



랫드에서 매미눈꽃동충하초, *Paecilomyces sinclairii*의 13주 반복투여 독성에 관한 연구

안미영¹ · 지상덕¹ · 김지영¹ · 한재웅¹ · 이용기¹ · 이용우¹ · 류강선¹ · 이병무² · 정나진² · 김성남³

¹농촌진흥청 농업과학기술원, ²성균관대학교 약학대학, ³녹십자임상검사센터

Thirteen-Week Repeated Oral Toxicity Study of *Paecilomyces sinclairii* in Sprague-Dawley Rats

Mi Young Ahn¹, Sang Duk Jee¹, Ji Young Kim¹, Jea Woong Han¹, Yong Ki Lee¹, Yong Woo Lee¹,
Kang Sun Ryu¹, Byung Mu Lee², Na Jin Jung² and Sung Nam Kim³

¹National Institute of Agricultural Science & Technology, RDA, Suwon 441-100

²School of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746

³Department of Pathology, Green Cross Reference Lab, Seoul 135-260, Korea

Received September 13, 2004; Accepted November 15, 2004

ABSTRACT. *Paecilomyces sinclairii* was administered *ad libitum* feeding at percentage levels of 0, 1.25, 2.5, 5 and 10 percentage (calculated about 8 g/kg)/feeder for a period of 3 months. There was no observed clinical signs or deaths related to treatment in all groups tested. Therefore, the approximate lethal dose of *P. sinclairii* was considered to be higher than 8 g/kg in rats. Mild decreases in body weight gain were observed dose-dependently in *P. sinclairii* treated groups in dose response manner after 2 weeks. Interestingly, the weight of abdominal adipose tissues surrounding epididymides were greatly reduced by this Dongchunghacho, in parallel with the mild increase in body weight gain. However, the absolute weight change of other organs was not observed. There were not significantly different from the control group in urinalysis, ocular examination, hematological, serum biochemical value and histopathological examination. From these results, it is concluded that the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of *P. sinclairii* is less than 1.25% (1 g/kg) in rats in the present study.

Keywords: *Paecilomyces (Isaria) sinclairii*, 13-Week repeated toxicity study.

서 론

동충하초는 다양한 곤충기생성 균류가 주로 곤충에 침입하여 곤충 몸을 기주로 자실체를 형성하거나 포자를 형성하는 버섯의 일종으로, 곤충과 버섯이외에도 일부 균류에 기생하여 발생한 자실체도 포함하여 동충하초라 한다 (Kobayashi and Shimizu, 1983).

이러한 동충하초의 약리적 효능은 항암작용, 면역증강, 혈당강하 또는 콜레스테롤 저하 효과, peroxisome 생성 감소 등이 보고 되고 있다(Furuya *et al.*, 1983; Liu *et*

al., 1991; Kiho *et al.*, 1993, 1996; Kuo *et al.*, 1994, 1996).

눈꽃동충하초(*Paecilomyces japonica*)는 농촌진흥청 농업과학기술원에서 대량생산기술개발로 국내에서 대량 생산되고 있으며, 변데기동충하초(*Cordyceps militaris*)보다 먼저 식품원료로 사용 승인되어 있으며, 눈꽃동충하초의 약리효과는 면역증강, 항피로, 항노화, 항암작용, 항에이즈, 혈당강하 등의 효능이 있는 것으로 보고되고 있다 (Shim *et al.*, 2000).

이러한 눈꽃동충하초가 매미유충을 기주로 하여 발생한 자실체를 매미눈꽃동충하초[*Paecilomyces (Isaria) sinclairii*]라 하며 매미눈꽃동충하초는 전통의약에서 사용되었던 선화(蟬花, *Cordyceps sobolifera*, 매미동충하초)와는 다소 차별된다. 본 실험에 사용한 동충하초는 매미의 유충에서

Correspondence to: Mi Young Ahn, Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Science & Technology, RDA 61 Seodun-dong, Kwonsun-gu, Suwon 441-100, Korea
E-mail: amy@rda.go.kr

발생된 매미눈꽃동충하초의 포자를 농업과학기술원이 배양하여 대량 사육되는 누에에 감염시켜 얻은 매미눈꽃동충하초로 농가보급을 위한 품종 등록한 바 있다. 이에 안전성 평가의 일환으로 랫트를 이용한 단회경구투여시험(Kim et al., 1998), 비글개에 대한 급성경구독성시험(Ahn et al., 2003), 3종 유전독성시험 평가(Ahn et al., 2004)를 실시한 결과 별다른 독성이 관찰되지 않아 단회투여시 LD₅₀이 실험동물의 종에 따라 5~10 g/kg 이상으로 상회할 것으로 평가되었다. 식품개발에 있어 장기복용시 안전성을 평가하고자 본 연구에서 매미눈꽃동충하초의 랫드에 대한 13주 아만성 독성시험으로 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호 '의약품 등의 독성시험기준'에 따라 실시하였다(Kim et al., 1996, 1998).

재료 및 방법

시험물질

본 시험에 사용한 매미눈꽃동충하초는 흰색포자를 표면에 띄는 누에의 미이사로 농촌진흥청 농업과학기술원 잠사곤충부 잠사양봉과에서 재배하여 동결건조된 것을 제공받아 분쇄기로 갈아서 분말로 하였으며, 일반 정상 배합 사료가루(Rat and Mouse 18% 5L79, PMI Nutrition international, MO, USA)와 약간의 증류수를 넣은 후 되게 반죽한 후 고품사료크기로 성형화한 뒤 오븐(57도)에서 수분을 제거하고 건조하였다.

실험동물

4주령의 Sprague-Dawley계 랫드(체중 160~170 g, 샘타코, 한국) 암수 각각 10마리씩을 7일간 기초사육한 후 시험에 사용하였다. 실험기간 중 사육실 환경조건은 실내온도 23 ± 1°C, 상대습도 55 ± 5%, 환기회수 10~18회/hr으로 하였으며, timer를 이용하여 12시간씩 명암을 주기적으로 교환하였고, 조도는 200~300 Lux로 하였다. 모든 동물은 폴리카보네이트 사육상자(280 W × 420 L × 170 H mm) 케이지에 각각 5마리씩 넣어 사육하였다. 사료는 동충하초를 넣어 성형화하여 자유공급하였으며, 음용수는 멸균수도수를 자유섭취시켰다(Kim et al., 2002).

