24시간 혈압변동양상에 대한 고려홍삼의 효과*

한기훈 · 최성준 · 김효수 · 손대원 · 오병희 · 이명묵
박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 · 남기열**

= Abstract =

Effect of Red Ginseng on Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension and White Coat Hypertension Assessed by Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Ki-Hoon Han, M.D., Seong-Choon Choe, M.D., Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D.,
Byung-Hee Oh, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D.,
Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D. Ki-Yeul Nam, Ph.D.**

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Korea Ginseng & Tobacco Research Institute***

Background : Hypertension is one of the leading causes of death in elderly and one of major risk factors of both coronary artery disease and ischemic cerebrovascular disease. Therefore, effective control of hypertension without any complications from antihypertensive drug itself is crucial. Red ginseng has been used as an antihypertensive agent in Korea, but its antihypertensive effect is not clear in spite of several in vivo and in vitro experimental studies. The objective of this study is to evaluate 1) the antihypertensive effect of red ginseng in patients with essential hypertension, 2) the change in diurnal blood pressure pattern with red ginseng medication and 3) any possible side effects of red ginseng during the study.

Method : To all patients with mild to moderate essential hypertension, every antihypertensive medication was discontinued for at least four weeks. After drug-free interval, the office-based blood pressure levels were checked and if the diastolic blood pressure(DBP) level was between 90 mmHg and 110 mmHg, 'basal' 24 hour ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) was done. By that result, mild-to-moderate essential hypertension (24 hour mean DBP > 90 mmHg ; group B1, n=12) or white coat hypertension (24 hour mean DBP < 90 mmHg ; group A, n=8) could be diagnosed and included in this study. If the DBP level was above 110 mmHg after drug free interval, either beta blocker (atenolol 50 mg q.d.) or calcium channel blocker (nicardipine 40 mg b.i.d.) was given for four weeks and office-based blood pressure levels were checked again. Only subjects whose DBP level were between 90mmHg to 110

*본 연구는 1994년도 한국인삼연구위원회 연구용역에 의하여 이루어 졌음
서울대학교 의과대학 내과학교실

**한국인삼연구위원회

교신저자 : 한기훈, 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 병원 내과학교실

mmHg included this study and the 'basal' 24 hour ABPM was done. For those who were medicated with beta blocker, they were grouped as B2 (n=8) and if with calcium channel blocker, they were grouped as B3 (n=6). B1, B2 and B3 groups were taken together as 'hypertensive group' (group B, n=26).

After 'basal' 24 hour ABPM, all subjects were given placebo for four weeks and then second 24 hour ABPM was done ('placebo'). Red ginseng was medicated to all subjects for eight weeks and then final 24 hour ABPM ('medication') was done. The dose of red ginseng was 4.5 grams per day (1.5 gram t.i.d., 8~9 am, 1~2pm, 6~7pm respectively).

Results : 1) 24 hour mean systolic blood pressure(SBP) level had reduced significantly ($p=0.03$) in hypertensive group (group B; 149.3 / 12.1 vs. 143.6 / 10.3 mmHg) and also in group B1, B2 and B3. The degree of SBP reduction was about 5%.

2) 24 hour mean DBP level tended to reduce in hypertensive group (group B; 91.3 / 6.8 vs. 87.8 / 5.7 mmHg, $p=0.173$).

3) 24 hour mean heart rate had reduced significantly ($p=0.048$) in all study subjects (67.1 / 7.4 vs. 62.9 / 8.4 / min). But that finding was not found in white coat hypertension or hypertensive group.

4) Either significant BP reduction or heart rate change were not observed in white coat hypertension group (group A).

5) Both systolic and diastolic pressure load tended to be reduced in hypertensive group and in group B1, B2 and B3.

6) Systolic and diastolic BP reduction mostly occurred at daytime (8 am~6 pm) and at dawn (5 am~7 am) whereas little changes at night time (6 pm~4 am).

7) Two subjects stopped the study due to abdominal discomfort and constipation during the study period. The other possible side effects of red ginseng were sweating(n=3), somnolence(n=4), or excessive appetite(n=2).

Conclusion : Red ginseng might be useful as a relatively safe adjuvant to any antihypertensives though exact mechanisms of red ginseng upon the blood pressure is not clear. Further studies should be made to evaluate the long-term effect of red ginseng treatment and to elucidate pharmacophysiologic mechanisms.

KEY WORDS : Red ginseng · Hypertension · 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

서론

고혈압은 동맥경화를 가속화 시키는 주요 위험인자의 하나로 뇌동맥 경색이나 색전에 의한 허혈성 뇌동맥 질환 및 협심증, 심근 경색, 심인성 급사 등 허혈성 심질환, 그리고 말초성 폐쇄성 혈관 질환의 빈도를 높이는 것으로 알려져 있다^{1,2,3,4}. 한국은 사회경제의 성장에 따라 고혈압 및 죽상경화증에 의한 질환들의 발생빈도가 증가하는 추세에 있으며 이에 따라 기타 동맥경화 위험인자

의 조절과 함께 고혈압의 조절이 보건상의 주요과제가 되고있다.

최근 인삼의 유효 성분과 효능에 대하여 현대의학적으로 여러 관점에서 검토되어 생화학적, 약리학적 작용이 점차 밝혀지고 있으나, 아직 인삼이 혈압에 미치는 작용에 대해서는 논란이 있다.

