

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

鄭 平東,^{a)} 横澤 隆子,^{a)} 大浦 彦吉,^{*a)} 中田 瑛浩^{b)}

^{a)}富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門

^{b)}富山医科薬科大学医学部泌尿器科

Effect of orally administered Onpi-tô to rats with chronic renal failure
on blood flow in renal tissue, blood pressure, and hormone levels in blood

Ping Dong ZHENG,^{a)} Takako YOKOZAWA,^{a)} Hikokichi OURA^{*a)} and Teruhiro NAKADA^{b)}

^{a)}Department of Applied Biochemistry, Research Institute for Wakan-Yaku,
Toyama Medical and Pharmaceutical University

^{b)}Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Received January 28, 1986. Accepted February 26, 1986.)

Abstract

The effect of orally administered Onpi-tô (Wen-Pi-Tang) on blood flow in renal tissue, blood pressure, and hormone levels in blood was determined chronically in renal failure rats induced by an adenine feeding. On the measurement of blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis, Onpi-tô-treated group showed a significant increase of blood flow in renal tissue as compared with the control group. Onpi-tô treatment also showed a moderate decrease on tail blood pressure in chronic renal failure. Partial suppression of renin-angiotensin-aldosterone system and increment of prostaglandin E level were observed after treatment, indicating an improvement of renal function in chronic renal failure rats.

Key words chronic renal failure, Onpi-tô, blood flow, blood pressure, renin, angiotensin, aldosterone, prostaglandin E, rat

Abbreviation Onpi-tô (Wen-Pi-Tang); 温脾湯

緒 言

先に著者らは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検討し、温脾湯投与により高窒素血症の改善、肝腎における尿素産生の抑制、グアニジノ化合物の低下あるいは消失、高リン酸血症の改善などを観察した¹⁾。他方、尿中への尿素やクレアチニン及びリン酸排泄量が増加

し、逆に Ca 排泄量は低下した²⁾。さらに延命効果についても検討し、明らかな延命作用を認め³⁾、腎不全状態の改善を示唆する知見が得られた。以上の結果並びに腎の肉眼的色調から腎組織血流量の改善が推定された。

腎は大量の血流供給を受けつつ、生体内部環境を保持するため、重要な役割を演じており、腎内の血液循環動態と腎機能との間には密接な関連性が明らかにされている。今回、著者らは本剤の腎ホメオス

*〒930-01 富山市杉谷 2630
Sugitani, Toyama 930-01, Japan

ターシスに与える影響を検討する目的で腎組織血流量、血圧及びこれに関与する各種ホルモンを測定し、新たな知見を得たので報告する。

材料と方法

(1) 動物：実験に用いたラットはWistar系雄ラットで、腎血流量、血圧測定実験には体重180g前後(生後7週齢)、ホルモン測定実験には250g前後(10週齢)を用い、前報^{4,5)}と同様0.75%アデニン含有飼料(アデニン投与量約350~400mg/kg体重/日)で6, 12, 24ないし36日間飼育した。正常ラットは18%カゼイン食で飼育した。

(2) 温脾湯エキスの調製法：温脾湯は“備急千金要方”⁶⁾に記載され、その処方内容は上海中医学院編“中医方剂臨床手冊”⁷⁾の処方を用いた。エキス調製法は前報¹⁾同様中国伝統煎出法に従い、まず炮附子、*Aconitum japonicum* THUNB., *Aconiti Japonici Tuber* (中国産) 9 gを100℃、30分間水で煮沸した後、浮遊物を除き、次に薬用人参、*Panax ginseng* C.A. MEYER, *Ginseng Radix* (韓国産錦山) 3 g, 甘草、*Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* REG. et HERD., *Glycyrrhizae Radix* (中国産西北西正) 5 g, 乾姜、*Zingiber officinale* Rosc., *Zingiberis Rhizoma* (中国産) 3 gを加え

