

十全大補湯の F344 ラットによる 104 週間投与試験

坂本 義光*, 多田 幸恵*, 田山 邦昭*, 長澤 明道*, 福森 信隆*,
矢野 範男*, 湯澤 勝廣*, 高橋 博*, 池田 虎雄*, 青木 直人*

104-Week Feed Studies of Juzen-taiho-to in F344 Rats

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

Chronic toxicity of Juzen-taiho-to, a Chinese medicine, in F344 rats was examined. Groups of F344 rats, each consisted of 20 males and 20 females, were fed a pelleted diet containing Juzen-taiho-to at concentrations of 0 (control), 0.2, 0.8 and 3.2% for 104 weeks. The dose of 0.2% Juzen-taiho-to corresponds to the therapeutic dose in humans. Following the completion of the experiment, no difference was observed in survival between the treated and control groups of both sexes. There was no evidence of adverse effects of the treatment on the body and organ weights, hematology and serum biochemical examination. A variety of non-neoplastic and neoplastic lesions was observed in all groups, including the controls, but all were those known to occur spontaneously in F344 rats. No significant increase in the severity and/or incidence of any lesion was found for either sex in the treated groups. Under the present experimental condition, there was no evidence of toxic effects and carcinogenicity of Juzen-taiho-to in rats. Additionally, chronic nephropathy (a spontaneous lesion) was milder in the treated groups than the control groups. This result suggests that Juzen-taiho-to may retard the progression of chronic nephropathy.

Keywords : 十全大補湯 Juzen-taiho-to, 漢方薬 chinese medicine, F344 ラット F344 rats, 104 週間投与試験 104-week feeding test

緒 言

十全大補湯は臨床的には病後の体力低下, 疲労倦怠, 食欲不振に用いられ, また実験的に免疫機能の亢進, 造血作用や制癌剤の副作用軽減作用などがあることが知られている¹⁻⁵⁾. 毒性学的評価に関する報告例⁶⁾は少なく, 多くの生薬及び漢方方剤と同様長期毒性試験はほとんど行われていない. 当研究科では十全大補湯の安全性の評価や有効性の観察を目的としてラットによる13週間毒性試験⁷⁾, コレステロ - ルとの併用による13週間投与試験⁸⁾及び自己免疫疾患モデルマウスによる投与試験⁹⁾を行った. その結果十全大補湯による障害作用はみられず, また高コレステロ - ル飼料摂取に伴う病変の発現や自己免疫疾患の発現に及ぼす影響は明らかでなかった. 今回は

引き続き行った F344ラットによる104週間投与試験の結果を報告する.

実験材料及び方法

被験物質 : 十全大補湯エキス末 (株)ツムラ製) は人参, 黄耆, 蒼朮, 茯苓, 当帰, 芍薬, 地黄, 川キュウ, 桂皮各 3, 甘草1.5の配合率で乳糖の含まれていないものを用いた.

動物 : F344/DuCrj ラット, 雌雄, 4 週齢を日本チャ - ルスリバ - (株)より購入し, 1 週間予備飼育を行った後実験に用いた. ラット飼育条件は前報⁷⁾と同様である.

試験及び検査方法 : 被験物質はいずれも基礎飼料とし粉末飼料 CE - 2 (日本クリア製) に添加し固形飼料として動物に摂取させた. 添加した十全大補湯の濃度は前報⁷⁾

* 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

Table 1 . Survival, Body Weight, Food Consumption, Intake of Juzen-taiho-to and Water Consumption

Dose	Survival	Body weight (g)		Mean food consumption (g/rat/day)	Juzen-taiho-to intake		Mean water consumption (g/rat/day)
		Initial	final		Daily (mg/kg/day)	Total (g/kg/104 wks)	
Male							
0%	16/20 ^{a)}	100 ± 5 ^{b)}	424 ± 16	14.3	0	0	21.2 ± 4.3
0.2%	15/20	100 ± 5	428 ± 43	13.7	70.9	51.6	20.6 ± 3.6
0.8%	16/20	100 ± 5	439 ± 24	13.8	288.4	210.0	19.1 ± 2.3
3.2%	16/20	100 ± 3	430 ± 48	14.1	1,106.6	805.6	20.4 ± 3.7
Female							
0%	16/20	82 ± 4	286 ± 27	10.2	0	0	14.9 ± 2.1
0.2%	18/20	82 ± 4	293 ± 30	10.1	88.8	64.6	15.4 ± 1.1
0.8%	18/20	81 ± 5	294 ± 29	10.4	361.4	263.1	16.2 ± 1.3
3.2%	15/20	82 ± 3	294 ± 27	10.4	1,467.4	1,068.3	16.3 ± 1.4

