

図3 川芎茶調散著効例におけるニューラルネットワークでの推奨処方出力
患者1（斜め線ハッチ）および4（スティップル）では吳茱萸湯が選択された。
患者13（塗りつぶし）では、特に推奨される処方はなかった。

あり、五苓散によりその痛みが軽快した後に残存した頭重感に有効だった例が2例あった。副作用はなかった。

舌所見では、微黃苔を有効・無効とも各4例、歯痕を有効3例と無効4例に認めた。鏡面舌を無効1例で認めた。脈候は、著効1例と無効1例で緊であったが、他には明らかな特徴はなかった。腹力は、著効2例と有効6例で中間、著効1例と有効3例で虚、無効3例で中間、2例で虚であった。心下痞鞭は、著効・無効の各1例に認めた。胸脇苦満は、17例のいずれにも認めなかった。瘀血の圧痛は、有効の1例で認めた。

2. ニューラルネットワークでの検討

12処方のニューラルネットワークによる処方選択では、著効3例中2例で、吳茱萸湯が抽出された（図3）。その場合の自覚症状としては、食欲不

振・不眠傾向・体がだるい・疲れやすい・胃がもたれる・手足が冷える・物忘れなどがあった。有効の9例では、釣藤散と葛根湯が各3例と、加味逍遙散、五積散、当帰四逆加吳茱萸生姜湯が各1例抽出された。無効5例では、五苓散が2例、吳茱萸湯・桂枝人參湯・釣藤散が各1例抽出された。

3. 自己組織化マップによる検討

図4に特徴判別表をもとに作成した13処方のSOMを示した。実証対応の処方が横軸の高位に、虚証対応のものが低位に、その間の値に、中間証対応のものが配置されていることがわかる。川芎茶調散は中間証群のなかで、虚証への境界近くにあった。

実際の症例の位置付けを見ると、著効例で吳茱萸湯が選択された患者1、4ではその症状入力で得られる表現点は川芎茶調散の表現点の周辺に表示

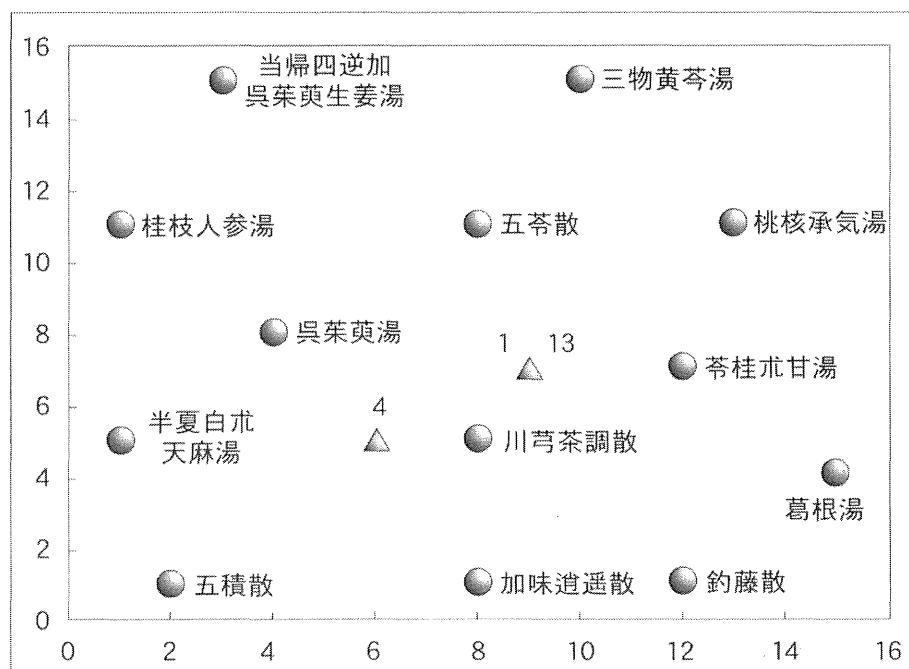


図4 自己組織化マップによる検討

川芎茶調散を含めた頭痛への処方を、その症候の特徴から自己組織化マップを形成したもの。ここで、桃核承氣湯と葛根湯（右側の2点）は実証対応であり、それに対して当帰四逆加吳茱萸生姜湯、桂枝人參湯、吳茱萸湯、半夏白朮天麻湯および五積散（左側の5点）は虚証対応であり、三物黃芩湯、五苓散、苓桂朮甘湯、釣藤散、加味逍遙散（中間の5点）は中間証対応の処方であるとされている²⁾。三角印は川芎茶調散治験例の症状表現点であり、図3で示した患者番号と対応する。

されている。また著効であるが、ニューラルネットワークでは12のうちどの処方にも推奨値が出なかった患者13が川芎茶調散の近位に表示されていることが分かる（図4）。

有効の9例中5例も同様であった。無効の5例中1例は離れた位置に表現されていた。逆に、有効9例中4例は離れた位置に表現され、無効5例のうち4例は川芎茶調散の近くに表示された。

III. 考 察

川芎茶調散は、吳直閣により諸家の名方として太平惠民和剤局方に増補収載された処方で、川芎・薄荷・荊芥・防風・白朮・羌活・甘草・細辛の八味を細末とし、食後に茶清にて調下する（お茶で飲み下す）と指示されている。その後、明の龔廷賢による万病回春では香附子を加え細辛を去っており、現在のエキス製剤もこの構成にしたがってい

