

表1 Alzheimer病に使用される漢方薬

漢方薬 (原典)	構成生薬	一般用漢方製剤における効能・効果
釣藤散 (晋济本事方)	釣藤鈎, 橘皮(陳皮も可), 半夏, 麦門冬, 茯苓, 人參, 防風, 菊花, 甘草, 生姜, 石膏	体力中等度. 慢性に経過する頭痛, めまい, 肩こり, 神経症, 高血圧など
帰脾湯 (济生方)	人參, 白朮(蒼朮も可), 茯苓, 酸棗仁, 竜眼肉, 黄耆, 当帰, 遠志, 甘草, 木香, 大棗, 生姜	体力中等度以下. 疲労, 貧血を伴う不眠症, 神経症, 精神不安, 健忘症など
加味帰脾湯 (内科摘要)	帰脾湯に柴胡, 山梔子を加える	帰脾湯の適応で, 熱感を伴う場合など
加味温胆湯 (医療衆方規矩)	半夏, 茯苓, 陳皮, 竹茹, 生姜, 枳実, 甘草, 遠志, 玄参(または五味子), 人參, 地黄, 酸棗仁, 大棗, (黄連)	体力中等度以下. 胃腸虚弱. 神経症, 不眠症など. 医療用エキス製剤はない
当帰芍薬散 (金匱要略)	当帰, 川芎, 芍薬, 茯苓, 白朮(または蒼朮), 沢瀉	体力虚弱. 下腹部痛, 頭重, めまい, 肩こり, 耳鳴り, 動悸, 冷え症など
八味地黄丸 (金匱要略)	地黄, 山茱萸, 山藥, 沢瀉, 茯苓, 牡丹皮, 桂皮, 加工ブシ	体力中等以下. 加齢による身体機能低下, 腰痛, 下肢痛, 排尿困難, 高血圧など
黄連解毒湯 (外台秘要方)	黄連, 黄芩, 黄柏, 山梔子	体力中等度以上. のぼせ, イライラ感, 高血圧, 不眠症, 皮膚掻痒症, 胃炎など
抑肝散 (保嬰撮要)	当帰, 釣藤鈎, 川芎, 白朮(または蒼朮), 茯苓, 柴胡, 甘草	体力中等度. 易怒性, イライラ感, 神経症, 不眠症, 小児夜泣きなど
抑肝散加陳皮半夏 (腹診録)	抑肝散に陳皮, 半夏を加える	抑肝散の適応で, 慢性的に経過し胃腸がより虚弱となった場合など

(文献⁴⁾⁵⁾より引用)

突起(釣棘)である。ラット培養小脳顆粒細胞にグルタミン酸(Glu)を添加して神経細胞死を誘導する系に、釣藤鈎の成分であるepicatechin, catechin, procyanidin B-1, procyanidin B-2をそれぞれ添加すると、すべてが濃度依存性に神経細胞死を抑制した⁸⁾。

認知症30例(軽度または中等度のAD13例, ADと脳血管障害の合併17例)を対象として二重盲検ランダム化比較試験が行われた。釣藤散群10例, 牛車腎気丸群10例, 偽薬群10例に分け, それぞれにエキス製剤7.5g/日を8週間投与した。投与前後の認知機能をMini-Mental State Examination(MMSE)で, 日常生活動作(ADL)をBarthel Index(BI)で評価した。釣藤散群では, MMSEは平均2.0, BIは平均6.0と有意に改善した。牛車腎気丸群および偽薬群では変化がなかった⁹⁾。牛車腎気丸の構成生薬は, 地黄, 山茱萸, 山藥, 沢瀉, 茯苓, 牡丹皮, 桂枝, 加工ブシ末, 牛膝, 車前子で釣藤鈎を含まない。脳血管性認知症の二重盲検ランダム化比較試験でも, 釣藤散群が偽薬群に比べ自覚症状, 精神症状, 日常生活動作障害の全般改善度で有意に優れていた¹⁰⁾。

