

# 랫드에서 Compound K (CK)의 단회 및 반복투여독성 평가

변종신<sup>1</sup> · 박지현<sup>1</sup> · 최순진<sup>1</sup> · 지유근<sup>1</sup> · 최학주<sup>2</sup> · 김동희<sup>2</sup> · 황석연<sup>1\*</sup>

## Single- and Repeated-Dose Toxicities of Compound K (CK) in Rats

Byeon Jong Shin<sup>1</sup> · Park Ji Hyeon<sup>1</sup> · Choi Soon Jin<sup>1</sup> · Ji Yu Guen<sup>1</sup>  
Choi Hak Joo<sup>2</sup> · Kim Dong Hee<sup>2</sup> · Hwang Seock Yeon<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Biomedical Laboratory Science, DaeJeon University

<sup>1</sup>Traditional and Biomedical Research Center, DaeJeon University

Single- and repeated-dose toxicities of Compound K (CK) were evaluated according to Toxicity Test Guidelines of Korea Food and Drug Administration using Sprague-Dawley rats. For single-dose toxicity study, CK was dissolved in drinking water, orally administered and examined for 14 days. As results, CK up to a dose of 5,000 mg/kg, the limited dose, neither induced death, clinical signs and necropsy findings, nor affected body weight gain and organ weights, in which 10% lethal dose could not be estimated. Based on the results of single-dose toxicity test, CK was administered at doses of 500, 1,000 or 2,000 mg/kg for 28 days for the evaluation of repeated-dose toxicity. All doses including the limited dose (2,000 mg/kg) of CK did not cause any abnormalities of rats, including mortality, clinical signs, body weight gain, feed/water consumption, necropsy findings, organ weights, hematology, blood biochemistry. Rather, high doses (1,000 - 2,000 mg/kg) of CK reduced the serum levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), creatinine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH) and triglycerides, in addition to an increase in glucose, indicative of protective effects on hepatic and muscular injuries. Thus, both maximum tolerable dose (MTD) and no observed adverse effect level (NOAEL) were not determined. The results indicate that long-term intake of high-dose CK might not induce general adverse effects.

Key Words : Compound K (CK), single-dose toxicity, repeated-dose toxicity

### I. 서론

고도의 산업화 사회에서 천연물의 과학화를 통한 보다 효과적인 신약의 개발은 국가경쟁력 확

보에 중요한 요인이다. 이러한 인식에 따라 최근 다양한 천연물 유래 생약이 기존의 질병치료나 보약으로써의 한방처방에서 벗어나 각종 식품 감미료, 향료, 건강기능성 식품, 기능성 화장품, 천연 살충제 등의 원료로 다양하게 개발되고 있다<sup>1-3)</sup>.

\* 교신저자 : 황석연 대전대학교 자연과학대학 임상병리학과  
E-mail : syhwang@dju.kr  
투고일 : 2013년 7월24일 수정일 : 2013년 8월 2일  
게재일 : 2013년 8월 5일

천연물로부터의 새로운 기능성 물질의 탐색은 기능성식품 및 기능성화장품의 유효성 및 안전성

평가기준과 허가절차에 대한 식품의약품안전청의 고시가 제정되면서 가속화되고 있다. 이 고시에서는 개별인증형 기능성식품군을 ① 성장/발달/분화 조절 (골성장, 행동발달, 노화), ② 물질대사 조절 (비만, 성기능, 혈당, 골밀도, 시력개선, 전립선비대증, 골다공증), ③ 유해물질로부터의 보호 (숙취, 니코틴, 자외선/방사선, 의약품, 농약, 항산화, 안구건조증), ④ 심혈관계 기능 유지 (고지혈증/동맥경화, 혈압, 혈전[혈행]), ⑤ 소화관기능 조절 (위궤양, 변비, 장기능), ⑥ 행동/심리 조절 (수면, 스트레스, 집중력/기억력), ⑦ 면역기능 조절 (면역증진), ⑧ 치아/구강 건강 (치아미백), ⑨ 피부 미용 (미백, 화장/장상, 주름), ⑩ 종양 억제 (세포고사, 전이, 면역증강) 등 10가지 건강기능성 분류체제로 규정하고 있다<sup>4)</sup>.

혈관계 질환 중 가장 대표적인 동맥경화의 가장 대표적인 원인중의 하나는 서구식 식생활의 변화로 저밀도지단백의 증가 즉, 고지방이나 고콜레스테롤 식이 등으로부터 유래된 LDLs로 전환되어 혈관세포에서 발생하는 활성산소종에 산화되어 산화 저밀도지단백에 의해 유도된 대식세포는 산화 저밀도지단백을 탐식하여 foam cell의 형태를 띠며, 다량의 생산, 배출함으로 내피세포를 손상시키고 추가적인 단핵구와 T-림프구의 침윤의 증가, foam-cell 형성, 세포독성, Vascular 기능저하 등의 증가로 지방반과 atheromatous plaques가 형성된다. 심혈관계 질환의 가장 대표적인 동맥경화는 심근경색과 같은 허혈성 심장질환과 뇌졸중 같은 심각한 질병을 야기 한다. 성인병으로 알려진 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등에 흔히 동반될 뿐 아니라 신장질환이나 염증성 질환 등과도 관련이 있다. 동맥경화성 혈관 병변의 치료 목적으로 풍선도자 확장술이나 스텐트 삽입술과 같은 내과적 혈관확장술이 이용되고 있으나, 시술 후 약 30-40%는 혈관재협착증이 여전히 문제로 남아있다. 이러한 혈관재협착증은 혈관평활근 세포의 증식, 이동 그리고 세포외 기질 (extracellular matrix)의 분비 등에 기인한다고 알려져 있으며<sup>5-9)</sup>, 세계적으로 건강과 보건에 대해 부정적인 영향을 미치고 있는 것

으로 인식되고 있다. 북부 아메리카와 유럽에서는 20년 전에 비해 성인 인구의 비만이 2배 가까운 수치로 증가 하였으며<sup>10)</sup>, 우리나라 같이 산업화된 나라에서 국민 보건에 많은 문제가 되고 있다<sup>11)</sup>. 뿐만 아니라 외모에 대한 관심이 커지고 있는 현대 사회에서 혈행개선은 심혈관계의 질환 등 여러 가지 다양한 문제점을 나타내고 있다<sup>12,13)</sup>.

한국 인삼은 예로부터 자양강장, 진정작용, 혈당 및 혈압조절 등의 고기능성 효과가 있는 것으로 잘 알려져 왔으며, 이러한 인삼의 효능에 전 세계가 주목하면서 인삼의 소비도 매년 급속도로 증가하고 있다. 중국과 캐나다가 인삼의 생산량을 크게 늘리면서 세계 인삼 시장의 75%를 차지하고 있으며 재배지도 점차 증가하고 있다. 특히 호주와 뉴질랜드는 우리나라 인삼의 종자를 가져다 대규모 재배를 추진 중에 있으며 프랑스는 1994년부터 인삼을 국가 전략 산업으로 육성하는 등 세계는 인삼 전성이라 해도 과언이 아니다. 또한 인삼의 생산량 증가와 더불어 가공 및 효능의 증대에 대한 관심도 높아지고 있다<sup>14)</sup>.

