



Review Article / 종설

## 오령산에 대한 임상연구 분석

석은주, 전수연, 김원배, 김도현, 이송인\*

동신대학교 한의과대학 방제학교실

## An analysis of Clinical Studies on Oryeong-San

Eun-Joo Seok, Su-Yeon Jeon, Won-Bae Kim, Do-Hyun Kim, Soong-In Lee\*

Department of Herbal Formula Science, College of Korean Medicine,  
Dongshin University

### ABSTRACT

**Objective** : This study's purpose was to review the clinical studies of Oryeong-San.

**Method** : We searched papers about Oryeong-San using KISS, KTKP, PUBMED, Embase, Science Direct, and the key words "Goreisan", "Goreito", "Wu Ling San", "Oryeongsan", "Poria Five Powder" were used. Papers not matched with inclusion criteria were excluded.

**Results** : Until today, there have been 133 studies on the effects of head diseases, urinary system diseases, edema, and other various effects of Oryeong-San. Of these, 23 studies were classified as clinical research papers. There were 8 cases of head diseases, 5 cases of urinary system diseases, 3 cases of edema, 2 cases of adjuvant, 1 case of Dysmenorrhea, 1 case of Primary Hypertension, 1 case of Primary Insomnia, 1 case of hydrocele, 1 case of side effects causing TINU syndrome.

**Conclusion** : It can be seen that Oryeong-San has established the basis for application to the purpose of head disease(chronic subdural hematoma, hydrocephalus, hearing loss), urinary system disease(stone, urinary tract infection), edema, adjuvant, other hypertension and insomnia. On the other hand, considering one case that causes side effect of TINU syndrome, caution should be exercised when observing the progress of the patient taking the Oryeong-San.

**Key words** : Oryeongsan, Goreisan, Goreito, Wu Ling San, Poria Five Powder, Chronic Subdural Hematoma, Edema, clinical study, review.

© 2018 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. 緒論

五苓散(Oryeong-San, ORS)은 『傷寒論』 <辯太陽病脈證辨治中>에 처음 기록되었으며 73번 조문인 “傷寒, 汗出而渴者, 五苓散主之.”<sup>1)</sup> 등 조문을 통해 五苓散의 임상적 응용 목표를 확인할 수 있으며, 원래 복용법은 猪苓, 澤瀉, 白朮, 茯苓, 桂枝 등 5味를 이용하여 산제 형태로 복용하도록 되어 있으나, 후대 의가들에 의하여 현재는 같은 비율의 약재를 열수에 추출한 탕제의 형태<sup>2)</sup>로도 자주 이용되고 있다.

五苓散은 『傷寒論』에 등장한 이후 『東醫寶鑑』 등 대표 한의학 서적에 기록되면서 다양한 방향으로 연구가 되어왔다. 현재 국내 方劑學 분야의 대표 서적인 『方劑學』<sup>3)</sup>에서는 祛濕劑로 분류되며 “外로는 表證이 있고 內로는 水濕이 內停되어, 頭痛發熱하고 煩渴引飲하며 飲水即吐하거나 小便不利하고 舌苔가 白하고 脈이 浮한 증상을 치료한다.”라고 하며, 임상에 응용할 때는 “小便不利, 發熱, 煩渴, 舌白, 脈浮緩 등이 변증에서 요점이 되고, 腎炎, 心臟性水腫, 肝硬化로 인한 腹水, 急性胃腸炎 등에 응용한다.”고 나와 있다. 일본의 임상 대표서적인 大塚敬節의 『漢方治療의 實際』<sup>4)</sup>에도 역시 五苓散의 임상적 사용이 나타나는데 發熱, 惡寒, 頭痛 및 顔面痛, 盜汗 및 多汗에 사용된 다수의 증례를 보고하여 다양한 임상 분야에 응용이 가능한 처방으로 알려져 있다.

역사와 전통을 가지고 있는 한약은 높은 유효성과 안정성에도 불구하고, 다양한 진단방법과 학파들로 인하여 표준화가 어렵고, 유효성과 안전성을 평가하기 어려운 실정이다<sup>5)</sup>. 근거중심 의학이 세계 의학 판단의 주류가 되어감에 따라서 한의학계에서도 근거중심의 한의학의 근간을 만들기 위하여 노력하고 있다. 이렇듯 전통의학을 근거의학으로 발전시켜 나가려는 시도는 ‘안전하고’, ‘효과적인’ 한의학이 되는데 일조할 것으로 생각 된다<sup>6)</sup>.

국내에서 진행된 五苓散에 대한 문헌연구를 살펴보면, 김 등<sup>7)</sup>은 五苓散 효능에 관한 기초 실험 연구 문헌을 분석한 결과 신장 기능·고혈압·비만·시각 기능·위장관 개선과 당뇨, 설사, 간 보호, 해열과 관련된 연구가 이루어지고 있다고 보고하였다. 그리고

방<sup>8)</sup>은 五苓散證과 관련된 조문의 역대 의가들의 견해를 살펴본 결과 五苓散證의 원인을 陽氣의 不足으로 인한 氣化의 失調라고 하였고, 김 등<sup>9)</sup>은 五苓散이 등장하는 60개의 문헌을 연구하여 五苓散은 水濕運化 失調로 인한 내과적 질환에 응용할 수 있다고 하였다. 정 등<sup>10)</sup>은 여러 연구들을 고찰한 결과 五苓散이 고혈압에 대하여 thiazide 계열 이뇨제의 단점을 보완한 대체제로서 활용될 가능성을 제시하였다. 이 등<sup>11)</sup>은 고혈압과 관련된 9개의 임상연구를 살펴본 결과 五苓散 투여 시 혈압이 강하되고, 五苓散과 양약을 병용 투여하면 양약의 단독 투여보다 효과적임을 확인하였다. 한편, 오령산의 치료제로서의 안전성을 보고한 박 등<sup>12)</sup>은 五苓散 열수추출물의 단회투여 급성 독성에 관해 五苓散의 마우스에 대한 LD<sub>50</sub>값은 2,000 mg/kg/day으로 독성용량이 매우 높으며, 부검결과 육안 관찰에 의한 병변도 관찰 되지 않았고 혈액 생화학적 지표들 간의 유의한 차이가 없어서 비교적 안전한 약임을 시사하는 내용을 보고하였다.

위 연구 성과들은 五苓散의 안정성을 확인하고 고혈압·신장 기능 개선 등에 대하여 사용한 결과들을 보고함으로써 五苓散의 다양한 임상적 활용을 제시하고 있다. 그러나 근거 중심 의학적 측면에서 五苓散의 임상활용근거를 제시하기 위한 체계적 연구는 아직 진행되지 않았다. 본 연구를 통해서 임상연구가 분야별, 신뢰수준별로 일정 수준의 근거를 지니고 있는가에 대한 확인이 필요하며, 이는 앞으로 한의학의 임상과 교육, 연구 분야에 활용 가능한 기초자료를 제시할 수 있다. 이에 본 연구에서는 五苓散에 대한 국내·외 논문을 검토하여 각 임상분야별로 어느 정도의 근거가 구축되었는지를 주제별로 분석하여 보고하는 바이다.

## II. 자료 및 방법

五苓散에 관한 문헌을 조사하기 위하여, 한글 문헌은 KISS(<http://kiss.kstudy.com/>)와 한국전통지식포털([www.koreantk.com](http://www.koreantk.com))을 이용하였고, 영어 문헌은 PUBMED(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)와 Embase (<http://www.embase.com>), Science

\*Corresponding author : Soong-In Lee. College of Korean Medicine, Dongshin University, 185, Geonjae-ro, Naju-si, Jeollanam-do, 58245, Republic of Korea.

Tel : +82-61-330-3529, E-mail : barunhani@hanmail.net

• Received : September 27, 2018 / Revised : October 10, 2018 / Accepted : November 2, 2018

Direct(<http://www.sciencedirect.com>)를 이용하여 검색하였다. 다만, 중국어와 일본어로 기술된 논문은 본 연구에 사용하지 않았다. 한국 논문은 “오령산”을 검색어로 이용하였고, 영어 검색은 “Goreisan”, “Goreito”, “Wu Ling San”, “Oryeongsan”, “Poria Five Powder”를 이용하였다. 2018년 1월 22일을 기준으로 전체 검색된 논문은 한글문헌 59건, 영어문헌 74건으로 총 133건이었다. 그 중에서 구성 용량에 약간의 차이가 있으나, 처방구성이 동일한 五苓散 원방

만을 사용한 임상연구 논문은 총 23건이었다. 구성용량에 차이가 나는 이유는 일본과 중국의 경우 대형 제약회사에서 추출공정을 최적화하여 제조된 제품을 주로 사용하기 때문에 적은 용량의 원료를 사용하여 각자 제조기준을 만족하는 실정이고, 한국의 경우 실험실이나 한의원에서 문헌에 의거하여 제품을 제조하고 있어 원료용량에는 차이가 있으나 대동소이한 것으로 판단하였다.

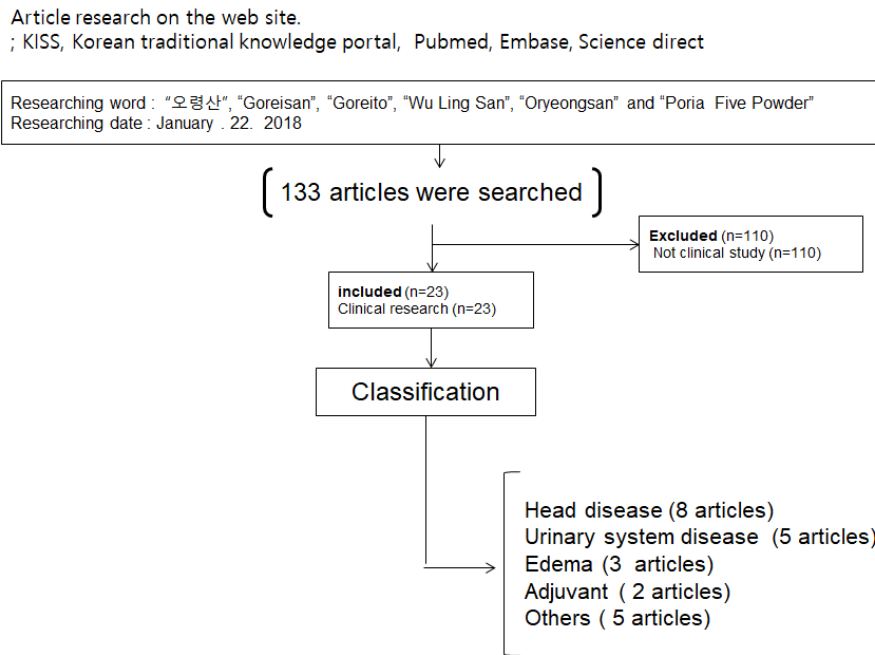


Figure. 1. Flow chart of the trial selection process and classification.