てさらに100℃、30分間加熱し、最後に大黄、*Rheum* sp., *Rhei Rhizoma* (中国産四川雅黄) 15gを加えて5分間加熱した後、濾液を凍結乾燥し、褐色の粉末を約20%の収率で得た。

(3) 試料の投与法：温脾湯エキスを水に溶解し、1.0mg/mlの濃度に調整してアデニン投与と同時に最初から自由に飲水させた。投与量は飲水量から算出した結果、25~30mg/rat/dayであった。対照群には水を与えた。

(4) 測定方法：

1) 腎組織血流量は針型双極電極電解式組織血流計RBF-1(バイオメディカルサイエンス社製)を用い、甲州らの方法⁸⁾を腎に応用し、下記の方法に従い測定した。すなわちラットをペントバルビタールNa塩(30mg/kg体重の腹腔内投与)にて麻酔後、手術板に背臥位で軽く四肢を固定し、開腹した。腎被膜より1~2mmの深さの皮質部に針型電極を斜めに挿入し、一方、皿型銀塩化銀電極は皮下に埋め込んだ。電極Aは水素濃度測定用に、電極Bは水素ガス発生用に用いた。水素ガス発生電極から腎皮質内に10 μ Aの電流を40秒間通電し、発生した水素ガスのポーラロ電流の変化を記録した。次に、各々のグラフより近似した指数の半減期を求め、下記の式より腎皮質血流量を算出した。

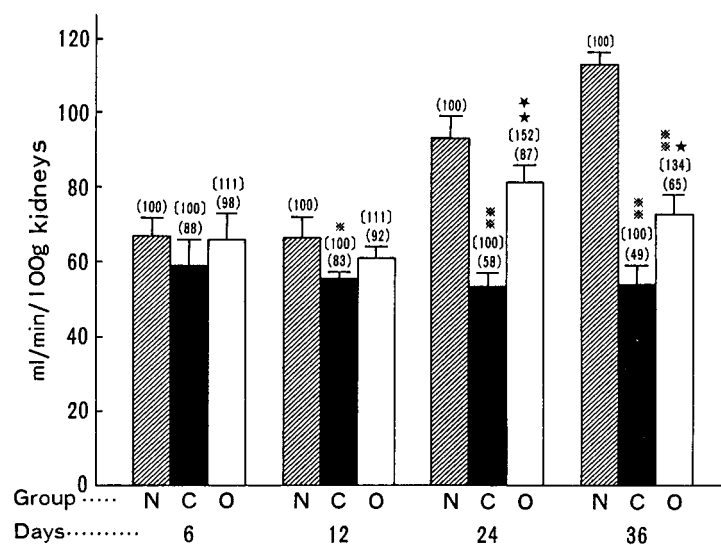


Fig. 1 Blood flow in renal tissue.

N, normal rat; C, CRF rat (control group); O, CRF rat (Onpi-tô-treated group).

Values are means $\pm$ S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the N or C value. *, * Significantly different from the N or C value, $p < 0.05$, **, *** $p < 0.001$.

$$\frac{69.3}{\text{クリアランスカーブより求めた半減期 (min)}} - \left(\text{水素の生体内の拡散によるみかけの血流量} \right) \\ (\text{ml/100 g 腎組織/min})$$

なお水素拡散によるみかけの血流量は死後の拡散データから得た。

2) 血圧は RAT 自動血圧記録装置 USM-105-R 型 (植田製作所製) を用い, 無麻酔下 tail-cuff method にて収縮期血圧を測定して記録した⁹⁾。

3) 可及的に無刺激に保ったラットをギロチン法にて屠殺し, 軀幹血を冷却試験管内に採取した。EDTA Na₂ を含有する血液は 4℃, 1200g で 20 分間遠沈して凍結保存した。血漿レニン活性は Katz and Smith が開発したアンジオテンシンの Radio-immunoassay の変法で,^{10,11)} 血漿アンジオテンシン I は RIA 固相法, 血漿アンジオテンシン変換酵素は蛍光比色法, 血漿アンジオテンシン II, 血清アルドステロンは RIA PEG 法, 血漿プロスタグランジン E は RIA 直接法¹²⁾ で測定した。

