

## 아미노필린 피하주사가 체지방 감소에 영향을 미치는지에 대한 연구

김흥규·김양우·김한중

이화여자대학교 의과대학 성형외과학교실

The obesity induce not only physical problem, but psychological and emotional problem. The focus of body contour procedures is the body's unequal distribution of fat. Aminophylline is a  $\beta_2$ -adrenaline agonist, an adenosine inhibitor, and a phosphodiesterase inhibitor. It activates c-AMP, and facilitates lipolysis. Forty rats were used to study the effect of aminophylline subcutaneous injection, and divided in four groups. In the control group(n=10), saline was injected to subcutaneous fat of the abdomen. In the experimental group, aminophylline 50 mg/kg(n=10), 100 mg/kg(n=10) and 200 mg/kg(n=10) were injected. The injection was done daily for three weeks. The four groups were measured by weight, abdomen circumference, biochemistry, and histopathological test. There were no difference among the four groups. In conclusion, aminophylline subcutaneous injection is not effective in the reduction of regional and systemic fat.

**Key Words:** Aminophylline, Subcutaneous injection, Lipolysis

## The Evaluation of the Effect of Aminophylline Injection to Subcutaneous Fat Reduction

Heung Kyu Kim, M.D.,  
Yang Woo Kim, M.D., Han Jung Kim, M.D.

Department of Plastic Surgery, College of  
Medicine, Ewha Womans University, Seoul,  
Korea

\* 본 논문은 2002년도 52차 대한성형외과  
춘계학술대회에서 발표되었음.

**Address Correspondence :** Yang Woo Kim,  
M.D., Department of Plastic Surgery, College of  
Medicine, Ewha Womans University, 911-1  
Mok-Dong, Yangcheon-Gu, Seoul 158-710,  
Korea. Tel: (02)2650-5149, Fax: (02)2651-9821,  
E-mail: yangwkim@hotmail.com

### I. 서 론

비만은 단순히 체중이 많이 나가는 것이 아니고 신체 내에 쌓인 지방질이 정상보다 많은 것을 의미한다. 즉, 신체활동에 의해서 소비된 칼로리보다 음식물로 섭취된 칼로리 쪽이 많을 경우 여분의 칼로리가 지방조직으로 몸속에 축적되어 생기는 것이 비만이다. 비만은 신체적인 질병 뿐 아니라 신체상에 대한 사회적인 편견, 불평 등을 느끼게 하며, 여성에서 부끄러움으로 받아들여져 불안이나 우울증, 적응장애, 히스테리 등을 나타내기도 한다. 비만 인구가 증가하고 비만에 대한 사회적 관심이 증가함에 따라 치료를 위해 운동, 식이요법 외에 상업적 비만 프로그램 및 부분별한 약물복용 등으로 경제적 손실이나 심각한 합병증을 유발하기도 한다.<sup>1</sup> 최근에 지방질의 국소적 축적으로 인한 특정 부위의 비만치료를 위해 Mesotherapy라 하여 아미노필린을 피하주사 하고 있는 의료기관이 있다. Mesotherapy는 소량의 희석된

약물을 피하에 주사하여 진피와 피하조직을 자극하는 것으로서 cellulite를 치료하는데 사용할 수 있다.<sup>2</sup> 아미노필린은  $\beta_2$ -아드레날린 길항작용, 아데노신 억제제(adenosine inhibitor), phosphodiesterase inhibitor로서 c-AMP를 활성화시켜 지방분해를 촉진하는 작용을 한다.<sup>3</sup> 본 실험에서는 아미노필린을 쥐의 복부 피하지방에 직접 주사하였을 때 아미노필린이 전신적, 국소적 체지방에 미치는 영향을 알아보기 위해 체중, 복부 둘레, 생화학적 검사와 조직병리학적 검사를 실시하였다.

