

五苓散および当帰芍薬散の術前服用による胆石症ないし
胆嚢ポリープ患者の尿中 6-keto-prostaglandin F_{1α} 排泄量増加作用について

高木 俊二

埼玉医科大学総合医療センター第2外科

Increase of urinary 6-keto-prostaglandin F_{1α} level by preoperative
administration of Gorei-san or Toki-shakuyaku-san to the patients
of gallbladder stones or polyps

Shunji TAKAGI

2nd Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

(Received January 31, 1992. Accepted March 10, 1992.)

Abstract

Preoperative administration of Gorei-san (Wu-Ling-San) or Toki-shakuyaku-san (Dang-Gui-Shao-Yao-San) to female patients with gallbladder stones or polyps resulted in a significant increase of urinary 6-keto-prostaglandin F_{1α} excretion, which continued until the 5th to 7th postoperative day, and a significant increase of urinary volume of the 1st postoperative day. These phenomena were not observed when Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang) was administered instead, and were considered to be in close relation with regulation of water balance and improvement of microcirculation. As one of the underlying mechanisms, the importance of participation of serum PGI₂, which improves circulation and acts as an antagonist to ADH and urinary 6-keto-PGF_{1α}, which we considered to suppress the effect of ADH, was pointed out.

Key words gallstone disease, Gorei-san, 6-keto-prostaglandin F_{1α}, prostaglandin E₁, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, urinary prostaglandin level.

Abbreviations ADH, antidiuretic hormone; DGSYS, Toki-shakuyaku-san (Dang-Gui-Shao-Yao-San) 当帰芍薬散; MUM, main urinary metabolite; PG, prostaglandin; WLS, Gorei-san (Wu-Ling-San) 五苓散; XCHT, Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang) 小柴胡湯.

緒 言

胆嚢結石症ないし胆嚢ポリープの女性患者に五苓散を服用させると、尿中 6-keto-prostaglandin (以下 PG) F_{1α} 排泄量が有意に増加することを著者らは初めて認めて発表した¹⁾。利尿剤である五苓散を用いた理由はもともと周術期における生体の水分貯留傾向について検討するためであったが、今回この現象は当帰芍薬散を用いても認められることを発見したので報告し、さらに五苓散との間に沢瀉、蒼

朮、茯苓の3生薬が共通することから、湿邪に有用とされている両方剤の特質に鑑み、1日尿量の変動についても検討を加えた。その際に方剤の投薬を行わない対照群を設定したほか、湿邪には直接の有効性がなく、しかも胆石症にはしばしば適応となる小柴胡湯を服用させた小柴胡湯群とも比較した。なお尿中 6-keto-PGF_{1α} を測定した理由であるが、以前に本研究の指導者である関は大島らとともに血中 PG が東洋医学的「証」と関連していることを報告²⁾しており、今回は生体状況の変動が著しい周術期における研究であるため、いわば逐日の総合量を見

るために尿中排泄量を測定したものである。そして6-keto-PGF_{1α} およびその前駆体である血中 PGI₂ との関連を中心として、これらの方剤の効用に関しても考察を行った。

対象と方法

胆嚢結石症ないし胆嚢ポリープのために当科において全身麻酔下に胆嚢摘除術を行った29例を対象とした。総胆管結石症の患者や臨床的に発熱、白血球増多、CRP陽性などの胆嚢炎の症状を有した症例は除外した。PGの腎外性因子を除外するために、全例とも女性例に限定し、しかも月経期間から少なくとも1週間は離れた。手術侵襲の程度をなるべく均一化するために、輸血施行例や70歳以上の症例は除外した。無作為に4群に分け、入院後手術前日まで五苓散 (Wu-Ling-San)、当帰芍薬散 (Dang-Gui-Shao-Yao-San)、小柴胡湯 (Xiao-Chai-Hu-Tang) を服用させた五苓散群 (WLS群)、当帰芍薬散群 (DGSYS群)、小柴胡湯群 (XCHT群)、および何等の継続的薬物服用も行わなかった対照群 (Control群) とした。最終的に放尿などをせず、毎日の蓄尿に協力的であった症例を対象としたため、五苓散群、当帰芍薬散群、小柴胡湯群は各6例となり、方剤の服用期間は各群とも中央値にして5~6日間であった。そして対照群は11例となった。方剤はすべてツムラのエキス顆粒剤を用い、1日量7.5gを空腹時に分3内服させた。なお対象とした患者には特に臨床問題となるような腎機能障害や尿検査所見の異常は認められず、またカリクレインの作用を増加させることによってレニン増加反応を低下させ、ひいてはPG産生も低下³⁾させるアプロチニンや直接的にPG産生を低下させる作用のあるインドメサシンを用いた症例は除外した。

