

Research Trends of Fermented Medicinal Herbs - Based on Their Clinical Efficacy and Safety Assessment

Yun-Kyung Choi¹, Jae-Uk Sul², Seoul-Ki Park³, Sun-Nyoung Yu³, Sang-Hun Kim³, Moon-Soo Rhee⁴, Soon-Cheol Ahn^{3*} and Mi-Sook Shin^{5**}

¹School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan 626-870, Korea

²Chung-Youn Hospital, Gwangju 502-827, Korea

³Department of Microbiology and Immunology, Pusan National University School of Medicine, Yangsan 626-870, Korea

⁴Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology, Daejeon 305-806, Korea

⁵Department of Oriental Rehabilitation Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yangsan 626-870, Korea

Received November 16, 2012 / Revised December 3, 2012 / Accepted December 6, 2012

The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy and safety of fermented medicinal herbs. A search of the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed databases and Korean Journal of Oriental Medicine in 2000-2011 located 11 randomized controlled trials (RCTs) that investigated the clinical efficacy of fermented medicinal herbs. Domestic RCTs reported clinical efficacy on improvement of immune responses and clinical safety on usage of fermented medicinal herbs in subjects suffering from cerebral hemodynamics. Countries other than China reported studies on the cause of esophageal cancer and on local inflammatory reactions. In China, studies were reported on the effectiveness of fermented medicinal herbs on scapulohumeral periarthritis of the stasis type, chronic superficial gastritis, dysuria induced by benign prostatic hyperplasia of deficiency of kidney yang, diabetic nephropathy, essential hypertension, and benign prostate hyperplasia. These results indicate that fermented medicinal herbs have obvious clinical effects in some diseases and no adverse reactions. Therefore, we need to initiate more fermentation research with useful bacteria, fungi, and mushrooms to produce fermented medicinal herbs. Both governments and research authorities should focus on research involving fermentation of medicinal herbs.

Key words : Fermented herbs, fermentation, clinical efficacy, safety assessment

서 론

세계 기능성 식품 시장 동향은 통계 기관별로 다소 차이가 있으나 NBJ의 보고에 따르면 2000년 1,435 억 불 규모에서 2008년에는 2,697 억 불로 높은 성장률을 보이고 있으며 2014년에는 3,973 억 불의 시장을 형성할 것으로 전망된다[26]. 발효 한약은 기능성 식품 중 차지하는 비중이 아직은 높지 않으나 항염[18,25], 항암[32], 항고혈압[24], 항당뇨[6,16,13] 등 다양한 효과들이 지속적으로 보고되고 있고 이와 더불어 일반인의 인식이나 선호도 역시 매년 개선되고 있다[4,37]. 기능성

식품의 기능성 중에서도 천연 재료, 친환경적 재료, 질병 예방 식품 즉, 발효 식품, 효소 식품, 웰빙 식품, 유기농 식품 등에 대한 관심은 갈수록 증대되고 있다.

일반적으로 발효라고 하는 과정은 기질인 유기 화합물이 분해되고 그 분해 산물이 상호적으로 산화, 환원되어 일어나는 ATP 생성 반응이다. 따라서 산화, 환원의 균형이 정확하게 유지되어야 하기 때문에 한정된 범위 내의 유기 화합물만이 발효의 기질이 될 수 있다. 발효 한약은 문헌상으로는 조선 초기에 처음으로 등장하기 시작하는데 의학, 미생물학, 식품학 등이 결합된 형태로서 질병을 치료하는 과정에서 최대의 치료 효과를 얻기 위해 당시의 여러 실용적인 발효 기술을 한약에 동시에 구현하는 형태로 다양하게 시도되었다[27].

최근 국내 한약재는 임상에서 다양한 제형으로 사용되고 있으나, 지금까지 실시된 발효 방식으로 한약 제형의 개발이나 적용된 사례는 그다지 많지 않았다. 이는 발효의 유기 화학적 조건을 충족시키는 한약재가 많지 않았을 뿐 만 아니라, 화학적 변형에서 발생하는 부산물에 대한 인체 독성 반응에 대한 연구가 미흡하였기 때문이기도 하였다. 또한 현재 한의

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-8092, Fax : +82-55-382-8090

E-mail : ahnsc@pusan.ac.kr

**Corresponding author

Tel : +82-55-360-5555, Fax : +82-55-360-5519

E-mail : smsalive@hanmail.net

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

학 의 임상 분야에서는 한약재의 발효에 대해 체계적으로 정립된 방법이 없어서 각 임상 의사의 개별적인 방법에 따라 발효 한약이 만들어지고 있는 실정이다. 따라서 아직까지도 표준화된 제조법 등에 대한 과학적 기반이 충분하지 않으며 기술적 환경도 매우 어려운 수준으로 과학적이고 체계적인 발효 공정, GMP 수준의 발효 제품 제조, 제조 완료와 제품 출시 후의 관리 등에 대한 정보화가 시급하다고 할 수 있다. 무엇보다도 발효 한약의 개별적인 제조 기술의 개발이 필요하며 그에 따른 명확한 정의, 위생, 안전 기준의 확립 또한 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 국내 한의학 저널과 국외 database (DB)인 China National Knowledge Infrastructure (CNKI)와 PubMed를 통해 randomized controlled trials (RCTs)를 포함한 발효 한약 연구들을 조사함으로써 발효 균주와 방법, 발효 한약의 안전성과 유효성을 비롯한 활용 방향과 임상적 기대 효과에 대해 고찰하여 현재의 발효 한약에 대한 현황을 정리하고 향후 발효 한약의 다양한 응용을 위한 기초 자료로 삼고자 한다.

문헌 검색

발효 한약에 대한 문헌 조사는 2000년에서 2011년 사이에 출간된 대한한의학회 소속 저널과 CNKI, Pubmed의 DB 검색을 통해 시행하였고 인터넷판 또는 인쇄본으로 출간된 연구를 대상으로 하였다. 검색어는 발효(發酵; Fermentation; Fermented 등 MeSH term)와 한약(Herb) 두 가지를 검색어로 선정하여 이 둘을 동시에 만족하는 문헌을 채택하여 조사하였다. 최종 선정된 문헌들은 연구 방법에 따라 전임상 연구(*in vitro/in vivo*), 단순 증례보고(case study, case series), 증례 대조군 연구(case controlled trials), 무작위 대조군 임상연구(randomized controlled trials, RCT)로 분류하였고 보고된 문헌에 서술되어 있는 이상반응 여부도 병행하여 조사하였다. 최종적으로 포함된 무작위 대조군 임상연구는 Jadad Score [8]

에 따라 질 평가를 수행하였다(Table 1). 검색된 문헌은 375 편이었으며, 발효 한약에 대한 이상 반응 보고는 총 12 편이었으며 문헌 고찰 연구, 전임상 연구(*in vitro/in vivo*), 증례보고 연구, 대조군 임상 연구 364 편과 무작위 대조군 임상 연구 11 편 등이 선별되었다(Fig. 1).

발효 한약의 제조

발효 미생물의 종류 및 특성

검색된 문헌에서 고찰 연구를 제외한 338 편 중, 시판되는 발효 약물을 사용한 연구, 발효 방법이나 발효 균주에 대하여 기재되지 않은 경우를 제외하고 발효 균주에 대한 서술이 표현되어 있는 연구는 270 편이었다(Table 2). 그 중 한약재의 발효에 2 가지 이상의 균주를 사용한 연구가 38 편이었으며, 그 외의 연구에서는 하나의 균주를 이용하여 한약재를 발효하였다.

가장 높은 빈도로 사용된 균주는 영지버섯(靈芝, *Ganoderma lucidum*)으로서 45 편의 연구에서 사용되었다. 누룩에서 분리되는 *Aspergillus* sp., *Monascus* sp., *Rhizopus* sp., *Trichoderma* sp. 등의 곰팡이가 20여 종이 사용되었으며, *Bacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Leuconostoc* sp., *Acetobacter* sp., *Clostridium* sp., *Gluconobacter* sp., *Lactococcus* sp., *Pediococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Weissella* sp. 등의 유산균이 80여 종 사용되었다. 일반적으로 알코올 발효에 사용되는 *Saccharomyces cerevisiae*를 포함한 30여 종의 *Saccharomyces* sp.도 한약재의 발효에 이용되었다.

