

국내 건강기능식품의 복수 섭취에 따른 이상사례 신고 내용 분석 및 관리 방안

강권수^{1*} · 이규원^{2*} · 정수한² · 강대진¹ · 고광석²

¹식품의약품안전처 건강기능식품정책과

²이화여자대학교 식품영양학과

Analysis and Management of Abnormal Cases by Multiple Intake of Korean Health Functional Foods

Kwonsoo Kang^{1*}, Kyuwon Lee^{2*}, Suhan Jung², Daejin Kang¹, and Kwang Suk Ko²

¹Health Functional Food Policy Division, Ministry of Food and Drug Safety

²Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University

ABSTRACT Extension of life expectancy due to aging has increased interest in health, leading to enlargement of the health function foods (HFF) market. In addition, the factors to contribute to enlargement of the HFF market would be the amounts of purchases, intake, and diversity of HFF depending on customer's interests. However, it is difficult to obtain clear evidence as to whether or not intakes of multiple specific body function-enhanced products cause harmful effects. In this study, we tracked problematic cases in which consumers took large quantities of functional ingredients in HFF. We classified 10,370 cases of HFF adverse events reported to the Ministry of Food and Drug Safety from 2006 to 2018 based on 85 symptoms and selected five functional materials (*Garcinia cambogia*, green tea, *Aloe vera*, saw palmetto, *Cynanchum wilfordii*), which were suspected to be related to hepatic abnormalities, in order to analyze possible material-material interaction through *in vitro* study. Furthermore, the domestic and foreign management systems regulating side effects caused by intake of multiple HFF were investigated. When *G. cambogia* extract and green tea extract were treated together to AML12 cells, viability of the cells was lower than that of the group treated with only *G. cambogia* extract. We confirmed that combined treatment of *G. cambogia* extract and green tea extract resulted in clear hepatic toxicity. However, extensive investigation would be necessary to support the interaction possibilities of other combinations.

Key words: HFF, health functional foods, multiple intake, adverse event, toxicity

서 론

2016년 기준 우리나라의 기대 수명은 여성이 85.4세, 남성은 79.3세로 평균 기대수명이 82세가 넘는 초고령화 사회에 접어들었다. 하지만 2016년 평균 기대수명의 21%에 해당하는 17.4년간이 유병기간인 것으로 조사되었다(Statistics Korea, 2017). 이러한 사실이 언론 매체나 인터넷을 통해 국민들에게 알려지면서 보다 젊고 건강한 삶의 영위를 위한 욕구가 점차 늘어나게 되었고, 질병의 치료에서 예방으로 건강에 대한 패러다임을 변화시켰다. 이러한 사실을 반증하듯 건강기능식품 시장은 2004년 제도가 처음 시행된 이래

로 꾸준히 성장하여 2017년 건강기능식품의 판매실적은 2조2,374억 원으로 최근 4년간 연평균 10.6%씩 증가하였고(MFDS, 2018a), 식품의약품안전처의 2017년도 건강기능식품 인식도 설문조사 결과 응답자 1,500명 중 60.6%가 건강기능식품을 구입한 경험이 있으며, 2016년도 대비 7.3%가 상승한 것으로 나타났다. 특히 30대(71.7%), 40대(73.0%), 50대(69.2%) 등 통계적으로 건강 연령대로 분류되는 세대에서 평균 71.2%의 응답자가 건강기능식품을 섭취하고 있다고 응답한 것을 볼 때 건강할 때 건강을 지키기 위한 노력이 전 연령으로 확산하는 것을 알 수 있다.

이렇듯 건강기능식품의 인지도가 증가하면서 2002년 '건강기능식품에 관한 법률(이하 건기법)'이 제정되고 2004년 하위 법령이 제정·시행된 후 초기 9개 분류로 구분되던 생리활성 기능은 2018년 기준 33개 기능성으로 확대되었다(Table 1). 또한 식품의약품안전처에 신고한 건강기능식품의 제조품목 수는 23,675개로 소비자의 요구에 맞춘 다양한 건강기능식품의 개발 및 생산이 이루어지고 있다. 그러나 이러한 산업 활성화는 긍정적인 측면과 함께 부정적인 효과

Received 21 February 2020; Accepted 9 April 2020

Corresponding author: Kwang Suk Ko, Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul 03760, Korea

E-mail: kko@ewha.ac.kr, Phone: +82-2-3277-6859

*The authors equally contributed to this study.

Author information: Kyuwon Lee (Graduate student), Suhan Jung (Researcher), Kwang Suk Ko (Professor)

Table 1. The Ministry of Food and Drug Safety's Recognition of claims for functional ingredients for health functional foods

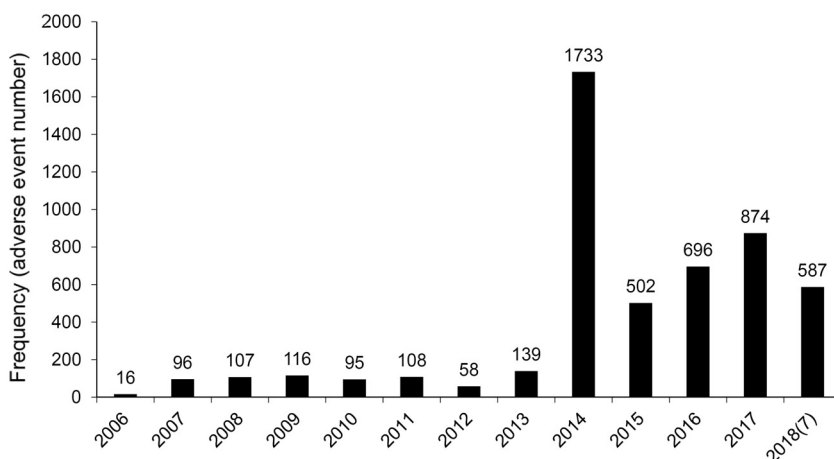
Year	Status of recognition of functional ingredients	Recognized claims of functional ingredients by MFDS
Total	33	
2004	9	Blood pressure control, reduced risk of cavities, reduced risk of cavities, improvement of cholesterol, improvement of cognitive ability, reduced body fat, joint/bones health, blood sugar control, improvement of blood-neutral fat
2005	4	Improvement of immune function, skin health, antioxidant, intestinal health
2006	2	Improvement of blood flow, liver health
2007	4	Prostate health, athletic performance, eye health, relaxation of tension
2008	1	Calcium absorption
2009	2	Urinary health, fatigue improvement
2010	2	Improvement of menopause female health, enhancement of gastro and intestines functions
2011	1	Improvement of urinary function in bladder
2013	2	Improvement of hypersensitive skin condition, improvement of male menopause
2014	4	Improvement of discomfort before menstruation, improvement of sperm movement, health of women's vagina, height growth of children
2015	1	Improvement of quality of sleep
2018	1	Muscle improvement

도 있다. 현재 우리나라의 건강기능식품 제도는 건기법에 따라 식품의약품안전처에서 인정한 영양소 또는 기능성 원료를 사용하여 정제, 캡슐, 액상 등의 제형으로 만든 제품을 수입하거나, 국내 GMP(Good Manufacturing Practice) 시설에서 제조하도록 규정하고 있다.

