

가미 태음조위탕과 저열량 식이를 병행한 체중 감량 프로그램에서 발생한 이상 반응 분석

윤나라 · 유영재 · 김민지 · 김서영 · 임영우 · 임형호¹ · 박영배²

누베베 한의원, ¹가천대학교 한의과대학, ²누베베 미병 의학 연구소

Analysis of Adverse Events in Weight Loss Program in Combination with '*Gamitaeumjowee-Tang*' and Low-Calorie Diet

Na-Ra Yoon, Young-Jae Yoo, Min-ji Kim, Seo-Young Kim, Young-Woo Lim, Hyung Ho Lim¹, Young-Bae Park²
Nubebe Korean Medical Clinic, ¹College of Korean Medicine, Gachon University, ²Nubebe Mybou Research Institute

Received: April 7, 2018
Revised: May 18, 2018
Accepted: May 31, 2018

Objectives: The objective of this study was to assess the safety of '*Gamitaeumjowee-tang*' by analyzing adverse events in weight loss program in combination with '*Gamitaeumjowee-tang*' and low-calorie diet.

Methods: A retrospective review of adverse events in weight loss program in combination with '*Gamitaeumjowee-tang*' and low-calorie diet from the electronic medical chart (n=124) between June 2015 and December 2016 was conducted. Three Korean Medicine Doctors (KMDs) reviewed adverse events for two times, during week 2 to 4 and at week 10, after starting weight loss program. Adverse events were evaluated in terms of causality, severity and system-organ classes. Also, agreement among the three KMDs was made through further discussion in case of disagreement after independent review.

Results: The overall rate of adverse events was 37.1% during week 2 to 4 and 16.9% at week 10. For causality of adverse events using the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre causality categories, 52.2% were evaluated 'possible' at week 2-4 and 57.1% were evaluated 'unlikely' at week 10. All symptoms were evaluated as 'mild' by LDS scale. Nausea (15, 12.1%) was the most frequent adverse event at week 2-4 and dizziness (6, 4.8%) was the most common at week 10.

Conclusions: Adverse events decreased over time. There were no serious adverse events and none of the subjects were dropped due to adverse events. Continuous study is needed to prove the safety of '*Gamitaeumjowee-tang*' for treating obesity.

Key Words: *Gamitaeumjowee-tang*, Adverse drug event, Safety, Weight loss program, Low-calorie diet

Correspondence to: Young-Bae Park
Nubebe Mybou Research Institute, Top Building 2F, 10 Seongnam-daero 926beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13506, Korea
Tel: +82-31-745-6400
Fax: +82-31-736-2252
E-mail: bmppark@khu.ac.kr

Copyright © 2018 by The Society of Korean Medicine for Obesity Research

서론

비만은 지방이 체내에 과잉 축적된 상태로, 제2형 당뇨, 심혈관계 질환, 골 관절염, 담낭 질환 등의 유병률을 높이는 건강의 위협 요인이다¹⁾. 2016년 보건복지부에서 시행한 국민건강영양조사에 의하면 체질량지수 25 kg/m² 이상인 19세 이상 성인의 비만 유병률이 1998년 25.8%에서 2016년 35.5%로 상승하였다²⁾. 이는 우리나라에서도 비만

치료의 필요성이 점차 커지고 있음을 시사한다.

비만의 치료 방법으로 약물 요법은 운동, 식사, 행동 수정 요법의 보조적인 치료 수단으로 체질량지수가 25 kg/m² 이상이거나 23 kg/m² 이상에서 고혈압, 당뇨 등의 합병증이 동반된 경우 일차적으로 고려되고 있다³⁾. 약물 치료 요법으로는 위장관계 지질 분해효소 길항제, 세로토닌 수용체 효현제, 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 등을 사용하며 유효성 및 안전성에 대한 연구가 지속적으

로 이루어지고 있다⁴⁾.

비만의 한의학적 치료에서도 침, 약침, 매선 요법 등의 다양한 방법이 있으나, 그중 한약 치료에 대한 연구가 가장 많이 보고된다⁵⁾. 한국에서 비만에 응용되는 한약의 빈도는 사상처방, 체감의이인탕, 방풍통성산 순이었으며, 사상 처방 중에서는 태음조위탕이 가장 많이 사용된 것으로 알려졌다⁶⁾.

태음조위탕은 이제마의 동의수세보원(東醫壽世保元)에 수록된 처방으로⁷⁾ 비록 태음인 위안수한표한병(胃脘受寒表寒病)에 사용되는 처방이나, 일반적으로 비만인에게서 체중 감량의 효과가 입증되어, 임상적으로 다용되고 있으며⁸⁾, 다수 연구에서 유효성과 안전성에 대한 부분들이 보고되었다⁹⁻¹¹⁾.