한편 207 편의 연구에서 버섯이 사용되어 가장 많은 발효 빈도를 보였으며, 그 중 동충하초류에서는 54 편, 영지 버섯류에서는 62 편, 상황버섯류에서는 7 편의 발효 연구가 보고되었다. 그 외에도 신령버섯, 팽이버섯, 잎새버섯, 표고버섯, 목이버섯, 운지버섯, 차가버섯, 느타리버섯, 송이버섯을 이용한 한약재의 발효 연구도 다수 있었다.

Table 1. Jadad score calculation [8]

Items	Scores
Was the study described as randomized (this includes such words as "randomly", "random", and "randomization")?	0/1
Was the method used to generate the sequence of randomization described and was it appropriate (e.g., table of random numbers, computer generated)?	0/1
Was the study described as double-blind?	0/1
Was there a description of withdrawals and dropouts?	0/1
Deduct 1 point if the method used to generate the sequence of randomization was described but was inappropriate (e.g., patients were allocated alternatively or according to date of birth or hospital number).	0/-1
Deduct 1 point if the study was described as double-blind but the method of blinding was inappropriate (e.g., comparison of tablet vs. injection with no double dummy).	0/-1

In quality of study, 0-2 point is poor, 3-4 point is good and 5 point is excellent.

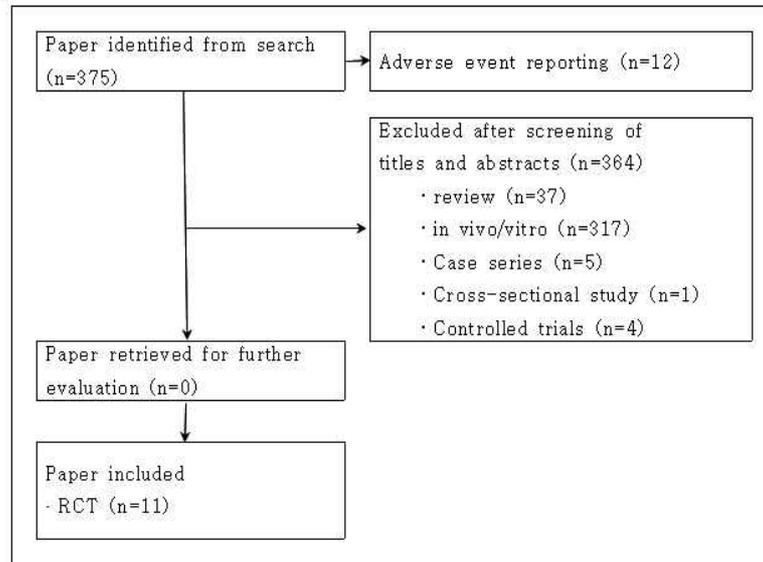


Fig. 1. Flow chart for literatural searching related to fermented medicinal herbs.

Table 2. Microorganisms used in fermentation of medicinal herbs

Classes	Usage No.	Fermentation Microorganisms
Fungi	14	<i>Aspergillus</i> sp., <i>A. flavus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> (5), <i>A. oryzae</i> (6)*
	3	<i>Monascus</i> sp.(2), <i>M. pilosus</i>
	3	<i>Rhizopus</i> sp., <i>R. oligosporus</i> , <i>R. oryzae</i>
	17	<i>Absidia</i> sp., <i>Acremonium</i> sp., <i>Baeuveria amorpha</i> , <i>B. bassiana</i> , <i>Chaetomium globosum</i> , <i>Endophytic Fungi</i> (6), <i>Fusarium</i> sp., <i>Mucor</i> sp., <i>Myrothecium roridum</i> , <i>Nomuraea prasina</i> , <i>Rhizoctonia leguminicola</i> , <i>Trichoderma</i> sp.
Bacteria	19	<i>Bacillus</i> sp.(7), <i>B. subtilis</i> (8), <i>B. coagulans</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. mesentericus</i> , <i>B. pumilus</i>
	6	<i>Bifidobacterium</i> sp.(2), <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> (2)
	29	<i>Lactobacillus</i> sp.(3), <i>L. acidophilus</i> (2), <i>L. brevis</i> (2), <i>L. casei</i> (5), <i>L. fermentum</i> (3), <i>L. gasseri</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. pentosus</i> (5), <i>L. plantarum</i> (6), <i>L. rhamnosus</i>
	5	<i>Leuconostoc</i> sp., <i>L. argentinum</i> , <i>L. carnosum</i> , <i>L. citreum</i> , <i>L. fallax</i>
	21	<i>Acetobacter acetii</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Gluconobacter cerinus</i> , <i>G. oxydans</i> , <i>Lactococcus confusus</i> , <i>Pedococcus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp., <i>S. faecalis</i> , <i>Weissella cibana</i> , <i>W. hanii</i> , <i>Acetic acid bacteria</i> (2), <i>Lactic acid bacteria</i> (6), <i>Marine bacteria</i> , <i>Photosynthetic bacteria</i>
Yeast	7	<i>Actinomyces</i> sp., <i>Streptomyces</i> sp.(2), <i>Marine actinomycetes</i> sp.(3), <i>Marine Streptomyces</i> sp.
	30	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>S. cerevisiae</i> (14), <i>S. paradoxus</i> , <i>alcoholic yeasts</i> (14)
	4	<i>Aureobasidium pullulans</i> (2), <i>Hansenula anomala</i> , <i>Kluveromyces lactis</i> , <i>Schizosaccharomyces pombe</i>
Mushroom	54	<i>Caterpillar fungus</i> (2), <i>Cordyceps</i> sp.(13), <i>C. cicadae</i> , <i>C. gummi</i> , <i>C. gunnii</i> , <i>C. kyushuensis</i> , <i>C. militaris</i> (4), <i>C. sinensis</i> (19), <i>C. sobolifera</i> , <i>Paecilomyces</i> sp.(3), <i>P. gunnii</i> , <i>P. hepiali</i> (2), <i>P. japonica</i> (4), <i>P. militaris</i>
	62	<i>Ganoderma</i> sp.(4), <i>G. applanatum</i> (2), <i>G. atrum</i> , <i>G. lucidum</i> (45), <i>G. sinense</i> (3), <i>Gloeostereum incarnatum</i> (5), <i>Hirsutella sinensis</i> (2)
	7	<i>Phellinus igniarius</i> (3), <i>P. linteus</i> (3), <i>P. yucatanensis</i>
	72	<i>Agaricus brasiliensis</i> (4), <i>Antrodia camphorata</i> (4), <i>Auricularia auricula</i> (2), <i>Coprinus comatus</i> (3), <i>Cryptoporus volvatus</i> (2), <i>Grifola frondosa</i> (5), <i>Hericium erinaceus</i> (2), <i>Inonotus obliquus</i> (4), <i>Laetiporus sulphureus</i> (2), <i>Lentinus edodes</i> (4), <i>Pleurotus ostreatus</i> (2), <i>Polyporus laetiporus</i> (3), <i>Poria cocos</i> (6), <i>Schizophyllum commune</i> (3), <i>Shiraia</i> sp., <i>S. bambusicola</i> (5), <i>Trametes cinnabarina</i> (2), <i>T. robiniophila</i> (5), <i>T. versatilis</i> , <i>T. versicolor</i> , <i>Coriolus unicolor</i> (2), <i>C. versicolor</i> , <i>Tremella aurantialba</i> (4), <i>T. fuciformis</i> , <i>Tricholoma matsutake</i> (3)
	12	<i>Cantharellus cibarius</i> , <i>Flammulina velutipes</i> , <i>Laricifomes officinalis</i> , <i>Lyophyllum ulmarium</i> , <i>Marasmius androsaceus</i> , <i>Pestalotiopsis zonata</i> , <i>Pholiota adiposa</i> , <i>Pleurotus ferulae</i> , <i>Polyporus umbellatus</i> , <i>Pycnoporus cinnabarius</i> , <i>Tripterygium wilfordii</i> , <i>Xylaria</i> sp.

*Numbering in parenthesis indicates numbers of microorganism used in fermentation of medicinal herbs.

한약재의 발효

한약재의 발효에 있어서 구체적으로 정형화된 방법은 아직 정립되어 있지 않으나, 한약재별로는 단미 한약재, 복합 한약재, 또는 전탕된 한약재를 사용하였고, 세균, 곰팡이, 버섯류를 사용하여 호기성 혹은 혐기성의 조건에서 액체 혹은 고체의 형태로 발효하는 등 다양한 방법이 제시되었다(Table 3).

