

수종 생약의 48시간 동종 수동 피부 아나필락시와 화학적 전달물질에 대한 작용

최수형[#] · 배은옥 · 임동구 · 김영란

전남대학교 약학대학

(Received July 14, 1992)

Effects of Some Medicinal Plants on 48-hour Homologous Passive Cutaneous Anaphylaxis and Chemical Mediators

Soo-Hyung Choi[#], Eun-Ok Bae, Dong-Koo Lim and Young-Ran Kim

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Abstract—Actions for 48-hour homologous passive cutaneous anaphylaxis (48-hr PCA) and chemical mediators were investigated in mice and rats. The hyaluronidase activity, which was used in the *in vitro* screening test of the antiallergic action, was significantly inhibited by Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Forsythiae Fructus, Alpiniae Fructus, Anemarrhenae Rhizoma and Ponciri Fructus among twelve medicinal plants and tranilast as a comparative drug of the antiallergic action. In the mouse ear, 48-hr PCA was significantly inhibited by intraperitoneal (i.p.) pretreatment with Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Alpiniae Fructus, Anemarrhenae Rhizoma, Ponciri Fructus, Lebedouriellae Radix and tranilast. And also, the increment of vascular permeability induced by histamine or serotonin was inhibited significantly by i.p. pretreatment with Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Alpiniae Fructus, Anemarrheuea rhizoma, Zizyphi Fructus and tranilast. In the rat dorsal skin, the increment of vascular permeability induced by histamine or serotonin was significantly inhibited by i.p. pretreatment with Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Alpiniae Fructus, Anemarrhenae Rhizoma and tranilast. And also, the increment of vascular permeability induced by compound 48/80 or calcium ionophore A 23187 was significantly inhibited by i.p. pretreatment with Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Alpiniae Fructus, Anemarrhenae Rhizoma, Zizyphi Fructus, Lebedouriellae Radix, Lithospermi Radix and tranilast. These results suggest that each water extracts of Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, Alpiniae Fructus and Anemarrhenae Rhizoma have especially antiallergic activities.

Keywords □ Chemical mediators, 48-hr passive cutaneous anaphylaxis, Magnoliae Flos, Achyranthis Radix, antiallergic action, vascular permeability.

1975년에 Coombs와 Gell은 알레르기를, 관여하는 항체의 종류, 표적세포의 차이, 최대 반응을 일으키는데 필요한 시간 및 보체 관여의 유무로부터 I-IV형으로 분류하였다.¹⁾ I형은 즉시형 과민반응이며 알레르기 반응의 대부분을 차지하므로 가장 중요하고, 관여하는 항체는 immunoglobulin E(IgE)임이 확인되었다. I형 알레르기 반응의 과정은 3단계로 구분하

여 고려함이 편리하다.²⁾ 제 1단계는 IgE 항체의 생성과 비만세포(호염기구 포함)의 감작 단계이다. 즉 생체내에 이물질인 항원이 들어오면 대식구에 의해서 탐식되고 처리되어 이 항원에 대한 정보가 T세포에 제시된다. B세포는 helper T세포로부터의 액성 인자에 의하여 분열하고 증식하여 형질세포를 분화하여 IgE 항체를 생성 분비한다. 이 IgE 항체가 비만세포 막에 있는 Fce 수용체에 높은 친화력으로서 결합함으로서 감작이 성립된다.^{3,4)} 제 2단계는 항원 항체 반

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

응이며, 다시 동일한 항원이 생체에 들어오면 다가의 항원이 복수의 항체와 가교되어^{5,6)} 세포막에 존재하는 효소계가 활성화되고^{7,8)} 세포질내의 과립이 세포외로 방출되어 histamine, heparin 및 eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis(ECF-A) 등이 유리된다.

한편 비만세포막에 유래하는 arachidonic acid가 대사되어 slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)나 prostaglandins(PGs)가 생성 유리된다.^{9~11)} 제3단계는 유리된 화학적 전달물질에 의한 알레르기 증상이 나타난다. 즉 평활근 연축이나 혈관 투과성 항진에 의해 기관지 천식, 고초열, 알레르기성 비염 및 결막염, 담마진, 약물 및 식이성 알레르기, 심하면 아나필락시 등의 조직 장해가 일어난다.

알레르기 질환 환자의 혈중에는 정상인보다 고농도의 IgE 항체가 검출되며, 이 환자에서는 IgE 항체 생산성의 용이함이 유전인자에 의해서 규제되어 있음이 알려져 있다.¹²⁾ 또한 알레르기 질환 발생에는 환경 오염 등의 인자가 관여하고 있다¹³⁾는 보고도 있으며, 근년에 알레르기 질환 환자의 점진적 증가의 한 원인으로 생각되고 있다.

I형 알레르기 질환의 치료에는 종래 기관지 확장약, 항히스타민약, 진경약 및 glucocorticoids 등이 대증요법으로 사용되어 왔다. 1967년에 Cox¹⁴⁾에 의해 보고된 disodium cromoglycate(DSCG)는 비만세포로부터 화학적 전달물질의 유리를 억제하는 작용기전으로 분무용 항알레르기약으로 사용되어 왔다. DSCG의 개발 이후 유사한 작용 기전을 가진 경구용 항알레르기약의 개발 연구가 세계적으로 활발히 행하여 왔다. 그 결과 1976년에 tranilast,¹⁵⁾ 1977년에 oxatomide,¹⁶⁾ 1981년에 ketotifen,¹⁷⁾ azelastine¹⁸⁾ 및 repirinast,¹⁹⁾ 1985년에 amlexanox²⁰⁾ 등이 임상에 사용되고 있다. 상기 약물들은 화학적 전달물질의 유리 억제 작용이 공통적이며 몇 가지 화학적 전달물질에 대하여 길항작용이 있어 항알레르기 작용을 발휘한다.

본 연구에서는 수종 생약에서 항알레르기약의 개발 연구를 목적으로 문헌 조사를 통해^{21,22)} 항알레르기 작용이 있다고 생각되는 12가지 생약을 선별하여 우선 생쥐 및 흑쥐를 사용하여 PCA와 화학적 전달물질에 미치는 영향을 검토하였다. 항알레르기 작용의 비교 약물로서는 tranilast를 사용하였다.