최근에는 인삼의 사포닌이 위장 내 미생물에 의해 고기능성 생리활성물질인 Compound K로 변환되고 체내에 흡수되어 기능성을 발휘하는 것으로 연구되었다. Compound K는 인삼의 주요 사포닌인 Rb1, Rb2, Rd 등이 장내 미생물에 의해 전환되어 흡수되는데 장내 미생물이 없거나 적은 사람은 Compound K가 생산이 되지 않아 인삼의 효과를 얻을 수 없다. 따라서 미생물을 이용한 바이오전환 기술을 통해 Compound K를 생산하여 인삼의 효과를 높이고 새로운 기능성을 찾고자 하는 연구들이 활발하게 진행되고 있으며, 발효를 통한 인삼의 소재 다양화에 관심이 높아지고 있다<sup>15)</sup>. 현재 세계적으로 기능성 식품 등의 시장과 기능성 소재에 대한 시장이 급속도로 성장하고 있는 상황에서 인삼을 이용한 다양한 제품들의 시장도 급속도로 성장하고 있다. 따라서 발효 인삼을 통한 기능성 소재의 개발은 세계적으로 효능을 인정받고 있는 한국 인삼의 가치를 높이는데 꼭 필요하다고 생각된다.

한편 천연물의 안전성에 대한 연구는 단지 오랫동안 한방과 민간처방으로 쓰여 왔다는 사실만으로 충분히 검토되고 있지 않다. 최근에는 인체에 대한 안전성 문제가 무엇보다 중요시되고 있어 안전성이 확보되지 않은 기능성 소재는 아무리 효능이 탁월하다 해도 그 이용가치를 인정받지 못하고 있다. 따라서 현대화, 표준화된 최신의 평가법을 이용하여 기존의 한방처방은 물론 천연물로부터 추출 및 정제된 유효성분의 독성 및 부작용을 정확히 평가하는 일은 매우 중요하다. 이에 식품의약품안전청에서는 개별인증형 기능성 식품 소재에 대해서도 설치류를 이용한 단회 및 반복투여독성 및 유전독성시험 자료를 요구하고 있다<sup>4)</sup>.

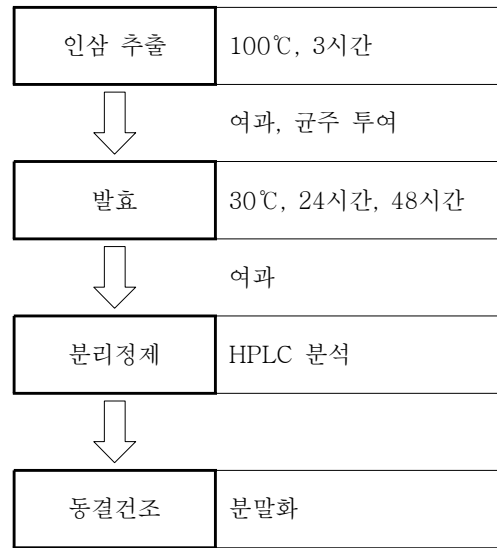
이에 따라 본 연구에서는 임상에서 혈행개선 등에 효과가 뛰어난 것으로 확인된 Compound K (CK)를 고용량으로 단회 또는 장기간 반복투여할 때 나타날 수 있는 전신독성을 식품의약품안전청 「의약품등의 독성시험기준」(고시 제 2009-61호, 2009)의 [단회투여독성시험] 및 [반복투여독성시험]<sup>16)</sup>에 준하여 충북대학교 실험동물연구지원센터의 표준작업순서 (Standard Operation Procedures, SOP)에 따라 평가하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험재료

#### 1) 시험재료

Compound K 추출을 위해 인삼을 100℃에서 3시간 끓인 후 여과하여 냉각 후 발효 균주를 투여하여 30℃에서 24시간 동안 진탕 배양하였다. 배양한 액은 여과하여 균주를 제외시킨 후 칼럼을 이용하여 분리정제하여 고순도의 compound K를 얻어 HPLC를 통해 확인하고 동결건조하여 분말화 하였다.



### 2) 실험동물

5주령의 암수 Sprague-Dawley (SD) 랫드를 대한바이오링크 (충남, 음성)로부터 공급받아 1주일간의 실험실 순화과정을 거친 후 6주령 (수컷 185 - 210 g, 암컷 162 - 175 g)을 시험에 사용하였다. 동물은 랫드용 케이지 (260 x 420 x 180 cm)에 3 - 4마리씩 수용하였다. 실험동물의 사육환경은 온도 23 ± 2℃, 상대습도 55 ± 10%, 환기횟수 12 회/hr, 조명주기 12시간 (07:00 - 19:00), 조도 150 - 300 lux로 조절되었다. 실험동물용 pellet형 고형사료 Purina Rat Chow<sup>®</sup> (다물사이언스(주), 대전 유성)와 멸균정제수를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

본 연구에서의 모든 동물실험은 충북대학교 실험동물연구지원센터 동물실험윤리위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인 하에 동 센터의 표준작업순서 (Standard Operation Procedures, SOP) 및 1989년 미국독성학회 (Society of Toxicology, SOT)에서 채택한 "Guide Principles in the Use of Animals in Toxicology"에 따라 수행되었다.

### 2. 실험방법

#### 1) 단회 및 반복투여독성 평가

암컷과 수컷 랫드를 24시간 절식시킨 후 CK를 평균정제수에 적정 투여액량으로 녹여 1,000 (10 ml/kg), 2,000 mg/kg (10 ml/kg) 또는 5,000 mg/kg (15 ml/kg)의 용량으로 단회 경구투여 하여 2주간 관찰한 결과 특이적인 독성증상 및 병변이 관찰되지 않았으며, 따라서 4주간의 반복독성시험을 실시하였다. 시험물질인 CK를 평균정제수에 적정 투여액량 (10 ml/kg)으로 녹여 암컷과 수컷 랫드에 500, 1,000 또는 2,000 mg/kg으로 28일간 11:00 - 14:00에 경구투여 하였고, 마지막 투여 후 절식시킨 다음 29일째에 부검하였다.

## 2) 일반증상 및 사망률 관찰

시험기간 중 매일 Functional Observational Battery (FOB) test에 기초하여 자율신경계 기능, home cage & open field behaviors, 자극에 대한 반응성, 각성도 및 경계성, 자세 및 보행 이상 등에 관한 일반증상을 관찰하였다. 또 모든 동물에 대하여 매일 폐사나 빈사상태를 확인하였다. 시험 중 폐사동물이 발견되었을 때는 즉시 부검하는 것을 원칙으로 하였다.

## 3) 체중, 사료 및 음수 섭취량 측정

투여개시 당일 및 익일을 포함하여 3일 간격으로 체중을 기록하였다. 체중은 매번 일정한 시간에 시험물질 투여 전 측정하였으며, 측정된 체중으로부터 산출된 시험물질의 투여량은 다음번 체중측정 전 투여까지 유지하였다. 시험물질 투여 전 및 투여 후 7일 간격으로 사료 및 음수 섭취량을 측정하였다. 섭취량 측정을 위해서는 측정 전날 케이지 당 일정량의 사료와 물을 급여하고 다음날 잔량을 측정하여 소비량을 확인한 후, 케이지 당 동물의 마리수로 나누어 동물 개체 당 섭취량을 산출하였다.

