日1回2カ月間経口投与し、体重を経日的に測定した。対照群および adjuvant 無処置群は同用量の0.2% CMC・Na を同様な方法で投与した。陽性対照薬としては phenylbutazone（0.2% CMC・Na に懸濁、50 mg/kg, Sigma）を用いた。

2) 関節炎症状の観察：関節炎症状は右および左後肢足容積を経日的に1カ月間測定して算定した浮腫率から求めた。さらに adjuvant 注射1カ月後に有地ら³⁾の方法に従って関節炎の重症度をスコアづけした。すなわち、両耳介、右前肢、左前肢、右後肢および左後肢の5部位について0（正常）–4（最も重症）の5段階で評価し、その合計点（20点

満点）をもって関節炎指数とした。

3) X線像による観察：Adjuvant 注射2カ月後にエーテル麻酔下でラットの全身をX線像（SOFTEX CMB-2）で観察し、さらに、下記に示したスコアを設定し、骨変性の重症度をスコアづけした。右前肢、左前肢、右後肢、左後肢および尾の5部位について0（正常）–4（最も重症）の5段階で評価し、その合計点（20点満点）をもって骨変性指数とした。

4) 血液学的検査：Adjuvant 注射2カ月後にペントバルビタール（ピットマン・ムーア）麻酔下で心臓から採血した。s-GOT, s-GPT, ALP, 総タンパク（TP）、アルブミン量を多項目自動分析装置（SMAC, 東芝60S オートアナライザー）、白血球、赤血球、血小板数を全自動血球計数機（Coulter Counter Model S-Plus）、フィブリノーゲン量を半自動凝固測定器 Clotek（Plyland）、プロトロンビン時間を COAG-A-MATE, Dual Channel（General-Diagnostics）および血中フィブリン分解産物量（FDP）をラテックス凝集反応法（FDPL Test U, 帝国臓器）で測定した。

5) ユーグロブリン溶解時間の測定：Adjuvant 注射2カ月後にペントバルビタール麻酔下で採血した血液に、氷冷3.8% クエン酸ナトリウム液を1/10量加え、 4°C で $4000 \times g$ 、10分間遠心分離して得た血漿を用いて、ユーグロブリン溶解時間（ELT）を測定した。血漿0.7 ml に氷冷0.016% 酢酸9.8 ml（pH 5.6–6.0）を加えて30分間放置した。生じた沈渣を $4000 \times g$ 、10分間遠心分離し、血漿ユーグロブリン画分を得た⁴⁾。血漿ユーグロブリン画分を1/15 N リン酸緩衝液0.7 ml に溶解した後、トロンビン溶液（125 U/ml）0.04 ml を加えて凝固させ、 37°C で incubate し、凝固塊が完全に溶解するまでの時間を ELT として測定した。

6) 組織学的検討：Adjuvant 注射2カ月後に採血した直後のラットから右後肢（足蹠中央部）、腹部皮膚（白線の中央部付近で、白線から約5 mm 離れた部位）、肝臓および胸部大動脈を摘出し、ただちにホルマリン固定、パラフィン包埋、薄切し、アザン染色を施し、光顕的に組織像を観察した。

7) ヒドロキシプロリン量の測定：6) に記した4部位（右後肢は皮膚）を adjuvant 注射2カ月後に摘出し、組織中のヒドロキシプロリン量を Woessner の方法⁵⁾で測定した。

8) カルシウム量の測定：Adjuvant 注射2カ月後に採血して得た血清、摘出した右大腿骨、肝臓および胸部大動脈壁中のカルシウム量を日立170-70

ゼーマン原子吸光光度計を用いて、標準添加法で測定した。なお、被検液の調製は血清カルシウム量測定の場合、血清 1 ml に硝酸 2 ml を加え、ホットプレート (Iwaki Glass PC-35) 上で 100°C、30 分間湿式灰化を行い、さらに過塩素酸 1 ml を加え、褐色の気体がでなくなるまで加熱し、再蒸留水を加えて全量 10 ml としたものをを用いた。骨、心臓および血管の被検液の調製は右大腿骨、心臓あるいは胸部大動脈を精秤 (大腿骨、心臓は 100 mg、血管は 10 mg) し、混酸 (硝酸:過塩素酸:過酸化水素 = 6:2:1) 2 ml (血管の場合は試液量を 1/10 量とする) を加え、1 週間放置、溶解後、再蒸留水を加えて全量 10 ml とした後、上記の方法で測定した。

