대한예방한의학회지 제12권 제1호(2008년 4월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2008 ; 12(1) : 135-147

지각과 상엽 혼합추출물이 지질 개선에 미치는 영향

박성우[1)] · 신용철[1)] · 고성규[1)*]
경희대학교 한의과대학 예방한의학교실

The Improvement of Mixed Extracts of *Fructus Aurantii* and Mulberry Leaves on Lipid Metabolism

Seong-Woo Park,[1)] Yong-Cheol Shin[1)] & Seong-Gyu Ko[1)*]
[1)]Department of Preventive Medicine
College of Oriental Medicine, Kyunghee University

Abstract

Background : Diabetes is a chronic disease characterized by deficiency of insulin. It has been reported that *Fructus aurantii* and mulberry leaves have the effect of anti-diabetes.

Methods : To investigate the improvement of mixed extracts of *Fructus aurantii* and mulberry leaves on lipid metabolism, we performed double-blinded, randomized and placebo-controlled multi-center clinical trial.

Results : Mixed extracts of *Fructus aurantii* and mulberry leaves significantly reduced total cholesterol.

Conclusion : These results suggest that mixed extracts of *Fructus aurantii* and mulberry leaves improve lipid metabolism.

Key words : *Fructus aurantii*, Mulberry leaves, Triglyceride, Total cholesterol

· 접수 : 2008년 3월 25일 · 논문심사 : 2008년 4월 1일 · 채택 : 2008년 4월 7일

* Corresponding author : Seong-Gyu Ko, Department of Preventive Medicine, College of Traditional Korean Medicine, Kyunghee University. Tel : 82-2-961-0329, Fax : 82-2-966-1165, E-mail : epiko@khu.ac.kr

I. 서 론

당뇨병은 인슐린의 절대적 결핍 또는 상대적 결핍에 의한 탄수화물, 지방, 단백질 등의 만성적인 대사 장애와 그에 따른 만성적인 혈관 손상을 특징으로 하는 증후군이다.

당뇨병은 생리적 상태 혹은 병인에 따라 다양하게 분류될 수 있어 이를 손쉽고 명확하게 분류하는 것은 어렵다. 미국과 영국의 전문가로 구성된 "당뇨병의 진단과 분류에 관한 전문위원회"는 1997년에 당뇨병을 크게 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 다른 특이 형태의 당뇨병과 임신성 당뇨병 등 4가지로 하는 당뇨병의 진단기준과 분류방법을 제시하였다. 제1형 당뇨병은 자가 면역기전에 의한 당뇨병으로 인슐린의존성당뇨병이라고 불리던 질환이고 제2형 당뇨병은 당뇨병 환자의 대부분을 차지하며 인슐린 비의존성 당뇨병으로 명명되던 당뇨병의 형태이다[1]. 당뇨병은 그 자체로 생명을 위협하는 각종 대사 장애를 일으킬 뿐 아니라 관상동맥질환, 심혈관계 질환, 만성신부전 등 중요한 사망원인의 전구 질환이 된다.

오늘날 전 세계의 당뇨환자 수는 1억 3천 5백만 명으로 2025년에는 3억 명으로 증가할 것이라 예상되며 특별히 선진국에서 더 높은 유병율을 나타내고 있다[2].

우리나라는 소득수준의 향상과 그로 인한 생활양식의 변화, 그리고 노인인구의 증가 등으로 당뇨병과 이로 인한 입원, 사망, 연관된 각종 합병증이 현저히 증가하고 있다. 통계청의 자료에 의하면 우리나라에서 당뇨병으로 인한 사망률은 1996년에 인구 10만 명당 남자 17.4명, 여자 17.3명에서 2006년에는 각각 23.8명, 23.7명으로[3] 증가하였다. 이는 10년간 50%에 이르는 증가율로서 현재 당뇨병은 질병으로 인한 한국인의 5대 사인 중 하나가 되고 있다.

날로 증가하고 있는 당뇨의 유병율과 그에 따른 사회적 비용을 고려할 때 당뇨병의 예방. 치료 및 관리에 대한 연구는 시급성을 요하고 있다. 당뇨는 혈당관리[4], 혈압관리[5], 혈청지질관리[6], 망막증의 검사 및 치료[7]와 같은 예방 및 치료적인 접근을 통해 사망률을 낮추고 환자 삶의 질에 도움을 줄 수 있다고 보고되고 있다[8]. 특별히 영양요법은 당뇨병의 적극적인 당뇨병의 예방, 치료 및 관리에 필수적인 요소이나 이에 대한 근거는 미약한 상황이다[9].

최근 여러 연구를 통해 예로부터 한의학에서 쓰이던 한약물에서 항당뇨 효과가 규명되고 있어[10] 한약물을 건강기능식품으로 개발하고자 하는 관심이 높아지고 있다. 이는 한의학의 약식동원이라는 개념을 바탕으로 적극적인 예방방법의 개발이라는 의의가 있다.

