

옻나무-두충추출혼합물(ILF-RE)의 간기능 개선에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정 이중눈가림 인체적용시험

윤영^{1#}, 백향임^{2#}, 진희연¹, 정다영², 신뢰³, 주종천^{3*}, 박수정^{4*}

1 : 임실치즈&식품연구소, 2 : 헬스케어크레임스엔드멘내지먼트(주)
3 : 원광대학교 전주한방병원 체질외과, 4 : 우석대학교 부속한방병원 사상체질과

Randomized Double-blind Human Trial to Evaluate Efficacy and Safety of *Rhus verniciflua* Stokes (*Lacca Sinica Exsiccata*) and *Eucommia ulmoides* Oliver (*Eucommiae Cortex*) Extract Combination (ILF-RE) on Improvement of Liver Function

Young Youn^{1#}, Hyang-Im Baek^{2#}, Hee-Yeon Jin¹, Da-Young Jeong², Lei Shen³
Jong-Cheon Joo^{3*}, Soo-Jung Park^{4*}

1 : Imsil Cheese & Food Research Institute, 2 : Healthcare Claims & Management Incorporation
3 : Dept. of Constitutional Medicine, Wonkwang University Jeonju Korean Medicine Hospital
4 : Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Woosuk University Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to determine whether *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata*, and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination (ILF-RE) improves laboratory test results in participants with liver function disorder.

Methods : This study was conducted at Woosuk university Korean medicine hospital where participants with high serum alanine transaminase (ALT) levels from 45 to 135 U/L were enrolled. Subjects received ILF-RE 3.6 g (1.2 g/day as ILF-RE) or placebo 3.6 g for 12 weeks. It was confirmed that urushiol was not detected in ILF-RE. The primary outcomes were the decrement degree of serum ALT and gamma-glutamyl transferase (GGT) levels between two groups. The secondary outcomes were the decrement degree of serum aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LD), total bilirubin, total cholesterol, triglyceride (TG) and fatty liver index (FLI) levels between two groups. Adverse events, skin prick tests, laboratory tests, and vital signs were observed and analyzed to confirm the safety of ILF-RE.

Results : In the ILF-RE group, the liver function index ALT, GGT, lipid metabolism index TG, and fatty liver index FLI were significantly decreased compared to the placebo group. There was no significant difference in ILF-RE group in terms of adverse events, severe adverse events, skin prick test, laboratory test, and vital signs compared with placebo group.

*Corresponding author : Jong-Cheon Joo, Dept. of Constitutional Medicine, Wonkwang University Jeonju Korean Medicine Hospital, 99 Garyeonsan-ro, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, Korea

· Tel : 063-270-1073 · Fax : 063-270-1594 · E-mail : jcjoo@wku.ac.kr

Soo-Jung Park, Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Woosuk University Korean Medicine Hospital, 46 Eoeun-ro, Wansan-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, Korea

· Tel : 063-220-8676 · Fax : 063-220-8615 · E-mail : taorgi@hanmail.net

#First author : Young Youn, Imsil Cheese & Food Research Institute, Doin 2-gil, Seongsu-myeon, Imsil-gun, Jeollabuk-do, Korea

· Tel : 063-644-2188 · Fax : 063-644-2189 · E-mail : kuburi79@icf.re.kr

Hyang-Im Baek, Healthcare Claims & Management Incorporation, 1115, Jeongyeorip-ro, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, Korea

· Tel : 063-212-8284 · Fax : 063-276-8287 · E-mail : hyangim100@gmail.com

#These authors equally contributed to this work.

· Received : 07 Jan 2020

· Revised : 21 Jan 2020

· Accepted : 25 Jan 2020

Conclusions : ILF-RE was found to be effective in improving liver function. In addition, no clinically significant adverse events or body changes were observed during this study.

Key words : *Rhus verniciflua* Stokes, Qi Shu, *Lacca Sinica Exsiccata*, *Eucommia ulmoides* Oliver, Du Zhong, *Eucommiae Cortex*, ILF-RE, liver function

Acknowledgement : This work was supported by the Local Strategic Food Industry Development Project & Imsil Cheese & Food Research Institute (Imsil-gun, Jeollabuk-do, Korea).

I. 서 론

간은 체내에서 가장 큰 기관으로 에너지 및 영양소 대사, 담즙의 합성, 빌리루빈 대사, 혈액응고, 약물 및 독소의 해독 등 체내 대사의 중추적 역할을 수행한다. 최근 경제 수준의 향상 및 서구형 생활습관이 일반화 되면서 과도한 영양공급과 운동량 저하로 비만과 관련된 만성질환이 늘고 있다. 특히, 환경오염, 불규칙한 식사, 스트레스, 피로, 영양섭취의 불균형 등으로 면역력이 저하되고 약물 및 독성물질로부터 보호기능을 담당하는 간이 손상된 만성간염, 간경변, 간암 등의 발생은 현대인들에게 큰 문제가 되고 있다. 지방간은 간 내에 지방침착으로 인한 무게가 간 내 무게의 5% 이상으로 이루어진 경우로 정의된다¹⁾. 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 지방간의 원인이 알코올에서 기인되지 않은 경우를 말하며, 간내 단순 지방침착부터 지방간염, 간경변에 이르는 일련의 과정을 모두 포함하는 용어이다^{2,3)}. 최근 NAFLD의 유병률은 서구의 여러 국가뿐만 아니라 국내에서도 증가하고 있으며, 이는 성인 및 소아 비만의 증가와 관련이 있다. NAFLD의 유병률은 국가마다 차이가 있지만 선진 국가에서 전체 인구의 약 20~30%로 보고되고 있다⁴⁾. NAFLD는 비만 유병률의 증가와 더불어 서구뿐만 아니라 국내에서도 유병률이 급격하게 증가하고 있으며, 이로 인한 막대한 사회적 비용의 증가가 예상된다. NAFLD는 지방간 및 간염을 거쳐 간경변증이나 간암과 같은 말기 간질환으로 진행할 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근 NAFLD가 지방간과 인슐린 저항성과의 연관이 있다고 밝혀지면서 대사증후군의 한 요소이자 심혈관 질환의 위험인자로 간주되고 있다⁵⁾. 말기 간질환 및 심혈관 질환의 발생을 예방하기 위해 지방간 질환에 대한 적절한 치료가 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. 간질환이 우리나라 중장년층에서 빈번하게 발병되는 질환으로 사회적 문제로 대두되기 시작하면서 이를 개선 또는 치유하려는 연구가 천연물을 대상으로 활발히 이루어지고 있다⁶⁻⁸⁾. 현재까지 임상적으로 사용되고 있는 대표적인 간질환 치료제인 silybin, silymarin의 경우 국화과 식물인 밀크씨슬(*Silybum marianum*)의 종자에서 분리되었으며^{9,10)}, 차전자(*Plantago asiatica*)의 aucubin¹¹⁾, ursodeoxycholic acid 및 vitamin B complex 등이 간독성 치료제로 사용되고 있으나, 이들 질환의 심각성과 빈도수에 비해 개발된 치료제가 많지 않은 실정을 감안하면 천연물에서 간질환 개선 제품의 개발은 그 의미가 클 것이다.