結 果

1. 腎組織血流量に対する温脾湯の効果

腎組織血流量の測定結果を Fig. 1 に示した。正常ラットでは発育とともに腎組織血流量が増加し, 腎不全ラットでは逆に腎組織血流量が次第に低下することを認めた。一方, 腎不全ラットに温脾湯を投与した群では, 腎不全ラットに比し 6 日, 12 日, 24 日, 36 日目のいずれの場合も血流量の増加を認め, 特に 24 日, 36 日ではそれぞれ 52%, 34% 増加した。

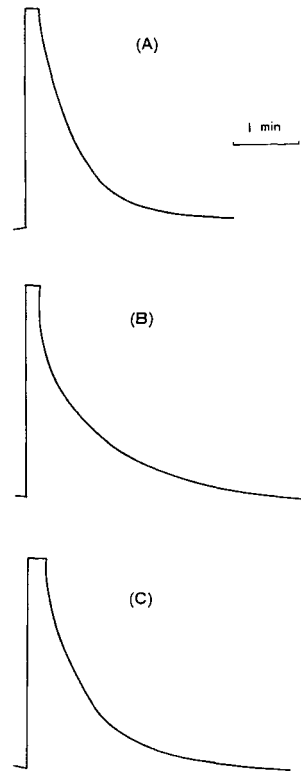


Fig. 2 Time course of hydrogen concentration in the experiment of renal tissue.

(A), normal rat ; (B), CRF rat (control group) ; (C), CRF rat (Onpi-tô-treated group).

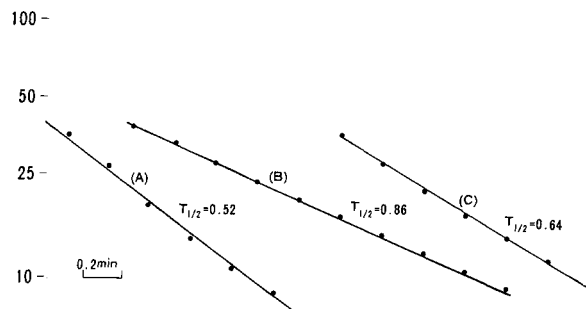


Fig. 3 Logarithm showing time course of hydrogen concentration in the experiment of renal tissue.

(A), normal rat ; (B), CRF rat (control group) ; (C), CRF rat (Onpi-tô-treated group).

Fig. 2 に 3 群の代表的なクリアランスカーブを示した。水素濃度の減少は 3 群とも指数関数に近似している結果を得たが、その減少速度は正常ラット、温脾湯投与ラット、腎不全ラットの順に延長する結果が得られた (Fig. 2, 3)。

以上より、温脾湯投与によって慢性腎不全ラットの腎組織血流量の増加が明らかとなった。

2. 血圧に対する温脾湯の効果

尾動脈血圧の測定結果を Fig. 4 に示した。正常ラットでは発育とともに 18 日 (生後 10 週) まで血圧が約 120 mmHg に上昇し、以後はほぼ一定であった。他方、アデニン投与ラット (対照群) の血圧は腎不全の進行とともに次第に上昇した。温脾湯投与群では 18 日よりアデニン投与群に比し有意な低下 (9%) を示し、24 日、30 日でもそれぞれ 7%, 11% 有意に血圧が下降した。投与 36 日目では有意差を認めなかったが、血圧下降傾向を示し、アデニン投与による血圧の上昇を温脾湯が抑制する結果を得た。

3. 血中ホルモンレベルに対する温脾湯の効果

Fig. 5 に示すごとく、アデニン誘発腎不全ラット (対照群) では正常ラットに比し、12 日までレニン活性、アンジオテンシン I (Ang I)、アンジオテンシン変換酵素 (ACE)、アンジオテンシン II

