

## 인체적용시험을 통한 홍삼기반 ‘SSR’이 인체 피로도 감소 및 혈액성분 변화에 미치는 영향분석

신경섭 · 이흥기\* · †박선미\*\*

효산의료재단 세포유전자치료연구소 연구소장,  
\*지샘병원 암센터 혈액종양외과 진료과장, \*\*서울장신대학교 자연치유선교대학원 교수

### Analysis of the Effects of Red Ginseng Ingredient-based ‘SSR’ in Decreasing Fatigue and Inducing Changes in Blood Composition through a Clinical Trial

Keong Sub Shin, Hong Gi Lee\* and †Sun Mi Park\*\*

Director of Research, Institute of Gene and Cell Therapy, SAM Medical Center, Gunpo 15839, Korea

\*Medicine Doctor, Dept. of Hematooncology, G SAM Hospital, Gunpo 15839, Korea

\*\*Professor, Graduate School of Naturopathy in Mission, Seoul Jangsin University, Gwangju 12749, Korea

#### Abstract

The main purpose of this study was to examine the correlation between the consumption of red ginseng-based ‘SSR’ for 30 days and the reduction in human fatigue, blood component changes, and immune cell activity in 35 human subjects. ‘SSR’ is composed of zinc oxide, folic acid, and D- $\alpha$ -tocopherol with red ginseng as the main component. According to the protocol criteria of the study, 35 subjects who understood the purpose of the study and signed an informed consent form were selected. The fatigue survey was conducted through a questionnaire, and after taking ‘SSR’, a decreased tendency of physical, mental, and neurosensory fatigue was observed. In hematological analysis, no significant changes were observed in the levels of WBC, RBC, and hemoglobin; however, AST (SGOT) and ALT (SGPT) levels were statistically significantly decreased. In immunological analysis, it was observed that the proliferative effect of T cells (CD3+CD4+) was greater than that of NK cells (CD16+CD56+). The collected data were subjected to *t*-test analysis using the SPSS 25.0 statistical program. The result from this study proposes that ‘SSR’ can be used as a functional food material as it reduces human fatigue and enhances immune function.

Key words: CBC, fatigue, clinical trial, IRB, NK cell, T cell, immune cell activation

#### 서론

현대사회의 복잡하고 다양한 환경 속에 노출되어 살아가는 근로자들의 스트레스 수준은 지속적으로 상승하고 있으며 이로 인하여 신체 및 정신적 증상을 겪고 있다(Song 등 2005; Kim SJ 2007). 피로의 일반적인 증상은 정신적, 신체적, 사회적 요인 등의 특징을 포함하고 있어 단순하게 정의하기가 쉽지 않지만, 일상적인 활동 이후의 비정상적인 탈진 증상, 지속적인 집중을 할 수 없는 상태, 일상적인 활동 수행이

불가능할 정도의 상태 등으로 정의될 수 있다(Potempa 등 1986). 이들 피로 증상에는 여러가지 원인들이 존재 할 수 있으며 특히 환자들의 이환(morbidity) 및 건강과 관련된 삶의 질에 상당한 영향을 미치므로 피로를 병리학적 측면에서 평가하려는 추세와 함께 최근에는 피로를 혈압, 비만과 같이 연속선상의 증상으로 평가하려는 노력이 시도되고 있다(Klonoff DC 1992; Seo & Kim 2019). 현대인들에게 있어서 피로의 누적은 인체에 여러 측면에서 부정적인 영향을 미치게 되는데 인체는 신체 및 정신적 활동이 지나치게 되면 피

† Corresponding author: Sun Mi Park, Professor, Graduate School of Naturopathy in Mission, Seoul Jangsin University, Gwangju 12749, Korea. Tel: +82-31-799-9080, Fax: +82-31-765-1232, E-mail: hhumble@daum.net

로를 느끼게 되며, 피로가 누적되면 과로로 인하여 인체의 항상성(homeostasis)이 깨어져 질병에 노출되기 쉽다(Barker 등 2011). 직무와 일상생활에서의 다양한 스트레스적인 환경 속에 노출되기 쉬운 현대인들은 특히 수면부족 등의 영향으로 NK세포 및 T세포 등 각종 면역세포들의 활성이 저하될 뿐 아니라 절대적인 면역세포수도 감소하는 경향을 보이게 되는데 이는 신체 및 정신적 스트레스가 면역계(immune system)와 중추신경계(central nervous system)에 영향을 미쳐 면역세포의 기능억제, 감염증 및 만성질환 증가 등과 같은 다양한 임상적 증상에 기인한다(Aarli JA 1983; Matthews 등 1991; Davis 등 1997; Lee 등 2018). 인체의 혈액은 백혈구, 적혈구, 면역세포와 같은 다양한 세포들과 물과 단백질 등과 같은 유기물질들로 구성되어 있으며, 일반 혈액검사(complete blood count, CBC)를 통해 이들의 상태를 확인할 수 있다. 혈액학적 검사의 결과는 각 개인의 간 기능, 전체적인 영양 및 전해질 상태, 면역세포의 분포, 종양표지자의 증감 등 질병학적인 측면에서 다양한 임상적 상태를 대변해 줄 수 있다(Buttarelo & Plebani 2008). 혈액 내 면역계를 구성하는 다양한 면역 세포들 중 NK세포(natural killer cell)는 림프계 전구 세포(common lymphoid progenitor, CLP)로부터 분화 및 성숙되어 바이러스와 기생충 등의 감염을 억제하고 암의 발생, 증식, 전이, 재발을 억제하는 대표적인 선천성 면역세포이다(Kwak 등 2017; Sharrock J 2019). 인체 면역시스템 구성 면역 세포 중 T세포는 후천성 및 세포성 면역을 담당하는 중심적인 세포이며 인체 내부에서 발생하는 다양한 면역반응을 조절, 조절하는 중추적인 역할을 감당한다(Botbol 등 2016). 또한 인체 면역체계 활성화를 통해 정교하고 체계적으로 미생물, 종양세포 등과 같은 각종 항원 제거(Laidlaw 등 2016; Nishimura 등 2017)와 NK세포, 대식세포(macrophage) 그리고 수지상세포(dendritic cell, DC) 등 면역세포들의 이동과 활성화에 작용하는 케모카인(chemokine) 및 사이토카인(cytokine) 분비를 통해 인체 내 전반적인 면역 시스템을 조절하는 중심 역할을 감당하고 있다(Kumar 등 2018). 일반적으로 동물과 사람은 중간 생리-대사 및 유전적 차이로 인하여 실험적인 측면에서 동일한 결과로 이어지지 않는 사례가 많이 보고 되고 있어 인체적용시험을 통해 식품소재의 다양한 기능성과 유효성을 확인하는 것이 중요하다(Ryu HS 2020). 본 인체적용시험에서는 홍삼기반의 ‘SSR’ 섭취가 인체 내 피로각각 증상 완화와 혈액 성분 및 면역세포 활성 변화에 미치는 영향을 조사하여 건강 증진 관련 식품소재 개발에 기초자료를 제공하고자 하였다. 유효성 평가를 위한 바이오마커로서 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(hemoglobin), 아스파테이트아미노전이효소(Aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)의 변화를 혈

액학적 측면에서 분석하였으며, 식품 소재의 배합과 면역세포 활성도와의 상관관계를 T세포, NK세포, NK세포 활성도 조사를 통해 확인하였다. 이에 본 연구는 천연식품 소재로부터 조절작용을 통한 인체 혈액 성분변화와 면역세포 활성에 미치는 영향을 확인함으로써 식품의 기능성 가치를 평가하고 향후 의약품 대체식품의 개발과 제품화를 위한 기초 자료로 활용 하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료 및 방법

본 임상적용시험에 사용된 ‘SSR’의 주요 기능성 식품소재는 한국식품의약품안전처의 식품 및 식품첨가물공전에 따라 분석 시험 후 연구에 사용하였다(Table 1).