옻나무(*Rhus verniciflua* Stokes)는 옻나무과(Anacardiaceae)에 속하는 자용이성의 낙엽교목으로 漆樹(Qi Shu)라고도 한

다. 약재는 옻 또는 건칠이라고 하며, 생약명은 *Lacca Sinica Exsiccata*이다. 공업용 또는 약용으로 쓰이며, 한방과 민간에서 약재와 식품으로 이용되어 왔다. 옻나무는 전 세계에 200여종이 있으며, 주로 온대지대에 분포한다. 국내에는 옻나무(*Rhus verniciflua*), 개옻나무(*Rhus trichoncarpa*), 붉나무(*Rhus chinensis*) 등이 있다¹²⁾. 옻나무는 중앙아시아의 티벳과 히말라야가 원산지로서 한국, 중국, 일본 등 동북아시아에서 많이 자란다. 우리나라에서는 전북 임실, 강원 원주를 비롯하여 전북 남원에 옻 재배 단지가 조성되었으며, 충북 옥천군은 옻 특구로 지정되어 많은 수량의 옻나무가 재배되고 있다¹³⁾. 옻나무 추출분말은 2014년에 식품의약품안전처에서 갱년기 남성 건강의 기능성 원료로 인정을 받은 바 있다.

두충(*Eucommia ulmoides* Oliver)은 杜仲 또는 杜冲(Du Zhong)이라 하며, 두충과(Eucommiaceae)에 속하는 낙엽교목으로 수피와 잎을 자르면 가는 섬유질의 고무질이 함유되어 있는 것이 특징이며, 생약명은 *Eucommiae Cortex*이다. 원산지는 중국으로 현재는 한국, 일본, 미얀마 등에서도 재배되고 있다. 두충은 우울증, 생식기능 저하, 성기능 저하, 뼈 근육 이상 개선, 남성 갱년기 증상 개선¹⁴⁾, 중추신경계 손상에 따른 근육위축 억제¹⁵⁾, 골다공증 예방 및 치료¹⁶⁾ 등의 연구가 이루어진바 있으며, 補腎 및 補骨의 효능이 있다고 요약할 수 있다.

본 인체적용시험에서는 혈청 alanine transaminase(ALT) 수치가 45-135 U/L인 연구대상자 120명을 대상으로 12주간 옻나무-두충추출혼합물(*Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination, ILF-RE) 1.2 g이 포함된 인체적용 시험 제품 3.6 g 또는 ILF-RE가 포함되지 않은 placebo 3.6 g을 복용시키고 간기능 지표, 지질대사 지표, 지방간 지수, 이상 반응 발생 결과, 피부 단자 검사 결과, 진단검사의학 검사 결과, 활력 징후 결과를 placebo와 비교 분석하여 ILF-RE의 간기능 개선 효과를 살펴보고자 하였으며, 유의적인 결과 및 결론을 얻었다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 시험은 우석대학교부속한방병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 시행하였다(2018년 10월 23일 IRB 승인 번호 WSOH IRB H1810-02-01). 연구대상자가 최초로 등록한

2018년 11월 9일부터 최종 방문한 2019년 9월 30일까지 연구대상자에게 인체적용시험의 목적, 내용, 기능성식품의 효과 및 이상반응에 대하여 사전에 충분히 설명한 후, 자발적 서면 동의를 받아 진행하였다. 본 인체적용시험의 목표 연구대상자 수는 각 섭취군당 42명으로 전체 84명으로 하였으며, 중도탈락 30%를 고려하여 등록 연구대상자는 ILF-RE 섭취군 60명, placebo 섭취군 60명으로 총 120명으로 산정하였다. 연구 참여를 위해 서면동의서를 작성한 353명을 대상으로 스크리닝 검사를 실시하여 선정기준에 부합하는 연구대상자 120명을 선정하고 시험을 진행하였다. 유효성 평가는 주 분석군인 full analysis set(FAS)을 대상으로 실시하였다. FAS군에서 제외된 연구대상자는 연구계획서 위반 1명, 유효성 평가에 포함시키기에 적절하지 않다고 판단한 자 31명으로, 분석 FAS군은 ILF-RE 섭취군 45명, placebo 섭취군 43명이었다. 안전성 평가는 시험을 완료한 safety군 120명을 대상으로 실시하였다. safety군은 ILF-RE 섭취군 60명, placebo 섭취군 60명이었다(Figure 1).

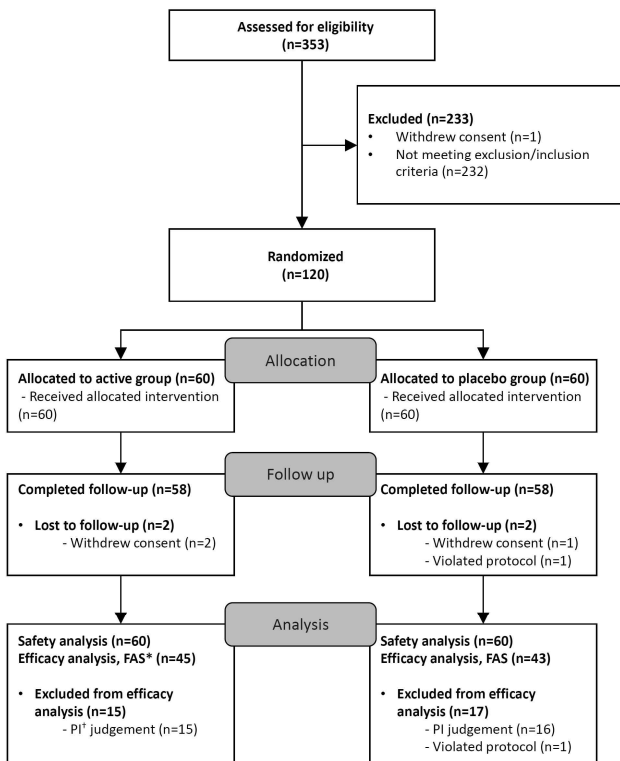


Figure 1. Flow diagram of subject progress through the randomized controlled trial for evaluating efficacy and safety of *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination on improvement of liver function. *full analysis set; † principal investigator.

1) 선정기준

- ① 스크리닝 검사 당시 연령이 만 19세 이상, 70세 이하인 성인 남녀
- ② 혈청 ALT 수치가 45-135 U/L인 자
- ③ 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

2) 제외기준

- ① 혈청 gamma-glutamyl transferase(GGT), aspartate transaminase(AST) 수치가 수행기관 정상 상한치의 3배를 초과하는 자
- ② 급성, 만성 간염 환자 또는 B형 또는 C형 바이러스 보유자
- ③ 간경화, 간암 또는 간암의 징후가 인정되는 자
- ④ 치료가 필요한 담도계 질환 단, 담낭염이 없는 2 cm 미만 담석, 담낭절제술 받은 경우 등록 가능함
- ⑤ 치료를 요하는 임상적으로 유의한 급성 또는 만성 심뇌혈관계, 내분비계, 면역계, 호흡기계, 신장 및 비뇨기계, 신경정신계, 근골격계, 염증성 및 혈액·종양성 질환, 위장관계 질환 등이 있는 자
- ⑥ 스크리닝 검사 전 1년 이내에 식도정맥류 출혈, 간성 혼수, 복수 등 한 가지 이상의 병력이 있는 자
- ⑦ 스크리닝 검사 전 1개월 이내에 간기능 개선 의약품 및 건강기능식품을 복용한 자
- ⑧ 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 항정신병 약물치료를 받은 경험이 있는 자
- ⑨ 약물 중독이 의심되는 자
- ⑩ 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 평균 알코올 섭취량이 21 units/주로 1 unit은 알코올 10 g 및 12.5 mL에 해당됨
- ⑪ 약물 및 인체적용시험 제품에 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자
- ⑫ 임신 혹은 수유중인 여성
- ⑬ 가임여성 중 적절한 피임법의 시행을 수용하지 않은 경우
- ⑭ 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 타 인체적용시험에 참여한 자
- ⑮ 혈청 creatinine이 2.0 mg/dL 초과인 자
- ⑯ 단검사의학검사 결과를 비롯한 기타 사유로 인하여 시험책임자가 연구 참여에 부적합하다고 판단한 자