이렇게 확인된 임상연구 논문은 다시 Grimes 등이 제시한 임상연구 분류 알고리즘<sup>13)</sup>을 분류기준으로 하여 RCT(Randomized controlled trial), NRCT (Non-randomized controlled trial), Cohort Study, Case control study, Cross-sectional study, Case

report, Case series research로 분류하였다. 그리고 마지막으로 임상분야별로 두면부 질환 8건, 비뇨기계 질환 5건, 부종 3건, 보조제 2건, 기타 5건, 총 23건의 논문들을 본 연구의 분석대상으로 결정하였다. 이를 도표로 정리하면 아래 표1과 같다.

Table1. The clinical studies of ORS

Classification	Detailed Classification	Title	Year /Language	Method No.
Head diseases	chronic subdural hematoma	Effectiveness of Kampo medicine Gorei-San for chronic subdural hematoma	2009 /Japanese	NRCT 1
	chronic subdural hematoma	Effect of Gorei-san with tranexamic acid for preventing recurrence of chronic subdural hematoma	2012 /Japanese	NRCT 2

	chronic subdural hematoma	Evaluation of recurrence factors and Gorei-san administration for chronic subdural hematoma after percutaneous subdural tapping	2013 /english	NRCT	3
	chronic subdural hematoma	Effect of Japanese Herbal Kampo Medicine Goreisan on Reoperation Rates after Burr-Hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: Analysis of a National Inpatient Database	2015 /english	case control study	4
	chronic subdural hematoma	Herbal Medicine, Oreongsan for Recurrent Chronic Subdural Hematoma: A Case Report	2017 /english	case report	5
	chronic subdural hematoma	Two Case Studies of the Use of Oreong-san for a Chronic Subdural Hematoma	2017 /korean	case report	6
	Hydrocephalus	A Case Report of Normal Pressure Hydrocephalus	2004 /korean	case report	7
	acute low-tone hearing loss	Trial of Chinese medicine Wu-Ling-San for acute low-tone hearing loss	2012 /english	case control study	8
Urinary system diseases	stone	Effect of chorei-to and gorei-san on calcium oxalate crystallization in human urine	1998 /english	NRCT	9
	kidney stone	Wu-Ling-San formula prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis - a prospective randomized controlled trial	2013 /english	RCT	10
	stone	Long-Term Therapy With Wu-Ling-San, a Popular Antilithic Chinese Herbal Formula, Did Not Prevent Subsequent Stone Surgery: A Nationwide Population-Based Cohort Study	2016 /english	cohort study	11
	urinary tract infection	Four Cases Report of the Female Lower Urinary Tract Infection with Oryeong-san	2012 /korean	case report	12
	urinary tract infection	Traditional Chinese medicine therapy reduces the catheter indwelling risk in dementia patients with difficult voiding symptoms	2017 /english	cohort study	13
Edema	gestational edema	Amniotic pocket changes following Wu-Ling-San treatment for gestational edema	2013 /english	NRCT	14
	Lymphedema	Two Cases of Cancer-induced Lymphedema Patients Treated with Oryeongsan	2013 /korean	case report	15
	lower abdominal lymphedema	Feasibility study on the effectiveness of Goreisan-based Kampo therapy for lower abdominal lymphedema after retroperitoneal lymphadenectomy via extraperitoneal approach	2015 /english	RCT	16
Adjuvant	adjuvant (for GI symptom)	Effectiveness of Gorei-san (TJ-17) for treatment of SSRI-induced nausea and dyspepsia: preliminary observations.	2003 /english	NRCT	17
	adjuvant (for GI symptom)	Go-rei-San, a Kampo medicine, reduces postoperative nausea and vomiting: a prospective, single-blind, randomized trial	2013 /english	RCT	18
Others	Dysmenorrhea	A Case Report of Dysmenorrhea treated by Oryeong-san based on Shanghanlun provisions	2014 /korean	case report	19
	Primary Hypertension	Treatment of Primary Hypertension by Oryung-san Monotherapy: a Case Report	2014 /korean	case report	20

Primary Insomnia	A Case Report of Primary Insomnia treated by Oryeong-san decoction	2015 /korean	case report	21
hydrocele	Efficacy of the traditional Japanese medicine goreisan for the resolution of spermatic cord hydrocele in children	2017 /english	case control study	22
Sideeffect-Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome	Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome caused by the Chinese herb "Goreisan"	2009 /english	case report	23

NRCT; Non Randomized Controlled Trial, RCT; Randomized Controlled Trial.

### III. 本論

#### 1. 頭面部 疾患에 대한 五苓散 임상연구

**Table2.** The clinical studies of ORS used for Head diseases

Author/Year/Language	Study type	N (M:F/age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Miyagami et al. /2009 /japanese	NRCT	22 (with 27 CSDHs)	[15 of 22 ] -ORS;7.5g,3times a day, for4weeks	[7of22 ] - ORS -tranexamic acidand/orcarbazochromesodiumsulfonate	CTscan (Maximum thickness of the hematoma )	-effective to 23 out of 27 CSDHs: (12 of 23; disappeared, 11 of 23; decreased)	The present study suggests that a Kampo medicine, ORS, is a useful option in the conservative treatment of CSDHs with no or minimum symptoms.
Wakabaya shi et al. / 2012 / english	NRCT	199 (M:140 F:59 / 77.7±10.5 )	[group1] - ORS [group2] - tranexamic acid [group3] - ORS with tranexamic acid	[group4] - no drug	recurrence rate	1.recurrence rate [group1] 8.3% [group2] 10.9% [group3] 2.9% [group4] 5.7%  no significant difference between the four groups	ORS with the tranexamic acid administration group had the minimum recurrence. There was no significant difference but these drugs would be preventable recurrence of chronic subdural hematoma.

Okamura et al. /2013/english	NRCT 125	[group1] - ORS(n=94)	[group1-1] - ORS administration started before surgery	Recurrence rate etc.	[group 1] no change (27.7% vs. 29.0%; p = 1.0)	[group 1-1] 1 (7.7%) -asignificantlylowernumberofrecurrentfactors	The potential of ORS for preventing recurrence of CSDH needs further examination.
Yasunaga / 2015 / english	case 36,020 / contral study	[group 1] - ORS users (n=3,879)	[group2] - nonusers (n=32,131)	1.Propensity scores 2. Instrumental-variable analysis (similar to propensity scores; reoperation rate etc.)	1.Propensity-matched analysis) -reoperation rate -1.4%; (95% CI; -2.4 to -0.38) - group1 : 4.8% - group2: 6.2%	2.Instrumental-variable analysis - group1 : lower (vs group2)	These results suggest that ORS use reduced the need for reoperation after burr-hole surgery for CSDH
Cho et al / 2017 / english	case 1(M/ 84) report	- ORS;15.0g a day for 79 days		1.Brain CT scan 2. Symptom	1.no recurrence 2. no relevant symptom		This case was successfully treated with ORS in an attempt to prevent any further recurrences.
Jeong et al / 2017 / Korean	case 2(M/59, F/65) report	[case1] - ORS;TJ-17, 3 times/day [case2] - ORS;TJ-17, 3 times/day) - percutaneous subdural tapping before visiting(onset : about 1 month before)		1.personal symptoms 2. Brain CT	[case1] M/59 -First visit: Brain CT; traumatic SDHDx. Rt Lower Limb gait disturbance, Headache. - after 1 month; no relevant symptom - after 2 monte; no relevant symptom - after 70 days : almost normal CT image [case2] F/65 -First visit: Brain CT; SDHDx. Intermittent Both lower limb weakness, and Rt upper limb weakness. - after 55 days : almost normal CT image		ORS is effective in the treatment of subdural hematomas



Go et al./2004 / korean	case 1(M/71) report	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ORS</li> <li>- Acupuncture</li> <li>- Moxibution</li> <li>- Novarsc, Astrix</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Brain C.T.</li> <li>2. Motor Function</li> <li>3. MMSE-K(Mini Mental Status Examination-Korea, for dementia)</li> <li>3. urinary incontinence times per a day</li> <li>4. bathel index</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[First Visit]</li> <li>- BrainCT; Normal Pressure</li> <li>Hydrocephalus, atrophic brain damage.</li> <li>- Gait disturbance; 20 seconds per 10m.</li> <li>- MMSE-K score; 20</li> <li>- Urinary incontinence; 2-3 times/day</li> <li>- Bathel index; 85</li> <li>[after 3days]</li> <li>- Motor function; self gait possible</li> <li>- MMSE-K score; 24</li> <li>- Urinary incontinence; 2-3 times/day</li> <li>[after 7 days]</li> <li>- Motor function; almost normal gait, 15 sec per 10 m.</li> <li>- MMSE-K score; 27</li> <li>- Urinary incontinence; 1-2 times/day</li> <li>[after 10 days]</li> <li>- Motor function; almost normal gait, 14 sec per 10 m.</li> <li>- Urinary incontinence; 0 times/day</li> <li>- Bathel index; 100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oriental medicine therapy is significantly effective in the treatment of normal pressure hydrocephalus</li> </ul>
Okada et al / 2012 May/english	case 178 contr ol study	<ul style="list-style-type: none"> <li>[group 1]</li> <li>- ORS</li> <li>- steroid</li> <li>[group 2]</li> <li>- diuretic</li> <li>[group 3]</li> <li>- ORS</li> <li>[group 4]</li> <li>- steroid</li> <li>- diuretic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.effective ness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1..effectiveness</li> <li>- steroid-ORS combination (100%)</li> <li>- diuretic alone(59%)</li> <li>- ORS alone(62%)</li> <li>- steroid-diuretic combination (60%, p&lt;0.05)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The steroid-ORS combination is a possible new treatment for ALHL</li> </ul>

ALHL; Acute Low-tone Hearing Loss, MMSE-K; Mini Mental Status Examination-Korea, CT; Computed Tomograph, CSDH; Chronic SubDural Hematoma, CI; Confidence Interval.

