

小柴胡湯，桂枝茯苓丸併用療法による 慢性肝疾患の治療成績

林 克裕,*^{a)} 丸山 俊博,^{a)} 中村 東樹,^{a)} 津田 和矩,^{a)} 長野 正則^{b)}
石橋 大海,^{b)} 大久保英雄,^{b)} 有地 滋^{c)}

^{a)}宮崎医科大学第二内科, ^{b)}九州大学医学部第一内科, ^{c)}近畿大学東洋医学研究所

Therapy to chronic liver diseases by combination of Syô-saiko-tô
(Xiao-Chai-Hu-Tang) and Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan)

Katsuhiro HAYASHI,*^{a)} Toshihiro MARUYAMA,^{a)} Haruki NAKAMURA,^{a)}
Kazunori TSUDA,^{a)} Masanori NAGANO,^{b)} Hiromi ISHIBASHI,^{b)}
Hideo OKUBO^{b)} and Shigeru ARICHI^{c)}

^{a)}The second Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College

^{b)}The First Department of Internal Medicine, Kyushu University

^{c)}The Research Institute of Oriental Medicine, Kinki University

(Received March 4, 1985)

Abstract

The effect and safety of Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wang) were studied in patients with chronic liver diseases. All patients were diagnosed by laparoscopic liver biopsy. There were 11 cases of chronic persistent hepatitis (CPH), 21 cases of chronic active hepatitis (CAH) and 12 cases of liver cirrhosis with active inflammation (LC). Patients were followed in out patient clinic and recieved 2.5 g of Syô-saiko-tô and 2.5 g of Keisi-bukuryô-gan, three times a day for more than 12 months. Blood chemistry were examined every month in all patients. Eight patients were examined for HBeAg/antiHBeAb system every 3 to 6 months by radioimmuno assay. In 5 patients, liver biopsies were done before and after treatment.

Subjective symptoms were improved in almost all patients. Objective findings were improved in about half patients. The levels of serum GOT, GPT and γ -GTP in CAH and those of serum GPT in LC were significantly decreased. TTT and ZTT were significantly increased in CPH and CAH but amount of γ -globulin was remained unchange. There were no changes in LDH, ALP, T. Bil, T. Chol, ChE and albumin. The decrease of serum GPT in patients HBsAg positive CAH were greater than in HBsAg negative CAH. HBeAg disappeared in 4 out of 8 patients and seroconversion from HBeAg to anti-HBeAb occured in 3 out of 4 patients. Seroconversion from HBsAg to anti-HBsAb occured only in one out of 11 HBsAg positive patients. Repeated liver biopsies showed no definit histological resolution. Side effects were not observed.

These results suggest that combination therapy of Syô saiko tô and Keisi-bukuryô-gan are effective in the patients for chronic liver diseaes.

*〒 889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200
5200, Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-16, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 2, 337~343, 1985

Key words Syô-saiko-tô, Keisi-bukuryô-gan, chronic liver disease, clinical investigation, Kanpoh treatment, HBeAg, anti-HBeAb

Abbreviations CPH: chronic persistent hepatitis, CAH: chronic active hepatitis, LC: liver cirrhosis, Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan); 桂枝茯苓丸, Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang); 小柴胡湯

緒 言

現在わが国には慢性肝炎患者が約 120 万人、肝硬変患者が約 25 万人いると推定されている¹⁾。これらの慢性肝疾患患者に対する薬剤としては、いわゆる肝臓用剤のほかに、グリチルリチン製剤、ステロイドなどが使用されているが、いずれも十分な成績が得られていない。

一方、漢方医学では慢性肝炎などでみられる右季肋部の不快感や圧痛などのいわゆる「胸脇苦満」に対して柴胡剤が使われてきた。その他肝炎の時には左下腹部の圧痛やクモ状血管腫などの「瘀血」の証が認められ、駆瘀血剤が使われている。有地ら²⁾は柴胡剤単独よりも駆瘀血剤併用の方が高い改善率が得られたとしている。最近慢性肝炎に対して、小柴胡湯と桂枝茯苓丸の効果を検討した報告^{3)~8)}がみられるが、自覚症状や肝機能検査の面からだけの検討が多く、肝組織像や肝炎ウイルスマーカーを検討したものは 2, 3 の報告しかない。

