

糖尿病に合併する高脂血症に対する大柴胡湯の長期使用経験

川久保明利,*^{a)}米田 正弘,^{a)}大磯ユタカ,^{a)}山内 一征,^{a)}高槻 健介,^{a)}山本 昌弘,^{a)}
鈴木 幸三,^{b)}速水 四郎,^{c)}高野 恒憲,^{d)}今川卓一郎,^{d)}塚田 正志,^{e)}
長谷川晴彦,^{f)}板津 武晴,^{g)}戸谷 有二,^{h)}新実 光朗,^{h)}富田 明夫,ⁱ⁾

^{a)}名古屋大学医学部第一内科, ^{b)}愛知県厚生農協共同組合更生病院内科, ^{c)}健康保険東濃病院内科,
^{d)}社会保険中京病院内科, ^{e)}名古屋市立東市民病院内科, ^{f)}名古屋第一赤十字病院内科,
^{g)}名古屋第二赤十字病院内科, ^{h)}国立名古屋病院内科, ⁱ⁾愛知医科大学中央臨床検査部

Effects of Dai-saiko-to on hyperlipidemia in diabetes mellitus

Akitoshi KAWAKUBO,*^{a)} Masahiro YONEDA,^{a)} Yutaka OISO,^{a)} Kazumasa YAMAUCHI,^{a)}
Kensuke TAKATSUKI,^{a)} Masahiro YAMAMOTO,^{a)} Kohzo SUZUKI,^{b)} Shiro HAYAMI,^{c)}
Tsunenori TAKANO,^{d)} Takuichiro IMAGAWA,^{d)} Masashi TSUKADA,^{e)}
Haruhiko HASEGAWA,^{f)} Takeharu ITAZU,^{g)} Yuji TOTANI,^{h)} Mitsuaki NIIMI,^{h)} Akio TOMITAⁱ⁾

^{a)}First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

^{b)}Department of Internal Medicine, Kohsei Hospital

^{c)}Department of Internal Medicine, Tohno Hospital

^{d)}Department of Internal Medicine, Chukyo Hospital

^{e)}Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

^{f)}Department of Internal Medicine, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

^{g)}Department of Internal Medicine, The Japanese Red Cross Nagoya Second Hospital

^{h)}Department of Internal Medicine, Nagoya National Hospital

ⁱ⁾Medical Laboratory, Aichi Medical University Hospital

(Received August 24, 1992. Accepted December 15, 1992.)

Abstract

There is a great deal of information about the effects of Dai-saiko-to on hyperlipidemia. However, few cases have been reported concerning its effect on hyperlipidemia in diabetes mellitus. We observed the effect of Dai-saiko-to (2 g, t.i.d.) on hyperlipidemia in 74 patients with diabetes mellitus for twelve months. The results were as follows :

- 1) No appreciable change was observed in control of glucose metabolism during medication.
- 2) Out of the total number of subjects, the fall of mean total cholesterol level was 2.7 % and 4.9 % three months and twelve months after administration, respectively. In patients with hyperlipidemia of WHO classification II a, the total cholesterol level was significantly lowered within six months.
- 3) The fall of mean triglyceride level was 14.0 % and 19.8 % three months and twelve months after administration in patients class II b.
- 4) Mild side effects appeared in two cases, diarrhea and a rise of GOT, GPT and γ -GTP level in serum, respectively. These results suggest that Dai-saiko-to is useful for improving lipid metabolism and may be expectable for preventing progression of arteriosclerosis in patients with diabetes mellitus.

Key words diabetes, hyperlipidemia, Dai-saiko-to, long-term treatment.

Abbreviations A.I., atherogenic index ; FBS, fasted blood sugar ; HbA₁, hemoglobin A₁ ; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c} ; HDL-C, HDL-cholesterol ; LDL, low density lipoprotein ; PL, phospholipids ; TC, total cholesterol ; TG, triglyceride ; VLDL, very low density lipoprotein.