우선 스크리닝 시험으로 각종 생약 물 엑스의 hyaluronidase 활성에 미치는 영향을 조사하였다. Hyalu-

ronidase는 혈관 투과성 항진에 의한 알레르기 과정에서 그 활성이 증가하며, DSCG나 tranilast로 그 활성이 억제된다고 보고되어 있다.^{23,24)} 따라서 본 연구에서 스크리닝 시험 결과 haluronidase 활성을 억제한 신이, 우슬, 익지인, 지모, 지실, 대추의 물 엑스와 hyaluronidase 활성을 억제하지 못한 길경, 자근 및 방풍의 물 엑스를 동물 실험에 사용하였다.

동종 수동 피부 아나필락시(PCA)는 I형 알레르기 반응의 대표적인 실험 모델의 하나로 Ovary에 의해서 확립되었다.^{25~27)} PCA 반응은 항원 항체 반응에 의하여 유리된 화학적 전달물질에 의한 혈관 투과성 항진을 이용한 반응이다. 본 실험에서는 생쥐 이각과 흑쥐 등 피부를 사용하여 PCA 반응에 미치는 수종 생약 물 엑스의 영향을 검토하였다.

마지막으로 생쥐 이각과 흑쥐 등 피부를 사용하여 화학적 전달물질인 histamine, serotonin의 혈관 투과성 항진에 미치는 수종 생약 물 엑스의 영향을 조사하였다. 또한 표적 세포로부터 histamine을 강력하게 유리하는 것으로 알려진 compound 48/80^{28,29)}과 calcium ion을 표적 세포내로 유입시켜 화학적 전달물질을 유리시키는 것으로 알려진 calcium ionophore A 23187(A 23187)^{30,31)}에 미치는 영향을 흑쥐 등 피부를 사용하여 수종 생약 물 엑스의 작용을 검토했다.

실험방법

실험동물—체중 20~30g의 ICR계 웅성 생쥐 및 체중 200~250g의 Sprague-Dawley계 웅성 흑쥐를 부성농장(경기도 화성군)에서 구입하여 1주일 이상 예비 사육한 후 실험에 사용하였다. 사육 환경은 온도 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 습도 $60 \pm 5\%$ 의 항온 항습 사육실에서 자유급수하에 고형 사료로서 사육하였다.

피검 생약 및 약물—피검 생약은 *Lebedouriellae Radix*(防風), *Mori cortex Radicis*(桑白皮), *Magnoliae Flos*(辛夷), *Achyranthis Radix*(牛膝), *Forsythiae Fructus*(連翹), *Alpiniae Fructus*(益智仁), *Lithospermii Radix*(紫根), *Anemarrhenae Rhizoma*(知母), *Ponciri Fructus*(枳實), *Platycodi Radix*(桔便), *Lindera Radix*(天台烏藥), *Zizyphi Fructus*(大棗)이다. 사용된 약물은 Anti-dinitrophenylated ascaris suum extract serum(anti DNP-As, Gifu Pharmaceu. Univ., Japan),

calcium inophore A 23187(Sigma Chemical Co.), compound 48/80(Sigma Chemical Co.), *p*-dimethyl amino benzaldehyde(DMAB, Sigma Chemical Co.), dinitrophenylated bovine serum albumin (DNP-BSA, Gifu Pharmaceu. Univ., Japan), ethyl ether (昭和エーテル株式会社), Evans blue(Sigma Chemical Co.), hyaluronic acid-potassium salt from rooster comb.(Sigma Chemical Co.), hyaluronidase type IV-S from bovine testis (Sigma Chemical Co.), 5-hydroxy tryptamine creatinine sulfate complex(Sigma Chemical Co.), tranilast(Kissei Pharmaceu. Co.)이며, 기타 시약은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

건조 생약 엑스의 제조—12가지 생약의 각각을 원형 플라스크에 넣고 중류수 적당량을 가하여 냉각기를 부착하고 직화상에서 2시간 가열하고 여과하여, 2회 추출한 여액을 상온에 방치한 후 감압 여과하였다. 그 후 회전 진공 증류기에서 완전히 농축하여 건조 엑스신을 만들었다.

항알레르기작용 검색을 위한 시험관내 스크리닝—Hyaluronidase enzyme assay는 기질을 hyaluronic acid로 하여 실시하였고 이때 생성된 산물인 N-acetyl-lglucosamine을 Morgan과 Elson의 방법을 약간 개량한 류 등³²⁾이 보고한 항알레르기약 및 항염증약의 스크리닝 시험에 따라 정량하였다. 즉 N-acetylglucosamine을 산과 알칼리로 처리하면 최종 반응산물인 furan 유도체가 생기고, 이를 발색시약인 DMAB와 반응시키면 착색 복합체가 된다. 실험 과정을 설명하면 시험관에 1 unit/ml의 초산 완충용액(pH 3.5)으로 된 hyaluronidase 용액 0.05 ml를 넣고 피검 생약액 0.1 ml를 가하여 20분간 37°C로 해준다. 여기에 12.5 mM CaCl₂ 용액 0.1 ml를 가하여 20분간 37°C로 해주고, 1.2 mg/ml의 potassium hyaluronate 0.25 ml를 가하여 40분간 37°C로 유지해준다. 다시 0.4 N NaOH액 0.1 ml와 K₃BO₃액 0.1 ml를 가하여 열탕에서 3분간 가열한다. 냉각시킨 후 DMAB 시약 3 ml을 가하여 20분간 37°C로 유지해준 다음 585 nm에서 비색 정량하였다. 시약 조제는 다음과 같다. Potassium borate 용액은 boric acid 4.944g을 중류수 100 ml에 녹인 용액에 KOH 2.24g을 가하여 조제하고, DMAB 시액은 DMAB 10g을 glacial acetic acid : 10 N HCl(7 : 1) 용액 100 ml에 녹여 조제하고, 사용시 이 용액을 glacial acetic acid로 10배 희석하여 사용

하였다.

생쥐 이각에서의 Evans blue 검량선—Inagaki 등의 방법³³⁾에 따라서 실험하였다. 생쥐 이각 1쌍을 공전 시험판에 넣고 20~80 µg의 Evans blue를 첨가하고, 여기에 1 N KOH 0.7 ml를 가하고 37°C에서 약 12 시간 incubation하여 생쥐 이각을 용해시켰다. 다음에 0.6 N H₃PO₄ : acetone(5 : 13)의 혼액 9.3 ml를 가하여 강하게 진탕하여 색소를 추출한 다음 여과하고 그 여액을 620 nm에서 비색 정량하였다.

