

附子の無毒化研究の概要

大阪大学薬学部 薬学博士
高橋 真太郎

およそ漢方の薬物療法において附子は日常繁用の薬物であるだけでなく、附子を配伍した方剤中から附子を除去してはその方剤の運用はほとんど用をなさないことにもなる重要な位置を占めている。しかも、附子の治療上の運用はその用いるべき生薬の種類、用量だけの限定では、漢方の特異なる症候療法の効果を發揮し得ない。その理由は烏頭・附子と呼ばれる生薬はその適応症候が極めて特異であり、同一品名のもの（ほぼ形質、成分と含量を同じくしている）ものでも単に用量の差だけではなく、病態の条件によって奏効は異なるばかりか、生薬の種類（例えば川烏・草烏頭）においては不測の急性中毒症状を起し危険な状態に陥ることがある。従って、烏頭・附子の類の臨床上の運用は古来、極めて慎重に行うべきことを臨床家は指摘し、その巧妙な運用は漢方臨床家の治療手技の優秀か拙劣かの基準ともなる。

中国における薬物としての附子

Aconitum 属植物の塊根を毒物（矢毒・鎗毒）として狩猟に应用することは各種の Aconitum 属植物の分布する北半球各地域の原始民族の共通な現象であり、その毒性を人類に利用した利用法（毒殺）も亦欧亚諸民族の歴史的文献で知られている。また、ヨーロッパではこの属の植物として医療に利用されるものは文献上 Aconitum napellus L. が大部分で、これより得た生薬がいわゆるアコニット根 Tuber Aconiti で他の種類も多いが医療上はこの種に限定されている感がある。A. napellus の主たる毒性成分は aconitine であり、ヨーロッパではこの生薬を特別の加工処理を施さず、煎剤・軟膏・チンキ等に应用するのであるが、毒力差が個人によって著しく異なるため、また対症候条件に十分な考慮を払ってなかったためか、その治療上の応用は著しく減少し、現在ではホメオパシー医学派¹⁾の間に利用されているにすぎない。

アロパシー学派の応用としては解熱薬として連脈・高熱の対症療法に用いており、往時においては心機能不全症・関節ロイマチス・痛風・神経痛等にも応用する方法を知っていたようであるが、現在では一種の虚脱性解熱薬にとどまっている。この現代的なアロパシー学派の応用と中国に発達した漢方医学の応用は全く対蹠的なものであって、むしろホメオパシー学派の用法に近いものである。

漢方における烏頭・附子の臨床上の応用を現代的に見て要約するなれば、その症候条件を考慮した応用によって(1)衰耗した心機能を亢奮させ、代償機能失調を回復させる。(2)皮膚・粘膜における知覚神経系の異常（麻痺・疼痛・冷感）を去り、末梢の血管を拡張・充塞せしめその新陳代謝を促進する。(3)弛緩せる内臓器の運動を亢奮させ、その鬱血を去り、利尿を促し、下痢・失精・反射機能の失調を回復せしめる。

このような薬治作用を目的として、烏頭・附子は、(1)強心・興奮作用ある薬物として、四肢の厥冷、脈搏微弱欠滞、虚脱等を対症とする。(2)神経系・運動筋系の麻痺・疼痛を対症とする。(3)漢方的用語の虚寒証を対症として、慢性下痢・腹部の冷痛・脚気・脈搏の沈微・慢性関節炎・ロイマチス性疼痛・慢性の心臓性～腎臓性浮腫・萎縮腎・腰痛・インポテンツ・筋萎縮症・高血圧等に应用する。

しかも、その用量はホメオパシー学派のように微量療法ではなく1日量0.5gより症候条件によって10g以上にも達する。このような用量は常識的にみてアルカロイド含量のほぼ等しいヨーロッパ産のアコニット根と中国産の附子が同一物でないことを予想せしめるのに十分である。中国で附子と称する生薬はヨーロッパにおけるアコニット根の調製のように単にその塊根を掘り上げて乾燥したものでなく、一定の時期に採根し、一定の方法によって加工処理し、その毒性を減弱せしめ、その有効性を保存するような調整技術が古代から発達し、その伝統が現在まで伝承されているところに注目すべき特徴があるのである。

