홍삼 복합제의 체지방 감소 작용 기전의 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실, 내분비연구소, 한의과대학 재활의학교실

오승준 · 김영설 · 박철영 · 김성운 · 양인명 · 김진우 · 최영길 · 팽정령 · 신현대

Body Fat Decreasing Mechanisms of Red Ginseng Compound

Seung Joon Oh, Young Seol Kim, Cheol Young Park, Sung Woon Kim, In Myung Yang
Jin Woo Kim, Young Kil Choi, Jeng Ryung Paeng, Hyun Dae Shin[1]

Department of Internal Medicine, Endocrinol Research Institute Kyung Hee University Seoul Medicine, department of Oriental Rehabilitation Medicine, Kyung Hee University, School of Oriental Medicien

ABSTRACT

The effects of red ginseng compound preparation in weight loss have been confirmed, though its specific mechanism is unclear. The changes in both clinical and lab results show body fat reduction through increase in energy metabolism after the administration. Therefore the effects of red ginseng compound preparation are likely to be caused by activation of sympathetic nervous system by beta-adrenalin system. The experiment was done in order to confirm this hypothesis on cellular level by administrating red ginseng compound preparation and extracting peripheral WBC to analyze adrenalin activation and its receptor RNA.

Calorie-restricted diet and red ginseng compound preparation were given to 20 obese patients (BMI > 27 kg/m^2) and 10 controls for duration of 4 weeks. (male to female ratio was 5:15) Changes in weight were from 80.5±15.3 kg (base line) to 79.2±14.7 kg (after taking red ginseng compound preparation) in the patient group, but in the control group did not decrease significantly.

In similar sense, BMI decreased from 30.9±4.5 kg/m^2 (base line) to 30.4±4.3 kg/m^2 (after taking red ginseng compound preparation) in the patient group. However, BMI was not decreased in control group. Waist hip ratio was unchanged in both groups.

The percent body fat was 35.16% (base line), 33.87% (after dieting), and 31.68% (after taking red ginseng compound preparation).

Plasma epinephrine was increased in the patient group from 0.15±0.08 ng/mL to 0.21±0.07 ng/mL, but in the control group, the epinephrine level was decreased from 0.17±0.07 ng/mL to

*본 연구는 1999년 한국고려인삼학회 연구비지원으로 이루어졌음.

0.14±0.05 ng/mL. The plasma norepinephrine levels of both groups showed no particular difference. To observe the possibility of 3 receptor expression, RT-PCR was done before and after drug administration. The results showed significant increase in receptor expression in both groups, in patient group increased from 0.87±0.45 to 1.79±0.78, and also increased in the control group from 0.62±0.33 to 0.91±0.53. The increase is quite significant in the patient group.

The cAMP production which reflects the activity of beta-adrenaline was 10.1±6.1 S.I in patient group and 7.1±3.9 S.I in the control before drug administration. After administration, these changed to 12.3±6.1 S.I in the patient group and 4.8±1.4 S.I in the control group. Although this seems to show some increase in the patient group, it had no significant meaning statistically.

The results shown above showed that the effects of red ginseng compound preparation in weight loss seem to result from increase in beta adrenaline activity, though this has not much meaning statistically. In particular, when we look at the increase of beta 3 adrenaline receptors in patient group, it can be that the effect of red ginseng compound preparation is lipolysis through the beta 3 receptor.

Key Words: Obesity, Red Ginseng, β_3 Adrenergic Receptor

서 론

비만은 풍요로운 사회에서 열량의 섭취와 소비의 불균형으로 발생되는 대사성 질환이며, 지방조직의 증가 상태로 정의된다[1]. 그 동안 비만은 서구사회에서 가장 흔한 영양장애의 문제였으며, 최근 우리 나라에서 경제발전에 의한 식생활의 향상과 서구화로 섭취열량은 증가하는 반면, 생활여건의 호전과 기술혁신 및 자가용 등의 증가로 인한 활동량의 감소로 인하여, 비만의 빈도가 급속히 증가하는 추세에 있다[2]. 비만은 심리적으로나, 사회적으로 개인을 위축시킬 뿐만 아니라, 고혈압, 동맥경화증, 당뇨병 등의 위험을 증가시키는 중요한 요인으로 알려져 있다[3].

체내에는 비만의 발생과 진행을 방지하기 위하여 체중의 증감을 감지하는 중추가 시상하부에 존재하며, 강력한 되먹이기 작용에 의해 생체의 지방조직 중량을 일정하게 유지한다[4]. 이러한 생리적 조절기전이 설정치 가설로 알려져 있으며 최근에는 지방조직에서 생산되는 렙틴이 이러한 기전에 관여하는 것으로 알려진 후 유전공학적으로 생산된 렙틴을 이용한 비만증의 치료가 연구되고 있으나 사람의 비만에서 렙틴은 오히려 증가되어 있어 만족할만한 치료효과는 보지 못하고있다.

비만은 섭취하는 열량이 에너지로 소비되는 열량을 초과할 때 발생하며, 이러한 에너지 대사의 불균형을 일으키는 요인은 아직 잘 알려져 있지 않다. 일반적으로 여러 인자가 복합되어 발생한다고 생각되고 있으며, 유전적 요인, 대사 및 호르몬 장애, 사회생활태도의 변화로 인한 과식 및 운동과 활동의 감소를 들 수 있고, 그밖에 심리적 요인과 사회 경제적 및 문화적 요인이 직·간접적으로 비만을 일으키는 것으로 생각된다.

