

薬学雑誌  
YAKUGAKU ZASSHI  
113 (4) 327-333 (1993)

## ジュウヤク (*Houttuyniae Herba*) の薬理学的研究.

### クエルシトリンの抗炎症作用

田口恭治,\* 萩原幸彦, 梶山一代, 鈴木幸子

昭和薬科大学

### Pharmacological Studies of *Houttuyniae Herba*: The Anti-inflammatory Effect of Quercitrin

Kyoji TAGUCHI,\* Yukihiro HAGIWARA, Kazuyo KAJIYAMA,  
and Yukiko SUZUKI

*Department of Pharmacology, Showa College of Pharmaceutical  
Sciences, 3-3165, Higashitamagawagakuen, Machida,  
Tokyo 194, Japan*

(Received October 8, 1992)

Anti-inflammatory activities of quercitrin (Qu) were studied using various experimental models in mice, rats and guinea pigs. Qu (50, 100 and 200 mg/kg, *p.o.*) inhibited the rat hind paw edema induced by various phlogistics (carrageenin, dextran, histamine, serotonin and bradykinin) in a dose-dependent manner, and 200 mg/kg of this compound also inhibited the scald edema induced by hot water (54°C). Qu did not show any significant inhibition of the ultraviolet light-induced erythema in guinea-pigs and of the increase of vascular permeability induced by acetic acid in mice. Qu did not affect the granuloma formation in a cotton pellet and the development of adjuvant arthritis in rats.

These results indicate that Qu might have an inhibitory effect on acute inflammation.

**Keywords**—quercitrin; anti-inflammatory; serotonin; histamine; dextran; hind paw edema

## 緒 言

前報<sup>1)</sup>において、鈴木らはドクダミ (*Houttuyniae Herba*) 水溶性成分の抗炎症作用を検討し、急性・亜急性炎症を抑制することを報告した。ドクダミは、十薬又は重薬といわれ、“毒矯み”の意で民間で毒下しに用いられてきた。局方には、便通薬あるいは慢性皮膚疾患に利尿・抗炎症薬として煎用することが記載され、一般薬理作用としてネコ、イヌの血圧下降作用<sup>2,3)</sup>、骨格筋弛緩作用<sup>3)</sup>さらにマウスの自発運動抑制・睡眠延長作用が認められ中枢抑制作用を持つことが報告されている。<sup>2)</sup> ドクダミの成分について、葉にはクエルシトリン (quercitrin),<sup>4)</sup> 花穂にはイソクエルシトリン (isoquercitrin)<sup>5)</sup> あるいは数種のフラボノイド配糖体が報告されており、<sup>6)</sup> クエルシトリンの薬理作用として強心作用,<sup>7)</sup> 利尿作用,<sup>8)</sup> 抗菌作用、抗ウイルス作用<sup>9,10)</sup>などが明らかになっている。近年、Mascolo, Pinto<sup>11)</sup> はクエルシトリンの 2-24 mg/kg 腹腔内投与でカラゲニン胸膜炎を軽度の抑制することを報告している。また、熱帯地域に広く分布するアカバナ科チョウジタデ属の水性多年草植物である *Jussieuia Repens* の新鮮花卉 (quercetin 3-O-rhamnoglucoside を含む) 50% メタノール抽出エキ스는腹腔内投与でカラゲニン足浮腫の抑制作用を示すと報告されている。<sup>12)</sup> そこで今

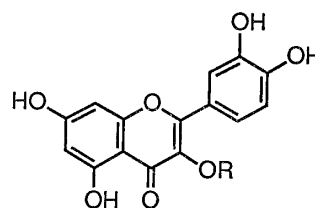
回, 種々の実験炎症モデルを用いてクエルシトリン (Qu) の経口投与での抗炎症作用について検討した。

## 実 験 の 部

### 方法及び材料

**1. 実験動物** 実験には ICR 系雄性マウス, Wistar 系雌性ラット及び Hartley 系白色雄性モルモットを購入後, 一定期間温度  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 湿度  $55 \pm 5\%$  の条件で飼育し, 発育順調なものを選び使用した。

