

SOUTH BAYLO UNIVERSITY

Efficacy and Safety of Oriental and Western Anti-obesity Drugs:

A Systematic Review and Meta-Analysis

한·양방 비만 치료제의 유효성과 안전성에 대한 체계적 고찰 및 메타분석

by

Yisung Lee

**A RESEARCH PROJECT SUBMITTED
IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE**

Doctor of Acupuncture and Oriental Medicine

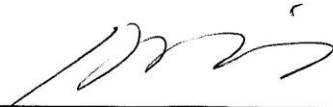
LOS ANGELES, CALIFORNIA

MARCH 2018

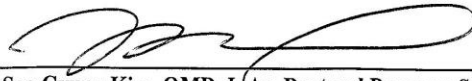
DISSERTATION OF YISUNG LEE
APPROVED BY RESEARCH COMMITTEE



Shan Qin Cui, OMD, L.Ac, Professor



Suhkyung D. Kim, MD, OMD, L.Ac, Professor



Soo Gyung Kim, OMD, L.Ac, Doctoral Program Student Advisor



Seong Hwa Hue, DAOM, L.Ac, Doctoral Clerkship Coordinator



Joseph H. Suh, Ph.D, OMD, L.Ac, Professor / Doctoral Research Coordinator

South Baylo University

Los Angeles, California

March 15, 2018

Copyright

by

Yisung Lee

2018

**Efficacy and Safety of Oriental and Western Anti-obesity Drugs:
A Systematic Review and Meta-Analysis**

한·양방 비만 치료제의 유효성과 안전성에 대한 체계적 고찰 및 메타분석

Yisung Lee

South Baylo University at Los Angeles, 2018

Research Advisor: Sun Wook Kim, OMD, L.Ac.

ABSTRACT

The prevalence of obesity is increasing worldwide resulting in an association with premature death and multiple morbidities including cardiovascular diseases and cancers. In response to this trend, the importance of pharmacological treatment for obesity has been constantly emphasized. The aim of this study was to establish clinical evidence for the efficacy and safety of the herbal decoctions that has been used for weight loss comparing with the Western anti-obesity drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration. In the present study, we conducted a systematic review using standard methodologies to search, review, analyse, and synthesize published data on the efficacy and safety of weight loss medications used in the fields of Oriental and Western medicine. A total of 8 electronic databases, including English, Korean, Chinese, and Japanese, were searched up to 31 December 2017 with predetermined search terms to find randomized, placebo-controlled trials for currently used obesity medications that had outcomes

including weight loss and adverse events. A total of 47 documents (31 papers in Western and 16 papers in Oriental medicine) were selected according to the set conditions. From this, we could extract relevant data for qualitative and quantitative analyses of the 8 drug groups (5 Western and 3 Oriental drug groups). A meta-analysis for those groups showed that the pooled random-effects estimate of the mean weight loss for Western and Oriental anti-obesity drug-treated patients compared with placebo recipients were -4.43 kg (95% CI, -4.44 to -4.42 kg) and -1.20 kg (95% CI, -1.23 to -1.16 kg), respectively, showing significant efficacy for both of them. Additionally, Western and Oriental drugs exhibited respective relative risk (RR) of adverse events of 1.26 and 1.37, meaning relatively safe. In conclusion, Oriental anti-obesity drugs have similar efficacy and safety as Western drugs, although more extensive long-term clinical trials for Oriental agents are required.

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT	i
LIST OF TABLES	iv
LIST OF FIGURES	v
ACKNOWLEDGEMENT	vii
I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIVES	4
III. LITERATURE REVIEW	5
IV. MATERIALS AND METHODS	18
V. RESULTS AND DISCUSSION	23
VI. CONCLUSION	50
REFERENCES	51
APPENDICES	68

LIST OF TABLES

Table 1. Levels of Evidence for Therapeutic Studies	6
Table 2. Drugs with U.S. FDA-Approved Indication for Long-term Obesity Treatment	13
Table 3. Jadad Scale for Assessing the Quality of Trial Reports	22
Table 4. Studies Included in Systematic Review for Western Anti-obesity Agents	26
Table 5. Studies Included in Systematic Review for Oriental Anti-obesity Agents	29
Table 6. Summary of Findings regarding Weight Loss and Adverse Events of Western Anti-obesity Agents	39
Table 7. Summary of Findings regarding Weight Loss and Adverse Events of Oriental Anti-obesity Agents	45

LIST OF FIGURES

Figure 1. PRISMA 2009 flow diagram: flow of information through the different phase of a systematic review.	20
Figure 2. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Orlistat.	31
Figure 3. Relative risk of adverse events associated with Orlistat therapy.	32
Figure 4. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Phen/TPM.	33
Figure 5. Relative risk of adverse events associated with Phen/TPM therapy.	33
Figure 6. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Lorcaserin.	34
Figure 7. Relative risk of adverse events associated with Lorcaserin therapy.	35
Figure 8. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Nal/Bup.	36
Figure 9. Relative risk of adverse events associated with Nal/Bup therapy.	36
Figure 10. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Liraglutide.	37
Figure 11. Relative risk of adverse events associated with Liraglutide therapy.	38
Figure 12. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with TMFs.	40

Figure 13. Relative risk of adverse events associated with TMFs therapy.	41
Figure 14. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with NMFs.	42
Figure 15. Relative risk of adverse events associated with NMFs therapy.	42
Figure 16. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with FWMs.	43
Figure 17. Relative risk of adverse events associated with FWMs therapy.	44

ACKNOWLEDGEMENT

SBU의 교수님들과 동료, 선후배님들에게 감사를 드립니다. 그들로 인하여 방대한 한의학에 대한 막막한 탐구의 과정이 행복한 기억으로 남을 수 있었습니다. 지도교수님과 심사위원 교수님들께 마음으로부터의 감사를 전합니다. 가르치심과 기대에 부응하는 한의학도로 살기 위해 최선을 다하겠습니다. 저에게 주어지는 이 학위의 영예는 마땅히 모두 아내에게 돌려져야 합니다. 그녀는 하늘로부터 주어진 가장 귀한 선물입니다.

I. INTRODUCTION

비만은 에너지의 섭취와 소비 사이의 불균형으로 인한 체내의 지방축적 현상으로서, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 종양 등 다양한 만성 질환의 위험 인자로 알려져 있다^{1,2)}. 비만은 유병률, 발병률, 경제적 효과 등의 관점에서 중대한 위협이 되는 국가적 보건 과제로 인식되고 있으며 그 심각성은 지속적으로 증가하고 있다. 예를 들어, 2008년에 이미 미국 성인 인구의 68%가 비만 또는 과체중으로 조사되었으며, 2014년 통계에 의하면 세계 인구의 30%에 달하는 21억 명이 비만 또는 과체중으로 분류되고 있고, 모든 죽음의 약 5% 정도가 비만에 의한 것으로 평가되고 있다^{3,4)}. 또한 비만의 발생률이 현재와 같은 추세로 증가한다면 2030년까지는 전 세계 성인 인구의 약 50% 가량이 비만 또는 과체중으로 진단될 것으로 추정되고 있다⁵⁾.

비만에 대한 적극적인 치료는 비만으로 인한 합병증을 의미있게 낮추는 것으로 보고되고 있다. 자발적 체중 감량을 통하여 여러 질환의 이환률과 사망률이 효과적으로 감소하는 것이 확인되고 있으며, 체중의 5-10% 만 감량하여도 심혈관계 질환의 위험도가 현저히 낮아진다고 보고되고 있다^{6,7)}. 그렇기에 다양한 식이요법과 운동요법을 통한 비만 치료들이 시도되고 있으나, 그 효과는 비교적 단기에 그쳐 약 3분의 2 가량이 1년 내에 본래의 체중으로 돌아가며 5년 내에는 거의 모든 경우에 원상 회복되는 것으로 보고되고 있다^{8,9)}.

따라서 비만도가 높거나 비만의 합병증을 가진 환자를 대상으로 약물요법

이나 수술 등의 적극적 개입을 진행하여 비만 치료의 효율성과 지속성을 높이려는 시도가 계속되어 왔다¹⁰⁾. 고도 비만 환자에 대하여 위장우회로를 형성하는 수술적 처치인 *Bariatric surgery*는 단일 요법으로는 가장 효과적인 치료 결과를 보이며 동시에 당뇨병환자의 혈당 조절에도 긍정적 영향을 미치므로 대상이 되는 환자에게는 시행이 권장되고 있으나, 수술 후 장·단기적인 합병증이 상당수 보고되고 있기 때문에 선별적인 소수의 중증 환자에게만 시행되고 있는 실정이다¹¹⁾. 약물 치료는 중추신경계에 개입하여 음식섭취의 감소와 대사율의 증가를 유도하는 방법과, 위장관계에 개입하여 지방이나 탄수화물의 흡수억제와 포만감의 증대를 만드는 방법으로 대별될 수 있다¹²⁾. 다양한 약들이 비만의 치료에 시도되고 개발되었으나 현재까지 U.S. Food and Administration (FDA) 의 승인을 받은 양방 비만치료제는 소수에 불과하며, 특히 6개월 이상의 장기간 동안 처방되어 사용 가능한 약물은 극히 제한적인 상황이다. 따라서 최근에 여러가지 연구 결과들이 나오고 있는 한방 약물들의 비만 치료 효과와 안전성에 대한 의료계의 관심이 꾸준히 증가하고 있다¹³⁾.

한의학적인 비만치료는 기본적으로 오장육부의 기능을 조화롭게 하여 혈액순환과 에너지 소모, 배설의 역할을 적절하고 균형있게 만드는 것을 목표로 하며, 이에 따라 환자의 상태에 대한 변증을 기반으로 다양한 방제들이 처방되고 있다¹⁴⁾. 현재적으로 사용되는 한의학적 변증 기준으로는 한국한의학 연구원에서 제시한 간울, 식적, 양허, 비허, 담음, 어혈의 6가지 유형이 대표적이며 그에 따른 표준 처방들이 제안되고 있으나, 아직 충분한 임상 연구를 통한 표준화가 이루어

지지는 못하고 있는 것이 사실이다¹⁵⁾. 한방 임상 현장에서의 비만치료는 상당한 빈도로 이루어지고 있고 대부분의 치료에 방제의 처방이 포함되어 있으며 환자들의 만족도도 꽤 높은 것으로 회자되고 있으나, 많은 논문들이 증례보고 수준에 그치고 무작위 대조군에 대한 실험 결과들도 표본수의 부족으로 인한 한계를 노정하고 있어 한방 약물 처방을 통한 비만 치료의 근거중심적 지침이 미비한 실정이다¹⁶⁾.

이에 본 연구는 현재까지 수행된 한·양방 비만치료제에 대한 무작위 대조군 임상시험들을 체계적 문헌고찰의 형태로 망라하고, 추출된 자료들에 대한 정성적, 정량적 분석을 통해 실험적 유의성이 보다 높은 종합적 결과를 도출하여, 각 약물별 유효성과 안전성을 평가하고자 한다. 이를 통하여 양방 비만치료제에 대비한 한방 비만치료제의 효능과 장기 사용시의 안전성을 평가함으로써 임상 현장에서의 적용 가능성을 탐색하고 향후 한방 비만치료제의 연구 방향성을 제시하고자 한다.

II. OBJECTIVES

본 연구는 비만 치료에 사용되는 주요 한방 약물과 양방 약물의 효과와 부작용에 대한 연구로서, 무작위 대조군 실험에 의해 도출된 비만의 약물치료 결과들을 체계적으로 고찰하여 양방 비만치료제에 대비한 한방 비만치료제의 유효성과 안전성을 확인하는 것을 목적으로 한다.

본 연구의 수행을 위한 세부 목표는 다음과 같다:

1. 무작위 대조군 임상시험의 체계적 고찰을 통해 한·양방 비만치료제의 효과와 부작용에 대한 현재까지의 연구 성과를 정성적으로 분석 평가
2. FDA의 승인을 받아 비만의 치료에 사용되는 양방 약물들의 위약 대비 체중감량 효과와 약물 부작용에 대한 메타분석
3. 임상에서 비만의 치료에 빈용되는 한방 약물들의 위약 대비 체중감량 효과와 약물 부작용에 대한 메타분석
4. 한방 비만치료제와 양방 비만치료제의 유효성과 안전성을 근거중심 의학의 관점에서 비교 평가

III. LITERATURE REVIEW

3.1. 체계적 문헌고찰

3.1.1. 체계적 문헌고찰의 개념

체계적 문헌고찰(Systematic review)은 특정한 연구 질문에 답하기 위하여 미리 규정된 적정성 기준에 부합하는 모든 실험적 증거들을 수집 분석하려 시도하며, 그 과정에서 편향 오류를 최소화하여 실제적 의미를 가지는 결론을 도출할 수 있도록 명확하고 체계적인 방법을 사용하여 연구하는 것을 말한다¹⁷⁾.

체계적 문헌고찰은 특정 분야의 전문가가 특정 연구 질문에 대한 그간의 연구들을 분석하여 방법론적으로 강력한 종합적 데이터를 제공하며, 이를 통하여 임상가들이 실제로 적용 가능한 사전 검증된 근거 중심적 결론을 최단시간 내에 얻을 수 있도록 하는 강점이 있어 최근 의료 현장에서 그 중요성이 점점 증가하고 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

3.1.2. 근거중심의학에서의 근거수준

근거중심의학(Evidence-based medicine)은 개별 환자의 진료를 위한 의사 결정 과정에서 성실하고 체계적이며 사려깊은 노력을 통하여 현재 시점에서 채택 가능한 최선의 근거를 사용하는 것을 말한다²¹⁾. 따라서 근거중심의학의 핵심 과제는 다양하게 주어지는 근거와 주장들 중에서 어떤 것이 보다 더 강력한

근거인가를 판단하는 작업, 즉 근거를 그 신빙도에 따라 분류하는 과정이 되며, 이러한 판단 체계를 근거수준(Levels of evidence)이라 표현한다²²⁾.

임상의료에서 권고되는 대부분의 근거수준은 무작위 대조군 연구 (Randomized controlled trial, RCT)를 가장 의미있는 상위 준거로 제시하며, 다양한 무작위 대조군 연구들에 대한 종합적 평가를 통한 자료 재생산 작업인 체계적 문헌고찰을 그 보다 높은 최상위 근거수준으로 인정한다^{23,24)}. Table 1은 Center for Evidence Based Medicine (CEBM)에서 제안한 치료 연구 분야에서의 근거수준 기준으로 무작위 대조군 연구들에 대한 체계적 문헌고찰을 가장 높은 근거수준 (1A)으로 제시하고 있음을 확인할 수 있다²⁵⁾.

Table 1. Levels of Evidence for Therapeutic Studies

Level	Type of Evidence
1A	Systematic review of RCTs
1B	Individual RCT (with narrow confidence intervals)
1C	All or none study
2A	Systematic review of cohort studies
2B	Individual Cohort study (including low quality RCT)
2C	“Outcomes” research; Ecological studies
3A	Systematic review of case-control studies
3B	Individual Case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control study)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology bench research or “first principles”

3.1.3. 체계적 문헌고찰의 방법

체계적 문헌고찰의 수행을 위해서 반드시 포함해야 하는 연구 과정은 자료의 출처 선별, 자료 추출, 자료의 수준 평가, 결과의 제시 및 임상과 연구에의 적용 등으로 구성된다²⁶⁾. 이 과정에서 특정 연구주제를 다루는 일차적 연구 결과물에 대한 포괄적이고 철저한 조사, 추출된 자료들에 대한 명확하고 재현가능한 기준에 따른 선별, 일차적 연구 결과물에 대한 비판적 평가, 그리고 사전에 정해진 명확한 방법에 따른 결과의 생성 등이 특히 면밀하게 수행되어야 한다²⁷⁾. 설계된 방법론에 따라 추출된 자료들은 각개의 특성에 대한 정성적 분석 뿐 아니라, 표준화를 통한 자료의 융합 과정을 거쳐 임상시험이 가지는 한계와 오차를 극복하고 실제 진료의 기준이 되는 결과를 도출하는 정량적 분석에도 활용될 수 있는데 이를 메타분석(Meta-analysis)이라 한다²⁸⁾.

3.2. 비만의 서양의학적 개념과 진단

3.2.1. 대사증후군

대사증후군(Metabolic syndrome)은 인슐린 저항성의 증가와 그에 속발되는 심혈관계 질환의 위험도 상승을 주 구성요소로 하는 대사 이상을 말한다²⁹⁾. 대사증후군을 구성하는 주요 증상들은 중심성 비만, 낮은 고밀도지단백, 높은 중성지방, 고혈압, 높은 공복 혈당 등인데, 이 중 중심성 비만이 가장 핵심적인 증상으로 평가된다^{30,31)}. 세계당뇨협회(International Diabetes Federation, IDF)가 제시한 대사증후군의 진단기준에 따르면 위 다섯가지 증상 중 중심성 비만이

필수적으로 존재하는 상태에서 나머지 네 가지 증상 중 두 가지 이상이 존재할 경우 대사증후군으로 진단한다³²⁾.

대사증후군의 치료는 식이요법 및 운동요법과 함께 약물요법을 통한 중성지방의 저하와 고밀도지단백의 상승, 혈압의 조절, 공복 혈당의 정상화 등을 시도하지만, 그 중 가장 근본적인 치료는 비만에 대한 치료를 통한 체지방의 감소로 알려져 있다^{33,34)}. 일반적으로 6 개월 내지 12 개월 동안 체중의 7-10% 정도를 감량하는 것이 현실적인 목표로 제시되고 있으며 전반적인 생활습관 변화를 동반한 상기의 감량만으로도 제 2 형 당뇨병으로의 진전 가능성이나 심혈관계 질환의 발병 위험이 현저히 감소하는 것으로 보고되고 있다³⁵⁾.

3.2.2. 비만의 서양의학적 개념

비만은 에너지 섭취의 과잉 또는 에너지 소모의 결핍으로 인하여 시간의 경과에 따라 체지방의 축적이 일어나고 그로 인해 체중이 과잉해 지는 상태로 정의할 수 있다³⁶⁾. 비만은 최근 점점 더 심각한 공중 보건 문제로 인식되고 있다. World Health Organization (WHO)는 이미 2005 년에 비만을 ‘세계적 유행’(global epidemic)으로 규정하였는데, 2005 년의 전 세계 과체중 인구는 16 억 명이며, 2015 년에는 23 억 명에 이를 것으로 발표하였다^{37,38)}.

사회적, 심리적 측면에서 많은 사람들이 비만을 미용적 문제로 생각하는 경향이 있지만, 비만은 실제로 심각한 질병 상태이며, 제 2 형 당뇨병, 고혈압, 심혈관계 질환, 호흡기 질환, 골관절염 등의 핵심적 원인이 된다³⁹⁾. 또한 비만은

다양한 암의 발생 및 경과에도 영향을 미치는데, 비만이 갱년기 여성의 유방암 발생을 포함하여 전체 암의 25% 정도에서 유발인자로 작용하며 대부분의 암 환자의 사망률을 악화시키는 것으로 보고되고 있다^{40,41)}.

