

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]  
 一般論文  
 20(1) 10-16 (1994)

## ヨモギ(艾葉)抽出液の抗ヒスタミン作用および皮膚瘙癢症に対する臨床効果

室井延之\*†<sup>1,2</sup>, 大石了三†<sup>2,5</sup>, 木村繁之†<sup>1</sup>, 山肩正和†<sup>3</sup>, 邊見公雄†<sup>4</sup>, 佐伯清美†<sup>2</sup>  
 赤穂市民病院薬局†<sup>1</sup>, 同皮膚科†<sup>3</sup>, 同外科†<sup>4</sup>, 岡山大学医学部薬理†<sup>2</sup>

### Antihistaminic Activity of Artemisiae Folium Extract and Its Clinical Effect on Pruritus Cutaneus

NOBUYUKI MUROI\*†<sup>1,2</sup>, RYOZO OISHI†<sup>2</sup>, SHIGEYUKI KIMURA†<sup>1</sup>,  
 MASAKAZU YAMAGATA†<sup>3</sup>, KIMIO HENMI†<sup>4</sup>, and KIYOMI SAEKI†<sup>2</sup>

Departments of Pharmacy†<sup>1</sup>, Dermatology†<sup>3</sup>, and Surgery†<sup>4</sup>, Ako Municipal Hospital  
 Department of Pharmacology, Okayama University Medical School†<sup>2</sup>

(Received July 29, 1993  
 Accepted October 15, 1993)

The antihistaminic activity of Artemisiae Folium extract was investigated. In the isolated guinea pig ileum preparation, Artemisiae Folium extract (10 and 20 mg/ml) produced a slight acetylcholine-like contraction. In the presence of atropine ( $10^{-6}$  M), this extract in a concentration of 40 mg/ml significantly inhibited the histamine-induced contraction of guineapig ileum. The oral administration of this extract (40 g/kg) significantly decreased the lethality in mice intravenously injected with histamine (600 mg/kg) from 83% to 42%. The extract (0.4–20 mg/ml) also dose-dependently inhibited the histamine release from rat peritoneal mast cells induced by compound 48/80 (0.4  $\mu$ g/ml). In the clinical examination, 25 patients suffering from pruritus cutaneus were treated with the lotion of Artemisiae Folium extract. Pruritus cutaneus was well controlled, and the final overall ratings were as follows: remarkable improvement, 15%; moderate improvement, 50%; slight improvement, 15%; unchanged, 15%; aggravation, 5% (1 case). Five cases were dropouts. These results suggest that Artemisiae Folium extract has some antihistaminic and histamine-release-inhibiting activities and that its lotion is effective for some patients with pruritus cutaneus.

**Keywords**—Artemisiae Folium, histamine, antihistaminic activity, pruritus cutaneus, clinical examination

### 緒 論

和漢生薬の艾葉 (*Artemisiae Folium*) はキク

†<sup>1,3,4</sup> 兵庫県赤穂市加里屋中洲 3-57-1; 3-57-1, KariyaNakasu, Ako, Hyogo, 678-02 Japan

†<sup>2</sup> 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1; 2-5-1, Shikata-cho, Okayama, 700 Japan

†<sup>5</sup> 現所属: 岡山大学医学部附属病院薬剤部

科のヨモギまたはヤマヨモギの葉および枝先を乾燥させたもので、収斂性止血あるいは鎮痛剤として種々の漢方製剤に含まれている<sup>1,2)</sup>。一方、最近艾葉抽出物より調製したローション(ヨモギローション)の皮膚瘙癢症に対する有効性が報告されてきた<sup>3-5)</sup>。艾葉の薬理作用として血液凝固抑制作用<sup>6-8)</sup>、インターフェロン誘起作用<sup>9,10)</sup>、補体活性化作用<sup>11)</sup>、抗菌作用<sup>1)</sup>などが報告されている

が、その止痒機序については不明である。

本研究では、艾葉抽出物の止痒機序解明の一環として抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を調べた。また、艾葉軟エキスよりヨモギローションを調製し、皮膚掻痒症患者に対するその臨床効果も合わせて検討した。

