

# 흑효모배양액 분말의 면역관련 사이토카인에 미치는 영향에 대한 무작위 배정 임상연구

최해윤, 김종대, 박미연

대구한의대학교 폐계내과학교실

## A 4 week Randomized, Double-blind Human Trial to Compare the Efficacy and Safety of *Aureobasidium pullulans* Cultured Solution and Placebo on Improvement of Immune in Subjects

Haeyun Choi, Jongdae Kim, Meeyeon Park

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

$\beta$ -glucan is a fiber-type complex sugar (polysaccharide) derived from the cell wall of baker's yeast, oat and barley fiber, and many medicinal mushrooms, such as maitake. The primary uses of  $\beta$ -glucan are to enhance the immune system, to lower blood cholesterol levels and to treat tumor.  $\beta$ -glucan has no systemic toxicity in mice, therefore it needed clinical trail to prove efficacy and safety for human. The subjects total 56 healty volunteers were divided into two groups including taken  $\beta$ -glucan tablet group and placebo group. Subjects were taken two tablets per oral for 4 weeks. They had agreed to take part in this experiment, and didn't take any other clinical trail products. After 4 weeks blood of subjects were checked. The check list are TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, total WBC, differential WBC, RBC, hemoglobin, platelet, MCV, MCH, MCHC, HCT, Na, K, Ca, Cl, AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -GTP, total protein, triglyceride, total cholesterol, total bilirubin, albumin, uric acid, creatinine, BUN, pH, protein, glucose, ketone body, blood, bilirubin. We evaluated efficacy by cytokines that compare before and after taking. Collected data were analyzed as two sample t-test, chi-square test and ANOVA using SAS V.9.1. This study results are that in TNF- $\alpha$  of 1<sup>st</sup> efficacy measurement item, all of two groups figure were increased significantly compare to before figure. In IL4 of 2<sup>nd</sup> efficacy measurement item, experimental group figure were decreased significantly but placebo group figure were increased.

The conclusions show that based on the above results,  $\beta$ -glucan has favorable effect to enhance immune system, especially IL4 results showed that it has effect to improve the allergic immune system.

keywords :  $\beta$ -glucan, IL4, Immune system, Clinical Trial

### I. 서론

면역이란 인체 내에서 외부로부터 침입하는 미생물의 동종의 조직 즉 異物, 특히 세포가 발생하면 면역계가 관여하여 이들을 비자기인 항원으로 인식하여 특이하게 반응하여 항체를 생산하는 능력을 나타냄으로써 개체의 항상성을 유지하려는 현상을 말하며 이러한 면역 반응에 관여하는 세포는 임파구, 대식세포, NK cell, 수지상 세포 등이 있다고 알려져 있다.<sup>1)2)</sup>

접수 ▶ 2009년 10월 22일 수정 ▶ 2009년 11월 24일 채택 ▶ 2009년 12월 19일  
 교신저자 박미연, 대구한의대학교 폐계내과학교실  
 Tel 053-770-2126, 010-8575-9481 E-mail cherry-my@hanmail.net

다양한 면역결핍의 원인과 최근 항암요법의 발달로 악성 종양환자의 수명이 연장되고, 장기이식이 급격히 증가함에 따라 면역억제제의 사용이 늘어나면서 면역저하환자의 수는 날로 증가하는 추세에 있다.<sup>3)</sup>

따라서 최근에는 천연 자원 및 생리활성물질 등을 이용한 기능성 식품, 식품 소재와 대체의학의 개념으로 생리활성물질을 이용한 기능성 식품의 수요 급증에 따라 약용자원 등의 천연물 소재의 식품 산업적 활용이 증가하고 있는 추세에 있으며, 이러한 요구에 천연물 자원을 대상으로 면역증강 효과, 항산화 효과 등 생리활성의 효과를 보이는 물질에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>4-6)</sup>

하지만 대부분은 세포실험이나 동물실험에서의 효능이고 실제 임상시험을 거쳐 인체에서의 효능평가는 제대로 시행되어 있지 않은 실정이다. 또한 버섯의 베타글루칸이 항암효과가 있다는 연구가 알려진 이래 버섯의 면역증강 관한 연구가 많이 진행<sup>7,8)</sup>되고 있으나 흑효모(*Aureobasidium pullulans* SM-2001) 배양액분말로 인한 면역증강 연구는 거의 없다.

