

調査報告

認知症に対する漢方療法 —黄連解毒湯、釣藤散—

城戸 克己, 徳光 里弥, 伊比禮 真希, 福田 直通
第一薬科大学 生薬学分野

The Effect of Japanese Kampo Medicine on Dementia
Kampo therapy for dementia
-Orengedokuto, Chotosan-

Katsumi KIDO, SATOMI Tokumitsu, MAKI Ibire, Naomichi FUKUDA

Laboratory of Pharmacognosy Daiichi University of Pharmacy

22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan
Tel:092-541-0161 Fax:092-553-5698 E-mail:k-kido@daiichi-cps.ac.jp

Abstract

Cognitive deficits and behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are typical features of patients with dementia such as Alzheimer's disease (AD), vascular dementia (VD), and other forms of senile dementia.

Kampo medicine is used frequently against dementia. Orengedokuto and Chotosan are Kampo medicines that has been used clinically for the treatment of dementia.

Clinical evidence has demonstrated the potential usefulness of Orengedokuto and Chotosan, in the treatment of cognitive disturbance and BPSD in dementia patients.

In double-blind controlled study, Chotosan was statistically superior to the placebo in global improvement rating, utility rating, global improvement rating of subjective symptoms, global improvement rating of psychiatric symptoms and global improvement rating of disturbance in daily living activities.

Efficacy and safety of some kampo medicines for dementia has reported.

Kampo medicines for dementia is promising therapy which maintain QOL for patients and caregivers.

In conclusion, Orengedokuto and Chotosan are useful option for the treatment of cognitive impairment in dementia.

Further extensive studies need to be conducted to elucidate in more detail mechanisms.

Key words : kampo medicine, Orengedokuto, Chotosan, Dementia

はじめに

近年、急速に進行する高齢化社会を迎えている。年をとるにつれて脳の機能も低下していく”もの忘れ”であれば日常生活に大きな支障をきたすこともない。しかし、認知症となると社会生活を営むことが困難となってしまうことがしばしば起こりうる。認知症の患者数は65～69歳での有病率は1.5%で、以後5歳ごとに倍増し、85歳では27%に達する。2010年では200万人程度といわれていたが、専門家の間では、

すでに 65 歳以上人口の 10% (242 万人程度) に達しているという意見もある。今後、高齢者人口の急増とともに認知症患者数も増加し、2020 年には 325 万人まで増加するとされている。認知症の原因疾患としては、脳血管性認知症が最多でアルツハイマー病、頭部外傷後遺症、そして前頭側頭葉変性症と続いている¹⁾。

認知症は、記憶障害と記憶以外の失語、失行、失認、遂行機能障害のような中核症状と認知症に伴う行動異常および心理症状のような周辺症状がある。周辺症状は、認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) と言われ、行動症状には徘徊、攻撃的行動、介護への抵抗などがあり、心理症状には幻覚、妄想、不安・焦燥、せん妄、興奮、睡眠障害、抑うつ状態などがある。

認知機能の障害は、患者の日常生活動作 (Activities of Daily Living : ADL) の低下をもたらし、患者自身の生活の質 (Quality of Life : QOL) の低下や介護者にとっても負担の増大が強いられることとなる。

認知症の治療に用いられる漢方薬として、脳血管性痴呆には三黄瀉心湯、黄連解毒湯などが使用されており、認知症に伴う周辺症状の改善には抑肝散、抑肝散加陳皮半夏などが使用されている。またアルツハイマー型痴呆には釣藤散、当帰芍薬散などが使用されている。今回は、この中で黄連解毒湯と釣藤散について概説する。

I. 西洋医学的病態

1. 認知症の定義

「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems」 (ICD - 10) による認知症の認知症診断基準を表 1 に示す。認知症を Alzheimer 病、血管性認知症、他疾患による認知症、および特定不能の認知症の 4 つに分類しているものを表 2 に示す。

