

天麻 (Temma) の血小板凝集能抑制作用

深谷 幸隆, 千田 信子, 中山 忍, 今井 昇治*, 平田 義正

松浦薬業株式会社

Inhibitory effect of Temma (Gastrodia Tuber) on platelet aggregation

Yukitaka FUKAYA, Nobuko SENDA, Shinobu NAKAYAMA, Shoji IMAI*, Yoshimasa HIRATA

Matsuura Yakugyo Co., Ltd.

(Received September 2, 1994. Accepted March 6, 1995.)

Abstract

We investigated the inhibitory effects of Temma (天麻), Gastrodia Tuber, *Gastrodia elata* BLUME on platelet aggregation *in vitro* and *in vivo*. The *n*-BuOH-soluble fraction of Temma has a remarkable inhibitory effect on rabbit platelet aggregation induced by collagen *in vitro*. Adenosine ($IC_{50}=6.4 \mu\text{g/ml}$) and *p*-hydroxybenzyl alcohol ($IC_{50}=323 \mu\text{g/ml}$) were isolated as active principles from the *n*-BuOH-soluble fraction of Temma. The combined effect of adenosine and *p*-hydroxybenzyl alcohol, such as a potentiation, was more potent than a sum of each activity. Furthermore, the protective effect of Temma-extract on acute thromboembolic death by arachidonic acid *in vivo* was examined. When Temma-extract was continuously administrated two times a day for seven days, the protective effect was shown to be stronger than that of single administration. The protective effect of Temma-extract was continuously examined for four days after long-term administration. In addition, the protective effect of Temma-extract on acute thromboembolic death by arachidonic acid *in vivo* was increased by a combined treatment with Choto-san (Diao-Teng-San).

Key words Temma (Gastrodia Tuber), platelet aggregation, adenosine, *p*-hydroxybenzyl alcohol, Choto-san (Diao-Teng-San).

Abbreviations AD, adenosine ; CS, Choto-san (Diao-Teng-San) 釣藤散 ; HA, *p*-hydroxybenzyl alcohol.

緒 言

天麻 (Temma, Tian-Ma), Gastrodia Tuber は頭痛, 眩暈, てんかん, 神経症, 高血圧, 動脈硬化症等の主に中枢神経系及び循環器系に作用する生薬として使用されており, 天麻の活性成分の一つとして考えられている *gastrodine* は中国で合成され天麻と同様に用いられている¹⁾。また近年, 山本ら²⁾ は「薬性論」において天麻が語多恍惚, 多驚失志等, 老人性痴呆症に類似した症状に対して効果を示していることに着目し, 末期のアルツハイマー痴呆に対して改善作用を示すことを臨床的に報告している。そこで天麻の脳循環改善作用に関する作用機

序の一端を解明するため, 血小板凝集能抑制作用を *in vitro* の実験系で検討した。その結果, 天麻水抽出物の *n*-ブタノール画分に顕著な抑制作用が認められた³⁾。今回, その活性成分を追究するために, 天麻熱メタノール抽出物の *n*-ブタノール画分をカラムクロマト及び薄層クロマトグラフィーを用いて分画し, 各画分の血小板凝集能抑制活性を比較検討した。また我々は天麻及び頭痛, 眩暈等に適応される釣藤散が実際に生体内で, 血小板凝集能抑制効果を示すかどうかを調べるため, 経口投与による *ex vivo* と *in vivo* の実験系で検討し活性があることを報告している⁴⁾。今回 *in vivo* の実験系で単回投与, 長期連続投与 (1日2回, 7日間) 及び長期連続投与後4日間休薬による活性を比較検討し, 長期経口投与による

*〒459 名古屋市中区大高町寅新田36

36, Torashinden, Odaka-cho, Midori-ku, Nagoya 459, Japan

影響及び作用持続性について追究したので報告する。

材料と方法

(1) **実験動物**：雄性日本白色種ウサギ (体重 2.5 kg) 及び ddY 系雄性マウス (6 週齢) を用いた。飼育環境は恒温恒湿、一定の明暗サイクルの飼育室で、市販の固形飼料 (CE-2 及び 3, 日本クレア) を用い、自由に水道水を摂取させた。

