

## 유산균 발효유가 콜레스테롤을 투여한 백서에 미치는 영향

임국환 · 김종규\* · 한정희\*\*

고려대학교 보건전문대학, \*계명대학교 공중보건학과, \*\*강원대학교 수의학과

## Effects of Fermented Milk on Rats Fed by Hypercholesterolemic Diet

Kook-Hwan Rhim, Jong-Gyu Kim\* and Jeong-Hee Han\*\*

Junior College of Allied Health Sciences, Korea University

\*Department of Public Health, Keimyung University

\*\*Department of Veterinary Medicine, Kangwon University

### ABSTRACT

Effects of fermented milk were tested in Sprague-Dawley male rats. In six treatment 150 rats were fed for 12 months : (1) normal control; synthetic pellets+water, (2) cholesterol control; synthetic pellets containing 1% of cholesterol and 500,000 IU of vitamin D<sub>2</sub>/100 g (cholesterol pellets) + water, (3) cholesterol pellets+25% fermented milk, (4) cholesterol pellets+50% fermented milk, (5) cholesterol pellets+75% fermented milk, (6) cholesterol pellets+100% fermented milk. In 3, 6, 9, 12 months, rats were sacrificed for analysis of samples. Rats received the fermented milk had significantly lower ( $p<0.05$ ) serum cholesterol levels and higher ratios of HDL-cholesterol to total cholesterol than did the water fed rats. Stomach, heart, abdominal aorta and kidney of rat from fermented milk group showed slighter calcification or necrosis than did those of rat from cholesterol control group. Weight gain, diet intake, and drink consumption were significantly different among groups.

Results indicate that fermented milk had a helpful effect of experimental hypercholesteremia and atherosclerosis.

**Keywords :** Fermented milk, hypercholesteremia, atherosclerosis, rats.

### I. 서 론

콜레스테롤혈증에 관여하는 몇 가지 환경적 요인들이 1900년대부터 역학적 조사에 의하여 알려지게 되었으며 또한 유전적인 고콜레스테롤혈증은 아주 적은 비중을 차지한다는 것이 밝혀졌다.<sup>1)</sup> 이에 따라 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 수 있는 노력으로 약품의 사용이나 식이의 조절 등이 제시되었으며 특히 식이요법은 혈중 콜레스테롤을 낮추기 위한 가장 적절한 방법중의 하나로 지적되어 있다.<sup>2)</sup> 특히 고콜레스테롤혈증이 있는 환자들에 있어서는 동맥경화증성 심장질환의 발생이 증가될 수 있으며 따라서 혈중 콜레스테롤을 낮추는 방법이 매우 중요하게

되었으며<sup>3)</sup> 또한 콜레스테롤이 심장질환의 주요 원인으로 나타나기 전에 콜레스테롤 수준을 낮추는 것이 인간에게 있어 바람직하게 되었다.

여러 연구들에서 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추는 방법으로 의학적 처치보다는 불포화지방산을 함유하는 식품 등 각종 자연식이를 이용한 생리적 접근 방법을 탐구하여 왔다.<sup>4) 5)</sup> 인체건강을 위하여 필요한 장내 flora의 균형을 유지함에 있어 유산균의 중요성이 다루어졌으며 살아 있는 유산균의 섭취를 포함하는 식이요법들이 고콜레스테롤혈증과 같은 비정상적 현상들에 대처하는데 유익하다는 것이 알려져 왔다. 소의 유즙과 유산균 발효유가 인간에게 실제로 콜레스테롤 저하효과를 낸다는 것이 학술적

으로 관찰된 것은 Mann과 Sperry<sup>11)</sup>에 의하여 처음으로 밝혀졌다. 이들은 아프리카의 마사이족 남성들에게 발효유를 섭취시킨 결과 우유에 첨가시킨 계면활성제의 콜레스테롤을 억제작용을 증가함을 발견하였으며 이후의 연구에서 Mann<sup>12)</sup>은 미국인 피실험자들에게 요구르트를 섭취케 하여 혈청 콜레스테롤 수준이 낮아졌음을 발견하였다. Hapner 등<sup>3)</sup>은 사람에서 요구르트와 우유의 혈청 콜레스테롤 저하효과를 증명하였으며, Roa 등<sup>13)</sup>은 *Streptococcus thermophilus*에 의하여 발효시킨 우유를 먹인 랫트에서 혈장의 콜레스테롤 수준이 낮아졌음을, 그리고 Grunewald<sup>14)</sup>은 *Lactobacillus acidophilus*로 발효시킨 우유를 먹인 랫트에서 혈청 콜레스테롤 수준이 낮아졌음을 보고하였다.

이와 같이 혈중 콜레스테롤 저하에 심·맥관계 질환의 예방에 관하여 인체 및 동물실험을 통하여 여러 가지 암시가 이루어져 왔으며 외인적, 내인적 콜레스테롤 대사 결핍 기전에 관하여 집중적인 관심이 있어 왔으나, Lipid Research Clinics Program에서 7년 5개월 동안 행하여진 연구<sup>2)</sup>외에는 대부분이 급성 또는 단기의 실험에 그치고 있으며, 특히 혈액성분의 분석에서 나아가 동물의 조직에 있어 실제의 병변 정도를 관찰한 연구는 많지 않다.

한편, 심·맥관계 질환 중에서 고콜레스테롤혈증, 비만, 흡연, 당뇨병 등이 주요 원인으로 지적되는 동맥경화증의 병리에 관해서는 혈중 콜레스테롤 수준, 비특이적 vitamin D sclerosis 및 칼슘의 과부하 등이 서로 관련되는 것으로 추측되고 있다. 백서의 경우 식이에 인위적으로 콜레스테롤을 투여시킴으로써 고콜레스테롤혈증이 유발되나 혈관 등에서 동맥경화증성 병변을 보이지 않아 이에 대하여 저항성이 있는 동물로 간주되어 왔으나 콜레스테롤과 고단위의 비타민 D<sub>2</sub>를 동시에 투여함으로써 동맥경화증을 일으킬 수 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>15)</sup> 본 연구에서는 백서에서 콜레스테롤과 비타민 D<sub>2</sub>를 복합 투여하여 고콜레스테롤혈증 및 동맥경화증성 병변을 유발하고 유산균 발효유를 보충적으로 투여하여 발효유의 억제적 효과를 실험하였다. 콜레스테롤 및 비타민 D<sub>2</sub>는 식이로써 그리고 유산균 발효유는 음용으로 하여 인체의 섭취양상과 같게 투여하였으며, 인체 실험에 준한 결과를 얻기 위하여 12개월 동안 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물과 식이