한의학에서 지각은 기를 움직이고 속을 편하게(行氣寬中) 하는 효능을 가지고 있어 흉협통이나 복부가 팽만된 증상에 활용하며, 위염으로 붓고 소화가 안 되어 통증을 호소할 때 사용하였다[11]. 근래의 연구결과에서 지각은 portal hypertension이 유발된 Rat에서 portal pressure를 감소시키는 효과가 있어[12] 당뇨의 합병증인 혈관성질환의 예방 및 개선에 도움이 될 것으로 여겨지고 있다. 또한, 지각의 성분인 hesperidin, naringin은 제2형 당뇨병 동물모델에서 혈당과 혈청지질의 농도를 낮추는 것으로 보고되었다[13][14].

상엽은 한의학에서 폐열(肺熱)로 안구충혈, 기침(咳嗽) 등이나 갈증(口渴)이 있을 때에 사용하며[15] 이는 당뇨병에서 나타나는 증상에 활용이 가능함을 시사한다. 최근 상엽은 streptozotocin으로 유발된 제2형 당뇨병 모델 쥐의 혈당을 감소시키고 당뇨병에 의해 감소된 여러 항산화 효소의 활성을 회복시키는 것으로 보고된 바 있다[16][17]. 또한, 상엽은 제2형 당뇨병 환자의 증가된 총콜레스테롤, 중성지방, 유리지방산,

LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, plasma peroxides, urinary peroxides의 양을 대표적인 당뇨병 치료제인 glibenclimide 투여군과 비교해서 통계적으로 유의성 있게 감소시켰으며 특히, 공복 시의 혈당을 유의성 있게 감소시켰다[18]. 이는 상엽의 성분인 ecdysterone은 포도당이 글리코겐으로 변화되는 것을 촉진시켜 정상적인 혈당을 유지하게 하며, 상엽 중에 함유되어 있는 일부 아미노산은 insulin의 분비를 촉진하고 분해속도를 완만하게 함으로써 혈당강하 작용을 나타내는 것으로 알려졌다[19].

이상의 연구결과는 지각과 상엽은 모두 당뇨병 및 당뇨병의 합병증을 예방 및 관리에 활용이 가능함을 보여주었다. 특별히 streptozotocin으로 유발된 당뇨 쥐 실험에서 상엽과 지각의 혼합추출물이 상엽 단독추출물 보다 더 효과적으로 혈당을 낮추고 당뇨로 유발된 동맥혈관벽의 손상을 막아주는 것이 발견되었다[20].

본 연구는 이상의 선행연구결과를 바탕으로 건강기능성 식품으로 개발된 상엽과 지각의 복합추출물의 건강인, 당뇨전증자 및 초기당뇨 환자에서 당뇨합병증을 예방을 위한 혈청지질 개선에 대한 기능성과 안전성을 평가하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구디자인

본 인체시험은 6주간의 이중맹검, 무작위배정, 위약비교, 다기관 시험(double-blinded, randomized, placebo-controlled, multi-center clinical trial)으로 진행되었다. 시험기관으로는 경희의료원 한방병원, 경원인천한방병원, 경원서울한방병원이 참여하였으며 시험기간은 2006년 12월부터 2007년 5월까지 이었다. 모든 인체시험 책임자는 한방내과전문의였으며 담당자들은 한방내과수련의였다. 본 시험의 계획서는 각 기관의 IRB의 심사를 통과하였으며 모든 피험자로부터 서면동의를 받았다. 본 시험에 참가한 피험자는 지각과 상엽 복합추출물 복용군과 Placebo 위약군에 2:1비율로 무작위 배정되었다. 연구의 일정은 아래와 같이 요약되었다(Fig. 1).

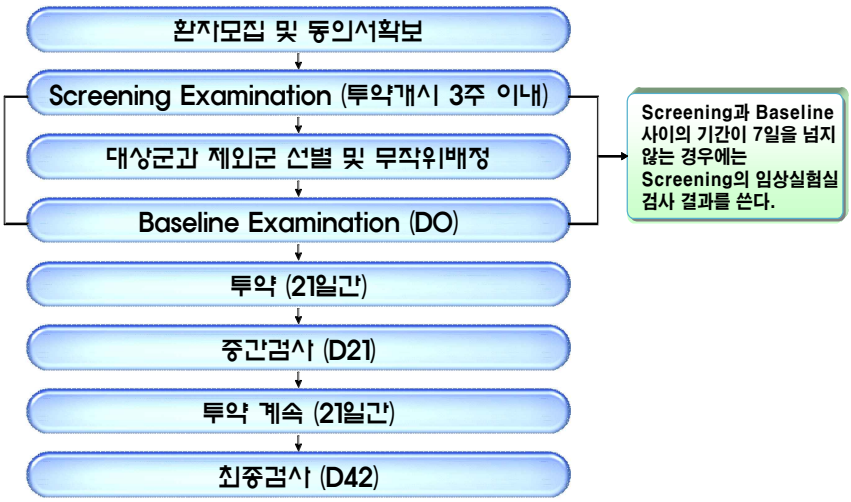

Fig. 1 Flow diagram of procedure

2. 피험자

(1) 선정기준

다음의 모든 기준에 적합한 환자만이 피험자로 선정되었다.