2009년 Miyagami 등<sup>14)</sup>은 무증상이거나 경증인 만성경막하혈종(chronic subdural hematoma, CSDH)에 대한 五苓散의 치료효과를 평가하기 위해 실험을 진행하였다. 이 연구에서 만성경막하혈종 환자 22명(총 혈종 27개)에게 五苓散을 복용하였고, 그 중 7명은 지혈제인 tranexamic acid과 carbazochrome sodium sulfonate을 함께 복용하였다. 五苓散 복용 이후부터 최장직경이 감소하였으며, 12개의 혈종이 소멸하였고, 나머지 11개는 혈종의 최장직경이 감소하였다. 따라서 五苓散이 무증상이거나 경증인 CSDH에 대한 좋은 보조적 치료제인 것으로 판단된다.

2012년 Wakabayashi 등<sup>15)</sup>은 CSDH에 천두술 이후 五苓散과 지혈제인 tranexamic acid의 복합투여가 재발을 얼마나 효율적으로 방지하는지 확인하기 위해 실험을 진행하였다. 2008년 1월부터 2010년 12월까지 기간동안 CSDH로 진단된 199명을 五苓散 투여군, tranexamic acid 투여군, 五苓散과 tranexamic acid의 복합약 투여군, 비투여군으로 총 네 그룹으로 분류하였다. 네 그룹간의 유의미한 차이는 없었으나 五苓散과 tranexamic acid의 복합약 투여군이 최소 재발률을 보여, 복합투여가 단일투여에 비하여 CSDH의 재발을 방지하는 경향성을 확인할 수 있었다.

2013년 Okamura 등<sup>16)</sup>은 2009년부터 2012년까지 경막하 천두술(percutaneous subdural tapping)을 실시한 160명의 환자를 대상으로 재발요인과 五苓散의 효과에 대한 후향적 연구를 진행하였다. 그 중 단측성 혈종과 측정 가능한 초기 혈종압을 가진 125명을 연구대상으로, 2010년부터 일상적으로 투여된 五苓散의 효과를 확인하였다. 그 결과 35명(28.0%)의 환자에서 재발이 발생하였고, 정중선 전위와 초기혈종압이 주요 재발 예측인자임을 알 수 있었다. 五苓散은 94명(75.2%)의 환자가 복용하였으나, 재발률에 있어서 큰 차이를 확인할 수 없었다(27.7% vs. 29.0%;  $p = 1.0$ ). 그런데, 수술 전 五苓散을 복용한 13명 중 오직 1명(7.7%)만 재발되어 유의미하게 낮은 재발률을 보였으며, 향후 이를 토대로 CSDH 재발 방지에 대한 五苓散의 가능성에 대한 추후 조사가 필요하다.

2015년 Yasunaga<sup>17)</sup>는 CSDH(Chronic Subdural Hematoma)에 천두술을 실시한 총 36,020명 환자 중 五苓散 사용자 3,889명과 비사용자 32,131명을 비교한 결과, 五苓散 섭취군의 재수술 비율(4.8%)은 비

섭취군(6.2%)보다 명확히 낮았다. 따라서 五苓散이 천두술 이후 재수술률을 감소시키는 것을 알 수 있다.

2017년 Cho 등<sup>18)</sup>은 CSDH에 3회의 천공술에도 매번 재발된 84세 남성 환자가 五苓散을 복용하여 재발을 멈춘 증례를 보고하였다. 네 번째 수술 이후 五苓散을 복용하였으며, 복용 32일째 뇌 CT 스캔을 살펴본 결과 재발이 발견되지 않았고, 복용 79일째도 어떠한 징후도 나타나지 않았으며, 뇌 CT 스캔에서도 정상소견이었다. 이 증례는 五苓散을 재발을 억제하기 위한 치료로 사용한 성공적인 증례이다.

2017년 정 등<sup>19)</sup>은 CSDH 환자에게 五苓散을 투여하여 치료한 증례 2례를 보고하였다. 59세 남성 환자는 외상성 SDH를 진단받아 내원하였고 五苓散을 단독 복용하였다. 복용 이후 혈종 변화를 관찰한 결과 좌측 전두, 두정엽에 확인 되던 음영이 치료기간에 따라 축소되었고 우측 하지의 근력이 호전되었다. 그리고 65세 남성 환자는 五苓散을 단독 복용한 결과, 양측 전두, 두정엽 및 측두엽에서 보였던 고밀도 음영 영역이 시간이 지남에 따라 축소되었음을 보고하였다.

2004년 고 등<sup>20)</sup>은 보행 장애, 전신무기력, 배뇨장애,構音장애를 주소로 한 정상압 수두증 71세 남자 환자에게 五苓散이 유의할만한 효과가 있어 보고하였다. 복용 3일 후 독자보행이 가능하게 되었고 기억회상이 정상화 되었고 복용 7일 후 bathel index가 100점이 나왔으며 복용 9일 후는 요실금이 거의 소실되었다. 본 증례는 외과적 수술을 시행 하지 않고 순수 한의학적 치료법으로 현저한 효과가 있었음을 보고하였다.

2012년 Okada 등<sup>21)</sup>은 급성 저음역 청력손상(acute low-tone sensorineural hearing loss, ALHL)의 역학적 연구와 五苓散의 효능을 확인하기 위하여 도쿄의 한 병원의 외래환자 기록을 분석하였다. 2006년 4월부터 2011년 8월까지의 ALHL 치료를 위해 경구 스테로이드, 이노제, 五苓散을 단독 또는 복합 투여한 환자 178명의 기록을 대상으로 연구를 진행하였다. ALHL 확진 환자 130명과 ALHL 의심 환자 48명을 확인한 결과, 스테로이드-五苓散 복합 복용(100% 유효)은 이노제 단독 복용(59% 유효), 五苓散 단독 복용(62% 유효) 또는 스테로이드-이노제 복합 복용(60% 유효)보다 유의하게( $p < 0.05$ ) 효과적이었다. 이 연구를 통해 ALHL은 스테로이드-五苓散 복합 복용이 ALHL에 새로운 치료제로서 가능성이 있음을 알 수 있었다.



2. 泌尿器科 疾患에 대한 五苓散 임상연구

**Table3.** The clinical studies of ORS used for Urinary system diseases

Author/ Year/ Language	Study type	N (M:F/age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors'com ments
Yoshimura et al. / 1998 Jan / english	NRCT	15 (M/ 25-42, mean 34)	[group1] - ORS:10 g, 2 times a day, for 3 days)	[group2] Chorei-to;1 0 g, 2 times a day, for 3 days	Urinary parameters (including calcium, phosphorus, uric acid, oxalate and citrate)	1.urinary magnesium - group1; reduced (P <0.05) - group2; no Significant differences  2. calcium oxalate crystallization - group1; significant inhibitory effect (P <0.05) -group2;no effect	A significant inhibitory effect on calcium oxalate crystallization in human urine was recognized when ORS was administered..
Linetal/ 2013Aug/e nglish	RCT	28(M;23,F ;5,age;46. 8±8.8.)	[group1] - ORS:3 times/day, for 1 month (n=14)	[group 2] - placebo; 3 times/day, for 1 month (n=14)	1.the mean urine volume (ml/day, mean ± SD, percentage of change)  2. serum BUN (mg/dl, mean ± SD, percentage of change)  3. Urine Ca, UA, Cr, pH, 24 hr urine Cer  4. Serum Cr, GOT, GPT	1.the mean urine output level - group1 : 2485.7 ± 386.5 → 2796.4 ± 525.7, (+13.9%) - group 2 : 2732.1 ± 797.9 → 2521.4 ± 762.7, (-5.7 %)  2. serum BUN - group1: 14.7 ± 2.7 → 13.8 ± 3.9, (-6.9%) - group 2 : 15.0±4.6 → 16.9 ± 5.3, (+13.8 %)  3,4 No significant changes.	Active therapy with ORS formula has a positive effect on diuresis without leading to electrolyte imbalance.
Wu et al / 2016 Dec / english	cohor t study	11,900	[group 1] -ORS users(n=2,38 2)  By amount -low (<5 g/y)	[group2] - Non-ORS users (n = 9,518)	1. The stone treatment rate 2. The surgery rate for upper urinary tract stones	1.The stone treatment rate -group1:17.85% -group2:14.47%  - group1 with an comorbidity : 21.05%	Long-term therapy with ORS did not have a preventive effect on stone surgical treatment.

						<p>– medium (5–11 g/y) – high (11–43 g/y), – very high (≥44 g/y) u</p> <p>– group 2 with an comorbidity : 16.70%</p> <p>2.The surgery rate for upper urinary tract stones – group 1 : higher vs group 2</p>	
Jung et al./2012 Nov/ Korean	case report	4 (F,44,51,52,40)	– ORS ;8g, 3 times/day	1.urine test –leukocyte –RBC/HPF –WBC/HPF –Epithelial/LPF –Bacteria –Lower Abdominal Pain –Urinary Frequency(N/day) –Residual Sense –Painful urination	[Mean changes of 4 patients] – leukocyte: ++ → none – RBC/HPF: 3.5 → 1 – WBC/HPF: 15–21 → 2–3 – Epithelial/LPF: many → 1–2 – Bacteria: a few → none – Lower Abdominal Pain: +++ → none – Urinary Frequency(N/day): 9 → 6 – Residual Sense: ++ → none – Painful urination: + → none	ORS is effective in treatment of the lower urinary tract infection	
Lin et al / 2017 May / english	cohort study	3,982 TCM users; age: 75.20±13.03 TCM non-users; age: 78.90±11.33	[group1] – TCM users. (n=2,121)	[group2] – TCM non-users (n=1,861)	1. Cox regression of the need for indwelling catheterization 2. TCM treatment duration dependency	1. the need for indwelling catheterization (group2; reference) – group 1 aHR = 0.58 2. TCM treatment duration dependency (group2; reference) – ≥200 days aHR = 0.46 – 100–200 days aHR = 0.60 – <100 days aHR = 0.70	this study suggest that TCM is associated with a reduced risk of indwelling catheterization in patients with dementia, with enhanced benefits from longer durations of TCM use.  [3 major beneficial TCM formulae]

-Ji-Sheng-Shen-Qi  
-Wan; aHR=0.44  
-Wu-Ling-San(ORS  
); aHR=0.47  
-  
Zhi-Bai-Di-Huang-  
Wan; aHR = 0.50

RBC;Red Blood Cell, WBC;White Blood Cell, HPF;High Power Field, LPF;Low Power Field,  
TCM;Traditional Chinese Medicine, aHR;adjusted Hazards Ratio, 95% CI;95% Confidence Interval.