表 1 ICD-10 による認知症診断基準

<p>G1. 以下の各項目を示す証拠が存在する。</p> <p>1) 記憶力の低下 新しい事象に関する著しい記憶力の減退、重症の例では過去に学習した情報の想起も障害され、記憶力の低下は客観的に確認されるべきである。</p> <p>2) 認知能力の低下 判断と思考に関する能力の低下や情報処理全般の悪化であり、従来の遂行能力水準から低下する。</p> <p>1)、2) により、日常生活動作や遂行能力に支障をきたす。</p> <p>G2. 周囲に対する認識 (すなわち、意識混濁がないこと) が、基準 G1 の症状をはっきりと証明するのに十分な期間、保たれていること、せん妄のエピソードが重なっている場合には認知症の診断は保留。</p> <p>G3. 次の 1 項目以上を認める</p> <p>1) 情緒易変性 2) 易刺激性 3) 無感情 4) 社会的行動の粗雑化</p> <p>G4. 基準 G1 の症状が明らかに 6 ヶ月以上存在していて確定診断される。</p>

(認知症疾患治療ガイドライン 2010) より

表2 ICD-10による認知症の分類

F00	Alzheimer 病の認知症
F00.0	Alzheimer 病の認知症、早発性
F00.1	Alzheimer 病の認知症、晩発性
F00.2	Alzheimer 病の認知症、非定型または混合型
F00.9	Alzheimer 病の認知症、詳細不明
F01	血管性認知症
F01.0	急性発症の血管性認知症
F01.1	多発梗塞性認知症
F01.2	皮質下血管性認知症
F01.3	皮質および皮質下混合性血管性認知症
F01.8	その他の血管性認知症
F01.9	血管性認知症、詳細不明
F02	他に分類されるその他の疾患の認知症
F02.0	Pick 病の認知症
F02.1	Creutzfeldt-jakob 病認知症
F02.2	Huntington 病の認知症
F02.3	Parkinson 病の認知症
F02.4	ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 病の認知症
F02.8	他に分類されるその他の明示された疾患の認知症
F03	特定不能の認知症

(認知症疾患治療ガイドライン 2010) より

2. 原因

アルツハイマー型認知症 (DAT) は、病理学的には広範囲に老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落がみられ、脳内に沈着するアミロイド β ($A\beta$) 蛋白が原因とされ、アミロイド前駆体蛋白 (APP) からきりだされた $A\beta$ 蛋白が神経細胞の障害を起し、神経細胞死や神経原線維変化を生じると考えられているが、確定はされているわけではない。また神経原線維変化の主成分であるリン酸化タウ蛋白が関連している可能性もある。DAT の大部分は孤発性であるが、10 - 15%は家族性に発症する²⁾。

3. 経過

これまでアルツハイマー病 (AD) に代表される認知症の臨床経過は、初期、中期、末期に分けて説明されてきた。最近では早期、さらに前駆期が注目されるようになってきている。最初期は、記憶に限定した認知障害を認める時期で、生活面では「いい言葉が出てこない」「やる気がない」といった問題、あるいは仕事や家事における慎重さや注意の不足が指摘され、次第に記憶障害が明らかとなる。普通は過去の記憶は保たれているのに、新たに何かを覚えることができないのが特徴的となる。また他人の言うことを理解するのが難しくなり、会話内容が空虚となる。多くの例で最も問題になるのが精神症状で、妄想、焦燥、不穏、うつなどの症状が徐々に現れてくる。また日常生活上の機能、たとえば運転、買い物、食事の支度などにおける障害が着実に進行して行く。いつしか記憶障害は、過去の重要な出来事にも及んでいく。認知症症状が重度になる頃には、身体面ではやせが進むとともに、運動機能にも支障をき

たし、いつも失禁するようになる。衰弱が徐々に進むとともに様々な病気にかかりやすくなり、これが最終的に死に結びつく。死因としては、嚥下性肺炎や尿路感染に由来する敗血症などが多いとされている¹⁾。

