

## 마늘즙을 다량 투여한 흰쥐에서 체중과 장기 및 혈액 성분의 변화 고찰

서 화 중

조선대학교 식품영양학과

### Toxic Effects of the Megadose Garlic Juice in the Rats

Hwa-Jung Sheo

Dept. of Food and Nutrition, Chosun University, Kwang-ju 501-759, Korea

#### Abstract

In the present study toxic effects of megadose of dietary garlic were investigated in an experimental model consisted of 3 groups of Wistar rats : group C<sub>0</sub> received a basal diet. The diets were supplemented 3% (or 3.6g/kg.body wt.day) raw garlic (as juice) for group G<sub>3</sub> and 5% (or 6.0g/kg. body wt. day) raw garlic for group G<sub>5</sub> respectively and fed to rats over one month period of experimental time. There were no abnormality or apparent changes in the appearance and motility in all experimental groups. But some rats in group G<sub>3</sub> and large parts of group G<sub>5</sub> showed mild erythema on their mucosal membrane of stomach. The histopathological changes were observed in the microscopic examination of 3 rats liver specimen of group G<sub>3</sub> and 7 rats liver specimen of group G<sub>5</sub>. The histopathological signs were mainly consisted of degenerative change in hepatic parenchyma and inflammatory cells infiltration in portal tract in group G<sub>3</sub> rats, and dense inflammatory cell infiltration in hepatic parenchyma with mild congestion and slight necrosis of interlobular hepatocyte in group G<sub>5</sub>. The large dose of dietary garlic up to 5% did not have any significant adverse effects on the body weight gain of rats. But the specific activities of GOT, GPT and alkaline phosphatase, and BUN levels in the serum of group G<sub>3</sub> and G<sub>5</sub> were significantly increased in dose dependent fashion as compared to control group. Total-cholesterol and hemoglobin levels were not affected by the administration of megadose of garlic. The results showed that large dose of dietary raw garlic with 3-5% had some toxic effects in rats.

Key words: toxic effects, mega dose garlic, rats

#### 서 론

마늘은 동서간에 오랜 옛날부터 음식의 양념으로 뿐만 아니라 약제로 널리 써 왔으며 동의보감(1), 본초강목(2)에는 각종 질병 치료를 위한 마늘의 처방들을 볼 수 있다. 현대 과학적 연구에서 Louis Pasteur(3)가 최초로 마늘의 항균작용을 발견한 후 Albert Schweitzer(4)는 아프리카인의 아메바성 이질 치료에 마늘을 임상적으로 사용하였다. 그 후 현재까지 이어지는 많은 연구자들(5-13)은 마늘의 항균작용 뿐만 아니라 뇌졸중, 심장병의 원인인 혈전과 동맥 경화증을 예방할 수 있는 효과 등을 보고한 바 있다. 그러나 마늘은 양면성을 갖는 것 같다. 동의보감(1)에 대산(大蒜)은 미신 유독(味辛有毒)하고 장기(撞氣), 온역(瘟疫), 노학(勞瘵), 충독(蟲毒)을 다스리고 냉(冷)과 풍(風)을 쫓고 오래 먹으면 피(血)를 맑게 하나 간(肝)을 상(傷)하고 눈(目)을 나쁘게 하고 머리털을 조백(早白)한다 하였다. 본초강목(2)에도 소산(小蒜)은 미신(味辛), 유소독(有小毒), 성열(性熱), 손인(損人), 불가 장식(不可長食)이고, 대산(大蒜)은 신온(辛溫), 유독(有毒), 구식 손인

목(久食損人目), 구식 상간(久食傷肝), 상안(損眼), 다식 상폐(多食傷肺), 상비(傷脾), 상간담(傷肝膽)의 기록을 볼 수 있다. 최근 Canduela 등(14)의 "Garlic-always good for health?"라는 보고와 그리고 Gupta 등(15)의 "Garlic-the other side of the coin"이라는 보고에서 저자들은 모두 마늘을 과량 남용할 때의 부작용을 지적하고 있으며 그 외 다수의 연구자들(9,16-25)이 마늘의 역작용을 상세하게 보고하고 있다. 마늘의 항 미생물 작용은 다른 항생물질이나 화학요법제와 같이 nonspecific action에 의한 세포 독성을 갖기 때문에 과량의 마늘을 복용하게 되면 (특히 장기간) 유익한 효과보다는 역작용을 내는 것이다. 따라서 본 연구에서는 일상 식단에서 양념으로 사용하는 수준의 마늘 첨가량보다 더 많은 분량의 마늘을 연속적으로 장기간 흰쥐에 투여하였을 때 흰쥐 대사에 어떠한 영향을 미치는가를 검토하기 위해 흰쥐에 사료 섭취량의 3%와 5% 수준의 마늘을 마늘즙으로 만들어 1개월간 매일 경구적으로 투여하여 흰쥐의 체중변화, 장기무게, 장기의 조직 병리학적 검사 및 혈액의 생화학적 분석을 토대로 하여 흰쥐에 다량의 마늘을 장기간 투여에 따른 영향을 검

Table 1. The composition of experimental (basal) diet

	Corn starch	Milk casen	Corn oil	D,L-Methionine	Choline bitartrate	Vitamin mix.	Mineral mix.	Agar	Total calory
wt. %	49.50	11.30	6.30	0.02	0.01	0.10	2.00	30.70	
kcal/kg	1,980	452	565						2,997
cal. %	66.0	15.0	19.0						

토하고 그 결과를 보고한다.

## 재료 및 방법

### 재료 및 동물

6월중에 갓 수확한 마늘을 껍질을 벗기고 수세하여 습기를 제거 사용직전에 녹즙기로 착즙 여과하여 원액을 0°C로 유지하여 실험에 사용하였다.

체중 50~60 g되는 Wistar종 수컷 흰쥐를 구입하여 Table 1의 실험사료(기초사료)로 1주일간 예비사육하였다.