임상실험결과 홍삼의 혈압강하효과에 대한 보고로는, 혈압강하제 치료를 받고 있는 본태성 고혈압 환자 19명을 대상으로 홍삼 분말을 1일 3g씩 3개월간 투여한 결과 뚜렷한 혈압 강하효과는 관찰되지 않았으나, 환자 중

89%가 피로감, 불면, 성생활, 기분 등의 자각 증상이 개선되어 생활 상태(Quality of Life)의 호전을 보였다는 보고⁵⁾가 있으며, 최근에 시행된 日本日生病院의 山本 등에 의하여 15개 병원, 316 증례를 대상으로한 홍삼분말의 투여가 고혈압 환자군, 정상혈압군, 저혈압환자군에 미치는 영향을 연구한 비교적 대규모의 임상실험⁶⁾에서는 고려홍삼분말을 장기간(평균 10개월) 투여(1일 3~6g, 1일 3회 분복 식전복용)한 결과 고혈압환자의 경우 74명 중 51%가 혈압강하효과를 보였고, 43%가 혈압불변, 5%가 상승하였으며, 정상혈압군 207명 중에서는 95%가 혈압의 변화가 없었고 2%가 혈압저하, 3%의 환자가 혈압 상승을 보였다. 아울러 35명의 저혈압 환자의 경우 63%가 변화가 없었으며 31%의 환자에서 혈압이 상승하였고 6%는 혈압이 저하되었다. 아울러 부작용에 대해서는 전체 중 3% 정도가 경미한 부작용이 인정되었지만, 투여 중지로 개선되었다.

그러나 상기 임상연구들은 방법상 외래측정혈압을 사용하여, 근본적으로 홍삼의 혈압강하효과를 분석하는 과정에서 바이아스가 작용할 소지가 있다고 생각된다. 따라서 본 연구는 이러한 단점을 극복하고자 첫째, 위약대조 연구(placebo-controlled method)로 홍삼투여를

하였으며, 둘째, 홍삼투여 전후의 혈압측정방법으로 외래측정혈압이 아닌 24시간 혈압측정을 이용함으로써 홍삼의 혈압조절 효과여부를 보다 객관적으로 분석하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 일차 대상자의 선정

1994년 6월부터 12월에 걸쳐 서울대학교병원을 방문한 본태성 고혈압으로 진단된 환자를 일차대상으로 하였다. 이중 항고혈압제 투약전 최초 내원시의 혈압이 140/90 mmHg 이상이고 이완기혈압이 110 mmHg이하인 경증 또는 중등도의 본태성 고혈압환자를 연구대상으로 하였다. 이들에게 연구시작전 사전동의를 받았으며, 다음과 같은 경우 일차 연구대상에서 제외하였다.

- 제외 기준 -

- 가. 18세 이하나 70세 이상의 환자
- 나. 임신중이거나 임신을 계획중인 환자
- 다. 이차성 고혈압 환자
- 라. 악성 혹은 가족성 고혈압
- 마. 신중후군 환자

Fig. 1. Classification of subjects.

- 바. 3개월 이내에 뇌졸중의 병력이 있는 환자
- 사. 3개월 이내에 급성심근경색증이나 불안정성 협심증이 있었던 환자
- 아. 심부전증이 동반된 환자
- 자. 신부전이나 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자 (Scr > 150 micromol/l)
- 차. 간기능에 이상이 있는 환자 (AST, ALT 효소치가 정상값의 2배 이상)
- 카. 치매 환자
- 타. 알코올이나 다른 약물 남용자
- 파. 다른 질환으로 인하여 연구기간 중에 약제의 투여가 어렵다고 판단되는 자
- 하. 연구에 동의하지 않는 자

2. 대상자의 분류(Fig. 1)

먼저 대상자들이 본 연구에 적합한지를 검증하기 위하여, 모든 대상자들에 대하여 기왕 복용을 하고 있는 모든 항고혈압 약제들을 최소 4주 이상 중단시켰다. 이렇게 항고혈압 약제를 중단한 후 외래에서 측정한 이완기 혈압이 90 mmHg 이상, 110 mmHg 이하인 경우 바로 연구대상에 포함시켰다. 만약 이완기 혈압이 110 mmHg를 초과할 때는 우선적으로 연구 대상자의 안정성을 고려하고 혈압 기저치를 동일한 정도로 하기 위하여 연구 시작에 앞서 연령 성별에 관계없이 무작위로 다음의 두가지 투약일정중 한가지를 선택투여하고 4주 이상 혈압의 변동을 관찰하였다. 즉 베타차단제인 atenolol (Tenormin®) 50 mg 1일 1회 복용, 또는 칼슘길항제인 nifedipine (Perdipine® capsule) 40 mg 1일 2회 총 80 mg 복용 등의 두가지중 하나를 적용하였고, 최소 4주이상 상기 약제를 투여한후 외래측정 혈압이 90 mmHg 이상 110 mmHg 이하의 이완기 혈압을 보여 혈압조절이 더 필요한 상태일때 연구대상에 포함되었다. 만일 상기 베타차단제 및 칼슘길항제등의 투여만으로 이완기 혈압이 90 mmHg 이하로 이상적으로 조절되거나, 110 mmHg 이상으로 계속적으로 높게 측정될때에는 연구에 적합치 않아 연구대상에서 누락시켰다.

