

十全大補湯のラット膀胱腫瘍に対する抗腫瘍作用及び抗癌剤との併用によるその増強効果の検討

田山邦昭*, 坂本義光*, 矢野範男*, 高橋博*,
湯澤勝廣*, 長澤明道*, 福森信隆*, 多田幸恵*,
林田志信*, 青木直人*

Studies of Antitumor Effect of Juzen-taiho-to and the Synergistic Effect with Cisplatin in Rats

KUNIAKI TAYAMA*, YOSHIMITSU SAKAMOTO*, NORIO YANO*, HIROSHI TAKAHASHI*,
KATSUHIRO YUZAWA*, AKEMICHI NAGASAWA*, NOBUTAKA FUKUMORI*, YUKIE TADA*,
SHINOBU HAYASHIDA* and NAOTO AOKI*

Keywords : 漢方薬 chinese medicine, 十全大補湯 Juzen-taiho-to (Shi - Quan - Da - Bu - Tang), 抗腫瘍作用 antitumor effect, 転移抑制作用 antimetastatic effect, ラット膀胱腫瘍 rat bladder tumor, シスプラチン cisplatin (CDDP)

緒 言

漢方方剤の抗腫瘍作用に関しては最近多くの報告がみられる。その中でも十全大補湯に関連した報告がとくに多い。動物実験に関するものでは、腫瘍増殖抑制作用¹⁻⁴⁾や延命効果^{4,5)}などがみられる。また抗癌剤との併用による抗腫瘍作用の増強効果^{6,7)}や副作用軽減効果^{6,8-12)}、さらに臨床的効果¹³⁻¹⁵⁾なども報告されている。今回、著者らは化学物質誘発ラット膀胱腫瘍の移植株を用いて、十全大補湯の投与方法(移植時点での前投与、後投与、継続投与)の違いによる抗腫瘍作用や、シスプラチンとの併用による抗癌効果の増強作用について検討したので報告する。なお本実験は当所東洋医学プロジェクト研究の一環として行われた。

実験材料及び方法

薬物 : 十全大補湯は、黄耆、桂皮、地黄、芍薬、川芎、蒼朮、当帰、人参、茯苓各3、甘草1.5配合のエキス末を乳糖無添加で(株)ツムラに製造委託した。シスプラチン cis-dichlorodiammineplatinum (), Lot. No. EG 02219 TY (以下 CDDP とする) は Aldrich Chemical Co. Inc. より購入した。

動物及び飼育条件 : F 344/DuCrj ラット, 4週齢, 雌雄を日本チャ-ルス・リバ-(株)より購入, 予備飼育後, 実

験に供した。バリア動物飼育室(室温24-25℃, 湿度50-60%, 換気 HEPA フィルター経由10回/時, 照明6:00-18:00)で個別ステンレスケージを用い, 全て1匹飼いといた。滅菌フィルター経由水道水を自由に与え, 実験開始までは固形飼料 CE-2 (日本クレア(株))を摂取させた。

腫瘍細胞 : 著者らが樹立した肺・リンパ節に高率に転移し浸潤性を有するラット膀胱腫瘍移植株¹⁶⁾から, リンパ節転移は高率で, 浸潤性を有するが, 肺転移は低率である株を分離し(未発表), これを使用した。

腫瘍移植及び薬物投与 : 継代維持している皮下移植株を摘出し, 20% FBS 添加 MEM 培地を用いて, 腫瘍細胞数が 5×10^6 個/ml になるように調整した。その細胞浮遊液 0.2 ml (10^6 個) を 10 及び 31 週齢の F344/DuCrj ラット右背部皮下に注射(18 G 注射針使用)した。なお, 各群間で移植した細胞数にバラツキが生じないように, 同一細胞浮遊液を用いて, 実験 1, 2 毎に各群の一番目の動物から順次各群の二番目, 三番目と移植を行った。皮下移植後注入液が漏れ出さぬように直ちに外科用アロンアルファ A (三共(株))で注射口を接着した。

