

漢方薬、「当帰芍薬散」の痴呆への予防的効用

平松 緑

1. はじめに

市販されている「当帰芍薬散」は産婦人科領域で使われている漢方薬であるが、最近痴呆予防に優れた漢方薬であることの知見が集積されているので、ここに紹介したい。

日本で用いられる漢方薬を外国語に直すとハーブになる。日本で呼ばれるハーブは香草や薬草をさして。病気に罹ってから治す医療代は高くつくことから、自ら健康を守る予防医学が今、世界を通じて普及している。それも生薬の使用が増加している。例えば、薬ではないが、最近のお化粧品には生薬のはいったものがアメリカばかりでなく、日本製品にも多く見かける。

西洋医薬に比べて漢方薬には副作用が少ない。病気に罹った場合に早く直すには西洋医薬がよいが、慢性の病気の場合には毎日薬を飲まなければならない。西洋医薬は合成品だから長期に服用するとどうしても副作用が生じる。その点、漢方薬には副作用が少ないので長期に服用するにはよい。また植物性生薬にはフリーラジカル・活性酸素を消去するものが多い⁽¹⁾ので、細胞膜を保護することで西洋薬の副作用を和らげることができることから、西洋医薬と併用していただくとうい。また、漢方薬は予防薬として平常に服用することが薦められる。

著者は約20年間漢方薬を用い、老化、てんかん、脳卒中について検討を加えてきた。その中で、優れた処方「当帰芍薬散」の痴呆への予防について紹介する。

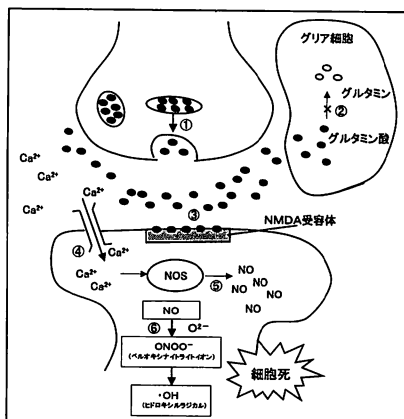
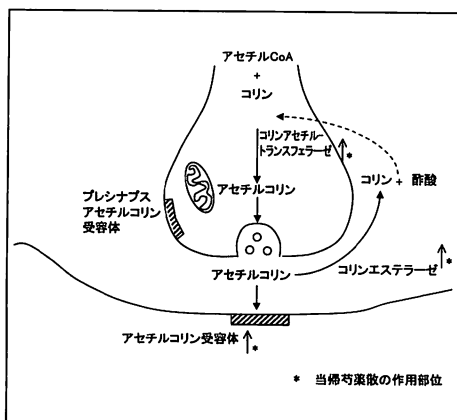
2. 痴呆

痴呆にはアルツハイマー病、血管性痴呆および老人性痴呆がある。

アルツハイマー病の特徴は、脳が萎縮し、老人斑の出現および神経原繊維変化がある。今だに原因が明確せず、研究が進められている。血管性痴呆は、脳梗塞後に生ずる。梗塞の場所により痴呆の状態は異なる。老人性痴呆はアルツハイマー病とほぼ同じ症状が老人に生じる。

実際に、痴呆を完全に治す薬は世界にないが、ある程度改善する薬にエーザイ株式会社から市販されているアリセプトがある。この薬の薬理作用は、記憶に関係するアセチルコリン性神経の隙間を伝達する神経伝達物質（アセチルコリン）を分解する酵素（コリンエステラーゼ）を抑制することによる（図1）。

年をとると人間誰にでも起こる物忘れは、神経細胞が穏やかに死んだ結果である。痴呆はさらに神経細胞が加速して死んでいる。神経細胞死には細胞間隙における過剰のグルタミン酸により細胞内に活性酸素・フリーラジカルが多く発生し、さらにこれらのスーパーオキシドと一酸化窒素により生成するペロキシナイトレートイオンに起因しているという説が大きく支持されている（図2）。



1. グルタミン酸の放出
2. フリーラジカルによりグルタミン酸合成酵素の酸化障害
3. グルタミン酸はNMDA受容体と結合
4. 神経細胞内にカルシウムイオンが流入
5. NO合成酵素(NOS)がカルシウムイオンにより活性化
6. ペロキシナイトレートイオンの生成

3. 当帰芍薬散

生殖機能は視床下部一下垂体一卵巣（精巣）内分泌系により調節されている。

当帰芍薬散は中国の「傷寒論」に掲載されているように古くから産婦人科系において、月経不順、不妊症、更年期障害に用いられ、現在まで服用されている処方である。

ツムラ漢方製剤エキス顆粒の組成は、シャクヤク（芍薬）4.0g、ソウジュツ（蒼朮）4.0g、タクシャ（沢瀉）4.0g、ブクリョウ（茯苓）4.0g、センキュウ（川芎）3.0g、トウキ（当帰）3.0gである（図3）。