尿中PG排泄量の測定は手術前には方剤の服用期間の前・後の2回、対照群では1回行い、手術後には原則として、1日目、2日目、3~4日目、5~7日目、8~14日目の5回行った。すなわち冷暗所に保存してある24時間蓄尿から一部を採取し、なるべく速やかに-20℃に貯蔵してウサギの抗PGE₁抗体、抗6-keto-PGF_{1α}抗体を用いたRIA法による測定 (Fig. 1) に供した。測定は検体がいずれの群に属するか全く知らされていない専門の同一技師によって行われた。

統計的検定にはStudent-t検定を用い、危険率5%未満をもって有意差ありとした。

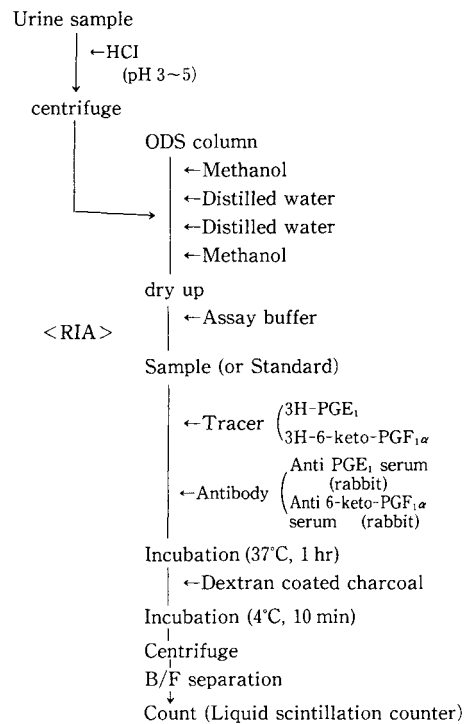


Fig. 1 Measurement method of urinary prostaglandins.

結 果

平均年齢は対照群に較べて五苓散群で有意に若かった ($p < 0.05$) が、これは全く偶発的なものであった。手術中出血量、手術時間、麻酔時間から見た手術侵襲の程度には有意の群間差を認めなかった (Table I)。方剤の服用によると思われる副作用は全く認められなかった。

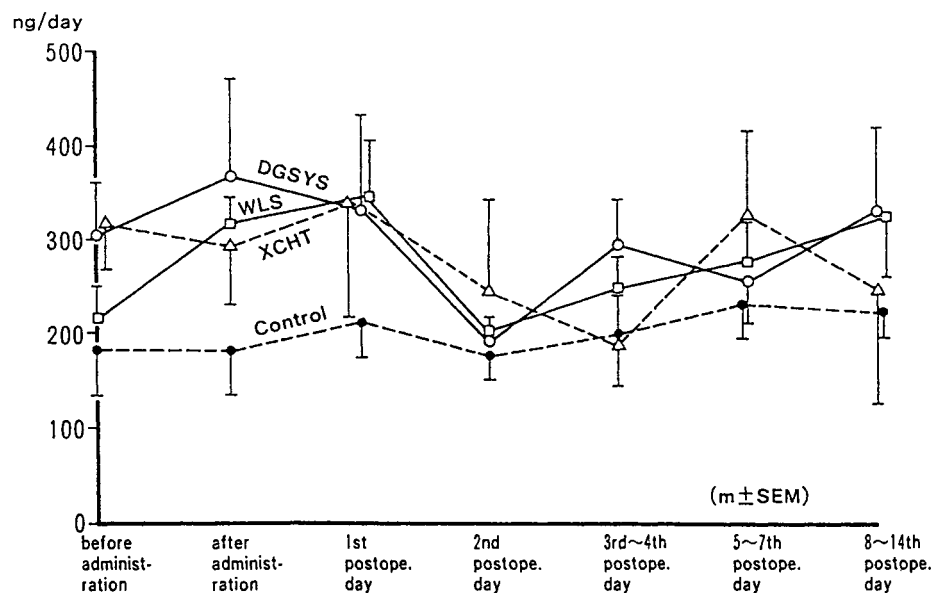
尿中 PGE₁ 排泄量は平均値にして178.8~386.8 ng/dayの間にあって全経過を通じて対照群と方剤投与群との間に有意の群間差を認めなかった (Fig. 2)。

