臨床報告

熱中症に付随した有痛性筋痙攣に対する 芍薬甘草湯の治療経験

中永士師明

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻, 病態制御医学系, 救急・集中治療医学講座, 秋田, 〒010-8543 秋田市本道1-1-1

Treatment of Painful Muscle Cramp Due to Heat Injury Using Shakuyakukanzoto

Hajime NAKAE

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

Abstract

We treated 5 patients with painful muscle cramp due to heat injury using Shakuyakukanzoto. According to their severities, 4 patients were classified with 1st degree and 1 patient with 3rd degree heat injury. Painful muscle cramps in 4 patients with 1st degree were cured through a single dose of Shakuyakukanzoto. On the other hand, painful muscle cramps in 1 patient with 3rd degree was managed for 4 days after administration of Shakuyakukanzoto. No Shakuyakukanzoto complications were observed in any patient, nor contribution to rhabdomyolysis in 3 patients. Shakuyakukanzoto may be useful to prevent acute kidney injury due to rhabdomyolysis by controlling painful muscle cramps in heat injury.

Key words : shakuyakukanzoto, heat injury, painful muscle cramp, rhabdomyolysis

要旨

熱中症により有痛性筋痙攣をきたした5例に対して芍薬甘草湯を用いたところ, 著明な改善をみたので報告する。熱中症の重症度はI度が4例, III度が1例であった。I度の4例は来院時速やかに芍薬甘草湯を頓用することで症状の改善をみた。III度の1例は芍薬甘草湯の頓服だけでは改善せず, 定時の服用も追加し, 完治まで4日間を要した。3例は横紋筋融解を合併していたが, 芍薬甘草湯服用による有害事象はみられなかった。熱中症による有痛性筋痙攣では横紋筋融解から急性腎障害への進展を防止するためには筋痙攣を早急に抑制することが重要である。その治療として芍薬甘草湯は有用な治療になると考えられた。

キーワード : 芍薬甘草湯, 熱中症, 有痛性筋痙攣, 横紋筋融解

緒言

有痛性筋痙攣は脊髄前核運動神経細胞の興奮による反射弓の刺激で発症し, 筋痙攣に伴う疼痛は何らかの代謝産物の蓄積や部分的虚血が関与していると考えられている¹⁾。熱中症においては, 高温環境下で作業をしたなどで, 大量の発汗を生じ, さらに発汗による喪失した水分を水で補給した際に筋痙攣を生じやすいといわれている。その治療薬としては, キニーネ, 各種ビタミン, クエン酸マグネシウム, クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合薬, カルシウム拮抗薬, 抗てんかん薬, 抗うつ薬などの使用例があるが, いずれもその有用性は確立されておらず, 副作用の点で問題となる場合もあり, 現時点

では推奨できるものはない。有痛性筋痙攣の漢方治療としては芍薬甘草湯が用いられることが多く, その有効性を示す報告が散見される^{2)~6)}。われわれはこれまでに有痛性筋痙攣の最たるものである破傷風症例に芍薬甘草湯を併用することで筋痙攣を軽減できることを報告した⁷⁾⁸⁾。今回, 熱中症に付随した有痛性筋痙攣に対して芍薬甘草湯を投与し, 有効であった5症例を経験したので報告する。

症例

症例1 21歳, 男性

主 訴: 腓腹筋痙攣

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 6月X日にハンドボールの練習中, 過

表1 症例1の来院時の血液生化学検査

血液検査			
WBC	6,800 /mm ³	TP	7.2 g/dL
RBC	498 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	4.4 g/dL
Hb	15.6 g/dl	T-Bil	0.9 mg/dL
Hct	44.5%	T-cho	185mg/dL
Plt	22.9 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	13.5 mg/dL
生化学検査			
AST	84 IU/L	Cr	0.96 mg/dL
ALT	47 IU/L	CK	6,135 IU/L
ALP	148 IU/L	Na	142 mEq/L
LDH	472 IU/L	K	3.9 mEq/L
γ-GTP	15 IU/L	Cl	105 mEq/L
		GLU	143 mg/dL

