

ナンパオの薬理学的研究 (第3報¹⁾) 抗炎症, 抗侵害受容作用について

松田 秀秋*, 井戸 康子, 久保 道德

近畿大学薬学部薬用植物学研究室

Pharmacological study of NANPAO III.¹⁾ On anti-inflammatory and antinociceptive effects

Hideaki MATSUDA*, Yasuko IDO and Michinori KUBO

Department of Medicinal Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

(Received October 5, 1993. Accepted January 17, 1994.)

Abstract

Kampo medicine, "Nan-Bao" (男宝, TY-01) has been investigated in mice and rats for anti-inflammatory and antinociceptive activities. TY-01 inhibited an increase in blood vascular permeability induced by acetic acid and reduced an acute paw edema induced by carrageenin of an acute inflammatory model. TY-01 suppressed a developing cotton pellet-granuloma and adjuvant-induced edema in arthritic rats of a chronic inflammatory model. And also, TY-01 was found to be effective in prolongation of euglobulin lysis time in adjuvant-induced arthritic rats. On the other hand, TY-01 showed antinociceptive effects on acetic acid writhing and hot plate tests. These results suggest that TY-01 has anti-inflammatory and antinociceptive activities, but further investigations are required to understand the mechanism involved.

Key words Kampo medicine, Nan - Bao, anti - inflammatory effect, antinociceptive effect.

Abbreviations Nan-Pao (Nan-Bao), 男宝 ; TY-01, Nan-Bao ; CMC · Na, sodium carboxymethylcellulose ; ELT, euglobulin lysis time.

緒 言

男宝は腎虚の諸症状に用いられてきた中薬製剤である。「腎虚」とは漢方医学特有の医語のひとつであり、「腎」は解剖学的な kidney (腎臓)ではなく、生命の根本となる生体機能全般を指し、これが衰えることを腎虚になるとされている。この腎虚に陥ると気力の衰退、五感の機能低下、老化の早期化などが起こり、ごく普通な肩凝りや腰痛などの症状もその表現だといわれている。男宝には強壯生薬の鹿茸、人參、杜仲、仙茅、補骨脂、肉苁蓉など、駆瘀血生薬の熟地黄、当帰、牡丹皮、枸杞子など、抗炎症鎮痛生薬の続断、甘草、附子、菟絲子など31種の生薬が配合されている。²⁾ これらの各生薬は単独では薬

効が発現しないほどの少量が配合されているにもかかわらず、男宝が目的とする薬効を発揮するかどうかを解明する目的で、前報では漢方医薬品・ナンパオの強壯作用²⁾、抗胃潰瘍作用¹⁾を検討した。本報ではナンパオの薬効を解明する目的で抗炎症、抗侵害受容作用について薬理学的に検討した。

材料と方法

(1) 被検体と試薬：被検体には中国天津市力生製薬廠製造の漢方医薬品・ナンパオ (TY-01, 田辺製薬)を用いた。TY-01は31種の生薬から成るもので、その構成生薬、配合比を Table I に示した。31種の中で10種の生薬は粉末で他の21種は水性エキスで、ヒト常用量は3361 mg である。実験に際して

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

Table I Components and their contents in daily dose of Nan-Bao (TY-01). (mg)

Cervi Parvum Cornu*	鹿茸	67	Curculiginis Rhizoma	仙茅	67	Ophiopogonis Tuber	麦門冬	67
Canis Penis et Testis*	広狗腎	53	Trigonellae Semen	胡蘆巴	67	Lycil Fructus	枸杞子	133
Donkey Penis et Testis*	黒驢腎	235	Ginseng Radix*	人參	133	Rhemanniae Radix	熟地黄	133
Hippocampus*	海馬	67	Astragalli Radix	黄耆	133	Angelicae Radix*	当帰	133
Cuscutae Semen	菟絲子	67	Atractylodis Rhizoma	白朮	67	Asini Gelatinum*	阿膠	67
Psoraliae Semen	補骨脂	67	Glycyrrhizae Radix	甘草	33	Scrophulariae Radix	玄参	67
Cistanches Herba	肉苁蓉	67	Cinnamomi Cortex*	桂皮	53	Moutan Cortex*	牡丹皮	33
Cynomorii Herba	鎖陽	67	Aconiti Tuber	炮附子	67	Achyranthis Radix	牛膝	33
Eucommiae Cortex*	杜仲	67	Corni Fructus	山茱萸	67	Hoelen	茯苓	133
Dipsaci Radix	川続断	33	Rubi Fructus	覆盆子	67	Epimedii Herba	淫羊藿	133
Morindae Radix	巴戟天	67						

*: Powdered crude drug.