교감신경계는 에너지 소비기관인 갈색 지방 조직에서 지방 대사 및 포도당 대사를 촉진하여 대사적 열생산 능력을 증가시키는 작용을 가지고 있다. 에너지 소비를 증가시키는 교감신경의 작용은 주로 이러한 조직에 존재하는 β_3 아드레날린 수용체를 경유하여 발현하는 것이 알려져 있다[5]. 갈색지방조직에서 카테콜

아민의 중요한 β_3 아드레날린 수용체를 통한 효과는 지방분해를 촉진하는 것이다. 그 결과 갈색 및 백색지방조직에 저장되어 있는 중성지방이 지방산으로 동원되어 갈색지방조직의 미토콘드리아의 탈공역단백질에서 산화되어 열생산으로 소모되게 된다. 결국, 카테콜라민은 저장된 중성지방의 소모를 촉진하여, 열생산을 통하여 체내의 과도한 에너지를 소모시키는 조절작용을 하는 것으로 생각된다. 따라서 교감신경계의 기능이나 β_3 수용체에 이상이 있으면, 체내에서 에너지 소비가 제대로 일어나지 않아 비만을 초래할 것으로 예상된다[6]. 따라서 비만의 새로운 치료제로 교감신경의 β_3 수용체를 자극하는 제제가 이용될 가능성이 있으며 구미각국에서 열 대사 촉진제에 대한 광범위한 연구가 진행되고 있다[7]. 그러나 현재 연구되고 있는 합성제제는 순수하게 지방조직에만 작용하는 것은 아니며 심혈관에 작용하여 빈맥과 혈압 상승을 일으킬 수 있어 고혈압과 심장질환이 동반되기 쉬운 비만증 환자에게 적용하기 어려운 점이 많다.

이 같은 에너지 대사를 항진 시켜 체중을 감소시키는 방법이 과거로부터 시도되었으며 에페드린과 같은 비선택적인 교감신경 항진제가 사용되었다. 이러한 약제는 심장질환이 동반된 비만 환자에서 심혈관계에 대한 부작용과 장기간 사용 후 약제 내성으로 비만치료에 적합하지 못한 단점이 있다. 한편 국내에서는 실험동물에서 홍삼복합제를 투여하여 유의한 체지방 감소 작용이 알려져[8] 비만 환자를 대상으로[9] 홍삼복합제를 4주간 투여한 결과 부작용 없이 체지방의 감소를 볼 수 있었다. 이러한 결과는 홍삼복합제가 새로운 비만 치료제로 사용될 가능성을 보여주었으며 홍삼복합제가 에너지 대사촉진면에서 작용하는가에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.

홍삼복합제의 체지방 감소를 통한 체중 감량 효과가 확인되었나 그 작용 기전은 아직 불명하다. 투약 후 임상소견의 변화나 검사결과의 변화는 에너지 대사 촉진을 통한 체지방 감소효과를 보여준다. 따라서 홍삼복합제의 작용은 베타-아드레날린계를 통한 교감신경계의 활성화에 의한 가능성이 크다.

홍삼복합제를 비만증의 치료제로 임상에서 적용하기 위해서는 작용기전에 대한 구체적인 이해가 필요하다. 기존연구가 에너지대사 촉진적 작용 가능성을 보여주었으나 본 제제가 단일제제가 아니고 복합제이므로 개개성분의 분석이나 평가는 어려울 것으로 생각된다. 따라서 에너지대사 촉진적 작용을 약제 투여 후 평가할 필요가 있다. 이러한 평가를 위해서 에너지 대사를 직접 측정하면 좋을 것이나 아직까지 임상에서 쉽게 이용할 수 있는 방법이 없다. 따라서 약제 투여 후 체내 환경의 변화를 반영하는 세포 기능 측정을 이용할 수 있을 것이다.

사람에서 말초 백혈구는 혈액 채취로 쉽게 얻을 수 있으며 베타-아드레날린 수용체를 가지고있어 교감신경계의 연구에 이용되어왔다. 즉 갑상선기능변화에서 교감신경계의 변화 측정이나 교감신경 차단제의 체내 작용 등에서 유용한 지표로 이용되어왔다. 본 연구의 목표는 홍삼복합제의 작용 기전해석에 대한 연구의 일환으로 체내 세포에서 에너지 대사 작용을 규명하는 것이다.

대상 및 방법

체중과 체질량지수 및 체지방 측정에 의해 비만증으로 진단된 환자에게 4주간 열량제한 식사를 실시하여 체중과 체지방 변화를 조사한 후 식사요법을 계속하며, 동물실험에서 체지방 감소효과가 열려진 홍삼 복합제품을 4주간 투여하여 체중과 체지방의 변화를 조사하였다.

투여 된 홍삼복합제는 한국인삼연초연구원에서 제조하였으며 1일 0.5 g 씩 3회 경구로 투여하였고, 그 구성비는 홍삼 30%, 녹차 10%, 당귀 10%, 백봉령 10%, 오가키 10%, 두충 10%, 숙지황 10%, 상엽 10%로 되어 있다.

