

民間療法によって末期腎不全に至ったアリストロキア酸腎症の1例

藤村 敏子^{*1} 玉置 清志 飯田 修司 田中 英晴
池 堂 博文 高宮 良美 加藤 誠也^{*2} 田中 敬雄^{*3}
奥 田 誠也^{*1}

A case of traditional herbal medicine-induced aristolochic acid nephropathy
developing to end-stage renal failure

Toshiko FUJIMURA^{*1}, Kiyoshi TAMAKI, Shuji IIDA, Hideharu TANAKA, Hirofumi IKEDOU,
Yoshimi TAKAMIYA, Seiya KATO^{*2}, Atsuo TANAKA^{*3}, and Seiya OKUDA^{*1}

^{*1}Department of Nephrology, ^{*2}Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kurume University School
of Medicine, Fukuoka, ^{*3}Department of Nephrology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

A 48-year-old male was referred to our university hospital for severe azotemia with muscle cramp. He had been taking Chinese herbs as a traditional medicine to reduce hyperuricemia for about 9 months. Urinalysis showed trace proteinuria and hematuria without any casts. Renal glucosuria was also observed. In addition to azotemia, hyperchloremic metabolic acidosis and severe anemia were revealed. Hemodialysis was conducted and his general condition improved. A renal biopsy specimen revealed severe interstitial fibrosis and tubular atrophy with cellular degeneration. No remarkable glomerular changes were observed except for wrinkling of the basement membrane in a few glomeruli. Aristolochic acid was detected in the Chinese herbs, leading to the diagnosis of aristolochic acid nephropathy (AAN). His renal dysfunction was considered to be irreversible and he underwent maintenance hemodialysis. In Japan, AAN or Chinese herbs nephropathy decreased after an outbreak from 1995 to 2000. The public should be warned again that Chinese herbs, which are not permitted by the Japanese government, may contain aristolochic acid.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 474-480.

Key words : aristolochic acid nephropathy, Chinese herbs nephropathy, herbal medicine, tubulointerstitial fibrosis, end-stage renal failure

はじめに

Chinese herbs nephropathy は1993年にVanherweghemらが肥満治療に用いた漢方薬による進行性腎不全を報告したことに始まる¹⁾。原因物質がアリストロキア酸として同定されたため、現在では、アリストロキア酸腎症とも呼ばれる²⁾。本邦では1995年以降発症例が確認され、また、関西地方で多発したことをTanakaらが報告している³⁾。

これを受けて、2000年に厚生省からアリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬に関する安全情報が出され⁴⁾、それ以後はいったん鎮静化した印象があった。にもかかわらず、今回われわれは、中国より輸入され国内の漢方薬局で販売された「漢方生薬」の服用によって末期腎不全に至ったアリストロキア酸腎症の症例を経験した。民間療法に対して注意を促すためにも報告する。

^{*1} 久留米大学医学部腎臓内科, ^{*2} 同 病理, ^{*3} 大阪府済生会中津病院腎臓内科

(平成17年3月10日受理)

症 例

患 者：48 歳，男性

主 訴：全身倦怠感，食欲不振，全身性筋痙攣

既往歴：10 歳虫垂炎，20 歳痛風

家族歴：特記事項なし

現病歴：20 歳時に痛風発症。血清尿酸値を下げる目的で近くの薬局より漢方生薬(漢ボウイ)を購入し，平成 14 年 9 月から平成 15 年 6 月までの約 9 カ月間これを煎じて服用した。内服開始 6 カ月後の平成 15 年 3 月頃より多飲多尿，全身の脱力感が出現。平成 15 年 3 月 29 日，近医で頭部 MRI 精査を施行されるも異常所見なく，血清カリウム値の低下(K 3.1 mEq/l)を指摘されたがそれ以上の精査は行われなかった。また尿酸値は 1.9 mg/dl と低下していた。8 月頃より全身倦怠感，悪心，嘔吐，下腿浮腫が出現した。9 月 19 日には全身性の筋痙攣が出現し，翌 20 日近医に緊急入院した。高度の腎障害および貧血を認めたため，9 月 23 日に当院高度救急救命センターへ緊急入院した。

入院時現症：身長 166 cm，体重 54.0 kg，体温 35.3°C，意識清明，血圧 150/76 mmHg，脈拍 76/分・整。眼瞼結膜に貧血あり。心音・呼吸音に異常認めず。腹部は平坦，軟であり，下腿に浮腫は認めなかった。全身性に筋攣縮を認めた。上腕二頭筋および三頭筋反射，膝反射，アキレス腱