はTY-01を用時0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC・Na) に懸濁し、実験動物に経口投与した。

また、試薬及び対照薬には pontamine sky blue (東京化成), indomethacin, cortisone (ナカライテスク), λ -carrageenin, phenylbutazone (Sigma), prednisolone (MERCK), 乾燥結核死菌体 (Mycobacterium butyricum 由来, Difco Laboratories), bayol F (和光純薬工業), crystalline penicillin G potassium (penicillin: 明治製薬), sulpyrine (健栄製薬), antipyrine (保栄薬工) を用いた。

(2) 実験動物: 実験動物には Slc: ddY 系雄性マウス (18~20 g), Slc: ICR 系雌性マウス (30~35 g), Slc: Wistar 系雄性ラット (180~200 g) 及び Jcl: SD 系雌性ラット (190~220 g) を用いた。飼育環境は恒温 (23 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C), 恒湿 (60 $\pm$ 5%), 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 (ラボ MR ストック, 日本農産工業) 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、健康なものを用いた。なお、雌性動物を用いたのは高い病態発症率 [adjuvant 関節炎, picryl chloride 誘発接触性皮膚炎 (PC-CD)] を得るためである。

(3) 実験方法

a) 酢酸誘発毛細血管透過性亢進試験: 毛細血管透過性亢進試験は Whittle³⁾ の方法に準じて行った。すなわち、ddY 系雄性マウスに被検体を1日1回3日間連日経口投与し、最終投与1時間後に4% pontamine sky blue 生理食塩水溶液 10 ml/kg を静脈内注射し、15分後に1% 酢酸生理食塩水溶液 10

ml/kg を腹腔内注射した。さらに、20分後にマウスを断頭致死させ腹腔内に滲出した色素を生理食塩水で洗い集め全量 10 ml とした後、1 N NaOH 溶液 0.1 ml を添加し、590 nm で吸光度を測定 (Shimadzu Spectrophotometer UV-160) した。対照薬には indomethacin (0.5% CMC・Na に懸濁) を用いた。

b) Carrageenin 誘発足趾浮腫試験: Wistar 系雄性ラットの右後肢足趾皮下に1% λ -carrageenin 生理食塩水溶液 (前日に調製し、冷所に保存した) 0.1 ml/rat を注射し足趾浮腫を惹起した。Carrageenin 注射直前及び2, 3時間後に足容積を水置換法により測定し、浮腫率を算出した。なお、被検体は1日1回3日間連日経口投与し、最終投与1時間後に carrageenin 誘発足趾浮腫を惹起した。対照薬として indomethacin (0.5% CMC・Na に懸濁) を用いた。

c) Cotton Pellet 肉芽腫形成試験: Hicks⁴⁾ の方法に準じた。Ether 麻酔下、Wistar 系雄性ラットの背部両側皮下に 44 $\pm$ 2 mg の滅菌綿球を1つずつ移植し、penicillin (1,000 U/rat) を綿球移植直後及び20時間後に背部皮下に注射した。形成された肉芽腫は手術後7日目に綿球とともに摘出し、湿重量及び乾燥重量 (60 $^{\circ}$ C にして24時間乾燥した) を測定した。さらに、肉芽腫摘出後ただちに副腎及び胸腺を摘出し体重比湿重量を求めた。被検体は綿球移植直後から1日1回7日間経口投与 (午前 10:00~12:00 の間に投与) し、対照薬には cortisone (0.5% CMC・Na に懸濁) を用いた。

d) Adjuvant 関節炎試験

誘導及び被検体の投与: Nakamura & Shimizu⁵⁾

の方法に従って行った。乾燥結核死菌体をメノウ乳鉢で摩砕した後、鉱物油 (bayol F) を加えて 1% の懸濁液を調製して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及び尾根から約 3 cm 離れた尾部の皮内に注射して adjuvant 関節炎を惹起した。被検体は adjuvant 注射直後から 1 日 1 回 30 日間 (午前 10:00~12:00 の間に投与) 経口投与した。なお、対照薬には phenylbutazone (0.5% CMC・Na に懸濁) を用いた。

