

生薬の毒性に関する文献的検討

峰松 澄穂*, 藤井 祐一, 細谷 英吉

株式会社ツムラ・薬理研究所

Reference survey on the toxicity of crude drugs

Sumio MINEMATSU*, Yuichi FUJII and Eikichi HOSOYA

Tsumura Research Institute for Pharmacology, Tsumura & Co.

(Received March 30, 1988. Accepted October 21, 1988.)

Abstract

The toxicity of 115 kinds of crude drugs was surveyed in literature. The toxicity of only 38 crude drugs were reported on and those results were summarized. The number of research papers on the toxicity of crude drugs were limited in comparison with their pharmacological research. Furthermore, the extract used in each study was completely different from each other and this made it difficult to compare directly the results of the studies reported.

Key words toxicity, crude drugs.

まえがき

近年、漢方薬は薬価基準に記載されるとともに自然食品ブームとも相俟って、急速にその生産量および消費量を伸ばしている。漢方薬は過去2000年以上にわたる歴史を有し、それがそのまま貴重なヒト試験であったと考えられるものの、直ちに安全であるとは即断できない。事実、漢方薬による副作用の発生率を4.6~7.6%とする報告¹⁾もある。漢方薬は複数の生薬により構成されているため、その毒性作用については構成生薬個々について検討されることが多く、各漢方薬自体の毒性学的説明は緒についたばかりといっても過言ではなからう。

そこで漢方薬の毒性について検討するための予備的検討として、各構成生薬の毒性について現在までにどのような報告がなされているかを文献的に検索し、漢方の毒性学的研究のための基礎資料の作成を試みた。以下にその結果を報告する。

資料要約の方法

本資料では、生薬原体、抽出エキス、抽出分画等の毒性報告を対象とし、含有成分単独の毒性については除外した。例えば、甘草の抽出エキスの毒性については記載しているが、glycyrrhizinについては生薬の毒性という概念を越えるものとして対象外とした。生薬の選定にあたっては、現在臨床の場で使用されている主たる漢方129方剤(ツムラ漢方製剤エキス顆粒(医療用)総合カタログ(1987)による)に含まれる115種類の生薬を対象としたが、約67%にあたる77種類の生薬については毒性作用についてまったく報文が見い出せなかったため、なんらかの毒性作用について報告されている38種類の生薬について、その要約を表Iに示した。また全対象生薬について、漢方129方剤における使用頻度を表IIに示す。

文献検索には、(特)日本科学技術情報センター(JICST)のJOISシステムを利用した。さらに、国内で発行されている主要な雑誌については可能なかぎりバックナンバーを実見して文献の収集に努め

*〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586
3586, Yoshiwara, Ami-machi, Inashiki-gun,
Ibaraki-ken 300-11, Japan.

た。また成書²¹⁾の引用文献も積極的に活用させて戴いた。なお今回の本資料作成のための文献は、国内で発表されたものに限定した。

毒性作用の要約にあたっては、極力当該論文の表現にしたがって記載するよう努めたが、章句が長い場合は著者らの判断で、原著論文の意を損なわない範囲で記述を省略した。

あとがき

生薬の毒性について、現在までに著者らが入手し得た文献をまとめてみたが、表 I に示すようにその薬理学的研究に比較して、毒性に関する情報があるかに少ないことは明らかである。また毒性報告についても大部分は急性または亜急性に関するものであり、変異原性試験はかなり実施されているものの、生殖機能に及ぼす研究は見いだし得なかった。漢方薬あるいは生薬について、一般に安全性が高いとい

う認識が巷間に流布していると思われる。今回本資料でまとめたように、毒性学的な研究が少ないのも、そのような認識を反映しているのであろう。しかしながら、漢方薬による治療において証を誤ると時に激しい副作用が生じることがすでに傷寒論に記載されていること³⁶⁾また薬理作用と毒性作用が表裏一体のものであることを考えると、今後さらに詳細な、そしてより多くの生薬についての毒性学的研究が期待されるとともに、毒性試験には抽出方法、試験動物を含む方法論の一定化も必要となろう。

漢方薬の毒性と生薬の毒性とは、漢方薬の配合の意義が明確でない現在直接的な関係にあるとは断言できない。むしろ配合意義が薬効の増強、毒性の軽減にあることは簡単に推測できるため、さらに漢方薬の毒性を考えるうえでは、各々の処方とここでの生薬の毒性とを比較研究することが、漢方薬の配合理由を解明することにもつながると思われる。

表1 生葉の毒性に関する要約.

生薬名	試験物質	毒性試験の種類	方法等	結果	文献
インゲンコウ (茵陳蒿)	水蒸気蒸留による精油	急性毒性試験	マウス 皮下投与	5%精油乳剤投与24時間後の最小絶対致死量0.015 g/10 g 1%精油乳剤0.002 g/10 gではほとんど異常なし, 0.007 gで自発運動緩慢となり頭部腹部を床上に接着, 呼吸数減少, 0.1 gで自発運動緩慢となり約4時間で死亡, 外來刺激に反応鈍重, 約5時間で苦悶状を呈し呼吸停止.	3)
エンゴサク (延胡索)	粗総アルカロイド 0.61%含有エキス	急性毒性試験	マウス 経口投与	LD ₅₀ 28.4 (25.0-32.3) mg extract/10g b. w.	4)
オウゴン (黃芩)	水中3時間加熱還流後 濾液をカララムに通し, 濾出液を得る (A), メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮 (B).	変異原性試験	Ames法	TA98株 S-9 Mix(-)で致死作用.	5)
オウバク (黃柏)	蒸留水による1%懸濁液	急性毒性試験	マウス 腹腔内投与	LD ₅₀ 九州産黄柏 450 mg/kg 中部産黄柏 520 mg/kg	6)
オウレン (黃連)	40℃5時間(冷水抽出) 90℃3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	rec-assay	冷水抽出物で陽性, 熱湯抽出物では陰性.	7)
	蒸留水による1%懸濁液	急性毒性試験	マウス 腹腔内投与	LD ₅₀ 730 mg/kg	6)
	メタノールエキス ペルベリン型アルカロ イド画分, 非アルカロ イド画分	亜急性毒性試験	Wistarラット 1群4匹 11週間経口投与 (約12.24 mg/kg)	一般症状 体重, 摂餌量, 血液検査, 臓器重量に変化なし.	8)
	水中3時間加熱還流後 濾液をカララムに通し, 濾出液を得る (A), メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮 (B).	変異原性試験	Ames法	TA98株 S-9 Mix(-)で致死作用, TA100株 S-9 Mix(+)で致死作用.	5)
カクコン (葛根)	40℃5時間(冷水抽出) 90℃3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	rec-assay Ames法	冷水抽出物で陽性, 熱湯抽出物では陰性. TA98株 S-9 Mix(+)で陽性.	7)
	水浸一夜後活性炭で吸 着しメタノール抽出.	急性毒性試験	4-5週齢 dd 系マ ウス7日後の死亡 率から Van der Waerden法でLD ₅₀ 算出	LD ₅₀ 経口投与 雄 >>4000 mg/kg >>2000 mg/kg 腹腔内投与 雄 837.8, 789.8-857.1 mg/kg 静脈内投与 雄 691.660-723.5 mg/kg	9)
	水中3時間加熱還流後 濾液をカララムに通し, 濾出液を得る (A), メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮 (B).	変異原性試験	Ames法	一般症状 中毒症状および死亡例なし, 中毒症状および死亡例なし, 600 mg/kg以上で一過性の呼吸停止と走行性 の麻痺.	5)
カンキョウ (乾姜)	水中3時間加熱還流後 濾液をカララムに通し, 濾出液を得る (A), メタノール乾留抽出後 濾液を減圧濃縮 (B).	変異原性試験	Ames法	TA100株 S-9 Mix(±)で致死作用.	5)

