

비만 치료 연구에서 마황의 안전성 분석

조민진 · 김성하¹ · 김호준 · 송미영²

동국대학교 한의과대학 한방재활의학교실, ¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²더리셋한의원

Analysis of Safety of Mahuang in Studies for Treatment of Obesity

Minjin Cho, Sungha Kim¹, Hojun Kim, Mi Young Song²

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University, ¹Korean Medicine Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, ²The Reset Korean Medical Clinic

Received: October 30, 2021
Revised: November 18, 2021
Accepted: November 23, 2021

Correspondence to: Mi Young Song
The Reset Korean Medical Clinic, 278
Dongdaegu-ro, Suseong-gu, Daegu
42099, Korea
Tel: +82-53-755-1075
Fax: +82-53-755-1070
E-mail: thereset2018@naver.com

Copyright © 2021 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: The purpose of this study is to analyze the adverse events and safety of Mahuang used as anti-obesity treatment in Korean medicine.

Methods: PubMed, EMBASE, Cochrane, KoreaMed, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS) and SCIENCE-ON were used as searching for randomized controlled trials investigating the safety of Mahuang for treating obesity from January, 2000 to July, 2021.

Results: Total 6 studies were included for analyzing. In most studies, heart rate was higher in experimental group than in placebo group with statistically significant difference. Both systolic and diastolic blood pressure had no significant differences between both groups, but systolic blood pressure got lower in experimental group. Most adverse events reported in experimental group were dry mouth, constipation, diarrhea, palpitation and insomnia, but serious adverse events were not reported.

Conclusions: This study provides the evidence about the safety of Mahuang for treating obesity. However, increase of heart rate and minor adverse events could be occurred. Further study is needed to confirm the safety of Mahuang.

Key Words: Systematic review, Meta-analysis, Ephedra sinica, Safety

서론

20세 이상 성인 비만의 유병률은 2009년에 32.6%에서 2018년에 38.5%로 약 1.18배 증가하였으며, body mass index (BMI) ≥ 35.0 kg/m²에 해당하는 3형 비만(Class III obesity)의 유병률 증가는 전체 인구에서 가장 많은 것으로 밝혀졌다. 또한 비만은 고혈압, 제2형 당뇨, 이상지질혈증, 수면 무호흡, 심혈관 질환, 지방간염 등의 만성 대사성 질환의 이환과 관련이 높으며 이러한 합병증으로 인해 사망률도 높아지고 있다¹⁾.

비만을 치료하기 위해 전 세계적으로 *Orlistat*, *Phentermine*, *Phentermine/Topiramate* extended-release, *Lorcaserin* 등 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 약물

치료법이 사용되고 있으며, 미국에서는 18세 이상 성인에서 BMI ≥ 40 kg/m²일 경우 수술적 방법을 권고하고 있다²⁾. 한의학에서도 비만은 다빈도로 치료하는 질환으로 2016년에 비만 한의임상진료지침이 발간되었으며, 비만 권고안에 마황을 따로 범주화하는 만큼 마황은 비만 치료에 있어 단미제로 가장 많이 사용되는 약제이다³⁾.

마황의 性味는 辛溫無毒하고 肺, 膀胱, 心, 大腸으로 歸經하며, 한의학에서 發汗散寒, 宣肺平喘, 利水消腫하는 효능으로 風寒感冒, 胸悶喘咳, 風水浮腫, 氣管支哮喘 등을 치료한다⁴⁾. 국내에서 비만 치료로 사용되는 한약에 대한 문헌 연구에서 마황을 사용한 처방 중 太陰調胃湯(7회), 調胃升清湯(5회) 및 防風通聖散(3회)이 가장 다빈도로 사용되는 처방이다⁵⁾.

마황의 항비만 효과는 알칼로이드 성분 중 ephedrine이 $\beta 1$ -, $\beta 2$ -adrenoreceptor를 직접적으로 활성화하여 교감신경을 자극하여 이루어지며⁶⁾, 식욕 감소, 소장에서 콜레스테롤 흡수 저해 및 지방 조직에서의 에너지 소비 증가를 통한 체지방 분해 가속화와 관련이 있어⁷⁾ 비만 치료에 유효하다고 할 수 있다.

마황 또는 ephedrine은 미국에서 1990년대부터 체중감량용 건강기능식품으로 판매되기 시작하면서 의료인의 통제 없이 무분별하게 사용되었다⁸⁾. 이후 여러 부작용이 미국 FDA에 보고되었고, 그 중 중증 부작용 사례도 보고되었으며, 이에 2004년부터 마황 또는 ephedrine의 건강기능식품 사용을 금지하고 있다⁹⁾. 국내에서도 비만 치료제로 마황 사용에 대한 논의가 활발히 이루어졌으며 적정용량을 유지하면서 효과적으로 마황을 사용해야 한다는 인식이 두드러지고 있다⁷⁾.

마황의 효과성과 안전성에 대해 체계적 문헌고찰(systematic review, SR)을 시행한 연구가 있었으나⁹⁾ 메타분석(meta-analysis)을 시행하지 않아 비만 치료로 마황을 사용했을 때 혈압, 심박수, 간독성, 신독성 등에 대해 객관적으로 안전성을 알기 어렵다는 한계가 있었다. 이에 본 연구는 비만 치료로 마황의 효과를 연구한 국내외 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial) 논문들을 중심으로 가장 중요한 안전성 지표인 심혈관계 위험성에 대한 SR 및 메타분석을 실시하였으며 아울러 간기능과 신기능에 미치는 영향도 조사하였다.

