薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (5) 509-515 (1984)

柴胡剤の薬理学的研究 (第4報¹⁾) 小柴胡湯のラット足蹠浮腫に対する作用²⁾

加藤正秀,* 丸本正彦, 林 真知子, 前田利男, 林 栄一
静岡薬科大学

Pharmacological Studies on Saiko-Prescriptions. IV.¹⁾ Effect of Shosaiko-to
on Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin²⁾

MASAHIDE KATO,* MASAHICO MARUMOTO, MACHIKO HAYASHI,
TOSHIO MAEDA and EIICHI HAYASHI

Shizuoka College of Pharmacy, 2-2-1, Oshika, Shizuoka, 422, Japan

(Received October 8, 1983)

The effects of Shosaiko-to and its constituent crude drugs on the inflammatory responses were investigated in rats. The intraperitoneal administration of Shosaiko-to produced a dose-dependent inhibitory effect on the carrageenin-induced paw edema in rats. The suppression of the carrageenin-induced paw edema by Shosaiko-to decreased significantly in adrenalectomized rats. The elevations of serum and adrenal corticosterone levels were observed in rats treated with Shosaiko-to.

Bupleuri Radix, Scutellariae Radix, Zingiberis Rhizoma and Ginseng Radix at an intraperitoneal dose of 100 mg/kg suppressed significantly carrageenin-induced paw edema, but Glycyrrhizae Radix, Zizyphi Inermi Fructus and Pinelliae Tuber did not. The active principles of Shosaiko-to producing anti-inflammatory effects were absorbed on Amberlite XAD-2 and eluted with ethanol.

These results suggest that Shosaiko-to suppressed the carrageenin paw edema and that the anti-inflammatory action was partly due to an increase in adrenal function.

Keywords—traditional Chinese medicine; kanpo-prescription; saiko-zai; bupleuri radix; anti-inflammatory action; carrageenin edema; plasma ACTH; serum corticosterone

数年来、著者らは、柴胡剤の基礎的薬理作用の研究を重ね、前報¹⁾で小柴胡湯、大柴胡湯および柴胡桂枝湯の抗炎症作用について比較検討した結果を報告した。すなわち、急性および慢性炎症モデルに対し、大柴胡湯および柴胡桂枝湯に抗炎症作用が強く認められるのに、小柴胡湯での効果は微弱であった。

ところで、小柴胡湯は、炎症動物に対し経口投与では十分な効果が得られない場合があるのかもしれない。しかし、「傷寒論」の解説書である「方極」には、大柴胡湯および柴胡桂枝湯は小柴胡湯の適応症を治すとあり、また、構成生薬の薬理学的性質からみて小柴胡湯に当然抗炎症作用が推測される。小柴胡湯が他の2方剤に比べ抗炎症効果が微弱であったのは、経口投与による有効成分の吸収が充分でなかったということも考えられる。

そこで本研究では、小柴胡湯を腹腔内に投与し、ラットの carrageenin 足蹠浮腫に対する効果を検討した。

実験方法

1. 実験に用いた生薬 次の7生薬は、名古屋市場より購入した。柴胡 (Bupleuri Radix, 中国産)、半夏 (Pinelliae Tuber, 韓国産)、黄芩 (Scutellariae Radix, 中国産)、生姜 (Zingiberis Rhizoma, 日本産)、大棗 (Zizyphi Inermi Fructus, 中国産)、人参 (Ginseng Radix, 韓国産)、甘草 (Glycyrrhizae Radix, 中国産)。

2. 試薬 Carrageenin (Sigma), indomethacin (Sigma)。

3. 試料の調製法 小柴胡湯の構成生薬 (柴胡7, 半夏5, 黄芩3, 生姜4, 大棗3, 人参3および甘草2g) を細切・混合し、10倍量の精製水を加え、85°Cの水浴上で1h加温後ガーゼで濾過し、濾液を凍結乾燥した。その凍結乾燥物を-20°Cで保存、用時等張になるように食塩液で溶解し、3000 r.p.m. 10 min 間遠心分離した後、その上清を小柴胡湯の検体とした。

