

和漢薬方剤の抗腎炎効果に関する研究 (2) ラットの半月体タイプ抗 GBM 抗体腎炎に対する小柴胡湯の効果

服部 智久, 永松 正, 鈴木 良雄*

名城大学薬学部薬理学教室

Studies on antinephritic effects of Japanese Kampo medicine (2) Effects of Syô-saiko-tô on crescentic type anti-GBM nephritis in rats

Tomohisa HATTORI, Tadashi NAGAMATSU and Yoshio SUZUKI*

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University

(Received November 27, 1987. Accepted March 7, 1988.)

Abstract

The antinephritic effect of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) on crescentic-type anti-glomerular basement membrane (GBM) nephritis in rats was investigated and the following results were obtained. In experiment 1, the nephritis was induced by an i.v. injection of anti-GBM serum followed by an i.d. injection of 6.5 mg of rabbit-gamma globulin in Freund's complete adjuvant into their hind foot pads and Syô-saiko-tô was given to the rats from day 1 to day 39. In the treatment with 1,800 mg/kg of Syô-saiko-tô, urinary protein, plasma cholesterol and plasma urea nitrogen significantly reduced during the experimental period. Additionally, crescent formation and adhesion of capillary walls to Bowman's capsule were significantly inhibited by the administration of 450 and 1,800 mg/kg of Syô-saiko-tô. With Syô-saiko-tô in the 450 and 1,800 mg/kg groups, the index of glomerular lesions was significantly reduced. In experiment 2, Syô-saiko-tô at the dose of 4,500 mg/kg was given to the rats from day 23 to day 53 under nephritic condition. Syô-saiko-tô at the dose of 4,500 mg/kg significantly reduced urinary protein excretion and tended to inhibit the glomerular lesions. Therefore, Syô-saiko-tô has pronounced effects on biochemical and histological parameters for crescentic-type anti-GBM nephritis in rats.

Key words anti-GBM nephritis, rats, Syô-saiko-tô, crescent

Abbreviations anti-GBM nephritis, anti-glomerular basement membrane antibody nephritis; Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang), 小柴胡湯

緒 言

小柴胡湯は和漢薬方剤のなかでも使用頻度の高いものであり、その適用範囲は非常に広い。最近では腎炎に対する有効性が見出されており、柴胡剤をステロイド剤と併用することにより腎炎の再発再燃の減少やステロイド剤の副作用の軽減が報告¹⁾されている。しかしながら基礎的な腎疾患病態モデルによる検討は少ない。そこで我々はラットの半月体タイ

プ抗 GBM 抗体腎炎（以下抗 GBM 腎炎とする）に対する小柴胡湯の効果を、実験 1 として腎炎惹起とほぼ同時に小柴胡湯を投与した時の効果と実験 2 として腎炎がかなり進行した状態から小柴胡湯を投与した場合について検討した。

材料と方法

(1) **実験動物**：体重約160から170 g の Sprague Dawley 系雄性 SPF ラット（静岡実験動物協同組

*〒 468 名古屋市天白区天白町八事裏山 15
Tenpaku-ku, Nagoya 468, Japan

合)を1群8匹として使用した。

(2) 被験薬物ならびに被験薬液の調製：被験薬物として小柴胡湯エキス剤(ツムラ順天堂)を用いた。投与する場合は小柴胡湯エキス剤を実験1では90, 450 および 1,800 mg/kg (ヒトの1日量, その5倍量と20倍量)さらに対照薬として dipyridamole 400 mg/kg を, 実験2では小柴胡湯 4,500 mg/kg, dipyridamole 400 mg/kg の投与量になるように薬液を調製した。

