

岩上[83]は、血小板活性化因子 (PAF), ADP, コラーゲンによるウサギ血小板凝集に対する当帰芍薬散, 桃核承気湯, 桂枝茯苓丸, 加味逍遙散, 黄連解毒湯, 四物湯, 温清飲, 通導散, 大黄牡丹皮湯の影響を検討したところ, 黄連解毒湯, 温清飲はいずれに対しても強い凝集抑制作用がみられ, 当帰芍薬散は PAF 凝集, ADP 凝集を抑制したと報告している。

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は, 血小板膜に反応する血中の抗血小板抗体によって引き起こされる自己免疫疾患である。野村ら[84]は, 血小板を活性化する 2 種類の抗血小板モノクローナル抗体 (抗 CD9 モノクローナル抗体; NNKY1-19, 抗 Fc $\gamma$  II レセプターモノクローナル抗体; NNKY3-2) を用いて, 血小板凝集に対する影響について検討した。その結果 4 種類の漢方方剤 (小柴胡湯, 当帰芍薬散, 十全大補湯, 柴苓湯) がその活性を部分的に抑制することを報告した。またモノクローナル抗体の血小板への結合性に対する漢方方剤の影響をフローサイトメトリーを用いて検討したところ, NNKY1-19 の凝集抑制はモノクローナル抗体の結合レベルでの抑制ではなかった。したがって漢方薬の NNKY1-19 凝集に対する抑制作用のメカニズムは, アラキドン代謝経路系の影響と考えられた[85]。血管内皮細胞を用いた検討では, 当帰芍薬散は cyclooxygenase mRNA 発現を抑制することも報告されている[66]。

#### 高次中枢機能に対する作用

モデル動物を用いた基礎研究から, 従来の使用法とは趣を異にする当帰芍薬散の臨床応用へと発展していったため, ここでは「病態モデル」の項を先に記載する。

##### (1) 病態モデル動物

小山, 萩野ら[18,19]は, 当帰芍薬散が視床下部・脳下垂体・卵巣系を介して排卵に関与していることを見出した。Hagino ら[86-91]は, このように当帰芍薬散は神経内分泌的に作用することからさらに中枢神経系に対する作用に着目して検討を行った。当帰芍薬散をラットに投与すると, 記憶に重要な脳の部位である大脳皮質や海馬のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 量やカテコールアミン類を増加するなど, 中枢に対する作用を有することを見出した。アセチルコリン受容体はアルツハイマー型認知症で減少することが知られることから, これを一つの契機として当帰芍薬散の抗認知障害効果が期待されるようになってきた。その後, 高次中枢機能に対する作用として, 以下のような基礎研究が報告された。

藤原ら[92,93]は, 8 方向放射状迷路課題を用い, スコポラミンや脳虚血による空間認知障害を当帰芍薬散が濃度依存的に改善することを報告した。

岸川[94]は, 老化促進モデルマウス (SAM) を用い, step-down 型受動的回避学習装置による記憶学習能に対する作用を検討したところ, 当帰芍薬散に有意な記憶能力の改善効果を認めた。

吉田[95]は, 当帰芍薬散が老齢ラットにおいてアセチルコリン合成酵素 (ChAT) 活性の機能低下を回復させることを示した。

閉経期メスラットを用いた検討では, 当帰芍薬散 (500mg/kg) の 1 ヶ月および 3 ヶ月間投与で大脳皮質, 海馬において nAChR を増加させ, ChAT 活性を高めることなどが観察された[96,97]。更年期を想定した卵巣摘出マウスを用いた検討においても, 卵巣摘出による ChAT 活性の低下を正常状態に保ち, step-through 型受動的回避学習装置での記憶能力の改善作用などが観察された[98-101]。

またストレス負荷で記憶の保持能がより低下すること、そして当帰芍薬散により改善することが認められた[102]。カテコールアミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の活性へも影響を与えることが示された[103]。また神経成長因子 (NGF) に関しては高齢のラット、マウスを用いた検討で当帰芍薬散は老化による大脳皮質、海馬などの NGF の低下を抑制する作用があることが示されている[104]。

Itoh ら[105]は、マウスを用いた実験で、当帰芍薬散の単回投与 (50mg/kg あるいは 500mg/kg) では自発運動量を抑制したが、14 日間連続投与では亢進させることを報告している。またスコポラミン処理マウスの運動量の増加に対しては当帰芍薬散連続投与で抑制がみられた。step-down 受動的回避学習での検討ではスコポラミン処理マウスの反応潜時の短縮を当帰芍薬散投与は有意に抑制したが、mecamylamine 処理に対しては影響を与えなかった。アセチルコリン含量に関しては正常マウスの大脳皮質、線状体、海馬で影響はみられなかったが、スコポラミン処理で低下した含量に対しては当帰芍薬散 500mg/kg の単回投与で有意に改善した。

Hagino [106]は、また T 字迷路を用いた実験で当帰芍薬散の作用を検討している。マウスは加齢にともない記憶学習能の低下が起こるが、68 週齢のマウスに当帰芍薬散を 4 週間投与すると、12 週齢のマウスと同程度まで記憶学習能の改善がみられた。培養小脳顆粒細胞を用いた検討においては 25mM K<sup>+</sup> から 5mM K<sup>+</sup> に培養液を変えることで細胞が障害を受け生存率は 20%程度となるが、これに当帰芍薬散を添加することで生存率が 70%に改善されることを見出した。

渡辺ら[107-111]は、当帰芍薬散と当帰、芍薬、川?の 3 種の生薬が共通する四物湯を用いた検討で、8 方向性迷路や T 字迷路においてスコポラミン投与で生じる空間認知障害を改善すること、また生薬としては当帰、芍薬に改善作用が認められたこと、この効果は芍薬中のペオニフロリン類が一部寄与することを示した。さらにスコポラミン誘発ラット空間認知障害に対する芍薬中の配糖体成分の構造活性相関を検討し、pinane 骨格上にアセタールおよびヘミケタール構造をもつペオニフロリン、オキシペオニフロリン、ベンゾイルペオニフロリンは用量依存的に迷路行動障害に拮抗したが、高用量では作用の減弱がみられ、アルピフロリンは影響を与えなかったことから、作用発現には構造上 “cage-like” pinane 骨格が重要であることを示唆している[112]。

飯塚ら[113]は、卵巣摘出マウスを用いて電撃ストレス負荷によるペントバルビタール睡眠障害に対する効果を検討している。正常マウスでは電撃ストレス負荷では睡眠時間の短縮はみられないが、卵巣摘出することで睡眠時間の著明な短縮が観察された。これに対し当帰芍薬散投与は睡眠時間を有意に改善することが示された。

松本[114]は、長期隔離飼育ストレス負荷動物ではペントバルビタール睡眠時間が短縮することを見出した。このペントバルビタールの睡眠作用の減弱には中枢ノルアドレナリン神経系およびコルチコトロピン放出ホルモン (CRF) 神経系の過剰活動、ならびにγ-アミノ酪酸 A (GABAA) 受容体機能の低下が関連することを示した。これに対して当帰の熱水抽出エキスが睡眠障害を改善することが示された。芍薬、地黄について検討したが作用は認められなかったが、当帰はヨヒンビン、メトキサミンの睡眠時間短縮作用を抑制した。その作用は中枢ノルアドレナリン神経活動の亢進を抑えることに由来する可能性が考えられた。

Yabe ら[115]は、ラット中隔野初代培養細胞を用いて 52 種類の漢方方剤の ChAT 活性に対する作

用を検討している、漢方方剤エキス (250  $\mu$ g/ml) 添加により著明な ChAT 活性の上昇がみられたものは、抑肝散加陳皮半夏、帰脾湯、加味温胆湯であったが、当帰芍薬散の添加では ChAT 活性の上昇は認められず直接的作用はないと推定された。

Watanabe ら[116]は、興奮性アミノ酸 glutamate による小脳顆粒細胞障害に対する当帰芍薬散および構成生薬の神経保護作用について検討している。培養小脳顆粒細胞に 1mM の glutamate を添加すると lactate dehydrogenase (LDH) 活性が 7 倍に増加する。このとき当帰芍薬散あるいは構成生薬を加えることで LDH が抑制される。細胞内フリーカルシウムイオン ( $Ca^{2+}$ ) を fura-2 で測定したところ、当帰芍薬散および当帰、川?, 沢瀉, 朮, 茯苓エキスは 10  $\mu$ g/ml から 1mg/ml の濃度範囲で濃度依存的に  $Ca^{2+}$  の放出を阻害した。このことから当帰芍薬散の神経保護作用の一部として glutamate による細胞内  $Ca^{2+}$  レベルの上昇を抑制することが考えられた。培養小脳顆粒細胞を用いた検討では、前述したように当帰芍薬散を添加することで細胞障害を抑制し、その生存率が改善されることが報告されている。

Enomoto ら[117]は、NG108-15 細胞 (神経芽腫細胞とグリオーマのハイブリッド細胞) を用いた電気生理およびカエル神経筋伝達に及ぼす当帰芍薬散の効果を検討している。ハイブリッド細胞では当帰芍薬散は活動電位の  $Na^{+}$  と  $Ca^{2+}$  を低下させた。構成生薬の作用では蒼朮>>芍薬, 沢瀉, 当帰, 川?であった。当帰芍薬散, 蒼朮は細胞内 Ca 濃度上昇を誘導した。しかしながら神経筋接合部では作用は認められなかった。

