

葛根湯製剤の作用機序の薬理的検討 —イヌによる体温上昇と免疫能活性について—

村岡 健一,^{*a)} 吉田 哲,^{a)} 長谷川和正,^{a)} 中西 信夫,^{b)} 福沢 勲,^{b)} 富田 昭雄,^{b)} 丁 宗鐵^{c)}

^{a)}山之内製薬株式会社ヘルスケア研究所

^{b)}株式会社京都動物検査センター

^{c)}順天堂大学医学部医史学

Pharmacological study on the mechanism of action of the "Kakkon-to" preparation : Body temperature rise and phagocytic activation of macrophages in dogs

Kenichi MURAOKA,^{*a)} Satoshi YOSHIDA,^{a)} Kazumasa HASEGAWA,^{a)}
Nobuo NAKANISHI,^{b)} Isao FUKUZAWA,^{b)} Akio TOMITA,^{b)} Jong-Chol CYONG^{c)}

^{a)}Institute for Consumer Healthcare Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd, 17-1, Hasune 3-Chome, Itabashi-ku, Tokyo 174-8612, Japan.

^{b)}Kyodoken Institute, 585, Shimoitabashi-cho, Fushimi-ku, Kyoto-shi, Kyoto 612-8073, Japan.

^{c)}Department of Medical History, Juntendo University of School of Medicine, 3-1-3, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan.

(Received November 13, 2002. Accepted January 15, 2003.)

Abstract

In this study, using dogs as experimental models, we observed body temperature rise following administration of "Kakkon-to" preparation, and investigated the average number of macrophages and average rate of phagocytosis of macrophages in blood using the latex microparticles.

The body temperature of the Kakkon-to-treated dogs significantly increased 30 minutes after administration ($p < 0.05$). After that, the body temperature was still high until the next administration at 8 hours. When the difference in body temperature before and after administration was compared with that of the control group, a significant increase was maintained from 1 to 12 hours after administration.

The phagocytotic activity of macrophages was also increased. The average number and the average rate of phagocytosis were significantly increased 1 ($p < 0.05$) and 2 ($p < 0.01$) hours after administration, respectively, in comparison with the activity before administration. The significant increases ($p < 0.01$) in both the number and the rate of phagocytosis were continuously found at every measurement point from 2 to 24 hours after administration. In addition, when compared with the control group, the test group showed a significant administration in both the number and the rate of phagocytosis at 3 hours after administration ($p < 0.01$).

These results demonstrated that administration of "Kakkon-to" not only increased the body temperature but also enhanced the phagocytic activity of macrophages, the *in vivo* defensive factors, suggesting that "Kakkon-to" may contribute to the suppression of multiplication of common cold viruses and influenza viruses, which consequently results in improvement of various symptoms during infection with common cold syndrome.

Key words Kakkon-to, immunity, fever, macrophage, phagocytosis, dogs.

緒 言

漢方の原典といわれる「傷寒論」に記載されている葛根湯は急性熱性疾患の病状に用いられる代表的な漢方方剤で、特に「かぜ症候群」とされる疾病の流れの中でも「かぜの初期症状」に有効なことは良く知られている。更に、専門家では使用経験を通してインフルエンザの初期症状「悪寒、発熱、頭痛、関節痛、うなじの強ばり及び筋肉痛等」を改善すると認知されている。

インフルエンザを含むかぜ症候群はほとんどがウイルスの侵入によって起こるとされ、「咳、痰、咽頭痛や鼻炎症状等」の上・下気道炎の症状と共に「寒け、発熱、関節痛等」の全身症状が現れる。これに対する治療法は、現代医学と漢方医学では異なるアプローチが取られる。

現代医学では、解熱鎮痛剤、鎮咳去痰剤、抗ヒスタミン剤の使用、また二次感染防止として抗生物質などの投与等の対症療法が主体である。本治療法では現れた症状を軽減こそするがウイルスなどに直接有効ではなく、最近の研究では解熱剤等の投与はかえって症状を長引かせているという報告^{1,2)}もある。

これに対し、漢方医学の疾病への考え方では、生体にそなわる自然治癒力と生体を侵そうとする勢力の対決が病気であるという観点でとらえている³⁾。かぜ症候群の初期における葛根湯の投与も、ヒトの生体機能を高める手段としての体温の上昇を促し、生体が元来そなえている防御機能が働き、免疫能を向上させることにより抗ウイルス効果を早期に引き出すと考えられる。