홍삼농축액분말(Hyundai bioland Co., Ltd., Ansan, Gyeonggi-do, Korea), 산화아연(G.H. Chemicals LTD., St. Hyacinthe, Quebec, Canada)은 CR-4 FCC 분말등급을 사용하였으며, 엽산(DMS Nutritional Products LTD., Basel, Basel-Stadt, Switzerland), 비타민 E(BASF Co., Kankakee, IL, USA)을 사용하였다. CBC검사를 포함한 바이오마커 측정 실험에는 Sigma-Ardrich Chemical Co., Ltd.(St. Louis, MO, USA)의 특급(Guaranteed Reagent, GR) 시약을 사용 하였다. 주요 지표성분인 홍삼농축액분말에 포함된 ginsenoside Rg1+Rb1+Rg3의 함량 분석시험에 사용한 크로마토그래피 기기는 Waters Co., Ltd.(Milford, MA, USA)의 Water HPLC System을 사용하였으며, 분석 컬럼은 ODS column [ACQUITY UPLC BEH C18 column, 100 mm×2.1mm; ODS-2 Hypersil, 250×4.6(mm), particle size(μm) 5, Waters]을 이용하였다. 이동상으로 사용한 유기용매는 Fisher scientific Inc. (Hampton, NH, USA)의 Acetonitrile를 구입하여 사용하였으

**Table 1. Functional food raw materials and main functional ingredients of ‘SSR’**

Functional raw material	Compounding ratio (%)	Indicator/biologically active compound
Red ginseng powder <sup>1)</sup>	23.55	Ginseng (1.5%)
Zinc oxide <sup>2)</sup>	1.500	Zinc (80%)
Folic acid <sup>3)</sup>	0.066	Folic acid (98%)
D-α-Tocopherol <sup>4)</sup>	2.130	Vitamin E (67%)

<sup>1)</sup> Specifications: Ginsenoside Rg1+Rb1+Rg3 (23.4 mg/g).

<sup>2)</sup> Free from transmissible spongiform encephalopathy (TSE) and bovine spongiform encephalopathy (BSE).

<sup>3)</sup> BSE/TSE free & crystalline, practically odorless powder. A chemically defined organic compound having the empirical formula C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> and a molecular weight of 441.40.

<sup>4)</sup> Vegetable origin, predominantly from soy.

며, 증류수는 영인크로매스(Anyang, Gyeonggi-do, Korea)의 aquapuri5로 증류한 18.2 MΩ/cm 이상의 탈이온수를 사용하였다.

### 1) 홍삼농축액분말의 제조

홍삼을 증류수로 3회 세척 후 분쇄 과정을 거친 홍삼 원료는 네 차례의 추출과정(1차 추출: 70% 주정, 2차 추출: 50% 주정, 3차 추출: 30% 주정, 4차 추출: 100% 정제수)을 시행하였다. 1차 및 2차 농축 과정 후 80~85°C에서 30~40분간 살균 과정을 시행하였으며 두 차례의 분리여과(1차: 40 mesh, 2차: 60 mesh)를 실시한 다음 분무 건조 후 본 시험의 시료로 사용하였다.

### 2) 산화아연/엽산/비타민E의 제조

산화아연, 엽산, 비타민E 등은 한국식품의약품안전처 식품공전에 식품 첨가물로 등록된 식품소재를 국외 원료회사로부터 수입하여 사용하였으며, 수입식품 등 검사 적용 기준 및 규격에 따라 적합 판정을 받은 후 실험에 사용하였다.

### 3) 'SSR' 제조 방법

본 시험에 사용된 SSR의 제조공정은 Fig. 1과 같다. 각 식품 소재를 제조공정상 원료배합 기준에 따라 칭량한 후 혼합한 후 호모믹서기를 사용하여 20~30분간 원료 혼합 균질화를 시킨다. 밀링과정을 거친 'SSR' 혼합물 중 덩어리로 뭉쳐진 원료는 80 mesh로 체과한 후 0.6 mm 하이드로프로필전분의 피막에 원료 850 mg을 주입한 'SSR'을 인체적용시험의 식품 소재로 사용하였다.

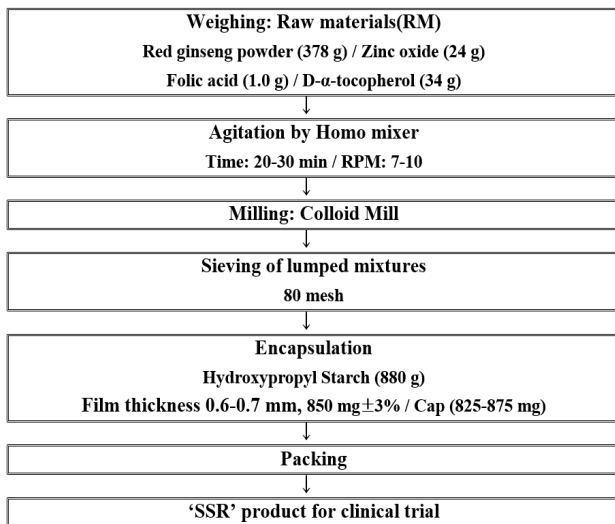


Fig. 1. SSR composition and manufacturing method process chart. Manufacturing process diagram of 'SSR' and constituent ingredients of SSR.

## 2. 실험방법

### 1) 인체적용시험 설계

본 인체적용시험은 35명의 건강한 일반인을 대상으로 시행되었다. 홍삼 기반의 식품소재 'SSR' 850 mg을 30일 동안 연구대상자가 섭취한 후 섭취 전과의 변화를 설문지 조사를 통한 피로도 감소효과, 채혈을 통한 혈액 성분 변화 및 면역세포 증식 정도를 확인하는 것으로 'SSR'의 섭취가 인체적용시험 참여자의 인체 피로도 감소 및 혈액 내 다양한 성분들과 면역세포들의 변화에 미치는 영향을 조사하기 위한 연구이다. 연구 분류상 본 인체적용시험은 인간대상 연구, 전향적 연구, 기타 관찰연구로 분류되어 진행되었다.

### 2) 연구대상자 선정 및 제외 기준

서울, 경기 지역에 위치한 제약회사 및 의료기관 종사자를 대상으로 인체적용시험 참여자를 모집하였으며, 연구대상자 선정기준 및 제외기준은 다음과 같다. 선정기준으로 만 19세 이상 60세 이하 성인 남녀, 3개월 내 기타 인체적용시험에 참여한 경험이 없는 자, 고혈압 기준값(140/90 mmHg) 이내인 자, 본 인체적용시험에 성실히 참여할 의사가 있는 자로 하였다. 제외기준으로는 국내 고혈압 기준값(140/90 mmHg) 10% 이상 상회하는 자, 본 인체적용시험에 영향을 미칠만한 치료제(면역억제제 등)를 처방 받은 자, 당뇨치료제 혹은 혈액항응고제를 복용하고 있는 자, 연구 중 연구 동의를 철회한 자, 특이체질 및 홍삼 성분 알러지 체질인 자, 임신부, 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부, 시험담당자의 소견으로 볼 때, 시험의 준수사항을 따를 수 없다고 판단되거나 시험에 부적합하다고 판단되는 자는 본 연구대상에서 제외하였다.

