

釣藤散의 藥理學的 考察

진종식¹, 권동렬²

¹일본 도야마대학 화한약연구소 약물대사공학부, ²원광대학교 약학대학 한약학과

ABSTRACT

A review on pharmacological properties of Jodeungsan

Jong-Sik Jin¹, Dong-Yeul Kwon²

¹Division of Metabolic Engineering, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Japan

²Department of Oriental Pharmacy, College of Pharmacy, Wonkwang University, Republic of Korea

The span of life of human beings has lengthened because of medical progress and so on. Consequently, the old have begun to remark that quality of life (QOL) is as important as extension of the life expectancy. However, some diseases such as stroke, cancer induce decrease of QOL. In case of the stroke, it is followed by chronic headache and dementia as an aftereffect, causing serious decrease of QOL. Jodeungsan, traditional medicine, have been prescribed for headache and hypertension. Many clinical trials and laboratory experiments about pharmacological effects of Jodeungsan have been reported. Jodeungsan ameliorated chronic headache and improved cognitive deficit. Moreover, Jodeungsan lowered blood pressure in hypertensive condition which is one of a major cause of stroke. These effects of Jodeungsan on several diseases are partly attributed to antioxidant effect. This report reviews the pharmacological effect of Jodeungsan in the view of stroke-related diseases.

-
- 교신저자 : 권동렬
 - 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 약학대학 한약학과 한약학과
 - Tel : 063-850-6802 E-mail : sssimi@wonkwang.ac.kr
 - 접수 : 2008/ 05/ 02 1차수정 : 2008/ 06/ 05 2차수정 : 2008/ 06/ 09 채택 : 2008/ 06/ 18

Key word : Jodeungsan, Traditional medicine

1. 서론

의학의 발달과 생활 수준의 향상으로 인간의 평균 수명이 늘어나고 있다. 하지만 수치가 보여주는 평균 수명의 연장이 삶의 질 (Quality of Life, QOL)의 향상을 의미하는 것은 아니다. 늘어난 수명만큼 건강하게 삶을 영위할 수 있으면 더 할 나위 없지만 여러 만성 또는 급성 질환으로 인해 노인들의 QOL은 위협받고 있다. 따라서 노령 사회로 갈수록 건강 수명에 대한 관심이 높아질 수 밖에 없다. 한국보건사회연구원의 연구 결과에 따르면 2005년 현재 여자와 남자의 기대여명 (life expectancy)은 각각 81.89세와 75.14세이었지만 여자와 남자의 건강보정 기대여명 (health-adjusted life expectancy)은 각각 69.61세와 67.49세였다¹⁾. 또한 질병제거 건강보정 기대여명을 질병부담의 지표로 산출한 결과, 암>뇌졸중>허혈성심질환>당

뇨>고혈압 순으로 질병부담이 큰 것으로 보고되었다. 이로부터 만성질환의 예방의 중요성을 알 수 있다.

그 후유증이 심해 노인들의 삶의 질을 저하시키는 대표적인 만성질환으로 뇌졸중을 들 수 있다. 뇌졸중은 한국인의 3대 사망 원인 중의 하나이고 반신불수, 치매 등의 심각한 후유증을 동반한다. 그리고 뇌졸중은 고혈압, 심혈관 질환 등으로 인해 유발될 수도 있어 관련 병증을 포함하여 종합적으로 예방하고 후유증을 완화시키는 노력이 필요하다.

일본에서는 오래 전부터 노인들의 뇌졸중으로 인한 만성적인 증상에 조동산을 사용하여왔다. 일본 한방 제제의 생산 금액을 보면 조동산은 2004년 한 해 동안 약 150억원어치의 (환율 100엔 = 1000원) 생산과 수입이 이루어졌다(Table 1 참조).