今までも葛根湯のかぜ症候群の解熱効果等のメカニズムは麻黄剤として配合生薬の意義等について様々な角度

から研究^{4,5,6)}されているが、葛根湯服用による免疫能活性についてマクロファージの貪食能につき論じた報告は見られない。

今回、著者らは葛根湯投与による体温変化と免疫能を血液中のマクロファージの貪食能に着目し、葛根湯の効果発現機構の一端を科学的に解明する目的で試験を実施した。

材料と方法

(1) 使用薬物と投与量

一般用医薬品として流通している葛根湯抽出液製剤((葛根 8g, 麻黄 4g, 大棗 4g, 芍薬 3g, 桂皮 3g, 甘草 2g 及び生姜 1g (合計 25g) 相当量を 1 日量 90 mL 中に含む), 成人 1 日 2 回, 45 mL ずつを分服する)を使用した。イヌへの投与量は成人の摂取量 90 mL/日/60 kg 体重をもとに、イヌの体重を測定し算出した。対照群には蒸留水を同様に摂取させた。

(2) 使用動物

2~6歳、体重7.3~11.3kgの健康なビーグル成犬(雌)12頭を供試した。動物はステンレス製ケージにて飼育した。飼料はイヌ実験用固形飼料〔DS-5(オリエンタル酵母工業(株)製造)を、午前9時と午後6時の2回定量(1回200g計400g)給与し完食させた。自家水道水(井戸水)はウォーターカップを用いて自由摂取させた。

(3) 試験方法

①被験物質の投与: 被験物質の投与量及び投回数 Table I に示す。投与方法は対照群(蒸留水)及び投与群(葛根湯抽出液製剤)に、午前8時及び午後4時の

Table I Administration method

Group	Test substance	Dose (per 1 kg B.W.)	Administration times	Number of animals
Control group	Distilled water	0.75mL/time	2 times/day	6
Test group	Kakkon-to	0.75mL/time	2 times/day	6

Table II Study Schedule

Time	Pre	Day 1												Day 2
		8	-	9	10	11	12	15	16	-	17	19	20	8
Time progress (h)	Pre	0	0.5	1	2	3	5	7	8	8.5	9	11	12	24
Administration		●							●					
Time progress after administration			0.5	1	2	3	5	7		0.5	1	2	4	-
Body Temperature		○	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
Clinical observations	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mφ phagocytic activity	○			○	○ ^{*1}	○		○			○ ^{*2}	○		○
Hematological Test / Biochemical examination of blood	○													○

*¹: The examination was performed only for the test group.

*²: The examination was performed only for the control group.

2回被験物質をカテーテルによって強制経口投与した。

②体温の測定及び一般臨床症状の観察：Table IIに試験日程の詳細を示す。体温（深部温）は、投与直前、初回投与後0.5h, 1h, 3h, 5h, 8h, 8.5h, 9h, 11h, 12h及び24hの合計11回測定した。同時に呼吸器症状、糞便性状及び元気度、飲食の有無等の一般臨床症状を観察し、所定の用紙に記入した。また、体重は試験開始時及び終了時に測定した。

③血液中マクロファージ貪食能測定：試験開始前、初回投与後1h, 2h(投与群のみ)、3h, 7h, 9h(対照群のみ)、11h及び24h合計8回採血し、血中マクロファージ貪食能を測定した。

・血中マクロファージ分離方法

頸静脈よりヘパリン処理真空採血管にて約7mL採血した。採取血液7mLをとり、Leuco PREPへ静かに重層後、速やかに遠心分離を行なった(3600rpm⁻¹, 20分)。遠心分離後、静かに白血球層を回収した。回収後、PBSにて2回洗浄した(1200rpm⁻¹, 5分)。洗浄後、沈査をRPM 11640培養液で回収し、マクロファージ数を測定した。

・血液中マクロファージの貪食能検査方法

細胞(マクロファージ)浮遊液はマクロファージが 1.0×10^3 個/mLになるようにRPM 11640培地で調整した。また、ラテックスビーズ液は、ラテックスビーズ(0.81 μ m, Difco製)が 1.0×10^5 個/mLになるようにPM 11640培地で調製した。

・貪食能測定

マクロファージ浮遊液とラテックスビーズ調製液を1mLずつ混合し、37°C 1時間感作した。感作後、PBSにて2回洗浄(1200rpm⁻¹, 5分)し、フリーのラテックスビーズを除去後、70%エタノール0.2mLで固定した。固定後、スライドグラス上に塗抹し、ギムザ染色した。顕微鏡下(400倍)で、100個のマクロファージについて貪食ラテックスビーズ数を測定した。

④血液学的・血液生化学的検査：投与前日及び初回投与後24hに採血し、以下の項目について測定した。検査機器は血液自動計算機SE-900(東亜医用電子製)及び自動分析装置AU-5000((オリンパス製)を使用した。

検査項目：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分率、総蛋白質、アルブミン量、A/G比、GOT、GPT、LDH、BUN。