(6) 統計学的処理: Cochran Cox-test を適用した。

結 果

1. カラゲニン浮腫に及ぼす影響

ラットの皮下にカラゲニン液を注射すると、1 時間後から浮腫が認められ、3 時間後に浮腫が最大 ($63 \pm 3\%$) になった。RMe 50-500 mg/kg 投与群ではカラゲニン浮腫を抑制する作用が認められなかった。Indomethacin 10 mg/kg 投与群には有意な抑制作用が認められた (成績は省略)。

2. コットンペレット肉芽腫形成に及ぼす影響

RMe 50-500 mg/kg 投与群ではコットンペレット肉芽腫形成に対する抑制作用が認められなかった。しかし、cortisone 10 mg/kg 投与群ではコットンペレット肉芽腫形成に対して有意な抑制作用が認められ、副腎湿重量が低下して有意な萎縮作用が推測された (成績は省略)。

3. アジュバント関節炎に及ぼす影響

1) 関節炎症状: ラットの右後肢および尾部の皮内に adjuvant を注射すると、右後肢には 2 日後から著しい浮腫が認められ、その浮腫は 6 日後に最大 (第 1 相炎症) になり、その後浮腫率は徐々に減少した。しかし、adjuvant 注射 12 日後から再び浮腫が増大した。左後肢にも 12 日後から持続性の浮腫 (第 2 相炎症) が認められた。RMe 50-500 mg/kg 投与群には両後肢の浮腫を抑制する作用が認められなかった。また、アジュバント関節炎症状の強さを表す関節炎指数を指標にして検討したが、RMe 投与群には関節炎症状を抑制する結果が認められなかった。Phenylbutazone 50 mg/kg 投与群では第 1、2 相炎症による浮腫が有意に抑制され、関節炎指数による評価においても有意な抑制作用が認められ

た。

なお、50-500 mg/kg の RMe を 2 カ月間投与してもアジュバント関節炎を誘発したラットの体重変動には影響を及ぼさなかった。

2) X線像: 浮腫測定後さらに被検体を 1 カ月間経口投与し、ラットの全身を X 線像で観察した。Fig. 1 に示すように、adjuvant 処置群には右、左後肢および尾の関節部に著しい骨変性が認められ、さらに両前肢の関節部にも若干の骨変性が認められた。X 線像による骨変性指数で被検体の有効性を評価したところ、Table I に示すように、RMe 500 mg/kg 投与群には抑制傾向が認められた。Phenylbutazone 50 mg/kg 投与群では有意な抑制作用が認められた。さらに X 線像を詳細に観察すると、関節部での骨変性以外に、adjuvant 処置ラットは無処置ラットに比較して、腹部が膨満し、X 線像で黒く映る部分が多く観察された。

3) 血液学的検査: Adjuvant 注射 2 カ月後に採血し、Table II に示した血液学的検査を施した。その結果、adjuvant 処置群では無処置群に比較して s-GOT, s-GPT, ALP 量が増加し、総タンパク、

