

총설

## 비만처방에서의 안전한 마황사용 지침

송미영·김호준·이명중

동국대학교 일산한방병원 재활의학과

### The Safety Guidelines for use of Ma-huang in Obesity Treatment

Mi-Young Song, O.M.D., Ho-Jun Kim, O.M.D., Myeong-Jong Lee O.M.D.

*Department of Oriental Rehabilitation Medicine, Ilisan Oriental Medical Hospital, Dongguk University*

**Objectives :**

Ma-huang (*Ephedra sinica*) is frequently prescribed for obesity management in oriental medicine. The main component is ephedrine alkaloids which can have serious adverse side effects such as heart attack, stroke, sudden death.

There are no scientific guidelines for Ma-huang usage in the safe treatment of obesity in oriental medicine. We reviewed published studies on its safety to make evidence based guidelines.

**Methods :**

We searched electronic databases up to May 2006. We limited evidence to controlled trials for efficacy or safety, case reports for safety, and studies for Ma-huang contents analysis.

**Results and Conclusions :**

In clinical trials for weight loss, Ma-huang and ephedrine promote modest short-term weight loss but have no serious adverse effects, have only a few adverse effects associated with increased risk of psychiatric, autonomic, gastrointestinal symptoms and heart palpitations.

In case reports, there have been serious adverse effects including stroke, heart attack, and death using typical doses of ephedrine or no associated illness.

There are factors related to serious adverse effects, such as overuse, lack of standardization, individual sensitivity, and interactions with other drugs. Studies relating to these factors should be analyzed for safe use of Ma-huang and ephedrine.

After analyzing related studies, we suggest guidelines for Ma-huang usage. We propose that the dosage should be within 4.5-7.5g per day for up to 6 months for generally healthy individual. It's use is contraindicated in individuals with heart disease, thyroid disease, diabetes mellitus, hypertension, psychiatric disorders, glaucoma, urination disorders, enlarged prostate, persons using MAOIs, methyldopa and sympathomimetic agents.

**Key Words :** Ma-huang, *Ephedra-sinica*, Ephedrine, Adverse Effect, Obesity

## I. 서론

마황의 주요 성분인 ephedrine alkaloid는 1885년 처음으로 추출되었으며 아시아, 유럽, 미국 등지에서 서식하는 40여종의 마황 중 우리나라에서 사용하는 *Ephedra sinica*를 비롯한 아시아 종에서 alkaloid 성분이 가장 높은 것으로 알려졌다<sup>1)</sup>.

서양의학에서 기관지 확장제, 비강 충혈 완화제, 승압제로 사용되어 왔으며, 최근에는 체중감량, 경기력 향상을 위한 건강기능식품의 주요 성분으로 많이 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 한의학에서도 천식, 발열 등의 전통적인 적응증<sup>2)</sup> 뿐만 아니라 비만 치료제로도 다용하고 있는데, 방제 구성별로는 7번째로 빈용 되었으며, 단미로는 사용 빈도가 가장 높았다<sup>3)</sup>.

교감신경 활성을 통한 ephedrine의 체중감량 효과는 이미 여러 연구에서 입증된 바 있으나<sup>4-8)</sup>, 안전성에 관해서는 논쟁이 끊이지 않고 있다. 미국에서는 각종 건강식품 복용과 관련한 이상반응들이 FDA에 보고되고 있는데, 건강식품 중 마황 관련 제품이 0.82%임에도 불구하고, 부작용 보고는 전체의 64%에 해당<sup>9)</sup>해 부작용이 높은 빈도로 발생하고 있음을 알 수 있다.

한방에서 비만 환자가 차지하는 비율이 증가하면서 마황 사용이 빈번하게 이뤄지고 있는데도 불구하고 마황의 독성에 관한 일부 한의사의 인식이 부족하며, 안전한 사용 용량에 대한 기준 역시 정확히 설정되어 있지 않은 상황이다. 이에 본 연구에서는 마황의 성분 중 ephedrine을 중심으로 안전성에 관한 기존 연구 분석을 통해 마황의 부작용과 적정 용량에 대해 고찰하고 이를 통해 한방 비만 치료에서 마황 사용 지침을 제시하고자 한다.

## II. 본론

### 1. 구조와 약동학

Ephedrine-type alkaloids(ETA)는 마황의 주요 성분으로 전체의 0.5~2.5%를 차지하는데, 이 중 ephedrine이 총 alkaloids의 30~90%로 가장 많으며, 그 외 pseudoephedrine, N-methylephedrine, N-methylpseudoephedrine, norephedrine, norpseudoephedrine이 있다. 이들 ETA는 구조적으로도 유사하며, 약리학적으로도 비슷한 성질을 지닌다<sup>1,10)</sup>.

