



Review Article / 종설

마황탕의 임상연구 논문 분석

신영섭, 정종길, 이승인*

동신대학교 한의과대학 본초방제학교실

An analysis of Clinical Studies on Mahwang-tang

Young-Sub Shin, Jong-Kil Jeong, Soong-In Lee*

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

ABSTRACT

Objective : This study's purpose was to review the clinical studies of Mahwang-tang (MHT).

Method : We searched ten clinical studies of MHT using KISS, RISS, NAVER, PUBMED, Science Direct. Ten papers were sorted by 4 topics, as influenza, pediatric febrile symptoms, contact dermatitis, and adjuvant for chronic hepatitis C. At last we analyzed if these papers are consistent with the keywords of Shanghanlun provisions about MHT.

Results : When summarizing these papers again by topic, there were 4 studies on influenza, 1 study on pediatric febrile symptoms, 1 study on contact dermatitis and 4 studies as an adjuvant for chronic hepatitis C.

Conclusion : These studies were consistent with terms such as fever, headache, aversion to wind, body pain, pain in the lumbar, articular pain written in Shanghanlun provisions. In addition to this, research on anti-depressive effects of MHT is proceeding systematically. However, studies on nosebleeds and pulses are still underdeveloped and further studies are needed.

Key words : Mahuang-Tang, Shanghanlun, influenza, clinical study, review.

I. 서론

마황탕(麻黃湯)은 <상한론>¹⁾ 辨太陽病篇에 기록되어 있는 방제로서 麻黃, 桂枝, 杏仁, 甘草로 구성되어 있으며, <방제학>²⁾에서 辛溫解表劑로 분류되어, 發汗散寒하여 宣肺平喘하는 효능을 이용하여 外感風寒表實證인 惡寒發熱 頭痛身痛 無汗하고 喘하며, 舌苔가 薄白하고, 脈象이 浮緊한 증상을 치료하는 방제로 기록되어 있다.

마황탕의 임상활용에 대한 기록은 <상한론정해>¹⁾에서 유행성 감기, 冷風哮喘, 寒閉失音, 風寒濕痺痛, 비염, 결막염, 소아야뇨증 등에 활용한다고 기록되어 있다. 그리고 <도설한방진료요방>³⁾에는 열성병의 초기, 즉 감기, 유행성 감기, 장티푸스, 폐렴 등에 사용하며, 기관지천식, 류마티스성 질환 등에도 활용한다고 기록되어 있다. 또한 일본의 대표적인 임상가 大塚敬節은 <증후에 의한 한방치료의 실제>⁴⁾에서 두통·안면통, 咳嗽·嘎聲, 불임·유산·난산, 배뇨이상, 발열오한, 출혈 등 다양한 항목에서 마황탕이 임상적으로 유용하다고 하였다.

이러한 마황탕의 임상적 효능은 대체로 마황에 포함되어 있는 ephedrine의 약리학적 효능으로 설명이 가능하다. <한방약리학>⁵⁾에 의하면 마황의 효과는 주로 ephedrine 및 pseudoephedrine에 기인하며, 교감신경계의 α -수용체 및 β -수용체에 작용하여, 항천식 작용, 관상동맥, 뇌 및 근육 내 혈관에 대한 이완작용, 피부 및 신장 혈관에 대한 이완작용, 중추신경계 흥분작용, 발한 및 발열 작용 등을 기대할 수 있다고 하였다. 한편, <리핀코트의 그림으로 보는 약리학>⁶⁾에 의하면 마황의 주요 성분인 ephedrine과 pseudoephedrine은 혼합 작용성 아드레날린 작용제로서, ephedrine은 경구로 흡수가 잘되며, 중추신경계까지 잘 침투하는 약물로 중추신경계 흥분작용, 피로감소, 수면방지 등 작용이 있다고 기록되어 있다.

이와 같이 문헌에 기록된 마황탕의 임상적 적응증에 대해서 약리학적 설명으로 감기, 천식, 관절통, 咳嗽, 발열오한, 출혈 등에 대한 다양한 임상적 효능을 설명할 수 있다.

마황탕에 대한 연구자들의 의견은 감기, 호흡기질환 등에 대해서는 공통적으로 사용을 제안하고 있으나, 야뇨, 비염, 장티푸스, 류마티스, 불임 등 세부적인 내용들에 대해서는 각자 제안하는 바가 다르다. 따라서 본 연구에서는 마황탕에 대한 국내 및 해외의 다양한 논문들을 분석하여, 임상적 근거는 어느 분야에 어느 정도로 구축되어 있는지를 고찰함으로써 마황탕에 대한 기초연구 및 임상연구의 근거를 제공하고자 한다.

II. 자료 및 방법

마황탕에 관한 문헌을 조사하기 위하여, 국내문헌은 KISS(<http://kiss.kstudy.com/>)와 RISS(<http://www.riss.kr>), 네이버 학술정보(<https://academic.naver.com>)를 이용하였고, 해외문헌은 PUBMED(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)와 Science Direct(<http://www.sciencedirect.com>)를 이용하여 검색하였다. 국내포털에서는 “마황탕”을 검색어로 이용하였고, 해외포털에서는 “MaHuang Tang”, “Mao To”, “MaHuang Decoction”, “Maoto”, “Ephedra decoction”을 이용하였다. 2018년 8월 4일 기준으로 전체 검색된 논문은 한글문헌 12건, 영문문헌 58건으로 총 70건이었다. 이 중에서 중복되거나 마황탕이 주요 연구대상이 아닌 12건을 제외하여 58건의 마황탕의 논문을 확인할 수 있었다. 이들은 아래 도표1과 같이 연구방법에 따라 문헌연구 4건, 임상연구 10건, 동물실험연구 20건, 세포실험연구 9건, 성분분석연구 6건, 약동학연구 7건, 항균효능 1건, 시스템약물학적 연구 1건으로 분류할 수 있다.

*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 : February 12, 2019 / Accepted : February 22, 2019

Article research on the web site.
 ; KISS, RISS, NAVER, Pubmed, Science direct

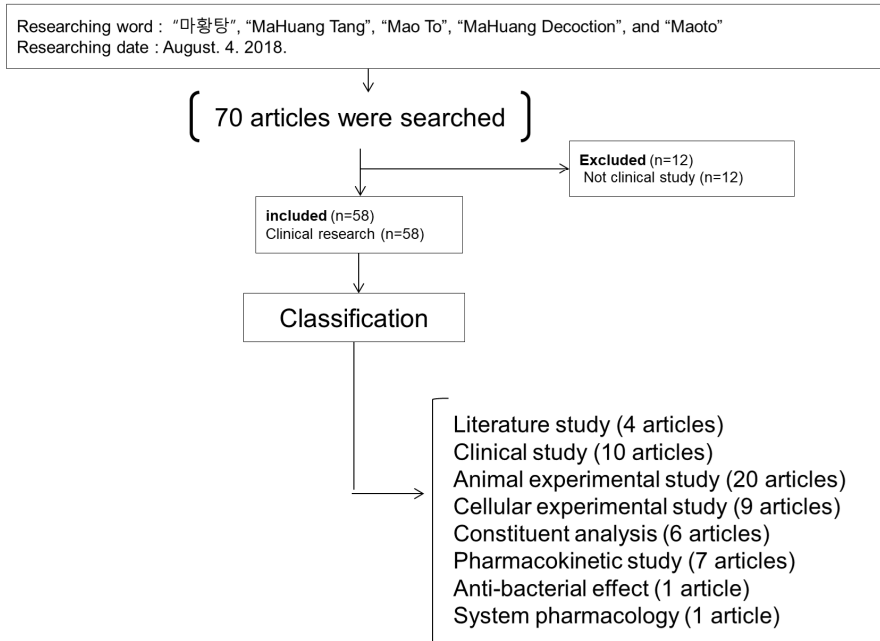


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process and classification.

