

大黃の駆瘀血作用の研究 (第1報) 韓国産大黃 (*Rheum undulatum* L.) の薬理学的評価

久保 道德,*^{a)} 高 聖權,^{a)} 平場啓一郎,^{a)} 播磨 章一,^{a)} 松田 秀秋,^{a)} 金 一赫^{b)}

^{a)}近畿大学薬学部薬用資源学研究室, ^{b)}韓国中央大学校薬学大学

Study on anti-oketsu activity of rhubarb I. Pharmacological efficacy of rhubarb (*Rheum undulatum* L.) cultivated in Korea

Michinori KUBO,*^{a)} Sungkwon KO,^{a)} Kei-ichiro HIRABA,^{a)} Shoichi HARIMA,^{a)}
Hideaki MATSUDA^{a)} and Ilhyuk KIM^{b)}

^{a)}Department of Natural Drug Resources, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University and

^{b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chung-Ang University

(Received May 6, 1997. Accepted July 7, 1997.)

Abstract

In order to clarify an anti-oketsu activity of rhubarb, a hot water extract (RW-ext) from *Rheum undulatum* Rhizoma (rhizome of *Rheum undulatum* L.) cultivated in Korea, has been screened for the activities against type I and IV allergic and inflammatory reactions. In type I allergic models, RW-ext at a dose of 500 mg/kg, *p.o.* inhibited 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in rats, which is related to IgE. RW-ext and fraction containing stilbene components also exhibited an inhibitory effect on antigen-induced histamine release from peritoneal mast cells. In a type IV allergic model, RW-ext had an inhibitory effect on the effector phase in sheep red blood cell-induced delayed type hypersensitivity (SRBC-DTH) in mice. Furthermore, in inflammatory system, RW-ext exhibited the inhibitory effects on carrageenin, histamine, serotonin and arachidonic acid-induced edema. These results indicated that *Rheum undulatum* Rhizoma not only inhibits allergic reactions but also influences inflammatory reactions, and these inhibitory effects may be partially contributed to the anti-oketsu activity of rhubarb.

Key words crude drug, rhubarb, *Rheum undulatum*, anti-oketsu activity, anti-allergic activity, anti-inflammatory activity.

Abbreviations AA, arachidonic acid; DSCG, disodium cromoglycate; EWA, egg albumin; PBS, phosphate buffer; PGs, prostaglandins; PCA, passive cutaneous anaphylaxis; RW-ext, hot water extract from *Rheum undulatum* Rhizoma; SRBC-DTH, sheep red blood cell-induced delayed type hypersensitivity.

緒 言

『第十三改正日本薬局方¹⁾』にダイオウ (大黃) は中国の四川, 甘肅, 青海省などの高山帯に生育する *Rheum*

palmatum L., *R. tanguticum* MAXIM., *R. officinale* BAILLON を基源とする根茎が正品として収載され, さらに朝鮮半島北部原産で日本国内 (長野県, 北海道) でも栽培されている *R. coreanum* NAKAI を基源とする大黃も局方品としている。これらは *Palmata* 節植物として分

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

類され、真正の大黃として規定しており、rhaponticin を含有する *Rhapontica* 節植物を非薬用大黃として区別している。しかし、非薬用大黃と定めている大黃の中でもかつて『第六改正日本薬局方²⁾』では「ワダイオウ (和大黃)」の項目をあげ、*R. undulatum* L. カラダイオウを基源とする根茎と根であると規定している。*R. undulatum* は中国西北部、蒙古、シベリア東南部の原産で朝鮮半島南部、奈良県、岩手県などで栽培されたものである。欧米で用いられた *R. rhaponticum* L. マルバダイオウと同様に瀉下効果が低いことから、劣品扱いされ、『第七改正日本薬局方』では『第二部³⁾』収載品となり、『第八改正日本薬局方』では削除された。マルバタイプ (*Rhapontica* 節) で低地性の大黃にはスチルベン化合物の rhaponticin を含有する特徴があることから、掌葉タイプ (*Palmata* 節) との鑑別点にされた。*R. undulatum* は江戸時代前期に中国より、種子が渡来し、岩手県 (津軽大黃) や奈良県などで栽培されたようである。江戸時代の漢方医では、中国からの輸入大黃 (唐大黃、華産大黃) を用いる一方、邦産の大黃も用いており、邦産が瀉下作用が弱いので長期間服用させることができ、瘀血に用いるのはこれがよいともいわれた⁴⁾。

なお、朝鮮半島においては *R. undulatum* が江原、忠清、慶北などにおいて栽培され、本品の大黃が主に用いられていたようで、1926 年頃には朝鮮北部の長白山に野生する *R. coreanum* チョウセンダイオウは薬用にならなかったようである⁵⁾。現在、韓国においては *R. undulatum* を基源とする大黃も賞用し⁶⁾、日本の薬局方に相当する『大韓薬典⁷⁾』に収載されている。