カンゾウ (甘草)	glycyrrhizin 48~58% 含有	急性毒性試験	dd系マウス(雌雄) Wistar ラット(雌雄) 5 週齢で投与 1 群10匹 検体は水に溶解 7 日間観察 72時間後の死亡率から Litchfield-Wilcoxon 法により LD ₅₀ 算出	経口投与 ラット 雄 18.0(16.5~19.6)g/kg 雌 14.2(12.3~16.5)g/kg マウス 雄 4.4(3.73~5.19)g/kg 雌 4.2(3.91~4.51)g/kg マウス 雄 4.0(3.36~4.76)g/kg 雌 4.2(3.75~4.70)g/kg 腹腔内投与 ラット 雄 1.58(1.48~1.69)g/kg 雌 1.42(1.32~1.53)g/kg マウス 雄 1.70(1.56~1.85)g/kg 雌 1.50(1.41~1.60)g/kg	一般症状 投与後10min~1hrより腹位で静止、外來刺激への反応鈍化、歩行緩慢。 ほとんどの蓄性症状なし 投与後約1hrより運動量減少、数時間で腹位~ 腹位で静止、生存例に目的経過、皮下組織の腫脹。 過量、間代性経緯後10min位より静止、以後ラットと同様の所見。 投与後数分で腹臥位~腹位で静止、外來刺激への反応鈍化、生存例に目的経過、軟便~下痢。 腹臥位~腹位、間代性経緯、ラットとはほぼ同様の症状。	10)
		亜急性毒性試験	Wistar ラット(雄) 5 週齢で投与開始 1 群15匹 投与量 0.31, 0.63, 1.25, 2.50 g/kg 3 カ月間経口投与 3 カ月目に1群5匹 を検査	雌雄とも45日後ごろより軟便、その他に著変なし、死亡例なし。 2.5 g/kg 投与群の雄で8日後から、雌で2日後から体重増加抑制。 2.5 g/kg 投与群の雄で65日後から、雌で50日後から飼料摂取抑制傾向。 雄の赤血球数、ヘマトクリット値、雌の白血球数低下。 雄の総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、Na/K比の上昇。雌では総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、 BUNの減少、Na/K比、ALPの上昇。 雄の肝、腎重量増加及び胸腺重量減少(湿重量、相対重量とも)。雌では副腎、胸腺重量減少(湿重 量)、副腎重量減少、脾、唾液腺重量増加(相対重量)。 雌の胸腺及び脾臓の腫脹に軽度の萎縮。雌雄の腸胃に上皮剥離~カタル性病変、粘膜は萎縮性。雌 雄の腎尿管上皮に褐色素の沈着~尿細管内に蛋白。雌雄の肺血管周囲に形質細胞の浸潤、隣壁肥 厚、無気肺性の変化。 尿検査、解剖所見に著変なし。		
	80℃ 4 時間水還流後の 抽出液+抽出残渣の70% メタノール 2 時間抽出 液を凍結乾燥 グリチルリチン含有率 (720 mg/6 g エキス)	急性毒性試験	Wistar ラット(雄) ddY マウス(雄) 1 群5匹	経口投与 ラット、マウスとも LD ₅₀ > 6 g/kg 腹腔内投与 ラット 6 g/kg で100%死亡 マウス 6 g/kg で100%死亡	一般症状 異常なし。 投与後10~20分から鎮静症状(自発運動の抑制、腹部着床状 態)、6時間以内に全例死亡。 投与10分頃からラットと同様の鎮静症状、死亡前2~8分間強 直性痙攣、2時間以内に全例死亡。	11)
		亜急性毒性試験	Wistar ラット(雄) 1 群7匹 投与量 1.5, 3 g/kg 21日間経口投与	尿量減少・浸透圧上昇の傾向、蛋白量増加・NAG 増加・GOT 減少。 赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球分布幅の減少、MCH・MCHC の増加。 血清 Free-Chol 減少・肝 ALP、NADP、血清γ-GTP 増加~増加傾向、血清 UA、Ca、Pi、K 減少。 腎蛋白含量、NADPH cyt. c red 活性増加、Cyt. P-450 含量、エトキシマリン脱エチル活性増加。 腎重量増加(湿重量、相対重量とも)。 一般状態、自発運動量、体重、解剖所見、病理組織学的検査に著変なし。 冷水抽出物で陽性、熱湯抽出物では陰性。	7)	
キキョウ (桔梗)	40℃ 5 時間(冷水抽出) 90℃ 3 時間(熱湯抽出) 粗サボニン分画(粗 platycodin)	変異原性試験	rec-assay			
		急性毒性試験	dd系マウス(雄) Wistar ラット(雄) モルモット(雄) Litchfield-Wilcoxon (マウス), up and down (ラット, モル モット)でLD ₅₀ 算出	経口投与 マウス 420(375.0~470.4)mg/kg ラット > 800 mg/kg 腹腔内投与 マウス 22.3(19.8~25.1)mg/kg ラット 14.1 mg/kg モルモット 23.1 mg/kg	一般症状 鎮静状態(運動抑制・呼吸緩徐・腹部着床)、時々間代 性痙攣を起こし死亡。	12)
	2.5 時間煮沸抽出エキ スを濃縮し凍結乾燥	急性毒性試験	dd系マウス(雄) 1 群20匹 Litchfield-Wilcoxon 法でLD ₅₀ 算出	経口投与 腹腔内投与 1325(1122.9~1563.5)mg/kg		13)