### 실험사료

Baker 등(26)의 실험 흰쥐 사료 처방에 따라 탄수화물, 단백질, 지방의 개별 영양소의 열량비가 각각 66%, 15%, 19%가 되도록 조절하고 총열량은 일반 실험용 흰쥐 사료 열량범위(2,500~5,000 kcal/kg)에 속하는 2,997 kcal/kg가 되도록 하였다. 실험사료 조제는 Table 1의 옥수수전분, milk cascin, 옥수수 기름, vitamin 혼합물, 무기질 혼합물, D,L-methionine, choline bitartrate의 첨가량을 먼저 혼합 분말로 만들고 이를 고형사료 pellet로 만들기 직전에 30.7%의 agar분말에 물을 가해 가열 용해하여 만든 gel 용액을 사료 분말에 혼합하고 육질기를 사용하여 고형사료(diet pellet)를 만들었다. Agar은 점액성 섬유질로 고형사료 제조에 필요한 중량제와 결합제 역할을 한다.

### 실험동물 사육방법

Table 2와 같이 흰쥐에 기초사료만을 급여한 대조군(C<sub>0</sub>군)과 기초사료와 함께 사료섭취량의 3%수준인 생마늘을 마늘즙으로 만들어 섭취시킨 실험군 G<sub>3</sub>군과 생마늘 5% 수준을 마늘즙으로 섭취시킨 G<sub>5</sub>군으로 구분하고 각 군에 흰쥐 10마리씩을 배치하였다. 사료와 물은 자유롭

Table 2. The experimental design

Rat group	C <sub>0</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>5</sub>
Basal diet	-	+	+
Garlic 3% (3.68 g/kg body w.t. day)	0	+	0
Garlic 5% (6.00 g/kg body w.t. day)	0	0	+

Each group contained 10 rats and tested over one month. C<sub>0</sub> group was fed only basal diet. Group G<sub>3</sub> and G<sub>5</sub> group were taken the garlic juice orally equivalent to raw garlic of 3%(or 3.68 g/kg body w.t. day) and 5%(or 6.0 g/kg body w.t. day) in diet respectively in addition to the basal diet.

게 섭취케하고 마늘즙은 saline에 희석하여 zonde를 사용하여 경구 투여하였다. 마늘즙 시료액의 조제와 투여량은 실험직전 측정된 평균 체중 110 g 흰쥐 1마리가 하루에 섭취한 사료량 14.5 g을 토대로 하였다. 사료 섭취량의 3%에 해당하는 생마늘량은 0.435 g이고 이것을 착즙하여 얻은 생마늘즙은 0.19 mL(수율 44.4%)이었다. 이 0.19 mL을 흰쥐 1마리당 1회 경구 투여가 용이한 제한된 0.5 mL 시료액내 포함되도록 하기 위해 실제 생마늘 43.5 g으로부터 얻은 마늘즙 193 mL에 saline을 가해 50 mL(마늘즙농도 38.6%)로 만든 다음 그것의 0.5 mL를 zonde로 취하여 1일 1회 흰쥐 1마리당 투여량으로 하였다. 5% 투여군에서 마늘즙 saline 시료액의 마늘즙 함량은 64.4%이었다. 실험기간중 흰쥐 체중변화에 따른 마늘즙의 투여량의 조절은 흰쥐 체중변화에 기초하지 않고 사료 섭취량에 기준하였다. 즉 실험이 끝날 무렵 3% 마늘 투여군의 평균 체중 약 173 g인 흰쥐의 1일 평균 사료 섭취량이 18.5 g이었고 시료량의 3%인 마늘량은 0.555 g이므로 이상과 같은 방법으로 생마늘 55.5 g으로부터 얻은 마늘즙 24.6 mL에 saline을 가해 50 mL로 만들 때 시료액의 마늘즙 농도는 49.28%이었고 5% 투여군에서 마늘즙 saline 희석액 시료중 마늘즙 함량은 82.14%이었다. 마늘시료 투여량을 흰쥐 체중 kg당 투여량으로 환산하면 3% 투여군은 평균 3.68 g/kg.day이고 5% 투여군은 6.0 g/kg.day이었다.

실험기간 3일마다 실험쥐의 사료 섭취량과 체중을 측정하고 1개월간의 실험이 끝날 무렵 외관을 관찰한 흰쥐를 CO<sub>2</sub> gas로 마취시켜 경동맥 채혈하여 전혈액의 혈액학적 및 혈청의 생화학적 분석을 하였다. 그리고 채혈후 해부한 흰쥐의 장기무게를 측정하고 간장에 대하여 조직병리학적 검사를 실시하였다.

### 혈액의 혈액학적 및 혈청의 생화학적 분석

Hemoglobin 함량은 전혈(whole blood)을 사용하고, 혈액을 3000rpm에서 원심분리하여 얻은 혈청에 대하여 GOT(glutamic oxaloacetic transferase)와 GPT(glutamic pyruvic transferase) 및 Alk-P(alkaline phosphatase) 활성과 그리고 BUN(blood urca nitrogen)과 T-chol.(total cholesterol)수준은 임상검사용 최신의 혈액 분석 장비인 Johnson-Johnson Clinical Diagnostics Inc.의 Vitros DT 60 II, DTSC II, Vitros DTE II model 혈액 자동 분석기와 각 측정 항목별 reference용 Vitros DT slide를 사용하여

혈액을 분석하였다.

간조직의 병리학적 검사

1개월간 실험 사육이 끝난 흰쥐를 채혈 직후 해부하여 적출한 간장 절편을 10% formalin으로 고정하여 충분히 탈수한 후 paraffin 포매 조직으로 만들어 약 4 μ두께로 section한 조직 표본을 Hematoxylin-Eosin 색소로 염색하여 현미경으로 관찰하였다.