4. 西洋医学治療薬

1) 認知症の認知機能障害に対する薬物

ADやLewy小体型認知症（DLB）の認知機能障害に対する治療薬の特徴を表3に示す³⁾。ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンがグレードA「認知症疾患治療ガイドライン2010」で推奨されている。記憶や判断、思考に影響をおよぼすアセチルコリン（ACh）の分解を抑制するアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用をもつドネペジル、ガランタミンとリバスチグミンがある。ガランタミンは、AChが結合するニコチン性ACh受容体感受性の亢進作用をもち軽度及び中等度での認知症状の進行抑制に用いられ、リバスチグミンは、AChE阻害作用とブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）阻害作用をもち軽度および中等度における認知症状の進行抑制に用いられる。メマンチンは中等度から重症アルツハイマー患者に使用され、NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体の拮抗作用を持つ。NMDA受容体は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体サブタイプの一つで、多くは大脳皮質や海馬に存在し、記憶に関わっている。ADではシナプス間隙にグルタミン酸濃度が上昇することでシナプス後膜の電位が増大し、記憶や学習能が障害されてしまう。それに加え $\alpha\beta$ がNMDA受容体のグルタミン酸認識部位に結合しNMDA受容を介した Ca^{2+} 流入がNO産生と細胞毒性を誘発している可能性がある。NMDA受容体に対して低親和性で非競合性膜電位依存性アンタゴニストであるメマンチンは、NMDA受容体に拮抗してシナプステックノイズを抑制し、過剰な Ca^{2+} 流入を抑え神経細胞の障害を抑制する⁴⁾。

表3 アルツハイマー病治療薬の特徴

薬剤名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
分類	ピペリジン系	フェナントレンアルカロイド系	カルバメート系	アダマンタン誘導體
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリックモジュレーター	AChE/BuChE 阻害	NMDA 受容体阻害
可逆	可逆性	可逆性	偽非可逆性	—
用量（mg/日）	3～10	8～24	4.5～18 （パッチ剤）	5～20
用法（回/日）	1	2	1	1
半減期（時間）	70～80	5～7	10	
代謝	肝臓（CYP2A6, 3A4）	肝臓（CYP2D6）	非肝臓（腎排泄）	非肝臓（腎排泄）

（今日の治療薬 2013）より

2) 認知症者の不安に対する薬物

非定形型抗精神病薬であるリスペリドン（グレードB）、オランザピン（グレードB）、クエチアピン（グレードC1）が推奨される。焦燥性興奮の改善には非定型抗精神病薬であるリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリビプラゾールの有効性（グレードB）が実証されているが適用外使用となる。幻覚・妄想に対してはリスペリドン、オランザピン、アリビプラゾール（グレードB）の使用が推奨されるが適用外使用となる。クエチアピン、ハロペリドールは使用を考慮してもよい（グレードC1）となっている。うつ症状には、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor：SNRI）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）等の抗うつ薬、ドネペジルの使用を考慮してよい（グレードC1）としている⁵⁾。

II. 漢方医学治療薬

1. 黄連解毒湯

黄連解毒湯は、「外台秘要方」に記載されており、構成生薬として黄連、黄柏、黄芩および山梔子より構成される。効能又は効果として比較的体力があり、のぼせ気味で、いらいらする傾向のあるものの咯血、吐血、下血、脳溢血、高血圧、心悸亢進、ノイローゼ、皮膚癢痒症、胃炎に用いられる⁶⁾。重大な副作用とその初期症状として間質性肺炎、肝機能障害、黄疸および腸間膜静脈硬化症の記載がある⁷⁾。