단미 한약재를 이용한 발효

동백의 잎과 꽃을 그늘에 15 시간 방치한 후, 30 분 정도 비빈 다음 25℃, 85%의 수분 조건에서 4 시간 정도 발효 과정을 거친 후, 80℃에서 60 분 동안 건조하여 제품을 만들었다[15]. 오가피를 발효하는 방법으로는 오가피 추출물 1 l에 포도당 10 g을 가해 멸균하고 유산균액 10 ml를 가하여 30~32℃를 유지하면서 30 일간 배양하였다. 이를 다시 멸균한 다음, 60℃ 이하에서 진공 건조하여 오가피 발효물로 제작하였다[6].

배는 육질 부분을 제거하고 과피와 씨방만을 이용하여 알코올 발효하였다. 이러한 과정은 배의 과피와 씨방을 세척한 후 이를 과쇄, 압착하여 배즙을 형성하는 착즙 단계와 배즙에 설탕을 첨가하여 25° Brix로 당도를 높이는 보당 단계를 거쳐, 효모를 0.5~1% (v/v) 첨가하고 23~25℃의 혐기적인 조건에서 4~5 일간 배양하는 알코올 발효 단계를 거친다. 알코올 발효가 완료된 배즙을 1.5 기압, 90~95℃의 조건에서 알코올을 제거하고, 20 μm, 5 μm, 2 μm, 0.45 μm 기공의 여과기로 순차적으로 여과한 후, 저온 살균을 통해 발효물을 제조하였다[14]. 상황버섯의 균사체를 이용하여 알코올의 수득율을 높

이기 위해 쌀을 기본으로 한 발효 배지를 사용하였다. 우선 *A. oryzae*를 멸균된 1.2 kg의 쌀에 접종하여 충분히 균사체를 형성시킨 후, 3 kg의 멸균된 쌀과 90 g의 *P. linteus* 균사체를 혼합하고 멸균된 물을 부어 총 5 l가 되게 하여 25℃에서 11 일간 발효시켰다[10].

석창포의 발효 시에는 누룩 활성화액에 포함된 미생물을 과일과 곡류의 혼합물, 당류 및 물로 이루어진 혼합 배지에서 1차, 2차 및 3차 발효시켜서 최적의 활성도를 갖는 미생물을 사용하였다. 혼합 표준용액에 누룩 활성화액 또는 증류수를 각각 80%, 60%, 50%의 비율로 첨가하여 발효에 사용하였다[28]. 송이버섯과 동충하초로 발효한 경우를 보면, 한약 재료를 정선하여 혼합한 후 1.2 배의 증류수를 넣고 멸균, 냉각시킨 후 송이버섯 균사체와 동충하초 균사체 현탁액을 각각 5% (v/v) 씩 접종하여 24℃에서 7 일간 통기성으로 암 배양하였다. 배양액을 재차 멸균하고 유산균과 효모를 각각 0.5% 씩 접종하여 24℃에서 36~48 시간 발효(최종 pH 4.0)하여 추출에 사용하였다[17].

애엽의 발효에는 조효소제인 α-Herbzyme 3 g에 증류수 100 ml를 가하고 37℃에서 30 분간 침출하여 여과시킨 후 그 여액을 조효소액으로 사용하였다. 열수 추출하여 건조한 애엽 (3.0 g, pH 5.44)을 tube에 0.95 g을 넣고 미리 추출된 조효소액을 2.2 ml를 첨가하여 37℃에서 2 시간 반응하였다. 멸균 후, *S. cerevisiae* STV89를 애엽에 4%씩 접종하여 30℃에서 4 일간 배양하고, 60℃에서 20 분간 열처리하였다[7]. 녹용을 발효한

Table 3. Fermentation conditions for medicinal herbs

Medicinal Herbs	Strains	Fermentation Conditions	Reference
<i>Acanthopanax sessiliflorum</i> Seeman	Lactic acid bacteria	30~32℃ for 30 days	6
Pear	Yeast	23~25℃ for 4~5 days, anaerobic	14
Rice	<i>Aspergillus oryzae</i>	Pre-culture	10
	<i>Phellinus linteus</i>	25℃ for additional 11 days	
<i>Acorus gramineus</i>	Nuruk	-	28
Medicinal herbs	<i>Tricholoma matsutake/ Cordyceps</i> sp.	24℃ for 7 days, aerobic in the dark	17
	Lactic acid bacteria/Yeast	24℃ for additional 36~48 hrs	
<i>Artemisia princeps</i> Pamp. var. <i>orientlis</i> Hara	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	30℃ for 4 days after enzyme reaction	7
<i>Cervus elaphus sibericus</i>	<i>Bacillus</i> sp.	37℃ for 30 hrs	23
<i>Artemisia princeps</i> Pamp. var. <i>orientlis</i> Hara	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	30℃ for 4 days after enzyme reaction	33
<i>Astragalus membranaceus</i> BUNGE, <i>Liriope platyphylla</i> WANG et TANG, <i>Lonicera japonica</i> Thunb., <i>Opuntia</i> sp., <i>Platycodon grandiflorum</i> A. DC, <i>Houttuynia cordata</i> Thunb., <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	<i>Lactobacillus casei</i>	37℃ for 12 hrs at 180 rpm	34
<i>Morus alba</i> L.	<i>Aspergillus oryzae</i>	48 hrs at room temperature	30
Wuji powder	<i>Lactobacillus fermentum</i>	37℃ for 48 hrs, aerobic	38
Yukmijwhang-tang	<i>Lactobacillus gasseri</i>	37℃ for 48 hrs, aerobic	29
Ssanghwa-Tang	<i>Ganoderma</i> sp.	25℃ for 30 days at 80% humidity	29

경우, 녹용을 분쇄하여 중량의 5~10 배 양의 물을 넣고 100℃에서 2 시간 추출하고 추출액을 1 μm 여과지로 여과한 후 *Bacillus* sp.를 첨가하여 37℃에서 30 시간 동안 발효하였다. 발효 종료 후 0.25 μm 여과지로 여과한 다음 여과액이 30 Brix가 되도록 감압 농축하여 녹용 발효추출물을 제조하였다[23].

복합 한약제를 이용한 발효

애엽과 음양곽 혼합 발효에서는 애엽과 음양곽 추출물을 이용하여 각각 다음과 같은 방법을 통하여 발효 애엽과 발효 음양곽을 얻었다. 열수 추출하여 건조한 애엽(3.0 g, pH 5.44)과 음양곽(3.0 g, pH 4.82)을 tube에 각각 0.95 g을 넣고 미리 추출된 조효소액을 2.2 ml을 첨가하여 37℃에서 2 시간 반응 후 95℃에서 10 분간 살균하였다. *S. cerevisiae* STV89를 애엽과 음양곽 혼합액에 4% 씩 접종한 후, 30℃에서 4 일간 배양하고 60℃에서 20 분간 열처리하였다[33]. 또한 황기, 맥문동, 금은화, 백련초, 길경, 어성초, 단삼 등에서 추출한 파우더형의 한약제에 12 시간 동안 미리 혐기적인 배지에서 배양한 *L. casei*를 넣고 37℃에서 12 시간 동안 180 rpm의 속도로 진탕하여 발효하였다[34]. 복합적인 발효 한약 추출물을 만드는 또 다른 방법으로는, 인진호, 금은화, 지구자로 구성된 숙취 해소용 한방 제제에 뽕잎, 호박, 도라지, 은행잎, 당근, 메주, 찹쌀, 맥아, 포도당, 토마토, 감자 등으로 이루어진 일반 식품류를 일정 비율로 혼합하여 제조하는 것이다. 먼저 일반 식품 원료 혼합물을 35 일간 발효하고 여기에 숙취 해소용 한방 제제를 첨가하여 다시 15 일을 발효시킴으로써 총 60 일간의 숙성과정을 거쳐 발효물을 제조하였다[11]. 상지, 상백피, 상엽 약침액의 발효 방법은 50 g의 약제에 94% 에탄올을 100 ml 넣고 72 시간 추출하였다. 추출물을 여과하고 회전식 evaporator를 사용하여 농축한 뒤, *A. oryzae*를 이용하여 48 시간 동안 발효하였다[30].