시험군의 구성, 투여농도 및 용량

랫드의 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군 분리를 실시하였다. 투여 군은 공비를 2로 하여, 매미눈꽃동충하초 분말 1.25%(=1 g/kg 해당), 2.5%(=2 g/kg), 5%(=4 g/kg) 및 고용량 10%(=8 g/kg)

시험군	성별	배합비율 (%)	실제투여량 (측정치, g/kg)	시험계 (마리)
대조군*	female	0	0	10
	male			10
I군	female	1.25	1	10
	male			10
II군	female	2.5	2	10
	male			10
III군	female	5	4	10
	male			10
IV군	female	10	8	10
	male			10

*대조군에는 시험물질 희석용 멸균증류수를 투여하였다.

의 4용량군과 대조군을 설정하여 자유급식을 실시하였으며, 군 당 암, 수 각각 10마리로 하여 실시하였다.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질의 조제는 4일에 한번 배합용 가루사료에 첨가하여 증류수반죽을 한 후 고품사료 형태로 만든 후 57°C로 1일 저온 건조하여 냉장고에 보관 후 매일 10마리 1군당 200 g씩 자유급식 하였다.

관찰항목

일반증상 관찰은 매일 시험물질 투여 후 일정시간에 관찰하였다. 사료섭취량은 투여일로부터 투여 후 1일부터 매일 한 번씩 측정하고 체중은 공휴일을 제외하고 매일 및 부검일에 측정하면서 전체상태를 관찰하였다. 투여최종일에 노검사를 실시하였고, 혈액학적 검사는 부검일에 복대동맥으로부터 채혈하여 EDTA-3K로 항응고처리를 하고 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC), 헤모글로빈량(hemoglobin), 헤마토크리트치(hematocrit), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판(platelet) 등을 측정하였다. 혈청생화학적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치하여 응고 후 원심분리(2,000 rpm, 20 min)하여 얻은 혈청에 대해서 total protein(총단백), albumin(알부민), glucose(혈당), total cholesterol(총콜레스테롤), γ glutamyl transferase (GGT), glutamate pyruvate transaminase(GPT), glutamate oxaloacetate transaminase(GOT), alkaline phosphatase(ALP), blood urea nitrogen(BUN, 요소질소), creatinine(크레아틴), creatine phosphokinase(CPK), bilirubin(빌리루빈), Na⁺, K⁺, Cl 및 Ca⁺⁺ 등을 각각 검사하였다. 부검 및 장기중량특정을 위하여 투여기간 종료 후 모든 동물을 ether로 마취하고 혈액을 복대 동맥에서 채취 후 방혈 치사시켜 부검하고 동시에 주요장기(폐, 심장, 신장, 간장, 비장, 흉선)에 대하여 중량을 측정하였다(Kwack

et al., 1996). 조직병리학적 검사를 위하여 10% 포르말린 용액으로 고정된 후 Hematoxylin & Eosin 염색 후 현미경 검사를 실시하였다. LD₅₀치의 산출은 폐사가 인정될 경우 LD₅₀치 및 95% 신뢰한계는 90일간의 누적사망률로부터 Litchfield and Wilcoxon법에 따라 산출한다. 통계학적 검사는 체중, 혈액학적검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량에 대해서는 분석에 따라 검정을 하고 필요한 부분에 대해서는 Student's t-test에 의해 투여군과 대조군간의 유의차를 검정하였다.

결과 및 고찰

증상관찰, 체중, 사료섭취량

모든 시험동물에서 전체 시험기간 중 사망동물은 없었다(Table 1). 시험물질투여 개시 후 1일부터 시험 종료일 90일간 관찰한 임상증상에서는 대조군과 비교할 때 외견상의 임상소견은 발견되지 않았다(Table 2). 일반배합사료를 급여한 대조군과 각 농도별로 1.25%, 2.5%, 5%, 10%로 사료에 혼합하여 동충하초를 투여한 실험대조군

에 대한 육안적인 특징으로는 대조군에 비하여 실험군의 전반적인 털 색깔은 윤기가 있어서 건강해 보였고 이와 같은 특징들은 특히 암컷 Rat가 두드러졌다.

체중의 변화는 수컷의 경우, 5%, 10% 동충하초 투여군을 제외한 나머지 투여군에서 대조군에 비해 다소 높은 체중 증가율을 보였으며, 특히 최저 용량 투여군인 1.25% 동충하초 투여군에서 가장 높은 체중 증가율을 보였다 ($p < 0.001$). 그러나 고용량 투여군인 5%, 10% 투여군에서는 대조군과 비슷한 정상적인 증가율을 보였다(Fig. 1A). 암컷의 체중증가율에서는 시험물질 투여군과 대조군 사이에 유의한 차이($p < 0.001$)를 나타내어 1.25%, 5% 동충하초 투여 경우는 체중증가율이 증가를 5%, 10% 동충하초 투여군에서는 대조군에 비하여 다소 체중증가율이 둔화되었다(Fig. 1B). 평균 사료섭취량은 시험기간 동안 암, 수컷 모두에서 시험물질에 따른 뚜렷한 변화는 나타나지 않았다(표 생략).

혈액학적검사

시험물질투여에 따른 혈액학적 소견에서는 수컷 투여군

Table 1. Mortality of Sprague-Dawley rats treated *ad libitum* feeding with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks

Sex	Dosage (Composition%)	Weeks														Mortality	
		Start	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Male	CON ^a	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.25	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2.5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	10.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	CON	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.25	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2.5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	10.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

^aCON : Treated with normal diet, Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Table 2. Clinical signs of Sprague-Dawley rats treated *ad libitum* feeding with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks

Sex	Dosage (Composition%)	Weeks														Mortality	
		Start	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Male	CON ^a	0/10 ^b	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.25	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2.5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	10.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	CON	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.25	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2.5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	10.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

^aCON : Treated with normal diet, Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

^b0/10 : No clinical signs were observed in 10 animals treated with *P. sinclairii*.

