自己免疫性膵炎による閉塞性黄疸に 茵陳蒿湯を使用した2症例

北原 英幸^a 野上 達也^a 三澤 広貴^a
荒井紗由梨^a 海老澤 茂^a 渡り 英俊^a
藤本 誠^a 藤永 洋^b 引網 宏彰^a
高橋 宏三^c 柴原 直利^d 嶋田 豊^a

a 富山大学大学院医学薬学研究部和漢診療学講座, 富山, 〒930-0194 富山市杉谷2630

b 富山県立中央病院内科和漢リウマチ科, 富山, 〒930-8550 富山市西長江2-2-78

c 富山県立中央病院臨床検査部, 富山, 〒930-8550 富山市西長江2-2-78

d 富山大学和漢医薬学総合研究所臨床科学部門漢方診断学分野, 富山, 〒930-0194 富山市杉谷2630

Two Cases of Autoimmune Pancreatitis-Induced Obstructive Jaundice Treated with Inchinkoto

Hideyuki KITAHARA^a Tatsuya NOGAMI^a Hiroki MISAWA^a
Sayuri ARAI^a Shigeru EBISAWA^a Hidetoshi WATARI^a
Makoto FUJIMOTO^a Hiroshi FUJINAGA^b Hiroaki HIKIAMI^a
Kozo TAKAHASHI^c Naotoshi SHIBAHARA^d Yutaka SHIMADA^a

a Department of Japanese Oriental Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

b Department of Japanese Oriental Medicine and Rheumatology, Toyama Central Prefectural Hospital, 2-2-78 Nishinagae, Toyama 930-8550, Japan

c Department of Clinical Laboratory, Toyama Central Prefectural Hospital, 2-2-78 Nishinagae, Toyama 930-8550, Japan

d Department of Kampo Diagnostics, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

Abstract

We report two cases of inchinkoto treatment for obstructive jaundice via autoimmune pancreatitis (AIP). Case 1 : A 38-year-old male. After completion of treatment for Mikulicz disease, obstructive jaundice developed. A diagnosis of AIP was based on a high IgG 4 blood level and image views. T-Bil stayed above 20 mg/dl and there was no improvement by oral administration of prednisolone (PSL), ursodeoxycholic acid, or bilirubin adsorption therapy. Upon inchinkoto administration, T-Bil promptly fell to 3 mg/dL. Case 2 : A 77-year-old male. He suffered from itching and constipation, and blood data showed a pattern of obstructive jaundice. Image views suggested AIP, but a duodenal papillary biopsy could not provide a definitive diagnosis. Inchinkoto was administered, and the itching and constipation had mostly disappeared within 1 week. However, these symptoms recurred after one month. A definitive diagnosis of AIP was then reached based on a pancreas biopsy, and a PSL regimen was initiated. From these two cases, we consider that inchinkoto is useful for improving the symptoms of obstructive jaundice induced by AIP.

Key words : inchinkoto, obstructive jaundice, autoimmune pancreatitis, IgG 4-related disease

要旨

自己免疫性膵炎（AIP）による閉塞性黄疸に茵陳蒿湯を使用した2症例を経験したので報告する。症例1は38歳男性。Mikulicz病の治療終了後、閉塞性黄疸を発症した。血清IgG4高値と画像所見からAIPと診断した。T-Bil値は20 mg/dL以上で推移し、プレドニゾロン（PSL）、ウルソデオキシコール酸（UDCA）の内服、ビリルビン吸着療法で改善せず、茵陳蒿湯を投与したところ、T-Bil値は3 mg/dL台へ速やかに低下した。症例2は77歳男性。掻痒感、便秘が出現し、血液検査にて閉塞性黄疸の所見であった。画像所見でAIPが示唆されたが、十二指腸乳頭生検でも確定診断に至らなかった。茵陳蒿湯の投与後、1週間後に掻痒感、便秘がほぼ消失した。しかし1ヵ月後

に症状が再燃し、臍生検にて AIP と確定診断し、PSL 投与を開始した。以上より、AIP による閉塞性黄疸の症状改善目的に茵陳蒿湯は応用可能と考える。

キーワード：茵陳蒿湯、閉塞性黄疸、自己免疫性膵炎、IgG 4 関連疾患

緒言

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis : AIP) は IgG 4 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) の一つであり、膵病変、膵外病変による多彩な症状を呈し、一般にステロイド治療が奏効するが、難治例も存在する。

