原著

甘草の使用量と偽アルドステロン症の 頻度に関する文献的調査

萬谷 直樹^a 岡 洋志^a 佐橋 佳郎^b
 鈴木 理央^{ac} 綾部 原子^a 鈴木まゆみ^a
 神山 博史^{ad} 長田 潤^e 木村 容子^f
 伊藤 隆^f

- a ベイサイドクリニック, 神奈川, 〒220-0005 横浜市西区南幸2-20-11
 b 福島県立医科大学会津医療センター漢方医学講座, 福島, 〒969-3492 会津若松市河東町谷沢前田21-2
 c 横須賀市立市民病院形成外科, 神奈川, 〒240-0195 横須賀市長坂1-3-2
 d 横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学, 神奈川, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
 e 済生会横浜市南部病院糖尿病内分泌内科, 神奈川, 〒234-8503 横浜市港南区港南台3-2-10
 f 東京女子医科大学東洋医学研究所, 東京, 〒114-0014 北区田端1-21-8

Relationship Between Incidence of Pseudoaldosteronism and Daily Dose of Glycyrrhiza : Review of the Literature

Naoki MANTANI^a Hiroshi OKA^a Yoshiro SAHASHI^b
 Ayao SUZUKI^{ac} Motoko AYABE^a Mayumi SUZUKI^a
 Hiroshi KAMIYAMA^{ad} Uruu OSADA^e Yoko KIMURA^f
 Takashi ITO^f

- a Bayside Clinic, 2-20-11 Minamisaiwai Nishi-ku, Yokohama, Kanagawa 220-0005, Japan
 b Department of Kampo Medicine, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University, 21-2 Maeda Tanisawa, Kawahigashimachi, Aizuwakamatsu, Fukushima 969-3492, Japan
 c Department of Plastic Surgery, Yokosuka City Hospital, 1-3-2 Nagasaka, Yokosuka-shi, Kanagawa 240-0195, Japan
 d Department of Endocrinology & Metabolism, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan
 e Department of Endocrinology & Metabolism, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, 3-2-10 Konandai, Konan-ku, Yokohama, Kanagawa 234-8503, Japan
 f Institute of Oriental Medicine, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 1-21-8 Tabata, Kita-ku, Tokyo 114-0014, Japan

Abstract

Incidence of glycyrrhiza-induced pseudoaldosteronism is not well understood. We examined relationships between pseudoaldosteronism incidence and daily glycyrrhiza dose in previous clinical studies. The incidence in patients administered glycyrrhiza 1 g/day was 1.0% (mean). The incidence with 2 g/day, 4 g/day and 6 g/day were 1.7% (mean), 3.3% and 11.1% (mean), respectively. Thus a dose-dependent trend toward pseudoaldosteronism incidence was suggested by previous literature.

Key words : glycyrrhiza, pseudoaldosteronism, incidence, dose

要旨

甘草による偽アルドステロン症の頻度については十分にわかっていない。われわれは甘草の1日量と偽アルドステロン症の頻度の関係について、過去の臨床研究を調査した。甘草を1日1g使用した患者での偽アルドステロン症の頻度は1.0% (平均)であった。1日2g, 4g, 6gでの頻度はそれぞれ1.7% (平均), 3.3%, 11.1% (平均)であった。過去の文献において、偽アルドステロン症発症頻度の用量依存的な傾向が示唆された。

キーワード : 甘草, 偽アルドステロン症, 頻度, 使用量

緒言

過去の文献では、甘草による偽アルドステロン症

は、個人の体質が問題であり、「発症しやすい個体であれば甘草の使用量に関係なく生じうる」という

記載¹⁾もみられた。

しかし、甘草含有量が1日2.5g以上のエキス剤と2.5g以下のエキス剤では添付文書での記載内容が異なっており、現在では偽アルドステロン症の発症が甘草の使用量に影響されることが広く知られてきている。われわれも、偽アルドステロン症を発症した患者の甘草服用量を減らしたところ同症が消失した2例を経験し、同症の発症が用量に依存することを報告した²⁾。

薬剤の副作用についてはその頻度が重要であるが、甘草による偽アルドステロン症の頻度を求めるのであれば、使用量を考慮した調査でなければ意味がない。単純に「大黄による下痢の頻度は20%である」と言ってみても意味がないのと同じである。甘草の量にふれないで、「(偽アルドステロン症の)頻度は0.3%程度である」とだけ記している総説³⁾もみられる。

