

八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 大柴胡湯, 黄蘗解毒湯エキスの 動脈硬化に及ぼす影響に関する実験研究

原中瑠璃子*, 長谷川律子, 小曾戸 洋, 大和田 滋, 平馬 直樹
花輪 寿彦, 飯村二三男, 中川 滋木

日本大学医学部生化学教室

Antiatherosclerotic effect of traditional Chinese medicines
(Ba-Wei-Di-Huang-Wan, Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang,
Da-Chai-Hu-Tang, Huang-Lian-Jie-Du-Tang) in experimental animals

Ruriko HARANAKA*, Ritsuko HASEGAWA, Hiroshi KOSOTO, Shigeru OWADA
Naoki HIRAMA, Toshihiko HANAWA, Fumio IIMURA and Shigeki NAKAGAWA

Department of Biochemistry, Nihon University School of Medicine

(Received January 30, 1986. Accepted March 28, 1986.)

Abstract

To clarify the *in vivo* mechanisms of the antiatherosclerotic effect of traditional Chinese medicines (Hatimi-ziô-gan, Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô, Dai-saiko-tô, Ôren-gedoku-tô), we investigated the lipids, electrolyte and collagen metabolism using mice.

Mice were fed on 5 % cholesterol diet with the preparations of traditional Chinese medicines (Spray dried water extracts) for 12 months. Lipids levels (cholesterol, triglyceride, phospholipids) in liver, heart and aorta were estimated, and contents of electrolytes (Ca, Mg, P), ⁴⁵Ca incorporation and collagen levels in aorta were also measured.

Lipid levels in liver, heart and aorta tended to be decreased in the groups receiving 5 % cholesterol diet with the preparations as compared to the control group fed on 5 % cholesterol diet only. Ca, Mg and P levels in aorta were lowered in the groups given these drugs, and markedly decreased aortic Ca levels were observed in the groups given Hatimi-ziô-gan, Dai-saiko-tô or Ôren-gedoku-tô. ⁴⁵Ca incorporation into aorta showed decreased levels by the administration of these preparations. Aortic collagen contents showed significantly low levels in all groups given these drugs.

Our results suggest that long-term-administration of these preparations is involved in lipid, electrolyte and collagen metabolism in the whole body and inhibits the development of atherosclerosis as the results of these original complicated compound actions.

Key words traditional Chinese medicine, atherosclerosis, lipids, collagen, Ca

Abbreviations Dai-saiko-tô (Da-Chai-Hu-Tang) ; 大柴胡湯, Hatimi-ziô-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) ; 八味地黄丸, Ôren-gedoku-tô (Huang-Lian-Jie-Du-Tang) ; 黄蘗解毒湯, Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô (Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) ; 柴胡加竜骨牡蛎湯

*〒173 東京都板橋区大谷口上町 30-1
30-1, Oyaguchikami-machi, Itabashi-ku,
Tokyo 173, Japan

緒 言

加齢に伴う種々の症状、疾患に対し現在まで臨床的に多くの和漢薬が使用されてきており、その中でも有効性の認められているものも少なくない。吉田、渡辺ら^{1,2)}は老人に対し八味地黄丸は臨床的に、血清脂質改善作用を有するばかりでなく広く免疫系にも作用することを報告しており、また私どもも³⁻⁵⁾これまで実験的に八味地黄丸の加齢に及ぼす影響について加齢動物を用いて検討し、八味地黄丸は糖質、脂質、グルタチオン代謝改善作用を有することが示唆された。したがって、漢方薬はその総合効果として生体内に働き、糖質、蛋白質、脂質、水、電解質その他種々の代謝に関わりあい、生体のホメオスタシスに関与し、老化防止的に作用していることが当然考えられる。

今回、私どもは壮年期以降も比較的広く使用されてきている方剤のうち八味地黄丸、柴胡加竜骨牡蛎湯、大柴胡湯、黄連解毒湯について加齢に伴う動脈硬化に及ぼす影響を検討した。高コレステロール食ならびに漢方方剤エキスを同時にマウスに12カ月間の長期投与を行い、肝、心、動脈における脂質の測定、動脈を中心にCaをはじめとする電解質代謝の検討およびcollagenの測定を行った結果、若干の成績を得たので報告する。