비만 치료에서 한약을 활용한 연구들의 대부분이 유효성 입증 목적을 목적으로 진행되었으며, 임상에서 치료 중 발생하는 이상 반응에 대한 보고들이 체계적으로 이루어져 있지 않다. 이에 본 연구에서는 체중 감량을 목적으로 한 의원에 내원한 124명의 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하여 이상 반응을 체계적으로 확인하고, 이를 활용하여 비만 치료에서 가미 태음조위탕의 안전성을 제고하고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 보건복지부 지정 공용 기관 생명윤리위원회 (Institute Review Board, IRB)의 승인을 받은 연구계획서에 따라 진행되었다(승인 번호: P 01-201708-21-010).

1. 연구 대상

1) 경기 소재 누베베 한의원에 초진 내원하였고, 처방

배제 기준(Table 1)¹²⁻¹³⁾에 해당되지 않아 다이어트 프로그램을 진행하였으며, 개인정보제공에 동의한 만 19세 이상의 성인

2) 2015년 6월 1일부터 2016년 12월 31일까지 가미 태음조위탕을 10주 동안 규정대로 복용 완료하였으며, 의무기록 차트에 그 기록이 존재하는 124명을 대상으로 함

2. 연구 방법

1) 의무 기록 검토

모든 의무 기록 차트는 복약 기간 동안 상담을 통하여 체중 및 이상 반응이 기재되었다. 연구 대상자 선정 과정에서 200명의 차트를 열람하였고, 복용법을 지키지 않았거나 기록이 없는 경우는 배제하였다. 선정된 연구 대상자의 의무기록을 토대로, 복약 기간 동안 발생했던 이상 반응을 복약 시작 후 2~4주차, 10주차 2차례에 걸쳐 임상 5년차 이상 3인의 한의사가 검토하였다.

2) 투약 약물 및 식이

가미 태음조위탕의 처방 구성은 1첩당 마황 12-18 g, 의이인, 건울 각 12 g, 숙지황 6 g, 오미자, 맥문동, 천문동 각 4 g, 생강 3 g, 산조인, 석창포 각 2.5 g, 택사 2 g, 용안육, 황금, 갈근, 고본 각 1 g으로 15일 기준으로 20첩이 투약되었으며, 마황의 용량은 환자의 체중 및 병증에 따라 조절하여 사용하였다. 모든 환자들은 처방된 약물을 탕약 형태로 1일 3회에 걸쳐 10주간 복용하였다. 또한 다이어트 프로그램 진행 시 변비 예방 상비약으로 가미내소산을 처방하여 필요시 복용하게 하였다.

모든 환자들에게는 안내 책자를 통하여 1일 1,200 kcal의 한식 위주의 저열량 식이를 지도하였다. 권장 식이의

Table 1. Exclusion Criteria for Prescription^{12,13)}

| |
|---|
| (1) Heart disease (Heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, angina pectoris, etc.), uncontrolled hypertension, past history of stroke or ischemic heart attack |
| (2) Type 2 diabetes, Hypothyroidism, Cushing's syndrome or the other endocrine diseases |
| (3) Anemia |
| (4) Angle close glaucoma, serious neurological or psychological diseases (schizophrenia, epilepsy, alcoholics, drug addiction, anorexia, bulimia nervosa, etc.) |
| (5) Malignant tumor, pulmonary disease, liver failure, renal failure |
| (6) Children, adolescents |
| (7) Pregnant women, breast feeding women, women with a pregnancy plan or disapproval of contraception |
| (8) Past history of surgical treatment for weight loss |
| (9) Patients taking Tuberculosis drugs, asthma drugs, drugs affecting the central nervous system or anti- obesity drugs. |
| (10) Or the other chronic neurological or cardiovascular disease |

구성은 1,200 kcal 중 탄수화물 50~55%, 단백질 20~25%, 지방 20~25%로 구성되었다¹⁴⁾.

3. 평가 방법

보고된 이상 반응의 인과성은 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 평가 지표^{15,16)}를, 중증도는 LDS scale¹⁷⁻¹⁹⁾을 사용하여 각각 3인의 한의사가 이를 평가하였다. 또한 인체 기관계별 분류(system organ

classes, SOC)에 따라 이상 반응의 빈도를 분석하였다. 평가자 3인의 결과가 일치되지 않는 경우 논의를 거쳐 다수결의 원칙에 따라 3인 중 2인 이상의 평가 결과가 동일할 경우 채택하였다.

