

총백추출물의 어린이 키 성장에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 인체적용시험: 인체적용시험 프로토콜

심수보¹ · 고병섭² · 육진아² · 이정환³ · 이호봉³ · 하기찬⁴ · 김영미⁴ · 이혜림^{1*}

¹대전대학교 한의과대학 소아과학교실, ²한국한의학연구원, ³주원일식품, ⁴헬스케어크레임스앤드멘네지먼트㈜

Abstract

Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Human Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of *Allium Fistulosum* L. Root Extract on Improvement of Child Height Growth: Study Protocol

Shim Soo Bo¹ · Ko Byoung Seob² · Ryuk Jin Ah² · Lee Jung Hwan³ · Lee Ho Bong³ ·
Ha Ki Chan⁴ · Kim Yeung Mi⁴ · Lee Hye Lim^{1*}

¹Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Daejeon University, ²Korean Institute of Oriental Medicine,
³WONIL FOOD CO. LTD., ⁴Healthcare Claims & Management, Incorporation

Objectives

The purpose of the study is to evaluate the safety of the *Allium Fistulosum* extract in children and its effectiveness in height growth.

Methods

This study is randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The participants are children between the 3rd and 25th percentiles in height, and between the ages of 5 and 12 years. They are randomly assigned to treatment group or control group. The treatment group will take 5 g (1 g as *Allium Fistulosum* extract) for 24 weeks, 1 time a day. The control group will take the 5 g (0 g as *Allium Fistulosum* extract) of placebo for 24 weeks, 1 time a day. The primary outcome is change in height, and the secondary outcomes are growth rate, height standard deviations, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), IGF1-1/IGFBP-3 ratio, growth hormone, bone age, osteocalcin, and Z-score for growth.

Results

This protocol has been approved by the institutional review board (IRB) of Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University (IRB No. DJDSKH-20-BM-15), and registered in the Clinical Research Information Service (CRIS) (Registry No. KCT0005981).

Conclusions

This study will provide clinical information about the effectiveness and safety of *Allium Fistulosum* extract in children for their growth.

Key words: *Allium Fistulosum* extract, Short stature, Growth, Clinical trial, Protocol

Received: March 26, 2021 • Revised: May 17, 2021 • Accepted: May 21, 2021

*Corresponding Author: Hye Lim Lee

Department of Korean Pediatrics, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon, 75,
Daedeok-daero 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea
Tel: +82-42-470-9138, Fax: +82-42-477-9007, E-mail: hanilim03@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

성장은 소아기의 대표적인 특징으로, 나이의 증가에 따라 신체 장기의 무게 및 키, 몸무게 등이 양적으로 증가하는 일련의 과정을 말하며, 성장에 영향을 주는 요인은 유전, 만성질환, 사회환경, 영양공급, 호르몬 등이 있다²⁾. 성장장애란 키가 같은 연령 및 성별 소아의 평균치에서 -2.0 표준편차 미만이거나 3 백분위수 미만인 경우를 말하며³⁾, 최근 경제 성장 및 식습관의 변화와 영양상태의 개선으로 인해 우리나라 소아 청소년의 평균 키가 증가되고⁴⁾, 큰 키를 선호하는 사회적 분위기로 인해 저신장 환자 뿐만 아니라 정상변이에 해당하는 키에서도 성장에 대한 관심이 높아지고 있다^{5,6)}.

본인의 키, 외모에 대한 인식이 시작되고 이에 민감하게 반응하기 시작하는 시기는 대부분 학령기로, 이 시기에 작은 키로 인한 열등감이 형성되고 부정적인 신체상이 발달된다면, 소아의 인격 형성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. Molinari 등의 연구에 따르면 저신장 아동에서 사회적 관계 발달 및 자아존중감 영역에서 문제가 있다고 하였으며⁷⁾, Jung 등은 아동이 본인의 키에 만족하지 않을수록 문제행동 점수가 높다고 보고했다⁸⁾. 또한 학령기에 자아존중감이 저하되면 성인이 되어서도 원만한 대인관계를 유지하기 어려우며⁹⁾ 아동기의 인격형성에서 문제행동으로 이어질 수 있다¹⁰⁾. 그러므로 정상적인 성장과 인격형성을 위하여 소아 성장장애에 대한 예방과 관리에 큰 관심을 기울여야 한다.

파 (*Allium Fistulosum* L.)는 백합과 (Liliaceae)에 속한 다년생 초본식물로 전세계적으로 널리 재배되고 있으며 인간에게 이로운 제품으로 알려져 왔다. 특히 동아시아에서 요리에 중요한 풍미 증진용 채소로 사용되며, 지용성 비타민, 영양소, Mg, Ca, Fe, K 등의 함량이 풍부하고 전통적으로 두통, 감기, 관절염 등의 치료약제로 사용되어 왔다¹¹⁻¹³⁾.

현재까지 파 수용성추출물의 혈소판 응집 억제작용¹⁴⁾, 항산화 활성 작용¹⁵⁾, 약물성 간 장애에 대한 보호¹⁶⁾, 파 뿌리의 항진균 기능¹⁷⁾ 등 파의 생리적 효과에 관한 연구는 진행되어 왔으나, 기능성 제품의 소재로서의 연구는 미약한 실정이다. 최근에는 항인플루엔자, 혈당 강하 효과 등이 보고되었으며, 또한, 장내 유산균의 증가 및 젖산과 초산 생산 증진으로 Prebiotic food 후보물

질로 사용 가능하다고 보고되었다¹⁸⁾.