Ephedrine은 교감신경 내에 있는 신경세포 저장 부위로부터 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등의 내인성 카테콜아민을 분비시켜 간접적으로 교감신경을 자극하는 역할을 할 뿐만 아니라, 효과기 기관에 대해  $\alpha$ ,  $\beta$  교감신경 효능제로 작용하여 직접적으로 교감신경을 자극하기도 한다<sup>11)</sup>. 이러한 교감신경 자극은 심혈관계에 있어 혈관수축, 혈압상승, 심박증가 등을 일으키며, 이로 인해 심근경색, 심근염, 뇌졸중 등의 질환을 유발할 수 있다<sup>12)</sup>. Caffeine을 함께 복용하면 상승작용을 일으켜서 심장박동과 수축기, 이완기 혈압이 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>.

또한 식욕억제 효과도 있는데 직접적으로는 대뇌 식욕 포만 중추에 대해  $\alpha$  교감신경을 자극하고, 간접적으로는 dopamine 활성을 통해 식욕을 억제시키는 것으로 나타났다<sup>1)</sup>. 한편,  $\beta$  교감신경을 자극하여 갈색 지방세포에서 열 발생을 촉진시키며<sup>13)</sup>, 폐에 있는  $\beta$  교감신경 수용체를 자극해 기관지 확장을 촉진시키기도 한다<sup>3)</sup>.

정신과적으로는 dopamine 분비 증가와 교감신경 자극 효과가 결합하여 단기적으로는 흥분, 각성, 피로감소, 수면 욕구 감소 등을 나타내며, 과다 복용 등으로 자극이 심해지면 불안, 동요, 불면 등을

유발시키는 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>.

ephedrine은 빠른 속도로 위장관내로 거의 100% 흡수되며, 복용 1시간 후부터 약리적인 활성을 발휘하고 2~4시간 사이에 혈중 농도가 최고에 도달한다. 지방친화성이며 뇌혈관 장벽을 통과하여 중추신경계에도 작용하여, 식욕억제, 불안 및 위 활동성에도 영향을 미치게 된다. 배출은 24시간이 지나서 주로 신장을 통해 배출되는데, 이 외에도 유즙, 태반을 통해서도 배출되므로 임신, 수유기에 는 복용을 금해야한다<sup>1)</sup>. 한편, 흡수 및 배출에 있어 천연 ephedrine과 합성 ephedrine 간에 차이가 없는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>.

## 2. 마황의 효과 - 체중감량, 운동능력

Ephedrine은 외국에서도 단독 혹은 caffeine 등과 함께 체중감량 또는 경기력 향상을 위한 건강 식품으로 많이 사용되고 있다. 이러한 효과를 검증하기 위한 연구들은 많은데, 대부분 ephedrine과 caffeine을 같이 복용한 경우이다.

비만 치료 효과에 있어서는 체중감소, 식사량 감소, 기초 대사량 증가가 입증되었으며 caffeine과 병용 시 상승효과가 나타났다<sup>4-7,11)</sup>. 관련 연구들을 meta 분석한 연구에서 ephedrine 단독 복용 시 1개월 간 평균 0.6kg, ephedrine과 caffeine 병용 시 1.0kg이 대조군에 비해 더 감소한 것으로 나타났다. 그러나 이는 모두 6개월 이하 복용한 경우이므로, 단기간의 체중감량 효과는 이상과 같이 입증되었으나, 장기간의 감량 효과에 대해서는 아직 검증된 바가 없다<sup>8)</sup>. 참고로 대표적인 비만치료제인 orlistat나 sibutramine은 6~12개월 복용 시 2.7~4.5kg 감소하는 것으로 나타났다<sup>8)</sup>.

운동 능력 향상에 관한 연구를 분석한 결과 ephedrine 또는 caffeine을 단독 복용했을 때, 산소 소비, 최대운동지속 시간, 이산화탄소 증가 등과 같

은 운동 능력 지표들의 유의한 변화가 없었던 반면, ephedrine과 caffeine을 병용 했을 때, 운동 능력이 20~30% 상승한 것으로 나타났다. 이처럼 운동 능력 향상에 관한 ephedrine의 작용은 뚜렷하지 않았다<sup>8)</sup>.

## 3. 안정성 연구 현황(임상연구, *In vivo*, *In vitro*)

인체를 대상으로 한 임상연구에 있어서는 체중감량 효과를 연구하기 위해 ephedrine을 단독 혹은 caffeine 등과 병용 투여한 경우가 대부분이다. 최근까지의 임상연구에서 오심, 구토, 두통, 진전, 불면, 빈맥, 고혈압 등의 경미한 이상반응(adverse effect)이 나타났을 뿐, 중증 이상반응(serious adverse effect)은 보고된 바가 없다<sup>8,11)</sup>.

