

한국 및 중국 홍삼의 암세포 증식억제 효과 비교연구(III)

황우익 · 손정원

고려대학교 의과대학 생화학교실

(1993년 12월 7일 접수)

Comparative Study on the Cytotoxic Activities of Red Ginseng of Korea and China

Woo Ik Hwang and Jeongwon Sohn

Department of Biochemistry, College of Medicine, Korea University, Seoul 136-701, Korea

(Received December 7, 1993)

Abstract□A study was performed to compare the anticancer effects of Korean and Chinese red ginseng roots. The whole crude extracts or chloroform, methanol and acetone fractions of the crude extracts were added in the culture medium of three cancer cell lines, a mouse leukemia cell line (P₃₈₈), a human colon carcinoma cell line (HT-29) and a human rectal carcinoma cell line (HRT-18), to screen the growth inhibition effects.

The results are summerized as follows :

1. Crude extracts of both Korean and Chinese red ginseng roots inhibited the proliferation of all the three cancer cell lines tested in a dose dependent manner. However, the growth inhibition effects of Korean red ginseng extracts were significantly greater than that of Chinese red ginseng.
2. An acetone fraction showed the greatest antiproliferative effects among the whole crude extracts, chloroform, methanol and acetone fractions of the crude extracts.
3. These results suggest that the active antiproliferative components of the crude extracts are present mostly in the acetone fraction.

Key words□Ginseng, anticancer effect.

서 론

한국홍삼은 옛부터 동양에서 신비의 영약으로 알려져 왔고, 최근 국내·외적으로 여러 가지 약리효능에 관한 실험결과가 많이 발표되었는데¹⁻¹²⁾ 그 중 항암작용은 큰 관심을 모으고 있다.

저자는 여러해 동안 인삼의 항암작용을 연구하던 중 인삼의 지용성 성분인 polyacetylene계 성분이 항암성을 나타냄을 확인 보고한 바 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 그리고 김 등¹⁶⁾은 인삼의 polyacetylene계 성분 중 panaxynol과 panaxydol이 암세포 증식억제의 주성분임을 밝힌 바도 있다.

한편 세계 각국에서 인삼의 생산량 증가와 더불어 제각기 자국 인삼효능의 우수성을 주장하고 있는 실정이다. 그래서 저자는 전보¹⁷⁾에서 인삼 중 polyacetylene계 성분이 많이 함유된 인삼의 석유에틸 추출물(crude extract라 약함)을 지표로 삼아 각국삼(한국홍삼, 중국홍삼, 미국삼)의 항암성을 *in vitro* test하여 한국홍삼의 우위성을 확인한 바 있다.

더 나아가 본 연구에서는 한국 및 중국홍삼의 석유에틸 crude extract를 silicic acid column에서 chloroform fraction, methanol fraction 및 acetone fraction으로 분리하여 각각의 항암성을 비교하여 한국삼의 우위성 여부를 재검하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험재료

인삼추출물 : 한국인삼연구소에서 제공한 고려홍삼 및 중국홍삼을 분말화한 후 petroleum ether로 3일간 추출(percolation)하고 petroleum ether는 완전히 제거한 추출물을 crude extract로 하고 이를 다시 chloroform, methanol 및 acetone fraction으로 분리하여 실험에 사용하였다.

암세포 : 본 실험에 사용된 암세포는 생쥐의 백혈병성 임파모세포인 P₃₈₈, 사람의 결장암 세포인 HT-29 및 직장암 세포인 HRT-18 등 3종으로 본 연구실에서 *in vitro*로 계대 배양해 온 것을 대상으로 하였다.

시약 및 기구 : P₃₈₈ 암세포의 배양액은 Fischer's medium이고 HRT-18 및 HT-29 암세포의 배양액은 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)이었으며 이들은 horse serum, fetal bovine serum(FBS), trypsin-EDTA 등과 더불어 모두 GIBCO(Grand Island Biological Company)사 제품이었다.

