

영지(*Ganoderma lucidum*)의 안전성에 대한 주제범위 문헌고찰

이세연^{1,2*}, 윤한성^{1*}, 김하은², 구기범², 김마리아², 남이랑², 한창우^{1,2}
¹부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ²부산대학교한방병원

A Scoping Review on the Safety of Yeongji (*Ganoderma lucidum*)

Seyeon Lee^{1,2*}, Hansung Yoon^{1*}, Haeun Kim², Kibeom Ku², Mariah Kim², Irang Nam², Changwoo Han^{1,2}

¹Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University
²Korean Medicine Hospital of Pusan National University

ABSTRACT

Purpose: A scoping review was conducted to assess the toxicity and safety of *Ganoderma lucidum*.

Methods: A literature search was conducted in several medical databases (EMBASE, Scopus, PubMed, Cochrane Library, ScieneON, and RISS) to identify studies related to *G. lucidum*. We extracted clinical manifestations of adverse events described in the included studies and analyzed whether the incidence of each adverse event was higher in the *G. lucidum* group compared to the placebo group.

Results: An initial search yielded 1,409 studies, of which 31 studies met the criteria and included in the final analysis (7 randomized controlled trials, 5 nonrandomized studies, and 19 case reports). Several gastrointestinal, respiratory, neurological, and dermatological manifestations were reported as adverse events in the included literature. However, no serious adverse events with a causal relationship to *G. lucidum* were reported in studies other than case reports, and no statistically significant differences in the incidence of any adverse events were observed between the *G. lucidum* group and the placebo group ($p>0.05$).

Conclusion: Our findings do not seem to support the claim that *G. lucidum* poses a safety risk when consumed as food or as an ingredient in food. However, given the existence of some adverse events where a causal link to *G. lucidum* cannot be entirely ruled out, further research and ongoing monitoring are still warranted.

Key words: *Ganoderma lucidum*, Yeongji, lingzhi, reishi, adverse event

1. 서론

영지(靈芝)의 학명은 '*Ganoderma lucidum*(Curtis) P.Karst.'이고¹, 국명은 '불로초'이다². 한의약서적의

- 투고일: 2024.08.30, 심사일: 2024.09.23, 게재확정일: 2024.09.23
- 교신저자: 한창우 경상남도 양산시 물금읍 부산대학교 49
부산대학교 한의학전문대학원
TEL: 055-360-5957
E-mail: hancw320@pusan.ac.kr
- 이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구
되었음.
- * 공동 1저자

하나인 '식물본초(食物本草)'의 기록을 보면, "맛이 달고, 성질은 평(平)하며, 무독하여, 오래 먹으면 장수하고, 안색이 좋고 늙도록 변하지 않는다"고 하였다³. 오래전부터 동아시아 지역에서는 영지버섯을 건강과 장수의 약재로 인식하였던 것으로 생각된다. 국외에서는 일본어 발음인 'reishi' 또는 중국어 발음인 lingzhi로 불리기도 하며, 수천 년 동안 전통의학에서 사용되어 왔고 수년 전부터는 제약산업 분야에서 세계적으로 관심을 받고 있다⁴. 영지버섯은 우리나라 '식품의 기준 및 규격'에서 '식품에 사용할 수 있는 원료'로 수록되어 있고⁵,

식품의약품안전처에서 운영하는 식품안전나라에는 현재 443개의 영지 관련 식품이 검색되고, 일부 제품에 대해서는 “건강증진 및 유지, 혈행 개선에 도움”의 기능이 있는 것으로 표기되어 있다⁶.

그런데, 근래에 국내에서 영지버섯 섭취 후 재생 불량성빈혈이 발생하였다는 사례가 수차례 보고된 바 있었는데^{7,8}, 영지버섯이 약재로서 뿐 아니라 식품원료로도 광범위하게 사용되고 있는 점을 고려하면, 현 시점에서 영지버섯의 안전성에 대한 보다 포괄적인 정보를 정리가 필요하다고 판단되었다.

따라서, 본 연구에서는 주제범위 문헌고찰을 통해 영지버섯 섭취 후 발생한 것으로 보고된 이상 사례들(adverse events)을 체계적으로 검색하고, 영지버섯과의 관련성을 통계적으로 분석하며, 또 보고된 증례들의 임상경과를 정리하여, 영지버섯의 안전성에 대한 기초 자료를 제공하고자 하였다.

II. 방 법

리뷰는 무작위대조군 임상시험 연구, 비무작위 연구, 증례보고로 범주화하여 진행하였다. 우선, 영지 또는 영지가공식품들을 투여한 실험군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 무작위대조 연구들(randomized controlled trials)에서, 영지 또는 영지가공식품 섭취 후 발생한 것으로 보고된 이상 사례들을 조사하고, 실험군과 대조군에서의 각 이상 사례별 발생률을 통계적으로 합성하고 비교하여 유의한 차이가 있었는지 확인하였다. 다음으로, 비무작위 연구들(non-randomized studies)에서 기술된 이상 사례들에 대해서는 발생한 증상들과 증상별 발생빈도를, 증례보고 형식으로 발표된 이상 사례들에 대해서는 개별 증례들의 섭취 양상 및 임상 경과를 병렬적으로 기술하였다.

주제범위 문헌고찰 수행 과정에서 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews(PRISMA-ScR)⁹의 기준들을 따랐다.

1. 관련 문헌 수집

검색에 이용한 학술정보 데이터베이스는 다음과 같다: Embase(embase.com), Scopus(scopus.com), PubMed(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Cochrane library(cochranelibrary.com), ScienceON(scienceon.kisti.re.kr), RISS(riss.kr).

영지버섯 관련 검색어들은 다음과 같이 설정하였다: 영지, 靈芝, lingzhi, reishi, *Ganoderma lucidum*, *Ganoderma lingzhi*. 이상사례(adverse events) 관련 검색어들은 다음과 같이 설정하였다: toxicity, adverse event, adverse reaction, side effect.

Embase, Scopus, PubMed, Cochrane library에서는 다음과 같이 검색식을 입력하였다: (영지 OR 靈芝 OR lingzhi OR reishi OR “*Ganoderma lucidum*” OR “*Ganoderma lingzhi*”) AND (toxicity OR “adverse event” OR “adverse reaction” OR “side effect”).

ScienceON, RISS에서는 다음과 같이 검색식을 입력하였다: (영지 | 靈芝 | lingzhi | reishi | “*Ganoderma lucidum*” | “*Ganoderma lingzhi*”) AND (toxicity | “adverse event” | “adverse reaction” | “side effect”)

검색 및 문헌 수집은 각 학술정보 시스템의 시작부터 2023년 3월까지로 설정하였고, 출판 연어 및 발표 지역 등에 별다른 제한은 두지 않았다.

2. 무작위대조 연구 분석

포함기준 : (1) 연구대상(population)에는 별다른 제한을 두지 않았고, 영지/영지제품을 투여한 처치군(intervention)과 위약을 투여한 대조군(comparison)을 비교하고, 평가지표(outcome)로서 이상사례(adverse events)를 보고한 무작위대조 연구.

배제기준 : (1) 재배법, 성분분석, 비의료적 산업 재료나 소재로의 활용, 전임상 연구. (2) 후향적 조사, 코호트 연구, 전후비교 연구. (3) 리뷰 논문이나 프로토콜 등 직접 관찰한 임상데이터가 포함되지 않는 문헌. (4) 무작위대조 연구 중, 위약 투

여군을 대조군으로 하지 않은 연구, 다른 약초나 성분을 영지와 함께 혼합하여 투여한 연구, 다른 약초나 성분이 포함된 영지가공식품을 투여한 연구, 실험군과 대조군의 이상사례 데이터가 제시되지 않은 연구.

