

淫羊藿配合蟾酥製剤の抗疲労効果

篠原 達雄,*^{a)} 上川 浩^{a)} 荻田 善一^{b)}

^{a)}ダイト株式会社研究所, ^{b)}富山医科薬科大学

Anti-fatigue effect of traditional cardiac drug contained Epimedii Herba

Tatsuo SHINOHARA,*^{a)} Hiroshi KAMIKAWA^{a)} Zen-ichi OGITA^{b)}

^{a)}Research Laboratory, Daito Co., Ltd., ^{b)}Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Received July 10, 1996. Accepted October 4, 1996.)

Abstract

SH-1 is composed of eight crude drugs : Bufonis Venenum, Epimedii Herba, Crocus, Bezoar Bovis, Ginseng Radix, Margarita, Baile, Cervi Parvum Cornu. To investigate the anti-fatigue effects of SH-1, traditional Rokushingan and Bufonis Venenum, weight-loaded forced swimming technique was used. After pre-loading weight-loaded forced swimming, SH-1 (0.1~5 mg/kg) and Bufonis Venenum (0.3~5 mg/kg) applied orally significantly prolonged the duration of swimming, but SH-1 without Epimedii Herba and Rokushingan did not affect the duration of swimming. SH-1, Rokushingan and Bufonis increased the locomotor activity after weight-loaded forced swimming. Further, SH-1 improved the change of serum biochemical parameter after weight-loaded forced swimming, but Rokushingan and Bufonis Venenum did not affect the change. These results suggest that SH-1 has an anti-fatigue effect in weight-loaded forced swimming, and Epimedii Herba influenced the action of SH-1.

Key words Epimedii Herba, Bufonis Venenum, Rokushingan, weight-loaded forced swimming, anti-fatigue effect.

緒 言

蟾酥は強心作用を有する動物性生薬の一つであり、その強心作用は蟾酥中のブファリンあるいはシノブファギン等のブフォステロイド類のNa, K-ATPase阻害作用に基づいていると考えられている。^{1,2)} 蟾酥を含有する製剤として六神丸があり、その強心作用を期待して「動悸・息切れ・気付け」の症状の改善に広く使用されている。また、蟾酥については様々な角度から薬理学的研究が盛んに行われてきた。³⁻⁹⁾ 一方、フラボノイド配糖体を主成分とする淫羊藿^{10,11)}は、男性ホルモン様作用を有するとされることから、主として強精・強壮薬として用いられている。著者らは蟾酥に淫羊藿を配合してラットあるいはマウスに投与した場合、蟾酥の主成分であるブフォステロイド類の吸収が高まることを確認したことから^{12,13)} 蟾酥に淫羊藿を配合した場合、蟾酥の薬理効果が高まる

のではないかと考えた。六神丸の効能である動悸・息切れ・気付けの症状は運動負荷による心臓の一時的な機能低下からくるもので、疲労を伴った症状であるとも考えられる。したがって、抗疲労作用を検討することで、動悸・息切れ・気付けの効能を確認できるものと考えた。そこで今回、蟾酥製剤の疲労回復促進効果あるいは疲労予防効果を検討するとともに、淫羊藿の配合意義について検討することとした。

実験は、マウスを重量負荷強制水泳させた後の遊泳時間、運動量（行動解析）および血液中グルコースおよび疲労物質と考えられている乳酸生成量を指標とし、淫羊藿配合蟾酥製剤の作用を麝香を含有する蟾酥含有和漢薬である六神丸と比較検討した。

材料と方法

(1) 実験動物：実験には生後7週齢、体重36±2gの

*〒939 富山市八日町326
Yokamachi 326, Toyama 939, Japan

SLC: ddY 系雄性マウス (日本エスエルシー) を使用した。動物は 5 週齢で購入し、プラスチック製の飼育ケージ (24×17×12 cm) に 4 匹ずつ入れ、室温 24±1°C、湿度 55±5%、12 時間照明 (6:00~18:00) の飼育室で飼育し、固形飼料 (MM-3; 船橋農場) および水道水を自由摂取させて 2 週間予備飼育し、体重減少を認めなかった健康な動物を選んで実験に供した。