他の論文をさがしても、甘草の具体的な使用量と偽アルドステロン症の頻度をテーマにした論文は少ない。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル⁴⁾でも、個々の漢方薬について「偽アルドステロン症および低K血症の発現頻度：頻度不明」と記されている。今回われわれは、過去の文献を整理し、甘草の用量ごとに偽アルドステロン症の頻度を推測値として出すことを試みた。

対象と方法

偽アルドステロン症の総説、EBM 漢方（医歯薬出版）、医学中央雑誌、MEDLINEを使用し、甘草含有漢方薬についての臨床的集積研究を調査し、甘草の内服量と偽アルドステロン症でみられる症状である低カリウム（K）血症、血圧上昇、浮腫の発症例数が記載されている文献を整理した。

各論文において、母集団の患者数、服用期間および平均年齢、偽アルドステロン症の症状の発症例数について記載されている範囲で調査した。

副作用の頻度を求めるために、1日4g未満の甘草を使用した研究については100例をこえるものを対象とした。1日4g以上の甘草を使用した研究については、副作用の頻度がより高いことが予想されるため10例をこえる論文を対象とした。

また、偽アルドステロン症は、通常1—2週以上の内服で発症すると言われており、甘草1日4g未満の研究については内服日数が2週間をこえるもの

を対象とした。1日4g以上の論文については、2週未満の内服期間でも偽アルドステロン症が発症することが本間らにより報告されているため⁵⁾、調査期間が2週間の文献や内服期間が一定でない村上らの論文⁶⁾も調査対象とした。

除外する文献としては、用量依存性を調査目的にした論文であっても、各群の平均血圧や平均K値のみを観察しているものは、頻度を求めることができないため除外した。低K血症を来す他の薬物が併用されている論文や、低K血症の解釈が独特のもの⁷⁾は除外した。漢方薬の内服量が記載されていない調査研究⁸⁾、エキス剤の投与量が1日2包ないしは3包など患者によって服用量が異なるもの⁹⁾、体重1kgあたり何gという使用量が記載されている論文は除外し、急性腹証や感冒などへの短期の効果をみた論文や、投与経路が内服ではない研究も除外した。

また、研究の施行にあたり副作用の観察項目が決められていないなど、偽アルドステロン症の観察が不十分と考えられた研究は除外した。低K血症の発症件数が1、血圧上昇の件数が1とだけ記されている論文¹⁰⁾は、副作用がおこったのが1例なのか2例なのか不明のため除外した。「検査値異常」欄に血圧上昇2例と記載され、「副作用」欄には血圧上昇1例と記載されている論文¹¹⁾も除外した。副作用の観察項目が定められていても、実際の測定が半数以下でしか行われていない論文¹²⁾も除外した。

抗癌剤と漢方薬の併用療法を調査した大原らの論文¹³⁾や、大腸癌患者に抗癌剤と漢方薬を併用したHosokawaらの論文¹⁴⁾は、食欲不振による血清カリウム値低下や、低アルブミン血症による浮腫の影響も考えられるため、除外した。

結果

検索しえた範囲で、今回の調査条件に合う研究論文は9文献^{6), 15)~22)}（10対象）みられた（表1）。村上らの論文⁶⁾以外の8文献が、prospectiveな調査であった。芍薬甘草湯の論文では、偽アルドステロン症の発症に注意が払われていたが、甘草2g以下の製剤の論文では、偽アルドステロン症について関心がなく対象から除外された論文も多かった。