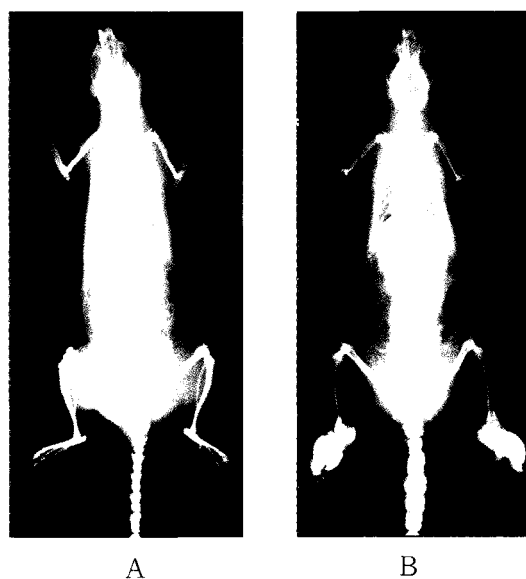


Fig. 1 X-ray pictures of normal and arthritic rats taken 60 days after the injection of an adjuvant agent.

Arthritis was induced by an intradermal injection of 0.05 ml of suspension, containing 10 mg of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F, as an adjuvant agent into the tail and right hind paw of rats. A: Normal rat. B: Arthritic rat.

Table I Effects of 70% methanol extract from *Panax ginseng* (Red Root) (RMe) and phenylbutazone on the arthritic score calculated by X-ray picture of adjuvant-induced arthritic rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	Arthritic score by X-ray picture ^{a)}
Control		p.o.	15	8.9±2.1
RMe	50	p.o.	15	8.8±2.9
	200	p.o.	15	7.8±1.9
	500	p.o.	15	7.0±1.7
	50	p.o.	15	3.2±0.9 ^{b)}

Arthritis was induced by an intradermal injection of the complete adjuvant (0.05 ml) containing 10 mg of the heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F into the tail and right hind paw of rats. Test substances were administered orally for 60 days. X-ray pictures were taken 60 days after the administration of adjuvant to determine the arthritic score. Arthritic severity was judged as score of 0 (not detectable) to 4 (severe degradation and destruction) on 5 positions of the animal.

a) Each value represents the mean±S.E.

b) Significantly different from the control value, $p < 0.01$.

Table II Effects of 70% methanol extract from *Panax ginseng* (Red Root) (RMe) and phenylbutazone on the blood rheology of adjuvant-induced arthritic rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	s-GOT (U/L)	s-GPT (U/T)	ALP (KAU)	Total protein ^{a)} (g/dl)
Normal		p.o.	10	106±3 ^{b)}	58±3 ^{b)}	6.2±0.9 ^{b)}	7.0±0.1 ^{b)}
Control		p.o.	15	218±48	112±23	13.2±1.4	6.6±0.1
RMe	50	p.o.	15	132±22	69±11	8.6±1.2 ^{b)}	6.6±0.2
	200	p.o.	15	129±31	50±4 ^{b)}	8.4±0.5 ^{c)}	6.4±0.1
	500	p.o.	15	91±15 ^{b)}	53±12 ^{b)}	7.6±0.9 ^{c)}	6.5±0.3
	50	p.o.	15	105±10 ^{b)}	65±13 ^{b)}	8.5±0.7 ^{c)}	6.9±0.2 ^{b)}

Treatment	Dose (mg/kg)	Albumin (g/dl)	White blood cells ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Red blood cells ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Blood platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
Normal		2.8±0.1 ^{b)}	3.3±0.4 ^{b)}	6.1±0.4	82±3 ^{b)}
Control		2.1±0.1	4.9±0.5	6.0±0.2	93±5
RMe	50	2.3±0.1	4.1±0.5	6.2±0.2	91±7
	200	2.2±0.1	4.9±0.6	6.1±0.2	87±7
	500	2.2±0.2	4.5±0.4	5.7±0.2	78±5 ^{b)}
	50	2.6±0.2 ^{c)}	4.0±0.6	6.0±0.3	85±6

Treatment	Dose (mg/kg)	Fibrinogen (mg/dl)	Prothrombin time (s)	FDP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
Normal		60.3±3.3 ^{b)}	16.5±0.3	0.68±0.08 ^{c)}
Control		78.5±5.8	16.3±0.2	1.59±0.19
RMe	50	80.4±7.0	17.0±0.2	1.63±0.19
	200	76.2±5.1	17.5±0.4	1.55±0.31
	500	70.2±3.4	16.8±0.5	1.30±0.13
	50	75.4±5.5	16.8±0.4	1.50±0.19