이 안전관리의 중요점은 영양소나 기능성 원료에 맞춘 것으로 여러 가지 원료를 다양하게 혼합하여 만든 최종 제품의 기능성과 안전성을 수입 또는 제조자가 확보하도록 하는 것이다. 현실적으로 현 제도에서는 최종 제품에 대한 동물시험이나 인체적용시험을 의무화하지 않고 있다 보니 여러 가지 기능성 원료를 복합으로 다량 섭취했을 때 최종 소비자에게 미치는 안전성이나 기능성의 입증 연구가 부족한 실정이다. 2006년부터 식품의약품안전처에서는 소비자와 수입·제조·판매업자에게서 건강기능식품 이상사례 관련 신고를 접수·관리하고 있으며 신고 건수는 매년 증가하여 Fig. 1과 같이 2018년 7월까지 총 5,127건의 이상사례 신고가 접수되었다(MFDS, 2018f). 다만 건강기능식품에 이상사례 신고에

대한 표시 의무 제도가 생긴 2014년에는 전년도 대비 12배 이상 폭증하는 현상이 발생하였다. 특히, 2018년에는 국내 건강기능식품 섭취로 인한 이상사례 중 3가지 이상의 기능성 원료를 복합으로 1개월 이상 섭취한 뒤 간 기능 이상이 발생한 사례 2건에 대하여 건강기능식품과 인과관계를 인정하고 소비자가 건강기능식품 섭취 시 주의하도록 공개한 사실이 있다(MFDS, 2018e)는 점에서 건강기능식품에 대한 국민의 증대된 관심이 무분별한 병용 섭취로 이어질 우려 완화를 위한 제도적 보완이 필요하다.

본 연구에서는 복합으로 섭취된 이상사례 중 간 건강과 관련된 이상사례와 연관성이 있을 것으로 의심되는 원료들을 선정하여 국내외 학술 자료 및 세부 이상사례 내용 조사를 바탕으로 이 기능성 원료들이 복합으로 섭취했을 때 간에 미치는 영향을 *in vitro* 시험을 통해 분석함으로써 소비자에게 기능성 원료를 다량으로 복합 섭취할 때의 문제점을 설명하고 건강기능식품 안전관리 제도의 개선 방향을 제시하고자 한다.

**Fig. 1.** The reporting of Health Functional Food's adverse events by year.

재료 및 방법

분석 대상 분류 방법

본 연구는 건강기능식품 복수 섭취에 따른 이상사례 가능성 파악을 위해 국내 제조되는 건강기능식품 중 기능성 원료 두 가지 이상이 함유된 경우를 분류하여 유통실태를 파악하고, 2006년부터 2018년 7월까지 식품의약품안전처 건강기능식품 이상사례 신고센터에 신고 접수된 내용을 바탕으로 이상사례를 제품, 기능성 원료, 이상 증상 형태, 기능성 원료 병용 섭취 여부 등을 종합적으로 고려하여 5가지 기능성 원료를 선정하였다. 다만 소비자가 두 가지 이상의 기능성 원료를 섭취하는 경우는 한 가지 제품 내에 두 가지 이상의 기능성 원료가 들어 있는 경우와 각기 다른 여러 가지 건강기능식품을 한꺼번에 섭취하는 경우가 있을 수 있으나, 섭취자별로 매우 다양한 경우의 수가 존재하므로 본 연구에서는 소비자가 두 가지의 기능성 원료가 함유된 건강기능식품을 섭취하는 것으로 가정하였다.

건강기능식품 병용 섭취의 부작용 가능성에 관한 학술 조사

건강기능식품 기능성 원료의 부작용과 관련된 문헌 검색은 PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google Scholar(<https://scholar.google.co.kr>), KISS(<http://kiss.kstudy.com>), Livertox(<https://livertox.nih.gov/>)와 같은 데이터베이스 및 한국건강기능식품협회에서 발행한 관련 규정집을 이용하였다. 검색 엔진 키워드는 원료명, 학명, 성분명과 liver injury, hepatotoxicity, side effect, adverse event 등을 조합하여 사용했으며 검색 시 논문의 종류(*in vitro/vivo* 실험 연구, 임상 연구, 사례 연구)와 발행 기간에 제한을 두지 않았다. 검색된 논문 중 제목과 초록을 검토하여 중복 문헌, 주제와 무관하거나 원문을 구할 수 없는 문헌은 제외하였다.

세포독성 인증 시험 대상

복합섭취 시 간 기능 이상의 가능성을 시험하기 위한 5가지 기능성 원료와 이 원료를 각각 서로 섞어서 만들 수 있는 경우의 수로 얻어진 10가지 시료를 시험 대상으로 하였다.

세포주 및 배양 방법

마우스 간세포로 알려진 AML-12세포(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)는 10%(v/v) fetal bovine serum(Gibco Inc., Grand Island, NY, USA)이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's medium과 Ham's F12 medium의 1:1 혼합 배양액(DMEM/F12 1:1, HyClone Laboratories Inc., Logan, UT, USA)에 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양되었다.

시험물질 처리

선정된 기능성 원료의 특성에 따라 시험물질의 처리 전

세포들을 6-well plate에 0.2×10⁶ cells/well만큼 분주하고 4시간 동안 배양한 후 배양액을 모두 제거하였으며, 각 시험물질이 포함된 배양액으로 교체 후 24시간 배양하였다. 각 시험물질의 처리는 500, 1,000, 5,000, 10,000 µg/mL의 농도로 처리하였고 dimethyl sulfoxide(DMSO, Amresco Co., Ltd., Cincinnati, OH, USA)를 용매로 사용하였다.

Cell viability와 survival 측정

시험물질의 처리 전 AML-12 세포를 24-well plate에 0.25×10⁶ cells/well만큼 분주하고 4시간 동안 배양한 후 배양액을 모두 제거하였으며, 5가지 시험물질 5,000 µg/mL가 단독으로 포함된 배양액 또는 복합 처리된 배양액으로 교체 후 24시간 동안 배양하였다. 시험물질의 처리 종료 후 세포 현탁액 50 µL를 tube에 옮기고 0.4% trypan blue 용액 50 µL와 혼합하여 5분간 배양한 후 hemacytometer를 이용하여 푸른색으로 염색된 non-viable cell을 측정하였다. 이후 전체 viable cell(%)=[1-(푸른색으로 염색된 세포/ 전체 세포)]×100을 이용하여 계산하였다.