尿中6-keto-PGF_{1α} 排泄量は、小柴胡湯群では対照群に較べて有意差が認められず、両群は平均値にして109.3~205.3 ng/dayの間にあった。しかし五苓散群と当帰芍薬散群は方剤服用前値には対照群との間に有意差がなかったにもかかわらず、方剤服用期間終了時には有意差を認め ($p < 0.05 \sim 0.02$) それ以後も高値を持続し、手術後1日目 ($p < 0.05 \sim 0.02$)、手術後5~7日目 ($p < 0.05 \sim 0.001$) にも有意差を示した。当帰芍薬散群ではさらに手術後3~4日目 ($p < 0.01$) にも有意差を示した (Fig. 3)。こ

Table I Background of patient groups.

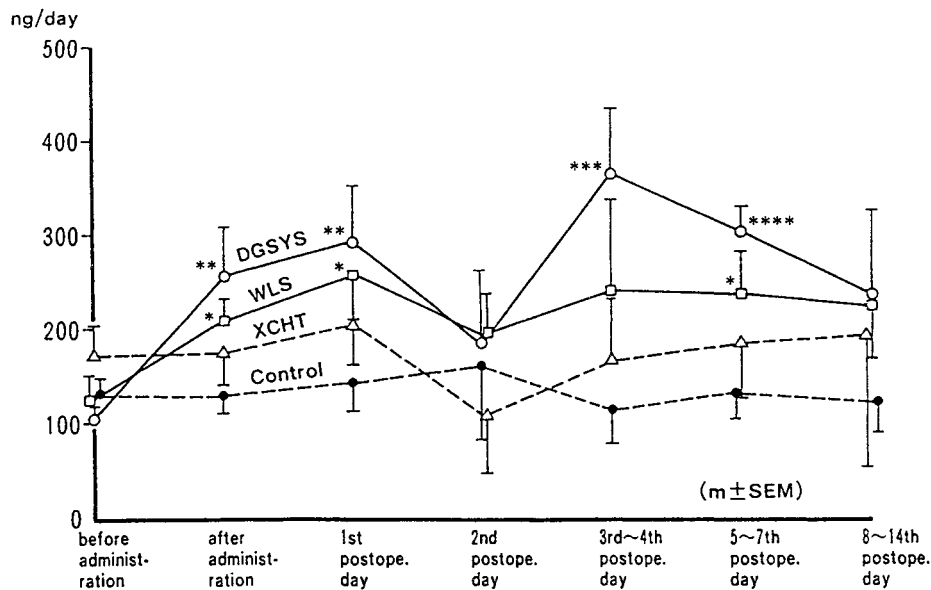
Group		WLS	DGSYS	XCHT	Control
Number of cases		6	6	6	11
Mean age		45.2±8.5*	52.8±8.2	51.2±11.9	56.5±10.3
Median and range of duration of administration(days)		5 (3-24)	6 (4-19)	5 (3-7)	—
Operative invasion	Blood loss (g)	53±40	76±61	97±58	126±121
	Duration of operation (min)	97±38	87±33	114±39	101±23
	Duration of anesthesia (min)	178±57	167±35	185±28	170±25

m±S.D.

