

치매 환자의 공격성 관리에 활용가능한 억간산(抑肝散)의 고전적, 비임상적, 임상적 근거현황

이동윤[#], 김제범[#], 하다정^{*}, 권찬영[†]

동의대학교 한의과대학, 동의대학교 한의과대학 한방내과*, 한방신경정신과[†]

Classical, Non-Clinical, and Clinical Evidence of Yokukansan for Alleviating Aggression: Scoping Review

Dong-Yoon Lee[#], Je-Beom Kim[#], Da-Jung Ha^{*}, Chan-Young Kwon[†]

Dong-Eui University College of Korean Medicine, Departments of ^{*}Internal Medicine and [†]Oriental Neuropsychiatry, Dong-Eui University College of Korean Medicine

Received: May 31, 2021
Revised: June 18, 2021
Accepted: June 25, 2021

Correspondence to
Chan-Young Kwon
Department of Oriental
Neuropsychiatry, Dong-Eui University
College of Korean Medicine, 52-57
Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan,
Korea.

Tel: +82-51-850-8808
Fax: +82-51-867-5162

E-mail: beanalogue@deu.ac.kr

[#]The first two authors contributed
equally to this study.

Acknowledgement

This research was supported by a grant
of the Korea Health Technology R&D
Project through the Korea Health
Industry Development Institute, fund-
ed by the Ministry of Health &
Welfare, Republic of Korea (grant
number: HF20C0207).

Objectives: To review and analyze clinical and preclinical evidence of effectiveness, safety, and underlying mechanisms of yokukansan (YKS), a herbal medicine, in alleviating aggression.

Methods: Classical records on YKS were searched in the Korean Traditional Medicine Knowledge Database (KTMKD). By searching five electronic databases, prospective clinical studies and preclinical studies of YKS for alleviating aggression/agitation published up to March 30, 2021 were included.

Results: Only two classical records on YKS were found from the KTMKD. A total of 11 clinical studies and 15 preclinical studies were found from the five electronic databases. Among 11 clinical studies, seven enrolled patients with dementia and four enrolled patients with other neuropsychiatric disorders. Most clinical studies reported significant improvement in one or more outcomes related to aggression in the YKS group after treatment. Among 15 preclinical studies, all studies except two reported a significant decrease in aggression/agitation-related behavior of YKS or yokukansankachimpihange. Suggested underlying mechanisms of YKS or yokukansankachimpihange for aggression/agitation in these studies included regulation of serotonin receptor, amelioration of abnormal glucocorticoid level related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, regulation of orexin secretion, amelioration of degeneration in brain cells including glia cells, and suppression of excessive glutamatergic or dopaminergic activity.

Conclusions: There were some clinical and preclinical evidence supporting the effectiveness and safety of YKS for alleviating aggression. Given that aggression is the most frequent and destructive symptoms of behavioral and psychological symptoms of dementia, applicability of YKS as a herbal medicine should be further investigated in future high-quality research.

Key Words: Dementia, BPSD, Aggression, Agitation, Herbal medicine.



I. 서론

치매의 행동심리증상(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)은 치매 환자에서 나타나는 증상 중, 핵심증상인 인지저하 외의 행동 및 심리증상을 의미하며, 치매 환자 중 50~80%에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁾. BPSD는 초조, 공격성, 수면장애, 우울, 탈억제, 정신증 등의 증상을 포함하며, 치매 환자의 질병 예후와 간병인의 간병부담 및 삶의 질에 악영향을 미치는 것으로 알려졌다²⁾. BPSD, 특히 공격성은 항정신성 약물 사용, 부상, 영양원 흡수등과 관련이 있는 것으로 보고되었다³⁾. 즉, 공격성 등의 BPSD는 치매의 주변증상으로 간주되고 있지만, 환자의 삶의 질, 고통, 질병의 예후, 간병부담 등에 영향을 미치는 중요한 요소이며⁴⁾, 의료진들과 간병인들의 간병부담 증가는 곧 돌봄의 질 저하⁵⁾, 치료비용 증가, 요양시설로의 입소를 증가시켜 사회경제적인 부담을 야기한다⁶⁾.

여러 BPSD의 증상들 중 개별 증상의 유병률은 연구방법이나 도구에 따라 다양하게 보고되어 왔는데⁷⁾, 1994년에 개시된 치매에 대한 대규모 중단 코호트 연구인 Cache County Study on Memory in Aging에 따르면 공격성(24%)은 무감동증 및 우울과 함께 치매 환자에서 가장 흔한 동반증상이다⁸⁾. 치매 환자에서 나타나는 공격성의 원인은 약물 부작용, 통증, 변비, 섬망, 우울, 환경적 요인 등으로 다양하게 보고되고 있다^{9,10)}. 또한 치매 환자에서 망상이나 환각 등의 정신병적 증상 역시 공격성과 초조에 기여할 수 있다¹¹⁾. 공격성, 거부, 다툼 등은 다른 BPSD 증상에 비해 파괴적인 행동 증상으로서, 환자 본인의 삶의 질 뿐 아니라 간병인이나 의료진 등 타인에게도 명백히 부담을 미친다¹²⁾. 공격성과 과민성은 또한 지역사회에서 치매 환자를 돌보는 비공식 간병인에게도 가장 큰 고통을 유발한다는 보고가 존재한다¹³⁾. 따라서 치매 환자의 공격성에 대한 효과적인 관리는 치매 환자의 치료나 포괄적 관리 측면에서 매우 중요하다. 오늘날 BPSD 치료에는 항정신병약, 항우울제, 항불안제와 같은 약리학적 치료와 함께 음악요법, 마사지, 아로마테라피, 예술요법 등과 같은 비약물요법이 함께 사용되고 있다¹⁴⁾. 특히 BPSD의 관리에서 비약물요법은 가장 먼저 고려할 것으로 권고되고 있는데, 치매 환자에서 약물요법은 낙상, 골절, 사망과 같은 잠재적인 부작용과 연관되어있는 것으로 밝혀졌기 때문이다^{15,16)}.

한의학적으로 치매는 매병(呆病), 전광(癡狂), 건망(健忘), 허로(虛勞)의 범주에 포함되며, 매치(呆痴), 우치(愚痴), 문치(文痴), 무치(武痴), 매병(呆病) 등의 용어로 사용되어 왔고, 그 원인은 골해부족(骨海不足), 비신양허(脾腎陽虛), 어혈내조(瘀血內阻), 담탁조구(痰濁阻竅), 심간화성(心肝火盛) 등으로 간주되어 치료되어 왔다. 국내 연구진이 발표한 관련 연구로는 당귀작약산(當歸芍藥散) 등 한약치료^{17,18)}, 침치료¹⁹⁾, 이침치료²⁰⁾ 등의 문헌고찰 연구가 존재하며, 침주요법, 명상을 포함하여 포괄적인 치매 예방 프로그램을 보건소 단위에서 시행한 임상연구도 존재한다²¹⁾. 국내 연구진 뿐 아니라, 일본이나 중국에서도 한약이나 침치료가 치매 환자, 특히 BPSD 증상에 미치는 영향에 대해 보고해왔다^{22,23)}. 그 중에서도 역간산은 예로부터 야제증(夜啼症), 짜증, 초조 등의 증상에 사용되어 왔으며, BPSD 치료에서 그 효과가 인정되었고^{23,24)}, 특히 공격성을 포함한 양성 BPSD 증상에 효과적인 일 가능성이 있다고 보고되었다²⁴⁾.

따라서 본 연구에서는 BPSD 중 치매 환자 뿐 아니라 간병인과 의료진의 간병부담을 심각하게 야기하는 공격성에 대해 활용될 수 있는 대표적인 한약인 역간산의 고전적 이론, 메커니즘, 임상적 근거를 파악하고자 했다. 이를 위해 공격성에 대한 역간산의 고전적 기술, 비임상적, 임상적 근거를 수집하여, 향후 치매 환자의 공격성 관리에서 이 한약의 사용 프로토콜을 확립할 수 있는 근거자료를 얻고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

본 연구에서는 공격성에 대한 역간산의 고전적 기술 및 비임상연구와 임상연구에서의 근거를 수집하고자 하였다.

1. 한의학 고전 검색

공격성에 대한 역간산의 고전적 기술을 수집하기 위해, 한의학 고전 지식 데이터베이스(Korean Traditional Medicine Knowledge Database)를 사용했다(<https://medicclassics.kr/>). 본 데이터베이스는 한국한의학연구원에서 제공하는 한의학 고전 데이터베이스로서, 금궐요략(金匱要略), 난경집주(難經集註), 소문대요(素問大要), 황제내경(黃帝內經) 등의 원전 뿐 아니라, 동의보감(東醫寶鑑), 의방유취(醫方類聚), 천금요방(千金要方) 등의 총 126종의 의서가 포함되

어 있다. 이 데이터베이스에서 ‘역간산’ 또는 ‘抑肝散’을 검색어로 사용하여 역간산과 관련된 한의학 고전에서의 설명을 수집하였다. 검색일은 2021년 3월 30일이었다.

