

백수오-한속단 추출 복합물의 어린이 키 성장에 관한 임상 연구

하기찬* · 백향임* · 김혜미* · 김영미* · 정다영* · 홍성제⁺ · 홍상근⁺ · 최창민[‡]
헬스케어크레임스앤드멘네지먼트*, 파낙산⁺, 원광대학교 한의과대학 부인과학교실[‡]

Clinical Study on Child's Height Growth of Mixtures of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* Extract

Ki Chan Ha, Ph.D.*, Hyang Im Baek, Ph.D.*, Hye Mi Kim, M.S.*, Young Mi Kim, B.S.*,
Da Young Jeong, B.S.*, Seong Je Hong, B.S.⁺, Sang Keun Hong, B.S.⁺, Chang Min Choi, K.M.D., Ph.D.[‡]
Healthcare Claims and Management Incorporated*, Panaxan Corporation⁺, Department of Gynecology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Wonkwang University[‡]

RECEIVED December 21, 2018
REVISED January 7, 2019
ACCEPTED January 8, 2019

CORRESPONDING TO
Chang-Min Choi, Department of
Gynecology of Korean Medicine,
Gwangju Medical Center, Wonkwang
University, 1140-23 Hoejae-ro,
Nam-gu, Gwangju 61729, Korea

TEL (062) 670-6437
FAX (062) 670-6767
E-mail myway7582@hanmail.net

Copyright © 2019 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives Previous animal studies have shown that mixtures of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* extract (IPLUS-CWPU) increases femur length and insulin like growth factor-1 (IGF-1) secretion. IPLUS-CWPU may thus be a promising ingredient in functional foods aimed at growing child's height. The purpose of the study is to investigate the effect of IPLUS-CWPU on height growth in children with short stature.

Methods For this purpose, we recruited 90 children aged 4 to 12 years who had heights ranging from the 5th to 25th percentiles of Korean children's growth curve and randomized to either the IPLUS-CWPU or the placebo group.

Results The IPLUS-CWPU group showed a significant increase in the change of the height growth compared to the placebo group after 20 weeks of administration ($p=0.02$). The height growth velocity also showed a statistically significant difference in the test group compared to the placebo group at 10 weeks ($p=0.04$). The IGF-1 levels showed a tendency to increase in the IPLUS-CWPU group ($p=0.08$). Moreover, the IPLUS-CWPU significantly increased IGF-1/IGFBP-3 ratio ($p=0.02$). However, there were no significant differences in blood biochemical parameters including growth hormone, bone age, thyroid stimulating hormone, and osteocalcin levels.

Conclusions In conclusion, the data of this trial indicate that IPLUS-CWPU is effective and safe, generally well-tolerated without severe adverse events, in the treatment of children with short stature over a 20 weeks period. (J Korean Med Rehabil 2019;29(1):75-83)

Key words Growth, Short stature, Insulin like growth factor-1 (IGF-1), Growth hormone

서론»»»

성장(growth)이란 키와 체중 등이 양적으로 증가해 가는 과정을 의미하는데, 외부적으로는 적절한 영양공급과 내부적으로는 호르몬의 복합 작용에 의하여 이루어진다¹⁾. 이러한 키 성장에 영향을 주는 요인은 크게 유전적 요인과 환경적 요인으로 나누어 볼 수 있다. 유전적 요인에는 인

종, 부모의 키와 연령, 출생 시 체중, 호르몬 분비 이상 등이 있고, 환경적 요인으로는 사회 경제적 요인, 심리적 요인, 운동 및 신체 자극, 영양, 질병 등이 있다¹⁻³⁾. 또 다른 연구에서도 유전적 요인보다는 사회경제적 환경, 영양, 건강관리 상태 등 환경적 요인이 성장에 많은 영향을 준다고 보고하고 있다⁴⁾. 이처럼 키 성장과 환경적 요인이 밀접하게 연관됨에 따라 많은 부모들이 한약, 건강기능식품, 음

식, 운동, 수면, 성장호르몬 주사와 같은 의학적 치료 등에 대해서 관심을 가지고 있고, 이에 대해 경험적 자료의 축적과 함께 일반적 통념이 형성되어 있다. 그러나 이에 대한 임상적인 연구 결과는 부족한 상황이다.

최근 우리 사회는 서구화된 식습관과 사회경제적 여건이 좋아짐에 따라 평균 키가 커지면서 큰 키를 선호하는 사회적인 분위기가 형성되었고, 비교적 어릴 때부터 성장장애를 갖는 어린이들 뿐만 아니라 평균 키보다 작은 자녀를 둔 부모들의 키 성장에 대한 관심이 높아지고 있다⁵⁾. 특히 부모의 신장이 작은 경우에는 더 민감하게 반응하여 아이의 성장에 관심 있는 부모들이 자녀와 함께 성장클리닉에 내원하고 있으며, 자녀의 키에 대한 부모들의 기대치는 표준치보다 클 수밖에 없다^{6,7)}. 이에 따라 자녀를 둔 부모는 아이의 키가 충분히 자랄 수 있을지, 어떻게 하면 더 크게 자랄 수 있을지 등 자녀의 키를 조금이라도 더 자라게 하기 위해서 정상 신장임에도 불구하고 성장 관련 치료를 위해 성장 클리닉에 내원하는 경우가 늘어나고 있으며^{8,9)}, 이때 한방치료를 선택하는 경우가 많고 만족도 역시 높은 것으로 조사되었다⁷⁾. 또 다른 조사 연구에서는 최근 10년간 한방병원에서 수행되는 임상 연구 중에서 아토피 피부염 다음으로 성장 관련 임상 연구가 활발히 수행되고 있는 것으로 조사되어 부모와 아이들뿐만 아니라 한의학 분야에서도 성장에 높은 관심을 가지고 있는 것으로 조사되고 있다¹⁰⁾.

