温脾湯の改良方剤，扶正降濁湯の腎不全ラットに対する作用

鄭　平東[a,b] 横澤　隆子[a] 大浦　彦吉*[a]

[a]富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門，[b]上海中医学院附属曙光医院腎臓内科

Effects of Fuseikodaku-to, a modified prescription of Ompi-to, in rats with renal failure

Ping Dong ZHENG[a,b] Takako YOKOZAWA[a] and Hikokichi OURA*[a]

[a]*Department of Applied Biochemistry, Research Institute for Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University*
[b]*Department of Nephropathic Internal Medicine, Shuguang Hospital, Shanghai College of Traditional Chinese Medicine*

(Received May 10, 1990. Accepted June 5, 1990.)

Abstract

We developed a new prescription (named Fuseikodaku-to) by replacing Aconiti Tuber, Zingiberis Rhizoma and Glycyrrhizae Radix among ingredients of Ompi-to by Angelicae Radix, Paeonia Radix, precession Polygoni Radix, precession Pinelliae Tuber and Sakingan (Coptidis Rhizoma, Evodiae Fructus). In the present study, the effects of this new prescription in rats with renal failure were investigated. The blood levels of urea nitrogen, creatinine, methylguanidine, guanidinosuccinic acid and inorganic phosphate, which had been increased in rats with renal failure, decreased significantly after administration of Fuseikoda-ku-to. This drug also caused a decrease in blood pressure, improvement in the renal function, an increase in renal blood flow and urinary excretion of urea, creatinine and inorganic phosphate, and a decrease in methylguanidine excretion, showing a close resemblance to the effects of Ompi-to.

Key words Fuseikodaku-to, renal failure, rat.
Abbreviations Fuseikodaku-to (Fu-Zheng-Jian-Zhuo-Tang), 扶正降濁湯；Ompi-to (Wen-Pi-Tang), 温脾湯.

緒　言

著者らはすでに慢性腎不全ラットに対する温脾湯の効果について検討し，血清尿素窒素，クレアチニン値の改善，グアニジノ化合物の低下あるいは消失，高リン酸低カルシウム血症の改善，腎組織血流量の増加，腎機能亢進，腎性高血圧の改善並びに延命効果について報告してきた。[1-5] さらに慢性腎不全患者に対してもその有効性を明らかにした。[6,7] 一方，温脾湯を長期間投与した患者の中には，臨床検査成績の改善も見られず，食欲不振，悪心，嘔吐，めまい，全身倦怠，骨痛などの自覚症状を訴える患者も見られ，温脾湯を改良した扶正降濁湯で治療を試みた結果，自覚症状が著明に改善されることを観察した。[8] そこで本研究では，扶正降濁湯の作用を実験的に明らかにするため，慢性腎不全ラットの血中，尿中成分，血圧，腎機能並びに腎組織血流量に対する作用を温脾湯と比較検討した。なお，用いた扶正降濁湯は修治大黄，薬用人参，芍薬，当帰，修治何首烏，修治半夏，黄連，呉茱萸からなる方剤である。

材料と方法

1. 動　物

Wistar 系雄性ラットを用いた。血中，尿中成分

*〒930-01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門
Sugitani, Toyama 930-01, Japan

に関する実験では体重150 g前後，血圧，腎組織血流量，腎機能測定実験では体重200 g前後のものを用い，前報と同様，0.75%アデニン含有食（アデニン投与約350～400 mg/kg体重/日）で飼育し，腎不全ラットを作製した。[9-12)]

2．和漢薬

大黄（中国産四川雅黄，*Rheum officinale* BAILLON, Rhei Rhizoma），薬用人参（韓国産錦山，*Panax ginseng* C.A. MEYER, Ginseng Radix），芍薬（中国産吉林，*Paeonia lactiflora* PALLAS, Paeonia Radix），当帰（中国産甘粛，*Angelica acutiloba* KITAGAWA, Angelicae Radix），何首烏（中国産河南，*Polygonum multiflorum* THUNBERG, Polygoni Radix），半夏（中国産四川，*Pinellia ternata* BREITENBACH, Pinelliae Tuber），黄連（中国産四川，*Coptis japonica* MAKINO, Coptidis Rhizoma），呉茱萸（中国産貴州，*Evodia rutaecarpa* BENTHAM, Evodiae Fructus）.

