あきば病院における漢方製剤服用患者の ALT 変動要因の検討

中沢有紀子¹, 鈴木重紀², 根岸悦子¹, 中崎允人³, 上野光一¹, 秋葉哲生^{*3}

千葉大学大学院薬学研究院¹

帝京平成大学薬学部²

(医)伝統医学研究会あきば病院³

Investigation of Changes in ALT Levels after Administration of Kampo Medicines at Akiba Hospital

Yukiko Nakazawa¹, Sigetoshi Suzuki², Etsuko Negishi¹, Masahito Nakazaki³

Koichi Ueno¹ and Tetsuo Akiba^{*3}

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University¹

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University²

Akiba Hospital³

[Received July 27, 2005
Accepted March 18, 2006]

Japanese traditional herbal medicines (Kampo medicines) play an important role in healthcare in Japan. However, recently, adverse effects due to Kampo medicines, such as liver injury, have been reported. In order to examine the frequency of liver injury in patients taking Kampo medicines and to identify the herbs mainly responsible for liver injury, we examined ALT levels in patients before and after administration of Kampo medicines at Akiba Hospital in Sanbu-gun, Chiba Prefecture. We targeted outpatients who first came to the hospital between 1993 and 1996 and whose ALT levels before and after the administration of Kampo medicines were known. Out of the total of 305 patients, 15 patients had elevated ALT levels. Eighty-seven percent of the liver injury in these patients occurred more than 3 months after the date that Kampo medicines were first administered and the periods until it occurred varied from 2-8 months. Eleven Kampo medicine formulations were used for these patients but *Scutellariae radix* was the only herb given to all of them suggesting that this herb was responsible for the liver injury. Incidentally, herbal medicines containing only *Scutellariae radix* have previously been reported to cause liver injury. Therefore, patients treated with Kampo medicines containing *Scutellariae radix* should have regular blood tests at least once a month to check for any signs of liver injury.

Key words — kampo medicines, drug induced liver injury, *Scutellariae radix*, adverse events

緒 言

天然資源を利用した漢方薬や生薬製剤は、一般に西洋薬に比べ作用が緩和で副作用が少ないとされ、今日のわが国の医療に欠かせない存在となっている。しかし近年、漢方薬や生薬製剤による副作用報告が散見されている¹⁻⁵⁾。1992年には厚生省発行の医薬品副作用情報(現厚生労働省発行の医薬品・医療機器等安全性情報) No.117において、漢方薬による肝障害について注意が喚起された。また、インターフェロン- α 製剤と小柴胡

湯の併用による死亡例が報告され、1997年には医薬品副作用情報 No. 143に漢方薬の適正使用を求める注意が掲載された。以来、漢方薬の有効性・安全性に対する科学的評価を求める声が高まっている。

千葉県山武郡にある医療法人社団伝統医学研究会あきば病院(以下、当院と略す、医師総数3名;そのうち東洋医学会専門医兼指導医1名、非常勤の東洋医学会専門医1名)は、東洋医学を主体とした診療を実践している施設である。当院では、専門医による「証」の診断に基づき、各患者の体質や病気の進行状態にあったテーラーメイド医療を実践している。漢方エキス剤だけではなく

* 千葉県山武郡蓮沼村二-2086; Ni-2086, Hasunuma-mura, Sanbu-gun, Chiba, 289-1805 Japan

煎剤も使用しており、各患者に合わせて処方中の生薬量を調整している。しかし、このように漢方薬を適正に使用する環境が整っている施設においても漢方薬による副作用が疑われる症例を多数経験している。

漢方薬の主な副作用としては、肝機能障害、間質性肺炎や膀胱炎様症状などが報告されているが、漢方薬は複数の生薬からなり、また1つの生薬が多くの成分を含むため副作用の原因物質を直接特定することは困難である。

