

# 延胡索エキスの長期投与によるラットアジュバント 関節炎への影響

松田 秀秋\*, 徳岡 清司, 久保 道徳

近畿大学薬学部薬用資源学研究室

## Effect of long-term administration of *Corydalis tuber* extract on rat adjuvant arthritis

Hideaki MATSUDA\*, Kiyoshi TOKUOKA and Michinori KUBO

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

(Received December 15, 1997. Accepted February 18, 1998.)

### Abstract

Inhibitory effect of long-term administration of methanol extract from the tuber of *Corydalis turtchaninovii* BESSER forma *yanhusuo* Y. H. CHOU et C. C. HSU (*Corydalis tuber*) on rat adjuvant arthritis was investigated. The extract in oral administration of 200, 500 mg/kg inhibited the adjuvant-induced arthritis developed in the primary and secondary lesions in rats. And also, the oral administration for 29 d of the extract exhibited the inhibitory effect on an induce of hypercoagulable state, decreasing of fibrinolytic activity and erythrocyte deformability in this model.

**Key words** *Corydalis turtchaninovii* forma *yanhusuo*, adjuvant-induced arthritis, hypercoagulable state, fibrinolysis, erythrocyte deformability.

**Abbreviations** ELT, euglobulin lysis time ; FDP, fibrin degradation products ; CM-ext, methanol extract from tuber of *Corydalis turtchaninovii* forma *yanhusuo* ; PBS, phosphate buffer.

### 緒 言

延胡索は『第十三改正日本薬局方』に記載されている漢薬で、その主薬効は抗胃潰瘍、鎮痛薬とされている。しかし、延胡索の薬能を歴代の医方書や本草書を用いて精査すると、古来、「瘀血」の治療を主目的とし、抗胃潰瘍、鎮痛薬としても用いられてきた漢薬であることが明らかになった<sup>1)</sup>。そこで、著者らはその薬能を薬理的に証明する研究の一環としてそのメタノール抽出エキス、さらには含有されているアルカロイド成分に血栓形成抑制作用<sup>2, 5)</sup>、抗炎症作用<sup>6, 7)</sup>、抗アレルギー作用<sup>8, 9)</sup>を見出し報告した。本報では、延胡索の駆瘀血作用を薬理的に証明する研究の一環として慢性炎症モデルのラットアジュバント関節炎への影響を検討した。

### 材料と方法

(1) **実験材料及び試薬**：実験材料には中国産延胡索 (*Corydalis turtchaninovii* BESSER forma *yanhusuo* Y. H. CHOU et C. C. HSU) を用いた。この塊茎を細切後、10 倍量の MeOH で熱時 (約 80℃)、2 時間、2 回抽出し、熱時ろ過し、ろ液を得た。ろ液中の MeOH を減圧下で留去した後、凍結乾燥し、得たエキス (CM-ext, 収率 ; 2.8 %) を被検体に供した。

また、試薬及び対照薬には乾燥結核死菌体 (*Mycobacterium butyricum* 由来, Difco Laboratories), Bayol F (和光純薬工業) 及び prednisolone (ナカライテスク) を用いた。

(2) **実験動物**：実験動物には Jcl ; SD 系雌性ラット

\*〒577-0818 東大阪市小若江3-4-1  
3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-0818, Japan

(180~200 g)を用いた。飼育環境は恒温、恒湿、12時間明/12時間暗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) アジュバント関節炎試験: 1)アジュバント関節炎の誘導と被検体の投与方法; アジュバント関節炎の誘導は Nakamura と Shimizu<sup>10)</sup>の方法に従って誘導した。乾燥結核死菌体(*Mycobacterium butyricum*)をメノウ乳鉢で摩砕した後、鉍物油(Bayol F)を加えて1%懸濁液を調製した。これをアンプルに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及び尾根から約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させた。被検体(0.5% CMC・Naに懸濁)はadjuvant注射直後から1日1回29日間連日経口投与し、体重を経日的に測定した。対照薬にはprednisolone(0.5% CMC・Naに懸濁, 10 mg/kg)を用いた。

