

原 著

排尿困難に対する漢方薬 ～牛車腎気丸を中心に～

城戸 克己, 日高 大介, 福田 直通

第一薬科大学 生薬学分野

The Effect of Japanese Kampo Medicine for difficult voiding

Katsumi KIDO, Daisuke HIDAHA, Naomichi FUKUDA

*Laboratory of Pharmacognosy Daiichi University of Pharmacy
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan*

1. はじめに

排尿困難は、「蓄尿障害」と「排尿障害」に分類され、これらの症状を「下部尿路症状」(lower urinary tract symptom : LUTS)といわれる。LUTSは、膀胱や尿道、尿道括約筋などの機能障害によって引き起こされる蓄尿、排尿、排尿後における多彩な自覚症状を総称したものである。排尿困難の代表的疾患として男性では前立腺肥大症が最も多く、「前立腺肥大症診療ガイドライン」などが参考となる。女性の排尿困難も少ないがみられ「女性下部尿路症状診療ガイドライン」が参考となる¹⁾。また、排尿困難には、過活動膀胱 (Overactive bladder)の合併症もみられる。過活動膀胱は、突然に起こる強尿意を生じ、排尿を我慢することが出来ないような尿意切迫を必須症状とし切迫性尿失禁、頻尿などを主な症状とする。頻尿、尿意切迫感を感じている過活動膀胱の有病者は国内でも810万人もいると推定されている²⁾。多くの中高年男性は、LUTSを有しており、国内の60歳以上の男性の78%が何らかのLUTSを訴え、夜間・昼間の頻尿が特に多く、尿勢低下、残尿感、尿意切迫感、切迫性尿失禁などを有している。尿失禁については、1993年時点で約400万人の尿失禁罹患者が存在しているとの報告もある³⁾。これらの症状は、特に罹患者のQOLの低下が問題となる。

本稿では、排尿障害の原因となる前立腺肥大症の治療に用いられている漢方薬の牛車腎気丸を中心にこれまでの報告と、前立腺肥大症、下部尿症候群および頻尿に使用される漢方処方について解説を行う。

2. 西洋医学的病態

排尿困難は、下部尿路閉塞と膀胱排尿筋の低活動があり、代表的疾患として男性では前立腺肥大症が最多であり、下部尿路障害を定量化し整理する事が重要であり、その症状を把握するには「国際前立腺症スコア」(International Prostate Symptom Score: IPSS) (表 1) が用いられる⁴⁾。IPSS の重症度として軽症：(0～7 点)、中等症 (8～19 点)、重症 (20～35 点) であり、QOL スコア (表 2) では、軽症：(0, 1 点)、中等症：(2, 3, 4 点)、重症：(5, 6 点) としている。

表 1 国際前立腺症スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS)

	全くない	5 回に 1 回 の割合よ り少ない	2 回に 1 回 の割合よ り少ない	2 回に 1 回 の割合く らい	2 回に 1 回 の割合よ り多い	ほとん どいつ も
1. この 1 ヶ月間に、尿をしたあとに まだ尿が残っている感じがありま したか。	0	1	2	3	4	5
2. この 1 ヶ月間に、尿をしてから 2 時間以内にもう一度しなくてはな らないことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
3. この 1 ヶ月の間に、尿をしている 間に尿が何度もとぎれることがあ りましたか。	0	1	2	3	4	5
4. この 1 ヶ月の間に、尿を我慢する のが難しいことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
5. この 1 ヶ月の間に、尿の勢いが弱 いことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
6. この 1 ヶ月の間に、尿を始めるた めにお腹に力を入れることがあり ましたか。	0	1	2	3	4	5
7. この 1 ヶ月間に、夜寝てから朝起 きるまでに、ふつう何回尿をするた めに起きましたか。	0 回	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回以上
	0	1	2	3	4	5
	<u>1 から 7 の点数合計</u> 点					

