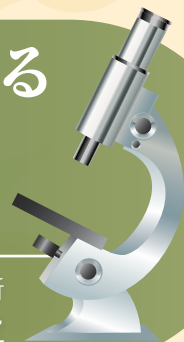


炎症刺激下の気道上皮における
炎症・喀痰関連因子に対する
五虎湯の作用クラシエ株式会社 漢方研究所
藤村 大河、川島 孝則、千葉 殖幹、本田 保之

背景

風邪や気管支炎などの気道感染症では、「ゴホゴホ」と喀痰が絡む咳嗽(湿性咳嗽)が認められる¹⁾。湿性咳嗽は、息切れや睡眠の質の悪化、精神ストレスなどを通じて患者のQOLを低下させるため²⁾、外来診療における主要な受診理由となっている³⁾。ウイルスなどによって気道炎症が引き起こされると、気道上皮細胞からTNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインが産生され、炎症応答を増幅させる^{4,5)}。また、COX-2の誘導を介してプロスタノイド産生も促進されており⁶⁾、PGE₂やPGF_{2 α} は咳嗽を誘発する⁷⁾。実際に、COX-2の阻害はPGE₂量を低下させる⁸⁾だけでなく、モルモットのCAPサイシン誘発性咳嗽を減少させることが報告されている⁹⁾。さらに、気道炎症下ではMUC5ACが増加し¹⁰⁾、喀痰の過剰産生や粘稠度増加に関与する¹¹⁾。喀痰自体も機械刺激として咳嗽を誘発すると考えられるため¹²⁾、湿性咳嗽の病態には、炎症性サイトカイン、COX-2を介したプロスタノイド産生、MUC5ACによる粘液貯留が複合的に関わっていると考えられる(図1)。

気道感染症に伴う咳嗽への治療は対症療法が中心であり¹³⁾、中枢性鎮咳薬や喀痰調整薬などが用いられる¹⁴⁾。中枢性鎮咳薬は、咳中枢である延髄に作用することで咳嗽を抑制する¹⁵⁾。しかし、その有効性については十分なエビデンスが得られていないとの指摘があり、呼吸抑制などの副作用を伴うことから、安易な使用には注意が必要とされてい

る¹⁶⁾。喀痰調整薬には、粘液の粘稠度を低下させる作用¹⁷⁾や、肺サーファクタントの産生を亢進する作用¹⁸⁾などが知られている。しかし、その治療効果については一定の報告がある一方で、十分な臨床の有効性を示すエビデンスは限られているとの指摘もある¹⁶⁾。このように、気道感染症に伴う咳嗽や喀痰に対する既存の薬物療法には課題があり、新たな治療選択肢が求められている。

五虎湯は、明代の『万病回春』に収載された漢方薬であり、麻黄、杏仁、甘草、石膏、桑白皮から構成されている。湿性咳嗽に対して使用され、抗菌薬やステロイドと併用することで、肺炎や気管支炎における咳症状の改善が報告されている^{19, 20)}。さらに、アレルギー性喘息モデル動物を用いた研究では、Th1/Th2バランスの調整作用²¹⁾や、マスト細胞の脱顆粒抑制作用および抗ヒスタミン作用²²⁾を示すことが報告されている。これらの知見は五虎湯が炎症応答を調節する可能性を示唆するものである。一方で、炎症性サイトカイン刺激下における気道上皮細胞への作用については十分に検討されていない。

そこで本研究では、ヒト気道上皮細胞に炎症刺激を与え、炎症関連因子であるIL-1 β 、咳嗽に関与するプロスタノイド産生酵素であるCOX-2および喀痰関連因子であるMUC5ACの発現に対する五虎湯の作用を検討した。

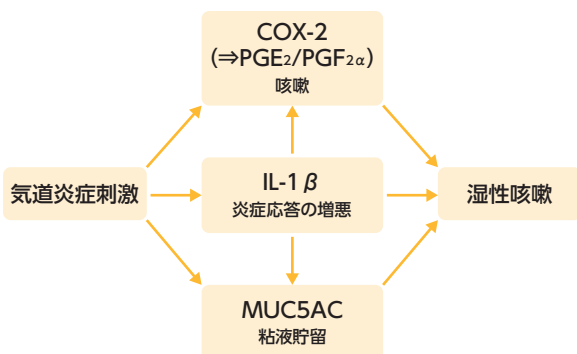
方法

細胞培養

ヒト気道上皮細胞(NCI-H292細胞)(ケー・エー・シー)を使用した。10% Fetal Bovine Serumを含むRPMI-1640培地(Sigma-Aldrich)を細胞増殖用培地とし、5%CO₂・37℃環境下で培養した。