浮腫の測定；右後肢の足容積は adjuvant 注射前及び注射後から経日的に水容積法にて測定し、浮腫率を求めた。

ユーグロブリン溶解時間 (ELT) の測定；Adjuvant 注射 30 日後に麻酔下で後大静脈より採血し、この血液に 3.8% sodium citrate 溶液 1/10 量を加え、4°C、3000 rpm、5 分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿を用いて Kaulla & Schultz⁶⁾ の方法で ELT を測定した。

ヒドロキシプロリン量の測定；Adjuvant 注射 30 日後に麻酔下で腹部皮膚 (白線の中央付近で白線から約 5 mm 離れた部位) 及び胸部大動脈血管を摘出し、組織中のヒドロキシプロリン量を Woessner の方法⁷⁾ で測定した。

体重及び臓器重量の測定；体重は adjuvant 注射前及び注射後隔日に測定した。また、採血後ただちに腎臓、肝臓、脾臓、副腎及び胸腺を摘出し、体重比湿重量を求めた。

e) Picryl Chloride 誘発接触性皮膚炎 (PC-CD) 試験；Asherson & Ptak⁸⁾ の方法に従って行った。すなわち、ICR 系雌性マウスの腹部を剪毛し、7% picryl chloride/ethanol 溶液 0.1 ml を塗布して感作した。6 日後に 1% picryl chloride/olive oil 溶液 0.02 ml を片耳に塗布して PC-CD を誘発した。24 時間後に十分な腫脹が得られたマウスを選別し、さらに 3 日後から再度、感作、誘発を繰り返し、dial thickness gauge (Mitsutoya) を用いて、耳朶の一定部位を 3 度測定し、腫脹率を測定した。被検体は誘発直前及び 16 時間後の 2 回経口投与した。対照薬の prednisolone (0.5% CMC・Na に懸濁) は誘発 16 時間後に 1 回経口投与した。

f) 抗侵害受容試験

酢酸ライジング法³⁾；ddY 系雄性マウスに被検体を 1 日 1 回 3 日間連日経口投与し、最終投与 1 時間後に 1% 酢酸生理食塩水溶液 10 ml/kg を腹腔内注射した。5 分後より疼痛の指標としてマウスのライジングを 10 分間計数した。なお、対照薬には anti-

pyrine (0.5% CMC・Na に懸濁) を用いた。

熱板法⁹⁾；ddY 系雄性マウスを 55°C に加温した熱板上に置き、跳躍反応を起こすまでの時間を測定し、跳躍反応発現時間が 30 秒以内のマウスを選別した。被検体は選別 2 日後から 1 日 1 回 3 日間連続経口投与し、最終投与 1 時間後に抗侵害受容試験を行った。なお、対照薬には sulpyrine (生理食塩水に溶解) を用い、検定 1 時間前に 1 回皮下注射した。

g) 統計学的処理；実験結果は平均値±標準誤差で表し、有意差検定は Dunnett の多重比較検定 (Multiple range test) を用いた。

結 果

1. 酢酸誘発毛細血管透過性亢進に及ぼす影響

結果は Fig. 1 に示したごとく、TY-01 投与は 1% 酢酸による毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制し、1000 mg/kg の投与量においてそれを有意に抑制した。

2. Carrageenin 誘発足蹠浮腫に及ぼす影響

結果は Table II に示したごとく、carrageenin を注射した 2, 3 時間後の浮腫率はそれぞれ 66.6 ± 2.4 及び $79.4 \pm 4.2\%$ であった。TY-01 200, 500 mg/kg 投与群には carrageenin 浮腫惹起 3 時間後の浮腫を

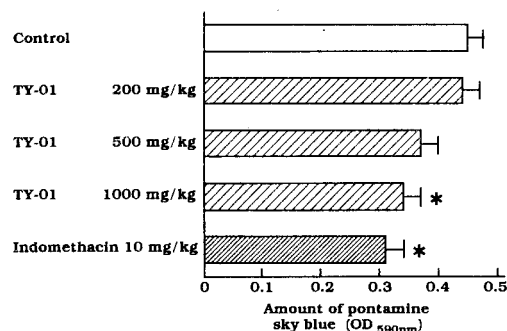


Fig. 1 Effects of Nan-Bao (TY-01) and indomethacin on acetic acid-induced vascular permeability in mice.