1998년 Yoshimura 등<sup>22)</sup>은 豬苓湯 또는 五苓散의 요로결석의 주요성분인 수산칼슘의 결정화에 대한 억제작용을 확인하였다. 건강한 성인 남성 15명의 지원자에게 豬苓湯과 五苓散을 3일동안 투여하였고 칼슘, 인, 요산, 옥살산염, 구연산염 등의 함량을 측정하였다. 豬苓湯 복용 전후에는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 五苓散 복용 전후에 소변 내 마그네슘 배설은 유의하게 증가하였으며, 칼슘 옥살산결정화가 유의하게 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

2013년 Lin 등<sup>23)</sup>은 수산칼슘 신장결석에 대한 五苓散의 RCT 실험을 진행하였다. 28명의 환자들은 복용 전 다중 비뇨기 파라미터의 기준치를 형성하였고 무작위로 두 그룹으로 나뉘었다. 실험군 14명은 五苓散을 복용하였고, 대조군 14명은 위약을 복용하였다. 치료 후 실험군의 평균 요배설량은 13.9% 증가하였고, 대조군의 평균 요배설량은 5.7% 감소하였다. 실험군과 대조군의 모든 환자들은 어떤 부작용도 호소하지 않았다. 본 연구에 의하면 五苓散은 신장 결석의 외과적, 의학적 치료에 대하여 신뢰 있는 보조제이며, 전해질불균형을 유발하지 않는 이뇨 효과가 있다는 것을 알 수 있다.

2016년 Wu 등<sup>24)</sup>은 대만에서 五苓散이 신장결석 재발을 예방하는지에 대해 인구 기반 코호트 연구를 진행하였다. 2000년부터 2010년 사이에 국립건강보험 연구정보에 등록된 1,000,000명 중에서 1.19%의 결석 발생률을 보였다. 五苓散 복용군의 4배수의 환자 자료가 대조군으로 활용되었다. 五苓散 복용군은 양성전립선비대증, 만성 신장 질환 등 동반질환 유병률이 유의하게 높았으며, 양측 그룹의 몇 명의 환자는 구연산칼륨을 복용하였다. 그런데, 결석 치료율은 대조군(14.47%)에 비해 五苓散 복용군(17.85%)에서 유의하게 높았고, 관련된 동반질환이 있는 五苓散 복용군(21.05%)은 대조군 (16.70%)보다 상부 요로 결석

치료율이 높았으며, 상부요로결석에 대한 수술률은 복용군이 비복용군보다 유의하게 ( $P < 0.05$ ) 높았다. 또한 초고용량의 五苓散을 섭취한 환자에게서 유의하게 결석 치료율이 더 높아(52.79%)지며, 고용량을 복용한 환자는 더 높은 결석 수술률을 확인할 수 있었다. 이와 같이 장기적으로 五苓散은 결석에 대한 외과적 치료를 예방하는 효과를 보이지는 않았다.

2012년 정 등<sup>25)</sup>은 각자 다른 기저 질환으로 입원 치료 중 발생한 하부 요로계 감염 환자 4명을 五苓散으로 치료한 증례를 보고하였다. 첫 번째 증례는 44세 여성 환자로 하복부 불편감, 배뇨통, 잔뇨감 등의 증상이 발하였고 이에 五苓散을 하루 3회 복용하였다. 복용 4일후, RBC, WBC가 모두 정상범위로 회복되었다. 복용 5일 후, 하복부 불편감, 빈뇨 등 증상도 소실되었다. 두 번째 증례는 51세 여성 환자로 頸項痛, 肩痛, 두통으로 입원치료 중 기력저하, 잔뇨감, 하복부 불편감을 호소하여 五苓散을 하루 3회 복용하였다. 복용 4일후, 백혈구, RBC가 정상범위로 호전되었으며, 복용 5일 후, 하복부 불편감, 잔뇨감 등 자각증상이 모두 소실되었다. 세 번째 증례는 52세 여성 환자로 피로감, 요통, 식욕저하 등의 증상으로 입원치료 중 잔뇨감, 빈뇨 등 증상을 호소하여 五苓散을 하루 3회 복용하였다. 복용 4일째 leukocyte와 RBC가 정상범위로 호전되었고 bacteria도 사라졌다. 복용 5일후, 빈뇨를 제외한 잔뇨감, 절박, 뇨의 등 자각증상이 모두 소실되었다. 네 번째 증례는 40대 여성 환자로 양측 하지 저림, 하복부 불편감으로 입원 치료 중 하복부 불편감이 심해지고, 전신무력, 빈뇨 증상이 발생하여 五苓散을 하루에 3회 복용하였다. 복용 후 3일째 요로감염의 자각증상이 소실되었고, 4일째에는 소변 검사 상 RBC, WBC 등이 정상으로 확인되었다.

2017년 Lin 등<sup>26)</sup>은 배뇨장애가 있는 치매환자에게

catheter 삽입의 하부요로 감염 위험성을 감소에 대한 한약의 장기적 효과를 확인하였다. 1997년부터 2012년까지 배뇨장애가 있는 치매환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하여 11,069명의 치매환자 중에 3,982명이 배뇨증상 완화를 위해 약물요법을 받았다. 이를 평균 7.25년간 한약 복용군 2,121명(53.3%)과 비복용군 1,861명(46.7%)으로 나누어 분석한 결과,

한약 복용군이 비복용군에 비해 catheter 삽입 필요성이 감소한 것을 확인하였다. 또한 한약을 장기 복용할수록 catheter 삽입으로 인한 요저류가 감소하는 상관관계가 나타났으며, 특히 200일 이상 사용할수록 두드러졌다. 대표적으로 효과적인 한약은 濟生腎氣丸, 五苓散, 知栢地黄丸이었다.

### 3. 부종에 대한 五苓散 임상연구

**Table4.** The clinical studies of ORS used for Edema

Author/Year/Language	Study type	N (M:F/age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Makimoto et al / 2013 / english	NRCT	153(F )	[group1] -ORS;7.5g/day(n=21)	[group 2] healthy pregnant women (n=61)  [group3] untreated pregnant women (n=71)	AP measures	1. AP measure : after 36 weeks - group1: 3.78 ± 0.81 cm - group3: 3.34 ± 0.79cm (p = 0.0036)  - group1 vs group2 : no significant difference	ORS may be helpful in the treatment of oligoamnios.
Lee et al./2013/Korean	case report	2(F/3 ,64)	[case1] - ORS;TJ-17, Tokyo, Japan, for 7 days - Acupuncture - Moxibution - amlodipine 5 mg, enoxaparin 60 mg, fentanyl 87 mcg/hr, ircodon 10 mg  [case2] - modified ORS - Acupuncture - Moxibution - oxycodone ,fentanyl		1.body weight 2.change of circumference of lower extremities or right upper extremity 3. Laboratory Test Results	[case1] 1.body weight -60,3kg→53.2kg 2.change of circumstance -thigh:36→34, -calf:33→30.5, - ankle:25→22 3. Lab test - BUN: 32→22 - Total CO2 : 14.1→17.7  [case2] 1.body weight -53.2kg→53.2kg 2.change of circumstance -upper arm: 40.8→37, forearm:35→33.8, wrist:22→20.3	ORS may potentially be an option for secondary lymphedemas, including cancer-induced lymphedema

Komiyama et al / 2015 / english	NRCT 21 (F/41 -62) 3 times a day (n = 9)	[group1] ORS;7.5 g/day, 3 times a day (n = 9)	[group2] - ORS with 9g/day;.g tds (n = 8) -ORS with Gosyajinkigan;7.5g/day ;2.5g tds(n=4) - integrated physical therapy	1.The response rate on CTC-AE 2. Median reduction of abdominal circumference 3. Median time until the response	1.The response rate - group1 : effective 78%, no change 22%, progression 0%. -group2:effective92%, no change8%,progression 0% 2.Median reduction of abdominal circumference - group1 : 2.1cm (95% CI: 1.3-2.85) - group2 : 2.85 cm (95% CI: 2.25-3.3)  3. Median time until the response - group1 : 4.5 months (95% CI: 2.5-6.5) - group2 : 3.3 months (95% CI: 2.0-5.0)	ORS-based Kampo therapy might be effective and safe for lower abdominal lymphedema after retroperitoneal lymphadenectomy.
---------------------------------	--	---	---	--	--	---

ORS: Oryeong-San, AP: Amniotic Pocket.

2013년 Makimoto F 등<sup>27)</sup>은 임신성 부종에 五苓散을 투여하였을 때의 양수주머니 변화를 실험하였다. 건강한 임산부 61명의 양수주머니(Amniotic pocket, AP) 504개와 임신 중 앞 정강이뼈 부종이 나타난 비치료-임산부 71명의 환자들의 437 AP, 앞 정강이뼈 부종을 보이는 五苓散투여-임산부 21명의 82 AP를 분석하였다. 五苓散은 매일 투여되었고, 그 결과 AP측정치가 35주 전까지는 차이가 없었으나, 임신 36주 후 五苓散투여-임산부 그룹(3.78±0.81cm)이 비치료-임산부 그룹(3.34 ± 0.79 cm)에 비해 AP 수가 유의하게(p=0.0036) 높았으며, 건강한 임산부와는 차이가 없었음을 확인하였다. 이는 五苓散이 임신부종으로 인한 양수 과소증을 예방할 수 있다는 것을 시사한다.

2013 이 등<sup>28)</sup>은 중양으로 인한 이차성 림프부종을 五苓散으로 치료한 증례 2건을 보고하였다. 첫 번째 환자는 자궁경부암 진단을 받고 대동맥 주위 림프절 전이가 발견되었던 환자로 양측성 하지부종 소견이 있었다. 五苓散을 6일간 섭취한 결과 체중은 감소하

였고 하지 허벅지, 종아리, 무릎 둘레가 감소하였다. 두 번째 환자는 좌측 유방암 진단을 받고 치료하였으나 이후 우측 유방에 유방암이 발생하여 항암화학치료를 하던 중 좌측 상지부의 부종 및 통증이 심해져 五苓散으로 치료한 결과 팔 둘레가 명확하게 줄어들고 상지의 통증이 호전되었다고 보고하였다.