今回、韓国忠清北道で栽培出荷されている大黃についてアレルギー及び炎症に対する薬理学的研究を行ったところ、かつて著者ら⁸⁾ が中国産 *Palmata* 節系の大黃 (第十三改正日本薬局方適品) では得られなかった活性が認められた。

材料と方法

(1) 実験材料及び被検体の調製：実験材料には Photo. 1 に示した韓国栽培品の *Rheum undulatum* の乾燥根茎を用いた。粉碎した大黃に 10 倍量の精製水を加え、沸騰下で 2 時間 2 回還流抽出し、熱時ろ過した。ろ液を凍結乾燥し、得たエキス (RW-ext, エキス収率：39.4%) を被検体に供した。実験動物には用時水あるいは 0.2% CMC-Na に懸濁し、ラットに投与するときには体重 100 g あたり 0.2 ml の用量で、マウスには 10 g あたり 0.1 ml の用量で経口投与した。また、Chart 1 に示した方法で得た 4 つの分画部もマスト細胞からのヒスタミ



Photo. 1 韓国栽培品大黃 (*Rheum undulatum*) の乾燥根茎

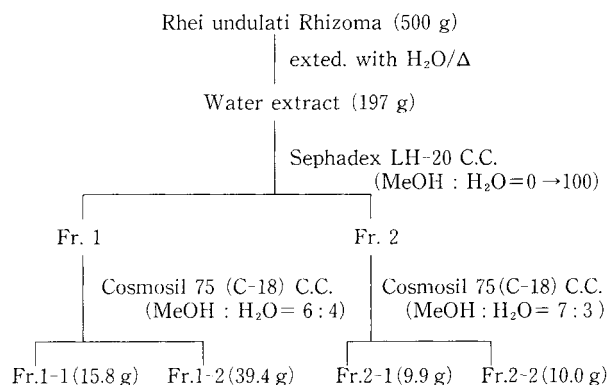


Chart 1 Extraction and fractionation from Rhei undulati Rhizoma.

ン遊離試験の被検体に供した。

(2) 試薬：試薬には disodium cromoglycate (DSCG) (フナコシ), Evans blue, prednisolone, indomethacin, histamine · 2HCl, cyproheptadine (ナカライテスク), Hank's 液, 新鮮羊赤血球 (SRBC) (大阪大学微生物研究所), 不活性化百日咳菌懸濁液 (*Bordetella pertussis*, Inactive bacterial suspension) (和光純薬工業), aluminum hydroxide gel (マルイシ), egg albumin (EWA, Grade V), λ-carrageenin, serotonin, bradykinin, arachidonic acid, phosphatidyl-L-serine (Sigma), diphenhydramine, phenidone (東京化成) を用い、他の試薬は全て特級品を用いた。

(3) 実験動物：実験動物には Wistar 系雄性ラット (130-150, 160-180, 180-200 g), ddY 系雄性マウス (18-20, 30-32 g), ICR 系雄性マウス (16-18 g) を用いた。いずれの動物も日本エス・エル・シーより購入した。飼育

環境は恒温、恒湿、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)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、健康なものをを用いた。

(4) **IgE抗体関与ラット48h Homologous PCA試験：抗卵白アルブミン(EWA)ラット血清の調製：**Stotland & Share⁹⁾の方法に準じた。すなわち、1mgのEWA及び10mgのaluminum hydroxide gelを含む生理食塩液0.5mlをWistar系雄性ラット(180-200g)の足蹠皮内に4分割して投与し、同時に百日咳死菌 2×10^{10} 個/mlを含む生理食塩液1mlを腹腔内に投与し、感作した。7日後、上述のEWA生理食塩液をラットの両大腿部筋肉内に投与し、さらに百日咳死菌 2×10^{10} 個/mlの生理食塩液を腹腔内に投与して追加感作した。追加感作7日後、ラットをpentobarbital麻酔下で、腹部大動脈から採血して、抗EWAラット血清を得た。血清は実験に供するまで、 -80°C で凍結保存した。なお、この血清の抗体価はラット48h PCA反応にて検定し、力価は1:32であった。

PCA反応試験：Wistar系雄性ラット(180-200g)の背部を剪毛し、皮内に生理食塩液を用いて8倍に希釈した抗EWAラット血清を0.05ml/siteで、それぞれ1点ずつ合計2点注射して感作した。48時間後、EWA 2mgを含む1% Evans blue生理食塩液0.5mlを尾静脈から注射し、30分後にラットを放血致死させ、生じた青斑部の面積及び漏出色素量を測定した。漏出色素量の測定はKatayamaら¹⁰⁾の方法に従った。すなわち、この青斑部を切り出して、1N KOH液1mlを加え、 37°C 、48時間、incubationした後、0.6N H_3PO_4 2.5mlで中和し、acetone 6.5mlでよく混和抽出し、3,000 rpm、10分間遠心分離し、620 nmでその上清液の吸光度を測定し、予め作製したEvans blueの検量線より色素量を求めた。被検体はPCA誘発1時間前に1回経口投与した。陽性対照薬はDSCG(生理食塩液に溶解)を用いて、PCA誘発1分前に尾静脈から注射した。