따라서 본 연구에 활용된 흑효모배양액분말이 전 동물실험의 결과 면역개선 효과뿐만 아니라 식품으로서 면역치료제의 부작용이나 단점이 적고 기존의 면역증강 기능성 식품이 극히 일부의 면역을 증가시키는 것에 비하여 본 시험제품은 체액성 면역과 세포성 면역을 동시에 높여주어 안전하면서도 넓은 범위에서 높은 면역증가<sup>9,10)</sup>를 나타내어 인체 적용시험을 통해 면역관련 사이토카인에 미치는 영향에 대한 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

책임연구자 소속 병원의 임상시험심사위원회(IRB)의 심사 통과 후 선정 기준을 만족하는 성인남녀(20세~60세; 여성의 경우 비수유부여성)를 대상으로 특별한 질병(제외기준)이 없는 건강인 56명을 대상으로 하였다.

#### 1) 선정 기준

다음 기술된 조건에 부합되는 건강인을 대상으로 선정하였다.

- (1) 백혈구 수치:  $4 \times 10^3/\mu\text{l} \sim 9 \times 10^3/\mu\text{l}$  인 자

- (2) 자발적으로 임상시험 동의서에 서명한 자
- (3) 임상 시험 기간 동안 추적 관찰이 가능한 자
- (4) 피험자 제외기준에 포함되지 않는 자

#### 2) 제외기준

다음의 기술된 조건에 해당되는 경우에는 대상자에서 제외하였다.

- (1) 기능성식품에 과민증 또는 그 병력이 있는 피험자
- (2) 활성 간질환(ALT, AST 100 IU/L 이상) 또는 중증의 간, 신부전 피험자
- (3) 임신부, 수유부, 임신계획이 있거나 적절한 피임방법 선택에 동의하지 않는 가임여성
- (4) 악성종양, 폐질환, 백혈병, 교원질증, 다발성 경화증, 알레르기성 피부질환, 기타 자가면역질환 등의 전신질환이 진행이 되고 있는 자
- (5) 최근 3개월 이내에 외과적 수술 경험이 있는 자
- (6) 신경 또는 정신학적으로 중요한 병력이 있거나 현재 질환을 앓고 있는 자
- (7) 6개월 이내에 심근경색이나 뇌혈관성질환의 증상이나 과거력이 있는 자
- (8) 최근 3개월 이내에 다른 임상시험약을 복용한 경험이 있거나 최근 1개월 이내 항생제 복용의 경험이 있는 자
- (9) 기타, 의사가 부적합하다고 판단하는 자

### 2. 연구진행방법

- 1) 시험제품과 위약제품의 구성성분(Table 1, 2)

#### (1) 시험제품

- 제품명 : 흑효모배양액분말 (주)글루칸
- 성상 및 제형 : 미갈색의 정제

<Table 1> Composition of experimental products

	성분	합량(%)
주성분	흑효모배양액분말	44.4
	결정셀룰로즈	37.0
부형제	무수결정포도당	15.5
	스테아린산마그네슘	1.0
	자당지방산에스테르	1.1
	HPMC(셀룰로즈 일종)	0.9

#### (2) 위약제품

○ 정상 및 제형: 미갈색의 정제

<Table 2> Composition of placebo products

	성분	함량(%)
부형제	결정셀룰로즈	55.0
	무수결정포도당	7.5
	옥수수전분	12.2
	텍스트린	20
	스테아린산마그네슘	1.0
	홍화황색소	0.3
	홍국적색소	0.7
	카라멜색소분말1호	1.9
	치자그린 BA	0.4
	HPMC (셀룰로즈 일종)	0.9
	자당지방산에스테르	0.1

2) 이중눈가림과 무작위 배정방법

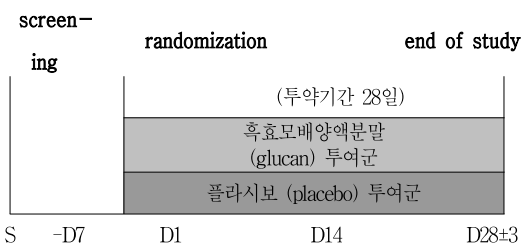
선정기준에 해당하는 건강한 피험자를 이중눈가림, 무작위 배정으로 시험군과 위약군

각각 28명씩 총 56명을 선정하여 4주간 임상시험을 진행하였다.

무작위 배정은 미리 준비된 난수표에 의해 시험군과 위약군으로 나누었고 본 임상시험은 책임연구자와 시험담당자 및 피험자 모두 시험군과 위약군의 여부를 모르게 이중눈가림법으로 진행하였다.

3) 시험방법

스크리닝 검사를 통해 선정기준에 포함된 건강인은 4주간 제품을 하루 한번 식사 30분 후에 경구로 2정(400 mg)을 복용하였다. 복용한 후, 투여 전·후 각 제품의 면역에 관여하는 면역인자의 변화량을 혈액 채취를 통해 객관적으로 비교평가하였다(Figure 1, Table 3).



