

## 八味地黄丸 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

八味地黄丸の「方剤薬理シリーズ」<sup>1, 2)</sup>は、1998年1、2月に発表されているので、本稿ではそれ以降およびそれに引用されていない八味地黄丸の基礎薬理論文についてまとめる。

## 正常動物での免疫賦活作用

Sakushimaら<sup>3)</sup>は、マウスに生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約1倍、3倍、13倍量)を2日連続で経口投与し、その4日後に屠殺、小腸パイエル板を摘出し、リポ多糖(LPS)で刺激しながら72時間培養した。パイエル板細胞を回収し、ヒツジ赤血球(SRBC)と抗マウスIgA抗体またはタンパクA結合SRBCとともにチェンバー内で1または3時間培養し、プラーク形成細胞数を計測することで、抗SRBC特異的IgA産生細胞数と、非特異的IgA産生細胞数を測定したところ、八味地黄丸エキス中用量群から調製したパイエル板細胞での抗SRBC特異的IgA産生細胞数の有意な抑制と、全ての用量群から調製した細胞での非特異的IgA産生細胞数の有意な増加が認められた。

Terawakiら<sup>4)</sup>は、マウスに医療用八味地黄丸エキス原末(以下HJGとする)の多糖類分画物(ヒト常用量の約10倍量に相当)を7日連続して経口投与し、その後、腹腔に培地を注入、回収して腹腔内細胞を採取し、2時間の培養後、接着細胞(マクロファージ)をLPSとともに20時間培養した。対照群から調製したマクロファージと比較して、HJG投与群から調製したマクロファージからのNO産生量は、有意な高値を示した。非多糖類分画物ではその作用はみられなかった。

以上のことから、八味地黄丸に含まれる多糖類には腸管粘膜免疫系を賦活させる作用があることが推測された。

## アジュバントを用いた免疫モデル

Furuyaら<sup>5)</sup>は、マウスにフロイドの完全アジュバント(CFA)に吸着させた卵白アルブミン(OVA)を腹腔内投与して免疫した。HJG(ヒト常用量の約10倍量)は免疫の1週間前から免疫の2週間後まで連日経口投与し、その後屠殺した。血清中のOVA特異的IgG<sub>2a</sub>濃度は対照群と比較してHJG群では有意な低値、IgE濃度は有意な高値であった。摘出した脾臓から調製した細胞を培養し、OVAで刺激し

たときに培地中へ放出されるインターフェロン(IFN)- $\gamma$ 量は、対照群と比較してHJG投与群で有意な低値であった。HJGを免疫前から免疫時まで経口投与し、その翌日に脾臓細胞および、それからNK1.1<sup>+</sup>細胞を除いた細胞(NK1.1<sup>-</sup>細胞)を調製し、抗CD3抗体で刺激しながら培養したときに培地中に放出されるIFN- $\gamma$ 量およびインターロイキン(IL)-4量を測定したところ、脾臓全細胞では対照群と比較してHJG群でIFN- $\gamma$ は有意な低値、IL-4は有意な高値であった。NK1.1<sup>-</sup>細胞ではHJG群で有意なIFN- $\gamma$ 量の高値がみられた。マウスに水酸化アルミニウムゲルに吸着させたOVAを腹腔内投与して免疫し、HJGを免疫の当日から2週間連続経口投与したとき、血清中のOVA特異的IgE濃度は、対照群と比較してHJG投与群で有意な低値を示し、脾臓細胞をOVAとともに培養したときに培地中に放出されるIFN- $\gamma$ 量は対照群と比較してHJG群で有意な高値を示した。以上のことから、八味地黄丸はTh1/Th2バランスをTh1側へシフトさせることにより、免疫を調節する作用を持つことが推測された。