キジツ (枳実)	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し、 抽出液を得る(A)、 メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B)、	急性毒性試験 変異原性試験	Ames法	経口投与 腹腔内投与 TA98 数 S-9 Mix(-)で致死作用。	LD ₅₀ >10000 mg/kg 1400(1228-1596) mg/kg	一般症状 刺激に無反応となり鎮静的。3日以内に死亡。	14)
キョウニン (杏仁)	100℃1時間水エキス (Amygdalin 5.63%, Benzaldehyde 0.604%, CN 0.294%)	急性毒性試験	ICR マウス(雄) 6週齢、1群10匹 7日間の死亡率から Probit法でLD ₅₀ 算 出	経口投与 (生薬換算: 20.0(18.0-22.3)g/kg)	LD ₅₀ 2.25(2.02-2.51)g/kg	一般症状 鎮静、間代性痙攣、過呼吸、跳躍、拳尾反応、 投与後32分以内に死亡。	15)
ケイヒ (桂皮)	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し、 抽出液を得る(A)、 メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B)、 水蒸気精留し精油除去 後熱湯抽出	変異原性試験	Ames法	TA100 株 S-9 Mix(+)で致死作用。	TA100 株 S-9 Mix(+)	5)	5)
コウカク (紅花)	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し、 抽出液を得る(A)、 メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B)、	急性毒性試験	dd 系マウス(雄) 48時間後の生死から up and down 法で LD ₅₀ 算出	腹腔内投与	LD ₅₀ 4980 mg/kg	16)	16)
コウボク (厚朴)	40℃5時間(冷水抽出) 90℃3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	Ames法	TA100 株 S-9 Mix(+)で致死作用。	TA100 株 S-9 Mix(+)	5)	5)
ゴミンコ (五味子)	水浴上で100℃4時間 水抽出後濾液濃縮	急性毒性試験	rec-assay	熱湯抽出で陽性、冷水抽出で陰性。	熱湯抽出で陽性、冷水抽出で陰性。	7)	7)
サイコ (柴胡)	粗サボニン分画	急性毒性試験	dd 系マウス(雄) モルモット 24時間後の生死から Litchfield-Wilcox- on(マウス), up and down(モルモット) でLD ₅₀ 算出	経口投与 皮下投与 腹腔内投与 モルモット	LD ₅₀ マウス 4.70(4.17-5.17)g/kg マウス 1.90(1.62-2.24)g/kg マウス 1.75(1.23-2.85)g/kg(検体をpH 7に調整) マウス 112(84.8-148)mg/kg モルモット 70.0(60.0-79.1)mg/kg(検体pH 7に調整) モルモット 58.3mg/kg	一般症状 投与経路に無関係に鎮静状態(運動 緩慢、呼吸緩徐、腹部着床)を示す、	18)
	80℃4時間水還流後の 抽出液+抽出残渣の 70%メタノール2時間 抽出液を凍結乾燥	急性毒性試験	Wistar ラット(雄) ddY マウス(雄) 1群5匹	経口投与 腹腔内投与	ラット、マウスともLD ₅₀ >6g/kg ラット 6g/kgで100%死亡 マウス 6g/kgで100%死亡	一般症状 異常なし。 投与後10-20分から鎮静症状(自発運動の抑制、 腹部着床状態)、6時間以内に全例死亡。 投与後10分頃からラットと同様な鎮静症状、死 亡前2-3分間強直性痙攣、2時間以内に全例 死亡。	11)