Arthritis was induced by an intradermal injection of the complete adjuvant (0.05 ml) containing 10 mg of the heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F into the tail and right hind paw of rats. Test substances were orally administered for 60 days and whole blood samples were withdrawn from the heart and measured.

a) Each value represents the mean±S.E.

b) Significantly different from the control, $p < 0.05$.

c) Significantly different from the control, $p < 0.01$.

アルブミン量が減少した。**RMe** 500 mg/kg 投与群ではs-GOT, s-GPT, ALP 量の増加が有意に抑制され、総タンパク、アルブミン量の減少も抑制傾向が認められた。血球成分を分析すると、adjuvant 処置群では無処置群に比較して、白血球、血小板数の増加が認められた。しかし、**RMe** 500 mg/kg 投与群では血小板数の増加が有意に抑制された。また、凝血能について検討したところ、adjuvant 処置群では無処置群に比してフィブリノーゲン量およびFDP量が増加し、プロトロンビン時間が短縮した。**RMe** 500 mg/kg 投与群にはフィブリノーゲン量の増加、FDP量の増加およびプロトロンビン時間の短縮を抑制する傾向が認められた。一方、phenylbutazone 投与群ではs-GOT, s-GPT, ALP, 総タンパク、アルブミン量の変動が有意に抑制されたが、凝血能に関する検査値の変動に対しても抑制する傾向が認められた。

4) ユーグロブリン溶解時間: Fig. 2 に示すように、adjuvant 処置群のELTは無処置群のそれに比して延長した。**RMe** 50, 200, 500 mg/kg 投与群では用量依存的にELTの延長の抑制が認められた。一方、phenylbutazone 50 mg/kg 投与群では

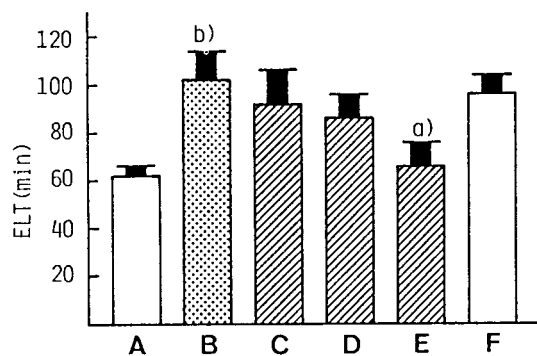


Fig. 2 Effects of 70% methanol extract from *Panax ginseng* (Red Root) (**RMe**) and phenylbutazone on euglobulin lysis time (ELT) in Adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by an intradermal injection of 0.05 ml of suspension, containing 10 mg of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F, as an adjuvant agent into the tail and right hind paw of rats. The whole blood samples were withdrawn from the heart and ELTs were measured. A: Normal, B: Control, C: **RMe** 50 mg/kg, D: 200 mg/kg, E: 500 mg/kg, F: Phenylbutazone 50 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 10–15 rats. a) Significantly different from the control, $p < 0.05$. b) Significantly different from the control, $p < 0.01$.

ELTの延長を抑制する作用が認められなかった。

5) 組織学的検討: Adjuvant 注射 2 カ月後の右後肢皮下、腹部皮下および胸部大動脈の組織学的に検討すると、adjuvant 処置群では Fig. 3 に示すよ

