

방풍통성산 및 대시호탕의 항비만효과 분석: 단일기관 무작위배정 이중맹검 임상시험 프로토콜

오지홍 · 심혜윤 · 차지윤¹ · 김호석¹ · 김민지¹ · 안은경¹ · 이명종 · 이준환^{1,2} · 김호준

동국대학교 한의과대학 한방재활의학교실, ¹한국한의학연구원 임상의학부, ²과학기술연합대학원대학교(UST) 한의생명과학전공

The Anti-obesity Effects of *Bangpungdongseong-san* and *Daesihotang*: A Study Protocol of Randomized, Double-blinded Clinical Trial

Jihong Oh, Hyeyoon Shim, Jiyun Cha¹, Ho Seok Kim¹, Min Ji Kim¹, Eun Kyung Ahn¹, Myeong-Jong Lee, Jun-Hwan Lee^{1,2}, Hojun Kim

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University, ¹Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, ²Korean Medicine Life Science, University of Science & Technology (UST)

Received: November 4, 2020

Revised: November 26, 2020

Accepted: December 1, 2020

Correspondence to: Hojun Kim
Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea
Tel: +82-31-961-9111
Fax: +82-31-961-9009
E-mail: kimklar@dongguk.ac.kr

Correspondence to: Jun-Hwan Lee
Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseongdaero, Yuseong-gu, Daejeon 30542, Korea
Tel: +82-42-868-9693
Fax: +82-42-868-9395
E-mail: omdjun@kiom.re.kr

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

Objectives: The aim of this study is to evaluate the effects of *Bangpungdongseong-san* (*Fangfengtongsheng-san*, *BTS*) and *Daesihotang* (*Dachaihu-tang*, *DST*) on weight loss and improvement in lipid metabolism and glucose metabolism. Furthermore, we intend to develop a prediction model for drug effects through the analysis of the single nucleotide polymorphism (SNP), gut-microbiota, and the expression of immune-related biomarkers.

Methods: This study is a single-center, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial. One hundred twenty-eight participants will be assigned to the *BTS* group (n=64) and *DST* group (n=64). Both groups will be administered 4 g medication three times a day for up to 2 weeks. The primary outcomes is weight loss. The secondary outcomes include bioelectrical impedance analysis, waist circumference, body mass index, total cholesterol, high-density lipoprotein, triglyceride, insulin resistance. The exploratory outcomes include 3-day dietary recall, food frequency questionnaire, quality of life questionnaire, gut microbiota analysis, immune biomarkers analysis, and SNP analysis. Assessment will be made at baseline and at week 4, 8, and 12.

Conclusions: This protocol will be implemented by approval of the Institutional Review Board of Dongguk University. The results of this trial will provide a systematic evidence for the treatment of obesity and enable more precise herbal medicine prescriptions.

Key Words: Obesity, Korea traditional medicine, Randomized controlled trial, Herbal medicine

서론

비만은 에너지 섭취 및 소비 간 불균형, 환경적 요인, 유전적 요인, 장내미생물 불균형, 면역기능 변화 등이 복합적으로 관여하여 발생한다¹⁻⁴⁾. 전 세계적으로 비만 유행률은 증가 추세에 있으며⁵⁾, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 비만이 고혈압, 당뇨병, 고지

혈증의 발생 위험을 높여 사망률을 증가시키는 질병이라고 분류하였고, 국내에서도 비만으로 인한 사회경제적 손실이 증가함에 따라 적극적인 비만 관리를 위해 국가비만관리 종합대책(2018-2022)을 수립한 바 있다⁶⁾.

비만 치료는 식사 치료, 생활습관 교정, 행동 치료 등의 생활습관 교정을 우선적으로 시행하지만^{7,8)}, 2018년 대한비만학회 비만진료지침에서는 체중감소 및 감량된 체중

유지에 어려움이 있거나 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상인 환자는 약물요법을 권고하고, BMI 35 kg/m² 이상이거나 BMI 30 kg/m² 이상이면서 비만 동반질환이 있을 경우 수술 등을 고려할 것을 권고하였다⁹⁻¹¹). 미국식품의약국에서 장기적 사용을 허가한 비만 치료 약물에는 올리스타트, 로카세린, 부프로피온/날트렉손, 리라글루티드, 펜터민/토피라메이트가 있으나 설사, 지방변 혹은 오심, 구토와 같은 위장관계 부작용과 더불어 감각이상, 불면, 자살 위험성 증가 등과 같은 정신신경계 부작용을 유발할 수 있다¹²). 또한 약물치료 시작 후 3개월 내에 기존 체중의 5% 이상 감량되지 않는 약물 비반응군에 대해서는 약제 변경이나 중단을 권하고 있어 대안적인 치료방법이 필요하다¹³).

유전체 및 장내미생물 등 여러 요인이 복잡하게 관여하는 비만의 특성상 효과적인 체중감량 전략에 대한 요구가 증가하면서 비만 치료에 대한 정밀의학적 접근이 제안되었다^{14,16}). 한의 임상에서는 비만환자 치료 시 변증을 통해 개인 맞춤형 치료를 시행한다는 점에서 정밀의학과 유사한 성격을 띠고 있다¹⁷). 국내외에서 비만 치료에 대한 변증 및 다양한 한약의 효과, 안전성, 부작용에 대한 기초 및 임상 연구들이 활발히 진행되어 왔다¹⁸⁻²²). 여러 한약 중에서 방풍통성산(防風通聖散, *Bangpungdongseong-san*, *BTS*)과 대시호탕(大柴胡湯, *Daesihotang*, *DST*)은 비만 및 대사질환 치료에 사용되는 대표적인 한의 처방으로 현재 식품의약품안전처에서 비만 치료 효과를 승인받아 건강보험 등재 한방제제로서 시판되고 있다.