緒 言

糖尿病患者においては高脂血症の合併が高頻度に認められ、この脂質代謝異常は脳動脈硬化および虚血性心疾患などの血管合併症のリスクファクターとして重要視されている。従って、糖尿病患者の治療にあたり、高脂血症の是正は臨床上重要な意義をもつと考えられ、また、疾患の性質から長期治療においても副作用の少ない薬剤を選択する必要がある。近年、糖尿病およびその合併症の治療に漢方薬が注目され、その作用機序も徐々に解明されつつある。

今回、糖尿病に合併する高脂血症の症例に対して大柴胡湯を長期に使用し、その血中脂質に対する効果を検討した。さらに、合併症の面から、血糖値、糖化ヘモグロビンに対する影響について検討したので、その成績を報告する。

対象と方法

Table I に示す名古屋大学医学部第一内科ならびに関連7施設を受診した糖尿病患者のうち、高脂血症を合併する74例を対象とした。

患者の選択にあたっては、血清コレステロールが220 mg/dl 以上、または中性脂肪が150 mg/dl 以上のいずれかの条件を満たす者とした。

大柴胡湯（カネボウ）の投与方法は、1日量6.0 gを毎食前3回に分け、原則として1年間以上投与することとし、投与前と投与後3カ月ごとに早朝空腹時採血し、空腹時血糖（FBS）、糖化ヘモグロビン

（HbA₁、HbA_{1c}）、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、HDL-コレステロール（HDL-C）などの値を測定し検討した。糖化ヘモグロビンはHbA₁を測定することとしたが、可能な施設ではHbA_{1c}についても測定した。また、大柴胡湯投与前後に血液検査、肝機能、生化学の諸検査を行い、検査値の異常や副作用の有無を調査した。

検査値の統計解析には統計ソフトSASを用い、有意差検定はpaired-t testにより行った。解析対象症例は全症例とし、投与期間が一年未満の症例については、最終投与時点までのデータを解析に含めた。

結 果

1. 背景因子

今回の試験対象となった74例の内訳は、男性17例、女性57例で、年齢は32歳から75歳（平均57.5歳）であった。このうち大柴胡湯を12カ月以上投与できた症例は61例であった。投与期間が12カ月未満の症例は13例で、その内訳は3カ月未満1例、3カ月以上6カ月未満4例、6カ月以上9カ月未満6例、9カ月以上2例であった。肥満度は松本ら¹⁾の方法に従い算出し、平均 $12.1 \pm 16.4\%$ であった。高脂血症の表現型では、WHO分類でIIa型25例、IIb型38例、III型3例、IV型8例であった。

糖尿病の治療内容は、食事療法のみ26例、食事療法と経口血糖降下剤治療35例、食事療法とインスリン療法13例であった。また今までに抗高脂血症薬を服用したことがない者が45例、服用したことがある者15例、現在も服用中の者14例であった。なお試験期間中、血糖コントロールのための治療内容や、抗高脂血症薬の種類や用量などを変更した場合は対象から除外した。

2. 糖代謝

空腹時血糖値は投与前 168.8 ± 7.0 mg/dl (n=72) から、3カ月後に 166.3 ± 7.0 mg/dl (n=71)、6カ月後に 156.0 ± 7.0 mg/dl (n=67)、9カ月後に 165.3 ± 7.8 mg/dl (n=60)、12カ月後に 166.3 ± 6.9 mg/dl (n=60) と、本剤投与前後で有意な変動は認められなかった（Table II）。HbA₁は投与前 $11.3 \pm 0.8\%$ (n=56)、3カ月後で $10.3 \pm 0.3\%$ (n=48)、6カ月後で $10.2 \pm$

Table I 参加施設

- | |
|--------------------|
| 1. 名古屋大学医学部第一内科 |
| 2. 愛知県厚生農業協同組合更生病院 |
| 3. 健康保険東濃病院 |
| 4. 国立名古屋病院 |
| 5. 社会保険中京病院 |
| 6. 名古屋市立東市民病院 |
| 7. 名古屋第一赤十字病院 |
| 8. 名古屋第二赤十字病院 |

Table II The effect of Dai-saiko-tô on FBS, HbA_{1c}, and HbA_{1c}.