漢方エキス調製

五虎湯エキスは、麻黄 4.0g、杏仁 4.0g、甘草 2.0g、石膏 10.0g、桑白皮 3.0gを蒸留水 230mLに加えて1時間煮出し、その抽出液を凍結乾燥させることで得た。一味抜きエキスは、それぞれの生薬を除外したものについて、同様の手順で調製した。

図1 湿性咳嗽とIL-1 β 、COX-2、MUC5ACの関係図

IL-1 β およびMUC5ACのmRNA発現の測定

NCI-H292を6ウェルプレートに、 2.0×10^5 cells/wellとなるように播種した。24時間後、0.2%FBSを含むRPMI-1640培地に交換した。24時間後、無血清のRPMI-1640培地に交換し、TNF- α を50ng/mLとなるように添加した。TNF- α を添加して5分後、漢方エキスを100 μ g/mLとなるように添加した。TNF- α 添加24時間後に、RNA抽出キット(QIAGEN)を用いてRNAを抽出し、リアルタイムPCRでmRNA発現を測定した。なお、mRNA発現量はGAPDHで補正し、 $\Delta\Delta Ct$ 法にて相対発現量を算出した。

COX-2のタンパク質発現の測定

NCI-H292を6ウェルプレートに、 2.0×10^5 cells/wellとなるように播種した。24時間後、0.2%FBSを含むRPMI-1640培地に交換した。24時間後、無血清のRPMI-1640培地に交換し、TNF- α を50 ng/mLとなるように添加した。TNF- α を添加して5分後、漢方エキスを100 μ g/mLとなるように添加した。TNF- α 添加24時間後に、1% Protease and Phosphatase Inhibitor(Thermo Fisher Scientific)を含むRIPA(和光純薬)で細胞を可溶化し、タンパク質溶液を得た。タンパク質はウェスタンブロッティングで検出し、得られたバンド面積をtotal proteinで補正することにより発現量を算出した。

統計解析

群間の有意差検定には、Dunnett's testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結果

IL-1 β のmRNA発現に対する五虎湯の作用

TNF- α の添加によって有意に増加したIL-1 β の発現量は、五虎湯を処理することで有意に減少した(図2)。

COX-2のタンパク質発現に対する五虎湯の作用

TNF- α の添加によって有意に増加したCOX-2のタンパク質発現量は、五虎湯を処理することで有意に減少した(図3)。

MUC5ACのmRNA発現に対する五虎湯の作用

TNF- α の添加によって有意に増加したMUC5ACの発現量は、五虎湯を処理することで有意に減少した(図4)。また、五虎湯のMUC5AC発現抑制作用が、どの構成生薬によるものかを確認するため、一味抜きエキスを調製し、

五虎湯と同様に細胞培地へ添加した。麻黄、石膏、桑白皮を抜いたエキスでは、五虎湯と比べてMUC5ACは高発現となり、TNF- α 単独群との有意差は認められなかった(図4)。

考察

本研究では、気道上皮細胞を用いて、TNF- α により誘導された炎症関連因子IL-1 β のmRNA発現(図2)、咳関連因子であるCOX-2のタンパク質発現(図3)および喀痰関連因子であるMUC5ACのmRNA発現(図4)を五虎湯が抑制することを明らかにした。これらの結果は、五虎湯が単一

