

소아 아토피 피부염에서 발아현미 상황버섯의 임상적 치료효과

홍원규[#], 신정현, 이연희¹, 박동기², 최광성*

인하대학교 의과대학 피부과학교실, 1 : 혜전대학 피부미용과¹,
2 : 건국대학교 생명환경 과학대학 응용생명화학교실

The Clinical Effect of *Phellinus linteus* Grown on Germinated Brown Rice in the Treatment of Atopic Dermatitis

Won Kyu Hong, Jeong Hyun Shin, Yeon Hee Lee¹, Dong Ki Park²,
Gwang Seong Choi

Department of Dermatology, College of Medicine, Inha University
1: Department of Cosmetology, Hyejeon College
2: Department of Applied Biology and Chemistry, Konkuk University

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease in childhood. *Phellinus linteus*, an orange color mushroom, has been used as a traditional herb medicine for years. Recent preliminary animal experiments suggest that *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice is effective in chronic inflammatory disease. The aim of this study was to evaluate the efficacy of *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice in the treatment of atopic dermatitis(AD).

Methods: 35 patients, 2 to 14 years of age, with mild to moderate AD were treated with *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice powder per oral, 6~12g/day adjusted by the body weight, divided three for up to 12 weeks without other treatment. The mean age of patients was 7.3 years. The disease activity has been monitored by objective SCORAD index. The symptom score of the pruritus was measured by using a traditional visual analogue scale (VAS). In addition, the global assessments of clinical response were also monitored by patients or their parents.

Results: After 12 weeks of the study, significant reductions in mean severity scores and mean symptom scores were observed. The mean objective SCORAD indices of 35 patients decreased from 25.31±8.96 to 18.73±13.89(p<0.05). And the mean symptom score of pruritus assessment decreased from 7.37±1.33 to 4.6±2.3(p<0.05). The patient's global assessment of clinical response were also improved through the period of treatment(p<0.05).

Conclusions: *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice may play a role in the treatment of mild

* 교신저자 : 최광성, 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206 인하대병원 피부과학교실
· Tel : 032-890-3643 · Fax : 032- 890-2236 · E-mail : garden@inha.ac.kr
제1저자 : 홍원규, 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206 인하대병원 피부과학교실
· Tel : 032-890-2238 · E-mail : hwk0417@korea.com
· 접수 : 2008년 2월 12일 · 수정 : 2008년 3월 12일 · 채택 : 2008년 3월 17일

and moderate AD in children.

Key words : *Phellinus linteus* germinated brown rice; atopic dermatitis, clinical trial

서 론

아토피피부염은 만성적으로 재발하는 피부의 염증성 질환으로 가족력 및 특징적인 피부 분포와 소양감을 특징으로 한다. 병인은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 면역학적인 측면에서 살펴보면, 급성병변의 경우 2형 보조 T(Th-2)세포 반응에 의한 IL-4, 5, 10의 증가, 1형 보조 T(Th-1)세포에서 분비되는 interferon(IFN- γ)의 감소, 비만세포의 증가 등이 병의 발생과 상관 있으며, 이후 IL-12에 의해 Th-1세포 반응이 활성화되어 병변의 만성화가 진행된다¹⁾. 아토피피부염에서 IFN- γ 와 IL-2를 투여하였을 때 피부염이 호전되었다는 보고는 Th-1/Th-2 불균형이 아토피피부염의 병인에 중요함을 제시해 준다^{2,3)}. 아토피피부염의 다른 기전으로 산화적 손상(oxidative damage)을 고려할 수 있다. 급성으로 악화된 아토피피부염 환자에서 정상인에 비해 산화 표지자들이 증가되어 있음이 밝혀졌고, 이는 치료에 반응하여 감소하는 양상을 보였다^{4,5)}. 또한 중증의 아토피피부염에서 각질층의 산화적 단백질 손상(oxidative protein damage)에 의한 카르보닐 성분(carbonyl moiety)의 증가 및 불포화 지방산 산화에 의한 알데하이드의 생성은 산화작용이 표피 장벽의 손상과 수분 손실을 유발하여 아토피피부염을 악화시킬 수 있다는 것을 보여 준다⁶⁾. 반면에 아토피피부염환자에서 병변이 발생하지 않은 곳은 체내의 항산화제인 α -tocopherol이 증가하여 산화적 손상을 억제하였고⁷⁾, 이를 복용하였을 때 투여량에 비례하여 병변부위의 아토피피부염의 임상증상이 호전되었다는 보고도 있다⁸⁾. 이와 같은 연구 결과들은 산화적 손상이 아토피피부염의 병태생리에 중요한 역할을 하며, 항산화 물질의 투여가 아토피피부염을 호전시킬 수 있음을 뒷받침한다.

