

調査報告

アトピー性皮膚炎と漢方薬 ～補中益気湯を中心に～

城戸 克己, 盛満 法子, 福田 直通
第一薬科大学 生薬学分野

The Effect of Japanese Kampo Medicine on atopic dermatitis

Katsumi KIDO, Noriko MORIMITSU, Naomichi FUKUDA

Laboratory of Pharmacognosy Daiichi University of Pharmacy

22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan
Tel:092-541-0161 Fax:092-553-5698 E-mail:k-kido@daiichi-cps.ac.jp

Abstract

Atopic dermatitis has significantly increased during the past several decades. Atopic dermatitis depends on genetic background, as well as environmental factors. Atopic dermatitis is a common, chronic eczematous skin disease. The symptoms of atopic dermatitis are scaly and/or itchy rashes.

The Japanese guidelines for atopic dermatitis suggest that topical steroids and topical tacrolimus be used as primary therapy. Antihistamines, antiallergics, and humectants should be added to the therapy as required. The guidance also mentions that Kampo medicines could be used as an additional therapy.

Hochuekkito is a Kampo medicine. Hochuekkito is used for patients with kikyō constitution. Kikyō is defined as someone who is delicate, easily fatigued, and typically has poor gastrointestinal functions, anorexia and night sweats.

A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study was conducted for the treatment of atopic dermatitis with Hochuekkito. The use of Hochuekkito significantly reduced the doses of topical steroids and tacrolimus needed without any detrimental effects.

In this article, the application of Hochuekkito to atopic dermatitis is reviewed.

The results suggest that Hochuekkito was useful for improving the quality of life (QOL) for the treatment of atopic dermatitis.

1. はじめに

アトピー性皮膚炎は、日本皮膚科学会では、「悪化と寛解を繰り返し、痒みを伴う湿疹を主な病変とし多くは、アトピー素因を持っている。」としている。悪化因子として、食物アレルギーと環境アレルゲン（ダニ、ハウスダストなど）の関与と接触因

子、ストレスなどがある。アトピー性皮膚炎の受診患者は、0～5才と21～25歳をピークとする2相性の分布を示し、46歳以上の患者が全体の9.64%を示しており、幅広い年齢層の患者が対象となる。治療目標として①症状はない、あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない、②軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化することはまれで悪化しても遷延することはない、としている¹⁾。治療法は、多くのものが提唱されており、生活環境の改善、食物療法、特異的減感作療法、心身医学的治療、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、副腎皮質ホルモン薬、抗真菌薬、光線療法、スキンケアおよび漢方薬と実に多彩である²⁾。アトピー性皮膚炎の補助療法として漢方薬は、医療現場で数多く使用されているが、漢方薬の使用に際し①食生活の改善や環境整備の徹底などの生活指導、②正しいスキンケアの指導やステロイド軟膏などの使用も含めた適切な外用療法の指導、③病気についての正しい理解と治療に対するインフォームド・コンセントを得ることとし①～③を実践した上でのぞまなければならないとしている³⁾。

今回は、アトピー性皮膚炎の治療に使用される漢方薬の中で補中益気湯を中心に解説します。

2. 西洋医学的病態

アトピー性皮膚炎は表皮、なかでも角質の異常に起因する皮膚の乾燥とバリアー機能異常という皮膚の生理学的異常を伴い、多彩な非特異的刺激反応および特異的アレルギー反応が関与して生じる。慢性に経過する炎症と掻痒をその病態とする湿疹・皮膚炎群の一疾患である。アトピー性皮膚炎の定義と診断基準を表1に示す¹⁾。また、厚生労働科学研究班によるアトピー性皮膚炎の重症度分類を表2に示す⁴⁾。

表1 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準

<p>アトピー性皮膚炎の定義（概念）</p> <p>アトピー性皮膚炎は、憎悪・寛解を繰り返す。掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。</p> <p>アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）。または、②IgE抗体を産生し易い素因。</p>
<p>アトピー性皮膚炎の診断基準</p> <p>1. 掻痒</p> <p>2. 特徴的皮疹と分布</p> <p>①皮疹は湿疹病変</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性病変：紅班、湿潤性紅班、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 ・慢性病変：浸潤性紅班、苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮

②分布

- ・左右対側性

後発部位：前額、眼囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹

- ・参考となる年齢による特徴

乳児期：頭、顔にはじまりしばしば身幹、四肢に下降

幼小児期：頸部、四肢関節部の病変

思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。

3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の非疹が混在する）

：乳児では2ヶ月以上、その他では6ヶ月以上を慢性とする。

上記1, 2および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、年齢や経過を参考にし
て診断する。

除外すべき診断（合併することはある）

- ・接触性皮膚炎
- ・脂漏性皮膚炎
- ・単純性痒疹
- ・疥癬
- ・汗疹
- ・魚鱗癬
- ・皮脂欠乏性湿疹
- ・手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を排除するため）
- ・皮膚リンパ腫
- ・乾癬
- ・免疫不全による疾患
- ・膠原病（SLE, 皮膚筋炎）
- ・ネザートン症候群

診断の参考項目

- ・家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎）
- ・合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎）
- ・毛孔一致性の丘疹による鳥肌用皮膚
- ・血清IgE値の上昇

臨床型（幼小児期以降）

- ・四肢屈側型
- ・四肢伸側型
- ・小児乾燥型
- ・頭・頸・上胸・背型
- ・痒疹型
- ・全身型
- ・これらが混在する症例も多い

重要な合併症

- ・眼症状（白内障、網膜剥離など）：
- ・伝染性軟属腫

とくに顔面の重症例

- ・伝染性膿痂疹
- ・カボジ水痘様発疹症

（文献1より引用）

表2 重症度のめやす

<p>軽症：面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる。</p> <p>中等度：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる。</p> <p>重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積10%以上、30%未満にみられる。</p> <p>最重症：強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる。</p> <p>*軽度の皮疹：軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変</p> <p>**強い炎症を伴う皮疹：紅疹、丘疹、びらん、湿潤、苔癬化などを伴う病変</p>
--

(文献4より引用)

3. 西洋医学的治療

(1) 炎症に対する外用療法

アトピー性皮膚炎の炎症を鎮静する薬剤で有効性と安全性が科学的に立証されている薬剤は、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏で、その他には非ステロイド系消炎外用薬があるが、抗炎症作用は弱い。ステロイド外用剤のランクを表3に示した。ステロイドの局所的副作用としてステロイド痤瘡、ステロイド潮紅、皮膚萎縮、多毛、細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症などを生じることもある。タクロリムスは、2歳未満の小児、妊婦や授乳中の婦人は使用できない。また移行性が高い粘膜および外陰部、糜爛・潰瘍面には使用できない。注意すべき点として皮膚刺激感と免疫抑制作用のため皮膚感染の誘発、増悪、紫外線療法の禁止、過度の日光や紫外線を浴びることを避けなければならない。

表3 副腎皮質ステロイド外用剤

<p>(ストロングスト)</p> <p>クロベタゾールプロピオン酸エステル</p> <p>ジフロラゾン酢酸エステル</p> <p>(ベリーストロング)</p> <p>ベタメタゾンジプロピオン酸エステル</p> <p>ジフルプレドナート</p> <p>フルオシノイド</p> <p>ジフルコルトロン吉草酸エステル</p> <p>アムシノイド</p> <p>酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン</p> <p>ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル</p> <p>モメタゾンフランカルボン酸エステル</p> <p>(ストロング)</p> <p>デキサメタゾンプロピオン酸エステル</p>

ベタメタゾン吉草酸エステル
 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
 デキサメタゾン吉草酸エステル
 フルオシノロンアセトニド
 デプロドンプロピオン酸エステル
 (マイルド)
 プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル
 トリアムシノロンアセトニド
 ヒドロコルチゾン酪酸エステル
 クロベタゾン酪酸エステル
 アルクロメタゾンプロピオン酸エステル
 デキサメタゾン
 デキサメタゾン・脱脂大豆乾留タール配合
 (ウイーク)
 プロドニゾロン
 ヒドロコルチゾン