방법

1. 연구대상

본 연구에서는 BMI \geq 25.0 kg/m²의 성인 단순 비만 환자를 대상으로 하였으며 성별 및 인종에 제한을 두지 않았다. 중재법으로는 마황을 경구 투여한 논문 중에서도 위약(placebo) 투약을 대조군으로 설정하여 무작위 대조군 연구를 진행한 논문을 선정했으며 정맥 주사 등 경구 투약 외 기타 경로로 투약한 논문은 제외하였다. 마황의 안전성 분석을 위해 결과 지표로 이상반응(adverse events), 혈압(blood pressure) 그리고 심박수(heart rate) 및 신기능과 간기능 관련 혈액 검사 지표를 사용한 논문을 선정하였다(Table 1).

2. 자료 검색 전략

본 연구에서 논문 선정은 국내외 데이터베이스 검색을 통해 이루어졌으며, 국내 논문은 KoreaMed, Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), SCIENCE-ON에서, 국외 논문은 PubMed, EMBASE, Cochrane에서 시행하였다. 논문 선정은 2000년 1월부터 2021년 7월까지 발행한 논문을 대상으로 하였다.

연구설계와 관련된 검색어로 (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR “random*” OR “placebo” OR “trial”을 사용하였다. 국외 논문의 경우 (“obes*” OR “weight gain*” OR “weight loss” OR “body mass ind*” OR “adipos*” OR “overweight” OR “overweighted” OR “overweightness” OR “overweights” OR “over weight” OR “overload syndrome*” OR “overeat*” OR “over eat*” OR “overfeed*” OR “over feed*” OR “weight cycling” OR “weight reduc*” OR “weight los*” OR “weight maint*” OR “weight decreas*” OR “weight watch*” OR “weight control*” OR “weight gain*” OR “weight chang*”) AND (Ephedra

Table 1. Inclusion and Exclusion Criteria for Selection of the Studies

Variables	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Patients	Obesity in adults (BMI \geq 25.0 kg/m ²) No restriction in race and gender	Complex of obesity and other diseases (e.g. polycystic ovarian syndrome, diabetes mellitus, dyslipidemia)
Intervention	Oral administration of Mahuang	Other administration such as intravenous injection
Comparison	Placebo	
Outcome	Adverse events Blood pressure Heart rate Blood chemistry (AST, ALT, BUN, Cr, GGT) ECG	
Study design	Randomized controlled trial	Systematic review, meta-analysis, protocol, animal study

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, GGT: gamma-glutamyl transferase, ECG: electrocardiogram

OR *Ephedra sinica* OR Mahuang OR “*Ephedrae Herba*” OR ephedrine)의 검색어를 사용하였다. 국내 논문 중 KoreaMed는 국외 논문 검색어를 이용했으며, OASIS의 경우 비만 |obesity | 肥滿 |에 결과 내 검색어로 ‘마황’을, SIENCE-ON의 경우 전체=(마황*|Herb*|traditional) AND 전체=비만 |obesity|肥滿과체중|overweight를 사용하였다.

3. 데이터 추출

문헌들의 결과 값은 The Cochrane Collaboration의 Review Manager (RevMan) Version 5.3 (Copenhagen, Denmark)을 통해 추출하였으며, 연속형 변수의 결과 값은 표준화된 평균차(standardized mean difference)와 95%의 신뢰구간(confidence interval)으로 나타났다. 선정된 연구 논문의 데이터 추출 형식에는 제1저자, 출판 연도, 국가, 실험설계, 실험군과 대조군의 연구대상자 수, 중재방법, 투약 기간 및 마황 투여량, 안전성 지표에 대한 항목이 포함되었다. 또한, 마황의 안전성에 대한 주요 평가지표 중 심박수, 수축기 혈압(systolic blood pressure), 이완기 혈압(diastolic blood pressure)에 대해 메타분석을 실시하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 총 6편의 무작위 대조군 연구 논문을 선정하였으며 질 평가를 위해 Cochrane Risk of Bias criteria¹⁰⁾에 따라 비뚤림 위험 평가를 실시하였다. 비뚤림 위험 평가는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림의 총 7가지 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목에 대해 high risk of bias (비뚤림 위험 높음), unclear risk of bias (비뚤림 위험 불확실), low risk of bias (비뚤림 위험 낮음)의 3가지 중 한 가지로 평가하였다.

결과

1. 문헌 스크리닝 결과

자료 검색 전략의 검색어로 수집된 총 논문은 503편이었으며 중복된 논문을 제외하여 392편이 확인되었다. 이 중 논문 제목과 초록을 스크리닝하여 비만환자가 대상이 아닌 연구, 마황을 경구 복용으로 중재하지 않은 연구, 무작위 대조군 연구가 아닌 경우, 동물실험 그리고 주제와