흰쥐 등 피부에서의 Evans blue 검량선—상기와 같은 방법으로 시행하였다. 하루전에 바리캉으로 제모한 흰쥐 등 피부를 직경 1.5 cm 정도로 잘라서 공전 시험판에 넣고 20~80 µg의 Evans blue를 첨가하고, 여기에 1 N KOH 1.0 ml를 가하고 37°C에서 약 12 시간 incubation하여 흰쥐 등 피부를 용해시켰다. 다음에 0.6 N H₃PO₄ : acetone(5 : 13)의 혼액 9.0 ml를 가하여 강하게 진탕하여 색소를 추출한 다음 여지로 여과하고 그 여액을 620 nm에서 비색 정량하였다.

생쥐 이각에 있어서의 48-시간 PCA—Inagaki 등의 방법에³³⁾ 따라서 실험하였다. 즉 Strejan과 Campbell의 방법에³⁴⁾ 따라서 제조한 DNP-AS에 대한 IgE 혈청을 생리식염수로 2배 희석하여, ether로 마취시킨 생쥐의 양 이각에 10 µl씩 주사하여 감작시켰다. 48 시간 후 Evans blue 1.25 mg 및 DNP-BSA 0.25 mg을 포함한 생리식염수 0.25 ml를 생쥐 꼬리 정맥내에 주사하여 항원 항체 반응을 야기시켰다. 반응을 야기시키기 1시간 전에 생리식염수에 용해시킨 피검 약물을 복강내에 주사하였고, 대조군에는 동량의 생리식염수를 투여하였다. 30분 후 경부 탈구에 의해 동물을 치사시키고, 생쥐 양 이각을 잘라서 Katayama 등의 방법에³⁵⁾ 따라 누출되는 색소량을 상기와 같은 방법으로 비색 정량하였다.

생쥐 이각에 있어서의 histamine 및 serotonin에 의한 혈관 투과성 항진—Inagaki 등의 방법에³⁶⁾ 따라 생리식염수와 생리식염수에 용해시킨 피검 약물을 생쥐 복강내에 주사하였다. 1시간 후 ether 마취하에서 50 µg/ml의 histamine 및 5 µg/ml의 serotonin을 포함하는 생리식염수 10 µl를 생쥐 양 이각에 피내 주사하였다. 즉시 Evans blue 1.25 mg을 포함하는 생리식염수 0.25 ml를 꼬리 정맥내에 주사하였다. 30 분 후 경부 탈구에 의해 동물을 치사시키고 누출되는 색소를 정량하는 과정은 48-hr PCA에서와 같은 방

법으로 실시하였다.

흰쥐 등 피부에 있어서의 histamine, serotonin, compound 48/80 및 A 23187에 의한 혈관 투과성 항진—하루전에 바리캉으로 등 피부의 털을 깎은 흰쥐에 생리식염수와 생리식염수로 용해시킨 피검 약물을 복강내에 주사하였다. 1시간 후 ether 마취하에서 50 µg/ml의 histamine, 1 µg/ml의 serotonin, 1 µg/ml의 compound 48/80 및 100 µg/ml의 calcium ionophore A 23187를 포함하는 생리식염수 100 µl를 흰쥐 등 피부에 주사하고 즉시 Evans blue 5 mg을 포함하는 생리식염수 1 ml를 꼬리 정맥내에 주사하였다. 30분 후 경부 출혈에 의해 동물을 치사시키고, Katayama 등의 방법에³⁵⁾ 따라 상기와 같은 방법으로 비색 정량하였다.

통계학적 처리—실험 성적은 Student's t-test를 사용하여 처리하였다.

실험결과 및 고찰

Hyaluronidase 활성에 미치는 수종 생약의 영향— 피검 생약의 시험관내 hyaluronidase(hydase) 저해효과는 항알레르기약인 tranilast와 비교하여 볼 때 신이, 우슬, 익지인, 지모 및 지실에서는 현저하게 나타났다. 기타, 방풍, 상백피, 연교 및 자근은 저해하는 경향을 보였으나, 길경, 대추 및 천대오약은 저해정도가 미약하였다(Table I). 다음의 동물 실험에서는 hydase 저해작용과 48-hr PCA 및 화학적 전달물질 억제작용과의 관련성에 대하여 추구해 보기로 하였다.

Hydase는 hyaluronic acid를 비롯한 점성 다당류를 분해하는 효소의 하나로 결합조직에서의 투과성을 증가시켜 피하 조직에서 약물의 확산과 흡수를 촉진 시킨다. 사람이나 동물에서 단리한 hydase는 서로 유사하며 조직에 있는 hydase는 거의 lysosomes으로부터 유래함이 알려져 있다^{37,38)}.

Hyaluronic acid는 histamine과 비슷한 정도로 비만세포의 탈과립시에 유리되며, 분해할 때는 모세혈관 투과성 항진을 일으키는 것으로 보아 hydase가 알레르기 반응에 관여하고 있음이 보고되어 있다.^{39,40)} Sakamoto 등은 hydase 활성이 PCA일 때는 강화되며, DSCG 및 baicalein-6-phosphate에 의해 hydase 활성과 모세혈관 투과성 항진도 억제되는 것으로 보아 I형 알레르기 반응에는 이 효소가 관여할 것으로 시

Table I—Effect of tranilast and medicinal plants on hydase activity

Medicinal plants	(mg/ml)	N	Inhibition % to control
Tranilast	50	5	77.8± 1.70*
	10	4	74.5± 8.91*
	1	4	57.0± 5.44*
Lebedouriellae Radix	50	4	32.1± 2.63
	10	4	26.1± 0.68
	1	4	18.8± 2.59
Mori Cortex Radicis	50	4	45.0± 1.48
	10	4	42.7± 0.81
	1	4	6.3± 1.91
Magnoliae Flos	50	4	83.5± 1.29*
	10	4	77.8± 2.17*
	1	4	23.4± 1.51
Achyranthis Radix	50	4	86.9± 1.36*
	10	4	80.3± 2.77*
	1	4	21.6± 2.07
Forsythiae Fructus	50	4	63.3± 2.38*
	10	4	44.2± 5.31
	1	4	12.1± 1.07
Alpiniae Fructus	50	4	85.8± 1.23*
	10	4	51.1± 2.91*
	1	4	22.6± 5.04
Lithospermi Radix	50	4	67.9± 1.89*
	10	4	15.1± 1.78
	1	4	7.1± 1.39
Anemarrhenae Rhizoma	50	4	81.2± 2.34*
	10	4	61.1± 4.66*
	1	4	6.1± 1.20
Ponciri Fructus	50	4	82.6± 1.77*
	10	4	72.9± 2.99*
	1	4	13.9± 1.02
Platycodi Radix	100	4	36.9± 8.06
	50	4	10.7± 11.74
Lindera Radix	100	4	39.5± 1.58
Zizyphi Fructus	100	4	41.2± 4.99
	50	4	20.1± 1.99

Ech value represents the mean± S.E.