1. 대상 환자의 선정기준

비만증은 체질량 지수 27 kg/m^2 이상을 기준으로 하였다. 연구 대상은 경희의료원비만 클리닉에서 치료받고 있으며 비만증에 대한 약물요법을 실시하지 않은 16세에서 58세까지의 환자 20명 (남:여, 5:15)을 대상으로 하였으며, 약제를 투여하지 않고 식사요법만 시행하는 대조군 환자 10명 (남:여, 5:5)을 선정 하였다.

Table 1. Baseline Characteristics of Subjects

	Patient (n=20)	Control (n=10)
Sex (Male:Female)	5:15	5:5
Age	36.1±11.9	30.1±8.5
Weight (kg)	80.5±15.3	60.3±12.2
Body mass index (kg/m^2)*	30.9±4.5	24.2±2.4
Waist Hip ratio*	0.93±0.06	0.84±0.01
Percent body fat (%)*	38.2±6.4	30.9±2.7

Data are mean ± S.D

2. 내분비 검사

혈중 노르에피네프린, 에피네프린(이상 HPLC 법)을 측정하여 비만의 병태를 규명하고 홍삼 복합제 투여 후 동일한 측정을 반복하여 비만의 치료효과에 대한 내분비적 영향을 평가하였다.

3. 말초 혈액 백혈구에서 베타 아드레날린 수용체의 발현 정도 측정 (RT-PCR)

대상환자의 말초 혈액 백혈구에서 RNA를 추출 한 후, RNA 1 g에 25 mM $MgCl_2$ 4 μL, 10배 역전사 완충액 2 μL, ribonuclease inhibitor 10 unit, AMV reverse transcriptase 5 unit, oligo dT 1.6 g, 25 mM dNTP 0.8 μL를 같이 넣어 전체양을 증류수로 20 μL로 만든 후 42℃에서 1시간 반응시켰다.

역전사 된 cDNA를 이용하여 중합효소연쇄반응을 다음과 같이 진행하였다. 사람의 β_3 아드레날린 수용체의 sense primer는 5'CGCCCAATACCGCCAACAC3', antisense primer는 5'CCACCAGGAGTCCCATCACC3'로 제작하였고, 정량을 위한 내부 표준 유전자로는 사람 actin을 사용하였다. 이들 primer를 사용하여 역전사용액 1 μL, 10배 Taq polymerase 완충액 5 μL, β_3 아드레날린 수용체의 sense primer와 antisense primer 각각 10 pmole, 사람 actin sense primer와 antisense primer 각각 5 pmole, Taq polymerase 1 unit, 2.5 mM dNTP 3 μL, 50 mM $MgCl_2$ 3 μL, [α-^{32}P] dCTP (50 Ci at 10 mCi/mL) 5 μL를 같이 넣고 전체 양을 증류수로 50 μL로 만든 후 95℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 30초를 총 30회 시행하였다. 반응액에 겔 부하 완충액을 20 μL 가한 후, 4.5% polyacrylamide/8 M urea 겔에서 300 V로 약 3시간정도 전기영동을 하였다. 겔 건조기에서 건조시킨 겔을 약 5분간 자가방사기록을 시행하고, 자가방사기록을 기준으로 하여 겔 위의 밴드를 표시한 후 가위로 잘라내어 액체 섬광계측기에서 cpm을 측정하여 치료전후의 백혈구내 β_3 수용체의 발현 정도를 비교하였다.

4. 말초 혈액 백혈구에서 베타 아드레날린 활성도 측정

대상자의 말초혈액 치료 전 후에 20 mL을 헤파린 처리된 시험관에 채혈하고 3% dextran 용액(분자량: 45000) 5 mL을 추가하여 혼합한 다음 30분간 방치하였다. 부유액을 Ficoll-Hypaque 용액 15 mL 위에 분주하여 700 x g, 15분간 원심분리 한 후, 단핵구를 분리하여 PBS로 3회 세척하고 0.3% BSA가 포함된 PBS에 분주하였다. 96well plate에 well 당 2 x 10^6개의 세포를 100 μM의 theophylline과, 10 μM의 isoproterenol을 첨가 또는 첨가하지 않고, 37℃에서 15분간 배양하였다. 배양 후 끓는 물에 5분간 담그고 즉시, 얼음에 채워서 14000 x g로 5분간 원심분리하였다. 상층액 50 μL을 취하여 방사면역측정법을 사용 정량 하였다. 결과의 해석은 10 μM의 isoproterenol이 첨가되지 않은 well에서의 농도와 첨가된 well에서 pmol/10^6 cell에서의 cAMP의 농도(RIA, Diasorin, USA)를 구하고, stimulation index로 표시하였다.