反射はいずれも左右差なく亢進していたが，病的反射は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：尿所見では尿比重 1.009，尿蛋白 1+，尿潜血 2+，尿糖 0.25 g/dl であった。沈渣上，円柱を認めなかった。血算では赤血球数 $172 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 5.2 g/dl，Ht 15.8 %と著明な貧血を認めた。血液生化学では BUN 134.4 mg/dl，Cr 23.29 mg/dl と高度の腎機能障害があり，高カリウム血症(K 6.3 mEq/l)も認めた。また，動脈血液ガスは pH 7.163，pCO₂ 21.0 mmHg，pO₂ 163.8 mmHg，HCO₃⁻ 7.2 mmol/l，AG 14.8 mEq/l と高 Cl 性の代謝性アシドーシスを示し，AG の増加は腎不全の程度に比較して軽度であった。超音波所見にて，腎臓は左 8.3×3.9 cm，右 8.2×4.5 cm と萎縮していた。

入院後経過：消化器症状，深部反射亢進，全身性筋攣縮などの症状は，腎不全による尿毒症症状と考えられ，当院救急救命センター搬入後，直ちに血液透析を導入された。貧血に対しては濃厚赤血球 (400 ml 由来) 2 パックを輸血した。透析導入後，前記症状は軽快し安定した。腎不全の原因検索の目的で 10 月 7 日に腎生検を施行した。後述する腎生検所見により末期腎不全と診断し，10 月 16 日内シャント造設術を施行し維持血液透析へと移行した。

腎生検 (Fig.)：病変は糸球体よりも間質・尿細管を主座としていた。尿細管は高度に萎縮，変性，脱落しており，間質は広範に高度の線維化と軽度の単核球の浸潤を認め

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Complete blood count		Blood chemistry	
gravity	1.009	WBC	3,800/ μl	GOT	9 U/l
protein	(1+)	RBC	$172 \times 10^4/\mu l$	GPT	9 U/l
occult blood	(2+)	Hb	5.2 g/dl	LDH	232 U/l
glucose	0.25 g/dl	Ht	15.8 %	ALP	227 U/l
pH	8.0	Plt	$13.7 \times 10^4/\mu l$	γ GTP	35 U/l
NAG	18.8 IU/l	Blood gas analysis (O ₂ 3 L)		TP	6.05 g/dl
β_2 -MG	39,568 μ g/l			Alb	3.27 g/dl
				T. Chol	126 mg/dl
Sediments		pH	7.163	BUN	134.4 mg/dl
RBC	1~4/HPF	pO ₂	163.8 mmHg	Cr	23.29 mg/dl
WBC	1/HPF	pCO ₂	21.0 mmHg	UA	7.15 mg/dl
casts	0/TF	HCO ₃ ⁻	7.2 mmol/l	Na	136 mEq/l
		BE	-20.5 mmol/l	K	6.3 mEq/l
Proteinuria	0.3 g/day	SatO ₂	99.0 %	Cl	114 mEq/l
				Ca	6.80 mg/dl
				CK	731 U/l
				CK-MB	23 U/l
				CRP	0.86 mg/dl
				Glucose	123 mg/dl
				(Fasting glucose	68 mg/dl)

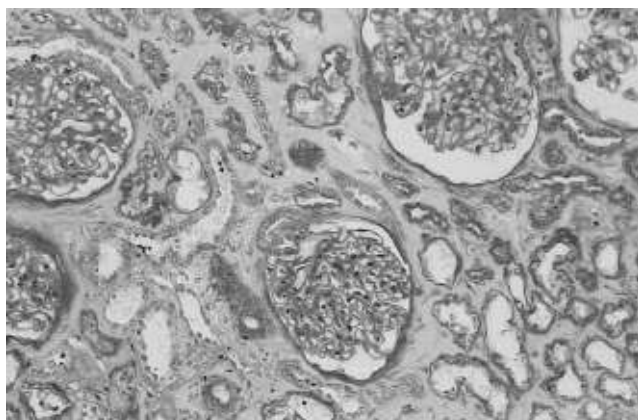


Fig. Light microscopic finding of renal biopsy specimen (PAS stain)

Marked interstitial fibrosis with tubular atrophy was observed. In contrast, glomerular changes were minimal. (×200)

