

蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討

— 利尿作用を中心として —

織田真智子,*^{a)} 中西 由香,^{a)} 阿部 博子,^{a)} 前田 佳奈,^{b)} 東野 英明^{b)}

^{a)}近畿大学東洋医学研究所・第1研究部門, ^{b)}近畿大学医学部薬理学教室

The pharmacological studies of the differences between Soujutsu-Goreisan and Byakujutsu-Goreisan

— the regulating system of body water —

Machiko ORITA,*^{a)} Yuka NAKANISHI,^{a)} Hiroko ABE,^{a)} Kana MAEDA,^{b)} Hideaki HIGASHINO^{b)}

^{a)}The Institute of Oriental Medicine Kinki University, ^{b)}Department of Pharmacology, Kinki University of Medicine

(Received December 20, 1999. Accepted April 5, 2000.)

Abstract

We studied the differences between Soujutsu-Goreisan and Byakujutsu-Goreisan using several pharmacological experimental procedures. (Soujutsu consisted of Soujutsu-Goreisan, and Byakujutsu consisted of Byakujutsu-Goreisan.)

There was no difference in total body water content and plasma volume between Soujutsu-Goreisan, Byakujutsu-Goreisan and the control group.

When Byakujutsu-Goreisan was given to water-restricted rats, the urine volume decreased compared with the control group. The same effect was not found in the Soujutsu-Goreisan group.

Soujutsu-Goreisan was effective on the CCl₄ induced hepatitis rats. Byakujutsu-Goreisan was found to have the same tendencies as the CCl₄ hepatitis, but the inhibiting effects against the hepatic injury of Soujutsu-Goreisan was stronger than Byakujutsu-Goreisan.

Key words Gorei-san (Wu-Ling-San) 五苓散, Soujutsu (蒼朮), Byakujutsu (白朮), Furosemide.

Abbreviations PV, plasma volume; TBW, total body water.

緒 言

漢方の利尿剤は、西洋薬の利尿薬と異なり、生体内の水分バランスを調節する作用のあることが知られている。これを証明する報告に、実験的に脱水状態と飽水状態の動物モデルを作り、利尿剤の代表的な処方¹⁾の1つである五苓散を与えると、脱水状態の時は抗利尿作用を、飽水状態の時は利尿作用を示す^{1,2)}ことが記載されている。このように五苓散は生体のおかれている状態に合わせて、利尿作用または抗利尿作用という全く正反対の一

見不可思議な作用を示すが、その作用機序については明らかにされていない。

我々は、この五苓散の生体内の水の動態に及ぼす作用を解明するべく、様々な実験モデル動物を用い五苓散の作用を検討してきたが、五苓散の配剤生薬である「朮」が「蒼朮」あるいは「白朮」のいずれを使うかにより五苓散の薬理効果が異なることに気づいた。

朮の薬理作用としては、水毒を去り、脾胃を健やかにするとあるが、蒼朮は健脾の作用が強く発汗作用があって湿盛の実証に用いられ、白朮は燥湿の作用が強く、止汗作用があって脾弱の虚証に用いられている³⁾。このよう

*〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
377-2 Onohigashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan

に蒼朮、白朮の適応する証が異なるにもかかわらず生薬材料的には蒼朮と白朮の区別が明確でないことが多い。

今回、この蒼朮と白朮の薬理作用を比較検討する目的で、蒼朮を配剤した蒼朮五苓散と白朮を配剤した白朮五苓散を用いて基礎実験を行い、両者の作用を比較検討した。またこの配剤生薬の異なる二種の五苓散の作用と、薬理作用が明確にされている利尿薬フロセミドの作用についてもあわせて検討した。