<Figure 1> The design of this study

<Table 3> Flow Chart of Study

Visiting	screening	투약		
	screening visit	visit 1	visit 2	visit 3
피험자 동의	●			
인구학적 조사	●			
병력/약물투여력 조사	●	●	●	●
신체검사	●	●		●
활력징후	●	●		●
선정/제외기준	●	●		
혈액학적 검사 (WBC등)	●	●		●
전해질 검사(Na등)	●	●		●
면역혈청 검사 (TNF-α등)		●		●
생화학적 검사 (AST 등)	●	●		●
요검사	●	●		●
입신 반응 검사	●			
시험제품 제공		●		
이상반응 모니터링			●	●
제품 순응도 검사				●

3. 임상 검사항목 및 관찰 항목

1) 기초 평가 자료

피험자의 성별, 생년월일, 나이, 신장, 체중, 활력징후, 병력 및 약물투여력, 신체검사를 관찰하여 증례기록표에 기록하였다.

2) 임상병리학적 검사 : 시험제품 복용전, 4주 복용 후 2회 측정한다.

(1) 혈액학적 검사 항목

RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, WBC, Differential WBC, Platelet.

(2) 생화학적 검사 항목

Uric acid, Creatinine, Total bilirubin, BUN, Albumin, AST, ALT, γ-GTP, ALP, Total protein, Glucose, Triglyceride, Total cholesterol

(3) 면역혈청 검사 항목  
TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4

(4) 전해질 검사 항목  
Na, Cl, K, Ca

(5) 요검사 항목  
pH, Protein, Glucose, Ketone body, Blood, Bilirubin

(6) 임신반응검사 항목  
HCG (여자 피험자의 경우에만 실시함)

### 3) 이상반응 검사

시험제품 투여 14일 경 방문 2 시점과 시험 종료 방문 3 시점에 이상반응을 확인하고 시험기간 중 평상시와 다른 임상적 이상 증상이 나타나는 경우에는 수시로 피험자가 책임 연구자 및 시험 담당자에게 보고된 상황은 증례기록표에 기록하였다.

## 4. 평가 방법

### 1) 1차 유효성 평가

두 군의 피험자의 TNF- $\alpha$ 의 면역증강 효과 비교 - 복용 전후 변화 비교

### 2) 2차 유효성 평가

두 군의 피험자의 INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4의 차이를 비교 평가 - 복용 전후 변화 비교

### 3) 제품의 안전성 평가

이상반응 및 총괄 안전도를 비교 평가 - 제품과의 인과관계에 해당하는 이상반응과 혈액검사를 통합한 제품의 안전성 비교 평가

### 4) 기초 평가 자료 분석

## 5. 통계분석

통계패키지는 SAS version 9.1을 사용하였다. 동질성, 유효성, 안전성 평가등의 검정을 위해 연속형 변수에 대해서는 두-표본 t-검정을 위해 연속형 변수에 대해서는 두 표본 t-검정을 사용하였고 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 또는 피셔 (Fisher's exact test) 검정을 사용하였다.

유의수준은 5%로 설정하여 p<0.05 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## III. 결 과

### 1. 기초 평가 자료에 기초한 연구 대상자의 일반적 특성

#### 1) 성별, 연령, 체중, 키의 특성

시험군(A)의 성별 분포는 28명 중 여자와 남자가 각각 14명(50%)이었으며, 이는 위약군(B)의 성별분포 즉 여자 13명(46.4%), 남자 15명(53.6%)와 매우 유사한 분포를 보였다. 따라서 성별의 분포에 대해 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

시험군(A)의 평균나이  $\pm$  표준편차 =  $34.86 \pm 12.122$ , 위약군(B)은 평균나이  $\pm$  표준편차 =  $34.68 \pm 12.095$  으로 두 군의 평균 나이는 매우 비슷하였으며, 두 군간 평균 나이에 대해 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

시험군(A)과 위약군(B)의 키와 체중은 모두 두 군간 유의한 차이가 없었으므로 유효성 평가 분석시 세부적인 층화 분석을 시도할 특별한 인구통계학적 기초 변수는 없다고 판단되었다.

### 2. 유효성 평가

#### 1) 1차 유효성 평가

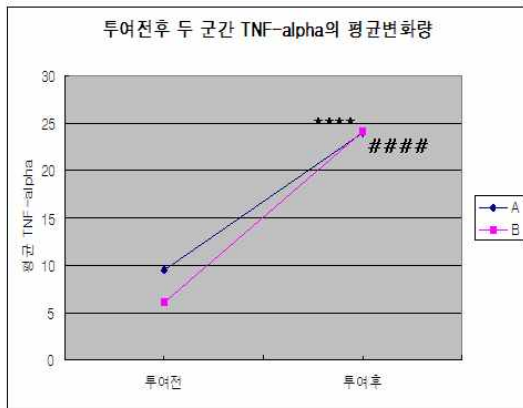
시험군(A)과 위약군(B)에서 모두 투여후 TNF- $\alpha$  평균량이 증가 하였다.