(Ang II) 及びアルドステロン値はいずれも上昇した。温脾湯投与群では対照群に比し、12 日目でレニン活性、Ang I、アルドステロン値はいずれも 24%, 37%, 78% 上昇した。しかし 24 日目では 12 日に比し、対照群は一転してレニン活性、Ang I、Ang II はいずれも 69%, 73%, 57% 低下したが、ACE 活性、アルドステロン値は著しい変動を認めなかった。この際、温脾湯投与によってレニン活性の上昇 (39%) と Ang II の著しい低下 (64%) が認められた。36 日目では 24 日目の対照群に反して Ang I、ACE、Ang II はいずれも 266%, 42%, 258% の上昇が見られたのに対し、レニン活性はわずかの上昇しか観察されなかった。他方、温脾湯投与群ではレニン活性、Ang I、Ang II はいずれも対照群に比し 64%, 75%, 87% 低下したが、ACE 活性、アルドステロン値はわずかの低下を認めるのみであった。

プロスタグランジン (PGE) はアデニン投与群では 6 日目で正常値に比し低下したが、12 日目では正常値に近い値に回復した。しかし 24 日、36 日目ではいずれも正常値の 17% と著しく低下した。他方、温脾湯投与群は 6 日目で対照群に比し差異は認められなかったが、12 日で 45%, 24 日で 2.1 倍、36 日では 3.3 倍と顕著な上昇を示した。

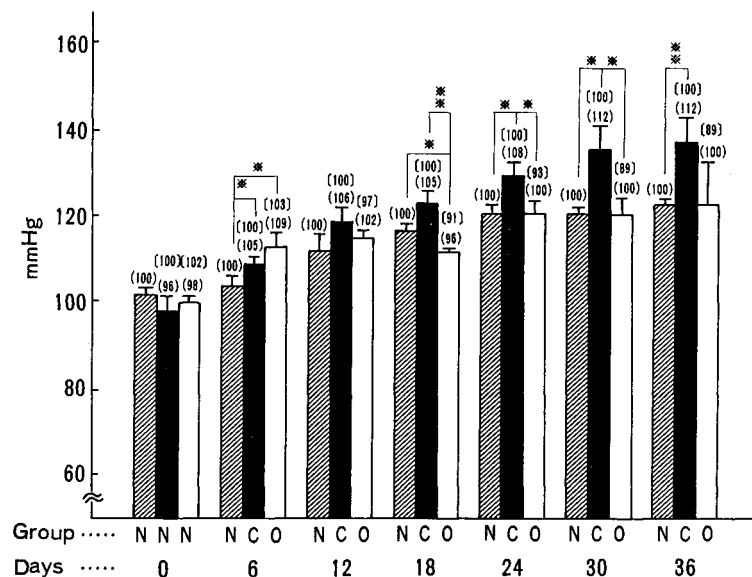


Fig. 4 Blood pressure measured by a tail cuff method.

N, normal rat; C, CRF rat (control group); O, CRF rat (Onpi-tô-treated group). Values are means $\pm$ S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the N or C value. *Significantly different from the N or C value, $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