*: Above 50% inhibition

Inhibition % =

$$\frac{\text{control } A_{585} - (\text{sample } A_{585} - \text{sample blank } A_{585})}{\text{control } A_{585}}$$

사하였다.²³⁾ 또한 Kakegawa 등은 시험관내 스크리닝에서 CaCl₂ 및 compound 48/80에 의해 활성화된 hydase는 DSCG나 tranilast에 의해 억제됨을 보고하여

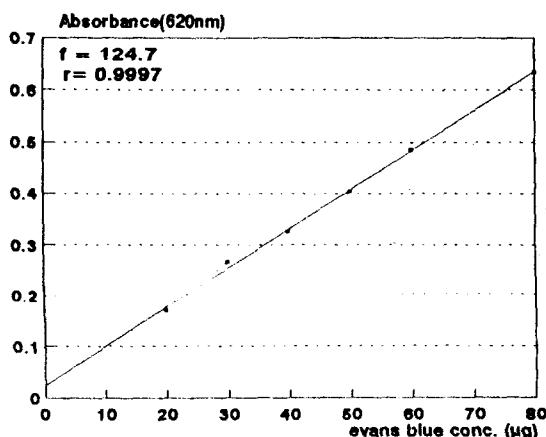


Fig. 1—The calibration curve of Evans blue in the mouse ear.

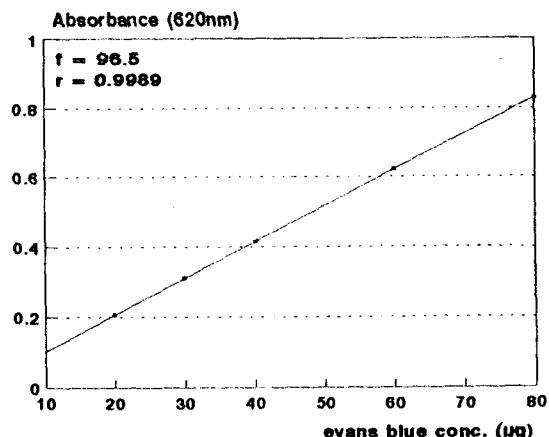


Fig. 2—The calibration curve of Evans blue in the rat dorsal skin.

Table II—Effect of tranilast and medicinal plants on 48-hour homologous PCA in the mouse ear

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a pair of ears}$)	Inhibition (%)
Control	Saline	10	8.4 ± 0.87	
Tranilast	200	5	3.1 ± 0.68***	63.1
	100	5	3.8 ± 0.96**	54.8
Magnoliae Flos	200	5	4.2 ± 0.59**	50.0
	100	5	6.2 ± 0.58*	26.2
	50	5	11.4 ± 1.88	—
Achvranthis Radix	200	4	4.9 ± 0.58**	41.7
	100	4	5.4 ± 0.38**	35.7
	50	4	7.3 ± 0.55	13.1
Alpiniae Fructus	200	6	2.8 ± 0.32***	66.7
	100	4	4.6 ± 1.03*	45.2
Anemarrhenae Rhizoma	200	5	3.9 ± 0.44***	53.6
	100	8	5.1 ± 0.76*	39.3
Ponciri Fructus	200	6	4.2 ± 0.36***	50.0
	100	5	8.4 ± 1.37	—
Zizyphi Fructus	200	5	5.6 ± 0.79*	33.3
	100	4	7.3 ± 0.75	13.1
Ledebouriellae Radix	200	5	3.1 ± 0.68***	63.1
	100	4	7.8 ± 1.05	7.1
Platycodi Radix	200	4	9.2 ± 1.67	—
	100	4	12.5 ± 1.69	—
Lithospermi Radix	200	5	6.5 ± 0.63	22.6
	100	3	7.7 ± 0.79	8.3

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with antigen.

*, **, ***: Statistical significance from the control at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively.

알레르기와 hydase는 밀접한 관련이 있음을 시사하였다.²⁴⁾

생쥐 이각과 흰쥐 등 피부에서의 Evans blue 검량선—생쥐 이각에서는 Fig. 1에 나타낸 바와 같아

Table III—Effect of tranilast and medicinal plants on histamine-induced vascular permeability in the mouse ear

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a pair of ears}$)	Inhibition (%)
Control	Saline	7	13.5±0.69	
Tranilast	200	5	3.6±0.39***	73.3
	100	5	5.6±0.51***	59.3
Magnoliae Flos	400	5	3.9±0.49***	71.1
	200	4	5.9±0.68***	56.3
	100	5	6.9±0.33***	48.9
	50	4	12.2±0.61	9.6
Achyranthis Radix	400	4	3.2±0.46***	76.3
	200	5	6.5±0.54***	51.9
	100	5	6.7±0.25***	52.4
	50	4	9.0±0.64**	33.3
	25	4	7.8±1.02**	42.3
Alpiniae Fructus	400	4	1.6±0.44***	88.1
	200	4	6.3±0.72***	53.5
	100	5	9.8±0.22***	27.4
	50	4	13.2±0.79	2.2
Anemarrhenae Rhizoma	400	4	7.7±0.16***	42.9
	200	4	9.8±1.27**	27.4
	100	5	11.8±0.32*	12.6
Ponciri Fructus	400	4	7.5±0.98***	44.4
	200	4	12.9±1.29	4.4
Zizyphi Fructus	400	5	4.8±0.57***	64.4
	200	5	7.9±0.41***	41.5
	100	4	14.2±0.94	—
Platycodi Radix	400	4	10.3±0.83*	23.7

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with histamine($5 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$).

* , ** , *** : Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

상관계수 $r=0.9997$ 로 흡광도와 Evans blue량 사이에는 양호한 상관성이 성립되었으며, 흡광도(A)가 1에 해당되는 Evans blue량 $f=124.7 \mu\text{g}$ 을 산출하였다. 생쥐 이각에서의 색소 누출량은 $A \times 124.7$ 로 환산하였다.

흰쥐 등 피부에서는 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 상관계수 $r=0.9989$ 로 흡광도와 Evans blue량 사이에는 양호한 상관성이 성립되었으며, 흡광도가 1에 해당되는 Evans blue량 $f=96.5 \mu\text{g}$ 을 산출하였다. 흰쥐 등 피부에서의 색소 누출량은 $A \times 96.5$ 로 환산하였다.