**Table 1.** Basic composition of experimental diet (g/100 g diet)

Ingredient	Diet	Standard diet	Cholesterol diet
Corn starch		65.4	64.4
Casein (Vitamin free)		20.0	20.0
Corn-oil		5.0	5.0
$\alpha$ -Cellulose powder		5.0	5.0
Mineral mixture*		3.5	3.5
Cholesterol		—	1.0
Vitamin mixture**		0.8	0.8
Methione		0.3	0.3
Vitamin D <sub>2</sub> ***		—	0.0125

\* The mineral mixture (g/kg mixture) contained the following: Calcium carbonate 299.0; Calcium phosphate 4.3; Potassium phosphate 343.1; Sodium chloride 250.6; Magnesium sulfate 99.8; Ferric citrate hexahydrate 6.23; Cupric sulfate 1.56; Manganous sulfate 1.21; Zinc chloride 0.20; Potassium iodate 0.05; Molybden ammonium 0.025.

\*\* The vitamin mixture (g/kg mixture) contained the following: Vitamin A acetate 500,000 IU; Vitamin D<sub>3</sub> 100,000 IU; Vitamin E acetate 5,000 mg; Vitamin K<sub>3</sub> 5,000 mg; Thiamin HCl 1,200 mg; Riboflavin 4,000 mg; Pyridoxine HCl 8,000 mg; Cyanocobalamine 0.5 mg; Ascorbic acid 30,000 mg; D-biotin 20 mg; Folic acid 200 mg; Calcium pantothenate 5,000 mg; Paraaminobenzoic acid (PABA) 5,000 mg; Niacin 6,000 mg; Inositol 6,000 mg; Choline chloride 200,000 mg.

\*\*\* 40,000,000 IU/g.

생후 3주령의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 150마리를 분양받아 2주간 사육환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 체중에 따라 6개군으로 고르게 나누어 대조군, 콜레스테롤 대조군, 유산균 발효유군으로 구분하였으며 대조군에는 특수 조제식이와 물을, 콜레스테롤 대조군에는 콜레스테롤 식이(콜레스테롤 1%와 비타민 D<sub>2</sub> IU/100g이 함유된 특수 조제식이)와 물을, 그리고 유산균 발효유군에는 콜레스테롤 식이와 시판 유산균 발효유가 각각 25%, 50%, 75% 및 100%로 조제된 음료를 공급하였다. 특수 조제식이는 총에너지에 대한 단백질, 지질, 탄수화물의 비율이 21:12:67이었으며 혼합하여 pellet 형태로 조제하였고 그 조성은 Table 1과 같다.

총 실험기간은 12개월이었으며 자연 채광하에서 22±2°C의 실내온도를 유지하였고 실험기간중 식이와 음료는 자유로이 섭취토록 하였다. 각 군별로 실험개시 3, 6, 9, 12개월에 일정수를 희생시켜 시료를 채취하였다.

**Table 2.** Diet intake of the rats by group and feeding period

Group	Diet intake (g/day/head)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	19.7 <sup>a</sup>	19.1 <sup>a</sup>	17.9 <sup>a</sup>	17.2 <sup>a</sup>
Cholesterol control	16.1 <sup>b,1</sup>	15.3 <sup>b,1</sup>	4.2 <sup>c,2</sup>	—
FM*-25	13.8 <sup>b</sup>	11.5 <sup>b</sup>	12.0 <sup>b</sup>	11.8 <sup>b</sup>
FM*-50	10.0 <sup>c</sup>	10.9 <sup>b</sup>	9.2 <sup>b</sup>	9.3 <sup>b</sup>
FM*-75	11.3 <sup>c,1</sup>	9.3 <sup>c,12</sup>	8.1 <sup>b,2</sup>	8.3 <sup>b,2</sup>
FM*-100	9.8 <sup>c,1</sup>	8.3 <sup>c,12</sup>	7.3 <sup>b,2</sup>	8.1 <sup>b,12</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

## 2. 체중, 식이 및 음료 섭취량의 측정

실험동물의 체중은 매주 1회씩 동일한 요일 및 시간에 측정하였으며 식이와 음료의 섭취량은 매일 일정한 시간에 측정하였다.

## 3. 혈액채취 및 분석

실험개시 후 3, 6, 9, 12개월에 각 군별로 실험동물 일정수를 선정하여 14시간동안 절식시킨 다음 마취제로써 가법계 마취시키고 심장천자로써 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액을 원심분리시켜(3000 rpm, 15 분) 혈청을 얻고 자동 생화학 분석기(Ciba Corning Diagnostics, 550 Express, U.S.A.)에 의하여 혈청중의 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 Triglyceride의 농도를 측정하였다. 총콜레스테롤은 효소법으로, HDL-콜레스테롤은 Dextran sulfate 및 Magnesium sulfate법으로, 중성지방은 GPO법을 이용한 효소법으로 측정하였다.

## 4. 장기의 채취 및 분석

혈액채취 후 즉시 실험동물을 부검하여 각 표적 장기를 적출하였다. 채취된 장기를 생리식염수에 행구고 여과지에 수분을 제거한 후 중량을 측정하였다. 병리조직 검사를 위하여는 10% 중성 완충 포르말린에 각 장기를 고정시켰다. 이후 흐르는 물에 수세한 다음 자동조직처리기(Fisher Co., Model 116

**Table 3.** Diet consumption of the rats by group and feeding period

Group	Diet intake (g/day/head)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	38.8 <sup>b</sup>	37.5 <sup>c</sup>	36.8 <sup>c</sup>	33.3 <sup>b</sup>
Cholesterol control	41.4 <sup>b</sup>	37.6 <sup>c</sup>	31.7 <sup>c</sup>	—
FM*-25	65.0 <sup>b</sup>	81.5 <sup>a,1</sup>	84.1 <sup>a,1</sup>	81.0 <sup>a,1</sup>
FM*-50	77.0 <sup>a,2</sup>	84.4 <sup>a,1</sup>	86.0 <sup>a,1</sup>	85.9 <sup>a,1</sup>
FM*-75	76.3 <sup>a,1</sup>	76.6 <sup>a,1</sup>	73.0 <sup>b,2</sup>	84.0 <sup>a,1</sup>
FM*-100	60.5 <sup>a,2</sup>	63.2 <sup>b,2</sup>	73.0 <sup>b,2</sup>	70.4 <sup>b,1</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

A, U.S.A.)를 거쳐 파라핀으로 포매하였다. 이를 microtome으로 절편을 만들어 hematoxylin-eosin(H&E) 염색하고 현미경으로 검경하였다.