4. 小柴胡湯から生薬を除外した方剤の調製法と投与量の算出方法 小柴胡湯の構成生薬総重量 27g から

TABLE I. Yields of Extraction and Doses of Shosaiko-to and Prescriptions Deprived of One Crude Drug from Shosaiko-to

Deprived crude drugs	Weight of prescriptions ^{a)} (g)	Yields ^{b)} (g)	Doses ^{c)} (mg/kg)
None (Shosaiko-to)	27	8.1	200
Bupleuri Radix	20	6.5	160
Scutellariae Radix	24	6.8	168
Zingiberis Rhizoma	23	6.9	170
Gingseng Radix	24	7.3	180

Extraction and calculation of doses were carried out as described in Materials and Methods.

a) The corresponding weights of the prescriptions deprived of one crude drug from 27 g of Shosaiko-to. b) Weights of the lyophilized extracts from the prescriptions. c) The corresponding doses of prescriptions to 200 mg/kg of Shosaiko-to.

柴胡、黄芩、生姜あるいは人参をそれぞれ除外し、小柴胡湯と同様に抽出することにより凍結乾燥物を得た。各生薬を除外した場合の方剤重量およびその抽出量を Table I に示した。小柴胡湯の抽出物 200 mg に相当する方剤の量 (X mg) は、次式により算出した。

$$X = \frac{Y_x}{Y_s} \times 200 \text{ (mg)}$$

Y_s : 小柴胡湯の収量 (8.1 g)

Y_x : 各方剤の収量

5. 実験動物 体重 150—200 g の Wistar 系雄性ラットおよび体重 24—30 g の ddY 系雄性マウスを用いた。

6. Carrageenin 浮腫抑制作用 ラットを 1 群 5—7 匹とし、2% carrageenin 0.1 ml を右後肢足蹠に皮下注射し、浮腫を惹起させた。被検薬物は、起炎剤注射前あるいは後に所定用量を腹腔内 (*i.p.*, 0.2 ml/100 g) 投与した。

7. 浮腫増加率および抑制率 経時的に、右後肢足蹠の容積を圧 transducer を用いた容積測定装置で測定した。浮腫増加率および抑制率は、次式により算出した。

$$\text{浮腫増加率} = \frac{E_T - E_C}{E_C} \times 100 \text{ (\%)}$$

$$\text{浮腫抑制率} = \frac{S_C - S_T}{S_C} \times 100 \text{ (\%)}$$

E_C : 足蹠皮下適用前の正常足の容積

E_T : 足蹠皮下適用後の浮腫足の容積

S_C : 対照群の浮腫増加率

S_T : 被検薬物投与群の浮腫増加率

8. 小柴胡湯腹腔内投与における刺激性 マウスに 1% Evans blue 溶液 (0.1 ml/10 g) を、また、ラットに 0.25% Evans blue 溶液 (0.5 ml/100 g) を静脈注射し、その直後に被検薬物を *i.p.* 投与 (マウスには 0.04 ml/10 g, ラットには 0.2 ml/100 g) した。30 min 後に断頭し、腹腔内を生理食塩液で洗浄し、洗液 10 ml 中の色素量を 610 nm の吸光度で測定した。

9. 酢酸誘発血管透過性亢進に対する小柴胡湯の作用 マウスに 1% Evans blue 溶液を静脈注射 (0.1 ml/10 g) し、その直後に 0.6% 酢酸を *i.p.* 投与 (0.25 ml/mouse) した。30 min 後に断頭し、腹腔内に滲出した色素量を 8. と同様にして測定した。被検薬物は、色素注射の 30 min 前に *i.p.* 投与 (0.4 ml/10 g) した。

10. 副腎摘出動物の作製 Sodium pentobarbital (40 mg/kg, *i.p.*) 麻酔下で側背部から両側副腎を摘出した。偽手術の場合は、側背部を開き、副腎をピンセットで軽くふれたのみである。術後は、生理食塩液を自由に摂取させ 4 日間飼育したものを実験に供した。

結 果

1. 腹腔内投与法と投与用量の検討

ラットの carrageenin 足蹠浮腫に対し 5 から 300 mg/kg の用量の小柴胡湯を *i.p.* 投与した結果を Table II に示した。Carrageenin 注射 4 h 後の浮腫抑制効果は、用量依存的でしかも 200 mg/kg においてほぼ最大の効果が得られた。したがって以後の各種の実験は、小柴胡湯 200 mg/kg *i.p.* 投与条件下で行うことにした。