十全大補湯は 3.2% の濃度で粉末飼料(CE-2; 日本クレア(株)製)に添加し, また対照には粉末飼料 CE-2 のみ

* 東京都立衛生研究所毒性部病理研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3 - 24 - 1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health
3 - 24 - 1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

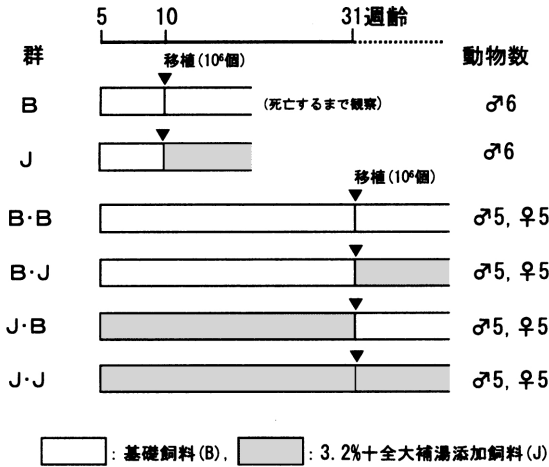


図1. 実験スケジュール

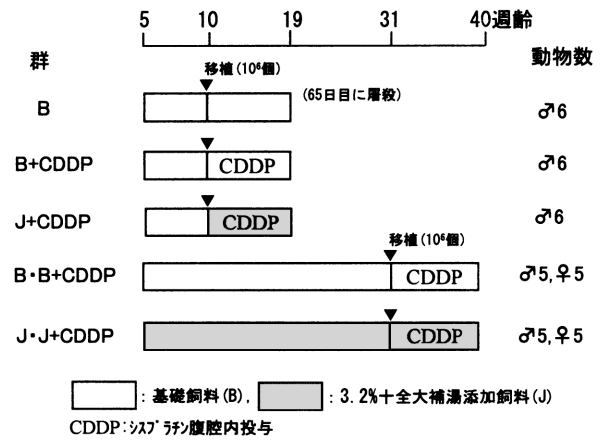


図2. 実験スケジュール

とし、日本配合飼料(株)で共に固形飼料化したものを用いた。

実験1. 十全大補湯の投与方法の違いによる抗腫瘍作用の検討。

図1に示すように6群作成した。十全大補湯の添加飼料投与は、移植を10週齢で行ったJ群では移植後から死亡するまで行い、移植を31週齢で行った群(B·J, J·B, J·J)では移植前投与(26週間)と移植後投与(死亡するまで)の組合せにより行った。

実験2. 十全大補湯併用によるCDDP抗腫瘍作用の増強効果の検討。

図2に示すように5群作成した。CDDPは1 mg/mlに注射用蒸留水で溶解・調整し、腫瘍移植3日後から腹腔内投与を毎週1回合計9回行った。投与量は10週齢の移植群では1 mg/kg体重、31週齢の移植群では2.5 mg/kg体重とした。十全大補湯添加飼料の投与は10週齢の移植群では移植後から9週間行い、31週齢の移植群では移植26週間前から継続して35週間行った。

観察及び検査: 実験1, 2共に移植後毎週1回体重測定及び皮下を触診し、ノギスで腫瘍の皮膚厚を引いた長径・短径を計測した。腫瘍増殖抑制の指標として、皮下腫瘍が充実性でまだ嚢胞状を呈しない長径10mmを目安とし、それに達した週及び剖検時の腫瘍重量を比較した。実験1では死亡するまで飼育し、延命効果の指標となる各群の平均生存日数を算出した。死亡例については直ちに剖検した。実験2では移植後65日目でエ・テル麻酔下大腿動静脈の採血及び放血致死後、剖検した。