**2. 使用薬物** クエルシトリンは半井化学薬品から購入したものを使用した。なお, 構造式を Fig. 1 に示す。対照薬物としてフェニルブタゾン (PB, 藤沢) を使用した。被検薬物は 5% アラビアゴムに懸濁して経口投与した。そのほかにセロトニンクレアチニン硫酸塩 (シグマ), ヒスタミン二塩酸塩 (ナカライテスク), カラゲニン (逗子化学), デキストラン (分子量: 5 000 000—40 000 000; 東京化成), ブラジキニン (シグマ), アラキドン酸ナトリウム (シグマ) 及びポンタミンスカイブルー (ナカライテスク) を使用した。



R:ramnose

Fig. 1. Chemical Structure of Quercitrin

**3. 血管透過性亢進に対する作用** Whittle<sup>13)</sup> の方法に準じて行った。18 時間絶食させた体重 18—23 g のマウスを 1 群 10 匹として被検薬を経口投与した。0.6% 酢酸 (0.1 ml/10 g) を腹腔内投与し, 30 分後に 4% ポンタミンスカイブルー生理食塩液 (0.1 ml/10 g) を尾静脈内投与した。その後 30 分に脊椎脱臼を施し, 開腹後 5 ml の蒸留水で腹腔内壁を洗浄し, その液を集めたのち蒸留水を加えて全量 10 ml とした。次いで遠心分離 (3000 rpm, 10 min) を行い, 上清について 590 nm での吸光度を測定し, 溶媒投与群に対する抑制率を算出した。なお, 少しでも血液の混入が認められた洗浄液は測定の対象から除外した。

**4. カラゲニン, ヒスタミン, セロトニン, デキストラン及びブラジキニン誘発による足浮腫に対する作用** 体重 130—150 g の Wistar 系雌性ラット 1 群 7 匹を用い, 被検薬を午前 10 時に経口投与後, 30 分に起炎剤を 0.1 ml 右側後肢足蹠皮下に注射した。その後 5 時間まで一定時間に容積測定装置 (Volume differentialmeter 7101, Ugo Basile 社製) を用いて右側後肢 (腓骨外踝の直上まで) の足容積を測定した。起炎剤投与前の値から腫脹率を算出して, 対照群に対するその抑制率を求めた。起炎剤として, 生理食塩水溶液に 1% カラゲニン, 0.02% ヒスタミン, 0.02% セロトニン, 0.5% デキストラン及び 0.02% ブラジキニンを溶解し用いた。

**5. 熱傷性浮腫に対する作用** 体重 120—140 g の Wistar 系雌性ラット 1 群 7 匹を用い, 右側後肢の容積を測定したのち, 被検薬を午前 10 時に経口投与した。30 分後に右側後肢を  $54^\circ\text{C}$  の恒温槽に 8 秒間浸漬し足浮腫を起こし, 対照群に対する足浮腫抑制率を求めた。

**6. 紫外線紅斑に対する作用** Winter ら<sup>14)</sup> の方法に準じた。体重 300 g 前後の Hartley 系雄性モルモットを用い, 1 群 5 匹とした。実験前日に除毛剤を用い除毛したモルモットの左腹側部に, 3 つの小孔 (直径 5 mm) をあけた絆創膏を貼り, 小孔を通して左腹側部の皮膚に紫外線 (水銀ランプ; 東芝 H400P) を 10 cm の距離から 60 秒間照射した。紫外線紅斑の判定は, 照射後 2—3 時間目に行い, 照射部位が明瞭な境界を持つものを 1.0, 境界の不明瞭なものを 0.5, 紅斑が認められないものを 0 とした。3 部位のスコアの合計を算出し, 対照群との比較から各薬物の紫外線紅斑抑