## 4) 혈액학 및 혈액생화학적 검사

부검 시에 혈액을 EDTA가 함유된 bottle에 채취하여 혈액자동 측정기 (SE-2100, Sysmax Co. LTD, Japan)로 white blood cells (WBC),

differential counts (neutrophils, eosinophils, basophils, lymphocytes 및 monocytes의 비율), red blood cells (RBC), hematocrit, hemoglobin (Hb), RBC indices (mean corpuscular volume [MCV], mean corpuscular hemoglobin [MCH] 및 mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC]), 혈소판 수 (platelets)를 각각 측정하였다. 한편 혈액생화학적 검사에 대해서는 부검 시에 채취한 혈액을 30분간 실온에서 응고시킨 후 원심 분리하여 얻은 혈액에 대하여 생화학자동분석기 (Hitachi-747, Hitachi Medical Co, LTD, Japan)를 이용하여 alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (T-bilirubin), total proteins (T-proteins), albumin, glucose, uric acid, cholesterol, triglycerides, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), calcium 및 inorganic phosphorus를 각각 측정하였다.

## 5) 장기중량 측정 및 병리학적 검사

28일간의 CK 투여 후 24시간 동안 절식시키고 다음날 부검하여, 주요 장기에 대한 육안 검사를 실시하였다. 부검 시 육안검사에서 이상이 발견되는 장기에 대하여 조직병리학적 검사를 실시하였다. 부검 시 개체별로 간, 콩팥, 비장, 가슴샘, 심장, 허파, 악하샘, 부신, 갑상샘, 뇌하수체, 뇌, 고환, 부고환, 자궁 및 난소의 중량을 측정하고, 부검 전 절식체중에 대한 상대중량비 (%)를 산출하였다.

## 6) 최대내성용량 및 무관찰부작용량 결정

시험결과 얻어진 모든 독성학적 결과를 바탕으로 MTD (maximum tolerable dose)와 NOAEL (no observed adverse effect level)을 추정하여 CK의 안전성 정도를 제시하였다.

## 7) 통계처리

모든 측정값은 평균 ± 표준편차로 나타내었다.

체중, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량에 대한 통계는 평균간 비교로 ANOVA 분석한 후 유의성이 관찰되면 Dunnett's multiple-range test를 통하여  $p < 0.05$ 의 수준에서 군 간의 유의성을 검정하였고, 음수·사료섭취량에 대한 통계는 독립 K-표본 비모수검정 Kruskal-Wallis test를 통하여  $p < 0.05$ 의 수준에서 군 간의 유의성을 검정하였다.

### III. 결과 및 고찰

#### 1. 단회투여독성

홍삼발효물을 통해서 얻은 Compound K (CK) (1,000, 2,000 또는 5,000 mg/kg)를 단회 경구 투여한 후 14일간의 관찰기간 동안 모든 암수 랫드에서 시험물질 투여로 인한 일반증상은 관찰되지 않았으며, 사망동물 또한 발생하지 않았다.

CK를 단회투여한 후 14일간의 체중변화에 있어서 암수 모든 동물에서 군간 유의적인 차이가 관찰되지 않았으며, 투여 전날 절식으로 인한 체중감소를 제외하면 시험물질 투여에 의한 특이적인 체중변화가 관찰되지 않았다. 사료 섭취량의 측정에서 암수 모두에서 군간 유의적인 차이가 관찰되지 않았고, 투여 전날 절식에 의해 투여 첫날 사료섭취량이 증가한 것을 제외하면 시험물질 투여에 의한 영향은 없었던 것으로 보여진다. 음수 섭취량의 측정에서도 암수 모두에서 전반적으로 CK 5,000 mg/kg 투여군에서 높게 섭취하는 것으로 관찰되었으나 군간 유의적인 차이는 관찰되지 않았고, 시험물질 및 정제수 투여에 의해 투여 당일 날 섭취량이 낮아진 것을 제외하면 시험물질 투여에 의한 영향은 없었던 것으로 판단된다 (data not shown).

CK 투여 14일 후의 부검결과 대조군 및 시험군의 모든 동물에서 신체 전 장기의 이상소견이 관찰되지 않았다. 따라서 필요시 조직병리학적 검사는 생략하였다. 부검시에 해독, 배설, 면역, 내분비, 순환, 호흡 및 생식 관련 주요 장기를 적출하여 중량을 측정한 결과, 모든 용량의 CK 투

여 수컷에서 대조군에 비해 유의성 있는 차이나 용량의존성 변화가 관찰되지 않았다. 또한 암컷에서도 장기중량에 아무런 변화를 초래하지 않음으로써 CK가 신체의 주요 장기에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다 (data not shown).

CK의 단회투여독성 평가결과 투여 한계용량인 5,000 mg/kg까지 사망동물은 물론 일반 증상, 체중변화, 부검 및 육안소견, 그리고 장기중량에 있어 어떠한 이상소견도 발견되지 않음으로써 개략의 치사량을 산출할 수 없었다. 따라서 반복투여 독성 평가를 위한 용량을 정함에 있어서 한계용량인 2,000 mg/kg을 최고용량으로 하고 공비를 0.5로 하여 1,000 및 500 mg/kg의 3단계 용량을 설정하였다.

홍삼발효를 통해서 얻은 Compound K (CK)의 단회투여독성 평가결과 투여 한계용량인 5,000 mg/kg (5.0 g/kg, b.w)까지 사망동물은 물론 일반 증상, 체중변화, 부검 및 육안소견, 그리고 장기중량에 있어 어떠한 이상소견도 발견되지 않음으로써 개략의 치사량을 산출할 수 없었다. 따라서 반복투여독성 평가를 위한 용량을 정함에 있어서 한계용량인 2,000 mg/kg을 최고용량으로 하고 공비를 0.5로 하여 1,000 및 500 mg/kg의 3단계 용량을 설정하였다.

#### 2. 반복투여 독성

CK를 28일간 경구 투여하는 동안 모든 암수 랫드에서 시험물질 투여로 인한 일반증상은 관찰되지 않았으며, 사망동물 또한 발생하지 않았다. CK를 28일간 투여하는 동안 수컷 랫드의 체중변화에 있어서 대조군과 시험물질 투여군 간에 유의한 차이는 발생하지 않았고 유사한 증가율을 보여 시험시작 전의 평균 185~200 g에서 종료 시에는 365~390 g에 이르렀으며 (Fig. 1), 암컷 랫드에 있어서도 모든 군의 동물이 시험시작 전의 평균 150~170 g에서 종료 시에는 235~250 g에 도달하였다 (Fig. 2). 암컷에서는 고용량군 (2,000 mg/kg)에서의 체중이 다른 군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

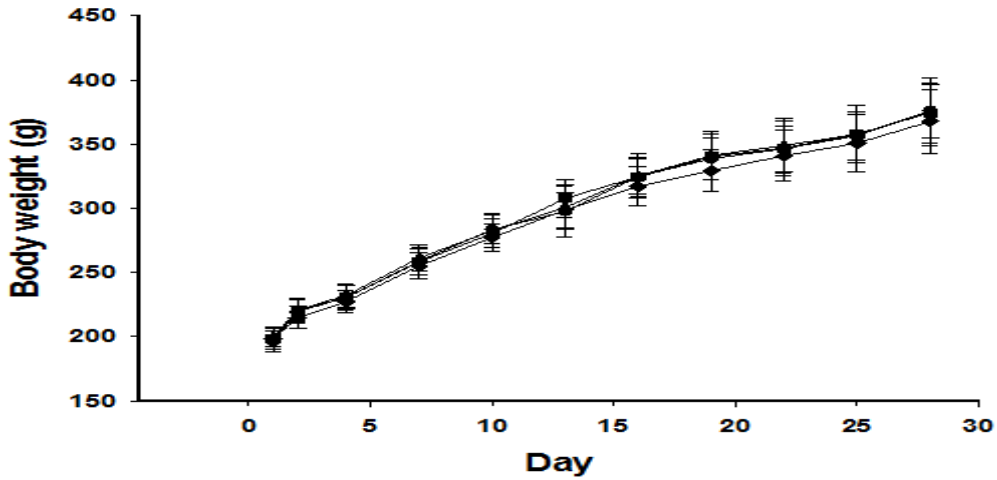


Fig. 1. Change in body weights of male rats treated with Compound K (CK) for 28 days. ● Vehicle; ■ 500 mg/kg CK; ▲ 1,000 mg/kg CK; ◆ 2,000 mg/kg CK.