					<p>浸透圧上昇、クレアチニン濃度増加、LDH 活性増加、γ-GTP 減少、赤血球数・ヘマトクリットの減少、MCHC の増加、血清 Free-Chol 減少、T-Chol 減少 (傾向)、血清・肝 GOT 増加、Crea-UA・K 減少、BUN 減少傾向、腎蛋白量・NADPH cyt. red 活性増加、下垂体相対重量減少 (実重量に変化なし)、一般状態、自発運動量、体重、解剖所見、病理組織学的検査に著変なし。</p>																															
					<p>副腎重量増加 (相対重量・実重量とも)、胸腺の相対重量低下、肝細胞質やや粗大顆粒状。</p>					19)																										
サイシン (細菌)					<p>冷水抽出で陽性、熱湯抽出で陰性。</p>					7)																										
サンソウニン (酸菌)					<p>LD₅₀</p> <table border="1"> <tr><td>経口投与</td><td>DZ16</td><td>> 1 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ18</td><td>> 1 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ12</td><td>> 0.2 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ15</td><td>> 2 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ18</td><td>0.730 (0.688 - 0.774) g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ19</td><td>> 2 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ191</td><td>> 0.5 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>DZ193</td><td>> 0.5 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>ZM</td><td>> 5 g/kg</td></tr> </table> <p>一般症状 分画による症状の違いはみられず、運動緩慢、鎮静傾向等が認められた。</p>	経口投与	DZ16	> 1 g/kg		DZ18	> 1 g/kg		DZ12	> 0.2 g/kg		DZ15	> 2 g/kg		DZ18	0.730 (0.688 - 0.774) g/kg		DZ19	> 2 g/kg		DZ191	> 0.5 g/kg		DZ193	> 0.5 g/kg		ZM	> 5 g/kg				20)
経口投与	DZ16	> 1 g/kg																																		
	DZ18	> 1 g/kg																																		
	DZ12	> 0.2 g/kg																																		
	DZ15	> 2 g/kg																																		
	DZ18	0.730 (0.688 - 0.774) g/kg																																		
	DZ19	> 2 g/kg																																		
	DZ191	> 0.5 g/kg																																		
	DZ193	> 0.5 g/kg																																		
	ZM	> 5 g/kg																																		
					<p>1 g/kg 5日間、2 g/kg 3日間経口投与で著変なし。</p>																															
ジコッピ (地骨皮)					<p>熱湯抽出で陽性、冷水抽出で陰性。</p>					7)																										
シゴン (紫根)					<p>LD₅₀</p> <table border="1"> <tr><td>経口投与</td><td>エーテルエキス</td><td>> 5000 mg/kg</td></tr> <tr><td></td><td>エーテルエキス</td><td>> 10000 mg/kg</td></tr> <tr><td></td><td>エーテルエキス</td><td>> 5000 mg/kg</td></tr> <tr><td></td><td>LD₅₀</td><td>> 8000 mg/kg</td></tr> <tr><td></td><td>LD₅₀</td><td>ca. 2790 mg/kg</td></tr> </table> <p>一般症状 エーテルエキス腹腔内投与直後 stretching 症状、歩行緩慢、刺激への反応鈍化、呼吸不規則、鎮静、死亡。</p>	経口投与	エーテルエキス	> 5000 mg/kg		エーテルエキス	> 10000 mg/kg		エーテルエキス	> 5000 mg/kg		LD ₅₀	> 8000 mg/kg		LD ₅₀	ca. 2790 mg/kg				21)												
経口投与	エーテルエキス	> 5000 mg/kg																																		
	エーテルエキス	> 10000 mg/kg																																		
	エーテルエキス	> 5000 mg/kg																																		
	LD ₅₀	> 8000 mg/kg																																		
	LD ₅₀	ca. 2790 mg/kg																																		
シヤクマク (芍薬)					<p>LD₅₀</p> <table border="1"> <tr><td>経口投与</td><td>マウス</td><td>> 6 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>マウス</td><td>> 5 g/kg</td></tr> <tr><td></td><td>マウス</td><td>> 100% 死亡</td></tr> </table> <p>一般症状 特に異常なし、投与後5分頃から自発運動抑制、立ち、下痢、呼吸抑制、12時間以内に死亡、自発運動抑制、立ち、下痢衰弱状態、呼吸抑制、その後2日間以内に死亡。</p>	経口投与	マウス	> 6 g/kg		マウス	> 5 g/kg		マウス	> 100% 死亡				22)																		
経口投与	マウス	> 6 g/kg																																		
	マウス	> 5 g/kg																																		
	マウス	> 100% 死亡																																		
					<p>3 g/kg 群で投与15日目以降体重増加抑制、1.5 g/kg 群の5日目に尿蛋白量、ALP、GOT、γ-GTP 上昇、20日目に変化なし、3 g/kg 群の5日目に尿量、NAG 活性の低下、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン低下、MCV、赤血球分布幅増加 (大球性貧血?)、血小板クリット・平均血小板容積は上昇したが、血小板分布幅に変化なし、溶血開始点・最大溶血点・溶血終了点が低下 (幼若赤血球の出現によるか?)、血清 GPDAP・Ca 増加、BUN・UA・T-Bil・CK・GOT・GPT・NADP・LDH・Cl 減少、肝 GPDAP 増加、LDH 減少、腎の cyt. P-450 増加、全例に脾の腫大、脾洞の拡張、うっ血。</p>				23)																											

シヨウマ (丹麻)	メタノール抽出(CD1). CD1を熱水抽出後蒸 発(CD2)乾固(CD3). CD2をエーテル抽出 (CD4).水層をBuOH 抽出,水層(CD5)と BuOH層(CD6).	急性毒性試験	dd系マウス(雄) 72時間の生死から Litchfield-Wilcoxon 法でLD ₅₀ 算出	経口投与 LD ₅₀ CD2 >10 g/kg CD3 2.5-5.0 g/kg CD4 2.5-5.0 g/kg CD5 >10 g/kg CD2 8.50(6.85-10.54) g/kg CD5 >10 g/kg CD6 5 g/kg CD5 >10 g/kg	24)
センキョウ (川芎)	65°C 3時間水に浸漬し 圧搾濾液を濃縮乾固	急性毒性試験	CF=1 マウス 4週齢	経口投与 LD ₅₀ >10000 mg/kg 腹腔内投与 9330 mg/kg	22)
	70%メタノールに一夜 浸漬し,2時間還流後 濾液を凍結乾燥	急性毒性試験	Wistar ラット(雄) ddy マウス(雄) 1群5匹	死亡状況 ラット,マウスともLD ₅₀ >6 g/kg ラット6 g/kgで100%死亡	23)
		亜急性毒性試験	Wistar ラット(雄) 1群6匹 投与量1.5,3 g/kg 21日間経口投与	マウス6 g/kgで60%死亡 投与後3分頃から自発運動抑制,腹臥~横臥状 態,痛覚反応消失,呼吸抑制後死亡. 特に異常なし. 投与後3分頃から自発運動抑制,腹臥状態,外 部刺激に反応なし,痛覚反応消失,呼吸抑制後 死亡. 投与後3分頃から自発運動抑制,腹臥~横臥状 態,痛覚反応消失,呼吸抑制後死亡.	
センコン (川芎)	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し, 溶出液を得る(A). メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B).	変異原性試験	Ames法	投与開始後1週間頃より立毛.一部で鼠孔周囲に血液様付着物,流涎. 3 g/kg 群の5日目に尿NAG活性低下. 3 g/kg 群でママトクレット・ヘモクローゼン低下,平均血小板容積上昇,他のパラメーターに差なし. 最大溶血点,溶血終了点が低下(赤血球の浸透圧抵抗性の増大?) 血清リン脂質・T-Chol・Free-Chol・α-アミラーゼ・Ca増加. T-Bil・LDH・K・Cl減少 肝ALP・GOT・LDH減少,NADPH-cyt.c red・アミノピリン脱メチル化活性上昇,アミノリン水 酸化活性・エトキシタマリン脱エチル化活性・cyt.P-450上昇傾向. 肝重量増加. ラウリン酸代謝低下.	5)
ソウジユツ (蒼朮)	65°C 3時間水に浸漬し 圧搾濾液を濃縮乾固	急性毒性試験	CF=1 マウス4週齢	経口投与 LD ₅₀ >8000 mg/kg 腹腔内投与 6060 mg/kg	22)
ダイオウ (大黃)	水浸出液を乾燥	急性毒性試験	G.P.C.系マウス 4週齢 1群6匹 腹腔内投与	LD ₅₀ 錦紋大黃,唐大黃,唐大黃2等品,唐大黃の稀アルコールエキスでは,250-500 mg/kg. 片唐大黃,等外大黃では約250 mg/kg. 印大黃,トルコ大黃,マルバ大黃では1250-2500 mg/kg. 錦紋大黃,唐大黃1等品等良質の大黃では400 μ/ccで僅かにoutgrowthを認めるが,片唐大黃, 等外大黃では明らかに阻止した.	25)
	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し, 溶出液を得る(A). メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B).	細胞毒性試験	孵化11日卵の鶏胚皮 膚をclot層に付着	TA98株S-9 Mix(-)で致死作用. TA100株S-9 Mix(±)で致死作用.	5)
	40°C 5時間(冷水抽出) 90°C 3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	rec-assay	冷水抽出物で陽性,熱湯抽出物では陰性.	7)

