アロエに関する研究 (第2報¹⁾) 瀉下機序について その1

石井康子,* 谷澤久之, 滝野吉雄

静岡県立大学薬学部

Studies of Aloe. II.¹⁾ Mechanism of Cathartic Effect. (1)

YASUKO ISHII,* HISAYUKI TANIZAWA and YOSHIO TAKINO

School of Pharmaceutical Science, University of Shizuoka, 2-2-1,
Oshika, Shizuoka, 422, Japan

(Received April 1, 1988)

The mechanism of cathartic effect of barbaloin, representative of Aloe, was investigated by using male rats. Barbaloin administered orally was demonstrated to decompose to aloe-emodin-9-anthrone and aloe-emodin in the rat large intestine. And, these decomposed compounds were likely to change each other in the large intestine. Any compound of barbaloin, aloe-emodin-9-anthrone and aloe-emodin administered orally to rats was found to cause an obvious increase of water content in the large intestine, and only aloe-emodin-9-anthrone administered orally caused a significant increase of water content in the small intestine. Furthermore, the clear increase of water content and abnormality of electrolytes (Na^+ , K^+) in the colon segment of rat were observed only by aloe-emodin-9-anthrone when compounds tested were injected directly into the colon segment. Therefore, it seemed that aloe-emodin-9-anthrone, a decomposition product of barbaloin in the rat large intestine, caused an increase of water content in the large intestine by a different mechanism from the stimulation of peristalsis and this played an important role in cathartic activity of barbaloin.

Keywords—aloe; barbaloin; cathartic effect mechanism; aloe-emodin-9-anthrone; aloe-emodin; decomposition; large intestine water content; cathartic effect; *Aloe arborescens*; *Kidachialoe*

日本薬局方に大腸性下痢として収載されている Cape Aloe と、日本で民間薬として“イシャイラズ”と称し繁用されている *Aloe arborescens* MILL. var. *natalensis* BERGER (Kidachialoe) の瀉下活性が、腸内細菌関与の分解過程を経て、大腸に直接作用することにより発現し、その主成分はアントラキノン配糖体の barbaloin であることを既に報告してきた。¹⁾ 今回、著者らは barbaloin の瀉下機序を明らかにする目的で、作用発現時間の測定、小腸炭末輸送、大腸炭末輸送に及ぼす影響をまず検討した。次いで、Aloe と同じアントラキノン系緩下生薬として繁用されているセンナ、大黃の瀉下主成分 sennoside A が大腸内で rhein-9-anthrone に分解され瀉下活性を発現することが知られている²⁾ ので、barbaloin についても同様に大腸内での分解活性化を考えた。分解物としては Chart 1 に示したように aloe-emodin-9-anthrone (AE-anthrone) と aloe-emodin (AE) を想定し、これらが実際に生体内で生成されるか否かを確認するとともに、瀉下機序の重要な要因である腸内水分量に対して、これらがどのように作用するかを検討した。

Chart 1. Possible Degradation Products of Barbaloin

実 験 の 部

実験材料 Barbaloin は前報¹⁾に従って、単離精製した。AE は Simonsen ら³⁾の方法に準じ、市販 aloin (Merck 社製) に塩化第二鉄、濃塩酸及び水を加えて、115°C で 15 分間、次いで 125°C で 4 時間還流することにより酸化的開裂を行い、冷後得られた沈殿物をベンゼン抽出し、メタノール-アセトン (1:1, v/v) 混液で再結晶を繰り返すことにより純品を得た。AE-anthrone は Haynes ら⁴⁾の方法に準じ barbaloin 2 g にホウ砂 10 g、塩酸フェニルヒドラジン 2 g と水 100 ml を加え、N₂ ガスを導入し、3 時間還流下加熱し開裂的還元を行った後、塩酸酸性 (pH 1—2) 下エーテル抽出し、炭末を加えて酢酸から再結晶を繰り返すことにより純品を得た。Sen-noside A はセンノサイド Ca 塩より精製して純品を得た。いずれの化合物も赤外吸収スペクトル (IR)、紫外吸収スペクトル (UV)、核磁気共鳴スペクトル (NMR)、薄層クロマトグラフィー (TLC) 等で標品と同等であることを確認後使用した。