## 5. 자료의 처리와 분석

각 측정치의 결과는 통계처리하여 평균치와 표준오차를 계산하였고 분산분석을 한 후에  $\alpha = 0.05$  수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 군별 평균치간의 유의성을 검증하였다.

## III. 결과 및 고찰

### 1. 식이 및 음료 섭취량의 변화

각 군별 실험동물의 식이 섭취량은 Table 2에서 보는 바와 같이 전 실험기간동안 대조군에 비하여 콜레스테롤을 대조군 및 유산균 발효유군에서 현저하게 낮게 나타나고 있다. 이는 식이에 콜레스테롤과 비타민 D<sub>2</sub>를 복합 투여함으로써 오는 식욕감퇴에 기인된 것으로 생각되어진다. 그러나 반면에 음료의 섭취량은 Table 3에서 보는 바와 같이 음료중 유산균 발효유가 공급된 유산균 발효유군에서 물만을 투여한 대조군이나 콜레스테롤 대조군보다 현저하게 높아 실험동물이 유산균 발효유에 선호를 보였음을 알 수 있다. Grunewald<sup>14)</sup>는 물, 탈지유 및 *Lactobacillus acidophilus*로 발효시킨 발효유를 랫트에 공급

**Table 4.** Total weight gain of the rats by group and feeding period

Group	Total weight gain (g/period/head)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	263.8 <sup>a</sup>	294.3 <sup>a</sup>	349.3 <sup>a</sup>	298.0
Cholesterol control	77.5 <sup>c,1</sup>	42.5 <sup>c,2</sup>	15.0 <sup>b,3</sup>	—
FM*-25	53.3 <sup>c,4</sup>	112.5 <sup>c,3</sup>	260.0 <sup>a,2</sup>	335.0 <sup>1</sup>
FM*-50	80.7 <sup>c,3</sup>	134.0 <sup>b,2</sup>	228.8 <sup>a,1</sup>	320.0 <sup>1</sup>
FM*-75	130.7 <sup>b,3</sup>	187.0 <sup>b,2</sup>	218.8 <sup>a,2</sup>	315.0 <sup>1</sup>
FM*-100	154.4 <sup>b,3</sup>	205.0 <sup>b,2</sup>	290.0 <sup>a,1</sup>	305.0 <sup>1</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

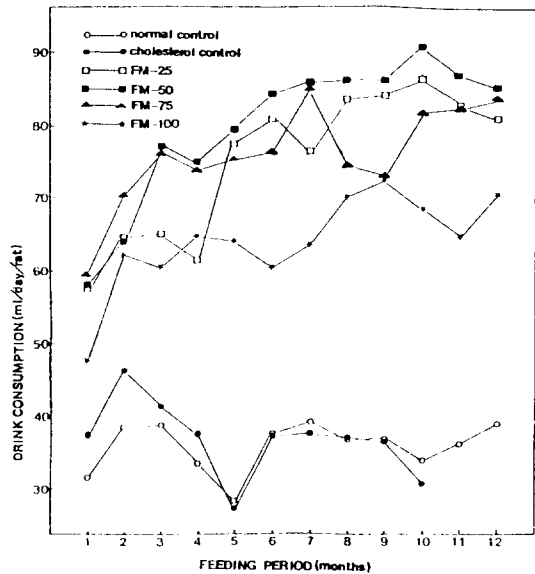
Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

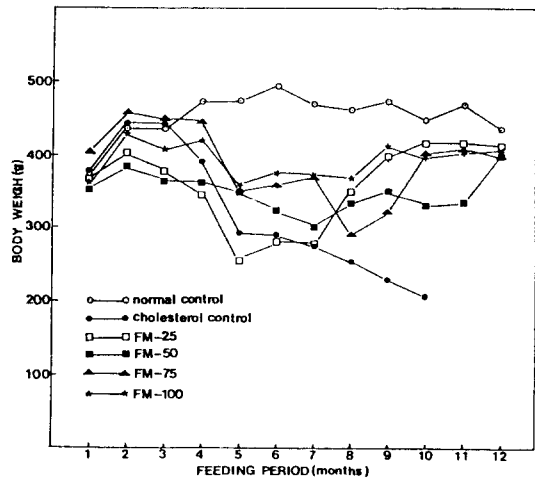
하였을 때 발효유균이 더 많은 음료를 섭취하지 않는 결과를 관찰하였다. 그러나 본 실험에서도 사용된 발효유는 Grunewald의 경우와는 달리 시판제품으로서 맛과 풍미를 증가시킨 것을 사용한 때문인 것으로 생각된다.

**2. 체중 및 체중 증가량의 변화**

12개월 동안 각 군별 실험동물의 체중 증가량 및 체중의 변화는 Table 4 및 Fig.2와 같다. 실험기간 중반 이상까지 콜레스테롤 대조군 및 유산균 발효유군에서는 현저한 체중 감소와 더불어 쇠약현상이 관찰되었으며 Okawa 등<sup>15)</sup>에 의하면 랫트에 비타민 D<sub>2</sub>와 콜레스테롤을 투여하였을 때 3일째부터 현저하게 체중 감소를 보이다가 8일째부터 회복되는 것이 관찰되어 이들의 연구가 비록 단기간에 걸친 실험이기는 하나 본 연구의 결과와 일치되는 현상을 보이고 있다. 즉 이는 식이에 약물의 혼합으로 인하여 맛이 달라짐으로써 식욕감퇴를 일으켜 나타난 현상으로 생각된다. 또한 체중 증가량은 정상 대조군에 비하여 콜레스테롤 대조군 및 유산균 발효유군에서 모두 9개월까지는 저조하였으며 콜레스테롤 대조군에서는 계속 체중이 감소하여 10개월 경과 후 모두 사망하였으나 유산균 발효유군에서는 3개월 이후 회복세를 보여 실험 종료시에는 완전한 회복을 보였고 회복정도는 음료 중 발효유의 양이 많을수록



**Fig. 1.** Change of and drink consumption. Each point represents mean. All rats in the cholesterol control group died in 10 months. FM; fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink.