異常値を下線で示す

表2 症例2の来院時の血液生化学検査

血液検査		ALP	263 IU/L
WBC	<u>19,100</u> /mm ³	LDH	<u>253</u> IU/L
RBC	<u>606</u> × 10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	<u>53</u> IU/L
Hb	<u>18.3</u> g/dL	TP	<u>10.3</u> g/dL
Hct	<u>54.4</u> %	Alb	<u>6.8</u> g/dL
Plt	30.3 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	1.2 mg/dL
凝固系検査		BUN	<u>22.8</u> mg/dL
APTT	21.9 s	Cr	<u>3.16</u> mg/dL
PT	103.5%	UA	<u>11.6</u> mg/dL
INR	0.96	CK	236 IU/L
FDP	0.10 μg/mL	Ca	<u>12.7</u> mg/dL
生化学検査		Na	141 mEq/L
AST	27 IU/L	K	<u>5.0</u> mEq/L
ALT	26 IU/L	Cl	<u>90</u> mEq/L
		CRP	0.04 mg/dL
		GLU	<u>143</u> mg/dL

異常値を下線で示す

換気発作をきたし、救急外来受診となった。

現 症：初診時、意識清明。血圧112/59 mmHg、心拍数85/分、呼吸数12/分、体温35.9℃。口唇のしびれのみ残存していた。血液生化学検査ではAST 84 IU/L、ALT 47 IU/L、LDH 472 IU/Lと軽度上昇していた。また、CKは6,135 IU/Lと著明に高値を示

した（表1）。

東洋医学的所見：舌は淡紅色、湿潤し、白苔をわずかに認めた。脈は緊であった。両側腹直筋の緊張を認めた。腓腹筋の緊張も著明であり、把持痛を認めた。

経 過：熱中症により横紋筋融解をきたしたと考

表3 症例3の来院時の血液生化学検査

血液検査			
WBC	6,200 /mm ³	TP	7.0 g/dL
RBC	449 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	4.8 g/dL
Hb	14.2 g/dl	T-Bil	0.8 mg/dL
Hct	41.4%	BUN	15.8 mg/dL
Plt	234 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	0.95 mg/dL
		UA	3.4 mg/dL
生化学検査			
AST	21 IU/L	CK	166 IU/L
ALT	38 IU/L	Ca	9.1 mg/dL
ALP	128 IU/L	Na	141 mEq/L
LDH	204 IU/L	K	4.0 mEq/L
γ-GTP	79 IU/L	Cl	105 mEq/L
		GLU	99 mg/dL

異常値を下線で示す

えて、酢酸リンゲル液1,000 mLを輸液した。過換気が軽快したところで帰宅となった。しかし、夜間の腓返りが持続するとのことで、X+2日に再診となった。顔色はやや不良。腓腹筋の把持痛なし。血液生化学検査はAST58 IU/L, ALT47 IU/L, LDH233 IU/L, CK2,586 IU/Lと改善傾向であったため、芍薬甘草湯を2.5 g服用させた。1時間後、腓腹筋痙攣は消失したため、芍薬甘草湯を症状出現時に頓服するよう指示して帰宅となった。1ヵ月後の検査ではAST17 IU/L, ALT15 IU/L, LDH190 IU/L, CK103 IU/Lと全て正常化していた。

症例2 32歳、男性

主 訴：嘔吐、過換気、腹直筋痙攣、下肢痙攣

既往歴：特記事項なし

現病歴：8月X日に朝8時から屋上でペンキ塗りの作業をしていた。水分は3 L、昼食も摂取した。16時頃、立ちくらみが出現した。四肢・体幹の痙攣をきたし、嘔吐も出現したため、救急車を要請し、18時に救急外来へ搬送となった。