이외에도 PBS(Phosphate Buffered Saline)의 제조에 필요한 각종 시약들은 국산 및 일제 특급품을 구입하여 사용하였다.

P₃₈₈ 암세포 배양용 항온기는 Enconap 제품을, HRT-18 및 HT-29 암세포의 배양용 CO₂ 항온기는 Napco. 제품을, 세포수 측정기는 Coulter counter model ZBI를 사용하였으며, 이외에도 millipore filter disc. 및 그 부속품은 Millipore Corp. 제품, 세포 배양용 T-75 flask와 35 mm petri dish는 Nunc. 제품이었다.

2. 실험방법

암세포에 대한 각국삼의 항암성 활성 : 암세포에 대한 각국삼의 항암성 활성은 다음과 같은 조작에 의해 측정하였다. P₃₈₈ 암세포의 경우는 16×25 mm²의 cap tube에 각각 5 ml씩 초기농도로 세포가 포함된 배양액을 넣은 뒤 여기에 각국 인삼의 petroleum ether 추출물을 첨가하지 않은 배양액(대조군)과 이들 성분을 각 일정농도로 함유된 배양액을 0.5 ml씩 첨가함으로써 총량이 모두 5.5 ml이 되도록 하여 37°C에서 일정시간별로 배양한 후 각 군의 세포수를 coulter counter로 세었다.

HRT-18 및 HT-29 암세포는 이와 달리 35 mm pe-

tri dish에 부착된 세포수가 약 2~4×10⁴ cells/dish로 되었을 때, 기존의 배양액을 버리고 각국삼의 petroleum ether 추출물을 함유치 않은 배양액(대조군)과 각각 일정농도 함유한 새 배양액을 넣어 일정기간 암세포를 배양한 후, 각 군의 암세포수를 coulter counter로 측정하여 서로 비교하였다.

Crude extract(석유에틸 추출물)의 fractionation : Crude extract를 silicic acid column으로 다음 조작에 의해 분획을 만들었다.

Silicic acid 약 17 g 정도를 100 ml 비이커에 칭량하여 120°C 건조기(dry oven)에 넣고 2시간 정도 가열하여 activation시킨 후 실온에서 시킨 다음 chloroform 40 ml을 첨가하여 slurry를 만들었다. 이 slurry를 all-glass chromatography column에 부어 packing한 다음 crude extract(약 200 mg)를 loading하고 chloroform, acetone 및 methanol로 순차적으로 fractionation하였다.

각 암세포의 증식율 : 각 암세포의 증식율은 다음식에 의하여 산출하였다.

$$\text{증식율} = \frac{\text{실험군의 배양시간별 증식 세포수} - \text{출발시 세포수}}{\text{대조군의 배양시간별 증식 세포수} - \text{출발시 세포수}} \times 100$$

즉 대조군은 각 암세포를 각 홍삼 extract가 함유되지 않은 배양액에서, 실험군은 extract가 농도별로 함유된 배양액에서 72시간 배양한 것으로 각 군의 세포수를 24, 48 및 72 등 배양시간별로 측정한 후 대조군 세포의 증식 세포수를 100%로 보고 각 실험군의 증식 세포수의 백분율(%)을 산출하였다.

결과 및 고찰

1. 각국삼의 석유에틸 추출물의 수율비교

인삼연구소에서 제공한 한국홍삼 및 중국홍삼을 분말화 한후 petroleum ether로 3일간 percolation한 crude extract의 수율은 각각 0.64 및 0.47%이었다. 따라서 한국홍삼이 중국홍삼에 비하여 지용성 성분의 함량이 많음을 알 수 있다.