**Fig. 2.** Change of body weight. Each point represents mean. All rats in the cholesterol control group died in 10 months. FM; fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink.

뚜렷하였다. 이는 Fig.1의 성장곡선에서도 잘 나타나고 있으며 이와 같은 결과는 요구르트를 흰쥐에 급여하여 성장이 촉진되었다고 하는 Hrgrove 등<sup>16)</sup>의

**Table 5.** Relative organ weight of the rats by group and feeding period

Organ	Group	Relative organ weight (g/100 g body weight)			
		3 months	6 months	9 months	12 months
Liver	Control	2.76 <sup>b</sup>	2.57 <sup>c</sup>	2.72 <sup>b</sup>	3.26 <sup>b</sup>
	Cholesterol control	3.49 <sup>a</sup>	3.54 <sup>a</sup>	3.33 <sup>a</sup>	—
	FM*-25	2.73 <sup>b, 3</sup>	3.05 <sup>b, 2</sup>	3.96 <sup>a, 1</sup>	4.13 <sup>a, 1</sup>
	FM*-50	2.86 <sup>b</sup>	3.72 <sup>a</sup>	3.82 <sup>a</sup>	3.31 <sup>b</sup>
	FM*-75	3.13 <sup>b</sup>	4.04 <sup>a</sup>	3.43 <sup>a</sup>	3.10 <sup>b</sup>
	FM*-100	2.80 <sup>b, 2</sup>	3.79 <sup>a, 1</sup>	3.07 <sup>ab, 12</sup>	3.21 <sup>b, 12</sup>
Kidney	Control	0.30 <sup>c, 2</sup>	0.32 <sup>d, 2</sup>	0.57 <sup>b, 1</sup>	0.44 <sup>1</sup>
	Cholesterol control	0.66 <sup>a, 2</sup>	0.81 <sup>a, 1</sup>	0.70 <sup>b, 2</sup>	—
	FM*-25	0.64 <sup>a, 12</sup>	0.56 <sup>b, 2</sup>	0.76 <sup>a, 1</sup>	0.42 <sup>3</sup>
	FM*-50	0.54 <sup>b, 2</sup>	0.54 <sup>b, 2</sup>	0.93 <sup>a, 1</sup>	0.39 <sup>3</sup>
	FM*-75	0.47 <sup>b, 2</sup>	0.43 <sup>c, 2</sup>	0.86 <sup>a, 1</sup>	0.39 <sup>2</sup>
	FM*-100	0.40 <sup>c, 2</sup>	0.42 <sup>c, 2</sup>	0.73 <sup>ab, 1</sup>	0.42 <sup>2</sup>
Heart	Control	0.28 <sup>b</sup>	0.26 <sup>c</sup>	0.32 <sup>ab</sup>	0.31
	Cholesterol control	0.32 <sup>ab, 2</sup>	0.47 <sup>a, 1</sup>	0.36 <sup>a, 2</sup>	—
	FM*-25	0.32 <sup>ab</sup>	0.30 <sup>b</sup>	0.29 <sup>b</sup>	0.27
	FM*-50	0.34 <sup>a</sup>	0.33 <sup>b</sup>	0.41 <sup>a</sup>	0.34
	FM*-75	0.29 <sup>ab, 2</sup>	0.34 <sup>b, 12</sup>	0.38 <sup>a, 1</sup>	0.30 <sup>12</sup>
	FM*-100	0.27 <sup>ab</sup>	0.33 <sup>b</sup>	0.31 <sup>ab</sup>	0.30
Spleen	Control	0.19	0.16 <sup>b</sup>	0.18	0.24
	Cholesterol control	0.17 <sup>1</sup>	.11 <sup>c, 2</sup>	0.20 <sup>1</sup>	—
	FM*-25	0.17 <sup>1</sup>	0.10 <sup>c, 2</sup>	0.17 <sup>1</sup>	0.22 <sup>1</sup>
	FM*-50	0.17	0.15 <sup>b</sup>	0.19	0.20
	FM*-75	0.18	0.20 <sup>a</sup>	0.19	0.19
	FM*-100	0.18	0.22 <sup>a</sup>	0.21	0.16
Adrenal gland	Control	0.008 <sup>b</sup>	0.007 <sup>b</sup>	0.008 <sup>b, 1</sup>	0.005
	Cholesterol control	0.013 <sup>c</sup>	0.011 <sup>ab</sup>	0.013 <sup>a</sup>	—
	FM*-25	0.014 <sup>a</sup>	0.016 <sup>a</sup>	0.015 <sup>a</sup>	0.010
	FM*-50	0.013 <sup>a</sup>	0.010 <sup>ab</sup>	0.014 <sup>a</sup>	0.012
	FM*-75	0.013 <sup>a</sup>	0.017 <sup>a</sup>	0.013 <sup>a</sup>	0.011
	FM*-100	0.011 <sup>ab</sup>	0.012 <sup>a</sup>	0.014 <sup>a</sup>	0.008

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

결과와 일치하고 있다.