考 察

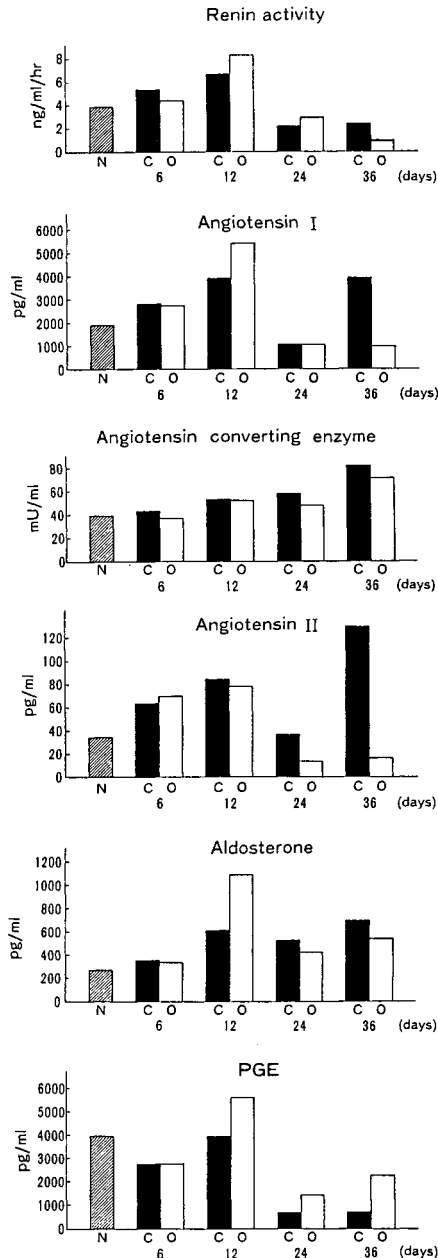


Fig. 5 Renin-angiotensin-aldosterone system hormones and prostaglandin E levels in blood.

N, normal rat ; C, CRF rat (control group) ; O, CRF rat (Onpi-tô-treated group). Equal volume of plasma or serum from 6 rats was pooled and assayed.

腎には心拍出量の20~25%に及ぶ多量の動脈血が流入し、生体の内部循環維持のため、重要な役割を果たしており、血液循環は他の臓器には見られない幾つの特徴を有している。その1つは尿の生成機能にかかわり、皮質部に存在する糸球体を灌流する血液から原尿が濾過され、髓質部に存在する尿細管の原尿濃縮機構にも血流が重要な役割を果たしている。いま1つの特徴には自動調節機構があり、腎動脈血の変動によっても腎血流量が一定に保持される。また水、電解質等の代謝調節、血圧変化などの生体内環境の変化に対し、その循環動態に依存して対応している。

ヒトの腎不全状態では、一般に腎血流量は減少し、腎の形態学的変化も認められ、繊維化によって血管は圧迫、迂曲あるいは閉塞をひき起こし、血管壁の炎症、動脈硬化性の内膜肥厚により血栓や閉塞も認められている。腎血流量の減少は腎自体の病変以外に心不全、脱水、電解質障害等の合併症によってもさらに悪化し、腎血流量はただちに糸球体濾過率に反映する。¹³⁾

他方、慢性腎不全患者では高血圧を合併する頻度が高い。高血圧症の一般的な成因として、細胞外液の増加やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、昇圧アミンなどの関与が知られている。これら腎性昇圧因子が血圧調節因子として重要な役割を果たしていることは広く認められているが、それと同時に腎における抗昇圧因子または降圧性物質としてのプロスタグランジン-キニン-カリクレイン系などの存在も近年明らかにされている。^{14, 15)}

腎不全状態では腎血流量が著しく減少するため、レニン分泌が亢進し、アンジオテンシン生成が促進される。レニン-アンジオテンシン系は直接に血管の平滑筋を収縮し、昇圧作用を示すばかりでなく、副腎皮質球状層を刺激し、アルドステロン分泌亢進作用を持っている。これら作用は微量のアンジオテンシンIIの増加によっても起こり、アルドステロンはまた体内におけるNa貯留を引き起こして体液量を増大させ、血圧上昇の引き金となる。¹⁶⁾

従来、慢性腎不全モデルラットとして一側腎切除腎摘出法 (Platt 法)¹⁷⁾が広く用いられてきたが、今回の実験で用いたアデニン誘発慢性腎不全ラットはアデニン投与日数の経過とともに腎不全状態が進行し、高窒素血症、urea cycle異常、血中遊離アミノ酸パターンの異常、Ca, P代謝異常などを示す。^{4, 5)}本

実験でもアデニン誘発慢性腎不全ラットは12日、24日、36日目まで腎組織血流量がいずれも低下し、特に24日、36日目では正常値に比し40~50%減少することを認めた (Fig. 1)。他方、腎不全ラットの末梢血圧はアデニン投与日数とともに30日まで直線的に増加することが観察され (Fig. 4)、ヒトの腎不全において見られる現象と同様に腎組織血流量の低下並びに高血圧を呈することが明らかとなった。