통계처리

평균값의 통계적 처리는 SPSS Korea의 SPSS program (27)을 이용 computer에서 one way ANOVA의 LSD(least square difference)법에 따른 사후분석을 시행하고 유의 확률 α=0.05 수준에서 측정치 평균값의 상호간 다중비교 방법에 의해서 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

체중 증가율

Table 3에서 실험군 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 체중 증가율이 각각 56.2%와 50.4%로 대조군의 58.6%보다 다소 낮고 체중 증가율의 둔화가 dose dependent fashion을 보이나 유의성 있는 차이를 보이지 않았고(P<sub>CO-G<sub>3</sub></sub>=0.563, P<sub>CO-G<sub>5</sub></sub>=0.171 > α=0.05) 마늘 투여군 간에도 유의적인 차이를 볼 수 없었다(P<sub>CO-G<sub>3</sub></sub>=0.171 > α=0.05). 따라서 체중 증가율은 마늘 섭취에 의한 영향을 크게 받지 않는 것으로 나타났다. 이와 관련하여 al-Bekairi 등(16)은 성장기 male mouse에 마늘의 수성(水性) extract 100 mg/kg을 3개월간 경구 투여하여 adverse effect로서 체중 증가가 억제됨을 관찰할 수 있었고 Sheela와 Augusti(9)는 alloxan유도 당뇨병 흰쥐에서 마늘 성분 S-allylcysteine sulphoxide 200 mg/kg을 매일 투여하여 항당뇨 효과와 함께 체중 감소 효과 등을 관찰하였다. 또 이전에 Lee(28)는 흰쥐에 과량 allicin을 3주간 복강내 투여하여 성장 억제 등을 관찰하였다. 그러나 Ahmed와 Sharma(24)는 흰쥐에 2% 마늘은 4주간 투여하여 체중이 증가됨을 관찰하였다.

사료섭취상태

실험 기간에 총 사료 섭취량에 대한 체중 증가량의 백

분율을 사료 급여 효율로 표시하던 Table 3의 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 사료 급여 효율이 각각 12.8%와 12.1%로서 상호 비슷하고 대조군의 12.6%와 비교하면 유의적인 차이 없이 거의 비슷한 수준이었다(P<sub>CO-G<sub>3</sub></sub>=0.883, P<sub>CO-G<sub>5</sub></sub>=0.606 > α=0.05). Jain 등(29)은 혈중 total cholesterol이 220 mg/dL 이상이고 평균 연령 52±12인 42명의 건강한 남(19명)·여(23명)에 대한 randomized double blind 방식의 임상실험에서 표준화된 마늘분말 900 mg을 12주간 매일 투여하였으나 식이 섭취 상태와 활동 상태에 아무런 변화가 없었음을 보고했다.

외관 및 해부소견

실험기간 시중 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 흰쥐 외관을 관찰하기 위해 활동도나 경련 유무, 털 모양, 눈 모양 등을 대조군의 것과 비교하니 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 실험 종료 후 흰쥐를 채혈 직후 해부하여 장기를 관찰하니 G<sub>3</sub>군 3마리와 G<sub>5</sub>군 7마리의 위 점막에 가벼운 홍반(erythema)을 관찰할 수 있었다. 그러나 마늘 투여군에서 폐사하는 흰쥐는 없었다. 이와 관련하여 Joseph 등(18)은 흰쥐를 24시간 단식시킨 후 경구적으로 마늘 oil 10 mg/100 g.day를 투여하니 모두 폐사하였는데 그 원인은 폐 부종이었고 사료를 급식한 흰쥐에게는 마늘 oil을 투여하여도 폐사하지 않았다고 하였다.

장기무게

간장무게

Table 4에서와 같이 체중에 대한 장기 중량을 백분율로 표시한 장기중량비에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군이 각각 4.03%와 3.80%로서 서로 비슷한 값이고 대조군의 4.2%와도 모두 비슷하여 상호간에 유의적인 차이를 볼 수 없었다(P<sub>CO-G<sub>3</sub></sub>=0.640, P<sub>CO-G<sub>5</sub></sub>=0.352, P<sub>G<sub>3</sub>-G<sub>5</sub></sub>=0.640 > α=0.05).

신장무게

Table 4에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 신장 중량비가 각각 0.78%와 0.69%로서 대조군의 0.82%와 비교해본 결과 G<sub>5</sub>군은 대조군보다 유의적으로 감소(P<sub>CO-G<sub>5</sub></sub>=0.009 < α=0.05)되었으나 G<sub>3</sub>군은 유의적인 차의 변화가 없었다(P<sub>CO-G<sub>3</sub></sub>=0.392 > α=0.05). G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군간의 신장 중량비 차이에도 유의성이 없었다(P<sub>G<sub>3</sub>-G<sub>5</sub></sub>=0.061 > α=0.05).

Table 3. Effects of garlic juice on the body weight gain and feed efficiency ratio in rats

Rat group	Initial body w.t. (g)	Final body w.t. (g)	Weight gain rate (%)	Diet intake for 30 days (g)	Feed efficiency ratio <sup>1)</sup> (%)
Co	106.4± 9.2 <sup>2)</sup>	168.7±13.8	58.6± 8.0	494.0±19.5	12.6±2.8
G <sub>3</sub>	111.2±10.3	173.7±15.4	56.2± 7.5	485.0±20.8	12.8±2.7
G <sub>5</sub>	109.7± 8.3	165.0±14.6	50.4±10.3	455.0±18.7	12.1±3.0

<sup>1)</sup>Feed efficiency ratio. Body weight gain/diet intake for 30 day×100.

<sup>2)</sup>Mean±SD.

**Table 4. The effects of garlic juice on organ weight gain in rats**

Rat group	Co		G <sub>3</sub>		G <sub>5</sub>	
	g	g/b wt	g	g/b.wt	g	g/b wt
Liver	72	4.2±0.8	70	4.0±1.0	63	3.8±0.9
Kidney	1.4	0.8±0.1	1.3	0.8±0.1	1.2	0.7±0.1 <sup>a</sup>
Spleen	1.2	0.7±0.1	1.3	0.7±0.1	1.1	0.7±0.1

<sup>a</sup>P<sub>Co-G5</sub>=0.009<α=0.05.

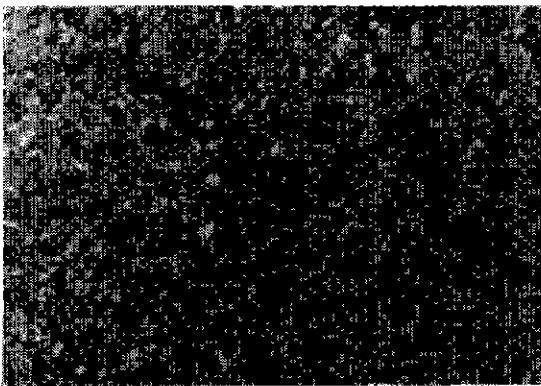
**비장무게**

Table 4의 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>의 비장 중량비는 각각 0.74%와 0.66%를 보였으나 대조군의 0.71%와 비교하니 유의성있는 증감을 보이지 않았다(P<sub>Co-G3</sub>=0.498, P<sub>Co-G5</sub>=0.262>α=0.05). G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군간에도 유의적인 차이를 볼 수 없었다(P<sub>G3-G5</sub>=0.078>α=0.05).