今回我々は、AIP による閉塞性黄疸に茵陳蒿湯を使用して症状の軽快を得た 2 症例を経験したので報告する。

症例 1：38 歳、男性。

主 訴：全身の黄疸，掻痒感。

現病歴：X-11 年より近医精神科でうつ病の加療中である。X-2 年，涙腺・唾液腺腫脹を主訴とする Mikulicz 病を発症し，ステロイド内服治療が開始され，X 年 6 月に治療終了した。同年 9 月，全身の黄疸・掻痒感が出現し，近医の血液検査にて T-Bil 7.91 mg/dL，D-Bil 7.5 mg/dL を示した。閉塞性黄疸の疑いで当院へ紹介され入院した。

身体所見：身長 170.3 cm，体重 84.2 kg，体温 36.0℃，血圧 108/70 mmHg，脈拍 73/min。眼球結膜・全身皮膚に黄疸あり。涙腺・耳下腺・顎下腺腫脹なし。胸腹部に特記所見なし。

入院時検査成績：血液生化学所見では肝胆系酵素の上昇，脂質・随時血糖・HbA1c の上昇，IgG 4

の上昇を認めた (表 1)。腹部造影 CT では，膵臓腫大，膵周囲の被膜様構造，肝内胆管の軽度拡張・壁肥厚を認めた (図 1A)。逆行性内視鏡的胆膵管造影 (ERCP) では，主膵管のびまん性狭窄，下部胆管の狭窄を認めた (図 1B)。十二指腸乳頭部粘膜生検の病理所見にて，間質の線維化，IgG 陽性形質細胞を主体とする小円形細胞浸潤を認め，IgG 4/IgG 陽性形質細胞比は 60% 以上と多数であった。悪性所見は認められなかった (図 2A, B)。以上の所見より，AIP，IgG 4 関連硬化性胆管炎と診断した。

入院後経過① (図 3)：第 3 病日から AIP に対してプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日の投与を開始した。以後 PSL 量を漸減し，第 42 病日の血液検査で IgG4 103 mg/dL へ低下を認めた。また T-Bil 高値に対して，第 1 病日からウルソデオキシコール酸 (UDCA) 300 mg/日の投与を開始し，第 2 病日に ERBD チューブを挿入した。しかし T-Bil 値は低下せず，第 13 病日から UDCA を 900 mg/日へ増量したが無効であった。同日の肝生検の病理所見では，毛細胆管および肝細胞内に高度胆汁鬱滞を伴う NASH-like な肝細胞傷害像を認めたが，IgG 4 陽性形質細胞は殆ど認められず，IgG 4 関連疾患による肝傷害を示唆する所見は捉えられなかった。第 16 病

表 1 症例 1 の入院時血液生化学検査所見

WBC	8900 / μ L	Na	133 mEq/L
Neut.	73.2 %	K	4.0 mEq/L
Eos.	1.5 %	Cl	95 mEq/L
Lymph.	16.7 %	T-CHO	244 mg/dL
RBC	494 $\times 10^4$ / μ L	TG	429 mg/dL
Plt	28.4 $\times 10^4$ / μ L	随時血糖	271 mg/dL
TP	8.2 g/dL	HbA1c (NGSP)	6.9 %
AST	30 IU/L	CRP	1.43 mg/dL
ALT	141 IU/L	IgG	1548 mg/dL
ALP	1173 IU/L	IgG4	543 mg/dL
γ -GTP	392 IU/L	(基準値: 4.8-105)	
AMY	24 IU/L	HBsAg	(-)
T-Bil	15.8 mg/dL	HCVAb	(-)
BUN	8 mg/dL	CEA	2.1 ng/mL
Cre	0.7 mg/dL	CA19-9	34.3 U/mL

図1 画像所見（症例1）

A：腹部造影CT；肝臓の濃度は軽度低下。膵臓は全体に腫大し、膵周囲に薄い皮膜様構造を伴う。

B：ERCP；主膵管は頭部でびまん狭窄あり，末梢側の拡張は認めない。下部胆管は15 mm にわたり狭窄し，右肝内胆管がやや狭小化している。

図2 十二指腸乳頭部の病理組織学的所見（症例1）

(A：HE 染色×400，B：IgG4 染色×400倍)

形質細胞を主体とする中等度の小円形細胞浸潤が認められる。免疫染色で形質細胞の多くがIgG陽性であり，60%以上はIgG4陽性を呈する（矢印）。悪性所見は認められない。

