

감비환과 가르시니아 캄보지아 병용 투여의 체중감량 효과와 안전성: 후향적 관찰연구

윤상훈^{1†} · 이은지^{1,2†} · 조현정² · 한예지³ · 김현호¹ · 윤영희⁴ · 최예용⁴ · 박종승¹ · 임정태^{1,4}

¹청연중앙연구소, ²청연한방병원, ³의료법인해인의료재단 동신한방병원, ⁴씨와이기업부설연구소

Effect and Safety of Combined Treatment of *Gambihwan* and *Garcinia Cambogia* on Weight Loss: A Retrospective Observational Study

Sang-Hoon Yoon^{1†}, Eunji Lee^{1,2†}, Hyunjung Jo², Yeji Han³, Hyunho Kim¹, Younghee Yun⁴, Ye-yong Choi⁴, Jongseung Park¹, Jungtae Leem^{1,4}

¹Chung-Yeon Central Institute, ²Chung-Yeon Korean Medicine Hospital, ³Dongshin Korean Medicine Hospital, ⁴Research and Development Institute, CY Co., Ltd.

Received: May 5, 2020
Revised: May 25, 2020
Accepted: May 27, 2020

[†]These authors contributed equally to this work as co-first authors.

Correspondence to: Jungtae Leem
Research and Development Institute,
CY Co., Ltd., 340, Nonhyeon-ro,
Gangnam-gu, Seoul 06227, Korea
Tel: +82-2-2039-7640
Fax: +82-2-2039-7639
E-mail: julcho@naver.com

Copyright © 2020 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: Obesity is becoming more popular disease worldwide. Because of the side effects of conventional obesity treatment modality, herbal medicine treatment is becoming more preferred. *Gambihwan* which including *Ephedra sinica* Staph is widely used in traditional Korean Medicine practice for obesity treatment. *Garcinia cambogia* is a kind of health functional food that has body fat reducing effect. Nowadays, ephedra and *Garcinia cambogia* are often used simultaneously in clinical practice of Korean Medicine. However, the effectiveness and safety of combination therapy in obesity treatment is not well established.

Methods: We conducted retrospective observational study to explore effectiveness and safety of combination therapy. We evaluated effect of combined treatment of *Gambihwan* and *Garcinia cambogia* on body weight, body mass index, body fat mass, and waist hip ratio reduction. We also assessed safety via liver function test and adverse event.

Results: Finally, 23 patients were included. In paired t-test, body weight significantly decreased from 64.50±14.50 kg to 62.94±13.85 kg (P<0.001) and body mass index were also significantly decreased from 24.43±3.79 kg/m² to 23.83±3.59 kg/m² (P<0.001). Body fat mass was also reduced. Aspartate transaminase and alanine aminotransferase were not significantly increased. There were no drug-induced liver injury and no severe adverse event.

Conclusions: In our retrospective review, we found combination therapy of *Gambihwan* and *Garcinia cambogia* reduce body weight, body mass index and body fat mass. There were no severe adverse event and drug induced liver injury which indicated safety of combination therapy in obesity treatment.

Key Words: Anti-obesity agents, *Garcinia cambogia*, Korean traditional medicine, Safety, Ephedrine

서론

비만은 과도하거나 비정상적인 지방이 체내에 축적되는 것으로¹⁾, 1980년부터 2014년까지 비만의 유병률은 전 세계적으로 2배 이상 증가하고 있다²⁾. 이러한 비만은 생

존기간을 줄일 뿐 아니라³⁾ 많은 장기에 영향을 끼쳐 당뇨, 신장질환, 심장질환의 발생을 증가시킨다^{4,5)}. 그러나 체중감량은 어렵거나 성공적이지 못한 경우가 많다⁶⁾. 대표적인 비만 치료 약물인 phentermine, orlistat와 topiramate는 각각 폐동맥 고혈압, 위장관계 부작용, 태아의 중독 부

작용 등이 밝혀져⁷⁾ 천연물에서 유래한 비만치료 의약품이나 체지방 감소를 위한 기능성 식품에 대한 필요성이 높아지고 있다.