⑤統計学的解析：マクロファージ1個当たり貪食したラテックスビーズの平均貪食数(個/細胞)、ラテックスビーズを1個以上貪食したマクロファージの割合(平均貪食率(%))、体温測定及び血液学的・血液生化学的検査の投与前と投与後の結果についての検定は、すべて

Paired t-検定により比較した。

また、平均貪食数、平均貪食率及び体温については群間の比較を行った。平均貪食数及び平均貪食率は、試験群と投与群で分散分析を行い有意差が認められたので、Tukey-Kramerの多重比較検定により投与前、1h, 3h, 7h, 11h及び24hについて統計解析を実施した。体温は同様に投与前、0.5h, 1h, 3h, 5h, 8h, 8.5h, 9h, 11h, 12h及び24hについて統計解析を実施した。

結 果

1. マクロファージの貪食能測定結果

マクロファージの平均貪食数の投与前値との相対値をFig. 1(表はマクロファージの平均貪食数)に示す。マクロファージの平均貪食率の投与前値との相対値をFig. 2(表はマクロファージの平均貪食率)に示す。

①マクロファージ貪食数(マクロファージ1個あたりの平均ラテックスビーズ貪食数)

統計学的解析(Paired t-検定)の結果、投与前と投与後の比較では、対照群では有意差は認められなかった。投与群では、投与前と投与後1時間では5%の危険率で、その後のすべての時点において1%の危険率で有意差が認められた。

群間の比較については、投与3h~24hまですべての測定時点において、対照群に比較して有意($p < 0.01$)な増加が認められた(Tukey-Kramerの多重比較検定)。

②マクロファージ貪食率(ラテックスビーズを1個以上貪食したマクロファージの割合：%)

統計学的解析(Paired t-検定)の結果、各群の投与前と投与後の比較では、対照群では有意差は認められなかった。投与群では投与後1時間では有意差はなかったが、その後のすべての時点において1%の危険率で有意差が認められた。