3.2.3. 비만의 진단 기준

비만의 진단에 일반적으로 가장 많이 사용되는 기준은 체질량지수(Body mass index, BMI)이다. 체질량지수는 체중(kg)/신장(m)²으로 계산되며, 이에 따라 범주를 분류하여 비만의 정도를 평가하고 통계를 산출한다⁴²⁾. WHO도 체질량 지수에 따라 백인의 경우 18.5 미만은 저체중, 18.5 부터 24.9까지는 정상, 25.0 부터 29.9까지는 과체중, 30.0 부터 34.9까지는 중등도 비만, 35.0 부터 39.9까지는 고도 비만, 40 이상은 초고도 비만으로 분류하고 있다⁴³⁾. 그러나 체질량지수는 근육으로 인한 체중과 지방으로 인한 체중을 감별하지 않기 때문에 체질량지수와 지방량 간의 상관관계에 체성분 구성의 변이가 개입하는 중요한 한계가 있어 이에 대한 보정이 필요하다⁴⁴⁾.

체질량지수의 이러한 문제를 보완하고 비만과 관련한 건강 상의 위험도를 보다 효과적으로 측정하기 위하여 Waist-to-hip ratio (WHR), Waist circumference (WC), Waist-to-height ratio (WHtR) 등의 지표가 비만의 진단 지표로 사용되고 있다⁴⁵⁻⁴⁷⁾. 그러나 여러가지 실험적 연구에도 불구하고 아직 비만의 진단과 치료를 위한 단일 기준으로 삼을 만한 지표가 특정되지 못하여 각 지표가 선별적으로 사용되고 있는 실정이다⁴⁸⁾.

3.3. 비만의 동양의학적 개념과 진단

3.3.1. 비만의 동양의학적 개념

한의학에서는 비만을 비인(肥人), 고인(膏人) 등으로 표현하였는데, 기허(氣虛), 한(寒), 습(濕), 곡기승원기(穀氣勝元氣), 간위구왕(肝胃俱旺), 간위구허(肝胃俱虛), 비인사승(脾因邪勝), 담음(痰飲), 화식(華食), 삭식감미(數食甘味), 고량후미(膏粱厚味) 등이 유발 요인이 된다고 하였다⁴⁹⁾.

한방적 관점에서의 비만의 병기를 개괄하면 고량후미한 음식을 과식하거나 다식하면 비위의 운화작용을 실조케 하고, 비위의 운화기능이 실조되면 열을 발생시키며, 열이 성하면 진액을 작하는데, 음진이 모상하면 음식을 구하게 되므로 음식섭취가 왕성케 되어 비만이 되는 것으로 설명한다. 또한 기허하면 운화기능이 무력해지고 이차적으로 체내의 수액대사 기능이 실조하여 습담이 형성되는데 이것이 비만을 야기하는 것으로 본다^{50,51)}.

3.3.2. 비만의 변증

한의학에서의 비만치료는 개별 환자의 변증을 바탕으로 진행되기에 한의사의 주관적 판단에 의존하는 바가 크다. 따라서 이러한 진료의 자의성을 극복하기 위하여 한열변증, 담음변증, 어혈변증, 사상체질변증 등에 각각 특화된 설문지의 개발 등 진단의 객관화 및 표준화를 위한 다양한 연구들이 진행되고 있다⁵²⁾. 이 중 한국한의학연구원에서 개발한 한방 비만설문지는 광범위한 임상

자료를 바탕으로 비허증, 담음증, 양허증, 식적증, 간울증, 어혈증 등의 여섯 가지의 변증유형으로 진단하는 방식을 제시하고 있는데, 이중 식적증과 간울증이 한국인 환자에서 가장 빈번하게 진단되는 변증으로 보고되고 있다^{53,54)}. 설문지 중심으로 진행된 변증의 표준화 시도는 비만의 한방진료에 있어서 진일보한 성과를 거두었다고 할 수 있으나, 진단의 정확성과 재현성 면에서 아직 더 많은 연구와 데이터의 축적이 필요한 상태이다⁵⁵⁾.

3.4. 비만의 서양의학적 치료

3.4.1. 양방 비만 치료의 개요

비만의 치료와 관리는 체중의 감량 자체 뿐 아니라 지방과잉으로 인한 합병증의 발생 감소와 전반적인 건강 증진을 목적으로 한다. 따라서 비만의 치료에 대한 평가는 체중 변화 뿐 아니라 복부 지방의 감소 정도를 반영하는 허리둘레나 체성분 분석 결과를 바탕으로 보완하는 것이 필요하다⁵⁶⁾. 약 5-10% 정도의 보수적인 체지방 감량이나 약간의 식이성분 조절과 운동량 증가 등의 생활 습관 변화만으로도 상당한 정도의 건강증진 효과가 있음이 보고되고 있다^{57,58)}.

비만에 동반하거나 합병되는 질환에 대한 치료와 예방은 비만 환자의 삶의 질과 관련하여 언제나 중요하게 다루어져야 한다. 고지혈증의 조절, 제 2형 당뇨병의 혈당 최적화, 혈압의 정상화, 수면무호흡 증후군 등의 호흡기계 질환의 조절, 골관절염으로 인한 통증과 운동제한의 완화, 정서장애, 섭식장애, 자아상 왜곡 등의 심리사회학적 문제의 관리 등이 비만치료의 과정에서 동시에 수행

되어야 하며, 비만의 적극적인 치료는 이러한 동반 합병증들에 대한 약물 치료의 요구도를 현저히 낮추는 것으로 보고되고 있다^{59, 60}.

비만의 치료는 음식 섭취의 감량을 통한 에너지 유입의 감소와 육체적 운동의 증가를 통한 에너지 소모의 증가를 유도하여 음식 에너지 균형을 만드는 것을 기본적 개념으로 한다. 일반적으로 체중이 안정적인 개체에서 평상시 섭취량의 15-30% 가량의 음식을 감량하는 방식의 식이요법이 안전하고 적절한 방식으로 권장되고 있다⁶¹. 체중감량을 위한 최적의 식이 구성을 찾기 위한 연구들이 다양하게 시도되어 저지방 식이, 중지방 식이, 저탄수화물 식이, 저혈당지수 식이, 고단백 식이, 지중해 식이 등의 방식이 나름대로 의미있는 감량 효과를 보고하고 있으나, 이들 중 어떤 식이 요법도 다른 방식을 압도하는 결과를 보여주지는 못하고 있다⁶². 적절한 운동은 지방의 감량과 제지방량(Free-fat mass, FFM)의 유지를 위한 효용이 분명하므로 적극 권장되어야 하는데, 현재까지의 실험적 데이터를 근거로 한 일반적인 운동 권장량은 최소한 주당 150 분 이상의 중등도 유산소 운동과 주당 3 회 이상의 근육 저항 운동으로 구성된다^{56,63}.

비만 전문의에 의하여 시술되는 약물 요법 및 수술 요법들의 시행과 연구도 비만 인구의 급증과 그로 인한 합병증의 증가로 인해 지속적으로 늘고 있다. 수술 요법은 지금까지의 연구 보고들에 의하면 장기간의 감량 유지, 비만의 합병증과 삶의 질 개선, 비만 관련 사망률 감소 등의 관점에서 가장 효과적인 치료 방법으로 알려져 있다⁶⁴. 수술 요법은 환자의 나이가 18-60 세 사이이며,

체질량지수가 40.0 이상 또는 35.0-39.9 이면서 동반된 합병증이 있는 경우로서 수술을 통한 감량이 환자의 질환을 호전시킬 것으로 예상되는 경우를 대상으로 하도록 권장된다⁶⁵⁾.

3.4.2. 양방 약물 치료

비만의 약물 치료는 대체로 체질량지수가 30.0 이상이거나 27.0 이상 이면서 비만 관련 합병증을 동반한 경우를 적응증으로 한다⁶⁶⁾. 약물 치료의 효과에 대한 평가는 3 개월 간의 투약 후에 시행하는데, 만약 그 기간 동안에 초기 체중의 5% 이상 (당뇨병이 있는 환자는 초기 체중의 3% 이상) 의 감량이 관찰되면 치료를 지속하고, 그렇지 못하면 투약을 중단하거나 다른 약으로 교체 한다⁶⁷⁾.

항비만 약물은 그 작용 기전에 따라 크게 4 가지 종류로 나눌 수 있다. 첫째는 중추신경계의 포만 중추에 작용하여 공복감을 줄이고 식욕을 억제하는 것이며, 둘째는 위장관에서 지방의 흡수 기전을 억제함으로써 에너지 공급이 감소하게 하는 것이고, 셋째는 말초에서의 열생성을 촉진하여 기초 대사량을 늘리는 것이며, 넷째는 말초에서의 지방 소모를 증가시키고 중성지방의 형성을 감소시키는 방식으로 지방의 축적을 억제하는 것이다⁶⁸⁾.

현재 U.S. Food and Drug Administration (FDA)에서 장기 사용이 승인되어 처방되고 있는 항비만 약제는 모두 5 가지인데, 이중 4 개의 약제가 2012 년 이후에 승인받은 약물이다 (Table 2)⁶⁹⁾. 이 중 가장 광범위하게 사용되는 약물은

지방 소화효소 억제제인 Orlistat 인데, 이는 위장 및 췌장에서의 lipase 기능을 억제하여 섭취 지방의 약 30% 가량의 흡수를 차단하여 배설하며, 중추에 작용하지 않으므로 부작용도 위장관 운동과 관련한 경미한 증상들에 국한된다⁷⁰⁾. Phentermine/Topiramate-ER 은 Phentermine 과 서방형 Topiramate 의 복합제로서 GABA receptor 의 조절을 통한 식욕억제 기능을 수행하는데, 부작용은 각개의 약제가 가진 부작용들의 조합이 되며 투약의 중단시 서서히 감량하기를 권장한다⁷¹⁾. Phentermine 은 중추신경계에서 노르에피네프린 분비 항진제로 기능하여 식욕을 떨어뜨리는 약제로, 교감신경의 항진으로 인해 심혈관계 부작용 및 두통, 불면증 등의 부작용을 유발할 수 있어 단독 처방은 단기로만 허가되어 있다⁷²⁾.

Locaserin 은 selective serotonin receptor (5-HT_{2c}) agonist 로서 포만감의 증가를 통한 음식 섭취의 감소를 유도하는데, 우울증 등으로 다른 세로토닌 항진제를 복용 중인 환자나 임신 또는 수유 중인 경우에는 사용할 수 없다⁶⁹⁾. Naltrexone/Bupropion-ER 은 non-selective opioid receptor antagonist 인 Naltrexone 과 dopamine norepinephrine inhibitor 인 Bupropion 의 복합제로서 포만중추의 조절을 통한 식욕억제 기능을 수행하며, 투약을 중지할 경우 용량을 서서히 줄여서 끊도록 한다⁷³⁾. Liraglutide 는 유일한 주사용 비만 치료제인데, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist 로서 위장에서의 음식 체류 시간을 늘리고 중추성 포만감을 늘리는 이중 작용을 통하여 식욕을 억제하며, 비용이 가장 높게 소요되는 제한점이 있다⁷⁴⁾.

Table 2. Drugs with U.S. FDA-Approved Indication for Long-term Obesity Treatment

Generic Name	Brand Name	Year Approved	Mechanism of Action	Common Adverse Effect
Orlistat	Xenical Alli	1999 2007	Pancreatic lipase inhibitor	Abdominal pain, bloating, steatorrhea, flatulence
Phentermine + Topiramate	Qsymia	2012	Sympathomimetics GABA receptor modulator	Headache, insomnia, paresthesia, constipation, anxiety
Lorcaserin	Belviq	2012	Selective serotonin receptor (5-HT2c) agonist	Headache, nausea, dizziness, fatigue, xerostomia
Naltrexone + Bupropion	Contrave	2014	Opioid receptor antagonist Norepinephrine dopamine reuptake inhibitor	Nausea, vomiting, headache, insomnia, xerostomia
Liraglutide	Saxenda	2014	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist	Nausea, vomiting, tachycardia, dyspepsia, hypoglycemia

3.5. 비만의 동양의학적 치료

3.5.1. 한방 비만 치료의 개요

비만의 한의학적 치료는 비만으로 발생하는 각종 증상을 치료하여 몸을 건강하게 하면서 체중을 조절하는 것으로, 오장육부 사이의 기능을 적절히 조절하고 이들의 상관 관계에 미치는 영향을 복합적으로 살펴보는 종합적인 치료가 특징이다⁷⁵⁾. 식이요법, 운동요법, 행동수정요법 외에 체침, 전침, 이침, 약침, 매화침, 매선침, 구법, 부항, 한약, 기공 등의 다양한 조합으로 구성되며, 최근에는 고주파요법, 경피기주요법, 온열수압마사지요법, 좌훈요법, 장세척요법

등의 다양한 치료가 시도되고 있으나, 새로운 치료들의 기전과 효과에 대한 연구는 미진한 실정이다⁷⁶⁾.

비만에 대한 다양한 침 치료들이 임상에서 시행되고 연구되었는데, 변증에 따른 체침 및 사암침을 사용한 임상 실험들이 대체로 긍정적인 결과를 보고하고 있다⁷⁷⁾. 전기지방분해침은 침요법 중에서 가장 다용되고 있는 시술로 다른 치료를 배제하고 전침만 시행한 국소 비만 치료에서 다수의 의미있는 결과들이 도출되었다⁷⁸⁾. 이침은 시술의 편리함으로 비만치료에 부가적으로 많이 사용되고 있는데, 신문, 내분비점, 위점, 비점, 기점 등 신체상응부위 및 기능계를 자극하여 섭식에 대한 욕구를 감소시키고, 내분비 기능을 조절하며 비위의 소화기능 촉진 및 전신 기기소통을 도모함으로써 치료효과를 거둔다⁷⁹⁾. 약침요법도 한국과 중국을 중심으로 비교적 활발하게 연구되고 있으며 최근의 동물실험 연구들은 상당한 효과를 시사하고 있어 향후의 연구 가치가 높다고 할 수 있으나, 미국에서의 사용은 제한되어 있는 상황이다⁸⁰⁾.

3.5.2. 한방 약물 치료

비만의 한방 약물 치료는 한방 비만 치료 중 가장 빈용되는 치료법으로서, 탕약을 위주로 하여 환제, 산제 등이 다양하게 처방되고 있으며, 최근 실험실 연구와 임상 연구들이 지속적으로 증가하며 흥미로운 결과들을 보고하고 있다⁸¹⁾. 그러나 한방 약물 치료는 개개 환자의 변증에 따라 다양하게 달라지며, 경우에

따라 환자 특이적인 본초의 가감도 일어나게 되므로 사용 방제의 표준화나 치료 결과의 효율적 자료 처리가 쉽지 않은 형편이다⁸²⁾.

한국에서의 비만에 대한 한방 약물치료 연구는 비교적 활발한 편인데, 문헌보고 현황에 의하면 한국에서 가장 빈용되는 한약은 태음조위탕이나 조위승기탕 등의 사상처방이며, 일본에서 활발하게 연구되었던 방풍통성산이나 방기황기탕도 꾸준히 사용되고 있고, 최근 체감의이인탕, 감비탕 등도 특정 대학들을 중심으로 자주 처방되고 있다⁸³⁾. 중국에서 빈용되는 것으로 보고되는 한약은 산하강지환, 하택구복액, 천응감비차, 도담탕, 영계출감탕, 곽향정기산, 갈근영련탕 등이 있다⁷⁶⁾. 보완대체의학적 접근으로서 비만의 치료에 한약을 사용하는 것이 최근 동양 지역을 넘어 전 세계적으로 현저히 증가하고 있다. 서양의학에서의 약물 치료가 가지는 한계와 부작용으로 인해 미국에서도 비만 치료를 위하여 다양한 한약들이 시도되고 있으며 점점 더 많은 수의 연구들이 보고되고 있다^{84,85)}.

IV. MATERIALS AND METHODS

4.1. 자료의 검색

4.1.1. 검색 대상 (Data sources)

1998년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 발표된 논문을 다음과 같은 데이터베이스를 대상으로 검색하였다. 영어 자료 검색은 MEDLINE/EBSCOhost, Alternative Health Research Database (Alt Healthwatch), WHO International Clinical Trials Registry platform (ICTRP)를 이용하고, 한국어 자료 검색은 국가과학기술 정보센터 (NDSL), 학술연구정보서비스 (RISS), 전통의학정보포털 (OASIS) 을 이용하였다. 중국어 자료 검색은 万方数据 (Wanfang Data)를 이용하고, 일본어 자료 검색은 Japan Science and Technology Information Aggregator Electronic (J-STAGE) 를 이용하였다.

4.1.2. 핵심 검색어 (Searching key words)

연구 대상에 대한 검색어는 obesity or obese or overweight 을 사용하였다. 치료 방법에 대한 검색어는 medicine or drug or herb or herbal or Chinese medicine or Orlistat or Phentermine/Topiramate or Lorcaserin or Naltrexone/Bupropion or Liraglutide 를 사용하였으며, 연구 형태에 대한 검색어는 random or randomized 를 사용하였다.

4.2. 자료의 선택

4.2.1. 자료의 포함 기준 (Inclusion criteria)

비만 치료의 목적으로 양약 또는 한약을 사용한 임상 논문으로서, 성인

대상의 무작위 이중맹검 위약대조군 임상시험 (Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial, RCT) 을 시행하여 치료 약물의 체중감소 효과를 통해 효용성을 검증한 논문을 연구 대상으로 선정하였다. 대상자는 BMI 25.0 이상의 과체중 또는 비만의 기준에 속하는 환자 중 양약 또는 한약을 복용한 경우로 선정하며, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등 대사 증후군으로서의 합병증을 가진 환자는 포함하였다. 문헌 선택에 대한 전체적인 흐름은 체계적 문헌 고찰의 표준으로 받아들여지고 있는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) Statement 이 제안한 PRISMA flow diagram 을 따랐다(Figure 1)¹⁷⁾.

4.2.2. 자료의 배제 기준 (Exclusion criteria)

동물실험 등의 preclinical studies는 배제하며, case reports, case series, cohort studies, self-control and non-randomized controlled trials, open label trials, 그리고 책, 종설, 논평 등도 대상에서 제외하였다. 임상시험 디자인의 결점으로 인해 통계처리에 산입되는 오차를 최소화하기 위해, 무작위적 과정과 위약을 사용한 이중맹검법 중 일부라도 부실하게 수행된 연구는 모두 제외하였다. 양방 약물은 FDA의 승인을 받지 않은 약은 배제하며, 한방 약물은 방제 형태의 복합제제 한약만을 채택하고 단미제제나 한약재의 특정성분만으로 수행한 임상연구는 제외하였다. 한의학에서 다루는 본초가 아닌 민간요법으로서의 식물이나 보조제를 사용한 연구는 배제하였으며, 약물요법 외에 수술, 침구, 물리적 처치 등의 추가적 시술이 동시에 이루어진 연구는 제외하였다. 또한 임신부나 수유부, 심각한 의료적 상태, 약물유발성 비만 등의 이차적 비만 환자는 대상자에서 제외하였다.