기능성 추출물의 세포독성을 측정하기 위해 AML-12 세포주에 각각의 추출물을 처리 후 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium-bromide(MTT) 환원법을 이용한 MTT assay를 진행하였다. 시험물질의 처리 전 AML-12 세포를 96-well plate에 0.2×10⁶ cells/well만큼 분주하고 4시간 동안 배양한 후 배양액을 모두 제거하였으며 각각의 기능성 추출물이 5% 단독 함유된 배양액 또는 복합 함유된 배양액으로 교체 후 24시간 동안 처리하였다. 처리 후 배양액 내 MTT 용액 5 mg/mL를 50 µL 첨가하여 4시간 추가 배양한 다음 배양액을 제거하였고, 각 well에 DMSO 150 µL를 첨가하여 침전된 formazan을 용해한 후 microplate reader(Biochrome, Cambridge, UK)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하여 세포 활성을 비교하였다.

Alanine aminotransferase (ALT)와 aspartate aminotransferase (AST) 활성 측정

시험물질의 처리 전 AML-12 세포를 24-well plate에 0.25×10⁶ cells/well만큼 분주하고 4시간 동안 배양한 후 배양액을 모두 제거하였으며, 5가지 시험물질 5,000 µg/mL가 단독으로 포함된 배양액 또는 복합 처리(A, B, C, D, E, F, G, H, I, J)된 배양액으로 교체 후 24시간 동안 배양하였다. 시험물질의 처리 종료 후 각 well의 배양액을 tube에 옮겨 담은 후 ALT와 AST kit(AM101-L, Asan Pharm. Co., Ltd., Hwaseong, Korea)을 사용하여 비색정량으로 계산하였다. 실험 과정은 제조사의 실험 방법에 따라 진행하였다.

통계분석

실험 결과는 SAS software(ver. 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)의 one-way analysis of variance(ANOVA)

를 이용하여 유의성 5% 이내에서 검증하였으며, 시료 간의 검정은 Duncan's multiple range test로 유의적 차이를 검증하였다.

결 과

기능성 원료 복합 함유 건강기능식품 현황

건강기능식품 생산 시작인 2018년 7월까지 식품의약품안전처에서 인정한 기능성 원료들을 단일성분 또는 복합성분으로 함유하여 제조되고 있는 국내 건강기능식품 23,675개 품목 중 영양성분을 제외한 2가지 이상의 기능성 원료를 함유한 품목을 분류한 결과 2,517개로 확인되었다(MFDS, 2018c). 이는 전체 국내 제조 건강기능식품 품목의 10.6%에 해당하고, 소비자가 여러 가지 건강기능식품을 한꺼번에 섭취하는 경우가 있어 실제 건강기능식품을 복합으로 섭취하는 비율은 더 높을 것으로 보이며, 실제 매경이코노미와 여론조사사업체인 엠브레인이 진행한 20~50대 남녀 500명을 대상으로 건강기능식품 복용에 관한 설문조사에 따르면 현재 건강기능식품을 복용 중이라고 답한 272명 중 '2~3가지'를 복용한다는 응답자가 61%로 가장 많았고, '4~6가지'라고 답한 응답자는 12.9%를 차지하였으며, 특히 '10가지 이상'을 복용한다고 답한 응답자도 있었다는 점에서 건강기능식품 복합섭취가 자칫 오남용을 야기할 우려가 있다(Ryu, 2016).

이상사례 분석

현재 식품의약품안전처에서는 건강기능식품을 섭취하면서 사용자별 특이한 생리 반응 등 이상 증상을 이상사례로 규정하고 있으며, 건강기능식품 이상사례 신고센터에 신고된 사례들은 제도 개선 및 안전관리 강화 자료로 활용하고 있다. 이상사례 신고 접수는 섭취 기간, 섭취량, 개인이 주관적으로 느끼는 증상과 의료기관의 진단 내용 등을 바탕으로 이루어지고 있다(MFDS, 2018d). 서론에 언급한 것과 같이 2018년 7월까지 이상사례 전체 신고 접수 건수는 5,127건이고, 1건당 여러 가지 증상을 신고하는 경우가 많으므로 이를 다시 가려움, 설사 등 85가지 세부 증상으로 분류하면 10,370건으로 구분할 수 있다. 이 중 간 기능 관련 증상 분류는 '간 기능 이상', '간독성 간염', '황달', '급성 독성간염', '부종', '기타 간 이상'으로 되었고, 분류 건수는 440건으로 전체 증상 분류 건수의 4.2%였다(MFDS, 2018f)(Table 2).

학술 자료 분석 및 세포독성 인증 실험 대상 선정

간 기능 이상으로 신고된 440건과 관련되어 제품의 기능성 원료별로 분류한 결과 비타민 등 영양보충제들을 제외하고, 가르시니아캄보지아추출물 등 57가지의 기능성 원료에 대한 신고가 접수된 것으로 분석되었다. 이 중 상위 5가지 원료로 확인된 백수오등복합추출물, 가르시니아캄보지아추출물, 녹차추출물, 알로에전잎(알로에 겔 포함)추출물, 쏘팔

메토열매추출물을 학술분석과 세포독성 인증 시험을 위한 물질로 선정하였다(Table 3).

복수 섭취에 따른 부작용 가능성에 관한 국내외 학술 자료 분석

최종 선정한 가르시니아 캄보지아 등 5가지 기능성 원료 각각에 대하여 간 기능 관련 안전성 조사를 위해 국내외 학술조사를 진행하였다.

