대한한의학회지 제39권 제2호(2018년 6월)
J Korean Med. 2018;39(2):*36-55*
http://dx.doi.org/10.13048/jkm.18014
pISSN 1010-0695 • eISSN 2288-3339

Original Article

경증의 간 기능 이상 소견을 보이는 건강한 성인에 대한 인삼종자오일의 유효성 및 안전성 연구 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 연구

김영지[1], 권정연[1], 고호연[1], 이동녕[2], 고성권[3,4], 공경환[1]

[1]세명대학교 한의과대학 한방내과학교실
[2]세명대학교 한의과대학 한방부인과학교실
[3]세명대학교 한방식품영양학부, [4]고연 인삼연구센터

본 논문은 2018년도 세명대학교 석사학위 졸업논문임

Study of Efficacy and Safety of Ginseng Seed Oil in Heathy Subjects Who Have Mild Liver Dysfunction : A Randomized, Double Blinded, Placebo-Controlled Study

Young-Ji Kim[1], Jung-Yeon Kwon[1], Ho-Yeon Go[1], Dong-Nyung Lee[2], Sung-Kwon Ko[3], Kyung-Hwan Kong[1]

[1]Dep. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Semyung University
[2]Dep. of Korean Gynecology, College of Korean Medicine, Semyung University
[3]Dept. of Oriental Medical Food & Nutrition, Semyung University
[4]Ginseng Research Center, Koyeon

Objectives: The purpose of this study was to investigate the effectiveness and safety of ginseng seed oil in healthy subjects who have mild liver dysfunction.
Methods: A randomized, double blinded, placebo-controlled trial was conducted. A total of 167 subjects visited Semyung University Hospital from July 1st, 2016 to June 10th 2017. Except for the 103 excluded subjects, 64 subjects were randomized into one of the two groups: an treatment group(n=33) and control group(n=31). Subjects were randomly given either ginseng oil seed capsules or indistinguishable placebo capsules(2 capsules per dose, twice per day). Laboratory tests(aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol) were performed to evaluate the effectiveness after 6, 12 weeks of treatment. Vital sign, laboratory test were performed to assess safety at every visit.
Results: There were no significant differences in efficacy between treatment group and control group. There were some adverse events with no significant difference in symptoms and frequency between treatment group and control group.
Conclusions: Although the efficacy of ginseng seed oil was not proved, ginseng seed oil did not worsen liver function and proved its safety. More study of ginseng seed oil and clinical trials are necessary to increase the usefulness of above-ground parts of ginseng.

Key Words : *Ginseng seed oil, Mild liver dysfunction, RCT*

・Received : 28 May 2018 ・Revised : 8 June 2018 ・Accepted : 8 June 2018
・Correspondence to : 공경환(Kyung-Hwan Kong)
충북 충주시 상방4길 63 세명대학교충주한방병원 한방내과
Tel : +82-43-841-1732, Fax : +82-43-856-1731, E-mail : kong124@hanmail.net

서 론

현대사회에 이르러 의학기술이 발달하고 전반적인 생활수준이 풍족해지면서 삶의 질과 건강에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히 질병 치료 뿐 아니라 예방이 중요한 화두로 떠오르고 있다. 이에 따라 건강기능식품에 대한 수요도 점차 커지고 있고, 전통적으로 의약품으로 쓰여왔던 한약재들도 신체기능 유지 및 향상을 위해 다양한 방법으로 활용되고 있다.

그 중 인삼은 약 2000년 전부터 동북아시아에서 補元氣劑로 사용된 중요한 약재 중의 하나로서[1], 인삼의 효과가 약리 및 임상학적인 측면에서 점차 과학적으로 입증됨에 따라 의약품으로서 뿐만 아니라 건강기능식품으로서도 각광받고 있고 인삼의 이용과 가공법도 다양하게 개발되고 있다[2]. 이에 따라 여러 가지 성상의 인삼 단일 제제 또는 생약 복합제제가 개발되고 있지만[3], 인삼은 다른 약재에 비해 단가가 높은 편이고, 현재 재배가능 면적이 점점 줄어들고 있고 연작이 불가능하며, 세대기간이 4~6년으로 길고 6년을 재배해야 1뿌리당 100~150g의 수삼이 수확되고 있는 실정이라 원료공급 측면에 있어 어려움이 있다[4]. 따라서 인삼 뿌리 외에도 상대적으로 이용이 적고 폐기되기 쉬운 열매, 잎, 줄기, 꽃봉오리 등과 같은 인삼 부산물을 적극적으로 활용할 수 있다면 경제적 가치가 증대될 것이라 생각된다.

현대에 들어 인삼 뿌리 위주로 식용 및 약재로 사용되고 있지만 과거에는 인삼의 열매, 줄기, 잎도 인삼 뿌리와 함께 이용되었다. 일제강점기 시절 발행된 ≪人蔘史≫에 의하면 인삼 뿌리 외에도 잎, 줄기, 꽃봉오리 등을 잘라서 차로 제조하고 유통했다는 기록이 있다[5]. 또한 인삼의 잎은 ≪本草綱目拾遺≫에서 "補中體表 大能生胃津 祛暑氣 降虛火 利四肢頭目 醉後食之 解醒", "生津潤燥 益肺和肝之用"라 하여 虛火를 내리고 진액을 생성시키는 등의 효능이 언급되었고[6] 인삼 열매는 소갈병 및 상처치유 등에 사용되었는데[7], ≪本草綱目拾遺≫에서는 "人參子 如腰子式 生青熟紅 如小黃豆大. 凡痘不能起發 分標行漿者 藥內加參子 後日無痒塌之患" 라고 하여 天然痘에 쓰인다고 기록되어있다[6].

최근들어 인삼 열매나[8] 인삼잎, 꽃, 줄기에 사포닌을 다량 함유하고 있다는 것이 보고되면서[9,10] 그 가치에 대해 재조명 받고 있다. 이러한 흐름에 따라 인삼 지상부의 효능에 대한 연구가 다양하게 진행되고 있다[11,12].

현재까지 보고된 인삼 부산물의 효능으로는 인삼의 잎, 열매에 대해서 피부미용과 관련하여 항노화, 주름개선, 미백 등의 기능이 보고되고 있다[13,14,15]. 그 외에도 인삼잎의 항산화 및 간보호 효과[16], 인삼부산물 추출액이 혈청 콜레스테롤의 농도를 개선 효과[17] 등이 보고되었다. 특히 인삼 종자에 함유된 사포닌 중 ginsenoside Re가 가장 높게 존재하는데[18], ginsenoside Re는 간손상 보호 작용이 있다[16]. 또한 콜레스테롤 저하작용[19,20]이 있다고 알려진 oleic acid, linoleic acid 등의 불포화지방산이 고농도로 함유[18]되어 있는 것이 확인되었다. 이처럼 인삼종자는 다른 부위와 유사한 생리활성 성분들을 함유하고 있고[21] 장기간 저장성이 높음[22]에도 불구하고 아직까지 그 효능 및 활용에 대한 연구는 부족한 실정이고, 특히 인삼종자 관련한 인체적용 시험 국내 연구는 현재까지 없다.

식습관의 서양화로 인한 고지방식이 섭취 증가, 음주 문화 등으로 인한 비만, 대사증후군 및 간질환 등이 문제가 되고 있는데, 현재까지 밝혀진 인삼종자 함유 성분을 토대로 볼 때 간기능 개선에도 효과가 있을 것으로 추측된다. 이에 건강기능식품으로서 간기능 개선 효과를 확인하고 인삼종자의 활용 방안을 모색하고자 본 연구를 진행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 인원 모집

본 연구는 충북홍삼영농조합법인에서 의뢰하여 2016년 7월 1일부터 2017년 6월 10일까지 세명대학교 충주한방병원에서 실시한 임상시험 모집에 신청한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 세명대학교 충주 한방병원 임상시험심의위원회에서 심의하여 승인(IRB NO.1605-04)된 후 시행하였다.

본 연구의 임상시험 대상자 수를 산출하기 위해 고연 인삼연구센터 연구실에서 보유한 일반인의 AST 자료중 25 IU/L 이상인 사람들의 평균치인 32.7을 참고자료로 가정하여, 평균치의 10% 감소를 효과적인 감소치로 볼 수 있으므로 치료군과 대조군 간의 평균 차이는 3.27로 가정하고, 일반인의 자료를 근거로 표준편차는 4.0으로 가정하였다. 이에 유의수준 5%, 검정력 80%로 가정하여 $Z_{1-\alpha/2}$=1.96(양측검정), $Z_{1-\beta}$=0.845, D_t-Dc=3.27, σ=4.0을 아래 공식에 대입해 구한 N 값에 중도탈락률을 10%, 순응도를 90% 고려해보면 각 군의 피험자 수는 30명으로 총 60명을 선정하였다.

$$N=\frac{2(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2\sigma^2}{(D_t-D_C)^2}=\frac{2(1.96+0.845)^2 4.0^2}{3.27^2}=23.55$$

2) 선정기준

만 19세 이상 만 70세 미만의 건강한 성인 남녀를 대상으로, 2주 이상 AST 수치가 25 IU/L 이상이고, 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 들은 후 자의로 참여를 결정하고 동의서에 서명한 자를 대상으로 하였다.