포함된 각각의 연구에서, 참여자의 특성, 섭취한 영지 또는 영지가공식품 및 투여량과 투여기간, 대조군에서의 처치, 실험군과 대조군에서의 이상사례 종류와 발생빈도를 추출하여 정리하였다. 다음으로, 각각의 이상사례에 대해 영지투여군과 위약군에서의 발생률을 비교하였다. R version 4.4.1. for windows를 사용하여 발생률들에 대한 메타분석을 시행하였다¹⁰. 신뢰구간 95%에서 $p < 0.05$ 일 때, 발생률에서 통계적으로 유의한 차이가 두 그룹 간에 존재하는 것으로 판단하였다. 포함된 연구들 사이에 존재할 위험크기 차이가 연구 간 이상사례 발생률의 편차를 유발할 것으로 추정되어 random-effects model을 적용하였다¹¹.

3. 비무작위 연구 분석

관찰 연구, 코호트 연구, 전후 연구, 사례대조 연구, 역사적으로 통제된 연구, 통제되지 않은 중단 연구 등 무작위대조 연구 이외의 임상연구들 중, 이상사례가 기술된 문헌을 대상으로 하였다.

포함기준 : (1) 연구대상(population)에는 별다른 제한을 두지 않았고, 연구대상에 대하여 영지/영지제품이 투여되고(intervention), 평가지표(outcome)로서 이상사례(adverse events)를 보고한 연구.

배제기준 : (1) 재배법, 성분분석, 비의료적 산업 재료나 소재로의 활용, 전임상 연구. (2) 리뷰 논문이나 프로토콜 등 직접 관찰한 임상데이터가 포함되지 않는 문헌. (3) 다른 약초나 성분을 영지와 함께 혼합하여 투여한 연구, 다른 약초나 성분이 포함된 영지가공식품을 투여한 연구. (4) 이상사례 데이터가 제시되지 않은 연구.

참여자의 특성과 참여자 수, 영지 또는 영지가공식품의 섭취 형태 및 투여량과 투여기간, 발생한

이상증상, 이상증상별 발생자 수를 조사하였다.

4. 이상사례 증례 분석

문헌 수집과정에서 검색된 증례보고들 중, 영지 및 영지가공식품 섭취 후 발생한 이상사례가 기술된 문헌들을 포함하였다. 증례보고에 대해서는 다른 약초나 성분을 함께 섭취한 경우도 배제하지 않았다. 증례보고 지역, 환자의 특성, 섭취형태 및 투여량과 투여기간, 발생한 이상사례, 임상경과를 추출하여 정리하였다. 함께 섭취한 다른 약초나 포함된 성분이 있는 경우, 섭취 형태 항목에서 해당 내용을 밝혔다.

III. 결 과

1. 검색결과(Fig. 1)

Embase에서 858편, Scopus에서 496편, PubMed에서 231편, Cochrane library에서 23편, ScienceON에서 217편, RISS에서 43편이 검색되었고, 참고문헌 목록을 따라가며 추가로 7편의 연구를 검색하였다. 이 중에서 중복된 466편의 문헌을 배제하여 1,409편의 문헌을 포함하였다 (2023년 5월 29일).

다음으로, 제목과 초록을 열람하며 기준에 맞지 않는 1,292편을 배제하고, 117편을 선정하였다 (2023년 9월 10일). 배제된 1,292편은 다음과 같다: 영지버섯을 대상으로 하지 않은 연구 585편; 영지 재배법 관련 연구 19편; 영지 성분 관련 연구 28편; 약리적 또는 의료적 활용과 관련되지 않은 연구 44편; 전임상 연구 460편; 리뷰, 사설, 설문조사, 프로토콜, in silico 연구 등 직접 관찰한 임상 정보를 포함하지 않은 연구 156편.

선정된 117편의 문헌은, 원문 전체를 열람하며 재분류하였다. 영지버섯을 대상으로 하지 않은 연구 5편; 전임상 연구 14편; 리뷰, 사설, 및 설문조사 26편, 증례 및 연속증례 25편; 비무작위 연구(후향적 연구, 코호트 연구, 전후비교 연구 등) 19편; 다른 약초나 성분을 영지와 함께 혼합하여 투

여한 임상 연구이거나 다른 약초나 성분이 포함된 영지가공식품을 투여한 연구 13편: 무작위대조 연구 15편으로 분류되었다. 이 중에서, 문헌 포함 및

배제기준에 적용하여, 무작위대조 연구 7편, 비무작위 연구 5편, 이상사례 증례 19편을 최종 선정하였다(2023년 11월 22일).

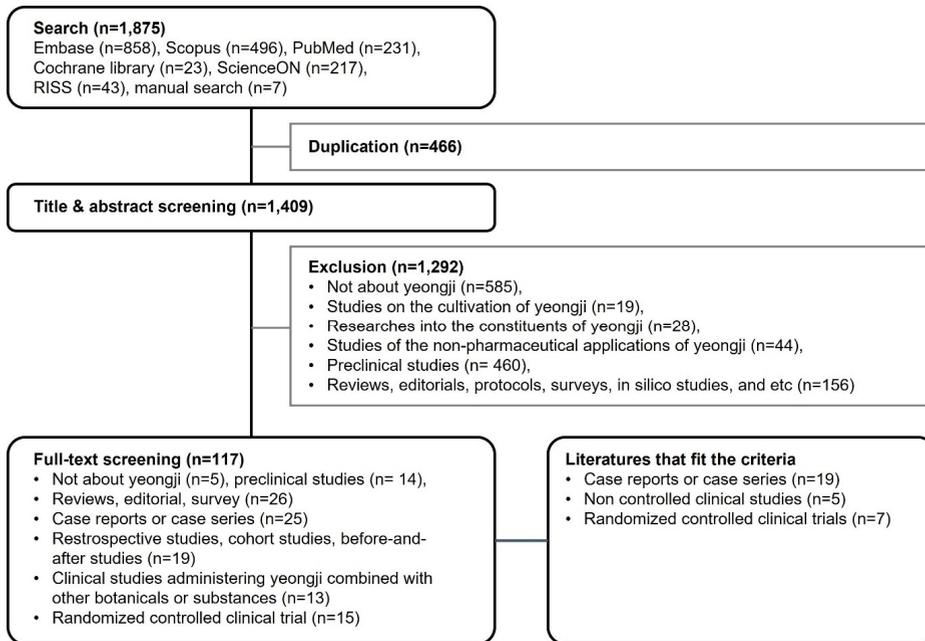


Fig. 1. Literature search, screening, exclusion, and selection.

2. 무작위대조 연구에서 기술된 이상사례들(Table 1, 2)

포함된 무작위대조 연구들의 일반적 특징은 다음과 같았다. 임상연구 대상으로는, 하부요로증상 2건, 폐암 1건, 대사증후군이 있는 2형 당뇨병 1건, 알츠하이머병 1건, 유방암 또는 대장암 1건, 건강인 1건이었다. 실험약으로는 영지, 영지 포자(spore), 또는 영지 다당류(polysaccharides)를 추출하여 캡슐이나 정제 형태로 공급하였다. 일일 투여량은 추출물로서 최소 6 mg에서 최대 5,400 mg이었다. 다만, 각각의 실험약들에서 천연물과 추출물 사이의 수율을 확인할 수 없어서 천연물로서의 투여량을 비교하거나 추정할 수는 없었다. 투약 기간은 최소 10일에서 최대 16주였다. 보고된 이상사례의 대부분

은 경미한 편이었다고 하였으나, 포함된 전체 연구들 중에서 3건의 중대한 이상사례(serious adverse event)가 기술되어 있었다. 그 중, 1건의 흉통(chest pain)에 대해서는, 이후 치료 경과 및 영지와와의 인과관계 산정에 대한 추가적인 기술은 없었다¹². 2건의 중대한 이상사례에 대해서는 해당 증상에 대한 구체적 기술은 없었지만, 임상연구팀과 외부위원 평가에 의해 인과성이 배제되었다고 하였다¹³. 간기능 검사, 신기능 검사, 및 혈액세포(hematologic) 검사 이상은 포함된 연구들에서 전혀 관찰되지 않았다.