一方、血中レニン活性、Ang I、ACE 活性、Ang II、アルドステロンはいずれも12日まで上昇し、先の腎組織血流量の低下によるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の作動に基づく腎性高血圧が惹起されていることが判明した。しかし24日、36日目では腎組織血流量の著しい低下や高血圧の進行が認められるのに反し、レニン活性の低下や Ang I、Ang II の著明な減少が24日目まで観察され、36日目では Ang I、ACE 活性、Ang II、アルドステロンの上昇が認められるのに対し、レニン活性のみは低値を示した。臨床的にも腎不全状態においてレニン活性の低下がしばしば認められる。最近、昇圧系として働くレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系と降圧系として働くプロスタグランジン-キニン-カリクレイン系との接点に ACE の存在が注目されている。¹⁵⁾したがって、本実験で認められた24日以後のレニン活性の低下や Ang I、Ang II の低下から血圧上昇の機序を説明することはできず、さらに降圧系に関与するホルモン動態の解析が必要である。また、これらの系以外にカテコールアミンによる血圧上昇に関与していることも考えられる。

PGE (E_1 , E_2) には末梢血管の抵抗性の抑制 (E_1)、血圧下降 (E_1)、血小板凝集の抑制 (E_1)、腎血流量の増加 (E_2)、Na 排泄の促進 (E_2) 作用等が知られている。PGE の生成分泌部位としては多くの器官が挙げられているが、肝、腎が主要部位であり、腎では髄質細胞や集合管で生成される。腎障害の場合、その合成能は低下し、血中 PGE 値も低下することが報告されている。¹⁴⁾ Fig. 5 に示すごとく、アデニン投与 6 日で正常値に比し PGE は 30% 低下し、24日、36日ではさらに顕著に低下し、12日目を除いて腎不全状態の進行を反映する結果が得られた。本実験においてはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系とプロスタグランジン E とは何らかの相関関係を保ちつつ、常に変動しているわけではなく (Fig. 5)、両者の関係は時に controversial である。しかしながら腎血流量を減少させるような刺激、たとえば Ang I ¹⁸⁾ ないし Ang

II ¹⁹⁾ の腎動脈内投与や腎虚血 ²⁰⁾ は prostaglandin-like substances を増加させるとの報告がある。また PGE₁ の投与は血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度を上昇させるとともに、高血圧症患者に PG の inhibitor であるインドメサシンを投与すると血漿レニン活性、血清アルドステロン濃度は減少するとの報告もある。²¹⁾ 著者らは腎動脈狭窄により高血圧が生じた症例において、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系と PG 系がともに急激に上昇し、腎には傍球体細胞 (レニン分泌細胞) の増生と renomedullary interstitial cell (PG 分泌細胞) の増生が見られ、腎虚血の解除により、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系と PG 系の正常化を経験している。²²⁾ これらの報告は内因性 PG がレニン分泌を促すことを示唆するものである。本実験データでは腎不全の進行がそれほど重篤でないと推測される12日目では両者が parallel に変動しているようであり (Fig. 5)、病態の進行とともに組織が変性し、両者の相関関係も乱れたことが推測されるが、病理組織学的検索が行われておらず、真の理由は不明である。

最近、漢方的に瘀血状態といわれるものの中に凝固亢進状態を示す症例が知られている。

桜川ら ²³⁾ は温脾湯構成和漢薬である大黃に瘀血薬の中で最も強い血液凝固阻止作用や線溶阻止作用を認め、瘀血症の改善効果を示唆した。また久保ら ²⁴⁾ は薬用人参に血小板凝集抑制作用、抗トロンビン作用、線溶系の活性化作用を認めている。さらに金子ら ^{25, 26)} は薬用人参に血圧降下、心拍出量の促進、総末梢血管抵抗抑制、血管拡張作用等を報告している。