表 2 QOL スコア

	とても 満足	満足	ほぼ 満足	なんと もいえ ない	やや 不満	いやだ	とても いやだ
現在の尿の状態がこのま ま変わらずに続くとした ら、どう思いますか	0	1	2	3	4	5	6

(日本泌尿器科学会/編 前立腺肥大症診療ガイドライン RichHill Medical 2011 より)

表 3 過活動膀胱スコア(Overactive Bladder Symptom Score : OABSS)

質 問	症状	点 数	頻度
1 朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか		0	7回以下
		1	8~14回
		2	15回以上
2 夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか		0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回以上
3 急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか		0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
4 急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか		5	1日5回以上
		0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
	4	1日2~4回	
	5	1日5回以上	
	合計点数		点

(日本泌尿器科学会/編 前立腺肥大症診療ガイドライン RichHill Medical 2011 より)

前立腺肥大症は、過活動膀胱(Over Active Bladder : OAB)を合併することも多い。過活動膀胱の診断基準として過活動膀胱スコア(Overactive Bladder Symptom Score : OABSS) (表 3) を用いる。その中で尿意切迫感スコア (質問 3) の点数が 2 点以上かつ OABSS 合計スコアが 3 点以上としており、過活動膀胱の重症度判定は、軽症 : (5 点以下), 中等症 (6~11 点), 重症 (12 点以上) としている⁵⁾。

排尿困難の診断は、自覚的症状をこのようなスコアにより把握し、他覚的検査である尿流量検査の最大尿流率と経腹部エコーによる残尿量測定により行われる⁵⁾。

3. 西洋医学的薬物療法

薬物療法

排尿障害と過活動膀胱に対する薬物を (表 4) に記載する⁶⁾。平滑筋の収縮による機能的閉塞には収縮を阻害し閉塞を解除する α_1 遮断薬が使用される。 α_1 遮断薬は、単独でも前立腺肥大症や神経因性膀胱の排尿筋過活動を改善するので過活動膀胱症状に対しても有効である。副作用として起立性低血圧などがある。最近、注目された副作用に術中虹彩緊張低下症候群 (intraoperative floppy iris syndrome : IFIS) を生じることがあり、眼科手術の際には眼科医にその旨を伝える必要がある。 5α -還元酵素阻害薬は、テストステロンをより活性の強いジヒドロテストステロンに変換させる 5α -還元酵素を阻害し、前立腺を縮小させる。抗アンドロゲン薬は、合成黄体ホルモン製剤で、視床下部から下垂体に対してネガティブフィードバックをかけて精巣からのテストステロン分泌を抑制すると同時に、前立腺細胞のテストステロンの取り込み阻害作用、ジヒドロテストステロンとレセプター蛋白との結合を阻害する。副作用として、肝機能障害、勃起障害、性欲減退、女性化乳房などがある。抗コリン薬は、排尿困難とともに尿意切迫、切迫性尿失禁、頻尿を主な症状とする過活動膀胱に対しても推奨されている。抗コリン作用とカルシウム拮抗作用のあるプロピペリン (バップフォー) も使用される。高齢者では抗コリン薬による口渇、便秘、認知機能低下などの副作用が出現しやすく、他に抗コリン作用を有する薬剤との併用に注意が必要となる。ホスホジエステラーゼ 5 (Phosphodiesterase-5 : PDE-5) 阻害薬は、勃起障害 (Erectile dysfunction : ED) の治療薬であるが、尿道や前立腺の平滑筋も NO を介して弛緩することが知られているため PDE-5 阻害薬は男性下部尿路症状に対しても改善効果を示すことが期待される。選択的 β_3 受容体アゴニストは、膀胱平滑筋に存在している β_3 アドレナリン受容体に作用し膀胱を弛緩させ、蓄尿を行う。本剤は、抗コリン薬に特徴的な副作用がほとんど認められない^{1), 3), 5), 6)}。