백수오(*Cynanchum wilfordii*)는 박주가리과에 속하는 다년생 덩이뿌리 식물로서 한국, 중국, 일본 등지에 분포하고 있다. 자양·강장, 보혈, 신장을 건강하게 다스리는 데 사용되어 왔으며¹¹⁾, 성분 중의 gagaminine은 hepatic aldehyde oxidase 억제활성¹²⁾, cynandione A는 신경세포 손상 억제활성을 가지고 있는 것으로 보고되어 있다¹³⁾. 이외에도 불면증¹⁴⁾과 osteocalcin 및 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 혈중 농도 증가 등 골대사 지표들에 대해서도 유의한 개선 효과¹⁵⁾가 있다는 연구 결과가 보고되어 있다. 한속단(*Phlomis umbrosa*)은 꿀풀과에 속하는 다년생식물로 진통 및 항염증^{16,17)}, 항알레르기^{18,19)} 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 이 외에도 골밀도를 증가시키고 골절에 의한 뼈 손상 회복에도 효과가 있다는 것이 알려져 있다^{15,20,21)}. 최근 연구 결과에 따르면 백수오와 한속단 추출물을 투여한 실험동물에서 성장호르몬의 이차적인 신호물질인 인슐린 유사 성

장인자(IGF-1)의 혈중 농도 증가 및 유의한 뼈 성장 촉진 효과가 있음이 밝혀졌다²²⁾. 또한 백수오와 한속단의 에스트로젠 활성(estrogenic activity)을 확인한 연구에서 혈중 에스트로젠(estrogen) 및 성장호르몬(growth hormone)에 대해서는 영향을 미치지 않음이 알려져 있다²³⁾.

본 임상 연구에서는 한방병원 소아청소년과에 내원한 4세에서 12세 사이의 소아·청소년들을 대상으로 신장, 골연령과 신장 Standard Deviation Scores (SDS), IGF-1, 성장호르몬의 전후 차이를 평가지표로 설정하여 백수오-한속단 추출 복합물(IPLUS-CWPU)이 어린이 키 성장에 미치는 영향을 평가하였다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

원광대학교 한의과대학 부속 광주한방병원 소아청소년과에서 원내 피험자 모집 게시판 및 신문광고를 통해 자원을 모집하였고, 신장이 한국소아의 표준성장도표(성장곡선) 5~25 백분위수에 해당되는 만 4세 이상, 12세 미만의 90명이 임상 연구에 무작위 배정되었다. 총 연구 기간은 28주로서 20주간 시험용 제품을 경구섭취하였고 8주간 추적 조사하였다. 무작위 배정된 90명 중 백수오-한속단 추출 복합물을 투여하는 시험군은 45명이었으며, 위약을 복용하는 대조군은 45명이었다. 무작위 배정된 90명의 연구 대상자 중 8명이 중도탈락하였고, 8명이 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 분비 이상 또는 6개월 동안 2 cm 이하의 저성장을 보여 통계 분석에서 제외하고 총 74명을 분석 대상으로 삼았다.

매 방문 시 24시간 회상법으로 식이섭취량을 조사하였으며, 별도의 운동요법 없이 신체활동량을 조사하였다. 모든 연구 대상자의 보호자는 본 임상 연구의 개요를 설명 듣고 동의서를 작성한 후 연구에 참여하였으며, 본 연구는 원광대학교 한의과대학 부속 광주한방병원의 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과한 후 수행되었다(IRB No.: 2014-02-010).

2. 연구 방법

1) 시험 제품 및 무작위 배정

본 임상 연구에 사용된 백수오는 식품의약품안전처의 검사 기준에 따라 지정된 시험 기관에서 이염우피소가 혼입되지 않았음을 확인한 후 제조에 사용하였다. 건조된 백수오에 10배수의 정제수를 가하여 10시간 동안 열수 추출하였으며, 백수오 중량 대 비3%의 알파-아밀라제(α -amylase)를 추출액에 첨가하여 70°C에서 6시간 동안 반응시킨 후 95°C로 15분간 가열하여 알파-아밀라제의 활성을 정지시켰다. 원심분리한 상층액은 여과하여 10브릭스(brix)로 감압농축하여 동결건조하였다. 한속단의 추출물도 백수오 추출물과 동일한 방법으로 제조하였다. 최종적으로 백수오 및 한속단으로부터 얻어진 추출물을 1:1의 비율로 동량 혼합하여 시험 물질(백수오-한속단 추출 복합물, IPLUS-CWPU)을 제조하였고, 위약은 올리고당을 이용하여 제조하였다.

무작위 배정은 부여받은 연구 대상자 번호 순서에 따라 미리 생성된 난수표대로 각 군별로 동일한 비율로 배정하였으며, 이중눈가림을 유지하기 위해 무작위 배정표는 임상 연구가 종료될 때까지 임상시험과 관련된 모든 연구진들에게 공개하지 않고 의뢰 기관인 (주)파낙산(Panaxan Corporation, Cheongju, Korea)의 담당자가 관리하였으며, 투약되는 시험약 및 위약은 1일 1회 복용하도록 하였다.