1) 시험실시전 3주 이내에 스크리닝 검사를 통하여 피험자로 적합하다고 판단된 지원자로서 연령이 만 18세 이상, 70세 미만인 자

2) 현재 당뇨병을 치료 중이지 않는 자가혈당 측정기상 무작위 혈당이 110~250mg/dl인 자 중에서 공복 혈청 혈당이 100~190mg/dl이거나 식후 2시간 혈청 혈당이 130~250mg/dl인 자

3) 시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 시험 참가를 서면 동의한 지원자

4) 계획서에 따른 지시사항을 이해하고 따를 수 있으며 임상시험의 전 과정에 참여할 수 있는 자

(2) 제외기준

다음 조건의 하나라도 해당되는 자는 본 연구에 참여할 수 없었다.

1) 천식 등 임상적으로 유의한 알러지 질환이 있거나 연구대상 약물이나 같은 종류에 속하는 약물에 대해서 알려진 또는 의심되는 과민반응 또는 중대한 이상 반응이 있는 자

2) 1개월 이내에 시험제제의 유효성 및 안전성 평가를 방해할 수 있는 약제를 복용한 자 혹은 시험기간 동안 지속적인 투약이 예상 되는 자

3) 평소 알코올 남용자(남자 28units/week 이상, 여자 21units/week 이상, 1unit=맥주 250ml, 소주 한 잔, 와인 한 잔, 막걸리 150ml) 또는 하루 한 갑 이상의 흡연자

4) 급성 질환, 치료받지 않은 다른 질환에 대한 치료가 필요한 자

5) 신기능(혈청 크레아티닌 농도가 정상보다 30% 이상 높거나 요단백 검사에서 양성) 또는 간기능(간 효소치가 정상 상한치의 3배 이상)의 심한 장애가 있는 환자

6) 임신 또는 수유 중이거나 임신할 가능성이 있는 자

7) 시험개시 1개월 이내에 헌혈이나 다른 임상시험에 참여한 자

8) 그밖에 연구자가 피험자의 과거력이나 현재의 상태가 시험결과에 영향을 미치거나 피험자에게 위험이 있을 것으로 판단되어지는 자

3. 투약

시험약은 지각 및 상엽을 1:1의 비율로 섞어 열수추출 후 분무 건조한 파우더를 넣은 460±10mg 경질캅셀로 제조되었다.

원료는 대만 선텐(순천당)제약의 2006년도 9월 생산된 제품으로 활택제로서 실리코알루민산나트륨 2%를 사용하였다.

복용법은 경구투여로 460±10mg 3정을 상온의 물과 함께 아침과 저녁 식전에 하루 총 2회 복용을 권장하였다.

특허청의 출원번호 10-2006-0020040에 의하면 지각과 상엽의 혼합추출물은 설치류에서 20g/Kg까지 독성변화를 나타내지 않아 중간치사량(LD50)이 최소한 20g/Kg이상으로 밝혀졌고 당뇨치료용 약학조성물에서 유효용량은 30~700mg/Kg이고 바람직하기는 100~500mg/Kg이었다. 본 제품이 장기간의 복용을 요하게 되는 건강기능식품으로 개발되는 점과 제형화의 문제점 및 복용에 대한 순응도 제고를 위해 최소유효용량인 30mg/Kg보다는 높고 약학조성물로서 바람직한 용량보다는 낮은 용량으로서 상기 용량을 설정하였다.

Placebo는 시험약과 동일한 외양의 경질캅셀에 시험약과 동일한 무게의 유당을 넣은 것

으로 투여방법은 시험약과 같았다.

4. 시험절차

본 시험에 참여한 피험자는 벽보포스터 광고, 신문광고, 홈페이지 광고 등을 통해 모집하였다. 본 시험에 참가하기를 원한 자원자를 대상으로 간이혈당측정을 하여 110~250mg/dl에 해당하는 대상자를 선별하여 스크리닝을 실시하였다. 피험자가 기관을 방문하여 임상실험실 검사를 받을 경우에는 10시간 이상의 공복상태을 유지하였다. 모든 검사는 당일 오전에 실시되었다.

스크리닝 결과 선정제외기준 상의 문제가 있을 경우 탈락 혹은 재검을 실시하였다. 스크리닝을 통과한 피험자에 대해서는 무작위배정을 통해 21일간의 투약을 실시하였다. 투약 21일째에는 중간방문을 통해 검진, 환자보고, 혈청검사 등을 통한 이상반응, 순응도, 프로토콜 위반 등에 관한 모니터링을 실시하였다. 시험에 계속해서 참가해도 문제가 없을 것으로 여겨지는 환자에 대해서는 21일간의 투약을 계속 실시하였다. 투약 42일째 최종방문을 통해 검진, 환자보고, 임상실험실 검사 등을 통한 이상반응, 순응도, 프로토콜 위반 등의 사항을 점검하며 유효성평가변수에 대한 측정을 실시하였다.