今回、当院で経験した漢方薬に起因すると考えられる肝障害の症例に関して、日本赤十字社で血液検査による肝障害のスクリーニング項目の一つとして用いられているALTを測定し、日常診療における簡便な肝障害スクリーニングを試みた。ALTを肝障害の簡便な指標として用いることで、漢方薬投与患者における肝障害例を大雑把に抽出できると考えられる。さらに、漢方薬を服用した外来患者における肝障害発生頻度、および各漢方薬に共通する生薬を解析し、肝障害発生と関連がみられる生薬に関しても検討を試み、漢方薬との相関について検討したので報告する。

方 法

1. カルテ調査

下記の条件でカルテ調査を行った。なお、本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、倫理的に十分に配慮された条件の下に実施された。また、患者プライバシーの保護には最大限の配慮をし、患者氏名などの個人情報についても特定できない条件下で行った。

1) 対象患者：1993年～1996年の4年間に当院を受診した初診外来患者のうち、漢方薬(煎剤またはエキス剤)を投与され、かつ投与前後のALT値が判明している症例を対象とした。なお、漢方薬の投与前にALT値を測定せず、投与後にのみALT値を測定した症例は解析対象から除外した。

2) 方法：性別、年齢、服用していた漢方薬、投与期間、漢方薬投与前後のALT値の変動の各項目についてレトロスペクティブに調査した。

2. 肝障害発現患者の解析

1) 肝障害発現患者数：対象患者のうち、ALT値の上昇が観察された症例とした。ALT値の上昇は、投与前が基準値範囲内(3-38IU/L)にあり、投与後に逸脱したもの、あるいは、投与後の値が投与前の2倍を超えたものとした。

2) 調査項目：併用薬、処方剤形、処方意図、服薬コンプライアンス

なお、他院との併診情報、併用薬、健康食品やOTC

の併用の有無については、初診時ならびに再診時に患者から聞き取り調査を行った。

3. 構成生薬の解析

肝障害発現患者が服用していた漢方薬と、その構成生薬を調査した。

4. ALT値高度上昇者の1症例の調査

ALT値が上昇した患者のうち、入院を要した1例の経過を詳細に検討した。ALT値およびAST値の経時的变化を調査し、2002年、日本消化器関連学会週間で提示された薬物性肝障害の診断基準案(以下、DDW-J2002基準)を用い、漢方薬の肝障害への関与をスコアリングした。

結 果

1. カルテ調査

ALT値が判明した症例は305例(男性106例、女性199例)であり、平均年齢は52歳、漢方薬の平均投与期間は7カ月であった。また、305例中、103例(33.8%)に黄芩と柴胡がともに配剤された古典的な柴胡剤が処方されていた。

2. 肝障害発現患者の解析

ALT値の上昇は15例にみられ、うち1例は入院を要した。ALT値が上昇した15例の平均年齢は 45.9 ± 11.7 歳であり、年齢分布に特定の傾向は認められなかった。このうち、男性2例(平均年齢44.5歳)、女性13例(平均年齢 46.1 ± 12.6 歳)であった。これは漢方薬を服用し、かつALT値が判明している男性全患者の1.9%、女性全患者の6.5%を占めていた。ALT値上昇が100単位以上であった高度上昇症例は7例(46.7%)おり、男性1例、女性6例であった。また、服用開始から3カ月以上を経てALT値上昇がみられた例は13例(86.7%)であった(Fig. 1)。

ALT値が上昇した15例中、西洋薬の併用がある症例は2例(13.3%)であり、1例は柴胡桂枝乾姜湯とエチゾラム、スルピリド、もう1例は柴胡桂枝乾姜湯とエリスロマイシン、塩酸マプロチリンを併用していた。ALT値上昇が100単位以上であった高度上昇症例7例では西洋薬を併用していなかった。処方薬を剤形別にみたところ、煎剤が4処方5例、エキス剤が7処方10例であった。また、処方意図を解析したところ、肝機能異常と関連する可能性のある疾患は胆石症の1例のみであった(Table 1)。