생쥐 이각에서의 48-hr PCA에 미치는 수종 생약의 영향—Table II에 나타낸 바와 같이 신이, 우슬, 익지인, 지모, 및 tranilast는 100 mg/kg 이상에서 PCA를 억제하였다. 한편 자실, 대추 및 방풍에서는 200 mg

/kg에서만 억제효과를 나타냈으며, hydase 저해작용이 없는 길경이나 자근에서는 억제 효과가 없었다. 이상의 성적으로 보아 신이, 우슬, 익지인 및 지모가 PCA 억제작용이 피검 생약중 가장 현저함을 알 수 있다.

PCA는 I형 알레르기의 대표적인 실험 모델이며, 정량하기 쉬운 장점이 있어 화학적 전달물질의 유리 억제의 연구에 사용되는 생체내 실험이다.⁴¹⁾ 위의 실험은 특히 신이, 우슬, 익지인 및 지모의 물 액스는 항알레르기 작용이 있음을 시사한다.

생쥐 이각에서의 histamine 및 serotonin에 의한 혈관 투과성 항진에 미치는 수종 생약의 영향—Table III에 나타낸 바와 같이 histamine에 의한 모세혈관 투과성 항진은 신이, 우슬, 익지인, 지모 및 tranilast의

Table IV—Effect of tranilast and medicinal plants on serotonin-induced vascular permeability in the mouse ear

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a pair of ears}$)	Inhibition (%)
Control	Saline	8	11.9±0.29	
Tranilast	200	4	4.2±0.62***	64.7
	100	4	6.99±0.50***	42.0
Magnoliae Flos	200	8	7.9±0.59***	33.6
	100	4	8.9±0.78**	25.2
	50	5	10.2±0.90	14.3
Achrvanthis Radix	200	4	4.8±0.23***	59.7
	100	4	11.2±0.71	5.9
Alpiniae Fructus	200	4	6.1±0.77***	48.7
	100	4	7.4±0.79***	37.8
	50	3	11.9±0.43	—
Anemarrhenae Rhizoma	200	8	7.8±0.56***	34.5
	100	4	10.2±0.54*	14.3
	50	5	9.7±0.26***	18.5
Ponciri Fructus	200	8	6.5±0.53***	45.4
	100	4	10.6±0.59	10.9
Zizyphi Fructus	400	4	5.5±0.21***	53.8
	200	8	9.6±0.54**	19.3
	100	4	13.7±0.96	—
Platycodi Radix	400	4	9.2±1.33	22.6
Lithospermi Radix	200	4	10.3±0.64	13.1

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with serotonin($5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$).

* , ** , ***: Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

100 mg/kg 이상에서 현저히 억제 되었다. 한편, 대추는 200 및 400 mg/kg의 농도에서, 지실은 400 mg/kg에서만 억제효과를 나타냈으나, hydase 활성 저해 작용이 없는 길경은 억제효과가 없었다.

Table IV에 나타낸 바와 같이 5-hydroxytryptamine (5-HT)에 의한 모세혈관 투과성 항진은 100 mg/kg 이상의 신이, 익지인, 지모, 대추 및 tranilast에 의하여 억제 되었다. 한편, 200 mg/kg의 우슬 및 지실에 의하여 억제효과를 나타냈으나, hydase 활성 저해작용이 없는 길경 및 자근에서는 억제효과가 없었다.

PCA 반응은 항원 항체 반응에 의하여 유리된 histamine과 SRS-A 등에 의한 모세혈관 투과성 항진이지만, histamine이나 5-HT를 직접 투여하면 즉시로 모세혈관 투과성 항진을 일으킨다. 여기에서도 신이, 우슬, 익지인 및 지모에서 2가지 화학적 전달물질의 길항작용이 현저한 것으로 보아 항알레르기 작용이 있음을 시사한다.

흰쥐 등 피부에서의 histamine, serotonin, compound 48/80 및 A 23187에 의한 혈관 투과성 항진에 미치는 수종 생약의 영향—Table V에 나타낸 바와 같이 histamine에 의한 모세혈관 투과성 항진은 신이, 우슬, 익지인, 지모, 대추, 방풍, 자근 및 tranilast의 200 mg/kg에서 유의하게 억제 되었으나, 지실에서는 영향이 없었다. 익지인에서는 100 mg/kg에서도 유의하게 억제 하였고, 신이, 우슬, 지모 및 대추에서는 100 mg/kg에서 억제하는 경향을 보였으나, 방풍 및 자근에서는 100 mg/kg에서 대조군보다 더욱 혈관 투과성을 증가시켰다. Hydase 활성 저해작용이 약한 방풍 및 자근에서의 성적과 100 mg/kg에서는 길항작용의 없음과 일치한다.

Table VI에 나타낸 바와 같이, 5-HT에 의한 모세혈관 투과성 항진은 신이, 우슬, 익지인, 지모, 자근 및 tranilast의 200 mg/kg에서 유의성있게 억제 되었으나, 지실 대추 및 방풍에서는 억제효과가 미약했다.

Table V—Effect of tranilast and medicinal plants on histamine-induced vascular permeability in the rat dorsal skin

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a spot in rat dorsal skin}$)	Inhibition (%)
Control	Saline	10	19.2±2.69	
Tranilast	200	4	6.3±0.53***	67.2
	100	4	10.3±1.11**	46.4
Magnoliae Flos	200	4	7.8±0.88**	59.4
	100	4	15.1±6.28	21.1
Achvranthis Radix	200	4	2.2±0.15**	88.5
	100	4	13.0±2.41	32.3
Alpiniae Fructus	200	4	2.8±0.34***	85.4
	100	4	10.5±1.34*	45.3
	50	4	13.9±2.51	27.6
Anemarrhenae Rhizoma	200	4	7.7±0.48**	59.9
	100	4	13.0±1.85	32.3
Ponciri Fructus	200	4	18.4±0.94	4.2
Zizyphi Fructus	200	4	9.1±0.65**	52.6
	100	4	12.6±1.73	34.4
Ledebouriellae Radix	200	4	6.5±0.48***	66.1
	100	4	28.6±5.53	—
Lithospermi Radix	200	4	7.8±0.97**	59.4
	100	4	26.1±2.98	—

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with histamine($5 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$).

* , ** , ***: Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

Hydase 저해작용이 약한 방풍에서는 혈관 투과성 항진을 억제하지 못한 성적과 일치하며, 자근에서는 100 mg/kg에서 대조군보다 더욱 혈관투과성을 항진시켰다.