(2) **in vitro 実験系における血小板凝集能抑制活性測定法**：ウサギの頸動脈から、3.13 % Sodium citrate を抗凝固剤として採血し常法に従って、多血小板血漿 (PRP) (230×g, 7 分間) と乏血小板血漿 (PPP) (2,000×g, 10 分間) を得た。PRP 中の血小板数を全血血小板計数装置 Particle Counter PC-601 (ERMA INC.) を用いて測定し、血小板数が $5 \times 10^5 / \mu\text{l}$ になるように PPP で希釈調製した。血小板凝集能抑制作用は調製 PRP 200 μl を 37°C で 1 分間攪拌後、DMSO に溶解した検体を添加し 3 分後、凝集惹起物質として collagen (終濃度 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, HORMON-CHEMIE MÜNCHEN GMBH) を添加し、血小板凝集能測定装置 AGGRETEC TE-500 (ERMA INC.) にて透過率の上昇に対する抑制率を測定した。ま

た、 IC_{50} は各濃度での凝集実験を 3~5 回行い、用量反応曲線より算出した。

(3) **天麻の分画方法**：中国産天麻の熱メタノール抽出物を水に懸濁し、エーテル及び *n*-ブタノールで順次分配し、*n*-ブタノール画分についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてさらに分画を行い、活性の高い S'-3 画分を得た (Fig. 1)。尚、第 1 報³⁾ で報告した天麻水抽出物の S-3 画分と S'-3 画分の同等性は薄層クロマトグラフィーと血小板凝集能抑制活性で確認した。次に S'-3 画分を分取用薄層クロマトグラフィーを用いて、主な UV 吸収部 A (254 nm 照射時) と呈色部 B (*p*-アニスアルデヒド・硫酸試液噴霧後加熱処理) を以下の分析条件で分取し、活性の測定に供した。TLC のプレートは PSC Fertigplatten Kiesel gel (Merck) を用い、酢酸エチル・エタノール混液 (5:3) を展開溶媒として展開し、紫外線 (254 nm) 照射及び *p*-アニスアルデヒド・硫酸試液噴霧後 110°C 5 分間加熱処理で検出した。

(4) **S'-3, A 及び B 中の成分の確認**：天麻中にその存在が確認されている³⁾ adenosine (AD) や gastrodine の aglycone で生体内代謝産物でもあり、血小板凝集能抑制活性成分として報告されている³⁾ *p*-hydroxybenzyl alcohol (HA) が画分中に含有されているか TLC を用い

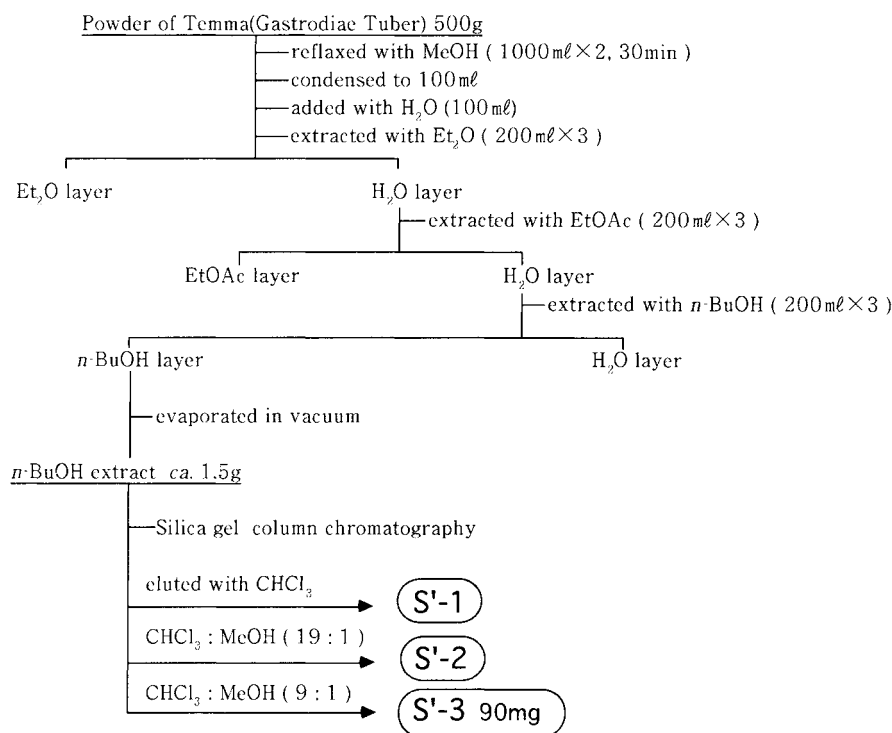


Fig. 1 Fractionation of Temma.