黄連解毒湯の脳循環改善作用の報告として、正常ラットおよび中大脳動脈閉塞再開通モデルラット（長期投与）を用い、これらの局所脳血流量（CBF）の測定を行っている。黄連解毒湯を投与したラットは、CBFの軽度増加が全脳に認められ、その中で正常ラットは、海馬領域でのCBFの有意な増加が認められた。一方、中大脳動脈閉鎖再開通モデルラットでは、梗塞周辺部のCBFの改善が顕著であるとしている⁹⁾。脳血管障害モデルとしての一過性脳虚血ラットおよびアルツハイマー病モデルとして抗コリン剤（scopolamine）投与ラットを用い、これらの症状モデルの空間認知記憶の障害に対する黄連解毒湯の改善作用の報告において、一過性脳虚血ラットでは、黄連解毒湯は、用量依存的に空間認知記憶障害を抑制する。一方、抗コリン剤投与ラットでは、10mg/kgまでは改善を示すが、50mg/kgに増量すると効果が消失している。また、虚血4時間後での黄連解毒湯投与においても空間認識障害を著明に改善することから、虚血による急性期の細胞障害よりその後の遅発性神経細胞壊死や神経伝達系の機能低下に有効であるとしている¹⁰⁾。

1.1 臨床成績

1) 脳梗塞

脳梗塞患者に対する効果を、15施設16科で黄連解毒湯を7.5g/日・分3食前投与群（56例）と非投与群（52例）に封筒法で割り付け12週間投与した結果の評価を行っている。黄連解毒湯の効果は、自覚症状全般が有意に改善され、改善された症状は、のぼせ感80%、頭重76.9%、肩こり56.3%、四肢の冷感41.2%、四肢の痺れ39.4%であった。精神症候の全般度改善に有意差はないが、軽度以上の改善された症状としては、不眠50%、不安・焦燥感53.9%、抑うつ42.9%であった¹¹⁾。

2) 脳血管障害

自覚症状として、種々の治療に抵抗する半身の自発痛を有する脳内出血5例（視床

出血 4 例、被殻出血 1 例)、脳梗塞 4 例 (後大脳動脈閉鎖 2 例、角回動脈閉鎖 2 例) の慢性期脳血管障害 9 例に対する黄連解毒湯の効果は、片麻痺、知覚鈍磨、半盲、失語症などの神経学的他覚的所見の改善は認められないが、イライラ、不安、抑うつ、自発性低下などの精神症状ならびに痴呆随伴症状は、9 例中 7 例で有効～著効を示し、自覚症状である半身の自発痛は、9 例中 7 例で改善し、視床痛は 4 例すべてで有効～著効を示した¹²⁾。異なる報告に脳血管障害発症後 3 週間以上経過し、後遺症として痴呆を有する 12 例とアルツハイマー型痴呆 8 例の計 20 例 (男性 3 例、女性 17 例、年齢 71～89 歳) の痴呆患者に、黄連解毒湯 7.5g/日・分 3 として 8 週間以上の連続投与を行った結果、自発性低下、記憶・記銘力、見当識障害などの痴呆および精神症状に関する項目の改善がみられ、長谷川式簡易知能検査スケールでも 8.8±4.7 から 11.4±5.1 へと改善している¹³⁾。

3) 老人性痴呆

脳血管性痴呆の 3 例 (男性 3 例、平均年齢 77.3 歳)、アルツハイマー型痴呆の 12 例 (男性 4 例、女性 8 例、平均年齢 77.3 歳)、その他の痴呆の 3 例 (女性 3 例、平均年齢 71.7 歳) に黄連解毒湯を 2～24 ヶ月投与した。主治医による判断では、18 例中 12 例に改善を認め、改善項目として生活改善、夜間せん妄であった¹⁴⁾。

長谷川式簡易知能検査スケールで 10 点以下の入院患者 40 例 (平均年齢 83±5 歳) に黄連解毒湯 7.5g/日・分 3 で 28 日間の服用をして改善した項目としては、不安・抑うつなどの感情障害および夜間徘徊であった¹⁵⁾。また、異常行動に対してグラマリールが無効な痴呆患者に黄連解毒湯がきわめて有効であり、黄連解毒湯を中止しグラマリールに変更すると粗暴な行動や異常行動が再燃するとしている¹⁶⁾。

脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、および脳動脈硬化症から生じた老年期脳血管性痴呆患者 32 例 (男性 15 例、女性 17 例) に黄連解毒湯 7.5g/日・分 3 を 12 週間投与した結果、長谷川式簡易知能検査スケールを用いての全般改善度は、軽度改善以上が 39.3% であった。有用度は、「やや有用」以上が 50% であり、改善した項目として精神症状は 46.5%、行動異常は 46.9%、日常生活動作障害は 50% であったとしている¹⁷⁾。

4) 画像診断による評価

老年期痴呆の 3 症例に画像診断 (SPECT : Single Photon Emission CT) を用いて脳血流の改善の検討を行った報告で、1 例は、脳梗塞後遺症で CT 上左側頭頂葉に低吸収域を認め、黄連解毒湯の投与前後に Xenon-133 (Xe-133) 吸入法による SPECT 画像上の測定で脳血流の改善がみられ、知的機能の改善もみられた。2 例は、くも膜下出血後に脳血管攣縮による両側前頭葉に梗塞が出現した患者で向精神薬に黄連解毒湯を追加したところ精神症状と異常行動の改善が得られたが、Xe-133 吸入法による SPECT 画像上の測定での局所脳血流改善は認められなかった。3 例は、アルツハイマー型痴呆で脳代謝賦活薬に黄連解毒湯を追加し Technetium- 99m-ethyl cysteinat dimer (Tc-99m-ECD) SPECT 画像上の測定で局所脳血流改善が認められた¹⁸⁾。

¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) の SPECT による脳血流測定で、ツムラ黄連解毒湯 7.5g/日を 4～8 週間の投与を行い、各症例群 (1.健常者群、2. 一過性脳虚血発作群、3.脳梗塞群、4.痴呆群) において ¹²³I-IMP を静脈注入し 30 分後と 4 時間後に SPECT 画像上で総カウント数を測定しており、健常者群では関心領域値は、30 分後に小脳、前頭葉、基底核および後頭葉で左右共に脳血流の増加が認められたが、4 時間後では認めなかった。一過性脳虚血発作群では、関心領域値は、30 分後で有意な脳血流増加を認め、4 時間後も左基底核を除いて増加を認めた。脳梗塞群と痴呆群

では、30分後および4時間後のいずれも有意な血流増加を認めなかった¹⁹⁾。

2. 釣藤散

釣藤散は、「普劑本事方」(中国・宋代：許叔微)を出典とし、石膏、釣藤鈎、陳皮、麦門冬、半夏、茯苓、菊花、人參、防風、甘草、生姜の11味よりなる。効能または効果として「慢性に続く頭痛で中年以降、または高血圧の傾向のあるもの」とされ、使用目標は体力中等度あるいはやや低下した中高年以降の人で、慢性的に経過する頭痛、頭重感のある場合に使用することが多い。のぼせ、耳鳴、不眠、眼球結膜の充血などを伴う場合ともされている²⁰⁾。釣藤散は、脳虚血マウスによる受動回避学習能の障害を用量依存的に改善し、その効果はセロトニン(5HT)_{1A}受容体拮抗薬を前処理すると消失することから、5HT_{1A}受容体の直接的な刺激に基づき学習障害を改善するとしている²¹⁾。また、構成生薬の釣藤鈎は、熱性痙攣や高血圧症に中国では頻用されており、中枢神経系への効果が報告されている生薬でもある²²⁾。

2.1 臨床成績

1) 脳梗塞

多発性脳梗塞あるいは脳動脈硬化症で痴呆がない6例と多発性脳梗塞および混合型痴呆の8例に釣藤散を1ヶ月から6ヶ月間投与し、Xe-133吸入法SPECT画像上の血流状態測定を行っている。痴呆がない6例では、自覚症状の頭重感、耳鳴りに効果が認められたが、局所的脳血流量との関係は明らかではなかった。痴呆を伴う8例中4例に長谷川式簡易知能検査スケールでの改善が認められ、意欲低下、抑うつ気分および焦燥感の改善が認められた。一部の症例では局所脳血流の改善も認められている²³⁾。