た。糸球体は一部に Bowman 嚢腔の拡張、係蹄の虚脱化などの虚血性変化を認めるものの、比較的良好に保たれていた。細小動脈は内皮細胞や平滑筋細胞の増殖によって肥厚し、内腔は狭小化していた。小葉間動脈は硝子化により内膜肥厚を示した。蛍光抗体法では免疫グロブリン・補体の沈着を認めなかった。病理組織学上、慢性間質性腎炎と診断した。

患者の服用していた「漢ポウイ」に対して高速液体クロマトグラフィおよびフォトダイオード UV アレイ検出を施行したところ、乾燥粉末 1 g 当たり 233 μ g と高濃度のアリストロキア酸が含有されていた。腎生検の組織所見と併せて、アリストロキア酸腎症と診断した。

考 察

Vanherweghem らが 1993 年に初めて報告した Chinese herbs nephropathy またはアリストロキア酸腎症は、臨床経過および病理組織所見に特徴を有する間質性腎症である¹⁾。

臨床像としての特徴は、腎不全として

- 1) 検尿所見に乏しく、蛋白尿はないか軽微である。
- 2) 服薬を中止しても、進行性の腎不全を示す。
- 3) 腎機能障害の程度に比べ貧血が高度である。

これに加えて、

- 4) Fanconi 症候群を呈する。
- 5) 尿路系の悪性腫瘍や心弁膜症を合併する。

などがあげられる。悪性腫瘍や心弁膜症の合併は欧州に報告が多い³⁾。一方、Fanconi 症候群で発見される例は、日

本を含む東アジアで多い傾向にある^{6,7)}。

また、病理学的特徴としては、

1) 病変の主座は尿細管間質にあり、糸球体には著明な変化を認めない。

2) 高度な間質の線維化を認めるが、それに比して細胞浸潤は軽度あるいはこれを欠いている。

3) 尿細管は近位尿細管に細胞の扁平化、変性、脱落を認め、萎縮傾向が高度である。

4) 小葉間動脈や輸入細動脈は内皮細胞の腫大・増殖によって肥厚している。

などである^{8,9)}。

本例は、来院時、すでに高度の腎不全状態にあったが、検尿所見は比較的乏しく、経過中に低カリウム血症や低尿酸血症、腎性糖尿などの Fanconi 症候群を示唆する所見を示し、かつ、病理組織学的所見もアリストロキア酸腎症のそれとほぼ一致した。原因薬剤から高濃度のアリストロキア酸を検出したため、アリストロキア酸腎症と診断した。本例には、泌尿器科系の悪性腫瘍や心臓弁膜症などの腎外症状は認められなかった。

原因薬剤の同定方法としては、服用した薬剤中にアリストロキア酸を直接検出する方法²⁾と腎組織中にアリストロキア酸と DNA の化合物の存在を証明する方法がある¹⁰⁾が、本邦では主に前者の方法がとられている。

本例を含めた過去の報告例を Table 2 にまとめた。Vanherweghem らの一連の報告では、原因薬剤となった瘦身薬の内容は当初の *Stephania tetrandra* から *Aristolochia fangchi* へ置き換わったため、アリストロキア酸の含有量にはバラツキがあるものの、平均含有量は大きい²⁾。彼らの報告では、末期腎不全に至った群は慢性腎不全にとどまった群に比べ総内服量が明らかに大であった¹¹⁾。また、末期腎不全に泌尿器系悪性腫瘍を伴った群では、その総内服量はさらに多いことが報告されている⁹⁾。Tanaka らの本邦の報告例では、腎不全の程度は比較的軽いが Fanconi 症候群を伴うものが多い¹²⁾。これらの進展様式や合併症の違いについては、薬剤中のアリストロキア酸の含有量や使用期間、遺伝を含む患者側の要因などが考えられている^{7,12)}。本例が 9 カ月余りの短期間で末期腎不全に至ったのは、比較的高濃度のアリストロキア酸を含有した原因薬剤を大量に摂取した結果と考えられた。

アリストロキア酸腎症の治療としては、原因薬剤の中止が第一であるが、薬剤中止によっても末期腎不全へ進展する例が多い¹⁾。ステロイド使用により腎不全の進行遅延が報告されているが、これも完全ではない¹³⁾。一方、本邦で

Table 2. Report on aristolochic acid nephropathy, showing the dose of medicine and clinical manifestation