## 自然発症自己免疫疾患(ループス腎炎)モデル

Furuyaら<sup>6-8)</sup>は、自己免疫疾患自然発症系MRL/lprマウスに、HJG(ヒト常用量の約10倍量)を1週間のうちの5日間、強制経口投与しながら4週間または8週間飼育した。8週間飼育したマウスでは、尿タンパク、摘出した腎臓中の免疫複合体量、腸間膜リンパ節(MLN)中の細胞数、そのうちのCD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>(DN) T細胞数、血清中の抗二本鎖DNA-IgG<sub>2a</sub>抗体濃度は、対照群と比較してHJG群でいずれも有意な低値であった。MLN細胞を調製し、CD3<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞(T細胞)を集めて培養し、抗CD3抗体と抗CD28抗体で同時に刺激したときに産生されるIFN- $\gamma$ 量は、対照群から調製した細胞と比較してHJG群から調製した細胞で有意な低値を示した。正常群として利用したC3Hマウスから調製した脾臓細胞と比較して、4週間飼育したMRL/lprマウスの対照群から調製した脾臓細胞では、MHCクラスII抗原提示細胞数が有意に増加していたが、HJG群から調製した細胞では有意な低値を示した。また、CD45R<sup>-</sup>MHCクラスII<sup>+</sup>細胞中のCD80陽性細胞数は、対照群と比較してHJG群では有意な低値を示した。CD45R<sup>-</sup>MHCクラスII<sup>+</sup>細胞を、抗CD40抗体とともに72時間培養

したときに培地中に放出されるIL-12p70濃度は、HJG群で有意な低値、IL-10濃度はHJG群で有意な高値を示した。

さらに、HJGを5日間連続経口投与後、2日間空けてさらに2日間投与し、翌日に屠殺する短期間のモデルで試験した。MLN細胞を調製、培養後、IL-18またはIL-12とIL-18を同時に作用させたときの細胞増殖反応と培地中に放出されたIFN- $\gamma$ 濃度は、正常群として利用したC57BL/6マウスからのMLN細胞と比較して、MRL/lprマウスの対照群から調製した細胞では有意な高値を示したが、HJG群では有意な低値であった。

以上のことから、八味地黄丸は自己免疫疾患に対して有効であることが示唆された。

### 老化促進マウスでの免疫異常モデル

稲垣ら<sup>9)</sup>は、老化促進マウスSAMP1にHJG(ヒト常用量の約10倍量)を週5回、強制経口投与しながら20週間飼育した。そのときの尿タンパクと尿中抗一本鎖DNA(ssDNA)抗体量は、対照群と比較してHJG群で有意な低値を示した。八味地黄丸は老化に伴う自己免疫疾患を改善させる作用を持つ可能性が示唆された。

### 老化促進マウスでの骨粗鬆症モデル

Chenら<sup>10)</sup>は、老化促進マウスであるSAMP6にHJG(ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与させながら3か月間飼育し、その後屠殺した。正常群として利用したSAMR1マウスと比較して対照群では、血清Ca濃度、全身骨密度(BMD)、大腿骨乾燥重量、大腿骨乾燥重量あたりのCa量とP量、大腿骨皮質骨の厚さ、大腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨幹部骨梁に含まれる骨芽細胞数においてそれぞれ有意な低値を、また脛骨骨梁での骨髄マスト細胞数の有意な高値を示したが、HJG群ではそれぞれ有意な回復がみられた。また、血清P濃度は正常群と対照群で差がなかったが、HJG群では有意な高値を示した。以上のことから、八味地黄丸は加齢に伴う骨粗鬆症に対して有効であることが示唆された。

### 卵巣摘出による骨粗鬆症モデル

Sassaら<sup>11)</sup>は、ラットの卵巣を摘出し、その24週間後からHJG(ヒト常用量の約6倍量)を1日1回経口投与しながら8週間飼育し、その後屠殺した。正常群と比較して卵巣摘出した対照群では、全脛骨におけるBMDは有意に低下していたが、HJG投与群では有意に回復していた。

Kaneharaら<sup>12)</sup>は、ラットの卵巣を摘出し、HJG(原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約5倍量、製剤なら

約3倍量)を連日投与しながら8週間飼育し屠殺した。椎骨のBMDは、sham群と比較して対照群で有意に低下していたが、HJG投与群では有意な回復がみられた。

Chenら<sup>13)</sup>は、ラットの卵巣を摘出し、2ヵ月後からHJG(ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与しながら12週間飼育し、その後屠殺した。Sham群と比較して卵巣摘出群では、血清中の骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ5b(TRACP-5b)濃度の増加、脛骨骨幹部骨梁および脊椎骨梁のCT画像解析による骨密度(BV/TV、BMD)の低下と、骨梁間隔(Tb.Sp)、骨梁の表面近傍体積の変化に対する表面積の変化量(TBpf)の増加が認められたが、HJG群ではそれぞれ有意な改善が認められた。骨再吸収阻害薬であるアレンドロン酸とHJGを併用したときは、アレンドロン酸単独群でみられたBV/TVの有意な改善が、HJG併用群でさらに有意に改善した。