る¹¹⁾。和剤局方では、「丈夫、婦人の諸風、上攻して頭目昏重・偏正し、頭疼み、鼻塞り、声重く、傷風、壯熱し、肢體煩疼し、肌肉蠕動し、膈熱痰盛し、婦人の血風、攻疰して太陽の穴疼むを治す。ただこれ風気に感ぜば、悉く皆これを治す」とあり、感冒にともなう頭痛や、婦人の頭痛に適応があると考えられる。しかし、福井楓亭の方読弁解には、「一切の頭痛に用ゆ」とあり¹²⁾、有持桂里の校正方輿輶にも、「此の方、内因外因及び偏正を問はず、一切の頭痛に用いて効験あり」とされ¹³⁾、全ての頭痛に適応が拡大されている。

川芎茶調散の構成生薬の薬能は、羌活・荊芥・薄荷・白朮・防風は祛風、香附子・川芎は疏肝解鬱・理氣・調經、甘草は調和とされている。清熱・化痰・補血などの作用は強くない。一般的な止痛作用が期待される一方で、強い抗炎症作用は持たないと推察される。本方は、かなり強い頭痛も適応

となるとされてきたが、今回の研究では、トリプタン系薬剤が第一選択となる片頭痛は除外し、中等度までの頭痛を主訴とする症例を対象としたため、強度の頭痛に対する効果は不明である。片頭痛の発作時の漢方治療としては、五苓散や吳茱萸湯が頻用されるが、今回の川芎茶調散の有効例の中に、当初あった比較的強い痛みが五苓散で軽減し、その後残存した頭重感が軽快した例があったことは、五苓散とは別の作用機序を示唆する。

脈・舌・腹候および頭痛以外の自覚症状から、有効例における特徴の抽出を試みたが、明らかな指標は見出せなかつた。ニューラルネットワークを使用した著効例の鑑別では、葛根湯と釣藤散が選択されてきており、これらの処方の適応となる頭痛の一部は、川芎茶調散が有効である可能性がある。

診断特徴判別表をもとに頭痛適用の漢方薬を2次元SOMで表示したところ、虚実の軸に沿って13の処方の近縁関係が展開することが明らかとなつた。川芎茶調散の診断上の位置づけを探るという目的に対する解答として、13処方の2次元展開のほぼ中央に位置づけられる結果が得られた。このことは川芎茶調散の適用患者のスペクトルが広く、文献に記載の「一切の頭痛に用ゆ」¹²⁾に相当する結果であると解釈された。今回の解析は藤平の鑑別表に基づいているが、今後、他の複数の名医の証に関する知見も組み込めばさらに精度を高められると考える。

今回の症例検討から、川芎茶調散の効能特徴として、1) 脈・腹証では、特徴的な症候はなく、2) 感冒と関連した頭痛によく効く、3) 釣藤散・葛根湯が使用されてきた頭痛の一部に適応し、4) やや強い頭痛が五苓散などで軽減した後も残存する頭重感に有効であると言える。

今回の研究では、観察期間が本方投与後の1週間と短く、自然経過で軽快した可能性も考慮する必要はあるが、71%と高い有効率を示しており、

副作用がなく脱落例もなかつたことを考えると、頭痛の治療薬としての有用性は高いと考えられる。

これまでに、川芎茶調散はパーキンソン病の運動症状を改善すること¹⁴⁾、ラットの線条体におけるドバミン濃度を増加させる作用があること¹⁵⁾を明らかにしてきた。また、最近、川芎による脳内のドバミン代謝酵素の阻害作用が報告されている¹⁶⁾。今後、頭痛における鎮痛作用の機序の解明が期待される。

IV. 結 論

臨床研究、ニューラルネットワークを用いた検討により川芎茶調散の特性を明らかにし、頭痛適用の処方との関係を示すことができた。

また、漢方薬の近縁関係の把握に、自己組織化マップが有用であることが明らかとなった。

謝 辞

本研究は、東洋堂宇都宮医院の清水いはね氏およびSETソフトウェア（株）松下康弘氏との共同研究として行っており、両氏のご協力に深く感謝致します。

文 献

- 寺澤捷年：症例から学ぶ漢方治療学。医学書院、東京、1998
- 藤平 健：漢方処方類方鑑別便覧。（株）リンネ、東京、80-81、1982
- 小笠原哲郎、松岡孝栄、竹田俊明：ニューラルネットワークによる漢方薬処方支援システムの開発、信学技報、2001-189:43-47、2002
- 竹田俊明：漢方薬の歴史、展望と診断支援システムの開発、自治医科大学看護学部紀要、1:5-16、2003
- 村松慎一、竹田俊明、清水いはね：機能性頭痛における川芎茶調散証について、日本東洋医学雑誌、57, Suppl.: 292、2006（第57回日本東洋医学会学術総会、大阪、2006.5.19 抄録）
- International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition, Cephalgia 24 (suppl 1) : 1-160, 2004
- Rumelhart, David E., Hinton, G.E. and Williams, R.J.: Learning representations by back-propagating errors. Nature

323-9: 533-536, 1986

8) コホーネン, Teuvo (徳高平蔵, 大藪又茂, 堀尾恵一ら監修) :自己組織化マップ, 改訂版, シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京, 2005