### 3) 연구승인 및 기간

본 연구는 경기도 군포시 소재 G-SAM 병원의 임상시험심의위원회(IRB)의 승인(IRB No. G2020002) 후 인체적용시험 계획서에 따라 진행되었다. 인체적용시험 참여자들은 1일 1회 850 mg 'SSR'을 30일간 섭취 전후 각각 설문지 조사 1회, 혈액검사를 위한 채혈 1회씩을 시행하였다. 인체적용시험 기간 중 조사 대상자의 'SSR' 섭취 상황을 1주일 단위로 전화와 문자를 통해 모니터링하였으며, 이 후 설문지 자료 및 혈액분석 데이터를 취합하여 분석 작업을 실시하였다.

### 4) 윤리적 고려

본 인체적용시험에서 진행된 모든 과정들과 행위들은 인간의 존엄과 가치를 침해하지 않는 방식으로 진행하였으며, 연구대상자의 인권과 복지를 우선적으로 고려되도록 하였다. 특히 연구대상자의 자율성을 존중하여 연구에 대한 충분한

한 정보를 제공함으로써 자발적인 동의를 취득하였으며, 연구대상자 등의 사생활 보호를 위하여 사생활을 침해할 수 있는 개인정보는 당사자가 동의하거나 법률에 특별한 규정이 있는 경우를 제외하고는 비밀로서 보호되었다. 연구대상자 등의 안전을 충분히 고려하여 인체적용시험 과정 중 발생 가능한 모든 위험은 최소화되도록 하였다. 본 연구는 위의 모든 사항들을 준수하기 위하여 본 인체적용시험의 전 과정은 지샘병원 임상시험심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(IRB No. G2020002)을 받은 후 인체적용시험계획서 프로토콜에 따라 시행되었으며, 식품의약품안전처(Ministry of Food & Drug Safety, MFDS) 및 국제의약품규제조화위원회(international Council of Harmonization, ICH)가 정한 인체적용시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP)에서 정한 가이드라인을 준수하였다.

### 3. ‘SSR’이 바이오마커 변화에 미치는 영향 평가

본 연구 참여자는 ‘SSR’ 850 mg을 하루 1회, 30일 동안 섭취하였으며, 자가섭취기록서(SSR taking report form)에 일일 섭취 유무 및 특이사항을 기록하도록 하였다. 유효성 평가는 두 번의 채혈 시행과 함께 세 가지 측면에서 비교 분석하였다. 첫째, 피로도 감소 효과 검증에는 구조화된 설문지 작성을 통해 시행되었으며, 둘째, 혈액성분 분석의 주요 바이오마커로 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(Hb), 아스파테이트아미노전이효소(AST), 알라닌아미노전이효소(ALT)를 선정하여 CBC분석 기준값과 비교 분석하였다(Table 2). 셋째, 면역학적 분석의 주요 바이오마커는 CD16+CD56+NK cell, NK cell activity, CD3+T cell, CD4+helper T cell로 이들의 활성 변화 정도를 측정하였다.

#### 1) 피로도 감소에 미치는 영향 조사

선행연구에서 신뢰도가 검증된 설문지를 사용하여 대면 조사방법을 통해 피로도 검사를 진행하였다. 본 인체적용시험에 사용된 피로측정도구는 1988년 일본 산업위생학회 산업피로 연구회(Japan Industrial Hygiene Association Industrial Fatigue Research Committee, 1970)가 표준화시킨 피로 자각증상조사표(subjective symptoms of fatigue test)를 Kim & Sung (1998)이 번역한 번역본을 사용하였다.

자각증상조사표는 신체적 피로(physical fatigue), 정신적 피로(mental fatigue), 신경 감각적 피로(neuro-sensory fatigue) 영역으로 구분되어있으며, 각 영역별로 10문항씩 총 30문항으로 구성되어 있다. 각 문항은 리커트 5점 척도(Likert 5-point scale)로써 ‘전혀 그렇지 않다’(1점)로부터 ‘매우 그렇다’(5점)까지 점수가 높을수록 상대적 피로도가 높은 것을 의미한다. 설문지 응답 소요시간은 개인당 20분 정도 소요되었으며, 본

인체적용시험 연구의 신뢰도 Cronbach’s  $\alpha$  계수는 .96이었다.

#### 2) 혈액성분 변화에 미치는 영향 평가

CBC(complete blood count) 검사는 혈액 내 존재하는 다양한 유형성분들에 대한 정보를 표준화된 지표(parameter)를 이용해 분석하여 인체 내 혈액질환을 비롯한 여러 질환의 진단, 치료 및 추적 관찰에 이르기까지 임상적 상태를 확인할 수 있는 가장 기본적인 검사이다(Barnes 등 2005). CBC 검사는 기본적으로 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(Hb), 헤마토크릿(Hematocrit, Hct), 3종의 적혈구지수(RBC indices) 그리고 혈소판(Platelet, PLT) 등 모두 8가지 항목으로 구성되어 있다. 검사항목에 따른 참고치는 연령, 성별, 국가, 거주지역에 따라 달라지고 사용하는 검사장비 또는 검사 방법에 따라라도 차이가 날 수 있으며, 정상치(normal value)도 엄밀히 말해서 하나의 참고치 혹은 범위(reference value/range)로 볼 수 있다(Park SK 2010). 본 연구에서는 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 헤모글로빈(Hb)을 주요 검사항목으로 정하여 조사하였으며 기타 혈액성분으로 ALT와 AST수치 변화를 검사하였다. 전체 백혈구에서 림프구가 차지하는 기준 비율은 대략 20~45% 정도이며 이들의 수치가 가지는 임상적 의미는 림프구 증가증(lymphocytosis)과 림프구 감소증(lymphocytopenia) 상태를 진단하여 인체 감염증과 특정 질환을 진단하는 지표로 이용되고 있다. 적혈구는 혈액의 주성분으로 총 중량의 1/3을 헤모글로빈이 차지하며, 빈혈을 진단하기 위하여 적혈구가 차지하는 용적비율을 의미하는 헤마토크릿과 함께 헤모글로빈의 농도를 검사한다. 아스파테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)와 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)는 간세포, 근육세포, 적혈구 등에 존재하는 효소로, 이들 세포의 괴사 및 파괴 시 혈중으로 유출되기 때문에 간, 담도질환의 유력한 지표로 이용된다. AST, ALT 활성치와 AST/ALT비의 시간적 추이를 추적하여 질환의 진단과 예후 평가 등에 이용되는데 일반적으로 AST 및 ALT 수치가 상승하면 급성간염, 심근경색, 근질환, 악성종양, 폐쇄황달, 알코올간염 등의 임상적 질환이 나타날 수 있다(Kim YJ 2008). 본 시험에서 CBC 검사는 Sysmex Co., Ltd.(Kobe, Hyogo, Japan)의 SYSMEX XN 9000 model을 사용하여 분석하였다(Table 2).

#### 3) 면역세포 변화와 활성에 미치는 영향

림프구는 생물학적 기능과 세포표면항원 특성에 따라 B 림프구, T 림프구, 자연살해 세포 등 세 가지 군으로 분류할 수 있다. B 림프구는 골수에서 성숙과정을 거친 후 외부 항원 자극에 의해 형질세포로 분화된 다음 항체를 생산하여 중화작용(neutralization), 보체(complement) 활성화 그리고 대식

**Table 2. CBC analysis: Reference ranges of WBC, RBC, Hb, AST/ALT as biomarkers**

Test name	Gender	Reference ranges
WBC <sup>1)</sup>	Male	4.00~10.00 cells×10 <sup>3</sup> cells/μL
	Female	4.00~10.00 cells×10 <sup>3</sup> cells/μL
RBC <sup>2)</sup>	Male	4.10~5.60×10 <sup>6</sup> cells/μL
	Female	3.70~4.70×10 <sup>6</sup> cells/μL
Hb <sup>3)</sup>	Male	13.0~17.0 g/dL
	Female	11.0~15.0 g/dL
AST (SGOT) <sup>4)</sup>	Male	0.0~40.0 IU/L
	Female	0.0~32.0 IU/L
ALT (SGPT) <sup>5)</sup>	Male	0.0~41.0 IU/L
	Female	0.0~33.0 IU/L

<sup>1)</sup> WBC: White blood cell.