### II. 재료 및 방법

체중 460 gm에서 500 gm의 Sprague-Dawley계 흰쥐 40마리를 암수 구별 없이 동일한 환경과 사료로 사육하면서 순응기간을 거친후 실험하였다. 쥐를 10마리씩 4군으로 나누었는데 생리식염수를 4 cc씩 주사한 대조군 10마리, 아미노필린(대한제약 1amp=250 mg/10 cc) 50 mg/kg씩을 주사한 군 10마리, 아미노필린 100 mg/kg

씩을 주사한 군 10마리, 아미노필린 200 mg/kg씩을 주사한 군 10마리로 하였다. 총 3주간 매일 복부 중앙의 피하지방에 주사하였다. 전신적 체지방에 미치는 영향을 알아보기 위해 체중을 매일 측정하였고, 실험전과 실험 3주째에 경정맥에서 혈액 채취를 하여 중성지방(Triglyceride), 유리지방산(Free fatty acid) 등 생화학적 검사를 시행하였다. 국소적 체지방에 미치는 영향을 알아보기 위해 매일 복부 둘레를 줄자를 사용하여 피부가 눌리지 않도록 반복 측정하였고, 실험 3주째에 복부 피하지방을 채취하여 H-E염색을 해서 조직병리학적으로 비교하였다. 결과를 비교분석 하기 위해 SPSS 10.0을 이용하여 one-way analysis of variance(ANOVA)를 시행하였고, Scheffe로 사후 검정하였으며, 통계적 유의수준은 p값 0.05미만으로 하였다.

### III. 결 과

체중의 평균과 표준편차는 생리식염수군, 아미노필린 50 mg/kg군, 100 mg/kg군, 200 mg/kg군에서 각각 실험전에  $481.81 \pm 12.05$ gm,  $482.22 \pm 14.28$ gm,  $480.31 \pm 12.02$  gm,  $483.37 \pm 12.47$  gm이었고, 실험 3주째에  $499.32 \pm 11.40$  gm,  $502.13 \pm 13.42$  gm,  $500.53 \pm 10.94$  gm,  $501.84 \pm 13.14$  gm이었다(Fig. 1). 각 군의 체중 증가폭을 비교하였을 때, 그 차이가 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.989$ ). 복부 둘레의 평균과 표준편차는 생리식염수군, 아미노필린 50 mg/kg군, 100 mg/kg군, 200 mg/kg군에서 각각 실험전에  $18.35 \pm 0.63$  cm,  $18.25 \pm 0.72$  cm,  $18.15 \pm 0.85$  cm,  $18.25 \pm 0.63$  cm이었고, 실험 3주째에  $19.10 \pm 0.66$  cm,  $19.10 \pm 0.74$  cm,  $19.15 \pm 0.57$  cm,  $19.20 \pm 0.63$  cm이었다(Fig. 2). 각 군의 복부 둘레 증가폭을 비교하였을 때, 그 차이가 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.353$ ). 체중과 복부 둘레의 변화는 아미노필린의 용량과 상관없이 생리식염수군과 차이가 없었다. 생화학적 검사에서, 중성지방은 생리식염수군, 아미노필린 50 mg/kg군, 100 mg/kg군, 200 mg/kg군에서 각각 실험전에  $119.12 \pm 6.52$  mg/dl,  $122.83 \pm 10.97$  mg/dl,  $120.37 \pm 5.93$  mg/dl,  $127.41 \pm 6.60$  mg/dl이었고,

실험 3주째에  $198.46 \pm 6.95$  mg/dl,  $206.75 \pm 10.82$  mg/dl,  $198.46 \pm 8.27$  mg/dl,  $202.22 \pm 6.53$  mg/dl이었다. 유리지방산은 생리식염수군, 아미노필린 50 mg/kg군, 100 mg/kg군, 200 mg/kg군에서 각각 실험전에  $682.92 \pm 10.79$  uEq/L,  $694.71 \pm 10.82$  uEq/L,  $698.38 \pm 8.05$  uEq/L,  $687.60 \pm 7.41$  uEq/L이었고, 실험 3주째에  $783.60 \pm 9.33$  uEq/L,  $797.65 \pm 13.38$  uEq/L,  $798.21 \pm 9.24$  uEq/L,  $789.63 \pm 10.40$  uEq/L이었다(Fig. 3). 각 군의 중성지방과 유리지방산의 변화량을 비교하였을 때, 변화의 차이가 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.969$ ,  $p=0.424$ ). 아미노필린의 용량에 상관없이 생리식염수군과 마찬가지로 실험전보다 실험 3주째에 중성지방과 유리지방산 모두 증가하였다. 실험 3주째에 실시한 조직병리학적 검사에서도 네 군 모두에서 지방세포의 괴사나 변성은 보이지 않았고, 지방세포의 크기와 지방조직의 밀도에도 차이가 없었다(Fig. 4).