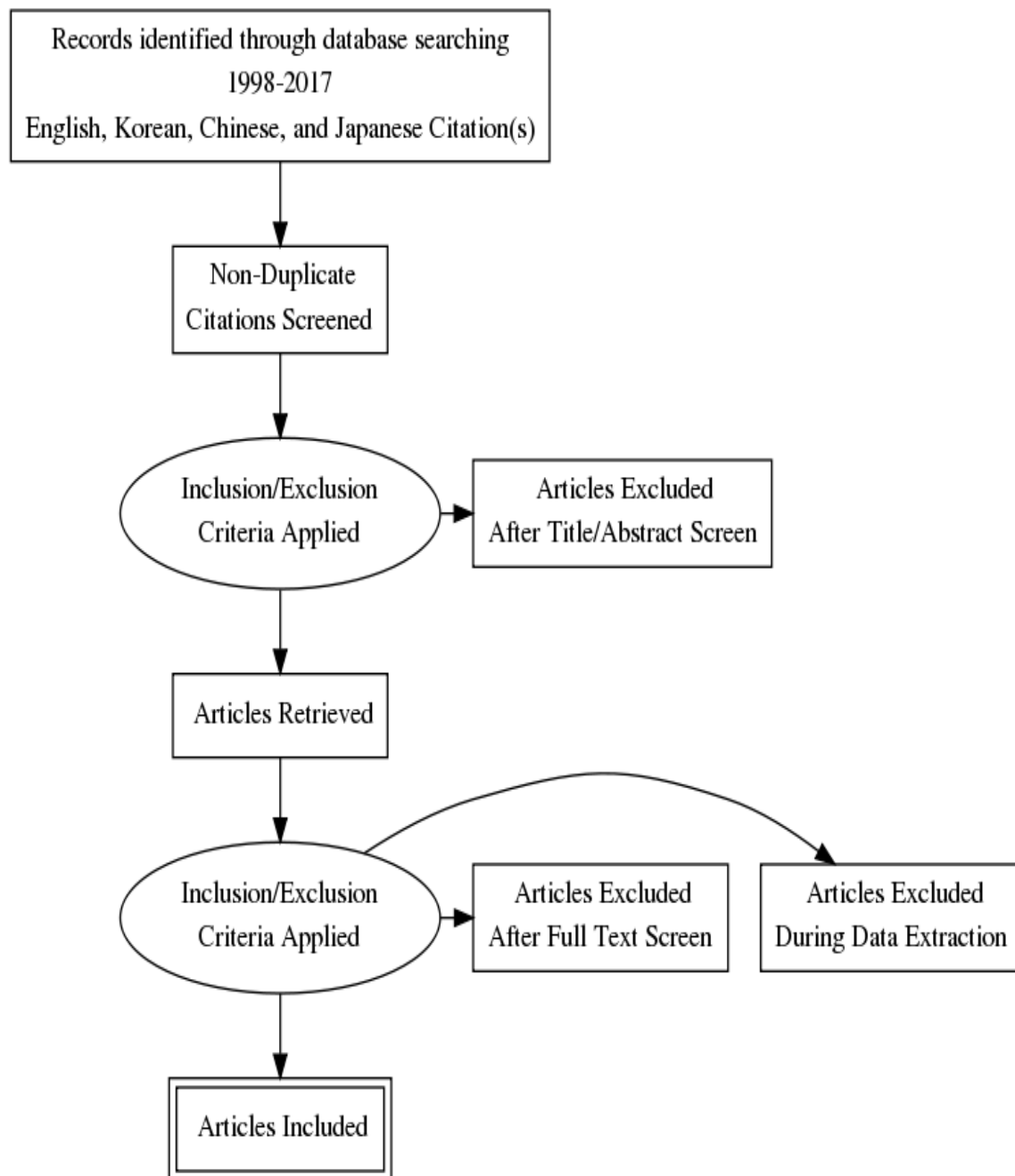


Figure 1. PRISMA 2009 flow diagram: flow of information through the different phase of a systematic review.

4.3. 자료의 수집과 분석

4.3.1. 자료의 추출 (Data extraction)

저자를 포함한 두 명의 연구자가 독립적으로 사전에 정해진 상기의 기준에 따라 자료를 수집하였으며, 최종적으로 포함될 문헌은 연구자간 협의를 통하여 결정하되 이견이 있을 경우 최종 결정은 저자가 하였다. 제목과 요약을 검토하여 선택된 모든 해당 가능한 논문들은 전문의 형태로 검토하고 내용의 모호성이 발견될 경우 가능한 한 저자에게 접촉하여 명확화하였다. 약물의 치료 효용성에 대한 분석을 위하여는 실험군과 대조군의 평균 체중 감량치 (Mean weight loss, kg)를 각각 추출하여, 실험군의 체중 감량치와 대조군의 체중감량치 간의 평균차(Mean difference, kg) 계산과 메타분석의 자료가 되게 하였다. 약물의 안전성에 대한 평가를 위해서는 전체 환자 중 부작용을 경험한 환자의 비율(%)에 대한 자료를 추출하여 메타분석의 자료로 삼았다.

4.3.2. 자료의 질적 평가 (Quality assessment)

선정된 논문들의 질적 평가는 Jadad Quality Assessment Scale을 이용하였다. 이는 randomization, double-blinding, withdrawals 등과 관련된 항목을 평가하여 총점을 최소 0점에서 최대 5점 사이에서 점수화하여 표현한 것으로 폭 넓게 사용되는 간단하면서도 객관적인 평가도구이다 (Table 3)⁸⁶. 본 연구에서는 연구 범위의 광범위함을 고려하여 자료추출 과정에서 Jadad score 0-2에 해당하는 논문은 종합 및 통계처리의 대상에서 배제하고 Jadad score 3 이상의 신뢰 수준을 보이는 논문들만 메타분석의 대상이 되게 하여 연구의 엄밀성을 제고하려 하였다.

Table 3. Jadad Scale for Assessing the Quality of Trial Reports

Item	Maximum Points	Score	Scoring Criteria	Examples
Randomization	2	0	The study was not randomized, or the method of randomization was inappropriate.	Methods of allocation using date of birth, date of admission, hospital number, or alternation
		1	The study was described as randomized.	The use of words such as randomly, random, and randomization
		2	The sequence of randomization allowed each participant to have the same chance.	Methods of allocation using a computer-generated random number list, coin toss, or well-shuffled envelopes
Double blinding	2	0	The study was not blinded, or the method of blinding was inappropriate.	Using no blinding, incomplete masking, or open-label
		1	The study was conducted in a double-blind fashion.	Using the word “double blind”
		2	The method of blinding was appropriate	Using identical placebos, active placebos, or dummies
Description of withdrawals	1	0	There was no statement on dropouts.	No data for withdrawals
		1	The fate of all patients in the trial was known.	The number and reasons for withdrawals

4.3.3. 메타 분석 (Meta-analysis)

약물의 유효성에 대한 평가는 체중감소의 위약대비 가중 평균차 (Weighted, placebo-subtracted mean difference in weight loss, WMD) 를 기준으로 하였고, 안전성에 대한 평가는 대조군에 대비한 실험군 대상자의 부작용 발현 빈도를 기준으로 하였다. 추출된 자료의 통계분석(Statistical analysis)은 STATA (Stata Corp., College Station, Texas) 를 이용하여 수행하였다. 연속형 변수인 체중 변화의 가중 평균차는 평균차 (Mean difference, MD) 와 95% 신뢰구간 (Confidence interval, CI) 으로 표시하였고, 이분형 변수인 부작용은 승산비 (Odds ratio, OR) 와 상대위험도 (Relative risk, RR) 로 나타내었다.

V. RESULTS AND DISCUSSION

5.1. 문헌 검색의 결과와 추출 자료의 개요

5.1.1. 검색의 결과

주어진 조건에 따라 문헌 검색을 시행하여 총 7,026개의 논문이 확인되었다. 중복 논문을 배제하고 제목과 초록을 검토하여 포함/배제 기준에 따라 비만의 약물 치료에 대한 무작위 대조군 연구(RCT) 378건을 전문 검토의 대상으로 선택하였다. 이들 논문의 전문을 확인하여 이중맹검이나 위약의 적용 과정이 부적절한 경우, 약물요법 이외의 의료적 처치가 동반 적용된 경우, 한약이 아닌 보조식품이 대상인 경우, 단미제를 사용한 경우, 동물실험인 경우, 체중 변화의 데이터를 확인할 수 없는 경우, 소아를 대상으로 한 경우, FDA 승인이 취소된 약물인 경우, 논문 전문의 확보가 불가능한 경우 등을 배제하고, 최종적으로 총 47건의 논문을 분석의 대상으로 선택하였다.

선택된 47건의 논문 중에서 양방 약물에 대한 논문이 31건, 한방 약물에 대한 논문이 16건이었으며, 한방과 양방의 약물을 동시에 평가한 임상시험은 없었다. FDA에 의해 장기 사용이 승인된 5가지 양방 약물에 대한 31건의 논문은 Orlistat 군 13건, Phentermine/Topiramate 군 8건, Lorcaserin 군 3건, Naltrexone/Bupropion 군 3건, Liraglutide 군 4건으로 구성되어 있었다. 한방 약물에 대한 논문은 편의상 마황의 포함 여부와 여타 구성 성분에 따라 3개의 군으로 나누어 분석하였는데, Traditional Ma Huang formulas (TMFs) 군 6건, Newly-developed Ma Huang formulas (NMFs) 군 5건, Formulas without Ma Huang (FWMs) 군 5건의 분포를 보였다.

5.1.2. 선택 대상 논문의 질적 평가

선정된 논문의 질적 평가를 위해 47개 논문 모두에 대하여 Jadad Quality Assessment Scale을 적용하여 Quality score를 구하였다. 개별 연구별 점수는 Table 4, 5에서 확인할 수 있다. 전술한 바처럼 Jadad score가 3미만인 경우는 선별 과정에서 제외하였기에 선택된 모든 논문은 최소한 3 이상의 점수를 보였다.

5.1.3. 선택된 양방 논문의 특성

양방 논문은 총 31건으로서 Table 4에 각 연구의 특징이 요약되어 있다. Orlistat 에 대한 임상시험은 FDA 승인 직후인 1999년부터 2004년 사이에 여러나라에서 동시다발적으로 이루어졌는데, 1건을 제외한 모든 연구가 1년 또는 그 이상의 기간동안 이루어졌다. 13개의 임상시험에 참여한 총 인원은 8424명이었는데, 1년을 채우지 못하고 중도에 탈락한 비율은 평균 30 % 이내로서 기간 대비 무난한 편이었다. 모든 연구가 저열량 식이요법을 병행하며 Orlistat 120 mg 을 하루 3번 식간에 복용하는 형태로 진행되었는데, 부작용은 주로 지방변과 관련한 위장관계의 불편증상으로 나타났다. Jadad score 는 4점이 2건, 3점이 11건이었다.

Phentermine/Topiramate-ER 에 대한 임상시험은 주로 2011년부터 2014년까지에 집중되어 있으며, 총 4025명을 대상으로 6개월에서 2년까지의 추적관찰 기간동안 연구가 진행되었다. 연구들은 모두 평균 BMI가 35 kg/m² 이상이었으며 대사증후군 증후를 보이는 환자들을 대상으로 진행되었다. Phentermine 15 mg 과 Topiramate 92 mg 의 복합제 투여가 가장 흔했으며, 용량의 조합을 달리하거나 Phentermine 단독요법과 비교하는 연구들도 일부 시행되었다. 모든 연구에서

저열량 식이와 생활습관 개선 교육이 병행되었으며, 평균적으로 25-30 % 정도의 중도 탈락률을 보였다. Jadad score 는 5점이 3건, 4점이 3건, 3점이 2건이었다. Lorcaserin에 관한 3개의 임상 시험은 2010년부터 2012년 사이에 승인과 관련한 대규모 3상 시험의 일환으로 진행되었다. 다국적으로 참여한 총 참가 인원이 6638명이나 되며, 평균 BMI 35 kg/m² 이상의 비만 관련 합병증을 가진 환자들을 대상으로 하였다. Lorcaserin 10 mg을 하루 두 번 아침과 저녁에 투여하는 방식으로 복용하였고, 연구기간은 모두 적극적 투여기간 1년 이상으로 구성되어 있으며, 저열량 식이와 중등도의 운동요법을 병행하였다. Jadad score 는 4점이 1건, 3점이 2건이었다.

Naltrexone/Bupropion에 관한 3건의 임상 시험은 2009년부터 2013년 사이에 시행되었고, 6개월에서 1년 간의 투약과 관찰이 진행되었다. Naltrexone 16 mg 과 Bupropion 180 mg 복합제, 또는 Naltrexone 24 mg 과 Bupropion 200 mg 복합제의 두 가지 제형이 선택적으로 사용되었고, 저열량 식이와 생활습관 교정이 병행되었다. 총 2220 명의 환자가 대상이 되었으며, 중도 탈락률은 모두 40 % 이상으로 비교적 높은 편이었다. Jadad score 는 5점이 1건, 4점이 1건, 3점이 1건이었다. Liraglutide는 가장 최근에 승인된 유일한 주사제로서, 2012년부터 2017년까지의 4가지 연구들 중 2017년의 논문은 2210 명을 대상으로 3년 간 추적 치료한 대규모 임상시험의 결과 보고이다. Liraglutide에 대한 연구는 주로 혈당이 잘 조절되지 않는 중증 당뇨 환자군을 대상으로 시행되었으며 당뇨 치료의 측면에서도 희망적인 연구 결과들을 보여주고 있었다. Jadad score 는 5점이 3건, 3점이 1건이었다.

Table 4. Studies Included in Systematic Review for Western Anti-obesity Agents

Study	Medication	Jadad Score	Duration Wk	Population	Attrition %	Co-intervention
Orlistat						
Finer et al. ⁸⁷⁾ 2000	Orlistat 120 mg t.i.d.	4	52	228	39.0	Low-energy diet
Derosa et al. ⁸⁸⁾ 2011	Orlistat 120 mg t.i.d.	4	52	254	7.8	Low-energy diet, Increased exercise
Krempf et al. ⁸⁹⁾ 2003	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	696	38.9	Low-energy diet, Food diary
Muls et al. ⁹⁰⁾ 2001	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	24	294	13.3	Low-energy diet
Karhunen et al. ⁹¹⁾ 2000	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	96	22.9	Low-energy diet
Miles et al. ⁹²⁾ 2002	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	516	39.7	Low-energy diet with multivitamines
Davidson et al. ⁹³⁾ 1999	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	880	33.2	Low-energy diet, Lifestyle modification
Hauptman et al. ⁹⁴⁾ 2000	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	422	35.3	Low-energy diet, Lifestyle modification
Lindgarde ⁹⁵⁾ 2000	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	376	14.1	Low-energy diet, Dietary education
Rossner et al. ⁹⁶⁾ 2000	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	487	30.4	Low-energy diet
Torgerson et al. ⁹⁷⁾ 2003	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	3277	15.1	Low-energy diet, Lifestyle modification
Hill et al. ⁹⁸⁾ 1999	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	363	35.5	Low-energy diet, Lifestyle modification
Kelly et al. ⁹⁹⁾ 2002	Orlistat 120 mg t.i.d.	3	52	535	50.5	Low-energy diet with multivitamins

Study	Medication	Jadad Score	Duration Wk	Population	Attrition %	Co-intervention
Phentermine/Topiramate ER						
Allison et al. ¹⁰⁰⁾ 2011	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	5	52	996	47.2	Low-energy diet, Lifestyle modification
Gadde et al. ¹⁰¹⁾ 2011	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	5	52	1960	39.7	Low-energy diet, Lifestyle modification
Garvey et al. ¹⁰²⁾ 2011	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	5	104	522	31.0	Low-energy diet, Lifestyle modification
Garvey et al. ¹⁰³⁾ 2014	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	3	28	130	7.7	Low-energy diet, Increased exercise
Winslow et al. ¹⁰⁴⁾ 2012	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	4	28	45	11.1	Low-energy diet, Lifestyle modification
Aronne et al. ¹⁰⁵⁾ 2013	Phen/TPM 15/92 mg o.d.	4	28	217	28.4	Low-energy diet, Lifestyle modification
Moldovan et al. ¹⁰⁶⁾ 2016	Phentermine 37.5 mg o.d.	4	12	87	11.5	Low-energy diet, Lifestyle modification
Kim et al. ¹⁰⁷⁾ 2006	Phentermine 37.5 mg o.d.	3	12	68	47.1	Low-energy diet, Lifestyle modification
Lorcaserin						
Fidler et al. ¹⁰⁸⁾ 2011	Lorcaserin 10 mg b.i.d.	4	52	3102	43.6	Low-energy diet, Increased exercise
O'Neil et al. ¹⁰⁹⁾ 2012	Lorcaserin 10 mg b.i.d.	3	52	499	31.0	Low-energy diet, Lifestyle modification
Smith et al. ¹¹⁰⁾ 2010	Lorcaserin 10 mg b.i.d.	3	52	3037	49.7	Low-energy diet, Increased exercise
Naltrexone/Bupropion SR						
Wadden et al. ¹¹¹⁾ 2010	Nal/Bup 16/180 mg b.i.d.	5	52	793	41.9	Low-energy diet, Lifestyle modification
Greenway et al. ¹¹²⁾ 2009	Nal/Bup 24/200 mg b.i.d.	3	24	146	43.2	Low-energy diet, Increased exercise
Apovian et al. ¹¹³⁾ 2013	Nal/Bup 16/180 mg b.i.d.	4	52	1281	45.9	Low-energy diet, Lifestyle modification

Study	Medication	Jadad Score	Duration Wk	Population	Attrition %	Co-intervention
Liraglutide						
Astrup et al. ¹¹⁴⁾ 2011	Liraglutide Up to 3 mg o.d.	5	52	564	36.8	Low-energy diet, Increased exercise
Lind et al. ¹¹⁵⁾ 2015	Liraglutide Up to 1.8 mg o.d.	5	24	122	4.1	Diabetic diet, Blood glucose control with insulin
Roux et al. ¹¹⁶⁾ 2017	Liraglutide Up to 3 mg o.d.	5	160	2210	49.9	Low-energy diet, Increased exercise
Dejgaard et al. ¹¹⁷⁾ 2016	Liraglutide Up to 1.8 mg o.d.	3	24	100	10.0	Diabetic diet, Blood glucose monitoring

5.1.4. 선택된 한방 논문의 특성

한방 비만 치료제에 대한 논문은 총 16건으로 그 중 11건은 마황이 포함된 방제인데, 이 11건 중 6건은 기존의 전통적 방제이고 나머지 5건은 마황을 균약으로 새로이 창방된 방제이다. 따라서 정량 분석의 편의 상 전자를 전통적 마황방 (Traditional Ma Huang formulas, TMFs), 후자를 새로운 마황방 (Newly-developed Ma Huang formulas, NMFs)이라 분류하고, 그 외의 5건의 논문에서 대상이 된, 마황이 포함되지 않은 방제를 비마황방 (Formulas without Ma Huang, FWMs) 으로 구분하였다. 각 연구의 특징들은 Table 5에 정리되어 있다.

