1 인삼의 항스트레스 관련 인체적용시험 결과

❑ 인삼(백삼) 시험약 및 대조약 제조

시험약 (인삼분말) 및 대조약 (위약)은 건강기능식품제조 허가를 가진 전문업체에 위탁하여 각각 300 ㎎의 내용물을 캡슐에 넣어 제조하였다. 시험약은 국내에서 경작된 4년근 인삼의 분말 99%, 부형제인 이산화규소 0.5% 및 스테아린산마그네슘 0.5%으로 구성하였고, 대조약은 결정셀룰로오스101 55.27%, 유당혼합분말 43%, 스테아린산마그네슘 0.5%, 이산화규소 0.5%, 인삼향 0.2%, 식용색소 청색1호 0.02%, 식용색소 황색 4호 0.42% 및 식용색소 적색 40호 0.09%로 구성하였다.

❑ 인체적용시험 방법

<개요>

○ **제목** : 정상인에서 인삼(백삼분말)의 항 스트레스 효과 등 기능성 및 안전성을 평가하기 위한 단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 비교 인체적용시험

○ **연구기간** : 2013년 7월 ~ 2015년 12월 (프로토콜 작성, 인삼 시험약, 대조약 제조에서부터 인체적용시험 데이터 나오기까지 기간)

* 인체적용시험 : 2015년 4월～12월

○ **대상** : 만 20세 이상 60세 미만의 남성 및 여성

○ **목적** : 정상인에서 인삼(백삼분말)을 투여했을 때 스트레스 증상 등 기능성 및 안전성을 평가하고자 함

<시험재료 및 방법>

○ 인체적용시험용 식품군

시험군 → 인삼(백삼분말), 위약군 → 대조식품(위약)

○ **용법·용량, 투여방법 및 기간**

아침, 저녁 식후 각 5캡슐씩 1일 2회(1일 총 10캡슐) 12주 경구 투여

○ **시험방법**

스크리닝	치료기간(투여기간)			Follow Up
방문1	방문2	방문3	방문4	추가방문(필요시)
-2주~0일	0주(0일)	6주(±5일)	12주(±5일)	12주(±5일)

* 방문 2에서 대상자 적합성 평가에 적합한 대상자에게는 위약군 또는 시험군에 각각 1:1로 무작위 배정되어 해당하는 인체적용시험 용식품을 교부하고 이후 12주간 대조식품 혹은 시험식품을 복용하고 12주간 복용 후 방문하면 기능성과 안전성을 평가하고 인체적용시험을 종료함

* 방문 1 스크리닝은 시험대상자로서 적합한지 건강에 이상이 있는지를 보는 검사. 주로 혈액, 소변 검사를 수행하고 스트레스의 경우 MINI(Mini International Neuropsychiatric Interview)라는 구조화된 면담 검사를 통해 불안장애를 갖는 시험대상자를 선별해냄. 적합성 평가는 이러한 스크리닝에서 시험 참여가 가능하다고 된 대상자 중에서 실제 시험에 참여하는 사람을 찾아내는 것임

<기능성 평가>

○ 1차 기능성 평가(Primary endpoint): 방문 2(Baseline) 대비 12주 후 비교

① 상태불안척도(State-Trait Anxiety Inventory: STAI) 검사

○ 2차 기능성 평가(Secondary endpoint): 방문 2 (Baseline) 대비 12주 후 비교

① 벡 불안척도(Beck’s Anxiety Inventory: BAI) 검사

② 스트레스 반응 척도(Stress Response Inventory: SRI) 검사

③ 전반적인 스트레스 평가 척도(Global Assessment of Recent Stress

Scale: GARS) 검사

④ 해밀턴 불안척도(Hamiton Anxiety Rating Scale: HAM-A) 검사

⑤ 벡 우울척도(Beck's Depression Inventory: BDI) 검사

⑥ 피츠버그 수면의 질 척도(Piattsbergh Sleep Quality Index: PSQI) 검사

<안전성 평가>

○ 시험식품 투여 전과 투여 중, 투여 12주 후에 실험실적 검사, 활력 징후 측정을 실시하고 연구기간 내내 이상반응을 평가함

* 병용금기 약물 : 스트레스에 영향을 미칠 수 있는 약물과 혈액희석제제, 약물의 흡수, 대사 또는 배설에 영향을 줄 수 있는 약물 및 침술이나 호르몬요법, 건강기능식품, 암페타민, 모든 항우울제, 항세로토닌약, 항정신병약은 본 시험기간 동안 투약할 수 없음. 본 시험기간 중 대상자의 사정에 의해 상기 약물을 복용하고자 하는 경우 연구자와 상의를 하여야 하며 복용한 경우는 시험을 중단하여야 한다. 단, 연구자 판단에 따라 연구시작 3개월 전부터 연구기간 내내 지속적으로 같은 약을 용량변동 없이 복용하는 경우는 복용이 가능함