이 중에서 마황탕에 대한 임상연구 논문은 10건이 4건으로 분류되었다. 이를 도표로 정리하면 아래
 있으며, 임상분야별로 분류하면 독감 4건, 소아발열 Table 1과 같다.
 증후군 1건, 접촉성피부염 1건, C형 간염 치료 보조

Table 1. The list of the clinical studies about Mahwang-tang

Detail	Authors	Year	Method	Title	Language	No.
Influenza	Kubo <i>et al.</i>	2007	NRCT	Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A influenza infection in children.	English	1
	Chibana	2010	Case Control Study	Clinical review of 1,017 influenza A cases between weeks 30 and 35 weeks in 2009.	Japanese	2
	Toriumi <i>et al.</i>	2012	NRCT	Utility of Maoto in an influenza season where reduced effectiveness of oseltamivir was observed – a clinical, non-randomized study in children.	Dutch	3
	Nabeshima <i>et al.</i>	2012	RCT	A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza.	English	4
Pediatric febrile symptoms	Nishimura <i>et al.</i>	2009	NRCT	Pharmaceutical analysis and clinical efficacy of Kampo medicine, maoto, extract suppository against pediatric febrile symptoms.	Japanese	5
Contact dermatitis	Yun <i>et al.</i>	2016	Case report	A Case Report of Contact Dermatitis treated by Mahwang-tang based on Shanghanlun Provisions	Korean	6

Adjuvant for chronic hepatitis C	Kainuma <i>et al.</i>	2002	NRCT	The efficacy of a herbal medicine in combination with intravenous natural interferon-beta for patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load: a pilot study.	English	7
	Kainuma <i>et al.</i>	2002	NRCT	The efficacy of herbal medicine in reducing the adverse effects of IFN-beta in chronic hepatitis C.	English	8
	Kainuma <i>et al.</i>	2004	NRCT	The effect of a herbal medicine for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C: a pilot study.	English	9
	Kainuma <i>et al.</i>	2004	NRCT	The effects of a herbal medicine in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN-beta.	English	10

RCT, randomized controlled trial; NRCT, non-randomized controlled trial.

III. 본론

마황탕의 인플루엔자에 대한 임상연구 논문은 총 4건(Table 2)이었으며, 인플루엔자 증상 중에서 주로 발열 증상에 대한 효능이 보고되어 있다.

1) 인플루엔자에 관한 임상연구 논문

Table 2. Clinical studies of Mahwang-tang against influenza

Author/Year /Language	Study type	N (M:F/age)	Control group (regimens)	Interventions group (regimen)	Main Results	No.
Kubo <i>et al.</i> /2007/english	NRCT	60 (5 months ~ 13 years)	Oseltamivir 2 mg/kg/dose (n=18)	- MHT 60 mg/kg/dose (n=17) - MHT+Oseltamivir (n=14)	1. The median duration of fever after administration - MHT : 15 h (95% CI 13.2-22.1, p < 0.01) - MHT+Oseltamivir : 18 h (95% CI 15.2-27.7, p < 0.05) - Oseltamivir : 24 h (95% CI 23.5-43.0)	1
Chibana/2010/japanese	Case Control Study	1,017 (M 530: F 487/ median age 17)	- No antiviral Medication (n=333, 33% including 175 for MHT, 140 for acetaminophen, mucolyticagents, antiplasminetc.)	- Oseltamivir (n=606, 60%) - Zanamivir (n=78, 8%)	1. Twelve patients with underlying conditions, such as asthma and COPD out of 1,017 outpatients were hospitalized with respiratory symptoms. 2. MHT is used as a high frequency for treating colds.	2
Toriumi <i>et al.</i> /2012/dutch	NRCT	220 (150 with influenza A, 70 with influenza B)	- MHT group - MHT+Oseltamivir group - MHT+Zanamivir group	- Oseltamivir group - Zanamivir group	1. The mean duration of fever after administration for influenza A (n = 150) - MHT+Oseltamivir group : 31.1 h (p < 0.01 vs Oseltamivir group) - Zanamivir group : 35.2 h (p < 0.05 vs Oseltamivir group) - Oseltamivir group : 56.0 h	3

					<p>2. The mean duration of fever after administration for influenza A, in patients aged ≤ 5 years (n = 54)</p> <ul style="list-style-type: none"> - MHT group : 33.2 h (p < 0.05, vs Oseltamivir group) - MHT+Oseltamivir group : 34.6 h (p < 0.05, vs Oseltamivir group) - Oseltamivir group : 61.4 h <p>3. No significant differences among the groups for influenza B (n = 70)</p>	
Nabeshima et al./2012/english	RCT	48 (18-64)	- MHT group (n=10)	<ul style="list-style-type: none"> - Oseltamivir group (n=8) - Zanamivir group (n=10) 	<p>1. The median duration of fever after administration</p> <ul style="list-style-type: none"> - MHT group : 29 h, (p < 0.05 vs Oseltamivir group) - Oseltamivir group : 46 h - Zanamivir group : 27 h <p>2. No significant differences in the median durations of symptoms among three groups.</p> <p>3. No differences in the viral persistent rates and serum cytokine levels (IFN-α, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α) among three groups.</p>	4

NRCT, non-randomized controlled trial; MHT, Mahwang-tang; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; RCT, randomized controlled trial; IFN- α , interferon α ; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor.