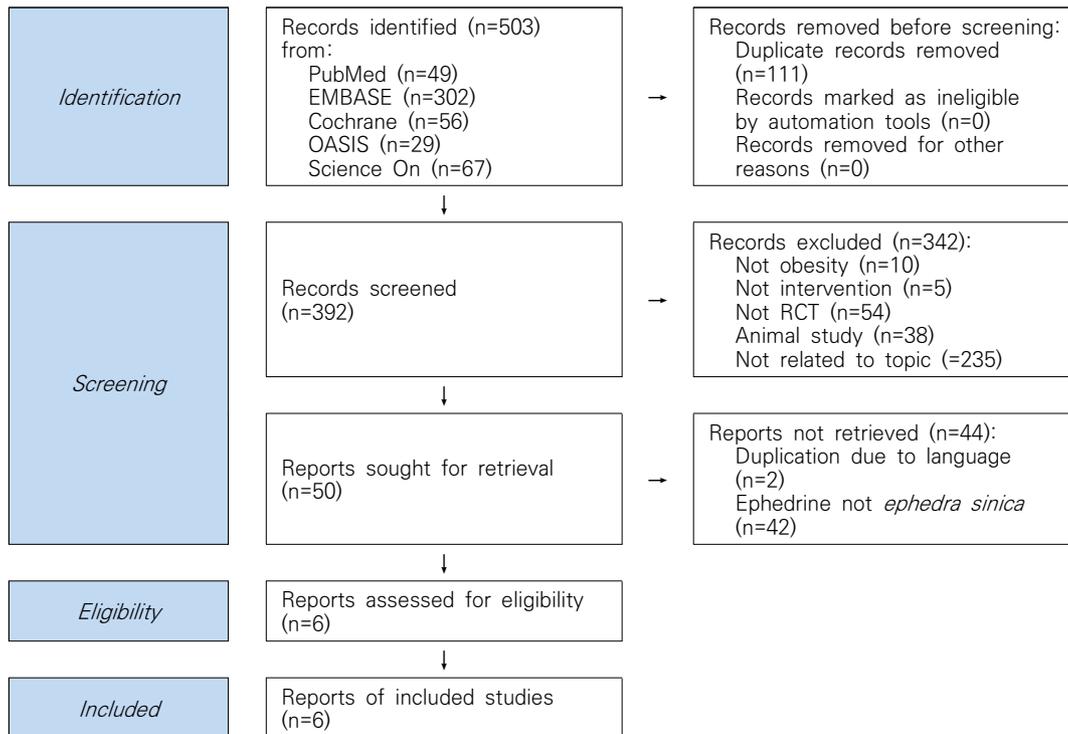


Fig. 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) flow chart. OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, RCT: randomized controlled trial.

Table 2. Summary of Randomized Controlled Trials Using Ephedrine for Treatment of Obesity

First author Year Country	Study design	Sample size (treatment/ control)	Duration	Experimental intervention	Control intervention	Daily dose of ephedrine from Mahuang	Outcome measures
Boozer 2001 USA	RCT	24/24	8 weeks	Mahuang, Guarana	Placebo	72 mg/day ephedrine	sBP dBP HR
Boozer 2002 USA	RCT	46/41	6 months	Mahuang and Kola nut	Placebo	90 mg/day ephedrine	sBP dBP HR
Greenway 2004 USA	RCT	12/19 (phase 2)	12 weeks (phase 2)	Mahunag and Kola nut and other ingredients	Placebo	72 mg/day ephedrine	HR
Coffey 2004 USA	RCT	44/42	12 weeks	Mahuang, Kola nut, White willow bark and other herbal components	Placebo	750 mg/day Mahuang (60 mg/day ephedrine)	sBP dBP HR
Hackman 2006 USA	RCT	19/23	9 months	Ephedra (<i>Ephedra sinica</i>) extract, guarana (<i>Paullinia cupana</i>) extract and other ingredients	Placebo	40 mg/day ephedrine	sBP dBP HR
Kim 2008 South Korea	RCT	21/16	8 weeks	Ephedra	Placebo	31.52 mg/day pseudoephedrine	AST ALT BUN Cr

RCT: randomized controlled trial, sBP: systolic blood pressure, dBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine.

관련성이 적은 연구 342편이 제외되었다. 남은 50편의 원문을 확인하여 언어에 의해 중복이 되었거나 마황(*Ephedra sinica*)이 아닌 ephedrine만 사용한 연구는 배제하여 총 6편의 논문을 선정하였다. 최종 선정을 위해 연구자 간 합의가 이루어졌으며 6편의 논문 모두 적합하다고 판단하여 본 연구에 포함하였다. 논문 선정에 대한 구체적인 흐름도는 Fig. 1에 나타났다.

2. 투약 기간 및 마황의 투여량

선정된 총 6편의 무작위 대조군 연구에서 마황을 최소 8주에서 최대 9개월까지 투약한 것으로 나타났다. 8주 투약이 2편, 12주 투약이 2편, 6개월 및 9개월 투약이 각각 1편이었다. 사용된 마황의 ephedrine 용량은 하루에 최소 40 mg에서 최대 90 mg까지였으며, Kim 등¹¹⁾의 연구에서는 pseudoephedrine 31.52 mg을 사용하였다. 각 연구에 따른 실험 설계, 연구 대상자 수, 마황의 투약 기간 및 투여량, 안전성 지표의 항목으로 나누어 Table 2에 요약 및 정리하였다.

3. 안전성 분석

비만 치료로 마황을 사용한 6편의 연구에서 확인된 혈

압, 심박수, 심장기능, 혈액검사 및 이상반응을 Table 3에 정리하였다.