て以下の分析条件で確認した。TLC プレートは HPTLC Kiesel gel 60F254 (Merck) を用い、酢酸エチル・エタノール混液(5:3)を展開溶媒として展開し、紫外線(254 nm)を照射及び *p*-アニスアルデヒド・硫酸試液噴霧後 110°C 5 分間加熱処理で検出した。

(5) *in vivo* 実験系に用いた天麻熱水抽出エキス (Temma-extract) の調製方法：中国産天麻の刻み生薬 120 g を 10 倍量の水で 1 時間加熱抽出し濾過後 (10 メッシュ)、濾液を遠心分離 (8,000 rpm, 15 分間) して上清を分取し 120 ml に減圧濃縮し、Temma-extract として *in vivo* 実験に供した。

(6) S'-3, A, B 及び天麻熱水抽出エキス (Temma-extract) の成分定量：下記の分析条件にて HPLC で AD 及び HA の定量を行った。カラムは Develosil ODS-7 (4.0×300 mm) (NOMURA CHEMICAL) を用い、カラム温度 45°C、水を移動相として流速は 1.0 ml/min とした。検出は波長 254 nm の吸光度で測定し、絶対検量線法で定量した。

(7) *in vivo* 実験系における血小板凝集能に対する効果—マウス急性肺血栓致死に対する作用—：マウスの尾静脈に血小板凝集惹起物質である arachidonic acid 80 mg/kg/10 ml (SIGMA) を急速投与すると肺血栓の形成により 5 分以内に死亡する⁶⁾。このマウスの急性致死に対する天麻熱水抽出エキス、釣藤散 (マツウラ釣藤散エキス顆粒、水に懸濁)、AD、HA の予防効果を単回経口投与、連続 7 日間経口投与 (1 日 2 回) 及び連続 7 日間経口投与 (1 日 2 回) 後 4 日間休薬群の 3 種類の実験群、一群 10 匹で比較検討し、対照群の致死率と被験薬物群の致死率から以下のように致死抑制率を算出した。

$$\text{致死抑制率 (\%)} = (1 - \frac{\text{被験薬物群の致死率}}{\text{対照群の致死率}}) \times 100$$

対照群には水を同様に経口投与した。測定当日の投与は arachidonic acid 投与の 1.5 時間前に、比較対照薬として用いた aspirin の投与群については 1 時間前に単回経口投与で検討した。

(8) 統計処理：AD と HA の協同作用に関する群間の平均値の差の統計学的有意性は、Paired *t*-test により検討を行った。マウス急性肺血栓致死実験の対照群の致死率に対する統計学的有意性は、Fisher exact probability test により検討を行った。

結 果

1. *in vitro* 実験系における血小板凝集能抑制活性成分の追究

Fig. 1 の分画方法に従い、S'-3 画分を分取した。さら

Table I Adenosine (AD) and *p*-hydroxybenzyl alcohol (HA) contents in each fraction and Temma extract.

	AD	HA
S'-3	53.1 mg/g	24.8 mg/g
A	256.1	26.6
B	7.8	26.9
Temma extract	0.123 mg/ml	1.42mg/ml