5. 통계 처리

분석방법은 환자들의 홍삼복합제 복용전과 복용후

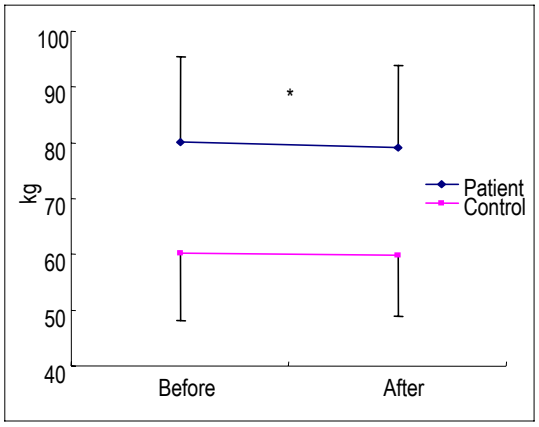

Fig. 1. Changes of Body Weight (* p<0.05)

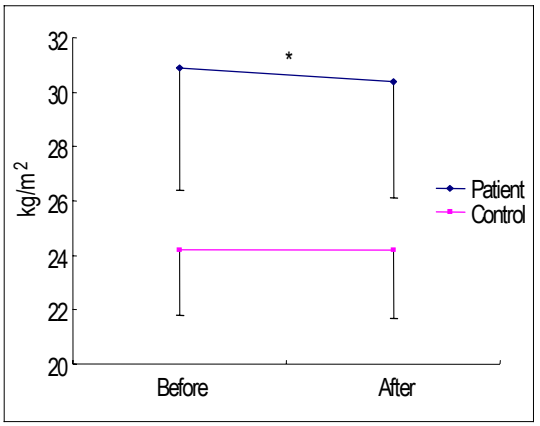

Fig. 2. Changes of Body Mass Index (* p<0.05)

의 혈액검사소견에 대해서는 비모수 통계분석 중 Wilcoxon Sign Rank Test를 이용하여 복용 전후의 차이가 있는지를 알아보았다. 환자군과 대조군의 비교는 반복측정을 통한 일반선형 분석을 사용하였다. 통계적인 차이를 보이는 Data에 대해서는 '*'로 표시 하였으며, $p<0.05$ 이하인 경우 통계적인 의미가 있는 것으로 판독하였다.

성 적

1. 대상환자의 일반적인 특징

대상 환자 20명의 연령은 16세에서 58세 였다. 환자들은 BMI 27 kg/m^{2}를 모두 초과하고 있었으며, 체지방이 30%가 넘는 선정기준을 만족하였다. 그 밖에 이학적 검사 및 병력 청취를 통하여 일차성 비만 이외에 비만을 유발시킬 수 있는 질환 또는 동반질환의 유무를 검사하였다(Table 1). 환자가 남자보다 여자가 많았던 이유로는 비만을 인식하고 치료를 받아야겠다고 병원을 찾는 비율이 여자가 월등히 많았던 데 있었다.

2. 체중의 변화

체중의 변화는 연구 시작 전 기저치에 비해 식사요법 및 홍삼 복합제를 복용하며 감소하고 있었다. 특히 기저치 80.05±15.3 kg에 비해서 홍삼 복합제 복용 후의 체중은 79.2±14.7 kg으로 의미 있는 감소를 보였다. 그러나 대조군은 기저치 60.3±12.2 kg에 비하여 약제 투여 후 59.9±10.9 kg으로 약간 감소하는 경향을 보였을 뿐 통계적인 차이는 없었다(Fig. 1). 체중감소를 위한 치료는 식사요법이 전제된 이후라야 가능한 것이 현실이다. 현재의 어떠한 비만치료 약제도 식사를 자유롭게 하고 치료를 하는 것이 없는 것을 감안한다면, 식사요법을 시행하며 홍삼복합제를 투여하였을 때 그 효과가 크게 증가된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 매우 엄격한 열량 제한을 환자에게 하지 않은 상태이므로 홍삼복합제의 체중감소효과가 나타난 것으로 판단할 수 있었다.

3. 체질량 지수(BMI)의 변화

체질량 지수는 비만도를 보는 척도 중 하나로, 한국에서는 BMI가 27 kg/m^{2}을 넘으면 비만으로 볼 수 있다. 체중의 변화와 동일하게 식사요법 및 홍삼복합제를 시행함에 따라 기저치 30.9±4.5 kg/m^{2}에서 식사요법과 홍삼복합제 복용을 동시에 한 경우 30.4±4.3 kg/m^{2}로 체질량 지수가 감소하고 있으며, 기저치에 비해 홍삼복합제 복용후의 BMI는 의미 있는 감소를 보였다. 그러나 대조군은 기저치 24.2±2.4 kg/m^{2}에서 치료 후 24.2±2.5 kg/m^{2}으로 변화가 없었다(Fig. 2).