2. 문헌 검색

공격성에 대한 역간산의 비임상연구와 임상연구에서의 근거를 수집하기 위해, 체계적 문헌고찰을 위한 핵심 전자 데이터베이스인 MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), CENTRAL, 중국 전자 데이터베이스인 CNKI, 그리고 한의학 전자 데이터베이스인 OASIS가 사용되었다. 비임상연구로는 역간산의 항-공격성 효과와 기저 메커니즘을 조사하여 보고한 동물실험을 포함하였다. 그리고 임상연구로는 BPSD를 동반한 치매, 자폐스펙트럼장애, 기타 정신과적 장애에서 공격성 등의 증상에 대해 역간산을 투여하고, 그 임상적 유효성과 안전성을 보고한 무작위 대조군 임상시험, 비무작위화 대조군 임상시험, 또는 전후비교연구를 포함하였다. 피험자의 치매 유형, 인종, 성별, 연령에는 제한을 두지 않았다. 이 외에, 증례보고, 케이스시리즈, 후향적 차트 리뷰, 종설연구, 세포실험 등은 배제하였다. 검색일은 2021년 3월 30일이었으며, 검색일까지 발표된 모든 연구를 검토 대상으로 하였다.

데이터베이스 MEDLINE (via PubMed)에서 사용한 검색전략은 다음과 같았으며, 동일한 검색전략을 사용한 CENTRAL을 제외하고, 이 외의 데이터베이스에서는 다음 검색전략에 준하여 검색을 실시하였다: (aggression [MeSH] OR aggression OR agitation) AND (Yokukansan OR Yokukan-san OR TJ-54 OR Yigansan OR “Yi-gan san” OR “Yi gan san” OR Ukgansan OR Ukgan-san).

3. 논문의 선별

사전에 정의된 선정 및 배제기준에 따라 제목과 초록을 검토하여 1차 분류를 시행하였으며, 이후 선별된 연구를 대상으로 전문검토를 통해 2차 분류를 시행하여 최종 포함 연구를 선정하였다. 임상연구의 경우 포함기준은 (1) 전향적으로 시행된 임상연구이며, (2) 역간산 또는 역간산 가감방을 사용하여, (3) 공격성과 관련한 결과지표를 보고한 연구였다. 단, 피험자의 특성, 약물의 투여용량, 투여빈도, 투여기간 등 세부적인 정보를 제시하지 않는 경우에는 배제하였다. 비임상연구의 경우 포함기준은 (1) 공격성과 관련된 동물모

델을 대상으로 하며, (2) 역간산 또는 역간산 가감방을 사용하여, (3) 공격성과 관련한 행동결과 또는 기저 메커니즘을 분석하여 보고한 연구였다. 발표된 연구의 언어, 연도, 국가, 출판상태에는 제한을 두지 않았다. 연구 선별 과정은 2명의 독립된 연구자(DYL, JBK)에 의해 실시되었으며, 이견이 발생할 경우 연구자들(DYL, JBK)간의 논의를 통해 합의를 도출하는 시도를 하였고, 이견이 해결되지 않을 경우, 제3의 연구자(CYK)의 자문을 통해 최종 포함 여부를 결정하여 선정하였다.

4. 자료추출

사전에 정의된 추출형식을 사용하여 임상연구의 경우, 피험자 수, 피험자의 인구통계학적 특성, 치료기간, 결과지표 및 결과, 안전성 정보 등을 추출하였고, 비임상연구의 경우, 사용된 동물의 종류, 역간산 투여방법, 공격 행동검사의 결과, 이를 설명하는 메커니즘과 관련된 결과, 저자들의 결론 등을 추출하였다. 자료 추출과정은 2명의 독립된 연구자(DYL, JBK)에 의해 실시되었으며, 일치하지 않는 경우 연구자들(DYL, JBK)간에 논의를 통해 합의를 도출하는 시도를 하였고, 이견이 해결되지 않을 경우, 제3의 연구자(CYK)의 자문을 통해 합의하고 최종적으로 결정하였다.

5. 자료분석

본 연구에서는 포함된 연구설계와 공격성 관련 결과지표의 이질성을 감안하여 정량적 합성은 시행되지 않았다. 임상 연구는 치매 환자를 대상으로 하는 경우와 비-치매 환자를 대상으로 하는 경우로 분류하여, 연구설계에 따라 역간산 또는 역간산 가감방이 공격성에 미치는 영향을 분석하였다. 비임상연구는 역간산 또는 역간산 가감방이 동물모델의 공격성 결과에 미치는 영향과 기저 메커니즘을 분석하되, 연구내용에 따라 약물의 농도에 따른 차이, 평가시점에 따른 차이, 단기 또는 장기투여에 따른 결과의 차이를 분석하였다.

III. 결과

1. 한의학 고전 검색 결과

한의학 고전 지식 데이터베이스에서의 검색 결과, 경약전서(景岳全書)에 기록된 2건의 역간산 관련 기록이 확인되었

다. 이는 각각 (1) 소아의 급경풍(急驚風)에서 외감풍한(外感風寒)으로 신열(身熱)이 난 것이 경(驚)으로 이어졌을 경우, 억간산배가시호(抑肝散倍加柴胡) 등을 처방한다는 설명(“若外感風寒, 身熱爲驚者, 當解其表, 宜抑肝散倍加柴胡, 或參蘇飲·五積散·星蘇散之類, 擇而用之.” - 小兒則 上>急驚風十四), 그리고 (2) 억간산이 소아에서 간경허열(肝經虛熱)로 인한 경풍(驚風) 증상을 보일 경우 사용할 수 있다는 설명과 함께 자모동복(子母同服)에 대한 내용(“治肝經虛熱發搐, 或發熱·咬牙, 或驚悸·寒熱, 或木乘土而嘔吐痰涎, 腹脹·少食, 睡不安. 當歸·白朮(炒)·茯苓·鉤藤鉤, 各一錢, 川芎, 八分, 軟柴胡·甘草, 各五分. 上水煎, 子母同服.” - 小兒則古方>小兒>《薛氏》抑肝散)을 제시하고 있다.

2. 문헌 검색결과

검색결과, 총 145편의 문헌이 검색되었으며, 중복된 문헌을 제외한 94편이 선별대상이 되었다. 이후 1차 선별에서 48편의 논문이 배제되어 총 46편의 논문이 일차적으로 선별되었다. 이후 전문 검토를 시행한 결과 충분한 정보가 확인되지 않은 논문 10편, 공격성과 관련 없는 논문 5편, 중설 논문 2편, 프로토콜 연구 1편, 후향적 연구 2편을 배제하였고 최종적으로 11편의 전향적 임상연구²⁵⁻³⁵와 15편의 비임상연구³⁶⁻⁵⁰가 포함되었다(Fig. 1).

3. 포함된 연구의 특성

1) 치매 환자를 대상으로 한 임상연구

포함된 임상연구 중, 치매 환자를 대상으로 한 임상연구는 총 7편²⁵⁻³¹으로 그 중 무작위 대조군 임상시험이 4편^{25,27,29,30}이고 전후비교연구가 3편^{26,28,31}이었다. 무작위 대조군 임상시험 중 1편²⁵은 교차연구 설계로 시행되었다. 참가자들의 치매 종류로는 알츠하이머형 치매만을 대상으로 한 연구가 2편^{30,31}, 혈관형 치매를 대상으로 한 연구가 1²⁸, 2가지 이상의 치매 유형이 포함된 연구가 4편^{25-27,29}이었다. 참가자들의 성비로는 2편의 연구^{28,31}를 제외하고는 모두 여성이 남성보다 더 많았다. 치료기간은 4주가 5편^{25-27,29,30}으로 가장 흔했으며, 8주²⁹와 12주³⁰가 각각 1편씩 존재했다(Table 1).