2007년 Kubo 등⁷⁾은 A형 인플루엔자에 걸린 소아에게 마황탕을 경구 복용시켜 그 효과를 oseltamivir와 비교하여 평가하는 임상시험을 수행하였다. 외래 소아환자 중 48 시간 이내의 기간동안 38도 이상의 고열이 있었고, 동반 증상으로 두통, 오한, 피로감 중에 2개 이상의 전신증상이 있고, 기침이나 콧물 중 1개 이상의 호흡기 증상이 있는 5개월에서 13세 사이의 소아 환자 60명을 대상으로 환자-대조군 임상시험을 실시하였다. 그 중에서 최종적으로 인플루엔자로 확진된 49명의 환자를 다음과 같이 분석하였다. 마황탕을 60 mg/kg 농도로 1일 3회 투여한 환자들(M군, n=17)과 Oseltamivir 2 mg/kg 농도로 1일 2회 투여한 환자들(O군, n=18), 마황탕과 Oseltamivir를 병용 투여한 환자들(M+O군, n=14)의 세 그룹으로 나누어 비교한 결과, 인구학적 조건은 세 그룹 간에 차이가 없었다. 호흡기증상이나 기타 대증적인 약물

요법의 사용빈도에는 차이가 없었으나, 치료 후 발열 기간의 중간 값이 O군의 24시간에 비해 M군은 15시간(P<0.01), M+O군 18시간(P<0.05)으로 유의하게 더 짧았다. 발열이 멈춘 후에 활동량은 치료 전과 같아졌으며, 단 한건의 부작용도 없었으며, 입원치료가 필요하지 않았다. 따라서 경구용 마황탕의 투여는 소아에서 A형 인플루엔자 감염으로 인한 발열에 효과적이라고 보고하였다.

2010년 Chibana⁸⁾는 2009년 7월 20일부터 8월 30일까지 Naha 시립 병원에서 외래 진료를 받은 A형 인플루엔자 환자의 증례 1,017건을 분석하였다. 환자들의 연령은 대부분 20세 미만으로 중앙값은 17세였다. 이 중 714명(73%)이 증상 발현 12-24시간 내에 來院했고, 그 중에서 4세 미만의 환자(88%)는 인플루엔자에 걸린 환자와 접촉한 적이 있었다. 환자의 증상을 빈도 순서대로 정리하면, 38°C 이상의 고열(87%),

기침(86.3%), 두통(73%), 관절통(69%), 인후통(65%), 오한(61%), 근육통(50%), 메스꺼움, 구토 및 설사(18%) 순서였다. 그 중에서 606명에게는 oseltamivir, 78명에게는 zanamivir, 175명에게는 마황탕이 처방되었고, 140명에게는 아세트아미노펜, 점액용해제, 항균제 등이 처방되었다. 전체 환자 1,017명 중 333명의 환자에게는 항바이러스 제제를 처방하지 않았으며, 12명이 폐렴(6례)과 천식발작(4례) 등이 발생하여 결국 입원하게 되었는데 대부분 천식, 간경화, 만성심부전 등의 기저질환이 있었던 환자였으며, 인플루엔자 A로 진단되었다. 따라서 천식 악화나 폐렴 발생에 대한 고위험군 환자의 경우는 초기 감기에 아직 인플루엔자 음성으로 진단되더라도, oseltamivir, zanamivir와 같은 항바이러스제 치료가 필요할 수 있다는 점을 시사한다. 또한 본 연구를 통해 일본에서 마황탕이 인플루엔자 A가 의심되는 증상의 치료에 1,017명중 175명의 높은 비중으로 사용되고 있음을 알 수 있었다.

2012년 Toriumi 등⁹⁾은 인플루엔자가 oseltamivir로 잘 치료되지 않는 계절형 소아 인플루엔자 환자에 대한 마황탕의 치료적 효과를 확인하기 위한 임상 실험 연구를 진행하였다. 인플루엔자로 진단받은 220명의 환자를 마황탕 치료 그룹(M), oseltamivir 치료 그룹(O), 마황탕+oseltamivir 치료 그룹(M+O), zanamivir 치료 그룹(Z), 마황탕+zanamivir 치료 그룹(M+Z)으로 나누어 치료하였다. A형 인플루엔자 환자 150명의 치료 후 발열 기간의 평균값을 분석한 결과, O그룹의 평균 발열 지속기간은 56시간이었으나, M그룹은 31.1시간, Z그룹은 35.2시간으로 유의하게 짧았다. 특히 5세 이하의 소아 54명에서는 M그룹과 M+O그룹에서 각각 33.2시간과 34.6시간으로 O그룹의 61.4시간에 비해 더욱 유의성 있는 차이가 확인되었다.

었다. B형 인플루엔자 환자 70명에서는 상기 결과들에 대하여 그룹 간에 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 따라서 마황탕은 oseltamivir와 zanamivir 사용이 어려운 5세 이하 소아 계절형 독감 중에서 A형 인플루엔자에 대하여 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다.

2012년 Nabeshima 등¹⁰⁾은 인플루엔자 치료에 oseltamivir, zanamivir와 마황탕의 효과를 비교하는 RCT 연구를 진행하였다. 인플루엔자 진단 받은 환자 중 발열 증상이 48시간 이내인 환자 48명 중에서 제외기준에 따라 20명을 배제하고, 총 28명의 환자군을 무작위로 배정하여 마황탕 그룹(M) 10명, oseltamivir 그룹(O) 8명, zanamivir 그룹(Z) 10명으로 나누어 분석하였다. 37.5℃ 이상 발열 기간과 환자가 작성한 증상 카드의 총 증상 점수를 분석하였고 바이러스 동정 및 혈청 사이토카인 측정을 1일, 3일 및 5일차에 수행하였다. 치료 후 발열 기간의 중앙값은 M 그룹 29시간, O 그룹 46시간, Z 그룹 27시간으로 M그룹의 발열기간이 O그룹에 비해 유의하게 짧았다. 그러나 총 증상 점수, 바이러스 지속 기간, IFN- α , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 등 혈청 사이토카인 농도에서는 세 그룹 간에 유의한 차이가 없었다. 위 연구를 통해 성인의 계절성 인플루엔자에 대해 마황탕은 임상적으로, 그리고 바이러스학적으로 oseltamivir, zanamivir와 동등한 정도의 효과를 가지고 있음을 알 수 있었다.

2) Pediatric febrile symptoms에 관한 임상연구 논문

마황탕의 발열 증상에 대한 임상연구 논문은 총 1건(Table 3)이었으며, 일본에서 Nishimura 등이 좌약형태의 마황탕에 대한 효능을 보고한 바 있다.

Table 3. Clinical studies of Mahwang-tang against Pediatric febrile symptoms

Author/Year /Language	Study type	N (M:F/age)	Control group (regimens)	Interventions group (regimen)	Main Results	No.
Nishimura et al. /2009 /japanese	NRCT	21 (10 days~9 years)	none	- MHT, 0.5g, suppository type.	1. Body temperature reduction in 17 cases - after : 37.5 (p < 0.001 vs before) - before : 39.5	5

NRCT, non-randomized controlled trial; MHT, Mahwang-tang.