*BTS*는 활석, 감초, 석고, 황금, 길경, 방풍, 천궁, 당귀, 적작약, 대황, 마황, 박하, 연교, 망초, 형개, 백출, 치자, 생강으로 구성된 처방으로 풍열(風熱) 등으로 인해 기혈(氣血)이 울체(鬱滯)하고 표리(表裏)가 모두 실(實)한 증상을 치료하는 처방이다. 현대의 한방 임상에서는 비만 환자 중 실증체질에 활용되고 있으며 여러 동물실험 및 임상시험에서 체중감량 및 지질대사 개선 효과가 증명된 바 있다^{20,23,24}). 일본 교토대학에서 시행한 무작위배정 이중맹검 임상 연구에서 당불내성이 있는 비만환자 81명을 대상으로 24주간 *BTS*를 투약했고, *BTS* 투여군이 위약군에 비해 유의한 체중감량, 인슐린저항성 개선 및 콜레스테롤 대사 개선효과가 있음을 밝혔다²⁵).

*DST*는 시호, 황금, 백작약, 대황, 지실, 반하로 구성된 처방으로 <상한론(傷寒論)>에서는 열과 오한이 반복해서 나타나며 가슴 아랫부분이 답답하고 오심, 구토, 초조 등

의 증상을 치료한다. *DST*를 이용한 동물실험에서는 고지방 식이로 비만을 유도한 쥐에게 7주간 투여한 결과 체중 감소, 지질수치 개선 효과, 지방합성 관련 유전자의 발현이 감소되는 것으로 나타났다²⁶).

그러나 다양한 병인이 복합적으로 관여하는 비만의 특성상 한약 투여가 모든 환자에서 일관된 체중감량 효과를 나타내지는 않으므로^{27,28}), 약물 반응군과 비반응군의 차이를 보다 다각적으로 분석하여 정밀한 처방 선택 프로세스를 개발할 필요가 있다. 본 연구에서는 비만 환자를 두 군으로 무작위 배정하여 *BTS*와 *DST*를 투여한 뒤 체중 감소 정도를 비교하고, 각 약물의 반응군과 비반응군에서 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP), 장내미생물, 면역기능 등을 다각적으로 분석하여 한약물 반응 예측 회귀식을 개발하고자 한다.

대상 및 방법

이 연구는 12주간 진행되는 단일기관 무작위배정 이중맹검 임상시험으로, 실시기관은 동국대학교 한방병원이며 연구 계획서와 증례기록서, 임상연구 설명문 및 동의서, 인체유래물연구 설명문 및 동의서는 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB) 심의 승인을 받았다(심의승인번호: DUIOH 2020-07-003-004). 본 프로토콜은 임상연구정보서비스(clinical research information service, CRIS)에 등록될 예정이다. 추후 아래의 대상자 선정 기준에 부합하는 시험대상자는 *BTS* 투여군과 *DST* 투여군에 무작위 배정한다(Fig. 1).

1. 대상자 선정

1) 대상질환자

- (1) BMI 27 kg/m² 이상의 비만 환자로 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만 치료에 동의한 대상자
- (2) BMI 25 kg/m² 이상이면서 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 대사질환 위험인자 중 1가지 이상 가지고 있는 비만 환자로 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만 치료에 동의한 대상자

2) 선정기준

- (1) 공고를 통해 자원한 만 19세 이상, 65세 미만의 성

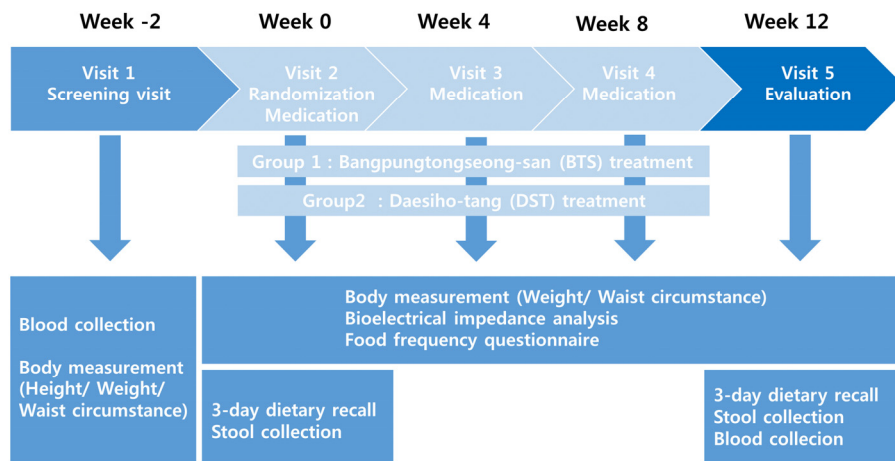


Fig. 1. Flow chart of the clinical trial process.

인 남녀

(2) BMI 27 kg/m² 이상인 자, 또는 BMI 25 kg/m² 이상 이면서 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 대사질환 위험 인자 중 1가지 이상 진단받은 자

① 고혈압: 고혈압을 진단받고 적절한 치료를 받고 있는 자, 혹은 스크리닝 시 측정된 혈압이 3회 연속 수축기 혈압 140 mmHg 이상이거나 이완 기 혈압 90 mmHg 이상인 자

② 당뇨: 당뇨를 진단받고 적절한 치료를 받고 있는 자, 혹은 스크리닝 당시 공복혈당이 126 mg/dL 이상인 자

③ 고지혈증: 고지혈증으로 진단받고 적절한 치료를 받고 있는 자, 혹은 스크리닝 시 측정된 총콜레스테롤(total cholesterol)이 200 mg/dL 이상 혹은 중성지방(triglyceride)이 200 mg/dL 이상인 자