전탕된 한약제를 이용한 발효

전탕 추출법에 의해 추출된 오직산을 1 M의 NaOH로 pH를 8.0으로 조정된 후 가압 멸균하였다. 상온에서 냉각시켜 *L. fermentum*을 1% (v/v)로 접종하고, 37℃의 항온실에서 48 시간 동안 통기성으로 배양하여 액체상으로 발효하였다[39]. 발효 육미지황탕의 경우, *L. gasseri*를 발효 균주로 접종하였고 그 외 발효 방법은 앞의 내용과 동일하였다[29]. 쌍화탕의 발효시에는 접종 균주인 영지버섯을 평판배지에서 배양하고 4℃에서 보관하면서 30 일 간격으로 계대 배양하였다. 균사체의 성장을 위하여 항온 배양기에서 평판배지를 25℃의 온도에서 20 일간 배양한 후, 액체 배지에 접종하고 25℃, 120 rpm에서 7 일간 배양하여 액체 종균을 생산하였다. 최종적으로 쌍화탕에 10% (v/v)의 수준으로 접종하여 생육 온도 25℃, 상대 습도 80%를 유지하면서 30 일간 배양하여 발효물을 제조하였다[40].

발효 한약의 안전성

본 연구에서 조사한 발효 한약의 안전성에 대한 검토는 총 8편의 연구사례를 통해 전임상과 임상으로 나누어 조사하였다.

전임상 연구

전임상 연구 6 편에서 사용된 발효 한약은 영지버섯 균사체로 배양한 발효 쌍화탕[40], *L. fermentum*을 접종하여 배양한 발효 쌍화탕[22], *L. plantarum*을 접종하여 배양한 발효 방풍통성산[20], *L. fermentum*을 접종하여 배양한 발효 오적산[39], *L. gasseri*를 접종하여 배양한 발효 육미지황탕[29], *L. fermentum*을 접종하여 배양한 십진대보탕 발효물[19] 등이 있었다. 이들 발효물을 이용하여 마우스에 경구 투여한 후 임상 증상을 관찰하였고, 설정된 투여 용량은 “의약품 등의 독성시험기준(식품의약품 안전청 고시 제2005-60호, 2005.10.21.)”에 따른 급성독성 한계 용량인 2,000 mg/kg을 초과하는 5,000 mg/kg의 고농도를 기준으로 하여 정하였다. 시험 기간 동안 실험 동물의 체중 변화를 측정하고 최종 일에 해부하여 모든 장기에 대한 육안적 병변을 관찰하였으나 특이 사항이 관찰되지 않았다. 따라서 전임상에 사용된 발효 한약에서는 특이적인 독성 반응이나 병변이 관찰되지 않아 안전한 것으로 판명되어 앞으로 발효 한약을 민간에 사용하는데 있어서 안전성에서는 문제가 없을 것으로 사료된다.

임상 연구

2 편의 임상 연구에서 사용된 발효 한약으로는 발효 빈랑나무 열매[32]와 흑효모 배양액[2]이 보고되었다. 인도 아쌈 지역에서 빈랑나무 열매를 씹는 습관으로 장기간 구강 섭취시 식도암이 유발될 수 있는 것으로 보고되었다. 358 명의 남성과 144 명의 여성을 대상으로 빈랑나무 열매를 씹는 습관과 관련된 식도암 발병 가능성 연구에서 odds ratio는 남성(M)의 경우 2.6 ($p=0.045$)과 여성(F)의 경우 3.7 ($p<0.001$)로서 통계학적으로 남성과 여성의 발병 빈도에서 차이가 있는 것으로 나타났다. 발효한 빈랑나무 열매를 씹은 후 삼키면 odds ratio는 3.9 (M)과 4.3 (F), 입에 머금고 있는 경우 odds ratios는 5.9 (M)과 3.1 (F), 삼키는 것과 머금고 있는 것을 동시에 할 경우, odds ratio는 6.3 (M)과 2.9 (F)로서 특히 남성에게 식도암을 유발될 가능성이 높아지는 것으로 나타났다. 따라서 식도암의 잠재적인 위험요소로서 빈랑나무 열매를 씹는 습관 등을 조절할 필요성이 있다고 보고되었다. 흑효모 배양액에 대한 안전도 평가에서 시험제품을 14 일간 투여하고 시험 종료 시점에서 이상 반응을 확인한 결과, 혈액학적 검사, 요검사, 혈청학적 검사에서 투여 전, 후 유의한 차이가 없었다. 그러나 콧물, 기침, 전신통, 몸살, 어지럼증, 설사 등에서 이상 반응이 나타나는 것으로 보고되었으나, 이는 일시적인 증상으로서 대조군과 비

교하여 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다.

발효 한약의 유효성

연구에서 조사한 발효 한약의 유효성에 대한 검토는 무작위 대조군 임상연구(RCT)를 중심으로 발효 한약과 발효 추출물을 대상으로 조사하였다.

겨우살이 발효 추출물

HIV 양성인 환자[HIV(+)]와 정상인 사람[HIV(-)]들의 피하에 겨우살이 추출액을 18주 동안 투여하여 나타난 국소염증 반응을 조사하였다[36]. 겨우살이 추출액을 발효한 약물을 투여한 치료군(IQuS)과 발효하지 않은 약물을 투여한 대조군(VaQuFrF)에 대하여 효과를 비교하였다. HIV(+) 15 명과 HIV(-) 9 명으로 구성된 군에는 VaQuFrF를, HIV(+) 15 명과 HIV(-) 8 명으로 구성된 군에게는 IQuS를 투여하여 임상시험을 실시하였다. 일주일에 2 번씩 약물을 투여하고 14 일 마다 결과를 검사하였다. 1.0 mg 이하의 함량을 투여하였을 때, VaQuFrF를 투여한 군이 IQuS를 투여한 군보다 홍반이나 통증이 더 높은 빈도로 나타나 겨우살이 추출액을 발효하여 투여하는 경우에서 더 빠르고 빈번하게 국소반응을 나타내는 것으로 보고되었다. 또한 Mistletoe lectin 항체의 형성은 IQuS를 투여한 군에서 현저하게 낮게 나타났다. 따라서 항체 형성과 T-lymphocyte의 활동 사이의 상관관계는 VaQuFrF를 사용하는 군에서 더 현저하게 효과가 나타나, 겨우살이 발효 추출물이 HIV 양성 환자의 국소 염증반응에 효능이 있는 것으로 나타났다(Table 4).

흑효모 배양액 분말

국내에서 실시된 무작위 배정 임상연구로서 흑효모 배양액 분말의 효과를 검증하기 위해서 임상시험심사위원회의 선정 기준을 만족하는 총 56 명의 특별한 질병이 없는 건강한 남녀(20~60 세)를 대상으로 흑효모 배양액 분말 투여($n=28$)와 위약 투여($n=28$)의 두 개 군으로 나누었다[2]. 각 군에 대하여 4 주 간 하루 한 번, 식사 30 분 후에 경구로 2 정을 복용시킨 후, 투여 전, 후의 혈액내 면역인자의 변화를 비교 평가하였다. TNF- α 는 시험군과 위약군 모두 투여 후 유의($p<0.001$)하게 증가하였고, interferon- α 는 시험군과 위약군 모두 증가하였으나 위약군의 경우에만 통계적으로 유의하였다. IL-2는 시험군($p<0.01$)과 위약군($p<0.05$) 모두 유의하게 감소하였고, IL-4는 시험군의 경우 유의($p<0.05$)하게 증가하였으나 위약군의 경우에는 감소하였다. 따라서 알러지 반응과 관련된 사이토카인의 조절에 있어서 위약군은 투여 후 증가된 반면 시험군은 감소하여 흑효모 배양액 분말이 알러지와 관련된 면역 인자의 개선에 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

발효 홍삼

발효 홍삼이 정상인의 신체에 미치는 영향을 조사하기 위해서 심장 질환이나 고혈압의 과거력이 없는 20 대의 건강한 남자 10 명을 선발 하였다[9]. 2 주 동안, 4 번의 방문을 통해서 시험약으로 3 가지와 대조약으로 1 가지 중 무작위로 한 가지씩 복용하고 잔여 효과를 최소화하기 위해 한 가지 약물에 대한 연구가 완료된 후 3 일이 지난 다음 재방문하여 다른 약물에 대한 연구를 진행하였다. 연구에는 인삼 제제, 홍삼 제제, 발효 홍삼 제제로 충전된 캡슐을 이용하였고 텍스트린을 담은 캡슐은 대조약으로 사용되었다. 발효 홍삼군에서, 투여 2 시간 후에 뇌혈관 반응도가 유의($p=0.035$)하게 증가하였다. 이러한 결과는 뇌 혈류의 증가에서 기인하기 때문에 임상적으로 뇌 혈류 개선 효과가 확인되었으며 이를 통해 발효 홍삼이 뇌 혈류 개선 또는 뇌 혈관 질환 예방 목적으로 유용하게 적용될 수 있을 것으로 예상된다(Table 4).