가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*)는 동남아시아를 원산지로서 하는 열대 식물로서 '가르시니아 캄보지아' 열매의 껍질에서 추출하여 기능성 원료로 활용되고 있다(Semwal 등, 2015). 유효성분인 hydroxycitric acid(HCA)는 ATP-citrate lyase 억제를 통한 체내 지방 합성 억제 또는 뇌에서의 세로토닌 분비 증가에 따른 식욕 억제를 통해 체중 감량을 유도하는 것으로 알려져 있다(Shin 등, 2017). *In vivo* 선행 연구에 따르면 고지방 식이 섭취로 비만을 유도한 마우스에 가르시니아캄보지아추출물(1%, w/w)을 처리했을 때, 내장 지방 축적 및 지방 세포 크기가 감소한 것으로 나타난 반면, 간경화를 유도하는 hepatic collagen이 증가하고 산화적 스트레스와 염증 또한 증가한 것으로 나타나 간손상 가능성을 시사하였다(Kim 등, 2013). 미국 다이어트 식이보충제로 알려진 Hydrocut®은 가르시니아캄보지아추출물과 다른 기능성 원료들이 복합으로 함유된 제품으로, 특히 녹차추출물과 복합으로 함유된 제품의 섭취로 인해 2002년~2009년까지 발생한 부작용은 총 23건으로 보고한 바 있었다(Fong 등, 2010). 제품 사용자의 다른 식이보충제 병용 섭취 여부, 함유된 여러 기능성 원료 간 상호작용 가능성이 명확하게 파악되지 않았지만, 가르시니아캄보지아추출물과 간 손상 사이의 연관성, 간 손상 가능성을 높이는 다른 기능성 원료와의 상호작용 가능성에 관한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

우리나라에서 백수오는 주로 백수오등복합추출물로 소비되고 있으며 백수오(*Cynanchum wilfordii* Hemsl.), 속단(*Phlomis umbrosa* Turcz), 당귀(*Angelica gigas* Nakai)의 뿌리 추출물로 조합되어 사용되고 있다(EFSA Panel on Dietetic Products 등, 2016). 2016년 유럽식품안전청(European Food Safety Authority, EFSA)에서는 백수오등복합추출물의 안전성에 대해 보고한 바 있으며, 보고 내용에 따르면 미국은 2010년, 캐나다는 2011년에 백수오등복합추출물을 식이보충제 원료로 등록한 것으로 알려져 있다(EFSA Panel on Dietetic Products 등, 2016; Poulsen, 2017). 미국과 유럽 등의 국가에서는 식이보충제 및 식품보충제 원료로서 EstroG®에 대한 독성평가가 최근에서야 이루어지고 있고 우리나라에서도 최근에 식품의약품안전평가원에서 백수오 안전성 평가를 실시하였는데, 그 결과 백수오를 열수 추출하여 만든 건강기능식품과 일반식품의 경우 위해 우려는 없는 것으로 조사되었으나, 열수 추출물이 아닌 형태로 가공한 백수오 제품(분말·환 등)에 표시되어 있는

Table 2. The number of abnormal symptoms

Symptom	Number	Symptom	Number
Itch	760	Asleep	41
Diarrhea	714	Other metabolic disorder	39
Urticaria	652	Renal dysfunction	39
Nausea	574	Stomach cramps	36
Bellyache	507	Skin keratinization	36
Indigestion	449	Fecal color abnormality	35
Headache	443	Urinary frequency	33
Vomiting	420	Blister	29
Dizziness	419	Chills	28
Constipation	385	Fainting	28
Heartburn	374	Other circulatory system dysfunction	26
Other gastrointestinal abnormalities	368	Dehydration	26
Skin rash	305	Impaired vision	25
Edema*	263	Enteritis	25
Sleep abnormality	199	Hair loss	20
Stifling	196	Vascular rupture	20
Weakness	190	Jaundice*	20
Throbbing	183	Hepatitis*	19
Pain	182	Arthritis	18
High fever	175	Cough	18
Skin abnormalities	171	Sweating	17
Stomachache	163	Ophthalmia	14
Filled with gas	161	Tooth abnormality	14
Respiratory abnormality	142	Thirst	13
Menstrual abnormality	134	Paralysis	12
Weight gain	82	Vaginal secretion abnormality	12
Facial flush	81	Hematuria	12
Acne	81	Acute hepatitis*	12
Liver dysfunction*	79	Malnutrition	10
Gastritis	71	Increase of cholesterol level	9
Loss of appetite	70	Thyroid gland abnormality	8
Other nervous system abnormalities	69	Sexual dysfunction	8
Face color change	64	Stomatitis	5
A rise in blood pressure	63	Oozing	4
Convulsion	59	Shock	4
Urinary difficulties	58	Promotion of appetite	4
A rise in blood glucose	54	Cerebral infarction	1
Bloody excrement	51	Duodenitis	1
Dermatitis	51	Urinary incontinence	1
Weight loss	51	Gastric cancer	1
Other liver abnormality*	47	Endometritis	1
Vitiligo	44	Tonsillitis	1
Eye ball pain	41	Total	10,370

*The symptoms marked are related to liver function.

섭취방법에 따라 매일 평생 동안 최대량을 섭취한다고 가정할 경우 위해 우려가 있는 것으로 조사되었다(MFDS, 2017).

쑥팔메토(*Serenoa repens*)는 전립선 비대증 개선 및 요로 건강을 목적으로 사용되는 기능성 원료이다. 쑥팔메토열매 추출물 섭취로 인한 부작용으로 보고된 증상은 ALT, AST 수치 증가에 따른 간독성으로 알려져 있으나 발생 메커니즘은 아직 명확히 규명된 바가 없다(Singh 등, 2007; Jibrin 등, 2006; Zheng과 Navarro, 2016). 미국 아칸소주립대학의 중앙절제술 부서에서 보고된 사례에 따르면, 53세 여성 환자의 수술 과정 중 bleeding time이 정상치보다 높은 21

분(과다 출혈 범위는 2~10분)으로 측정되었는데 평소 섭취해오던 쑥팔메토열매추출물이 혈소판 기능 장애를 초래한 것으로 판단한 바 있었다(Cheema 등, 2001). 이와 함께 식품안전나라에서 고시한 ‘건강기능식품원료별 상호작용 모노그래프’에서는 쑥팔메토와 항응고제 및 항혈소판제제의 병용 시 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 것으로 설명한 바 있으며, 혈액 응고 속도를 늦추는 인삼과 항응고제 약물의 병용 섭취를 지양하고 있다.

알로에(*Aloe vera*, *Aloe arborescence*, *Aloe saponaria*)의 잎은 피부건강·장 건강·면역력 증진에 도움을 줄 수 있는

Table 3. The number of adverse event related to liver function abnormalities by products

