<症例報告>

柴苓湯による薬物性肝障害の1例

中田 哲也 河合 文平 永山 和男 田中 照二*

要 旨：柴苓湯による薬物性肝障害の1例を報告する。症例は57歳女性。慢性滲出性中耳炎の治療のため近医から柴苓湯を処方され服用していたところ、10ヵ月後に皮膚黄染が出現したため他病院を受診、血清 GOT 931, GPT 1,077, 総ビリルビン8.5と肝障害が認められ、同病院に入院となった。その後肝障害は順調に改善し、第24病日精査のため当院に転院した。各 virus marker はいずれも陰性で輸血歴、飲酒歴はなかった。入院中好酸球増多を認めたが、柴苓湯によるリンパ球刺激試験は疑陽性であり、確定診断には至らなかった。退院後3年間の経過観察中、慢性中耳炎に対し近医から2回柴苓湯を再処方され、その度に肝障害を繰り返したことから、同剤による薬物性肝障害と診断した。近年漢方薬による薬物性肝障害の報告が散見されるが、本症例のように長期服用後に発症したり、典型的なアレルギー症状を呈さない例が少なくなく、診断の際に留意すべきである。

索引用語： 柴苓湯 漢方薬 薬物性肝障害 DLST

はじめに

漢方薬は従来、副作用がほとんどなく、西洋薬に比べ安全な薬物といわれてきた。しかし1976年に漢方エキス製剤が保険薬価基準に収載されて臨床の場で広く使用されるようになって以来、漢方薬による薬物性肝障害の報告も増えつつある¹⁾。中には、薬物性肝障害の判定基準²⁾に当てはまらず、診断に苦慮する症例も見受けられる。

今回我々は、柴苓湯によると考えられた薬物性肝障害の1例を経験したので、漢方薬による薬物性肝障害の臨床像および診断について文献的考察を加え報告する。

症 例

57歳、女性。

主訴：皮膚黄染。

既往歴：特記すべき事なし。輸血歴：なし。

飲酒歴：なし。

家族歴：父、脳出血で死亡。母、子宮癌で死亡。長兄、高血圧。次兄、糖尿病。

現病歴：1992年1月10日、家人に皮膚黄染を指摘されたため、翌日近くの病院を受診した。診察時黄疸を指摘され、血液検査で血清 GOT 931mU/ml, GPT

1,077mU/ml, 総ビリルビン8.5mg/dl と肝障害が認められたため、同病院に入院となった。その後安静にて肝障害は順調に改善をみたが、A・B・C型の各肝炎 virus marker がいずれも陰性であったことから、原因精査のため2月3日当院に転院となった。

入院時現症：身長146.5cm, 体重45.8kg, 体温36.6°C, 血圧136/84mmHg, 脈拍66/分整。意識清明。眼球結膜に軽度黄疸(+)、眼瞼結膜貧血(-)。皮膚に黄染および皮疹なし。表在リンパ節触知せず。心肺異常なし。肝は心窩部で1横指触知し、辺縁鋭で表面平滑、硬度軟、脾は触知せず。くも状血管腫や手掌紅斑、腹水、下肢浮腫などはなく、神経学的に異常を認めなかった。

当院入院時検査所見 (Table 1)：血清総ビリルビン2.3mg/dl, GOT 89mU/ml, GPT 134mU/ml と高値で、胆道系酵素の軽度高値を認めた。白血球、好酸球は正常範囲内であった。IgM-HA 抗体、HBs 抗原・抗体、IgM-HBc 抗体、HCV 第2世代抗体はいずれも陰性であり、cytomegalo virus, EB virus についてもIgM 抗体価の上昇はなかった。腹部超音波検査および腹部CT 検査では特に異常所見を認めなかった。

臨床経過 (Fig.)：入院後、安静にて肝機能検査値は

Tetsuya NAKADA, Bunpei KAWAI, Kazuo NAGAYAMA and Teruji TANAKA*

*東京慈恵会医科大学第三病院内科学講座第1

<受付日1995年10月2日>

Table 1 Laboratory data on admission.