a) initial number/number at autopsy

b) mean ± SD

と同様で0 (対照群), 0.2, 0.8, 3.2%とした。濃度0.2%はヒトの1日薬用量である5g/50kg体重(100mg/kg体重)に相当する。実験は一群, 雌雄各20匹を用い, 投与は5週齢時より109週齢時まで104週間行った。実験期間中の一般状態の観察は毎日, また投与開始週より体重は2週間に一回, 摂餌・摂水量の測定を4週間に1回行った。投与終了後, 動物はエーテル麻酔下で大腿動静脈より採血し, 瀉血後剖検した。採取した血液について多項目自動血球計算装置E-400(東亜医用電子KK)を用い白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 平均血色素量, 平均赤血球容積, 血小板数を測定した。また採取した血液から調製した血清についてAutomatic Analyzer 7150(日立製)を用いTable 2に示した項目について測定した。解剖は終了時屠殺例のすべてについて行ない, 摘出した臓器のうちTable 3に示した臓器を秤量した。その他心臓, 肺, 唾液腺, 甲状腺, 副甲状腺, 気管, 縦隔, 食道, 胃, 小・大腸, 脾臓, 精巣上体, 精囊, 膀胱, 大腿骨, 骨格筋を秤量臓器と同様10%緩衝ホルマリン固定後, パラフィン包埋切片を作製しヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。

統計学的解析: 体重, 摂餌・摂水量, 血液学的検査, 血清学的検査及び臓器重量の検定は前報⁷⁾に示した方法で行った。また変化の発現率はFisher's exact testを用いて検定した。危険率はすべて5%においた。

結 果

一般症状, 生存率及び体重: 投与期間中, 十全大補湯の

影響を示唆する症状を示す動物は認められなかった。生存率はTable 1に示すように対照群で雌雄ともに80%, 十全大補湯各投与群では75~90%の範囲であり, 対照群と比べ顕著な差はなかった。途中死亡は雌対照群で1例が49週目と早期に見られた他はいずれも72週以降に見られた。体重は投与期間中及び解剖時ともに対照群と比べ差はなかった。

摂餌量及び摂水量: 摂餌量は試験期間をとおして対照群及び各投与群ともに雄で13~15g, 雌で9~11gであった。Table 1に示すように期間を通しての平均摂餌量は対照群と投与群との間に差はなく, 各投与群における十全大補湯の摂取量は設定した用量と一致していた。また摂水量は対照群及び投与群ともに投与期間中雄で17~33g, 雌で13~21gで平均摂水量は対照群と投与群との間に差はなかった。

血液学的検査: 雄0.2%群でヘマトクリット値が有意に高かった以外は各投与群で十全大補湯濃度と関連したに変化は見られなかった。

血清生化学的検査: Table 2に示すように雄0.8, 3.2%群, 雌0.2%群でカルシウム(CA)値が, また雌3.2%群で尿素窒素(UN)値が対照群と比べ有意に低かった。また中性脂肪(TG)及び尿酸値(UA)値が投与群で低下傾向を示した。TG値は雄では濃度に関連して, 雌では3.2%群で低下傾向が見られた。またUA値は雄では各投与群で, 雌では3.2%群で低下する傾向が見られた。