Table 1. 2004년 일본 漢方方劑의 생산 및 수입 금액⁵⁶⁾

순 위	처방명	금액(천엔)	전년비(%)	순 위	처방명	금액(천엔)	전년비(%)
1	補中益氣湯	7,143,359	104.3	11	芍藥甘草湯	2,406,137	117.7
2	大建中湯	5,685,924	112.1	12	葛根湯	2,341,911	106.0
3	柴苓湯	5,030,873	92.0	13	桂枝茯苓丸	1,993,352	100.3
4	加味逍遙散	3,948,305	110.0	14	八味地黄丸	1,913,646	100.4
5	小柴胡湯	3,437,988	92.3	15	十全大補湯	1,910,958	93.5
6	麥門冬湯	3,116,484	94.9	16	防風通聖散	1,692,564	106.8
7	牛車腎氣丸	3,055,846	106.4	17	柴朴湯	1,594,490	108.0
8	六君子湯	2,816,381	104.3	18	猪苓湯	1,523,291	81.8
9	當歸芍藥散	2,523,561	112.2	19	釣藤散	1,509,568	119.1
10	小青龍湯	2,523,022	76.2	20	溫經湯	1,238,000	106.3

* 이 표에 표시된 금액은 일본 국내 생산 금액 뿐만 아니라 최종 제품으로 수입된 의약품의 금액을 포함한 것임.

전체 91품목 가운데 19위에 해당하는 금액이다. 또한 조등산의 사용과 더불어 많은 임상 및 약리 연구가 이루어졌다. 이에 저자는 그 동안 이루어져 온 조등산에 관한 여러 연구를 조사하고자 한다.

II. 본 론

1. 조등산의 구성과 주치증

釣藤散의 原典은 南宋 許叔微 (1079~1154)의 저서인 <普濟本事方>의 頭痛頭暈諸方에 나오는 釣藤飲이다(Table 2 참조)²⁾.

Table 2. 조등산의 처방 구성 및 방제 원리⁵⁷⁾

比率	組成	方劑原理	
3	釣鉤藤	平肝熄風	熄風, 健脾化痰
2	菊花		
3	半夏	理氣化痰	
1	生薑		
3	陳皮	補氣健脾	
3	茯苓		
2	人參		
1	甘草	滋陰	
3	麥門冬	清熱	
5	石膏	祛風	
2	防風		

조등산은 平肝熄風の 釣鉤藤, 菊花, 理氣化痰의 半夏, 乾薑, 陳皮, 補氣健脾의 茯苓, 人參을 배합하여 熄風, 健脾化痰하여 氣虛挾痰의 肝風內動을 치료하는 방제이다⁵⁷⁾. 清熱하는 石膏와 滋陰하는 麥門冬을 배합하여 熱症과 陰虛가 동반하는 경우에도 適用이 가능하다. 또한 熄風の 효능을 祛風하는 防風이 補助하고 있다.

2. 조등산의 약리

1) 고혈압

釣藤散은 本態性 고혈압 환자들을 대상으로 한 조사에서 QOL의 改善효과를 보였으며 血行動態를 향상성을 유지하는 방향으로 개선시켰다^{4,58)}. 또한 釣藤散의 복용으로 인한 혈압강하 효과가 있었다⁵⁾. 이러한 작용은 여러 동물 실험을 통해서도 증명되었다. 釣藤散은 metyrapone heat-stress induced mild hypertensive rat (MHR)에서 혈저한 血壓上昇억제작용을 보였다⁶⁾. 또한 spontaneously hypertensive rat (SHR)에 있어서도 釣藤散과 그 君藥인 釣鉤藤은 혈압 강하 작용을 보였으며, 釣藤散은 혈중 카테콜아민 수치를 낮추는 효과를 보였다. 특히 아드레날린의 양의 감소가 두드러졌다^{7,11)}. 같은 모델에서 心肥大가 억제되고 심근 노르아드레날린이 저하되는 것과 맥락을 같이한다¹²⁾. 조등산의 혈압강하작용과 좌심실비대억제작용은 심근의 노르아드레날린의 변화뿐만 아니라 beta-adrenoceptor와 Ca²⁺ 수용체수의 정상화와 밀접한 관계가 있다고 생각된다¹³⁾.

고혈압약의 진보에 의해 어느 정도 혈압 조절이 가능하게 되었지만 두통, 비틀거림 등의 자각 증상이 개선되지 않거나 혈압 강하에 수반하여 새로운 증상이 출현하는 경우가 많다⁵⁾. 일 예로 고혈압과 고지혈증의 관계를 들 수 있다. 베타교감 신경차단 고혈압약의 장기복용은 高脂血症을 유발할 수 있으며, 고지혈증은 고혈압, 동맥경화 등 심혈관 질환을 유발할 수 있는 것이다. 釣藤散은 本態性 고혈압 환자에서 혈압 강하의 효과는 물론 고지혈증 개선 효과를 보였다¹⁴⁾. 특히, 異常高數值 또는 低數值 환자의 경우는 그 異常을 개선하지만 正常 범위의 사람에게는 영향을 주지 않았다. 이것으로 볼 때 釣藤散은 각 개체에 있어서 가장 생리적인 상태로 지질 수준을 유지하려 하는 것으로 생각된다¹⁵⁾. 종합적으로 판단하면 조등산이 가진 지질대사 개선, 항스트레스, 순환개선작용 등의 전신 기능이 잘 조화되어 움직이고 있다는 것으로 보인다¹²⁾.

