

五苓散의 作用機轉에 대한 考察

南炯臣 · 趙忠植 · 金哲中*

Abstract

A Study on the Healing Mechanism of Herbal Medicine, Oryoungsan

Nam Hyoung-sin O.M.D., Cho Chung-sik O.M.D. Ph. D., Kim Chul-jung, O.M.D. Ph. D.

Dept of Oriental Internal Medicine,

College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea

Oryoungsan which first recorded in Sanghanron, the clinical medical book consists of treating acute febrile disease according to its change, is one of the frequently used oriental medicines. these days, it has been prescribed in symptoms accompanied by edema mostly. therefore it is easy to consider it as a type of diuretics. In Sanghanron it was originally used in the symptoms of perspiration, decreased urine volume, thirsty, flatulence. these symptoms indicate loss of body fluid and the prescription which orders "taking warm water sufficiently" supports this. On this background, it is supposed that Oryoungsan treats dehydration after providing water and electrolytes. To consider that herbal medicines consisted of Oryoungsan make electrolytes go out of the body, The healing mechanism of dehydration doesn't meet this. Because Oryoungsan was used in condition of fever or in similar condition, it is more resonable to understand that restoration of increasing blood flow to the subcutaneous venous plexus regulating body temperature in febrile condition into body circulation, resulting into maintaining main blood volume and into treating decreased urine volume and thirsty is Oryoungsan's function in the dehydration or febrile condition. That is, symptoms are decreased or disappeared through restoring unbalance of internal body fluid. The other target is pain controls, especially chronic headache, facial pain and trigeminal neuralgia. it is suggested that the function of pain control of Oryoungsan is related to 5-HT(5-hydroxytryppamine), nerve transmitter in the endogenous analgesic system. Moreover it is also suggested that Oryoungsan is relate to 5-HT, considering the fact that gastroparesis, a symptom of cyclic vomiting syndrome treated with 5-HT1D receptor agonist is similar to the 'bi (痞)', symptoms appeared in the Oryoungsan-related disease.

I. 緒論

五苓散은 張仲景의 《傷寒論》 및 《金匱要略》에 처음 기록되어 있는 處方으로서 澤瀉, 白朮, 茯苓, 猪苓, 桂枝 등 5가지 藥物로 構成이 되어 있다

* 大田大學校 韓醫科大學 醫系內科學教室

1~2). 이들은 모두 本草學의 效能이나 現代 藥理學의 機轉 면에서 일정한 利尿作用을 가지고 있는데^{3~10} 鹹寒味를 지닌 澤瀉가 君藥에 該當한다고도 하며, 淡滲利水하는 茯苓, 혹은 茯苓과 豬苓이 모두 君藥이 된다고 하는 등 君藥에 대해서 意見이 一致돼 있지 않다¹¹. 이것은 構成藥物의 藥理作用에 대한 視覺差異라기 보다는 五苓散의 病理機轉에 대한 觀點의 差異때문이다. 《傷寒論》에서는 “發汗已 脈浮數 煩渴者”, “傷寒 汗出而渴者”, “脈浮 小便不利 微熱消渴者” 등¹⁾을 五苓散의 適用症狀으로 보고 있는데, 본 方證의 病理機轉에 대해 太陽表邪가 裏府인 膀胱으로 傳하여 水熱이 互結됨으로써 小便不利와 口渴이 發生한다는 側面에서 보면 鹹寒味를 지닌 澤瀉가 膀胱에서 利水하여 導熱함으로써 症狀을 改善시킨다고 보는 것이며^{11, 12)}, 水氣停蓄으로 氣化不利하여 口渴症狀이 發生한다는 側面에서 보면 甘淡味를 지닌 茯苓, 豬苓이 위로 肺로 入한 후에 다시 膀胱으로 下降하여 利水시키는데 주된 役割을 한다고 보았다¹³⁾.

五苓散은 주로 利水の 基本方으로 認識되고 있으며, 본 處方에 多樣한 藥物을 加味하여 暑傷煩熱, 霍亂吐利, 黃疸濕疫, 寒濕腹脹 등 多樣한 症狀을 治療한다. 즉, 濕熱黃疸로 小便不利者는 茵陳五苓散을 使用하고, 琥珀, 滑石, 炙甘草 등을 가한 茯苓琥珀湯을 濕熱內蘊, 小便頻數, 臍腹脹滿에 使用하며, 五苓散에 滑石을 가하여 濕邪內停에 暑熱을 겸한 病症에 使用하며, 附子, 乾薑 등 溫熱藥을 가하여 濕邪寒化하거나 寒邪와 相合한 症狀을 治療한다. 또한 羌活, 防風, 升麻, 葛根 등 解表藥을 가하여 解表作用을 增強하여 表邪가 水濕內停보다 더 중한 症狀에 使用하고, 濕邪가 氣機를 阻滯했을 때는 厚朴, 檳榔, 陳皮, 川棟子 등 理氣藥을 가하여 氣滯를 治療한다¹⁴⁾. 이처럼 多樣한 症狀에 應用할 수 있으나 基本病機는 太陽外邪가 未解한 狀態에서 腑로 入하여 邪와 水가 互結하여 膀胱氣化가 失司된 것으로 五苓散의 通陽化氣利水 作用을 利用하는 것이며, 表證의 有無에 相關없이 小便不利, 口渴 등을 目標로 使用하기도 한다¹⁵⁾.

現代에 들어와서 五苓散은 急性腎不全¹⁶⁾, 三叉神經痛, 偏頭痛, 및 上記疾患을 包含하는 特發性

顔面痛症¹⁷⁾, Menière's syndrome¹⁸⁾ 등에 응용되고 있다. 三叉神經痛은 中樞神經 痛症誘發機轉의 活性化를 招來하는 神經의 탈수초 病變에 의하여 誘發되고 發作的이고, 一時的인, 전기 충격과 같은 樣相을 特徵으로 한다¹⁹⁾. 偏頭痛은 頭蓋 외 血管의 擴張에 의해 誘發되고, 神經學的 症狀은 頭蓋 내 血管 收縮에 의한다고 알려져 있으며, 現在 神經傳達物質인 5-HT(serotonin) 受容體가 關與함이 알려져 있다¹⁹⁾. 偏頭痛이나 三叉神經痛은 대개 數個月이나 數年間 持續되는 경우가 적지 않은데, 이 경우 中樞神經系나 末梢神經系의 變化, 즉 持續的인 末梢神經系 外傷受容(peripheral nociception), 中樞神經系 感作(CNS sensitization) 혹은 中樞神經系의 下向性 痛症抑制(down regulation of CNS inhibition) 등에 의해서 痛症의 慢性化가 계속되게 된다²⁰⁾. Menière's syndrome의 경우 그 原因은 확실하게 밝혀져 있지는 않으나 血管性 病因이나, 內림프 공간(endolymphatic space)의 확장에 의한 膜透過性 變化, 혹은 前庭部 上皮細胞의 K⁺ 中毒, 精神的原因 등이 提示되고 있다²¹⁾.

