Korean J. Food & Nutr. Vol. 26. No. 1, 137～145 (2013)
http://dx.doi.org/10.9799/ksfan.2013.26.1.137

THE KOREAN JOURNAL OF
한국식품영양학회지
FOOD AND NUTRITION

동아 추출물과 프로바이오틱 유산균의 생리활성 및 과민성대장증후군 개선 효과

†안용근 · 장병철* · 박세준**
충청대학교 식품영양학부, 계명대학교 의과대학*, (주)앤텍바이오(힐링바이오)**

Biological Activity and Improvement Effect on Irritable Bowel Syndrome of Wax Gourd Extract and Probiotic Lactic Acid Bacteria

†Yong-Geun Ann, Byeong-Churl Jang* and Se-Joon Park**
Dept. of Food and Nutrition, Chungcheong University, Chungbuk 363-890, Korea
**Dept. of Molecular Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu 704-701, Korea.*
***Entechbio(Healingbio) Co Ltd., Chungbuk 363-823, Korea*

Abstract

Biological activities of wax gourd (*Benincase hispida*) extract and lactic acid bacteria (*Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum*) were investigated in this study. Wax gourd extract reduced the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) by 47.9%, of tyrosinase by 13.2%, and had an anti-oxidant activity of 23.4%. Oral administration of wax gourd extract for 72 hours improved the symptom of loose bowels for 120 patients with its highest improvement rates within 6 to 12 hours. The improvement rates were standardized by the curative state by 80%. Lactic acid bacteria preparations reduced the activity of ACE by 21.49%. Oral administration of lactic acid bacteria preparations for 72 hours improved the symptom of loose bowels for 108 patients with its highest improvement rates after 24 hours. On the basis of these results, the tablets containing both wax gourd extract and lactic acid bacteria preparations for the improvement of irritable bowel syndromes were developed. The tablets reduced the activity of ACE by 27.1% and exhibited an anti-oxidant activity of 20.3%. Treatment of the tablets at 100 ㎍/㎖ and 250 ㎍/㎖ for 24 hours inhibited the growth of A549 human lung cancer cells by 67%, which was much higher than that of each wax gourd extract or lactic acid bacteria. In addition, treatment of the tablets at 100 ㎍/㎖ for 24 hours reduced the growth of HCT-116 human colon cancer cells by 70%. Oral administration of the tablets to the patients with loose bowels led to higher improvement rates and speed than each wax gourd extract or lactic acid bacteria. Oral administration of the tablets to the patients with irritable bowel syndromes of loose bowels, constipation, or general type for 72 hours improved their symptoms by 100% with the highest improvement rates within 3 to 6 hours. Furthermore, the improvement rates and speed by the tablets was much higher than each wax gourd extract or lactic acid bacteria.

Key words: wax gourd, probiotics, lactic acid bacteria, IBS, biological activity

서 론

과민성대장증후군은 번갈아 나타나는 설사와 변비, 만성적이거나 간헐적인 복통, 불충분하고 긴급하고 간격이 바뀌는 배변, 팽만감, 불쾌감, 가스 참, 방귀, 불쾌한 냄새를 증세로 한다. 국민의 7～15%는 과민성대장증후군을 갖고 있지만, 대

† Corresponding author: Yong-Geun Ann, Dept. of Food and Nutrition, Chungcheong University, Cheongwon 363-890, Korea. Tel: +82-43-230-2193, Fax: +82-43-230-2196, E-mail: annygn@hanmail.net

장에 염증이나 종양 같은 이상이 없는데도 증상이 나타나므로 치료가 어렵다. 주 증상인 변비는 유해 독성물질을 배설시키지 않아서 부스럼, 여드름, 기미, 노화, 아토피성 피부염 등을 일으키기도 한다(Byeon & Lee 2003).

과민성대장증후군의 주 증상인 변비와 설사를 함께 치료할 수 있는 약품은 없고, 설사가 나타나면 변비유발제(지사제), 변비가 나타나면 설사유발제(하제)를 처방하지만, 임시방편이고, 과다 사용하면 증상이 악화된다. 변비치료제는 탈진 · 무력화 · 의존 등의 부작용, 설사치료제는 변비 등의 부작용을 초래한다(Astellas Pharma Inc. 2007; Napo Pharmaceuticals Inc. Co. 2008; Eli Lilly & Co. 2009).

과민성대장증후군 치료제로는 스위스 노바티스사의 Zelmac (tegaserod hydrgoen maleate)이 탁월한 효과를 냈으나, 허혈성 심혈관계 질환(심근경색, 뇌졸중, 협심증)이 부작용으로 나타나서 판매 금지된 이래 효과적인 치료제가 없다(Ann YG 2011).

과민성대장증후군은 장이 약하거나 스트레스가 주 원인이다. 따라서 변비나 설사 등의 증상만 치료하여서는 근본적인 효과를 볼 수 없고, 스트레스를 해소해야 근본적인 효과를 거둘 수 있다.