TMFs군은 방풍통성산 3건, 방기황기탕 1건, 태음조위탕 2건 등 6건의 논문으로 구성되어 있다. 한국, 중국, 일본의 데이터 베이스에서는 마황이 포함된 여러가지 전통적 방제를 사용한 연구들을 찾을 수 있었지만, 이중맹검의 위약 대조군 연구는 극히 드물어 위의 3가지 방제를 사용한 6건의 논문만이 선정될 수 있었다. 6건 중 5건이 2010년 이후의 연구로서 비만의 한방치료제에 대한 체계적

연구가 최근에 활성화되고 있음을 알 수 있다. 1-6개월 간의 비교적 단기적 추적 관찰을 통해 총 508명을 대상으로 연구가 진행되었으며, 중도 탈락률은 20% 내외로 높지 않게 유지되었다. Jadad score는 5점이 3건, 4점이 3건이었다.

NMFs군은 마황과 더불어 *caffeine* 성분이 포함되어 있다고 알려진 본초들 중 하나를 주성분으로 하고 여기에 몇 가지 보조적 본초들을 추가하여 새로이 만든 방제에 대한 5건의 임상시험으로 구성되어 있다. 주로 2000년 대 초에 미국의 우수 대학교 연구소들에서 집중적으로 진행된 연구의 결과 보고들이다. 2-9개월의 추시 기간 동안 총 437명을 대상으로 진행되었으며, 중도 탈락률은 평균 25% 가량이었다. Jadad score는 5점이 3건, 3점이 2건이었다.

FWMs군은 마황을 배제하고 비만의 치료에 유효하다고 알려진 여타의 본초들로 새로이 구성한 방제들에 대한 논문 5건으로 구성되어 있다. 방제들의 주요 구성본초는 울금, 강황, 백모근, 굴피, 오수유, 결명자, 괴화미, 대극, 가자, 우절, 삼칠 등으로 마황의 부작용에 대한 학계의 우려가 반영된 연구들이라 할 수 있다. 2-3개월 간의 추시 기간 동안 총 371명을 대상으로 진행되었으며, 중도 탈락률은 평균 20% 미만으로 가장 낮은 편이었다. Jadad score는 5점이 3건, 4점이 2건이었다.

Table 5. Studies Included in Systematic Review for Oriental Anti-obesity Agents

Study	Medication	Jadad Score	Duration		Attrition		Co-intervention
			Wk	Population	%		
Traditional Ma Huang Formulas							
Hioki et al. ¹¹⁸⁾ 2004	Bofutsushosan	4	24	85	4.7	Low-energy diet, Increased exercise	
Park et al. ¹¹⁹⁾ 2014	Bofutsushosan	5	8	111	26.1	Low-energy diet, Food diary	

Study	Medication	Jadad Score	Duration Wk	Population	Attrition %	Co-intervention
Lee et al. ¹²⁰⁾ 2010	Bofutsushosan	4	4	36	13.9	Low-energy diet, Food diary
Park et al. ¹²¹⁾ 2012	Boiogito	4	8	111	25.2	Low-energy diet, Food diary
Park et al. ¹²²⁾ 2013	Taiyintiaowei- tang	5	12	113	23.0	Low-energy diet, Food diary
Li et al. ¹²³⁾ 2010	Taiyintiaowei- tang	5	12	52	21.2	Low-energy diet, Food diary
Newly-developed Ma Huang Formulas						
Coffey et al. ¹²⁴⁾ 2004	Ma Huang Willow bark Kola nut	3	12	102	15.7	No modification
Boozer et al. ¹²⁵⁾ 2002	Ma Huang Kola nut	5	24	167	47.9	Low-fat diet, Increased exercise
Hackman et al. ¹²⁶⁾ 2006	Ma Huang Garcinia Guarana	5	36	61	31.1	Multivitamins and mineral supplements
Boozer et al. ¹²⁷⁾ 2001	Ma Huang Guarana	5	8	67	28.4	Low-fat diet, Increased exercise
Greenway et al. ¹²⁸⁾ 2004	Ma Huang Green tea Ginseng root	3	12	40	12.5	Low-energy diet
Formulas without Ma Huang						
Sengupta et al. ¹²⁹⁾ 2012	LI85008F	4	8	50	18.0	Controlled diet, Increased exercise
Cho et al. ¹³⁰⁾ 2017	YY-312	5	12	60	35.0	Low-energy diet, Food diary
Lenon et al. ¹³¹⁾ 2012	RCM-10 4	5	12	117	25.6	No modification, Food diary
Kamali et al. ¹³²⁾ 2012	Itrifal Saghir	5	12	62	3.2	No modification
Pan et al. ¹³³⁾ 2005	Lotus Rhizome Notoginseng Green tea	4	7	82	4.9	No modification, Food diary

5.2. 양방 비만 치료제의 유효성과 안전성 평가

5.2.1. Orlistat

Orlistat의 비만 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 13건의 무작위 대조군 연구 (Randomized, controlled trial, RCT) 논문들의 메타분석을 실행하였다. 개별 연구의 체중감량 평균차 (Mean difference, MD) 와 통합분석 (Pooled analysis) 결과는 Figure 2 에 Forest plot 으로 제시되어 있다. 전체 Orlistat 치료군의 위약투여군 대비 체중감량 가중평균차 (Weighted mean difference, WMD)는 -2.97 kg (95% CI, -3.00 to -2.94 kg) 이었다. 11건의 논문에서 보고된 Orlistat 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도 (Relative risk, RR) 는 Figure 3 에서 볼 수 있다. 전체 연구의 상대 위험도 평균값인 Pooled RR 은 1.45 이었다.

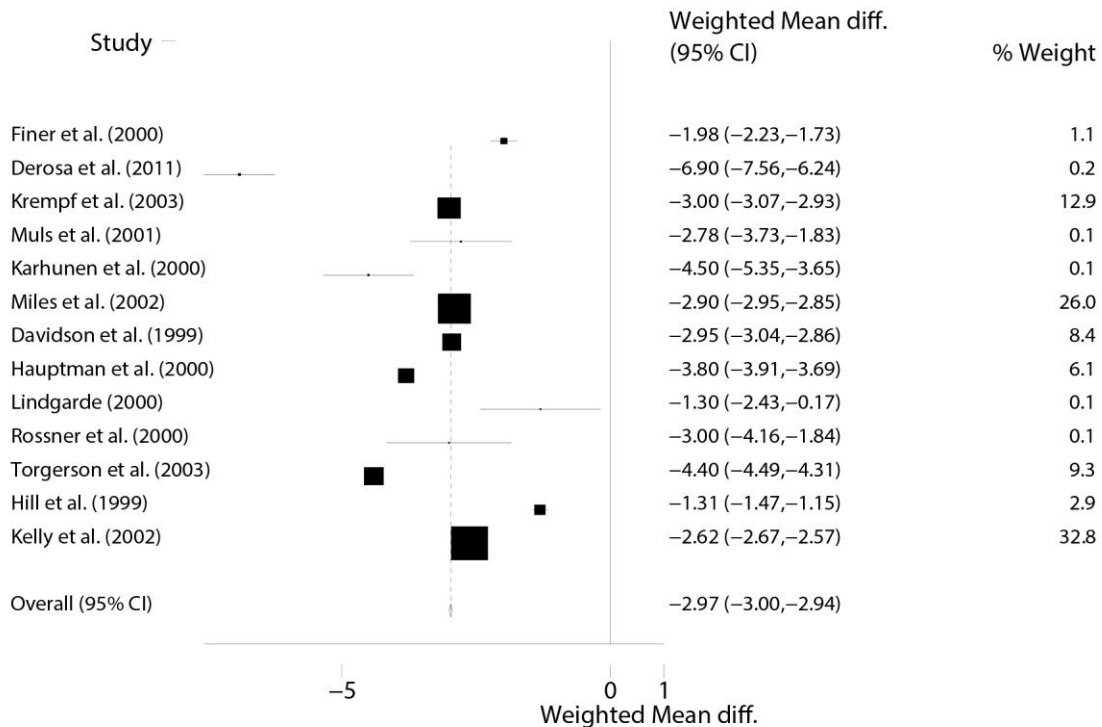


Figure 2. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Orlistat.

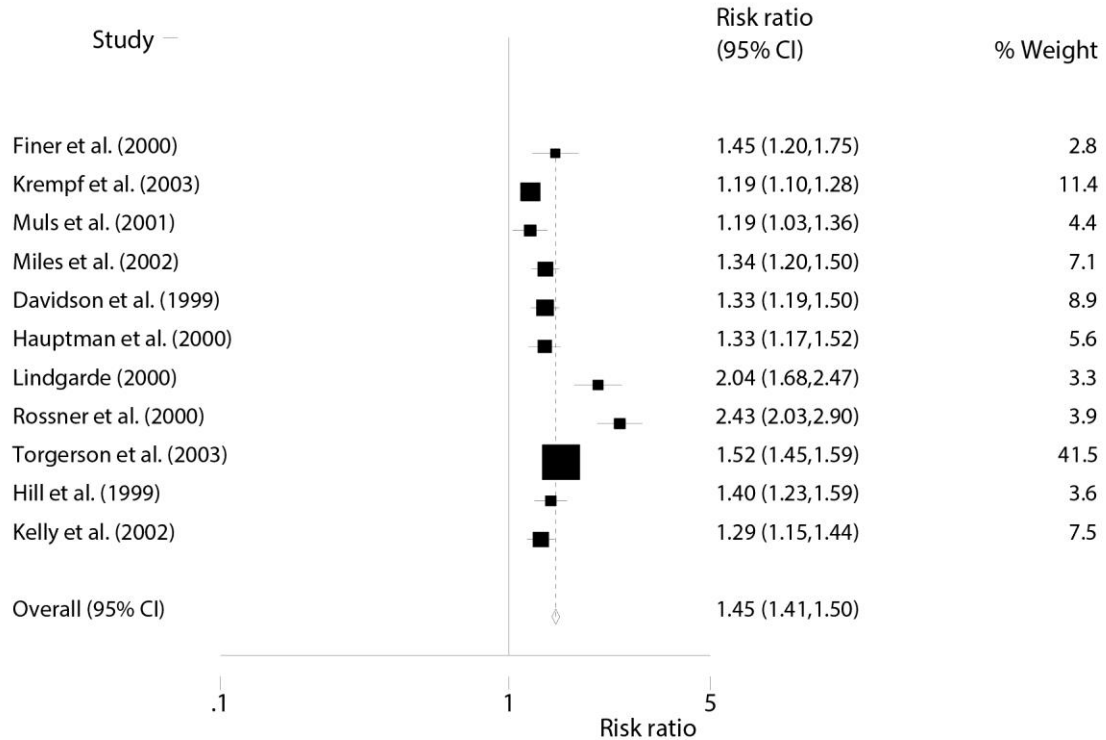


Figure 3. Relative risk of adverse events associated with Orlistat therapy.

5.2.2. Phentermine/Topiramate-ER

Phentermine/Topiramate-ER의 비만 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 8건의 RCT 논문들의 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 가중평균차와 통합분석 결과는 Figure 4에 제시되어 있다. Phentermine/Topiramate-ER 치료군의 위약 투여군 대비 체중감량의 가중 평균차는 -8.90 kg (95% CI, -8.92 to -8.88 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 Phentermine/Topiramate-ER 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 5에서 볼 수 있다. Phentermine/Topiramate-ER 치료군의 Pooled RR은 1.29 이었다. 즉, 치료군의 부작용 발생 가능성이 대조군의 129% 였다.

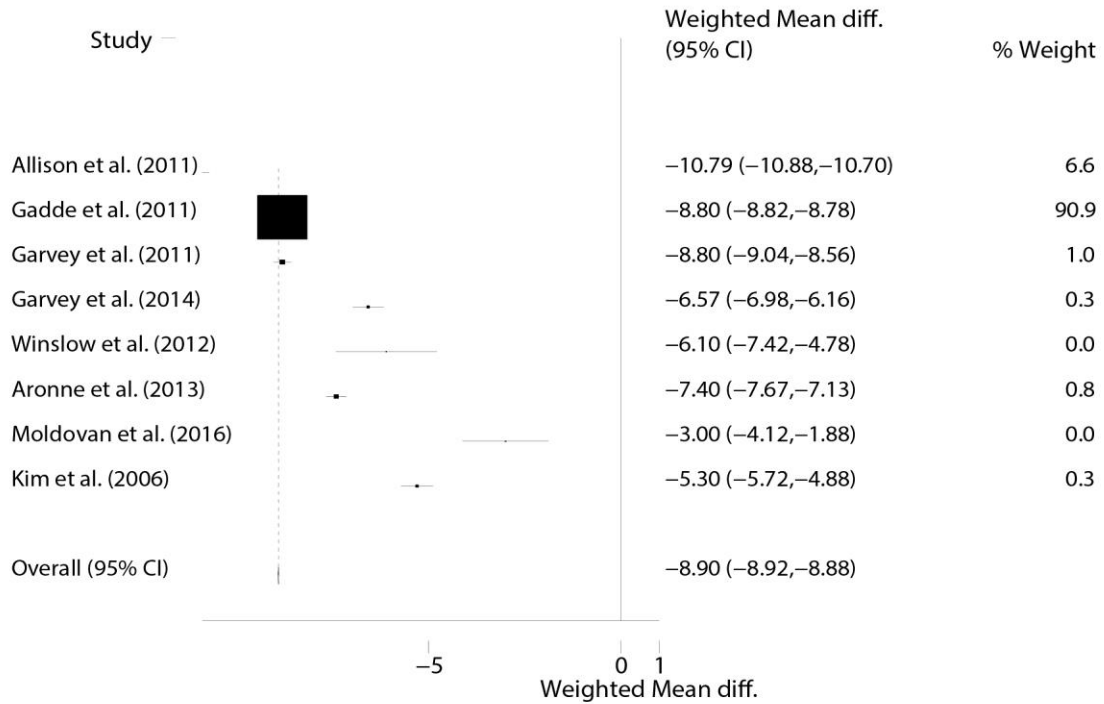


Figure 4. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Phen/TPM.

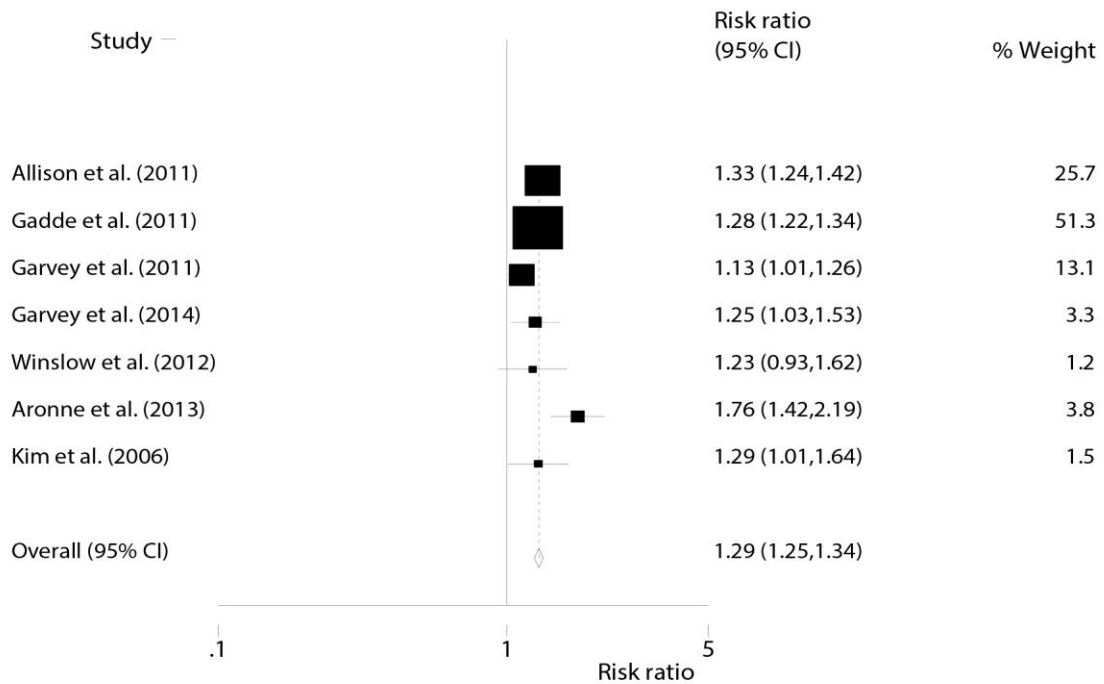


Figure 5. Relative risk of adverse events associated with Phen/TPM therapy.

5.2.3. Lorcaserin

Lorcaserin 의 비만 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가 하기 위해 3건의 대규모 RCT 논문들의 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 6 에 나타나 있다. Lorcaserin 치료군의 위약투여군 대비 체중감량의 가중 평균차는 -3.59 kg (95% CI, -3.60 to -3.58 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 Lorcaserin 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 7 에 표시되어 있다. 전체 Lorcaserin 치료군의 상대위험도 평균값인 Pooled RR 은 1.08 로 낮게 유지되었다.