■中国における附子の調整法の実態

中国では生薬として烏頭・附子を区別しているが、その最も主たる点は採集の時期にある。本草²⁾に記載するところでは「冬月採、為附子、春採為烏頭」という名医別録の説が要を得ている。中国では烏頭・附子の基源植物は古代より一定しており、後に述べるようにその産地は古来四川の錦州・龍州が主産地である一定の基源植物、すなわち *Aconitum Carmichaeli* Debx を用いる。この塊根は他種よりも肥大し、ヨーロッパ産の *A. napellus* と同様、aconitine を含んでいる。*Aconitum* 属の塊根 (*Lycocotium* レイジンソウ属を除く) は早春萌芽し、晩夏より秋季に花茎を抽いて開花するが、6~8月頃にはその母根に1~数個の娘根を側生し、母根は抽とう開花の後、枯死し、娘根は冬から早春にかけて新母根として残る性質がある。

従って旧母根の枯死し新母根の成長活動しはじめる前の冬期のものは附子と呼び、春になって新母根がまた新しい娘根を形成しようとした時期のものを烏頭と称したのである。生薬市場にもたらされる中国産の川烏頭・川附子等という生薬が、果して年間を通じて果していつ頃に採集されたものであるかは従来不明であったが、最近これに関するかなり詳細な文献³⁾ が現われた。

川烏頭は母根を水洗後、晒干するから、ヨーロッパ産のアコニット根と同様その含有する aconitine は乾燥中一部分は分解を受けるが大部分は残存しているので、その毒性は強力である。附子の加工法には商品学上の呼称によってその加工処理法が異っているので、これを列挙することを省略するが、その要旨は皮付きのまま水洗し、細根および地上茎~芽を去って、クロールマグネシウムを含む岩塩水中に浸漬して、組織中の水溶性強心成分の溶出を防止し、塩附子はその組織中に含む脱アセチル酵素を働かすため、漸次濃度を濃くした塩水の浸漬と晒干を繰返して、最後に濃度の高い塩水中に浸漬して固定させて調製する。他の附子の加工法は工程に多少の差はあるが塩水の浸漬の後、剥皮・截断・煮沸・蒸成・糖汁・色素液の添加等の数段の工程を経たもので、その目的は可及的に溶出しやすい強心成分を組織中に保存すると共に、aconitine アルカロイドの中間分解を行うことを経験的に行っているものと考えられる。

後に述べるように生薬・附子中には鎮痛・解熱作用のあるアルカロイド成分(主として benzoylaconine) と本態不明の非アルカロイド性の強心成分の二つの有効成分を含有しており、この両者が、漢薬・附子の薬効を代表するものと思われるのである。

中国における伝統的な附子加工法の原理は猛毒ではあるが比較的分解されやすい aconitine を自家分解酵素または加熱によって分解することと、強心性成分の組織からの溶出を防止することにある。現在、日本の漢薬市場で最も多く取引されている卦片(俗に炮附子と呼ぶもの)についてその加工処理をみると、水洗一胆水处理(7日間)一塩水中の煮沸(1時間)一清水浸漬(12時間)一剥皮、截断一胆水处理(4日間)一胆水、赤糖汁浸漬(3日間)、一蒸成一乾燥という工程を経たものである。

Aconitum 属植物の塊根にはどの種類でも必ずしも aconitine ないしそれと同系列のジエステル型のアルカロイドを含むとは限っていない。従って漢薬・附子の基源植物はその生薬としての形質・作用の強度を一定にするため、先に述べたように aconitine を主成分とする *Aconitum Carmichaeli* を千数百年にわたって一定の地域(四川省・江油・彰明)で伝承して栽培、調製して全中国域はもち論、朝鮮、日本、南洋各地に供給し1955年度の産額は800万斤に達している。

日本では江戸時代享保年間、輸入漢薬の防あつのため、中国産附子の原植物を輸入し (*A. Carmichaeli*, *A. chinense* Paxt.) 官園に栽培を試みると共に、本邦産の *Aconitum* 属植物で中国産と形質の極めて似たものを得られるところ北陸、東北地方産のオクトリカブト *A. japonicum* Thunb.⁴⁾ (= *A. subcuneatum*, *A. Majimae*, *A. Zuccarini*, *A. mitakenense*, *A. aizuense*, *A. rectissimum*, *A. hondoense*) の塊根を採取し、これを加工処理して白河附子と称したが、その加工法の詳細は明かでない。現在の市販の白河附子は新潟県下の野性の *A. japonicum* の塊根を6月下旬~7月中旬⁵⁾ に採集し、水洗、晒干ののち、これを数日食塩水に浸漬したのち、木灰~石灰中にまぶして晒干したものであるため、表在部位の組織中の aconitine は分解を受けるが、

深部の組織中のものは未分解のままであるため、その毒性は著しい相違があり、薬物としての安全性を欠いている。

＊この時期においては母根・娘根の乾燥歩止り、アルカロイド含量、毒性がほぼ一定する。(武田研究所年報, 15, 140(1956).)