## フリーラジカル

高次中枢神経系への作用を活性酸素, ラジカル消去作用と関連させて検討した報告もみられる。

### (1) 病態モデル動物

Gergel ら[118,119]は、5 種類の漢方薬 (小柴胡湯, 黄連解毒湯, 当帰芍薬散, 柴朴湯, 柴苓湯) のホスファチジルコリンリポソームの脂質過酸化および OH ラジカル消去作用に対する効果について検討し、黄連解毒湯の作用が強かったが、被験薬のいずれの漢方方剤も濃度依存的に脂質過酸化を抑制したことを報告している。

Stefek ら[120]は、ラット肝臓ミクロソームを用いて黄連解毒湯および当帰芍薬散の脂質過酸化に対する作用を検討した。黄連解毒湯は酵素的, 非酵素的に抗酸化作用を示し、当帰芍薬散では作用は観察されなかった。一方、当帰芍薬散では DPPH の減少がみられ、ラジカル消去作用が推定できたと報告している。

植田ら[121,122]は、当帰芍薬散のラジカル消去作用と過酸化脂質生成に対する作用を electron spin resonance (ESR) spectrometry で解析した。当帰芍薬散は 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals (DPPH), スーパーオキサイド ( $O_2^{\cdot-}$ ), ヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ ) を濃度依存的に消去した。またマウスの脳ホモジネイトを用い carbon centered radicals ( $\cdot C$ ) と thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) 生成に対し濃度依存的に消去した。当帰芍薬散は脂溶性の DPPH ラジカルならびに活性酸素種などの水溶性ラジカルの消去作用が認められた。また老齢ラットの大脳皮質, 海馬, 線状体での神経伝達物質, TBARS 生成, superoxide dismutase (SOD) 活性に対

する影響を検討したところ 4 週間の当帰芍薬散の経口投与でモノアミン代謝産物、グルタメート (Glu)、グルタミン (Gln) 量の減少が認められ、ミトコンドリア画分での SOD 活性が上昇し、TBARS 生成は抑制された[123]。老化促進マウス (SAM/P-8) では線状体でのモノアミンならびにアミノ酸への影響を検討し、DOPAC, HVA, 5HIAA, Glu, Gln ならびに Gly が有意に低下したことを報告[124]している。

これらのことから当帰芍薬散は視床下部・脳下垂体・卵巣系を介して、あるいは直接的に脳に働き、nAchR や ChAT 活性を増強、モノアミン類に作用することにより神経伝達機能を改善するものと考えられる。またカテコールアミン類合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素活性を黒質などで高めるという成績が得られており、これらの総合的な働きにより記憶学習能の改善効果を現わすものと推定された。このような基礎研究をきっかけとして当帰芍薬散の認知症への臨床応用が試みられ、いくつかの報告例がある。

## (2) 臨床薬理

山本[125,126]は、アルツハイマー型認知症 93 例を 2 群に分け 1 群に当帰芍薬散を、対照群にピフェメランなどの脳代謝改善剤を 8 週間投与し検討した。全般改善率は当帰芍薬散群が 33.3%、対照群が 21.4%であったが有意差はなかった。しかしながらアルツハイマー病のほうがアルツハイマー型老年認知症の群に比べて長期記憶、書字能力などに改善がみられたとしている。また別に認知症患者 42 例を対象に検討した報告では、8 週間投与で覚醒の障害、放心状態、抑うつ気分、譫妄などが改善された。漢方医学的な「証」でいえば虚証に有用であったと報告している。

水島ら[127,128]は、アルツハイマー型、脳血管性認知症を含めて 42 例に対し、当帰芍薬散を 8 週間投与したところ、やや有用以上 71%と有効性が示されている。精神症状、長谷川式スケールともに改善がみられた。このほかアルツハイマー型あるいは混合型認知症に用い有用であったとの十束ら[129]、工藤ら[130,131]の報告をはじめ、認知症[132-135]、パーキンソン病、症候性パーキンソン病、脳血管性認知症[136]、脳血管障害後遺症[137]などの臨床研究報告がある。

多施設共同研究として稲永ら[138,139]は、老年期の認知障害のある患者 81 例を対象として 9 施設、13 人の医師による当帰芍薬散の治療効果について報告している。アルツハイマー型認知症 (SDAT) と脳血管性認知症 (VD) の診断基準は DSM-III-R に基づいた。解析対象症例は 80 例であり VD40 例、SDAT38 例、混合型 2 例であった。GBS 尺度による重症度を治療前と治療後で比較したところ、運動機能全般重症度は改善傾向、知的機能全般重症度では明らかな改善、感情機能全般重症度は明らかな改善、認知症に共通なその他の症状で改善傾向、睡眠障害全般では明らかな改善、精神症状全般では明らかな改善を認めた。とくに睡眠障害の改善が目ざされると述べている。

また稲永ら[140]は、当帰芍薬散を老年期認知症以外の患者で睡眠改善作用があるか検討した。睡眠障害の治療を受けている 5 例を対象としたところ、3 例では従来服用していた薬を中止して、当帰芍薬散で正常な睡眠が得られた。2 例では従来からの薬と併用して睡眠が改善し、従来の薬を減量することができた。

## モルヒネ退薬反応

疼痛緩和の目的でモルヒネが用いられるが耐性と依存が形成されるため、癌患者での除痛には効果の減弱が起り、退薬時には退薬症状が誘発される。耐性形成の抑制あるいは耐性からの回復が

図られれば、投与量の増量なしに除痛が可能となり、ひいては退薬時の症状の緩和も可能となる。モルヒネとの併用効果に当帰芍薬散の有用性が示されてきた。

#### (1) 臨床薬理

山西ら[141]は、当帰芍薬散服用中の患者におけるモルヒネによる癌性疼痛のコントロール状況について報告している。モルヒネと当帰芍薬散の併用が2週間以上の13例について疼痛程度、有痛時間、睡眠時間、一般全身状態、日常生活の意欲程度などについて検討した。進行性の癌であることを考慮すると疼痛程度、有痛時間が2週間で改善したことや、睡眠時間、日常生活の意欲程度、一般全身状態が前後で差がみられないことは評価できるとしている。

#### (2) 病態モデル動物

山本ら[142-144]は、無処置およびモルヒネ耐性ラットのモルヒネ鎮痛に対する当帰芍薬散(0.1g, 0.5g, 1.0g/kg, 経口)の影響について検討した。モルヒネ7mg/kg1日1回投与時、第2日目、第3日目の鎮痛効果は第1日目のそれぞれ56%および24%でありラットに耐性が形成される。またモルヒネ10mg/kgを1日1回4日間投与し、最終投与1日、5日目のモルヒネ7mg/kgの鎮痛効果はモルヒネ無処置マウスの鎮痛効果のそれぞれ30%、37%であり、1日目、5日目では耐性が認められる。しかしながら10日目では73%であり有意差はなく耐性は消失した。当帰芍薬散反復投与はモルヒネ耐性が存在する1日、5日後ではモルヒネ鎮痛を増強したが、10日後ではモルヒネ鎮痛の増強は認められなかった。このことから当帰芍薬散はモルヒネ耐性からの回復を促進することが示された。すなわち当帰芍薬散はモルヒネ無処置ラットにおけるモルヒネ鎮痛には影響を与えず、モルヒネ処置ラットにおいては減弱したモルヒネ鎮痛を増強することが示された。

中山ら[145]は、モルヒネ依存モルモット回腸のナロキソン誘発性収縮反応(NIC)をモルヒネ退薬反応のモデルとして、17種類の漢方薬の作用を検討した。当帰芍薬散、十全大補湯、および大防風湯がNICを抑制した。これら漢方方剤の共通する生薬4種について同様の検討を行ったが、蒼朮エキスが有効性を示し、またアトロピン存在下でもNIC抑制効果が認められた。アトロピン存在下でのNICはタキキニン拮抗薬CP-96,345によって抑制された。また蒼朮エキスは外因性のアセチルコリン、サブスタンスPおよびneurokinin Aによる回腸収縮は抑制しなかったが、ニコチンおよび低頻度電気刺激による回腸収縮を抑制した。このことから蒼朮は回腸壁内神経終末からのアセチルコリンおよびタキキニンの遊離を阻害することでNICを抑制すると考えられた。また蒼朮はモルヒネ退薬ラットの排便回数、排便量、下痢発現個体数を著しく減少させた。

### 鎮痛作用

#### (1) 病態モデル動物

伊丹ら[146]は、解熱作用について細菌内毒素(LPS)を用いた検討を行っている。LPSを静脈内に投与すると2相性の発熱曲線が得られ、1峰目の発熱はLPSの直接作用あるいは末梢で2次的に産生された内因性発熱物質(EP)が脳血液関門の末梢側の中枢に作用したものとする説がある。2峰目については脳血液関門の中枢側の発熱中枢に作用したものと考えられ、プロスタグランジンの生成が含まれると推定されている。8種の漢方方剤(葛根湯、香蘇散、大承気湯、小柴胡湯、黄連解毒湯、白虎加人参湯、当帰芍薬散、五苓散)を検討したところ、平常体温には影響を与えなかった