2. Mouse leukemic cell (P₃₈₈) 증식에 미치는 한국 및 중국홍삼의 영향

Crude extract(석유에틸 추출물)의 효과 비교 : 한국과 중국홍삼의 암세포 증식억제 효과를 비교하기

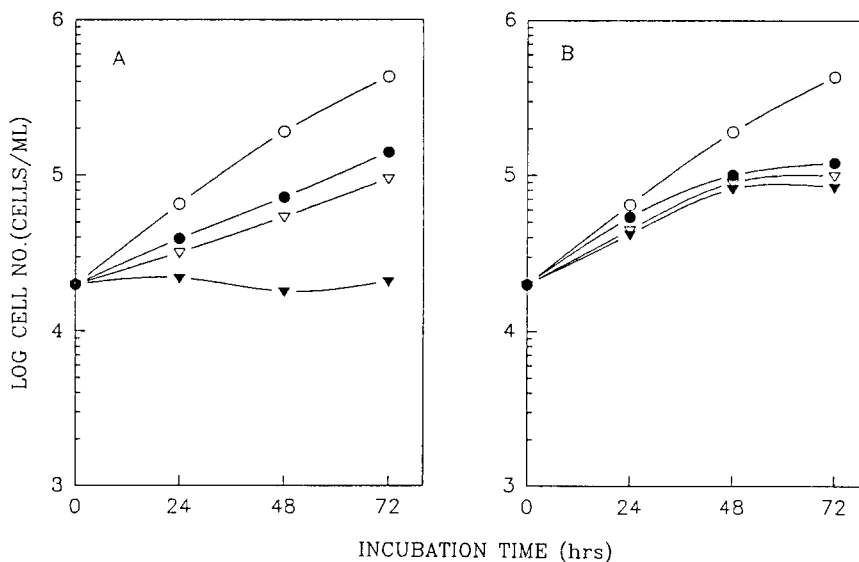


Fig. 1. Growing curves of P₃₈₈ cells in the culture medium containing various amount of crude extract of Korean red ginseng (A) and Chinese red ginseng (B). ○-○ : Control, ●-● : 0.33 µg/ml, ▽-▽ : 0.83 µg/ml, ▼-▼ : 1.66 µg/ml.

위하여 crude extract(석유에텔 추출물)와 crude extract의 chloroform, methanol 및 acetone fraction을 분리하여 P₃₈₈, HT-29 및 HRT-18 암세포를 대상으로 *in vitro* test를 하였다.

본 성적은 P₃₈₈ 세포에 대한 것으로 한국 및 중국 홍삼의 crude extract(석유에텔 추출물) 첨가 배양시 세포의 증식곡선은 각각 Fig. 1의 A 및 B와 같다.

즉 대조군과 한국 및 중국홍삼 다같이 출발시 세포수가 배양액 1 ml당 2×10^4 이던 것이 24, 48 및 72 시간 배양 후 각각 6.5×10^4 , 19×10^4 및 43×10^4 로 되어 배양시간에 따라 점차 증가되었다. 그러나 crude extract 0.33 µg/ml 첨가 배양시에는 24, 48 및 72시간의 대조군 증가 세포수를 100%로 보았을 때 한국 홍삼에서는 각각 42, 31 및 29%가 되었고 중국홍삼에서는 76, 47 및 24%가 되었다(Table 1의 crude 참조).

그리고 0.83 µg/ml 및 1.66 µg/ml 첨가 배양시에는 한국홍삼의 경우 24, 48 및 72시간에 각각 27 및 5%, 20 및 2%와 18 및 0%가 되었고 중국홍삼의 경우 56 및 49%, 41 및 37%와 20 및 16%로 되었다.

따라서 한국과 중국홍삼의 crude extract의 P₃₈₈ 세포 증식억제 효과는 다같이 농도증가와 배양시간 연장에 따라 상승되는 경향을 나타내었는데 그 상승

율은 한국홍삼이 중국홍삼에 비하여 현저히 높았다.

Chloroform fraction의 효과 비교 : 한국 및 중국 홍삼의 crude extract를 실험방법 위의 fractionation 조작에 의해 얻은 chloroform fraction을 농도별로 첨가한 배양액에서 P₃₈₈ 세포를 72시간 배양시 세포 증식곡선은 Fig. 2의 A 및 B와 같다. 그리고 Fig. 2에서 각 대조군의 증가 세포수를 100%로 보았을 때 각 실험군의 세포수 증가율을 환산한 결과는 Table 1의 chloroform항에 표시한 바와 같다.