1) 혈압

Boozer 등¹²⁾의 연구에서 6개월 후 평균 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 대조군과 실험군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 상기 연구에서 두 군 모두 24시간 Holter ambulatory blood pressure monitor를 적용하여 혈압을 24시간 평균, 주간(6 a.m.~midnight) 및 야간(midnight~6 a.m.)으로 나누어 분석한 결과 24시간 평균 수축기 혈압($P=0.020$) 및 야간 평균 이완기 혈압($P=0.015$)에서 투약 4주 경과 시 실험군에 비해 대조군에서 더 낮아졌으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

Greenway 등¹³⁾의 연구에 따르면 실험군의 수축기 혈압 및 이완기 혈압은 투약 전에 비해 각각 4 mmHg, 1 mmHg 감소하였으나 두 군 간의 혈압 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P>0.1$).

Hackman 등¹⁴⁾의 연구에서 두 군 간의 혈압 변화의 차이를 비교하기 위해 정상혈압의 기준을 수축기 혈압 >140 mmHg, 이완기 혈압 >90 mmHg에서 수축기 혈압 >120 mmHg, 이완기 혈압 >80 mmHg로 낮추었으나 투약 3개월 경과 시 두 군 모두 수축기 혈압이 투약 전에 비해 증가하였으며,

Table 3. Safety Index Associated with Mahuang

First author Year	Blood pressure	Heart rate	Cardiac function (ECG)	Blood chemistry	Adverse events
Boozer 2001	sBP (P=0.284), dBP (P=0.904): n.s. differences	EG: increased 6.90±6.90 PG: decreased 1.70±6.3 (P<0.001)	R-R interval decreased significantly (P=0.027) between EG (-0.057±0.11s) and PG (+0.007±0.10s) No ectopic beats or arrhythmias	Electrolytes, AST, ALT, GGT : n.s. differences in PG AST (-2.2±5.2 IU/L, P=0.051) and ALT (-4.2±10 IU/L, P=0.050) significantly decreased in EG	Insomnia, headache, dry mouth, etc.
Boozer 2002	sBP (P=0.313), dBP (P=0.928): n.s. differences	EG: increased 4±9 PG: decreased 3±9 (P<0.001)	No cardiac arrhythmias	n.s. differences in AST, ALT, Cr (data not shown)	EG>PG: dry mouth, heartburn, insomnia EG<PG: diarrhea
Greenway 2004	n.s. differences (P>0.1)	Significantly differences in treatment effect (P<0.03) EG: decreased 0.3 bpm PG: decreased 6.6 bpm	No cardiac arrhythmias in EG No ECG abnormalities	No blood test abnormalities (data not shown)	Respiratory, pain, gastrointestinal, oral, genitourinary, headache, pinched nerve, hair loss, skin problem, neuropsychiatric, arrhythmia: n.s. differences
Coffey 2004	sBP (P=0.76), dBP (P=0.49): n.s. differences	n.s. differences (P=0.09)	-	-	PG: exacerbated depression, atrial fibrillation, exacerbated asthma EG: low back pain, compression fracture of L1
Hackman 2006	n.s. differences except sBP at 3 months (P=0.035)	Significant differences PG>EG: week 1, month 3, month 9 EG>PG: week 2	No ECG abnormalities	No blood test abnormalities	Appetite decreased, dizziness, dry mouth, energy increased, fatigue, headache, insomnia, nausea, nervousness, palpitations
Kim 2008	-	-	-	n.s. differences at 8 weeks except ALT (P=0.016)	EG: constipation, headache, dry mouth, insomnia, dull head, dizziness, nervousness, nausea, vomiting, anorexia, palpitation PG: insomnia, nervousness, constipation, eruption, dry mouth

ECG: electrocardiogram, sBP: systolic blood pressure, dBP: diastolic blood pressure, n.s.: no significant, EG: ephedrine group, PG: placebo group, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transferase, Cr: creatinine. P-value less than 0.05 is considered statistically significant differences.

통계적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.035). 그러나 이 기간을 제외하고 혈압에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Boozer 등¹⁵⁾, Coffey 등¹⁶⁾의 연구에서 두 군 간의 혈압 변화에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈압을 안전성 지표로 사용한 5개의 연구에서 혈압 변화량을 제시한 4개의 연구^{12,14-16)}를 메타분석한 결과, 전반적으로 실험군에서 대조군보다 실험 종료 시 수축기 혈압이 낮아졌으나 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (P=0.24). 이완기 혈압의 경우 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 Boozer 등¹⁵⁾의 연구에 따르면 실험군에서 투약 8

주 후 이완기 혈압이 감소했으며, 나머지 3개의 연구^{12,14,16)}에서는 투약 전후 두 군 간 혈압 변화량에 큰 차이를 보이지 않았다(P=0.38)(Figs. 2, 3).

2) 심박수

Boozer 등^{12,15)}의 연구에서 심박수는 실험 종료 시 대조군보다 실험군에서 높았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P<0.001).

Greenway 등¹³⁾의 연구에서 안전성과 관련된 지표 중 심박수만 통계적으로 유의하다고 보고했으나 세부 데이터는 누락되었다. 투약 전에 비해 12주 경과 시 실험군에

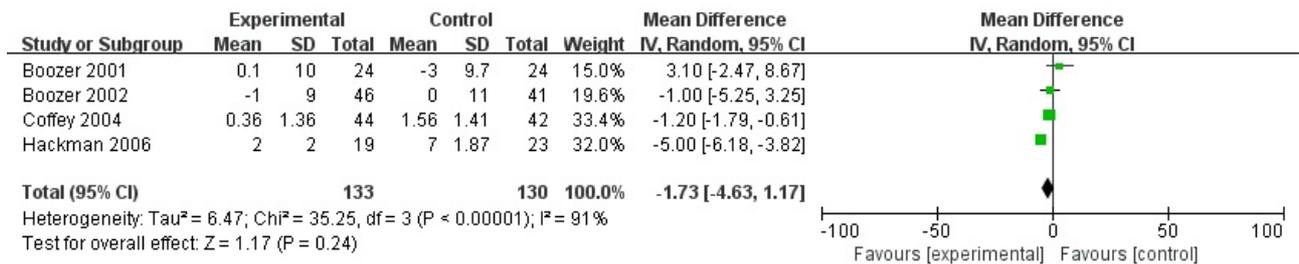


Fig. 2. Forest plot of systolic blood pressure.