<대상자 선정기준, 제외기준>

○ 선정기준(대상자들은 다음의 모든 기준에 적합하여야 한다)

① 만 20 이상 60세 미만의 남성 및 여성 정상인

② 인체적용시험동의서에 서면 동의한 대상자

○ 제외기준

① 구조화된 정신과적 면담도구(MINI)를 통해 불안장애를 갖는 자

② 3개월 이내 또는 현재 알코올중독으로 치료 중이거나 갑상선 기능 이상으로 치료중인 자

③ 식품, 건강기능식품 등 복용 시 알레르기 등 이상반응을 경험한 대상자

④ 인체적용시험 참여 전 3개월 이내에 치매, 우울증, 범 불안 장애, 스트레스 관련 장애와 같은 정신과 질환으로 치료중인 자

⑤ 뇌종양, 수두증이 있거나 있었던 자 혹은 3개월 이내에 호르몬 대체요법을 시행했거나 시행중인 자

⑥ 뇌졸중, 심질환(심부전, 협심증, 심근경색), 악성종양, 수축기 혈압 180 mmHg 이상 고혈압 환자, 조절되지 않는 고혈압 시험대상자 (> SBP 145mmHg 또는 DBP 90mmHg) 또는 폐질환이 있는 시험대상자

⑦ 심한 신기능 장애 나 간 기능장애가 있는 시험대상자(serum creatinine > 2.0 mg/dl, ALT, AST, alkaline phosphatase > 정상 상한치 2.5)

⑧ 혈당강하제로 혈당조절이 어려운 경우(혈당강하제를 복용하고 있음에도 불구하고 공복혈당 160이상)와 혈소판(15만/mm3이하), 백혈구(3000/mm3이하), 혈색소 수치(남자 9.5g/dL, 여자 9.0g/dL)이하인 대상자

⑨ 최근 3개월 이내에 경구용 스테로이드, 호르몬제 등을 복용하였거나 시험식품의 흡수, 대사, 배설에 영향을 주는 약물 또는 신경안정제나 수면제 같은 불안수준에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경험이 있는 자

⑩ 3개월 내 기타 인체적용시험에 참여한 경험이 있는 시험대상자

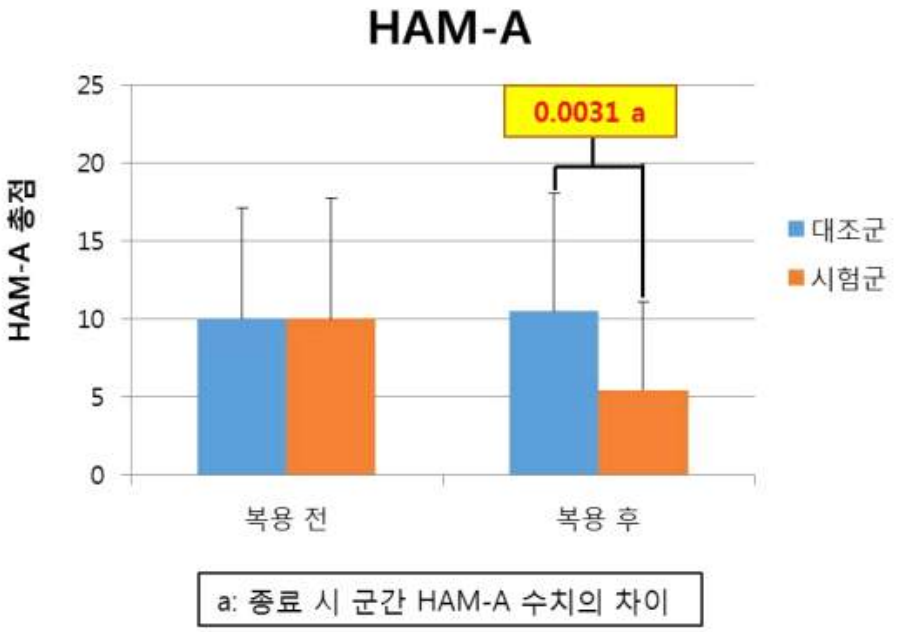
⑪ 6개월 내 외과적 수술을 받았거나 1개월 내 금지된 치료(침술이나 스트레스 나 불안수준 개선 목적의 치료 또는 건강식품, 남용우려 있는 약물 투여)를 받고 있는 자