Significant as compared with control group : * $p < 0.05$.

No significance as compared with control group.

Fig. 2 Perioperative transition of urinary prostaglandin E_1 level.



Significant as compared with control group : * $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$

Fig. 3 Perioperative transition of urinary 6-keto-prostaglandin F_{1α} level.

Table II Fundamental transfusion volume.

Group		WLS	DGSYS	XCHT	Control
The day of operation	at operation room (l/day)	1.62±0.52	1.63±0.44	1.92±0.53	1.66±0.45
	at recovery room (l/day)	1.12±0.33	1.75±0.65	1.42±0.40	1.35±0.44
1st postoperative day (l/day)		2.00±0.00	2.25±0.27*	1.92±0.19	2.03±0.22

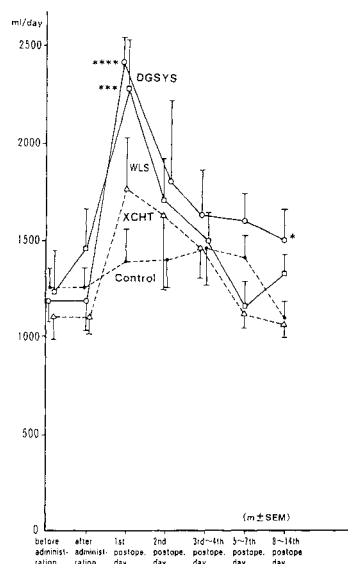
Significant as compared with control group : $p < 0.05$. m±S.D.

れら五苓散群と当帰芍薬散群において対照群に較べて有意に増加した尿中6-keto-PGF_{1α}値は平均値にして207.5~341.3 ng/dayの間にあり、両群間には有意差を認めなかった。

なお、特に方剤服用群について著明なことであるが、手術後2日目の尿中PG排泄量に低下傾向を認めた。この急激な一時的変動は、確認の手段はないがおそらく膀胱留置カテーテルを手術後2日目から抜去してトイレ歩行をさせるため、患者は創痛も加わって放尿してしまい、蓄尿量が一時的に不正確になったためではないかと推察される。

1日尿量は、手術当日から手術後1日目にかけて

の基礎輸液量 (Table II) に有意の群間差が当帰芍薬散群を除き認められないのにもかかわらず、手術後1日目のみに五苓散群と当帰芍薬散群で対照群に較べて有意の増加 ($p < 0.01 \sim 0.001$) を認めた (Fig. 4)。その尿量は平均値にして2273~2413 ml/dayであった。当帰芍薬散群では手術後1日目の基礎輸液量が対照群に較べて有意に ($p < 0.05$) 多かったが、その平均値における差220 ml/dayは尿量の平均値における増量差1018 ml/dayに較べてはるかに小さなものであった。



Significant as compared with control group :
 * $p < 0.05$ *** $p < 0.01$ ***** $p < 0.001$

Fig. 4 Perioperative transition of urinary volume.

考 察

今回の研究により、胆嚢結石症ないし胆嚢ポリープの女性患者の手術前に五苓散あるいは当帰芍薬散を服用させることによって尿中 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 排泄量が有意に増加し、胆嚢摘除術後少なくとも 5～7 日間は高値が持続することが判明した。この作用は小柴胡湯を服用させた場合には認められないことから、これら 3 方剤の構成生薬と成分を検討してみた (Table III)⁴⁾。これによると沢瀉、蒼朮、茯苓が五苓散と当帰芍薬散に共通しており、かつ小柴胡湯には含まれていない。もちろん直接に 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ として尿中に排泄されそうな PG 類縁体も検出されていない。従って尿中 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 排泄量の増加作用には少なくともこの 3 生薬のいずれか、あるいは複数が間接的に関与しているものと推定される。沢瀉では水エキスを利尿作用が、alisol 類に抗脂肝・抗高脂血症・肝障害予防作用が知られており、その効用は利尿、止渴などを目標に小便不利、頻尿、口渴、胃内停水などに応用される⁴⁾。蒼朮

Table III Constituent herbs and main ingredients of formulas used.