Biochemistry		Hematology	
T. Bil	2.3 mg/dl	RBC	$422 \times 10^4 / \mu l$
D. Bil	1.3 mg/dl	Hb	12.5 g/dl
GOT	89 mU/ml	Ht	38.3 %
GPT	134 mU/ml	Plate	$23.4 \times 10^4 / \mu l$
LDH	203 mU/ml	WBC	$3,690 / \mu l$
ALP	311 mU/ml	Band	7 %
LAP	79 mU/ml	Seg	50 %
γ GTP	119 mU/ml	Lymph	37 %
TTT	2.5 Unit	Mono	2 %
ZTT	16.3 Unit	Eosino	3 %
Ch. E	5.4 IU/ml	Baso	1 %
T. Chol	210 mg/dl	Coagulation tests	
TG	119 mg/dl	PT	80 %
T. Prot	7.9 g/dl	APTT	28.6 s
albumin	4.68 g/dl	HPT	83 %
α_1 -gl	0.16 g/dl	fibrinogen	219 mg/dl
α_2 -gl	0.50 g/dl	Serological examination	
β -gl	0.75 g/dl	anti-HA	(+)
γ -gl	1.81 g/dl	anti-HA IgM	(-)
BUN	17 mg/dl	HBs Ag	(-)
Creat	0.5 mg/dl	anti-HBs	(-)
UA	3.7 mg/dl	anti-HBc	(-)
Na	142 mmol/l	anti-HBc IgM	(-)
K	4.3 mmol/l	HCV-Ab (2nd)	(-)
FBS	86 mg/dl	CMV IgM	(-)
		CRP	<0.2 mg/dl

順調に改善し、GOT、GPT は第18病日には正常化した。入院前、発熱、発疹、皮膚掻痒などの症状はみら

れなかったが、好酸球が前医入院時8%であり、当院入院中にも5~8%と軽度増加を認めたことから再度病歴を詳細に取り直したところ、1991年3月上旬、近医で慢性滲出性中耳炎と診断されて柴苓湯1日9gを処方され、今回の入院前日(1月10日)までずっと内服していたことが判明した。2月15日に施行した柴苓湯に対するリンパ球刺激試験(DLST)ではstimulation index 190%と疑陽性であった。なお、腹腔鏡・肝生検は患者の同意が得られず、行えなかった。以上、確定診断には至らなかったが柴苓湯による薬物性肝障害の可能性が十分考えられたため、柴苓湯を投与した近医にその旨報告するとともに患者にも今後内服しないよう説明し、2月22日退院となった。

その後、当院外来で定期的に経過観察していたところ、1993年7月の血液検査でGOT、GPTの軽度増加を認めた。問診の結果、退院後の中耳炎が悪化し、近医で西洋薬を投与するも改善がみられなかったことから、肝障害出現の可能性を考慮してもなお柴苓湯の再投与が必要と判断され、患者同意の上で1993年1月7日より再び柴苓湯が処方されていたことが判明した。そこで、当科で肝障害を発見した1993年7月22日の時点で直ちに内服中止を指示したところ、トランスアミナーゼは速やかに改善した。さらにその後、1994年7月7日の血液検査で再びGOT、GPTの軽度増加を認めた。このときも、同年はじめから中耳炎が悪化し、他剤投与するもあまり改善がみられず、過去の柴苓湯

Fig. Clinical course.

Table 2 Reported cases of oriental herbal medicine induced hepatic injury.

