

特集 精神神経科領域における漢方薬の使い方

精神神経科領域の漢方のエビデンス\*

渡辺賢治\*\*

Key Words : psychiatry, Kampo medicine, evidence based medicine, randomized controlled trial

はじめに

内科外科, 精神科に限らず医学全体でEBM (evidence based medicine)が広く利用されるようになり, 統計学的手法によって治療の効果が明瞭化されてきている. 漢方医学領域においても同様に, 統計学的にもその効果が明らかになりつつある. 漢方製剤を使用したランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT)は, 日本東洋医学会EBM特別委員会エビデンスレポートによって網羅的に収集されている<sup>1)</sup>. 日本東洋医学会のホームページには, 2012年2月現在, The Cochrane Library, 医学中央雑誌, そして日本漢方生薬製剤協会提供データベースより, 医療用漢方製剤が現在の品質規格になった1986年から2009年前半までの416の論文(12のメタアナリシスを含む)が収集され, それらについての346の構造化抄録が公開されている. 本稿では, これらの文献の中で精神科領域と関連しうると考えられる, 認知症, 統合失調症, 気分障害, 不定愁訴等に関する22の報告について整理した(表1).

なお, 日本東洋医学会による構造化抄録は, JAMAなどの医学雑誌やEvidence Based MedicineやACP Journal Clubなどの2次情報誌で広く使

われている, 1)目的, 2)研究デザイン, 3)セッティング, 4)参加者, 5)介入, 6)主なアウトカム評価項目, 7)主な結果, 8)結論の8項目に加えて, 9)漢方的考察, 10)論文中の安全性評価, 11)abstractorのコメント, 12)abstractor and dateの計12項目が記載されている. ただし, EBMが臨床的に使用される場合は, ①患者(P ; patients)はどのような人か, ②どんな治療または介入(I ; interventionまたはE ; exposure)を行うか, ③他のどんな治療または介入と比較(C ; comparison)するか, ④最終的にどんな結果(O ; outcome)があるのか, の4つのポイントが疑問として設定された上で検討されることが多いため<sup>2)</sup>, 本稿もその形式で整理した.

認知症と随伴精神症状, 術後せん妄に対する漢方治療のエビデンス

認知症は, アルツハイマー型, レビー小体型, 脳血管性など種々の病態によるものがある. これらの患者では進行性の認知機能の低下に加え, behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)と呼ばれるさまざまな随伴精神症状が問題となる. 漢方医学では認知症に対して, 釣藤散, 当帰芍薬散, 黄連解毒湯, 抑肝散, 抑肝散加陳皮半夏が使用されてきた<sup>3)</sup>. 認知機能への効果については5文献あり, そのうちアルツハイマー型認知症についてが1, アルツハイマー型と脳血管性認知症混合型を含むものが2, 脳血

表1 精神科領域または精神科が関与しうる領域における漢方薬についてのRCTとその結果

Table with 5 columns: 症状, 症例数, 治療, 比較, 結果. It lists various RCTs for conditions like dementia, depression, and psychosis, comparing traditional Chinese medicine treatments with placebo or other treatments.

管性認知症についてのものが2文献存在した. 帰脾湯, 八味地黄丸, 牛車腎気丸, 釣藤散が使用され, うち帰脾湯と八味地黄丸に関する2文献で認知機能の有意な改善を認めた. BPSDを含む行動・心理障害については6つのRCTが存在した. また, 術後せん妄についてのRCTも1あった. それらのうち抑肝散のRCTが6, 黄連解毒湯のRCTが1つであった. いずれの報告でも行動・心理症状の有意な改善, または抗精神病薬と同程度の効果を認めた. 以下にそれぞれの文献を紹介する.

1. 帰脾湯はアルツハイマー型認知症の認知機能を改善させる

アルツハイマー型認知症に対する帰脾湯についてのRCTがある<sup>4)</sup>. P : 著しい身体疾患・うつ病・脳梗塞のないアルツハイマー型認知症[MMSE (Mini-Mental State Examination)スコア10~26点, ハチンスキー虚血スコア4点以下]の患者64名に, I : ツムラ帰脾湯エキス顆粒®2.5gを1日食後3回3カ月内服することは(20名), C : 非薬物治療群(20名)とツムラ牛車腎気丸エキス顆粒®2.5gを1日食後3回3カ月内服した群(24名)と比較して,

\* Kampo evidence in the field of psychiatry.