材料と方法

(1) 4カ月齢 ddY マウス (日本クレア製) を 5% cholesterol 添加食 (日本クレア製) にて飼育し、同時に八味地黄丸 0.4 g/kg/day, 柴胡加竜骨牡蛎湯 0.4 g/kg/day, 大柴胡湯 0.4 g/kg/day, 黄連解毒湯 0.2 g/kg/day (いずれもツムラ順天堂製スプレードライ水抽出エキス) を 12 カ月間飲料水に混和し自由投与した。5% cholesterol 食にて 12 カ月間同時に飼育した方剤非投与群を対照として、これら各方剤投与群と比較検討した。

(2) 脂質の測定: 方剤投与および対照各群の肝、心、大動脈について各組織を凍結乾燥し粉末にした後、クロロホルム: メタノール (2: 1) にて抽出し、総 cholesterol (和光純薬 Kit, Cholesterol C-Test Wako, 酵素法), triglyceride (和光純薬 Kit, Triglyceride-Test Wako), phospholipids (和光純薬 Kit, Phospholipids-Test Wako) にてそれぞれ測定した。

(3) 電解質測定: 各群について心および大動脈組

織を凍結乾燥、粉末とし、日立 Plasma Asher ASH-302 にて 4 時間低温灰化処理後 N/10HCl にて溶解、蒸留水にて希釈し、Ca はオルトクレゾールフタレインコンプレキソン法、P はモリブデン酸ブルー法、Mg はキシリジルブルー法にて測定した。

(4) ⁴⁵Ca の incorporation: ⁴⁵Ca (New England Nuclear) 10 μ Ci/10 g を普通食にて 12 カ月間飼育群、5% cholesterol 添加食の 12 カ月間飼育群、5% cholesterol 添加食と同時に各方剤の 12 カ月間投与群の各腹腔内に投与し、4 日後の心および大動脈の incorporation を Protosol (New England Nuclear) 処理後、Biofluor (New England Nuclear) を scintillator として Searl Mark III Scintillation Counter を用いて測定した。

(5) Collagen の定量: 動脈組織の collagen の定量法としては hydroxyproline を測定する方法⁶⁾により行った。すなわち組織を 6N HCl にて加水分解しフミン沈殿剤を用いて着色物質を除去、KOH にて pH 調整後 Chloramin-T により生成した pyrrole を toluene 層に移行し、Ehrlich 試薬を用い発色定量した。

結 果

1. 肝の脂質値 (Table I)

肝における triglyceride 値は八味地黄丸および柴胡加竜骨牡蛎湯投与群で、対照群である 5% cholesterol 添加食群に比較して有意の低下 ($p < 0.01$) が認められ、正常食群に近い値を示していた。phospholipids の値は柴胡加竜骨牡蛎湯投与群でのみ対照群に比較し低値を示した ($p < 0.05$)。総 cholesterol 値に関してはいずれの方剤投与群においても有意の差は認められなかった。

2. 心の脂質値 (Table II)

triglyceride 値は八味地黄丸 ($p < 0.05$)、大柴胡湯 ($p < 0.05$)、黄連解毒湯 ($p < 0.01$) 投与群で、5% cholesterol 添加食群に比較して有意の低下が認められた。phospholipids 値は八味地黄丸 ($p < 0.001$)、柴胡加竜骨牡蛎湯 ($p < 0.001$)、大柴胡湯 ($p < 0.05$)、黄連解毒湯 ($p < 0.01$) 投与群で、5% cholesterol 添加食群に比較し有意に低下し、普通食投与群に近い値を示していた。総 cholesterol 値は黄連解毒湯投与群のみ 5% cholesterol 添加食群に比較し有意の低下 ($p < 0.05$) が認められた。

3. 大動脈の脂質値 (Table III)

八味地黄丸、柴胡加竜骨牡蛎湯、黄連解毒湯投与

Table I Lipids levels in liver of 16 month-old mice given
5 % cholesterol diet and drugs for 12 months.

	(mg/g tissue)		
	Triglyceride	Phospholipids	Total-cholesterol
A) Normal diet	2.59±1.21(n=10)	31.26± 1.02(n=10)	2.68±0.82(n=10)
B) 5 % Cholesterol diet	8.80±4.34(n=10)	32.85± 2.82(n=11)	3.37±0.98(n=11)
C) 5 % Cholesterol diet +Hatimi-ziō-gan	B** 3.90±2.32(n=10)	32.67± 2.10(n=10)	3.32±0.72(n=8)
D) 5 % Cholesterol diet +Saiko-ka-ryūkotu-borei-tō	B** 3.66±2.58(n=8)	B* 28.82± 4.17(n=9)	2.75±0.37(n=7)
E) 5 % Cholesterol diet +Dai-saiko-tō	5.00±4.02(n=7)	26.50± 9.20(n=7)	3.00±1.89(n=7)
F) 5 % Cholesterol diet +Ōren-gedoku-tō	7.50±5.00(n=9)	30.70±10.10(n=9)	2.90±1.09(n=9)

(*p<0.05, **p<0.01)

(mean±SD)

Table II Lipids levels in heart of 16 month-old mice given
5 % cholesterol diet and drugs for 12 months.

