

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

当帰芍薬散は、『金匱要略』の婦人妊娠病脈証并治第二十にある「婦人懷妊、腹中疔痛、当帰芍薬散主之」「婦人妊娠、宜常服当帰散主之」「妊娠養胎、白朮散主之」などの条文をもとに、妊娠時における安胎作用を期待して用いられるだけでなく、現在では貧血や冷え性の傾向のある女性の不妊症、月経困難症、更年期障害によく用いられている漢方薬である。

当帰芍薬散の「方剤薬理シリーズ」¹⁻³⁾は、1997年10～12月号に発表されているので、本稿ではそれ以降に発表された当帰芍薬散の基礎薬理試験についてまとめる。なお、当帰芍薬散エキス製剤には、白朮と蒼朮とがメーカーによって異なって配合されるので、それらが区別できるように記述しているほか、中国では当帰、川芎の基原植物が日本とは異なること、また当帰芍薬散の本来の剤形は散でありエキスではなく粉末のまま投与される可能性があることから、生薬をエタノール抽出したエキスでの実験も紹介している。

正常動物

櫛引ら⁴⁾は、ラットにおける子宮収縮に対する当帰芍薬散の作用を検討した。正常ラットに医療用当帰芍薬散エキス原末(以下、TSSと略す)(蒼朮配合、ヒト常用量の約13倍量)を単回経口投与し、その1、3、6時間後にプロスタグランディンF_{2α}を静脈内投与して子宮収縮を誘発した。子宮収縮は、各測定15分前に麻酔下で開腹し、子宮体部漿膜にひずみゲージを装着して測定した。当帰芍薬散を投与したラットでは、いずれの時間においても顕著な子宮収縮の抑制が認められた。この作用は、当帰芍薬散による月経痛に対する改善作用の機序の一部となることが予想された。

Satoら⁵⁾は、正常動物に当帰芍薬散を投与した時の血液粘度に対する作用を検討した。ラットにTSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量)を単回または1日1回1週間連続投与し、最終投与の1時間後に下大静脈から5%ヘパリンまたは0.12%EDTAを用いて採血した。その後、血液流動性測定装置MC-FANを用いて血液粘度を測定した。当帰芍薬散を単回投与したラットの血液では、ヘパリンを用いた血液では薬物非投与群と比較して差は認められなかったが、EDTAを用いた血液では薬物非投与群と比較して当帰芍薬散群で血液粘度が有意に低下していた。一方、当帰芍薬散を1週間連続投与したラットの血液では、EDTAを用いた血液では薬物非投与群と比較して差は認められなかったが、ヘパリンを用いた血液では薬物非投与群と比較して当帰芍薬散群で血液粘度が有意に低下していた。当帰芍薬散には血液の流動性を亢進させる可能性が示唆された。

妊娠動物

Liら⁶⁾は、妊娠マウスでの胎児の成長に対する当帰芍薬散の作用を検討した。マウスの雌雄を同居させ、プラグの確認をもって妊娠0.5日とした。妊娠マウスに対して、医療用当帰芍薬散エキス顆粒(蒼朮配合、ヒト常用量の約7倍量)を食餌に混合して摂取させながら6日間、飼育した。胎生14、16、18日目での産仔数は、当帰芍薬散投与群で増加傾向にあり、16日目では有意差が認められた。胎生14日目の胎盤において、発生に関連している遺伝子であるTpbpa、Gcm1、Fgfr2、Igf2の各mRNA発現量と、栄養

素の輸送に関連しているSlc1a4、7a5、15a4、38a1、38a2、2a1、2a3、27a4、19a3の各mRNA発現量が有意に増加していた。以上の作用が、当帰芍薬散の安胎作用に関連していることが示唆された。