(3) 半月体タイプ抗 GBM 腎炎の惹起ならびに被験薬液の投与

実験1：体重160から170 gのラットに抗ラット糸球体基底膜ウサギ血清1 mlを尾静脈に注射し, 直ちに24時間尿を採取し後述の尿中蛋白排泄量を測定した。1群の動物数を8匹とし, 各群の平均蛋白排泄量がほぼ等しくなるように動物を分配した。その翌日ウサギ γ -globulin, (シグマ社) 6.5 mg を注射用生理食塩水に溶解し, 同量の Freund's complete adjuvant とよく混和して調製した emulsion を両後肢足蹠皮内にわけて注射した。小柴胡湯の90, 450および1,800 mg/kg, さらに dipyridamole 400 mg/kg の各被験薬液をウサギ γ -globulin 投与日から39日目まで1日1回経口投与した。また被験薬液の代りに同量の水道水を経口投与した対照群と無処置の正常群を設けた。

実験2：腎炎惹起は実験1と同様に行ったが15日目に腎炎の程度のばらつきをなくするため抗血清0.5 mlを静注し22日目に24時間尿を採取し尿中蛋白排泄量を測定した。そして各群の平均蛋白排泄量がほぼ等しくなるように動物を分配した。小柴胡湯の4,500 mg/kg および dipyridamole 400 mg/kg の両被験薬物を腎炎惹起後, 23日目から53日まで経口投与した。

(4) 採尿, 採血および腎摘出：採尿は実験1では, 1, 10, 20, 30, 39日目, 実験2では, 1, 14, 23, 33, 43, 53日目にそれぞれ行った。ラットに水道水を8 ml/rat 強制投与しステンレス製代謝ケージに入れて絶食下で24時間尿を採取した。その後尿量を測定し3,000 rpmで15分間冷却遠心し, その上清を被検尿として測定した。採血は実験1においては10, 29, 40日目, 実験2では28, 38, 53日目に行った。ラットをラットホルダーに入れて固定し, 尾を約55℃の温湯で加温した後, 1 mlのディスポーザブルツベルクリン注射器(ジャパンメディカルサプライ)を用いて尾静脈から0.3 ml 採血した。得られた血液は1675 mg の EDTA・2Na・2H₂O (片山化学)を注射用生理食塩水(大塚製薬)20 mlに溶

解した溶液25 μ l と混和し, これを遠心用チューブに取り, クボタマイクロ冷却遠心機(KR-1500)で10分間, 5,000 rpm で遠心し上清を取り被検血漿とした。また実験最終日に全採血後, 直ちに左腎摘出し病理組織標本に供した。

(5) 尿および血中の生化学的パラメーターの測定

尿中蛋白排泄量：尿中蛋白は Kingsbury²⁾らの方法に従って測定し, 24時間尿当りの mg として示した。

血中コレステロール量：血中コレステロール量³⁾は総コレステロール定量試薬, Determiner TC5 (協和メディックス)を用いて定量し, 血清あるいは血漿1 dl 当りの mg として示した。

血中尿素窒素量(urea nitrogen, UN)：血中 UN⁴⁾は urease-indophenol 法で測定し, 血清あるいは血漿1 dl 当りの mg として示した。

血小板凝集能：血小板凝集能はクロノログ社 whole blood aggregometer (CHRONO-LOG CORPORATION C560)を使用した。すなわち, 被験血液500 μ l を生理食塩水495 μ l に加えて37℃で数分加温後, コラーゲン(ホルム社)を5 μ l 加え5分間凝集させた。血小板凝集能はコラーゲンを加えてから5分後の抵抗値(オーム)で表わした。

(6) 腎組織の光学顕微鏡的観察

Paraffin 切片の作製と染色：腎組織を冷0.5 M Tris 塩酸緩衝(pH 7.5)漸強 alcohol 系列(30から100%)で脱水, 固定を行いその後 benzen 溶解 paraffin 中にいれて包埋した。この paraffin 包埋した組織ブロックから大型ミクローム(YAMATO LS-113)により2から3 μ m の切片を作製し, この切片について hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff, Masson trichrome 染色を施した。