집단 내 비교 분석에서는 시험군과 위약군에서 각각 유의성 있는 (p<0.0001) 투여 전 후 평균 변화량 차이가 있었고 집단 간에는 유의성 있는 차이는 없었다(Table 4, Figure 2).

<Table 4> Changes on the Mean of TNF- $\alpha$  before and after  $\beta$ -glucan and Placebo Administration. (pg/ml)

Group	N	before	after
A	28	9.518 $\pm$ 10.15	24.02 $\pm$ 12.64****
B	28	5.985 $\pm$ 8.215	24.05 $\pm$ 11.17####

values are expressed Mean  $\pm$  S.D., \*\*\*\* ; p<0.0001 as compared with before



<Figure 2> Changes on mean of TNF- $\alpha$  before and after  $\beta$ -glucan and placebo administration. A; experimental group, B; placebo group, values are expressed Mean  $\pm$  S.D., \*\*\*\*;  $p < 0.0001$  as compared with before

## 2) 2차 유효성 평가

### (1) INF- $\gamma$

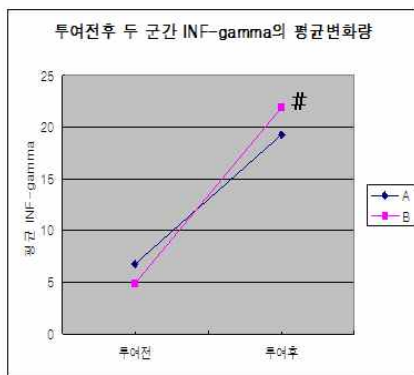
시험군(A)과 위약군(B)에서 모두 투여 후 INF- $\gamma$ 의 평균량이 증가하였다.

집단내 비교 분석에서는 시험군에서는 유의성 있는 차이가 없었지만 위약군에서는 유의성 있는 ( $P < 0.05$ ) 차이가 있었다(Table 5, Figure 3).

<Table 5> Changes on the Mean of INF- $\gamma$  before and after  $\beta$ -glucan and placebo administration. (pg/ml)

Group	N	before	after
A	28	6.726 $\pm$ 6.178	19.21 $\pm$ 43.49
B	28	4.882 $\pm$ 5.815	21.86 $\pm$ 34.37#

values are expressed Mean  $\pm$  S.D., #;  $p < 0.05$  as compared with before



<Figure 3> Changes on mean of INF- $\gamma$  before and after  $\beta$ -glucan and placebo administration. A; experimental group, B; placebo group, values are expressed Mean  $\pm$  S.D., #;  $p < 0.05$  as compared with before

### (2) IL-2

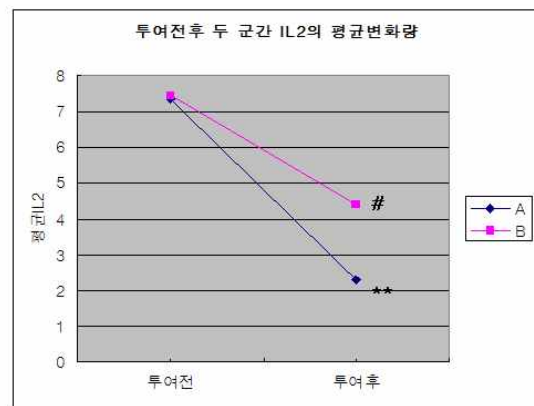
시험군(A)과 위약군(B)에서 모두 투여 후 IL-2의 평균량이 감소하는 것으로 나타났다.

집단 내 비교 분석에서는 시험군 ( $P < 0.01$ )과 위약군에서 유의성 있는 ( $P < 0.05$ ) 차이가 있었다(Table 6, Figure 4).

<Table 6> Changes on the Mean of IL-2 before and after  $\beta$ -glucan and Placebo Administration. (pg/ml)

Group	N	before	after
A	28	7.357 $\pm$ 3.946	2.286 $\pm$ 5.401**
B	28	7.464 $\pm$ 3.316	4.393 $\pm$ 7.264#

values are expressed Mean  $\pm$  S.D., \*\*;  $p < 0.01$  and #;  $p < 0.05$  as compared with before



<Figure 4> Changes on mean of IL-2 before and after  $\beta$ -glucan and placebo administration. A; experimental group, B; placebo group, values are expressed Mean  $\pm$  S.D., \*\*;  $p < 0.01$  and #;  $p < 0.05$  as compared with before

### (3) IL-4

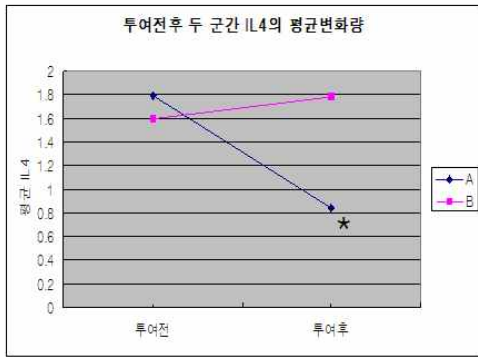
시험군(A)은 투여 후 평균량이 감소하였고 위약군(B)은 약간 증가하였다.