著者らも慢性肝疾患に対する小柴胡湯と桂枝茯苓丸の併用による治療成績を報告してきたが⁹⁾今回は 1 年以上投薬した症例について、自覚症状や肝機能検査成績の他に、HB ウイルスマーカーとくに HBe 抗原・抗体系、肝組織像に対する影響を調べ、興味ある成績を得たので報告する。

材料と方法

(1)対象: 昭和 55 年 10 月より宮崎医科大学第二内科および九州大学医学部第一内科にて、腹腔鏡・肝生検で診断した慢性肝疾患患者で、1 年以上外来にて投薬を受けた 43 名を対象とした。年齢は 19~68 才(平均年齢 45.2 才)、男性 32 例、女性 11 例で、組織学的には慢性持続性肝炎(以下 CPH) 10 例、慢性活動性肝炎(以下 CAH) 21 例、活動性炎症を伴う肝硬変(以下 LC) 12 例であった。HBs 抗原陽性例は 11 例で、そのうち 8 例が HBe 抗原陽性であった。黄疸の既往は 7 例、輸血歴は 6 例、飲酒歴は 7 例に認めた。

(2)投与薬: 小柴胡湯、桂枝茯苓丸エキス顆粒“ツ

ムラ”をそれぞれ 1 回 2.5 g、1 日 3 回食前または食後に投与し、併用薬はビタミン剤、消化酵素剤のみとした。ステロイド剤やグリチルリチン製剤の併用例は対象からはずすか、同剤の中止後 2 ヶ月の期間を置いて投薬を始めた。

(3)観察項目および方法 a) 自覚症状: 自覚症状として食欲不振、全身倦怠感、右季肋部痛について診察時に患者より聴取し、(+, -)で記載し、症状の消失したものを有効とした。他覚所見については肝腫大、クモ状血管腫、手掌紅斑の改善率を調べた。肝腫大は右鎖骨中線上、剣上突起下の長さを測定し、クモ状血管腫、手掌紅斑は(+, +, ±, -)で記載し、少しでも改善した例を有効とした。なお、投与中に症状や所見が出現し、その後改善した例は対象から除いた。b) 肝機能検査: 血清総蛋白、蛋白分画、血清 GPT, GOT, LDH, γ -GTP, AlP, T. Bil., T. Chol., ChE, TTT, ZTT の検査を月 1 回の間隔で行なった。平均値と標準偏差を求め、t 検定により投与前値との有意差を検討した。CAH 21 例を HBs 抗原陽性 10 例と陰性 11 例の 2 群に分けて、投与前の GPT 値を 100 %として、その推移を追跡した。

(4)肝炎ウイルスマーカーおよび肝組織像: HBe 抗原陽性例については RIA 法で HBe 抗原、抗体を 3~6 ヶ月ごとに測定した。5 例(HBs 抗原陽性 1 例)で投与前後の腹腔鏡像、肝組織像の比較を行なった。

結 果

1. 自覚症状

食欲不振が 5 例、全身倦怠感が 20 例、右季肋部痛が 6 例にみられ、それぞれ 4 例、15 例、5 例が有効であった。いずれかの症状のある症例は 20 例で、17 例では少なくとも 1 つの症状が改善した。他覚的所見としては、肝腫大 22 例、クモ状血管腫 6 例、手掌紅斑 7 例があり、それぞれ 5 例、1 例、4 例の改善が得られた。いずれかの所見のある症例は 23 例で、11 例では少なくとも 1 つの所見が改善した。

2. 肝機能検査成績

Fig. 1 に示すように GPT は低下傾向が著明で、

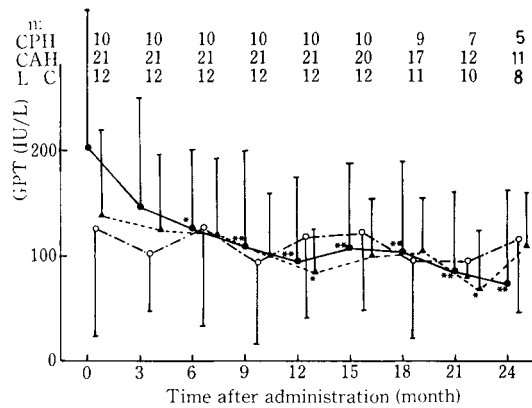


Fig. 1 Changes in serum GPT levels.
mean $\pm$ SD, n; patient's number, $\circ$ --- $\circ$ CPH,
 $\bullet$ --- $\bullet$ CAH, $\blacktriangle$ --- $\blacktriangle$ LC, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

