

活性酸素によるレシチンリポソーム過酸化に対する 桂枝茯苓丸、桃核承気湯の抑制作用

戸田 静男,*^{a)} 大西 基代,^{a)} 木村 通郎,^{a)} 戸田 知子^{b)}

^{a)}関西鍼灸短期大学, ^{b)}龍宝堂製薬

Inhibitory effects of Keishi-bukuryo-gan and Tokaku-joki-to on peroxidation of lecithin-liposome by active oxygen

Shizuo TODA,*^{a)} Motoyo OHNISHI,^{a)} Michio KIMURA,^{a)} Tomoko TODA^{b)}

^{a)}Kansai Shinkyu Medical College ^{b)}Ryuhoudo Pharmaceutical Co.

(Received April 27, 1992. Accepted July 20, 1992.)

Abstract

It was found that Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan) and Tokaku-joki-to (Tao-He-Cheng-Qi-Tang) have inhibitory effects on the peroxidations of lecithin-liposomes by active oxygens, hydroxyl radical and superoxide anion, derived from hydrogen peroxide-Fe²⁺ system and xanthine-xanthine oxidase system. These effects were similar to and stronger than those of catalase, mannitol, superoxide dismutase or dl- α -tocopherol as a scavenger or an antioxidant. These prescriptions inhibited the peroxidations of lecithin-liposome by active oxygens in concentration-dependent manner.

Key words hydroxyl radical, Keishi-bukuryo-gan, lecithin, liposome, peroxidation, superoxide anion, Tokaku-joki-to.

Abbreviations ADP, adenosine-5'-phosphate; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid, disodium salt; FeCl₃, ferric chloride; MDA, malondialdehyde; SOD, superoxide dismutase; TBA, thiobarbituric acid; XOD, xanthine oxidase.

緒 言

桂枝茯苓丸や桃核承気湯は、代表的な駆瘀血剤であり瘀血証に伴う諸症状に対して用いられる。¹⁾ 現在までに、桂枝茯苓丸単独もしくは小柴胡湯との併用により慢性肝炎の治療^{2,3)} また単独治療で月経困難症のような婦人科疾患の治療に有用であることが認められている。⁴⁾ 一方、桃核承気湯も慢性肝炎⁵⁾ や自己免疫疾患の一つであるシェーグレン症候群⁶⁾ の治療に有効であることが認められている。これらの薬理作用としては、桂枝茯苓丸では赤血球変形能改善作用⁷⁾ や微小循環改善作用のあること⁸⁾、桃核承気湯では血液粘度低下作用⁹⁾ のあることや血清脂質やグルタチオン代謝にも影響を及ぼすこと¹⁰⁾ が確認され

ている。また、桂枝茯苓丸および桃核承気湯には、superoxide anion に対し scavenger 様作用のあることが認められている。¹¹⁾ 戸田らは、*in vitro* でマウス赤血球に過酸化水素を添加することによる赤血球膜の脂質過酸化および溶血現象が桂枝茯苓丸や桃核承気湯を添加により抑制されることを報告している。¹²⁾ また、ヘモグロビンと過酸化水素によるレシチン過酸化反応に対し、桂枝茯苓丸や桃核承気湯に抑制作用のあることも認められている。¹³⁾

今回は、代表的駆瘀血剤である桂枝茯苓丸と桃核承気湯が活性酸素による細胞膜障害に対して抑制作用を有するか否かを研究するため、最も単純な人工細胞膜モデルであるレシチンリポソームの過酸化水素-Fe²⁺ 系およびキサンチン-キサンチンオキシダーゼ (xanthine oxidase: XOD) 系によって発生

*〒590-04 大阪府泉南郡熊取町小垣内990
990 Ogaito, Kumatori, Sen-nan, Osaka 590-04, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 9, 131-136, 1992