(今日の治療薬 2014 より改変)

(2) その他の療法

1) 紫外線療法

ステロイド外用薬を用いた治療に反応しない例、従来の治療により副作用を生じている例に極めて有用であるとされている。

2) スキンケア

乾燥およびバリアー機能の低下の補完し、炎症の再燃を予防する目的で保湿剤・保護剤などを用いスキンケアを行う。

3) 全身療法

アトピー性皮膚炎の掻痒感の軽減と掻破の予防を目的に、抗ヒスタミン薬の内服を用いる。また、重症・再重症例にはステロイドの内服を用いる。既存の治療に抵抗する成人例ではシクロスポリンも適応される。また、治療における生活指導と合併症に関して表 4 に示す。

表 4 生活指導・合併症

- 入浴、シャワーにより皮膚を清潔に保つ。
- 室内を清潔に保ち、適温・適湿の環境を作る。
- 規則正しい生活をおくり、暴飲・暴食は避ける。
- 刺激の少ない衣服を着用する。

- 爪は短く切り、掻破による皮膚障害を避ける。
- 顔面の症状が高度な例では眼科医の診察を定期的に受ける。ステロイド外用薬の使用が原因でなく、眼囲の皮疹を掻破、叩打することによって眼病変（白内障、網膜裂孔、網膜剥離）を生じうる。
- 細菌・真菌・ウイルス性皮膚感染症を生じやすいので、皮膚をよい状態に保つ。

（文献1より引用）

4. 漢方医学的治療


アトピー性皮膚炎の漢方医学的治療原則として、大きく2つに大別される。掻痒感や皮疹などの症状を改善させる対症療法としての「標治法」、体質そのものを改善する「根治法」がある。症状が強い時期は皮疹の改善のため、対症療法的な標治薬を使用し、症状の軽い時期はアレルギー体質の改善のための、根治薬としての補気薬などを用いる⁵⁾。また、幼小児においては、陰陽虚实とは別の観点で虚弱性を考慮すると良い⁶⁾。小林によるアトピー性皮膚炎に対する漢方の治療方針を示したものがあり表5に示している⁷⁾。治療に使用する漢方薬を症状に応じて小児と成人に分けたものを表6と7に示している⁸⁾。

表5 アトピー性皮膚炎に対する漢方の治療方針

- ① 確実な診断と経過中に合併しやすい疾患に注意し、ガイドラインに即した標準治療を適切に行ってもなお再燃を繰り返すなど、補完医療が必要な症例に漢方を適応する。
- ② 漢方で重視する食養生をはじめとする生活習慣指導を標準治療に加えることで改善する症例が少なくないことを知っておく。
- ③ アトピー性皮膚炎は多病因的疾患であるうえ、同じ患者でも長期の経過中には異なる悪化因子が関与するため、個々の病態に応じた漢方薬を適切に選択する。
- ④ 表面に現れた症状に対する漢方薬と、長期の視点からみた健康度を高める目的で用いる漢方薬がある。
- ⑤ 漢方療法のEBMについては、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験により、補中益気湯の併用で、気虚をともなうアトピー性皮膚炎患者の外用ステロイド剤使用量を減量できる報告がある。


（文献7より引用改変）

表6 アトピー性皮膚炎に用いる漢方処方（小児）

	症候	方剤
	標治 頭部・顔面湿潤局面	治頭瘡一方
	落屑	ヨクイニン
	湿疹一般	消風散
	小児疳症	抑肝散
	水滯	五苓散
	気虚	補中益気湯
	脾虚	小建中湯、黄耆建中湯
	本治 解毒症体質	柴胡清肝湯