五苓散 構成 藥物은 本草學의, 藥理學의 效能상 利水하는 作用이 있으므로 腎不全症 등과 같은 鹽類 排泄 障礙에 의한 浮腫, 高血壓 등을 수반하는 질환의 治療機轉은 理解할 수 있으나, 五苓散 症狀 중 外感を 兼하면서 口渴, 小便不利를 나타내는 症狀은 利尿作用만으로는 說明하기가 困難하며, 痛症이나 Menière's syndrome 등을 治療하는 機轉에 대해서는 上部에 鬱滯된 水濕이나 痰濁의 除去作用으로 說明하기에는 概念이 模糊하고 解釋의 範圍가 너무 包括的이므로 治療機轉을 把握하기가 容易하지 않다. 따라서 生理學的 觀點에서 五苓散의 利水作用을 고찰해보고 또한 鎮痛作用과의 聯關性에 대해 接近해 봄으로써 五苓散의 作用機轉에 대해 明確히 把握하고자 文獻의 考察을 試圖하였다.

II. 本論 및 考察

1. 五苓散이 體液代謝에 作用하는 機轉

五苓散이 記錄된 條文은 《傷寒論》의 〈太陽病

篇〉에 6個 條條, 〈霍亂病篇〉에 1個 條文, 《金匱要略》의 〈痰飲咳嗽病篇〉에 1個 條文 등 모두 8個 條文이 記錄되어 있다. 各 條文을 나열하면 다음과 같다.

1) 太陽病 發汗後 大汗出 胃中乾 煩躁不得眠 欲得飲水者 少少與飲之 令胃氣和則愈 若脈浮 小便不利 微熱消渴者 五苓散主之

2) 發汗已 脈浮數 煩渴者 五苓散主之

3) 傷寒 汗出而渴者 五苓散主之 不渴者 茯苓甘草湯主之

4) 中風 發熱六七日 不解而煩 有表裏證 渴欲飲水 水入則吐者 名曰水逆 五苓散主之

5) 病在陽 應以汗解之 反以冷水溼之 若灌之 其熱被劫不得去彌更益煩 肉上粟起 意欲飲水 反不渴者 服文蛤散 若不差者 與五苓散

6) 本以下之 故心下痞 與瀉心湯 痞不解 其人渴而口燥煩 小便不利者 五苓散主之

7) 霍亂 頭痛 發熱身疼痛 熱多欲飲水者 五苓散主之 寒多不用水者 理中丸 主之

8) 假令 瘦人 臍下有悸 吐涎沫而癩眩 此水也 五苓散主之

이 중 外感과 關聯된 症狀에 該當되는 것이 6個 條文이고 나머지 2個 條文은 霍亂, 痰飲에 의한 症狀들이다. 《金匱要略》의 〈痰飲咳嗽病篇〉에 수록된 五苓散 관련 1個 條文과 文蛤散이 나타난 條文을 제외하면 外感으로 發汗症狀이 있으면서 小便不利, 渴症을 呼訴하거나 瀉로 인하여 渴症과 煩躁, 心下痞가 나타나거나, 霍亂으로 發熱, 頭痛, 渴症 등의 症狀이 나타나는 등 體液 損失이 同伴되는 狀況이다. 우선 “太陽病 發汗後 大汗出 胃中乾 煩躁不得眠 欲得飲水者 少少與飲之 令胃氣和則愈 若脈浮 小便不利 微熱消渴者 五苓散主之” 條文을 가지고 考察을 해보면, 본 條文은 그 아래에 제시한 3個 條文들과 함께 外感 시의 體液損失과 人體의 補償反應 機轉을 나타낸 것으로 생각해 볼 수 있다.

上記 條文은 病理 機轉上 크게 “太陽病 發汗後 大汗出 胃中乾 煩躁不得眠 欲得飲水者 少少與飲之 令胃氣和則愈 若脈浮” 部分과 “若脈浮 小便不利 微熱消渴者 五苓散主之” 部分으로 兩分할 수 있다¹¹⁾. 이에 대해 張錫駒는 大汗出 胃中乾者는 胃에 津液이

없어서 煩躁하는 것이므로 물을 마셔서 潤하게 하는 것이고, 小便不利 消渴者는 脾의 轉輸作用이 안되어 水津이 不布하여 消渴하는 것이므로 五苓散으로 이를 풀어지게 해야 한다고 하였고¹⁾, 尤在涇은 標本中理論을 들어서 說明하였는데 脈浮 小便不利 微熱消渴者는 病이 表를 떠나 本에 이르러 膀胱腑의 熱證이 된 것으로 水와 熱이 互結된 것이므로 利水가 곧 熱을 除去하는 것이라고 하였다¹¹⁾. 湯本²²⁾은 본 條文의 前半部는 發汗이 過多하여 體液이 喪失되고 胃도 따라서 乾燥하기 때문에 煩躁하여 잠을 이룰 수가 없는 것이며 물을 먹고 싶어하는 데 지나지 않는 만큼 藥劑를 投與할 필요가 없고 단지 물을 주기만 하면 體液이 회복되고 胃도 역시 滋潤해져서 이로써 煩躁, 不眠은 저절로 낫는다고 하였다. 張²³⁾은 본 方劑 중 猪苓, 茯苓, 澤瀉, 白朮 등은 利水生津하며, 桂는 蒸動津液하므로 渴者가 不渴하게 된다고 하였으며 桂枝를 除去하고 使用한다면 본 處方이 桂枝의 辛溫함에 依支하고 있음을 妄覺하는 것이라고 하여 본 處方의 意味는 직접 滋陰 生津하는 것이 아니라 津液의 循環과 輸布에 더 比重을 두고 있음을 說明하였다.

