

Fig. 1-(2)

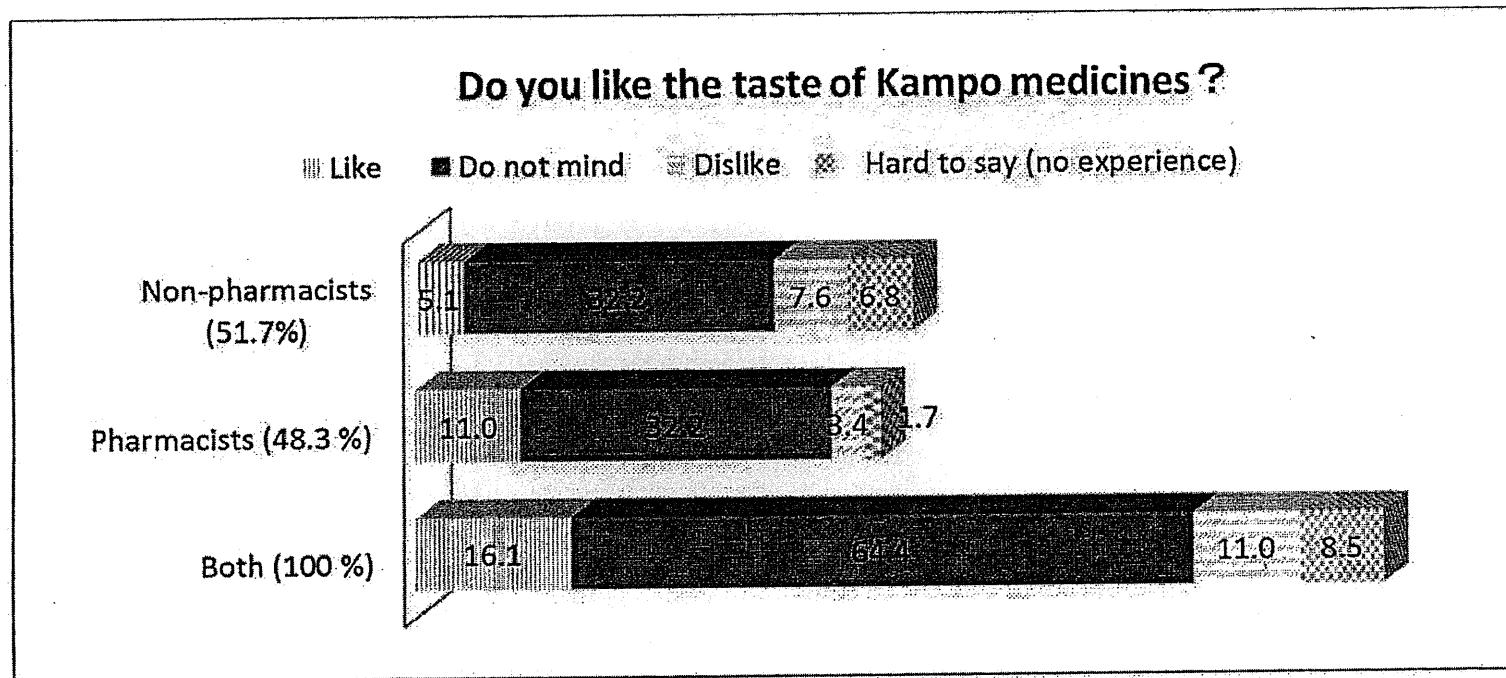


Fig. 1-(3)