2) 인지장애

조등산은 뇌혈관성 치매에 효과가 있었다^{16,17)}. 특히, 투병 기간이 짧고 閉塞에 의한 뇌혈관성 치매로 肝과 腎臟의 장애가 있어 양약으로는 부작용의 위험이 있는 환자에 적당하다고 보고 되어 있다¹⁸⁾. 또한 조등산은 알츠하이머형 노인성 치매 (SDAT)를 유의적으로 개선시켰다¹⁹⁾.

공간인지장애에 있어서도 조등산은 뛰어난 효과를 보였다²⁰⁾. 조등산은 뇌허혈에 의한 공간인지장애를 개선하였다^{21,22)}. 하지만 scopolamine에 의한 공간인지장애에는 효과가 약한 것으로 드러났다. 같은 모델로 실험한 當歸芍藥散의 경우, scopolamine에 의한 장애에 선택적으로 개선작용을 보여 대조를 이뤘다. 또한, 조등산은 실험동물을 이용한 수동적회피반응을 개선시켰다²³⁾. 노화 촉진 마우스 모델에서 수동적 회피 반응의 개선도 관찰되었다²⁴⁾.

단순맹검법을 통해 조등산의 효능을 검증한 결과들도 보고된 반면^{16,17)}, 이중맹검법을 이용한 실험도 이루어졌다. 輕度の 치매, 알츠하이머병, 뇌혈관 질환을 가진 환자를 대상으로 한 이중맹검법 실험에서 조등산 투여군은 Mini-Mental State Examination (MMSE) score와 Barthel Index (BI) score의 유의적 증가를 보였다²⁵⁾. 치매 환자를 대상으로 한 이중맹검법 실험에서 조등산은 그 증상들을 개선시켰다²⁶⁾.

조등산이 인지장애에 효과를 보이는 기전에 대한 연구들도 활발하게 이루어졌다. 조등산은 허혈성 동물 모델의 뇌에서 신경 보호 작용이 있는 것으로 보고되어 있는 Macrophage colony stimulating factor의 mRNA 발현을 증가시켰다²⁷⁾. 뿐만 아니라 C6Bu-1 glioma cell을 이용한 in vitro 실험에서도 같은 결과를 얻었다. 또한 조등산은 central cholinergic systems의 不調를 정상화 시킴으로써 만성적인 중추 혈류량 감소로 인한 인지능력저하를 개선시켰다²⁸⁾. Antagonist를 이용한 메커니즘 실험에서 조등산의 학습 능력 개선 효과는 muscarinic

M1 수용체를 자극함으로써 발휘되는 것으로 밝혀졌으며, 조등산은 뇌혈류량 저하로 인해 감소된 해마의 아세틸콜린을 유의적으로 회복시켰다²⁹⁾. 조등산은 뇌혈류량 감소 모델에서 Amyloid β degrading 효소 중의 하나인 insulin degrading enzyme (IDE)의 발현을 억제하였다³⁰⁾. Amyloid β degrading 효소들의 발현은 신경 손상에 대한 보호 또는 補正의 반영이라고 알려져 있기 때문에 조등산이 IDE의 발현이 필요없도록 실험 동물의 체내 환경을 개선시키는 것으로 논하고 있다. 그리고 전두엽 기능을 개선시킴으로써 조등산이 인지장애를 완화시킨다는 결과도 보고되었다^{31,32)}. 腦波로 중추신경의 활동을 검토한 전기생리학적 검토에서 조등산은 뇌졸중 후 비교적 輕度の 인지장애 환자들의 전두엽 기능을 개선시켰다.

조등산에서 鈞鉤藤이 차지하는 효과를 검증하려는 실험도 시도되었다. 조등산이 인지장애 개선 작용을 보인 실험에서 조구등 단독 투여군에서도 같은 효과를 보였으며²⁰⁾, 조등산에서 조구등을 제거하자 그 효과가 보이지 않은 경우도 있었다²⁹⁾. 조등산, 조구등, 그 성분인 인돌계 알칼로이드, 그리고 페놀성 분획은 허혈 동물 모델에서 공간학습 능력 개선 작용이 있었다. 따라서 조등산이 가지는 항치매 효과는 부분적으로 조구등이 가진 인돌계 성분과 페놀성 성분들의 작용에 의한 것으로 생각된다⁷⁾.