2002년까지 발표된 대조군을 설정한 50건의 임상연구들을 Meta 분석한 연구를 살펴보면, ephedrine을 단독 혹은 caffeine 등과 병용 투여하였고, ephedrine의 1일 투여 용량은 60~150mg, caffeine은 0~600mg으로 다양했으며, 기간은 8~24주까지였다. 7개 범주의 이상반응 증상들이 나타났는데, 이들의 비차비(OR)는 신경과민, 흥분 등의 정신과적 증상이 3.64, 진전, 초초, 불면 등의 교감신경항진 증상이 3.37, 오심, 구토, 복통 등의 상부 소화기계 증상이 2.15, 심계항진이 2.29, 고혈압 2.19, 두통 1.64이었으며, 빈맥은 나타났으나 유의할 정도는 아니었다. 이상을 통해서 빈맥을 제외한 정신과적 증상, 교감신경 항진 증상, 상부소화기계 증상, 심계항진, 고혈압, 두통의 6가지 항목의 증상이 ephedrine을 복용하지 않은 경우에 비해서 2~3배 증가한 것을 알 수 있다. 그러나 대부분의 연구들에서 caffeine을 병용 투여했기 때문에, ephedrine 또는 caffeine의 단독 영향이 어느 정도인지는 평가하기 어렵다<sup>8)</sup>.

서양에서는 ephedrine과 관련한 여러 증상 중 심혈

관계 이상반응을 가장 심각하게 여기고 있으며, 연구 역시 가장 활발하게 진행되었다. 심혈관계에 관한 단기 반응을 관찰한 연구에서는 Haller 등<sup>16)</sup>은 건강한 성인을 대상으로 ephedrine 20mg, caffeine 200mg을 1회 복용시켰을 때, 수축기 혈압이 90분 후에 최대 14mmHg, 맥박은 6시간 후에 최대 15회/분이 상승했으며, 이완기 혈압은 변화가 없었다고 했다. 또한 ephedrine 25mg, caffeine 200mg을 5시간 간격으로 2회 복용했을 때, 수축기 혈압과 이완기 혈압이 복용 2~3시간 후에 11mmHg, 7mmHg까지 최대 상승했으며, 맥박은 첫 번째 복용 5시간 후에 9회/분이 상승했다<sup>17)</sup>.

6주에서 6개월까지 보다 장기간 관찰한 연구들을 살펴보면, 비만인을 대상으로 24주 동안 저열량 식사와 함께 ephedrine 60mg, caffeine 600mg 투여 시 대조군보다 느리긴 했지만, 혈압이 감소한 것으로 나타났다<sup>4)</sup>. 또한 6개월간 비만인에게 ephedrine 75mg, caffeine 600mg을 투여했을 때, 체중과 혈압이 모두 감소했는데, 체중 1% 감소 당 혈압이 0.65/0.18mmHg 감소했다<sup>18)</sup>. 6개월 동안 ephedrine 90mg, caffeine 192mg 투여한 연구에서는 24시간 혈압은 +3~-5까지 다양하게 변화하였고, 맥박은 4회/분 증가하였다<sup>7)</sup>.

이와 같이 ephedrine은 단기간에 혈압, 맥박을 상승시키나, 장기 복용 시 그 정도가 둔화되어 경미한 상승만이 일어나고, 혈압의 경우 체중 감량 효과와 결합하여 오히려 저하하기도 했다. 이는 ephedrine이 반응급감현상(tachyphylaxis)이 두드러진 약물이기 때문이다. 따라서 심혈관계 작용이 복용 몇 시간 내외 치료 초기에 주로 나타나며, 장기 복용 시에는 ephedrine의 부작용이 초기에 비해 줄어드는 반면, 체중 감량 등의 치료 효과는 계속 유지되는 특징을 갖는다<sup>18)</sup>.

대표적인 비만 치료제인 sibutramine과 비교해보면, sibutramine 역시 교감신경 자극으로 인해

구건, 불면 등의 증상뿐만 아니라 심장박동과 혈당을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 혈압 상승 작용에 있어 ephedrine이 주로 일시적인 효과를 나타내는 반면, sibutramine은 지속적으로 혈압 상승을 유지하는 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>.

교감신경 자극으로 심장박동, 심박출량 증가를 일으키고, 혈관 수축으로 인해 혈압을 상승시킬 뿐만 아니라, 더 나아가서는 심근경색, 심근세포 괴사 및 뇌출혈, 뇌경색까지도 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이에 관한 증례 역시 다수 보고된 바 있다<sup>8,12,20)</sup>. 또한 ephedrine과 출혈성 뇌졸중의 관계를 분석한 연구가 있는데, 캐나다 보건청의 1일 ephedrine 복용 제한량인 32mg을 기준으로 하여, 뇌출혈 발병 3일전까지 32mg 이상 복용한 경우와 그렇지 않은 경우의 뇌출혈 발병률을 비교해보았다. 32mg 이상 복용 시 뇌출혈 위험률이 3배 높은 것으로 나타났다<sup>21)</sup>. 그런데 실제 체중감량을 목적으로 한 대부분의 임상 연구에서는 32mg보다 많은 90~150mg을 기본 용량으로 사용했으며, 식욕억제제와 일반 감기약으로 사용되었던 alkaloids 계 phenylpropanolamine이 뇌출혈 위험성을 높이는 것<sup>22)</sup>을 고려할 때, ephedrine의 뇌출혈 위험은 무시할 수 없는 상황이다.