## 方 法

### 1. 使用動物

体重 350~500 g の Hartley 系雄モルモット、体重 25~30 g の ddY 系雄マウス（成和実験動物、福岡）ならびに体重 350~450g の Sprague-Dawley 系雄ラット（静岡県動物実験農業共同組合、浜松）を使用した。飼育期間中、室温 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  の飼育環境下で、固形飼料および水を自由に摂取させた。

### 2. 使用薬物

艾葉抽出液およびヨモギローションの調製には艾葉 1 kg を水 1 L で抽出濃縮した艾葉軟エキス（小城製薬、大阪）を用いた（軟エキス 1g は艾葉 4g 相当）。艾葉抽出液としては、艾葉軟エキスを蒸留水に溶解し各被検濃度に希釈したものを調製した。ヒスタミン二塩酸塩は和光純薬（大阪）より、アトロピン硫酸塩は Sigma 社（St. Louis, MO, USA）より購入した。Compound 48/80 は Burroughs Wellcome 社（Tuckahoe, NY, USA）より供給を受けた。その他の試薬は市販の規格品を使用した。

### 3. 実験方法

#### 1) モルモット摘出回腸に対する作用

モルモットを放血致死後開腹し、回盲部より 5 cm 口側部分から約 20cm の回腸を摘出し、Tyrode液（濃度 mM : NaCl 137, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 1.0, NaHCO<sub>3</sub> 11.9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4, Glucose 5.6）を入れたシャーレ中にて長さ約 3 cm に切断した。各標本を 37°C の Tyrode液を満した 15ml の Magnus 槽に設置し（95% O<sub>2</sub>—5% CO<sub>2</sub> の混合ガスで飽和）、ヒスタミンによる回腸収縮に対する艾葉抽出液の効果を調べた。なお、薬物による前処理時間は 2 分間とした。艾葉抽出液は 0.45 $\mu\text{m}$  のメンブランフィルタ

ーでろ過後添加した。

#### 2) ヒスタミン致死

ヒスタミン致死実験は Saeki らの方法<sup>12)</sup>に従って行った。マウスを用い艾葉抽出液（体重 10g 当たり 0.1ml）を経口投与し、1 時間後にヒスタミン二塩酸塩（600mg/kg）を尾静脈より注射し、その後 30 分間における致死率を測定した。

#### 3) ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離

全ての実験操作を通じてシリコン加工したガラス器具、ポリプロピレン器具を使用した。Kurose らの記載した方法<sup>13)</sup>に従って、ラット腹腔内に約 20ml の Hanks' balanced salt solution（濃度 mM : NaCl 137, KCl 5.36, MgSO<sub>4</sub> 0.81, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.34, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.44, NaHCO<sub>3</sub> 4.17, MgCl<sub>2</sub> 0.49, CaCl<sub>2</sub> 1.26, Glucose 5.6; 以下 HBSS と略す）を注入し腹腔を洗浄して、3—7% の肥満細胞を含む腹腔細胞を採取した。1 回の実験に通常 2~4 匹から腹腔細胞を集め、肥満細胞を分離することなしに、そのまま使用した。ポリプロピレン試験管に 0.7—1.8 $\times 10^5$  個の肥満細胞が入るように細胞浮遊液を入れ、HBSS を加えて最終反応液を 1 ml とした。37°C での 5 分間のプレインキュベーションの後、細胞を 10 分間被検薬物である艾葉抽出液とインキュベートし、その後ヒスタミン遊離物質である Compound 48/80 を反応媒液に加え、さらに 5 分間インキュベーションを継続した。インキュベーション終了後、直ちに各試験管を水槽に移し 0°C で 2500rpm, 10 分間遠心し、上清と沈殿のヒスタミン含量を定量した。

#### 4) ヒスタミン含量の定量

各試料のヒスタミン含量の定量は有機溶媒抽出の後、Itoh ら<sup>14)</sup> の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）—ポストカラム蛍光法により行った。反応終了後の上清には過塩素酸（PCA）を最終濃度 0.1N になるように加え、沈殿は 0.1N PCA 1ml でホモジナイズした。上清およびホモジネートを 10,000rpm, 4°C で 20 分間遠心し、それぞれの上清をエッペンドルフチューブに移し、5N 水酸化ナトリウム 12.5 $\mu\text{l}$ , 塩化ナトリウム 0.05 g を加えブタノール 0.6ml で抽出した。ブタノール層

0.55ml をとり 0.1N 塩酸 0.2ml, ベンゼン 0.5 ml を加え振とうして塩酸層にヒスタミンを逆抽出し, その 10 $\mu$ l をクロマトグラフに注入した.