図2 IL-1 β のmRNA発現に対する五虎湯の作用

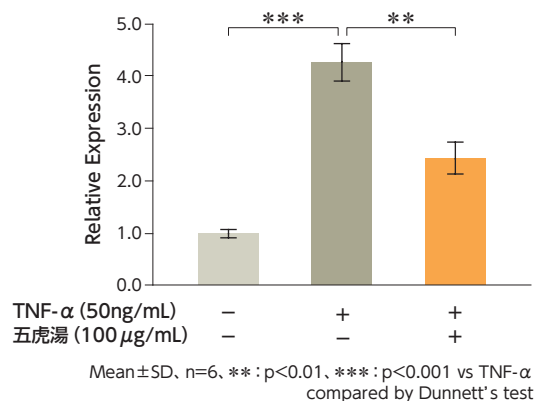
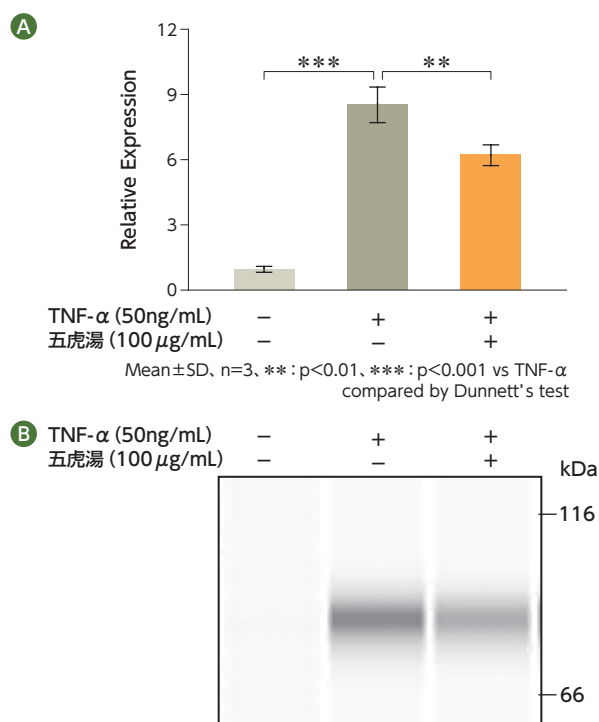


図3 COX-2のタンパク質発現に対する五虎湯の作用(定量分析結果)



の因子ではなく、炎症、プロスタノイド産生系および粘液産生という、湿性咳嗽の病態に関わる複数の気道上皮応答を調節する可能性を示している。

本研究で気道炎症刺激として使用したTNF- α は、気道感染時に発現が増加する炎症性サイトカインの1種であり⁴⁾、NF- κ BおよびMAPK経路を活性化する²³⁾。IL-1 β 、COX-2およびMUC5ACは、いずれもこれらの経路を介して発現誘導されることから²⁴⁻²⁷⁾、3因子がともに抑制されたことは、五虎湯がこれらに共通の炎症性シグナル経路を調節した可能性と整合する。また、IL-1 β 自身もNF- κ BおよびMAPK経路を活性化するため^{28, 29)}、その発現抑制はTNF- α 刺激後に進行する二次的な炎症増悪を抑える可能性がある。なお、本試験ではTNF- α 添加5分後に五虎湯を処理しており、この時点ではすでにI κ B α の分解とNF- κ Bの核内移行が始まることが報告されている³⁰⁾。したがって、五虎湯の作用はTNF- α 受容体への結合阻害のみでは説明しにくく、刺激開始後に進行する炎症シグナル経路の遮断・調節にも関連すると考えられる。

COX-2は炎症刺激により誘導され⁶⁾、アラキドン酸からプロスタノイドへの代謝に関わる酵素である。これらのプロスタノイドは咳嗽の発生に関与しており、例えばPGE₂はEP3受容体の活性化を通して咳嗽を誘発する³¹⁾。COX-2選択的阻害剤がPGE₂量を減少させること⁸⁾および喘息患者の咳嗽感受性を低減させる³²⁾ことを踏まえると、五虎湯によるCOX-2タンパク質の発現抑制(図3)は、咳反射の増強に関与するプロスタノイド産生系を調節し、咳嗽軽減作用に寄与する可能性がある。

MUC5ACは気道炎症時に産生が促進されるムチンであり¹⁰⁾、粘液の粘稠度増加に関与する¹¹⁾。そのため、MUC5ACを多く含む粘液の過分泌は、気道上皮表面における粘液貯留を招き、息苦しさや二次感染のリスクとなる³³⁾