瘀血モデル

Iwaokaら⁷⁾は、卵白リゾチーム(HEL)によって発症させた血流低下に対する作用を検討した。マウスにHELをフロイント完全アジュバントとともに皮内投与した後、尾の血流をレーザードップラー血流計で毎日測定した。生薬(白朮配合)を熱水抽出して調製した当帰芍薬散エキス(ヒト常用量の約2倍量)を、HEL皮内投与当日、3、6、9日目に経口投与した。薬物非投与群では、HEL投与後5日目から血流低下が認められるが、当帰芍薬散投与群では5～9日目においてマウスの血流低下が有意に回復していた。構成生薬それぞれのエキスを同じスケジュールでヒト常用量の約10～18倍で投与したところ、当帰と芍薬の各エキスを投与したマウスで有意な血流低下の改善が認められた。このことから、当帰芍薬散には血流改善作用があることが示唆された。

自然発症糖尿病モデル

Gotoら⁸⁾は、自然発症糖尿病モデルに当帰芍薬散を投与してその駆瘀血作用を検討した。十分に糖尿病を発症したWBN/Kobラットに、生薬(蒼朮配合)を熱水抽出して調製した当帰芍薬散エキス(ヒト常用量の約10倍量)を粉末餌に混合して自由に25週間摂取させながら飼育した。その後、ラットを屠殺し、血液と胸部大動脈を摘出し、大動脈標本でキサンチン/キサンチンオキシダーゼ(X/XO)による血管収縮作用を検討した。薬物非投与群と比較して、当帰芍薬散投与群では体重や血糖値、血中脂質濃度には差はなかったが、血清中の一酸化窒素(NO)代謝物の濃度は有意に低下していた。X/XOによる血管収縮率は、薬物非投与群と比較して当帰芍薬散投与群で有意な収縮率の低下が認められた。血漿プロテオーム解析により、薬物非投与群と比較して当帰芍薬散投与群で8個のタンパク質の有意な変動を認めたが、作用機序との関連は不明であった。以上のことから当帰芍薬散には血管弛緩作用による血流改善作用が期待された。

下垂体摘出モデル

Chungら⁹⁾は下垂体摘出(HPX)ラットにおける当帰芍薬散の作用を検討した。ラットの下垂体または卵巣を摘出した。生薬(白朮配合)を熱水抽出して調製した当帰芍薬散エキス(ヒト常用量の約13倍量)を、手術後から1日1回7日間強制経口投与した。最終投与の翌日、ラットから視床下部を採取した。HPX群では視床下部の重量は正常群よりも有意に減少し、それは当帰芍薬散投与により影響がなかった。OVX群では視床下部の重量は正常群よりも有意に増加し、それは当帰芍薬散投与により有意に減少し、正常群と同等となった。視床下部において女性ホルモンの生合成に重要な役割をもつ下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)とPACAP I型受容体(PAC1)のmRNA発現量は、正常

群とHPX群では差は認められなかったが、当帰芍薬散投与群において有意に亢進していた。また、正常群と比較してOVX群での視床下部PACAPとPAC₁のmRNA発現量は有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群において有意に回復していた。PAC₁の視床下部における発現については、免疫染色においても確認された。以上のことから、当帰芍薬散は視床下部におけるそれらの因子を介して性腺刺激ホルモンの分泌促進を行っている可能性が示唆された。

また、Chungら¹⁰⁾は、HPXラットにおける当帰芍薬散の作用を検討した。ラットの下垂体を摘出した。生薬(白朮配合)を熱水抽出して調製した当帰芍薬散エキス(ヒト常用量の約13倍量)を、手術の2週間後から1日1回7日間強制経口投与した。最終投与の翌日、卵巣、子宮と尿を採取した。正常群と比較してHPX群での卵巣と子宮の重量は有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では子宮重量の有意な回復が認められた。正常群と比較してHPX群の卵巣におけるステロイド合成律速因子(StAR)mRNA発現量は有意に減少し、プロゲステロン受容体(PR)、PAC₁、エストロゲン受容体 α の各mRNA発現量は有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群ではStAR、PAC₁、PRのmRNA発現量がそれぞれ有意に回復していた。卵巣のPR発現については、免疫染色においても確認された。正常群と比較して骨代謝のマーカーである尿中デオキシピリジノリン量はHPX群で有意に増加していたが、それは当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。このことから、当帰芍薬散は下垂体ホルモンを介して卵巣の成熟を促進し、骨代謝を阻害することが推測された。