以上のことから、八味地黄丸はエストロゲン減少による骨粗鬆症に対して有効であり、アレンドロン酸と相乗作用を示すことが示唆された。

### 高血圧による腎障害モデル

Hirawaら<sup>14)</sup>は、食塩感受性Dahlラットを2%食塩食で6週間飼育し、その後、HJG(ヒト常用量の約3および12倍量)を混餌投与しながら5週間さらに飼育し、その後屠殺した。正常群では6週齢より11週間、0.3%食塩食で飼育した。正常群と比較して対照群では、高食塩食の開始後、血圧の上昇が認められたが、HJG群では高用量群ではHJG投与後1週目から、低用量群では3週間後から有意な高血圧の抑制が認められた。正常群と比較して対照群では、有意な大動脈重量の増加、尿中クレアチニン(Cr)排泄量の減少、糸球体ろ過速度の減少、尿中プロスタグランディン(PG)E<sub>2</sub>濃度/トロンボキサン(TX)B<sub>2</sub>濃度の減少がみられたが、それらはHJG高用量群において有意な改善がみられた。尿中PGE<sub>2</sub>の濃度は、正常群と比較して対照群において有意な高値がみられたが、HJG高用量群ではさらに有意な高値であった。腎組織学的評価では、糸球体硬化スコアおよび血管障害スコアにおいて、正常群と比較して対照群において有意な高値がみられたが、HJG低用量、高用量群ともに有意な改善が認められた。以上のことから、八味地黄丸は高血圧を抑制することにより腎保護作用を示すことが推測された。

### 糖尿病モデル

Luoら<sup>15)</sup>は、ラットにストレプトゾトシン(STZ)を静脈内投与し、HJG(ヒト常用量の約10倍量)を連日経口投与、毎週採血しながら4週間飼育した。正常群と比較してSTZを投与した対照群では、体重は1週から4週間後まで有意な



低値、血糖値は1週から4週後まで有意な高値、血中インスリン濃度は2週後で有意な高値、4週後で低値、血中Cペプチド濃度は3週と4週後で有意な低値を示したが、対照群と比較してHJG群では、体重は3週と4週後で、血糖値は1週から4週後まで有意な回復、血中インスリン濃度は2週後で有意な低値と4週後で有意な高値、血中Cペプチド濃度は3週と4週後で有意な高値がみられた。

古屋ら<sup>16)</sup>は、インスリン抵抗性2型糖尿病モデルマウスであるKK-A<sup>y</sup>マウスにHJG(ヒト常用量の約5、19倍量)を混餌投与しながら4週間飼育した。4週後の血糖値、血中TG濃度は、HJG両用量群で、血中遊離脂肪酸濃度とインスリン濃度は高用量群でのみ、有意な改善が認められた。その後、インスリンを腹腔内投与し1時間後、2時間後の血糖値の上昇は、HJG投与両群において用量依存的に有意に抑制された。

Kimら<sup>17)</sup>は、ラットにSTZを腹腔内投与し、その1週後から、生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約0.5、1、2倍量)を連日経口投与しながら10日間飼育した。血糖値と尿タンパク、血清中および肝臓と腎臓のミトコンドリア画分中の過酸化脂質レベルは低用量群から、血中スーパーオキシド濃度は中用量から、血中糖化タンパク質濃度は高用量群において、用量依存的に有意な抑制が認められた。

Hirotaniら<sup>18、19)</sup>は、ラットにSTZを静脈内投与した後HJG(ヒト常用量の約13倍)を混餌投与し、1週毎に採血しながら4週間飼育し、その後屠殺した。血糖値は、STZを投与しなかった正常群と比較して対照群では1~4週後で有意に増加したが、HJG投与群では1、3、4週後において有意な抑制がみられた。4週後の膵臓におけるインスリン量とアミラーゼ活性は、対照群と比較してHJG投与群において高値であった。肝臓のグルコーストランスポーター(GLUT)2発現量、ラット回腸でのスクラーゼとマルターゼ、腎臓でのアルドース還元酵素活性と、回腸の粘膜とDNA量、血漿中のグルカゴン様ペプチド(GLP)-2濃度は、STZを投与しなかった正常群と比較して対照群では有意な高値を示したが、HJG群では有意な改善を認めた。