(5) **抗原誘発マスト細胞からのヒスタミン遊離試験：感作ラット腹腔マスト細胞の調製：**(4)の方法で得たIgE抗体を含むEWAラット血清0.5mlをWistar系雄性ラット(180-200g)の腹腔内に投与して感作した。24時間後、Kusnerら¹¹⁾の方法に従って、ラット腹腔内から感作マスト細胞を分離した。すなわち、ラットを断頭瀉血後ただちにHank's液(10 U/mlのheparin含有)10mlを腹腔内に注入し、約90秒間腹部を静かにマッサージ後、腹腔内液を採取し、40% ficoll溶液2mlに静かに重層し室温で30分間放置後、 5°C 、1,200 rpm、10分間遠心分離を行った。Ficoll層上のマスト細胞を集めた。こ

のマスト細胞はリン酸緩衝液(PBS, pH 7.0)に浮遊させ、遠心分離による洗浄を3回繰り返し、再びPBSに浮遊させた。(浮遊液中のマスト細胞の細胞数は 2.9×10^6 個/ml)。この浮遊液中のマスト細胞含有率は85~90%で、生存率はtoluidine blue (0.1%、50%エタノール溶液)染色法で90%以上であることを確認した。

ヒスタミン遊離反応試験：得られたマスト細胞浮遊液1.8mlを 37°C 、10分間 preincubationした後、被検液[10% dimethyl sulfoxide (DMSO)/PBSに溶解]を0.1ml添加し、10分間 incubationし、さらに、EWAとphosphatidyl-L-serineを混合したもの(最終濃度：EWA 2g/ml, phosphatidyl-L-serine 100 μg /ml) 0.1mlを加えて15分間 incubationした。氷冷により反応を停止し、 5°C 、1,200 rpm、5分間遠心分離し、上清及び沈渣を得た。上清中のヒスタミン量をShoreら¹²⁾の方法に準じて測定した。すなわち、上清0.7mlに H_2O 1.4ml, 1N NaOH 0.4ml, 1% o-phthalaldehyde/methanol溶液0.1mlを加えて4分間放置後、3N HCl溶液0.2mlで反応を停止させた。反応終了10分後に 5°C 、3,000 rpm、5分間遠心分離し、上清の蛍光を励起波長360 nm、蛍光波長450 nmで測定(Hitachi Fluorescence Spectrophotometer 650-10 S)し、既知濃度のヒスタミン検量線から上清及び沈渣中のヒスタミン量を求めた。また、マスト細胞に残留するヒスタミン量は沈渣にPBS 2mlを加えて超音波処理、さらに凍結融解を3回繰り返し、 5°C 、1,200 rpm、5分間遠心分離を行った。得られた上清を同様にShoreら¹²⁾の方法に準じて測定し、抗原抗体反応によるヒスタミン遊離率は次式によって求めた。

$$\text{Histamine release \%} = (\text{Histamine release with antigen} - \text{spontaneously release}) / \text{total histamine} \times 100$$
被検体の活性は次式による抑制率で示した。

$$\text{Inhibition \%} = (\% \text{ histamine release without test substance} - \text{histamine release with test substance}) / \% \text{ histamine release without test substance} \times 100$$

(6) **羊赤血球誘発遅延型マウス足蹠浮腫(SRBC-DTH)：**ICR系雌性マウス(16-18g)にSRBC 1×10^8 個/匹を背部皮下注射して感作した。その4日後に同量のSRBCを右後肢足蹠皮内に注射してSRBC-DTHを誘発した。誘発直前及び24時間後に右後肢足蹠の厚さをdial thickness gauge (Ozaki)を用いて測定し浮腫率を算出した。なお、被検体は反応直前及び反応惹起16時間後に経口投与した。また、陽性対照薬のprednisoloneは誘発16時間後に経口投与した。

(7) **カラゲニン誘発浮腫試験：**Wistar系雄性ラット(150-170g)の右後肢足蹠皮下に1% λ -carrageenin生理食塩液100 μl /ratを注射し、発生した足蹠浮腫を水容

積法にて carrageenin 注射 30 分後及び 1, 2, 3, 4, 5 時間後に測定し、浮腫率を求めた。なお、被検体及び indomethacin (0.2 % CMC・Na に懸濁) は反応惹起の 1 時間前に経口投与した。