■aconitine 系アルカロイドの毒性

aconitine 系アルカロイド (酢酸および安息香酸～アニス酸ジエステル型アルカロイド), ことに *A.napellus* から得た結晶 aconitine の毒性に関しては40年も前の文献ではあるが Cash, Dunstan⁵⁾ の研究があり、最近では東京医科大学の薬理学教室の原三郎教授の一門⁶⁾ の人たちの業績がある。

Cash, Dunstan によると aconitine は動物の種類によって異なることは第1表のようである。

また、原、黒田⁴⁾ の行った aconitine 系アルカロイドの致死量実験のデータは第2表のようである。Cash, Dunstan によると aconitine から加水分解によって一分子の酢酸の脱離した benzoylaconine の毒性は家兔について皮下注射法によると mg/kg では 27.2 mg である。また benzoylaconine から更に加水分解によって安息香酸が脱離した aconine の毒性は家兔についてのデータを欠くが、モルモット家兔の致死量 (mg/kg) はほぼ同じである。これを表示すると第3表のようになる。

すなわち aconitine を 1 とすると benzoylaconine は約 1/200, aconine は約 1/2000. となる。

aconitine と極めて構造が似て毒性もほとんど等しい mesaconitine, benzoylmesaconine, mesaconine の毒性に関しては東京医科大学薬理学教室の後藤坦久⁷⁾ の報告があり、マウスに対する毒性 mg/kg はそれぞれ 0.2～0.3, 40～50, 300～330 であり、これを mesaconitine 1 として比較すると、1, 1/150, 1/1000 となるとしている。

その結論において、mesaconitine は加水分解後も一定の作用 (呼吸、循環系に対する障害は減じ、知覚、運動麻痺作用は残存) は 3 物質において一定共通の作用を保有していると報告していることは注目すべき事実である。すなわち、漢薬・附子は aconitine 系アルカロイドを benzoylaconine 系のモノエステルまで中間分解をさせ、aconitine 系アルカロイドの毒性を著しく減殺してその鎮痛、鎮痙作用を保存することを経験的に知って加工処理が行われていることが諒解できる。

■無毒附子としての加工法

aconitine 系アルカロイドは一種のエステル型アルカロイドでしかも遊離塩基は加熱処理によって分解を受けやすい性質が知られている。しかし、従来の生薬の加工処理法は先に述べたように極めて煩雑で、その処理拙劣な場合には有効成分の溶出または有毒成分の残存の不安が残る。

筆者はこれを改良しようと考え、オートクレーブを用い、一定時間、一定蒸気圧、一定温度の処理によって、生薬組織中の aconitine 系アルカロイドの脱アセチル加水分解の起ることを期待して実験を行った。その詳細に関しては1961年3月の日本東洋医学会 (京都大学) および、7月の日本薬学会大会 (北海道大学) 生薬学部会で発表したもの、ここにはその要約だけを記しておく。また、この製法は昭和35年に特許 (受理番号36778号) を申請中である。

第1表

対象動物		致死量 mg/kg
蛙	春	0.586
	夏	1.4
家兔		0.131
モルモット		0.112～0.123

第2表 致死量 (mg/kg) 原三郎, 黒田朝太郎

対象動物	薬物		aconitine	mesaconitine	jesaconitine	aconitine (Merck)
	投与方法					
蛙	腹腔		0.7~1.0	0.6~0.9	0.5~0.7	0.7~1.0
マウス	皮下		0.4~0.5	0.3~0.5	0.3~0.25	0.4~0.5
	経口		2.0~3.0	2.0~3.0	1.0~2.0	2.0~3.0
モルモット	皮下		0.04~0.06	0.02~0.04	0.02~0.03	0.06~0.08
家兎	静注		0.05~0.07	0.04~0.06	0.03~0.05	0.06~0.07
	皮下		0.1~0.13	0.05~0.1	0.05~0.08	0.13~0.15
猫	皮下		0.1~0.15	0.08~0.1	0.05~0.1	0.1~0.2
犬	皮下		0.08~0.13	0.05~0.1	0.05~0.08	0.08~0.15
	経口		3.0~10.0	3.0~5.1	3.0~5.0	5.0~10.0
猿	経口		1.5~2.0	1.0~2.0	1.0~2.0	1.5~2.0