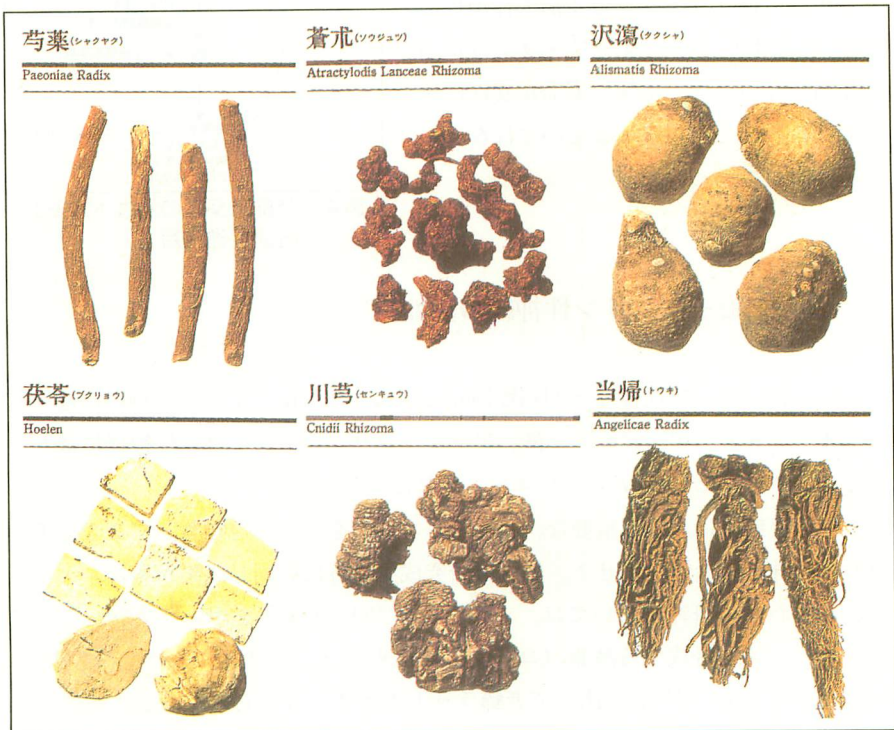


図3 当帰芍薬散の生薬

4. 当帰芍薬散の女性ホルモン分泌促進作用

当帰芍薬散が月経不順、不妊症、更年期障害に用いられている理由には、当帰芍薬散の女性ホルモン（エストロゲン；発情ホルモン物質）分泌促進作用による。その分泌作用を図4に示す。

更年期には女性ホルモンの分泌は減少するが、その時期に一致してアルツハイマー病が発生しやすいことから、アルツハイマー病の原因にエストロゲンの低下が関与しているのではないかということが示唆され、今、アメリカにおいてエストロゲン投与の臨床治験が行われている。エストロゲンにはフリーラジカル消去作用はあるが、男性ホルモンにはフリーラジカル消去作用はないので、男性の寿命が女性に比べて低いのはこの相違によるのではないかという説がひとつにある。

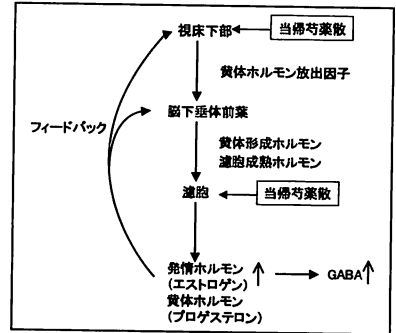


図4 当帰芍薬散の女性ホルモン分泌促進作用

5. アセチルコリン性神経の活性化

中枢神経には興奮性神経と抑制性神経とがある。興奮性神経には神経伝達物質にグルタミン酸、アスパラギン酸、アセチルコリンがあり、抑制性神経にはドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンなどがある。

当帰芍薬散には記憶に重要な、アセチルコリンを神経伝達物質とするアセチルコリン性神経を活性化させる⁽²⁾。我々の研究成果以外にも同じ成果が報告されている⁽³⁻⁶⁾。われわれの研究においては、老齢ラット（24ヶ月齢）を用いた実験から、アセチルコリンを合成する酵素（コリンアセチルトランスフェラーゼ）の活性は、成熟ラット（6ヶ月齢）に比べて老齢ラット線条体で低下しているが、当帰芍薬散を給水瓶に入れて1ヶ月間自由に与えると老齢ラット線条体の活性は増加することを見出した。また、遊離されたアセチルコリンは次の神経の受容体に結合するが、当帰芍薬散はこの結合を強めることを見出した。従って放出されたアセチ