상술한 바와 같은 방법으로 구한 연구개시 시점에서의 외래측정 혈압값과, 같이 시행한 24시간 혈압측정치를 기준으로 하여 총 34명의 연구 대상자들을 연구개시 시점에서 다음의 4가지 이군으로 분류하였다.

1) 백의고혈압군(white coat hypertension ; 백의고혈압 n=8)

항고혈압제의 중단후 외래측정 이완기 혈압이 90 mmHg 이상 110 mmHg 미만인 경우로, 같이 시행한 24시간 혈압측정에서 24시간 평균 이완기 혈압이 90 mmHg 미만으로 정상인 경우

2) 고혈압군(Hypertensive group' n=26)

(1) 홍삼 단독 투여군(n=12)

항고혈압제의 중단시 외래측정 이완기 혈압이 90 mmHg 이상 110 mmHg 미만인 경우로, 같이 시행한 24시간 혈압측정에서 24시간 평균 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우

(2) 홍삼 및 베타차단제 투여군(n=8)

항고혈압제의 중단시 외래측정 이완기 혈압이 110 mmHg 이상으로 베타차단제를 복용중인 경우로서, 베타차단제의 복용중 외래측정 이완기 혈압이 90 mmHg 이상 110 mmHg 미만인 경우

(3) 홍삼 및 칼슘길항제 투여군(n=6)

항고혈압제의 중단시 외래측정 이완기 혈압이 110 mmHg 이상으로 칼슘길항제를 복용중인 경우로서, 칼슘길항제의 복용중 외래측정 이완기 혈압이 90 mmHg 이상 110 mmHg 미만인 경우

3. 연구방법

1) 홍삼 및 위약의 투여(Fig. 2)

위와 같이 대상자들을 분류한후 위약투여 4주, 홍삼의 투여 8주를 이어 시행하였으며, 매 4주마다 외래를 통한 주관적인 부작용 여부를 감시하였다.

투여방법으로는 연구대상자들에 대해 1회에 1 캡슐 당 300 mg의 홍삼 5 캡슐 씹을 1일 3회 경구투여하였다. 위

Fig. 2. Time schedule of the red ginseng trial.

약은 피투여자들이 구별할 수 없도록 홍삼과 같은 모양의 캡슐제제로 제작하여 복용하도록 하였으며, 홍삼의 정확한 약리작용시간을 알기 위하여 복용시간을 오전 8~9시, 오후 1~2시, 오후 6~7시로 고정하도록 하였다.

투여중 심각한 유해반응이 나타나거나 진찰소견상 연구자가 판단하여 잠재적으로 위험할 가능성이 있다고 판단되는 경우, 환자가 투약을 거부하는 경우 및 이완기혈압이 110 mmHg 이상으로 상승되어 조절이 되지 않는다고 판단되는 경우 그리고 유순도가 낮은 경우등은 즉시 연구대상에서 제외시켰다.

2) 24시간 혈압 측정(Fig. 2)

대상자들에 대하여 모두 3차례의 시기에 24시간 혈압 측정을 시행하였으며, 오전 8시부터 다음날 오전 8시까지 매 30분간격으로 측정하였다. 24시간 혈압의 측정시점은 다음과 같다.

- (1) 연구개시 시점 : 기저치('Basal')
- (2) 위약 투여기 : 위약투여 1개월후('Placebo')
- (3) 홍삼 투여기 : 홍삼투여 2개월후('Medication')

측정기기는 A & D TM 2421(A&D Co. Ltd., Tokyo, Japan)기종을 사용하였으며 혈압측정 방법으로 oscillometric method를 사용하였다.

3) 측정인자

각각의 24시간 혈압측정 시점마다 24시간 평균 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압치 및 평균 맥박수를 구하였다. 또한 시간에 따라 오전 8시부터 밤 11시까지 16시간을 주간으로하고 밤 11시부터 다음날 아침 8시까지 8시간을 야간으로 구분하여 위의 인자들을 분석하였다.

또한 고혈압의 심한 정도 및 주요 장기의 손상도와 직접적인 상관관계가 있는 것으로 알려진 압부하(pressure load)를 구하였으며, 혈압 및 맥박수의 변화정도는 각각의 표준편차값을 구하여 산정하였다 (24시간동안 측정된 혈압값 중 수축기 혈압의 경우 140 mmHg 이상, 이완기 혈압의 경우 90 mmHg이상의 값을 나타내는 분율을 각각 수축기 압부하(systolic pressure load), 이완기 압부하(diastolic pressure load)라고 한다.