2)関節炎症状の観察; 関節炎症状は右及び左後肢足容積を水置換法を用いて経日的に21日間測定し、浮腫率を求めた。また、adjuvant注射20日と29日後に右後肢関節炎部を5回屈曲させ、痛みによって鳴く回数を疼痛スコアとしてカウントした。なお、後肢足容積の測定及び疼痛スコアのカウン트는被検体経口投与の1時間後に行った。

3)血液生化学的パラメーターの測定; Adjuvant注射30日後にpentobarbital麻酔下で心臓から採血した。白血球、赤血球、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値は多項目自動血球分析装置(シスメックス SE9000)、網状赤血球数は自動網状赤血球測定装置(シスメックス R3000)、フィブリノーゲン量は自動凝固測定装置(シスメックス CA500)、フィブリン分解産物(FDP)量は自動分析装置(L×3000)を用いて測定した。

4)ユーグロブリン溶解時間の測定; Adjuvant注射30日後に採血した血液のユーグロブリン溶解時間(ELT)はKaullaとSchults<sup>11)</sup>の方法に従って測定した。すなわち、採血した血液に氷冷3.8% sodium citrate溶液を1/10量加え、4°Cで900×g、10分間遠心分離し、血漿ユーグロブリン画分を得た。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、thrombin溶液(125 U/ml) 0.04 mlを加えて凝固させ、37°Cでインキュベイトし、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。

5)赤血球変形能; 採血した血液に抗凝固剤として1/10量の3.8% sodium citrateを添加し、900×gで10分間遠心分離することにより赤血球を分離した。分離赤

血球は等張リン酸緩衝液(PBS, 93.4 mM NaCl, 3.2 mM KCl, 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5.0 mM glucose, pH 7.4)を用いて2回洗浄した後、ヘマトクリット値を20%に調整した。赤血球変形能はReidら<sup>12)</sup>の方法に従って測定した。すなわち、ヘマトクリット値20%の赤血球浮遊液1 mlが10 cm H<sub>2</sub>Oの陰圧下で、直径3 µmの小孔を有するフィルター(Nuclepore Polycarbonate®, Costar Scientific Corporation)を通過するのに要する時間を測定し、赤血球変形能の指標として赤血球フィルター通過能(µl/s)を算出した。

6)組織ヒドロキシプロリン量の測定; 採血後直ちに胸部大動脈を摘出し、その組織コラーゲン量の指標としてヒドロキシプロリン量をWoessner<sup>13)</sup>の方法で測定した。精秤した血管を6 N HCl溶液中にて130°C、3時間加水分解し、そのろ液をNaOH溶液で中和し、被検液とした。この溶液2.0 mlに0.5 M chloramine T溶液1.0 mlを加え、20分間室温に放置した後、3.15 M perchloric acid溶液1.0 mlを添加し、反応を停止させた。反応停止5分後に20% ρ-dimethylamino-benzaldehyde溶液1.0 mlを加え、60°Cで20分間インキュベイトした後、測定波長577 nmにおける吸光度(Shimadzu Spectrophotometer UV-160)を求め、既知濃度のヒドロキシプロリン検量線及び組織湿重量から組織ヒドロキシプロリン量(µg/mg wet tissue)を求めた。

(4) 統計学的処理: 実験結果は平均値±標準誤差で表し、有意差検定にはBonferroni/Dunn testの多重比較検定を用いた。

## 結 果

### 1. アジュバント関節炎ラットの関節部症状

SD系雌性ラットの右後肢及び尾部皮内にadjuvantを注射すると、Fig. 1に示したごとく右後肢にはその翌日から著しい浮腫が認められ、その浮腫は3日後にピーク(一次炎症)になり、その後浮腫は若干消腿した。しかし、adjuvant注射10日後から再び浮腫が増大した。左後肢にも10日後から持続性の浮腫(二次炎症)が認められた。CM-ext 200, 500 mg/kg投与群には両後肢の浮腫を有意に抑制する作用が認められた。また、アジュバント関節炎ラットの関節炎痛を表す指数として疼痛スコアを求めた(Table I)。CM-ext 500 mg/kg投与群には疼痛スコアを有意に抑制する作用が認められた。対照薬に用いたprednisoloneは10 mg/kgの用量で関節部の浮腫及び疼痛スコアを顕著に抑制した。なお、被検体の連日投与によるラット体重の減少は認められなかった。