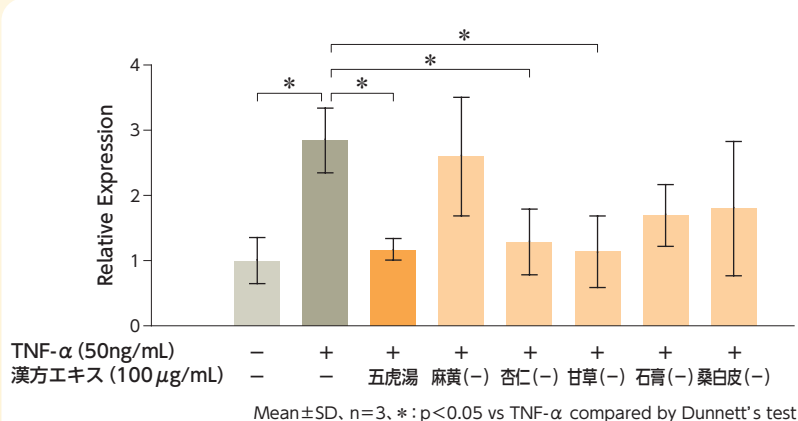
ほか、機械刺激として咳嗽を誘発すると考えられている¹²⁾。したがって、五虎湯によるMUC5AC mRNA発現の抑制(図4)は、過剰な粘液産生と粘液貯留を軽減する可能性を示唆するものである。また、PGE₂受容体であるEP4の活性化は、MUC5ACの産生を促進する³⁴⁾。このことから、五虎湯によるCOX-2の発現抑制がPGE₂産生系に影響し、MUC5ACの発現低下に一部寄与した可能性も考えられる。

五虎湯は麻杏甘石湯に桑白皮を加えた処方である。麻杏甘石湯は咳嗽などの呼吸器症状に用いられ、抗菌薬との併用による肺炎改善効果が報告されている³⁵⁾。また、喘息モデルラットへの投与により、肺組織中のNF- κ Bおよびp38 MAPKが低下したことが示されており³⁶⁾、五虎湯が炎症性シグナル経路を調節した可能性を支持する知見と考えられる。さらに、桑白皮の含有成分であるKuwanon Gは、喘息モデルマウスの肺組織における粘液を減少させることが報告されている³⁷⁾。

一味抜きエキスをを使用した検討(図4)では、麻黄、石膏または桑白皮を除くとMUC5AC発現抑制作用が減弱し、なかでも麻黄を除いた場合にその減弱が顕著であった。この結果から、五虎湯によるMUC5AC発現抑制には麻黄が比較的大きく寄与すると考えられた。

麻黄は、抗炎症や解熱、抗ウイルスなど多様な薬理作用を有することが知られており^{38, 39)}、その作用の多くはアルカロイド類に由来する。主要なアルカロイドの1つであるエフェドリンは⁴⁰⁾、プレオマイシン処理をした気道上皮細胞のNF- κ Bシグナルを抑制し⁴¹⁾、LPS誘発性急性肺障害モデルマウスについて、気管支肺胞洗浄液中のIL-1 β およびTNF- α を低下させること⁴²⁾が報告されている。また、プソイドエフェドリンは、COPDモデルラットの肺組織におけるIL-1 β およびTNF- α を低下させ⁴³⁾、マクロファージにおけるPGE₂産生抑制作用は、エフェドリンより大きいことが示されている⁴⁴⁾。これらの知見から、プソイドエフェドリンもエフェドリンとともに、麻黄の抗炎症作用に寄与する成分の一つと考えられる。さらに、麻黄由来の多糖にも炎症シグナル経路を抑制したとする報告があり⁴⁵⁾、アルカロイド以外の成分も関与する可能性が考えられる。これらの知見から、麻黄の含有成分が炎症刺激に対する細胞応答を調節し、MUC5AC発現に影響した可能性が考えられる。一方、麻黄またはその主要成分が気道上皮におけるMUC5AC発

図4 MUC5ACのmRNA発現に対する五虎湯の作用



現を直接抑制する作用は十分明らかになっていない。したがって、本研究で麻黄抜きエキスでMUC5AC発現抑制作用が大きく減弱したことは、五虎湯における麻黄の新たな役割を考えるうえで興味深い所見である。