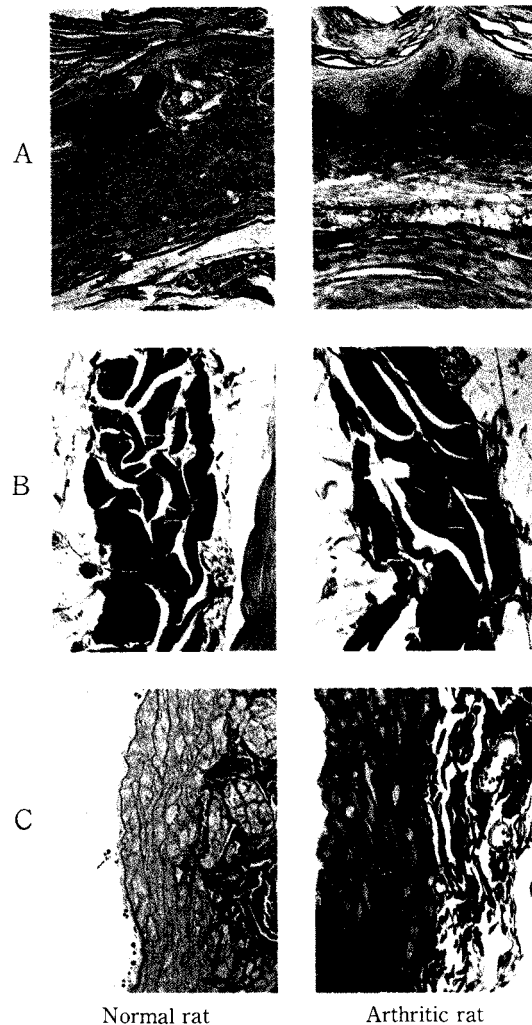


Fig. 3 Detection of connective tissue in adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by an intradermal injection of 0.05 ml of suspension, containing 10 mg of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F, as an adjuvant agent into the tail and right hind paw of rats. Sixty days after the injection of an adjuvant agent, right hind paw, abdominal skin and artery were dissected out immediately after the collection of blood, and cryostat sections were prepared. The sections were stained with azan for histological examination. A: Right hind paw, B: Abdominal skin, C: Artery (Azan stain, $\times 125$).

うに、無処置群に比して右後肢皮下、背中、腹部皮下および胸部大動脈壁にアザン染色で青く染まる結合組織の増殖が観察されたが、肝臓では結合組織の増殖は観察されなかった。

6) 右後肢皮下、腹部皮下、肝臓、胸部大動脈壁中ヒドロキシプロリン量: Adjuvant 注射 2 カ月後の右後肢皮下、腹部皮下、肝臓、胸部大動脈壁中のヒドロキシプロリン量を測定すると、Table III に示すように、adjuvant 処置群のヒドロキシプロリン量は無処置群のそれらに比して肝臓を除いたいずれの部位においても増加した。**RMe** 投与群には胸部大動脈壁中ヒドロキシプロリンの増加を有意に抑制する作用が認められ、他の部位でも抑制する傾向が認められた。一方、結合組織の増加に及ぼす phenylbutazone の影響を検討したが、phenylbutazone 50 mg/kg 投与群では右後肢皮下でのヒドロ

キシプロリン量の増加を抑制する傾向が認められたが、他の部位では抑制作用が認められなかった。

7) 骨、心臓、血管壁および血清中カルシウム量: Adjuvant 注射 2 カ月後に得た右大腿骨、心臓、胸部大動脈壁および血清のカルシウム量を測定すると、Table IV に示すように、adjuvant 処置群の右大腿骨中のカルシウム量は無処置群のそれに比して有意に減少し、胸部大動脈壁のカルシウム量は有意に増加した。また、心臓および血清中カルシウム量は増加する傾向が認められた。**RMe** 500 mg/kg 投与群では大腿骨におけるカルシウム減少、胸部大動脈壁におけるカルシウム増加が有意に抑制され、心臓および血清中カルシウム量の増加が抑制される傾向が認められた。Phenylbutazone 投与群では右大腿骨におけるカルシウム減少は有意に抑制された。