9) 徳高平蔵, 藤村喜久郎, 山川烈 (監修) :自己組織化マップ応用事例集 SOMによる可視化情報処理. 海文堂, 東京, 2002

10) 大北正昭, 徳高平蔵, 藤村喜久郎ら (編) :自己組織化マップとそのツール. シュプリンガー・ジャパン, 東京, 2008

11) 松田邦夫 :万病回春解説, 創元社, 大阪, 543, 1989

12) 福井楓亭 :方読介解 頭・頭風神方, 歴代漢方医書大成 (電子版), 新樹社, 東京, 2006

13) 有持桂里 :校正方輿輓 頭痛, 歴代漢方医書大成 (電子版), 新樹社, 東京, 2006

14) 静間奈美, 村松慎一, 池口邦彦ほか :パーキンソン病の運動障害に対する川芎茶調散の効果. 日本東洋医学雑誌 51:1087-1091, 2001

15) Muramatsu, Shin-ichi, Ikeguchi, K.: Senkyuchachosan increases dopamine in the rat striatum. J. Trad. Med. 15:434-435, 1998

16) Kato, A., Fukutake, J., Kizu, H. et al.: Inhibitory effects of Senkyuchachosan and Cnidii Rhizoma on catechol-O-methyl transferase. J. Trad. Med. 21:34-38, 2004

Abstract

Three-layered hierarchical neural network was used to study therapeutic characteristics of Senkyuchachosan. Diagnostic results by neural network showed other choices in place of Senkyuchachosan for treatment of patients with severe headache. In order to show interrelationship of thirteen Kampo prescriptions for headache, two-dimensional self-organizing map (SOM) was applied. The versatile feature of Senkyuchachosan-Sho and its placement among Kampo prescriptions for headache were revealed in the present study.

世論時報社 出版案内

tel 03-3424-9090 fax 9079

現代の犯罪を理解するために

新しい犯罪心理学

作田 明

四六版 435頁

定価 4,200円

- 著書 : 日航機ハイジャック事件/女子中学生殺害事件/わが息子の心の闇/なぜふつうの子供達が犯罪少年になっていくのか/司法心理療法 他
- 論文 : こころの科学/カルト宗教の精神病理/14歳と17歳/少年法「改正」は世紀の愚挙/現代非行少年の特徴/小児性愛者の犯罪と更生 他
- 講演・講義 : 青少年の性犯罪/子供の暴力と引きこもり
- 書評 : 殺人という病
- 新聞論評 : 神戸連続児童殺傷事件で医療少年院送致を決定/「責任能力」は常識的判断

Current Status of Kampo Medicine in Community Health Care

Shin-ichi Muramatsu,¹⁾ Masakazu Aihara,²⁾ Ihane Shimizu,¹⁾
Makoto Arai,³⁾ Eiji Kajii⁴⁾

Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan, Divisions of:

¹⁾Oriental Medicine, ²⁾Community Health Informatics,

⁴⁾Community and Family Medicine, Center for Community Medicine.

³⁾Department of Oriental Medicine, Tokai University, School of Medicine.

Background: Kampo medicine is the traditional form of medicine practiced in Japan, based on ancient Chinese medicine. Kampo medicine includes acupuncture and moxibustion, as well as herbal medicine. Physicians are allowed to prescribe ethical Kampo extract granules used in various formulae and practice acupuncture and moxibustion as acupuncturists and moxibustionists. However, medical schools do not offer many classes in traditional medicine. This study aims to analyze the use of Kampo formulae and practice of acupuncture and moxibustion in contemporary community health care.

Methods: The subjects (1538 clinicians) were graduates of Jichi Medical University on or after 1978, affiliated with a clinic or hospital with 300 beds or less on July 2010, and surveyed by postal questionnaire in October 2010.

Results: The effective response rate across Japan was 44% (n = 679). Of these responders, 30%, 45%, and 22% were found to prescribe Kampo formulae regularly, occasionally, and rarely, respectively, in daily clinical care. Frequently prescribed formulae included shakuyakukanzoto, daikenchuto, kakkonto, rikkunshito, and hochuekkito. The reasons for using Kampo formulae given by 61% and 58% of the responders were, respectively, applicability for common diseases and ease of use for unidentified complaints and psychosomatic disease. Among the reasons for unlikely use, unclear applicability was chosen by 34% of the responders; difficulty stocking many formulations by 33%; and insufficient evidence of efficacy by 30%. Practitioners of acupuncture and moxibustion accounted for 4% of the responders. The main indications for acupuncture and moxibustion included low back pain and shoulder stiffness.

Conclusions: A large number of primary care physicians use Kampo formulae, implying their usefulness. However, one out of three physicians complains of unclear applicability and insufficient evidence of efficacy for Kampo formulae. In the future, appropriate education and research will be needed to clarify these issues.

Key Words: Kampo, herb, acupuncture, community medicine

Author for Corresponding : Shin-ichi Muramatsu, M. D.

Division of Oriental Medicine, Center for Community Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, 329-0498 Japan E-mail: muramats@jichi.ac.jp

Received for publication 17 February 2012 and accepted in revised form 20 April 2012

BACKGROUND

Many Kampo formulae (i. e., medicinal formulae used in Kampo medicine) originated in ancient China, including those described in “*ShangHanLun*” (Treatise on Cold Damage Diseases and “*JinGuiYaoLue*” (Synopsis of Prescriptions of the Golden Chamber) in the late Han Dynasty (AD 25–220).^{1,2,3} These formulae were introduced into Japan more than 1400 years ago. Since the middle of the Edo period (1800s), Japan-specific development of Kampo formulae has been chiefly on the basis of abdominal pattern, which differs from the way they developed in China and on the Korean Peninsula.^{1,4,5} Many Kampo formulae are used as decoctions of crude drugs. At present, high-quality Kampo formulations are industrially obtained by hot-water extraction and readily available. In Japan, prescription of Kampo formulations is covered by national health insurance. Sales of Kampo remedies accounted for 1.9% of the total sales of all insurance-covered drugs in 2010.⁶ Nevertheless, before a program aiming to disseminate the basic knowledge of Kampo medicine was incorporated into the core course curriculum at all medical schools in 2001, only a few schools offered courses that taught Kampo formulae.^{7,8} Acupuncture and moxibustion, other forms of traditional medicine, are not included in the medical education curriculum of many medical schools, although they are practiced by physicians as well as acupuncturists and moxibustionists.⁸ The purpose of this study was to determine by survey the unreported current status of treatments using Kampo formulae, acupuncture, and moxibustion in the Japanese community health care system.