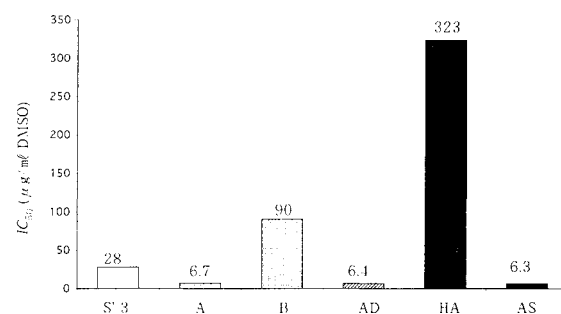
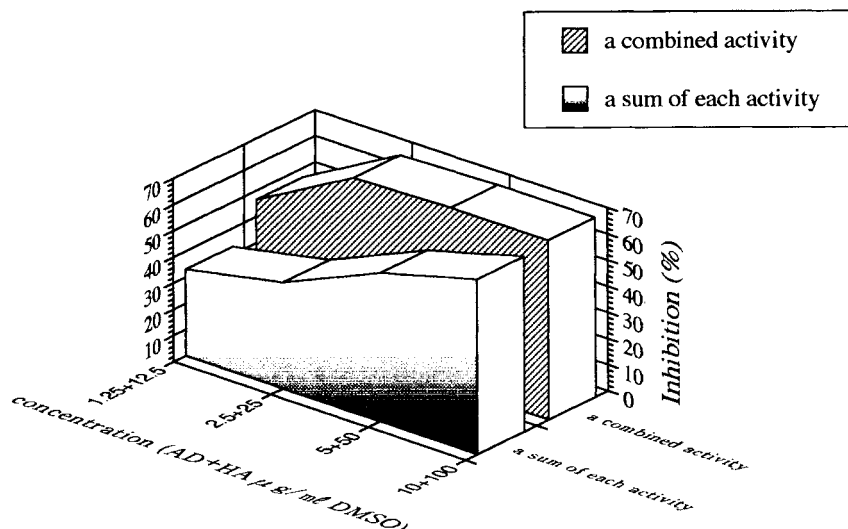


Fig. 2 Inhibition effect of each fraction, adenosine (AD), *p*-hydroxybenzyl alcohol (HA) and aspirin (AS) on rabbit platelet aggregation induced by collagen (20 µg/ml).

に、S'-3 画分 90 mg から分取用薄層クロマトグラフィーを用いて、A (UV 吸収部) 34 mg 及び B (呈色部) 16 mg を分取し、活性を測定した結果、A に S'-3 画分より強い活性が確認された (Fig. 2)。天麻には AD が含有されていることが報告されており⁵⁾、一般に被験薬物中に AD が含有されている場合、血小板凝集能抑制作用を有することが報告されているため^{7, 13)}、今回、血小板凝集能抑制作用が認められた A, B 及び S'-3 画分について AD の存在を検討した。その結果、TLC で AD と同様な R_f 値を示すスポットが認められ、HPLC による定量結果では AD を A は 25.61 %, S'-3 画分は 5.31 %, B は 0.78 % 含有していることが判明した (Table I)。同時に、gastrodine の aglycone で生体内代謝産物でもあり、血小板凝集能抑制活性成分として報告されている³⁾ HA についても HPLC で定量したところ、A に 2.66 %, S'-3 画分に 2.48 %, B に 2.69 % 含有されていた (Table I)。

各画分の活性が AD 単独の作用かどうかを確認するため AD 及び HA の血小板凝集能抑制活性を測定した。その結果、A, B 及び S'-3 画分はそれぞれの AD 含量から推定される活性と比較して活性が高かった (Fig. 2)。



concentration of AD and HA ($\mu\text{g/ml}$ DMSO)	a combined activity	a sum of each activity
1.25+12.5	46.5 $\pm$ 7.5 (n=9)**	33.1 $\pm$ 5.3 (n=9)
2.5+25	67.4 $\pm$ 5.1 (n=9)***	40.6 $\pm$ 6.2 (n=9)
5+50	68.5 $\pm$ 5.0 (n=9)*	56.7 $\pm$ 5.6 (n=9)
10+100	68.5 $\pm$ 9.3 (n=6)	66.9 $\pm$ 10.8 (n=6)

Fig. 3 Inhibitory effect of combined treatment of AD and HA on rabbit platelet aggregation induced by collagen (20 $\mu\text{g/ml}$).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared with a sum of each activity (Paired t test).