Mice were intraperitoneally given 0.1 ml/10 g b.w. of a 1% acetic acid solution 15 min after an intravenous injection of 4% pontamine sky blue solution. Each drug was given orally for 3 d, one time/d. The final administration was given orally 1 hr before the intravenous injection of the pontamine sky blue solution. Control was administered 0.5% CMC・Na alone. Each value represents the mean±S.E. (n=12). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$.

Table II Effects of Nan-Bao (TY-01) and indomethacin on carrageenin-induced edema in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Edema (%)	
			2 h	3 h
Control	-	<i>p.o.</i>	66.6±2.4	79.4±4.2
TY 01	200	<i>p.o.</i>	66.7±3.2	69.4±3.0*
	500	<i>p.o.</i>	62.5±4.0	67.3±5.3*
Indomethacin	10	<i>p.o.</i>	16.8±3.7**	24.3±4.6**

The edema on the right foot of rats were induced by subcutaneously injection of 1% λ -carrageenin (0.1 ml/rat) dissolved in saline. Each drug was given orally for 3 d, one time/d, the final administration was given orally 1 hr before subcutaneous injection of the λ -carrageenin. Control was administered 0.5% CMC·Na alone. Each value represents the mean±S.E. (n=7). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

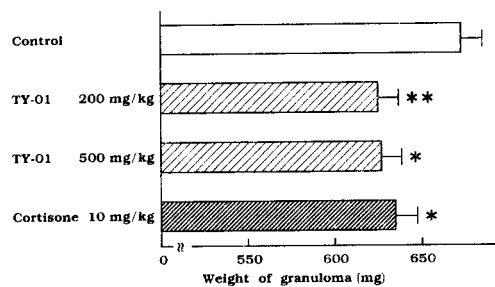


Fig. 2 Effects of Nan-Bao (TY-01) and cortisone on cotton pellet-induced granuloma in rats.

Each drug was given orally for 7 d, one time/d from 0 d to 6 d after operation. The next day, cotton pellet granulomas were removed. Control was administered 0.5% CMC·Na alone. Each value represents the mean±S.E. (n=12). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

有意に抑制する作用が認められた。

3. Cotton Pellet 肉芽腫形成に及ぼす影響

ラットに綿球を移植し、その7日後に形成された肉芽腫を綿球とともに摘出してその湿重量を測定したところ 673 ± 17 mg であった。TY-01 は Fig. 2 に示したごとく、200, 500 mg/kg の用量でその湿重量を有意に抑制した。しかし、乾燥した肉芽腫においては TY-01 の抑制作用が認められなかった(成績は省略)。一方、ステロイド剤の cortisone 10 mg/kg 投与群には肉芽腫の湿及び乾燥重量を有意に抑制す

る作用が認められた。また、胸腺重量を有意に減少させ、副腎重量に対しても抑制する傾向が認められた。TY-01 200, 500 mg/kg 投与群には胸腺及び副腎の重量を抑制する作用は認められなかった。(成績は省略)

4. Adjuvant 関節炎に及ぼす影響

1) 浮腫率: ラットの右後肢足趾及び尾部の皮内に adjuvant を注射すると、Fig. 3 に示したごとく、右後肢に著しい浮腫が認められ、その浮腫は3日後に最大(一次炎症)となり、その後浮腫は徐々に消滅した。しかし、adjuvant 注射12日後から再び浮腫が増大した(二次炎症)。TY-01 は 1000 mg/kg の用量において、adjuvant 注射9日後までの一次炎症を有意に抑制し、二次炎症に対しても抑制傾向を示した。対照薬の phenylbutazone 50 mg/kg 投与は一、二次炎症とともに抑制した。

2) ユーグロブリン溶解時間 (ELT): ラットに adjuvant を注射し、30日後の ELT を測定したところ、Table III に示したごとく、adjuvant 関節炎ラットでは非処置群のそれに比して ELT が延長した。TY-01 500 mg/kg 投与群にはその延長を有意に抑

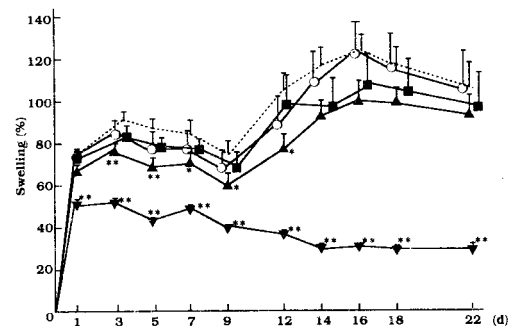


Fig. 3 Effects of Nan-Bao (TY-01) and phenylbutazone on adjuvant-induced arthritis in rats.