2) 頭痛を伴う痴呆

左後頭葉皮質下出血に伴う頑固な頭痛、遷延性の興奮性せん妄、右同名半盲などを呈している後頭痛性痴呆患者において、釣藤散は、頭痛や遷延性の不穏・せん妄状態に対して有効であったとしている²⁴⁾。

3) アルツハイマー型痴呆

アルツハイマー型痴呆の患者に対して、釣藤散7.5/日と黄連解毒湯7.5g/日の投与により、臨床症状(特にBPSD)の改善とSPECT画像上の血流状態の改善が認められ、抗精神病薬を使用した時のような過鎮静を生じることはないとしている²⁵⁾。

4) 比較試験

脳血管性痴呆と診断された患者60例を封筒法により釣藤散(7.5g/日・分3)投与群、プラセボ(7.5g/日・分3)投与群に割り付けて4週、8週および12週での自覚症状・神経症状・精神症候・日常生活動作障害の重症度および改善度の評価を行った。結果、有意に釣藤散群が優れており、改定長谷川式簡易知能検査スケールでも有意に改善が認められたとしている²⁶⁾。

脳血管性認知症患者139例に二重盲検法で無作為に釣藤散(7.5g/日・分3)投与群、プラセボ(7.5g/日・分3)投与群に割り付けて4週、8週および12週での評価を行った。全般改善度および自覚症状の改善度は、8週および12週で有意に優れており、精神症候全般改善度は、すべての時点で有意に優れていた。日常生活動作障害全般改善度は、12週で有意に優れており、項目別としては、会話の自発、表情の乏しさ、計算力アップ、夜間譫妄、睡眠障害、幻覚・妄想の改善が優れていた。改善度と安全度を

総合とした有用度は、釣藤散群は、極めて有用 8 例、有用 18 例、やや有用 18 例、とくに有用とはいえない 13 例、好ましくない 2 例であった。一方、プラセボ群は、きわめて有用 1 例、有用 12 例、やや有用 20 例、とくに有用とはいえない 25 例、好ましくない 8 例であり、釣藤散群が有意に優れていた。この中で虚実スコアから「虚証およびやや虚証」は釣藤散が有意に優れており、「中間証」や「実証およびやや実証」でも優れる傾向にあるとしている²⁷⁾。

おわりに

現在のところ、AD を予防ないし進行を遅らせる方法は確立されていない。有効な治療薬がない認知症において、漢方薬が改善効果を示す可能性もある。認知症を発症するのは主に高齢者であることを考慮すると、有効性も大切であるが安全性の高い薬剤での治療が求められる。漢方薬は、副作用が少なく有効性についてもエビデンスが蓄積されつつあり、患者の QOL、介護者の負担軽減などの面から認知症の薬物療法において、漢方薬は一つの選択肢になると考えられる。

黄連解毒湯の実験動物および臨床報告で認められた脳血流量改善作用は、認知症の治療のみならず将来の多発性脳梗塞、脳血管性痴呆の予防効果に有用であり、また釣藤散は、痴呆患者に対する二重盲検試験で全般改善度、自覚症状、精神症候全般改善度、および日常生活動作障害全般改善度においてこれらを有意に改善することが認められており、アルツハイマー病を含めた認知症の治療に有用であると考えられる。釣藤散の構成生薬である釣藤鈎には、インドールアルカロイドが含まれており、その中のヒルスチンは、血圧降下作用、鎮痙作用、インソリンコフィリン、ガイソシジンメチルエーテルに睡眠鎮静作用、精神安定作用、コリノキセインには睡眠鎮静作用、リンコフィリンには神経伝達障害に対する保護作用があるとの報告もある²⁸⁾。このような作用も釣藤散の効能・効果に関与していると考えられる。