한편 동물실험에서는 ephedrine 단독 투여 시 독성 반응이 나타나지 않았던 연구들이 많은데, 쥐에게 120mg/kg/day 용량으로 13주 동안 투여하거나, 18mg/kg /day로 104주 동안 투여했을 때, 심장에 대한 독성 변화가 나타나지 않았으며<sup>23)</sup>, 600mg/kg/day 용량으로 7일 동안 투여 시에도 심장의 급성 독성 변화나 사망이 발생하지 않았다<sup>24)</sup>.

Ephedrine, caffeine의 병용투여의 경우에는 ephedrine 25mg/kg/day, caffeine 30mg /kg/day의 용량으로 1~2일 동안 투여했을 때 급성 출혈성 심근 괴사나 급사가 나타난<sup>20)</sup> 경우도 있었고, 권장량의 최대 10배까지 많은 용량의 ephedrine, caffeine,

vitamine, omega-3 지방산 등의 복합 제품을 12개월 동안 투여했을 때 심혈관 질환과 관련한 조직학적, 혈청학적 변화도 나타나지 않은 연구도 있었다<sup>25)</sup>.

그 밖에 ephedrine이 당대사, 혈중지질 및 간 효소에 미치는 영향을 살펴보면, 당 대사에 관해서는 ephedrine, caffeine 복합 투여 시 급성으로 혈당과 인슐린이 상승한다는 것이 이미 여러 연구에서 입증되었다. 이는 catecholamine이 상승하여 골격근과 지방세포에서 포도당 섭취(glucose uptake)를 저해하기 때문이라는 가설로 설명할 수 있다<sup>17)</sup>. 그러나 장기간 투여 시에는 혈당이 증가<sup>6)</sup>, 변화가 없거나<sup>7)</sup> 감소한 경우도 있어<sup>5,26)</sup> 장기간 투여 시의 혈당 변화에 대해서는 아직 논란이 있다. 혈중 지질의 경우 6~9개월까지 사용했을 때, LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, triglyceride을 개선시키는 것으로 나타났다<sup>6,7,26)</sup>. 간 효소에 있어서는 ALT, AST가 변화 없거나<sup>7)</sup> 감소한 연구도 있었다<sup>6)</sup>.

#### 4. 안전성 연구 현황 - 증례보고

미국에서는 각종 건강식품 복용과 관련한 이상 반응들이 FDA(Food and Drug Administration)에 보고되고 있는데, 이를 분석한 결과 ETA와 명확한 인과관계가 있는 경우가 31%, 관련 가능성이 있는 경우가 31%라고 하였다<sup>12)</sup>.

전체 이상 반응 보고 중 약 60%가 불안, 과잉행동, 진전, 불면, 심박변화 등 임상적으로 경미한 심혈관계, 신경계에 대한 교감신경 자극 증상이었으나<sup>27)</sup>, ephedrine과의 인과관계가 명확하거나 가능성이 있는 이상반응 중 26%에서 사망 또는 영구적 장애가 발생했다<sup>12)</sup>.

질환별 빈도를 보면, 심혈관 질환(고혈압, 심계항진, 빈맥, 부정맥, 심근경색, 급사)이 47%로 가

장 높았으며, 중추신경계 질환(뇌졸중, 간질)이 18%, 신부전, 횡문근 용해증 등의 기타 증상이 나머지에서 발생하였으며<sup>12)</sup>, 간염발생은 4%로 보고되었다<sup>27)</sup>.

발생률이 가장 높은 심혈관계 질환의 경우 고혈압, 심계항진 또는 빈맥, 심장정지(급사), 부정맥, 심근경색의 순으로 발생하였으며, 중추신경계 질환의 경우 뇌졸중, 간질의 순이었다. 1일 복용량이 12~36mg으로 많지 않고, 유의할 만한 심혈관 질환 위험률이 없었던 경우에도 종종 이상반응이 발생하였다<sup>12)</sup>. Samenuk 등<sup>28)</sup>은 1995년부터 1997년까지 FDA에 보고된 926건의 이상반응 중 37건이 심혈관 질환이었으며, 이 중 36건은 제품에 설명된 복용량을 지킨 경우라고 하였다. 이에 저자들은 마황은 뇌졸중, 심근 경색, 급사와 관련 있는데 심혈관계의 기저 질환이 없거나 과다복용 하지 않은 경우에도 이러한 이상반응이 발생할 수 있다고 결론지었다. 또한 급사한 사람의 심장을 조직 검사한 결과 출혈의 흔적 및 심근 괴사가 있었음을 확인했는데, 이는 심장 혈관 손상, 작은 소동맥의 혈관 수축 및 심근세포에 대한 독성 작용으로 인해 생긴 결과일 것이라고 했다.

한편, 정신과적 이상반응의 경우 정신병, 심각한 우울증, 조증 혹은 심각한 흥분상태, 환각, 수면장애, 자살 사고의 순으로 발생했다<sup>14)</sup>.