(2) 試験薬物および薬液の調製法: 今回使用した薬物は淫羊藿配合蟾酥製剤 (以下 SH-1 と略す)、麝香配合蟾酥製剤 (以下、六神丸 と略す) およびその構成生薬類であり、その処方次のとおりである。SH-1 (蟾酥 11.36, 淫羊藿 22.73, サフラン 11.36, 牛黄 6.82, 真珠 11.36, 人參 22.73, 動物胆 6.82, 鹿茸 6.82 (W/W %), 六神丸 (蟾酥 8.59, 牛黄 5.15, 真珠 12.89, 動物胆 13.75, 羚羊角 10.31, 麝香 1.72, 龍腦 4.64 (W/W %))。各薬物はそれぞれ乳鉢で粉碎し、一定量の蒸留水を加え混和し、試験管に移した後、超音波 (UD-200; トミー精工) を用いてさらに充分破碎懸濁したものを薬液とし、0.1 ml/10 g の割合でマウスに経口投与した。また、投与量は全て蟾酥換算量で示した。なお、対照群には同量の蒸留水を経口投与した。なお、蟾酥 (Bufonis Venenum), 淫羊藿 (Epimedium Herba), 牛黄 (Bezoar Bovis), 人參 (Ginseng Radix), 鹿茸 (Cervi Parvum Cornu), 真珠 (Margarita), サフラン (Crocus) は日本粉末薬品 (株), 動物胆 (Bile) は佐世保食肉センター (株) よりそれぞれ入手し、六神丸は市販製剤を購入して用いた。その他、グルコース、乳酸、乳酸脱水素酵素、NAD などの試薬は和光純薬工業 (株) より購入したものを用了。

(3) 重量負荷強制水泳試験: 山村ら¹⁴⁾および只野ら¹⁵⁾の方法を改良して行った。すなわち、マウス陰嚢に 2 g の重りをセルフイン (夏目製作所; 重さ 76 mg) を用いて吊し、水温 24±1°C の水 (0.003% 塩化ベンザルコニウムを含む) を水深約 15 cm になる様に満たした透明なポリアクリル製水槽 (42×25×18 cm) に 1 匹ずつ入れて遊泳させた。遊泳開始からマウスが水槽に沈む (マウスの頭部が水面から完全に隠れてから 5 秒以上経過) までの時間を測定し、遊泳時間とした。疲労回復度を知る目的で、ここに強制水泳させたマウスを水槽から取り出し、その直後に試験薬物をそれぞれ経口投与した。薬物投与後 15 分、30 分あるいは 60 分後に再度強制水泳試験を行い、それぞれの遊泳時間を測定した。なお、マウスは平均体重をできるだけ均一にしたマウス集団から、12 ないし 24 匹を 1 群として用了。

(4) 自発運動量の測定

a. 正常マウスの自発運動量に及ぼす影響

マウスを 1 群 10 匹とし、試験薬物を経口投与する。投

与後直ちに高さ 12 cm, 外径 32 cm, 内径 16 cm の透明なポリアクリル製の容器を備えた行動解析装置 (Animate AT-420; 東洋産業株式会社製) にマウスを入れ、その後の自発運動量を 30 分間測定した。測定はマウス各個体について、5 分毎の移動距離 (Total distance), 移動時間 (Movement time), 運動回数 (No. of movements) および立ち上がり時間 (Vertical time) を 30 分間測定し、接続したコンピューター (PC-9801; 日本電気株式会社製) により記録した。

b. 強制水泳負荷マウスの自発運動量に及ぼす影響

マウスに各種試験薬物を経口投与し、その 30 分後に前記同様に 2 g の重りをセルフインを用いて陰嚢に吊し、10 分間強制水泳させた。その後、行動解析装置に入れて 30 分間の自発運動量を前記同様に測定した。

(5) 血液中の生化学的パラメータの量的変化の測定: マウスを 1 群 10 匹とし、それぞれ 10 分間強制水泳させ、その直後に各試験薬物をそれぞれ経口投与した。その後、15, 30 あるいは 60 分後に無麻酔下で、心臓よりヘパリン処理した注射筒を用いて血液を採取した。採血液は直ちに遠心分離機で血漿成分を分離し、蒸留水で 20 倍に希釈し、その 50 μ l を用いて血液中のグルコース量を酵素法を用いて定量 (MPR-A4i; 東ソー株式会社製) した。一方、採血液 0.5 ml に冷 5 N 過塩素酸 50 μ l を加えて除蛋白後、遠心分離して上清部を分取し、この上清液 20 μ l を用いて血液中の乳酸量を測定した。乳酸量の定量は乳酸脱水素酵素 (EC1.1.1.27) を用い、340 nm における吸光度の時間的変化を分光光度計 (U-1000; 日立製作所製) を用いて測定することにより定量した。これとは別に、正常マウスに各薬物を投与し、その後採血して血液中のグルコース量および乳酸量を測定した。

(6) 統計処理: 得られた結果はすべて平均値±標準誤差で示し、2 群間の有意差検定には Student の t-検定を用いて検定を行った。なお、有意水準 5% 以下のものを有意差ありとした。