タクシヤ (赤馬)	抗脂肝作用を有する抽出分画	急性毒性試験	ddT マウス(雄) 4週齢, 1群6匹 Litchfield-Wilcoxon でLD ₅₀ 算出 SD ラット3週齢 抽出物を0.1, 1.0% 混入, 2.5カ月(雄) 1カ月余(雌)飼育	経口投与 LD ₅₀ >4000 mg/kg 780(650-936)mg/kg 腹腔内投与 1270(100-1613)mg/kg 血清中リン脂質増加, C/P比低下.	一般症状 呼吸麻痺により即死. 虚脱衰弱により1~3日後に死亡.	26)
チョウジ (子)	65℃ 3時間水に浸漬し 圧搾濾液を濃縮乾固	急性毒性試験	CF#1 マウス 4週齢	経口投与 LD ₅₀ >8000 mg/kg 腹腔内投与 5630 mg/kg 冷水抽出物で陽性, 熱湯抽出では陰性.		21)
トウキ (白馬)	40℃ 5時間(冷水抽出) 90℃ 3時間(熱湯抽出) 抽出後減圧濃縮 65℃ 3時間水に浸漬し 圧搾濾液を濃縮乾固 エーテル24時間抽出後 蒸発乾固, 90-93℃水 抽出後減圧濃縮. 70%メタノールに一夜 浸漬し, 2時間還流後 濾液を凍結乾燥	急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験	rec-assay CF#1 マウス 4週齢 マウス(雄) 1群6匹 Wistar ラット(雄) ddY マウス(雄) 1群5匹	経口投与 LD ₅₀ >8000 mg/kg 腹腔内投与 6580 mg/kg 経口投与 LD ₅₀ >10000 mg/kg 腹腔内投与 LD ₅₀ >5000 mg/kg 経口投与 LD ₅₀ >6 g/kg マウスとも 腹腔内投与 LD ₅₀ >6 g/kg マウスとも マウス > 6 g/kg	特になし(エーテル, 水エキスとも). 一般症状 特になし 特に異常なし. 投与後5分頃から自発運動抑制, 立ち, 眼・鼻・ 口の周囲に血液様の付着物, 2日まで立ち, 体 重減少, ラットとほぼ同様を所見.	21) 23)
	水中3時間加熱還流後 濾液をカラムに通し, 溶出液を得る(A), メタノール還流抽出後 濾液を減圧濃縮(B), メタノール4時間後の 濾液+残渣のメタノー ル6時間後濾液を減圧 濃縮	急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験	Wistar ラット(雄) 1群6匹 投与量 1.5, 3 g/kg 21日間経口投与 Ames法	血清リン脂質・Free-Chol・ α -アミラーゼ増加, Crea・UA・T-Bil・GPT・LDH・NADP・K減少, 肝 GOT 減少, 腎 Cyt. P-450 増加, NADPH cyt. c. red. エトキシマリン活性に変化なし, ラウリン酸の代謝 上昇, TA89株 S-9 Mix(-)で陽性.		5)
トウニン (桃仁)		急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験 急性毒性試験	ddY マウス(雄) Wistar ラット(雄) 1群5匹 Wistar ラット(雄) 1群6匹 投与量 1.5, 3 g/kg 21日間経口投与	死亡状況 ラット 4 g/kg で100%死亡 マウス 4 g/kg で80%死亡 ラット 4 g/kg で死亡なし マウス 4 g/kg で死亡なし 尿クレアニン含量・NAG 活性上昇 血清 ALB・Free Chol・ α -アミラーゼ増加, T-Bil・Pi 減少, 腎 Cyt. P-450 増加, その他の著変なし.	一般症状 投与後10分頃から自発運動抑制, 腹臥状態, 外 部刺激に反応鈍り, 呼吸抑制後6時間以内に死 亡, 投与後10分頃から自発運動抑制, 腹臥~横臥状 態, 呼吸抑制後6時間以内に死亡, 投与後5分頃から頻繁な立上がり行動, 闘争姿 勢が約6時間持続, 2日まで立ち, 体重減少, 自発運動抑制, 立ち, 体重減少.	23)