\*\* Kenji WATANABE, M.D.: 慶應義塾大学医学部漢方医学センター[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan.

O: MMSEの有意な改善を認めた。日常生活動作 (activities of daily living; ADL)には差は認めなかった。

ここで検討された帰脾湯は12種類の生薬からなる方剤である。薬理的には、構成生薬の一つである遠志に含まれるシナピン酸が、中枢神経におけるコリンアセチルトランスフェラーゼに働きアセチルコリン濃度の低下を防ぐことが報告されている<sup>5)6)</sup>。認知症に対して一般的に使用されるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と異なる機序で中枢のアセチルコリンを増加させるため、それらの薬剤の効果を増強しうる可能性がある。

## 2. 八味地黄丸はアルツハイマー型(脳血管性混合型含む)の認知機能を改善させる

脳血管性認知症の混合を含むアルツハイマー型認知症に対する八味地黄丸のRCTが1つある<sup>7)</sup>。P: 抗コリン薬を使用していないMMSEスコア0~25のアルツハイマー型認知症または脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症の患者に(33名), I: ウチダ八味地黄丸丸剤<sup>®</sup>2.0gを1日食後3回8週間で内服することは(16名), C: 蜂蜜を混じた黒米末2.0gを1日食後3回8週間の内服と比較して(17名), O: MMSE, 内頸動脈血流と, ADLの指標であるBarthel Index (BI)の改善を認めた。この研究ではその後八味地黄丸を中止し, 8週間後に八味地黄丸投与群のMMSEとBIは非内服群と同程度に低下することで, 八味地黄丸内服期間中のみ認知機能が回復することが示されている。

八味地黄丸は, 下半身の疲労脱力, 頻尿, 腰痛などの加齢に伴う症状の治療に使用されることが多い, 8種類の生薬からなる方剤である<sup>3)</sup>。帰脾湯と同様にコリンアセチルトランスフェラーゼの効果を強めることに加えて, 脳血流の増加効果が報告されている。

## 3. 釣藤散は脳血管型認知症の自覚症状・精神症候・日常生活動作(ADL)を改善する

認知症に対する釣藤散の効果は, 3つのRCTで報告されている。P: 混合型を含むアルツハイマー型認知症に(30名), I: ツムラ釣藤散エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食前3回8週間で内服することは(10名), C: ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食前3回8週間で内服(10名)またはプラセボ2.5gを1日

食前3回8週間で内服(10名)と比較すると, O: 釣藤散内服群は開始前と8週間後の比較では有意なMMSEとBIに改善を認めたが, 各群間では有意な差は認めなかった<sup>8)</sup>。

他のRCTでは<sup>9)</sup>, P: 脳血管性認知症(60名)に, I: ツムラ釣藤散エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食後3回12週間で内服することは(32名), C: 色調・味を似せたプラセボを内服することと比較して(28名), O: 自覚症状・精神症候・ADLで改善を認めた。神経症候・改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Revised Hasegawa's Dementia Scale; HDS-R)では有意差は認めなかった。ただし, 釣藤散内服群の開始前と4週・8週・12週後の比較ではHDS-Rの有意な改善を認めた。

また, 同様の他のRCTでは<sup>10)11)</sup>, P: 脳血管性認知症に(139名), I: ツムラ釣藤散エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食後3回12週間で内服することは(69名), C: 色調・味を似せたプラセボを内服することと比較して(70名), O: 自覚症状・精神症候・ADLで改善を認めた。神経症候・HDS-Rで有意差は認めなかった。

釣藤散は11種類の生薬からなる方剤で, 中年以降の神経症で, 頭痛・めまい・肩こりなどを主訴とするものに用いられる。常に訴えが絶えず, 朝方あるいは午前中に頭痛するというものを目標として用いることが多い。薬理作用としては, カルシウム拮抗による降圧作用や, 抗血小板作用等が報告されている。