2. 연구 방법

연구대상자는 스크리닝 방문으로부터 2주 이내에 1차 방문하여 연구대상자 선정/제외기준 적합성을 재검토 받은 후 인체적용시험에 등록되었으며, ILF-RE 섭취군과 placebo 섭취군에 무작위배정되어 1차 방문일까지 기초평가를 완료하였다. 이후 인체적용시험 제품을 하루 2번씩 12주간 매일 섭취하면서 6주마다 수행기관에 방문하여 유효성 평가, 활력징후, 약물 투여력 및 의학적 상태 변화 조사, 이상반응 조사 등을 수행하였다. 연구대상자는 ILF-RE 섭취군 또는 placebo 섭취군 중 하나에 무작위배정되어 12주 동안 인체적용시험 제품을 1회 2정씩 1일 2회 아침과 저녁 식후에 경구 섭취하였다.

본 시험에 사용한 인체적용시험 제품은 ILF-RE 제품과 placebo 제품이 있었다. ILF-RE 제품 1일 복용량은 3.6 g으로 제품 중의 ILF-RE 함유량은 1.2 g으로 옫나무추출물 0.6 g, 두충추출물 0.6 g을 함유하고 있었으며, 옫나무 20 g/일/생물과 두충 6 g/일/건물을 각각 열수 추출, 농축 및 건조의 과정을 거쳐 제조한 후 1:1 비율로 혼합하였다. placebo 섭취군의 1일 복용량도 마찬가지로 3.6 g이었으며, 옫나무추출물 또는 두충추출물은 함유하고 있지 않았다. 본 인체적용시험에 사용한 제품은 단백질과 비특이적인 결합 및 피부에 대한 심한 알레르기 작용을 유발하는 것으로 알려진 우루시올이 제거된

원료로 제조되었으며, 한국기능식품연구원 시험에서 ILF-RE의 우루시올 불검출을 확인하였다.

3. 평가 변수

1차 유효성 평가 지표는 ALT, GGT이었으며, 2차 유효성 평가 지표는 간기능 지표로는 AST, alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase(LD), total bilirubin 수치를

이용하였으며, 지질대사 지표로는 total cholesterol, triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) 수치를 이용하였으며, 지방간 지수인 fatty liver index(FLI), hepatic steatosis index(HSI)를 이용하였다. FLI는 body mass index(BMI), 허리둘레, TG, GGT를 이용하여 계산되며, 0-100 사이의 값을 가진다. 계산식은 다음과 같다.

$$FLI = \frac{e^{0.953 \times \text{Log}_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \text{Log}_e(\text{GGT}) + 0.053 \times (\text{waist circumference}) - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \text{Log}_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \text{Log}_e(\text{GGT}) + 0.053 \times (\text{waist circumference}) - 15.745}} \times 100$$

HSI(Hepatic steatosis index)는 ALT, AST, BMI를 이용하여 계산되며, 계산식은 다음과 같다.

$$HSI = 8 \times (\text{ALT/AST ratio}) + \text{BMI} (+2, \text{ if female}; +2, \text{ if diabetes mellitus})$$

안전성 평가 지표는 자·타각 증상 등 이상반응 모니터링, 진단검사의학 검사, 활력징후를 이용하였다.

4. 자료 분석 및 통계 방법

프로그램은 Window용 SAS(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였으며, 각 자료는 평균±표준편차로 표기하였다. 통계학적 유의수준은 0.05로 하였다. 집단간 기저치 분포의 차이를 확인하기 위한 검정은 chi-square test 또는 Fisher's exact test 와 independent t-test를 이용하였다.

유효성 평가 변수는 섭취 전과 섭취 12주 후의 변화에 대해서 섭취군 별로 기술통계량을 제시하였고, 시험군과 대조군간 차이에 대하여 independent t-test 등을 이용하여 분석하였다. 각 섭취군 별로 섭취 전 대비 12주 시점의 유효성 평가 변수의 변화 차이는 paired t-test를 이용하여 분석하였다.

안전성 평가 변수는 인체적용시험 기간 동안 발생한 모든 이상반응에 대하여 전체와 섭취군 별로 빈도, 퍼센트로 요약하였다. 섭취군 간 이상반응의 발생 양상을 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 진단검사의학 검사와 활력징후 결과에 대하여 섭취군내 비교와 섭취군간 비교를 실시하였다. 섭취군내 비교의 경우, 기술통계량을 제시하였으며 평균 변화에 대하여 paired t-test를 이용하여 분석하였다. 섭취군간 비교의 경우, 평균 변화에 대하여 independent t-test 등을 이용하여 비교 분석하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구대상자의 인구학적 정보

본 시험에 참여하여 1회 이상 인체적용시험 제품을 섭취한 연구대상자는 총 120명이었었다. 연구대상자 중 114명이 남성으로 ILF-RE 섭취군 59명, placebo 섭취군 55명이었으며, 6명이 여성으로 ILF-RE 섭취군 1명, placebo 섭취군 5명이었었다.

평균 연령은 전체 39.86±7.74세로 ILF-RE 섭취군 39.18±7.32세, placebo 섭취군 40.53±8.14세, 신장은 전체 172.84±7.51 cm로 ILF-RE 섭취군 173.62±6.97 cm, placebo 섭취군 172.07±8.01 cm, 체중은 전체 84.38±12.77 kg로 ILF-RE 섭취군 84.91±11.89 kg, placebo 섭취군 83.84±13.67 kg, BMI는 전체 28.17±3.40 kg/m²로 ILF-RE 섭취군 28.12±3.28 kg/m², placebo 섭취군 28.21±3.54 kg/m², 허리둘레는 전체 95.60±7.99 cm로 ILF-RE 섭취군 95.70±7.07 cm, placebo 섭취군 95.50±8.87 cm 이었다. 연령, 신장, 체중, BMI, 허리둘레는 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

수축기혈압은 전체 127.97±9.53 mmHg로 ILF-RE 섭취군 128.23±8.99 mmHg, placebo 섭취군 127.70±10.10 mmHg, 이완기혈압은 전체 84.34±9.34 mmHg로 ILF-RE 섭취군 84.48±8.09 mmHg, placebo 섭취군 84.20±10.51 mmHg, 맥박수는 전체 77.36±11.73 회/분으로 ILF-RE 섭취군 77.07±11.45 회/분, placebo 섭취군 77.65±12.08 회/분이었다. 수축기혈압, 이완기혈압, 맥박수는 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

ALT는 전체 62.49±19.26 U/L로 ILF-RE 섭취군 60.93±17.09 U/L, placebo 섭취군 64.05±21.25 U/L, GGT는 전체 71.71±40.75 U/L로 ILF-RE 섭취군 71.12±40.02 U/L, placebo 섭취군 72.30±41.80 U/L, alpha fetoprotein (AFP)은 전체 3.26±1.77 ng/mL로 ILF-RE 섭취군 3.20±1.43 ng/mL, placebo 섭취군 3.32±2.07 ng/mL, HBs Ag은 전체 0.48±0.10 COI로 ILF-RE 섭취군 0.49±0.10 COI, placebo 섭취군 0.47±0.09 COI, anti-HBs는 전체 190.79±292.45 mIU/mL로 ILF-RE 섭취군 179.16±294.31 mIU/mL, placebo 섭취군 202.41±292.58 mIU/mL, anti-HBc IG M은 전체 0.09±0.02 COI로 ILF-RE 섭취군 0.09±0.02 COI, placebo 섭취군 0.09±0.02 COI, anti-