상황버섯은 수십 년 자란 고사목에서 주로 기생하는 버섯으로, 《본초강목》이나 《동의보감》에 상이(桑耳, 상목이(桑木耳), 상신(桑臣) 등의 이름으로 기록에 남아 있으며, 항암 또는 증풍, 해독, 건위 등 각종 질병에 효능이 있는 것으로 알려져 있다. 상황버섯의 한 품종인 목질진흙버섯(*Phellinus linteus*)은 우수

한 항암효과를 보여 항암제로 개발되었으며 최근에는 항염증 및 항산화효과를 보여 염증성 질환에 대한 효과를 기대하고 있다⁹⁾. 목질진흙 버섯의 종균을 채취하여 발아된 현미에 접종시켜 만든 발아현미 상황버섯(*Phellinus linteus* grown on germinated brown rice) 또한 항염증 및 항산화 효과를 나타내었다^{10,11)}. 지금까지 목질진흙버섯 및 발아현미 상황버섯의 항염증 및 항산화 효과에 대한 보고는 있었으나, 아토피피부염환자를 대상으로 한 임상적 연구는 시행된 적이 없다. 이에 본 저자들은 현재 기능성 식품으로 식약청에 등록되어 있어 안전성이 확립된 발아현미 상황버섯을 사용하여 45명의 경증 및 중등도의 아토피피부염 환자를 대상으로 12주간 임상시험을 하여 발아현미 상황버섯의 아토피피부염에 대한 치료효과 및 안전성을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 인하대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인하에, 2005년 6월 1일부터 2005년 8월 31일까지 본원 피부과 외래를 방문한 환자 중 Hanifin Rajka에 의한 아토피피부염 진단기준¹²⁾에 적합하며 최근 4주간 치료 병력이 없는 만 2~15세의 소아 환자 45명(남 : 26, 여 : 19)을 대상으로 하였다(Table 1). 본 임상 시험의 목적, 시험 스케줄, 예측 가능한 위험성에 대해 설명한 후, 연구에 참가하기로 서면 동의한 자원자를 연구에 포함시켰다. 단 아토피피부염 이외에 다른 심한 피부질환, 전신 질환이 있는 경우는 제외하였고, Raika와 Rangerand에 의거¹³⁾하여 중증으로 분류되는 환자도 제외하였다.

Table 1. Age and gender of patients

Age/Sex	Male(%)	Female(%)	Total(%)
2-5 year	9 pt(20)	4 pt(9)	13(29)
6-10 year	11 pt(25)	6 pt(13)	17(38)
11-15 year	6 pt(13)	9 pt(20)	15(33)
Total	26 pt(58)	19 pt(42)	45(100)

2. 연구 방법

1) 발아현미 상황버섯

발아현미 상황버섯은 건국대학교 농과대학 세포활성연구소에서 만들어졌으며 상황발아현미와 상황균사체추출혼합물을 정제 건조하여 분말 형태로 제작되었다. 경증, 또는 중등증의 아토피피부염으로 진단된 45명의 소아 아토피피부염 환자들에게 발아현미 상황버섯을 매일 하루 3번 식후에 복용하도록 하였다. 용량은 20 kg미만의 어린이는 하루 6 g, 20 kg에서 40 kg사이의 어린이는 하루 9 g, 40 kg이상의 어린이는 하루 12 g의 양을 복용하였다. 치료기간 중 사용하던 보습제 이외의 다른 치료는 하지 않았으며, 모든 증상이 호전되어도 12주까지 치료를 지속하였다.