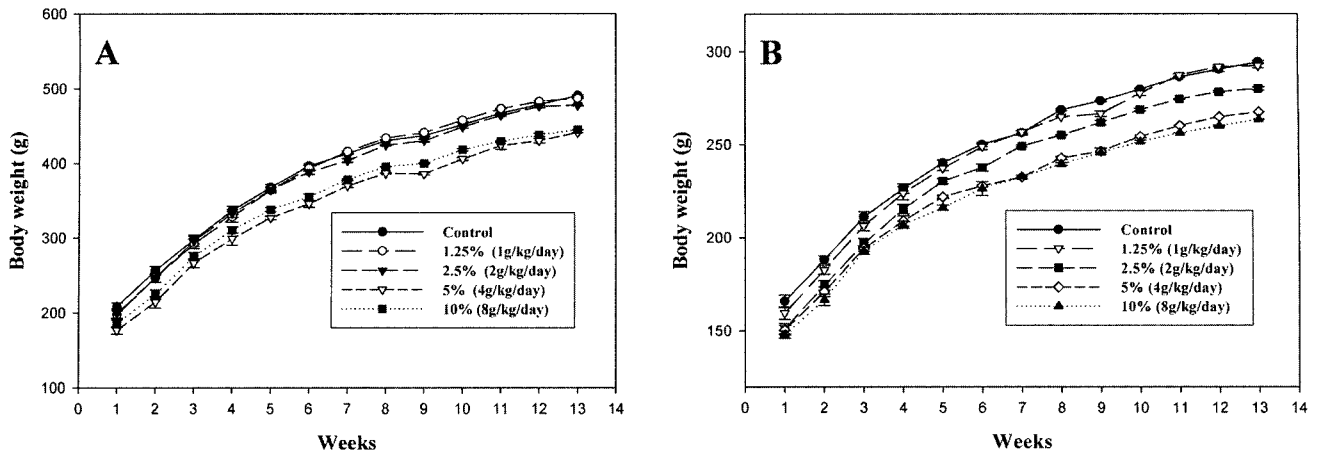


Fig. 1. Body weight increases of male (A) and female (B) SD rats administered *ad libitum* feeding with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks.

의 백혈구가 대조군 보다 감소하였으나 용량 의존적이지는 않았으며, 암컷에서는 전체 용량 투여군과 대조군 사이에 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 또한 적혈구 수의 변화에 있어서도 수컷과 암컷의 모든 군에서 대조군과 유의성 있는 차이가 없었다. 헤모글로빈 수치는 실험 물질을 투여한 모든 군에서 대조군보다 다소 증가 또는 감소하거나 비슷한 수치를 보였다. Hematocrit는 암컷, 수컷의 모든 투여군에서 대조군과 비교하여 유의성을 나타내지 않았다.

MCV는 평균적혈구용적률로 대조군에 비해 수컷에서는

중용량과 고용량에서 유의성 있는 증가를 보였으나 암컷에서는 유의한 차이는 나타나지 않았다.

MCH는 적혈구수에 대한 hemoglobin 농도로 대조군과 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으며, MCHC는 hemoglobin과 hematocrit와의 관계로 암컷의 고용량투여군(5%, 10% 동충하초)과 수컷의 중간용량 투여군(10% 동충하초)에서 감소하였으나 전체적으로 유의성 있는 차이는 없었다. PLT의 경우, 암컷 고용량 투여군(10% 동충하초)에서 대조군에 비해 수치가 다소 감소하였으나, 용량 의존적이지 못하였다(Table 3).

Table 3. Hematological findings of male and female rats *ad libitum* feeding with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks

Sex	Item	Unit	Diet composition (%)				
			CON ^a	1.25	2.5	5	10
Male	WBC	10 ³ /mm ³	9.8 ± 0.7	9.8 ± 2.1	12.8 ± 3.1	10.3 ± 3.3	8.3 ± 1.4*
	RBC	10 ⁶ /mm ³	9.3 ± 0.7	9.2 ± 0.2	8.9 ± 1.0	8.9 ± 0.4	8.3 ± 2.0
	Hgb	g/dl	15.0 ± 1.4	16.6 ± 0.5*	15.6 ± 2.1	16.3 ± 0.7	14.2 ± 4.7
	Hct	%	52.3 ± 4.8	52.9 ± 2.5	53.9 ± 6.7	52.4 ± 3.6	50.1 ± 11.2
	MCV	fl	56.4 ± 1.8	57.5 ± 1.5	60.7 ± 2.2*	58.9 ± 3.6	60.9 ± 2.6*
	MCH	pg	16.4 ± 2.4	18.1 ± 0.4	17.5 ± 1.0	18.4 ± 0.9	16.8 ± 2.7
	MCHC	g/dl	29.1 ± 4.6	31.5 ± 0.9	28.8 ± 1.1	31.2 ± 1.5	27.6 ± 4.7
	PLT	10 ³ /mm ³	599.0 ± 280.1	766.0 ± 364.5	613.5 ± 107.6	629.4 ± 319.0	569.2 ± 276.9
	Lymphocyte	%	20.3 ± 3.0	19.8 ± 10.1	12.6 ± 4.6	19.5 ± 8.0	18.8 ± 12.0
Female	WBC	10 ³ /mm ³	7.6 ± 2.4	5.5 ± 2.7	6.4 ± 1.2	6.7 ± 1.7	5.1 ± 0.4
	RBC	10 ⁶ /mm ³	8.3 ± 0.5	7.9 ± 0.3	7.9 ± 1.1	7.9 ± 0.3	8.3 ± 0.0
	Hgb	g/dl	16.0 ± 1.1	15.1 ± 0.4	14.8 ± 1.8	13.7 ± 2.5	12.8 ± 3.2
	Hct	%	49.7 ± 4.0	48.8 ± 3.5	48.6 ± 5.4	49.4 ± 1.1	47.4 ± 0.2
	MCV	fl	59.7 ± 4.6	62.4 ± 3.9	61.8 ± 2.2	62.9 ± 1.4	57.3 ± 0.1
	MCH	pg	19.2 ± 0.7	18.4 ± 1.7	18.8 ± 0.3	17.4 ± 3.1	15.4 ± 3.9
	MCHC	g/dl	32.2 ± 1.7	29.6 ± 3.6	30.5 ± 0.8	27.8 ± 5.3	27.2 ± 6.9
	PLT	10 ³ /mm ³	581.0 ± 93.3	578.9 ± 129.2	620.2 ± 185.4	637.6 ± 235.8	501.4 ± 179.3
	Lymphocyte	%	19.9 ± 4.7	18.6 ± 11.3	17.4 ± 3.3	15.8 ± 4.7	25.1 ± 5.9

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Each value represents mean ± S.D. for 10 rats.

