

정상 성인에 있어서 미배아 발효액 (Glumate)이 에탄올의 혈중농도에 미치는 영향

김영철* · 박성호** · 이명걸#

*서울대학교 약학대학

**보라매병원 신경과

(Received August 31, 1993)

Effect of Glumate on the Blood Concentrations of Ethanol in Healthy Adults

Young Chul Kim*, Seong Ho Park** and Myung Gull Lee#

*College of Pharmacy Seoul National University, San 56-1, Shinlim-Dong, Kwanak-Gu, Seoul 151-742, Korea

**Department of Neurology Seoul City Boramae Hospital 395, Shindaebang-Dong,
Tongjak-Gu, Seoul 156-010, Korea

Abstract—The extracts fermented of rice germ are called GMT (Glumate) which is a main ingredient of Condition®. It has been reported that GMT reduced the blood concentrations of alcohol in healthy adults. The purpose of the study is to examine the effect of GMT on blood concentrations of ethanol and on heart rate increase induced by ethanol. GMT was administered orally to 15 healthy adults before (10 min) and after (1 h) ethanol ingestion. The oral administration of GMT before (10 min) and after (1 h) ethanol ingestion reduced the area under the blood concentration of ethanol-time curve ($p < 0.12$) and tended to inhibit the ethanol-induced heart rate increase.

Keywords □ Ethanol, blood concentration, heart rate, GMT (Glumate), Condition.

에탄올은 주로 사교용으로 복용하며 치료제로는 잘 쓰이지 않고 있다.¹⁾ 최근 음주 운전이 사회적 문제로 등장하고 있으며 특히 알콜 중독 환자가 사회적 물의를 일으키고 있는 실정이다.

에탄올은 공복시 경구로 투여했을 경우 거의 전부가 위, 소장 및 대장에서 신속히 흡수되며 에탄올의 절대 생체내 이용률 (absolute bioavailability) 은 정맥 투여시와 비교했을 때 거의 100%에 가깝다. 따라서 에탄올을 경구로 복용했을 때 위장관 및 간 초회 통과 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있다.²⁾ 그러나 식사 1시간 후 경구로 에탄올을 복용하면 absolute bioavailability는 29.2%로 낮아져 식사가 에탄올의 흡수를

저해하는 것으로 알려져 있다.

에탄올을 정상 성인에 정맥 투여했을 경우, 에탄올의 혈중 농도가 0~50 mg/100 ml 범위내에서는 폐 클리어런스는 125 mg/hr, 그리고 신장 클리어런스는 80 mg/hr로 전신 클리어런스 (7 g/hr) 에 비해 각각 1.79% 및 1.14%이다.³⁾ 따라서 체내에 흡수된 에탄올의 거의 전부가 (97% 이상) 간에서 alcohol dehydrogenase에 의해 대사된다.¹⁾ 에탄올을 성인에 정맥 투여했을 때 에탄올의 분포용적은 40 l 정도이고, 최대 대사속도 (V_m) 는 0.0033667 mg/ml/min 이며 Michaelis-Menten 정수 (K_m) 는 0.082 mg/ml 이다.^{2,3)}

최근 제일제당(주)에서 쌀의 배아를 주원료로 하여 발효, 추출한 천연 엑스를 GMT(Glumate, 미배아 발

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

효액)라고하여 이 GMT가 함유된 컨디션 (Condition®)이라는 제품을 개발하였다. 이 GMT는 알콜 분해 촉진과 구취제거 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 건강성인에 대한 예비실험 결과 에탄올을 경구로 섭취했을 때 GMT가 에탄올의 혈중(blood) 농도와 에탄올의 혈중농도-시간 곡선 면적 (the area under the blood concentration of ethanol-time curve, AUC) 을 감소시켰다.

본 연구의 목적은 보라매 병원 신경과에 근무하는 건강한 스태프 남자 15명을 대상으로 GMT가 에탄올의 흡수 및 AUC에 미치는 영향을 알아 보는 데 있다. 또 매 혈액 채취시간 마다 심장 박동수, 안면홍조, 안구충혈, 두통, 어지러움 등을 측정하였다.

실험방법

실험물질

컨디션—제일제당(주)에서 개발한 제품으로 75 ml (1 병) 중에 과당 12%, GMT 6.7%, 벌꿀 0.5%, 구연산 0.2%, 사과산 0.1%, 영지엑스 0.1%, 로얄제리 0.01%, 비타민 B1 0.75 mg, 비타민 B₂ 0.75 mg, 비타민 C 60 mg을 함유하고 있다.

Placebo—컨디션 조성물 중 GMT 대신 물을 첨가한 것으로 다른 조성물은 컨디션과 동일하다.

에탄올—패스포트 (에탄올 함량 40%) 110 ml를 복용하였으며 이는 에탄올 44 gm에 해당한다.

실험대상자 선정

보라매 병원 신경과에 근무하는 건강한 스태프 남자 15 명 (년령 27~38 세, 체중 60~70 kg) 을 선정하였다. 실험대상자에게 본 실험에 대해 충분히 주지시켰고 자의에 의해 본실험에 참가하였으며 실험 동의서에 서명하였다.

에탄올투여

상기 volunteer 15명을 임의로 5 명씩 A, B, C 3 개의 군 (A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3, B4, B5, C1, C2, C3, C4, C4, C5) 으로 나눈 뒤 Latin square 방법에 의해 에탄올을 투여하였다.

Treatment I—Placebo 75 ml를 패스포트 복용 10분 전에 복용하고 패스포트 110 ml를 0, 5, 10 분에 3회 나누어 복용하였다.