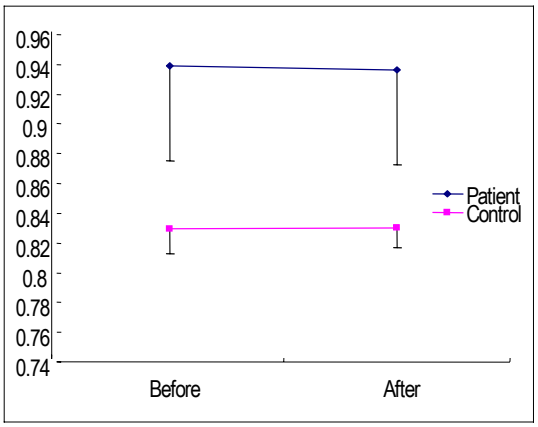

Fig. 3. Changes of Waist Hip Ratio

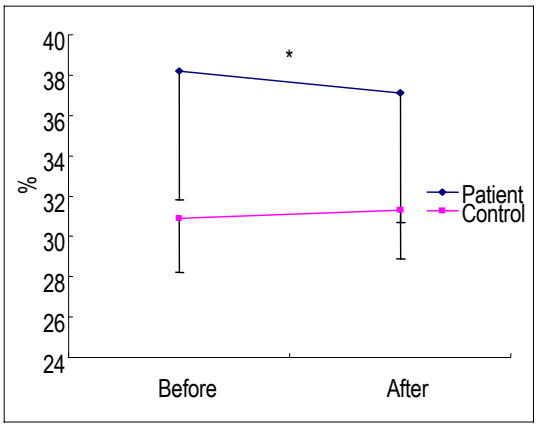

Fig. 4. Changes of Percent Body Fat (* p<0.05)

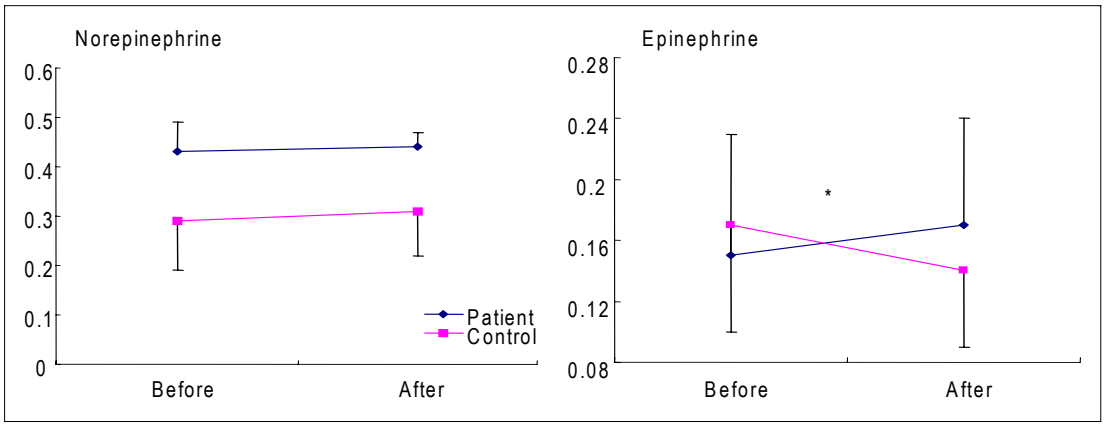

Fig. 5. Changes of serum chatecholamine

3. 허리/엉덩이 둘레 비 (waist hip ratio)의 변화

허리/엉덩이 둘레 비는 복부 비만을 보는 지표로 주로 남성형 비만에서 뚜렷이 증가하며 이 수치가 증가할수록 성인병의 발생이 증가한다고 알려져 있다. 체중이나 체질량지수와는 달리 허리/엉덩이 둘레 비는 감소되는 경향을 보이기는 하였지만, 기저치 0.9394±0.064, 식사요법과 홍삼복합제 복용을 같이 했을 때 0.9363±0.064로 치료전후에 따른 뚜렷한 변화는 관찰할 수 없었다. 또한 대조군에서도 치료전 0.8298±0.017에서 0.8301±0.013로 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 3). 이러한 사실은 체중감소효과가 복부나 어느 한 부분을 개선시키는 것이 아니라, 신체 전반에 걸쳐있는 지방의 감소를 통하여 이루어지는 것을 시사하였다.

4. 체지방률 (percent body fat)의 변화

체지방률은 환자군에서 기저치 38.2±6.4%, 치료 후 37.1±6.4%로 감소하고 있었으며, 대조군은 기저치 30.9±2.7%에서 치료 후 31.3±2.4%로 변화를 보이지 않았다(Fig. 4). 체지방률의 감소는 위에서 기술한 체중이나 체질량지수의 감소보다 홍삼복합제 투여시 더욱 두드러지게 나타나고 있다. 이러한 사실은 홍삼복합제가 지방분해를 통하여 체중을 감소시킨다는 것을

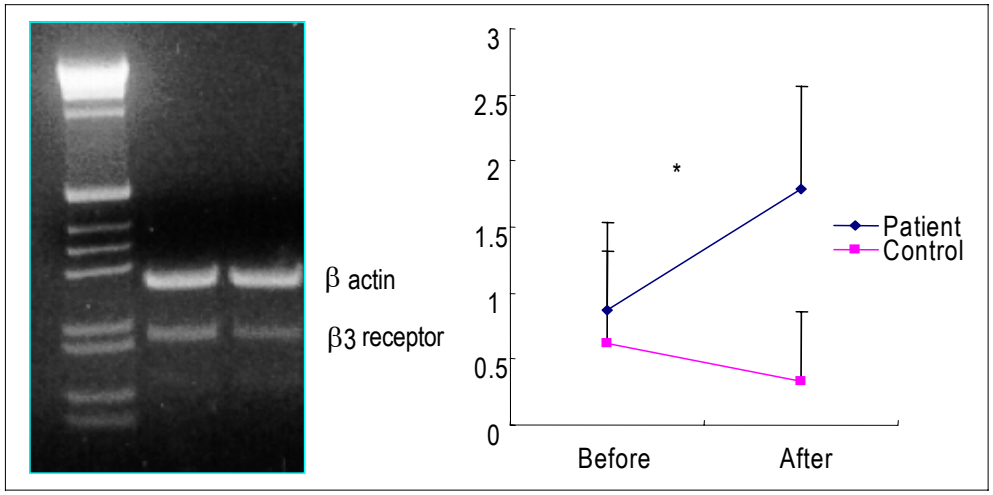

Fig. 6. Changes of β_3 adrenergic receptor expression (* $p<0.05$)

시사한다고 여겨진다.