偽アルドステロン症でみられる浮腫、低K血症、血圧上昇の頻度は、甘草1g内服で0.5~1.7%、2gで1.7%（2文献とも1.7%）、4gで3.3%、6gで

表1 偽アルドステロン症関連症状の報告

文献番号	著者	漢方薬	甘草使用量	期間	症例数	平均年齢	発生例数	頻度	調査	疾患
13	工藤ら	EK49	1g	8週	122	47.0	浮腫1	0.8%	前向き	神経症
14	横張ら	EK108	1g	12週	186	—	浮腫1	0.5%	前向き	シェーグレン症候群
15	宮崎ら	EK108	1g	16週	120	—	浮腫2	1.7%	前向き	再生不良性貧血
16	櫻川ら	Tj137	1g	24週	188	45.1	浮腫2	1.1%	前向き	ITP
17	矢部ら	Tj34	2g	2-4週	117	—	低K2	1.7%	前向き	薬剤性口渴
18	菊池	EK9	2g	12週	116	—	低K2	1.7%	前向き	慢性肝炎
19	山上ら	Tj68	4g	4週	30	—	血圧1	3.3%	前向き	腰痛
20	熊田ら	Tj68	6g	2週	58	—	浮腫・低K・血圧:計5	10.3%	前向き	肝硬変
19	山上ら	Tj68	6g	4週	54	—	血圧6	11.1%	前向き	腰痛
6	村上ら	Tj68	6g	—	17	—	2(血圧1低K1)	11.8%	後向き	こむら返り

図1 甘草使用量 (g/日) と偽アルドステロン症関連症状の頻度 (%)

10.3～11.8%の頻度でみられ、1日の甘草使用量が増えるほど偽アルドステロン症の症状の頻度が高まる傾向があった(図1)。

患者の平均年齢が記載されているものは2文献しかなかった。内服期間については2～16週であったが、同じ投与量では長期服用の方が偽アルドステロン症の症状の頻度が高いという傾向は明らかではなかった。

考察

一般に、薬剤の副作用頻度を調査する場合、今回のような100例程度の調査では調査数が不十分である。漢方薬の副作用頻度を提示した過去の調査でも、Mantaniらは14616例²³⁾、伊藤らは2530例²⁴⁾、五野らは20271例の調査²⁵⁾を行っており、いずれも retro-

spective な調査ながら、十分な例数から頻度の推測値を導き出している。

しかし、今回調査した論文は症例数が少なく、6g使用の例数はとくに少ないため注意が必要であるが、各論文は prospective な研究がほとんどであり、表1に並べられた9文献、10対象をながめてみると、同じ使用量であれば類似の頻度が観察され、甘草使用量が多いほど偽アルドステロン症でみられる症状の発現頻度が高い傾向があった。したがって、今回の結果は一定の意味をもっており、甘草服用量ごとの頻度が推測値として出せるものと考えられる。

各文献では、甘草1gで0.5～1.7%、2gで1.7% (2文献とも)、4gで3.3%、6gで10.3～11.8%の頻度で、偽アルドステロン症の症状が出現してい

た。「頻度」は実測値ではないが、あえて1g4文献の頻度を平均すると1.0%となり、2gの頻度とも矛盾しない。6gの3文献も平均すると11.1%となる。葛根加朮附湯5.0~7.5g/日を4週間投与した中永らの論文⁹⁾は、今回の調査対象からは除外されたが、甘草1.3~2gで1.6%の頻度となっており、今回の頻度推定値と矛盾しない。

本間らは、甘草製剤による偽アルドステロン症報告例37例について調査し、「甘草製剤のグリチルリチン1日投与量が多いほど、短期間で偽アルドステロン症が発症していた」と報告した⁵⁾。そのグラフには、甘草4g以上に相当する使用量（グリチルリチン4%含有で計算）でのみ2週間以内でも偽アルドステロン症が発症していることが示され、4g以上の使用は偽アルドステロン症の発症に特別の注意が必要と考えられる。芍薬甘草湯や甘麦大棗湯、甘草湯以外の漢方エキス剤は、甘草の1日量が3g以内になっており、今回の調査では4g未満と以上で、症例数や観察期間の条件を変えた。4g以上では発症頻度も高く、より短期で発症するからである。

9文献での背景疾患は、再生不良性貧血、シェーグレン症候群、神経症、ITP、向精神薬による口渇（統合失調症が60.7%）、慢性肝炎、腰痛・腰下肢痛、肝硬変、こむら返りであり、食欲不振による影響は少ないと推測される。

一方で、抗癌剤と漢方薬の併用療法を調査した大原らの論文¹³⁾やHosokawaらの論文¹⁴⁾は、今回の調査対象からは除外したが、それに示された偽アルドステロン症の頻度は甘草1g（人参養栄湯）で5.4%の頻度、甘草6g（芍薬甘草湯）で33.3%と今回の調査対象よりも高頻度となっており、抗癌剤に伴う食欲不振、悪心嘔吐、癌による悪液質の影響も考えられる。担癌患者における補助療法として期待されている漢方薬であるが、そのような患者にこそ副作用に対して、格段の注意が必要と思われる。