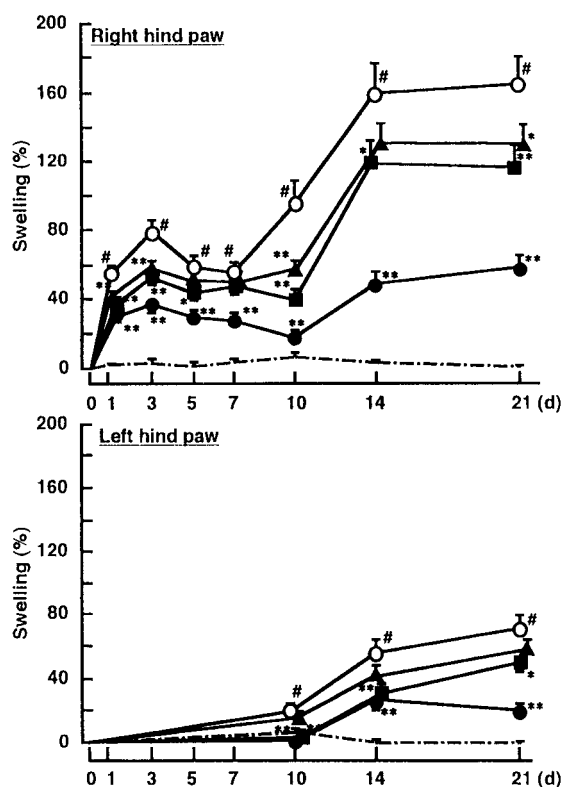


Fig. 1 Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone on paw edema in adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by an intradermal injection of 0.05 ml suspension of dry heat-killed *Mycobacterium butyricum* 10 mg, in Bayol F 1 ml as an adjuvant agent into the tail and right hind paw. The paw volumes were measured, and swelling percentage was determined. Test substances were orally administered once a day for 21 d. Each point represents the mean  $\pm$  S.E. of 8-12 rats. Significantly different from the normal group, #;  $p < 0.01$ . Significantly different from the control group, \*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$ . ---; Normal, ○; control, ▲; CM-ext 200 mg/kg, ■; CM-ext 500 mg/kg, ●; prednisolone 10 mg/kg.

Table I Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone on arthritic pain of right hind paw in adjuvant-induced arthritic rats.

| Treatment    | Dose<br>(mg/kg) | Threshold score |                |
|--------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              |                 | 20              | 29(d)          |
| Normal       | —               | 0.0 $\pm$ 0.0   | 0.0 $\pm$ 0.0  |
| Control      | —               | 4.0 $\pm$ 0.4#  | 3.8 $\pm$ 0.4# |
| CM-ext       | 200             | 3.0 $\pm$ 0.4   | 3.0 $\pm$ 0.5  |
|              | 500             | 2.5 $\pm$ 0.4*  | 2.1 $\pm$ 0.5* |
| Prednisolone | 10              | 1.9 $\pm$ 0.5*  | 1.0 $\pm$ 0.3* |

Arthritis was induced by the method shown in Fig. 1. Test substances were orally administered. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 8-12 rats. Significantly different from the normal group, #;  $p < 0.01$ . Significantly different from the control group, \*;  $p < 0.01$ .