2) 임상적 평가

등록된 환자들은 시험 전, 치료 시작일, 치료 시작 후 4주, 8주, 12주(치료 종료일)째에 피부과에 방문하였다. 치료 시작일에 신체 검사를 시행하고 과거 병력과 가려움증의 정도를 문진하고 모든 피부 병변을 조사하였다.

(1) Objective SCORAD 지수

환자들의 임상적 호전 정도는 두 명의 피부과 의사가 치료 전과 치료 시작 후 치료 종료일까지 4주간격으로 Objective SCORAD 지수를 측정하여 판단하였다. Objective SCORAD 지수는 본 연구 대상인 소아환자와 같이 주관적 증상인 소양감과 수면 방해 정도를 객관화하기 어려운 경우 사용하며, 주관적 증상을 제외한 객관적인 신체 병변의 범위(extent%)와 홍반, 삼출, 잘상, 피열, 건조, 태선화 병변의 정도(intensity) 정도를 각 0-3점으로 평가하여 합산하였다.

(2) 환자의 임상 반응 평가, 가려움증, 부작용의 평가

치료 시작일을 제외한 4, 8, 12주 방문시 환자 또는 환자의 동일한 보호자가 환자의 임상 반응 평가(Table 2)와 가려움증(10cm-visual analogue score, 0cm ; 전혀 가렵지 않음, 10cm ; 상상할 수 있는 최악의 가려움)을 평가하고, 복용 이래 나타난 부작용을 보고하였다.

(3) 혈액검사

모든 환자들은 일반 혈액 검사, 생화학 검사를 통해 전신 질환을 배제하였다.

Table 2. Rating scale for patient's global assessment of clinical response

Scale	Patient's global assessment of clinical response
S1	Very much improved
S2	Much improved
S3	Improved
S4	Stationary
S5	Worse
S6	Much worse
S7	Very much worse

3. 통계적 분석

결과 분석은 SPSS(version 12.00 ; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며 모든 통계학적 차이의 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다. 치료 전과 치료 4주, 8주, 12주에 평가한 SCORAD 지수 및 가려움증의 정도는 Paired t-test로 비교하였고, chi-square test를 이용하여 환자의 임상 반응 평가를 평가하였다.

결 과

1. 환자의 분포, 연령 및 성별

총 45명의 대상 환자 중 치료를 종결한 환자는 35명(78%)으로 남자가 24명, 여자가 11명이었으며 평균 연령은 7.3±4.1세(2세~15세), 평균 유병기간은 4.8±3.5년(1~14년)이었다. 45명의 환자 중 10명이 연구에서 탈락하였는데, 증상이 호전되어 자의로 탈락한 경우가 2명, 효과가 없다고 느끼고 스스로 탈락한 경우가 2명, 나머지 6명은 정기적 추적 관찰이 되지 않아 연구자에 의해 제외되었다.

2. 임상적 평가

1) Objective SCORAD 지수에 의한 평가

치료를 종결한 35명의 치료 전 objective SCORAD 지수의 평균은 25.31±8.96이었으며, 4주간 치료 후에 22.84±10.52(범위 : 0-49.5)로 감소하였고(p<0.05), 1명의 환자에서 피부증상 및 소양증이 모두 소실되었다. 8주간의 치료 후 objective SCORAD 지수는 19.05±8.70 (범위: 0.4-36.7)로 감소하였고(p<0.05), 12주간 치료 후에는 18.73±13.89(범위: 0-42.6)으로 치료 전과 비교하여 통계학적으로 유의하게 objective