3．扶正降濁湯エキスの調製法

修治大黄12 g，薬用人参15 g，芍薬15 g，当帰15 g，修治何首烏15 g，修治半夏10 g並びに左金丸（黄連8 g，呉茱萸2 g）を100℃で1時間煮沸し，濾液を凍結乾燥した。収率は約21%であった。温脾湯エキスの調製は前報同様行った。[1)] なお，使用した修治大黄，修治何首烏，修治半夏，左金丸は上海中医学院附属曙光医院薬剤部より入手した。薬用人参，芍薬，当帰は栃本天海堂（大阪）より購入した。

4．方剤エキスの投与法

扶正降濁湯エキスは20，40，80 mg/rat/day，温脾湯エキスは40 mg/rat/dayになるよう濃度を飲水量によって調節し，アデニン投与と同時に飲水として24日間与えた。コントロール群には相当量の水を与えた。

5．測定方法

(1) 血中，尿中成分：尿素窒素，尿素，無機リン，カルシウムは比色法で測定した。グアニジノ化合物は高速液体クロマト装置（日本分光社製）を用い，9,10-フェナントラキノン発色による蛍光分析法で測定した。

(2) 血圧：非観血式血圧測定装置MK-1000（室町機械製）を用い，無麻酔下でtail-cuff method[13)]にて測定した。

(3) 腎機能：糸球体濾過率（GFR），腎血漿流量（RPF）はsodium thiosulfateと*p*-aminohippurateをindicatorとしたクリアランス法[14,15)]で測定した。腎血流量（RBF）はRPFとヘマトクリット値より算出した。

(4) 腎組織血流量：電解式組織血流計（RBF-1，バイオメディカルサイエンス）を用い，甲州らの方法[16)]を腎に応用し，測定した。

結　果

1．血中成分に対する効果

尿素窒素は扶正降濁湯投与群いずれの場合も有意に低下した。Table I のごとく腎不全ラットでは

Table I　Serum constituents.

Group	Dose (mg/rat/day)	Urea-N (mg/dl)	Cr (mg/dl)	MG (μg/dl)	GSA (μg/dl)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Normal rat	—	17.0±0.7 (100)	0.87±0.03 (100)	N.D.	N.D.	8.25±0.20 (100)	10.23±0.31 (100)
Renal failure rat Control	—	143.7±15.7 (845)* [100]	6.24±0.37 (717)* [100]	31.3±4.4 [100]	333.8±35.2 [100]	19.23±0.82 (233)* [100]	7.79±0.24 (76)* [100]
Fuseikodaku-to	20	104.4±8.7 (614)* [73]#	4.93±0.33 (567)* [79]#	17.0±1.8 [54]##	140.3±19.3 [42]###	16.64±0.76 (202)* [87]#	7.93±0.31 (78)* [102]
Fuseikodaku-to	40	77.9±6.7 (458)* [54]##	4.03±0.28 (463)* [65]###	10.0±1.9 [32]###	124.0±30.5 [37]###	14.53±0.65 (176)* [76]###	7.96±0.43 (78)* [102]
Fuseikodaku-to	80	91.8±6.4 (540)* [64]##	3.98±0.24 (457)* [64]###	9.1±1.1 [29]###	119.9±25.5 [36]###	14.58±0.73 (177)* [76]###	7.81±0.46 (76)* [100]
Ompi-to	40	85.9±3.2 (505)* [60]##	4.32±0.35 (497)* [69]##	11.1±2.2 [35]###	139.6±25.5 [42]###	13.00±0.63 (185)* [68]###	8.01±0.33 (78)* [103]

Urea-N, urea nitrogen ; Cr, creatinine ; MG, methylguanidine ; GSA, guanidinosuccinic acid ; P, inorganic phosphate ; Ca, calcium. N.D., not detectable. Figures in parentheses are percentages of the normal or renal failure control rat. Statistical significance : $^{*}p<0.001$ *vs.* normal rat, $^{\#}p<0.05$, $^{\#\#}p<0.01$, $^{\#\#\#}p<0.001$ *vs.* renal failure control rat.