する活性酸素による過酸化反応を検討した。

方法と材料

(1) 試薬：桂枝茯苓丸エキスは、桂枝 (Keishi), *Cinnamomum cassia* BLUME 3 g, 芍薬 (Shakuyaku), *Paeonia lactiflora* PALLAS 3 g, 桃仁 (Tonin), *Prunus persica* BATSCH 3 g, 茯苓 (Bukuryo) *Poria cocos* WOLF 3 g, 牡丹皮 (Botampi), *Paeonia suffruticosa* ANDREWS 3 g を 500 ml の蒸留水で半量になるまで煎じ、その煎液を凍結乾燥し作製された。桃核承気湯エキスは、桃仁 5 g, 桂皮 4 g, 大黃 (Daio), *Rheum palmatum* LINNE 3 g, 甘草 (Kanzo), *Glycyrrhiza glabra* LIMME 1.5 g, 芒硝 1 g を 500 ml の蒸留水で半量になるまで煎じ、その煎液を凍結乾燥し作製された。これらに用いられた生薬は、高砂薬業より購入された日本薬局に準じた市場品である。これらエキスの収率は、桂枝茯苓丸エキスが 9 %, 桃核承気湯が 18 % であった。塩化第二鉄 (ferric chloride; FeCl_3), 過酸化水素, キサンチン, チオバルビツール酸 (TBA), dl- α -トコフェロール, マンニトール, 硫酸第一鉄アンモニウム, レシチン (卵製) はいずれも和光純薬製を用いた。エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (ethylenediaminetetraacetic acid, disodium salt; EDTA) は同仁化学研究所製, catalase (EC 1.11.1.6, 牛肝臓製), superoxide dismutase (SOD; EC 1.15.1.1, 牛赤血球製), XOD (EC 1.2.3.2, バターミルク製, Grade I) は Sigma 社製を用いた。adenosine-5-diphosphate monopotassium salt (ADP) はオリエンタル酵母工業製を用いた。これらおよびその他の試薬は、いずれも特級品を用いた。

レシチンの構成脂肪酸は、Stoffel¹⁴⁾らの方法で確認した。その結果、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸が構成脂肪酸であった。

レシチンの平均分子量は、常法によりレシチンを灰化しその含有量から算出したところ 1933.7 であった。

(2) レシチンリポソームの調製：レシチンリポソームの作製は、常法に従い以下のようにして行なった¹⁵⁾。100 mmol のレシチンをクロロホルム 5 ml で溶解し、ナス型フラスコで溶媒を留去してレシチンの薄膜を作製した。そこに、10 ml の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を添加し、窒素ガス通気中 5 分間超音波処理によりレシチンリポソーム溶液を

得た。

(3) 過酸化水素- Fe^{2+} 系のレシチンリポソーム過酸化反応に対する桂枝茯苓丸エキス、桃核承気湯エキスの抑制作用：戸田らの方法¹³⁾を応用して、最終濃度が 2.5 mM レシチンリポソーム, 2.5 mM 過酸化水素, 2.5 mM 硫酸第一鉄アンモニウムと各種濃度の検体である桂枝茯苓丸エキス, 桃核承気湯エキス, catalase, マンニトール, dl- α -トコフェロールなど添加の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) による反応溶液 1.0 ml を 37°C, 1 時間インキュベートした。その後、10% トリクロロ酢酸 1.0 ml を加え、3000 rpm, 10 分間遠心した。その上清 1.0 ml に 0.67 % TBA 溶液 2.5 ml を加え、100°C, 1 時間加熱した。加熱後、直ちに冷却し、n-ブタノール:ピリジン (15:1) 混液を加えて攪拌し、3000 rpm, 15 分間遠心した。遠心後、上清の 530 nm での吸光度を測定した。TBA 反応生成物をマロンジアルデヒド (MDA) として、それを定量した。また、過酸化反応に対する各検体の抑制率は、以下の式 (A) で算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{無添加群の MDA 量} - \text{検体添加群の MDA 量}}{\text{無添加群の MDA 量}} \times 100 \quad (\text{A})$$