No.	Causative drug	Sex	Age	Latent period	Initial symptoms	Icterus	Fever	Eruption	Itching	Eosinophil	DLST	Challenge test	Repetitive take	Author	Year	Ref.
1	Kinshigan	F	51	8m / 1m / 5d	(1st) (2nd) (3rd)	-	?	?	?	?	1%	202%	+	Sato	1984	6)
2	"	F	46	3.5m	malaise	-	?	?	?	?	4%	137%	+	Sato	1984	6)
3	"	F	45	2m / 1.5m	malaise+icterus	+	?	?	?	wnl	ND	ND	+	Ennori	1984	
4	"	F	59	2.5m / 1.5m / 1m	malaise	-	?	?	?	?	?	420%	+	Tazawa	1985	
5	"	F	27	1.5m / 2w	icterus	+	?	?	?	1%	256%	ND	+	Mizoguchi	1986	
6	"	F	66	4.5m	malaise	-	?	?	?	wnl	ND	+	ND	Maeda	1991	19)
7	"	M	62	1.5m / 1m	malaise+icterus	+	+	-	?	?	1%	64%*	+	Yamazaki	1991	19)
8	"	F	55	4m	icterus	+	?	?	?	?	?	-	ND	Shimada	1993	7)
9	"	F	69	3m	discomfort	+	-	?	?	0%	187%	ND	ND	Kamata	1993	8)
10	"	F	54	1m	malaise+icterus	+	?	-	+	0%	80%	ND	ND	Ikeda	1994	
11	Sho-saiko-to	F	57	2w	medical exam.	+	?	?	+	0%	510%	ND	ND	Kubo	1986	
12	"	M	63	2m	medical exam.	?	?	?	+	20%	356%	ND	ND	Nakao	1986	
13	"	M	52	2m	malaise+icterus	+	?	?	?	?	ND	-	ND	Marutani	1989	
14	"	F	54	1.5m / 2w	icterus	+	?	?	?	?	5%	224%	+	Marutani	1992	
15	"	M	56	1m / 4d	malaise+itching	-	-	?	?	?	-	-	ND	Tanabe	1993	9)
16	"	M	38	1d?	medical exam.	?	?	?	?	?	?	-	+	Kadota	1993	
17	"	M	40	1.7m / 1m	malaise	-	-	?	?	?	2%	-	+	Nagano	1993	20)
18	"	F	66	4m / 4m	medical exam.	?	?	?	?	?	?	ND	+	Kojima	1993	
19	"	F	44	2w	medical exam.	?	+	?	?	?	?	+	ND	Sato	1989	3)
20	Sai-rei-to	F	31	10d	medical exam.	?	?	?	?	?	?	319%	ND	Murakami	1990	4)
21	"	F	58	1m	icterus	+	?	?	?	?	?	224%	ND	Nishioji	1994	5)
22	"	M	69	10d	malaise+itching	-	+	?	+	0.6%	1732%	ND	+	our case	1995	
23	"	F	57	10m / 6.5m / 3m	icterus	+	-	-	-	8%	190%	ND	+	Takahata	1978	
24	Kaigen	F	25	6m	malaise+icterus	+	?	?	?	?	?	+	ND	Mizoguchi	1985	
25	"	F	31	4d	icterus	+	?	+	?	1%	106%	ND	+	Kato	1983	
26	Bofu-tsusho-san	M	69	1m	icterus	+	+	-	?	8%	ND	+	ND	Kojima	1993	
27	"	F	44	1.5m	medical exam.	+	-	?	?	?	+	+	ND	Takahata	1978	
28	Kinshigyoku	M	66	3m	malaise+icterus	+	?	?	?	?	2145%	ND	+	Tozuka	1983	
29	MKsan	F	39	3w	icterus	+	-	?	?	?	227%	ND	+	Hihara	1983	
30	Seirogan	M	78	1d / 1d	icterus	+	?	?	?	?	316%	ND	+	Satake	1986	10)
31	Keimeigashin-san	F	65	1m	malaise+icterus	+	-	?	?	?	?	+	ND	Shimizu	1987	
32	Chorei-to	M	34	1m	malaise+icterus	+	?	?	?	?	?	+	ND	Yamada	1989	
33	Reishi	F	53	?	icterus	+	-	+	?	0%	254%	ND	+	Goto	1990	
34	Sakaki	M	28	3w	malaise	+	?	+	+	0%	207%	ND	+	Suda	1993	
35	ma-kyo-kan-seki-to	M	45	3m / ?	icterus	+	?	?	?	?	ND	-	+			

m:months, w:weeks, d:days, medical exam.:abnormal liver function on medical examination, wnl:within normal limits, ND:not done

* Prednisolone was administered.

投与が非常に有効であったことから患者の強い希望もあって、3カ月だけとの条件で1994年4月12日から近医で再び柴苓湯が処方されていたとのことであった。肝障害発見時すぐに柴苓湯内服中止を指示したところ、肝機能は速やかに正常化した。2回の肝障害出現時、発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸などの症状はみられず、また各肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。以上、外来での経過観察中柴苓湯の再投与が2回繰り返され、その度に肝障害が出現したことから、柴苓湯による薬物性肝障害と診断した。

考 察

柴苓湯は12種類の生薬から成り、抗炎症作用、抗血小板作用、利尿作用、免疫調節作用、活性酸素産生抑制作用などをもっていることから、各種腎・肝疾患、急性胃腸炎、滲出性中耳炎、常習頭痛などに広く用いられている。本症例も近医で滲出性中耳炎と診断され柴苓湯を投与されていた。