### 3. 장기 무게의 변화

실험동물의 체중 100 g에 대한 각 장기의 상대 중량은 Table 5에서 보는 바와 같다. 콜레스테롤 대조군에서는 간장, 신장, 심장, 부신 등의 상대 중량이 대조군에 비해서 증가하였고( $p < 0.05$ ), 유산균 발효유군에서는 대조군에 비하여 증가된 편이었으나

음료중 발효유의 양이 많을수록 점차 대조군에 가까운 경향을 보였으며 실험 말기에는 대조군과 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 실험기간의 경과에 따라서는 각 장기별로 일정한 경향을 나타내지는 않았으며 부검시의 육안적 조건에서 대조군에 비하여 콜레스테롤 대조군에서는 간과 신장의 비대 및 변색의 정도가 심하게 관찰되었으며 유산균 발효유군에서는 음료중 발효유의 양이 많을수록 그 정도가

**Table 6.** Content of total cholesterol in serum of the rats by group and feeding period

Group	Total cholesterol (mg/dl)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	45.9 <sup>a</sup>	35.7 <sup>c</sup>	48.2 <sup>b</sup>	56.5 <sup>c</sup>
Cholesterol control	114.0 <sup>a</sup>	99.0 <sup>a</sup>	111.3 <sup>a</sup>	—
FM*-25	70.9 <sup>b,2</sup>	78.0 <sup>b,2</sup>	77.0 <sup>ab,2</sup>	91.0 <sup>a,1</sup>
FM*-50	67.1 <sup>b</sup>	67.5 <sup>b</sup>	71.0 <sup>ab</sup>	75.9 <sup>b</sup>
FM*-75	55.1 <sup>c</sup>	49.3 <sup>bc</sup>	69.0 <sup>b</sup>	59.7 <sup>bc</sup>
FM*-100	56.1 <sup>c</sup>	42.0 <sup>c</sup>	62.1 <sup>b</sup>	62.8 <sup>c</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

**Table 8.** Ratio of HDL-cholesterol to total cholesterol in serum of the rats by group and feeding period

Group	Ratio of HDL-cholesterol/ T-cholesterol			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	0.79 <sup>a</sup>	0.83 <sup>a</sup>	0.71 <sup>a</sup>	0.71 <sup>b</sup>
Cholesterol control	0.48 <sup>b,1</sup>	0.43 <sup>b,1</sup>	0.54 <sup>b,1</sup>	—
FM*-25	0.73 <sup>a,1</sup>	0.59 <sup>b,2</sup>	0.76 <sup>a,1</sup>	0.72 <sup>b,1</sup>
FM*-50	0.73 <sup>a,1</sup>	0.61 <sup>b,2</sup>	0.74 <sup>a,1</sup>	0.67 <sup>b,1</sup>
FM*-75	0.76 <sup>a,2</sup>	0.67 <sup>b,3</sup>	0.78 <sup>a,2</sup>	0.88 <sup>a,1</sup>
FM*-100	0.79 <sup>a,2</sup>	0.67 <sup>b,3</sup>	0.75 <sup>a,2,3</sup>	0.87 <sup>a,1</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

완만하였고 실험기간이 경과함에 따라 완화된 경향을 보였다.

#### 4. 혈청 지질 성분의 변화

**Table 7.** Content of HDL-cholesterol in serum of the rats by group and feeding period

Group	HDL-cholesterol (mg/dl)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	36.3	29.7	34.0	41.5 <sup>b</sup>
Cholesterol control	54.3 <sup>1</sup>	43.0 <sup>2</sup>	59.7 <sup>1</sup>	—
FM*-25	51.7 <sup>1</sup>	46.0 <sup>1</sup>	58.5 <sup>1</sup>	68.3 <sup>a,1</sup>
FM*-50	49.3 <sup>1</sup>	41.3 <sup>2</sup>	52.7 <sup>1</sup>	51.0 <sup>b,1</sup>
FM*-75	41.9 <sup>c,2</sup>	33.3 <sup>2</sup>	53.5 <sup>1</sup>	52.7 <sup>a,1</sup>
FM*-100	44.0 <sup>1</sup>	28.3 <sup>2</sup>	46.7 <sup>1</sup>	55.7 <sup>a,1</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

**Table 9.** Content of triglyceride in serum of the rats by group and feeding period

Group	Triglyceride (mg/dl)			
	3 months	6 months	9 months	12 months
Control	61.7	67.4 <sup>b</sup>	63.4 <sup>c</sup>	60.8 <sup>c</sup>
Cholesterol control	60.3 <sup>1</sup>	90.0 <sup>a,2</sup>	120.5 <sup>a,1</sup>	—
FM*-25	41.5 <sup>2</sup>	68.0 <sup>b,1</sup>	77.0 <sup>b,1</sup>	69.5 <sup>1</sup>
FM*-50	52.4 <sup>2</sup>	57.5 <sup>c,2</sup>	79.0 <sup>b,1</sup>	71.3 <sup>1</sup>
FM*-75	58.4 <sup>3</sup>	76.3 <sup>b,1</sup>	84.0 <sup>b,1</sup>	70.5 <sup>2</sup>
FM*-100	55.7 <sup>2</sup>	62.8 <sup>c,1,2</sup>	73.6 <sup>c,1</sup>	64.6 <sup>1</sup>

FM : fermented milk administered group. Numbers represent the percentage of fermented milk in drink. Values in the same column (dietary group) followed by different superscript letters are significantly different ( $p < 0.05$ ).

Values in the same row (feeding period) followed by different superscript numbers are significantly different ( $p < 0.05$ ).

All the rats in the cholesterol control group died in 10 months.

실험동물의 혈청중 지질 성분으로서 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방 함량을 측정한 결과는 Table 6~9와 같다. 혈청의 총콜레스테롤 함량은 대조군에 비해서 콜레스테롤 대조군에서 유

의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), 유산균 발효유군에서는 콜레스테롤 대조군에 비하여 현저하게 감소하는 경향을 보였고 이는 음료중 발효유의 양이 많을수록 유의하게 감소하였다.

임 등<sup>17)</sup>의 연구에서는 흰쥐에 최고 1%의 콜레스테롤이 함유된 식이를 공급한 결과 혈장 콜레스테롤이 대조군에 비하여 유의한 차이를 발견할 수 없었다고 하였으나 랫트에서 콜레스테롤과 비타민 D<sub>2</sub>의 복합투여로써 혈청 콜레스테롤이 증가된 예로서 Doi 등<sup>18)</sup>의 보고와 Isegawa 등<sup>19)</sup>의 보고가 있다. Doi 등은 Sprague-Dawley계 웅성 랫트에 콜레스테롤 함유식이를 공급하면서 고단위의 비타민 D<sub>2</sub>를 동시에 투여하여, 그리고 Isegawa 등은 SHR/NCrj 웅성 랫트에 콜레스테롤을 단독 또는 고단위의 비타민 D<sub>2</sub>를 동시 투여하여 각각 혈청 중 총콜레스테롤 함량이 높아졌음을 보고하여 본 연구의 콜레스테롤 대조군에서 혈청 중 총콜레스테롤 함량이 증가된 결과와 일치하였다.