3) 제외기준

다음의 기준에 해당하는 대상은 기준에서 제외하였다.

(1) 인삼류나 천연물에 과민증 또는 그 병력이 있는 대상자
(2) 3개월 이내 간 기능 관련 약물, 건강기능식품을 복용 중인 대상자
(3) 간염보유자, 급성간염환자 및 간경변증의 징후가 인정되거나 지방간으로 진단되어 약물 등 치료중인 대상자
(4) 황달, 담석 등 담도계 질환자 또는 심한 간 기능 장애(ALT, AST 중 정상 상한치의 3배 이상)이거나 특정 질환, 약물, 간염 및 간경화에 의한 간기능 장애 대상자
(5) 조절되지 않는 고혈압(sitSBP 〉 140 mmHg 또는 sitDBP 〉 90 mmHg)이거나 조절되지 않는 당뇨(HbA1c ≥ 9%) 환자
(6) 스크리닝 1년 이내에 임상적으로 유의한 신경계 질환(뇌졸중 등). 심혈관 질환(허혈성 심질환 및 심부전 등의 심장질환, 항응고제 복용 및 혈소판 또는 혈액응고인자 이상 등의 혈액학적 이상), 호흡기 질환(만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 폐결핵 등의 감염성 폐질환 등)의 병력이 있는 자
(7) 스크리닝 6개월 이내의 위장관의 출혈이 있거나 소화성 궤양, 염증성 장질환(크론병 또는 궤양성 장염 등)의 병력이 있는 자
(8) 주요 위장관 수술의 병력이 있는 자(충수절제술을 제외한 위절제, 위장관 우회술 또는 문합술 등)
(9) 스크리닝 5년 내 암 진단 및 치료 받은 적이 있거나 치료 중인 대상자
(10) 울혈성 신부전 및 심한 신기능 장애(serum creatinine 〉 2.0 mg/dL)가 있는 대상자
(11) 신경 또는 정신학적으로 중요한 병력이 있거나 현재 질환을 앓고 있는 대상자(우울증, 정신분열증, 간질, 약물중독, 거식증, 이상식욕항진 등)
(12) 인체적용시험 중 결과에 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 약물(해열진통제 및 비스테로이드성 소염진통제, 항결핵제, 항생제나 항전간제)을 지속적으로 복용해야 하는 자
(13) 최근 4주 이내에 경구용 스테로이드, 호르몬제, 또는 식품의 흡수, 대사, 배설에 영향을 주는 약물이나 간 기능에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경험이 있거나 기타 임상시험에 참여한 경험이 있는 대상자
(14) 임신부, 수유부 및 가임영성으로 참여기간 동안 임신 및 수유의 계획이 있는 대상자
(15) 연구자 소견으로 볼 때, 시험의 준수사항을 따를 수 없다고 판단되거나 기타 의사가 부적합하다고 판단되는 대상자

4) 중도탈락 기준

임상시험 기간 동안 대상자에게 이상반응이 발생하여 시험 중단을 요구하거나 인체적용시험용 식품 복용을 거부, 동의 철회 등의 이유로 중단하는 경우는 조기 종료 처리하였으며, 시험자에 의해 중도탈락하는 기준은 다음과 같다

(1) 선장/제외기준에 적합하지 않은 경우
(2) 갑작스런 사고로 인하여 시험을 계속할 수 없는 경우
(3) 대상자의 안전성에 문제를 일으킬 수 있다고 담당의사가 판단한 경우
(4) 과도한 예측 이상반응 증상, 사망을 포함한 중대한 이상반응의 경우
(5) 계획된 방문일에 방문하지 않아 안전성 및 기능성 평가를 하지 못하는 경우
(6) 병용 금지된 약물의 투약 등 시험계획서 위반의 경우
(7) 인체적용시험용 식품을 용법 용량대로 복용하지 않아 인체적용시험을 진행할 수 없다고 판단될 경우
(8) 시험 전 평가에서 발견하지 못한 증상이나 질환이 확인 된 경우
(9) 대상자의 증상 악화로 더 이상 인체적용시험을 진행할 수 없다고 판단될 경우
(10) 기타 인체적용시험담당자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우

5) 병용금기약물 및 식품

다음 약물의 사용은 시험제품의 안전성 또는 기능성의 평가를 방해할 수 있다. 따라서, 이러한 약물은 인체적용시험 종료 시까지 금지하였으며, 다음 약물을 복용하는 대상자는 임상시험에서 제외하였고, 인체적용시험 기간 중 복용 시 임상시험을 중단하였다. 임상시험제품 복용 2주 전에 간기능에 영향을 미칠 수 있는 약물 복용을 끊은 경우 인체적용시험에 참여할 수 있도록 하였다.

(1) 마약성 및 비마약성 소염, 진통제 : 단, aspirin은 1일 최대 투여량 300 mg까지 허용, 또는 일과성 치료를 목적으로 한 소염, 진통제는 7일 이내의 간헐적 투여가 가능하나 시험 방문 전 3일 내의 투여는 금지
(2) 경구 및 주사제를 포함한 스테로이드제제
(3) 간 건강에 도움을 주는 건강기능식품 : 밀크씨슬추출물, 표고버섯균사체추출물, 표고버섯균사체, 도라지추출물, 강황추출물, 브로콜리스프라우트분말, 유산균발효다시마추출물, 복분자추출분말, 발효울금, 헛개나무과병추출물 성분을 포함한 간 기능 개선 건강기능식품 및 제품
(4) 호르몬제제 : 성장호르몬제제, 테스토스테론, 호르몬 대체요법, 에스트로겐, 프로게스테론 제제, 갑상선호르몬 제제 등. 단, 연구자 판단에 따라 인체적용시험 참여 이전 3개월 전부터 안정된 용량으로 복용하고 있으며, 인체적용시험 동안 용량 및 용법이 변경될 가능성이 없는 경우는 허용
(5) Antineoplasitc 제제
(6) 항우울제, 향정신성 의약품
(7) 기타 간 기능 개선, 지방간 개선, 간보호 등을 목적으로 하는 약물, 한방치료(침, 부항, 뜸) 등
(8) 이외의 연구자 판단에 따른 약물의 흡수, 대사 또는 배설에 영향을 줄 수 있는 약물

2. 시험약물

시험제품(GSO)은 인삼종자를 거피하고 10분간 로스팅하고 압출하여 인삼종자오일을 얻어 여기에 갈색의 타원형 연질캅셀을 제조하였다. 함량은 750 mg/연질캅셀이다(Table 1). 대조제품은 시험제품에 사용된 것과 동일한 형태의 갈색 타원형 연질캅셀에 시험약의 인삼종자오일과 동일한 무게의 옥수수유를 충전하였으며, 용법 및 용량은 동일하게 하였다.

총 12주 동안 1일 2회 아침, 저녁 식사 직전 연질캅셀 2개씩, 하루 총 4개의 연질캅셀씩 복용하도록 하였다. 가급적 식사 직전에 섭취하도록 하였다.

Table 1. The Composition of GSO

	%	750 mg
Ginseng seed oil	66.7	500
Pigskin gelatin	26.5	199
Glycerin	3.33	25
D-Sorbitol	3.33	25
Cochineal extract	0.07	0.5
Caramel color	0.07	0.5

3. 무작위배정 및 이중맹검 과정

무작위 배정 코드는 의뢰사의 업무를 위임 받은 무작위 배정 코드 생성 담당자가 생성하였다. 시험군과 대조군의 비율은 1:1이며, Permuted Block Randomization 방식을 적용, SAS Proc Plan을 이용하여 무작위 배정 코드를 생성하였다. 스크리닝 후 대상자가 본 임상시험에 적합하다고 확인되면 확률에 의거한 무작위 배정 방법으로 각 군에 배정하였다. 두 군 중의 한 군에 방문일(Day 0) 순서대로 낮은 번호부터 할당되었다. 즉, 인체적용시험에 참여하는 순서대로 무작위 배정표에 따라 배정번호를 부여하여 시험군 또는 대조군에 배정되도록 하며, 무작위 배정 계획에 의해 대상자에게 사용할 제품은 관리약사가 대상자에게 부여한 코드대로 인체적용시험 제품을 제공하여 처방하였다.

시험진행 중에는 연구자와 대상자 모두 각 대상자가 어느 군에 배정되어 있는지 알지 못하며, 의학적 긴급 상황이 발생하기 전까지는 이중맹검을 해제하지 않고, 배정된 군의 비밀을 유지하였다.

4. 검사 과정

관찰 및 검사는 인구학적 조사, 신체검사(키, 몸무게), 활력징후(혈압, 맥박수, 체온), 병력 및 병용약물 조사, 이학적 검사, 생활습관(흡연, 음주, 식사, 운동습관), 임신여부 검사(HCG 검사), 실험실적 검사를 실시하였다. 특히 음주습관은 비음주자와 음주자로 구분하였는데, 음주자 중에서도 매주 소주 360ml 1/2병을 초과하여 마시는 경우는 과음하는 자, 그 이하로 마시는 경우는 보통으로 음주하는 자로 세분화하였다.