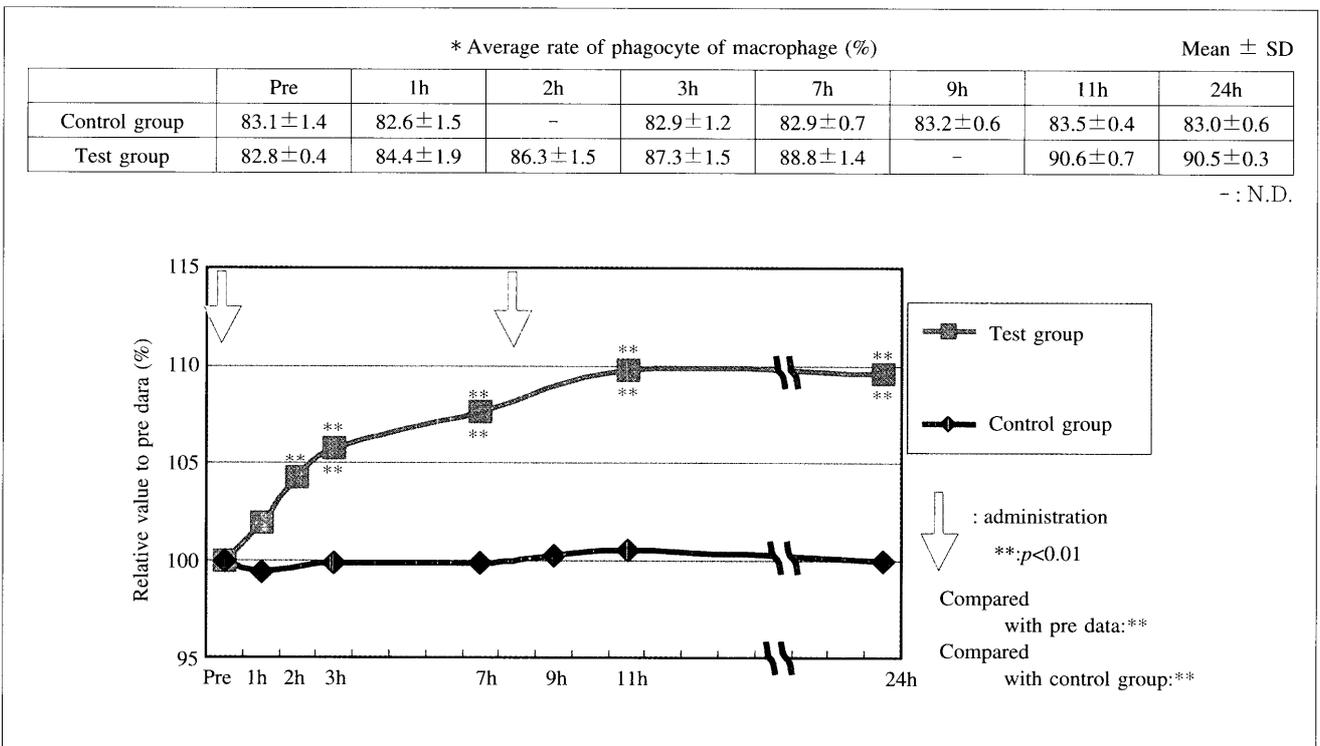
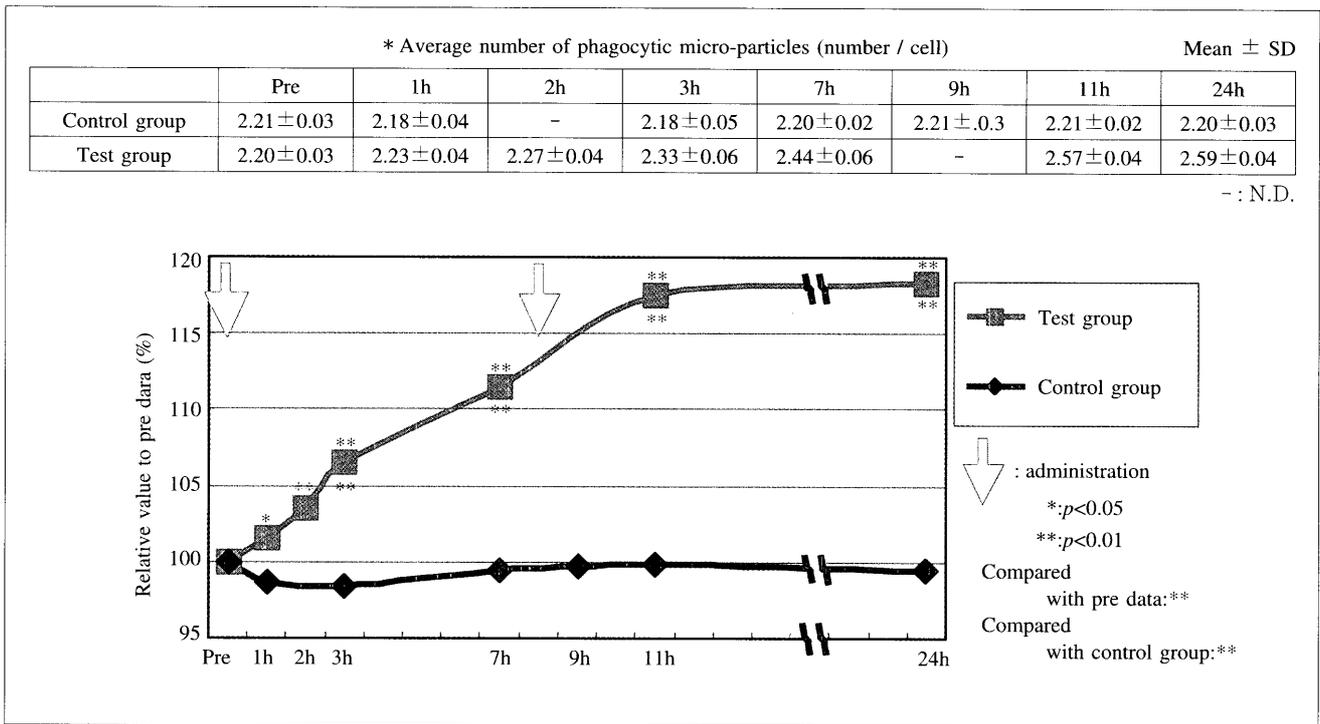
群間の比較については、投与3h~24hまですべての測定時点において、対照群に比較して有意($p < 0.01$)な増加が認められた(Tukey-Kramerの多重比較検定)。

2. 体温測定結果

体温測定結果の投与前との差をFig. 3(表は体温測定結果の平均値)に示す。

統計学的解析(Paired t-検定)の結果、対照群の体温は投与前値と差がないのに対し、投与群は投与0.5時間より有意($p < 0.01$)に上昇して5時間以上持続し、その後下降傾向を示すものの次回投与時(8時間)迄の持続が観察された。