現 症：来院時、血圧122/32 mmHg、心拍数118/分、呼吸数48/分、体温38.5℃であった。熱感が強く、全身性の筋痙攣が持続していた。嘔気も訴えていた。血液生化学検査ではWBC19,100/mm³, Hb18.3 g/dL, Ht54.4%, Plt30.3×10⁴/mm³, TP10.3

g/dL, Alb6.8 g/dLと血液濃縮が認められた。また、BUN22.8 mg/dL, Cr3.16 mg/dL, K5.0 mEq/Lと腎機能障害、高K血症が認められた(表2)。心電図検査では特に異常はみられなかった。

東洋医学的所見：舌は紅色、無苔で、乾燥していた。脈は弦であった。心下痞硬があり、腹壁全体は緊張しており、両側腹直筋の緊張が著明であった。下肢も拘攣していた。

経 過：冷却した乳酸リンゲル液を急速投与し、全身性筋痙攣およびしびれが強く、嘔気が持続していたため、ジアゼパム10 mgを筋注した。嘔気が軽快したところで、芍薬甘草湯5.0 gを服用させた。その後も腹直筋痙攣が間欠的に出現するため、入院となった。入院後も輸液は継続し、芍薬甘草湯は7.5 g/日で継続した。翌日、食事摂取は良好で、筋痙攣は消失した。血液生化学はWBC13,300/mm³, Hb15.3 g/dL, Ht45.9%, TP7.8 g/dL, Alb5.1 g/dLと血液濃縮は改善した。CK808 IU/L, BUN33.6 mg/dLと上昇したが、Cr3.02 mg/dL, K4.2 mEq/Lと低下し、腎機能の悪化はみられず、乏尿も認められなかったため、退院し、外来で経過観察となった。その後の経過は良好で芍薬甘草湯の定期服用は4日間で終了となった。

表4 症例4の来院時の血液生化学検査

血液検査		ALP	261 IU/L
WBC	12,400 /mm ³	LDH	541 IU/L
RBC	574 × 10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	24 IU/L
Hb	17.6 g/dL	TP	9.3 g/dL
Hct	50.9%	Alb	6.1 g/dL
Plt	25.2 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.7 mg/dL
		BUN	15.1 mg/dL
凝固系検査		Cr	1.35 mg/dL
APTT	21.9 s	CK	311 IU/L
PT	108.5%	AMY	95 IU/L
INR	0.98	Na	139 mEq/L
		K	4.9 mEq/L
生化学検査		Cl	98 mEq/L
AST	39 IU/L	CRP	0.03 mg/dL
ALT	25 IU/L	GLU	126 mg/dL

異常値を下線で示す

症例3 54歳, 男性

主 訴: 両手しびれ, 腓腹筋痙攣

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 3日前から冷房のない室内で事務仕事をしていた。8月X-1日四肢のしびれが出現し, 疼痛のため眠れなかった。X日, 夕方になり両前腕のしびれ・筋痙攣と腓腹筋痙攣が増悪してきたため, 自家用車で救急外来を受診した。

現 症: 意識清明。神経学的異常所見は認められなかった。血液生化学検査ではγ-GTPが79 IU/Lと軽度高値を呈していた以外には異常所見は認めなかった(表3)。

東洋医学的所見: 舌は淡紅色, 乾燥, 白膩苔があり, 脈は緊, 数であった。腹部の圧痛なし。前腕・下腿筋は拘攣していた。

経 過: 直ちに乳酸リンゲル液の輸液を施行し, 芍薬甘草湯を2.5g服用させたところ, 2時間で症状は改善した。芍薬甘草湯7.5g/日を3日分処方し, 帰宅となった。