きひどう かみきひどう 帰脾湯および加味帰脾湯

帰脾湯と加味帰脾湯は構成生薬に遠志を含む。遠志(Polygalae Radix)はヒメハギ科(Polygalaceae)のイトヒメハギ*Polygala tenuifolia* Willdenowの根で成分にonjisaponin A~Gなどを含む。加味帰脾湯を投与した老齡ラットの大脳皮質では, アセチルコリン(Ach)受容体の増加とコリン・アセチル転移酵素(ChAT)活性の上昇によるACh作動性神経系の賦活作用が認められた¹¹⁾。ラット脳虚血モデルでは, 脳内のノルアドレナリン(NA)とセロトニン(5-HT)の低下を有意に阻止してNAおよび5-HT作動性神経系を賦活化した¹²⁾。変異型のアミロイド前駆体蛋白質(APP)とプレセナリン1を発現するADモデルマウスでは, 物体認知記憶障害を改善し, 大脳皮質と海馬でAβ凝集と軸索変性を抑制した¹³⁾。

軽症または中等症のAD64例を無作為に帰脾湯群20例, 牛車腎気丸群24例および非治療群20例に分け, MMSEを認知障害の指標に, BIをADLの指標として3カ月後に評価した臨床試験では, 帰脾湯群でMMSEは平均1.65改善し, 特に見当識と注意の改善がみられた。牛車腎気丸群, 非治療群では変化はなかった。BIはいずれの群でも

表2 認知症に対する漢方薬の臨床試験

漢方薬	対象と例数	評価期間	主な評価項目	主な結果	研究デザイン	文献番号
釣藤散 牛車腎気丸	AD 13 AD/VD 17	8週	MMSE, BI	釣藤散群でMMSE, BIが改善	DB-RCT	9
帰脾湯 牛車腎気丸	AD 64	3カ月	MMSE, BI, 脳血流SPECT	帰脾湯群でMMSEが改善 脳血流とは関連なし	RCT	14
加味温胆湯	AD 52	1年	MMSE, 糖代謝PET	加味温胆湯群でMMSEの低下を抑制 前頭葉の糖代謝が改善	RCT	17
加味温胆湯	AD 84	36週	MMSE	加味温胆湯群でMMSEの低下を抑制	RCT	18
加味温胆湯	AD 38	12週	MMSE, ADAS-cog, 脳血流SPECT	加味温胆湯併用群でMMSE, ADAS-cogの改善, 脳血流増加	RCT	19
当帰芍薬散	AD 38 VD 40 AD/VD 2	12週	GBSS	全般有用度がやや有用以上が64.4%	CS	24
八味地黄丸	AD 3 AD/VD 30	8週	MMSE, BI	MMSE, BIが改善	DB-RCT	26
黄連解毒湯	VD 32 ADなど 11	12週	精神症候, 神経症候, ADL障害	全般有用度がやや有用以上が51.2% 執着性, 易怒性が改善	CS	29
抑肝散	AD 78 AD/VD 13 DLB 15	4週	NPI, MMSE, BI	NPI, BIは改善. MMSEは不変	RCT	41
抑肝散	AD 78 AD/VD 13 DLB 15	8週	NPI, MMSE, BI, IADL	NPIは改善. MMSE, BI, IADLは不変	RCT-cross over	42
抑肝散	AD 22 AD/VD 4	4週	NPI, MMSE, DAD	NPIは改善. MMSE, DADは不変	CS	43
抑肝散	AD 61	4週	NPI, MMSE, DAD	抑肝散併用群でNPI, BIは改善 MMSEは不変	RCT	44

AD : Alzheimer disease, ADAS-cog : Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADL : activities of daily living, BI : Barthel index, CS : case series, DAD : disability assessment of dementia, DLB : dementia with Lewy bodies, DB-RCT : double blinded randomized controlled trial, GBSS : Gottfries-Brane-Steen dementia rating scale, IADL : instrumental activity of daily living, MMSE : mini-mental state examination, NPI : neuropsychiatric inventory, PET : positron emission tomography, RCT : randomized controlled trial, SPECT : single photon emission computed tomography, VD : vascular dementia.