143.7 mg/dl の高値（正常ラットは 17.0 mg/dl）を示したが，扶正降濁湯 20 mg/rat/day 投与群では 104.4 mg/dl に低下，40 mg 投与群ではさらに低下し，コントロール値より約 66 mg/dl 低い値を示した。クレアチニン値も扶正降濁湯を24日間投与した場合，尿素窒素と同様，20 mg 投与群から有意な低下作用を示し，コントロール値より21%低下していた。40 mg 投与群ではさらに低下し，35%コントロール値より低い値を示し，80 mg 投与群も36%有意に低下していた。一方，正常ラットでは検出されなかったメチルグアニジンが腎不全ラットで 31.3 μg/dl の値を示し，扶正降濁湯 20 mg 投与群ではコントロール値の50%近くまで減少した。投与量を 40 mg に増加した場合にはさらにメチルグアニジンが低下し，80 mg 投与群ではコントロール値の29%，9 μg/dl 前後の値にまで低下した。また，グアニジノコハク酸もメチルグアニジンと同様，正常ラットでは検出されなかったが，腎不全ラットでは 333.8 μg/dl まで増加し，尿毒症毒素が蓄積していた。ところが腎不全ラットに扶正降濁湯を投与したいずれの群においてもグアニジノコハク酸が著しく低下し，コントロール値より58～64%低下していた。無機リンはアデニン投与により上昇，カルシウムは逆に低下し，高リン酸低カルシウム血症を呈していたが，扶正降濁湯投与により無機リンはいずれの投与群においても有意な低下作用を示し，2.6～4.7 mg/dl コントロール値より低下していた。しかし低カルシウム血症の改善作用は扶正降濁湯いずれの投与群においても認められなかった。なお温脾湯 40 mg 投与群の尿素窒素，クレアチニン，メチルグアニジン，グアニジノコハク酸，無機リンはそれぞれ40%，31%，65%，58%，32%有意に低下していたが，カルシウム値は変化しなかった。

2．血圧に対する効果

尾動脈血圧の測定結果を Table II に示した。腎不全ラットの収縮期血圧，平均血圧は正常ラットよりいずれも有意に上昇し，拡張期血圧は上昇傾向にあった。これに対し，扶正降濁湯 40 mg 投与群ではコントロール群より収縮期血圧が 7 %，平均血圧が11%有意に低下し，拡張期血圧も14%低下傾向にあった。一方，温脾湯 40 mg 投与群では収縮期血圧は低下傾向にあったが，平均血圧，拡張期血圧はそれぞれ11%，17%有意に低下していた。

3．腎機能並びに腎組織血流量に対する効果

Table III に示したように，24日間アデニン食を投与し，腎不全を惹起させたラットの GFR, RPF, RBF 値はいずれも正常ラットの 8 %，14%，15%まで低下し，腎機能が著しく低下していた。ところが扶正降濁湯 40 mg を投与した GFR 値は 0.55 ml/min/kg に上昇し，コントロール値（0.33 ml/min/kg）より 67% 高い値を示していた。RPF, RBF 値も扶正降濁湯投与群で72%，64%有意に増加し，腎機能の改善作用が認められた。一方，温脾湯を 40 mg 投与した場合の GFR はコントロール値より 3.18倍，RPF は 3.32 倍，RBF は 3.46 倍に増加していた。

腎組織皮質部の血流量を測定した結果，Table IV に示したようにコントロール群が 42.2 ml/100 g kidney wt./min であるのに対し，扶正降濁湯40 mg 投与群では 57.5 ml と36%有意に増加し，このよう

Table II Blood pressure.