Table 1. Demographic Comparison Between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

	ILF-RE* group (n=60)	Placebo group (n=60)	Total (n=120)	p-value [†]
Sex (M/F)	59/1	55/5	114/6	0.207 [†]
Age (years)	39.18±7.32	40.53±8.14	39.86±7.74	0.341
Height (cm)	173.62±6.97	172.07±8.01	172.84±7.51	0.260
Weight (kg)	84.91±11.89	83.84±13.67	84.38±12.77	0.651
BMI [§] (kg/m ²)	28.12±3.28	28.21±3.54	28.17±3.40	0.888
WC (cm)	95.70±7.07	95.50±8.87	95.60±7.99	0.893
SBP (mmHg)	128.23±8.99	127.70±10.10	127.97±9.53	0.761
DBP [#] (mmHg)	84.48±8.09	84.20±10.51	84.34±9.34	0.869
Pulse rate (times/min)	77.07±11.45	77.65±12.08	77.36±11.73	0.787
ALT ^{**} (U/L)	60.93±17.09	64.05±21.25	62.49±19.26	0.378
GGT ^{††} (U/L)	71.12±40.02	72.30±41.80	71.71±40.75	0.874
AFP (ng/mL)	3.20±1.43	3.32±2.07	3.26±1.77	0.722
HBs Ag (COI)	0.49±0.10	0.47±0.09	0.48±0.10	0.272
Anti-HBs (mIU/mL)	179.16±294.31	202.41±292.58	190.79±292.45	0.665
Anti-HBc Ig M (COI)	0.09±0.02	0.09±0.02	0.09±0.02	0.901
Anti-HCV (COI)	0.10±0.02	0.10±0.03	0.10±0.02	0.520
Alcohol (n, %)	46 (76.67)	42 (70.00)	88 (73.33)	0.409 ^{††}
Alcohol (units/week)	10.13±6.72	11.33±6.18	10.70±6.46	0.384
Smoking (n, %)	26 (43.33)	32 (53.33)	58 (48.33)	0.273 ^{††}
Smoking (pieces/day)	14.19±5.38	13.19±7.47	13.64±6.58	0.568

Values are presented as mean±SD or number (%). **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; [†]analyzed by independent t-test; ^{††}analyzed by Fisher's exact test; ^{||}analyzed by chi-square test; [§] body mass index; ^{||} waist circumference; ^{||} systolic blood pressure; [#] diastolic blood pressure; ^{**} alanine transaminase; ^{††} gamma-glutamyl transferase; ^{||} alpha fetoprotein.

HCV는 전체 0.10±0.02 COI로 ILF-RE 섭취군 0.10±0.02 COI, placebo 섭취군 0.10±0.03 COI이었다. ALT, GGT, AFP, HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc Ig M, anti-HCV는 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

음주자는 전체 88명으로 ILF-RE 섭취군 46명, placebo 섭취군 42명이었다. 음주자의 주 평균 음주량은 10.70±6.46 units 이었다. 흡연자는 전체 58명으로 ILF-RE 섭취군 26명, placebo 섭취군 32명이었다. 흡연자의 하루 평균 흡연량은 13.64±6.58 개였다. 음주량과 흡연량은 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 유효성 평가

1) 간기능 평가 지표 결과

섭취 전과 섭취 12주 후 ALT 수치는 ILF-RE 섭취군이 59.67±18.33 U/L와 48.47±17.90 U/L, placebo 섭취군이 62.63±21.33 U/L와 60.47±22.96 U/L이었다. ILF-RE 섭취군의 ALT 수치가 군내에서 유의하게 감소하였으며 (p<0.001), 두 섭취군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05). GGT 수치는 ILF-RE 섭취군이 69.89±41.04 U/L와 58.67±34.30 U/L, placebo 섭취군이 64.19±34.76 U/L와 62.41±32.62 U/L이었다. ILF-RE 섭취군의 GGT

Table 2. Comparison of Primary and Secondary Outcomes related to Liver Function between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

	ILF-RE* group (n=45)				Placebo group (n=43)				p-value [†]
	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]	
ALT [§] (U/L)	59.67±18.33	48.47±17.90	-11.20±14.49	<0.001	62.63±21.33	60.47±22.96	-2.16±25.90	0.588	0.049
GGT (U/L)	69.89±41.04	58.67±34.30	-11.22±19.21	<0.001	64.19±34.76	62.41±32.62	-1.78±19.38	0.551	0.024
AST (U/L)	34.24±8.45	29.32±9.34	-4.92±7.97	<0.001	35.86±10.30	35.17±10.51	-0.69±12.24	0.713	0.060
ALP [#] (U/L)	70.67±19.16	65.57±14.99	-5.09±15.09	0.029	72.95±18.04	70.16±19.81	-2.79±14.86	0.225	0.473
LD ^{**} (U/L)	155.73±33.19	145.48±24.70	-10.26±23.56	0.006	159.67±26.99	152.53±20.94	-7.14±26.02	0.079	0.557
Total bilirubin (mg/dL)	1.02±0.31	1.04±0.27	0.02±0.29	0.597	1.00±0.30	1.13±0.33	0.13±0.25	0.001	0.062

Values are presented as mean±SD. **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; [†]analyzed by paired t-test; ^{††}analyzed by independent t-test; [§] alanine transaminase; ^{||} gamma-glutamyl transferase; ^{||} aspartate transaminase; [#] alkaline phosphatase; ^{**} lactate dehydrogenase.

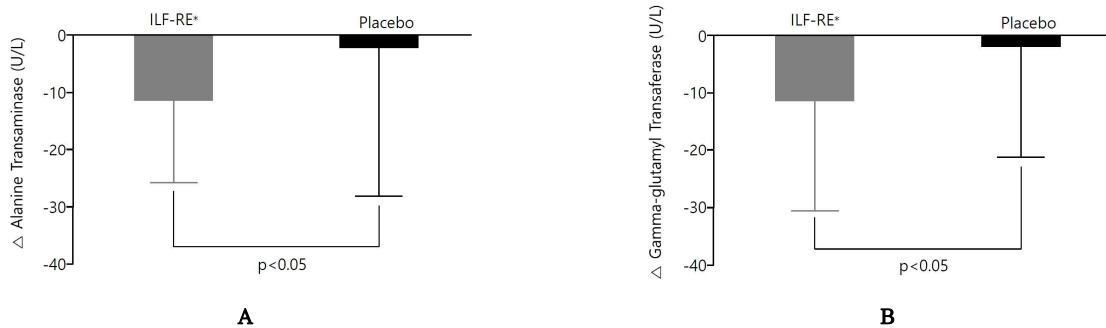


Figure 2. Change from baseline in alanine transaminase (A) and gamma-glutamyl transferase (B). Values are presented as mean±SD. Analyzed with independent t-test and p-value compared to placebo. **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination.