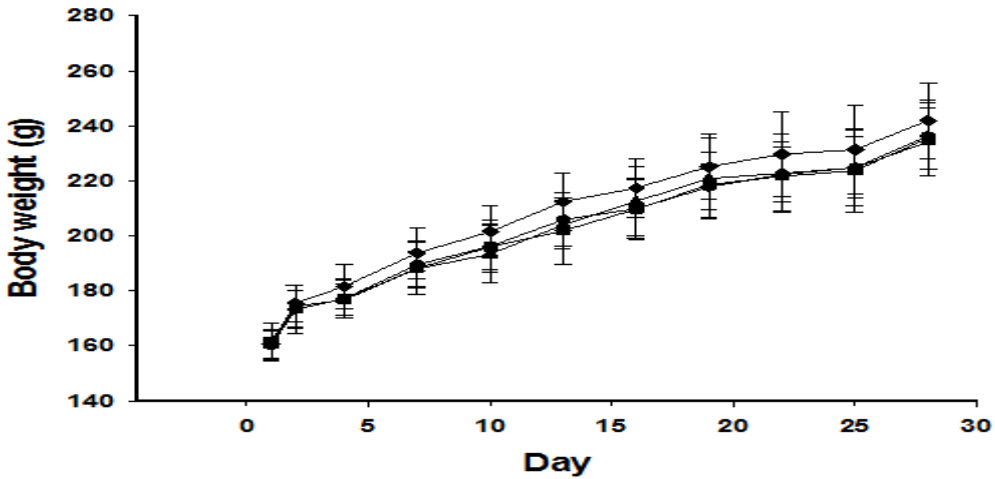


Fig. 2. Change in body weights of female rats treated with Compound K (CK) for 28 days. ●, Vehicle; ■, 500 mg/kg CK; ▲, 1,000 mg/kg CK; ◆, 2,000 mg/kg CK.

1일 사료섭취량에 있어서 암·수 모두에서 대조군과 CK 투여군 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 나타나지 않았으며 일정한 경향을 나타내고 있다. 수컷 랫드에서 시험초기 대조군을 포함한 모든 군에서 약 35 g 정도의 많은 사료를 섭취한 것을 제외하면 4주간 평균 20~25 g의 고른 섭취량을 보였으며, 암컷 랫드에서도 수컷과 같은 경향을 나타냈고 4주간 평균 13~18g 정도의 사료

를 섭취하였다. 또한 수컷에서는 시험초기 많은 양의 사료섭취에 따른 음수섭취량의 증가를 보였으나 이후 안정되어 전 시험기간 동안 평균 28~38 ml의 음수를 섭취하는 것으로 나타났으며, 유의한 변화가 관찰되지 않았고, 암컷의 음수섭취량에 있어서도 수컷과 유사한 경향으로 4주간 평균 20~28 ml를 섭취하였으며, 고용량 (2,000 mg/kg)군에서 높은 경향을 나타냈으나 통

계적 유의성은 보이지 않았다 (unpublished data). 따라서 이러한 체중증가량 및 사료·음수섭취량의 변화는 대조군과 모든 용량의 CK 투여군 사이에서 시험물질에 기인한 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

부검 시에 주요 장기를 적출하여 중량을 측정

한 결과 암·수 모든 군에서 해독 및 배설장기 (간 및 콩팥), 면역계 (비장 및 가슴샘), 순환기계 (심장), 호흡기계 (폐장), 내분비계 (부신 및 갑상샘), 신경계 (뇌), 생식기계 (고환, 부고환, 자궁, 난소)의 절대 및 상대 장기중량 모두에서 유의적인 차이가 관찰되지 않았다 (Tables 1-4).

Table 1. Absolute organ weights (g) of male rat treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
Liver	11.71 ± 1.30	11.51 ± 1.70	11.69 ± 1.15	11.33 ± 1.29
Spleen	0.79 ± 0.11	0.77 ± 0.05	0.88 ± 0.16	0.82 ± 0.06
Kidney (mean)	1.36 ± 0.15	1.35 ± 0.13	1.30 ± 0.06	1.29 ± 0.12
Thymus	0.69 ± 0.14	0.68 ± 0.09	0.67 ± 0.14	0.69 ± 0.06
Heart	1.24 ± 0.12	1.27 ± 0.08	1.25 ± 0.06	1.15 ± 0.37
Lung	1.64 ± 0.15	1.56 ± 0.15	1.57 ± 0.13	1.59 ± 0.18
Submandibular gland (mean)	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.32 ± 0.05	0.29 ± 0.07
Adrenal gland (mean)	0.0192 ± 0.0045	0.0213 ± 0.0037	0.0226 ± 0.0027	0.0231 ± 0.0062
Thyroid gland (mean)	0.0087 ± 0.0043	0.0089 ± 0.0041	0.0088 ± 0.0026	0.0061 ± 0.0019
Pituitary gland	0.0092 ± 0.0029	0.0091 ± 0.0032	0.0088 ± 0.0021	0.0089 ± 0.0038
Brain	1.92 ± 0.14	1.97 ± 0.32	1.21 ± 0.06	2.01 ± 0.07
Testis (mean)	1.75 ± 0.15	1.75 ± 0.09	1.74 ± 0.17	1.75 ± 0.15
Epididymis (mean)	0.55 ± 0.06	0.54 ± 0.05	0.51 ± 0.04	0.48 ± 0.04

Table 2. Relative organ weights (%) of male rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
Liver	3.50 ± 0.32	3.45 ± 0.37	3.36 ± 0.21	3.33 ± 0.29
Spleen	0.25 ± 0.05	0.27 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.26 ± 0.03
Kidney (mean)	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.39 ± 0.02
Thymus	0.23 ± 0.05	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.06	0.24 ± 0.03
Heart	0.39 ± 0.03	0.42 ± 0.04	0.39 ± 0.02	0.36 ± 0.12
Lung	0.49 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.05	0.51 ± 0.05
Submandibular gland (mean)	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Adrenal gland (mean)	0.0049 ± 0.0013	0.0051 ± 0.0008	0.0055 ± 0.0004	0.0061 ± 0.0012
Thyroid gland (mean)	0.0029 ± 0.0011	0.0039 ± 0.0012	0.0029 ± 0.0005	0.0022 ± 0.0005
Pituitary gland	0.0033 ± 0.0009	0.0029 ± 0.0003	0.0031 ± 0.0006	0.0030 ± 0.0008
Brain	0.61 ± 0.03	0.59 ± 0.06	0.64 ± 0.02	0.59 ± 0.03
Testis (mean)	0.50 ± 0.05	0.52 ± 0.03	0.58 ± 0.05	0.50 ± 0.06
Epididymis (mean)	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.15 ± 0.01

