

小柴胡湯による副作用検討班報告： C型ウイルス慢性肝炎患者への 小柴胡湯投与に関するガイドライン

鈴木 宏^{a)} 熊田 博光^{b)} 佐藤 篤彦^{c)} 白木 公康^{d)} 本間 行彦^{e)} 小暮 敏明^{f)} 寺澤 捷年^{*f)}

^{a)}前・山梨医科大学長, ^{b)}虎ノ門病院消化器科, ^{c)}京都予防医学センター附属診療所,
^{d)}富山医科薬科大学医学部ウイルス学, ^{e)}北大前クリニック, ^{f)}富山医科薬科大学医学部和漢診療学

Guidelines of Sho-saiko-to/Xiao-Chaihu-Tang treatment in patients with chronic hepatitis C

Hiroshi SUZUKI^{a)} Hiromitsu KUMADA^{b)} Atsuhiko SATO^{c)} Kimiyasu SHIRAKI^{d)}
Yukihiko HONMA^{e)} Toshiaki KOGURE^{f)} and Katsutoshi TERASAWA^{*f)}

^{a)}Former President, Yamanashi Medical University, ^{b)}Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital,
^{c)}Foundation "Kyoto Preventive Medical Center", ^{d)}Department of Virology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical & Pharmaceutical University, ^{e)}Hokudaimae Clinic, ^{f)}Department of Japanese Oriental
(Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University

(Accepted May 9, 2000.)

Abstract

In the last decade, interstitial pneumonia (IP) presumably induced by Sho-saiko-to/Xiao-Chaihu-Tang has emerged when treating patients with chronic hepatitis C. Here, we present the guidelines for the safe use of Sho-saiko-to.

To reveal clinical features and pathophysiological aspects, we inspected case reports and basic studies of patients with IP probably induced by Sho-saiko-to. In addition, the association between IP and chronic hepatitis C itself was further analyzed clinically and pathologically.

It is desirable to study further the pathogenesis of IP induced by Sho-saiko-to to make the guidelines more suitable.

Key words Guideline, Sho-saiko-to (小柴胡湯), interstitial pneumonia, chronic hepatitis C.

I はじめに

1996年に小柴胡湯が原因と考えられる間質性肺炎(IP, interstitial pneumonia)により, 10人の死亡例があったことが厚生省の緊急安全情報¹⁾で明らかにされ, マスメディアによって大きく報道された。その内容を要約すると, C型慢性肝炎患者に対して, インターフェロン療法と小柴胡湯の併用療法が禁忌とされた(1994年1

月)以降, 小柴胡湯単独で誘発されたと考えられる間質性肺炎が88例で発症し, その中に死亡例(10例)を含んでいるというショッキングなものであった。

その結果, 医療の現場にさまざまな混乱がもたらされた。日常の外来診療において, 不安になった患者さんは, 「先生, このあいだ死亡者がでたという薬は私の飲んでる薬と同じでしょうか。怖くなって服用するのをやめているのですが。」と質問をしてくる。あるいは医師の間からも, 「小柴胡湯はとりあえず中止にしたのだが, 実際は

*〒930-0194 富山市杉谷 2630
2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

どのように投与すればよいのだろうか」というような疑問をよく耳にするようになった。

このような現状から小柴胡湯の副作用問題は軽視できない問題といえよう。しかしながら、これまでのところ

わが国を代表する漢方方剤である小柴胡湯による副反応に対して、その原因究明や予防・早期診断法の確立などについて関連学会として十分な対応がなされていなかった。そこで、小橋恭一和漢医薬学会理事長を发起人として小柴胡湯による副作用検討班（班長・鈴木宏 前山梨医科大学学長）が小柴胡湯の安全な運用法（ガイドライン）を提示することを目的に発足したわけである（表I）。今回、これまでの小柴胡湯の臨床研究や作用に関する研究、蓄積された副反応情報の検討を行い、小柴胡湯の適正使用、間質性肺炎を中心とした副反応予防、およびその早期診断、治療に関する指針を策定するに至ったのでここに提示する。