## 4. 抑肝散は認知症の行動・心理症状を安定化させる

BPSDに対しては, 抑肝散の5つのRCTが存在する。Mizukamiらの報告では<sup>12)</sup>, P: 混合型含むアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症に(106名), I: 4週間ツムラ抑肝散<sup>®</sup>2.5gを1日3回4週間で内服し, 続く4週間漢方薬非投与することは(54名), C: 前半4週間経過観察し後半4週間にツムラ抑肝散<sup>®</sup>2.5gを1日3回内服することと比較して(52名), O: 両群ともに抑肝散内服4週間後には脳疾患を有する患者の行動・心理症状を評価するNPI (Neuropsychiatric Inventory)の改善を認め, 抑肝散非内服時はNPIの改善を認めなかった。MMSEとBI, 手段的日常生活動作 (instrumental activity of daily living; IADL)には投与後も有意差

は認めなかった。

Iwasakiらの報告では<sup>13)</sup>, P: MMSEスコア23点以下でNPIスコア7以上のアルツハイマー型認知症・脳血管性認知症・レビー小体型認知症に(60名), I: ツムラ抑肝散エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食前3回4週間で内服することは(27名), C: 非投与群と比較して(25名), O: BI・NPIスコアで改善を認め, また, 非投与群ではチアプリドの追加投与が11名に必要であったが抑肝散投与群では追加投与が不要であった。MMSEは有意差を認めなかった。

Monjiらの報告では<sup>14)</sup>, P: スルピリド50mg/dayを2週間継続投与しMMSEスコア6以上23以下でNPIスコア6以上のアルツハイマー型認知症に(15名), I: スルピリド50mg/dayに加え抑肝散(メーカー不明)2.5gエキス顆粒(1.5gエキス顆粒含有)を1日3回12週間で内服することは(10名), C: スルピリド50mg/day継続投与と比較して(5名), O: NPIが改善した。スルピリド投与量・MMSE・BIで有意差は認めなかった。

Okaharaらの報告では<sup>15)</sup>, P: 混合型含むアルツハイマー型認知症で(NPIスコア4以上, 塩酸ドネペジル4週間以上内服, 63名), I: ツムラ抑肝散<sup>®</sup>2.5gを1日3回4週間で内服することは(30名), C: 抑肝散を内服しないことと比較し(33名), O: NPIの有意に改善した。MMSEには変化を認めなかった。

古橋の報告では<sup>16)</sup>, P: アルツハイマー型認知症に(20名), I: 抑肝散7.5g/日(メーカー不明)内服すると(10名), C: リスペリドン0.5mg/日4週間で内服することと比較して(10名)NPIと, 認知症における行動評価のCohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)に有意差を認めなかった。

抑肝散は11種の生薬からなる方剤で, 神経過敏となり興奮して眠れないものに使用される。薬理的には, GABAおよびセロトニン受容体への作用や, アセチルコリンエステラーゼと同様の機序によりコリン作動伝達を亢進すること, ドパミン受容体に親和性を有し特にD<sub>2</sub>受容体に拮抗すること, βアミロイドタンパクによる神経毒性の軽減等が報告されている。

## 5. 黄連解毒湯は脳血管障害後の行動・心理症状を安定化させる

認知症含む脳血管障害後の患者については黄連解毒湯のRCTが1つある<sup>17)</sup>。P: 脳梗塞後遺症・脳出血後遺症・鑑別不能の脳卒中後遺症で精神症状を伴う患者で(148名, うち認知症47), I: ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日食後3回12週間で内服することは(81名), C: ホパテン酸カルシウム500mgを1日食後3回12週間で内服することと比較し(67名), O: 行動・心理症状が改善した。自覚症状・神経症候・ADL・HDS-Rには有意差は認めなかった。

黄連解毒湯は4種類の生薬で構成される方剤で, 炎症・充血・不安を目標に使用される。薬理的には軽度の降圧作用と特に虚血部位における脳血流の増加作用が報告されている。

## 6. 抑肝散は術後せん妄を抑制する

術後せん妄に対する抑肝散のRCTが1つある<sup>18)</sup>。P: 心臓大血管手術を施行した30名に, I: ツムラ抑肝散エキス顆粒<sup>®</sup>2.5gを1日3回術前5日前から手術日を除き退院まで内服すると(15名), C: 抑肝散非投与と比較して(15名), O: Delirium Rating Scale-Jが有意に改善した。