症例4 31歳, 男性

主 訴: 腹直筋痙攣, 下肢痙攣

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 8月X日に朝9時から線路で作業をし

ていた。16時頃, 帰宅途中の運転中に両下肢の痙攣をきたし, 16時30分に救急外来へ搬送となった。

現 症: 来院時, 意識清明。血圧126/91 mmHg, 心拍数94/分, 呼吸数25/分, 体温36.4℃であった。血液生化学検査ではWBC12,400/mm³, Hb17.6 g/dL, Ht50.9%, TP9.3 g/dL, Alb6.1 g/dLと血液濃縮が認められた。Cr1.35 mg/dLと上昇し, 軽度の腎機能障害も認められた。CK311 IU/Lと上昇し, 横紋筋融解も疑われた(表4)。

東洋医学的所見: 舌は乾燥し, 無苔で, 脈は弦であった。腹壁全体が緊張しており, 特に両側腹直筋の緊張を認めた。間欠的な腹痛もあり, 腹直筋の拘攣に連動していた。四肢も拘攣していた。

経 過: 直ちに乳酸リンゲル液を急速投与した。来院20分後, 全身性に筋痙攣が持続するため, 芍薬甘草湯5.0gを服用させた。1時間後には有痛性筋痙攣は起こらなくなった。2時間後に芍薬甘草湯7.5g/日を3日分処方し, 帰宅となった。

症例5 59歳, 男性

主 訴: 腹直筋痙攣, 下肢痙攣

既往歴: 舌癌(舌部分切除術施行), 高血圧症, 胃潰瘍

現病歴: 8月X日, 5時30分から30分間, 畑仕

表5 症例5の来院時の血液生化学検査

血液検査		ALP	194 IU/L
WBC	5,400 /mm ³	LDH	<u>299</u> IU/L
RBC	410 × 10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	<u>112</u> IU/L
Hb	13.1 g/dl	TP	7.5 g/dL
Hct	38.3%	Alb	4.8 g/dL
Plt	19.3 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	1.2 mg/dL
凝固系検査		BUN	20.1 mg/dL
APTT	23.5 s	Cr	1.00 mg/dL
PT	126.5%	UA	<u>8.5</u> mg/dL
INR	0.83	CK	200 IU/L
FDP	0.35 μg/mL	Ca	9.4 mg/dL
生化学検査		Na	142 mEq/L
AST	<u>78</u> IU/L	K	<u>5.0</u> mEq/L
ALT	<u>48</u> IU/L	Cl	106 mEq/L
		CRP	0.03 mg/dL
		GLU	<u>117</u> mg/dL

異常値を下線で示す

事をした。10時過ぎに買い物に出かけた店の駐車場で、右下肢の筋痙攣と胸痛が発症し、妻の運転する自家用車で救急外来を受診した。

現 症：来院時、意識清明。血圧149/81 mmHg、心拍数82/分、呼吸数12/分、体温36.1℃であった。血液生化学検査では軽度の肝機能障害や高尿酸血症は認められたが、他に異常所見はみられなかった（表5）。心電図には特に異常はみられなかった。

東洋医学的所見：舌は暗紅色、黄膩苔があり、脈は弦であった。腹壁は緊張しており、両側腹直筋の緊張が著明であった。両下肢も拘攣していた。

経 過：直ちに乳酸リンゲル液を投与し、芍薬甘草湯を5.0 g 服用させた。服用30分後には症状は改善した。2時間後、芍薬甘草湯7.5 g/日を3日分処方し、帰宅となった。

考察

熱中症とは「暑熱環境における身体適応障害によって発生する状態の総称」と定義されている。重症度によって3群に分けられており、Ⅰ度は有痛性筋痙攣や失神の軽症群（入院治療不要）である。Ⅱ度は中等症（要入院治療）である。Ⅲ度は深部体温が39℃以上（腋窩温38℃以上）で、①脳機能障