	(mg/g tissue)		
	Triglyceride	Phospholipids	Total-cholesterol
A) Normal Diet	2.40±1.61(n=10)	30.12±2.01(n=10)	2.06±0.80(n=10)
B) 5 % Cholesterol diet	3.36±1.35(n=11)	34.85±2.28(n=11)	2.72±0.43(n=11)
C) 5 % Cholesterol diet +Hatimi-ziō-gan	B* 1.79±1.28(n=10)	B*** 30.11±2.94(n=9)	2.68±0.27(n=8)
D) 5 % Cholesterol diet +Saiko-ka-ryūkotu-borei-tō	2.13±0.96(n=7)	B*** 29.60±1.83(n=9)	2.74±0.58(n=8)
E) 5 % Cholesterol diet +Dai-saiko-tō	B* 2.01±1.15(n=7)	B* 27.90±5.80(n=7)	2.48±1.08(n=7)
F) 5 % Cholesterol diet +Ōren-gedoku-tō	B** 1.60±0.89(n=9)	B** 28.20±5.00(n=9)	B* 1.80±0.88(n=9)

(*p<0.05, **p<0.01***, p<0.001)

(mean±SD)

Table III Lipids levels in aorta of 16 month-old mice given
5 % cholesterol diet and drugs for 12 months.

	(mg/g tissue)		
	Triglyceride	Phospholipids	Total-cholesterol
A) Normal diet	2.84±1.29(n=10)	6.60±1.63(n=8)	3.51±0.89(n=8)
B) 5 % Cholesterol diet	4.54±2.19(n=10)	7.89±3.41(n=10)	4.40±0.78(n=10)
C) 5 % Cholesterol diet +Hatimi-ziō-gan	3.59±1.80(n=9)	6.91±1.06(n=10)	3.92±0.60(n=10)
D) 5 % Cholesterol diet +Saiko-ka-ryūkotu-borei-tō	3.55±2.00(n=10)	6.14±1.85(n=10)	3.86±1.09(n=10)
E) 5 % Cholesterol diet +Dai-saiko-tō	4.05±2.10(n=10)	7.79±1.72(n=10)	4.60±1.21(n=10)
F) 5 % Cholesterol diet +Ōren-gedoku-tō	3.29±1.85(n=10)	6.02±0.91(n=10)	3.48±1.26(n=7)

(mean±SD)

Table IV Electrolyte levels in heart and aorta of 16 month-old mice given 5 % cholesterol diet and drugs for 12 months.

	Ca		Mg		P	
	Heart	Aorta	Heart	Aorta	Heart	Aorta
A) Normal diet (6 month-old)	242± 74 (n = 5)	440± 191 (n = 5)	752± 53 (n = 5)	379±130 (n = 4)	3436± 629 (n = 6)	1618± 183 (n = 6)
B) 5 % Cholesterol diet	316±209 (n=12)	2330± 331 (n = 8)	852±230 (n = 12)	811±318 (n = 8)	5321±2580 (n=12)	2248± 951 (n = 8)
C) 5 % Cholesterol diet + Hatimi-ziō-gan	266±160 (n = 7)	B* 1062± 806 (n = 5)	850±118 (n = 7)	B* 382±241 (n = 5)	4251±1106 (n = 7)	1660±1010 (n = 5)
D) 5 % Cholesterol diet + Saiko-ka-ryūkotu-borei-tō	222±251 (n = 9)	1160±1658 (n = 5)	790±131 (n = 9)	B* 351±154 (n = 5)	B* 3085±1531 (n = 9)	1510± 601 (n = 5)
E) 5 % Cholesterol diet + Dai-saiko-tō	280±265 (n = 7)	B*** 884± 308 (n = 7)	828±150 (n = 7)	780±108 (n = 7)	4880± 980 (n = 7)	1610± 685 (n = 7)
F) 5 % Cholesterol diet + Ōren-gedoku-tō	210±106 (n = 4)	B*** 832± 206 (n = 4)	830±250 (n = 7)	660±156 (n = 4)	3960±1290 (n = 4)	1820± 126 (n = 4)

(* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$)

(mean±SD)

群で, triglyceride, 総 cholesterol, phospholipids の値は減少傾向を示したが有意の差は認められなかった。

4. 心および大動脈の電解質値 (Table IV)

大動脈における Ca 値は漢方方剤投与群で低下傾向を示し, 八味地黄丸 ($p < 0.05$), 大柴胡湯 ($p < 0.001$), 黄連解毒湯 ($p < 0.001$) 投与群で有意の低下が認められた。心の Ca 値はいずれも有意の差が認められなかった。Mg 値は大動脈では八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蛎湯投与群で低い値を示した。P の値は柴胡加竜骨牡蛎湯投与群の心において有意の低下を認めたが, 心, 大動脈ともに全般的に方剤投与群で低い傾向を示したものの有意の差は認められなかった。

5. ^{45}Ca の心および大動脈への incorporation (Fig. 1)

^{45}Ca の大動脈および心組織への incorporation は 5 % cholesterol 添加食飼育群では普通食飼育群に比較して高い値を示し, 方剤投与群では普通飼料投与群に近い値を示したが統計的に有意差は認められなかった。

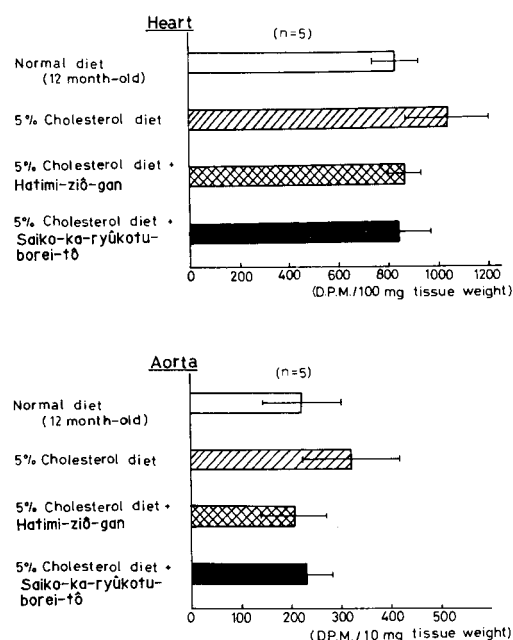


Fig. 1 ^{45}Ca Incorporation into heart and aorta. $10 \mu\text{Ci}/10 \text{ g}$ of ^{45}Ca was administered to the 16 month-old mice, and radioactivities were measured 4 days after administration.

6. 大動脈中の collagen 量 (Table V)

大動脈における collagen 量の測定は hydroxyproline の定量により行ったが、5% cholesterol 添加食群では普通食飼育群に比較し有意 ($p < 0.01$) に増加しており、八味地黄丸 ($p < 0.05$)、柴胡加

竜骨牡蛎湯 ($p < 0.01$) 大柴胡湯 ($p < 0.05$)、黄連解毒湯 ($p < 0.001$) などの方剤投与群では有意の低下が認められ、普通食飼育群に近い値を示していた。

Table V Hydroxyproline contents in aorta of 16 month-old mice given 5% cholesterol diet and drugs for 12 months.

(μg/mg tissue)	
	Hydroxyproline contents
A) Normal diet	10.10 ± 2.07 (n = 8)
B) 5% Cholesterol diet	19.64 ± 6.22 (n = 10)
C) 5% Cholesterol diet + Hatimi-zid-gan	13.96 ± 3.22 (n = 9) B*,
D) 5% Cholesterol diet + Saiko-ka-ryūkotu-borei-tō	11.21 ± 3.24 (n = 10) B**,
E) 5% Cholesterol diet + Dai-saiko-tō	13.99 ± 2.23 (n = 10) B*,
F) 5% Cholesterol diet + Ōren-gedoku-tō	8.98 ± 2.11 (n = 9) B***,
(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) (mean ± SD)	