Wu-Ling-San		Dang-Gui-Shao-Yao-San		Xiao-Chai-Hu-Tang	
Herb	Main ingredient	Herb	Main ingredient	Herb	Main ingredient
Ze-Xie (沢瀉) (Alismatis Rhizoma)	alisol, starch, protein, etc.	Ze-Xie (沢瀉) (Alismatis Rhizoma)	alisol, starch, protein, etc.	Chai-Hu (柴胡) (Bupleuri Radix)	saikosaponin, α -spinasterol, stigmasterol, etc.
Cang-Shu (蒼朮) (Atractylodis Lanceae Rhizoma)	hinesol, β -eudesmol, elemol, atractylodin, etc.	Cang-Shu (蒼朮) (Atractylodis Lanceae Rhizoma)	hinesol, β -eudesmol, elemol, atractylodin, etc.	Ban-Xia (半夏) (Pinelliae Tuber)	homogentisic acid, aminoacid, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, sterol, etc.
Fu-Ling (茯苓) (Hoelen)	eburicoic acid, dehydroeburicoic acid, ergosterol, pachyman, etc.	Fu-Ling (茯苓) (Hoelen)	eburicoic acid, dehydroeburicoic acid, ergosterol, pachyman, etc.	Huang-Jin (黃芩) (Scutellariae Radix)	baicalin, wogonin, oroxylin A, sterol, etc.
Zhu-Ling (猪苓) (Polyporus)	glucan, ergosterol, etc.	Dang-Gui (当帰) (Angelicae Radix)	ligustilide, butylenephthalide, falcariindiol, arabinogalactans, etc.	Sheng-Jiang (生姜) (Zingiberis Rhizoma)	gingerol, shogaols, zingiberene, bisabolene, etc.
Gui-Pi (桂皮) (Cinnamomi Cortex)	cinnamaldehyde, cinnamic alcohol, cinnzeylanin, cinnacissol, procyanidin, cinnamtannin, etc.	Shao-Yao (芍薬) (Paeoniae Radix)	paeoniflorin, albiflorin, paeonol, paeoniflorigenone, galloylglucose, etc.	Da-Zao (大棗) (Zizyphi Fructus)	fructose, glucose, sucrose, arabinan, glucuronan, triterpenoid, zizyphus saponin, jujuboside B, zizyboside, vomifoliol, roseoside, zizyvoside, rutin, etc.
		Chuan-Gong (川芎) (Cnidii Rhizoma)	ligustilide, cnidilide, butylphthalide, etc.	Ren-Shen (人參) (Ginseng Radix)	ginsenoside, β -elemene, panaxynol, panaxydiol, glucose, sucrose, etc.
				Gan-Cao (甘草) (Glycyrrhizae Radix)	glycyrrhizin, liquiritin, isoliquiritin, licoricone, glycyrol, etc.

Table IV Sites of production, kinds and physiological effects of prostaglandins.

Sites of production		Kinds of prostaglandin	Physiological effects
Cortex	Glomerulus	PGE ₂ > TXA ₂ > PGF _{2α} > PGI ₂ PGE ₂ > PGF _{2α} > PGI ₂ > TXA ₂	Regulation of renal blood flow, glomerular filtration and renin
	Epithelial cells		
	Mesangium cells		
Medulla	Arterioles	PGI ₂	excretion
	Collecting tubules	PGE ₂ > PGF _{2α} > TXA ₂ , PGI ₂	Suppression of reabsorption of sodium and urea Antagonistic effect to antidiuretic hormone
	Henle's loop	PGE ₂ > PGF _{2α}	Suppression of reabsorption of chlorine and sodium
	Mesenchymal cells	PG ₂ > PGF _{2α}	Regulation of medullary blood flow