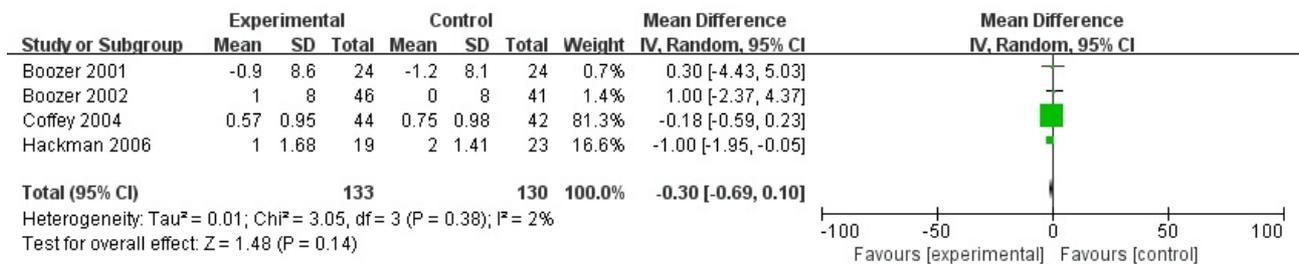


Fig. 3. Forest plot of diastolic blood pressure.

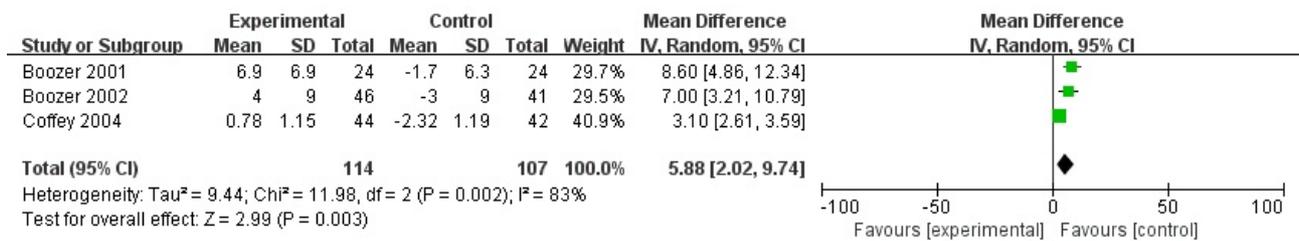


Fig. 4. Forest plot of heart rate.

서 0.3 bpm만 감소한 반면, 대조군에서 6.6 bpm 감소하여 통계적으로 두 군 간 유의성 있는 차이를 보였다(P<0.03).

Coffey 등¹⁶⁾의 연구에서 심박수는 시간이 지남에 따라 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 투약 12주 경과 시 투약 전에 비해 대조군은 2.32±1.19 bpm 감소했으며, 실험군은 0.78±1.15 bpm 증가하였다.

Hackman 등¹⁴⁾의 연구에서 다른 연구와 달리 심박수는 전반적으로 실험군이 대조군보다 낮았으며(P=0.0003) 특히, 투약 1주(P=0.018), 3개월(P=0.002), 9개월(P<0.001)에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 투약 2주 경과 시 통계적으로 유의하게 대조군보다 실험군에서 심박수가 높았다(P=0.016).

심박수를 안전성 지표로 사용한 5개의 연구¹²⁻¹⁶⁾에서 심박수 변화량을 제시한 3개의 연구^{12,15,16)}를 메타분석한 결과, 실험 종료 시 실험군에서 대조군보다 심박수가 높았

으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P=0.002)(Fig. 4).

3) 심전도

Greenway 등¹³⁾의 연구는 투약 전후를 phase 1~3까지 단계별로 진행했으며, phase 2에서 부정맥이 보고되었으나 대조군에서 1건 발생하여 마황이 심혈관계에 영향을 주었다고 보기 어려울 것으로 생각한다. 또한 상기 연구는 phase 3에서 대조군에도 마황을 투여하여 유효성을 평가하였는데 이 단계에서도 심전도 결과 보고된 이상반응은 없었다.

Hackman 등¹⁴⁾의 연구에서 심전도 결과 이상 소견은 발견되지 않았으며 실험군에서 한 대상자의 심전도 결과 심잡음이 확인되었으나 이는 임상적으로 유효하지 않았다고 보고하였다.

Coffey 등¹⁶⁾의 연구에서 심방세동 1건이 보고되었으나

대조군에서 발생하여 마황으로 인해 심장기능에 영향을 주었다고 보기 어렵다.

4) 간기능 및 신기능

Hackman 등¹⁴⁾, Boozer 등¹²⁾의 연구에서 간기능 및 신기능에 대한 마황의 영향을 확인하기 위해 혈액 검사 상 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) 등을 사용하였으나 두 군 간 유의한 변화는 확인되지 않았다.