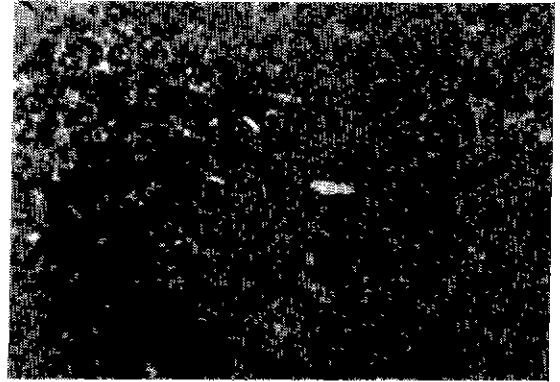
따라서 마늘을 과량 장기간 투여하면 신장이 다른 장기보다 중량 변화에서 비교적 영향을 많이 받아 감소되는 것으로 보였다. 전술한 al-Bekairi 등(16)은 male mouse에 마늘 수성(水性) extract 100 mg/kg을 3개월간 복강내 투여하여 정낭과 부고환 무게의 증가와 심장, 간장, 비장 무게의 감소를 관찰하였다. 그러나 3개월간의 실험에서 estrogenic 또는 antiestrogenic effects는 볼 수 없었다고 했다.

**간조직의 병리학적 소견**

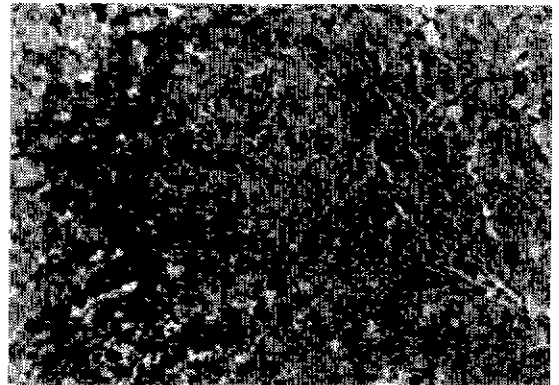
간조직 검사 결과는 Fig. 1에서 보는 대조군의 정상 간 조직에 비하여 Fig. 2에서 대표적 사례로 보이는 것과 같이 G<sub>3</sub>군의 흰쥐 3마리가 간 실질세포에 약간의 퇴행성 변화와 문맥강 주위에 염증성 세포의 침윤 등의 증상을 주로 갖고 나머지 일부 흰쥐는 경미한 지방변성, 모세혈관 충혈을 관찰할 수 있었다. 그러나 G<sub>5</sub>군은 7마리 흰쥐가 주로 Fig. 3에서 대표적으로 보이는 간 실질세포에 조밀한 염증세포의 침윤과 경미한 간세포 피사와 충혈을 보이



**Fig. 1. The liver of normal rat fed basal diet, H&E, ×200.**  
Normal hepatic parenchyma and portal tract.



**Fig. 2. Rat liver of group G<sub>3</sub> fed 3% garlic+basal diet, H&E, ×200, 3/10**  
Degenerative change in hepatic parenchyma and inflammatory cells infiltration in portal tract.



**Fig. 3. Rat liver of group G<sub>5</sub> fed 5% garlic+basal diet, H&E, ×200 7/10.**  
Dense inflammatory cells infiltration in hepatic parenchyma with mild congestion and slight necrosis of interlobular hepatocyte

고 나머지 일부 흰쥐는 간세포에 중증정도 지방변성을 보이고 Kupffer cell의 유실, 가벼운 동양혈관 주위의 출혈, 간세포내 담즙색소 침착 등을 관찰할 수 있었다. 이와 관련하여 전술한 바 있는 Joseph 등(18)은 흰쥐에 마늘 extract 2 mL/100g을 10일간 경구 투여하여 간조직에 병적 변화가 있음을 관찰했고 Nyska 등(30)은 마늘에 비교적 많이 함유된 미량원소 tellurium을 흰쥐에 투여하여 간조직 병변을 일으키는 간독성과 그의 눈, 흉선, 골수, 심장, 신장 조직 병변을 관찰하고 이 tellurium 독성이 마늘 독성과 연관성이 있다고 주장하였다. Lee(28)는 흰쥐에 과량 allicin을 3주간 복강내에 투여하여 성장 억제와 간 조직 병변, 간장내 glycogen 감소, 지방 침윤, 간세포 RNA 감소 등을 관찰하였다. Ro와 Lee(31)도 흰쥐에 마늘 oil 0.05%를 투여시 간 중심혈관 확대와 충혈, 망상내피 세포의 동양혈관(sinusoid)내로의 유실과 동양혈관 확장을 관찰하

었다. 또 흰쥐에 생마늘 1%를 투여하여 소엽 간등맥 위축, 소엽 중앙 간세포에 경미한 지방 침윤, 망상내피세포 유실, Glisson양의 결체조직 증식을 관찰했고 신장은 사구체 혈관과 성상 혈관의 충혈, 소엽 동정맥 충혈을 보였다고 하였다. Alnaqeeb 등(20)은 흰쥐에 마늘 extract 50 mg/kg을 경구 또는 복강내 투여하여 간, 폐조직에 영향은 없었으나 마늘 추출물 500 mg/kg을 투여하여 간, 폐조직에 심한 손상을 관찰하였고 복강 투여가 경구 투여보다 독성이 더 강함을 볼 수 있었다고 했다. Sheen 등(23)은 마늘성분의 간세포 배양실험에서 마늘성분 DADS(diallyldisulfide) 0.5~1 mM첨가는 간세포 생활력(viability)에 영향을 미치지 않으나 2 mM에서 간세포 형태구조(morphology)의 유의적 변화로 세포의 생활력 감소를 관찰하였다. Sheen 등(22)은 또 이전에 실시한 유사한 실험에서 마늘성분 DAS(diallylsulfide) 0.5~1 mM는 간세포의 생활력에 대한 역작용은 나타내지 않았으나 5mM DAS를 24시간 처리하여 현미경으로 관찰하니 간세포의 형태구조적인 변화를 관찰하였다고 했다. 또 Musk 등(21)은 hamster의 난소 세포에 대한 마늘성분 DDS(DADS)와 DAS의 세포 독성과 유전독성 효과 실험에서 두개 화합물 모두 염색체 미입(迷人) (chromagome aberration)과 자매 염색분체 교환(sister chromatid exchange)을 관찰했고 독성의 크기는 DDS 10 mg/mL>DAS 300 mg/mL임을 알았다고 했다. Rose 등(17)은 case report에서 과량 마늘 투여로 하반신 마비와 이차적 혈소판 장애를 일으킬 수 있는 척수경막의 혈종(spinal epidural hematoma)을 관찰하였다.