Table III Effects of 70% methanol extract from *Panax ginseng* (Red Root) (**RMe**) and phenylbutazone on the content of hydroxyproline in adjuvant-induced arthritic rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	Hydroxyproline ($\mu\text{g}/\text{mg}$ wet tissue) ^{a)}			
				Abdominal wall	Foot skin	Liver	Artery
Normal		p.o.	10	1.98 $\pm$ 0.15 ^{c)}	10.2 $\pm$ 0.5 ^{c)}	0.31 $\pm$ 0.04	10.08 $\pm$ 1.21 ^{b)}
Control		p.o.	15	2.75 $\pm$ 0.17	15.2 $\pm$ 1.4	0.33 $\pm$ 0.03	14.88 $\pm$ 1.42
RMe	50	p.o.	15	2.47 $\pm$ 0.14	14.7 $\pm$ 0.8	0.32 $\pm$ 0.06	14.45 $\pm$ 1.19
	200	p.o.	15	2.45 $\pm$ 0.15	14.7 $\pm$ 0.8	0.30 $\pm$ 0.04	12.08 $\pm$ 1.37
	500	p.o.	15	2.39 $\pm$ 0.13	14.3 $\pm$ 0.9	0.28 $\pm$ 0.02	9.27 $\pm$ 1.10 ^{c)}
Phenylbutazone	50	p.o.	15	2.55 $\pm$ 0.14	12.3 $\pm$ 1.1	0.30 $\pm$ 0.04	13.27 $\pm$ 1.42

Arthritis was induced by intradermal injection of the complete adjuvant (0.05 ml) containing 10 mg of the heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F into the tail and right hind paw of rats. Test substances were orally administered for 60 days and the hydroxyproline contents of the abdominal wall, foot skin, liver and artery were measured.

a) Each value represents the mean $\pm$ S.E.

b) Significantly different from the control, $p < 0.05$.

c) Significantly different from the control, $p < 0.01$.

Table IV Effects of 70% methanol extract from *Panax ginseng* (Red Root) (**RMe**) and phenylbutazone on the content of calcium in adjuvant-induced arthritic rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	Calcium ($\mu\text{g}/\text{g}$ wet tissue) ^{a)}			
				Bone	Heart	Artery	Serum
Normal		p.o.	10	141.6 $\pm$ 9.0 ^{c)}	397.7 $\pm$ 10.9	0.11 $\pm$ 0.02 ^{c)}	9.38 $\pm$ 0.16
Control		p.o.	15	97.0 $\pm$ 7.3	434.5 $\pm$ 57.4	0.50 $\pm$ 0.04	9.85 $\pm$ 0.16
RMe	50	p.o.	15	114.5 $\pm$ 10.3	435.0 $\pm$ 74.2	0.48 $\pm$ 0.07	9.83 $\pm$ 0.11
	200	p.o.	15	123.3 $\pm$ 8.2 ^{b)}	421.3 $\pm$ 29.4	0.38 $\pm$ 0.05	9.78 $\pm$ 0.15
	500	p.o.	15	139.0 $\pm$ 9.5 ^{c)}	409.5 $\pm$ 32.4	0.32 $\pm$ 0.06 ^{b)}	9.68 $\pm$ 0.28
Phenylbutazone	50	p.o.	15	115.7 $\pm$ 10.2 ^{c)}	411.7 $\pm$ 29.4	0.49 $\pm$ 0.05	9.76 $\pm$ 0.12

Arthritis was induced by intradermal injection of the complete adjuvant (0.05 ml) containing 10 mg of the heat-killed *Mycobacterium butyricum* in 1 ml of Boyol F into the tail and right hind paw of rats. Test substances were orally administered for 60 days and the calcium contents of the right thigh bone, heart and artery were measured.

a) Each value represents the mean $\pm$ S.E.

b) Significantly different from the control, $p < 0.05$.

c) Significantly different from the control, $p < 0.01$.