甘草含有方剤を服用した2139例を調査した伊藤らは、64例（3.0%）に偽アルドステロン症が出現し、発症者の甘草使用量はエキス製剤服用の34例が 2.0 ± 1.0 g（mean $\pm$ SD）、煎薬の29例が 2.2 ± 11.1 gであったと報告した²⁴⁾。受診患者全体の平均甘草使用量がどの程度であったか記載がないが、ツムラの甘草含有エキス製剤ごとの甘草含有量を単純に平均すると 1.74 ± 0.81 g/日であり、クラシエ製剤では

2.11 ± 1.27 g/日となる（mean $\pm$ SD）。仮に母集団の平均甘草使用量が2g程度であれば、平均2g使用群における頻度が3.0%であったことを意味し、今回の結果よりは高い頻度が見積もられる。

これについては、今回の調査対象のほとんどがprospectiveな調査で、伊藤らの外来処方よりも使用期間が短い観察研究であったことも影響している可能性がある。伊藤らの結果に示された副作用群の平均使用日数を計算してみると69.9日となる。また、retrospectiveな調査では交絡因子に影響されやすいとも言われ、伊藤らの結果に何らかのバイアスが存在した可能性もある。赤瀬らも、平均年齢55.3歳、平均甘草投与日数168.3日、平均1日甘草摂取量1.94gである1870人の患者をretrospectiveに調査し、偽アルドステロン症の頻度を0.3%程度と推測したが、retrospectiveな調査の限界にも言及している²⁶⁾。今回の調査で得られた甘草2gで1.7%という推定値は、赤瀬らの0.3%と伊藤らの3.0%のほぼ中間の値となっている。

偽アルドステロン症は使用期間の影響も受けるとされているが、今回の研究では、検定可能な文献がそろった1gでのみ使用日数と頻度の関係について χ^2 検定を行った。甘草1gの4文献を12週以下と16週以上の日数で症状の発症数を比較した場合に、使用日数が多い方が高頻度である印象はあったが、有意差はみられず（ χ^2 検定：p=0.412, StatView5.0）、甘草2gの文献では、使用期間が異なっても頻度の差はなかった。本間らも、甘草2gの小柴胡湯の場合は投与群39例において使用日数と血清K値に関連がなかったと報告したが⁵⁾、今回の結果もこれに矛盾しない。2g程度の甘草使用量で投与日数の影響をどの程度受けるのか、今後の検討を待ちたい。また、同論文⁵⁾では芍薬甘草湯の投与日数が長いほど血清K値が低下する傾向が示されたが、今回の調査では6gの論文数が少なく服用期間の記載がない論文もあり、十分な検証はできなかった。

図1に見られるように、使用日数よりも使用量の要素が圧倒的に大きい影響を及ぼすものと考えられるが、今回の調査対象は実際の臨床よりも短期の服用となっており、通常の外來診療で日数の要素がどの程度の重みをもつのか今後も検討していきたい。年齢の要素については、検討できるほどのデータがそろわなかった。偽アルドステロン症と日数や年齢、

性別との関連については、今後の検討を要する。

さて、西洋薬の有害事象の頻度を調査する場合、現在では偶発的に起きた症状まで広くカウントするのが一般的である。今回の調査でも、偽アルドステロン症に見られる浮腫、血圧上昇、血清 K 値低下を来した例数をすべてカウントし、頻度を計算した。したがって、今回の調査は正確には「偽アルドステロン症でみられる症状の発生頻度を調査した」というのが正確なところである。

偽アルドステロン症の診断をいかに正確に行うかは、学問的には重要な課題である。低 K 血症や浮腫が出現した症例が観察期間中に見られたにもかかわらず、「偽アルドステロン症の発現はなかった」と言い切っている論文も見られる²⁷⁾。一方で、今回の対象論文でみられた浮腫や血圧上昇などの一部は、甘草によるものではないかもしれない。正確に偽アルドステロン症の診断をするためには、浮腫、血圧、K 値だけの観察でなく、レニンとアルドステロンの測定も必要と思われる。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル⁴⁾にも「医薬品の服用に伴い、低レニン低アルドステロン血症とともに血圧上昇や血清 K 低下が生じ、これらが原因医薬品の中止により正常化した場合に、副作用としての偽アルドステロン症と診断される」と記されている。今回調査対象となった論文には、レニン・アルドステロンの測定値が記載されているものはなかった。