考 察

加齢という現象は生体内のあらゆる代謝が関与した非常に複雑な変化が考えられる。老化に伴う種々の症状、疾患に対して現在に至るまで多くの漢方方剤が用いられ、その効果が高く評価されているものも少なくない。これらの方剤のなかで比較的繁用されている八味地黄丸、柴胡加竜骨牡蛎湯、大柴胡湯、黄連解毒湯をそれぞれ高コレステロール食とともにマウスに長期間投与し、その総合効果として動脈硬化に及ぼす影響について検討した。マウスの漢方方剤投与量はヒト常用量の約10倍に相当する量を投与した。今までの実験結果からヒト投与量の約10倍量が、酸素消費量、代謝面より考慮し適量と考えられたため今回も同様に行った。肝、心、大動脈の脂質量(総 cholesterol, triglyceride, phospholipids)は漢方方剤投与群では方剤非投与5% cholesterol 添加食群の対照に比較し、全般的に低下傾向を示していた。一般に加齢により組織内の脂質は質、量とも変化するとされ、とくに大動脈壁では cholesterol, phospholipids, triglyceride などの脂質も増加し動脈硬化の進展に関与するとされている。

これらの漢方方剤は総合効果として長期間投与により脂質代謝改善作用を有することが推定されたが、生体内におけるこのかなり複雑なメカニズムに関しては現在のところほとんど不明である。私どもの今までの結果⁴⁾から、八味地黄丸は加齢動物において cholesterol の回転率を速め、糞便への胆汁酸としての排泄率を高めることがわかり、脂質代謝改善作用を有することが推定された。

また一般に加齢とともに Ca 代謝調節因子に多くの変化がおこり、とくに Ca は加齢とともに骨を除いて一般の組織内での含有量が増加することが認められている。特に動脈、心臓等の組織における Ca 含有量は動脈硬化の進展とともに増加するとされている。また動脈壁などへの Ca 沈着の増加はコラーゲンやエラスチンと深い関係があるとされ、加齢とともにこれらの物質に化学組成、構造の変化すなわち変性がおこり、Ca に対する親和性が増すとされている。とくにエラスチンの石灰化は血管壁の内弾性板の機能を消失せしめ、血中の lipoprotein など血管壁に入りやすくなり粥状動脈硬化を促進するとされ、動脈硬化とともに血管の脂質、Ca の増加が著明となってくる。私どものヒト大動脈の動脈硬化部位の実験成績からも、動脈硬化の程度に応じて著

明な脂質およびCaの増加, またMg, Pなどの電解質, ならびにcollagenの増加, エラスチンの減少なども認められた(第58回日本生化学会大会発表, 1985)。今回の成績(Table III)から大動脈のCa, Mg, Pの値は5% cholesterol添加食群に比較し, 各漢方方剤長期投与群では低い値を示し, これらの方剤の長期投与による抗動脈硬化作用が推定された。しかしながら, 表からもわかるように一般的に長期間投与実験に関する問題としては加齢による個体差が激しくなる傾向にあり, これらの現象は生物学的にある程度避け得ないものと考えられる。また漢方薬投与時, 漢方療法独特の「証」を無視して行っているためその効果における個体差も充分考慮すべきことは当然である。漢方薬中に含まれている電解質の影響についても当然考慮されるべきであり, 私どもは本実験に使用した四方剤について灰化後, 原子吸光法にてCa, Mg, Pをそれぞれ測定したところ, いずれも1日投与量に換算し, 1日の飼料中の含有量の $\frac{1}{20}$ 以下であることがわかり, 長期投与においても特に問題はないものと考えられた。

加齢により各組織中の一部質的にも変化したcollagen量の増加がおり, 間質を形成する物質の代謝回転の低下, 種々の代謝物の蓄積も増加し, 更にコラーゲンの増加に反しエラスチンの減少が認められ動脈硬化を促進するとされている。今回のhydroxyproline定量により行った実験成績から, 大動脈のcollagen含有量は高コレステロール添加食群で高い値を示しており, すべての漢方方剤投与群では高コレステロール添加食にもかかわらず有意に低値を示し普通食飼育群に近い値であった。

これらの結果からも本方剤の長期間投与における抗動脈硬化作用が推定された。

以上4方剤の抗動脈硬化の生体内の作用機序に関しては, それぞれの構成生薬の総合効果であるため非常に複雑であることはいうまでもない。八味地黄丸の構成生薬中, 地黄, 山茱萸は血糖降下作用を有し, 沢瀉は抗脂肝作用⁷⁾を有するとされている。八味地黄丸は臨床的²⁾にも基礎的³⁻⁵⁾にも脂質代謝改善作用を有することが報告されており, 今回の私どもの成績からも, メカニズムは不明であるが八味地黄丸は総合効果として抗動脈硬化作用を有するものと推定される。