실험실적 검사는 혈액검사(red blood cell(RBC), white blood cell(WBC), Hemoglobin, Hematocrit, Platelets, total bilirubin, alkaline phosphatase(ALP), total Protein, albumin, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), gamma glutamyl transpeptidase (γ-GTP), BUN, creatinine, glucose, uric acid, total cholesterol, triglyceride(TG), high-density lipoprotein-cholesterol(HDL), low-density lipoprotein-cholesterol(LDL), 소변검사(pH, RBC, WBC, Protein, Glucose, Specific gravity), 당뇨검사(HbA1c, visit 1 또는 visit 2에만 시행함)를 검사하였다.

인구학적 조사 및 병력 조사는 첫 번째 방문시에만, 신체검사는 첫 번째, 네 번째 방문시, 활력징후는 매 방문마다, 이학적 검사는 첫 번째 방문과 네 번째 방문과 follow up 방문시, 생활습관조사는 두 번째, 네 번째 방문시, 실험실적 검사, 임신여부검사 및 병용약물은 매 방문마다 조사하였다.

첫 번째 방문의 실험실적 검사는 ALT, AST 항목만 수행가능 하도록 하였으며, 2주 후 두 번째 방문에서는 실험실적 검사를 모두 시행하여 적합성 평가 확인 후 무작위배정을 받았다. 무작위배정이 완료된 후 임상시험대상 번호에 해당하는 인체적용시험용 식품을 1주 여유분을 추가하여 7주 분씩 처방 받고 6주 동안 복용하도록 하였다. 6주 후 다시 방문하여 다시 7주 분의 약물을 추가로 처방 받았다. 이와 같은 방법으로 총 12주간 약물을 복용한 후 식품의 복용이 종료되는 시점에서 재방문을 하고, 식품 최종 복용 후 혹은 조기 종료 후 비정상적인 임상실험실 결과, 계속되는 이상반응, 추적 관찰이 필요하다고 여겨지는 항목은 추적관찰을 위해 4주 이내 다시 방문하도록 하였다.

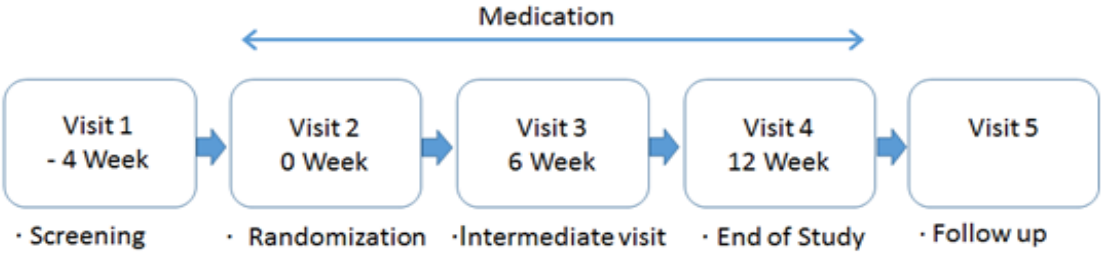

Fig. 1. Experimental design

5. 평가변수

유효성 평가를 위해 복용 전, 복용 중(6주) 그리고 최종 복용 후(12주)에 측정한 AST, ALT, γ-GTP, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol 항목을 평가변수로 삼았다. 과음하는 자를 제외한 유효성 평가에서는 복용 전과 최종 복용 후(12주)에 측정한 유효성 평가변수를 사용하였다. 안전성 평가를 위해 인체적용시험제품 복용 전, 복용 중(6주) 그리고 최종 복용(12주)에 측정한 이상반응, 실험실적 검사 결과, 활력징후 결과를 평가변수로 사용하였다.

6. 통계분석

수집된 자료는 데이터 코딩을 거쳐 SPSS ver.21.0 또는 SAS ver. 9.4 통계 패키지 프로그램을 사용하였다. 대상자의 일반적 특성 및 유효성에 대한 통계적 분석은 PP(per-protocol analysis) 분석으로 하였고 안전성에 대한 통계적 분석은 ITT(intention to treat analysis) 분석으로 하였다. 그리고 유효성에 대한 통계적 분석을 할 때 과음하는 자를 제외한 subgroup analysis를 추가적으로 시행하였다.

대상자의 일반적 특성 비교에서 두 군간 차이 비교는 independent t-test 또는 chi-square test로 검정했고, 유효성 평가 비교에서 두 군 간 차이에 대한 통계적 유의성은 independent t-test, 각 군내 치료 전후 변화에 대한 통계적 유의성은 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test를 이용해 검정하였다. 안전성 평가에서 중도탈락의 원인이 된 이상반응과 인체적용시험용 식품과 관련 있는 이상반응은 Chi-square test 또는 Fisher's exact test, 활력징후 및 실험실적 결과에 대해 군 간 차이 비교는 independent t-test 또는 Mann-Whitney test, 군내 변화는 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test를 이용하여 유의성을 검정하였다. 소변검사는 정상, 비정상 변화에 대한 군 간의 차이 비교는 Fisher's exact test로 검정하였다.

결 과

1. 대상자의 일반적 특성

총 167명의 임상시험대상자가 본 연구에 참여하였으나, 103명의 임상시험대상자가 선정기준에 부적합하거나 동의철회를 이유로 연구에서 제외되었고, 64명의 임상시험대상자가 시험군과 대조군에 각각 33명, 31명씩 무작위 배정되었다. 연구 진행 도중 시험군에서는 인체적용식품 미적용 1명 외에 동의철회나 수술, 두통 등의 이상반응, 간기능 약물 복용 등의 이유로 6명의 대상자가 중도탈락되어, 총 26명의 임상시험 대상자가 완료하였다. 대조군에서는 타병원 입원이나 기타 이상반응의 이유로 중도탈락되어 총 27명이 완료하였다(Figure 2).

임상시험을 완료한 치료군 26명과 대조군 27명의 일반적 특성은 다음과 같으며 모든 항목에서 각 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

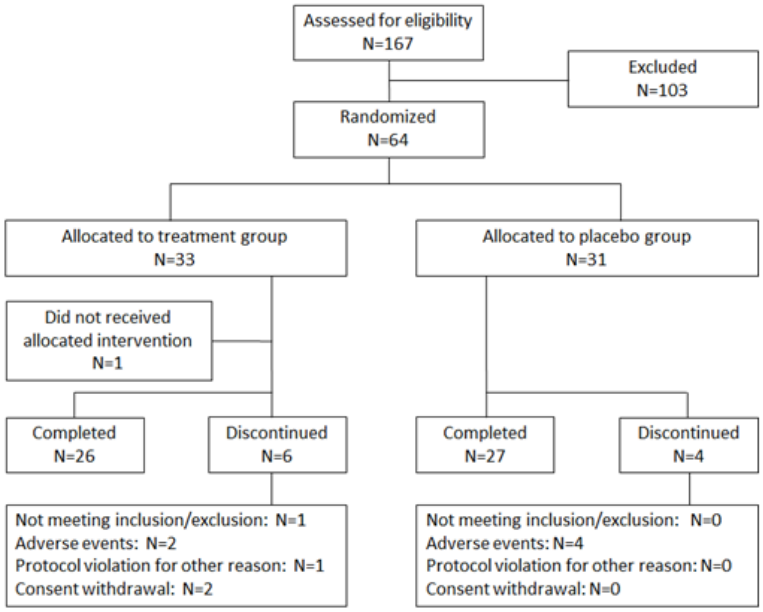

Fig. 2. Disposition of subjects, enrolled in the study

Table 2. Characteristics of the Subjects

Characteristics	Treatment(N=26) n(%) or Mean±SD	Control(N=27) n(%) or Mean±SD	p*
Age(year)	50.73±9.489	51.67±8.440	0.564
Gender			
Male	15(57.7)	13(48.1)	0.487
Female	11(42.3)	14(51.9)	
Height(cm)	165.731±10.7240	161.593±9.9817	0.442
Body weight(kg)	74.173±13.1612	69.607±12.7435	0.944
Smoking status			
Never	17(65.4)	18(66.7)	0.634
Past	4(15.4)	6(22.2)	
Current	5(19.2)	3(11.1)	
Alcohol intake			
Never or past	12(46.2)	16(59.3)	0.628
Moderate	8(30.8)	6(22.2)	
Excessive	6(23.1)	5(18.5)	
Meal			
Regular	25(96.2)	24(88.9)	0.317
Irregular	1(3.8)	3(11.1)	
Exercise			
Never	7(26.9)	6(22.2)	0.604
Irregular	9(34.6)	13(48.1)	
Regular	10(38.5)	8(29.6)	

Treatment : group taking GSO, Control : group taking placebo, N : number
*p: p-value between groups by independent t-test or chi-square test

2. 유효성 평가

유효성 평가에 대한 혈액검사는 총 53명의 임상시험 완료 대상자 결과가 분석에 포함되었다(Table 3).

AST 수치는 시험군에서는 투약 전 33.88±5.750에서 6주 후 32.500±8.3391로 감소, 12주 후 36.885±21.8711로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 31.41±5.970에서 6주 후 28.889±7.4902로 유의하게 감소(p=0.02), 12주 후 29.222±8.0734로 감소하였다.