영지 투여군에서 보고된 이상사례들로는 구역(n=12), 설사(n=9), 피로(n=8), 변비(n=6), 두통(n=4), 고혈압(n=3), 복통(n=2), 구토(n=2),

발진(n=2), 입안 상처(n=1), 입마름(n=1), 갈증(=1), 흉통(n=1), 어지러움(n=1), 신경통(n=1), 불면(n=1)이 있었다. 발현된 증상을 특정하지 않고 인체 시스템계통으로만 표기된 이상사례들로는 면역계통과 감염(n=9), 근골격계(n=6), 소화

관 및 췌장(n=5), 호흡계(n=5), 내분비(n=2), 정신 건강(n=2), 신경계(n=2), 피부(n=1)가 있었다. 보고된 모든 이상사례들은 위약군과의 비교에서 통계적으로 의미있는 발생빈도의 차이가 확인되지 않았다($p>0.05$).

Table 1. Adverse Events in Randomized Contolled Trials

Study ID	Participants (n=369)	Yeongji (n=199)	Control (n=170)	Adverse events in yeongji group	Advserse events in placebo group
Gao 2003 ¹⁴	Patients with advanced lung cancer (n=68)	<i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides capsule (Ganopoly®). 3 capsules (600 mg per capsule), three times daily, 12 weeks. (n=37)	Placebo (n=31)	Nausea (n=2), insomnia (n=1), vomiting (n=0)	Nausea (n=0), insomnia (n=0), vomiting (n=1)
Wicks 2007 ¹⁵	Subjects not taking any medications. Other detailed inclusion criteria were not described (n=16)	<i>G. lucidum</i> extract capsule (SunRecome®, manufactured by the Xi'an Green Valley Pharmaceutical Co., China) consisted of <i>G. lucidum</i> and <i>G. lucidum</i> spore. 4 capsules (500 mg extract per capsule), twice a day, for 10 days. (n=8)	Placebo (n=8)	Fatigue (n=1), thirsty (n=1), low-abdominal pain (n=0)	Fatigue (n=1), thirsty (n=3), low-abdominal pain (n=1)
Noguchi 2008a ¹⁶	Men with lower urinary tract symptoms (n=50)	<i>G. lucidum</i> extract tablet (manufactured by Chlorella Industry, Tokyo, Japan). 0.6 mg (0.075 mg/tablet), 6 mg (0.75 mg/tablet) or 60 mg (7.5 mg/tablet) as 8 tablets, once daily, for 8 weeks. (n=38: 0.6 mg, n=12; 6 mg, n=12; 60 mg, n=14)	Placebo (n=12)	Nausea (n=2), high blood pressure (n=2), fatigue (n=1), rash (n=1), diarrhea (n=0), constipation (n=0)	Nausea (n=0), high blood pressure (n=0), fatigue (n=0), rash (n=0), diarrhea (n=1), constipation (n=2)
Noguchi 2008b ¹²	Men with lower urinary tract symptoms (n=88)	<i>G. lucidum</i> extract tablet (Chlorella Industry Co., Tokyo, Japan). 6 mg (3 mg/tablet x 2T), once daily, for 12 weeks. (n=44)	Placebo (n=44)	Diarrhea (n=1), constipation (n=1), chest pain (n=1), high blood pressure (n=1), rash (n=1), neuralgia (n=1), nausea (n=0), fatigue (n=0), hoarseness (n=0), impotence (n=0)	Diarrhea (n=2), constipation (n=2), chest pain (n=0), high blood pressure (n=0), rash (n=2), neuralgia (n=0), nausea (n=2), fatigue (n=1), hoarseness (n=1), impotence (n=1)
Klupp 2016 ¹³	Patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome (n=57)	<i>G. lucidum</i> extract capsule. 4 capsules, twice a day, for 16 weeks. A daily dose of 8 capsules contains <i>G. lucidum</i> mushroom extract 2,240 mg, <i>G. lucidum</i> spores 740 mg. (n=27)	Placebo (n=30)	Fatigue (n=6), diarrhea (n=6), nausea (n=4), constipation (n=3), immune system and infection (n=9), musculoskeletal (n=6), alimentary and pancreatic (n=5), respiratory (n=5), endocrine (n=2), neurological (n=2), mental health (n=2), headache (n=1), skin (n=1), cardiovascular (n=0)	Fatigue (n=1), diarrhea (n=4), nausea (n=1), constipation (n=3), immune system and infection (n=14), musculoskeletal (n=4), alimentary and pancreatic (n=5), respiratory (n=5), endocrine (n=1), neurological (n=0), mental health (n=2), headache (n=1), skin (n=4), cardiovascular (n=3)

Wang 2018 ¹⁷	Patients with Alzheimer disease (n=42)	<i>G. Lucidum</i> spore powder capsule (Provided by Beijing Great Wall Pharmaceutical Factory). 4 capsules of 1,000 mg each time (250 mg/capsule), 3 times daily, and 7 days weekly for a total of 6 weeks (n=21)	Placebo (n=21)	Nausea (n=3), vomiting (n=2), diarrhea (n=2), stomach pain (n=2), bloating (n=2), headache (n=2), constipation (n=1), dizziness (n=1)	Nausea (n=1), vomiting (n=1), diarrhea (n=0), stomach pain (n=0), bloating (n=0), headache (n=0), constipation (n=1), dizziness (n=0)
Tangkhaphiphat 2022 ¹⁸	Patients diagnosed with breast or colorectal cancer and completed chemotherapy (n=48)	<i>G. lucidum</i> broken spore capsule (provided by Z Natural Pharmaceutical Co. Ltd., Bangkok). 1 capsule (250 mg), 3 times daily, for 8 weeks. (n=24)	Placebo (n=24)	Nausea (n=1), constipation (n=1), dry mouth (n=1), oral wound (n=1), headache (n=1), foot oedema (n=0), pain (n=0)	Nausea (n=1), constipation (n=1), dry mouth (n=2), oral wound (n=0), headache (n=0), foot oedema (n=1), pain (n=3)

Table 2. Relative Risk of Each Adverse Event

	Yeongji	Placebo	RR	95%CI	<i>p</i>
Nausea	12	5	1.938	0.6762; 5.5546	0.2181
Diarrhea	9	7	1.1507	0.4103; 3.2275	0.7897
Fatigue	8	3	1.6675	0.3998; 6.9546	0.4828
Constipation	6	9	0.6786	0.2498; 1.8432	0.4469
Headache	4	1	2.4097	0.4428; 13.1124	0.3089
High blood pressure	3	0	2.1621	0.2474; 18.8974	0.4857
Stomach pain	2	0	5	0.2544; 98.2720	0.2895
Vomiting	2	2	1.0049	0.1545; 6.5384	0.9959
Rash	2	2	0.6366	0.0964; 4.2044	0.6392
Oral wound	1	0	3	0.1283; 70.1647	0.4946
Dry mouth	1	2	0.5	0.0485; 5.1535	0.5603
Thirsty	1	3	0.3333	0.0433; 2.5635	0.2912
Chest pain	1	0	3	0.1255; 71.6961	0.4975
Dizziness	1	0	3	0.1291; 69.6994	0.4936
Neuralgia	1	0	3	0.1255; 71.6961	0.4975
Insomnia	1	0	2.5263	0.1066; 59.8975	0.5661
Low-abdominal pain	0	1	0.3333	0.0156; 7.1402	0.4823
Hoarseness	0	1	0.3333	0.0139; 7.9662	0.4975
Foot oedema	0	1	0.3333	0.0143; 7.7961	0.4946
Impotence	0	1	0.3333	0.0139; 7.9662	0.4975
Pain	0	3	0.1429	0.0078; 2.6247	0.1901
Immune system and infection	9	14	0.7143	0.3705; 1.3771	0.3151
Musculoskeletal	6	4	1.6667	0.5259; 5.2815	0.3854
Alimentary and pancreatic	5	5	1.1111	0.3606; 3.4234	0.8544
Respiratory	5	5	1.1111	0.3606; 3.4234	0.8544
Endocrine	2	1	2.2222	0.2133; 23.1497	0.5042
Neurological	2	0	5.5357	0.2775; 110.4185	0.2625
Mental health	2	2	1.1111	0.1679; 7.3530	0.913
Skin	1	4	0.2778	0.0331; 2.3345	0.2382
Cardiovascular	0	3	0.1582	0.0085; 2.9290	0.2156

3. 비무작위 연구에서 기술된 이상사례들(Table 3)
대상질환은, 고혈압 1건, 동맥경화 1건, 전립선암 1건, 뇌전증 1건, Gulf War illness 1건으로, 4건의 전후 비교 연구와 1건의 후향적 연구가 있었다. 연구마다 다른 영지제품이 사용되었고, 2건의 연구에서만 하루 섭취량에 상응하는 천연물로서의 영지 용량을 밝혔고, 둘 다 3 g/day이었다. 투약 기간은 최소 2주에서 최대 6개월이었다.