表 4 薬物選択の指標と特徴

	排尿障害		過活動	夜間	夜間	特徴
	男性	女性	膀胱	頻尿	多尿	
α1 遮断薬 (ハルナール, フリバス, ユリーフ)	●※	■	●※	●		尿道出口閉塞の緩和
5α-還元酵素阻害薬 (アボルブ)	●			●		前立腺縮小
抗アンドロゲン薬 (ルトラルール, プロスタールなど)	●					前立腺縮小
植物・アミノ酸製剤 (パラプルスト, セルニルトンなど)	●			●		抗酸化・抗炎症
抗コリン薬, フラボキサート (ブラダロン, デトルシトールなど)	●※	●※	●	●		膀胱 知覚路の抑制
低用量 PDE-5 阻害薬 (ザルティア)	●			●		尿道・前立腺平滑筋の弛緩
選択的β3 受容体アゴニスト (ベタニス)			●			膀胱の弛緩
デスマプレシン					●	
NSIDs(ロキソニン, セレコックス)					●	
漢方薬 (八味地黄丸, 牛車腎気丸など)	●	●	●	●	●	

※ 第一選択薬 ■ウラピジルは適応あり

(文献 6 より 改変)

4. 漢方医学的治療

泌尿器科漢方研究会の会員アンケートによると、88.6%が何らかの形で漢方薬を処方している。漢方薬を処方している疾患として「前立腺肥大症」が 43.2%で最も多く、「前立腺炎」、「膀胱炎」、「尿路結石症」が 20%台で続き、「頻尿・尿失禁」、「尿路不定愁訴」は 10%台となっている⁷⁾。

前立腺肥大症に使用されている漢方薬は、まず腎虚を治療する補腎剤（六味丸、八味地黄丸、牛車腎気丸）の使用が多く、ついで清熱利尿剤（竜胆瀉肝湯、五淋散、猪苓湯、猪苓湯合四物湯、清心蓮子飲）が使用される。これらの処方下部尿症候群、頻尿にも使用されている。前立腺肥大症に対する漢方方剤の

選択法を（図1）に示す^{8),9)}。

《体 力》	手足の冷感なし	手足の冷感あり
実 証	竜胆瀉肝湯 五淋散	猪苓湯(証に無関係)
中間証	六味丸	猪苓湯合四物湯
虚 証	八味地黄丸	牛車腎気丸 清心蓮子飲

図1 前立腺肥大症における漢方の治療指針（文献8より）

(1) 前立腺肥大症に使用されている漢方方剤^{10), 11)}

竜胆瀉肝湯（りゅうたんしゃかんとう） 原典：「薛氏医案」

〔構成生薬〕当帰 5.0，地黄 5.0，木通 5.0，黄芩 3.0，沢瀉 3.0，車前子 3.0，竜胆 1～1.5，山梔子 1～1.5，甘草 1～1.5

〔解説〕膀胱および尿道における炎症に用いるもので，実証に属し，急性あるいは亜急性の淋毒性尿道炎，バルトリン腺炎，あるいは膀胱炎などで小便渋通，帯下のあるもの，また膿尿，陰部腫痛，鼠経腺が腫れているものなどに用いる。一般に体力が未だ衰えず，脈も腹部も相当に力があるものを目標にする。

同名異方の一貫堂家方の竜胆瀉肝湯は四物湯と黄連解毒湯との合方である温清飲を基本にしている。薛氏・竜胆瀉肝湯に芍薬，川芎，黄連，黄柏，連翹，薄荷，防風を加味したもので，やや慢性症に用いられる。

〔効能又は効果〕比較的体力があり，下腹部筋肉が緊張する傾向があるものの次の諸症：排尿痛，残尿感，尿の濁り，こしけ

五淋散（ごりんさん） 原典：「太平惠民和剂局方」「古今医鑑」

〔構成生薬〕茯苓 5.0～6.0，当帰 3.0，黄芩 3.0，甘草 3.0，芍薬 2.0，山梔子 2.0，地黄 3.0，沢瀉 3.0，木通 3.0，滑石 3.0，車前子 3.0（地黄以下がなくても可）