日の肝ダイナミックMRIにて，膵病変や肝内胆管壁肥厚の改善を認めたが，T-Bil高値の原因となり得る所見は認めなかった。第35・37・40病日にビリルビン吸着療法を実施したが，高ビリルビン血症は一時的な改善に留まった。また精神科薬としてスルピリド，トラゾドン，パロキセチン，ロフラゼパ酸エチルを長期間内服しており，薬剤性黄疸を疑って第38病日から内服を中止したが，不穏症状が出現したため，第41病日に精神科病棟へ転棟し，精神科薬を変更して再投与した。その後，強力ネオミノファーゲンC®の静注も効果なく，T-Bil高値で推移した。そこで，漢方治療が検討された。

漢方医学的所見：自覚症状は，易疲労，気持ち沈む，悪夢，便秘（2－3日に1回排便），尿量減少なし，口渇なし，発汗なし，冷え・のぼせなし，

浮腫なし。脈候は浮沈中間，実，数遅中間，舌候は淡赤色，微白苔，腹候は腹力中等度でやや膨満していた。陽証・実証の病態で，黄疸を認めることから，茵陳蒿湯を煎液にて投与することとした。

入院後経過②（図3）：第69病日から茵陳蒿湯（茵陳蒿8g，山梔子3g，大黄0.5g）を煎薬で投与した。T-Bil値は速やかに低下し，第78病日に退院した。その後，黄疸や皮膚掻痒感の改善傾向を示し，第118病日，T-Bil値が3.3 mg/dLへ低下した時点で茵陳蒿湯の投与を終了した。その後，PSL投与を終了し，UDCAを減量したが，黄疸の再燃は認めていない。

症例2：77歳，男性。

主 訴：全身の掻痒感，便秘。

現病歴：X－11年より，高血圧や逆流性食道炎の

図3 症例1の経過

UDCA：ウルソデオキシコール酸，PSL：プレドニゾロン

表2 症例2の入院時血液生化学検査所見

WBC	7240	/ μ L	Cre	0.5	mg/dL
Neut.	63.5	%	Na	145	mEq/L
Eos.	1.5	%	K	3.9	mEq/L
Lymp.	28.6	%	Cl	107	mEq/L
RBC	458	$\times 10^4$ / μ L	随時血糖	187	mg/dL
Plt	29.9	$\times 10^4$ / μ L	CRP	0.08	mg/dL
TP	7.4	g/dL	抗核抗体	(-)	
AST	54	IU/L	抗M2抗体	(-)	
ALT	93	IU/L	IgG4	85.4	mg/dL
ALP	724	IU/L		(基準値: 4.8-105)	
γ -GTP	1177	IU/L	CEA	2.5	ng/mL
AMY	38	IU/L	CA19-9	22	U/mL
T-Bil	1.5	mg/dL	HBsAg	(-)	
D-Bil	0.8	mg/dL	HCVAb	(-)	
BUN	12	mg/dL			

加療で当科を受診していた。X-1年12月，食欲低下，便秘が出現し，X年1月，全身の痒痒感が出現した。2月，血液検査にてT-Bil 1.5 mg/dL，D-Bil 0.8 mg/dLを示し，閉塞性黄疸の疑いで当科に入院した。

身体所見：身長165 cm，体重58.2 kg，体温36.5℃，血圧156/82 mmHg。顔面紅潮あり，皮膚に黄疸なし，涙腺・唾液腺腫脹なし，右上腹部から心窩部に圧痛あり。

入院時検査成績：血液生化学所見では肝胆系酵素の上昇，IgG4の基準内高値を認めた（表2）。腹

部造影CTでは，主膵管拡張，膵頭部腫大，肝内胆管拡張，胆嚢腫大を認め，AIP，IgG4関連硬化性胆管炎が疑われた。また，腫瘤形成性膵炎や膵癌も否定できなかった（図4A，B）。FDG-PETでは早期・後期像ともに膵鉤部へのFDG集積を認め，炎症病変の可能性を疑ったが，良性・悪性の鑑別は困難であった。ERCPでは，主膵管のびまん性狭窄，下部胆管の部分的狭窄を認めた（図5A，B）。十二指腸乳頭部粘膜生検の病理所見にて，間質の軽度線維化，形質細胞を含めた中等度の小円形細胞浸潤を認めたが，IgG4/IgG陽性形質細胞比は10%以下