Reference [No]	Patients		Name of medicine	Total dose (duration) or Daily dose × duration	Content of AA	Clinical manifestation
Martinez 2002 [11]	ESRF group (n = 44)		Slimming pills (<i>ST-AF</i>)	192 ± 13.1 g (13.6 ± 0.8 mo)	0.65 ± 0.56 (0 ~ 1.56) mg/g-powder[2]	ESRF
	CRF group (n = 27)			138 ± 16.3 g (11.0 ± 1.2 mo)		CRF (S-Cr 1.2 ~ 6 mg/dl)
Nortier 2000 [5]	carcinoma present (n = 18)			226 ± 23 g (15 ± 1.4 mo)		ESRF + Urothelial carcinoma
	carcinoma absent (n = 21)			167 ± 17 g (12 ± 1.1 mo)		
Reginster 1997 [18]	CRF (n = 15, mean S-Cr 3 mg/dl)		Slimming pills (probably <i>ST-AF</i>)	Unknown dose × 2 to 24 mo	Unknown (probably same as <i>ST-AF</i> [2])	10 reached ESRF Aortic regurgitation (n = 5, re- quiring surgery : n = 1) Urothelial carcinoma (n = 2) Ureterohydronephrosis (n = 1) Kidney transplantation (n = 5)
Lee 1999 [19]	n = 1		Chinese herbs	Unknown	Unknown	RTA with hypokalemic paraly- sis, Rhabdomyolysis Reversible ARF
Lord 1999[20]	n = 2		Chinese herbs	Unknown	Detection of AA	ESRF Kidney transplantation (n = 1)
Yang 2000[21]	n = 12		Chinese herbs for slimming	Unknown	Detection of AA	7 reached ESRF Bladder carcinoma (n = 1)
Nishimagi 2001[22]	n = 1		Chinese herbs for CREST syndrome	Unknown	Detection of AA	Improved renal function by steroid
Chang 2001[23]	n = 20		Chinese herbs	Unknown	Unknown	15 reached ESRF
Li 2001[24]	n = 51		<i>Aristolochiae manshuriensis</i>	Unknown	Detection of AA	Renal tubular dysfunction CRF
Krumme 2001[25]	n = 1		Chinese herbal remedy (Unknown × 20 mo)		Detection of AA	Reversible Fanconi syndrome CRF (stopped by steroid)
			Akebia (8 tablet × 9 mo)			
Chen 2001 [26]	n = 58		Chinese traditional drugs	Unknown	Detection of AA	ARF (n = 4) Tubular dysfunction (n = 7) with/without Fanconi syn- drome CRF (n = 47)
Tanaka 2001 [12]	n = 5	No. 1	'Tenshin-toki-shigy- ake-ka-gosyuyu-syo- kyo-to'	6.0 g/day × 10 mo	15.1 μg/g-powder	CRF (S-Cr 2.0 mg/dl) Fanconi
		No. 2		6.0 g/day × 22 mo	3.1 μg/g-powder	CRF (S-Cr 1.6 mg/dl) Fanconi
		No. 3		6.0 g/day × 21 mo	Unknown	CRF (S-Cr 1.6 mg/dl)
		No. 4	Health food	Unknown × 48 mo	77 μg/g-powder	ESRF/Fanconi
		No. 5	Chinese medicine	2.0 g/day × 24 mo	Unknown	CRF (S-Cr 2.1 mg/dl) Fanconi
Yang 2002 [7]	n = 1		Chinese herbs for leg edema	Unknown dose × 5 mo	Detection of AA	Fanconi syndrome Hypokalemic paralysis CRE (S-Cr 1.7 mg/dl)

Table 2. Report on aristolochic acid nephropathy, showing the dose of medicine and clinical manifestation(continued)

Reference [No]	Patients	Name of medicine	Total dose(duration)or Daily dose × duration	Content of AA	Clinical manifestation
Cronin 2002[27]	n=1	Chinese herbs for hepatitis B	Unknown dose × 5 yrs	Detection of AA	CRF Pancytopenia
Kanaan 2003[9]	n=2	Anorexigen mixture	Unknown	Not detected	CRF reached ESRF Hypertension
Yang 2003[28]	n=2	Unknown	Unknown	Detection of AA	Unknown
Chan 2004 [29]	n=1	Chinese herbs	Unknown	Unknown	Fanconi syndrome Hypophosphatemic osteomalacia Type II muscle fiber atrophy
Lo 2004[30]	n=1	<i>Aristolochia fangchi</i>	100 mg (10 mg × 10 days)	Detection of AA	CRF NS (FGS)
Lee 2004[31]	n=1	Unknown	Unknown	Detection of AA	CRF Fanconi syndrome
Kazama 2004[32]	n=1	Unknown	Unknown dose × 5 mo	Detection of AA	CRF reached ESRF Fanconi syndrome
Lo 2005[33]	n=1	<i>Aristolochia Mollissema</i> for Crohn disease	Unknown dose × 2 mo	Unknown	CRF reached ESRF Transitional cell carcinoma
Present case		'Boui'	500 g (9 mo)	233 μg/g-powder	ESRF Fanconi syndrome?