結 果

1. 重量負荷強制水泳に対する薬物の影響

マウスを 10 分間強制水泳させた後、SH-1 を蟾酥換算量として 5 mg/kg 経口投与した。投与後 15 分、30 分あるいは 60 分後に再度強制水泳させてそれぞれの遊泳時間を測定した。薬物投与前における遊泳時間には各実験群間の有意差は認められなかった。対照群の各遊泳時間は、最初の強制水泳の遊泳時間は 550.1±37.3 sec であった。その後 15 分、30 分あるいは 60 分放置して休息させた後の 2 度目の強制水泳の遊泳時間は、それぞれ 15 分経

過後で 117.2 ± 31.1 sec, 30 分経過後で 253.4 ± 50.6 sec および 60 分間経過後では 450.0 ± 51.6 sec であった。ここに明らかなように 15 分間あるいは 30 分間休息させたマウスの遊泳時間はそれぞれ有意に短縮していたことから、最初に行った強制水泳による疲労が 15 分および 30 分の休息時間では回復していないことが認められる。ところが 60 分間休息させた後ではこの遊泳時間は最初の遊泳時間に比較して有意差はなかった。このことは、強制水泳による疲労は 60 分後には回復していることを意味している。一方、SH-1 投与群においては投与 15 分、30 分あるいは 60 分後に行った強制水泳の遊泳時間はそ

れぞれ 280.2 ± 49.2 sec, $437.2 \text{ sec} \pm 45.5$ および 416.8 ± 59.0 sec であり、投与後 15 分あるいは 30 分においても対照群と比較して遊泳時間は有意に延長し、疲労回復効果が認められた (Fig. 1)。そこで、抗疲労効果の評価は薬物の作用が顕著となる投与後 15 分における遊泳時間を検討することとした。その結果、SH-1 投与群では、0.1 mg/kg から 5 mg/kg 投与の間において対照群と比較して遊泳時間の有意な延長が認められ、抗疲労効果のあることが認められた。また、蟾酥投与群では 0.1 mg/kg 投与で遊泳時間に有意な延長は認めなかったが、0.3 および 1 mg/kg 投与において対照群と比較して有意な延長

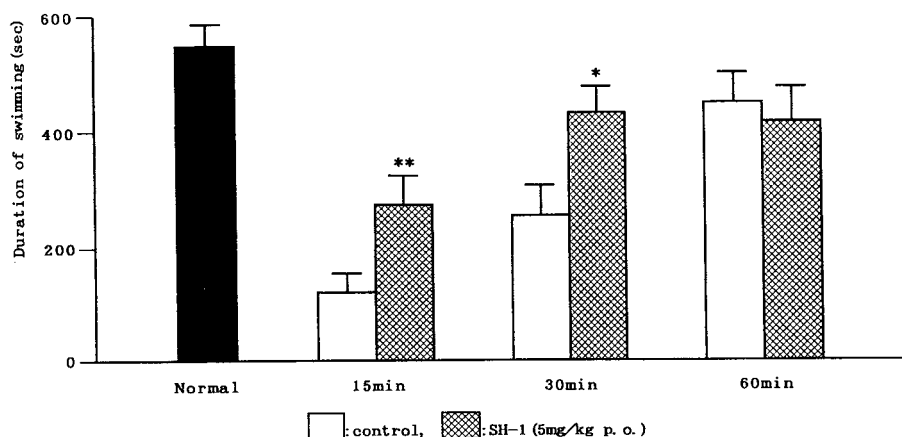


Fig. 1 Effect of SH-1 on the duration of swimming in weight-loaded forced swimming mice. The 2nd duration of swimming was measured 15, 30 or 60 min after first swimming, followed by drug administration. Each column shows the mean $\pm$ S.E. of 12 mice.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Significantly different from control (Student's t -test).

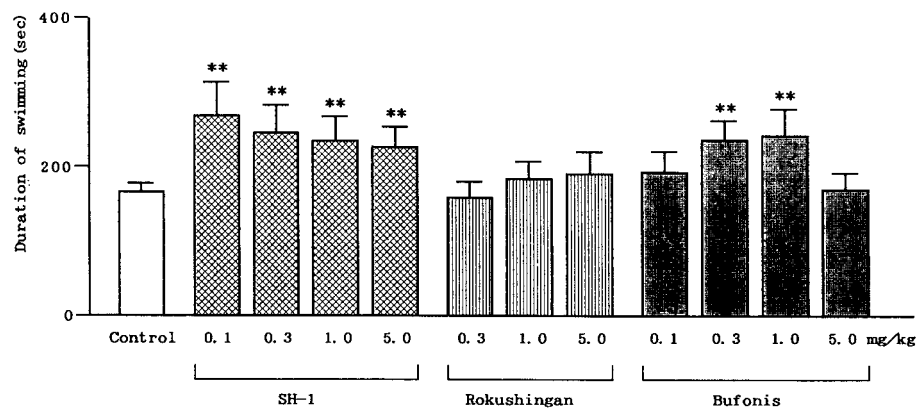


Fig. 2 Effects of SH-1, Rokushingan and Bufonis on the duration of swimming in weight-loaded forced swimming mice.