1) 인과성 평가

WHO-UMC 평가 지표^{15,16)}는 약물 이상 반응(adverse drug reaction)의 인과성을 평가하는 지표로 시간적 인과관계,

Table 2. World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Categories^{15,16)}

| | |
|--------------------------------|---|
| 1. Certain | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary |
| 2. Probable/Likely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required |
| 3. Possible | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake, could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear |
| 4. Unlikely | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations |
| 5. Conditional/Unclassified | <ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, more data for proper assessment needed, or additional data under examination |
| 6. Unassessable/Unclassifiable | <ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified |

Table 3. LDS Scale Categories¹⁷⁻¹⁹⁾

| Question | Yes | No | Unknown |
|--|-----|----|---------|
| Did the adverse drug reaction impair the patient's quality of life? | 1 | -1 | 0 |
| Was the (immediate) discontinuation of the drug necessary or recommended? | 1 | 0 | 0 |
| Was the use of a different drug or other therapy necessary or recommended? | 1 | 0 | 0 |
| Did the adverse drug reaction prolong treatment or lead to hospitalization? | 1 | 0 | 0 |
| Did the adverse drug reaction cause temporary malfunctioning of an organ (system)? | 1 | 0 | 0 |
| Did the adverse drug reaction cause permanent malfunctioning of an organ (system)? | 2 | 0 | 0 |
| Did the adverse drug reaction lead to permanent inability to work? | 1 | 0 | 0 |
| Was the adverse drug reaction potentially dangerous? | 1 | 0 | 0 |
| Was the adverse drug reaction (potentially) life-threatening? | 2 | 0 | 0 |
| Was the adverse drug reaction fatal? | 3 | 0 | 0 |

The severity of the adverse drug reactions is classified according to the total score. A score of 1-4 indicates a mild reaction, a score of 5-8 a moderate reaction, and a score of ≥ 9 a severe adverse drug reaction.

약물 외 타 요인의 개연성, 투여 중단 여부 및 재투여 후 환자의 반응에 따라 약물과 이상 반응의 인과성을 확실함(certain), 상당히 확실함(probable/likely), 가능함(possible), 가능성 적음(unlikely), 평가곤란(conditional/unclassified), 또는 평가불가(unassessable/unclassified)로 분류한다(Table 2)^{15,16}.

2) 중증도 평가

LDS scale¹⁷⁻¹⁹은 약물 이상 반응을 삶의 질 저하 여부, 입원 치료의 필요성, 일시적 또는 영구적 장애 발생 여부 등 총 10개 항목에 따라 점수를 부여하고, 총점이 9점 이상일 경우 중증(severe), 5-8점이면 중등중(moderate), 4점 이하면 경증(mild)으로 평가한다(Table 3)¹⁷⁻¹⁹.

3) 인체 기관계별 분류

이상 반응을 인체 기관계별로 분류하기 위해 WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 092 버전의 분류를 사용하였다. WHO-ART 분류는 인체 기관계별 분류(SOC), 상위용어(high level terms, HLT), 우선순위 용어(preferred terms, PT), 하위 포함 용어(included terms, IT)의 4단계로 이루어 지는데²⁰, 본 연구에서는 파악된 이상 반응을 WHO-ART의 우선순위 용어(PT)에 따라 나누고, 각 우선순위 용어(PT)의 상위 분류인 인체 기관계별 분류(SOC)에 따른 발생 빈도를 분석하였다.

4) 통계 분석

모든 통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)으로 수행하였으며, 이상 반응의 인과성, 중증도, SOC 분류에 따라 빈도분석을 시행하였다. 또한 연구자 간의 일치도를 파악하기 위해 평가자간 급내상 관계수(intra-class correlation, ICC) 분석을 시행하였다. 모든 연속형 변수에 대한 측정치는 Mean±standard deviation으로 나타내었으며 범주형 자료의 경우는 빈도(n, %)로 표시하였다. 통계적 유의수준은 P<0.05로 검증하였다.