집단내 비교 분석에서는 시험군에서는 유의성 있는 ( $P < 0.05$ ) 차이가 있었고 B군에서는 유의하지 않았다 (Table 7, Figure 5).

<Table 7> Changes on the Mean of IL-4 before and after  $\beta$ -glucan and Placebo Administration. (pg/ml)

Group	N	before	after
A	28	1.787 $\pm$ 1.741	0.844 $\pm$ 1.850*
B	28	1.592 $\pm$ 1.204	1.786 $\pm$ 2.738

values are expressed Mean  $\pm$  S.D., \*;  $p < 0.05$  as compared with before



<Figure 5> Changes on the Mean of IL-4 before and after β-glucan and placebo administration. A ; experimental group, B ; placebo group, values are expressed Mean ± S.D., \* ; p<0.05 as compared with before

### 3. 제품의 안전성 평가 : 이상반응 및 총괄 안전도 평가

#### 1) 이상반응 여부

투여 2주후 시험군(A)군에서는 이상반응이 28명 중 11명으로 39.29%이며, B군에서는 28명 중 5명으로 7.86%로 나타났지만 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

투여 종료 후 시험군(A)군에서는 이상반응이 3명 발생했지만 두 군간에는 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었다.

#### 2) 총괄 안전도 평가

활력징후와 혈액학적 검사, 요검사, 혈청학적 검사에서 두 군간의 투여 전후 유의한 차이가 없었고 CI의 경우에는 P value 0.0115로 유의한 차이를 보였지만 제품의 안전성에 영향을 미치는 결과의 차이는 아니었다.

## IV. 고찰

면역이란 여러 가지 질병요인으로부터 생체를 방어하는 것을 의미한다. 즉 면역 기능을 담당하는 기구로는 1차 방어벽인 피부, 점막 등이 있고 2차 방어벽으로 대식세포, 백혈구, 임파구, 보체 등 다양한 면역세포들이 방어벽을 형성한다. 이러한 면역체계의 어느 한 부분이라도 모자라거나 결핍되었을 경우에 인체는 면역저하로 인하여 많은 종류의 항원에 대하여 면역반응이 일어나지 않아 질병들이 발생한다. 이러한 면역 결핍의 원인은 크게 원발성(선천성)과 속발성(후천성)으로 나눈다.<sup>11-14)</sup> 원발성은 B cell, T cell 등

면역세포가 원래부터 존재하지 않는 것으로 항체결핍증후군과 흉선 무형성이 있고 이의 치료는 유전자치료, 항체주입, 골수이식 등이 있으며, 속발성은 골수기증을 받은 환자에게서 발생하는 만성 임파성 백혈병과 골수종과 세포독성 의약품, 면역억제제, HIV 같은 virus, 단백질 부족, vitamin A, 아연, 셀레늄 결핍 등의 영양결핍, 간, 신장 등의 기능상실에 의해 지연된 대사장애, 외과적 수술 또는 심각한 외상 등에 의해 발생하나 면역 구성요소의 기능을 증진 시킴으로써 면역결핍상태를 개선할 수 있다. 특히 일반적으로 면역 기능이 저하되면 여러 가지 질병 중 대표적으로 폐혈증이 발생한다. 폐혈증은 집중적인 치료를 요하는 죽음에 이르는 중요한 질병중 하나로 혈중에 상당한 수의 박테리아가 있는 상태로 모든 신체기관에 영향을 미쳐 기능장애를 일으킨다. 미국에서는 매년 20만명이 넘는 사람이 폐혈증으로 사망하고 있다<sup>3)</sup>. 폐혈증은 선천성 면역결손과 임파구의 세포사멸을 유도하여 면역기능을 파괴한다. 이러한 면역억압은 폐혈증으로 인한 사망에서 중요한 요소로 생각되고 있다.

이러한 이유로 면역증강 물질을 찾기 위하여 많은 연구가 수행되고 있으며 실제 면역증강을 나타내는 건강기능식품으로 식약청에 등록된 물질로서는 금사상항버섯, 게란티바 이오-Ge효모, FK-23, hemoHIM당귀혼추출물, 표고버섯균사체 AHCC등이 등록<sup>15)</sup> 되어 있고 대부분의 건강기능식품이 세포실험이나 동물실험에서의 효능이고 실제 임상 시험을 거쳐 인체에서의 효능평가가 제대로 이루어 지고 않는 실정이다. 버섯의 베타글루칸이 항암효과가 있다는 연구가 알려진 이래 버섯의 면역증강 관한 연구<sup>78)</sup>가 많이 진행되고 있으나 흑효모(Aureobasidium pullulans SM-2001)에서 유래되는 배양액분말로 인한 면역증강 연구는 거의 없는 실정이다.