ヒスタミン遊離率は次式により計算した.

$$\text{ヒスタミン(HA)遊離率(\%)} = \frac{\text{上清のHA含量} \times 100}{[\text{上清のHA含量} + (\text{沈殿のHA含量})]}$$

#### 4. ヨモギローションの臨床効果

##### 1) ヨモギローションの調製

ヨモギローションとしては艾葉濃度 10mg/ml の Rp. A と 30mg/ml の Rp. B の 2 種類を調製した. Rp. A は艾葉軟エキス 0.25 g (艾葉抽出物 1.0 g 相当), Rp. B は艾葉軟エキス 0.75 g (艾葉抽出物 3.0 g 相当) を蒸留水に溶解し, それぞれ L-メントール 1.0 g および 80% エタノール 20.0 ml を加え全量を 100 ml としたものである.

##### 2) 臨床試験の方法および対象

対象: 調査期間は平成 4 年 5 月~10 月の 6 カ月間とし, 赤穂市民病院皮膚科受診の皮膚痒痒症患者 25 名 (25~91 歳, 平均 60 歳) を試験対象とした. 対象となった患者にはヨモギローションの使用について予め説明し承諾を得た.

試験方法: 試験方法は二重盲検の条件下で, ヨモギローション Rp. A および Rp. B の 2 種類が 2 週間投与されるような cross-over design を組んだ. ローションの使用法としては, 対象患者全てに痒痒時に体の右側と左側にそれぞれ Rp. A および Rp. B を塗布するよう指示した.

効果の判定: 効果の判定は医師の問診および対象患者へのアンケートの結果より, 投与期間における痒痒の状態, 効果および副作用ならびに優劣比較の諸点について行った. 判定基準は著明改善 (塗布後 6 時間以上痒みが止まる), 中等度改善 (塗布後 2~6 時間痒みが止まる), 軽度改善 (塗布後 2 時間までしか効果なし), 無効および悪化の 5 段階とした.

##### 5. 統計学的解析

艾葉の抽出腸管平滑筋およびヒスタミン遊離に対する作用は分散分析の後 Dunnet's test を用いて解析し, ヒスタミン致死率には Fisher の直接確率法を用いた. 臨床試験におけるヨモギローシ

ョン Rp. A と Rp. B の優劣比較には Wilcoxon の順位和検定 (Wilcoxon test) を用いた.

## 結 果

全ての実験結果において艾葉抽出物 (*Artemisia Folium extract*) の濃度は軟エキス量ではなく, 相当する艾葉の量に換算して表示した.

### 1. 抽出腸管平滑筋に対する作用

#### 1) 艾葉抽出液の回腸に対する作用

艾葉抽出液 10mg/ml および 20mg/ml により回腸平滑筋はわずかに収縮し, その程度は最大収縮 (ヒスタミン  $5 \times 10^{-6} \text{M}$  による収縮) の  $5.3 \pm 0.8\%$  (平均値  $\pm$  標準誤差;  $N=5$ ) および  $7.8 \pm 0.9\%$  ( $N=5$ ) であった. この収縮反応はアトロピン  $3 \times 10^{-8} \text{M}$  前処理で完全に抑制された (Fig. 1).

#### 2) 回腸のヒスタミンによる収縮に対する作用

アトロピン ( $10^{-6} \text{M}$ ) 存在下, コントロール群ではヒスタミン  $3.2 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $1.6 \times 10^{-6} \text{M}$  および  $4.2 \times 10^{-6} \text{M}$  による回腸の累積的収縮率はそれぞれ 23%, 72% および 100% であった (Fig. 2). 艾葉抽出液 20mg/ml による前処理ではヒスタミン収縮に対して有意な効果を示さなかったが, 40 mg/ml による前処理では各濃度のヒスタミンによる累積的収縮率は 17%, 42% および 71% と有意に抑制された.