보고된 이상사례들 중에서 중대한 이상사례는 없었으며, 구역, 구토, 위불편감, 소화불량/속쓰림, 위식도역류 악화, 복부팽만, 설사, 변비 등의 소화기 증상이 많았다. 그 외, 발진, 홍조, 어지러움, 두통, 편두통, 입마름, 인후통, 피로 악화, 커피, 백혈구증가 등이 보고되었고, 추가적 설명없이 '헤모글로빈'으로만 표기된 이상사례가 있었다(n=2). 영지를 섭취하였을 때 동맥경화환자에서 혈소판 응집률이 감소한다는 보고도 있었다.

Table 3. Adverse Events in Non-Controlled Studies

Study ID	Participants	Study type	Formulation, dosage, and duration	Adverse event
Kanmatsuse 1985 ¹⁹	Patients with hypertension (n=40), and mild hypertension to normal blood pressure (n=13)	Pre-post clinical trial	<i>G. lucidum</i> extract 6 tablets (equivalent to 3 g of <i>G. lucidum</i>) per day, for 6 months	Abdominal distension (n=1), diarrhea (n=1)
Tao 1990 ²⁰	patients with arterosclerosis (n=33)	Pre-post clinical trial	<i>G. lucidum</i> 1g 3 times a day, for 2 weeks.	Decreased platelet aggregation rate (p<0.05)
Yoshimura 2010 ²¹	Patients with prostate cancer (n=15)	Pre-post clinical trial	A dietary supplement made from <i>G. lucidum</i> (Rokkaku Reishi, Suntory Holdings, Osaka, Japan), for 6 months.	Hemoglobin (n=2), leukocytosis (n=1), rash (n=1), constipation (n=2), dyspepsia/heartburn (n=1)
Wang 2018 ²²	Patients with epilepsy (n=18)	Retrospective study	<i>G. lucidum</i> spore powder (Beijing Great Wall Pharmaceutical Factory), 1000 mg 3 times daily, for 8 weeks.	Stomach discomfort (n=4), nausea (n=6), vomiting (n=3), dizziness (n=3), dry mouth (n=3), diarrhea (n=2), epistaxis (n=1), sore throat (n=2)
Younger 2021 ²³	Men with Gulf War illness (n=29)	Pre-post clinical trial	<i>G. lucidum</i> capsule (including a hot water and alcohol extract), was administered at 1600 mg (lower dosage) and 3200 mg (higher dosage) per day sequentially, each for a period of 30 days.	At lower dosage: diarrhea (n=2), flushing (n=1), headache (n=1), upset stomach (n=1), worsening fatigue (n=1), worsening GERD (n=1). At higher dosage: diarrhea (n=1), flushing (n=1), migraine (n=1), upset stomach (n=1), worsening GERD (n=1).

4. 증례보고에서 기술된 이상사례들(Table 4)
총 19편의 증례보고에서 32례의 이상사례가 보

고되었다. 나타난 이상사례들로는, 범혈구감소증 12례, 간손상 10례, 호산구증가증 1례, 혈변을 동반

한 위례양 1례, 및 CA72-4 상승 8례가 있었다.

범혈구감소증 12례 중, 11례는 국내에서 보고되었으며, 1례는 미국에서 보고되었다. 국내에서 발생한 사례에서는, 가공 상태 및 섭취 방법에 대한 정보를 제시하지 않은 2례(증례 6, 증례 7)를 제외하면, 나머지 9례에서는 모두 천연물 상태의 영지를 달여 복용한 것으로 기술되어 있었다. 미국에서 발생한 1례에서는 영지를 함유한 제품을 복용한 것으로 기술되어 있었다. 국내에서 발생한 11례 중 증례 3을 제외한 나머지 증례에서는 모두 영지를 가족 사이에 함께 복용 후 부작용이 발생한 사례였다(증례 1과 증례 2; 증례 4와 증례 5; 증례 6과 증례 7; 증례 8~증례 11). 모든 증례에서 원지로서의 일일 복용량을 산정할 수 있는 정보가 제시되지 않았다. 4인 가족이 1회의 섭취만으로 모두에서 골수 독성이 발생하였던 증례 8, 9, 10, 11을 제외하면, 복용 기간은 최소 2주에서 최대 1년이었다. 각 검사항목들에서 가장 낮게 관찰되었던 측정값은, 혈색소 4.2 g/dL, 백혈구 수 190 / μ L, 혈소판 수 1,000/ μ L이었다. 골수 세포율은 1% 미만으로까지 감소된 증례가 있었다. 1례에서는 손발바닥 피부의 수포성 병변과 탈모가 동반되었다. 사망한 1례와 경과에 대한 기술이 없었던 1례를 제외한 나머지 증례에서는 모두 수 주에서 수개월에 걸쳐 정상으로 회복되었다.

간손상 10례는 대만에서 2례, 홍콩, 태국, 베트남, 터키, 라틴 아메리카, 미국, 프랑스, 말레이시아에서 각 1례씩 보고되었다. 제형으로는, 분말 제제 2례, 캡슐제 1례, 정제 1례, 영지 절편을 직접 달여 복용한 1례, 커피와 혼합 제조된 분말 1례, 여러 가지 성분이 혼합된 차 1례, 여러 가지 약초가 포함된 불명의 제제 3례가 가 있었다. 사용된 제제들에

대한 원지 함유량을 확인할 수 없었고, 영지 절편을 직접 달여 복용한 경우에도 영지 용량에 대한 정보는 없었다. 복용 기간은 최소 1주에서 최대 1년이었다. 각 간기능검사 항목들에서 가장 높게 관찰되었던 측정값은, AST>4,202 U/L, ALT>4,113 U/L, total bilirubin 40.4 mg/dL, ALP 338 U/L, prothrombin time 55.3 sec(INR 4.66)이었다. 2례에서는 담즙정체성 간손상 형태가 관찰되었다. 1례는 사망하였고, 2례는 간이식을 받았으며, 7례는 복용 중단 후 점차 회복되었다.

과다호산구증 1례가 일본에서 보고된 바 있었다. 영지를 원료한 상업용 생약 제조품(commercial herbal medicine)을 복용하였고, 일일 복용량과 복용 기간에 대해서는 기술되어 있지 않았다. 혈중 호산구가 매우 증가되었고, 과도한 호산구가 간조직에 침윤하여 CT 및 MRI에서 확인되는 여러개의 결절을 형성하였다. 영지제품 복용 중단 후 호산구 수치가 정상화되고, 간결절도 사라졌다.

위례양 1례는 터키에서 발생하였다. 명확히 기술되어 있지는 않지만, "Ganoexcel"이라는 회사에 생산한 영지제품의 하나를 복용하였다고 이해된다. 3주 간의 복용 후 흑색변이 있었고, 상부위장관내시경 검사 상의 위례양과 뚜렷한 빈혈 소견이 있었다. 영지제품의 복용을 중단하고, 수혈 및 보존적 치료로 회복되어 2일 후 퇴원하였다.

CA72-4 상승 사례는 중국에서 발표한 2편의 논문에서 8례가 기술되어 있다. 암환자들이 영지 포자 제품을 1개월에서 10개월가량 복용 후 CA72-4 상승이 확인되었다. 가장 높게 관찰된 측정값은 562.30 U/mL이었다. 모든 사례에서 영지제품 복용 중단 1~2개월 후 CA72-4는 정상화되었다.