Functional ingredients	Number	Functional ingredients	Number
Complex extract of <i>Cynanchum wilfordii</i> etc.	52	Enzyme food*	3
<i>Garcinia cambogia</i> extract	43	Glucosamine	3
Green tea extract	19	Natto culture	3
<i>Aloe vera</i>	19	Pomegranate concentrate	3
Saw palmetto berry extract	17	Octacosanol oil	3
DHA/EPA Oil	13	Extract of wild mango's seed	3
Propolis	12	Chitooligosaccharide	3
Ginseng	12	Extract of mushrooms*	2
Probiotics	11	Extract of yeast*	2
<i>Plantago ovata</i> chaff's fiber	10	L-arginine	2
<i>Silybum marianum</i> extract	10	Extract of arboria ulmoides	2
Dimethyl sulfoxide	10	Polydextrose	2
Chitosan	8	Extract of <i>Lentinus edodes</i>	2
Gamma linolenic acid	7	Extract of finger root	2
Extract complex of <i>Angelica gigas</i> Nakai etc.	7	L-Carnitine tartrate	1
Coenzyme Q10	7	UREX probiotics	1
Ovarian maltodextrin	6	Complex extract of <i>Acanthopanax senticosus</i> etc.	1
Lutein	6	Ethanol-extracted powder of	1
Complex extract of <i>Undaria pinnatifida</i>	6	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> leaf	
Spirulina	6	Lecithin	1
<i>Boswellia serrata</i> R. extract	5	Extract of Lagerstroemia's leaf	1
Distillate of pine needles	5	Extract of puer tea	1
Pollen	4	Squalene	1
Conjugated linoleic acid	4	Oat's fiber	1
Complex extract of soybean embryo	4	Inulin	1
Polycosanol	4	Extract of <i>Coleus forskohlii</i>	1
Arabian gum	4	Extract of fibroin	1
Lyprinol green lipped mussel oil	4	Yeast's betaglucan	1
Applephenon	4	Nutritional supplements	69
Fructooligosaccharide	4	Total	440

*Enzyme food, extract of mushrooms, and extract of yeast have been excluded from the MFDS's the functional ingredients list since 2010.

기능성 원료로 식품의약품안전처에 고시한 알로에 전잎과 알로에 겔로 구분되어 있다(MFDS, 2018b). 알로에에 대해서 일본국립영양연구소는 장기간 섭취 혹은 과잉섭취 시 대체로 위험하다는 정보를 공개하였으며, 접촉성 피부염이나 급성 간염 피해도 다수 보고되고 있고 안트라퀴논을 포함하고 있으므로 임신 중에 유산의 위험성이 있음을 나타내고 있다(JNIBIOHN, 2018). 57세 여성이 알로에 정제(500 mg)를 4주간 섭취한 후 황달, 가려움증, 복부불편감, 간염증상을 보였고 섭취 중단 후 개선되었으며(Rabe 등, 2005), 57세 여성이 나무알로에 250 mg과 알로에베라 28.5 mg이 함유된 제품을 6달간 섭취, 62세 여성이 알로에베라 420 mg이 함유된 파우더를 3달간 섭취, 55세 여성이 알로에 추출물을 5개월간 섭취한 후에 급성간염이 발생한 사례도 보고되고 있다(Yang 등, 2010). 또한 만성 간 질환을 보유한 49세 남성이 액상 알로에베라를 1일 150 mL씩 10일간 섭취한 후 황달과 오른쪽 갈비밑 부위 통증 발생 및 ALT, AST, ALP, 빌리루빈이 증가한 사실도 확인된 바 있다(Vázquez-Fernández 등, 2013). 이런 정보들을 종합해볼 때 알로에 전잎 및 겔의 과잉섭취와 간 기능 간에 상관관계

가 있을 가능성이 높다.

녹차(*Camellia sinensis*, *Thea sinensis*) 추출물은 에피갈로카테킨((-)-epigallocatechin, EGC), 에피갈로카테킨 갈레이트((-)-epigallocatechin gallate, EGCG), 에피카테킨((-)-epicatechin, EC) 및 에피카테킨갈레이트((-)-epicatechin gallate, ECG)와 같은 카테킨을 200 mg/g 이상 함유하고 있는 기능성 원료로 2003년 프랑스에서 녹차추출물을 함유한 체중감소에 도움을 주는 Exolise 제품이 13건의 case에서 간독성 유발과 관련 있는 것으로 보고하였고(Gloro 등, 2005), 녹차추출물의 간독성 유발에 관한 과학적 인과관계는 밝혀지지 않았으나, 녹차의 EGCG가 ROS(활성 산소) 생성을 유발하여 세포독성을 유도하거나(Li 등, 2010), 녹차추출물의 폴리페놀과 중금속의 결합에 의해 생성된 복합체로 인한 중금속 중독으로 간독성 유발, 녹차추출물 섭취 시 의약품과의 상호작용을 통해 간독성 유발할 수 있는 가능성이 있음을 시사하였다(Pillukat 등, 2014). 또한, 최근 녹차추출물 및 간독성과 관련하여 '08~15년도까지 보고된 논문 19건을 검토한 메타연구에 의하면 녹차추출물의 간독성 기전은 불분명하지만, 녹차와 다른 성분이 함께 사용된 복합

Table 4. The combination conditions of functional ingredients

Functional ingredients	<i>Garcinia cambogia</i> extract	<i>Cynanchum wilfordii</i> extract	Green tea extract	<i>Aloe vera</i> extract	Saw palmetto berry extract
<i>Garcinia cambogia</i> extract	×	A	B	C	D
<i>Cynanchum wilfordii</i> extract	×	×	E	F	G
Green tea extract	×	×	×	H	I
<i>Aloe vera</i> extract	×	×	×	×	J
Saw palmetto berry extract	×	×	×	×	×

제품에서 간 손상 위험이 더 높은 것으로 나타나(총 19건 중 12건), 복합 건강기능식품의 주의를 기울여야 한다고 보고하였다(Mazzanti 등, 2015).

시험물질 용해

가르시니아캄보지아추출물, 백수오등복합추출물, 알로에 전잎추출물은 건기법에 따라 식품의약품안전처에서 인정한 기능성 원료를 사용하였고, 쏘팔메토열매추출물과 녹차추출물은 건강기능식품의 기준 및 규격에서 정한 기능성 원료의 기능(지표) 성분인 lauric acid와 EGCG를 시험물질로 하였다. 각각의 추출물은 동결건조된 추출물을 phosphate buffered saline 용액에 희석하여 사용했으며, 백수오등복합추출물은 DMSO에 희석하였다. 각 추출물의 농도는 배양액 내 가르시니아캄보지아추출물 5,000 µg/mL, 녹차추출물(EGCG) 5,000 µg/mL, 알로에전잎추출물 5,000 µg/mL, 쏘팔메토열매추출물(lauric acid) 5,000 µg/mL, 백수오등복합추출물 5,000 µg/mL를 함유하도록 처리하였다.

시험물질 복합 처리를 위한 조합

선정된 5가지 기능성 원료들의 혼합은 가르시니아캄보지아추출물과 백수오등복합추출물(A), 가르시니아캄보지아추출물과 녹차추출물(B), 가르시니아캄보지아추출물과 알로에전잎추출물(C), 가르시니아캄보지아추출물과 쏘팔메토열매추출물(D), 백수오등복합추출물과 녹차추출물(E), 백수오

등복합추출물과 알로에전잎추출물(F), 백수오등복합추출물과 쏘팔메토열매추출물(G), 녹차추출물과 알로에전잎추출물(H), 녹차추출물과 쏘팔메토열매추출물(I), 알로에전잎추출물과 쏘팔메토열매추출물(J)로 총 10가지 경우로 조합하였다(Table 4). 다만, 녹차추출물과 쏘팔메토열매추출물은 각각 기능 성분인 EGCG와 lauric acid를 혼합하였다.