Table 3. Absolute organ weights (g) of female rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
Liver	6.55 ± 0.82	6.58 ± 0.92	6.53 ± 0.89	6.82 ± 0.71
Spleen	0.51 ± 0.06	0.49 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.61 ± 0.12
Kidney (mean)	0.85 ± 0.08	0.92 ± 0.05	0.83 ± 0.07	0.92 ± 0.21
Thymus	0.49 ± 0.13	0.50 ± 0.18	0.49 ± 0.12	0.57 ± 0.13
Heart	0.92 ± 0.06	0.92 ± 0.05	0.89 ± 0.03	0.93 ± 0.07
Lung	1.28 ± 0.16	1.29 ± 0.15	1.23 ± 0.12	1.30 ± 0.15
Submandibular gland (mean)	0.23 ± 0.03	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.05	0.27 ± 0.03
Adrenal gland (mean)	0.0332 ± 0.0054	0.0367 ± 0.0132	0.0343 ± 0.0087	0.0349 ± 0.0090
Thyroid gland (mean)	0.0051 ± 0.0021	0.0078 ± 0.0026	0.0079 ± 0.0023	0.0085 ± 0.0019
Pituitary gland	0.0133 ± 0.0026	0.0128 ± 0.0028	0.0121 ± 0.0054	0.0154 ± 0.0041
Brain	1.51 ± 0.49	1.89 ± 0.06	1.92 ± 0.06	1.93 ± 0.05
Uterus	0.72 ± 0.37	0.63 ± 0.25	0.58 ± 0.29	0.61 ± 0.32
Ovary (mean)	0.0655 ± 0.0132	0.0665 ± 0.0131	0.0767 ± 0.0145	0.0686 ± 0.0126

Table 4. Relative organ weights (%) of female rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
Liver	2.96 ± 0.23	2.91 ± 0.33	3.02 ± 0.32	3.12 ± 0.28
Spleen	0.23 ± 0.06	0.29 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05
Kidney (mean)	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.39 ± 0.03	0.41 ± 0.08
Thymus	0.25 ± 0.06	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.04
Heart	0.45 ± 0.04	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.44 ± 0.03
Lung	0.59 ± 0.03	0.61 ± 0.04	0.57 ± 0.03	0.58 ± 0.03
Submandibular gland (mean)	0.12 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.08 ± 0.02
Adrenal gland (mean)	0.0152 ± 0.0014	0.0165 ± 0.0061	0.0145 ± 0.0032	0.0164 ± 0.0043
Thyroid gland (mean)	0.0040 ± 0.0006	0.0032 ± 0.0016	0.0037 ± 0.0007	0.0040 ± 0.0007
Pituitary gland	0.0060 ± 0.0015	0.0058 ± 0.0019	0.0056 ± 0.0028	0.0060 ± 0.0015
Brain	0.79 ± 0.28	0.92 ± 0.06	0.91 ± 0.08	0.89 ± 0.09
Uterus	0.36 ± 0.14	0.29 ± 0.13	0.27 ± 0.16	0.33 ± 0.15
Ovary (mean)	0.0296 ± 0.0043	0.0296 ± 0.0062	0.0348 ± 0.0056	0.0287 ± 0.0048

부검 시 육안소견에서는 일부 개체에서 흉선에 분홍색의 발적과 신장 표면에 흠이 생긴 병변이 관찰되었으나 시험물질의 농도에 의존적이지 않으며, 대조군을 포함하여 산발적으로 관찰되었다. 이들 장기뿐만 아니라 부검 시 적출한 모든 장기는 조직병리학적 검사를 위해 주요 장기를 적출하여 고정액에 보존하였으며, 조직처리 및 paraffin embedding 과정을 거쳐 조직슬라이드를 제작하여 현미경으로 검경하였다.

수컷과 암컷의 간조직의 경우 정상군에서는 간소엽, sinusoid 구조의 변성이나 중심정맥성주위성 변화, 담관 및 문맥인주위의 특이적인 변화는 관찰되지 않은 즉, 간세포들이 간소엽의 가장 자리를 향해 방사형으로 코드 모양의 배열을 보이는 반면 고농도의 일부개체에서 중심엽 지역의 sinusoid가 미미하게 증가되는 양상 등을 보였으나 시험물질에 의한 유의할 만한 수준은 아니라고 판단되며, 신장조직에 있어서 일부개체에서



육안 소견 상 신장 표면이 밀려들어가는 조직이 일부 관찰되었으나 현미경으로 관찰한 결과 정상군과 시험물질 처리군 모두에게서 근위세뇨관과 원위세뇨관을 포함한 집합관 그리고 사구체 등의 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 다만 육안소견의 경우 지방조직에 의해서 눌린 것으로 판단된다. 또한 흉선의 경우 일부에서 분홍색의 발적이 관찰되었으나 현미경으로 관찰한 결과 유의한 소견은 관찰되지 않았다. 즉 수컷과 암컷에서 정상군을 포함한 시험물질 투여군 모두에서 세포의 밀도를 포함한 면역세포의 감소, 위축 등의 유의한 소견이 관찰되지 않다. 한편 폐장조직에서는 수컷과 암컷의 일부개체에서 정상군과 시험군의 폐 간질이 미만성으로 넓어져 있음은 물론 다형핵 중성 세포 등의 침윤이 일부 관찰되었으나 이는 시험물질에 기인한 것이라기보다 실험환경에 의한 것으로 판단된다고 하겠다. 그 외의 모든 시험군에서는 폐엽이 잘 유지되어 있고, 폐포 역시 잘 열려있었으며, 간질은 미세하게 얇아 넓어져

있거나 염증세포의 침윤이 관찰되지 않았다. 그리고 비장 조직의 경우도 정상군과 시험물질 투여군 모두 white 및 red purple의 명확한 배열과 지주의 정상적인 소견을 보였으며, 면역세포의 밀도 분포도 정상적인 소견을 보였다. 또한 고환 조직에 있어서도 seminiferous tubule, Leydig's cell 등이 limiting membrane과 인접하여 잘 정돈된 상태로 존재하고 있었으며, tubule 내에는 각 단계별 미성숙 정모세포층과 그 위에 다소 성숙한 spermatid, 그리고 또 그 위에 완전히 성숙한 정자세포가 관찰되었다. Sertoli 세포 및 생식세포와 생식세포 사이에 intracellular spaces도 잘 보존되어 있었다. 그 외 심장 및 난소 등의 여러 장기에서도 male과 female 모두 정상군과 시험물질 투여군 모두 정상적인 조직소견을 보였으며, 시험물질에 기인한 유의한 변화는 찾기가 어려웠다 (data not shown).