2) 기타 정신과적 장애를 대상으로 한 임상연구

포함된 임상연구 중, 치매 외의 신경정신과적 장애를 대상으로 한 임상연구 4편은 모두 전후비교연구였다³²⁻³⁵. 연구의 대상질환으로는 파킨슨병이 1편³², 경계선 인격장애가 1편³³, 전반적 발달장애가 1편³⁴, 전반적 발달장애 및 아스퍼저 장애가 1편³⁵으로 다양했다. 치료기간은 모두 12주였

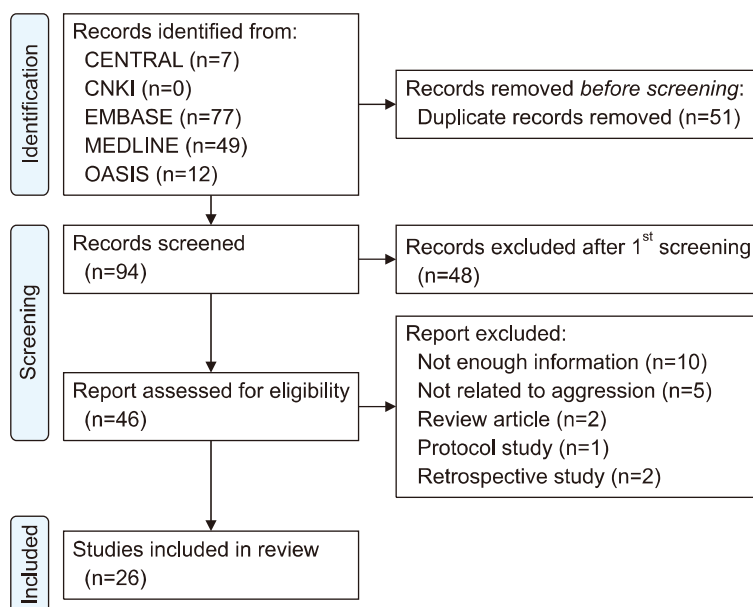


Fig. 1. PRISMA flow chart of this review.

Table 1. Study Characteristic of Clinical Study of Dementia

Study	Number of participants (TG:CG)	Age	Population	TG	CG	Treatment duration	Outcome of aggression	Result
RCT								
Mizukami 2009 ⁽²⁵⁾	Outpatients 51 (24:27) Inpatients 37 (21:16)	Outpatients TG: 80.6±3.9 CG: 76.9±6.1 Inpatients TG: 78.9±6.9 CG: 78.0±6.7	AD, LBD or mixed	4 weeks treatment (YKS (7.5 g/d)) and 4 weeks rest	4 weeks rest and 4 weeks treatment (YKS (7.5 g/d))	4 weeks	NPI subscale	1. TG: Agitation was significantly decreased after 4 weeks of treatment (p<0.001). 2. CG: Agitation was significantly decreased after 4 weeks of treatment (p=0.003). 3. Agitation score between the two groups after 4 weeks of treatment was not compared.
Okahara 2010 ⁽²⁷⁾	61 (29:32)	TG: 76.1±8.1 CG: 77.1±6.8	AD or mixed	YKS (7.5 g/d)+ donepezil	Donepezil (fixed dose from 4 weeks before study)	4 week	NPI subscale	1. TG: Agitation was significantly decreased after 4 weeks of treatment (4.8±2.9 to 3.3±2.6, p<0.05). 2. CG: Agitation had no significant difference after 4 weeks of treatment (5.0±3.0 to 4.7±2.7, p>0.05). 3. Agitation in TG was significantly decreased than that of CG (p<0.05).
Teranishi 2013 ⁽²⁹⁾	76 (26:25:25)	TG: 83.50 CG1: 80.72 CG2: 83.20	Dementia	YKS (2.5~7.5 g/d)	CG1: Risperidone (0.5~2.0 mg/d) CG2: Fluvoxamine (25~200 mg/d)	8 week	NPI-NH subscale	1. TG: Agitation was significantly decreased after 8 weeks (4.12 to 3.08, p<0.05) 2. CG1: Agitation was significantly decreased after 8 weeks (4.84 to 3.16, p<0.05) 3. CG2: Agitation was significantly decreased after 8 weeks (5.04 to 2.40, p<0.05) 4. No significant difference was observed between the three groups.
Furukawa 2017 ⁽³⁰⁾	145 (75:70)	TG: 78.3±5.4 CG: 78.5±5.1	AD	YKS (7.5 g/d)	Placebo	12 week (4 weeks with blind and 8 weeks with non-blind)	NPI-Q subscale	1. In moderate or severe agitation at baseline, agitation score of TG was significantly decreased compared with CG (p<0.05). 2. In the subgroup scoring below 20 points of MMSE at baseline, the decrease of agitation/aggression score was greater in TG than in CG (-0.68 vs. -0.22, p=0.007). 3. In the subgroup under the age of 74 years, the decrease of agitation/aggression score was greater in TG than in CG (-0.94 vs. -0.5, p=0.049).
Before-after study								
Shinno 2008 ⁽⁶⁾	5	81.6±6.9	AD or LBD	YKS (7.5 g/d)	NA	4 week	NPI-NH subscale	1. Agitation/aggression score was significantly decreased (3.0±2.4 to 1.2±1.6, p<0.05).
Nagata 2012 ⁽²⁸⁾	13	71.2±6.5	VD	YKS (7.5 g/d)	NA	4 week	NPI subscale	1. In participants with agitation (n=10), agitation/aggression score was significantly decreased (6.9±4.2 to 4.1±3.7, p<0.05).
Hayashi 2010 ⁽³¹⁾	26	74.8±9.2	AD	YKS (7.5 g/d)	NA	4 week	NPI subscale	1. Agitation/aggression score was significantly decreased (3.9±4.0 to 2.1±2.6, p=0.0416).

AD: Alzheimer's disease, CG: control group, LBD: Lewy body dementia, NA: not applicable, NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home, NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire, NPI: Neuropsychiatric Inventory, RCT: randomized controlled trial, TG: treatment group, VD: vascular dementia, YKS: yokukansan.

다(Table 2).

3) 항-공격성에 대한 비임상연구

포함된 비임상연구는 총 15편³⁶⁻⁵⁰이었으며, 사용된 중재의 경우 억간산을 중재로 한 연구가 14편^{36-44,46-50}, 억간산 가진피판하를 중재로 사용한 연구가 3편^{38,45,48}이었다. 억간산 또는 억간산가진피판하 투여 방법의 경우, 15편³⁶⁻⁵⁰ 모두 경구투여를 실시했다. 각 연구에 사용한 동물모델은 사회적 격리 마우스가 5편^{37,38,44,46,49}으로 가장 많았으며, 아연결핍 마우스 3편^{36,45,47}, 티아민 결핍 래트 2편^{42,43}, 뇌실내로 Aβ 주입 마우스 2편^{40,41}, PCA (para-chloroamphetamine) 주입 래트³⁹, Meynert 기저핵에서 콜린성 변성을 겪은 래트⁴⁸, APP (amyloid precursor protein) 발현 형질전환 마우스⁵⁰가 각각 1편이었다. 공격성을 측정하는 방법의 경우, social interaction test를 사용한 연구가 8편^{39-44,46,50}, resident-intruder test를 사용한 연구가 5편^{36,37,45,47,48}, modified version of Bibancos's procedure를 사용한 연구가 1편³⁸, reaction to a wooden stick을 사용한 연구가 1편⁴⁹이었다(Table 3).

4. 치매 환자의 공격성에 대한 억간산의 임상근거

1) 치매 환자의 공격성에 대한 억간산의 임상연구결과

치매 환자에게 억간산을 사용한 7편의 연구 중 전후비교 연구는 총 3편^{26,28,31}이었다. 그 중 Shinno의 연구²⁶에서는 5명의 치매 환자에게 4주 동안 억간산을 투여하였는데, Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH)의 하위척도 중 공격성이 유의하게 감소하였고($p < 0.05$), Nagata의 연구²⁸에서는 13명의 치매 환자에게 4주 동안 억간산을 투여하였는데 그 중 Neuropsychiatric Inventory (NPI)의 하위척도 중에서 공격성에서 높은 점수를 보인 환자 10명에서 NPI의 하위척도 중 공격성이 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), Hayashi의 연구³¹에서는 26명의 치매 환자에게 4주 동안 억간산을 투여하였는데, NPI의 하위척도 중 공격성이 유의하게 감소하였다($p = 0.0416$).