## 統合失調症または精神病症状に対する漢方治療のエビデンス

統合失調症患者には, 三黄瀉心湯, 黄連解毒湯, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 大承気湯, 桃核承気湯などが使用される。RCTは黄連解毒湯と抑肝散のものが報告されている。黄連解毒湯では思考障害と睡眠障害に改善傾向を認めたが有意な効果はみられなかった。抑肝散は有意な症状改善効果を認めた。

## 1. 黄連解毒湯は急性期の精神病症状を安定化させる可能性がある

精神病症状に対して黄連解毒湯のRCTが1つ存在する<sup>19)</sup>。P: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> (DSM-IV)により統合失調症・分裂感情障害・分裂病様障害・短期精神病性障害と診断された未投薬の男性患者に(18名), I: ハロペリドールによる通常治療とツムラ黄連解毒湯<sup>®</sup>2.5gを1日3回内服することは(9名), C: ハロペリドールによる単独治療のみと比較

し(9名), O:統合失調症の重症度評価尺度であるBrief Psychiatric Rating Scale(BPRS)と頓服で使用された睡眠薬ニトラゼパムの使用回数に有意差はみられなかった。黄連解毒湯内服群では思考障害において改善傾向がみられた。ニトラゼパムの使用タイミングは対照群が4週間の治療期間に分散していたのに対して,黄連解毒湯内服群では治療開始1週間以内に集中していた。

## 2. 抑肝散は治療抵抗性の統合失調症を改善させる

治療抵抗性の統合失調症に対する抑肝散のRCTがある<sup>20)</sup>。P:DSM-IVにより統合失調症と診断され治療抵抗性の患者に(59名),I:抑肝散を平均6.7±2.5g(2.5~7.5g)/日内服すると(34名),C:抑肝散を内服しないことと比較して(25名),O:Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)で有意な改善を認めた。

## 不安,抑うつ,睡眠障害,不定愁訴に対する漢方治療のエビデンス

近年,自殺予防キャンペーンなどによるうつ病概念の一般への浸透などにより,精神科外来を受診する患者数は急激に増加している。その精神科受診者のなかには,器質的病変を認めない訴え(不定愁訴)を持つ患者が一定数含まれている。上腹部不定愁訴については六君子湯の効果が,更年期のうつ・不安症状に対して温経湯と加味逍遥散での効果が報告されている。睡眠については抑肝散加陳皮半夏での睡眠時間の延長が報告されている。また,しばしば精神科を受診する舌痛症に対しては,柴朴湯の効果が示されている。ほか,SSRI開始時に頻発する消化器症状に対し,六君子湯の副作用抑制効果が報告されている。

### 1. 六君子湯は上腹部不定愁訴を改善させる

上腹部不定愁訴については六君子湯の2つのRCTが存在する。P:抑うつの状態を呈する上腹部不定愁訴に(28名),I:ツムラ六君子湯エキス顆粒®2.5gを1日食前3回4週間内服することは(15名),C:スルピリド150mgを1日食後3回内服と比較し(13名),O:統計的な有意差はみられなかった<sup>21)</sup>。

もう1つのRCTでは<sup>22)</sup>,P:消化器不定愁訴に(215名),I:ツムラ六君子湯エキス顆粒®2.5gを1日食前3回内服することは(111名),C:シナップリド2.5mgを1日食前3回内服することと比較すると(104名),O:自覚症状が改善した。