〔解説〕膀胱炎および尿道の炎症性疾患で，それほど症状の強くない例に使用できる。竜胆瀉肝湯ほど実証でなく，膀胱炎症状も強くなく，しかも清心蓮子飲ほど慢性・虚証でもないという程度の状態に用いられる。

「和剂局方」の五淋散は，赤茯苓，当帰，甘草，山梔子，赤芍薬の6味からなり，「古今医鑑」の五淋散は，これに黄芩が加味され，さらに「一方に，生地黄，

沢瀉，木通，滑石，車前子，各等分を加う」ともある。

〔効能または効果〕頻尿，排尿痛，残尿感

清心蓮子飲（せいしんれんしいん）原典：「太平惠民和劑局方」

〔構成生薬〕蓮肉 4.0，麦門冬 4.0，茯苓 4.0，人参 3.0，車前子 3.0，黄芩 3.0，黄耆 2.0，地骨皮 2.0，甘草 1.5~2.0

〔解説〕心と腎の熱を冷まし，脾と肺の虚を補うのが目的である。すなわち，精神過勞により心と肺を損じ，酒色におぼれ不摂により脾と腎をやぶり，発熱，炎症，充血などを生じた場合に用いてよい。目標としては疲れると尿が混濁する慢性の淋疾や腎臓や膀胱炎，また排尿に力なく尿が後に残る気味のある者に用いる。また，米のとぎ汁のような帯下（こしけ）のある婦人，糖尿病で油のような尿のであるもの。腎臓結核で尿が濁り熱や炎症，血尿のあるものの，あるいは遺精，性的神経衰弱，口内炎のあるものなどにも応用できる。

〔効能または効果〕全身倦怠感があり，口や舌が乾き，尿が出渋るものの諸症：残尿感，頻尿，排尿痛

猪苓湯（ちよれいとう）原典：「傷寒論」

〔構成生薬〕猪苓 3.0，茯苓 3.0，滑石 3.0，沢瀉 3.0，阿膠 3.0

〔解説〕急性膀胱炎に用いられ，頻尿，残尿感，排尿痛，血尿を伴う諸種の腎泌尿器疾患に応用され，尿路結石の排石を促進するとされる。原点では，下痢にも用いる。

利尿剤といわれる五苓散に類似し，五苓散の桂皮と朮の代わりに，滑石と阿膠をいれたものである。

〔効能又は効果〕尿量が減少し，尿がでにくく，排尿痛あるいは残尿感のあるもの。

猪苓湯合四物湯（ちよれいとうごうしもつとう）原典：「本朝經驗方」

〔構成生薬〕当帰 3.0~4.0，芍薬 3.0~4.0，川芎 3.0~4.0，地黄 3.0~4.0，猪苓 3.0，茯苓 3.0，滑石 3.0，沢瀉 3.0，阿膠 3.0

〔解説〕猪苓湯と四物湯の合方である。猪苓湯証でややこじれたものに使用する。猪苓湯合四物湯は，元来は血尿に用いる漢方であるが，現在は，慢性再発性尿路感染症などに応用されることが多い。比較的長期にわたり尿路の愁訴が続く例によい。虚弱者では胃腸障害に注意が必要である。

〔効能又は効果〕皮膚が乾燥し，色つやの悪い体質で胃腸障害のない人の次の諸症：排尿困難，排尿痛，残尿感，頻尿

六味丸（ろくみがん）原典：「小児直訣」

地黄 5.0～6.0，山茱萸 3.0，山薬 3.0，沢瀉 3.0，茯苓 3.0，牡丹皮 3.0（湯）

〔解説〕別名を六味地黄丸（ろくみじおうがん）ともいう，この証は，八味地黄丸に準じ，しかも陰証と決めがたく附子の用いられないものに処方される。八味地黄丸から桂皮，附子を去ったものである。食欲不振，下痢傾向のあるものには禁忌。