実験方法 1. 作用発現時間の測定——前報¹⁾の方法と同様にして行った。

2. 小腸炭末輸送に及ぼす影響——前報¹⁾の方法と同様にして行った。

3. 大腸炭末輸送に及ぼす影響——前報¹⁾の方法に準じて行った。体重 150—200 g の Wistar 系雄性ラットを pentobarbital sodium (30 mg/kg, i.p.) 麻酔下、開腹後盲腸端に小切開を加え、シリコンチューブ (内径 1 mm, 外径 2 mm) を約 1 cm 挿入して、切開部で結紮した。他端は、腹腔から腹壁を通して背部皮下にまわし、約 1 cm 体外に露出させ皮膚と縫合結紮した。その後 48 時間以上個別ケージで飼育した後、18 時間絶食させて barbaloin-5% アラビアゴム液を 5 ml/kg (31.1 mg/kg) 投与し、その 60 分後に同経路より 5% アラビアゴム液による 5% 炭末懸濁液を 5 ml/kg 投与した。その後 90 分にエーテル麻酔下大腸を摘出し、大腸全長に対する結腸起始部から炭末到達最先端までの距離の百分率を算出した。なお、動物は 1 群 10 匹として試験した。

4. 盲腸内容物中の AE-anthrone, AE の検出——Wistar 系雄性ラット (体重約 200 g) に barbaloin の ED₁₀₀ 用量 (31.1 mg/kg) を経口投与し、6 時間後エーテル麻酔にて屠殺し、盲腸の両端を結紮して取り出し、0.1% *p*-nitrosodimethylaniline (*p*-NDMA)-pyridine 溶液 5 ml を注入した。次いで、内容物を取り出して遠心分離後、得られた上清にベンゼン 10 ml を加えて抽出を行い、ベンゼン層を減圧下濃縮し TLC にて AE-anthrone と AE の検出を行った。(AE-anthrone は非常に酸化されやすく空気中で不安定であるが、*p*-NDMA と盲腸内で反応させることによりアゾメチン誘導体とし、その縮合物が緑色を呈することにより、⁵⁾ また AE は UV 照射により検出が可能である。) なお、TLC は precoated silicagel 60 プレートを用いた。展開溶媒はアセトニトリル-ベンゼン (1:8) を用いた。更に薄層上 AE の R_f 値に相当する部分をかき取り、ベンゼンで溶出して、溶媒を減圧下留去し、残渣を無水ピリジンに溶かし *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) にて TMS 化を行った。これを gas-liquid-chromatography (GLC) で標品添加法により AE の同定を行った。GLC 条件⁶⁾は、カラム: 1.5% OV-17 on Chromosorb W (1 m×3 mm i.d.), カラム温度: 230°C, カラム入口圧: 1.1 kg/cm², N₂ 流量: 25 ml/min, 検出器: FID とした。

5. 瀉下効果試験——前報¹⁾の方法と同様にして行った。ただし、動物は 130—170 g の雌性ラットを使用し、被検体を 5% アラビアゴム液に溶解ないし懸濁して各用量を経口投与 (容量は 10 mg/kg) した。

6. 経口投与後の腸管内水分量に及ぼす影響——藤村⁷⁾の方法に準じて行った。1 群 5 匹とした Wistar 系雄性ラット (体重 130—180 g) に被検体の ED₁₀₀ 用量を経口投与し、一定時間後エーテル麻酔下、小腸、盲腸、結腸の各臓器をそれぞれ取り出し、直ちに湿重量 (重量 A) を測った。次いで、濾紙上で各臓器を切開して、140° で一夜乾燥し、デシケーター中で放冷して恒量とし、乾燥重量 (重量 B) を測定した。腸管内水分量を A—B/B として表わした。ただし、対照群には同容量の 5% アラビアゴム液を投与した。

7. ラット結腸における水と電解質移動に及ぼす影響 (*in Situ* 法)——Forth ら⁸⁾及び Lemmens ら⁹⁾の方法に準じて行った。18 時間絶食した Wistar 系雄性ラット (体重約 200 g) をエーテル麻酔下開腹し、結腸両端を結紮し、その両結紮部にできるだけ近い位置で結腸両端に小切開を加え、生理食塩液 20 ml で内腔を洗浄後、空気を送り込み内腔に残った生理食塩液をできるだけ追い出した後、小切開を加えた内側を結紮することにより結腸 segment を作成した (平均長 8.8 cm)。この結腸 segment 内に、被検体を 10⁻³ M 含む Tyrode 溶液を 2 ml 注入後、速やかに腹部縫合を行った。注入 1 時間後、エーテル麻酔下結腸を摘出し、内容残留液の容積を測定した。この液体を 3000 rpm で 10 分間遠心分離を行い、上清を Na⁺, K⁺ 測定用検液として、原子吸光測定装置日立 518 型にて Na⁺, K⁺ の定量を行った。