が、大承気湯、当帰芍薬散、小柴胡湯の3種にLPS発熱に対する解熱作用が確認された。大承気湯では1峰目と2峰目の発熱を抑制した。当帰芍薬散では2峰目の発熱のみ抑制されたことから、発熱中枢、プロスタグランジンなどを介した作用が推定できる。

杉山[147]は、駆?血剤（血府逐?湯、桃核承気湯、桂枝茯苓丸、加味逍遙散、当帰芍薬散）の鎮痛効果を慢性疼痛モデルであるSART（specific alternation of rhythm in temperature）ストレスマウスおよび正常マウスを用いて芍薬甘草湯を対照薬として検討した。その結果、加味逍遙散、当帰芍薬散および芍薬甘草湯にSARTストレスを用いた実験系でのみ鎮痛効果が得られた。血府逐?湯にも鎮痛効果が認められたが弱いものであった。正常マウスに対しても鎮痛効果を示すアミノピリンとは異なり、ノイロトロピンと類似したものであった。駆?血剤の鎮痛効果はノイロトロピンと同様、下行性痛覚抑制系の機能低下の改善によるものと思われた。

前田ら[148]は、抗炎症作用を検索する目的で、急性浮腫を惹起させる起炎酵素であるヒアルロン酸加水分解酵素 hyaluronidase に対する阻害作用を検討している。8種の漢方方剤の阻害活性を検討したところ、芍薬甘草湯、葛根湯、柴胡桂枝湯、当帰芍薬散などいずれの方剤にも阻害作用がみられた。芍薬甘草湯、葛根湯、柴胡桂枝湯はとくに強く、甘草、芍薬が共通する生薬であった。

## (2) 臨床薬理

当帰芍薬散を鎮痛で用いた臨床報告はあまりみられないが、以下のような例がある。植松ら[149]は、非定型顔面痛に和漢薬治療を行った12例について報告をしている。和漢薬は当帰芍薬散4例、五苓散3例、加味逍遙散2例、桃核承気湯2例、柴胡加竜骨牡蛎湯1例であった。効果は著効1、有効2、やや有効1、無効8であり、治療法の確立していない非定型顔面痛に対しては和漢薬治療は試みるべき方法であるとしている。

寺澤ら[150,151]は、リウマチの症例について当帰芍薬散加附子を用いて、活動性が低下し同時に食欲や全身倦怠感の軽減を得られた例を報告し、リウマチのような慢性疾患では貧血や低栄養状態が持続し、身体の冷えや、食欲不振や全身倦怠感を訴える症例があり、このようなときには補気血の剤といわれる方剤を投与することで全身状態を好転させようとしている。

## 免疫系に対する作用

当帰芍薬散の免疫系に対する作用についても多くの報告がなされている。

### (1) 病態モデル動物

Iwamaら[152,153]は、補中益気湯、十全大補湯、当帰芍薬散の経口投与における免疫応答への影響について検討している。補中益気湯、十全大補湯の7日間投与で血清凝集素価（HA価）を高めたが、当帰芍薬散の1ヵ月投与でHA価とrosette forming cells(RFC), hemolytic plaque forming cells (HPFC)を増加させる傾向がみられ、またプレドニゾンによるRFC数の減少を防御することが観察された。

免疫複合体は全身性エリテマトーデス（SLE）や関節リウマチなどの自己免疫疾患と関連している。

Iijimaら[154]は、SLE様病態を自然発生することで知られるMRL1/1マウスを用いた検討を行っ

ている。MRLl/1 マウスは polyclonal B cell activation に伴って多量の自己抗体が産生され、その結果、血中に免疫複合体が絶えず残存するため病態が形成される。当帰芍薬散は血中の自己抗体量 (ssDNA 抗体や dsDNA 抗体量) には影響を与えなかった。一方、免疫複合体クリアランスに対する当帰芍薬散、猪苓湯、桂枝茯苓丸、柴苓湯の影響を検討したところ、検討対象とした方剤の中では、当帰芍薬散のみが血中からの免疫複合体除去能 (クリアランス) を高めることを報告している。

免疫複合体クリアランス促進に関与する当帰芍薬散の構成生薬を明らかにする目的で検討を行ったところ、各生薬単独では促進作用を示さなかった。また当帰芍薬散より生薬を一味除いた煎剤を作成し (一味抜き処方) 検討したところ、当帰を除いたもの、蒼朮を除いたもので促進作用が消失した。クリアランス促進作用は当帰と蒼朮が関係し、生薬相互間の協力作用が考えられた[155]。また移植片対宿主反応 (graft vs host reaction : GVHR) を示すモデルマウスを作成し検討した報告では、コントロールでは血中免疫複合体が増加するのに対し、当帰芍薬散投与群では増加を抑制する作用が観察された[156,157]。当帰芍薬散は卵巣摘出に伴うマイトジェン活性、補体価などの変動を回避する作用が認められた。また T 細胞について胸腺リンパ球表面抗原を指標としてフローサイトメトリーにより検討したところ、当帰芍薬散投与群では CD4+CD8+ の低下を抑制するなど、T 細胞分化への影響を改善することが示された[100]。

免疫複合体は主として網内系細胞であるマクロファージによってクリアランスされる。またこの作用はマクロファージの Fc レセプターや補体レセプターを介して行われる。そこでマクロファージが人工免疫複合体に結合することに対する当帰芍薬散の影響を *in vitro* の系で検討したところ、用量依存的に結合能を高めることが判明した。さらに当帰芍薬散の構成生薬で検討したところ、生薬単独では結合能を高める作用は認められなかった。そこで一味抜き処方で検討したところ、当帰一味抜き処方では免疫複合体結合能の低下が観察された。また当帰一味抜き処方に別に作成した当帰煎液を添加し、当帰芍薬散と比較したところ、後から当帰を添加しても結合能亢進は認められず、方剤として生薬を同時に煎じることが作用発現に関与していることが示された。この作用は当帰と蒼朮を同時に煎じた時にコントロールと比較して結合能の増加が起こることが明らかとなった[158,159]。フローサイトメトリーによりマクロファージの細胞表面の Fc レセプターの発現を解析したところ、当帰芍薬散で増加することが観察された[160]。

Izumi ら[161]は、小柴胡湯、大柴胡湯、当帰芍薬散、五苓散、葛根湯、柴胡桂枝湯をはじめ 18 種類の漢方方剤のマクロファージ RAW264.7 細胞を用いて一酸化窒素 (NO) 産生に対する影響を検討した。対象とした方剤は作用の強弱はあるものの NO 産生を促進した。さらに透析を行ったところ透析内液に活性が認められたことから、分子量の大きいもの (30,000 以上) が活性発現に関与するものと推定できた。小柴胡湯、大柴胡湯、当帰芍薬散、五苓散、葛根湯、柴胡桂枝湯について nitric oxide synthase (NOS) の阻害剤である NG-monomethyl-L-arginine acetate 添加実験を行った結果から、RAW の NOS が漢方方剤添加により誘導され NO 産生が起こることが確認された。また先に述べたように、リンパ球混合培養では T 細胞の初期活性化のマーカーの c-myc、中後期のマーカーの IL-2 および TSP (mRNA) 発現を当帰芍薬散が抑制することが報告されている[66]。

その他の作用

### 1) 皮膚科領域での検討

臨床的には尋常性?瘡 (ニキビ) に対する和漢薬療法[162]や、皮膚科疾患の和漢薬治療がみられる[163,164]。基礎的研究では、Higaki ら[165]は、*Propionibacterium acnes* に対しよく用いられる 11 種類の漢方方剤の抗菌作用について検討している。最も抗菌作用が強かったのは黄連解毒湯であったが、当帰芍薬散には顕著な作用は認められなかった。

橋本ら[166]は、28 種の生薬と 22 種の漢方方剤が豚表皮 DNA 合成に与える影響と  $\beta$ アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性に与える影響を豚皮膚器官培養系を用いて検討している。当帰芍薬散ではとくに著明な作用は認められなかったが、当帰芍薬散構成生薬のうちでは川?, 茯苓, 朮ではチミジンの取り込みを抑制し、茯苓は  $\beta$ アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性を有意に増強した。

### 2) 血圧, 心臓に対する作用

犬を用いた漢方方剤の心臓に対する作用の検討がある[167]。また Sugawara ら[168]は、中将湯, 大柴胡湯, 黄連解毒湯, 当帰芍薬散, 桂枝茯苓丸の *angiotensin-converting enzyme (ACE)* に対する効果を検討している。当帰芍薬散をはじめいずれの漢方方剤でも  $100 \mu\text{l}$  の量で 60%程度の阻害活性が得られた。当帰芍薬散については活性成分の部分精製を試み、分子量 10,000 以下のものに ACE 阻害活性があることを報告している。

鈴木ら[169]は、漢方方剤 10 種類のマウス血清コルチコステロン濃度に対する影響について検討し、桂枝湯, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 当帰芍薬散において対照群に比べ有意なコルチコステロンレベルの上昇を認めた。