(8) 各種ケミカルメディエーター誘発急性浮腫試験: ddY 系雄性マウス (18-20 g) の右後肢足蹠皮下に起炎剤として 1.2 % histamine, 0.02 % serotonin, 0.6 % bradykinin を含む生理食塩液 5 μ l/mouse 注射し、浮腫を惹起した。注射直前及び 10, 20, 30 分後に足の厚さを測定し、浮腫率を算出した。被検体 (水に懸濁) は起炎剤注射 1 時間前に 1 回経口投与した。対照薬には diphenhydramine あるいは ciproheptadine (水に懸濁) を用いた。

(9) アラキドン酸誘発耳浮腫試験: Young ら¹³⁾の方法に準じて行った。すなわち、ddY 系雄性マウス (30-32 g) の右耳に 10 % arachidonic acid の acetone 溶液 (20 μ l/mouse) を塗布し、浮腫を惹起した。塗布直前及び塗布 1 時間後に dial thickness gauge (Ozaki) を用いて、耳の厚さを測定し、浮腫率を算出した。被検体 (水に懸濁) は塗布 1 時間前に経口投与した。対照薬には phenidone (生理食塩液に溶解) を塗布直前に尾静脈内注射した。

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

結 果

1. IgE 抗体関与ラット 48 h Homologous PCA

その結果は Fig. 1 に示したごとく、RW-ext 500 mg/kg 投与群には PCA 反応による血管からの色素の漏出

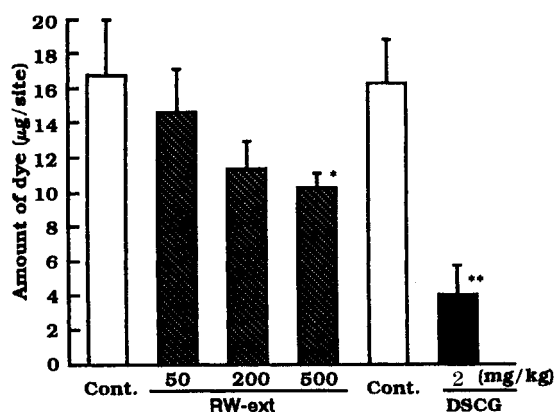


Fig. 1 Effects of water extract (RW-ext) from Rhei undulati Rhizoma and disodium cromoglycate (DSCG) on 48-h homologous PCA in rats.

RW-ext suspended with water was orally administered to rats 1 h before the challenge with antigen. DSCG dissolved with saline was intravenously administered 1 min before the challenge. Control was orally administered water or intravenously administered saline alone. Each column indicates mean $\pm$ S.E. of 7-8 rats. Significantly different from the control group, * p < 0.05, ** p < 0.01.

を有意に抑制する作用が認められた。また、DSCG は 2 mg/kg の投与量でその色素漏出を有意に抑制した。

2. 抗原誘発マスト細胞からのヒスタミン遊離

その結果は Table I に示したごとく、抗原誘発によってマスト細胞から $41.2 \pm 6.7\%$ のヒスタミンが遊離した。RW-ext は 50 あるいは 200 μ g/ml でその遊離を抑制した。対照薬の DSCG は 200 μ g/ml でその遊離を抑制した。

また、RW-ext から得た分画部では fraction 2-2 が強

Table I Inhibitory effects of water extract (RW-ext) and its fractions from Rhei undulati Rhizoma and disodium cromoglycate (DSCG) on antigen-induced histamine release from rat peritoneal mast cells *in vitro*.

Samples	Concentration (μ g/ml) ^{a)}	Inhibition (%)
RW-ext	50	62.5
	200	71.7
Fraction 1-1	100	16.8
Fraction 1-2	100	-15.3
Fraction 2-1	100	13.5
Fraction 2-2	100	61.0
DSCG	200	87.0

Mast cells prepared from the peritoneal cavity fluid of rats were suspended in phosphate-buffered solution at 2.9×10^6 cells/ml to rats mediated by the antibody against EWA 24 h before. The suspension of mast cells treated with RW-ext for 10 min were stimulated by EWA (2 mg/ml) phosphatidyl-L-serine (100 μ g/ml) for 15 min at 37°C.

a) Each concentration consisted of 3 tubes per experiment.

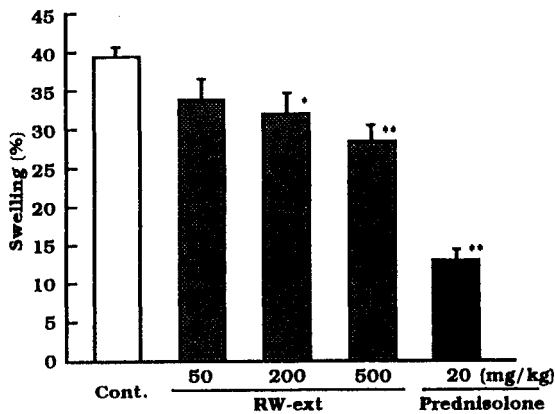


Fig. 2 Effects of water extract (RW-ext) from Rhei undulati Rhizoma and prednisolone on SRBC-DTH in mice. Test substances suspended with 0.2 % CMC · Na were orally administered to mice immediately before and 16 h after challenge. Control was orally administered 0.2 % CMC · Na. Each column indicates mean $\pm$ S.E. of 9-10 mice. Significantly different from the control group, * p < 0.05, ** p < 0.01.