変化はなかった¹⁴⁾。

かみうんたんとう
加味温胆湯

加味温胆湯はラット培養神経細胞のChAT活性と神経栄養因子(NGF)の分泌を増加させ、その効果は遠志によることが報告されている¹⁵⁾。また、加味温胆湯は、老齢マウスの脳内Ach量を上昇させ、免疫組織学的にもChAT陽性神経細胞を増加させた¹⁶⁾。

AD52例を加味温胆湯群20例と対照群32例に分け、MMSEを認知機能の指標として観察した臨床試験では、投与1年後のMMSEのスコアが対照群では平均4.1低下したが、投与群では平均1.4の低下にとどまった。投与群では、¹⁸F]fluoro-deoxyglucose (FDG)をリガンドとしたPET計測

により大脳皮質の広範な領域でぶどう糖代謝の改善がみられた¹⁷⁾。AD84例を、加味温胆湯群18例と対照群66例に分け、MMSEを認知機能の指標として経時的に評価した臨床試験では、加味温胆湯群では3週間後に平均1.8上昇し、以後緩徐に低下した。対照群では、MMSEは観察開始時より持続的に低下し続けた。MMSEは最終観察時36週間後には両群とも観察開始時を下回ったが投与群では有意に低下が抑制されていた¹⁸⁾。また、塩酸ドネペジルと加味温胆湯の併用効果を検討した試験では、加味温胆湯併用群は塩酸ドネペジル単独群に比べて認知機能を有意に改善し、脳血流SPECTで前頭葉の著明な血流増加を認めた¹⁹⁾。

とう きしゃくやくさん
当帰芍薬散

当帰芍薬散は卵巣摘出による更年期モデルマウスの大脳皮質と腹側海馬で、ChAT活性の早期低下を抑制し、NA量を正常レベルまで回復させた。また、受動的回避試験では記憶の保持に効果を示した²⁰⁾。嗅球傷害認知症モデルマウスでは、傷害後早期の嗅球ドパミン代謝物量の減少を抑制し、NGFを増加させることにより神経保護作用を持つことが示唆された²¹⁾。当帰芍薬散の構成生薬である芍薬 (*Paeoniae Radix*) は、ボタン科 (*Paeoniaceae*) の芍薬 *Paeonia lactiflora* Pallas, また、その他近縁植物の根で、主成分はモノテルペン配糖体の paeoniflorin である。芍薬抽出エキスが paeoniflorin を前処置した記憶障害モデルラットでは、空間認知が改善した²²⁾。また、当帰芍薬散は抗酸化作用を持つことが報告されている²³⁾。

老年期認知障害80例 (AD38例, 血管性認知症40例, 混合型2例) を対象として、当帰芍薬散エキス製剤を7.5g/日を12週間投与、Gottfries-Brane-Steen Dementia Rating Scale (GBSS) 重症度を投与前後で比較した臨床試験では、知的機能、感情機能、睡眠障害と精神症状では明らかな改善を認め、運動機能は改善傾向を示した。最終全般改善度は、軽度改善が62.5%、中等度改善16.3%であった。全般有用度は、やや有用以上が64.4%、有用以上が24.1%であった。層別解析では有意差はなかった²⁴⁾。

はち み じ おう がん
八味地黄丸

八味地黄丸はスコポラミンで誘発したラットの記憶障害を改善し、前頭葉のChAT活性を上昇させ、ACh量の低下を抑制した²⁵⁾。

認知症33例 (AD 3例, 脳血管障害とADを合併した混合型認知症30例) を八味地黄丸群16例と偽薬群17例に分け、MMSEを認知機能、BIをADLの指標として臨床試験で8週間投与後、八味地黄丸群ではMMSEは平均2.6と有意に改善したが、偽薬群は平均0.6の改善にとどまった。八味地黄丸群はBIも平均18.3と有意に改善したが、偽薬群は変化がなかった²⁶⁾。