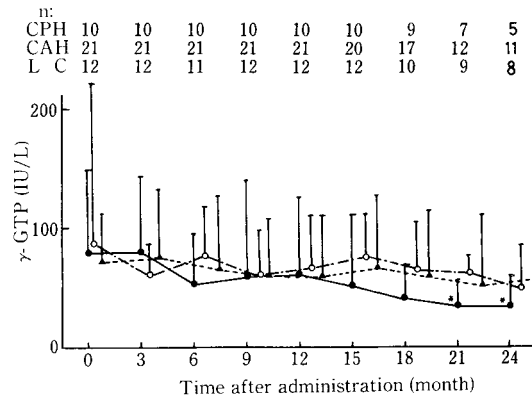


Fig. 3 Changes in serum γ -GTP levels.
mean $\pm$ SD, n; patient's number, $\circ$ --- $\circ$ CPH,
 $\bullet$ --- $\bullet$ CAH, $\blacktriangle$ --- $\blacktriangle$ LC, * $P < 0.05$.

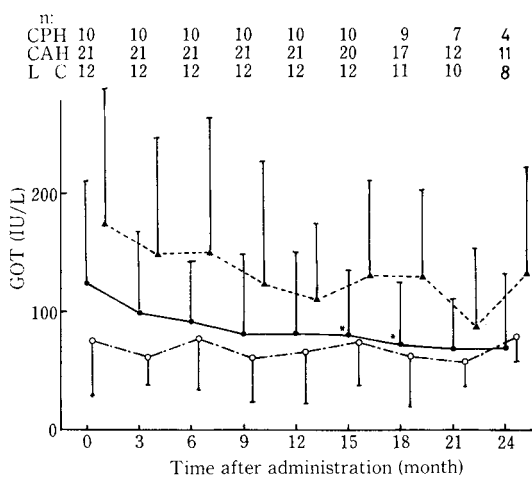


Fig. 2 Changes in serum GOT levels.
mean $\pm$ SD, n; patient's number, $\circ$ --- $\circ$ CPH,
 $\bullet$ --- $\bullet$ CAH, $\blacktriangle$ --- $\blacktriangle$ LC, * $P < 0.05$.

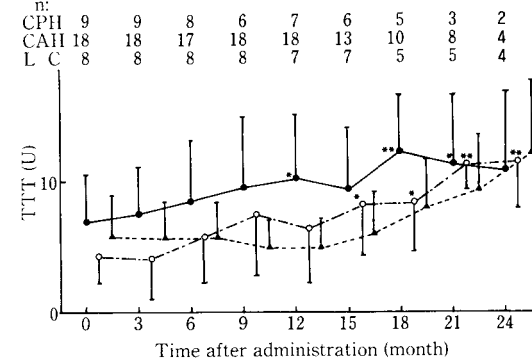


Fig. 4 Changes in TTT.
mean $\pm$ SD, n; patient's number, $\circ$ --- $\circ$ CPH,
 $\bullet$ --- $\bullet$ CAH, $\blacktriangle$ --- $\blacktriangle$ LC, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

CAH では 6 カ月目以降で, LC では 12 カ月, 21 カ月目に有意差を認めた。GOT (Fig. 2) も CAH, LC で低下傾向がみられ, 特に CAH では 15 カ月, 18 カ月目に有意に低下した。 γ -GTP (Fig. 3) は 3 群とも低下傾向がみられ, CAH では 21 カ月, 24 カ月目に有意に低下した。LDH, AIP, T. Bil., T. Chol., ChE, Albumin についてはほとんど変化がなかった。TTT (Fig. 4) は 3 群で増加傾向を示し, CPH では 15 カ月目以降, CAH では 12 カ月, 18 カ月目で有意差がみられた。ZTT も TTT と同様増加傾向を示したが, 同時に定量した γ -globulin の絶対量には変化がなかった。

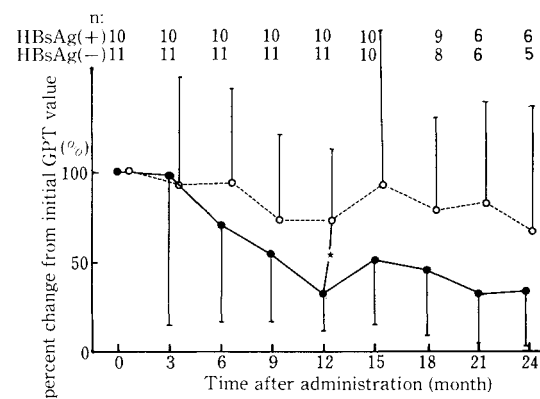


Fig. 5 Comparison of percent changes from initial GPT values in chronic active hepatitis with HBsAg and without HBsAg.
mean $\pm$ SD, n; patient's number, $\bullet$ --- $\bullet$ HBsAg positive, $\circ$ --- $\circ$ HBsAg negative, * $P < 0.02$.