ところで、抗 carrageenin 浮腫作用を求める実験において *i.p.* 投与することは、腹膜に刺激を与えるため足蹠部へ貯留する滲出液に影響を及ぼす危惧から好ましくないという意見もある。すなわち、薬物を *i.p.* 投与すると counterirritation が生じ、偽陽性効果のみられる場合があるからである。そこで、小柴胡湯の *i.p.* 投与による刺激性を検討する目的で Evans blue を静脈注射したマウスおよびラットに小柴胡湯を *i.p.* 投与し、色素の腹腔内漏出量を測定した。

小柴胡湯 (200 mg/kg, *i.p.*) は、ラットでは色素の漏出量に影響を示さなかった (Table III)。一方、マウスでは抗 carrageenin 足蹠浮腫効果のみられる 20 および 100 mg/kg *i.p.* 投与でほとんど影響を示さなかったが、200 mg/kg ではわずかな色素漏出量の増加がみられた。ところで、マウスに 0.6% 酢酸を *i.p.* 投与 (0.25 ml/mouse) すると血管透過性が亢進し、色素の漏出量の増加がみられるが、小柴胡湯 (200 mg/kg, *i.p.*) および indomethacin (10 mg/kg, *i.p.*) を前処置しておく、色素の漏出はそれぞれ 61% および 39% 抑制された (Table IV)。この小柴胡湯および indomethacin の抑制作用は、carrageenin 足蹠浮腫の抑制作用 (それぞれ 56% および 37%) と一致

TABLE II. Dose of Shosaiko-to and Its Inhibitory Effects on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Prescription	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
Shosaiko-to	5	5.1±3.51
	20	11.1±4.89
	50	22.3±3.76
	100	29.9±5.18
	200	50.4±1.12
	300	52.1±6.14

Shosaiko-to was intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. Each value represents inhibition rate (mean ±S.E. of 5 animals) at 4 h after the injection of carrageenin.

TABLE III. Effect of Shosaiko-to on Leakage of Intravenously Injected Dye into the Peritoneal Cavity in Mice and Rats

Treatments	Dose (mg/kg)	Leaked dye in mice		Leaked dye in rats	
		(μ g)	(%)	(μ g)	(%)
Saline		49.4±5.40	(7) 100	17.4±2.54	(5) 100
Shosaiko-to	20	56.5±4.42	(5) 115		
	100	54.6±5.79	(6) 111		
	200	65.4±3.97 ^{a)}	(7) 132	18.9±2.94	(5) 109
Acetic acid (0.6%)		189.3±7.81 ^{b)}	(8) 383	143.2±16.03	(5) ^{b)} 822

Immediately after the intravenous injection of Evans blue (1% for mice and 0.25% for rats), Shosaiko-to, acetic acid or saline (0.04 ml/10 g mouse and 0.2 ml/100 g rat) was intraperitoneally injected. Each value represented the mean±S.E. for the number of animals given in parentheses.

a) Significantly different from saline ($p < 0.05$), b) $p < 0.01$.

TABLE IV. Effects of Shosaiko-to and Indomethacin on Increased Vascular Permeability Induced by Acetic Acid in Mice

Treatments	Dose (mg/kg)	Leaked dye (μ g)	Inhibition (%)
Saline		139±7.8 (8)	
Shosaiko-to	200	73±6.2 (8)	61
Indomethacin	10	115±7.0 (8)	39

Shosaiko-to, indomethacin and saline were intraperitoneally administered 30 min before the injection of 1% Evans blue (0.1 ml/10 g) and 0.6% acetic acid (0.25 ml/mouse). Each value represents the mean±S.E. for the number of mice given in parentheses.

Fig. 1. Inhibitory Effect of Shosaiko-to on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Shosaiko-to (●, 200 mg/kg), indomethacin (□, 10 mg/kg) and saline (○) were intraperitoneally administered 2 h before the injection of 1% carrageenin. Each point shows the mean $\pm$ S.E. of 5 animals.
a) Significantly different from control ($p < 0.01$).