(3) 최근 1개월간 체중감량을 시도하지 않은 자
 (4) 최근 3개월간 체중이 3 kg 이상 변동이 없는 자
 (5) 비흡연자(과거 흡연했다면 끊은 지 1년 이상 되는 자)
 (6) 최근 1개월간 생균제 및 항생제를 복용하지 않은 자
 (7) 시험 참가에 앞서 충분한 설명을 듣고, 자유의사에 따라 본 연구에 참여하기로 하고 IRB의 승인을 받은 서면동의서에 서명한 자

3) 제외기준

(1) 최근 3개월 이내 이전 체중의 10% 이상 변동이 있는 자

- (2) 갑상선 기능 장애, 쿠싱 증후군 등 체중에 영향을 미칠 수 있는 내분비질환을 진단받은 자
- (3) 심질환(심부전, 협심증, 심근경색)을 진단받은 자
- (4) 악성종양 또는 폐 질환을 진단받은 자
- (5) 간 기능 장애를 진단받은 자(aspartate aminotransferase 또는 alanine aminotransferase ≥정상 상한치의 2.5배)
- (6) 담석증으로 진단받은 자
- (7) 심한 신기능 장애를 진단받은 자(creatinine>2.0 mg/dL)
- (8) 최근 1개월 이내 생균제나 항생제를 복용한 자
- (9) 신경 또는 정신학적으로 중요한 병력이 있거나 신경정신질환(조현병, 간질, 알코올중독, 약물중독, 거식증, 이상 식욕 항진 등)을 진단받은 자
- (10) 뇌졸중 또는 일시적인 허혈성 심장마비의 병력이 있는 자
- (11) 신경성 식욕부진 혹은 신경성 식욕항진 등의 기본 취식기능 이상환자 및 병력자
- (12) 최근 3개월 이내 식욕억제제, 완하제 또는 경구용 스테로이드, 갑상선 호르몬제, 암페타민, 싸이프로헵타딘, 페노디아진 또는 흡수, 대사, 배설에 영향을 주는 약물 등과 같이 체중에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 자
- (13) 중추신경계용약, 또는 중추성 체중감량제를 투여 받고 있는 자
- (14) 항우울제, 항세로토닌제, 바비투레이트, 항정신병 약이나 남용 우려가 있는 약물치료를 받고 있는 자
- (15) 절제 등과 같은 해부학적 변화가 있어 신체측정평

가가 곤란한 자

- (16) 체중감량을 위해 외과적 수술(위 성형술 등)을 받은 경험이 있는 자
- (17) 임신부, 수유부, 임신계획이 있거나 적절한 피임방법(경구용 피임약, 호르몬이식, intrauterine device, 살정제, 콘돔, 금욕 등) 선택에 동의하지 않는 가입여성
- (18) 지난 1년 이내 중대한 알코올 또는 약물 오남용의 병력이 있는 자
- (19) 임상시험용 의약품에 대한 과민반응, 알레르기가 있는 자
- (20) 다른 임상시험용 의약품을 복용한 지 1개월 미만의 자
- (21) 본 계획서에 기술된 생활지침 및 주의사항을 준수할 의향이 없거나 준수할 수 없는 자
- (22) 그 외 시험자가 부적합하다고 판단한 자

4) 대상자 수

기존에 *BTS*와 *DST* 투약 후 체중감량 효과를 비교한 임상시험 결과가 보고된 바 없어 개별 연구를 참고하여 표본의 크기를 산출했다. 참고문헌^{25,28)}과 본 임상시험의 투약기간 및 임상적 효과를 고려해 표준편차를 2.7로 가정하고 *BTS* 투여군과 *DST* 투여군의 기저대비 체중변화량의 차이를 1.5로 가정했을 때 유의수준 0.05 하에서 검정력 80%를 얻기 위한 대상자 수는 약 51명으로 각 군간 배정 비율을 1:1로 산정하고, 중도 탈락률 20%를 고려하여 각 군 64명으로 총 128명의 대상자를 모집한다.

5) 대상자 모집

시험대상자의 확보를 위해 일간지와 같은 대중매체를 통해 정기적으로 홍보하고, 병원 내 게시판에 홍보물을 부착한다. 대상자 등록이 지체되는 경우 지하철 광고나 지역광고, 지역 소모임, 동호회 등 모임에 협조를 요청하여 참여에 대한 관심을 유도한다.

2. 시험기간

시험기간은 IRB 승인일 이후 3년으로 시험대상자 등록 속도에 따라 연장할 수 있다.

3. 연구 설계

1) 연구 형식

이 연구는 단일기관 무작위배정 이중맹검 임상시험으로 스크리닝을 통해 선발된 대상자는 4주 분량의 임상시험용 의약품을 세 차례 처방받아 총 12주간 약물을 복용한다. 시험 실시기관은 동국대학교 한방병원으로, 본 연구는 IRB 심의 승인을 받았고(심의승인번호: DUIOH 2020-07-003-004), CRIS에 프로토콜 등록 예정이며 의약품임상시험 관리 기준에 따라 시행한다(Table 1).

2) 무작위배정 및 눈가림법

대상자 배정은 확률화 블록 계획법(randomized block design)으로 하며 무작위 배정 시 층화(stratification)는 시행하지 않는다. *BTS*와 *DST*는 동일한 성상(과립제)을 유지하고 무작위번호만 기재된 라벨을 부착해 연구대상자, 시험자, 모니터 요원과 관리약사를 눈가림한다.

본 임상시험에서는 군별 배정비율이 1:1로 무작위 배정표는 임상시험에서 사용되는 중재 및 평가와 독립적인 의학통계학자가 미리 생성된 난수표를 근거로 *BTS* 투여군과 *DST* 투여군에 할당하여 무작위배정 담당자에게 전달한다.

