

건강기능 식품에서 인체시험의 필요성 및 방법

이종호* · 지준환¹ · 정해광²

연세대학교 생활과학대학 식품영양학과

¹드림씨아이에스

²한국보건산업진흥원

식품의 섭취가 영양소 제공이라는 기본 개념을 넘어서 만성질환의 위험을 줄이며 건강을 증진시키는 기능을 갖는 건강기능식품은 식품산업 분야에서 현재 가장 활발한 성장과 더불어 논쟁의 여지 또한 많은 분야이다. 건강기능식품은 이제 그 기능성을 합법적으로 표기할 수 있으며, 이러한 건강기능식품을 소비함으로써 얻게되는 건강혜택은 학문적 연구를 통하여 과학적으로 입증되고 건강 전문가 및 소비자가 동의할 수 있는 사실이어야 할 것이다(1).

한국 사람은 전통적으로 질병의 원인을 잘못된 음식의 섭취에서 찾아 왔고 섭생을 제일의 건강관리법으로 생각한다. 한국에서 의약품 소비가 1년에 5조원인 반면, 건강보조식품은 10조원이라는 통계보고는 한국에서 건강보조 식품의 관심을 보여주고 있으며 이에 대한 영향력은 의료 전문인이 아닌 판매업자에 의해 주도되고 있다(2). 본 발표에서는 건강기능식품에 대한 소비자 관심 증가요인, 인체시험과 동물시험의 차이점과 임상연구에서 효능의 차이에 대한 이유, 인체에서 체중감량제 효능 평가 및 혈당 조절 효과 평가, 인체 시험의 설계방법 등을 포함하고자 한다.

건강기능식품에 대한 소비자 관심 증가요인

과거 10년 동안 미국에서 기능성식품에 대한 관심에 영향을 준 주요 요인들은 1) 식이가 건강에 관여한다는 과학적 발견, 2) 자아치료에 관한 소비자의 관심과 대체의약품 사용에 대한증가, 3) 노화와 관련되어 지출되는 보건 의료경비의 증가, 4) 기술발달, 5) 건강기능식품 시장의 성장, 6) 식품 규제에 있어서의 변화 등이다(1). 이들 여섯가지 요인 중 소비자들에게 기능성식품에 대한 관심을 유발하는 가장 주된 요인은 식이와 건강과의 상호관련이 있다는 과학적 발견이라고 알려졌다.

건강전문인들은 *in vitro* 또는 동물실험, 대조군없이 행해진 인체연구, 역학조사 등의 과학적 연구를 통하여 항상 일치하지 않더라도 일관성 있게 계속 나타나는 공통적 발견을 이끌어왔으며 이러한 사실은 실험설계가 잘된 임상시험(대규모 임상시험, 반복적인 소규모 임상시험), 역학조사들의 메타-분석들에 의하여 과학적으로 입증되고 신뢰할만한 전문가에 의해 신중하게 검토되었다. 특히 인체를 대상으로 한 randomized, placebo-controlled clinical intervention study로 건강기능식품의 효능을 규명하는 것은 소비자들로 하여금 혼탁식품과 식품구성 물질에 대한 소비자의 혼돈을 예방하며, 건강기능식품의 섭취가 더 나은 건강을 영위하기 위한 생활 습관의 일부로 받아들인다고 한다(1).

건강기능식품의 발전은 확립된 연구 원리에 입각한 기초 및 인체연구를 통해 이루어질 것이다. 즉 새로운 건강기능식품과 생리활성 구성분들의 효과와 안전성은 대조군을 포함한 인체실험을 통해 실시되고, 이러한 결과는 독립된 다른 연구자에 의해 재현되어 발표되어야 그 효과와 안전성을 입증하는 것이다(3).

서울대학교 가정의학교실에서 실시한 2003년도 개원의 전문강좌에서 발표한 유태우교수(4)의 연구에 따르면 임상에서 흔하고 중요한 37군의 질환을 선정하여 각 질환에 효과가 있다고 주장되는 약 220여 식품 또는 식이성분에 대해 평가한 결과 90여가지가 권장할 definitive (randomized clinical trial, 제한된 증거이지만 여러 연구가 일치) 혹은 suggestive (동물실험 및 *in vitro* 실험+인간관찰연구, 제한된 임상실험) 증거가 있었다고 한다. 반면에 나머지는 suggestive 증거가 있어도 작용과 부작용이 비슷해 권고하기 어렵거나 불일치된

증거를 보여주거나, 권치말아야 할 suggestive 또는 definitive 증거가 있거나, preliminary (동물 및 *in vitro* 실험, 관찰연구) 증거만 있거나, 증거가 없는 것(업자의 주장과 사용자의 경험)으로 나타났다고 한다.