METHODS

Study population

Of the 3383 clinicians who graduated from Jichi Medical University between 1978 and 2010, there were 1538 clinicians who were affiliated with clinics or hospitals with 300 beds or less in July 2010. All participated in our survey. Jichi Medical University was established in 1972 in order to ensure and improve the medical treatment and the welfare of inhabitants in the immediate area. It is supported by an educational foundation co-founded by the 47

prefectural governments that are directly responsible for community health in Japan.^{9,10} Two or three students are selected from each prefecture every year and are required to work in the rural areas of their home prefecture for several years after graduation from Jichi Medical University. Accordingly, the subjects were evenly distributed throughout Japan.

RESEARCH INSTRUMENTS

In October 2010, a postal questionnaire survey was conducted. The self administered questionnaire asked about: 1) frequency of Kampo formulae usage; 2) the most frequently used formulae; 3) reasons for using Kampo formulae; 4) reasons for unlikely use of Kampo formulae; 5) attitude toward acupuncture and moxibustion; 6) indications for acupuncture and moxibustion; 7) type of education that should be regarded as essential; and, 8) necessities for making progress (Additional file 1). In questions dealing with 1 and 5 (i. e., Q1 and Q5), only one answer was chosen. Q1 asked whether formulae are “daily or occasionally prescribed” and Q2 asked the names of the three most frequently used formulae. Q5 asked whether the person who prescribed the treatment “carried out the treatment personally” or “made a referral to another professional for treatment,” and Q6 asked for three indications considered reliable for acupuncture and moxibustion. In Q3, Q4, Q7, and Q8, multiple answers were allowed. The time for completing the questionnaire was less than 15 minutes.

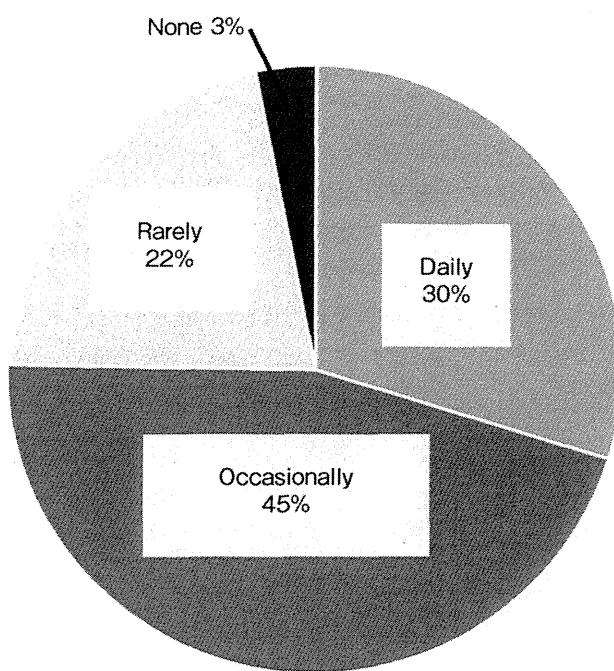
Statistical analysis

Differences in a breakdown by medical department between all subjects surveyed and all responders were tested with a chi-square test for categorical variables.

RESULTS

Study population

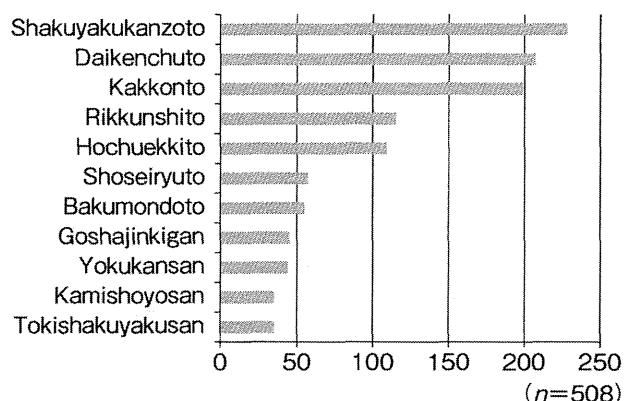
Of the 679 responders (44%) who completed the survey, 43% were working in clinics and 57%, in hospitals; 59% in general internal medicine; 8% in surgery; 7% in orthopedic surgery; 6% in pediatrics; 1.6% in obstetrics and gynecology; 1.2% in ophthalmology; and, less than 1% in others. There was no

Figure 1. Frequency of use of Kampo formulae

significant difference in a breakdown by medical department between all subjects surveyed and all responders ($p=0.24$).