무작위 배정표에 따른 연구대상자별 고유코드는 사전에 작은 봉투에 담아 밀봉하며 라벨 기재는 군별로 차이가 없게 한다. 고유코드의 할당 내역은 임상시험 관리자의 눈가림담당자가 관리하며, 중대한 이상반응 발생으로 부득이하게 해당 코드 열람이 필요한 경우를 제외하고는 임상시험이 완전히 종료될 때까지 공개하지 않는다.

무작위배정 담당자는 무작위로 배정된 고유번호를 한 약에 표시하여 병원으로 전달한다. 담당자는 임상시험에서 사용되는 중재 및 평가와 독립적이며 특별한 사유가 없는 한 해당 정보를 임상시험이 완료될 때까지 공개하지 않는다.

모든 선정/제외 조건을 충족하는 대상자들은 번호순서에 따라 미리 생성된 무작위 배정표대로 시험군에 배정한다. 관리약사는 선정된 고유번호에 따라 순차적으로 연구대상자에게 약을 지급하며 한약의 결손 및 파손 시에는 고유코드별 여분을 사용함으로써 눈가림을 유지한다.

3) 시험군 처치

시험에 참여한 참여자들은 시험군에 무작위로 배정되며 식이 지침을 교육받는다. 1일 섭취량은 대상자의 체중

Table 1. Clinical Trial Schedule

Visit	Visit 1 (-week 2) Screening	Visit 2 (week 0)	Visit 3 (week 4)	Visit 4 (week 8)	Visit 5 (week 12)
Informed consent	●				
Demographic investigation	●				
Past history investigation	●				
Drug administration history	●	●	●	●	●
Vital signs	●	●	●	●	●
Electrocardiogram	●				●
Height measurement	●				
Weight measurement	●	●	●	●	●
Waist circumference measurement	●	●	●	●	●
Bioelectrical impedance analysis	●	●	●	●	●
Clinical laboratory examination/Pregnancy test	●				●
Liver & Renal function test	●				●
Lipid panel test	●				●
Insulin test	●				●
Immune function test	●				●
Genetic test (serum)	●				
Inclusion/Exclusion criteria	●				
Random allocation		●			
Medication dispense		●	●	●	
Stool sample acquisition		●			●
Obesity pattern identification questionnaire		●			
Korean obesity-related quality of life questionnaire		●			●
Food frequency questionnaire		●	●	●	●
3-day dietary recall		●			●
Adverse events		●	●	●	●
Medication compliance assessment			●	●	●

1 kg당 20~25 kcal로 조절하여 유지하고, 식이 분석 전문가의 식이 패턴 분석을 위해 시험약 복용 전과 후에 방문 전 3일간 섭취한 음식에 대한 식사일기를 제출한다. 연구 결과에 영향을 미칠 가능성이 있는 운동요법은 따로 지시하지 않고 현재 생활을 그대로 유지하도록 한다.

(1) *BTS* 투여군

1일 3회 식전(또는 식간에) 4.0 g의 방풍통성산 과립제를 12주 동안 섭취한다.

(2) *DST* 투여군

1일 3회 식전(또는 식간에) 4.0 g의 대시호탕 과립제를 12주 동안 섭취한다.

4. 평가변수

1) 일차 유효성 평가변수

약물군 간 체중 변화량의 차이는 매 방문 시 환자의 체중을 측정해 각 시험군 사이의 체중변화량의 차이로 계산한다. 체중은 옷 착용을 최소화한 상태에서 전자체중계로 측정하며 0.1 kg 단위까지 기록한다. 시험에 참여한 대상자들의 기저 대비 12주 차의 체중 변화량의 평균값을 구하고 차이를 비교한다.

2) 이차 유효성 평가변수

(1) 체성분검사(bioelectrical impedance analysis)

최초 방문 및 4주 간격으로 총 5회 측정한다. Inbody 3.0 (Biospace, Seoul, Korea)으로 측정하며 평가변수로는

기저대비 12주차 체지방률, 근육량을 비교한다.

(2) 신체계측 및 허리둘레

방문마다 허리둘레를 측정하며 WHO 방법²⁹⁾에 따라 직립자세에서 최하위 늑골 하부와 골반 장골능과의 중간 부위(전상장골극 3 cm 상부) 둘레를 측정한다. 숙달된 동일한 측정자가 측정자 내 변이를 검증하고 동일한 줄자를 사용하여 호기 끝에 피부를 누르지 않은 상태에서 3회 연속 측정한 평균값으로 산출한다. 키는 최초 방문 시에만 측정하며 0.1 cm 단위까지 측정한다. 결과의 분석은 기저 대비 12주차 허리둘레를 비교한다.

(3) BMI의 변화

BMI는 (체중÷키²)(kg/m²)으로 산정하며, 소숫점 둘째 자리에서 반올림하여 첫째 자리까지 표기한다. 결과의 분석은 기저대비 12주차 체질량지수의 변화를 비교한다.

(4) 혈액 검사상 대사질환 관련 지표의 변화

대사질환 관련 지표는 혈액검사를 통해 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방을 측정하여 기저 대비 12주차의 수치를 비교한다.

(5) 인슐린 및 인슐린 저항성 측정

혈액검사서 공복혈당 및 공복 인슐린 농도를 측정하여 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) 지수를 $HOMA-IR = \text{fasting insulin (uIU/mL)} \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$ 공식으로 구한다. 결과의 분석은 기저대비 12주차의 인슐린 수치 및 HOMA-IR 지수를 비교한다.