⑫ 임신부, 수유부 및 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성

⑬ 인체적용시험담당자의 소견으로 볼 때, 시험의 준수사항을 따를 수 없다고 판단되거나 기타 의사가 부적합하다고 판단되는 시험대상자

⑭ 신경안정에 영향을 주는 L-Theanine 성분이 들어간 건강기능식품을 복용하는 자

❏ 인삼분말이 해밀턴 불안 척도(HAM-A)에 미치는 영향



<그림 1. 인삼분말이 해밀턴 불안 척도(HAM-A)에 미치는 영향 분석 결과>

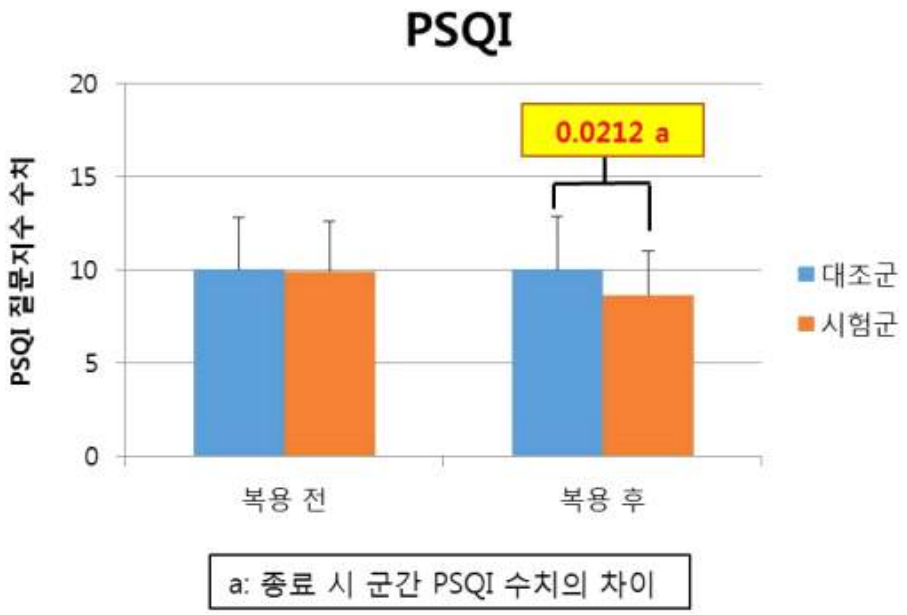
⇒ 인삼 복용 후 **해밀턴 불안 척도(HAM-A)의 총점**은 대조군과 시험군 각각 10.50±7.52과 5.45±5.61로 통계적으로 **유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0031, 시험군이 대조군에 비해 48.1% 감소). 또한, HAM-A **변화율**의 군 간 차이가 복용 전후에도 통계적으로 유의한 것으로 확인되었음(p=0.0114)

※ 48.1% 계산식 : [(10.50-5.45)/10.50]×100

* p는 통계적 유의성을 나타내는 값으로 0.05 보다 작으면 통계적 의의가 있고 이보다 크면 두군 간 차이가 없음을 나타냄

* HAM-A(Hamilton Anxiety Rating Scale) : Max Hamilton(1959)에 의해 개발된 환자의 불안이 심한 정도를 임상가가 구조화된 면담지를 사용해 평정하는 척도. 실제로 임상 진료에서 많이 사용하는 검사도구임

❏ 인삼분말이 수면의 질 척도(PSQI)에 미치는 영향



<그림 2. 인삼분말이 수면의 질 척도 (PSQI)에 미치는 영향 분석 결과>

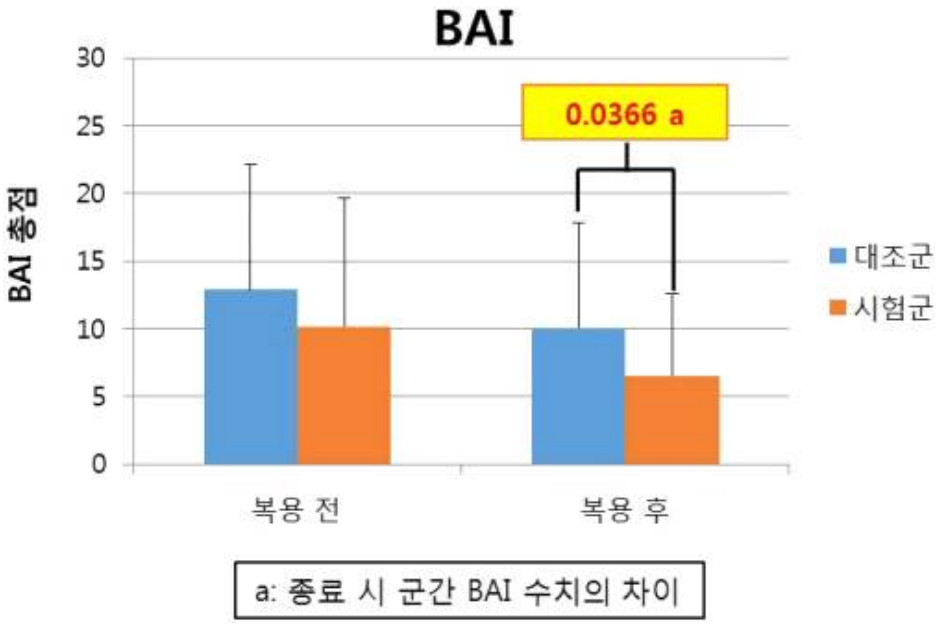
⇒ 인삼 복용 후 **피츠버그 수면 질 지수(PSQI)**는 대조군과 시험군 각각 10.03±2.85와 8.67±2.34로 **통계적으로 유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0212, 시험군이 대조군에 비해 13.6% 감소). 또한, PSQI 질문 지수 수치 **변화율**에 있어서도 **통계적으로 유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0115).