4. 연구결과와 분석

약제 투여 전후 및 추적 검사시의 혈압의 변화는

paired t-test를 통하여 검정하였으며 약제에 대한 부작용의 경우 그 빈도를 관찰하였다. 통계적 유의 수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 임상적 특성

일차 연구대상자 45명중 홍삼 투여 후 상복부 불편감, 변비등의 불편감을 호소한 2명, 연구도중 24시간 혈압측정기에 의한 혈압의 측정을 거절하여 누락된 5명 및 위약의 투여중 이완기혈압이 110 mmHg 이상으로 매우 높아 연구에서 누락된 4명등을 제외한 34명에 대해서 연구결과를 분석하였다. 연구대상자 34명은 각각 남자 17명, 여자 17명이었고, 평균연령은 58.8 ± 8.8 세로 주로 고령층이었다. 고혈압력은 평균 6.8 ± 4.2 년(2~15년)이었으며 심전도 검사상 정상소견 17명, 비특이적 ST분절의 이상 9명, 좌심실비대 8명등이었으며 전 예에서 급성 또는 진구성 심근경색의 소견은 없었다. 흉부방사선 소견상 심장비대의 소견은 없었다. 안저검사상 3도이상의 심한 고혈압성 망막증을 보인 예는 5명이었고, Keith-Wagener에 의한 안저소견에 따른 분류로는 15명의 정상 안저소견외에 6명은 1도, 8명은 2도의 고혈압성 변화를 보였으며, 안저소견과 고혈압의 정도 또는 심전도소견과의 연관성은 없었다. 체질량계수(Body mass index)가 30.0 이상으로 비만을 보이는 경우는 14명이었고, 흡연력은 4명의 남성에서 관찰되었다.

2. 혈압변동

1) 수축기혈압

(1) 총대상자 34명의 24시간 평균 수축기 혈압은 홍삼 투여 전('Basal') 145.8 ± 14.4 mmHg, 위약투여('Placebo') 후 146.1 ± 14.1 mmHg로 차이가 없었다. 홍삼을 2개월 투여한 후('Medication')의 24시간 평균 수축기 혈압은 140.1 ± 12.2 mmHg으로 홍삼의 투여로 인하여 유의한 강하를 나타내었다($p=0.015$) (Table 1).

(2) 이중 백의고혈압군(white coat hypertension : group A) 8명의 24시간 평균 수축기 혈압은 홍삼의 투여 전('Basal') 138.0 ± 15.1 mmHg, 위약투여('Placebo') 후

Table 1. Change of blood pressure profile, heart rate & pressure load and after red ginseng medication (all subjects : N=34)

	Basal	Placebo	Medication	P value(Placebo vs. Medication)
Systolic BP	145.8±144.4	146.1±14.1	140.1±12.2*	0.015
Diastolic BP	88.9± 9.6	88.4± 8.8	85.0± 8.1	0.089
Mean BP	107.6± 10.6	107.1±10.0	103.1± 8.9*	0.041
Heart rate	66.9± 9.6	67.1± 7.4	62.9± 8.4*	0.048
Systolic Pressure Load	60.2± 27.2	63.5±27.1	55.1±25.7	0.095
Diastolic Pressure Load	51.4± 28.9	49.7±25.1	37.8±21.0	0.053

Scale BP : mmHg, Heart Rate : /min, Pressure Load : %, * : p<0.05 by paired t-test

Table 2. Change of blood pressure profile, heart rate & pressure load and before and after red ginseng medication (White coat hypertension : group A : N=8)

	Basal	Placebo	Medication	P value(Placebo vs. Medication)
Systolic BP	138.0±15.1	143.3±17.2	127.3±11.3	0.395
Diastolic BP	79.0± 6.1	78.0± 7.8	74.7± 7.5	0.214
Mean BP	98.3± 8.9	96.0±10.6	92.0± 8.5	0.373
Heart rate	64.3± 2.3	61.0± 5.3	59.0± 4.6	0.074
Systolic Pressure Load	43.1±38.3	42.9±39.1	27.6±17.9	0.489
Diastolic Pressure Load	18.5±15.9	18.4±10.6	15.9±12.3	0.128

Scale BP : mmHg, Heart Rate : /min, Pressure Load : %, * : p<0.05 by paired t-test

Table 3. Change of blood pressure profile, heart rate & pressure load before and after red ginseng medication (Essential hypertension : group B : N=26)

	Basal	Placebo	Medication	P value(Placebo vs. Medication)
Systolic BP	147.9±14.2	149.3±12.1	143.6±10.3*	0.030
Diastolic BP	91.6± 8.6	91.3± 6.8	87.8± 5.7	0.173
Mean BP	110.1± 9.9	110.1± 7.8	106.1± 6.5*	0.088
Heart rate	67.6±10.8	68.7± 7.2	64.0± 9.1	0.077
Systolic Pressure Load	64.9±23.6	69.1±22.1	62.6±22.6	0.138
Diastolic Pressure Load	60.3± 25.1	58.2±20.6	43.2±20.6	0.065

Scale BP : mmHg, Heart Rate : /min, Pressure Load : %, * : p<0.05 by paired t-test

134.3±17.2 mmHg, 홍삼을 2개월 투여한 후(Medication)의 24시간 평균 수축기 혈압은 127.3±11.3 mmHg으로 유의한 차이가 없었다(p=0.395) (Table 2).

(3) 고혈압군 (hypertensive group : group B) 대상자 26명의 24시간 평균 수축기 혈압은 홍삼의 투여 전('Basal') 147.9±14.2 mmHg, 위약투여('Placebo') 후 149.3±12.1 mmHg로 차이가 없었다. 홍삼을 2개월 투여한 후('Medication')의 24시간 평균 수축기 혈압은 143.6±10.3 mmHg으로 홍삼의 투여로 인하여 유의한 강하를 나타내었다(p=0.030) (Table 3).