Fig. 2. Effects of Fractions Separated from Shosaiko-to on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Shosaiko-to (●, 200 mg/kg), fraction I (■, 100 mg/kg), fraction II (□, 100 mg/kg) and saline (○) were intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. Each point shows the mean $\pm$ S.E. of 5 animals.
a) Significantly different from control ($p < 0.01$).

していた (Fig. 1). したがって、小柴胡湯の *i.p.* 投与 (200 mg/kg) は、わずかな刺激性を有すると思われるが、その抗 carrageenin 足蹠浮腫作用は、血管透過性の抑制によるもので、偽陽性効果ではないと考えられる。

更に、*i.p.* 投与法の妥当性を裏付けるために次のとき実験を行った。小柴胡湯の凍結乾燥物を精製水に溶解し、3000 r.p.m. で遠心分離後その上清を Amberlite XAD-2 カラムに通した。小柴胡湯の成分のほとんどが吸着されない画分 (画分 I, 回収率 60%) と吸着され ethanol で溶出される画分 (画分 II, 回収率 40%) に回収された。この両画分の 100 mg/kg をラットに *i.p.* 投与し carrageenin 足蹠浮腫に対する効果を検討したところ、画分 I では効果はなく、画分 II で小柴胡湯 (200 mg/kg, *i.p.*) における場合と同程度の抑制効果が認められた (Fig. 2). この結果からも本研究における小柴胡湯の *i.p.* 投与法が、carrageenin 足蹠浮腫に対する効果を検討する上で特に問題がないことが示唆される。

尚、小柴胡湯の抗浮腫作用の有効成分は、Amberlite XAD-2 カラム処理した ethanol 溶出画分に存在することが推測された。

2. Carrageenin 足蹠浮腫に対する予防および治療効果

1) 予防効果 ラットの足蹠に carrageenin を皮下注射 2 h 前に小柴胡湯 200 mg/kg を *i.p.* 投与した場合、浮腫が最大を示す 4 h 後の浮腫抑制率は、56% で対照の indomethacin (10 mg/kg, *i.p.*) の 37% に勝っていた (Fig. 1).

2) 治療効果 Carrageenin 皮下注射後 2 ないし 4 h に小柴胡湯 200 mg/kg *i.p.* 投与したところ、いずれの場合にも浮腫抑制効果が認められた (Fig. 3). すなわち、小柴胡湯は、起炎剤の注射前でも後でも効果的な抗浮腫作用を示すといえる。

3. 副腎摘出ラットの Carrageenin 足蹠浮腫に対する影響

小柴胡湯の抗浮腫作用の機序の 1 つを知る目的で、副腎を介するの否かを検討した。副腎摘出ラットの carrageenin 浮腫に対する小柴胡湯の抑制率 (4 h) が 23% であったのに対し、非摘出 (偽手術) ラットのそれは 40% であった (Fig. 4). このことから、小柴胡湯による抗浮腫作用には、副腎の glucocorticoid を介した作用の関与が

Fig. 3. Therapeutic Effect of Shosaiko-to on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Shosaiko-to (●, 200 mg/kg) and saline (○) were intraperitoneally administered as indicated by arrows. Each point shows the mean $\pm$ S.E. of 5 animals.
a) Significantly different from control ($p < 0.01$).

Fig. 4. Effect of Shosaiko-to on Carrageenin Induced Paw Edema in Sham Operated and Adrenalectomized Rats

Shosaiko-to (●, 200 mg/kg) and saline (○) were intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. Each point shows the mean $\pm$ S.E. of 5 animals.
a) Significantly different from control ($p < 0.01$), b) $p < 0.05$.