파의 鬚根과 葉을 제거하고 外膜을 벗긴 鱗莖인 葱白 (*Allii Fistulosi Bulbus*)은 發汗解表, 通陽散寒, 解毒殺蟲 효능으로 傷寒寒熱頭痛, 陰寒腹痛, 蟲積內阻, 二便不通, 痢疾, 癰疽, 蟲積腹痛 등의 주치를 가지고 있으며¹⁹⁾, 그 효능은 다양한 연구를 통해 밝혀진 바 있다^{17,20)}. 본 인체적용시험을 계획하기 전 葱白으로 수행된 비임상시험 (*in vivo*) 결과, 혈중 칼슘농도, 골중 무기량 함량, 골밀도, 성장판 길이 개선 효과가 확인되었으나, 관련된 인체적용시험은 아직 없어 임상에서의 유효성은 확인할 수 없었다. (비임상시험 연구 결과는 아직 출판되지 않았으며, 곧 관련 학술지 게재 예정임.) 이에 본 연구진은 성장장애 소아를 대상으로 총백추출물의 키 성장에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 본 인체적용시험을 계획하였다.

II. Materials & Methods

1. 연구디자인

본 연구는 총백추출물 경구 섭취의 소아 키 성장에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 인체적용시험이다. 인체적용시험 실시기관은 대전대학교 대전한방병원이며, 2020년 12월 대전대학교한방병원 기관생명윤리위원회 심의를 통과하였다 (IRB No. DJDSKH-20-BM-15). 본 인체적용시험은 IRB 승인일로부터 12개월 간 진행될 예정이다.

2. 시험대상자 선정

1) 선정기준

시험대상자는 (1) 스크리닝 검사시 연령이 만 5세 이상, 12세 이하의 남녀를 대상으로 한다. 시험대상자는 (2) 키가 2017 한국 소아 표준성장도표의 해당 성별 및 연령 기준 적용 시 3~25 백분위수에 해당하는 자로 (3) 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 스스로 참여를 결정하고, 주의사항을 지키기로 시험대상자와 법정대리인이 서면 동의한 자여야 한다.

2) 제외기준

- (1) 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 호르몬 대체요법 (Hormone replacement therapy), Calcitonin, Phosphonate, 성장호르몬 치료를 받은 자
- (2) 내분비 질환 (성장호르몬결핍증, 제 1형 당뇨병, 갑상선기능저하증 등)으로 인한 성장장애에 해당하는 자
- (3) 성조숙증에 해당하는 자
- (4) 초경을 시작한 자
- (5) 갑상선 호르몬 (TSH, T3, FT4) 검사치가 수행기관 정상치를 벗어난 자
- (6) 치료가 필요한 임상적으로 유의한 급성 또는 만성 심뇌혈관계, 내분비계, 면역계, 호흡기계, 간담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경정신계, 근골격계, 염증성 및 혈액·종양성, 위장관계 질환 등이 있는 자
- (7) 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 소아 키 성장에 관련된 의약품 또는 건강기능제품을 복용한 자
- (8) 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 항정신병 약물치료를 받은 경험이 있는 자
- (9) 알코올 중독 또는 약물 남용이 있거나 의심되는 자
- (10) 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 다른 인체적용 시험에 참여한 자
- (11) 진단검사의학검사에서 다음에 해당하는 결과를 보이는 자
 - A. AST, ALT > 참고범위 상한치의 3배
 - B. Serum creatinine > 2.0 mg/dL
- (12) 진단검사의학검사 결과를 비롯한 기타 사유로 인하여 시험책임자가 연구 참여에 부적합하다고 판단한 자

3) 시험 중지 및 탈락기준

- (1) 선정/제외기준을 위반한 경우
- (2) 시험대상자에게 이상반응이 발생해 시험대상자가 시험 중단을 요구하거나, 중대한 이상반응이 발생한 경우
- (3) 스크리닝 검사에서 발견하지 못한 전신질환이 발견된 경우
- (4) 시험대상자 또는 법정대리인이 인체적용시험 동의를 철회하는 경우
- (5) 연구자나 시험대상자에 의해 시험계획을 위반하는 경우

- (6) 시험대상자의 추적이 안 되는 경우
- (7) 시험대상자에게 인체적용시험용제품을 섭취하는데 문제가 있는 경우
- (8) 인체적용시험용제품 섭취기간 및 경과 관찰 기간 동안 연구결과 또는 판정에 영향을 미칠 수 있는 약물 (제품)등을 연구자의 지시 없이 복용한 경우
- (9) 기타 시험책임자/담당자의 판단에 의해 연구 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

4) 시험대상자 수

본 인체적용시험은 24주간 총백추출물 섭취에 따른 소아 키 성장에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정 시험이며, 기존 연구를 참조하여 예상되는 키 변화량 차이는 0.45 cm, 표준편차 (σ)는 0.67 cm으로 설정하였다²¹⁾. 위의 가정에 의해 시험대상자 수를 산출한 결과 본 인체적용시험에 필요한 대상자 수는 군당 약 35명이며, 탈락률 30%를 고려하여 총 100명을 모집할 계획이다

3. 인체적용시험 기간

기관생명윤리위원회 최종 승인일로부터 12개월 동안 진행되며, 시험대상자는 이 기간 내 스크리닝 방문, 1차 방문 (기초방문), 2차 방문 (중간 방문), 3차 방문 (최종 방문), 추적조사 방문의 총 5회 방문을 한다 (Table 1).