漢方医学的には、五虎湯は肺熱による咳嗽や粘稠痰などの病態に用いる処方である。五虎湯の主薬は麻黄と石膏であり、肺にこもった熱を鎮めながら、肺の機能を高めて呼吸を整える作用を示す⁴⁶⁾。漢方医学では、肺の宣発・肃降機能(呼吸を整え、気や体内の水分を巡らせる働き)が失調すると、体内の水分が停滞し、痰の形成につながると考えられている。

五虎湯の基本骨格である麻杏甘石湯では、麻黄と石膏の配伍(生薬を組み合わせること)が薬効の形成に重要とされている。麻黄は桂枝と組み合わせると発汗を伴う発散作用(発汗などを通じ体表から病態を改善する)が強められる一方、石膏と組み合わせると麻黄の温性や強い発散作用が抑えられ、肺の働きを促して呼吸を整える作用を保ちながら、肺にこもった熱を冷ます方向へ作用が調整されると解釈されている^{46, 47)}。古典にも類似の記述は多いが、清代の『本経疏証』では、麻杏甘石湯や越婢湯を例として、麻黄と石膏の組み合わせが論じられている⁴⁷⁾。そのため、本研究において麻黄抜きエキスだけでなく石膏抜きエキスでもMUC5AC発現抑制作用が減弱したことは、麻黄の作用が石膏との配伍によって、肺熱への対応に適した方向へ調整されている可能性を考えるうえで興味深い。

五虎湯に麻杏甘石湯の4生薬に加えて桑白皮が配合されているのは、肺にこもった熱を冷まして咳嗽や喘鳴を鎮める作用を補強するとともに、肺に停滞した水分や痰を排出する作用を加えるためと考えられている^{46, 48)}。本研究では、桑白皮を除くとMUC5AC発現抑制作用が減弱した(図4)。この結果から、麻黄と石膏を中心とする麻杏甘石湯の基本作用に桑白皮が加わることで、五虎湯の気道粘液産生に対する抑制作用が強められている可能性が考えられる。以上から、一味抜き試験の結果は、五虎湯のMUC5AC発現抑制作用が麻黄のみで説明されるものでは

なく、麻黄が比較的大きく寄与する一方、石膏が麻黄の作用を肺熱への対応に適した方向へ調整し、さらに桑白皮が加わることで気道粘液産生に対する抑制作用が強められるという、五虎湯の処方構成を反映したものである可能性を示唆している。

また、一味抜きエキスでは、特定の生薬が除かれることに加え、構成生薬を同時に抽出する際の成分間の相互作用や溶出性の変化により、エキス全体の成分組成が変化する可能性がある⁴⁹⁾。そのため、本研究で認められた一味抜きによる作用の変化には、除去した生薬そのものの寄与に加えて、各生薬を組み合わせで抽出することで形成される処方全体としての特性も反映されている可能性がある。

なお、甘草成分のグリチルリチンは抗炎症作用が広く知られており、今回と同じNCI-H292細胞におけるMUC5AC発現・産生抑制作用が報告されている⁵⁰⁾。一方、本研究では甘草を除いても五虎湯の作用は保たれていた。このことは、個々の生薬成分について報告されている薬理作用が、複数の生薬を組み合わせた漢方処方において各生薬が担う役割と必ずしも一致しないことを示している。したがって、五虎湯を単味生薬の作用の総和として捉えるのではなく、処方全体として評価する必要があると考えられる。

本実験系では、TNF- α 刺激下の気道上皮細胞において、IL-1 β 、COX-2およびMUC5ACの発現増加が認められ、湿性咳嗽に伴う気道上皮応答の一部が反映されている。五虎湯はこれらの因子の発現を抑制したことから、気道上皮における炎症応答、プロスタノイド産生系および粘液産生を調節し、湿性咳嗽の病態を改善する可能性が示唆された。また、一味抜き試験から、MUC5ACの発現抑制には麻黄、石膏および桑白皮が関与し、特に麻黄の関与が比較的大きい可能性が示された。一方で、本研究は*in vitro*の評価系にとどまるため、経口投与後に気道組織で同様の作用が得られるかは明らかでない。今後は、五虎湯が作用する分子機序を検討するとともに、動物モデルを用いて、咳嗽および気道粘液産生に対する作用を評価する予定である。