※ 13.6% 계산식 : [(10.03-8.67)/10.03]×100

*PSQI(Piattsbergh Sleep Quality Index, 피츠버그 수면의 질 척도) : 일반적인 수면장애의 품질을 평가하는 기준으로 몇 가지 있으나 이중에서도 가장 많이 일반적으로 사용되고 있는 수면 상태를 평가하는 척도임 (일반적으로 불면증의 직접 측정은 총수면시간(total sleep time, TST), 입면 잠시(sleep latency), 수면의 효율(TST/time in bed), 총수면에 대한 각 수면단계의 구성비율 등의

변인을 측정하여 비교하는 데, 이러한 척도들이 PSQI에 반영되어 있음)

❏ 인삼분말이 벡(Beck) 불안척도(BAI)에 미치는 영향



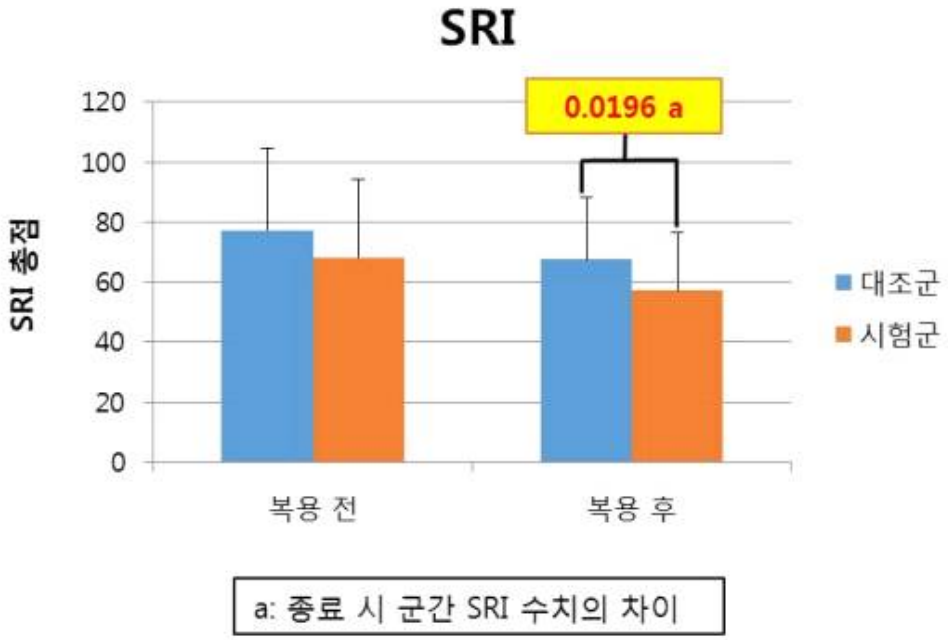
<그림 3. 인삼분말이 벡 불안척도(BAI)에 미치는 영향 분석 결과>

⇒ 인체시험용 **식품 복용 후 벡 불안척도(BAI) 총점**은 대조군과 시험군 각각 10.07±7.76과 6.55±6.06으로 **통계적으로 유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0366, 시험군이 대조군에 비해 34.9% 감소). 그러나, 종료 시 군간 변화율에 차이가 없었음.

※ 34.9% 계산식 : [(10.07-6.55)/10.07]×100

* BAI(Beck's Anxiety Inventory): Beck 불안 척도: Beck, Emery, Greebberg(1985)에 의해 개발되었으며 육성필, 김중술(1997)에 의해 번안, 타당화 된 불안의 인지적, 정서적, 신체적 증상들을 평가하는 자기보고형 질문지 검사임.