実験材料および方法

(1) 蒼朮五苓散 (Gorei-san ; Wu-Ling-San) の調製法及び投与量：沢瀉 (Ze-Xie, *Alisma orientale* JUZEPC-ZUK, 中国・四川省産)・桂皮 (Gui-Pi, *Cinnamomum cassia* BLUME, 中国・広西省産)・茯苓 (Fu-Ling, *Poria cocos* WOLF, 中国・雲南省産)・猪苓 (Zhu-Ling, *Polyporus umbellatus* FRIES, 中国・江蘇省産)・蒼朮 (Chang-Zhu, *Atractylodes lancea* DE CANDOLLE, 中国・西北部産)の粉末 (日本粉末薬品 (株) 製) を 1:1:1:1:1 の比率で混和し、0.5 g 五苓散を 10.0 ml の水道水で懸濁したものをラット体重 100 g あたり 2.0 ml の割合で強制経口投与した。(投与量はヒト 10 倍量を目安として、1.0 g/kg/day とした。)

(2) 白朮五苓散の調製法及び投与量：上記蒼朮五苓散の蒼朮のかわりに白朮 (Bai-Zhu, *Atractylodes japonica* KOIDZUMI et. KITAMURA, 中国・吉林省産) を使用し、調製法および投与方法：投与量は蒼朮五苓散に準じた。

(3) フロセミドの調製法及び投与量：フロセミド (シグマ社製) 40 mg を 1.0 ml の水道水に懸濁したものをラット体重 100 g あたり 2.0 ml の割合で強制経口投与した。(投与量は 80mg/kg/day となり、これは予備実験において対照群の 2~3 倍の尿量が得られる投与量に相当する。)

(4) 実験動物：日本 SLC 社より Wistar 系雄性ラット 7 週齢を購入し、実験開始までの 1 週間、基礎飼料 CE-2 (日本クレア) と水道水を自由に摂取させた。飼育環境は室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ 、飼育室照明時間 6 時~18 時とした。

(5) 生体内総水分量 (TBW) の測定：前報⁴⁾に従って測定した。

(6) 循環血漿量 (PV) の測定：前報⁴⁾に従って測定した。

(7) 血清 GOT, GPT 値の測定：GOT, GPT 測定用キット (和光純薬 (株) 製) を用いて測定した。

(8) 尿量、飲水量におよぼす蒼朮五苓散、白朮五苓散および蒼朮、白朮の作用〔実験 1〕：被検動物を 1 群 16

匹として 5 群に分け、1 群は正常対照群、2 群は蒼朮五苓散投与群、3 群は白朮五苓散投与群、4 群は蒼朮単品投与群、5 群は白朮単品投与群とし、蒼朮五苓散、白朮五苓散を 1 日 1 回、4 日間投与した。蒼朮、白朮単品投与群は、蒼朮五苓散、白朮五苓散中に含まれる蒼朮と白朮と同じものを同量 (0.2 g/kg) 投与した。正常対照群には同量の水道水を与えた。初回投与後個別代謝ケージで飼育し、24 時間の尿量、飲水量を測定すると共に、投与前の体重を 100 とし、4 日間投与後の体重増加率を求めた。また最終投与後 3 時間目に生体内総水分量 (TBW) および循環血漿量 (PV) を測定し、同時に軽エーテル麻酔下で、頸静脈よりヘパリン加採血した血液中の血球数〔白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数 (PLT)〕を Cysmex-K-800 多項目自動血球計数装置 (東亜医用電子 (株) 製) を用いて測定した。

(9) 絶水ラットに対する蒼朮五苓散、白朮五苓散およびフロセミドの作用〔実験 2〕：被検動物を 24 時間絶水して脱水状態にした後、1 群 8 匹とし 4 群に分け、1 群は対照群、2 群はフロセミド投与群、3 群は蒼朮五苓散投与群、4 群は白朮五苓散投与群とし、各々の薬物を投与した。対照群には水道水を同量投与し、薬物投与後 24 時間の尿量を測定した (尿量測定時の 24 時間も引き続き絶水した)。

(10) フロセミドと蒼朮五苓散または白朮五苓散併用時の尿量と飲水量〔実験 3〕：被検動物を 1 群 8 匹として 4 群に分け、1 群は対照群、2 群はフロセミド単独投与群、3 群は蒼朮五苓散とフロセミド併用群、4 群は白朮五苓散とフロセミド併用群とした。対照群には水道水を同量投与した。投与後 24 時間の尿量、飲水量を測定すると共に、投与前後の体重増加率を算出した。また、投与 24 時間目の TBW および PV を測定し、同時に軽エーテル麻酔下で頸静脈ヘパリン加採血した血液中の血算値を測定した。実験中は飼料、水共に通常通り与えた。