<sup>2)</sup> RBC: Red blood cell.

<sup>3)</sup> Hb: Hemoglobin.

<sup>4)</sup> AST: Aspartate aminotransferase, glutamic oxaloacetic transaminase, GOT).

<sup>5)</sup> ALT: Alanine aminotransferase(ALT, glutamate-pyruvate transaminase, GPT).

세포의 옵소닌 작용(opsonization)을 통해 항원을 제거하게 된다. 항원이 제거된 후 B 세포의 일부는 기억 B 세포(memory B lymphocyte)로 남아 동일한 항원에 대한 면역 체계를 갖추게 된다(LeBien & Tedder 2008). 자연살해세포(NK cell)는 말초혈액 림프구의 약 10~15%를 차지하며 종양세포, 바이러스 감염세포를 직접 살상하는 세포독성을 가지고 있으며, 주조직 적합성 복합체(major histocompatibility class, MHC)의 존재와 상관없이 악성종양이나 바이러스에 감염된 세포에 대한 세포독성을 매개하는 대표적인 선천성 면역세포이다(Vivier 등 2011). T 림프구는 항원특이 세포성면역에 관여하여 B 림프구에 의한 면역글로블린의 합성 및 분비를 조절하는 기능을 담당하며, 인체 내 기능에 따라 helper/cytotoxic/ regulatory T세포로 분류된다(Kim & Ryu 2018; Kumar 등 2018). 본 시험의 주요 바이오마커 NK cell(CD16+CD56+), T cell(CD3+), helper T cell(CD4+)에 대한 분석은 Beckman Coulter, Inc.(Indianapolis, IN, USA) 유세포분석기 Navios EX flow cytometer를 이용하여 진행하였다. 선천성면역능과 종양면역능을 간접적으로 평가할 수 있는 NK세포 활성화도 검사는 혈액 내 NK세포를 자극인자를 통해 특이적으로 활성화시킨 후 NK세포로부터 분비되는 인터페론 감마(IFN-γ)의 양을 효소결합면역흡착검사(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 방법으로 측정하여 NK세포의 활성화도를 정량화하였으며 측정장비로는 Tecan Trading AG.(Männedorf, Switzerland)의 TECAN EIA reader를 사용하였다(Table 3).

**Table 3. CBC analysis: Reference ranges of Biomarkers (CD3+T cell, CD4+helper T cell, CD16+CD56+ NK cell)**

Test name	Gender	Reference ranges
CD3+T cell	Male	53.8~81.8%
	Female	53.8~81.8%
CD4+helper T cell	Male	28.4~56.4%
	Female	28.4~56.4%
CD16+CD56+NK cell	Male	7.2~34.5%
	Female	7.2~34.5%
NK cell activity	Male	≥500.0 pg/mL
	Female	≥500.0 pg/mL

#### 4. 통계 처리

본 인체적용시험에 필요한 대상자 수는 검정력 프로그램인 G\*Power3.1 Program(Faul 등 2009)을 이용하여 정규분포를 가정한 대응표본 t-검증에 필요한 효과크기 .60, 유의수준 .05, 검정력 .95로 계산했을 때 최소 표본 수는 32명인 것으로 나타났다. 이에 본 연구에서는 탈락률 약 10%를 고려하여 연구참여자를 35명으로 정하였으며 시험은 무비교 연구단일군으로 무작위 배정없이 진행되었다. 의약품 인체적용시험의 표준은 ‘무작위 배정, 이중맹검, 대조군 시험’으로 프로토콜에 따라 시험 약제간 비교분석을 진행하는 것이 가장 일반적이지만 이는 제약회사가 신약개발을 목적으로 1~3상 인체적용시험을 진행하고, 인체적용시험 결과를 식약처에 제출하여 품목허가를 받기 위함이다. 또한 인체적용시험은 크게 중재가 있는 인체적용시험과 중재가 없는 관찰연구로 나누어지고, 관찰연구는 노출과 결과의 시간적 흐름에 따라 코호트연구, 시험-대조군연구, 단면연구로 구분된다(Jo 등 2018). 인체적용시험의 목표는 안전성과 효능을 평가하기 위함으로 모든 인체적용시험이 대조군을 필요로 하는 것은 아니며 연구 목적에 맞는 시험 디자인을 하는 것이 중요하다(DeMets 등 2010). 대조군 설정이 필요한 경우는 새로 개발하는 치료제를 기존에 치료효과가 입증된 표준 치료제(활성대조군, active-controlled)와 비교하거나 표준 치료제가 없거나 치료효과 평가 항목이 주관적이어서(예: 통증, 우울증) 위약 효과가 큰 경우 위약(위약 대조군, placebo-controlled)과 비교하는 경우 등이다(Grimes & Schulz 2002). 눈가림(blinding/masking)은 인체적용시험에 관여하는 사람 또는 부서 등이 배정된 치료법에 대해 알지 못하도록 하는 절차이며, 종류로는 single blind(대상자 눈가림), double blind(대상자 및 시험자 눈가림), full triple blind(대상자, 시험자 및 의학통계학자/역학자 눈가림) 등이 있다. 이와는 달리 눈가림 되지 않는 절차는 공개(open label)시험이다(Jo 등 2018). 본 인체적용시험은 비교약물의 선택과 유효성 평가를 위해 질병치료 효과에 관한 시험대상자

의 보호 및 규제 요건을 적절히 통제하는 중재연구(interventional study)가 아닌 식품소재를 일정기간 섭취 후 혈액학 및 면역학적 측면에서의 변화를 동일한 피험자에서 관찰하기 위한 시험으로 구성되었다. 본 연구를 진행하기 위해 인체적용시험 자료 참조와 임상시험심의위원회(IRB)의 조언을 참고하여 플래시보 효과 검증을 위한 비교 대조 식품소재 선정의 어려움과 이중맹검이 필요하지 않을 것으로 판단되어 관찰연구(observational study)로 진행하였으며, 추후 인체적용시험 대상자수 확대 및 ‘SSR’ 성분 변화에 관한 시험 시 이중맹검, 플래시보 평가를 수행할 예정이다. 수집된 자료는 SPSS(for WIN) 25.0 통계프로그램을 이용하여 분석하였으며 (Faul 등 2007) 구체적인 분석 방법은 다음과 같다. 대상자의 일반적인 특성, 건강관련특성, 피로자각특성, 혈액성상비교, NK세포 활성도는 빈도와 백분율, 평균 및 표준편차로 분석하였다. ‘SSR’ 섭취 효과를 검증하기 위해 대응표본 *t*-test를 실시하였으며, 연구도구의 신뢰적 검증은 Cronbach's  $\alpha$ 로 산출되었다(Cronbach's  $\alpha=0.96$ ).