NO合成酵素(NOS)阻害剤投与モデル

太田ら¹¹⁾は、当帰芍薬散のNO増加による女性ホルモンへの影響に対する改善作用を検討した。正常ラットに、NOS阻害剤であるL-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(L-NAME)を発情期より1日2回4日間皮下投与した。この間、「当帰芍薬散」(由来に関する記載なし、生薬末ならばヒト常用量の約4倍、エキスならば約3倍、顆粒剤ならば約2倍量)を自由飲水により投与した。その後、ラットを屠殺し、血液と子宮を摘出したところ、L-NAMEにより減少した血中プロゲステロン値は、当帰芍薬散の投与により有意に回復していた。子宮内膜の組織学的評価では、L-NAMEにより間質の細胞質緻密化、内膜上皮菲薄化や血管数の減少が見られたが、当帰芍薬散の投与によりそれらは回復していた。当帰芍薬散は子宮内膜に存在するeNOSを何らかの形で刺激することにより、組織障害を改善したことが推測された。

Takeiら^{12, 13)}は、NOS阻害剤による妊娠高血圧症候群に対する当帰芍薬散の作用を検討した。雌雄のラットを同居させ、プラグと精子の確認をもとに妊娠したものを利用した。妊娠14日目、皮下に浸透圧ポンプを埋め込み、妊娠20日目までL-NAMEを連続注入した。妊娠14日目から20日目までの間、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約13または25倍量)を毎日強制経口投与した。妊娠19日目に収縮期血圧を測定したところ、正常群と比較してL-NAME投与群では胎子の体重と胎仔の大脳皮質の厚さ、胎盤の重量が有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群ではそれらは回復し、低用量群では大脳皮質の厚さのみ、高用量群でそれぞれ有意差が認められた。血液中のグルコース濃度と胎仔中の成長ホルモン濃度は、正常群と比較してL-NAME投与群ではそれぞれ有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群では用量依存的に有意な回復が認められた。血液中のNO代謝物の濃度は、正常群と比較してL-NAME投与群で有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群では用量依存性はないもののそれぞれの群で有意に低下していた。胎仔中のインスリン様成長因子(IGF-1)濃度は、正常群とL-NAME投与群との間で差は認められなかったが、当帰芍薬散低用量投与群で有意

に増加していた。以上のことから、当帰芍薬散は妊娠高血圧症候群を予防し、子宮内発育遅延に有用である可能性が示唆された。

さらにTakeiら¹⁴⁾は、同モデルで妊娠16日目に皮下に浸透圧ポンプを埋め込みL-NAMEを連続注入し、妊娠16日目から分娩後7日目までTSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約25倍量)を単独またはプロゲステロン、プロゲステロンアンタゴニストと併用して強制経口投与した。妊娠19日目と分娩後6日目の収縮期血圧は、正常群と比べてL-NAME投与群で有意に増加していたが、当帰芍薬散単独投与群では有意に低下していた。分娩後6日目の当帰芍薬散の作用は、プロゲステロンアンタゴニストとの併用で有意に阻害された。分娩後1日目の収縮期血圧は、正常群と比べてL-NAME投与群で有意に増加していたが、当帰芍薬散単独投与群では差は認められず、当帰芍薬散とプロゲステロンを併用した群で有意な低下が認められた。以上のことから、当帰芍薬散の作用にプロゲステロンが関与することが示唆された。

スーパーオキシジスムターゼ(SOD)阻害剤投与モデル

太田ら^{15, 16)}は、当帰芍薬散の酸化ストレスによる妊娠能低下に対する改善作用を検討した。マウスにSOD阻害剤であるジエチルジチオカルバメート(DEDC)を妊娠3日目から5日目まで12時間毎に1日2回計6回腹腔内に投与した。妊娠3日目から、医療用当帰芍薬散エキス(蒼朮配合、エキス原末なのか顆粒剤なのかの記載なし、エキスならばヒト常用量の約3倍、顆粒剤ならば約2倍量)を自由飲水により妊娠14日目まで投与した。その後、マウスを屠殺し、子宮と胎盤を摘出した。正常群と比較して、DEDC処理群では、生存胎仔数、胎児重量が有意に減少し、胎仔吸収が有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群ではいずれも有意な改善が認められた。このことから、当帰芍薬散は抗酸化作用により妊娠能を改善することが推測された。

