気虚と血液生化学検査

幾嶋 泰郎

医療法人幾嶋医院, 福岡, 〒832-0089 柳川市田脇754-3

Deficiency of Qi Related with the Blood Examination

Yasuro IKUSHIMA

Medical Corporation IKUSHIMA clinic, 754-3 Tawaki Yanagawa-city, Fukuoka 832-0089, Japan

Abstract

Oriental medicine explains that Kikyo (deficiency of Qi) is an exhausted state of the human body's energy. Hence a lack of energy state could be equal to a state of low metabolism. It would affect any blood test. Kikyo-scores were evaluated in 333 new patients who had visited our clinic within a 13-month period, and their blood samples were collected on the same days. A chi-square test was done with the Kikyo cases, indicating points of 30 and above of Kikyo-score, and patients who indicated lower than standard levels in their blood tests. A relationship between Kikyo, and points lower than normal chemical screening test values was proved ($p < 0.0001$). Forty-nine percent of Kikyo-patients were under normal limits, but the positive predictive ratio was 85%. We have to recognize it is an exhaustive Qi state we see, when chemical screening data values are low.

Key words : deficiency of Qi, chemical screening, LDL (low density lipoprotein) -cholesterol

要旨

東洋医学では生体のエネルギーが不足した状態を気虚と説明している。生体エネルギーの低下状態では新陳代謝も低下し、血液検査に反映されると推測し、13カ月間に当院に来院した新患333名を対象に、気虚スコアにおける気虚病態の有無と血液生化学検査値の低下の有無との間でカイ二乗検定を行い、危険率0.0001未満で有意であった。感度は49%であったが、陽性的中率は85%であった。通常の血液生化学検査で基準値未満の検査結果がある場合、『異常ではない』と考えず、『新陳代謝が低下した疲弊した状態』と認識する必要がある。

キーワード : 気虚, 血液生化学検査, LDL (低比重リポ蛋白質) コレステロール

緒言

日常診療において、血液生化学検査で基準値より低値である場合に遭遇する。

西洋医学では血液生化学検査の異常値について、上昇値の検討は十分に行われてきたが、逆に低下値については、積極的な解釈は試みてこられなかったようである。それは上昇値が病的状態を示すため、医師は高値であれば肝機能異常や腎機能障害などの診断名をつけるが、血液生化学検査で基準値未満であった場合に、『高値ではないので異常はない』と判断してきたように思われる。低値であることが特定の病態と関連しているとは認識されず看過されてきたからであろう。

当院は更年期障害を中心に婦人科と内科を標榜している無床の診療所である。漢方薬を処方するようになり、他院で異常がないと言われた人達が、漢方

薬での治療を希望して来院することが多い。不定愁訴の患者が多く、初診時に他の疾患や臓器障害のチェックのために一般生化学検査と血算を行っている。『何か異常があるでしょう、だって私はこんなに辛いんだから』と詰め寄る患者に、『検査では何も異常はありませんでした。むしろいいぐらいですよ』と説明することに、矛盾を感じるようになったのは開業して4～5年経った頃であった。異常がないと思っているのは医師だけで、治療者が気づかない異常が存在するのではないか、異常なのに異常ではないと思ってしまう、何らかの機序があるのではないかと考えているうちに、基準値より低い検査値を、異常がないと説明していることに気づいた。そして毎日のようにやってくる不定愁訴を訴える患者の血液生化学検査の結果を見ていて、もうひとつ気になることがあった。それは血液生化学検査の、特定の

表1 気虚スコア³⁾

体がだるい	10	
気力がない	10	30点以上を気虚とする。
疲れやすい	10	いずれも顕著に認められるも
日中の眠気	6	のに該当するスコアを全点与
食欲不振	4	え、程度の軽いものにはおの
風邪をひきやすい	8	おの1/2を与える。
物事に驚きやすい	4	内臓アトニー症状とは胃下垂、
下痢傾向	4	腎下垂、子宮脱、脱肛などを
眼光・音声に力がない	6	いう。
舌が淡白紅、腫大	8	小腹不仁とは臍下部の腹壁
腹力が軟弱	8	トーンスの低下をいう。
脈が弱い	8	
内臓のアトニー症状	10	
小腹不仁	6	
合計		

表2 年齢別度数分布

年齢(歳)	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71~	合計
人数	16	59	107	89	39	13	10	333
気虚スコア30点未満	5	13	21	23	12	6	8	88
気虚スコア30点以上	11	46	86	66	27	7	2	245
気虚スコア30点以上の%	68.8	78.0	80.4	74.2	69.2	53.8	20.0	73.6
気虚スコアの平均	42.4	38.4	40.8	38.9	34.5	28.6	22.6	38.2
低値項目の%	69	80	68	54	33	31	50	60

