

천궁 엑스 및 분획의 소염·진통작용

조승길, 권오익, 김창종*

중앙대학교 약학대학

Anti-inflammatory and Analgesic Activities of the Extracts and Fractions of *Cnidii Rhizoma*

Seung-Kil Cho, Oh-Ik Kwon and Chang-Jong Kim*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract - *Cnidii rhizoma* is one of the most important crude drugs used particularly for the treatment of female genital inflammatory diseases in traditional oriental medicine. In this study, its anti-inflammatory and analgesic activities were examined employing animal models. It was found that H₂O extract and n-BuOH fraction inhibited significantly the edema formation after the subplantar injection of carrageenin at oral doses of 100 and 200 mg/kg in a dose-dependent fashion, where MeOH extract showed significant anti-inflammatory activity at a oral dose of 200 mg/kg. In Freund's complete adjuvant-induced arthritis, H₂O extract and n-BuOH fraction exerted their significant inhibitory activity on the edema formation at oral doses of 100 and 200 mg/kg. The H₂O extract and n-BuOH fraction also showed significant analgesic activity in a dose-dependent manner in acetic acid-induced writhing test.

Key words - *Cnidii rhizoma*; Umbelliferae; Anti-inflammatory activity; Analgesic activity.

천궁 *Cnidium officinale* Makino은 미나리과(Umbelliferae)에 속하는 다년생 초본으로서, 한방에서는 그 뿌리줄기를 두통이나, 불임, 월경불순, 빈혈, 강장, 냉증 등과 같은 부인과질환에 주로 사용하고 있다.^{1,2)} 천궁에는 정유가 1-2% 함유되어 있으며, 그 성분으로는 cnidilide,³⁾ ligustilide, neocnidilide, butylenephthalide, butylphthalide, senkyunolide A~M,^{4,6)} chlorogenic acid,⁷⁾ ligustilidiol,⁸⁾ pregnenolone, coniferyl ferulate⁵⁾ 등이 보고되어 있다. 한편, 천궁의 약리효능에 관하여는 金島 등^{9,10)}이 천궁에테르엑스 및 수침엑스를 mouse에 경구투여했을 때 hexobarbital에 의한 수면시간 연장, methamphetamin에 대한 길항작용 및 진통작용이 있음을 보고하였고, 酒井¹¹⁾은 천

궁유가 동공축소, 진정최면, 체온하강등의 중추억제작용을 나타낸다고 보고하였다. Haginiwa 등¹²⁾은 천궁수침엑스를 장기간 투여했을 때 동물의 성장을 억제하지 않으면서 사염화탄소에 의한 급성간염을 개선시킨다고 보고하였고, 鈴木 등¹³⁾은 70% 메탄올엑스가 토끼의 자궁운동을 초기에는 항진시키나 후기에는 억제시킨다고 보고하였으며, Nakazawa 등¹⁴⁾은 메탄올엑스가 guinea pig의 적출심방 수축력을 감소시키나 심박수는 증가시킨다고 보고하였다. Naito 등¹⁵⁾은 중국산천궁의 성분중 tokenolide B, levistolide A, riligustilide 및 senkyunolide P가 KCl에 의한 혈관수축을 이완시키며, cnidilide, tokenolide B등은 혈액점도저하작용이 있음을 보고하였고, Ozaki 등¹⁶⁾은 천궁의 성분 중 ligustilide, cnidilide 및 senkyunolide가 근이완작용을 가진다고 보고하였다. 이 밖에도 천궁엑스를 치사

*교신저자 : Fax 02-821-7680

량의 X-선을 조사한 흰쥐에 투여했을 때 생명연장효과를 나타내며, 그 효능물질은 에테르 및 수침엑스로부터 분리된 ferulic acid 및 adenosine이라고 보고되어 있고,^{17,18)} 에테르 및 메탄올엑스의 안식향산 경피흡수촉진효과등도 보고되어 있다.¹⁹⁾ 그러나 이러한 천궁의 효능실험은 주로 정유성분에 국한되어 있고, 항염작용 및 그 약효성분에 대한 보고는 거의 없었다. 따라서 저자들은 천궁의 항염작용을 갖는 약효물질을 탐색할 목적으로, 우선 천궁의 엑스 및 분획을 얻어 동물 염증 model에서 소염진통작용을 실험하여 약효분획을 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