Group	Dose (mg/rat/day)	Systolic blood pressure (mmHg)	Mean blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Normal rat	—	140.7±3.6 (100)	99.7±4.5 (100)	78.9±5.6 (100)
Renal failure rat Control	—	166.0±4.2 (118)*** [100]	114.0±3.4 (114)* [100]	87.8±4.3 (111) [100]
Fuseikodaku-to	40	154.7±3.0 (110)** [93]#	101.9±3.7 (102) [89]#	75.2±5.1 (95) [86]
Ompi-to	40	157.2±3.1 (112)** [95]	101.2±4.4 (102) [89]#	73.1±6.0 (93) [83]#

Figures in parentheses are percentages of the normal or renal failure control rat. Statistical significance : $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$ *vs*. normal rat, $^{\#}p<0.05$ *vs*. renal failure control rat.

Table III Renal function.

Group	Dose (mg/rat/day)	GFR (ml/min/kg)	RPF (ml/min/kg)	RBF (ml/min/kg)
Normal rat	—	4.43±0.50 (100)	8.15±1.05 (100)	13.89±1.65 (100)
Renal failure rat Control	—	0.33±0.05 (8)** [100]	1.17±0.20 (14)** [100]	2.08±0.33 (15)** [100]
Fuseikodaku-to	40	0.55±0.06 (12)** [167]##	2.01±0.30 (25)** [172]#	3.42±0.49 (25)** [164]#
Ompi-to	40	1.05±0.09 (24)** [318]###	3.89±0.49 (48)* [332]###	7.19±0.93 (52)** [346]###

GFR, glomerular filtration rate ; RPF, renal plasma flow ; RBF, renal blood flow. Figures in parentheses are percentages of the normal or renal failure control rat. Statistical significance : $^{*}p<0.01$, $^{**}p<0.001$ *vs*. normal rat, $^{\#}p<0.05$, $^{\#\#\#}p<0.001$ *vs*. renal failure control rat.

Table IV Renal tissue blood flow.

Group	Dose (mg/rat/day)	Renal tissue blood flow (ml/100 g kidney wt./min)
Normal rat	—	67.6±5.2 (100)
Renal failure rat Control	—	42.2±4.2 (62)* [100]
Fuseikodaku-to	40	57.5±5.1 (85) [136]#
Ompi-to	40	56.7±5.5 (84) [134]#

Figures in parentheses are percentages of the normal or renal failure control rat. Statistical significance : $^{*}p<0.01$ *vs*. normal value, $^{\#}p<0.05$ *vs*. renal failure control rat.

Table V Urine constituents.

Group	Dose (mg/rat/day)	Urea (mg/day)	Cr (mg/day)	MG (μg/day)	GSA (μg/day)	P (mg/day)	Ca (mg/day)
Normal rat	—	560±80 (100)	8.30±0.15 (100)	8.5±0.2 (100)	370±20 (100)	37.2±0.7 (100)	0.12±0.01 (100)
Renal failure rat Control	—	264±49 (47)** [100]	6.38±0.16 (77)*** [100]	92.6±6.5 (1089)*** [100]	505±70 (136) [100]	12.0±0.6 (32)*** [100]	0.27±0.05 (225)** [100]
Fuseikodaku-to	40	390±36 (70)* [148]#	6.99±0.15 (84)*** [110]#	79.0±2.8 (929)*** [85]#	486±38 (131)* [96]	15.3±0.4 (41)*** [127]##	0.27±0.02 (225)** [100]
Ompi-to	40	275±52 (49)** [104]	8.04±0.31 (97) [126]##	54.6±3.7 (642)*** [59]##	828±96 (224)*** [164]#	16.7±0.2 (45)*** [139]##	—

Cr, creatinine ; MG, methylguanidine ; GSA, guanidinosuccinic acid ; P, inorganic phosphate ; Ca, calcium. Figures in parentheses are percentages of the normal or renal failure control rat. Statistical significance : $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$ *vs*. normal rat, $^{\#}p<0.05$, $^{\#\#}p<0.001$ *vs*. renal failure control rat.