Boozer 등¹⁵⁾의 연구에서 실험군에서 투약 전에 비해 투약 종료 시점에서 AST (-2.2±5.2 IU/L, P=0.051)와 ALT (-4.2±10 IU/L, P=0.050) 모두 감소하였으며 통계적으로 유의한 값에 근접하였다.

Kim 등¹¹⁾의 연구는 다른 연구와 달리 혈액 검사 중 간기능(AST, ALT) 및 신기능(BUN, Cr) 결과를 통계적으로 상세히 제시하였는데 ALT (P=0.016)를 제외하고 대조군과 실험군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 투약 8주 경과 시 AST 및 ALT는 두 군 모두 감소하였으며, ALT의 경우 투약 전에는 실험군 18.0±8.7 IU/L, 대조군 19.3±10.2 IU/L였고, 8주 경과 시 실험군 15.5±7.9 IU/L, 대조군 15.7±6.6 IU/L로 확인되었다. BUN의 경우 실험군에서 감소했으나 대조군에서 오히려 증가했으며, Cr은 두 군 모두 투약 전(실험군=0.78±0.08, 대조군=0.75±0.08)에 비해 8주 경과 시(실험군=0.80±0.09, 대조군=0.77±0.10) 증가했으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

5) 이상반응

Boozer 등¹⁵⁾의 연구에서 나타난 이상반응 중 가장 많은 비율을 차지한 것은 불면, 두통 그리고 입 마름이었으며, 투약 2주 시 실험군에서 심계 항진, 혈압 상승 등으로 대상자들의 연구 철회가 있었던 것으로 확인되었다.

Boozer 등¹²⁾의 연구에서 보고된 이상반응 중 입 마름, 속쓰림 및 불면이 실험군에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하였으며 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 설사의 경우 투약 3개월부터 종료 시점까지 지속적으로 나타났으며 대조군이 실험군에 비해 더 많이 호소하였다.

Greenway 등¹³⁾의 연구에서 phase 2에 나타난 이상반응으로 호흡기계, 소화기계, 비뇨생식기계, 신경계, 정신신경계, 구강 문제, 두통, 탈모, 피부 문제 등이 보고되었으며 두 군 간 발생 빈도에 있어 통계적으로 유의한 차이는

보이지 않았다. 또한 두 군에서 공통적으로 가장 많이 호소한 증상은 호흡기계 이상반응이었다.

Coffey 등¹⁶⁾의 연구에서 총 196건의 이상반응이 보고되었으며, 이 중 5개의 심각한 이상 반응이 두 군에서 보고되었다. 심각한 이상반응으로는 대조군에서 우울증, 천식 악화 그리고 심방세동이었으며, 실험군에서는 요추 1번 압박 골절과 요통이었다.

Hackman 등¹⁴⁾의 연구에서 보고된 자각증상 중 식욕 감소, 증가된 에너지(energy increased), 두통, 입 마름, 신경과민, 심계 항진이 실험군에서 가장 많았으나 심각한 이상반응은 없었으며 상기 증상으로 발생한 중도 탈락 또한 보고되지 않았다. 특히 식욕 감소 및 증가된 에너지는 ephedrine의 교감신경 항진 작용에 의해 발생한 것으로 생각된다.

Kim 등¹¹⁾의 연구에서 투약 전에 보고되지 않았으나 투약 8주 경과 시 나타난 이상반응으로 실험군에서 심계 항진, 불면, 입 마름 및 소화기계 증상(식욕부진, 오심, 구토,

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boozer 2001	+	+	+	?	-	?	?
Boozer 2002	+	+	+	?	+	?	?
Coffey 2004	?	?	?	?	?	?	?
Greenway 2004	?	?	?	?	?	?	?
Hackman 2006	+	+	+	?	-	?	?
Kim 2008	+	?	?	?	-	?	?

Fig. 5. Risk of bias summary. +: low risk of bias, -: high risk of bias, ?: unclear risk of bias.

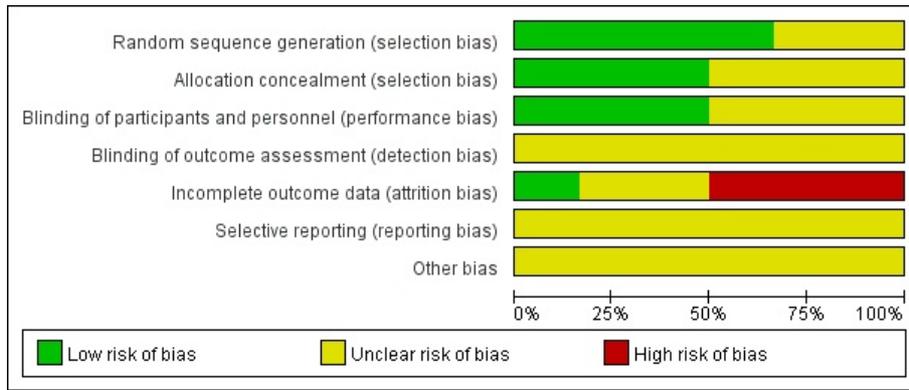


Fig. 6. Risk of bias graph: percentage of each risk of bias item related to all selective studies.

변비)이 보고되었으며 대조군에서는 불면과 발진을 호소하였다.