생약엑스 및 분획의 제조 - 천궁은 서울 경동시장에서 구입한 후 감정을 거쳐 실험재료로 사용하였다. 수침엑스는 세절하여 음건한 천궁 200 g에 증류수 300 ml을 넣고 수욕상에서 6시간씩 3회 반복추출하고 추출액을 합한 다음 냉동건조하여 사용하였다. 메탄올엑스와 에테르 및 부탄올분획은 먼저 천궁 3 kg에 메탄올 10 l를 넣고, 수욕상에서 환류시키면서 6시간씩 3회 반복추출하여 추출액을 합하고 냉동건조하여 메탄올엑스를 제조하였다. 이 메탄올엑스에 증류수를 넣어 현탁시킨 다음, 에테르로 3회 추출하여 각 추출액을 합하고 에테르를 증류한 후 냉동건조하여 에테르분획을 얻었으며, 나머지 액을 부탄올로 3회 반복추출하고 부탄올을 증류한 후 냉동건조하여 부탄올분획을 얻었다. 모든 엑스 및 분획들은 1% CMC (carboxy methyl cellulose) 생리식염액에 현탁시켜 실험동물에 경구투여하였다.

실험동물 - 일정한 조건(온도 25±1℃, 습도 55±5%, 조명 12시간)하에서 1주일이상 사육한 건강한 Sprague-Dawley계 흰쥐(체중 160-180 g) 및 ICR계 mouse(체중 18-22 g)를 실험전 18시간동안 절식시킨 후 본실험에 사용하였다.

급성염증시험 - Winter 등²⁰⁾의 방법에 따라 carrageenin 족부종측정법을 이용하였다. 즉, 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 1% carrageenin 생리식염액 0.1 ml씩을 우측 후지축척에 피하주사하고, 생성된 부종을 용적법에 따라 4시간동안 경시적으로 측정하는 다음, 아래와 같이 부종을 계산하였다.

$$\text{부종율}(\%) = \frac{V_t - V_c}{V_c} \times 100$$

Vt: 기염제 주사후 부종을 일으킨 족의 용적

Vc: 기염제 주사전 정상족의 용적

각 엑스와 분획은 기염제를 주사하기 1시간전에 경구투여하였으며, 대조약물로 aspirin 80 mg/kg과 prednisolone acetate 10 mg/kg을 경구투여하였다.

만성염증시험²¹⁾ - 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, 우측 후지축척에 Freund's complete adjuvant 0.1 ml/rat를 피하주사하고, 발생된 부종을 용적법으로 22일동안 격일로 측정하여 부종율을 산출하였다. 각 엑스 및 분획들은 매일 1회씩 22일간 경구투여하였으며 대조약물로 phenylbutazone 50 mg/kg을 경구투여하였다.

진통시험 - Whittle의 방법²²⁾에 따라 mouse 10마리를 1군으로 하여 0.7% 초산생리식염액 10 ml/kg을 복강주사하고, 10분 후부터 10분간 발생하는 stretch 횟수를 통각지표로 하여 진통작용을 실험하였다. 각 엑스 및 분획들은 실험 1시간전에 경구투여하였으며, 대조약물로 aminopyrine 50 mg/kg을 경구투여하였다.

통계처리 - 실험결과는 mean±S.E로 표시하였으며, 본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 Student's t-test 및 One-way Analysis of Variance (ANOVA)를 이용하여 p<0.05 일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

결과 및 고찰

Carrageenin 유발 급성염증에 미치는 영향 - 흰쥐의 후지축척피하에 1% carrageenin생리식염액 0.1 ml을 주사했을 때, Table I에서 보는 바와 같이 대조군에서는 제 1, 2, 3 및 4시간제의 부종율이 각각 21.3, 35.8, 56.6 및 57.4%를 나타내었으나, 수침엑스 50 및 100 mg/kg을 실험 1시간전에 경구투여한 실험군에서는 3 및 4시간제의 부종율이 각각 42.4 및 44.3%, 40.9 및 41.2%이었고, 200 mg/kg 투여군에서는 2, 3 및 4시간제의 부종율이 각각 26.7, 37.8 및 37.1%로서 대조군에 비해 용량의존적으로 유의성있는 항염작용을 나타내었으며, 또한 부탄