### 2. ヒスタミン致死に対する作用

生理食塩水投与群ではヒスタミン二塩酸塩 (600 mg/kg) 静注後の致死率は 83% ( $N=12$ ) であった. しかし艾葉 4, 12 および 40g/kg 経口投与群ではその致死率がそれぞれ 50%, 50% および 42% (いずれも  $N=12$ ) と減少し, 40g/kg 投与群では対照群との間に有意差が認められた ( $p < 0.05$ ).

### 3. ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの自然遊離率は 5.1% であったが, Compound 48/80 (0.4  $\mu$ g/ml) によりヒスタミン遊離率は 47% に増加した (Fig. 3). 艾葉抽出液は 0.4, 2 および 20mg/ml の濃度で Compound 48/80 (0.4  $\mu$ g/ml) によるヒスタミン遊離をそれぞれ 13.2%, 4.5% および 5.7% に有意に減少させた.

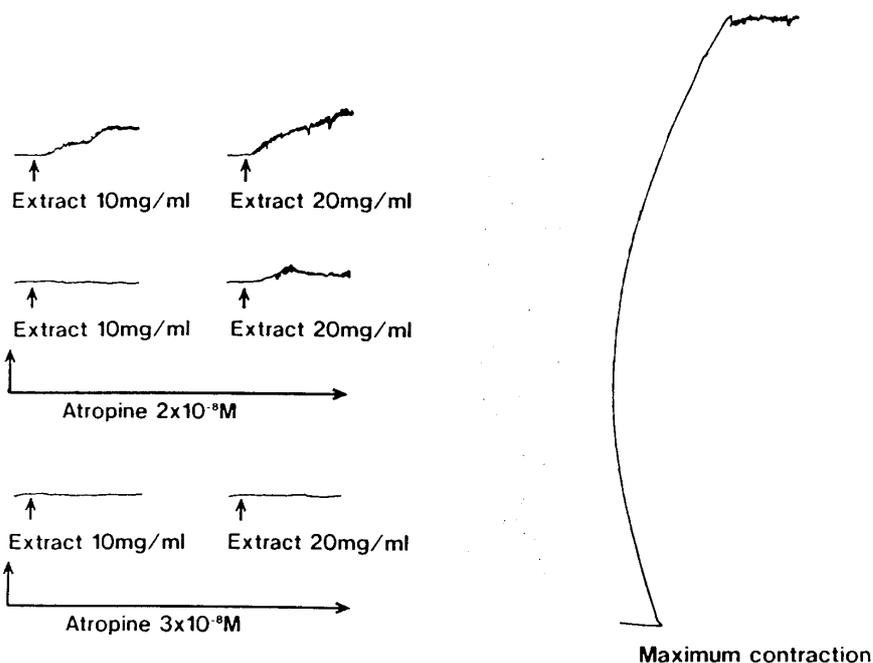


Fig. 1. Typical Tracings of the Contractile Response of Guinea pig Ileum to Artemisiae Folium Extract in the Absence and Presence of Atropine. Maximum contraction was induced by histamine ( $5 \times 10^{-6}M$ ).

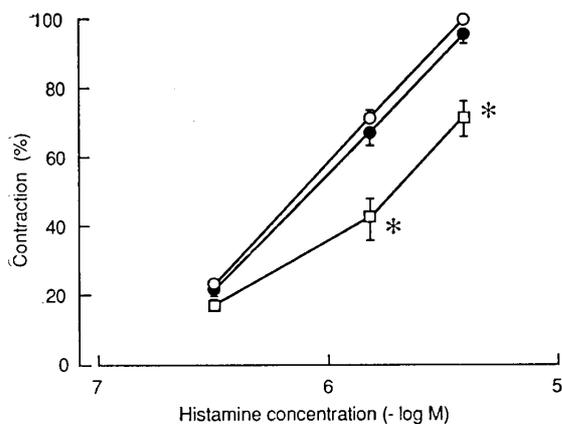


Fig. 2. Effect of Artemisiae Folium Extract on the Histamine-induced Contraction of Guinea pig Ileum

Control (○); Artemisiae Folium extract 20mg/ml (●) and 40mg/ml (□).

Each value was expressed as the percentage of the contraction induced by  $5 \times 10^{-6}M$  histamine and represents the mean  $\pm$  S.E.M. of four experiments. Atropine ( $10^{-6}M$ ) was present in all experiments. \* $p < 0.01$  as compared to the corresponding control.