上記 條文에 나타난 症狀들은 外感性 疾患이고 渴症이 있으면서 小便量이 줄어든다는 면에서 發汗過多에 의한 脫水 症狀과 關聯지을 수 있다. 또한 “發汗後 大汗出” 症狀는 發汗過多를 意味하고 있으며, 小便不利 症狀는 體液의 減少로 말미암아 細尿管 再吸收가 增加되었음을 나타낸다. 服用方法 면에서도 본 症狀과 類似한 “大汗出後 大煩渴不解”하는 症狀이 나타나는 白虎加人參湯은 處方 자체에 粳米六合이 들어갈 뿐 五苓散처럼 多飲暖水하는 方法이 提示되어 있지 않다. 따라서 五苓散에 隨伴되는 症狀과 關聯지어 볼 때 多飲暖水함으로써 손상된 體液을 補充하려는 意圖로 보인다.

脫水는 水分과 電解質의 消失을 同伴하므로²⁴⁾ 五苓散이 脫水에 의한 症狀를 治療한다면 水分 및 電解質 供給을 통해서 治療作用이 이루어질 것이다. 그러나 본 處方은 後代로 내려오면서, 그 應用指標가 傷寒論 條文 상 나타난 症狀들의 組合이나 특정 症狀 하나만을 目標로 使用되고 있다. 따라서 外感 症狀가 없거나, 口渴이 缺如되거나, 煩渴症狀가 나타

나지 않아도 一部 症狀만을 目標로 使用된다. 또한 傷寒論에 나타난 外感症狀은 考慮對象에서 除外하고 利水の 基本方으로서 ‘逐內外水飲之首劑’로써 간주되고 있다¹⁵⁾. 그 應用範圍도 넓어져서 霍亂吐利, 黃疸濕疫, 浮腫, 腎不全, 偏頭痛, Ménière's syndrome 등에 應用되고 있다^{14, 16, 17, 18)}. 이 중에서 腎不全 등 鹽類의 貯留로 인해서 發生하는 症狀들은 Na⁺, K⁺ 등 電解質의 排出作用이 있는 白朮, 猪苓, 茯苓, 澤瀉 등이 오히려 適合한 편이지만³⁾ 鹽類의 消失 및 體液의 消失을 同伴하게 되는 脫水症은 오히려 五苓散의 利尿作用과는 關聯성이 적다고 볼 수 있다. 五苓散에 사용된 各 藥物은 “猪苓十八銖(去皮), 澤瀉一兩六銖, 白朮十八銖, 茯苓十八銖, 桂枝半兩(去皮)” 등으로 g 數로 換算하면 十八銖가 11.7g, 一兩六銖가 19.5g, 半兩이 7.8g으로 총 質量은 62.4g이나, 服用시에는 이를 鈹服하는 것이 아니라 一方寸匕¹⁾ 즉 g 單位로 換算하면 1g 씩 하루 세 번 服用을 明示하고 있으므로¹⁾ 1日 三服하게 되면 약 3g 정도를 服用하게 되어 傷寒論 原方に 따르면 상당히 少量만을 服用하게 된다. 따라서 通常의인 韓藥의 服用量과 比較해 보았을 때 藥物自體의 利尿作用에 의해서만 處方의 藥效가 發揮된다고 보기는 힘들다.

“若脈浮 小便不利 微熱消渴” 및 五苓散의 服用法에 “汗出愈 如法將息”라고 한 것을 보면 아직 表證이 남아 있다는 것을 알 수 있다. 한편 體液의 消失에 의해서 小便不利가 發生할 程度이면 이미 renin-angiotensin系에 의해서 末梢血管이 收縮되고 Na의 再吸收가 促進된다. 이것은 中心血液量을 維持시켜 安靜된 血液循環을 確保하기 위한 人體의 反應으로 容積感受器들이 주로 肝, 心臟, 動脈, 肺 등 體循環系에 分布되는 것과는 有關하다^{24, 25)}. 그런데 體溫調節 機轉에 의하면 대개 體溫이 上升하면 血管縮小 神經纖維의 緊張性 興奮波는 사라지고 皮膚血管을 통한 血流量은 약 2배 가량 增加되어 體溫을 發散한다. 血流量이 增加하고 땀이 나기 시작하면 汗腺에서 kallikrein을 流離하여 bradykinin이 生成되고 bradykinin은 血管을 擴張하여 血流量을 더욱 增加시킨다²⁵⁾. 이것은 感染時의 發熱이

나 熱疲勞, 熱射病에서 볼 수 있는 人體의 順應機轉이다¹⁹⁾. 한편 皮膚血管은 血液 貯藏庫로서의 役割도 지니고 있어서 體液損失, 失血, 運動 등으로 交感神經系의 活動이 增加하면 靜脈叢이 收縮되는데 이 때 皮下를 떠나는 皮下靜脈血량은 전 循環血液量의 5~10%에 이른다. 단, 運動 시 體溫이 上升될 때 몸의 다른 部位에서는 交感神經系의 活動 增加에 隨伴하는 反應이 나타나는 데도 皮膚血管이 擴張되는 것은 視床下部의 溫度 上升에 緣由하는 강한 反應으로서 다른 어느 反射보다도 優先적으로 나타내기 때문이다²⁵⁾. 즉, 體溫調節 反應은 體液調節 反應보다 優先한다. 따라서 脫水로 인해 血液量이 減少되면 中心血液量의 減少로 心搏數가 增加되고 皮下의 血液은 內部로 移動하여 心臟을 거쳐 循環을 해야 되지만, 外感 시 나타나는 五苓散證은 單純히 體液만 消失된 狀態가 아니라 外感症狀으로 發熱이 持續되는 狀態이므로 몸의 中心을 향한 皮膚血流의 移動에 障礙가 있을 가능성이 있다.

우리 몸은 安靜된 血液循環을 위하여 體液量의 恒常性을 維持하려고 하는데 주로 Na의 腎排泄을 適正水準으로 調節함으로써 細胞外液量을 調節하고 있으며, 이는 血管內의 여러 容積感受器를 통해서 이루어진다²⁴⁾. 그런데 溫度에 상관없이 浴槽에서 목까지 물에 잠긴 사람이나, 無重力 狀態의 우주비행사에서 나트륨利尿가 일어나는 現狀으로 보아²⁴⁾ 體液量의 調節은 이들 容積感受器가 中心血液量을 測定함으로써 이루어진다는 것을 알 수 있다. 즉 體液量의 增加 및 減少에 대한 情報은 心臟-肺循環을 通過하면서 內部 臟器에 血液을 供給하게 되는 中心血液量에 基準을 맞추는 것이다.