3. 慢性B型肝炎と慢性非B型肝炎での血清

GPT 消長の比較

3ヵ月目は両群に差はなかったが、6ヵ月目以降ではHBs抗原陽性群の方がより低下する傾向にあった。特に12ヵ月目ではHBs抗原陽性群の32%に対し、陰性群は72%で有意差を認めた。GPTが投与前値の50%以下となった症例数は、HBs抗原陽性群で10例中8例に対し、陰性群では11例中3例で、投与前値より上昇した例が陰性群で3例みられた (Fig. 5)。

4. 肝炎ウイルスマーカー

HBe抗原陽性8例の抗原・抗体系の動きをTable Iに示したが、5例でHBe抗原が陰性化した。このうち1例は再びHBe抗原陽性となり、1例は抗原・抗体ともに陰性のままで、残りの3例では10ヵ月、16ヵ月、36ヵ月目にHBe抗体が陽性化した。seroconversionが起こったのは男性2例、女性1例で、組織学的にはCAH 2例、LC 1例であった。

次にseroconversionが起こった症例の臨床経過をFig. 6に示した。症例は35才、男性。昭和55年4月頃全身倦怠感と食欲不振が出現し、急性肝炎と診断され、入院治療を受けた。退院後もGPT、GOTの高値が持続するため、昭和56年2月当科入院後腹腔鏡・肝生検を受けた。CAHの診断が得られ、安静とチオプロニンの投与でGPT、GOTが低下し、4月より通院治療とした。GPT、GOTが一過性に4回増加したため、昭和57年12月より小柴胡湯と桂枝茯苓丸の投与を開始した。昭和58年1月GPT、GOTは急速に改善したが、7月に一過性の上昇 (GPT 245, GOT 135) がみられた。10月HBe抗体が陽性となり、12月GPT、GOTが再上昇したが、その後は6ヵ月以上正常範囲内にある。

その他のHBe抗体陽性化例とHBe抗原陰性化例の経過を略記すると、症例KHでは3ヵ月目にGPT 147, GOT 118と上昇したが、16ヵ月目にHBe抗体が出現した。症例MTはGPT、GOTが、

Table I Changes in the HBeAg/antiHBe system.

Virus maker	Number of patients		
	before administration	during	last observation
HBeAg/Ab -/+			3
HBeAg/Ab -/-		5	3 → 1 → 1
HBeAg/Ab +/-	8	3	3 → 4

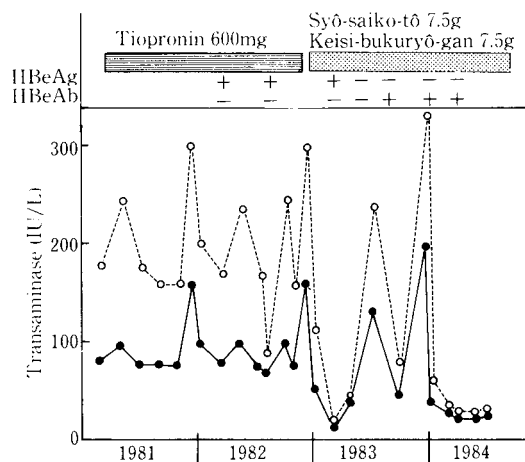


Fig. 6 Clinical course of a case, 35 years old, male with chronic active hepatitis.