Table 4. Adverse Event Case Reports

Case ID	Formulation, dosage, and duration	Adverse event	Clinical course
Case 1 ²⁴ F/33 (Korea)	Wild <i>G. lucidum</i> decoction, for 1 year.	Pancytopenia (Hb 4.2 g/dL, WBC 300/μL, platelet 3,000/μL, bone marrow cellularity 5%)	On the 10th day of hospitalization, Hb 11.8 g/dL, WBC 3,400/μL, platelet 56,000/μL; on the 20th day, platelet 472,000/μL. 4 months later, bone marrow biopsy showed normocellular marrow.
Case 2 ²⁴ M/42, Case1's husband (Korea)	Wild <i>G. lucidum</i> decoction, for 1 year.	Pancytopenia (Hb 7.7 g/dL, WBC 600/μL, platelet 6,000/μL, bone marrow cellularity 10%)	On the 10th day of hospitalization, Hb 14.8 g/dL, WBC 3,100/μL, platelet 57,000/μL; on the 20th day, WBC 3,900/μL, platelet 296,000/μL. 1 months later, bone marrow biopsy showed mild hypocellular marrow.
Case 3 ²⁵ M/4 (Korea)	A decoction of wild <i>G. lucidum</i> obtained from a herbal medicine store. On the 1st event, 3 shots per day for 1 month beginning 6 months prior, and for 3 weeks restarting 2 months prior, using soju glasses; on the 2nd event, again for a period of 1 week, starting 4 months after the first discharge.	Pancytopenia (On the 1st, Hb 6.9 g/dL, WBC 800/μL, platelet 7,000/μL, decreased bone marrow cellularity; on the 2nd, hemoglobin 9.3 g/dL, WBC 1,100/μL, platelet 84,000/μL, decreased bone marrow cellularity)	Pancytopenia improved in both hospitalizations, leading to discharges 20 and 15 days after the first and second admissions, respectively.
Case 4 ²⁶ F/43 (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including yeongji which was obtained from a herbal medicine store, 1~2 L daily, for 4 months.	Pancytopenia (Hb 6.9 g/dL, WBC 1,100/μL, platelet 7,000/μL, bone marrow cellularity 10%)	Upon discontinuing the herbal extract intake and commencing conservative management, the patient's pancytopenia spontaneously improved over approximately 3 weeks, and blood cell counts returned to normal.
Case 5 ²⁶ M/21, case 4's son (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including yeongji which was obtained from a herbal medicine store, 1~2 L daily, for 4 months.	Pancytopenia (Hb 8.8 g/dL, WBC 300/μL, platelet 2,000/μL, bone marrow cellularity 10%)	Upon discontinuing the herbal extract and commencing conservative management, the patient's pancytopenia spontaneously improved over approximately 5 weeks, and blood cell counts returned to normal.
Case 6 ⁷ M/66 (Korea)	There is no description of how the <i>G. lucidum</i> was prepared for ingestion, for 2 weeks	Pancytopenia (Hb 12.2 g/dL, WBC 190/μL, platelet 36,000/μL, bone marrow cellularity <5%); vesiculobullous skin lesions over the entire palms and soles, and anagen effluvium.	He was discharged after 5 weeks, and the laboratory values were normalized and the skin lesion completely recovered at follow up.
Case 7 ⁷ F/age unknown, case 6's wife (Korea)	There is no description of how the <i>G. lucidum</i> was prepared for ingestion, dosage and duration were not recorded.	Pancytopenia (Hb 8.8 g/dL, WBC 830/μL, platelet 43,000/μL, bone marrow cellularity <5%) liver injury (AST 213 U/L, ALT 312 U/L)	no information
Case 8 ⁸ M/65, (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including wild gathered <i>G. lucidum</i> , over 500 cc once, 2 weeks prior	pancytopenia (Hb 8.6 g/dL, WBC 280/μL, platelet 1,000/μL)	Expired 3 days after admission.
Case 9 ⁸ M/33, case 8's son (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including wild gathered <i>G. lucidum</i> , about 500 cc once, 2 weeks prior	pancytopenia (Hb 10.9 g/dL, WBC 940/μL, platelet 24,000/μL, bone marrow cellularity <5%)	Showed signs of improvement 3 weeks after admission.
Case 10 ⁸ F/63, case 8' wife (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including wild gathered <i>G. lucidum</i> , about 100~150 cc once, 4 weeks prior	pancytopenia (Hb 5.7 g/dL, WBC 1,040/μL, platelet 7,000/μL, bone marrow cellularity <5%)	Showed signs of improvement 2 weeks after admission.
Case 11 ⁸ M/31, case 8's son (Korea)	A decoction prepared by boiling several herbs, including wild gathered <i>G. lucidum</i> , about 100 cc once, 4 weeks prior	pancytopenia (Hb 9.5 g/dL, WBC 3,900/μL, platelet 8,000/μL, Bone marrow cellularity <1%)	Showed signs of improvement 2 weeks after admission.

Case 12 ²⁷ M/95 (USA)	A over-the-counter mushroom supplement containing <i>G. lucidum</i> , for 3 weeks	confusion; pancytopenia (Hb 10.0 g/dL, WBC 3,500/ μ L, platelet 98,000/ μ L): liver injury (AST 56 U/L, ALT 149 U/L)	Upon admission and discontinuation of the supplements, mental status showed slight improvement on day 5, and laboratory improvement was noted on day 7.
Case 13 ²⁸ F/45 (Taiwan)	An unspecified herbal formula featuring wild yeongji and a blend of other medicinal herbs, for 18 days	Herb induced liver injury (AST 830 U/L, ALT 726 U/L, total bilirubin 3.5 mg/dL on hospital day 8)	The patient was discharged on hospital day 11 with a stable condition. Liver function fully recovered six weeks after discharge.
Case 14 ²⁸ F/48 (Taiwan)	An unspecified herbal formula featuring wild yeongji and a blend of other medicinal herbs, for 18 days	Herb induced liver injury (AST 407 U/L, ALT 610 U/L, total bilirubin 10.7 mg/dL on hospital day 4)	The patient was discharged on hospital day 10 with a stable condition. Liver function fully recovered six weeks after discharge.
Case 15 ²⁹ F/78, Chinese (Hong Kong)	A powder form of <i>G. lucidum</i> , for 4 weeks before the onset of symptoms. (Previously she took decoction of Lingzhi for 1 year)	Herb induced liver injury (AST 237 U/L, ALT 306 U/L, total bilirubin 15.8 mg/dL, ALP 338 U/L, hepatocanalicular cholestasis, eosinophil infiltrations in the portal tracts, macrovesicular fatty change in biopsy.)	After discontinuation of <i>G. lucidum</i> , all the liver biochemical values gradually normalized 5 months later.
Case 16 ³⁰ F/47 (Thailand)	Lingzhi extract powder, 400 mg one capsule per day, for 2 months before the onset of the adverse event (Previously she took decoction of Lingzhi slices for several years without any side effect.)	Herb induced liver injury (On admission, AST 280 U/L, ALT 276 U/L, total bilirubin 40.4 mg/dL, ALP 132 U/L, prothrombin time 55.3 sec INR 4.66)	She expired on day 6. Extensive zonal (zone 3 extending zone 2) necroses affecting >70% of the parenchymal cells in autopsy.
Case 17 ³¹ F/60 (Vietnamese)	A decoction of lingzhi slices, for several weeks	Herb induced liver injury (AST 113 U/L, ALT 38 U/L, total bilirubin 15.5 mg/dL, ALP 134 U/L, prothrombin time 19.8 sec INR 1.8)	Liver transplant was done.
Case 18 ³² M/64 (Turkey)	A 400 mg tablet of reishi mushroom, twice a day for 1.5 months.	Herb induced liver injury with hepatorenal syndrome (AST >4,202 U/L, ALT >4,113 U/L, prothrombin time 35 sec INR 2.62, BUN 150 mg/dL, Cr 2.98 mg/dL)	He discharged with clinical and laboratory improvement on day 7.
Case 19 ³³ F/67 (Latin America)	A dry powder form of <i>G. lucidum</i> , commercialized as "Gano Café", daily for 1 week.	Herb induced liver injury (jaundice, liver function deterioration, encephalopathy, and coagulopathy)	Fulminant hepatic failure happened, and liver transplant was done.
Case 20 ³⁴ F/45 (USA)	A herbal tea from the Philippines containing lingzhi and many other ingredients, for 1 week	Herb induced liver injury (AST 1,463 U/L, ALT 940 U/L, total bilirubin 1.9 mg/dL, ALP 145 U/L)	Cessation of herbal tea consumption was advised. Follow-up liver function tests performed three months later indicated normalization of results.
Case 21 ³⁵ M/33 with non-small cell lung cancer (France)	An unspecified herbal preparation containing <i>G. lucidum</i> and some other medicinal herbs. The daily dosage and duration were not clearly recorded.	Herb induced liver injury (AST normal, ALT 1.5N, ALP 3N, Naranjo score 9)	After discontinuation of the herbal preparation, liver function tests normalized rapidly.
Case 22 ³⁶ M/19 (Malaysia)	A powder form coffee product premixed with <i>G. lucidum</i> , for 1 year.	Herb induced liver injury, cholestatic type (AST 48-110 U/L, ALT 56-102 U/L, peak total bilirubin 31.8 mg/dL, peak ALP 181 U/L, RUCAM score 8, Zone 3 hepatocanalicular cholestasis in biopsy).	After a 6-week hospitalization, the patient was discharged, and their total bilirubin levels and other laboratory values gradually normalized.
Case 23 ³⁷ M/61 (Japan)	A commercial herbal medicine of reishi (<i>G. lucidum</i>). The daily dosage and duration were not recorded.	Hypereosinophilia (14,210/ μ L), multiple hepatic nodules formed by eosinophil aggregation, and a slight liver enzyme elevation.	After discontinuing <i>G. lucidum</i> , the eosinophil counts and liver enzyme levels rapidly resolved, and the nodules disappeared completely.