血液はEDTA-2Kで処理した試験管及び無処置試験管に採取し、前者は自動血球計数装置(東亜医用電子(株)E-4000型)により、白血球数, 血小板数を計測した。

後者は3000 rpm 10分遠心分離した血清を-80℃ 冷凍保存後、自動分析装置(株)日立製作所7150型)を用い尿素窒素, クレアチニン量について測定した。

剖検例は肉眼的観察後、皮下腫瘍や転移組織を含めた主要器官及び組織を摘出し、皮下腫瘍重量及び腎重量(実験2のみ)を測定した。皮下腫瘍重量は、嚢胞性ものは貯留液を除いて計測した。摘出組織は10%緩衝ホルマリン液で固定し、その後常法によりパラフィン切片を作製し、HE染色を行い、病理組織学的検査材料とした。十全大補湯のリンパ節転移への抑制効果は、転移を示した動物の割合(転移率)で判定した。

統計処理は実験1では一元分散分析を行い、実験2ではCDDP単独投与群とCDDP及び十全大補湯併用投与群との間でStudent's t-testを行った。

結 果

実験1, 2共に皮下移植腫瘍の生着率は100%であった。

実験1. 投与方法の違いによる抗腫瘍作用の検討

表1に移植開始時及び死亡動物の剖検時の体重, 皮下腫瘍の長径10mmに達する週, 皮下腫瘍の重量, 平均生存日数, リンパ節転移率を示した。体重は開始時では各群間で有意差(p<0.05)はみられず、十全大補湯の前投与による影響はみられなかった。剖検時では、雄においてJ, J·J群では各々B, B·B群に比べ増大傾向がみられたが、各群間に有意差は認められなかった。また実験期間中の体重変化もデータは示していないが、J, J·J群で同様の増大傾向がみられたが、各測定週の群間に有意差はなかった。長径10mmに達する週や皮下腫瘍の重量には、各群間で有意差はなかった。生存日数は、雄のJ, J·J群で各々B, B·B群に比べ延長傾向がみられたが、

表 1 . 十全大補湯の抗腫瘍作用の検討

群 ^{a)}	性	例数 ^{b)}	体重 ^{c)} (g)		長径10mmに 達する週	皮下腫瘍の 重量 (g)	生存日数	リンパ節 転移率 ^{d)}
			開始時	剖検時				
B		6	218 ± 32 ^{e)}	216 ± 34	3.7 ± 0.8	56 ± 19	84 ± 20	100 (6/6)
J		6	216 ± 26	238 ± 31	4.0 ± 0.6	57 ± 34	106 ± 14	100 (6/6)
B・B		5	355 ± 16	267 ± 20	3.8 ± 0.8	64 ± 26	101 ± 29	100 (5/5)
B・J		5	351 ± 15	269 ± 19	3.4 ± 0.5	70 ± 20	80 ± 23	100 (5/5)
J・B		5	340 ± 26	268 ± 22	4.2 ± 0.8	77 ± 19	86 ± 26	100 (5/5)
J・J		5	348 ± 14	302 ± 24	4.0 ± 0.7	70 ± 21	119 ± 20	100 (5/5)
B・B		5	182 ± 9	180 ± 28	4.2 ± 1.3	57 ± 7	95 ± 16	100 (5/5)
B・J		5	182 ± 11	180 ± 11	4.2 ± 0.8	50 ± 3	76 ± 20	100 (5/5)
J・B		5	172 ± 8	177 ± 17	4.2 ± 0.8	57 ± 7	81 ± 20	100 (5/5)
J・J		5	179 ± 10	173 ± 19	3.6 ± 0.9	50 ± 3	76 ± 20	100 (5/5)

a) 図 1 参照 ., b) 移植した動物数 (移植成立した動物数に一致).,

c) 開始時: 移植開始時 ., 剖検時: 死亡動物の剖検時 .,

d) % ,(): 転移した動物数/移植した動物数 ., e) 平均値 ± 標準偏差 .