현재 판매되는 대부분의 건강식품은 단일 성분이기 보다는 관련된 기능에 효과적이라고 생각되는 성분들을 모두 혼합하여 만들어진 것이 대부분이므로 건강기능 식품의 효능에 대한 평가는 쉽지 않다. 따라서 효능이 보여진 연구에서도 실제 활성 성분이 무엇인지 알 수 없고, 효능을 가진 성분만을 섭취하고자 하여도 대부분의 제품이 혼합제제이므로 원하지 않는 성분까지 더불어 섭취해야 한다(5). 특히 피로, 활력, 정력 등에 도움이 된다고 주장하는 건강 식품은 위약 효과가 크고 연구자의 주관에 따른 편견이 많이 작용하므로 맹점을 사용하지 않은 연구에서 나타난 긍정적인 효과는 실제 해석이 매우 어렵다. 동물에게는 이러한 심리적인 혼란 효과가 없기 때문에 많은 동물실험이 실시되었고 동물실험에서는 효능을 보기 위해 통제된 환경에서 고용량을 사용하고 있다. 그러나 인간은 심리요인이나 환경요인을 완전히 통제하기 어렵고 흡수나 유용이 동물과 동일할 수는 없으므로 동물실험의 연구 결과를 받아들이는데 주의해야 한다는 것은 이미 널리 알려진 상식이다(5).

항산화비타민 연구에서 인체시험과 동물실험 결과의 차이점과 임상연구에서 효능의 차이에 대한 이유

1980년대와 1990년대에 행해진 동물실험과 인체 역학 조사는 항산화제 섭취가 산화스트레스를 감소시킴으로서 동맥경화증을 감소시킨다고 발표한 반면에 비타민 E와 다른 항산화 영양소를 이용한 인체추적 시험(prospective clinical trials)은 실망스러운 결과를 보여주었다. 수만명이 참여한 대단위 임상시험인 ATBC (Alpha Tocopherol Beta Carotene), GISSI, HOPE 연구는 50-400IU의 비타민 E 투여시 심혈관성 사고(cardiovascular events)의 감소를 보여주지 못하였다(6-9). 비타민 E와 다른 항산화제를 혼합한 대단위의 OX-PHS 역시 심혈관성 사고의 감소를 보여주지 못하였다(10). 더군다나 2002년에 발표된 소규모 단위의 인체시험은 비타민 E가 statin과 niacin 치료시 HDL 콜레스테롤에 증가를 blunt하기 때문에 해로울 수 있다는 것을 보고하였다(11). 반면에 2500명 가량의 적은 환자를 대상으로 한 CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study)와 SPACE (Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease)의 두 임상연구는 placebo 군과 비교하여 심혈관성 사고가 50%까지 유의하게 감소한 것을 보고하였다(12,13).

인체시험과 동물실험 결과의 차이점과 임상연구에서 각기 다른 효능의 차이에 대한 이유는 몇가지로 설명된다. 첫 번째로 많은 동물실험에서 사용된 항산화제 용량은 인체에서 섭취되는 용량보다 훨씬 높은 용량이다(6). 비타민 E는 낮은 potency의 항산화제일 수 있으며 실제로 CHAOS와 SPACE 연구는 높은 용량의 비타민 E(400IU, 800IU)를 사용하였고 이러한 용량에서 심혈관성 사고의 감소가 보여졌다(12,13). 두 번째로 동물실험에서 지방줄기(fatty streaks)와 같은 동맥경화증의 초기 단계를 평가하는 것과는 달리 인체에서 초기 lesion 발생에 산화스트레스의 작용은 연구되지 않았고 항산화비타민 인체추적연구의 최종 목표는 심혈관성 사고의 감소를 보는 것이었다(6). 세 번째로 항산화제가 산화스트레스를 감소시킴으로서 동맥경화를 감소시킨다는 것이 추적 임상시험의 가설이나 어느 임상연구도 연구 참여자에서 산화스트레스를 판정하지 않았고 산화손상을 방해하는 비타민 E의 효능도 평가하지 않았다(6-13). 따라서 인체시험에서 건강기능 식품의 효능을 보기 위하여는 기능성을 평가할 수 있는 평가도구(biomarker)의 적절한 사용이 필수적이다.