五苓散의 服用方法상에서도 水分攝取를 위한 配慮가 보인다. 一種의 前處置로서 白飲 즉 묽게 쓴 米飲을 服用하고 多飲暖水하라고 되어 있는데 白飲을 服用하는 目的은 단지 水分만을 攝取할 때 水分은 주로 胃腸보다는 小腸 및 大腸에서 吸收가 일어나므로²⁴⁾ 胃腸에 負擔을 줄 가능성이 많고 白飲 자체는 穀氣이므로 胃腸管의 伸張感受器 및 化學感受器를 刺戟하여 分泌液 및 攣動運動의 增強에 寄與하므로²⁵⁾ 藥物 및 多飲暖水時에 水分의 攝取를 容易하게 하기 위한 것으로 보인다. 즉 少量의 散劑를 빨리 吸收시키기 위한 條件이 마련되는 것이다.

1 一方寸匕는 藥末의 分量을 測定하는 器具名이다. 一方寸匕는 약 2.74ml와 같다. 金石末을 담으면 약 2g 정도가 되고, 草木藥末은 약 1g 정도를 담을 수 있다.

위와 같은 概念들을 基礎로 五苓散의 作用을 考察해보면 外感을 同伴하면서 脫水症狀을 보이는 五苓散證은 一方의인 利尿作用을 發揮하여 症狀이 改善되는 것이 아니고 體表로 몰린 血液량을 體循環系로 移動시켜 中心血液량을 維持시켜 주면서 血液循環 狀態를 改善시킴으로써 治療作用을 갖게 된다고 볼 수 있다. 즉 病理的인 狀況下, 즉 體液構成 사이의 非正常的인 不均衡 狀態를 改善함으로써 利尿作用을 誘導하게 된다고 생각할 수 있다.

2. 痛症에 應用되는 機轉

五苓散에 의한 偏頭痛, 顔面神經痛, 三叉神經痛 등의 頭部-顔面部 痛症에 대한 治療는 주로 日本 醫家들에 의하여 試圖되었으며, 良好한 效果를 報告하고 있다¹⁷⁾. 또한 Menière 症候群에 使用하여 症狀의 好轉을 가져왔다는 報告도 있다¹⁸⁾. 그러나 五苓散의 治療對象을 濕痰에 의한 諸般 症狀에 限定하던 思考로는 鎮痛效果와 五苓散의 作用 機轉과의 直接的인 關聯性을 類推하기에는 무리가 있다. 임상상 五苓散이 활용된 병례 중 頭部-顔面痛 및 이와 병리적으로 관련이 있다고 생각되는 胃腸疾患에 대한 생리 및 病理學的인 기전을 살펴보면 다음과 같다.

1) 體液循環에 대한 作用

矢數¹⁷⁾는 五苓散은 細胞 및 血液에 水分을 供給하여 血液中の 水分이 增加하면 利尿作用을 발휘한다고 하였다. 또한 偏頭痛에 作用하는 機轉에 대해서는 腦血管內的 水分이 透過하여 髓膜에 局限性 浮腫이 일어나는데, 이것을 打開해주는 것이 五苓散이라고 하였다.

2) 神經傳達 物質에 대한 作用

(1) 痛症機轉에 대한 作用

矢數道名이 頭部-顔面痛에 五苓散을 사용한 臨床 例를 보면 患者들은 모두 最低 8個月에서 最大 30년까지 慢性的인 痛症을 呼訴하는 사람들이었다¹⁷⁾.

慢性的인 痛症은 中樞 및 末梢神經系의 變化에 起因하는 것으로 推定된다. 즉 持續的인 末梢神經系의 外傷受容(nociception)²⁾ 및 中樞性 感作

(central sensitization)³⁾ 혹은 中樞 痛症 抑制의 下向 調節이 抑制되면서 발생된다²⁰⁾. 外傷受容器(nociceptor)의 反應의 增加는 bradykinin, prostaglandin과 nerve growth factor 같은 炎症 媒介體에 의한 感作에 의해 發生한다²⁶⁾.

慢性的인 三叉神經痛의 發生에는 세 가지의 末梢性 機轉이 存在한다. 첫째는 nerve compression, 둘째는 nerve regeneration, 셋째는 sympathetically maintained pain(SMP)이다. 이 중 SMP 기전은 中樞性 感作 過程을 거치는데, 末梢神經의 外傷은 外傷受容器를 活性化시키고 α -adrenergic receptor의 增殖을 일으킨다. 이어서 交感神經의 求心性 活性化가 일어나고 非有害 刺戟에 의한 反應이 增加된다. 이 過程은 末梢 norepinephrine 分泌를 일으키고 다시 末梢 外傷受容器를 刺戟하는 惡循環이 反復된다. 나이가 增加하면서 神經損傷 후 脊髓後角에 交感神經의 innervation이 增加하므로 나이가 들수록 神經病症性 痛症의 可能性은 더욱 커진다. 따라서 三叉神經痛의 目標은 末梢의 外傷受容器의 刺戟을 줄이면서 同時에 中樞神經의 痛症 抑制系를 活性化시키는 것이 된다.²⁰⁾

體內 endorphin system은 中樞性 痛症 調節을 맡고 있으며 痛症抑制系의 役割을 隨行하고 있다. 그 經路는 中腦 水道周圍 灰質(periaqueductal gray matter)에서 enkephalin 함유 뉴런이 시작되며 延髓의 縫線核(Raphe magnus nucleus)으로 投射되는데, 縫線核은 傳達物質로 5-hydroxytryptamine (5-HT: serotonin)을 利用하며 脊髓後角으로 投射된다. 여

2) 外傷受容(nociception)이란 明白한 혹은 끈이어 있을 組織의 損傷을 찾아내는 過程이다. 外傷受容器(nociceptor)는 損傷에 의해 刺戟되는 受容器를 말한다. 外傷受容器 輸入神經(nociceptor afferent nerve)는 興奮性 傳達物質인 glutamate 放出 뿐만 아니라 substance P를 分泌한다. 이것은 매우 오래 持續되는 興奮性 神經接合後 電位(excitatory postsynaptic potential)를 誘發할 수 있고 有害한 刺戟의 效果를 持續시킬 수 있다.

3) 感作(sensitization): 강하고 反復의이고 持續的인 刺戟이 있을 때, 만약 組織이 損傷되었거나 炎症이 있으면, 1차 求心性 外傷受容器를 活性化시키기 위한 域値는 낮아지고 發火 頻度는 모든 刺戟 強度에 대해 높아진다. 이 過程을 感作이라고 한다.