수치가 군내에서 유의하게 감소하였으며(p<0.001), 두 섭취군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05). AST 수치는 ILF-RE 섭취군이 34.24±8.45 U/L와 29.32±9.34 U/L, placebo 섭취군이 35.86±10.30 U/L와 35.17±10.51 U/L이었다. ILF-RE 섭취군의 AST 수치가 군내에서 유의하게 감소하였다(p<0.001). ALP 수치는 ILF-RE 섭취군이 70.67±19.16 U/L와 65.57±14.99 U/L로 군내에서 유의하게 감소하였으며(p<0.05), LD 수치는 155.73±33.19 U/L와 145.48±24.70 U/L로 군내에서 유의하게 감소하였다(p<0.01). ALT의 변화량은 ILF-RE 섭취군이 -11.20±14.49 U/L, placebo 섭취군이 -2.16±25.90 U/L로 통계적으로 유

의한 차이가 있었으며(p<0.05), GGT의 변화량은 ILF-RE 섭취군이 -11.22±19.21 U/L, placebo 섭취군이 -1.78±19.38 U/L로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05) (Table 2, Figure 2).

2) 지질대사 지표와 지방간 지표 결과

섭취 전과 섭취 12주 후 지질대사지표를 비교한 결과, TG가 ILF-RE 섭취군이 218.87±124.04 mg/dL와 193.56±107.42 mg/dL, placebo 섭취군이 207.58±131.68 mg/dL와 237.52±134.79 mg/dL로 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스

Table 3. Comparison of Outcomes Related to Lipid Metabolism and Fatty Liver between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

	ILF-RE* group (n=45)				Placebo group (n=43)				p-value †
	Baseline	12 week	Change value	p-value †	Baseline	12 week	Change value	p-value †	
Total Cholesterol (mg/dL)	225.09±29.10	219.20±32.19	-5.89±27.64	0.160	216.23±43.51	221.57±45.02	5.33±34.06	0.311	0.093
TG [§] (mg/dL)	218.87±124.04	193.56±107.42	-25.30±122.96	0.174	207.58±131.68	237.52±134.79	29.94±92.23	0.039	0.020
HDL-C (mg/dL)	44.93±8.44	45.03±7.73	0.10±6.56	0.920	45.07±8.64	45.62±9.87	0.55±4.69	0.446	0.710
LDL-C [¶] (mg/dL)	134.29±27.12	136.87±26.10	2.58±24.72	0.488	125.14±31.14	129.63±34.87	4.49±24.54	0.237	0.716
FLI [#]	71.46±18.58	64.94±19.56	-6.52±10.41	<0.001	70.63±20.11	70.62±20.26	0.00±10.12	0.998	0.004
HSI ^{**}	32.49±2.69	32.59±2.66	0.11±0.93	0.451	33.03±3.25	33.39±3.35	0.35±1.28	0.078	0.303

Values are presented as mean±SD. **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; † analyzed by paired t-test; ‡ analyzed by independent t-test; § triglyceride; || high density lipoprotein cholesterol; ¶ low density lipoprotein cholesterol; #fatty liver index; **hepatic steatosis index.

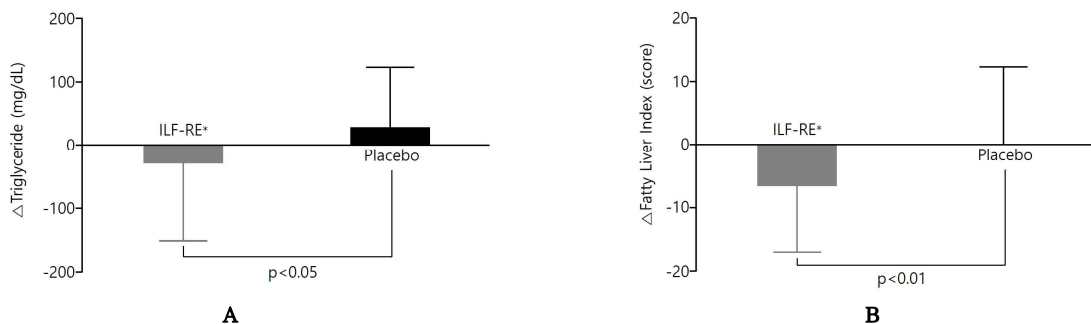


Figure 3. Change from baseline in triglyceride (A) and fatty liver index (B). Values are presented as mean±SD. Analyzed with independent t-test and p-value compared to placebo. ILF-RE, *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination.

Table 4. Comparison of Adverse Event and Skin Prick Test Between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

		ILF-RE* group (n=60)	Placebo group (n=60)	Total (n=120)	p-value [†]
Adverse event		4 (6.67)	6 (10.00)	10 (8.33)	0.509
SPT [‡]	Positive	0	0	0	
	Negative	60 (100.00)	60 (100.00)	120 (100.00)	

Values are presented as number (%). **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; [†]analyzed by chi-square test; [‡]skin prick test.

테롤, 저밀도 콜레스테롤은 두 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 지방간 지표 중에서 FLI는 ILF-RE 섭취군이 71.46±18.58 점과 64.94±19.56 점, placebo 섭취군이 70.63±20.11 점과 70.62±20.26 점이었다. ILF-RE 섭취군의 FLI 점수가 군내에서 유의하게 감소하였으며(p<0.001), 두 섭취군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.01). TG의 변화량은 ILF-RE 섭취군이 -25.30±122.96 mg/dL, placebo 섭취군이 29.94±92.23 mg/dL로 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(p<0.05), FLI 변화량은 ILF-RE 섭취군이 -6.52±10.41 점, placebo 섭취군이 0.00±10.12 점으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.01) (Table 3, Figure 3).

3. 안전성 평가

1) 이상반응과 피부단자 검사 결과

전체 연구대상자 120명 중 9명에서 14건의 경증 이상반응이 있었는데, ILF-RE 섭취군 4명에서 7건, placebo 섭취군 5명에서 7건이었다. 인체적용시험 제품 섭취와 관련이 있다고 판단된 건은 ILF-RE 섭취군에서 만성 위염 1건, placebo 섭취군에서 설사 1건, 급성 위염 1건 및 코 염증 1건의 총 4건이었다. 1명에서 1건의 중대한 이상반응은 placebo 섭취군

1명에서 독감으로 인한 입원 1건이었다. 두 섭취군 간 이상반응 발생율에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

연구대상자들의 인체적용시험 제품에 의한 피부 팽진 또는 발적의 발생 유무를 관찰한 피부 단자 검사에서는 전체 연구대상자 120명 모두 음성반응을 보였다(Table 4).

2) 혈액검사 결과

섭취 전과 섭취 12주 후 진단검사의학 검사를 비교한 결과, 적혈구(red blood cell, RBC) 수치는 ILF-RE 섭취군이 5.21±0.34 M/ul와 5.16±0.36 M/ul, placebo 섭취군이 5.23±0.44 M/ul와 5.26±0.43 M/ul로 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나(p=0.032), ILF-RE 섭취군내에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.057). hematocrit 수치는 ILF-RE 섭취군에서 47.59±2.89 %와 47.08±3.19 %로 감소하였으나 placebo 섭취군과 비교할 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.146). platelet 수치는 ILF-RE 섭취군에서 259.55±49.68 K/ul와 249.91±40.90 K/ul로 감소하였으나 placebo 섭취군과 비교할 때 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.926). 백혈구(white blood cell, WBC), hemoglobin(Hb), total protein, albumin, blood urea nitrogen(BUN), creatinine, glucose, creatine kinase(CK), high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), specific

Table 5. Comparison of Laboratory Test Related to Safety between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