ALT値上昇が100単位以上であった高度上昇症例の7例では、3例において高脂血症の患者であった(Table 2)。

Fig. 1. 漢方薬の服用開始から肝障害発症までの期間

Table 1. ALT 値上昇がみられた症例に用いられた処方と処方意図

処方	処方意図 (件数)
大柴胡湯エキス	胆石症(1) 高脂血症(2)
(煎)柴胡桂枝乾姜湯	高血圧症(1) 高脂血症(1)
(煎)柴胡桂枝乾姜湯加茯苓杏仁	気管支喘息(1)
柴胡桂枝乾姜湯エキス	慢性気管支炎(1) 慢性頭痛(1)
柴胡加竜骨牡蛎湯エキス	甲状腺機能亢進症(1)
柴胡加竜骨牡蛎湯エキス+桂枝茯苓丸エキス	眩暈・のぼせ(1)
柴胡加竜骨牡蛎湯エキス+半夏厚朴湯エキス	慢性胃炎(1)
柴胡桂枝乾姜湯エキス+四物湯エキス	冷え性(1)
(煎)小柴胡湯合半夏厚朴湯	気管支喘息(1)
女神散エキス	貧血症(1)
(煎)半夏瀉心湯	過敏性腸症候群(1)

Table 2. ALT 値高度上昇者 7 名の漢方薬の処方意図

服用目的	服用開始時の ALT 値(IU/L)	ALT 最高値(IU/L)
高脂血症	20	1494
高脂血症	25	855
高脂血症	18	118
甲状腺機能亢進症	37	753
気管支喘息	7	1338
気管支喘息	13	368
胆石症	38	337

対象患者の服薬コンプライアンスは、薬剤処方日数と再診の期日から評価し、いずれも良好であった。

3. 構成生薬の解析

ALT 値が上昇した15例に処方されていた漢方薬は、同一処方名の煎剤、エキス剤を別医薬品と考えると11剤あり、その構成生薬は全部で30種であった。構成生薬を患者ごとに調査した結果、全患者に共通する生薬は黄芩だけであった(Table 3)。

半夏厚朴湯エキス、四物湯エキス、桂枝茯苓丸エキス

自体には黄芩は含まれないものの、これらの処方を服用している患者は、黄芩を含む柴胡加竜骨牡蛎湯エキスまたは柴胡桂枝乾姜湯エキスを併用していた。古典的な柴胡剤は ALT 値が上昇した15例中、12例(80.0%)に処方されていた。

4. ALT 値高度上昇者の 1 症例の調査

患者：34歳、女性

身長：153.5cm、体重：47.5kg

主訴：気管支喘息

現病歴：1994年9月11日に気管支喘息で漢方薬による治療を希望し、当院を初診。15歳頃より喘息発作をたびたび起こす。内用薬(不明)で治療したことがあり、バファリン®(ライオン株)で喘息発作を起こしたことがある。初診日の血液臨床検査は AST 18IU/L, ALT 7 IU/L, 総コレステロール 206mg/dL, 白血球数 5200/mm³, 赤血球数 428万/mm³, 好塩基球 1%, 好酸球 2%, 好中球 47%, リンパ球 42%, 単球 8%であった。(煎)柴胡桂枝乾姜湯加茯苓杏仁, 分2, 朝夕食間服用を開始した。漢方を服用してから身体のかゆみが時々あり,