부검 시 채취한 혈액에 대하여 혈액학적 지표를 분석한 결과 수컷에서 고용량 (1,000 - 2,000

Table 5. Hematology of male rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
WBC (10 <sup>3</sup> /μl)	7.11 ± 0.53	6.29 ± 0.21	8.43 ± 0.49**	8.45 ± 0.36*
Neutrophils (%)	69.94 ± 6.38	68.32 ± 5.75	69.32 ± 3.58	69.76 ± 3.54
Eosinophils (%)	1.65 ± 2.43	1.55 ± 1.09	1.49 ± 0.77	1.32 ± 0.49
Basophils (%)	0.07 ± 0.13	0.06 ± 0.06	0.03 ± 0.06	0.02 ± 0.05
Lymphocytes (%)	30.12 ± 5.23	29.16 ± 5.24	25.64 ± 3.86	26.43 ± 5.16
Monocytes (%)	0.51 ± 1.12	0.14 ± 0.11	0.75 ± 1.47	0.54 ± 0.86
RBC (10 <sup>6</sup> /μl)	7.84 ± 0.13	8.05 ± 0.36	7.88 ± 0.37	8.21 ± 0.27
Hematocrit (%)	43.96 ± 1.32	44.12 ± 1.15	45.29 ± 2.34	55.38 ± 1.21
Hemoglobin (g/dl)	16.26 ± 0.43	14.68 ± 0.54	15.66 ± 0.64	15.53 ± 0.38
MCV (fl)	55.27 ± 3.21	58.29 ± 3.28	57.21 ± 1.96	53.19 ± 1.76
MCH (pg)	17.05 ± 0.54	19.36 ± 0.40	18.47 ± 0.54	19.16 ± 0.48
MCHC (g/dl)	33.16 ± 0.76	30.54 ± 0.52	34.75 ± 0.41	33.39 ± 0.52
Platelets (10 <sup>3</sup> /μl)	893.2 ± 176.22	1076.80 ± 140.69	1023.70 ± 298.45	1143.40 ± 97.55

WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration. \*Significantly different from vehicle control (p < 0.05). \*\*Significantly different from vehicle control (p < 0.01).

Table 6. Hematology of female rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	6.23 $\pm$ 0.86	5.75 $\pm$ 0.15	5.56 $\pm$ 0.13	4.66 $\pm$ 0.32
Neutrophils (%)	75.32 $\pm$ 56	76.22 $\pm$ 5.39	79.48 $\pm$ 5.25	75.49 $\pm$ 5.17
Eosinophils (%)	1.34 $\pm$ 0.53	1.55 $\pm$ 1.47	1.65 $\pm$ 0.86	1.68 $\pm$ 0.45
Basophils (%)	0.06 $\pm$ 0.15	0.07 $\pm$ 0.11	0.06 $\pm$ 0.08	0.06 $\pm$ 0.13
Lymphocytes (%)	18.36 $\pm$ 3.13	18.56 $\pm$ 4.69	19.68 $\pm$ 3.99	22.98 $\pm$ 4.85
Monocytes (%)	0.29 $\pm$ 0.55	0.17 $\pm$ 0.15	0.18 $\pm$ 0.26	0.56 $\pm$ 2.98
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	6.98 $\pm$ 0.36	7.87 $\pm$ 0.19	7.65 $\pm$ 0.35	7.78 $\pm$ 0.43
Hematocrit (%)	45.65 $\pm$ 1.32	48.43 $\pm$ 0.49	46.79 $\pm$ 2.08	44.55 $\pm$ 1.27
Hemoglobin (g/dl)	14.54 $\pm$ 0.37	14.75 $\pm$ 0.35	14.27 $\pm$ 0.65	14.77 $\pm$ 0.52
MCV (fl)	58.92 $\pm$ 1.55	57.83 $\pm$ 1.52	57.87 $\pm$ 1.50	57.35 $\pm$ 2.86
MCH (pg)	20.14 $\pm$ 0.55	17.96 $\pm$ 0.55	18.39 $\pm$ 0.67	18.55 $\pm$ 0.74
MCHC (g/dl)	34.64 $\pm$ 0.73	36.52 $\pm$ 0.39	36.58 $\pm$ 0.36	34.71 $\pm$ 0.43
Platelets ( $10^3/\mu\text{l}$ )	987.59 $\pm$ 65.83	966.62 $\pm$ 287.12	1029.45 $\pm$ 96.24	1154.63 $\pm$ 77.94

WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration.

mg/kg)에서 WBC가 유의적으로 증가하였으며 ( $p < 0.05$ ), neutrophils은 증가하는 경향을 보인 반면, eosinophils과 basophils은 감소하는 경향을 보였으나 각각 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 (Table 5). 한편 암컷에서의 백혈구 백분율에서는 neutrophils은 감소하는 경향을 보인 반면, eosinophils과 lymphocytes는 증가하는 경향을 보였으나 이 역시 통계적 유의성은 관찰되지 않았다 (Tables 6). 이들 수치는 대부분이 정상적인 범위 내에서의 변화로, 또한 암컷과 수컷에서 반대의 경향을 나타내어 시험물질에 기인한 염증반응 유발효과에 의한 것이 아니라 생리적인 변화에 의한 것으로 판단된다. RBC 관련 지표에서는 수컷에서 MCHC의 농도가 시험물질인 CK의 투여 농도에 의존적으로 상승하였으나 정상적인 범위 내에 있었으며, 암컷에서는 hematocrit와 hemoglobin이 고용량 (2,000 mg/kg)에서 유의하게 감소하였고, 모든 CK투여군에서 MCV가 유의성 있게 감소함으로써 MCHC가 유의하게 증가하였지만 이는 모두 정상범위 내에서의 변화로 암수 상관성도 없었다. 한편 platelets 수는 암수

모두에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 현재의 결과로 볼 때 일반 혈액학적인 변화에 미치는 영향에서 수컷에서 백혈구가 유의하게 증가하는 변화를 제외하고는 다른 지표에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 이 또한 시험물질에 의한 변화라기 보다는 생리적인 변화라고 판단된다. 성별에 따른 그 어떤 변화도 관찰되지 않았다.

혈액생화학적 지표 분석 결과 암수 모두에서 간세포손상의 지표인 ALT와 AST 모두 CK 투여 농도에 용량 의존적으로 유의하게 감소하였으며, 특히 고용량 (2,000 mg/kg) CK 투여군에서는 암수 모두에서 약 40% 정도의 감소를 보였다 (Tables 7 및 8). 따라서 이는 시험물질이 간세포 손상을 일으키는 것이 아니라 오히려 보호할 가능성을 시사 한다고 하겠다. 담즙정체의 지표인 ALP 및 T-bilirubin은 변화가 없었으며, 또 단백질 합성의 지표인 T-proteins과 albumin의 측정에서도 유의한 변화가 관찰되지 않았다. Glucose는 용량에 따라 증가하는 경향을 나타내어 수컷에서는 중간용량과 고용량 (1,000 - 2,000 mg/kg) CK 투여군에서 각각 21%와 26%

씩 증가하였고, 또한 암컷에서는 고용량인 (2,000 mg/kg)에서 16%로 증가하는 경향을 나타냄으로써 이는 간에서의 에너지 합성 및 저장이 활발해진 것으로 보인다. Uric acid는 암컷의 중간용량 (1,000 mg/kg) CK 투여군에서 유의적으로 증가하였으며, 수컷에서는 고용량 (2,000 mg/kg) CK 투여군에서 감소하는 경향을 나타내었지만 용량의존성과 암-수 상관성은 관찰되지 않았다. 한편 cholesterol에 있어서는 수컷에서는 변화가 관찰되지 않은 반면, 암컷에서는 고용량 (2,000 mg/kg)에서 51%로 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 중성지방 (triglycerides)의 경우 수컷에서는 중간용량과 고용량에서 암컷에서는 고용량 (1,000~2,000 mg/kg)의 CK 투여군에서 유의하게 감소하였다. 따라서 이는 시험물질인 CK에 있어 간에서의 지질대사를 원활하게 하여 동