また HA は両分の IC_{50} に相当する量では殆ど活性を示さなかった。

以上の結果から、天麻の血小板凝集能抑制活性は、AD を中心として他の天麻中の成分 (HA 等) との協同作用がある可能性が推察された。そこで、AD の HA との協同作用について検討するため、*in vivo* の実験で用いている天麻熱水抽出エキス (Temma-extract) 中の AD と HA の定量を HPLC で行い、それぞれ AD 含量が 0.12 mg/ml, HA が 1.42 mg/ml (Table I) であったことから、AD と HA を 1:10 の含量比で混合した混合物と単独の成分での活性の和を比較し、その協同作用を検討した。その結果、AD 1.25~5.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度において単独の活性の和よりも混合物での活性が有意に高く、併用により相乗的に活性が上昇した (Fig. 3)。

2. *in vivo* 実験系における血小板凝集能に対する効果—マウス急性肺血栓致死に対する作用—

Fig. 4 に対照群の死亡率を基に各薬物群の致死抑制率を算出しグラフ化した。単回投与と長期連続投与の比較

では、いずれの薬物群も単回より長期連続投与群の方が抑制率が高い傾向が示され、天麻と釣藤散を併用することで効果が増強された。

作用の持続性という観点から、7 日間連続投与後 4 日間休業し効果を検討した。その結果、天麻熱水抽出エキス+釣藤散併用群、HA 群、釣藤散群及び AD 群において長期連続投与と比較し効果の減少が認められた。しかし、天麻単独投与群では長期連続投与群と同程度の致死抑制率が示され、天麻熱水抽出エキス 5 g/kg 投与群においては長期連続投与群より致死抑制率が高く示された。

天麻熱水抽出エキス 10 g/kg 投与群とその含有相当量の AD (0.738 mg/kg) と HA (8.52 mg/kg) 及びその両者の併用で効果を検討したところ、AD と HA 併用による効果の上昇は *in vivo* の実験系では確認できなかった。しかしながら、天麻熱水抽出エキス 10 g/kg 投与群は AD と HA の併用群よりも高い致死抑制率を示した (Fig. 5)。

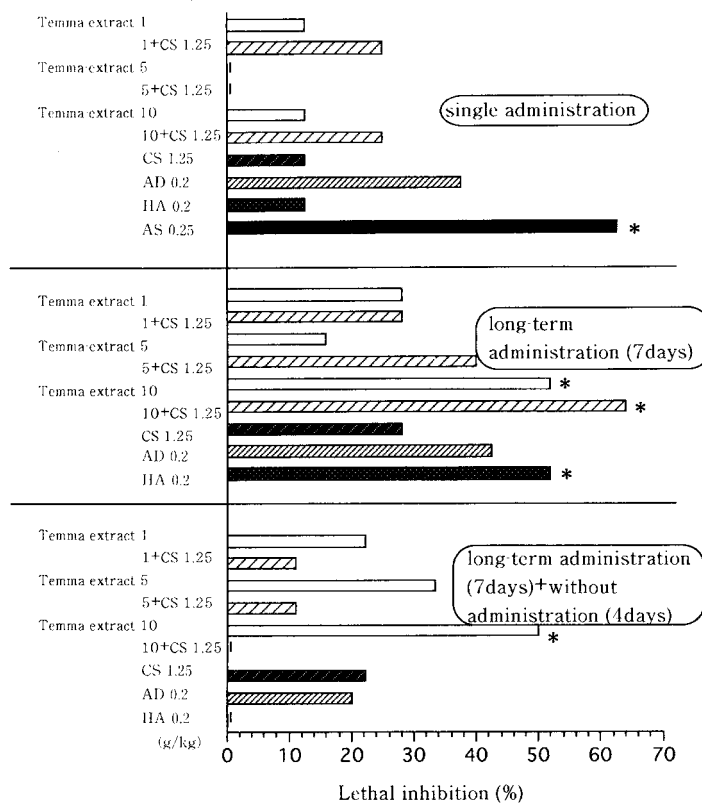


Fig. 4 Effect of Temma-extract, Choto-san(CS) 1.25 g/kg, AD 0.2 g/kg, HA 0.2 g/kg and AS 0.25g/kg on acute thromboembolic death by arachidonic acid (80 mg/kg/10 ml) in mice. * $p < 0.05$ compared with control (Fisher exact probability test).