(4) キサンチン-XOD 系のレシチンリポソーム過酸化反応に対する桂枝茯苓丸エキス、桃核承気湯エキスの抑制作用：Tien と Aust の方法¹⁵⁾を応用して、最終濃度が 1 μmol レシチンリポソーム, 0.33 mM キサンチン, 1.7 mM ADP-0.1 mM FeCl_3 , 0.11 mM EDTA-0.1 mM FeCl_3 , 0.1 U/ml XOD を含み各種濃度の検体である桂枝茯苓丸エキス, 桃核承気湯エキス, SOD, dl- α -トコフェロールなど添加の 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液による反応液 1.0 ml を 37°C, 10 分間インキュベートした。その後、反応液を冷却し、Buege と Aust の方法¹⁶⁾で反応生成物を MDA として測定した。すなわち、1.0 ml の反応溶液に 2.0 ml の TBA 試薬 (最終濃度が 0.37 % TBA, 15 % トリクロロ酢酸, 0.04 % butylated hydroxytoluene, 2 % エタノール) を加え混合し、100°C, 15 分間加熱した。加熱後、直ちに冷却し、3000 rpm, 10 分間遠心した。遠心後、上清の 535 nm での吸光度を測定した。MDA 量は、分子吸光係数 1.56×10^5 から算出した。また、過酸化反応に対する各検体の抑制率は、式 (A) で算出した。

(5) 統計学的処理：すべての実験結果は平均値 $\pm$ 標準偏差であらわし、有意差検定には Student's *t*-test を用いた。

結 果

1. 過酸化水素-Fe²⁺系のレシチンリポソーム過酸化反応に対する桂枝茯苓丸エキス、桃核承気湯エキスの抑制作用

Table I に示すように、桂枝茯苓丸エキスおよび桃核承気湯エキスの最終濃度 $2.5 \times 10^2 \mu\text{g/ml}$ においてそれぞれの MDA 量は 0.146 ± 0.026 , $0.445 \pm 0.076 \text{ nmol/ml}$ と無添加群の MDA 量 $25.368 \pm 2.215 \text{ nmol/ml}$ よりも有意に低値であった。また、それらの抑制率は桂枝茯苓丸エキスで $99.683 \pm 0.318 \%$ で、桃核承気湯エキスで $98.252 \pm 1.005 \%$ であった。

さらに、これらの方剤エキスの最終濃度 2.5×10 , $2.5 \mu\text{g/ml}$ の MDA 量は、いずれも無添加群よりも有意に低値であった。また、それらの抑制率は桂枝茯苓丸エキス、桃核承気湯エキスいずれも高値であった。そして、桂枝茯苓丸エキスおよび桃核承気湯エキスは、いずれも濃度依存的に MDA 量が低値となっていた。

一方、dl- α -トコフェロールは 2.5×10^2 , 2.5×10 ,

$2.5 \mu\text{M}$ のいずれの最終濃度でも MDA 値が添加群よりも有意に低値であった。そして、それは濃度依存的に低値となっていた。しかし、マンニトールでは $2.5 \times 10^2 \mu\text{M}$ および catalase では 2.5×10^2 , $2.5 \times 10 \text{ mU/ml}$ の最終濃度群の MDA 量が無添加群よりも低値であったが、それ未満の最終濃度のマンニトール (2.5×10 , $2.5 \mu\text{M}$) および catalase (2.5 mU/ml) での MDA 値は、無添加群と比較して有意差がなかった。また、マンニトールの抑制率は、いずれの濃度においても低かった。一方、catalase の抑制率は、最終濃度 $2.5 \times 10^2 \text{ mU/ml}$ で $87.123 \pm 6.631 \%$ であったが、 $2.5 \times 10 \text{ mU/ml}$ で $70.747 \pm 3.180 \%$, 2.5 mU/ml で $16.788 \pm 0.382 \%$ と低値であった。