また今回の文献には、浮腫を来しやすい心不全や腎不全、もともとの高血圧などの合併例がどのくらい含まれていたのか、各文献に記載はなかった。これらも偽アルドステロン症の頻度に影響を与える可能性がある。

正確な診断に基づいた、より多数例での調査が今後施行されることを願うが、それまでは、甘草 1 g で 1.0%、2 g で 1.7%、4 g で 3.3%、6 g で 11.1% という頻度の推定値を、暫定的な数値として使用することを提案したい。ただし、6 ヶ月以上などの長期に使用される場合は、これよりも頻度が高まる可能性がある。

図 1 では、甘草使用量が多いほど偽アルドステロン症の頻度が高まる傾向が視覚的に明らかである。回帰分析などで用量相関性を検定する方法もあるが、図 1 の散布図は 1 次関数よりも 2 次関数曲線に近い印象がある。そこで、頻度 (y) の平方根 ($\sqrt{y}$)

と甘草量 (x) について、Spearman 順位相関係数の検定を行うと、同順位補正後 p 値 0.0053 と有意な相関関係が示され、その回帰式は、 $\sqrt{y} = 0.444 + 0.459x$; $R^2 = 0.951$ (切片 p 値 0.0113, 傾き p 値 < 0.0001) となり (いずれも StatView5.0 を使用), 図 1 の分布は 2 次関数曲線にきわめて近いものと考えられる。

この回帰式を使用すれば、たとえば甘草 3 g と 5 g での頻度も推定はできるが、症例数も少なく 0.5 g や 7 g 以上での検討がない今回の研究で、2 次回帰関数式まで結果として提示するのは遠慮したい。あくまでも今回の研究では、甘草使用量ごとの発症頻度の推定値を示すこと、そして使用量が増えるほど発症頻度が高まる傾向があることを示すこと、この 2 点を本論文の主旨としたい。

今回の調査では、除外した論文も多かった。多数例を集めた臨床研究であっても漢方薬の効果にのみ焦点が当たっているものや、副作用の観察項目が定められていない研究、浮腫や低 K の症例が認められていながら偽アルドステロン症の発症はなかったと記す論文²⁷⁾などもあり、副作用をテーマにしている研究群から偽アルドステロン症の情報を集めるのは多少の困難を伴った。今回対象とした論文は、一定の例数があり、投与期間も短すぎず、投与量も一定で、甘草以外の影響も考えにくい論文を選んだ。これ以上条件を厳しく純粋にすれば対象数が少なくなりすぎ、条件を緩和すれば不確実な数値も入ってしまう。このようなジレンマの中で今回の調査は行われた。

最後に、漢方薬の副作用の調査や研究は、より安全にその漢方薬を使用する目的で施行されるべきである。そのためには、真実の偽アルドステロン症の頻度よりも多少多めに頻度が計算されても仕方がない。「この患者は心臓に疾患があるが、鈎藤散の偽アルドステロン症の頻度は 1 % 程度であるから、注意して使ってみよう」と、漢方になじみの薄い医師にも思ってもらえるように、副作用のデータを蓄積すべきである。決して、黄芩や甘草の使用が忌避されるためではない。

本論文に関連し、開示すべき利益相反 (COI) 状態にある企業・組織や団体

伊藤隆：講演料等 (株式会社ツムラ)