## 2. 血液レオロジーの変化

Table II に示したごとく, adjuvant 注射 30 日後に採血し, 凝血学的検査及び各種血球数の測定を行った結果, 白血球, 血小板, 網状赤血球数及びフィブリノーゲン量がアジュバント関節炎ラットにおいて有意に増加し, 赤

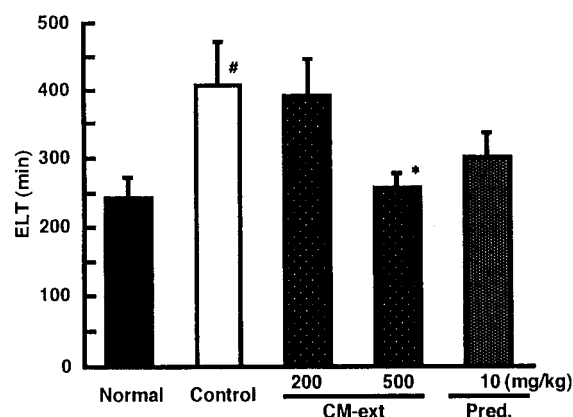


Fig. 2 Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone (Pred.) on euglobulin lysis time (ELT) in adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by the method shown in Fig. 1. Test substances were orally administered for 29 d and whole blood samples were withdrawn from the heart. Each column represents the mean  $\pm$  S.E. of 8-12 rats. Significantly different from normal group, #;  $p < 0.05$ . Significantly different from control group, \*;  $p < 0.05$ .

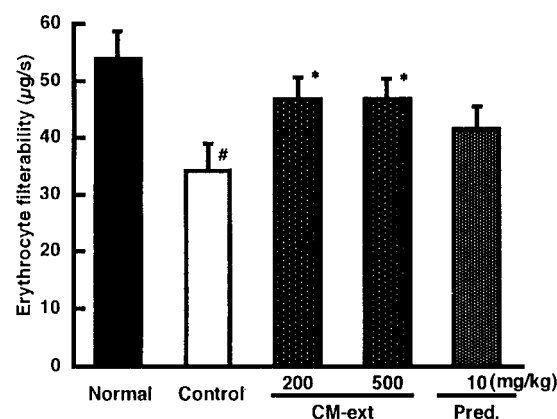


Fig. 3 Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone (Pred.) on erythrocyte filterability in adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by the method shown in Fig. 1. Test substances were orally administered for 29 days and whole blood samples were withdrawn from the heart. Each column represents the mean  $\pm$  S.E. of 8-12 rats. Significantly different from normal group, #;  $p < 0.05$ . Significantly different from control group, \*;  $p < 0.05$ .

Table II Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone on blood biochemical parameters and blood rheology in adjuvant-induced arthritic rats.

| Treatment    | Dose (mg/kg) | Leukocytes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) | Platelets ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | Erythrocytes ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ) | Reticulocytes ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) |
|--------------|--------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Normal       | —            | 2.8 $\pm$ 0.4                            | 105.4 $\pm$ 7.6                         | 7.4 $\pm$ 0.1                              | 18.0 $\pm$ 1.6                              |
| Control      | —            | 6.0 $\pm$ 0.6##                          | 165.6 $\pm$ 7.6##                       | 6.4 $\pm$ 0.4#                             | 35.1 $\pm$ 3.8##                            |
| CM-ext       | 200          | 5.2 $\pm$ 0.5                            | 157.4 $\pm$ 7.4                         | 6.9 $\pm$ 0.1                              | 33.3 $\pm$ 2.3                              |
|              | 500          | 4.4 $\pm$ 0.3*                           | 154.6 $\pm$ 9.3                         | 6.9 $\pm$ 0.1                              | 33.6 $\pm$ 5.2                              |
| Prednisolone | 10           | 3.3 $\pm$ 0.4**                          | 113.6 $\pm$ 12.3**                      | 7.7 $\pm$ 0.2**                            | 27.6 $\pm$ 3.1*                             |