更に、投与前との体温差を対照群と投与群とで比較すると(Tukey-Kramerの多重比較検定)、1~11時間は



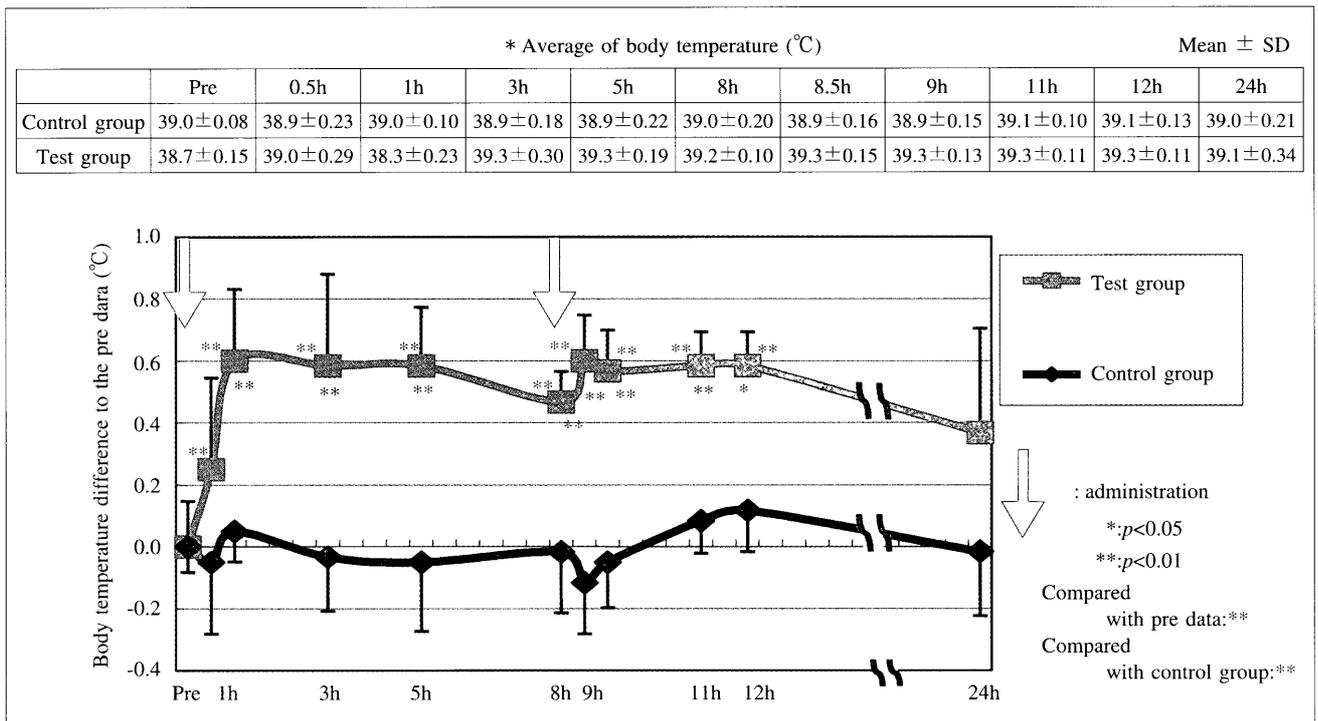


Fig. 3 Body temperature difference to the pre data

Table III Hematologic examinations

Mean ± SD

		Red blood cell count (× 10 ⁴ /μL)	Haemoglobin (g/dL)	Hematocrit value (%)	Blood platelet (× 10 ⁴ /μL)	White blood cell count (× 10 ³ /μL)
Control group	Pre	695 ± 61	16.3 ± 1.2	46.0 ± 2.4	392 ± 133	138 ± 25
	24h	646 ± 61	15.1 ± 1.3	43.6 ± 2.9	360 ± 100	128 ± 28
Test group	Pre	703 ± 72	16.4 ± 1.6	46.5 ± 3.7	264 ± 63	111 ± 24
	24h	640 ± 72	14.8 ± 1.9	43.7 ± 5.0	249 ± 66	114 ± 24

Table IV Differential white blood count (average number)

		neutrophil	acidophil	basophil	lymphocyte	monocyte
Control group	Pre	70	5	0	20	5
	24h	68	4	0	23	5
Test group	Pre	60	7	0	28	5
	24h	67	4	0	23	6

Table V Blood biochemical examination

Mean ± SD

		TP (g/dL)	Alb (g/dL)	A/G	GOT (IU/dL)	GPT (IU/dL)	LDH (IU/dL)	BUN (mg/dL)
Control group	Pre	6.3 ± 0.2	3.4 ± 0.2	1.18 ± 0.11	41 ± 5	41 ± 9	279 ± 89	18.3 ± 5.3
	24h	6.0 ± 0.2	3.3 ± 0.2	1.26 ± 0.18	35 ± 9	42 ± 9	206 ± 101	12.5 ± 1.6
Test group	Pre	6.1 ± 0.2	3.7 ± 0.1	1.50 ± 0.13	35 ± 9	33 ± 4	187 ± 29	20.5 ± 3.4
	24h	5.6 ± 0.3	3.4 ± 0.2	1.52 ± 0.17	30 ± 8	36 ± 10	152 ± 55	12.7 ± 1.4