ルコリンは受容体に数多く結合し、アセチルコリン性神経の活動が伝達されるので、記憶力が維持できる。また、結合したアセチルコリンは受容体から遊離し、アセチルコリン分解酵素（コリンエステラーゼ）によりコリンと酢酸に分解される。これら当帰芍薬散のアセチルコリン性神経への作用部位を図1に示した。

これらの諸成績から当帰芍薬散は他の漢方薬と異なり、記憶を維持する作用のあること、すなわちボケ防止の効果のあることが期待される。

6. フリーラジカル消去作用

老化の原因にミトコンドリアからのフリーラジカル（活性酸素をも含む）産生がひとつの原因説にあげられている。また動脈硬化による脳卒中、心臓病などの生活習慣病もフリーラジカルが大きく関係している。最近では老化予防にフリーラジカルを消去する成分を含んだ自然食品および健康食品を多く見かける。

活性酸素には、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカル、一重項酸素および一酸化窒素がある（図5）。これらのうち、生体の細胞膜、蛋白質

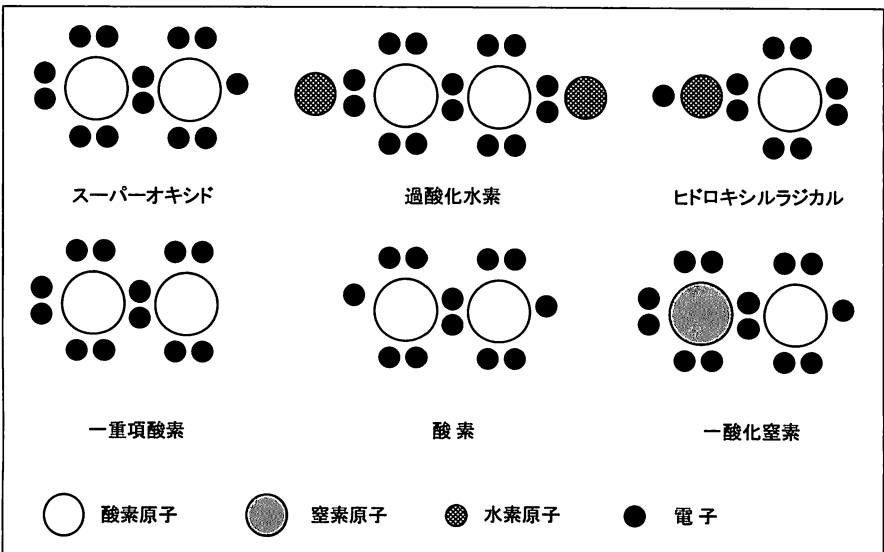


図5 活性酸素種の電子の配置

やDNAを酸化して傷つけるのはヒドロキシルラジカルであり、わずかながら一重項酸素をも同様の作用をする。老化に伴って物忘れなどが生じるが、それを導く神経細胞死にはスーパーオキシドに一酸化窒素が反応してできるペロキシナイトレートイオンが原因という説が大いに支持されている（図2）。

当帰芍薬散には、スーパーオキシドおよびヒドロキシルラジカルを消去する作用がある。これらのフリーラジカルは細胞の外と内側の水の環境で生じるが、特にヒドロキシルラジカルは細胞膜を構成している脂質二重結合から水素を引き抜いて脂質ラジカル(炭素ラジカル)を生じる。この細胞膜の内側は疎水性であり、細胞膜の炭素ラジカルを消去する脂溶性抗酸化物が細胞膜に取り込まれ、細胞膜に留まり、常時炭素ラジカルを消去してくれると細胞膜は正常に保たれる。そこでビタミンEがよく広告上で紹介されているのは唯一の脂溶性抗酸化物(フリーラジカルスカベンジャー：フリーラジカルを消去する物質)であるからである。

そこでわれわれは、脂溶性ラジカルの指標に合成品で安定な1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル (DPPH) ラジカルを用い、試験管内でDPPHラジカルの消去作用の検討をおこなっている。当帰芍薬散はこのDPPHラジカルをしっかりとよく消す作用がある。

また、ネズミ(ラット)の頭を磨砕した液に鉄塩溶液とビタミンCを加えて起こる自動酸化により、神経細胞膜から炭素ラジカルが生じる。当帰芍薬散はこの炭素ラジカルをもしっかりと消去することを見出した。