## 결과 및 고찰

### 1. 연구대상자의 인구사회학적 특성

인체적용시험 참여자의 인구사회학적 특성은 Table 4와 같다. 성별은 남성 23명(65.7%), 여성 12명(34.3%)으로 남성이 여성 참여자에 비해 두 배 정도 많았으며, 연령은 30-40세 이하 10명(28.6%), 40-50세 13명(37.1%), 50-60세 10명(28.6%), 60세 이상 2명(5.7%)으로 40-50세 대상자가 37.1%(13명)로 가장 높은 비율을 차지 하였다. 노화가 진행됨에 따라 면역시스템의 기능 활성도가 감소되며, 연령에 따라 세포활성도 및 재생능력이 상이하하며(Mariani 등 2001) 20대 기준으로 남녀 간 차이도 존재한다. 본 인체적용시험에 모집된 참여자의 성

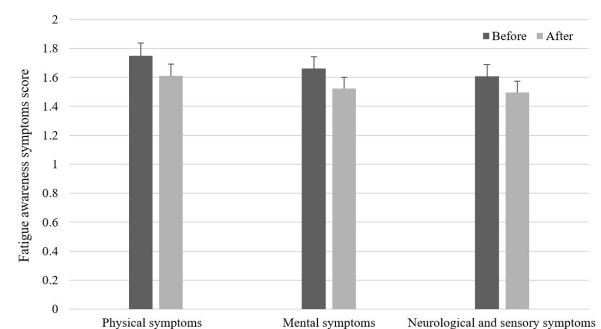
**Table 4. Demographic and General Characteristics of Clinical trial human subjects** (N=35)

Characteristics	Categories	n	%
Gender	Male	23	65.7
	Female	12	34.3
	Total	35	100.0
Age (year)	≤30-40	10	28.6
	40-50	13	37.1
	50-60	10	28.6
	≥60	2	5.7
	Total	35	100.0

별 및 연령별 차이를 보면 남성이 여성보다 두 배 정도 많으며, 60대 이상 참여자의 수가 상대적으로 적었는데 Mählkecht & Kaiser(2010)의 연구에서는 연구참여자들의 연령이 말초혈액 분석의 결과에 일정부분 영향을 미치고 있음을 보고하였다. 인체적용시험 참여자 모집 시 연구결과의 객관성 유지와 세밀한 분석을 위하여 성별 및 연령을 고려한 피험자 모집이 필요할 것으로 판단되었다.

### 2. ‘SSR’이 피로도 감소에 미치는 영향 조사

인체적용시험계획서에 따라 인체적용시험 기간 중 연구 참여자 35명 대상으로 매일 1회 ‘SSR’ 850 mg을 섭취 하도록 하였으며 30일 후 자각증상조사표를 사용하여 신체적 피로(physical fatigue), 정신적 피로(mental fatigue), 신경 감각적 피로(neuro-sensory fatigue)도를 ‘SSR’ 섭취 전 결과와 비교 분석 하였다(Fig. 2). Kim 등(2020)의 연구에서 방사선 치료 중인 대장암 환자 대상의 홍삼 섭취가 환자의 피로 개선에 유효함을 보고하였다. 본 연구에서 시행한 인체적용시험 대상자들의 증상이 유의적으로 감소되는 것으로 조사되었는데, 일반인을 대상으로 시행한 인삼성분이 피로 및 신체활동에 미치는 유효성에 관한 메타분석에서 인삼섭취가 피로도 감소 및 신체 활동을 강화한다는 조사결과(Kang & Min 2012)와 유사한 경향을 보였다. 이는 인체 내 각 조사 영역들이 상호



**Fig. 2. Comparison of fatigue awareness symptoms.**

Before and after ‘SSR’ intake, fatigue awareness symptoms were compared by classifying them into physical, mental and neurological and sensory symptoms. The physical symptom mean (standard deviation: SD) before and after ‘SSR’ intake is 1.75 (.45) and 1.61 (.38), ( $p=0.018$ ,  $p<0.05$ ), mental symptoms 1.67 (.43) and 1.52 (.46) and ( $p=0.027$ ,  $p<0.05$ ). The neurosensory symptoms were reduced to 1.61 (.41) and 1.50 (.36), ( $p=0.009$ ,  $p<0.05$ ) respectively, and this result was statistically significant. Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [≤30-40: n=10 (28.6%), 40-50: n=13 (37.1%), 50-60: n=10 (28.6%), ≥60: n=2 (5.7%)].

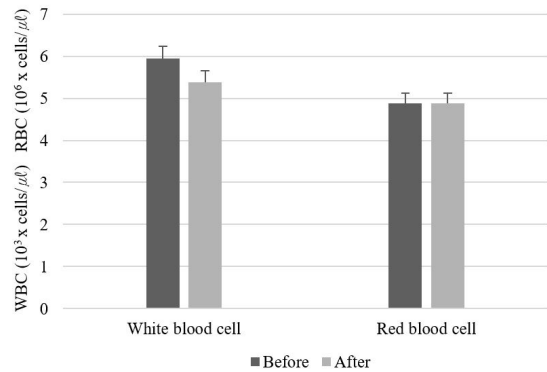
연관 관계에서 작용하여 증상완화 효과에 영향을 미쳤음을 간접적으로 확인할 수 있는 결과로 사료된다.

### 3. 혈액성분 변화에 미치는 영향 평가(백혈구, 적혈구)

인체적용시험 대상자의 혈액 내 백혈구와 적혈구의 변화 정도를 조사한 결과, ‘SSR’ 섭취 전후의 결과에서 유의적인 차이는 보이지 않았는데, 면역 억제 마우스의 면역기능 변화에 홍삼이 미치는 연구에서 홍삼이 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈 저하를 회복시킬 뿐 아니라 체액성면역과 세포성면역을 강화한다는 Yang 등(2011)의 보고와 골수기능이 억제된 진행성암 환자 대상의 인체적용시험에서 홍삼이 화학요법으로 인한 백혈구, 헤모글로빈, 혈소판 그리고 호중구수 감소를 완화할 수 있다는 Pan 등(2020)의 연구 결과와는 상이한 결과가 관찰되었다. 기준치를 넘어선 각종 혈액성분들의 급격한 변화는 오히려 임상적 질병을 초래할 수 있지만 건강인을 대상으로 진행된 본 인체적용시험에서 백혈구와 적혈구의 미미한 변화는 인체 피로도 자각증상변화의 결과와 연관하여 ‘SSR’의 성분 및 조성변화 등에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 피험자 관리적인 측면에서 인체적용시험 참여자들은 주기적으로 인체적용시험 기관에 방문하여 임상 시험 기간 중 음주 및 흡연 금지 등 피험자 이행 수칙 여부를 확인받는 형태가 아닌 일상에서 자율적인 자가 점검 방식으로 진행되어 임상시험계획서 변경이 시험 결과에 미칠 수 있는 영향도 함께 조사해야 할 것으로 판단되었다(Fig. 3).

### 4. 혈액성분 변화에 미치는 영향 평가(헤모글로빈, AST/ALT)

적혈구 총 중량의 1/3을 차지하는 헤모글로빈(Hb)은 생체 내 산소 전달 기능을 담당하며 보통 Hb의 양을 기준으로 빈혈을 진단한다. 인체적용시험 참여자들의 헤모글로빈 비교 분석에서 ‘SSR’ 섭취 전보다 섭취 후 헤모글로빈 수치가 증가하였지만 통계학적으로는 유의미하지 않은 결과를 보여주었는데 건강한 피험자 대상의 본 인체적용시험에서 ‘SSR’의 섭취와 헤모글로빈 수치 상승과의 연관성은 관찰되지 않았다. Kwak 등(2006)은 홍삼유출액이 급성독성을 유도한 백서의 혈액 내 AST/ALT함량을 감소시켜 혈액 임상화학지수를 유의하게 개선시키는 것으로 보고 하였다. Dexamethasone 치료중인 마우스에 홍삼을 투여하였을 때의 혈액성분 변화 연구에서, Dexamethasone 투여군(1mg/rat)에서 나타난 AST, ALT, creatinin의 유의한 상승을 홍삼 투여 시 유의한 차이로 감소시켜 홍삼의 간 보호 효과와 신장회복효능에 대해 보고(Seo & Lew 2018)는 본 인체적용시험과 유사한 결과를 보여 주었다. ‘SSR’ 섭취 후 AST/ALT 수치가 유의미하게 감소한 것은 ‘SSR’ 복용이 간 기능에 긍정적인 영향을 준 것으로 유추되며, ‘SSR’ 섭취 후 AST/ALT 수치가 감소한 것은 ‘SSR’이 간