3) 탐색적 평가변수

- (1) 3일 식사기록법(3-day dietary recall): 시험약 투약 전과 12주차에 방문 전 3일간의 식이 섭취량(총 섭취열량 및 탄수화물, 단백질, 지방의 섭취량) 변화를 비교한다.
- (2) 식품섭취빈도조사지(food frequency questionnaire): 시험약 투약 전과 시험 12주차에 대상자의 식품섭취빈도를 비교한다.
- (3) 한국형 비만 관련 삶의 질 설문: 시험약 투약 전과 시험 12주차에 총점을 비교한다.

- (4) 장내미생물 분석: 시험약 투약 전과 시험 12주차에 장내미생물 변화를 평가한다.
- (5) 면역 기능 검사: 시험 시작 2주 전 스크리닝 방문 시와 시험 12주차에 면역세포 분석을 위한 채혈을 시행하고 면역세포의 양 측정, B세포와 T세포 증식 측정 및 염증성 사이토카인 분석을 시행한다.
- (6) SNP 분석: 시험 시작 2주 전 스크리닝 방문 시 채혈하여 비만 및 대사질환 관련 SNP를 평가한다.

4) 안전성 평가변수

- (1) 혈압 및 맥박: 매 방문마다 혈압(수축기, 이완기)과 심박수를 측정하며, 혈압 및 심박수는 10분 이상 안정을 취한 후 앉은 상태에서 측정한다. 활력 징후는 스크리닝 및 시험 시작 후 매일 일정한 시간에 1회 평가한다.
- (2) 심전도: 안전성 평가를 위한 심전도 검사는 스크리닝 및 시험 시작 12주차 방문 시 시행하며 심전도 검사실에서 측정한다. 전문가의 판독을 받아 이상 여부를 판단한다.
- (3) 간 기능검사 및 신장 기능검사: 스크리닝 및 시험 시작 12주차에 방문하여 채혈검사를 통해 간 기능 및 신장 기능을 평가한다.

5) 복약 순응도 평가

약물 복용 기간에 임상시험자는 대상자가 약물을 제대로 복용했는지 매 방문 시 남아있는 시험약의 개수를 확인한다. 임상시험자는 대상자의 약물 복용 여부를 확인하도록 하고, 방문 시 남은 약을 수거한다. 최종 평가 시점에서 복약 순응도가 80% 미만인 대상자는 임상시험 대상자에서 탈락 처리한다.

5. 통계분석

모든 통계분석은 양측검정을 원칙으로 하며 유의수준은 5%로 설정한다. 결측값은 이전 마지막 관측치(last observation carried forward)로 대체한다. 분석 도구는 통계 프로그램 IBM SPSS Statistics version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 또는 R version 3.6.3 (The R project for Statistical Computing; Bell Laboratories, Murray Hill, NJ, USA)를 사용한다.

1) 인구학적·사회학적 자료 및 기타 치료 전 대상자 특성

인구학적·사회학적 특성과 치료 전 대상자 특성에 대한 요약 통계를 치료군 별로 제시한다. 변수에 관한 치료군 별 비교는 연속형 자료에서는 평균 및 표준편차를 제시하고, 분산분석(analysis of variance) 혹은 Kruskal-Wallis 검정을 이용하여 분석한다. 필요에 따라 95% 신뢰구간을 제시한다. 범주형 자료일 경우 빈도 및 백분율을 제시하고, 카이제곱검정 또는 Fisher의 정확검정을 이용하여 분석한다. 필요한 경우 두 군간 유의한 차이가 있는 기초정보는 이질성을 보정하기 위해 유효성 분석에서 보정하여 분석할 수 있다.

2) 유효성 평가 변수의 통계분석 및 평가

(1) 1차 유효성 평가 변수

1차 유효성 평가 변수는 약물군 간 체중변화량의 평균으로 *BTS* 투여군과 *DST* 투여군에서의 투약 전 대비 시험 시작 12주차에 체중 변화량의 평균을 검정한다. 귀무가설은 ‘두 시험군의 투여 전후 체중변화량 평균에 차이가 없다’, 대립가설은 ‘두 시험군 사이에 투여 전후 체중 변화량의 평균에 차이가 있다’로 설정한다.

투약 전 대비 시험 시작 12주차에 체중 변화량의 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값 등을 군별로 제시하고, 치료군을 요인으로, 투약 전의 체중을 공변량으로 하는 공분산분석(analysis of covariance)를 실시하여 군간 비교한다. 필요에 따라 인구학적·사회학적 특성과 약물 투여 전 대상자의 특성 중 각 군간 차이가 나는 변수 또는 체중 변화에 영향을 줄 수 있는 변수를 공변량으로 보정한다.

(2) 2차 유효성 평가 변수

2차 유효성 평가항목인 체지방률, 근육량, 허리둘레, BMI, 대사 관련 질환 지표(총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 중성지방), HOIMA-IR 지수, 인슐린 수치와 탐색적 평가 변수인 식이 섭취량(총 섭취열량, 탄수화물, 단백질, 지방), 식품섭취 빈도, 한국형 비만 관련 삶의 질 및 장내미생물 분석, 면역기능 검사, SNP 검사에 대하여 1차 유효성 평가 변수와 동일한 방법으로 분석한다. 추가로 평가 변수가 범주형 변수일 경우 카이제곱검정 또는 Fisher의 정확검정을 이용하여 분석한다. 또한 각 군 내에서의 치료 전후 측정값의 차이를 분석하기 위하여 1, 2차

유효성 평가 변수에 대하여 대응표본 T 검정을 이용한다. 또한 인구학적·사회학적 특성 및 치료 전 대상자 특성에 따라 소그룹 분석을 할 수 있고 필요에 따라 비모수 검정을 시행할 수 있다.