推定されるが、しかし、副腎を介さない機序の関与のあることも示唆された。

4. Carrageenin 足趾浮腫に対する構成生薬の影響

小柴胡湯の各構成生薬 100 mg/kg の *i.p.* 投与 (carrageenin 皮下注射 2 h 前) 時の抗浮腫作用の経時的変化を Fig. 5 に、4 h 後の浮腫抑制率を Table V に示した。

有意な抑制効果を示したものは生姜、黄芩、柴胡、人参で特に生姜の作用は強かった。ここで、小柴胡湯の処方からこれらの有効生薬を1つずつ除外した場合の抗浮腫作用を検討した。生姜、黄芩、柴胡をそれぞれ除外することにより浮腫抑制率は、本来の小柴胡湯のそれより約 50% も減弱した (Table VI)。小柴胡湯の抗炎症作用

TABLE V. Effects of Shosaiko-to and Its Constituent Crude Drugs on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Crude drugs	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
Shosaiko-to	200	56.2 ± 5.79 ^{b)}
Bupleuri Radix	100	24.2 ± 4.19 ^{a)}
Pinelliae Tuber	100	-6.8 ± 4.13
Scutellariae Radix	100	35.6 ± 3.06 ^{b)}
Zingiberis Rhizoma	100	69.5 ± 6.04 ^{b)}
Zizyphi Inermi Fructus	100	-1.9 ± 8.93
Ginseng Radix	100	35.6 ± 12.93 ^{a)}
Glycyrrhizae Radix	100	21.6 ± 5.47
Indomethacin	10	37.2 ± 5.04 ^{b)}

Drugs were intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. Each value represents inhibition rate (mean ± S.E. of 5 animals) at 4 h after the injection of carrageenin. a) Significantly different from control ($p < 0.05$), b) $p < 0.01$.

TABLE VI. Effects of Deprivation of Constituent Crude Drug from Shosaiko-to Prescription on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Deprived crude drug	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
None (Shosaiko-to)	200	48.9 ± 2.81
Bupleuri Radix	160	22.0 ± 3.38 ^{b)}
Scutellariae Radix	168	20.3 ± 4.67 ^{b)}
Zingiberis Rhizoma	170	21.1 ± 2.77 ^{b)}
Ginseng Radix	180	40.6 ± 0.94 ^{a)}

Drugs were intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. The doses of prescriptions were calculated as described in Materials and Methods. Each value represents inhibition rate (mean ± S.E. of 5 animals) at 4 h after the injection of carrageenin. a) Significantly different from control ($p < 0.05$), b) $p < 0.01$.

Fig. 5. Effects of Shosaiko-to and Its Constituent Crude Drugs on the Swelling of Rat Hind Paws Induced by Carrageenin

Shosaiko-to (200 mg/kg), its constituent crude drugs (100 mg/kg) and indomethacin (10 mg/kg) were intraperitoneally administered 2 h before the injection of carrageenin. (A) ○ saline; ● Shosaiko-to; △ Bupleuri Radix; ▲ Glycyrrhizae Radix; (B) ○ saline; ▲ Pinelliae Tuber; △ Zingiberis Rhizoma; ■ Ginseng Radix; (C) ○ saline; △ Scutellariae Radix; ▲ Zizyphi Inermi Fructus; □ indomethacin. Each point shows the mean ± S.E. of 5 animals.

a) Significantly different from control ($p < 0.01$), b) $p < 0.05$.

発現のためには、これらの生薬のそれぞれが重要な相互関係を持って効果の発現に寄与していることが示唆された。ただし、人参の除外は、小柴胡湯の効果に影響するところなかった。

考察および総括

柴胡を含む柴胡剤のうち繁用されるものとして小柴胡湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯などがあり、これらの3方剤の共通生薬には柴胡、半夏、黄芩、生姜、大棗の5種があり、この基本生薬に加えて小柴胡湯では人参、甘草、大柴胡湯では芍薬、枳実、大黄、柴胡桂枝湯では芍薬、桂枝、人参、甘草が配合されている。また、吉益東洞の著わした「方極」によれば3方剤の適応症として下記のごとく記載されている。