#### IV. 고 찰

비만의 정도나 체지방량이 동일하다 하더라도 비만의 유형이나 축적된 지방의 분포가 다르면 형태적인 차이 뿐만 아니라 건강 위험에도 차이가 있다. 상체형 또는 남성형 비만은 복부나 허리에 지방이 축적된 형태이고, 하체형 또는 여성형 비만은 둔부나 하지에 지방이 축적된 형태인데, 상체형 비만이 하체형 비만보다 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계 질환과 관련이 높다.<sup>4</sup> 남성과 여성에서  $\beta$ -아드레날린의 지방분해 효과는 복부 지방세포에서 둔부 지방세포보다 10배정도 높고, 여성에서  $\alpha_2$ -아드레날린의 항지방분해 효과는 둔부 지방세포에서 복부 지방세포보다 40배정도 높아서 지방 분해가 잘 되지 않아 둔부나 하지에 지방이 축적된다.<sup>4</sup>

식이요법이나 운동으로는 전체적인 체중은 줄일 수 있어도 특정 부위의 지방을 줄이지는 못한다. 기존의 지방흡입술과 초음파 지방제거술로 신체 특정 부위의 지방을 줄일 수는 있지만 지방 이외의 조직에도 기계적 손상을 주어 과다한 출혈, 피부 윤곽의 불규칙 등을 유발하는 단점이 있다.<sup>5,6</sup> 최근에 이러한 단점을 없애고 국소 부위의 지방분해를 촉진하기 위하여 아미노필린을 피하 주사하고 있는 의료기관이 있다.

2000년에 이종주 등<sup>7</sup>은 복부에 아미노필린을 피하 주사하여 허리둘레가 감소하였다는 발표를 한 바 있다. 지방세포 부피의 95% 이상이 중성지방으로 구성되어 있기 때문에 중성지방의 수치를 측정하면 지방세포의 변화에 대해 간접적으로 알 수 있다.<sup>8</sup> 지방 분해는 호르몬 감수성 리파제(hormone sensitive lipase)에 의해 중성지방(triglyceride)이 유리지방산(free fatty acid)과 글리세롤(glycerol)로 가수분해되는 과정으로, 호르몬 감수성 리파제는 cAMP에 의해 인산화되어 활성화된다. 지방세포 표면에는 억제성 GTP 단백질과 자극성 GTP 단백질이 균형을 이루고 있는데,  $\beta_2$ -아드레날린은 자극성 GTP 단백을 활성화시켜 cAMP가 활성화되고,  $\alpha_2$ -아드레날린과 아데노신은 억제성 GTP 단백을 활성화시켜 cAMP 활성을 억제시키는 작용을 하게 된다. 따라서 지방분해는  $\beta_2$ -아드레날린을 자극하거나  $\alpha_2$ -아드레날린 및 아데노신을 억제할 경우 cAMP가 활성화되어 촉진되고, phosphodiesterase를 억제시킬 때 역시 촉진된다.<sup>9</sup>

아미노필린의 경우  $\beta_2$ -아드레날린 길항작용 뿐만 아니라 아데노신 억제제, phosphodiesterase 억제제로서 cAMP를 활성화시켜 지방분해를 촉진하는 작용을 하게

된다.<sup>3</sup> 하지만 Collis 등<sup>10</sup>은 cellulite 치료에 아미노필린 크림을 사용한 결과 효과적이지 못하다고 하였다. 문헌에 따르면 쥐에게 아미노필린의 투여용량에 대한 일정 기준은 없으나 테오필린(Theophylline)을 75 mg/kg와 100 mg/kg를 2주간 매일 주사하였을 때 같은 양의 생리식염수를 사용하였을 때보다 아데노신 억제작용이 높았다는 보고가 있다.<sup>3</sup> 아미노필린은 테오필린을 86% 포함하는 복합체이므로,<sup>11</sup> 아미노필린 87 mg/kg와 116 mg/kg에 해당한다고 할 수 있다. 그래서 본 연구에서는 아미노필린의 용량을 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg로 나누어 피하지방에 직접 주사하여 지방 감소 여부를 측정 한 결과 생리식염수군과 마찬가지로 국소적 체지방과 전신적 체지방에 영향을 미치지 않았다. 비만은 식이, 운동, 일상생활정도 등 여러 가지 인자에 의해 영향을 받게 되는데, 이를 보정하기 위해 대조군과 실험군의 쥐를 각각 1마리씩 같은 공간에 넣고 같은 사료로 사육하였다.