Statistically significant from control (**p*<0.05, ***p*<0.01).

혈액생화학적검사

혈액생화학적 소견에서 총단백질량 및 albumin량에 있어서 대조군과 비교할 때 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았으며, 모두 정상적인 범위 내에 속하였다. GPT, GOP 및 ALP는 시험물질 투여군의 전체적인 수치에 있어서는

대조군과 시험물질 투여군 간의 산발적으로 군간의 유의성 있는 차이를 보였으나 생리적 정상범위를 보였다. K는 수컷 중하용량군(15.3 ± 1.4 mEq/l)과 고용량군(14.9 ± 1.3 mEq/l)에서 대조군(11.8 ± 1.8 mEq/l)에 비해 유의적인 변화가 관찰되었으며 반대로 암컷의 경우는 대조군

Table 4. Biochemical serum values of male rats treated with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks

Item	Unit	Diet composition (%)				
		CON ^a	1.25	2.5	5	10
Toal protein	g/dl	6.9 ± 0.3	7.1 ± 0.3	7.4 ± 0.3*	7.1 ± 0.2	7.2 ± 0.3
Albumin	g/dl	2.7 ± 0.2	2.8 ± 0.1	3.0 ± 0.1*	2.8 ± 0.1	3.0 ± 0.1
GGT	IU/l	-8.2 ± 10.2	1.4 ± 1.5	-10.2 ± 11.0	-5.6 ± 7.0	-17.2 ± 16.4
GPT	IU/l	42.6 ± 4.6	36.4 ± 14.2	43.8 ± 4.8	39.8 ± 7.4	51.0 ± 16.1
GOT	IU/l	165.0 ± 52.1	83.4 ± 8.1**	136.0 ± 35.3	110.2 ± 19.4	142.6 ± 26.2
ALP	IU/l	250.8 ± 63.1	186.0 ± 22.6	319.0 ± 79.0	278.2 ± 96.5	288.4 ± 45.9
LDH	IU/l	4002.6 ± 2252.7	755.6 ± 284.9*	2053.2 ± 730.4	1807.2 ± 1141.14	2097.2 ± 355.55
Glucose	mg/dl	241.0 ± 58.7	305.4 ± 73.1	356.4 ± 159.9	226.4 ± 49.0	256.8 ± 55.6
Cholesterol	mg/dl	70.2 ± 12.6	75.0 ± 8.6	85.8 ± 10.7	84.6 ± 19.0	71.2 ± 10.6
Bilirubin	mg/dl	0.3 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3
BUN	mg/dl	24.2 ± 0.9	17.2 ± 2.6**	17.8 ± 3.3**	21.0 ± 3.9	20.8 ± 1.9**
Creatine	mg/dl	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1
Triglyceride	mg/dl	119.0 ± 40.5	90.6 ± 19.0	143.8 ± 26.2	102.4 ± 42.4	114.2 ± 47.0
Uric acid	mg/dl	6.0 ± 2.6	11.3 ± 1.1**	9.4 ± 2.5	7.6 ± 2.6	9.0 ± 2.0
K	mEq/l	11.8 ± 1.8	15.3 ± 1.4**	14.7 ± 1.8*	14.1 ± 1.2*	14.9 ± 1.3*
Na	mEq/l	146.8 ± 2.7	149.5 ± 2.6	149.2 ± 3.3	149.9 ± 2.9	150.6 ± 2.5
Ca	mg/dl	12.2 ± 1.1	13.7 ± 0.4*	13.3 ± 1.6	12.5 ± 1.0	12.5 ± 1.0
Cl	mEq/l	100.1 ± 1.0	101.5 ± 2.3	97.6 ± 2.6	102.7 ± 2.3	102.2 ± 3.7

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Each value represents mean ± S.D. for 10 rats.

Statistically significant from control (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Table 5. Biochemical serum values of female rats treated with *Paecilomyces sinclairii* for 13 weeks

Item	Unit	Diet composition (%)				
		CON ^a	1.25	2.5	5	10
Total protein	g/dl	7.0 ± 0.4	7.3 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.3	6.9 ± 0.1
Albumin	g/dl	3.0 ± 0.2	6.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.2	3.0 ± 0.1
GGT	IU/l	-2.6 ± 6.8	-7.2 ± 11.8	0.4 ± 3.0	-1.0 ± 3.0	4.0 ± 3.2
GPT	IU/l	31.2 ± 5.0	39.6 ± 10.6	45.0 ± 8.8*	38.2 ± 6.3	44.6 ± 7.4*
GOT	IU/l	105.6 ± 13.5	120.2 ± 23.0	133.0 ± 56.9	95.6 ± 8.5	115.0 ± 9.2
ALP	IU/l	212.8 ± 52.3	239.0 ± 68.1	144.0 ± 46.3	162.6 ± 51.5	256.0 ± 102.1
LDH	IU/l	1244.6 ± 490.8	1573.2 ± 429.3	1509.0 ± 909.0	1231.4 ± 412.8	1210.8 ± 650.4
Glucose	mg/dl	301.4 ± 41.5	307.2 ± 110.8	360.4 ± 165.0	268.2 ± 12.4	223.0 ± 97.2
Cholesterol	mg/dl	74.6 ± 12.1	76.4 ± 10.5	66.0 ± 3.5	87.6 ± 14.1	83.0 ± 2.7
Bilirubin	mg/dl	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1
BUN	mg/dl	16.8 ± 0.3	18.1 ± 2.5	16.0 ± 3.9	17.1 ± 5.1	20.8 ± 2.3**
Creatine	mg/dl	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1*	1.0 ± 0.0**	0.8 ± 0.1
Triglyceride	mg/dl	116.6 ± 16.2	109.0 ± 36.3	93.0 ± 7.2	107.0 ± 15.7	80.6 ± 15.2
Uric acid	mg/dl	7.4 ± 2.2	8.0 ± 1.7	7.3 ± 2.5	6.9 ± 0.8	6.3 ± 2.0
K	mEq/l	12.2 ± 1.3	12.1 ± 1.4	13.1 ± 1.7	10.6 ± 0.8*	13.1 ± 2.9
Na	mEq/l	148.2 ± 3.0	149.2 ± 4.2	148.3 ± 2.0	150.1 ± 2.2	145.9 ± 3.4
Ca	mg/dl	13.1 ± 0.6	13.1 ± 0.6	12.7 ± 0.8	13.3 ± 0.4	12.7 ± 0.4
Cl	mEq/l	101.5 ± 2.3	100.7 ± 1.9	100.6 ± 1.4	100.3 ± 1.7	101.9 ± 3.1

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Each value represents mean ± S.D. for 10 rats.