Kampo formulae

Of the responders, 30%, 45%, 22%, and 3%, respectively, prescribed Kampo formulae daily, occasionally (for a few patients weekly), rarely (in response to requests from referred patients), and not at all (Figure 1). Frequently prescribed formulae included shakuyakukanzoto, daikenchuto, kakkonto, rikkunshito, and hochuekkito (Figure 2, Additional file 2). Reasons why Kampo formulae were considered to be useful included: applicability as a palliative therapy for common diseases, such as influenza and headache (61% of the responders); ease of use for undefined complaints and psychosomatic disease (58%); ease of use in the elderly (37%); applicability to the treatment of chronic diseases, including lifestyle diseases (28%); and, less adverse effects (24%; Figure 3). Other reasons included “can be used in pregnant women as well” and “sometimes effective in cases where Western drugs were ineffective.” Reasons why Kampo formulae were unlikely to be used included: unclear applicability (34%); difficulty stocking many formulations (33%); insufficient evi-

Figure 2. Frequently used formulae

dence of efficacy (30%); no opportunity to use (16%); satisfaction with Western medicine (5%); and, doubtful efficacy (2%; Figure 4). Other reasons included “Kampo products are difficult to take, so that compliance becomes poor” and “concern about adverse effects in combination with other medications.”

Acupuncture and moxibustion treatment

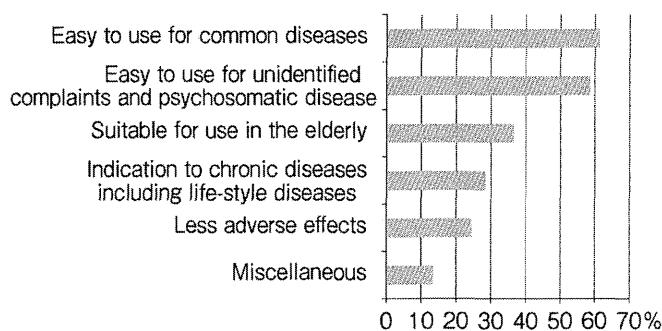
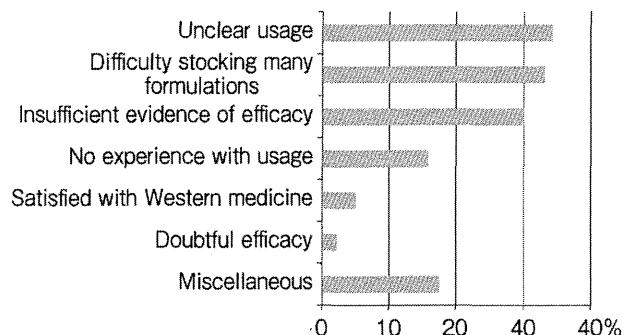
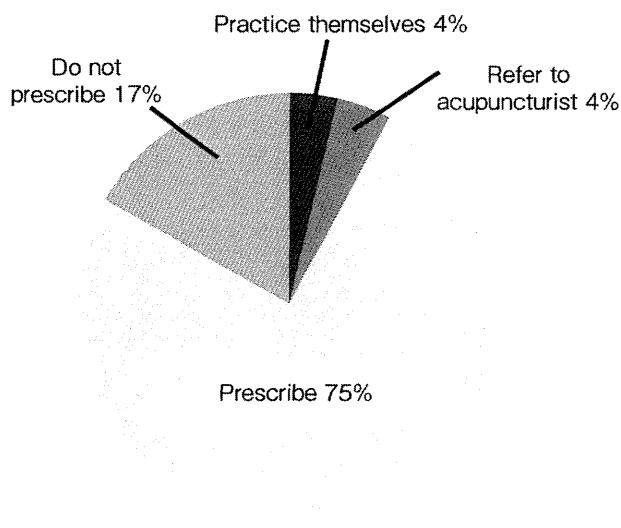
Of the responders, 4% carried out the treatment personally; 4% made referrals to acupuncture and moxibustion specialists; 75% prescribed the treatment if the patient wanted to undergo it, and 17% did not prescribe the treatment, as a rule (Figure 5). Low back pain and shoulder stiffness were the chief indications listed by 30% and 22%, respectively, of the responders. Other indications included knee arthralgia, dizziness, headache, and ear ringing.

Education

Regarding Kampo medicine education, the most commonly requested topics included concepts and basic formulae (91%), basic knowledge of crude drugs (58%), practice in outpatient settings (57%), knowledge of acupuncture and moxibustion (34%), and legal aspects (29%).

Prerequisites for increasing the acceptance of Kampo medicine by clinicians

The prerequisites included clinical studies to elevate the level of evidence (71%), accumulation and analysis of cases showing an effect (52%), combining Kampo medicine with Western medical practice for

Figure 3. Reasons for usefulness of Kampo formulae**Figure 4. Reasons for unlikely use of Kampo formulae****Figure 5. Attitude toward acupuncture and moxibustion**

diagnosis and treatment (52%), basic studies aiming at determining the mechanism of action (49%), and popularization of Kampo formulae in the U.S. and Europe (globalization) (13%).

DISCUSSION

A Kampo formula is a combination of multiple crude drugs extracted mainly from plants. Many constituents from component crude drugs undergo complex interactions and metabolic breakdown in patients with different metabolic enzyme activities and different intestinal flora.^{11,12} Therefore, it is not easy to analyze a Kampo formulation pharmacologically. Even at present, the prescription of each Kampo formula is based on empirical rules. In China and Korea, traditional medicine is taught at different

universities that teach Western medicine; and the qualifications needed for practicing medicine differ between traditional and Western medicine. Traditional medical physicians are given long-term training in traditional pattern identification (using yin-yang theory and visceral manifestation theory) and pattern-based formula selection. Traditional pattern identification is not consistent with the principles of modern medical diagnosis, nor is there sufficient scientific evidence of its validity. However, since the empirical rules for formula selection involve traditional pattern identification, a certain level of classical knowledge is indispensable. In Japan, the focus of medical education is Western medicine, and until 2000 most universities ignored traditional medicine. At Jichi Medical University, Kampo education began in 2007 and, accordingly, all clinicians participating in the present study were not educated in Kampo medicine prior to their graduation.