### 3) 毒性・催奇形性・体内動態

柳澤ら[170]により、当帰芍薬散のラットにおける単回投与毒性試験および 13 週間反復投与毒性試験ならびに 4 週間回復性試験が実施されている。雌雄とも単回投与ではまったく死亡例は認められなかったが、概略の致死量は  $8\text{g/kg}$  以上と推定される。13 週間反復投与では投与期間終了時の検査では統計的に有意な差が認められた項目があるが (雄における体重増加, 総摂餌量の増加, 副腎重量の増加, 雌におけるヘモグロビンの増加, 下垂体重量の低下, 甲状腺重量の増加など), 関連する検査値や病理組織学的には著変がなく毒性的意義に乏しいとしている。

油田ら[171]は、当帰芍薬散の催奇形性試験を行っている。陽性対照薬としては *ethylenethiourea (ETU)* を用いた。当帰芍薬散および ETU を妊娠ラットの器官形成期に経口投与し、母動物 (F0), 胎仔 (F1), 新生仔 (F1), 次々世代 (F2) および 3 代目の胎仔 (F3) に及ぼす影響を検討した。母動物 (F0), 胎仔 (F1) は対照群と差はなかった。新生仔 (F1) では出生時の体重で雌に有意な減少がみられたが、その他の項目では差はなく生後の発育, 機能に障害を残さないと考えられた。ETU 群では全例が死亡した。成熟仔 (F1), 胎仔 (F2) でも異常は認められなかった。新生仔 (F2) では体重の増加抑制が雌雄に哺育期間でみられたが、精巣下降, 膈開口, 水泳力試験, 懸垂力試験, 学習力試験の各項目では対照群より良い成績であった。成熟仔 (F2), 胎仔 (F3) では異常は認められなかった。

竹田ら[172]は、当帰芍薬散を経口投与した場合の成分の体内動態を芍薬中の *paeoniflorin*,



albiflorin および蒼朮中の  $\beta$ -eudesmol を指標として EIA 法で検討している。当帰芍薬散 0.5g/kg 投与で paeoniflorin, albiflorin の T<sub>max</sub> は 30 分であり, C<sub>max</sub> は 52.3±3.9, 3.0±0.5ng/ml であった。投与後 4 時間までにほとんどが血中より消失した。当帰芍薬散 2.0g/kg 投与では投与後 6 時間までに血中より消失した。β-eudesmol は検出感度以下であった。

### 薬剤使用評価 (DUE)

薬剤使用評価 (DUE) は医薬品の適正使用を図るうえで有用で効率が良いプログラムである。臨床的に当帰芍薬散は貧血に有用とされているが[57-59], 赤瀬ら[173-175]は, 病院薬剤部の立場から DUE を試みた。貧血に対して鉄剤または当帰芍薬散を処方された患者のカルテから retrospective に血液検査値を解析し, 有効性, 安全性, 経済性について検討した。対照はクエン酸第一鉄ナトリウム製剤群 217 例, 当帰芍薬散 147 例であった。血清鉄, 赤血球数, 血色素量, Ht 値のうち血清鉄はほとんどの症例で測定されておらず評価できなかったが, ほかの各値は当帰芍薬散投与群で高い改善効果が認められた。経済性では併用薬 (消化器用薬) のコストも含めて算定した結果, 当帰芍薬散のほうが平均 2,000 円程度低く経済的であった。悪心などの副作用発現率は当帰芍薬散群 0.68%, クエン酸第一鉄ナトリウム製剤群 43.3%であった。

### 製剤学的検討

佐藤ら[176-178]は, 当帰芍薬散エキスの安定性に関する検討を行い, 保存温度が高いほど, 保存期間が長いほど製剤の着色 (褐変化) が進むこと, 褐変化はアミノ酸と糖の消費および高分子成分の生成に関連していることを報告している。また強制加熱劣化試験を実施し, Maillard 反応 (非酵素的に起こる縮合反応) が起こっていることを示した。また漢方方剤の煎じ液作製時の成分の煎液中への移行についての報告[179]がある。

### 生薬での検討

当帰芍薬散を構成する各生薬の生理活性に関しては多くの研究報告があるが, 当帰芍薬散としての薬効発現に関連していると考えられる作用としては, 列挙すると以下のようになる。

#### 1) 子宮運動に対する作用

Harada ら[180]は, 当帰エキスをウサギの十二指腸に投与すると子宮運動を亢進することを示した。さらに水溶性画分を得て静脈内投与すると子宮は収縮し血圧は下降した。この反応はアトロピンで拮抗することから, 活性成分はコリン作動性活性を持つものと推定された。

Ozaki ら[181]は, 当帰成分 ferulic acid が経口投与では 300~1,000mg/kg, 静脈内投与では 30~100mg/kg の用量で子宮運動を抑制することを観察している。川?の tetramethylpyrazine にも同様の阻害活性が認められるが, 両者には相乗的に働くという。

#### 2) 内分泌系に対する作用

排卵前卵胞では当帰芍薬散は排卵や黄体化を促進し, 黄体ではプロゲステロン産生と分泌促進作用を示すが, 構成生薬のうち当帰, 芍薬, 茯苓, 沢瀉が関与していることが報告されている[24-28]。

また卵胞培養系を用いた一連の研究から、芍薬にエストロジオール分泌刺激作用が認められ[36-38]、また当帰、芍薬が IL-6 を有意に増加させること、蒼朮、茯苓では IL-6 分泌量の減少傾向を示すことが報告されている[39]。

妊娠ラット子宮収縮 (in vitro) に対する作用では、当帰芍薬散は明らかな抑制作用を示すものの、当帰、芍薬、川芎の各水溶性エキスはともにラット子宮収縮に対し明らかな作用を示さなかった[72,73]。ほかに駆逐血生薬といわれる牡丹皮、芍薬の成分である paeonol, paeoniflorin の水と電解質排泄に及ぼす影響について検討した川島ら[182]の報告がある。

### 3) 血液凝固線溶系に対する作用

寺澤ら[183-185]は、日本産当帰と中国産当帰について臨床効果を検討し、深部体温上昇作用を示した。また当帰、川芎、沢瀉、芍薬に凝固阻害活性が認められた[80]。また小菅ら[186]は、生薬の抗凝血活性を検討し、当帰の熱水エキスより得た酢酸エチル可溶部に血液凝固時間の延長作用があることを見出した。血小板凝集を指標とした試験では、当帰熱水エキスがコラーゲンを凝集惹起剤とした場合の凝集を阻害することを見出し、活性物質としてアデノシンが単離された[187]。また ligustilide や butylidenephthalide にも血小板凝集阻害活性をもつことが報告されている[188,189]。岩上[190]は、当帰、川芎の酢酸エチル画分とブタノール画分に血小板凝集抑制活性を見出している。

### 4) 中枢神経系に対する作用

当帰の精油成分は、呼吸運動、自発運動量の抑制などの中枢抑制作用、鎮静催眠状態に伴う体温低下、血圧下降を起こすことなどが古くから報告されている[191]。スコポラミン誘発空間認知障害に対し当帰、芍薬に改善作用が認められたことが報告され、この効果は芍薬中の paeoniflorine 類が寄与すること[107-111]、作用発現には“cage-like” pinane 骨格が重要であることが示されている[112]。また長期隔離飼育マウスでの闘争行動の抑制作用には当帰、川芎が重要な働きをしていることが示唆され、当帰の熱水抽出エキスが睡眠障害を改善することが報告[114]されている。

培養小脳顆粒細胞を用いた系で当帰、川芎、沢瀉、蒼朮、茯苓エキスは glutamate による細胞内 Ca<sup>2+</sup> レベルの上昇を抑制した。当帰芍薬散の神経保護作用の一部に寄与することが考えられた[116]。さらに培養小脳神経細胞を用い、中国製の市販注射剤（当帰注射剤、川芎注射剤、丹参注射剤）のグルタミン酸合成酵素 (GS) 活性の賦活作用および GS 阻害薬に対する拮抗作用を検討したところ、当帰製剤が共存するグリア細胞数の多少に関わらず、GS 活性を亢進し賦活作用が認められたという報告もある[192]。

蒼朮エキスは外因性のアセチルコリン、サブスタンス P および neurokinin A による回腸収縮は抑制せず、ニコチンおよび低頻度電気刺激による回腸収縮を抑制した。蒼朮はモルヒネ退薬ラットの排便回数、排便量、下痢発現個体数を著しく減少させる作用を有するなど、モルヒネ耐性や依存の改善効果には蒼朮が一部寄与していると考えられている[145]。

### 5) 免疫系に対する作用

当帰中の多糖類はインターフェロン・インデューサーであるばかりでなく抗補体活性が認められている。Kumazawa ら[193-195]は、脾細胞マイトジェン活性、インターフェロン誘発活性など免疫