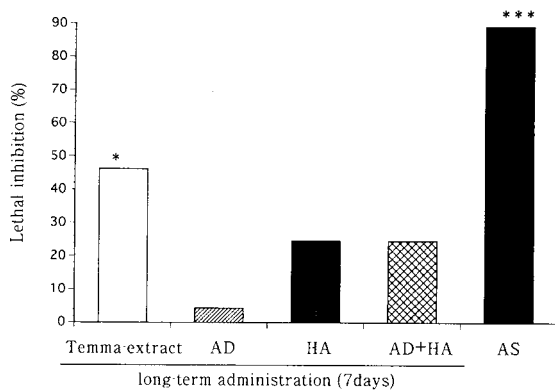


Fig. 5 Effect of Temma-extract, AD and HA on acute thromboembolic death by arachidonic acid (80 mg/kg/10 ml) in mice. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ compared with control (Fisher exact probability test).

Temma-extract 10 g/kg
 AD=adenosine 0.738 mg/kg
 HA=*p*-hydroxybenzyl alcohol 8.52 mg/kg
 AD+HA=AD 0.738 mg/kg + HA 8.52 mg/kg
 AS=aspirin 0.250 g/kg

考 察

今回、天麻の血小板凝集能抑制活性成分の一つとして確認された adenosine (AD) は、生体において様々な生理活性を有する内因性物質であることが報告されており、脳に関する報告としては脳血管拡張作用¹⁴⁾やヒト脳の記憶メカニズムに対して大きな役割を担っていることが提唱されている。また、AD は天麻以外にも様々な生薬で血小板凝集能抑制活性成分として報告されている。^{7, 13)} AD は adenosine A_2 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMP 濃度を上昇させ、 Ca^{2+} の細胞外からの流入と細胞内プールからの遊離を阻害することにより血小板凝集能抑制を示すと考えられている。¹⁶⁾ 今回の実験結果より、天麻の血小板凝集能抑制活性に関して AD 以外に *p*-hydroxybenzyl alcohol (HA) との相乗的作用が *in vitro* の実験系で認められ、単一成分ではない複合多成分系である天麻の有用性が見いだされた。しかしながら、その相乗的作用のメカニズムについては、

今後さらに検討する必要がある。

中国では天麻と共生関係にある蜜環菌を錠剤にし、臨床的にめまい、耳鳴り、神経衰弱、血管神経性頭痛に対して用いられ、その臨床的効果が報告されている¹⁾。また、蜜環菌の活性成分を探索するため、脳保護作用（完全脳虚血、KCN 致死モデル）を指標に検討した結果、adenosine 誘導体がその作用を有することが報告されている¹⁷⁾。今回の実験では血小板凝集能抑制活性を指標に天麻の活性成分の探索を検討したが、天麻と共生関係にある蜜環菌で薬理活性の相違こそあれ、同じ adenosine 関連物質に脳保護作用が認められたことから、天麻における adenosine の薬理活性成分としての重要性が伺える。

今回、血小板凝集能抑制活性を有する対照薬として使用した aspirin は近年、解熱鎮痛薬よりは抗血小板薬として用いられ、脳血管性痴呆の原因となる動脈硬化性血栓性脳卒中に対して再発予防効果が認められている¹⁸⁾。in vitro の実験において、AD に aspirin とほぼ同等な血小板凝集能抑制活性が確認されたことから (Fig. 2)、老化に伴う血小板凝集能亢進に対する天麻の抑制効果が示唆され、脳血管性痴呆に対して予防効果を示すことが期待される。

また、in vivo の実験系において天麻との併用効果を検討した釣藤散には、その構成生薬である釣藤鈎に血小板凝集能抑制活性成分の存在が認められ¹⁹⁾、釣藤散のアルツハイマー型痴呆に対する効果も臨床的に確認され²⁰⁾、ラット脳虚血やスコポラミン、 Δ^9 -tetrahydrocannabinol による空間認知障害に対する改善作用が報告されている^{21,22)}。また、中国においては天麻と釣藤鈎を配合した代表的な漢方処方として天麻釣藤飲が用いられており、高血圧症・自律神経失調症・脳血管障害・甲状腺機能亢進症・てんかん・眩暈などに適応されている²³⁾。以上の報告や今回の in vivo の実験から認められた併用効果からも、天麻と釣藤散を併用する有用性は高いと考えられる。しかしながら、そのメカニズムについては今後さらに検討する必要がある。