おう れん げ どりく とう
黄連解毒湯

黄連解毒湯の構成生薬の山梔子 (*Gardeniae Fructus*) には抗炎症作用、鎮静作用などがある²⁷⁾。黄連解毒湯は脳虚血モデルラットの梗塞巣周辺部や海馬の脳血流量を改善した²⁸⁾。

認知症43例 (脳血管障害型 32例, ADを含むその他の認知症11例) に、黄連解毒湯7.5g/日を12週間投与してADL, 精神症候, 神経症候を含む全般有用度を検討した。やや有用以上は、脳血管障害型認知症では50%、ADを含むその他の認知症では54.5%で、特に執着性、易怒性の改善が認められた²⁹⁾。

よくかんさん よくかんさん かちんびはんげ
抑肝散および抑肝散加陳皮半夏

5-HT神経毒であるpara-chloroamphetamineで処置した5-HT欠乏モデルラットは脳内5-HT濃度と5-HT放出量が低下し攻撃性が増加する。このラットに抑肝散を投与すると攻撃性が改善した。脳内5-HT濃度と5-HT放出量は不変で、5-HT受容体を介する可能性が考えられた³⁰⁾。抑肝散は5-HT_{1A}受容体に部分作動薬として機能する³¹⁾³²⁾、この作用は構成生薬である釣藤鈎に含まれる血液脳関門通過性のアルカロイド geissoschizine methyl ether にある³³⁾³⁴⁾。BPSDモデルマウスに抑肝散を反復投与すると、異常行動が減少し、前頭葉皮質では5-HT_{2A}受容体の発現量が減少した³⁵⁾。抑肝散とその構成生薬の釣藤鈎は、Sweden型変異APPを発現するADモデルマウスの大脳皮質のAβ凝集・蓄積を抑制し、学習記憶障害と異常行動を改善することが報告されている³⁶⁾。

チアミン欠乏状態にしたラットPC12細胞ではGlu輸送体の発現量が低下し、Gluの取り込みは著しく低下する。抑肝散はGlu輸送体の発現量を増加させ、Gluの取り込みを改善した³⁷⁾。チアミン欠乏ラットは学習・記憶障害、不安、攻撃性、社会的行動の低下、強直性発作がみられ、脳では細胞外液Glu濃度の上昇、神経細胞の変性脱落とグリア細胞の水腫様変性が観察される。抑肝散はこれらの変化を用量依存性に抑制した³⁸⁾。抑肝散の構成生薬の甘草 (*Glycyrrhizae Radix*) の主要成分 glycyrrhizin とその代謝産物が、ラット培養アストロサイトでもっとも強いGlu取り込み改

善作用を示した³⁹⁾。甘草の成分であるisoliquiritigeninにはN-methyl D-aspartate (NMDA)型Glu受容体拮抗作用があり、Glu興奮神経毒性から神経細胞を保護することが報告されている⁴⁰⁾。