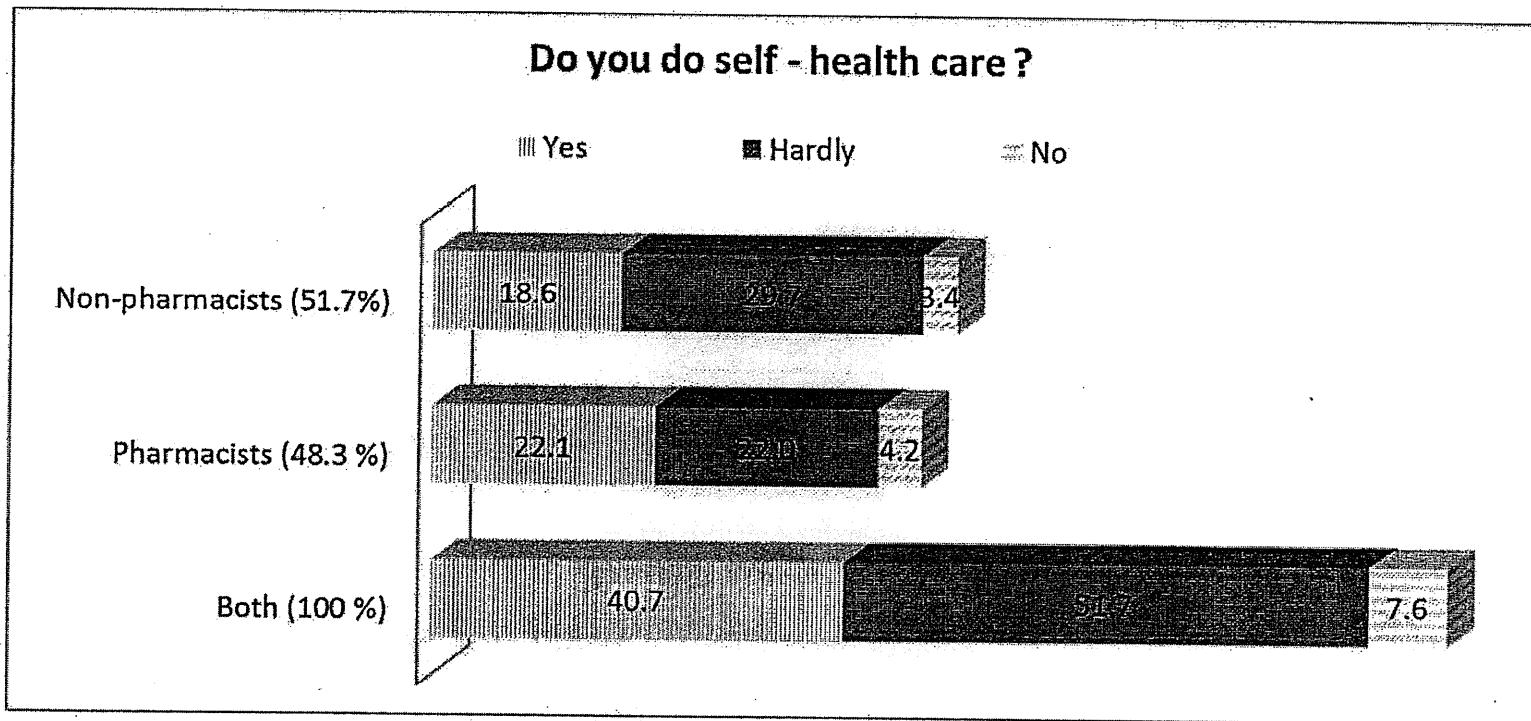


Fig. 1-(4)