ニンジン (人参)	2.5時間温湯抽出後、濾心分離したエキスを濃縮	急性毒性試験	ddY マウス (雄) 1群20匹	経口投与 腹腔内投与	LD ₅₀ >10000 mg/kg >2000 mg/kg	13)
	粉末、水製エキス、50%エタノールエキス	急性毒性試験	ddY 系マウス Wistar 系ラット 4週齢、1群10匹	経口投与	粉末 8 g/kg、各エキス 10 g/kg で死亡なし、 外見症状、体重増加、剖検所見に異常なし。	27)
ブクリョウ (茯苓)	65℃ 3時間水に浸漬し 圧搾濾液を濃縮乾固	急性毒性試験	CF#1 マウス 4週齢	経口投与 腹腔内投与	LD ₅₀ >10000 mg/kg 6250 mg/kg	22)
アブ (附子)	日局第3号篩上に残ったものを100℃水中で30分浸出、濾別する	急性毒性試験	市販マウス 24時間の死亡率から Behrens法でLD ₅₀ 算出 静脈内投与	(採薬用) キタヤマブシ (北沢山) 母根 子根 カワチアブシ (金剛山) 母根 子根 アシナブトウス (伊吹山) 母根 子根	LD ₅₀ (10%水性エキスとしてのcc/kg) 1 0.773 2 0.785 3 0.964 4 2.25 5 17.0 6 2.688 7 2.328 8 0.205 9 5.33 10 0.752 11 1.142 12 1.414	一般症状 呼吸促進、跳躍感後に死亡、毒性の増強は、時期的変化がアルカロイドの変化より著しく、母根でより強い傾向。
	オートクレーブ (1 kg/cm ² 、110-120℃)その後46時間水抽出	急性毒性試験	ddS 系マウス(雄) 24時間後の成績から Behrens-Kraeber 法でLD ₅₀ 算出 皮下投与	LD ₅₀ 0.822 g/kg(オートクレーブ0分) 3.94 g/kg(オートクレーブ10分) 6.6 g/kg(オートクレーブ20分) 12.1 g/kg(オートクレーブ40分)	「アブ症状」 約20分後に反射運動大、その後10分後臥伏状態、唾液分泌。	29)
	70時間水エキス(室温)	急性毒性試験	健康雑種マウス 24(腹腔内)又は48 (経口)時間後の死亡 率からLitchfield- Wilcoxon法でLD ₅₀ 算出	LD ₅₀ 171(130-234)mg/kg	一般症状 呼吸障害、咀嚼運動、嘔吐による運動、軽度の運動不活発、運動麻痺、下痢、間代性痙攣、立毛、呼吸障害、咀嚼運動、嘔吐による運動、唾液分泌亢進、自発運動や不活発、軽度の運動麻痺(脚・腰部)、間代性～強直性痙攣、脱臼転倒。	30)
	100℃ 2時間蒸留し、吸引濾過後減圧濃縮、乾燥			LD ₅₀ 20800(16910-25580)mg/kg	一般症状 軽度の呼吸障害、軽度の嘔吐による運動、運動の不活発、運動麻痺、下痢、間代性痙攣、呼吸障害、軽度の嘔吐による運動、運動不活発、運動麻痺、間代性～強直性痙攣。	
	室温12時間水抽出	急性毒性試験	マウス(雄) 2時間後の生死から Berens-Kaerber氏 法でLD ₅₀ 算出 皮下投与	LD ₅₀ 29.7 mg/kg(ホンバトリカブト、山梨県・榑形山、1974年9月) 10.0 mg/kg(ホンバトリカブト、山梨県・榑形山、1975年6月) 17.4 mg/kg(トウカイアブシ、静岡県・富士山、1974年9月) 7.5 mg/kg(トウカイアブシ、静岡県・富士山、1975年6月)		31)

メタノールエキス	急性毒性試験	dd 系マウス(雄) 72時間後の生死から Litchfield-Wilcoxon (1群10匹, 6匹) 又は up-and-down 法(静脈内)でLD ₅₀ 算出	<p>一般症状 「あ症状」(呼吸促進、唾液分泌亢進、四肢とくに後肢失調、咀嚼をいし閉口運動、嘔吐様運動)、眼珠突出、下痢、排便、排尿、泣鳴、間代性痙攣、跳躍転倒し死亡、腹腔内投与では投与直後によりり運動、その他減毒処置後のデータ多数。</p>	32)
メタノールエキス	急性毒性試験	Std: ddY 系マウス up and down 法で LD ₅₀ 算出 腹腔内投与	<p>LD₅₀ (生薬換算) 経口投与 0.54 g/kg (ママトリカアブト、新潟県、1973年) 1.61 g/kg (カラトリカアブト、北海道、1973年) 5.49 g/kg (カラトリカアブト、中国、1973年) 0.12 g/kg (ママトリカアブト、新潟県、1973年) 0.20 g/kg (カラトリカアブト、北海道、1973年) 0.57 g/kg (カラトリカアブト、中国、1973年) 0.11 g/kg (ママトリカアブト、新潟県、1973年) 0.19 g/kg (カラトリカアブト、北海道、1973年) 0.71 g/kg (カラトリカアブト、中国、1973年) 0.06 g/kg (ママトリカアブト、新潟県、1973年) 0.14 g/kg (カラトリカアブト、北海道、1973年) 0.49 g/kg (カラトリカアブト、中国)</p>	33)
メタノールエキス (北海道カラトリカアブトの塊根)	急性毒性試験	Wistar 系ラット(雄) 10週齢 72時間後の生死から up and down 法で LD ₅₀ 算出 経口投与	<p>一般症状 LD₅₀ に近い投与で典型的な aconitine 中毒症状(呼吸促進・流涎・嘔吐様開口運動・運動麻痺・末期痙攣)を示し、ほぼ1時間以内に死亡、2時間以降の死亡なし。</p>	34)
40℃ 5 時間(冷水抽出) 90℃ 3 時間(熱湯抽出)	変異原性試験	rec-assay	<p>LD₅₀ (生薬換算) 2.30 g/kg 投与量: 0.8 g/kg (マウス), 1.1, 0.6 g/kg (ラット) 1.1 g/kg 群ラットが3~6日で全例死亡。 マウス 総白血球数の減少傾向、赤血球数の減少(DDI), AIP・総蛋白・アルブミン減少(DDI), 以上の変化は2週間の休薬で消失、但し肝細胞の好酸性の若干の増加。 ラット 0.6 g/kg で変化なし 投与量: 0.32, 0.08 g/kg (マウス), 0.32 g/kg (ラット) マウス 肝重量(絶対・相対)減少傾向、腎重量(絶対・相対)増加傾向。 総白血球数の減少傾向。 GOT, AIP 減少。 肝に小円形細胞浸潤が少数例。 ラット 体重減少 GOT, LDH 減少, AIP 増加。 冷水抽出で陽性、熱湯抽出で陰性</p>	7)