이상 6건의 연구 결과를 종합하면 대표적인 이상반응은 두통, 입 마름, 불면 증상이었으며 아울러 오심, 속쓰림, 심계항진 등의 증상도 나타났다. 그러나 이들 경미한 이상반응 외에 중증 이상반응을 나타낸 경우는 1건도 보고되지 않았다.

4. 선정된 문헌의 비틀림 위험 평가

선정된 6편의 논문은 모두 비틀림 위험이 적다고 판단하여 본 연구에 포함시켰으며 구체적인 질 평가 결과는 Figs. 5, 6에 나타났다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 비만 치료로 사용되는 마황의 안전성을 확인하기 위해 무작위 대조군 연구를 시행한 논문 총 6편이 선정되었다. 각 연구의 치료 기간은 최소 2개월에서 최대 9개월까지였으며, 하루 마황 투여량은 주성분인 ephedrine을 기준으로 하여 90 mg 이하였다.

현재 미국 FDA에 따르면 의약품으로 ephedrine 사용시 하루 투여량을 150 mg로 제한하고 있으며⁷⁾ 선정된 총 6편의 연구에서 마황의 ephedrine 또는 pseudoephedrine을 권장량 이내로 사용했음을 알 수 있다. 그러나 국가나 문헌마다 1회 또는 1일 허용하는 투여량에 대해 완전히 정립된 바는 없으며, 독일과 'Physicians' Desk Reference (PDR) for Herbal Medicine'에서는 성인에게 투여하는 ephedrine 양을 1회 15~30 mg, 1일 최대 120 mg까지 허용하고 있다⁷⁾.

동의보감에서는 내복하는 경우 하루 8~16 g의 마황을 사용하였으며, 위급한 경우 24 g까지도 사용한 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 또한 사상 처방에서 태음인 처방인 麻黃定喘湯에서도 마황을 하루에 24 g까지 사용하였다¹⁷⁾. 여러 전통 한의학 문헌들에서 사용하는 마황은 대부분 외감 질환을 치료하기 위해 사용되었던 것으로⁷⁾, 비만 치료로 마황을 사용할 경우 적정 용량을 고려하는데 참고가 될 수 있으나 마황 투여량을 정립하는데 있어서 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 선정된 국내외 무작위 대조군 연구 논문 6편¹¹⁻¹⁶⁾의 안전성 지표에 대한 메타분석 결과, 수축기 혈압의 경우 실험군에서 대조군에 비해 전체적으로 수축기 혈압이 낮아졌으나 전반적으로 혈압에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 심박수의 경우 메타분석 결과 유의한 차이가 있었으며(P=0.002) 대체로 마황을 투약한 실험군에서 상승했음을 알 수 있다. 심혈관계 이상반응의 경우 부정맥, 심방세동 등이 보고되었으나 모두 대조군에서 발생하여 마황에 의해 발생했다고 보기 어렵다. 이상을 종합하면 심혈관계 작용과 관련하여 마황은 심박수를 상승시키는 경향이 있으며 혈압과 심전도에서 영향이 거의 없는 것으로 나타났는데, 이와 관련한 다른 연구¹⁸⁻²⁰⁾에서도 ephedrine 또는 마황 투약 후 심박수는 대체로 증가하였으나 혈압은 투약 전후 큰 차이를 보이지 않았다.

간기능 및 신기능과 관련하여 Kim 등¹¹⁾과 Boozer 등¹⁵⁾의 연구에서 간기능 지표는 오히려 실험군에서 감소하였으며 Kim 등¹¹⁾의 연구에서 신기능 지표는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

연구 대상자 중 실험군에서 호소한 불편한 증상은 대

부분 정신신경계 증상(불면, 불안, 초조, 두통 등), 입 마름, 변비, 설사, 심계 항진 등 교감신경 항진 증상이었다. Coffey 등¹⁶⁾의 연구에서 실험군에서 보고된 심각한 이상반응은 요추 1번 압박 골절과 요통이었으나 ephedrine의 반응이 주로 교감 신경 항진과 연관된다는 이전 연구⁶⁾에 비추어 봤을 때, 실험군에서 나타난 이상반응은 관련성이 적다고 할 수 있다. 나머지 연구에서는 실험을 중단할 정도의 심한 이상반응은 보고되지 않았다.

비뚤림 위험 평가에 있어서 다른 4개^{11,12,14,15)}의 논문과 달리 Coffey 등¹⁶⁾과 Greenway 등¹³⁾의 연구는 모두 위약을 대조군으로 사용했음에도 불구하고 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 대상자 및 연구자의 눈가림 그리고 불충분한 결과 자료에 대해 구체적인 언급이 없어 상기 항목 모두 비뚤림 위험이 불확실하다고 평가하였다. 또한 6편의 논문 모두 결과 평가 눈가림, 선택적 보고 그리고 기타 비뚤림에 대한 언급이 없어 상기 항목에 대해 비뚤림 위험이 불확실하다고 평가하였다.