本症例では、初回肝障害出現時、柴苓湯による薬物性肝障害を疑いながら診断に難渋した。その理由として、第1回目の肝障害の発現が柴苓湯の服用開始後10カ月と長期間経過していたこと、発疹や皮膚掻痒などの症状がみられなかったこと、DLSTが陽性でなかったことなど、従来の薬物性肝障害の判定基準²⁾にあてはまらない点が多かった事が挙げられた。その後3年間の経過観察中近医より柴苓湯が2回再投与され、その都度肝障害の出現を繰り返したことから、最終的に柴苓湯による薬物性肝障害と診断できた。柴苓湯が肝障害を引き起こした可能性を勘案した上でなお近医で柴苓湯が再処方されたのは、その後中耳炎が悪化し他剤投与で効果がみられなかったこと、初回柴苓湯投与で炎症がかなり軽減し症状も消退したことから、患者からの再処方の希望が強かったこと、柴苓湯再処方によるdisadvantageよりもadvantageの方が大きいと近医で判断されたことなどの事情があったようである。幸い2回とも肝障害が重篤になる前に発見され、柴苓湯内服の中止により速やかに肝障害は正常化した。

柴苓湯による薬物性肝障害については過去に3例の報告³⁻⁵⁾があるが、いずれも服用から肝障害出現までの期間は10日から1カ月と短く、またDLSTが強陽性を示しているなど、通常の薬物性肝障害に合致する所見を呈しており、本報告例とは様相を異にしていた。しかしながら、他の漢方薬による薬物性肝障害についてみると、本症例のように判定基準にあてはまらない症

例の報告もいくつか散見される⁶⁻⁹⁾。元来、柴苓湯をはじめとする漢方薬は様々な生薬の合剤であり、不純物の混入、産地の違いなどによって薬効も少しずつ異なるといわれている^{5,10)}。しかも、漢方薬はもとより、それぞれの生薬の薬理作用についてもまだ十分明らかになってはいない。こうした漢方薬による薬物性肝障害の診断に、従来の西洋薬を念頭に置いた判定基準がどの程度有用であるかについて、一度検討を行う必要があると考えられた。

そこで、これまでの漢方薬による薬物性肝障害の報告例を集計し、その臨床像と診断の根拠について検討を行った(Table 2)。漢方薬による肝障害の報告は本症例を合わせ35例あり、金鷄丸と小柴胡湯の2剤で全体の半数を占めていた。漢方薬の服用開始後1カ月以内に肝障害が出現したのは15例(44%)であり、本症例のように3カ月以上服用して初めて症状の出現してくるケースも10例(29%)と少なくなかった。初発症状は、黄疸ないし全身倦怠感が77%と多かった。薬物性肝障害に比較的多いとされる黄疸、発熱、発疹、皮膚掻痒感の出現率は、それぞれ66%、11%、9%、17%で、黄疸以外の症状は少なかった。また、好酸球増多は4例(11%)、白血球増多は2例(Table 2の症例15, 33)に認められただけであった。すなわち、西洋薬の場合¹¹⁾と比べて、漢方薬では服用開始後発症までの期間が長い例が少なからずあること、発熱、発疹、皮膚掻痒感、好酸球増多などの症状を呈することが少ない事などが特徴といえ、患者の臨床症状や通常の血液検査からは従来の薬物性肝障害の判定基準にあてはまらない症例が少なからずあることが判明した。漢方薬は1剤でいくつもの薬理作用をもっており、中には抗アレルギー作用^{12,13)}や肝細胞保護作用¹⁴⁾を有するものもあることから、その結果としてアレルギー症状が出にくかったり、肝障害の出現まで長期間を要する可能性も考えられた。

さて、漢方薬による肝障害の確定診断については、ほとんどの報告がDLST、チャレンジテスト、偶然の再投与のいずれかをその根拠にあげており、陽性率はそれぞれ、68%(19/28)、80%(8/10)、100%(12/12)であった。本報告例では柴苓湯の再投与が確定診断につながったが、DLSTは疑陽性の結果であった。DLSTは従来いわれているごとく、薬物性肝障害で必ずしも陽性になるとはかぎらず、塩崎らも本邦での過去80年間の薬物性肝障害を集計し、DLSTが陰性を示した症例が23、7%あったと報告している¹⁾。薬物による肝障