결과

1. 인구학적 특성

연구 대상자 124명 중 110명이 여성으로 88.8%를 차지하였고, 평균연령은 36.9±8.5세였다. 124명 중 15명(12%)이 다른 약약을 복용 중이었으며, 26명(20.9%)이 건강보

Table 4. Characteristics of Baselines

| Characteristic | Total (N=124) |
|-----------------------------------|---------------|
| Female, n (%) | 110 (88.8) |
| Age, n (%) | |
| 20's | 24 (19.4) |
| 30's | 51 (41.1) |
| 40's | 38 (30.6) |
| 50's | 11 (8.9) |
| 60's | 0 (0) |
| Mean age (SD) | 36.9 (8.5) |
| Weight, mean (SD), kg | 78.3 (12.7) |
| Body mass index, mean (SD), kg/m2 | 29.1 (3.8) |
| Prescription drugs, n (%) | 15 (12.0) |
| Dietary supplements, n (%) | 26 (20.9) |

SD: standard deviation.

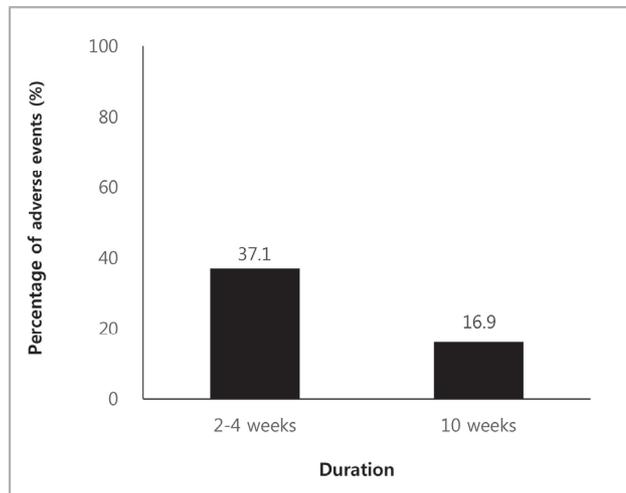


Fig 1. Change in percentage of adverse events for 10 weeks. The overall rate of adverse events was 37.1% during week 2 to 4 and 16.9% at week 10.

조식품을 복용하고 있었다(Table 4). 이 중 현병력이 있는 자는 총 34명(27.4%)이었으며, 과거력이 있는 자는 21명(16.9%)이었다(Table 5). 10주간 다이어트 프로그램을 진행 후, 연구 대상자의 체중이 평균 7.8±3.3 kg 감량되어 유의하였다(P<0.05) (Table 6).

2. 이상 반응 평가

이상 반응의 발현 비율은 2~4주차에 37.1% (46명), 10주차에 16.9% (21명)로 감소하였다(Fig. 1). WHO-UMC 지표로 이상 반응의 인과성을 평가한 결과, 2~4주차에는 이상 반응이 발생한 46명 중 24명이 possible (가능함)로

Table 5. Medical Records of 124 Patients

| N (number) | | Diagnosis (n) |
|-------------------------|-----------|---|
| Present illness (N=124) | | |
| Cardiovascular system | 11 | Hyperlipidemia (3), Hypertension (8) |
| Musculoskeletal system | 5 | Lumbar disc herniation (3), Ankle sprain (1), Spinal stenosis (1) |
| Urogenital system | 2 | Nephrolithiasis (1), Polycystic ovarian disease (1) |
| Hepatobiliary system | 2 | Fatty liver (2) |
| Digestive system | 3 | Gastritis (1), Reflux esophagitis (1), Enteritis (1) |
| Nervous system | 1 | Vertigo (1) |
| Integumentary system | 3 | Eczema (1), Atopy (1), Hyperhidrosis (1) |
| ENT system | 4 | Otitis (1), Vestibular neuritis (1), Rhinitis (1), Sinusitis (1) |
| Etc | 3 | Common cold (1), Breast calcification (1), Varicose vein (1) |
| Total, n (%) | 34 (27.4) | |
| Past history (N=124) | | |
| Musculoskeletal system | 2 | Cervical/ lumbar disc herniation (1), Rhabdomyolysis (1) |
| Urogenital system | 6 | Tubotubectomy (1), Nephritis (1), Hysteromyoma (2), Ectopic pregnancy (1), Hysterectomy (1) |
| Hepatobiliary system | 2 | Cholecystotomy (1), Cholelithiasis (1) |
| Digestive system | 6 | Appendicitis (3), Anemia (2), Enterotomy (1) |
| Nervous system | 1 | Facial palsy (1) |
| Endocrine system | 3 | Hypothyroidism (1), Hyperthyroidism (1), Gestational diabetes (1) |
| Integumentary system | 1 | Sunlight allergy (1) |
| Total, n (%) | 21 (16.9) | |

ENT: ear nose and throat.