	ILF-RE* group (n=60)				Placebo group (n=60)				p-value [†]	p-value [‡]
	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]		
WBC [§] (K/ul)	6.73±1.43	6.85±1.59	0.12±1.40	0.503	6.67±1.19	6.84±1.71	0.17±1.66	0.440	0.874	
RBC (M/ul)	5.21±0.34	5.16±0.36	-0.05±0.20	0.057	5.23±0.44	5.26±0.43	0.03±0.20	0.267	0.032	
Hemoglobin (g/dL)	15.73±0.96	15.71±1.00	-0.03±0.51	0.671	15.73±1.09	15.86±1.11	0.13±0.56	0.077	0.108	
Hematocrit (%)	47.59±2.89	47.08±3.19	-0.51±1.89	0.041	47.58±3.56	47.60±3.36	0.02±2.08	0.946	0.146	
Platelet (K/ul)	259.55±49.68	249.91±40.90	-9.64±25.89	0.006	256.65±46.58	247.45±48.73	-9.20±25.35	0.007	0.926	
Total Protein (g/dL)	7.48±0.32	7.47±0.34	-0.01±0.34	0.831	7.45±0.39	7.49±0.41	0.03±0.35	0.458	0.493	
Albumin (g/dL)	4.58±0.18	4.54±0.19	-0.04±0.18	0.069	4.56±0.27	4.54±0.26	-0.03±0.21	0.367	0.611	
BUN [¶] (mg/dL)	14.26±3.14	13.69±3.51	-0.57±2.86	0.128	14.11±3.05	16.43±22.79	2.32±22.53	0.428	0.328	
Creatinine (mg/dL)	0.95±0.11	0.94±0.10	-0.01±0.10	0.541	0.95±0.13	0.94±0.14	-0.01±0.09	0.435	0.926	
Glucose (mg/dL)	106.20±11.71	106.19±9.66	-0.01±9.10	0.993	107.67±16.51	108.62±14.03	0.95±12.66	0.562	0.633	
CK [#] (U/L)	151.92±89.88	182.14±273.29	30.22±221.44	0.295	163.68±120.00	149.26±84.72	-14.42±94.57	0.242	0.155	
hs-CRP ^{**} (mg/L)	1.40±1.99	1.51±1.82	0.11±2.52	0.746	1.96±3.97	1.64±1.84	-0.32±4.00	0.538	0.487	
Specific gravity	1.03±0.00	1.03±0.01	0.00±0.01	0.072	1.03±0.00	1.03±0.01	0.00±0.00	0.183	0.556	
pH value	5.98±0.60	6.16±0.74	0.17±0.78	0.095	5.89±0.61	6.06±0.70	0.17±0.84	0.127	0.983	

Values are presented as mean±SD. **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; [†]analyzed by paired t-test; [‡]analyzed by independent t-test; [§] white blood cell; ^{||} red blood cell; [¶] blood urea nitrogen; [#] creatine kinase; ^{**} high-sensitivity C-reactive protein.

Table 6. Comparison of Vital Signs Related to Safety between *Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination Group and Placebo Group

	ILF-RE* group (n=60)				Placebo group (n=60)				
	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]	Baseline	12 week	Change value	p-value [†]	p-value [‡]
SBP [§] (mmHg)	128.23±8.99	127.00±8.77	-1.23±9.24	0.305	127.70±10.10	126.31±10.69	-1.39±9.55	0.265	0.928
DBP (mmHg)	84.48±8.09	83.40±8.84	-1.09±8.43	0.322	84.20±10.51	81.19±9.77	-3.01±9.15	0.014	0.233
Pulse rate (times/min)	77.07±11.45	76.98±9.86	-0.08±8.71	0.941	77.65±12.08	76.22±10.54	-1.43±9.46	0.248	0.420

Values are presented as mean±SD. **Rhus verniciflua* Stokes with Latin name *Lacca Sinica Exsiccata* and *Eucommia ulmoides* Oliver with Latin name *Eucommiae Cortex* Extract Combination; [†]analyzed by paired t-test; [‡]analyzed by independent t-test; [§] systolic blood pressure; ^{||} diastolic blood pressure.

gravity, pH 항목에서는 섭취군 내 및 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5).

3) 활력징후 결과

연구대상자들의 활력징후인 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP), 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP), 맥박수(pulse rate, PR)를 방문별로 실시하였으며, 인체적용시험 제품 섭취 전과 섭취 12주 후 활력징후 결과를 분석하였다. DBP가 placebo 섭취군에서 84.20±10.51 mmHg와 81.19±9.77 mmHg로 통계적으로 유의하게 감소하였으나 (p=0.014), ILF-RE 섭취군과 비교할 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.233). 다른 항목에서는 두 섭취군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6).

IV. 고 찰

간 건강의 기능성을 확인하는 인체적용시험의 바이오마커 중에서 ALT, GGT, AST, ALP, LD는 간세포, 담도계 손상을 확인하는 간 기능 관련 효소이며, bilirubin은 배설능의 지표이다. 또한 total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C은 간의 지방 수준 및 지방 대사를 평가하는 바이오마커이다¹⁷⁾. 간 기능 검사의 바이오마커 중에서 ALT, AST는 ALP, bilirubin에 비해 간세포 질환을 정확하게 확인할 수 있는 지표이다¹⁸⁾. 또한 GGT는 감염성 질환이나 혈청 감염을 제외하면 AST, ALT보다 더 민감한 지표이며, 뇌 질환, 당뇨병, 심근경색, 협심증 등에서도 상승하므로 임상적으로도 중요한 지표이다¹⁹⁾. GGT 상승의 주요 원인으로 남성은 고도 알코올 섭취, 여성은 지방간이 가장 주요한 요인으로 알려져 있으며, 남성에서는 고혈압, 고중성지방혈증, 복부 비만과 연관이 있다²⁰⁾. 본 인체적용시험에서는 ILF-RE 섭취군이 간세포, 담도계 손상과 관련된 지표인 ALT, GGT 및 간의 지방 대사를 평가하는 지표인 TG에서 placebo 섭취군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 이러한 결과는 ILF-RE가 간세포, 담도계, 간의 지방 대사 과정에 작용하여 손상된 간세포를 회복시키는 기능이 있다는 것을 나타낸다. 또한 BMI, 허리둘레, TG, GGT를 이용하여 계산되는 지방간 지수인 FLI도 감소하였다. 이는 ILF-RE가 간기능 및 지질대사 지표의 감소와 허리둘레, 체중 등의 신체 계측 지표의 개선을 통해 지방간의 중증도 감소에 유의하게 작용한다고 해석할 수 있다.

본 시험의 안전성 평가 지표 중에서 자·타각 증상 등 이상 반응 결과를 보면 경증 이상반응은 placebo 섭취군에서 설사 1건, 급성 위염 1건 및 코 염증 1건이 인체적용시험 제품 섭취와 관련이 있을 가능성이 있다고 판단되어 일시적으로 섭취를 중단하거나 치료 약물을 병용 투여하였다. ILF-RE 섭취군에서 만성 위염 1건이 인체적용시험 제품과 관련이 있을 가능성이 있었으나 일상생활에 지장이 없었고 증상이 2일 경과 후 자연 소실되어 취해진 조치는 없었다. 중대한 이상반응은 placebo 섭취군에서 독감으로 인한 입원 1명 1건이 있었으나, 본 인체적용시험과의 인과관계는 없다고 판단되었다. 그 외의 모든 이상반응은 인체적용시험 제품의 섭취와 인과관계가 없다고 판단하였다. 안전성 평가 지표 중에서 진단검사의학 검사는 WBC, RBC, Hb, hematocrit, platelet, total protein, albumin, BUN, creatinine, CK, hs-CRP, specific gravity, pH 결과 값을 섭취 전과 섭취 12주 후를 비교한 결과에서 RBC를 제외하고는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. RBC도 ILF-RE 섭취군 및 placebo 섭취군의 자체 내에서는 통계적 유의성이 없고 placebo 섭취군의 RBC 수치가 증가하여 나타난 결과로 보아 임상적 의의는 없다고 판단하였다. 안전성 평가 지표로서 활력징후는 SBP, DBP, PR을 측정하였다. 시험 결과 SBP, DBP, PR 모두 ILF-RE 섭취군과 placebo 섭취군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. DBP가 placebo 섭취군에서 12주 복용후 통계적으로 유의하게 감소하였으나 placebo가 혈압에 영향을 미친다고 판단하기는 어려워 임상적 의의를 부여하지는 않았다. 본 시험에서 분석한 안전성 지표를 종합하면 ILF-RE는 placebo와 비교할 때 이상반응 발생 빈도 및 중증도, 진단검사의학 검사, 활력징후의 지표에서 차이가 없어 복용시 안전성을 확보하였다고 할 수 있다.