(11) CCl_4 肝障害に対するフロセミド、蒼朮五苓散、白朮五苓散の抑制作用〔実験 4〕：被検動物を 1 群 12 匹とし 4 群に分け、1 群は対照群、2 群はフロセミド投与群、3 群は蒼朮五苓散投与群、4 群は白朮五苓散投与群とし、それぞれ 1 日 1 回 4 日間強制経口投与した。対照群には水道水を投与した。投与後 3 時間目に CCl_4 ガスを 20 分間吸入させ、24 時間後に軽エーテル麻酔下で採血し、血清 GOT, GPT 値の測定を行った。

(12) 統計処理：それぞれの実験において実験群と対照群の測定値の有意差検定は、Fisher の多群間検定を用いた。

結 果

1. 尿量, 飲水量におよぼす蒼朮五苓散, 白朮五苓散および蒼朮, 白朮の作用〔実験 1〕

白朮五苓散投与群では, 対照群に比べ尿量は増加傾向を示した。蒼朮五苓散, 蒼朮単品および白朮単品各投与

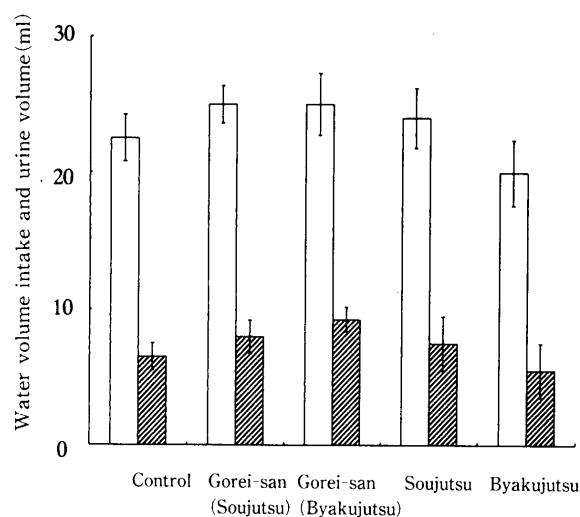


Fig. 1 Effects of Gorei-san (Soujutsu), Gorei-san (Byakujutsu), Soujutsu and Byakujutsu on water volume intake and urine volume. Each volume is the mean $\pm$ S.E.
 □ : water volume intake (ml) ▨ : urine volume (ml)

群では, 尿量にはほとんど変化はみられず, この時の飲水量についても各群間で差はなかった (Fig. 1)。

PV 値ならびに体重 100 g あたりに占める PV 値, あるいは TBW 値ならびに体重 100 g あたりに占める TBW 値, また体重増加率についても各群間で差は認められなかった (Table I)。また血液の血算値においても各

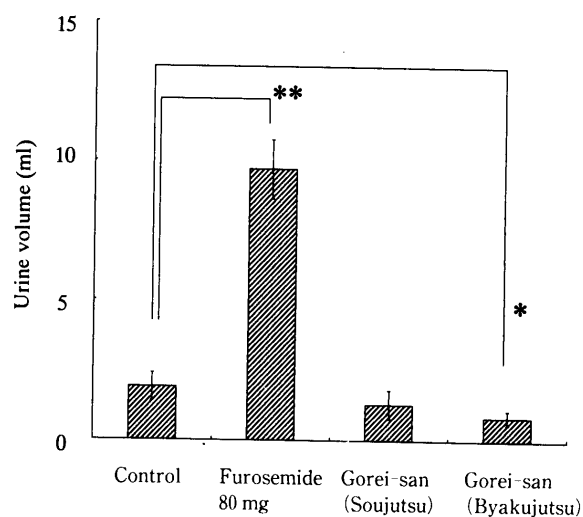


Fig. 2 Effects of Furosemide, Gorei-san (Soujutsu), Gorei-san (Byakujutsu), administration on urine volume in water restricted rats.
 Each volume is the mean $\pm$ S.E. * p < 0.05, ** p < 0.01: Significantly different from the control group.