GOT와 GPT 활성도

GOT활성은 간염, 폐쇄성 황달, 심근 경색 등에서 상승하고 GPT활성은 간염, 간피사, 간경변 등 주로 간질환에서 상승한다. 정상 흰쥐의 GOT는 정상 건강인의 GOT 5~40 u/L보다 높고 정상 흰쥐 GPT는 정상인의 GPT 7~56 u/L보다 낮다고 한다(26,32). Table 5에서 G3군과 G5군의 GOT활성은 각각 144 u/L과 192 u/L로 모두 대조군의 66.2 u/L보다 높아 유의성 있는 큰 폭의 차로 증가하였다( $P_{CO-G3}=0.00, P_{CO-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ ). 마늘 처리군 간에는 G5군의 GOT가 G3군보다 유의적인 차( $P_{G3-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ )로 증가하였음을 보였다. Table 5에서 G3군과

G5군의 GPT활성은 각각 98.5 u/L와 135 u/L로 모두 대조군의 31.7 u/L보다 유의성 있는 차로 증가하였고( $P_{CO-G3}=0.00, P_{CO-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ ), 마늘 처리군 간에도 G5군이 G3군보다 유의적인 차( $P_{G3-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ )로 증가함을 보였다. 마늘 처리군들의 GOT와 GPT활성 증가는 dose dependent fashion경향을 보였다. 전술한 바 있는 Joseph 등(18)은 흰쥐에 마늘 extract 2 mL/100g을 10일간 경구 투여하여 AST(=GOT)활성 상승과 간조직 변화를 관찰했다 Hikino 등(25)은 GOT 91 u/L인 정상 흰쥐에 allicin 5 mg/kg.day를 경구 투여하여 27시간후 GOT가 98 u/L로 상승하고 GPT는 46 u/L에서 52 u/L로 상승함을 관찰했다 전술한 Sheen 등(23)은 마늘성분 DADS와 흰쥐 간세포 배양실험에서 DADS 0.5~1 mM에서는 간세포 생활력에는 영향이 없으나 DADS 2 mM은 LDH 누출을 증가와 간세포 형태구조(morphology)를 유의적으로 변화시켜 간세포 생활력(viability)이 감소되고 지질의 과산화물이 검출되었다 또 0.5~1 mM의 DADS 처리로 GST와 GPx활성에는 영향이 없으나 2 mM에서는 GST, GPx와 Grd 활성이 감소되었다.

Sheen 등(22)은 또 이전에 마늘 성분과 흰쥐 간세포 배양실험에서 DAS 0.5~1 mM을 처리하고 LDH 누출을 측정과 현미경검사 결과 간세포 생활력에 대한 역작용(advers effects)은 없었고 GSH의 세포내 농도는 대조군의 54.3 nmol GSH/mg protein보다 8~23% 높은 58.6과 66.4 nmol.GSH/mg protein이었다. 이때 1 mM DAS 처리시는 유의적인 차의 효과를 나타내었다고 하였다 Sheen 등(22)은 이와 같은 실험결과를 마늘 성분의 간 해독 및 항산화 효과로 보았다. 그러나 0.1~1 mM DAS는 GST, GPx, Grd에 대해 거의 영향이 없었다. 반면 5 mM DAS는 24시간처리로 LDH 누출을 50% 감소와 간세포 형태구조 변화와 GSH 활성이 45% 감소되고(대조군보다) 그리고 GST, GPx, Grd 활성 저하를 일으키는 간독성을 보였다고 했다. Sweetman(33)도 마늘로 관절염 치료시 ALT활성 상승을 관찰하였다. Chen 등(34)은 흰쥐에 마늘 DAS i.g. 50~200 mg/kg을 8일간 처리하여 hepatic catalase활성에는 아무런 영향이 없었고 심장 catalase활성은 약간 감소함을 관찰하는 등 DAS나 마늘 homogenates가 흰쥐나 mice의 간 catalase level을 감소시켰음을 관찰하였다.

Table 5. The effects of garlic juice on the activities of GOT<sup>1)</sup>, GPT<sup>2)</sup>, alkaline phosphatase<sup>3)</sup>, levels of blood urea nitrogen<sup>4)</sup>, total-cholesterol<sup>5)</sup>, and hemoglobin contents<sup>6)</sup> in rats

Rat group	GOT	GPT	AIK-P	BUN	Total cholesterol	Hemoglobin
Co	66.2±9.8	31.7±8.2	30.5±6.1	16±3.3	95.2±8.1	15.7±2.8
G3	144.0±7.1 <sup>a</sup>	98.5±7.4 <sup>d</sup>	52.0±8.1 <sup>e</sup>	25±3.3 <sup>f</sup>	97.6±7.7	15.3±2.7
G5	192.0±9.8 <sup>b,c</sup>	135.0±8.5 <sup>e,f</sup>	63.0±4.5 <sup>h,i</sup>	32±4.7 <sup>h,i</sup>	98.7±8.1	13.8±2.6

<sup>1,2)</sup> Karmen unit/L, <sup>3)</sup> Kind King unit/L, <sup>4,5)</sup> mg/dL, <sup>6)</sup> g/dL  
<sup>a,d,g,i)</sup>  $P_{CO-G3}=0.00 < \alpha=0.05$ , <sup>b,c,h,k)</sup>  $P_{CO-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ , <sup>e,f)</sup>  $P_{G3-G5}=0.00 < \alpha=0.05$ , <sup>h,i)</sup>  $P_{G3-G5}=0.01 < \alpha=0.05$

### Alkaline phosphatase 활성도와 blood urea nitrogen 수준

Alkaline phosphatase 활성은 주로 간염, 약물성 간장해, 간경변, 폐쇄성 황달, 골질환, 간암, 만성 신부전 등에서 증가한다 그리고 급성 황색 간 왜축증, 만성 신염에서 감소한다 흰쥐에서 정상치는 16~48 u/L이다(26,32). Table 5에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 alkaline phosphatase 활성은 각각 52 u/L와 63 u/L로서 대조군의 30.5 u/L보다 모두 유의성 있게 증가되었고( $P_{CO-G_3}=0.00$ ,  $P_{CO-G_5}=0.00 < \alpha=0.05$ ), 마늘 투여군 사이에도 G<sub>5</sub>군이 G<sub>3</sub>군보다 유의성 있게 증가되었음을 볼 수 있었다( $P_{G_3-G_5}=0.00 < \alpha=0.05$ ).