な腎組織血流量増加作用は温脾湯 40 mg 投与群においても認められた。

4．尿中成分に対する効果

Table V に示したように，扶正降濁湯 40 mg 投与群の尿中尿素排泄量は 390 mg/day とコントロール値（264 mg/day）より48%著しく有意に増加し，クレアチニン，無機リン排泄もそれぞれ10%，27%有意に増加していた。これに対しメチルグアニジン排泄量はコントロール値が 92.6 μg/day であるのに対し，扶正降濁湯投与群では 79.0 μg/day と15%有意に減少していた。しかしグアニジノコハク酸，カルシウム排泄量は変化しなかった。温脾湯 40 mg 投与群ではクレアチニン26%，グアニジノコハク酸64%，無機リン39%の有意な増加，メチルグアニジン41%の著明な排泄量の低下を示したが，尿素排泄量は変化しなかった。

考　察

慢性腎不全患者の臨床所見として「内経・素問・通評虚実論」に精気が奪われ，虚になると記載されている。[17] 一方，中医学では腎は生命の基本とされ，腎が虚証になると，他の臓も虚証に傾いていくとされている。すなわち腎が虚証になるとともに代謝産物が体内に貯留し，血液循環障害などが出現し，「湿濁中阻，血瘀気滞」という中医の「邪実」に陥る。このような「腎虚と邪実」の混ざった状態に「扶正祛邪，攻補兼用」（虚を補い，生体内の濁を除く），すなわち中医学において「扶正降濁」法が慢性腎不全を治療する良い方法であることが経験的に知られている。

扶正降濁作用を有する代表的な方剤として温脾湯が挙げられ，腎不全患者の治療に比較的良い改善効果が示され，現在中国では中程度の慢性腎不全患者の治療に繁用されている方剤の1つである。しかし温脾湯を長期間投与しても興奮，不眠，食欲不振，口と咽のかわき，鼻出血などの症状を呈する患者が認められ，[8] これら症状を軽減するための方剤の改良が望まれている。温脾湯は大黄，附子，薬用人参，乾姜，甘草からなる方剤であるが，これらのうち附子は大辛大熱薬で，過剰投与では房室ブロックなどの副作用がしばしば見られる。また乾姜も附子と同様，大辛大熱薬で長期間服用すると興奮，血圧上昇がみられ，甘草も desoxycortisterone 類作用により，浮腫，高血圧などの副作用（二次性アルドステロン症）が見られる。したがって附子，乾姜，甘草の代わりに当帰，芍薬，修治何首烏，修治半夏並びに左金丸（黄連，呉茱萸）を加えた。その理由は当帰，芍薬，修治何首烏は貧血，疲労倦怠，めまい，冷え症などに，修治半夏，黄連，呉茱萸は食欲不振，悪心，嘔吐などの自覚症状改善作用を有することが経験的に知られている和漢薬である。著者らはこれら8種類の和漢薬からなる方剤を「扶正祛邪，攻補兼用」の作用を期待して“扶正降濁湯”と命名した。すでに報告したごとく，[8] 慢性腎不全患者に扶正降濁湯を投与し，食欲不振，悪心，嘔吐，めまい，全身倦怠，骨痛，浮腫などの自覚症状が著しく改善されることを明らかにし，血清尿素窒素，クレアチニン，無機リンの低下，ヘマトクリット値の増加を認め，アシドーシスも改善されていることが示された。また6ヵ月以上（平均7ヵ月間）扶正降濁湯を服用した20症例において特記すべき副作用が認められず，すべての症例で腎機能が安定し，腎不全の進行を抑制する知見が得られている。そこで，この方剤の作用を温脾湯と比較するため，腎不全ラットを用い検討した。

扶正降濁湯エキスを24日間投与したラットの血清尿素窒素，クレアチニン，メチルグアニジン，グアニジノコハク酸はいずれも 20 mg/rat/day 投与群から有意な低下作用を示し，投与量をさらに増やした場合，メチルグアニジンの低下作用が著明であった。一方，扶正降濁湯エキス 40 mg 投与群で認められた血中成分低下作用は温脾湯エキス 40 mg 投与群に匹敵し，扶正降濁湯と温脾湯エキスは血中の窒素成分に対し，ほとんど同程度の作用を発現することが示された。電解質についても血清無機リン低下作用は 40 mg 投与群で比較した場合，扶正降濁湯と温脾湯エキスは同程度の低下作用が認められた。しかし血清カルシウムに対する作用はいずれの方剤においても認められなかった。