賦活作用があることを示している。また Yamada ら[196-199]は、当帰の粗多糖画分 (AR-4) にマイトジェン活性、抗補体活性、インターフェロン誘発活性、抗腫瘍活性を報告している。さらに当帰の抗補体活性多糖としてはアラビノガラクトサンやペクチンなどを見出しているが、それらについては総説に詳しい[200,201]。原中ら[202]は、当帰水エキスをマウスに経口投与するとマクロファージを活性化し、LPS の刺激を加えることで腫瘍壊死因子 (TNF) の産生が誘導されることを報告し、当帰の抗腫瘍活性の発現機構を推定している。

免疫複合体に関する一連の研究から、*in vivo* の免疫複合体クリアランス促進に対しては生薬単独では促進作用を示さないが、当帰の薬効発現への寄与が考えられた[155]。マクロファージの結合能の結果からも生薬単独では結合能を高める作用は認められなかったものの、免疫複合体結合能の増加作用は当帰と蒼朮の協力で得られるものと考えられた[158,159]。

## 6) 鎮痛作用・抗炎症作用

当帰の熱水エキスはマウス酢酸 *writhing* 法で鎮痛作用が認められている。鎮痛作用物質は *falcarindiol*, *falcarinolone* などのポリアセチレン化合物であった。当帰の水性エキスにはマウス *whittle* 法による色素透過抑制作用が認められ、抗炎症成分として  $\beta$ -sitosterol-D-glucoside が得られている[203,204]。

Kojima ら[205]は、マウスを用いアジュバント関節炎に対する四物湯 (当帰, 川?, 芍薬, 地黄) の抗炎症作用を検討し、この作用は川?を除いた四物湯では消失し、芍薬, 当帰を除いたものでは弱くなることを確認した。生薬単独では川?に作用が確認され、芍薬, 当帰が相加的に作用しブレンド効果を示すことが認められた。

Sugishita ら[206]は、酢酸 *writhing* 法で *paeoniflorin* の経口投与により濃度依存的な鎮痛作用を示すことを報告している。鎮痛作用は芍薬エキスにおいても同様に認められるとしている。また芍薬水エキスの経口投与はマウスのカラゲニン浮腫を抑制し抗炎症作用を示すこと、*paeoniflorin* の経口投与で炎症の抑制がみられることなども報告されている。豚表皮 DNA 合成に対しては川?, 茯苓, 蒼朮でチミジンの取り込みを抑制した。また茯苓は  $\beta$  アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性を有意に増強した[167]。

漢方薬の研究を行うと、一つの生薬に多彩な作用が見出されたり、弱いと思われていた漢方薬の作用が適切な病態モデルに対しては作用を発揮することがある。このようなことは、*in vitro* の単純化された系では説明できない作用機序が存在し、生体のネットワークを考えた研究の方法論の確立に迫られていることを示している。

当帰芍薬散は婦人科領域において卵巣機能不全、不妊症などの治療に広く用いられ、駆?血剤の一つでもあることから、血液循環や卵巣機能に対する作用が検討された。その結果、血液循環改善作用、血小板凝集抑制作用、黄体機能不全改善作用、プロゲステロン分泌、LH 存在下でのエストロゲン合成促進などの作用が確認された。その後、当帰芍薬散は排卵の神経内分泌系による制御機構を調節することから、中枢機能を直接修飾している可能性が検討され、脳内アセチルコリンレセプターの合成や、ノルエピネフリン濃度を増加することが明らかにされた。これを一つの契機として、老化促進モデルマウスの記憶学習能の改善やスコポラミン誘発による空間認知障害の改善が報告さ

れ、抗認知症効果が期待され、臨床的に応用され成果をあげてきた。また、プロスタグランジンの産生異常を修飾することや、血中からの免疫複合体除去能を増加させ、マクロファージの免疫複合体への結合能を亢進させることから、自己免疫疾患への応用が示唆されてきている。

当帰芍薬散に関する研究を概観したが、それぞれにおいて課題を残していることとは思われるものの、今まで脈絡がなく全身や系統に作用すると考えられてきた当帰芍薬散の多彩な効果が、ある程度理解できるようになってきた。すなわち単に一つの作用、一つの臓器というのではなくて、生体のネットワークを考慮してはじめてその作用の全貌が明らかになってくるものと思われる。

## 文献

- [1] 亀井 清, 中村幸雄, 吉村泰典, 他: 不妊領域における漢方薬療法による治験. 産婦の世界, 32 : 731~736, 1980
- [2] 長池文康, 鈴木雅洲, 星合 昊, 他: 不妊症治療における漢方製剤の効果. 産婦の世界, 35 : 311~314, 1983
- [3] 雪村八一郎, 佐藤 晃, 山田隆司, 他: 和漢薬治療を試みた多嚢胞性卵巣, 下垂体腺腫による不妊症例. 信州医誌, 31 : 228~232, 1983
- [4] 玉舎輝彦, 大野洋介, 山田俊夫, 他: 不妊症患者ならびに排卵障害を訴える未婚女性に対する漢方の試み. 日不妊会誌, 27 : 472~477, 1982
- [5] 熊谷典子, 白河尚子, 鎌田常子, 他: 不妊症における漢方薬の使用経験. 産婦の世界, 35 : 627~631, 1983
- [6] 村山 茂, 斎藤達郎: 当帰芍薬散による Gonadotropin-Resistant Ovary Syndrome の 1 治験例. 日産婦東京会誌, 32 : 248~255, 1983
- [7] 山崎典子, 板東 尚, 松本 央, 他: 挙子希望例における漢方薬の効果. 産と婦, 52 : 282~284, 1985
- [8] Koyama T, Ohara M, Ichimura M, et al : Effect of Japanese kampo medicine on hypothalamic-pituitary-ovarian function in women with ovarian insufficiency. Am J Chin Med, 16 : 47~55, 1988
- [9] 福島峰子: 黄体機能不全. 産婦の世界, 34 (増刊) : 127~134, 1982
- [10] 村田高明: 漢方による月経異常の治療. 産婦治療, 45 : 330~336, 1982
- [11] 岩淵慎助, 米本行範: ツムラ当帰芍薬散による女性不妊症の治療成績. 産婦治療, 45 : 383~390, 1982
- [12] 安井敏之, 苛原 稔, 青野敏博, 他: 排卵障害患者に対するクロミフェン・当帰芍薬散併用療法の有用性の検討. 日不妊会誌, 40 : 83~91, 1995
- [13] 武井成夫, 向井治文, 上山 護, 他: 黄体機能不全症に対する当帰芍薬散, 桂枝茯苓丸の使用経験. 日産婦関東連合会報, 32 : 89, 1980
- [14] 假野隆司, 西川 潔: 更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全症に対する漢方薬療法. 日不妊会誌, 30 : 367~376, 1985
- [15] 假野隆司: 卵巣機能不全不妊症に対する漢方療法. 日不妊会誌, 33 : 617~622, 1988

- [16]假野隆司：芍薬甘草湯と比較した随証療法による当帰芍薬散，加味逍遙散，桂枝茯苓丸の高 prolactin 血性卵巣機能不全不妊症に対する作用。日不妊会誌，36：414～421，1991
- [17]假野隆司，伊藤親昭，笠松 源，他：不妊症治療ならびに安胎薬として漢方方剤を投与した分娩 200 例の予後の臨床的研究。日不妊会誌，36：612～620，1991
- [18]Koyama T, Hagino N, Cothron AW, et al: Effect of Toki-shakuyaku-san on ovulation induced by human menopausal gonadotropin in rats. *Am J Chin Med*, 16 : 169～172, 1988
- [19]小山崇夫，萩野信義，Cothron AW，他：幼若ラットの hMG 誘発排卵に対する当帰芍薬散の効果。最新の漢方薬理，*Excerpta Medica*, Tokyo, 1988, pp165～169
- [20]福島峰子，太田博孝：芍薬甘草湯と当帰芍薬散の内分泌学的作用の比較。最新の漢方薬理，*Excerpta Medica*, Tokyo, 1988, pp170～176
- [21]三宅 侃，田坂慶一，大塚志郎，他：和漢薬の視床下部?下垂体還流系における LH-RH と LH 分泌に対する作用。産婦漢方研のあゆみ，4：74～77，1987
- [22]福島峰子，成田章子，太田博孝，他：芍薬甘草湯の下垂体 dopamine receptor への作用。産婦漢方研のあゆみ，4：93～97，1987
- [23]Usuki S : Effects of Hachimijiogan, Tokishakuyaku-kusan and Keishibukuryogan on estrogen and progesterone secretion by rat preovulatory follicles. *Am J Chin Med*, 14 : 161～170, 1986
- [24]Usuki S : Effects of Hachimijiogan, Tokishakuyakusan and Keishibukuryogan on progesterone and 17  $\alpha$  -hydroxyprogesterone secretion by rat corpora lutea in vivo. *Jpn J Fertil Steril*, 3 : 60～66, 1988
- [25]Usuki S : Effects of Hachimijiogan, Tokishakuyakusan and Keishibukuryogan on progesterone secretions by corpus luteum. *Am J Chin Med*, 15 : 109～115, 1987
- [26]Usuki S : Effects of Chinese herbal medicines on progesterone secretion by corpus luteum. *Jpn J Fertil Steril*, 31 : 482～486, 1986
- [27]臼杵 ?，岩崎寛和，宮川創平，他：漢方製剤と gonadal steroidogenesis. *和漢医薬誌*，3：219～222，1986
- [28]Usuki S : Blended effects of herbal components of Tokishakuyaku-kuasan on rat corpus luteum function in vivo. *Am J Chin Med*, 16 : 107～116, 1988
- [29]Usuki S : Hachimijiogan and Tokishakuyakusan enhance deoxyribonucleic acid  $\alpha$  -nucleotidyltransferase activity in relationship to DNA synthesis by ovarian follicles via a cyclic AMPsystem. *Am J Chin Med*, 16 : 37～46, 1988
- [30]Usuki S : Tokisyakuyakusan stimulates cyclic adenosine3',5'-monophosphate accumulation and deoxyribonucleic acid  $\alpha$  -nucleotidyltransferase activity in rat ovaries. *Jpn J Fertil Steril*, 33 : 385～396, 1988
- [31]Usuki S, Kotani E, Kawakura Y, et al : Tokishakuyakusan effect on DNA polymerase  $\alpha$  activity in relationship to DNA synthesis before and/orafter the LH/FSH surge in rats. *Am J Chin Med*, 23 : 231～242, 1995
- [32]武谷雄二，林 直樹，久具宏司，他：下垂体前葉に対する温経湯の直接作用。産婦漢方研のあゆみ，4：69～73，1987