| Treatment    | Dose (mg/kg) | Hemoglobin (g/dl) | Hematocrit (%)   | Fibrinogen (mg/dl) | FDP <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|--------------|--------------|-------------------|------------------|--------------------|----------------------------------------|
| Normal       | —            | 14.7 $\pm$ 0.1    | 44.5 $\pm$ 0.4   | 129.3 $\pm$ 6.7    | 1.3 $\pm$ 0.3                          |
| Control      | —            | 11.9 $\pm$ 0.8##  | 37.3 $\pm$ 2.2## | 339.5 $\pm$ 30.0## | 1.1 $\pm$ 0.2                          |
| CM-ext       | 200          | 12.8 $\pm$ 0.3    | 39.8 $\pm$ 0.7   | 346.2 $\pm$ 30.9   | 1.5 $\pm$ 0.3                          |
|              | 500          | 12.9 $\pm$ 0.3    | 40.1 $\pm$ 0.7   | 293.6 $\pm$ 32.7   | 1.2 $\pm$ 0.2                          |
| Prednisolone | 10           | 14.3 $\pm$ 0.6*   | 43.1 $\pm$ 1.5*  | 206.4 $\pm$ 20.8** | 0.9 $\pm$ 0.1                          |

Arthritis was induced by the method shown in Fig. 1. Test substances were orally administered for 29 d and whole blood samples were withdrawn from the heart.

<sup>a)</sup>Fibrin degradation products. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8-12 rats. Significantly different from the normal group, #;  $p < 0.05$ , ##;  $p < 0.01$ . Significantly different from the control group, \*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$ .

血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が有意に減少した。FDP量はadjuvant処置によって変動しなかった。これら検査値の変動に対してCM-ext投与は500 mg/kgの用量において白血球数の上昇を有意に抑制し、他の検査値の変動に対しても抑制傾向を示した。Prednisoloneは各種検査値の変動を有意に抑制した。

### 3. ユーグロブリン溶解時間

Fig. 2に示したごとく、adjuvant処置群のELTは無処置群のそれに比して有意に延長した。CM-ext 500 mg/kg投与群にはELTの延長を有意に抑制する作用が認められた。一方、prednisolone 10 mg/kg投与群にはその延長を抑制する傾向を認めたが有意ではなかった。

### 4. 赤血球変形能

Fig. 3に示したごとく、アジュバント関節炎ラットの赤血球変形能は無処置群のそれに比して有意に低下していた。CM-ext 200, 500 mg/kg投与群にはその低下を有意に抑制する作用が認められた。一方、prednisolone投与群にはその低下を抑制する傾向が認められた。

### 5. 組織ヒドロキシプロリン量

Fig. 4に示したごとく、胸部大動脈組織中のヒドロキシプロリン量はadjuvant処置によって有意に増加した。CM-ext 500 mg/kg投与群にはその増加を有意に抑制する作用が認められた。Prednisolone投与群にはその増加を抑制する傾向が認められた。

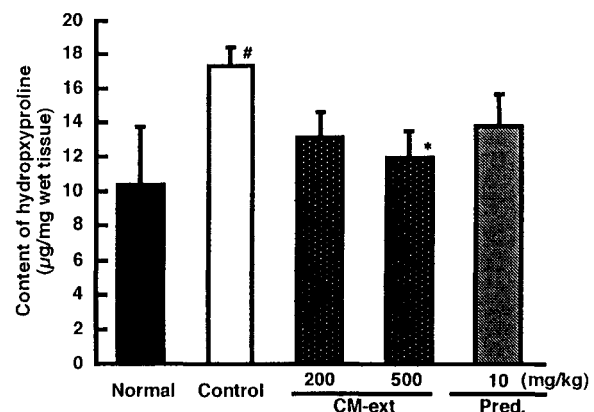


Fig. 4 Effects of methanol extract (CM-ext) from *Corydalis tuber* and prednisolone (Pred.) on content of hydroxyproline in adjuvant-induced arthritic rats.

Arthritis was induced by the method shown in Fig. 1. Test substances were orally administered for 29 days and the content of hydroxyproline was measured. Each column represents the mean $\pm$ S.E. of 8-12 rats. Significantly different from normal group, #;  $p < 0.05$ . Significantly different from control group, \*;  $p < 0.05$ .