原典では，小児の発育遅延などに用いるとされている。現在では，排尿障害，頻尿，浮腫，かゆみなどに用いられる。

〔効能又は効果〕疲れやすくて尿量減少または多尿で，ときに口渴があるものの次の諸症：排尿困難，頻尿，むくみ，かゆみ

八味地黄丸（はちみじおうがん）原典：「金匱要略」

地黄 5.0～6.0，山茱萸 3.0，山薬 3.0，沢瀉 3.0，茯苓 3.0，牡丹皮 3.0，桂皮 1.0，附子 0.5～1.0（湯）

〔解説〕別名を腎気丸，八味腎気丸，崔氏八味丸という。腎の機能の衰微を目標にして用いる。いわゆる腎虚の方剤である。幼少年に用いること少なく，老人病の薬方ともいうべきで中年以後高齢者に用いる。平素，胃腸虚弱で下痢傾向のあるものや，胃内停水のあるもの，嘔吐悪心のあるものは禁忌のことが多い。本方を服して後，往々食欲減退を訴えるものがある。このような場合は適応症でないから転方すべきである。

八味地黄丸は，主として腎・泌尿器・生殖器および腰以下の運動器疾患などに用いられ，加齢に伴う諸症状に応用される。

〔効能又は効果〕疲れやすくて，四肢が冷えやすくて，尿量減少または多尿でときに口渴がある次の諸症：下肢痛，腰痛，しびれ，老人のかすみ目，かゆみ，排尿困難，頻尿，むくみ

牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）原典：「濟生方」

地黄 5.0～6.0，山茱萸 3.0，山薬 3.0，沢瀉 3.0，茯苓 3.0，牡丹皮 3.0，桂皮 1.0，附子 0.5～1.0，牛膝 2.0～3.0，車前子 2.0～3.0（湯）

〔解説〕八味丸に牛膝，車前子を加えた処方である。八味丸の利水作用を増強させる時つまり，浮腫，尿量減少，腰痛の強いものに用いる。胃腸が弱く下痢傾向のあるもの，胃内停水が著明のもの，服用により食欲減退するものには用いてはならない。