制率を求めた。被検薬は紫外線照射の 60 分前に経口投与（午前 10 時）した。

**7. 肉芽腫形成に対する作用** Meier ら<sup>15)</sup>の方法に準じ、体重 140—160 g の Wistar 系雌性ラット 1 群 8 匹を用いた。エーテル麻酔下に背部正中線に沿って小切開を加え、オートクレーブにて滅菌した綿球 (30±1 mg) を両側肩甲部皮下に 1 個ずつ挿入した。被検薬は綿球挿入日より 1 日 1 回 7 日間経口投与（午前 10 時）し、最終投与翌日にラットを致死せしめ、肉芽腫を摘出し、乾燥後秤量し綿球重量を差し引いたものを肉芽重量とした。

**8. アジュバント関節炎に対する作用** Newbould<sup>16)</sup>の方法に準じた。体重 140—160 g の Wistar 系雌性ラット 1 群 8 匹を用い、ペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg, i.p.) 麻酔下で、流動パラフィンに懸濁した *mycobacterium butylicum* (Difco) 0.6 mg/0.05 ml を右側後肢足蹠皮内に注射した。被検薬はアジュバント処置後、1 日 1 回（午前 10 時）21 日目までの 21 日間経口投与した。処置前及び処置後 1, 3, 5, 7, 14, 21 日目に両後肢容積を測定し、アジュバント投与前の値から腫脹率を算出して、対照群に対するその抑制率を求めた。

**9. 胃・腸障害に対する作用** 山浦ら<sup>17)</sup>の方法に準じた。体重 120—140 g の Wistar 系雌性ラット 1 群 8 匹を用い、18 時間絶食したラットに被検薬を経口投与し、4 時間後に給餌したのち、24 時間後に剖検する方法により、胃体部、幽門前庭部、十二指腸、小腸及び大腸各部位に発生した障害を指標にし、その有無を判定した。

**10. 統計学的処理** 群間比較による薬物投与群の有意差の検定は、Student's *t*-test により行った。

## 結 果

### 1. 血管透過性亢進に対する作用

0.6% 酢酸によって起こしたマウス腹腔内への色素漏出量に対する成績を Table I に示す。Qu (50, 100, 200 mg/kg, *p.o.*) は有意な抑制作用を示さなかった。PB (100 mg/kg, *p.o.*) は 23.4% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示した。

### 2. 急性足浮腫に対する作用

(1) カラゲニンによる足浮腫 1% カラゲニン (0.1 ml) の足蹠皮下注射により惹起された足浮腫に対する抑制作用を Fig. 2A に示す。Qu は 100 mg/kg, *p.o.* で 2 時間目に 5.6%, 200 mg/kg では 13.0% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示した。PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 22.5% ( $p < 0.05$ ) の抑制作用を示した。

(2) デキストランによる足浮腫 0.5% デキストラン (0.1 ml) の足蹠皮下注射により惹起された足浮腫に対する抑制作用を Fig. 2B に示す。Qu (50, 100 mg/kg, *p.o.*) で 30 分にそれぞれ 10.3%, 18.1% の抑制する傾向を認め、200 mg/kg では 23.0% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示し

TABLE I. Effects of Quercitrin on the Increased Vascular Permeability by Means of Whittle's in Mice

Compounds	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	<i>n</i>	Dye leakage ( $\mu$ g)	Percentage of inhibition
Control	Vehicle	10	186± 9.5	
Quercitrin	50	10	180±10.9	3.4
	100	10	168±13.1	9.7
	200	10	163±11.7	12.6
	50	10	143± 8.0 <sup>a)</sup>	23.4

Each value represents the mean±S.E. a) Indicate significant differences from the control at  $p < 0.05$ .