組織学的評価：光学顕微鏡により, 各組織標本中50個の糸球体について半月体形成, 癒着及び fibrinoid 壊死の3つの病理組織学的なパラメーターの出現率と病変の程度の割合を算出した。また, それぞれの病変の程度について mild には1点, moderate には2点, severe には3点を与え, 各評価に相当する糸球体を n_1 , n_2 , および n_3 とし, 下記の式に従って病理組織学的なパラメーター指数, すなわち半月体形成指数(C.I), 癒着指数(A.I)および fibrinoid 壊死指数(F.I)を算出した。

$$C.I, A.I, F.I = 1 \times n_1 + 2 \times n_2 + 3 \times n_3$$

さらに観察した3項目について次式に従って数値化し個々の糸球体の障害指数として算出した。

$$\text{糸球体障害指数} = \frac{(3 \times C.I) + (2 \times A.I) + (1 \times F.I)}{(3 + 2 + 1) \times 50}$$

(7) 統計学的処理：実験結果の統計学的有意性は Student's *t*-test によって検討した。

結 果

1. 尿中蛋白排泄量に対する効果

Fig. 1 に示すように、尿中蛋白排泄量は対照群が 1 日目に 221.7 mg/day の高値を示し、30 日目に 328.8 mg/day とピークとなりその後減少した。これに対して小柴胡湯の 1,800 mg 投与群が 10 日目、39 日目に有意な抑制を示した。さらに 20 日目および 39 日目にも 35% 前後の抑制傾向が認められた。また dipyridamole 投与は 30 日目に 24.4%，39 日目に 34.9% の抑制傾向を示したが、有意な差は認められなかった。実験 2 においては治療開始 0 日目、つまり 23 日目に平均 410 mg/day で群分けを行った。対照群は治療 10 日目に 558.7 mg/kg のピークを示し、その後減少した。これに対し、小柴胡湯 4,500 mg/kg 投与群では、治療開始 10 日目および 20 日目に約 35% の有意な抑制が見られた。Dipyridamole 投与群は対照群とほぼ同じ値を示した。

2. 血漿コレステロール含量ならびに尿素窒素量に対する効果

Table I に見られるように、コレステロール含量に関しては実験 1 では対照群は実験期間を通して 200 mg/dl 前後と正常群に比べて有意に増加した。

これに対して小柴胡湯 1,800 mg/kg 投与群では 40 日目までに 50% の有意な抑制を示した。Dipyridamole 投与群では 29 日目に 48.2% の抑制傾向を示したのみであった。実験 2 では薬物の効果が認められなかった。

Table II に示すように、尿素窒素量においては実験 1 では小柴胡湯 1,800 mg/kg 投与群が 30 日、39 日目に対照群と比較して有意な抑制が見られた。しかし実験 2 では著しい効果は認められなかった。

3. 血小板凝集能に対する効果

Fig. 2 に示すように、血小板凝集能は実験 1 では正常群が $7.1 \pm 2.0 \Omega$ の値を示し、対照群は $9.1 \pm 1.8 \Omega$ と腎炎に伴う亢進が認められた。これに対して小柴胡湯の 450 mg/kg 投与群は $6.3 \pm 1.7 \Omega$ ，さらに 1,800 mg/kg 投与群では $6.5 \pm 1.7 \Omega$ と、対照群と比較して有意な抑制を示した。Dipyridamole 投与群も有意に抑制した。実験 2 での血小板凝集能は各群、著しい変化は見られなかった。

4. 糸球体の病理組織学的なパラメーターに対する効果

Fig. 3 に半月体、癒着およびフィブリノイド壊死の評価について典型的な例を示した。Fig. 4 にみられるように、実験 1 での 40 日目の光顕観察において対照群の糸球体での半月体形成、癒着、フィブリノイド壊死の指数はそれぞれ 20.4, 17.0, 11.1 であった。これに対して、小柴胡湯 450 および 1,800 mg/