〔効能又は効果〕疲れやすくて，四肢が冷えやすくて尿量減少または多尿で時に口渴がある次の諸症：下肢痛，腰痛，しびれ，老人のかすみ目，かゆみ，排尿困難，むくみ

(2) 牛車腎気丸の臨床報告

前立腺肥大疾患の漢方治療として男性下部尿路症状に、八味地黄丸、牛車腎気丸が推奨グレード C1 とされており⁴⁾、過活動膀胱に対する薬物療法で牛車腎気丸は、女性下部尿路症状診療ガイドラインにて推奨グレード C1 とされている¹²⁾。これまでの臨床報告として、池内らは、尿路不定愁訴を訴える 50 歳以上で虚証タイプ、かつ胃腸障害のない 48 症例（男性 34 例、女性 14 例）に対し牛車腎気丸を 4 週間服用後の評価で下腹部痛・不快感、残尿感、排尿時痛・不快感に対して有効率は、50%以上で、昼間頻尿 44.2%、尿意切迫感 35.7%、排尿困難 30.8%、夜間頻尿 28.6%と良好な改善がみられたと報告している¹³⁾。横山らは、暑がり、のぼせならびに著しい胃腸虚弱である患者を除外した過活動膀胱患者 18 例（男性 10 例、女性 8 例）に対して牛車腎気丸を 4 週間投与し、投与前後での比較において IPSS、QOL スコアならびに尿意切迫感の回数が有意に改善されたと報告している。この中で有害作用は 3 例に見られ 1 例は、便秘により中止となり、他の 2 例は、胃部不快感と軟便であったが継続が可能であったと報告している¹⁴⁾。吉田は、尿路感染症、尿路結石、尿路悪性腫瘍に起因しない下部尿路症状のある 109 例（男性 86 例、女性 23 例）に対して牛車腎気丸エキスを 4 週から 8 週間投与後に自覚症状が改善したものが 50 例あり、この中で虚血性心疾患、脳梗塞を合併する症例で特に有効率が高かったと報告している¹⁵⁾。石塚らは、前立腺肥大症に過活動膀胱を伴いかつ α_1 受容体遮断薬のタムスロシンを 8 週間以上服用しても頻尿および尿意切迫感を有する 80 歳未満の男性患者 18 例を 2 群に分けたクロスオーバー・非盲検 RCT を行っている。A 群は、最初の 4 週間は、タムスロシンと牛車腎気丸を併用、次の 4 週間は、タムスロシンのみを投与。B 群は、最初の 4 週間は、タムスロシンのみ投与、次の 4 週間は、牛車腎気丸との併用を行っている。いずれの群も牛車腎気丸併用において尿失禁回数と QOL に有意な改善がみられている。牛車腎気丸による副作用は、胃部不快感、下痢が各 1 例出現したが軽微であったと報告している¹⁶⁾。八木らは、過活動膀胱で抗コリン剤を投与されるも下部尿路症状の改善が得られなかった患者で利尿減少または頻数があり、疲労や倦怠感を認めやすく、下半身虚弱や冷えなど「腎虚」の使用目標を伴う 11 例（男性 4 例、女性 7 例）に対して八味地黄丸を 2 週間投与して症状の改善がなかった場合には牛車腎気丸への変更（5 例）を行い、治療前と治療後 3 ヶ月の比較において、IPSS と QOL スコア、前立腺肥大症影響度スコアおよび酸化ストレスマーカーとなる尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の有意な改善を示し、副作用により中止となった症例は 1 例も見られなかったと報告している¹⁷⁾。梶原らは、女性の過活動膀胱患者 44 例に対して牛車腎気丸を 8 週間投与し、その安全性と有効性をプロスペク

タイプに評価している。評価の結果は、排尿回数と IPSS を有意に低下させた。IPSS-QOL による判定は、有効以上が 53%であり、軽微な副作用として胃部不快感、吐き気および軟便が 9%出現したと報告している¹⁸⁾。

5. おわりに

東洋医学において‘腎’は、成長、発育、生殖に関する働きに関係しており生命力のもとである‘先天の気’と言われ生まれながらにして決まっているエネルギーを蔵する場所と考えられている。先天の気を腎気と言い、腎気が減少することを腎虚といい、老化や不摂生によりこの腎のエネルギーが減少してくると泌尿器系の疾患も起こってくる。腎虚を補う漢方薬には補腎剤と呼ばれる八味地黄丸や牛車腎気丸がある¹⁹⁾。

牛車腎気丸は、基礎的なエビデンスも報告されており、Zhang らは、ラットを用いた実験で、膀胱内酢酸注入によって誘発される排尿筋過活動を牛車腎気丸が抑制すること²⁰⁾、Imamura らは、C 繊維の活性化に関与する神経伝達物質であるタキキニン類および受容体の発現を免疫染色と RT-PCR で検討しており、膀胱への酢酸注入によるこれらの発現を牛車腎気丸が抑制することで膀胱過活動の一部を抑制すると示唆している²¹⁾。Gotoh らは、牛車腎気丸が排尿反射中枢電気刺激による排尿筋収縮は抑制しないが、膀胱進展誘導により膀胱収縮頻度を抑制するとしている。また、この中でκオピオイド受容体の介在も示唆している²²⁾。

今回、牛車腎気丸を中心に有効であった臨床報告と基礎的エビデンスを紹介した。今後は、高齢化社会とともに、ますますこのような排尿困難を呈する罹患者が増大してくる可能性がある。これらの症状に対して西洋医学的治療だけでなく、比較的副作用が少ない漢方薬を併用することにより現在の治療の相補的な役割を果たし、患者の QOL の向上が期待できるものとする。