- [33]武谷雄二, 久具宏司, 林 直樹, 他: 温経湯のラット下垂前葉細胞への直接効果. 最新の漢方薬理, *Excerpta Medica*, Tokyo, 1988, pp194~199
- [34]田中俊誠, 古田伊都子, 工藤隆之, 他: ブタおよびヒト培養顆粒膜細胞の estradiol, progesterone 産生に及ぼすツムラ当帰芍薬散, ツムラ桂枝茯苓丸およびツムラ温経湯の影響について. ホルモンと臨, 38: 935~939, 1990
- [35]足立 聡, 奥 正孝, 森本圭子, 他: ヒト子宮筋培養細胞における cAMP 産生能に関する検討. *J Smooth Muscle Res*, 31: 292~294, 1995
- [36]太田博孝, 福島峰子, 真木正博: ラット卵胞培養系における漢方方剤のアロマターゼ活性刺激作用. 最新の漢方薬理, *Excerpta Medica*, Tokyo, 1988, pp189~193
- [37]太田博孝, 福島峰子, 真木正博: ラット卵胞アロマターゼ活性に対する芍薬の刺激作用. 日産婦会誌, 41: 525~529, 1989
- [38]太田博孝, 田中秀則, 児玉英也, 他: 顆粒膜細胞のステロイド生合成, とくにアロマターゼ活性に及ぼす各種生薬の影響. 日不妊会誌, 40: 355~361, 1995
- [39]太田博孝, 田中秀則, 児玉英也, 他: ヒト顆粒膜細胞におけるインターロイキン-6 分泌に対する漢方薬の影響. 日不妊会誌, 41: 76~81, 1996
- [40]坂本賢二, 渡辺正比古, 油田正樹, 他: テストステロン産生に及ぼす芍薬甘草湯の作用. 最新の漢方薬理, *Excerpta Medica*, Tokyo, 1988, pp177~183
- [41]野田洋一, 夏山 知, 森 崇英: ハムスター精巣上体管由来細胞に及ぼす漢方薬の生物効果. 日不妊会誌, 38: 262~268, 1993
- [42]植村和子, 三輪治子, 柴田敏江, 他: 更年期障害に対するツムラ当帰芍薬散の使用効果について, 産と婦, 45: 1215~1218, 1978
- [43]槇本 深, 小國親久: 冷えなどを主訴とする症例に対する TJ23・TJ24 の治療効果. 診療と新薬, 18: 473~481, 1981
- [44]榊沼 恣, 藤盛亮寿: 更年期症状を有する婦人の血中ゴナドトロピンレベルに対する漢方薬の効果. 日不妊会誌, 27: 34~39, 1982
- [45]磯西成治, 中林 豊, 村江正始, 他: 更年期障害に対する漢方療法の使用経験. 日産婦東京会誌, 33: 166~170, 1984
- [46]假野隆司, 西川 潔: 結合型 estrogen が無効な自律神経失調型更年期障害に対する漢方薬療法. 日不妊会誌, 30: 205~214, 1985
- [47]堀好 博, 杉山正子, 杉浦正彦, 他: 更年期障害と漢方療法. 産と婦, 47: 1659~1666, 1980
- [48]松村章子: 子宮摘出術および付属器摘出術後における内分泌動態と成熟指数に関する研究. 東女医大誌, 52: 107~126, 1982
- [49]矢内原 巧, 後藤田裕宏, 植村和幸, 他: 更年期の漢方療法. 産婦の世界, 39: 891~895, 1987
- [50]Koyama T: Role of Kampo (herbal) medicine for management in postmenopausal women in Japan. *J Jpn Menopause Soc*, 1: 75~79, 1993
- [51]村田高明: 不定愁訴症候群. 診断と治療, 74: 2350~2359, 1986
- [52]村田高明: 冷え性, 診断と治療, 74: 2355~2359, 1986
- [53]松峯寿美: 更年期症状の漢方療法. 日産婦東京会報, 28: 181~183, 1979

- [54]金田健一, 村尾文規, 沢田康治, 他: 更年期障害と漢方療法 (第1報). 産婦の世界, 34: 93~96, 1982
- [55]木村武彦, 田原裕子, 植村和幸, 他: 過多月経に対する当帰芍薬散の効果. 日産婦神奈川会誌, 25: 173~176, 1989
- [56]小谷直樹, 淀野美砂子, 坂井哲博, 他: 当帰芍薬散による月経前疼痛の治療. ペインクリニック, 16: 686~688, 1995
- [57]高木繁夫, 田川清和: 妊娠貧血に対する漢方薬療法. 産婦の世界, 34 (増刊): 160~166, 1982
- [58]田川清和, 小川郷美, 雨宮啓之, 他: 妊娠貧血に対する当帰芍薬散と鉄剤との併用療法. 産婦の世界, 33: 47~51, 1981
- [59]田川清和, 小川郷美, 河野 実, 他: 妊娠貧血に対する当帰芍薬散の使用経験. 産婦の世界, 31: 1010~1017, 1979
- [60]今泉英明, 山辺絃猷, 経塚光夫, 他: 後期妊娠中毒症に対する当帰芍薬散・五苓散合剤投与群と Furosemide 投与群間の比較検討. 周産期医学, 10: 1287~1291, 1980
- [61]長末直樹, 稗田義雄, 石松順嗣: 当帰芍薬散 (ツムラ) の妊娠中毒症への使用経験. 産婦の世界, 35: 513~516, 1983
- [62]野口和男: 過去 10 年間当院における妊娠中毒症に対する検討, とくに漢方 (当芍散) 投与及び母親学級実施による効果. Jpn J Prim care, 8: 131~133, 1985
- [63]貝原 学: 妊娠中毒症の病態と漢方薬, 血液流動的性状の観点から. 腎と透析, 37: 929~933, 1994
- [64]貝原 学, 丸本百合子: 高血圧合併妊娠ラットの胎仔発育に及ぼす当帰芍薬散の影響. 日産婦誌, 38: 2026~2030, 1986
- [65]早川 智, 白石尚美, 千島史尚, 他: BRM としての漢方薬による妊娠中毒症治療の可能性. 腎と透析, 37: 919~924, 1994
- [66]白石尚美, 早川 智, 千島史尚, 他: 当帰芍薬散による血管内皮細胞の cyclooxygenase mRNA 発現の抑制. 第 10 回和漢医薬学会要旨集, 120, 1993
- [67]千島史尚, 早川 智, 白石尚美, 他: 和漢薬によるリンパ球混合培養反応と T cell specific serine protease (Granzyme B) mRNA 発現の修飾. 第 10 回和漢医薬学会要旨集, 114, 1993
- [68]早川 智, 平田善康, 桐沢重彦, 他: 当帰芍薬散の投与によって妊娠中にループスアンチコアグラントの消失をみた 3 症例. 日産婦会埼玉地方部会誌, 21: 196~199, 1991
- [69]鎌田正晴, 沖津 修, 橋本佳久, 他: 切迫早産管理における塩酸リトドリン・当帰芍薬散併用療法. 産と婦, 54: 2239~2243, 1987
- [70]千村哲朗, 北條昌知, 森崎伸之, 他: 切迫流早産に対する当帰芍薬散の投与効果. 産婦の世界, 41: 727~731, 1989
- [71]千村哲朗: 切迫早産. 産婦の世界, 42 (増刊): 126~135, 1990
- [72]千村哲朗, 舟山 達, 太田 宏, 他: 当帰芍薬散 (TJ-23) と Ritodrine の併用投与による心悸亢進の軽減化. 産婦の世界, 40: 1211~1214, 1988
- [73]千村哲朗: 当帰芍薬散のラット妊娠子宮収縮および  $\beta 2$  刺激剤誘導頻脈に対する影響の基礎的研究. 産婦の世界, 40: 743~747, 1988