（文献8より引用 改変）

表7 アトピー性皮膚炎に用いる漢方処方（成人）

	症候	方剤
	標治 顔面紅潮	白虎加人参湯 黄連解毒湯
	炎症	桔梗石膏
	湿潤局面	越婢加朮湯
	膿痂疹	排膿散及湯
	毛囊炎用皮疹	十味排毒湯
	搔痒	消風散
	苔癬・痒疹	驅瘀血剤
	乾燥・落屑	ヨクイニン・温清飲
	水滯	五苓散、猪苓湯
	気虚	補中益気湯
	解毒症体質	柴胡清肝湯、荊芥連翹湯
	瘀血	驅瘀血剤
	冷え	当帰四逆加呉茱萸生姜湯（+水滯） 当帰芍薬散
	本治 神経系アンバランス	加味逍遥散、柴胡加竜骨牡蠣湯

（文献8より引用 改変）

(1) 補中益気湯

補中益気湯は、李東垣「内外傷弁惑論」と「脾胃論」巻2 飲食老倦所傷始為熱中論を原典とする考えがあり、構成生薬として黄耆、人参、白朮、甘草、大棗、当帰、陳皮、生姜、柴胡、升麻の十味から構成されている。中国の医書『古今医鑑』には、補中益気湯の効能として「中気不足、肢体倦怠し、口渴発熱、飲食味なきを治す。あるいは飲食節を失し、労倦身熱、脈大にして虚し、あるいは頭痛、悪寒、自汗、ある

いは気高くして喘し、身熱して煩し云々」とある。江戸時代の医家、津田玄仙の『療治経験筆記』の中に8つの目標として「手足倦怠、言語軽微、眼無力、口中生白沫、食失味、好熱湯、当臍動悸、脈散大而無力」としている。現代的な効能・効果は、元気がなく胃腸の働きが衰えて疲れやすいもので虚弱体質、病後の衰弱、食欲不振、寝汗となる⁹⁾。補中益気湯は、漢方でいう補益剤である。補益剤とは貧血、食欲不振、疲労倦怠、慢性病後の体力低下などの症状を改善し、消化吸收機能や免疫機能を賦活させ、生体防御機能を回復させ、弱った機能の改善をはかる一連の漢方薬のことである。このカテゴリーは、西洋医学には存在しない¹⁰⁾。アトピー性皮膚炎の治療において補中益気湯は、長期にわたり、寛解・増悪を繰り返す、西洋医学的標準治療のみでは難治で「気虚」を伴う症例に用いるとしている。漢方でいう「気」とは目にはみえないが生命活動を営むエネルギーで、その病態の中に「気虚」があり、気の不足、全身倦怠感、元気がないなどが相当する¹¹⁾。小児例では、色青白く、痩せ型の体型が多いが、伝染性膿痂疹をしばしば合併するなど易感染性がある場合には体型にこだわらなくても良いとしている。声が小さい、眼光に力がないといった「気虚」の徴候が目安となり、成人では、疲労の訴えを聞くことが多い。補中益気湯は、生体防御能・治癒力を高める目的で使用する⁷⁾。

(2) アトピー性皮膚炎に対する補中益気湯の臨床報告

辻は、小児アトピー性皮膚炎患者は、色青く、痩せ型で風邪を引きやすい傾向から虚弱体質が内因にあると考え補中益気を選択している。ステロイド剤、抗アレルギー剤および抗ヒスタミン剤の内服の併用を禁止した187例（男子95例、女子92例、3歳未満10例、3～6歳73例、7～12歳78例、13歳以上26例）中の脱落症例31例を除いた156例でオープントライアルを行っておりその結果、皮膚所見の改善の推移は、4週、12週、24週で38.0%、56.1%および71.0%の改善率を示し服用期間が長くなると改善率が上がるとしている。副作用は軽度の腹痛が1例見られたが投与継続で消失している¹²⁾。川喜多らは、プロスペクティブ調査を行っており、問診表により基本的徴候（疲れやすい、疲れがとれない、身体がだるい、根気が続かない）、易感染徴候（風邪をひきやすい、風邪をひくと治りにくい、とびひやヘルペスなどになりやすい、化膿しやすい、傷の治りが遅い）、食欲不振（最近食べる量が少なくなった、お腹がすかない、すぐにお腹がいっぱいになる、食べたいと思わない）、消化器症状（下痢しやすい）、その他（食後とくに眠気がでる、汗をかきやすい、寝汗をかく、物事に驚き易い、ストレスを感じやすい）の項目で「0：感じない、1：軽度を感じる、2：感じる、3：かなり強く感じる」の4段階評価で気虚と評価されたアトピー性皮膚炎患者158例（男性73人、女性85名、平均年齢32.7±13.7歳、アトピー性皮膚炎の罹患期間：19±11年）に補中益気湯を24週間服用させた。その結果、気虚および皮疹重症度スコアで改善がみられ、服用中の外用剤の使用量の顕著な変動は見られないも