第3表 LD mg/kg (皮下注射法)

対象動物	aconitine	benzoylaconine	aconine
家兎	0.131	27.2	
モルモット	0.112-0.123	23.8-27.5	275

第4表

生薬	総アルカロイド (アコニチンとして)	アコニチン
A. Carmichaeli	0.74%	0.58%
A. japonicum	1.12%	0.83%
卦片(炮附子)	0.22%	0.14%

まず、この研究に用いた材料は栽植した中国原産(川烏頭; 川附子の基源と同一物)の *Aconitum Carmichaeli* Debx. および佐渡金北山薬野生の *Aconitum japonicum* Nakai の塊根をそれぞれ7月中旬~下旬に採集し、水洗したのち地上茎・芽・細根を去って晒干した乾燥生薬を用いた。

それらの生薬は粉末としたのち、硫酸デシケーターで数日乾燥したのち、国際薬局方 (Vol. 1) の *Aconiti Tuber* のアルカロイド定量法によって定量すると第4表のようである。

しかし、この国際薬局方の定量法で問題となるのはアコニチンの定量法で、この方法は総アルカロイドを定量したのち、これから再びアルカロイドを抽出、アルコール性水酸化カリウム液で加熱加水分解を行って生じた安息香酸を滴定して aconitine 量を算定する方法であるが、この方法では生薬中の aconitine, benzoylaconine はともに aconitine として算定され、両者を分別して定量ができない。しかし aconitine は benzoylaconine に対してはその毒力は150~200倍も強力であるから、附子のように加工調整中で分解を受けたものを定量することには大きい疑問が生ずる。また医薬品の強度からみても大きい問題がある。従って附子の定量法としては

- ① LD₅₀ を測定して原生薬との毒性の減弱度をみる。
- ② aconitine が完全に benzoylaconine に分解していることを確認したのち、国際薬局方のアコニチン定量法を用いて、生薬中の benzoylaconine 量を定量する。

以上の前提条件にもとづいて実験を始めた。

A. japonicum を基源とする原料生薬を加圧釜中で処理するのであるが、加圧釜は予め一定水量を加えて沸騰させておき、材料は直接、沸水に接触しないように金網カゴに入れて装置し、蓋をしたのち加熱する。ときどき、排気弁を調節して内部の空気を排除し、温度110℃、内圧1 kg/cm²に達してのち10min., 20min., 40min. と時間をおいて加圧加熱処理し、これを取り出して、風乾する。おのおの生薬末と原生薬末と比較して ddS 純系雄性マウス平均体重15kgを用い、そのLD₅₀ (水浸液の皮下注射法) を Litchfield 法第5表のように求める。

第5表

No.	全処理時間 min	*一定圧, 温 度処理時間 min	LD ₅₀ g/kg	減毒率
I **	0	0	0.822	1
II	30'	10'	3.940	50
III	60'	20'	6.620	80
IV	70'	40'	12.100	-150

*110~120℃, 1 kg/cm², **原生薬

すなわち一定圧, 一定温度処理によって40min. 処置したものの減毒率は原生薬に対して150となり, そのLD₅₀は約1/150に減じたことを知った。この毒力の低下はあたかも温血動物に対する aconitine 対 benzoylaconine の毒性比にほぼ一致する。また, この方法の10min. 処理では aconitine は十分に benzoylaconine にまで分解していないことも予想し得る。かくて得られた加工処理後の生薬を粉末とし, この粉末10g にクロロホルム10ml, アンモニア試液3.5mlを加え, はげしくふりませ, またはふりませ機にかけて抽出し (30分間), 水3.5mlを加えてはげしくふりませたのち静置して, 滲液のクロロホルムを溜去し, 残留物を3% HCl 10mlにとかして滲液に強アンモニア水を滴下してアルカリ性とする, もし aconitine 系アルカロイドが残存するときは沈殿または濁りを生ずるが, benzoylaconine になっている場合は澄明である。