지방이 분해되면 중성 지방이 감소하고 유리지방산이 증가하게 되는데,<sup>12</sup> 생화학적 검사 결과 네 군 모두 중성 지방과 유리지방산이 증가하였다. 이는 아미노필린의 피하주사가 용량에 상관없이 생리식염수와 마찬가지로 지방분해를 일으키지 않는다는 것을 간접적으로 알 수 있다. 또한 네 군의 체중변화에 차이가 없는 것도 아미노필린의 피하주사가 전신적 체지방에 미치는 영향이 없는 것으로 사료된다. 국소적 체지방의 변화를 알아보기 위한 조직 병리학적 검사에서 지방세포가 파괴되면 지방낭이나 공포를 볼 수 있는데,<sup>13</sup> 네 군에서 모두 이러한 소견은 보이지 않았고, 지방세포의 괴사나 핵과 세포막의 파괴도 보이지 않았다. 또한 지방세포의 크기와 지방조직의 밀도에도 차이가 없었다. 복부 둘레도 증가의 폭이 네 군에서 서로 차이가 없으므로 아미노필린 피하 주사가 국소적 체지방의 분해나 변화를 일으키지 않는 것으로 사료된다.

#### V. 결 론

쥐에 아미노필린을 피하주사하여 체지방에 분해나 변화를 일으키지 않았으므로, 비만치료를 효과가 없다고 사료된다. 그러므로 임상적 이용은 신중을 기해야 할 것으로 사료되며, 앞으로 임상연구가 더 필요하리라 생각된다.

## REFERENCES

1. Korean Society for the Study of Obesity: *Clinical Study of Obesity*. 1st ed, Seoul, Korea Medical Publishing Co, 1995, p 249
2. Rosina P, Chierigato C, Miccolis D, D'Onghia FS: Psoriasis and side effects of mesotherapy. *International Journal of Dermatology* 40: 581, 2001
3. Lupica CR, Jarvis MF, Berman RF: Chronic theophylline treatment *in vivo* increases high affinity adenosine A1 receptor binding and sensitivity to exogenous adenosine in the *in vitro* hippocampal slice. *Brain Research* 542: 55, 1991
4. Wahrenberg H, Lonnqvist F, Arner P: Mechanisms underlying regional differences in lipolysis in human adipose tissue. *J Clin Invest* 84: 458, 1989
5. Kim YH, Lee KH, Seul JH: Large volume liposuction on abdomen, gluteal thigh and calves. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 21: 773, 1994
6. Han SH, Kim SC, Kim HK, Park SH, Koh KS, Lee TJ: The clinical experiences of ultrasound assisted lipoplasty. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 27: 7, 2000
7. Lee JJ, Shim KW, Seo GW, Kim PS, Cho YS, Lee SW, Lee HS: Local fat reduction by aminophylline subcutaneous injection. *Annual Meeting of Korean Academy of Family Medicine Abstract* S972, 2000
8. Herold AH, Warner EA: Interpreting laboratory tests. In Rakel RE(eds): *Textbook of Family Practice*. 6th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002, p 1567
9. Campese VM, DeQuattro V: Functional components of the sympathetic nervous system: Regulation of organ systems. In DeGroot LJ(eds): *Endocrinology*. 2nd ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, p 1744
10. Collis N, Elliot LA, Sharpe C, Sharpe DT: Cellulite treatment: a myth or reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophylline cream. *Plast Reconstr Surg* 104: 1110, 1999
11. Boushey HA: Bronchodilators and other agents used in asthma. In Katzung BG(eds): *Basic and clinical pharmacology*. 5th ed, London, Appleton & Lange, 1992, p 284
12. Grippaudo FR, Matarese RM, Maccone A, Mazzocchi M, Scuderi N: Effects of traditional and ultrasonic liposuction on adipose tissue: a biochemical approach. *Plast Reconstr Surg* 106: 197, 2000
13. Shoshani O, Shupak A, Ullmann Y, Ramon Y, Gilhar A, Kehat I, Peled IJ: The effect of hyperbaric oxygenation on the viability of human fat injected into nude mice. *Plast Reconstr Surg* 106: 1390, 2000