Seroconversion from HBeAg to anti-HBeAb was observed. ○---○: GPT, ●---●: GOT

50~100の間を変動しながら、36ヵ月目にHBe抗体が陽性となった。症例TTは16ヵ月目にGPT 1100, GOT 712と増加したが、黄疸はみられず、18ヵ月目にHBe抗原が陰性化した。現在までHBe抗体は出現していないが、GPT、GOTは正常範囲内にある。

HBs抗原からHBs抗体へのseroconversionが1例だけあり、Fig. 7にその経過を示した。症例は51才、男性。昭和55年健康診断でHBs抗原を指摘されたが、肝機能は正常であった。昭和56年7月全身倦怠感と食欲不振が出現し、肝機能障害 (GOT 840, GPT 1040) を指摘され、近医に入院した。食欲不振が強く、プレドニゾロンの投与 (総量

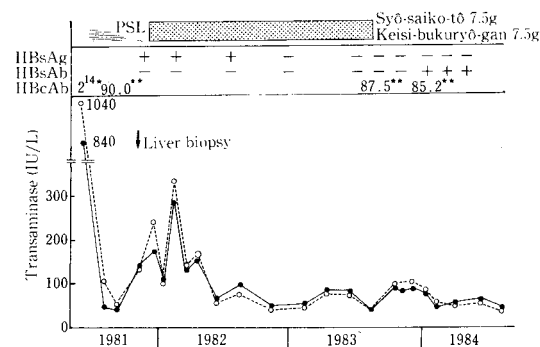


Fig. 7 Clinical course of a case, 51 years old, male with chronic active hepatitis.

Seroconversion from HBsAg to anti-HBsAb was observed.

* IAHA, ** RIA (×200) ○---○: GPT, ●---●: GOT

615 mg) を受けたが, GPT, GOT が改善せず, 11 月当科に入院した。HBs 抗原, HBe 抗体が陽性で, HBc 抗体は 200 希釈で 90 % と高力価であった。肝組織像 (Fig. 8) は門脈域の拡大と慢性炎症細胞の浸潤が見られ, 門脈周辺の肝細胞の破壊が著明で, CAH と診断した。11 月 30 日より小柴胡湯と桂枝茯苓丸の投与を開始したところ, 初めの 6 カ月間は GPT, GOT が変動したが, 昭和 57 年 5 月頃より 100 以下に落着いた。昭和 58 年 4 月には HBs 抗原が陰性化し, HBe 抗体価も低下し, 12 月には HBs 抗体が陽性となった。

5. 肝組織学的所見の比較

投与前と投与後に腹腔鏡検査と肝生検を施行した 5 症例を Table II に示した。HBs 抗原陽性は KH のみで, 他は HBs 抗原陰性であった。

症例 KW: 14 カ月後の腹腔鏡所見では, 肝表面に小陥凹と白色樹枝状紋理が観察され, 組織像では門脈域に単核球の浸潤が軽度見られるだけで, 組織学的には投与前と変わりがなく CPH のままであっ

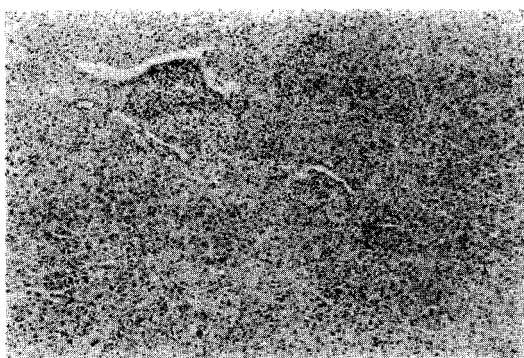


Fig. 8 Liver biopsy in case TH (HE stain, ×33).

There are massive infiltration of chronic inflammatory cells in the enlarged portal area. Necrosis of perportal hepatocytes is noted.

Table II Comparison of histological findings.

Case	age	sex	Histology		*	**
			First	Second		
KW	52	M	CPH ¹⁾	CPH	20M	14M
TE	36	M	CPH	CPH	23	22
RN	47	F	CPH	CAH	38	33
KH	35	M	CAH ²⁾	PC ³⁾	18	14
FT	50	M	CAH	CAH	23	23

1) CPH; chronic persistent hepatitis, 2) CAH; chronic active hepatitis, 3) PC; pre-cirrhosis

*interval between first and second liver biopsies.

**duration of administration.

た。

症例 TE: 22 カ月後の肝生検では CPH と変化がなかった。

症例 KH: 16 カ月目に HBe 抗体陽性となった症例である。投与前の腹腔鏡所見では肝表面に白色樹枝状紋理が見られ, 一部には活動性を示す赤色斑が観察された。組織像 (Fig. 9) で門脈域の拡大と単核球の浸潤が強く, 切り崩し現象が見られ, 門脈周辺の肝細胞壊死も著明で, CAH と判断した。14 カ月後の腹腔鏡所見では表面は凹凸不整となり, 肝小葉の区域化が明瞭となり, 一部には低い半円球状の隆起も見られた。組織像 (Fig. 10) では門脈域の



Fig. 9 Liver biopsy in case KH before Kanpoh treatment (HE stain, ×13).