2015 Komiyama 등<sup>29)</sup>은 복강 외 접근법을 통한 자궁내막암이나 자궁경부암 수술 후 하복부 림프부종 개선 시 五苓散의 효과에 대해 연구하였다. 五苓散을 하루에 3회 투여하였고 유의한 반응이 관찰되지 않으면 柴苓湯 3g 또는 藿香正氣散 2.5g을 병용투여 하였다. 21명의 환자를 대상으로 실험한 결과, 五苓散 단일 사용 시 78%가 유효하였고, 복부 둘레가 평균 2.1cm 감소하였다. 五苓散이 다른 약들과 병용 투여 되었을 때에는 92%가 유효하였고, 복부 둘레는 평균 2.85cm 감소하였다. 위의 결과를 통해 五苓散이 림프부종을 개선하는데 효과적이라는 것을 알 수 있었다.

#### 4. 보조제에 대한 五苓散 임상연구

**Table5.** The clinical studies of ORS used for Adjuvant

Author/ Year/ Language	Study type	N (M:F/ age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Yamada et al / 2003 / english	NRCT	20 (F:17, M:3/2 1-74)	- ORS		1. symptoms	- disappeared; 9 patients - decreased; 4 patients - decreased slightly ; 2 patients - no change; 5 patients	Additional researches on the effects of ORS (TJ-17) is necessary for SSRI-induced nausea and dyspepsia.
Kori et al /2013 /english	RCT	125(M [group1]: ;87, F:31)	- ORS ( 7.5 g the day before surgery.)	[group2]no -intervent ion	1.The severity of nausea 2.frequency of vomiting 3. incidence of vomiting	- group1; significantly lower (vs. group2)	This study suggests that ORS may be effective for the reduction of PONV.

ORS; Oryeong-San, PONV; Post-Operative Nausea and Vomiting.

2003년 Yamada 등<sup>30)</sup>은 SSRI(Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors)로 유발된 메스꺼움과 소화불량에 대해 五苓散의 효과에 대해 연구하였다. 외래 환자 20 명에게 五苓散을 투여한 결과, 9명의 환자에서 소화기 증상이 완전히 없어졌으며, 4명의 환자에서 증상이 감소하였고, 2명에서는 약간 감소했으며, 5명의 환자에서는 변화가 없었다. 또한 모든 환자에서 五苓散과 관련된 부작용은 없었다.

2013년 Kori 등<sup>31)</sup>은 五苓散이 수술 후 메스꺼움, 구토를 감소시키는 작용이 있는지에 대해 확인하기

위해 전향적, 단일 맹검, 무작위 실험을 진행하였다. 전신 마취하에 부인과 복강경 수술을 받을 예정인 여성 환자 100명은 American Society of Anesthesiologists 기준 신체 상태 상 1(건강)과 2(가벼운 전신 질환)사 이를 받았고, 五苓散을 먹는 그룹과 먹지 않는 그룹 으로 무작위 배정 되었다. 五苓散 투여 그룹은 수술 전날 경구로 五苓散 7.5g을 투여 받았다. 메스꺼움의 정도, 구토 횟수와 빈도는 五苓散을 섭취한 그룹에서 현저히 낮았다.

#### 5. 기타 질환에 대한 五苓散 임상연구

**Table6.** The clinical studies of ORS used for Others

Author/ Year/ Language	Study type	N (M:F/ age)	Interventions group (regimen)	Control group (regimens)	Evaluation	Results	Authors' comments
Heo/ 2014/ Korean	case report	1(F/22)	- ORS:120cc, 3 times/day, 1 month		1. VAS (for pain) 2. MMQ	1. VAS -pain of dysmenorrhea: 6.5→1 -degree of dysmenorrhea in most pain: 6.5→2.5 2. MMQ -pain:3→1 -decrease in concentration: 2→0 -negative feelings:3→0	This case report sowed and effectiveness of using ORS according to Diagnostic system based on Shanghanlun provisions on dysmenorrhea.

Jang et al./2014/Korean	case report	1(F/47)	- ORS EX:3g, 3 times/day, 3 months		1.BP	1.BP - SBP/DBP:190/120→118/82	This shows some possibility to control hypertension using ORS.
Park/2015/Korea n	case report	1(F/26)	- ORS;120cc, 3 times/day, 50 days		1. ISI	1. ISI - first visit; 24(severe) - after 15 days; 10(moderate) - after 38 days; 1(not significant)	The patient completely recovered from insomnia and daytime symptoms as treated by ORS decoction according to Diagnostic system based on Shanghanlun provisions.
Takeda et al./2017/English	case control study	72(M)	[group1] - ORS (n=16) [group1-1] age-matched with group 2-1 (n=14) group2; median age 1, 0-8 (n=56) group2-1; (n=14)	[group2] - no medication (n=56) [group2-1] age-matched with group1-1 (n=14)	1 resolution rate 2.incidence of surgery	1. resolution rate - group1; 87.5%(14/16) - group2; 41.0%(23/56) - group1-1;85.7%(12/14) - group2-1;50.0%(7/14) 2. incidence of surgery - group1; 1/16 - group2; 25/56 - group1-1;1/14 - group2-1;6/14	ORS can effectively promote the resolution of spermatic cord hydrocele in children and may be a valid treatment choice for this condition.
Suzuki H et al/2009 Feb/english	case report	1(M/58)	ORS		1. ophthalmological diagnosis 2. renal biopsy 3. DLST	1. uveitis suspected 2. tubulointestinal nephritis suspected 3. DLST; 2.5 (normal; <1.8) positive	This is the first case in which the use of "ORS" was causally related to TINU syndrome.

VAS; Visual Analogue Scale, MMQ; Moos Menstrual Questionnaire, BP; Blood Pressure, ISI; Insomnia Severity Index, DLST; Drug-induced Lymphocyte-Stimulating Test.

2014년 Heo<sup>32)</sup>는 傷寒論의 辨病진단체계에 근거하여 五苓散으로 월경통을 치료한 증례를 보고하였다. 월경통으로 내원한 22살의 여성 환자가 五苓散 한 달간 복용하였더니 VAS(Visual Analogue Scale)의 월경통의 정도가 떨어졌고, 월경통이 가장 심한 정도가 내려간 것을 관찰 할 수 있었다. 또한 Moos Menstrual Questionnaire에서 통증의 정도를 기존 3에서 1이라 답했고 집중력 저하는 2에서 0, 부정적 감정은 3에서 0으로 떨어졌다고 답하였다.

2014년 장 등<sup>33)</sup>은 五苓散 단일 투여를 통한 일차성 고혈압 치험례를 보고하였다. 고혈압인 47세 여성에게 五苓散 3달간 투여 하였을 때 혈압이 190/120에서 118/82로 떨어지는 것을 관찰하여 증례보고하였다.

2015년 박<sup>34)</sup>은 五苓散으로 호전된 일차성 불면증에 대해 증례보고하였다. 26세의 여성인 불면증 환자의 severity index를 측정하였을 때 임상적 불면증인 24였는데 五苓散을 120cc씩 하루 3번 50일간 섭취하였더니 severity index가 1로 줄어들었다.

2017년 Takeda 등<sup>35)</sup>은 소아의 정상 음낭수종의 치료를 위해 五苓散을 이용하는 것의 효과에 대한 실험 연구를 진행하였다. 정상 음낭수종에 걸린 72명의 남자 아이들을 대상으로 16명에게는 五苓散을 투여하고 (Group G) 56명은 약을 투여하지 않은 후(Group C) 두 그룹의 나이와 인원수를 동일하게 선발하여 Group G에서 Group g라 하고, Group C에서 Group c라 명명한 후 비교를 진행하였다. 五苓散을 투여한 그룹은 관찰 초기 6개월 동안 치료된 수가 더 많았고, 음낭수종 수술 진행 수도 더 적었다. 또한 발병이후 치료까지의 기간에 있어서는 group G가 group C보다 유의하게 짧았으나, group g와 group c는 차이가 없었다. 이 후향적 연구를 통해 五苓散이 소아의 정상 음낭수종에 유의한 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

2009년 Suzuki 등<sup>36)</sup>은 발열과 관절통을 호소하는 58세 남성 환자를 병력과 모양체 출혈을 근거로 TINU 증후군으로 의심하였다. 약물 유발성 림프구 자극검사에 五苓散이 양성반응을 보였으며, 이를 근거로 五苓散 복용이 TINU 증후군을 유발한 것으로 추정된다는 증례를 최초로 보고하였다.

#### IV. 考察

오령산은 『方劑學』<sup>3)</sup>에서 祛濕濟로 분류되어 水濕

內停으로 나타나는 頭痛, 小便不利, 口渴 등을 수반하는 다수의 질환에 사용되는 한약으로 알려져 있으며, 이는 『傷寒論』<sup>1)</sup>에서 汗出, 渴 등의 핵심단어를 포함하는 條文의 치료법으로 기록된 것과 관계되어 있다. 국내외의 다양한 한의학 임상연구자들은 이러한 측면에서 五苓散을 두면부, 비뇨기계, 부종, 고혈압, 음낭수종 등의 질환에 사용해왔다. 본 연구에서는 五苓散에 대한 임상연구가 관찰적 연구와 실험적 연구의 두 가지 측면에서 일정 수준의 근거를 구축하고 있는지를 확인하고자 23개의 임상연구 논문을 분석하였다. 그 결과 오령산이 두면부 질환<sup>14-21)</sup>, 비뇨기계 질환<sup>22-26)</sup>, 부종<sup>27-29)</sup>, 보조제<sup>30-31)</sup>, 월경통<sup>32)</sup>, 일차성 고혈압<sup>33)</sup>, 일차성 불면증<sup>34)</sup>, 음낭수종<sup>35)</sup> 등의 목적으로 응용될 수 있는 근거가 형성되어 있음을 알 수 있었다. 한편, TINU 증후군을 유발시키는 1건의 증례<sup>36)</sup>를 고려할 때, 오령산을 복용한 환자의 경과를 관찰할 때 주의가 필요가 있음을 확인 할 수 있었다.