동아(冬瓜, wax gourd, *Benincase hispida*)는 동의보감에 대장과 소장이 막히지 않게 잘 통과시킨다고 하였고, 과민성대장증후군의 주 증상인 변비와 설사 모두 개선하며, 장염 · 속쓰림 · 위궤양 · 위염 · 소화불량 · 위장관 무력에 효과가 있으며 부작용이 없다. 스트레스도 해소하고 여드름 · 기미 · 주근깨 · 아토피성 피부질환에도 효과가 있다. 동아는 술 · 식초 등으로 변환시키거나 산 및 열처리 가공하여도 이런 작용을 하므로 식이섬유의 작용은 아니다(許俊 1610; Ann 등 2000; Ann YG 2001; Ann 등 2002ab).

프로바이오틱 유산균은 정장작용과 지사작용을 한다. WHO는 매년 로타바이러스 설사로 전 세계 약 300만 명의 5세 이하 어린이들이 사망한다고 하며, 유산균 발효 분유를 유아에게 섭취시키면 성장이 빠르고, 설사 및 탈수 횟수가 줄고(Thibault 등 2004), 장의 통증, 과민성 증상이 감소한다고 하였다(Saavedra 등 2004). Allen 등(2004)은 1,917명에게 실험한 결과, 프로바이오틱 유산균이 로타바이러스 설사에 효과가 크다고 하였다(Hotta 등 1987; Gilliland SE 1990). *Lactobacillus casei*와 *Bifidobacterium bifidum*으로 제조한 E사(Entechbio; Healingbio)의 프로바이오틱 유산균 제품(청인)은 설사 치료 및 예방에 효과가 크다고 한다(Ann YG 2011).

따라서 동아와 프로바이오틱 유산균의 유효성분을 조합시키면 과민성대장증후군을 근본적으로 치료하면서도 부작용을 유발하지 않고, 변비와 설사를 한꺼번에 치료할 수 있는 광범위 개선제가 가능할 것이다.

그리하여 본 연구에서는 동아 추출물과 프로바이오틱 유산균의 혼합 제제를 제조하고, 일반성분, 생리활성, 항암활성, 설사 및 과민성대장증후군에 대한 개선 효과를 분석하여 과민성대장증후군을 근본적으로 치료하면서도 부작용을 유발하지 않고, 변비와 설사를 한꺼번에 치료할 수 있는 개선제의 가능성을 제시하기 위한 기초자료로 제공한다.

재료 및 방법

1. 재료

프로바이오틱 유산균(이하 유산균이라 한다)은 E사(Entecbio)의 청인을 사용하였다. 즉, *Lactobacillus casei*와 *Bifidobacterium bifidum*을 배양하여 발효시킨 볶은 대두분말, 삼백초, 당귀, 칡뿌리, 감초, 쌀겨 등에 가하여 건조한 것으로 생존 균체 수는 5×10^{10} CFU/g 개 이상이다.

동아는 2011년 충북 청원군 현도면에서 재배하여 농산물 건조기(경동)로 65℃에서 48시간 건조한 14 ㎏을 중탕 농축기로 24시간 추출 농축하여 14 ℓ를 얻었다. 농도는 26 °brix였다. 그중 9 ℓ를 PVTFD 10R(일신) 동결건조기로 10^{-3} torr의 압력으로 72시간 동결건조하였다. 건조품은 3.9 ㎏으로 흡습성이 강하여 데시케이터에서 보관하였다.

2. 타블렛 제조

한리파마텍(Hanli Phamatec) HLT-30 타정기(시간당 100,000정 타정)로 직타하여 1.3×0.7×0.5 ㎝(0.45 g)의 타원형 정제로 제조하였다. 보조제로서는 증량제와 강도조정제로 유당 및 결정 셀룰로오스, 활택제로는 스테아르산마그네슘을 사용하였다. 시제품인 동아 추출물 · 유산균 제제와 비교용인 동아 추출물 제제, 유산균 제제의 재료비는 Table 1과 같다.

3. 일반성분 및 붕해도 분석

Table 1. Compositions of the tablets containing wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria (%)

Tablet	Wax gourd extract	Lactic acid bacteria	Crystal cellulose	Lactose	Magnesium stearate
Wax gourd extract	33.2	-	66.4	-	0.5
Lactic acid bacteria	-	49.8	-	49.8	0.5
Wax gourd extract + lactic acid bacteria	33.2	33.2	33.2	-	0.5

탄수화물, 조단백질, 조지방, 회분 및 수분은 식품공전의 방법에 따라 분석하였으며(KFIA 2000), 타블렛의 붕해성은 건강기능식품공전에 따라 분석하였다(KFDA 2009a).

4. 설사에 대한 개선 효과

2012년 8월 1일부터 2013년 1월 30일까지 식중독의 설사 증세를 가진 사람 36명, 병원성 질병의 설사 증세를 가진 사람 44명, 술・기타 원인의 설사 증세를 가진 사람 40명씩을 그룹으로 하여 12시간마다 동아 추출물(액상)은 100 ㎖씩, 유산균(고체상)은 10 g씩 복용시키면서 증세가 80% 회복되는 시점을 개선 완료점으로 하였다.

나이별 결과는 같은 결과를 증세별・나이별로 분류한 결과이다.

5. 과민성대장증후군에 대한 개선 효과

동아 추출액・유산균 제제의 과민성대장증후군에 대한 효능은 2012년 8월 1일부터 2013년 1월 30일까지 설사우세형 증세자 36명, 변비우세형 증세자 40명, 일반형 증세자 44명, 복통・속거북형 증세자 44 명씩을 그룹으로 하여, 비교 대상인 동아 추출물 제제, 유산균 제제와 함께 12시간마다 2 g씩 복용시키면서 증세가 80% 회복되는 시점을 개선 완료점으로 하였다.