表 I 小柴胡湯による副作用検討班の構成

	所 属	氏 名
班 長	前・山梨医科大学長	鈴木 宏
班 員	虎の門病院 消化器科部長	熊田博光
	京都予防医学センター附属診療所長	佐藤篤彦
	富山医科薬科大学医学部ウイルス学教授	白木公康
	同 和漢診療学教授	寺澤捷年
	前・北海道大学保健診療所長・教授	本間行彦
	現・北大前クリニック・院長	
事務局	富山医科薬科大学医学部和漢診療学	小暮敏明

II 過去の小柴胡湯誘発間質性肺炎症例の検討

1) 小柴胡湯誘発間質性肺炎の特徴

表 II 小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床像

発症までの投与期間 (日)		78.9±121.0 (n=80)
発症から投与中止までの期間 (日)		6.9±9.3 (n=84)
初発症状	咳嗽	87.6 %
	呼吸困難	85.9 %
	発熱	79.8 %
末梢血		
臨床検査所見	白血球数	7823±3324/mm ³ (n=77)
	好酸球数	246±288/mm ³ (n=56)
	LDH	681±310IU/L (n=74)
	CRP	5.3±4.9mg/dL (n=53)
血液ガス分析		
	PaO ₂	48.5±13.0 Torr (n=76)
	PaCO ₂	33.5±6.3 Torr (n=71)
気管支肺洗浄液 (n=17)		
	肺胞マクロファージ	38.0±28.6 %
	リンパ球	46.2±29.2 %
	好中球	12.4±16.6 %
	好酸球	3.2±3.5 %
	CD4/CD8 ratio	0.61±0.51
胸部 X 線像 (n=41)		
	スリガラス状影	58.5 %
	浸潤影	26.8 %
	スリガラス状影+浸潤影	14.6 %
胸部画像所見	胸部 CT 像 (n=24)	
	ground-glass opacity	29.2 %
	air-space consolidation	45.8 %
	ground-glass opacity + air-space consolidation	4.2 %
	nodular shadow	16.7 %

1990年1月から97年の間の、全国各施設からの小柴胡湯による薬剤性肺炎の副作用報告は131例で、このうち、特発性間質性肺炎(IIP, idiopathic interstitial pneumonia), 慢性関節リウマチの肺病変のような膠原病肺, Interferon- α (IFN- α), 金製剤, 抗菌剤, 非ステロイド性抗炎症薬などによる薬剤性肺炎が明らかなるものを除外し, 小柴胡湯単独に起因する確実な薬剤性肺炎100例を調査対象とした。100例の背景は, 平均年齢 64.5 ± 8.2 歳, 男/女=69/31, 小柴胡湯の治療対象疾患は, 慢性肝炎52例, 肝硬変症29例, 肝機能障害18例(アルコール性6例, 薬剤性1例, 原因不明11例), ITP(特発性血小板減少性紫斑病, idiopathic thrombocytopenic purpura)1例であり, HCV抗体陽性者は75.7%であった。臨床像の特徴を表IIに示す。小柴胡湯内服から症状発現までの期間は, 平均 78.9 ± 121.0 日で一般的な薬剤性肺炎より長い傾向にあった。臨床検査所見ではCRP上昇, LDH高値, 低酸素血症を認め, BALF(気管支肺胞洗浄液, bronchoalveolar lavage fluid)ではリンパ球と好中球の増加, CD4/CD8比の低下がみられた。胸部X線・CT像では, 一般的な間質性肺炎の所見とともに4例で輪状影あるいは結節影が認められた。これらの症例では小柴胡湯投与前からの肺線維症の存在が推測された。病理組織学的検索では, TBLB(経気管支肺生検, trans bronchial lung biopsy)でリンパ球浸潤を主とする胞隔炎や器質性肺炎の像が観察された。これらの画像所見, BALF所見, 病理所見はすべての薬剤性肺炎に共通であって, 小柴胡湯による間質性肺炎に特異的なものではなかった。^{2,3)}