5. 혈중 카테콜아민의 변화

환자군과 대조군에서 치료 전후 혈중 epinephrine과 norepinephrine을 측정한 결과 epinephrine은 환자군에서 기저치 0.15±0.08 ng/mL에서 치료 후 0.17±0.07 ng/mL로 증가하는 경향을 보였으나 대조군은 기저치 0.17±0.07 ng/mL에서 치료 후 0.14±0.05 ng/mL로 감소하는 경향을 보였다.

혈중 norepinephrine은 환자군에서 기저치 0.43±0.06 ng/mL에서 치료 후 0.44±0.03 ng/mL로 뚜렷한 변화가 없었으며, 대조군 역시 기저치 0.29±0.10 ng/mL 에서 치료 후 0.31±0.09 ng/mL로 양군 모두에서 차이를 보이지 않았다 (Fig. 5).

6. 말초 혈액 백혈구에서의 베타 β_3 수용체 발현의 변화

치료 전후 양군에서 말초 혈액 백혈구에서의 베타 β_3 수용체의 발현정도를 RT-PCR로 알아본 결과 환자군에서는 기저치 0.87±0.45에서 치료 후 1.79±0.78로 뚜렷이 증가하였으나 대조군에서는 기저치 0.62±0.33에서 치료 후 0.91±0.53으로 환자 군에서 수용체의 발현이 증가된 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 6).

7. 말초 혈액 백혈구에서의 베타 아드레날린 활성도의 변화

베타 아드레날린 활성을 반영하는 cAMP 생성을 알아본 결과 환자군에서 기저치 10.1±6.1 S.I (stimulation index)에서 12.3±6.1 S.I로 증가하는 경향을 보였으나 대조군은 기저치 7.1±3.9 S.I에서 치료 후 4.8±1.4 S.I로 감소하였다. 그러나 환자마다의 편차가 커서 통계적인 의미는 없었다.

고 안

임상에서 비만증의 치료는 매우 어려워 일단 성공적인 식이요법을 실시한 후에도 체중의 재증가를 거의 모든 예에서 보게되며 특히 식사요법 시작전보다 오히려 체중이 증가하는 요요현상을 흔히 경험하게 된다 [11].

비만치료제로 세로토닌 작용제 (serotonin agonist)가 많이 이용되면서, 음식섭취와 에너지 대사에서 세로토닌의 역활과 비만의 발생과정에 대한 이해가 증진되었다. 이러한 연구는 각각의 비만 환자에서 대사이상에 따라 특수한 치료제의 선택을 가능하게 할 것이다. 세로토닌 작용제는 덱스펜프루라민 (dexfenfluramine)이 가장 많이 연구 되었다.

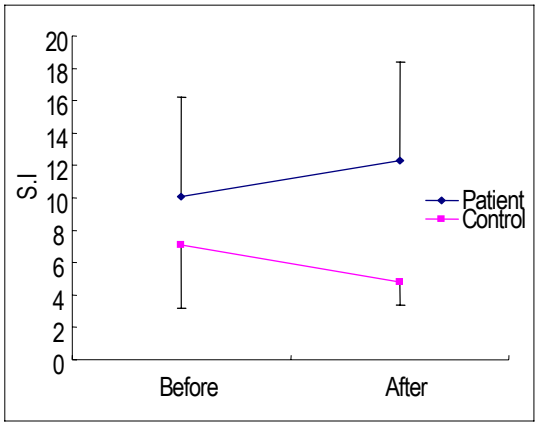

Fig. 7. Changes of cAMP production

덱스펜프루라민을 비만 환자에게 투여를 이중맹검법으로 연구한 결과 체중감소를 보인 성적이 보고되었다. 약제의 투여 방법은 하루 2번 15 mg씩 3개월간 경구투여 하였으며 위약에 비하여 유의하게 체중 감소가 있었다고 한다[12].

우울증 환자에서 항우울증제제인 세로토닌 재흡수 억제제 (fluoxetine, femoxetine, fluvoxamine)를 투여하면 체중 감소를 볼 수있다. 이중맹법으로 후루오섹틴의 투여효과를 조사한 연구에서 유의한 체중감소를 볼 수 있었으며, 투여기간은 6~8주 였고 최대효과를 나타내는 양은 경구로 1일 60 mg이었다[13]. 다른 제제 (fluvoxamine, femoxetine)는 체중 감소 효과를 볼 수 없었으며, 따라서 세로토닌 대사에 영향을 주는 약제라 하더라도 체중감량효과를 모두 볼 수 있는 것은 아니라고 생각된다.