ALT 수치는 시험군에서는 투약 전 38.885±17.1891에서 6주 후 35.538±19.5576로 감소, 12주 후 42.077±28.0170

Table 3. Change of Lab

		Treatment(N=26)		Control(N=27)		p†
		Mean±SD	p*	Mean±SD	p*	
AST (IU/L)	Baseline	33.88±5.750		31.41±5.970		0.130
	6weeks	32.500±8.3391	0.263	28.889±7.4902	0.020	0.103
	12weeks	36.885±21.8711	0.746	29.222±8.0734	0.071	0.094
ALT (IU/L)	Baseline	38.885±17.1891		34.074±11.2760		0.232
	6weeks	35.538±19.5576	0.179	35.222±15.6262	0.942	0.948
	12weeks	42.077±28.0170	0.989	31.407±12.8998	0.140	0.079
γ-GTP (IU/L)	Baseline	55.423±49.6823		48.704±48.2739		0.620
	6weeks	48.731±41.0410	0.017	47.370±51.9824	0.439	0.916
	12weeks	49.038±44.0958	0.012	43.111±42.5869	0.002	0.621
TG (mg/dL)	Baseline	178.654±110.7025		179.074±146.9262		0.991
	6weeks	197.692±132.2751	0.211	166.889±153.9076	0.210	0.439
	12weeks	193.192±152.8105	0.657	182.148±190.5243	0.943	0.817
t.Chol (mg/dL)	Baseline	192.077±33.5296		199.111±35.1342		0.460
	6weeks	202.385±32.9740	0.042	211.000±33.6109	0.034	0.351
	12weeks	207.462±38.7889	0.005	207.296±33.1045	0.100	0.987
HDL (mg/dL)	Baseline	49.154±11.2452		50.778±13.9127		0.643
	6weeks	49.885±11.6218	0.647	53.481±13.4718	0.173	0.304
	12weeks	47.308±12.6262	0.567	53.148±14.0239	0.095	0.118
LDL (mg/dL)	Baseline	116.450±40.6234		134.955±35.6671		0.124
	6weeks	124.254±36.8828	0.369	133.562±33.6150	0.573	0.346
	12weeks	124.654±39.2621	0.795	121.077±27.4079	0.024	0.705

Treatment: group taking GSO, Control: group taking placebo, N: number
AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl transpeptidase, TG: triglyceride, t.Chol: total cholesterol, HDL: high-density lipoprotein-cholesterol, LDL: low-density lipoprotein-cholesterol
*p: p-value for baseline vs post(6weeks, 12weeks) by paired t-test or Wilcoxon's signed rank test
†p: p-value between groups by independent t-test

로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 34.074±11.2760에서 6주후 35.222±15.6262로 증가, 12주 후 31.407±12.8998로 감소하였다. 각 군 모두 유의한 변화는 없었다.

γ-GTP 수치는 시험군에서는 투약 전 55.423±49.6823에서 6주 후 48.731±41.0410, 12주 후 49.038±44.0958로 유의하게 감소하였고(p=0.17, p=0.12), 대조군에서는 투약 전 48.704±48.2739에서 6주 후 47.370±51.9824로 감소, 12주 후 43.111±42.5869로 유의하게 감소하였다(p=0.002).

Triglyceride 수치는 시험군에서는 투약 전 178.654±110.7025에서 6주 후 197.692±132.2751, 12주 후 193.192±152.8105로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 179.074±146.9262에서 6주 후 166.889±153.9076로 감소, 12주 후 182.148±190.5243로 증가하였다. 각 군 모두 유의한 변화는 없었다.

Total cholesterol 수치는 시험군에서는 투약 전 192.077±33.5296에서 6주 후 202.385±32.9740로 유의하게 증가(p=0.042), 12주 후 207.462±38.7889로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 199.111±35.1342에서 6주 후 211.000±33.6109로 유의하게 증가(p=0.034), 12주 후 207.296±33.1045로 증가하였다.

HDL-cholesterol 수치는 시험군에서는 투약 전 49.154±11.2452에서 6주 후 49.885±11.6218로 증가, 12주 후 47.308±12.6262로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 50.778±13.9127에서 6주 후 53.481±13.4718, 12주 후 53.148±14.0239로 증가하였다. 각 군 모두 유의한 변화는 없었다.

LDL-cholesterol 수치는 시험군에서는 투약 전 116.450±40.6234에서 6주 후 124.254±36.8828, 12주 후 124.654±39.2621로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 134.955±35.6671에서 6주 후 133.562±33.6150, 12주 후 121.077±27.4079로 유의하게 감소하였다(p=0.024).

평가변수 항목별로 군 내 통계적으로 유의하다고 언급한 시점 외에는 유의한 변화는 없었으며, 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험을 완료한 대상자 중에서 평소 매주 소주 360ml 1/2병을 초과하여 마신다고 답한 과음하는 자인 시험군 6명, 대조군 5명을 제외한 비음주자와 보통으로 음주한다고 답한 대상자만 별도로 복용전과 12주 후 변화를 분석하였다(Table 4).

AST 수치는 시험군에서는 투약 전 32.85±5.650에서 12주 후 32.350±10.7178로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 30.59±5.152에서 12주 후 27.864±7.1200로 유의하게 감소하였다(p=0.041).

ALT 수치는 시험군에서는 투약 전 36.900±16.7329에서 12주 후 35.450±15.0909로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 32.636±10.7062에서 12주 후 29.545±12.1370로 감소하였다.

γ-GTP 수치는 시험군에서는 투약 전 37.000±16.9923에서 12주 후 33.100±14.8391로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 33.091±19.2920에서 12주 후 30.545±24.2600로 유의하게 감소하였다(p=0.009).

Triglyceride 수치는 시험군에서는 투약 전 167.000±120.1411에서 12주 후 157.450±130.4097로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 148.045±102.3204에서 12주 후 135.727±56.0715로 감소하였다.

Total cholesterol 수치는 시험군에서는 투약 전 195.550±32.2775에서 12주 후 207.550±40.8688로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 196.818±37.7456에서 12주 후 202.318±32.7143로 증가하였다.

HDL-cholesterol 수치는 투약 전 49.100±11.6750에서 12주 후 48.650±3.2159로 감소하였고, 대조군에서는 투약 전 51.000±13.3880에서 12주 후 53.955±13.6538로 증가하였다.

LDL-cholesterol 수치는 투약 전 120.786±37.4005에서 12주 후 124.143±34.2634로 증가하였고, 대조군에서는 투약 전 139.824±38.4939에서 12주 후 127.941±29.7373로 유의하게 감소하였다(p=0.042).

평가변수 항목별로 각 군 내 통계적으로 유의하다고 언급한 시점 외에는 유의한 변화는 없었으며, 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

종합하여 보면, 시험군에서 음주습관과 상관없이 임상시험을 완료한 대상자 전체를 분석했을 때는 12주후 AST, ALT, Triglyceride 수치가 증가하였으나 과음하는 자를 제외한 시험군에서는 각각 감소하였으며 통계적으로 유의하게 나타나지 않았다.

Table 4. Change of Lab in the Subject Except for People with Excessive Drinking

		Treatment(N=20)		Control(N=22)		p†
		Mean±SD	p*	Mean±SD	p*	
AST (IU/L)	Baseline	32.85±5.650		30.59±5.152		0.183
	12weeks	32.350±10.7178	0.812	27.864±7.1200	0.041	0.115
ALT (IU/L)	Baseline	36.900±16.7329		32.636±10.7062		0.327
	12weeks	35.450±15.0909	0.481	29.545±12.1370	0.121	0.168
γ-GTP (IU/L)	Baseline	37.000±16.9923		33.091±19.2920		0.492
	12weeks	33.100±14.8391	0.111	30.545±24.2600	0.009	0.686
TG (mg/dL)	Baseline	167.000±120.1411		148.045±102.3204		0.584
	12weeks	157.450±130.4097	0.471	135.727±56.0715	0.987	0.480
t.Chol (mg/dL)	Baseline	195.550±32.2775		196.818±37.7456		0.908
	12weeks	207.550±40.8688	0.116	202.318±32.7143	0.317	0.648
HDL (mg/dL)	Baseline	49.100±11.6750		51.000±13.3880		0.628
	12weeks	48.650±3.2159	0.784	53.955±13.6538	0.077	0.209
LDL (mg/dL)	Baseline	120.786±37.4005		139.824±38.4939		0.176
	12weeks	124.143±34.2634	0.889	127.941±29.7373	0.042	0.474

Treatment: group taking GSO, Control: group taking placebo, N: number
AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl transpeptidase, TG: triglyceride, t.Chol: total cholesterol, HDL: high-density lipoprotein-cholesterol, LDL: low-density lipoprotein-cholesterol
*p: p-value for baseline vs post(12weeks) by paired t-test or Wilcoxon's signed rank test
†p: p-value between groups by independent t-test

3. 안전성 평가

안전성은 무작위배정 후 인체적용식품을 처방 받아 1회 이상 복용한 총 63명의 대상자에 대하여 평가하였다. 시험군 중 처방 받지 않은 1명을 제외하여 시험군 32명, 대조군 31명을 분석 대상으로 하였다.