임상에서 공복혈당 180이하와 식후 혈당 250이하는 식사 운동요법을 우선시행 후 조절이 안 될 경우 약물치료 시행하므로 시험담당자가 임상시험 시작 전과 중간방문 시에 식사요법과 운동요법 교육을 실시하였다. 또한, 피험자는 연구기간 내내 흡연, 음주, 약물복용, 심한 운동 등의 연구결과에 영향을 줄 수 있는 요소는 제한되었으며 시험담당자와 연락 가능한 상태를 항상 유지하였다.

5. 관찰항목 및 검사항목

혈청지질 관련 검사항목은 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, triglyceride 이었다.

이상반응의 모니터링은 피험자의 자발적인 보고 이외에 환자방문 시에 시험담당자가 문진과 검진을 시행하였고, 이상반응 발현 시 발현 날짜와 시간, 소실 날짜와 시간, 결과, 반응경과, 강도, 시험약과 관련하여 취해진 조치, 시험약과의 인과관계 등에 대해서 상세히 기록하였다.

부가적으로 시험이 종료되는 시점에서 피험자들을 대상으로 맹검이 성공하였는지를 평가하기 위한 설문을 실시하였다.

6. 분석

안전성 평가를 위해 보고된 이상반응 증후군별로 분류하여 비교분석하였다.

유효성 평가를 위한 분석방법은 다음의 기준에 따라 실시하였다.

(1) 기본적인 분석방법은 유효성평가지표들에 대한 시험약을 투약하기 전에 시행한 기초검사 결과와 치료종료 시 방문하였을 때 시행한 검사결과간의 변화 정도였다.

(2) 유효성평가지표 중 결과가 연속변수인 경우는 T-test 등의 방법을 적용하여 분석하며 모수적인 분석법이 부적합한 경우 비모수적 분석법을 적용하였다.

(3) 유효성평가지표 중 결과가 범주변수인 경우는 군 간의 빈도 비교를 위해서 chi-square test 등을 적용하였다.

(4) 모든 분석에서 P 값이 양측검정으로 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

(5) ITT 즉 시험에 참가하여 일회 이상의 재방문을 통해 검사를 받은 사람은 모두 포함시키는 분석과 PP 즉 프로토콜 위반 없이 시험일정을 완료한 피험자들만을 포함시키는 분석을 함께 실시하였다.

모든 분석에는 SPSS 12.0 for windows를 사용하였다.

III. 결 과

1. 피험자 모집 결과

본 인체시험에 참가를 희망한 환자 수는 115명이었고 이들 중 간이혈당측정기상 110~250mg/dl에 해당하는 대상자는 75명이었다. 75명에 대하여 스크리닝을 실시한 결과 17명의 모집인원이 탈락하여 총 58명의 자원자에 대하여 무작위배정을 실시하였다. 무작위 배정결과 시험약 투여군에 해당하는 피험자는 39명이었고, Placebo 투여군에 해당하는 피험자는 19명이었다(Fig. 2).

무작위 배정된 양 군 사이의 연령, 성별, BMI, WHR, 혈압, 혈청지질농도, 혈당 등이 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

무작위 배정이후 D21일 중간방문 전에 동의철회를 한 환자가 시험약 복용군에서 3명, Placebo 투여군에서 1명이었으므로 ITT분석대상자는 시험약 복용군 36명, Placebo 투여군 18명이었다. 또한 D21 중간방문 이후에 동의철회를 한 환자가 시험약에서 1명이었고, 이는 투여약물과의 연관성이 없는 이상반응 즉 음주과다와 명백한 인과관계를 갖는 속 쓰림 증상의 진료를 위한 것이었다. 모든 연구과정에 참여하였으나 순응도 미달, 지나친 운동이나 약물복용의 변경 등의 프로토콜 위반으로 PP 분석에서 제외되는 피험자가 시험약 군에서 5명, Placebo 군에서 1명이었다. 즉 PP 분석대상자는 시험약 군 30명, Placebo 군 17명이 되었다(Table 2).

2. 유효성평가변수의 결과

ITT 분석대상인 54명의 피험자에 대한 유효성평가변수의 측정결과는 Table 3.과 같았다.