## 考 察

延胡索は今日、抗胃潰瘍、鎮痛作用を主目的に用いられる漢薬であるが、古代中国では瘀血の治療を主目的としていた。そこで本報では過去の臨床的体験を裏付ける目的で延胡索の駆瘀血作用を薬理学的に検討した。

現代の医学書には決して見られない瘀血という漢方医語は血液がとどこおった病態ととらえられ、血液のとどこおりは血管の損傷、収縮、拡張、鬱血、充血及び血管内での凝固・線溶系が活性化している状態と考えられる<sup>1)</sup>。また、瘀血を原因的にとらえてみると、感染、外傷による炎症、また免疫系の異常による慢性炎症（自己免疫疾患）、ホルモン分泌の異常、癌、動脈硬化症、高脂血症等があげられる<sup>1)</sup>。これら瘀血症候群の発症要因の中で、著者らは延胡索の駆瘀血作用を血液の凝固－線溶系、急性炎症系、アレルギー反応系に対する作用を指標に検討し、血小板凝集抑制<sup>2,5)</sup>、急性炎症抑制<sup>6,7)</sup>、抗アレルギー作用<sup>8,9)</sup>を見出し報告した。本報では慢性炎症モデルを用いてその駆瘀血作用を検討した。

慢性炎症モデルには発症後自然治癒することがないアジュバント関節炎を用いた。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、慢性の経過をとる<sup>14)</sup>。関節炎の初めの2～3週は発赤、腫脹が激しいが、次第に表面の炎症が消腿し、変わって骨の増殖、新生、線維芽細胞の増殖が活発化し、adjuvant注射1ヶ月後頃になると、後肢に線維性、骨性の腫脹が発現する。血清学的にはアルカリホスファターゼの活性化、A/G比の変化、貧血症状が特徴的であるとされている<sup>14)</sup>。

著者らはこの実験モデルに漢方医学の「瘀血」と思われる種々の随伴症状が全身的に惹起されることを報告している<sup>15)</sup>。そこでまず、関節炎症状に及ぼす延胡索の影響を浮腫と関節痛を指標にした。Adjuvantをラットに処置すると一次炎症と二次炎症が惹起され、関節炎痛の指標とした疼痛スコアが上昇した。CM-ext投与は関節部の浮腫と疼痛スコアを有意に抑制した。

次に、adjuvant処置30日後に採血し、種々の血液学的検査を行った。まず炎症反応の強度を反映する白血球数を測定した結果、このモデル動物では無処置動物のそれに比して有意に増加しており、CM-ext投与はその上昇を抑制し、関節炎症状に対する作用と相関する結果が得られた。

血液レオロジーに及ぼす因子としてまず血液の凝固－線溶系に対する血液学的検査を行った。その結果、アジュバント関節炎ラットでは血小板数、フィブリノーゲン量が増加し、凝固能の亢進を示唆する結果が得られた。また、ELTが延長していたことから線溶能の低下を示唆された。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値は減少し、網状赤血球数は増加し、このモデル動物に軽度貧血症状が惹起されていることが示唆された。また、赤血球変形能を測定したところ有意に低下していた。これらの血液学的検査値の変動に対してCM-extは200

mg/kgの用量から赤血球変形能の低下を有意に抑制し、ELTの延長に対しては500 mg/kgの用量で有意に抑制し、他の検査値の変動に対しても抑制傾向を示した。

一方、ステロイド剤のprednisoloneは10 mg/kgの用量でアジュバント関節炎による浮腫及び疼痛スコアの上昇を顕著に抑制した。しかし、血液レオロジーの悪化に重大な影響を及ぼすELTの延長や赤血球変形能の低下に対しては抑制傾向であった。

さらに、血液レオロジーに影響を及ぼす要因となる血管組織中の結合組織量をヒドロキシプロリン量として測定した。その結果、このモデル動物においてヒドロキシプロリン量が増加し、CM-ext投与群にはそれを抑制する作用が認められた。Prednisoloneはヒドロキシプロリンの増加に対しても抑制作用が弱かった。