結 果 と 考 察

Barbaloin の 100% 瀉下有効量 (ED₁₀₀) 31.1 mg/kg をラットに経口投与した時の瀉下効果の経時変化を Fig. 1

Fig. 1. Time Course of Cathartic Effect of Barbaloin (31.1 mg/kg) Administered Orally to Male Rats

^{a)} (No. of diarrheal rats/No. of rats used) $\times$ 100(%).

に示した。Aloe の場合¹⁾と同様に、瀉下効果発現までにはかなりの時間を要し、早い例で 6—8 時間後に瀉下作用が見られ、以後 18—20 時間後までの間に全例に瀉下作用が見られた。また、barbaloin は ED₁₀₀ 用量を投与しても全く小腸炭末輸送に影響を及ぼさなかったが、Fig. 2 に示したように蠕動運動の指標となる大腸炭末輸送を有意に亢進していた。このことは、Aloe と同様、barbaloin が大腸に至り始めて作用を発現することを示している。

また、経口投与後作用発現のための分解に要する時間が 6 時間程度を必要とすると考えられたため、barbaloin からの腸内分解物の検索を経口投与 6 時間後のラット盲腸について行ってみた。Fig. 3 に示したように、予想された AE-anthrone と AE の生成が TLC により確認された。更に AE については、TLC- かきとり法により AE と思われる分画を得、GLC により同定確認を行った。また、同様にして AE をラットに経口投与し、6 時間後の盲腸内分解物を検策したところ、Fig. 3 に示したように AE-anthrone の生成を確認することができた。このことは、盲腸上下端を結紮して作成した盲腸 segment

中に AE ないし AE-anthrone を注入した時、6 時間後に AE からは AE-anthrone が、AE-anthrone からは AE が生成することからも確認された。AE-anthrone は非常に酸化されやすく不安定なため注入前に既に、AE が発生している可能性も否定できないが、盲腸内で $AE \rightleftharpoons AE\text{-anthrone}$ のように互変が起きている可能性が

Fig. 2. Effect of Barbaloin on Charcoal Transport in the Large Intestines of Male Rats with Colonic Tubing

^{a)} (Length of charcoal arrived intestine/length of large intestine) $\times$ 100. The administration of charcoal meal into colonic tubing was done at 60 minutes after the administration of barbaloin into colonic tubing. Then, rats were killed after 1.5 hours and the transport ratio (%) of charcoal meal in the large intestine was determined.

^{b)} $p < 0.01$ as compared with the controls.

Fig. 3. TLC of Decomposition Products of Barbaloin and Aloe-Emodin in Rat Caecum

Developing solvent: $CH_3CN-C_6H_6$ (1:8).

1. Aloe-emodin-9-anthrone + p-NDMA. 2. Caecum content of barbaloin (31.1 mg/kg, *p.o.*) administered rat + p-NDMA. 3. Caecum content of aloe-emodin (11.57 mg/kg, *p.o.*) administered rat + p-NDMA. 4. Caecum content of normal rat + p-NDMA. 5. Aloe-emodin. 6. p-NDMA.

TABLE I. Cathartic Effect of Barbaloin and Its Degradation Products Administered Orally in Male Rats

Compounds	ED ₅₀ (mg/kg) (95% confidence limit)	M. W. ^{a)}	ED ₅₀ (10 ⁻² mmol/kg)
Barbaloin	19.5 (16.8 — 22.5)	418.39	4.66 (4.02—5.38)
Aloe-emodin-9-anthrone	8.12 (6.90—9.56)	256.25	3.17 (2.69—3.73)
Aloe-emodin	5.80 (4.81—7.00)	270.23	2.15 (1.78—2.59)

^{a)} Molecular weight.