3) 만성두통

조등산은 중·장년층의 고혈압, 뇌동맥경화에 수반하는 두통, 현기증에 효과가 있었으며, 3,40대의 筋緊張性 두통에도 효과를 보였다³⁾. 또한 큰 부작용이 없이 조등산의 투여로 만성두통 환자의 자각 증상이 70%이상 개선되었다³³⁾. 조등산의 이러한 효과는 조등산을 구성하고 있는 개개 생약들의 작용이 복합되어 나타나는 것으로 보인다(Table 3 참조).

진통보조약으로의 조등산의 효능을 실험한 결과에서 함께 실험한 계지인삼탕 보다는 그 효과가

약했지만 진통보조약으로서의 효과가 인정되었다³⁴⁾. 그리고 뇌혈관장해를 가진 만성두통에 조등산은 높은 증상 개선율을 보였다³⁵⁾.

만성두통의 원인은 여러가지가 있을 수 있겠으나 nitric oxide (NO) 라디칼이 그 원인 중에 하나인 것이 보고되어있다^{36,37)}. 이런 사실을 배경으로 조등산의 효과를 실험한 결과 NO 라디칼 소거 활성이 인정되었다³⁸⁾. 조등산의 NO 라디칼 소거 활성이 만성두통을 치료하는 기전 중에 하나라고 할 수 있겠다.

Table 3. 조등산 구성 약물의 약리 작용³³⁾

	血管에 대한 作用	筋弛緩 作用	鎮靜 作用
釣鉤藤	○		
菊花			
半夏		○	○
生薑		○	○
陳皮			○
麥門冬			
石膏			
防風			
茯苓	○		
人參	○		○
甘草	○	○	

4) 항산화효과

항산화제는 암, 노화, 그리고 각종 질환들의 일반적인 경로로 알려져 있는 세포 및 조직 손상을 예방한다. 그것들은 자신의 전자를 공여함으로써 활성 산소를 중화하는 소거자로서의 역할을 담당한다³⁹⁾. 따라서 조등산의 각종 효능과 연관하여 항산화활성에 대한 연구도 활발하게 진행되었다. 조등산은 뇌허혈 모델 동물에서 지연성 신경 細胞 死를 억제하는 효과를 보임과 동시에 활성 산소의 작용을 억제하였다⁴⁰⁾. 또한 조등산과 조구등은

superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase 의 활성을 자극하였다⁴¹⁾. 그리고 조등산과 조구등은 해마 그리고 대뇌 피질에서의 catalase 활성을 증가시켰으며 해마 샘플에서 superoxide anion 과 hydroxyl 라디칼 소거 활성을 보였다^{42,43)}. 이러한 항산화 작용이 신경 손상으로부터 뇌를 보호하는 것으로 생각된다. 같은 맥락으로 조등산은 산화적 손상으로부터 항산화 효과와 세포 보호작용이 있는 것으로 드러났다⁴⁴⁾. 조등산 뿐만 아니라 그 페놀성 성분인 epicatechin, caffeic acid에서도 효과가 있는 것으로 볼 때 항산화 효과는 부분적으로 조등산의 페놀성 성분에서 기인하는 것으로 짐작할 수 있다^{44,7)}.