오타나무는 식품공전상 즐기와 가지만을 사용할 수 있는 제한적 원료로서 우루시올 성분을 제거한 오타나무 물추출물을 특정 식품유형에만 제한적으로 사용할 수 있다. 오타나무는 생체 기능을 조절하는 성분을 함유하고 있어 건강에 유익하다고 알려져 있다. 오타나무의 일반 성분으로는 urushiol, gallic acid, butin, sulfuretin, garbanzol, fisetine 등이 있다^{21,22)}. 오타나무의 수액은 위장의 소화, 간의 어혈 및 심장의 정혈 기능을 도와주며, 당뇨병, 부인병, 구충, 복통 및 빈혈의 치료에 사용되었다^{23,24)}. 최근에는 오타나무추출물 및 성분이 숙취해소²⁵⁾, 항혈전 및 항산화작용 등이 있다고 보고되면서 다양한 생리활성 가능성이 제기되었으며²⁶⁾, 특히 간기능 개선 효과에

관한 많은 연구가 이루어졌다²⁷⁻³⁰⁾.

두충은 항산화, 항염증, 신경보호 활성을 가진 lignans, iridoids, phenolics, flavonoids 등의 화학 또는 제약 연구가 이루어졌으며³¹⁻³⁴⁾, 특히 간 기능 개선의 약리학적 효능에 대해서는 다양한 생리활성 효능이 보고되었다³⁵⁻³⁸⁾.

간 개선과 관련된 건강기능식품은 간세포의 생존율을 증가시키며, 단백질 합성을 도와 간이 딱딱해지는 섬유화 현상을 억제시킨다. 헛개나무추출물, 표고버섯균사체추출물, 밀크씨슬(영경귀 종류, 마리아영경귀)추출물은 간세포가 쉽게 파괴되지 않도록 생존율을 높이는데 도움을 준다. 간 개선에 도움을 주는 건강기능식품 기능성 원료는 표고버섯균사체추출물, 표고버섯균사체, 복분자추출분말, 유산균발효다시마추출물, 도라지추출물, 유산균발효마늘추출물, 발효율금, 브로콜리스프라우트분말, 곰피추출물, 헛개나무과병추출분말, 땡땡이나 무열매추출분말의 11종이 있으며, 고시형기능성원료는 밀크씨슬추출물의 1종이 있다³⁹⁾. 본 원료는 옫나무를 열수추출 및 건조하여 옫나무추출물을 제조하고, 두충을 열수추출 및 건조하여 두충추출물을 제조하였으며, 옫나무추출물과 두충추출물을 1:1의 비율로 혼합하여 최종 ILF-RE를 제조하였다. 본 원료는 알레르기 유발성분인 우루시올이 제거된 원료로서 ILF-RE에서 우루시올 불검출을 확인하였으며, 피부자극시험과 피부감작성시험 결과에서도 안전함을 확인하였다. 비임상시험을 수행한 결과, 옫나무추출물과 두충추출물 단독보다는 1:1 혼합 시 간기능 개선에 대한 시너지 효과를 나타냈다. 최종원료인 ILF-RE로 비임상시험을 수행한 결과, *in vitro*에서 지방 축적 억제, 간세포내 지방합성 감소 및 산화적 스트레스가 억제됨을 확인하였다. 또한 본 원료로 수행한 *in vivo*에서 사염화탄소 및 고지방식이로 유발된 간손상 동물 모델에서 간보호 및 항산화 효과를 확인하였으며, 조직학적으로도 간 손상을 완화시킴을 확인하였다. 동물 모델에 투여한 용량은 120 mg/kg으로 인체 환산 용량은 하루 1.2 g이다⁴⁰⁻⁴²⁾.

V. 결 론

본 인체적용시험에서는 혈청 ALT 수치가 45-135 U/L인 자 120명을 대상으로 12주간 ILF-RE 1.2 g이 포함된 제품 3.6 g 또는 ILF-RE가 포함되지 않은 placebo 3.6 g을 복용시키고 간기능 지표, 지질대사 지표, 지방간 지수, 이상 반응 발생 결과, 피부 단자 검사 결과, 진단검사의학 검사 결과, 활력 징후 결과를 비교 분석하여 다음의 결과를 얻었다.

1. ILF-RE 섭취군은 placebo 섭취군에 비해 간기능 지표인 ALT, GGT와 지질대사 지표인 TG, 지방간 지수인 FLI가 통계적으로 유의하게 감소하였다.
2. ILF-RE 섭취군은 placebo 섭취군에 비해 이상반응 발생 결과, 피부 단자 검사 결과, 진단검사의학 검사 결과, 활력 징후 결과에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과에서 ILF-RE는 간기능 개선에 효과가 있음을

확인할 수 있었다. 또한 본 연구가 진행되는 동안 임상적으로 의미있는 이상반응이나 신체변화가 관찰되지 않아 ILF-RE 섭취는 인체에 안전하다고 판단하였다.

감사의 글

이 논문은 지역전략식품사업육성사업으로 임실치즈&식품연구소의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

References

1. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
3. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):987-1000.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
5. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50.
6. Cha JY, Heo JS, Cho YS. Effect of zinc-enriched yeast FF-10 strain on the alcoholic hepatotoxicity in alcohol feeding rats. *Food Sci Biotechnol*. 2008;17(6):1207-13.
7. Jeon BS, Park JW, Shin GG, Kim BK, Kim HK, Cho YS, Cha JY. Effect of fermented mushroom milk on hyperlipidemia and hepatic injury in streptozocin-induced diabetic and Zucker fatty rats. *Food Sci Biotechnol*. 2004;13(5): 576-80.
8. Lee CK, Kim NY, Han YN, Choi JW. Effects of pretreated Korean red ginseng on carbon tetrachloride and galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. *J Ginseng Res*. 2003;27(1):1-10.
9. Campos R, Garrido A, Guerra R, Valenzuela A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med*. 1989;