考 察

紅参70%メタノールエキス (RMe) の抗炎症作用を種々の実験モデルで検討した。

RMe 50-500 mg/kg 投与群では第 I ~ II 期炎症モデルであるラットカラゲニン浮腫, 第 III 期炎症モデルであるラットコットンペレット肉芽腫形成および第 IV 期炎症モデルのラットアジュバント関節炎の関節炎症状に対しては有意の影響を認めず, 紅参の直接的な抗炎症作用は期待できないと思われた。

アジュバント関節炎は, その発生機転に遅延型アレルギー反応の関与が認められ⁶⁾, 慢性の経過をとる。関節炎のはじめの 2 ~ 3 週は発赤, 腫脹が激しいが, しだいに表面の炎症が消退し, かかわって骨の増殖・新生, 線維芽細胞の増殖が活発化し, アジュバント注射 6 ~ 7 週頃になると, 後肢に線維性, 骨性の腫脹が発現する。血清学的には ALP の活性化, A/G 比の変化, 軽度貧血症状が特徴的であるとされている⁶⁾。また, 著者ら⁷⁾もアジュバント関節炎ラットに漢方医学の「瘀血」と思われる種々の随伴症状が全身的に誘発されることを報告した。

薬用人参は漢方医学の「補薬」に分類される漢薬であるが, 血液凝固抑制⁸⁾, 血栓溶解促進⁸⁾, 組織血流促進^{2,9)} およびマクロファージ貪食能亢進作用¹⁰⁻¹¹⁾ など駆瘀血作用と思われる薬理活性が見い出されている。したがって, 薬用人参にアジュバント関節炎ラットの「瘀血」と思われる病態を改善する作用が期待できる。そこで, アジュバント関節炎ラットを全身的にとらえて RMe の影響を検討した。関節炎症状発症後, さらに RMe を 1 カ月間経口投与し, まず, X線像でアジュバント関節炎ラットを全身的に観察した。アジュバント関節炎ラットは無処置群に比較して前後肢および尾部関節の骨変性以外に, 腹部が膨満し, X線像で黒く映る部分 (消化器系でのガスの貯留と思われる) が腹部に多く観察された。この所見がいかなる要因によるものかは目下不明であるが, その要因の 1 つが消化器系の末梢循環不全によって誘発されたものと仮定し, 凝血能について検査した。アジュバント関節炎ラットは無処置群に比して血小板数, フィブリノーゲン量, FDP 量が増加し, プロトロンビン時間が短縮し, 過凝固状態と思われる変化が観察された。さらに, 血栓溶解能を反映する ELT を測定したところ, アジュバント関節炎ラットは無処置群のそれに比して延長していた。これらのことから, アジュバント関節炎ラットは無処置群に比して末梢循環不全が誘発され

ているものと思われる。RMe 投与群はこれらの凝血能の変動を抑制する作用が認められた。一般的に関節炎罹患時の関節腫脹が著明なときには末梢組織血流が増大していると考えられているが, 臨床的に関節腫脹と末梢組織血流の相関関係を検討すると, 腫脹が軽減した時, 末梢組織血流が増大したという報告¹²⁾ があり, 今回の実験結果と一致した。さらに, アジュバント関節炎ラットを組織学的に観察すると, 右後肢には骨の変性と増殖が認められ, さらに, 皮下や骨中にアザン染色で濃青色に染まる結合組織の増殖が観察された。炎症局所以外にも胸部大動脈, 腹部皮膚中に結合組織の増殖が観察された。そこで, ヒドロキシプロリン量を結合組織増殖の指標にすると, これらの部位以外に肝臓においても増加していた。RMe 投与群では血管におけるヒドロキシプロリン量の増加が有意に抑制され, 腹部皮膚および肝臓中ヒドロキシプロリン量の増加を抑制する傾向が認められたが, 関節炎症部におけるヒドロキシプロリン量の増加を抑制する作用は認められなかった。

アジュバント関節炎ラットの血中 ALP 量が無処置群に比して増加したことから, 大腿骨中のカルシウム含量を測定した。その結果, アジュバント関節炎ラットの骨中カルシウム量は無処置群のそれと比較して減少していた。さらに, 血清, 胸部大動脈, 心臓壁中のカルシウム量を測定したところ, 胸部大動脈では著明に心臓でも若干増加していたが, 血清中カルシウム量は不変であった。すなわち, 骨から流出したカルシウムが血管壁やその他の部位に蓄積したものと思われる。RMe 投与群では大腿骨でのカルシウム減少および血管でのカルシウム増加が有意に抑制された。