臓器重量: 雌雄の生存例の主な臓器の重量をTable 3に示した。脾重量についてはいずれも単核球性白血病によ

Table 2 . Biochemical Examination in Male and Female Rats

		Dose			
		0% (control)	0.2%	0.8%	3.2%
Male		16 ^{a)}	15	16	16
ALP	IU/l	304 ± 132 ^{b)}	347 ± 123	325 ± 185 ^{c)}	254 ± 51
ALT	IU/l	41 ± 9 ^{d)}	52 ± 11 ^{c)}	42 ± 6 ^{d)}	47 ± 10
AST	IU/l	87 ± 21 ^{d)}	93 ± 16 ^{c)}	91 ± 22 ^{d)}	88 ± 19
ALB	g/dl	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.1
T-CHO	mg/dl	193 ± 76	188 ± 95	151 ± 45	175 ± 52
CRE	mg/dl	0.59 ± 0.09	0.56 ± 0.06	0.54 ± 0.09	0.51 ± 0.07
TG	mg/dl	192 ± 110 ^{c)}	130 ± 79	124 ± 82	107 ± 52*
TP	g/dl	6.1 ± 0.6	6.3 ± 0.2	6.1 ± 0.3	6.2 ± 0.3
UA	mg/dl	2.0 ± 0.7	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.3
UN	mg/dl	24.6 ± 6.4	20.7 ± 3.5	19.4 ± 2.7	19.8 ± 3.6
CA	mg/dl	10.3 ± 0.3	10.2 ± 0.3	9.9 ± 0.3*	9.8 ± 0.3*
NA	mg/dl	142 ± 2.3	142 ± 1.4	142 ± 1.5	144 ± 2.3
Female		16 ^{a)}	18	18	15
ALP	IU/l	282 ± 86 ^{b)}	291 ± 44	270 ± 160	280 ± 59
ALT	IU/l	80 ± 27	72 ± 23 ^{c)}	84 ± 35	68 ± 20
AST	IU/l	120 ± 38	157 ± 165	154 ± 116	110 ± 29
ALB	g/dl	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.2
T-CHO	mg/dl	147 ± 37	139 ± 27	154 ± 44	139 ± 26
CRE	mg/dl	0.44 ± 0.03	0.44 ± 0.04	0.44 ± 0.03	0.42 ± 0.03
TG	mg/dl	136 ± 68	141 ± 107	144 ± 104	85 ± 47
TP	g/dl	6.7 ± 0.4	6.6 ± 0.4	6.8 ± 0.5	6.4 ± 0.3
UA	mg/dl	1.7 ± 0.4	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.3
UN	mg/dl	19.1 ± 2.0	19.0 ± 2.5	17.0 ± 1.8	16.8 ± 2.3*
CA	mg/dl	10.3 ± 0.3	9.9 ± 0.5*	10.3 ± 0.8	10.0 ± 0.3
NA	mEq/l	142 ± 1.8	142 ± 1.4	142 ± 1.2	142 ± 1.3

Abbreviation : ALP=alkaline phosphatase, ALT= alanine aminotransferase, AMY= amylase, AST= aspartate aminotransferase, ALB=albumin, T-CHO=total cholesterol, CRE=creatinine, TG=triglyceride, TP=total protein UA=uric acid, UN=urea nitrogen, CA=calcium, NA=sodium

a) No. of rats examined. b) Values are means ± SD c) n=14 d) n=15 e) n=17

* : Significantly different from control, (p<0.05).

る顕著な腫大を示した雄対照群, 雌0.2, 0.8%群の各1例を除いた値を示した。雌雄の各臓器重量に十全大補湯投与と関連した変化は認められなかった。

組織所見: 非腫瘍性病変は雌雄の各臓器で様々な病変が認められた。対照群及び投与群の雌雄に共通して多発した主な変化は心筋の変性, 壊死及び線維化, 肝の好塩基性小増生巣, 小胆管増生及び線維化, 微小肉芽, 脂肪変性, 慢性腎症, 脾臓の髓外造血及びヘモジデリン沈着などであった。このうち変化の程度の現れ方に投与との関連の見られた腎症について, 生存例における変化の程度や頻度を各群で比較し, 結果を Table 4 に示した。変化を示す腎臓では尿細管上皮の変性及び基底膜の肥厚, 尿

細管管腔中への蛋白円柱の沈着などの変化が病変の進展に伴って観察された。病変の強さの判定は Colemanら⁹⁾に従って grade 1 ~ 4 及びE (end stage) の5段階に分類した。grade E は正常組織がほとんど残っていない状態とされているが, 今回の試験ではこの程度に相当する変化は認められなかった。Table 4 に示すように雄では中等度以上の発現状況 (grade 3 及び4) を見ると対照群の15/16 (94%) に対して, 0.2%群 9/15 (60%), 0.8%群 7/16 (44%) 及び3.2%群 7/16 (44%) であり, また雌では軽度以上の変化 (程度2 及び3) についてみると対照群で 9/16 (56%) に対して, 0.2%群 6/18 (33%), 0.8%群 7/18 (39%) 及び3.2%群 2/15 (13%) で, いずれも対照群に比べ