2) 治療の検討

小柴胡湯の投与中止のみで軽快した例が12例, ステロイド経口投与が29例, ステロイドパルス療法が54例であった。90例はすみやかに治癒したが10例は死亡に至っている。^{2,3)}

3) 死亡例の検討

生存例90例と死亡例10例の比較検討で有意差が認められた項目は, 1) 症状出現から薬剤を中止するまでの期間(生存: 5.8 ± 7.8 日, 死亡: 15.9 ± 14.9 日), 2) 基礎疾患として呼吸器疾患を合併(生存:2.2%, 死亡:30%:特発性間質性肺炎2例; 肺気腫1例)の二点であった。一般に薬剤性間質性肺炎では, 呼吸困難発現の時点で診断を行えば, 少なくとも死亡例を経験することはないと考えられており, 早期発見・治療が臨床的に極めて重要であることを示唆する結果であった。また, 有意差はないものの治療対象が肝硬変症の場合, HCV抗体陽性の場合に死亡例が多い傾向がみられた。⁴⁾ 日本漢方生薬製剤

協会の統計(1996年3月以降)では, 治療対象疾患が肝硬変症である場合に間質性肺炎を発症した症例の死亡率は3/16例(18.8%), これに肝細胞癌を含めると7/22例(31.8%)と高率であった。⁵⁾ このことは治療対象疾患が肝硬変症あるいは肝細胞癌である場合は高リスクであることを示唆している。

III 小柴胡湯による薬剤性間質性肺炎の病態

1) C型慢性肝炎のIFN療法と間質性肺炎

薬剤誘起性肺炎の成立機序, 原因は複雑であるが臨床的には, a) drug toxicity, b) drug hypersensitivityに分類される。⁶⁾ 前者はブレオマイシンなどの抗癌剤, 免疫抑制剤によって惹起されるもので投与量と肺障害の発現との間に量的関係がある。後者はアレルギーに起因するもので, その機序にはIII型およびIV型のアレルギーが推測されている。IFN誘起性間質性肺炎にはb)が想定されており, 実際の患者から得られたBALF中のリンパ球では, 絶対数が増加し, かつIFNに対して高反応を呈することが示されている。^{7,8)} しかしながらIFN誘起性間質性肺炎はステロイドに対する反応性が悪く, 一部の症例のBALF中の細胞分画は好中球優位であることから,⁹⁾ いわゆるアレルギーに加えて, IFNというサイトカインの生物学的活性に基づいて過剰な免疫反応が誘導されている可能性が考えられている。^{10,11)} IFN投与で, interleukin-2 (IL-2), IL-2 receptor (IL-2R)が誘導されることが知られており, 間質性肺炎を合併した症例ではIFN投与時から血清soluble IL-2R (sIL-2R)が非合併例と比較して有意に増加していることが複数の施設から報告された。^{12,13)} IL-2, sIL-2Rの過剰な発現から, 主としてT細胞系の活性化が誘発されていることは明らかであり, これらがアレルギー性副反応の誘因・促進因子となっていると考えられている。

2) C型慢性肝炎の小柴胡湯と間質性肺炎

小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床的特徴から, drug hypersensitivityが主たる原因と考えられる。BALF中リンパ球の増加, CD4/CD8比の低下, 大多数の例で投薬中止・短期間のステロイド治療で後遺症を残すことなく軽快する, などいずれもアレルギー性薬剤性間質性肺炎の特徴に一致している。^{2,4,14)} 一方, 小柴胡湯が持っている免疫調節作用の関与も推測されている。IFN同様, 小柴胡湯誘発間質性肺炎においても血清中sIL-2Rが病勢を反映することから, T細胞の活性化の関与が考えられている。¹⁵⁾ 小柴胡湯が原因と考えられる間質性肺炎症例の末梢血中で, IL-4ではなくIFN- γ 産生性のCD4陽性