各群間に有意差はなかった。リンパ節転移率は各群100%であり、部位別では主に腋窩、肘、腎門、腰部、胸部、肩胛等に高率に転移したが、各群間における同一部位のリンパ節間の転移率には大きな差はみられなかった。皮下腫瘍や転移腫瘍の組織像の性状には、対照群と投与群との間で変化はみられなかった。これらの像はいずれも原発腫瘍の移行上皮癌 (Grade 3) に類似していた。これより、十全大補湯には投与法の組合せの相違によっても、ラット膀胱腫瘍に対して増殖抑制作用や延命効果、またリンパ節転移抑制作用を示す成績は得られなかった。

実験 2 . CDDP の抗腫瘍作用の増強効果についての検討

表 2 に移植開始時及び屠殺動物の剖検時の体重、長径10mmに達する週、完全治癒率 (剖検時皮下腫瘍を持たない例の発生率)、皮下腫瘍の重量を示した。体重は開始時では各群間で有意差はなく、剖検時でも、10週齢で

移植した CDDP 投与群において無投与群 (B) よりもやや軽い傾向を示したが、各群間で有意差は認められなかった。また実験期間中の体重変化も、データは示していないが CDDP 投与群において同様の傾向がみられたが、各測定週の群間に有意差は認められなかった。10及び31週齢で移植した CDDP 投与群は、その大半が移植 1 - 2 週間後から触知可能な腫瘍は認められなくなった。残りの増殖を示した例では、皮下腫瘍の長径10mmに達する週が B 群より遅れる傾向を示し、それ以降10mm以下に縮小する例や治癒例、また10mmに達しない例もみられた。完全治癒率には、十全大補湯投与の影響はあまりみられなかった。皮下腫瘍の重量は無投与の B 群に比べ、CDDP 投与群は顕著に小さくなった。腫瘍増殖抑制において十全大補湯投与が CDDP の作用を増強しているか否かは、CDDP の影響が強く現れ、CDDP 投与で完全治癒例が多くでた結果、比較しうる例数が不

表 2 . 十全大補湯とシスプラチン併用による抗腫瘍作用

群 ^{a)}	性	例数 ^{b)}	体重 ^{c)} (g)		長径10mmに 達する週	完全治癒率 ^{d)}	皮下腫瘍の 重量 (g)
			開始時	剖検時			
B+CDDP		6	224 ± 25 ^{e)}	263 ± 19	4 (1) ^{f)}	83 (5/6)	0.35
J+CDDP		6	220 ± 29	261 ± 44	7.0 ± 2.8 (2)	66 (4/6)	0.68 ± 0.79
B		6	219 ± 23	280 ± 37	3.8 ± 0.5 (6)	0 (0/6)	12.77 ± 2.34
B・B+CDDP		5	353 ± 16	315 ± 22	- (0)	80 (4/5)	0.02
J・J+CDDP		5	341 ± 24	296 ± 25	4.0 ± 1.4 (2)	80 (4/5)	0.19
B・B+CDDP		5	179 ± 8	180 ± 7	5.7 ± 2.5 (3)	40 (2/5)	1.87 ± 1.97
J・J+CDDP		5	179 ± 10	177 ± 7	5 (1)	80 (4/5)	5.37

a) 図 2 参照 ., b) 移植した動物数 (移植成立した動物数に一致).,

c) 開始時: 移植開始時 ., 剖検時: 屠殺剖検時 .,

d) % ,(): 皮下腫瘍を持たない動物数/移植した動物数 .,

e) 平均値 ± 標準偏差 ., f) (): 長径10mmに達した例数 .

表3. 血液検査

群 ^{a)}	性	例数 ^{b)}	白血球数 × 10 ³ /μl	血小板数 × 10 ³ /μl
B+CDDP		5	5.3 ± 0.6 ^{c)}	640 ± 84
J+CDDP		4	6.3 ± 0.3	742 ± 59
B		6	18.4 ± 2.9	846 ± 49
Intact ^{d)}		10	6.8 ± 0.6	665 ± 34
B・B+CDDP		4	5.9 ± 0.5	718 ± 263
J・J+CDDP		4	6.5 ± 1.1	874 ± 201
B・B+CDDP		2	4.5 ± 0.2	632 ± 54
J・J+CDDP		4	4.4 ± 0.5	840 ± 103

a) 図2参照., b) 完全治癒例 (B, Intact を除く).,

c) 平均値 ± 標準偏差.,

d) 18週齢の同一系統無処置群 (毒性試験値¹⁷⁾).