최근 체내 지방생성 억제와 식욕억제 가능성이 알려진 건강기능식품인 가르시니아 캄보지아 추출물(*Garcinia cambogia* extract, GCE)은 인도에서 자생하는 열대식물인 ‘가르시니아 캄보지아’ 열매의 껍질부위의 기능성 성분인 hydroxycitric acid (HCA)를 지표성분으로 한다⁸⁾. HCA는 adenosine triphosphate citrate lyase (ACL)의 억제제로 작용하여 간에서 지방을 생성하는 작용을 억제해 체중 감소 효과가 있음이 보고되었다⁹⁾. 2016년 기준으로 74개사에서 335종의 GCE 함유제제가 판매되고 있으며, 2015년 생산실적은 276억 원에 달한다⁸⁾. 현재까지 GCE의 안전성에 대한 보고에 따르면 단독 투여 시 부작용이 비교적 드물고 가볍지만, 몬텔루카스트 (montelukast)나 아세트아미노펜을 포함해 GCE와 다른 물질을 복합해서 투여할 경우 간독성과 같이 비교적 중대한 부작용이 보고되었다¹⁰⁻¹²⁾.

비만치료에서 한약은 널리 활용되고 있으며, 그중 대표적으로 처방되는 약제는 마황(麻黃, *Ephedra sinica*)이다^{13,14)}. 마황은 에페드린(ephedrine)을 주요 성분으로 하는 약제로 식욕 저하를 유발하고 체내의 신진대사를 증진시켜 체중을 감소시키는 효과가 있다고 알려졌다¹⁵⁾. 이와 함께 자율신경계를 항진시키는 효과로 인해 진전과 불면의 부작용이 보고되었다¹⁶⁾. 이와 같은 이유로 미국에서는 의약품으로서의 에페드린은 하루에 150 mg 이내를 사용하도록 권고한다¹⁷⁾. 또한 국내 임상진료지침에서도 비만 환자에 대한 마황 사용은 1일 4.5~7.5 g 범위 이내로 투여하도록 권장하고 있으며, 안전성을 고려하여 면허를 가진 한의사가 처방 및 투여하고 있다¹⁴⁾.

실제 한의 임상에서 건강기능식품 개별인정형 원료로 인정받은 GCE의 사용이 늘어나고 있으며 이에 따라 비만환자들이 한약과 병용하여 개별적으로 GCE를 복용할 수 있는 가능성도 높아졌으나 GCE와 마황의 병용 투여에 대한 안전성이나 효과에 대해 기존에 보고된 연구가 없다. 따라서 본 연구에서는 임상에서 병용될 가능성이 높은 GCE와 마황이 포함된 체중 조절 한약인 감비환을 병용 투여한 환자들의 의무기록에서 체중의 변화 정도와 간기능검사 결과, 부작용 발생 여부를 검토하여 마황을 포함한 처방인 감비환과 가르시니아 캄보지아 병용 투여의 유효성과 안전성을 탐색하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 개요 및 대상자

본 연구는 광주 상무 청연한방병원, 서울 목동 동신한방병원과 서울 강남 청연한의원에서 후향적으로 의무기록을 검토하는 방식으로 진행되었다. 본 연구에 포함된 기준은 다음과 같다: 1) 18세 이상 75세 미만의 성인 남녀, 2) 비만치료를 목적으로 감비환(상무 청연한방병원에서는 세린환이라는 약속처방명으로 처방, 약물 구성은 동일)과 가르시니아를 동시에 한 달 이상 복용한 환자. 다음과 같은 경우는 연구에서 배제되었다: 1) 차트상 복용 전후 체중, body mass index (BMI), 체지방량, 골격근량, 복부지방량, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 수치 중 한가지라도 누락된 경우, 2) 복용기간 중 2회 이상 음주를 한 경우, 3) 기존에 복용하지 않던 약물을 추가 복용한 경우. 모든 환자 정보는 개인정보를 식별할 수 없게 익명화하여 관리하였다.

본 연구는 헬싱키 선언을 준수하였으며 청연한방병원 기관임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 심의 면제승인(IRB No. CYIRB-2020-04-001)을 받았다.

2. 치료 방법

1) 감비환(*Gambihwan*)

감비환은 마황(麻黃), 인삼(人蔘), 숙지황(熟地黃), 의이인(薏苡仁), 맥문동(麥門冬) 등 5개 약재로 구성되었으며 1포당 약재 구성은 Table 1과 같다. 모든 약재는 식품의약품안전처의 우수한약재 제조 및 품질관리기준(hGMP)을 획득한 제품을 사용하였다. 각 약재들을 미세 분말한 후,

Table 1. Prescription of *Gambihwan* (Single Dose)

Herb name	Scientific name	Dose per 1 pack of GBH (g)
Mahuang	<i>Ephedra sinica</i> Stapf	2.82
Renshen	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	0.47
Shudihuang	<i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz ex Steudel	0.47
Yiyiren	<i>Coix lacryma-jobi</i> Linné var. ma-yuen Stapf	0.47
Maidong	<i>Liriope platyphylla</i> Wang et Tang	0.47
Total amount		4.7

Two packs of GBH were prescribed per day.
GBH: *Gambihwan*.



