

温清飲及び黄連解毒湯の抗炎症作用

王 黎曼, 峰下 哲*, 賀 偉

東京医科歯科大学難治疾患研究所予防医学

Anti-inflammatory effect of Unsei-in and Oren-gedoku-to

Li-Man WANG, Satoru MINESHITA, Wei HE

Department of Preventive Medicine Tokyo Medical & Dental University

(Received November 16, 1992. Accepted May 26, 1993.)

Abstract

To know the effects of Oren-gedoku-to and Unsei-in we have studied the anti-inflammatory effects of these drugs using rat paw edema, writhing reaction in mice and permeability test in mice ears. The results suggested that these drugs had anti-inflammatory effects at a high dosage.

Key words Unsei-in, Oren-gedoku-to, inflammation, Behcet's disease.

Abbreviations OREN, Oren-gedoku-to, (Huang-Lian-Jie-Du-Tang), 黄連解毒湯; UNSEI, Unsei-in, (Wen-Qing-Yin), 温清飲.

結 言

難治性疾患ベーチェット病の治療に関しては、一般的にステロイド剤や非ステロイド系消炎鎮痛剤の投与が行われているが、まだ有効な治療法が確立されていない。近年、わが国においては漢方薬による治療に関心が寄せられ、温清飲及び黄連解毒湯のベーチェット病に対する効果についての報告も散見される¹⁻³⁾。これらの漢方薬は臨床的には抗炎症剤として使用されることが多い。そこで今回実験的にその抗炎症作用について検討した。

材料と方法

(1) **実験動物**：Wistar 系雄ラット (250-300 g) 及び ddy 雄マウス (20-25 g) を用いた。実験動物用固型飼料 (オリエンタルイースト) で飼育し、水分は自由に摂取させた。飼育環境は温度 22-24°C, 湿度 55-60% とした。

(2) **実験薬物**：温清飲及び黄連解毒湯はツムラ・エキス剤を水溶液とし 3.75 g/kg または 7.5 g/kg を経口的に用いた。対照薬としてはアスピリン (バイ

エル) (0.2 g/kg) およびインドメタシン (ナカライテスク) (10 mg/kg) を懸濁液として用いた。起炎物質としてはカラゲニン (和光純薬), 2% ホルマリン (同), 酢酸 (同), 卵白アルブミンを用い、カラゲニンは滅菌生理的食塩水に 1% 浮遊液として用いた。

(3) 実験方法

1) 足浮腫

a). カラゲニンによる実験

7 群 (各群 7 匹) のラットにそれぞれ 1 日 1 回 5 日間 3.75 g/kg および 7.5 g/kg の温清飲、黄連解毒湯、0.2 g/kg のアスピリンおよび 10 mg/kg のインドメタシンを、コントロールとしては蒸留水を食道カテーターで経口的に投与し 5 日目の投与 1 時間後にカラゲニンを後肢に 0.1 ml 注射し、8 時間後まで毎時 plethysmometer (ユニコム) で後肢容積を測定し各測定値から浮腫率を求めこれより抑制率を算出した。

b). 卵白アルブミンによる実験

7 群 (1 群 7 匹) について上記同様に薬物を割つけ 0.1 ml の卵白アルブミンを注射した。

c). ホルマリンによる実験

7 群 (1 群 7 匹) について a) の場合と同様に行った。2% のホルマリンを 0.1 ml の注射後 1 時間後に

*〒113 東京都文京区湯島 1-5-45
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

容積測定を行いその後5日間薬物を投与しその間、1日に1回同時刻に後肢容積を測定した。⁴⁾

2) 鎮痛作用測定: 7群(1群10匹)のマウスに上記薬物とコントロールとしては蒸留水を投与、1時間後に腹腔中に0.7%酢酸0.05 ml/10 gを注射し、15分間の足の伸展と下半身のよじり(writhing reaction)の発現頻度を測定しこれにより抑制率を算出した。

3) 血管透過性試験: 7群(1群7匹)のマウスに5日間上記薬物を投与し、5日目の投与1時間後に右耳に0.03 mlのキシレンを塗布した。15分後犠牲にし、両側の耳重量を測定し、両者間の差によって抑制率を求めた。

検定はStudent's *t* 検定を用い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 足浮腫

a). カラゲニンによる実験

黄連解毒湯及び温清飲はいずれも7.5 g/kg量においてアスピリンと同程度に有意にカラゲニンによる浮腫を抑制した。黄連解毒湯では、3-6時間後に強い抗浮腫作用が認められた。各薬物の3.75 g/kg量では浮腫を抑制する傾向は認められたが統計的に有意差を認めるにはいたらなかった。

b). 卵白アルブミンによる実験

温清飲及び黄連解毒湯はいずれも7.5 g/kg量及

び3.75 g/kgにおいて有意に卵白アルブミンによる浮腫を抑制した(Fig. 1)。温清飲は黄連解毒湯より強い傾向を示したが有意差は認められなかった。

c). フォルマリンによる実験

黄連解毒湯及び温清飲はいずれも7.5 g/kg量において有意にフォルマリンによる浮腫を抑制した。温清飲は2から5日後に強い作用を示した。また、各薬物3.75 g/kg量においても有意ではないものの、浮腫を抑制する傾向が認められた。

2. 鎮痛作用測定

黄連解毒湯は3.75 g/kg量において10 mg/kgのインドメタシンと同程度のwrithing数の減少を示し、さらに7.5 g/kgではいっそうこの作用が強くなることが認められた($p < 0.002$)。温清飲は黄連解毒湯より弱く7.5 g/kgでインドメタシンとはほぼ等しいwrithing数の減少を示した($p < 0.005$)。