水溶性の代表的な、最もフリーラジカル消去作用の大きいのはビタミンCである。ビタミンCとビタミンEは細胞膜表面で電子の授受をおこなっている。細胞膜に炭素ラジカルができると、ビタミンEは炭素ラジカルから電子を受け取って炭素ラジ

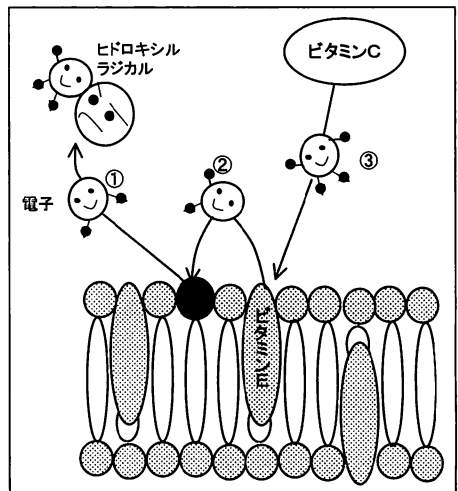


図6 ビタミンCとビタミンEとの電子サイクル (電子の授受)

1. ヒドロキシルラジカルが細胞膜から電子を奪う
2. 膜脂質ラジカルからビタミンEが電子を奪う
3. ビタミンCがビタミンEラジカルに電子を与えてビタミンEは還元

カルを消去する。その際ビタミンEはビタミンEラジカルとなる。ついでビタミンEラジカルはまわりのフリーラジカスカベンジャーにより電子をとられ、ビタミンEに戻る。これを電子サイクル説という(図6)。今ではこのほかにフラボノイド、グルタチオンなどが関与していることがわかってきた。つまりこれらの成分が多いほど、生体内で何かの引き金で急激に発生するフリーラジカルをいつも消去できるように留まっているとよいことになる。漢方薬には水溶性および脂溶性の種々の成分が含まれているので、フリーラジカル消去作用は一般に大きい。ここに漢方薬の相乗効果があらわれている。

7. 過酸化脂質抑制作用

生体は約60兆の細胞から成っており、そのうち神経細胞は約140億ある。細胞は細胞膜でおおわれ、細胞膜は蛋白質と主に脂質とから構成されている。脂質は

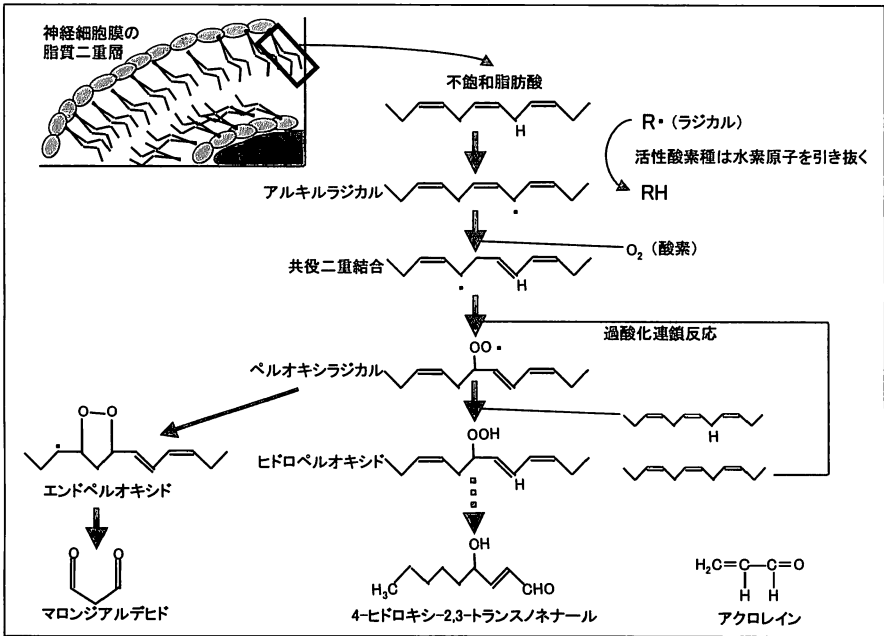


図7 細胞膜障害はフリーラジカルから毒性アルデヒドの生成による

飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸とから成っている。そのうち不飽和脂肪酸の二重結合からヒドロキシルラジカルにより水素が引き抜かれると脂肪酸ラジカルが生成し、それに酸素がはいって過酸化物となる。過酸化物が分解するとマロンジアルデヒド、4-アルコキシノネナルおよびアクロレインができる(図7)。通常はこれらを測定して過酸化物の生成を評価する。細胞膜が過酸化をうけ、分解物ができると膜の機能は低下し、さらに細胞の傷害がおき、炎症へと導かれる。老化するといったところの細胞膜は過酸化をうける。しみも過酸化物のしわざである。