HDL cholesterol은 시험약 투여군과 Placebo

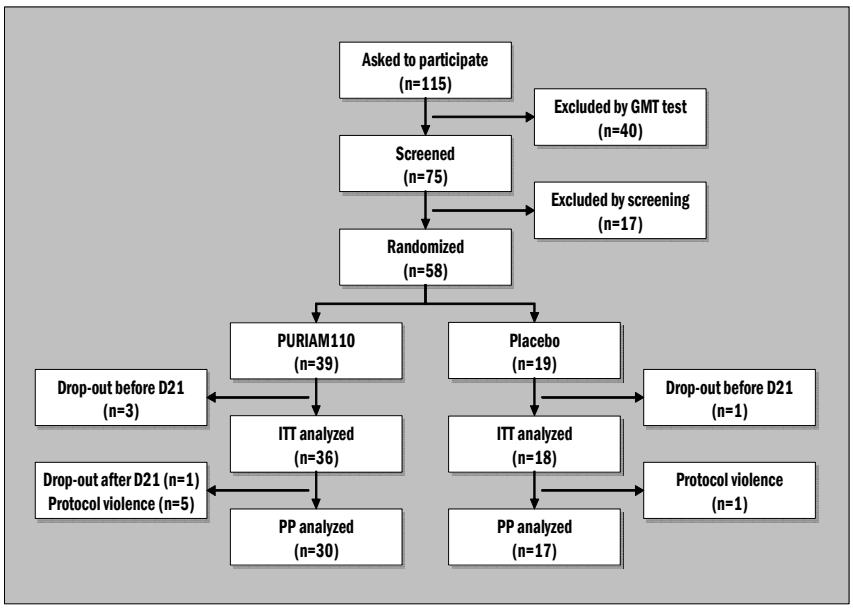

Fig. 2 Flow diagram of subject progress through the trial and allocation to analysis samples.

Table 1. Characteristics of randomized subjects

	Test drug (n=39)	Placebo (n=19)	P-Value (2-tailed)
Age (years)	52.1±7.8	54.0±7.1	0.367
Male/female ratio†	23/16	11/8	0.938
Height (m)	1.642±0.073	1.628±0.091	0.514
Weight (㎏)	65.4±8.2	63.1±10.0	0.364
BMI (㎏/m^2)	24.2±2.5	23.7±2.0	0.444
WHR	0.88±0.05	0.88±0.04	0.700
SBP (㎜Hg)	125±15	122±17	0.460
DBP (㎜Hg)	82±10	83±10	0.698
GMT (㎎/㎗)	143±23	138±21	0.406
Fasting glucose (㎎/㎗)	128±24	123±23	0.495
120min glucose (㎎/㎗)	217±78	209±75	0.709
Total cholesterol (㎎/㎗)	195±41	203±37	0.490
HDL cholesterol (㎎/㎗)	39±9	39±14	0.877
LDL cholesterol (㎎/㎗)	128±39	134±31	0.518
Triglyceride (㎎/㎗)	140±106	148±105	0.789

Values are mean ± SD ; P-value were calculated using independent t-test, otherwise specified.
† Chi-square test.

Table 2. Characteristics of drop-out subjects

	Test drug		Placebo	
	Before D21	After D21	Before D21	After D21
Consent withdrawal	3	1	1	0
Protocol violations	0	5	0	1

투여군에서 모두 유의한 증가를 나타내었으나 (paired t-test : 39.9±9.1 → 42.6±8.7, p = 0.020 ; 39.1±13.9 → 45.2±18.7, p = 0.017) 변화량의 양군 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 그밖에 다른 어떤 결과도 유의성을 나타내지 않았다.

인체시험을 끝까지 완료하지 못했거나 프로토콜 위반한 피험자를 제외한 PP 분석대상자는 47명이었다. PP 분석대상자에 대한 유효성 평가변수의 측정결과는 Table 4.와 같았다.

Total cholesterol은 시험약 투여군에서 유의한 감소가 있었으며(paired t-test : 195.1±41.3 → 188.6±39.9, p = 0.033, 95%CI = 0.6 ~ 12.5), 양군 각각의 기저측정치(D0)와 최종측정치(D42) 간의 변화량(D0-D42) 비교에서도 유의한 결과를 나타내었다(independent t-test : 6.5±16.0 vs -11.6±24.0, p=0.003).

LDL cholesterol은 시험약 투여군에서 유의한 감소를 나타내었으나(paired t-test : 126.9±39.2 → 119.1±35.1, p=0.016, 95%CI=1.5 ~ 13.9), 양군의 기저측정치(D0)와 최종측정치(D42) 간의 변화량(D0-D42) 비교에서는 유의성이 없었다.

HDL cholesterol은 오히려 Placebo 투여군에서 유의한 증가를 나타내었으나(paired t-test : 39.3±14.3 → 46.2±18.7, p=0.007), 양군 각각의 기저측정치(D0)와 최종측정치(D42) 간의 변화량(D0-D42) 비교에서는 유의성이 나타나

Table 3. Result of objective outcome variables (ITT)

		Test drug		Placebo		P-Value[a]
		N	Values	N	Values	(2-tailed)
Total cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	36	196.4±42.7	18	204.4±37.3	
	End point	36	194.2±41.7	18	210.6±34.2	
	Change at end point	36	2.2±18.4	18	-6.2±32.7	0.233
HDL cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	36	39.9±9.1	18	39.1±13.9	
	End point	36	42.6±8.7[b]	18	45.2±18.7[c]	
	Change at end point	36	-2.7±6.7	18	-6.1±9.7	0.145
LDL cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	36	128.3±40.3	18	136.1±30.9	
	End point	36	123.4±36.2	18	134.4±31.5	
	Change at end point	36	4.9±17.6	18	1.7±26.6	0.599
Triglyceride (㎎/dℓ)	Baseline	36	141.2±110.2	18	145.8±107.2	
	End point	36	141.0±93.3	18	154.9±101.0	
	Change at end point	36	0.2±57.1	18	-9.1±114.0	0.748

Values are mean ± SD;
[a]P-values were calculated using independent t-test.
[b]P=0.020 versus baseline (paired t-test).
[c]P=0.017 versus baseline (paired t-test).