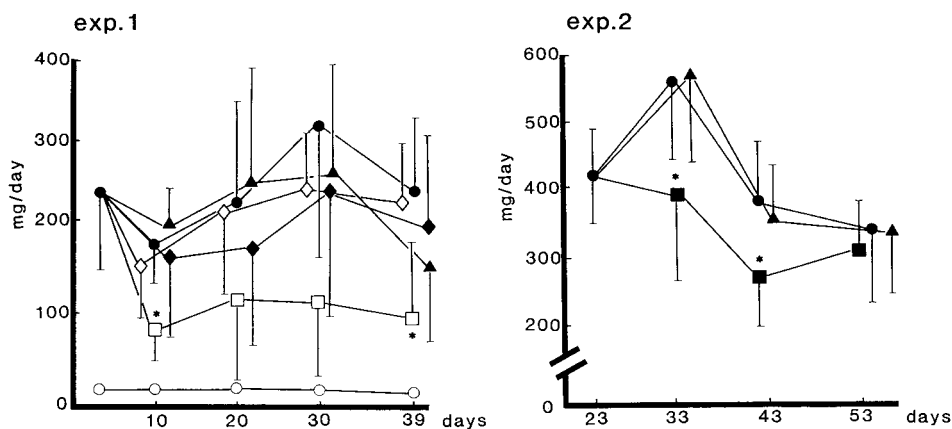


Fig. 1 Effects of Syô-saiko-tô on urinary protein content in crescentic type anti-GBM nephritis in rats.

Syô-saiko-tô was given daily p.o. from the day after injection of the anti-GBM serum (1st day) to the 40th day. Each plot denotes the mean $\pm$ S.D. of 8 rats. $\circ$ — $\circ$ shows normal group. $\bullet$ — $\bullet$ shows control group. $\diamond$ — $\diamond$ shows Syô-saiko-tô 90 mg/kg group. $\blacklozenge$ — $\blacklozenge$ shows Syô-saiko-tô 450 mg/kg group. $\square$ — $\square$ shows Syô-saiko-tô 1,800 mg/kg group. $\blacksquare$ — $\blacksquare$ shows Syô-saiko-tô 4,500 mg/kg group. $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$ shows dipyridamole group. *: Significant difference from control group, $p < 0.05$.

Table I Effects of Syô-saiko-tô on plasma cholesterol content in crescentic-type anti-GBM nephritis in rats.

Exp. 1		(mg/dl)		
Groups	10	29	40 Days	
Normal	69.1±8.7	61.7±11.0	64.0±9.5	
Control	247.1±16.2 ^{###}	197.5±73.0 ^{##}	205.4±59.9 [#]	
Syô-saiko-tô 90 mg/kg/day p.o.	304.0±69.3	222.8±76.5	154.7±53.8	
450 mg/kg/day p.o.	294.4±141.1	250.0±105.1	140.7±46.2	
1,800 mg/kg/day p.o.	277.8±105.7	155.6±71.2	102.7±37.9 ^{**}	
Dipyridamole	247.1±10.2	173.6±82.6	156.4±25.9	

Exp. 2		(mg/dl)		
Groups	28(5)	38(5)	53(30) Days	
Normal	66.8±10.4	63.4±17.1	45.5±6.9	
Control	530.9±120.9 ^{###}	278.5±85.7 ^{###}	158.3±42.3 ^{###}	
Syô-saiko-tô 4.5 g/kg/day p.o.	482.6±185.1	282.6±100.8	166.1±58.3	
Dipyridamole	503.1±164.2	269.8±89.5	169.0±38.8	

Results show the mean±S.D. of 8 rats. ^{**} : Significant difference from the control group, $p < 0.01$. [#], ^{##} and ^{###} : Significant difference from the normal rats, $p < 0.05$, 0.01 and 0.001 , respectively.

Table II Effects of Syô-saiko-tô on plasma urea nitrogen content in crescentic-type anti-GBM nephritis in rats.

Exp. 1		(mg/dl)		
Groups	10	29	40 Days	
Normal	11.3±1.0	15.7±1.7	13.0±1.7	
Control	14.9±1.7 [#]	18.0±1.9 [#]	14.5±1.8 [#]	
Syô-saiko-tô 90 mg/kg/day p.o.	14.6±3.1	16.0±2.0	12.1±2.2	
450 mg/kg/day p.o.	14.7±2.9	16.8±1.4	13.8±2.6	
1,800 mg/kg/day p.o.	15.9±3.7	15.0±1.1 [*]	11.8±1.2 [*]	
Dipyridamole	11.7±4.6	15.7±2.7	13.2±1.4	