害、②肝・腎機能障害、③血液凝固障害の3徴候のうち、いずれか1つでも認められる場合である。なお、横紋筋融解はⅠ度でも認められることがあるため、診断基準から除外されている⁹⁾。今回の検討では症例2が腎機能障害を合併しており、Ⅲ度に、その他はⅠ度に分類される（表6）。治療はⅠ度熱中症に対しては水分補給が原則であるが、必要に応じて輸液療法を行う。Ⅱ度熱中症では輸液療法が基本となるが、体温調節機能は破綻していないので、急速冷却は通常不要である。Ⅲ度熱中症では急速冷却を行い、臓器障害に対して対処療法を施行する。アセトアミノフェンやアスピリンなどの非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）は肝腎機能障害やDICを助長する可能性があり、使用は控えるべきであろう。また、悪性高熱症や悪性症候群に使用されるダントロレンも効果がないので使用しない¹⁰⁾。一般に有痛性筋痙攣に対してはキニーネ、各種ビタミン、クエン酸マグネシウム、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合薬、カルシウム拮抗薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などの使用例があるが、いずれもその有用性は確立されておらず、熱中症では高率に臓器障害を併発することを鑑みれば、副作用の点から、

表6 芍薬甘草湯を併用した熱中症症例

症例	年齢	性別	原因	分類	症状	横紋筋融解	急性腎障害	経過
1	21	男性	スポーツ	I度	腓腹筋痙攣(腓返り)	有	無	外来
2	32	男性	屋外作業	III度	嘔吐、過換気、腹直筋痙攣、 下肢痙攣	有	有	入院
3	54	男性	室内業務	I度	前腕筋痙攣、腓腹筋痙攣	無	無	外来
4	31	男性	屋外作業	I度	腹直筋痙攣、四肢痙攣	有	無	外来
5	59	男性	畑仕事	I度	腹直筋痙攣、下肢痙攣	無	無	外来

現時点では推奨できるものはない。

芍薬甘草湯は急激な筋痙攣に伴う疼痛に対して用いられる漢方製剤で、骨格筋だけではなく、平滑筋も弛緩させる。芍薬の主成分であるペオニフロリンは神経筋接合部位における Ca^{2+} の遊離を促進し、筋収縮を抑制する。一方、甘草の主成分であるグリチルリチンは、ホスホリパーゼ A_2 を介して筋細胞膜の K^+ の透過性を抑制して筋収縮を抑制する。このように両者が骨格筋の異なった部位を抑制することで相乗的な効果が得られると考えられる^{11)~13)}。筋収縮で生じた筋虚血は筋弛緩作用で改善し、虚血に伴う筋肉痛も改善する。またグリチルリチンにはプロスタグランジン産生を抑制する作用もあり¹⁴⁾、鎮痛効果を発揮する。芍薬甘草湯は『傷寒論』太陽病上篇が原典であり、「傷寒、浮脈、自汗出で、小便数、心煩、微惡寒、脚攣急するに、反って桂枝湯を与う。之を得て便ち厥し、咽中乾き、煩躁、吐逆の者には、甘草乾姜湯を作りて、之を与う。若し厥癒え、足温なる者には、更に芍薬甘草湯を作りて、之を与うれば、其の脚即ち伸ぶ」とある¹⁵⁾。このように原典では傷寒の症例に用いられているが、今日では、脳血管障害、肝硬変、整形外科領域、血液透析、糖尿病などの基礎疾患に合併する有痛性筋痙攣に応用されている^{2)~6)}。われわれもこれまでに全身性筋痙攣をきたす破傷風に芍薬甘草湯を応用し、その有用性について報告した⁷⁾⁸⁾。しかし、熱中症に併発した有痛性筋痙攣に応用した報告はほとんどない。熱中症では四肢骨格筋痙攣だけではなく、胃痙攣も起こして嘔吐する症例もあり、平滑筋にも効果がある芍薬甘草湯はまさに理にかなった処方であろう。