Fig. 1. *Gambihwan*.

제한을 위한 보조(輔料)로 꿀과 밀가루 풀을 소량 첨가하여 자동제한기를 이용, 지름 5 mm 녹두대(綠豆大) 크기로 제한하였다(Fig. 1). 모든 조제 공정은 보건복지부에서 일반약조제 원외탕전실 인증을 부여받은 청연한방병원 원외탕전실에서 이루어졌다.

대상자들은 아침저녁 또는 점심저녁에 주로 많이 식사하는 때를 기준으로 일 2회, 식사 1시간 전에 감비환을 물과 함께 복용하였다.

2) 가르시니아 캄보지아 추출물

GCE는 가르시니아®(주씨와이, 장성, 한국) 건강기능식품 제품을 복용하게 하였다(Fig. 2). 가르시니아® 1정에는 HCA 750 mg과 비타민 B₁, B₂, B₆, 나이아신, 망간, 비오틴, 판토텐산 등이 포함되었다. 가르시니아®는 1일 2회, 각각 1정을 감비환 복용 시 함께 복용하였다.

3) 생활습관 관리

본 치료 프로그램에서는 일상생활 중에서 감비환과 가르시니아 병용을 통한 체중 조절을 목표로하여 엄격하게 식사와 운동을 제한하지 않았으며 평소와 비슷하게 유지하도록 하였다.

3. 자료 수집 및 결과 측정

1) 초진 상태(baseline characteristics)

복용 전 의무기록을 토대로 환자의 나이와 성별, 연령, 체중, 고혈압 및 당뇨 유무, 신체질량지수(BMI), 기존 질환과 복용약물 유무, 혈중 ALT, AST 수치 자료를 수집하였다. 체중 및 체성분 분석은 청연한방병원에서는 Inbody 520

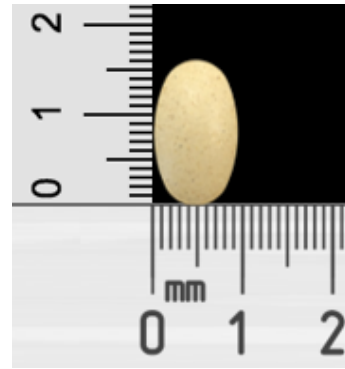


Fig. 2. *Garcinia* tablet (CY Co., Ltd., Jangseong, Korea).

(주인바디, 서울, 한국), 동신한방병원에서는 X-CONTACT356 (주지앤알, 광주, 한국), 청연한의원에서는 Inbody 230 (주인바디)로 시행하였다. 혈액검사는 청연한방병원에서는 Chemray 240 (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd, Shenzhen, China), 동신한방병원에서는 HITACHI 7180 Clinical Analyzer (Hitachi High-Tech Co., Ltd, Tokyo, Japan), 청연한의원에서는 Pioneer (오상헬스케어, 안양, 한국)로 시행하였다.

2) 유효성 평가지표

각 환자의 병용 치료 전후 체중, 체질량지수, 체지방, 골격근, 복부지방의 변화를 의무기록지에서 수집하여 측정하였다.

3) 안전성 평가지표 전후 간기능 검사 수치(AST, ALT) 변화

각 환자의 병용 치료 전후 간기능 검사 수치(AST, ALT) 변화를 모두 수집하여 변화 여부를 관찰하였고 부작용에 대해서도 의무기록을 통해 수집하였다. 간기능 수치 검사의 단위는 IU/L로 나타내었다. 부작용에 대한 안전성 평가는 치료기간 중 차트에 기록된 모든 이상반응에 대하여 시행하였고, 보고된 이상반응을 근거로 이상반응 발현율, 중대한 이상반응 발현율을 제시하였다. 이상반응의 중등도는 The Common Terminology Criteria for AEs scale에 근거하여 평가하였으며¹⁸⁾, 인과성 평가는 The World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre causality assessment system을 따랐다¹⁹⁾.