これはメルク製結晶アコニチンを用いて, 水に浮遊させたのち同様の加圧加熱処置を行っても同様な結果を得る。この場合20min. 処置もの (No. III) では極めてわずかなにごりを生じ, 40min. 処置のものでは全く澄明で生薬の場合とよく一致した。この鋭敏度は aconitine で100γ/ccである。

そこで, 全更にもっと正確に aconitine の完全分解を証明する方法の確立を必要とした。P. P. C 法, 電気泳法, 等は一長一短で aconitine, benzoylaconine, aconine の三者の分離という点では不完全であるので, aconitine およびその加水分解物を用いて U. V. および I. R. スペクトルの吸収測定を行った。

その結果, aconitine はエステルとして酢酸基および安息香酸基をもつため, その吸収の消長を見ることが最も簡易にして正確と思われるので, Nujol 法によって I. R. 吸収を測定すると aconitine はその acetyl 基による1240cm⁻¹ 附近の特異吸収があり, この吸収は未処理の生薬のアルカロイド分割にも認められるが, 40min 処理のものは認められず, また実験的に作った benzoylaconine にも認められない。

これは積極的に40min. 処理によって aconitine が完全に中間的な benzoylaconine に分解されたことを示す一つのデータとなる。次に, これらの40min. 加工処理によって安息香酸基の脱離も予想されるので aconitine, benzoylaconine につき U. V. 吸収スペクトルの測定を行うと,

EtOH_{λmax} 233~235, 275mμ に >C=O の吸収を認める。40min. 処理のもの得たアルカロイド分割もまた良く一致し, 実験的に得た aconine および40min. 処理のアルカロイド分割をアルカリ加水分解を行ったものではこの吸収は消失する。以上によって, 筆者の考案した, 加圧加熱処理によって, 生薬 (草烏頭) 中の aconitine 系アルカロイドは脱アセチルを起して完全に benzoyl alkamine にまで分解され, その毒性はLD₅₀の測定によって原生薬の約1/150に低下し, その数値は温血動物によって得られた aconitine と benzoylaconine お

よび mesaconitine と benzmesaconine の毒性低下の数値とほぼ等しいといえることができる。

更に、現在中国および日本の漢方の臨床家の常用する附子米（商品名を卦片と呼び、日本では誤って炮附子と称しているもの）につき先の aconitine の確認法を試みた結果はやはり完全に分解を受けていることを知った。しかし、附子片米と称する附子および日本産の市販・白河附子は強アンモニア水によるテストでは濁りを生じ aconitine の未分解のまま存在することを予想せしめた。

この事実は現行の日本薬局方第Ⅱ部（第Ⅱ国薬）規定のブシの規格が極めて不正確なものであることを証している。すなわちその定量法、確認法では毒性の著しく異なる aconitine と benzoylaconine を混同して定量または確認することになる。

＊ 総アルカロイド0.22%， benzoylaconine として0.14%含有。

＊＊ 総アルカロイド1.10%含有。

また常用の卦片（炮附子）は安全有効と思われるがその総アルカロイド量は0.22%であり、この規定に合致しない。40min. 処理のものは総アルカロイド平均0.71%で、その70~80%は benzoylaconine としての含量に相当する。

現行の薬事法によるとアコニチン含有する生薬及び製剤は劇薬として扱われているが、aconitine の毒性の特異性（個人差、症候条件差）のある点からみて正しいと考えるが、これが故に附子を家庭薬に配伍してその効果を発揮せしめるには大きい障碍となっている。そればかりか aconitine を含有する烏頭・白河附子もその含量が不安定のために、これを常用する漢方臨床医も絶えずその用量に不安を感じなくてはならぬ現状である。筆者の考案した附子の処理法は、このような不安を除き、附子剤の家庭薬配伍に対し積極的な一歩を踏み出す上にいささかの寄与をなし得たものと信じている。しかし、ここに一つ問題となる点が残されている。それは生薬としての附子の作用は単に benzoylaconine 系のアルカロイド作用だけでなく、それには有力な強心性物質を傍有しているという事実が矢数四郎¹⁾によって報告されている点である。