Exp. 2		(mg/dl)		
Groups	28(5)	38(5)	53(30) Days	
Normal	17.8±2.8	15.7±3.9	10.6±1.5	
Control	28.3±8.7 ^{##}	20.8±8.3	14.2±5.9	
Syô-saiko-tô 4.5 g/kg/day p.o.	24.2±6.0 (39.0)	17.2±2.5 [*]	18.1±9.2	
Dipyridamole	22.7±6.2 (53.3)	17.0±4.2	18.4±5.8	

Results show the mean±S.D. of 8 rats. ^{*} : Significant difference from the control group, $p < 0.05$. [#] and ^{##} : Significant difference from the normal rats, $p < 0.05$ and 0.01 , respectively. () : Inhibition %.

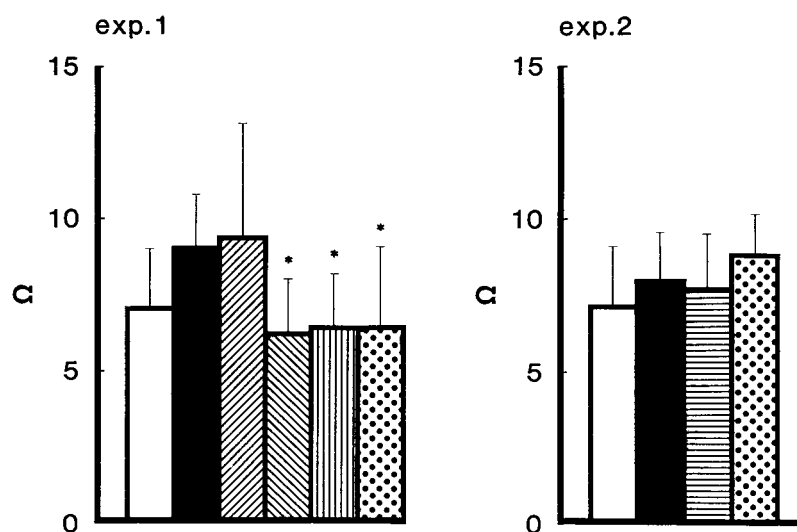


Fig. 2 Effects of Syδ-saiko-tô on platelet aggregation in crescentic type anti-GBM nephritis in rats.

Each column denotes the mean $\pm$ S.D. of 8 rats. shows normal group. shows control group. shows Syδ-saiko-tô 90 mg/kg group. shows Syδ-saiko-tô 450 mg/kg group. shows Syδ-saiko-tô 1,800 mg/kg group. shows Syδ-saiko-tô 4,500 mg/kg group. shows dipyridamole group. *: Significant difference from control group, $p < 0.05$.