2) 신체 계측

신장과 체중은 시험 기간 중 동일한 신장계 및 체중계를 사용하였다. 신장은 단위를 cm로 하였으며, 소수점 첫째 자리에서 반올림하여 정수로 표기하였다. 체중은 단위를 kg으로 하였고, 소수점 첫째 자리까지 표기하였다. 체질량지수(body mass index [BMI], kg/m^2)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 산출하였으며, 소수점 둘째 자리에서 반올림하여 소수점 첫째 자리까지 표기하였다. 성장 속도(height growth velocity)는 저신장의 원인 진단에 중요한 기준으로서 기초평가일과 추적 조사를 포함하여 28주 동안 4회에 걸쳐 키를 측정하여 성장 속도를 측정하였으며, 신장 표준편차(height standard deviation score)는 신장 측정값에서 같은 연령 및 성별에 대비한 신장의 평균값을 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하였으며, 소수점 둘째 자리까지 표기하였다.

3) 혈액 분석

모든 연구 대상자들은 전날 무리한 운동을 금하게 하고, 최소 8~9시간의 금식을 유지하도록 한 채 충분한 수면을 취하도록 하였다. 공복 상태로 원광대학교 한의과대학 부속 광주한방병원에 내원하여 전원정맥에서 채혈한 후 즉시 원심분리를 통하여 혈장을 분리하였다. 혈중 growth hormone (GH), IGF-1, estrogen 및 TSH 농도는 (재)서울의과학연구소(Seoul Clinical Laboratories, Yongin, Korea)에 의뢰하여 분석하였다.

4) 통계 분석

모든 통계 분석은 SAS 9.1 버전(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 이루어졌으며, 각 자료는 평균 \pm 표준편차로 표기하였다. 통계적 분석은 full analysis set (FAS) 분석으로 하였으며, 결측치에 대한 처리 방법으로 전 방문의 자료를 결측 시점의 자료로 사용하는 last observation carried forward (LOCF) 방법으로 시행하였고 나머지 평가변수들은 있는 자료 그대로 분석하였다. 각 군 내의 평가지표 치료 전후 비교는 Paired *t*-test를 시행하였으며, 각 항목별 군 간 시험용 제품 투여 전후 간의 평균치 차이검증을 비교하기 위해 반복측정분산분석(Repeated measure analysis of variance [ANOVA])을 실시하였으며, 통계적 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

결과»»»

1. 연구 대상자의 일반적 특성

임상 연구에 참여하여 최소 1회 이상 시험용 제품을 복용한 연구 대상자 90명(시험군 45명, 위약군 45명)을 대상으로 인구학적 정보를 분석하였으며, 자세한 인구학적 정보는 Table I에 요약하였다. 스크리닝 당시 전체 연구 대상자 90명의 평균 연령은 8.02 ± 2.28 세(시험군 8.51 ± 2.05 세, 위약군 7.53 ± 2.42 세)였고, 성별은 남아 55명, 여아 35명(시험군 남아 24명, 여아 21명; 위약군 남아 31명, 여아 14명)으로 섭취군 간 평균 연령 및 성별 분포에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

평균 신장은 122.90 ± 11.98 cm (시험군 126.00 ± 10.94 cm,

Table 1. Demographic Characteristics of the Study Participants

	Test group (n=45)	Placebo group (n=45)	Total (n=90)
Sex (male/female)	24/21	31/14	55/35
Age (years)	8.51±2.05	7.53±2.42	8.02±2.28
Height (cm)	126.00±10.94	119.79±12.28	122.90±11.98
Weight (kg)	27.31±8.05	23.74±6.24	25.53±7.38
BMI (kg/m ²)	16.82±2.48	16.26±1.61	16.54±2.10
SBP (mmHg)	111.07±11.52	111.56±10.97	111.31±11.19
DBP (mmHg)	60.49±8.91	57.09±8.82	58.79±8.98
Pulse (BPM)	87.53±10.95	88.11±12.62	87.82±11.75

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

BMI: body mass index, BPM: beat per minute, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

위약군 119.79±12.28 cm)였으며, 평균 체중은 25.53±7.38 kg (시험군 27.31±8.05 kg, 위약군 23.74±6.24 kg)이었고, 평균 체질량지수(BMI)는 16.54±2.10 kg/m² (시험군 16.82±2.48 kg/m², 위약군 16.26±1.61 kg/m²)으로 조사되었다. 시험군의 TSH 농도는 2.59±1.16 μ IU/mL였고 위약군에서는 2.51±1.09 μ IU/mL로 군 간에 유의한 차이는 확인되지 않았다($p>0.05$).

2. 일차 유효성 평가지표

본 임상 연구에서 나타난 성장지표의 결과는 Fig. 1에서 보여주는 바와 같다. 신장 변화는 섭취 전 기초평가일(0주차), 10주 섭취 후(10주차), 20주 섭취 후(20주차), 추적 조사 8주 후(28주차) 4번에 걸쳐 측정하였다. 섭취 전 대비 10주간 섭취 후 시험군에서의 키 성장 변화량은 1.49±0.68 cm였으며, 위약군에서는 1.09±0.65 cm 성장하여 군간 비교에서 유의한 차이를 보였다($p=0.01$). 20주간 섭취 후 시험군에서의 성장 변화량은 섭취 전 대비 2.85±0.98 cm였고, 위약군에서의 변화량은 2.40±0.67 cm로 두 군 간에 유의한 차이가 확인되었다($p=0.02$). 또한 20주간의 섭취 종료 후 8주간 추적 조사한 결과에서도 시험군의 성장 변화량은 3.97±0.92 cm였고, 위약군의 변화량은 3.54±0.65 cm로 두 군 간에 유의한 차이가 확인되었다($p=0.03$) (Fig. 1).