이 성적을 보면 한국홍삼의 경우 배양액 ml당 0.33, 0.83 및 1.66 µg 첨가 배양시 24시간에는 각각 64, 56 및 44%이었고 중국홍삼의 경우에는 각각 62, 53 및 49%로 비슷하였다. 그리고 48 및 72시간 배양시에도 한국과 중국홍삼 사이에 별차이가 없어 비슷한 경향을 나타내었다.

따라서 이와 같은 현상은 crude extract에 함유되어 있던 P₃₈₈ 세포 증식억제 성분이 주로 chloroform fraction으로 이행되지 않았음을 나타낸 결과라 하겠다.

Methanol fraction의 효과 비교 : 한국 및 중국홍삼의 crude extract로부터 얻은 methanol fraction을 농도별로 첨가하고 72시간 배양시 얻은 P₃₈₈ 세포 증식곡선에서 각 대조군의 증가 세포수를 100%로 보았을 때 각 실험군의 세포수 증가율은 Table 1의

Table 1. Growth rate (%) of P₃₈₈ cells treated with extracts of Korean and Chinese red ginseng

| Extract | Concentration (µg/ml) | Korean red ginseng | | | Chinese red ginseng | | |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----|---------------------|-----|-----|
| | | Incubation time (hrs) | | | | | |
| | | 24 | 48 | 72 | 24 | 48 | 72 |
| Crude | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 0.33 | 42 | 31 | 29 | 76 | 47 | 24 |
| | 0.83 | 27 | 20 | 18 | 56 | 41 | 20 |
| | 1.66 | 5 | 2 | 0 | 49 | 37 | 16 |
| Chloroform | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 0.33 | 64 | 47 | 32 | 62 | 59 | 27 |
| | 0.83 | 56 | 39 | 29 | 53 | 47 | 17 |
| | 1.66 | 44 | 32 | 22 | 49 | 38 | 20 |
| Methanol | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 0.33 | 84 | 65 | 42 | 64 | 53 | 24 |
| | 0.83 | 71 | 47 | 32 | 49 | 46 | 22 |
| | 1.66 | 62 | 33 | 20 | 40 | 44 | 20 |
| Acetone | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 0.33 | -9 | -29 | -1 | 40 | 35 | 20 |
| | 0.83 | -22 | -8 | -4 | 27 | 21 | 12 |
| | 1.66 | -36 | -10 | -5 | 13 | 3 | 3 |

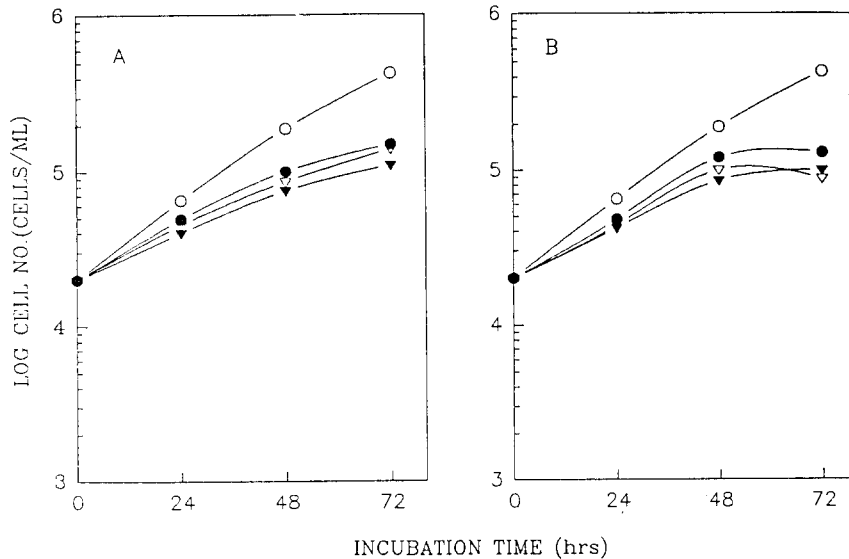


Fig. 2. Growing curves of P₃₈₈ cells in the culture medium containing various amount of chloroform extract of Korean red ginseng (A) and Chinese red ginseng (B).