중약 발효 온구

100 명의 환자를 무작위로 치료군 50 명에게는 중약 발효 온구와 침 치료를 병행하고, 대조군 50 명에게는 침 치료만을 4주 동안 실시한 후 어체(瘀滯)형 건관절 주위염에 미치는 치료 효과를 비교하였다[5]. 치료군의 총 유효율이 94.0%이며 대조군의 경우 68.0%로서 통계학적으로 두 그룹간의 차이($p<0.05$)가 상당하여 중약 발효 온구와 침자 요법의 결합이 어체형 건관절 주위염에 현저한 치료 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 4). 또한 80 명의 환자를 치료군과 대조군 각 40 명으로 무작위로 분류하여 치료군에는 중약 발효 온구 요법을, 대조군에는 온침구 요법을 실시하여 만성 천표성 위염에 대한 중약 발효 온구의 치료 효과를 조사하였다[44]. 위완통(胃脘痛), 비만(痞滿), 납소(納少), 반산(反酸), 애기(噯氣) 등 5 개의 증상에 대하여 치료 전, 후의 두 그룹간의 효과는 통계학적으로 현저한 차이를 보였다($p<0.01$). 비만 증상과 위완통 증상은 치료군이 대조군에 비하여 현저하게 치료 효과가 개선되었고($p<0.01$). 그러나 두 그룹 모두 총 누적 변화와 총 유효율을 비교했을 때 큰 차이는 없는 것으로 나타났다($p>0.05$). 따라서 중약 발효 온구 요법은 만성 천표성 위염에 임상적으로 상당한 치료 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

발효 격부자간접구

발효 격부자간접구와 전통 격부자간접구의 신양허형 전립선 비대로 인한 배뇨곤란에 대한 임상 효능 연구에서, 93 명의 환자를 무작위로 분류하여 치료군에 속한 47 명 환자의 관원혈에는 발효 격부자간접구를, 대조군 46 명의 환자에는 전통적인 격부자간접구 치료를 실시하였다[43]. 두 그룹 모두 한 번의 치료는 45 분간, 매주 5 차례, 6 주 간 실시하였다. 치료 전과 치료 후, 국제전립선증상지수(International Prostate Symptom Score, I-PSS), 최대 요류율, 배뇨후 잔뇨량의 변화

Table 4. Characteristics of efficacy studies with fermented medicinal herbs

Conditions Sample size (Randomised/ analysed)	Study design Quality score [Jadad score], allocation concealment	Experimental Treatment (Regimen)	Main outcomes	Intergroup difference
Local inflammatory reactions and other parameter 47 (23/24)	0/Y	IQuS (fermented aqueous extracts of oak mistletoe)	1. local inflammatory reaction (erythema, induration, swelling, pruritus, pain, and heat) 2. blood parameter (Mistletoe-lectin antibody, eosinophils, neutrophils, CD3/25, CD8/38)	1. $p < 0.001$ in favor of both group 2. Mistletoe lectin antibody : $p > 0.05$ in favor of both group eosinophils : $p = 0.05$ in treatment group with case of dose range < 1 mg neutrophils : $p > 0.05$ in favor both group CD3/25 : $p < 0.008$ in favor both group with case of dose range 1-2 mg CD8/38 : $p < 0.02$ in favor both group with case of dose range 1-2 mg
Oesopagus cancer 502	0/N	non-chewer	oesopagus cancer	1. $p = 0.045$ in male 2. $p < 0.001$ in female
Cerebral hemodynamics 10	1/Y	fermented Korean red ginseng extracts (FKRG)	1. cerebrovascular reactivity 2. mean blood flow velocity 3. mean blood pressure 4. heart rate 5. PETCO ₂	1. $p = 0.035$ in favor of FKRG group at 2 hr after administration 2. no significant 3. no significant 4. no significant 5. $p < 0.05$ in favor of FKRG group
Immune system 56 (28/28)	3/Y	β -glucan tablet two tablets per oral for 4weeks	1. TNF- α 2. INF- α 3. IL-2 4. IL-4	1. $p < 0.001$ in favor of both group 2. $p < 0.05$ in favor of control group 3. $p < 0.01$ in favor of β -glucan tablet group, $p < 0.05$ in favor of control group 4. $p < 0.05$ in favor of β -glucan tablet group
Scapulohumeral periarthritis of stasis type 100 (50/50)	0/N	moxibustion cream of fermented traditional Chinese medicine and acupuncture	total efficiency	treatment group: 94.0% and control group : 68.0% ($p < 0.05$)
Chronic superficial gastritis 80 (40/40)	0/N	moxibustion cream of fermented traditional Chinese medicine	1. epigastric fullness 2. gastric abcess 3. change in total score of symptom and total efficiency	1. $p < 0.01$ in favor of treatment group 2. $p < 0.01$ in favor of control group 3. $p > 0.05$ in favor of both group
Dysuria induced by benign prostatic hyperplasia of deficiency of kidney yang 93 (47/46)	2/Y (3/Y)	fermented aconite cake-separated moxibustion at Guanyuan(CV4)	1. I-PSS 2. TCM syndrome score 3. Qmax (maximum flow rate of urine) 4. PVR (bladder residual urine volume) 5. total efficiency	1. $p < 0.01$ in favor of treatment group 2. $p < 0.01$ in favor of treatment group 3. $p < 0.01$ in favor of treatment group 4. $p < 0.01$ in favor of treatment group 5. $p < 0.05$ (treatment group is 83.0%, control group is 63.0%)
Diabetic nephropathy 60	1/N	fermented <i>Cordyceps sinensis</i> powder	1. UAER 2. SCr 3. BUN 4. 24 hr urinary albumin	1. $p < 0.05$ in favor of treatment group 2. $p < 0.05$ in favor of treatment group 3. $p < 0.05$ in favor of treatment group 4. $p < 0.05$ in favor of treatment group
Essential hypertension 84 (48/36)	1/N	fermental <i>Cordyceps sinensis</i> powder	1. Ua 2. Tg 3. HDL-cholesterol	1. $p < 0.05$ in favor of treatment group 2. $p < 0.05$ in favor of treatment group 3. $p < 0.01$ in favor of treatment group
Benign prostate hyperplasia 90 (45/45)	1/N (2/N)	acupoint application therapy with cream of fermented traditional Chinese medicine	1. I-PSS 2. Qmax 3. PVR	1. $p < 0.05$ in favor of both group 2. $p < 0.05$ in favor of both group 3. $p < 0.05$ in favor of both group
Chronic HBV 330 (110/110/110)	1/N	a group: Oxymatrine capsule and Bailing capsule	1. ALT 2. hypodynamia, hypochondriac pain	1. $p < 0.01$ in favor of A group compared to B group 2. $p < 0.05$ in favor of A group compared to B group

등을 관찰하였다. 그 결과, 대조군과 비교하여 치료군의 IPSS가 개선되었고, 최대 요류율은 높아졌으며, 배뇨후 잔뇨량은 감소하여 발효 격부자간접구 치료군의 치료 효과가 통계학적으로 높았다($p < 0.01$). 치료군의 총 유효율은 83.0%이고 대조군은 63.0%로 나타나 그룹간에는 통계학적으로 유의한 차이($p < 0.05$)가 있는 것으로 나타났다. 따라서 전통적인 격부자간접구를 발효한 발효 격부자간접구는 전통 격부자간접구에 비하여 신양허형 전립선 비대 배뇨곤란에 임상적으로 유효한 효과가 있었다(Table 4).