Statistically significant from control (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

(12.2 ± 1.3 mEq/l)에 비해 중상용량군(10.6 ± 0.8 mEq/l)에서 감소하였으나 그 수치가 정상범위 내에 속하였다. Ca는 수컷의 경우 대조군(12.2 ± 1.1 mg/dl)에 비해 중하

용량군(13.1 ± 0.6 mg/dl)에서 유의적으로 관찰되었으나 다른 군과 암컷에서는 유의적인 변화를 나타내지 않았으며 그 수치가 정상범위 내에 속하였다(Tables 4, 5).

Table 6. Microscopic findings of Sprague-Dawley rats treated with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Sex	Organs	Diet composition (%)					Sex	Organs	Diet composition (%)				
		CON ^a	1.25	2.5	5	10			CON ^a	1.25	2.5	5	10
Male	Adrenal gland R.	0	0	0	0	0	Female	Adrenal gland R.	0	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0	0		L.	0	0	0	0	0
	Kidney R.	0	10 ^b	10 ^b	4 ^b 3 ^c 3 ^d	7 ^b 3 ^d		Kidney R.	0	6 ^b	10 ^b	3 ^d 7 ^b	3 ^c 7 ^b
	L.	0	10 ^b	10 ^b	4 ^b 3 ^c 3 ^d	7 ^b 3 ^d		L.	0	6 ^b	10 ^b	3 ^d 7 ^b	3 ^c 7 ^b
	Heart	0	0	0	0	0		Heart	0	0	0	0	0
	Liver	0	0	0	0	0		Liver	0	0	0	0	0
	Lung	0	0	0	0	0		Lung	0	0	0	0	0
	Spleen	0	0	0	0	0		Spleen	0	0	0	0	0
	Testis R.	0	0	0	0	0		Testis R.	0	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0	0		L.	0	0	0	0	0
	Stomach	0	0	0	0	0		Stomach	0	0	0	0	0
	Pancreas	0	0	0	0	0		Pancreas	0	0	0	0	0
	Thymus	0	0	0	0	0		Thymus	0	0	0	0	0

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

^bTubular cells abnormalities : atypical tubular cell change.

^cKidney : tubular destruction.

^dKidney : tubular edema.

Table 7. Absolute organ weight of Sprague-Dawley rats treated with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Sex	Organs	Diet composition (%)				
		CON	1.25	2.5	5	10
Male	Adrenal gland R.	0.019 ± 0.004	0.022 ± 0.010	0.032 ± 0.003	0.011 ± 0.003	0.029 ± 0.013
	L.	0.024 ± 0.007	0.022 ± 0.010	0.026 ± 0.00	0.011 ± 0.001	0.259 ± 0.500
	Kidney R.	1.586 ± 0.206	1.727 ± 0.222	1.737 ± 0.240	1.463 ± 0.075	1.422 ± 0.089
	L.	1.515 ± 0.279	1.712 ± 0.282	1.719 ± 0.224	1.436 ± 0.125	1.429 ± 0.093
	Heart	1.059 ± 0.094	1.590 ± 0.191	1.537 ± 0.395	1.277 ± 0.082	1.387 ± 0.092
	Liver	13.958 ± 1.874	16.108 ± 2.435	14.873 ± 1.714	12.357 ± 1.203	12.240 ± 1.570
	Lung	1.979 ± 0.407	2.094 ± 0.193	2.022 ± 0.308	1.749 ± 0.202	1.825 ± 0.247
	Spleen	0.838 ± 0.402	1.086 ± 0.354	0.801 ± 0.121	0.802 ± 0.254	0.831 ± 0.079
	Testis R.	1.712 ± 0.119	1.839 ± 0.112	1.413 ± 0.454	1.734 ± 0.161	1.833 ± 0.072
	L.	1.858 ± 0.424	1.848 ± 0.151	1.802 ± 0.120	1.738 ± 0.178	1.751 ± 0.163
	Stomach	2.363 ± 1.014	2.152 ± 0.619	2.099 ± 0.334	1.656 ± 0.181	2.174 ± 0.876
	Pancreas	0.945 ± 0.481	1.494 ± 0.503*	0.923 ± 0.305	1.301 ± 0.419*	0.804 ± 0.149
	Thymus	0.404 ± 0.149	0.431 ± 0.128	0.481 ± 0.095*	0.321 ± 0.093	0.410 ± 0.421
Female	Adrenal gland R.	0.027 ± 0.010	0.030 ± 0.013	0.030 ± 0.008	0.024 ± 0.010	0.036 ± 0.006
	L.	0.021 ± 0.002	0.032 ± 0.015	0.026 ± 0.013	0.022 ± 0.016	0.02 ± 0.016
	Kidney R.	0.942 ± 0.026	0.969 ± 0.065	0.985 ± 0.081	0.715 ± 0.435	0.988 ± 0.037
	L.	0.930 ± 0.039	0.793 ± 0.415	1.008 ± 0.115	0.996 ± 0.086	1.036 ± 0.084
	Heart	0.937 ± 0.056	0.936 ± 0.051	0.986 ± 0.056	0.889 ± 0.086	0.853 ± 0.026**
	Liver	8.005 ± 0.618	8.414 ± 0.540	8.393 ± 1.441	7.849 ± 1.165	7.394 ± 0.515
	Lung	1.459 ± 0.170	1.504 ± 0.205	1.693 ± 0.216	1.556 ± 0.188	1.222 ± 0.671
	Spleen	0.688 ± 0.117	0.645 ± 0.046	0.080 ± 0.029	0.078 ± 0.020	0.084 ± 0.044
	Ovary R.	0.068 ± 0.016	0.072 ± 0.019*	0.172 ± 0.195	0.080 ± 0.029*	0.072 ± 0.039
	L	0.068 ± 0.016	0.072 ± 0.019	0.172 ± 0.195	0.078 ± 0.034	0.072 ± 0.039
	Stomach	1.721 ± 0.210	1.506 ± 1.249	1.564 ± 0.255	0.955 ± 0.542	1.390 ± 0.125*
	Pancreas	0.854 ± 0.358	0.603 ± 0.276	0.891 ± 0.197	0.769 ± 0.366	0.937 ± 0.361
	Thymus	0.406 ± 0.402	0.239 ± 0.062	0.303 ± 0.092	0.231 ± 0.070	0.255 ± 0.073

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Each value represents mean ± S.D.