Table 3 Organ Weights in Male and Female Rats

	Dose			
	0% (control)	0.2%	0.8%	3.2%
Male	16 ^{a)}	15	16	16
Brain (mg)	2,158 ± 44 ^{b)} (514 ± 57) ^{c)}	2,146 ± 40 (506 ± 53)	2,160 ± 34 (494 ± 27)	2,160 ± 46 (510 ± 74)
Liver (g)	15.60 ± 1.72 (3.70 ± 0.42)	15.23 ± 2.29 (3.57 ± 0.56)	15.14 ± 2.23 (3.45 ± 0.43)	14.06 ± 2.33 (3.26 ± 0.37)
Kidney (R) (mg)	1,490 ± 96 (355 ± 49)	1,503 ± 187 (354 ± 58)	1,454 ± 107 (332 ± 17)	1,449 ± 141 (340 ± 42)
Spleen (mg)	1,249 ± 365 ^{d)} (292 ± 100)	1,279 ± 482 (302 ± 118)	1,235 ± 595 (364 ± 347)	1,203 ± 560 (281 ± 135)
Testis (R) (mg)	2,295 ± 1,080 (530 ± 229)	1,873 ± 974 (450 ± 265)	1,810 ± 789 (415 ± 186)	1,734 ± 597 (403 ± 126)
Prostate (mg)	230 ± 79 (55 ± 18)	245 ± 89 (58 ± 20)	243 ± 88 (56 ± 21)	271 ± 86 (64 ± 20)
Adrenal (R) (mg)	32.1 ± 4.0 (7.6 ± 1.2)	31.9 ± 4.8 (7.6 ± 1.7)	32.8 ± 8.5 (7.5 ± 1.8)	33.9 ± 4.0 (8.0 ± 1.7)
Female	16 ^{a)}	18	18	15
Brain (mg)	1,961 ± 70 ^{b)} (692 ± 77) ^{c)}	1,937 ± 37 (670 ± 91)	1,943 ± 44 (667 ± 74)	1,952 ± 34 (669 ± 68)
Liver (g)	8.85 ± 1.19 (3.12 ± 0.57)	8.77 ± 0.88 (3.03 ± 0.47)	8.94 ± 1.39 (3.05 ± 0.49)	8.98 ± 1.12 (3.05 ± 0.26)
Kidney (R) (mg)	960 ± 131 (339 ± 61)	986 ± 82 (341 ± 59)	961 ± 65 (329 ± 34)	985 ± 73 (336 ± 29)
Spleen (mg)	495 ± 77 (225 ± 212)	525 ± 127 ^{e)} (176 ± 43)	543 ± 140 ^{e)} (183 ± 40)	554 ± 148 (190 ± 57)
Ovary (R) (mg)	34.2 ± 9.6 (11.9 ± 2.7)	32.5 ± 8.6 (11.2 ± 3.1)	31.9 ± 8.3 (10.9 ± 2.7)	35.7 ± 7.3 (12.2 ± 2.6)
Uterus (mg)	864 ± 170 (307 ± 77)	884 ± 317 (307 ± 120)	860 ± 191 (296 ± 77)	898 ± 227 (309 ± 80)
Adrenal (R) (mg)	28.0 ± 4.4 (9.9 ± 2.1)	28.8 ± 2.9 (9.9 ± 1.5)	28.5 ± 2.8 (9.7 ± 1.1)	29.8 ± 3.8 (10.2 ± 1.3)

a) Number of rats weighed. b) Absolute weights (mean ± SD). c) Relative weights (mg or g/100g body weight ; mean ± SD).
d) N=15 e) N=17

投与群で低下傾向を示した。そのほかの病変については対照群と投与群でその発現頻度や程度に顕著な差は認められなかった。対照群及び投与群の死亡例及び生存例で見られた腫瘍及びその発現数をまとめて Table 5 に示した。このち雄の精巣間細胞腫，雌雄で下垂体腺腫が多く見られた。精巣腫瘍は対照群で90%，投与群では70～90%の範囲であった。下垂体腺腫は雄では対照群5%に対して0.2%群では35%，0.8%群25%，3.2%群20%と投与群で高い傾向にあった。雌では対照群25%，0.2%群25%，0.8%群40%，3.2%群25%で対照群と比べ0.8%群でやや高