The 2nd duration of swimming was measured 15 min after first swimming, followed by drug administration.

Each column represents the mean $\pm$ S.E. of 24~84 mice.

** $p < 0.01$; Significantly different from control (Student's t -test).

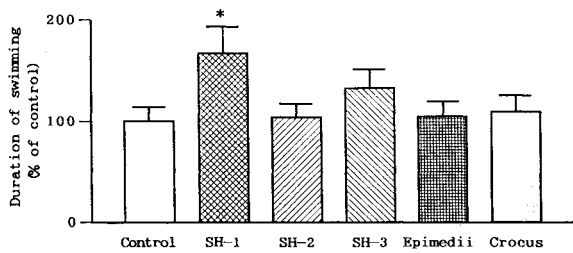


Fig. 3 Influence of Epimedium Herba, Bufonis Venenum and Crocus which compose SH-1, on anti-fatigue effect of SH-1.

The duration of 2nd swimming was measured 15 min after first swimming, followed by drug administration (0.1 mg/kg as Bufonis *p.o.*).

SH-2: SH-1 without Epimedium Herba.

SH-3: SH-1 without Bufonis Venenum.

Each column represents the mean $\pm$ S.E. of 12~36 mice.

* $p < 0.05$: Significantly different from control (Student's *t*-test).

が確認された。しかしながら、5 mg/kg 投与では遊泳時間の延長は認められなかった。一方、六神丸は今回用いた投与量 (0.3~5 mg/kg) において有意な作用は認められなかった (Fig. 2)。

次に、SH-1に含まれる淫羊藿の影響を調べるため、SH-1から淫羊藿あるいは蟾酥を除いた試験薬物につい

て検討した。その結果、これらを投与しても遊泳時間に有意な延長は認められなかった (Fig. 3)。なお、淫羊藿およびサフラン単独で投与してもそれぞれの遊泳時間に対して有意な影響を与えなかった (Fig. 3)。

2. 自発運動量測定

a. 正常マウスの自発運動量に及ぼす影響

正常マウスを行動解析装置に入れた場合、マウスの自発運動量を表す各パラメータは行動解析装置に投入後、時間とともに減少していくのが観察される。一方、SH-1および六神丸投与群の各パラメータに対照群と有意な差は見られなかったが、蟾酥 1 mg/kg 投与群において有意な運動量の増加が認められた (Fig. 4)。

b. 強制水泳負荷マウスの自発運動量に及ぼす影響

強制水泳負荷マウスを行動解析装置に入れ、その後の自発運動量を測定した結果、強制水泳させていない正常マウスと比較して何れのパラメータも測定直後の行動は小さく、その後増加して測定開始 30 分後において正常マウスの開始直後における運動量の約 30% に回復するのが観察された。次に薬物の効果を検討するため、投与時間設定の目的で、蟾酥 1 mg/kg を強制水泳 15, 30 あるいは 60 分前に経口投与してその効果を検討したところ、水泳 30 分前に経口投与した群の運動量に対照群と比較

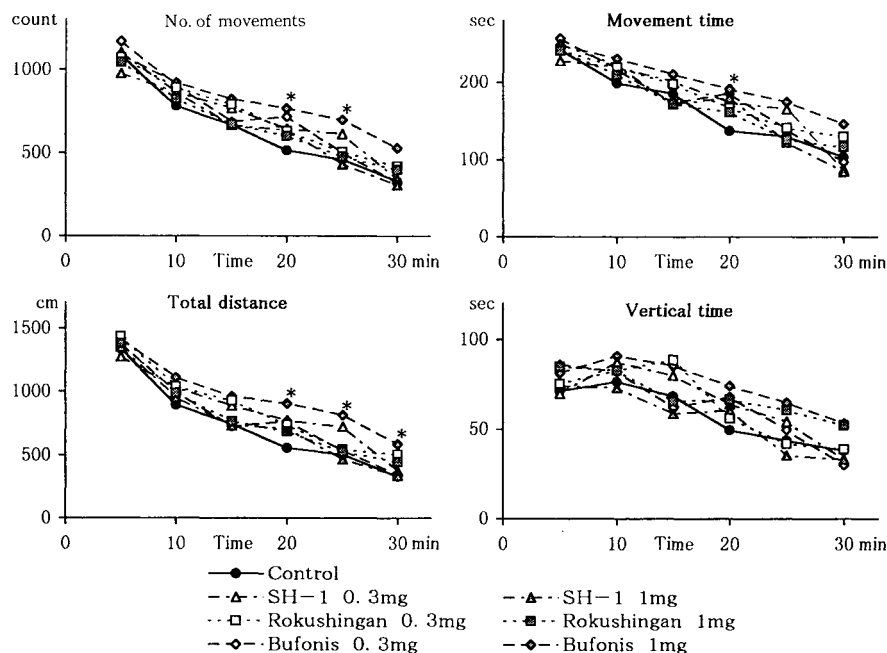


Fig. 4 Effect of SH-1, Rokushingan and Bufonis on locomotor activities (no. of movements, movement time, total distance and vertical time) in normal mice.