This survey revealed that a large number of physicians use Kampo in community health care. Nevertheless, one third of responders were not well informed about the use of Kampo formulae. In addition, most responders (91%) asked that the concepts and basic formulae of Kampo be taught as part of their regular medical education. Although only 2% of responders denied the efficacy of Kampo products, 30% considered the evidence for efficacy insufficient. In the future, it will be necessary not only to ensure the teaching of traditional pattern concepts along with empirical rules, but also to provide scientific evidence. Since Kampo medicine is a sort of tailored medicine in which various formulae become

therapeutic candidates depending on conditions which can vary between patients with the same diagnosis established from a Western medicine perspective.^{1,4,5} Kampo therapy may be evaluated in a different manner from the conventional randomized double-blind trials. Nevertheless, the efficacy of multiple Kampo extracts with a certain level of quality may be demonstrated in several pathological conditions through clinical trials.¹³

As frequently used formulae in community health care, syakuyakukanzoto, daikenchuto, kakkonto, rikkunshito, and hochuekkito were listed. The use of these formulae is supposed not to depend on traditional pattern identification. Shakuyakukanzoto is being used as an analgesic for neuralgia and arthralgia,¹⁴ kakkonto for acute upper respiratory inflammation,^{13,15} hochuekkito for conditions alleviated by recovery from fatigue,^{16,17} and rikkunshito^{18,19} and daikenchuto^{20,21} for relief of upper and lower digestive tract complaints. Previous surveys involving patients demonstrated that back pain, fatigue, headache, and neck pain are successfully treated with dietary complementary and alternative medicine (CAM), including Kampo medicine,²² and the main reason for using CAM is musculo-skeletal problems.²³

In Japan, there are educational institutions to train specialists in acupuncture and moxibustion, independent of medical schools. Very few medical schools offer training in acupuncture and moxibustion. Three out of four primary care physicians have accepted acupuncture and moxibustion as valid and effective, but the number of physicians who frequently recommend those treatments is limited, and 17% refuse to recommend them. A large-scale clinical trial conducted in Germany of acupuncture therapy for migraine and osteoarthritis of the knee showed no difference in the therapeutic effect between true acupuncture—i.e., needles inserted at acupuncture points in accordance with traditional Chinese medicine (TCM)—and sham acupuncture—i.e., needles inserted at random points unrelated to TCM.^{24,25} Thus, the value of stimulating the true acupoints in treatment has become unclear. The present study revealed that acupuncture is used to treat low back pain, shoulder stiffness, and other painful diseases. In the future,

technical standardization, including standardizing acupuncture point locations, is desired for these diseases.²⁶

It is worth noting that a 1998 survey of physicians belonging to the Kyoto Medical Association revealed that 70% of 364 responders used Kampo formulations, 12% made referrals to Kampo specialists, 11% practiced acupuncture and moxibustion, and 22% made referrals to acupuncturists and moxibustionists.²⁷ These high referral rates may be attributable to the location of the survey—an urban area of Kyoto with many Kampo specialists, acupuncturists, and moxibustionists.

The main limitation of the present study is sampling bias, which is considered to be due to a relatively low response rate of 44%. However, there was no significant difference in a breakdown by medical department between all subjects surveyed and all responders. Studies on graduates from different medical universities are necessary to confirm the results of the present survey.

CONCLUSION

A large number of primary care physicians use Kampo formulae in community medicine, indicating the usefulness of Kampo products. However, one out of three responder physicians complain of unclear applicability or insufficient evidence of efficacy. Appropriate education and research are required to widen the use of Kampo medicine—Kampo formulae as well as acupuncture and moxibustion treatment—by the community health care system.

Competing Interests

We have no competing financial or non-financial interests in this study. The Division of Oriental Medicine, Jichi Medical University, and the Department of Oriental Medicine, Tokai University School of Medicine, received a grant from Tsumura & Co., Tokyo, Japan.

Authors' Contributions

SM and Makoto A conceived this study. SM wrote the manuscript. SM, IS, and Masakazu A participated in the data collection, data analysis, and interpretation

of data. EK carefully revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Ms. Aiko Inagaki and Ms. Kyoko Masuda for analyzing the data. This study was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant (Research project for development and promotion of the community medical platform).