Table I Effects of Gorei-san (Soujutsu), Gorei-san (Byakujutsu), Soujutsu and Byakujutsu on the increasing rate of body weight, PV and TBW.

Group	Increasing rate of body weight (%)	PV (ml)	PV (ml/100 g BW)	TBW (ml)	TBW (ml/100 g BW)
Control	103.2 $\pm$ 0.6	11.95 $\pm$ 0.20	5.07 $\pm$ 0.05	155.8 $\pm$ 3.2	65.4 $\pm$ 1.2
Gorei-san (Soujutsu)	104.6 $\pm$ 0.6	12.02 $\pm$ 0.27	5.04 $\pm$ 0.08	157.6 $\pm$ 4.1	65.4 $\pm$ 1.1
Gorei-san (Byakujutsu)	103.3 $\pm$ 0.9	11.98 $\pm$ 0.26	5.15 $\pm$ 0.06	159.2 $\pm$ 4.9	67.3 $\pm$ 1.3
Soujutsu	104.6 $\pm$ 1.4	11.61 $\pm$ 0.35	5.18 $\pm$ 0.09	155.5 $\pm$ 3.8	67.0 $\pm$ 1.3
Byakujutsu	103.7 $\pm$ 1.1	11.16 $\pm$ 0.28	5.15 $\pm$ 0.11	151.8 $\pm$ 4.7	67.4 $\pm$ 0.6

Each value is the mean $\pm$ S.E.

群間に差は認められなかった (Table II)。

2. 絶水ラットに対する蒼朮五苓散, 白朮五苓散およびフロセミドの作用〔実験2〕

24時間絶水し, 脱水状態にあるラットにフロセミドを投与すると, 強い利尿作用を示し尿量は増加したが ($P < 0.01$), 蒼朮五苓散, 白朮五苓散投与群では逆に抗利尿作

用が認められ, 尿量は対照群に比べ減少した。中でも脱水状態における抗利尿作用は白朮五苓散投与群で顕著であった ($P < 0.05$) (Fig. 2)。

3. フロセミド (80 mg/kg) と蒼朮五苓散または白朮五苓散併用時の尿量と飲水量〔実験3〕

飲水量は対照群に比べ, 蒼朮五苓散併用群にのみ増加

Table II Effects of Gorei-san (Soujutsu), Gorei-san (Byakujutsu), Soujutsu and Byakujutsu on the general blood analyses in wistar rats.

Group	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	HGB (g/dl)	HCT (%)	MCV (μ^3)
Control	84.0 $\pm$ 4.8	888 $\pm$ 8	16.9 $\pm$ 0.6	43.4 $\pm$ 0.3	49.0 $\pm$ 0.4
Gorei-san (Soujutsu)	79.1 $\pm$ 2.6	869 $\pm$ 7	16.6 $\pm$ 0.1	42.2 $\pm$ 0.4	48.9 $\pm$ 0.5
Gorei-san (Byakujutsu)	87.5 $\pm$ 3.9	873 $\pm$ 10	16.8 $\pm$ 0.1	42.5 $\pm$ 0.4	49.0 $\pm$ 0.5
Soujutsu	76.3 $\pm$ 4.2	845 $\pm$ 20	16.6 $\pm$ 0.2	42.5 $\pm$ 0.4	50.7 $\pm$ 0.9
Byakujutsu	81.9 $\pm$ 5.3	852 $\pm$ 14	16.6 $\pm$ 0.1	42.7 $\pm$ 0.4	50.9 $\pm$ 0.8

Each value is the mean $\pm$ S.E.