Drug was administrated immediately before swimming. Each point represents the mean of 10 mice.

* $p < 0.05$: Significantly different from control (Student's *t*-test).

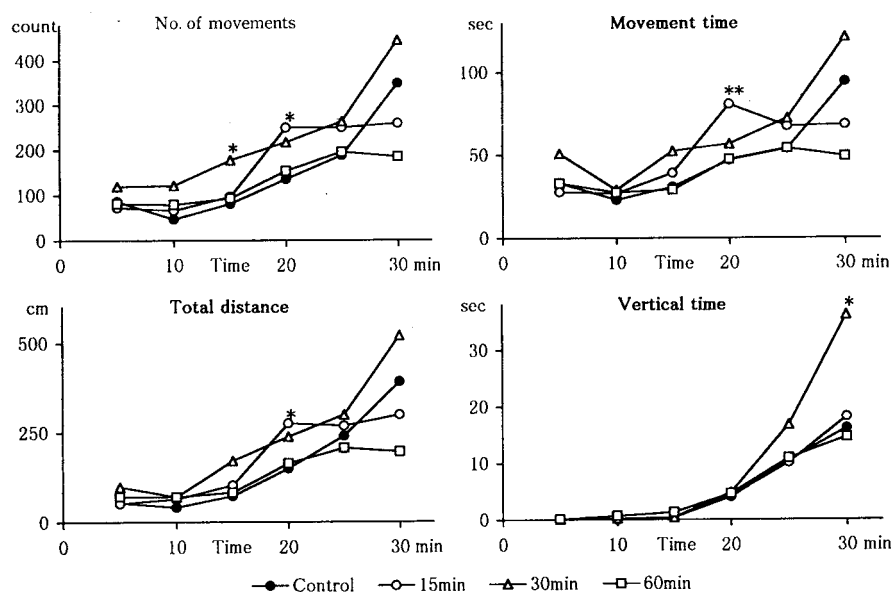


Fig. 5 Effect of Bufonis on locomotor activities (no. of movements, movement time, total distance and vertical time) after weight-loaded forced swimming in mice. Drug was administrated 15, 30 or 60 min before swimming. Each point represents the mean of 10 mice.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Significantly different from control (Student's t -test).

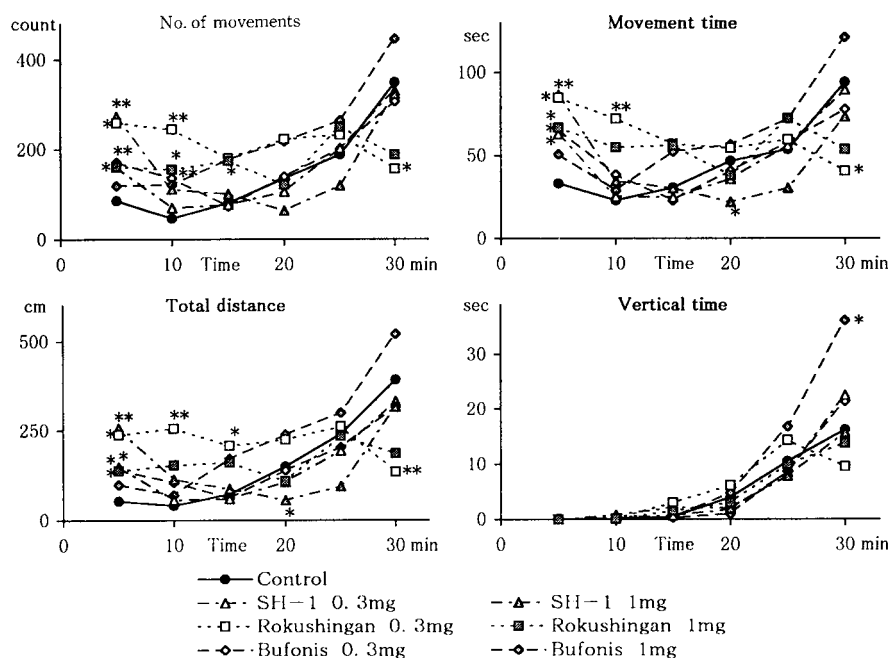


Fig. 6 Effect of SH-1, Rokushingan and Bufonis on locomotor activities (no. of movements, movement time, total distance and vertical time) in weight-loaded forced swimming mice. Drug was administrated 30 min before swimming. Each point represents the mean of 10 mice.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Significantly different from control (Student's t -test).