Abbreviations ; AA : aristolochic acid, ARF : acute renal failure, ESRF : end-stage renal failure, CRF : chronic renal failure, NS : nephrotic syndrome, FGS : focal glomerulosclerosis, RTA : renal tubular acidosis, ST-AF : the replacement of *Stephania tetrandra* (ST) by *Aristolochia fangchi* (AF), S-Cr : serum creatinine, mo : months

Most cases reported by Nortier et al⁹⁾. are considered to belong to the ESRF group of Martinez's paper¹¹⁾.

は薬剤中止によって腎不全の進行停止ないし軽快例も報告されている⁶⁾。

アリストロキア酸腎症という診断名についてはいまだ統一をみていない。Chinese herbs nephropathyと呼ぶと、広く使用されている漢方薬全体が腎障害の副作用を有するという印象を与える¹⁴⁾。これに加えて、原因物質がアリストロキア酸であることが明白であるからアリストロキア酸腎症に統一すべきとする意見もある¹⁵⁾。しかしながら、特徴的な臨床像と病理組織所見を得ながら、アリストロキア酸が同定されなかった症例も報告されている。これについて Solez らは、原因薬剤が特定されない場合については、phyto-therapy-associated interstitial nephritis とすべきではないかと提案している¹⁶⁾。本報告では、因果関係が明らかであり、臨床像や病理組織像も一致している点からアリストロキア酸腎症という診断名を採用した。

本症例の薬剤は、中国からの輸入品を袋詰めにして「漢ボウイ(漢防己)」として販売されていた。これを、血清尿

酸値を下げる目的で患者自身が一般の漢方薬局店にて購入した。アリストロキア酸を含有する「広防己」(*Aristolochia fangchi* Wu ウマノスズクサ科)と本来の「漢防己」(和名；オオツヅラフジ *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson)が混同されて輸入販売されてしまったと推測される。漢方薬は日本薬局方に掲載され医薬品として認可されている「漢方製剤」がある一方で、民間療法で入手できる生薬も含めて一般に「漢方薬」と呼ばれ、広く流通している。さらに近年、健康食品ブームによって様々な健康食品や民間療法が増加している。入手方法も、ボーダーレス化に伴い通信販売やインターネットを通じて、あるいは海外旅行で直接購入するなど多岐にわたりつつある。しかし問題点は、これらのなかには安全性が実証されていないものも多いことである¹⁷⁾。副作用によっては、本例あるいは痩身薬による肝不全の多発例などのような重篤なものも少なくはない。一方、「自然食品は安全」「漢方薬には副作用がない」といった誤った理解が国民一般に多い傾向にある。機会あるごと

に、行政が広く国民に健康食品の問題点を知らせるべきであろう。このことは、副作用の重篤さもさることながら、医療経済上も無視できないことと考えられる。

結 語

アリストロキア酸を含有する漢方生薬の服用によって不幸にも末期腎不全に至り透析導入を行った患者を報告した。民間療法の副作用に対する注意を喚起する意味でも貴重な症例と考えられた。

謝 辞

久留米大学病院高度救急救命センター 牛島知之先生、斉藤文彦先生に心から感謝の意を表します。また、アリストロキア酸の測定を実施していただきました京都大学農学部化学生態学分野教授 西田律夫先生に深謝いたします。