有意 ($p<0.01$) に上昇し, 12 時間値まで有意 ($p<0.05$) に継続した。

3. 臨床症状

試験期間中, すべての供試犬において呼吸器症状, 糞便性状及び元気・食欲の有無等の一般臨床症状に何ら異常は認められなかった。

4. 体重測定

開始時体重は 7.3~11.3kg, 終了時体重は 7.4~11.2kg の範囲であり, ほとんど変化はなかった。

5. 血液学的・血液生化学的検査

血液学的検査のまとめを Table III 及び Table IV に, 血液生化学的検査のまとめを Table V に示す。

統計学的解析の結果, 血液学的検査及び血液生化学的検査において統計学的な有意差は認められなかった。

考 察

現代医学では, インフルエンザを含むかぜ症候群等に対して, 治療時の第一的選択枝は解熱鎮痛剤等 NSAIDs 製剤を含む総合感冒薬が主流である。実際, 薬事審査会監修の一般用医薬品製造 (輸入) 承認基準⁷⁾ にもかぜ薬への解熱鎮痛剤の配合は必須とされている。

しかしながら, ウイルス感染後の体温上昇 (発熱反応) は, ウイルス等の増殖を抑制する生体反応として合目的反応と解釈されている。本間^{1,2)} は「かぜ症候群」の有熱患者に, 解熱剤を含まない漢方方剤の投与群と解熱剤投与群について臨床的に比較している。それによると, 解熱剤投与は一時的に解熱作用を示すものの再燃する症例が多く発熱を長引かせるが, 直接的解熱効果のない漢方薬の投与群の方がかぜ症候群の症状緩解に有意に効果を上げていると述べている。更に本間⁸⁾ はウイルス感染時の生体の防御反応について, 発熱は重要な反応と説いており, かぜ症候群に罹患した場合, 第一選択は病期や体力を考慮した上で保温作用のある漢方製剤の服用を推奨している。

かぜ症候群の初期によく応用される葛根湯の効果について, 久保⁹⁾ は, 葛根湯の初期免疫力の増強作用と発汗の意義について, 体温を保って発汗を促し皮膚付近に集まった異物を毛根から排泄する機構の促進を報告している。また, 松田¹⁰⁾ は血液中カーボン粒子半減期消失時間が有意に短縮することを示し, 葛根湯は初期感染状態での異物排除機能を亢進させると共に, 活性化マクロファージを介して細胞性免疫に影響を及ぼすと報告している。また, 黒川¹¹⁾ はインフルエンザウイルス感染に伴うサイトカインの動態を検討し, 葛根湯の投与によって得られる治療効果は, 主に Th 2 細胞系サイトカイン

産生が抑制され, Th 1 細胞系免疫反応の亢進に由来すると考察している。

このように漢方製剤の免疫能に関する薬理学的研究は多く報告されているが, マクロファージの貪食能に着目した研究は少ない。今回, 著者らは新しいアプローチとしてイヌを実験モデルに用い, 葛根湯製剤の投与による体温上昇の観察と共に免疫賦活作用としてマクロファージの貪食能の変化について検討を加えた。

小島¹²⁾ は漢方薬で使用されている生薬にはインターフェロン (以下 IFN) 誘起能を持つ植物が多くある事を見出し, 漢方薬がなぜ効くのかという 1 つの回答を示している。著者ら^{13,14)} の研究によると IFN 誘起能を持つ植物の中から, ある組み合わせの飼料が家畜のマクロファージの貪食能を活性化することを見出し, その貪食能の活性化を確認する試験方法を確立した¹⁵⁾。

マクロファージは骨髄で産生され血液に移行し, 組織へ移行する回転時間はマウスで 1.3 日以下と言われており, 比較的早期に組織へ移行する¹⁶⁾。一方, 生体が抗体産生をする対象は感染した病原体全てではなく, 多種多様な多くの病原体は非特異的生体防御機構が処理している¹⁷⁾。その中でもウイルスに対抗しうる重要な生体防御機構はマクロファージによる貪食であり, それに続くのがリンパ球による特異的抗体の産生である。しかし, イヌのマクロファージの貪食活性に関して明確な判断方法はあまり知られていない。著者らは血液中のマクロファージ (単球) を取り出し, 細菌に見立てたラテックスビーズを一定時間感作させて, その貪食能 (貪食数と貪食率) を測定して, 葛根湯抽出液製剤のマクロファージ活性化能を確認した。本試験方法の特長は少量の血液採取でマクロファージを取り出すことができるため, 個体毎の経時変化を確認できる。そして, 細菌やウイルスの代わりにラテックスビーズを使用することにより試験条件 (数及び粒子の大きさ) が一定となり, 再現性が確実に得られる。その操作も比較的簡便な機器のみで実施可能である。組織中に移行したマクロファージは何時産生されたのか不明で, 様々の因子により活性化されている可能性があるが, 血液中の単球であればほとんどは骨髄で産生されたばかりの細胞であり, 条件が揃っていると考えられる。