Blood urea nitrogen(BUN) 수준은 조직 단백질 붕괴, 신장 배설기능 장애, 췌노, 약물에 의한 신장 장애시 증가되고 중증의 간부전 등에서 감소된다 흰쥐의 BUN 정상치는 15~22 mg/dL이다(26,32). Table 5에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 BUN은 각각 25 mg/dL과 32 mg/dL로서 대조군의 16 mg/dL보다 모두 유의성 있는 차이로 증가하였다 ( $P_{CO-G_3}=0.00$ ,  $P_{CO-G_5}=0.00 < \alpha=0.05$ ). 마늘 투여군 간에도 G<sub>5</sub>군이 G<sub>3</sub>군보다 유의성 있게 증가되었음을 볼 수 있었다( $P_{G_3-G_5}=0.01 < \alpha=0.05$ ) 마늘 투여군의 alkaline phosphatase 활성과 BUN농도는 GOT와 GPT 활성처럼 dose dependent fashion으로 증가하였다. 따라서 장기간 다량의 마늘을 흰쥐에 투여하면 간장, 신장등의 기능에 역기능(adverse effects)을 내는 것으로 보였다. 이와 관련하여 전술한 Joseph 등(18)은 흰쥐에 마늘 extract 2 mL/100 g을 10일간 경구 투여하여 AST상승과 함께 alkaline phosphatase 활성 저하와 BUN 증가를 관찰한 바 있었다. Sheela와 Augusti(9)도 alloxane 유도 당뇨병 흰쥐에서 마늘 성분 S-allylcysteine sulphoxide, 200 mg/kg을 매일 계속 투여하여 혈당 감소에 의한 항당뇨 효과를 관찰했고 아울러 체중과 alkaline phosphatase 활성과 LDH활성 및 간의 glucose-6-phosphatase 활성이 모두 감소됨을 관찰하였다 Ahmed와 Sharma(24)는 흰쥐에 2% 마늘을 4주간 투여하여 체중 감소와 함께 혈당 감소와 alkaline phosphatase 활성감소를 관찰하였다.

### Total cholesterol 함량

혈중 cholesterol 수준 증가는 본태성, 가족성 고 cholesterol혈증(type IIa, IIb, III), 당뇨병, 신장중후군, 폐쇄성 황달, 갑상선 기능저하, Cushing 증후 등에서 증가하고 만성 간장장애, 갑상선 기능 항진, 빈혈, 백혈병, 다발성 골수증, 급성 황색 간위축증, 영양실조 등에서 감소한다(26,32). Table 5에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 total cholesterol량이 각각 97.6 mg/dL과 98.7 mg/dL로서 대조군의 95.2 mg/dL보다 다소 증가된 경향이나 유의적인 차의 증가는 보이지 않았다( $P_{CO-G_3}=0.529$ ,  $P_{CO-G_5}=0.360 > \alpha=0.05$ ). 마늘 투여군 간에도 유의성 있는 변화를 보이지 않았다( $P_{G_3-G_5}=0.772$

$> \alpha=0.05$ ) 이전의 저자의 연구(35)에서 고지혈증 흰쥐에 마늘을 사료량의 1~2% 투여하니 혈중 triglyceride과 total cholesterol량을 낮추는 효과가 있음을 관찰하였으나 본 실험에서는 마늘 투여로 정상 수준의 cholesterol량을 그 이하의 수준으로는 낮추지는 않았다. 마늘의 혈중 지질농도 감소효과에 관하여 Jan 등(29)은 평균 연령 52±12이고 혈중 cholesterol량이 220 mg/dL이상인 42명의 건강한 성인 남·여(남 19, 여 23명)를 대상으로 하여 randomized double blind 방식으로 표준화된 마늘분말을 매일 900 mg씩 12주간 복용시키니 식이 섭취와 활동도에는 별다른 변화가 없었고 혈중 triglyceride, HDL-cholesterol 및 serum glucose량도 변화가 없었으나 total-cholesterol 262±34 mg/dL이 247±40 mg/dL로 감소되고(placebo는 total cholesterol이 276±34 mg/dL에서 274±29 mg/dL로 감소) 그리고 LDL-cholesterol도 11% 감소됨을 관찰하였다(placebo는 3%감소). Holzgartner 등(19)은 환자 98명에 대한 임상실험에서 1인당 하루 마늘 분말 900 mg을 12주간 투여하고 bezafibrate와 비교한 실험에서 92명에서 혈중 triglyceride, total-cholesterol, LDL-cholesterol의 감소와 HDL-cholesterol 증가를 관찰하고 그중 5명은 adverse effect를 보였다고 했다 Sheela와 Augusti(9)는 alloxan 유도 당뇨병 흰쥐에 마늘 성분 S-allylcysteine sulphoxide 200 mg/kg을 투여하여 체중, 혈중 지질량, 혈당량, alkaline phosphatase 활성, LDH 활성 그리고 간의 glucose-1-phosphatase 활성 모두를 감소시키고, 간과 장의 HMG-CoA reductase 활성 및 간의 hexokinase 활성을 증가시켰다고 하였다. 또 전술한 Ahmed와 Sharma(24)는 흰쥐에 2% 마늘을 4주간 투여하여 체중 증가와 혈당량, 혈중 total-cholesterol량, alkaline phosphatase 활성 모두를 감소시키고 마늘+생강 투여군에서도 혈중 triglyceride, LDL-cholesterol 및 VLDL-cholesterol 양의 감소와 AI(atherogenic index) 감소를 일으켰고 0.5% 생강군 혹은 마늘+생강 투여군에서는 HDL-cholesterol량 증가를 관찰하였다 Lerner(36)는 마늘에 풍부하게 포함되는 미량원소 tellurium을 풍부하게 포함하는 사료로 급식한 흰쥐에서 간장 squalene epoxidase가 억제되어 내인성 cholesterol 농도를 낮추는 효과를 관찰하고 이 현상을 마늘의 혈중 지질 억제 효과와 연관지었다.