간세포에서 건강기능식품 원료의 복합 처리에 따른 이상 증상 가능성 확인

세포 손상 실험을 MTT assay를 통해 확인했을 때, 녹차추출물과 다른 기능성 원료를 복합 처리한 군(B, E, H, I)의 세포독성이 유의적으로 증가하였다($P<0.05$)(Fig. 2). 또한 백수오등복합추출물과 쏘팔메토열매추출물을 복합 처리한 군(G)의 세포독성이 백수오등복합추출물 단독 처리군에 비해 증가했으며, 알로에 전잎과 가르시니아캄보지아추출물을 복합 처리한 군(C)의 세포독성이 알로에전잎추출물 단독 처리군에 비해 증가한 것으로 나타났다(Fig. 2).

Cell death를 trypan blue assay로 확인한 결과, 녹차추출물에 가르시니아캄보지아추출물이나 백수오등복합추출물 또는 알로에전잎추출물을 복합 처리한 군(B, E, H)의 cell viability가 단독 처리군에 비해 유의적으로 감소하였다($P<0.05$)(Fig. 3). 또한 가르시니아캄보지아추출물과 알로에전잎추출물 복합 처리군(C)이 알로에전잎추출물 단독 처리군에 비해 일부 cell viability가 감소한 것으로 나타났다(Fig. 3).

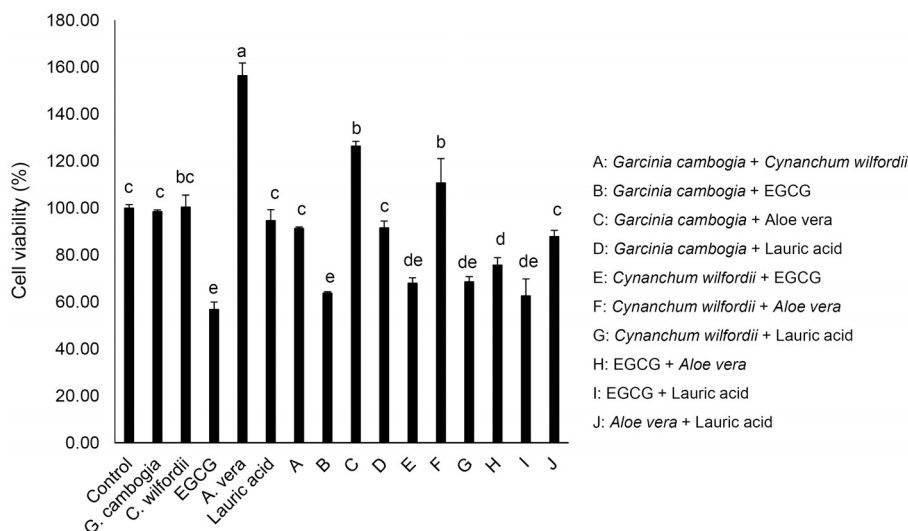


Fig. 2. Cell viability test by MTT assay. Means with different letters (a-e) above the bars are significantly different ($P<0.05$). Each bar represents the mean±standard error.

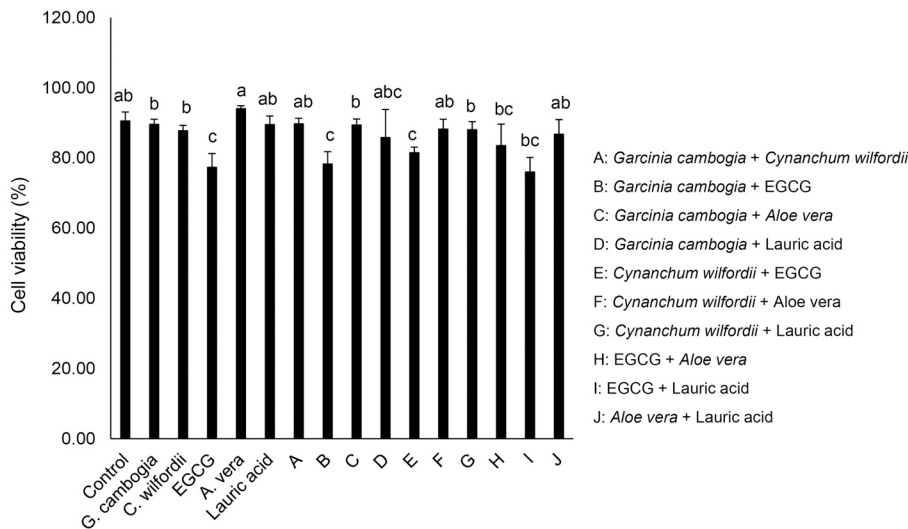


Fig. 3. Cell death test by trypan blue assay in AML-12 cells. Means with different letters (a-e) above the bars are significantly different ($P<0.05$). Each bar represents the mean±standard error.

기능성 원료의 복합 처리에 따른 간 손상 지표를 살펴보기 위해 ALT, AST 활성을 측정된 결과, 가르시니아캄보지아 추출물에 백수오등복합추출물 또는 녹차추출물을 복합 처리한 군(A, B)의 ALT 활성이 감소한 것으로 나타났다. 또한 가르시니아캄보지아추출물과 쏘팔메토열매추출물 복합 처리군(D) 및 백수오등복합추출물에 알로에진잎추출물 또는 쏘팔메토열매추출물을 복합 처리한 군(F, G)의 ALT 활성이 단독 처리구에 비해 증가하였다(Fig. 4). AST 활성의 경우 가르시니아캄보지아추출물에 백수오등복합추출물 또는 녹차추출물을 복합 처리한 군(A, B) 및 녹차추출물과 쏘팔메토열매추출물을 복합 처리한 군(I)의 AST 활성이 단독 처리구에 비해 감소하는 것으로 나타났으며, 백수오등복합추출물과 녹차추출물을 복합 처리한 군(E)의 AST 활성이 증가하였다(Fig. 5).

위 실험 결과로부터 가르시니아캄보지아추출물과 녹차추출물을 복합 처리했을 때 뚜렷한 독성이 나타난 것을 확인할 수 있었다. 다만 본 실험은 상호작용 가능성 파악을 위한 세포 수준의 실험만 진행되었으며 가르시니아캄보지아추출

물과 녹차추출물의 조합 이외에 다른 기능성 원료들의 조합은 상호작용 가능성만 보이므로, 이를 뒷받침하기 위한 보다 광범위하고 자세한 조사가 필요할 것으로 판단된다.