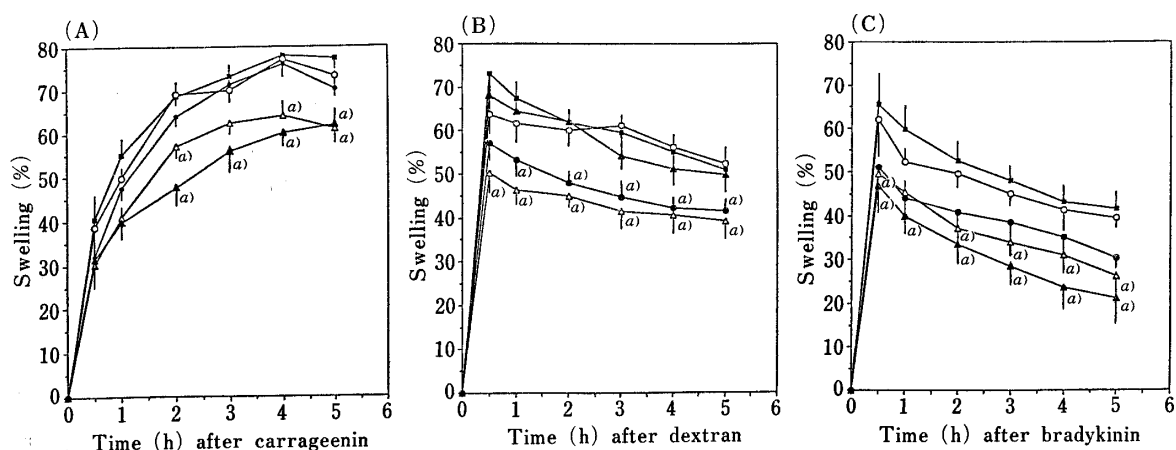


Fig. 2. Effects of Quercitrin (Qu) on the Rat Hind Paw Edema Induced by Carrageenin (A), Dextran (B) and Bradykinin (C)

a)  $p < 0.05$ , significantly different from the control. ■, control; ○, Qu 50 mg/kg; ●, Qu 100 mg/kg; △, Qu 200 mg/kg; ▲, phenylbutazone 50 mg/kg.

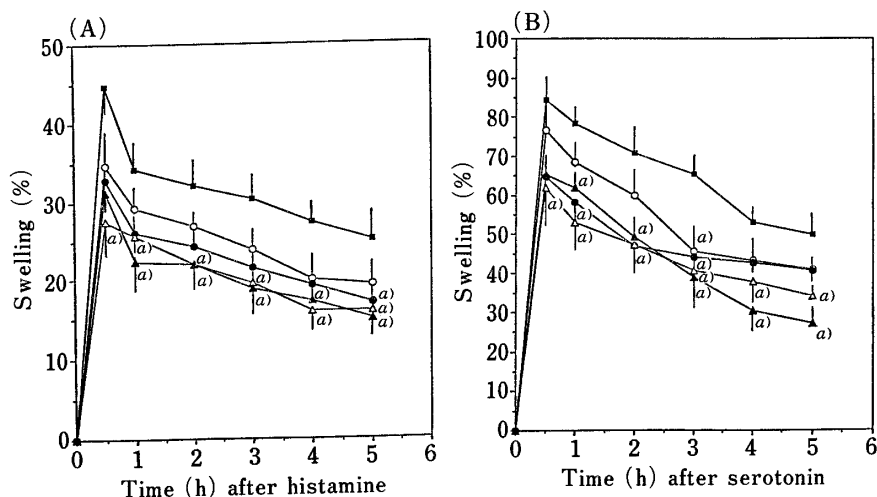


Fig. 3. Effects of Quercitrin (Qu) on the Rat Hind Paw Edema Induced by Histamine (A) and Serotonin (B)

a)  $p < 0.05$ , significantly different from the control. ■, control; ○, Qu 50 mg/kg; ●, Qu 100 mg/kg; △, Qu 200 mg/kg; ▲, phenylbutazone 50 mg/kg.