연령별 결과는 같은 결과를 증세별・나이별로 분류한 결과이다.

6. Angiotensin 전환효소 저해 활성

Cushman 등의 방법을 일부 변형하여 측정하였다(Lee 등 2011). 시료 50 ㎖를 감압건조한 후 동일 양의 에틸아세테이트를 처리하여 상징액을 제거하였다. 여기서 얻은 여과액 60 ㎕를 rabbit lung powder에서 추출한 ACE 용액(100 mU/㎖) 30 ㎕와 기질용액 (pH 8.3의 100 mM 붕산완충액에 500 mM NaCl과 6.5 mM Hip-His-Leu(HHL)을 녹인 것) 300 ㎕를 섞은 후 37℃에서 30분간 반응시킨 다음, 0.5 N HCl 30 ㎕로 반응을 정지시켜 228 nm의 흡광도로 hippuric acid의 양을 측정하여 대조구와 활성을 비교하였다. 1 unit는 37℃에서 1분 동안에 HHL로부터 1 μmol의 hippuric acid를 생성하는 양으로 하였다.

ACE 저해활성(%) = (C－T/C－B)×100

7. Xanthine Oxidase 저해활성

Lee 등의 방법(2011)에 따라 측정하였다. 0.1 M 인산칼륨완충액(pH 7.5) 600 ㎕에 시료 1 ㎎/㎖를 녹인 용액 100 ㎕를 가하고 1 mM xanthine을 녹인 기질 용액 200 ㎕를 첨가하였다. 여기에 xanthine oxidase(0.2 unit/㎖) 100 ㎕를 가하여 37℃에서 5분간 반응시킨 후 1 N HCl 200 ㎕를 가하여 반응을 정지시키고 12,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 단백질을 제거하고 생성된 요산을 292 nm에서 측정하였다.

Xanthine oxidase 저해 활성(%)=
[1－{A(시료구)－B(Blank)/C(대조구)}]×100

8. Superoxide Dismutase(SOD)-유사활성

Marklund 등의 방법에 따라 시료액 20 ㎖에 55 mM Tris-cacodylic acid buffer(TCB, pH 8.2)를 가하여 균질화하고 원심분리하여 상징액을 pH 8.2로 조정한 후 TCB로 50 ㎖를 만들어서 시료로 사용하였다(Lee 등 2011). 시료액 950 ㎕에 50 ㎕의 24 mM pyrogallol을 첨가하여 420 nm에서 초기 2분간의 흡광도 증가율을 측정하여 대조구와 비교하였다. SOD 유사활성은 다음 식으로 구하였다.

SOD-like activity(%) = (A－B)/A×100

9. 항산화 활성

Blois와 Lee 등의 방법에 따라 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)의 환원력을 이용하였다(Lee 등 2011). 시료 0.2 ㎖에 DPPH 용액 에탄올 100 ㎖(에탄올 100 ㎖에 DPPH 12.5 ㎎을 녹인 것)에 0.8 ㎖를 가한 후 10분간 반응시키고, 525 nm에서 흡광도를 측정하여 대조구와 비교하였다.

Antioxidant activity(%) =
$[1-\{T_{10min}-(T_{0min}-Control)/control\}]\times100$

10. α-Glucosidase 저해활성

α-Glucosidase 용액 및 p-NPG(p-nitrophenyl-α-D-glucopyranoside) 기질은 0.1 M 인산칼륨완충액(pH 6.8)에 녹여 사용하였다(Lee 등 2011). 농축시료 50 ㎕에 0.2 unit/㎖의 α-glucosidase 용액 50 ㎖를 넣고 혼합한 후 37℃에서 5분간 반응시켰다. 이 용액에 1.5 mM p-NPG 50 ㎕를 가하여 37℃에서 25분간 반응시키고, 0.1 M Na_2CO_3 100 ㎕를 가하여 반응을 정지시키고, 405 nm에서 흡광도를 측정하여 저해율을 계산하였다

α-Glucosidase 저해활성(%) = {(Control－Test)/Control}×100

11. Tyrosinase 저해활성

시료 500 ㎕에 5 mM L-DOPA 200 ㎕, 0.1M 인산완충액(pH 6.0) 800 ㎕를 혼합한 후 tyrosinase 11 unit를 첨가하여 35℃에서 2분간 반응시킨 다음 475 nm에서 흡광도를 측정하여 대조

구와 비교하여 계산하였다(Lee 등 2011).

Tyrosinase 저해활성(%) = {Control－(Test－Balk)/Control}×100

12. 항암 활성

24구 판의 각 구에 0.1×10^6의 인간폐암 A549 세포 및 대장암 HCT116 세포가 함유된 세포배양배지 현탁액 500 ㎖를 첨가한 후 37℃ 세포배양기에서 하루 저녁 배양시켰다. 다음 날 세포배양배지를 제거한 후 A549 세포에 0, 100, 250, 500 ㎎/㎖로 농도를 달리한 동아 추출액 · 유산균 제제, 동아 추출물 제제, 유산균 제제를 가하여 24시간 노출시킨 후 세포배양배지를 제거한 A549 및 HCT116 세포를 24구에서 Trypsin-EDTA 용액을 가해 떼어 세포현탁액을 만들었다. 약 10 ㎖ 세포현탁액에 트립신을 첨가해 염색되지 않고 살아있는 세포 수를 현미경으로 산정하였다. 실험은 세 번 반복하였다.