Statistically significant from control (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

육안적 소견 및 장기증량

시험물질을 90일간 투여 후 관찰한 육안적 해부소견에서는 모든 투여용량에서 신장, 폐, 심장, 흉선 및 간에서 시험물질 투여로 인한 이상 증상은 관찰되지 않았다. 그러나 수컷 2예에서 대조군에 비하여 비장 종대가 관찰되었으나, 비장의 비대화가 용량 의존적이지 못하여 시험물질 투여에 의한 소견으로는 인정되지 않았다. 기타 다른 장기에서는 대조군과 약간의 차이는 있었으나 모두 정상적인 범위 내에 속하였다(Tables 7, 8).

전반적으로 전암병변과 같은 이상증세는 발견되지 않았다. 특히 간(liver)이나 신장(kidney)의 경우는 일반사료를 급여한 대조군에 비해서 선홍색이 뚜렷하여 양호함을 나타내었다.

노검사

각 군별 노 육안적인 임상검사를 한 후에 나타났던 결과, pH는 보통 6.5~7.5 사이의 약산성에서 약염기 정도로 나타났고, 나머지 세부적으로 뇨중 leucocyte, nitrite, ketone, urobilinogen, bilirubin은 정상수치로 나타났으

며 뇨중의 잠혈(blood)도 나타나지 않았고 hemoglobin 수치도 정상적이었다(Table 9).

조직병리

병리조직소견에서는 모든 장기에서 특별한 이상은 관찰되지 않았으나 신장의 경우, 시험물질 투여군에서 암수 모두 용량 의존적으로 비정상적인 세포의 출현이 보이며 특히 웅성 쥐 5% tubular destruction, 10% 매미눈꽃동충하초 첨가 투여군에서 tubular edema의 증가가 일부 관찰되었다(Tables 6, 10, 11).

고 찰

*Paecilomyces sinclairii*는 야생에서 매미목(Homoptera) 매미과(Cicadidae) 곤충의 유충에서 발생되어 이 균을 현미배지에서 대량 배양하여 누에에 접종 감염시켜 대량생산에 성공한 매미눈꽃동충하초로서 야생의 동충하초와는 곤충의 기주면에서 구별될 수 있다. 본 동충하초에 대한 랫드의 급성경구독성에서 LD₅₀에서 5 g/kg 이상으로 상회

Table 8. Relative organ weight of Sprague-Dawley rats treated with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Sex	Organs	Diet composition (%)				
		CON	1.25	2.5	5	10
Male	Adrenal gland R.	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.003	0.005 ± 0.003	0.003 ± 0.003	0.003 ± 0.004
	L.	0.003 ± 0.003	0.003 ± 0.002	0.001 ± 0.002	0.002 ± 0.001	0.045 ± 0.098
	Kidney R.	0.334 ± 0.055	0.354 ± 0.049	0.393 ± 0.038	0.354 ± 0.020	0.263 ± 0.152
	L.	0.324 ± 0.077	0.351 ± 0.061	0.388 ± 0.035	0.350 ± 0.016	0.339 ± 0.034
	Heart	0.187 ± 0.175	0.265 ± 0.151	0.030 ± 0.024	0.312 ± 0.011	0.328 ± 0.028
	Liver	3.083 ± 0.655	3.289 ± 0.532	3.389 ± 0.296	2.921 ± 0.198	2.941 ± 0.374
	Lung	0.348 ± 0.229	0.433 ± 0.025	0.373 ± 0.217	0.322 ± 0.187	0.420 ± 0.065
	Spleen	0.191 ± 0.108	0.233 ± 0.091	0.185 ± 0.012	0.202 ± 0.053	0.197 ± 0.022
	Testis R.	0.306 ± 0.176	0.378 ± 0.030	0.293 ± 0.099	0.430 ± 0.021	0.436 ± 0.036
	L.	0.332 ± 0.202	0.378 ± 0.043	0.394 ± 0.029	0.428 ± 0.049	0.404 ± 0.020
	Stomach	0.363 ± 0.245	0.439 ± 0.014	0.455 ± 0.088	0.322 ± 0.182	0.332 ± 0.197
	Pancreas	0.137 ± 0.110	0.333 ± 0.10*	0.156 ± 0.107	0.336 ± 0.094*	0.287 ± 0.159
	Thymus	0.058 ± 0.036	0.052 ± 0.051	0.113 ± 0.013*	0.073 ± 0.024	0.063 ± 0.111
	Female	Adrenal gland R.	0.010 ± 0.003	0.011 ± 0.005	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.003
L.		0.008 ± 0.001	0.009 ± 0.009	0.008 ± 0.004	0.005 ± 0.008	0.006 ± 0.007
Kidney R.		0.350 ± 0.020	0.362 ± 0.038	0.359 ± 0.038	0.308 ± 0.087	0.396 ± 0.014
L.		0.345 ± 0.013	0.374 ± 0.021	0.364 ± 0.023	0.375 ± 0.059	0.407 ± 0.024
Heart		0.347 ± 0.018	0.336 ± 0.015	0.361 ± 0.035	0.344 ± 0.040	0.345 ± 0.010
Liver		2.969 ± 0.149	3.138 ± 0.176	3.022 ± 0.452	2.917 ± 0.678	2.954 ± 0.195
Lung		0.544 ± 0.082	0.554 ± 0.092	0.452 ± 0.302	0.570 ± 0.048	0.448 ± 0.293
Spleen		0.254 ± 0.030	0.247 ± 0.032	0.170 ± 0.117	0.229 ± 0.043	0.225 ± 0.025
Ovary R.		0.023 ± 0.391	0.035 ± 0.239*	0.022 ± 0.018	0.030 ± 0.797*	0.028 ± 0.016
L.		0.025 ± 0.483	0.031 ± 0.779	0.023 ± 1.843	0.009 ± 0.000	0.023 ± 0.868
Stomach		0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.005 ± 0.001
Pancreas		0.254 ± 0.185	0.176 ± 0.104	0.332 ± 0.087	0.221 ± 0.097	0.401 ± 0.157
Thymus		0.150 ± 0.148	0.089 ± 0.091	0.097 ± 0.021	0.079 ± 0.025	0.110 ± 0.030

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Each value represents mean ± S.D for 10 rats.