では水エキ스가鎮静・抗痙攣・抗胃潰瘍・血糖下降・腎炎改善作用を示し、hinesol, eudesmol には中枢抑制、肝障害抑制、抗ストレス潰瘍作用が知られており、その効用は水分代謝不全に利尿、発汗促進を目標に応用される。⁴⁾ 茯苓では水エキ스가胃潰瘍予防、血糖下降作用を示す。その効用は利尿、健胃、整腸などを目標に浮腫、口渴、胃内停水、頻尿に応用される。⁴⁾ これらを通覧すると少なくとも利尿・利水作用が三者に共通しており、また肝障害予防、胃炎改善、抗胃潰瘍作用などとその多臓器に及ぼす改善作用から、微小循環の改善作用があるのではないかと考えられる。

一方、尿中 6-keto-PGF_{1α} の由来は大きく 3 つに纏めることができる。その第 1 は主として血中 PGI₂ に由来する主要尿中代謝産物 main urinary metabolite (MUM) であり、⁵⁾ 主に全身の血管内皮細胞で合成された PGI₂ が半減期約 2～3 分で速やかに水解されて PGI₂-MUM として糸球体濾過によって^{7,8)} 尿中に排泄されるものである。第 2 は腎皮質のメサンギウム細胞や集合尿管などで PGE₂ や PGF_{2α} と同様に産生される native PGI₂⁹⁾ であるが (Table, IV),¹⁰⁾ これを余り重視しない⁸⁾ ものもあり、また逆に尿中の 6-keto-PGF_{1α} は腎の PGI₂ 産生のみを反映する^{11,12)} とするものもある。第 3 は尿管液中に高濃度に集積された 6-keto-PGF_{1α} が滲透、拡大し、一部尿管と糸球体の小動脈が直接に並んでいる所で再循環的に血中に入って推移する¹³⁾ というものである。いずれにしても尿中の 6-keto-PGF_{1α} は PGI₂ と密接な関連があり、この PGI₂ には血圧降下、¹⁴⁾ 血管弛緩、¹⁴⁻¹⁷⁾ 血小板凝集

阻害、¹⁵⁻¹⁷⁾ 胃酸分泌抑制など¹⁸⁾ の作用が知られている。また腎 PGI₂ には腎血流量の調節、^{19,20)} 糸球体濾過量の調節、^{21,22)} レニン分泌の調節、^{10,23)} Na, 尿素の再吸収抑制、¹⁰⁾ ADH 拮抗作用¹⁰⁾ などが知られている (Table IV)。これらを通覧するとやはり利尿・利水作用、微小循環の改善作用など、先に沢瀉、蒼朮、茯苓に見た作用と深く関連したものであることを指摘できるように思われる。

著者の症例における周術期の尿量の推移が示すところによると、五苓散群と当帰芍薬散群で手術後 1 日目に尿量の有意の増加を認めた。この時期は手術侵襲に対して ADH が増加している時期²⁴⁾ に相当している。そして先に述べたように尿中 6-keto-PGF_{1α} 排泄量が増加している時期は少なくとも手術後 5～7 日間は続いているから、PGI₂ だけでなく、その産物である 6-keto-PGF_{1α} も、ADH が増加している時期に PGE₂ や PGF_{2α} と同様にその作用を抑制することによって利尿作用を発揮している可能性がある。このことは更に ADH が高値である実験系を設定し 6-keto-PGF_{1α} を投与することによって確認する必要がある。少なくとも尿中 PGE₁ にはその作用は認めなかった。いずれにしても著者が五苓散や当帰芍薬散に認めたこのような作用は、生体状況を本来の望ましい状況に戻すという漢方方剤の特性から見ると何ら疑問の余地はない。そして、セツトポイントが改善されて一旦ある程度良い状況に戻れば、五苓散や当帰芍薬散の場合、その服用を中止してもその作用が 5～7 日間程度は持続することは理解できることである。五苓散の薬理作用に関してはすでに伊藤²⁵⁾ が血漿浸透圧の面から研究