	Before	3 M	6 M	9 M	12 M
n	72	71	67	60	60
FBS(mg/dl)	168.8±7.0 [†]	166.3±7.0	156.0±7.0	165.3±7.8	166.3±6.9
n	56	48	49	44	38
Hb A _{1c} (%)	11.3±0.8	10.3±0.3	10.2±0.4	10.3±0.4	10.5±0.4
n	27	21	23	17	12
Hb A _{1c} (%)	8.2±0.4	8.2±0.6	8.0±0.5**	8.0±0.7	8.2±0.8

†: MEAN±S.E. **: $p < 0.01$

0.4 % (n=49), 9 カ月後で 10.3±0.4 % (n=44), 12 カ月後で 10.5±0.4 % (n=38) と, 有意な変動は示さなかった。HbA_{1c} は投与前 8.2±0.4 % (n=27), 3 カ月後 8.2±0.6 % (n=21), 6 カ月後 8.0±0.5 % (n=23), 9 カ月後 8.0±0.7 % (n=17), 12 カ月後 8.2±0.8 % (n=12) であり, 6 カ月後に有意な低下がみられた ($p < 0.01$) が理由は不明であり, 9 および 12 カ月後には有意差が見られなかった。

今回の検討から, 大柴胡湯投与期間中, 空腹時血糖, HbA_{1c} に変化はみられず, 本薬剤が少なくとも糖代謝を増悪させることはないと考えられた。

3. 脂質代謝

1) 総コレステロール

血清総コレステロールは, 大柴胡湯投与前の平均値が 270.6±5.3 mg/dl (n=74) から, 投与 3 カ月後には 263.4±7.1 mg/dl (n=71) となり, 有意な変化は認められなかった。しかし, 投与 6 カ月後には 257.1±6.2 mg/dl (n=63) と有意 ($p < 0.01$) に低下し, 以後投与 9 カ月後には 256.0±7.6 mg/dl (n=56) ($p < 0.05$), 投与 12 カ月後には 257.4±7.2 mg/dl (n=53) と, 低下が持続した (Table III, Fig. 1)。投与前値を

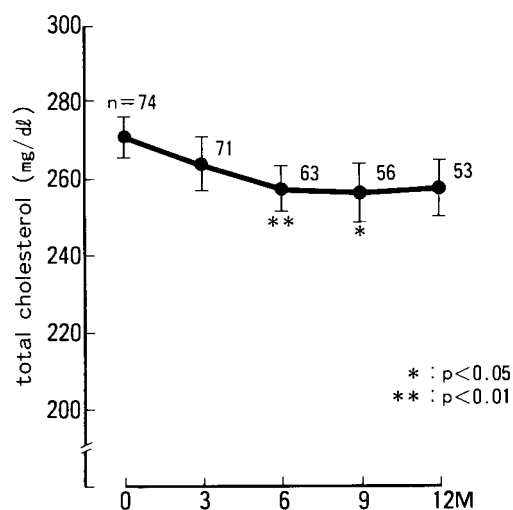


Fig. 1 The effect of Dai-saiko-tô on total cholesterol.

Table III The effect of Dai-saiko-tô on total cholesterol.

		Before	3 M	6 M	9 M	12 M	
Total	n	74	71	63	56	53	
	mg/dL	270.6±5.3†	263.4±7.1	257.1±6.2**	256.0±7.6*	257.4±7.2	
	% change		-2.7	-5.0	-5.4	-4.9	
WHO classification	II a	n	25	25	24	20	19
		mg/dL	287.6±9.3	272.2±11.1*	261.6±9.0**	273.7±12.3*	262.3±9.7*
		% change		-5.4	-9.1	-4.8	-8.8
	II b	n	38	35	30	27	25
		mg/dL	264.6±7.3	264.5±11.2	252.7±9.3	254.8±11.5	258.2±12.7
		% change			-4.5	-3.7	-2.4