これまでに有痛性筋痙攣に対して、芍薬甘草湯以外に牛車腎気丸、柴苓湯、疎経活血湯、九味檳榔湯などの使用が報告されている^{16)~19)}。牛車腎気丸は腎陽虚で下半身の水腫を伴うものに用いられる。足腰の冷えが場合に用いられるが、熱中症は熱邪による熱証と考えられるので、冷えはみられない。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方で急性胃腸炎や暑気あたりに用いられる。中尾らは肝硬変患者に合併した有痛性筋痙攣に対して柴苓湯を投与し、水および電解質の異常が存在する場合には柴苓湯が有効である可能性を報告している¹⁷⁾。症例2では消化器症状もみられていたため、柴苓湯も併用できたかもしれない。ただ、7例中5例が効果発現まで2週間を要しており、熱中症では多臓器不全に陥ると生命の危機に直結するため、速効性がある治療が望まれる。疎経活血湯は当帰、地黄、芍薬、川芎、蒼朮、茯苓、桃仁、威靈仙、羌活、牛膝、陳皮、防己、防風、竜胆、甘草、白芷、生姜からなり、血虚が基礎にあり、これに風寒湿痺や瘀血が加わり、気血が経絡を巡らなくなったものに用いられる。臨床的には、慢性疼痛疾患に応用される。含有生薬が多いため、速効性は期待できないであろう。九味檳榔湯は浅田宗伯の『勿誤藥室方函口訣』には「脚氣腫満、短気、および心腹痞積、気血凝滯する者を治す。」と記載されており²⁰⁾、水滯、気鬱、瘀血に対して有用であると考えられる。したがって、下肢の倦怠感、浮腫による有痛性筋痙攣に適応があり、熱中症のような脱水による筋痙攣では第一選択とはならないであろう。

芍薬甘草湯の副作用には偽アルドステロン症による低カリウム血症や横紋筋融解症がある²¹⁾²²⁾。その

ため、一般的には頓用や短期間の服用が推奨されている。熱中症のように腓腹筋だけではなく、四肢や体幹に及ぶ筋痙攣に対して、エキス製剤2.5gという服用量では不十分と思われる。そのため、われわれの救急外来では症状に合わせて芍薬甘草湯5.0gの服用を行った。今回、3症例に横紋筋融解を認めしたが、芍薬甘草湯によって、横紋筋融解の原因となった激しい筋痙攣を早急に抑えることができ、結果的に横紋筋融解も改善したと考えられた。また、服用期間が最大でも4日間という短期間であったため、浮腫などの副作用をきたした症例はなかった。したがって、芍薬甘草湯は横紋筋融解が合併しているから禁忌というわけではなく、使用した場合のメリットとデメリットを総合的に鑑みて個々の症例で服用期間を短期間に限定して服用量を調整すれば熱中症による有痛性筋痙攣には応用可能と考えられる。

附記 本症例に用いた芍薬甘草湯はすべてツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（株式会社ツムラ）を用いた。