Case 24 ³⁸ M/33 (Turkey)	A herbal medicine (Ganoexel-Ganoderma Lucidum-Reishi), for 3 weeks	Peptic ulcer with melena	Withdrawing the herbal drug and using conservative measures led to the patient's complete recovery. He were discharged in 2 days.
Case 25 ³⁹ F/48 with gastric cancer (China)	<i>G. lucidum</i> spore powder (Beijing Tongrentang pharmacy limited company), 900mg twice daily, for 103 days (2010.12.13.~2011.03.26.)	CA72-4 elevation (>300 U/mL, normal range 0 - 7 U/mL)	Following discontinuation of the <i>G. lucidum</i> , CA72-4 level reached the normal range by day 28.
Case 26 ³⁹ F/70 with lung cancer (China)	<i>G. lucidum</i> spore powder (Beijing Tongrentang pharmacy limited company), 900mg twice daily, for 307 days (2009.12.02.~2010.12.28.)	CA72-4 elevation (>189.7 U/ml)	Following discontinuation of the <i>G. lucidum</i> , CA72-4 level reached the normal range by day 28.
Case 27 ³⁹ F/72 with lung cancer (China)	<i>G. lucidum</i> spore powder (Shanghai Lei Yun Shang pharmaceutical co., LTD.), 6 g twice daily, for 81 days (2010.10.26.~2011.01.15.)	CA72-4 elevation (237.5 U/mL)	Following discontinuation of the <i>G. lucidum</i> , CA72-4 level reached the normal range by day 28.
Case 28 ⁴⁰ M/64 with gastric adenocarcinoma (China)	<i>G. lucidum</i> spore capsule, 6 capsules (1.8 g) a day, for 1 month on two separate occasions	CA72-4 elevation (On the 1st event, 126.3 U/mL; on the 2nd event, 435.78 U/mL, normal range 0-8.2 U/mL)	In the first event, CA72-4 levels normalized within two months after discontinuing <i>G. lucidum</i> . In the second event, CA72-4 levels normalized within one month after discontinuation.
Case 29 ⁴⁰ M/77 with gastric adenocarcinoma (China)	<i>G. lucidum</i> spore, 1.8 g a day, for 1 month	CA72-4 elevation (99.23 U/mL)	A month after discontinuation of the <i>G. lucidum</i> , CA72-4 normalized.
Case 30 ⁴⁰ F/61 with gastric adenocarcinoma (China)	<i>G. lucidum</i> spore, for 1 month	CA72-4 elevation (99.92 U/mL)	The CA72-4 dropped the following month despite ongoing <i>G. lucidum</i> administration. Afterward, <i>G. lucidum</i> was discontinued, and CA72-4 levels normalized rapidly.
Case 31 ⁴⁰ M/56 with gastric adenocarcinoma (China)	<i>G. lucidum</i> spore, for 1 month	CA72-4 elevation (562.30 U/mL)	Two months after stopping the <i>G. lucidum</i> , CA72-4 levels showed a rapid decline, reaching 27.65 U/mL.
Case 32 ⁴⁰ F/59 with colorectal cancer (China)	<i>G. lucidum</i> spore, 1.8 g a day, for 1 month	CA72-4 elevation (287.10 U/mL)	With cessation of <i>G. lucidum</i> , CA72-4 normalized within two month.

VI. 고찰

국제약품규제조화위원회(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)에서 발행한 임상시험 수행(Good Clinical Practice) 가이드라인에서, '이상사례(adverse event)'는 "의약품 사용과 시간적으로 연관되어 나타나는 모든 바람직하지 않고 의도하지 않은 증상, 검사 이상, 질병 등"을 포괄하며 개념이다. 특히, 사망, 생명위협(life-threatening), 입원 또는 입원의 연장, 영구적 또는

중대한 장애, 선천성 이상이 유발되었을 경우를 '중대한 이상사례(serious adverse event)'라고 하였다⁴¹.

미국허브제품협회(American Herbal Products Association)는 약초의 안전성을 class 1~class 3으로 분류하는데, 특정 약초가 전통적으로 안전하게 사용해왔던 역사가 있고, 중대한 이상사례 증례가 없고, 임상연구에서 보고된 중대한 이상사례가 없고, 확인된 임신 및 수유 관련 문제가 없고, 확인된 독성 성분이 없을 때 class 1로 분류한다. 미국허브제품협회에서는 영지버섯의 안전성 등급을 class 1 분류하고 있다⁴².

영지버섯 관련 독성시험들에서도 뚜렷한 독성은 없었던 것으로 검색된다. 영지 수추출물(aqueous extract)을 Sprague Dawley rats에 90일간 경구 투여한 독성시험에서는 1,000 mg/kg bw까지의 투여량에서, 행동양식, 체중, 장기/체중비, 혈액학(haematology) 검사, 생화학(biochemistry) 검사, 장기들의 육안병리(gross pathology) 및 조직병리 검사에서 어떠한 이상 소견도 관찰되지 않았다⁴³. 영지 추출물(1 g당 영지 5.87 g에 해당)을 Sprague Dawley rats에 3개월간 경구 투여한 또다른 독성시험에서는 40 g/kg까지의 투여량에서도, 체중, 혈액학 검사(적혈구, 백혈구, 혈소판 수 포함), 생화학 검사(AST, ALT, BUN, creatinine 포함), 장기/체중비, 장기들의 조직병리 검사(심장, 간장, 비장, 폐장, 신장, 뇌, 흉선, 신장선, 고환, 부고환, 난소, 자궁)에서 별다른 이상 소견 관찰되지 않았다⁴⁴. 영지에서 추출한 total triterpenes를 Swiss albino mice에 30일간 경구 투여한 아급성 독성시험에서도 5,000 mg/kg bw까지 어떤 이상 소견도 관찰되지 않았다⁴⁵. 영지에서 추출한 polysaccharides를 Wistar rats에 28일간 최대 8.0 g/kg bw 경구 투여한 아급성 독성시험에서도 별다른 이상 관찰되지 않았고, Ames test, micronucleus test of polychromaticerythrocyte, sperm abnormality test에서 유전독성도 관찰되지 않았다⁴⁶. 영지 균사체 배양액을 닭(*Gallus gallus*) 배아에 투여한 시험에서도 배아독성 및 기형발생 효과가 관찰되지 않았다⁴⁷.