【参考文献】

- 1) Holzinger F, Beck S, Dini L, Stöter C, Heintze C. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111 (20): 356-363. doi:10.3238/arztebl.2014.0356.
- 2) Yousaf N, Lee KK, Jayaraman B, Pavord ID, Birring SS. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). *Cough.* 2011; 7 (1): 4. doi:10.1186/1745-9974-7-4.
- 3) 田中勝巳, 野間口聡, 松村真司, 福原俊一. プライマリ・ケア診療所における症候および疾患の頻度順位の同定に関する研究. *プライマリ・ケア.* 2007; 30 (4): 344-351.
- 4) Olajide OA, Ogiogio HA. The selective ER β agonist AC186 reduces polyinosinic:polycytidylic acid (poly I:C)-induced inflammatory responses in BEAS-2B lung epithelial cells. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1706638. doi:10.3389/fphar.2025.170663
- 5) Shi L, Manthei DM, Guadarrama AG, Lenertz LY, Denlinger LC. Rhinovirus-induced IL-1 β release from bronchial epithelial cells is independent of functional P2X7. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 47 (3): 363-371. doi:10.1165/rncmb.2011-0267OC.
- 6) Mitchell JA, Belvisi MG, Akaraseenont P, Robbins RA, Kwon OJ, Croxtall J, Barnes PJ, Vane JR. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol.* 1994; 113 (3): 1008-1014. doi:10.1111/j.1476-5381.1994.tb17093.x.
- 7) Costello JF, Dunlop LS, Gardiner PJ. Characteristics of prostaglandin-induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1985; 20 (4): 355-359. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb05077.x.
- 8) Lewandowska-Polak A, Brauncajs M, Jarzębska M, Pawełczyk M, Kurowski M, Makowska J, Kowalski ML. Parainfluenza virus infection enhances NSAIDs-induced inhibition of PGE2 generation and COX-2 expression in human airway epithelial cells. *Adv Med Sci.* 2019; 64 (2): 338-343. doi:10.1016/j.advms.2019.04.004.
- 9) Kamei J, Hirano T, Miyata S, Saitoh A, Hosokawa T, Kubo M. Antitussive effect of NS-398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in guinea pigs. *Eur J Pharmacol.* 2004; 497 (2): 233-239. doi:10.1016/j.ejphar.2004.06.045.
- 10) Gray T, Coakley R, Hirsh A, Thornton D, Kirkham S, Koo JS, Burch L, Boucher R, Nettesheim P. Regulation of MUC5AC mucin secretion and airway surface liquid metabolism by IL-1 β in human bronchial epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 286 (2): L320-L330. doi:10.1152/ajplung.00440.2002.
- 11) Carpenter J, Guo Y, De Sancho D, Yarov-Yarovoy V, Sheehan JK. Assembly and organization of the N-terminal region of mucin MUC5AC: indications for structural and functional distinction from MUC5B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (39): e2104490118. doi:10.1073/pnas.2104490118.
- 12) Nadel JA. Mucous hypersecretion and relationship to cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26 (5): 510-513. doi:10.1016/j.pupt.2013.02.003.
- 13) 日本呼吸器学会. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 第2版. メディカルレビュー社; 2025.
- 14) Taniguchi J, Shotaro A, Yasunaga H. Real-world prescribing patterns of inhaled corticosteroid-containing inhalers following acute respiratory tract infections: a nationwide claims database study. *Respir Med.* 2026; 259: 108897.
- 15) Takahama K, Shirasaki T, Soeda F. Inhibition of glycine currents by dextromethorphan in neurones dissociated from the guinea-pig nucleus tractus solitarius. *Br J Pharmacol.* 1997; 120 (4): 690-694. doi:10.1038/sj.bjp.0700943.
- 16) Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment for acute cough associated with the common cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2017; 152 (5): 1021-1037. doi:10.1016/j.chest.2017.08.009.
- 17) Sheffner AL. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine. *Ann N Y Acad Sci.* 1963; 106: 298-310. doi:10.1111/j.1749-6632.1963.tb16647.x.