Table VII에 나타낸 바와 같이, compound 48/80(48/80)에 의한 모세혈관 투과성 항진은 신이, 우슬, 익지인, 지모, 방풍, 자근 및 tranilast의 200 mg/kg에서 유의하게 억제되었으나, 지실 및 대추에서는 억제정도가 미약하였다. Hydase 저해작용이 약한 방풍 및 자근에서는 100 mg/kg에서 대조군보다 혈관 투과성을 항진시켰다. 이 성적은 hydase 저해 작용이 약하면 histamine 길항작용도 미약함을 시사한다. 48/80에 의한 혈관 투과성 항진은 표적 세포로부터 histamine 을 유리시켜 작용한다고 알려져 있음으로,^{28,29)} 결국은 48/80에 의한 작용은 histamine에 의한 작용이라고 볼 수 있다.

Table VIII에 나타낸 바와 같이, A 23187에 의한 모세혈관 투과성 항진은 신이, 우슬, 익지인, 지모, 대추, 방풍, 자근 및 tranilast의 200 mg/kg에 의해서

유의하게 억제 되었으나, 지실은 억제하지 못하였다. Hydase 저해작용이 약한 방풍 및 자근에서는 100 mg/kg에서 대조군보다 더욱 혈관 투과성을 증가 시켰다. 이 성적은 48/80에 의한 성적과 일치하며, hydase 저해작용과 화학적 전달물질의 길항작용간에는 관련성이 있음을 시사한다. A 23187은 표적 세포내로 calcium ion을 유입시켜 화학적 전달물질의 유리를 일으키는 화합물로 알려져 있으며,^{30,31)} 주로 histamine이나 SRS-A 등을 유리시켜 혈관 투과성을 항진시킨다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 신이, 우슬, 익지인 및 지모에는 공통적인 화학적 전달물질의 길항작용이 현저함을 가리키며, 항알레르기 작용이 있음을 제시해 준다.

한방에서 신이는 신이청폐탕 등으로 비염, 축농증, 두통 및 두중감에 진통 진정을 목표로 사용하며,²²⁾ 신이의 물 엑스는 항알레르기 작용이 있으며 methanol 엑스의 정유 분획은 전신 강직의 억제작용이 있음이 보고 되어 있다.⁴²⁾ 우슬은 소경활혈탕 및 우슬

Table VI—Effect of tranilast and medicinal plants on serotonin-induced vascular permeability in the rat dorsal skin

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a}$ spot in rat dorsal skin)	Inhibition (%)
Control	Saline	10	14.5±1.41	
Tranilast	200	4	3.7±1.32***	74.5
	100	4	8.3±0.93**	42.8
Magnoliae Flos	200	4	8.8±0.97**	39.3
	100	4	9.4±1.08*	35.1
Achvranthis Radix	200	4	4.0±0.52***	72.4
	100	4	8.5±1.26**	41.4
	50	4	20.7±0.69	—
Alpiniae Fructus	200	4	6.9±0.56***	52.4
	100	4	8.2±0.59**	43.4
	50	4	10.3±0.61*	29.0
Anemarrhenae Rhizoma	200	4	5.3±0.45***	63.4
	100	4	16.8±2.16	—
Ponciri Fructus	200	4	13.2±1.36*	9.7
Zizyphi Fructus	200	4	11.0±0.25	24.5
	100	4	11.2±1.74	22.8
Ledebouriellae Radix	200	4	11.2±1.38	22.8
Lithospermi Radix	200	4	5.1±0.30***	64.8
	100	4	20.7±2.47	—

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with serotonin(10^{-6} g/ml).

* , ** , ***: Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

Table VII—Effect of tranilast and medicinal plants on compound 48/80-induced vascular permeability in the rat dorsal skin

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a}$ spot in rat dorsal skin)	Inhibition (%)
Control	Saline	9	30.0±2.08	
Tranilast	200	4	14.8±1.42***	50.7
	100	4	17.0±1.73***	43.3
Magnoliae Flos	200	4	16.6±2.03***	44.6
	100	4	23.9±6.52	20.0
Achvranthis Radix	200	4	23.7±1.85*	21.0
	100	4	26.4±2.25	12.0
Alpiniae Fructus	200	4	20.5±2.08**	31.7
	100	4	26.6±1.35	11.3
Anemarrhenae Rhizoma	200	4	16.4±1.03***	45.3
	100	4	21.4±1.19**	28.7
	50	4	31.2±8.82	—
Ponciri Fructus	200	4	24.7±1.50	17.6
Zizyphi Fructus	200	4	21.6±1.88*	28.0
	100	4	21.6±2.69*	28.0
Ledebouriellae Radix	200	4	16.1±1.55***	46.3
	100	4	31.5±5.21	—
Lithospermi Radix	200	4	20.2±0.64***	32.7
	100	4	35.2±6.91	—

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with compound 48/80(10^{-6} g/ml).

* , ** , ***: Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

Table VIII—Effect of tranilast and medicinal plants on calcium ionophore A 23187-induced vascular permeability in the rat dorsal skin

Medicinal plants	Dose (mg/kg)	N	Amount of dye ($\mu\text{g}/\text{a spot in rat dorsal skin}$)	Inhibition (%)
Control	Saline	10	6.8±0.77	
Tranilast	200	4	2.4±0.77**	64.7
	100	4	5.4±0.54	20.6
Magnoliae Flos	200	4	2.3±0.26***	66.2
	100	4	6.7±1.96	1.9
Achvranthis Radix	200	4	2.5±0.59***	63.2
	100	4	7.0±1.12	—
Alpiniae Fructus	200	4	2.5±0.32***	63.2
	100	4	3.1±0.68**	54.4
	50	4	6.7±1.26	1.0
Anemarrhenae Rhizoma	200	4	3.99±0.37**	42.6
	100	4	6.0±0.58	11.8
Ponciri Fructus	200	4	4.3±0.91*	36.8
Zizyphi Fructus	200	4	4.3±0.61*	36.8
	100	4	4.7±0.85	30.9
Ledebouriellae Radix	200	4	3.5±0.57**	48.5
	100	4	9.4±2.31	—
Lithospermi Radix	200	4	4.1±0.22**	39.0
	100	4	8.4±2.31	—

Each drug was intraperitoneally administered before 1 hour challenge with calcium ionophore A 23187(10^{-4} g/ml).

*, **, ***: Statistical significance from the control at $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively.