Pulusani 등<sup>20)</sup>의 연구에서는 세 종류의 유산균으로 발효시킨 우유를 랫트에 급여한 결과 물을 급여한 군에 비하여 혈장중의 콜레스테롤이 낮아지는 하였으나 유의한 감소를 보이지 않았다고 보고하였으며, Grunewald<sup>14)</sup>는 랫트에 4주간 *Lactobacillus acidophilus*로 발효시킨 발효유를 먹인 결과 물이나 10% 탈지유를 먹인 군에서 보다 혈청중의 콜레스테롤 함량이 유의하게 낮아졌음을 보고하여 본 연구의 결과와 일치하고 있다.

인체실험으로서는 Mann,<sup>1, 12)</sup> Hepner,<sup>3)</sup> Harrison,<sup>21)</sup> Thompson 등<sup>22)</sup>이 발효유 등의 콜레스테롤 저하효과를 관찰하여 보고하였다. 이와 같이 실험동물이나 인체에 있어서 유산균 발효유와 또는 우유의 콜레스테롤 저하효과에 대해서, 콜레스테롤 합성에 억제적 작용을 하는 hydroxy-methylgultaric acid 그리고 orotic acid, lipoproteins, lactose 및 칼슘 등이 작용요인으로 제시되어 왔으며,<sup>23)</sup> 이에 더하여 근년에는 발효과정에서의 산물이나 발효산물 중 장관내에서 영향을 미칠 수 있는 특정 균주의 유입 등이 제시되고 있어 앞으로의 연구가 기대된다.

한편 혈청중 HDL-콜레스테롤 함량은 대조군에 비해서 콜레스테롤 대조군 및 유산균 발효유군에서 증가되었으나 각 군별로 유의한 차이를 발견할 수는 없었으며 실험기간이 경과할수록 약간 높아지는 경향을 보였다. Isegawa 등<sup>19)</sup>의 보고에서도 랫트에서 대조군에 비하여 콜레스테롤 투여군과 콜레스테롤 및 비타민 D<sub>2</sub> 복합 투여군에서 HDL-콜레스테롤이 차이를 보이지 않음을 보고하였다. 또한 Thompson

등<sup>22)</sup>도 건강 volunteer를 대상으로 우유 및 요구르트의 음용효과를 관찰한 결과 혈장의 HDL-콜레스테롤 수준이 유의한 차이를 보이지 않았음을 보고하였다. 그러나 혈청중 총콜레스테롤 함량에 대한 HDL-콜레스테롤 함량의 비는 진실험기간동안 유산균 발효유군에서는 콜레스테롤 대조군에 비해서 유의하게 높으며( $p < 0.05$ ) 또한 정상 대조군에 비해서 차이를 나타내지 않은 점으로 보아 혈중 콜레스테롤 및 lipoprotein과 발효유의 관계는 간과될 수 없는 것으로 평가되며 앞으로 이의 메카니즘 등에 대한 연구가 더욱 진전되어야만 그 관계를 보다 확실히 규명할 수 있다고 생각된다.

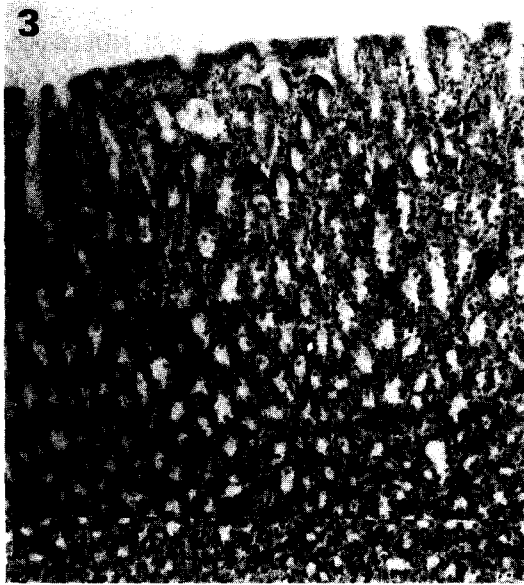
중성지방 함량은 대조군에 비해서 콜레스테롤 대조군에서 6개월 및 9개월에만 유의하게 높고( $p < 0.05$ ), 유산균 발효유군에서는 발효유의 함량이 많을수록 감소하는 경향이었으나 콜레스테롤과 같이 각 군간에 뚜렷한 차이를 발견할 수는 없었다. 다만 실험기간이 경과함에 따라서 높아지는 경향을 보였다. Hepner 등<sup>3)</sup>의 인체실험 연구에서는 요구르트를 급여한 군에서 중성지방이 약간의 증가추세만을 보이고 있으며 Thompson 등<sup>22)</sup>의 연구에서는 혈청중 중성지방이 요구르트를 급여한 군에서 유의하게 증가하고 있다. 이에 대해서는 콜레스테롤이 증가시 증가된 콜레스테롤을 운반하기 위하여 더욱 많은 중성지방이 혈중으로 유리되는 것으로 설명이 가능할 수도 있겠다.

##### 5. 장기의 병리조직학적 변화

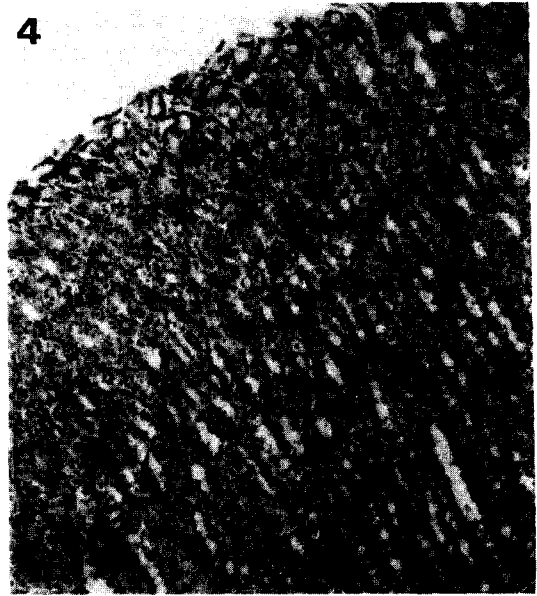
실험동물중 콜레스테롤 대조군과 유산균 발효유군을 중심으로 표적장기인 위, 심장, 신장, 대동맥, 폐동맥, 신동맥 등에 대하여 실험 종료시기의 병리조직학적 소견을 관찰한 결과는 Fig. 3~16과 같다.