2009년 Nishimura 등¹¹⁾은 소아 발열 증상에 대하여 좌약 형태의 마황탕이 갖는 약리학 및 임상적 효능에 대해 조사하였다. 마황탕 과립을 미세 분쇄하여 0.25-1.0g의 마황탕을 Hosco-H15에 균일하게 분주하고, 고성능 액체 크로마토그래피 방법을 사용하여 추출물 과립 및 좌약에서 마황탕의 지표물질인 l-ephedrine의 함량을 평가하였다. 0.5g의 마황탕 미세분말을 함유한 좌약은 34℃에서 녹는점을 형성했고, 좌약의 상부와 하부 둘 다 동일한 함량의 l-ephedrine을 함유하고 있었으며, 좌약은 실내 온도 4℃와 40℃에서 동일하게 6개월간 l-ephedrine 함량을 95% 이상 유지하였으나, 40℃에서는 추출물 구성성분이 불규칙하게 분포하는 것으로 관찰되었다. 한편, 38.9℃ 이상의 발열 증상을 나타내는 21명의

소아 발열 환자를 대상으로 마황탕을 이용하여 제조한 좌약을 신체조건에 따라 1/3~1/2 개씩, 1-3회 투여하였다. 병인은 원인불명 12명, 인플루엔자 A 4명, Respiratory Syncytial Virus 3명, Epstein-Barr Virus 1명, Epstein-Barr Virus 1명이었으나, 17명의 환자에서 심각한 부작용 없이 체온이 39.5에서 37.5 ℃로 감소하였다. 따라서 마황탕 좌약은 신생아, 영아 및 소아의 발열 증상에 임상적 부작용 없이 적용할 수 있다고 보고하였다.

3) 접촉성 피부염에 관한 임상연구 논문

마황탕의 접촉성피부염에 대한 임상연구 논문은 총 1건(Table 4)이었으며, 한국에서 윤 등¹²⁾이 마황탕으로 호전된 증례에 대한 연구를 보고한 바 있다.

Table 4. Clinical studies of Mahwang-tang against Contact Dermatitis

Author/Year /Language	Study type	N (M:F/age)	Control group (regimens)	Interventions group (regimen)	Main Results	No.
Yun <i>et al.</i> /2016 /korean	case report	1 (F/41)	none	MHT, decoction type, 3 times a day, for 36 days.	1. DLQI - before : 24 - after : 7 2. NRS for itching - before : 8 - after : 4 3. skin findings improved	6

MHT, Mahwang-tang; DLQI, dermatologic life quality index; NRS, numeric rating scale

2016년 윤 등¹²⁾은 <상한론> 변병진단체계를 기반으로 접촉성 피부염을 앓고 있는 41세 여성 환자 1명을 태양병 46번 조문으로 진단하여 마황탕을 36일간 투여하였다. 그 결과, 피부과 삶의 질 지수(Dermatologic Life Quality Index)가 24에서 7로 감소하였고, 수치화 측정지표(Numeric Rating Scale)로 측정된 가려움증의 정도는 8에서 4로 감소하여 호전경과를 확인하였으며 <傷寒論> 고유의 진단체계를 이용한 마황탕의 임상적 유효성을 보고하였다.

4) Adjuvant for chronic hepatitis C에 관한 임상연구 논문

마황탕의 C형 간염 치료에 있어서 보조제로서의 임상적 효능에 대한 연구는 총 4건(Table 5)이었으며, 모두 Kainuma 가 1저자로서 참여한 임상시험 연구이며, 2002-2004년에 발표하였다. C형 간염 치료에 사용되는 IFN 치료는 바이러스의 침입에 대항하는 세포를 활성화하는데 발열, 두통, 근육통, 관절통, 피로감, 우울증 등 감기, 몸살과 같은 부작용이 수반된다. 이에 대하여 마황탕이 치료보조제로서의 역할을 할 수 있는가에 대한 연구를 다음과 같이 체계적으로 수행하였다.

Table 5. Clinical studies of Mahwang-tang as an adjuvant for chronic hepatitis C

Author/Year /Language	Study type	N (M:F/age)	Control group (regimens)	Interventions group (regimen)	Main Results	No.
Kainuma <i>et al.</i> /2002/english	NRCT	18 (8:10/41-70)	none	- IFN-β + MHT (n=18, IFN-β, intravenously, daily for 8 weeks; MHT, oral administration . 3-4 times a day)	1. HCV RNA - end of treatment : 16 of 18 became negative - 6 months of follow-up : 2 of 18 sustained negative 2. Serum ALT levels - end of treatment : 2 of 18 became normal - 6 months of follow-up : 11 of 18 became normal 3. Serum HA levels - before treatment : 120.0 ± 96.0 - after treatment : 755.4 ± 68.4 (p < 0.01) 4. No interruption to IFN-β therapy due to adverse effects in all 18 patient	7
Kainuma <i>et al.</i> /2002/english	NRCT	28 (16:12/28-67)	- Group C : IFN-β (n=16)	- Group A : IFN-β+MHT (n=8) - Group B : IFN-β+Daiseiryuto (n=4)	1. Adverse effect score 1) Discomfort for the 14th day - Group A : 1.1 ± 0.1 (p < 0.05 vs Group C) - Group C : 1.9 ± 0.2 2) Athralgia for the 14th day - Group A : 1.1 ± 0.1 (p < 0.05 vs Group C) - Group C : 1.9 ± 0.2 3) Paresthesia for the 42nd day - Group A : 1.0 ± 0.0 (p < 0.05 vs Group C) - Group C : 2.0 ± 0.3 4) General malaise for the 42nd day - Group A : 1.3 ± 0.3 (p < 0.05 vs Group C) - Group C : 2.3 ± 0.3 5) Discomfort for the 42nd day - Group A : 1.1 ± 0.1 (p < 0.05 vs Group C) - Group C : 1.7 ± 0.2 2. HCV-RNA, All three group : positive → negative 3. ALT (IU/l) - Group A : 67.6 ± 13.2 → 22.9 ± 5.8 - Group C : 122.9 ± 18.4 → 63.3 ± 7.9	8

Kainuma <i>et al.</i> /2004/english	NRCT	12	none	IFN-β + MHT (n=12, IFN-β, intravenously, daily for 8 weeks; MHT, oral administration. 4 times a day)	1. CMI scores : 11.1 ± 6.1 → 7.2 ± 5.2 (p<0.05 vs before treatment) 2. DEA : 32.2 ± 6.7 μm → 29.26.5 μm (p<0.05 vs before treatment) 3. erythrocyte deformability : 12.6 ± 1.5 ms → 11.3 ± 1.4 ms (p<0.01 vs before treatment) 4. All patients in this study completed a full course of IFN.	9
Kainuma <i>et al.</i> /2004/english	NRCT	18 (6:12/56 .1±9.6)	- Group I : IFN-β (intravenously, daily for 8 weeks)	- Group M : IFN-β+MHT (IFN-β, intravenously, daily for 8 weeks; MHT, oral administration . 3 times a day, just before, just after, and 1 hour after IFN administration)	1. Subjective symptom after IFN-β administration - general malaise after 1 hr : Group I, 2.6 ± 1.0 vs Group M, 1.8 ± 0.9 (p < 0.05) - general malaise after 2 hr : Group I, 2.9 ± 1.1 vs Group M, 1.9 ± 0.8 (p < 0.01) - general malaise after 3 hr : Group I, 2.9 ± 1.1 vs Group M, 1.8 ± 0.8 (p < 0.01) - arthralgia after 1 hr : Group I, 2.2 ± 1.1 vs Group M, 1.6 ± 1.0 (p < 0.05) - arthralgia after 2 hr : Group I, 2.6 ± 1.1 vs Group M, 1.8 ± 1.1 (p < 0.05) - discomfort after 1 hr : Group I, 2.2 ± 1.2 vs Group M, 1.4 ± 0.8 (p < 0.05) - discomfort after 2 hr : Group I, 2.4 ± 1.3 vs Group M, 1.4 ± 0.9 (p < 0.05) - discomfort after 1 hr : Group I, 2.2 ± 1.1 vs Group M, 1.4 ± 0.9 (p < 0.05) - No significant differences in appetite loss, vomiting, headache, thirst, chest oppression, chills. 2. Body temperature change after IFN-β injection - No significant differences between 2 Groups. 3. Plasma cytokine levels - IL-6 levels after 120 min of IFN administration : significantly higher in Group M than Group I (p = 0.0057) - plasma IL-1ra after 90, 120, 150 and 180 min of IFN administration : significantly higher in Group M than Group I (p = 0.0003)	10