A549와 HCT116 세포의 사진은 상기와 같이 24시간 노출시킨 후에 세포배양배지를 제거하고 현미경으로 촬영하였다.

13. 자료의 분석 및 통계처리 방법

자료의 분석과 통계처리는 SPSS 20.0을 사용하여 교차분석(χ^2)을 통해 유의성 검증하였다. 유의성 검증은 0.01 수준에서 실시하였다.

결 과

1. 일반성분

타블렛으로 제조한 동아 추출물 · 유산균 제제와 비교 대상인 동아 추출물과 유산균 혼합제제의 일반성분은 Table 2와 같다. 동아 추출물 · 유산균 제제와 동아 추출물과 유산균 혼합제제 모두 탄수화물이 가장 나타났는데, 이는 부형제로 결정셀룰로오스와 유당이 많이 첨가되었기 때문으로 생각된다.

동아에는 당이 많아서 농축성분의 함유량을 계산하면 단당류는 프룩토오스 8.8%, 수크로오스 2.5%, 글루코오스 8.0%, 기타 당 두 가지 2.5%, 합계 21.2%이다. 유기산은 12.9%로 시트르산 10.2%, 말산 2.1%, 숙신산 2.5%, 푸마르산 0.005%이지만 농축 중에 휘발된 것도 있을 것이다(Ann YG 등 2002). 조단백질은 13.7%, 조지방은 5.3%를 나타냈다.

유산균 제제와 동아 추출물 · 유산균 제제의 단백질 함량이 동아 추출물 제제보다 높은 것은 콩성분이 들어갔기 때문이다.

2. 타블렛의 붕해성

물을 용매로 동아 추출물 33.2% · 유산균 33.2% · 결정셀룰로오스 33.2% · 스테아르산마그네슘 0.5%의 구성을 가진 제제(타블렛)의 붕해도는 18분이 소요되어 30분 이내에 붕해되어야 하는 규정에 적합하였다(KDFA 2009a). 비교 대상인 동아 추출물 33.2% · 결정셀룰로오스 66.3% · 스테아르산마그네슘 0.5%의 구성을 가진 제제는 38분, 유산균 49.8% · 유당 49.8% · 스테아르산마그네슘 0.5%의 구성을 가진 제제는 7분이 소요되었다.

3. 생리활성

동아 추출물의 생리활성은 Table 3과 같이 항고혈압을 의미하는 안기오텐신전환효소(ACE) 저해활성은 47.9%, 미백효과를 의미하는 티로시나제 저해활성은 13.2%를 나타냈다. 항산화 활성은 23.4%를 나타냈다.

유산균 제제는 안기오텐신전환효소의 활성을 21.4% 저해하였고, 나머지는 저해하지 못하거나 5% 미만 저해하였다. 동

Table 2. General compositions of the tablets containing wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria (%)

Tablet	Carbohydrate	Crude protein	Crude lipid	Ashes	Moisture
Wax gourd	72.8	13.7	5.3	3.5	4.7
Lactic acid bacteria	73.6	17.4	4.1	1.1	3.7
Wax gourd + lactic acid bacteria	66.5	16.3	7.2	4.4	5.6

Table 3. Physiological functionality of the tablets containing wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria (%)

Tablet \ Activity	ACE[1)] inhibitory	XOD inhibitory	SOD-like	Antioxidant (DPPH)	α-Glucosidase inhibitory	Tyrosinase inhibitory
Wax gourd	47.9(±0.2)	5.4(±0.5)	n.d	23.4(±0.3)	n.d	13.2(±0.3)
Lactic acid bacteria	21.4(±0.7)	n.d[2)]	n.d	4.4(±0.3)	n.d	3.5(±0.9)
Wax gourd + lactic acid bacteria	27.1(±0.1)	n.d	n.d	20.3(±0.3)	n.d	3.6(±0.2)

[1)] ACE: angiotensin converting enzyme, XOD: xanthine oxidase, SOD: superoxide dismutase. [2)] n.d: not detected.

아 추출물 · 유산균 제제는 안기오텐신전환효소의 활성을 27.1% 저해하였고, 항산화 활성은 20.3%를 나타냈다. 다른 효소에 대한 저해 활성은 5% 미만이거나 저해하지 못하였다.

전보(Ann YG 2011)에서 유산균은 항산화 활성이 없었으나, 동아 추출물 · 유산균 제제는 20.3%를 나타냈다. 항산화효소 및 초산화물불균등화효소(SOD) 활성이 없어지거나, 일부만 남은 것은 동아 추출물의 성분이 유산균을 일부 저해하기 때문으로 생각된다.

4. 항암 작용

1) 인체폐암 A549 세포

동아 추출물 제제를 100, 250, 500 ㎍/㎖ 농도로 인체폐암 A549 세포에 24시간 처리한 결과, Fig. 1(A)와 같이 증식에 영향을 주지 않았으나, 유산균 제제를 250 ㎍/㎖ 농도로 처리하면 10%, 500 ㎍/㎖ 농도로 처리하면 20% 감소시켰다(B). 동아 추출물 · 유산균 제제는 100 ㎍/㎖ 및 250 ㎍/㎖ 농도에서 67%, 500 ㎍/㎖ 농도에서 61%를 억제시켰다(C).