2. キサンチン-XOD系のレシチンリポソーム過酸化反応に対する桂枝茯苓丸エキス、桃核承気湯エキスの抑制作用

Table I に示すように桂枝茯苓丸エキスおよび桃核承気湯エキスの最終濃度 $2.5 \times 10^2 \mu\text{g/ml}$ において、それぞれの MDA 量は 0.023 ± 0.004 , $0.016 \pm 0.003 \text{ nmol/ml}$ と無添加群の MDA 量 $0.249 \pm 0.025 \text{ nmol/ml}$ よりも有意に低値であった。また、それらの抑

Table I Inhibitory effects of Keishi-bukuryo-gan and Tokaku-joki-to extracts on peroxidation of lecithin-liposome by hydrogen peroxide-Fe²⁺ system and xanthine-XOD system.

Sample	Concentration	Peroxidation of lecithin-liposome by hydrogen peroxide-Fe ²⁺ system		Peroxidation of lecithin-liposome by xanthine-XOD system	
		MDA (nmol/ml)	Inhibitory ratio (%)	MDA (nmol/ml)	Inhibitory ratio (%)
Keishi-bukuryo-gan	$2.5 \times 10^2 \mu\text{g/ml}$	0.146 ± 0.026^a	99.683 ± 0.318	0.023 ± 0.004^a	90.763 ± 1.606
	2.5×10	0.282 ± 0.034^a	95.887 ± 0.528	0.046 ± 0.001^a	81.426 ± 4.273
	2.5	2.863 ± 0.385^a	88.711 ± 1.517	0.082 ± 0.005^a	67.169 ± 2.151
Tokaku-joki-to	$2.5 \times 10^2 \mu\text{g/ml}$	0.445 ± 0.076^a	98.252 ± 1.005	0.016 ± 0.003^a	93.574 ± 1.205
	2.5×10	1.734 ± 0.070^a	93.165 ± 0.275	0.034 ± 0.003^a	86.547 ± 1.044
	2.5	2.016 ± 0.197^a	92.050 ± 3.934	0.068 ± 0.007^a	72.892 ± 2.875
Catalase	$2.5 \times 10^2 \text{ mU/ml}$	3.266 ± 0.682^a	87.123 ± 6.631		
	2.5×10	7.420 ± 0.807^a	70.747 ± 3.180		
	2.5	22.178 ± 1.910^b	16.788 ± 0.382		
Mannitol	$2.5 \times 10^2 \mu\text{M}$	16.774 ± 1.157^a	33.864 ± 4.563		
	2.5×10	17.420 ± 0.807^a	24.114 ± 1.966		
	2.5	22.016 ± 2.201^b	13.315 ± 4.165		
SOD	$2.5 \times 10^2 \text{ mU/ml}$			0.001 ± 0.001^a	98.795 ± 1.205
	2.5×10			0.018 ± 0.003^a	92.972 ± 1.477
	2.5			0.028 ± 0.002^a	88.655 ± 0.869
dl- α -Tocopherol	$2.5 \times 10^2 \mu\text{M}$	0.146 ± 0.026^a	99.683 ± 0.318	0.001 ± 0.001^a	98.795 ± 1.205
	2.5×10	0.323 ± 0.014^a	98.722 ± 0.509	0.010 ± 0.003^a	96.185 ± 1.406
	2.5	2.984 ± 0.334^a	88.236 ± 5.295	0.015 ± 0.003^a	92.269 ± 3.076
None		25.363 ± 2.215		0.249 ± 0.025	

Each value represents the mean $\pm$ S.E. from 4 experiments.

Significant difference from the none-group, ^a $p < 0.001$, ^bN.S.