ポタンピ (牡丹皮)	80℃ 4時間水還流後の 抽出液+抽出残渣の 70%メタノール2時間 抽出液を凍結乾燥	急性毒性試験	Wistar ラット(雄) ddy マウス(雄) 1群5匹	死亡状況 ラット、マウスともLD ₅₀ > 6g/kg 腹腔内投与 マウス 6g/kgで100%死亡	一般症状 異常なし。 投与後10~20分から鎮静症状(自発運動の抑制、腹部 着床状態)、12時間以内に全例死亡。 投与後10分頃からラットと同様な鎮静症状、死亡前 2~3分間強直性痙攣、6時間以内に全例死亡。	11)
マオウ (麻黄)	2時間抽出後減圧濃 縮。	急性毒性試験	Wistar ラット(雄) 1群7匹	尿青色(代謝物による?)、尿蛋白量・クレアチニン量増加。 赤血球数・ヘマトクリットの減少、MCHCの増加、ヘモグロビン減少。 血清T-Chol増加、総蛋白(特にグロブリン)減少、Gluc・TG・NEFA 減少(傾向)、GPDAP 増 加(傾向)、Crea・UA・Ca・Pi・K 減少傾向。 肝ALP・LAP・GPDAP増加(傾向)、ミクロゾーム分画蛋白量10~20%増加。 腎NADPH cyt. c red.活性・エトキシマリン転写活性増加。 肝相対重量減少、腎相対重量増加(実重量に変化なし)。 脾臓にヘモジテリン沈着(溶血像、血管外溶血に由来するか?)。		35)
モクソウ (木通)	2.5時間蒸沸抽出エキ スを濃縮し凍結乾燥。	急性毒性試験	CF1 マウス 5週齢 腹腔内投与	投与量(mg/kg) 眼窩内出血数 死亡数 作用は地上部の新しい葉のみで認められた。 水エキス 825 4/8 5/8 1600 4/10 6/10 エタノールエキス 825 3/8 5/8 1600 6/10 9/10 メタノールエキス 825 3/8 8/8 1600 1/8 6/8		13)
モクソウ (木通)	40℃ 5時間(冷水抽出) 90℃ 3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	dd 系マウス(雄) 1群20匹 Litchfield-Wilcox- on法でLD ₅₀ 算出	経口投与 >8000 mg/kg 腹腔内投与 620(534.5-719.2)mg/kg 眼球突出、音に敏感、3日目までに死亡。		7)
リュウタン (竜胆)	40℃ 5時間(冷水抽出) 90℃ 3時間(熱湯抽出)	変異原性試験	rec-assay	熱湯抽出で陽性、冷水抽出で陰性。		7)

表II 生薬使用頻度.

生薬名	処方数	生薬名	処方数	生薬名	処方数	生薬名	処方数
アキヨウ*	5	ゴボウシ*	2	ダイオウ	14	ブクリョウ	46
イレイセン*	2	ゴマ*	2	タイソウ*	37	ブシ	6
インチンコウ	2	ゴミシ	5	タクシャ	14	ボウイ	3
ウイキョウ*	1			チクジョ*	2	ボウシヨウ*	4
エンゴサク	1	サイコ	22	チモ*	6	ボウフウ*	11
オウギ*	14	サイシン	3	チャヨウ*	1	ボクソク*	2
オウゴン	27	サンザシ*	1	チョウジ	2	ボタンピ	8
オウバク	8	サンシシ*	15	チョウトウコウ*	4	ボレイ*	4
オウレン	11	サンシユ*	4	チョレイ*	6		
オンジ*	3	サンシヨウ*	2	チンビ*	24	マオウ	13
		サンソウニン	3	テンナンシヨウ	1	マシニン*	3
ガイヨウ*	1	サンヤク	4	テンマ*	1	モクツウ	5
カシユウ*	1	ジオウ*	22	テンモンドウ*	2	モッコウ*	3
カッコン	4	ジコッピ	2	トウガシ*	1		
カッセキ*	6	シコン	1	トウキ	38	ヨクイニン*	3
カロコン*	2	シツリツシ*	1	トウニン	6		
カロニン*	1	シャカンゾウ*	1	トチュウ*	1	リュウガンニク*	2
カンキョウ	11	シャクヤク	44	ドッカツ*	1	リュウコツ*	2
カンゾウ	93	シャゼンシ*	4			リュウタン	3
キキョウ	12	シュクシャ	1	ニンジン	37	リョウキュウ*	1
キジツ	14	シヨウキョウ*	52	ニンドウ*	1	レンギョウ*	5
キッカ*	1	シヨウバク*	1			レンニク*	2
キョウカツ*	3	シヨウマ	5	バイモ*	2		
キョウニン	9	シンイ*	2	バクガ*	1	ワキョウカツ*	1
クジン*	2	セッコウ*	10	バクモンドウ*	11		
ケイガイ*	8	センキュウ	25	ハッカ*	7		
ケイヒ	39	ゼンコ*	1	ハマボウフウ*	1		
コウカ	2	センコツ	1	ハンゲ*	27		
コウブシ*	6	ゼンタイ*	1	ビヤクゴウ*	1		
コウベイ*	2	ソウジュツ	34	ビヤクシ*	5		
コウボク	12	ソウハクヒ*	2	ビヤクジュツ*	8		
ゴシツ*	3	ソボク*	1	ビワヨウ*	1		
ゴシユウ*	3	ソヨウ*	6	ビンロウジ*	1		

*: 毒性報告の見出せなかった生薬.

文 献

- 1) 永田勝太郎, 村山良介, 武田省吾: 現代医療における東洋医学(漢方医学)の適応と副作用. 漢方医学 9, 143-146, 1985.
- 2) 高木敬次郎, 木村正康, 原田正敏, 大塚恭男: "和漢薬物学". 南山堂, 東京, p.25, 1982.
- 3) 山本裕弘: 茵陳蒿精油の薬理学的研究. 日大医誌 10, 586-593, 1951.
- 4) 萩庭丈寿, 原田正敏: 生薬の薬物学的研究(第3報) 野性ケシ科植物の β -ペリン様作用および毒性の比較検討. 薬誌 80, 1231-1233, 1960.
- 5) 山本久子, 水谷民雄, 野村治子: 生薬の突然変異誘発性に関する研究(第1報). 薬誌 102, 596-601, 1982.
- 6) 風呂中隆: 黄柏に関する研究(第1報). 日東洋医誌 10, 1-6, 1959.