전보에서 가열착즙한 동아즙은 48시간에 20%, 생동아즙은 50%를 억제시켰으나, 본 결과에서 동아 추출물 · 유산균 제제는 24시간에 67%를 억제시켰으므로 억제력이 훨씬 증가한 것이다(Ann YG 2011).

Fig. 1(D)는 동아 추출물 · 유산균 제제를 A549 세포에 100, 250, 500 ㎍/㎖ 농도로 가하여 24시간 처리한 현미경 사진으로 A549 세포 수의 감소와 세포형을 알 수 있다.

2) 인체대장암 HCT116 세포

동아 추출물 제제를 0, 100, 250, 500 ㎍/㎖ 농도로 인체대장암 HCT116 세포에 가하여 24시간 처리한 결과, Fig. 2(A)와 같이 증식에 영향을 주지 않았다. 유산균도 같은 조건에서 HCT116 세포의 증식을 억제하지 않았다(B). 그러나 동아 추출물 · 유산균 제제를 100 ㎍/㎖ 농도로 가하여 24시간 처리하면 HCT116 세포는 약 70% 억제되고, 250 ㎍/㎖ 농도로 처리하면 68%, 500 ㎍/㎖ 농도로 처리하면 58% 억제되었다(C).

Fig. 1(D)는 동아 추출물 · 유산균 제제를 HCT119 세포에 100, 250, 500 ㎍/㎖ 가하여 24시간 처리한 것의 현미경 사진으로 HCT116 세포 수가 감소된 것과 세포의 형태를 알 수 있다.

이상과 같이 동아 추출물 · 유산균 제제는 인간폐암 A549 세포 및 대장암 HCT116 상피세포의 증식을 강하게 억제하였으나, 같은 조건에서 정상세포는 전혀 억제하지 않았다.

이같이 동아 추출물이나 유산균 단독으로는 항암작용이 없거나 약하지만, 혼합하면 강해지는 것은 흥미로운 일로 *in vivo*의 동물실험으로 작용 메카니즘과 효능을 밝혀야 할 것이다.

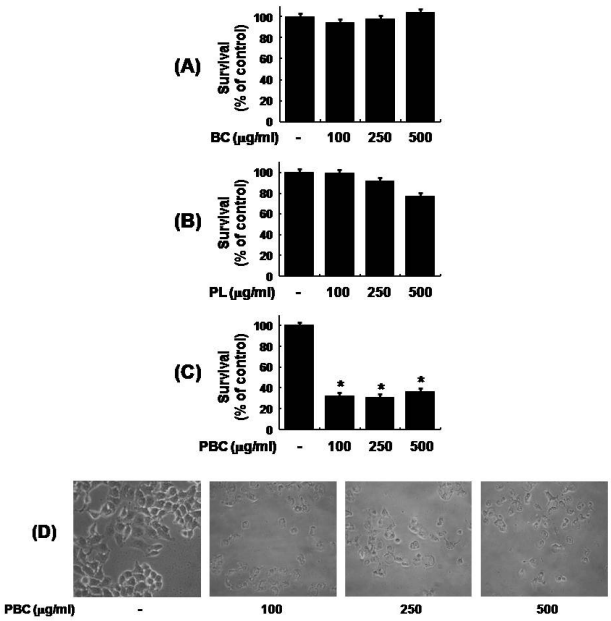

Fig. 1. Inhibitory effect of wax gourd extract and/or lactic acid bacteria on the growth of A549 human lung cancer cells. (A) wax gourd extract tablet, (B) probiotic lactic acid bacteria tablet, (C) wax gourd extract plus lactic acid bacteria tablet, (D) microscopic observation.

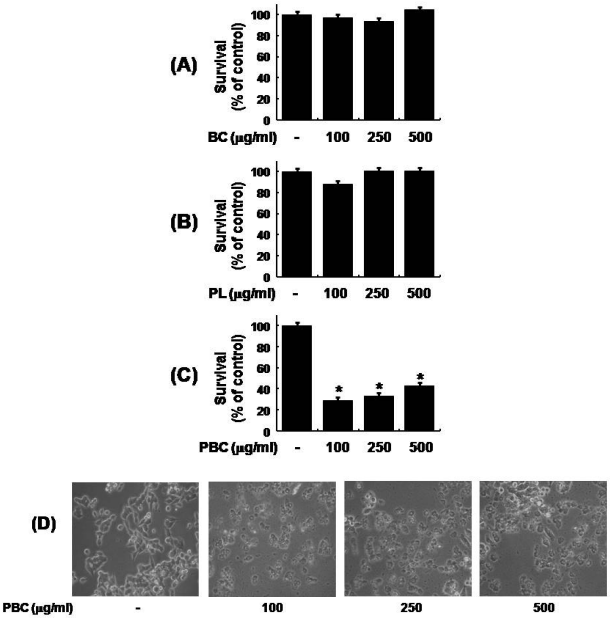

Fig. 2. Inhibitory effect of wax gourd extract and/or lactic acid bacteria on the growth of HCT116 human colon cancer cells. (A) wax gourd extract tablet, (B) probiotic lactic acid bacteria tablet, (C) wax gourd extract plus lactic acid bacteria tablet, (D) microscopic observation.