Table 3. ALT 値上昇がみられた患者が服用していた漢方薬の構成生薬

	件数	黄芩	柴胡	甘草	桂皮	大棗	牡蠣	人參	半夏	乾姜	生薑	茯苓	桔梗	芍薬	竜骨	黄連	厚朴	蘇葉	川芎	当归	枳実	杏仁	香附子	地黄	蒼朮	丁子	桃仁	牡丹皮	木香	檳榔子
大柴胡湯エキス	3	●	○			○			○		○			○							○									
(煎) 柴胡桂枝乾姜湯	2	○	○	○	○		○			○			○																	
柴胡桂枝乾姜湯エキス	2	○	○	○	○		○			○			○																	
(煎) 柴胡桂枝乾姜湯加茯苓杏仁	1	○	○	○	○		○			○			○								○									
(煎) 半夏瀉心湯	1	○		○		○		○	○							○														
柴胡加竜骨牡蠣湯エキス、半夏厚朴湯エキス	1	○	○		○	○	○	○	○		○	○				○		○	○											
柴胡桂枝乾姜湯エキス、四物湯エキス	1	○	○	○	○		○			○			○	○					○	○			○							
(煎) 小柴胡湯合半夏厚朴湯	1	○	○		○	○	○	○	○		○	○					○	○												
柴胡加竜骨牡蠣湯エキス	1	○	○		○	○	○	○	○		○	○				○														
女神散エキス	1	○		○	○		○									○			○	○		○		○	○			○	○	
柴胡加竜骨牡蠣湯エキス、桂枝茯苓丸エキス	1	○	○		○	○	○	○	○		○	○		○	○												○	○		

1995年1月末より胃部の圧痛、張り感、軽度の倦怠感があった。1995年1月30日採血, AST 1070IU/L, ALT 1338 IU/L, γ -GTP 121IU/L の高値を示した。総コレステロール 236mg/dL, 白血球数 5000/mm³, 赤血球数 454万/mm³, 好塩基球 1%, 好酸球 9%, 好中球 38%, リンパ球 43%, 単球 9%であった。

1995年2月5日採血, AST 933IU/L, ALT 1193IU/L, AL-P 364IU/L, LDH 468IU/L, γ -GTP 121IU/L, LAP 139IU/L, 総ビリルビン 6.1mg/dL と高値を示した。総コレステロール 192mg/dL, 白血球数 5000/mm³, 赤血球数 447万/mm³, 好塩基球 1%, 好酸球 6%, 好中球 54%, リンパ球 32%, 単球 7%であった。体温は 36.5℃であった。この日に顕性黄疸で入院, 眼球黄染, 軽度の倦怠感あり, 煎薬を中止した。1日1回, ソルデム3A(テルモ(株)) 500mL×1, ビタメジン1V(三共(株)) VC200mg 1A の投与を開始し, 20日間続けた。2月24日, AST 216IU/L, ALT 333IU/L を示した。ツムラ茵陳蒿エキス®(株)ツムラ) 5.0g 分2, 朝夕食前を投与開始した。3月3日採血, AST 167IU/L, ALT 202IU/L と低下し, 退院した。4月17日 AST 31IU/L, ALT 36IU/L

とほぼ肝機能はほぼ正常化した。AL-P 157IU/L, LDH 267IU/L, γ -GTP 39IU/L, LAP 63IU/L, 総ビリルビン 1.4mg/dL, 総コレステロール 195mg/dL, 白血球数 9800/mm³, 赤血球数 439万/mm³であった。入院期間中に発熱は認めなかった。A, B, C 型肝炎の各ウイルスマーカーは, いずれも陰性であった。飲酒歴はなかった。 γ -GTP 値, ALT 値および AST 値は連動して上昇していた。DLST は, 漢方薬の場合は疑陽性になりやすく信頼性に乏しく, 患者の理解が得られなかったため実施しなかった。本症例における ALT および AST 値の経過を Fig. 2, Table 4 に示す。

本症例は DDW-J 2002 基準における肝細胞障害型であった。該当項目についてスコアリングした結果, 投与開始から肝障害発症までの日数(90日以上 +1), 投与中止から肝障害発症までの日数(15日以内 +1), ALT ピーク値と正常上限との差(30日以内に50%以上の減少 +2), 薬物以外の原因の有無(HAV, HBV, HCV, 胆道疾患, アルコール, ショック肝がすべて除外 +1), 過去に肝障害の報告(報告なし +0), DLST(未施行 +0), 好酸球増多(6%以上 +1), 再投与(未施行