5) 기타 약리 활성

고혈압, 인지장해, 그리고 만성두통 이외에도 조등산의 여러 약리 활성이 보고 되어있다. 조등산의 복용으로 耳鳴이 유의적으로 개선되었다는 보고가 있으며, 다른 임상 실험에서는 조등산을 복용한 47%의 환자에서 이명의 증상이 개선되었다^{5, 45)}. 또한 조등산은 혈액지질대사계의 기능을 개선시키는 작용이 있다^{8,9,11)}. HDL-콜레스테롤은 유의적으로 증가시킨 반면 triglyceride는 저하되었다¹⁴⁾. 앞에서 서술한 바와 같이 조등산의 고지혈증 개선효과는 고혈압에 대한 효능과 맞물려 좋은 처방으로 볼 수 있다. 조등산은 뇌동맥경화에도 효과가 있는 것으로 드러났다. 死後 24시간 이내에 적출한 사람의 腦底動脈의 적출 표본을 이용한 실험에서 조등산은 腦底動脈을 이완시켰다⁴⁶⁾. 이런 弛緩作用은 정상 적출 표본에서만 아니라 내피를 박리한 조건에서도 그 효과가 인정되었으므로 조등산의 뇌저동맥 이완작용은 내피세포에 대한 것이 아니라 평활근에 직접 작용하는 것으로 증명되었다. 이 결과를 바탕으로 뇌동맥경화증 환자에게 조등산을 투여하자 어지러움, 저림, 이명, 불편, 두중감 등의 증상에 개선을 보였으며 혈압의 유의적인 강하작용이 있었다⁴⁷⁾. 또한 조등산의 혈액순환에 대한 보고도 되어있다. 조등산과 조구

등은 *in vitro*에서 활성산소로 인한 용혈현상을 억제하였다⁴⁸⁾. 조구등 추출물을 랫드에 투여했을 때에도 적혈구의 용혈에 대한 감수성이 유의적으로 감소되었다. 그리고 조등산은 뇌졸중 易發 선천성 고혈압 랫드 (SHRSP)에서 혈압을 낮추고 적혈구의 변형성을 향상시켰으며⁴⁹⁾, 내피세포의 기능과 지방 대사에 영향을 주어 微小循環을 개선시켰다⁵⁰⁾. 이러한 혈관에 대한 조등산의 작용은 부분적으로 NO 기능향상과 NO 합성효소의 활성화에서 기인된다고 생각된다^{49,51)}. 또한, 조등산이 수명 연장 효과를 가진 것으로 보고 되었다. 조등산의 투여로 산소결핍증 동물 모델에서 생존 시간의 연장이 인정되었고 SHRSP에서 수명을 연장시켰다^{52,53)}.

6) 독성 및 부작용

조등산의 독성에 관하여는 일본 쓰무라제약에서 판매되고 있는 조등산 엑기스 과립을 이용한 독성 실험이 보고되었다⁵⁴⁾. 1회투여 독성 실험에서 8g/kg의 경구투여에서도 독성이 인정되지 않았으며 반복투여 독성 실험에서도 2000mg/kg/day에서 독성학적으로 의미있는 변화가 인정되지 않았다. 또한 4주간의 회복성 실험에서도 별다른 징후가 발견되지 않았다.

조등산을 복용시킨 임상 실험에서 거의 부작용이 보고되지 않았으나 일부 환자에서 위장장애와 上氣의 부작용이 보고되었다^{33,35)}.

3. 조등산의 적용

조등산은 抑肝散, 七物降下湯, 天麻九藤飲 등과 함께 潛陽熄風劑로 분류된다. 특히, 조등산은 平肝 潛陽하는 효능외에도 補氣健脾, 理氣하는 약물이 배합되어 있어 기허를 바탕으로 한 肝風內動에 처방한다. 하지만 조등산의 證인 肝陽亢이 아니더라도 혈류 개선 효과를 기대할 수 있다는 보고가 되어 있으며, 만성 두통에 있어서 證과의 관련성을 찾을 수 없었다^{47,34)}. 또한 虛症의 고혈압에 효과가 있었다는 보고도 되어 있다⁵⁾. 조등산을 처방함에

있어서 辨證의 중요성을 강조하지 않을 수 없지만 증상에 따라 일부분 탄력적으로 적용할 수 있음을 알 수 있다.

조등산은 투병 기간 5년 미만에 아직 마르지 않았으며 白質의 위축도 심하게 진행하고 있지 않은 비교적 초기의 SDAT에 적절한 처방이다¹⁹⁾. 인지장애에 있어서도 조등산은 비교적 경도의 환자들의 전두엽 기능을 개선시켰다^{31,32)}. 즉, 조등산은 비교적 초기의 정도 인지장애에 알맞은 처방으로 생각된다. 뇌혈관성 치매 환자들에게 조등산을 투여했을 때 투병기간이 짧은 환자들에게 효과가 있었다는 사실도 그것을 뒷받침한다¹⁸⁾. 하지만 만성 두통에 있어서는 투병 기간과 효과의 사이에 유의차가 없었던 것으로 미루어 증상에 따라 투병 기간이 조등산의 효능에 미치는 영향이 다름을 알 수 있다³³⁾.