- 7) 渡辺富士雄, 森本 功, 野坂富雄, 小山又次郎, 興津知明: 生薬熱湯抽出物の突然変異原性. 生薬 37, 237-240, 1983.
- 8) 沢田徳之助, 山原條二, 茜部由紀子: 黄連ならびにベルベリン型アルカロイドの生物学的研究(第1報) ラットに対する亜急性毒性. 生薬 26, 60-63, 1972.
- 9) 三浦孝次, 竹田孝昌, 中本泰正, 齋藤晴夫: 葛根湯の化学的ならびに薬理学的研究. 応用薬理 5, 247-254, 1971.
- 10) 小宮山寛機, 川久保安郎, 福島知子, 杉本研一, 竹嶋秀雄, 高 好恵, 佐藤玉美, 岡本公彰, 梅沢 巖, 西山 保一: 甘草抽出物の急性および亜急性毒性試験. 応用薬理 14, 535-548, 1977.
- 11) 田中 悟, 高橋 惇, 小野田欽一, 川島邦夫, 中浦横介, 長尾重之, 大野泰雄, 川西 徹, 中路幸男, 小林和雄, 鈴木幸子, 内藤克司, 内田雄幸, 安原加寿雄, 高田幸一, 齋藤 実, 関田節子, 尾崎幸純, 鈴木英世, 高仲 正, 戸部満寿夫, 原田正敏: 生薬エキスの生体影響に関する

- 毒性学的研究(第2報)牡丹皮、甘草及び柴胡、薬誌 **106**, 671-686, 1986.
- 12) 高木敬次郎、李 殷芳: 桔梗の薬理学的研究(第1報) 粗 Platycodin の毒性および中枢抑制作用、薬誌 **92**, 951-960, 1972.
- 13) 東海林徹、木皿憲佐: 鎮咳・きょたん効果を有する生薬の薬理学的研究(第1報) 鎮咳と毒性における数種生薬の配合効果について、応用薬理 **10**, 407-415, 1975.
- 14) 秋葉一美、小野寺憲治、木皿憲佐、藤倉秀顕: *d*-Pseudoephedrine とキキョウ水製エキスの急性毒性における相互作用、日薬理誌 **75**, 201-206, 1979.
- 15) 山下 衛、峰松澄徳、小林勇二郎、木内典子、藤井祐一、油田正樹: マウスにおける杏仁エキスの急性毒性、月刊薬事 **29**, 1291-1294, 1987.
- 16) 原田正敏、尾崎幸純: 桂皮の薬理学的研究(第1報) Cinnamaldehyde の中枢作用、薬誌 **92**, 135-140, 1972.
- 17) 三木数三: 厚朴の薬理作用について、日東洋医誌 **4(2)**, 17-19, 1953.
- 18) 高木敬次郎、柴田 丸: 柴胡の薬理学的研究(第1報) Crude Saikosides の毒性ならびに中枢抑制作用、薬誌 **89**, 712-720, 1969.
- 19) 阿部博子、安田裕紀子、有地 滋、小田島肅夫: 柴胡剤の薬理学的研究(第1報) 各種臓器の重量変化および組織学的所見、薬誌 **100**, 602-606, 1980.
- 20) 柴田 丸、福島正子: 酸棗仁の急性毒性と鎮静作用、薬誌 **95**, 465-469, 1975.
- 21) 林 元英: 紫根および当帰の薬理学的研究(第1報) — エーテルならびに水抽出エキスの薬理作用 —、日薬理誌 **73**, 177-191, 1977.
- 22) 津久井誠、大塚絃司、筋 一男、松岡敏郎: 当帰芍薬散のマウスに対する作用、日東洋医誌 **25**, 186-190, 1975.
- 23) 田中 悟、高橋 惇、小野田欽一、川島邦夫、中浦横介、長尾重之、遠藤任彦、大野泰雄、川西徹、高仲正、粕谷豊、義平邦利、福岡正道、関田節子、鈴木英世、原田正敏、名取信策、中路幸男、小林和雄、鈴木幸子、内藤克司、内田雄幸、安原加寿雄、斉藤 実、石井美民、戸部満寿夫、庄司順三: 生薬エキスの生体影響に関する毒性学的研究—芍薬、桃仁、当帰および川芎—、薬誌 **103**, 937-955, 1983.
- 24) 柴田 丸、山竹美和、天谷幸子、福島正子: 生薬「升麻」の薬理学的研究(第1報) 北升麻の急性毒性と抗炎症作用、薬誌 **95**, 539-546, 1975.
- 25) 松岡敏郎: 大黃の生薬学的研究、生薬 **15**, 113-148, 1961.
- 26) 小林忠之: 沢瀉 (*Alisma plantago* L.) 成分の生物学的検討(脂質代謝に関する研究第4報)、薬誌 **80**, 1465-1468, 1960.
- 27) 高瀬宗章、成田利晴、吉岡君友、我妻仁、桐木信行、福田誠一、篠原克明、但野一博、岡田隆雄、荒野龍昭、村本敦比古: 薬用人参と田七との急性毒性および薬理活性比較試験、薬理と治療 **11**, 1173-1191, 1983.
- 28) 渡辺 武、松岡敏郎、石川 一郎、富樫 誠、佐竹貞次郎: 烏頭附子ならびにこれらの類似生薬に関する研究(第1報) 近畿産アコニット根について、武田研究所年報 **15**, 140-157, 1956.
- 29) 高橋真太郎、西野美都子: 生薬烏頭の減毒処理実験について、日東洋医誌 **12**, 51-54, 1961.
- 30) 松本 博、鈴木有明: プシ冷浸および煮煎エキスの毒性試験、漢方研究 **96**, 189-190, 1963.
- 31) 小管卓夫、横田正美: 附子の強心成分 Higenamine について、和漢薬シンポジウム **9**, 29-34, 1975.
- 32) ヒキノヒロシ、山田千鶴子、中村和子、佐藤 博、大泉康、遠藤勝也: 附子の修治に伴うアルカロイド組成と急性毒性の変化、薬誌 **97**, 359-366, 1977.
- 33) ヒキノヒロシ、塩田壽美子、高橋道子、村上美季: カラトリカプトにおけるアコニチン系アルカロイドの季節的变化、生薬 **37**, 68-72, 1983.
- 34) ヒキノヒロシ、高橋道子、今野長八、橋本一夫、並木恒夫: 附子と Mesaconitine の垂急性および垂慢性毒性、生薬 **37**, 1-9, 1983.
- 35) 後藤 実、松岡敏郎、津久井誠、浅野正一、大塩春治、田中邦喜: 麻黄配合漢方方剤の生理作用に関する研究、日東洋医誌 **24**, 1-6, 1973.
- 36) 大塚敬節: “臨床應用傷寒論解説” 創元社、大阪、pp.183-190, 1966.