さらに扶正降濁湯 40 mg を投与した腎不全ラットでは血圧下降，GFR, RPF, RBF 値並びに腎組織血流量の増加作用を示したが，これら作用を温脾湯 40 mg 投与群と比較した結果，GFR, RPF, RBF 値に両者の方剤で著しい差異が認められ，これら腎機能パラメーターは扶正降濁湯では 1.6～1.7 倍，温脾湯では 3.2～3.5 倍コントロール値より高い値を示していた。温脾湯の腎機能亢進作用機序としては，すでに著者らは尿中プロスタグランジン E_2, 6-ケト-プロスタグランジン $F_{1\alpha}$ の排泄量の増加，カリクレイン活性の増加作用を認めていることから，[18] 温脾湯が腎における脈管作動性物質に影響を及ぼし，腎血管系の拡張，腎血流量の増加，糸球体濾過率の亢進をもたらし，腎循環動態改善に影響を及ぼしてい

るものと推測している。扶正降濁湯においても，強弱の差異はあるが，FF（GFR/RPF）値，腎組織血流量に対する作用が温脾湯と同程度の作用を有していることから，温脾湯と同様の機序で腎機能亢進をもたらしているものと推定される。しかし，尿中に排泄される成分を比較検討した結果，扶正降濁湯投与群では尿素の著しい排泄促進作用を示すのに対し，温脾湯群では尿中排泄の促進作用は見られなかったが，クレアチニン排泄は著しく増加していた。クレアチニンの尿中排泄は主として糸球体機能に，尿素は糸球体と尿細管機能によって影響を受けることが知られており，ネフロンレベルでの作用部位の違いが，両方剤の尿中成分における変化をもたらしたものと考えられる。

ところで，扶正降濁湯投与群において血中，尿中メチルグアニジンがいずれも有意に低下し，生体内におけるメチルグアニジン産生の抑制が示唆された。このような作用は温脾湯においてすでに明らかにされ，[19] 本実験においても確認したが，メチルグアニジンの産生経路として著者らは先にクレアチニンを前駆体として・OH によってメチルグアニジンが産生されることを明らかにした。[20] このことは扶正降濁湯，並びに温脾湯で認められたメチルグアニジン低下作用は・OH scavenger としての役割を有するものと考えられ，・OH を除去する機構のない生体におけるフリーラジカル防御因子として，これら漢方方剤が重要な役割を担っているものと推察された。

著者らはすでに各種漢方方剤の腎不全ラットに対する効果を検討し，尿毒症改善作用が方剤中に含まれる大黄量に依存してその作用が発現することを明らかにしてきた。[21,1] しかし，本実験に用いた扶正降濁湯は約12％の大黄を含有しているにもかかわらず，約43％の大黄を含有する温脾湯に匹敵する尿毒症改善作用が認められた。このことから，扶正降濁湯中の大黄以外の和漢薬にも尿毒症改善作用を有している可能性が示唆され，今後，さらに詳細に検討する必要がある。

結　論

温脾湯構成和漢薬から附子，乾姜，甘草を取り除き，代わりに当帰，芍薬，修治何首烏，修治半夏並びに左金丸（黄連，呉茱萸）を加えた方剤（扶正降濁湯と命名）の腎不全ラットに対する効果を検討した。その結果，扶正降濁湯投与群では腎不全で増加した血中尿素窒素，クレアチニン，メチルグアニジン，グアニジノコハク酸，無機リンがいずれも有意に低下した。また血圧下降，腎機能改善，腎組織血流量の増加，尿中への尿素，クレアチニン，無機リン排泄の増加，メチルグアニジン排泄の低下もみられ，これら作用は温脾湯と非常に類似した効果を示した。

文　献

1）大浦彦吉，鄭　平東，横澤隆子：アデニン誘発慢性腎不全ラットに対する漢方方剤温脾湯の効果について．和漢医薬学会誌 **1**, 209-217, 1984.