○-○ : Control, ●-● : 0.33 µg/ml, ▽-▽ : 0.83 µg/ml, ▼-▼ : 1.66 µg/ml.

methanol항에서 보는 바와 같다.

이 성적도 chloroform fraction 첨가 배양시의 경우와 같이 첨가농도별 및 배양시간별로 한국과 중국 홍삼 사이에 큰 차이없이 비슷한 변동 경향을 보였다.

따라서 crude extract의 경우에는 한국홍삼이 중국홍삼 보다 암세포 증식율을 현저히 낮추었는데 같은 crude extract로부터 분리한 methanol fraction에서는 그러한 효과가 없었음은 역시 그 활성성분이 metha-

Table 2. Growth rate (%) of HT-29 cells treated with extracts of Korean and Chinese red ginseng

| Extract | Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}$) | Korean red ginseng | | | Chinese red ginseng | | |
|------------|--|-----------------------|-----|-----|---------------------|-----|-----|
| | | Incubation time (hrs) | | | | | |
| | | 24 | 48 | 72 | 24 | 48 | 72 |
| Crude | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | -35 | 54 | 27 | 40 | 78 | 46 |
| | 100 | -75 | -16 | -12 | 25 | 34 | 10 |
| | 200 | -80 | -44 | -21 | -35 | -12 | -16 |
| Chloroform | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | -15 | 84 | 52 | 70 | 62 | 44 |
| | 100 | -70 | 74 | 29 | 10 | 36 | 16 |
| | 200 | -80 | 16 | -10 | -30 | 2 | -12 |
| Methanol | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | -25 | 8 | 8 | 75 | 88 | 44 |
| | 100 | -35 | -30 | -17 | 50 | 36 | 19 |
| | 200 | -50 | -38 | -21 | 5 | -30 | -11 |
| Acetone | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | -60 | -12 | -10 | 25 | 54 | 22 |
| | 100 | -90 | -36 | -13 | -40 | -38 | -17 |
| | 200 | -115 | -46 | -20 | -95 | -48 | -22 |

nol fraction으로 별로 이행되지 않았기 때문이라고 믿어진다.

Acetone fraction의 효과 비교 : 한국 및 중국홍삼의 crude extract를 silicic acid column을 통하여 얻은 acetone fraction을 농도별로 첨가하고 72시간 배양시 얻은 P₃₈₈ 세포 증식곡선에서 각 대조군의 증가 세포수를 100%로 보았을 때 각 실험군의 세포수 증가율은 Table 1의 acetone항에 표시한 바와 같다.

이 성적에서 한국홍삼의 fraction은 배양액 m/당 0.33, 0.83 및 1.66 μg 첨가 배양시 24, 48 및 72시간에 모두 -1%내지 -36%가 되었고 중국홍삼의 경우에는 3% 내지 40%가 되었다. 이와 같은 성적은 한국홍삼의 acetone fraction을 배양액 m/당 0.33 μg 이상 첨가배양시 P₃₈₈ 세포의 증식이 인될 뿐만 아니라 출발시 세포수 보다도 감소되어 세포가 사멸되어 가는 경향을 나타낸 것이다. 그리고 중국홍삼의 경우에는 첨가농도 및 배양시간에 따라 세포 증식은 억제시키지만 본래 있던 세포를 사멸시키지는 않았음을 나타낸 것이다.