利益相反

本研究に関し、当該論文の公表により利益を受ける可能性のある営利団体との間に、如何なる利害関係も有していない。

文献

- 1) Layzer RB, Rowland LP : Cramps, N Engl J Med, 285, 31-40, 1971
- 2) 阪本次夫, 星野昌伯 : 脳血管障害者の腓腹筋痙攣に対する芍薬甘草湯エキス顆粒の効果. 日東医誌, 45, 563-568, 1995
- 3) 森能史, 太田正治, 酒井基成, 近藤美砂, 小林紀明, 藤野博也, 大石享, 稲田安昭 : 肝硬変に伴うこむら返りに対する芍薬甘草湯の効果, 日臨内科医会誌, 11, 204-207, 1996
- 4) 三浦義孝 : 糖尿病性神経障害による有痛性筋痙攣（こむらがえり）に対する芍薬甘草湯の効果, 日東医誌, 49, 865-869, 1999
- 5) 高雄由美子, 森川修, 真田かなえ, 児玉俊一, 三川勝也, 尾原秀史 : 腰部脊柱管狭窄症に伴う有痛性筋痙攣（こむら返り）に対する芍薬甘草湯の効果, 痛みと漢方, 14, 62-65, 2004
- 6) 佐藤節子, 平良隆保, 兵藤透, 佐藤善枝, 藪内育子, 吉本美枝子, 熊谷美由貴, 富満江梨子, 山本スミ子, 吉田一成, 遠藤忠雄, 酒井糾, 日台英雄, 馬場志郎 : 慢性血液透析患者の筋痙攣に対する芍薬甘草湯の劇的な効果, 泌外, 13, 221-227, 2000
- 7) 中永士師明 : 芍薬甘草湯の併用が症状の改善に有効であった破傷風の1例, 日東医誌, 60, 471-476, 2009
- 8) 中永士師明, 五十嵐季子 : 漢方治療を併用した破傷風の1例, 日職災医誌, 60, 108-113, 2012
- 9) 安岡正蔵 : 熱中症の概念と重症度分類, 日医雑誌, 141, 259-263, 2012
- 10) Bouchama A, Cafege A, Devol EB, Labdi O, el-Assil K, Seraj M : Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. Crit Care Med, 19, 176-180, 1991
- 11) 有地滋, 久保直徳 : 芍薬甘草湯の医薬学的研究および臨床効果について, 基礎と臨床, 11, 3121-3131, 1977
- 12) Kimura M, Kimura I, Nojima H : Depolarizing neuromuscular blocking action induced by electropharmacological coupling in the combined effect of paeoniflorin and glycyrrhizin. Jpn J Pharmacol, 37, 395-399, 1985
- 13) Dezaki K, Kimura I, Miyahara K, Kimura M : Complementary effects of paeoniflorin and glycyrrhizin on intracellular Ca^{2+} mobilization in the nerve-stimulated skeletal muscle of mice. Jpn J Pharmacol, 69, 281-284, 1995
- 14) Imai A, Horibe S, Fuseya S, Iida K, Takagi H, Tamaya T : Possible evidence that the herbal medicine shakuyakukanzo-to decreases prostaglandin levels through suppressing arachidonate turnover in endometrium. J Med, 26, 163-167, 1995
- 15) 堀川済 : 翻刻宋版傷寒論, 1856
- 16) 西澤芳男, 西澤恭子, 雨森保憲, 野坂修一, 天方義邦, 吉岡二三, 大山弥生, 永野富美代, 伏木信次 : 牛車腎気丸と芍薬甘草湯の肝硬変患者の有痛性こむら返りに対する鎮痛効果と安全性 : 多施設無作為抽出, 比較試験による効果の検討 牛車腎気丸の肝硬変症に伴う有痛性“こむら返り”に対する臨床効果と安全, 痛みと漢方, 10, 13-18, 2000
- 17) 中尾昌弘, 平野東桓, 平谷定彦, 藤澤正佳, 斉藤忍, 池田明世 : 慢性肝疾患とくに肝硬変にみられる硬直性有痛性筋痙攣（こむら返り）に対する柴苓湯の使用経験, 日東医誌, 43, 539-544, 1993
- 18) 田原英一, 犬塚央, 岩永淳, 村井政史, 大竹実, 土倉潤一郎, 矢野博美, 木村豪雄, 三瀧忠道 : 芍薬甘草湯が無効で疎経活血湯が奏効したこむら返りの4例, 日東医誌, 62, 660-663, 2011
- 19) 中田敬吾 : 九味檳榔湯, 漢方研, 324, 450-457, 1998
- 20) 浅田宗伯 : 九味檳榔湯. 勿誤薬室方函口訣, 63-64, 津村順天堂, 東京, 1981
- 21) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL : Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity, JAMA, 205 : 492-496, 1968
- 22) 本間真人, 幸田幸直 : 現代医療における漢方薬の使用実態とその問題点ー芍薬甘草湯に起因する偽アルドステロン症についてー, 日医療薬会報, 10, 16-20, 2006