고 찰

우리나라 건강기능식품 복합 섭취에 따른 이상사례 관리

우리나라의 건강기능식품의 기능성 원료와 관련된 식품의약품안전처 고시에 따라 SCI급 연구논문이나 인체적용시험 결과 등을 바탕으로 안전성과 기능성을 심사하고 있다(MFDS, 2016). 다만 이 고시에서는 한 가지 기능성 원료에 대한 심사자료를 검토하도록 규정되어 있다. 실제로 건강기능식품 제조업에서 제조하는 경우 두 가지 이상의 기능성 원료를 혼합하여 만드는 품목이 전체의 10.6%를 차지하고 있고, 건강기능식품 시장이 확대됨에 따라 소비자의 건강기능식품 복합 섭취가 늘어나고 있다는 점을 볼 때 국내외 보고되는 건강기능식품 간 또는 의약품과 건강기능식품 간의 병용 섭취에 따른 부작용 사례를 토대로 *in vitro* 연구를 통

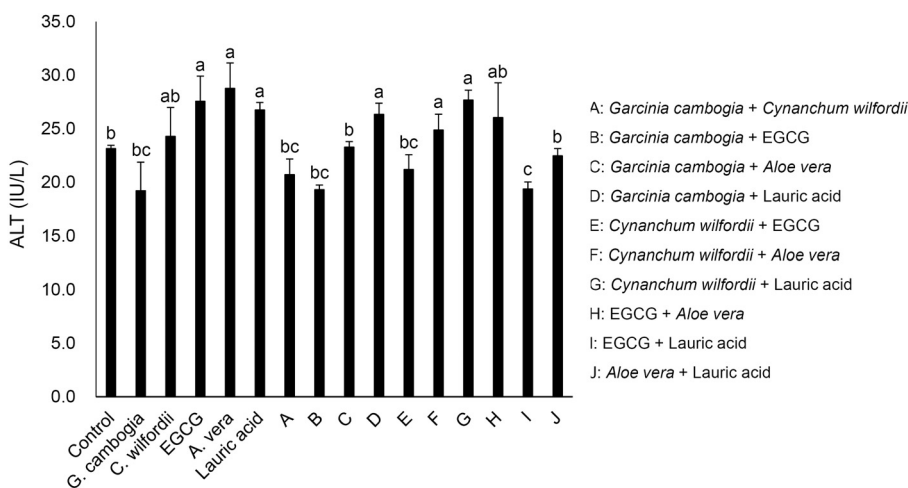


Fig. 4. ALT activity test in AML-12 cells. Means with different letters (a-e) above the bars are significantly different ($P<0.05$). Each bar represents the mean±standard error.

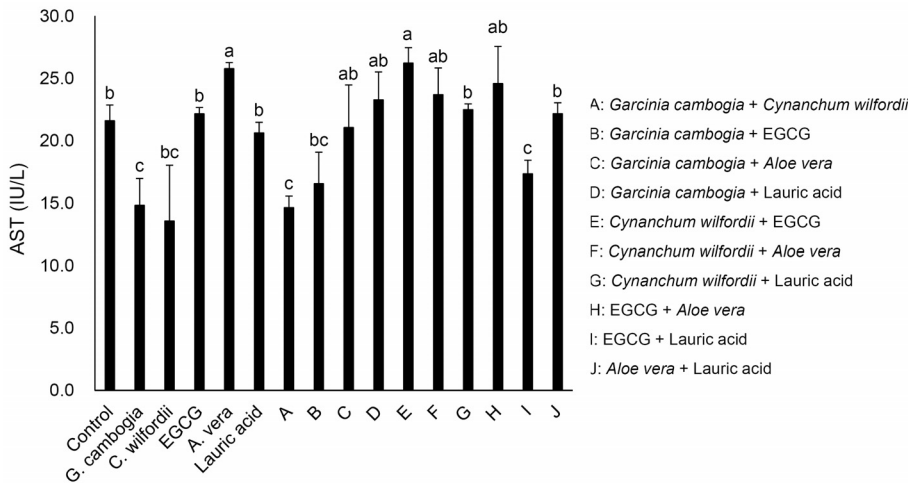


Fig. 5. AST activity test in AML-12 cells. Means with different letters (a-e) above the bars are significantly different ($P < 0.05$). Each bar represents the mean \pm standard error.

해 원료 간 상호작용을 평가할 수 있는 데이터 축적이 필요하고, 고시형 및 개별인정형 기능성 원료의 복합섭취로 인한 안전성 및 기능성 변화에 관한 평가연구가 지속해서 필요할 것으로 보인다.

아울러 세포실험을 통한 기능성 원료 간 복합 처리는 실험적 설계 및 생리적 작용에 관한 검증에 한계가 있다고 판단되는 만큼 동물실험을 통하여 다양한 기능성 원료의 병용 섭취에 따른 이상사례 가능성에 대한 안전성 평가가 진행되어야 하고, 특히 해외에서도 건강기능식품 간 병용 섭취에 관한 안전성 자료 및 관리제도가 전무한 만큼 우리나라 기능성 원료 간 상호작용에 관한 안전성 평가 및 관리제도 도입에 대한 선진적이고 적극적인 방안이 추진되어야 할 것이다.

한계점

본 연구는 식품의약품안전처 건강기능식품 이상사례 신고센터에서 수집 관리한 자료를 바탕으로 2018년 식품의약품안전처 건강기능식품 이상사례 조사 분석 정책사업 예산으로 진행되었으며, 이상사례의 증상 세부 분류는 건강기능식품 이상사례 신고센터에서 공개한 증상별 이상사례 신고현황의 내용과 상의할 수 있다.

기능성 원료 간 상호작용 가능성을 추측할 수 있는 자료로서 의약품과의 병용 섭취에 따른 사례 연구 조사나 단독물질의 독성평가를 다른 자료로 한정되어 있고, 국내 건강기능식품의 품목제조신고된 제품 이외에 수입 건강기능식품에 대한 정보 수집에 제한이 있어 조사가 한정적으로 이루어진 것에 대한 한계점이 있다. 또한 기능성 원료를 통한 세포독성 평가 시 기능성 원료의 화학적 특성에 의해 안정적인 시료 처리가 이루어지기 힘들었고, 기능성 원료의 안전성 평가를 위한 세포실험은 원료 내 유효성분을 대상으로 진행하나 실제 건강기능식품으로서의 섭취는 기능성 원료의 형태로 섭취가 이루어지기 때문에 기능성 원료 간의 병용 섭취에 따른 안전성 평가를 대표할 수 없다는 한계점이 있었다.