NRCT, non-randomized controlled trial; IFN, interferon; MHT, Mahwang-tang; HCV-RNA, hepatitis C virus ribonucleic acid; ALT, alanine aminotransferase; HA, hyaluronic acid; CMI, M-R of the Cornell medical index; DEA, The maximum diameter of a column of intravascular erythrocyte aggregation;

2002년 Kainuma 등¹³⁾은 혈청 바이러스 역가가 1 Meq/ml 이상으로 너무 높거나, 유전자형 1b인 경우의 만성 C형 간염 환자는 IFN 치료에 내성이 있는 것으로 알려져 있는데, 이러한 조건의 환자 18명을 대상으로 8주간 IFN- β 와 마황탕을 병용 투여하였다. 그 결과 치료 종료 시 16명(89%)이 혈청 C형 간염바이러스 RNA에 음성으로 판정되었고, 6개월 후 추적관찰시 2명(11%)이 음성 상태를 유지하였다. 혈청 ALT 수치는 치료 종료 시 2명이 정상이었으나, 6개월 후 추적관찰시 11명(61%)이 정상 ALT 수치로 확인되었다. 이는 일본에서 가장 대규모의 IFN- β 단독 치료 임상 실험에서 확인된 바 있는 ALT 수치 6개월 유지 비율(19%)보다 더 높았다. 또한 IFN- β 의 부작용으로 치료를 중단하게 된 환자도 없었다. 따라서 IFN- β 치료와 마황탕의 병용은 만성 C형 간염의 회복과 관련된 생화학적 반응을 증가시키고, 간 조직의 섬유화를 감소시킬 수 있다고 보고하였다.

2002년 Kainuma 등¹⁴⁾은 C형 간염 환자에서 IFN 치료의 부작용이 마황탕이나 대청룡탕에 의해 감소될 수 있는지를 관찰하였다. 만성 C형 간염 환자 중 8명(A그룹)은 IFN- β 치료와 마황탕을 병행하였고, 4명(B그룹)은 IFN- β 치료와 대청룡탕을 병행하였으며, 16명(C그룹)은 IFN- β 치료만 받았다. 이 세 그룹의 환자들은 모두 IFN- β 치료과정을 끝까지 마쳤으며, 부작용 때문에 중단한 환자는 없었다. 장기간 치료를 진행하면서 증상의 중증도를 중간에 환자 스스로 작성한 29개 항목의 설문지를 사용하였다. 그 결과 부작용에 대한 평가에서 마황탕이 유효한 것을 확인할 수 있었다. 치료 14일차 A그룹의 불쾌감, 발열 점수가 C그룹에 비해 유의하게 낮았고, 치료 42일차 A그룹의 감각이상, 불안감, 불편감 증상 점수가 C그룹에 비해 유의하게 낮았다. 치료 종료 시 모든 환자의 C형 간염바이러스 RNA는 음성이었고, IFN 치료 중단 2주후에는 C형 감염의 종류 중 1b 유전자형을 가진 모든 A군과 B군에서 혈청 ALT 수치가 일시적으로 정상화되었다. 따라서 마황탕은 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스 효과를 감소시키지 않으면서, IFN 치료에 수반되는 부작용을 줄이는데 유용하다는 점을 알 수 있다.

2004년 Kainuma 등¹⁵⁾은 만성 C형 간염 환자 중 IFN 치료에 의해 유발된 우울증 병력이 있고, 자기평가 우울증척도(self-rating depression scale, SDS)

40점 이상이며, 코넬 의료지표 (Cornell medical index, CMI) 10점 이상인 12명의 환자를 대상으로 마황탕의 효능을 평가하였다. 8주 동안 매일 IFN- β 치료와 함께 1일 4회 마황탕을 복용하여, SDS와 CMI를 이용하여 정신적 상태를 분석하였다. 치료 도중 우울증 때문에 IFN 치료를 중단하는 환자는 없었으며, 치료 종료 시 SDS는 유의한 변화가 없었으나, CMI는 유의하게 감소했다. 혈액학적으로도 치료 종료 시 평균 적혈구 응집성과 적혈구 변형이 현저하게 개선되었다. 따라서 마황탕은 만성 C형 간염으로 IFN 치료를 진행하는 환자에서 우울증의 발생을 예방하는데 유용하다고 보고하였다.

2004년 Kainuma 등¹⁶⁾은 마황탕이 IFN- β 치료의 부작용을 완화시키고 생화학적 지표를 개선시키는 기전을 규명하기 위한 연구를 실시하였다. 만성 C형 간염으로 진단되고 ALT 수치가 상승되어 있고 IFN 치료를 처음으로 진행하는 환자 18명을 대상으로 환자의 주관적 증상, 체온 및 IL- β , IL-1 수용체 길항제, IL-6 및 TNF- α 등 사이토카인을 분석했다. 8주간 IFN- β 단독 치료한 환자 그룹(I군)과 IFN- β 치료 직전, IFN- β 치료 직후, IFN- β 치료 1시간 이후 3회 마황탕을 함께 병용투여한 환자 그룹(M군)으로 나누어 치료 6개월 이후에 치료 경과를 비교하였다. IFN 치료후 3시간 동안의 불안감, 관절통 및 불편감은 M군에서 유의하게 낮았으나, 식욕, 오심, 두통, 갈증, 오한 등 증상은 그룹 간에 유의한 차이가 없었다. IFN 치료후 180분 동안 두 그룹 모두 체온이 상승하였으나, 그룹 간 차이는 없었다. IFN 치료 후 180분간 혈장 IL-6 농도는 두 그룹 모두 120분까지 상승하였다가 하강하였는데, 120분에 M군의 혈장 IL-6 농도가 유의하게 높았다. 그러나 IFN 치료 후 180분간 혈장 IL-1 수용체 길항제 농도는 두 그룹 모두 지속적으로 상승하였으며, 120분부터 180분까지 M군이 유의하게 높았다. 그러나 IL-1 β 와 TNF- α 의 혈장 농도에는 영향을 미치지 않았다. 선행연구에서 마황탕은 환자의 독감과 유사한 증상을 억제해주는 것으로 확인된 바 있는데, 본 연구에서는 마황탕은 염증증상의 주요 인자인 IL-6의 발현을 증가시키지만, IL-1 수용체 길항제의 농도를 높이는 것으로 확인할 수 있었다. 따라서 마황탕이 독감과 유사한 증상을 조절하는 주요한 기전은 IL-1 수용체 길항제로 작용하는 물질의 증가가 핵심적인 기전일

것으로 추정 된다고 보고하였다.