기서 痛症 刺戟에 대한 sensory relay neurons의興奮水準을 減少시켜 鎮痛 狀態로 만든다. 이 效果는 感覺核에 5-HT를 注射하여 模倣할 수도 있고, 5-HT 效果를 拮抗하는 藥物에 의해 遮斷할 수도 있다. 즉 縫線核은 脊髓나 三叉神經核 내의 局所 enkephalin 뉴런을 活性化시켜 統覺 信號를 傳達하는 시냅스 전 求心性 纖維를 抑制시켜 鎮痛을 誘發한다. 抑制는 또한 外傷受容經路(nociceptive pathway)의 後期 段階에서도 나타난다²⁷⁾. opiate는 위와 같은 中樞調節構造 (regulating structure)를 活性化시킴으로써 그들의 抗外傷受容器 活動(anti-nociceptive action)을 誘發하는 것으로 생각된다^{26, 28)}

偏頭痛은 頭蓋 내 5-HT성 神經投射의 昏亂의 結果로 나타날 수 있다¹⁹⁾. 中腦 후방연에서 始作되는 投射는 腦動脈에서 끝나고, 腦血流量을 바꿀 수가 있다. 후방에서 神經纖維가 外側膝狀體(lateral geniculate body), 위둔덕(superior colliculus), 網膜, 視覺 皮質 등에 投射되며 이는 偏頭痛의 血力學的 循環과 視覺의 特徵에 重要한 解剖學的, 生理學的 根幹이다¹⁹⁾. Sumatryptan은 5-HT agonist로서 1A, 1D 受容體에 作用하여 偏頭痛을 治療한다^{19, 29)}.

痛症을 膜電位에 의한 神經傳達로 把握하려는 勞力이 있었는데 Rodrigues 등은²⁸⁾ 中樞性 痛症調節系에 作用하는 morphin 實驗에서 morphin이 ATP-sensitive K(+) channel을 活性化함으로써 末梢 求心神經의 過分極을 誘發하여 抗外傷受容(antinociception) 作用이 있음을 밝혔으며 Lohmann 등도³⁰⁾ ATP-gated K(+) channel의 活性化가 細胞外 K(+) 流出을 促進하고 이어서 일어나는 過分極이 細胞內 Ca⁺⁺ 水準을 낮춤으로써 神經傳達 物質의 放出을 줄이고 나아가 抗外傷受容作用이 일어난다고 하였다.

五苓散이 慢性的인 頭部-顔面 神經痛에 使用되어 진 事實로 미루어 볼 때 慢性痛症의 機轉 中 中樞性 感作 過程에 關與하는 것으로 생각되며, 특히 中樞性 痛症調節系의 5-HT와의 關聯性에 대하여 糾明해야 할 必要가 있다고 생각된다.

5-HT는 90% 以上이 胃腸管의 enterochromaffin 細胞에 存在하고 있으며 나머지는 血小板이나 中樞神經에 分布하고 있다. 5-HT가 多様な 藥理學

的 作用을 나타내는 것은 多様な 受容體 亞型에 5-HT가 作用하기 때문이다. 5-HT 受容體는 매우 複雜하며 14종의 亞型이 알려져 있다²⁹⁾. 몇 가지 代表的인 受容體의 作用은 다음 圖表와 같다.

종류	아형	작용	수용체 자극 후 작용 및 분포부위
5-HT1	1A	receptor-operated K ⁺ 통로 개방 voltage-gated Ca ⁺⁺ 통로 억제	Raphe magnus nucleus 활성 억제
	1D	5-HT 유리률 억제	dopamine 유리를 조절
5-HT2	2A	inositol triphosphate와 diacylglycerol 등 제 2차 전령의 생성에 관여	중추신경 serotonin 말단에 널리 분포, 진전두엽, 혈소판에 가장 많이 분포함
	2B		
	2C		
5-HT3		구토반응에 관여	위장관의 부교감 신경말단에 존재, 중추신경에서는 최종 영역과 고속핵에 높은 분포
5-HT4		세포막의 adenylate cyclase를 흥분시켜 세포 내 cAMP를 증가시킨다. 위장관에서는 분비와 연동반사(peristaltic reflex)에 관여	중추신경, 위장관 등에 널리 분포

대표적 5-HT 수용체의 기능과 분포

(2) 胃腸機能에 대한 作用

矢數氏が 慢性痛症에 五苓散을 활용한 患者 中에서 상당수가 胃腸疾患이 先行되어 있었으며¹⁷⁾, 《傷寒論》에서도 五苓散에 關聯된 條文 中에 “本以下之 故心下痞 與瀉心湯 痞不解 其人渴而口燥煩 小便不利者 五苓散主之”라고 하여 心下痞證을 記述하고 있다. 痞證은 無形之邪가 內阻한 것으로 氣機가 痞塞되어 發生하기 때문에 《傷寒論》에서

는 “按之自濡 但氣痞耳”라고 그 症狀을 說明하고 있다¹¹⁾. 成無己는¹¹⁾ 痞症을 水飲內蓄으로 津液不行하여 생긴 것으로 보았고 方有執¹¹⁾은 瀉心湯의 痞症은 虛熱이 原因이고 五苓散의 痞症은 伏飲이 停滯되고 內熱이 심하여 水結이 된 것이라고 하였으며, 程郊倩¹¹⁾은 五苓散의 痞症은 瀉下後 胃虛로 水飲이 內蓄되고 津液이 不行하여 發生된다고 하였다. 李培生¹¹⁾은 本 證의 心下痞를 膀胱 氣化失調로 水가 下焦에 停滯되어 水氣上泛하여 氣機痞塞되어 생긴 것이라고 說明하고 이것을 水痞라고 表現하고 있으며, 王³¹⁾은 平素에 水飲이 있던 사람이 瀉下後에 胃虛하게 되어 水縮氣滯로 痞症이 생겼다고 보았다. 따라서 五苓散證에 併發하는 痞症에 대한 諸家의 見解는 모두 水飲內蓄으로 津液不行하여 생긴 것으로 歸結된다. 따라서 五苓散證 중 이른바 水痞症은 胃虛를 基本病理로 하는 胃腸機能無力, 즉 gastroparesis의 範疇에 속한다고 類推할 수 있다.