鉄欠乏食モデル

Akaseら¹⁷⁾は鉄欠乏食で飼育したラットでの当帰芍薬散の効果を検討した。ラットを鉄欠乏食で、1週間に1回、0.5または1mLの瀉血しながら飼育し、17週齢から27週齢までは2週間に1回の瀉血をしながら飼育した。TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、11週齢から27週齢まで自由飲水により投与した。27週齢時の血液では、病態モデル群では赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球色素量(MCH)、血清鉄(Fe)の有意な減少と、プロトロンビン時間(PLT)、網状赤血球数、総鉄結合能(TIBC)、不飽和鉄結合能(UIBC)が有意に増加していたが、当帰芍薬散の投与によりそれらはMCH、Fe、TIBC、UIBCを除いて有意に改善していた。また、病態モデル群において血清トランスフェリン濃度は有意に増加し、フェリチン濃度に変化は認められなかったが、当帰芍薬散投与群ではトランスフェリン濃度は有意に減少し、フェリチン濃度は有意に増加していた。27週齢時に解剖し、各臓器の重量を測定したところ、心臓と脾臓の重さが病態モデル群で有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群で心臓の重さが有意に回復していた。糞便量は病態モデル群で有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群において有意に回復していた。鉄剤単独投与群では胃潰瘍が生じていたが、当帰芍薬散併用群では潰瘍は認められなかった。以上のことから、当帰芍薬散は単独でも十分な貧血に対する改善作用を示し、鉄剤と併用するときは鉄剤による消化管に対する副作用を改善させることが推測された。

赤瀬ら^{18, 19)}は、妊娠時鉄欠乏性貧血に対する当帰芍薬散の効果を検討した。ラットを雌雄1匹ずつケージ内に同居させ、雌性ラットのプラグの確認とスミアテストでの精子の確認により妊娠0日目と判断し、妊娠20日目まで通常食または鉄欠乏食で飼育した。

この間、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回強制経口投与しながら飼育した。鉄欠乏食妊娠ラット群では、妊娠7日目より通常食群と比較してRBC、Hb、Ht、平均赤血球容積(MCV)、MCH、網状赤血球数が有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では20日目のRBC、Ht、Hb、網状赤血球数において有意な改善が認められた。鉄欠乏性貧血に特徴的な低色素性赤血球数は、正常ラットと比較して妊娠ラット群でわずかながら有意に、鉄欠乏食妊娠ラット群では顕著に増加していたが、それぞ