또 다른 성장지표 중의 하나인 성장 속도(height velocity)를 분석한 결과에서 시험군은 섭취 10주 후에 위약군과 비교 분석했을 때 통계적으로 의미있는 차이를 보여주었다($p=0.04$) (Fig. 2). 그러나 20주 및 28주에서의 성장 속도는 두 군 간에 유의미한 차이를 보여주지 않았다

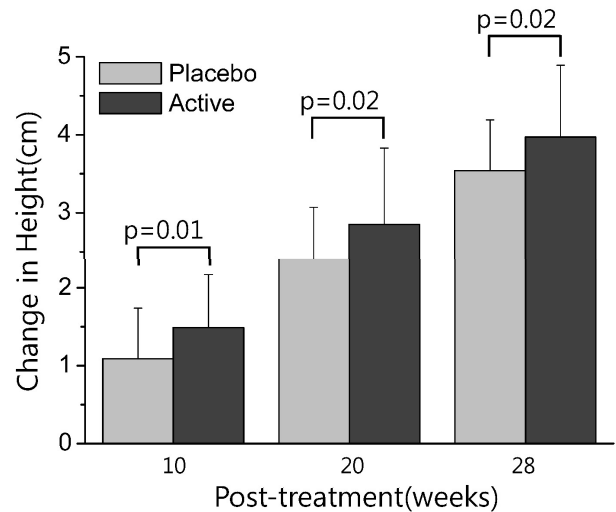


Fig. 1. Change in height at 10, 20 and 28 weeks. Children completing the study at 20 weeks.

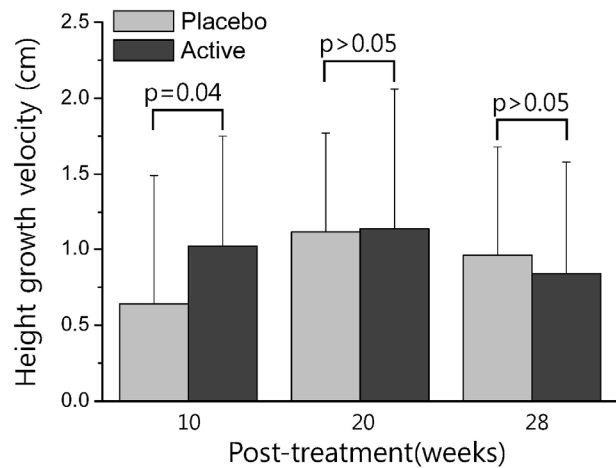


Fig. 2. Change in height growth velocity at 10, 20 and 28 weeks. The height growth velocity are significant increase in 10 weeks treatment only.

($p>0.05$). 연구 기간 중 신장 표준편차는 시험군과 위약군 간에서 유의미한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

3. 이차 유효성 평가지표

혈중 IGF-1, IGF-1 결합단백질(IGF binding protein-3, IGFBP-3)과 GH는 섭취 전 기초평가일(0주차), 20주 섭취 후(20주차)에 분석하였다. 섭취 전 대비 20주 후 시험군에서의 IGF-1 농도 변화량은 15.86 ± 79.54 로 증가하였고, 위약군에서의 변화량은 -7.56 ± 36.21 로 감소하여 경계적 수준에서 두 군 간의 차이를 보였으나 유의수준 0.05에서는 유의미한 차이가 없었다($p=0.08$) (Fig. 3A). IGFBP-3 농도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 IGF-1/IGFBP-3 ratio는 시험군에서 증가하고 위약군에서 감소하여 두 군 간에 유의한 차이가 확인되었는데($p=0.02$) 이는 시험 물질인 IPLUS-CWPU 섭취가 활성 IGF-1을 증가시킴을 시사해 주고 있다(Fig. 3B).

GH 농도변화량을 분석한 결과에서도 두 군 간에 유의미한 차이를 보이지는 않았다($p>0.05$). 또한 골 연령과 골 대사지표인 osteocalcin 농도는 두 군 모두에서 유의하게 증가하였으나 군 간 비교 분석에서는 각각 유의한 차이가 확인되지 않았다(각각 $p>0.05$) (Table II).

4. 안전성 평가

시험 제품 섭취 전후 여성호르몬인 에스트로겐 혈중 농도를 비롯한 혈액생화학적 안전성 지표의 변화를 분석하

였다. 시험군에서의 섭취 전 에스트로겐 농도는 12.53 ± 14.80 pg/mL에서 20주 섭취 후 16.11 ± 19.47 pg/mL였고, 위약 섭취군에서는 섭취 전 6.48 ± 3.53 pg/mL에서 6.17 ± 4.06 pg/mL로 두 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 안전성 지표에서 혈액요소질소(blood urea nitrogen) 항목이 군 간 비교에서 시험군이 유의하게 개선되는 것으로 확인되었으나 정상참고범위 내에서 차이가 확인되어 임상적으로는 의미 없는 개선으로 판단하였다. 이외에 간기능 지표 및 신장기능 지표 등의 혈액생화학적 지표검사에서 두 군 간에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Table III).

고찰»»»»

저신장이란 같은 성별, 연령의 평균 신장보다 2표준편차(standard deviation) 미만이거나 성장 분포 곡선상에서 3백분위수 미만의 아동을 말하며¹⁾, 이는 다시 골격계의 내인적인 결함으로 발생하는 1차 성장장애와 외부의 환경적 인자에 의해 발생하는 2차 성장장애, 성장호르몬 분비가 정상이며 특별한 원인 없이 발생하는 특발성 저신장으로 나눌 수 있다^{1,24)}. 1차 성장장애는 역연령에 비하여 골연령의 지연이 없으며, 2차 성장장애는 역연령에 비해 골연령이 의미 있게 감소된다. 저신장은 대부분 특정 질환이 없고 부모의 키가 작은 가족성 저신장증 또는 사춘기가 늦게 오고 키도 늦게 자라는 체질성 사춘기-성장 지연이 거의 대부분을 차지한다. 그럼에도 불구하고 사회 전