結 論

in vitro の実験系における血小板凝集能抑制活性成分の追究により、天麻の血小板凝集能抑制効果は adenosine を中心として、*p*-hydroxybenzyl alcohol に代表される他成分との相乗的な作用により効果を示している可能性が示唆された。また、in vivo の実験系から、天麻の血小板凝集能抑制効果は単回より長期連続経口投与の方が致死抑制率が高く、長期連用することで効果が

高くなることや休薬実験の結果から作用持続性が示され、天麻と釣藤散の併用による有用性も示唆された。

謝 辞

本研究について有益な御指導を賜りました東北大学薬学部生物薬品製造学教室大泉康教授に深謝致します。

References

- 1) Huang, Z.: Chugoku ni okeru Temma no yakurigakuteki kenkyu oyobi rinsho ouyo no genjo. *Shinchuikenkyu* **1**, 115-121, 1985.
黄 正良：中国における天麻の薬理学的研究および臨床応用の現状。新中医研究 **1**, 115-121, 1985.
- 2) Yamamoto, T. and Kawano, K.: Dementia of the alzheimer type (DAT) and chinese medicine. Abstracts of paper, The 6th General Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN YAKU, Gifu, August 1989, p. 126.
- 3) Fukaya, Y., Nakayama, S., Imai, S.: Temma oyobi Choto san no yakurigakuteki kenkyu - Kesshoban gyoushu ni taisuru yokuseikouka (dai 1 hou) -. Abstracts of paper, The 110th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, August 1990, part 2, p. 218.
深谷幸隆, 中山 忍, 今井昇治：天麻及び釣藤散の薬理学的研究－血小板凝集に対する抑制効果（第1報）－。日本薬学会第110年会講演要旨集 **2**, p. 218, 1990.
- 4) Nakayama, S., Fukaya, Y., Imai, S.: Temma oyobi Choto san no yakurigakuteki kenkyu - Kesshoban gyoushu ni taisuru yokuseikouka (dai 2 hou) -. Abstracts of paper, The 110th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, August 1990, part 2, p. 218.
中山 忍, 深谷幸隆, 今井昇治：天麻及び釣藤散の薬理学的研究－血小板凝集に対する抑制効果（第2報）－。日本薬学会第110年会講演要旨集 **2**, p. 218, 1990.
- 5) Seto, T., Akiyama, K., Sunagane, N. and Kubota, K.: Studies on the bioactive constituents in Jio (Di huang) (I) Isolation of a suppressive component for the guinea pig heart function from Kan-jio (Gan-di huang). *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU* **8**, 115-124, 1991.
- 6) Iidaka, H.: Kesshoban no bunshi yakuri Kiso to rinsyo. Koudansha scientific, Tokyo, p. 126, 1983.
日高弘義（編）：血小板の分子薬理－基礎と臨床。講談社サイエンティフィック, 東京, p. 126, 1983.
- 7) Nakanishi, K., Kaneko, H., Murakami, A. and Kuwashima, K.: The inhibitory effect of panax ginseng on platelet. *Proc. Symp. WAKAN YAKU* **16**, 110-113, 1983.
- 8) Torizuka, K. et al.: Touki chu no kesshoban gyoushu sogaiseibun ni tsuite. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU* **3**, 430-431, 1986.
島居塚和生, 西山パウラ, 川尻憲行, 足立伊佐雄, 土野雅晴, 堀越 勇, 寺澤捷年：当帰中の血小板凝集阻害成分について。和漢医薬学会誌, **3**, 430-431, 1986.
- 9) Kutsuna, H., Fujii, S., Kitamura, K., Komatsu, K. and Nakano, M.: Identification and determination of platelet aggregation inhibitor from Safflower (*Carthamus tinctorius* LINNE). *Yakugaku zasshi* **108**, 1101-1103, 1988.
- 10) Okuyama, T., Fujita, K., Shibata, S., Hoson, M., Kawada, T.,