項目の検査値ではなく、いずれかの項目の測定値の低下を観察する例が多いと感じたことであった。特に気虚と思える症例で検査値の低下が多いという印象を持ったことから、この研究が開始された。

東洋医学において、気虚は『生体のエネルギーが不足した状態』と説明されている¹⁾²⁾。生体エネルギーの枯渇状態では、新陳代謝や様々な物質の体内合成が低下している可能性が考えられる。気虚が西洋医学的にも生体のエネルギー不足を意味するのであれば、新陳代謝の低下として血液生化学検査に反映されるのではないかと推測し調査を行った。

目的

血液生化学検査で少なくとも1個以上の項目において基準値の下限未満の検査結果を示した症例で、気虚との関連を検討した。気虚の診断には寺澤³⁾の気虚スコア(表1)を用いた。

対象(表2)

平成18年3月1日より平成19年3月31日までの13カ月間に、当院を初診した女性患者333名を対象とした。当院は、婦人科を主体に開業しており、男性

の患者は少ないので、今回は女性患者のみを対象とした。また急性腹症や発熱などの急性感染症も除外した。

方法

気虚スコアは、患者自身または当院看護師が記載し、診察所見は医師が脈所見、舌所見、腹診所見を診察時カルテに記入し、その日のうちに気虚スコアを採点した。舌所見については患者の同意を得た後、デジタルカメラを用いて舌を撮影し、見落としのないように努めた。また同日に、一般生化学検査と血算のために採血を行った。血液生化学検査としては、一般内科でスクリーニング検査として用いられる、総蛋白(TP:6.7~8.3g/dl)、総ビリルビン(T-bil:0.30~1.20mg/dl)、AST(13~33IU/l)、ALT(6~27IU/l)、乳酸脱水素酵素(LDH:119~229IU/l)、アルカリフォスファターゼ(Alp:115~359IU/l)、 γ -GTP(10~47IU/l)、コリンエステラーゼ(ChE:107~233IU/l)、アミラーゼ(Amy:50~159IU/l)、総コレステロール(T-cho:128~220mg/dl)、LDL(低比重リポ蛋白)コレステロール(LDL:

表3 項目別低値出現度数

	気虚スコア 30点以上	気虚スコア 30点未満	合計	気虚の%	p
LDL	52	4	56	92.9	0.0006*
T-bil	18	4	22	81.8	0.511
BUN	20	2	22	90.9	0.0973
ChE	13	1	14	92.9	0.1731
Alp	9	3	12	75.0	0.8264
TP	9	2	11	81.8	0.7772
UA	9	2	11	81.8	0.7772
WBC	9	2	11	81.8	0.7772
AST	7	2	9	77.8	0.9257
LDH	8	1	9	88.9	0.5008
γ-GTP	9	0	9	100.0	0.15
Amy	6	3	9	66.7	0.9257
Crea	6	0	6	100.0	0.3105

*印は危険率0.05未満

表4 主訴別低値出現度数

主訴・主病名	気虚スコア 30点以上	気虚スコア 30点未満	合計
月経異常	28	16	44
慢性頭痛	29	7	36
冷え症	18	9	27
月経前症候群	24	1	25
月経困難	13	5	18
めまい	13	3	16
不眠	8	7	15
更年期障害	12	1	13
倦怠感	12	0	12
肩こり	10	1	11
再発性カンジダ性膣炎	8	3	11
不安	7	4	11
その他	63	31	94

表5 カイ2乗検定結果

基準値未満	気虚スコア 30点以上	気虚スコア 30点未満	合計
あり	121	21	142
なし	124	67	191
合計	245	88	333

p < 0.0001

感度 49.4%、特異度 76.1%、尤度 2.07、

陽性適中率85.2%、陰性適中率35.1%、検査効率 36.3%

80~139mg/dl), 尿素窒素 (BUN: 8.0~22.0mg/dl), クレアチニン (Crea: 0.40~0.70mg/dl), 尿酸 (UA: 2.3~7.0mg/dl), 白血球数 (WBC: 3500~9200/μl) の15項目を用いた (括弧内は表中の略語と基準範囲を示す)。採血は随時行われ, 必ずしも空腹時ではなかった。電解質や血糖, 中性脂肪など, 直前の食事内容に影響すると思われるものは検査項目から除外した。検査は久留米臨床検査センターに依頼し, 検査結果は翌日以降に報告された。気虚スコア値は検査結果が判明する前に記入され, 書き換えられることはなかった。診断基準通り, 気虚スコアで30点以上を『気虚』とし, 検査結果の中で一項目でも基準値より低下した項目があれば『低値の項目あり』として, 気虚病態の有無と一項目以上の, 血液生化学検査値の低下の有無との間でカイ2乗検定を行っ