### Hemoglobin 농도

정상 흰쥐의 hemoglobin량은 11.1~19.2 g/dL이고 조혈 기관의 종양에서 증가하고 빈혈에 의해 감소된다(26,32) Table 5의 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군의 hemoglobin 함량은 각각 15.3 g/dL과 13.8 g/dL로서 대조군의 15.7 g/dL과 비교하면 G<sub>3</sub>군은 대조군과 거의 같은 수준이고 G<sub>5</sub>군은 대조군보다 낮지만 유의성 있는 감소치는 아니었다( $P_{CO-G_3}=0.779$ ,  $P_{CO-G_5}=0.155 > \alpha=0.05$ ). 마늘을 투여한 실험군 G<sub>3</sub>와 G<sub>5</sub> 사

이에도 유의적인 차이를 보이지 않았다( $P_{G3-G5}=0.249 > \alpha = 0.05$ ). 전술한 al-Bekairi 등(16)은 male mouse에 마늘 extract 100 mg/kg을 3개월간 투여하여 RBC 감소와 WBC 증가를 관찰했고, 전술한 Rose 등(17)은 case report에서 과량의 마늘섭취로 혈소판 장애를 일으킬수 있는 척수경막의 혈종을 관찰했다. Nyska 등(30)은 마늘에 다량 함유한 tellurium을 흰쥐에 투여하니  $\beta$ -globulin이 증가하고 용선, 골수 등 조직 병변을 관찰하여 마늘 독성과 연관이 있는 것 같다고 했다. Lee(28)는 흰쥐에 과량의 allicin을 복강내 3주간 투여하여 초기에 hemoglobin량이 감소하다가 차차 회복했음을 보고 하였다. 마늘이 혈전증 예방과 관련하여 Ali와 Thomson(11)은 40~50대 자원자에게 매일 16주간 생마늘 1 clove(한개 뿌리) (3g)을 섭취시키고 26주 뒤에 측정하니 혈중 cholesterol이 20% 감소하고 thromboxane도 80%감소하고 혈당량은 불변하여 장기간 생마늘을 소량씩 섭취하면 혈전을 예방할 것으로 보았다. 그러나 마늘의 혈전 방지효과는 오히려 마늘의 adverse effects로 작용하여 Petry(37)는 외과 수술을 받은 후에 과량 마늘을 투여하면 합병증으로 보이는 수술 후 출혈이 올수 있음을 경고하였고 Burnham(38)도 Petry의 주장을 지지하였다. 그 외 마늘 투여에 의한 adverse action을 주장하는 보고들 중에서 Gupta 등(15)은 심근경색성 남자 환자에서 마늘 치료시 부작용의 case report을 보고했고 전술한 바 있는 Holzgartner(19)는 98명 환자에게 매일 마늘 분말 900 mg을 12주간 투여해서 혈중 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol 감소와 HDL-cholesterol 증가 효과를 관찰했으나 그 중 5명이 부작용이 발생하였다 했다. Canduela 등(14)도 마늘이 접촉성 피부염을 유발함을 보고했고 Biedermann(39)도 case report 와 임상실험에서 마늘의 side effects에 대해 보고하였다.

요 약

흰쥐에 사료 섭취량의 3%(G<sub>3</sub>군)와 5%(G<sub>5</sub>군)인 과량의 생마늘(즙)을 1개월간 경구 투여하여 체중 증가율과 사료 섭취량은 큰 영향을 받지 않았다. 흰쥐 외관과 활동도는 별다른 변화가 없었으나 해부 검사에서 G<sub>3</sub>군 흰쥐 일부와 G<sub>5</sub>군 대부분의 흰쥐의 위벽점막에 홍반(erythema)를 관찰할 수 있었다. 간조직의 현미경 검사에서 G<sub>3</sub>군의 3마리 흰쥐에서 주로 간 실질세포의 퇴행성 변화와 염증세포의 침윤 등을 관찰했고 G<sub>5</sub>군의 7마리 흰쥐는 주로 간 실질세포의 염증성세포 침윤과 출혈 및 경미한 간세포 괴사를 보였다. GOT와 GPT 및 alkaline phosphatase 활성과 BUN수준에서 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군은 dose dependent fashion으로 모두 대조군보다 유의성있게 증가하였다. Total cholesterol수준과 hemoglobin함량은 G<sub>3</sub>군과 G<sub>5</sub>군에서 유의적인 변화를 보이지 않았다. 이상의 본 실험 결과를 보면 흰쥐에 과량의 마늘을 장기간 투여할 때 명백하게 독성이

나타남을 관찰할 수 있었다.

감사의 글

이 논문은 1998년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으므로 학교 당국에 감사 드립니다.