고혈압군 26명(group B) 중 홍삼만을 복용한 경우 (group B1), 홍삼과 같이 베타차단제를 복용한 경우 (group B2) 및, 칼슘길항제를 복용한 경우(group B3) 등 약제의 복용의 여부와 상관없이 수축기 혈압의 유의한 하강이 모든 경우에서 관찰되었다(p<0.05).

2) 이완기혈압

(1) 총 대상자 34명의 24시간 평균 이완기 혈압은 홍삼의 투여 전('Basal') 88.9± 8.4mmHg, 위약투여('Placebo') 후 88.4±8.8 mmHg로 차이가 없었다. 홍

Fig. 3. Changes of blood pressure profile & heart rate (all subjects : N=34).

삼을 2개월 투여한 후('Medication')의 24시간 평균 이완기 혈압은 85.0 ± 8.1 mmHg으로 홍삼의 투여로 인하여 감소하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.089$) (Table 1.).

(2) 백의고혈압군(white coat hypertension : group A) 및 고혈압군 (Hypertensive group : group B)의 24시간 평균 이완기 혈압 역시 총 대상자의 경우와 마찬가지로 홍삼의 투여 전('Basal'), 위약투여('Placebo') 후의 측정치는 거의 동일하였으며, 홍삼을 2개월 투여한 후('Medication')에 감소하는 경향이 보였으나 유의한 차이는 없었다($p=0.214$, $p=0.173$, respectively) (Table 2, Table 3).

고혈압군을 홍삼만을 복용한 경우(group B1), 홍삼과 같이 베타차단제를 복용한 경우(group B2), 칼슘길항제를 복용한 경우(group B3)로 나누어 보았을 때에도, 약제의 복용의 여부와 상관없이 이완기 혈압의 하강이 홍삼의 복용으로 관찰되었으나, 모두 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.05$).

3. 맥박수

1) 총 대상자 34명의 24시간 평균 맥박수는 홍삼의 투여 전('Basal') 분당 66.9 ± 9.6 회, 위약투여('Placebo')

후 분당 67.1 ± 7.4 회로 차이가 없었다. 홍삼을 2개월 투여한 후('Medication')의 24시간 평균 맥박수는 분당 62.9 ± 8.4 회로 홍삼의 투여로 인하여 유의한 감소를 나타내었다($p=0.048$) (Table 1).

2) 그러나 이들을 백의고혈압군(white coat hypertension : group A) 8명 및 고혈압군 (Hypertensive group : group B) 26명으로 나눌때의 24시간 평균 맥박수는 홍삼의 투여로 감소하는 경향은 있었으나, 위약투여('Placebo') 후의 측정치와 홍삼을 2개월 투여한 후('Medication')의 측정치간에 유의한 차이는 없었다($p=0.074$, $p=0.077$, respectively) (Table 2, Table 3).

4. 변이도 (variability) 분석

모든 대상군에서 홍삼의 투여 전후의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥 혈압 및 맥박수의 변이도를 각 측정인자의 표준편차를 이용하여 분석한 결과 홍삼의 투여로 인하여 각 인자의 변이도가 유의하게 감소하는 소견은 관찰되지 않았다.

5. 압부하 (pressure load)의 변동

24시간동안 측정된 혈압값중 수축기 혈압의 경우 140 mmHg 이상, 이완기 혈압의 경우 90 mmHg 이상의 값

Fig. 4. Placebo-subtraction curve of systolic BP change (Essential hypertension; group B: N=26).

을 나타내는 분율을 각각 수축기 압부하(systolic pressure load), 이완기 압부하(diastolic pressure load)라고 한다.

총 대상자 34명에서 기저치와 위약 투여사이에는 압부하(pressure load)값의 변동이 없으나, 홍삼의 투여 후 systolic pressure load, diastolic pressure load 양 측정인자 공히 감소하는 경향이 관찰되었다(Table 1). 특히 하루를 오전 8시부터 밤 11시까지의 주간과 밤 11시부터 아침 8시까지의 야간으로 나누어 분석하였을 때 이러한 경향은 주간에 더욱 두드러졌으며($p < 0.05$), 야간에서의 압부하값은 거의 변화가 없었다.

백의고혈압군에서의 압부하값은 유의한 변화가 없으나, 고혈압군에서는 총 대상자의 경우와 동일한 결과를 보여, 홍삼의 투여에 의한 압부하의 감소는 고혈압 환자에서 주간에 일어남을 나타내었다.

6. Placebo-subtracted curve(Fig. 4, Fig. 5)

홍삼 투여 전후의 혈압변화 양상을 시간에 따라 도시하여 보면, 이완기 혈압의 경우 Fig. 4와 같으며, 수축기 혈압의 경우 Fig. 5와 같다. 즉 홍삼의 투여로 수축기 및 이완기혈압 공히 주로 주간(오전 8시~오후 6시)에서 혈압의 감소가 일어남을 보여주며, 새벽의 혈압(오전 5시~오전 7시)이 안정됨을 나타내었다. 반면 야간(오후 6시~익일 오전 4시)에서의 혈압 변동은 미미하거나 오히려 야간의 상승이 관찰되었다.