산에 배합하여 어혈구축, 통경, 이뇨 및 관절통의 개선을 목적으로 쓰이며,²²⁾ 물 엑스는 항알레르기 작용이 있음도 보고 되어 있다.⁴³⁾ 익지인은 방향성 견위약 및 정장약으로 사용되며,²²⁾ ethanol 엑스는 guinea pig의 적출회장에서 항 histamine 및 항 barium 작용이 있음이 보고 되어 있다.⁴⁴⁾ 지모는 백호탕, 자음강화탕 및 산추인탕에 배합되어 해열, 소염, 진정 및 이뇨약으로 사용되며,²²⁾ cishinokiresinol 등에는 cyclic AMP phosphodiesterase 저해작용 및 진정작용이 있음이 보고 되어 있다.⁴⁵⁾

이상의 결과를 종괄하여 볼 때, 특히 신이, 우슬, 익지인 및 지모의 물 엑스는 항알레르기 작용이 있음을 제시한다.

결 론

항알레르기 및 항염증작용의 시험관내 스크리닝

항알레르기 및 항염증작용의 시험관내 스크리닝용으로 사용한 hyaluronidase 저해작용은 12가지 생약

물 엑스중, 우슬, 익지인, 지모 및 지실의 10 및 50 mg/ml 수용액에 의하여 현저하게 나타났고, 비교약물인 tranilast는 1, 10 및 50 mg/ml에서 현저하게 나타났다.

생쥐 이각에서

1) 48-hr PCA는 100 mg/kg 이상의 신이, 우슬, 익지인 및 지모에 의하여, 200 mg/kg의 대추 및 방풍에 의하여 유의성있게 억제 되었으나 길경 및 자근은 그 효과가 없었다. Tranilast는 100 및 200 mg/kg에서 현저한 억제작용이 있었다.

2) Histamine에 의한 혈관 투과성 항진은 100 mg/kg 이상의 신이, 우슬, 익지인, 지모 및 tranilast에 의하여, 특히 우슬은 25 및 50 mg/kg에서도 유의하게 억제 되었다. 대추는 200 및 400 mg/kg에서, 자실 및 길경은 400 mg/kg에서 억제 효과를 나타냈다.

3) Serotonin에 의한 혈관 투과성 항진은 100 mg/kg 이상의 신이, 익지인, 지모, 대추 및 tranilast에 의하여, 200 mg/kg의 우슬 및 지실에 의하여 유의하게 억제되었으나, 길경 및 자근에 의해서는 억제효과가

없었다.

흰쥐 등 피부에서

1) Histamine에 의한 혈관 투과성 항진은 200 mg/kg의 신이, 우슬, 익지인, 지모, 대추, 방풍, 자근 및 tranilast에 의하여 유의하게 억제 되었으나, 100 mg/kg의 방풍 및 자근에서는 대조군보다 혈관 투과성을 항진시켰다.

2) Serotonin에 의한 혈관 투과성 항진은 100 mg/kg 이상의 신이, 우슬, 익지인 및 tranilast에 의하여, 200 mg/kg의 지모 및 자근에 의하여 유의하게 억제 되었으나, 지실, 대추 및 방풍에서는 억제효과가 없었다.

3) Compound 48/80에 의한 혈관 투과성 항진은 200 mg/kg의 신이, 우슬, 익지인, 지모, 방풍, 대추, 자근 및 tranilast에 의해 유의하게 억제되었으나, 지실은 억제하지 못하였다. 100 mg/kg의 방풍 및 자근에서는 혈관투과성을 대조군보다 항진시켰다.

4) A 23187에 의한 혈관 투과성 항진은 200 mg/kg의 신이, 우슬, 익지인, 지모, 대추, 방풍, 자근 및 tranilast에 의해 유의하게 억제 되었으나, 지실은 억제하지 못하였다. 100 mg/kg의 방풍 및 자근은 혈관 투과성을 대조군보다 항진시켰다.

이상의 결과를 총괄해 보면 신이, 우슬, 익지인 및 지모의 물 엑스는 공통적으로 항알레르기 작용이 있음을 시사해 준다.

문 헌

- 1) Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clinical Aspects of Immunology*, 3rd ed., Blackwell Sci. Pub., Oxford, pp. 761-779 (1975).
- 2) 永井博氏・江田昭英: アレルギー治療薬. 遺傳, **43**(5), 13-18 (1989).
- 3) Kulczycki, A. and Metzger, H.: The interaction of IgE with rat basophilic leukemia cells. II. Quantitative aspects of the binding reaction. *J. Exp. Med.*, **140**, 1676-1695 (1974).
- 4) Conrad, D.H., Bazin, H., Sehon, A.H. and Froese, A.: Binding parameters of the interaction between rat IgE and rat mast cell receptors. *J. Immunol.*, **114**, 1688-1691 (1975).

- 5) Siraganian, R.P., Hook, W.A. and Levine, B.B.: Specific in vitro histamine release from basophils by bivalent haptens: The evidence for activation by simple bridging of membrane bound antibody. *Immunochemistry*, **12**, 149-157 (1975).
- 6) Ishizaka, T., Ishizaka, K., Conrad, D.H. and Froese, A.: A new concept of triggering mechanisms of IgE-mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **61**, 320-330 (1978).
- 7) Ishizaka, T., Hirata, F., Ishizaka, K. and Axelrod, J.: Stimulation of phospholipid methylation, calcium influx, and histamine release by bridging of IgE receptors on rat mast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1903-1906 (1980).
- 8) Ishizaka, T.: Biochemical analysis of triggering signals induced by bridging of IgE receptors. *Fed. Proc.*, **41**, 17-21 (1982).
- 9) Samuelsson, B.: Leukotrienes, mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, **228**, 568-575 (1983).
- 10) Dahlén, S.E., Hansson, G., Hedqvist, P., Björk, T., Granström, E. and Dahlén, B.: Allergen challenge of lung tissue from asthmatics elicits bronchial contraction that correlates with the release of leukotriene C₄, D₄, and E₄. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 1712-1716 (1983).
- 11) Stenson, W.F. and Parker, C.W.: Metabolites of arachidonic acid. *Clin. Rev. Allergy*, **1**, 369-384 (1983).
- 12) 官本昭正 山田昭夫: アレルギーと遺傳. 免疫學 第3卷, 中山書店, 東京, pp. 158-167 (1982).
- 13) Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuzi, S., Miyamoto, T., Ikemori, R. and Tokiwa, H.: Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **77**, 616-623 (1986).
- 14) Cox, J.S.G.: Disodium cromoglycate(FPL 670, 'Intal'): A specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. *Nature*, **216**, 1328-1329 (1967).
- 15) Koda, A., Nagai, H., Watanabe, S., Yanagihara, Y. and Sakamoto, K.: Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N(3' 4'-dimethoxy cinnamoyl) anthranilic acid((N-5'), *J. Allergy Clin. Immunol.*, **57**, 396-407 (1976).