れ当帰芍薬散投与により有意に回復していた。骨髓細胞においては、正常ラットと比較して妊娠ラットおよび鉄欠乏食妊娠ラット群で赤芽球および赤血球の減少が見られたが、それらは当帰芍薬散の投与により有意に回復していた。血中エリスロポエチンおよびトランスフェリン濃度も、妊娠ラット、鉄欠乏食妊娠ラットそれぞれにおいて、当帰芍薬散投与により有意な増加が認められた。以上のことから、当帰芍薬散は鉄欠乏性貧血における赤血球の分化を促進させる作用があることが推測された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった 最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	櫛引ら ⁴⁾	Wistar系ラット(♀) (10~17週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 1.0g/kg 単回経口投与	プロスタグランジンF _{2α} 誘発子宮収縮を顕著に抑制
	Satoら ⁵⁾	Wistar系ラット(♂) (5週齢, n = 6)	TSS(蒼朮) 80mg/rat/日 単回 or 連続(1週間)経口投与	ヘパリンまたはEDTAを使用し採血した血液の粘度を有意に低下(流動性を亢進)
妊娠動物	Liら ⁶⁾	C57BL/6Jマウス(♀) (9週齢/妊娠, n = 5)	エキス(蒼朮)顆粒剤 25mg/日 混合餌投与(6日間)	産仔数の増加 胎盤における発生と栄養素の輸送に関わる遺伝子発現を有意に増加(安胎作用への関与)
瘀血モデル	Iwaokaら ⁷⁾	ddYマウス(♂) (5週齢, n = 5)	熱水抽出エキス(白朮) 200mg/kg/日 経口投与(0, 3, 6, 9日目)	HEL感作による血流低下を有意に改善 構成生薬では当帰と芍薬が有意に改善
自然発症糖尿病モデル	Gotoら ⁸⁾	WBN/Kobラット(♂) (42週齢, n = 7)	熱水抽出エキス(蒼朮) 3%(wt/wt)/日 混合餌投与(25週間)	NO代謝物濃度を有意に低下 X/XO投与による血管収縮率を有意に低下
下垂体・卵巣摘出モデル	Chungら ⁹⁾	Wistar系ラット(♀) (9週齢, n = 3)	熱水抽出エキス(白朮) 1.0g/kg/日 連続経口投与(7日間)	視床下部におけるPACAPおよびPAC ₁ の遺伝子発現を有意に亢進
下垂体摘出モデル	Chungら ¹⁰⁾	Wistar系ラット(♀) (10週齢, n = 3)	熱水抽出エキス(白朮) 1.0g/kg/日 連続経口投与(7日間)	子宮重量の減少を有意に回復 卵巣内StARの遺伝子発現量の減少とPRおよびPAC ₁ の遺伝子発現量の増加を有意に回復 尿中デオキシビリジノリノリン量の増加を回復
NOS阻害剤投与モデル	太田ら ¹¹⁾	Wistar今道系ラット(♀) (8~10週齢, n = 5~10)	由来不明、200mg/100ml 飲水投与(4日間)	L-NAMEにより低下したプロゲステロン値を有意に回復 子宮内膜の組織障害を顕著に回復
	Takeiら ^{12, 13)}	SD系ラット(♀) (8週齢, n = 10)	TSS(蒼朮) 1.0, 2.0g/kg/日 連続経口投与(7日間)	L-NAMEにより上昇した収縮期血圧を有意に低下 胎仔の体重、大脳皮質の厚さ、血糖値、成長ホルモン濃度および胎盤の重量の低下を回復 胎仔の血中NO代謝物濃度の増加抑制とIGF-1を有意に増加
	Takeiら ¹⁴⁾	SD系ラット(♀) (8週齢, n = 10)	TSS(蒼朮) 2.0g/kg/日 連続経口投与 (妊娠16日目~分娩後7日目)	L-NAMEにより上昇した収縮期血圧に対し、分娩後6日目はTSS単独では有意に低下、プロゲステロンアンタゴニストとの併用でその作用は有意に阻害 分娩後1日目はTSS単独では無効、プロゲステロンの併用で有意に低下
SOD阻害剤投与モデル	太田ら ^{15, 16)}	MCS系マウス(♀) (12週齢, n = 66)	エキス(蒼朮)原末 or 顆粒剤 200mg/100ml 飲水投与(12日間)	DEDC処理による生存胎仔数および胎児重量の減少と吸収胎仔数の増加を有意に改善(抗酸化作用により妊娠能を改善)
鉄欠乏食モデル	Akaseら ¹⁷⁾	Wistar系ラット(♂) (8週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 0.8g/kg/日 連続経口投与(16週間)	RBC、Hb、Htの減少とPLT、網状赤血球数の増加を有意に改善 血清トランスフェリンを有意に改善、フェリチンを増加 心臓の肥大と鉄剤による胃潰瘍の発現を抑制
	赤瀬ら ^{18, 19)}	Wistar系ラット(♀) (10週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 0.8g/kg/日 連続経口投与(20日間)	RBC、Ht、Hb、網状赤血球数の減少および低色素性赤血球数の増加を有意に改善 骨髓における赤芽球、赤血球の減少を有意に改善 血中エリスロポエチン、トランスフェリンを有意に増加(赤血球の分化を促進)