以上のことから, RMe は慢性炎症の随伴症状と考えられる過凝固状態, 血管壁における結合組織増殖, 骨からのカルシウム流出, 血管壁のカルシウム蓄積などを抑制する興味ある薬理作用を示した。一方, アジュバント関節炎の関節炎症状である骨変性を著明に抑制する作用が認められた phenylbutazone にはアジュバント関節炎の随伴症状に対しては, 意外にも有効性が認められなかった。慢性関節炎は現代医学でも治癒の難しい疾患の 1 つであり, ステロイド剤の使用で症状の軽減は可能となっても, 治癒を目的に大量長期連用すると副作用が現れる。また, 慢性関節炎は消耗性疾患であり, 体力が低下し, 四肢に冷感があり, 皮膚が青白くなることが多いが, これらを漢方処方の服用によって改善し, 皮膚のつやを良くし, 全身倦怠感を軽減させ,

体の動きを軽くし、その結果、運動域が拡大され、関節炎の進行をくい止める可能性があることは臨床的にも明らかにされつつある¹²⁾。これらのことと今回の基礎薬理実験結果を合わせて考察すると、紅参は既存の抗炎症剤とは作用点の異なる慢性関節炎に有効な薬物の1つと思われる。

文 献

- 1) 陳 実功：“外科正宗4巻,” 人民衛生出版社, 北京, p. 234, 1963.
- 2) 松田秀秋, 久保道徳, 水野瑞夫：薬用人参の薬理学的研究（第8報）循環器系に及ぼす紅参と白参の影響。生薬学雑誌 **41**, 125-134, 1987.
- 3) 有地 滋, 久保道徳, 谿 忠人, 中村秀雄, 元吉 悟, 石井勝美, 今津千恵子, 世戸康弘, 門河敏明, 永本典生, 難波健輔, 西村温樹：桃仁の研究（第2報）桃仁の水抽出成分の薬理作用。薬学雑誌 **105**, 886-894, 1985.
- 4) Kaulla, K.N. and Schultz, R.L. : Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Am. J. Clin. Path.* **29**, 104-112, 1958.
- 5) Woessner, J.F. : The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Archiv. Biochem. Biophys.* **93**, 440-447, 1961.
- 6) “炎症学双書4 炎症動物実験法,” (安平公夫, 鶴藤 丞, 水島 裕編) 医学書院, 東京, pp. 104-110, 1975.
- 7) 久保道徳：駆瘀血剤に含まれる生薬とその薬理。治療学 **10** (Supple.), 69-74, 1983.
- 8) 松田秀秋, 久保道徳：薬用人参の薬理学的研究（第1報）実験的 Disseminated Intravascular Coagulation に対する紅参の作用 その1。薬学雑誌 **103**, 1269-1277, 1983.
- 9) 松田秀秋, 久保道徳：薬用人参の薬理学的研究（第2報）実験的胃潰瘍に対する紅参の作用 その1。薬学雑誌 **104**, 449-453, 1984.
- 10) 松田秀秋, 長谷川敏代, 久保道徳：薬用人参の薬理学的研究（第7報）紅参の感染防御作用 その1 マウス網内系の食食活性化作用。薬学雑誌 **105**, 948-954, 1985.
- 11) 松田秀秋, 久保道徳, 谿 忠人, 北川 勲, 水野瑞夫：薬用人参の薬理学的研究（第9報）紅参の感染防御作用（その2）マウス網内系の食食活性化作用。生薬学雑誌 **41**, 135-141, 1987.
- 12) 清原六朗, 有地 滋：慢性関節リウマチ。Current Therapy **13**, 1016-1022, 1985.