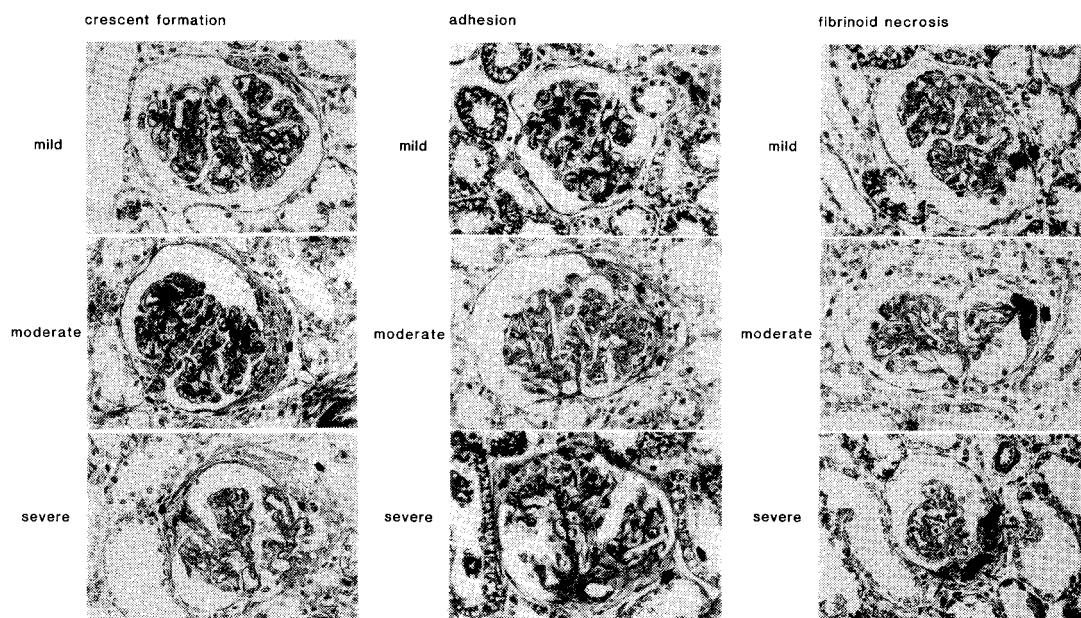


Fig. 3 Typical alteration in the glomeruli on anti-GBM nephritis in rats (MT stain $\times 400$).
Allows represent each typical glomerular alteration.

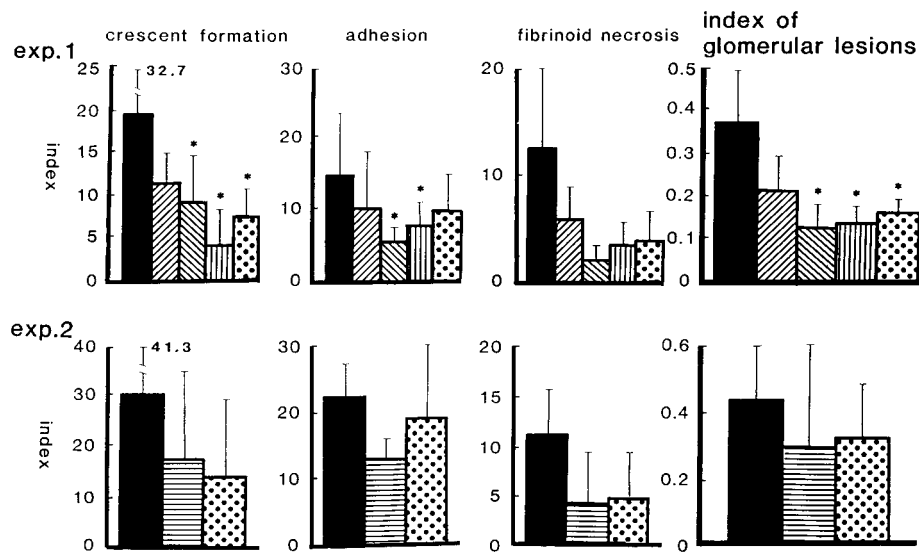


Fig. 4 Effects of Syδ-saiko-tō on the index of glomerular histopathological parameters and index of glomerular lesions in crescentic-type anti-GBM nephritis.

Each column denotes the mean $\pm$ S.D. of 8 rats. ■ shows control group. ▨ shows Syδ-saiko-tō 90 mg/kg group. ▩ shows Syδ-saiko-tō 450 mg/kg group. ▪ shows Syδ-saiko-tō 1,800 mg/kg group. ▤ shows Syδ-saiko-tō 4,500 mg/kg group. ▦ shows dipyridamole group. *: Significant difference from control group, $p < 0.05$.

day 投与群は半月体形成、癒着指数を60～80%有意に抑制し、フィブリノイド壊死についても抑制傾向を示した。また dipyridamole 投与群においても同様の結果であった。これら3つの指数により総合的に算出した糸球体障害指数についても、小柴胡湯450ならびに1,800 mg/kg 投与群が約70%と有意に抑制した。Dipyridamole 投与群も有意な抑制が認められた。実験2では小柴胡湯投与群が半月体形成、癒着、フィブリノイド壊死のすべての指数に対して対照群と比較して抑制傾向に留まった。

考 察

先に我々は糸球体腎炎の病態モデルの研究^{6,7)}に引き続いてラットの半月体タイプ抗GBM腎炎を標準モデルと考えて数多くの薬物評価を行ってきた。⁸⁻¹³⁾ また、柴胡湯についての抗腎炎効果を見出した。¹⁴⁾