발효 동충하초

당뇨성 신병증에 대한 발효 동충하초의 치료 효과를 검증하기 위해 신장 기능이 정상인 38 명을 대조군으로, 신장 장애가 있는 22 명의 환자를 치료군으로 무작위로 선별하였다[35]. 치료군의 환자에는 기존의 치료에 병행하여 발효 동충하초 가루를 투여하고, 대조군에는 기존의 치료제인 valsartan만을 투여한 후 16 주 동안 관찰하였다. 치료 전후의 urinary albumin excretion rate (UAER), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24시간 뇨단백을 측정하였다. 대조군에 비해 치료군의 UAER와 SCr 수치는 통계적으로 현저히 낮아졌다($p < 0.05$). 따라서 발효 동충하초 가루는 UAER를 감소시키고 신장 기능을 개선시키며 당뇨성 신병증의 치료에 효과가 있는 것으로 나타났다(Table 4). 또한 원발성 고혈압 환자의 혈중 요산과 혈청 지질에 미치는 영향을 조사하기 위해, 고혈압 치료를 받고 있는 원발성 고혈압 환자를 무작위로 2 개 군으로 나누었다[24]. 대조군은 기본적인 고혈압 약물 치료를 받도록 하고 치료군은 매 회 5 알, 1 일 3 회, 12 주 동안 발효 동충하초를 부가적으로 투여하였다. 치료 후, 혈중 요산과 트리글리세리드의 값은 현저하게 낮아졌고($p < 0.05$) high-density lipoprotein (HDL)는 현저하게 높아졌다($p < 0.01$). 따라서 발효 동충하초를 원발성 고혈압 환자에게 적용할 경우, 환자의 혈중 요산과 트리글리세리드의 값은 낮추고 HDL의 수준은 높여주어 고혈압 환자의 치료 및 질환 예방 목적으로 적용할 수 있을 것으로 기대된다(Table 4).

고삼 발효물

만성 B형 간염 환자에 대한 고삼 발효물의 효능 연구에서 치료군은 110 명의 환자를 대상으로 고삼을 동충하초로 발효시킨 캡슐 제제를 하루 세 번 복용시켰다[1]. 110 명의 대조군은 고삼 캡슐을 치료군과 동일한 방법으로 투여하였다. 치료 전과 치료 2 주, 1, 3, 6 개월 후의 ALT, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBV-DNA, 환자의 증상, 신체 징후, 약물 불량반응 등을 관찰하고 핏력, 식욕부진, 복창, 헝통, 간비종대 등을 대상으로 평가하였다. 모든 군에서 치료 전, 후 모든 항목에서 통계학적으로 의미 있는 차이($p < 0.05$)가 있었고, 대조군과 비교해서 치료군은 핏력, 헝통 등의 항목($p < 0.05$)과 간 기능 정상

회복 지표인 ALT 수치($p < 0.01$)에서 통계학적으로 치료 효과가 관찰되었다. HBeAg와 HBV-DNA의 값에 있어서 대조군은 치료군과의 비교시 통계학적으로 차이($0.025 < p < 0.05$)가 있는 것으로 나타났다(Table 4). 따라서 고삼을 동충하초로 발효한 한약은 간 기능에 대한 치료 효과를 보여 만성 B형 간염 환자에 효과적인 것으로 나타났다.

중약 발효고의 효과

전립선 비대증 환자를 무작위로 분류하여 치료군 45 명과 대조군 45명에 대한 중약 발효고의 효과를 조사하였다[42]. 부자, 숙지, 산약, 산수유, 택사, 복령, 목단피, 육계 등으로 이루어진 중약 발효고를 테이프로 관원혈에 부착하고, 6시간 경과 후 떼어내는 치료를 하루 한 번, 매 주 5 차례씩 30 회를 하나의 치료 과정으로 하였다. 대조군은 관원혈에 침 치료를 실시하고 득기 후 침감이 요도나 회음부로 방사하게 한 후 30 분간 유침시키고 치료군과 같은 방법으로 실시하였다. 치료 과정 경과 후, IPSS와 최대 요류율, 배뇨 후 잔뇨량 등의 항목에서 치료군과 대조군 모두 치료 전과 비교시 통계학적으로 의미가 있는 치료 효과를 보였으나($p < 0.05$), 치료군과 대조군을 비교하면 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($p > 0.05$) (Table 4). 따라서 중약 발효고와 침 치료에 있어서 치료 효과의 차이가 없었으나 그 자체만으로도 전립선 비대증에 치료 효과가 있는 것으로 나타났다.

고 찰

최근 건강에 대한 관심이 높아지면서 식품에 대한 일반인들의 인식이나 선호도 또한 현저하게 달라지고 있는데 이러한 현상은 우리나라의 전통 발효 음식에 대한 관심으로 자연스럽게 이어져서 식품업계는 발효 산업을 하나의 성장 동력으로서 육성하고 있으며, 발효음식 관련 미생물 시장 또한 매년 대단히 빠르게 성장하고 있다[37]. 발효 산업은 건강기능식품, 바이오 연료, 의약품 분야에서도 각광받고 있으며 한의학계 또한 발효에 대한 잠재력을 높이 평가하고 관련 학술 행사를 개최하는 등 발효 한약을 산업화, 과학화하기 위해 힘쓰고 있다.

국내에서는 발효 한약이 건강한 사람의 활력 징후와 면역 체계에 미치는 영향에 대한 연구가 많이 수행되었다. 유럽의 경우, 항암 효과를 가진 상기생에 대한 관심이 높으며 중국에서는 영지, 동충하초균을 이용한 발효 연구가 다수 진행되어 건관절 주위염, 만성 천포성 위염, 전립선 비대증, 당뇨성 신병증, 만성 B형 간염 등의 질환에 대한 발효 한약의 치료 효과를 검증하였고, 그 외의 국가에서 식물의 추출액을 발효 한약으로 국소 염증반응과 혈액 검사를 통한 변화를 알아보는 연구와 식도암의 원인에 대한 연구가 보고되었다.

이러한 국내외의 분위기에 불구하고 한의학 내에서 발효 한약에 대한 연구나 학술적 활동은 다소 제한적이다. 단적으

로 발효 한약에 대한 용어 정의가 아직 정립되지 못한 실정이며, 발효 균주에 대한 효능과 주의점 등이 명확하게 구분되어 있지 않고 발효 후 생성되는 물질에 대한 독성 실험이나 안전성에 대한 검증도 동물 실험에 국한되어 발효 한약의 안전성, 유효성은 임상적으로 검증된 부분이 미비한 실정이다. 또한 기존의 전탕된 한약과 발효 처리 후의 한약의 효능과 조치가 동등한 것인가에 대한 고려도 연구가 되어야 한다. 이는 발효 과정에서 기존 한약재의 유기물의 변화로 의도하지 않는 반응이 초래될 수 있으나 기체에 해당되는 한약재의 종류가 다양하여 개별 연구를 통한 검증이 어렵기 때문으로 볼 수 있다. 다만 발효법을 통한 한약재 수치가 일반적이지 않으며, 민간에서 관습적, 문화적으로 복용되어 왔던 발효 한약에 대한 연구는 보고되고 있어 본 연구에서는 이들 연구 중 이상 반응 보고들을 통해 특정 발효 한약의 안전성에 대한 정보를 정리하여 보았고 발효에 사용되는 균주와 발효 방법에 대하여 조사하였다. 아울러, 발효 한약에 관련된 임상적 활용 분야와 유효성을 검증하기 위해 임상 연구의 근거 수준이 높은 무작위 대조군 임상연구만을 별도로 선별하여 분석하였다.

식도암을 유발할 수 있는 발효된 빈랑나무 열매에 대한 연구[32]가 안전성에 있어 문제를 제기하였지만, 동물을 대상으로 실험한 대다수의 연구 결과는 독성이 없는 것으로 나타났다. 반면에 상황버섯 균사체 발효주를 이용한 연구[3]와 오배자 발효에 대한 중약 연구[41]에서는 독성 반응을 감소시키는 결과 등이 보고되었다. 간 독성에 미치는 효과에 대해서 진균 발효 쌍화탕[31] 실험에서는 치료 기능이 일부 강화되고 효모균 발효 애엽 추출물 실험 연구[21]에서는 간 조직 세포 손상을 완화하는 효능을 보였다. 흑효모 배양액[36]의 임상연구에서는 이상 반응이 나타났으나 일시적인 증상으로 소실된 경우가 대부분이어서 인과관계가 성립되지 않았으며 혈액 검사 상에서도 유의한 이상소견이 보이지 않아 안전한 것으로 밝혀졌다.