足し結論できなかった。

血液学的検査結果を表3に示した。完全治癒例と皮下腫瘍残存例が混在するため、残存例では白血球数が増加し、結果にバラツキを生じた。そのため表には完全治癒例の成績を示した。なお、ほぼ同一時期に行った毒性試験¹⁷⁾における対照群の値 (同一系統で週齢もほぼ一致) を参考として表に示した。白血球数、血小板数において、各々の CDDP 単独投与群と十全大補湯併用投与群 (B+CDDP と J+CDDP, B・B+CDDP と J・J+CDDP) との間で、統計上は例数が十分でないため有意差はなかったが、十全大補湯併用投与群に、これらの下降が抑制される傾向がみられた。

血清生化学検査結果及び腎重量を表4に示した。なお、同時に測定を行った毒性試験¹⁸⁾における対照群の値 (同一系統で週齢もほぼ一致) を参考として表に示した。尿素窒素、クレアチニン量は CDDP 単独投与群で上昇し、これと十全大補湯併用投与群との間で統計上は有意差はみられなかったが、併用投与群に尿素窒素・クレアチニ

ン量の上昇を抑制する傾向は認められた。腎重量については、CDDP 投与により減少したものが、十全大補湯併用投与によりやや回復する傾向がみられた。

腎臓の組織変化の観察結果を表5に示した。CDDP 投与により尿細管上皮の変性、壊死及び脱落、さらに尿細管の拡張や硝子円柱の形成もみられた。またこれらの病変に混在して障害を受けた尿細管の再生像と思われる好塩基性の強い上皮細胞からなる尿細管が認められた。これらの変化が表5に示したように十全大補湯併用投与群 (J+CDDP と J・J+CDDP) では、CDDP 単独投与群 (B+CDDP と B・B+CDDP) よりも軽減されていた。なおリンパ節転移は、B 群のみに認められた。

考 察

十全大補湯には、単独投与により腫瘍増殖抑制や延命効果があることが報告¹⁻⁵⁾されている。一方、これらの効果が明確でないものもある^{8, 10, 19, 20)}。今回行った、投与方法を変えた十全大補湯単独投与の実験では、投与群の一部にわずかではあるが生存日数の延長傾向がみられたものの、抗腫瘍作用に明らかな差はみられなかった。抗腫瘍効果を指摘した報告¹⁻⁵⁾でも、その作用は比較的弱く、これらのことから考えると、抗腫瘍スペクトルの違いもあるが、十全大補湯単独では、抗腫瘍性効果は少ないものと考えられる。転移抑制作用に関しては伊藤ら¹⁹⁾が、Lewis 肺癌移植系では十全大補湯投与により肺転移率に差はないが、十全大補湯で活性化された腹腔滲出細胞の投与で、有意な肺転移抑制作用を報告している。また大西ら²¹⁾は、マウス結腸癌の高肝転移株を用いた実験で、十全大補湯の経口投与により肝転移が抑制されることを報告している。しかし、今回の実験では、十全大補湯の経口投与でリンパ節の転移抑制作用は認められなかった。制癌剤である CDDP の腫瘍増殖抑制作用に、十全

表4. 血清生化学検査

群 ^{a)}	性	例数	尿素窒素 (mg/dl)	クレアチニン (mg/dl)	腎重量 (右+左) (mg)
B+CDDP		6	31.6 ± 4 ^{b)}	0.72 ± 0.07	1573 ± 193
J+CDDP		6	27.4 ± 5	0.63 ± 0.08	1602 ± 189
B		6	24.8 ± 2	0.50 ± 0.03	1984 ± 359
Intact ^{c)}		10	24.5 ± 1	0.51 ± 0.03	1726 ± 137
B・B+CDDP		5	68.4 ± 23	0.93 ± 0.18	2124 ± 550
J・J+CDDP		5	56.7 ± 31	0.78 ± 0.16	2278 ± 298
B・B+CDDP		5	32.6 ± 9	0.66 ± 0.06	1293 ± 148
J・J+CDDP		5	29.0 ± 5	0.57 ± 0.49	1299 ± 49

a) 図2参照., b) 平均値 ± 標準偏差.,

c) 18週齢の同一系統無処置群 (同時測定を行った毒性試験の対照群の値¹⁸⁾).