또한, 조등산의 투여기간도 효능에 영향을 미치는 것으로 보인다. 뇌혈관 장애를 가진 만성두통에 조등산은 높은 증상 개선율을 나타냈는데, 투여 2주일부터 효과가 보이기 시작했고 6~9주에 가장 높은 비율로 효과가 보였다³⁵⁾. SHRSP에서 조등산의 심혈관염에 대한 효과를 검토한 보고에서 조등산은 투여 후 9~13주에 혈압상승억제가 보여 비교적 장기간의 복용이 필요함을 알 수 있다⁵⁵⁾. 한두 번의 복용으로 증상이 개선되기는 힘들어 보인다.

III. 결 론

동물 모델에서의 결과였지만 조등산은 수명을 연장시키는 효과를 가지고 있었다^{52,53)}. 이와 함께 조등산이 가진 고혈압, 인지장애, 만성두통 등 노인들이 가지고 있는 여러 병증 및 증상에 대한 효능을 종합적으로 고려해 볼 때 조등산은 단순히 수명을 연장시키는 것이 아니라 건강 수명을 연장하는 것으로 이해할 수 있다. 즉, 조등산은 노인들

의 QOL을 향상시키는 관점에서 유효한 처방으로 활용할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 한국보건사회연구원 (강은정 등) 국민건강영양조사 제3기(2005) 심층분석: 건강면접 및 보건 의식부문 2007; 7 : 26-27.
2. 조기호. 한방처방의 동서의학적 해석방법론. 서울: 고려의학, 1999: 447.
3. 西戶孝昭 外 5人. 慢性頭痛에 대한 漢方엑기스 釣藤散의 효과에 관하여. 和漢醫藥學會誌. 1991; 8: 480-481.
4. 永田勝太郎 外 13人. 고혈압 치료에 있어서의 QOL과 釣藤散의 효과. 和漢醫藥學會誌. 1991; 8: 252-253.
5. 佐々木淳 外 11人. 本態性 고혈압에 대한 大柴胡湯 및 釣藤散의 효과. 臨床과研究. 1993; 70: 1965-1975.
6. 丁宗鐵 外 2人. 고혈압 성립 과정 모델 랫 I-MHR에의 각종 漢方藥의 영향. 1990; 7: 556-557.
7. Watanabe H, Zhao Q, Matsumoto K, Tohda M, Murakami Y, Zhang SH, Kang TH, Mahakunakorn P, Maruyama Y, Sakakibara I, Aimi N, Takayama H. Pharmacological evidence for antidementia effect of Choto-san (Gouteng-san), a traditional Kampo medicine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 75: 635-643.
8. 石井權二 外 2人. 釣藤散의 藥理作用 (第1報): SHR에 있어서 혈압과 심장 그리고 뇌에서의 [³H]nitrendipine 결합에 대한 영향. 和漢醫藥學會誌. 1985; 2: 556-557.
9. 石井權二 外 6人. 釣藤散의 藥理作用 (第1報): SHR에 있어서 적출 혈관과 혈액 생화학적 검사에 대한 영향. 和漢醫藥學會誌. 1986; 3: 334-335.
10. 大田尚 外 3人. 黃連解毒湯 및 釣藤散의 고혈압 自然 發症 rat의 혈압과 혈중 카테콜아민에 대한 영향. 和漢醫藥學會誌. 1986; 3: 336-337.
11. Ishii K, Kano T, Ando J. Pharmacological effect of Diao-Teng-San, a blended traditional Chinese herb medicine, in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto(WKY) rats. 和漢醫藥學會誌. 1987; 4: 107-115.
12. 渡辺賢一 外 4人. 고혈압 랫에 있어서 大柴胡湯, 釣藤散, 柴苓湯의 효과. 和漢醫藥學會誌. 1987; 4: 356-357.
13. Watanabe K, Shibata A, Wakabayashi H, Shimada K, Kinami J, Nagatomo T. Effects of Chinese herb medicines (Dai-saiko-to, Choto-san and Sairei-to) on ³H-prazosin, ¹²⁵I-ICYP and ³H-nitrendipine binding to α_1 - and β -adrenergic receptors and Ca^{2+} binding sites in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. 和漢醫藥學會誌. 1990; 7: 149-152.
14. 假野隆司 外 4人. 釣藤散과 本態性 高血壓症. 和漢醫藥學會誌. 1986; 3: 123-128.
15. 假野隆司 外 4人. 釣藤散과 本態性 高血壓症. 和漢醫藥學會誌. 1986; 3: 332-333.
16. Shimada Y, Terasawa K, Yamamoto T, Maruyama I, Saitoh Y, Kanaki E, Takaori S. A well-controlled study of Choto-san and placebo in the treatment of vascular dementia. *J Trad Med.* 1994; 11: 246-255.
17. 嶋田豊 外 5人. 뇌혈관성 치매에 대한 釣藤散의 임상 효과. 和漢醫藥學會誌. 1994; 11: 370-371.
18. 山本孝之, 痴呆의 漢方療法. 和漢醫藥學會誌. 1991; 8: 478-479.
19. 山本孝之 外 1人. 알츠하이머형 치매의 漢方療法. 和漢醫藥學會誌. 1989; 6: 454-455.