Table 6. Change of Weight and Body Mass Index for 10 Weeks

| N=124 | Before | After 10 weeks | P-value |
|--------------------------------------|-------------|----------------|---------|
| Weight (kg) | 78.25±12.79 | 70.48±11.79 | P<0.001 |
| Body mass index (kg/m ²) | 29.05±3.82 | 26.2±3.49 | P<0.001 |

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

Table 7. Scores of World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Categories and LDS Scale

| Total patients (N=124) | 2-4 weeks, n (%) | 10 weeks, n (%) |
|----------------------------|------------------|-----------------|
| WHO-UMC | | |
| Possible | 24 (52.2) | 6 (28.6) |
| Unlikely | 17 (36.9) | 12 (57.1) |
| Conditional / unclassified | 5 (10.9) | 3 (14.3) |
| Total | 46 (100) | 21 (100) |
| LDS-scale | | |
| Mild | 46 (100) | 21 (100) |
| Moderate | 0 (0) | 0 (0) |
| Severe | 0 (0) | 0 (0) |
| Total | 46 (100) | 21 (100) |

가장 많은 빈도를 보였으며(52.2%), 10주차에는 이상 반응이 발생한 21명 중 unlikely (가능성 적음)가 12명(57.1%)으로 가장 많은 빈도를 보였다. LDS scale에 따라 중증도를 평가한 결과, 2~4주, 10주차 이상 반응은 모두 경증이었다(Table 7). 세 연구자 간의 ICC는 2~4주차 0.961 (0.936~ 0.977), 10주차 0.939 (0.873~0.973)이었다.

인체 기관계별 분류로 볼 때, 2~4주차에는 위장관계 이상 반응 중 오심(12.1%)이 가장 많이 보고되었으며, 10주차에서는 신경계 이상 반응 중 어지러움(4.8%)이 가장 많이 보고되었다. 10주차에 보고된 이상 반응은 2~4주차에 비해 전체 기관계에 걸쳐 발생 비율이 줄어드는 양상을 보였으며, 혈관계 증상 중 수족부위 냉감만이 2~4주차에는 발생하지 않았다가 10주차에서만 보고되었다(1.6%) (Table 8).

Table 8. Adverse Events According to System Organ Classes

| System-organ classes | Symptom | 2-4 weeks N (%) | 10 weeks N (%) |
|---|----------------------|--------------------|-------------------|
| Gastro-intestinal system disorders | Nausea | 15 (12.1) | 3 (2.4) |
| | Constipation | 8 (6.5) | 4 (3.2) |
| | Heartburn | 2 (1.6) | 1 (0.8) |
| | Vomiting | 2 (1.6) | 0 (0) |
| | Diarrhea | 1 (0.8) | 0 (0) |
| | Dry mouth | 1 (0.8) | 0 (0) |
| | Sub-total | 29 (23.3) | 8 (6.4) |
| Central & peripheral nervous system disorders | Dizziness | 8 (6.5) | 6 (4.8) |
| | Headache | 2 (1.6) | 1 (0.8) |
| | Hyperhidrosis | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| | Shakiness | 1 (0.8) | 0 (0) |
| | Sub-total | 12 (9.6) | 8 (6.4) |
| Vascular disorders | Peripheral coldness | 0 (0) | 2 (1.6) |
| Psychiatric disorders | Insomnia | 11 (8.8) | 2 (1.6) |
| Autonomic nervous system disorders | Palpitation | 2 (1.6) | 0 (0) |
| | Hypotension postural | 1 (0.8) | 0 (0) |
| | Sub-total | 3 (2.4) | 0 (0) |
| Musculo-skeletal system disorders | Muscle cramp | 2 (1.6) | 1 (0.8) |
| Hearing and vestibular disorders | Tinnitus | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Skin and appendages disorders | Alopecia | 1 (0.8) | 0 (0) |
| Vision disorders | Vision decreased | 1 (0.8) | 0 (0) |

고찰

한방 비만 치료에 있어 태음조위탕은 빈용되는 처방으로⁶⁾, 현재까지 유효성과 안전성을 증명하기 위한 연구들이 지속적으로 수행되고 있다⁸⁻¹¹⁾. 그러나 대부분의 연구가 유효성을 중심으로 진행되었으며^{9,10)}, 안전성이나 이상 반응에 관한 연구는 상대적으로 적었을 뿐만 아니라 이상 반응에 대한 보고도 단순 보고에 그치는 등²¹⁻²³⁾, 대규모 인원을 대상으로 이상 반응을 체계적으로 조사한 연구는 찾아보기 어려웠다, 이에 저자들은 가미 태음조위탕의 안전성을 종합적으로 평가하고자 가미 태음조위탕과 저열량 식이를 병행한 다이어트 프로그램을 진행한 환자 124명을 대상으로, 후향적 차트 분석을 시행하였다.