---○: Control, ---□: TY-01 200 mg/kg,
—■: TY-01 500 mg/kg,
—▲: TY-01 1000 mg/kg,
—▼: Phenylbutazone 50 mg/kg.

Arthritis was induced by an intradermal injection of suspension 0.05 ml of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* 10 mg in the bayol F 1 ml as adjuvant agent into the tail and right hind paw of rats. Each drug was given orally for 23 d, one time/d from 0 d to 22 d after the administration of adjuvant. Control was administered 0.5% CMC·Na alone. Each value represents the mean±S.E. (n=10). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

Table III Effects of Nan-Bao (TY-01) and phenylbutazone on euglobulin lysis time (ELT) and hydroxyproline of artery in adjuvant-induced arthritic rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	ELT (min)	Hydroxyproline ($\mu\text{g}/\text{mg}$ wet tissue)
Normal			74.2 $\pm$ 10.8**	19.2 $\pm$ 1.2
Control	—	<i>p.o.</i>	295.7 $\pm$ 73.0	27.0 $\pm$ 5.6
TY-01	200	<i>p.o.</i>	258.2 $\pm$ 47.3	29.7 $\pm$ 5.5
	500	<i>p.o.</i>	172.5 $\pm$ 27.0*	25.1 $\pm$ 4.5
	1000	<i>p.o.</i>	212.5 $\pm$ 40.2	25.7 $\pm$ 3.8
Phenylbutazone	50	<i>p.o.</i>	150.0 $\pm$ 12.1**	28.5 $\pm$ 3.1

Arthritis was induced by an intradermal injection of suspension 0.05 ml of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* 10 mg in bayol F 1 ml as adjuvant agent into the tail and right hind paw of rats. Each drug was given orally for 30 d, one time/d from 0 d to 29 d after the administration of adjuvant. Control was administered 0.5 % CMC · Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=8~16). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

制する作用が認められたが、200, 1000 mg/kg 投与群のそれは抑制傾向であった。Phenylbutazone 50 mg/kg 投与は ELT の延長を有意に抑制した。

3) ヒドロキシプロリン: Adjuvant を注射 30 日後の胸部大動脈の結合組織増殖をヒドロキシプロリン量の変動にて検討した。その結果は Table III に示したごとく, adjuvant 関節炎ラットでは非処置群のそれに比してヒドロキシプロリン量が増加していた。TY-01 500, 1000 mg/kg 投与群にはその増加を抑制する傾向が認められた。しかし, adjuvant 関節炎の浮腫を著しく抑制した phenylbutazone 投与群には大動脈におけるヒドロキシプロリン量の増加を抑制する作用が認められなかった。

4) 体重及び臓器重量: ラットに adjuvant を処置すると, 非処置群に比して若干の成長阻害が観察された。また, 臓器重量 (脾臓, 腎臓, 副腎) に対しては体重比湿重量が増加する傾向を認めた。TY-01 投与群には対照群のそれらに比して体重, 臓器重量ともに有意な影響が認められなかった。一方, phenylbutazone 投与群にはラットの成長を若干抑制する傾向が認められたが, 有意ではなかった。(成績は省略)

5. Picryl Chloride 誘発接触性皮膚炎(PC-CD)に及ぼす影響

マウスに PC-CD を惹起すると, 24 時間後には 61.4 $\pm$ 6.1 % (n=15) の腫脹率が認められた。PC-CD の惹起直前及び 16 時間後に TY-01 を 2 回経口投与したところ, 200, 500, 1000 mg/kg 投与群 (n=15) にはその腫脹を抑制する作用が認められなかった。

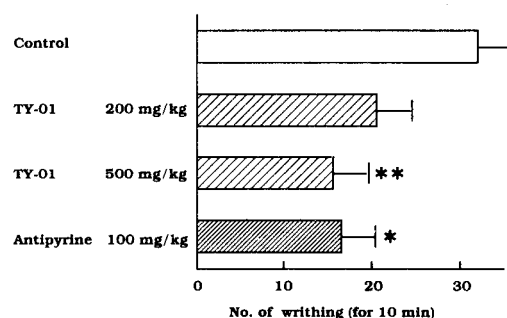


Fig. 4 Antinociceptive effects of Nan-Bao (TY-01) and antipyrine on acetic acid-induced writhing in mice.