矢数によれば草烏頭・白河附子の冷浸剤は摘出ガマ心臓に対し初期亢奮作用ののち、伝導障碍を起すが、これを煮煎すると、その伝導障碍は消えて持続的な強い作用を発揮することを認め、その強心物質が草烏頭からアルカロイドを分割抽出する過程において、クロロホルム層に移行せず、また硫酸飽和の水層にも溶けない樹脂様の器壁に附着する分割中に存在するとした。筆者らはその実験を追試して、矢数がこのクロロホルム不溶性物質と称する分割はクロロホルムに溶けず、水には易溶であり、イオン交換樹脂によって完全にアルカロイド分割を除去したのもでも摘出ガマ心臓に対して強力な強心作用を現わすことを認め、aconitine, benzoylaconine, aconine はその用量に著しい差はあるが共に摘出心臓に対しては伝導障碍を伴う振幅の縮小を認めた。故に烏頭附子中の強心物質は aconitine 系アルカロイドとは無関係のものであることが予想される。矢数が草烏頭の煮煎液に強心作用を認めることは、煮煎処理によって aconitine 系アルカロイドは加水分解を受けて漸次その心臓毒作用を減少するにも拘らず、傍有の強心性物質は加熱処理に耐えて安定しているため、外見的にその作用は aconitine 系アルカロイドの伝導障碍が消失して、強心作用のみが顕著となったと認められるように思われるのである。また、われわれの行った処理前の材料の冷浸液、煮煎液の摘出ガマ心臓作用はこの矢数の実験の正しいことを確認している。そこで、このような生薬の煮煎処理に耐える強心物質は果してオートクレーブ法による加圧加熱処理に対してどのような態度を示すであろうかということが問題となる。そこで、矢数四郎の報告にもとずいて40min. 加圧加熱処理した材料の粉末10gを用い、水 100ccを加えてマグネチックスターラーで4時間冷浸し遠心分離した上澄液をNa₂CO₃液で中和したものを検液とした。心臓作用は摘出カエル心臓を用い、八木式灌流法によって検すると材料生薬の10⁻³g/ccにおいて、明かな心搏振幅の増大を認め、これをリンゲル液で洗うと元状に回復し、その作用は極めて長時間持続するが、未処理の材料を同様に実験すると、明かな伝導障碍と心搏振幅の縮小、拡張期の停止を認め、リンゲル液で洗っても回復しない事実を認めた。以上の結果から、この加工処理によっても附子の強心成分は分解されず残存していることが明かとなった。なお、この強心成分の分離その本質の究明は引続いて続行中であり、それに関する

知見は近い将来に発表することを期待している。

かくて、漢方臨床家の多年期待していた安全にして有効な附子の生産、そして aconitine 系のジエステル型アルカロイドを含まず、従って劇薬の取扱いを受けなくてもよい生薬が生産され、家庭薬として附子剤が応用されることが可能となる道が開けたと信じている。

終りに、この研究の最初から多額の研究費の支援をおしまれなかった村慶商会社長・村山慶吉氏に感謝すると共に、同氏の友人でありこの研究の理解者である津田禎三氏、大阪府立労研の万代敬三医学博士にも御礼を述べたいと思う。研究の実施面では本学部の薬物学教室の羽野寿教授、岩田平太郎助教授、井上大学院学生の諸氏の助力を得たし、東京大学薬学部の岡本敏彦教授からは mesaconitine, ignavine の Sample を提供して頂いたし、東京医科大学の原三郎教授、矢数四郎氏からは aconitine、附子に関する薬理学上の文献の惠贈を受けたことを併記して感謝の意を表したい。

■引用文献

- 1) Madaus: Lehrbuch der Biolog. Heilmittel, 1, 388 (1938)
- 2) 唐慎微：重修政和經史証類本草(人民衛生出版社版)245 (1957)
- 3) 朱蔚華, 朱兆儀：中藥通報 4, 314 (1958)
中藥志, 1, 272 (1959)
- 4) M. Tamura, T. Namba: Science Report, Osaka Univ. 9, 105 (1960)
- 5) J. Cach, W. R. Dunstan: Proc. 68, 378 (1901);
Heffter, Handb. d. exp. Pharmakol. 2, 287 (1920)
- 6) 原三郎：日薬理誌, 28, 145 (1940); 日本東洋医学誌, 2~3, 48 (1951)
黒田朝太郎：日薬理誌, 47, 21 (1951),
- 7) 後藤担久：日薬理誌, 52, 496 (1956), 52, 511 (1956)
- 8) 矢数四郎：日薬理誌, 54, 880~905 (1958)