2）大浦彦吉，鄭　海泳，鄭　平東，横澤隆子，若木邦彦，小泉富美朝：実験的腎不全ラットに対する温脾湯の長期投与による効果．和漢医薬学会誌 **2**, 365-371, 1985.

3）鄭　平東，横澤隆子，大浦彦吉，中田瑛浩：慢性腎不全ラットの腎組織血流量，血圧，並びにホルモンに対する温脾湯の効果．和漢医薬学会誌 **3**, 37-44, 1986.

4）Yokozawa, T., Wu, X.Q., Lee, T.W. and Oura, H.: Onpi-tô administration increases renal function in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **5**, 179-183, 1988.

5）Yokozawa, T., Wu, X.Q. and Oura, H.: Ompi-to prevents the progression of renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **6**, 147-151, 1989.

6）三潴忠道，寺澤捷年，横澤隆子，大浦彦吉：大黄並びに大黄含有漢方方剤による慢性腎不全の治療に関する研究（第1報）．和漢医薬学会誌 **1**, 266-278, 1984.

7）三潴忠道，横澤隆子，大浦彦吉，寺澤捷年：大黄並びに大黄含有漢方方剤による慢性腎不全の治療に関する研究（第2報）．日本腎臓学会誌 **29**, 195-207, 1987.

8）鄭　平東，何　立群，朱　燕俐，李　文，鐘　念文：中医扶正降濁法による慢性腎不全の臨床および実験的研究．第3回和漢薬（中薬）の医学薬学的研究に関する日中シンポジウム講演要旨集，pp. 224-249, 1989.

9）Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H. and Koizumi, F.: Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* **44**, 230-234, 1986.

10）Yokozawa, T. and Oura, H.: Distribution of guanidino compounds in rats with chronic renal failure induced by adenine. *Jap. J. Nephrol.* **29**, 1137-1143, 1987.

11）Yokozawa, T., Mo, Z.L. and Oura, H.: Comparison of toxic effects of methylguanidine, guanidinosuccinic acid and creatinine in rats with adenine-induced chronic renal failure. *Nephron* **51**, 388-392, 1989.

12）Yokozawa, T., Fujitsuka, N. and Oura, H.: Variations in the distribution of methylguanidine with the progression of renal failure after methylguanidine loading. *Nephron* **52**, 347-351, 1989.

13）Pfeffer, J.M., Pfeffer, M.A. and Frohlich, E.D.: Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* **78**, 957-962, 1971.

14) Brun, C. : Thiosulfate determination in kidney function tests. *J. Lab. Clin. Med.* **35**, 152-154, 1950.

15) Brun, C. : A rapid method for the determination of para-aminohippuric acid in kidney function tests. *J. Lab. Clin. Med.* **37**, 955-958, 1952.

16) 甲州啓二，遠藤俊郎，高久 晃，斎藤健夫：電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定の試み．脳神経外科**9**, 1261-1266, 1981.

17) "黄帝内経・素問"，人民衛生出版社，北京，p. 174, 1963.

18) Yokozawa, T., Wu, X.Q., Lee, T.W. and Oura, H. : Effects of Ompi-to on the urinary levels of prostaglandin and kallikrein in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **6**, 188-192, 1989.

19) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Mo, Z.L. and Oura, H. : The effect of Onpi-tô on urinary excretion of methylguanidine in rats with chronic renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **3**, 198-201, 1986.

20) Nakamura, K., Ienaga, K., Yokozawa, T., Fujitsuka, N. and Oura, H. : The production of methylguanidine from creatinine *via* creatol by active oxygen species. Analyses of the catabolism *in vitro*. *Nephron,* in press.

21) Yokozawa, T., Mo, Z.L., Wu, X.Q. and Oura, H. : The actions of various prescriptions on rats with experimental renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **4**, 164-171, 1987.