Statistically significant from control (**P*<0.05, ***P*<0.01).

Table 9. Urinalysis of Sprague-Dawley rats treated with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Sex		Male					Female				
Composition (%)		CON ^a	1.25	2.5	5	10	CON	1.25	2.5	5	10
No. of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Specific gravity	1.000	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
	1.005	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0
	1.010	4	8	8	4	2	2	6	2	2	2
	1.015	2	2	0	2	4	2	0	4	2	4
	1.020	2	0	2	2	0	2	2	0	4	0
pH	1.025	0	0	0	0	2	4	0	4	0	4
	6.0	6	0	0	2	4	2	2	0	2	0
	6.5	2	2	2	0	4	4	2	8	2	6
	7.0	2	4	4	4	2	0	6	0	4	2
	7.5	0	4	2	4	0	4	0	0	2	2
Leucocyte	8.0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	10~25 mg/dl	0	0	0	2	0	2	2	2	0	0
	75	8	6	6	6	6	8	8	8	6	6
Nitrite	500	2	4	4	2	4	0	0	0	4	4
	-	4	8	6	2	6	6	4	0	4	4
Protein	+	6	2	4	8	4	4	6	10	6	6
	25 mg/dl	8	8	6	8	8	8	8	8	10	10
Glucose	50	2	2	4	2	2	2	2	2	0	0
	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ketone	50 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	4	8	6	10	6	6	10	8	8	8
Uro-bilinogen	5 mg/dl	6	2	4	0	4	4	0	2	2	2
	10 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Normal	10	10	10	10	10	8	10	10	10	10
Bilirubin	1 mg/dl	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	4 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	10	10	10	10	10	10	8	10	10	10
Blood	1 mg/dl	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	5 mg/dl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	8	10	10	8	10	10	10	10	10	10
Hemoglobin	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	-	6	8	8	8	8	10	8	6	8	10
	1+	2	2	2	2	0	0	2	2	2	0
	2+	2	0	0	0	2	0	0	2	0	0

^aCON : Treated with treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

할 것으로 보고된 바 있다(Kim *et al.*, 1998). 또한, 비글 개에 대해서는 LD₅₀에서 10 g/kg 이상으로 보고 되어 (Ahn *et al.*, 2003), 자유급식으로 10%을 배합사료에 혼합시 8 g/kg/day(일일섭취량)이 동물실험결과 산출되었으며 이 양을 최대용량으로 하여 시험물질인 매미눈꽃동충하초를 SD계 랫드에 각 1.25%, 2.5%, 5%, 10% 비율로 사료에 혼합하여 자유급식으로 90일간 경구투여 시험하였다.

시험물질투여에 따른 외견상의 임상소견 및 사망 예는 발견되지 않았으며 또한 사료섭취량에 있어서도 대조군과 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다. 동충하초를 투여한 실험대조군에 대한 육안적인 특징으로는 대조군에 비

하여 실험군의 전반적인 털 색깔은 윤기가 있어서 건강해 보였고 이와 같은 특징들은 특히 암컷 랫드에서 두드러졌다. 체중변화에 있어서는 암컷의 경우 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으나 웅성의 경우 저용량 투여군에서 정상적인 체중의 증가를 나타내다가 고용량 투여군에서 대조군에 비해 체중증가율이 둔화된 차이를 나타내었다. 대조군과 동충하초 실험군의 체지방의 경우에는 대조군의 경우보다 동충하초 배합농도가 높은 실험군의 경우에 확연하게 줄어드는 것을 육안적으로 볼 수 있었는데 이런 경우에도 암컷에서 차이가 나게 보였다.

혈액학적조건에서 암컷의 경우 헤모글로빈 수치가 대조군에 비해 높게 나타났으나, 용량 의존적이지 않아 시험

Table 10. Histopathological findings in Sprague-Dawley male rats with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Diet Composition (%)	CON ^a				1.25				2.5				5				10			
No. of animals	10				10				10				10				10			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Kidney																				
Chronic nephritis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Pyelonephritis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Calcification in renal	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Tubuli pyelitis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																				
Vasculitis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung																				
Pneumonia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Foamy cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Spleen																				
Hemosiderosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Extramedullary hematopoiesis	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0
Testis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Stomach	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Pancreas	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thymus																				
Agonal hemorrhage	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lymphocytic necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

-: Normal, +: Slight, ++: Moderate, +++: Severe.

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

Table 11. Histopathological findings in Sprague-Dawley female rats treated with *Paecilomyces sinclairii* with for 13 weeks

Diet Composition (%)	CON ^a				1.25				2.5				5				10			
No. of animals	10				10				10				10				10			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Kidney																				
Chronic nephritis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Pyelonephritis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Calcification in renal	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Tubuli pyelitis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																				
Vasculitis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung																				
Pneumonia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Foamy cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Spleen																				
Hemosiderosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Extramedullary hematopoiesis	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0
Testis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Stomach	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Pancreas	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thymus																				
Agonal hemorrhage	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lymphocytic necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

-: Normal, +: Slight, ++: Moderate, +++: Severe.

^aCON : Treated with Rat and Mouse 18% 5L79 (PMI Nutrition international, MO, USA).

물질 투여로 인한 유의성 있는 결과로 인정되지 않았다. 혈액생화학적 소견에서도 대조군과 시험물질 투여군 간의 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다.

부검 후의 각 장기에서 보여지는 특징은 전반적으로 전 암변과 같은 이상증세는 발견되지 않았다. 특히 간 (liver)이나 신장(kidney)의 경우는 일반사료를 급여한 대

조균에 비해서 색깔자체부터 선홍색 빛깔이 뚜렷하여 양호하였다. 장기무게의 변화에서는 시험물질 투여군에서 비장의 비대화가 있었으나, 용량 의존적이지 않았다. 다만 조직병리학적 검사에서 현미경적으로 보면 신장 세포의 변형 및 부종이 투여군에서 용량 의존적으로 관찰되었으나 신장에 별다른 이상이 나타나지 않은 혈청생화학 검사 결과와는 일치하지 않았다. 3개월을 연장하여 6개월 같은 방법으로 투여하였을 때도 조직병리학적 검사에서 같은 신장 세포의 변형 결과를 얻었으나 3개월 반복 투여한 쥐를 정상사료를 급식하여 1년간 관찰한 결과 특별한 이상이 없었다. 일반적으로 다른 상용 동충하초가 성인(60 kg 기준)당 1일 10 g 복용을 기준(0.167 g/kg)으로 할 때 본 매미눈꽃동충하초의 3개월 반복독성시험에서 실제 사용량의 6배인 과량의 3개월 반복되는 용량(1 g/kg)에서도 신장세포의 변형만 초래하였으며, 동량에서 체중이 적은 암컷의 경우 그 정도가 약화되어 정상인 경우가 40% 관찰되었다. 이와 같은 신세뇨관 세포의 변형은 과량 반복 투여로 인한 아급성 독성시험시 유발될 수 있는 자연발생 병변으로 사료된다.