지 않았다.

Triglyceride는 어떠한 통계상의 유의성도 나타내지 않았다.

3. 안전성평가 결과

시험약을 1회 이상 복용한 피험자 56명(시험약 투여군 38명, Placebo투여군 18명)을 대상으로 한 이상반응의 평가에서 시험약 투여군에서는 4명이 Placebo 투여군에서는 3명이 각각 이상반응을 나타내었다. 각 군에서 이상반응이 나타난 것에는 유의한 차이가 없었다 (p=0.669). (Table 5.)

이상반응 건수는 시험약 투여군에서 5건, Placebo 투여군에서 4건이 각각 나타났다. 심각한 이상반응으로는 교통사고로 인한 경추골절 1건이 Placebo 투여군에서 나타났으며 그 외의 이상반응은 모두 곧 소실되었거나 가벼운 것이었으며 시험약 투여와 관련성이 없었다. 발견된 모든 종류의 이상반응은 Table 6.과 같았다.

4. 맹검성공여부

본 인체시험이 끝나는 시점에 임상시험에 참가했던 피험자를 대상으로 설문조사를 실시하였다. 설문조사 결과 피험자가 기대했던 시험약과 실제로 투여된 시험약이 두 군에서 차이가 없었다(Table 7).

Table 4. Result of objective outcome variables (PP)

		Test drug (n=30)	Placebo (n=17)	P-Value[a] (2-tailed)
Total cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	195.1±41.3	202.4±37.4	
	End point	188.6±39.9[b]	213.9±32.0	
	Change at end point	6.5±16.0	-11.6±24.0	0.003*
HDL cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	39.3±9.1	39.3±14.3	
	End point	41.8±8.7	46.2±18.7[c]	
	Change at end point	-2.5±6.9	-6.9±9.2	0.065
LDL cholesterol (㎎/dℓ)	Baseline	126.9±39.2	133.9±30.3	
	End point	119.1±35.1[d]	135.8±31.9	
	Change at end point	7.7±16.5	-2.0±22.2	0.096
Triglyceride (㎎/dℓ)	Baseline	144.7±118.2	146.0±110.5	
	End point	138.3±97.4	159.5±102.2	
	Change at end point	6.4±59.5	-13.5±115.9	0.439

Values are mean ± SD ;
[a]P-values were calculated using independent t-test.
[b]P=0.033 versus baseline (paired t-test).
[c]P=0.007 versus baseline (paired t-test).
[d]P=0.016 versus baseline (paired t-test).

Table 5. Number of patients who experienced AE

Did you have any AE during this trial?	Test drug (n=38)	placebo (n=18)	P-value
No	34	15	0.669
Yes	4	3	

Values are No. of patients ; P-value were calculated using Fisher's Exact test.

IV. 고 찰

"당뇨병의 진단과 분류에 관한 전문위원회"는 다뇨, 다음, 체중감소 등의 전형적인 당뇨병 증상과 함께 임의의 시간에 측정한 정맥혈 혈장 포도당 농도가 200mg/dl 이상이면 당뇨병으로 진단하는 것을 제시하였다. 또한 당뇨병의 증상이 없는 경우에는 8시간 이상의 공복 정맥혈 혈장 포도당 농도가 126 mg/dl 이상으로 2회 이상 측정되거나, 75g 포도당 경구부하 후 2시간째의 정맥혈 혈장 포도당 농도가 200mg/dl 이상으로 2회 이상 측정되면 당뇨병으로 진

Table 6. Number of adverse Events

	Test drug	placebo
TA (Fx.)		1
frequent urination		1
dry eyes		1
dry mouth	1	
gastric discomfort	3	1
tiredness	1	
Sum	5	4

Table 7. Patient's expectation about their medication

		Test drug (n=34)	Placebo (n=17)	P-value
Patient's expectation	Test drug	21	9	0.793
	Placebo	9	5	
	No Answer	4	3	

Values are No. of patients ; P-value were calculated using Fisher's Exact test.

단한다고 하였다. 또한 공복 정맥혈 혈장 포도당 농도가 100mg/dl 이상, 126mg/dl 미만일 경우 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG)로 75g 포도당을 이용한 경구당부하검사에서 2시간째의 정맥혈 혈장 포도당 농도가 140mg/dl 이상, 200mg/dl 미만인 경우 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)로 각각 진단하는 기준을 제시하였다.[21] 임상에서 공복혈당 180이하와 식후 혈당 250이하는 식사 및 운동요법을 우선시행 후 조절이 안 될 경우 약물치료 시행하고 있다.