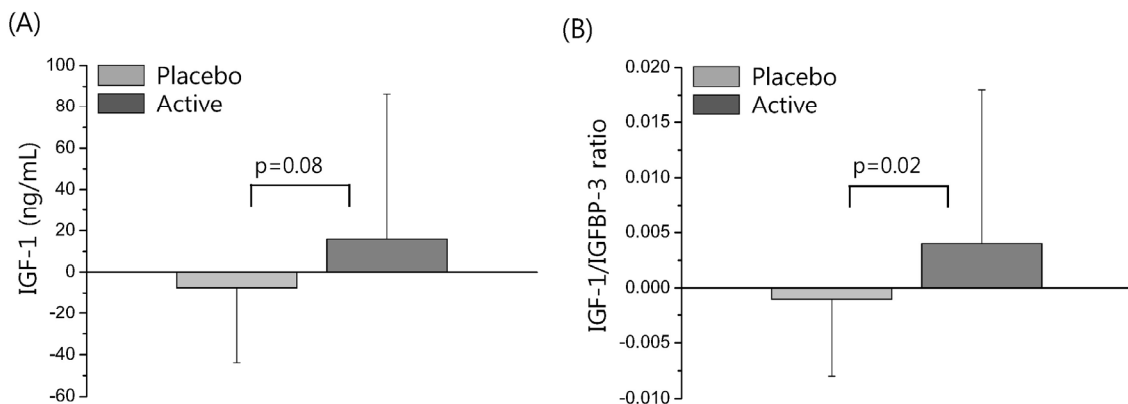


Fig. 3. Mean(±standard deviation) concentration of serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) (A) and IGF-1/IGF binding protein-3 (IGFBP-3) ratio in children (B). The IGF-1 concentration are significantly different at borderline level ($p=0.08$) and IGF-1/IGFBP-3 ratio are significantly different ($p=0.02$).

Table II. Comparison of Changes in Secondary Outcome Measures

	Test group (n=39)				Placebo group (n=35)				Adj. p-value ¹¹
	Baseline	20 week	Change value	p-value [†]	Baseline	20 week	Change value	p-value [†]	
IGF-1 (ng/mL)	242.10±163.60	263.80±187.70	15.90±79.50	0.22	203.40±104.30	197.80±96.20	-7.60±36.20	0.25	0.08
IGFBP-3 (ng/mL)	4,422.60±1,096.30	4,362.80±996.70	-81.90±527.50	0.37	4,149.70±883.10	4,194.70±781.60	3.40±564.40	0.90	0.46
IGF-1/IGFBP-3 ratio	0.05±0.02	0.06±0.03	0.00±0.01	0.38	0.05±0.02	0.05±0.02	-0.00±0.01	0.55	0.02*
Growth hormone (ng/mL)	2.70±3.80	2.03±2.80	-0.62±4.90	0.08	2.20±2.90	2.71±4.60	0.67±5.30	0.25	0.32
Osteocalcin (ng/mL)	72.50±18.30	83.30±29.30	10.70±23.50	0.01 [†]	65.30±18.90	74.70±20.30	9.30±15.70	0.01 [†]	0.63
Bone age (score)	97.90±26.20	102.70±26.90	5.70±4.90	0.01 [†]	89.10±21.50	95.30±23.10	6.70±6.90	0.01 [†]	0.96

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

IGF-1: insulin like growth factor-1, IGFBP-3: IGF binding protein-3.

*p<0.05, [†]p<0.01. [‡]Analyzed by Paired t-test (in each group difference between baseline and 12 weeks). [§]Analyzed by Independent t-test (difference between change value, Test group vs. Placebo group). ¹¹ Analyzed by linear mixed model for repeated measures data on adjusted with age and weight.

반적으로 외모를 중시하면서 부모들이 자녀의 키와 성장에 관련해 많은 스트레스를 받아 성장호르몬 치료와 과학적으로 밝혀지지 않은 한약 또는 기능성식품에 대한 의존도가 증가하고 있다. 그러나 정확한 진단과 치료전략이 수립되지 않고 단순히 같은 또래보다 키가 작다는 이유만으로 의학적 처치를 선택하는 경우 사회적 비용손실은 감수하더라도 예상치 못한 부작용을 초래할 수 있으며, 한약이나 기능성식품의 경우에도 안전성과 효과가 입증되지 않은 경우에는 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 이에 따라 최근에는 부작용 없이 키 성장에 도움을 줄 수 있는 기능성식품들로 홍삼이나 황기, 백수오 등을 함유한 성장제품들이 개발되고 있지만 현재 우리나라 식품의약품안전처로부터 건강기능식품으로 인정된 소재는 황기추출물 등 복합물(HT-042)만이 인정되어 있을 뿐이다. 이에 본 임상 연구에서는 키 성장에 도움이 되는 것으로 알려진 백수오-한속단 추출 복합물의 키 성장과 관련된 지표 및 안전성 지표들을 측정하여 어린이 키 성장에 대한 기능성을 확인하였다.