요 약

우리나라 건강기능식품은 지속적인 성장세에 힘입어 2017년 건강기능식품의 판매실적이 2조2,374억 원으로 최근 4년간 연평균 10.6%씩 증가하였다. 이러한 시장의 성장과 함께 건강기능식품 섭취로 인한 이상사례 역시도 꾸준히 증가하고 있는 추세로 2006년부터 2018년 7월까지 건강기능식품 이상사례 신고센터에 5,127건이 신고되었다. 본 연구에서는 이 신고내역의 세부 증상으로 10,370건을 분류하여 이 중 간 기능과 관련된 440건과 관련된 57가지 기능성 원료를 도출하였고, 이상 증상 신고 건수 상위 5가지 원료에 대한 복합 병용 섭취에 대한 학술 문헌과 세포 시험을 진행하였다. 대상으로 선정된 백수오등복합추출물, 가르시니아 캄보지아추출물, 녹차추출물, 알로에전잎추출물, 쏘팔메토 열매추출물의 간독성과 관련된 학술자료에서는 5가지 원료별로 과량 또는 복합 섭취에 대한 자료들이 보고되고 있고, 세포 손상 실험을 MTT assay를 통해 확인했을 때 녹차추출물과 다른 기능성 원료를 복합 처리한 군(B, E, H, I)의 세포독성이 유의적으로 증가하였고($P < 0.05$), cell death를 trypan blue assay로 확인한 결과, 녹차추출물에 가르시니아 캄보지아추출물이나 백수오등복합추출물 또는 알로에전잎을 복합 처리한 군(B, E, H)의 cell viability가 단독 처리군에 비해 유의적으로 감소한 것으로 나타났다($P < 0.05$). 세포 시험의 한계점은 존재하고 있으나, *in vitro* 연구를 통해 원료 간 상호작용을 평가할 수 있는 데이터 축적이 필요하고, 고시형 및 개별인정형 기능성 원료의 복합 섭취로 인한 안전성 및 기능성 변화에 관한 평가연구가 지속해서 필요할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전처의 건강기능식품 이상사례 신고센터를 운영하는 식품안전정보원의 신고접수 자료를 바

탕으로 만들어졌으며, 식품의약품안전처 건강기능식품정책과와 이화여자대학교 식품영양학과에서 실시한 정책과제 (201807024E6-00) 예산으로 진행된 것에 대해 감사함을 전합니다.

REFERENCES

- Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med*. 2001. 250: 167-169.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Safety of EstroG-100™ as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA J*. 2016. 14:e04589. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4589>
- Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ, et al. Hepatotoxicity due to Hydroxycut®: A case series. *Am J Gastroenterol*. 2010. 105:1561-1566.
- Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rouselot P, Salame E, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005. 17:1135-1137.
- Japanese National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (JNIBIOHN). Information system on safety and effectiveness for health food. 2018 [cited 2018 Jun 10]. Available from: <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail79.html>
- Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J*. 2006. 99:611-612.
- Kim YJ, Choi MS, Park YB, Kim SR, Lee MK, Jung UJ. *Garcinia Cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World J Gastroenterol*. 2013. 19:4689-4701.
- Li GX, Chen YK, Hou Z, Xiao H, Jin H, Lu G, et al. Pro-oxidative activities and dose-response relationship of (-)-epigallocatechin-3-gallate in the inhibition of lung cancer cell growth: a comparative study *in vivo* and *in vitro*. *Carcinogenesis*. 2010. 31:902-910.
- Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol*. 2015. 89:1175-1191.
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). 2018 Annual report on the production performances including food, health function food, etc. 2018a [cited 2019 Aug 2]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_374/view.do?seq=30198&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Announcement of the results of the *Cynanchum wilfordii* safety assessment. 2017 [cited 2018 Nov 14]. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=38486&srchFr=&srchTo=&srchWord=%EB%B0%B1%EC%88%98%EC%98%A4&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C9999&page=1
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Functional ingredients research. 2018b [cited 2018 Jul 31]. Available from: https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do?menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=2660
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Products research. 2018c [cited 2018 Jul 31]. Available from: https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/specialinfo/searchInfoProduct.do?menu_grp=MENU_NEW04&menu_no=2815
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). Regulation on Approval of Functional Ingredient for Health Functional Food. 2016 [cited 2018 Jul 24]. Available from: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_15/view.do?seq=70014&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). The management of HFF's adverse events. 2018d [cited 2018 Oct 10]. Available from: https://www.foodsafetykorea.go.kr/minwon/sideeffect/information.do?menu_no=832&menu_grp=MENU_GRP23
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). The precautions for eating health-functional foods. 2018e [cited 2018 Jul 31]. Available from: https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do?menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=3702
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). The status of HFF's adverse event. 2018f [cited 2018 Jul 31]. Available from: <https://www.foodsafetykorea.go.kr/minwon/sideeffect/stats.do>
- Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, Beckebaum S, et al. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman – A case report with pharmaceutical analysis. *J Ethnopharmacol*. 2014. 155: 165-170.
- Poulsen M. Statement on the safety of EstroG-100™ as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA J*. 2017. 15:e04778. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4778>
- Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruijs W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: A case report. *World J Gastroenterol*. 2005. 11:303-304.
- Ryu JM. Health functional foods's consumption survey. *MKeconomy*. 2016 Jan 29 [cited 2018 Oct 3]. Available from: <http://news.mk.co.kr/v2/economy/view.php?sc=50000001&year=2016&no=83892&relatedcode=000130426>
- Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*. 2015. 102:134-148.
- Shin C, Park J, Park JJ, Seo SW, Shim JI. Assessment of clinical safety and efficacy for weight loss supplements (*Garcinia cambogia* extract, *Irvingia gabonensis* seed extract) in humans. National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea. 2017.
- Singh YN, Devkota AK, Sneed DC, Singh KK, Halaweish F. Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine*. 2007. 14:204-208.
- Statistics Korea. 2018 Annual report on the statistics for elderly. 2017 [cited 2019 Aug 2]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=365073&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&searchInfo=srch&sTarget=title&sTxt=%EC%83%9D%EB%AA%85%ED%91%9C
- Vázquez-Fernández P, Garayoa-Roca A, Añón-Rodríguez R, Cabezas-Macián M, Serra-Desfilis MÁ, Mora-Miguel F. *Aloe vera*: Not always so beneficial in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013. 105:434-435.
- Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, et al. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci*. 2010. 25:492-495.
- Zheng E, Navarro V. Liver injury due to herbal and dietary supplements: A review of individual ingredients. *Clin Liver Dis*. 2016. 7:80-83. <https://doi.org/10.1002/cld.541>