본 임상시험의 선정기준인 110~180mg/dl의 공복 혈청 혈당 혹은 140~250mg/dl의 식후 2시간 혈청혈당을 나타내는 피험자에는 정상인, 공복혈당장애, 내당능장애 및 초기당뇨환자 등이 포함되어 적절한 식이요법을 통한 혈청지질관리는[22][23] 당뇨의 악화와 심혈관계 질환과 같은 합병증을 막는데[24][25] 필수적인 요소이다.

본 임상시험의 시험약은 지각과 상엽의 복합추출물로 초기당뇨환자나 내당능장애 환자 및 건강인에게 조기에 고지혈증 개선을 통해 당뇨 및 당뇨합병증의 악화를 막는 건강기능식품으로 개발되었다.

본 임상시험의 분석결과 ITT와 PP분석 사이에 많은 차이를 나타냈었다. ITT 분석에는 포함되었으나 PP분석에서 제외된 피험자는 동의를 철회한 피험자가 1명이었으며 6명이 프로토콜을 위반한 사례였다(Fig. 2).

임상시험 계획서에 명시된 프로토콜 위반 내용에 따라 임상시험 담당자가 해당 피험자에 대한 PP분석 제외를 명시함으로 결정되었다. 그 내용은 식이조절이나 운동요법의 실패로 임상시험에 영향을 끼친 경우와 약물, 흡연, 음주 등으로 인한 임상시험에 영향을 끼친 경우였다.

혈청지질의 조절은 피험자의 운동량과 음식섭취량에 민감하게 영향을 받으므로 향후 이과 관련된 임상시험을 실시할 경우에는 피험

자의 운동량과 음식섭취량을 꼼꼼하게 체크할 수 있는 항목을 두는 것이 합리적이라고 보아진다.

그러므로 본 임상시험에서는 PP분석의 결과가 더욱 합당하며 이를 기준으로 고찰 및 결론을 작성하였다.

혈청지질의 조절을 가장 객관적으로 나타내는 Total cholesterol은 시험약 투여군에서 유의한(p=0.033) 감소가 있었으며 placebo 투여군과의 변화량 비교에서도 차이의 유의성(p=0.003)이 각각 인정되어 시험약이 혈청지질의 개선에 도움을 준다는 가장 확실한 증거를 보여주었다.

LDL cholesterol은 혈관에 안 좋은 영향을 미치는 cholesterol로 시험약 투여군에서 유의한(p=0.016) 감소를 보였다. 비록 대조군과의 비교에서는 유의한 결과는 도출되지 않았으나 각 군당 46명의 피험자를 대상으로 임상시험이 진행된다면 유의성 있는 결과를 도출할 것으로 계산되어 경향성을 보인다고 할 수 있다.

HDL cholesterol은 혈관에 좋은 영향을 미치는 cholesterol로 placebo 투여군에서 증가하는 경향성을 나타내었으나 양군의 차이가 크지 않았다. 이는 총 콜레스테롤을 비롯한 여러 혈청지질이 placebo 투여군에서 증가하면서 동반 상승한 것으로 해석된다.

Triglyceride는 어떠한 유의한 결과도 나타나지 않았다.

본 임상시험은 고지혈증 환자를 대상으로 한 결과가 아닌 혈당 및 혈당조절능을 기준으로 정상인, 공복혈당장애, 내당능장애 및 초기 당뇨환자를 대상으로 시험을 진행하여 유의한 결과를 얻기가 어려웠음에도 불구하고 긍정적인 결과를 보여주었다.

성별, 실시기관, 연령별, BMI, 당뇨의 정도 등과 같은 피험자의 특성에 따라 결과변수에 차이가 있을 것으로 생각하여 부가적으로 이원분산분석을 실시하였으나 시험약에 따른 차이만 인정되었다.

본 임상시험은 임상시험비용의 부족으로 각 군의 비율을 1:1이 아닌 2:1로 하여야 했다. 모수분포가 가정되는 최소 피험자 수인 각 군 30명의 조건을 위약군이 만족시키지 못하였다.

본 임상시험은 스크린 후에 피험자의 탈락을 줄이기 위하여 스크린과 동시에 무작위배정을 실시하여 무작위배정이 된 환자 중에 선정제외 기준에 부합하지 않는 피험자가 발생하였다. 또한 스크린 측정오류가 발생하였을 경우 이에 대한 재측정이 불가능하여 기저측정값에 대한 정확성이 떨어졌을 것으로 예상된다.

본 임상시험에서 각 방문 시에 임상검사 상에 오류가 있을 경우 재측정에 대한 룰이 지켜지지 않았으며, 임상시험 담당자가 이상반응에 대한 이해를 갖지 못하여 중대한 이상반응인 교통사고로 인한 입원이 발생하였음에도 보고되지 않았다.

각 임상시험실시기관의 증례기록지 및 관련 문서들이 철이 되어 있지 않아 특별히 동의서의 분실이 두 건이나 발생하여 소중한 연구자료를 잃게 되는 결과를 초래하였다.