#### 5. 국외의 안전성 용량 기준 및 사용 금기증

미국 FDA에서 ephedrine 건강식품 판매를 전면 금지하기 이전에는 1일 24mg 이내로 제한한 바 있으며<sup>27)</sup>, 캐나다 보건청은 1일 32mg 이내<sup>21)</sup> 독일 생약위원회(German Commission E)는 1회 15~30mg 이내, 1일 300mg 이내로 제한했다<sup>29)</sup>.

미국의 주요 영양 식품 회사들은 1일 100mg 이내, 1회 25mg 이내를 일반적인 가이드라인으로 제시한 바 있다<sup>30)</sup>. 또한 미국 영양 식품 회사 조합

에서 Cantox Health Sciences International이라는 연구 용역 회사에 ephedrine의 안전한 사용 기준에 대해서 의뢰를 하였는데<sup>15)</sup>, Cantox는 건강한 사람이 1일 총 90mg 이내, 1회 30mg 이내로 6개월 이내 복용 시 안전하다고 발표하였다<sup>31)</sup>. 이는 기존의 임상연구 중 연구 설계, 기간, 피험자 수 등에 있어 가장 우수한 연구로 알려진 Boozer 등<sup>7)</sup>의 연구 결과를 토대로 한 것으로, Boozer 등은 6개월 동안 건강한 비만인에게 ephedrine 90mg, caffeine 192mg을 투여하였고, 경미한 정도의 혈압과 맥박의 상승, 구건, 불면, 가슴답답함 등의 경미한 이상반응이 나타났을 뿐 중요한 부작용은 나타나지 않았다고 발표한 바 있다.

Ephedrine의 안전성에 관해서 가장 논란이 많았던 나라는 미국인데, 현재는 사용을 전면 금지하는 것으로 최종 판결이 내려진 상황이다. 그 과정을 살펴보면 ephedrine 성분 건강식품들의 각종 부작용이 보고됨에 따라, 1997년 FDA에서는 ephedrine alkaloids의 하루 총 복용량을 24mg 이하 또는 6시간마다 8mg 이하로 하고, 7일 이상 사용 금지, caffeine처럼 상승작용을 한다고 알려진 성분의 병용 투여를 금지, 임신 중, 수유 중이거나 심장병, 갑상선 질환, 당뇨병, 고혈압, 정신과 질환, 녹내장, 배뇨곤란, 전립선 비대, 간질이 있는 자는 복용을 금할 것 등의 내용으로 ephedrine alkaloids 성분 함유 건강식품에 대해서 엄격한 규제를 제정하였다<sup>27)</sup>. 그러나 이에 대한 과학적 근거가 부족하다는 주장에 따라 2000년에는 위의 규제 조항 중 복용량 제한, 사용 기간 제한 조항을 삭제했다가<sup>32)</sup> 2004년에는 ephedrine alkaloids계 건강 기능 식품의 판매를 전면 금지하기에 이르렀다<sup>33)</sup>. 2005년 각종 보충제 메이커 Nutraceuticals cooperation은 FDA의 판매 금지 조치가 부당하다는 주장을 지방 법원에 제출하였고 법원은 판매 금지를 해제하고, ephedrine 1일 복용량 10mg 내에서는 판매가

가능하다는 요지의 판결을 내렸었다. 그러나 FDA가 이에 항소했고, 2006년 미연방순회항소법원은 FDA 제출 기록 등을 검토한 결과 마황성분을 함유한 다이어트 보조식품이 특히 심장질환이나 고혈압을 앓고 있는 사람들에게 있어 치명적인 위험성이 있다는 FDA의 주장이 타당하며, ephedra-alkaloids계 성분이 든 다이어트 보조식품은 용량에 관계없이 안전하지 못하므로, 미국 내 판매를 금지한다는 판결을 내렸다<sup>34)</sup>.

Ephedrine의 금기증에 대해서 살펴보면, 앞서 언급한 1997년 FDA<sup>27)</sup>에서 발표한 금기질환 외에도 신장 기능 저하 시 독성을 증가시킬 위험이 있는 것으로 알려져 있다. 병용투여가 금지된 약물 혹은 식품에는 monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), methyl dopa, caffeine 및 기타의 교감신경 자극제가 있다. 특히 MAOIs는 항 우울제로 병용하면 치명적인 고혈압 등의 심각한 합병증을 초래하는데, Skop 등<sup>35)</sup>은 MAOIs와 ephedrine 성분이 포함된 일반의약품인 감기치료제를 복용한 후 serotonin syndrome이 발생했다고 보고하였다. serotonin syndrome은 근경련, 과잉 반사증, 착란, 미열, 설사, 드물게는 횡문근 용해증, 혼수, 사망에까지 이르게 하는 중후군이다.