表 5 . 腎臓の組織変化

群 ^{a)}	性	例数 ^{b)}	尿細管上皮の変性 / 壊死 ^{c)}					尿細管の拡張 / 硝子円柱の形成 ^{c)}				
			-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
B+CDDP		6			1	3	2			5	1	
J+CDDP		6			5	1			2	3	1	
B		6	5	1				4	2			
B・B+CDDP		5				1	4			1	3	1
J・J+CDDP		5			1	3	1		1	2	1	1
B・B+CDDP		5					5		1	4		
J・J+CDDP		5			2	3			1	4		

a) 図 2 参照 ., b) 組織検索を行った動物数 .,

c) グレード別の例数 ; グレードの高いものほど壊死や硝子円柱の形成を伴っている .,

- : 変化なし, ± : 極軽度な変化, + : 軽度な変化, ++ : 中等度の变化, +++ : 顕著な変化 .

大補湯がどう作用するかについては、増強するという報告⁶⁾とあまり影響(増強も軽減も)しないという報告^{9,11)}とがある。このうち、前者の報告⁶⁾では、マウス膀胱癌を用いて、CDDP 2.5 mg/kg/週 1回×8回の投与で完全治癒例はみられていない。今回の著者らの実験はラット膀胱癌であり、CDDPの投与量はこの報告と同一かそれ以下であったにもかかわらず、完全治癒例が多くみられ、腫瘍増殖抑制という点からは例数が不足し、統計上増強効果は明らかにできなかった。なお十全大補湯に完全治癒例の例数を増やす等の増強効果はみられなかった。一般に、CDDPは広い抗癌スペクトルを有するすぐれた制癌剤で、とくに精巣癌、卵巣癌、膀胱癌等に有効であることが知られている²²⁾。今回の移植腫瘍は膀胱癌であり、完全治癒例が多くみられたことは、CDDPの顕著な効果によるためと考えられる。血液・血清生化学検査や組織学的観察からは、これまで報告されているCDDPの副作用を十全大補湯が軽減する効果^{6,8-11)}が示唆された。すなわちCDDPの骨髄毒性の指標となる白血球数や血小板の低下が十全大補湯併用投与によって改善される傾向を示し、腎毒性の指標となる尿素窒素やクレアチニンの上昇が、十全大補湯併用投与により抑えられる傾向を示した。さらに組織学的に腎障害の程度も軽減されていた。しかし、これら副作用軽減効果は他の報告^{6,8-11)}に比べ顕著ではなかった。これは、CDDPの投与量が少なかったことにより、CDDPの毒性が低く抑えられたことや、一部に完全治癒例がみられ、腫瘍残存例との混在になり、データにバラツキが生じたことなどが考えられる。最近、十全大補湯のCDDP腎毒性軽減効果に関して、十全大補湯に含まれるリンゴ酸ナトリウムが重要な役割を担っていることが明らかになってきている。CDDPとリンゴ酸ナトリウムとの生成物は腎毒性

をほとんど有さず、CDDPと変わらない抗腫瘍効果を発揮させていると考えられている^{11,12)}。従って、十全大補湯はCDDPの腫瘍増殖抑制作用を高めるものではなく、副作用を軽減することによって結果的に担癌動物の延命に働くものと思われる。今回著者らはCDDPとの併用での延命効果をみる実験を行っていないが、十全大補湯との併用投与が制癌剤単独投与よりも延命効果を示したとの報告が為されている^{6,7,10,11)}。