REFERENCES

- 1 The Japan Society for Oriental Medicine. Introduction to Kampo. Tokyo, Elsevier Japan, 2005.
- 2 Zhu, Y. P.; Woerdenbag, H. J. Traditional Chinese herbal medicine. *Pharm World Sci.* 1995, vol. 17, p. 103–101.
- 3 Lin, Z.; Gu, J.; Xiu, J.; Mi, T.; Dong, J.; Tiwari, J. K. Traditional chinese medicine for senile dementia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012, p. 692621.
- 4 Yu, F.; Takahashi, T.; Moriya, J. et al. Traditional chinese medicine and Kampo. A review from the distant past for the future. *J Int Med Res.* 2006, vol. 34, p. 231–239.
- 5 Motoo, Y.; Seki, T.; Tsutani, K.: Traditional Japanese medicine, Kampo: its history and current status. *Chin J Integr Med.* 2011, vol. 17, p. 85–87.
- 6 Japanese Ministry of Health and Welfare: Statistics of Pharmaceutical Industry Production. 2011.
- 7 Matsumoto, M.; Inoue, K.; Kampo medicine training in Japanese medical schools. *Acad Med.* 2000, vol. 75, p. 1–2.
- 8 Tsuruoka, K.; Tsuruoka, Y.; Kajii, E. Complementary medicine education in Japanese medical schools: a survey. *Complement Ther Med.* 2001, vol. 9, p. 28–33.
- 9 Matsumoto, M.; Inoue, K.; Kajii, E. A contract-based training system for rural physicians: follow-up of Jichi Medical University graduates (1978–2006). *J Rural Health.* 2008, vol. 24, p. 360–368.
- 10 Matsumoto, M.; Inoue, K.; Kajii, E. Long-term effect of the home prefecture recruiting scheme of Jichi Medical University, Japan. *Rural Remote Health.* 2008, vol. 8, p. 930.
- 11 Munekage, M.; Kitagawa, H.; Ichikawa, K. et al. Pharmacokinetics of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (kampo) after single oral administration to healthy Japanese volunteers. *Drug Metab Dispos.* 2011, vol. 39, p. 1784–1788.
- 12 Kinoshita, N.; Yamaguchi, Y.; Hou, XL.; Takahashi, K.; Takahashi, K. Experimental Adjustment on Drug Interactions through Intestinal CYP3A Activity in Rat: Impacts of Kampo Medicines Repeat Administered. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011, p. 827435.
- 13 The Japan Society for Oriental Medicine: Evidence reports of Kampo treatment 2010: 345 RCT [<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/ere/index.html>]
- 14 Kubota, T.; Miyata, A. Successful use of Shakuyaku-kanzo-to, a traditional herbal medicine, for intractable symptoms of thoracic outlet syndrome: a case report. *J Anesth.* 2005, vol. 19, p. 157–159.
- 15 Kurokawa, M.; Tsurita, M.; Brown, J.; Fukuda, Y.; Shiraki, K. Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, a herbal medicine, on the early stage of influenza infection in mice. *Antiviral Res.* 2002, vol. 56, p. 183–188.
- 16 Jeong, J. S.; Ryu, B. H.; Kim, J. S.; Park, J. W.; Choi, W. C.; Yoon, S. W. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 2010, vol. 9, p. 331–338.
- 17 Kimura, M.; Sasada, T.; Kanai, M. et al.: Preventive effect of a traditional herbal medicine, Hochu-ekki-to, on immunosuppression induced by surgical stress. *Surg Today.* 2008, vol. 38, p. 316–322.
- 18 Oka, T.; Tamagawa, Y.; Hayashida, S. et al. Rikkunshi-to attenuates adverse gastrointestinal symptoms induced by fluvoxamine. *Biopsychosoc Med.* 2007, vol. 1, p. 21.
- 19 Kido, T.; Nakai, Y.; Kase, Y. et al. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N (G)-nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci.* 2005, vol. 98, p. 161–167.
- 20 Manabe, N.; Camilleri, M.; Rao, A. et al. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010, 298: G970–975.
- 21 Kono, T.; Kanematsu, T.; Kitajima, M. Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the

complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery*, 2009, vol. 146, p. 837–840.

22 Tokuda, Y.; Takahashi, O.; Ohde, S. et al. Health locus of control and use of conventional and alternative care: a cohort study. *Br J Gen Pract.* 2007, vol. 57, p. 643–649.

23 Hori, S.; Mihaylov, I.; Vasconcelos, J. C.; McCoubrie, M. Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. *BMC Complement Altern Med.* 2008, vol. 8, p. 14.

24 Diener, H. C.; Kronfeld, K.; Boewing, G. et al. GERAC Migraine Study Group: Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol.* 2006, vol. 5, p. 310–316.

25 Scharf, H. P.; Mansmann, U.; Streitberger, K. et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006, vol. 145, p. 12–20.

26 Muramatsu S. Acupuncture and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2007, vol. 146, p. 147.

27 Watanabe, S.; Imanishi, J.; Satoh, M.; Ozasa, K. Unique place of Kampo (Japanese traditional medicine) in complementary and alternative medicine: a survey of doctors belonging to the regional medical association in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2001, vol. 194, p. 55–63.

Additional file 1. Survey Questionnaire

A Questionnaire Survey about Oriental Medicine

Name of institution : _____

Location (Prefecture) : _____

Department : _____

Q1 : Do you use Kampo formulae in daily clinical care ? (Choose one answer)

1. Frequently prescribe (10 patients or more weekly) → To Q2
2. Occasionally prescribe (less than 10 patients weekly) → To Q2
3. Rarely prescribe (patients referred for continuing treatment with formulae, etc.) → To Q3
4. Never prescribe → To Q4

Q2 : (To the person who chose 1 or 2 in Q1) : List up three Kampo formulae that you use frequently.

1. _____
2. _____
3. _____

→ To Q3

Q3 : Why do you think that Kampo formulae are useful in community health care ? (Multiple answers allowed)

Kampo formulae :

1. Can be used for common diseases, such as influenza and headache, as a palliative therapy.
2. Can be used for chronic diseases including life-style diseases.
3. Are easy to use in the elderly as well.