TABLE II. Effect of Sennoside A on Water Content in Rat Intestine

Time ^{a)} (h)	Water contents ^{b)}							
	Small Intestine		Caecum		Colon		Large Intestine	
	Control	Sennoside A	Control	Sennoside A	Control	Sennoside A	Control	Sennoside A
5	2.14±0.18	2.26±0.12	1.72±0.06	1.84±0.10	0.87±0.06	1.19±0.08 ^{c)}	1.34±0.03	1.53±0.09 ^{c)}
6	2.27±0.08	2.03±0.07	1.75±0.08	1.68±0.05	0.91±0.23	1.03±0.04	1.37±0.06	1.36±0.05
7	2.04±0.10	2.10±0.08	1.69±0.03	1.84±0.11	0.89±0.07	1.26±0.23 ^{c)}	1.34±0.01	1.54±0.03 ^{c)}
8	2.17±0.14	2.05±0.04	1.53±0.17	1.86±0.09 ^{c)}	0.93±0.22	1.16±0.06 ^{c)}	1.28±0.05	1.54±0.03 ^{c)}

Each value represents the mean ± S.D. obtained from 5 experiments.

a) Time after the oral administration of sennoside A (7.00 mg/kg) or 5% arab. soln. (control). b) (wet weight-dry weight)/dry weight. c) $p < 0.05$ as compared with the controls.

TABLE III. Effect of Barbaloin on Water Content in Rat Intestine

Time ^{a)} (h)	Water contents ^{b)}							
	Small Intestine		Caecum		Colon		Large Intestine	
	Control	Barbaloin	Control	Barbaloin	Control	Barbaloin	Control	Barbaloin
8	2.17±0.14	2.13±0.10	1.53±0.17	1.59±0.05	0.93±0.22	1.07±0.15	1.28±0.05	1.35±0.05
9	2.18±0.08	2.13±0.10	1.72±0.12	1.55±0.31	1.03±0.22	1.18±0.22	1.42±0.03	1.39±0.10
10	2.19±0.11	2.25±0.06	1.69±0.15	1.63±0.18	0.98±0.27	1.05±0.23	1.38±0.05	1.35±0.15
11	2.19±0.10	2.28±0.29	1.56±0.09	1.83±0.25 ^{c)}	0.96±0.27	1.40±0.08 ^{c)}	1.30±0.07	1.62±0.12 ^{c)}

Each value represents the mean ± S.D. obtained from 5 experiments.

a) Time after the oral administration of barbaloin (31.1 mg/kg) or 5% arab. soln. (control). b) (wet weight-dry weight)/dry weight. c) $p < 0.05$ as compared with the controls.

TABLE IV. Effect of Aloe-Emodin-9-Anthrone on Water Content in Rat Intestine

Time ^{a)} (h)	Water contents ^{b)}							
	Small Intestine		Caecum		Colon		Large Intestine	
	Control	Anthrone	Control	Anthrone	Control	Anthrone	Control	Anthrone
4	2.08±0.06	2.46±0.27	1.54±0.15	1.88±0.23	0.78±0.03	0.89±0.19	1.20±0.10	1.43±0.15
5	2.17±0.08	2.54±0.09 ^{c)}	1.71±0.18	1.80±0.23	0.92±0.14	1.03±0.12	1.36±0.14	1.51±0.07
6	2.28±0.09	2.53±0.13 ^{c)}	1.68±0.16	1.81±0.20	0.98±0.24	0.96±0.01	1.37±0.06	1.42±0.11
7	1.96±0.17	2.63±0.15 ^{c)}	1.69±0.03	1.94±0.02 ^{c)}	0.89±0.07	1.06±0.07 ^{c)}	1.33±0.03	1.53±0.05 ^{c)}
8	2.17±0.14	2.55±0.03 ^{c)}	1.53±0.17	1.86±0.05 ^{c)}	0.93±0.22	1.08±0.30	1.28±0.05	1.49±0.13 ^{c)}

Each value represents the mean±S.D. obtained from 5 experiments.

a) Time after the oral administration of aloe-emodin-9-anthrone (14.4 mg/kg) or 5% arab. soln. (control). b) (wet weight-dry weight)/dry weight. c) $p < 0.05$ as compared with the controls.