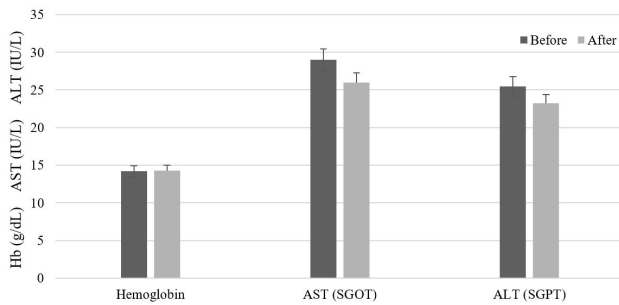


**Fig. 3. Changes in WBC and RBC before and after ‘SSR’ intake.** Leukocyte and red blood cells had certain levels lowered within the normal range. Leukocyte showed mean 5.94 (SD: 1.81) before ingestion and 5.38 (1.72) after ingestion, which was not statistically significant ( $p=0.072$ ,  $p>0.05$ ). Red blood cells showed very slight numerical changes with 4.88 (1.77) and 4.88 (1.76), which were not statistically significant ( $p=0.880$ ,  $p>0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].

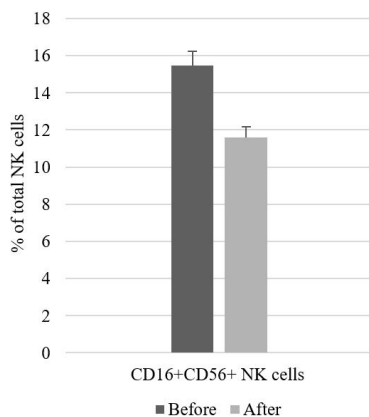
독성 해독력 상승에 일정부분 영향을 주어 간세포 회복에 긍정적인 영향을 준 것으로 사료된다(Fig. 4).

### 5. 면역세포 활성화와 변화에 미치는 영향(CD16+CD56+NK cell)

인체적용시험 참여자 35명을 대상으로 채혈을 통하여 ‘SSR’ 섭취 전과 후의 CD16+CD56+NK cell의 변화에 관하여 분석하였다(Fig. 5). ‘SSR’ 섭취로 인한 NK세포의 증감 변화의 기준이 되는 섭취 전과 비교하여 분석한 결과 NK세포가 감소한 양상을 보여 ‘SSR’의 섭취가 NK세포의 증식 효과에 미치는 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 일반적으로 홍삼은 면역기능을 강화하고 NK세포를 활성화시킨다고 보고를 하였지만(Kang & Min 2012), 본 연구에서는 ‘SSR’이 NK세포의 증식과 활성화에는 영향을 미치지 않는 것으로 확인되어 상호상반되는 결과를 관찰할 수 있었다. 인체 내 면역시스템의 선천성면역을 담당하는 NK세포는 일반인들이 일상에서 일반적으로 겪고 있는 수면부족, 다양한 업무 스트레스적 상황 노출 등과 같은 환경에 민감하게 반응한다. Choi 등(2009)은 홍삼의 특정 분획이 NK세포 활성을 상승시킨다는 연구결과와는 다른 결과를 보여준 본 인체적용시험에서 조사된 피험자들의 혈액 내 NK세포의 감소 현상은 인체적용시험 기간 중 피험자들의 일상 관리 측면과의 연관성을 고려하여 향후 인체적용시험계획서 변경을 통한 피험자 관리기준을 보다 명확하게 명시하여 인체적용시험 대상자들에게 적용할 필요



**Fig. 4. Comparison of hemoglobin(Hb) and AST/ALT changes before and after 30 days of ‘SSR’ intake.** As a result of comparing Hb levels before and after ‘SSR’ intake, it was found to be 14.22 g/dL (1.42) and 14.31 g/dL (1.47), respectively, indicating that Hb levels increased after ‘SSR’ intake, but were not statistically significant ( $p=0.360$ ,  $p>0.05$ ). The comparison of the AST figures before and after ‘SSR’ intake showed 29.00 IU/L (10.28) and 26.00 IU/L (9.89) respectively, which were statistically significant ( $p=0.048$ ,  $p<0.05$ ). Measurements of ALT in the same way showed 25.46 IU/L (18.02) before ingestion and 23.20 IU/L (13.43) after ingestion, indicating lower postmortem readings, which were statistically significant ( $p=0.044$ ,  $p<0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].



**Fig. 5. Comparison of changes in CD16+CD56+NK cells before and after ‘SSR’ intake.** It was found that the levels of CD16+CD56+NK cells decreased after ingestion. The mean percentage and standard deviation of NK cells in the subject's blood before ‘SSR’ ingestion were 15.47 and 9.13 and after ‘SSR’ intake were 11.59 and 6.56, respectively. This result was statistically significant ( $p=0.003$ ,  $p<0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].

가 있을 것으로 사료되었다.

#### 6. 면역세포 활성화와 변화에 미치는 영향(NK세포 활성화도 변화)

홍삼 산성 다당체의 마크로파지 및 자연살해세포의 활성화의 연구결과에서 홍삼에 의한 자연살해세포 활성화가 유의적으로 증가하였음을 보고 하였다(Kim 등 2002). 본 NK세포 활성화도 검사 결과, ‘SSR’ 섭취 전 35명의 인체적용시험 참여자 대상군의 인터페론 감마(IFN- $\gamma$ ) 분비량은 평균 1,358.98 pg/mL(SD: 664.69 pg/mL)로 30일간 ‘SSR’ 섭취 후 1,195.09 pg/mL(SD: 680.64 pg/mL)로 낮아져 Fig. 5의 혈액 내 CD16+CD56+NK cell 변화량에 비례하여 NK세포 활성화도도 유사하게 감소하는 경향이 관찰되었다. 여러 선행 연구의 결과에 기초하여 보면 일반적으로 홍삼성분은 자연살해세포(NK cell) 및 대식세포를 활성화시켜 면역조절에 영향을 미친다는 연구결과(Park 등 2001)가 일반적이지만 본 연구에서 진행한 ‘SSR’의 섭취는 인체적용시험 참여자들의 NK세포 증식 및 활성화도 증가에는 유의미한 변화를 유도하지 못하는 것으로 조사되었다. 추후 NK세포 활성화도에 긍정적 효과를 미칠 수 있는 ‘SSR’의 성분 함량 및 조성 변화를 통한 추가적인 인체적용시험이 필요할 것으로 판단된다(Fig. 6).

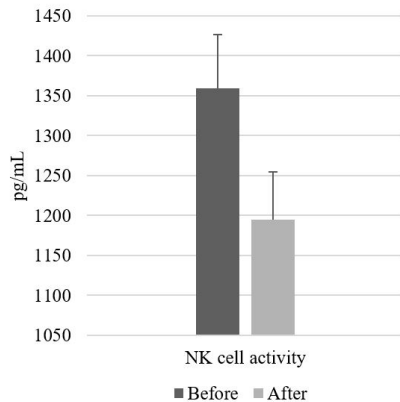
#### 7. 면역세포 활성화와 변화에 미치는 영향(CD3+T cell)

CD3+ 림프구는 대표적인 면역세포인 T세포를 나타내며 선천성 및 후천성 면역 시스템 등 인체 면역 시스템 전반을 조절하는 면역세포로서 현재의 인체 내 면역 상태를 간접적으로 확인할 수 있는 지표로 사용된다. Yoon 등(2000)의 홍삼 및 홍삼복합방이 면역세포 유형에 미치는 효과 연구에서 B세포의 증식은 유도되지 않은 반면 CD3+T세포수는 통계적으로 유의하게 증가시키다고 보고 하였다. 생체 내 사이토카인 분비에 대한 홍삼의 면역조절효과에 관한 조사에서 홍삼은 비장세포 내의 B세포와 CD3+T세포의 증식에 유의적인 효과를 나타내었으며, T세포, B세포 및 대식세포의 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 및 IL-12의 혈청 내 분비량을 모두 증가시켰다(Sohn 등 2012). 본 연구에서 ‘SSR’ 인체적용시험 참여자들의 CD3+ 림프구 비교분석에서 ‘SSR’ 섭취 전보다 섭취 후 수치가 통계적으로 유의미하게 증가하였는데, 이는 ‘SSR’ 복용으로 인해 인체 내 후천성 면역 시스템을 담당하는 면역세포들이 조직적으로 활성화 또는 세포 수가 증가했기 때문으로 판단되었다(Fig. 7).