4. 모집

본 인체적용시험은 홍보물을 제작하여 병원 홈페이지 광고 및 병원 내 홍보물 부착을 통해 연구 알리를 시행한다.

5. 연구 설계

본 연구는 단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 인체적용시험으로, 시험대상자와 법정대리인이 서면동의서를 작성한 자원자에 한하여 스크리닝 검사를 시행하여 선정기준에 부합하는 시험대상자를 선정하고, 시험제품군과 위약군에 무작위 배정하여 시험제품을 하루 1번씩 24주간 섭취 후 유효성, 활력징후, 약물 투여력 및 의학적 상태 변화 조사, 이상반응 조사 등을 수행한다.

Table 1. A Flow Chart of Clinical Trial Process

Items	Screening visit	Intake period			Follow up visit
	Day -28~	visit 1 Day 0	visit 2 Day 84	visit 3 Day 168	Day 224
Informed consent	✓				
Basic information	✓				
Medical history	✓				
Medication history	✓	✓	✓	✓	
Change in medical conditions		✓			
Physical exam	✓			✓	
Inclusion & Exclusion criteria	✓	✓			
Randomization		✓			
Vital signs	✓	✓	✓	✓	
Menarche check	✓	✓	✓	✓	✓
Outcome evaluation (Height, Weight, BMI)	✓	✓	✓	✓	
Outcome evaluation (Height only)					✓
Outcome evaluation (growth rate, Height SDS)		✓	✓	✓	✓
Growth regulation markers (IGF-1, IGFBP-3, IGF-1/IGFBP-3)	✓			✓	
Bone markers (Bone age, Osteocalcin)	✓			✓	
Z-score for growth		✓	✓	✓	
Laboratory test (Blood, Urine, TFT, Sex hormones)	✓			✓	
ECG	✓			✓	
Sleep habits assessment		✓		✓	
Dietary and Physical activity assessment		✓		✓	
Distribution of human trial products		✓	✓		
Adverse events			✓	✓	
Adherence Assessment			✓	✓	

BMI: Body mass index, ECG: Electrocardiogram, IGF-1: Insulin-like growth factor-1, IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein-3, SDS: Standard deviations, TFT: Thyroid function test

시험제품군과 위약군은 모두 5 g의 과립을 복용하게 되며, 시험제품군에는 총백추출물 1 g/day이 포함되어 있고 위약군에는 포함되어 있지 않다. 두 군 모두 24주간 1일 1회 아침 식후 경구 섭취한다.

총백추출물로 진행된 *in vivo* 시험에서 4주령의 마우스에 150~450 mg/kg을 경구투여한 결과, 혈중 칼슘농도, 골중무기량 함량, 골밀도 효과, 성장판 길이 개선 등의 효과를 확인하였고, 섭취량을 인체로 환산한 결과 0.36~1.08 g/day에 해당하여 이에 따라 총백추출물 인체 섭취량을 1 g/day로 산정하였다.

6. 무작위배정

무작위 배정은 블록 무작위배정 방법을 사용한다. 시험기간 동안 연구자와 시험대상자는 무작위 배정 정보를 알 수 없으며, 모든 시험대상자들이 시험을 완료하기 전에는 이중눈가림이 해제되지 않는다.

7. 관찰항목 및 임상검사

스크리닝 방문 (Screening visit) 시 서면 동의서 취득 및 인구학적 조사, 과거력 및 현병력 조사, 신체검사, 활력징후, 신체계측 (키, 체중, 체질량지수), 성장조절 지표 (인슐린유사성장인자-1 (IGF-1; Insulin-like growth factor-1), 인슐린유사성장인자결합단백-3 (IGFBP-3; Insulin-like growth factor binding protein-3), IGF-1/IGFBP-3 비, 성장호르몬) 검사, 골관련지표 (골연령, Osteocalcin) 검사, 진단검사의학검사, 심전도 검사를 시행한다. 시험대상자가 여자일 경우 스크리닝 방문부터 지속적으로 초경 유무, 초경시기를 조사한다.

스크리닝 검사에서 인체적용시험 참여에 적합하다고 판단되어 시험대상자로 선정되면, 4주 이내에 1차 방문 (Visit 1)하여 약물투여력 조사, 의학적 상태 변화 확인, 활력징후, 신체계측, 초경 유무 조사, 성장속도, 키 표준편차 (HtSDs; Height standard deviations), 성장 관련 Z-score, 아동 수면 습관 설문지 검사, 식이섭취조

사, 신체활동조사를 받은 후 인체적용시험용제품을 처방받는다.

- 이후 1차 방문 (Visit 1)으로부터 12주에 2차 방문 (Visit 2), 24주에 3차 방문 (Visit 3), 32주에 추적조사 방문 (Follow up visit)이 이루어진다.
- 2차 방문 (Visit 2)에서는 약물투여력 조사, 활력징후, 신체계측, 초경 유무 조사, 성장속도, HtSDs, 성장 관련 Z-score, 이상반응 발생유무 확인, 순응도 평가, 반납 제품 회수 및 제품 처방을 시행하며, 3차 방문 (Visit 3)에서는 약물투여력 조사, 신체검사, 활력징후, 신체계측, 초경유무조사, 성장속도, HtSDs, 성장 관련 Z-score, 성장조절지표 검사, 골관련지표 검사, 진단검사의학검사, 심전도 검사, 아동 수면 습관 설문지 검사, 식이섭취조사, 신체활동조사, 이상반응 발생유무 확인, 순응도 평가 및 남은 인체적용시험용제품 회수를 시행한다.