3. 血管透過性実験

黄連解毒湯及び温清飲はいずれも7.5 g/kgで10 mg/kgのインドメタシンより強い血管透過亢進抑制作用をしめした($p < 0.001$)。また、両薬物3.75 g/kg量においても、有意ではないもののその傾向が認められた。両者間には有意差は認められなかった。

考 察

臨床に於いて、温清飲及び黄連解毒湯は難治性疾患パーチェット病の治療薬として用いられその有効性と有用性が報告されている。今回、これらの抗炎症作用についてラットとマウスを用いて実験的に検討した。カラゲニン、卵白アルブミン、フォルマリンによるラット足浮腫実験では3.75 g/kgまたは7.5 g/kgの温清飲、黄連解毒湯に抗浮腫作用が認められた。マウスでは3.75 g/kg及び7.5 g/kgで鎮痛効果や血管透過性亢進抑制作用が認められた。尾辻らは0.25, 0.5, および1.0 g/kgの黄連解毒湯のエキスを原末がcompound 48/80投与による胃粘膜障害の増悪を抑制することを示しているが⁵⁾、今回原末の入手が困難であったので添賦剤も含めた通常臨床で使用されるエキスを投与した。その結果かなり大量を投与することになった。次回には原末を用いて投与量について詳細に検討を行う必要がある。作用機序に関しては今後炎症のメチエイターと関連して検討されなければならない。末永らは黄連解毒湯の胃粘膜保護作用について研究し胃粘膜のプロスタグランジンの合成能について検討しプロスタグランジンの関係には否定的見解を示している⁶⁾。

周知の通りパーチェット病は再発性口内アフタ性

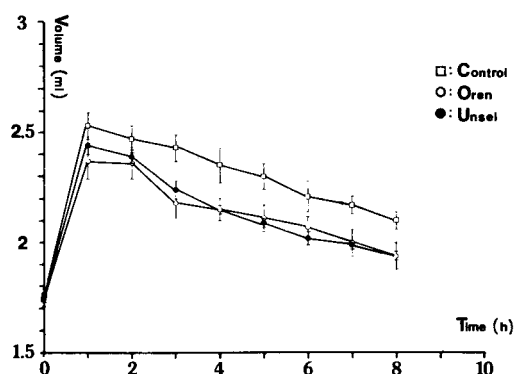


Fig. 1 Effects of Oren-gedoku (Oren) and Unsei-in (Unsei) on fresh egg white-induced swelling in rats.

Oren and Unsei inhibited the fresh egg white-induced rat paw edema significantly ($p < 0.05$) at 3.75 g/kg ($n=7$, values represent mean and standard deviation, $\square$: control, $\circ$: Oren, $\bullet$: Unsei).

潰瘍、陰部潰瘍、紅彩炎などの眼症状を主症状とする慢性疾患である。その成因に関しては不明であるが好中球の oxygen intermediates (OI) 産生能の亢進とその増産された OI による組織障害性が報告されている。⁷⁾ さらに丹羽らは各血液成分の superoxide dismutase (SOD) 活性を測定しベーチェット病患者では健康人に比べいずれも低下していることを明らかにした。⁸⁾ 尾辻らはラットで compound 48/80 による胃粘膜組織の SOD 活性の低下が黄連解毒湯投与により抑制されることを示した。⁵⁾ これらの臨床的基礎的実験の成績は今回の二種類の漢方薬の抗炎症作用について考察するときその作用機序に SOD がなんらかの関わりを有していることを示唆しているように思われる。ベーチェット病は根底に血管炎を有しており実験モデルとしてもアジュバンド関節炎などの血管炎を伴うモデルを用いての実験がよりよく臨床に外挿できるのではないかと思われ次回の実験に組み入れる予定である。

結 論

温清飲および黄連解毒湯の抗炎症作用についての実験をラットとマウスを用いて行った。その結果両者が抗浮腫作用、血管透過亢進抑制作用、鎮痛作用を有することが認められた。

文 献

- 1) 橋本高史：ベーチェット病に対する温清飲の有効例について。難病の漢方治療，現代東洋医学 7, 102-103, 1986.
- 2) 酒谷信一：ベーチェット病のブドウ膜炎に対する漢方方剤の使用経験。難病の漢方治療，現代東洋医学 7, 110-111, 1986.
- 3) 酒谷信一：ベーチェット病の東洋医学的診断と治療。東洋医学 5, 16-17, 1985.
- 4) 久保田和：基礎薬理学実験。炎症の薬理。南江堂，東京，pp.154-155, 1987.
- 5) 尾辻和彦，太田好次，篠原力雄，石黒伊三雄：Compound 48/80 投与ラットの胃粘膜障害に対する黄連解毒湯エキス経口投与の影響。和漢医薬学会誌 9, 101-109, 1992.
- 6) 末永敏彰，白川敏夫，原田修江，峠 千衣，山崎正志，小松弘尚，松本能里，木田 実，川本雄二，村上祥子，中村万寿夫，三重野寛，井上正規，梶山悟朗：黄連解毒湯と三黄瀉心湯のラットの胃粘膜保護作用の発現機序。日薬理誌 98, 319-325, 1991.
- 7) Niwa, Y., Miyake, S., Sakame, T., Shingu, M. and Yokoyama, M.: Auto-oxidative damage in Behcet's disease endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. Clin. Exp. Immunol. 49, 247-255, 1982.
- 8) 丹羽毅負，石本浩市：Liposomal encapsulated SOD の薬理作用機序と Behcet 病患者治験結果について。厚生省特定疾患ベーチェット病に関する研究昭和57年度研究業績，278-282, 1983.