앞에서 說明했듯이 五苓散이 偏頭痛을 治療하는 機轉과 5-HT가 關聯될 可能性이 있는데, 五苓散에 나타난 痞症을 胃無力症으로 본다면 이 것 또한 5-HT와 密接한 關係가 있다. 中樞神經系-胃腸管系의 異常(brain-gut disorder)으로 認識되는 疾患에 週期性 嘔吐(cyclic vomiting syndrome: CVS)가 있다^{32, 33)}. 週期性 嘔吐란 특별한 原因이 없이 심한 惡心, 嘔吐가 發生하여 여러 抗嘔吐 製材에 전혀 反應하지 않다가 數日 후 저절로 好轉되는 症狀이 週期的으로 反復되는 드문 疾患으로 이러한 嘔吐 發作 症勢가 없는 時期에는 完全한 正常 生活을 하는 無症狀 期間을 갖는 特徵이 있다³⁴⁾. CVS는 腹性 偏頭痛(abdominal migraine) 및 偏頭痛(migraine headache)과 臨牀的, 生理的인 共通點을 가지고 있다는 證據가 있으며^{32, 35)}, 本 症狀에 偏頭痛에 使用하는 5-HT1D receptor agonist인 sumatriptan을 使用하여 CVS 症狀을 減少시켰다는 報告가 있다³³⁻³⁵⁾. 本 疾患은 胃麻痺(gastroparesis) 症狀를 同伴할 수 있으며³³⁾ 또한 胃腸管 運動能力 損傷에 起因된 嘔吐 중 一部 例에서 gastric serotonin(5-HT4), dopamine, motilin receptor에 作用하는 藥物이 胃排出을 增加시키고

胃麻痺 症狀를 改善시켰다는 報告가 있다³⁶⁾.

5-HT는 mesenteric interneuron의 神經傳達物質로서 5-HT1 receptor에 의해 仲介되는 느린 興奮性 시냅스 후 反應을 일으킨다고 알려져 있다. 腸粘膜炎에서 發見되는 enterochromaffin cell은 5-HT를 利用하여 內因性(5-HT1, 5-HT4 receptor를 통하여) 및 外因性(5-HT3 receptor를 통하여) 一次性 求心性 神經을 活性化시킨다. 5-HT3 receptor antagonist는 內因性 腸反射를 干涉하지 않고, 外因性 感覺 神經의 興奮을 遮斷할 수 있기 때문에 機能性 胃腸 疾患에 有用하다³⁷⁾. 5-HT3 receptor의 刺戟은 嘔吐를 誘發하는데 重要한 要因이 되며 5-HT와 non 5-HT receptor 특히 5-HT1A와 5-HT4 receptor는 嘔吐 反射에 重要한 役割을 한다고 생각된다³⁸⁾.

따라서 五苓散證에 나타나는 胃虛를 基本病理로 하는 痞症은 胃無力症에 該當되며, 이것은 胃腸의 攣動運動에 關與하는 5-HT와 關聯이 있을 것이라고 思料된다.

3. 傷寒論 중 類似處方과 五苓散과의 比較

五苓散은 《傷寒論》의 〈太陽病篇〉에서 처음으로 나타나는데 太陽病 發汗이나 瀉下후에 나타나는 變證인 蓄水證을 治療하는 處方으로 紹介되고 있다. 五苓散이 나타난 條文을 前後로 해서 本方證과는 治療機轉은 달리하지만 역시 太陽病 變證을 治療하는 數種의 處方들이 나타나있는데, 茯苓桂枝甘草大棗湯, 茯苓桂枝白朮甘草湯, 茯苓甘草湯 등이 이에 該當된다. 本 處方들은 茯苓, 白朮, 桂枝, 甘草 등 五苓散에 包含된 本草들이 주로 加減되면서 諸 病症들의 治療에 活用되고 있으므로 이들이 使用된 症狀, 病理 등을 살펴보면 五苓散의 治療機轉에 接近하기가 수월할 것이다.

茯苓桂枝甘草大棗湯, 茯苓桂枝白朮甘草湯, 茯苓甘草湯 등은 모두 發汗, 吐下 후 太陽病이 轉變된 病症을 治療하는 處方들로서 各各의 病機, 症候, 治法 등을 定理하면 아래 도표와 같다^{1, 11)}. 上記 3개 處方들은 모두 健脾化飲하는 作用을 가지는데, 中陽不足하여 水氣內停하는 病證에 使用된다¹¹⁾. 이들은 단지 一味만이 差異가 있을 뿐, 茯苓, 桂枝,

甘草는 모두 公有하고 있으며, 모두 主治症에 悸를 治療한다고 되어있다. 다만 茯苓甘草湯은 生薑을 君藥으로 使用하여 溫胃散水 作用이 강하므로 胃陽不足에 의한 水停中焦를 治療하고, 苓桂朮湯은 白朮을 君藥으로 使用하여 健脾에 重點을 두었으므로 脾失健運으로 水氣內停하여 心下逆滿하고 氣上衝胸한 症狀을 治療하며, 茯苓桂枝甘草大棗湯은 大棗를 使用하여 그 意圖가 冲逆을 緩和시키는 데 있으며 心陽不足으로 水停下焦한 것을 다스린다¹¹⁾.

	病因	病機	症候	治法	藥物
茯苓 桂枝 甘草 大棗 湯	太陽 表證 發汗	心陽虛損 下焦水寒 之氣欲作 上逆	臍下悸欲 作奔豚	溫通 心陽 化氣 行水	茯苓半斤 桂枝四兩(去 皮) 甘草二兩(炙) 大棗十五枚(擘)
茯苓 桂枝 白朮 甘草 湯	傷寒 若吐 若下 後	脾陽虛弱 水停中焦	心下逆滿 氣上衝胸 起則頭眩 脈沈緊	溫陽 健脾 利水 平冲	茯苓四兩 桂枝三兩(去 皮) 白朮 甘草(炙) 各 二兩
茯苓 甘草 湯		水停心下 阻遏陽氣 不舒	厥而心下 悸	溫陽 化水	茯苓二兩 甘草一兩(炙) 生薑三兩(切) 桂枝二兩(去 皮)

五苓散 類似處方 사이의 比較

構成하고 있는 本草의 作用을 살펴보면, 茯苓은 健脾滲濕利水하고 桂枝는 通陽化氣하므로^{3, 5)} 함께 사용되면 化氣行水의 作用을 發揮하며, 水飲內停症에 使用된다^{1, 11)}. 또한 茯苓은 安神作用과 怔忡症을 治療하며 桂枝도 역시 上冲症 및 動悸를 치료하므로^{3, 5)} 茯苓과 桂枝가 藥對를 이루어 胃腸機能 無力을 다스리고 興奮된 心臟, 血管系統을 安靜시킨다는 것을 알 수 있다. 이것은 마치 副交感神經이 迷走神經을 통해 心臟을 抑制하여 拍動數를 減少시키고, 興奮傳達를 抑制하며, 胃腸管에 대해 興奮性 反應을 보여 攣動運動을 增加시키고, 消化腺 分泌活動을 強化하는 등 心臟과 消化器에 分布하는 迷走神經의 興奮性 作用과 類似하다²⁵⁾. 桂枝, 甘草 두 가지 藥物로 이루어진 處方을 桂枝