백수오는 전통적으로 자양강장 및 보혈을 위한 한약재로 사용되었으며¹¹⁾ 신경세포 보호, 불면증 및 골대사 개선 등에 효과가 있다는 연구 결과가 보고되어 있다¹³⁻¹⁵⁾. 한속단(*Phlomis umbrosa*)은 진통 및 항염증^{16,17)}, 항알레르기^{18,19)} 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 이 외에도 골밀도를 증가시키고 골절에 의한 뼈 손상을 돕는다는 연구 결과가 알려져 있다^{15,20,21)}. 또한 최근 연구 결과²²⁾에 따르면 백수오와 한속단 추출물을 투여한 실험동물에서 유의한 장골길이 증가 및 IGF-1 분비를 촉진하는 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

신장이 한국 소아의 표준성장도표(성장곡선) 5~25 백분위수에 해당되는 만 4세에서 12세 이하의 아이들을 대상으로 수행한 **본 임상연구에서 백수오-한속단 추출복합물은 신장과 IGF-1/IGFBP-3 ratio를 유의미하게 개선시키는 결과를 확인하였다. 시험물질 섭취 10주 후 신장변화율은 위약군과 비교하여 36.7% 증가하였으며, 20주 후의 신장은 위약군보다 18.7% 증가한 것으로 분석되었다. 성장속도를 분석한 결과에서는 10주 섭취한 시험군에서 유의한 증가를 보여주었고, 이후에서는 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 신장 SDS 측정 결과에서도 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.**

일반적으로 성장에 관여하는 가장 대표적인 생리활성

Table III. Biochemical Parameters at Baseline (week 0) and End of Treatment (week 20) with IPLUS-CWPU or Placebo

	Test group (n=39)				Placebo group (n=35)			
	Baseline	20 week	Change value	p-value [†]	Baseline	20 week	Change value	p-value [†]
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.28 \pm 2.00	7.31 \pm 1.73	-0.54 \pm 2.32	0.903	6.76 \pm 1.49	7.20 \pm 1.54	-0.17 \pm 2.69	0.156
RBC ($\times 100^3/\mu\text{L}$)	4.35 \pm 0.35	4.26 \pm 0.41	-0.41 \pm 1.19	0.189	4.29 \pm 0.39	4.34 \pm 0.41	-0.32 \pm 1.19	0.595
Hemoglobin (g/dL)	12.68 \pm 0.95	12.49 \pm 1.20	-1.16 \pm 3.39	0.252	12.45 \pm 1.05	12.60 \pm 0.98	-0.93 \pm 3.64	0.530
Hematocrit (%)	38.21 \pm 3.10	37.78 \pm 3.21	-3.34 \pm 10.44	0.383	37.45 \pm 3.46	37.96 \pm 3.25	-2.75 \pm 10.76	0.502
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	323.05 \pm 68.60	293.33 \pm 48.00	-52.28 \pm 101.30	0.002 [†]	307.23 \pm 62.20	298.06 \pm 56.80	-34.71 \pm 93.60	0.315
ALP (U/L)	681.64 \pm 168.20	707.75 \pm 159.8	-28.33 \pm 246.9	0.275	608.69 \pm 146.30	627.53 \pm 155.70	-34.94 \pm 175.60	0.595
Gamma-GT (U/L)	12.39 \pm 3.81	12.42 \pm 3.28	-0.92 \pm 5.20	0.804	10.81 \pm 2.56	10.85 \pm 2.03	-0.88 \pm 3.42	0.936
AST (U/L)	28.51 \pm 5.61	28.75 \pm 7.82	-1.97 \pm 11.50	0.882	28.43 \pm 4.50	27.75 \pm 4.86	-3.06 \pm 9.34	0.382
ALT (U/L)	17.15 \pm 7.41	18.11 \pm 11.60	-0.44 \pm 8.43	0.353	14.54 \pm 4.53	16.97 \pm 7.20	0.97 \pm 8.43	0.066
Total bilirubin (mg/dL)	0.47 \pm 0.18	0.48 \pm 0.23	-0.02 \pm 0.20	0.774	0.54 \pm 0.21	0.50 \pm 0.22	-0.08 \pm 0.20	0.141
Total protein (g/dL)	7.58 \pm 0.42	9.24 \pm 10.80	0.94 \pm 10.76	0.341	7.38 \pm 0.44	7.39 \pm 0.45	-0.63 \pm 2.13	0.945
Albumin (g/dL)	4.59 \pm 0.23	4.43 \pm 0.21	-0.51 \pm 1.27	0.001 [†]	4.51 \pm 0.22	4.40 \pm 0.21	-0.49 \pm 1.28	0.007 [†]
BUN (mg/dL)	13.25 \pm 2.74	12.31 \pm 2.53	-1.89 \pm 5.11	0.103	11.58 \pm 2.77	12.58 \pm 3.04	-0.08 \pm 5.61	0.163
Creatinine (mg/dL)	0.61 \pm 0.08	0.65 \pm 0.12	-0.01 \pm 0.20	0.042 [*]	0.62 \pm 0.07	0.64 \pm 0.09	-0.04 \pm 0.19	0.167
Total cholesterol (mg/dL)	186.51 \pm 34.60	175.78 \pm 24.60	-24.26 \pm 67.30	0.044 [*]	163.37 \pm 27.60	164.00 \pm 19.10	-13.43 \pm 50.00	0.868
Triglyceride (mg/dL)	94.28 \pm 54.40	99.78 \pm 53.70	-2.18 \pm 57.20	0.370	93.51 \pm 56.10	100.28 \pm 52.90	-1.83 \pm 72.70	0.519
Glucose (mg/dL)	97.59 \pm 12.40	103.00 \pm 16.80	-2.51 \pm 33.60	0.115	95.31 \pm 10.70	94.09 \pm 12.30	-9.29 \pm 29.10	0.656
Creatine kinase (IU/L)	117.69 \pm 43.80	114.39 \pm 48.80	-12.09 \pm 55.10	0.844	128.91 \pm 53.10	125.48 \pm 41.50	-14.19 \pm 71.10	0.825
LD (U/L)	396.28 \pm 55.30	402.14 \pm 62.00	-25.08 \pm 130.10	0.285	408.06 \pm 60.40	413.44 \pm 52.80	-30.06 \pm 113.80	0.686
Estrodiol (pg/mL)	12.53 \pm 14.80	16.11 \pm 19.47	1.24 \pm 6.58	0.191	6.48 \pm 3.53	6.17 \pm 4.06	-0.29 \pm 1.18	0.337

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.IPLUS-CWPU: Mixtures of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* Extract, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, ALP: alkaline phosphatase, GT: glutamyl transferase, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, BUN: blood urea nitrogen, LD: lactate dehydrogenase.^{*}p<0.05. [†]p<0.01. [‡]Analyzed by Paired t-test (in each group difference between baseline and 12 weeks). [§]Analyzed by linear mixed model for repeated measures data (difference between change value, Test group vs. Placebo group).