Table 4 .Incidence and Severity of Chronic Nephropathy of Male and Female Rats

Dose	No. of rats observed	Grade ^{a)}			
		1	2	3	4
Male					
0% (Control)	16	0	1	10	5
0.2%	15	1	5	6	3
0.8%	16	2	7	6	1
3.2%	16	2	7	6	1
Female					
0% (Control)	16	7	8	1	0
0.2%	18	12	6	0	0
0.8%	18	11	5	2	0
3.2%	15	13	2	0	0

a) : Grade by Coleman et. al⁹⁾

Table 5 . Neoplastic Lesions of Male and Female Rats

Site and types of tumours	Male				Female			
	0%	0.2%	0.8%	3.2%	0%	0.2%	0.8%	3.2%
Effective no. of rats	20	20	20	20	20	20	20	20
Pituitary								
Adenoma	1 ^{a)}	7	5	4	5	2	7	4
Thyroid								
Follicular cell adenoma	0	1	0	1	0	1	0	0
Follicular cel carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0
C-cell adenoma	0	2	2	0	1	0	3	1
Parathyroid								
Adenoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Adrenal gland								
Pheochromocytoma	5	1	1	0	0	0	0	1
Liver								
Adenoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Pancreas								
Islet cell adenoma	2	3	1	4	1	0	1	0
Tongue								
Suamous cell papiloloma	0	0	0	0	0	1	0	1
Lung								
Adenoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Haematopoietic organ								
Mononuclear cell leukemia	2	1	1	2	1	1	2	0
Urinaly bladder								
papilloma	0	1	0	0	0	0	0	0
Testis								
Interstitial cell tumour	18	14	18	15	-	-	-	-
Uterus								
Endometrial stromal polyp	-	-	-	-	3	1	1	2
Ovary								
Cystadenoma	-	-	-	-	0	0	0	1
Thecoma	-	-	-	-	0	1	0	0
Prepeutial/clitoral gland								
Adenoma	0	1	0	0	0	0	0	2
Squamous cell papiloma	0	0	0	0	0	1	0	0
Mammary gland								
Adenoma	0	1	0	0	1	0	0	1
Fibroadenoma	0	1	0	0	0	1	1	3
Adenocarcinoma	1	0	0	0	0	0	1	0
Skin/Subcutis								
Fibroma	1	3	2	1	0	0	0	0
Lipoma	1	0	1	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Malignant fibrous histiocyotoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Zymbal gland								
Anenoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Abdominal cavity								
Mesothelioma	1	1	0	0	0	0	0	0

a) No. of rats with tumors.

い傾向を示したが雌雄ともにその発現傾向に用量との関連はなかった。その他単核球性白血病，甲状腺 C 細胞腺腫，脾島腫，副腎髓質細胞腫，乳腺腺腫及び線維腺腫，子宮内膜ポリ - プなどが対照群及び投与群のいずれかに単発的に認められた。

考 察

十全大補湯の添加飼料の長期投与による生体への影響の有無を観察する目的でラットによる104週間投与試験を行った。今回の実験では生存率は対照群及び投与群ともに70%以上であった。当所で行った長期試験¹⁰⁾や他の報告¹¹⁾にある109週齢時の生存率と同様であった。また各検査結果においても十全大補湯による特徴的な変化はなかったことから，長期連続投与による障害性はないものと考えられる。血清生化学的に投与群で UN, CA の低下及び TG 及び UA 値の低下傾向が見られた。このうち血清 UN 及び UA はクレアチニン (CRE) とともにその値の上昇は腎機能低下を反映することが知られている¹²⁾。今回の試験での対照群のこれらの値は当所で行った十全大補湯の13週間試験⁷⁾での値，すなわち腎症の発現していない年齢のラットの値と比べて大差なく，今回の試験で観察された慢性腎症は，程度の強かった雄においても UN, UA 及び CRE 値には反映しない程度の変化であったと思われる。今回の UN 及び UA 値の低下は十全大補湯が長期投与によって UN 及び UA の生成や排出などの生理的機能に対して影響を及ぼしている可能性も考えられる。TG の低下傾向は雌雄で見られた。体重減少や摂餌量に変化のないことから飼料への薬物添加による栄養障害はなかったものと思われる。この傾向は13週間試験⁷⁾においても雄で用量相関的に認められることから，作用機序は明らかでないが十全大補湯の脂質代謝への可能性が考えられ今後の検討が必要である。CA 値の低下は有意差はあるものの変化としてはわずかであり，また用量との関連も明らかでないことから偶発的な変化と考えられた。