6. 연구 중지, 탈락기준

임상시험 도중 언제라도 임상시험 대상자는 자발적으로 임상시험 참여를 철회하거나 시험자 판단에 의해 중도 탈락할 수 있다. 아래 조건의 하나라도 해당하는 자는 연구책임자 또는 담당자의 판단에 의해 연구에서 중도 탈락한다. 임상시험에서 시험약 투여 또는 관찰이 중단되거나 임상시험 대상자가 이탈한 경우 시험자는 임상시험 대상자 조기 탈락의 주요 원인을 평가하여 임상시험 종료 증례기록지에 해당 정보를 기록한다.

- 1) 투여 전 검사에서 발견치 못한 전신 질환이 발견된 대상자
- 2) 전체 시험약 복용 순응도가 80% 미만인 경우
- 3) 시험자나 대상자가 시험계획을 위반하여 시험의 지속이 어려운 경우
- 4) 임상시험기간(스크리닝 이후의 모든 기간)에 담당자의 지시 없이 시험 결과 판정에 영향을 미칠 수 있는 전문의약품이나 일반의약품을 복용한 경우
- 5) 대상자의 추적관찰이 불가능한 경우
- 6) 연구 기간에 규칙적인 운동 요법(피트니스, 수영 등)을 시작한 경우
- 7) 담당자가 시험 진행에 적합하지 못하다고 판단하는 경우

7. 이상반응

1) 이상반응의 정의

이상반응은 임상시험 중 임상시험 대상자에게 발생하는 바람직하지 않고 의도되지 않은 증후, 증상, 질병을 말하며, 해당 임상시험에 사용된 치료법과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 대상자의 활력 징후 측정, 임상시험 연구담당자의 자타각적 증상에 대한 검진, 이상반응 모니터링을 통해 조사하고, 임상 연구책임자가 대상자에게 임상적으로 유의한 증상 및 변화가 있다고 판단되는 경우 이상반응으로 판단한다. 모든 이상반응의 발생, 평가, 조치 등은 증례기록지에 기록한다.

2) 중대한 이상반응의 정의

중대한 이상반응은 임상시험에 사용한 약물투여로 인해 발생하는 이상반응 중에서 다음 항목 중 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다: 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원 기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 의미 있는 불구나 기능 저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우

3) 이상반응의 중증도 기준

- (1) 경증(mild): 임상시험 대상자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 임상시험 대상자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- (2) 중등도(moderate): 임상시험 대상자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우
- (3) 중증(severe): 임상시험 대상자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

4) 시험치료법과의 인과관계 평가

이상반응 발현 시 약물치료와의 관련성 여부는 시험자가 다음 기준에 의하여 평가하며 시험자의 의견을 기술한다.

- (1) 관련성이 명백함(definitely related >90%)
 - 약물치료와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
 - 이상반응이 다른 어떤 이유보다 약물치료에 의해 가장 개연성이 있게 설명되는 경우
 - 약물치료 중단으로 이상반응이 사라지는 경우
 - 재치료(rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우
 - 약물에 대해 기존에 알려진 정보와 이상반응이 일관된 양상을 보이는 경우
- (2) 관련성이 많음(probably related >70%)
 - 약물치료와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
 - 이상반응이 다른 원인보다 약물치료로 더욱 개연성이 있게 설명되는 경우
 - 약물치료 중단으로 이상반응이 사라지는 경우

(3) 관련성이 의심됨(possibly related =50%)

- 약물치료와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우
- 이상반응이 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 약물치료에 기인한다고 판단되는 경우
- 약물치료 중단으로(시행된 경우) 이상반응이 사라지는 경우

(4) 관련성이 적음(probably not related <30%)

- 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있는 경우
- 약물치료 중단결과(시행된 경우)가 음성이거나 모호한 경우
- 재치료(시행된 경우) 결과가 음성이거나 모호한 경우

(5) 관련성이 없음(definitely not related <10%)

- 약물치료와 이상반응 발현 간의 시간적 순서가 타당하지 않은 경우
- 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

(6) 평가 불가능(unknown) Not assessable

8. 모니터링

임상시험 모니터링은 한국한의학연구원에서 지정한 모니터 요원에 의해 정기적인 임상시험 실시기관 방문 혹은 전화로 실시할 수 있다. 방문 시 모니터 요원은 기본적으로 임상시험 대상자 기록 원본, 시술관리 기록, 자료 보관(연구 파일) 등을 확인한다. 또한 모니터 요원은 임상시험 진행과정을 잘 살피고, 문제가 있을 경우 시험자와 상의한다. 이들 방문의 적절한 시간은 시험자와 모니터 요원이 협의하여 배분한다. 또한 시험자는 임상시험 관리기준 및 시행규칙에 정의된 것과 같이 모니터 요원이 중례 기록서에 기재된 자료들을 확인할 수 있는 임상시험 대상자의 근거문서 및 임상연구 기본문서를 볼 수 있도록 해주어야 한다.

9. 자료 관리 및 접근성

연구 참여기록과 의무기록 등을 포함한 피험자의 개인 정보는 피험자 또는 피험자 대리인이 서명한 동의서에 의하여 자료 열람이 허용되며 임상시험 책임자, 임상시험 담당자, 모니터 요원, 점검 요원, 임상시험심사위원회 등

정보 검토를 담당하는 관련자에게만 제공되도록 관리한다. 임상시험심사위원회를 포함한 관련 기관은 피험자의 자료를 열람하여 확인하고 복사할 수도 있으나 신원을 파악할 수 있는 기록은 암호화되어 제공한다. 또한 임상시험의 결과가 출판될 경우에도 신상정보는 비밀상태로 유지한다.