물질은 성장호르몬으로서 소아·청소년 시기에 분비가 크게 증가하지만, 나이가 들어감에 따라 분비는 지속적으로 저해된다²⁵⁾. 뇌하수체에서 생성된 성장호르몬은 주로 간에 작용하지만 뼈의 성장판, 생식소, 지방조직 등에 작용하여 성장을 유도하는 IGF-I 생성 및 분비를 자극한다²⁶⁾. 그러나 생체 내에서 성장호르몬 분비량을 정확히 측정하는 것은 어렵는데, 이는 대부분의 성장호르몬 분비가 펄스 모드로는 순간적인 분비를 하기 때문에 생리적인 자극에 대한 반응으로 분비량 변화를 측정하기가 매우 어렵다. 실제로 호르몬은 몇 분 동안만 혈류를 따라 순환하게 되지만 간에 유입되어 IGF-1 생성을 자극하게 된다. 따라서 혈중 성장호르몬 농도를 직접 측정하는 것보다 IGF-1의 분비량을 측정함으로써 이들 두 호르몬이 키 성장에 미치는 영향을 확인하는 것이 더 정확할 수도 있다. 본 연구에서 혈중 GH와 IGF-1의 분비량을 분석한 결과에서 GH는 섭취 전 후 또는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 IGF-1 분비량은 시험군에서 증가한 반면 대조군에서 감소하여 통계적 수준에서 유의한 결과를 보여주었다. 또한 혈중에 활성 IGF-1을 반영하는 IGF-1/IGFBP-3 ratio를 비교한 결과에서 시험군에서 증가하고 위약군에서 감소함으로써 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다. 이들 결과는 백수오-한속단 추출 복합물이 IGF-1 분비량을 증가시키고 이로 인해 뼈 성장 촉진 효과를 확인한 선행 비임상 연구 결과와 부분적으로 일치한다고 볼 수 있을 것이다.

한편, 백수오와 한속단은 식물성 에스트로젠인 이소플라본(isoflavone)을 함유하고 있는 식품으로써 어린이에서 내분비교란을 일으켜 성조숙증을 유발시킬 가능성을 배제할 수 없다. 또한 이전의 연구²³⁾를 통하여 난소적출모델에서 백수오-한속단 추출 복합물의 반복 투여는 혈중 에스트로젠 및 GH 농도에 아무런 영향을 주지 않음을 확인한 바 있다. 이러한 결과는 백수오-한속단 추출 복합물이 생체 내에서 식물성 에스트로젠으로 작용하지 않는다는 것을 의미하며 반복 투여에 의한 성장호르몬 이상을 일으키지 않는 것으로 판단된다. 실제로 본 임상 연구에서도 20주간 섭취한 후 혈중 에스트로젠 농도를 측정한 결과에서도 시험 물질은 의미있는 영향을 미치지 않았다.

성장기 자녀를 둔 많은 부모들이 아이의 성장을 위해 생활 식습관과 운동은 물론 키 성장에 도움을 줄 수 있는 한약을 비롯한 천연소재에 대한 관심이 지속적으로 증가하고 있는 가운데에서도 특히 건강기능식품에 대한 선호

도가 점차 높아지는 추세에 있다. 이러한 부모들의 신뢰와 만족도를 제고시키기 위해서는 성장기 자녀들에게 안전하면서 효과를 나타낼 수 있는 제품 개발을 위한 과학적인 검증은 필수적인 요소일 것이다.

본 임상 연구에서는 백수오-한속단 추출 복합물이 성장기 아이들의 키 성장에 미치는 안전성과 유효성을 평가하였다. 백수오-한속단 추출 복합물은 안전성 지표에는 임상적으로 유의한 영향을 미치지 못하였고 키 성장에는 대조군과 비교하여 유의한 성장 효과를 나타내었다. 그러나 저신장의 어린이들을 대상으로 충분한 연구 대상자 수로 임상 연구를 확대하고, GH 및 IGF-1 등을 분석하여 백수오-한속단 추출 복합물의 키 성장에 대한 유효성과 안전성을 명확하게 제시한다면 저신장 자녀들을 둔 부모들의 고민 해결에 크게 이바지할 수 있을 것으로 사료된다.

결론»»»

원광대학교 한의과대학 부속 광주한방병원에서 만 4~12세 저신장의 어린이 90명을 대상으로 백수오-한속단 추출 복합물(IPLUS-CWPU)을 20주 섭취하면서 키 성장, 성장 속도, IGF-1, IGFBP-3, IGF-1/IGFBP-3 ratio, growth hormone, 골 연령, osteocalcin과 같은 키 성장 관련 지표들의 혈중 농도를 측정하였다. 연구 기간 동안 4회의 방문을 통해 계획된 평가지표들을 측정하였고 이를 통해 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구에 참여한 어린이들의 키 성장 변화량은 위약군과 비교하여 시험군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).
2. 성장 속도는 10주차에서 군 간 유의한 차이를 보여주었으나($p < 0.05$), 20주차에서는 군 간 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).
3. 혈중 IGF-1 농도는 통계적 수준에서 군 간 차이를 보였으며($p = 0.08$), IGFBP-3 농도는 군 간 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).
4. IGF-1/IGFBP-3 ratio를 분석한 결과에서는 위약군과 비교하여 시험군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).
5. 골 연령 및 혈중 osteocalcin 농도는 군 간 유의한 차이가 없었으며, 진단검사의학검사 및 에스트로젠