기재로 쓰인 한약재에 따라 발효 한약의 임상적 활용도는 다양한 편으로, 소염[25,28], 항암[32], 비만 치료[12], 건강한 사람의 활력 징후[9], 건관절 주위염[5], 전립선 비대증[24,43], 만성 천포성 위염[44], 당뇨병 신병증[35], 만성 B형 간염[42] 등의 분야에서 치료 효과가 유효한 것으로 보고되었다. 특히 항암에 관련된 발효 한약은 겨우살이풀 추출물에 대한 연구가 전임상에서 많이 다루어지고 있었으며, RCT 연구에서는 겨우살이풀의 항염 효과가 보고되었다[36]. 겨우살이풀은 상기생으로 한약재 중 평(平), 고감(苦甘)한 성미(性味)가 있어 임상에서도 풍습비통, 요슬산연, 고혈압 등을 치료하기 위해 자주 쓰이고 있다[38]. 비만[12]과 피부 보습[14]에 대한 연구 결과는 통계학적으로 유의하지는 않았으나 발효 한약이 치료에 보조적으로 사용할 수 있는 하나의 예를 제시하는 것으로 보인다.

본 연구 결과 발효 한약은 적절한 균주의 선택을 통해 안정적으로 발효가 이루어지는 경우, 안전하며, 피부, 비만, 항암,

항염증을 비롯하여 만성 위염, 건관절 주위염, 전립선 비대증, 만성 간염 등의 질환 등에서 폭넓게 사용이 가능할 것으로 보인다. 다만, 각 연구에 대해 질 평가(Jadad score)를 시행하였을 때, 대부분의 연구가 0-1 점으로 낮았으며, 은닉할당이 되어 있지 못한 한계가 있어 이를 보완할 수 있는 많은 추가 연구들이 필요할 것으로 보인다. 또한, 국내 연구에서 사용하는 발효 한약은 단미제에 대한 연구도 다수 있었지만, 혼합제제에 대한 발효 방식에 대하여 연구한 것이 특징적이어서 단미제에 대한 연구가 주를 이루는 국외 연구 동향과도 달랐다. 이는 혼합제제에 대한 임상적 성과물이 누적된 상태에서 발효라는 추가적 제형 변화를 검증하고자 하는 것으로 볼 수 있다. 하지만, 이는 발효의 특징, 즉 유기적 변화가 초래될 수 있다는 점에서 발효 과정의 정형화나 발효 후 효과의 재현성에 대한 예측이 어렵다는 문제가 있다. 이를 보완하기 위해서는 상용하는 단미제 위주의 발효 한약 연구가 혼합제제를 이용한 발효와 동시에 병행 추진되어 발효 특성 및 최종 산물에 대한 분석 등의 정보들이 많이 공유되어야 한다는 것이 제안되었다.

이상의 연구들을 종합해 보았을 때 발효 한약은 비만, 노인성 질환, 퇴행성 질환 등의 치료면에서 기존의 일반적인 한약에 비해서 더 효과적인 것으로 사료되며 만성 난치성 질환에 대한 예방적인 차원에서도 활용할 수 있을 것으로 보인다. 이것은 양방에서 사용되는 약물을 대체할 수 있는 역할을 할 수 있는 것으로 장기 복용으로 인하여 야기되는 많은 부작용에 대한 위험을 줄일 수 있는 방안 중의 하나가 될 수 있을 것이다. 본 연구에서 기준으로 선정한 최근 10년 간의 국내와 국외 연구들에서 발효에 대한 연구는 대부분 국외에서 이루어진 것이었다. 발효 시장 확대에 대비한 정부 및 출연 연구기관에서의 관련 연구는 성과만을 놓고 볼 때 아직까지는 상당히 부족한 수준이라는 평가를 면하기 어려운 실정이다. 그러나 발효 한약은 제형의 혁신적 변화를 피하기도 용이하며 그러면서도 한의학적 이론 기반과 환자들을 통해 확인할 수 있는 임상적 효과를 모두 충족시킬 수 있기 때문에 국내외 발효 시장에서 경쟁력은 지속적으로 증대될 것으로 기대된다. 따라서 발효 한약에 대한 연구에 임상 의사들을 포함한 많은 연구자들의 다양한 한약재를 이용한 자발적이고도 적극적인 연구를 지속해야 할 것이며 아울러 정부와 관련 연구기관의 지속적 관심과 확대된 지원 역시 절대적으로 필요하다고 볼 수 있다.

References

1. Chen, X., Li, Z., Shi, Y. Z., Cao, T. G. and Li, J. N. 2005. Treating 110 cases of chronic HBV with Oxymatrine capsule and Bailing capsule. *J. Zhejiang Univ. Med* **29**, 42-43.
2. Choi, H. Y., Kim, J. D. and Park, M. Y. 2009. A 4 week randomized, double-blind human trial to compare the effi-

- cacy and safety of *Aureobasidium pullulans* cultured solution and placebo on improvement of immune in subjects. *Korean J. Orient. Med* **15**, 83-91.
3. Choi, Y. H., Park, C., Jung, I. H., Choi, B. T., Lee, Y. T., Park, D. I. and Jeong, Y. K. 2005. In vitro cytotoxic effect of wine produced by *Phellinus linteus* fermentation. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **19**, 950-954.
 4. Development plan of international fermented food EXPO Jeonju. 2005. *Jeonbuk Dev. Inst.*
 5. Feng, A. C., Li, L. H. and Zhou, Y. F. 2011. Efficacy observation on treating scapulohumeral periarthritis of stasis type with the moxibustion cream of fermented traditional Chinese medicine combined acupuncture. *Shandong J. Tradit. Chin. Med* **30**, 385-386.
 6. Ham, S. H., Lim, B. L., Yu, J. H., Ka, S. O. and Park, B. H. 2008. Fermentation increases antidiabetic effects of *Acanthopanax senticosus*. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **22**, 340-345.
 7. Han, H. S., Park, W. S. and Lee, Y. J. 2008. Studies on the immunomodulating activity of fermented *Artemisiae Argyi folium* extract. *Korean J. Herbol.* **23**, 103-112.
 8. Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. and Gavaghan, D. J. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin. Trials* **17**, 1-12.
 9. Jeong, D. W., Hong, J. W., Shin, W. J., Park, Y. M., Jung, J. H., Kim, C. H., Min, I. K., Park, S. U., Jung, W. S., Park, J. M., Go, C. N., Cho, K. H. and Moon, S. K. 2006. Effects of Korean ginseng, Korean red ginseng and fermented Korean red ginseng on cerebral blood flow, cerebrovascular reactivity, systemic blood pressure and pulse rate in humans. *J. Korean Orient. Med* **27**, 38-50.
 10. Jun, H. L., Choi, Y. H., Lee, Y. T., Choi, S. H., Chung, K. T., Jeong, Y. K. and Choi, B. T. 2004. Effects of the evaporating extract from liquor of fermentation using mycelium of *Phellinus linteus* on the expression of inflammatory proteins and the generation of reactive oxygen species. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **18**, 1825-1831.
 11. Jung, Y. J., Han, D. O., Choi, B. H., Park, C., Lee, H. J., Kim, S. H. and Hahm, D. H. 2007. Effect of fermented herbal extracts, HP-1 on enzyme activities and gene expressions related to alcohol metabolism in ethanol-loaded rats. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **21**, 387-391.
 12. Kim, D. B., Chang, S. K., Cho, C. S. and Kim, C. J. 2008. The Effect of zymolysis-dietotherapy with herbal formula on the obesity. *Daejeon Univ. Inst. Korean Med* **17**, 75-82.
 13. Kim, H. J., Seo, M. H., Lee, E. K., Cho, H. E., Choi, Y. H., Lee, K. N. and Chong, M. S. 2009. Effect of fermented red ginseng extracts on physiological activity and blood glucose level in streptozotocin induced diabetic rats. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **23**, 1087-1094.
 14. Kim, H. W., Kim, K. Y., Kim, B. J., Chiang, S. Y., Do, Y. H., Nam, N. L., Jeong, H. W., Choi, J. S. and Cho, S. I. 2009. Effects of alcoholic fermentation extracts from ovary and rind of pear on human skin. *Korean J. Herbol.* **24**, 133-139.
 15. Kim, H. W., Lee, G. J. and Cho, S. I. 2006. Biological activities of extracts of fermented *Camellia japonica* leaf and flower. *Korean J. Herbol.* **21**, 55-62.
 16. Kim, W. G., Kim, H. J., Chong, M. S., Cho, H. E., Choi, Y. H. and Lee, K. N. 2009. Effects of germanium-fortified *Tricholoma matsutake* mycelium and yeast on blood glucose and serum lipid in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean Soc. Orient. Prev. Med.* **13**, 89-102.
 17. Lee, H. B., Kim, H. J., Chong, M. S., Cho, H. E., Choi, Y. H., Lee, K. S. and Lim, K. N. 2008. Physiological activity of extracts from mixed culture of medical herbs and mycelia of *Tricholoma matsutake* and *Cordyceps militaris* by fermentation. *Korean J. Herbol.* **23**, 1-8.
 18. Lee, J. H., Choi, Y. H., Lee, Y. T., Choi, S. H., Chung, K. T., Jeong, Y. K. and Choi, B. T. 2004. Effects of the evaporating extract from liquor of fermentation using mycelium of *Phellinus linteus* on the expression of inflammatory proteins and the generation of reactive oxygen species. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **18**, 1825-1831.
 19. Lee, J. H., Kim, T. S., Kwak, D. H. and Ma, J. Y. 2011. Single oral dose toxicity test of fermented Sipeondaebo-tang extracts in mice. *J. Korean Orient. Intern. Med* **32**, 334-344.
 20. Lee, J. H., Lee, J. H., Um, Y. R. and Ma, J. Y. 2009. A study on the acute toxicity of fermented Bangpungtongsung-san (Fangfengtongsheng-san) extract in ICR mice. *J. Korean. Orient. Assoc. Obes.* **9**, 11-19.
 21. Lee, J. H., Ma, C. J., Ha, H. K., Jeon, W. K., Park, H. Y. and Ma, J. Y. 2008. Efficacy of fungus-fermented Ssangwhatang on liver protection in SD male rats treated with CCl₄. *Korean J. Orient. Med* **14**, 137-143.
 22. Lee, J. H., Um, Y. R., Shim, K. S., Jeon, W. K., Lee, J. H. and Ma, J. Y. 2009. Acute toxicity study on fermented Ssanghwa-tang extracts in mice. *J. Korean Orient. Intern. Med* **30**, 780-787.
 23. Lee, S. N., Son, J. B., Sohn, J. H., Kim, W. K., Lee, S. J., Lee, P. J. and Leem, K. H. 2009. Effects of herbal composition and fermented Cervi *Pantotrichum cornu* on longitudinal bone growth in adolescent male rats. *Korean J. Herbol.* **23**, 121-131.
 24. Liu, R. L., Ren, S. F. and Wang, Y. Z. 2006. Influence of the fermentation *Cordyceps sinensis* powder on blood uric acid and lipid in the cases of essential hypertension. *World Clin. Drugs* **27**, 498-502.
 25. Mok, J. Y., Jeong, S. I., Cho, J. K., Choi, J. W., Nam, S. Y., Chang, W. G., Moon, B. E., Park, K. H. and Jang, S. I. 2010. Anti-inflammatory effects of effective microorganism fermentation substance on atopic dermatitis-like NC/Nga mouse model. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **24**, 258-265.
 26. NBJ supplement business report. *Nutr. Bus. J.* 2011.
 27. Pahng, S. H. 2011. A literature study on fermented Korean medicinals used in dermatology. *Korean J. Orient. Med* **17**, 53-60.
 28. Pang, T. S., Lee, K. J., Ham, I. H., Bu, Y. M., Kim, H. C., Rhee, J. S. and Choi, H. Y. 2008. A study on the content changes of β -asarone and α -asarone in *Acorus gramineus* according to its parts, extraction solvent, and fermentation. *Korean J. Herbol.* **23**, 149-157.