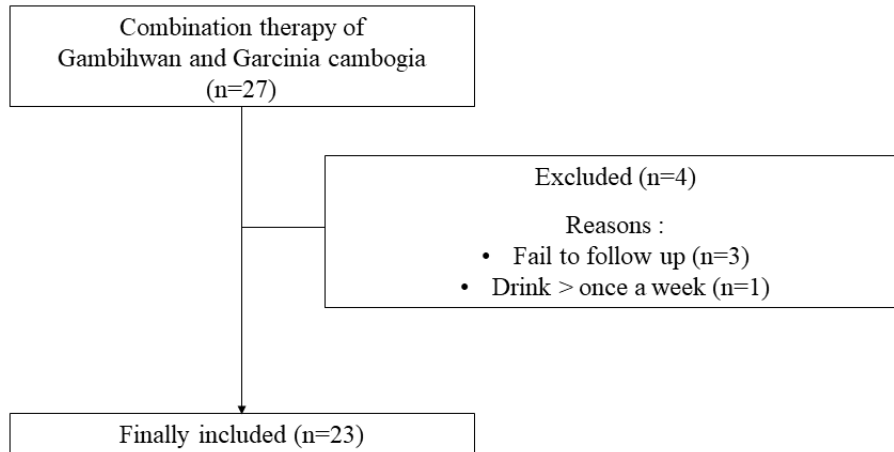


Fig. 3. Data extraction flow sheet.

4. 통계 분석

Baseline characteristics에 대해서는 연속변수는 평균과 표준편차, 명목변수는 빈도와 비율(%)로 나타내었다. 감비환과 GCE 병용 투여 전후의 유효성 평가지표와 안전성 평가지표의 변화는 정규 분포하는 경우에는 paired t-test를 이용하여 전후 차이를 통계적으로 검정하였다. 정규분포하지 않는 경우에는 비모수적 방법인 Wilcoxon signed ranks test를 시행하여 비교하였다. AST, ALT 결과가 40 이상으로 상승한 경우에는 개별적으로 변화 정도를 기술하였다.

결과

1. 대상자의 흐름

한 달 이상 감비환과 가르시니아를 복용한 성인 남녀 총 27명의 환자가 검색되었다. 혈압과 당뇨 과거력이 있거나 치료약물을 복용 중인 환자는 없었다. 이 중 치료 종료 시 체중 측정 데이터가 누락된 3명과 복용기간 중 잦은 음주가 확인된 1명은 제외되어 총 23명(여성 20명, 남성 3명)이 최종 분석에 포함되었다(Fig. 3). 치료 대상 환자 모두 한 달분의 감비환과 가르시니아를 병용 투여하였으며 한 달을 초과하지는 않았다.

2. 연구 대상자의 특성

총 23명의 환자 중 20명이 여성이었으며 평균 연령은 37.39세였다. 치료 전 평균 체중은 64.50 kg, BMI 평균은 24.43 kg/m²이었다(Table 2).

Table 2. Baseline Characteristic of Subjects (n=23)

Variables	Values
Sex	
Female	20 (90.0%)
Male	3 (10.0%)
Age (yrs)	37.39±9.17
Weight (kg)	64.50±14.50
BMI (kg/m ²)	24.43±3.79
Hypertension	0 (0%)
Diabetes mellitus	0 (0%)
AST (IU/L)	27.09±11.90
ALT (IU/L)	22.23±12.84

Data are presented with frequency (ratio) in categorical data, or mean±standard deviation in continuous data. BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

3. 복용 전후 체중, 체질량지수, 체지방, 골격근, 복부지방 변화

치료 전후 체중은 64.50±14.50 kg에서 62.94±13.85 kg으로 통계적으로 유의하게 감소하였다 (P<0.001). 치료 전후 BMI는 24.43±3.79 kg/m²에서 23.83±3.59 kg/m²로 통계적으로 유의하게 감소하였다(P<0.001). 체지방량은 20.71±8.09 kg에서 19.84±7.01 kg으로 유의하게 감소하였다(P=0.004). 골격근량이나 허리둘레/엉덩이둘레 비율로 표현된 복부지방량은 변화가 없었다(Table 3).

4. 안전성 평가: 복용 전후 간기능 변화 및 부작용

감비환과 가르시니아 병용 투여 전 AST는 14~63 IU/L, ALT는 6~53 IU/L로 측정되었고, 병용 투여 후 AST는 11~49

Table 3. Weight Loss (Effect) and Liver Function (Safety) Change after Treatment

Variables	Before treatment	After treatment	Change	P-value
Body weight (kg)	64.50±14.50	62.94±13.85	-1.56±1.22	<0.001*
BMI (kg/m ²)	24.43±3.79	23.83±3.59	-0.61±0.47	<0.001*
Body fat mass (kg)	20.71±8.09	19.84±7.01	-0.87±2.21	0.004* [†]
Skeletal muscle mass (kg)	24.07±4.78	23.73±5.04	-0.34±1.27	0.084 [†]
Waist hip ratio (%)	0.84±0.08	0.85±0.08	0.00±0.03	0.761 [†]
AST (IU/L)	27.09±11.90	25.18±10.83	-1.91±13.73	0.521
ALT (IU/L)	22.23±12.84	23.45±13.67	1.23±17.41	0.729

Data are presented with mean±standard deviations.

BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

*P<0.05 was considered statistically significant.

Paired t-test was conducted; [†]If data were not normally distributed, Wilcoxon signed ranks test was conducted.

IU/L, ALT는 9~69 IU/L로 측정되었다. 전체 데이터를 보면 평균적으로 AST는 27.09±11.90 IU/L에서 25.18±10.83 IU/L로 통계적으로 유의하게 변화하지 않았다 (P=0.521). 또한 ALT도 22.23±12.84 IU/L에서 23.45±13.67 IU/L로 통계적으로 유의한 변화가 없었다(P=0.729). 감비환과 가르시니아의 한 달간의 병용 투여는 간기능에 영향을 미치지 않았다(Table 3). 개별 데이터를 보면 간기능 검사에서 AST가 40 IU/L 미만에서 40 IU/L 이상으로 오른 경우가 2건(17→46 검사 2일 전 음주 사례; 25→49), ALT가 단독으로 40 IU/L 이상 증가한 증례는 4건(25→41; 22→43 검사 2일 전 음주 사례; 37→43; 20→67)이었다. 상승한 경우에서 간기능 검사 수치가 정상 상한치의 2배 이상 상승한 경우는 없었기 때문에 본 연구에서 한약으로 인한 약인성 간손상의 정의에 해당하는 환자는 없었다. AST나 ALT가 상승한 증례 모두 임상증상은 없었으며 특별한 치료를 요하지 않았다(Table 3).

부작용과 관련하여 감비환 복용 후 2~3일간 손떨림이나 두근거림을 호소한 환자가 2명 있었으며, 1명은 감비환 복용량을 50%로 줄인 후 증상이 완화되었고 1명은 지속적인 복용에도 증상이 자연 호전되었다. 불면증을 호소한 환자는 2명으로 1명은 2~3일간 불면증을 호소하였으나 이후 호전되었고, 1명은 총 30일의 복용 기간 중 15일 정도 천면 증상을 호소했으며 복용시간을 아침 9시, 오후 4시 30분으로 바꿨음에도 지속적으로 천면을 호소하였다. 부작용의 발생률은 17.3%였으며 severe adverse event는 발생하지 않았다. 모든 부작용의 중증도는 grade 1 (mild) 등급으로 경과 관찰만을 요하고 추가적인 치료를 필요로 하지 않았다. 모든 부작용의 인과성은 probable/likely로 인

과성이 판정되었다.

고찰

본 연구는 한의 비만 진료 임상에서 많이 활용되는 마황이 함유된 체중감량 한약과 체지방 감소효능을 가진 건강기능식품인 가르시니아를 동시에 복용한 환자들을 대상으로 유효성과 안전성을 탐색한 최초의 연구로 그 의의가 있다. 23명의 대상 환자가 한 달간의 병용 투여를 통해 별도의 식습관 조절 없이 1.56 kg의 체중과 0.87 kg의 체지방을 감량하였다. 안전성 측면에서도 불면이나 두근거림과 같은 경미한 부작용 이외에 중등도의 부작용은 나타나지 않았다. 또한 간기능 검사에서 AST, ALT 수치도 상승하지 않았다. 본 연구에서 단기간의 병용 투여 환자들의 간 손상은 발견되지 않았다. 다만 단기간 연구이므로 장기간 복용하는 경우엔 추가적인 연구가 필요할 것으로 보이며, 음주를 주 2회 이상한 환자들은 배제하였기 때문에 음주자의 체중감량 효과와 간기능에 미치는 영향에 대해서도 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

가르시니아의 지표성분인 HCA는 ACL의 활동을 억제해 지방 합성을 줄여주지만, 이와 함께hepatic collagen이 축적되고, superoxide dismutase와 glutathione peroxidase에 의한 산화 스트레스(oxidative stress) 및 tumor necrosis factor-α와 monocyte chemoattractant protein-1에 의한 염증반응을 증가시키는 것이 밝혀졌다²⁰⁾. 이러한 경로를 통해 가르시니아 복용 후 간의 염증과 섬유화가 나타날 수 있다²¹⁾. 가르시니아의 안전성에 대해 많은 조사가 이뤄져 왔으며, 한국보건의료연구원에서 수행한 체계적 문헌고찰에 의하

면 가르시니아를 활용한 임상시험 및 전후 비교연구 18편 중에서 위장관계 부작용이나 피부질환 등을 제외하고 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 다만 12편의 증례보고에서 가르시니아 캄보지아 추출물 함유제품을 복용한 후 급성 간염, 간부전과 같은 간손상이나 심장질환, 횡문근융해증, 세로토닌 독성, 저혈당, 고혈압 등이 보고되었다. 이 중 4건에서 인과관계가 있는 것으로 인정되었고, 그중 간 손상은 3건이었다⁸⁾.