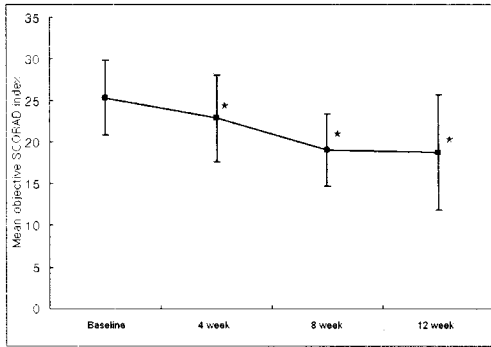


Fig. 1. The mean objective SCORAD indices of 35 patients. There was significant decrease at the each visit (mean \pm SD) (*: $p < 0.05$)

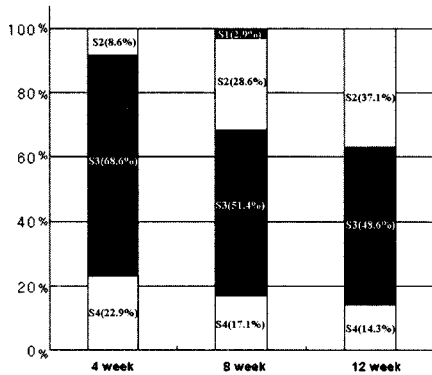


Fig. 2. Change from baseline to the end of treatment for percentage of patient's global assessment of clinical response

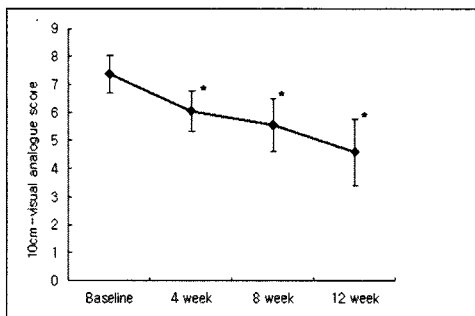


Fig. 3. Changes of pruritus scores by patients. There was significant decrease at each visit (mean \pm SD) (*: $p < 0.05$)

SCORAD 지수의 감소를 보였으며($p < 0.05$), 1명의 환자에서 피부증상 및 소양증이 모두 소실되었다(Fig. 1).

2) 환자의 임상 반응 평가, 가려움증의 평가
환자의 임상 반응 평가 점수는 치료 기간 내내 개

선되었고($p < 0.05$)(Fig. 2), 치료 종결 시 '좋아졌다' 이상의 평가를 한 환자가 30명(85.7%)이었다. 나머지 5명(14.3%)의 환자는 변화 없다고 평가 하였다. 가려움증에 대한 평가는 치료 시작시 7.37 ± 1.33 점에서, 치료 종결 후 4.6 ± 2.34 으로 12주 동안 꾸준히 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 3).

3. 부작용

발아현미 상황버섯은 복용 기간 동안 특별한 부작용은 나타나지 않았다. 그러나 7명은 사용 초기 2-3일에 일시적으로 아토피피부염이 악화되었다.