を行い、五苓散が、浸透圧のセットポイントが低下して低浸透圧の体液が大量に存在する状態において、ADHの作用を減少させることによって効果を発揮するのであろうと洞察している。著者は本研究によってそれをPGの面から確認しただけでなく、臨床的合併症のない胆嚢結石症ないし胆嚢ポリープに胆嚢摘除術という手術侵襲を加えて人為的に作り出した生体変動系が、五苓散や当帰芍薬散のいわばresponderであることを発見したことになる。

今回対象となった症例は手術後すべて順調に経過して合併症も起こさず、臨床経過の面からは特に群間差を認めなかった。しかし、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ の増加から推定される利尿・利水作用、微小循環の改善作用などは手術侵襲に対するいわば予備力の増加に連なるので、患者にとって有利なことであるに違いない。

結 論

胆嚢結石症ないし胆嚢ポリープの女性患者に手術前に五苓散、当帰芍薬散、小柴胡湯を服用させ、これら3方剤群を対照群と比較した。五苓散群と当帰芍薬散群では方剤服用期間終了時から手術後5~7日目まで尿中6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 排泄量の有意の増加を認め、また手術後1日目に尿量の有意の増加を認めた。肝気鬱結(精神的な緊張・情緒の変動に伴う脳の平衡失調や自律神経系の過緊張と失調状態²⁶⁾)を緩和、調整、すなわち疎肝解鬱する小柴胡湯にはこの作用は認められず、五苓散の通陽化気・利水(循環を高めて代謝を活発にし、体内の余剰水分を排瀉する²⁶⁾)作用、当帰芍薬散の補血活血(血液の栄養・滋潤作用を補い、微小循環の鬱血性障害を改善する²⁶⁾)作用に深く関連した現象であることを推論し、そのメカニズムの1つとして、循環を改善し、かつADHの作用に拮抗する血中PGI $_2$ と、その産物でありADHの作用に拮抗すると思われる尿中6-keto-PGF $_{1\alpha}$ の関与の重要性を指摘した。なお尿中PGE $_1$ の関与については否定的な結果であった。

文 献

- 1) 高木俊二, 藤岡正志, 小林正幸, 関 正威: 五苓散の尿中プロスタグランディンF $_{1\alpha}$ 排泄量増加作用について. 日本消化器外科学会雑誌 22, 617, 1989.
- 2) Osima, Y., Tajima, K., Miyakawa, M., Kitagawa, T., Yamashita, N., Seki, M., Dohi, Y. and Hayashi, H.:

- The relationship between "Zheng-Syndromes" in traditional Chinese medicine and prostaglandins. *J. Traditional Chinese Med.* 5, 31-40, 1985.
- 3) 品川達夫, 鈴木 伸, 平田正信, 橋場邦武: カリクレイン・キニン系およびプロスタグランディンの血圧およびレニン・アンギオテンシン系の調節における役割. 特に急性血圧低下時の検討. 日本内分泌学会雑誌 59, 666, 1983.
 - 4) 西岡五夫: 漢方生薬解説. 漢方保険診療指針. 日本東洋医学会, 東京, pp. 561-589, 1986.
 - 5) Falardeau, P., Robillard, M. and Martineau, A.: Urinary levels of 2,3-dinor-6-oxo-PGF $_{1\alpha}$: A reliable index of the production of PGI $_2$ in the spontaneously hypertensive rat. *Prostaglandins* 29, 621-628, 1985.
 - 6) Moncada, S., Gryglewski, R. J., Bunting, B. and Vane, J. R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263, 663-665, 1976.
 - 7) Rosenkrantz, B., Kitajima, W. and Flölich, J. C.: Relevance of urinary 6-keto-prostaglandin F $_{1\alpha}$ determination. *Kidney Int.* 19, 755-759, 1981.
 - 8) 北島和一, 仙波重俊: PGI $_2$ および 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ の腎における代謝. 日本腎臓学会誌 25, 918-920, 1983.
 - 9) Patrono, C., Pugliese, F., Ciabattini, G., Patrignani, P., Maseri, A., Chierchia, S., Peskar, B. A., Cinotti, G. A., Simonetti, B. M. and Pierucci, A.: Evidence for a direct stimulatory effect of prostacyclin on renin release in man. *J. Clin. Invest.* 69, 231-239, 1982.
 - 10) 阿部圭志: 腎臓でのプロスタグランジン生成と代謝. プロスタグランジン最近の研究の進歩. 講談社, 東京, pp. 219-225, 1987.
 - 11) Blair, I. A., Barrow, S. E., Waddell, K. A., Lewis, P. J. and Dollery, C. T.: Prostacyclin is not a circulating hormone in man. *Prostaglandins* 23, 579-589, 1982.
 - 12) Christ-Hazelhof, E. and Nugteren, D. H.: Prostacyclin is not a circulating hormone. *Prostaglandins* 22, 739-746, 1981.
 - 13) Flölich, J. C., Wilson T. W., Sweetman, B. J., Smigel, M., Nies, A. S., Carr, K., Watson, J. T. and Oates, J. A.: Urinary prostaglandins. Identification and origin. *J. Clin. Invest.* 55, 763-770, 1975.
 - 14) Moncada, S. and Higgs, E. A.: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin, a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* i, 18-21, 1977.
 - 15) Johnson, R. A., Morton, D. R., Kinner, J. H., Gorman, R. R., McGuire, C., Sun, F. F., Whittaker, N., Bunting, S., Salmon, J., Moncada, S. and Vane, J. R.: The clinical structure of prostaglandin X (prostacyclin). *Prostaglandins* 12, 915-928, 1976.
 - 16) Levenson, D. J., Simmonds, C. E. and Brenner, B. M.: Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. *Am. J. Med.* 72, 354-374, 1982.
 - 17) Weksler, B. B.: Prostacyclin. *Prog. Hemost. Thromb.* 6, 113-138, 1982.
 - 18) 鹿取 信: 薬理作用の概説. プロスタサイクリン(PGI $_2$). プロスタグランジン最近の研究の進歩. 講談社, 東京,

- pp. 90-92, 1987.
- 19) Tannenbaum, J., Splawinski, J.A., Oates, J.A. and Nies, A. S. : Enhanced renal prostaglandin production in the dog. *Circ. Res.* **36**, 197-203, 1975.
- 20) Imanishi, M., Abe, Y., Okahara, T., Yukimura, T. and Yamamoto, K. : Effects of prostaglandin I $_2$ and E $_2$ on renal hemodynamics and function and renin release. *Jpn. Circ. J.* **44**, 875-882, 1980.
- 21) Gambardella, S., Andreani, D., Cancelli, A., Mario, U. D., Cardamone, I., Stirati, G., Cinotti, G. A. and Pugliese, F. : Renal hemodynamics and urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F $_{1\alpha}$ and thromboxane B $_2$ in newly diagnosed type I diabetic patients. *Diabetes* **37**, 1044-1048, 1988.
- 22) Romero, J. C., Bentley, M. D., Textor, S. C. and Knox, F. G. : Alterations in blood pressure by derangement of the mechanisms that regulate sodium excretion. *Mayo Clin. Proc.* **64**, 1425-1435, 1989.
- 23) Romero, J. C., Bentley, M. D., Vanhoutte, P. M. and Knox, F. G. : Intrarenal mechanisms that regulate sodium excretion in relationship to changes in blood pressure. *Mayo Clin. Proc.* **64**, 1406-1424, 1989.
- 24) 添田耕司, 小野田昌一, 磯野可一: 手術侵襲と腎における生体反応. 日本外科学会雑誌 **91**, 1174-1176, 1990.
- 25) 伊藤嘉紀: 五苓散証の病態生理. 浸透圧のセットポイント低下. 日本東洋医学雑誌 **28**, 91-99, 1978.
- 26) 神戸中医学研究会: 中医処方解説. 医歯薬出版, 東京, pp. 3, 165, 210-211, 1986.