六君子湯は,心窩部のつかえ,食欲不振,易疲労感,手足の冷えやすい虚弱なものに使用される。薬理的には胃運動改善作用と胃粘膜防御因子増強作用が認められている。

### 2. 温経湯は更年期障害での抑うつ・不安を改善させる

更年期障害については,温経湯,当帰芍薬散の効果についてのRCTが存在する。P:更年期外来受診者で6カ月以上のホルモン補充療法(hormone replacement therapy;HRT)で改善しないうつ症状に(24名),I:ツムラ温経湯エキス顆粒®2.5gを1日3回内服とHRT(エストラジオール製剤1枚/2日(用量記載はない)とメドロキシプロゲステロン1日5mg10日間投与)を6カ月併用した後に1カ月の休薬期間を置いてツムラ当帰芍薬散®2.5gを1日3回内服とHRTを併用すると(12名),C:ツムラ当帰芍薬散®2.5gを1日3回内服とHRTを6カ月併用したのちに1カ月に休薬期間を置いてツムラ温経湯エキス顆粒®2.5gを1日3回内服とHRTを併用したときと比較すると(12名),O:うつ性自己評価尺度スコア(Self-Rating Depression Scale;SDS),状態不安(STAI-1:State-Anxiety)スコア,特性不安(STAI-2:Trait-Anxiety)スコアで温経湯内服時に有意な改善を認めた<sup>23)</sup>。

温経湯は11種の生薬からなる方剤で,主として婦人の病気に用いられる。月経不順,子宮出血,冷え症,下腹部膨満感,手掌煩熱,口唇の乾燥等を目標として使用される。

### 3. 抑肝散加陳皮半夏は睡眠時間を延長させる

睡眠については抑肝散加陳皮半夏についての報告がある<sup>24)</sup>。P:健常男性20名に抑肝散加陳皮半夏を投与し睡眠に好影響が認められた7名で,I:抑肝散加陳皮半夏エキス剤(メーカー名,投与量,投与回数不明)を3日間内服後1週間の休薬のあとに安中散エキス剤(メーカー名,投与量,投与回数不明)を内服することは,C:安中散エキス剤を3日間内服後1週間の休薬のあとに抑

肝散加陳皮半夏エキス剤を内服することと比較し(7名の群分け方法の記載はない),O:抑肝散加陳皮半夏内服期間中に睡眠時間の延長を認めた<sup>25)</sup>。睡眠導入時間,睡眠深度,REM(rapid eye movement)睡眠時間には有意差を認めなかった。

抑肝散加陳皮半夏は,抑肝散に半夏と陳皮を加えたものである。抑肝散の使用目標を持つ患者で,症状が慢性化し,腹筋が無力化してきて左の腹部大動脈の動悸が目立つものが目標とされる。

### 4. 柴朴湯は舌痛症を改善させる

舌痛症に対しては,柴朴湯でのRCTがある<sup>26)</sup>。P:舌に器質的变化を伴うことなく舌の疼痛を主訴とする患者に(200名),I:ツムラ柴朴湯®2.5gを1日食前3回3カ月内服すると,C:ジアゼパム2mgと混合ビタミンB製剤(ノイロビタン®)1錠を1日食後3回内服するのと比較すると,O:有意に高い有効率を認めた。

柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯を合方した方剤である。この半夏厚朴湯は気のうっ滞を散じて気分を明るくする効があるので,不安神経症に用いる機会が多い。薬理作用として,ヒスタミン遊離阻害による抗アレルギー作用,ロイコトリエンの遊離抑制による抗炎症作用,鎮痛作用,中枢抑制作用,唾液分泌促進作用,抗ストレス作用等が認められている。また,咽喉頭異常感症への有効性が多く報告されている。舌痛症は咽喉頭異常感症と病態が類似しているところのRCTの報告者は考察している。

### 5. 六君子湯はSSRIの消化器系副作用を軽減する

SSRIの消化器系副作用に対して,六君子湯の効果が報告されている<sup>26)</sup>。P:うつ病患者に(50名),I:フルボキサミン150mg(50mgより漸増)とツムラ六君子湯®7.5g/日(内服方法の記載はない)の8週間内服は(25名),C:フルボキサミン150mg(50mgより漸増)単独での8週間内服と比較して(25名),O:有意な消化器系副作用の低下を認めた。SDSスコアは両群で有意差は認めなかった。

## まとめ

精神科領域における漢方薬のエビデンスを俯

瞰した。現時点ではエビデンスとなりうるランダム化比較試験(randomized controlled trial;RCT)の数が限られているが徐々に増えつつある。今後のエビデンスの蓄積が期待される。