T細胞(Th1)が増加していることが示されており¹⁶⁾、小柴胡湯自身のIFN誘導作用も想定されている。小柴胡湯とIFNの併用は、相乗的あるいは相加的に免疫応答を増強し間質性肺炎発症につながる可能性は考えられるが、小柴胡湯を継続投与していながらIFN- α の中止により改善した間質性肺炎症例¹⁷⁾も報告されており、そのメカニズムの詳細は不明である。現状では薬剤アレルギー反応に加え、炎症性サイトカインを介した間接的な機序により、小柴胡湯が間質性肺炎のような炎症を引き起こすのではないかと考えられる。小柴胡湯によるIPの発生頻度は0.001-0.004%程度^{18,19)}と考えられており、IFNによる発生頻度(0.1-0.18%)^{20,21)}より低率である。

小柴胡湯による間質性肺炎の診断あるいは病態を議論するうえで西洋薬にはみられない、薬剤リンパ球刺激試験(DLST: drug lymphocyte stimulation test)の解釈の問題がある。一般に、ある薬物が薬剤性肺炎の原因であるという根拠には二つのケースがある。一つは臨床経過であり、もう一つはDLSTである。小柴胡湯の場合、DLST陽性であるケースが多いことから、その病態がアレルギー性間質性肺炎とされる根拠の一つにもなっている。しかし、漢方薬によるDLSTの結果判定は困難なことがある。すなわち、漢方薬はcrude drugであって、経口投与されて血中に移行している成分と移行しない成分がある。DLSTは、in vitroでリンパ球と漢方薬を反応させるため、実際に血中に存在しない成分とリンパ球が反応し、見掛け上、陽性となる場合がある¹⁵⁾。さらにDLSTのコントロールに使われる植物性血球凝集素(PHAやconAなど)が植物に含まれており、漢方薬も例外ではない。実際に、小柴胡湯(100 μ g/ml)では健常人のリンパ球においても活性化がみられること²²⁾から、現状では一般の薬剤と同様の判定基準では臨床的意義に疑問を残していると考えられる。

3) C型慢性肝炎と間質性肺炎

特発性間質性肺炎(IIP)症例でHCV(C型肝炎ウイルス)抗体の陽性率が高い²³⁾ことから、HCV感染は間質性肺炎の病因の一つである可能性が考えられている。たとえばIIP患者においてHCV抗原と交差反応するような自己抗原に対する自己抗体が存在する可能性は現在でも否定されていない。このことは小柴胡湯に合併する間質性肺炎の基礎疾患にC型慢性活動性肝炎が多いのは、単に適応疾患中に占める割合の問題ではなく、背景因子として考慮しなければならないことを意味している。一方、B型慢性肝炎には、IFN治療例を含めてIIPの発症例の報告がないこともこれを裏付けるものである。実際に急性の間質性肺炎を発症した報告の中には小柴胡

湯とIFN投与前から肺の間質性陰影が確認されていたケースがある⁹⁾。今回の研究班の検討ではHCVの感染が明らかであった患者の多数剖検例の肺では多くの症例で間質性変化を認めることが明らかとなった²⁴⁾。このことからC型慢性肝炎の多くは、すでに間質性肺炎の病態をおびており、従来の薬剤性間質性肺炎の一部は、IIPが各種薬剤で増悪した可能性が推察される。したがって小柴胡湯の投与前に、肺の間質性病変の有無を確認しておくことは臨床的必須事項と考えられる。その結果、C型慢性肝炎で、小柴胡湯投与前に肺に間質性変化を認めた症例は、急性の間質性肺炎が発症する確率が高く、不幸な転帰をとった例が多かった事実⁴⁾から高リスク群と考えるのが妥当であろう。

ただし、この肺の間質性病変を伴ったC型慢性肝炎の患者の取扱は特に慎重でなければならない。薬剤性間質性肺炎の原因薬剤の一つである小柴胡湯は、一方ではC型肝炎に関係しないIIPにおいて有効であることや、進行を遅延させた症例が報告されている²⁵⁻²⁷⁾。すなわち、小柴胡湯は個々の症例、病態にしたがって、間質性肺炎に対して正もしくは負に作用すると考えられる。これは生体側の免疫応答の差異として認識されるべきものであるが、現時点では臨床的にこれを予見する明確な手掛かりはない。今後、慢性肝炎患者の間質性肺炎を取り扱う場合には、a) C型肝炎そのものに伴う間質性肺炎、b) 薬剤(小柴胡湯成分に対する?)アレルギー性肺炎、c) IIPの合併、の3種が存在するという前提に基づいて検討することが重要と考えられる。