본 연구에 포함된 무작위대조 연구들의 메타 분석에서도 통계적으로 의미있는 상대위험도가 측정된 이상사례는 확인되지 않았다. 몇 가지 소화기 증상, 호흡기 및 순환기 증상 등이 영지 투여군에서 보고된 바는 있으나, 위약군과의 비교에서 유의미한 차이는 없었다. 혈액학 검사, 생화학 검사에서도 별다른 이상 사례는 없었다. 기술된 3건의 중대한 이상사례 중 2건은 영지와외의 인과성이 배제되었고, 다만 1건에 대해서는 발생하였다는 보고 이외에 인과성이나 경과에 대한 추가적 기술은 없

었다.

그럼에도 불구하고, 영지 관련 이상사례를 보고한 몇 편의 증례보고들을 확인할 수 있었고, 범혈구감소증, 간손상, 호산구증가증, 위궤양, 및 CA72-4 상승이 보고된 바 있었다. 하지만, 이 증례들에서는 고려해야 할 몇 가지 제한점들이 있었다. 우선, 천연물로서의 영지를 야생에서 채취하거나 구입하여 섭취한 증례들 중에서 실제로 섭취한 버섯이 영지였는지를 확인하여 기술한 사례는 없었다. 또, 다른 약초와 함께 섭취하였거나, 섭취한 제품에 포함된 다른 성분들의 정보를 확인할 수 없었다. 한편, 증례 15와 증례 16은 이전에 영지 천연물을 장기간 부작용 없이 복용하다가, 불명의 영지제품을 복용한 이후 간손상이 발생하였기에 해당 논문의 저자도 해당 제품이 다른 부적절한 성분을 함유하고 있었을 가능성을 기술하였다.

한편, 영지에 의해 범혈구감소증이 발생한 증례들은 12례 중에서 11례가 국내에서 보고되었고, 섭취한 영지에 대해 상세 기술이 없는 2례를 제외하면, 나머지 9례는 모두 천연물 상태의 영지를 달여 복용한 것으로 기술되어 있다. 다른 이상사례들이 다양한 국가에서 보고된 반면 범혈구감소증 사례들은 국내에서 대부분 보고되었다는 점에서, 국내에 자생하는 모양이 유사한 다른 버섯이 섭취되었을 가능성을 고려해볼 필요가 있다고 판단되었다. 이와 관련하여 주목할만한 내용으로, 독버섯인 붉은사슴뿔버섯(*Podostroma cornu-damae*)과 영지버섯은 갓 자란 시기에 감별이 어렵고, 실제로 국내에서 붉은사슴뿔버섯을 영지버섯으로 오인하여 섭취함으로써 중독된 사례가 있었다⁴⁸. 붉은사슴뿔버섯은 한국, 일본, 중국 등지에서 자생하고, 중독 시 범혈구감소증, 포피탈락, 구토, 복통 등의 증상이 나타난다⁴⁹. 또, *Ganoderma* 속에 속한 종들은 분류가 혼란스러워, 대부분의 광택이 나는 *Ganoderma* 속 버섯들이 *G. lucidum*으로 판단되는 경향이 있다고 한다⁴⁸. 이런 점들을 볼 때, 보고된 범혈구감소증 증례들이 붉은사슴뿔버섯이나 다른 유사한

버섯을 잘못 섭취하여 발생하였을 가능성을 배제할 수 없을 것 같다.

Carbohydrate antigen 72-4(CA72-4)는 암세포 표면에서 발견되는 당단백의 하나로, 위장관암, 췌장암, 폐암, 난소암 등에 대한 종양 표지자로 사용되어 왔고, 민감도와 특이도에 제한은 있지만 특히 위암의 진단과 추적관찰에 활용되고 있다⁴⁹. 상기한 증례들을 볼 때, CA72-4 검사 시에는 영지버섯 섭취 여부를 함께 확인할 필요가 있고, 영지버섯이 CA72-4에 미치는 영향에 대해 보다 명확히 확인하기 위해서는 향후 추가적인 실험적 검증이 필요할 것으로 판단된다. 동맥경화환자 33명을 대상으로한 전후비교 연구에서 혈소판 응집률이 감소한다는 보고도 있었다. 이 또한, 향후 추가적인 실험적 검증이 필요할 것으로 판단된다.

한편, 한국과 일본에서는 영지버섯의 품종을 *G. lucidum*으로 하고 있으나⁵⁰, 중국에서는 *G. japonicum*도 포함되며⁵¹, 이러한 영지버섯의 품종 분류 혼란은 동아시아 지역에만 국한되지는 않는다⁴⁸. 향후 진행될 실험적 검증에서는 품종 확인 또한 유의할 필요가 있다고 생각된다.

V. 결 론

영지버섯은 오래전부터 다양한 건강증진 목적으로 섭취되어 왔고, 비교적 안전한 약초로 알려져 있으며, 다양한 독성시험에서도 안전성이 확인된 바 있다. 또, 관련 무작위대조 연구들에서도 주목할만한 이상반응은 보고되지 않았다. 하지만, 이상 사례에 해당하는 증례 보고들이 존재하고, 일부 증례에 있어서는 다른 버섯 또는 혼입된 다른 부적절한 성분들에 의한 가능성을 고려하더라도 여전히 영지와외의 개연성이 완전히 배제될 수 없다. 따라서, 영지버섯 및 영지 함유 제품에 대해서는 한 의사를 포함한 천연물 관련 전문가들과 관계기관의 지속적 관심이 필요하다고 생각되고, 특히 CA72-4 및 혈소판 응집에 대한 영향에 대해서는 향후 추

가적인 실험적 검증이 있을 때까지 더욱 유의할 필요가 있다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음(This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University).

참고문헌

1. Ministry of Food and Drug Safety Notification No. 2023-93 (The Korean Herbal Pharmacopoeia). Available from: <https://www.law.go.kr>
2. National Institute of Biological Resources. Available from: www.nibr.go.kr
3. Korea Institute of Oriental Medicine. Available from: <https://mediclassics.kr/books/178>
4. Loyd AL, Richter BS, Jusino MA, Truong C, Smith ME, Blanchette RA, et al. Identifying the "Mushroom of Immortality": Assessing the *Ganoderma* Species Composition in Commercial Reishi Products. *Front Microbiol* 2018;9:1557.
5. Ministry of Food and Drug Safety Notification No. 2024-35. Available from: <https://www.law.go.kr>
6. Ministry of Food and Drug Safety (food safety Korea). Available from: <https://www.foodsafetykorea.go.kr>
7. Choi MJ, Kim D, Kim JS, Kim H, Cho SB. Acute vesiculobullous hand dermatitis and anagen effluvium in *Ganoderma lucidum*-induced aplastic crisis. *Ann Hematol* 2013;92(10):1417-9.
8. Jung JH, Lee HW, Lee YJ, Lee HR, Um TH, Park JY, et al. Four Cases of Acquired Aplastic Anemia Affecting an Entire Family after Ingesting