고찰

상황버섯은 담자균문(basidiomycotina) 민주름버섯목(Aphyllphorales) 소나무비늘버섯과(Hymenochaetaceae) 진흙버섯속에 속하는 버섯으로 뽕나무의 줄기에서 자생한다. 상황버섯의 한 품종인 목질진흙버섯(*Phellinus linteus*)의 효과에 대해 최근 보고된 바에 의하면 다당류 성분이 T세포, B세포, 자연 살해 세포(natural killer cell) 및 대식세포(macrophage)에 작용하여 항암효과 및 면역증강효과를 보였고¹⁴, 염증성 사이토카인 및 혈청 중의 IgE의 생성을 억제하였다^{10,11,14}. 목질진흙버섯의 n-BuOH 성분이 croton oil로 유발된 쥐의 귀의 부종을 억제하는 항염증 효과를 보여주었고⁹ in vitro에서 대식세포의 hemeoxygenase-1의 발현을 증가시켜 활성화산소 생성을 억제하였다¹⁷. 또한 목질진흙버섯 추출물 중 Hispidin 성분은 in vitro study에서 superoxide anion radical, hydroxyl radical 및 DPPH radical을 효과적으로 억제하였다¹⁶⁻¹⁸. 이 외에도 목질진흙버섯의 추출물이 in vivo와 in vitro에서 비만세포로 매개되는 아나필락시스양 반응을 억제하였으며¹⁹, n-BuOH 성분은 아토피 피부염 환자의 악화에 기여하는 것으로 알려진 황색포도당구균에 대한 항균작용을 나타내었다²⁰. 그러나 목질진흙버섯은 성장이 느려 다년간 배양해야 하고 가격도 비싼 단점이 있다. 발아현미상황버섯(*Phellinus linteus* grown on germinated brown rice)은 이러한 단점을 극복하기 위해, 뽕나무에 붙어 있는 상황버섯 종균을 채취하여 발아된 현미에 접종시켜 만든 기능성 곡류로, 목질진흙버섯의 약효를 가지면서 배양이 쉽고 성장이 빨라 다생산이 가능한 장점이 있다. 발아현미상황버섯 또한 in vitro 상에서 Th-2세포 반응에 의한 IL-4, 10 분비를 억제

Table 3. Formula of the SCORAD index

SCORAD index	Formula
A= extent of eczema according to the rule of nine	SCORAD index(0-103)
B= intensity items	=A/5(0-20)+ 7B/2(0-63)
C= subjective item (pruritus, sleep loss during last 3 day)	+C(0-20)

하며, Th-1세포 반응에 의해 분비되는 IFN- γ 의 분비를 증가시켜 Th-1/Th-2의 불균형을 조절하여 Ig E의 분비를 억제할 수 있음이 밝혀졌다^{10,11)}. 현미에 풍부한 aryonoxylan 성분이 IFN- γ 의 분비 및 자연 살해 세포를 자극한다는 보고가 있어 이론적으로 발아 현미 상황버섯이 목질진흠버섯에 비해 Th-1/Th-2의 불균형 조절에 효과적일 수 있으나 큰 차이는 관찰되지 않았다^{10,11)}. 본 연구에서는 경증 및 중등증의 소아 아토피피부염 환자 45명을 대상으로 발아현미 상황버섯을 매일6~12g씩 12주간 투여하여, objective SCORAD 지수, 환자의 임상 반응 평가 및 가려움증에 대한 평가를 실시하였다. SCORAD 지수는 아토피 피부염의 중등도를 평가하는데 널리 사용되는 방법으로 아토피 병변의 범위와 정도 및 주관적 증상에 대하여 평가하여 이를 수치화한다(Table 3). 그러나 본 연구처럼 소아환자가 대상인 경우, 주관적 증상인 소양감과 수면 방해 정도를 객관화하기 어려운 경우가 많아 이를 제외한 Objective SCORAD 지수를 사용하였다. 결과로 objective SCORAD 지수가 치료 전후 유의하게 감소하였고(p<0.05), 환자의 임상 반응 평가 점수 및 가려움증에 대한 평가도 치료 전후 유의하게 낮아졌다(p<0.05). 특별한 부작용은 없었으며 7명의 환자가 사용초기 2-3일에 일시적으로 아토피피부염이 악화되었으나 시험의 진행에 영향을 주지 않았다. 이러한 결과에 대한 기전으로 발아현미 상황버섯의 IFN- γ 의 분비를 통한 Th-1/Th-2의 불균형의 조절, supper oxide anion radical, hydroxyl radical 및 DPPH radical 억제 효과를 통한 항산화 작용, 비만세포의 아나필락시스양 반응 및 황색포도당구균의 억제 효과로 추론 해볼 수 있다. 단지 발아현미 상황버섯이 맛이 쓰며, 우유나 즙스 등에 녹지 않아 소아 환자가 복용함에 불편함이 있어, 추후 발아현미 상황버섯의 제형에 대한 추가적인 연구 및 개발이 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 소수의 소아 환자를 대상으로 하였으므로 향후 많은 수의 환자를 대상으로 용법 및 사용기간에 대해 추가적인 연구가 필요할 것이다.