4편의 무작위 대조군 임상시험 중, Okahara의 연구²⁷에서는 61명의 치매 환자를 대상으로 억간산과 donepezil을 함께 투여한 군과 donepezil만 투여한 군으로 나눈 뒤, 4주간 투여 후 NPI의 하위척도 중 공격성을 평가하였다. 그 결

과, 억간산과 donepezil을 함께 투여한 군에서 donepezil만 투여한 군에 비해 공격성이 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). Teranishi의 연구²⁹에서는 76명의 치매 환자를 억간산을 투여한 군, risperidone을 투여한 군, fluvoxamine을 투여한 군, 총 세 군으로 나누고 8주 동안 투여한 결과, NPI-NH의 하위척도 중 공격성이 세 군에서 모두 유의하게 감소되었으나($p < 0.05$), 세 군 간에는 유의한 차이가 없었다. Furukawa의 연구³⁰에서는 145명의 치매 환자를 억간산을 투여한 군과 플라세보를 투여한 군으로 나눈 뒤, 4주 동안 투여 후 Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire의 하위척도 중 공격성을 평가하였다. 그 결과, 치료 전 공격성이 중등도 또는 중증인 참가자에서, 억간산을 투여한 군이 플라세보군에 비해 공격성이 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 또한, MMSE 점수가 20점 이하인 참가자에서, 억간산을 투여한 군이 플라세보군에 비해 공격성이 유의하게 감소하였다(-0.68 vs. -0.22 , $p = 0.007$). 또한 74세 이하인 참가자에서도 억간산을 투여한 군이 플라세보군에 비해 공격성이 유의하게 감소하였다(-0.94 vs. -0.5 , $p = 0.049$). Mizukami의 연구²⁵의 연구는 51명의 외래환자와 37명의 입원환자를 대상으로 한 교차실험 설계의 연구로서, 참가자를 두 군으로 나누어 한 군은 첫 4주간 억간산을 투여하고 휴약기간 없이 그 다음 4주간은 억간산을 투여하지 않았으며, 다른 한 군은 첫 4주간은 억간산을 투여하지 않고 그 다음 4주간 억간산을 투여하였다. 그 후 NPI의 하위척도 중 공격성으로 평가하였는데, 첫 4주간 억간산을 투여했던 군에서는 4주간의 치료 후 NPI의 하위척도 중 공격성이 유의하게 감소했으며 ($p < 0.001$), 첫 4주간 억간산을 투여하지 않았던 군에서도 4주간의 치료 후 NPI의 하위척도 중 공격성이 유의하게 감소하였다($p = 0.003$). 이 공격성 하위척도만을 대상으로 양군 간의 통계학적 비교는 시행되지 않았다(Table 1).

2) 기타 정신과적 장애의 공격성에 대한 억간산의 임상연구결과

기타 정신과적 장애에 억간산을 투여한 연구는 총 4편³²⁻³⁵으로 모두 전후 비교군 연구였는데, 그 중 25명의 파킨슨병 환자에게 12주동안 억간산을 투여한 Hatano의 연구³²에서는 NPI 하위척도 중 공격성이 감소하는 경향을 보이기는 했지만 통계적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$). 하지만, 경계선 인격장애 환자 20명을 대상으로 12주 동안 억간산을 투

Table 2. Study Characteristic of Clinical Study of Other Psychiatric Disorders

Study	Number of participants	Age	Population	Treatment	Treatment duration	Outcome of aggression	Result
Before-after studies Hatano 2014 ³²⁾	25	71.7±4.4	Parkinson's disease	YKS (7.5 g/d)	12 week	NPI subscale	Tendencies toward decrease were found with respect to agitation but not significant
Miyaoka 2008 ³³⁾	20	32.5±6.8	Borderline personality disorder	YKS (6.4±1.9 g/d)	12 week	Aggression questionnaire	1. In week 2, aggression score was significantly decreased compared with baseline (80.4±24.8 to 58.5±20.9, p<0.0001). 2. In week 12, aggression score was significantly decreased compared with baseline (80.4±24.8 to 50.1±19.2, p<0.0001). 3. In week 12, aggression score didn't show significant difference compared with week 2 (58.5±20.9 to 50.1±19.2, p=0.2248).
Wake 2013 ³⁴⁾	20	11.6±3.0	Pervasive developmental disorder	YKS (2.5~7.5 g/d)	12 week	1. CGI-I for irritability 2. ABC subscale-Irritability	1. CGI-I score in week 8 and week 12 were significantly decreased compared with that in week 2 (week 2: 3.60±0.48; week 8: 2.60±0.60, p<0.001; week 12: 1.80±0.56 p<0.001). 2. Irritability subscale score of ABC in week 8 and week 12 were significantly decreased compared with that in baseline (baseline: 27.00±7.01; week 8: 20.20±5.20, p<0.001; week 12: 17.6±4.83, p<0.001).
Miyaoka 2012 ³⁵⁾	40	22.7±7.3	Pervasive developmental disorder and Asperger's disorder	YKS (6.4±1.3 g/day)	12 week	1. CGI-S 2. ABC subscale-Irritability	1. CGI-S score in week 12 was significantly decreased compared with that in baseline (6.78±0.83 to 1.95±0.11, p<0.0001). 2. Irritability subscale score of ABC in week 12 was significantly decreased compared with baseline (17.4±3.66 to 0.925±0.971, p<0.0001).

ABC: Aberrant Behavior Checklist, CGI-I: Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-S: Checklist Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, YKS: yokukansan.

Table 3. Study Characteristic of Pre-Clinical Study (in Vivo Results)

Study	Animal	Group	Administration method/period	Results of aggressive behavior (vs. model group)
Tamano 2010 ³⁶⁾	Zinc-deficient mice	1. Control; 2. Model; 3. Zinc deficient+YKS 300 mg/kg	p.o./2 weeks	Resident-intruder test: The rate of mice that exhibited aggressive behavior was significantly low in YKS group (p < 0.05).
Katahira 2017 ³⁷⁾	Social isolated rat	1. Control; 2. Model; 3. YKS 300 mg/kg	p.o./1 week	Resident-intruder test: Duration of aggressive behavior was significantly short in YKS group (p < 0.01).
Iba 2019 ³⁸⁾	Social isolated rat	1. Group-housed; 2. Model; 3. YKS 1000 mg/kg; 4. YKSCH 1000 mg/kg	p.o./2 weeks	Modified version of Bibancos's procedure 1. YKS vs. model group: Number of attacks was significantly less in YKS group (p < 0.05). 2. YKSCH vs. model group: No significant difference in number of attacks (p > 0.05). 3. YKS vs. YKSCH: No significant difference in number of attacks (p > 0.05).
Kanno 2009 ³⁹⁾	PCA-injected rat	1. Control; 2. Model; 3. PCA (single injection) + YKS 0.5 g/kg; 4. PCA (single injection) + YKS 1.0 g/kg; 5. PCA (repeated injection for 14 days) + YKS 0.5 g/kg; 6. PCA (repeated injection for 14 days) + YKS 1.0g/kg	p.o./1 day or 14 days	Social interaction test 1. PCA (single injection) model: No significant difference in number of aggressive behavior in YKS groups (p > 0.05). 2. PCA (repeated injection) model: Number of aggressive behavior was significantly less when YKS 1.0 g/kg group (p < 0.01).
Sekiguchi 2011 ⁴⁰⁾	A β -injected rat	1. Control; 2. Model; 3. donepezil 0.1 mg/kg; 4. donepezil 1.0 mg/kg; 5. YKS 1.0 g/kg + donepezil 1.0 mg/kg	p.o./18 days	Social interaction test: Number of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0 g/kg + donepezil 1.0 mg/kg (p < 0.05).
Sekiguchi 2009 ⁴¹⁾	A β -injected rat	1. Saline; 2. Model; 3. YKS 0.5 g/kg; 4. YKS 1.0 g/kg	p.o./3 weeks	Social interaction test 1. No significant difference in number of aggressive behavior after single administration and 1 week administration (p > 0.05). 2. However, number of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0 g/kg group after 3 weeks administration (p < 0.05).
Ikarashi 2009 ⁴²⁾	Thiamine deficient rats	1. Control; 2. Model; 3. YKS 0.5 g/kg; 4. YKS 1 g/kg	p.o./37 days	Social interaction test 1. Frequency of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0 g/kg group (p < 0.001). 2. Duration of aggressive behavior was significantly short in YKS 1.0 g/kg group (p < 0.001).
Iizuka 2010 ⁴³⁾	Thiamine deficient rats	1. Control; 2. Pair-fed; 3. Model; 4. YKS 0.5 g/kg; 5. YKS 1.0 g/kg	p.o./28 days	Social interaction test 1. In 21th day, number of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0 g/kg group (p < 0.001). 2. In 28th day, number of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0 g/kg group (p < 0.001).