7. 주관적 증상에 따른 효과

홍삼복용에 의한 불편감으로 홍삼복용을 중지한 2명

Fig. 5. Placebo-subtraction curve of diastolic BP change (Essential hypertension; group B: N=26).

외에 특이한 주관적 증상은 관찰되지 않았다. 이들 2명도 홍삼의 투여와 상관없이 증상이 지속되어 홍삼의 투여에 의한 부작용으로 판단되지 않았다. 이외의 부작용은 발한(3명), 나른하고 졸림(4명), 변비와 소화불량(2명) 등으로 가볍고 일시적이었다.

고 찰

1. 홍삼의 항고혈압효과

홍삼의 항고혈압효과는 몇몇 연구에서 보고된바 있으나^{5,6)}, 연구방법 및 수가 제한적이고 연구에 따라 상이한 결과를 나타내기도 하여 확실한 정설은 없다. 이는 투여된 홍삼 자체의 성분상의 이소성에 기인한 바 크며 연구기간 및 대상에 차이가 있기 때문일 것으로 생각된다. 본 연구 이전에 실시되었던 연구들은 여러 제한점이 수반되었는데, 가장 큰 문제는 각 연구단계별로 1회의 외래혈압 측정을 실시할 수 밖에 없고 이를 토대로 혈압강화효과를 판정하여야 하므로, 근본적으로 약제의 혈압강화효과를 판정하는 데 바이어스가 개입될 소지가 있다는 점이였다.

따라서 본 연구에서는 이러한 연구상의 제한점을 없애기 위하여 다음과 같은 방법들을 고안하였다. 첫째, 연구시작 전 이미 본태성 고혈압으로 진단되어 혈압 강하제를 투여중인 경우라 하더라도 최소한 4주 이상 약제를 중단한 후 외래측정 혈압 및 24시간 혈압을 측정하였으므로, 본태성 고혈압의 진단과 기저치의 혈압 정도를 객관적으로 평가할 수 있었다. 둘째, 위약-대조 연구

(placebo-controlled study)를 연구방법으로 선택하여 대상자의 위약효과를 제거하였다. 세째, 이와 함께 혈압 측정 방법으로 24시간 혈압측정을 도입하여, 외래혈압 측정으로는 감별이 불가능한 백의고혈압을 감별하여 분석하였다. 실제로 1회의 검사 당 약 50회의 혈압을 측정하는 24시간 혈압 감시기의 방법을 이용하면 약물의 혈압 강하효과여부를 측정하는데 외래측정혈압을 이용한 방법보다 우월한 정확도와 신뢰도가 보장된다는 것은 이미 인정되어 있다. 이러한 24시간 혈압 측정방법의 장점은 주로 측정 횟수가 외래혈압보다 월등히 많다는 점에 기인하는 것으로 설명되고 있으며, 본 연구와 같이 비교적 소수를 대상으로 한 연구가 24시간 혈압 감시기를 이용하여 가능하게 되었다^{7,8,9,10,11}). 그러나 반대의 측면으로는 연구대상자가 연구도중 생활유형(life style)이 매우 심하게 변화하였다면 그 자체만으로 전반적인 24시간혈압측정치의 변화를 일으켜 연구의 오류를 일으킬 수 있다. 실제로 본 연구에서도 고혈압군 중 1명에서 직장의 변화로 인한 생활유형의 변화가 일어났으며, 다른 1명은 24시간 혈압측정도중 심한 음주를 하여 양 대상자 모두에서 혈압의 심한 상승이 관찰됨을 경험하였으며 모두 연구에서 제외되었다.

본 연구에서 특징적으로 나타난 홍삼의 혈압 강하효과의 소견들로는 백의 고혈압군에 반하여 고혈압군 및 이의 아군들에서 수축기 혈압의 유의한 하강이 관찰되었으며, 그 정도는 약 5%정도로 산정된다는 점 및 통계적인 유의성은 약한 것으로 나타나고 있으나 홍삼의 투여로 이완기 혈압이 하강하는 경향을 보인다는 점들이다. 그러나 이완기 혈압의 경우 역시 전체 고혈압군중 24시간 평균 이완기 혈압이 90 mmHg보다 높은 경우가 홍삼 투여 전의 25명에서 홍삼투여 후 8명으로 감소하였으며, 강하 폭이 큰 주간의 평균 이완기 혈압이 위약투여 후 91.1 ± 9.8 mmHg에서 홍삼의 투여 후 86.5 ± 9.5 mmHg로 감소하였으므로, Australian study¹⁾, HDFF²⁾, MRC³⁾, IPPPSH⁴⁾ 등의 연구에서 제시된 바와 같이 본태성 고혈압환자에서 이상적인 이완기 혈압의 조절 범위는 90 mmHg 내지 95 mmHg로 제시된 점을 고려하면 이완기 혈압의 감소현상 역시 홍삼의 유의한 약리작용의 하나로 인정될 수 있을 것이다.