今回使用した添加飼料3.2%は、1600 mg/kg体重/日に相当する(200gのラットが1日約10g飼料を摂取することから換算した値)。これは十全大補湯エキスのヒトの日常用量100 mg/kg体重/日(大人が乳糖無添加の場合1日5gを服用との処方と大人を50 kgとして換算した値)の16倍に相当する。これらのことから今回の実験は一日当たりヒトの常用量の16倍量をラットに摂取させて抗腫瘍作用及び制癌剤との増強効果をみたことになる。漢方は投与量、剤型(煎じ薬・エキス剤・散剤等)や投与方法(移植時点での前投与、後投与、継続投与)の違いでその抗腫瘍作用はかなり異なることも指摘されており、これらの問題を含めてさらに検討する必要があると考えられる。

ま と め

ラットに高転移性膀胱腫瘍株を移植し、十全大補湯3.2%添加飼料投与(ヒト日常用量の16倍量)による抗腫瘍作用・転移抑制作用を調べた結果、投与方法(移植時点での前投与、後投与、継続投与)を変えても十全大補湯にはそれらの作用は認められなかった。シスプラチンとの併用実験では、十全大補湯の抗腫瘍作用への増強効果については明らかでなかったが、シスプラチンの副作用を軽減させる効果が示唆された。

文 献

- 1) 原中勝征, 里見信子, 桜井明子, 他: 現代東洋医学, 6, 85-91, 1985.
- 2) 原中瑠璃子, 小曾戸洋, 平馬直樹, 他: 和漢医薬学会誌, 4, 49-58, 1987.
- 3) Haranaka R., Hasegawa R., Nakagawa S.: *J. Biol. Response Modifiers*, 2, 77-90, 1988.
- 4) Ohnishi Y., Fujii H., Kimura F., et al.: *Jpn. J. Cancer Res.*, 87, 1039-1044, 1996.
- 5) 伊藤 均, 志村圭志郎: 癌と化学療法, 12, 72-75, 1985.
- 6) 戒野庄一, 平野敦之, 曲 人保, 他: 日本癌治療学会誌, 24, 1305-1312, 1989.
- 7) 太田隆英, 太原充子, 達家雅明, 他: 癌と化学療法, 10, 1858-1865, 1983.
- 8) 渋谷 清, 佐藤雅彦, 長谷川達也, 他: 薬学雑誌, 107, 511-516, 1987.
- 9) Sugiyama, K., Yokota M., Ueda H., et al.: *J. Med. Pharma. Soc. WAKAN-YAKU*, 10, 76-85, 1993.
- 10) Sugiyama, K., Ueda H., Ichio Y., et al.: *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 53-58, 1995.
- 11) Sugiyama K.: *J. Traditional Med.*, 13, 27-41, 1996.
- 12) Ueda H., Sugiyama K., Kajima Y., et al.: *J. Traditional Med.*, 14, 199-203, 1997.
- 13) 黒川胤臣, 玉熊正悦: 漢方医学, 10, 27-31, 1986.
- 14) 岡本 堯, 本橋久彦, 武宮省治, 他: 癌と化学療法, 16, 1533-1537, 1989.
- 15) 長谷川和雄, 福西秀信, 清重欽二, 他: 和漢医薬学雑誌, 11, 181-187, 1994.
- 16) 田山邦昭, 坂本義光: 第50回日本癌学会総会記事, 214, 1991.
- 17) 坂本義光, 池田虎雄, 高橋 博, 他: 東京衛研年報, 48, 327-338, 1997.
- 18) 多田幸恵, 池田虎雄, 高橋 博, 他: 東京衛研年報, 49, 267-276, 1998.
- 19) 伊藤 均, 志村圭志郎: 最新の漢方薬理, 大塚恭男, 他編, 283-290, 1987, Excerpta Medica., 東京.
- 20) 山口宣夫, 山田 燦, 杉山 清: *Biotherapy*, 5, 1840-1849, 1991.
- 21) 大西康晴, 藤猪英樹, 斉藤健一, 他: 和漢医薬学雑誌, 14, 292-293, 1997.
- 22) Rozenzweig, M., Hoff D.D., Von Slavik, M., et al.: *Ann. Intern. Med.*, 86, 803-812, 1977