Table 3. Continued 1

Study	Animal	Group	Administration method/period	Results of aggressive behavior (vs. model group)
Nishi 2012 ⁽⁴⁴⁾	Socially isolated mice	1. Control; 2. Model; 3. YKS 0.5 g/kg; 4. YKS 1.0 g/kg	p.o./1 day or 14 days	Social interaction test 1. In case of single administration, there was no significant difference in number of aggressive behavior ($p > 0.05$). 2. In case of repeated administration (14 days), number of aggressive behavioral was significantly less in YKS 0.5 g/kg group ($p < 0.05$) and YKS 1.0 g/kg group ($p < 0.01$).
Tamano 2016 ⁽⁴⁵⁾	Zinc-deficient mice	1. Model; 2. YKSCH 300 mg/kg	p.o./2 weeks	Resident-intruder test 1. No significant difference in ratio of mice that exhibited aggressive behavior ($p > 0.05$). 2. No significant difference in latency of aggressive behavior ($p > 0.05$). 3. Cumulative duration of aggressive behavior was significantly short in YKSCH group ($p < 0.01$).
Tahara 2001 ⁽⁴⁶⁾	Socially isolated mice	1. Group-housed; 2. Model; 3. diazepam 1.6 mg/kg (i.p.); 4. YKS 2.0 g/kg	p.o./4 days	Social interaction test No significant difference in duration of aggressive behavior ($p > 0.05$).
Takeda 2012 ⁽⁴⁷⁾	Zinc-deficient mice	1. Model; 2. YKS 312 mg/kg; 3. Pair-fed 4. Pair-fed+ YKS 312 mg/kg	p.o./7 days	Resident-intruder test 1. In zinc-deficient mice, latency of aggressive behavior was significantly long in YKS group ($p < 0.05$), but no significant difference in duration of aggressive behavior ($p > 0.05$). 2. In pair-fed mice, latency of aggressive behavior was significantly long in YKS group ($p < 0.05$), but no significant difference in duration of aggressive behavior ($p > 0.05$).
Tabuchi 2017 ⁽⁴⁸⁾	Cholinergic degeneration in the nucleus basalis of Meyner rat	1. Model; 2. Diluted water; 3. YKS 1.0 g/kg; 4. YKSCH 1.4 g/kg	p.o./7 days	Resident-intruder test: number of attacks was significantly less in YKS group ($p < 0.001$) and YKSCH group ($p < 0.05$).
Uchida 2009 ⁽⁴⁹⁾	Socially isolated mice	1. Control; 2. Model; 3. YKS 100 mg/kg; 4. YKS 300 mg/kg; 5. Quetiapine 10 mg/kg	p.o./1 day	Reaction to a wooden stick 1. After 30 min after administration, the intensity of reaction in YKS 300 mg/kg group was significantly low ($p < 0.05$) 2. After 120 min after administration, the intensity of reaction in YKS 100 mg/kg group ($p < 0.05$) and 300 mg/kg group ($p < 0.01$) were significantly low.
Fujiwara 2011 ⁽⁵⁰⁾	APP transgenic mice	1. Control; 2. Model; 3. YKS 0.3%; 4. YKS 1.0%	p.o./5 months	Social interaction test: number of aggressive behavior was significantly less in YKS 1.0% group ($p < 0.01$).

PCA: Para-chloroamphetamine, YKS: yokukansan, YKSCH: yokukansankachimphange.

여하여 Aggression Questionnaire를 통해 공격성을 평가한 Miyaoka의 연구³³⁾에서는 공격성 결과가 유의하게 감소한 것으로 나타났다($p < 0.0001$). 또한 전반적 발달장애환자 20명에게 12동안 억간산을 투여한 Wake의 연구³⁴⁾에서는 Clinical Global Impressions-Improvement와 Aberrant Behavior Checklist (ABC)의 공격성 하위척도에서 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$). 마지막으로 Miyaoka의 연구³⁵⁾에서는 전반적발달장애 및 아스퍼저 장애 환자 40명에게 12주 동안 억간산을 투여한 결과, Checklist Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale과 ABC의 공격성 하위척도에서 유의한 감소를 보였다($p < 0.0001$) (Table 2).

3) 억간산의 안전성에 대한 임상연구결과

포함된 11개의 임상연구 모두 이상반응을 언급했으며, 그 중 9편^{25,28-35)}에서 이상반응이 발생되었다고 보고했다. 그 중 가장 많은 연구에서 보고한 이상반응은 저칼륨혈증으로 총 4편의 연구^{25,30-32)}에서 언급하였다. 그 외에 오심, 설사, 무력감, 피로 등의 이상반응이 보고되었다(Table 4).

5. 항-공격성에 대한 억간산의 비임상근거

비임상연구 15편 중 억간산을 증재로 한 14편^{36-44,46-50)}의 연구 중에서 1편의 연구⁴⁶⁾에서만 모델군에 비해 억간산군이 공격성을 나타내는 지표에서 유의한 효과를 보이지 않았다. 한편, 억간산가진피반하를 증재로 한 3편^{38,45,48)}의 연구 중에서 1편의 연구³⁸⁾에서만 모델군에 비해 억간산가진피

반하군이 공격성을 나타내는 지표에서 유의한 효과를 보이지 않았다고 보고되었다. 나머지 연구에서는 모두 대조군에 비해 억간산 또는 억간산가진피반하 투여군에서 공격성의 유의한 감소를 나타내었다. 투여한 약물의 농도의 관점에서, 억간산을 증재로 사용한 연구들 중, 7편의 연구^{36-38,41,44,47,48)}에서는 증재로 사용한 억간산의 농도와 상관없이 대조군에 비해 공격성의 유의한 감소를 보였으며, 5편의 연구^{39,41-43,50)}에서는 고농도의 억간산군에서는 유의한 공격성 감소를 보였지만, 저농도 억간산군에서는 유의한 효과를 보이지 않았다고 보고했다. 약물 투여 후 평가시점의 관점에서, 1편의 연구⁴⁹⁾에서는 투여 후 30분 시점에서는 고농도의 억간산군에서만 유의한 공격성 감소 효과를 보였지만($p < 0.05$), 투여 후 120분 시점에서는 저농도($p < 0.05$)와 고농도($p < 0.01$) 모두에서 유의한 효과를 나타냈다. 약물의 투여 횟수의 관점에서, 억간산을 단회 투여한 군과 반복 투여한 군으로 나눈 3편의 연구^{39,41,44)} 모두에서 단일투여한 군에서는 유의한 공격성 감소 효과를 보이지 않았으며, 반복 투여한 군에서만 유의한 효과를 보이는 것으로 나타났다($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$). 억간산가진피반하를 증재로 사용한 3편의 연구^{38,45,48)} 중, 2편의 연구^{45,48)}에서 억간산가진피반하가 공격행동의 횟수($p < 0.05$)와 공격행동 지속기간($p < 0.01$)을 유의하게 감소시켰다고 보고한 반면, 다른 1편의 연구³⁸⁾에서는 약물 투여와 관련하여 공격행동의 수에서 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 3).

포함된 연구들 중, 억간산의 항-공격성 메커니즘에 대해 연구한 논문은 총 10편^{36-39,42-45,48,49)}으로 그 중 이 한약의

Table 4. Adverse Event Reported in Clinical Study

Study	Adverse event
Mizukami 2009 ²⁵⁾	3 cases of gastrointestinal symptoms (vomiting/diarrhea, nausea, epigastric stress); 2 cases of hypokalemia; 1 case of leg edema
Shinno 2008 ²⁶⁾	No adverse effects were observed
Okahara 2010 ²⁷⁾	No adverse effects were observed
Nagata 2012 ²⁸⁾	1 case who had been diagnosed as having a deep vein thrombosis developed a pulmonary embolism
Teranishi 2013 ²⁹⁾	15 cases of constipation; 2 cases of insomnia; 1 case of fracture; 1 case of head injury; 1 case of fall with contusion; 1 case of fatigue
Furukawa 2017 ³⁰⁾	In YKS group, 3 cases of grade 1 hypokalemia; 1 cases of grade 2 hypokalemia; 1 case of acute heart failure and 1 case of cholelithiasis but excluded from casual relationship with YKS.
Hayashi 2010 ³¹⁾	1 case of hypokalemia and 1 case of tendency toward somnolence; 1 case of leg edema and 1 case of gait disorders but excluded from casual relationship with YKS.
Hatano 2014 ³²⁾	2 cases of hypokalemia; 2 cases of listlessness 1 case of drug lash
Miyaoka 2008 ³³⁾	2 cases of headache and nausea; 1 case of tiredness
Wake 2013 ³⁴⁾	2 case of drowsiness
Miyaoka 2012 ³⁵⁾	5 case of nausea

YKS: yokukansan.