た。

また検査項目別に基準値未満と気虚スコア30点以上のものとの間で Fisher の直接確率検定を行った。

さらに低値項目数と気虚スコア値の相関を Spearman の順位相関係数によって算出し, t-検定を行った。

また検査の基準値については, 福岡県医師会が薦める臨床検査精度管理調査に基づいて作成された検査値統一化マニュアル⁴⁾に従い, 県下の大学病院を中心に, 飲酒, 喫煙, 肥満などを除外した健常者を母集団として算出された, 福岡県統一基準範囲を採用した。

結果

対象の年齢は13歳から79歳までで平均40.1歳, 年齢別度数分布では30歳代が最も多く, ついで40歳代, 20歳代と続いている (表2)。これは平成18年度の厚生労働省の発表による婦人科の受診状況の割合と比べても, ほぼ同じと考えてよい⁵⁾。

新患333名のうち気虚スコアが30点以上になったのは245名 (73.6%) (表2) で, 1項目以上低値があったものは142名 (42.6%) (表5) であった。

各項目の低値出現度数を気虚スコア30点未満と以

上とでみると (表3), 低値になる出現度数はLDLコレステロールが最も多く, 次いで尿素窒素, 総ビリルビンとなっている。しかも15項目中10項目で80%以上が気虚という診断であった。

またALTと総コレステロールでは低値が出現しなかった。さらにALTと総コレステロールをのぞく検査項目で基準値未満と気虚スコア30点以上のものとの間でFisherの直接確率検定を行なうと, LDLコレステロールのみで有意差があった (表3)。

主訴について10症例以上あるもので気虚スコアが30点未満と以上とで比較した (表4)。倦怠感を訴えた症例全員が気虚であったが, 血の異常と思われる月経異常, 月経前症候群, 更年期障害, 月経困難症, 再発性カンジダ性膣炎などの婦人科疾患でも気虚が関与していると考えられる症例が多かった。

気虚スコアを使用した気虚の有無と血液生化学検査の, 一項目以上の低下の有無との間には, カイ2乗検定で0.0001未満の危険率で有意差が見られた (表5)。感度は49.4%であったが, 特異度は76.1%で, 陽性的中率は85.2%であった。検査値に一項目以上の低下があれば, 気虚病態が診断できる可能性が示唆された。気虚スコアの点数と低値になった項目数との相関をSpearmanの順位相関係数で検討すると, 相関係数は0.163で, 危険率0.05では有意差はなかった。

考察

検査値は施設や検査会社で微妙に基準値が異なり, 施設間で検査値の比較をする際に大きな障害となる。福岡県医師会が薦めている検査の統一基準化とはこの施設間の異なる基準値をなくすために検査方法を統一し, さらに一定のルールに従って精度管理を行なうものである⁴⁾。当院と契約する検査会社はこのマニュアルに沿った基準値と精度管理を遵守しており, 結果として出てきた検査値は客観性の高いものと言える。

気虚スコアと検査値が年齢と関係するかどうかは重要である。高齢になるほど気虚や基準値未満が増加するかどうかの問題になるからである。

対象の年齢構成から分かるように, 調査の対象は60歳以下が主体であり, 61歳以上の比率は7.0%で高くはない (表2)。また気虚の症例に占める61歳以上の割合も, 3.7%と高くはなかった。各年代の気虚スコア値の平均でも, 61歳以上では気虚スコア

値は上昇しておらず, 高齢者の気虚の割合は若年者に比べむしろ低く, 高齢者は倦怠感を常時感じていて, それを年齢のせいと思って, 病気のせいだとは思わないらしく, 気虚スコアの「身体がだるい」, 「気力がない」, 「疲れやすい」などの高得点項目にチェックされず, スコアとしては高くなりにくいのではないかと考えられた。一項目以上の測定値低下を認めた率も高齢者で高くなかった。