❏ 인삼분말이 스트레스 반응 척도(SRI)에 미치는 영향



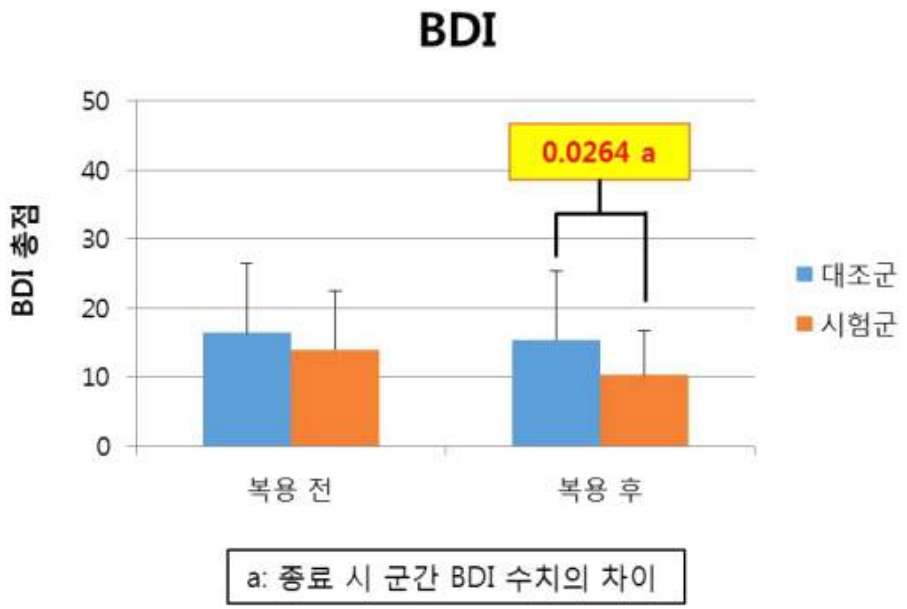
<그림 4. 인삼분말이 스트레스 반응 척도(SRI)에 미치는 영향 분석 결과>

⇒ 인체시험용 식품 복용 후 **SRI 총점**은 대조군과 시험군 각각 67.60±20.50과 57.03±19.43으로 통계적으로 **유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0196, 시험군이 대조군에 비해 15.6% 감소). 종료 시 군간 변화율에서는 차이가 없었음.

※ 15.6% 계산식 : [67.6-57.03)/67.6]×100

* SRI(Stress Response Inventory): 스트레스 반응 척도. 감정적, 신체적, 인지적, 행동적 반응들이 포함된 스트레스 반응 척도로서 스트레스 관련 분야 연구에서 많이 사용되고 있는 도구임

❑ 인삼분말이 벡 우울척도(BDI)에 미치는 영향



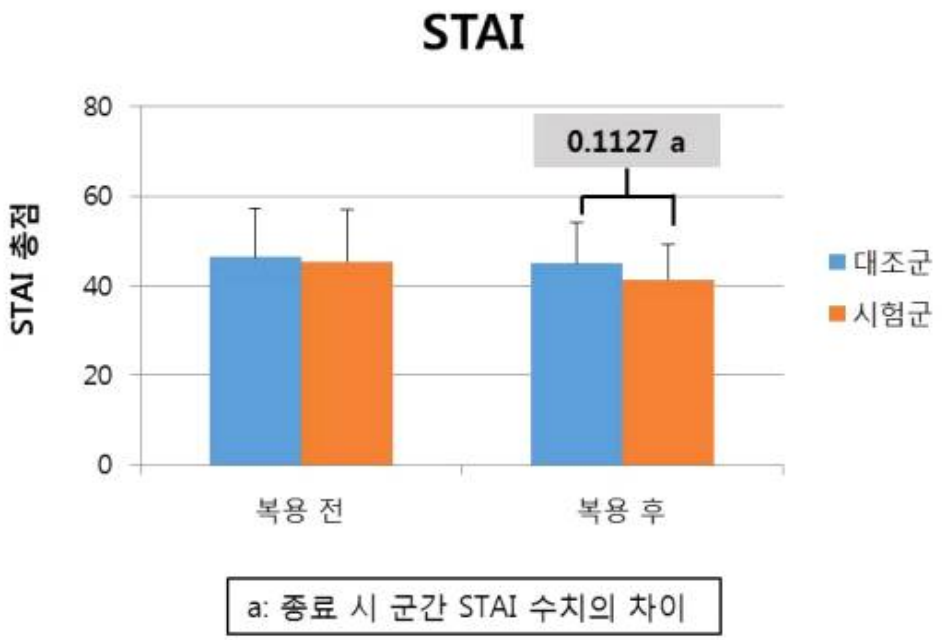
<그림 5. 인삼분말이 벡 우울척도(BDI)에 미치는 영향 분석 결과>

⇒ 인체시험용 식품 복용 후 BDI **총점**은 대조군과 시험군 각각 15.43±9.86과 10.27±6.41으로 통계적으로 **유의한 군 간 차이가 관찰**되었음(p=0.0264, 시험군이 대조군에 비해 33.4% 감소). 그러나, 군간 변화율에선 차이가 없었음.

※ 33.4% 계산식 : [15.43-10.27/15.43]*100

* BDI(Beck's Depression Inventory): 벡 우울척도. 임상적인 우울증상을 토대로 만든 것으로 우울증의 유형과 정도를 측정하는 전세계적으로 널리 사용되고 있는 우울증 검사임. 자기보고식 척도로 우울증의 인지적, 정서적, 동기적, 신체적 증상 영역을 포함하는 21문항으로 이루어져 있음.