追 記

本例で使用された漢方製剤については、厚生労働省に届出済であることを付記する。

文 献

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women : association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993 ; 341 : 387-391.
2. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994 ; 343 : 174.
3. Tanaka A, Shinkai S, Kasuno K, Maeda K, Murata M, Seta K, Okuda J, Sugawara A, Yoshida T, Nishida R, Kuwahara T. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area : a warning report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997 ; 39 : 438-440.
4. 厚生労働省：医薬品・医療用具等安全性情報 No. 161 (平成12年7月号)
5. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1686-1692.
6. Tanaka A, Nishida R, Maeda K, Sugawara A, Kuwahara T. Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome : could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese herb nephropathy? *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 301-306.
7. Yang SS, Chu P, Lin YF, Chen A, Lin SH. Aristolochic acid-induced Fanconi's syndrome and nephropathy presenting as hypokalemic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : E14.
8. Depierreux M, Van-Damme B, Vanden-Houte K, Vanherweghem JL. Pathological aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 172-180.
9. Kanaan N, Cosyns JP, Jadoul M, Goffin E. The importance of a histology-based diagnosis of interstitial nephropathy in two patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 440-442.
10. Schmeiser HH, Bieler CA, Wiessler M, van Ypersele de Strihou C, Cosyns JP. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herbs nephropathy. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 2025-2028.
11. Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL. Progression rate of Chinese herb nephropathy : impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 408-412.
12. Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T. Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan : are there any differences from Belgium? *Intern Med* 2001 ; 40 : 296-300.
13. Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, Depierreux M. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis : a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 209-215.
14. Chen HY, Ma BY, Grant A, Lampert N. Time to abandon the term "Chinese herbs nephropathy". *Kidney Int* 2001 ; 60 : 2039-2040.
15. Cosyns JP, Dehoux JP, Guiot Y, Goebbels RM, Robert A, Bernard AM, van Ypersele de Strihou C. Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits : a model of Chinese herbs nephropathy? *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2164-2173.
16. Solez K, Daugirdas J, Gregory MC, Frohnert PP, Bhowmik DM, Jha V, Cosyns JP. Is "Chinese herbs nephropathy" a prejudicial term? *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 1141-1142.
17. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 847.
18. Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 81-86.
19. Lee CT, Wu MS, Lu K, Hsu KT. Renal tubular acidosis, hypokalemic paralysis, rhabdomyolysis, and acute renal failure—a rare presentation of Chinese herbal nephropathy. *Ren Fail* 1999 ; 21 : 227-230.
20. Lord GM, Tagore R, Cook T, Gower P, Pusey CD. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet*

- 1999 ; 354 : 481-482.
21. Yang CS, Lin CH, Chang SH, Hsu HC. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 313-318.
 22. Nishimagi E, Kawaguchi Y, Terai C, Kajiyama H, Hara M, Kamatani N. Progressive interstitial renal fibrosis due to Chinese herbs in a patient with calcinosis Raynaud esophageal sclerodactyly telangiectasia (CREST) syndrome. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1059-1063.
 23. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 441-448.
 24. Li X, Yang L, Yu Y. An analysis of the clinical and pathological characteristics of mu-tong (a Chinese herb) induced tubulointerstitial nephropathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001 ; 40 : 681-687.
 25. Krumme B, Endmeir R, Vanhaelen M, Walb D. Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 400-402.
 26. Chen W, Chen Y, Li A. The clinical and pathological manifestations of aristolochic acid nephropathy—the report of 58 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001 ; 81 : 1101-1105.
 27. Cronin AJ, Maidment G, Cook T, Kite GC, Simmonds MS, Pusey CD, Lord GM. Aristolochic acid as a causative factor in a case of Chinese herbal nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 524-525.
 28. Yang L, Zhou X, Pang N, Chen W, Dong B, Chen YP, Zou WZ. Clinical analysis of two children with aristolochic acid nephropathy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003 ; 41 : 552-553.
 29. Chan JS, Yang AH, Kao KP, Tarng DC. Acquired Fanconi syndrome induced by mixed Chinese herbs presenting as proximal muscle weakness. *J Chin Med Assoc* 2004 ; 67 : 193-196.
 30. Lo SH, Mo KL, Wong KS, Poon SP, Chan CK, Lai CK, Chan A. Aristolochic acid nephropathy complicating a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1913-1915.
 31. Lee S, Lee T, Lee B, Choi H, Yang M, Ihm CG, Kim K. Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2004 ; 9 : 126-129.
 32. Kazama I, Matsubara M, Michimata M, Suzuki M, Hatano R, Sato H, Ito S. Adult onset Fanconi syndrome : extensive tubulo-interstitial lesions and glomerulopathy in the early stage of Chinese herbs nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 283-287.
 33. Lo SH, Wong KS, Arlt VM, Phillips DH, Lai CK, Poon WT, Chan CK, Mo KL, Chan KW, Chan A. Detection of *Herba Aristolochia Mollissemiae* in a patient with unexplained nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 407-410.