본 실험결과 시험물질인 매미눈꽃동충하초를 구강으로 90일간 투여할 때 다소의 항목들에서 변화가 있었으나, 본 제제는 랫드에 대한 3개월간 반복 독성시험에서 임상적으로 유의한 독성효과를 조사한 결과 랫트에서 무독성량(무해용량)은 1.25%(1 g/kg) 이하로 판단되었다.

요 약

본 연구에서 실시한 매미눈꽃동충하초의 랫드에 대한 아급성독성 예비시험 결과를 요약하면 다음과 같다. 시험 방법은 시험물질인 매미눈꽃동충하초를 SD계 랫드에 일 반사료에 1.25%, 2.5%, 5.0%, 10.0% 비율로 섞어 13 주간 자유급식을 실시하였다. 임상적인 증상에서는 유의 성 있는 증상이 나타나지 않았으며, 체중 변화의 경우 수컷 저용량군에서 오히려 체중이 증가하였으나, 고용량투 여군에서 대조군에 비해 다소 완만한 체중 증가율을 나타 내었다. 13주간의 투여기간 중 시험물질에 의해 사망한 예는 없었다. 혈액학적 및 혈청생화학적 검사소견에서도 시험물질 투여에 의해 유의할만한 이상을 나타내지 않았 다. 각 장기의 육안적 부검소견의 경우 암수의 모든 시험 군에서 육안적 이상의 부검소견은 관찰되지 않았다. 장기 중량의 변화에서는 모든 시험물질 투여군에서 비장의 비 대가 있었으나 용량의존적이지 않았으며, 시험물질에 따른 유의성 있는 증가는 관찰되지 않았다.

이상과 같이 매미눈꽃동충하초의 SD계 랫드에 대한 아 급성독성 시험에서 일반증상, 체중변화, 혈액학 및 혈청생

화학 검사 및 부검소견 등에서 뚜렷한 독성이 관찰되지 않았다.

참고문헌

- Ahn, M.Y., Kang, S.C., Jung, N.J., Koo, H.J., Kwack, S.J., Yoo, E.J., Jung, J.A., Ko, J.K., Ryu, K.S., Jee, S.D., Lee, Y.W. and Lee, B.M. (2003): Acute oral toxicity of *Paecilomyces sinclairii* in Beagle Dogs. *J. Toxicol. Pub. Health*, **19**, 241-245.
- Ahn, M.Y., Ryu, K.S., Jee, S.D., Kim, I., Kim, J.W., Kim, Y.S., Kim, H.S., Kim, I.S., Kang, S.C., Koo, H.J., Park, Y.A., Choi, S.M., Kwack, S.J., Yoo, S.D. and Lee, B.M. (2004): Genotoxicity evaluation of *Isaria sinclairii* extract. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, **67**, 2037-2044.
- Furuya, T., Hirofani, M. and Matsuzawa, M. (1983): N6-(2-hydroxyethyl) adenosine, a biologically active compound from cultured mycelia of *Cordyceps* and *Isaria* species. *Phytochemistry*, **22**, 2333-2640.
- Kobayashi, Y. and Shimizu, D. (1983): Iconography of vegetable wasps and plant warms. *Hoikusha Pub. Co. Ltd.*, Osaka. p.280.
- Kiho, T., Hui, J., Yamane, A. and Ukai, S. (1993): Polysaccharides in fungi. XXXII. Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharide from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1291-1293.
- Kiho, T., Yamane, A., Hui, J. and Ukai, S. (1996): Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 294-296.
- Kim, W.H. (1998): Acute oral toxicity in *P. sinclairii* in rats, The report of Toxicology Research Center, KRICT (Test No.: G98119).
- Kuo, Y.C., Lin, C.Y., Tsai, W.J., Wu, C.L., Chen, C.F. and Shiao, M.S. (1994): Growth inhibitors against tumor cells in *Cordyceps sinensis* other than cordycepin and polysaccharides. *Cancer Invest.*, **12**, 611-615.
- Kuo, Y.C., Tsai, W.J., Shiao, M.S., Chen, C.F. and Lin, C.Y. (1996): *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent. *Am. J. Chin. Med.*, **24**, 111-125.
- Liu, X.Y., Wu, C.Z. and Li, C.C. (1991): Antioxidation of *Paecilomyces sinensis* (S. pnov.). *Chin. J. Trad. Med.*, **4**, 289-303.
- Kim, H.S., Kim, K.B., Lee, S.K., Kwack, S.J., Ahn, M.Y., Choi, B.C. and Lee, B.M. (1996): Subacute oral toxicity of KDRD-002 in rats. *Korean J. Toxicol.*, **12**, 323-330.
- Kim, H.S., Kwack, S.J., Chun, S.A., Han, H.S., Park, H.S., Ahn, M.Y., Bae, K.H. and Lee, B.M. (1996): Subacute oral toxicity of DWP-311 in Sprague-Dawley rats. *J. Appl. Pharmacol.*, **6**, 328-366.
- Shim, J.Y., Lee, Y.S., Lim, S.S., Shin, K.H., Hyun, J.E., Kim, S.Y. and Lee, E.B. (2000): Pharmacological activities of *Paecilomyces japonica*, a new type *Cordyceps* sp. *Kor. J. Pharmacogn.*, **31**, 163-167.
- Shim, S.M., Lee, K.R., Im, K.H., Lee, U.Y., Lee, M.W. and Lee, T.S. (2003): The characteristics of cultural conditions for the mycelial growth and fruiting body formation of *Paecilomyces sinclairii*. *Kor. J. Mycol.*, **31**, 8-13.