一般に高齢者では, アミラーゼ, 尿素窒素, 尿酸などは高値に, また総蛋白, 総コレステロール, 総ビリルビン, アルカリフォスファターゼ, コリンエステラーゼ, GOT (AST), GPT (ALT), γ -GTPなどは低下する傾向が見られる⁶⁾。高齢者では気虚でなくても検査値が低値になりやすい場合と, 気虚であっても検査値が低値になりにくい場合が存在することになり, 高齢者での気虚の診断は難しいと考えられた。

通常, 基準値は正規分布する健常者の集団の特徴を表すもので, 平均値 ± 2 SD (標準偏差) にその集団の約95%が含まれ, これを基準範囲とすることが多い⁶⁾⁷⁾。したがって健常者であっても基準値を超えるものが約2.5%, 基準値未満になるものが約2.5%あることになり, 基準値外であってもそれをすぐさま異常と決めつけることはできない。基準値決定のそれ以外の方法には, 日本動脈硬化学会が定める総コレステロール⁸⁾や日本プリン・ピリミジン代謝学会 (現日本痛風・核酸代謝学会) が定める尿酸値⁹⁾などがあるが, 上限値を超える病態についての統一した治療方針決定のための処置であって, 下限値については平均値 -2 SDと考えて差し支えない。対象である333名の2.5%は8.3名に相当し, これを上回るのはクレアチニン, ALT, 総コレステロールを除く, 他の12項目であった。例えば, LDLコレステロールでは56名が基準値未満であったが, これを統計的に考察すると, -2 SDに属する人数の約7倍に相当し, これを『異常がない』と考えるのはかえって問題である。

気虚の診断は, できるだけ客観的に評価するために気虚スコアを用いた。対象の73.6%が気虚という診断であった (表2)。気虚スコア値の度数分布を作成すると最小値0, 最大値84, 平均38.2, 標準偏差15.1の正規分布に近似したグラフ (階級幅9) となり, 対象は気虚スコアが高値に偏った集団ではな

図1 氣の作用

いと考えられる。

江頭¹²⁾は慢性閉塞性肺疾患でも気虚スコアで87.5%を気虚と診断したと報告し、疾病に気虚が大きく関与すると述べている。

「氣」が病んだ状態が「病氣」と考えると、病氣を持った人間が患者であり、病名や主訴に関わらず、多くの患者が「気虚」の病態にあるのはむしろ当然かもしれない。また気血水は相互に変換され、気は水や血を動かすエネルギーであり、気の不足は気血水を滞らせたり不足させたりする¹⁾²⁾¹⁰⁾¹¹⁾と説明されている。女性では更年期障害や月経前症候群でも気の異常から水や血の異常に進展すると考えられる症例も多く、したがって「体がだるい」、「気力がない」、「疲れやすい」等の症状が出やすく、その結果、倦怠感を実際より強めに評価してしまった可能性はあるが、一方、「気虚による冷え症」、「気虚出血」、「腎気虚による腰痛」、「心気虚による動悸」、「脾気虚による異常な食欲増進」などが気虚スコアでは点数化されないことになり、不定愁訴の患者が多い30代から50代の女性を診療する上で、気虚スコアだけで気虚を診断するには限界があると思われた。

今回、月経異常、月経前症候群、更年期障害、月経困難症、再発性カンジダ性膣炎などの、通常は血の異常と考えられる婦人科疾患でも気虚が大きく関与することが明らかになった(表4)。特に再発性カンジダ性膣炎では抗生剤の投与なしに再発している症例が目立ち、気虚の治療をすると再発しなくなる症例が多いことから、配偶者やパートナー間で互いに感染したりさせたりするピンポン感染と言われているものの実態は、気虚の関与が大きいのではないかと考えられた。

現代西洋医学的手法で東洋医学的概念を解析しようとする多くの試みがあったが、これまで大きな成果を挙げたものはなかった。江頭¹²⁾は25人の慢性閉塞性肺疾患での気虚の程度と現代医学的検査所見と

の関連性とともに治療経過に応じた変化について検討し、体重、BMI、総蛋白、アルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白は変動しなかったが、プレアルブミンに若干の増加を認めたと報告している。

結果で示した通り(表5)、気虚と血液生化学検査での低値との関係で、感度は49.4%であり、決して高いとは言えないが、特異度は76.1%で、陽性的中率、つまり低値が少なくとも1個は存在する時、それが気虚である確率は85.2%と共に高かった。

補剤などによる治療によって低値であった検査値が基準値内に回復するかどうかは、次の段階の検討課題になると思われる。

項目別に気虚との関係を検討すると(表3)、低値となる出現度数が最も高かったのはLDLコレステロールであった。各項目について低値の有無と気虚の有無でFisherの直接確率検定を行なうと、LDLコレステロールのみで有意差があった。