Mice were intraperitoneally given 0.1 ml/10 g b.w. of a 1 % acetic acid solution. Each drug was given orally for 3 d, one time/d, the final administration was given orally 1 hr before the intraperitoneal injection of the acetic acid solution. Control was administered 0.5 % CMC · Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=12). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

Prednisolone 20 mg/kg 投与群 (n=15) の腫脹率は 31.8 $\pm$ 3.4 % で, その腫脹を有意に抑制した。(成績は省略)

6. 抗侵害受容作用

1) 酢酸ライジング法: Fig. 4 に示したごとく, 1 % 酢酸によって惹起される 10 分間のライジング数は 32.1 $\pm$ 3.7 回であった。TY-01 500 mg/kg 投与はこの酢酸によるライジング反応を有意に抑制し

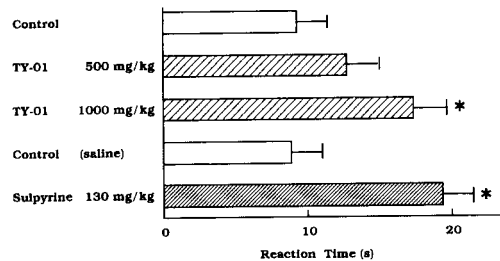


Fig. 5 Antinociceptive effects of Nan-Bao (TY-01) and sulpyrine on hot plate method in mice.

TY-01 were given orally for 3 d, one time/d, the final administration was given orally 1 hr before placing on the hot plate of 55°C. Sulpyrine was given by subcutaneous injection 1 hr before placing on the hot plate. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=12). Significantly different from the control group at *: $p < 0.01$.

た。対照薬の antipyrine もそれを有意に抑制した。

2) 熱板法: Fig. 5 に示したごとく、マウスを 55°C の熱板上に置き、跳躍運動が発現するまでの時間を測定したところその時間は 9.3 ± 1.2 秒であった。TY-01 1000 mg/kg 投与はこの跳躍発現時間を有意に延長した。対照薬の sulpyrine も跳躍発現時間を有意に延長した。

考察及び結論

本報では漢方医薬品・ナンバオ (TY-01) の補腎作用を解明する目的で各種炎症、抗侵害受容実験モデルに及ぼす影響を検討した。なお、TY-01 の投与量及び投与回数については、ヒトに対する TY-01 の常用量が 3361 mg/日/50 kg 体重より換算し、その 10 倍量である 670 mg/kg を基本に 200, 500 mg/kg を設定した。しかし、この投与量で有効性が認められなかったモデルについては 1000 mg/kg まで増量した。また、連続投与により徐々に薬効が発現してくることが多い漢方医薬品としての特性を考慮し、モデル誘発の 3 日前から被検薬の投与を開始した。

炎症反応は第 I 期から第 IV に分類されることから、まず第 I 期炎症モデルの酢酸誘発毛細血管透過性亢進試験及び I・II 期炎症モデルの carrageenin 誘発足趾浮腫試験に対する TY-01 の影響を検討した。TY-01 は両試験に対して抑制作用を示した。第 III 期炎症モデルである cotton pellet 肉芽腫形成試験においても TY-01 は肉芽腫の湿重量を減少させ

た。乾燥肉芽腫重量、副腎及び胸腺重量に対しては影響を及ぼさなかった。一方、ステロイド剤の cortisone は肉芽腫を湿、乾燥重量ともに抑制し、さらに副腎、胸腺重量を減少させた。これらのことから TY-01 に炎症の初期の液性滲出を誘発機序とする炎症モデルを抑制する作用が認められた。しかし、ステロイド剤が著効を示す形質細胞の浸潤には抑制作用が認められなかった。

さらに、第 IV 期炎症モデルに対する TY-01 の影響は adjuvant 関節炎試験において検討した。Adjuvant 関節炎は抗原-抗体複合体による炎症反応以外に遅延型アレルギー反応の関与が認められ慢性の経過をとる。¹⁰⁾ TY-01 は adjuvant 関節炎に対し、アレルギー反応の関与が少ないといわれている一次炎症を抑制したが、遅延型アレルギー反応も関与するといわれている二次炎症に対する作用は弱かった。また、遅延型アレルギー反応によって惹起される PC-CD 試験に対して TY-01 は影響を及ぼさなかった。よって、今回行った実験結果から、TY-01 に遅延型アレルギー反応抑制作用は期待できないと思われる。