❑ 인삼분말이 상태불안척도(STAI)에 미치는 영향

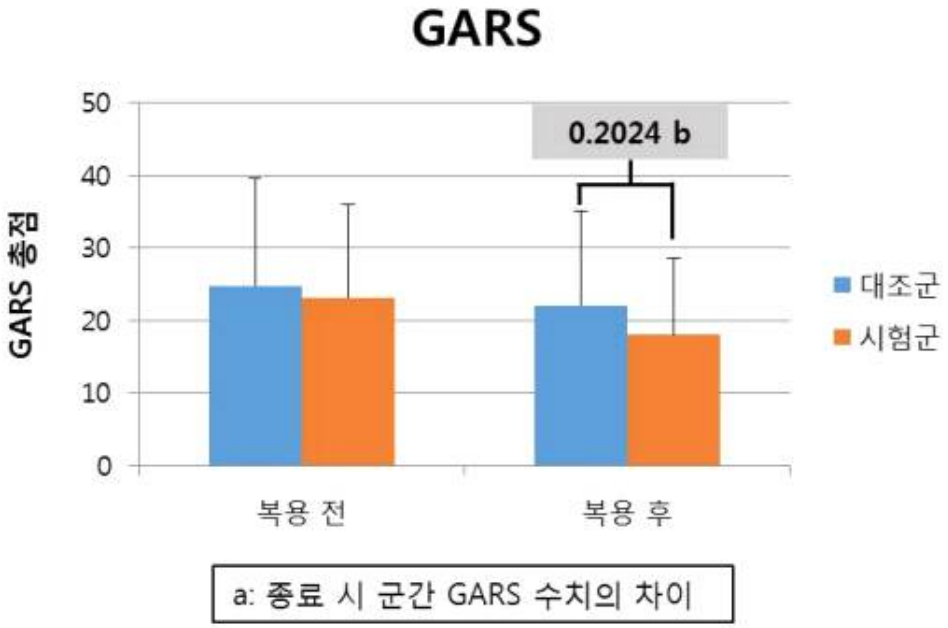


<그림 6. 인삼분말이 상태불안척도(STAI)에 미치는 영향 분석 결과>

⇒ 인체시험용 식품 복용 후 STAI에서는 종료 시 값과 변화율 모두 차이가 나지 않아 통계적 의의는 없었음. 그러나 인삼이 STAI를 감소시키는 경향을 보였음

* STAI(State-Trait Anxiety Inventory): 상태불안척도. Spielberger 등(1970)이 개발한 척도로 지금 이 순간에 느끼는 불안함의 정도인 상태 불안과 평소 느끼는 전반적인 불안의 정도인 특성 불안을 측정하는 각각 20문항, 총 40문항으로 이루어진 자기보고형 평가 도구임.

❏ 인삼분말이 전반적인 스트레스 평가 척도(GARS)에 미치는 영향



<그림 7. 인삼분말이 전반적인 스트레스 평가 척도(GARS)에 미치는 영향 분석 결과>

⇒ 인체시험용 식품 복용 후 GARS는 종료 시 값과 변화율 모두 차이가 나지 않아 통계적 의의는 없었음. 그러나 인삼이 GARS를 감소시키는 경향을 보였음

* GARS(Global Assessment of Recent Stress Scale): 전반적인 스트레스 평가 척도. 전반적인 스트레스를 측정하는 도구이며 일상생활에서 발생하는 스트레스를 지수화하여 측정하는 설문방식 검사임. 최근의 생활사건에 대한 스트레스 지각을 평가하는 검사로, 점수가 높을수록 지각된 생활스트레스가 높음을 의미

2 정신질환 치료제의 부작용 및 스트레스

❑ 일반적인 정신질환 치료제의 부작용

○ 스트레스 반응으로 나타나는 불안증상의 치료에는 벤조디아제핀(Benzodiazepine)계 항불안제가 널리 사용되고 있음. 하지만, 이러한 벤조디아제핀계의 항불안제는 진정작용으로 인해 낮 시간에 졸림, 수행기능의 저하와 같은 부작용이 빈번함. 그리고 벤조디아제핀계 항불안제는 남용에 의한 신체적 및 정신적 의존이 가장 큰 문제점으로 대두되고 있음

○ 향정신병약물인 케티아핀(Quetiapine), 리스페리돈(Risperidone), 올란자핀(Olanzapine)이 신장 기능을 손상시킬 수 있음을 캐나다 런던보건과학센터 연구팀이 내과학회보(Annuals of Internal Medicine)에 발표함[1)]

- 3가지 약물 중 하나가 처방된 65세 이상 노인 9만7천여명(실험군)과 성별, 연령대, 기저질환이 유사하지만 약물을 복용하지 않는 거의 동일한 수의 노인들(대조군)의 의료자료를 비교분석한 결과, 급성 신장 손상을 경험한 비율이 실험군은 1%, 대조군은 0.6%로 나타났으며, 모든 원인에 의한 사망률은 실험군 6.8%, 대조군은 3.1%로 집계됨

[1)] 글로벌 보건산업동향(2014.08.29.)