TABLE V. Effect of Aloe-Emodin on Water Content in Rat Intestine

Time ^{a)} (h)	Water contents ^{b)}							
	Small intestine		Caecum		Colon		Large Intestine	
	Control	Aloe-Emodin	Control	Aloe-Emodin	Control	Aloe-Emodin	Control	Aloe-Emodin
5	2.14±0.18	2.19±0.16	1.72±0.06	1.75±0.03	0.87±0.06	1.09±0.15	1.34±0.03	1.40±0.10
6	2.27±0.08	2.24±0.08	1.75±0.08	1.79±0.05	0.91±0.23	1.22±0.13	1.37±0.06	1.53±0.09
7	2.04±0.10	2.11±0.09	1.69±0.03	1.83±0.02 ^{c)}	0.89±0.07	0.98±0.22	1.33±0.01	1.43±0.08
8	2.17±0.14	2.22±0.05	1.53±0.17	1.77±0.07	0.93±0.22	1.17±0.17	1.28±0.05	1.49±0.04 ^{c)}
9	2.18±0.08	2.25±0.05	1.56±0.18	2.09±0.48	0.92±0.23	1.02±0.25	1.29±0.06	1.52±0.09 ^{c)}

Each value represents the mean±S.D. obtained from 5 experiments.

a) Time after the oral administration of aloe-emodin (11.57 mg/kg) or 5% arab. soln. (control). b) (wet weight-dry weight)/dry weight. c) $p < 0.05$ as compared with the controls.

大きいと思われる。この点については今後、量的な解析を加えて解明してゆく予定である。なお AE-anthrone, AE 以外の分解物については今回の実験では確認されず、これらが分解物の主体をなすものと考えている。

AE-anthrone と AE が barbaloin の大腸内分解物として同定されたため、これら 2 者のラットでの瀉下効果についても検討してみた。その結果、いずれも用量に依存した作用の発見が認められ、それぞれの瀉下効果を 50% 瀉下有効量 (ED_{50}) で表示すると、Table I のように AE-anthrone では 8.12 mg/kg, AE では 5.80 mg/kg であった。それぞれの mg/kg 表示の ED_{50} 値をモル数換算したところ、AE が 2.15×10^{-2} mmol/kg と barbaloin を含めた 3 者のうちで、最もモル数が少なく、瀉下効果が強いことが明らかになった。この結果は、AE が安定性が高いのに比べ、barbaloin は大腸内で分解し、はじめて作用を発現すること、AE-anthrone が極めて不安定であることとよく符合しているものと思われる。

一方、瀉下剤が瀉下効果を発現するには、瀉下活性体そのものが大腸の蠕動運動を亢進して内容物からの水分吸収の障害を起こすことにより二次的に腸内の水分量を増大させるか、又は水分量の増大作用により二次的に大腸の蠕動運動の亢進が引き起こされるかのいずれかが考えられる。そこで、barbaloin, AE-anthrone, AE をラットに経口投与し、小腸と大腸(盲腸、結腸)内の水分量を測定することにより、いずれの消化管に投与何時間後に水分量の増大が引き起こされるかを検討してみた。なお、対照薬の sennoside A では、小腸には全く作用が表れないが、投与 5 時間後にすでに結腸、大腸に有意な水分量の増大が認められた (Table II)。Barbaloin, AE-anthrone, AE (Table III, IV, V) の 3 者についても作用の発現する時間に差はあるものの、大腸で有意な水分量の増大が認められた。Barbaloin は、投与 11 時間後にはじめて大腸水分量が増大し、対照群との間に有意差が認められ、被検体の中で作用発現時間が最も遅く、作用発現のための分解にかなりの時間を必要とし、sennoside A に比べ分解が起こりにくいことが示唆された。なお、barbaloin で明らかな大腸内水分量増大が認められたのが投与 11 時間後と、Fig. 1 で示した作用発現時間の結果より遅くなり一致しないのは、作用発現時間の実験では瀉下効果試験に準じ、午後 5 時に経口投与したのに対し、水分量測定の実験では早朝投与を行った差によるものと思われる。