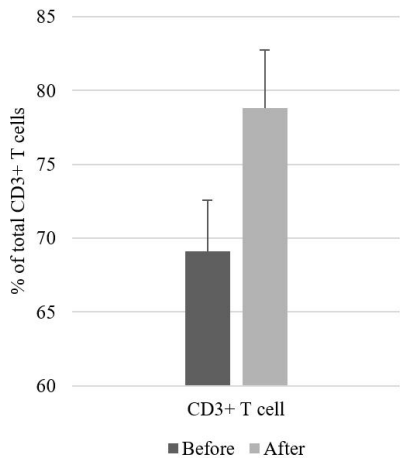
#### 8. 면역세포 활성화와 변화에 미치는 영향(CD4+T cell)

CD4+T cell(helper T cell)은 선천성 면역과 후천성 면역을 조절하는 인체 면역시스템에서 가장 중요한 역할을 하는 면



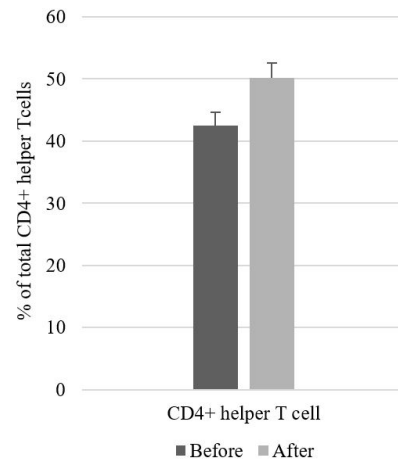


**Fig. 6. Comparison of changes in NK cell activity before and after 'SSR' intake.** NK cell activity before and after 'SSR' intake was measured. Mean and standard deviation were 1,358.98, 664.69 before ingestion and 1,195.09, 680.64 after ingestion respectively, indicating that the level of NK cell activity decreased after ingestion, but this result was not statistically significant ( $p=0.113$ ,  $p>0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].



**Fig. 7. Comparison of changes in CD3+T cells before and after 'SSR' intake.** The amount of change in CD3+T cells before and after 'SSR' intake for 30 days was measured. Mean and standard deviation were found to be 69.11, 9.89 before ingestion and 78.79, 7.19 after ingestion respectively, indicating that the proliferation level of CD3+ T cells in the blood increased after ingestion of 'SSR' for 30 days, and this result was statistically significant ( $p=0.000$ ,  $p<0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].

역 세포 중의 하나이다. 본 인체적용시험에서 'SSR' 인체적용시험 참여자들의 CD4+T cell 비교분석에서 'SSR' 섭취 전보다 섭취 후 세포수가 통계학적으로 유의미하게 증가하였는데, 이는 'SSR' 섭취로 인해 인체 내에서 선천성 면역과 후천성 면역을 조절하는 CD4+helper T cell의 증가를 의미하는 것으로 사료된다. Cho 등(1994)은 HIV 감염자에 대한 홍삼의 T세포 증강에 관한 연구에서 홍삼 섭취 전 CD4+T세포수 기준  $16.2\pm 5.17\%$ 에서 3개월( $p<0.05$ )과 6개월( $p<0.05$ ) 후 각각  $17.66\pm 8.05\%$ 와  $20.07\pm 8.96\%$ 로 증가함을 보고 하였다. 홍삼시료를 이용한 수지상세포 활성화 효과실험에서 홍삼시료는 CD4+T세포 및 CD8+T세포의 증식반응을 높게 유도하였으며 (Kim 등 2006) 이는 본 인체적용시험에서 홍삼 기반 'SSR'이 혈액 내 CD4+T세포 증식을 촉진하는 결과와 유사함을 관찰할 수 있었다. Hyun 등(2014)도 홍삼의 분획에 따른 면역활성 비교연구에서 홍삼의 특정 분획에 의한 비장의 CD4+T세포 뿐 아니라 및 CD8+T세포수가 용량 의존적으로 유의성 있게 증가함을 보고 하였다. Fig. 7의 결과 'SSR' 섭취 후 연구 참여자들의 CD3+T세포수의 유의적 증가는 CD4+T세포의 증가와 밀접한 상관관계가 있는 것으로 판단되어 'SSR'이 인체 내 면역시스템을 조절하는 후천성 면역세포인 T세포 계열에 영향을 미치는 것으로 사료되었다(Fig. 8).



**Fig. 8. Comparison of changes in CD4+T cells before and after 'SSR' intake.** The measurement of CD4+T cell changes before and after 'SSR' intake showed mean 42.45, standard deviation 8.00 and 50.10 (SD: 8.13) respectively, indicating an increase in the number of CD4+ T cells after 'SSR' intake, which was statistically significant ( $p=0.000$ ,  $p<0.05$ ). Total number of subjects (N=35), Gender: [male: n=23 (65.7%), female: n=12 (34.3%)], Age (year): [ $\leq 30\sim 40$ : n=10 (28.6%),  $40\sim 50$ : n=13 (37.1%),  $50\sim 60$ : n=10 (28.6%),  $\geq 60$ : n=2 (5.7%)].

## 요약 및 결론

인체적용시험계획서의 시험 참여 기준에 따라 인체적용 시험 동의서에 동의하고 서명한 피험자 35명을 선별하여 30일간 ‘SSR’ 섭취 전후의 시험 결과에서 신체적 증상, 정신적 증상 그리고 신경감각적 증상의 증감 비교 평균(표준편차)은 모두 통계학적으로 유의미한 감소 효과를 보였다. 혈액학적 분석에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈 수치의 유의미한 증가는 관찰되지 않은 반면 AST/ALT 수치는 유의미하게 감소하는 결과를 확인하여 ‘SSR’의 섭취가 간 기능 개선에 일정부분 효과가 있을 것으로 사료되었다. 면역세포 변화에 관한 조사결과는 선천성 면역에 관여하는 NK세포는 감소하는 경향이 관찰되었으며 이는 NK세포 활성화도 검사 결과와 상호 연관성이 있는 것으로 판단되었다. ‘SSR’의 섭취가 인체 면역시스템의 조절-통제 역할을 담당하는 CD3+T cell 및 CD4+ Helper T cell(Th)의 증가에는 유의미한 결과가 관찰되어 ‘SSR’의 식품소재 구성이 후천성면역세포 증식과 활성화에 긍정적 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 본 연구는 피로도 감소, 혈액분석 및 면역세포 변화에 관한 소규모 인체적용시험의 결과로 이를 바탕으로 인체 혈액 성분의 변화와 전체 면역시스템 균형을 대변하기에는 많은 한계점이 있는 바 추후 인체적용시험 참여자의 수를 확대하여 면역세포들이 분비하는 다양한 사이토카인을 포함한 분석실험을 통하여 식품소재와 인체 면역시스템과의 상관 관계를 규명할 필요가 있을 것으로 판단되었다. 또한 ‘SSR’을 구성하는 식품소재의 변화에 따른 인체 내 혈액성분 변화와 면역세포 활성화의 상관관계 연구도 동반하여 진행하는 것이 필요할 것으로 사료되었다. 특정 식품의 섭취가 유전적 변화에 미치는 영향을 연구하는 후성유전학(epigenetics) 측면에서 볼 때 식품 소재의 중요성이 강조되고 있는 시점에서 추후 연구결과는 일반인들의 질병 예방과 인체 면역균형을 조절하기 위한 기능성 식품소재 개발에 이용 가능할 것으로 기대한다.