비만치료의 궁극적인 목표는 체중감소를 장기간 유지하는데 있다. 그러나 비만의 병태생리가 아주 확립되지 않을 만큼, 비만의 장기 적인 치료에 있어 치료기간이나 치료목표 대상 환자의 선정 등에 있어 아직 해결되지 못한 문제가 많다. 장기간 치료에 대한 연구로 펜프루라민을 6개월 투여하여 체중이 감소된 환자를 다시 일년간 위약-대조사법으로 연구만 결과, 위약과는 대조적으로 체중감량이 유지된 사실을 보고하였다. 또한 일년간 이중맹 검법으로 덱스펜프루라민을 (15 mg 1일 2회)투여한 연구에서, 6개월후 체중감량의 목표가 달성되었고 그후 계속해서 6개월간 체중이 유지되었으며, 대조적으로 위약군에서는 체중의 증가가 보고되었다. 이러한 결과로 덱스펜프루라민의 장기간 투여 효과가 인정된다. 그러나 적절한 치료기간, 환자선정의 기준 등의 문제가 남아있다.

세로토닌 작용물질인 펜프루라민 (fenfluramine)이 장기간 유럽에서 사용되어 1996년 미국 식품의약국에서 덱스펜프루라민시판이 허용되었으나 인과관계가 불명한 심장판막증의 발생으로 현재 사용이 중단되고 있다. 1998년 2월 미국 식품의약국은 새로운 식욕억제제 시부트라민의 발매를 허가하였고 부작용이 적어 새로운 비만증 치료제로 등장하였으며 유럽 각국에서 많은 성공을 거두고 있다[14]. 우리 나라에서는 약국에서 의사처방 없이 페닐프로파놀아민 (phenylpropanolamine, PPA)이 식욕억제제로 판매되고 있다. PPA를 단기간 사용하면 체중 감량효과가 있으나, 장기간 사용시에는 습관성과 내약성 (tolerance) 그리고, 카테콜아민성 부작용 때문에 오랫동안 사용하기가 힘들다. 따라서 비만의 치료에서 장기간 사용하여도 안전하고, 효과적인 약물의 개발이 절실히 요구되고있다.

뇌속의 신경 자극전도 및 신경 기능 조절 물질인 아민에 작용해서 식욕을 억제하는 중추성 식욕억제제가 있다. 펩티드 호르몬은 뇌속에서는 아민과 같은 작용이 있어 콜레시스토키닌과 같이 강한 식욕 억제 작용을 갖는 것이 있다. 이 펩티드 호르몬은 뇌에서의 기능 외에 소화기에도 작용하여 식욕을 억제하는 기능을 한다[15]. 즉 콜레시스토키닌은 음식물의 위의 통과 시간을 늦게 하여 식욕억제 작용을 나타낸다. 펩티드 호르몬은 체내에 원래 존재하는 물질이므로 부작용은 적지만 먹는 약으로 만드는 것이 문제이다.

소화 흡수 억제제는 섭취된 음식물의 소화기에서의 흡수를 방해하는 작용으로 섭취 에너지를 감소시키는 약제이다. 지방의 축적을 방해하기 위해 지방 합성을 억제하는 오리스타트가 미국에서 개발되어 시판되고 있다[16]. 또한 인슐린 저항성을 호전시키는 트로글리타존은 비만이 동반된 당뇨병 치료에 이용되었으나 중증 간장애의 발생으로 역시 사용이 중지되었다.

갑상선 호르몬은 대표적인 대사 촉진제이다. 갑상선 기능항진증 환자에서 대사가 촉진되어 있기 때문에 체

중이 많이 줄게 된다. 그러나 갑상선 호르몬은 지방 조직뿐 만이 아니라 제지방 체조직도 소실시켜 병을 일으킨다[17]. 따라서 지방 세포에만 작용하는 대사 촉진제의 개발이 진행되고있으며 동물 실험에서는 효과가 확인된 베타 작용제의 일부가 미국에서 임상시험 중에 있다[18]. 일부 비만 환자에서는 안정시 열량소모와 식후 발열작용이 체격이 마른 사람보다 적어, 성공적인 체중감량후에도 다시 체중이 증가하게 되는데 이 경우에는 열생성 제제(thermogenic drug)의 적응이 될 것이다.