- [74]千村哲朗：ツムラ?婦膠艾湯の妊娠ラット子宮収縮に及ぼす影響の基礎的検討。漢方医学，12：151～153，1988
- [75]稲葉芳一，堀 悟，細井延行，他：漢方製剤による子宮筋腫の治療。産婦の実際，33：767～778，1984
- [76]Tamaya T：Endocrine therapy of uterine myoma. Asian Med J, 37：148～153，1994
- [77]太田博明：卵摘後骨粗鬆症，その病態と漢方薬を取り入れた新しい治療法の試み。産婦の世界，42（増刊）：144～156，1990
- [78]倉林 工，八幡哲郎，東條義弥，他：閉経後の骨量減少に対する当帰芍薬散・桂枝茯苓丸の有効性の検討，閉経後婦人と卵巣摘出ラットによる検討。日本更年期医学会雑誌，3：160～168，1995
- [79]Toriizuka K, Zhong ZT, Terasawa K, et al：Effects of Toki-syakuyaku-san on blood viscosity and platelet functions in normal subjects. J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU, 4：20～25，1987
- [80]寺澤捷年，木村昌行，鳥居塚和生，他：駆?血剤の凝固・線溶系に及ぼす影響。薬誌，103：313～318，1983
- [81]飯岡秀晃，久永浩靖，森山郁子，他：胎盤循環の維持機構，胎盤絨毛上皮刷子縁膜の血小板凝集阻止活性。日産婦会誌，42：1525～1529，1990
- [82]飯岡秀晃，赤田 忍，久永浩靖，他：ツムラ当帰芍薬散の血小板凝集阻止活性の研究（第1，2報）。漢方医学，14：200～203，1990；15：166～169，1991
- [83]岩上 敏：駆?血剤の血小板凝集に対する作用。富山県薬研年報，20：102～106，1993
- [84]野村昌作，川勝俊宏，木戸洋文，他：漢方薬の抗血小板抗体に対する影響（第1報）抗血小板膜糖蛋白モノクローナル抗体による血小板活性化に及ぼす影響について。基礎と臨，26：4433～4437，1992
- [85]野村昌作，川勝俊宏，木戸洋文，他：漢方薬の抗血小板抗体に対する影響（第2報）各種抗血小板抗体の血小板に対する結合性に及ぼす影響について。基礎と臨，26：4439～4443，1992
- [86]萩野信義，小山崇夫：ラット中枢ニコチンアセチルコリン受容体合成における当帰有薬散の刺激効果について。最新の漢方薬理，Excerpta Medica, Tokyo, 1988, pp161～164
- [87]Hagino N, Koyama T: Stimulation of nicotine acetylcholine receptor synthesis in the brain by Toki-shakuyaku-san (TJ-23). Recent Advances in the Pharmacology of Kampo (Japanese herbal) Medicines, Excerpta Medica, Tokyo, 1988, pp144～149
- [88]小山嵩夫，萩野信義：当帰芍薬散の脳内神経伝達物質に対する作用。現代医療学，5：89～95，1989
- [89]萩野信義：脳に対する当帰芍薬散（TJ-23）の作用様式，とくにアルツハイマー病について。神経薬理，12：229～234，1990
- [90]Hagino N：An overview of kampo medicine, Toki-shakuyaku-san (TJ-23). Phytother Res, 7：391～394，1993
- [91]Hagino N: Kampo medicine and neuroendocrine, From here to molecular biology. J Trad Med, 13：105～117，1996
- [92]藤原道弘，岩崎克典，尾形辰彦：ラットの空間認知障害に対する当帰芍薬散の作用。薬物・精神・行動，10：175，1990



- [93]藤原道弘：実験的記憶障害に対する当帰芍薬散の改善作用。神経薬理, 12 : 217~226, 1990
- [94]Kisikawa M : The effects of TJ-23 on memory disturbance and behavior in SAM-P/1. The 3rd Academic/Industry Joint Conference. Abstract, 1990, pp61~71
- [95]吉田充男：当帰芍薬散 (TJ-23) のラット前頭葉アセチルコリン合成酵素に対する影響。漢方薬と脳機能, TJ-23 懇話会講演集 (萩野信義, 吉田充男, 長谷川和夫監修), メディカルジャーナル社, 東京, 1991, pp41~51
- [96]萩野信義, 坂本秀一, 鳥居塚和生 ; 当帰芍薬散 (TJ-23) の老齢ラットの脳内アセチルコリン系神経細胞とその受容体への作用。J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU, 7 : 340~341, 1990
- [97]Sakamoto S, Hagino N, Toriizuka K : Effect of Toki-shakuyaku-san (TJ-23) on the activity of choline acetyltransferase in the brain of menopausal rats. Phytother Res, 8 : 208~211, 1994
- [98]鳥居塚和生, 飯島宏治, 矢部武士, 他 : 卵巣摘出マウスの免疫機能及び神経伝達物質の変化と漢方方剤の効果 (IV)。日東洋医誌, 44 (5) : 155, 1994
- [99]鳥居塚和生, 飯島宏治, 矢部武士, 他 : 卵巣摘出マウスの免疫機能及び神経伝達物質の変化と漢方方剤の効果 (V)。和漢医薬会誌, 11 : 386~387, 1994
- [100]鳥居塚和生 : 当帰芍薬散の神経系, 記憶学習能および免疫機能に対する効果。神経治療, 12 : 515~517, 1995
- [101]Toriizuka K, Hou P, Yabe T, Iijima K, Hanawa T, Cyong JC: Effects of Kampo medicine, Toki-shakuyaku-san (Tang-Kuei-Shao-Yao-San), on choline acetyltransferase activity and norepinephrine contents in brain regions, and mitogenic activity of splenic lymphocytes in ovariectomized mice. J Ethnopharmacology, 71 : 133~143, 2000
- [102]鳥居塚和生 : 更年期モデル動物におけるストレス負荷の影響と漢方薬。Prog Med, 17 : 915~918, 1997
- [103]Toriizuka K, Hagino N, Terasawa K : Neuroendocrinological approach for examining the mechanisms of action of Toki-shakuyaku-san (TJ-23) on the activity of tyrosine hydroxylase in the brain. Phytother Res, 7 : s70~s72, 1993
- [104]鳥居塚和生, 朴 正福, 飯島宏治, 他 : 加齢に伴う中枢神経系の変動と漢方方剤の影響。和漢医薬会誌, 13 : 362~363, 1996
- [105]Itoh T, Michijiri S, Murai S, et al : Regulatory effect of Danggui-shaoyao-san on central cholinergic nervous system dysfunction in mice. Am J Chin Med, 24 : 205~217, 1996
- [106]Hagino N : Kampo medicine is the potential therapeutics for treatment of Dementia of Alzheimer type. Prog Med, 16 : 237~244, 1996
- [107]渡辺裕司, 松本欣三, 佐藤貴史, 他 : 四物湯, 葛根湯及び黄連解毒湯の向精神作用に関する実験薬理学的検討。和漢医薬会誌, 7 : 99~107, 1990
- [108]Watanabe H, Ni JW, Ohta H, et al : A Kampo prescription, Shimotsu-to, improves scopolamine-induced spatial cognitive deficits in rats. Jap J Psychopharm, 11 : 215~222, 1991
- [109]渡辺裕司, 佐藤貴史, 松本欣三, 他 : 四物湯及びその構成生薬, 当帰, 芍薬, 川?及び地黄の向精神作用に関する実験薬理学的研究。和漢医薬会誌, 8 : 102~107, 1991
- [110]Ohta H, Ni JW, Matsumoto K, et al : Peony and its major constituent, paeoniflorin, improve

radial maze performance impaired by scopolamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 45 : 719~723, 1993

[111]Nishi K, Matsumoto K, Ohta H, et al : Glycoside fraction of peony root improves the scopolamine-induced disruption of spatial cognition in rats. *J Trad Med*, 11 : 118~122, 1994

[112]Akazawa K, Matsumoto K, Shimizu M, et al : Effects of paeoniflorin and paeoniflorin-related glycosides on scopolamine-induced disruption of radial maze performance in rats. *J Trad Med*, 13 : 243~247, 1996

[113]飯塚 進, 江頭伸昭, 石毛 敦, 他 : 当帰芍薬散の卵巣摘出モデルにおける睡眠障害に対する作用検討. *和漢医薬会誌*, 13 : 418~419, 1996

[114]松本欣三 : 隔離飼育ストレス負荷動物のペントバルビタール睡眠と漢方薬, とくに当帰の影響について. *Prog Med*, 17 : 854~860, 1997

[115]Yabe T, Torizuka K, Yamada H : Effects of Kampo medicines on choline acetyltransferase activity in rat embryo septal cultures. *J Trad Med*, 12 : 54~60, 1995

[116]Watanabe Y, Zhang XQ, Liu JS, et al : Protection of glutamate induced neuronal damages in cultured cerebellar granule cells by Chinese herbal medicine, Toki-shakuyaku-san and its comprised six medicinal herbs. *J Trad Med*, 12 : 93~101, 1995

[117]Enomoto K, Higashida H, Maeno T : Effects of Toki-shakuyaku-san (Tsumura TJ-23) on electrical activity in neuroblastoma cells and frog neuromuscular junctions. *Neurosci Res*, 15 : 81~89, 1992