IV いわゆるC型慢性肝炎の治療戦略と小柴胡湯の役割

C型慢性肝炎の治療ではHCV RNAの陰性化と長期間(6ヶ月)以上に渡って血清中トランスアミラーゼを正常に保つことを目標としている。C型慢性肝炎の治療の第一選択はIFN単独療法またはIFNとリバビリン併用療法である。わが国では現在IFN単独療法のみが行われているが、治療最初の2週間、高用量連日投与し、その後約6ヵ月間、週3回の隔日投与を行う、いわゆるinduction治療を行うことにより、HCVの完全排除を示唆する完全寛解(complete response)が約40%に得られ大きな成果を挙げている。しかし約60%、とくにgenotype 1bで高ウイルス血症(bDNA法で1 mEq/ml以上、あるいはAmpliorモニター法で100 Kcopy/ml以上)の症例では90%以上が無効(non responder)である点が大きな課題となっている。これら無効例およびIFN治療非適応に対してALTの安定化(正常上限1.5

表 III C型肝炎ウイルス慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関する指針
(小柴胡湯の運用法と、それによる副反応としての間質性肺炎の早期診断と対処法)

【小柴胡湯による副作用検討班 2000年】

- 1) 小柴胡湯の「証」にしたがって用いることが望ましい。
 - ・小柴胡湯の証とは少陽病期で、胸脇苦満を認め、やや実、あるいは虚実間のもの。言い替えると：体力中等度で上腹部がはって苦しく、舌苔を生じ、口中不快、食欲不振、時により微熱、悪心などのあるもの。
 - ・体力が著しく衰えていたり、冷え症で下痢傾向のものには用いてはならない。また、体力が著しく充実し、暑がりて便秘傾向のあるものも適応とならない。
- 2) 肝細胞癌、肝硬変症が確定診断されている患者、および慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以下の患者は、漢方的診断(証)が1)に合致している症例においても投与してはならない。
- 3) 間質性肺炎の早期診断と対処法
 - i) C型慢性肝炎患者に小柴胡湯の投与を開始する際には胸部単純X線撮影を行い、スリガラス状異常陰影などが無いことを確認する。同時に呼吸音を聴取し、fine crackle(捻髪音)の有無を確認する。(必要に応じて胸部CTスキャンを施行することが望ましい。)
 - ii) 上記の診察および検査で間質性肺炎が疑われた場合には動脈血液ガス分析などを施行して病態を判断し、適切に対処すること。このような症例には原則として小柴胡湯を長期投与しないこと。
 - iii) 上記の診察および診断の結果、間質性肺炎の合併が否定された時点で「証」にしたがって小柴胡湯の投与を開始する。
 - iv) 投与開始に当たっては患者に「発熱・乾性咳嗽・呼吸困難」(とくに呼吸困難がIPに特徴的)が現れたならば服薬を直ちに中止し、すみやかに受診するよう指導を行なうこと。
 - v) 患者が上記の症状を訴えて受診した場合には、呼吸音の聴取、赤沈・CRP測定、胸部X線撮影(必要に応じて胸部CTスキャン)、血液ガス分析を施行し、間質性肺炎が発症したか否か診断する。
 - vi) 間質性肺炎の発症が疑われた場合には入院とし、速やかに小柴胡湯を中止してステロイド剤などによる適切な治療を行なう。

倍以下を持続)による肝炎の鎮静化を維持することにより、肝硬変への進展および肝細胞癌併発の抑制が期待されている。この目的のため、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸(UDCA)および小柴胡湯の投与が広く行われている。このなかで小柴胡湯²⁸⁾およびグリチルリチン製剤²⁹⁾では肝細胞癌発症を抑制したとする報告がある。