본 연구에서 체중의 변화는 특히 기저치 80.05±15.3 kg에 비해서 홍삼 복합제 복용 후의 체중은 79.2±14.7 kg으로 의미 있는 감소를 보였다. 그러나 대조군은 기저치 60.3±12.2 kg에 비하여 약제 투여 후 59.9±10.9 kg으로 약간 감소하는 경향을 보였다. 또한 체지방률은 환자군에서 기저치 38.2±6.4%, 치료 후 37.1±6.4%로 감소하고 있었으며, 대조군은 기저치 30.9±2.7%에서 치료 후 31.3±2.4%로 변화를 보이지 않았다 이러한 사실은 홍삼복합제가 지방분해를 통하여 체중을 감소시킨다는 것을 시사한다고 여겨진다. 또한 체중 감소의 기전을 밝히기 위해 혈중 카테콜아민의 수치를 치료 전후를 비교해 본 결과 norepinephrine은 큰 차이를 보이지 않은 반면 epinephrine은 환자군에서 기저치 0.15±0.08 ng/mL에서 치료 후 0.17±0.07 ng/mL로 증가하는 경향을 보였으나 대조군은 기저치 0.17±0.07 ng/mL에서 치료 후 0.14±0.05 ng/mL로 감소하는 경향을 보였다. 혈중의 카테콜아민은 다른 자극에 의해서도 쉽게 변동할 수 있기 때문에 말초 혈액 백혈구에서의 β_3 수용체와 베타 아드레날린 활성도를 비교해 본 결과 치료 전후 양군에서 말초 혈액 백혈구에서의 β_3 수용체의 발현정도를 RT-PCR로 알아본 결과 환자군에서는 기저치 0.87±0.45에서 치료 후 1.79±0.78로 뚜렷이 증가하였으나 대조군에서는 기저치 0.62±0.33에서 치료 후 0.91±0.53으로 환자 군에서 수용체의 발현이 증가된 것을 확인할 수 있었으며, 베타 아드레날린 활성을 반영하는 cAMP 생성은 환자군에서 기저치 10.1±6.1 S.I (stimulation index)에서 12.3±6.1 S.I로 증가하는 경향을 보였으나 대조군은 기저치 7.1±3.9 S.I에서 치료 후 4.8±1.4 S.I로 감소하였다.

이러한 결과들은 환자군의 체중감소는 주로 체지방률의 감소에 의한 것이며, 이러한 체지방률이 감소에 대한 기전으로는 β_3 아드레날린 수용체를 통한 교감신경계의 활성화를 촉진할 가능성이 있는 것으로 생각된다. 그러나 대상이 한정되어 있으며, 주로 남성 비만환자 보다는 여성 비만환자들이 보다 많이 자신의 비만도에 관심을 갖고 있는 사회적인 분위기로 인하여 성의 균형이 맞지 않는 문제가 본 연구에 있고, 4주간의 단기간의 치료효과 만을 판정했다는 것이 앞으로 보완되야 할 것으로 생각된다. 또한 비만은 만성질환으로 치료해야 한다는 개념이 정립되어 있는[19] 지금, 일반 만성질환과 같이 계속적인 꾸준한 치료가 요구되고 있다. 그러므로 홍삼 복합제 만을 이용한 단일 치료가 아니라 당뇨병과 같이 환자를 계속 교육시키며, 운동과 식사 그리고 약제를 병합한 치료를 겸할 때 비만에 대한 치료효과가 증대될 것으로 기대할 수 있다. 이러한 질환에 대한 폭 넓은 이해와 장기적은 투약이 병용 된다면 홍삼 복합제는 현재 비만 치료제가 갖고 있는 부작용 없이 비반증을 치료할 수 있는 유용한 약제로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kopelman PG, Stock MJ: *Clinical obesity. Blackwell Oxford 1998*
2. *'95* 국민영양조사결과 보고서. 보건복지부 *1997*
3. 이홍규: 비만과 관련된 질환. 대한비만학회지 *1: 34, 1992*
4. Friedman JM and Halaas JL: *Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395:763-70, 1998*
5. 김영설: *β_3* 수용체와 이상. 대한비만학회지 *6:1, 1997*
6. 류미숙, 우정택, 김성운, 양인명, 김영설, 김진우, 최영길, 팽정령: 인슐린비의존성 당뇨병에서 *β_3* 아드레날린 수용체 유전자 변이 당뇨병 *20:367, 1996*
7. 조정구: 비만증의 치료제로서 열대사 촉진제의 역

할. 대한비만학회지 *3:21, 1994*

8. 주종재: 항비만성 천연물 거맥 및 복합처방제의 체지방 감소효과에 관한 연구. 한국인삼연초연구원 연차보고서 *1998*
9. 오승준, 정인경, 김영설, 최영길, 팽정령, 배정환, 신현대: 비만증에서 홍삼복합 제품의 체지방 감소 효과의 연구. 경희의학 *15:157-65, 1999*
10. 최승훈, 김기진, 손정민, 차기출: 새로운 생체전기 임피던스법. 대한비만학회지 *6:95, 1997*
11. Aronne LJ: *Obesity. Med Clin North Am 82: 161-81, 1998*
12. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P: *International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. Lancet 2: 142, 1989*
13. Goldstein DJ, Rampey AH, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine IR: *Fluoxetine; a randomised clinical trial in the treatment of obesity. Int J Obesity Relat Metabol Dis 18:129, 1994*
14. Jones SP, Heath MJ: *Long term weight loss with sibutramine; 5% responders. Inter J Obesity 20(Suppl 4):157, 1996*
15. 김영설: 섭식행동의 내분비조절. 대한비만학회지 *3:31, 1994*
16. 김상만: *Orlistatd*에 대한 연구. 대한비만학회지 *7: 293, 1998*
17. Danforth E and Burger A: *The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure. Endocrinol Metab Clin North Am 13:581-596, 1984*
18. Campfield LA, Smith FJ and Burn P: *Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. Science 280:1383-7, 1998*
19. Hill O and Peters JC: *Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 280: 1371-4, 1998*