†: MEAN±S.E. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

100%とした変化率でみると3カ月後2.7%, 6カ月後5.0%, 9カ月後5.4%, 12カ月後4.9%の低下率であった (Table III)。

WHO分類の表現型別ではIIaと診断された25例の総コレステロールは治療前の 287.6 ± 9.3 mg/dlから3カ月後 272.2 ± 11.1 mg/dlと有意 ($p < 0.05$) に低下し, 6カ月後 261.6 ± 9.0 mg/dl ($n=24$) ($p < 0.01$), 9カ月後 273.7 ± 12.3 mg/dl ($n=20$) ($p < 0.05$), 12カ月後 262.3 ± 9.7 mg/dl ($n=19$) ($p < 0.05$) と, いずれも有意に低下した。3カ月後毎の各観察期の投与前値に対する低下率は各々5.4%, 9.1%, 4.8%, 8.8%であった (Table III)。

IIbと診断された38例の総コレステロールは治療前 264.6 ± 7.3 mg/dlであり, 3カ月後 264.5 ± 11.2 mg/dl ($n=35$), 6カ月後 252.7 ± 9.3 mg/dl ($n=30$), 9カ月後 254.8 ± 11.5 mg/dl ($n=27$), 12カ月後 258.2 ± 12.7 mg/dl ($n=25$) で6カ月以降4.5%, 3.7%, 2.4%と低下したが, 有意差は認められなかった (Table III)。

2) 中性脂肪

中性脂肪は大柴胡湯投与前の平均値が 266.7 ± 26.3 mg/dl ($n=74$)であったが, 投与3カ月後には, 239.3 ± 21.3 mg/dl ($n=71$), 6カ月には 234.1 ± 19.8 mg/dl ($n=60$), 9カ月後には 216.5 ± 16.6 mg/dl ($n=54$), 12カ月後には 225.1 ± 17.1 mg/dl ($n=52$)へと減少したが, いずれも投与前値と比べて推計学的な有意差は認められなかった (Table IV, Fig. II)。投与前値に対する変化率でみると, 3カ月後10.3%, 6カ月後12.2%, 9カ月後18.8%, 12カ月後15.6%の低下率であった (Table IV)。

表現型別にみるとIIaでは, 中性脂肪は治療前の 115.1 ± 8.4 mg/dl ($n=25$) から, 3カ月後 146.2 ± 17.8 mg/dl ($n=25$), 6カ月後 142.4 ± 12.9 mg/dl ($n=25$)

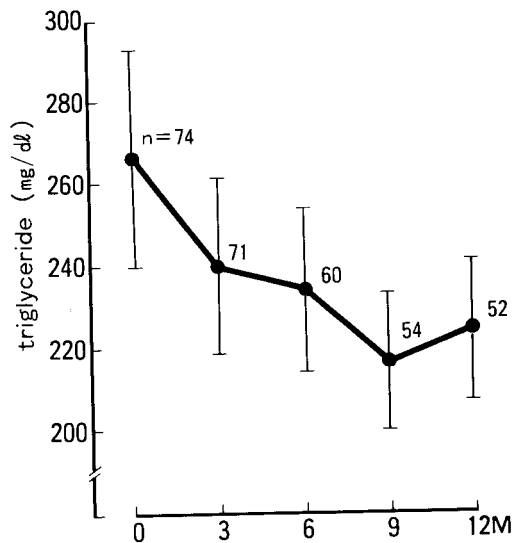


Fig. 2 The effect of Dai-saiko-to on triglyceride.

($p < 0.05$), 9カ月後 159.3 ± 16.6 mg/dl ($n=19$) ($p < 0.05$), 12カ月後 146.5 ± 14.6 mg/dl ($n=19$) ($p < 0.05$) と有意に上昇したが, 正常範囲内での変化であった。

これに対して, IIbでは中性脂肪は治療前の 329.8 ± 40.1 mg/dl ($n=38$) から, 3カ月後 283.7 ± 33.6 mg/dl ($n=35$), 6カ月後 295.5 ± 32.4 mg/dl ($n=28$), 9カ月後 256.1 ± 28.4 mg/dl ($n=26$), 12カ月後 264.6 ± 22.8 mg/dl ($n=25$)と低下し, 低下率では各々, 14%, 10.6%, 22.3%, 19.8%であったが, 有意差は認められなかった。

3) HDL-コレステロール

HDL-コレステロールは, 大柴胡湯投与前の平均値が 52.3 ± 3.0 mg/dl ($n=68$)であり, 投与3カ月後

Table IV The effect of Dai-saiko-to on triglyceride.