図4 腹部造影CT所見（症例2）

A：膵体尾部の主膵管拡張あり。B：膵頭部の腫大あり，動脈相で濃染する。

図5 ERCP所見（症例2）

A：主膵管が乳頭側から約5 cmにわたり狭窄し，尾部は拡張している。

B：下部胆管の部分的狭窄を認める。

図6 十二指腸乳頭部の病理組織学的所見（症例2）

（A：HE染色×400，B：IgG4染色×400倍）

形質細胞を含めた中等度の小円形細胞浸潤が認められる。免疫染色でIgG陽性細胞はごくわずかで，IgG4陽性は10%以下である（矢印）。悪性所見は認められない。

と少数であった。また，悪性所見も認められなかった（図6）。AIPまたは悪性疾患の診断確定には至らず，この時点ではPSLの投与は見合わせ，漢方治療のみを行う方針とした。

漢方医学的所見：自覚症状は，便秘（5－6日に

1回排便），食欲低下，皮膚掻痒感，不眠，尿量減少なし，口渇なし，発汗なし，冷え・のぼせなし，浮腫なし。脈候は浮沈中間，実，数遅中間，舌候は暗紫色，微白苔，やや腫大，腹候は腹力弱，右胸脇苦満，心下痞鞭を認めた。陽証・実証の病態で，皮

図7 症例2の経過

膚瘙痒感、便秘を認めることから、茵陳蒿湯を煎液にて投与することとした。

入院後経過（図7）：第1病日から茵陳蒿湯（茵陳蒿8g、山梔子3g、大黃2g）を煎薬で投与した。第2病日、瘙痒感・便秘症状が軽減し、第10病日にほぼ消失したため、第15病日に退院した。しかし、約1ヵ月後に症状が再燃し、X年4月に当院内科に再入院した。血液検査にて肝胆系酵素の再上昇（AST 336 IU/L, ALT 280 IU/L, ALP 971 IU/L, γ GTP 1917 IU/L, T-Bil 1.1mg/dL, D-Bil 0.7 mg/dL), IgG4 高値（151 mg/dL）を示した。入院の際に茵陳蒿湯の投与を終了した。

その後、内科での ERCP 施行時に十二指腸穿孔を生じ、外科にて緊急開腹手術が施行された。術中に脾生検も施行され、病理所見にて脾組織に IgG4 陽性形質細胞の高度浸潤と広範な線維化を認め、AIP と確定診断された。X年6月から PSL30 mg/日の内服治療を開始し、7月の腹部 CT にて脾頭部腫瘍の縮小、主脾管拡張の軽減を得ることができた。

考察

IgG4-RD は近年わが国で提唱された比較的新しい疾患概念であり、全身諸臓器の多彩な病変、高 IgG4 血症、病理組織像でのリンパ球・IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする¹⁾²⁾。IgG4-RD には AIP の他に、Mikulicz 病、慢性甲状腺炎、間質

性肺炎、自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、間質性腎炎、後腹膜線維症などが含まれ、2011年にわが国で IgG4-RD 包括診断基準が提唱された³⁾。AIP は中高年の男性に好発し、脾病変または脾外病変による多彩な症状を呈する。脾内胆管狭窄による閉塞性黄疸を約半数に生じ、その他、軽度腹痛、背部痛、倦怠感、二次性糖尿病の発症などを認める。AIP を含め、IgG4-RD は一般にステロイド内服治療が奏効するが、ステロイド中止後や減量時に同一臓器または他臓器に再燃する場合がある。IgG4-RD の診断の際は類似症状を呈する疾患や悪性疾患の除外が重要であり、可能な限り組織学的に確定診断すべきであり、ステロイドによる診断的治療は安易に行うべきではないとされる。

茵陳蒿湯は茵陳蒿、山梔子、大黃の3味から成る処方である。古来より利胆効果が知られ、黄疸に対して頻用されてきた。出典は『傷寒論』陽明病篇、『金匱要略』黄疸病篇であり、条文には「陽明病、発熱汗出者、不能發黃也、但頭汗出、身無汗、劑頸而還、小便不利、渴引水漿者、身必發黃、茵陳蒿湯主之」⁴⁾、「傷寒七八日、身黃如橘子色、小便不利、腹微滿者、茵陳蒿湯主之」⁴⁾、「穀疸之病、寒熱不食、食則頭眩、心胸不安、久久發黃、為穀疸、茵陳蒿湯主之」⁵⁾と記載されている。黄疸は、裏の鬱熱、または穀疸と呼ばれる食毒・水毒・熱毒の結合で生じる