추적조사 방문 (Follow up visit)에서는 추적조사가 이루어지며, 신체계측, 초경유무조사, 성장속도, HtSDs 측정이 이루어진다.

8. 평가변수

1차 유효성 평가변수는 키의 변화이다.

시험대상자는 스크리닝 방문, 1차, 2차, 3차 방문, 추적조사 방문에 1차 유효성 평가를 위해 키를 측정한다.

키는 하루 중 비슷한 시간 ($\pm$ 1시간)에 동일한 신장 체중계 (BSM330 (주)인바디, 서울, 대한민국)로 측정한다. 키는 cm 단위로 소수점 첫째 자리까지 표기한다.

2차 유효성 평가변수는 성장속도, HtSDs, 성장조절지표 (IGF-1, IGFBP-3, IGF1-1/IGFBP-3 비, 성장호르몬), 골관련지표 (골연령, Osteocalcin), 성장 관련 Z-score (Weight-for-height Z (WHZ), Height-for-age Z (HAZ))이다. 성장속도, HtSDs, 성장 관련 Z-score는 1차, 2차, 3차, 추적조사 방문에 측정되며, 성장조절지표와 골관련지표는 스크리닝 방문, 3차 방문에 측정된다.

골연령은 엑스선골밀도 측정기 EXA-3000, (주) 오스테오시스, 서울, 대한민국)로 측정하며 Tanner-Whitehouse (TW) 방법을 이용하여 판독하고, 성장조절지표와 Osteocalcin은 위탁기관 (GC 녹십자 의료재단)에 분석 의뢰한다.

9. 수면, 식이, 신체활동 평가

- 1) 수면: 시험대상자는 1차, 3차 방문 시 아동의 수면 습관을 측정하기 위해 2004년 Owens에 의해 개발된 아동 수면 습관 설문지 (CSHG; Children's sleep habits questionnaire)에 의해 수면 조사 설문지를 작성한다.
- 2) 식이: 시험대상자는 스크리닝 방문, 2차 방문 시 식이기록지를 교부 받아, 1차, 3차 방문 전 3일 동안 섭취한 음식을 모두 기록하고, 시험자는 식이기록지를 회수하여 식이 섭취 분석을 시행한다.
- 3) 신체활동: 시험대상자는 1차, 3차 방문 시 세계신체활동설문 (GPAQ; Global physical activity questionnaire)에 의한 신체활동 조사 설문지를 작성한다.

10. 통계분석

1) 분석군

본 인체적용시험의 시험대상자로부터 얻어진 모든 자료는 Safety 군, FA군 (Full analysis group)과 PP군 (Per protocol group)으로 분석된다. Safety군 분석은 인체적용시험에 참여하여 최소한 1회 이상의 인체적용시험용제품을 섭취한 시험대상자가 대상으로 분석하며, FA군은 무작위 배정되어 인체적용시험용제품을 섭취 후 최소 1회 이상 유효성 평가 결과가 기록된 시험대상자를 대상으로 한다. PP군은 FA군에 포함되는 시험대상자 중 중대한 위반 없이 인체적용시험계획서에 따라 인체적용시험을 완료한 시험대상자를 대상으로 한다. 유효성은 FA군을 주 분석대상으로 하되, PP군을 추가적으로 분석하여 평가하며, 안전성은 Safety 군에 대해 분석하여 평가한다. SAS® version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)를 통해 분석이 진행되며, 통계학적 유의수준을 p값이 0.05미만으로 설정한다.

2) 유효성 평가

1차 유효성 평가변수 (키) 및 2차 유효성 평가 변수 (성장속도, HtSDs, 성장조절지표, 골관련지표, 성장 관련 Z-score) 결과에 대해서 섭취군 별로 기술통계량을 제시하고, 섭취군 간 비교와 섭취군 내 비교를 실시한다. 섭취군 간 비교의 경우 변화량에 대하여 Independent t test를 이용하여 분석하고, 섭취군 내 비교의 경우 변화량에 대하여 Paired t test를 이용하여 분석한다. 정규

성이 심각하게 위배되는 경우 비모수 분석방법 (Wilcoxon signed-rank test 혹은 Mann-whitney test)을 이용한다. 섭취군 간 기저치 분포의 차이가 있는지를 확인하기 위해 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 실시한다. 키, 성장속도, HtSDs의 반복측정에 대해서 섭취군 간 비교와 섭취군 내 비교는 RM-ANOVA/Linear mixed model 등을 적용하여 분석하고, 섭취군 간 차이가 있는 항목에 대해서는 사후검정 (post-hoc analysis)을 실시한다. 결측치는 BOCF (Baseline observation carried forward)에 의하여 기저치 관측치로 대체한다.

3) 안전성 평가

이상반응 여부, 진단검사의학검사 및 활력징후의 이상여부가 안전성 평가 항목에 포함된다. 섭취군 간 이상반응의 발생 양상은 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석한다. 진단검사의학검사와 활력징후 결과에 대한 섭취군 간 비교는 변화량 (섭취 24주 후-섭취 전)에 대하여 Independent t test를 이용하여 분석한다. 섭취군 내 비교의 경우, 섭취 전 대비 24주 시점의 변화에 대하여 Paired t test를 이용하여 분석한다. 또한, 활력징후의 반복측정에 대해서 RM-ANOVA/Linear mixed model을 적용하여 분석한다. 단, 정규성을 만족하지 않으면 비모수적 분석방법 (Wilcoxon signed-rank test 혹은 Mann-Whitney test)을 이용한다.