본 연구에서 몇 가지 한계점이 있는데 첫째, 실험대상자 수가 총 40~80명으로 비만 치료로 마황의 사용에 대한 안전성을 확립하기에 충분한 표본 수가 아니므로 추후 대규모 혹은 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 대부분 연구에서 마황의 단미 추출물이 아닌 카페인(caffeine) 등이 혼합된 복합 제제로 실험을 진행하여 보고된 심계 항진, 불면, 입 마름 등의 이상반응이 순수하게 마황에 의한 것인지 확실히 알 수 없어 마황만 사용하여 안전성을 평가하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 셋째, 대부분의 연구에서 혈액 검사 및 소변 검사를 했음에도 불구하고 구체적인 데이터 값을 제시하지 않아 마황이 혈액 검사 및 소변 검사 결과가 객관적으로 어떻게 안전성을 보여주는지 확인할 수 없었다. 마지막으로, 선정된 논문 모두 2010년 이전에 시행된 연구로 비만 치료에 있어 마황의 안전성을 뒷받침하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 1990년대 미국에서 마황을 체중 감량을 위한 건강기능식품으로 많이 사용하였기 때문에 항비만 효과와 관련된 마황의 유효성 및 안전성 연구가 미국에서 많이 시행되었다²¹⁾. 이후 ephedrine 관련 부작용이 보고되면서 2004년에 FDA가 ephedrine 제제의 건강기능식품 사용을 금지하여²¹⁾ 미국에서 ephedrine 또는 마황에 대한 연구가 거의 없었기 때문에 선정할 수 있는 논문이 한정된 것으로 생각한다.

본 연구의 분석 결과를 종합하면 비만 치료로 마황을 사용한 6편의 논문¹¹⁻¹⁶⁾ 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 심혈관계 이상반응에서 혈압은 변화가 거의 없거나 감소시키는 경향으로 나타났지만 심박수가 증가였다. 따라서 평소 심박수가 높은 환자에게 있어 마황 처방 시 신중해야 하며, 복용 기간 중 환자의 이상반응 유무를 정기적으로 확인해야 한다. 또한 마황 사용 시 두통, 입 마름, 불면 등의 증상이 나타날 수 있으므로 상기 증상들을 상쇄시킬 수 있는 약제를 보충할 필요가 있다. 무엇보다도 비만 치료를 위한 마황 사용 시 교감신경 항진과 관련된 증상에 대한 정확한 병력청취가 필요하며 이 경우 보다 신중한 마황 처방이 필요할 것으로 생각한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 ‘한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업(HF20C0208 및 HF20C0020)’의 지원을 받아 수행되었음.

References

1. Nam GE, Kim YH, Han KD, Jung JH, Rhee EJ, Lee WY. Obesity fact sheet in Korea, 2020: prevalence of obesity by obesity class from 2009 to 2018. *J Obes Metab Syndr.* 2021 ; 30(2) : 141-2.
2. Srivastava G, Apovian C. Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Current Obesity Reports.* 2018 ; 7(2) : 147-61.
3. KIOM. Obesity Korean medicine clinical practice guideline. Seoul : Elsevier Korea. 2016 : 84.
4. The Co-textbook Publishing Committee of Korean Oriental Medicine School. Herbal medicine. Seoul : Younglimsa. 2016 : 153.
5. Hwang MJ, Shin HD, Song MY. Review of literature on herbal medicines for the treatment of obesity in Korea: mainly papers since 2000. *J Oriental Rehab Med.* 2006 ; 16(3) : 65-81.
6. Shannon JR, Gottesdiener K, Jordan J, Chen K, Flattery S, Larson PJ, et al. Acute effect of ephedrine on 24-h energy balance. *Clinical Science.* 1999 ; 96(5) : 483-91.
7. 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.
8. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theohardes TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc.* 2002 ; 77(1) : 12-6.
 9. 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.
 10. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration. 2011.
 11. Kim HJ, Park JM, Kim JA, Ko BP. Effect of herbal *Ephedra sinica* and *Evodia rutaecarpa* on body composition and resting metabolic rate: a randomized, double-blind clinical trial in Korean premenopausal women. *J Acupunct Meridian Stud.* 2008 ; 1(2) : 128-38.
 12. 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. *International Journal of Obesity.* 2002 ; 26(5) : 593-604.
 13. Greenway FL, De Jonge L, Blanchard D, Frisard M, Smith SR. Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. *Obesity Research.* 2004 ; 12(7) : 1152-7.
 14. Hackman RM, Havel PJ, Schwartz HJ, Rutledge JC, Watnik MR, Noceti EM, et al. Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity.* 2006 ; 30(10) : 1545-56.
 15. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL. An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *International Journal of Obesity.* 2001 ; 25(3) : 316-24.
 16. Coffey CS, Steiner D, Baker BA, Allison DB. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing ephedrine, caffeine, and other ingredients from herbal sources for treatment of overweight and obesity in the absence of lifestyle treatment. *International Journal of Obesity.* 2004 ; 28(11) : 1411-9.
 17. Kim HJ, Han CH, Lee EJ, Song YK, Shin BC, Kim YK. A clinical practice guideline for Ma-huang (*Ephedra sinica*) prescription in obesity. *J Korean Med Obes Res.* 2007 ; 7(2) : 27-37.
 18. Drew CD, Knight GT, Hughes DT, Bush M. Comparison of the effects of D-(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1978 ; 6(3) : 221-5.
 19. Persky AM, Berry NS, Pollack GM, Brouwer KL. Modelling the cardiovascular effects of ephedrine. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 ; 57(5) : 552-62.
 20. Hsing LC, Lee TH, Son DH, Yeo JJ, Yang CS, Seo ES, et al. Adverse effects of Ma-huang according to dose: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Korean J Orient Int Med.* 2006 ; 27(1) : 188-96.
 21. Palamar J. How ephedrine escaped regulation in the United States: a historical review of misuse and associated policy. *Health Policy.* 2011 ; 99(1) : 1-9.