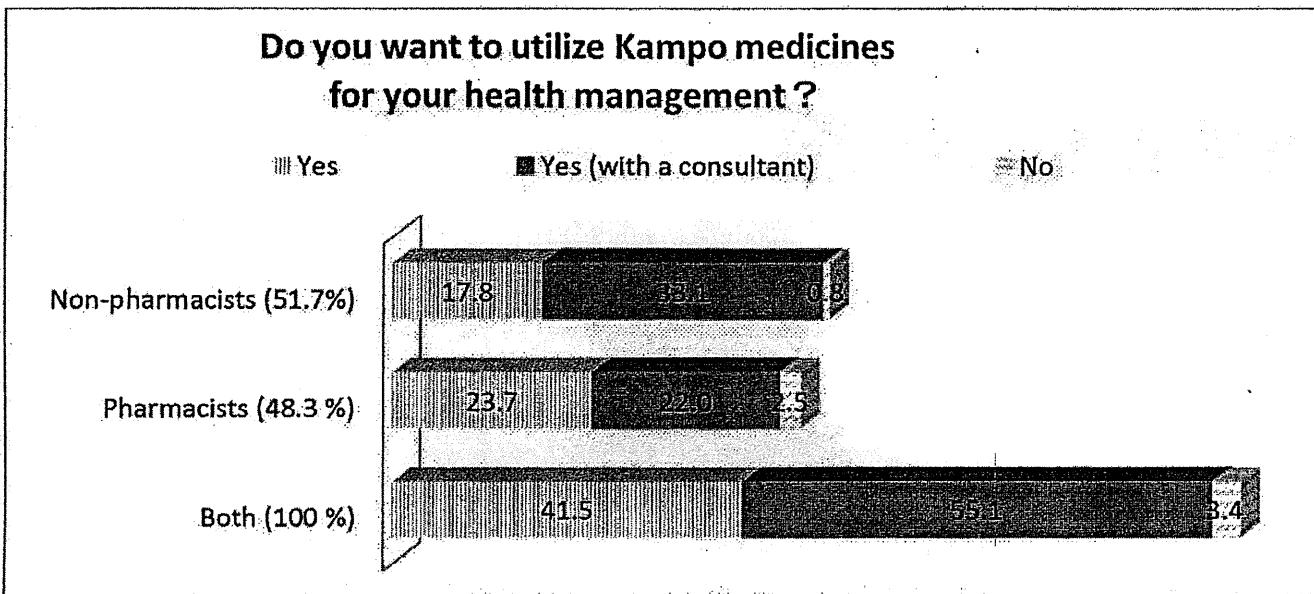


Fig. 1-(5)

Fig. 1 (1), (2), (3), (4), (5) A total of 118 responders consisted of 57 pharmacists (23 men aged 54.0 years [mean]; 34 women aged 54.1 years) and 61 non-pharmacists (17 men aged 55.3 years; 44 women aged 54.1 years).

**(特集)** Alzheimer病の新しい治療薬—実際の使用経験を含めて—

## Alzheimer病と漢方薬\*

上野眞二\*\*／村松慎一\*\*\*

**Key Words :** Traditional Japanese medicine, Kampo, Alzheimer disease, Chotosan, Kamikihito, Yokukansan

### はじめに

後漢時代の医学書『傷寒論』に記載された葛根湯、小青竜湯などをはじめ、漢方薬の多くは近代科学の成立よりはるか昔に創薬された。主に植物由来の天然物からなる生薬を配合したもので、たとえば、葛根湯は葛根、麻黄、桂枝、芍薬、大棗、生姜、甘草の7種類の生薬により構成されている。葛根湯の薬理作用では麻黄中に含有されるエフェドリンが重要なことは間違いないが、麻黄を含む他の漢方薬との適応の違いは単一成分では説明し難い。構成生薬中の多数の成分が複雑な相互作用を呈し、代謝酵素活性や腸内細菌叢など患者の個人差も加わるので、漢方薬の薬理学的な解析は容易ではない。詳細な作用機序が不明なため、現在でも各処方の適応は古典に記載された臨床医の経験則によることが多い。

東洋医学の古典には、『黃帝内經』、『傷寒論』に「善忘」、『素問・靈樞』に「喜忘」、『諸病源候論』に「多忙」との用語がみられるのをはじめ、「健忘」、「好忘」、「易忘」など認知機能障害と推察される病態の記載がある<sup>1)</sup>。また、『傷寒論』と

ほぼ同時代の薬物書『神農本草經』には、生薬の遠志について「知恵を益し、耳目を聰明とし、物事を忘れず、志を強くし、力を倍にする」と解説されている<sup>2)</sup>。

漢方薬はAlzheimer病(AD)の治療薬としても期待されている<sup>3)</sup>。現在のところ、中核症状の改善に確実に有効な漢方薬はないが、behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)などの周辺症状には効果が報告されている。本稿ではADに使用される代表的な漢方薬について、基礎研究の結果も含め紹介する。漢方薬の原典、構成生薬、効能・効用を表1に示した<sup>4)5)</sup>。また、臨床試験の概要を表2にまとめた。