い活性を示した。

3. 羊赤血球誘発遅延型マウス足趾浮腫試験 (SRBC-DTH)

その結果は Fig. 2 に示したごとく, RW-ext は SRBC-DTH による足浮腫を用量依存的に抑制した。陽性対照薬の prednisolone は 20 mg/kg の用量でその浮腫を有意に抑制した。

4. カラゲニン誘発浮腫試験

その結果は Fig. 3 に示したごとく, ラットの足趾皮下に carrageenin を注射すると, 30 分後にすでに 17.2 $\pm$

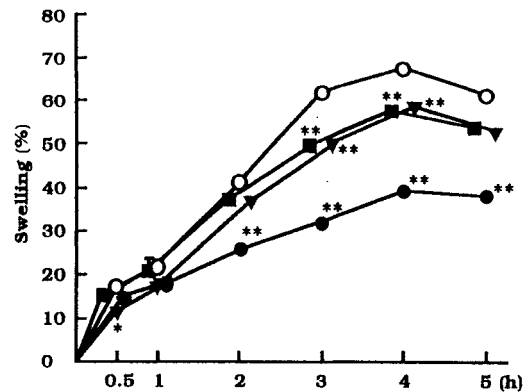


Fig. 3 Effects of water extract (RW-ext) from Rhei undulati Rhizoma and indomethacin on carrageenin-induced acute edema in rats.

Test substances suspended with 0.2 % CMC · Na were orally administered 1 h before the subcutaneous injection of 1 % λ -carrageenin. The foot paw swelling percentage was measured. Each value represents mean $\pm$ S.E. of 6-7 rats. Significantly different from the control group, * p < 0.05, ** p < 0.01.

1.4 % の浮腫が認められ, その浮腫は 4 時間後で最大となり, 以後若干消腿した。RW-ext は carrageenin 投与 30 分後と 3-4 時間後でその浮腫を有意に抑制した。陽性対照薬の indomethacin は carrageenin 投与 2 時間後の浮腫に強い抑制作用を示した。

5. 各種ケミカルメディエーター誘発急性浮腫試験

それらの結果は Fig. 4 に示したごとく, RW-ext は histamine 及び serotonin によって惹起された浮腫を用

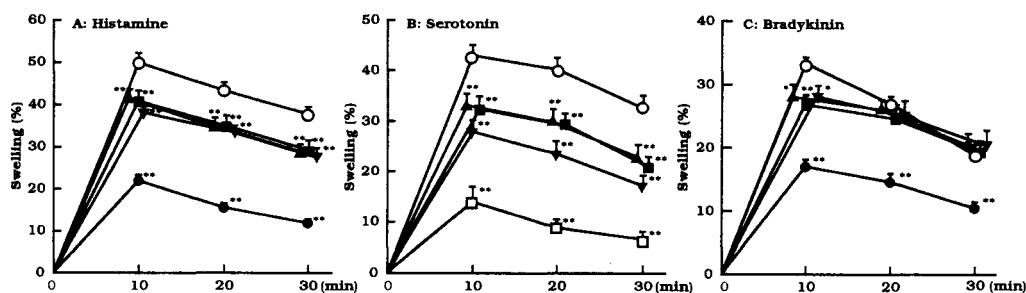


Fig. 4 Effects of water extract (RW-ext) from Rhei undulati Rhizoma, diphenhydramine or cyproheptadine on histamine, serotonin or bradykinin-induced paw edema in mice.

An edema on the right foot of mice was induced by subcutaneous injection of inflammatory mediators including 1.2 % histamine, 0.02 % serotonin and 0.6 % bradykinin dissolved in saline (5 μ l/animal). One h prior to the mediator treatment, each test substance suspended in water was administered orally. Control was administered water alone. Each point represents mean $\pm$ S.E. of 9-10 mice. Significantly different from the control group, * p < 0.05, ** p < 0.01. ○, control; ▲, RW-ext 50 mg/kg; ■, RW-ext 200 mg/kg; ▼, RW-ext 500 mg/kg; ●, diphenhydramine 50 mg/kg; □, cyproheptadine 2 mg/kg.