のの皮疹の重症度スコアの評価と外用ステロイドと外用タクロリムスの使用量の評価をスコア化し、調査開始時と 24 週後の皮疹点数および平均薬剤使用量による点数化より算出した指標をもとにした皮疹と外用剤使用量の総合評価で 88.7%が「有効」であり、その中で「著効」は 19.9%であり「増悪」は 3.5%であった。副作用は、重篤なものではなかったが黒褐色皮疹、イライラ感・不眠、便秘、胃もたれの 4 症例に認められ服用を中止した。その他にほてり、因果関係不明の RBC・Hb・Ht 検査値異常がみられたが一時中止し再開した後は、回復している¹³⁾。小林らは、多施設無作為二重盲見化比較試験を行っており、対象を 4 週間以上の標準治療で緩解しないアトピー性皮膚炎のうち気虚と判定された 20~40 歳の外来患者 76 例において補中益気湯群とプラセボ群に分け、12 週間および 24 週間投与後における外用剤の使用量で評価した結果、プラセボ群と皮疹の重症度スコアでは、有意差は示さなかったものの、補中益気湯群では高い改善度を示した。外用剤使用量の変化率は、補中益気湯群で有意に抑制された。24 週間後に外用剤の使用量が 50%以上増加した場合を増悪例として、補中益気湯群 (37 例) で 1 例、プラセボ群 (39 例) では 7 例で、補中益気湯群で有意に抑制された。副作用は、吐き気と下痢の軽度なものが両群にみられている¹⁴⁾。

竹村らは、患者の体質 (証) によらないアトピー性皮膚炎に対する補中益気湯の有用性を検討しており、埼玉県皮膚科治療学会関連施設での 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者の中から西洋医学的標準的治療が行われている外来患者 44 例 (男性 27 例、女性 17 例、年齢平均 35.4 ± 13.0 歳 : 21~63 歳、罹患期間平均 18.7 ± 11.0 年) を対象に、補中益気湯以外の漢方薬は中止しその他の併用薬に関しては規定せず、補中益気湯を 12~24 週間服用した結果、主治医の判断による全般度改善度は、皮疹改善度 (皮疹点数の推移) と外用薬使用量の推移を総合し、主治医が 5 段階 (1. 著明改善、2. 改善、3. やや改善、4. 不変、5. 悪化) の評価で行い、「著明改善」16.7%、「改善」66.7%、「やや改善」8.3%、「不変」8.3%であり、全般改善度に自覚症状や QOL を加味した有用度では、「極めて有用」16.7%、「有用」58.3%、「やや有用」20.8%、「有用と思わない」4.2%であった。その中で補中益気湯に起因する副作用は認められていない¹⁵⁾。

(3) 補中益気湯の薬理作用

川喜多らは、補中益気湯の作用を腸管上皮間リンパ球に作用し Th1 反応を阻害する Th2 反応を抑制し Th1/Th2 バランスの異常を改善することで IgE および IL4 を抑制しアレルギー反応を抑制するとしている¹⁶⁾。前田らは、無菌マウスを用いての補中益気湯の Th1/Th2 バランスに及ぼす効果について補中益気湯は、Th1/Th2 バランスを Th1 側に傾ける効果があるとしている¹⁷⁾。稲垣は、マウスアトピー性皮膚炎の病態モデル NC/Nga マウスを用いてヒョウダニ抽出物の反復経皮暴露による Th2 優位な皮膚炎を誘発させたマウスの血中総 IgE の上昇を補中益気湯および十全大補湯は抑制し、Th2