結果は, 貪食数が投与後 1 時間で有意 ($p<0.05$) に増加し, 投与 2 時間後から貪食数及び貪食率共に有意 ($p<0.01$) に増加した。また, その持続性は 24 時間後まで認められ ($p<0.01$), 早期の貪食能の向上とともに長時間にわたる持続性があることが判った。骨髄中から組織に移行する前の単球の貪食能が投与後僅か 2 時間で有意に向上していることは, 注目に値する。

抗体産生には約7日間必要であり非特異的生体防御能が活性化すれば、ごく初期の少数の病原体を貪食することで処理することができるか、重症化する前に抗体産生迄の時間を稼ぐことができる。生存率を検討する試験系では致死量となる菌量を一度に接種する為、自然感染とは全く状況が異なり、非特異的生体防御能の処理能力を上回る。この方法は病原体に直接作用する物質の試験には適しているが、自然抵抗力を向上させる漢方方剤などの判断には向いていない。本試験結果が示すように、葛根湯がこのように早期に強力なマクロファージの活性化を示した事は、かぜ症候群等の初期に摂取するように述べている先人たちの経験を裏付ける結果と考えられる。

一方、体温変化については前述したような結果を得て、葛根湯内服による体温の上昇は免疫能を賦活させ、症状を改善するという有用性が関連づけられた。津嘉山ら¹⁸⁾はヒトで葛根湯内服による体温上昇について、肩背部皮膚温・深部温の上昇をサーモグラフィーで観察した。ダミーとの比較において皮膚温は有意に上昇し、25分後にピークを認め、30分後には低下することを観察している。しかし、測定した肩背部皮膚温は発汗現象により安定したデータが得られないが、深部温は30分以上高温を持続すると述べている。更に藤平ら³⁾は発熱の理論として、葛根湯の服用は外邪(細菌やウイルス等)の進入により生体は「異常体温レベル」を設定し、体温をそのレベル迄上昇させ、その目的を達したときには逆に発汗作用を亢進すると述べている。

これらのことから、ヒトの葛根湯服用時の体温上昇の持続時間は長時間にわたり持続はしないものと推察されるが、今回の試験においてイヌの体温の上昇が長時間持続した理由は、イヌはヒトと異なり汗腺を持たず、発汗による急激な体温調整(下降)ができないためと推定された。

また、投与後30分から見られた体温上昇に追従するように、マクロファージ貪食数は投与後1時間から有意($p<0.05$)に、貪食率は2時間値より有意($p<0.01$)に増加し、貪食能の活性化を示した。このことはRoszkowskiら¹⁹⁾が報告したウサギを温水に浸漬した後に末梢血中のマクロファージの貪食能が向上した試験結果と類似の結果であり、体温上昇がマクロファージの活性化に関与していることが推察され、葛根湯の服用は体温上昇を促し、マクロファージ活性化に対して有用であると思われる。

以上より、葛根湯の内服は体温の上昇と共に、生体の防御因子であるマクロファージの貪食活性の向上により免疫能を高めることで、かぜウイルスやインフルエンザウイルス等の増殖抑制に寄与し、かぜ症候群罹患時の諸