- 55(5):417–9.
10. Muriel P, Garcapiña T, Perez–Alvarez V, Mourelle M. Silymarin protects against paracetamol–induced lipid peroxidation and liver damage. *J Appl Toxicol*. 1992;12(6):439–42.
 11. Chang IM. Liver–protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1998;102(2):189–204.
 12. Park SJ, Yang BW, Hahm YT, Oh DH, Kim JB, Yang JY, Kang BS. Antioxidative activities of Rhus verniciflua Bark from different area. *Korean J Food Nutr*. 2012;25(3):430–5.
 13. Lee SH, Jeong HS, Kang TS. Antimicrobial and Antioxidative Activities of Hot Water Extracts from Heat–Air Dried Rhus verniciflua Stokes. *Food Eng Prog*. 2013;17(1):1–7.
 14. Park SY, Ahn SH, Kim HH. Effects of Fructus Amomi Amari, Eucommiae Cortex, Bombyx Batryticatus Extract on Improving Symptoms of Late–onset Hypogonadism. *J Physiol Pathol Korean Med*. 2019;33(2):89–101.
 15. Yun DY, Park SH, Lee JS. Effects of Eucommiae Cortex on Myofiber Type Transition and MyoD Expression in Hind Limb Muscle Atrophy of Rats. *J Korean Med Rehabil*. 2008; 18(1):47–63.
 16. Yoon SJ, Kim KY, Kim GY, Nam KW, Sim KC, Kim EJ, Chung HW, Kim HW, Kim GD. Effects of Eucommia Ulmoides Oliver and Treadmill Exercise on the Osteoporosis of Rats Caused by Glucocorticoid Induction. *J Physiol Pathol Korean Med*. 2008;22(4):884–90.
 17. Nutrition and Functional Research Team. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Health functional food evaluation guide. ‘May help liver health’. Nutrition and Functional Research Team, 2015.
 18. Lala V, Minter DA. Liver Function Tests. Source–StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019–.
 19. Keane PM, Garcia L, Gupta RN, Walker WH. Serum gamma glutamyl transpeptidase in liver disorders. *Clin Biochem*. 1973;6(1):41–5.
 20. Bae MJ, Oh IH, Park JS, Lee SY, Lee JG, Kim YJ, Jung DW, Yi YH, Cho YH, Choi EJ. The Association between Elevated GGT with Alcohol Consumption and with Insulin Resistance. *J Obes Metab Syndr*. 2011;20(3):113–20.
 21. Choi HS, Kim MK, Park HS, Yun SE, Mun SP, Kim JS, Sapkota K, Kim S, Kim TY, Kim SJ. Biological detoxification of lacquer tree (Rhus verniciflua Stokes) stem bark by mushroom species. *Food Sci Biotechnol*. 2007;16(6):935–42.
 22. Park HJ, Kwon SH, Kim GT, Lee KT, Choi JH, Choi JW, Park KY. Physicochemical and biological characteristics of flavonoids isolated from the heartwoods of Rhus verniciflua. *Korean J Pharmacogn*. 2000;3(3):345–50.
 23. Kim HY, Woo KS, Hwang IG, Lee YR, Jeong HS. Effects of Heat Treatments on the Antioxidant Activities of Fruits and Vegetables. *Korean Soc Food Sci Technol*. 2008;40(2):166–70.
 24. Turkmen N, Sari F, Velioglu YS. The effects of cooking methods total phenolics and antioxidant activity of selected green vegetables. *Food Chem*. 2005;93(4):713–8.
 25. Yoo GJ, Kim SY, Choi AR, Son MH, Kim DC, Chae HJ. Effect of Rhus verniciflua Stokes Extract on the Alcohol–Metabolizing Enzyme Activities. *KSBB J*. 2009;24(1):101–5.
 26. Ahn EM, Park SJ, Choi WC, Choi SH, Baek NI. Antioxidant Activity of Isolated Compounds from the Heartwoods of Rhus verniciflua. *Appl Biol Chem*. 2007;50(4):358–61.
 27. Lee MS, Kim JS, Cho SM, Lee SO, Kim SH, Lee HJ. Fermented Rhus verniciflua Stokes Extract Exerts an Antihepatic Lipogenic Effect in Oleic–Acid–Induced HepG2 Cells via Upregulation of AMP–Activated Protein Kinase. *J Agric Food Chem*. 2015;63(32):7270–6.
 28. Choi KC, Chung WT, Kwon JK, Jang YS, Yu JY, Park SM, Lee JC. Chemoprevention of a flavonoid fraction from Rhus verniciflua Stokes on aflatoxin B1–induced hepatic damage in mice. *J Appl Toxicol*. 2011;31(2):150–6.
 29. Gil MN, Choi DR, Yu KS, Jeong JH, Bak DH, Kim DK, Lee NS, Lee JH, Jeong YG, Na CS, Na DS, Ryu KH, Han SY. Rhus verniciflua Stokes attenuates cholestatic liver cirrhosis–induced interstitial fibrosis via Smad3 down–regulation and Smad7 up–regulation. *Anat Cell Biol*. 2016;49(3):189–98.
 30. Ko JH, Lee SJ, Lim KT. Rhus verniciflua Stokes glycoprotein (36kDa) has protective activity on carbon tetrachloride–induced liver injury in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2006 ;22(1):8–14.
 31. Bianco A, Iavarone C, Trogolo C. Structure of eucommiol, a new cyclopentenoid–tetrol from Eucommia ulmoides. *Tetrahedron*. 1974;30(23–24):4117–21.
 32. Luo D, Or TCT, Yang CLH, Lau A. Anti–inflammatory activity of iridoid and catechol derivatives from Eucommia ulmoides Oliver. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(9):855–66.

33. Fu GM, Tong HY, Zeng HL, Zou B, Chai JX, Zhang LN, Xie MY, Chen F, Wan Y. Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activity of *Eucommia ulmoides* Oliver leaf extracts. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(4): 1333-9.
34. Li J, Liang XL, Zhou BX, Chen XW, Xie PF, Jiang HM, Jiang ZH, Yang ZF, Pan XP. (h)-pinoresinol-O-b-D-glucopyranoside from *Eucommia ulmoides* Oliver and its anti-inflammatory and antiviral effects against influenza A (H1N1) virus infection. *Mol Med Rep*. 2019;19(1):563-72.
35. Jeon JR, Park JR. Effect of *Eucommia ulmoides* Leaf Water Extract on Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride-Induced Rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 2002;31(1): 124-30.
36. Lee HY, Lee GH, Lee MR, Kim HK, Kim NY, Kim SH, Lee YC, Kim HR, Chae HJ. *Eucommia ulmoides* Oliver Extract, Aucubin, and Geniposide Enhance Lysosomal Activity to Regulate ER Stress and Hepatic Lipid Accumulation. *PLoS One*. 2013; 8(12):e81349.
37. Jin CF, Li B, Lin SM, Yadav RK, Kim HR, Chae HJ. Mechanism of the Inhibitory Effects of *Eucommia ulmoides* Oliv. Cortex Extracts (EUCE) in the CCl₄-Induced Acute Liver Lipid Accumulation in Rats. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:751854.
38. Zheng J, Yan Q, Zhang K, Zheng Y, Zhao S. Protective effects of different extracts of *Eucommia ulmoides* Oliv. against thioacetamide-induced hepatotoxicity in mice. *Indian J Exp Biol*. 2012;50(12):875-82.
39. Food Safety Nara. Food · Safety-Information by Function, What is liver health. [cited 2020 Dec 1]. Available from : URL : https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/healthyfoodlife/functionality_View13.do?menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=2657
40. Lee HY, Lee GH, Yoon Y, Chae HJ. *Rhus verniciflua* and *Eucommia ulmoides* Protects Against High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis by Enhancing Anti-Oxidation and AMPK Activation. *Am J Chin Med*. 2019;47(6):1253-70.
41. Lee HY, Lee GH, Yoon Y, Chae HJ. *R. verniciflua* and *E. ulmoides* Extract (ILF-RE) Protects against Chronic CCl₄-Induced Liver Damage by Enhancing Antioxidation. *Nutrients*. 2019;11(2):382.
42. Lee HY, Yoon Y, Chae HJ. The effects of herbal extracts on CCl₄-induced ROS accumulation and cell death in hepatocytes. *Orient Pharm Expl Med*. 2018;18(3):257-64.