## 6. 마황 전탕액의 ephedrine 함량

마황을 처리하는 방식에 따라 ephedrine의 함량이 달라지므로<sup>10)</sup> 한방에서 마황 기준량 설정을 위해서는 전탕 상태에서의 ephedrine 농도를 정확히 확인하는 것이 중요하다. 이에 관련된 연구는 국외 2건<sup>10,36)</sup>, 국내에서 미발표로 1건<sup>37)</sup>이 진행된바 있다. Lee 등<sup>10)</sup>은 분말 여부와 가열시간에 따른 ephedrine 농도를 분석하고자 하였는데, 분쇄한 마황 분말과 분쇄하지 않은 온전한 마황 20g를 각각 200cc의 물에 30분 또는 2시간 동안 가열하였다.

이들의 ephedrine 농도를 HPLC로 분석한 결과 분말 마황보다 온전한 마황을 끓였을 때, 또한 30분보다는 2시간 동안 끓였을 때 ephedrine 농도가 더욱 높았다. 온전한 마황을 30분 끓였을 때 ephedrine 함량은 마황 1g당 5.37mg, 2시간 끓였을 때는 6.23mg 이었다. 다른 연구에서 Tyler<sup>36)</sup>는 마황 2g을 240cc의 물에 10분 동안 끓였는데, 이 때 ephedrine은 마황 1g당 7.5~15mg이었다. Tyler<sup>36)</sup>의 연구에서 ephedrine 함량이 더 높았던 것은 아마 물의 양의 더 많아서 그러한 것으로 생각된다.

국내에서는 수치법과 가열 시간에 따른 ephedrine 함량을 HPLC 방식으로 분석하였는데, 300cc의 물에 생마황, 탕포마황을 각각 5g씩 넣어서 15분, 30분, 1시간, 2시간 동안 가열하였다. 생마황보다 탕포마황에서 ephedrine 함량이 높았고, 가열시간이 길수록, 또 가열 직후보다는 하루 동안 밀폐상태에서 방치하였을 때 함량이 높게 측정되었다. 2시간 가열 후 생마황에서 1g당 18.0mg, 탕포마황에서 21.4mg의 ephedrine이 추출되었으며, 2시간 가열 후 하루 동안 밀폐한 채 방치했을 때, 생마황에서 19.7mg, 탕포마황은 23.0mg의 함량이 측정되었다<sup>37)</sup>.

Lee 등<sup>10)</sup>은 마황의 독성 평가도 실시하였는데, 마황 분말이 분말하지 않은 상태보다 독성이 더욱 높았으며, 분말하지 않은 마황을 2시간 동안 가열한 것이 drug-to-toxic ratio(ephedrine과 독성 물질의 비율)가 가장 높게 나와서 ephedrine 함량이 가장 높았으나, 상대적으로 독성은 낮은 것으로 평가되었다. 또한 Neuro-2a cell line이 독성에 가장 민감한 것으로 나타나서 마황이 신경세포에 독성작용을 가장 많이 나타내는 것으로 평가됐다.

### III. 고 찰

체중 감량에 관한 마황의 효과는 대체로 검증되

었지만, 안전성에 관한 논쟁은 여전히 진행형이다. 기관지 확장을 위해 사용하는 용량인 25~50mg 이내로 ephedrine을 복용한 경우에도 이상반응이 발생한 경우가 있었으나, 임상연구에서는 이 용량을 사용했을 때 단지 심장박동, 혈압에 대해 경미한 작용만이 나타났다<sup>12)</sup>.

중증 이상반응 발생 보고들에서 마황이 직접적으로 관련이 있다는 명백한 근거는 어디에도 없으며, 임상 연구에서는 경미한 이상반응만 발생했을 뿐 중증 이상 반응이 보고된 적이 없기 때문에 안전성을 지지하는 의견이 있지만, 중증이상반응 발생 건수가 많을 뿐만 아니라 복용 권장량을 지키고, 단기 복용한 경우에도 증상이 발생한 경우가 있으므로 안전성을 비판하는 의견도 있다.

이상과 같은 안전성 논쟁의 마침표를 찍기 위해서는 우선 마황의 안전성에 관여하는 여러 요소들에 대한 연구가 먼저 이뤄져야 한다.

첫째 과용의 문제이다. 많은 양을 복용하거나, 오랜 기간 복용하는 경우에 해당하는데, 성별, 연령, 건강 상태 등에 따른 적정복용량, 기간이 구체적으로 제시되어야 한다<sup>11)</sup>.

여기에는 우선 표준화가 뒷받침되어야 하는데, 미국에서 시판되는 20종의 마황 함유 건강식품을 분석한 결과 ephedrine이 라벨에 표기된 수치와 0~150%까지 차이가 있었다<sup>38)</sup>.

한방에서는 전탕액의 표준화 작업이 필요한데, 2시간 가열을 기준으로 Lee 등<sup>10)</sup>은 마황 20g을 200cc의 물에 가열했을 때 6.23mg/g, 구<sup>37)</sup>는 마황 5g을 300cc의 물에 가열하였을 때 18.0mg/g, 밀폐상태에서 하루 동안 방치하였을 때 19.7mg/g이라고 하였다. 구의 연구에서 ephedrine 함량이 3배가량 높게 측정되었는데, 이는 마황의 종류, 가열 시간 및 방법 등의 차이로 그러한 것이라 생각되며 이처럼 조건에 따라서 추출 용량이 다양하게 변한다는 것을 알 수 있다. 따라서 실제 전탕시의 방법을 재현한 상

태에서 함량을 분석하는 것이 필요하며, 마황 단미의 전탕액과 마황이 들어간 대표적인 비만 처방 전탕액의 함량을 비교하는 작업도 요구된다.