가르시니아 복용으로 인한 간 손상 증례들은 다음과 같다. Corey 등은 과거 간질환이 없던 환자가 가르시니아 단일성분 복용 후 황달, 간효소 수치 상승이 나타난 증례를 보고하였다²²⁾. 해당 증례의 환자는 증상 발현일 50일 이후 간이식 수술 후 회복되었으며 Council for International Organization of Medical Science 점수를 이용한 간 손상에 대한 원인을 조사한 결과 가르시니아가 원인으로 지목되었다. Melendez-Rosado 등은 가르시니아와 아세트아미노펜을 함께 복용한 환자가 심한 복통으로 병원에 입원하였으며 간효소 수치가 AST 1,939 IU/L, ALT 3,165 IU/L까지 상승하였고, 입원 4일 후 증상이 완화되어 퇴원하였다고 보고하였다¹²⁾. Actis 등은 천식치료제인 몬테루카스트(montelukast)를 장기 복용하던 여성이 가르시니아와 또 다른 체중감량 제제를 복용하고 간독성을 일으켜 최종적으로 사망한 증례를 보고하였다¹¹⁾. 해당 증례에서 간독성을 일으킨 최종 물질을 특정하지 못하였으나 간의 cytochromes P450 기능을 억제할 수 있는 몬테루카스트^{23,24)}와 감귤류 즙 성분(*Citrus Aurantium*)²⁵⁾이 복합적으로 작용한 상태에서 가르시니아를 트리거로 간독성을 촉발시킨 것으로 추측하였다.

한편 마황에서 체중감량의 약리작용을 일으키는 주요한 alkaloids는 ephedrine이며, 총 alkaloids 중 30~90%로 가장 많이 함유되어 있다^{26,27)}. Ephedrine은 심박을 빠르게 하고 말초혈관을 수축시키는 작용을 통해 단기적으로 혈압을 올리고 에너지 소모량을 증가시킨다. 이와 함께 nor-epinephrine과 dopamine의 분비를 촉진해 식욕을 억제한다^{28,29)}. 마황은 체중 감량 효과가 뛰어나지만 부작용 보고 또한 적지 않게 발생한다¹⁴⁾. 메타분석 연구에서 보고된 ephedrine의 부작용은 신경증적 행동(neurotic behavior), 불안(agitation), 진전(tremor), 떨림(twitching), 불면, 다한증, 복통, 심계항진, 빈맥, 고혈압, 두통 등이다³⁰⁾. 그중 심혈관 질환의 부작용 발생률이 47%로 가장 높았다³¹⁾. 이러한

문제로 2004년 미국 Food and Drug Administration에서는 ephedrine을 식품으로 판매하는 것을 금지하였다³²⁾. 현재 한국에서도 식품으로 사용은 금지하였으며, 마황 사용에 대한 임상 진료지침이 개발되어 면허를 가진 한의사가 투여하고 있다¹⁷⁾. 마황으로 인한 간손상은 비교적 드물게 알려졌는데, 증례보고가 있으나 조직 생검에서 자가면역 간염인 경우로 밝혀졌다³³⁾. 자가면역 간염은 약물이나 알코올 남용과 관련이 없으며, 간염바이러스 표지자가 음성인 경우를 나타내므로³⁴⁾, 기존에 보고된 증례는 마황으로 인한 간손상이 아닐 수 있음을 나타낸다³³⁾. 기존 사례를 볼 때 마황 단독 투여로 간 손상을 일으킬 확률은 낮은 것으로 보인다.

가르시니아와 마황 모두 오남용 시 부작용을 일으킬 수 있는 물질이다. 마황은 주로 심혈관계 부작용을 나타내며 복용량 조절로 부작용 발생을 줄일 수 있다. 가르시니아 또한 1일 1,000 mg 이하로 복용 시 비교적 안전해 보이지만, 일부 다른 약물과 병용하여 복용하면 드물게 간 수치를 상승시킬 수 있음이 보고되었다. 이와 같은 점을 미루어 볼 때 마황의 복용량을 권고안에 맞게 조절하여 처방함과 동시에 가르시니아를 복용할 때는 다른 간독성의 위험이 보고된 약물을 함께 복용하지 않도록 환자에게 주의를 주는 것이 꼭 필요하며 정기적으로 한의원에서 혈액검사를 통해 안전성을 확인하는 것이 필요하다. 특히 가르시니아의 경우에는 개인이 건강식품으로 구매하여 과량을 복용할 가능성이 존재하고, 마황을 포함한 한약과 가르시니아의 병용 투여 시 드물게 간 손상을 유발할 수 있는 가능성도 존재한다. 따라서 한의원 임상진료에서 과거력, 복용약물과 식품 및 건강상태에 대한 진료 후 복용하는 것이 안전하다. 또한 복용 중에는 안전성을 확인하기 위해 한의사에 의한 정기적인 혈액학적 검사와 경과관찰이 필요할 것으로 보인다.