체중감량제 효능 및 혈당 조절 평가 표준

체중 감소와 혈당 조절은 최근 가장 많은 관심을 끄는 분야이며 biomarker를 사용한 이들 인체시험의 평가 표준은 다음과 같다. 미국의 식품의약국은 체중감량제의 효과를 평가하기 위한 기준을 제시하고 있으며 우선 추적기간에 따른 최저(6개월), 중기(24개월), 장기(60개월)로 나누어 각각 다른 정도의 end point를 선정한다. 즉 최저에서는 5~10%, 중기에서 50%, 장기에서는 100% 변수 호전을 목표로 한다. 체중이나 체질량지

수만으로는 충분하지 않으며 비만과 동반된 위험인자가 같이 평가되어야 한다. 보통 수축기와 이완기 혈압, 당화혈색소, 혈당, 혈청 콜레스테롤, 저밀도콜레스테롤/고밀도콜레스테롤과 중성지방을 평가하는데 임상시험에서의 최종 효과는 체중요인(체중, 체질량지수) 하나와 비만 동반요인 하나로 판정한다, 제품 섭취를 종료한 사람을 대상으로 효과를 분석하며 조기에 중단된 사람은 치료 실패로 간주한다. 미국의 식품의약국은 단기간(12~24개월)의 약효와 용량 시험 전에 안전성과 독성 시험을 요구한다. 효과는 이중 맹검으로 1년간의 투약 후 5%의 체중 감량 및 동반된 위험인자의 호전 또는 동반 위험 요인이 없는 경우 10%의 감량으로 하고 있다(14).

미국 당뇨병 학회의 당뇨병 치료 효과 및 안전성 인정 제안은 1) FDA의 허가, 2) 적어도 2개 이상의 독립된 임상연구 시행 및 연구결과가 과학적 잡지에 발표, 3) 미국당뇨병학회 Professional Practice Committee의 승인 또는 권고, 4) 관련전문의들로 구성된 협회 승인이다(3).

인체적용 시험 설계 방법

국내에서 건강기능식품의 인체시험 지침안이 준비 중에 있다. 인체적용시험이란 사람을 대상으로 하는 과학적 시험으로 객관적이고 과학적인 자료를 추출해내는 것을 목적으로 하며, 주로 의약품에서 안전성과 유효성을 확인하는 경우와 식품의 효과를 인체에서 보는 경우에 이용되고 있으며, 사람에 대한 유효성을 입증하는데 가장 객관적이고 실질적인 평가법이다. 인체적용시험 시 선행요건에는 사용제품은 안전성과 안정성을 확보해야 하며 *in vitro*, *in vivo* 시험 등을 통하여 기능성이 확인되어 있어야 하며 IRB (Institutional Review Board)의 심의를 통과해야 한다. 인체적용시험 설계, 수행, 분석은 윤리적이고 과학적인 원칙에 입각하여야 하며 한다.

인체적용시험 설계시 고려 사항은 시험 목적과 배경 설명, 시험 대상자의 선택, 시험디자인 선택과 효과의 평가, 통계자료의 수집 계획과 관측자료의 정리 및 설계 작성 후 최종 점검이 이루어져야 한다. 인체시험은 대조군 유무 및 유형에 따라 무대조군 시험(uncontrolled trials)과 위약대조군 시험(placebo controlled trials) 연구로 나누어지고 시간적인 분류로 전향적(prospective) 연구와 후향적(retrospective) 연구로 나누어진다. 연구대상자는 위약대조군 시험에서 무작위 배정법(randomized)과 비무작위 배정법(non-randomized)으로 대조군과 실험군으로 나누어지고 무작위 배정법은 다시 단순무작위 배정법(simple randomization), 비계층화디자인(unstratified design)과 계층화 디자인(stratified design)으로 나누어진다.