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 当帰芍薬散(1). 漢方医学 21: 304-310, 1997
- 2) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 当帰芍薬散(2). 漢方医学 21: 340-346, 1997
- 3) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 当帰芍薬散(3). 漢方医学 21: 373-378, 1997
- 4) 櫛引美代子, 吉崎克明, 田中俊誠: 芍薬甘草湯, 当帰芍薬散, 温経湯の経口投与時間と非妊娠ラット子宮収縮抑制の比較. 漢方と最新治療 14: 339-343, 2005
- 5) Sato T, Ishikawa S, Thein H, Hisamitsu N, Aung S, Sunaga M, Kashio A, Hisamitsu T: The effects of herbal medicines on blood fluidity in rats. Showa Univ J Med Sci 20: 21-28, 2008
- 6) Li H, Wada E, Wada K: Maternal administration of the herbal medicine toki-shakuyaku-san promotes fetal growth and placental gene expression in normal mice. Am J Chin Med 41: 515-529, 2013
- 7) Iwaoka E, Oku K, Ishiguro K: Development of an in vivo assay method for evaluation of "oketsu" using hen-egg white lysozyme (HEL)-induced blood flow decrease. J Trad Med 26: 97-103, 2009
- 8) Goto H, Kiga C, Nakagawa T, Koizumi K, Sakurai H, Shibagaki Y, Ogawa K, Shibahara N, Shimada Y, Saiki I: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. J Trad Med 22: 237-243, 2005
- 9) Chung MH, Nakamura N, Tohma M, Hattori M: Effects of tokishakuyakusan on hypothalamic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PACAP type I receptor (PAC₁) expression in hypophysectomized and ovariectomized rats. J Trad Med 24: 24-30, 2007
- 10) Chung MH, Tohma M, Hattori M: Effects of tokishakuyakusan on the ovary in hypophysectomized rats. J Trad Med 24: 31-38, 2007
- 11) 太田博孝, 畑沢淳一, 田中俊誠: 当帰芍薬散のNO障害改善作用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 15: 94-98, 1998
- 12) Takei H, Nakai Y, Hattori N, Yamamoto M, Kurauchi K, Sasaki H, Aburada M: The herbal medicine Toki-shakuyaku-san improves the hypertension and intrauterine growth retardation in preeclampsia rats induced by Nω-nitro-L-arginine methyl ester. Phytomedicine 11: 43-50, 2004
- 13) Takei H, Iizuka S, Yamamoto M, Takeda S, Yamamoto M, Arishima K: The herbal medicine Tokishakuyakusan increases fetal blood glucose concentrations and growth hormone levels and improves intrauterine growth retardation induced by Nω-nitro-L-arginine methyl ester. J Pharmacol Sci 104: 319-328, 2007
- 14) Takei H, Yamamoto M, Kase Y, Takeda S: The effect of herbal medicine Toki-shakuyaku-san on blood pressure in an Nω-nitro-L-arginine methyl ester-induced pre-eclampsia rat model during pregnancy and the postpartum period. J Pharmacol Sci 98: 255-262, 2005
- 15) Ota H, Igarashi S, Tanaka T: Improved fertility through superoxide removal by toki-shakuyaku-san in mice—a preliminary study. Reproduct Fertil Dev 11: 451-455, 1999
- 16) 太田博孝, 畑沢淳一, 田中俊誠, 五十嵐信一: 当帰芍薬散のスーパーオキシド消去作用を介する妊娠能改善作用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 17: 156-159, 2000
- 17) Akase T, Onodera S, Matsushita R, Akase T, Tashiro S: A comparative study of laboratory parameters and symptoms effected by toki-shakuyaku-san and an iron preparation in rats with iron-deficiency anemia. Biol Pharm Bull 27: 871-878, 2004
- 18) 赤瀬智子, 北山幸枝, 赤瀬朋秀, 田代眞一, 油田正樹: 妊娠時鉄欠乏性貧血に対する当帰芍薬散の効果. 薬理と治療 35: 469-478, 2007
- 19) Akase T, Hihara E, Shimada T, Kojima K, Akase T, Tashiro S, Aburada M: Efficacy of tokishakuyakusan on the anemia in the iron-deficient pregnant rats. Biol Pharm Bull 30: 1523-1528, 2007