Table I. Effect of the extracts and fractions of *Cnidii rhizoma* on carageenin-induced edema in rat hind paw

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	Swelling %			
		1 hour	2 hour	3 hour	4 hour
Control	-	21.3±2.6	35.8±4.6	56.6±6.1	57.4±5.3
H ₂ O extract	50	20.0±3.4	31.1±2.1	42.4±3.3*	44.3±4.8*
	100	16.5±3.9	29.9±2.8	40.9±3.9*	41.2±3.0*
	200	15.1±2.4	26.7±3.5*	37.8±4.9*	37.1±1.8**
MeOH extract	50	27.9±3.2	48.3±5.1	53.3±4.6	57.7±5.6
	100	27.6±4.6	40.5±5.9	50.8±4.8	55.8±4.3
	200	17.0±3.0	31.5±3.8	44.4±3.1*	42.0±2.8*
EtOEt fraction	200	22.7±3.1	38.7±4.6	57.3±6.9	58.7±2.5
BuOH fraction	50	18.3±4.3	34.2±3.4	46.6±5.7	48.3±3.3
	100	18.1±3.9	30.8±2.3	37.2±2.5*	41.8±4.4*
	200	16.9±2.7	27.4±2.2*	35.7±1.2**	36.1±3.3**
Prednisolone acetate	10	16.5±3.2	24.9±3.4*	31.5±1.6**	34.9±2.4**
Aspirin	80	11.8±2.4*	16.5±3.8**	24.0±2.4**	25.3±3.1**

Drugs were administered orally 1 hour before subplantar injection of carageenin (0.1 ml/rat, s.c.), and the edema volume was measured every hours after carageenin injection. Values are mean±S.E. of six rats. Significantly different from control, *p<0.05, **p<0.01.

올분획 100 및 200 mg/kg 투여군에서도 제 3 및 4시간째에 용량의존적으로 유의성있는 부종억제작용을 나타내었다. 메탄올엑스 200 mg/kg 투여군에서는 제 3 및 4시간째의 부종율이 각각 44.4 및 42.0%로서 유의성있는 항염작용을 나타내었으며, 용량을 증가시키에 따라 항염작용이 증가하는 경향을 나타내었으나 유의성은 없었다. 그러나 이들 엑스 및 분획들의 항염효과는 대조약물인 aspirin의 항염효과에는 미치지 못하였다. 수침엑스, 메탄올엑스, 부탄올엑스에서 부종율에 대한 투여용량간의 효과는 유의성있게 나타났다.

Vinegar 등²³⁾에 의하면 carageenin에 의한 염증의 병리기전은 기염제주사 후 1시간째까지는 1차 염증반응, 3-4시간째에서는 2차염증반응이 일어나며, 그 1차염증은 histamine, kinin 및 5-hydroxytryptamine과 같은 염증매개물이 분비되고, 2차염증은 백혈구침윤을 유발함으로써 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 따라서 천궁엑스 및 분획이 주로 carageenin 투여 후 3-4시간째에 유의성있는 부종억제작용을 나타내는 것으로 보아 그 항염작용은 mast cell이나 basophil 등의 세포로부터 염증매개물의 분비를 억제시키는 것이 아니라 이들 염증매개물에 의한 백혈구침윤의 억제 및 백혈구로부터 생성된 superoxide anion과 같은

독성유리기²⁷⁾의 소거작용에 기인하는 것으로 사료된다.