して有意な増加および増加傾向を示した (Fig. 5)。そこで薬物の投与を水泳 30 分前として、各試験薬物につき検討した結果、移動距離、移動時間および運動回数のパラメータにおいて、測定開始後 5 および 10 分において対照群よりも有意な増加および増加傾向を示した。また、立ち上がり時間は蟾酥 1 mg/kg 投与群において有意な増加を認めたが、他の投与群は有意な作用を示さなかった (Fig. 6)。

3. 血液中の生化学的パラメータに対する影響

マウスを強制水泳させた場合、血漿中グルコース濃度は水泳後 15 分より減少し、30 および 60 分後では強制水泳させていない正常群のマウスに比較してより著明な減少が見られた。また、疲労物質と考えられる乳酸の濃度は水泳後 15 分において有意な増加を示し、以後経時的に回復していくのが認められた (Table I)。そこで、強制水泳後 15 分における血液中のグルコース量および乳酸量の変化をパラメータとして、各試験薬物の影響を検討した。その結果、SH-1 の 0.1, 0.3 および 1 mg/kg 投与

Table I Effect of weight-loaded forced swimming on plasma biochemical parameter in mice.

Time after swimming	N	Glucose (mg/dl)	Lactic acid (mg/dl)
Normal	10	170.1±4.5	56.0±8.7
15 min	10	151.4±11.6	91.3±12.0*
30 min	10	119.3±17.0**	57.0±9.6
60 min	10	114.0±12.4**	39.9±6.0

* and ** indicate significantly different from normal group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Student's *t*-test).

Table II Effect of SH-1 and related compounds on change of plasma biochemical parameter at 15 min after weight-loaded forced swimming in mice.

Sample	Dose mg/kg	N	Glucose (mg/dl)	Lactic acid (mg/dl)
Normal	—	10	179.6±5.1**	45.5±4.8**
Control	—	18	152.3±6.4	84.1±4.9
SH-1	0.1	10	182.9±10.1*	77.2±6.5
	0.3	10	176.4±10.5*	75.7±3.8
	1.0	10	190.5±11.8**	65.8±7.3*
Rokushingan	0.3	10	166.8±10.2	72.8±5.2
	1.0	10	162.3±9.4	78.0±6.7
Bufonis	0.3	10	156.9±10.3	75.4±6.1
	1.0	10	177.0±7.6*	79.7±5.2
Epimedii Herba	1.0	10	159.9±6.3	85.1±6.5
SH-2 ^{a)}	1.0	10	160.0±8.6	73.8±4.2

* and ** indicate significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Student's *t*-test).

^{a)} SH-2 : SH-1 without Epimedii Herba.

Table III Effect of SH-1 and related compounds on plasma biochemical parameter in mice.

Sample	Dose mg/kg	N	Glucose (mg/dl)	Lactic acid (mg/dl)
Normal	—	10	179.6±5.1	45.5±4.8
SH-1	0.3	10	172.2±4.7	46.0±4.3
	1.0	10	173.1±5.8	59.5±7.6
Rokushingan	0.3	10	176.2±7.5	51.0±6.7
	1.0	10	166.0±9.0	49.0±6.0
Bufonis	0.3	10	173.8±10.1	52.7±6.8
	1.0	10	173.5±8.0	67.0±9.4
Epimedii Herba	1.0	10	185.2±7.8	49.7±6.9
SH-2 ^{a)}	1.0	10	166.7±4.0	45.2±3.6

Blood was collected 15 min after drug administration.

^{a)} SH-2 : SH-1 without Epimedii Herba.

により、強制水泳によるグルコース濃度の減少は有意に改善された。また、乳酸量の増加は 1 mg/kg の投与で有意な改善が認められた。また、蟾酥単独投与群ではグルコース濃度に対しては SH-1 投与群と同様な改善作用が認められたが、その作用は軽度であり、乳酸量の増加に対しては何れの投与量においても改善作用を示さなかった。一方、六神丸投与群では何れのパラメータにも変化は認められなかった。また、淫羊藿および SH-1 から淫羊藿を除いたものには作用は認められなかった (Table II)。なお、強制水泳させていない正常マウスの血液中グルコース量および乳酸量に対し、何れの薬物も影響を及ぼさなかった (Table III)。