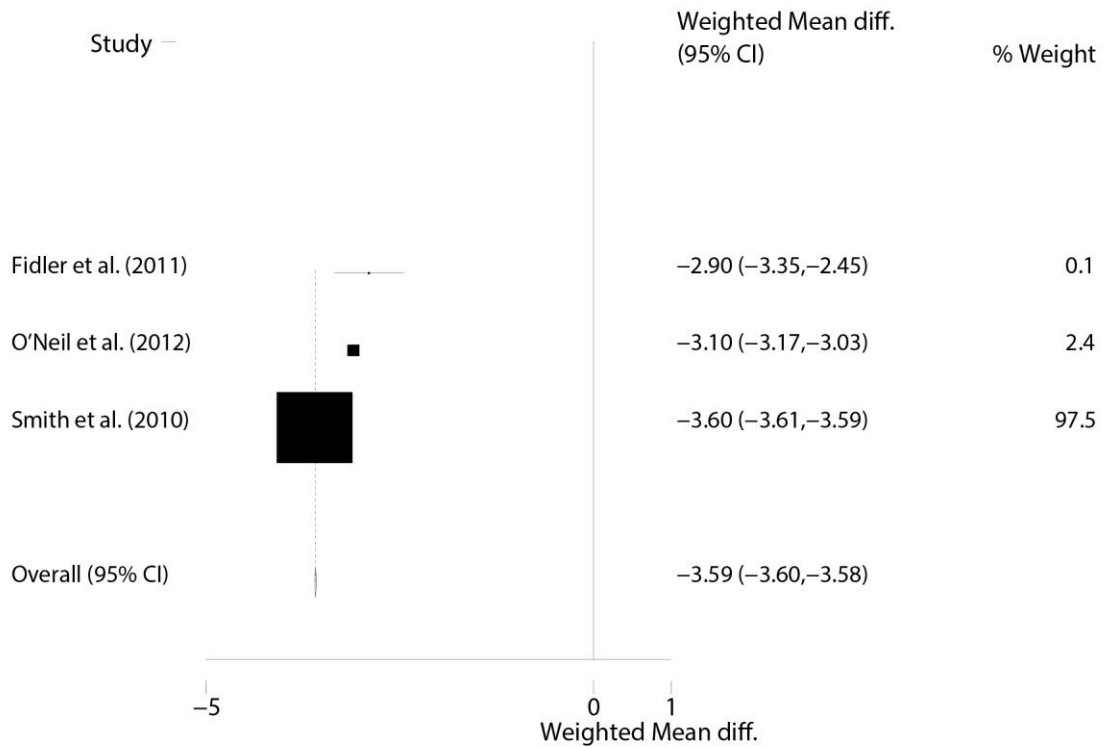


Figure 6. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Lorcaserin.

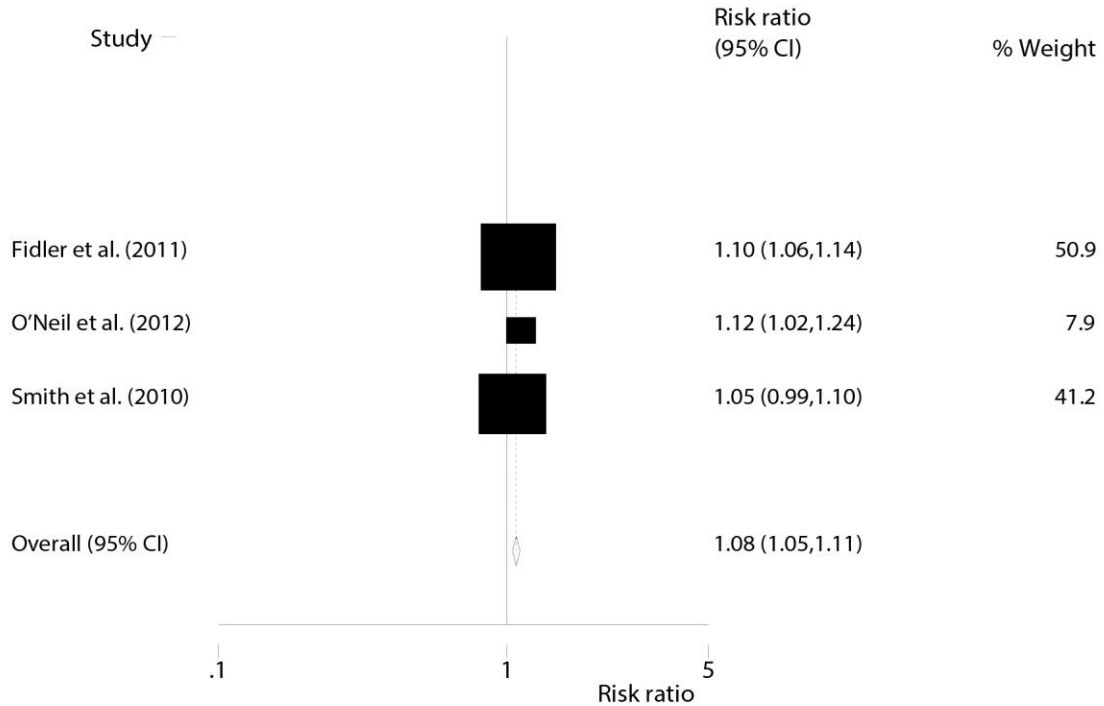


Figure 7. Relative risk of adverse events associated with Locaserin therapy.

5.2.4. Naltrexone/Bupropion-ER

Naltrexone/Bupropion-ER 의 비만 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가 하기 위해 3건의 RCT 논문들의 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 8 에 나타나 있다. 전체 Naltrexone/Bupropion-ER 치료군의 위약투여군 대비 체중감량 정도의 개체수 반영 가중 평균차는 -5.08 kg (95% CI, -5.11 to -5.06 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 Naltrexone/Bupropion-ER 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 9 에 표시되어 있다. Naltrexone/Bupropion-ER 치료군의 Pooled RR 은 1.22 이었다.

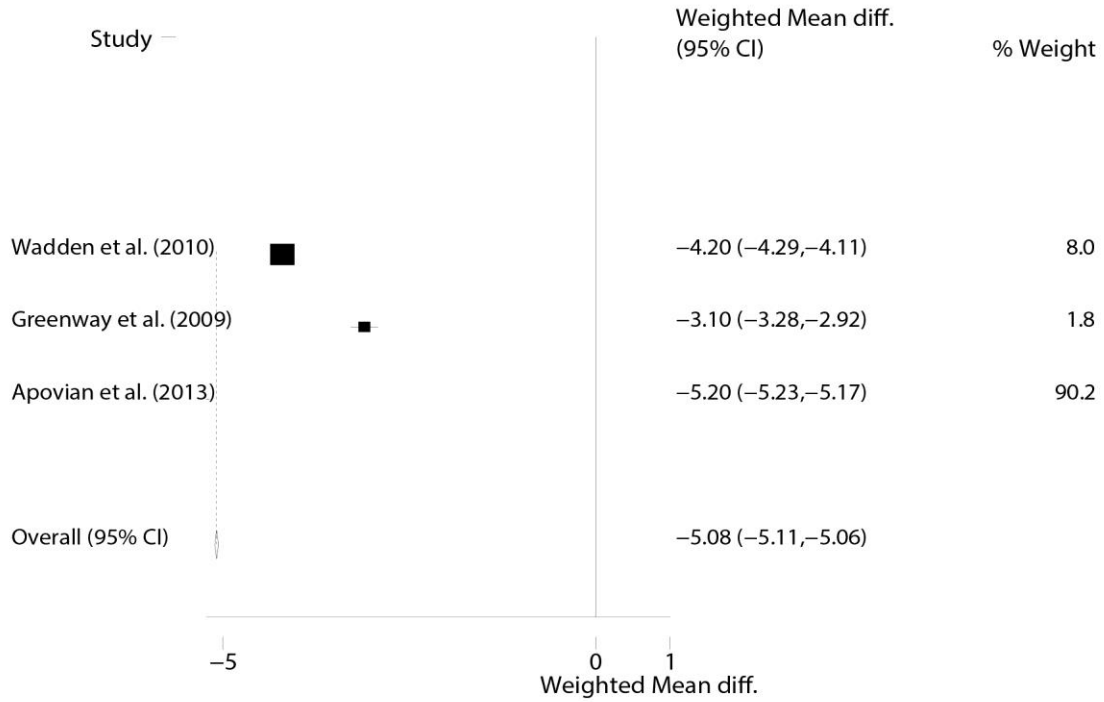


Figure 8. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Nal/Bup.

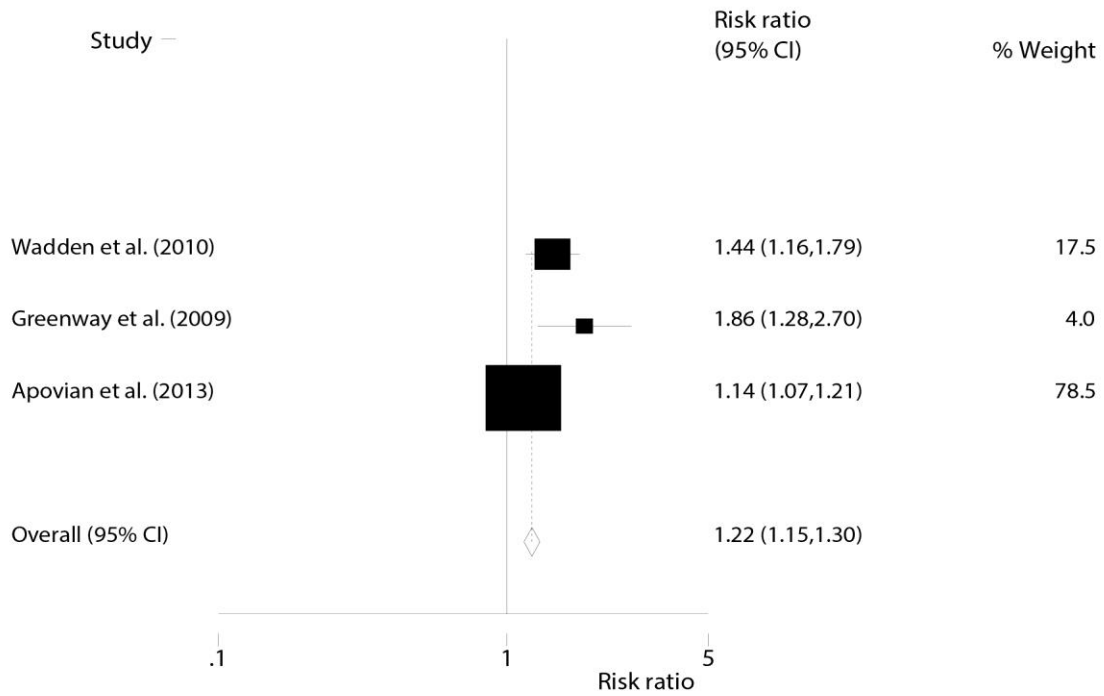


Figure 9. Relative risk of adverse events associated with Nal/Bup therapy.

5.2.5. Liraglutide

Liraglutide 의 비만 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가 하기 위해 4건의 RCT 논문들의 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중 감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 10 에 제시되어 있다. Liraglutide 치료군 전체의 위약투여군 대비 체중감량의 가중 평균차는 -5.43 kg (95% CI, -5.69 to -5.17 kg) 이었다. 안전성의 평가 항목으로 3건의 논문에서 보고된 Liraglutide 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 11 에서 볼 수 있다. Liraglutide 치료군의 통합 상대 위험도 평균값인 Pooled RR 은 1.23 으로 치료군의 부작용 발생 가능성이 대조군의 123 % 였다.

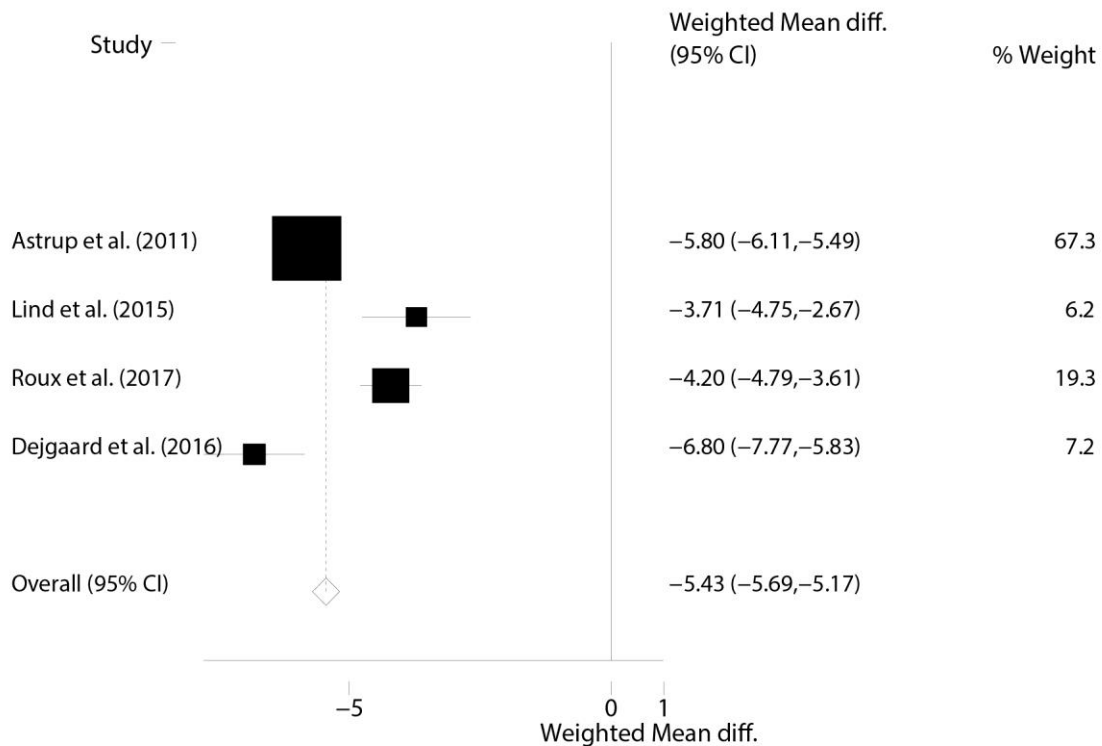


Figure 10. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with Liraglutide.

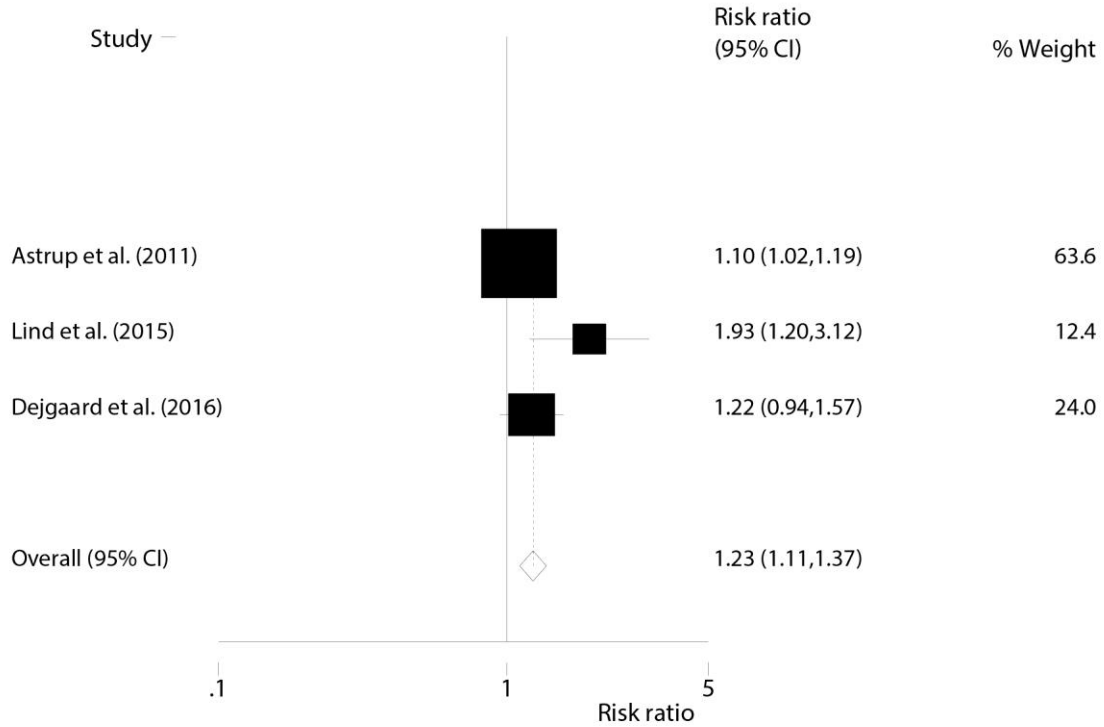


Figure 11. Relative risk of adverse events associated with Liraglutide therapy.

5.2.6. 양방 비만 치료제의 종합 평가

FDA 에 의하여 승인된 5종의 양방 비만 치료제에 대한 31건의 RCTs 의 메타분석 결과는 Table 6 에 요약되어 있다. 31건의 임상시험에 참여한 자원자는 총 23,800 명이며, 이들은 대부분 일대일 대응 방식으로 실험군과 대조군에 무작위 배정되었다. 임상시험 기간은 최소 3개월에서 최대 3년까지 분포하였으며, 31건 중 20건의 연구가 1년의 기간동안 진행되었다. 약물의 유효성 평가 지표로 설정한 대조군 대비 실험군의 체중감량 가중 평균차 (WMD) 의 양방약물 전체 평균값은 -4.43 kg (95% CI, -4.44 to -4.42 kg) 이었다. 대조군의 체중감량값을 차감하기 전 실험군의 실제 체중감량 평균값은 -7.74 kg 이었다. 위약과 대조하여 가장 많은

체중감량 효과를 보인 약물은 Phentermine/Topiramate-ER (WMD, -8.90 kg)이었으며, 가장 적은 효과를 보인 약물은 Orlistat (WMD, -2.97 kg) 이었다.

안전성의 평가는 실험군의 대상자 중 부작용을 한 번이라도 경험한 환자의 숫자를 대조군의 경우와 비교하여 승산비 (OR) 와 상대위험도 (RR) 로 표시하였다. 부작용은 대부분 경미하여 특별한 치료를 거의 요하지 않았으며, 31건의 논문 중 4건은 부작용의 구체적인 발생 건수를 보고하지 않아 통계처리에서 제외되었다. 5가지 약물 전체를 통합한 OR은 2.91 (95% CI, 2.28 to 3.71) 이었으며, RR은 1.26 (95% CI, 1.24 to 1.29) 으로서, 약물 투여의 안전성은 비교적 양호한 편이었다. 부작용의 RR이 가장 낮은 약물은 Lorcaserin (1.08) 이었으며, 가장 높은 약물은 Orlistat (1.45) 이었는데, Orlistat의 부작용은 많은 경우 지방흡수 억제의 기전과 관련된 소화기계 증상이었다.