た。一方、PB (50 mg/kg, *p.o.*) では 8.7% の抑制する傾向を認めた。

(3) **ブラジキニンによる足浮腫** 0.02% ブラジキニン (0.1 ml) の足蹠皮下注射により惹起された足浮腫に対する抑制作用を Fig. 2C に示す。Qu(50, 100 mg/kg, *p.o.*) で 30 分にそれぞれ 4.2%, 14.8% の抑制する傾向を認め、200 mg/kg では 17.3% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示した。PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 21.5% ( $p < 0.05$ ) の抑制作用を示した。

(4) **ヒスタミンによる足浮腫** 0.02% ヒスタミン (0.1 ml) の足蹠皮下注射により惹起された足浮腫に対する抑制作用を Fig. 3A に示す。Qu (50, 100 mg/kg, *p.o.*) で 30 分にそれぞれ 11.1%, 13.8% の抑制する傾向を認め、200 mg/kg では 18.1% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示した。一方、PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 14.5% の抑制する傾向を示した。

(5) **セロトニンによる足浮腫** 0.02% セロトニン (0.1 ml) の足蹠皮下注射により惹起された足浮腫に対する抑制作用を Fig. 3B に示す。Qu (50, 100 mg/kg, *p.o.*) で 30 分にそれぞれ 9.5%,

20.8% の抑制する傾向を認め、200 mg/kg では 23.9% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示した。PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 19.2% の抑制する傾向を示した。

### 3. 熱傷性足浮腫に対する作用

熱傷によって引き起こされた足浮腫に対する Qu の抑制作用を Fig. 4 に示す。Qu (200 mg/kg, *p.o.*) は 2 時間目で 23.1% ( $p < 0.05$ ) の有意な抑制作用を示し、以降、抑制作用が継続した。一方、PB (50 mg/kg, *p.o.*) は同様に 2 時間目に 25.6% ( $p < 0.05$ ) の抑制作用を示した。

### 4. 紫外線紅斑に対する作用

モルモットの紫外線紅斑に対する成績を Table II に示す。Qu (200 mg/kg, *p.o.*) は紫外線紅斑抑制作用を認めなかった。一方、PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 66.6% ( $p < 0.01$ ) の有意な抑制作用を示した。

### 5. 肉芽腫形成に対する作用

肉芽腫形成に対する抑制作用を Table III に示す。Qu (100 mg/kg, *p.o.*) の 7 日間連続投与では 10.1% の肉芽腫形成の抑制する傾向を認めた。PB (50 mg/kg, *p.o.*) は 35.1% ( $p < 0.05$ ) の抑制作用を示した。

### 6. アジュバント関節炎に対する作用

アジュバント注射日から 1 日 1 回、21 日間 Qu (100 mg/kg, *p.o.*) 及び PB (50 mg/kg, *p.o.*) を連続投与し、アジュバント注射足及び非注射足の足浮腫抑制率を Fig. 5 に示す。Qu はアジュバント処置後の第 1 相 (ほぼ 5 日目をピークとする注射足の一次炎症)、第 2 相 (9 日目以

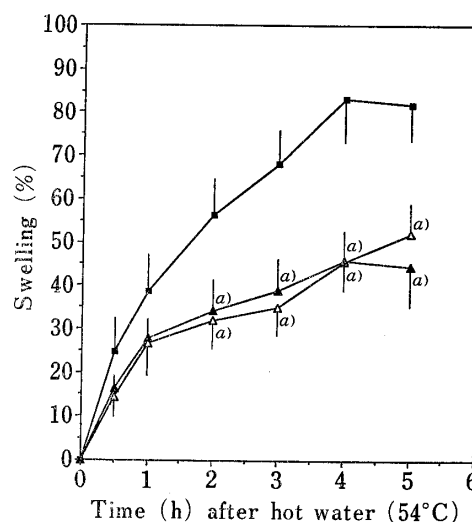


Fig. 4. Effects of Quercitrin (Qu) on the Rat Hind Paw Edema Induced by Hot Water (54 °C)

a)  $p < 0.05$ , significantly different from the control. ■, control; △, Qu 200 mg/kg; ▲, phenylbutazone 50 mg/kg.

TABLE II. Effect of Quercitrin and Phenylbutazone on the Ultraviolet-Induced Erythema in Guinea-Pigs

Compounds	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	<i>n</i>	Score	Percentage of inhibition
Control	Vehicle	5	2.7±0.2	
Quercitrin	200	5	2.5±0.1	6.3
Phenylbutazone	50	5	0.9±0.2 <sup>a)</sup>	66.6

Each value represents the mean±S.E. a) Indicate significant differences from the control at  $p < 0.01$ .