Adjuvant유발 만성염증에 미치는 영향-원래의 후지족척피하에 Freund's complete adjuvant를 주사하면 Table II에서 보는 바와 같이 대조군에서는 제 2-6일째에 1차 염증반응과 10일 이후부터의 2차 염증반응이 유발되었다. 수침엑스 100 및 200 mg/kg을 투여한 실험군에서는 제 6일째부터 22일째까지의 부종율이 각각 26.6, 26.0, 33.1, 33.5, 37.4, 40.6, 47.4, 49.3 및 47.0%, 25.7, 25.9, 31.1, 31.4, 34.7, 37.1, 40.2, 43.4 및 41.0%로서 대조군에 비해 용량의존적으로 유의성있는 부종억제작용을 나타내어, 1차 염증반응보다는 2차 염증반응시에 항염작용을 나타냄을 알 수 있었다. 또한 부탄올분획 100 mg/kg투여군에서는 제 10일째부터 20일째까지, 200 mg/kg투여군에서는 제 4일째부터 22일째까지 유의성있는 부종억제작용을 나타내어, 주로 2차염증반응시에 유의성있는 항염작용을 나타내었다. 메탄올엑스 100 및 200 mg/kg투여군에서도 대조군에 비해 부종율이 감소되었으나 유의성은 없었다. 이와같은 천궁의 항만성염증작용은 adjuvant투여에 의해 일어나는 과민반응을 억제하여, 염증세포의 침윤을 억제하고,²⁸⁾ 염증부위에 침윤된 polymorphonuclear leukocyte나 macro-

Table II. The effect of extracts and fractions of *Cnidii rhizoma* on the edema formation in rat hind paw induced by Freund's complete adjuvant

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	Swelling %										22(days)
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	
Control	-	42.4±4.9	44.9±5.2	41.8±6.2	38.7±4.5	43.9±5.2	53.8±6.2	55.7±5.1	61.0±5.6	62.3±4.3	59.1±6.1	
H ₂ O extract	100	34.0±4.3	36.6±4.1	26.6±4.0*	26.0±3.1*	33.1±4.8*	33.5±3.9*	37.4±4.1*	40.6±4.1*	47.4±4.8*	49.3±6.1*	47.0±4.3*
	200	33.1±4.1	34.0±3.4*	25.7±3.2*	25.9±3.1*	31.1±3.0*	31.4±3.2**	34.7±2.7**	37.1±4.1*	40.2±4.0**	43.4±4.6**	41.0±2.8**
MeOH extract	100	39.7±4.8	41.1±5.6	41.5±5.6	34.7±4.4	44.0±4.9	47.7±5.5	51.1±2.6	54.5±6.4	59.3±4.4	57.6±5.4	53.3±6.6
	200	35.0±5.8	40.7±5.1	40.9±5.4	33.2±4.5	42.3±3.9	47.0±5.3	49.9±3.0	53.9±7.0	56.4±3.3	55.2±4.6	52.3±5.5
BuOH fraction	100	33.6±4.8	35.8±2.8	30.1±3.1	29.4±3.1	33.0±3.5*	35.4±3.4*	39.6±3.5*	43.7±4.8*	48.9±3.8*	50.4±3.8*	50.8±5.6
	200	30.2±3.7	33.0±4.0*	29.1±3.4*	26.8±3.6*	30.1±2.9*	34.8±4.2	37.6±5.0*	39.3±2.8*	39.6±3.4**	41.0±4.4**	38.8±3.6**

Drugs were orally administered once a day for 22 days after injection of Freund's complete adjuvant (0.1 ml/rat, s.c.) on Day 1. Values are expressed as a mean±S.E. of six rats. Significantly different from control. *p<0.05. **p<0.01.

Table III. Analgesic activity of extracts and fractions of *Cnidii rhizoma* in acetic acid-induced writhing test

Drugs	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of writhing (per 10)	Inhibition (%)
Control	-	25.1±1.9	-
H ₂ O extract	100	17.8±1.6*	29.1
	200	10.9±2.1**	56.6
MeOH extract	100	21.5±2.5	14.3
	200	17.4±1.9*	30.7
BuOH fraction	100	15.9±1.7*	36.6
	200	8.3±2.6**	66.9
Aminopyrine	50	8.0±2.4**	68.1

Drugs were administered orally 1 hour before the intraperitoneal injection of 0.7% acetic acid (10 ml/kg). Values are expressed as a mean±S.E. of six mice. Significantly different from control. *p<0.05. **p<0.01.