경막하출혈(subdural hematoma)이란 뇌의 경막과 지주막 아래 공간에 혈액이 고이는 것을 말한다. 만성경막하출혈의 증상은 행동의 변화, 시야 결손, 경련, 두통, 편측마비 등을 아우른다<sup>37)</sup>. 五苓散에 대하여 大塚敬節<sup>4)</sup>은 구갈, 소변불리를 동반하는 두통에는 특히 좋으나, 그러한 조건이 확인되지 않는 다양한 두통에도 유효한 치험을 다수 언급한 바 있다. 경막하출혈은 정확하게 大塚敬節이 언급한 두통은 아니겠으나, 五苓散을 만성경막하출혈에 대한 한약으로 사용하여 효과가 있다는 임상근거를 본 연구를 통해 확인할 수 있었다.

특히 2009년 Miyagami 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 증상이 없거나 적은 만성경막하출혈중(CSDH, Chronic Subdural Hematoma)에 대해 五苓散을 복용하였을 때 혈종이 소멸하거나 혈종의 최장직경 감소를 관찰하여 五苓散의 치료 효과를 입증하였다. 2012년 Wakabayashi 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 만성경막하출혈에 천두술을 실시했을 때의 재발을 五苓散과 트라넥사민산(Tranexamic Acid)의 복합약이 방지할 수 있음을 나타냈다. 또한 2013년 Okamura 등과 2015년 Yasunaga 등은 CSDH에 천두술을 실시한 환자를 대상으로 재발 요인과 五苓散의 효과에 대한 분석을 진행하였다. Okamura 등<sup>16)</sup>은 CT상의 정중선전위와 초기 혈종압이 주요 재발 예측인자임을 분석하며 五苓散과 재발방지의 연관성에 대해서는 추후에 연구가 필요함을 시사했다. Yasunaga





등<sup>17)</sup>은 재수술과 五苓散 사이의 관계를 입증하여 五苓散을 섭취한 군이 명확히 낮은 재수술 비율을 보임을 드러냈다. 뿐만 아니라 Cho 등<sup>18)</sup>은 수차례 CSDH가 재발하던 환자가 五苓散 복용 후에 더 이상 CSDH가 재발하지 않은 증례, 정은 CSDH 환자에게 五苓散을 투여하여 치료 한 결과 CSDH가 축소된 증례를 보고하며 CSDH의 재발 및 치료 시 五苓散의 효과에 대해 다방면으로 입증되었음을 알 수 있었다.

수두증(hydrocephalus)은 뇌에 과도한 체액이 축적된 것을 말하며, 뇌척수액이 물리적으로 순환되지 않아 발생한 폐쇄성 수두증과 뇌척수액이 재흡수되지 않아서 발생하는 교통성 수두증이 있다. 정상압 수두증(Normal Pressure Hydrocephalus)은 교통성 수두증의 한 종류로서 보행 장애, 치매, 요실금의 증상이 동반되는 증상이다. 정상압 수두증은 뇌수막염, 외상, 지주막하출혈 등에 의하여 이차성으로 발생하기도 하지만, 대부분은 원인이 없는 특발성이다<sup>39)</sup>. 2004년 고 등<sup>20)</sup>의 증례는 보행 장애, 요실금, 치매를 주소로 하는 71세 남성 환자에게 五苓散을 사용하여 호전된 특발성 정상압 수두증 환자의 경우인 것으로 판단되며, 향후 이러한 환자들에 대하여 적절한 치료법으로 五苓散을 사용할 수 있는 가능성을 확인했다는 점에서 의미가 있는 연구이다.

급성 저음역 청력손상(Acute Low-Tone Hearing Loss, ALHL)은 돌발적으로 70dB 이상의 125, 250, 500 Hz의 저주파의 청력과 60dB 이하의 2, 4, 8 kHz의 고주파의 청력 손상이 발생하는 증상이다. 이는 와우각 수중 혹은 메니에르 증후군의 초기단계와 관계되는데, 메니에르 증후군으로의 진행률은 11%에 달하는 매우 중요한 단계로서, 스테로이드나 이노제를 사용하고 있다<sup>40)</sup>. 2012년 Okada K 등<sup>21)</sup>의 연구에서는 178개의 ALHL 사례에 스테로이드-五苓散 조합 다음으로 五苓散 단독 투여가 효과적인 것을 확인한 바 있었다.

요로결석은 소변 내의 칼슘과다가 상부관 결석의 가장 흔한 원인이며, 칼슘옥살산은 요로 결석의 성분 중 가장 흔한 종류이다. 결석의 증상은 서혜부로 방산하는 요통이 전형적인 증상이며, 배뇨장애, 빈뇨, 급박뇨가 동반된다<sup>41)</sup>. 신장결석의 치료법으로는 외과적 치료 외에 내과적 치료로서 식사와 물 섭취에 대한 지시와 Thiazide 이노제 등이 사용된다. 1998년 Yoshimura 등<sup>22)</sup>의 연구와 2013년 Lin 등<sup>23)</sup>의 연구

에서는 五苓散이 calcium oxalate의 신장 내 결석형성을 억제한다는 연구가 진행된 바 있는데, 이는 신장 결석에 대한 예방 및 치료적 효과에 대한 중요한 연구 성과이다.

하부요로감염은 주로 요도염과 방광염을 말하며 대체로 표면 점막에 염증이 진행되므로, 배뇨통, 뇨의 절박, 빈뇨 등의 증상이 주요 증상이며, 소변 검사상 세균이 아주 소수만 존재하더라도 요로감염으로 인정한다. 역학적으로는 catheter 관련 감염과 nasal catheter 관련 감염으로 구분할 정도로 catheter는 요로감염의 중요한 유발인자이다<sup>41)</sup>. 2012년 정 등<sup>25)</sup>은 하부요로감염 환자의 경우 五苓散을 복용하면서 호전된 4증례를 보고한 바 있는데 이는 상당히 주의할 만한 보고로 보인다. 한편, 병원에 입원하여 단기 설치 요도 catheter를 장착한 환자의 10-15%에서 세균뇨가 발생하며, 광범위한 항생제 내성을 갖는 것으로 알려져 있다<sup>42)</sup>. 2017년 Lin은 코호트 연구를 통해서 치매 환자의 catheter 관련 하부요로감염 증상에 대하여 五苓散이 어느 정도의 효과가 있다는 점을 보고하였다. 항생제는 내성균의 발생과 관련된 의학적 위험 요소가 있으며, 내성균에 의한 질환의 경우 일반적인 치료법을 통해 쉽게 치료되지 않는 경우가 많은데 五苓散을 이용하여 예방적 효과가 있다는 것을 상당히 신뢰도 있는 연구를 통하여 보고된 점은 五苓散의 임상적 활용에 있어서 반드시 주목해야 할 점인 것으로 사료된다.

임신 3분기 중반이 되면 태반젖샘자극호르몬, 심방 나트륨배설촉진인자, 혈장 레닌 활성도의 증가 등으로 인해 혈액량이 임신 초기에 비해 40-45% 증가하게 된다. 그리고 임신말기에 이르면 혈중 cortisol 농도는 2-3배로 증가하고, renin, angiotensin II, aldosterone 등의 분비가 증가하는 등 체액량이 늘어나는 내분비적인 여건이 조성된다. 이러한 기전에 의하여 임신 중에는 체내 수분량이 최대 6-8L 증가하는 것으로 추정되며<sup>43)</sup>, 증가한 수분 중 세포외액이 4-6L, 간질액이 1-2L으로 이는 임신 중 부종을 충분히 설명할 수 있는 양이다. 2013년 Makimoto 등<sup>27)</sup>은 임신부들을 대상으로 앞 정강이뼈 부종을 가진 환자들에게 五苓散을 투여하여 양수주머니(Amniotic pocket, AP)수를 비교한 결과 五苓散이 임신부종으로 인한 양수 과소증을 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 임신 말기로 갈수록 심해지는 하체의 부종은 임

상에서 흔히 관찰할 수 있는 증상이며, 이를 치료할 수 있는 안전한 치료법 개발을 위해 五苓散에 대한 연구를 지속할 필요가 있다.

림프부종은 림프계 손상이나 기능 이상에 의하여 림프액 수송 능력 저하에 의해 신체의 내외기관에 국소적 또는 전신적으로 발생하는 부종이다. 그 중 이차성 림프부종은 일차성보다 흔하게 발생된다. 그동안 부인암 치료 후 발생하는 하지 림프부종의 발생에 대해서는 이미 다수 보고된 바 있으며, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암 및 외음부암 등 다양한 암종 치료에 의하여 발생한다<sup>44)</sup>. 2013년 Lee 등<sup>28)</sup>은 두 가지 증례를 통해 자궁경부암 수술 이후 발생한 하지림프부종에 五苓散이 효과적인 것으로 추정되는 증례를 보고한 바 있다. 또한 2015년 Komiyama 등<sup>29)</sup>은 자궁내막암이나 자궁경부암 수술 후 발생하는 하복부 림프부종을 개선하는데 五苓散 투여가 효과적이며, 五苓散과 함께 柴苓湯이나 藿香正氣散을 병행 투여함으로써 더 나은 부종 감소율, 복부둘레, 호전반응까지의 시간 등에 있어서 더 양호한 결과를 얻을 수 있었음을 보고하였다. 향후 세계적으로 암 발생율의 증가와 더불어 종양에 의한 이차성 림프부종은 더욱 흔하게 임상에서 접할 수 있을 것으로 사료되는 바, Lee 등과 Komiyama 등의 임상연구 결과는 미래 한의학 임상에 중요한 자료인 것으로 사료된다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI)는 세로토닌 전달체를 억제하는 약물로서 대표적인 약으로는 Fluoxetine(상품명:프로작)이 있다. 그러나 SSRI는 뇌뿐만 아니라 신체 내에서 세로토닌 신경계를 활성화 시켜, 위장관에서 구역, 위장관 운동 이상항진, 설사 및 다른 위장관 증상을 유발한다<sup>45)</sup>. 2003년 Yamada 등<sup>30)</sup>은 五苓散이 이러한 SSRI의 부작용을 경감시키는가에 대한 연구를 진행한 바 있으며, 결과 메스꺼움과 소화불량 증상이 부작용 없이 대부분 호전되었다. 우울증은 세계적으로 사망과 관련되어 있는 주요 질환 중의 하나이며 현재로서는 SSRI가 주요한 약으로 사용되고 있으므로, 五苓散으로 이와 관련된 부작용을 조절하는 것에 대한 연구는 지속적으로 진행할 필요가 있다.