Massive infiltration of chronic inflammatory cells extends from the enlarged portal area to parenchyma, associated with fibrosis. Piecemeal necrosis and severe hepatocytes necrosis are noted.

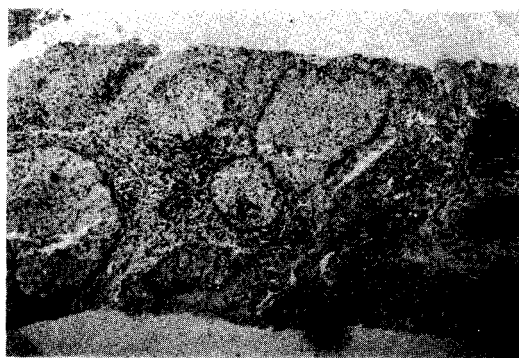


Fig. 10 Liver biopsy in case KH after Kanpoh treatment (HE stain, ×13).

There are some regenerative nodules which are separated by thick fibrous bundles associated with mild infiltration of chronic inflammatory cells. There is no piecemeal necrosis.

細胞浸潤や門脈周辺の肝細胞壊死は改善していたが、門脈域の線維化は進み、小葉改築も見られた。腹腔鏡所見と合わせて前肝硬変と診断した。

症例 RN：投与前は CPH であったが、33 ヶ月後の生検像では門脈域の拡大が強くなり、切り崩し現象や小葉内の巣状壊死などもあり、CAH と診断した。

症例 FT：23 ヶ月後の生検像では門脈域の細胞浸潤は改善していたが、門脈域の拡大と線維化は進行していた。

6. 副作用

クモ状血管腫や GPT, GOT が一過性に増加した例はあったが、薬剤の投与を中止した例はなかった。その他末梢血液や腎機能など問題となるような副作用はなかった。

考 察

漢方療法は患者の自他覚症状に基づいて方剤が決定される。したがって慢性肝炎に対する随証の治療では自他覚症状の改善率は約 70～90 % と高いようであるが、¹⁰⁻¹²⁾ 不随証的な治療でも良い成績が得られている。^{2-5,7,8,14)} 著者らの成績では自覚症状のある例が少なかったが、85 % の症例で改善がみられ、諸家の報告と一致した。他覚所見の改善は約 50 % にみられたが、クモ状血管腫の改善が悪かった。今後有効例と無効例について、retrospective に漢方学的な証を検証することが必要と思われる。

肝機能検査、とくに GPT, GOT について良い成績^{3,8)} が得られているが、GPT, GOT だけでなく Albumin, γ -globulin, TTT, ZTT の改善もみられたとの報告¹²⁾ もある。今回の研究では GPT, GOT, γ -GTP の改善傾向がみられ、特に CAH や LC では 6 ヶ月目以降で統計学的に有意差を認めた。TTT, ZTT は増加する傾向にあったが、 γ -globulin の絶対量には変化がなかった。柴胡剤の肝炎に対する効果は、その有効成分であるサイコサポニンの抗炎症作用および抗アレルギー作用によるものとされるが、山本ら¹³⁾ はサイコサポニンの単独投与で GPT, GOT の改善がみられたと報告している。

漢方薬の肝機能検査に対する有効率を HBs 抗原陽性の慢性肝炎と陰性例と比較したところ、GPT については HBs 抗原陽性例の方がより改善傾向にあった。HBs 抗原陽性例の方が改善傾向が大きかったとの報告^{4,14)} や両群に差がなかったとの報告^{3,7)} などがあり、結果が一定していない。