위에서는 콜레스테롤 대조군의 경우 점막층의 상피세포는 소상으로 괴사와 석회 침착을 보였으며 (Fig. 3) 근육층에서는 심한 괴사와 석회침착 소견이 관찰되었다(Fig. 5). 유산균 발효유군에서는 점막층의 상피세포는 가벼운 석회 침착 소견을 보였고(Fig. 4) 근육층도 가벼운 정도의 괴사와 석회침착이 관찰되었다(Fig. 6).

심장에서는 콜레스테롤 대조군의 경우 대동맥은 심한 석회침착과 더불어 골화(ossification)를 동반하여 불규칙하게 관찰되었으며(Fig. 7) 관상동맥벽에도 심한 석회침착 소견을 보였다(Fig. 9). 유산균 발효유군의 대동맥은 가벼운 석회침착과 골화 소견을 보였고(Fig. 8) 관상동맥벽에서도 석회침착 소견이 관찰되었으나 전반적으로 콜레스테롤 대조군보다는



**Fig. 3.** Stomach of rat from cholesterol control group showing focal necrosis and calcification of mucosal layer. HE stain,  $\times 100$ .



**Fig. 4.** Stomach of rat from fermented milk group showing slight necrosis and calcification of mucosal layer. HE stain,  $\times 100$ .



**Fig. 5.** Stomach of rat from cholesterol control group showing severe necrosis and calcification of muscular layer. HE stain,  $\times 100$ .



**Fig. 6.** Stomach of rat from fermented milk group showing slight necrosis and calcification of muscular layer. HE stain,  $\times 100$ .





**Fig. 7.** Heart of rat from cholesterol control group showing severe ossification of the aorta. HE stain,  $\times 200$ .



**Fig. 8.** Heart of rat from fermented milk group showing slight ossification of the aorta. HE stain,  $\times 100$ .



**Fig. 9.** Heart of rat from cholesterol control group showing severe calcification of the coronary artery. HE stain,  $\times 200$ .



**Fig. 10.** Heart of rat from fermented milk group showing slight calcification of the coronary artery. HE stain,  $\times 200$ .



**Fig. 11.** Abdominal aorta of rat from cholesterol control group showing irregular appearance with calcification. HE stain,  $\times 200$ .



**Fig. 12.** Abdominal aorta of rat from fermented milk group showing slight calcification. HE stain,  $\times 200$ .



**Fig. 13.** Kidney of rat from cholesterol control group showing severe tubular calcification of the medulla. HE stain,  $\times 100$ .



**Fig. 14.** Kidney of rat from fermented milk group showing slight calcification of the medulla. HE stain,  $\times 100$ .



Fig. 15. Kidney of rat from cholesterol control group showing tubular calcification of the renal papilla. HE stain,  $\times 100$ .



Fig. 16. Kidney of rat from fermented milk group showing slight tubular calcification of the renal papilla. HE stain,  $\times 100$ .

심하지 않았다(Fig. 10).

복강내 분포되어 있는 복대동맥벽의 경우에는 콜레스테롤 대조군에서는 석회 침착으로 인하여 불규칙하게 관찰되었으나(Fig. 11) 유산균 발효유군은 가벼운 석회침착 소견을 보였다(Fig. 12).

신장에서는 콜레스테롤 대조군의 수질과 신유두 부위에서 소상으로 세뇨관 상피세포의 괴사와 석회 침착이 관찰되었다(Fig. 13, 15). 유산균 발효유군의 수질과 신유두부위는 콜레스테롤 대조군보다는 가벼운 정도의 세뇨관 상피세포의 괴사와 석회침착 소견을 보였다(Fig. 15, 16). 그러나 콜레스테롤 대조군과 유산균 발효유군의 피질부에서는 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없었다.

콜레스테롤 대조군의 경우에는 상기의 장기 이외에도 폐장의 폐동맥, 신장의 신동맥 및 기타 복강내에 분포하고 있는 동맥벽에서 석회침착 소견을 관찰할 수 있었으나 유산균 발효유군에서는 관찰할 수 없었다. 이상으로써 본 실험에서 설정한 식이 중 콜레스테롤 및 비타민  $D_2$ 의 양으로써 실험동물에 동맥경화증상 병변을 유발시켰음을 알 수 있으며, 이는 Okawa,<sup>15)</sup> Doi,<sup>16)</sup> Isegawa 등<sup>19)</sup>의 결과와 비교적 일치하는 결과로 평가할 수 있겠다. 또한 유산균 발효유의 투여로써 동맥경화증상 병변이 완화되는 결과를 관찰하였으나 이와 유사한 타 연구의 실험

예를 얻지 못하여 비교가 곤란하였다.

#### IV. 결 론

발효유제품중 유산균 발효유의 섭취가 콜레스테롤 및 비타민  $D_2$ 를 복합 투여한 백서에 미치는 영향을 관찰하였다. 2주간 적응시킨 5주령의 Sprague-Dawley strain 웅성 백서 150마리를 체중에 따라 6개 군으로 나누어 배치하고 (1) 대조군; 특수조제식이 + 물, (2) 콜레스테롤 대조군; 콜레스테롤 식이(콜레스테롤 1% 및 비타민  $D_2$  500,000 IU/100 g 함유식이) + 물, (3) 콜레스테롤 식이 + 25% 유산균 발효유, (4) 콜레스테롤 식이 + 50% 유산균 발효유, (5) 콜레스테롤 식이 + 75% 유산균 발효유, (6) 콜레스테롤 식이 + 100% 유산균 발효유 등으로 구분하였다.