著者らは大黃 ²⁷⁻²⁹⁾ 並びに温脾湯 ^{1, 3)} をアデニン誘発慢性腎不全ラットに投与すると、高窒素血症などの尿毒症症状の改善することを報告してきた。また温脾湯投与により糸球体ボーマン腔の拡張、尿細管の囊胞化、尿細管基底膜の肥厚、尿細管上皮の硝子滴変性および間質の血管壁の空胞化等、組織学的にわずかな緩和が認められている。³⁾ 他方、尿素、クレアチニン、P 排泄量はいずれも有意に増加することを報告し、²⁾ 腎組織血流量の増加により代謝産物の尿中排泄が促進され、尿毒症を軽減するものと推測した。

本実験によりアデニン誘発慢性腎不全ラットに対し、温脾湯は腎組織血流量の増加改善作用 (Fig. 1) を認め、また附子、薬用人参、乾姜にも同様の作用を認めている (未発表データ)。したがって、温脾湯の腎組織血流量の改善作用はこれら温脾湯構

成和漢薬の複合効果によるものと考えられるが、今後さらに腎動脈血流量についても検討したい。

次に Fig. 4 に示すごとく温脾湯投与により血圧下降作用を認め、さらに昇圧系に關与する各種ホルモン、酵素について検討した結果、Fig. 5 のごとく、12日目ではレニン活性、Ang I、アルドステロンを増加させることを見出した。また24日ではレニン活性を上昇させるにもかかわらず、ACE活性、Ang II、アルドステロンはいずれも低下していた。36日目ではレニン活性、Ang I、ACE活性、Ang II、アルドステロンなどの昇圧系の抑制が認められた。

最近、井ノ口ら³⁰⁾は大黃中のタンニン成分にACE阻害作用を報告し、高血圧改善効果を示唆しており、今回の昇圧抑制作用の一因にタンニン成分が關与している可能性が考えられた。

一方、PGEは12日、24日、36日でいずれも対照群に比し増加することから、末梢血管の抵抗性の抑制、血圧下降、腎血流量の増加、血小板凝集の抑制が示唆された。

以上の実験結果から、温脾湯は腎不全ラットに対し腎組織血流量の増加、血圧下降、昇圧系の抑制、PGEの増加等の作用を示し、前報^{1,3)}で示した尿毒症に対する代謝改善作用の他に、腎性高血圧改善作用、腎機能改善作用をも有することが明らかとなった。

結 論

本実験結果から、温脾湯は腎組織血流量の増加、血圧下降、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の一部抑制、プロスタグランジンEの増加等の作用を有し、腎性高血圧改善作用、腎機能改善作用が明らかとなった。

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劑温脾湯の効果について, 和漢医薬学会誌 **1**, 209-217, 1984
- 2) 鄭 平東, 横澤隆子, 大浦彦吉: 温脾湯治療慢性腎機能不全の実験研究, 上海中医薬雑誌 1984年第11期, 45-49
- 3) 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
- 4) 大浦彦吉, 横澤隆子, 鄭 平東, 小泉富美朝: アデニン誘発慢性腎不全モデルラットの作製, 医学のあゆみ **130**, 729-730, 1984
- 5) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H. and Koizumi, F.:

Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron*, in press

- 6) 孫 思邈著“備急千金要方” p.281 (1955年, 人民衛生出版社)
- 7) 上海中医学院編“中医方劑臨床手冊” p.60 (1973年, 上海人民出版社)
- 8) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 齊藤健夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局部所脳血流量測定を試み, 脳神経外科 **9**, 1261-1266, 1981
- 9) 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
- 10) Katz, F.H. and Smith, J.A.: Radioimmunoassay of angiotensin I: Comparison of two renin activity methods and use for other measurements of the renin system. *Clin. Chem.* **18**, 528-533, 1972
- 11) Yun, J.C.H., Delea, C.S., Bartter, F.C. and Kelly, G.: Increase in renin release after sinoaortic denervation and cervical vagotomy. *Am. J. Physiol.* **230**, 777-783, 1976
- 12) Jaffe, B.M., Behrman, H.R. and Parker, C.W.: Radioimmunoassay measurement of prostaglandins E, A, and F in human plasma. *J. Clin. Invest.* **52**, 398-405, 1973
- 13) 大島研三, 浅野誠一, 吉利 和, 上田 泰編集“腎臓病学” 第二版 p.990 (1974年, 医学書院)
- 14) 阿部圭志: プロスタグランジン・キニン・カリクレイン, 腎と透析 **16**, 79-84, 1984
- 15) 桑野恵美子, 荒川規矩男: レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系とカリクレイン-キニン系の関係, 治療学 **14**, 337-341, 1985
- 16) 山村雄一編“新内科学” p.702 (1972, 南山堂)
- 17) Platt, R., Roscoe, M.H. and Smith, F.W.: Experimental renal failure. *Clin. Sci.* **11**, 217-231, 1952
- 18) Needleman, P., Kariffman, A.H., Douglas, J.R., Johnson, E.M. and Marshall, G.R.: Specific stimulation and inhibition of renal prostaglandin release by angiotensin analogs. *Am. J. Physiol.* **224**, 1415-1419, 1973
- 19) McGiff, J.C., Crawshaw, K., Terragno, N.A., Malik, K. U. and Lonigro, A.J.: Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and the release of prostaglandin E-like substance. *Clin. Sci.* **42**, 223-233, 1972
- 20) Jaffe, B.M., Parker, C.W., Marshall, G.R. and Needleman, P.: Renal concentrations of prostaglandin E in acute and chronic renal ischemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **49**, 799-805, 1972
- 21) Yoshimura, M., Takahashi, H., Takashima, R., Kajita, Y., Miyazaki, T., Hachiya, T., Ijichi, H. and Ochi, Y.: In “Prophylactic Approach to Hypertensive Disease,” Vol.4 (Ed. by Y. Yamori, E.D. Freis and W. Lovenberg), Raven Press, New York, p.283-288, 1979
- 22) Nakada, T., Yoshikawa, M., Ishikawa, S., Akiya, T., Yanagi, S., Katayama, T., Nishino, A., Takata, M. and

- Wakaki, K.: Coexistence of hyperplasia of juxtaglomerular cells and renomedullary interstitial cells after acute occlusion of renal artery. *Urol. Int.* **38**, 78-83, 1983
- 23) 桜川信男, 高橋 薫, 小林 取, 堀越 勇, 上野雅晴, 内山祐子, 寺澤捷年, 山本美智子: 和漢駆瘀血剤の凝血学的検討. 和漢薬シンポジウム **15**, 51-57, 1982
- 24) 久保道徳, 松田秀秋, 鈴 忠人: 人參の血栓形成症候群への影響. 和漢薬シンポジウム **15**, 36-45, 1982
- 25) 金子 仁: 循環器薬としての紅参, "薬用人参 '85" (熊谷 朗, 大浦彦吉, 奥田拓道編), 共立出版, 東京, p 194-213, 1985
- 26) 中西幸三, 田原 実, 金子 仁, 村上 光, 桑島恵一, 池田匡一, 近藤 優, 海藤秀敏: 高麗参粉の臨床的検討 (第3報). 臨牀と研究 **57**, 3089-3093, 1980
- 27) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H., Fukase, M., Koizumi, F. and Nishioka, I.: Effect of extract from rhei rhizoma on adenine-induced renal failure in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 2762-2768, 1983
- 28) Yokozawa, T., Suzuki, N., Zheng, P.D., Oura, H. and Nishioka, I.: Effect of orally administered rhubarb extract in rats with chronic renal failure. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 4506-4513, 1984
- 29) Yokozawa, T., Suzuki, N., Okuda, I., Oura, H. and Nishioka, I.: Uremia-preventive effect of rhubarb extract in rats. *J. Med. Pharm. Soc. for WAKAN-YAKU* **2**, 344-350, 1985
- 30) Inokuchi, J., Okabe, H., Yamauchi, T. and Nagamatsu, T.: Inhibitors of angiotensin converting enzyme in crude drugs. I. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 3615-3619, 1984