TABLE III. Effect of Quercitrin and Phenylbutazone on the Granuloma Formation by Means of the Cotton Pellet Method in Rats

Compounds	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i> )	<i>n</i>	Mean body weight (g) (start/final)	Granulated tissue dry weight (g)	Percentage of inhibition
Control	Vehicle	8	142.5/196.0	49.1±6.6	
Quercitrin	100	8	141.6/193.1	44.1±5.2	10.1
Phenylbutazone	100	8	143.0/187.3	31.9±8.0 <sup>a)</sup>	35.1

Each value represents the mean±S.E. a) Indicate significant differences from the control at  $p < 0.05$ .

降の注射足の二次炎症)の足浮腫に対して抑制作用を認めなかった。一方、PBは注射足の第1相足浮腫に対して抑制する傾向を示したが、第2相足浮腫に対して軽度の抑制しか示さなかった。非注射足について、Quは抑制作用を認めなかった。

## 7. 胃・腸障害作用

Qu (200 mg/kg, p.o.)の投与では、胃及び腸各部位の障害を同時に観察したが、胃体部、幽門前庭部、十二指腸、小腸及び大腸には何ら障害は認められなかった。

## 考 察

ドクダミ成分の1つであるクエルシトリン(Qu)はセロトニン、ヒスタミン、デキストラン、熱傷などの炎症初期に関与するケミカルメディエーターによる誘発足浮腫に対して、比較的強い抑制作用を示した。Quはデキストラン、ヒスタミン足浮腫に対し酸性抗炎症薬のフェニルブタゾン(PB)より比較的強い抑制作用を示し、酸性抗炎症薬とは相違していた。鈴木ら<sup>1)</sup>はドクダミ水溶性成分の抗炎症作用態度が酸性抗炎症薬よりも塩基性抗炎症薬に類似していることを報告しており、今回検討したQuも酸性抗炎症薬とは作用態度が異なり、ドクダミ水溶性成分の抗炎症作用態度の一部にはQuが関与しているかもしれない。

カラゲニン誘発足浮腫はブラジキニン、プロスタグランジンなどが炎症反応に関与していることが報告されている。<sup>18)</sup> *Jussieu repens*の新鮮花卉50%メタノール抽出エキス(100—200 mg/kg)は腹腔内投与でカラゲニン足浮腫の抑制作用を示すと報告されているが、<sup>12)</sup> 今回の実験で、Quはカラゲニン、ブラジキニン足浮腫に対する軽度の抑制しか示さなかったこと、さらに、プロスタグランジン系の関与が言われている<sup>19)</sup>紫外線紅斑抑制作用を抑制しないことから、Quによる抗炎症作用にはプロスタグランジン系の関与はほとんどないと思われる。

アジュバント関節炎の発症機序に細胞性免疫反応が関係することが報告されている。<sup>20,21)</sup> Quは亜急性；慢性炎症である肉芽腫形成及びアジュバント関節炎に対して抑制作用を示さなかった。著者ら<sup>1)</sup>が、すでに報告したドクダミの水溶性成分においても同様の結果であった。これらの結果から、Quは酸性非ステロイド性抗炎症薬とは異なり、急性炎症の中でもヒスタミン及びセロトニンの関与した急性炎症を抑制する特徴がある。

以前報告したように、ドクダミ水溶性成分は中枢抑制作用<sup>2)</sup>を持ち、この中枢抑制作用とQuの持つ急性足浮腫抑制作用との間に何らかの関係があることが考えられる。しかし、ドクダミ水溶性成分は脊髄切断；両側副腎摘出ラットにおけるカラゲニン誘発足浮腫の抑制作用<sup>1)</sup>を示したことから、Quによる急性足浮腫の抑制作用には中枢抑制作用の関与は少ないものと思われる。一方、福田<sup>3)</sup>はQuの利尿作用を報告しており、Quの急性足浮腫の抑制作用には利尿作用による可能性も考えられる。