Fig. 2. 入院を要した1症例の ALT, AST 値の推移

Table 4. 入院を要した1症例の検査値の推移

	9/11	1/30	2/5	4/17
総コレステロール (mg/dL)	206	236	192	195
白血球 (個/mm ³)	5200	5000	5000	9800
赤血球 (個/mm ³)	428 万	454 万	447 万	439 万
好塩基球 (%)	1	1	1	
好酸球 (%)	2	9	6	
好中球 (%)	47	38	54	
リンパ球 (%)	42	43	32	
単球 (%)	8	9	7	
体温 (°C)			36.5	

+0). スコア合計は6となり、漢方薬が肝障害の原因となっている可能性が極めて高く、スコアは「信憑性あり(スコア6~8)」の範疇に該当した。

考 察

本研究においては、対象患者の4.9%にあたる15症例にALT上昇がみられ、漢方薬の関与が否定できない肝障害の発生頻度は、少なく見積もっても4.9%程度だと考えられた。

また、対象患者のうち女性の6.5%、男性の1.9%にALT値の上昇がみられたことから、女性にALT値上昇者が多い傾向がみられた。

漢方薬の服用開始から3カ月以上を経てALT値上昇が確認された患者が約9割を占めていたが、調査期間中、当院では漢方薬を投与した患者を特に対象として定期的に肝機能をモニタリングしておらず、検診などで偶然に明らかとなったものが多い。今回の結果では、漢方薬の服用開始1カ月以内に肝障害がみられた患者は確認されなかったが、自覚症状のないままALT値が上昇していた可能性も否定できない。また、発症の時期が2~8カ月と広範囲に渡ったことから、肝障害の早期発見には少なくとも月1回は肝機能検査をし、重篤化する前に発見することが重要であると考えられた。

ALT値が上昇した患者が服用していた西洋薬は、いずれも肝機能障害が重大な副作用として添付文書に記載されており、その発症頻度はスルピリドが0.1%~5%未満⁶⁾、マプロチリンが0.8%⁷⁾、エチゾラム⁸⁾およびエリスロマイシン⁹⁾では頻度不明と記載されていた。しかし、いずれの症例も当院を受診する前からこれらの西洋薬が投与されており、ALT値上昇への関与は低いと考えられる。

ALT値100単位以上の高度上昇例で、高脂血症の患者が7例中3例と多かった。例数が少ないために明確な判断はできないが、原疾患と肝障害発症との間に因果関係

がある可能性も考えられた。

日本漢方生薬製剤協会が発表した「特掲医薬品・漢方製剤91品目の生産及び輸入金額の推移」データによると、黄芩含有の特掲医薬品・漢方製剤の市場に占める割合は、1999年から2002年までの4年間に、生産および輸入金額を基準として27.4~35.0%を推移している¹⁰⁾。また、1995年から1999年までの黄芩含有漢方製剤の市場に占める割合は、薬価を基準とした生産額で19~37%を推移したとの報告もある¹¹⁾。本調査における、ALT値が上昇した患者に処方された漢方薬の構成生薬の解析のうち、15例全例で共通していた生薬は黄芩だけであり、これは黄芩含有漢方製剤の市場に占める割合と比べて、明らかに高い率であると考えられた。

保険薬事典平成16年4月版(じほう)¹²⁾に記載されている漢方エキス剤中、黄芩を含むものは29処方であり、このうち24処方(82.8%)に医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)「副作用が疑われる症例情報」で、1998年度~2003年度にかけて肝機能障害の報告がなされていた。これは、エキス剤全体に対して、「副作用が疑われる症例情報」に肝機能障害が報告されているエキス剤の割合が4割強であることと比較し顕著に高く、黄芩は肝障害の発生に何らかの影響を与えていることが疑われた。