5. 설사에 대한 개선 효과

설사를 하는 환자 120명에게 유산균 제제를 72시간 복용시킨 결과, Table 4와 같이 식중독형 설사 증세는 88.9%, 병원성 질병형 설사 증세는 95.5%, 술 · 기타 설사 증세는 85% 개선되었고, 총 대상 인원 중 108명이 개선되어 90%의 개선율을 나타냈다. 72시간까지 100% 개선되지 못한 식중독형 설사 증세와 술 · 기타 설사 증세도 72시간 이후에도 계속 개선되었다.

식중독형 설사증은 12～24시간, 병원성 질병형 설사증은 24～48시간, 술 · 기타형 설사증은 24시간째의 개선율이 가장 높았다.

동아 추출물 제제를 120명에게 72시간 복용시킨 결과, 식중독형 설사증은 100%, 병원성 질병형 설사증은 89.1%, 술 · 기타형 설사증은 100% 개선되었다. 총 대상인원 중 117명이 개선되어 98%가 개선되었다.

식중독형 설사증은 6～12시간, 병원성 질병형 설사증은 6시간, 술 · 기타형 설사증은 6～12시간째의 개선율이 가장 높았고, 개선 속도가 유산균보다 빨랐다.

이상과 같이 유산균 제제 또는 동아 추출물 제제는 식중독형 설사증, 병원성 질병형 설사증, 술 · 기타 설사 증 개선에 유의적인 효과(p<0.001)가 있는 것으로 확인되었다.

연령별로 분석한 결과, Table 5와 같이 상호 유의적인 차이는 없는 것으로 확인되었으나, 유산균 제제는 2～15세의 식중독형 설사 증세자에 대하여서는 66.7%, 그보다 높은 연령대에 대하여서는 100%의 개선율을 나타냈다. 병원성 질병형 설사 증세는 전 연령대에서 100%를 나타냈다. 2～15세의 술 · 기타에 의한 설사 증세는 50%의 개선율을 나타냈다. 그보다 높은 연령대에서는 100%를 나타냈다.

동아 추출물 제제는 식중독형 설사 증세의 경우 전 연령대에서 100%, 병원성 질병형 설사 증세의 경우 2～15세 88.9%, 16～30세 100%, 31세 이상 83.3%의 개선율을 나타냈다. 술 · 기타형 설사 증세에 대하여서는 100%를 나타냈다.

Table 4. Transitory improvement effect of wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria on diarrhea

(Unit : the number of improved patient/total patients)

Diarrhea causatives	Diarrhea ameliorators	80% improvement time							χ^2 (p)
		3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	Total	
Food poisoning	Lactic acid bacteria	2	6	8	7	6	3	32/36	33.257 (0.000)
	Wax gourd extract	8	10	11	4	3	0	36/36	
Pathogenic disease	Lactic acid bacteria	5	6	7	9	9	6	42/44	
	Wax gourd extract	9	14	10	5	2	1	41/46	
Alcohol · others	Lactic acid bacteria	2	4	7	10	7	4	34/40	
	Wax gourd extract	9	12	9	5	3	2	40/40	
Total	Lactic acid bacteria	9	16	22	26	22	13	108/120	
	Wax gourd extract	26	36	30	14	8	3	117/120	

Table 5. Age-based improvement effect of wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria on diarrhea

(Unit: the number of improved patient/total patients)

Age (year) \ Diarrhea causatives		Lactic acid bacteria				Wax gourd extract			
		Food poisoning	Pathogenic disease	Alcohol · others	Total	Food poisoning	Pathogenic disease	Alcohol · others	Total
2～15	Person	8/12	14/14	4/8	26/34	12/12	16/18	6/6	34/36
	%	66.7	100	50	76.5	100	89	100	94.4
16～30	Person	12/12	16/16	14/16	42/44	12/12	14/14	16/16	42/44
	%	100	100	87.5	95.5	100	100	100	100
Over 31	Person	12/12	14/14	14/16	40/42	12/12	10/12	18/18	40/42
	%	100	100	87.5	95.2	100	83	100	95.2
Total	Person	32/36	44/44	32/40	108/120	16/16	40/44	40/40	116/122
	%	88.9	100	80	90	100	90.9	100	95.1
χ^2 (p)		3.885 (0.422)				7.150 (0.128)			

이같이 유산균 제제는 병원성 설사 증세에 효과가 크고 동아 추출물은 기타형 설사 증세에 효과가 컸다.

6. 과민성대장후군에 대한 개선 효과

과민성대장증후군 증세자 164명에게 유산균 제제를 72시간 복용시킨 결과, Table 6과 같이 설사형 증세는 89%, 변비형 증세는 60%, 일반형 증세는 59%, 복통·속거북형 증세는 70.5% 개선되고, 총 대상자 중 113명이 개선되어 68.9%의 개선율을 나타냈다.

동아 추출물 제제는 설사형, 변비형, 일반형 증세 모두 100%, 복통·속거북형 증세는 95.5% 개선시켰다.

동아 추출물·유산균 제제는 모두 100% 개선시켰다.

유산균 제제는 설사형, 변비형, 일반형, 복통·속거북형 과민성대장증후군 증세에 대하여 12~24시간째에 개선효율이 가장 높았고, 동아 추출물은 3~12시간째에 가장 높았으며, 동아 추출물·유산균 제제는 3~6시간째에 가장 높았다.