慢性 B 型肝炎で HBe 抗原が陽性であることは、生体内での肝炎ウイルスの増殖が盛んで、肝炎自体の活動性が高く、肝硬変に移行しやすいといわれる。したがって HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion は予後を良くするもので、治療目標の一つとして最近関心をもたれている。現在のところステロイド離脱療法¹⁵⁾、免疫賦活療法¹⁶⁾、さらにインターフェロン¹⁷⁾ や Ara-A¹⁸⁾ などの抗ウイルス剤などが試みられている。漢方療法で与芝¹⁹⁾ は 5 例中 4 例、西岡ら⁵⁾ は 2 例中 1 例 HBe 抗原が消失したと報告している。著者らの成績では 8 例中 5 例で HBe 抗原が陰性化した。1 例は再び HBe 抗原陽性となった。残りの 4 例のうち 3 例で HBe 抗体が出現した。抗体出現例は男性 2 例、女性 1 例で、組織像では CAH 2 例、LC 1 例であった。症例数が少なく、抗体出現頻度の性別、年齢、組織像の差についての検討はできなかった。5 例中 GPT が 1000 以上に増加したのは 1 例だけで、その他は軽度の増加のみであった。漢方薬が内服剤であり、外来通院で良いことも魅力ある点と思われた。慢性肝炎での HBe 抗原の seroconversion は自然経過でも年間 5 % 前後起こるとされている。²⁰⁾ 著者らの成績が自然経過を上回っていると考えたいが、即断はできず、更に症例を増やし検討を続けているところである。なお、HBs 抗原から HBs 抗体への seroconversion が起こった 1 例を経験した。西岡ら⁵⁾ は小柴胡湯と桂枝茯苓丸の投与で HBs 抗原価が低下したとしているが、HBs 抗体の出現した報告はみられない。HBe 抗原・抗体系とは異なり、HBs 抗原から HBs 抗体への seroconversion はまれとされている。²⁰⁾ 本症例はステロイド剤の投与を受けているが、2 年以上も前のことであり、その影響とは考えられず、HBs 抗体への seroconversion は漢方薬の薬効による可能性もある。seroconversion の起こる機序としては、小柴胡湯には *in vitro* の成績ではあるが抗体産生を促進する²¹⁾ との報告があり、本剤の免疫調節剤としての役割が期待できそうである。最後に肝組織像の比較を行なった報告は少なく、牧坂ら²⁾ が組織像の改善が得られた CAH の一症例を報告しているにすぎない。今回の成績では 5 例中 2 例で組織像の進行を抑えることができず、3 例は変化がみられなかった。門脈域の炎症所見は 2 例で改善していたが、線維化は 3 例で進行していた。

以上、薬剤投与によって組織像の改善は得られなかったが、自他覚症状や肝機能検査の改善だけでなく、HBe 抗体や HBs 抗体への seroconversion が一部の症例でみられた。今回の成績から小柴胡湯と

桂枝茯苓丸の併用療法は慢性肝疾患の治療法として有効であると思われた。

結 論

慢性肝疾患患者 43 名（慢性持続性肝炎 10 例，慢性活動性肝炎 21 例，肝硬変 12 例）に小柴胡湯と桂枝茯苓丸を 1 年以上投与し，その有効性および安全性を検討し，次のような成績を得た。

1) 自覚症状は 85 % の症例で，他覚的所見は約 50 % の症例で改善がみられた。

2) 慢性活動性肝炎では GPT, GOT および γ -GTP が，肝硬変では GPT が有意に低下した。慢性持続性肝炎では TTT 及び ZTT が，慢性活動性肝炎では TTT が有意に増加したが， γ -globulin の絶対量は変化がなかった。LDH, AIP, T.Bil., ChE および Alubumin は変化がなかった。慢性 B 型肝炎の方が非 B 型肝炎に比べ，改善傾向が強かった。

3) HBe 抗原陽性 8 例中 4 例で HBe 抗原が陰性化し，3 例に HBe 抗体が出現した。1 例で HBs 抗原から HBs 抗体への seroconversion が起こった。