量依存的に抑制した。しかし、bradykininによる浮腫には、その浮腫が最大になる10分後にのみ抑制作用を示した。

6. アラキドン酸誘発耳浮腫

その結果はFig. 5に示したごとく、arachidonic acidをマウスの耳に塗布すると1時間後に97.3%の浮腫が認められた。この浮腫をRW-extは用量依存的に抑制した。対照薬のphenidoneは20 mg/kgの静脈内投与でその浮腫を約60%抑制した。

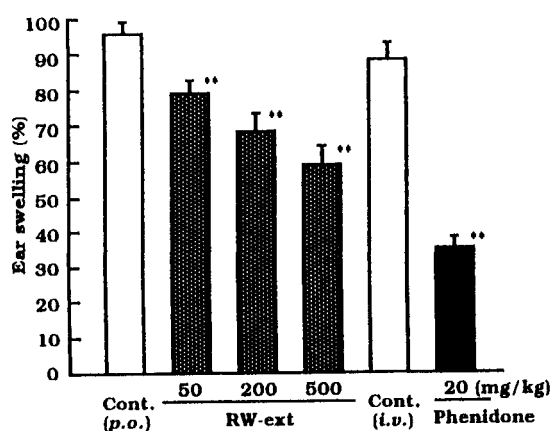


Fig. 5 Effects of water extract (RW-ext) from *Rhei undulati Rhizoma* and phenidone on arachidonic acid-induced ear edema in mice.

The ear edema of mice was induced by application of 2 mg arachidonic acid dissolved in acetone (20 μ l/animal). One h after the application of arachidonic acid, ear thickness was measured and expressed as percentage to the thickness before the application. Each test substance suspended in water was administered orally 1 h before the application. Controls were orally administered water or intravenously injected with saline alone. Each column represents mean $\pm$ S.E. of 11-12 mice. Significantly different from the control group, * p < 0.05, ** p < 0.01.

考 察

大黃は古くから瀉下薬として世界的に汎用されている生薬であるが、古代中国では瀉下薬としての用法以外に吐血、下血、婦人性器不正出血などの内服止血薬、足腰等の痛みに駆瘀血薬としても用いられていたようである。¹⁴⁾しかし、現代中国医学における大黃は瀉下薬に分類され、止血薬としても応用されている。¹⁵⁾我が国においては明治時代に著された『和漢薬考』¹⁶⁾の効能にあるように、漢方的用法の他に、単に瀉下剤として多くの家庭薬に配剤されてきた。従って、我が国ではセンノサイドを多く含む軽質大黃(雅黄、馬蹄大黃)が主に用いられている。^{17, 23)}従って、大黃の薬理学的研究に関しても瀉下

作用^{24, 27)}の研究がほとんどで、大黃の駆瘀血作用に関する研究報告はない。著者ら⁸⁾も *Palmata* 節系大黃の熱水抽出エキスの駆瘀血作用を炎症、血液の凝固-線溶系の面から検討したが、有効性を見出せなかった。

一方、瘀血病態は血液の凝固-線溶系の異常病態といえるが、その誘発原因は多種多様でアレルギー、炎症反応、特にこれら生体反応の慢性時は瘀血が惹起されやすいといえる。著者ら²⁸⁾はアレルギー反応の関与²⁹⁾が示唆されているアジュバント関節炎で過凝固、低線溶が惹起されることを見出している。

今回の本草学的研究から古代中国あるいは日本や韓国で駆瘀血薬として用いられた大黃のひとつである *Rhapontica* 節系の大黃である *Rheum undulatum* の根茎(韓国産大黃)の抗アレルギー、抗炎症作用を検討した。

まず、韓国産大黃の熱水抽出エキス(RW-ext)の抗アレルギー作用を検討した。アレルギー反応に対してはCoombsとGell³⁰⁾によって分類されたI型とIV型のアレルギー反応に対する作用動態を検討した。

I型はアナフィラキシー型あるいはアトピー型とも呼ばれ、抗体として主としてIgE、他にIgGが関与する反応であることが知られている。このI型アレルギーのモデルであるラット48時間homologous PCA反応は、マスト細胞あるいは好塩基球膜上のレセプターに結合したIgEが抗原と架橋することにより、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが遊離されて引き起こされる組織反応である。このPCA反応に対して、RW-extは500 mg/kg (p.o.)の用量でその反応による浮腫を有意に抑制した。一般に、このPCA反応はIgE抗体によるマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制により抑制されることが知られている。そこで、IgEによるマスト細胞からのヒスタミン遊離に及ぼす影響を検討した結果、RW-extはそのヒスタミン遊離を抑制する作用を示した。よって、I型アレルギーに対するRW-extの抑制機序のひとつとしてマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制が考えられる。また、有効成分の探索を目的にRW-extを分画し、得られた画分の活性を検討した。その結果、fr. 2-2に高い有効性が確認された。このフラクションはスチルベン化合物を多く含む³¹⁾画分であり、有効成分としてスチルベン化合物が期待できるが、詳細は目下検討中である。