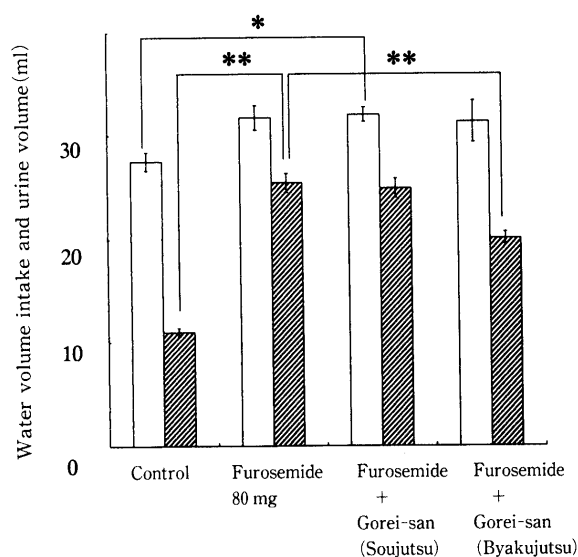


Fig. 3 Effects of Furosemide, the combination of Gorei-san (Soujutsu) and Furosemide and the combination of Gorei-san (Byakujutsu) and Furosemide on water volume intake and urine volume in the rats. Each volume is the mean $\pm$ S.E. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different between the respective two groups. □: water volume intake (ml) ▨: urine volume (ml)

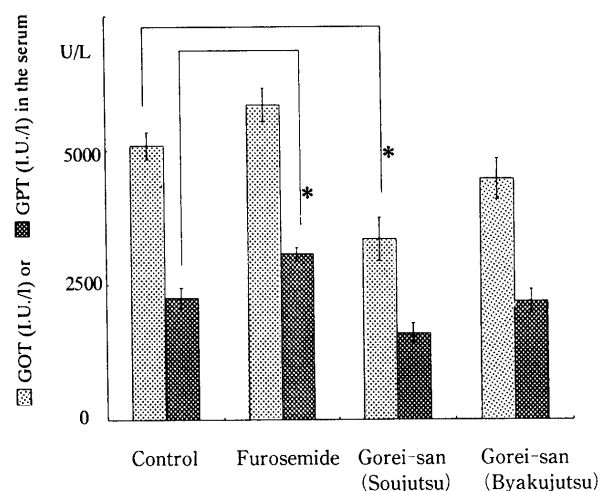


Fig. 4 Effects of Furosemide, Gorei-san (Soujutsu) and Gorei-san (Byakujutsu) on serum GOT and GPT levels 24 hr. after inhalation of CCl_4 in rats. Each value is the mean $\pm$ S.E. * $p < 0.05$: Significantly different from the control group.

($P<0.05$) が認められた。尿量は、フロセミド単独投与群で対照群の約 2.5 倍に増加したが、白朮五苓散を併用すると明らかにフロセミドによる尿量の増加を抑制した ($P<0.01$)。蒼朮五苓散はフロセミドによる尿量の増加に対して顕著な作用を及ぼさなかった (Fig. 3)。

フロセミド単独投与群では投与直後より急激な利尿作用がおこり TBW 値が低下し ($P<0.01$) 脱水症状を呈するが、白朮五苓散を併用すると TBW 値の低下を抑制す

るとともに体重の減少も小さかった。蒼朮五苓散にはこのような作用は認められなかった (Table III)。一方、PV 値については各群間に差はみられなかった。

また、血液のヘマトクリット値はフロセミド単独投与群で上昇したが ($P<0.05$)、白朮五苓散併用群では上昇が抑制された (Table IV)。

4. CCl_4 肝障害に対するフロセミド、蒼朮五苓散、白朮五苓散の抑制作用〔実験 4〕

Table III Effects of Furosemide, the combination of Gorei-san (Soujutsu) and Furosemide and the combination of Gorei-san (Byakujutsu) and Furosemide on the increasing rate of body weight, PV and TBW.

Group	Increasing rate of body weight (%)	PV (ml)	PV (ml/100 g BW)	TBW (ml)	TBW (ml/100 g BW)
Control	102.4 ± 0.4	13.66 ± 0.40	5.12 ± 0.14	156.1 ± 2.4	63.01 ± 0.73
Furosemide 80 mg/kg	97.7 *a ± 0.7	12.51 ± 0.30	5.03 ± 0.18	147.9 *a ± 1.3	63.96 ± 0.84
Furosemide + Gorei-san (Soujutsu)	97.2 *a ± 0.7	12.63 ± 0.54	5.09 ± 0.13	147.2 *a ± 2.8	63.00 ± 0.96
Furosemide + Gorei-san (Byakujutsu)	99.7 *a ± 0.6 *c	12.66 ± 0.43	5.07 ± 0.10	150.3 ± 2.8	63.65 ± 0.54

$p<0.01$ (*a) : Significantly different from the control group, $p<0.05$ (*b) : from the Furosemide (80 mg/kg) group and $p<0.01$ (*c) : from the Gorei-san (Soujutsu) group, respectively.