このラットの半月体タイプ抗GBM腎炎は、糸球体細胞の増殖性変化の進行性悪化を伴う Goodpasture 症候群あるいは急速進行性糸球体腎炎のモデルであり、腎炎の発症、進展にはさまざまな因子が関与している。そのなかでも、糸球体内血小板凝集能亢進ならびに凝固系の異常、多形核白血球あるい

は単球などの糸球体内貪食作用による組織障害が著しく、半月体形成、糸球体係蹄壁とボウマン囊との癒着、フィブリノイド壊死などが顕著に観察されるのが特徴である。

小柴胡湯は柴胡を中心とした8つの生薬からなるエキス剤であり、臨床的にも広く用いられ多くの薬理作用を持ち合わせていることより、腎疾患に対する基礎研究が必要と思われる。今回、小柴胡湯を腎炎惹起とほぼ同時に投与することにより、尿中蛋白量ならびに腎炎進展による組織学的障害に対し著しい有効性が見られ、この腎炎モデルの進展に対して著明な抑制効果が認められた。対照薬である dipyridamole は、腎炎の発症と進展に大きく関わる血小板凝集能の亢進を抑制し、血小板顆粒からの vasoactive amines の放出に起因すると言われているGBMの透過性の亢進や組織学的障害を抑制すると考えられている。またその有効性は先に当教室でも立証している。¹⁰⁾ これに対し小柴胡湯は生姜、人參といった抗血小板作用を有する生薬^{15,16)}を含有しており、これらの効果も有効性に一部関与していると思われる。さらに小柴胡湯には白血球の貪食を抑制するという作用が報告¹⁷⁾されており、多形核白血球などからの lysozomal 酵素放出によるこのモデルの組織障害の進展を抑制したものと思われる。

実験2の治療実験は、ほぼ完全に組織障害が確立した後での薬物の投与であるため、dipyridamoleのように腎炎に伴う血小板の凝集能亢進といった一因子を抑制するだけではすでに悪化した組織を改善することはかなり困難であると思われる。さらに53日目の血小板凝集能を見ると、対照群は正常群に比べ有意な亢進は認められず、さらにdipyridamole投与群は対照群より凝集能が亢進しており、組織障害成立後の血小板の関与は少なく、抗血小板薬に対するactivityも小さくなっていることが暗示された。これに対して小柴胡湯投与群は、組織学的な改善はdipyridamoleとほぼ同程度であったが、尿中蛋白量に対しては有意に抑制した。このことは、小柴胡湯が血小板の凝集能に対する作用以外にステロイド様作用¹⁸⁾、生体膜保護作用¹⁹⁾など他の因子が少なからず関与していることを暗示している。

以上、小柴胡湯は多くの薬理作用が総合的に働いて、疾患によって崩れた恒常性を回復することにより有効性を発揮したものであると思われる。このようにして、和漢薬の薬理学的な基礎研究は、西洋薬と異なる和漢薬の作用メカニズムを探る上で大きな手掛かりとなりうるため、今後更に進んだ研究を期待するものである。

結 論

1) 小柴胡湯 1,800 mg/kg 投与群は、半月体タイプ抗GBM腎炎の惹起とほぼ同時に投与することにより(実験1)、生化学的パラメーターならびに組織学的パラメーターに対して著しい有効性を示した。