phage의 세포막이나 lysosome막을 안정화시킴으로써 lysosomal enzyme의 분비를 억제하거나, 그 활성을 억제함으로써 혈관투과성을 감소시키고, collagen과 같은 결합조직의 파괴를 막기 때문인 것으로 추정된다.^{21,29)}

초산유발 writhing syndrome에 미치는 진통작용
 ~ Mouse에 0.7% 초산생리식염액을 복강주사하면 대조군에서는 writhing syndrome이 10분간 25.1회 나타났으나 실험 1시간전에 수침 및 메탄올엑스와 부탄올분획을 각각 200 mg/kg 경구투여한 실험군에서는 각각 9.9, 17.4 및 8.3회로서 유의성있는 진통작용을 나타내었으며, 이들의 writhing syndrome 억제율은 각각 60.7, 30.7 및 66.9%이었다 (Table III). 또한 수침엑스 및 부탄올분획 100 mg/kg 투여군에서도 유의성있는 진통작용이 있는 것으로 보아 이들 수침엑스 및 부탄올분획은 용량의 존적으로 진통작용을 나타냄을 알 수 있었다. 이와 같이 천궁의 진통작용이 부탄올분획에서 가장 강한 것으로 보아 천궁에는 정유성분 이외에도 배당체분획에 진통작용을 갖는 유효물질이 존재하는 것으로 추정된다.

결론

천궁엑스 및 분획의 carrageenin 유발 족부종 및 Freund's complete adjuvant 관절염에서의

항염작용과 초산 유발 writhing syndrome에서의 진통작용을 실험한 결과 다음과 같이 수침 및 메탄올엑스와 부탄올분획에서 유의성있는 소염진통작용이 있었다.

1. 천궁 수침엑스는 50, 100 및 200 mg/kg 투여군에서 유의성있는 항급성염증작용, 100 및 200 mg/kg 투여군에서 용량의존적으로 유의성있는 항만성염증작용 및 진통작용을 나타내었다.

2. 천궁 메탄올엑스는 200 mg/kg 투여군에서 유의성있는 항급성염증 및 진통작용을 나타내었다.

3. 천궁 부탄올분획은 100 및 200 mg/kg 투여군에서 용량의존적으로 유의성있는 항급·만성염증작용 및 진통작용을 나타내었다.

인용문헌

1. 생약학연구회 (1994) 현대 생약학, pp. 338-340. 학창사, 서울.
2. 赤松金芳 (1970) 新訂 和漢藥, pp. 189-190. 醫齒藥出版株式會社, 東京.
3. Bohrmann, H., Stahl, E. and Mitsuhashi, H. (1967) Studies of the constituents of Umbelliferae plants. XIII. Chromatographic studies on the constituents of *Cnidium officinale* Makino. *Chem. Pharm. Bull.* 15: 1606-1608.
4. Yamagishi, T. and Kaneshima, H. (1977) Constituents of *Cnidium officinale* Makino. Structure of senkyunolide and gas chromatography-mass spectrometry of the related phthalides. *Yakugaku Zasshi* 97: 237-243.
5. Kobatashi, M., Fujita M. and Mitsuhashi, H. (1984) Components of *Cnidium Officinale* Makino: Occurrence of pregnenolone, coniferyl ferulate, and hydroxyphthalides. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 3770-3773.
6. Kobatashi, M. and Mitsuhashi, H. (1987) Studies on the constituents of Umbelliferae plants. XVII. Structures of the three new ligustilide derivatives from *Ligusticum wallichii*. *Chem. Pharm. Bull.* 35: 4789-4792.
7. Park, S. S. and Kim, K. S. (1973) Studies on polyphenols in higher plants(III). *Kor. J. Pharmacog.* 4: 185-188.
8. Kano, Y., Yuhara, I., Yanagisawa, W., Sakurai, T., Konoshima, M. and Saito, K. (1985) Ligustilidiol from *Cnidium rhizoma*. *Shoyakugaku Zasshi* 39: 88-89.