연구대상자가 자기가 섭취할 식품(또는 위약)에 대한 기대로 인해 결과에 영향을 줄 수 있는 반응을 줄이기 위해 맹검법(blindness)을 사용하며 대상자에게 무슨 treatment를 하는지 모르게 하는 single-blinding, 대상자뿐 아니라 연구자까지도 무슨 treatment가 사용되는지 모르게 하는 double-blinding과 대상자, 연구자, 연구자와 관계되는 모든 사람에게 비밀로 하는 triple blinding이 있다. 반면에 환자나 연구자가 treatment에 대해 비밀 없이 다 아는 상태로 연구를 진행시키는 개방적(open) 연구가 있다.

연구 treatment design은 연구대상자를 2군 또는 3군으로 나누어 무작위배정하고 각기 다른 treatment를 시행한 후 효과를 비교하는 병행디자인(common parallel design)과 동일 대상자에게 두가지 이상의 제품을 비교하기 위하여 고안된 교차디자인(crossover design)이 있다. 또한 교차디자인에는 treatment 간에 wash-out 기간이 없는 디자인(single crossover with no intervening baseline)과 wash-out 기간을 갖는 디자인(single crossover with intervening baseline)이 있다.

건강기능식품의 인체적용시험 경우 대조군과의 예상되는 효능차(expected difference)가 적어 효과를 입증하기가 어려우므로 적절한 biomarker를 이용하는 방법이 효과적일 수 있으며 효능 확인을 위해서는 최소한의 섭취기간을 고려해야 한다. 안전성에 대한 위험도는 의약품보다 훨씬 적을 것이나 건강기능식품은 일상적으로 장기간 복용하게 되므로 안전성의 확인이 체계적으로 조사되어야 한다. 인체적용시험의 평가는 적절한 시험방법, 피험자 보호 등 최소한의 지침(general guideline) 하에서 실시되어야 하며, 인간을 대상으로 연구

하므로 IRB 심의를 거쳐야 하고 이를 위하여 건강기능식품 인체시험에 적합한 IRB가 구성되어야 할 것이다.

결 론

현재 많은 새로운 건강기능 식품과 생리활성 물질들이 연구 중에 있으며, 이들에 대한 건강 혜택은 곧 밝혀질 것이다. 건강기능식품이 건강혜택을 줄 수 있다는 기능성 표시는 인체에서 안전성과 효능에 대한 철저한 연구와 *in vitro*, 동물시험에서 용량-반응 관계에 대한 결과 등을 참작한 정당하고 정확한 과학적 기준에 근거를 두어야 할 것이다. 더 나아가, 다른 식이성분과의 상호작용과 잠재적 부작용에 대한 연구도 필요할 것이다. 이러한 사항들이 주의깊게 고려되었을 때, 비로서 건강전문인들이 건강기능식품을 건강을 증진시키는 제품으로 인정하게 되고 소비자들이 안심하고 받아들일게 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Clare M. Hasler. 2001. Functional Food. In *Present Knowledge Nutrition*. 8th edition. ILSI Press Washington, DC p 740-749.
2. 유태우. 2003. 영양치료와 건강기능식품 中 영양치료의 효과와 한계. 서울대학교 의과대학 가정의학교실 p 1-10.
3. 유형준. 2003. 혈당 조절 기능식품의 작용기전과 평가방법: 제 26회 과학의 달 기념 한약개발 심포지움. 한국생약학회 p 13-17.
4. 유태우. 2003. 영양치료와 건강기능식품 中 건강기능식품 처방의 실제. 서울대학교 의과대학 가정의학교실 p 187-191.
5. 박현아. 2003. 영양치료와 건강기능식품 中 피로, 활력 및 정력강화. 서울대학교 의과대학 가정의학교실 p 137-168.
6. Heinecke JW. 2001. Is the emperor wearing clothes? Clinical trials of vitamin E and the LDL oxidation hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1261-1264.
7. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers: the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. 1994. *N Engl J Med* 330: 1029-1035.
8. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: 1999. results of the GISSI-Prevenzione trial Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 354: 447-455.
9. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. 2000. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 154-160.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. 2002. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 "high risk" individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 23-33.
11. Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino ED, Bolson EL, Laupovic P, Frohlich J, Albers JJ. 2001. Simvastatin and niacin antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 345: 1583-1592.
12. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. 1996. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study

(CHAOS). *Lancet* 347: 781-786.

13. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, et al. 2000. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 356: 1213-1218.
14. 김영설. 2001. 비만의 약물요법. *대한비만학회지* 10(2): 37-45.