			Before	3 M	6 M	9 M	12 M
Total	n		74	71	60	54	52
	mg/dl		266.7±26.3†	239.3±21.3	234.1±19.8	216.5±16.6	225.1±17.1
	% change			−10.3	−12.2	−18.8	−15.6
WHO classification	II a	n	25	25	25	19	19
		mg/dl	115.1±8.4	146.2±17.8	142.4±12.9*	159.3±16.6*	146.5±14.6*
		% change		27	23.7	38.4	27.2
	II b	n	38	35	28	26	25
		mg/dl	329.8±40.1	283.7±33.6	295.5±32.4	256.1±28.4	264.6±22.8
		% change		−14	−10.6	−22.3	−19.8

†: MEAN ± S.E. *: $p < 0.05$

Table V The effect of Dai-saiko-tô on PL, HDL-C, LDL, VLDL, A.I., Apo A-I and Apo A-II.

	Before	3 M	6 M	9 M	12 M
n	40	37	33	26	26
PL (mg/dl)	266.0±5.6†	262.6±8.3	254.0±6.8	257.5±7.9	250.8±11.1
% change		-1.3	-4.5	-3.2	-5.7
n	68	62	52	51	45
HDL-C (mg/dl)	52.3±3.0	52.5±2.7	50.5±2.9	49.0±2.8	53.1±3.4
% change		+0.4	-3.4	-6.3	+1.5
n	25	9	18	2	5
LDL (mg/dl)	697.6±29.7	602.7±25.8	682.6±37.0	707.5±94.5	794±96.7
% change		-13.6	-2.2	+1.4	+13.8
n	25	8	18	3	4
VLDL (mg/dl)	326.7±24.4	235.9±16.3	342.9±28.8	261.7±50.4	331.5±81.3
% change		-27.8	+5.0	-19.9	+1.5
n	68	62	52	51	45
A.I. (mg/dl)	5.3±0.5	4.7±0.3	5.2±0.6	4.9±0.4	5.0±0.4
n	29	9	21	4	7
Apo A-I (mg/dl)	111.0±5.1	105.4±11.0	113.7±6.1	120±7.3	125.9±4.8*
% change		-5.0	+2.4	+8.6	+13.4
n	29	9	21	4	7
Apo A-II (mg/dl)	26.5±1.4	25.1±2.6	30.2±1.6**	33.5±1.6***	35.1±1.4***
% change		-5.3	+14.0	+26.4	+32.5

n: 症例数 †: MEAN±S.E. *: $p<0.05$ **: $p<0.01$ ***: $p<0.001$
A.I.: atherogenic index.

には 52.5 ± 2.7 mg/dl (n=62), 6 カ月後には 50.5 ± 2.9 mg/dl (n=52), 9 カ月後には 49.0 ± 2.8 mg/dl (n=51), 12 カ月後には 53.1 ± 3.4 mg/dl (n=45) といずれも正常範囲内ではほとんど変化しなかった (Table V)。

4) 動脈硬化指数

(総コレステロール-HDL-コレステロール) / HDL-コレステロールより算出した動脈硬化指数は投与前 5.3 ± 0.5 , 投与後 5.0 ± 0.4 であり, 期間中有意な変動はみられなかった。

5) アポ蛋白

少数例ではあるが, HDL-コレステロールを構成するアポ蛋白 A-I, A-II の測定を行った。投与 6 カ月以降, アポ蛋白 A-I, A-II とともに増加する傾向がみられた。

4. 副作用

大柴胡湯投与期間中, 2 例に副作用が認められた。

1 例は GOT, GPT, γ -GTP の上昇を認め服薬を中止した。本剤との因果関係は不明である。他 1 例は下痢が認められ, この 1 例も服薬を中止し, 下痢は速やかに改善した。その他の症例については, 検査値を含め異常は認められなかった。