害でありながらDLSTが陰性となる理由として、以前から、1) 検査手技上の問題、2) 薬物濃度が至適でない、3) 中間代謝産物によるアレルギー反応、4) 患者が免疫抑制状態、などが挙げられているが¹⁵⁾、漢方薬の場合にはさらに、薬物自体のもつ薬理作用によってリンパ球の活性化が抑制され、DLSTが陽性とならない場合のあることも考えられる。一方、漢方薬の中には免疫賦活作用を有するものも知られており、たとえば小柴胡湯には単核球の増殖促進作用、インターロイキン-2産生増強作用のあることが報告されている^{16,17)}。こうした漢方薬自体によるリンパ球の活性化によってDLSTが陽性となる可能性も否定できない。漢方薬の薬理作用が明らかにされ、こうした可能性の有無が明確にされるまでは、DLSTの結果を根拠に薬物性肝障害と診断したり、否定したりすることには問題があると思われた。

一方、35例の報告例のうち10例で、診断確定のためチャレンジテストが行われていた。鯨島らは、再投与量を通常の1/2量にすることでチャレンジテストを安全に施行でき、起因薬物の判定も可能であったと報告しており¹⁸⁾、上記10例のチャレンジテストでも重篤な肝障害を引き起こした症例はなかった。しかし、漢方薬を偶然再投与されて劇症肝炎を引き起こし死亡した症例が2例報告されていること^{19,20)}を考えると、やはり医療倫理の面からチャレンジテストは行うべきではないと考えられる。

また、偶然的漢方薬再投与により肝障害を繰り返した症例は12例あったが、大部分の症例では、再投与の回数を重ねるにつれて投与から肝障害発現までの期間が短くなっていた。そして、前述のごとく2例が再投与により劇症肝炎を引き起こして死の転帰をとっており、その結果漢方薬による薬物性肝障害の死亡率は5.7%と、薬物性肝障害全体における死亡率1.5%¹⁾に比べむしろ高い集計結果となった。このことは、漢方薬による薬物性肝障害の場合には、初回肝障害が出現した時点での的確な診断が特に重要であることを示しているといえよう。

以上、漢方薬による薬物性肝障害35例について検討した結果、典型的な臨床症状を呈する例は少なく、DLSTの解釈にも注意を要する点があるなど、従来の診断基準をそのまま用いるには問題があると考えられた。また、診断が遅れて再投与を受けた症例が多いことから、再投与を受ける前の早期診断が大切であると考えられた。しかし、各症例に共通する臨床的特徴も

ないことから、現時点で漢方薬による薬物性肝障害が疑われた場合には、詳細な病歴聴取により服用歴との関係を明らかにするとともに、ウイルス性肝炎など他疾患を十分除外した上で、疑わしい薬物は禁忌の扱いとして経過をみていくのが妥当であろう。要は漢方薬といえども決して安全ではなく、逆に典型的な症状を呈さず診断が困難な場合のあることを認識し、その投与に際してはたえず全身状態の把握と定期的な検査を行って、肝障害の早期発見に努めることが大切であると考えられた。

結 語

3年間の経過中、再投与により肝障害を繰り返した、柴苓湯による薬物性肝障害の1例を報告した。漢方薬による薬物性肝障害は近年増加してきており、しかも服用開始後発症までの期間が長い例や全身アレルギー症状を伴わない例が多いため、漢方薬投与時には十分注意すべきと考えられた。