본 연구에서는 가미 태음조위탕 복용 시점부터 2~4주차, 10주차 2차례에 걸쳐 나타난 이상 반응을 후향적으로 분석하였다. 구성 약재 중 마황 복용 시 2주 정도의 시점이 이상 반응의 발현과 약화에 중요한 시기이기에²⁴⁾ 2~4주차를 1차 연구 시점으로 선정하였고, 복용 완료 시점인

10주차를 2차 연구 시점으로 선정하였다.

태음조위탕의 구성 약재 중 마황은 항비만 효과를 나타내는 대표적인 약재로, 비만 치료에서 단일 약재 및 복합처방으로 가장 많이 사용되는 약제이다⁶⁾. 마황의 주 성분은 L-ephedrine, pseudoephedrine, norephedrine 등의 알칼로이드로²⁵⁾, 이 중 ephedrine이 총 alkaloid의 30~90%로 가장 많다¹²⁾. 에페드린은 교감신경계 흥분 작용이 있어 식욕을 억제하고, 열 생산 및 대사량을 높여, 유의한 체중 감소 효과가 있는 것으로 보고된다^{26,27)}. 그러나 2004년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 마황을 식품으로 사용하는 것을 금지한 후 마황 및 에페드린에 대한 안전성 문제가 논란이 되었고²⁵⁾, 이후 한의학계에서는 안전한 마황 사용을 위한 지침이 제시되어 왔다^{12,13)}.

마황은 교감신경 활성화 과정에서 불면, 심계항진, 발한과다, 위장 불편감 등의 부작용을 발생시키기도 한다¹²⁾. 현재까지 마황을 포함한 한약을 비만 환자에게 투여한 연구에서 대표적인 이상 반응으로 심계항진, 불면, 두통과 같은 교감신경 활성화에 따른 증상 또는 오심, 구역, 구토와

같은 위장관계 증상들이 보고되었는데^{9,23)}, 본 연구에서 나타난 이상 반응의 범주 또한 마황의 이상 반응으로 보고된 범주와 일치하는 것을 확인할 수 있었다.

마황에 포함된 에페드린은 장기 사용 시 부작용이 초기에 비해 줄어드는 반면, 체중 감량의 치료 효과는 지속된다고 보고되는데^{6,24,28)}, 본 연구 결과에서도 이상 반응의 발생 비율이 2~4주차 37.1%에서 10주차 16.9%로 감소되고, 인과성 평가에서 10주차가 2~4주차에 비해 unlikely (가능성 적음)의 빈도가 높아진 부분을 확인할 수 있었다.

연구 대상자 선정 과정에서 200명의 차트를 열람한 결과, 20명이 복약 기간과 용량을 지키지 않아 제외되었으며, 56명이 복약 후 10주차의 기록이 없어 제외되었다. 배제된 대상자들에서도 복용을 중단할 만한 중증의 이상 반응은 없었으며, 연구 대상자 124명에게 발생한 이상 반응 또한 모두 경증으로 평가되었는데, 이는 기존 마황 포함 한약제제 및 태음조위탕 연구에서 중증의 이상 반응이 보고되지 않았던 것과 같은 맥락을 가진다^{9,10,13)}.

인체 기관계별 분류에서 위장관계 이상 반응은 2~4주차에 23.3%로 가장 많이 보고되었으며, 10주차에 6.4%로 감소하였다. 이는 가미 태음조위탕 내 마황의 교감신경 활성화 작용에 따른 이상 반응으로도 볼 수 있으나, 약물과 함께 병행한 저열량 식이(1,200 kcal)로 인한 영향일 가능성을 배제할 수 없다. 실제로, 저열량 및 초저열량 식이 관련 무작위 대조 연구²⁹⁾에서, 8주간 저열량 식이를 진행했을 때, 위장관계 이상 반응으로 오심이 9.4%, 변비가 41.7%, 속 쓰림 4.2%, 구토 4.2%, 설사 7.3%가 보고되었는데, 오심을 제외한 나머지 이상 반응의 발생 비율은 해당 연구가 본 연구보다 높았다. 오심의 발생 비율이 본 연구에서 2~4주차 12.1%였고, 10주차에 2.4%로 감소하는 추세인 것을 감안했을 때 저열량 식이로 유발된 위장관계 이상 반응보다 본 연구에서 발생한 위장관계 이상 반응의 발생 비율이 높다고 판단하기는 어려웠다. 변비의 경우 저열량 식이 연구에서보다²⁹⁾ 본 연구에서 적게 보고되었는데(2~4주차 6.5%, 10주차 3.2%) 이는 변비 예방 차원에서 상비약으로 본원에서 투여한 가미 내소산의 복용이 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 본 연구에서 나타난 어지러움, 두통과 같은 신경계 이상 반응과 근육경련, 탈모 또한 저열량 식이의 이상 반응에서도 유사하게 보고되었으나, 발생 비율은 본 연구에서 현저히 낮은 경향을 보였다²⁹⁾. 불면 역시 저열량 식이에서 나타날 수 있는 이상 반응으