기존에 한국에서 마황을 이용한 체중 감량 연구를 보면 마황, 황백과 치자시탕을 합방한 안면감비탕을 27명의 환자에게 평균 39.4일간 투여하여 4.49±2.40 kg을 감량한 후향적 리뷰가 보고된 바 있으며³⁵⁾, 205명의 환자에게 마황, 석고, 창출 등이 배합된 감비산을 평균 60일간 투약하여 4.68±3.72 kg을 감량시킨 후향적 리뷰 보고도 있다³⁶⁾. 그에 비해서 본 연구의 체중 감량 정도는 비교적 적은 편인데 본 연구의 대상자들에게 특별한 식사와 운동 제한을 하지 않고 한 달 정도 짧게 투약했고, 하루 5.6 g 정도로

마황 투약량이 적기 때문에 감량효과가 상대적으로 낮았던 것으로 생각된다. 그러나 특별한 운동과 식사 관리 없이도 한 달간의 감비환과 가르시니아 병용을 통해 1.56 kg 정도를 감량시켰기 때문에 운동, 식습관 등의 생활습관 변화가 쉽지 않은 환자들에게 있어서의 치료적 의의는 충분한 것으로 보인다.

본 연구는 마황과 가르시니아의 병용 투여에 대한 유효성과 안전성에 대한 최초의 후향적 관찰연구라는 장점이 있으나 몇 가지 한계점이 존재한다. 먼저 후향적 관찰연구의 한계로 인해 부작용 발생, 중증도가 과소 추정되었을 가능성이 있다. 이를 연구자들과의 의견교환을 통해 최소화하고자 하였다. 본 연구에서는 체중변화에 대해 관련성이 높은 식이나 운동에 대해서 엄격한 제한을 취하지 않았지만 후향적 연구의 한계로 인해 그에 대한 정량적 정보를 추출하기 어려웠던 점 또한 한계이다. 비교적 투약기간이 한 달 이내로 짧아서 장기투약에 대한 결과도 알 수 없다. 또한 주 2회 이상 음주자를 제외하였기 때문에 음주가 마황과 가르시니아 병용에 미치는 영향에 대해서는 알 수 없다. 다만 비만 진료 현장에서는 일반적으로 과도한 음주를 제한하므로 임상 진료 현장에서 음주의 영향으로 인한 안전성 문제가 유발될 가능성은 낮아 보인다. 또한 개별 한방병의원의 시설적 한계로 인해 유효성을 BMI와 체중 등의 지표로 밖에 평가하지 못하였고, 안전성에 관한 간기능검사 결과가 AST, ALT밖에 없어서 다른 혈액검사 지표에 대한 정보가 없다. 따라서 추후에는 좀 더 많은 수의 장기적인 투여환자들을 대상으로 운동, 식사 등의 교란변수를 통제하고 다양한 유효성 및 안전성에 대한 혈액검사 지표들에 관해서도 확인하는 전향적 관찰연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

본 연구를 통해 마황을 주성분으로 한 비만 치료용 한약인 감비환과 가르시니아를 한 달간 병용 투여하였을 때 체중, 체질량지수, 복부지방을 효과적으로 감소시키면서도 간기능 검사 수치의 악화나 심각한 부작용은 나타나지 않고 비교적 안전함을 알 수 있었다. 다만 본 연구는 디자인과 대상자 수의 한계가 있기 때문에 가르시니아 복용 시 아세트아미노펜이나 알코올과 같이 간손상을 유발할 수 있는 약물이나 식품의 복용을 제한하는 것이 권장된

다. 또한 임상진료 현장에서 안전성을 평가하기 위해 한 의사에 의한 혈액검사 및 건강기능식품의 복용지도가 필요하다.

Acknowledgements

This work was supported by Chung-Yeon Central Institute (Research Program).