따라서 이 결과는 crude extract 중에 함유되어 있던 활성성분이 주로 acetone fraction으로 이행되었음을 나타낸 현상이라 하겠고 crude extract보다

(Table 1의 crude항) acetone fraction의 활성이 현저하게 강하였음은 그만큼 정제되었기 때문이라 하겠다.

3. 인체 결장암 세포(HT-29)증식에 미치는 한국 및 중국홍삼의 영향

본 성적은 HT-29 세포를 대상으로 P₃₈₈ 세포의 경우와 같이 한국과 중국홍삼의 세포 증식에 미치는 영향을 *in vitro* test한 결과로서 Table 2에 표시한 바와 같다.

먼저 crude extract의 성적에서 농도별 및 배양시간별로 한국과 중국홍삼의 경우를 비교해 보면 양국홍삼 다같이 농도의 증가에 따라 세포 증식율이 점차 감소되었는데 그 감소율은 중국홍삼에 비하여 한국홍삼이 현저하게 높았다.

이와 같은 현상은 P₃₈₈ 세포에 대한 성적과도 일치되는 점으로 보아 한국홍삼 중 crude extract의 암세포 증식억제 활성이 중국홍삼의 것 보다 더 강함을 뒷받침하는 결과라 하겠다.

그리고 chloroform, methanol 및 acetone fraction의 성적에서도 첨가농도별 및 배양시간별로 각각 한국과 중국홍삼의 활성을 비교할 때 약간의 예외는 있었으나 모두 한국홍삼의 활성이 중국 것에 비하여

Table 3. Growth rate (%) of HRT-18 cells treated with extracts of Korean and Chinese red ginseng

| Extract | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) | Korean red ginseng | | | Chinese red ginseng | | |
|------------|------------------------------------|-----------------------|-----|-----|-----------------------|-----|-----|
| | | Incubation time (hrs) | | | Incubation time (hrs) | | |
| | | 24 | 48 | 72 | 24 | 48 | 72 |
| Crude | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | 50 | 50 | 65 | 75 | 86 | 96 |
| | 100 | 23 | 25 | 38 | 30 | 57 | 77 |
| | 200 | -21 | -3 | 3 | 16 | 21 | 29 |
| Chloroform | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | 50 | 54 | 34 | 50 | 82 | 100 |
| | 100 | 19 | 46 | 59 | 30 | 68 | 94 |
| | 200 | -18 | 25 | 37 | -15 | 36 | 57 |
| Methanol | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | 38 | 50 | 71 | 25 | 39 | 55 |
| | 100 | -9 | 12 | 15 | 10 | 25 | 16 |
| | 200 | -48 | -11 | -4 | -18 | 7 | 2 |
| Acetone | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 50 | 0 | 32 | 59 | -6 | 54 | 77 |
| | 100 | -23 | -9 | 4 | -20 | 9 | 19 |
| | 200 | -68 | -20 | -9 | -69 | -20 | -8 |

높게 나타났다. 그러나 chloroform, methanol 및 acetone의 각 fraction별로 비교해 보면 P₃₈₈ 세포에서는 acetone fraction의 활성이 가장 높아 crude extract 중 활성성분이 주로 acetone fraction으로 이행된 것으로 보였는데 본 성적(HT-29)에서는 각 fraction으로 약간 분산된 경향을 보였다.

4. 인체 직장암 세포(HRT-18) 증식에 미치는 한국 및 중국홍삼의 영향

본 실험은 P₃₈₈과 HT-29 세포에서 얻은 성적을 HRT-18 세포를 대상으로 재확인하고자 시행한 것으로 그 성적은 Table 3에 표시한 바와 같다.

먼저 crude extract의 성적을 보면 농도별 및 배양시간별 암세포 증식율이 중국홍삼에 비하여 한국홍삼에서 낮아 P₃₈₈ 및 HT-29에 대한 실험결과와 일치되었다.