老齢ラット脳内の過酸化脂質は増加している。当帰芍薬散を吸水瓶にて1ヶ月間自由に与えると老齢ラットの大脳皮質、海馬及び線条体の過酸化脂質は低下し、スーパーオキシドを消去する酵素(スーパーオキシドジスムターゼ)活性は増加している⁽⁷⁾。老化に伴ってスーパーオキシドがエネルギー産生場所のミトコンドリアから多く発生するが、それを消去するためにスーパーオキシドジスムターゼ活性が増加することはとてもよいことである。

8. DNA傷害

フリーラジカルのうち、ヒドロキシルラジカルはDNAに働き、DNAの塩基である、2-デオキシグアノシンの8位にOH基をつけ、8-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシン(8-OHdG)を生成し(図8)、DNAの突然変異を導く。これはDNAが酸化され、DNA傷害となる。

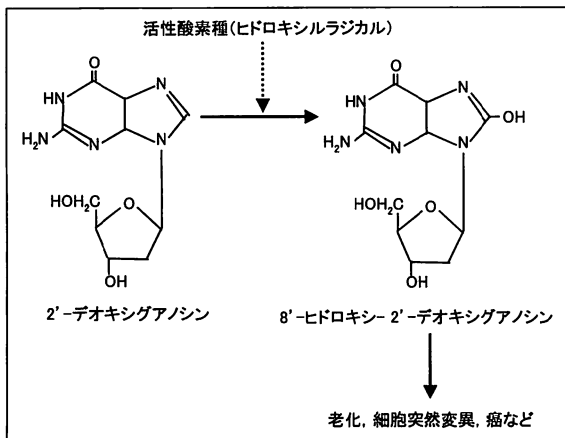


図8 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの生成

オキシグアノシン(8-OHdG)を生成し(図8)、DNAの突然変異を導く。これはDNAが酸化され、DNA傷害となる。

癌細胞にDNA酸化物が増えることは知られている。今や、老化するとこの物質は増え、ヒト尿中にも増加している。パーキンソン病やアルツハイマー病患

者の剖検脳にこの物質が増加していることが見い出されている。

われわれはさきに、老齢ラット脳内に8-OHdGが増加していることを見出した。そして当帰芍薬散を吸水瓶にて1ヶ月間自由に与えると老齢ラット脳内の8-OHdGは低下することを認めた。しかし、成熟ラット(6ヶ月齢)の脳内8-OHdGは当帰芍薬散投与により増加しない(図9)。8-OHdGはヒドロキシルラジカルにより増加することをわれわれも小ウシ胸腺からのDNA標本を用いて認めている。従って、当帰芍薬散が8-OHdGを減少させたことは、脳内にある当帰芍薬散がヒドロキシルラジカルを消去した結果だと思われる。

老化のモデルに、老化促進モデルマウス(SAM)がある(図10)。これは京都大学の武田先生らにより開発されたマウスで、P1からP10まで系統化されている。ラットやマウスの寿命は約2年半ぐらいであるが、SAMは約1年である。この対照はSAMR1である。

記憶や行動に異常がみられるのはSAMP8とSAMP10である。SAMP8はアルツハイマー病のモデルとみなされている。われわれはSAMP8を

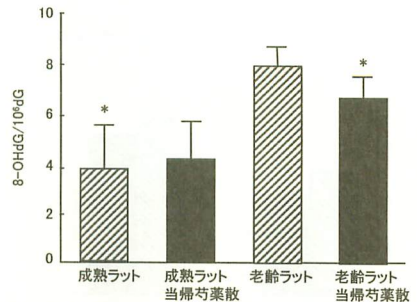


図9 老齢ラットと成熟ラットの脳内8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OHdG)に対する当帰芍薬散の効果。各値は5-10回測定の平均値±標準偏差を示す。*p<0.01;老齢ラットとの比較。

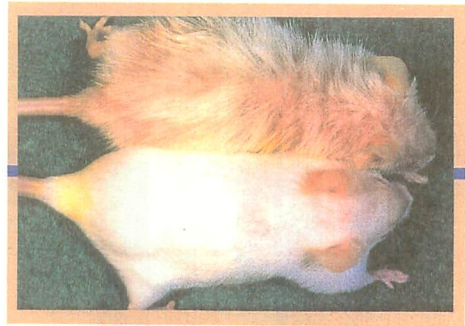


図10 老化促進モデルマウス。下のマウスは老化促進モデルマウスの対照を示す。

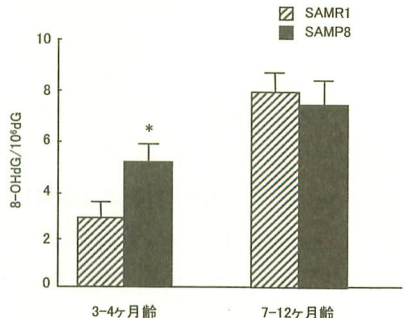


図11 SAMPとSAMR1の脳内8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OHdG)の比較。各値は8-9回測定の前平均値±標準偏差を示す。*p<0.01;3-4ヶ月齢SAMR1との比較。