- Masaki, M. and Yamate, N.: Effects of chinese drugs "Xiebai" and "Dasuan" on human platelet aggregation¹ (*Allium bakeri*, *A. Sativum*). *Planta Medica* **55**, 242-244, 1989.
- 11) Ikumoto, T., Sasaki, S., Namba, H., Toyama, R., Moritoki, H. and Mouri, T.: Physiologically active compounds in the extracts from Tōchukaso and cultured mycelia of *Cordyceps* and *Isaria*. *Yakugaku zasshi* **111**, 504-509, 1991.
 - 12) Tuominen, M., Bohlin, L. and Rolfsen, W.: Effects of Calaguala and an active principle, adenosine, on platelet activating factor. *Planta Medica* **58**, 306-310, 1992.
 - 13) Okano, K., Nishio, T., Fukaya, C., Yokoyama, K., Nishimoto, T. and Matsumoto, K.: Isolation and identification of a platelet aggregation inhibitor from Saffron (*Crocus sativus* LINNE, Iridaceae). *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **9**, 175-181, 1992.
 - 14) Tamura, A., Hayakawa, T. and Kirino, T.: Nousocchu jikken handbook. kabushikigaisha ai pi ci, Tokyo, p.793, 1990.
田村 晃, 早川 徹, 桐野高明 (編): "脳卒中実験ハンドブック". 株式会社アイピーシー, 東京, p.793, 1990.
 - 15) Kuroda, Y.: Activity dependent synaptic plasticities for the mechanism of human memory. *Jikken igaku* **11**, 1390-1401, 1993.
黒田洋一郎: ヒト脳の記憶と活動依存的可塑性 システムから分子レベルまで, 実験医学 **11**, 1390-1401, 1993.
 - 16) Paul, S., Feoktistov, I., Hollister, A. S., Robertson, D. and Biagioni, I.: Adenosine inhibits the rise in intracellular calcium and platelet aggregation produced by thrombin: Evidence that both effects are coupled to adenylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* **37**, 870-875, 1990.
 - 17) Araki, H. *et al.*: Mikkankin ni kansuru kenkyu I - Mikkankin oyobi sono kassei seibun AMG-1 no yakurisayo-. Abstracts of paper, The 108th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Hiroshima, April 1988, p.344.
荒木博陽, 唐沢康子, 上田勝晴, 相原弘和, 渡辺修治, 玉井正晴, 黄俊華: 蜜環菌に関する研究-I- 蜜環菌およびその活性成分 AMG-1 の薬理作用. 日本薬学会第 108 年会講演要旨集, p.344, 1988.
 - 18) Uchiyama, S.: Possibility of prevention by medication for cerebrovascular dementia - Antiplatelet agents -. *J. Sen. Dement.* **5** (3), 91-99, 1991.
 - 19) Yamazaki, T. *et al.*: Chotoko chu no kesshoban gyoushu sogai busshitsu (Ro 09-0717 hoka) ni tsuite. Abstracts of paper, The 104th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sendai, March 1984, p.132.
山崎敏和, 鬼塚光子, 丸山博巳, 坂井道一郎, 相見則郎: 釣藤鈎中の血小板凝集阻害物質 (Ro 09-0717 他) について, 日本薬学会第 104 年会講演要旨集, p.132, 1984.
 - 20) Yamamoto, T.: Dementia of the alzheimer type and chinese medicine. *Kampo & the Newest Therapy* **1**, 133-140, 1992.
 - 21) Iwasaki, K. *et al.*: Jikkenteki kuukan ninchu shougai ni taisuru Oren-gedoku-to narabini Choto-san no sayo. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **8**, 476-477, 1991.
岩崎克典, 大神祐輔, 植木昭和, 藤原道弘: 実験的空間認知障害に対する黄連解毒湯ならびに釣藤散の作用, 和漢医薬学会誌 **8**, 476-477, 1991.
 - 22) Egashira, N., Iwasaki, K., Ueki, S., Kurauchi, K. and Fujiwara, M.: Choto-san and Yoku-kan-san ka-chimpi-hange improve the disruption of spatial cognition in rats. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **10**, 190-194, 1993.
 - 23) Kobe-chuigaku-kenkyukai: "Chui-shohokaisetsu", Ishiyaku shuppan, Inc., Tokyo, p.394, 1982.
神戸中医薬研究会 (編): "中医処方解説", 医歯薬出版株式会社, 東京, p.394, 1982.