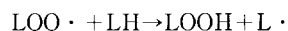
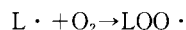
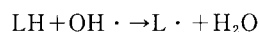
制率は、桂枝茯苓丸エキスを90.763±1.606%，桃核承気湯エキスを93.574±1.205%であった。

また、これらの方剤エキスの最終濃度2.5×10, 2.5 μg/mlのMDA量はいずれも無添加群よりも有意に低値であった。そして、これらの方剤エキスの濃度依存的にMDA量が低値抑制となっていた。そして、これらの方剤の抑制率は、濃度依存的に高値となっていた。

一方、dl-α-トコフェロール、SODはいずれの最終濃度でもMDA量が無添加群よりも低値であり、これらの抑制率はいずれの最終濃度でも高値であった。

考 察

過酸化水素-Fe²⁺系では、以下のような反応様式で活性酸素の発生、それによるレシチンのようなリン脂質を構成する不飽和脂肪酸の過酸化反応が考えられる。



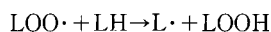
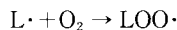
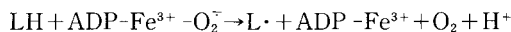
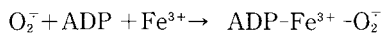
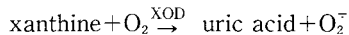
LH : unsaturated fatty acid

LOOH : fatty acid hydroperoxide

桂枝茯苓丸や桃核承気湯がどの段階のラジカル反応を抑制するのか、もしくはラジカルスカベンジャーとして作用するのは、今後詳細に検討していかなければならない。これらの方剤の構成生薬中の桂枝の水性エキスについては、hydroxyl radical (OH·) 生成抑制作用のあることをelectron spin resonance スピントラップ法で確認されている。¹⁷⁾ これらの方剤の構成生薬である桂枝、芍薬、牡丹皮にはタンニンが含まれている。タンニンは金属と結合しやすいことから、これら生薬のタンニンがFe²⁺と結合し、金属不活性物となる可能性はある。ヘモグロビンと過酸化水素による活性酸素の発生およびそれによるレシチン過酸化も同様の反応様式が考えられる。この反応に対し桂枝茯苓丸と桃核承気湯は抑制作用のあることが認められている。¹³⁾ 今回、人工細胞膜モデルであるレシチンリポソームの過酸化についても同様の結果が得られた。そして、それらの抑制作用が過酸化水素のscavengerであるcatalase, hydroxyl radicalのscavengerであるマンニトール、抗酸化剤であるdl-α-トコフェロールと同様もしくは強いことが認められた。このことは、hydroxyl radicalによる細胞障害に対して桂枝

茯苓丸や桃核承気湯が抑制作用を有することを示唆している。

キサンチン-XOD系は、TienとAustらによれば以下のような反応様式になる。¹⁵⁾



LH : unsaturated fatty acid

LOOH : fatty acid hydroperoxide

われわれは、桂枝茯苓丸および桃核承気湯にsuperoxide anion scavenger様作用のあることを認めている。¹¹⁾ また、これらの方剤に含まれている桂枝水性エキス¹⁷⁾や桃仁中の蛋白質¹⁸⁾には、superoxide anion生成抑制作用のあることも認められている。これらのことが、superoxide anionによるレシチンリポソーム過酸化生成に対しこれらの方剤が抑制作用を持つ要因であると思われる。SODはsuperoxide anionを消去し、dl-α-トコフェロールは脂質過酸化に対し抗酸化作用がある。今回の結果より、桂枝茯苓丸や桃核承気湯にこれらと同等の効果のあることが示唆された。今後これらの方剤がsuperoxide anionによる細胞膜障害のどの段階で抑制作用を示すのか検討して行かなければならないが、これらの方剤に細胞膜安定化作用を期待できると思われる。

以上のような二種の実験系による結果と考察から、桂枝茯苓丸および桃核承気湯のMDA生成抑制作用は、これらの方剤および構成生薬のうちhydroxyl radicalやsuperoxide anion生成抑制作用のある桂皮や桃仁によるもので、TBA反応の阻害によるものではないと推察される。