考 察

大柴胡湯の抗高脂血症作用の機序として, 大南ら^{2,3)}は過酸化コーンオイルを投与したラットに大柴胡湯を同時経口投与し, 腸管リンパ液中の中性脂肪が低下することより, 腸管からの吸収抑制が血清脂質上昇抑制の主因であるとしている。

山本ら⁴⁾は, 高コレステロール食負荷により飼育した高脂血症ラットにおいて, 柴胡剤より抽出したサポニンがコレステロール, 中性脂肪を低下させ, コレステロールの分解排泄を促進させることを認め

ている。

また、齊藤ら⁵⁾は高コレステロール食により飼育したハムスターにおいて、血中中性脂肪、総コレステロールの上昇に対して、大柴胡湯の抑制作用を認めており、柴胡剤の主成分であるサポニンが中性脂肪の吸収抑制作用を持つことを報告している。

これら腸管からの脂質吸収阻害およびコレステロール分解促進作用に加えて、大川ら⁶⁾は最近、視床下部腹内側核破壊ラットに大柴胡湯を投与した成績から、肝での中性脂肪合成の抑制と肝からの中性脂肪分泌の抑制も一因となるものと推測している。

高脂血症に対して本剤を用いたこれまでの臨床報告によれば、石原ら⁷⁾は高血圧症、糖尿病、脂肪肝、虚血性心疾患など30例の患者に3カ月間大柴胡湯を投与し、総コレステロールは投与前228.3 mg/dlから投与後219.1 mg/dlと低下傾向を認めたが有意差は認められなかった。しかし中性脂肪は投与前172.9 mg/dlから投与後139.1 mg/dlと有意 ($p < 0.01$) な低下を認めた。

速水ら⁷⁾は、高血圧症を合併した高脂血症患者25例に3カ月間大柴胡湯を投与し、総コレステロールは投与前264.8 mg/dlに比して投与後250.4 mg/dlと有意 ($p < 0.01$) な低下を認め、また、中性脂肪についても投与前227.9 mg/dlに比して投与後171.4 mg/dlと有意 ($p < 0.01$) な低下を認めている。

石山ら⁸⁾は高脂血症患者21例に大柴胡湯を3カ月間投与し、総コレステロールは投与前の271.0 mg/dlに比して投与後256.2 mg/dlと低下傾向、中性脂肪については投与前の315.5 mg/dlから238.7 mg/dlへと有意 ($p < 0.01$) な低下を認めている。

糖尿病に合併する高脂血症に対しては大柴胡湯を1カ月投与した丸浜ら⁹⁾の報告があり、総コレステロールは投与前の210 mg/dlから191 mg/dl ($p < 0.01$)、中性脂肪も202 mg/dlから170 mg/dl ($p < 0.05$)へとそれぞれ有意に低下した。しかし、これらの報告はいずれも治療検討期間が3カ月程度と比較的短期間であった。大柴胡湯を長期に使用した報告として、少数例ではあるが水田¹⁰⁾は14例の高脂血症患者に平均217日間大柴胡湯を投与し、総コレステロールは271 mg/dlから256 mg/dlへと低下傾向、中性脂肪は315 mg/dlから238 mg/dlと有意 ($p < 0.01$) な低下を認め、HDL-コレステロールには変化を認めなかったと報告している。今回我々は糖尿病に合併した高脂血症患者74例を対象とし、61例において12カ月間以上にわたり大柴胡湯を投与し、その作用を検討した。我々の検討でも総コレステロール、中性脂肪の変動を変化率でみると、総コレステ

ロールでは2.7~5.4%、中性脂肪では10.3~18.8%の低下率であり、諸家の報告⁶⁻¹⁰⁾による総コレステロールは4.0~10.2%、中性脂肪については15.8~33.7%の低下率とはほぼ同様の傾向であった。

WHO分類の表現型別にみた場合、IIaと診断された症例の総コレステロールは有意に低下しており、中性脂肪は投与6カ月後以降有意に上昇したが正常値の範囲であり、その後正常値の範囲で安定している。