항-공격성의 메커니즘을 세로토닌 수용체의 조절(5HT1A 수용체의 상향조절 및 5HT2A, 5HT3A의 하향조절 등)로 설명한 연구가 4편^{38,39,44,48}, 아교세포 등 뇌세포의 퇴행방지로 설명한 연구가 2편^{42,43}, 글루타민성 뉴런의 과잉활성을 억제하는 것으로 설명한 연구가 1편⁴⁵, 도파민성 시스템의 차단으로 설명한 연구가 1편⁴⁹, HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) 축의 조절과 관련하여 글루코코르티코이드 수치의 하향조절로 설명한 연구가 1편³⁶, 오렉신 분비의 하향조절로 설명한 연구가 1편³⁷이었다(Table 5).

IV. 고찰

본 연구에서는 공격성에 대한 억간산의 고전적 이론, 메커니즘, 임상적 근거를 파악하고자 했으며, 이를 위해 공격성에 대한 억간산의 고전적 기술, 비임상적, 임상적 근거를 수집하여, 향후 치매 환자의 공격성 관리에서 이 한약의 사용 프로토콜을 확립할 수 있는 근거자료를 얻고자 하였다.

한의학 고전 검색 결과, 경약전서(景岳全書)에 기록된 2건의 억간산 관련 기록이 확인되었으나, 주로 소아의 경풍(驚風)과 관련한 설명이었으며 공격성과 관련된 언급은 확인되지 않았지만, 신경계통의 질환에 사용되어 왔음을 추정할 수 있었다. 한편, 전향적 임상연구의 경우, 총 11편²⁵⁻³⁵이 포함되었고, 이 연구들은 치매 환자를 대상으로 한 임상연구²⁵⁻³¹와 치매 외 환자를 대상으로 한 임상연구³²⁻³⁵로 구분할 수 있었다. 보고된 연구 결과에 따르면, 치매 환자의 공격성에 대한 연구 중, 3편²⁶⁻²⁸의 전후비교연구에서 5~26명의 치매 환자에게 억간산을 4주 동안 투여한 결과, NPI-NH 또는 NPI의 공격성 하위척도에서 유의한 감소를 보였다. 한편, 4편의 무작위 대조군 임상시험 중, 61명의 치매 환자에서 4주 동안 억간산과 donepezil을 병용한 군이 donepezil 만을 사용한 군에 비해 NPI의 공격성 하위척도가 유의하게 감소했다는 연구²⁷, 76명의 치매 환자에서 8주 동안 억간산, risperidone, fluvoxamine 투여의 결과를 비교한 결과, NPI-NH의 공격성 하위척도에서 군 간의 유의한 차이가 없었다는 연구²⁹, 145명의 치매 환자에서 4주 동안 억간산과 플라세보를 비교한 결과, NPI-NH의 공격성 하위척도에서 유의한 차이를 보였다는 연구³⁰, 88명의 치매 환자에서 교차실험 설계의 연구로서 4주 간의 억간산 투여기간 동안에는 NPI의 공격성 하위척도가 유의하게 감소했지만, 플라세

보 투여기간 동안에는 유의한 변화가 없었다고 보고한 연구²⁵가 있었다. 이 임상연구들에서 보고된 억간산과 관련한 이상 반응으로는 저칼륨혈증이 4편^{25,30-32}의 연구에서 보고되어 가장 흔했다. 그 외에 오심, 설사, 무력감, 피로 등의 이상반응이 보고되고 있었다. 포함된 비임상연구 15편 중, 억간산을 사용한 1편⁴⁶과 억간산가진피반하를 사용한 1편³⁸의 연구를 제외하고, 나머지 모든 연구들에서는 동물모델에서 공격성 지표의 유의한 감소를 보고했다. 이 연구들 중, 억간산의 항-공격성 메커니즘을 연구한 논문은 총 10편^{36-39,42-45,48,49}이었으며, 메커니즘에 따라 세로토닌 수용체의 조절, 아교세포 등 뇌세포의 퇴행방지, 글루타민성 뉴런의 과잉활성을 억제, 도파민성 시스템의 차단 등 신경전달물질과 신경보호작용에 관련된 메커니즘, 그리고 글루코코르티코이드 수치의 하향조절과 오렉신 분비의 하향조절 등 신경내분비계에 관련된 메커니즘이 보고되고 있었다.

기존에도 억간산의 약리작용을 뇌세포의 퇴행방지나 글루타민성 뉴런의 과잉활성 억제, 신경가소성 등의 메커니즘으로 분석한 비임상연구에 대한 총설연구가 있었다⁵¹. 이러한 기존의 연구 결과는 본 연구에서 발견한 억간산의 항공격성 메커니즘과 대부분 일치하였지만, 해당 연구는 억간산이 뇌세포에 미치는 영향을 포괄적으로 다루었다면, 본 연구는 공격성에만 초점을 맞추었으며, 관련 고전 문헌과 임상적 근거를 모두 포괄적으로 수집하여 분석했다는 차이가 존재한다. 또한 치매에 대한 억간산의 임상적 효과와 안전성을 고찰한 연구²⁴도 존재하였지만, 치매 환자와 보호자, 의료진의 간병부담을 높이는 주요 원인인 공격성 증상에 초점을 맞추어 고전 문헌, 임상연구, 비임상연구를 포괄적으로 고찰한 연구는 본 연구가 최초이다. 이 문헌고찰 결과에 따르면, 억간산을 공격성이나 분노 관련 증상에 사용했다는 고전 문헌상의 기록은 부족하나, 신경계 질환에 사용해 왔음을 확인할 수 있었고, 이러한 결과는 본 연구에 포함된 비임상연구들에서 보고한 억간산의 기저 메커니즘인 신경보호, 신경전달물질 조절 등과 잠재적으로 관련될 수 있으리라 사료된다. 한편, 전향적 임상연구에서 억간산이 치매 환자 또는 비-치매 임상인구의 공격성을 조절할 수 있다는 유망한 결과들을 확인할 수 있었다. 여러 BPSD 증상들 중, 파괴적인 행동 증상으로서, 공격성은 환자 본인의 삶의 질 뿐 아니라 간병인이나 의료진 등에게 큰 부담¹²과 고통¹³을 야기하지만, 이를 조절하기 위한 약물요법은 낙상, 골절, 사망과 같은 잠재적

Table 5. Anti-Aggression Mechanism of Preclinical Study

Study	Outcome	Result (YKS group vs. model group)	Author's conclusion
Tamano 2010 ³⁶⁾	1. Serum corticosterone after resident-intruder test 2. Glutamate, GABA, serotonin, dopamine concentrations in brain tissue	1. Significantly high in YYS group ($p < 0.05$). 2. GABA and dopamine were significantly low in YYS group ($p < 0.05$), but no significant difference in glutamate and serotonin ($p > 0.05$).	YKS ameliorates social isolation-induced aggressive behavior of zinc deficient mice, probably via amelioration of abnormal glucocorticoid secretion. ... the effect of YYS on BPSD is associated with amelioration of the HPA axis activity.
Katahira 2017 ³⁷⁾	1. Plasma corticosterone 2. Plasma orexin A 3. Plasma orexin B 4. Optical density of orexin A	1. Significantly low in YYS group ($p < 0.05$). 2. Significantly low in YYS 300 mg/kg group ($p < 0.05$), but no significant difference in YYS 1000 mg/kg ($p > 0.05$). 3. Significantly low in YYS group ($p < 0.05$). 4. Significantly low in YYS group ($p < 0.05$).	Orexin is involved in the induction of stress response to social isolation-related stress load and that YYS may exhibit its anti-stress effect through the regulation of orexin secretion.
Iba 2019 ³⁸⁾	1. 5-HT1AR/ β -actin mRNA expression in the amygdala 2. 5-HT1BR/ β -actin mRNA expression in the amygdala 3. 5-HT2AR/ β -actin mRNA expression in the amygdala 4. 5-HT2CR/ β -actin mRNA expression in the amygdala 5. 5-HT3AR/ β -actin mRNA expression in the amygdala 6. 5-HT level in the amygdala 7. 5-HIAA level in the amygdala 8. AVP/ β -actin mRNA expression in the amygdala	YKS vs. model group/YKSCH vs. model group/YKS vs. YKSCH 1. N.S. ($p > 0.05$)/significantly low in YKSCH group ($p < 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 2. N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 3. Significantly low in YYS group ($p < 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 4. N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 5. Significantly low in YYS group ($p < 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 6. N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 7. N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$) 8. N.S. ($p > 0.05$)/N.S. ($p > 0.05$)/significantly high in YKSCH group ($p < 0.05$)	YKS ameliorates aggressive behavior by decreasing 5-HT2AR and 5-HT3AR expression. The YKSCH-induced increase in AVP may disrupt the anti-aggressive effect of YYS. YYS may be more effective than YKSCH for treating irritability if digestive function deficiencies are not considered.
Kanno 2009 ³⁹⁾	1. 5-HT level in hypothalamus 2. 5-HIAA level in hypothalamus 3. Extracellular 5-HT concentration in hypothalamus 4. Use of 5-HT1A antagonist (WAY-100635)	1. N.S. ($p > 0.05$). 2. N.S. ($p > 0.05$). 3. N.S. ($p > 0.05$). 4. Ameliorative effect of chronic YYS was counteracted by 5-HT1A antagonist.	We suggest the possibility that YYS may have two different effects: an acute effect against anxiety and a chronic effect against aggressive behavior. The former may be due directly to its partial agonism of 5-HT1A receptors, and the later may involve down-regulation of 5-HT2A receptors by its partial agonistic stimulation of 5-HT1A receptors.
Ikarashi 2009 ⁴²⁾	1. Extracellular concentrations of glutamate in the ventral posterior medial thalamus 2. Histopathological findings	1. Significantly low in YYS 1.0g/kg group ($p < 0.001$). 2. YYS inhibited the degeneration of neuronal and astroglial cells in the brain stem, hippocampus and cortex.	YKS possesses the preventive or progress inhibitive effect against the development of memory disturbance and BPSD like behaviors induced by the degeneration of neuronal and astroglial cells resulting from TD. YYS may inhibit glutamate-mediated excitotoxicity as one of mechanisms.