11. 이상반응

1) 이상반응

이상반응 (Adverse events)은 인체적용시험용제품을 섭취한 시험대상자에게 일어나는 모든 원하지 않은 의학적 사건이다. 이상반응은 반드시 시험제품과 인과관계를 필요로 하지는 않는다.

2) 중대한 이상반응

ICH/KGCP에 의해 정의 내려진 중대한 이상반응 (Serious adverse event)은 다음 각 항목의 한 가지에 해당하는 경우를 말한다.

- (1) 사망하거나 생명에 대한 위협이 발생한 경우
- (2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- (3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우

- (4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- (5) 위의 사례 외에 약물의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례

3) 이상반응의 평가 및 보고

시험책임자는 시험 시작일로부터 시험 종료 시점까지 발생한 이상반응을 보고해야 한다. 시험책임자는 이상반응의 심각성, 발현 정도, 섭취제품과의 연관성과 관계없이 모든 이상반응을 증례기록서에 의학적으로 기록하며, 가능한 경우 이에 대한 진단이 실시되어야 한다. 이상반응과 인체적용시험용제품 섭취 사이의 인과관계에 관한 소견 또한 증례기록서에 기록되어야 한다.

4) 인체적용시험용제품과의 인과관계

- (1) 명확히 관련이 있음: 인체적용시험용제품을 섭취했다는 증거가 있는 경우, 인체적용시험용제품 섭취가 다른 어떤 이유보다 가장 개연성 있게 설명되는 경우, 섭취 중단으로 이상반응이 사라지는 경우, 재섭취 (Rechallenge, 가능한 경우에만 실시) 결과가 양성인 경우, 이상반응이 인체적용시험용제품 또는 동일계열의 이 제품에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우
- (2) 관련이 있다고 생각됨: 인체적용시험용제품을 섭취했다는 증거가 있는 경우, 인체적용시험용제품 섭취와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우, 이상반응이 다른 원인보다 인체적용시험용제품 섭취에 의해 더욱 개연성 있게 설명되는 경우, 섭취중단으로 이상반응이 사라지는 경우
- (3) 관련이 있을 가능성이 있음: 인체적용시험용제품을 섭취하였다는 증거가 있는 경우, 인체적용시험용제품 섭취와 이상반응 발현의 시간적 순서가 타당한 경우, 이상반응이 다른 가능성 있는 원인들과 같은 수준으로 본체에 기인한다고 판단되는 경우, 섭취중단으로 (실시된 경우) 이상반응이 사라지는 경우
- (4) 관련이 없다고 생각됨: 인체적용시험용제품을 섭취하였다는 증거가 없는 경우, 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 다른 원인이 있는 경우, 섭

취중단결과 (실시된 경우)가 음성이거나 모호한 경우

- (5) 명확히 관련이 없다고 생각됨: 인체적용시험용 제품을 섭취하였다는 증거가 없는 경우, 이상반응에 대해 가장 개연성 있게 설명되는 다른 어떤 이유가 있는 경우, 섭취중단결과 (실시된 경우)으로 이상반응이 소실되지 않는 경우
- (6) 불명: 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

5) 이상반응 발생시 조치

이상반응 발생시, 필요한 검사 및 치료를 즉각적으로 받을 수 있도록 관리한다. 중대한 이상반응 발생시에는 시험을 중지하고 이상반응 보고방법 및 응급절차에 따라 신속하고 적절한 조치를 취한다.

12. 연구관리

본 인체적용시험의 데이터 관리와 시험대상자의 안전 및 권리 침해 여부에 대한 모니터링은 헬스케어크레임스앤드멘네지먼트(주)에서 주기적으로 실시한다. 또한, 시험대상자의 이상반응 발생시 적절한 치료가 제공될 수 있도록 시험에 참여하는 모든 시험대상자를 대상으로 보험을 가입한다.

13. 연구윤리

본 인체적용시험 프로토콜은 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회 (IRB; Institutional Review Board)의 승인을 받았다 (IRB No. DJDSKH-20-BM-15). 본 인체적용시험은 인체적용시험에 대한 내용 및 효과, 이상반응 및 안전성에 대한 설명을 들은 후 자발적인 서면동의를 받은 시험대상자를 대상으로 시행될 것이며, 시험대상자의 신원을 파악할 수 있는 기록에 대한 비밀 유지 및 보호를 받게 된다.

III. Discussion & Conclusion

소아의 성장은 유전, 영양, 만성질환, 호르몬 분비 등의 영향을 받으며, 이 중 하나라도 이상이 있다면 성장장애가 유발될 수 있다. 성장장애는 골격계의 결함으로 인한 1차성 성장장애와 환경적 인자로 인한 2차

성 성장장애, 성장호르몬 분비 기능이 정상적이고, 영양결핍, 만성 질환, 내분비 질환 등이 없는 특발성 저신장으로 분류되며, 성장장애를 주소로 내원하는 소아의 80% 가량은 특발성 저신장이다²²⁾.