임상시험의 결과는 기록사유가 발생하는 즉시로 증례기록지에 옮겨야 함에도 불구하고 과중한 임상시험담당자의 업무로 한 번에 몰아서 작성하였다. 또한 시료채취, 이상반응, 종결란에 대해서는 기재가 누락되는 경우가 많아 기록의 신뢰가 떨어질 우려가 있었으며 이에 대한 확인을 위한 수고를 이중으로 해야 했다.

한의학적인 변증자료를 기재하지 않아 한약기원의 제제임에도 불구하고 어떤 변증에서 효과를 나타내었는지 분석이 불가능하였다. 시험약을 복용한 환자 중에 가스가 많이 나온다고 한 뒤에 나중에는 오히려 속이 편해졌다고 한 경우가 2건 있음에도 어떤 이유인지 파악이 불가능하였다. 또한 사상체질 진단을 실시하였으나 적극적인 사상의학과에 진단의뢰가

이루어지지 않아 체질미상이 많았으며 더구나 샘플 수가 적어 체질별 분석은 그 의미가 없었다.

향후 본 시험약에 대한 임상시험에는 상기한 여러 문제점을 극복하여 훌륭한 임상시험이 실시되기를 고대해 본다.

V. 결 론

이중맹검이 성공적으로 실시된 본 임상시험의 PP 분석결과 6주간 매일 2760mg의 시험약을 투여한 인체시험에서 혈청지질의 조절 상태를 보여주는 Total cholesterol이 시험약 투여군에서 유의한 감소를 나타내었으며 이는 Placebo와 비교해서도 유의했다. 그밖에 LDL cholesterol 또한 시험약 투여군에서 감소하는 경향을 나타내었다.

각종 이상반응의 빈도가 양군에서 차이가 없었으며 시험약의 투여와 관련을 갖는 이상반응이 나타나지 않았다.

그러므로 지각과 상엽의 복합추출물로 구성된 본 시험약은 당뇨위험군 및 초기당뇨환자에서 심혈관계 합병증과 혈청조절능의 악화를 예방하는 혈청지질개선에 유효성과 안전성이 있을 것으로 예상된다.

참고문헌

1) The Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26 : S5-S20. 2003.
2) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 : prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998 ; 21(9) : 1414-1431.
3) 통계청 : 2006년 사망 및 사망원인통계결과. 2007.
4) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes : UKPDS 33. Lancet. 1998 ; 352 : 837-853.
5) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. BMJ. 1998 ; 317 : 703-713.
6) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet. 344 : 1383-1389, 1994.
7) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Detrets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol. 1984 ; 102 : 527-532.
8) American Diabetes Association : Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. Diabetes Care 25 : S33-S49, 2002.
9) American Diabetes Association : Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. Diabetes Care Diabetes Care 25 : S50-S60, 2002.

10) Li WL, Zheng HC, Bukuru J, Kimpe ND. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. Journal of Ethnopharmacology 92 : 1-21. 2004.
11) 안덕균. 한국본초도감. 서울 : 교학사. 1999년 : 462.
12) Huang YT, Wang GF, Chen CF, Chen CC, Hong CY, Yang MC. Fructus aurantii reduced portal pressure in portal hypertensive rats. Life Sci. 1995 ; 57(22) : 2011-2020.
13) Jung UJ, Lee MK, Jeong KS, Choi MS. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. J Nutr. 2004 Oct ; 134(10) : 2499-2503.
14) Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. Int J Biochem Cell Biol. 2006 ; 38(7) : 1134-1145. Epub 2006 Jan 6.
15) 안덕균. 한국본초도감. 서울 : 교학사. 1999 : 602-603
16) 김소영, 윤서현, 정성현, 2002, Multiple low dose streptozotocin으로 유도된 고혈당 흰쥐에서 인삼, 상엽 단독 및 복합처방의 항당뇨효과, 약학회지 46권 6호, 41-415.
17) Andallu B, Varadacharyulu NCh, Antioxidant role of mulberry (Morus indica L. cv. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats, Clinica Chimica Acta. 2003 Dec ; 338(1-2) : 3-10.
18) Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi Srikanthi B, Reddy GK, Effect of mulberry(Morus indica L.) therapy on plasma and erythrocyte membrane lipids in patients with type 2 diabetes. Clinica Chimica Acta 2001 Dec ; 314(1-2) : 47-53.
19) 김호철. 한약약리학. 서울 : 집문당. 2001 : 105-106.
20) Kang MK, Kim JH, Cho CW, Chung HS Kim JY, Lee NY, Kang CW, Kim YS, Shin MK, Hong MC, Bae HS. Anti-diabetes effect of Mori Folium and Aurantii Fructus on diabetes rats induced by streptozotocin. 19th FAOBMB Seoul Conference, Science and Technology for the Integration of Life. 2007.
21) The Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26 : S5-S20. 2003.
22) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet. 344 : 1383-1389, 1994.
23) Grundy SM : Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 25F-29F.
24) Reaven GM : Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia : role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease. Am Heart J 1991 ; 121 : 1283 - 1288.
25) Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC : Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004 ; 291 : 335-342.