맥경화의 원인이 되는 고지혈증과 비만을 개선시켜 줄 것으로 기대된다. 신장 기능의 대표적인 지표인 BUN과 creatinine을 조사한 결과 BUN의 경우 수컷에서는 유의한 변화가 관찰되지 않은 반면 암컷에서는 저용량 (500 mg/kg) CK 투여군에서 유의적으로 감소하였으나 creatinine에는 영향을 미치지 않았다. 따라서 신장독성을 유발하지 않은 것으로 관찰되었다. CPK는 수컷에서 고용량 (2,000 mg/kg) CK 투여군에서 유의하게 감소한 반면 중간용량과 고용량에서는 용량의존적으로 감소하는 경향을 보였고, 또한 암컷의 고용량 (2,000 mg/kg) CK 투여군에서도 약 36%정도 감소하였다. 이러한 감소경향은 심장을 비롯한 전신 골격근의 보호가 기대된다고 하겠다. 특히, LDH가 수컷의 중간용량과 고용량 (1,000 - 2,000 mg/kg) CK 투여군에서 각각 30%와 37%

Table 7. Serum biochemistry of male rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
ALT (U/l)	35.63 ± 7.53	35.29 ± 7.37	32.62 ± 3.56	18.53 ± 5.89*
AST (U/l)	197.66 ± 21.53	203.65 ± 32.86	145.55 ± 31.58*	110.69 ± 18.56**
ALP (U/l)	298.52 ± 43.86	301.21 ± 48.23	288.75 ± 27.59	298.54 ± 29.15
T-bilirubin (mg/dℓ)	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
T-proteins (g/dl)	5.43 ± 0.27	5.97 ± 0.43	5.38 ± 0.55	6.04 ± 0.54
Albumin (g/dl)	4.29 ± 0.23	4.42 ± 0.24	4.55 ± 0.26	4.54 ± 0.23
Glucose (mg/dℓ)	102.33 ± 12.54	110.26 ± 26.14	124.35 ± 15.24	129.25 ± 10.26
Uric acid ±(mg/dℓ)	1.26 ± 0.39	1.38 ± 0.55	1.65 ± 0.95	1.52 ± 0.52
Cholesterol (mg/dℓ)	105.21 ± 12.54	86.41 ± 11.29	85.61 ± 13.48	80.25 ± 13.22
Triglycerides (mg/dℓ)	115.23 ± 10.25	80.65 ± 8.56	82.63 ± 9.62*	72.36 ± 8.26**
BUN (mg/dℓ)	19.25 ± 3.51	16.42 ± 2.31	18.23 ± 6.52	19.32 ± 4.22
Creatinine (mg/dℓ)	0.42 ± 0.06	0.52 ± 0.05	0.45 ± 0.08	0.51 ± 0.07
CPK (U/l)	1958.25 ± 452.6	2136.32 ± 452.35	1685.39 ± 523.41	1563.67 ± 432.55**
LDH (U/l)	2566.38 ± 356.41	2452.66 ± 452.68	1755.25 ± 546.21*	1562.63 ± 4213.27**
Calcium (mg/dℓ)	7.52 ± 0.46	8.24 ± 0.52	8.94 ± 0.42	8.12 ± 0.41
Phosphorus (mg/dℓ)	7.98 ± 1.12	8.61 ± 1.34	8.21 ± 1.62	8.17 ± 1.02

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; T-bilirubin, total bilirubin; T-proteins, total proteins; BUN, blood urea nitrogen; CPK, creatine phosphokinase; LDH, lactate dehydrogenase. \*Significantly different from vehicle control (p < 0.05). \*\*Significantly different from vehicle control (p < 0.01).

Table 8. Serum biochemistry of female rats treated with Compound K (CK) for 28 days

Treatment (mg/kg)	Vehicle	CK (500)	CK (1,000)	CK (2,000)
ALT (U/l)	21.42 ± 5.23	16.47 ± 2.24*	17.24 ± 3.61	14.55 ± 4.31*
AST (U/l)	114.25 ± 13.64	122.64 ± 21.54	110.37 ± 19.38	90.32 ± 15.23*
ALP (U/l)	198.90 ± 31.52	178.52 ± 33.24	185.21 ± 22.54	168.41 ± 28.65
T-bilirubin (mg/dl)	0.01 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.03
T-proteins (g/dl)	5.46 ± 0.31	5.62 ± 0.51	5.29 ± 0.42	5.49 ± 0.56
Albumin (g/dl)	4.42 ± 0.23	4.56 ± 0.32	4.62 ± 0.35	4.35 ± 0.30
Glucose (mg/dl)	110.32 ± 15.26	112.63 ± 10.69	115.32 ± 12.62	128.35 ± 15.43
Uric acid (mg/dl)	1.26 ± 0.36	1.36 ± 0.21	1.29 ± 0.46	0.95 ± 0.13*
Cholesterol (mg/dl)	92.31 ± 15.62	86.24 ± 10.28	85.39 ± 18.20	78.64 ± 12.87*
Triglycerides (mg/dl)	72.62 ± 15.91	66.84 ± 10.26	65.84 ± 10.67	51.97 ± 13.63*
BUN (mg/dl)	14.62 ± 1.52	13.54 ± 2.79	13.87 ± 2.52	13.66 ± 2.85
Creatinine (mg/dl)	0.48 ± 0.07	0.55 ± 0.04	0.54 ± 0.04	0.39 ± 0.05
CPK (U/l)	1225.69 ± 268.41	1063.74 ± 268.48	1263.78 ± 368.49	902.68 ± 321.41*
LDH (U/l)	1546.57 ± 365.78	1458.96 ± 452.13	1563.47 ± 445.27	1258.99 ± 351.24*
Calcium (mg/dl)	8.65 ± 0.55	8.85 ± 0.95	8.67 ± 0.86	9.26 ± 0.82
Phosphorus (mg/dl)	7.21 ± 0.69	7.45 ± 0.67	7.69 ± 0.92	7.98 ± 0.58

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; T-bilirubin, total bilirubin; T-proteins, total proteins; BUN, blood urea nitrogen; CPK, creatine phosphokinase; LDH, lactate dehydrogenase. \*Significantly different from vehicle control (p < 0.05).

유의하게 감소하였고, 암컷에서도 고용량 (2,000 mg/kg) 투여군에서 유의하게 감소하여 간을 포함한 심근세포의 보호 효과가 있을 것으로 기대된다. Calcium은 암수에서는 유의적인 차이가 관찰되지 않았으며, phosphorus는 수컷 고용량 (2,000 mg/kg) 투여군에서 증가하였지만 일반적인 정상범위 내에 있었으며, 암컷 고용량 (2,000 mg/kg) CK 투여군에서 감소하였지만, 모두 일관성이 없었다.

본 연구결과 CK를 단회투여 한계용량인 5,000 mg/kg까지 경구 투여했을 때 암수 랫드의 사망, 일반증상, 체중변화, 부검 및 육안소견, 그리고 장기중량에 아무런 영향을 미치지 않음으로써 개략의 치사량을 산출할 수 없었으며, 반복투여 한계용량인 2,000 mg/kg까지 28일간 투여했을 때에도 사망동물은 물론 일반증상, 체중변화, 사료

및 음수섭취량, 부검 및 육안소견, 조직학적 소견, 장기중량, 혈액학적 지표 및 혈액생화학적 지표에 있어 유의할만한 독성 소견도 발견되지 않음으로써 MTD와 NOAEL을 산출할 수 없었는바, 이들 용량은 2,000 mg/kg 이상인 것으로 확인되었다. 또한 오히려 고용량에서는 암수 동물의 ALT, AST, CPK, LDH 및 triglycerides가 감소하고 glucose는 증가함으로써 간세포 및 근육 손상을 방지하고 고지혈증을 완화시켜 주는 것으로 나타났다. 따라서 CK를 고용량으로 장기간 복용하더라도 안전할 것으로 판단되며, 신체 보호는 물론 혈행개선을 통하여 동맥경화질환 등 관련 되는 다양한 질환에 있어 개선효과가 있을 것으로 기대된다.