본 시험 제품인 베타 글루칸은 면역증강과 항암효과<sup>16-18)</sup>에 대하여 비교적 많이 알려져 있는데 이는 암세포에 대한 직접 공격보다는 대식세포, 자연살해세포, T세포 등의 정상적인 면역세포의 면역기능을 활성화시켜 암세포의 증식과 재발을 억제하고 면역세포의 증가를 촉진시킨다고 알려져 있다.<sup>19-22)</sup> 하지만 대부분이 동물실험에 대한 효능평가가 이루어져 있어 전 동물실험의 결과 면역증강(T cell, B cell, INF-γ, TNF-α 등 실제 면역기능을 하는 세포나 사이토카인의 수/활성 증가) 효과뿐만 아니라 식품으로서 면역치료를 부작용/단점(과민성 급성쇼크, 고가, 소량, 효능지속성 낮음) 적고 기존의 면역증강 기능성 식품이 극히 일부의 면역을 증가시키는 것이 비하여 체액성 면역과 세포성 면역을

동시에 높여주어 안전하면서도 넓은 범위에서 높은 면역증가<sup>9)10)</sup>를 나타내어 이에 위약군과 비교 임상시험을 실시하여 인체에서의 효능을 평가하고자 하였다. 대부분 건강기능식품의 인체적용시험에서는 환자군이 아닌 건강인과 반건강인을 대상으로 시험제품의 안전성과 유효성을 평가하는데 본 시험의 경우에는 면역기능의 저하를 나타내는 반건강인의 선정기준 설정이 모호하여 건강인의 개별 면역평가지수의 전후 비교로 유효성을 평가하고자 하였고 전 동물실험에서 얻어진 유효용량을 기준으로 인체 적용한 용량을 설정해 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

본 임상시험은 20세에서 60세까지 건강한 성인 남녀를 대상으로 백혈구 수치가  $4 \times 10^3 - 9 \times 10^3 / \mu l$ 에 속하는 사람으로 제외기준에 해당하지 않는 사람을 선정하여 4주간 흑효모배양액분말 2정 400 mg을 식후 30분 하루 1회 복용하여 시험제품 투여 전후 혈액을 채혈하여 유효성과 안전성 평가를 하였다.

인구학적 정보의 성별이나 연령, 체중, 키는 시험군과 위약군의 유의적인 차이가 보이지 않아 유효성 평가 분석시에 세부적인 층화분석을 시도할 기초 변수가 없어서 층화분석을 시행하지 않았다.

본 임상시험에서 유효성 평가 변수인 사이토카인은 면역반응의 특이 수용체에 강한 친화력을 가지고 결합해 극소량으로 강하게 작용하여 면역반응을 항진시키는 특성을 가지고 있다.<sup>23)</sup> 1차 유효성 평가 변수인 TNF- $\alpha$ 는 주로 단핵구나 대식세포에서 생산되는 염증 매개성 사이토카인으로 생체 내에서 단독 혹은 IL-1, INF- $\gamma$ 와 같은 사이토카인과 작용하여 종양의 혈관을 손상시킴으로써 종양 괴사를 유발하거나 미생물에 의한 감염을 숙주의 저항성을 유도시킨다.<sup>24)</sup> 본 연구에서 시험군과 위약군에서는 투여 전후 TNF- $\alpha$ 의 평균변화량이 집단내에서는 모두 유의한 효과를 나타내어 두 군 모두 투여 후 면역관련 인자 TNF- $\alpha$  사이토카인의 수치 증가로 면역개선의 효과를 나타낸다고 사료되었으나 집단 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 시험제품의 주요 성분이 흑효모배양액 분말이 다당류인 만큼 위약의 조제시 시험제품과 성상을 비슷하게 하기 위하여 첨가된 부형제의 일부 성분 중에서는 당류 첨가로 인해서 두 제품 간의 유의한 차이가 보이지 않아 향후 추가적인 대조군의 위약 조제를 달리하여 연구해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

2차 유효성 평가 변수인 INF- $\gamma$ 의 경우도 투여 전후 시험군과 위약군에서 모두 투여 후 INF- $\gamma$ 의 평균값이 증가하는 것으로 나타났으나 두 군 간의 평균변화량의 차이는 없

어 보였다. 또한 집단 내 비교 분석에서 A군에서는 유의한 차이가 없지만 B군에서는 유의한 차이가 있어 두 군 모두 면역관련 사이토카인의 증가 효과를 나타낸다고 사료된다. 하지만 IL-2의 경우에는 시험군과 위약군에서 모두 투여 후 IL-2의 평균값이 감소하는 것으로 나타났다. 집단 내 비교 분석에서도 시험군과 위약군에서 둘다 투여 전후 유의한 차이가 있었다. 따라서 시험제품과 위약제품 모두 제품 복용 이후 IL2 사이토카인에 대해서는 개선 효과를 나타내지 않는 것으로 사료된다.