4) 組織所見では進行を抑えることができなかった例が 2 例で，3 例は変化がなかった。

5) 問題となるような副作用はなかった。

文 献

- 1) 松下 寛：肝硬変の疫学，肝胆膵 9, 647-655, 1984
- 2) 有地 滋，岡田雄作：肝炎治療における証の価値，日本東洋医学会誌 23, 207-211, 1972
- 3) 牧坂泰治，岡 富子，松原龍男，浜田義之，青山 栄，小田原満，坂田香代子，西岡幹夫，竹本忠良：慢性肝炎に対する小柴胡湯，桂枝茯苓丸の長期間投与に関する臨床的検討，Proc. Symp. WAKAN-YAKU 14, 37-44, 1981
- 4) 水野修一：慢性肝炎の漢方療法，臨床と研究 59, 476-482, 1982
- 5) 西岡幹夫，西村秀男，原田俊則，沖田 極，児玉隆浩，名和田順介，森本哲雄，松田彰史，渡辺精四郎，西尾和政，竹本忠良，牧坂泰治，岡 富子，重田幸二郎，武波俊彦：慢性肝炎における漢方薬「TJ9-25」の評価，臨床成人病 10, 1243-1247, 1980
- 6) 岡 博，藤原研司，林 茂樹，太田裕彦，尾形逸朗，田中直見，佐藤 謙，高榮勝義，与芝 真，岡 裕爾，三宅和彦，鳥居正男，堺 隆弘，織田敏次：慢性肝炎患者における小柴胡湯ならびに桂枝茯苓丸投与と肝機能検査の変動，肝胆膵 9, 825-831, 1984
- 7) 尾関恒雄，水野修一，管 幹雄，田岡賢雄，林 宏文，実藤隼人：慢性肝炎の漢方療法，漢方医学 7, 37-41, 1983
- 8) 佐藤 弘，岩崎泰彦，大久保昭行：慢性肝疾患に対する漢方治療の効果について，漢方医学 7, 42-46, 1983
- 9) 林 克裕，丸山俊博，中村東樹，津田和矩，長野正則，石橋大海，大久保英雄：慢性肝疾患に対する小柴胡湯および桂枝茯苓丸の使用経験-第一報-，和漢医薬学会誌 1, 146-147, 1984
- 10) 菊谷豊彦：慢性肝炎の臨床的研究，日本東洋医学会誌 22, 31-39, 1971
- 11) 中田敬吾，山崎正寿，細野義郎，細野完爾，坂口 弘，細野史郎：慢性肝炎の漢方治療，日本東洋医学会誌 27, 117-128, 1976
- 12) 有地 滋：慢性肝炎に対する「ツムラ」小柴胡湯，「ツムラ」柴胡桂枝湯，「ツムラ」桂枝茯苓丸，「ツムラ」五苓散等の効果について，薬物療法 10, 719-738, 1977
- 13) 山本昌弘，植村泰三，中間 慧，上宮正直，原 秀樹，小山高澄，林 良明，土佐寛順，今田屋章，増田義昭，熊谷 朗：サイコサポニン及び柴胡剤の慢性肝炎に対する効果（第 2 報），Proc. Symp. WAKAN-YAKU 14, 56-59, 1981
- 14) 牧坂泰治，岡 富子，松原龍男，浜田義之，青山 栄，小田正隆，野村幸治，西岡幹夫，竹本忠良：慢性肝炎に対する小柴胡湯，桂枝茯苓丸の治療効果，臨床と研究 57, 3803-3808, 1980
- 15) 熊田博光，小宅映士，池田健次，吉場 朗，藤沢きくえ，若林郁子，瀬戸幸子，塚田理康，遠藤雄三：コルチコステロイド剤の HBe 抗原体系の seroconversion に及ぼす影響について，肝臓 22, 808-813, 1981
- 16) 市田文弘，吉川 明，谷内 昭，後藤由夫，古田精市，服部 信，名務伸一，小坂義種，龍野辰郎，長島秀夫，辻 孝夫，太田康幸：ウイルスマーカーの消長からみた HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する溶連菌製剤 (OK-432) の効果について，肝臓 24, 1095-1103, 1983
- 17) Greenberg, H. B., Pollard, R. B., Lutwick, L. I., Gregory, P. B., Robinson, W. S. and Merigan, T. C.: Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 295, 517-522, 1976
- 18) Pollard, R. B., Smith, J. L., Neal, E. A., Gregory, P. B., Merigan, T. C. and Robinson, W. S.: Effect of vidarabine on chronic hepatitis B virus infection. *J. A. M. A.* 239, 1648-1650, 1978
- 19) 与芝 真：小柴胡湯，桂枝茯苓丸服用下で HBe 抗原の陰性化ないし HBe 抗体陽性への seroconversion のみられた B 型慢性肝炎の 4 例，漢方医学 8, 17-20, 1984
- 20) 大山シンポジウム記録壮行会：“B 型肝炎のトピックス”，中外医学社，東京，1984
- 21) 池本吉博，溝口靖紘，新井孝之，山本祐夫，森沢成司：小柴胡湯および大柴胡湯の *in vitro* における抗体産生に及ぼす影響，和漢医薬学会誌 1, 235-242, 1984