一方、著者らは adjuvant 関節炎の後期に瘀血と思われる種々の随伴症状が誘発されることを見いだしている。^{11, 12)} それらの随伴症状の中でも特に瘀血と密接な関係がある線溶活性の低下 (ELT 時間を指標とした) と結合組織の増殖 (ヒドロキシプロリン量を指標とした) に対する TY-01 の影響を検討した。その結果、TY-01 は ELT の延長を 500 mg/kg 投与で有意な抑制を示したが、1000 mg/kg 投与では抑制傾向を示したが、有意差が得られなかった。これは、TY-01 が 31 種もの漢方薬から成り立っていることから、当然線溶系を賦活するものがあれば、それを抑制するものも配剤されており、このことが dose-response を示さなかった要因のひとつと考えられる。さらに、胸部大動脈におけるヒドロキシプロリン量の増加に対してはそれを抑制する傾向を示した。一方、adjuvant 関節炎の浮腫に対して著しい抑制作用を示した phenylbutazone 投与群には大動脈におけるヒドロキシプロリン量の増加を抑制する作用が認められなかったことは、TY-01 が漢方薬から成る漢方医薬品としての特性を支持する一結果といえる。

さらに、TY-01 の抗侵害受容作用について検討した結果、化学的刺激 (酢酸ライジング試験) 及び物理的刺激 (熱板法) に対して抗侵害受容作用を示した。

以上のごとく、TY-01 に抗炎症作用、抗侵害受容

作用が認められたことは腎虚の症状として見られる肩凝りや腰痛の治療に TY-01 が応用できうる可能性を示唆した結果といえる。特に慢性炎症モデルの adjuvant 関節炎の随伴症状に対しても抑制作用を示したことは漢方医学的な観点から興味深い結果であり、TY-01 の薬能機序を考証すると駆瘀血作用がその一端を担っていると思われる。これらの考証は今後、TY-01 の末梢循環改善作用、すなわちより直接的な駆瘀血作用と思われる実験モデルに対する作用を検討すれば明快になると思われるので今後検討する予定である。

謝 辞

本研究に際し、実験材料を御提供下さいました田辺製薬(株)に深謝致します。

文 献

- 1) 久保道徳, 井戸康子, 森浦俊次, 松田秀秋: ナンバオの薬理学的研究 (第2報) 実験的胃潰瘍に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 **10**, 238-244, 1993.
- 2) 山村道夫, 木下 潔, 片山泰一, 松岡雄三, 藤塚達也, 野口通重: ナンバオの薬理学的研究, 重量負荷強制遊泳マウスに対する抗疲労効果, 応用薬理「印刷中」.
- 3) Whittle, B.A.: The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *Br. J. Pharmacol.* **22**, 246-253, 1964.
- 4) Hicks, R.: The evaluation of inflammation induced by material implanted subcutaneously in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 581-588, 1969.
- 5) Nakamura, H. and Shimizu, M.: Accelerated granuloma formation in adjuvant-induced arthritic rats and its modification by antirheumatic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **211**, 20-25, 1979.
- 6) Kaulla, K.N. and Schultz, R.L.: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Am. J. Clin. Path.* **29**, 104-112, 1958.
- 7) 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.
- 8) Asherson, G.L. and Ptak, W.: Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* **15**, 405-416, 1968.
- 9) 高木敬次郎, 亀山 勉: 鎮痛剤の研究 (第2報) 熱板装置による鎮痛試験報. 薬誌 **77**, 871-875, 1957.
- 10) 安平公夫, 鶴藤 丞 (編): “炎症学双書 4 炎症動物実験法” 医学書院, 東京, pp. 104-110, 1975.
- 11) 久保道徳, 寒川慶一, 松田秀秋: 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. 和漢医薬学会誌 **6**, 45-52, 1989.
- 12) 松田秀秋, 塩本秀己, 久保道徳: 漢方方剤の薬理学的研究 (第2報) 大黃蛭虫丸エキス投与による慢性炎症への影響. 和漢医薬学会誌 **6**, 165-171, 1989.