戸田らは、リノール空気酸化試験法でこれらの方剤の構成生薬である桂枝、大黃、牡丹皮などにリノール酸過酸化生成抑制のあることを認めている。¹⁹⁾ このことは、活性酸素によるアルコキシルラジカル(LO·, LOO·)やレシチン構成不飽和脂肪酸過酸化生成抑制作用がこれらの生薬にあることを示唆している。

桂枝茯苓丸や桃核承気湯は、いわゆる駆瘀血剤とよばれるものである。寺澤らによれば、「瘀血証」とは、毛細血管床における微小循環障害であるとされている。すなわち、これは血液粘度の上昇によるものであるとされている。²⁰⁾ そして、この血液粘度上昇に対し桂枝茯苓丸²¹⁾や桃核承気湯²²⁾に低下作用のあることが認められている。血液粘度の決定要因の

一つとして、赤血球変形能がある。すなわち、赤血球の変形により血液粘度が低下し、血流が流れやすくなるとされている。²³⁾ hypoxanthine-XOD 系で、ビタミン E 欠乏ラットの溶血現象や膜脂質過酸化の起ることが認められている。²⁴⁾そして、それにより赤血球の形態異常化のおこることが認められている。²⁵⁾このようなことから、赤血球膜脂質過酸化による MDA によって赤血球変形能が低下するとされている。²⁶⁾また、活性酸素による細胞膜障害は、赤血球膜障害、虚血後血流再開による血管障害、関節炎、自己免疫疾患などの疾患の発症にかかわっている。²⁷⁾駆瘀血と活性酸素およびそれによる膜脂質過酸化との関連性についてはいまだ十分に解明されているとはいえない。しかし、今回の結果のように駆瘀血剤である桂枝茯苓丸と桃核承気湯に膜脂質過酸化を抑制する作用のあったことは、この関連性を示唆しているのではないと思われる。

今回は、レシチンリポソームという単純な人工細胞膜モデルを用いた *in vitro* の結果であったが、今後は、さらに *in vivo* でこのことを確認したい。

結 論

桂枝茯苓丸と桃核承気湯には、過酸化水素- Fe^{2+} 系またはキサンチン-XOD 系で生成される活性酸素によるレシチンリポソーム過酸化に対し抑制作用のあることが認められた。