Table 6. Summary of Findings regarding Weight Loss and Adverse Events of Western Anti-obesity Agents*

Medication	Weight Loss	Adverse Events	
	WMD (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
Orlistat	-2.97 (-3.00 to -2.94)	3.59 (2.69 to 4.78)	1.45 (1.41 to 1.50)
Phentermine/ Topiramate	-8.90 (-8.92 to -8.88)	3.31 (2.27 to 4.83)	1.29 (1.25 to 1.34)
Lorcaserin	-3.59 (-3.60 to -3.58)	1.38 (1.06 to 1.79)	1.08 (1.05 to 1.11)
Naltrexone/ Bupropion	-5.08 (-5.11 to -5.06)	2.01 (1.63 to 2.48)	1.44 (1.15 to 1.30)
Liraglutide	-5.43 (-5.69 to -5.17)	2.77 (1.62 to 4.75)	1.23 (1.11 to 1.37)
Overall	-4.43 (-4.44 to -4.42)	2.91 (2.28 to 3.71)	1.26 (1.24 to 1.29)

* WMD = weighted mean difference, kg; OR = odds ratio; RR = relative risk

5.3. 한방 비만 치료제의 유효성과 안전성 평가

5.3.1. Traditional Ma Huang Formulas (TMFs)

방풍통성산, 방기황기탕, 태음조위탕 등 3가지 전통적 마황방 (Traditional Ma Huang formulas) 에 대한 6건의 RCT 논문들을 대상으로 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 12 에 Forest plot 으로 표시되어 있다. 전체 TMFs 치료군의 위약투여군 대비 체중 감량의 가중 평균차는 -0.63 kg (95% CI, -0.67 to -0.58 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 3건의 TMFs 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 13 에서 볼 수 있다. TMFs 치료군의 부작용 발생 상대 위험도 평균값인 Pooled RR 은 2.21 이었다.

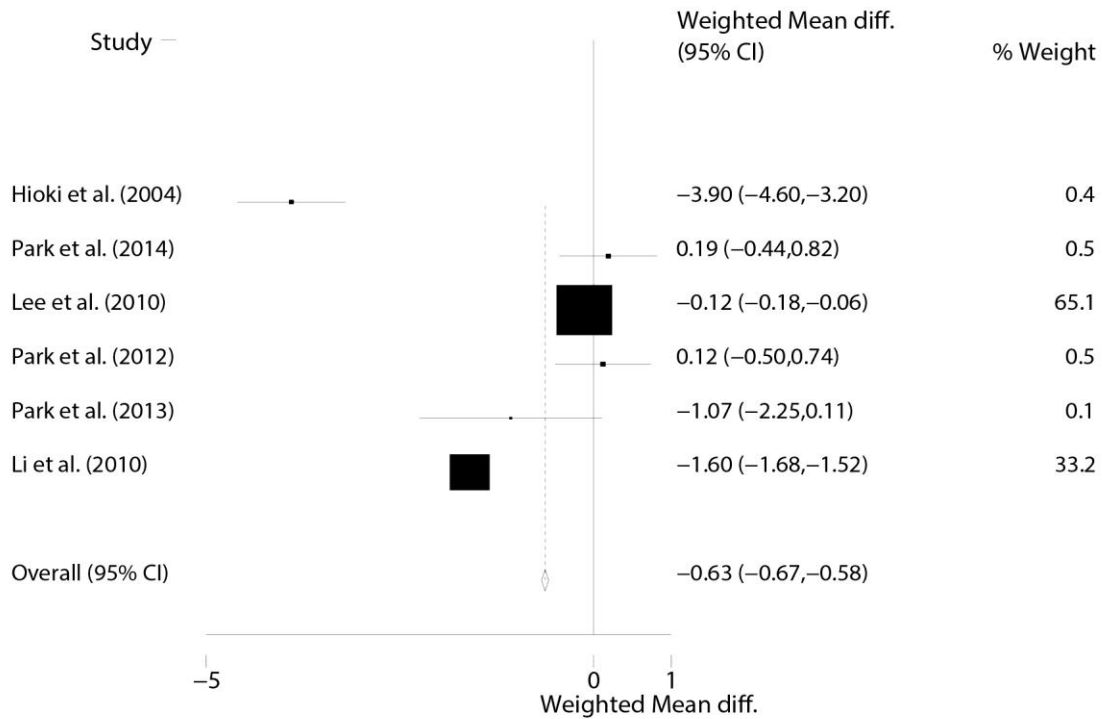


Figure 12. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with TMFs.

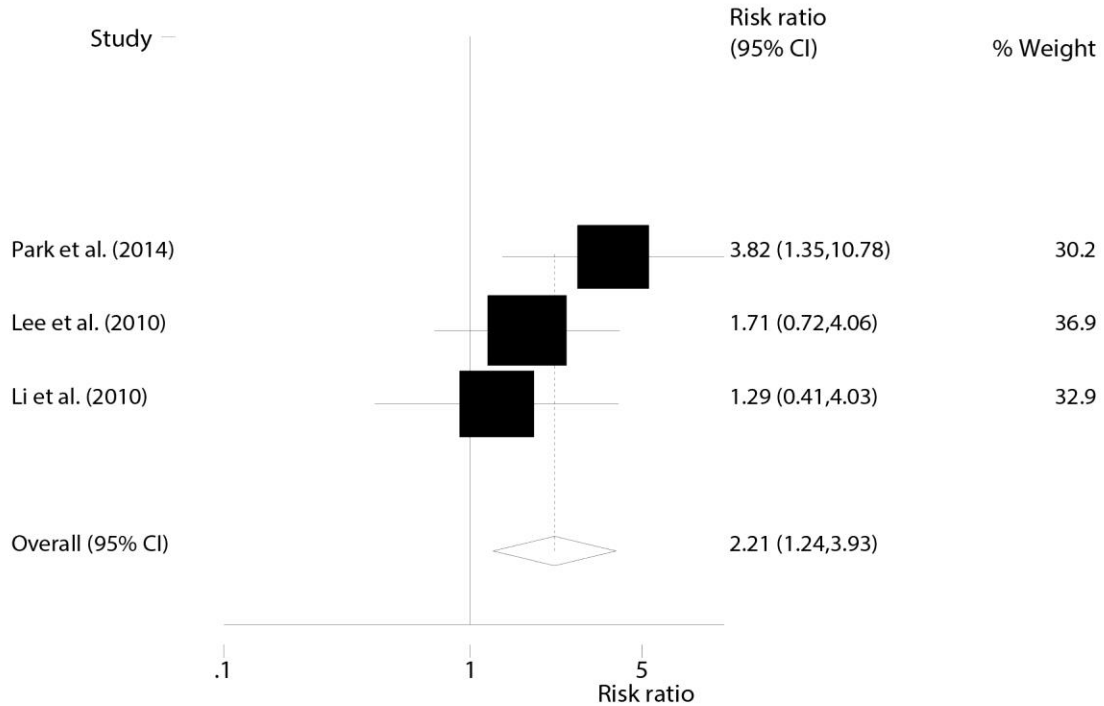


Figure 13. Relative risk of adverse events associated with TMFs therapy.

5.3.2. Newly-developed Ma Huang Formulars (NMFs)

마황과 카페인 함유 본초를 군약으로 하여 고안된 새로운 마황방 (Newly-developed Ma Huang formulas) 그룹의 5건의 RCT 논문들을 대상으로 메타분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 14 에 표시된 바와 같다. 전체 NMFs 치료군의 위약투여군 대비 체중감량의 가중 평균차는 -2.80 kg (95% CI, -2.90 to -2.69 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 4건의 NMFs 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 15 에서 볼 수 있다. TMFs 치료군의 부작용 발생 상대 위험도 평균값인 Pooled RR 은 1.25 이었다

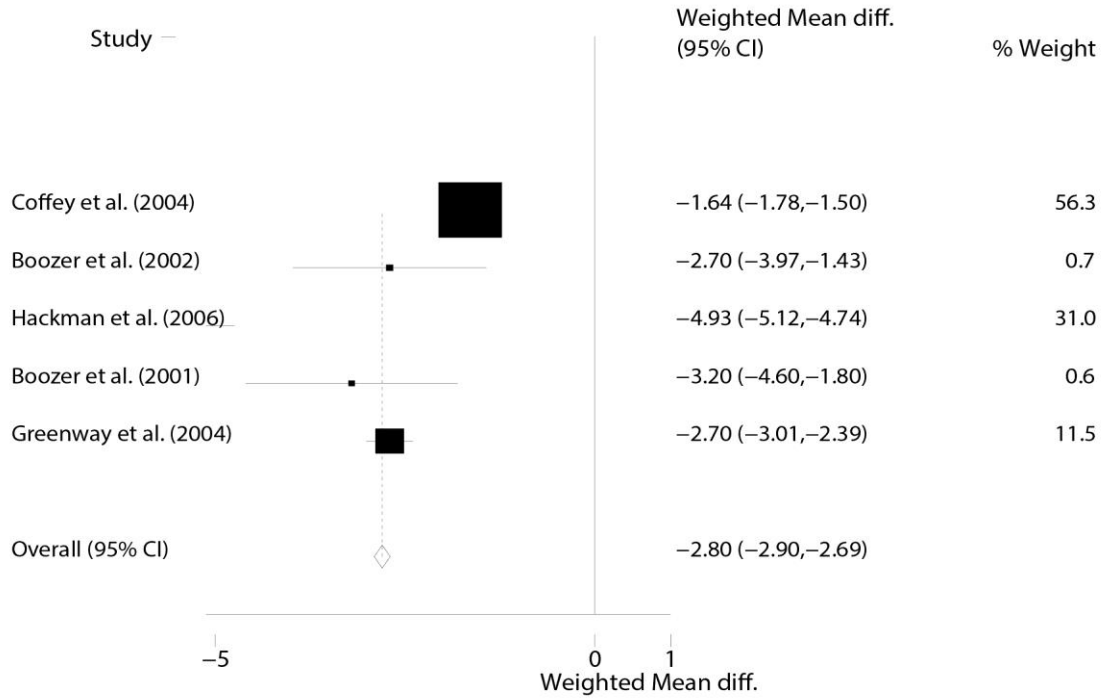


Figure 14. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with NMFs.

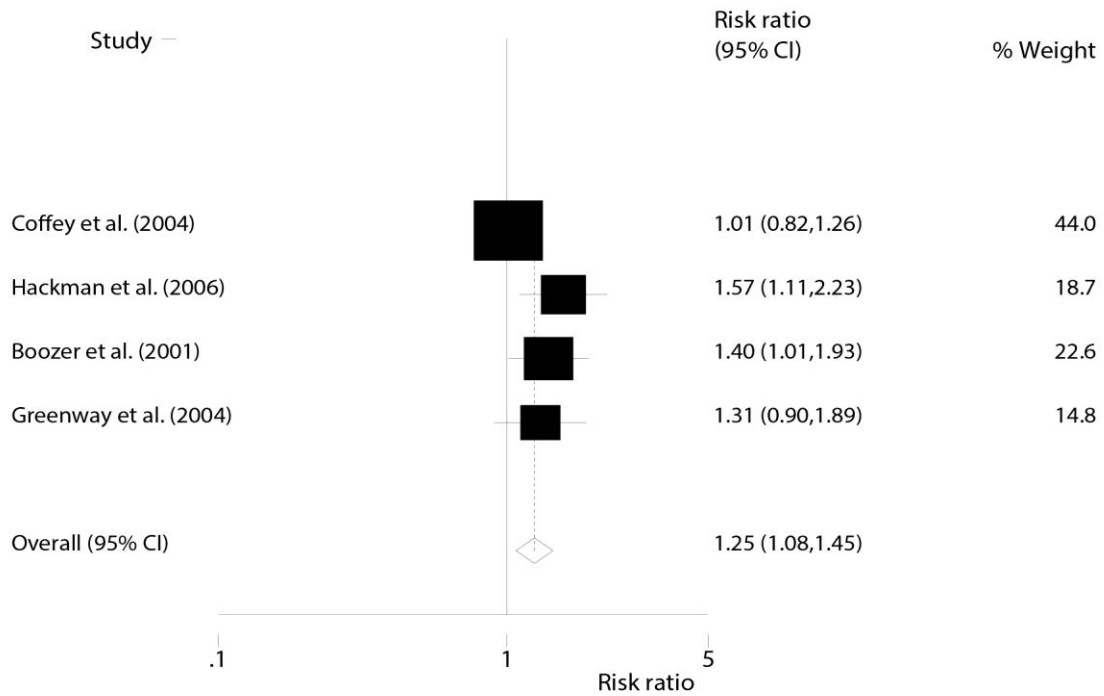


Figure 15. Relative risk of adverse events associated with NMFs therapy.

5.3.3. Formulas without Ma Huang (FWMs)

비만 치료에 효과가 있다고 알려진, 마황 이외의 본초들만으로 구성된 비마황방 (Formulas without Ma Huang) 그룹의 5건의 RCT 논문들을 대상으로 메타 분석을 실행하였다. 유효성의 평가를 위한 개별 연구의 체중감량 평균차와 통합분석 결과는 Figure 16 에 표시된 바와 같다. 전체 FWMs 치료군의 위약투여군 대비 체중감량의 가중평균차는 -1.61 kg (95% CI, -1.67 to -1.56 kg) 이었다. 안전성의 평가를 위한 3건의 FWMs 치료군의 위약투여군 대비 부작용 발생의 상대 위험도는 Figure 17 에서 볼 수 있다. FWMs 치료군의 Pooled RR 은 1.34 로 치료군의 부작용 발생 가능성이 대조군의 134% 였다.

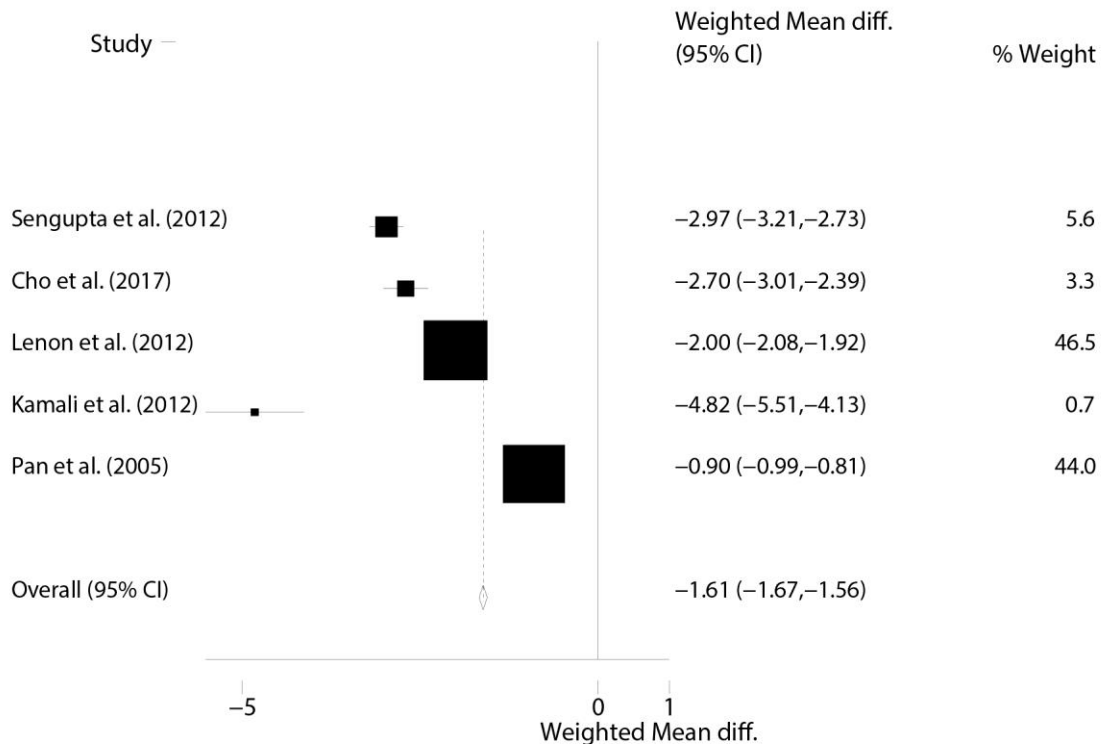


Figure 16. Pooled analysis of weighted mean difference in weight loss with FWMs.

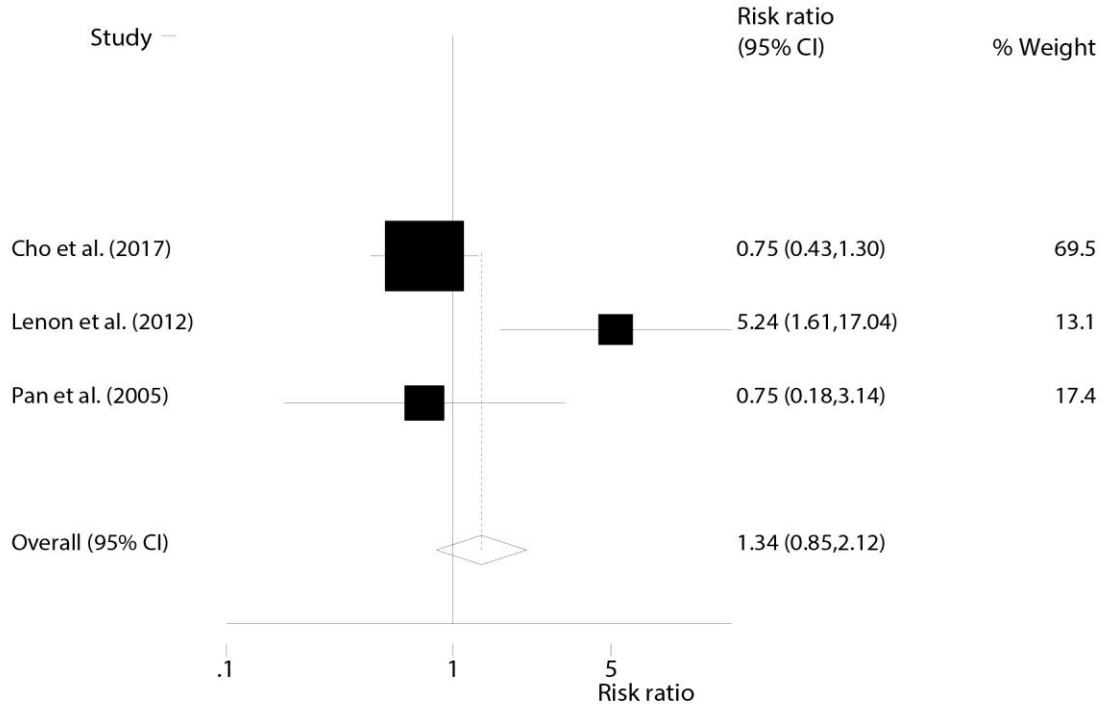


Figure 17. Relative risk of adverse events associated with FWMs therapy.