なお、本論文の要旨は平成7年7月8日第438回日本内科学会関東地方会において発表した。

文 献

- 1) 塩崎安子，鯨島美子：薬剤性肝障害—日本における過去80年間の薬剤性肝障害例—。日本臨牀50，本邦臨床統計集：p624—633，1992
- 2) 薬物と肝研究会：薬物性肝障害の判定基準案。「薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）」，杜陵印刷，東京，1978，p96—98
- 3) 佐藤和典，斎藤光正：柴苓湯による薬剤性肝障害の1例。日本東洋医学会東北地方会要旨集：p9，1989
- 4) 村上晶彦，班目健夫，阿部弘一，他：柴苓湯による薬剤性肝障害の1例。日消誌 87：148—149，1990
- 5) 西大路賢一，伊藤義人，阪本善邦，他：柴苓湯による薬物アレルギー性肝炎の1例。日消誌 91：2016—2020，1994
- 6) 佐藤英司，前田裕伸，本田一典，他：市販漢方製剤による薬剤性肝障害の2例。肝臓 25：674—681，1984
- 7) 島田素子，山崎忠男，横山孝典，他：市販生薬製剤による薬剤性肝障害の1症例。日消誌 90：2504，1993
- 8) 鎌田敦志，後藤充男，吉田 司，他：金鶏丸による肝障害の1例。日消誌 90：2502，1993
- 9) 田辺雄一，田畑伸司，中牟田誠，他：特異な経過をとった小柴胡湯による高度薬剤性肝障害の1例。

- 日消誌 90: 2505, 1993
- 10) 佐竹以久子, 前田正人, 小山 恒, 他: 市販和漢薬による薬剤性肝障害の1症例. 肝臓 27: 238-241, 1986
- 11) 鮫島美子, 塩崎安子: 日本における薬物性肝障害. 医学のあゆみ 145: 670-673, 1988
- 12) 小野 裕, 武元則人, 丸山博文, 他: 柴苓湯(TJ-114)のアレルギー反応に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 6: 290-291, 1989
- 13) 谷崎勝朗, 貴谷 光, 岡崎守宏, 他: 気管支喘息に対する小柴胡湯の臨床効果. 臨床と研究 68: 257-262, 1991
- 14) 溝口靖紘, 沢井寛子, 筒井ひろ子, 他: 免疫学的肝細胞障害に対する小柴胡湯の障害抑制作用. 肝胆膵 6: 947-951, 1983
- 15) 溝口靖紘: 薬剤性肝障害の検出法. 肝胆膵 3: 17-24, 1981
- 16) 松田重三, 合地研吾, 斎藤紀子, 他: T cell colony 形成能に及ぼす小柴胡湯の影響に関する検討—第2報. 和漢医薬学会誌 2: 632-633, 1985
- 17) 溝口靖紘, 柴田悠喜: 抗腫瘍免疫機構に及ぼす小柴胡湯の影響. 漢方医学 11: 19-26, 1987
- 18) 鮫島美子, 塩崎安子: 血清酵素活性測定による少量再投与試験. 「薬物性肝障害の臨床」山本祐夫編, 金原出版, 東京, 1976, p116-133
- 19) 山崎 潔, 鈴木一幸, 佐藤公彦, 他: 漢方薬が原因と考えられた劇症肝炎の1症例. 肝臓 32: 724-729, 1991
- 20) 長野政則, 奥村雄三, 大森房之, 他: 小柴胡湯による亜急性肝不全の1例. 日消誌 90: 2504, 1993

A case of hepatic injury induced by Sai-rei-to

Tetsuya NAKADA, Bunpei KAWAI, Kazuo NAGAYAMA and Teruji TANAKA*

We presented a case of hepatic injury induced by Sai-rei-to, oriental herbal medicine. A 57-year-old female had been admitted to another hospital because of jaundice after taking Sai-rei-to for treatment of chronic otitis media with effusion for 10 months. On admission, s-GOT was 931 mU/mL, s-GPT was 1077 mU/mL and total bilirubin was 8.5 mg/dL. After hospitalization, she gradually recovered from liver dysfunction, though viral markers were negative for hepatitis A, B and C. For further examinations of the cause of liver damage, she was referred to our hospital about one month after admission. She did not drink alcohol nor had history of blood transfusion. Clinical course and slight eosinophilia observed in this patient suggested hepatic injury induced by Sai-rei-to, but drug-induced lymphocyte stimulation test for Sai-rei-to was not positive. After the improvement of liver function, she had histories taking Sai-rei-to two times to treat the chronic otitis media, followed by hepatic injury at each time. This reproducible liver dysfunction by taking Sai-rei-to confirmed the diagnosis of Sai-rei-to induced hepatic injury. Recently, there have been several case reports of hepatic injury caused by oriental herbal medicine. It may be noteworthy to know that, in some cases, more than several months are needed to induce liver damage by herbal medicine, and sometimes patient does not show allergic reactions same as in this case.

* Department of Internal Medicine (1), Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine (Tokyo)