## IV. 결 론

Compound K (CK)를 단회 또는 반복 투여했을 때 나타날 수 있는 독성을 식품의약품안전청의 「의약품등의 독성시험기준」에 따라 평가하였다.

단회투여독성 평가를 위해 CK를 멸균정제수에 녹여 Sprague-Dawley 랫드에 1,000, 2,000 또는 5,000 mg/kg의 용량으로 경구 투여하고 14일간 임상증상과 체중을 기록한 후 15일째에 부검하여 병리검사와 더불어 주요 장기의 중량을 측정하였다.

시험결과 CK는 한계용량인 5,000 mg/kg까지 동물의 사망, 일반증상 및 부검시의 육안병변을 유발하지 않은 물론 체중변화와 장기중량에도 영향을 미치지 않아 개략의 치사량 (10% 치사량)이 산출되지 않았다. 따라서 반복투여독성 평가를 위한 고용량을 한계용량인 2,000 mg/kg으로 하고 공비 0.5를 적용하여 중간용량을 1,000 mg/kg으로, 저용량을 500 mg/kg으로 설정하였다.

반복투여독성 평가를 위해 CK를 28일간 경구 투여하면서 일반증상과 체중 및 사료/음수 섭취량을 기록한 후 29일째에 부검하여 병리검사, 혈액학 및 혈액생화학 분석과 더불어 주요 장기의 중량을 측정하였다.

시험 결과 CK는 한계용량인 2,000 mg/kg까지 동물의 사망, 일반증상, 체중변화, 사료 및 음수 섭취량, 장기중량에서는 유의할만한 이상이나 변화를 초래하지 않았으나, 부검소견에서는 일부개체의 가슴샘에서 분홍색의 발적을 나타내었고 신장 표면의 함몰된 병변이 발생하였지만 시험물질의 농도와 관계없이 산발적으로 나타났다. 이에 육안소견에서 의심되는 장기에 대하여 조직검사를 실시한 결과 시험물질에 기인한 유의한 소견을 찾기가 어려웠으며, 모두 정상적인 조직소견을 보였다. 그 외 간장을 포함한 비장, 폐장, 심장 등 주요 장기에 대하여서 조직검사를 실시한 결과 간장에서 고농도의 일부개체에서 소견이 관찰되나 유의할 만한 수준은 아니며, 폐장 또한 일부

염증성소견이 관찰되었으나 시험물질에 의한 것이 아니라 시험환경에 의한 것으로 판단되었다. 결론적으로 수컷과 암컷 모두 정상군을 포함한 시험물질 투여군 모두에서 정상적인 조직소견을 보였다. 한편 혈액학적 지표에서는 수컷에서 백혈구 관련 지표가 상승하는 경향을 나타내었고, 암컷에서는 적혈구 관련 지표가 감소하는 경향이 나타났다. 그러나 이러한 변화는 대부분 정상범위 내에 있었으며, 암수 관련성이 없어 염증 유발효과로 보이지 않았다. 또 일부의 CK 투여용량에서 군에서 헤모글로빈 수치가 낮고 hematocrit가 유의적으로 높았으나 정상범위 내에 있었으며, 용량의존성도 인정되지 않았다. 한편 혈액생화학적 지표에서는 수컷에서 glucose가 유의적으로 증가하고 cholesterol과 triglycerides가 감소하였으며, 암수 모두에서 간손상의 지표인 alanine transaminase (ALT)와 aspartate transaminase (AST)는 물론 근육 및 간손상의 지표인 creatinine phosphokinase (CPK)와 lactate dehydrogenase (LDH)가 전반적으로 낮아졌다. 이러한 결과로부터 maximum tolerable dose (MTD)와 no observed adverse effect level (NOAEL)을 산출할 수 없었는 바, 이들 용량은 2,000 mg/kg 이상인 것으로 확인되었다. 또한 오히려 고용량에서는 암수 동물의 ALT, AST, CPK, LDH 및 triglycerides가 감소하고 glucose는 증가함으로써 간세포 및 근육손상을 방지하고 고지혈증을 완화시켜 주는 것으로 나타났다. 따라서 Compound K (CK)를 고용량으로 장기간 복용하더라도 안전할 것으로 여겨지며, 신체보호는 물론 비만을 포함한 동맥경화 등 심혈관계 질환에 개선 효과가 있을 것으로 기대된다고 하겠다.

## 감사의 글

본 연구의 결과는 2012년도 중소기업청 산학연컨소시엄의 연구과제인 Compound K를 이용한 혈행개선용 바이오소재 및 건강기능성 식품 개발의 일환으로 이에 감사드립니다.

## 參考文獻

1. 식품의약품안전청. 21세기 신약개발 중 신 국가로 가는 한약생약제제 및 천연물신약 신제품개발 지원 설명회. 식품의약품안전청, 서울, 2002.
2. 식품의약품안전청. 기능성 식품의 합리적 관리체계 구축을 위한 연구. 식품의약품안전청, 서울, 2002.
3. 정세영. 건강기능식품의 기능성평가체계 구축에 대한 연구. 경희대학교 약학대학, 서울, 2002.
4. 한국보건공정서연구회. 건강기능식품의 기능성 시험 가이드. 식품의약품안전청, 서울, 2004.
5. Felber J. and Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26: 39-45, 2002.
6. Kratz M, Gulbahce E, von Eckardstein A, Cullen P, Cignarella A, Assmann G, et al. Dietary mono- and polyunsaturated fatty acids similarly affect LDL size in healthy men and women. *J Nutr*; 132(4):715-8, 2002.
7. Katherine D.C. and Alfred I.N. Epidemiology of gastric cancer. *World J. gastroenterol.* 12. 354-362, 2006.
8. Kaur T. and Zhang Z.F. Obesity, breast cancer and the role of adipocytokines. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 6, 547-52, 2005.
9. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Frittitta L. and Vigneri R. Obesity and cancer. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 16, 1-7, 2006.
10. Lang A. and Froelicher E.S. Management of overweight and obesity in adults: Behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 5, 102-114, 2006.
11. MMelzer K., Kayser B., Saris W.H. and Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clin.l Nutr.* 24, 885-895, 2005.
12. Hong K. The influence of the sociocultural attitudes toward appearance and BMI on body image and body satisfaction. *J.Kor.Soc. Cloth. Ind.* 8, 48-54, 2006.
13. Hong K. The influence of the sociocultural attitudes toward appearance, BMI on body image on self-esteem. *J. Kor. Soc. Cloth. Textiles.* 30, 348-357, 2010.
14. 남기열. 최신고려인삼 (성분 및 효능편). 한국인삼연초연구원, 154-174, 1994.
15. Gang Han, Nam Keun Lee, Yu Ri Lee, Eun-Jeong Jeong and Yong-seob Jeong. Optimization of Compound K Production from Ginseng Extract by Enzymatic Bioconversion of *Trichoderma reesei*. *Korean J. Food & Nutr.* Vol. 25 No. 3, 570-578, 2012.
16. 식품의약품안전청. 의약품등의 독성시험기준 (고시 제 2009-61호). 식품의약품안전청, 서울, 2009.