文 献

- 1) 寺澤捷年, “症例から学ぶ和漢診療学”, 医学書院, 東京, p 45, 1990.
- 2) 牧坂泰治, 岡 富子, 浜田義之, 松原龍男, 青山 栄, 西岡幹夫, 竹本忠良: 小柴胡湯, 桂枝茯苓丸による慢性肝炎の治験. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 13, 33, 1980.
- 3) 市田文弘, 宮際 幹: 慢性肝炎の漢方治療, 現代東洋医学臨時増刊号“難病, 難症の漢方治療第4集”, 67-69, 1991.
- 4) 石丸忠之, 牛丸敬祥, 秦知紀: 月経困難症に対するツムラ桂枝茯苓丸の使用効果について, 産科と婦人科 46, 128-131, 1979.
- 5) 阿部博子: 慢性肝炎患者の漢方治療-長期追跡例-, 現代東洋医学臨時増刊号“難病, 難症の漢方治療第4集”, 56-59, 1991.
- 6) 盛 克之: 漢方治療により小康状態を保っているシェーグレン症候群の症例, 現代東洋医学臨時増刊号“難病, 難症の漢方治療第4集”, 232-233, 1991.
- 7) 織田真智子, 阿部博子, 有地 滋: 赤血球変形に対する桂枝茯苓丸の作用, 和漢医薬学会誌 1, 243-248, 1984.
- 8) Itoh, T., Terasawa, K., Morimoto, Y., Tosa, H. and Hiyama, Y.: Effects of Keishi-bukuryo-gan on microcirculation of bulbar conjunctiva in normal subjects. *J. Med. Pharm. WAKAN-YAKU* 5, 206-210, 1988.
- 9) 有地 滋, 岩永正子, 谿 忠人: 漢方方剤の血液粘度低下作用-駆血剤の臨床治験-, 医学と薬学 9, 901-920, 1983.
- 10) 原中瑠璃子, 長谷川律子, 福井紀子, 白倉幸宏, 中川滋木: 桃核承気湯エキスの脂質, グルタチオン代謝に及ぼす影響, 和漢医薬学会誌 7, 298-299, 1990.
- 11) 大西基代, 戸田静男, 菅田良仁, 東家一雄, 黒岩共一, 木村通郎: 駆瘀血剤のスーパーオキシド及び過酸化水素に対する作用, 関西鍼灸短期大学年報 4, 29-32, 1988.
- 12) Toda, S., Ohnishi, M. and Kimura, M.: Actions of Chinese herbal medicines KEISHIBUKURYO-GAN and TOUKAKUZYOKI-TO on the hemolysis and lipid peroxidation of mouse erythrocytes by hydrogen peroxide. *J. Ethnopharmac.* 27, 221-225, 1987.
- 13) 戸田静男, 木村通郎, 大西基代, 戸田知子: 駆瘀血のリン脂質, リポ蛋白過酸化に対する作用, 和漢医薬学会誌 8, 318-319, 1991.
- 14) Stoffel, W., Chu, F. and Ahrens, Jr., E. H.: Analysis of long chain fatty acid by gas-liquid chromatography. *Analyt. Chem.* 31, 307-308, 1959.
- 15) Tien, M. and Aust, S. D.: in Lipid peroxidation in biology and medicine. ed. Yagi, K. pp.23-29, 1982.
- 16) Buge, J. A. and Aust, S. D.: Microsomal lipid peroxidation. *Meth. Enzymol.*, 302-310, 1988.
- 17) 戸田静男, 大西基代, 木村通郎: 芳香性生薬の活性酸素生成抑制作用, 和漢薬学会誌 8, 55-58, 1991.
- 18) 有地 滋, 久保道徳, 谿 忠人, 中村秀雄, 今津千恵子, 門河敏明, 永本典生, 難波健輔, 西村温樹: 桃仁の研究(第3報) 桃仁の抗炎症生蛋白成分 PR-B の抗活性酸素作用, 薬誌 105, 895-901, 1985.
- 19) 戸田静男, 谷澤久之, 有地 滋, 滝野吉雄: 生薬メタノールエキスのリノール酸空気酸化抑制作用, 薬誌 104, 394-397, 1984.
- 20) Terasawa, K., Toriizuka, K., Tosa, H., Ueno, M., Hayashi, T. and Shimizu, M.: Rheological studies on “oketsu” syndrome I. The blood viscosity and diagnostic criteria. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 3, 98-104, 1986.
- 21) Tosa, H., Toriizuka, K. and Terasawa, K.: The effects of Keishi-bukueyo-gan on blood viscosity, platelet functions and blood coagulation in normal subjects. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 4, 172-179, 1987.
- 22) 有地 滋, 岩永正子, 谿 忠人: 肝疾患患者群の漢方医学的整理-血液粘度を指標とした証診断の客観化の試み-, 近畿大医誌 7, 349-355, 1982.
- 23) 志賀 健: 血液の生理学, “新生理科学大系第15巻”, pp.1-18, 1990.
- 24) Tamai, H., Miki, M. and Mino, M.: Hemolysis and membrane lipid changes induced by xanthine oxidase in vitamin E deficient red cells. *J. Free Radicals Biol. Med.* 2, 49-56, 1986.

- 25) 三木正之, 美濃 真: 赤血球におけるラジカル反応とラジカルスカベンジャーとしてのビタミン E. フリーラジカルの臨床 **2**, 149-159, 1987.
- 26) Pfafferoth, C., Meiselman, H. J. and Hochstein, P.: The effects malondialdehyde on erythrocyte deformability. *Blood* **59**, 12-15, 1982.
- 27) 神宮政男: 活性酸素と組織障害, 疾患, 臨床免疫 **21**, 224-239, 1989.