현대 의학에서는 3 백분위수 이하에 해당하는 경우 저신장 치료 대상으로 보며, 대개 성장호르몬 (Somatropin)을 투여한다. 성장호르몬은 소아의 근골격, 결합조직의 성장을 촉진하고, IGF-1의 생성을 촉진함으로써 키 성장에 중요한 역할을 하고 있으나²³⁾, 무분별하게 사용하면 부작용이 나타날 수 있다. 지금까지 보고된 부작용으로는 국소적으로 두드러기, 부종, 발적, 동통, 주사부위 지방 괴사 등이 있으며, 전신적으로는 혈당상승, 대퇴골두골단분리증, 전신 알레르기 반응, 두개내고혈압, 췌장염, 여성형 유방 등이 있다^{24,25)}.

발생가능한 부작용에도 불구하고 큰 키를 선호하는 사회 분위기로 인해 실제 임상 현장에서는 정상변이에 해당하는 키를 가지고 있더라도 키 성장을 위해 성장호르몬을 투여 하는 경우가 많다고 보고되고 있다²⁶⁾.

성장에 대한 관심이 높음과 더불어 홍삼, 황기, 가시오가피, 녹용 추출물 등 키 성장과 관련된 기능성 제품들의 개발 및 판매도 증가하고 있으며, 최근 발효골추출물의 성장에 대한 효과를 평가하기 위한 임상시험도 진행되고 있다²⁷⁾. 하지만 제품의약품안전처로부터 인정받은 어린이 키 성장 기능성 원료는 황기추출물 등 복합물 (HT-042)²¹⁾이 유일하다.

한의학적으로 소아의 성장발육은 先天의 근본인 腎과 後天의 근본인 脾와 밀접한 관련이 있으며, 腎氣가 약하여 主骨하지 못하면 성장이 지연되고, 脾의 水穀運化가 원활하지 않으면 후천적인 성장장애가 나타난다고 하였다²⁸⁾. 한의학에서 성장장애의 치료는 소아의 전신 상태를 조절하여 식욕부진, 臟腑의 불균형 등을 치료하고, 혈액순환을 촉진하여 충분한 혈액과 영양을 공급하여 생리기능을 충분히 발휘하게 하는 데 중점을 둔다²⁹⁾. 성장장애의 치료로는 溫腎陽法, 滋腎陰法, 益氣補脾法, 活血化癥法, 溫裏祛寒法, 消積導滯法, 解表法 등이 사용된다²⁹⁾.

葱白은 肺經과 胃經으로 歸經하며, 發表, 利尿, 通陽, 健胃작용을 가지고 있으며¹⁹⁾, 성장장애에 있어서 解表法에 해당한다고 볼 수 있다. 또한, 葱白은 Allicin을 함유하고 있으며, 기존 연구에 따르면 Allicin은 골밀도 증가 및 장골 성장 효과가 있다고 보고되어³⁰⁾, 총백추출물이 키 성장에 유의한 효과가 있을 수 있음을 알 수 있다.

이 외에 알려진 葱白의 성분으로는 Vitamin E, B1, C, Dioscin, Fistuloside, Kaempferol, P-coumaric acid, Ferulic acid, Quercetin 등이 있으며^{31,32)}, 효능으로는 항비만효과 (혈청 렙틴 농도 감소, 혈청 아디포넥틴 수준 증가³¹⁾, 콜레스테롤 강하³³⁾, 면역력 증가 (TNF- α , IL-12, IFN- γ 생산 증가)³⁴⁾, 항인플루엔자 효과³⁵⁾, 항산화 작용³⁶⁾ 등이 있다.

본 인체적용시험 계획 전 시험의뢰기관 (주)원일식품에서 수행한 전임상연구에서 총백추출물 투여 후 혈중 갈슘 농도, 골중 무기량 함량, 골밀도, 성장판 길이 개선 효과를 확인하였으며, 이에 따라 인체에서 총백추출물의 소아 키 성장에 대한 유효성과 안전성을 평가하고자 본 인체적용시험을 계획하게 되었다 (연구 결과는 아직 출판되지 않았으며, 곧 관련 학술지에 게재 예정이다).

본 연구는 총백 추출물의 키 성장 효과와 안전성을 평가하기 위한 연구로 2017년 표준성장도표 백분위수 기준 3~25백분위수에 해당하는 만 5세 이상 12세 이하의 남녀로 대상을 제한하였다.

3백분위수 이상 정상변이에 해당하는 키에서도 성장에 대한 관심이 높아지고 있는 사회 분위기와 25백분위수 내외의 소아가 성장장애를 주소로 한방의료기관에 내원하는 경우가 많다는 기존 연구결과를 참고하여 본 연구의 대상자 선정 기준을 확립하였다^{28,37)}. 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 호르몬 대체요법, 성장호르몬치료를 받은 경우, 내분비질환으로 성장지연에 해당하는 경우, 성조숙증에 해당하거나, 초경을 시작한 경우, 갑상선 호르몬 검사치가 수행기관 정상치를 벗어난 경우를 제외했다. 또한, 스크리닝 검사 전 3개월 이내에 소아 키 성장에 관련된 의약품 또는 건강기능제품을 복용하였거나, 항정신병 약물치료를 받은 경험에 있는 경우에도 대상에서 제외했다.

인체적용시험용제품 복용 기간은 기존의 성장호르몬 치료 보고에서 적어도 6개월 이상 투여 시 유의한 효과가 있음을 확인하였으므로, 총 24주로 설정하였다³⁸⁾.

내분비질환, 성조숙증 등으로 인한 성장장애의 배제 및 인체적용시험 참여에 적합한 시험대상자를 선별하기 위한 스크리닝 검사를 시행한다. 갑상선기능저하증, 성장호르몬결핍증, 성조숙증 등을 배제하기 위해 갑상선기능검사 (TSH, T3, FT4), IGF-1, IGFBP-3, 성호르몬 (E2, FSH, LH, Testosterone) 검사를 시행하며, 일반혈액검사 (CBC), 생화학적 검사 등을 시행한다.