결론

시험을 종결한 35명의 경증 및 중등도의 소아 아토피 피부염 환자들은 발아현미 상황버섯을 12주간(6-12g) 복용 후 SCORAD 지수 및 소양증, 임상 반응 평가가 유의하게 호전되었으며 환자 및 보호자의 만족도도 높았다. 따라서 발아현미 상황버섯은 경증 및 중등도의 소아 아토피피부염의 보조적인 치료제로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 향후 더 많은 환자들을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 ; 53 : 86-93.
2. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW et al. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol.* 2000 ; 42 : 1033-1040.
3. Chie CH, Hsieh KH. Interleukin-2 immunotherapy in children. *Pediatrics* 1990. 86 : 937-943.
4. Omata N, Tsukahara H, Ito S, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci.* 2001 ; 69 : 223-228.
5. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, et al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci.* 2003 ; 72 : 2509-16.
6. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol.* 2003 ; 149 : 248-254.
7. Antille C, Sorg O, Lubbe J, Saurat JH. Decreased oxidative state in non-lesional skin of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2002 ; 204 : 69-71.
8. Tsourei-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the

clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol.* 2002 ; 41 : 146-150.

9. Kim SH, Song YS, Kim SK, Kim BC, Lim CJ, Park EH. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of the n-BuOH subfraction of mushroom *Phellinus linteus*. *J Ethnopharmacol.* 2004. 93 : 141-146.

10. Lim BO, Yamada K, Cho BG, Jeon T, Hwang SG, Park T, et al. Comparative study on the modulation of IgE and cytokine production by *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice, *Phellinus linteus* and germinated brown rice in the murine splenocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004 ; 68 : 2391-2394.

11. Lim BO, Jeon TI, Hwang SG, Moon JH, Park DK. *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice suppresses IgE production by the modulation of Th1/Th2 balance in murine mesenteric lymph node lymphocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005 ; 27 : 613-617.

12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm venerol(Stockh).* 1980 ; 92 : 44-47.

13. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh).* 1989 ; 144 : 13-14.

14. Inagaki N, Shibata T, Itoh T, Suzuki T, Tanaka H, Nakamura T, et al. Inhibition of IgE-dependent mouse triphasic cutaneous reaction by

a boiling water fraction separated from mycelium of *Phellinus linteus*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005 ; 2 : 369-374.

15. Kim BC, Choi JW, Hong HY, Lee SA, Hong S, Park EH, et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of mushroom *Phellinus linteus* in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol.* 2006 ; 106 : 364-371.

16. Song YS, Kim SH, Sa JH, Jin C, Lim CJ, Park EH. Anti-angiogenic, antioxidant and xanthine oxidase inhibition activities of the mushroom *Phellinus linteus*. *J Ethnopharmacol.* 2003 ; 88 : 113-116.

17. Park IH, Chung Sk, Lee KB, Yoo YC, Kim SK, Kim, GS. An antioxidant hispidin from the mycelial cultures of *Phellinus linteus*. *Arch Pharm Res.* 2004 ; 27 : 615-618.

18. Lee IK, Seok SJ, Kim WK, Yun BS. Hispidin derivatives from the mushroom *Inonotus xeranticus* and their antioxidant activity. *J Nat Prod.* 2006 ; 69 : 299-301.

19. Choi YH, Yan GH, Chai OH, Lim JM, Sung SY, Zhang X, et al. Inhibition of anaphylaxis-like reaction and mast cell activation by water extract from the fruiting body of *Phellinus linteus*. *Biol Pharm Bull.* 2006 ; 29 : 1360-1365.

20. Hur JM, Yang CH, Han SH, Lee SH, You YO, Park JC, et al. Antibacterial effect of *Phellinus linteus* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Fitoterapia.* 2004 ; 75 : 603-605.