IV. 고찰

마황탕은 <상한론>에서 총 9개 조문에서 치료법으로 사용되며(Table 8), 강평본을 기준으로 하면 15字行 4개, 13字行 5개 조문에서 등장¹⁷⁾한다. 다른 조문들에 비해 비교적 중요한 조문이 포함되어 있는 것으로 평가되는 15字行 4개 조문을 분석하면 마황탕과 관련된 중요 용어는 太陽病 2회, 脈浮 3회, 發熱 2회, 無汗 2회, 衄 2회, 身疼 2회, 喘 1회, 頭痛 1회,

腰痛 1회, 骨節疼痛 1회, 惡風 1회 등이다. 마황탕의 임상적 활용에 대해서 <방제학>에서는 “外感風寒表實證인 惡寒發熱, 頭痛身痛, 無汗而喘하고, 舌苔가 薄白하며, 脈狀이 浮緊한 症狀을 治療한다”²⁾고 기록되어 있으며, 이는 <상한론> 35번 조문과 대동소이하다. 이와 같이 마황탕이 최초로 기록된 <상한론>은 2,000여 년 전의 서적임에도 불구하고 아직도 마황탕의 주요한 임상 응용지침이 거기에서 크게 벗어나지 않는다는 점을 보면, <상한론>이야말로 마황탕에 대해서 가장 정확한 고찰이 이루어진 서적임을 부인할 수 없다.

Table 6. Nine provisions of Gangpyeong Shanghanlun about Mahwang-tang

Topic	Provisions
Greater yang disease	㉔ ³⁵ 太陽病, 頭痛, 發熱, 身疼, 腰痛, 骨節疼痛, 惡風無汗, 而喘者, 麻黃湯主之.
	㉕ ³⁶ 太陽與陽明合病, 喘而胸滿者, 不可下, 宜麻黃湯.
	㉖ ³⁷ 太陽病, 十日以去, 脈浮細而嗜臥者, 外已解也, 設胸滿脅痛者, 與小柴胡湯, 脈但浮者, 與麻黃湯.
	㉗ ⁴⁶ 太陽病, 脈浮緊, 無汗發熱, 身疼痛, 八九日不解, 表證仍在, 此當發其汗, 服藥已微除也. 其人發煩, 目瞑, 劇者必衄, 衄乃愈. 所以然者, 陽氣重故也, 麻黃湯主之.
	㉘ ⁵¹ 脈浮者, 病在表, 可發汗, 宜麻黃湯. ㉙ ⁵² 脈浮而數者, 可發汗, 宜麻黃湯.
Yang brightness disease	㉚ ⁵⁵ 傷寒, 脈浮緊, 不發汗, 因到衄者, 麻黃湯主之.
	㉛ ²³¹ 陽明病, 中風, 脈弦, 浮大而短氣, 腹都滿, 脅下及心痛, 久按之氣不通, 鼻乾不得汗, 嗜臥, 一身及面目悉黃, 小便難, 有潮熱, 時時噦, 耳前後腫, 刺之小差, 外不解, 病過十日, 脈續浮者, 與小柴胡湯. ²³² 脈但浮, 無餘症者, 與麻黃湯. 若不尿, 腹滿加噦者, 不治.
Manufacturing/administration	㉜ ²³⁵ 陽明病, 脈浮, 無汗而喘者, 發汗則愈, 宜麻黃湯. 麻黃 ^{去節} 三兩 桂支 ^{去皮} 二兩 甘草 ^炙 一兩 杏仁 ^{去皮尖} 七十箇 右㉜味, 以水九升, 先煮麻黃, 減二升, 去上沫, 內諸藥, 煮取二升半, 去滓溫服八合, 覆取微似汗, 不須歡粥餘, 如桂支法將息.

㉔, 15 letters formation in Gangpyeong Shanghanlun; ㉕, 13 letters formation in Gangpyeong Shanghanlun

본 연구에 활용된 자료는 KISS, RISS, 네이버 학술정보, PUBMED, Science Direct 등 검색포털을 이용하여 획득하였으며, 그 결과 마황탕에 대한 임상연구 논문 10건을 확보하였다. 그러나 중국과 일본의 모든 논문을 참고하지 못했다는 점에서는 아쉬운 측면이 있다.

마황탕의 임상연구 논문을 주제별로 분석하면 인플루엔자에 대한 치료적 효능 연구 4건, 소아 발열에 대한 효능 연구 1건, 접촉성 피부염에 대한 증례 1건, 만성 C형 간염 치료에 대한 보조제로서 효능 연구이다.

이 중에서 특히 인플루엔자에 대해서는 4건으로 가

장 많은 연구가 수행되었다. Nabeshima 등¹⁰⁾이 무작위 대조군 연구를 수행하여, 발열의 제어에 마황탕이 Oseltamivir, 또는 Zanamivir와 같은 기존 치료제와 비교하여 발열 증상에 대해서 우수한 측면이 있었다고 보고하였다. 이는 마황탕의 발열 치료 효능에 대하여 근거중심의학적으로 높은 신뢰 수준의 연구가 진행된 것을 확인할 수 있었다. 또한, Kubo 등⁷⁾과 Toriumi 등⁹⁾은 성인 인플루엔자에서도 발열 지속기간을 줄일 수 있고, 특히 소아 인플루엔자의 경우에 더욱 효과적인 점이 확인되었다고 보고하였다. 소아의 경우, Oseltamivir 등 인플루엔자 치료제가 부작용을 나타내는 경우가 있어서 임상적으로 특별한 주

의가 필요한데 마황탕이 좋은 대안이 될 수 있다는 점에서 한약의 안전성 측면의 우수한 점을 보여주는 대표적인 사례라고 볼 수 있다.

다음으로 Nishimura 등¹¹⁾은 마황탕을 좌약의 형태로 사용하여 원인불명, 인플루엔자, 기타 감기 증상을 유발하는 다양한 바이러스에 의한 소아의 발열에 효과적이었다는 내용을 보고하였다.

이와 같이 마황탕은 발열 증상에 사용을 고려할 만하며 <상한론> 35번과 46번 조문에 2회 등장한 '발열'의 맥락을 고려할 때 감기나 독감과 같은 바이러스성 질환에 의한 발열에 대해서는 상당한 유효성을 확인한 것으로 볼 수 있다.