柴胡加竜骨牡蛎湯における構成生薬中の柴胡は特に成分中のサポニンが脂質低下作用を有し, 黄芩もbaicalinおよびbaicaleinが動脈硬化阻止作用を有するとされ, 人參成分の脂質代謝改善作用に関しても多くの報告⁸⁾がある。柴胡加竜骨牡蛎湯の抗動脈硬

化作用はこれら複雑な薬理作用を有する種々の構成生薬による総合効果としての一端と考えられる。大柴胡湯も成人疾患に繁用されている方剤であり, 構成生薬中の柴胡および黄芩の抗動脈硬化作用, 大黃の腎不全に対する血清BUN, P, 尿酸値低下作用⁹⁾など種々の薬理作用を有する生薬の組み合わせによる, 複雑な生体内における抗動脈硬化作用のメカニズムが考えられる。

黄連解毒湯は臨床的には高血圧症に繁用され, 実験的に血圧降下作用が報告¹⁰⁾されている。本方剤ではすべての構成生薬が血圧降下作用を有すといわれている。黄連および黄柏はberberineを含有し抗炎症, 抗動脈硬化, 胆汁分泌作用があるとされ, 黄芩とともに抗動脈効果を発揮するものと推定されるが, 詳細なメカニズムに関しては今後の問題であることはいうまでもない。

結 論

ddYマウスを高コレステロール食にて飼育し, 八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 大柴胡湯, 黄連解毒湯エキスを12カ月間同時投与後の肝, 心, 大動脈の総cholesterol, triglyceride, phospholipidsは低下傾向を示し, これらの方剤は加齢における脂質代謝に好影響を及ぼすことが推定された。また各方剤投与後の大動脈のCa, P, Mg値および⁴⁵Ca incorporationは低下傾向, collagen値の低下などからこれらの方剤長期投与の動脈硬化防止作用が示唆された。

文 献

- 1) Yoshida, H., Kasukawa, R., Watanabe, N., Ohtsuki, G., Sakamoto, T. and Haranaka, R.: The effects of Ba-Wei-Wan (Hachimijiogan) on Plasma Levels of high density lipoprotein-cholesterol and lipoperoxide in aged individuals. *Am. J. Chinese Med.* **13**, 71-76, 1985
- 2) 渡辺宣佳, 星野昌伯, 大槻剛智, 阪場貞夫, 阪木次夫, 中井正彦, 吉田 浩, 粕川礼司: 八味地黄丸の薬理効果に関する研究. *新薬と臨床* **31**, 1366-1371, 1982
- 3) 原中瑠璃子, 望月奈緒子, 渡部幸恵, 大和田滋, 小曾戸洋, 長谷川律子, 小林茂三郎: 八味地黄丸の加齢に及ぼす影響について, 第I報: 老令ラット・マウスにおける糖, 脂質代謝の検討. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **15**, 15-20, 1982
- 4) 望月奈緒子, 原中瑠璃子, 渡部幸恵, 大和田滋, 小曾戸洋, 長谷川律子, 小林茂三郎: 八味地黄丸の加齢に及ぼす影響について, 第II報: [1,2-³H] cholesterolおよび[4-¹⁴C] cholesterolによる脂質代謝の検討. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **15**, 21-25, 1982

- 5) 小曾戸洋, 原中瑠璃子, 望月奈緒子, 大和田滋, 竹村寛, 長谷川律子, 小林茂三郎: 八味地黄丸の加齢に及ぼす影響について. 第III報: 老齢ラットにおけるグルタチオン代謝の検討. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **16**, 162-166, 1983
- 6) 永井 裕, 堀 久枝: コラーゲンの化学的定量法. 臨床検査 **27**, 18-23, 1983
- 7) Haranaka, R., Okada, N., Kosoto, H., Owada, S., Takemura, H., Nakagawa, S. and Kobayashi, M.: Effects of Goreisan on metabolism in mice. II. Lipid levels in Ethanol-induced Fatty liver. *Nihon Univ. J. Med.* **26**, 171-177, 1984
- 8) 山本昌弘: "薬用人参," 共立出版, p 231, 1981
- 9) 三瀧忠道, 寺澤捷年, 横澤隆子, 大浦彦吉: 大黃ならびに大黃含有漢方方剤による慢性腎不全の治療に関する研究. 和漢薬医学会誌 **1**, 266-278, 1984
- 10) 荒川和男, 藤生るり子, 大塚恭男: 黄連解毒湯の血圧降下作用. *Proc. Symp. WAKAN - YAKU* **14**, 67-75, 1981