Hirotaniら<sup>20)</sup>は、2型糖尿病性Goto-KakizakiラットにHJG(ヒト常用量の約13倍)を混餌投与し、2週毎に採血しながら14週間飼育した。対照群と比較してHJG群では、投与開始5~14週目の体重で有意な高値と5、7~9、13週目の血糖値で有意な低値、1、4~14週目の血漿中のインスリン濃度と10~14週目の血漿中レプチン濃度で有意な高値を認めた。その後、絶食後にグルコースを経口投与する負荷試験を行ったところ、HJG群において1時間後の血糖値の低値と30分後の血漿中インスリン濃度の高値を認めた。

以上のことから、八味地黄丸はインスリン抵抗性の改善、小腸でのグルコースの吸収、肝臓でのグルコースの取り込みと腎臓でのソルビトール蓄積を抑制することで、糖尿病の症状を軽減し、酸化ストレスを予防する可能性が推測された。

## 糖尿病による呼吸器異常モデル

清原<sup>21)</sup>は、マウスにSTZを腹腔内投与し、その11日後から生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約10倍量)を連日経口投与しながら40日間飼育し、その後屠殺した。肺組織中のTNF- $\alpha$ 、IL-6、アンジオテンシンII受容体(AT)1a発現量は、正常群と比較して対照群で差はなかったが、八味地黄丸投与群においてTNF- $\alpha$ とAT1aは有意に増加、IL-6は有意に低下していた。またTh2マーカーGATA3発現量とTh1マーカーであるT-betの比は、正常群と比較して対照群で有意に増加したが、八味地黄丸投与群では有意な回復がみられた。脾臓組織でのAT1a発現量は、正常群と比較して対照群で有意に増加し、八味地黄丸投与群でさらに有意に増加した。またT-bet、Th17マーカーであるROR- $\gamma$ t、制御性T細胞マーカーFoxp3発現量は、正常群と比較して対照群で有意に低下し、八味地黄丸投与群では有意な回復がみられた。以上のことから、八味地黄丸は高血糖に伴う呼吸器免疫異常に対して有用性を示すことが示唆された。

## 糖尿病による尿閉モデル

Tongら<sup>22)</sup>は、ラットにSTZを静脈内に投与し、2週間後に八味地黄丸エキス製剤(台湾の製剤で、台湾でのヒト常用量とほぼ同じ)を1日3回、3日間投与し、屠殺した。血糖値は、正常群と比較して対照群で有意に増加していたが、八味地黄丸投与群では有意な抑制が認められた。膀胱を摘出し、平滑筋のマグヌス装置でKClに対する収縮反応を記録した。ムスカリン性アセチルコリン(Ach)受容体(M)作用薬であるアレカイジンプロバルギルエステルによる収縮反応は、正常群と比較して対照群から調製した膀胱平滑筋では有意な高値を示したが、八味地黄丸投与群からの膀胱平滑筋では有意な改善が認められた。膀胱でのM<sub>2</sub>受容体発現量は、正常群と比較して対照群では有意な高値を示したが、八味地黄丸投与群では有意な抑制がみられた。以上のことから、八味地黄丸は糖尿病時の膀胱の過剰な収縮反応をムスカリン性Ach受容体を介して改善する作用を示すことが推測された。