4. Have less adverse effects.
5. Are easy to use for unidentified complaints and psychosomatic disease.
6. Miscellaneous. (_____)

→ To Q4

Q4 : Why do you feel Kampo formulae are difficult to use ? (Multiple answers allowed)

1. How Kampo formulae are to be used is unclear.
2. There has been no opportunity to use Kampo formulae.
3. Western medical treatments are good enough.
4. Evidence of Kampo formulae efficacy is considered to be deficient.
5. It is difficult to stock a wide variety of Kampo products.
6. Kampo products are not considered to be efficacious.
7. Miscellaneous. (Specifically _____)

Q5 : What is your involvement with acupuncture and moxibustion treatment in daily clinical care ? (Choose one answer)

1. Carry out the treatment personally → To Q6
2. Do not offer the treatment, but make referral to an acupuncturist/moxibustionist if an indication is found. → To Q6
3. Prescribe the treatment if the patient

wants to undergo it. →To Q7

4. Do not prescribe the treatment, as a rule. →To Q7

Q6 : (To the person who chose 1 or 2 in Q5) List up three indications that you consider for acupuncture and moxibustion treatment.

1. _____ 2. _____ 3. _____

Q7 : What do you consider necessary in Oriental medicine education at medical schools? (Multiple answers allowed)

1. Kampo knowledge including concepts and basic formulae.
2. Practice in outpatient settings (bed-side learning [BSL], etc.).
3. Basic knowledge of crude drugs.
4. Knowledge of acupuncture and moxibustion.

5. Legal aspects (laws, systems, etc.).

6. Miscellaneous.
(Specifically _____)

Q8 : What do you consider necessary for the progress of Oriental medicine? (Multiple answers allowed)

1. Basic research studies aiming to determine mechanisms of action.
2. Clinical studies to elevate the evidence level.
3. Accumulation and analyses of individual effective cases.
4. Popularization of Kampo products in the U. S. and Europe (globalization).
5. Integration with Western medicine in diagnosis and treatment.
6. Miscellaneous.
(Specifically _____)

Additional file 2. Component crude drugs and indications for frequently used formulae

Kampo formula	Crude drug components	Indications
Shakuyakukanzoto	Peony Root, Glycyrrhiza	Muscle cramp, Myalgia
Daikenchuto	Processed Ginger, Ginseng, Zanthoxylum Fruit, Saccharum granorum	Abdominal pain, Abdominal distension
Kakkonto	Pueraria Root, Ephedra Herb, Cinnamon Bark, Peony Root, Ginger, Jujube, Glycyrrhiza	Common cold, Stiff shoulder, Headache
Rikkunshito	Pinellia Tuber, Poria Sclerotium, Ginseng, Atractylodes Lancea Rhizome, Citrus Unshiu Peel, Ginger, Jujube, Glycyrrhiza	Gastritis, Loss of appetite, Nausea
Hochuekkito	Ginseng, Atractylodes Rhizome, Astragalus Root, Japanese Angelica Root, Bupleurum Root, Citrus Unshiu Peel, Cimicifuga Rhizome, Ginger, Jujube, Glycyrrhiza	Fatigue, Loss of appetite, Common cold, Impotence

Additional file 2. Component crude drugs and indications for frequently used formulae (continued).

Kampo formula	Crude drug components	Indications
Shoseiryuto	Pinellia Tuber, Ephedra Herb, Peony Root, Cinnamon Bark, Asiasarum Root, Processed Ginger, Glycyrrhiza, Schisandra Fruit	Allergic rhinitis, Bronchial asthma
Bakumondoto	Ophiopogon Tuber, Pinellia Tuber, Brown Rice, Jujube, Ginseng, Glycyrrhiza	Bronchitis, Dry cough
Goshajinkigan	Rehmannia Root, Dioscorea Rhizome, Alisma Rhizome, Moutan Bark, Cornus Fruit, Poria Sclerotium, Achyranthes Root, Plantago Seed, Cinnamon Bark, Processed Aconite Root, Honey	Neuralgia, Lumbago, Dysuria, Numbness, Edema, Tinnitus, Nocturia
Yokukansan	Bupleurum Root, Atractylodes Lancea Rhizome, Poria Sclerotium, Cnidium Rhizome, Japanese Angelica Root, Uncaria Hook, Glycyrrhiza	Neurosis, Insomnia, Behavioral and psychological symptoms of dementia
Kamishoyosan	Japanese Angelica Root, Peony Root, Bupleurum Root, Atractylodes Lancea Rhizome, Poria Sclerotium, Glycyrrhiza, Moutan Bark, Mentha Herb, Gardenia Fruit, Ginger	Anxiety, Irritability, Insomnia, Symptoms coinciding with sexual cycle or menopause
Tokishakuyakusan	Peony Root, Poria Sclerotium, Atractylodes Lancea Rhizome, Alisma Rhizome, Japanese Angelica Root, Cnidium Rhizome	Coldness, Anemia, Symptoms coinciding with sexual cycle or menopause

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单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, 『黄帝内經』, 『傷寒論』に「善忘」, 『素問・靈枢』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¹⁾。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²⁾。

漢方薬はAlzheimer病(AD)の治療薬としても期待されている³⁾。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⁴⁾⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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 (濟生方)	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, (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, 牛車腎氣丸群10例, 偽薬群10例に分け, それにエキス製剤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. 牛車腎氣丸群および偽薬群では変化がなかった⁹⁾. 牛車腎氣丸の構成生薬は, 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⁾.

きひとう かみきひとう 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, 牛車腎氣丸群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. 牛車腎氣丸群, 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, 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放出量は不变で、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が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群では抑肝散服用後も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
- 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
- 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
- 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
- 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: 療原書店; 1987. p. 169.

2) 浜田善利, 小曾戸丈夫. 意艶神農本草經(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) 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-jiō-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处方生薬解説—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) Pongsuparp 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 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 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-