20. 江頭伸昭 外 4人. 釣藤散 및 抑肝散加陳皮半夏의 공간인지장애 개선 작용. 和漢醫藥學會誌. 1993; 10: 190-194.
21. 岩崎克典 外 3人. 實驗的 空間 認知 障害에 대한 黃連解毒湯 및 釣藤散의 작용. 和漢醫藥學會誌. 1991; 8: 476-477.
22. Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Choto-san, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M1 receptor. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 81: 616-625.
23. Yuzurihara M, Goto K, Sugimoto A, Ishige A, Komatsu Y, Shimada Y, Terasawa K. Effect of Choto-san, a kampo medicine, on impairment of passive avoidance performance in mice. *Phytother Res.* 1999; 13: 233-235.
24. Mizushima Y, Kan S, Yoshida S, Irie Y, Urata Y. Effect of Choto-san, a Kampo medicine, on impairment of passive avoidance performance in senescence accelerated mouse (SAM). *Phytother Res.* 2003; 17: 542-545.
25. Suzuki T, Futami S, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Nakano H, Oba K, Murata Y, Koibuchi H, Kigawa Y. A Chinese herbal medicine, choto-san, improves cognitive function and activities of daily living of patients with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 2238-2240.
26. Itoh T, Shimada Y, Terasawa K. Efficacy of Choto-san on vascular dementia and the protective effect of the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Mech Ageing Dev.* 1999; 111: 155-173.
27. Obi R, Tohda M, Zhao Q, Obi N, Hori H, Murakami Y, Goto H, Shimada Y, Ochiai H, Matsumoto K. Chotosan enhances macrophage colony-stimulating factor mRNA expression in the ischemic rat brain and C6Bu-1 glioma cells. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30: 2250-2256.
28. Zhao Q, Murakami Y, Tohda M, Obi R, Shimada Y, Matsumoto K. Chotosan, a kampo formula, ameliorates chronic cerebral hypoperfusion-induced deficits in object recognition behaviors and central cholinergic systems in mice. *J Pharmacol Sci.* 2007; 103: 360-373.
29. Zhao Q, Murakami Y, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Preventive effect of chotosan, a Kampo medicine, on transient ischemia-induced learning deficit is mediated by stimulation of muscarinic M1 but not nicotinic receptor. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 1873-1878.
30. Hayashi H, Tohda M, Watanabe H, Murakami Y, Matsumoto K. The effects of Choto-san on the mRNA expression of Alzheimer's disease related factors in the permanent ischemic rat brain. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 744-746.
31. Yamaguchi S, Matsubara M. Choto-san. *Nippon Rinsho.* 2006; 64: 612-616.
32. Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S. Event-related brain potential changes after Choto-san administration in stroke patients with mild cognitive impairments. *Psychopharmacology.* 2004; 171: 241-249.
33. 定藤章代 外 7人. 만성두통에 대한 釣藤散 (TJ-47)의 효과. 腦神經外科速報. 1992; 2: 171-176.
34. 松本博之 外 9人. 만성두통에 대한 桂枝人蔘湯과 釣藤散의 유용성에 관한 연구. 臨床과研究.