認知症患者52例(AD 30例, 脳血管障害型認知症 9例, 混合型 3例, Lewy小体型認知症(DLB) 10例)を対象とした臨床研究が行われた。抑肝散投与群27例と非投与群25例に分け、BPSDをNeuropsychiatric Inventory (NPI), 認知機能をMMSE, ADLをBIで評価した。抑肝散投与群ではNPIが平均37.9から19.5とBPSDが改善し、特に幻覚, 興奮・攻撃性, 焦燥感・易刺激性および異常行動が改善した。BIは平均56.4から62.9とADLにも有意な改善を示したが, 認知機能は不変であった。非投与群ではいずれの指標も有意な変化はなかった⁴¹⁾。認知症患者106例(AD78例, 混合型13例, DLB 15例)を, A群(前半4週間抑肝散7.5g/日服用し, 後半4週間服用しない)とB群(前半4週間抑肝散を服用せず, 後半4週間7.5g/日服用する)に分けたクロスオーバー研究では, BPSDをNPI, 認知機能をMMSE, ADLをBIまたはInstrumental Activities of Daily Living (IADL)を指標として検討した。抑肝散服用4週間後にNPIは, A群では平均24.0から19.7, B群では平均28.6から23.5となり有意にBPSDは改善したが, 非服用4週間後では改善しなかった。NPIサブスケールでは, とくに興奮・攻撃性, 焦燥感・易刺激性が有意に改善された。A群では抑肝散服薬中止4週間後もBPSDの改善効果が持続した。A, B両群とも認知機能, ADLは不変であった⁴²⁾。塩酸ドネペジル未治療のAD22例および混合型4例に, 抑肝散を7.5g/日を4週間投与して, BPSDをNPI, 認知機能をMMSE, ADLをDisability Assessment of Dementia (DAD)で4週間後に評価した臨床研究では, NPIは26.8から17.2へ有意に低下した⁴³⁾。また, 塩酸ドネペジルと抑肝散併用群と塩酸ドネペジル単独群を4週間後に比較検討した試験では, 両群とも認知機能とADLは不変であったが, 併用群はNPIが平均22.3から15.1とBPSDが有意に改善した⁴⁴⁾。

これらの報告から, 抑肝散は認知機能, ADLを低下させることなくADのBPSDを改善する。抑肝散は反復性幻視を特徴とするDLBにも有効

表3 漢方薬エキス製剤の服用方法

1. 1日量を1日2~3回に分けて服用する
 - ・用量は, 漢方薬および製薬会社によって異なる
 - ・年齢, 体重, 症状により適宜増減する
2. 原則として食前または食間に(空腹時)に服用する
 - ・食後に服用した方が吸収のよい成分を含む漢方薬もある
3. 一般に茶碗1杯程度の微温湯に溶かし温服する
 - ・悪心・嘔吐や吐血・咯血など出血傾向がある場合には冷服する
 - ・錠剤の漢方薬は, そのまま水で服用する
4. 2週間程度継続してみる
 - ・腸内細菌叢の変化により効果が得られることがある
5. 多種類の漢方薬の併用は避ける
 - ・甘草の量が過剰となり, 偽性アルドステロン症(高血圧・浮腫・低カリウム血症・筋力低下など)が生じることがある

とする報告がある⁴⁵⁾。

おわりに

Alzheimer病(AD)に使用される代表的な漢方薬について基礎および臨床研究を紹介した。基礎研究では, 構成生薬のいくつかの成分について中枢神経に対する薬理作用が明らかにされているが, 個々の漢方薬の作用機序は未解明な部分が多い。釣藤散と抑肝散はどちらも釣藤鈎と甘草を含み, その適応の違いなどさらに検討を要する。臨床研究では, 病理学的診断が確実な多数のAD例を対象とした漢方薬の治験はなく, これまで報告された臨床試験のエビデンスレベルは高くない。今後, アミロイドイメージングなどの最新の解析方法と古典的な経験則を融合した臨床試験が望まれる。現在, 多くの漢方薬では, 各生薬を工業的に熱水抽出したエキス製剤が使用されている。エキス製剤の服用上の注意点を表3に示した。漢方薬は西洋薬に比べ作用は穏やかで副作用は少ないとされるが, 近年, 肝障害, 間質性肺炎などが報告されている。多くの漢方薬に含まれる甘草は, 偽アルドステロン症を生じる可能性があり, 高血圧, 浮腫, 低カリウム血症, 筋力低下などの症候に注意が必要である⁴⁶⁾。