IL-4는 T 림프구와 비만세포의 증식을 촉진하는데 활성화된 B림프구에서는 성장인자로 작용하여 DNA합성을 항진시키고 증식기의 B림프구에는 분화인자로 작용하여 IgG1과 IgE 분비를 항진시킨다. IgE는 제1형 과민면역반응을 일으키는 중요한 인자로 IgE Ab에 Ag이 만나 면역반응이 이루어지면서 많은 매개체들이 유리되면서 알러지 반응을 초래하게 된다. 따라서 IL-4의 생산 항진은 알러지 반응에 중요한 역할을 해서 천식과 같은 알러지 질환에서 중요한 역할을 한다.<sup>23)25)</sup> 본 연구에서는 시험군은 투여 후 평균값이 감소하였고 위약군은 약간 증가하였다.

또한 집단내 비교 분석에서 시험군에서 유의한 차이가 있었고 위약군에서는 유의하지 않았다. 또한 집단간 비교에서는 A군과 B군간 유의한 차이 있는 것으로 나타나  $P < 0.005$  본 제품의 면역개선 효과는 위약군에 비해 특히 알러지와 관련된 질환에 있어서 조절 효과가 있을 것으로 사료된다. 이상반응과 총괄 안전도 평가에서는 대부분 이상반응으로 기록된 피험자의 증상은 콧물

기침, 전신통, 몸살 등의 감도 증상과 어지럼의 경우에는 제품과의 인과관계가 아닌 피험자의 신경성 증상, 설사와 같은 위장관의 증상은 피험자의 과식으로 인한 일시적증상 나타나다 소실된 경우가 대부분이어서 제품과의 인과관계가 성립되지 않은 증상들이 있었고 혈액검사상의 안전성에 있어서도 유의한 이상소견이 보이지 않아 본 제품의

안정성은 전 독성실험의 결과와 동일하게 인체에 적용에 있어서도 안전할 것으로 사료된다.

따라서 본 제품의 예비동물실험에서와 같이 1차 유효 평가변수인 TNF- $\alpha$ 는 시험군과 위약군 두 군 모두 투여 전에 비해 투여 후 평균변화량이 증가하여 위약군에 비해 면역개선 효과가 있다고 볼 수 어렵지만 시험군의 투여 전후에 있어서는 평균변화량이 증가하여 면역관련 인자의 수치 증가에 따른 면역 개선효과를 기대해 볼 수 있다고 사료된다.

특히 2차 유효성 평가 변수 중 IL-4의 경우는 알러지

반응과 관련된 사이토카인의 조절에 있어서는 위약군은 투여 후 증가된 반면 시험군의 경우에는 감소를 나타내어 본 제품은 알러지와 관련된 면역관련 인자의 개선에 효과가 있을 것으로 사료된다.

향후 좀 더 면역개선에 대한 평가 변수를 달리 하여 추가적인 임상 연구가 필요하다고 생각하며 한의학의 처방활용에 있어서도 면역개선과 관련된 연구에 있어 실험실적인 연구보다는 임상 시험을 통한 객관적 근거 마련을 위해 더 많은 연구가 선행되어야 할 것으로 생각한다.

## V. 결 론

총 56명의 건강한 남녀를 대상으로 이중 눈가림 위약 비교 임상시험을 시행한 결과

1. TNF- $\alpha$ 의 경우는 시험군과 위약군 모두 투여 후 유의하게 평균 변화량이 증가하였다.
2. INF- $\gamma$ 의 경우 시험군과 위약군 모두 평균 변화량이 증가하였고 위약군은 유의하게 증가하였다.
3. IL-2의 경우 시험군과 위약군 모두 유의하게 평균 변화량이 감소하였다.
4. IL-4의 경우 시험군의 경우는 평균 변화량이 유의하게 증가하였고 위약군의 경우에는 감소하였다.