29. Park, H. Y., Lee, J. H., Cho, C. W. and Ma, J. Y. 2009. Acute toxicity study on fermented Yukmijihwangtang extract in mice. *Korean J. Orient. Med* **15**, 93-98.
30. Park, S. Y., Kim, J. S., Lee, B. H., Lim, S. C., Lee, S. N., Leem, K. H. and Lee, K. M. 2009. Whitening effects of *Mori ramulus*, *Mori cortex radices* and *Mori folium* herbal-acupuncture solution after fermentation and heating. *J. Korean Acupunct. Moxi. Soc.* **26**, 91-98.
31. Park, W. S. 2010. Effect of Artemisiae *Argi folium* fermented with *Sacchromyces cerevisiae* on viability of human hepatocyte treated with toxicants. *Korean J. Orient. Physiol. Pathol.* **24**, 284-289.
32. Phukan, R. K., Ali, M. S., Chetia, C. K. and Mahanta, J. 2001. Betel nut and tobacco chewing; potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam. *Br. J. Cancer* **85**, 661-667.
33. Ryu, H. W., Kim, Y. S. and Lee, E. M. 2009. Fermented Artemisiae *Argyi folium* and *Epimedii herba* mixture effect on macrophage' activity. *J. Orient. Obstet. Gynecol.* **22**, 79-93.
34. Shen, F. Y., Ra, J. H., Kim, J. J. and Jung, S. K. 2009. The screening of fermented medicinal herbs to identify those with anti-inflammatory properties. *J. Korean Orient. Intern. Med.* **30**, 64-73.
35. Sun, L. X. 2009. Clinical research on treating diabetic nephropathy with the fermentation *Cordyceps sinensis* powder. *Inner Mong. Med. J.* **41**, 811-812.
36. Stoss, M., Wely, M. V., Musielsky, H. and Gorter, R. W. 1999. Study on local inflammatory reactions and other parameters during subcutaneous mistletoe application in HIV-positive patients and HIV-negative subjects over a period of 18 weeks. *Arzneimittelforschung* **49**, 366-373.
37. Technology Trends Survey Report. 2001. Environment/energy sector. The 4th technology of food fermentation. *Korean Intellectual Property Office*
38. The national textbook committee of school of Korean medicine. 2011. Herbalogy. Youngrimsa.
39. Um, Y. R., Lee, J. H., Lee, J. H., Moon, H. J., Park, H. Y., Cho, C. W. and Ma, J. Y. 2009. Acute toxicity study on fermented Ojeok-san (Wuji-san) extract in mice. *J. Orient. Obstet. Gynecol.* **22**, 19-27.
40. Um, Y. R., Park, H. Y., Lee, J. H., Shim, K. S. and Ma, J. Y. 2010. Acute toxicity study on Ssanghwa-tang extract fermented with *Ganoderma lucidum* in mice. *Korean J. Orient. Med* **16**, 135-140.
41. Wang, Y. N., Dong, X., Qiao, Y. J. and Shi, X. Y. 2010. Fermentation of traditional Chinese medicine. *World Sci. Technol.* **12**, 437-441.
42. Yan, W., Yin, J. Q., Li, D. and Zhou, Y. F. 2010. Treating 45 cases of benign prostatic hyperplasia with acupoint application therapy with cream of fermented traditional Chinese medicine. *Zhejiang J. Tradit. Chin. Med* **45**, 344.
43. Yan, W., Yin, J. Q., Li, G. M., Zhou, Y. F. and Yin, M. F. 2010. Effect of fermented aconite cake-separated moxibustion in treating dysuria induced by benign prostatic hyperplasia of deficiency of kidney yang. *Chin. J. Tradit. Chin. Med. Pharm.* **25**, 2187-2189.
44. Yan, W., Yin, J. Q. and Li, L. H. 2010. Treating 40 cases of chronic superficial gastritis with moxibustion cream paste treatment of fermented traditional Chinese medicine. *Shandong J. Tradit. Chin. Med.* 254-255.

초록 : 발효한약의 최근 연구 동향 - 안전성과 유효성 기반

최윤경¹ · 설재욱² · 박슬기³ · 유선녕³ · 김상현³ · 이문수⁴ · 안순철^{3*} · 신미숙^{5*}

(¹부산대학교 한의학전문대학원, ²청연한방병원, ³부산대학교 의학전문대학원 미생물학 및 면역학 교실,

⁴한국생명공학연구원 생명자원센터, ⁵부산대학교 한의학전문대학원 한방재활의학과교실)

발효 한약의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 CNKI, PubMed, 국내 한의학 저널에서 2000년부터 2011년까지 이루어진 관련 연구를 검색하였다. 발효 한약에 대한 유효성을 검증하기 위한 11개의 무작위 대조군 임상 연구로 국내에서는 면역 기능과 심혈관 기능에 대한 연구가 있었고, 중국에서는 만성 천포성 위염을 비롯한 각종 질환에 대한 임상 연구가 이루어졌다. 그 외의 국가에서는 식도암이나 국소 면역 반응에 대하여 검증하였다. 결과, 발효 한약은 특정 질환에 있어 명백한 효과를 보이고 있으며 부작용 또한 발견되지 않았다. 따라서 발효 한약에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요할 것으로 사료된다.