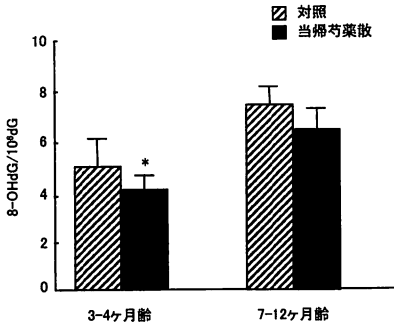


図 12 SAMP8脳内 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) に対する当帰芍薬散の効果。各値は 7-10 回測定の平均値±標準偏差を示す。* $p < 0.01$; 3-4ヶ月齢との比較。

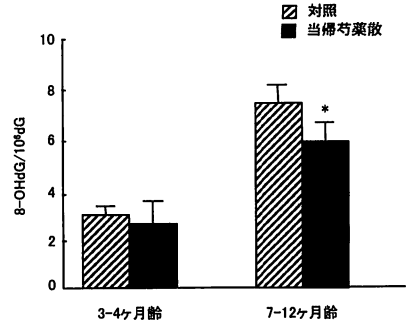


図 13 SAMR1脳内 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) に対する当帰芍薬散の効果。各値は 7-10 回測定 of 平均値±標準偏差を示す。* $p < 0.05$; 7-12ヶ月齢との比較。

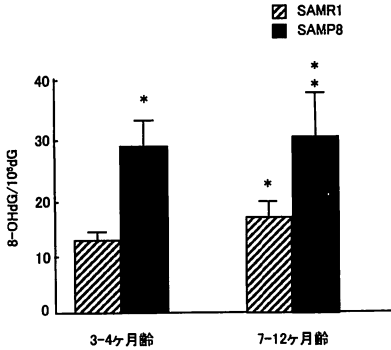


図 14 SAMPとSAMR1の肝臓内 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の比較。各値は 5-6 回測定 of 平均値±標準偏差を示す。* $p < 0.05$; 3-4ヶ月齢 SAMR1 との比較、** $p < 0.01$; 7-12ヶ月齢 SAMR1 との比較。

用いて種々の実験をおこなってきた。7-12ヶ月齢SAMP8の脳内の8-OHdGは3-4ヶ月齢SAMP8に比べて、増加している(図11)。あらかじめ当帰芍薬散を吸水瓶にて1ヶ月間自由に与えると3-4ヶ月齢のSAMP8の脳内の8-OHdGは減少したが、7-12ヶ月齢のSAMP8に当帰芍薬散を与えても脳内の8-OHdGは増加しない(図12)。一方対照の3-4ヶ月齢のSAMR1に当帰芍薬散を与えても脳内の8-OHdGは増加しないが、7-12ヶ月齢のSAMR1の脳内8-OHdGは減少した(図13)。つまり、SAMP8の7-12ヶ月はすでに老化しすぎていて、当帰芍薬散を与えても効果は見えないと思われる。3-4ヶ月齢のSAMP8はすでに老化が始まっているので当帰芍薬散の効果がみえたものと想定される。それに

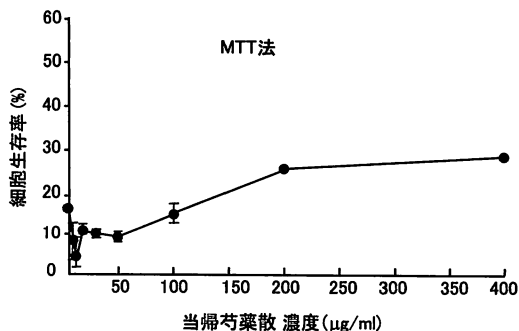
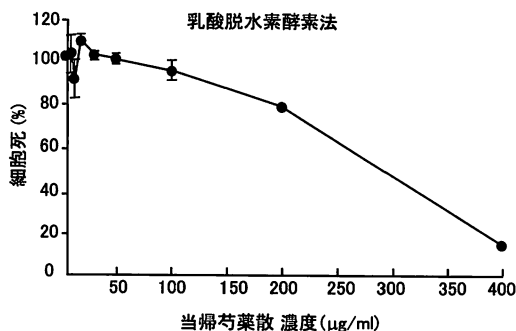
対して対照の SAMR1 の 3 - 4 ヶ月齢はまだ老化は始まっておらず、7 - 12 ヶ月齢から老化が始まり、当帰芍薬散の効果がみえたものと想定される。