## VI. 참고문헌

1. Jincheon Sik, Kangseong Do, Jeonghyun Woo, 「The effect of Salviae Radix on immunocytes and tumor cell lines」, 『Korean J. oriental medical pathology』, 1998;12:125.
2. Gyungmi Park, Jonggook Lim. 「A literatural study on immunity」, 『Dongguk J. The Institute of Oriental Medicine』. 1999;8:1-33.
3. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths, 「final data for 1997」, 『Nat'l Vital Stat Rep.』 1999; 47:1-104.
4. Sungkee Jo, Chakwon Chung, Myoungwoo Byun, 「Effects of Hyebaton, an extract from herb mixture containing sunflower, on immune activity and metabolism of glucose and lipid」, 『food industry and nutrition』, 2002;7:27.
5. Hyesook Ryu, Junghee Kim, Hyunsook Kim, 「Effect of a plant water extract mixture on mouse immune cell activation」, 『Korean J. Food & Nutr』, 2007;20:74-48.
6. Hyesook Ryu, Hyunsook Kim, 「Effects of Job`s Tear(Yul-Moo) extracts on mouse immune cell activation」, 『Journal of the korean diabetic association』, 2005;11:44-50.
7. Benach JL, Habicht GS, Holbrook TW, Cook JA, 「Glucan as an adjuvant for a murine Babesia microti immunization trial」, 『Infect Immun』, 1982;35: 947-51.
8. Browder IW, Williams DL, Kitahama A, Di Luzio NR, 「Modification of post-operative C. albicans sepsis by glucan immunostimulation」, 『Int J Immunopharmacol』, 1984;6:19-26.
9. GLU-CPA, 「Immunomodulatory Effects of -Glucans Originated from Aureobasidium pullulans SM-2001 on the CPA-induced Immunosuppress Mice」, Department of Herbal Biotechnology; Daegu Haany University, Regular Report. 2006:1-45 (Responsible scientist: Lee HS).
10. GLU-CPA II, 「Comparison of Immunomodulatory Effects of Various Origin -glucans on the CPA-induced Immunosuppress Mice」, Department of Herbal Biotechnology; Daegu Haany University, Regular Report. 2007:1-21 (Responsible scientist: Lee HS).
11. Cooper, Megan A., Thomas L. Pommering, and Katalin Koranyi, 「Primary Immunodeficiencies」, 『American Family Physician November』, 2003;15: 2001.
12. Fischer, Alain, 「Have We Seen the Last Variant of Severe Combined Immunodeficiency?」, 『The New England Journal of Medicine』, November 2003;6:1789.
13. 「Octagam is Efficacious for Treating Primary



- Immuno deficiency Diseases」, 『Medical Letter on the CDC & FDA』, July 2004;11:52.
14. Immunodeficiency(primary and secondary), septicaemia. patient UK. <<http://www.patient.co.uk>>
  15. KFDA. 건강기능식품 인정현황
  16. Petersen RD, Reinhold W, Tyborczyk J, 「Cyyokines in cosmetology」, 『Cosmetics and Toiletries Magazine』, 1997;112:165-169.
  17. Proctor JW, Stiteler RD, Yamamura Y, Mansell PWA, Winters R, 「Effect of glucan and other adjuvants on the clearance of radiolabelled tumor cells from mouse lungs」, 1978;62:1873-1880.
  18. Di Luzio NR, Williams DL, Mcnamee RP, Edwards BF, Kitahama A, 「Comparative tumor-inhibitory and anti-bacterial activity of soluble and particulate glucan」, 『Int. J. Cancer』, 1979;24:773-779.
  19. Artursson P, Edman P, Ericsson JLE, 「Macrophage stimulation with some structurally related polysaccharides」, 『Scand J. Immunol』, 1987;25:245-251.
  20. Michael M, David M, Deborah BR, Matthew L, Kristen L, Willian G, Myra P, William M, 「Activation of rat macrophages by betafectin PGG-glucan requires cross-linking of membrane receptors distinct from complement receptor three」, 『J. Leukocyte Biology』, 1998;64:337-344.
  21. Eric JO, Joseph ES, Natalie GH, Orleen AH, Andrew HL, 「Fungal  $\beta$ -glucan interacts with vitronectin and stimulates tumor nectosis factor alpha release from macrophages」, 『Infection and Immunity』, 1996;64:3548-3554.
  22. Jorunn BJ, Bqrre R, 「Yeast  $\beta$ -glucan stimulates respiratory burst activity of atlantic salmon macrophages」, 『Developmental and Comparative Immunology』, 1995;19:43-57.
  23. 전국한 의과대학 폐계내과학교실 『동의폐계내과학』, 서울:국진출판사, 459-60, 480.
  24. Mi-Sun So, Jin-Sil Lee and Seh-Yoon Yi, 「Induction of Nitric Oxide and Cytokines in Macrophages by Codonopsis lanceolata」, 『Korean J. Food Sci. Technol』, 2004;36:986-990.
  25. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, and Wardlaw AJ, 「TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis」, 『J Allergy Clin Immunol』, 2002;110(6):899-905.