小柴胡湯：治胸脇苦満或寒熱往来或呕者

大柴胡湯：治小柴胡湯証而心下痞鞭腹満拘攣或呕者

柴胡桂枝湯：治小柴胡湯与桂枝湯二方証相合者

このように、方剤の構成および適応症からみて3方剤のうち小柴胡湯が基本であることがうかがえる。小柴胡湯は、柴胡剤の基本方剤と考えられるにもかかわらず、この方剤の薬理学的研究についての報告は従来ほとんどなく、方剤中の単一生薬とかその成分の薬理学的研究が主であった。例へば、saikosaponin については抗炎症作用,^{3,5)} D-galactosamine⁶⁻⁹⁾ および CCl₄ 肝障害に対する治療効果,¹⁰⁾ 血漿 corticosterone レベルの上昇作用,¹¹⁾ 黄芩の baicalein の lipxygenase 阻害作用,¹²⁾ 生姜の shogaol や gingerol の cyclooxygenase 阻害作用,¹³⁾ 甘草の glycyhrrizin の抗炎症作用¹⁴⁾などの報告がある。また、生薬そのものとして柴胡、黄芩、大棗、人参、甘草についての抗アレルギー作用¹⁵⁾が報告されている。以上の諸報告を勘案すると、小柴胡湯は抗炎症作用とか抗アレルギー作用を示す方剤であることが推測される。ところが、緒論でも記したごとく経口投与法によるラットの carrageenin 足蹠浮腫に対する効果が極めて微弱であったところから、¹⁾ 本研究では、腹腔内投与法によって小柴胡湯の抗浮腫作用を検討したのである。Carrageenin 浮腫に対する効果をみる場合、生薬成分を *i.p.* 法により投与することにはとかくの論議のあるところであるが、実験結果の項で述べたごとく抗浮腫作用における小柴胡湯の *i.p.* 法は特に影響しないのではないかと推察された。

さて、小柴胡湯の抗浮腫作用は、200 mg/kg の *i.p.* 投与において最も効果的であった。すなわち、起炎剤投与前であろうと後であろうと小柴胡湯は、抗浮腫作用を示した。次に、抗浮腫作用の有無を小柴胡湯構成生薬について検討した。その結果、7生薬中生姜、黄芩、柴胡、人参に比較強い抗浮腫作用を認めると共に、これらの生薬(人参を除く)のどの1つを方剤から除外しても小柴胡湯の抗浮腫作用は半減するという結果が得られた。このことは、漢方方剤が効果を発揮するためには、その方剤を構成している各生薬が完全に共存していて、相互に作用にかかわり合うことが必要であるということを示唆している。

次に、小柴胡湯の抗浮腫作用が如何なる機序によるものかを知るため、まず常法に従って副腎摘出ラットについて検討した。その結果、その抗浮腫作用には、副腎を介する機序の関与と共に一部他の機序の関与もあることが推察された。そこで次報では、小柴胡湯の抗浮腫作用における機序を種々の実験から明らかにすることにした。

引用文献および注

- 1) 第3報：加藤正秀，林 真人，林 真知子，前田利男，薬誌，**103**，466 (1983).
- 2) 第16回和漢薬シンポジウム，東京，1982年8月にて発表.
- 3) 高木敬次郎，柴田 丸，薬誌，**89**，1367 (1969).
- 4) 高木敬次郎，李 殷芳，薬誌，**92**，961 (1972).
- 5) M. Yamamoto, A. Kumagai, Y. Yamamura, *Arzneim.-Forsch.*, **25**, 1021 (1975).
- 6) 有地 滋，小西啓悦，阿部博子，肝臓，**19**，430 (1978).
- 7) 阿部博子，小西啓悦，有地 滋，小田島肅夫，肝臓，**19**，1053 (1978).
- 8) 阿部博子，長尾孝治，有地 滋，肝臓，**19**，1058 (1978).
- 9) H. Abe, M. Sakaguchi, M. Yamada, S. Arichi, S. Odashima, *Planta Medica*, **40**, 366 (1980).
- 10) 阿部博子，阪口真智子，山田昌代，有地 滋，和漢薬シンポジウム記録(第13回)，**13**，28 (1980).
- 11) S. Hiai, H. Yokoyama, T. Nagasawa, H. Oura, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 495 (1981).
- 12) 関谷敬三，奥田拓道，和漢薬シンポジウム記録(第15回)，**15**，58 (1982).
- 13) F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 754 (1982).
- 14) R. S. H. Finney, G. S. Somers, *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 613 (1958).
- 15) 江田昭英，西依 健，永井博式，松浦直資，土屋博司，日薬理，**80**，31 (1982).