본 연구의 1차 유효성 평가 변수인 키는 하루 중 비슷한 시간에 고정된 받침대에 발뒤꿈치, 엉덩이, 흉부 척추와 머리를 닿도록 세우고 Frankfurt line (외이도와 안와하연을 잇는 선)이 수평이 되도록 앞쪽으로 시험 대상자의 시선을 고정시킨 후 측정³⁹⁾하며, 총 3회 측정하여 평균값을 기록한다.

2차 유효성 평가 변수는 성장속도와 HtSDs, 성장조절지표, 골관련지표, 성장 관련 Z-score이다. 성장속도는 제품을 섭취한 12주 동안 변화된 키의 차이를 12주로 나누어 계산하며, HtSDs는 키 측정값에서 같은 연령, 성별의 평균키를 뺀 값을 표준편차로 나누어 계산하며, 소수점 둘째 자리까지 표기한다⁴⁰⁾. 성장속도와 HtSDs는 매 방문 시 측정된다. 성장조절지표로는 IGF-1, IGFBP-3, 성장호르몬을 측정하며, 골관련지표로는 Osteocalcin, 골연령을 측정한다. 성장 관련 Z-score는 대상자의 키, 체중 값과, 2017 소아청소년성장도표 데이터테이블을 이용하여 계산식을 통해 산출한다. 성장호르몬은 2세 이후의 키 성장에 가장 중요한 호르몬이며, IGF-1과 IGFBP-3는 성장호르몬의 말초조직 작용효과를 측정하는 주요한 지표이다⁴¹⁾. Osteocalcin은 골기질에서 가장 많은 비교원성 단백질로 골모세포의 marker로 흔히 사용되는 지표이다⁴²⁾. 성장조절지표와 골관련지표는 1차, 4차 방문에 측정된다.

인체적용시험용제품 섭취 전후 비교를 위한 임상자료 수집 및 안전성 평가를 위해 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사 등 진단검사의학검사를 스크리닝 방문, 3차 방문에 시행한다. 또한, 안전성 평가를 위해 매 방문 시 활력징후, 이상반응 확인 및 주기적인 모니터링을 시행할 예정이다.

본 연구의 인체적용시험 계획서와 증례기록서는 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회의 관리하에 수차례 승인과정을 통해 개발되었으며, 인체적용시험을 진행하는 동안 발생할 수 있는 다양한 변수에 대한 추가적인 수정 보완 과정이 진행될 수 있다.

연구과정의 투명성을 확보하고 임상시험 결과의 신뢰성을 재고하고자 본 임상시험의 프로토콜을 질병관리본부 임상연구정보서비스 (CRIS; Clinical Research Information Service)에 등록하였다 (등록번호: KCT0005981). 본 프로토콜에 따른 인체적용시험을 통해 총백추출물의 소아 키 성장에 대한 유효성 및 안전성에 대한 유의한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

IV. Acknowledgment

본 논문은 2020년 과학기술정보통신부 재원으로 연
구개발특구진흥재단 (INNOPOLIS Foundation)의 지원
을 받아 수행된 연구임 (2020-DD-RD-0413).

V. References

1. Choi SR, Kim YY, Jin JE, Koo JS. A study on correlation between height growth, obesity and bone maturity in childhood. *J Korean Med.* 2019;40(1):24-33.
2. Rona RJ, Chinn S. Genetic and environmental influences on growth. *J Med Screen.* 1995;2(3):133-9.
3. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone and insulinlike growth factor secretion and action. In: Sperling M, editors. *Pediatric Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2008:254-334.
4. Kim JE, Baek JH. Effects of herbal medicine for growth of children: a retrospective study. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(4):87-98.
5. 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.
6. Yoon HJ, Kim DG, Lee JY. A study for the parent's recognition of the oriental medical treatment and the expectation of children's growth. *J Korean Orient Pediatr.* 2011;25(1):119-27.
7. Molinari E, Sartori A, Ceccarelli A, Marchi S. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normal children. *J Endocrinol Investigation.* 2002;25:321-8.
8. Jung MJ, Yoon KL, Shim KS. The relationships among perception of physique, self-esteem, sociality, and behavioral characteristics in children. *Korean J Pediatr.* 2008;51:1052-7.
9. Han SS, Kim KM. Influencing factors on self-esteem in adolescents. *J Korean Acad of Nursing.* 2006;36:37-44.
10. Kim MY. Comparison of body image, self-esteem and behavior problems between children of short and normal stature. *J Korean Acad Child Health Nurs.* 2000;16(1):41-8.
11. Koo BS. Flavor characteristics according to parts of raw materials on allium fistulosum l. seasoning oil. *Korean J Food Preserv.* 2005;12:465-9.
12. Brewster JL, Rabinowitch HD. Japanese brunching onion (allium fistulosum l.). *Onions and allied crops 1990*;Saito S (ed):37-72.
13. Chen JH, Chen HI, Wang JS, Tsai SI, Jen CJ. Effects of welsh onion extracts on human platelet function in vitro. *Life Sci.* 2000;6:1571-9.
14. Seo DC, Chung SM, Le JY, Kim YS, Chung JH. Effect of oriental onion (allium fistulosum) on platelet aggregation. *J Fd Hyg Safety.* 1996;1:273-7.
15. Terao J, Hiwada M, Taguchi K, Takahara K, Mohri S. Glutathione peroxidase mimics as novel antioxidants from vegetables. *BioFactor.* 2005;23:1-6.
16. Cha HS, Seong KS, Kim SH, Seo JW, Park SJ, Kim SI, Lee KW, Yon SR, Han DU. Protective effects of welsh onion (allium fistulosum l.) on drug-induced hepatotoxicity in rats. *J Korean Soc Fod Sci Nutr.* 2004;34:134-9.
17. Phay N, Higashiyama T, Tsuji M, Matsura H, Fukushima Y, Yokota A, Tomita F. An antifungal compound from roots of welsh onion. *Phytochem.* 1999;52:271-4.
18. Date Y, Nakanishi Y, Fukuda S, Nuijima Y, Kato T, Umehara M, Ohno H, Kikuchi J. In vitro evaluation method for screening of candidate prebiotic foods. *Fod Chem.* 2014;152:251-60.
19. Ju YS. *Ungok Herbology.* Rev. ed. Jeonju: Woosuk Press. 2013:366-8.
20. Wang BS, Chen JH, Liang YC, Duh PD. Effects of welsh onion on oxidation of lowdensity lipoprotein and nitric oxide production in macrophage cell line raw 264.7. *Food Chem.* 2005;91:147-50.
21. Lee DH, Lee SH, Song JB, Jee HJ, Cha SH, Chang GT. Effects of astragalus extract mixture ht042 on height growth in children with mild short stature: a multicenter randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2018;32(1):49-57.
22. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. 1996;45:64-6.
23. Woelfle J, Chia DJ, Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (Gh) action. identification of conserved stat5