一方肝臓においては、3 - 4 ヶ月齢と 7 - 12 ヶ月齢の SAMP8 の 8-OHdG は同じ年齢の SAMR1 に比べていずれも増加していた (図 14)。しかし当帰芍薬散のこれらへの効果は認められていない。すなわち、当帰芍薬散の DNA 損傷への効果は老化した脳にのみ見られ、肝臓では見られていない。

9. 神経細胞死への影響

ヒトは生まれた時から神経細胞は穏やかに死んでいっている。しかし数多くあるので少々死んでいっても問題はない。神経細胞は一端死ぬと二度と再生されない。老化に伴い神経細胞死は加速するが、その結果として物忘れが生じる。パーキンソン病やアルツハイマー病、脳卒中などは神経細胞死が極端に加速している。

神経細胞死には神経細胞間隙の過剰なグルタミン酸により発生するフリーラジカルが関係している (図 2)。フリーラジカルを消去する成分を含んだものを毎日っていると物忘れなどはある程度防ぐことができる。



MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
 図 15 グルタミン酸誘導 C6 グリア細胞死に対する当帰芍薬散の効果。各値は 3 回測定の平均値 ± 標準偏差を示す。

われわれは次の実験を行った。ラット小脳のグリア腫瘍細胞(C6グリア細胞)にグルタミン酸を過剰に加えて恒温すると、細胞死が生ずる。その実験系に当帰芍薬散を加えると、C6グリア細胞死が抑えられることを、2種類の方法(乳酸脱水素酵素法、3-(4,5-ジメチル-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム法)を用いて明らかにした(図15)。

すなわち、C6グリア細胞死の抑制は当帰芍薬散のフリーラジカル消去作用によることが示唆された。

そのほかに、当帰芍薬散は老齢ラットおよび老化促進モデルマウス(SAMP8)の脳内グルタミン酸量を減少させることが見い出されている⁽⁸⁾。当帰芍薬散のフリーラジカル消去作用以外に細胞間隙のグルタミン酸量を低下させ、神経細胞死を抑えている可能性が示唆される。

10. 当帰芍薬散の痴呆への影響

今までは実験動物を使ったデータから痴呆への予防効果が期待されたが、実際痴呆への効果はどうであろうか。

山形大学医学部精神神経内科元教授、十束支朗名誉教授は2例のかなり痴呆の進んだ患者に当帰芍薬散の効果を認めている⁽⁹⁾。関西医科大学名誉教授は16名の老年痴呆に当帰芍薬散を16週間投与した結果、意欲を高めたり、活動性を増強する効果を認めている⁽¹⁰⁾。水島⁽¹¹⁾は各種痴呆患者42例に当帰芍薬散を8週間投与した結果、高い有用度を認めている。山本⁽¹²⁾はアルツハイマー型痴呆患者90名において会話および衣類の着脱並びに短期記憶の改善を認めている。工藤⁽¹³⁾は、当帰芍薬散は脳血流量を増加させるので、臨床的に老年痴呆を改善させる有効な漢方薬の可能性が有るとしている。稲永⁽¹⁴⁾は老年期の認知障害のある患者80例を対象にして当帰芍薬散の治療効果をまとめている。それによると、運動機能全般重症度が改善傾向、知的機能全般重症度および感情機能全般重症度では明らかな改善を、痴呆に共通なその他の症状で改善傾向を、睡眠障害の全般では明らかな改善を、そして精神症状全般で明らかな改善を認めている。

これらの臨床への試みは、ラットの放射状迷路テストによる空間認知障害は当

婦芍薬散の経口投与により著明に改善されること⁽⁴⁾、またアセチルコリン性神経のニコチンアセチルコリン受容体の機能が当婦芍薬散により活性化されること⁽⁵⁾によりなされている。

11. おわりに

さきに当婦芍薬散はアセチルコリン性神経機能を活性化させる報告が1991年ごろになされてから、当婦芍薬散の痴呆への効果について目が向けられてきた。老化にフリーラジカルが関与していることをHarman博士⁽¹⁵⁾により提唱されてから、