로 보고되었는데(6.3%), 본 연구(2~4주차 8.8%, 10주차 1.6%)와 큰 차이는 없었다. 저탄수화물 식이와 저지방 식이를 비교한 무작위 대조 연구³⁰⁾에서도 저탄수화물 식이군에서 변비 68%, 두통 60%, 구취 38%, 근육경련 35%, 설사 23%, 기력저하 25%, 발진이 13%에게 발생했는데, 증상이 본 연구에서 발생한 이상 반응과 겹치며, 발생 비율은 본 연구보다 높았다. 이는 식이의 제한 및 영양소의 제한으로도 이상 반응이 나타날 수 있기에, 본 연구에서 발생한 이상 반응의 원인을 가미 태음조위탕의 단독 효과로 단정 짓기 어렵다는 점을 시사한다.

본 연구에서 체중 감량 효과는 유의하게 나타났고, 이상 반응의 빈도가 시간이 경과함에 따라 감소했으며, 복약을 중단할 만한 심각한 이상 반응은 없었음을 확인할 수 있었다. 이는 가미 태음조위탕이 비만 치료에 있어 효과적이고, 안전한 처방이 될 수 있음을 암시한다. 본 연구는 실험연구가 아닌 후향적 연구이기에 연구 대상자의 환경을 통제하기 어려웠으며, 복약 전후의 혈청학적 검사가 이루어지지 않아 안전성을 완전히 증명하는 데 한계가 있었다. 이는 후속 연구를 통해 보완되어야 할 부분으로 보인다. 하지만 실제 의무기록을 바탕으로 가미 태음조위탕을 복용하며 체중 감량을 진행할 때 나타날 수 있는 이상 반응을 직접적이고, 체계적으로 분석하였기에, 가미 태음조위탕의 임상적 활용 가치를 높이는 데 기여하였다고 판단된다.

결론

본 연구에서는 가미 태음조위탕의 안전성을 평가하기 위하여, 10주간 가미 태음조위탕과 저열량 식이를 병행한 체중 감량 프로그램에서 나타난 이상 반응을 분석하였다.

1. 10주간 다이어트 프로그램을 진행한 연구 대상자 124명의 감량 평균은 7.8±3.3 kg으로 유의하였다 (P<0.001).
2. 이상 반응의 발현 비율은 2~4주차에 37.1% (46명), 10주차에 16.9% (21명)로 나타났다.
3. WHO-UMC에 따라 이상 반응의 인과성을 평가한 결과 2~4주차에는 possible (가능함)이 52.2%, 10주차에는 unlikely (가능성 적음)가 57.1%로 가장 많은 빈도를 보였다.
4. LDS scale에 따라 중증도를 평가한 결과, 2~4주, 10

주차 이상 반응은 모두 경증이었으며, 복용을 중단할 만한 심각한 이상 반응은 보이지 않았다.

5. 인체 기관계별 분류로 볼 때, 2-4주차에서는 위장관계 불편감 중 오심(12.1%)이 가장 많이 보고되었으며, 10주차에서는 신경계 불편감 중 어지러움(4.8%)이 가장 많이 보고되었다.