○ 정신신경용제인 아빌리파이는 충동욕구 증가될 수 있다는 미 FDA경고가 있었음[2)]

[2)] Medical Tribune (www.medical-tribune.co.kr)(2016.05.09.)

❑ 스트레스의 원인과 증상

○ 스트레스 자체는 질병의 개념이 아니기에 스트레스의 진단기준은 없음. 의학적 개념에서의 스트레스는 엄밀히 말하자면

스트레스 반응을 의미하며, 외부 자극으로 인해 평소와 달리 긴장되어 있는 상태를 의미함. 이러한 스트레스 반응은 다양하게 나타날 수 있는 데 신체의 반응과 변화를 제외할 경우 일반적으로 스트레스로 인한 정신적 반응을 의미하며, 즉 내외적 사건으로 인한 스트레스 요인에 대해 반응하는 긴장과 불안에 대한 주관적인 감정을 의미함. 스트레스로 인한 정신적 반응에는 불안, 초조, 짜증, 자극과민성, 불면, 우울 등의 다양한 반응이 나타날 수 있고, 그 중에서 대표적인 것은 불안과 우울인데 대개 스트레스를 받으면 초기에는 그로 인한 걱정으로 불안, 초조, 긴장, 불면, 짜증 등의 반응이 주가 되고 점차 만성적인 경과를 가게 되면 우울에 빠지게 됨

○ 스트레스는 항산성과 기관의 균형이 파괴되었을 때 나타나는 육체적, 정신적인 변화임. 스트레스가 작용하면 나타나는 뇌의 반응은 부신피질자극 호르몬 방출 호르몬(corticotropin releasing hormone), 자율신경(교감신경) 계통에 의해 나타남. 만성 스트레스에 노출되어 교감신경계가 지나치게 오래 활성화될 경우 고혈압, 관상 심장질환이 유발될 가능성이 높아짐

- 스트레스 유발물질 또는 유발인자(Stressor, Trigger)에는 신체적, 화학적, 생리학적, 사회적인 것으로 분류될 수 있으며, 이러한 인자들은 고정화(immobilization), 족부전기충격(electric foot shock), 냉수수영(cold swim) 등과 같은 육체적 요소와 결합하여 뇌에 산화적 손상을 일으킬 수 있음[3)]

[3)] 고려인삼학회지. 32:8-14. 2008.

❑ 인삼의 스트레스 제어 기전

○ 인삼의 사포닌 성분인 진세노사이드가 고정화 스트레스(immobilization stress)로 유도된 뇌전엽 및 소뇌에서의 모노아민량(monoamine level) 증가를 완화시킴[4)]

[4] BIOMOLECULES & THERAPEUTICS 20(5): 482-486. 2012.

○ 지속적이거나 반복되는 스트레스가 있을 때 생성되는 카테콜아민은 티로신하이드록실라제(tyrosine hydroxylase; TH), 도파민 베타-하이드록실라제(dopamine beta-hydroxylase; DBH)에 의해 생성되는데 니코틴으로 유도한 TH, DBH의 mRNA 발현 증가를 인삼의 총 사포닌이 57.2% 및 48.9% 감소시킴. 즉, 인삼이 TH, DBH gene의 발현을 조절함으로써 항스트레스 작용을 나타내는 것[5]

[5] Nutrition Research and Practice 4(4): 270-275. 2010.