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 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物での免疫賦活作用	Sakushimaら <sup>3)</sup>	C3Hマウス(♂) (7~8週齢, n = 5~6)	生薬から調整したエキス 0.1、0.2、1.0g/kg/日 経口投与(2日間)	抗SRBC特異的IgA産生細胞数(中用量: ↓) 非特異的IgA産生細胞数(全用量: ↑)
	Terawakiら <sup>4)</sup>	ICRマウス(♂) (5週齢, n = 4~5)	HJG ヒト常用量の 10倍量経口投与(7日間)	腹腔マクロファージのNO産生量(↑)
アジュバンドを用いた免疫モデル	Furuyaら <sup>5)</sup>	C57BL/6マウス(♀) (9週齢, n = 4~6)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(3、2週間)	CFA免疫: IgG <sub>2b</sub> 濃度(↓) IgE濃度(↑) IFN-γ量(↓) 免疫初期のIFN-γ、IL-4産生は NK1.1 <sup>+</sup> 細胞に依存 alum免疫: IgE濃度(↓) IFN-γ量(↑)
自然発症自己免疫疾患モデル	Furuyaら <sup>6-8)</sup>	MRL/lprマウス(♀) (8週齢, n = 6~9)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(4、8週間) (短期間モデル: 5日間+2日後 2日間)	尿タンパク、免疫複合体量、CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> (DN)T細胞数、抗二本鎖DNA-IgG <sub>2a</sub> 抗体濃度、 IFN-γ(↓) IL-12p70(↓) IL-10(↑) 短期間の投与モデル: IFN-γ(↓)
老化促進マウスでの免疫異常モデル	稲垣ら <sup>9)</sup>	SAMP1マウス(♀) (12週齢, n = 7)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(20週間)	尿タンパク、ssDNA抗体量(↓)
老化促進マウスでの骨粗鬆症モデル	Chenら <sup>10)</sup>	SAMP6マウス(♀) (2ヵ月齢, n = 15)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(3ヵ月間)	BMD、骨量、骨芽細胞数、血清P(↑) マスト細胞数(↓)
卵巣摘出による骨粗鬆症モデル	Sassaら <sup>11)</sup>	SDラット(♀) (9週齢, n = 8)	HJG 0.5g/kg/日 経口投与(8週間)	全脛骨のBMD(↑)
	Kaneharaら <sup>12)</sup>	SDラット(♀) (10週齢, n = 7)	HJG原末が製剤が不明 0.41g/ラット/日 経口投与(8週間)	椎骨のBMD(↑)
	Chenら <sup>13)</sup>	SDラット(♀) (6ヵ月齢, n = 10)	0.05% HJG含有 飲水投与(12週間)	血清TRACP-5b濃度、BV/TV、BMD、Tb.Sp、 TBPfの改善 併用によりアレンドロン酸の作用(↑)
高血圧による腎障害モデル	Hirawaら <sup>14)</sup>	Dahl Sラット(不明) (6ヵ月齢, n = 8)	HJG 0.4、1.6% 混餌投与(5週間)	高血圧、大動脈重量(↓) 尿中Cr排泄量、 糸球体ろ過速度、尿中PGE <sub>2</sub> /TXB <sub>2</sub> 濃度(↑) 糸球体硬化スコア、血管障害スコア(↓)
糖尿病モデル	Luoら <sup>15)</sup>	Wistarラット(♂) (6週齢, n = 6)	HJG原末が製剤が不明 経口投与(4週間)	体重、血中Cペプチド(↑) 血糖値(↓) 血中インスリン濃度回復
	古屋ら <sup>16)</sup>	KK-A <sup>y</sup> マウス(♀) (5週齢, n = 9)	HJG 0.5、2.0g/kg/日 混餌投与(4週間)	血糖値、血中TG(全用量: ↓) 血中遊離脂肪酸、インスリン濃度(高用量: ↓)
	Kimら <sup>17)</sup>	Wistarラット(♂) (120~130g, n = 7)	生薬から調整したエキス 0.05、0.1、0.2g/kg/日 経口投与(10日間)	血糖値、尿タンパク、過酸化脂質(全用量: ↓) 血中SOD濃度(中・高用量: ↓) 血中糖化タンパク質濃度(高用量: ↓)
	Hirotsaniら <sup>18、19)</sup>	Wistarラット(♂) (180~190g, n = 5~6)	HJG 1% 混餌投与(4週間)	血糖値(↓) インスリン、アミラーゼ(↑) GLUT2発現量、回腸のスクラーゼとマルターゼ、 腎臓のアルドース還元酵素活性、 回腸の粘膜とDNA量、血漿中GLP-2濃度(↓)
	Hirotsaniら <sup>20)</sup>	GKラット(♂) (180~190g, n = 5)	HJG 1% 混餌投与(14週間)	血糖値(↓) 体重、インスリン、レプチン(↑) GLU負荷試験で血糖値(↓) インスリン(↑)
糖尿病による呼吸器異常モデル	清原ら <sup>21)</sup>	C57BL/6Jマウス(♂) (8週齢, n = 8)	生薬から調整したエキス 1.0g/kg/日 経口投与(40日間)	肺TNF-α、AT1a(↑) IL-6、GATA3/T-bet(↓) 脾臓AT1a、T-bet、ROR-γt、Foxp3(↑)
糖尿病による尿閉モデル	Tongら <sup>22)</sup>	Wistaラット(♂) (8~10週齢, n = 8)	台湾の製剤 0.78g/kg/日 経口投与(3日間)	膀胱平滑筋収縮反応、M <sub>2</sub> 受容体発現量(↓)