C型慢性肝炎のうち、IFN投与の出来ない例およびIFN無効例が、小柴胡湯の適応例であるが、ALT値が正常上限の1.5倍以下に維持できない例では投与を中止すべきであろう。

V C型慢性肝炎に対する小柴胡湯の使用指針(長期投与)

上述したように小柴胡湯はC型慢性肝炎あるいは肝硬変症に有効であるが、その一方では間質性肺炎という一部の症例で不幸な転帰をとった重大な副反応が出現する。したがって、小柴胡湯の効果を十分に活かすためには、漢方的・現代医学の双方の臨床的見地から、より慎

重な運用が必要である。検討した結果に基づいた、小柴胡湯による副作用検討班の「小柴胡湯のC型慢性肝炎に対する使用指針」を表IIIに示した。

VI おわりに

過去の小柴胡湯誘起性間質性肺炎の検討から本学会としての小柴胡湯のC型慢性肝炎に対する使用指針を提示した。ガイドラインを作成するに当たり、安全な運用を第一義としたため適応や投与前検査はやや厳しいものとなった。小柴胡湯単独投与においても間質性肺炎による死亡例が散発する現状においては、やむを得ないと考えている。しかしながら、本ガイドラインも他のそれと同じように今後、訂正・見直しが行われることが望ましい。本文中にも記述したように、小柴胡湯は肝硬変症の肝発症を抑制することが報告されているが、2000年1月の医薬品情報³⁰⁾に基づき、肝硬変症を本指針では禁忌とした。小柴胡湯の効果を活かすために、今後さらに詳細な臨床的・基礎的検討を行なう必要があることは論を待たない。安全性を保持しながら、小柴胡湯の臨床的有効