3 인삼 재배현황과 이용

❏ 인삼 재배현황 및 이용현황

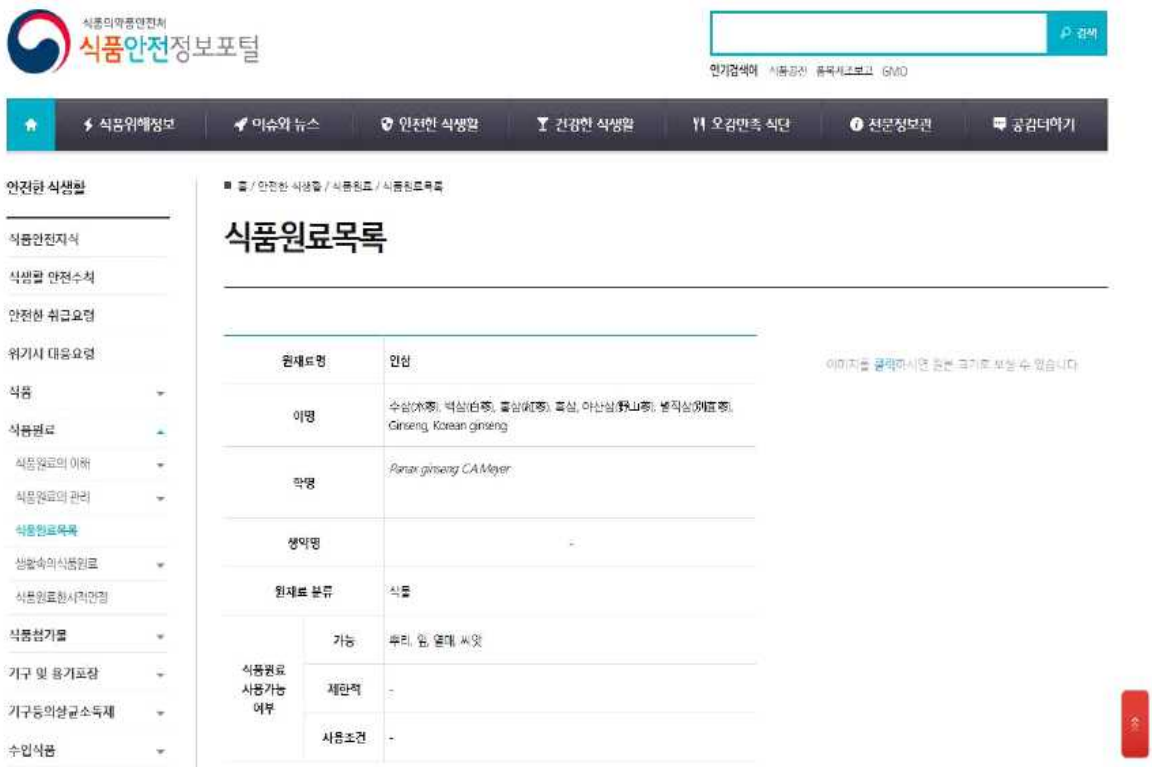
○ 국민소득 향상 및 웰빙 트렌드에 따른 인삼산업 규모 확대추세이나 최근 경기불황으로 인삼류 소비위축

- 생산액 : (' 00) 3,728억원 → (' 05) 5,803 → (' 10) 9,385→ (' 14) 8,453

○ 국내 건강기능식품 시장 (총1.49원)에서 차지하는 비중이 높음

- 인삼제품 점유율 : (' 08) 57.2% → (' 10) 57.7 → (' 12) 49.2→ (' 13) 43

❏ 인삼의 식품원재료 등록



<인삼의 식품의약품안전처, 식품원료로 등록>

⇒ 인삼 (뿌리, 잎, 열매, 씨앗)은 식품의약품안전처의 식품원재료DB에 등록되어 있으므로 의약품뿐만 아니라 다양한 기능성 식품 소재로 이용될 수 있음

❑ 인삼 사진

수삼 → 백삼 → 인삼(백삼)분말 → 1일 섭취량(3g)

(수삼)

(백삼)

(인삼분말)

(1일 섭취량)

4 정신건강 치료제 시장규모와 정신질환 발생률

❏ 글로벌 정신건강 치료제 시장규모 및 성장률

○ 2014년 세계 의약품 시장 **매출 상위 20대** 의약품 중에서 정신질환 치료제인 아빌리파이(Abilify)는 4위 93억 달러 수준임. 이는 2013년 78억 달러에 비해 **19.2% 증가**한 수치임

- 글로벌 **상위 20개 약효군**별 세계 시장에서는 정신건강 약물(Mental Health)이 7위를 차지함

○ 국내 전문의약품 **약효군별 상위 10위 생산 실적**에서 '정신신경용제는 2013년 303,101백만원에서 2014년 368,678백만원으로 **21.6% 증가**하였음

※ 출처 : 2015년 제약산업 분석 보고서

❏ 정신건강 관련 질환 등 발생률

○ 세계보건기구(WHO)에 의하면 세계인구의 10% 정도가 우울증과 불안장애 등 정신질환을 겪으면서 세계 경제에 매년 1조불의 부담을 주지만, 세계 각국 보건 예산의 1~5%(평균 3%)정도만 정신질환에 배정한다고 함

- 우울증과 불안장애 겪는 인구 : (1990) 4억1천600만명 → (2013) 6억1천500

※ 출처 : 글로벌 보건산업동향(2016.04.25.)

○ 우리나라 국민의 정신질환 발병자 및 상담자 수도 2006년 68천여명에서 2000년 78천여명으로 약14.2% 증가하였으며 스트레스 인식정도는 66% (2014년 기준)를 상회하고 있고 우울증 경험율은 10%가 넘음

※ 출처 : 통계청 국가통계포털 및 국가주요지표

○ 건강보험공단 자료에 의하면 '스트레스'로 인한 건강보험진료비는 2007년 147억원에서 2011년 208억원으로 1.4배 증가하였음

*최근 5년 동안 인구 10만명당 가장 큰 폭으로 증가한 진료환자는 20대 남자로 연평균 8.8% 증가

※ 출처 : 코리안스피릿(2012.7.23.)