2) 腎炎がかなり進行した状態から小柴胡湯を投与しても(実験2)尿中蛋白量に対して有効性を示し、組織学的パラメーターも抑制傾向が見られた。

このことより小柴胡湯はラットの半月体タイプ抗GBM腎炎に対して有効であり若干の治療効果も有するため臨床効果が期待できる。

文 献

- 1) 宮川三平, 望月 弘, 洪 伯良, 高橋 究, 太原博史, 村松康男, 羽島則夫, 白井信男: 小児ネフローゼ症候群に対する柴胡湯の効果について. 和漢医薬学会誌 **1**, 78-79, 1984
- 2) Kingsbury, F.B., Clark, C.P., Williams, G. and Post, A. L.: The rapid determination of albumin in urine. *J. Lab. Clin. Med.* **11**, 981-989, 1985
- 3) Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S., Richmond, W. and Fu, P.C.: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* **20**, 470-475, 1974
- 4) Searcy, R.L. and Cox, F.M.: A modified technique for ultramicro estimation of urea nitrogen. *Clin. Chem. Acta* **8**, 810-812, 1963
- 5) Hasebe, K.: Biochemical studies on synovial fluid in rheumatoid arthritis. *J. Med. Sci.* **15**, 35-41, 1968
- 6) 鈴木良雄: 腎炎のモデル. 日本ファルマシアレビュー **13**, 93-103, 1984
- 7) 鈴木良雄: "新薬開発のための薬効スクリーニング法 I," 清水書院, pp. 136-154, 1984
- 8) 鈴木良雄, 伊藤幹雄, 小川陽一郎, 永松 正: 実験的腎炎ラットに関する研究(第6報) 改良型馬杉腎炎に対する Sodium chondroitin sulfate およびその他薬物の抗腎炎効果. 日薬理誌 **75**, 585-599, 1979
- 9) 鈴木良雄, 小川陽一郎, 伊藤幹雄, 永松 正: 実験的腎炎ラットに関する研究(第8報) 改良型馬杉腎炎における腎の病理組織変化とステロイド剤の作用. 応用薬理 **19**, 247-257, 1980
- 10) 鈴木良雄, 伊藤幹雄: Dipyridamole の抗腎炎作用に関する研究(1) ラットの抗GBM腎炎に対する dipyridamole の効果. 日腎誌 **23**, 322-332, 1981
- 11) 鈴木良雄, 伊藤幹雄, 齊藤直人: ラットのネフローゼタイプならびに半月体タイプ抗GBM腎炎に対する trimetazidine (Vastarel F) の効果. 日腎誌 **27**, 209-219, 1985
- 12) Suzuki, Y., Ito, M. and Saito, N.: Studies on mechanisms of antinephritic action of SA-446, an angiotensin I converting enzyme inhibitor (1) A comparison with action Spironolactone, Kallidinogenase Saralasin. *Japan. J. Pharmacol.* **42**, 465-475, 1986
- 13) Suzuki, Y., Tsukusi, Y., Ito, M. and Nagamatsu, T.: Antinephritic effect of Y-19018, a thromboxane A₂ synthetase inhibitor, on crescentic-type anti-GBM nephritis in rats. *Japan J. Pharmacol.* **45**, 177-185, 1987
- 14) 服部智久, 永松 正, 鈴木良雄: 和漢薬方剤の抗腎炎効果に関する研究(1)—ラットの抗GBM腎炎に対する柴胡湯の効果. 和漢医薬学会誌 **3**, 410-411, 1987
- 15) 末川 守, 湯浅和典, 磯野正真, 曾根秀子, 池野幸信, 細谷英吉: 生姜に関する薬理学的研究(第IV報) (6)—Shogaol のアラキドン酸代謝に対する作用. 日薬理誌 **88**, 263-269, 1986
- 16) Matsuda, H., Kubo, M., Tani, T., Arichi, S. and Kitagawa, I.: Pharmacological study on *Panax ginseng* C.A. MEYER V. Effect of red ginseng on the experimental disseminated intravascular coagulation (4). *Shoyakugaku Zasshi* **39**, 123-125, 1985
- 17) 合地研吾, 長田 恵, 齊藤紀子, 松田重三, 木下忠俊, 風間睦美, 安部 英: 好中球化学発光に及ぼす小柴胡湯の影響. 和漢医薬学会誌 **2**, 134-135, 1985
- 18) 原中瑠璃子, 岡田奈緒子, 小曾戸洋, 大和田滋, 小林茂三郎: 副腎皮質ステロイド投与に及ぼす柴胡剤の影響—Collagen 合成に関する検討. 和漢医薬学会誌 **2**, 152-153, 1985
- 19) Abe, H., Odashima, S. and Arichi, S.: The effects of saikosaponins on biochemical membranes. *Planta Medica* **4**, 287-290, 1978