#### 4. ヨモギローションの臨床効果

##### 1) 症例および患者背景

今回の臨床試験の症例数は25例で、汎発性皮膚掻痒症16例、老人性皮膚掻痒症9例であった。その患者背景を Table 1 に示す。

##### 2) 脱落

脱落例は25例のうち5例で、全て初診時だけで来院せず判定不可能とした。

##### 3) 臨床的評価

各治療期間におけるヨモギローション Rp. A および Rp. B の総合評価を Table 2 に、同一患者内における Rp. A および Rp. B の治療効果の優劣比較を Table 3 に示す。脱落例を除いた皮膚掻痒症患者20名に Rp. A および Rp. B 2種類のヨモギローションを使用した結果、その総合評価は著明改善15%、中等度改善50%、軽度改善15%、不変15%、悪化5% (1例) を示し全般改善率は80%であった。

ヨモギローションが有効であった16名におけるヨモギローション Rp. A と Rp. B の優劣比較では、Table 3 に示すように Rp. A の3倍量の艾葉を含む Rp. B ローション使用時に著明また

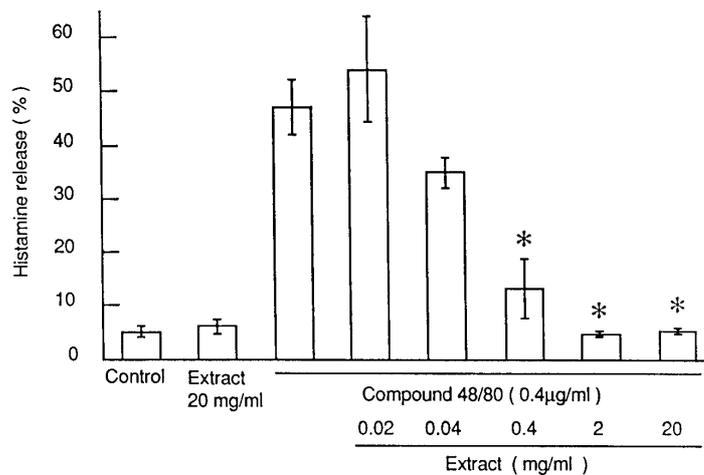


Fig. 3. Effect of Artemisiae Folium Extract on Histamine Release Induced by Compound 48/80 (0.4 μg/ml) from Rat Peritoneal Mast Cells

Each value represents the mean ± S.E.M. of five experiments on different pools of cells. \* $p < 0.01$  as compared to the compound 48/80-induced histamine release in the absence of Artemisiae Folium extract.

Table 1. Background of Patients

Category		Number of cases
Item	Classification	
Sex	Male	12
	Female	13
Age(yrs.)	~ 29	2
	30 ~ 39	1
	40 ~ 49	4
	50 ~ 59	3
	60 ~ 69	7
	70 ~ 79	4
Disease	Pruritus cutaneus universalis	16
	Pruritus cutaneus senilis	9
Concomitant drug	+	15
	-	10

は中等度改善例が多く Wilcoxon test において有意差が認められた。

なお、悪化の1例は45歳の女性でヨモギローション塗布後、び慢性の発赤を伴う副作用のためヨモギローション使用を中止、ステロイド軟膏塗布にて症状は数日後に軽快した。

## 考 察

皮膚痒痒症とは皮膚に痒痒感のみあって何らの発疹も認めない状態をいい、一旦慢性化すると根治しにくい場合が多い。そのような難治性の皮膚痒痒症に対して艾葉抽出液より調製したヨモギローションの有効例が報告されているが<sup>3-5)</sup>、その止痒機序は不明である。

本研究において、艾葉抽出液は 10mg/ml 以上の濃度でモルモット摘出腸管に対し弱い収縮作用を示したが、この作用はアトロピンにより拮抗された。これはおそらく艾葉に含まれるアセチルコリン<sup>2)</sup>によるものと考えられる。一方、アトロピン存在下で艾葉抽出液は 40mg/ml の濃度でヒスタミンによる腸管収縮を有意に抑制した。さらにマウスに艾葉抽出液 40g/kg を経口投与した場合、ヒスタミン致死率は有意に減少した。以上のことより艾葉が抗ヒスタミン作用を有していることが示唆される。しかしヒスタミン致死に対する拮抗作用は抗ヒスタミン作用だけでなく微小血管内皮の安定化作用なども関与する可能性もあり<sup>12)</sup>、艾葉にも抗ヒスタミン作用の他にそのような作用があるのかもしれない。