- 16) Awouters, F. and Niemegeers, C.J.E.: Oxatomide, a new orally active drug which inhibits both the release and the effects of allergic mediators. *Experientia*, **33**, 1657-1659 (1977).
- 17) Martin, U. and Baggioolini, M.: Dissociation between the antianaphylactic and antihistaminic actions of ketotifen. *Arch. Pharmacol.*, **316**, 186-189 (1981).
- 18) Katayama, S., Akimoto, N., Shinoya, H., Morimoto, T. and Katoh, Y.: Antiallergic effect of azelastine hydrochloride on immediate hypersensitivity reactions *in vivo* and *in vitro*. *Arzneim. Forsch., Drug Res.*, **31**, 1197-1203 (1981).
- 19) Morinaka, Y., Takahashi, K. and Hata, S.: Antiallergic agents-I. Pyranoquinolone derivativer(repirinast). *Eur. J. Med. Chem.*, **16**, 251-256 (1981).
- 20) Saijo, T., Kuriki, H., Ashida, H. and Maki, Y.: Mechanism of the action of Amlexanox(AA-673), an orally active antiallergic agent. *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.*, **78**, 43-50 (1985).
- 21) 許 浚: 東醫寶鑑, 東醫寶鑑國譯委員會編, 375-378, 705-708 (1976).
- 22) 韓大錫外: 生藥學, 東明社, pp. 118-119, 167-168, 197-199, 206-207, 217-218, 225-226, 264-265, 278-279, 285-287, 293-294, 295-296 (1992).
- 23) Sakamoto, K., Nagai, H. and Koda, A.: Role of hyaluronidase in immediate hypersensitivity reaction. *Immunopharmacology*, **2**, 139-146 (1980).
- 24) Kakegawa, H., Matsumoto, H. and Satoh, H.: Activation of hyaluronidase by metalic salts and compound 48/80, and inhibitory effect of antiallergic agents on hyaluronidase. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 642-646 (1985).
- 25) Ovary, Z.: Passive cutaneous anaphylaxis in the mouse. *J. Immunol.*, **81**, 355-357 (1958).
- 26) Ovary, Z.: Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antibody-antigen interaction. *Prog. Allergy*, **5**, 459-508 (1958).
- 27) Watanabe, N. and Ovary, Z.: Antigen and antibody detection by *in vivo* methods-A reevaluation of passive cutaneous anaphylactic reactions. *J. Immunol. Methods*, **14**, 381-390 (1977).
- 28) Horner, F.A. and Winkelmann, R.K.: Histamine release produced in human skin by 48/80. *Ann. Allergy*, **26**, 107 (1968).
- 29) Voorhorst, R. and Nickkels, A.H.: Atopic skin test reevaluated intravenous injection-The use of 48/80 in routine skin testing. *Ann. Allergy*, **38**, 255 (1977).
- 30) Fukuda, T., Ackerman, S.J. and Reed, C.E.: Calcium ionophore A 23187 calcium-dependant cytolytic degranulation in human eosinophils. *J. Immunol.*, **135**, 1349 (1985).
- 31) Henderson, W.R. and Chi, E.Y.: Ultrastructural characterization and morphometric analysis of human eosinophil degranulation. *J. Cell. Sci.*, **73**, 33 (1985).
- 32) 류재천 · 박종세 · 송윤선: 항알러지 및 항염증 작용의 시험판내 1차 스크리닝법, 한국과학기술연구원 도핑컨트롤센터, 한국생화학회 (1990).
- 33) Inagaki, N., Tsuruoka, N., Goto, S., Matsuyama, T., Daikoku, M., Nagai, H. and Koda, A.: Immunoglobulin E antibody production against house dust mite, dermatophagoides farinae, in mice. *J. Pharmacobi-Dyn.*, **8**, 958-963 (1985).
- 34) Strejan, G. and Campbell, D.H.: Hypersensitivity to ascaris antigen-I. Skin sensitizing activity of serum fractions from guinea pig sensitized to crude extracts. *J. Immunol.*, **98**, 893-900 (1967).
- 35) Katayama, S., Shionoya, H. and 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).
- 36) Inagaki, N., Miura, T., Nagai, H., Ono, Y. and Koda, A.: Inhibition of vascular permeability increase in mice.- An additional antiallergic mechanism of glucocorticoids. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **87**, 254-259 (1988).
- 37) Aronsonja, N.N., Davidson, E.A.: Lysosomal hyaluronidase from rat liver. *J. Biol. Chem.*, **242**, 437-440 (1967).
- 38) Vaes, G.: Hyaluronidase activity in lysosomes of bone tissue. *J. Biochem.*, **103**, 802-804 (1967).
- 39) Asboe-Hansen, G.: The origin of synovial mucin (Ehrlich's mast cell)-A secretory element of the connective tissue. *Ann. Rheum. Dis.*, **9**, 149 (1950).
- 40) Asboe-Hansen, G. and Weglius, O.: Histamine and mast cells-Studies on living connective tissue in hamster cheek pouch. *Acta Physiol. Scand.*, **37**, 350

(1956).

- 41) Ovary, Z.: *Passive Cutaneous Anaphylaxis in Immunological Methods*. ed. by Ackroyd, Oxford Bla. Sci. Pub., p.259 (1964).
- 42) 江田 昭英, 柳原 行義, 永井 博式, 坂本 憲市: 種種の生薬の reaginic antibody に およぼす 影響. 日薬理誌, **69**, 88 (1973).
- 43) 江田 昭英, 勝田 榮二, 渡邊 茂勝: 生薬の 抗アレルギー作用についての 吟味. : 日薬理誌, **66**, 366-378 (1970).
- 44) Itokawa, H., Mihashi, S., Watanabe, K., Natsumoto, H and Hamanaka, T.: Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activity against contraction of the ileum caused by histamine or barium chloride(1) Screening test for the activity of commercially available crude drugs and the related plant materials. *Shoyakugaku Zasshi*, Japan, **37**(3), 223-228 (1983).
- 45) Nikaido, T., Ohmoto, T., Noguchi, H., Kinoshita, T., Saitoh, H., Sankawa, U.: Inhibition of c-AMP phosphodiesterase in medicinal plants. *Plantae Medicae, J. of Med. Plant Res.*, **43**, 18-23 (1981).