文献

- 1) 本間之夫：排尿に関する疫学的研究：日本排尿機能学会誌 14 (2)：266-277 (2003)
- 2) Minds ガイドラインセンター，男性下部尿路症状診療ガイドライン：日本排尿機能学会/男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編集：ブラックウエルパブリッシング株式会社 (2008)

- 3) 鈴木康友, 齋藤友香, 近藤幸尋: 高齢男性における下部尿路症状 LUTS とは?, 日医大会誌, 6 (3) : 130-134 (2010)
- 4) Minds ガイドラインセンター, 前立腺肥大症診療ガイドライン: 日本泌尿器科学会/編 リッチヒルメディカル(2011)
- 5) 今日の治療薬 2016, 南江堂
- 6) 今日の治療指針 2015, 医学書院
- 7) 泌尿器科漢方研究会 20 年を振り返って: Progress in Medicine, Vol.23 No.3 : 165(969)-181(985) (2003)
- 8) 池内隆夫: 排尿障害の最新治療—漢方療法, 臨床と研究, 80 巻 8 号 : 65-69 (2003)
- 9) 池内隆夫: 頻尿の漢方治療, 排尿障害プラクティス, Vol.12 No.2 : 13(111)-18(116) (2004)
- 10) 一般漢方処方の手引き, 厚生省薬務局監修: じほう
- 11) 臨床医のための漢方薬概論, 稲木一元: 南山堂
- 12) minds ガイドラインセンター 女性下部尿路症状診療ガイドライン 日本排尿機能学会編集 リッチヒルメディカル (2013)
- 13) 池内隆夫, 井口宏, 吉川裕康ほか: 尿路不定愁訴症候群に対する漢方薬の薬効評価法に関する研究—牛車腎気丸の臨床的有用性の検討—, 泌尿器外科:9(12), 1207-1211 (1996)
- 14) 横山光彦, 井上雅, 大和豊子ほか: 過活動膀胱に対する牛車腎気丸の有用性に関する検討, 西日泌尿: 68:51-54 (2006)
- 15) 吉田実: 腎虚と下部尿路症状—牛車腎気丸を投与した 109 例の検討—, 日東医誌, Vol.57 No5 : 633-637 (2006)
- 16) 石塚 修, 山西友典, 後藤百万ほか: LUTS 新たなエビデンス 漢方製剤の臨床効果—牛車腎気丸を中心として, Urology View, 7 : 81-84 (2009)
- 17) 八木宏, 西尾浩二郎, 佐藤両ほか: 抗コリン剤抵抗性過活動膀胱に対するは八味地黄丸およびその加味方の効果の検討, 日東医誌, Vol.64 No.2 : 99-103 (2013)
- 18) KAJIWARA M, MUTAGUCHI K : Clinical Efficacy and Tolerability Of Gosha-Jinki-Gan, Japanese Traditional Herbal Medicine, In Females With Overactive Bladder, Acta Urol. Jpn : 54:95-99 (2008)
- 19) 関口由紀, 窪田吉信, 小菅孝明ほか: . 泌尿器疾患, 治療, Vol.85, No.1 : 79-84.(2003)
- 20) Zhang X, Ishizuka O, Tanabe T et al : . Effects of goshajinkigan (niu-che-sen-qi-wan) for resiniferatoxin-sensitive afferents on detrusor overactivity induced by acetic acid in conscious rats, Am J Chin Med, 34 : 285-29 (2006;)
- 21) Imamura T, Ishizuka O, Aizawa N et al : Gosha-jinki-gan Reduces Transmitter

Proteins and Sensory Receptors Associated with C Fiber Activation Induced by Acetic Acid in Rat, Urinary Bladder. Neuroural Urodyn, 27 : 832-837 (2008)

22) Gotoh A, Goto K, Sengoku A et al : Inhibition Mechanism of Gosha-jinki-gan the Micturition Reflex in Rats, J Pharmacol Sci, 96 : 115-123 (2004)