문 헌

- Huh, J. · *Jeuungbo Dongeubogam* Namsandang, p.1172 (1981)
- Lee, S.J. · *Dohae bonchogangmok* Komoonsa, p.910-913 (1981)
- Michael, G.J. and Reese, H.V : Death of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* in the presence of freshly reconstituted dehydrated garlic and onion. *Applied Microbiology*, **17**, 903-912 (1969)
- Block, E : The organo sulfur chemistry of genus *Allium*-implication for the organic chemistry of sulfur *J Gesellschaft Deutscher Chemikal*, **31**, 1135-1178 (1992)
- Silagy, C. and Neil, A. · Garlic as a lipid lowering agent. a meta analysis. *J. R. Coll.*, **28**, 39-45 (1994)
- Mader, F.H : Treatment of hyperlipidaemia with garlic powder tablets Evidence from the German Association of General Practitioners' multicentric placebo-centrolled double-blind study. *Arzneimittelforschung*, **40**, 1111-1116 (1990)
- Yu, Y.Y. and Shaw, M.Y. · Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids*, **29**, 189-193 (1994)
- Focke, M., Feld, A and Lichtenhaler, K. · Allicin, a naturally occurring antibiotic from garlic, specically inhibits acetyl-CoA synthetase. *FEBS Letters*, **261**, 106-108 (1990)
- Sheela, C.G. and Augusti, K.T. : Antidiabetic effects of S-allylcysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J Exp. Biol.*, **30**, 523-526 (1992)
- Gebhardt, R · Inhibition of cholesterol biosynthesis by a water-soluble garlic extract in primary cultures of rat hepatocytes. *Arzneimittelforschung*, **41**, 800-804 (1991)
- Ali, M. and Thomson, M. : Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis *Prostaglandins. Leukot. Essent Fatty Acids*, **53**, 211-212 (1995)
- Legnani, C, Frascaro, M., Guazzaloca, G., Ludovici, S., Cesarano, G. and Cocchen, S : Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subject *Arzneimittelforschung*, **43**, 119-122 (1993)
- Gadkari, J.V. and Joshi, V D : Effect of ingestion of raw garlic on serum cholesterol level, clotting time and fibrinolytic activity in normal subjects *J Postgrad. Med.*, **37**, 128-131 (1991)
- Canduela, V., Mongil. I., Carrascosa, M., Docio, S. and Cagigas, P · Garlic-always good for the health? [letter]. *Br.J. Dermatol*, **132**, 161-162 (1995)
- Gupta, M.K., Mittal, S.R., Mathur, A.K. and Bhan, A.K. · Garlic-the other side of the coin [letter] *Int. J. Cardiol.*, **38**, 333-337 (1993)
- al-Bekairi, A.M., Shah, A.H. and Qureshi, S. · Effect of *Allium sativum* on epididymal spermatozoa, estradiol-

- treated mice and general toxicity. *J. Ethnopharmacol.*, **29**, 117-125 (1990)
17. Rose, K.D., Croissant, P.D., Parliament, C.F. and Levin, M.B.: Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report [see comments]. *Neurosurgery*, **26**, 880-882 (1990)
  18. Joseph, P.K., Rao, K.R. and Sundaresh, C.S.: Toxic effects of garlic extract and garlic oil in rats. *Indian J. Exp. Biol.*, **27**, 977-979 (1989)
  19. Holzgartner, H., Schmidt, U. and Kuhn, U.: Comparison of the efficacy and tolerance of a garlic preparation vs bezafibrate. *Arzneimittelforschung*, **42**, 1473-1477 (1992)
  20. Alnaqeeb, M.A., Thomson, M., Bordia, T. and Ali, M.: Histopathological effects of garlic on liver and lung of rats. *Toxicol. Lett.*, **85**, 157-164 (1996)
  21. Musk, S.R., Clapham, P. and Johnson, I.T.: Cytotoxicity and genotoxicity of diallylsulfide and diallyl disulfide towards Chinese hamster ovary cells. *Food Chem. Toxicol.*, **35**, 379-385 (1997)
  22. Sheen, L.Y., Liu, C.K., Sheu, S.F., Meng, R.H. and Tsai, S.J.: Effect of the active principle of garlic-diallyl-sulfide on cell viability, detoxification capability and the antioxidation system of primary rat hepatocytes. *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 971-978 (1996)
  23. Sheen, L.Y., Sheu, S.F., Tsai, S.J., Meng, R.H. and Liu, C.K.: Effect of garlic active principle, diallyl disulfide, on cell viability, lipid peroxidation, glutathione concentration and its related enzyme activities in primary rat hepatocytes. *Am. J. Chinese Med.*, **27**, 95-105 (1999)
  24. Ahmed, R.S. and Sharma, S.B.: Biochemical studies on combined effects of garlic (*Allium sativum* Linn) and ginger (*Zingiber officinale* Rosc) in albino rats. *Indian J. Exp. Biol.*, **35**, 841-843 (1997)
  25. Hikino, H., Tohkan, M., Bukaso, Y., Namiki, T., Nishimura, S. and Takeyama, K.: Antihepatotoxic action of *Allium sativum* bulbs. *Planta Medica*, **52**, 163-168 (1986)
  26. Baker, H.J., Lindsey, J.R. and Weisbroth, S.H.: *The laboratory rats*. Academic Press Inc, New York, Vol II, p 123-127 (1984)
  27. Hangeul SPSS. SPSS Korea Co., p.159-166 (1999)
  28. Lee, Y.S.: Comparative study of the allium and arsenite on albino rats with special regard to the effects on body weight, hemoglobin and hepatic histology. *J. Med Korean*, **10**, 99-103 (1967)
  29. Jain, A.K., Vargas, R., Gotzkowsky, S. and McMahon, F.G.: Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *Am. J. Med.*, **94**, 632-635 (1993)
  30. Nyska, A., Waner, T., Pirak, K. and Sledni, B.: Toxicity study in rats of a tellurium based immunomodulating drug, AS-101: a potential drug for AIDS and cancer patients *Arch Toxicol.*, **63**, 386-393 (1989)
  31. Ro, I.H. and Lee, S.Y.: Histopathological and histochemical studies on the effect of garlic and garlic oil to the rats *Korean J. N.*, **1**, 201-205 (1968)
  32. The Association of Korean Clinical Pathology *The clinical pathology*. Korea Medicine Co, p.40-79 (1994)
  33. Sweetman, B.J.: Even garlic [letter]. *British J. Rheumatology*, **33**, 790-791 (1994)
  34. Chen, L., Hong, J.Y., So, E., Hussin, A.H, Cheng, W.F. and Yang, C.S.: Decrease of hepatic catalase level by treatment with diallyl sulfide and garlic homogenates in rats and mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **13**, 127-134 (1999)
  35. Sheo, H.J.: Effects of garlic on the blood lipids and other serum components in rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, **28**, 1339-1348 (1999)
  36. Larner, A.J.: How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The tellurium hypothesis. *Med. Hypotheses*, **44**, 295-300 (1995)
  37. Petry, J.J.: Garlic and postoperative bleeding [letter, comment]. *Plastic Reconstr. Surg.*, **96**, 483-484 (1995)
  38. Burnham, B.E.: Garlic as a possible risk for postoperative bleeding [letter]. *Plastic Reconstr. Surg.*, **95**, 213-215 (1995)
  39. Biedermann, B.: Garlic—a secret miracle of God? *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*, **84**, 7-10 (1995)

(2000년 3월 11일 접수)