Table 2. Clinical Evaluation of Artemisiae Folium Extract Lotion on Pruritus Cutaneus

	Improvement			Unchanged	Aggravation	Dropout
	Remarkable	Moderate	Slight			
Number of cases	3	10	3	3	1	5
%	15	50	15	15	5	

Improvement of pruritus cutaneus was assessed by hearing of subjective symptoms.

Table 3. Double Blind Cross-over Study of Difference in Efficacy between Rp. A and Rp. B Lotion in the Same Patients (16 cases) who Showed Improvement in Pruritus Cutaneus

	Rp.A > Rp.B			Equal	Rp.A < Rp.B			Wilcoxon test
	+++	++	+		+	++	+++	
Number of cases	0	0	2	7	4	2	1	p < 0.05
%	0	0	12.5	43.8	25.0	12.5	6.2	

Rp.A and R.B lotions contained 10 and 30 mg/ml of Artemisiae Folium extract, respectively. +, ++ or +++ represents that the difference between the efficacy scores for two lotions is 1, 2 or 3, respectively.

Compound 48/80 による肥満細胞からのヒスタミン遊離に対して、艾葉抽出液は0.4-20mg/mlの濃度範囲で用量依存的に強い抑制効果を示した。艾葉には精油(シネオール)、脂肪酸、タンニンなどの成分が含有されており<sup>1,2,15)</sup>、Kimuraら<sup>16)</sup>はタンニンである3,5-di-*o*-caffeoylquinic acid (DCQ), 4,5-DCQ, 3,4-DCQ および chlorogenic acid に強いヒスタミン遊離抑制効果があることを報告している。乾燥艾葉中の3,5-DCQ, 4,5-DCQ, 3,4-DCQ および chlorogenic acid の各タンニン成分の含有率は、Kimuraらの報告<sup>17)</sup>を基に計算すると、それぞれ6.0%, 1.0%, 0.5%および1.3%であり、報告された各タンニンのヒスタミン遊離抑制作用の程度を考慮すると、艾葉抽出液のヒスタミン遊離抑制作用はこれらタンニンの相乗作用とも考えられるが、他の未知物質も関与しているかもしれない。

艾葉抽出液より調製したヨモギローションの臨

床使用では脱落例を除いた20例の皮膚掻痒症患者に対し80%の改善率を認めた。ヨモギローションの他の臨床使用例では、木間ら<sup>3)</sup>、平田らは<sup>4)</sup>艾葉の熱水抽出物より、古部ら<sup>5)</sup>は艾葉の熱水抽出物およびその軟エキスより艾葉25~30mg/mlを含有するヨモギローションを調製し、その高い有効性を報告している。しかしこれらの検討においては二重盲検法は用いられておらず、メントールおよびアルコールの清涼感などによるプラセボ効果も否定できない。また効果判定においては医師の問診に頼ったため客観性にも乏しい。さらに難治性の皮膚掻痒症に対してはヨモギローション単独の使用では治療上困難な症例もあるため併用した内服薬の効果についても考える必要がある。以上のことを考慮して今回我々は、ヨモギローションが有効であった16例に関して、艾葉濃度10mg/mlのRp. A ローションと艾葉濃度30mg/mlのRp. B ローションを用い交差式二重盲検試験によ

り優劣比較を行った。その結果、Rp. A の3倍量の艾葉を含む Rp. B ローションの方が著明改善、中等度改善例が多く有意に優れており、その止痒効果はローション中の艾葉含有量に依存していることが明らかとなった。さらに著明および中等度改善例では痒みが6時間程度止まっており、メントールやアルコールのみではこれほどの持続性止痒効果は得られないものと思われる。今回我々は動物実験および臨床試験で、艾葉濃度を正確に調製する必要があり艾葉軟エキスを使用した、艾葉熱水抽出物または艾葉軟エキスのどちらを用いても臨床効果に差はないと報告されている<sup>5)</sup>。