1) 이상반응

인체적용식품 복용 후 발생한 이상반응은 시험군에서 8명의 대상자에게 총 10건이 발생하였고, 대조군에서 7명의 대상자에게 총 9건이 발생하였다.

약물이상반응은 복부 불편감, 두통, 근육통으로 시험군에서 2명의 대상자에게 총 2건이 발생하였고, 대조군에서 2명의 대상자에게 총 3건이 발생하였다.

예상하지 못한 약물이상반응은 시험군에서 2명의 대상자에게 총 2건이 발생하였고, 대조군에서 2명의 대상자에게 총 2건이 발생하였다. 이러한 이상약물반응 증상들은 경미하였고 복용 중단 후 후유증 없이 회복되었다.

중대한 이상반응은 시험군에 발생하지 않았고, 대조군에서 1명의 대상자에게 총 1건이 발생하였다.

중대한 이상반응으로 보고된 대조군 대상자의 이상반응은 사고로 인한 피부찰과상(화상) 및 발목근육통으로 약물과의 인과관계는 없었다.

중도탈락의 원인이 된 이상반응은 시험군에서만 2명의 대상자에게 총 2건이 발생하였고, 대조군에서 3명의 대상자에게 총 3건이 발생하였다.

군 간 비교에 있어 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 항목은 없었다(Table 5).

2) 활력징후

활력징후 항목 중 시험군에서 체온이 증가하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0442). 이 외에 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 활력징후 항목은 없었다(Table 6).

Table 5. Comparisons of Adverse Event Between Treatment Group and Control Group

	Treatment(N=32)		Control(N=31)		p‡
	n*(%)	n†	n*(%)	n†	
Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)	8(25.00)	10	7(22.58)	9	0.8217
Adverse drug reaction(ADR)	2(6.25)	2	2(6.45)	3	1.0000
Unexpected adverse drug reaction(UADR)	2(6.25)	2	2(6.45)	2	1.0000
Serious adverse event(SAE)	0(0.00)	0	1(3.23)	1	0.4921
Adverse event influencing participant dropout	2(6.25)	2	3(9.68)	3	0.6719

Treatment : group taking GSO, Control : group taking placebo, N : number
*n: number of subjects, †n: number of events
‡p: p-value between groups by chi-square test or Fisher's exact test

Table 6. Vital Sign

Vital sign		Treatment (N=32)		Control (N=31)		p†
		Mean±SD	p*	Mean±SD	p*	
SBP (mmHg)	Baseline	126.09±13.72		122.39±11.80		0.2183
	Final visit	124.14±14.02	0.0993	123.79±11.15	0.4465	1.0000
DBP (mmHg)	Baseline	80.16±7.67		79.68±7.52		0.8532
	Final visit	78.62±7.89	0.2668	80.34±7.78	0.8145	0.4184
Pulse (beats/min)	Baseline	71.84±9.78		73.45±11.16		0.5450
	Final visit	69.28±7.38	0.2026	70.38±8.65	0.0600	0.6032
BT(℃)	Baseline	36.44±0.14		36.51±0.19		0.2313
	Final visit	36.55±0.23	0.0442	36.49±0.18	0.4103	0.1584

Treatment: group taking GSO, Control: group taking placebo, N: number
SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, BT: body temperature
*p: p-value for baseline vs final visit by paired t-test or Wilcoxon's signed rank test
†p: p-value between groups by independent t-test or Mann-Whitney test

3) 혈액학 검사

혈핵학 검사에서 대조군 내에서 RBC, Hemoglobin, Hematocrit 수치 변화가 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0309, p=0.0205, p=0.0385). 이 외에 각 군 내 및 군 간 비교에 있어 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 혈액학 검사 항목은 없었다(Table 7).

4) 혈액화학 검사

혈액화학 검사에서는 인체적용시험용 식품 복용 전 두 군간 비교에서 AST, Creatinine, LDL-cholesterol 수치가 통계적으로 유의한 차이가 있었고 (p=0.0326, p=0.0496, p=0.0277), 복용 후 두 군 간 비교에서 AST가 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p=0.0411). 시험군 내 비교에서 γ-GTP, uric acid, total cholesterol 수치 변화가 통계적으로 유의한 차이가 있었고(p=0.0065, p=0.0160, p=0.0019), 대조군 내 비교에서 ALP, γ-GTP, Creatinine, LDL-cholesterol 수치 변화가 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0109, p=0.0052, p=0.0148, p=0.0136, p=0.0338). 이 외에 각 군 내 및 군 간 비교에 있어 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 혈액화학 항목은 없었다(Table 8).

Table 7. Hematology

Hematology		Treatment (N=32)		Control (N=31)		p†
		Mean±SD	p*	Mean±SD	p*	
WBC (10^3/㎕)	Baseline	5.96±1.43		6.00±1.56		0.9233
	Final visit	5.98±1.79	0.8933	6.33±1.70	0.1803	0.3417
RBC (10^6/㎕)	Baseline	4.35±0.29		4.49±0.37		0.1021
	Final visit	4.39±0.35	0.7236	4.36±0.40	0.0309	0.7765
Hgb (mg/dL)	Baseline	13.78±1.49		14.22±1.38		0.3391
	Final visit	13.97±1.47	0.9808	13.86±1.54	0.0205	0.9935
Hct (%)	Baseline	39.45±3.49		40.74±3.33		0.1393
	Final visit	39.86±3.51	0.9727	39.78±3.73	0.0385	0.9385
Platelets (10^3/㎕)	Baseline	241.25±48.35		236.19±53.47		0.6950
	Final visit	229.71±49.21	0.3534	239.07±56.29	0.7242	0.4708

Treatment: group taking GSO, Control: group taking placebo, N: number
RBC: red blood cell, WBC: white blood cell, Hgb: Hemoglobine, Hct: Hematocrit
*p: p-value for baseline vs final visit by paired t-test or Wilcoxon's signed rank test
†p: p-value between groups by independent t-test or Mann-Whitney test

Table 8. Blood Chemistry

Blood chemistry		Treatment (N=32)		Control (N=31)		p†
		Mean±SD	p*	Mean±SD	p*	
ALP (IU/L)	Baseline	74.44±25.17		71.71±16.26		0.6104
	Final visit	81.00±23.53	0.0665	79.04±18.44	0.0109	0.7294
T.Bili (mg/dL)	Baseline	0.23±0.12		0.22±0.11		0.7350
	Final visit	0.22±0.10	0.5449	0.23±0.09	0.3060	0.5849
Total protein (mg/dL)	Baseline	7.53±0.34		7.49±0.39		0.6584
	Final visit	7.60±0.37	0.7057	7.5±0.34	0.9179	0.2814
Albumin (g/dL)	Baseline	4.61±0.25		4.65±0.25		0.5737
	Final visit	4.70±0.23	0.2858	4.69±0.22	0.6329	0.8596
AST (IU/L)	Baseline	34.69±6.14		31.55±6.03		0.0326
	Final visit	38.57±21.95	0.7432	29.46±8.03	0.1696	0.0411
ALT (IU/L)	Baseline	38.66±16.55		34.90±11.27		0.2961
	Final visit	42.71±27.11	0.6376	32.00±13.04	0.2923	0.0794
γ-GTP (IU/L)	Baseline	53.09±46.84		50.94±48.77		0.6401
	Final visit	48.39±42.69	0.0065	43.79±41.94	0.0052	0.3458
BUN (mg/dL)	Baseline	16.22±3.70		14.97±3.72		0.2064
	Final visit	15.68±3.58	0.3994	13.93±3.30	0.1235	0.0625
Creatinine (mg/dL)	Baseline	1.00±0.21		0.90±0.19		0.0496
	Final visit	1.04±0.19	0.3835	1.00±0.20	0.0148	0.5420
Glucose (mg/dL)	Baseline	99.47±19.02		101.74±21.81		0.8365
	Final visit	97.71±29.41	0.0857	93.21±21.01	0.0785	0.7805
Uric acid (mg/dL)	Baseline	5.14±1.55		5.03±1.91		0.5869
	Final visit	5.59±1.42	0.0160	5.01±1.80	0.8401	0.1881
TG (mg/dL)	Baseline	171.09±101.72		180.52±147.93		0.6255
	Final visit	192.00±147.56	0.6571	181.50±186.99	0.7393	0.6820
t.Chol (mg/dL)	Baseline	189.63±32.82		203.68±35.69		0.0605
	Final visit	206.04±39.05	0.0019	208.29±32.90	0.0769	0.8165
LDL (mg/dL)	Baseline	116.00±38.39		140.20±36.95		0.0277
	Final visit	123.82±38.56	0.5640	122.48±27.85	0.0136	0.8835
HDL (mg/dL)	Baseline	49.63±11.07		50.55±13.81		0.7703
	Final visit	48.07±13.40	0.9311	53.96±15.89	0.0338	0.1813