今回は初診時の所見のみを対象にしたが、臨床上、翌月以降の検査で、その項目が基準値内に復していても、また別の項目が基準値未満になることが頻回に観察されることから、スクリーニング検査で一般に使用される血液生化学検査項目の中で、特定の項目に限定せず、いずれか一項目以上の低下例と気虚スコア値との関連を検討した。LDLコレステロールが最も気虚の状態を反映する可能性が高い。しかしそれ以外の項目については度数が少なく、気虚との関係を証明しえなかったが、さらに症例を集積して検討する必要があると思われた。

低値項目数が多いほど気虚の重篤感があると推測し、気虚スコアの点数と低値になった項目数との相関をSpearmanの順位相関係数で検討したが、相関係数は0.163で、危険率0.05では有意差はなく、気虚スコアが高いほど、低値になる項目数が多いとは言えなかった。

主訴別の検討で、月経異常は不正性器出血、過少月経、過多月経、頻発月経、希発月経を含んでおり、それぞれが10症例未満であったため月経異常としてまとめたものである。慢性頭痛も緊張型頭痛、片頭痛、後頭神経痛、副鼻腔炎など発現機序の違うものが混在している。また月経異常をはじめ月経前症候群や更年期障害は多愁訴のことが多く、何を主訴とすべきか迷う例もあり、低値出現に大きく関与する

主訴を分析することは困難と考えられた。また今回は女性のみの検討であったので男性での追試が望まれる。

中医学では¹⁰⁾¹¹⁾気の作用は、推动作用を中心にし、気化作用、温煦作用、固摂作用、防御作用と5つに分類されている(図1)。新陳代謝や代謝産物の合成能力とはこの推动作用のことであり、血液生化学検査の各項目を、各臓器の障害の程度としてではなく、合成能力の指標と考え、スクリーニング検査の範囲で得られる検査で、推动作用が低下している状態、すなわち気虚と診断することができる可能性を示唆した。

最近の大規模臨床研究で、スタチンによる集中的なLDLコレステロール低下治療が心疾患リスクの高い患者に対し、著しい効果を示すことが明らかになっている。これらの結果を受けて、全米ガイドラインでもLDLコレステロールの低下の重要性を訴え、またスタチンによる治療がLDLコレステロール低下に好ましいとしている。しかしながら、一方で総コレステロールが低下している場合に、確かに心血管系の死亡率は減少するが、逆に癌や脳出血など心血管系以外の死亡率が増加するという報告が見られる^{13)~16)}。Alsheikh-Ali¹⁷⁾らは5つの大規模臨床試験の結果を総合し、約4万人の患者を対象としたスタチンの無作為化比較研究のレビューで、LDLコレステロール値が高値の患者と基準値未満の患者を比較し、低値の患者では新たに癌と診断されるリスクが、1000人に1人の割合で追加されると報告しているが、その機序について、十分納得のいく説明はない。今回の結果から、LDLコレステロールが、気虚の状態の時に最も検査に出現しやすい項目であることを考慮すると、気虚である時、中医学で言う推动作用が低下し、LDLコレステロールが低値となり、同時に癌免疫を含む防御作用が低下して癌になったり、固摂作用が低下し気虚出血としての脳出血を発症したりしたと推測することが可能である。またこの推測が正しければ、LDLコレステロールが低下している状態で、まだ癌が発見されていない時期にこれを未病と捉え、補剤によって治療できるようになる可能性もあり、「lower is better」とされてきたLDLコレステロールの治療を大きく転換することになり、大規模臨床試験に匹敵する研究の必要性を痛感する。

生体エネルギーの枯渇である『気虚』とは、形而上の概念ではなく、現実血液生化学検査値の変化を伴う肉体的病的状態を指している言葉であって、決して、捉えどころのないものでも、検査上に現れないものでもないと考えられた。