References

1. Anurad E, Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, et al. The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health*. 2003 ; 45 : 335-43.
2. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014. Geneva : WHO Press. 2014.
3. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2009 ; 373 : 1083-96.
4. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 621-8.
5. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015 ; 39(8) : 1188-96.
6. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *The Lancet*. 2016 ; 387 : 1947-56.
7. Tak YJ, Lee SY. Anti-obesity drugs: long-term efficacy and safety: an updated review. *World J Mens Health*. 2020 ; 38 : e14.
8. Shin C, Park J, Park JJ, Seo SW, Shim JI. Assessment of clinical safety and efficacy for weight loss supplements (Garcinia cambogia extract, Irvingia gabonensis seed extract) in humans. Seoul Repub Korea Natl Evid-Based Healthc Collab Agency. 2017 ; 1-146.
9. Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*.

- Fitoterapia. 2015 ; 102 : 134-48.
10. Jones FJ, Andrews AH. Acute liver injury associated with the herbal supplement hydroxycut in a soldier deployed to Iraq. *Am J Gastroenterol.* 2007 ; 102 : 2357-8.
 11. Actis GC, Bugianesi E, Ottobrelli A, Rizzetto M. Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast. *Dig Liver Dis.* 2007 ; 39 : 953-5.
 12. Melendez-Rosado J, Snipelisky D, Matcha G, Stancampiano F. Acute hepatitis induced by pure *Garcinia cambogia*. *J Clin Gastroenterol.* 2015 ; 49 : 449-50.
 13. Song YK, Lim HH. Clinical application of Ma Huang in the obesity treatment. *J Soc Korean Med Obes Res.* 2007 ; 7 : 1-7.
 14. Song MY, Kim HJ, Lee MJ. The safety guidelines for use of Ma-huang in obesity treatment. *J Korean Orient Assoc Study Obes.* 2006 ; 6 : 17-27.
 15. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. Ephedrine and weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1992 ; 16 : 715.
 16. 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 J Int Assoc Study Obes.* 2002 ; 26 : 593-604.
 17. Kim H, Han C-H, Lee E-J, Song Y-K, Shin B-C, Kim Y-K. A clinical practice guideline for Ma-huang (*Ephedra sinica*) prescription in obesity. *J Soc Korean Med Obes Res.* 2007 ; 7 : 27-37.
 18. National Cancer Institute. Grading: General Characteristics of the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grading (Severity) Scale. 2012.
 19. World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. 2012.
 20. Kim YJ, Choi MS, Park YB, Kim SR, Lee MK, Jung UJ. *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2013 ; 19 : 4689-701.
 21. Zheng E, Navarro V. Liver injury due to herbal and dietary supplements: a review of individual ingredients. *Clin Liver Dis.* 2016 ; 7 : 80-3.
 22. Corey R, Werner KT, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, et al. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol.* 2016 ; 15 : 123-6.
 23. Katial RK, Stelzle RC, Bonner MW, Marino M, Cantilena LR, Smith LJ. A drug interaction between zafirlukast and theophylline. *Arch Intern Med.* 1998 ; 158 : 1713-5.
 24. Walsky RL, Obach RS, Gaman EA, Gleeson JPR, Proctor WR. Selective inhibition of human cytochrome P4502C8 by montelukast. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2005 ; 33 : 413-8.
 25. Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Saf.* 2005 ; 28 : 677-94.
 26. Rotblatt M, Ziment I. Evidence-based herbal medicine. Philadelphia, PA : Hanley & Belfus. 2001.
 27. Lee MK, Cheng BWH, Che CT, Hsieh DPH. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (*Ephedra*) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000 ; 56 : 424-30.
 28. Shannon JR, Gottesdiener K, Jordan J, Chen K, Flattery S, Larson PJ, et al. Acute effect of ephedrine on 24-h energy balance. *Clin Sci.* 1999 ; 96 : 483-91.
 29. Hite LM, Gardner SF, Gurley BJ, Marx MA, Wang P-L, Estes M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of Ma-Huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 1997 ; 37 : 116-22.
 30. 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 : 1537-45.
 31. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000 ; 343 : 1833-8.
 32. Food and Drug Administration, HHS. Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. Final rule. *Fed Regist.* 2004 ; 69 : 6787-854.
 33. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol.* 2001 ; 96 : 1654-5.
 34. Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 : 1004-5.

35. Lee E, Yoon S-H, Kim H, Kim YD, Leem J, Park J. Ephedrae Herba in combination with herbal medicine (Zhizichi decoction and Phellodendri Cortex) for weight reduction: a case series. *Integr Med Res.* 2020 ; 9 : 100408.
36. Jo DH, Lee S, Lee JD. Effects of Gambisan in overweight adults and adults with obesity: a retrospective chart review. *Medicine (Baltimore).* 2019 ; 98 : e18060.