Treatment : group taking GSO, Control : group taking placebo, N : number
AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase, γ-GTP: gamma glutamyl transpeptidase, ALP: alkaline phosphatase, TG: triglyceride, t.Chol : total cholesterol, HDL: high-density lipoprotein-cholesterol, LDL: low-density lipoprotein-cholesterol
*p: p-value for baseline vs final visit by paired t-test or Wilcoxon's signed rank test
†p: p-value between groups by independent t-test or Mann-Whitney test

Table 9. Comparative Analysis of Normal and Abnormal Urinalysis

Baseline \ Final visit		Treatment (N=27)		Control (N=27)		p*
		Normal n(%)	Abnormal n(%)	Normal n(%)	Abnormal n(%)	
pH	Normal	27(100.0)	0(0.00)	27(100.0)	0(0.00)	
	Anormal	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
RBC	Normal	19(70.37)	2(7.41)	23(85.19)	0(0.00)	0.4889
	Anormal	4(14.81)	2(7.41)	2(7.41)	2(7.41)	
WBC	Normal	25(92.59)	1(3.70)	20(74.07)	3(11.11)	0.3507
	Anormal	0(0.00)	1(3.70)	3(11.11)	1(3.70)	
Protein	Normal	27(100.0)	0(0.00)	26(96.30)	0(0.00)	
	Anormal	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)	0(0.00)	
Glucose	Normal	26(96.30)	1(3.70)	26(96.30)	1(3.70)	1.0000
	Anormal	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
Specific gravity	Normal	26(96.30)	0(0.00)	27(100.0)	0(0.00)	
	Anormal	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	

Treatment: group taking GSO, Control: group taking placebo, N: number
RBC: red blood cell, WBC: white blood cell
*p: p-value between groups by Fisher's exact test

5) 소변 검사

시험군 32명, 대조군 31명 중에서 마지막 방문에서 소변검사를 거부한 대상자를 제외한 시험군 27명, 대조군 27명을 분석 대상으로 하였다. 인체적용시험용 식품 복용 전후의 소변 검사의 정상과 비정상 분석결과 군 간 비교에 있어 통계적으로 유의한 차이가 관찰된 항목은 없었다(Table 9).

고 찰

현대사회에 이르러 물질문명이 발달하면서 생활수준이 향상되고 의학기술이 발달되었지만, 서구화된 식습관과 과식, 운동부족, 알코올 남용 등의 잘못된 생활습관과 정신적 스트레스로 인해 간기능이 손상되거나 심한 경우에는 간질환으로 진행되는 경우가 빈번하게 발생하고 있다[23].지방간 등 간기능의 손상은 음주와 생활습관 등이 복합적으로 작용하여 발생한다[24]. 비만이나 지속적인 음주 등이 교정되지 않고 만성적으로 진행되면 간세포가 섬유화되어 간경변증까지 초래할 수 있으므로[25] 예방적인 측면에서 관리의 중요성이 커지고 있다. 이에 따라 간 손상에 부작용 없이 치료할 수 있는 약재와 더불어 관련 건강기능식품에 대한 수요도 점차 증가하고 있고, 의약품 위주로 쓰여 왔던 한약재의 다양한 활용방안이 모색되고 있다.

인삼(Panax ginseng C.A Mey)은 동북아시아에서 약 2000년 전부터 중요하게 사용되어왔던 약재이다[1]. 五加科에 속한 多年生 草本인 인삼의 根을 건조한 약재로서 大補元氣 固脫生津 安神 등의 효과를 지니고 있으며[26] ≪神農本草經≫에서 五臟을 補하고 元氣를 보충한다고 기록되었다[1].

인삼의 생리활성 성분에는 ginsenosides, polyacetylenes, 인삼단백질, 산성다당체, 페놀성 물질등이 알려져 있다[1].

그 중에서 가장 주요한 활성성분은 인삼 사포닌으로 ginsenoside라고 불린다[27]. 이러한 생리활성성분에 의해 발휘되는 인삼의 효능에 대한 연구도 활발히 진행되어 왔다. 이에 따라 인삼에 대한 수요도 점차 증가하고 있고, 소비자층의 기호 추세에 맞춰 여러 가지 성상의 인삼 단일 제제 또는 생약 복합제제가 개발되고 있다[3]. 그러나 인삼은 다른 약재에 비해 단가가 높은 편이고, 공급에 어려움이 있다는 문제가 존재한다. 인삼 재배가능 면적이 점점 줄어들고 있고 재배 특성상 연작이 불가능하며 세대기간이 4~6년으로 길고 6년을 재배해야 1뿌리당 100~150g의 수삼이 수확되고 있는 실정이기 때문이다[4]. 이에 반해 인삼 열매, 잎, 줄기, 꽃봉오리 등의 인삼 지상부는 대부분 폐기되는 부산물로 여겨져 왔다.

그러나 최근에 인삼 열매나[8] 인삼잎, 꽃, 줄기 등 인삼 지상부에 사포닌을 다량 함유하고 있다는 것이 보고되면서[9,10] 인삼 지상부에 대한 연구도 점차 활발하게 이뤄지고 있다. 현재까지 인삼 지상부에 대한 국내 연구들을 살펴보면 먼저 인삼 잎의 경우, ginsenoside 함량이 인삼 뿌리보다 높으며[10] 인삼 잎의 간보호 효과[16], 인삼잎과 줄기 혼합 추출액의 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방 농도 개선 효과[17], 그리고 항피로 효과[28]가 보고되었다. 인삼 열매의 경우 뿌리에 비해 사포닌이 2배 이상 많이 함유되어 있는데 특히 ginsenoside Re는 뿌리에 비해 30배 이상 많다[12]. 인삼열매 추출물이 glucose에 대한 저항성을 높이고 혈당수치를 낮추는 효과가 있다는 것[29]과 피부 세포 대사 활성화 및 항산화 효과에 대해 보고되었고, 혈류의 흐름 및 피부톤의 개선, 경피성 산소분압의 증가 효과가 있다는 것이 보고되었다[30].

인삼열매와 마찬가지로 인삼 종자에도 ginsenoside Re가 약 1.7% 정도로 높은 함량으로 존재하는데[18,31], ginsenoside Re는 항염, 항당뇨 등의 작용 뿐 아니라 간 손상 보호 작용이 있다고 알려져 있다[16,31]. 인삼 종자에 함유된 지방산 중에서 불포화지방산이 97% 이상 차지하며[18] 그 중 콜레스테롤 저하작용[19,20]이 있다고 알려져 있는 oleic acid, linoleic acid가 고농도로 함유되어 있다[18]. 또한 인삼종자에는 콜레스테롤 흡수를 저해하는 효과가 있는 phytosterol이라는 식물성 스테롤이 0.8~1.0% 함유되어 있다[32]. 인삼종자 오일이 산화적 스트레스를 억제하여 항산화 효과를 나타내고[21] α-amylase와 α-glucosidase 저해활성을 나타내어, 장에서의 당 흡수를 저해하고 식후 혈당 상승을 억제하는 효과가 있음이 보고되었다[33].

인삼종자는 다른 부위와 유사한 생리활성 성분들을 함유하고 있고[21], 다른 부산물에 비해서도 장기간 저장성이 높다는[22] 장점이 있음에도 불구하고 인삼종자에 대한 연구는 상대적으로 부족한 실정이다. 지금까지 밝혀진 인삼 종자의 성분 및 효능을 토대로 볼 때, 간기능 개선 효과가 있는 ginsenoside Re[16,31],콜레스테롤 저하작용이 있는 불포화지방산[19,20] 등이 복합적으로 작용하여 간기능 개선에 효과가 있을 것이라 판단하였다.

현재까지 인삼의 간기능 개선 효과에 대한 연구를 통해 인삼사포닌이 손상된 간세포를 회복시켜 간세포로부터 유리되는 GTP 값을 감소시키고 단백질 및 RNA 합성을 촉진시키며[34], 알코올 대사에 있어서 aldehyde dehydrogenase의 활성을 높여 acetaldehyde의 혈중 농도를 감소시킴으로써 알코올 섭취로 인한 유해한 독성 작용에 예방적 효과가 있다는 것[35] 등이 밝혀졌다. 또한 바이러스 B형 간염환자를 대상으로 한 임상시험 연구에서 인삼이 식욕, 소화상태, 두통, 오심, 구토 등의 자각 증상의 개선효과 및 급성간염의 조기회복 촉진과 만성화 예방에 도움을 준다는 결과가 보고되었다[36]. 이처럼 인삼 뿌리의 간기능 개선 효과에 대한 연구는 보고되고 있으나 인삼부산물에 대한 간기능 개선 효과에 대해서는 인삼 잎의 GOT, GTP 수치 개선 및 간보호 효과를 확인할 수 있었던 동물실험 연구[16] 외에는 찾기 어려웠다. 이에 인삼종자 오일의 간기능 개선효과 및 안전성을 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

본 연구는 만 19세 이상 70세 미만의 건강한 성인 중에서 2주 이상 AST 수치가 25 IU/L 이상인 자를 대상으로 인삼종자오일의 간기능 개선 효과와 안전성을 확인하기 위하여 시행된 단일기관 무작위배정 이중눈가림 위약대조 임상시험이었다. 인삼종자오일군

33명, 대조군 31명으로 무작위 배정되어, 12주간 시행되었다.