今回の調査では、ALT値に着目して症例を抽出したため、検査内容や得られる情報は各症例により異なっていたが、レトロスペクティブスタディの限界を考えると医薬品以外の原因による肝障害などについて十分な鑑別診断は行っていないため、現段階では断定することはできなかった。本研究におけるALT値上昇が薬物に起因するものと仮定した場合、本調査において黄芩がALT値上昇に関わる可能性が最も高い生薬と思われた。

また、ALT値上昇患者では、柴胡を含む漢方薬の使用割合も高かった。東洋医学の考え方では黄芩は、柴胡の“熱邪・湿熱邪”を除く力を強めるように働いているとされており、柴胡と組み合わせる処方されることが多い。このため黄芩と柴胡を組み合わせた処方にも、注意が必要であると考えられた。

入院に至った症例において、漢方薬が肝障害の原因と判断することにつき「信憑性あり」と判定されたことから、ALTを指標として肝障害患者を抽出し、その後DDW-J2002基準に該当するかを検討することで、より効率よく薬物性肝障害例を抽出することができると考えられた。

薬剤性肝障害は、その発症機序により、用量依存性・宿主非依存性で予測可能な反応である「中毒性」と宿主特異的で予測不能な「特異体質性」に大別される¹²⁾。漢方薬による肝障害は一般的に特異体質性に分類されるが^{1,5)}、その発症機序の詳細は明らかになっていない。

本研究は1施設における検討結果であるが、ALTを指標とした肝障害スクリーニングは非常に簡便であり、日常診療の合間に行うことができる。他の医療機関でも同様のスクリーニングを行いALT値上昇と関連する薬剤を絞り込むことで、漢方薬による肝障害の実態をより詳細に明らかにすることが可能であり、発症機序の解明に研究を進めることが望まれる。

近年、漢方薬を含む生薬製剤が併用された薬の薬物動態に影響を与え、薬効の減弱や、副作用発現率を高める可能性があることが報告されている^{2), 13), 14)}。黄芩に含有されるフラボノイドは、ヒト肝ミクロソームにおける薬物代謝の第一相反応に関わるCYP1A1/2, 2C9の活性を阻害し¹⁵⁻¹⁷⁾、また、マウスに黄芩の主要な成分であるbaicaleinとwogoninを経口投与した結果、薬物代謝反応の第二相反応に関わるUDP-glucuronocyl transferase活性が阻害された¹⁸⁾。黄芩を含む小柴胡湯および柴苓湯がオフロキサシンの体内動態に影響を与え、また柴朴湯はテオフィリンの体内動態に影響を与えた¹⁴⁾ことから、今後は、黄芩を含む漢方薬と西洋薬の相互作用にも注意を払う必要があると考えられた。

寺田らは、1984~2000年に報告された漢方薬によると考えられる間質性肺炎・肝障害に関する報告をレトロスペクティブに調査している¹⁾。その結果、漢方薬の関与が疑われる肝障害は25報・28症例報告があり、うち25症例は黄芩を含む漢方薬を服用しており、チャレンジテストの対象となった症例は全例が黄芩を含む漢方薬を服用していたことから、黄芩が間質性肺炎と肝障害の発症に深く関与している可能性が高いとしている。また、P.A.G.M.De Smetは、英国、オーストラリア、ノルウェーで、黄芩を含む生薬製剤による肝障害について報告している³⁾。また、これらの症例が服用していた薬剤の中には、黄芩単一成分の生薬製剤も含まれていたと述べている。

本研究の結果は、これらの報告を裏付けるものであり、漢方薬による肝障害発症頻度は低いものの、治療を目的とした投薬における副作用の発現は好ましくない。また、東洋医学の専門医であっても、漢方薬による副作用を完全に回避することは困難であることから、黄芩を含む漢方薬を服用する際には少なくとも月に1回は肝機能検査をすることが重要であると考えられる。早期診断・早期治療は薬物性肝障害の予後を大きく左右することから、漢方薬による副作用歴を持つ患者に漢方薬を処方する時は、黄芩が含まれているかどうか観察し、十分に注意を払うことが必要だと考えられる。また、漢方薬でも副作用が起きることを患者・医療関係者、双方が認識し、黄芩含有漢方薬の服薬指導時には肝障害の初期症状を伝えらるとともに、服用中に何らかの異変があった場合にはただちに医師の診察を受けるよう、患者に指導することが大切である。