월경통은 월경출혈과 함께 시작되는 하복부의 경련통을 말하며 오심, 설사, 피로, 두통이 동반된다. 2014년 허<sup>32)</sup>는 22세 여성의 3년간 지속된 원발성 월경통 환자의 병력상 ‘脈浮數’, ‘煩渴’로 해석될 수 있

는 개체적 특성을 확인하고 그것이 월경통과 관계되어 있다는 확인을 한 다음 『傷寒論』 辨太陽病 72번 조문으로 진단하여 五苓散을 처방하였다. 그 결과 복용 1개월만에 월경통의 정도(VAS 6.5 →1.0), 생활에 미치는 악영향 등에 호전을 확인하였다. 부인과 질환에는 血과 관련된 처방들이 일반적으로 사용되지만, 본 증례에서는 『傷寒論』 원문에 의거한 새로운 진단방식을 통해 五苓散을 응용한 증례로서 향후 『傷寒論』 연구 방향에 대한 새로운 측면을 제시한 연구로 볼 수 있다.

고혈압은 수축기와 이완기의 혈압이 상승되어 있는 상태를 말하며, 대부분의 고혈압 환자는 일차성으로 혈압을 상승시킬만한 다른 질환을 확인할 수 없다. 장기적으로 관상동맥질환, 심부전증, 허혈 혹은 출혈성 뇌졸중 등 심혈관계 질환의 위험도를 상승시키므로 혈압의 저하를 목표로 다양한 치료법을 이용하고 있다. 생활요법 외에 이뇨제, 레닌안지오텐신 차단제, 알도스테론 길항제 등이 사용되고 있으나 여전히 약물요법에는 다양한 부작용이 동반되고 있고 근본적인 원인이 밝혀지지 않아 다양한 치료법의 개발을 위해 노력하고 있다. 2014년 장 등<sup>33)</sup>의 연구에서는 기존 한의학에서 고혈압을 肝陽上亢 등으로 변증 인식한 것과는 달리 이수제를 사용한 접근 방식으로 항고혈압제 중 thiazide류 약물의 이뇨작용과 유사하게 해석하여 고혈압 환자에 대하여 五苓散을 투여하여 호전된 증례를 보고한 바 있다. 한의학은 다소 대중적이라기보다는 개체특이적인 현상을 유도하는 치료법이라고 볼 수 있는데, 그러한 측면에서 이러한 증례는 유사한 조건의 고혈압 환자에게 새로운 치료원칙으로서 제시될 수 있다. 실제 五苓散의 고혈압치료에 대하여 국내에서는 2013년 이 등<sup>46)</sup>과 2017년 정 등<sup>47)</sup>에 의하여 임상연구 분석과, 문헌적 고찰에 관한 연구가 진행된 바 있으나 향후 RCT 정도의 신뢰수준에 있는 연구가 필요한 것으로 판단된다.

일차성 불면증, 혹은 원발성 불면증은 뚜렷한 의학적, 정신적 질환이 없이 진행되는 불면증을 말하며, DSM-4에 의하면 적어도 1개월 이상 수면의 시작이나 유지의 어려움 또는 현저한 원기가 회복되지 않는 수면을 주소로 하는 등의 조건을 포함하고 있다. 2015년 박<sup>34)</sup>은 환자의 일차성 불면증에 五苓散을 투여하여 호전된 증례를 보고한 바 있는데, 변증 진단상 太陽之爲病, 脈浮, 頭項強痛, 惡寒을 목표로 五苓散을 응용하였다는 점이 주목할 만하다. 또한 환자의

임상증상을 煩燥不眠, 發汗後 大汗出, 胃中乾燥, 欲將飲水者, 少少與飲之, 微熱消渴과 연관 지어 진단에 활용하였다. 일차성 불면증은 1년간 성인 3명 중 1명이 경험하는 것으로 보고되어 매우 높은 유병률을 보이는 질환이다. 따라서 향후 추가적인 임상연구를 통하여 충분한 근거를 확보하기 위하여 노력할 필요가 있다.

음낭수종은 태아기에 고환의 일부와 함께 음낭으로 내려온 복막이 막히지 않고 장액이 고이는 것을 말한다<sup>48)</sup>. 정삭음낭수종(spermatic cord hydrocele)은 서혜관과 상부음낭에 있는 정삭을 따라 체액이 축적되는 질환으로 교통성(funicular)인 것은 교통성 음낭수종과 마찬가지로 대부분 자발적으로 정상이 되지만, 포낭성(encysted)인 경우 자발적으로 호전되지 않고 유년기를 넘기는 경우가거나, 초발 연령이 늦은 경우는 수술적 요법이 권장된다<sup>49)</sup>. 2017년 Takeda 등<sup>35)</sup>은 五苓散을 정삭음낭수종 환자에게 투여하고 五苓散을 투여하지 않은 그룹과 비교한 결과 五苓散을 투여한 그룹은 관찰 초기 6개월 동안 치료된 환자의 수가 더 많았고, 음낭수종 수술 진행 수도 더 적었다. 소아에게는 수술적 요법이 성장 지연 등 다양한 발달에 영향을 미칠 수 있으므로 五苓散의 이와 같은 효능은 향후 정삭음낭수종에 대한 효과적인 비수술적 치료제로서의 의미가 있다.

TINU 증후군(Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome)은 요세관 간질성 신염과 포도막염이 진행되지만, 환자가 이러한 상황을 일으킬만한 다른 신체적 문제가 없는 경우를 말한다. TINU 증후군은 돌발적으로 양측 눈에 포도막에 염증이 발생하여 충혈, 동통, 광과민증이 나타나는 것이 특징으로, 약물 혹은 감염 등과 관련된 면역반응과 관련이 되어 있는 것으로 추정되나 아직 원인을 정확하게 규명하지 못한 특발성 질환이다<sup>50)</sup>. 2009년 Suzuki 등<sup>36)</sup>의 증례에서는 五苓散을 복용한 이후 TINU 증후군이 발생된 것으로 추정된다고 보고한 바 있으므로 향후 五苓散 투여 환자에게서는 청력과 관련된 증상이 발생하는지 주의해야 할 것이다.

한편, 전통의학정보포털 OASIS에서도 인지도 높은 방제와 관련된 국내·외의 논문들을 취합하여 처방정보, 이화학정보, 전임상정보, 독성정보, 임상정보, 부작용 등에 대하여 핵심적인 정보를 요약하여 제공하고 있다. 그러나 오령산에 대한 임상정보 게시 내용

<sup>51)</sup>과 본 연구결과를 비교하여 검토한 결과, 참고문헌으로 사용하고 있는 논문에 있어서 차이를 확인할 수 있었다. OASIS는 중국어, 일본어로 기술된 논문이 비교적 많았고, 본 연구에서는 영어로 기술된 논문이 비교적 많았으며, 본 연구에서는 부작용으로 TINU 증후군 등에 대한 내용이 검토되었으나 OASIS에서는 부작용에 대한 내용이 고찰되지 않았다. 이는 검색어, 검색시기 등 조건의 불일치로 인한 차이인 것으로 판단되며 향후 검토가 필요한 내용인 것으로 사료된다.

위와 같이 본 연구는 오령산과 관련된 임상연구 문헌들을 검토하였으나, 아직 연구자 어학적 역량의 한계로 인하여 중국어, 일본어 논문을 고찰하지 못한 점이 아쉬운 점이다. 그러나 상한론에서 언급된 頭痛, 小便不利 등으로 기록된 임상적 응용 지침이 현대의학에서 만성 경막하출혈, 수두, 급성 저음역 청력소실 등 두면부 질환<sup>14-21)</sup>을 치료하는 처방으로 응용할 수 있거나, 小便不利를 결석, 요로계 감염 등 비뇨기계 질환<sup>22-26)</sup>과 부종<sup>27-29)</sup> 등에 대한 치료제로 활용할 수 있을 가능성을 검토하였다. 이러한 점에서 한의학 고문헌 연구의 미래지향적 가치 추구의 한 가지 방법을 제시하는 데에는 충분한 것으로 사료된다.

항우울제 및 수술로 인한 부작용으로서 위장관 증상이 나타나는 경우 보조제로 사용한 경우<sup>30)31)</sup>는 RCT 수준의 연구까지 이루어진 것으로 보아, 이미 한약과 현대의학의 기술은 충분히 병존 모델을 제시하고 있는 것으로 보인다. 다른 분야에서도 이러한 보조제로서의 연구를 진행할 만한 법적, 제도적 개선을 통해 인류의 건강을 위해 기여할 수 있는 새로운 기회를 창출할 필요가 있다. 월경통<sup>32)</sup>, 일차성 고혈압<sup>33)</sup>, 일차성 불면증<sup>34)</sup>, 음낭수종<sup>35)</sup> 등의 목적으로 응용될 수 있는 근거는 아직 증례 수준에 머물러 있으나, 추가적인 임상근거 구축을 위한 연구를 지속할 필요가 있을 것이다. 한편, TINU 증후군을 유발시키는 1건의 증례<sup>36)</sup>를 고려할 때, 오령산을 복용한 환자의 경과를 관찰할 때 주의가 필요가 있음을 확인 할 수 있었다.

## V. 結論

五苓散에 대한 국내외의 23개 임상논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 五苓散이 두면부 질환(만성 경막하 혈종, 수두증, 급성 저음역 청각 손실), 비뇨기계 질환(결석, 요로감염), 각종 부종, 각종 치료에 의해 발생한 위장관 증상, 고혈압과 불면증 등에 대한 치료법으로 응용될 수 있는 임상적 근거가 구축되어 있음을 알 수 있었다.
2. 한편, TINU 증후군을 유발시키는 1건의 증례를 고려할 때, 五苓散 복용 중인 환자의 경과를 관찰할 때 주의를 기울일 필요가 있다.