以上のことから、延胡索は慢性炎症の随伴症状と考えられる過凝固状態、線溶能の低下、赤血球変形能の低下、血管組織における結合組織増殖の抑制という興味ある薬理作用を示した。また、既に報告している血栓形成抑制<sup>2,5)</sup>、抗急性炎症<sup>6,7)</sup>、抗アレルギー作用<sup>8,9)</sup>と今回明らかにされた薬理活性が延胡索の駆瘀血作用の一部を担っているものと思われる。

一方、関節炎症状を著明に抑制するprednisolone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低かった。慢性関節炎は現在医学でも治癒の難しい疾患のひとつであり、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多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くあるが、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、関節炎の進行を食い止める可能性があることは臨床的に明らかにされつつある。これらのことと今回の基礎薬理結果を合わせて考察すると、延胡索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駆瘀血薬のひとつといえる。

## References

- 1) Kubo, M., Matsuda, H., Shiimoto, H.: Kanyaku engosaku no kuoketsuyakurisayo. *Oketsu Kenkyu* 6, 27-33, 1987.  
久保道徳、松田秀秋、塩本秀己：漢薬「延胡索」の駆瘀血薬理作用。瘀血研究 6, 27-33, 1987.
- 2) Matsuda, H., Shiimoto, H., Naruto, S., Namba, K., Kubo, M.: Anti-thrombic action of methanol extract and alkaloidal components from *Corydalis tuber*. *Planta Medica* 27-33, 1988.
- 3) Matsuda, H., Shiimoto, S., Namba, K., Kubo, M.: Effects of protopine on blood platelet aggregation; I. *Planta Medica* 498-501, 1988.

- 4) Shiimoto, H., Matsuda, H., Kubo, M.: Effects of protopine on blood platelet aggregation. II. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 2320-2322, 1990.
- 5) Shiimoto, H., Matsuda, H., Kubo, M.: Effects of protopine on blood platelet aggregation. III. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 474-477, 1991.
- 6) Kubo, M., Matsuda, H., Tokuoka, K., Ma, S.: Anti-inflammatory activities of methanolic extract and alkaloidal components from *Corydalis tuber*. *Biol. Pharm. Bull.* **17**, 262-265, 1994.
- 7) Matsuda, H., Tokuoka, K., Wu, J., Shiimoto, H., Kubo, M.: Anti-inflammatory activities of dehydrocorydaline isolated from *Corydalis tuber*. *Natural Medicines* **51**, 293-297, 1997.
- 8) Matsuda, H., Tokuoka, K., Wu, J., Tanaka, T., Kubo, M.: Inhibitory effects of methanolic extract from *Corydalis tuber* against types I-IV allergic models. *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 963-967, 1995.
- 9) Matsuda, H., Tokuoka, K., Wu, J., Shiimoto, H., Kubo, M.: Inhibitory effects of dehydrocorydaline isolated from *Corydalis tuber* against type I-IV allergic models. *Biol. Pharm. Bull.* **20**, 431-434, 1997.
- 10) Nakamura, H., Shimizu, M.: Accelerated granuloma formation in adjuvant-induced arthritic rats and its modification by anti-rheumatic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **211**, 20-25, 1979.
- 11) Kaulla, K. N., Schultz, R. L.: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Am. J. Clin. Path.* **29**, 104-112, 1958.
- 12) Reid, H. L., Barnes, A. J., Lock, P. J., Dormandy, J. A., Dormandy, T. L.: Technical methods-A simple method for measuring erythrocyte deformability. *J. Clin. Path.* **29**, 855-858, 1976.
- 13) 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.
- 14) Yasuhira, K., Tsurufuji, S., Mizushima, Y.: Ensho gaku sosho 4 Enshodobutsu jikkenho, Igakushoin, Tokyo, pp. 104-110, 1975. 安平公夫, 鶴藤 丞, 水島 裕: "炎症学双書. 4. 炎症動物実験法", 医学書院, 東京, pp. 104-110, 1975.
- 15) Kubo, M.: Kuoketsuzai ni hukumareru shoyaku to sono yakuri. *Chiryogaku* **10**, 69-74, 1983. 久保道德: 駆瘀血剤に含まれる生薬とその薬理. 治療学 **10**, 69-74, 1983.