농도 또한 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

이상의 결과에서 백수오-한속단 추출 복합물은 저신장 어린이의 키 성장에 도움을 줄 수 있음이 확인되었다. 그러나 측정된 모든 지표에서 일관된 결과를 보이지 않아 더 많은 표본의 어린이들을 대상으로 하는 임상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References»»»»

- Hong CU. Pediatrics. 11th ed. Seoul:Miraen. 2016;2-3, 10-12, 1011-2, 1203-4.
- Rona RJ, Chinn S. Genetic and environmental influences on growth. J Med Screen. 1995;2(3):133-9.
- Renard C, Ester WA. Genetic and Environmental Factors in Pre- and Postnatal Growth Disorders. 1st ed. Rotterdam: Legatrom Electronic Publishing. 2009;9-200.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC Growth Charts for the US. The National Center for Health Statistics. 2000;8(314):1-27.
- Kim JE, Baek JH. Effects of herbal medicine for growth of children: a retrospective study. J Pediatr Korean Med. 2016;30(4):87-98.
- Park ES, Lee JY, Kim DG. A study for satisfaction and expectation of effect on the growth of children treated with herbal medicine. J Pediatr Korean Med. 2010;24(1): 36-45.
- Yoon HJ, Lee JY, Kim DG. A study for the parent's recognition of the oriental medical treatment and the expectation of children's growth. J Pediatr Korean Med. 2011;25(1):119-27.
- Huh K, Park MJ. Questionnaire-based analysis of growth-promoting attempts among children visiting a university growth clinic. Korean J Pediatr. 2009;52(5):576-80.
- Kong JC, Lee JH, Ko YS, Lee EG, NA C, Park DS, Song YS, Shin BC. The clinical observation on the growth of children treated with Korean herbal medicine, diet and exercise guidance. J Korean Med Rehabil. 2008;18(3): 133-45.
- Yang DH, Park JK, Sung HK, Sung SH. Trend analysis of clinical studies published in the Journal of Pediatrics of Korean Medicine. J Pediatr Korean Med. 2018;32(4): 141-62.
- Oh SH. Pharmacology in Oriental Medicine. 1st ed. Seoul:Shinil Publishing Co. 2005:709-11.
- Lee DU, Shin US, Huh K. Inhibitory effects of gagaminine, a steroidal alkaloid from *Cynanchum wilfordii* on lipid peroxidation and aldehyde oxidase activity. Planta Medica. 1996;62(6):485-7.
- Lee MK, Yeo HS, Kim JW, Markelonis GJ, Oh TH, Kim YC. Cynandione a from *Cynanchum wilfordii* protects cultured cortical neurons from toxicity induced by H_2O_2 , L-glutamate and kainate. J Neurosci Res. 2000;59(2): 259-64.
- Yoon DW, Cho SM, Kim SJ, Kim JH, Kim DS, Lee SH, Yun CH, Shin C. Effects of *Cynanchum wilfordii* hemisley extract on the sleep-wake architectures in rats. Sleep Med Res. 2011;2(1):16-20.
- Kim SN, Li YC, Xu HD, Yi DG, Kim MS, Lee SP, Yi KT, Lee JK, Kim JS, Kwon MS, Chang PS, Kwak BY. Phytoestrogenic effects of combined plant extracts on the change of bone metabolism of OVX rats. Korean J Food Sci Technol. 2008;40(3):316-20.
- Shang X, Wang J, Li M, Miao X, Pan H, Yang Y, Wang Y. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Phlomis umbrosa* Turcz extract. Fitoterapia. 2011;82(4):716-21.
- Kim JY, Yang SY, Choi CY. The evaluation of the effect of herbal extract on osteoarthritis: in vitro and in vivo study. Prev Nutr Food Sci. 2016;21(4):310-6.
- Shin TY, Kim SH, Kim DK, Lee KH, Park JS. *Phlomis umbrosa* root inhibits mast cell dependent allergic reactions and inflammatory cytokine secretion. Phytother Res. 2008;22(2):153-8.
- Shin TY, Lee JK. Effect of *Phlomis umbrosa* root on mast cell dependent immediate-type allergic reactions by anal therapy. Immunopharm Immunot. 2003;25(1):73-85.
- Wong RWK, Rabie ABM, Hagg EUO. The effect of crude extract from *Radix dipsaci* on bone in mice. Phytother Res. 2007;21(6):596-8.
- Lee YJ, Choi HI, Kim YC, Shin HS, You HK. Effects of dichloromethane fraction of *Phlomis radix* on bone formation in human fetal osteoblasts. J Periodontol Implant Sci. 2003;33(2):259-69.
- Kang YK, Hong SK. Effects of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* extracts on bone growth and serum insulin like growth factor-I. Korean J Microbiol Biot. 2014;42(2):139-44.
- Han SH, Lee TH, Jang JY, Song HK, Hong SK, Kim YR, Han BS. Mixture of extracts of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* Turcz. Does not have an estrogenic effect in ovariectomized rats. Korean J Food Sci Technol. 2015;47(5):667-72.
- Lee SB. Primary care manual. 1st ed. Seoul:Bareun Medical Institute. 2015:782-8.
- Bartke A. Growth hormone and aging: updated review. World J Mens Health. 2019;37(1):19-30.
- Waters MJ, Shang CA, Behnken SN, Tam SP, Li H, Shen B, Lobie PE. Growth hormone as a cytokine. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26(10):760-4.