각 군별로 식이섭취량, 음료 섭취량 및 체중의 변화에 있어서 차이를 보였으며 콜레스테롤 대조군에서는 실험기간이 경과할수록 식이 및 음료 섭취량이 감소되는 경향이었으나 유산균 발효유군에서는 실험 종료시기에 대조군에 비하여 차이를 나타내지 않았다. 각 장기의 체중에 대한 상대중량은 대조군에 비하여 콜레스테롤 대조군에서 증가된 경향이었으며 음료중 발효유의 함량이 많을수록 대조군과 유사한 경향을 보였다. 혈청 지질 성분으로 총콜레스테롤

함량은 콜레스테롤 대조군에 비하여 유산균 발효유군에서 유의하게 감소하였으며( $p < 0.05$ ) 총콜레스테롤에 대한 HDL-콜레스테롤의 비는 유산균 발효유군에서 유의하게 증가하였다. 중성지방 함량은 콜레스테롤 대조군에서 높은 편이었으며, 유산균 발효유의 함량이 많을수록 감소하는 경향이였다. 표적장기에 대한 병리조직학적 변화를 관찰한 결과 콜레스테롤 대조군에서 위, 심장의 대동맥과 관상동맥, 복대동맥, 신장의 수질부, 폐동맥, 신동맥, 기타 복강내 동맥벽 등에서 심한 괴사와 석회침착이 관찰되었으며 유산균 발효유군에서는 그 정도가 비교적 약한 소견을 보였다.

이상의 결과에서 유산균 발효유의 섭취로써 혈청 지질 개선의 효과와 병리조직의 회복효과를 관찰할 수 있었던 점으로 미루어 유산균 발효유는 고콜레스테롤혈증 및 동맥경화증성 병변에 방어효과를 갖는 것으로 평가된다.

### 참고문헌

- Mann, G. V. and Sperry, A., Studies of a surfactant and cholesteremia in the Massai, *Am. J. Clin. Nutr.* **27**, 464-469 (1974).
- Lipid Research Clinics Program, The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* **251**, 351-364 (1984).
- Hepner, G., Fried, R., S. St. Jeor., Fusetti, L. and Morin, R., Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk, *Am. J. Clin. Nutr.* **32**(1), 19-24 (1979).
- Carroll, K. K. and Hamilton, R. M. G., Effects of dietary protein and carbohydrate on plasma cholesterol levels in relation to atherosclerosis, *J. Food Sci.* **40**, 18-23 (1975).
- 최임순, 달맞이꽃 종자유의 섭취가 흰쥐의 혈장 콜레스테롤과 적혈구막 및 대동맥의 지방산 조성에 미치는 영향, *한국식품과학회지*, **21**(6), 884-889 (1989).
- Huff, M. W. and Carroll, K. K., Effects of dietary protein on turnover, oxidation and absorption of cholesterol and on steroid excretion in rabbits, *J. Lipid Res.* **21**, 546-558 (1980).
- Klurfeld, D. M. and Kritchevsky, D., Influence of animal and vegetable protein on serum cholesterol lipoproteins and atherosclerosis in plant protein; application, biological effects and chemistry. American Chemical Society, Washington D. C., 1986, pp. 150-161.
- Kuroda, K., Kobatake, Y., Kubota, M., Nishide, E. and Innami, S., Effects of polyunsaturated fatty acid concentrations on lipids in the serum and liver of rats. *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.* **38**, 291-299 (1985).
- Lee, J. H., Fukumoto, M., Nishida, H., Ikeda, I. and Sugamo, M., The interrelated effects of n-6/n-3 and polyunsaturated/saturated ratios of dietary fats on the regulation of lipid metabolism in rats. *J. Nutr.* **119**, 1893-1899 (1989).
- 남현근, 이용익, 집 토끼의 Blood Cholesterol Level에 미치는 몇가지 식물성 식용유의 영향, *한국식품과학회지*, **12**(2), 77-81 (1980).
- Nicoll, A. L., Miller, N. E. and Lewis, B., High density lipoprotein metabolism, *Adv. Lipid Res.* **17**, 53-59 (1980).
- Mann, G. V., A factor in yogurt which lowers cholesterolemia in man, *Atherosclerosis*, **26**, 335-340 (1977).
- Rao, D. R., Chawan, C. B. and Pulusani, S. R., Influence of milk and *Thermophilus* milk on plasma cholesterol levels and hepatic cholesterogenesis in rats, *J. Food Sci.* **46**, 1339-1341 (1981).
- Grunewald, K. K., Serum cholesterol levels in rats fed skin milk fermented by *Lactobacillus acidophilus*, *J. Food Sci.* **47**, 2078-2079 (1982).
- Okawa, H., Doi, K., Yasoshima, A., Fujita, T. and Okaniwa, A., Pathology of experimental atherosclerosis: Changes of acute phase in rats loaded with vitamin D<sub>2</sub> and cholesterol, *Jpn. J. Vet. Sci.* **42**, 623-633 (1980).
- Hargrove, R. E. and Alford, J. A., Growth rate and feed efficiency of rats fed yogurt and other fermented milks, *J. Dairy Sci. Abstr.* **32**, 186 (1970).
- 임현숙 등, 식이의 콜레스테롤 급여 수준이 흰쥐의 혈장 콜레스테롤, 지단백분획 및 조직의 콜레스테롤 함량에 미치는 영향, *한국영향학회지*, **18**(2), 83-89 (1985).
- Doi, K., Yasoshima, A., Kitamura, K., Okawa, H. and Okaniwa, A., Electron microscopic findings of experimental atheromatous lesions in rats, *Jpn. Vet. Sci.* **45**, 339-346 (1983).
- Isegawa, N., Doi, K., Mizutani, T., Ozaki, A., Owada, T. and Mitsuoka, T., Production of experimental arteriosclerosis in spontaneously hypertensive rats, SHR/NCrj. *Jpn. J. Vet. Sci.* **46**, 443-451 (1984).
- Pulusani, S. R. and Rao, D. R., Whole body, liver

and plasma cholesterol levels in rats fed *Thermophilus*, *Bulgaricus* and *Acidophilus* milks, *J. Food Sci.* **48**, 280-281 (1983).

- 21) Harrison, V. C. and Peat, G., Serum cholesterol and bowel flora in the newborn. *Am. J. Clin. Nutr.* **28**, 1351-1355 (1975).
- 22) Thompson, L. U., Jenkins, D. J. A., Reichert, R., Jenkins, A. and Kamulasky, J., The effect of fer-

mented and unfermented milks on serum cholesterol, *Am. J. Clin. Nutr.* **36**, 1106-1111 (1982).

- 23) Richardson, T., The hypocholesteremic effect of milk-A review, *J. Food Prot.* **41**, 226-235 (1978).

---

\* 이 논문은 1990년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.