- 1995; 72: 1299-1303.
35. 木村格. 내과영역에 있어서 漢方治療의 역할. IRYO. 1996; 50: 32-35.
36. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide theory of migraine. Clin Neurosci. 1998; 5: 28-33.
37. Ikeda Y, Jimbo H, Shimazu M, Satoh K. Sumatriptan scavenges superoxide, hydroxyl, and nitric oxide radicals: in vitro electron spin resonance study. Headache. 2002; 42: 888-892.
38. Dohi K, Aruga T, Satoh K, Shioda S. Choto-san (kampo Medicine) for the treatment of headache. Headache. 2004; 44: 375.
39. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. Cell Mol Biol. 2007; 53: 1-2.
40. Dohi K, Satoh K, Ikeda Y, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T. Neuroprotective effect from ischemia and direct free radical scavenging activity of Choto-san (kampo medicine). Acta Neurochir Suppl. 2003; 86: 123-127.
41. Mahakunakorn P, Tohda M, Murakami Y, Watanabe H, Matsumoto K. Effects of Choto-san and its related constituents on endogenous antioxidant systems. Biol Pharm Bull. 2005; 28: 53-57.
42. Yokoyama K, Shimada Y, Hori E, Nakagawa T, Takagi S, Sekiya N, Kouta K, Nishijo H, Yokozawa T, Terasawa K. Effects of Choto-san and hooks and stems of *Uncaria sinensis* on antioxidant enzyme activities in the gerbil brain after transient forebrain ischemia. J Ethnopharmacol. 2004; 95: 335-343.
43. Yokoyama K, Shimada Y, Hori E, Sekiya N, Goto H, Sakakibara I, Nishijo H, Terasawa K. Protective effects of Choto-san and hooks and stems of *Uncaria sinensis* against delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil. Phytomedicine. 2004; 11: 478-489.
44. Mahakunakorn P, Tohda M, Murakami Y, Matsumoto K, Watanabe H. Antioxidant and free radical-scavenging activity of Choto-san and its related constituents. Biol Pharm Bull. 2004; 27: 38-46.
45. 大西信治郎. 耳鳴·難聽의 漢方治療. JOHNS. 1990; 6: 535-539.
46. 日笠穰 外 4人. 사람 腦底動脈에 대한 釣藤散의 영향. 腦管學. 1987; 27: 453-456.
47. 日笠久美 外 1人. 뇌동맥경화증에 대한 釣藤散의 임상 효과. 和漢醫藥學會誌. 1988; 5: 288-289.
48. Sekiya N, Shimada Y, Shibahara N, Takagi S, Yokoyama K, Kasahara Y, Sakakibara I, Terasawa K. Inhibitory effects of Choto-san (Diao-teng-san), and hooks and stems of *Uncaria sinensis* on free radical-induced lysis of rat red blood cells. Phytomedicine. 2002; 9: 636-640.
49. Yang Q, Goto H, Shimada Y, Kita T, Shibahara N, Terasawa K. Effects of Choto-san on hemorheological factors and vascular function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Phytomedicine. 2002; 9: 93-98.
50. Goto H, Yang Q, Kita T, Hikiami H, Shimada Y, Terasawa K. Effects of Choto-san on microcirculation, serum nitric oxide and lipid peroxides in patients with asymptomatic cerebral infarction. Am J Chin Med. 2001; 29: 83-89.
51. Sugimoto A, Goto K, Ishige A, Komatsu Y, Miyamoto KI. Effect of Choto-san, a Kampo medicine, on the cerebral blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive

- rats. *Jpn J Pharmacol.* 2000; 83: 135-142.
52. 廣川信一 外 2人. 漢方處方の 해석 (第46報). *和漢醫藥學會誌.* 1989; 6: 446-447.
53. Shimada Y, Yang Q, Yokoyama K, Goto H, Kasahara Y, Sekiya N, Hikiami H, Terasawa K. Choto-san prevents occurrence of stroke and prolongs life span in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med.* 2003; 31: 79-85.
54. 峰松澄惠 外 3人. 쓰무라釣藤散(TJ-47)의 랫을 이용한 1회 및 13주간 반복 경구투여 독성 시험 그리고 4주간의 회복성시험. *藥理와治療.* 1995; 23: S1927-1943.
55. 關根一郎 外 4人. 뇌졸중 易發 랫 (SHRSP)의 고혈압 병변에 대한 黃連解毒湯, 釣藤散의 효과. *和漢醫藥學會誌.* 1986; 3: 71-76.
56. 藥事工業生産動態統計年報. 동경: 厚生勞動省, 2006; 1: 4-5
57. 森雄材. 한방처방의 구성과 적용. 동경: 醫齒藥出版株式會社. 1998: 157.
58. 永田勝太郎 外 5人. 釣藤散에 의한 고혈압 치료와 QOL. *和漢醫藥學會誌.* 1989; 6: 426-427.