一般に酸性非ステロイド性抗炎症薬には、副作用としてプロスタグランジン系を介した胃粘膜障害作用が認められているが、Quは胃障害作用を認めなかった。これらのことからQuによる作

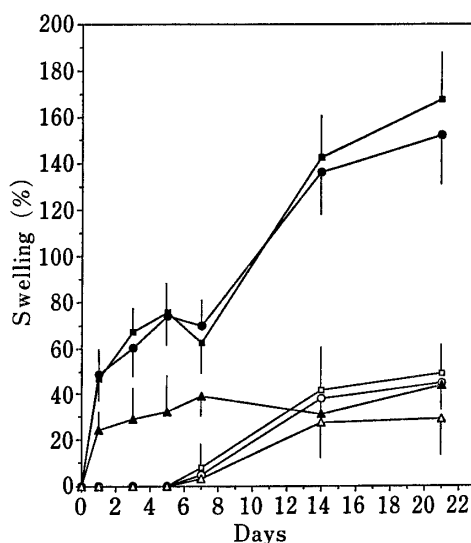


Fig. 5. Effects of Quercitrin (Qu) on Adjuvant Arthritis

Treated hind paw: ■, control; ●, Qu 100 mg/kg; ▲, phenylbutazone 50 mg/kg. Untreated hind paw: □, control; ○, Qu 100 mg/kg; △, phenylbutazone 50 mg/kg.

用にはプロスタグランジン系の影響はないものと思われる。

以上の結果から、Qu は亜急性；慢性炎症の抑制効果は期待できないが、ヒスタミン及びセロトニンの関与した急性炎症反応に対しては抑制効果を有することが示唆された。

#### 引用文献

- 1) 鈴木幸子, 田口恭治, 萩原幸彦, 梶山一代, 応用薬理, **30**, 403 (1985).
- 2) 鈴木幸子, 梶山一代, 田口恭治, 萩原幸彦, 今田喜公, 日薬理誌, **76**, 146 (1980).
- 3) 松尾 潔, 岡山医学会雑誌, **49**, 844 (1937).
- 4) 中村晴吉, 太田達夫, 福地言一郎, 薬誌, **56**, 441 (1936).
- 5) 木村雄四郎, 西川洋一, 薬誌, **73**, 196 (1953).
- 6) 高木修造, 生薬誌, **32**, 123 (1978).
- 7) 赤松金芳, 千葉医学会誌, **8**, 996 (1930).
- 8) 福田得志, 治療新報, **28**, 10 (1929).
- 9) A. Wacker, H. G. Filmes, *Arzneim. Forsch.*, **28**, 347 (1978).
- 10) 赤松金芳, 千葉医学会誌, **11**, 1009 (1933).
- 11) N. Mascolo, A. Pinto, *Pharmacol. Res. Commun.*, **20**, 237 (1988).
- 12) A. Thamaraichelvan, S. Baburaj, *Curr. Sci.*, **57**, 539 (1988).
- 13) B. A. Whittle, *Br. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).
- 14) C. V. Winter, J. Wax, V. Burr, M. Been, C. E. Powieer, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **116**, 261 (1958).
- 15) R. Meier, W. Schuler, P. Desanllers, *Experientia*, **6**, 469 (1950).
- 16) B. B. Newbould, *Br. J. Pharmacol.*, **21**, 127 (1963).
- 17) 山浦哲明, 沼本輝孝, 登坂邦雄, 東邦医会誌, **29**, 358 (1982).
- 18) M. DiRosa, J. P. Groud, D. A. Willoughby, *J. Phathol.*, **104**, 15 (1971).
- 19) A. K. Black, M. G. Greaves, C. N. Hensly, N. A. Plummer, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 643 (1970).
- 20) W. R. Henderson, H. Berry, W. G. Spector *Clin. Res.*, **20**, 212 (1972).
- 21) D. J. Whitehouse, M. J. Whitehouse, G. M. Pearson, *Nature* (London), **22**, 1322 (1969).