- 18) Post M, Batenburg JJ, Schuurmans EA. The perfused rat lung as a model for studies on the formation of surfactant and the effect of Ambroxol on this process. *Lung.* 1983;161 (6):349-359. doi:10.1007/BF02713884.
- 19) Yang S, Liu X, Wang H, Wang H, Sun D, Han Y, Li H, Li X. Wuhu decoction combined with azithromycin for treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumoniae in Asian children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2024; 15: 1329516. doi:10.3389/fphar.2024.1329516.
- 20) Yang H, Wang M, Rong K. Clinical effect of Wuhu decoction combined with budesonide suspension in treatment of asthmatic bronchitis with phlegm-heat obstructing the lung: An analysis of 59 cases. *Hunan J Tradit Chin Med.* 2024; 40 (2): 14-17,43. doi:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.02.004.
- 21) Hu Y, Wang M, Luo Y, Xie J, Jiao L, Tang W, Deng Y, Yao B. Therapeutic potency and possible mechanism of Wuhu decoction underlying asthmatic progression via Th1/Th2 imbalance. *J Thorac Dis.* 2025; 17 (1): 265-277. doi:10.21037/jtd-24-804.
- 22) Dai Y, But PPH, Chan YP, Matsuda H, Kubo M. Anti-allergic effect of an aqueous extract of Wu-Hu-Tang. *J Ethnopharmacol.* 1997; 55 (2): 127-132. doi:10.1016/S0378-8741 (96)01484-5.
- 23) Li J, Kartha S, Iasvovskaia S, Tan A, Bhat RK, Manaligod JM, Page K, Brasier AR, Hershenon MB. Regulation of human airway epithelial cell IL-8 expression by MAP kinases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 283 (4): L690-L699. doi:10.1152/ajplung.00060.2002.
- 24) N'Guessan PD, Hippenstiel S, Etouem MO, Zahlten J, Beermann W, Lindner D, Opitz B, Witzernath, Rosseau S, Suttorp N, Schmeck B. Streptococcus pneumoniae-induced p38 MAPK- and NF-kappaB-dependent COX-2 expression in human lung epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 290 (6): L1131-L1138. doi:10.1152/ajplung.00383.2005.
- 25) Meusel TR, Imani F. Viral induction of inflammatory cytokines in human epithelial cells follows a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent but NF-kappaB-independent pathway. *J Immunol.* 2003; 171 (7): 3768-3774. doi:10.4049/jimmunol.171.7.3768.
- 26) Kwak S, Choi YS, Na HG, Bae CH, Sonf SY, Kim HY, Kim Y. Benzisothiazolinone upregulates the MUC5AC expression via ERK1/2, p38, and NF- κ B pathways in airway epithelial cells. *Toxicol Res.* 2019; 8 (5): 704-710. doi:10.1039/c9tx00135b.
- 27) Chen SM, Cheng DS, Williams, BJ, Sherrill TP, Han W, Chont M, Saint-Jean L, Christman JW, Sadikot RT, Yull FE, Blackwell TS. The nuclear factor kappa-B pathway in airway epithelium regulates neutrophil recruitment and host defence following *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153 (3): 420-428. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03707.x.
- 28) Fujisawa T, Velichko S, Thai P, Hung LY, Huang F, Wu R. Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1 β and IL-17A: the NF-kappaB paradigm. *J Immunol.* 2009; 183 (10): 6236-6243. doi:10.4049/jimmunol.0900614.
- 29) Kim YD, Jeon JY, Woo HJ, Lee JC, Chung JH, Song SY, Yoon SK, Baek SH. Interleukin-1 β induces MUC2 gene expression and mucin secretion via activation of PKC-MEK/ERK and PI3K in human airway epithelial cells. *J Korean Med Sci.* 2002; 17 (6): 765-771. doi:10.3346/jkms.2002.17.6.765.
- 30) Ryu J, Lee HJ, Jung SY, Lee EO. Effect of prunetin on TNF- α -induced MUC5AC mucin gene expression, production, degradation of I κ B and translocation of NF- κ B p65 in human airway epithelial cells. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2013; 75 (5): 205-209. doi:10.4046/trd.2013.75.5.205.