文 献

- 1) 神戸中医学研究会・編訳。症状による中医診断と

- 治療(上巻). 東京: 燎原書店; 1987. p. 169.
- 2) 浜田善利, 小曾戸丈夫. 意積神農本草経(増補版). 東京: 築地書館株式会社; 1981. p. 56.
 - 3) 村松慎一. 痴呆症に対する予防と治療をめぐって—先端医学と食養. 日本東洋医学雑誌 2004; 55: 793-8.
 - 4) 日本漢方生薬製剤協会・編. 改訂 一般用漢方処方の手引き. 東京: じほう; 2009.
 - 5) 矢数道明. 臨床応用 漢方処方解説(増補改訂版). 大阪: 創元社; 2007.
 - 6) Yang Q, Goto H, Shimada Y, et al. Effects of Choto-san on hemorheological factors and vascular function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 93-8.
 - 7) 張 紹輝, 村上孝寿, 東田道久, ほか. 釣藤散, 釣藤鈎及びそのアルカロイド成分の脳虚血予防作用: マウス水迷路学習行動を指標として. 和漢医薬学雑誌 2002; 19: 28-36.
 - 8) Shimada Y, Goto H, Kogure T, et al. Protective effect of phenolic compounds isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Am J Chin Med* 2001; 29: 173-80.
 - 9) Suzuki T, Futami S, Igari Y, et al. A Chinese herbal medicine, Choto-san, improves cognitive function and activities of daily living of patients with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2238-40.
 - 10) Terasawa, K, Shimada Y, Kita T, et al. Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 1997; 4: 15-22.
 - 11) 江頭 亨, 須藤慎治, 村山文枝, ほか. 老齡ラット中枢コリン作動性神経のムスカリン受容体, Acetylcholinesterase活性, Choline acetyltransferase活性およびコリン取り込みに対する加味帰脾湯の影響. 日薬理誌 1991; 98: 273-81.
 - 12) 河野俊郎, 江頭 亨, 後藤信一郎, ほか. ラットの実験的脳虚血に伴う脳内モノアミンに及ぼす加味帰脾湯(EK-49)の影響. 臨牀と研究 1992; 69: 615-22.
 - 13) 中田理恵, 東田千尋. アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害と軸索変性を改善する加味帰脾湯の作用[会]. 和漢医薬学雑誌 2011; 28: 62.
 - 14) Higashi K, Rakugi H, Yu H, et al. Effect of kihito extract granules on cognitive function in patients with Alzheimer's-type dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7: 245-51.
 - 15) Yabe T, Iizuka S, Komatsu Y, et al. Enhancements of choline acetyltransferase activity and nerve growth factor secretion by *Polygalae radix*-extract containing active ingredients in Kami-untan-to. *Phytomedicine* 1997; 4: 199-205.
 - 16) Wang Q, Iwasaki K, Suzuki T, et al. Potentiation of brain acetylcholine neurons by Kami-Untan-To (KUT) in aged mice: implications for a possible antidementia drug. *Phytomedicine* 2000; 7: 253-8.
 - 17) 荒井啓行, 鈴木朋子, 佐々木英忠, ほか. アルツハイマー病の薬物療法—加味温胆湯による治療介入の試み. 日本老年医学会雑誌 2000; 37: 212-5.
 - 18) Suzuki T, Arai H, Iwasaki K, et al. A Japanese herbal medicine (Kami-Untan-To) in the treatment of Alzheimer's disease: A pilot study. *Alzheimer's Reports* 2001; 4: 177-82.
 - 19) Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K, et al. Benefits of combining donepezil plus traditional Japanese herbal medicine on cognition and brain perfusion in Alzheimer's disease: a 12-week observer-blind, donepezil monotherapy controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 869-71.
 - 20) Toriizuka K, Hou P, Yabe T, et al. 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 Ethnopharmacol* 2000; 71: 133-43.
 - 21) Song QH, Toriizuka K, Jin GB, et al. Long term effects of Toki-shakuyaku-san on brain dopamine and nerve growth factor in olfactory-bulb-lesioned mice. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 183-8.
 - 22) 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* 1993; 45: 719-23.
 - 23) Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M. Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine Toki-shakuyaku-san (TJ-23) and its effect on super-

- oxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate, and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem Res* 1996 ; 21 : 909-14.
- 24) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮喜正, ほか. 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* 1996 ; 16 : 293-300.
- 25) Hirokawa S, Nose M, Ishige A, Amagaya S. Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain. *J Ethnopharmacol* 1996 ; 50 : 77-84.
- 26) Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese Herbal Medicine “Ba wei di huang wan” in the treatment of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 1518-21.
- 27) 昭和漢方生薬研究会・編. 漢方210処方生薬解説—その基礎と運用まで—. 東京:じほう; 2008. p. 40-1.
- 28) 小暮久也, 川島孝一郎, 長沢治夫. 脳血管障害に対する黄連解毒湯の効果—基礎及び臨床研究. *Pharma Medica* 1988 ; 6 : 33-7.
- 29) 荒木五郎. 黄連解毒湯の痴呆に対する効果の検討. *老年期痴呆* 1990 ; 4 : 110-7.
- 30) Kanno H, Sekiguchi K, Yamaguchi T, et al. Effect of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behaviour of para-chloroamphetamine-injected rats. *J Pharm Pharmacol* 2009 ; 61 : 1249-56.
- 31) Terawaki K, Ikarashi Y, Sekiguchi K, et al. Partial agonistic effect of Yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed. *J Pharm Pharmacol* 1985 ; 37 : 401-4.
- 32) Kanatani H, Kohda H, Yamasaki K, et al. The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay. *J Ethnopharmacol* 2010 ; 127 : 306-12.
- 33) Pengsuparp T, Indra B, Nakagawasai O, et al. Pharmacological studies of geissoschizine methyl ether, isolated from *Uncaria sinensis* Oliv., in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 425 : 211-8.
- 34) Imamura S, Tabuchi M, Kushida H, et al. The blood-brain barrier permeability of geissoschizine methyl ether in *Uncaria hook*, a galenical constituent of the traditional Japanese medicine Yokukansan. *Cell Mol Neurobiol* 2011 ; 31 : 787-93.
- 35) Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, et al. Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} receptors in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ; 32 : 1516-20.
- 36) Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, et al. Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid β proteins in amyloid precursor protein transgenic mice. *Neuroscience* 2011 ; 180 : 305-13.
- 37) Kawakami Z, Kanno H, Ueki T, et al. Neuroprotective effects of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, on glutamate-mediated excitotoxicity in cultured cells. *Neuroscience* 2009 ; 159 : 1397-400.
- 38) Ikarashi Y, Iizuka S, Imamura S, et al. Effect of Yokukansan, a Japanese medicine, on memory disturbance and behavioral and psychological symptoms of dementia in thiamine-deficient rats. *Biol Pharm Bull* 2009 ; 32 : 1701-9.
- 39) Kawakami Z, Ikarashi Y, Kase Y. Glycyrrhizin and its metabolite 18 beta-glycyrrhetic acid in glycyrrhiza, a constituent herb of Yokukansan, ameliorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes. *Eur J Pharmacol* 2010 ; 626 : 154-8.
- 40) Kawakami Z, Ikarashi Y, Kase Y. Isoliquiritigenin is a Novel NMDA Receptor Antagonist in Kampo Medicine Yokukansan. *Cell Mol Neurobiol* 2011 ; 31 : 1203-12.
- 41) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 248-50.
- 42) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al. A randomized cross-over study of traditional Japanese medi-

- cine (Kampo), Yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Intern Neuropsychopharmacol* 2009 ; 12 : 191-9.
- 43) Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 ; 34 : 541-5.
- 44) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, et al. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 ; 34 : 532-6.
- 45) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, et al. Effects of the traditional Chinese Herbal Medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 1612-3.
- 46) 伊藤 隆, 菅生昌高, 千々岩 武, ほか. 当院の随証治療における甘草および黄芩による副作用の臨床的特徴. *日本東洋医学会雑誌* 2010 ; 61 : 299-300.

* * *