表1 アルツハイマー病の剖検脳における生化学的变化と当婦芍薬の作用

アルツハイマー病の剖検脳における生化学的变化	当婦芍薬散の作用
アセチルコリン性機能の低下	
コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の低下	コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の増加(老齡ラット線条体)
アセチルコリンエステラーゼ活性の低下	ムスカリン性受容体結合能の増加(老齡ラット線条体)
発情ホルモン(エストロゲン)の減少?	発情ホルモン分泌促進作用 脳内GABA量の増加(雌性SAMP8)
活性酸素種の発生	
チトクローム酸化酵素の低下	活性酸素種の消去
アルミニウムの蓄積	・OH, O ²⁻ , DPPHラジカル
βアミロイドペプチドの蓄積	炭素ラジカル(膜脂質ラジカル)
過酸化脂質の増加	過酸化脂質の減少(老齡ラット脳)
スーパーオキシジスムターゼ(SOD)活性の増加	SOD活性の増加(老齡ラット脳)
酸化的DNA損傷の増加	酸化的DNA損傷の低下 (老齡ラット, 鉄注入ラット脳)
神経細胞死	グルタミン酸誘導C6グリア細胞死の抑制

1) SAMP8 : 老化促進モデルマウス(記憶障害をもつことからアルツハイマー病モデルとみなされている)

2) DPPH : 1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル

われわれは当婦芍薬散のフリーラジカル消去作用を見出し、老齡ラットや老化促進モデルマウスの脳を用いて、神経細胞膜の過酸化及びDNAの酸化を当婦芍薬散が抑えるという素晴らしい効果を見出した。アルツハイマー病の神経化学的

所見とそれに匹敵する当帰芍薬散の実験成績を表1にまとめた。すでに当帰芍薬散の老人性痴呆へのよい臨床成績も得られている。これらのことから、当帰芍薬散の痴呆への予防医薬として、著者は大きな声をあげて推奨したい。

参考文献

1. 平松 緑, 森 昭胤: 抗酸化作用を有する漢方薬, 素材のE S R評価法 (大矢博昭, 山内 淳 編) アイピーシー 1992, pp.470-485.
2. Hiramatsu, M., Komatsu, M., Yuzurihara, T., Ishige, A. and Komatsu, M. : Herbal medicine, Toki-shakuyaku-san enhanced cholinergic neuronal functions in the striatum of aged rats, *J. Anti-Aging Med.*, 2,51-57, 1999.
3. 吉田充男: 当帰芍薬散 (TJ-23) のラット前頭葉アセチルコリン合成酵素に対する影響, 漢方薬と脳機能. TJ-23 懇話会講演集, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1991.
4. 藤原道弘: 実験的記憶障害に対する当帰芍薬散の改善作用, *神経精神薬理* 12,217-226, 1990.
5. 荻野信義, 吉田充男, 長谷川和夫 (編著): 漢方薬と脳機能, TJ-23 懇話会講演集, メディカル・ジャーナル社, 東京, 1991.
6. 朴 正福, 鳥居塚和生, 矢部武士, 花輪壽彦, 丁 宋: 卵巣摘出マウス脳内のChAT活性、NGFおよびNGF-mRNAの変動に対する当帰芍薬散およびエストロジオールの作用, *J. Trad. Med.* 18,210-216,2001.
7. Ueda, Y., Komatsu, M. and Hiramatsu, M. : Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine, Toki-Shakuyaku-San (TJ-23), and its effect on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate and monoamine metabolites in aged rat brain, *Neurochem. Res.* 21, 909-914, 1996.
8. Komastu, M., Ueda, Y. and Hiramatsu, M. : Effect of the Japanese herbal medicine, Toki-shakuyaku-san on monoamines, their metabolites and amino acids in the brain of female and male senescence accelerated mice (SAMP8), *Neurochem. Res.* 24, 827-834, 1999.
9. 十束支朗, 川勝 忍: 老年痴呆に対する漢方療法の経験——当帰芍薬散による治療——, *現代東洋医学* 12, 315-317, 1991.
10. 斎藤正巳, 蘇 国, 柳生隆視, 斎藤直巳: 老年痴呆の漢方治療, *現代東洋医学* 14,518-524, 1993.
11. 水島宣昭: 老年痴呆に対する当帰芍薬散の効能, *和漢医薬学会誌* 6,456-457, 1989.

12. 山本孝之, 河野和彦: アルツハイマー型痴呆の漢方療法, 和漢医薬学会誌 6,454-455,1989.
13. 工藤千秋, 杉浦和朗: 老年痴呆に当帰芍薬散, 医薬ジャーナル 28,35-38, 1985.
14. 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正ら, 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果——多施設共同研究——, Prog. Med. 16,293-300, 1996.
15. Harman, D.: Free radical theory of aging: Alzheimer's disease pathogenesis. Age 18,97-119,1995.