유효성 평가는 임상시험을 완료한 참여자를 대상으로 복용시작 6주 후에 중간검사, 12주 후에 종료검사를 시행하여 평가하였다. 복용전과 비교했을 때, AST는 시험군에서 중간검사에서는 감소하였으나 종료검사에서 증가하였고, 대조군에서는 종료검사에서 약간 감소하여 두 군 간의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. ALT는 시험군에서 중간검사에서는 감소하고 종료검사에서는 증가하였으며, 대조군에서는 감소하여 두 군 간의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 AST와 ALT에서 인삼종자오일의 효과는 없는 것으로 나타났다. γ-GTP는 시험군에서 중간검사 및 종료검사에서 유의하게 감소하였으나 대조군에서도 종료검사에서 유의하게 감소하여 인삼종자오일만의 효과로 보기는 어려웠다. Triglyceride와 total cholesterol은 시험군과 대조군 모두 종료검사에서 증가하여 인삼종자오일의 효과는 없는 것으로 나타났다. HDL-cholesterol은 종료검사에서 시험군에서는 약간 감소하고 대조군에서는 약간 증가하여 두 군 간 증감의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. LDL-cholesterol은 종료검사에서 시험군은 약간 증가하고 대조군은 유의하게 감소하여 두 군 간의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 본 연구는 인삼종자오일을 복용한 시험군과 옥수수오일을 복용한 대조군을 비교 평가한 결과, γ-GTP 외에는 인삼종자오일의 간기능 관련 혈액검사 수치의 호전을 관찰할 수 없었다. γ-GTP 수치도 시험군에서뿐만 아니라 대조군에서도 유의하게 감소하여 인삼종자오일만의 효과라고 보기 어려웠다.

한편 시험군에서 AST, ALT의 수치가 중간검사에서 감소했다가 반대로 종료검사에서는 증가한 이유에 대해 추측했을 때, 임상시험식품 복용 외에도 평소 음주량이나 식습관 등이 혈액검사 수치에 영향을 미쳤을 수 있다고 생각하였다. 실제로 매주 소주 360ml 1/2병을 초과하여 마신다고 답한 과음하는 대상자들 중 마지막 방문에서 문진을 하였을 때 임상시험 기간 동안 평소보다 숙취 해소가 더 잘 되는 것 같다는 이유로 음주량이 확연하게 늘었다고 하는 경우가 몇 차례 확인되었다. 이러한 음주와 관련된 문제를 배제하여 유효성을 평가하고자 과음하는 대상자를 제외하여 비음주자거나 보통으로 섭취한다고 답한 대상자만 추려서 분석해보았다.

과음하는 대상자는 시험군과 대조군에서 각각 6명, 5명이었으므로 이들을 제외한 시험군 20명, 대조군 22명을 대상으로 하여 복용 전과 12주 후 종료검사를 분석했다. 복용 전과 비교했을 때 AST는 시험군에서 종료검사에서 감소하였고 통계적으로 유의하지 않았으나, 과음하는 대상자를 포함한 시험군 전체를 대상으로 분석했을 때 AST 가 증가한 것과 차이가 있었다. 그러나 대조군에서는 유의성 있게 감소하여 인삼종자오일의 효과는 나타나지 않았다. ALT는 시험군에서 종료검사에서 감소하였고 통계적으로 유의하지 않았으나, 과음하는 대상자를 포함한 시험군 전체를 대상으로 분석했을 때 ALT가 증가한 것과 차이가 있었다. 그러나 대조군에서도 ALT가 감소하였으므로 ALT에 대한 인삼종자오일의 효과는 나타나지 않았다. γ-GTP는 시험군과 대조군에서 각각 감소하였으나, 시험군에서는 통계적으로 유의하지 않았으므로 인삼종자오일의 우월성을 보여주지 못하였다. Triglyceride는 시험군과 대조군 각각 종료검사에서 감소하였으며 각 군내 변화는 통계적으로 유의하지 않았지만, 과음하는 대상자를 포함한 시험군 전체를 대상으로 분석했을 때 두 군에서 각각 증가한 것과 차이가 있었다. HDL-cholesterol과 LDL-cholesterol 비교에서도 인삼종자오일의 효과는 나타나지 않았다.

이렇듯 과음하는 음주습관이 있는 대상자를 제외하여 유효성을 분석했을 때에도 인삼종자오일의 유의한 효과는 나타나지 않았지만, 음주 관련 요인을 제한하고 분석하였을 때 AST, ALT, Triglycerider 수치가 감소했다는 점을 통해 인삼종자오일이 간 기능을 악화시키지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

안전성 면에서 두통이나 근육통, 복부불편감 등의 이상반응이 시험군에서 2명에게 발생하였다. 약 복용 중단 시 증상이 소실되고 다시 복용하면 증상이 재발하였다고 하여 약물과 관련될 수 있다고 추측하였으나,

대조군에서도 마찬가지 이상반응이 2명에게 발생하여 빈도에 있어서 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 증상은 경미하였으며 후유증 없이 회복되었다. 활력징후나 혈액검사, 소변검사에서 체온, γ-GTP, uric acid, total cholesterol 수치에서 시험군 내에 통계적으로 유의한 차이가 나타났으나 정상범위거나 정상범위에서 크게 벗어나지 않은 범위 내에 있어서 임상적으로 의미 있는 수치 변화는 아니었으며, 복용기간 동안 안전성의 큰 이상은 관찰되지 않았다.

본 연구의 한계점은 우선 대상자들에게 임상시험 기간 동안 운동습관이나 식습관을 평소대로 유지하고 최대한 음주를 자제하도록 권유 하였으나 오히려 음주량이 평소에 비해 더욱 증가했다는 경우들이 있어 음주습관을 잘 통제하지 못했던 점이다. 이로 인해 실제로는 인삼종자오일이 효과가 있음에도 불구하고 유효성이 나타나지 않았을 가능성을 배제할 수 없다. 그리고 대상자들 중에서 임상시험식품 섭취 후 트림을 하면서 인삼 향이 올라오거나, 캅셀을 일부러 씹어서 인삼 향이 나는지 확인 하여 인삼종자오일 캅셀인지 아닌지 짐작하는 경우가 있었다. 시험제품과 대조제품의 형태, 색 및 형상을 동일하게 하여 임상시험 대상자와 연구자에 대한 눈가림을 시도하였지만 눈가림이 완벽하게 이뤄지지 못했다고 볼 수 있다. 연구 대상자들에게 임상시험 진행 중 혹은 완료 후에 설문을 통한 맹검 평가를 시행하지 못한 것이 아쉬운 점이라 할 수 있다. 또한 AST의 정상치 상한이 40 IU/L 정도라는 것[39]을 참고했을 때, 대상자들 중에 AST 수치가 본 연구의 선정기준인 25 IU/L 이상에 해당하지만 정상범위에 있는 경우들이 있어 AST 수치의 감소 효과를 확인하기에는 AST 선정기준 수치가 다소 낮다고 볼 수 있다.

마지막으로, 인삼 종자 내에 함유된 총 사포닌 함량은 0.311-0.456 mg/g으로[18], 외피의 외면에 있는 과육에 비해 상대적으로 사포닌 함량이 낮은 편이고[37,38] 본 연구에서 인삼종자에서 오일을 추출하는 과정에서 본래의 인삼 사포닌 함량에서 더욱 줄어들었을 가능성이 있기 때문에 지금까지 보고된 인삼사포닌의 간기능 개선 효과를 발휘하기에 한계가 있을 수 있다고 생각된다. 실제로 인삼종자에서 거피하여 압출하는 방법과 거피하지 않고 10분 로스팅하여 압출하는 방법에 따라 총 사포닌과 ginsenoside Re 함량의 차이가 많이 난다는 연구결과가 있다[40]. 본 연구에서는 인삼종자를 거피하고 10분간 로스팅하고 압출하여 오일을 얻었는데, 앞으로 사포닌 함량을 높일 수 있는 효과적인 추출법에 대한 추가적인 연구가 병행된다면 더욱 의미 있는 결과가 나올 수 있다고 생각된다.

인삼의 잎과 열매에 대한 항노화, 주름개선, 미백 등의 기능 및 안전성이 보고되면서 한방화장품 소재로서 활용되고 다양한 제품으로 개발되고 있듯이[13,14,15], 인삼 부산물을 건강기능식품 및 의약품으로 활용하기 위해서는 성분 연구를 넘어 인체를 대상으로 한 임상시험으로 확대되고 더욱 체계적인 연구가 필요하다고 생각한다. 지금까지 인삼 부산물에 대하여 국내에서 보고된 임상시험 연구는 피부 미용과 관련된 연구[30] 외에는 많이 부족한 편이다. 본 연구는 인체를 대상으로 인삼종자오일의 간기능 개선 효과를 평가하기 위한 임상시험으로, 인삼 부산물의 활용 확대에 기초 자료로서 의의가 있다고 생각한다.