考 察

蟾酥製剤の抗疲労効果を調べる目的で、強制水泳による疲労に対する効果を検討した。マウスを重量負荷して 10 分間強制水泳させた後、15 分、30 分あるいは 60 分休息させ、その後、再度強制水泳させた場合、15 分後では遊泳時間の著明な短縮がみられた。そこで、疲労が顕著に現れると考えられる休息 15 分後に再度強制水泳させてその遊泳時間を比較することにより抗疲労効果を評価した。

その結果、SH-1 は 0.1~5 mg/kg の投与量の間に於いて再度強制水泳における遊泳時間の有意な延長が認められた。また、蟾酥単独投与によっても 0.3~1 mg/kg の間において明らかな遊泳時間の延長作用が示されたが、5 mg/kg ではその効果は認められなかった。次に、淫羊藿の配合意義を確認する目的で SH-1 から淫羊藿あるいは蟾酥を除いた試験薬物につき、同様な検討を行った。その結果、何れの試験薬物も遊泳時間の有意な延長は示

さなかった。蟾酥に淫羊藿を配合した場合、蟾酥単独よりも強く作用が出現する理由については不明であるが、もしかしたら、淫羊藿による蟾酥成分の吸収促進効果^{12, 13)}によるものかもしれない。何れにしても何等かの協力作用が存在し、その協力作用によって蟾酥の作用が増強され、遊泳時間を延長したと考えられる。一方、六神丸は何れの投与量においても遊泳時間に何等影響を示さなかった。六神丸が遊泳時間の延長を示さなかった理由として、蟾酥に対する他の配合成分による拮抗作用が考えられる。木村らは麝香、牛黄および牛胆汁の3生薬による協力作用によって蟾酥の薬理作用に拮抗する現象について報告している⁴⁾。今回得られた六神丸に抗疲労効果の認められないという結果は木村らの報告した拮抗現象によるものかも知れないが、今後さらに種々の点から検討していく必要がある。

次にマウスの自発運動量に対する影響を、正常マウスおよび強制水泳負荷マウスを用いて検討した。その結果、正常マウスの自発運動は、蟾酥1 mg/kg 投与群において中枢興奮からくると考えられる有意な増加が認められたが、SH-1 および六神丸は影響を示さなかった。このことから、SH-1 および六神丸には蟾酥の中枢興奮に対して抑制的に働くものが存在するのかもしれない。次に薬物を投与した後、強制水泳させ、その後の運動量を測定した結果、何れの薬物も測定開始後10分間の運動量は対照群と比較して有意な増加或いは増加傾向を示した。行動解析装置にマウスを入れた場合、測定開始直後においては空間認識等の探索行動を起こすことが知られている¹⁵⁾。一方、疲労したマウスは疲労が原因と思われる探索行動の低下を示すが、各薬物がこれを改善したことから、これら薬物には疲労予防効果があると考えられるが、今後抗疲労効果との関連性についてメカニズムも含めた詳細な検討が必要である。

マウスを強制水泳させた場合、血清グルコース量の低下、乳酸量の増加および遊離脂肪酸の増加が認められるが、これら変化は抗疲労効果を有する薬物により改善されることが報告されている。^{14, 16)} これら血液中生化学的パラメータの量的変動は運動負荷によってエネルギーが消費される際に伴う代謝によって起こる物質の量的変化で、疲労回復の生理機構が働くためだと考えられている^{14, 15, 17)}。

そこで、強制水泳後の血液中の生化学的なパラメータに対するSH-1の影響を調べた。このため、マウスを10分間強制水泳させた後に試験薬物を経口投与し、その15分後の血液中の生化学的なパラメータ値を測定した。その結果、SH-1投与群において、強制水泳によってもたらされる血液中のグルコース量の低下や疲労物質として

の乳酸量の増加が有意に改善することが認められた。また、蟾酥単独投与群ではグルコース量の低下のみが改善されたが、その改善作用はSH-1よりも明らかに弱く、また乳酸の増加は改善されなかった。一方、六神丸には何れの生化学的パラメータに対しても改善作用が認められなかった。これらパラメータのうち、特にグルコース量の改善効果は遊泳時間の延長効果と類似するものであった。なお、SH-1は強制水泳をさせていない正常マウスの血液中の生化学的パラメータに対しては何らの影響を与えなかった。このことから、SH-1の血液パラメータの改善は、抗疲労効果の結果として現れたものと考えられる。

以上のように、蟾酥の有する水泳遊泳時間の延長作用および血清生化学的パラメータの量的変化の改善作用は、淫羊藿の配合によりより強く発現したことから、両者生薬には協力作用が存在し、その協力作用により蟾酥の作用がより強く発現するものと考えられる。今後、その協力作用について抗疲労効果の作用機序も含めて検討が必要であると思われる。このように、蟾酥含有製剤に淫羊藿を配合することは疲労回復促進の点から考えた場合、意義のあるものと考えられた。