## 文献

- 1) 日本東洋医学会. 構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト. Available from: URL: <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html>(参照2012/2/13).
- 2) 久保田陽介, 斎藤愛子, 真弓 純, ほか. 【精神科後期研修で何を学ぶか?】EBM精神医学. 精神科2010;16:332-8.
- 3) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎. 漢方診療医典第6版. 東京:南山堂;2001.
- 4) Higashi K, Rakugi H, Yu H, et al. Alzheimer型認知症患者の認知機能に対する帰脾湯エキス顆粒の効果(Effect of kihito extract granules on cognitive function in patients with Alzheimer's-type dementia). Geriatr Gerontol Int 2007;7:245-51.
- 5) 唐木田文仁. げっ歯類におけるシナピンの脳保護効果および認知改善効果. 金沢大学医学会雑誌2008;117:2-9.
- 6) Karakida F, Ikeya Y, Tsunakawa M, et al. げっ歯類におけるシナピンの脳保護効果と認知改善効果(Cerebral protective and cognition-improving effects of sinapic acid in rodents). Biol Pharm Bull 2007;30:514-9.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Shimada Y, Terasawa K, Yamamoto T. A well-controlled study of Choto-san and placebo in the treatment of vascular dementia. 和漢医薬学雑誌1994;11:246-55.
- 10) Terasawa K. Choto-san in the treatment of vascu-

- lar dementia : a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 1997 ; 4 : 15-22.
- 11) 寺澤捷年. 【エビデンスに基づいた漢方医療 各種疾患に対するの処方】脳血管性認知症に対する釣藤散の効果. *Pharma Medica* 2007 ; 25 : 57-9.
- 12) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 ; 12 : 191-9.
- 13) 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 : 248-52.
- 14) Monji A, Takita M, Samejima T, et al. Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 ; 33 : 308-11.
- 15) 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.
- 16) 古橋裕子. 【認知症・BPSD対策最前線】抑肝散の最新研究 アルツハイマー病のBPSDに対するリスペリドンと抑肝散の治療効果. *漢方医学* 2010 ; 34 : 120-1.
- 17) 大友英一, 東儀英夫, 小暮久也. 脳血管障害に対するツムラ黄連解毒湯の臨床的有用性 Ca hopantenate を対照とした封筒法によるWell controlled study. *Geriatr Med* 1991 ; 29 : 121-51.
- 18) 高瀬信弥. 【認知症・BPSD対策最前線】抑肝散の最新研究 高齢者の心臓大血管術後に起こるせん妄に対する抑肝散の効果. *漢方医学* 2010 ; 34 : 132-4.
- 19) 山田和男, 神庭重信, 大西公夫, ほか. 精神分裂病および他の精神性障害患者の急性期における睡眠障害に対する黄連解毒湯の臨床効果. *日本東洋医学雑誌* 1997 ; 47 : 827-31.
- 20) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, et al. Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia : an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2009 ; 32 : 6-9.
- 21) 河村 奨, 沖田 極, 多田正弘. 上腹部不定愁訴に対するツムラ六君子湯とsulpirideとの臨床的比較検討 主として, 抗うつ効果と胃排出能の改善. *Prog Med* 1992 ; 12 : 1156-62.
- 22) 三好秋馬, 谷内 昭, 正宗 研. 慢性胃炎などの不定の消化器愁訴に対するTJ-43ツムラ六君子湯の臨床評価 Cisapride(CPD)を対照薬とした多施設比較試験. *Prog Med* 1991 ; 11 : 1605-31.
- 23) 松尾亜伊, 小池浩司, 保科有希, ほか. ホルモン療法に抵抗を示す, 更年期の鬱・不安症状に対する温経湯の有効性の検討. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 2005 ; 22 : 70-4.
- 24) Aizawa R, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Effects of Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the sleep of normal healthy adult subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 ; 56 : 303-4.
- 25) Bessho K, Okubo Y, Hori S, et al. Effectiveness of kampo medicine (sai-boku-to) in treatment of patients with glossodynia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 ; 86 : 682-6.
- 26) Oka T, Tamagawa Y, Hayashida S, et al. 六君子湯はフルボキサミンによって有害な胃腸症状を軽減する (Rikkunshi-to attenuates adverse gastrointestinal symptoms induced by fluvoxamine). *Biopsychosoc Med* 2007 ; 1 : 21.