謝辞 本研究は日本漢方生薬製剤協会からの助成で行った。

引用文献

- 1) 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 足立伊佐雄, 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的应用, 医療薬学, **28**, 425-434 (2002).
- 2) S. Chitturi, G.C. Farrell, Herbal hepatotoxicity: An expanding but poorly defined problem, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**, 1093-1099 (2000).
- 3) P. Smet, K. Keller, R. Hansel, R. Chandler, Adverse effects of Herbal Drugs, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, **2**, 289-296 (1993).
- 4) P. Smet, Herbal Remedies, *N. Engl. J. Med.*, **347**, 2046-2056 (2002).
- 5) 門田洋一, 藤並滋, 福井康, 田川善啓, 中川泰一, 若林正之, 竹内辛俊, 城知宏, 河島祥彦, 奥野裕康, 関寿人, 城崎安子, 井上恭一, 岡村明治, 小柴胡湯による薬剤性肝障害の1例, 肝臓, **34**, 36-40 (1993).
- 6) アステラス製薬株式会社, ドグマチール錠添付文書, 2005年4月改訂 (第6版).
- 7) ノバルティスファーマ株式会社, ルジオミール錠添付文書, 2006年1月改訂 (第6版).
- 8) 三菱ウェルファーマ株式会社, デパス錠添付文書, 2006年2月改訂 (第14版).
- 9) 大日本住友製薬株式会社, エリスロシン錠添付文書, 2005年10月改訂 (第8版).
- 10) 漢方製剤等の生産動態, 日本漢方生薬製剤協会企画委員会編, 平成14年薬事工業生産動態統計年報, 4-5 (2003).
- 11) 薬情報研究所, “保険薬事典”, 薬業研究会, じほう, 東京, 2004, pp.264-298.
- 12) D. Bissell, G. Gores, D. Laskin, J. Hoofnagle, Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems, *Hepatology*, **33**, 1009-1013 (2001).
- 13) 長谷川敦, 大森栄, 北田光一, 西洋薬と漢方薬, ハーブの相互作用(1), 薬局, **52**, 107-113 (2001).
- 14) F. Ikegami, Y. Fujii, K. Ishihara, T. Satoh, Toxicological aspects of Kampo medicines in clinical use, *Chemico-Biological Interactions*, **145**, 235-250 (2003).
- 15) 高橋京子, 森崎智子, 小林かつ子, Basnet Purusotam, 上島悦子, 渡邊麻里子, 富森毅, 黒川信夫, 東純一, 汎用漢方製剤のCYP代謝阻害作用について, *Jpn. J. Clin. Pharmacol Ther.*, **32**, 123S-124S (2001).
- 16) J.Y. Kim, S.Y. Lee, D.H. Kim, Effects of flavonoids isolated from *Scutellariae Radix* on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes, *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, **65**, 373-381 (2002).
- 17) B.R. Kim, D.H. Kim, R. Park, K.B. Kwon, D.G. Ryu, Y.C. Kim, N.Y. Kim, S. Jeong, B.K. Kang, K.S. Kim, Effect of an extract of the root of *Scutellaria baicalensis* and its flavonoids on Aflatoxin B₁ oxidizing cyto-

- chrome P 450 enzymes, *Planta Med.*, **67**, 396–399 (2001).
- 18) Y. Ueng, C. Shyu, Y. Lin, S. Park, J. Liao, C. Chen, Effects of baicalein and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C 57 BL/6 J mice, *Life Sciences*, **67**, 2189–2200 (2000).