5.3.4. 한방 비만 치료제의 종합 평가

총 16건의 RCTs에 사용된 9종의 한방 비만 치료제를 성분의 유사성에 따라 3개군으로 나누어 메타분석을 시행한 결과는 Table 7 에 요약되어 있다. 16건의 임상시험에 참여한 자원자는 총 1,306 명이며, 이들은 일대일 대응 방식으로 실험군과 대조군에 무작위 배정되었다. 임상시험 기간은 최소 1개월에서 최대 9개월까지 분포하였으며, 이 중 11건의 연구가 2-3개월의 기간동안 진행되었다. 약물의 유효성 평가 지표로 설정한 대조군 대비 실험군의 체중감량 가중 평균차 (WMD) 의 한방약물 전체 평균값은 -1.20 kg (95% CI, -1.23 to -1.16 kg) 이었다. 대조군의 체중감량값을 차감하기 전 실험군의 실제 체중감량 평균값은 -3.42 kg

이었다. 위약과 대조하여 가장 많은 체중감량 효과를 보인 약물은 마황과 카페인 성분 본초의 조합으로 이루어진 NMFs군 (WMD , -2.80 kg) 이었으며, 가장 적은 효과를 보인 약물은 방풍통성산 등으로 구성된 TMFs군 (WMD, -0.63 kg) 이었다.

안전성의 평가는 부작용 경험 환자의 승산비 (OR) 와 상대위험도 (RR) 로 표시하였는데, 부작용은 대부분 경미하였으며 16건의 논문 중 6건은 부작용의 발생 건수를 보고하지 않아 통계처리에서 제외되었다. 한방약물 전체를 통합한 OR은 2.15 (95% CI, 1.23 to 3.76), RR은 1.37 (95% CI, 1.17 to 1.59) 이었다. 부작용의 RR이 가장 낮은 약물군은 NMFs군 (1.25) 이었으며 가장 높은 그룹은 TMFs군 (2.21) 이었다. 그러나 OR 은 FWMs군 (1.42) 이 가장 낮게 계산되었고, TMFs군의 주요 방제인 방풍통성산의 경우 묽은 변이 가장 흔한 부작용이지만 해당 연구 참가자의 90% 가량이 치료전 변비를 보고한 것을 감안하면 군간 부작용 발생의 상대 위험도가 가지는 임상적 유의성은 크지 않다고 할 수 있다.

Table 7. Summary of Findings regarding Weight Loss and Adverse Events of Oriental Anti-obesity Agents*

Medication	Weight Loss	Adverse Events	
	WMD (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
TMFs	-0.63 (-0.67 to -0.58)	2.77 (1.29 to 5.98)	2.21 (1.24 to 3.93)
NMFs	-2.80 (-2.90 to -2.69)	2.47 (1.16 to 5.23)	1.25 (1.08 to 1.45)
FWMs	-1.61 (-1.67 to -1.56)	1.42 (0.29 to 6.90)	1.34 (0.85 to 2.12)
Overall	-1.20 (-1.23 to -1.16)	2.15 (1.23 to 3.76)	1.37 (1.17 to 1.59)

* WMD = weighted mean difference, kg; OR = odds ratio; RR = relative risk; TMFs = traditional ma huang formulas; NMFs = newly-developed ma huang formulas; FWMs = formulas without ma huang

5.4. 고찰 및 제언

비만 치료에 사용되는 약물의 효과와 부작용에 대한 최근의 임상시험들에 대한 통합적 연구를 통해 양방 약물들 뿐 아니라 한방 약물들도 비교적 고르게 유효한 치료 결과를 거두는 것을 확인할 수 있었다. 성분의 유사성에 따라 3개군으로 분류되어 분석되었던 개별 한방 방제들은 아래와 같이 총 9종이었다.

Ephedine 성분을 함유하는 마황과 Caffeine 성분을 함유하는 다른 본초들로 방제를 구성하여 비만치료에 사용한 연구가 16건 중 5건을 차지하여 가장 높은 빈도를 보였는데, 논문들은 모두 통계적 유의성이 있는 체중감량 효과와 예상보다 높지 않은 부작용 발현 빈도를 보여 근거 중심 의학의 관점에서 가장 검증된 한방 비만치료제의 위치를 점하고 있는 것으로 확인되었다. 전통적 방제 중에서는 방풍통성산에 대한 연구가 3건으로 가장 많았으며, 그 외에 태음조위탕 (2건) 이나 방기황기탕 (1건) 에 대한 연구가 뒤를 이었다. 이들도 모두 통계적 유의성이 있는 유효성을 보였다. 하지만 마황의 사용에 대한 논란이 계속되는 상황에서 최근에는 마황을 함포하지 않은 새로운 방제들이 연구되는 추세가 관찰되었는데, 고찰 대상인 16건의 논문 중 5건이 이러한 범주의 방제들에 대한 임상시험 자료를 제시하고 있었다. 이들 연구는 모두 서로 다른 방제를 사용하였으며, 5건 모두 통계적 유의성이 있는 체중감량 효과를 보였다. 각개 방제의 주요 구성 본초는 LI85008F의 경우 백개자, 울금, 강황, YY-312는 백모근, 꿀피, 오수유, RCM-104는 결명자, 괴화미, 녹차엽, Itrifal Saghir는 대극, 가자, 사군자였고, 명명되지 않은 또 하나의 방제는 우절, 삼칠, 녹차엽으로 구성되어 있었다.

Table 6과 7에서 확인한 바처럼, 이들 한방약물 전체의 위약 대비 체중감량 정도인 WMD는 -1.20 kg (95% CI, -1.23 to -1.16 kg) 으로서 유효성에 대한 유의한 결과를 나타내었으나, 양방약물 전체의 WMD -4.43 kg (95% CI, -4.44 to -4.42 kg) 에 비하여는 낮은 효능을 나타내는 것으로 보인다. 그러나 한방약물의 임상시험 기간은 대체로 6개월 이내의 단기인 것에 비하여 양방약물은 거의 대부분 6개월 이상의 장기간 추시가 이루어진 결과이기 때문에 직접적인 비교 대상이 되기 어려운 상황이라는 것이 고려되어야 한다. 또한 FWMs군의 방제들의 경우, Table 5에 기록된 바와 같이, 다른 약물군들과 달리 저열량 식이나 생활습관 교정 등의 보조요법을 최소화하고 약물 복용만으로 진행한 임상시험들이 고려되어야 한다. 향후 한방 약물의 추가 검증 과정에서 양방약물들과 동등한 조건의 장기적 임상 시험을 통한 유효 정도의 재비교가 요청되는 바이다.

안전성의 검증을 위해 조사한 한방약물 전체의 위약대비 상대위험도 RR은 1.37로서 비교적 높지 않은 편이며, 양방약물 전체의 RR 1.26과 비교하여도 특별한 차이가 확인되지 않는다. 양방약물 중에서는 Lorcaserin의 안전성이 가장 좋은 것으로 나타난 것에 비해, 한방약물 중에서는 YY-312와 태음조위탕의 안전도가 높은 것으로 나타났다. NMFs군의 경우 RR이 1.25로서 평균보다 낮은 것으로 나타나 마황과 카페인의 동복에 대한 우려에 비하여 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 확인되었다. 검토한 RCTs에 의하면, 부작용의 증상은 한·양방 모든 약물에서 대체로 일시적이며 심하지 않은 것으로 나타났다. Orlistat은 복통이나 변당 등의 소화기 증상이 주로 나타났고, Phen/TPM은 감각이상 등의 신경계

자극증상이, Lorcaserin은 두통이나 피로 등의 전신증상이, Nal/Bup는 변비나 현훈 등의 자율신경계 증상이, Liraglutide는 오심이나 설사 등의 소화기 증상이 가장 높은 빈도로 나타났다. 한방약의 주요 부작용 증상은 방풍통성산에서 상복통이나 설사 등의 소화기 증상, 태음조위탕에서 불면이나 피로 등의 전신 증상, 마황과 카페인 혼합방에서 구강건조나 심계항진 등의 자율신경계 증상, YY-312에서 오심이나 소화불량 등의 소화기 증상, RCM-104에서 두통 등의 전신증상, 우절·삼칠 포함 방제에서 오심 등의 소화기 증상이 나타났고, 나머지 3종의 방제에 대한 RCTs는 부작용의 구체적인 증상에 대하여 조사하지 않았다.

본 연구에서 시행한 메타분석의 결과 평가에 있어서 통합분석된 자료들의 이질성 (Heterogeneity) 문제는 반드시 고려해야할 제한점 중 하나이다. 약물군별 유효성의 평가를 위한 WMD의 산출 과정에서 8개 약물군 모두의 이질성이 관찰되었다. 이를 보완하기 위하여 통계처리 과정에서 변량효과 모형 (Random effects model) 을 채택하였으며, 실험군의 구성, 약물 용량, 추시 기간, 출판년도 등이 이질성에 영향을 미칠 수 있는 요소들에 대한 평가를 시행하였으나 이질성의 명확한 원인을 규명하지 못하였다. 따라서 본 연구의 통합분석 결과 해석 시 설명되지 않는 이질성의 문제가 잔존하고 있음을 고려하는 것이 필요하다. 출판 비뮌림 (Publication bias) 을 줄이기 위하여 아직 출판 되지 않은 연구 결과의 수집을 시도하였으나, 본 연구의 설계 상 엄밀한 Jadad quality assessment 를 통과하여야 했기에 미출판 RCTs 중 최종 채택된 자료는 없었다.

한방 약물에 대한 문헌 탐색의 과정에서 비만의 치료를 위한 다양한 방제가

임상에서 활용되고 있음을 확인하였으나, 보고된 연구들은 동물실험 단계가 훨씬 많았으며, 임상시험의 경우에도 주로 Cohort studies 나 Case-control studies가 많아서 RCTs는 그 수요 자체도 작았고 표본의 크기도 매우 제한적이었다. 특히 중국에서 출판된 임상 논문들의 경우 많은 문헌 수에 비하여 적절한 이중맹검의 RCTs가 극히 적어 아쉬움이 컸다. 비만이 인류 보건에 미치는 악영향이 지속적으로 증가하는 상황에서 앞으로 한방 비만치료제에 대한 보다 대규모의 정밀한 RCT 연구들이 적극 수행되어야 할 것이다. 본 연구에서는 비만 치료의 유효성 평가 과정에서 가장 흔하게 사용되는 체중의 변화를 단일 평가척도로 사용하였다. 향후 체성분 검사 등 건강 증진의 관점에서 보다 적합성이 높은 척도에 대한 체계적 고찰을 통해 본 연구의 결과가 보완될 수 있기를 기대한다.

VI. CONCLUSION

본 연구에서는 비만 치료에 사용되는 주요 한방약물과 양방약물의 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 무작위 대조군 임상시험들에 대한 체계적 고찰 및 메타분석을 수행하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 설정한 조건에 따라 문헌검색을 진행하여 총 47건의 문헌 (양방논문 31건; 한방논문 16건) 을 선정하였으며, 이로부터 총 8개군의 약물군 (양방약물군 5개군; 한방약물군 3개군) 에 대한 정성적, 정량적 분석을 위한 연관 자료를 추출할 수 있었다.

2. 5개군의 양방약물 임상시험에 대한 메타분석 결과, 체중감소의 통합 가중평균차는 -4.43 kg (95% CI, -4.44 to -4.42 kg) 이고, 부작용에 대한 상대위험도는 1.26 (95% CI, 1.124 to 1.29) 으로서, 의미있는 유효성과 양호한 안전성을 보였다.

3. 3개군의 한방약물 임상시험에 대한 메타분석 결과, 체중감소의 통합 가중평균차는 -1.20kg (95% CI, -1.23 to -1.16 kg) 이고, 부작용에 대한 상대위험도는 1.37 (95% CI, 1.17 to 1.59) 로서, 의미있는 유효성과 양호한 안전성을 보였다.

4. 한방 비만치료제는 장기 연구의 미비와 표본수의 상대적 부족에 대한 보완 필요성에도 불구하고, 대체적으로 양방 비만치료제에 필적하는 유효성과 안전성을 보였다.

REFERENCES

1. Ulijaszek, S. (2003). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *Journal of Biosocial Science*, 35(4), 624-625.
2. Guh, D., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. & Anis, A. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9(1), 88.
3. Kramer, C. K., Leitaó, C. B., Pinto, L. C., Canani, L. H., Azevedo, M. J., & Gross, J. L. (2011). Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Review*, 12, 338-347.
4. Tremmel, M., Gerdtham, U., Nilsson, P. & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), 435.
5. Dobbs, R., Sawers, C., Thompson, F., Manyika, J., Woetzel, J. R., Child, P., . . . Spatharow, A. (2014). *Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis*. Jakarta, Indonesia: McKinsey Global Institute.
6. Blackburn, G. (1995). Effect of Degree of Weight Loss on Health Benefits. *Obesity Research*, 3(S2), 211s-216s.
7. French, S., Folsom, A., Jeffery, R. & Williamson, D. (1999). Prospective Study of Intentionality of Weight Loss and Mortality in Older Women: The Iowa Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 149(6), 504-514.
8. Padwal, R., Li, S. K., & Lau, D. C. (2003). Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity. *International Journal of Obesity*, 27, 1437-1446.

9. Wadden, T. A. (1993). Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. *Ann Intern Med*, 119, 688-693.
10. Haslam, D. (2016). Weight management in obesity - past and present. *International Journal of Clinical Practice*, 70(3), 206-217.
11. Miras, A. & le Roux, C. (2013). Can medical therapy mimic the clinical efficacy or physiological effects of bariatric surgery? *International Journal of Obesity*, 38(3), 325-333.
12. Bray, G. & Greenway, F. (2007). Pharmacological Treatment of the Overweight Patient. *Pharmacological Reviews*, 59(2), 151-184.
13. Bray, G. & Ryan, D. (2012). Medical Therapy for the Patient with Obesity. *Circulation*, 125(13), 1695-1703.
14. The society of Korean medicine rehabilitation (2015). *Korean Rehabilitation Medicine Volume 4* (pp.295-313). Seoul: Kunja publishing company.
15. 강병갑, 문진석, 최선미. (2007). 비만변증 설문지에 대한 신뢰도 분석. *한국한의학연구원 논문집*, 13(1), 109-114.
16. Sui, Y., Zhao, H., Wong, V., Brown, N., Li, X., Kwan, A.,... Chan, J. (2012). A systematic review on use of Chinese medicine and acupuncture for treatment of obesity. *Obesity Reviews*, 13(5), 409-430.
17. Liberati, A. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 151(4).
18. Schlosser, R. W. (2006). The role of systematic reviews in evidence-based medicine, research, and development. *Technical Brief*, 15, 1-4.

19. Guyatt, G. (2015). *Users' guides to the medical literature*. New York: McGraw-Hill Medical.
20. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535.
21. Bhandari, M. & Giannoudis, P. (2006). Evidence-based medicine: What it is and what it is not. *Injury*, 37(4), 302-306.
22. Peterson, M., Barnason, S., Donnelly, B., Hill, K., Miley, H., Riggs, L. & Whiteman, K. (2014). Choosing the Best Evidence to Guide Clinical Practice: Application of AACN Levels of Evidence. *Critical Care Nurse*, 34(2), 58-68.
23. Liesegang, T. (2001). Evidence-based medicine: principles for applying the users' guides to patient care. *American Journal of Ophthalmology*, 131(1), 153.
24. Akobeng, A. (2005). Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 845-848.
25. Burns, P. B., Rohrich, R. J., & Chung, K. C. (2011). The level of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*, 128(1), 305-310.
26. Smith, V., Devane, D., Begley, C. & Clarke, M. (2011). Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Medical Research Methodology*, 11(1).
27. Greenhalgh, T. (1997). How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ*, 315(7109), 672-675.
28. Akobeng, A. (2005). Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 840-844.
29. Alefishat, E., Abu Farha, R. & Al-Debei, M. (2016). Self-Reported Adherence among

Individuals at High Risk of Metabolic Syndrome: Effect of Knowledge and Attitude. *Medical Principles and Practice*, 26(2), 157-163.

30. Wilson, P. (2003). The Metabolic Syndrome: Practical Guide to Origins and Treatment: Part I. *Circulation*, 108(12), 1422-1424.

31. Wilson, P. (2003). The Metabolic Syndrome: Practical Guide to Origins and Treatment: Part II. *Circulation*, 108(12), 1422-1424.

32. Younis, A., Younis, A., Tzur, B., Peled, Y., Shlomo, N., Goldenberg, I.,...Klempfner, R. (2016). Metabolic syndrome is independently associated with increased 20-year mortality in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), 149.

33. Pistrosch, F. (2014). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: An Update of Medical Treatment. *Journal of Metabolic Syndrome*, 3(4), 160.

34. Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P. & Rajesh, G. (2004). A Novel View of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2(1), 2-8.

35. Singh, B., Arora, S., Goswami, B. & Mallika, V. (2009). Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 3(4), 240-254.

36. Shabana & Hasnain, S. (2015). Obesity, More than a 'Cosmetic' Problem. Current Knowledge and Future Prospects of Human Obesity Genetics. *Biochemical Genetics*, 54(1), 1-28.

37. Walley, A. (2006). Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human Molecular Genetics*, 15(Review Issue 2), R124-R130.

38. Cheung, W. & Mao, P. (2012). Recent Advances in Obesity: Genetics and

Beyond. *ISRN Endocrinology*, 2012, 1-11.

39. Shabana & Hasnain, S. (2015). Effect of the Common Fat Mass and Obesity Associated Gene Variants on Obesity in Pakistani Population: A Case-Control Study. *BioMed Research International*, 2015, 1-8.

40. Calle, E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *Obstetrics & Gynecology*, 102(2), 411.

41. Huang, Z. (1997). Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 278(17), 1407-1411.

42. Heber, D. (2010). An integrated view of obesity. *Am J Clin Nutr*, 91(1), 280S-283S.

43. Ulijaszek, S. (2003). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *Journal of Biosocial Science*, 35(4), 624-625.

44. Garrow, J. (1981). *Treat obesity seriously*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

45. Wang, J. W., Hu, D. Y., Xue, J., & Zhou, Z. Q. (2009). Obesity criteria for identifying metabolic risks. *Asia Pac J Clin Nutr*, 18, 105-113.

46. Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. & Silventoinen, K. (2007). Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 115-128.

47. Welborn, T. & Dhaliwal, S. (2007). Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(12), 1373-1379.

48. Chan, R. & Woo, J. (2010). Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(3), 765-783.

49. 전국한외과대학재활외과학교실. (2000). *동의재활외과학*. 서울: 서원당.
50. 이병주, 김성훈. (1998). 비만의 개념 및 변증시치에 대한 문헌적 고찰. *대전대학교 한의학연구소 논문집*, 7(1), 533-541.
51. 유진숙, 송윤경, 임형호. (2009). 한국 비만치료에 사용된 변증 유형에 대한 연구논문 고찰. *경원대학교 한의학연구소 논문집*, 13, 105-116.
52. 박정식, 송윤경, 황의형, 정원석, 박원형, 차운엽, . . .고성규. (2014). 변증 진단 체계 개발 및 응용 연구 분석 - 한방 비만변증을 중심으로. *한방재활외과학회지*, 24(2), 107-114.
53. 강경원, 문진석, 강병갑, 김보영, 김노수, 유종향, . . .최선미. (2008). 비만의 변증 진단을 위한 판별모형. *한국한의학연구원 논문집*, 14(2), 41-46.
54. 박원형, 차운엽, 송윤경, 박태용, 김호준, 정원석, . . .고성규. (2014). 비만 변증 연구에 대한 고찰. *한방재활외과학회지*, 24(2), 83-93.
55. 문진석, 강병갑, 류은경, 최선미. (2007). 한의사와 환자의 설문을 통한 비만 변증지표 연구. *한방비만학회지*, 7(1), 55-69.
56. Blundell, J., Dulloo, A., Salvador, J. & Frühbeck, G. (2014). Beyond BMI - Phenotyping the Obesities. *Obesity Facts*, 7(5), 322-328.
57. Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D. & Toplak, H. (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402-424.
58. Slentz, C., Duscha, B. & Johnson, J. (2004). Effects of the amount of exercise on body weight, body composition and measures of central obesity. *ACC Current Journal*

Review, 13(4), 19.