一方、IV型はI型の反応とは異なり、免疫担当細胞が関与する細胞性免疫の反応である。これは感作T細胞と対応抗原の接触により、リンパ球由来のchemical mediatorであるlymphokinesが遊離されて惹起される反応である。このIV型アレルギーのモデルであるSRBC-DTHに対して、RW-extは200, 500 mg/kg (p.o.)の

用量で effector phase に抑制作用を示した。

次に、炎症系に及ぼす影響をカラゲニン誘発浮腫試験を用いて検討した。その結果、RW-ext はカラゲニンによって誘発された浮腫を有意に抑制した。

カラゲニン誘発足浮腫にはヒスタミン、セロトニン、ブラジキニンなどのケミカルメディエーターが重要な役割を演じていると言われている。カラゲニン浮腫は第一相と第二相に分けられ、第一相はヒスタミン、セロトニンなどのケミカルメディエーターが関与し、第二相はブラジキニンなどが関与していると考えられている。そこで、これらのケミカルメディエーターの作用に対する RW-ext の作用を、これらによって惹起される浮腫の度合いを指標に検討した。その結果、RW-ext は用量依存的にヒスタミン及びセロトニン誘発足浮腫を抑制した。また、ブラジキニン誘発足浮腫にも有効性が認められたが、その作用はヒスタミン及びセロトニンによる浮腫に比して弱いものであった。

一方、ヒスタミンに対しては上述したごとく、その産生系であるマスト細胞からのヒスタミン遊離も抑制した。

さらに、カラゲニン誘発浮腫の第二相には上記したケミカルメディエーター以外に、プロスタグランジン (PGs) も関与しているといわれている。アラキドン酸 (AA) カスケードの代謝産物は炎症ばかりでなく、痛みの発現にも密接に関係している。酸性非ステロイド性抗炎症薬はシクロオキシゲナーゼの抑制により PGE₂ などによる血管透過性亢進作用を抑制する。AA は lipox-ygenase によって leukotrienes にも代謝され、LTC₄ や LTD₄ に血漿漏出作用がある。RW-ext には AA 誘発足浮腫に強い抑制作用が認められ、PG 合成系に対する抑制が示唆された。これらのことから、RW-ext は AA cascade に対して何等かの阻害作用を有していることを疑うことができない状況にあるが、炎症過程の中で重要な役割を果たす白血球内の AA cascade に対して RW-ext の作用を検討していないので、今後さらに詳細な検討を行う予定である。

各種大黃の中でも rhaponticin を含む *Rhapontica* 節系の大黃は劣品扱いされてきたが、今回著者らが得た RW-ext の抗アレルギー作用、急性炎症抑制作用は大黃の駆瘀血作用の一部を明らかにしたものとして意義あるものとする。大黃に消炎作用を期待して臨床応用するときにはスチルベン化合物を多く含む大黃を用いることがより期待した薬効が得られると考えられ、今後、大黃の駆瘀血作用に関しては基源植物、産地、修治法による違いや、有効成分など多方面からチャレンジする予定である。