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 八味地黄丸(1). 漢方医学 22: 23-28, 1998
- 2) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 八味地黄丸(2). 漢方医学 22: 58-64, 1998
- 3) Sakushima J, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan on immunoglobulin producing cells in Peyer's patch by oral administration. Biol Pharm Bull 20: 1175-1177, 1997
- 4) Terawaki K, et al.: The effects of crude polysaccharide fractions of 4 kinds of Kampo-hozai administered orally on nitric oxide production by murine peritoneal macrophages. Biol Pharm Bull 20: 809-811, 1997
- 5) Furuya Y, et al.: Dual immunomodulating effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on Th1/Th2 balance in both the adjuvant-induced Th1- and Th2-predominant immune responses. J Trad Med 20: 117-123, 2003
- 6) Furuya Y, et al.: Immunomodulating effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on Th1 predominance in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int Immunopharmacol 1: 551-559, 2001
- 7) Furuya Y, et al.: Participation of contrasting changes in IL-10 and IL-12 production in the reduction of Th1-predominance by Hachimi-jio-gan in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Immunopharmacol Immunotoxicol 24: 17-29, 2002
- 8) Furuya Y, et al.: Suppressive effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on the hyperresponsiveness to IL-18 in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int Immunopharmacol 3: 365-373, 2003
- 9) 稲垣宏之 ほか: 老化促進モデルマウス(senescence accelerated mice)における免疫異常に対する八味地黄丸の作用. 和漢医学雑誌 15: 189-193, 1998
- 10) Chen H, et al.: Effects of traditional chinese medicine on bone loss in SAMP6: A murine model for senile osteoporosis. Biol Pharm Bull 28: 865-869, 2005
- 11) Sassa S, et al.: Effects of Chinese herbal medicines on bone loss in ovariectomized rats. Med Postgraduat 39: 320-324, 2001
- 12) Kanehara M, et al.: Effects of Chinese herbal medicine based on Hachimi-jio-gan on osteopenia in rats. J Tradit Chin Med 26: 72-77, 2006
- 13) Chen H, et al.: Combined treatment with a traditional Chinese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) and alendronate improves bone microstructure in ovariectomized rats. J Ethnopharmacol 142: 80-85, 2012
- 14) Hirawa N, et al.: Hachimi-jio-gan extract protects the kidney from hypertensive injury in Dahl salt-sensitive rat. Am J Chin Med 24: 241-254, 1996
- 15) Luo WQ, et al.: An experimental analysis of therapeutic effects of a Chinese herbal prescription in streptozotocin-treated rats. Biomed Res 19: 127-133, 1998
- 16) 古屋優里子 ほか: 八味地黄丸のインスリン非依存型糖尿病モデルマウスに対するインスリン抵抗性改善効果. 和漢医学雑誌 16: 123-128, 1999
- 17) Kim HY, et al.: Protective effects of the Chinese prescription Hachimi-jio-gan against diabetic oxidative stress. J Pharm Pharmacol 56: 1299-1305, 2004
- 18) Hirotsani Y, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. Biol Pharm Bull 30: 1015-1020, 2007
- 19) Hirotsani Y, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on intestinal function in streptozotocin-induced diabetic rats. Yakugaku Zasshi 127: 1509-1513, 2007
- 20) Hirotsani Y, et al.: Effects of the herbal medicine Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on insulin secretion and glucose tolerance in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Drug Discov Ther 4: 129-134, 2010
- 21) 清原寛章: 糖尿病での呼吸器免疫系異常と八味丸の改善作用の解明. 上原記念生命科学財団研究報告集 30: 1-5, 2016
- 22) Tong YC, et al.: Effects of Ba-Wei-Di-Huang-Wan on the cholinergic function and protein expression of M<sub>2</sub> muscarinic receptor of the urinary bladder in diabetic rats. Neurosci Lett 330: 21-24, 2002