[118]Gergel D, Misik V : Effect of kampo medicines on lipid peroxidation of phosphatidylcholine liposomes. *Pharmazie*, 46 : 469~470, 1991

[119]Misik V, Gergel D : Kampo medicines possess OH radical scavenging activity. *Pharmazie*, 46 : 545~546, 1991

[120]Stefek M, Benes L : In vitro studies on the activity of Japanese kampo herbal medicines Oren-gedoku-to (TJ-15) and Toki-shakuyaku-san (TJ-23) as scavengers of free radicals. *Drug Metab Drug Interact*, 11 : 25~36, 1994

[121]Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M : Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine Toki-shakuyaku-san (TJ-23). *Neurosciences (日脳研会誌)*, 21 : 75~79, 1995

[122]植田勇人, 小松真紀子, 平松 緑 : 当帰芍薬散 (TJ-23) のラジカル消去作用について. *Neurosciences*, 21 (Supple) : 67~70, 1995

[123]Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M : Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine Toki-shakuyaku-san (TJ-23) and its effects on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate, and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem Res*, 21 : 909~914, 1996

[124]植田勇人, 小松真紀子, 平松 緑 : 当帰芍薬散のブリーラジカル消去作用と加齢に伴う脳神経伝達物質への影響について, 生物ラジカル研究所, 平成6年度研究発表会要旨集, 79~84, 1995

[125]山本孝之 : 痴呆の漢方療法. *和漢医薬会誌*, 8 : 478~479, 1991

[126]山本孝之 : アルツハイマー型痴呆 (DAT) の漢方療法. *日臨内科医会誌*, 4 : 125~126, 1990

- [127]水島宣昭, 池下照彦: 老人痴呆に対する当帰芍薬散の効能. 和漢医薬会誌, 6: 456~457, 1989
- [128]水島宣昭: アルツハイマー型痴呆と当帰芍薬散. 現代医療学, 11: 87~92, 1996
- [129]十束支朗, 川勝 忍: 老年痴呆に対する漢方療法の経験, 当帰芍薬散による治療. 現代東洋医学 (臨増), 12: 315~317, 1991
- [130]工藤千秋, 杉浦和朗: 老人性痴呆に対するツムラ当帰芍薬散 (TJ-23) の臨床的効果. 老年精医誌, 3: 785, 1992
- [131]工藤千秋, 杉浦和朗: 老年痴呆に当帰芍薬散. 医薬ジャーナル, 28: 1855~1858, 1992
- [132]張 振中, 中島健: 二, 森 敏, 他: 老年期痴呆へのツムラ当帰芍薬散合加味帰脾湯の効果. 臨と研, 70: 2349~2356, 1993
- [133]佐川勝男, 川勝 忍, 十束支朗; 痴呆疾患に対する漢方治療について. 老と疾, 4: 1649~1651, 1991
- [134]斎藤正己, 蘇 國斌, 柳生隆視, 他: 老年痴呆の漢方治療. 現代東洋医学, 14: 518~524, 1993
- [135]柳生隆視, 蘇 國斌, 延原健二, 他: 痴呆性老人におけるツムラ当帰芍薬散 (TJ-23) の効果について, 定量脳波学的検討. Ther Res, 15: 969~976, 1994
- [136]坂倉宗樹, 玉井敏弘, 柳生恭子, 他: 痴呆患者に対するツムラ当帰芍薬散の効果. 漢方医学, 16: 77~81, 1992
- [137]福島武雄, 朝長正道, 田中 彰, 他: 脳血管障害後遺症に対するツムラ当帰芍薬散の臨床効果. 臨と研, 71: 1065~1070, 1994
- [138]稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正, 他: 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果, 多施設共同研究. Prog Med, 16: 293~300, 1996
- [139]Inanaga K: Effects of TJ-23 (Toki-shakuyaku-san) in patients with cognitive disorders. 筑水会神情報研年報, 12: 131~132, 1993
- [140]稲永和豊, 古賀照邦: 当帰芍薬散の睡眠改善作用, 睡眠薬を漢方薬によって置換する試み. 精神科治療, 10: 1357~1363, 1995
- [141]山西徹治, 伊藤秀一, 西岡新吾, 他: 当帰芍薬散を服用中の患者におけるモルヒネによる癌性疼痛のコントロール. 第17回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム要旨集, 29~33, 1996
- [142]山本博之, 岸岡史郎: 当帰芍薬散のモルヒネ耐性回復作用. Molecular Medicine, 33: 216~217, 1996
- [143]福永優子, 岸岡史郎, 田村晃子, 他: モルヒネの連投効果に対する当帰芍薬散の抑制作用. 第17回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム要旨集, 24~28, 1996
- [144]守田直規: モルヒネの鎮痛作用と耐性形成に及ぼす当帰芍薬散の影響. 和歌山医, 44: 329~338, 1993
- [145]中山 渉, 高村省三: Morphine 退薬反応におよぼす漢方製剤抽出液の影響. 金医大誌, 21: 1~13, 1996
- [146]伊丹孝文, 江馬 真, 坂本 純, 他: 細菌内毒素による発熱ウサギを用いた漢方方剤の解熱作用の検討. 薬誌, 112: 129~134, 1992
- [147]杉山 清: 慢性疼痛モデルにおける漢方薬の評価. Prog Med, 17: 881~886, 1997
- [148]前田有美恵, 山本政利, 増井俊夫, 他: 抗炎症剤, 抗アレルギー剤及び漢方エキス製剤の

- hyaluronidase 阻害作用. 静岡衛環境センター報, No.30, 41~45, 1987
- [149]植松 宏, 奥村ひさ, 大谷 仁, 他: 非定型顔面痛に対する漢方薬の使用経験. 日歯麻誌, 13 : 280~286, 1985
- [150]寺澤捷年, 小暮敏明: 慢性関節リウマチの和漢薬治療. 中部リウマチ, 26 : 100~103, 1995
- [151]高橋宏三, 小暮敏明, 霜田ふゆみ, 他: 当帰芍薬散加附子が奏効した慢性関節リウマチの1例. 中部リウマチ, 25 : 52~53, 1994
- [152]Iwama H, Amagaya S, Ogihara Y: Effects of Kampo hozai (Chinese traditional medicines) on the immune responses ; I. In vivo studies of Hochuekkito, Juzendaihoto, and Tokishakuyakusan using sheep red blood cell as antigen in mice. *Planta Med*, 52 : 247~250, 1986
- [153]岩間裕子, 雨谷 栄, 萩原幸夫: 漢方方剤の免疫応答に及ぼす影響. 炎症, 4 : 566~568, 1984
- [154]Iijima K, Tanaka M, Toriizuka K, et al : Effects of Kampo medicines on the clearance of immune complexes from the circulation of prednisolone treated mice. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU*, 10 : 61~67, 1993
- [155]Iijima K, Tanaka M, Toriizuka K, et al : Effects of Kampo medicines on the clearance of circulating immune complexes in mice. *J Ethnopharmacol*, 41 : 77~83, 1994
- [156]飯島宏治, 丁 宗鐵, 石ヶ坪良明: GVHR モデルマウスに対する漢方方剤の作用. 和漢医薬誌, 10 : 34~39, 1993
- [157]Iijima K : Studies of Kampo medicines on the clearance of immune complexes in experimental autoimmune mice. *J Trad Med*, 14 : 1~7, 1997
- [158]Iijima K, Tanaka M, Toriizuka K, et al : Effects of Kampo medicine on immune complexes binding to macrophages in vitro? Blend effects of components of Toki-shakuyaku-san. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU*, 10 : 28~33, 1993
- [159]飯島宏治, 鳥居塚和生, 田中盛久, 他: 免疫複合体除去能に対する当帰芍薬散の作用? 数種の当帰, 朮による比較検討. 日東洋医誌, 44 : 509~516, 1994
- [160]Iijima K, Toriizuka K, Tanaka M, et al : Effects of Toki-syakuyaku-san on the expression of Fc receptors and CR3 on macrophages in mice. *J Trad Med*, 13 : 132~142, 1996
- [161]Izumi S, Ohno N, Miura NN, et al : Stimulation of nitric oxide synthesis in macrophage cell line RAW264.7 cells by several traditional Chinese herbal medicines. *Drug Develop Res*, 36 : 112~118, 1995
- [162]諸橋正昭: 尋常性座瘡. 産婦入科の世界, 42 (増刊) : 254~262, 1990
- [163]堀 嘉昭: 皮膚科疾患. 診断と治療, 74 : 2376~2380, 1986
- [164]平林牧三: 皮膚科外来における漢方薬使用例の分析とその評価. 医薬ジャーナル, 25 : 335~339, 1989
- [165]Higaki S, Nakamura M, Morohashi M, et al : Activity of eleven Kampo formulations and eight Kampo crude drugs against *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients, Retrospective evaluation in 1990 and 1995. *J Dermatol*, 23 : 871~875, 1996
- [166]橋本喜夫, 田村俊哉, 高橋英俊, 他: 豚表皮 DNA 合成と  $\beta$  アドレナリンアデニル酸シクラー