9. 金島弘恭, 山口智弘, 木下良裕, 山岸喬 (1975) 川芎の薬理學的研究(第1報). 川芎エーテルエキスの鎮靜作用. 北海道立衛生研究所報 25: 12-14.
10. 金島弘恭, 山口智弘, 黒澤秀樹, 山岸喬 (1976) 川芎の薬理學的研究(第2報). 川芎水製エキスの鎮痛作用. 北海道立衛生研究所報 26: 22-25.
11. 酒井和太郎 (1916) 芎藭の薬理學的並に化學的研究. 東京醫學雜誌 30: 935-972.
12. Haginiwa, J. and Harada, M. (1966) Pharmacological studies on crude drugs. IX. Pharmacological studies on the tonic crude drugs. *Yakugaku Zasshi* 86: 231-235.
13. 鈴木 優, 尾崎辛鐵, 原田正敏 (1983) トウキ, シヤクヤクのウサキ生體子宮に對する作用. 日薬理誌 82: 164P.
14. Nakazawa, K., Fujimori, K., Inoue, K., Sekita, S. and Takanaka, A. (1989) Effects of extract from a herbal drug, *Cnidium rhizoma*(Senkyu), on contraction, heart rate and membrane potentials of isolated guinea pig atria. *Yakugaku Zasshi* 109: 662-671.
15. Naito, T., Kubota, K., Shimoda, Y., Sato, T., Ikeya, Y., Ckada, M. and Maruno, M. (1995) Effects of constituents in a Chinese crude drug, *Ligustici chuanxiong rhizoma* on vasocontraction and blood viscosity. *Nat. Med.* 49: 288-292.
16. Ozaki, Y., Sekita, S. and Harada, M. (1989) Centrally acting muscle relaxant effect of phthalides (ligustilide, cnidilide and senkyunolide) obtained from *Cnidium officinale* Makino. *Yakugaku Zasshi* 109: 402-406.
17. Ohta, S., Fukugawa, M. and Shinoda, M. (1984) Studies on chemical protectors against radiation. XXIII. Radioprotective activities of ferulic acid and its related compounds. *Yakugaku Zasshi* 104: 793-797.
18. Ohta, S., Sakurai, N., Sato, Y., Inoue, T. and Shinoda, M. (1990) Studies on chemical protectors against radiation. XXX. Radioprotective substances of *Cnidii rhizoma*. *Yakugaku Zasshi* 110: 746-754.
19. Namba, T., Sekiya, K., Kadota, S., Hattori, M., Katayama, K. and Koizumi, T. (1992) Studies on the baths with crude drug: The effects of Senkyu extracts as skin penetration enhancer. *Yakugaku Zasshi* 112: 638-644.
20. Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W. (1962) Carageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111: 544-547.
21. Walz, D. T., DiMartino, M. J., Kuch, J. H. and Zuccarello, W. (1971) Adjuvant-induced arthritis in rats. I. Temporal relationship of physiological, biochemical, and hematological parameters. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136: 907-910.
22. Whittle, B. A. (1964) The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* 22: 246-253.
23. Vinegar, R., Schreiber, W. and Hugo, R. (1969) Biphasic development of carageenin edema in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 166: 96-103.
24. Crunkhorn, P. and Meacock, S. C. R. (1971) Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carageenin. *Br. J. Pharmacol.* 42: 392-402.
25. Al-Haboubi, H. A. and Zeitlin, I. J. (1983) Reappraisal of the role of histamine in carageenin-induced paw oedema. *Eur. J. Pharmacol.* 88: 169-176.
26. Van Arman, C. G., Begany, A. J., Miller, L. M. and Pless, H. H. (1965) Some details of the inflammations caused by yeast and carageenin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150: 328-334.
27. Ohno, H., Takayanagi, N., Murase, J. and Iwata, H. (1983) Anti-inflammatory effect of superoxide dismutase on carageenin-induced arthritis in rabbits. *Folia Pharmacol. Japon.* 82: 375-381.
28. Kojima, S., Inaba, K., Kobayashi, S. and Kimura, M. (1996) Inhibitory effects of traditional Chinese medicine Shimotsu-to and its included crude fractions on adjuvant-induced chronic inflammation of mice. *Biol. Pharm. Bull.* 19: 47-52.
29. Anderson, A. J. (1970) Lysosomal enzyme activity in rats with adjuvant-induced arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 29: 307-313.

(1996년 8월 28일 접수)