一方、小腸に対して作用を示したのは、AE-anthrone のみで、投与 5 時間後に著しい水分量の増大を引き起こしていた。すでに、AE については、摘出モルモット回腸を収縮させる作用を認め、蠕動運動亢進の可能性を示したが、AE-anthrone にはそのような作用が認められていない。¹⁰⁾ これらのことから、barbaloin, AE で認められた大腸での水分量の増大の原因が、barbaloin や AE の大腸内分解生成物である AE-anthrone 自身による水分量増大作用である可能性が考えられる。今回、経口投与により認められた水分量の増大が蠕動運動の亢進を介したものかどうかを確認するため、蠕動運動を無視しうる方法で、更に実験を行ってみた。実際には、結腸の内容物を排除し、上下端を結紮することにより結腸 segment を作成し (*in situ*)、これに直接被検体を注入し、1 時間後の内部液量を測るとともに、内容液中の電解質 (Na^+ , K^+) の測定を行った。その結果を Table VI に示した。

AE-anthrone は経口投与の場合と同様に、Tyrode 液のみを注入した対照群より有意に内容液量が多くなると

TABLE VI. Residual Fluid, Sodium and Potassium Concentration in Colon Segments of Fasted Rats 1 h after Administration of Drugs (10^{-3} M)

Compounds	Residual fluid (ml)	Na^+ concn. (mm)	Na^+ (μ mol)	K^+ concn. (mm)	K^+ (μ mol)
Control	1.10 $\pm$ 0.25	116 $\pm$ 39.2	128	11.0 $\pm$ 1.6	12.1
Aloe-emodin	1.40 $\pm$ 0.32	146 $\pm$ 46.2	204	9.4 $\pm$ 3.6	13.2
Aloe-emodin-9-anthrone	1.93 $\pm$ 0.15 ^{a)}	112 $\pm$ 32.3	216	8.9 $\pm$ 1.5	17.2
Barbaloin	1.22 $\pm$ 0.32	125 $\pm$ 27.7	153	11.2 $\pm$ 3.0	13.7
Sennoside A	1.71 $\pm$ 0.15 ^{a)}	123 $\pm$ 10.1	210	9.5 $\pm$ 1.9	16.2
Tyrode soln.	2.00	157	314	2.85	5.7

Each value represents the mean $\pm$ S.D. obtained from 5 experiments.

a) $p < 0.05$ as compared with the controls.

ともに、 Na^+ 、 K^+ 量の増大傾向が認められ、電解質の吸収ないし分泌の異常が引き起こされていることが推定された。Sennoside A についても AE-anthrone よりは弱いが同様の作用が認められた。Lemmens ら⁹⁾ が、rhein-9-anthrone による明らかな水分量の増加を報告していることから、これは sennoside A 自身の作用というよりは、sennoside A が腸内細菌にたやすく分解されるため、結腸内腔に洗浄により除去しきれずに残存していた細菌による rhein-9-anthrone への変換が起こったためと推定される。しかし、barbaloin, AE の場合には、AE-anthrone への変換がそれほど容易ではないため作用が表れなかったのではないかと思われる。

電解質の移動の異常に伴って、水の吸収の障害ないし分泌の亢進が起こり、水分量の増大が引き起こされるが、AE-anthrone による水分量の増大の機序は、今回の結果からは明らかにすることはできなかった。なお、摘出モルモット回腸に対する収縮作用が AE にあったことも考えあわせると、barbaloin は大腸内で AE-anthrone や AE に分解され、これらの水分量増大作用や蠕動運動亢進作用などの複合的な作用により、瀉下効果を発現するものと思われる。今後、AE-anthrone による水分量増大作用の機序を検討するとともに、barbaloin から AE-anthrone と AE が生成する過程についても検討してゆく予定である。

引用文献及び注

- 1) 第 1 報: 石井康子, 谷澤久之, 池本長司, 滝野吉雄, 薬誌, **101**, 254 (1981).
- 2) K. Sasaki, K. Yamauchi, S. Kuwano, *Planta Medica*, **37**, 370 (1979).
- 3) J. L. Simonsen, R. C. Cahn, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 2573.
- 4) L. J. Haynes, J. Evelyn, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3141.
- 5) K. Tsukida, *Planta Medica*, **5**, 97 (1957).
- 6) 日本薬学会第 98 年会, 岡山, 1978 年 4 月.
- 7) 藤村 一, 代謝, **10**, 715 (1973).
- 8) W. Forth, W. Rummel, J. Baldant, *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmac. Exp. Path.*, **254**, 18 (1966).
- 9) L. Lemmens, E. Borja, *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, 498 (1976).
- 10) 日本薬学会東海支部大会, 名古屋, 1980 年 9 月.