謝 辞

韓国産大黃の基源植物をご鑑定くださった韓国慶熙大学校薬学大学の陸 昌洙先生に深謝致します。

References

- 1) "Dai Jyusan Kaisei Nippon Yakkyokuho Kaisetsu Sho", Hirokawashoten, Tokyo, pp. 636-644, 1996.
"第十三改正日本薬局方解説書", 広川書店, 東京, pp. 636-644, 1996.
- 2) "Dai Roku Kaisei Nippon Yakkyokuho Chukai", Nankoudo, Tokyo, pp. 651-653, 1951.
"第六改正日本薬局方註解", 南江堂, 東京, pp. 651-653, 1951.
- 3) "Dai Nana Kaisei Nippon Yakkyokuho Dainibu · Chu · Kaisetsu-tsuki", Hirokawashoten, Tokyo, pp. 403-404, 1961.
"第七改正日本薬局方第二部・注・解説付", 広川書店, 東京, pp. 403-404, 1961.
- 4) Kagawa, S., Namba, T. (Hen) : "Ippondo Yakusen", Kampo Bunken Kankokai, Osaka, pp. 103-105, 1977.
香川修庵著, 難波恒雄編集: "一本堂薬選", 漢方文献刊行会, 大阪, pp. 103-105, 1977.
- 5) Ishidoya, T. : "Chousen San Kampo Yaku Ni Kansuru Kenkyu", Chousen Yakugaku Kaihou, Dai Go Nen Dai San Go, pp. 152-153, 1926.
石井谷勉: 朝鮮産漢方薬ニ関スル研究, 朝鮮薬学会会報, 第5年第3号, pp. 152-153, 1926.
- 6) Yook, C. : "Hankook Yak Poom Sik Mool Jawon Dogam", Jin Myung Choolpansha, Seoul, p. 97, 1981.
陸 昌洙: "韓国薬品植物資源図鑑", 進明出版社, ソウル特別市, p. 97, 1981.
- 7) "Dae Han Yak Jun 6 Gae Jung 1, 2 Bu", Medical Index, Seoul, pp. 987-988, 1992.
"大韓薬典 6 改正 1, 2 部", Medical Index 社, ソウル特別市, pp. 987-988, 1992.
- 8) Harima, S., Matsuda, H., Kubo, M. : Study of various rhubarbs regarding the cathartic effect and endotoxin induced disseminated intravascular coagulation. *Biol. Pharm. Bull* **17**, 1522-1525, 1994.
- 9) Stotland, L., Share, N. : Active bronchial anaphylaxis in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol* **52**, 1114-1125, 1974.
- 10) Katayama, S., Shinoya, H., Ohtake, S. : A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* **22**, 89-101, 1978.
- 11) Kusner, E., Dubnick, B., Herzig, D. : The inhibition by disodium cromoglycate *in vitro* of anaphylactically induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther* **184**, 41-46, 1973.
- 12) Shore, P., Burkhalter, A., Cohn, V. : A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. *J. Pharmacol. Exp. Ther* **127**, 182-186, 1959.
- 13) Young, J., Wagner, B., Spires, D. : Tachyphylaxis in 12-O tetradecanoylphorbol acetate and arachidonic acid-induced ear edema. *The Journal of Investigative Dermatology* **80**, 48-52, 1983.
- 14) Tan, S (Hen) : "Zhongxiuzhenghe-jingshizhenglei beiyong bencao", Nantenshokyoku, Taipei, pp. 241-248, 1976.
唐 慎微(編): "重修政和經史證備用本草", 南天書局, 台北, pp. 241-

- 248, 1976.
- 15) Jiang-Su-Xin-Yi-Xue-Yuan.: "Zhong-Yao-Da-Ci-Dian", Shanghai Kagaku Gijyutsu Shuppansha, Shanghai, pp.102-108, 1977.
江蘇新医学院(編): "中藥大辭典", 上海科學技術出版社, 上海, pp. 102-108, 1977.
 - 16) Koizumi, E.: "Wakanyakuko", Asakayashoten, Tokyo, p.347, 1892.
小泉榮一郎: "和漢藥考", 朝香屋書店, 東京, p.347, 1982.
 - 17) Harima, S.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era. I. *Jpn. J. History Pharm.* **23**, 28-36, 1988.
 - 18) Harima, S.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era. II. *Jpn. J. History Pharm.* **24**, 94-103, 1989.
 - 19) Harima, S.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era III. *Jpn. J. History Pharm.* **24**, 104-211, 1989.
 - 20) Harima, S., Tanaka, Y.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era IV. *Jpn. J. History Pharm.* **24**, 195-211, 1989.
 - 21) Harima, S., Tanaka, Y.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era V. *Jpn. J. History Pharm.* **25**, 89-97, 1990.
 - 22) Harima, S., Tanaka, Y.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era VI. *Jpn. J. History Pharm.* **26**, 24-30, 1991.
 - 23) Harima, S., Tanaka, Y.: A consideration on the imports of Chinese crude drugs of China-grown for general use in Meiji era VII. *Jpn. J. History Pharm.* **26**, 105-112, 1991.
 - 24) Oshio, H., *et al.*: Investigation of rhubarb III, New purgative constituents, Sennoside E and F. *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 823-831, 1974.
 - 25) Oshio, H.: Investigation of rhubarb IV, Isolation of sennoside D, Citreorosein and laccaic acid. *Shoyakugaku zasshi* **32**, 19-23, 1978.
 - 26) Matsuoka, T.: Pharmacognostic studies on Rhubarb. *Shoyakugaku zasshi* **15**, 113-148, 1961.
 - 27) Hattori, M., Kim, G., Namba, T.: Metabolism of sennosides by intestinal flora. *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1338-1346, 1982.
 - 28) Kubo, M.: The crude drugs included in anti-Oketsu drugs and pharmacognostics. *Tiryogaku* **10**, 69-74, 1983.
 - 29) Yasuhira, K., Tsurufuji, S. and Mizushima, Y.: "Enshou gaku susho 4 Enshoudoubutsu jikennhou", Igakushoin, Tokyo, pp. 69-74, 1983.
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.69-74, 1983.
 - 30) Coombs, R., Gell, P.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In clinical aspects of Immunology, 2nd ed, *Blackwell Scientific Publications, Oxford*. 575-596, 1975.
 - 31) Ko, S., Whang, W., Kim, I.: Anthraquinone and stilbene derivatives from the cultivated Korean rhubarb rhizomes. *Archives of Pharmacol Research* **18**, 282-288, 1995.