References

- 1) Erland, E., Gunther, P., Hasso, S. : Cardiac glycoside receptor, (Na⁺, K⁺)-ATPase activity and force of contraction in rat heart. *Biochemical Pharmacol.* **29**, 3219-3229, 1980.
- 2) Toma, S., Hirai, Y., Sugimoto, C., Shoji, M., Oguni, Y., Morishita, S., Ito, C., Horie, M. : Metabolic effect of Bufalin and Cinobufagin. *Yakugaku Zasshi* **111**, 687-694, 1991.
- 3) Kimura, M., Nagata, E. : Fundamental research for the pharmacological activity of oriental drugs VI. *Yakugaku Zasshi* **88**, 119-124, 1968.
- 4) Kimura, M., Nagata, E., Waki, I. : Fundamental research for the pharmacological activity of oriental drugs VII. *Yakugaku Zasshi* **88**, 125-129, 1968.
- 5) Matsubara, T., Mimura, Y., Adachi, H., Horikoshi, I. : Comparison of new traditional Rokushingan preparations on rat blood pressure and isolated guinea pig atria. *Pharmacometrics* **34**, 17-22, 1987.
- 6) Sato, H., Otorii, T., Toyoguchi, Y., Sugawara, K. : Effects of Bufotalis, Musk and Bezore on cardiovascular system. *Pharmacometrics* **33**, 817-824, 1987.
- 7) Yamahara, J., Tanaka, S., Matsuda, H., Sawada, T., Fujimura, H. : The mode of cardiac action of cardiotonic steroids isolated from Toda Cake in perfused working guinea pig heart and effect of cinobufagin on experimental heart failure. *Folia Pharmacol. Japon* **88**, 413-423, 1986.
- 8) Morishita, S., Saito, T., Mishima, Y., Mizutani, A., Hirai, Y., Kawakami, M. : Pharmacological studies of cinobufagin, in comparison with digoxin. *Folia Pharmacol. Japon* **86**, 269-292, 1985.
- 9) Morishita, S., Saito, T., Mishima, Y., Mizutani, A., Hirai, Y.,

- Kawakami, M. : Pharmacological studies of Senso (Ch'an Su) containing drugs. *Folia Pharmacol. Japon* **87**, 361-378, 1986.
- 10) Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Iwashima, S., Sakakibara, N. : Seasonal fluctuation of flavonol glycosides in Epimedium Species. *Yakugaku Zasshi* **109**, 271-273, 1989.
- 11) Mizuno, M., Iinuma, M., Tanaka, T., Sakakibara, N., Hanioka, S. : Flavonol glycosides in Epimedium Species. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 3487-3490, 1988.
- 12) Shinohara, T., Nakano, T., Ogita, Z. : Inyoukaku seibun no yakurisayou (2). The 10th General Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU Abstracts p.58, 1993 (Toyama).
篠原達雄, 中野智子, 荻田善一 : 淫羊藿成分の薬理作用(2). 第10回和漢医薬学会大会講演要旨集 p.58 (富山).
- 13) Nogami, T., Shinohara, T., Chin, Z., Ogita, Z. : Inyoukaku chusyutsu ekisu no tekisyutsu sinboukin ni oyobosu eikyou *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **8**, 234-235, 1991.
- 野上俊宏, 篠原達雄, 沈白伊, 荻田善一 : 淫羊藿抽出エキスの摘出心筋に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 **8**, 234-235, 1991.
- 14) Yamamura, M., Kinoshita, K., Katayama, T., Matsuoka, Y., Fujitsuka, T., Noguchi, M. : Effect of Nanpao, a traditional preparation consisting of 31 crude drugs, on experimental fatigue in mice (1). *Pharmacometrics* **46**, 417-426, 1993.
- 15) Tadano, T., Aizawa, T., Asano, T., Hozumi, M., Kisara, K. : Pharmacological studies of nutritive and tonic crude drugs on fatigue in mice. *Folia Pharmacol. Japon* **100**, 423-431, 1992.
- 16) Sato, T., Kojima, S., Tatsumi, S. : Effect of medicated alcoholic beverage (Yomeishu) which consists of 12 drugs on exhaustive exercise in mice. *Pharmacometrics* **9**, 345-355, 1975.
- 17) Boa, T., Saito, H. : Kouzine, bitaminui oyobi sono haigouzai no kouka (I). *Yakuri to Chiryō* **12**, 1453-1459, 1984.
包天桐, 斎藤洋 : 紅参, ビタミン類およびその配合剤の効果(第I報). 薬理と治療 **12**, 1453-1459, 1984.