59. Hainer, V., Toplak, H. & Mitrakou, A. (2008). Treatment Modalities of Obesity: What fits whom?. *Diabetes Care*, 31(Supplement 2), S269-S277.

60. Sampsel, S. & May, J. (2007). Assessment and Management of Obesity and Comorbid Conditions. *Disease Management*, 10(5), 252-265.

61. Wyatt, H. (2013). Update on Treatment Strategies for Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1299-1306.

62. Wadden, T., Webb, V., Moran, C. & Bailer, B. (2012). Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, Behavior Therapy. *Circulation*, 125(9), 1157-1170.

63. Wadden, T., Webb, V., Moran, C. & Bailer, B. (2012). Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation*, 125(9), 1157-1170.

64. Pories, W. (2008). Bariatric Surgery: Risks and Rewards. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11_supplement_1), s89-s96.

65. Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J., Scopinaro, N., Torres, A., Weiner, R., Yashkov, Y. & Frühbeck, G. (2013). Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Facts*, 6(5), 449-468.

66. Kolasa, K. (1999). Summary of Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity. *Journal of Nutrition Education*, 31(2), 114.

67. Toplak, H., Woodward, E., Yumuk, V., Oppert, J., Halford, J. & Frühbeck, G. (2015). 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obesity Facts*, 8(3), 166-174.

68. Campfield, L. (1998). Strategies and Potential Molecular Targets for Obesity Treatment. *Science*, 280(5368), 1383-1387.
69. Curry, S. (2017). Obesity epidemic: pharmaceutical weight loss. *Rhode Island Medical Journal*, 100(2), 18-20.
70. Glazer, G. (2001). Long-term Pharmacotherapy of Obesity 2000. *Archives of Internal Medicine*, 161(15), 1814.
71. Powell, A. (2012). Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release Phentermine/Topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Yearbook of Medicine*, 2012, 436-438.
72. Narayanaswami, V. & Dvoskin, L. (2017). Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology & Therapeutics*, 170, 116-147.
73. Apovian, C., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C.,... Dunayevich, E. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21(5), 935-943.
74. Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss. (2016). *JAMA*, 315(11), 1161.
75. 이수정, 김원일. (2012). 비만의 한방치료 효과 및 집단 간 효과 차이에 관한 연구. *한방안이비인후피부과학회지*, 25(3), 97-112.
76. 임재은, 박민주, 고영균. (2006). 중국의 최근 비만치료 방법 및 치료율 분석. *대한한방비만학회지*, 6(1), 27-43.
77. 송성민, 송윤경, 임형호. (2009). Oasis 검색을 통한 비만 치료에 응용되는 침 연구에 대한 최근 동향 고찰. *경원대학교한의학연구소 논문집*, 13, 85-104.

78. 안순선, 허동석. (2009). 경피기주요법과 전기지방분해침이 복부지방에 미치는 임상적 관찰. *한방재활의학과학회지*, 19(2), 275-287.
79. 김동환, 이경섭. (2001). 비만관리센터 치료 성과에 대한 연구. *대한한방부인과학회지*, 14(1), 319-327.
80. 김지현, 박창신, 함대현, 이혜정, 심인섭. (2004). 지방식으로 유도된 비만 동물모델에서의 약침의 효과. *제3회 대한약침학회학술대회 논문집*, 7(1), 5-14.
81. 최현, 서기성, 신원용. (2016). 비만 및 과체중 여성 환자에서 한약 처방의 치료 효과에 대한 후향적 분석. *대한한방부인과학회지*, 29(3), 35-46.
82. 황미자, 신현대, 송미연. (2007). 2000년 이후 비만치료에 사용되는 처방 및 본초에 대한 문헌연구. *대한한방비만학회지*, 7(1), 39-54.
83. 한경선, 이명중, 김호준. (2016). 성인비만의 한약치료 임상연구에 대한 체계적 고찰. *한방재활의학과학회지*, 26(4), 23-35.
84. Zhou, Q., Chang, B., Chen, X., Zhang, L., Sun X., Liu H.,... Tong X. (2014). Chinese herbal medicine for obesity: a randomized, double-blinded, multicenter, prospective trial. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42(6), 1345-1356.
85. Zhang, W., Zhu, L., & Jiang, J. (2014). Active ingredients from natural botanicals in the treatment of obesity. *Obesity Reviews*, 15(12), 957-967.
86. Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D., & McQuay, H. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1-12.
87. Finer, N., James, W., Kopelman, P., Lean, M., & Williams, G. (2000). One-year

treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *International J Obesity*, 24, 306-313.

88. Derosa, G., Cicero, A. F., D'Angelo, A., Fogari, E., & Maffioli, P. (2011). Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(2), 187-195.

89. Krempf, M., Louvet, J., Allanic, H., Miloradovich, T., Joubert, J., & Attali, J. (2003). Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *International Journal of Obesity*, 27(5), 591-597.

90. Muls, E., Kolanowski, J., & Scheen, A. (2001). The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *International Journal of Obesity*, 25(11), 1713-1721.

91. Karhunen, L., Franssila-Kallunki, A., Rissanen, P., Valve, R., Kolehmainen, M., Rissanen, A., & Uusitupa, M. (2000). Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. *International Journal of Obesity*, 24(12), 1567-1572.

92. Miles, J. M., Leiter, L., Hollander, P., Wadden, T., Anderson, J. W., Doyle, M., . . . Klein, S. (2002). Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. *Diabetes Care*, 25(7), 1123-1128.

93. Davidson, M. H., Hauptman, J., Digirolamo, M., Foreyt, J. P., Halsted, C. H., Heber, D., . . . Heymsfield, S. B. (1999). Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years With Orlistat. *Jama*, 281(3), 235.

94. Hauptman, J. (2000). Orlistat in the Long-term Treatment of Obesity in Primary Care

Settings. *Archives of Family Medicine*, 9(2), 160-167.

95. Lindgarde, F. (2000). The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *Journal of Internal Medicine*, 248(3), 245-254.

96. Rossner, S., Sjostrom, L., Noack, R., Meinders, A. E., & Nosedá, G. (2000). Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obesity Research*, 8(1), 49-61.

97. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N., & Sjostrom, L. (2003). XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 27(1), 155-161.

98. Hill, J. O., Hauptman, J., Anderson, J. W., Fujioka, K., Oneil, P. M., Smith, D. K., . . . Aronne, L. J. (1999). Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 1108-1116.

99. Kelley, D. E., Bray, G. A., Pi-Sunyer, F. X., Klein, S., Hill, J., Miles, J., & Hollander, P. (2002). Clinical Efficacy of Orlistat Therapy in Overweight and Obese Patients With Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 25(6), 1033-1041.

100. Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. A., Schwiers, M. L., Najarian, T., . . . Day, W. W. (2011). Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity*, 20(2), 330-342.

101. Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L., & Day, W. W. (2011). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 377(9774), 1341-1352.
102. Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., . . . Bowden, C. H. (2011). Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 297-308.
103. Garvey, W. T., Ryan, D. H., Bohannon, N. J., Kushner, R. F., Rueger, M., Dvorak, R. V., & Troupin, B. (2014). Weight-Loss Therapy in Type 2 Diabetes: Effects of Phentermine and Topiramate Extended Release. *Diabetes Care*, 37(12), 3309-3316.
104. Winslow, D. H., Bowden, C. H., Didonato, K. P., & Mccullough, P. A. (2012). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of an Oral, Extended-Release Formulation of Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Obese Adults. *Sleep*, 35(11), 1529-1539.
105. Aronne, L. J., Wadden, T. A., Peterson, C., Winslow, D., Odeh, S., & Gadde, K. M. (2013). Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity*, 21(11), 2163-2171.
106. Moldovan, C. P., Weldon, A. J., Daher, N. S., Schneider, L. E., Bellinger, D. L., Berk, L. S., . . . Peters, W. R. (2016). Effects of a meal replacement system alone or in combination with phentermine on weight loss and food cravings. *Obesity*, 24(11), 2344-

2350.

107. Kim, K. K., Cho, H., Kang, H., Youn, B., & Lee, K. (2006). Effects on Weight Reduction and Safety of Short-Term Phentermine Administration in Korean Obese People. *Yonsei Medical Journal*, 47(5), 614-625.

108. Fidler, M. C., Sanchez, M., Raether, B., Weissman, N. J., Smith, S. R., Shanahan, W. R., & Anderson, C. M. (2011). A One-Year Randomized Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Obese and Overweight Adults: The BLOSSOM Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3067-3077.

109. Oneil, P. M., Smith, S. R., Weissman, N. J., Fidler, M. C., Sanchez, M., Zhang, J., . . . Shanahan, W. R. (2012). Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity*, 20(7), 1426-1436.

110. Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., . . . Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England Journal of Medicine*, 363(3), 245-256.

111. Wadden, T. A., Foreyt, J. P., Foster, G. D., Hill, J. O., Klein, S., Oneil, P. M., . . . Dunayevich, E. (2010). Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity*, 19(1), 110-120.

112. Wadden, T. A., Foreyt, J. P., Foster, G. D., Hill, J. O., Klein, S., Oneil, P. M., . . . Dunayevich, E. (2010). Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity*, 19(1), 110-120.

113. Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C., . . . Dunayevich, E. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21(5), 935-943.
114. Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E., . . . Gaal, L. V. (2011). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International Journal of Obesity*, 36(6), 843-854.
115. Lind, M., Hirsch, I. B., Tuomilehto, J., Dahlqvist, S., Ahrén, B., Torffvit, O., . . . Pehrsson, N. (2015). Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *Bmj*. 10(1136), h5364.
116. Roux, C. W. L., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Lau, D. C. W., Gaal, L. V., . . . Pi-Sunyer, X. (2017). 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *The Lancet*, 389(8), 1399-1409.
117. Dejgaard, T. F., Frandsen, C. S., Hansen, T. S., Almdal, T., Urhammer, S., Pedersen-Bjergaard, U., . . . Andersen, H. U. (2016). Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(3), 221-232.
118. Hioki, C., Yoshimoto, K., & Yoshida, T. (2004). Efficacy of Bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31(9), 614-619.
119. Park, J., Bose, S., Hong, S., Lee, D., Yoo, J., Lim, C., . . . Kim, H. (2014). Impact of GNB3-C825T, ADRB3-Trp64Arg, UCP2-3'UTR 45 bp del/ins, and PPAR γ -Pro12Ala

Polymorphisms on Bofutsushosan Response in Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Medicinal Food*, 17(5), 558-570.

120. 이지은, 송윤경, 임형호. (2010a). 비만환자에 대한 방풍통성산의 무작위 배정, 이중맹검, 위약-대조군 임상시험. *대한한방비만학회지*, 10(1), 1-16.

121. 박정현, Bose, S., 임지연, 김호준. (2012). 방기황기탕의 유전자 다형성에 따른 비만 치료 효과: 무작위 배정, 이중 맹검, 위약-대조군 임상시험. *대한한방비만학회지*, 12(2), 28-43.

122. Park, S., Nahmkoong, W., Cheon, C., Park, J., Jang, B., Shin, Y., . . . Ko, S. (2013). Efficacy and Safety of Taeumjowi-tang in Obese Korean Adults: A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Pilot Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-10.

123. 이지은, 송윤경, 임형호. (2010b). 비만환자에 대한 태음조위탕 임상연구: 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조군 임상시험. *한방재활의학과학회지*, 20(4), 197-213.

124. Coffey, C. S., Steiner, D., Baker, B. A., & Allison, D. B. (2004). 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*, 28(11), 1411-1419.

125. Boozer, C., Daly, P., Homel, P., Solomon, J., Blanchard, D., Nasser, J., . . . Meredith, T. (2002). Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *International Journal of Obesity*, 26(5), 593-604.

126. Hackman, R. M., Havel, P. J., Schwartz, H. J., Rutledge, J. C., Watnik, M. R., Noceti, E. M., . . . Keen, C. L. (2006). 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*, 30(10), 1545-1556.
127. Boozer, C., Nasser, J., Heymsfield, S., Wang, V., Chen, G., & Solomon, J. (2001). An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *International Journal of Obesity*, 25(3), 316-324.
128. Greenway, F. L., Jonge, L. D., Blanchard, D., Frisard, M., & Smith, S. R. (2004). Effect of a Dietary Herbal Supplement Containing Caffeine and Ephedra on Weight, Metabolic Rate, and Body Composition*. *Obesity Research*, 12(7), 1152-1157.
129. Sengupta, K., Mishra, A. T., Rao, M. K., Sarma, K. V., Krishnaraju, A. V., & Trimurtulu, G. (2012). Efficacy and tolerability of a novel herbal formulation for weight management in obese subjects: a randomized double blind placebo controlled clinical study. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 122.
130. Cho, Y., Jung, J., Kang, J., Kwon, J. S., Yu, S. P., & Baik, T. G. (2017). Effect of a herbal extract powder (YY-312) from *Imperata cylindrica* Beauvois, *Citrus unshiu* Markovich, and *Evodia officinalis* Dode on body fat mass in overweight adults: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 375.
131. Lenon, G. B., Li, K. X., Chang, Y., Yang, A. W., Costa, C. D., Li, C. G., . . . Xue, C. C. (2012). Efficacy and Safety of a Chinese Herbal Medicine Formula (RCM-104) in the Management of Simple Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1-11.

132. Kamali, S. H., Khalj, A. R., Hasani-Ranjbar, S., Esfehni, M., Kamalinejad, M., Soheil, O., & Kamali S. A. (2012). Efficacy of 'Itrifal Saghir', a combination of three medicinal plants in the treatment of obesity; a randomized controlled trial. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 20, 33.
133. Pan, L., Li, D., Lei, M., Zhang, L., & Zhou, L. (2005). Preparation-containing node of Lotus Rhizome, green tea, and Panax notoginseng for obese adults. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 9(15), 231-233.

APPENDIX

Raw Data

Table A1. Raw Data for Meta-Analysis on Western Anti-obesity Drugs

Study	Experimental Group				Control Group			
	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size
Finer 2000	-3.29	1.25	90	110	-1.31	0.54	61	108
Derosa 2011	-9.5	3.7		126	-2.6	0.9		128
Krempf 2003	-6.3	0.5	297	346	-3.3	0.5	253	350
Muls 2001	-4.66	3.77	117	147	-1.88	4.46	96	143
Karhunen 2000	-13.1	1.99		36	-8.6	1.66		36
Miles 2002	-4.7	0.3	207	250	-1.8	0.3	157	254
Davidson 1999	-8.76	0.37	519	657	-5.81	0.67	132	223
Hauptman 2000	-7.94	0.57	165	210	-4.14	0.56	125	212
Lindgarde 2000	-5.6	5.2	152	190	-4.3	5.9	73	186
Rossner 2000	-9.4	6.4	207	244	-6.4	6.7	85	243
Torgerson 2003	-10.6	1.56	1392	1640	-6.2	0.92	916	1637
Hill 1999	-7.24	0.52	107	113	-5.93	0.69	82	121
Kelly 2002	-3.89	0.27	212	266	-1.27	0.28	166	269
Allison 2011	-12.58	0.75	456	512	-1.79	0.75	344	514
Gadde 2011	-10.2	0.28	878	981	-1.4	0.28	684	979
Garvey 2011	-10.9	2.02	227	295	-2.1	0.39	155	227
Garvey 2014	-9.12	1.72	65	75	-2.55	0.44	38	55
Winslow 2012	-10.8	2.91	20	22	-4.7	1.23	17	23
Aronne 2013	-8.9	1.4	89	108	-1.5	0.19	51	109

Study	Experimental Group				Control Group			
	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size
Moldovan 2016	-13.4	2.51		39	-10.4	2.52		38
Kim 2006	-7.2	1.1	27	28	-1.9	0.28	18	24
Fidler 2011	-5.8	6.4	1289	1561	-2.9	6.4	1160	1541
O'Neil 2012	-4.7	0.4	203	251	-1.6	0.4	179	248
Smith 2010	-5.8	0.2	1016	1583	-2.2	0.1	920	1499
Wadden 2010	-9.3	0.4	278	591	-5.1	0.6	66	202
Greenway 2009	-4	0.6	36	61	-0.9	0.5	27	85
Apovian 2013	-6.4	0.29	708	825	-1.2	0.19	343	456
Astrup 2011	-7.8	1.5	91	93	-2	0.4	87	98
Lind 2015	-3.77	3.1	33	63	-0.06	2.74	16	59
Roux 2017	-6.1	7.3		1472	-1.9	6.3		738
Dejgaard 2016	-8.2	2.7	39	50	-1.4	2.2	32	50

Table A2. Raw Data for Meta-Analysis on Oriental Anti-obesity Drugs

Study	Experimental Group				Control Group			
	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size	Wt. Loss, Mean	Wt. Loss, SD	Adverse Events	Sample Size
Hioki 2004	-10.8	1.99		41	-6.9	1.11		40
Park 2014	-0.86	1.73	15	55	-1.05	1.66	4	56
Lee 2010	-0.62	0.07	8	15	-0.5	0.09	5	16
Park 2012	-0.93	1.68		55	-1.05	1.66		56
Park 2013	-1.95	3.35		58	-0.88	3.05		55
Li 2010	-1.32	0.17	6	28	0.28	0.12	4	24
Coffey 2004	-2.1	0.35	40	52	-0.46	0.37	38	50
Boozer 2002	-5.3	5		83	-2.6	3.2		84
Hackman 2006	-7.18	0.4	25	29	-2.25	0.34	17	31
Boozer 2001	-4	3.4	29	35	-0.8	2.4	19	32
Greenway 2004	-3.5	0.5	17	20	-0.8	0.5	13	20
Sengupta 2012	-4.76	0.51		25	-1.79	0.34		25
Cho 2017	-4.4	0.71	12	30	-1.7	0.52	16	30
Lenon 2012	-1.5	0.24	16	59	0.5	0.22	3	58
Kamali 2012	-4.37	1.52		31	0.45	1.24		31
Pan 2005	-1.1	0.23	3	41	-0.2	0.16	4	41