平田ら<sup>4)</sup>は、ヨモギローションは肝疾患患者の皮膚掻痒症ならびに老人性皮膚掻痒症に特に効果があると述べている。これらの掻痒は、皮脂腺の分泌機能障害により皮膚が乾燥し発現する。艾葉中のタンニンである DCQ, chlorogenic acid は、肝ミクロソーム<sup>17,18)</sup>または表皮細胞<sup>19)</sup>において、リポキシゲナーゼ阻害作用があることが報告されている。リポキシゲナーゼ阻害によるヒドロキシエイコサテトラエン酸などの減少は表皮の抗炎症作用、脂質代謝改善作用に関与しており、艾葉の過酸化脂質抑制作用が止痒効果を発現する一つの原因とも考えられる。今回明らかになった艾葉の抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用は他の作用との相乗効果などでその止痒効果に関与しているものと考えられる。

## 結 論

本研究において艾葉は抗ヒスタミン作用、ヒスタミン致死拮抗作用、ヒスタミン遊離抑制作用を有することが明らかとなった。さらに臨床使用において、皮膚掻痒症患者に対して艾葉軟エキスより調製したヨモギローションの有効性が示唆された。艾葉の止痒効果は抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用だけで説明することは困難であるが、これらの作用は艾葉の基礎的薬理作用として止痒効果発現に重要であると考えられる。

\* 本報の一部は、第66回日本薬理学会総会（横浜1993年5月）および第3回日本病院薬学会年会（東京1993年7月）において発表した。

## 引用文献

- 1) 中山医学院, “漢薬の臨床応用”, 医歯薬出版株式会社, 1979, pp.246-247.
- 2) 難波恒雄, “原色和漢薬図鑑(下)”, 保育社, 1980, pp.79-80.
- 3) 木間美津子, 浜下幸子, 西村咲子, 月刊ナーシング, 6, 1068-1073 (1986).
- 4) 平田佳香, 三輪和代, 小松博子, 市脇登美子, 小川博美, 第19回成人看護(島根), 126-128(1988).
- 5) 古部好一, 池内克治, 加藤利雄, 杉本 功, 武内勝美, 高林有道, 山内聖子, 堂後鈴子, 田中登喜子, 医業ジャーナル, 26, 2823-2826 (1990).
- 6) 桜川信男, 湯浅和典, 近藤信一, 丹羽正弘, 最新医学, 38, 1889-1893 (1983).
- 7) 桜川信男, 湯浅和典, 近藤信一, 丹羽正弘, 横田力, 血液と脈管, 14, 228-230 (1983).
- 8) 丹羽正弘, 山岸良一, 近藤信一, 桜川信男, 血液と脈管, 15, 375-377 (1984).
- 9) 小島保彦, 熊沢義雄, 渋谷信之, 大塚敬節, 水之江公英, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, 13, 101-103 (1980).
- 10) 小島保彦, 漢方医学, 5, 9-15 (1981).
- 11) 山田陽城, 現代東洋医学, 11, 91-101 (1990).
- 12) K. Saeki, R. Oishi, M. Nishibori, and Y. Itoh, *Japan. J. Pharmacol.*, 50, 55-62 (1989).
- 13) M. Kurose, and K. Saeki, *Eur. J. Pharmacol.*, 76, 129-136 (1981).
- 14) Y. Itoh, R. Oishi, N. Adachi, and K. Saeki, *J. Neurochem.*, 58, 884-889 (1992).
- 15) 奥田拓男, 波多野力, 縣 功, 西部三省, 木村康一, 薬学雑誌, 106, 894-899 (1986).
- 16) Y. Kimura, H. Okuda, T. Okuda, T. Hatano, I. Agata, and S. Arichi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 690-696 (1985).
- 17) Y. Kimura, H. Okuda, T. Okuda, T. Hatano, I. Agata, and S. Arichi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2028-2034 (1985).
- 18) 波多野力, 奥田拓男, 藤田勇三郎, 木村善行, 奥田拓道, 有地 滋, 和漢医薬学会誌, 4, 350-351 (1987).
- 19) M. Huang, T. Lysz, T. Ferraro, T.F. Abidi, J.D. Laskin, and A.H. Conney, *Cancer Res.*, 51, 813-819 (1991).