甘草湯이라고 하는데 發汗過多로 가슴을 스스로 누를 정도로 心悸症狀이 심한 경우에 사용되는 處方이다. 桂枝는 下氣³⁹⁾ 主上氣咳逆⁴⁰⁾, 能降逆氣⁴¹⁾ 등 逆上하는 氣運을 下降시키는 作用이 있으므로 上記 諸方들에 나타나는 上冲 및 悸 등의 治療에 重要한 基本藥物이 되는 것이다. 또한 桂枝의 cinnamic aldehyde는 皮膚血管을 擴張시키며 血液循環을 調整해서 血流를 體表로 誘導함으로써 散熱과 發汗을 일으키므로 解熱作用을 발휘한다^{5, 42)}. 단 解熱·發汗作用은 대단히 緩慢하며, 특히 虛弱體質의 사람이 처음 感冒에 걸렸을 때 適合하다⁴²⁾. 麻黃과 藥理作用을 比較하였을 때 麻黃의 ephedrine 成分은 adrenaline과 類似한 作用을 發揮하므로 瞞샘과 骨格筋, 氣管支 등의 아드레날린성 受容體에 作用하여 全身의 瞞분비 增加, 骨格筋 血管의 擴張을 통한 血流의 增加, 氣管支 平滑筋 擴張 등을 誘導한다²⁹⁾. 桂枝의 作用은 여러 면에서 麻黃의 作用과 比較가 되는데 麻黃의 主要性成分인 ephedrine은 消化器의 平滑筋 運動과 分泌를 低下시키며, 心房의 收縮力을 增加시키고 皮膚血管을 收縮시키므로 아드레날린성 受容體를 興奮하게 하지만 桂枝는 唾液과 胃液의 分泌를 促進하며 消化를 돕고 皮下血管을 擴張시켜 心悸症狀을 緩和시키는데 使用된다⁴²⁾. 또한 桂枝加龍骨牡蠣湯, 桂枝甘草龍骨牡蠣湯은 遺精, 夢交, 陽痿, 失眠, 健忘, 脫毛, 癩癩 등 交感神經緊張 등 神經系統疾病을 治療한다¹⁾. 이것으로 볼 때 桂枝는 마치 콜린성 受容體를 興奮시키는 것과 類似한 反應을 한다는 것을 알 수 있다²⁹⁾.

茯苓甘草湯은 《傷寒論》 條文에서 직접 五苓散과 比較가 되고 있으며, 桂枝去桂加白朮茯苓湯은 外感症狀이 있음에도 桂枝가 除去되어 諸家들 사이에 論難이 많은 處方으로 역시 機轉上 五苓散과 比較되고 있다. 茯苓甘草湯은 茯苓, 生薑, 桂枝, 甘草로 구성된 處方으로 《傷寒論》에서는 “傷寒 厥而心下悸者 先其治水 當服茯苓甘草湯, 却治其厥不爾 則水漬入胃 必作利也”라고 하였는데 湯本²²⁾은 心上部의 水毒을 原因으로 보았으며, 李培生¹¹⁾은 本方과 五苓散의 病理的 差異點으로 五苓散은 膀胱氣化不利로 인해 口渴이 생기지만, 本方은

胃中陽氣損傷으로 水停中焦한 것으로 水津 輸布作用은 損傷받지 않았으므로 口渴이 없다고 하였다. 桂枝去桂加白朮茯苓湯은 “頭項強痛, 翕翕發熱, 無汗, 心下滿微痛, 小便不利者”에 使用한다. 唐容川은 五苓散은 太陽之氣가 外達하지 못한 것이고 本方은 太陽之水가 下行하지 못한 것인데 水下行則氣自外達하므로 桂枝를 去하고 茯苓, 白朮을 重用한다고 하였다. 本說은 비교적 病機에 適切한 見解이며¹¹⁾ 內停之水가 逆于心下하여 心下滿微痛하고 脾失轉輸, 津液不復下行하여 小便不利하다고 봄이 妥當하다. 즉, 內平하면 外가 自解되는 效果를 거두는 것이라 할 수 있다^{1, 11)}. 張錫純⁴¹⁾은 芍藥의 效能이 退熱除煩하고 上焦의 浮越之熱을 收斂하여 下行시키므로 小便이 自出한다고 하였으며, 陰虛有熱小便不利者의 要藥이라고 하였다. 이것을 볼 때 桂枝去桂加茯苓白朮湯에서 桂枝를 去하고 芍藥을 남기며 白朮, 茯苓을 加味한 理由를 알 수 있다.

澤瀉湯과 茯苓澤瀉湯 등은 직접 五苓散과 比較되지는 않으나 그 組成上 五苓散과 類似한 處方들이다. 澤瀉湯은 金匱要略에 收錄된 處方으로 澤瀉, 白朮 2가지 藥物로 構成되어 있으며, “心下有支飲, 其人苦冒眩”에 使用된다. 支飲은 金匱要略의 〈痰飲咳嗽病脈證治〉에 說明이 있는데 飲邪가 胸膈 사이에 停滯되어 上部의 肺를 逼迫함으로써 肺의 肅降機能이 失調되어 發生한다. 主要 症狀은 胸悶短氣하고 咳逆으로 기대야만 숨을 쉬며 바로 눕지 못하고 外形은 마치 부은 것 같이 보이거나, 혹은 頭暈目眩, 面色黧黑, 心下痞堅 등이 發生한다⁴³⁾. 茯苓澤瀉湯은 “反胃, 吐而渴, 欲飲水者”에 사용되며 茯苓, 澤瀉, 甘草, 桂枝, 白朮, 生薑 등으로 構成되어 있다. 反胃란 食후에 脘腹部가 脹悶하고 먹은 것이 消化되지 않으며, 아침에 먹은 것을 저녁에 吐하거나 저녁에 먹은 것을 아침에 吐하는 것을 主證으로 하는 病證이다. 原因으로는 주로 脾胃虛寒, 胃中積熱, 痰濁阻胃, 瘀血阻絡 등으로 區別할 수 있는데⁴³⁾ 茯苓澤瀉湯의 구성 藥物들이 澤瀉를 除外하고는 溫한 性味를 가지고 있으므로 脾胃虛寒에 의한 原因임을 알 수 있다. 本方證에 대해 皇漢醫學에 나오는 臨床例들을 살펴보면, 胸下에서 배꼽까지 硬滿한 者, 腹滿 및 腹痛, 腹中雷鳴을 隨伴하는 者, 腹滿 및 四肢羸瘦하여

水蠱와 같은 者 등, 胃腸機能이 紊亂한 狀態임을 짐작할 수 있다²²⁾.