References

1. Korean Society for the Study of Obesity. Clinical bariatrics. 3rd ed. Seoul : Korea Medical Book. 2008 : 143.
2. Ministry of Health and Welfare. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2016: Korea National Health Statistics and Nutrition Examination Survey (KNHANESVII-1) [Internet]. Seoul (KR): KCDC; 2016 [cited 2018 Jan 4]. Available from: URL: https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/sub04/sub04_03.do?classType=7.
3. Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention. Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention 2012 spring academic conference. Seoul : Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention. 2012 : 163-8.
4. Kim KK. Safety of anti-obesity drugs approved for long-term use. Korean J Obes. 2015 ; 24(1) : 17-27.
5. Jeong JW, Cho SW. Trend research of the human body-oriented obesity studies on Korean medicine. J Korean Med Rehab. 2016 ; 26(1) : 49-61.
6. Hwang MJ, Shin HD, Song MY. Literature review of herbal medicines on treatment of obesity since 2000; mainly about Ephedra Herba. J Korean Med Obes Res. 2007; 7(1) : 39-54.
7. Lee JM. Longevity and life preservation in Eastern medicine. 2nd. Seoul : Hanglimsa. 1993 : 19-24, 137-41.
8. Park KM, Song YK, Lim HH, Lee JA, Ko HY, Park JH, et al. Review on the research relative to Taeumjowui-tang (Taiyintiaowei-tang). J Korean Med Obes Res. 2009 ; 9(1) : 23-36.
9. Lee JE, Song YK, Lim HH. Clinical trial of Taeumjowui-tang (Taiyintiaowei-tang) on obese patients: randomized, double blind, placebo-controlled study. J Oriental Rehab Med. 2010 ; 20(4) : 197-213.
10. Park SJ, Won N, Cheon C, Park JS, Jang BH, Shin Y, et al. Efficacy and safety of taeumjowi-tang in obese Korean adults: a double-blind, randomized, and placebo-controlled pilot trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2013 ; 2013 : 498935. doi: 10.1155/2013/498935. Epub 2013 Aug 26.
11. Seo NJ, Nam DW, Lee EO, Sim BS, Ahn KS, Kim SH. Clinical study of Gamitaeumjowi-tang for obese patients. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2008 ; 22(2) : 446-52.
12. Song MY, Kim HJ, Lee MJ. The safety guidelines for use of Ma-huang in obesity treatment. J Korean Med Obes Res. 2006; 6(2) : 17-27.
13. Korea Institute of Oriental Medicine. KMCPG-obesity. 1st ed. Seoul : Elsevier Korea. 2016 : 84-9.
14. Korean Society for the Study of Obesity. Clinical Practice Guidelines for Obesity 2012. 1st ed. Seoul : KOSSO. 2012 : 61-71.
15. World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC). Causality categories [Internet]. Uppsala (Sweden): World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC); 2018. [cited 2012 Oct 22]. Available from: https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
16. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Adverse Drug Reaction Assessment Report. 1st ed. Seoul : Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. 2013 : 60-3.
17. Kim M, Han CH. Analysis of herbal-drug-associated adverse drug reactions using data from spontaneous reporting system in electronic medical records. J Korean Med. 2015 ; 36(1) : 45-60.
18. Kyung EJ, Ryu JH, Kim EY. Evaluation of adverse reactions to contrast media in the hospital. Br J Radiol. 2013 ; 86(1032) : 20130418.
19. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess

- length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997 ; 277 : 301-6.
20. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Terminology Guide for Reporting Adverse Drug Reactions. Seoul : Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. 2014 : 1-6.
 21. Chang MS, Shim KJ, Kim HY, Park EH, Ko EB, Choi BJ et al. Acute oral toxicity of Taeumjowi-tang in SD rats. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2008 ; 22(6) : 1439-43.
 22. Jin YH, Kim KS, Han IY, Lee HB. Influence of prescribed Gamitaeumjowi-tang on liver function: prospective single-center pilot study. J Korean Med Obes Res. 2010 ; 10(1) : 29-40.
 23. Kim HJ, Kim JY. Clinical report about the adverse reactions of Taeumin · Soeumin · Soyangin by Taeumjowi-tang. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2008 ; 22(6) : 1600-5.
 24. Jo GW, OK JM, Kim SY, Lim YW. Review on the efficacy and safety of Mahuang and ephedrine in the treatment of obesity-focused on RCT. J Korean Med. 2017 ; 38(3) : 170-84.
 25. Jang IS, Yang CS, Hwang EH. The need for clinical practice guidelines in usage of Mahuang in weight loss. J Korean Med Obes Res. 2007 ; 7(1) : 23-9.
 26. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttrop MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA. 2003 ; 289(12) : 1537-45.
 27. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, et al. Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002 ; 26(5) : 593-604.
 28. Greenway FL, Ryan DH, Bray GA, Rood JC, Tucker EW, Smith SR. Pharmaceutical cost savings of treating obesity with weight loss medications. Obes Res. 1999 ; 7(6) : 523-31.
 29. Christensen P, Bliddal H, Riecke BF, Leeds AR, Astrup A, Christensen R. Comparison of a low-energy diet and a very low-energy diet in sedentary obese individuals: a pragmatic randomized controlled trial. Obes. 2011 ; 1(1) : 31-40.
 30. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004 ; 140(10): 769-77.