Table IV Effects of Furosemide, the combination of Gorei-san (Soujutsu) and Furosemide and the combination of Gorei-san (Byakujutsu) and Furosemide on the general blood analyses.

Group	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	HGB (g/dl)	HCT (%)	MCV (μ^3)
Control	83.2 ± 5.2	899.7 ± 14.3	17.20 ± 0.09	44.4 ± 0.2	49.4 ± 0.8
Furosemide 80 mg/kg	77.5 ± 4.8	940.6 ± 18.9	17.96 * ± 0.25	46.4 * ± 0.7	49.4 ± 0.5
Furosemide + Gorei-san (Soujutsu)	85.5 ± 4.5	944.4 ± 13.3	17.85 ± 0.24	46.2 * ± 0.5	49.3 ± 0.3
Furosemide + Gorei-san (Byakujutsu)	84.3 ± 5.7	930.1 ± 17.1	17.81 ± 0.28	45.9 ± 0.7	48.9 ± 0.6

Each value is the mean $\pm$ S.E. * $p<0.05$: Significantly different from the control group.

CCl₄ を投与した対照群では GOT, GPT 値が著明に上昇したが、蒼朮五苓散投与群においては上昇が抑制された ($P < 0.05$)。白朮五苓散投与群においては、GOT, GPT 値の上昇抑制傾向が認められたが、有意差はなかった。フロセミド投与群では逆に GPT 値は上昇し、CCl₄ 肝障害に対して増悪傾向が認められた (Fig. 4)。

考 察

五苓散をはじめ、漢方の利尿剤の正常動物に対する利尿作用は、フロセミドと比較して作用は緩やかであると報告されている。⁵⁻⁷⁾ 同様に、本実験でもいずれの五苓散投与群でも尿量に関しては、有意な増加は得られなかった。

五苓散を4日間投与した時の生体内の水分分布をみると、TBW 値および体重に占める TBW 値、あるいは PV 値および体重に占める PV 値には変化がなく、白血球、赤血球数にも変化がみられなかったことより、五苓散は今回用いた8週齢の正常ラットに対して、生体内水分分布に影響は与えなかった。尿量は白朮五苓散で増加傾向を示したが、同時に飲水量も増加したことより、生体内の水の出納の収支には影響がなく、生体内水分量にも変化を及ぼさなかったと考えられる。

生体が脱水状態にある時の五苓散の作用を検討する目的で2通りの実験を行った。即ち実験2においては、絶水により生じる脱水状態、実験3ではフロセミドを高用量単回投与することによる脱水状態であるが、いずれにおいても五苓散を投与することにより抗利尿作用が認められ、その作用は蒼朮五苓散に比べ白朮五苓散で顕著であった。実験2において、絶水により生体が脱水状態にある時でも、フロセミドを投与すると強い利尿作用を示し、生体はますます重篤な脱水状態に陥り、五苓散とは相反した作用がみられたが、この点において西洋利尿薬と漢方の利尿剤との作用の相違が明らかである。

実験3において、フロセミドの利尿作用により生体内の水分分布がどのように変化したかをみる目的で、TBW 値と PV 値の測定を行った。フロセミドを投与することにより体重は正常対照の 95.4 % に減少し、TBW 値も 94.7 % に減少した。この時 PV 値の減少は 91.6 % となり、フロセミドの利尿作用により循環血漿中の水の損失が著明であるといえる。