それに対しIIbと診断された症例では、総コレステロール、中性脂肪とも推計学的な有意差は認められないものの、全期間を通して低下する傾向を示している。

従来大柴胡湯は中性脂肪を低下させることが報告されている⁶⁻¹⁰⁾が、今回得られた知見では高脂血症のタイプにより、その効果が異なることが分かった。

すなわち、大柴胡湯は脂質の吸収・代謝系を調節し、異常を示した場合のみ徐々に正常な方向へ戻す働きを持つ可能性がある。今後、様々なタイプの症例で検討する必要があると思われる。

さらに、今回少数例ではあるが実施したアポ蛋白の測定では、HDLの構成蛋白であり動脈硬化の進展に予防的に働くと考えられるアポA-I、アポA-IIが、大柴胡湯投与後12カ月において、ともに有意に上昇した。しかし少数例であるので、今後症例数を増やして検討すべき点と思われる。

以上より、大柴胡湯は糖尿病のコントロールに悪影響を与えることなく、また他剤とは異なる多岐にわたる薬理作用をもって脂質代謝を改善し、長期的に用いることにより動脈硬化の進展を防止する可能性が示唆された。

結 論

糖尿病に合併する高脂血症74例を対象として、大柴胡湯を1日6.0 g、原則として12カ月間投与し、以下の結果を得た。

- 1) 大柴胡湯は糖尿病のコントロールに悪影響を与えることなく、血清脂質を改善した。
- 2) 総コレステロールは治療開始6カ月で有意に低下し、特にWHO分類IIaで著明であった。
- 3) 中性脂肪については、治療開始3カ月より平均値が低下したが、有意差は認められなかった。WHO分類IIa、IIb間で解離がみられた。
- 4) 全症例74例中2例において副作用がみられたがいずれも重篤なものではなく、本剤は長期間の投与が可能であった。

謝 辞

本研究にあたり、東洋医学研究財団より研究助成をいただいたことを感謝いたします。

文 献

- 1) 松本 駿, 谷田良作, 関屋 寛: 肥満について. ホルモンと臨床 **3**, 625-633, 1955.
- 2) 大南宏治, 松岡栄子, 奥田拓道: 高脂血症に及ぼす大柴胡湯の作用. 薬理と治療 **13**, 5091-5095, 1985.
- 3) 大南宏治, 松岡栄子, 奥田拓道: 脂質の腸管吸収に及ぼす大柴胡湯の作用. 薬理と治療 **13**, 5097-5099, 1985.
- 4) Yamamoto, M., Kumagai, A., Yamamura, Y.: Structure and Action of Saikosaponins Isolated from *Bupleurum falcatum* L. II. Metabolic action of saikosaponins, especially a plasma cholesterol-lowering action. *Arzneim. Forsch.* **25**, 1240-1243, 1975.
- 5) 斉藤 隆: 漢方方剂大柴胡湯及び柴胡中の Saponin 成分の実験的高脂血症に対する効果. 東医大誌 **40**, 517-529, 1982.
- 6) 大川伸一, 井上修二: 視床下部破壊ラットに対する大柴胡湯の影響. 現代医療学 **4**, 403-406, 1988.
- 7) 石原結實, 矢野寛敏, 井上忠是, 佐野史良: 大柴胡湯の臨床治験. 臨床と研究 **59**, 4000-4006, 1982.
- 8) 速水一雄, 星野恒夫: 大柴胡湯の脂質代謝に及ぼす効果について (第一報). 医学と薬学 **12**, 233-236, 1984.
- 9) 石山太朗, 下村 惇, 朝山修造, 長谷川博司: 高脂血症に対する大柴胡湯の効果. 医学と薬学 **16**, 177-183, 1986.
- 10) 丸浜喜亮, 引地 勲, 佐々木正孝, 佐藤公也: 便秘傾向を有する糖尿病患者における大柴胡湯 (カネボウ) の投与効果. 新薬と臨床 **36**, 976-978, 1988.
- 11) 水田 實: 高脂血症患者の血清脂質に及ぼす大柴胡湯エキス顆粒の効果. 医学と薬学 **14**, 154-158, 1985.