文献

- 1) 森本靖彦, 中島智子. 甘草製剤による偽アルドステロン症のわが国における現状. 和漢医薬学会誌 1991; 8: 1-22.
- 2) 萬谷直樹, 山口力威, 関口由紀. 甘草減量により偽アルドステロン症が軽快した2例. 日東医誌 2007; 58: 273-276.
- 3) 青柳一正, 松本好正. 甘草が低K血症を起こすのはなぜでしょうか?. 腎と透析 2013; 74: 665-667.
- 4) 厚生労働省. 偽アルドステロン症. 重要副作用疾患別対応マニュアル 2006: 1-19.
- 5) 本間真人, 石原三也, 千文, 他. 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響. 薬学雑誌 2006; 126: 973-978.
- 6) 村上元庸, 小林昌明. いわゆるこむらがえりに対する芍薬甘草湯の治療効果について. 痛みと漢方 1995; 5: 11-16.
- 7) 岡原一徳, 石田康, 林要人, 他. 認知症患者の行動・心理症状(BPSD)に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討. Dementia Japan 2012; 26: 196-205.
- 8) 永田勝太郎, 釜野安昭, 釜野聖子, 他. 芍薬甘草湯による腹痛の治療. 痛みと漢方 1992; 2: 30-37.
- 9) 中永士師明, 廣嶋優子, 横井彩. 頸肩腕痛に対する葛根加朮附湯の有効性について. 日東医誌 2011; 62: 744-749.
- 10) 宮崎保, 内野治人, 木村郁郎, 他. 骨髄異形成症候群に対する人參養榮湯(EK-108)の臨床的有用性. 臨床医薬 1994; 10: 2575-2590.
- 11) 佐々木大輔, 上原聡, 樋渡信夫, 他. 過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯の臨床効果. 臨床と研究 1998; 75: 1136-1152.
- 12) 三好秋馬, 谷内昭, 正宗研, 他. 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. Prog Med 1991; 11: 1605-1631.
- 13) 大原毅, 恩田昌彦, 二川俊二, 他. 補中益気湯, 人參養榮湯のテガフルとの併用療法に関する有用性の検討. 薬理と治療 1993; 21: 4423-4434.
- 14) Hosokawa A, Ogawa K, Ando T, et al. Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study. Anticancer Res 2012; 32: 2545-2550.
- 15) 工藤義雄, 森温理, 浅井昌弘, 他. 加味帰脾湯(EK-49)の各種神経症に対する臨床評価. 臨床医薬 1992; 8: 2989-3007.
- 16) 横張龍一, 岸本進, 谷本潔昭, 他. シューグレン症候群の眼乾燥症状および口腔乾燥症状に対する人參養榮湯(EK-108)の臨床効果. 臨床医薬 1993; 9: 1959-1968.
- 17) 宮崎保, 内野治人, 木村郁郎, 他. 再生不良性貧血に対する人參養榮湯(EK-108)の臨床的有用性. 臨床医薬 1994; 10: 2591-2603.
- 18) 櫻川信男, 安永幸二郎, 野村武夫, 他. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する TJ-137ツムラ加味帰脾湯の多施設臨床評価. 臨床と研究 1993; 70: 3711-3718.
- 19) 矢部博興, 小田切正孝, 大沢武志, 他. 薬剤性口渇およびその他の身体症状に対する白虎加人參湯(TJ-34)の効果. 新薬と臨床 1991; 40: 1367-1375.
- 20) 菊池清公. 慢性活動性肝炎に対する小柴胡湯の臨床評価, プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験. Methods in Kampo Pharmacology (第3回白樺湖シンポジウム記録集) 1998; 3: 2-9.
- 21) 山上裕章. 腰痛, 腰下肢痛に対する漢方薬. ペインクリニック 2011; 32: 663-671.
- 22) 熊田卓, 熊田博光, 与芝真, 他. TJ-68ツムラ芍薬甘草湯の筋痙攣(肝硬変に伴うもの)に対するプラセボ対照二重盲検比較試験. 臨床医薬 1999; 15: 499-523.
- 23) Mantani N, Kogure T, Sakai S, et al. Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. Phytomedicine 2002; 9: 280-287.
- 24) 伊藤隆, 菅生昌高, 千々岩武陽, 他. 当院の随証治療における甘草および黄芩による副作用の臨床的特徴. 日東医誌 2010; 61: 299-307.
- 25) 五野由佳里, 小田口浩, 早崎知幸, 他. 漢方薬による薬物性肝障害の症例検討. 日東医誌 2010; 61: 828-833.
- 26) 赤瀬朋秀. 薬剤師が知っておきたい漢方薬の Drug Information. 漢方トウデイ 2012; 8-9.
- 27) 加地正郎, 柏木征三郎, 山木戸道郎, 他. TJ-9ツムラ小柴胡湯の感冒に対する Placebo 対照二重盲検群間比較試験. 臨床と研究 2001; 78: 2252-2268.