이상과 같이 유산균 제제, 동아 추출물 제제, 동아 추출물·유산균 제제는 과민성대장증후군 개선에 유의적인 효과(p<0.001)가 있는 것으로 나타났다(Table 5).

연령별로 분석한 결과, Table 7과 같이 상호 유의적인 차이는 크게 없었으나, 유산균 제제는 2~15세 연령대의 효과가 컸다(Table 7).

고 찰

이상과 같이 동아 추출물·유산균 제제는 여러 형의 과민성대장증후군에 대하여 모두 뛰어난 개선 효과를 나타냈다. 비교 대상인 동아 추출물 제제와 유산균 제제도 설사와 과민성대장증후군에 대하여 효과가 높았다.

스위스 노바티스사가 2002년 과민성대장증후군 치료제로 효능이 탁월한 Zelmac을 출시하였으나, 부작용으로 판매 금지되었다. 그 후 항경련제인 dicyclomine, mesalazine(5-aminosalicylic acid) 등이 등장하였으나, 역시 부작용이 있고 linaclotide를 개발하고 있으나 상용화된 상태는 아니다. 그래서 현재 만족스러운 제품은 없고, 변비증상은 변비치료약, 설사증상은 설사치료약을 쓰고 있다(Medical Today 2007).

지사제 크레오소트(정로환)는 유해성, 로페라미드 염산염 제품은 중추신경계 부작용, 카오린과 펙틴 지사제는 체액 손실 등의 부작용을 나타내고, 7살 이하 어린이에게 투여하면 해롭고, 모두 변비를 유발한다(News Letter 2005).

Table 6. Transitory improvement effect of the tablets containing wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria on irritable bowel syndromes (Unit: the number of improved patient/total patients)

Symptom types	Treatments	80% improvement time							
		3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	Total	χ^2 (p)
Loose bowels	Lactic acid bacteria	2	6	8	7	6	3	32/36	37.392 (0.000)
	Wax gourd extract	8	10	11	4	3	0	36/36	
	Lactic acid bacteria + wax gourd extract	19	12	4	1	0	0	36/36	
Constipation	Lactic acid bacteria	2	4	5	6	4	3	24/40	42.518 (0.000)
	Wax gourd extract	10	14	10	4	0	0	38/40	
	Lactic acid bacteria + wax gourd extract	16	18	6	0	0	0	40/40	
General	Lactic acid bacteria	3	4	6	6	5	2	26/44	55.890 (0.000)
	Wax gourd extract	12	18	12	2	0	0	44/44	
	Lactic acid bacteria + wax gourd extract	26	14	4	0	0	0	44/44	
Stomachache · bowel trouble etc	Lactic acid bacteria	3	6	7	8	4	3	31/44	55.345 (0.000)
	Wax gourd extract	12	14	15	1	0	0	42/44	
	Lactic acid bacteria + wax gourd extract	26	10	8	0	0	0	44/44	
Total	Lactic acid bacteria	10	19	25	27	21	11	113/164	37.392 (0.000)
	Wax gourd extract	42	56	48	11	3	0	160/164	
	Lactic acid bacteria + wax gourd extract	87	54	22	1	0	0	164/164	

Table 7. Age-based improvement effect of wax gourd extract and probiotic lactic acid bacteria tablets on irritable bowel syndromes (Unit: the number of improved patient/total patients)

Age (year)	Lactic acid bacteria				Wax gourd extract				Lactic acid bacteria + wax gourd extract			
	Diarrhea	Consti-pation	General	Stomachache · bowel trouble etc	Diarrhea	Consti-pation	General	Stomachache · bowel trouble etc	Diarrhea	Consti-pation	General	Stomachache · bowel trouble etc
2~15	12	4	6	9	12	10	14	14	12	12	16	14
16~30	10	10	12	12	12	14	14	12	12	12	14	14
Over 31	10	10	8	10	12	14	16	16	12	16	14	16
Total	32/36	24/40	26/44	31/44	36/36	38/40	44/44	42/44	36/36	40/40	44/44	44/44
χ^2 (p)	3.880 (0.693)				0.972 (0.987)				0.801 (0.992)			

변비치료제는 염류성, 자극성, 팽창성, 삼투성, 윤활성, 연화성, 식물성 하제와 관장제가 있으나 모두 부작용이 있고, 효과가 일시적이고, 많이 사용하면 설사를 유발한다. 식이섬유는 15가지 정도 허가되어 있고(KFDA 2009b) 배변효과가 있어서 변비개선제로 쓰이지만 효과가 느리고, 물을 적게 섭취하면 오히려 변비를 유발한다.

건강기능식품법에서 프로바이오틱 유산균 제품은 유산균이 1억 CFU/g 이상, 하루 섭취량 1억～1백억 CFU/g 이상이어야 한다(KFDA 2009)고 규정되어 있고, 배변활동 원활만 인정하고 있으나 본 결과에서는 설사에도 효과가 큰 것으로 나타났다.

본 연구는 부작용이 없는 동아와 프로바이오틱 유산균을 결합시켜서 과민성대장증후군 개선제를 개발하여 효과가 뛰어난 것을 확인한 결과이다(Ann 2011).