優位な状態であるものを Th1/Th2 のバランスを整える働きを持っているとし、漢方薬は「証」に基づいて選択されるが、「証」が異なるアトピー性皮膚炎でも病態形成を抑制する効果を示す可能性があるとしている¹⁸⁾。

5. おわりに

アトピー性皮膚炎は、スキンケア、ステロイド外用薬、免疫抑制外用薬と補助療法として抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の内服と悪化因子となる食物、発汗、物理刺激や環境因子およびストレスの除去といった標準的療法が必要である。補中益気湯は、二重盲検試験において「気虚」を伴うアトピー性皮膚炎の治療においてステロイド剤とタクロリムスの使用を減量することが出来るとしている¹⁹⁾。このように、補中益気湯を含めた漢方薬の併用により、アトピー性皮膚炎の症状の軽減や西洋薬による副作用の軽減につながり患者の QOL 向上に役立てば、補助療法として有意義な療法になり得ると考える。

文献

- 1) 古江増隆ほか. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌, 119(8), 1515-1534, 2009.
- 2) 森田栄伸. アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン. 小児診療, 第 63 巻・1 号, 54(54)-58(58), 2000.
- 3) 佐守友仁. アトピー性皮膚炎. 小児科診療, 第 67 巻, 9 号, 1452(80)-1456 (84), 2004.
- 4) 厚生労働科学研究班. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン. 2008.
- 5) 牧野健司. アトピー性皮膚炎の漢方療法. 中医臨床, 16 巻第 3 号, 58(292)-61(295), 1995.
- 6) 佐守友仁. 小児科診療・第 73 巻, 3 号, 414(74) - 418(78), 2010.
- 7) 小林裕美. よくわかる漢方薬講座 皮膚科領域(アトピー性皮膚炎), 月刊薬事, Vol.55 No.11, 2098-2100, 2013.
- 8) 小林裕美. アトピー性皮膚炎に対する補中益気湯の臨床評価: 二重盲検解析. *Folia Pharmacol.Jpn*, 132, 285-287, 2008.
- 9) 漢方業務指針. 改定 4 版 日本薬剤師会編. じほう.
- 10) 川喜多卓也. 漢方薬の免疫薬理作用. 日薬理誌(*Folia Pharmacol.Jpn.*), 132. 276-279, 2008.
- 11) 三瀨忠道. はじめての漢方診療ノート, 医学書院
- 12) 辻芳郎. 小児アトピー性皮膚炎に対する補中益気湯の臨床的有用性の検討. 臨床と研究, 70 巻 12 号, 4012-4021, 1993.
- 13) 川喜多卓也ら. 虚弱体質(気虚)を呈するアトピー性皮膚炎患者に対するカネボウ(現クラシエ)補中益気湯エキス細粒の有効性と安全性の検討. 医学と薬学, 61(5),

725-731, 2009.

14) Hiromi Kobayashi et al. Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-toin the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution)Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study: Evid Based Complement Alternat Med. 7(3), 367-373, 2008.

15) 竹村司ら. 補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討. Progress in Medicine, 29, 1441-1445, 2009.

16) 川喜多卓也ほか. 補中益気湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Progress in Medicine, 18, 801-807, 1998.

17) Yasuyuki Maeda et al. Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to) through controlling Th1/Th2 balance. Journal of Traditional Medicines, Vol.18, No.1, 20-26, 2001.

18) 稲垣直樹. 天然薬物の免疫調節作用. 日本薬理誌 (Folia pharmacol. Jpn.) 131, 240-43 2008.

19) Hiromi Kobayashi et al. Usefulness of Kampo formulas in the treatment of atopic dermatitis. J. Trad. Med, 29, 93-96, 2012.