한편, 만성 C형 간염의 보조제로서의 연구가 총 4건 보고되었는데, 이 논문들은 모두 일본의 Kainuma가 제 1저자로 참여한 논문들이었다는 점이 특징적이다. 만성 C형 간염 치료에는 일반적으로 interferon을 이용한 치료를 진행하는데, 이 치료과정에서 발열, 관절통 등 감기와 유사한 증상과 함께 우울감, 무기력 등의 부작용이 수반되어 환자들이 긴 치료과정을 모두 마치지 못하고 중단하는 예가 많다. 이에 대해서 2002년¹⁴⁾ 마황탕 투여를 병행한 그룹이 불쾌감, 발열, 불안, 감각이상, 관절통 등이 낮은 것으로 나타났다. 이 중에서 발열, 관절통 등은 <상한론>의 發熱, 身疼, 腰痛, 骨節痛, 惡風 등의 범주와 대응하는 것으로서 눈여겨 볼만한 점이다. 그러나 우울감¹⁶⁾을 비롯하여 불쾌감과 불안감¹⁴⁾ 등이 개선된 것은 뜻밖의 효과로서, 마황탕이 신경정신과 영역의 질환에 대하여 일정한 효과가 있다는 것을 의미하는 임상적 내용이다. 약리학에서도 신경조직에서 norepinephrine 과 같은 역할을 수행하거나, 재흡수를 억제하여 시냅스 간 농도를 높여주는 약물들은 ADHD의 치료나 우울증의 치료에 사용되기도 한다. <傷寒論> 46번 조문에는 '其人發煩'과 '陽氣重故也'라는 용어가 기술되어 있는데, <동의보감> 氣門에서도 신경정신과 영역의 질환들을 중심으로 기술되어 있다. 따라서 우리는 여기서 '氣'라는 글자에 신경정신과적인 의미를 담고 있는 점에 착안할 필요가 있으며, Kainuma 등은 마황탕의 새로운 임상영역에 대한 연구 가능성을 제시하는 중요한 연구인 것으로 사료된다.

다만 Loftis 등¹⁸⁾은 위 만성 C형 간염에 대한 보조제로서 마황탕의 효능에 대한 연구의 조건에 대하여 문제점을 지적한 바 있는데, 주요한 논점은 크게 세

가지이다. 첫째, Kainuma 등은 IFN-β 치료를 받는 환자들에 대하여 연구하였으나, 사실 대부분의 만성 C형 간염 환자들은 IFN-β 치료에 의해서보다는 IFN-α 치료에 의하여 우울증이 더 잘 유발되므로 임상적으로 의미가 크지 않다는 점이다. 둘째, 우울증 정도의 평가를 M-R of the Cornell medical index (CMI) 중심으로 기술하였으나, self-rating depression scale (SDS) 결과상으로는 유의하지 않았으며, 일반적으로 우울증 평가에 사용하는 BDI(Beck Depression Inventory)를 사용하지 않았다는 점이다. 셋째, 평균적으로 IFN 치료는 평균 12주 정도의 치료기간을 거치는데 Kainuma의 연구에서는 8주까지의 상황까지만 분석하였다는 점이다. 이는 학자로서 마땅한 지적이며, 마황탕의 C형 간염 환자 보조제로서 임상적인 활용도에 대한 제한점을 지적하는 것으로 보이며, 향후 추가연구를 수행할 필요가 있을 것으로 사료된다. 이상 10개의 논문의 분석을 통해 <상한론> 조문에 기록되어 있는 내용과 그동안의 연구의 정합성을 중심으로 분석하면, 發熱, 身疼, 喘, 頭痛, 腰痛, 骨節疼痛, 惡風 등에 대하여 임상연구에서는 인플루엔자, 소아발열 등에 대한 연구가 진행되었음을 알 수 있었다. 한편, 만성 C형 간염 보조제로서 항우울 효과 등에 대한 연구는 <상한론> 조문의 煩, 또는 氣에 대한 임상적 화두를 제시하는 연구이다.

한편 脈浮, 衄에 대해서는 정합성을 띄는 연구가 수행되지 않았으며, 앞으로 새로운 해석이 필요할 것으로 사료된다. 이에 저자는 마황탕과 관련된 조문에 사용된 용어 중에서 脈浮와 衄에 대해서 정합성을 띄는 연구가 수행되고 있지 못한 점에 대해서, 현재 <상한론>의 해석에 문제가 있음을 지적하고자 한다. 첫 번째는 '脈浮'의 해석에 대한 것이다. '脈浮'는 마황탕 관련 조문에 2회 등장하고 있으며, 요골동맥의 박동으로 해석되고 있다. 그러나 序文에서는 명백하게 의사들이 寸·關·尺만 진단하는 것을 오류라고 지적하고 있다. 또한 <난경>에서부터 비로소 寸·關·尺 진단이 脈診의 주요 방법으로 자리 잡는 논의가 시작되었는데, 일반적으로 <난경>은 <황제내경>의 脈診, 經絡, 臟腑, 鍼法에 대한 논의를 進展시킨 서적¹⁹⁾으로 알려져 있다. 그러나 최근 <상한론>은 <황제내경>과 같은 용어를 사용하고 있으나, 하나는 약을 연구한 서적이고, 하나는 침을 연구한 서적으로서 주요 연구대상이 다르기 때문에 저술 당시에는 별개

의 의학이었다고 보아야 한다는 논지의 견해²⁰⁻²²⁾가 제시되고 있다. 따라서 <상한론>이 <난경>의 脈論을 전제로 진단에 활용한 내용을 고찰하여 기술하였는가 하는 점은 의문이다. 또한 <난경> 58難의 “傷寒有五, 有中風, 有傷寒, 有濕溫, 有熱病, 有溫病”라는 기록을 볼 때, 정의의 대상이 하위 범주의 항목에 똑같은 용어로 포함되는 중대한 용어사용의 오류를 범하여 오히려 傷寒의 개념의 혼란을 야기하고 있음을 볼 때, <난경> 저자의 傷寒에 대한 이해는 <상한론>의 傷寒 개념과 동일한 것이 아니었을 것으로 사료된다. 또한 후대에 정립되어 있는 일반적인 脈論과 <상한론>의 ‘脈’에 대한 언급이 부합하지 않는 경우가 <상한론> 전반에 걸쳐 등장하고 있는 점을 볼 때 <傷寒論>의 ‘脈’은 지금 한의학에서 말하는 ‘脈’과 정합성이 매우 낮다. 따라서 마황탕의 ‘脈浮’ 중에서 가장 앞선 시기에 기술된 것으로 분류되는 강평본 15字行에서의 ‘脈浮’는 요골동맥에서 확인하는 ‘脈浮’와 의미가 통하지 않았을 가능성이 높다. 또한 약리학적으로 고찰하더라도 麻黃에는 교감신경계 작용제의 역할을 수행하는 ephedrine이 주요 생리활성을 갖는 성분으로 이해되고 있으며, 이 성분은 심박수를 늘리고, 심근수축력을 강화시키는 작용⁶⁾이 있는 것을 고려할 때, 요골동맥의 물리적 과동이 피부의 표면에 과도하게 도달하거나 긴장되어 있는 것과 호응하는 병에 대하여 마황을 사용하는 것은 병적인 상태를 가중하는 방법으로서 치료목적으로 활용하는 것은 타당하지 않다. 따라서 마황탕의 ‘脈浮’에 대해서는 새로운 해석이 필요하며, 당시에 ‘脈’이라는 글자와 ‘浮’라는 글자가 어떤 의미를 갖고 활용되고 있었는가를 확인하여, 의학적으로 새로운 가설을 정립할 필요가 있다.