Table 5. Continued 1

Study	Outcome	Result (YKS group vs. model group)	Author's conclusion
Iizuka 2010 ⁽⁴³⁾	1. Histopathological findings	YKS ameliorated the degeneration of the cerebral cells including neurons, oligodendroglia, myelin sheaths, and astrocytes.	Amelioration of the degeneration in various brain cells, in particular, the degeneration in astrocytes, by YKS may be closely related to the amelioration of aggression and neurological symptoms in TD rats.
Nishi 2012 ⁽⁴⁴⁾	1. Use of 5-HT1A antagonist (WAY-100635) 2. Remove of UH 3. [³⁵ S]GTP γ S binding	1. Ameliorative effect of YKS, UH, and GM were counteracted by 5-HT1A antagonist. 2. When remove UH from YKS, aggressive behavior was significantly high compared with YKS 1.0 g/kg group ($p < 0.01$). 3. The [³⁵ S]GTP γ S binding was increased by GM (0.1 ~100 M) or 5-HT, a full agonist (1 ~300 nM), in a concentration-dependent manner. However, the binding rate of GM was approximately 40% of that of 5-HT.	Screening of seven alkaloids in UH for binding to 5-HT1A receptors revealed that GM bound to 5-HT1A receptors and acted as a partial agonist. ... the effects of GM were attenuated by coadministration of WAY-100635. These results suggested the possibility that GM is the active ingredient responsible for amelioration by YKS, and mainly 5-HT1A receptors are associated with the ability.
Tamano 2016 ⁽⁴⁵⁾	1. Histopathological findings 2. Intracellular Ca ²⁺ level in hippocampus	1. Attenuation of FM4-64 fluorescence in the stratum lucidum was significantly suppressed in the hippocampal slices immersed in 100 ~500 μ M GA or 100 μ M GM. 2. Increase in intracellular Ca ²⁺ level induced with high K ⁺ was suppressed in the presence of 100 ~500 μ M GA or 100 μ M GM.	GA and GM ameliorate excess glutamate release from mossy fiber boutons by suppressing the increase in intracellular Ca (2+) signaling. ... potentially by suppressing excess glutamatergic neuron activity in the hippocampus.
Tabuchi 2017 ⁽⁴⁶⁾	1. Use of 5-HT1A antagonist (WAY-100635)	1. Ameliorative effect of YKS and YKSCH was counteracted by 5-HT1A antagonist.	YKS and YKSCH have similar therapeutic effects on aggressiveness. ... these effects are mediated by 5-HT1A receptor stimulation.
Uchida 2009 ⁽⁴⁹⁾	1. Methamphetamine-induced hyperlocomotion test 2. MK-801-induced hyperlocomotion test	1. Significantly low in YKS 300 mg/kg group ($p < 0.01$). 2. N.S. ($p > 0.05$).	The psychopharmacologic effects of YKS might be mediated, in part, by inhibiting the activity of the dopaminergic system.

5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HT: serotonin, 5-HT1AR: 5-HT1A receptor, 5-HT1BR: 5-HT1B receptor, 5-HT2AR: 5-HT2A receptor, 5-HT2CR: 5-HT2C receptor, 5-HT3AR: 5-HT3A receptor, AVP: arginine vasopressin, BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia, ChAT: choline acetyltransferase, GA: 18 β -glycyrrhethinic acid, GABA: γ -aminobutyric acid, GM: geissoschizine methyl ether, GTP γ S: guanosine 5'-0-(3-thiotriphosphate), N.S.: no significant difference, UH: Uncaria hook, YKS: yokukansan, YKSCH: yokukansankachimpihange.

인 부작용과 연관되어 있는 것으로 알려져 있기 때문에^{15,16)}, 이를 대체하거나 보완할 수 있는 억간산과 같은 약물을 탐구하는 것은 결과적으로 치매 관리에서 환자의 증상을 개선하고 간병인과 의료진의 부담 및 고통을 감소하는데 기여할 수 있다.

하지만 본 연구는 다음과 같은 한계점이 고려되어야 할 것이다. 먼저 본 연구에 포함된 임상연구들 중, 대부분은 전후비교연구였으며, 이중맹검 무작위 대조군 임상시험은 1편에 불과하여 아직까지 치매 환자의 공격성에 대해 억간산의 효능과 안전성을 입증하는 체계적으로 설계된 임상연구는 부족하다고 생각된다. 또한, 비록 공격성은 치매 환자가 보일 수 있는 다양한 BPSD 증상 중 하나로서, 대부분의 BPSD 임상연구는 NPI 등의 척도를 사용하여 전체적인 BPSD를 평가하고 있지만, 공격성은 치매 환자의 관리를 어렵게 하고 간병 부담을 증가시키는 파괴적인 증상임을 감안할 때, 향후 연구에서는 공격성에 대한 평가 뿐 아니라, 간병부담과 고통을 평가하는 등 포괄적인 치매 관리의 관점에서 평가가 이루어져야 할 것이다. 둘째, 포함된 비임상연구 중 억간산의 항-공격성 기전에 대한 연구한 논문은 총 10편이었는데, 각 연구들에서 사용된 동물 모델은 이질적이었고, 억간산 또는 억간산가진피반하의 기저 메커니즘의 다양성을 시사하는 결과들이 보고되고 있었으므로, 현재까지 이 한약들의 기저 메커니즘을 탐구하는 연구의 수는 충분하지 않은 것으로 사료된다. 마지막으로 임상에서 억간산을 활용할 때에는 치매 및 기타 정신과 질환 환자가 복용하는 다른 약과 병용하는 경우가 많음에도 불구하고, 현재까지 치매나 기타 정신과질환을 치료하는데 자주 사용되는 특정약물과의 상호작용이나 작용기전을 연구한 임상연구나 비임상연구는 부족했다. 다만, 포함된 연구 중 2편^{40,48)}에서 억간산이 choline acetyltransferase의 활성 등 donepezil과 같은 항치매약물의 약리학적 작용에 영향을 미치지 않음을 보고했는데, 향후 이와 같이 항치매약물과의 상호작용에 대한 연구와 보고가 더욱 활발히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 5개의 국내외 데이터베이스의 검색을 통해 총 11편의 임상연구와 15편의 비임상연구를 수집하여 분석하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 본 연구에 포함된 전향적 임상연구는 전후비교연구 7편과 무작위 대조군 임상시험 4편이었다. 이 중 7편은 치매 환자의 공격성에 대한 억간산의 효과를, 나머지 4편은 치매 이외의 정신과적 장애에 대한 효과를 보고했다.
2. 치매 환자의 공격성에 대한 임상연구 모두에서 억간산은 공격성에 유의한 개선효과가 있었다고 보고되었으며, 기타 정신과적 장애에 대한 임상연구 대부분(4편 중 3편)에서도 억간산이 공격성에 유의한 개선효과가 있었다고 보고되었다.
3. 포함된 연구들 중, 9편에서 저칼륨혈증, 오심, 설사, 무력감, 구토 등 억간산 관련 이상반응 발생을 보고하였고, 다른 2편에서는 이상반응이 나타나지 않았다고 보고되었다.
4. 본 연구에 포함된 억간산을 중재로 한 비임상연구의 경우 14편 중 13편에서, 억간산가진피반하를 중재로 한 3편 중 2편에서 공격행동이 유의하게 감소하였음을 보고되었다.
5. 비임상연구에서 억간산의 항-공격성 기전에 대해 보고한 연구는 총 10편이었고, 언급된 메커니즘으로는 세로토닌 수용체의 조절, 아교세포 등 뇌세포의 퇴행방지, 글루타민성 뉴런의 과잉활성 억제, 도파민성 시스템의 차단 등 신경전달물질과 신경보호작용에 관련된 메커니즘, 그리고 글루코코르티코이드 수치의 하향조절과 오텍신 분비의 하향조절 등 신경내분비계에 관련된 메커니즘이 포함되었다.