とされ、頭汗、頭眩、口渇、腹満、便秘、小便不利、癢痒感、胸部不快感などを伴い、本方の使用目標となる。臨床的には、肝炎、胆嚢炎、胆石症、肝硬変などの肝胆系疾患の他、腎炎、蕁麻疹、あるいは不安・不眠などの自律神経失調症状に使用されている⁶⁾。茵陳蒿湯の使用報告例を医学中央雑誌で検索したところ、急性肝炎⁷⁾⁸⁾、生体肝移植後の高ビリルビン血症⁹⁾や、再燃性胆管炎¹⁰⁾、胆管癌による胆道閉塞症¹¹⁾¹²⁾の症状改善などが散見される。AIPやIgG4関連硬化性胆管炎などIgG4-RDに対する使用報告例は見当たらなかったが、これはIgG4-RDが提唱されて日が浅いためと思われる。

茵陳蒿湯の薬理作用については動物実験を通じて解明が進められている。胆汁排泄促進作用として、茵陳蒿の成分6,7-dimethylscutletinは、異物応答に関与する核内受容体 constitutive androstane receptor (CAR)を活性化し、肝細胞の血中ビリルビンの取り込みや代謝を促進する¹³⁾。山梔子の成分 geniposide の腸内代謝物である genipin は、肝輸送蛋白 MRP 2 を肝細胞毛細胆管膜側へ集積させて胆汁酸非依存性胆汁分泌を促進する¹⁴⁾¹⁵⁾。また、茵陳蒿湯は肝線維化を主導する肝星細胞のアポトーシスを誘導して肝線維化を抑制し、genipin や大黃の成分 emodin が関与すると考えられている^{16)~18)}。さらに、茵陳蒿湯は酸化ストレス防御機構に関与する転写因子 Nrf 2 を活性化し、抗酸化物質 hemeoxygenase-1 (HO-1) や glutathione を誘導することで肝細胞を保護する⁹⁾。また、大量肝切除ラットモデルにて、茵陳蒿湯の術前投与によって術後生存率の改善、肝再生促進が認められ、茵陳蒿湯による星細胞活性化の抑制や虚血再灌流後の抗酸化作用が示唆されている¹⁹⁾²⁰⁾。

症例1は Mikulicz 病がステロイド治療で改善した後に AIP、IgG4 関連硬化性胆管炎を発症し、閉塞性黄疸を生じた。ステロイド治療開始後、MRI 上は臍胆管病変の改善を認めるも高ビリルビン血症が遷延した。UDCA 投与やビリルビン吸着等では改善しなかったが、茵陳蒿湯の追加でビリルビン値は速やかに低下した。症例1は AIP の病勢よりも長期間の高度黄疸による慢性胆汁うっ滞性肝障害が病態の主を占めていた可能性がある。茵陳蒿湯はその利胆効果によって胆汁うっ滞性肝障害に対して効果を発揮した可能性がある。症例1のように西洋医学的治療で難治性の黄疸では、茵陳蒿湯など利胆効

果をもつ漢方薬を試みる価値がある。また、UDCA は茵陳蒿湯とは異なり胆汁酸依存性胆汁分泌を促進し²¹⁾、異なる機序を持つ両者の併用は胆汁分泌促進に効果的と思われる。症例2はビリルビン上昇は軽度に留まり、身体所見で黄疸を認めず、便秘・癢痒感が主症状であった。茵陳蒿湯は黄疸が無くとも裏の鬱熱による諸症状が存在すれば使用可能であり、症例2はそれに該当すると思われる。AIP または悪性疾患などの診断がつかない段階で、茵陳蒿湯の投与で症状は改善したが、1ヵ月後に再燃し、最終的に臍生検で AIP の診断に至った。再燃の原因として AIP の疾患活動性の亢進、臍頭部腫瘤による不完全胆管閉塞が挙げられる。茵陳蒿湯は AIP 自体よりも不完全胆管閉塞による胆汁うっ滞を改善し、一時的な症状改善を得た可能性がある。症例2の様に AIP の確定診断に至らずステロイド治療の開始に躊躇する場合、黄疸や随伴症状の改善目的に茵陳蒿湯は有用と思われる。