두 번째는 마황탕 조문에 등장하는 ‘衄’에 대한 것이다. 또한 <상한론정해>에서 46번 條文의 문장이 도치문의 형태로 기술되었다는 전제하에 ‘衄’은 ‘마황탕을 복용한 이후 熱邪가 外泄되고 병이 따라 나가는 현상’¹¹⁾이라고 해설하고 있다. 그러나 대부분의 <상한론> 조문은 도치문의 형태로 기록되지 않았으므로, 衄은 여전히 마황탕의 主治일 가능성이 더 많다. 실제 동일 서적의 55번 조문의 해설에서는 앞의 입장을 번복하고 ‘46조와 47조의 衄은 表證이 鬱閉하여 衄血이 생기는 경우’¹¹⁾라고 언급하고 있으며, ‘제 때에 마황탕으로 發汗하지 않았기 때문에 表邪가 鬱滯되어 宣泄할 수 없어서 陽絡을 逼迫하여 鼻衄하게 되는 것

이다’라고 하여, 衄을 太陽病 진행의 일부 현상으로 규정하고 있어 마황탕의 主治 대상으로 해석하고 있다. 이러한 점을 볼 때, 마황탕과 衄이 어떠한 관계에 있는가에 대해서는 아직 해석이 분분하여 혼란 상태에 있다고 볼 수 있으나 향후 임상연구를 통해서 이러한 측면이 규명될 것으로 기대하는 바이다.

V. 결론

마황탕에 관한 임상연구 논문 총 10건을 검색하여 <傷寒論>과의 정합성을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 도출할 수 있었다.

1. 마황탕의 인플루엔자에 대한 효능 연구가 4건, 소아 발열 증상에 대한 연구가 1건, 접촉성피부염에 대한 연구가 1건, C형 간염 치료 보조제로서의 효능 연구가 4건이었다.
2. 이 중 인플루엔자에 대한 효능 연구 4건과 소아 발열 증상에 대한 연구 1건, C형 간염 치료 보조제 등에 대한 연구들은 <傷寒論> 용어 중 太陽病, 發熱, 頭痛, 惡風, 身疼, 腰痛, 骨節痛, 惡風과 관련이 있는 연구로 볼 수 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. 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.
3. Lee JH. The illustration of important herbal formula. Wonju : Publications Euibang. 2004 : 276-7.
4. Otsuka K. Explanation in Symptomatical Practice of Kampo-Medicine. Wonju : Euibangseolim. 2013 : 27,34,69.
5. Textbook compilation committee of herbal pharmacology. Herbal pharmacology. Publications of shinilbooks. 2009 : 268-72.
6. Karen W. Lippincott's illustrated review :

- pharmacology. Publications of shinilbooks. 2015 : 90.
7. Kubo T, Nishimura H. Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A influenza infection in children. *Phytomedicine*. 2007 ; 14(2-3) : 96-101.
 8. Chibana N. Clinical review of 1,017 influenza A cases between weeks 30 and 35 weeks in 2009. *Kansenshogaku Zasshi*. 2010 ; 84(2) : 153-8.
 9. Toriumi Y, Kamei T, Murata K, Takahashi I, Suzuki N, Mazda O. Utility of Maoto in an influenza season where reduced effectiveness of oseltamivir was observed - a clinical, non-randomized study in children. *Forsch Komplementmed*. 2012 ; 19(4) : 179-86.
 10. Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, Masui S, Takeoka H, Ikematsu H, Kashiwagi S. A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. *J Infect Chemother*. 2012 ; 18(4) : 534-43.
 11. Nishimura N, Doi N, Uemura T, Taketani T, Hayashi G, Kasai T, Kanai R, Yamaguchi S, Iwamoto K, Naora K. Pharmaceutical analysis and clinical efficacy of Kampo medicine, maoto, extract suppository against pediatric febrile symptoms. *Yakugaku Zasshi*. 2009 ; 129(6) : 759-66.
 12. Yun HJ, Ha HY, Rho YB. A case report of contact dermatitis treated by Mahwang-tang based on shanghanlun provisions. *The Journal of Korean Medical Association of Clinical Sanghan-Geumgwe*. 2016 ; 8(1) : 53-65.
 13. Kainuma M, Ogata N, Kogure T, Kohta K, Hattori N, Mitsuma T, Terasawa K. The efficacy of a herbal medicine (Mao-to) in combination with intravenous natural interferon-beta for patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load : a pilot study. *Phytomedicine*. 2002 ; 9(5) : 365-72.
 14. Kainuma M, Hayashi J, Sakai S, Imai K, Mantani N, Kohta K, Mitsuma T, Shimada Y, Kashiwagi S, Terasawa K. The efficacy of herbal medicine in reducing the adverse effects of IFN-beta in chronic hepatitis C. *Am J Chin Med*. 2002 ; 30(2-3) : 355-67.
 15. Kainuma M, Hikiami H, Nozaki K, Hayashi K, Shimada Y, Terasawa K. The effect of a herbal medicine (Mao-to) for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C : a pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2004 ; 19(4) : 235-41.
 16. Kainuma M, Sakai S, Sekiya N, Mantani N, Ogata N, Shimada Y, Terasawa K. The effects of a herbal medicine (Mao-to) in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN-beta. *Phytomedicine*. 2004 ; 11(1) : 5-10.
 17. Lee SI, Cho HR. The Comparisons of Shanghanlun. *Korean Medical Association of clinical Sanghan-Geumgwe*. 2015 : 198.
 18. Loftis JM, Hauser P. Comments on the paper 'The effect of a herbal medicine (Mao-to) for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C : a pilot study'. *Human Psychopharmacology*. 2005 ; 20(3) : 211-2.
 19. Cho HJ, Kim YJ. A Study on the academic performance of Nan Jing. *Papers of Korean Medical college of Daejeon University*. 1998 ; 6(2) : 286-8.
 20. Otsuka K. The explanation of Shanghanlun. *Wonju : Publication Euibang*. 2004 : 38-9.
 21. Lee SI. A philological research on the way of medical study of Shanghanlun. *Herbal Formula Science*. 2014 ; 22(2) : 9-10.
 22. Park KM, Choi SH. A Comparative Study of ShangHanLun and HuangDiNeiJing by Historical Study of 4. *GangPyeong-ShangHanRun*. *The Journal of the Korean Medical Classics*. 1996 ; 9 : 265-301.