症状の改善に有効であることが示唆された。

*〒174-8612 東京都板橋区蓮根 3-17-1

山之内製薬株式会社ヘルスケア研究所 村岡健一

References

- 1) Homma, Y. : KAMPO treatment for common cold syndrome -A review based on modern medicine- (特集かぜ症候群と漢方現代医学的な考察より) *Kampo to saishin chiryo* (漢方と最新治療) **8**, 231-235, 1999.
- 2) Homma, Y. : Kampo Treatment of Patients with Common Cold Syndrome Associated with Fever. (有熱かぜ症候群患者における漢方治療の有用性) *Japanese Journal of Oriental Medicine* (日本東洋医学雑誌) **46**, 285-291, 1995.
- 3) Fujihira, K. and Ogura, S. : Hajimeni-Byoukitoha ? (はじめに一病気とは?), *Inyou to gendai igaku ni okeru hatsunetsu no riron tonon kankei*. (陰陽と現代医学における発熱の理論との関係) *Kampo gairon* (漢方概論) pp. 54-62, Sougensha, Osaka, 1979.
- 4) Dan, Y., Hirota, M., Tani, H. and Kano, Y. : A New Experimental Device for the Measurement of Moisture Emission and Heat Release from Respiratory Organs and Body Surface. *Biol. Pharm. Bull.* **21**(3), 262-267, 1988.
- 5) Dan, Y., Sunouchi, H., Sakurai, T., Saito, K. and Kano, Y. : Pharmacological Properties of Traditional Medicines (XXVII).¹⁾ Interaction between Ephedra Herb and Gypsum under Hyperthermal Conditions in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* **21**(3), 262-267, 1988.
- 6) Kano, Y. : Shouyaku no yakurisayou to shikenhou (2) Textbook for the Kampo and Natural Medicines 7 (漢方薬・生薬薬剤師講座テキスト・7) pp. 84-99, Japan Pharmacists Education Center, Tokyo, 2000.
- 7) Yakuji shinsa kenkyu kai kanshu (薬事審査研究会 監修) : *Iyaku hin seizou shishin bessatsu* (医薬品製造指針別冊) *Ippanyou iyaku hin seizo (yunyu) shounin kijun* (一般用医薬品製造(輸入)承認基準) 2000, pp.23-36, Kabushikikaisha Jiho, Tokyo, 2000.
- 8) Homma, Y. : Tokushu Kampo chiryo ([特集] 漢方治療) *Omona tekiou-shikkan to sono chiryo Kaze-shoukougun* (一主な適応疾患とその治療— かぜ症候群) *The journal of therapy* (治療) **77**, 1742-1746, 1995.
- 9) Kubo, M. : Kampo ha haisetsu no igaku (漢方は排泄の医学) *Karada no kagaku* (からだの科学) **129**, 98-102, 1986.
- 10) Matsuda, H., Moriura, T. and Kubo, M. : Pharmacological study on Kampo-houzai III. Effect Kakkon-to on immune responses (漢方方剤の薬理活性研究(第3報) 葛根湯の免疫応答に及ぼす影響) *Journal of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU* **7**, 35-45, 1990.
- 11) Kurokawa, M., Tsurita, M., Brown, J., Fukuda, Y. and Shiraki, K. : Influenza kansen ni yoru Cytokine network ni oyobosu Kakkon-to to Gingyo-san no eikyou (インフルエンザ感染によるサイトカインネットワークに及ぼす葛根湯と銀翹散の影響) *The 16th General Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU*, 63, 1999.
- 12) Kojima, Y., Kumazawa, Y., Shibukawa, N., Otsuka, K. and Mizunoue, K. : Screening for Interferon Inducers and Mitogens among Various Medical Plants Used in Traditional Sino-Japanese Medicine. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **13**, 101, 1980.

- 13) Yoshida, M., Tanemura, K., Wakabayashi, A., Otsuka, Y., Yoshida, S., Onda, E., Terao, T., Shirao, T., Takagi, K., Tsumagari, S. and Takeishi, M.: Study of therapeutic effect of plant complex feed C-UPⅢ on subclinical mastitis caused by *S. aureus* in dairy cows and activation of blood macrophage. Pacific Congress on Milk Quality and Mastitis Control, 547-552, Japan, 2000.
- 14) Momotani, E., Yamagiwa, K., Kinoshita, A., Yoshida, S., Toriumi, H., Yoshihara, K. and Takeishi, M.: Kinousei-shiryō ni yoru buta no men'eki-kinou shushoku sayou no kento (機能性飼料による豚の免疫機能修飾作用の検討) The 129th Japanese Society of Veterinary Science Scientific Meeting, 2000.
- 15) Sugiura, H. and Nakanishi, N.: Kansou koubo saibou-heki seizai ga sinsei koushi no men'eki saibo ni oyobosu eikyo (乾燥酵母細胞壁製剤が新生子牛の免疫細胞に及ぼす影響) *Journal of Veterinary Medicine* **54**, 273-276, 2001.
- 16) Hanaoka, M. and Tamaoki, N.: Men'eki saibo (免疫細胞) Men'eki outo he saibou karano approach (免疫応答へ細胞からのアプローチ) Bunkoudou Tokyo, 1993.
- 17) Nomoto, K.: Seitai bougyo (生体防御) Gendai hifu kagaku daizen (現代皮膚科学大全) 26-34, Kabushikikaisha Nakayama-shoten, Tokyo, 1989.
- 18) Tsukayama, H., Yamashita, H., Hara, M. and Nishijo, K.: Peripheral Circulatory Responses in the Shoulders and the Back due to Kakkon-to Liquid. *Biomedical Thermology*, **14**, 213-222, 1995.
- 19) Roszkowski, W., Szmigielski, S., Janiak, M., Wrembel, K., Roszkowski, K., and Hryniewics, W.: Effect of hyperthermia on rabbit macrophages. *Immunobiol*, **157**, 122-131, 1980.