結語

AIP による閉塞性黄疸に茵陳蒿湯を使用した2症例を経験した。同方は遷延する高ビリルビン血症や付随する皮膚癢痒感などの自覚症状の改善に有効であり、AIP に対して応用可能であると考ええる。

附記 本稿で使用した茵陳蒿湯（煎液）の構成生薬、産地は以下の通りである。

茵陳蒿（長野・四国）、山梔子（台湾）、大黃（四川省）。煎じ方、服用方法は、1日分の刻み生薬をガラス瓶に入れて600 ml の水を入れて蓋を開けたまま40分煎じ、300 ml になるまで煮詰めて、1日3回、1回100 ml を空腹時に服用することとした。

本稿の要旨は第64回日本東洋医学会学術総会（鹿児島、2013年5月31日－6月2日）において報告した。

利益相反（COI）に関して開示すべきものなし。

参考文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4 RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2011; 22: 1-14.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD),

2011. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 21-30.
- 4) 大塚敬節. 臨床応用傷寒論解説. 第1版, 創元社, 大阪 1990. 384-386, 394.
 - 5) 大塚敬節. 金匱要略講話. 第1版, 創元社, 大阪 1995. 388-389.
 - 6) 藤平健. 類聚方広義解説. 第1版, 創元社, 大阪 1999. 565-570.
 - 7) 新井誠人, 平澤雄一, 横須賀收, 他. 茵陳蒿湯が胆汁うっ滞型肝機能障害に奏効した症例. *治療学* 2006 ; 40 : 451-453.
 - 8) 酒見亮介, 垣内誠也, 森光洋介, 他. 遷延した混合型薬物性肝障害に対して茵陳蒿湯を含む多剤薬物療法が有効であった2例. *肝臓* 2012 ; 53 : 291-297.
 - 9) 末廣剛敏, 志村龍男, 鈴木秀樹, 他. 生体肝移植術後遷延性高ビリルビン血症に及ぼす茵陳蒿湯の効果. *臨牀と研究* 2010 ; 87 : 1786-1788.
 - 10) 中村佳子, 田原英一, 三瀧忠道, 他. 再燃性胆管炎に漢方治療が奏効した1例. *日東医誌* 2011 ; 62 : 669-674.
 - 11) 合田文則, 石村健, 出石邦彦, 他. 自家胆汁と茵陳蒿湯の同時投与が有効であった遷延性閉塞性黄疸の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2003 ; 36 : 202-207.
 - 12) 岡林孝弘, 田中紀章, 折田薫三. 閉塞性黄疸減黄処置後減黄率に及ぼす漢方製剤茵陳蒿湯の効果. *日本臨床外科学会雑誌* 1998 ; 59 : 1998.
 - 13) Huang W, Zhang J, Moore DD. A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 137-143.
 - 14) Shoda J, Miura T, Utsunomiya H, et al. Genipin enhances Mrp 2 (Abcc 2) -mediated bile formation and organic anion transport in rat liver. *Hepatology* 2004 ; 39 : 167-178.
 - 15) Okada K, Shoda J, Kano M, et al. Inchinkoto, a herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 ; 292 : 1450-1463.
 - 16) Ikeda H, Nagashima K, Yanase M, et al. The herbal medicine inchin-ko-to (TJ-135) induces apoptosis in cultured rat hepatic stellate cells. *Life Sci* 2006 ; 78 : 2226-2233.
 - 17) Inao M, Mochida S, Matsui A, et al. Japanese herbal medicine Inchin-ko-to as a therapeutic drug for liver fibrosis. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 584-591.
 - 18) Imanishi Y, Maeda N, Otagawa K, et al. Herb medicine Inchin-ko-to (TJ-135) regulates PDGF-BB-dependent signaling pathways of hepatic stellate cells in primary culture and attenuates development of liver fibrosis induced by thioacetamide administration in rats. *J Hepatol* 2004 ; 41 : 242-250.
 - 19) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto I, et al. Beneficial effects of Kampo medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats. *Hepatology Research* 2008 ; 38 : 818-824.
 - 20) Kawai K, Yokoyama Y, Kokuryo T, et al. Inchinkoto, an Herbal Medicine, Exerts Beneficial Effects in the Rat Liver Under Stress With Hepatic Ischemia-Reperfusion and Subsequent Hepatectomy. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 692-700.
 - 21) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid : Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008 ; 38 : 123-131.