둘째, 약물에 대한 개체 감수성(sensitivity)의 차이이다<sup>11,12,25)</sup>. 정상 혈압인을 대상으로 ephedrine을 투여한 연구에서 혈압과 심박 변동이 다양하게 나타났던 결과<sup>38)</sup>도 이를 뒷받침하는 내용이다. 따라서 유전적 혹은 체질적인 요인들이 마황의 개인 감수성에 대한 영향을 연구할 필요가 있다.

한편 황 등<sup>3)</sup>은 비만치료에 쓰이는 한약을 분석한 결과 사상처방에서 태음인에게 마황이 들어간 처방인 조위승청탕, 태음조위탕이 많이 사용되었으므로, 마황을 태음인에게 사용하면 효과는 높으면서 부작용은 적을 것이라고 했다. 사상 체질별 마황에 대한 감수성의 차이, 또한 이와 유전적 요소와의 관계 등이 연구된다면 보다 안전하게 마황을 사용할 수 있을 것이다.

셋째, 마황과 병용하는 약물 혹은 건강식품 역시 안전성에 영향을 미치는 요소이다. caffeine 또는 caffeine 포함 약제를 병용 했을 때, 심박과 혈압이 더욱 상승한다<sup>4)</sup>는 것은 이미 알려져 있으며, MAOIs 등의 일부 전문의약품의 경우도 마황과 병용할 시 의사와 상담할 것을 권고하고 있다<sup>11)</sup>. 한약재에서는 마황과 상호작용을 일으킬 수 있는 약제에 대한 연구가 거의 이뤄지지 않고 있는 상황이다. 또한 일부에서는 한약과 같은 복합처방시 마황의 독성이 감소할 것이라는 추측을 하지만 이에 대한 검증은 이뤄진 바가 없다. 따라서 마황

이 들어간 주요 처방 전탕액의 독성 검사를 실시하고, 한약의 어떤 약물 혹은 성분이 마황의 부작용을 증대시키거나 혹은 상쇄시키는지에 대한 연구가 이뤄져야 한다.

이상의 과제들이 미결인 현재의 상황에서는 우선 기존의 연구 결과들을 토대로 마황 사용 지침을 정할 수밖에 없는데, 앞서 언급했던 연구 결과들을 근거로 마황 사용 지침을 정하면, 전탕액으로 처방 시 1일 최대 4.5~7.5g을 6개월 이내로 사용하는 것이 적당한 것으로 추론된다.

임상연구에서 최대 ephedrine 사용량은 150mg이었는데 이를 8주<sup>5)</sup>, 12주<sup>39)</sup>까지 사용했을 때 안전성이 보고된 바 있으며, Cantox에서는 기존의 임상연구 중 가장 설계가 잘 된 Boozer 등<sup>7)</sup>의 연구 결과를 토대로 건강한 사람이 1일 총 90mg 이내, 1회 30mg 이내로 6개월 이내 복용 시 안전하다고 발표하였으므로<sup>31)</sup> 이를 기준으로 1일 ephedrine 사용량은 90~150mg까지 안전하다고 생각된다. 또한 2시간 가열 후 마황 전탕액의 ephedrine 함량을 분석한 결과들 중 함량이 가장 높게 측정되었던 구<sup>37)</sup>의 연구 결과를 기준으로 대략 마황 1g당 대략 20mg의 ephedrine 성분이 있다고 했을 때, 위와 같은 마황 사용량을 얻을 수 있었다. 마황 사용의 금기증은 FDA<sup>27)</sup>에서 정한 기준을 토대하여, 임신 중, 수유 중이거나 심장병, 갑상선 질환, 당뇨병, 고혈압, 정신과 질환, 녹내장, 배뇨곤란, 전립선 비대, 간질로 정한다. 또한 환자의 기존 복용 약물을 반드시 문진하여 MAOIs, methyl dopa

Table I. The Guidelines of Mahuang for Obesity

Dosage	ephedrine : within 90~150mg/1day Mahaung : within 4.5~7.5g/1day
Contraindication	pregnancy, lactation, heart disease, thyroid disease, diabetes mellitus, hypertension, psychiatric disorder, glaucoma, urination disorder, enlarged prostate using MAOIs, methyl dopa, sympathomimetic agent



및 기타 교감신경 자극제 복용 시에도 사용을 금해야 한다(Table 1).