결 론

경증의 간 기능 이상 소견을 보이는 건강한 성인 64명을 대상으로 인삼종자오일의 유효성과 안전성을 연구한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 유효성 평가변수인 AST, ALT, γ-GTP, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol에서 시험군의 γ-GTP 수치가 감소하였으나 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
2. 과음하는 자를 제외한 유효성 평가에서 시험군의 AST, ALT, γ-GTP, triglyceride 수치가 감소하였으나 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
3. 안전성 평가변수인 활력징후, 실험실적 검사(혈액학 검사, 혈액화학 검사, 소변검사)에서 임상적으로 의미 있는 변화는 없었으며, 이상반응의 증상이나 빈도에서 유의한 차이가 없었다.

본 연구는 인삼종자오일의 간기능 개선 효과를 보여주지 못하였으나 안전성 측면에서 큰 부작용 없이 안전한 식품으로 판단되며, 향후 인삼 지상부의 건강기능식품 등으로의 활용 확대를 위해 추가적인 임상시험 및 체계적인 연구가 필요할 것이다.

감사의 글

본 결과물은 농림축산식품부의 재원으로 농림수산식품기술기획평가원의 고부가가치식품 기술개발 사업의 지원을 받아 연구되었음(과제 고유번호: 114023-3)

참고문헌

1. Ko SK, Kim YS, Kim YY, Kim JK, Mok SK, Park JD, et al. The understanding of Korea ginseng. Seoul:The publishing company of Chung-Ang university. 2005:10.
2. Sung HS. Present and future on the processing of ginseng. Journal of Ginseng Research. 1986;10(2):218-32.
3. Kim JH, Chang EJ, Oh HI. Effects of media and growth regulators on the growth and saponin production of ginseng root. J Ginseng Res. 2001;25(3):130-5.
4. Chi HJ, Kim HS. The production of ginseng saponins with the cell culture of Korean ginseng plant. Kor J Pharmacogn. 1985;16(3):171-4.
5. Kang HC. Studies on the enhanced dermal anti-aging efficacy of bioconverted ginsenosides from aerial parts of Panax ginseng[Doctor's Thesis]. Suwon: Ajou Univ.; 2015.
6. Kim CM, Shin MK, Ahn DK, Lee KS. The Encyclopedia of Oriental Herbal Medicine. Seoul:jeongdam.1997:3491-3
7. Xie JT, Shao ZH, Vanden Hoek TL, Chang WT, Li J, Mehendale S, et al. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. European J Pharmacol. 2006;532(3):201-7.
8. Choi SY, Cho CW, Lee YM, Kim SS, Lee SH, Kim KT. Comparison of ginsenoside and phenolic ingredient contents in hydroponically-cultivated ginseng leaves, fruits, and roots. J Ginseng Res. 2012;36(4):425-9.
9. Choi JE, Li Z, Han YH, Lee KT. Changes of saponin contents of leaves, stems and flower-buds of Panax ginseng C. A. Meyer by Harvesting Days. Korean J Medicinal Crop Sci. 2009;17(4):251-6.
10. Kim SC, Choi KJ, Ko SR, Joo HK. Purifying effects of fat-soluble solvents in extracting saponins from ginseng root, leaf and stem. J Korean Agri Chem Soc. 1987;30(4):335-9.
11. Xie JT, Wang CZ, Wang AB, Wu J, Basila D, Yuan CS. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of Panax ginseng. Acta Pharmacologica Sinica. 2005;26(9):1104-10.
12. Wang CZ, Wu JA, McEntee E, Yuan CS. Saponins composition in American ginseng leaf and berry assayed by high-performance liquid chromatography. J Agric Food Chem. 2006;54(6):2261-6.
13. Lee HJ, Seo HJ, Le HS. A study on the utilization of enzyme treated ginseng leaf for cosmeceutical ingredient. Kor J Aesthet Cosmetol. 2010;8(3):59-69.
14. Chang JH, Hwang SH, Lee EJ, Ohto N, Lee JH. Effect of Panax ginseng C.A. Meyer extract (Ginseol K-b1) on UVB-induced skin damage in hairless Mice. J East Asian Soc Dietary Life. 2012;22(2):224-30.
15. Jeon JM, Choi SK, Kim YJ, Jang SJ, Cheon JW, Lee HS. Antioxidant and antiaging effect of ginseng berry extract fermented by lactic acid bacteria. J Soc Cosmet Scientists Korea. 2011;37(1):75-81.
16. Lee AR, Park JH. Antioxidant and hepatoprotective effects of hydroponic-cultured ginseng folium by fermentation. Kor J Herbol. 2015;30(4):101-8.

17. Park SH, Sihn EH, Park SJ, Han JH. Ginsenoside contents and hypocholesterolemic effects of a by-product in ginseng radix. Korean J Oriental physiology & Pathology. 2005;19(2):459-465.
18. Lee KS, Seong BJ, Kim SI, Han SH, Kim HH, Won JY, et al. Changes of fatty acids, minerals and ginsenosides on ginseng seeds during stratifying treatment. Korean J Medicinal Crop Sci. 2015;23(5):406-13.
19. Wolańska D, Kłosiewicz-Latoszek L. Fatty acids intake and serum lipids profile in overweighted and obese adults. Rocz Panstw Zakl Hig. 2012;63:155-62.
20. Wanders AJ, Brouwer IA, Siebelink E, Katan MB. Effect of a high intake of conjugated linoleic acid on lipoprotein levels in healthy human subjects. PLoS One. 2010;5(2):e9000.
21. Song JH, Shon MS, Kim HO, Kim JS, Kim ES, Kim GN. Anti-oxidant activity of oil extracted from ginseng seed. Kor J Aesthet Cosmetol. 2014;12(2);235-40.
22. Lee JH, Lee SS, Ahn IO, Kang JY, Lee MG. Relationship between storage periods and germination ability of dehisced seeds of Panax ginseng C. A. Meyer. J Ginseng Res. 2004;28(4):215-8.
23. Lee CK, Han YN, Kim NY, Choi JW. The Therapeutic effects of Korean red ginseng on carbon tetrachlorideand galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. J Ginseng Res. 2003;27(1):11-6.
24. Hong SH, Cho JH, Son CG. Analytic study for alcohol consumption-related parameters in 53 heavy drinkers. Korean J Orient Int Med. 2007;28(1):115-23.
25. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990;11(1):74-80.
26. Kim IR, Kim HC, Guk YB, Park SJ, Park YG, Seo BI, et al. Bonchohak. Seoul:Yeongnimsa. 2004:573-6.
27. Park JD. Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng. Korean J Ginseng Sci. 1996;20(4):389-415.
28. Han JH, Park SH. Study of medicinal herbs for applications in functional foods-Antifatigue effects and safety evaluation of leaf and stem extract of the Panax ginseng. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2004;18(4):1134-39.
29. Chung AS, Cho KJ, Oh JH, Park JD. Pharmacological and physiological effects of ginseng. Journal of Korean Association of Cancer prevention. 2004;9(3):125-38.
30. Kim JK, Kim BS, Park CW, Seo DB, Yoo HR, Lee SJ. Effect of ginseng-berry extract on the improvement of blood microcirculation and skin brightness. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2010;24(1):85-90.
31. Ko SK, Bae HM, Cho OS, Im BO, Chung SH, Lee BY. Analysis of ginsenoside composition of ginseng berry and seed. Food Sci Biotechnol. 2008;17(6):1379-82.
32. Beveridge THJ, Li TSC, Drover JCG. Phytosterol content in American ginseng seed oil. J Agric Food Chem. 2002;50(4):744-50.
33. Ahn CH, Nam YM, Kim SJ, Yang BW, Kim HC, Ko SK. Inhibitory effects of ginseng seed oil on α-glucosidase and α-amylase activity. Kor J Pharmacogn. 2016;47(1):24-8.
34. Kim SY, Kim YC, Byun SJ, Kim E. The effect of ginsenosides on galactosamine-induced hepatotoxicity. Kor J Pharmacogn. 1991;22(4):219-24.
35. Joo CN, Tae GS, Joo SO, Cho KS. The effect of saponin fraction of Panax ginseng C.A. Meyer on the liver of ethanol administered rat. Korean J Ginseng Sci. 1985;9(1):1-8.
36. Koo KH, Joo CN. Clinical study on the efficacy

of Panax ginseng C. A. Meyer on acute viral(B) hepatitis. Korean J Ginseng Sci. 1983;7(2):125-32.
37. Kim GH, Seong BJ, Kim SI, Han SH, Kim HH, Lee KS. Yield and quality characteristics of ginseng's first byproducts. Korean J Medicinal Crop Sci. 2011;19(5):313-8.
38. Lee KS, Kim GH, Seong BJ, Kim SI, Han SH, Lee SS, et al. Quality characteristics of Yakgwa added with ginseng gruit, leaf and root. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2013;42(12):1981-7.
39. Seo JY, Kim JR, Yoo BY. Interpretation of liver function tests. Korean J Fam Pract. 2012;2:207-13.
40. Ahn CH. Studies on characteristic compounds and anti-diabetic physiological activities of ginseng seed[Master's Thesis]. Semyung Univ.; 2016.

ORCID

김영지 https://orcid.org/0000-0001-5684-1114
권정연 https://orcid.org/0000-0003-3513-8037
고호연 https://orcid.org/0000-0002-1477-4088
공경환 https://orcid.org/0000-0002-2018-9926