- Ganoderma lucidum. *Korean J Med* 2015;88(1):94-100.
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467-73.
 10. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2024. Available from: <https://www.R-project.org/>
 11. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 6.4 (updated August 2023). Cochrane; 2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
 12. Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada A, Itoh K, Konishi F, et al. Randomized clinical trial of an ethanol extract of Ganoderma lucidum in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J Androl* 2008;10(5):777-85.
 13. Klupp NL, Kiat H, Bensoussan A, Steiner GZ, Chang DH. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of Ganoderma lucidum for the treatment of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. *Sci Rep* 2016;6:29540.
 14. Gao Y, Dai X, Chen G, Ye J, Zhou S. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of Ganoderma lucidum (W. Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetidae) polysaccharides (Ganopoly®) in patients with advanced lung cancer. *Int J Med Mushrooms* 2003;5(4):369-81.
 15. Wicks SM, Tong R, Wang CZ, O'Connor M, Karrison T, Li S, et al. Safety and tolerability of Ganoderma lucidum in healthy subjects: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Chin Med* 2007;35(3):407-14.
 16. Karthikeyan M, Bhaskaran R, Radhika K, Mathiyazhagan S, Sandoskumar R, Samiyappan R, et al. Purification and partial characterization of a toxin produced by Ganoderma lucidum, the coconut Ganoderma disease pathogen. *Arch Phytopathol Plant Prot* 2008;41(7):507-13.
 17. Wang GH, Wang LH, Wang C, Qin LH. Spore powder of ganoderma lucidum for the treatment of Alzheimer disease a pilot study. *Medicine* 2018;97(19):e0636.
 18. Tangkhaphiphat P, Siritientong T, Jaruhathai S, Pipopchaiyasit N, Ratanajarusiri T, Aramwit P. Immunomodulatory efficacy and safety of Ganoderma lucidum broken spore supplement in patients after chemotherapy. *Sci Eng Health Stud* 2022;16:22050017.
 19. Kanmatsuse K, Kajiwara N, Hayashi K, Shimogaichi S, Fukinbara I, Ishikawa H, et al. Studies on Ganoderma lucidum. I. Efficacy against hypertension and side effects. *Yakugaku Zasshi* 1985;105(10):942-7.
 20. Tao J, Feng KY. Experimental and clinical studies on inhibitory effect of Ganoderma lucidum on platelet aggregation. *J Tongji Med Univ* 1990;10(4):240-3.
 21. Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O, Matsui S, Tsuchiya N, Tada H, et al. Medical mushrooms used for biochemical failure after radical treatment for prostate cancer: An open-label study. *Int J Urol* 2010;17(6):548-54.
 22. Wang GH, Li X, Cao WH, Li J, Wang LH. A retrospective study of Ganoderma Lucidum Spore Powder for patients with epilepsy. *Medicine* 2018;97(23):e10941.

23. Younger J, Donovan EK, Hodgins KS, Ness TJ. A placebo-controlled, pseudo-randomized, crossover trial of botanical agents for gulf war illness: Reishi mushroom (*ganoderma lucidum*), stinging nettle (*urtica dioica*), and epimedium (*epimedium sagittatum*). *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(7):3671.
24. Jae GJ, Dae GS, Wang SS, Gil SH, Kee SW. Two Cases of Reversible Aplastic Anemia due to *Ganoderma Lucidum*. *Blood Res* 1994;29(1):95-101.
25. Lee SD, Choi DH, Deuk HK, Kyung SP, Chang PC, Kyung HL, et al. A Case of Recurred Aplastic Anemia due to Repeated Exposures to *Ganoderma lucidum*. *Blood Res* 1995;30(1):141-5.
26. Bae YJ, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Park SJ, Jeong EH, et al. Two cases of reversible aplastic anemia following long-term ingestion of herbal medicines. *Korean J Med* 2007;73(1):1029-32.
27. Park C, Lie JJ, Inouye S, Marcantonio ER, Metzger E, Bateman B, et al. Paper Abstract. *J Am Geriatr Soc* 2022;70(S1):S1-345.
28. Chen JJ, Sheu MJ, Chiang MC, Kuo SF. Acute hepatitis after herbal medicine. *J Intern Med Taiwan* 2003;14(6):295-300.
29. Yuen MF, Ip P, Ng WK, Lai CL. Hepatotoxicity due to a formulation of *Ganoderma lucidum* (lingzhi). *J Hepatol* 2004;41(4):686-7.
30. Wanmuang H, Leopairut J, Kositchaiwat C, Wanankul W, Bunyaratvej S. Fatal fulminant hepatitis associated with *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) mushroom powder. *J Med Assoc Thailand* 2007;90(1):179-81.
31. Muthuswamy M, Gupta A. Mushroom of "IM" mortality. *Gastroenterology* 2011;140(5):S599.
32. Ocak T, Duran A, Katirci Y, Erkuran MK, Kurt BB. Hepatorenal syndrome associated with the use of reishi fungus. *Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Derg* 2016;7(3):46-8.
33. Santos LF, Beltran O, Garzon M, Rivera J, Mejia G, Varon A. *Ganoderma lucidum* powder known as 'gano café': An undervalued cause of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 2017;152(5):S1119-20.
34. Reyes JVM, Khan H, Seen T, Ahmad S. Herbal supplement-induced liver injury: A case series. *Am J Gastroenterol* 2021;116(SUPPL):S1110.
35. Lopes S, Anne D, Guillaume P, Bruno M, Céline M, Bénédicte G. A case of hepatitis induced by herbal medicine in non-small cell lung cancer patient treated by a combination of immunotherapy and chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28(8):1926-9.
36. Tay YZ, Pan AF, Chiam KH. Cholestatic liver injury from *Ganoderma lucidum* coffee extract—a case report. *AME Med J* 2022;7:29.
37. Kogure T, Koiwai A, Fukushi D, Satoh M, Murakami K, Hirota M, et al. Hypereosinophilia with Hepatic Nodule Formation Caused by *Ganoderma lucidum*. *Intern Med* 2021;60(24):3897-903.
38. Acar D, Gülpembe M, Akilli NB, Çalik SG, Köylü R, Günaydin YK, et al. Melena associated with *Ganoderma lucidum*: A case report. *Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Derg* 2015;6(1):7-9.
39. Liang Y, He M, Fan X, Ye W, Yang Z, Zhong R. An abnormal elevation of serum CA72-4 by *ganoderma lucidum* spore powder. *Ann Clin Lab Sci* 2013;43(3):337-40.
40. Yan B, Meng X, Shi J, Qin Z, Wei P, Lao L. *Ganoderma lucidum* spore induced ca72-4 elevation in gastrointestinal cancer: A five-case report. *Integr Cancer Ther* 2014;13(2):161-6.

41. Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
42. Gardner Z, McGuffin M. American Herbal Products Association's botanical safety handbook. 2nd edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013, p. 387-90.
43. Sharma P, Tulsawani R, Agrawal U. Pharmacological effects of Ganoderma lucidum extract against high-altitude stressors and its subchronic toxicity assessment. *J Food Biochem* 2019;43(12):e13081.
44. Gong BR, You WM, He ZP, Fang YS. Long term toxicity test of Lingzhi-Grain on rats. *Pharmacol Clin Chin Materia Med* 2003;19(5):29-31.
45. Smina TP, Mathew J, Janardhanan KK, Devasagayam TPA. Antioxidant activity and toxicity profile of total triterpenes isolated from Ganoderma lucidum (Fr.) P. Karst occurring in South India. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011;32(3):438-46.
46. Zhang J, Gao X, Pan Y, Xu N, Jia L. Toxicology and immunology of Ganoderma lucidum polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats. *Int J Biol Macromol* 2016;85:302-10.
47. Da Cruz MP, Larentis LT, Vismara EDS, Vismara LDS, De Freitas PF, Mazarro SM. Action of Ganoderma lucidum mycelial growth filtrates on Erysiphe diffusa and embryotoxicity assessment in a chicken embryo model. *Acta Biol Szegediensis* 2021;65(1):47-57.
48. Yang JN, Kang JH, Kang YS, Seok SJ, Kim WK. A Case of Podostroma Cornu-Damae Intoxication Similar to Drug Hypersensitivity Syndrome. *Korean J Med* 2013;85(2):223-8.
49. Kim JS, Kim GW, Chung JI, Sim MK, Yoon KC, Choi YH, et al. A Case of Podostroma Cornu-Damae Intoxication Induced Pancytopenia and Skin Desquamation: Successful Treatment with Granulocyte Colony Stimulation Factor (G-CSF). *J Korean Soc Clin Toxicol* 2015;13(1):50-4.
50. Food Additives List (食品添加物リスト) from The Japan Food Chemical Research Foundation. Available from: <https://www.ffcr.or.jp/>
51. 全國韓醫科大學 本草學共通教材 編纂委員會. 本草學. 改訂版. Seoul: 永林社; 2007, p. 535-6.