고찰

본 연구는 단일기관에서 이중맹검, 피험자 무작위배정을 통해 *BTS*와 *DST*를 12주간 투약하는 임상시험에 대한 프로토콜로 두 약물의 항비만효과를 비교하고 약물 반응군과 비반응군의 차이를 혈액, 유전체, 장내미생물, 면역기능 지표 등에서 다각적으로 분석해보고자 한다.

비만은 일반적으로 키에 비해 체중이 과도한 것으로 정의하며 섭취한 에너지에 비해 소비되는 에너지가 적을 때 발생하지만 SNP, 장내미생물 불균형, 대사장애, 만성염증과 같은 면역기능 이상 등의 병인들이 복잡하게 관여하여 발현한 결과로 만성질환으로 여겨진다¹⁾.

비만이 열량 섭취 억제, 열 발산 촉진, 지방세포 분해에 관여하는 SNP 발생과 관련 있음이 다수의 연구를 통해 밝혀졌다^{30,31)}. SNP가 성인과 소아에서 BMI 분포에 27-30% 정도 기여하고 있다는 결과를 통해 유전가능성이 제시되었다^{32,33)}. 국내에서 비만환자를 대상으로 방기황기탕을 투약한 무작위배정 이중맹검 위약-대조군 임상시험에서 비만 관련 SNP에 따른 약물 반응을 비교하고자 했으나 뚜렷한 경향성이 관찰되지 않았고³⁴⁾, 이외에 한약을 투여했을 때 SNP에 따라 치료 효과에 차이가 있는지 살펴본 연구는 많지 않은 실정으로 추후 연구가 필요하다.

최근에는 인간 장내 미생물총(microbiota)이 체내 에너지 대사에 영향을 미쳐 비만과 관련성이 있고, 비만한 사람과 정상인의 미생물총에 차이가 있다는 다수의 연구가 보고되었다³⁵⁻³⁸⁾. 한약 투여가 장내미생물총을 변화시킨다는 임상 및 동물실험 연구도 이루어졌는데^{39,40)} 본 연구에서 사용할 시험약인 *DST*를 고지방식으로 유도한 비만 쥐 모델에 투여한 실험에서는 간에서의 지방 감소 및 인슐린 저항성 감소와 더불어 *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*과 같은 미생물총의 수치와 *Bacteroidetes/Firmicutes* 비율이 증가했고 지방 관련 유전자 표현형에도 변화가 있다고 보고하였다⁴¹⁾. 또한 고지방식으로 비만을 유도한 쥐 모델에

*BTS*를 투여한 연구에서는 *Akkermansia muciniphila*의 유의한 증가와 더불어 밀착연접과 관련된 단백질인 claudin-1의 발현 증가, 고지방식으로 유발된 염증과 당 불내성이 경감되는 효과를 관찰하였다⁴²⁾.

비만은 면역체계에도 영향을 미쳐 백혈구 수치 증가, 사이토카인 생산 이상, 염증 신호전달계의 활성화 등 선천 및 적응면역체계에 변화를 유발한다⁴⁾. 비만 상태에서 백색지방조직 주변으로 면역세포가 모이고 활성화되어 interleukin-6, tumor necrosis factor α 와 같은 염증유발 사이토카인의 발현이 전신적으로 증가하고, 이는 만성염증상태로 이어져 여러 합병증을 유발한다⁴³⁾. 한약의 비만 치료 효과에 대한 다수의 동물 및 임상 연구에서 체중감소 효과와 더불어 염증유발 사이토카인을 포함한 면역기능 이상 지표의 감소 효과를 보고하였다⁴⁴⁾.

한의 치료에서는 오장육부의 기능을 조화롭게 하여 혈액순환을 원활히 하고, 에너지 소모를 늘리고, 불균형한 면역상태를 개선하며, 배설기능을 적절히 조절해 비만을 치료하고자 한다. 변증에 따라 다양한 한약 처방을 사용할 수 있다는 장점이 있으나 처방의 다양성으로 인해 대규모 임상 연구 시행에 어려움이 있으며 반응군과 비반응군의 차이에 대한 충분한 근거 마련이 필요하다. 본 연구에서는 무작위배정 이중맹검 임상 연구를 통해 *BTS*와 *DST*를 복용한 비만 환자의 체중감량 효과를 비교하고, 약물 반응군과 비반응군의 차이를 혈액검사 지표, 장내미생물, SNP, 면역지표에서 다각적으로 분석할 것이다. 이를 통해 한의 비만 치료에 대한 보다 체계적인 근거를 마련하고 더욱 정밀한 처방 선택을 가능하게 하고자 한다.

References

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 ; 33(7) : 673-89.
2. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013 ; 11(9) : 639-47.
3. Koeppen-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 ; 25(6) : 838-44.
4. de Heredia FP, Gomez-Martinez S, Marcos A. Obesity,

- inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2012 ; 71(2) : 332-8.
5. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD health statistics 2020 [Internet]. Paris : OECD; 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-data.htm>.
 6. Kim SJ, Cho KW, Oh CS, Lee SM. Gender Differences in Obesity-related Socioeconomic Costs. *J Health Info Stat.* 2020 ; 45(2) : 181-190.
 7. Tanaka K, Nakanishi T. Obesity as a risk factor for various diseases: necessity of lifestyle changes for healthy aging. *Appl Human Sci.* 1996 ; 15(4) : 139-48.
 8. Cowburn G, Hillsdon M, Hankey CR. Obesity management by life-style strategies. *Br Med Bull.* 1997 ; 53(2) : 389-408.
 9. Kim MK, Lee WY, Kang JH, Kang JH, Kim BT, Kim SM, et al. 2014 clinical practice guidelines for overweight and obesity in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014 ; 29(4) : 405-9.
 10. Seo MH, Lee WY, Kim SS, Kang JH, Kang JH, Kim KK, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the management of obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr.* 2019 ; 28(1) : 40-5.
 11. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 ; 14(3) : 160-9.
 12. Kim MK, Kim CS. Recent advances in anti-obesity agents. *The Korean Journal of Medicine.* 2018 ; 93(6) : 501-8.
 13. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014 ; 311(1) : 74-86.
 14. Severin R, Sabbahi A, Mahmoud AM, Arena R, Phillips SA. Precision medicine in weight loss and healthy living. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019 ; 62(1) : 15-20.
 15. Yanovski SZ, Yanovski JA. Toward precision approaches for the prevention and treatment of obesity. *JAMA.* 2018 ; 319(3) : 223-4.
 16. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the frontier of personalized medicine. *Mayo Clin Proc.* 2017 ; 92(12) : 1855-64.
 17. Xu L, Zhao W, Wang D, Ma X. Chinese medicine in the battle against obesity and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018 ; 9 : 850.
 18. Sui Y, Zhao HL, Wong VC, Brown N, Li XL, Kwan AK, et al. A systematic review on use of Chinese medicine and acupuncture for treatment of obesity. *Obes Rev.* 2012 ; 13(5) : 409-30.
 19. Hasani-Ranjbar S, Nayeji N, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World J Gastroenterol.* 2009 ; 15(25) : 3073-85.
 20. Han KS, Lee MJ, Kim H. Systematic review on herbal treatment for obesity in adults. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation.* 2016 ; 26(4) : 23-35.
 21. Park WH, Cha YY, Song YK, Park TY, Kim HJ, Chung WS, et al. The review on the study of oriental obesity pattern identification: focused on Korean research papers. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation.* 2014 ; 24(2) : 83-93.
 22. KIOM. Obesity Korean medicine clinical practice guideline. Seoul : Elsevier Korea. 2016 : 57-170.
 23. Park SA, Bang KS, Chang YN, Lee JH, Lee JH, Jin JS. A review on pharmacological properties of Bangpungtongsung-san in obesity. *The Korean Medicine Society for the Herbal Formula Study.* 2014 ; 22(2) : 25-34.
 24. Choi EM, Ryu EK. Effects of Bang-Pung-Tong-Seoung-San on obese patients. *Journal of Korean Medicine for Obesity Research.* 2001 ; 1(1) : 69-77.
 25. Hioki C, Yoshimoto K, Yoshida T. Efficacy of bo-fu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 ; 31(9) : 614-9.
 26. Song MY, Kim EK, Kong JC, Lee JH, Shin BC, Kwon KB. Inhibitory effect of Daesiho-tang(Dachaihu-tang) extracts on high-fat diet-induced obesity. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation.* 2008 ; 18(3) : 41-9.
 27. Park JH, Lee MJ, Kim HJ, Hong SW, Lee DK, Yoo JW, et al. Efficacy and adverse events of Bangpungtongseong-san (Bofutsusho-san) and Bangkihwangki-tang (Boiogiot-tang) by oriental obesity pattern identification on obese subjects: randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation.* 2011 ; 21(2) : 265-78.
 28. Han K, Kwon O, Park HJ, Jung SY, Yang C, Son CG.

- Effect of Daesiho-tang on obesity with non-alcoholic fatty liver disease: a study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Trials*. 2020 ; 21(1) : 128.
29. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva : World Health Organization. 2011.
 30. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*. 2007 ; 29 : 49-61.
 31. Song HO, Kim SS. A literature review of single nucleotide polymorphisms in obesity genes. *Journal of Korean Medicine for Obesity Research*. 2004 ; 4(1) : 139-60.
 32. Llewellyn CH, Trzaskowski M, Plomin R, Wardle J. Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2013 ; 37(11) : 1506-9.
 33. Yang J, Bakshi A, Zhu Z, Hemani G, Vinkhuyzen AA, Lee SH, et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet*. 2015 ; 47(10) : 1114-20.
 34. Park JH, Shambhunath B, Lim CY, Kim H. Impact of GNB3, ADRB3, UCP2, and PPAR γ -Pro12Ala polymorphisms on Boiogito response in obese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Korean Medicine for Obesity Research*. 2012 ; 12(2) : 28-43.
 35. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020 ; 74(9) : 1251-62.
 36. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JJ. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 ; 102(31) : 11070-5.
 37. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018 ; 39(2) : 133-53.
 38. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016 ; 130(12) : 943-86.
 39. Lu YM, Xie JJ, Peng CG, Wang BH, Wang KC, Li LJ. Enhancing clinical efficacy through the gut microbiota: a new field of traditional Chinese medicine. *Engineering*. 2019 ; 5(1) : 40-9.
 40. Liu J, Yue S, Yang Z, Feng W, Meng X, Wang A, et al. Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism. *Pharmacol Res*. 2018 ; 134 : 40-50.
 41. Hussain A, Yadav MK, Bose S, Wang JH, Lim D, Song YK, et al. Daesiho-tang is an effective herbal formulation in attenuation of obesity in mice through alteration of gene expression and modulation of intestinal microbiota. *PLoS One*. 2016 ; 11(11) : e0165483.
 42. Fujisaka S, Usui I, Nawaz A, Igarashi Y, Okabe K, Furusawa Y, et al. Bofutsushosan improves gut barrier function with a bloom of *Akkermansia muciniphila* and improves glucose metabolism in mice with diet-induced obesity. *Scientific Reports*. 2020 ; 10(1) : 5544.
 43. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 ; 280(5) : E745-51.
 44. Liu Y, Sun M, Yao H, Liu Y, Gao R. Herbal medicine for the treatment of obesity: an overview of scientific evidence from 2007 to 2017. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017 ; 2017 : 8943059.