## References

1. Moon JJ, Ahn GS, Kim SH, Park JH, Kim DH, Choi DY, et al. ShangHanLunJeongHae. Seoul : Publicaton HanEuiMunHwaSa. 2010 : 176-82, 329.
2. Lee SI, Cho HR. The Comparisons of Shanghanlun. Korean Medical Association of clinical Sanghan-Geumgwe. 2015 : 203
3. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI, Seo YB, Shin SS, Lee SI, Lee JC, Lee KH, Jeong JG, Ju YS, Choi HY. Formula Study. Seoul : Younglimsa. 2006 : 504-5.
4. Otsuka K. Explanation in Symptomatical Practice of Kampo-Medicine. Wonju : Euibangseolim. 2013 : 27, 34, 69.
5. The society of Korean Medicine. EvidenceBased of Korean Medicine Treatment. Seoul. Publicaton Gunja. 2011 : 2.
6. The Japan Society for Oriental Medicine EBM Special Committee. Herbal Formula of EvidenceBased. Seoul. Korea Medical Book. 2004.
7. Kim JH, Shin HG. Analysis of biological experiment on Oryeong-san (Wuling-san). Journal of korean oriental internal medicine. 2012 ; 33(1) : 69-82.
8. Park HY, Hwang YH, Ha JH, Jeong GY, Ma JY. Acute Toxicity Study on Oryeong-san in Mice. Journal of korean oriental herbal formula study. 2013 ; 21(1) : 111-18.
9. Bang JG. A Study on Syndromes of Oryeongsan. Journal of Oriental Medical Classics. 2007 ; 20(1) : 151-64.
10. Kim HY, Ryu HY. A Literature Review on the Internal Medicine of Oryeongsan. Journal of korean oriental internal medicine. 1993 ; 14(2) : 79-91.
11. Jeong MJ, Gang GY, Gang JY, Yun JH, Choe YM, Kim HJ, Seon SH, Jang YS. An Overview of the Applicability of Oryung-san as an Antihypertensive Agent. Journal of korean oriental internal medicine. 2017 ; 38(4) : 443-54.
12. Lee HY, Gang GY, Lee E, Lee SH, Han CH, Jang IS. A Systematic Review on Antihypertensive Effects of Oryeong-san. Journal of korean oriental internal medicine. 2013 ; 34(3) : 289-97.
13. David AG, Kenneth FS. an overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet. 2002 ; 359(9300) : 57-61.
14. Miyagami M, Kagawa Y. Effectiveness of Kampo medicine Gorei-San for chronic subdural hematoma. No Shinkei Geka. Neurological Surgery. 2009 ; 37(8) : 765-70.
15. Wakabayashi Y, Yamashita M, Asano T, Yamada A, Kenai H, Kondoh Y, Hori Y, Nagatomi H. Effect of Gorei-san with tranexamic acid for preventing recurrence of chronic subdural hematoma. No Shinkei Geka. Neurological Surgery. 2012 ; 40(11) : 967-71.
16. Okamura A, Kawamoto Y, Sakoda E, Murakami T, Hara T. Evaluation of recurrence factors and Gorei-san administration for chronic subdural hematoma after percutaneous subdural tapping. Hiroshima J Med Sci. 2013 ; 62(4) : 77-82.
17. Yasunaga H. Effect of Japanese Herbal Kampo Medicine Goreisan on Reoperation Rates after Burr-Hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: Analysis of a National Inpatient Database. Evid Based Complement Alternat Med. 2015 ; 2015.



18. Cho KH, Kwon S, Jung WS, Moon SK. Herbal Medicine, Oreongsan for Recurrent Chronic Subdural Hematoma: A Case Report. *Explore: The Journal Of Science & Healing*. 2017 ; 13(2) : 139-41
19. Jeong YG, Kim SB, Yang JY, Mun SG, Jeong YS, Gwon SW, Jo GH. Two Case Studies of the Use of Oreong-san for a Chronic Subdural Hematoma. *Journal of korean oriental internal medicine*. 2017 ; 38(3) : 259-63.
20. Go HY, Jeong SM, Im YM, Park JS, Jeon CY. A Case Report of Normal Pressure Hydrocephalus. *Journal of korean oriental internal medicine*. 2004 ; 25(4) : 221-6.
21. Okada K, Ishimoto S, Fujimaki Y, Yamasoba T. Trial of Chinese medicine Wu-Ling-San for acute low-tone hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012 ; 74(3) : 158-63.
22. Yoshimura K, Miyake O, Okuyama A, Yoshioka T, Honda M, Yamaguchi S, Koide T. Effect of chorei-to and gorei-san on calcium oxalate crystallization in human urine. *Hinyokika Kiyo*. 1998 ; 44(1) : 13-6.
23. Lin E, Ho L, Lin MS, Huang MH, Chen WC. Wu-Ling-San formula prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis – a prospective randomized controlled trial. *J Tradit Complement Altern Med*. 2013 ; 10(5) : 199-209.
24. Wu SY, Chen HY, Tsai KS, Chiang JH, Muo CH, Sung FC, Chen YH, Chen WC. Long-Term Therapy With Wu-Ling-San, a Popular Antilithic Chinese Herbal Formula, Did Not Prevent Subsequent Stone Surgery: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Inquiry*. 2016 ; 53.
25. Jeong EH, Yu JE, Choe GH, Yu DY. Four Cases Report of the Female Lower Urinary Tract Infection with Oryeong-san. *The Journal Of Oriental Gynecology*. 2012 ; 25(4) : 134-43.
26. Lin SK, Lin PH, Hsu RJ, Chuang HC, Liu JM. Traditional Chinese medicine therapy reduces the catheter indwelling risk in dementia patients with difficult voiding symptoms. *J Ethnopharmacol*. 2017 ; 203 : 120-6.
27. Makimoto F, Akiyama J, Sato K, Watanabe K, Ushiroyama T. Amniotic pocket changes following Wu-Ling-San treatment for gestational edema. *Am J Chin Med*. 2013 ; 41(2) : 293-9.
28. Lee JY, Chae J, Jeong UH, Lee SG, Jeong HS. Two Cases of Cancer-induced Lymphedema Patients Treated with Oryeongsan. *Journal of korean oriental internal medicine*. 2013 ; 34(3) : 322-28.
29. Komiyama S, Takeya C, Takahashi R, Yamamoto Y, Kubushiro K. Feasibility study on the effectiveness of Goreisan-based Kampo therapy for lower abdominal lymphedema after retroperitoneal lymphadenectomy via extraperitoneal approach. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 ; 41(9) : 1449-56.
30. Yamada K, Yagi G, Kanba S. Effectiveness of Gorei-san (TJ-17) for treatment of SSRI-induced nausea and dyspepsia: preliminary observations. *Clin Neuropharmacol*. 2003 ; 26(3) : 112-4.
31. Kori K, Oikawa T, Odaguchi H, Omoto H, Hanawa T, Minami T. Go-rei-San, a Kampo medicine, reduces postoperative nausea and vomiting: a prospective, single-blind, randomized trial. *J Altern Complement Med*. 2013 ; 19(12) : 946-50.
32. Heo J. A Case Report of Dysmenorrhea treated by Oryeong-san based on Shanghanlun provisions. *Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe*. 2014 ; 6(1) : 63-70.
33. Jang IS, Kim MJ, Han HJ, Jeong MJ, Gang SY. Treatment of Primary Hypertension by Oryung-san Monotherapy: a Case Report. 2014 ; 35(1) : 106-10
34. Park JG. A Case Report of Primary Insomnia treated by Oryeong-san decoction. *Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe*.

- 2015 ; 7(1) : 45-52.
35. Takeda N, Tanaka K, Watanabe E, Kakihara T, Watanabe M, Kawahara H. Efficacy of the traditional Japanese medicine goreisan for the resolution of spermatic cord hydrocele in children. *Surg Today*. 2017 ; 48(3) : 175-9.
  36. Suzuki H, Yoshioka K, Miyano M, Maeda I, Yamagami K, Morikawa T, Okada N, Konishi Y, Imanishi M. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome caused by the Chinese herb "Goreisan". *Clin Exp Nephrol*. 2009 ; 13(1) : 73-6.
  37. Sahyouni R, Goshtashi K, Mahmoodi A, Tran DK, Chen JW. Chronic Subdural Hematoma: A Historical and Clinical Perspective. *World Neurosurgery*. 2017 ; 108 : 948-53.
  38. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal pressure: A treatable syndrome. *New England journal of medicine*. 1965 ; 273 : 117-49
  39. Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review for General Practitioners. *Gerontology & Geriatric Medicine*. 2016 ; 2:1-6.
  40. Roh KJ, Lee EJ, Park AY, Choi BI, Son EJ. Long-Term Outcomes of Acute Low-Tone Hearing Loss. *Journal of Audiology and Otolology*. 2015 ; 19(2) : 74-8.
  41. Bullock N, Doble A, Turner W, Cuckow P. *Urology - An Illustrated Color Text*. Publicaton Gunja. 2010 : 54-9.
  42. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Internal Medicine*. Seoul : MIP. 2010 : 2195-6.
  43. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics*. Publicaton Gunja. 2007 : 773,811,816.
  44. The Korean Society of Lymphedema. *Lymphedema*. Publicaton Gunja. 2012 : 34, 37-8, 49.
  45. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. Seoul : Beommuneducation. 2014 : 535, 547.
  46. Lee HY, Kang1KW, Lee E, Lee SH, Han CH, Jang IS. A Systematic Review on Antihypertensive Effects of Oryeong-san. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2013 ; 34(3) : 289-97.
  47. Jeong MJ, Kang KW, Kang JY, Yoon JH, Choi YM, Kim HJ, Sun SH, Jang IS. An Overview of the Applicability of Oryung-san as an Antihypertensive Agent. *J. Int. Korean Med*. 2017 ; 38(4) : 443-54.
  48. An HS. *Hong Chang's Pediatrics*. Seoul : MiRaeaeen. 2012 : 922.
  49. Chang YT, Lee JY, Wang JY, Chiou CS, Chang CC. Hydrocele of the spermatic cord in infants and children: its particular characteristics. *Urology*. 2010 ; 76(1) : 82-6.
  50. Linda OO, Peter H, Philip IM, Alastair KD. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017 ; 12 : 128.
  51. "oryeongsan." OASIS Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System. [https://oasis.kiom.re.kr/oasis/pres/prdetailView5.jsp?idx=15&selectn\\_ame=null&srch\\_menu\\_nix=null](https://oasis.kiom.re.kr/oasis/pres/prdetailView5.jsp?idx=15&selectn_ame=null&srch_menu_nix=null)(last modified Aug 6, 2018, accessed Aug 10, 2018.)