III. 結 論

五苓散의 作用機轉에 대한 文獻的 考察을 통하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 五苓散은 一方的인 利尿作用을 發揮하는 것이 아니고 體液構成 사이의 非正常的인 不均衡 狀態를 改善함으로써 利尿作用을 誘導한다.
2. 五苓散은 體內 中樞性 痛症調節系의 神經傳達 物質이면서, 胃腸의 蠕動運動에 關與하는 5-HT와 關聯性이 있다고 思料된다.
3. 五苓散證 중 水痞症은 胃虛를 基本病理로 하는 胃腸機能 無力 즉 gastroparesis의 範疇에 속한다고 사료된다.
4. 五苓散을 構成하는 藥劑 중 茯苓과 桂枝는 溫陽化水 作用을 하며, 心臟과 消化器에 分布하는 迷走神經의 興奮性 作用과 類似하다.

參 考 文 獻

1. 王琦 主編：傷寒論 講解, 河南省, 河南科學技術出版社, 1998, p.26, 43, 44, pp.91~95, p.105, 362, 457.
2. 張仲景：金匱要略方論, 中國醫藥叢書, 서울, 一中社, 연도미상, p.62.
3. 강소신의학원 편：中藥大辭典, 서울, 도서출판 정담, 1998, p.278, 2217, 2321, pp.5672~5673.
4. 黃宮繡：本草求真, 서울, 一中社, 1992, p.7, 87, 144, 147, 154.
5. 陳存仁：圖說 漢方醫藥大事典, 東京, 講談社, 1982, p.20, 21, 66, 74, 246.
6. 殷靜先：白朮藥理研究進展, 時珍國醫國藥, 2000;11(6):572.
7. 劉思貞, 邵玉芹, 祝希嫻：白朮藥理新研究進展, 時珍國醫國藥, 1999;10(8):634.
8. 丁元：澤瀉功效探討, 時珍國醫國藥 1999;10(8):589.

9. 王新華：澤瀉研究進展, 中草藥 1999;30(7):557.
10. 申佶求：申氏本草學, 서울, 壽文社, 1988, p. p.13~15, 357~360, 364~370.
11. 李培生：傷寒論, 北京, 人民衛生出版社, 1987, p.127, pp.131~135, 155~157, p.160, 161, 191, 208
12. 吳謙 외：醫宗金鑒(上冊), 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.25.
13. 汪 昂：國譯醫方集解, 서울, 大星文化社, 1984, p.371.
14. 徐長化：五苓散類方初探, 湖北中醫雜誌, 1999;21(11):511~12.
15. 陳克敏：五苓散臨床應用體會, 湖北中醫雜誌, 1999;21(4):179.
16. 程劍華 외：화학요법성 신부전에 대한 오령산가미치료의 임상연구, 한글판 中醫雜誌, 1993;1(1):84~86.
17. 矢數道明：漢方治療百話, 서울, 東南出版社, 1984, 제1집 pp.37~39, pp.411~427, 제2집 pp.47~48, 제3집 pp.27~37, 제4집 p.28.
18. 葉可夫：五苓散治療美尼爾氏綜合證86例, 新中醫, 1999;31(9):43.
19. Raskin NH：두통, In: Harrison's principles of internal medicine 13 ed Isselbacher K J et al (eds) 해리슨 내과학 편찬위원회편 서울, 일증사 1997, pp.69~71, p.2672, 2673.
20. Graff SB：Facial pain. Current opinion in neurology 2000;13:291~296.
21. Saeed SR：Diagnosis and treatment of Menière's disease. BMJ 1998;16:369.
22. 湯本求真：皇漢醫學(第1券), 서울, 癸丑文化社, 1990, pp.271~275, p.277, 278.
23. 張 璠：張氏醫通, 上海, 上海科學技術出版社, 1990, p.1036.
24. 金祐謙：醫生理學, 서울, 생명의 이치, 1991, p.17, 35, 42, 142, 143, 150.
25. 성호경, 김기환：생리학 제6판, 서울, 서울대학교 의과대학 생리학 교실, 1997, pp.195, 204~206, 221~229, p.635, 636.
26. Lasserson D, Gabriel C, Sharrack B：Nervous System and Special Senses. In: Mosby's crash course, Hortonszar D (eds.) 강영근 譯 도서출판 한우리, 2000;p.39, 46.
27. Netter FH：Nervous system. vol 1 part 1 CIBA원색도해의학총서 편찬위원회편, 서울, 정담, 2000, p.168.
28. Rodrigues AR, Duarte ID：The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive K(+) channels. Br J Pharmacol 2000;129(1):110~114.
29. 김경환 편：이우주의 약리학 강의, 제4판, 서울, 의학문화사, 1998, p.69, 318.
30. Lohmann AB, Welch SP：Antisense to opioid receptors attenuate ATP-gated K(+) channel opener-induced antinociception. Eur J Pharmacol 1999;19:384(23):147~152.
31. 王 琦：傷寒論研究, 廣州, 廣東高等教育出版社, 1988, p.254.
32. Li BU, Balint JP：Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. Adv Pediatr 2000;47:117~60.
33. Lang IM：Noxious stimulation of emesis. Dig Dis Sci 1999;44:108S~113S.
34. 김은주, 정일권, 김홍수, 박상흠, 이문호, 김선주：Sumatriptan으로 증상의 호전을 보인 주기성 구토증 1례, 대한소화관운동학회지 1999;5:44-45.
35. Benson JM：Sumatriptan in the treatment of cyclic vomiting. Ann Pharmacother 1999;5:29(10):997-9.
36. Ladabaum U, Hasler WL：Novel approaches to the treatment of nausea and vomiting. Dig Dis 1999;17(3):125~32.
37. Gerson MD：Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. Review Aliment Pharmacol 1999; 13(2):15~30.
38. Gale JD：Serotonergic medication of vomiting. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21(2):S22~8.