- 31) Maher SA, Birrell MA, Belvisi MG. Prostaglandin E2 mediates cough via the EP3 receptor: implications for future disease therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180 (10): 923-928. doi:10.1164/rccm.200903-0388OC.
- 32) Ishiura Y, Fujimura M, Nobata K, Abo M, Myou S. COX-2 inhibition attenuates cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin in patients with asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 (5): 370-374.
- 33) Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010; 363 (23): 2233-2247. doi:10.1056/NEJMra0910061.
- 34) Akaba T, Komiya K, Suzuki I, Kozaki Y, Tamaoki J. Activating prostaglandin E2 receptor subtype EP4 increases secreted mucin from airway goblet cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 48: 117-123. doi:10.1016/j.pupt.2017.11.001.
- 35) Ling Y, Liu X, Zhang B, Xiao Q, Shuai Z, Bai H, Cai R, Li S, Yuan M, Zhang Y. Effectiveness and safety of Moxing Shigan Decoction for community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12: 1639027. doi:10.3389/fmed.2025.1639027.
- 36) Yu Y, Wu S, Sun T, Zhou Z, Xu L, Peng D, Fu X. Investigating the underlying mechanisms of Ma-Xing-Shi-Gan-Tang on asthma via metabolomics and network pharmacology. *J Inflamm Res.* 2025; 18: 11245-11262. doi:10.2147/JIR.S515631.
- 37) Jung HW, Kang SY, Kang JS, Kim AR, Woo ER, Park YK. Effect of Kuwanon G isolated from the root bark of *Morus alba* on ovalbumin-induced allergic response in a mouse model of asthma. *Phytother Res.* 2014; 28 (11): 1713-1719. doi:10.1002/ptr.5191.
- 38) Kim W, Kim J, Kim JE, Shin JY, Kim JH. Ephedra sinica Stapf and gypsum attenuates heat-induced hypothalamic inflammation in mice. *Toxins (Basel).* 2020; 12 (1): 16. doi:10.3390/toxins12010016.
- 39) Fujikane A, Sakamoto A, Fujikane R, Nishi A, Ishino Y, Hiromatsu K, Nobeshima S. Ephedrae Herba and Cinnamomi Cortex interactions with G glycoprotein inhibit respiratory syncytial virus infectivity. *Commun Biol.* 2022;5 (1):94. doi:10.1038/s42003-022-03046-z.
- 40) Ibragic S, Sofić E. Chemical composition of various Ephedra species. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15 (3): 21-27. doi:10.17305/bjms.2015.539.
- 41) Tian H, Wang L, Fu T. Ephedrine alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and restraining NF- κ B signaling. *Toxicol Sci.* 2023; 48 (10): 547-556. doi:10.2131/jts.48.547.
- 42) Zhou B, Zhao K, Xue J, Zhou F, Duan J, Niu Y, Wang H. Ephedrine attenuates LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting OTUB1 and promoting K48 ubiquitination of HIF1 α . *J Cell Mol Med.* 2025; 29 (10): 870598. doi:10.1111/jcmm.70598.
- 43) Wu L, Chen F, Zhang H, Xu W, Liu T, Liu M, Liu L Mei J. Pseudoephedrine improves chronic obstructive pulmonary disease by regulating airway senescence and mitochondrial function through PI3K/AKT/mTOR axis. *Biomol Ther (Seoul).* 2026;34 (3):589-607. doi:10.4062/biomolther.2025.190.
- 44) Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S, Watanabe M, Ohuchi K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med.* 1985;51 (4):325-331. doi:10.1055/s-2007-969503.
- 45) Wang Q, Shu Z, Xing N, Xu B, Wang C, Sun G, Sun X, Kuang H. A pure polysaccharide from Ephedra sinica treating on arthritis and inhibiting cytokines expression. *Int J Biol Macromol.* 2016;86:177-188. doi:10.1016/j.jbiomac.2016.01.010.
- 46) 室賀一宏, 安井廣迪. 五虎湯 処方紹介・臨床のポイント. *phl漢方.* 2011;33:8-9
- 47) 張 仲影. 傷寒論.
- 48) 呂 景山. 中医対策 施今墨の二味配合法. 第1版. 東洋学術出版社; 2002.
- 49) 伊藤智夫. 相互作用を上手に利用した漢方薬 山田陽城先生に聞く. *ファルマシア.* 1995;31 (9):985-988.
- 50) Nishimoto Y, Hisatsune A, Katsuki H, Miyata T, Yokomizo K, Isohama Y. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5AC mRNA expression in vivo and in vitro. *J Pharmacol Sci.* 2010;113 (1):76-83. doi:10.1254/jphs.09344FP.