ちょうとうさん  
釣藤散

ラットでは、釣藤散は一酸化窒素(NO)を介する血管拡張、脂質代謝改善、赤血球変形能増加などの作用により脳循環を改善した<sup>6)</sup>。一過性脳虚血モデルマウスに釣藤散を前投与すると、学習記憶障害に対して予防効果を示したが、構成生薬の釣藤鈎(Uncaria Hook)を除くとその効果は著しく減弱したため、効果の主な部分は釣藤鈎の作用によると考えられる<sup>7)</sup>。釣藤鈎は、アカネ科(Rubiaceae)のカギカズラ *Uncaria rhynchophylla* Miquel, *Uncaria sinensis* Haviland, または *Uncaria macrophylla* Wallich の蔓にある釣状の

\* Kampo formulae for Alzheimer disease.

\*\* Shinji UYENO, M.D.: 鶴谷病院[〒321-0346 栃木県宇都宮市下荒針町3618]; Washiya Hospital, Utsunomiya, Tochigi 321-0346, Japan.

\*\*\* Shin-ichi MURAMATSU, M.D.: 自治医科大学東洋医学部門/神経内科学部門; Divisions of Oriental Medicine and Neurology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan.

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 (晋済本事方)	釣藤鈎, 橘皮(陳皮も可), 半夏, 麦門冬, 茯苓, 人参, 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 (清生方)	人参, 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), 人参, 地黄, 酸棗仁, 大棗, (黃連)	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
当帰芍藥散 (金匱要略)	当帰, 川芎, 芍藥, 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, 皮膚搔痒症, 胃炎など
抑肝散 (保要撮要)	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<sup>4,5)</sup>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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

### 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齢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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

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 牛車腎氣丸	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 牛車腎氣丸	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は不变	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は不变	RCT-cross over	42
抑肝散	AD 22 AD/VD 4	4週	NPI, MMSE, DAD	NPIは改善. MMSE, DADは不变	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は不变	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, GBBS : 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<sup>14)</sup>.

### かみうんなんとう 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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。

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、[<sup>18</sup>F]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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。嗅球傷害認知症モデルマウスでは、傷害後早期の嗅球ドバ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<sup>21)</sup>。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グリコシドのpaeoniflorinである。芍薬抽出エキスか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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。

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-Bran-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<sup>24)</sup>。

はち み じ おう がん  
八味地黄丸

八味地黄丸はスコボ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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

とう れん げ どく とう  
黃連解毒湯

黃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<sup>27)</sup>。黃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<sup>28)</sup>。

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、黃連解毒湯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<sup>29)</sup>。

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放出量は不变で、5-HT受容体を介する可能性が考えられた<sup>30)</sup>。抑肝散は5-HT<sub>1A</sub>受容体に部分作動薬として機能するか<sup>31)32)</sup>、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<sup>33)34)</sup>。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<sub>2A</sub>受容体の発現量が減少した<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>。

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<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>。

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、焦躁感・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、認知機能は不变であった。非投与群ではいずれの指標も有意な変化はなかった<sup>41)</sup>。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、焦躁感・易刺激性が有意に改善された。A群では抑肝散服用中止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は不变であった<sup>42)</sup>。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<sup>43)</sup>。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週間に比較検討した試験では、両群とも認知機能とADLは不变であったが、併用群はNPIが平均22.3から15.1とBPSDが有意に改善した<sup>44)</sup>。

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  
・恶心・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<sup>45)</sup>。

### 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<sup>46)</sup>。

### 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: 燐原書店; 1987. p. 169.
- 2) 浜田善利, 小曾戸丈夫, 意駿神農本草經(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. 老齢ラット中枢コリン作動性神経のムスカリ受容体, 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-Utan-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-Utan-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) Toriiizuka 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, Toriiizuka 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藥散による治療効果—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) 昭和漢方生葉研究会・編. 漢方210处方生葉解説—その基礎と運用まで—. 東京: ヒューマン; 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, Nakagawasaki 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 pre-frontal 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  $\beta$  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岑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.

\* \* \*