따라서 앞에서 지적한 바와 같이 한국홍삼의 crude extract(석유에틸 추출물)의 암세포 증식억제 효과가 중국홍삼보다 강함을 재확인 할 수 있다. 그리고 chloroform, methanol 및 acetone fraction 첨가배양시에도 농도별 및 배양시간별로 비교할 때 각각 한국홍삼의 활성이 중국홍삼보다 강하였다.

이상의 성적을 종합해 보면 P₃₈₈, HT-29 및 HRT-

18 세포 증식은 한국과 중국홍삼의 석유에틸 추출물인 crude extract의 첨가 농도에 따라 점차 더 억제시켰고 그 억제율은 한국홍삼의 것이 더 강하였다. 그리고 그 crude extract를 다시 chloroform, methanol 및 acetone으로 fractionation 하였을 때 crude extract 중 활성성분이 약간 분산되기는 하였으나 주로 acetone fraction으로 이행됨을 알 수 있었다.

현재까지 보고에서 인삼 중 polyacetylene계 성분 중에 항암성이 있고 그 중에서도 panaxynol과 panaxydol이 활성성분인 것으로 밝혀졌는데 본 실험결과에서 활성성분으로 인정되는 석유에틸 추출물 중 acetone fraction 성분과 일치되는지는 더 추구할 문제이다. 그리고 만일 일치되지 않는다면 본 crude extract의 acetone fraction 성분은 앞으로 더 추구할 가치가 있을 것으로 믿는다.

결 과

한국과 중국홍삼의 항암성을 비교하기 위하여 생쥐 백혈병 임파모 세포인 P₃₈₈, 인체 결장암 및 직장암 세포인 HT-29 및 HRT-18를 대상으로 양국 홍삼의 crude extract(석유에틸 추출물)와 crude extract 중

chloroform, methanol 및 acetone fraction 등의 세포 증식억제 효과를 screen한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 양국 홍삼의 crude extract는 첨가농도에 따라 P₃₈₈, HT-29 및 HRT-18 세포의 증식율을 대조군에 비하여 모두 감소시켰는데, 그 감소율은 한국홍삼이 중국의 것보다 현저히 강하였다.

2) 각 암세포에 대한 crude extract와 chloroform, methanol 및 acetone fraction의 증식억제 효과는 acetone fraction에서 가장 강하였다.

3) 이상의 결과로 보아 crude extract 중 활성성분은 주로 acetone fraction으로 이행된 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

1. 유순용 : 서울의대잡지, **12**, 173 (1971).
2. 金潤根 : 카톨릭대학 의학부 논문집, **18**, 103 (1970).
3. 박정순 : 카톨릭대학 의학부 논문집, **19**, 55 (1970).
4. 吳鎭燮, 朴贊雄, 金東淵 : 대한약리학잡지, **5**, 23 (1969).
5. 洪思岳, 吳鎭燮, 朴贊雄, 張鉉甲, 金應贊 : 대한약리학잡지, **6**, 2 (1970).
6. 金應贊, 趙恒英, 金周明 : 생약학회지, **2**, 23 (1971).
7. 吳鎭燮, 朴定圭, 朴贊雄, 韓敏子 : 대한약리학잡지, **4**, 1 (1968).
8. 이종수, 김 철 : 서울의대잡지, **4**, 1 (1963).
9. 朴定圭 : 서울의대잡지, **4**, 1 (1962).
10. 朴東霖 : 카톨릭대학 의학부 논문집, **5, 6**, 201 (1962).
11. 安光薰 : 중앙의학, **3** (1962).
12. 김병일 : 종합의학, **8**, 107 (1963).
13. Hwang, W.I. : *Korean J. Biochem.*, **8**, 1 (1976).
14. Hwang, W.I. and Cha, S. : *Proceeding of the 2nd International Ginseng Symposium*, Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea, p. 43 (1978).
15. 황우익, 오수경 : 고려인삼학회지, **8**, 153 (1984).
16. 황우익, 백나경 : 고려의대 논문집, **28**, 481 (1991).
17. 황우익 : 1992년도 한국인삼연초연구소 보고서.