組織学的に観察された非腫瘍性病変はいずれも加齢に伴って発現する自然発生病変⁹⁾と同様の变化で，また投与群に多発することもなかったことから，十全大補湯は長期投与によっても特徴的な障害を起こすこともなく，また自然発生病変の発現促進や程度を増強する作用がないことが示された。今回観察された病変のうち慢性腎症は投与群で軽減する傾向が見られた。雄では用量との関連が明らかではなかったが，ヒト薬用量に相当する0.2%添加飼料を長期投与することにより効果があつたとも考えられる。十全大補湯の慢性腎症に対する軽減作

用についてはさらに検討する必要がある。腫瘍はいずれも自然発生腫瘍として知られている腫瘍であった^{9, 13-15)}。今回の試験で観察された精巣間質細胞腫及び下垂体腺腫の発現頻度は，いずれも無処置ラットにおける自然発生腫瘍の発現率として報告されている範囲内にあると考えられる^{9, 13-15)}。今回の試験では十全大補湯投与に特徴的な腫瘍の発現や，自然発生腫瘍の発生促進または抑制などの影響はないものと考えられた。腫瘍発現への影響を観察するためにはより多数の動物を用いた実験が必要である。

ま と め

ラットによる十全大補湯の長期間投与試験を行った。実験は F344ラット雌雄，1群各20匹を用い，十全大補湯を0, 0.2, 0.8, 3.2%の濃度で添加した飼料を104週間摂取させた。一般状態，生存率，体重，摂餌・摂水量，血液学的及び血清生化学的検査及び臓器重量には十全大補湯の障害性を示す変化は認められなかった。組織学的に十全大補湯に特異的な非腫瘍性及び腫瘍性病変の発現は認められなかった。今回の試験で見られた非腫瘍性病変はいずれも対照群及び投与群に共通した，いわゆる自然発生病変と同様の变化であった。十全大補湯投与による発現促進や増強作用は認められないことから長期投与によっても十全大補湯の安全性が高いことが示された。また非腫瘍性病変のうち慢性腎症の程度が対照群に比べて投与群で軽減する傾向が認められた。

文 献

- 1) 矢数道明：臨床応用漢方処方解説，241-244, 1996, 創元社，大阪
- 2) 池原 進：造血機構と漢方薬，19, 316-318, 1995, (株)協和企画
- 3) 細川 康：漢方医学，9, 13-17, 1985
- 4) 小松靖弘，武元則人，丸山博文，他：炎症，6, 405-408, 1986
- 5) 武元則人，丸山博文，川村秀樹，他：炎症，9, 137-140, 1989
- 6) 峰松澄穂，須藤和彦，鈴木 亘，他：応用薬理，38, 215-229, 1989
- 7) 藤井 孝，三栗谷久敏，矢野範男，他：東京衛研年報，46, 243-253, 1995
- 8) 坂本義光，池田虎雄，高橋 博，他：東京衛研年報，48, 327-338, 1997
- 9) Coleman G., Bartholod S.W., Osbaldiston G.W., et al. : *J. Gerontology*, 32, 258-278, 1977
- 10) 藤井 孝，三栗谷久敏，矢野範男，他：東京衛研年報，

- 47, 324-336, 1996
- 11) 山本利男, 各務 進, 額田久雄, 他: “フィッシャ - ラット”, フィッシャ - ラット研究会編, pp 33-36, 1990
- 12) 谷本義文: 実験動物の血液・尿生化学, 173-178, 1988, ソフトサイエンス, 東京
- 13) Haseman j.k., Hailey J.R. and Morris R.W. : *Toxicologic Pathology*, **26**, 428-441, 1998
- 14) Maita K., Hirano M., Harada T., *et.al.* : *J. Toxicol. Science*, **12**, 111-126, 1987
- 15) Maekawa A., Kurokawa Y., Thakahashi M., *et.al.*: *Gann*, **74**, 365 - 372, 1983