20 Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Human Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of *Allium Fistulosum* L. Root Extract on Improvement of Child Height Growth: Study Protocol

- binding sites that mediate gh-induced insulin-like growth factor-I gene activation. *J Biol Chem.* 2003; 278(1):51261.
24. Kim HS. The Role of the insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in growth disorders. *Endocrinol Metab.* 2003;18(6):543-51.
25. Kawai M, Momoi T, Yorifuji T, Yamanaka C, Sasaki H, Furusho K. Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height of boy with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1997;130(2):205-9.
26. Yang SW. Management of children with short stature. *J Korean Soc Endocrinol.* 2003;18(6):561-70.
27. Kim HY, Park BC, Cheon JH, Choi JY, An BM, Park JH, Lee BJ, Kim KB. Randomized, double-blind, and placebo-controlled a human study for growing of stature via the analysis of effect of ferment oyster extract: study protocol. *J Pediatr Korean Med.* 2019;33(4):37-46.
28. Han JE, An TEB, Park JK, Sung HK, Yeon JH, Sung SH. Treatments of korean medicine for pediatric growth: a literature review of clinical studies. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(1):18-29.
29. Department of Pediatrics Nationwide Korean Medicine College. *Pediatrics of Korean Medicine.* 3rd edition ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co.; 2020:808-17.
30. Kim HJ, Lee SH, Lee SH, Lee JH, Kim HC, Chang GT, Lee DH. Longitudinal bone growth stimulating effect of allium macrostemon in adolescent female rats. *Molecules.* 2020;25(22):5449.
31. Sung YY, Kim DS, Kim SH, Kim HK. Aqueous and ethanolic extracts of welsh onion, allium fistulosum, attenuate high-fat diet-induced obesity. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):105.
32. Sung YY, Kim SH, Yoo BW, Kim HK. The nutritional composition and anti-obesity effects of an herbal mixed extract containing allium fistulosum and viola mandshurica in high-fat-diet-induced obese mice. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:370.
33. Choi HK, Hwang JT, Nam TG, Kim SH, Min DK, Park SW, Chung MY. Welsh onion extract inhibits pcsk9 expression contributing to the maintenance of the ldlr level under lipid depletion conditions of hepg2 cells. *Food Funct.* 2017;8(12):4582-91.
34. Ueda H, Takeuchi A, Wako T. Activation of immune responses in mice by an oral administration of bunching onion (allium fistulosum) mucus. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(9):1809-13.
35. Lee JB, Miyake S, Umetsu R, Hayashi K, Chijimatsu T, Hayashi T. Anti-influenza a virus effects of fructan from welsh onion (allium fistulosum l.). *Food Chem.* 2012;134(4):2164-8.
36. Choi EY, Cho YO. Allium vegetable diet can reduce the exercise-induced oxidative stress but does not alter plasma cholesterol profile in rats. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):132-8.
37. Choi SH, Park EJ. A clinical study of the pediatric patients who visited oriental medical hospital for growth treatment. *J Pediatr Korean Med.* 2018;32(4):51-62.
38. Cheong EJ, Chun PS. Effect of growth hormone therapy on height in children and adolescents. *Yakhak Hoeji.* 2016;60(4):211-21.
39. National institution of health. Korean genome analysis project [Internet]. Korea centers for disease control and prevention; 2019 [Updated 2020; cited 2020 Dec 20]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/menu.es?mid=a40504100200>
40. World health organization. Global database on child growth and malnutrition [Internet]. World health organization; 1997 [Updated 1997; cited 2020 Dec 20]. Available from: <https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>
41. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (gh) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset gh deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (igf-I) and igf-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(4):1195-201.
42. Kannisto S, Korppi M, Arikoski P, Remes K, Voutilainen R. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res.* 2002;52(2):258-62.