마황의 안전성에 관한 연구가 계속 진행되고 있는 상황에서 한방 비만치료에서 안전한 마황 사용을 위해서는 마황의 잠재적 독성을 인식하고, 위에서 제시한 사용지침을 최대한 지키면서 과 사용을 주의하고 초기 부작용에 대한 신속한 대응만이 심각한 부작용의 가능성을 줄일 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Andraws R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47(4): 217-25.
2. 전국한의과대학 본초학교수 공편저. *본초학*. 서울: 영림사. 1998:121-3.
3. 황미자, 신현대, 송미연. 한국에서 비만치료에 쓰이는 한약에 관한 문헌 연구 - 2000년 이후 발표된 논문을 중심으로. *한방재활의학과학회지.* 2006; 16(3):65-82.
4. Astrup A, Toubro S. Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:S41-3.
5. Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG, Young JB, Landsberg L. Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17: S73-8.
6. 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. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(3):316-24.
7. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R, Meredith T. 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.
8. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, Rhodes SL, Jungvig L, Gagne J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(12): 1537-45.
9. Bent S, Tiedt TN, Odden MC, Shlipak MG. The relative safety of ephedra compared with other herbal products. *Ann Intern Med.* 2003; 138(6):468-71.
10. Lee MK, Cheng BW, Che CT, Hsieh DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000;56(2):424-30.
11. Soni MG, Carabin IG, Griffiths JC, Burdock GA. Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicol Lett.* 2004;150(1):97-110.
12. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000;343 (25):1833-8.
13. Bukowiecki L, Jahjah L, Follea N. Ephedrine, a potential slimming drug, directly stimulates thermogenesis in brown adipocytes via beta-adrenoreceptors. *Int J Obes.* 1982;6(4):343-50.
14. Maglione M, Miotto K, Iguchi M, Jungvig L, Morton SC, Shekelle PG. Psychiatric effects of ephedra use: an analysis of Food and Drug

- Administration reports of adverse events. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):189-91.
15. Miller SC. Safety concerns regarding ephedrine-type alkaloid-containing dietary supplements. *Mil Med*. 2004;169(2):87-93.
  16. Haller CA, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(6):421-32.
  17. Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 ;77(6):560-71.
  18. 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.
  19. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res*. 1999;7(2):189-98.
  20. Nyska A, Murphy E, Foley JF, Collins BJ, Petranks J, Howden R, Hanlon P, Dunnick JK. Acute hemorrhagic myocardial necrosis and sudden death of rats exposed to a combination of ephedrine and caffeine. *Toxicol Sci*. 2005;83(2):388-96.
  21. Morgenstern LB, Viscoli CM, Kernan WN, Brass LM, Broderick JP, Feldmann E, Wilterdink JL, Brott T, Horwitz RI. Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke. *Neurology*. 2003;60(1):132-5.
  22. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1826-32.
  23. National toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of ephedrine sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Technical Report Series. 1986;307:1-186.
  24. Minematsu S, Kobayashi Y, Kobayashi N, Fufii, Y, Aburada M, Yamashita M. Acute ephedrae herba and ephedrine poisoning in mice. *Japanese Journal of Toxicology*. 1991;4:143-9.
  25. Ray S, Phadke S, Patel C, Hackman RM, Stohs S. Short-term and long-term in vivo exposure to an ephedra- and caffeine-containing metabolic nutrition system does not induce cardiotoxicity in B6C3F1 mice. *Arch Toxicol*. 2005;79(6):330-40.
  26. Hackman RM, Havel PJ, Schwartz HJ, Rutledge JC, Watnik MR, Noceti EM, Stohs SJ, Stern JS, Keen CL. Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2006;30(10):1545-56.
  27. FDA 1997. Dietary supplements containing ephedrine alkaloids proposed rule. *Fed. Reg*. 62. 30677-724.
  28. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, Estes NA 3rd. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):12-6.
  29. Mark Blumenthal, Werner R. Busse. The Complete German Commission E Monographs.

- American Botanical. Texas:Council. 1998:125-6.
30. Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:624S-36S.
  31. [www.crnusa.org/pdfs/Cantoxreport.doc](http://www.crnusa.org/pdfs/Cantoxreport.doc). searched in 2006.
  32. FDA, 2000. Dietary supplements containing ephedrine alkaloids: withdrawal in part. *Fed. Reg.* 65, 17474-7.
  33. FDA, 2004. Dietary supplements containing ephedrine alkaloids: final rule. *Fed. Reg.* 69, 6787-854.
  34. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01434.html>. searched in 2006.
  35. Skop BP, Finkelstein JA, Mareth TR, Magoon MR, Brown TM. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am J Emerg Med.* 1994;12(6):642-4.
  36. Tyler V. E. *Herbs of choice : The therapeutic use of phytomedicinals.* New york:Pharmaceutical products press. 1994:88-90.
  37. 구자용. 추출 또는 가열시간에 따른 마황의 에페드린 함량 변화. 경희대학교 한약학과. 2004. unpublished data.
  38. White LM, Gardner SF, Gurley BJ, Marx MA, Wang PL, Estes M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:116-22.
  39. Moheb MA, Geissler CA, Lancer K. Effect of ephedrine, caffeine and aspirin in combination of wight loss in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:264-8.