Pressure load는 24시간 혈압 감시기가 실용화 되어

24시간 동안의 혈압유형 관찰이 가능해 지면서 도입된 개념으로^{7,8)}, 전체 측정 회수 중 수축기 및 이완기 혈압이 각각 140 mmHg, 90 mmHg 를 넘는 횟수를 퍼센트로 표시한 것이다. 국내 한국인을 대상으로 한 표준연구는 없는 상태이지만, 일반적으로 pressure load가 40%를 넘으면 체내장기 손상에 의한 사망률이 증가하므로 고혈압의 치료가 반드시 필요하다는 것이 정설이다¹²⁾. 본 연구의 대상중 백의 고혈압군을 제외한 본태성 고혈압군들에서 홍삼을 투여한 후의 압부하(pressure load)값은 평균 수축기 62.6%, 이완기 43.9% 로서, 홍삼의 투여로 주로 주간에 압부하값이 감소하나 그 정도는 충분하지 않음을 나타낸다. 따라서 본 연구와 같은 홍삼의 투여량은 정도 내지 중등도의 고혈압 환자에서 체내 장기 손상의 예방 또는 이에 의한 사망률 및 합병증을 감소시키기에는 충분치 못하다고 말할 수 있다.

그러나 한편으로는 24시간 혈압의 측정결과상 시간에 따른 홍삼의 혈압변동 작용을 살펴볼 때(Fig. 4 및 Fig. 5), 홍삼의 투여로 인한 수축기 및 이완기 혈압의 감소는 주로 주간 및 새벽 5시~7시경에 현저한 것으로 관찰된다. 이와 같이 홍삼의 투여에 의한 혈압의 하강이 주간 및 뇌졸중의 빈도가 높은 새벽에 이루어진다는 점은 기존 혈압강하제에 의한 과도한 혈압강하를 피할 수 있고, 고혈압에 의한 합병증을 줄일수 있다는 점에서 긍정적인 결과이다.

현재까지 가능성이 제시된 인삼류의 혈압 강하효과의 기전으로는 홍삼의 혈관확장이완인자 (EDRF, endothelium derived relaxing factor)의 분비촉진작용, 교령에서 분비가 둔화되는 atrial natriuretic peptide의 감수성 항진, 세포 칼슘 통로의 차단작용등^{13,14,15,16)}이 보고되고 있다. 그러나 본 연구에서는 홍삼의 단독 투여군과 함께 베타차단제 또는 칼슘길항제와의 병용군 모두에서 혈역학인자의 변화양상이 동일하게 나타나 홍삼의 혈압 강하기전의 간접적인 추정치가 불가능하였다. 그러나 전반적으로 나타난 혈역학인자의 변화를 고려할 때 수축기 혈압의 감소, 이완기 혈압의 감소, 맥박의 감소 경향-홍삼의 약리작용중 베타 차단작용과 유사한 심장 안정작용이 있지 않을까 하는 추측이 가능하며, 새벽의 혈압이 강하한다는 점을 같이 고려할 때 코르티졸 및 카테콜아민 분비(surge)의 예방 또는 수용체기능의 저하동

을 추정할 수 있다. 그러나 정확한 홍삼의 혈압강하기전을 규명하기 위하여서는 홍삼내 존재 가능한 혈압강하성분의 분리노력과 함께 이에 대한 기초연구가 뒤따라야 할 것이다.

본 연구 결과의 제한점으로는 본 연구에서 이용된 24시간 혈압의 평균치가 상기 역학적 연구와 같은 외래 측정 혈압과 반드시 일치하지는 않는다는 문제점을 들 수 있다. 그러나, 주간의 혈압측정치는 외래혈압측정치와 유사하고, 외래측정혈압이 충분히 반복되는 경우 24시간 혈압측정치와 높은 상관성을 보인다는 점을 고려하면 본 연구결과는 외래 측정혈압 이상으로 신뢰성이 있으며, 본 연구를 토대로 한 홍삼의 투여에 의한 혈압강하 정도를 수축기 및 이완기 모두 기저치의 약 5%정도로 예측할 수 있다.

이상의 결과를 종합하면 본태성 고혈압환자에서 홍삼의 투여로 심각한 부작용 및 불편감 없이 정도의 수축기 및 이완기 혈압의 강하 효과를 기대할 수 있음이 증명되었다. 또한 베타 차단제나 칼슘길항제 등과 병용투여하였던 고혈압군에서도 이러한 소견들은 계속 관찰되므로, 상기 약제의 투여 중 불충분한 혈압조절을 보일 때 첨가할 수 있는 혈압강하 보조제로서 유용할 가능성이 있다. 또한, 홍삼 투여후 관찰한 24시간 혈압변동상 pressure load의 감소 경향 및 새벽의 혈압 강하효과가 관찰되므로 고혈압에서의 뇌졸중 또는 체내 장기손상 발생의 예방효과등이 기대되나 이러한 임상적 측면에서는 향후 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

요약 및 결론

배 경 :

고혈압은 주요 사망원인인 동시에 동맥경화를 가속화시키는 주요 위험인자의 하나로서 뇌동맥 경색이나 색전에 의한 허혈성 뇌동맥 질환 및 협심증, 심근 경색, 심인성 급사 등 허혈성 심질환, 그리고 말초성 폐쇄성 혈관 질환의 빈도를 높인다. 고혈압은 일생동안의 약물요법이 필요하므로 약효와 함께 안정성 및 순응도가 뛰어난 약물이 요구된다. 본 연구는 placebo-controlled method로 홍삼의 혈압강하효과를 연구하였으며, 홍삼투여 전후의 혈압측정방법으로 외래측정혈압이 아닌 24시간

혈압측정을 이용함으로써 홍삼의 혈압조절효과 여부를 보다 객관적으로 분석하고자 하였다.