今後の漢方薬に関する課題として、各生薬あるいは単一成分の研究に加えて漢方方剤での基礎的研究による作用機序の解明が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) 厚生労働省：平成 20 年（2008 年）厚生労働省ホームページ。
- 2) 今日の治療指針 2011 医学書院。
- 3) 今日の治療薬 2013 南江堂。
- 4) これからの認知症医療の課題 Science of Kampo Medicine 漢方医学 Vol.36 No.2 p94-100, 2012.
- 5) 認知症疾患治療ガイドライン 2010
- 6) 医薬品添付文書 漢方製剤 ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒（医療用）
- 7) 医薬品インタビューフォーム 漢方製剤 ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒（医療用）
- 8) 川島孝一郎等 脳血管障害に対する黄連解毒湯の効果—基礎および臨床研究 Pharma Medica「和漢薬と最近の話題」p33 -37, 1988.
- 9) 太田尚他：黄連解毒湯および釣藤散の高血圧自然発症ラットの血圧と血中カテコラミンに対する影響 和漢医薬学会誌 3：p336-337, 1986.
- 10) 藤原道弘等 脳循環障害に対する黄連解毒湯の効果 神経治療 Vol. 12 No 6 p519-523, 1995.
- 11) 伊藤栄一他脳梗塞に対するツムラ黄連解毒湯の臨床効果 Geriat.Med.29, p303-313, 1991.

- 12) 藤田豊久 漢方保険診療 (16) 医薬ジャーナル Vol.27 No1 p146, 1991.
- 13) 川島孝一郎等 脳血管障害に対する黄連解毒湯の効果—基礎および臨床研究 Pharma Medica 「和漢薬と最近の話題」 p33-37, 1988.
- 14) 目黒謙一等 老年期痴呆患者への黄連解毒湯の使用経験 漢方医学 Vol.18 No.1 p25-28, 1994.
- 15) 長井啓介等 黄連解毒湯の老年痴呆に対する臨床効果について 日常診療に役立つ「漢方診療」 Vol.8 No.3 p35-40, 1989.
- 16) 熊登紳之等 老年痴呆の異常行動に対して黄連解毒湯がきわめて有効であった 1例 漢方医学 Vol.12 No.5 p130-133, 1988.
- 17) 荒木五郎 老年期痴呆に対する黄連解毒湯の効果 Therapeutic Research vol.15 No.3 p234-243, 1994.
- 18) 十束支朗等 痴呆における黄連解毒湯の脳循環改善作用 Prog.Med.16 p247-252, 1996.
- 19) 後藤壮一郎 123I-IMP (パービューザミン) の SPECT による TJ-15 (ツムラ黄連解毒湯) 脳血流の検討 和漢医薬学会誌 8 p474-475, 1991.
- 20) 医薬品添付文書 漢方製剤 ツムラ釣藤散エキス顆粒 (医療用) .
- 21) 小松靖弘 釣藤散の学習障害改善作用 長寿科学総合研究 (9) p101-105, 1997.
- 22) 後藤博三 血管性認知症に対する漢方療法 CURRENT THERAPY Vol.25 No.12 p53-57, 2007.
- 23) 川勝 忍 老人性痴呆に対する漢方療法—釣藤散を中心に—Therapeutic Research Vol.15 No.3 p977-985, 1994.
- 24) 川勝忍 断固な頭痛、遷延性の不穏・せん妄状態を呈した後頭葉性痴呆の 1 例-釣藤散の使用経験-現代東洋医学 臨時増刊号 難病・難症の漢方治療 第 6 集 p231-232, 1994.
- 25) 小森薫等 アルツハイマー型痴呆における黄連解毒湯・釣藤散による臨床効果；SPECT による脳局所血流量の変化 漢方医学 Vol.27 No.1 p15-18, 2003.
- 26) Yutaka SHIMADA et al A well-controlled study of Choto-san and placebo in the treatment of vascular dementia Journal of Traditional Medicine 11 p246-255, 1994.
- 27) 嶋田豊 脳血管性痴呆と釣藤散 漢方医学 Vol22. No.5 p148-150, 1998
- 28) 寺林進 釣藤鈎について 和光純薬時報 Vol77 No.4 p7-8, 2009.