昨今、漢方のEBM(Evidence Based Medicine)が注目される機会が多い。今まで当然とされてきたようなことでも、その根拠があいまいなものは医療として行なわないという風潮で、これ自体は歓迎すべきことである。漢方薬を受け入れがたく思う人の中には漢方のあいまいさをあげる人がいる。検査中心の西洋医学に比べると、ほとんど検査らしいものをしていない漢方は客観性に乏しいと思われがちである。また東洋医学は検査に現れない異常を未病と捉え、検査に頼らない独自の診断方法を確立してきた歴史もあり、東洋医学では、西洋医学が軽視するような所見さえ、独自の解釈によって治療の糸口としてきた。むしろ検査は西洋医学的診断の過程でのみ使用されてきたと言ってよいであろう。一方で、漢方は検査で異常がなく西洋医学的診断がつかない場合でも、治療が可能とされたことで、かえって、検査そのものが軽視され、検査上の低値を異常として認識せず、これらを当然のこととして受け入れてしまっていたのではないかと考えられる。結果として検査上の低値は西洋医学からも東洋医学からも顧みることがないままになっていたのではないだろうか。

検査値は患者の貴重な情報のひとつであるが、西洋医学で説明できない事象でも、東洋医学的な解釈を導入することによって患者の病態をより深く理解することになり、検査値から気虚を診断する手法は、西洋医学的立場からも気虚を客観的な異常として認識する契機になるのではないだろうか。

結論

気虚を特定の臓器の異常と想定せずに、新陳代謝の低下を伴った身体全体の機能障害と考え、一項目以上、基準値下限未満を示した症例と気虚スコア値との関連を検討し、検査値が低値である場合は気虚病態を診断できる可能性を示唆した。

謝辞

忙しい中、校閲のために時間を割いていただいた佐賀の栗山一道先生と中医学的な立場から多くの助言をいただいた熊本の趙起恩先生に心よりお礼を申し上げます。次第である。

参考文献

- 1) 山田光胤, 代田文彦: 図説東洋医学(基礎編), 67-76, 学習研究社, 東京 (1979)
- 2) 社団法人日本東洋医学会学術教育委員会編集: 入門漢方医学, 30-80, 東洋医学会, 東京 (2002)
- 3) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学. 第2版, 17-21, 医学書院, 東京 (1998)
- 4) 福岡県医師会: 臨床検査精度管理調査「検査値統一化マニュアル」平成11年3月 (1999)
- 5) 厚生労働省統計要覧: 平成18年度第2編保健衛生 第2章医療53表54表有訴者の総症状数, 性, 年齢階級別, 傷病別
- 6) 巽典之編: CD-ROM 臨床検査基準値 VOL 2, シスメックス株式会社, 神戸 (2004)
- 7) 能登洋: 日常診療にすぐに使える臨床統計学. 62-83, 羊土社, 東京 (2006)
- 8) 日本動脈硬化学会編: 動脈硬化性疾患の診療ガイドライン 2007年度版, 株式会社協和企画, 東京 (2007)
- 9) 治療ガイドライン作成委員会編: 高尿酸血症・痛風のガイドライン, 日本痛風代謝学会, 東京 (2002)
- 10) 牧角和宏: 漢方基礎講座: 弁証論治演習にむけて: 漢方生理学の復習 (1), 福岡医師漢方研究会会報, 第27巻, 第10号, 18-54 (2006)
- 11) Wu Changguo : Basic Theory of The Traditional Chinese Medicine. 102-129, Publishing House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (2002)
- 12) 江頭洋祐, 牛島正人, 高田誠一, 采田憲昭, 村上和憲: 慢性肺気腫患者における気虚の病態と補剤による改善および治療効果について, 漢方と免疫アレルギー12, ファーマインターナショナル, 118-129, 東京 (1998)
- 13) David Jacobs, Henry Blackburn Millicent Higgins, Dwayne Reed Hiroyasu Iso, Gardner McMillan, James Neaton, James Nelson. John Potter, Basil Rifkind, Jacques Rossouw, Richard Shekelle, Salim Yusuf : Report of the Conference on Low Blood Cholesterol : Mortality Associations. Circulation, **86**(3), 1046-1060 (1992)
- 14) Goya Wannamenthee, A Gerald Shaper, Peter H Whincup, Mary Walker : Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men, BMJ, **311**, 409-413 (1995)
- 15) Ralph B. D'Agostino, Albert J. Belanger, William B. Kannel, Millicent Higgins: Role of Smoking in the U-Shaped Relation of Cholesterol to Mortality in Men : Am J Epidemiol **141**, 822-827 (1995)
- 16) Krista M. Dale, Craig I. Coleman, Nickole N. Henyan, Jeffrey Kluger, C. Michael White : Statin and Cancer Risk. JAMA **295**(1), 74-80 (2006)
- 17) Alawi A. Alsheikh-Ali, Prasad V. Maddukuri, Hui Han, Richard H. Karas : Effect of Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer.: insights from large randomized statin trials JACC, **50**(5), 409-418 (2007)