요 약

동아(冬瓜, wax gourd, *Benincase hispida*) 추출물과 프로바이오틱 유산균(*Lactobacillus casei*와 *Bifidobacterium bifidum*)(이하 유산균이라 한다)의 생리활성을 분석하였다. 동아 추출물은 안기오텐신전환효소의 활성을 47.9%, 티로시나제의 활성을 13.2% 저해하였고, 항산화 활성을 23.4% 나타냈다. 설사 증세자 120명에게 동아 추출물 제제를 72시간 복용시킨 결과 117명이 개선되었고, 6～12시간째에 개선율이 가장 높았다. 개선율은 80%가 치료되는 상태를 기준하였다. 유산균 제제는 안기오텐신전환효소의 활성을 21.4% 저해하였다. 설사 증세자 120명에게 유산균 제제를 72시간 복용시킨 결과 108명이 개선되었고, 24시간째에 개선율이 가장 높았다. 이들 결과를 바탕으로, 과민성대장증후군 개선을 위한 동아 추출물과 유산균을 함유한 제제(tablet)를 개발하였다. 이 제품은 안기오텐신전환효소의 활성을 27.1% 저해하였고, 항산화 활성을 20.3% 나타냈다. 인체폐암 A549 세포에 100 ㎍/㎖ 및 250 ㎍/㎖ 농도로 이 제제를 가하여 24시간 반응시킨 결과, 세포 증식을 67% 억제하였고, 동아 추출물 제제나 프로바이오틱 유산균 제제 단독으로 작용시킨 것보다 억제율이 높았다. 또 이 제제를 인체대장암 HCT116 세포에 100 ㎍/㎖ 농도로 가한 결과, 24시간 후 세포 증식이 70% 억제되었고, 동아 추출물 제제나 유산균 제제 단독으로 작용시킨 것보다 개선율과 개선 속도가 높았다. 이 제제를 설사형, 변비형, 일반형의 과민성대장증후군 증세자 164명에게 72시간 복용시킨 결과 100% 개선시켰으며, 개선율은 3～6시간째에 가장 높았고, 동아 추출물 제제나 유산균 제제 단독으로 사용한 것보다 개선율과 개선속도가 높았다.

감사의 글

본 과제는 중소기업청-충청북도청-충청대학교-(주)앤텍바이오(힐링바이오)의 산학연 컨소시엄 과제로 수행하였다.

참고문헌

Allen SJ, Okoko B, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. 2004. Probiotics for treating infectious diarrhea. Art No CD003048. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

Ann YG. 2001. Studies on wax gourd - ginseng vinegar - 2. *Korean J Food Nutrition* 14:239-244

Ann YG. 2002a. Process for preparing ginseng vinegar. Korea Patent 100344949

Ann YG. 2002b. Protease in wax gourd. *Korean J Food Nutrition* 15:131-136

Ann YG. 2011. Probiotic latic acid bacteria. *Korean J Food Nutrition* 24:817-832

Ann YG, Kim SK, Shin CS, Min JH. 2002. Inhibitory effect of wax gourd on melanin formation and acne-forming bacterial

growth. *Korean J Food Nutrition* 15:137-143

Ann YG, Shin SC, Kim SK, Shin CS. 2000. Studies on wax gourd wine. *Korean J Food Nutrition* 13:578-584

Astellas Pharma Inc. 2007. Treating agent for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Korea Patent 746444

Byeon YS, Lee JI. 2003. Stress and constipation in female high school students. *J Korean Acad Funda Nurs* 10:23-29

Eli Lilly & Co. 2009. Isoxazole derivatives for the treatment of irritable bowel syndrome. Korea Patent 896497

Gilliland SE. 1990. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 87:174-188

Hotta M, Sato Y, Iwata S, Yamashita N, Sunakawa K, Oikawa T, Tanaka R, Watanabe K, Takayama H, Yajima M, Sekiguchi S, Arai S, Sakurai T, Mutai M. 1987. Clinical effects of *Bifidobacterium* preparations on pediatric intractable diarrhea. *Keio J Med* 36:298-314

KFDA. 2009a. 4.2-1. Disintegration test. pp4. Health Functional Food Code

KFDA. 2009b. 3.2. Dietary fiber. pp. 106-118. Health Functional Food Code

KFDA. 2009b. 3.2-51. Probiotics. pp. 124-126. Health Functional Food Code

KFIA. 2000. General composition. pp. 539-577. Food Code

Lee JK, Kang MG, Lee JS. 2011. Nutritional characteristics and physiological functionality of lipase inhibitor-containing *Desmodium oxyphyllum* DC. extracts. *Korean J Food Nutrition* 24:153-158

Medical today. 2007.4.3. Domestic sales stop of celance, a Parkinson`s disease drug to follow zelmac

Napo Pharmaceuticals Inc. Co. 2008. Method for treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Korea Patent 7029447

News Letter. 2005.4. Constipation prevention and treatment information

Saavedra J, Abi-Hanna MA, Moore N, Yolken RH. 2004. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 79:261-267

Thibault H, Jacquin A, Goulet O. 2004. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium brevis* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 147-152

許浚. 1610. 東醫寶鑑. pp. 1112. 南山堂

접 수 : 2013년 3월 4일
최종수정 : 2013년 3월 8일
채 택 : 2013년 3월 11일