性をいかに活かすか、今後の研究の成果に期待している。

Ⅶ 謝 辞

本研究は、和漢医薬学会ならびに日本漢方生薬製剤協会の研究助成金により行われたものである。

Ⅷ 参考文献

- 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報，No.137, 1996.
- 2) 佐藤篤彦：小柴胡湯による間質性肺炎をめぐって 2.小柴胡湯による間質性肺炎. 日本東洋医学雑誌 **49**, 349-356, 1998.
- 3) 佐藤篤彦, 豊嶋幹生, 近藤有好, 大田健, 佐藤弘, 大隈彰：小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床的検討 一副作用報告書からの全国調査一. 日本胸部疾患学会雑誌 **35**, 391-394, 1997.
- 4) 佐藤篤彦：小柴胡湯による薬剤性肺炎. *Prog Med.* **18**, 2323-2326, 1998.
- 5) 日本漢方生薬製剤協会：医療用漢方製剤「小柴胡湯」の副作用に関する文書. 平成12年1月17日発行.
- 6) Rosenow EC 3d. : The spectrum of drug induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* **77**, 977-991, 1972.
- 7) Kamisako, T., Adachi, Y., Chihara, J., Yamamoto, T. : Interstitial pneumonitis and interferon-alfa. *BMJ* **306**, 896, 1993.
- 8) Chin, K., Tabata, C., Sataka, N., Nagai, S., Moriyasu, F., Kuno, K. : Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest* **105**, 939-941, 1994.
- 9) 小倉高志, 小田切繁樹, 鈴木周雄, 長嶋敏幸, 南康平, 山崎博之, 稲山嘉明. : C型慢性肝炎に対して小柴胡湯・インターフェロンの投与後に発症した間質性肺炎4症例の臨床的検討. 臨床放射線 **40**, 151-158, 1995.
- 10) 瀬山邦明, 大西正浩, 吉良枝郎：インターフェロンの副作用とその対策 (2)間質性肺炎. 臨床消化器科 **10**, 367-376, 1995.
- 11) 松井みづほ, 沢田勝江, 太多正之, 奥田裕爾, 南部静洋, 櫻井滋, 榎博久, 大谷信夫：C型慢性肝炎のインターフェロン療法中に発症した重症急性間質性肺炎の一例. 日胸 **52**, 884-890, 1993.
- 12) 狩野吉康, 露口雅子, 佐々木由里, 髭修平, 佐賀啓良, 松嶋喬, 宮崎保, 豊田成司, 奥内豊：C型慢性肝炎における血中可溶性インターロイキン-2レセプター. 肝臓 **35**, 326-327, 1994.
- 13) Leung, NW., Leung, JC., Tam, JS., Lau, JT., Lai, KN. : Effects of α -interferon and prednisone on serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* **87**, 113-117, 1992.
- 14) 山脇功, 桂英樹, 平良真奈子, 角陸知妹, 橋本幾太, 千代谷厚, 近藤光子, 玉置淳, 永井厚志, 金野公郎：漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎6例の臨床的検討. 日胸疾患誌 **34**, 1331-1336, 1996.
- 15) 丁宗鐵：小柴胡湯の副作用 (1)間質性肺炎の発症メカニズム. 日本病院薬剤師会雑誌 **32**, 1230-1232, 1996.
- 16) 岡田裕美, 渡辺賢治, 鈴木幸男, 鈴木邦彦, 伊藤剛, 村主明彦, 倉持茂, 土本寛二, 石野尚吾, 花輪壽彦：半夏瀉心湯, 小柴胡湯により薬剤性肝障害ならびに間質性肺炎を来した一例. 日本東洋医学雑誌 **50**, 57-65, 1999.
- 17) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報, No.118, 1993.
- 18) 田代眞一：小柴胡湯による間質性肺炎をめぐって 5.小柴胡湯と間質性肺炎の関連に関する薬理学・疫学からの検討. 日本東洋医学雑誌 **49**, 371-381, 1998.
- 19) 松島敏春：医原性肺炎としての間質性肺炎. 薬剤性肺臓炎. *Clinician* **46**, 183-186, 1999.
- 20) 飯野四郎：インターフェロンによる間質性肺炎. 治療 **7**, 2346-2351, 1994.
- 21) 太田健, 星野恵津夫：わが国の薬剤性肺炎とインターフェロン間質性肺炎. 内科 **77**, 698-702, 1996.
- 22) 宇野勝次, 高中紘一郎：アレルギー起因薬剤同定試験における小柴胡湯の抗原特異性の問題. アレルギー **47**, 1107, 1998.
- 23) Ueda, T., Ohta, K., Suzuki, N., Yamaguchi, M., Hirai, K., Horiuchi, T., Watanabe, J., Miyamoto, T., Ito, K. : Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* **146**, 266-268, 1992.
- 24) Tsubota, A., Chayama, K., Ikeda, K., Arase, Y., Koida, I., Saitoh, S., Hashimoto, M., Iwasaki, S., Kobayashi, M., Kumada, H. : Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* **19**, 1088-1094, 1993.
- 25) 本間行彦, 小笠原英紀, 谷村一則, 日下大隆, 浮田英明, 伝住直美, 川上義和：特発性間質性肺炎 (IIP) に対する漢方療法. 厚生省特定疾患間質性肺炎疾患研究班 昭和61年度研究報告書 130-131, 1986.
- 26) 本間行彦：小柴胡湯による間質性肺炎をめぐって 4. 間質性肺炎の漢方治療の有用性. 日本東洋医学雑誌 **49**, 363-370, 1998.
- 27) 本間行彦：間質性肺疾患における漢方療法の介入. *The Lung perspective* **8**, 70-75, 1999.
- 28) Oka, H., Yamamoto, S., Kuroki, T., Harihara, S., Marumo, T., Kim, SR., Monna, T., Kobayashi, K., Tango T. : Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer*. **76**, 743-749, 1995.
- 29) Arase, Y., Ikeda, K., Murashima, N., Chayama, K., Tsubota, A., Koida, I., Suzuki, Y., Saitoh, S., Kobayashi, M., Kumada, H. : The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* **79**, 1494-1550, 1997.
- 30) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報, No.158, 2000.