REFERENCES

1. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25; 288(12):1475-83.
2. Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;13(6):469-74.
3. Kunik ME, Snow AL, Davila JA, McNeese T, Steele AB, Balasubramanyam V, et al. Consequences of aggressive behavior in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Winter;22(1):40-7.
4. McKeith I, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):735-42.
5. Han YA, Hur HK. Formal Nursing Home Caregivers' Dementia Knowledge, Empathy, and Burden of Care from Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *J Korean Gerontol Nurs*. 2020;22(3):216-25.

6. Majer R, Adeyi O, Bagoly Z, Simon V, Csiba L, Kardos L, et al. Neuropsychiatric symptoms, quality of life and caregivers' burden in dementia. *Open Med Wars Pol.* 2020; 15(1):905-14.
7. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2009 Mar;194(3): 212-9.
8. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000 May; 157(5):708-14.
9. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56.
10. Lyketsos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry.* 1999 Jan;156(1):66-71.
11. Shub D, Ball V, Abbas A-AA, Gottumukkala A, Kunik ME. The link between psychosis and aggression in persons with dementia: a systematic review. *Psychiatr Q.* 2010 Jun;81(2):97-110.
12. Miyamoto Y, Tachimori H, Ito H. Formal caregiver burden in dementia: impact of behavioral and psychological symptoms of dementia and activities of daily living. *Geriatr Nurs N Y N.* 2010 Aug;31(4):246-53.
13. Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, et al. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(4):219-24.
14. de Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PCH, Buchain PC, Vizzotto ADB, Celestino DL, et al. Nonpharmacological Interventions to Reduce Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *BioMed Res Int.* 2015;2015:218980.
15. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev.* 2012 Jan; 11(1):78-86.
16. Watt JA, Gomes T, Bronskill SE, Huang A, Austin PC, Ho JM, et al. Comparative risk of harm associated with trazodone or atypical antipsychotic use in older adults with dementia: a retrospective cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2018 Nov 26;190(47): E1376-83.
17. Kim Y, Cho SH. Danggui-Shaoyao-San for dementia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Med U S [Internet].* 2020;99(4). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=view-record&id=L631132389&from=export>
18. Kim TH, Kang JW. Herbal Medicine for Vascular Dementia: An Overview of Systematic Reviews. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(4):394-409.
19. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2009 Jun; 63(6):874-9.
20. Kwon C-Y, Lee B, Suh HW, Chung SY, Kim JW. Efficacy and Safety of Auricular Acupuncture for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2018;2018:3426078.
21. Ahn HI, Hyun MK. Effectiveness of integrative medicine program for dementia prevention on cognitive function and depression of elderly in a public health center. *Integr Med Res.* 2019 Jun;8(2):133-7.
22. Hyde AJ, May BH, Dong L, Feng M, Liu S, Guo X, et al. Herbal medicine for management of the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2017 Feb;31(2):169-83.
23. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, 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(2):191-9.
24. Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2013 Jan;28(1):80-6.
25. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, 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 Mar;12(2):191-9.
26. Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Nakamura Y, Horiguchi J. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(3):881-5.
27. Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Apr 16;34(3):532-6.
28. Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S, et al. Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: an open-label trial. *Phytomedicine Int J Phytother Phyto-pharm.* 2012 Apr 15;19(6):524-8.

29. Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, et al. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):600-7.
30. Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(2):211-8.
31. Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(3):541-5.
32. Hatano T, Hattori N, Kawanabe T, Terayama Y, Suzuki N, Iwasaki Y, et al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2014;121(3):275-81.
33. Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashia M, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):150-4.
34. Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M, Liaury K, et al. Yokukansan (TJ-54) for irritability associated with pervasive developmental disorder in children and adolescents: a 12-week prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Jun;23(5):329-36.
35. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, et al. Yokukansan (TJ-54) for treatment of pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 12-week prospective, open-label study. *BMC Psychiatry*. 2012 Nov 29;12:215.
36. Tamano H, Kan F, Oku N, Takeda A. Ameliorative effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient young mice. *Brain Res Bull*. 2010;83(6):351-5.
37. Katahira H, Sunagawa M, Watanabe D, Kanada Y, Katayama A, Yamauchi R, et al. Antistress effects of Kampo medicine "Yokukansan" via regulation of orexin secretion. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:863-72.
38. Iba H, Watanabe T, Matsuzawa K, Saimiya M, Tanaka M, Nagao M, et al. Effect of Yokukansan and Yokukansankachimpihange on Aggressive Behavior, 5-HT Receptors and Arginine Vasopressin Expression in Social Isolation-Reared Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(12):2009-15.
39. Kanno H, Sekiguchi K, Yamaguchi T, Terawaki K, Yuzurihara M, Kase Y, et al. Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behaviour of para-chloroamphetamine-injected rats. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(9):1249-56.
40. Sekiguchi K, Imamura S, Yamaguchi T, Tabuchi M, Kanno H, Terawaki K, et al. Effects of yokukansan and donepezil on learning disturbance and aggressiveness induced by intracerebroventricular injection of amyloid β protein in mice. *Phytother Res PTR*. 2011 Apr;25(4):501-7.
41. Sekiguchi K, Yamaguchi T, Tabuchi M, Ikarashi Y, Kase Y. Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on aggressiveness induced by intracerebroventricular injection of amyloid β protein into mice. *Phytother Res*. 2009;23(8):1175-81.
42. Ikarashi Y, Iizuka S, Imamura S, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Kanno H, et al. Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on memory disturbance and behavioral and psychological symptoms of dementia in thiamine-deficient rats. *Biol Pharm Bull*. 2009 Oct;32(10):1701-9.
43. Iizuka S, Kawakami Z, Imamura S, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Kanno H, et al. Electron-microscopic examination of effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on degeneration of cerebral cells in thiamine-deficient rats. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2010 Oct;30(5):524-36.
44. Nishi A, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Imamura S, Tabuchi M, Kanno H, et al. Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in *Uncaria hook*, is a potent serotonin1A receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by yokukansan. *Neuroscience*. 2012;207((Nishi A., nishi_akinori@mail.tsumura.co.jp; Yamaguchi T.; Sekiguchi K.; Imamura S.; Tabuchi M.; Kanno H.; Ikarashi Y.; Kase Y.) Tsumura Research Laboratories, Tsumura and Co., 3586 Yoshiwara, Ami-machi, Inashikigun, Ibaraki 300-1192, Japan):124-36.
45. Tamano H, Yusuke E, Ide K, Takeda A. Influences of yokukansankachimpihange on aggressive behavior of zinc-deficient mice and actions of the ingredients on excessive neural exocytosis in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Exp Anim*. 2016 Nov 1;65(4):353-61.
46. Tahara E, Wu W, Satoh T, Yamada T, Kurosaki I, Nagai H, et al. Psychosocial stress enhances IgE-mediated triphasic cutaneous reaction in mice: Antagonism by Yokukansan (a kampo medicine) and diazepam. *Allergol Int*. 2001;50(3):211-21.
47. Takeda A, Iwaki H, Ide K, Tamano H, Oku N. Therapeutic effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient and pair-fed mice. *Brain Res Bull*. 2012;87(6):551-5.
48. Tabuchi M, Mizuno K, Mizoguchi K, Hattori T, Kase Y. Yokukansan and yokukansankachimpihange ameliorate aggressive behaviors in rats with cholinergic degeneration in the nucleus basalis of meynert. *Front Pharmacol [Internet]*. 2017;8(APR). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411111/>
49. Uchida N, Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Tashiro R,

- Nogami A, et al. Yokukansan inhibits social isolation-induced aggression and methamphetamine-induced hyperlocomotion in rodents. *Biol Pharm Bull.* 2009 Mar;32(3):372-5.
50. Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, Tabuchi M, Yamaguchi T, Sekiguchi 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(2011):305-13.
51. Mizoguchi K, Ikarashi Y. Cellular Pharmacological Effects of the Traditional Japanese Kampo Medicine Yokukansan on Brain Cells. *Front Pharmacol.* 2017;8:655.