五苓散は臨床で肝障害の治療薬として適応されることはほとんどないが、前報⁸⁾において蒼朮五苓散で CCl₄ 肝障害抑制作用のあることを報告した。今回、蒼朮五苓散と白朮五苓散を用いてこの作用を比較検討したところ、蒼朮五苓散には CCl₄ 肝障害抑制作用が認められた。しかし、白朮五苓散投与群では対照群に比べ、GOT,

GPT 値の抑制傾向は認められたものの有意な障害抑制作用は認められなかった。他方、対照薬として用いたフロセミドには CCl₄ 肝障害抑制作用は全く認められず、逆に増悪傾向を示した。

以上の結果から、蒼朮五苓散には前報⁴⁾で報告したように、肝臓の薬物代謝酵素の活性を亢進する等の代謝系を介した作用が強く、白朮五苓散では生体内の水分分布に対する影響が強く現れるものと考えられる。五苓散の配剤生薬の一種のみを置き換えることにより、即ち、蒼朮を配剤した蒼朮五苓散と白朮を配剤した白朮五苓散の作用がこのように明確に異なることは興味深く、五苓散の投与目的により両者を使い分ける必要があると考えられる。

今回の結果では、五苓散または配剤生薬の蒼朮・白朮のいずれにおいても明らかな利尿作用は認められなかったが、白朮五苓散で生体が脱水状態にある時の抗利尿作用が著明なことより、この作用の発現には、五苓散に配剤される5種の生薬のうち、白朮が最も重要と考えられる。

上野らは、五苓散を投与した脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の血圧上昇抑制作用と延命効果は、五苓散の配剤生薬である白朮に由来する可能性が大きいことを報告している。⁹⁾ 今回用いた被検動物は正常動物であり、上野らが用いた病態モデル動物とは生理的な条件をはじめ種々の相違点はみられるが、いずれにおいても白朮が漢方処方五苓散の中で、重要な役割を担っていることが示唆された。今後、他の配剤生薬の作用および生薬の相互作用についてもさらなる研究が必要である。

References

- 1) Tomogane, K., *et al.* : Nyoro kateteru ni yori saishu shita nyoryo eno risuizai no eikyo to nyochu no houza yurai seibun no bunseki. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 5, 530-531, 1981.
友金幹視, 他: 尿路カテーテルにより採取した尿量への利尿剤の影響と尿中の方剤由来成分の分析. 和漢医薬学会誌 5, 530-531, 1981.
- 2) Tei, M., Sano, U. and Ootsuka, Y. : Gorei-san no yakuri sayou. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 2, 110-111, 1985.
丁宗鉄, 他: 五苓散の薬理作用. 和漢医薬学会誌 2, 110-111, 1985.
- 3) Yoshikawa, M. : Chemical constituent of Atractylodis Rhizoma and Atractylodis Lanceae Rhizoma. *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine* 16 (No.2), 255-263, 1995.
- 4) Orita, M., Nakanishi, U., Tang, F., Hirano, H. and Abe, H. : The effects of Gorei-san on water distribution in the body. *Journal of Traditional Medicines* 16, 32-37, 1999.
- 5) Haranaka, R., Watabe, S., Kohashi, R., Hiraide, K., Makiyama, I., Okada, M., Takahashi, G. and Kobayashi, M. : The Effect of the Chinese Herb Diuretics (Goreisan, Choreito, Saireito) in Growing Rats : Part 1. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 14, 105-110, 1981.

- 6) Matsuda, M., Kanita, R., Takase, H., Yamashita, A. and Ito, K. : Effects of Sairei-to on body fluid regulation. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **10**, 204-209, 1993.
- 7) Haranaka, R. *et al.* : The Effects of Zhu-linj-tang on Experimental Chronic Renal Failure. *Prac. Symp. WAKAN-YAKU* **16**, 183-187, 1983.
- 8) Orita, M., Nakanishi, Y., Tang, F. and Abe, H. : The effects of Gorei-san against CCl₄ induced hepatic injury. *Journal of Traditional Medicines* **15**, 78-82, 1998.
- 9) Ueno, M. and Matsubara, T. : Preventive effects of some drugs on cerebral apoplexy in Salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) (Part VIII) . *Toyama yakuken nenpou* (富山薬研年報) **20**, 38-45, 1993.