방 법 :

본태성 고혈압을 보이는 일차 대상자들을 백의 고혈압군(n=8) 및 본태성 고혈압군(n=26)으로 나누어 위약 4주에 이은 12주간의 홍삼 투여를 실시하였다. 매 4주마다 외래혈압의 측정을 시행하였으며, 연구시작시('basal') 및 위약 투여 후('placebo'), 홍삼투여 12주 후('medication')의 시점에서 24시간 혈압감시기를 이용하여 혈압변동을 비교하였다.

결 과 :

1) 본태성 고혈압군에서 24시간 평균 수축기 혈압은 유의한 하강(149.3/12.1 vs. 143.6/10.3 mmHg)을 나타내었으며($p < 0.05$), 하강정도는 약 5%였다.

2) 본태성 고혈압군에서 24시간 평균 이완기 혈압은 하강하는 경향을 보였다.(91.3/6.8 vs. 87.8/5.7 mmHg).

3) 모든 대상자에서 분당 맥박수는 유의한 하강을 나타내었다(67.1/7.4 vs. 62.9/8.4/min ; $p < 0.05$). 그러나 기타 아군에서는 유의한 하강이 관찰되지 않았다.

4) 수축기 및 이완기 압부하는 고혈압군에서 하강하는 경향을 나타내었으며 혈압강하는 대부분 주간(8 am~6 pm) 및 새벽(5 am~7 am) 시간에 관찰되었으며 야간(6 pm~4 am)에는 혈압강하정도가 미미하였다.

결 론 :

본태성 고혈압환자에서 홍삼의 투여로 심각한 부작용 및 불편감 없이 정도의 수축기 및 이완기 혈압의 강하 효과를 기대할 수 있음이 증명되어, 홍삼은 약제의 투여로 불충분한 혈압조절을 보일 때 첨가할 수 있는 혈압강하 보조제로서 유용할 가능성이 있다.

References

- 1) Management of Committee : the Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*. 1980 ; 1 : 1261-1265
- 2) Medical Research Council Working Party : MRC trial of treatment of mild hypertension : Principal Results. *Br. Med. J.* 1985 ; 291 : 97-103
- 3) Hypertension Detection and Follow up Program

- Cooperative Research Group : *The effect of anti-hypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline. The MDFP experience. Circulation* 1984 ; 70 : 996-105
- 4) IPPPSH Collaborative Group : *Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol : The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). Hypertension.* 1985 ; 3 : 379-385
  - 5) Hirofumi Sokabe, Koichiro Kishi, Takushi X. Watanabe 高麗人蔘の血圧作用 The GINSENG REVIEW 1984 ; 2(1) : 3-14
  - 6) 桑島恵一, 今村陽一 : 紅蔘の 本態性高血圧症に對する 臨床效果 in 藥用人蔘'89 共立出版株式會社 山本昌弘, 高橋榮司, 田村泰 *et al* : 多施設における 正官壓コウツソ未投與の高血壓, 正常血壓, 低血壓に及ぼす影響 The GINSENG REVIEW 1990 ; 9 : 15-20
  - 7) Lawrence J Appel, William B Stason : *Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self measurement in the diagnosis and management of hypertension. Annals of Internal Medicine.* 1993 ; 118 : 867-882
  - 8) Prince KJ, James DK : *Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Journal of hypertension.* 1991 ; 9 : S7-S12
  - 9) Michael AW, Joel MN, David HG, William FG : *Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation.* 1994 ; 90 : 2291-2298
  - 10) Kevin AP, Richard HG, Sunil RM, Kenneth S, Phillip RL, James DN : *Kristine E. Population derived comparisons of ambulatory and office blood pressures. Arch Intern Med.* 1992 ; 152 : 750-756
  - 11) William FG, Jodi LL, Denna GC, Michael AW : *Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices : Comparisons with intra-atrial and sphygmomanometer measurements. Am Heart J* 1988 ; 116 : 1155-1162
  - 12) William B. White, Holley M : Dey, and Peter Schulman. *Assessment of the daily blood pressure load as determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. Am Heart J* 1989 ; 118 : 782-789
  - 13) Hong M, Jin Y, Mai YO, Boersma A, Han KK, Vantyghen MC, Lefebvre J : *The decline of atrial natriuretic peptide gene expression in older rats and the effects of ginsenoside on ANP gene expression Comp-Biochem-Physiol-B* 1992 ; 101(1-2) : 35-39
  - 14) Jiang Y, Zhong G, Shao C, Yue G : *Calcium channel blocking effect of panaxadiol saponins and panaxatriol saponins of cultured cardiac cells. Chung-Kuo-Chung-Yao-Tsa-Chin* 1992 ; 17(3) : 172-173
  - 15) Tanado-T, Aizawa-T, Asao-T, Hozumi-M, Kisara-K : *Pharmacological studies of nutritive and tonic crude drugs on fatigue in mice. Nippon-Yakurigaku-Zasshi* 1992 ; 100(5) : 423-431
  - 16) Takamashi M, Tokuyama S, Kaneto H : *Anti stress effect of ginseng on the inhibition of morphine tolerance in stressed mice. Jpn J Pharmacol* 1992 ; 59(3) : 399-404