## References

- Aarli JA. 1983. The immune system and the nervous system. *J Neurol* 229:137-154
- Barker LM, Nussbaum MA. 2011. The effects of fatigue on performance in simulated nursing work. *Ergonomics* 54:815-829
- Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, Simson E. 2005. The international consensus group for hematology review: Suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab Hematol* 11:83-90
- Botbol Y, Guerrero-Ros I, Macian F. 2016. Key roles of autophagy in regulating T-cell function. *Eur J Immunol* 46:1326-1334
- Buttarelo M, Plebani M. 2008. Automated blood cell counts: State of the art. *Am J Clin Pathol* 130:104-116
- Cho YG, Kim YB, Choi BS, Cho YJ, Shin YO. 1994. The increase of T cell by Korean red ginseng in HIV-infected individuals. *J Korean Soc Microbiol* 29:371-379
- Choi HS, Sohn EW, Rhee DK, Pyo SK. 2009. Enhancement of murine NK cell activity *in vitro* by red ginseng acidic polysaccharide. *J Ginseng Res* 33:278-282
- Davis JM, Bailey SP. 1997. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exercise* 29:45-57
- DeMets DL, Friedman LM, Furberg CD. 2010. Fundamentals of Clinical Trials. 4<sup>th</sup> ed. pp.1-3. Springer
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. 2009. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41:1149-1160
- Grimes DA, Schulz KF. 2002. An overview of clinical research: The lay of the land. *Lancet* 359:57-61
- Hyun SH, Kim ES, Lee SM, Kyung JS, Lee SM, Lee JW, Kim MR, Hong JT, Kim YS. 2014. Comparative study on immunoenhancing effects of red ginseng fractions. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 43:1665-1673
- Jo HY, Kho HJ, Min DK, Baek SH, Ahn SY, Ahn YJ, Yu HJ, Yun YR, Lee YH, Lim DS, Jeon YK, Jeon J, Jeong HJ, Choi IY. 2018. Clinical Trial Guideline, Basic Guide for Understanding and Implementing Clinical Trials. pp.66-75. Ministry of Health and Welfare
- Kang SW, Min HY. 2012. Ginseng, the ‘immune boost’: The effects of *Panax ginseng* on immune system. *J Ginseng Res* 36:354-368
- Kim DS, Park JE, Seo KI. 2006. Effects of red-ginseng extracts on the activation of dendritic cells. *J Ginseng Res* 30:117-127
- Kim JW, Han SW, Cho JY, Chung IJ, Kim JG, Lee KH, Park KU, Baek SK, Oh SC, Lee MA, Oh D, Shim B, Ahn JB, Shin D, Lee JW, Kim YH. 2020. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 130:51-62
- Kim KO, Ryu HS. 2018. The effects of *Flammulina velutipes* water extract on the activation of spleen cell and macrophage in mice. *Korean J Food Nutr* 31:236-241

- Kim SJ. 2007. A study on efficient model of fatigue recovery through analysis on the degree of industrial fatigue in every working area. Ph.D. Thesis, Myongji Univ. Seoul. Korea
- Kim YJ. 2008. Interpretation of liver function tests. *Korean J Gastroenterol* 51:219-224
- Kim YS, Park KM, Shin HJ. 2002. Anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide by activation of macrophages and natural killer cells. *Yakhak Hoeji* 46:113-119
- Klonoff DC. 1992. Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 15: 812-823
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. 2018. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity* 48:202-213
- Kwak BS, Park HR, Lee SJ. 2017. Chemical properties and assessment of immunomodulatory activities of extracts isolated from broccoli. *Korean J Food Nutr* 30:1140-1148
- Kwak YS, Kyung JS, Song YB. 2006. Effect of crude saponin from red-ginseng efflux on blood biochemical parameters in rats acutely exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *J Ginseng Res* 30:8-14
- Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. 2016. The multifaceted role of CD4<sup>+</sup> T cells in CD8<sup>+</sup> T cell memory. *Nat Rev Immunol* 16:102-111
- LeBien TW, Tedder TF. 2008. B lymphocytes: How they develop and function. *Blood* 112:1570-1580
- Lee SM, Lee DC, Kim JH. 2018. Immunopotentiating effect of protein extract from *Dioscorea quinqueloba* in stressed mice. *Korean J Food Nutr* 31:252-257
- Mahlknecht U, Kaiser S. 2010. Age-related changes in peripheral blood counts in humans. *Exp Ther Med* 150:1019-1025
- Mariani E, Pulsatelli L, Meneghetti A. 2001. Different IL-8 production by T and NK lymphocytes in elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 122:1383-1395
- Matthews DA, Manu P, Lane TJ. 1991. Evaluation and management of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 302: 269-277
- Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Lee S, Matsuzaki H, Yoshitome K, Otsuki T. 2017. A new method to determine natural killer cell activity without target cells. In Aribi M (Ed.), *Natural Killer Cells*. pp.181-197. IntechOpen
- Pan L, Zhang T, Cao H, Sun H, Liu G. 2020. Ginsenoside Rg3 for chemotherapy-induced myelosuppression: A meta-analysis and systematic review. *Front Pharmacol* 11:649
- Park KM, Kim YS, Jeong TC, Joe CO, Shin HJ, Lee YH, Nam KY, Park JD. 2001. Nitric oxide is involved in the immunomodulating activities of acidic polysaccharide from *Panax ginseng*. *Planta Med* 67:122-126
- Park SK. 2010. An interpretation on abnormal finding of CBC. *Korean J Med* 78:531-539
- Potempa K, Lopez M, Reid C, Lawson L. 1986. Chronic fatigue. *Image J Nurs Scholarship* 18:165-169
- Ryu HS. 2020. Effect of *Theobroma cacao* L. extracts on mouse spleen immune cells activation. *Korean J Food Nutr* 33:732-736
- Seo BN, Kim I. 2019. Differences of stress, sleep quality and metabolic syndrome by prolonged fatigue in early adulthood. *Korean J Adult Nurs* 31:202-210
- Seo YJ, Lew JH. 2018. The effect of red ginseng on sarcopenic rat. *J Int Korean Med* 39:1168-1180
- Sharrock J. 2019. Natural killer cells and their role in immunity. *EMJ Allergy Immunol* 4:108-116
- Sohn EH, Yoon JW, Koo HJ, Park DW, Jeong YJ, NamKoong S, Han HS, Kang SC. 2012. Immunomodulating effects of red ginseng on the regulation of cytokine release *in vivo*. *Korean J Plant Res* 25:578-585
- Song TC, Han DS, Lee CH. 2005. Effect of dietary supplementation of two tonic formula on the forced-swimming capacity of rats. *Korean J Food Sci Technol* 37:648-655
- Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. 2011. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 331:44-49
- Yang J, Wu HZ, Zhao YL. 2011. Effect of Panax ginsenoside on immunological function of immune-suppressive mice. *Chin J Biol* 24:305-312
- Yoon TJ, Do JH, Kim SH. 2000. Effect of Korea red ginseng-mixed formula on tumor growth and metastasis. *J Korean Asso Cancer Prev* 5:7-14

---

Received 26 February, 2021

Revised 25 March, 2021

Accepted 05 April, 2021