Treatment II—컨디션 75 ml를 패스포트 복용 10분 전에 복용하고 Treatment I 과 같이 패스포트 110 ml를 복용하였다.

Treatment III—Treatment II와 동일하나 컨디션을 패스포트 복용 1시간 후 복용하였다.

모든 대상자는 실험 3시간 전에 식사를 한 뒤 절식하였다. 패스포트 복용 3시간 후에 McDonald Big Mac을 저녁 식사로 하였다. 물 및 각종 음료수는 자유롭게 마시게 하였다. 전완부 정맥에 catheter를 삽입하여 패스포트 복용 직전 (0분) 및 복용 후 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 분 및 360 분에 혈액 1 ml를 취하였다. Catheter내에 혈액 응고를 방지하기 위하여 헤파린이 첨가된 생리 식염수 (10 units/ml), 3 ml를 매 혈액 채취 후 주사하였다. 채취한 혈액(blood) 0.1 ml를 직경 2.2 cm의 여과지를 칸 20 ml vial에 넣고 고무 마개로 밀폐한 후 aluminium cap으로 밀봉하였다. 고무 마개를 통하여 1-propyl alcohol-용액 (33 µg/ml, 내부 표준 물질) 25 µl를 주입하였다. 각 시료는 GC 분석까지 -20°C의 냉동실에 보관하였다. 매 혈액 채취시간 마다 박동수, 안면홍조, 안구충혈, 두통, 어지러움 등 이상행동을 측정하였다.

실험 직전 뇨를 채취하고 실험 6시간 동안 아무때나 뇨를 채취하여 즉시 뇨의 양을 측정하고 0.1 ml 시료를 혈액과 같이 처리하였다. 모든 실험자는 실험기간 중 과격한 운동을 피하고 의자에 앉아 독서하도록 하였다.

기체 크로마토그래피를 이용한 에탄올의 농도 분석

에탄올의 혈중 및 뇨중 농도는 Bioteau와 Mousion의 방법에 의해서 측정하였다.⁴⁾ 위와 같은 방법으로 채취하여 냉동실에 보관했던 시료는 분석 직전 실온(22~25°C)에서 2시간 이상 방치하여 시료 중의 휘발성 성분들이 상온에서 평형에 이른 후에 분석에 사용하였다. Gas tight syringe를 밀폐된 vial에 주입하여 상부의 기체를 취하여 flame ionization detector를 장착한 Varian 3300 gas chromatograph로 에탄올 농도를 분석하였다. Column은 직경 0.32 mm, 길이 30 m의 DB-Wax를 사용하였다. 이동상은 질소를 사용하였으며 유속은 5 ml/min으로 한 후 30 ml/min으로 고정시켰다. 공기의 유속은 300 ml/min, 수소의 유속은 30 ml/min을 사용하였다. Column의 온도는 40°C를 최초 온도로 하여 10°C/min의 속도로

70°C 까지 증가하도록 프로그램 하였으며 injector의 온도는 120°C, detector는 150°C 로 유지하였다. 가스 시료의 주입량은 100 µl로 하고 Varian model 1075 injector를 사용하여 주입 측시 50 : 1의 비율로 split시켰다. 분석의 결과는 Varian model integrator 4400을 사용하여 내부 표준 물질에 대한 에탄올의 피크 면적비로 산출하였다.

AUC 계산

Time 0에서부터 마지막 시간까지 detect된 에탄올의 AUC는 trapezoidal rule extrapolation 방법⁵⁾에 의해 구했으며 마지막으로 에탄올이 detect된 시간으로부터 무한대 시간까지의 에탄올의 AUC는 다음의 Non-linear Equation을 사용했다.²⁾

$$AUC_{last\ time \rightarrow \infty} = \frac{C_{Plast}}{V_m} \left(\frac{C_{Plast}}{2} + K_m \right)$$

여기서 C_{Plast}는 마지막 시간에 detect된 에탄올의 혈중 농도이며 V_m 및 K_m은 정상성인에 에탄올을 주사했을 때 평균 수치인 0.0033667 mg/ml/min 및 0.082 mg/ml이다.^{2,3)}

통계처리

Two-way ANOVA (Analysis of Variance) 를 사용하였으며 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

Table I—Mean(± standard deviation) values of the area under the blood concentration-time curve (AUC), amount (mg) of ethanol excreted in 6 h urine (X_{U_{0-6h}}), 6 h urine output (UO, ml), and increase in heart rate based on 0 time (heart rate/min) after treatments I, II and III

	Treatment I	Treatment II	Treatment III	
AUC (mg min/ml)	61.0± 17.3	52.6± 17.3	52.2± 19.7	
	165± 101	(0.1104) ^a	(0.1240) ^a	(0.9358) ^b
X _{U_{0-6h}} (mg)	165± 101	158± 94.7	175± 146	
		(0.8675)	(0.8051)	(0.6451)
UO _{0-6h} (ml)	591± 320	518± 259	527± 336	
		(0.3977)	(0.3531)	(0.9152)
Increase in heart rate(heart rate/min)				
at 15 min	24.1± 24.5	19.9± 16.8	9.21± 13.7	
		(0.3317)	(0.0271)	(0.0453)
30 min	26.7± 21.1	21.9± 21.2	12.9± 13.4	
		(0.5670)	(0.00784)	(0.0831)
45 min	24.0± 27.6	26.0± 24.2	16.8± 14.8	
		(0.6952)	(0.2171)	(0.0788)
60 min	26.4± 22.1	22.7± 22.5	17.2± 15.4	
		(0.3871)	(0.0867)	(0.2677)
90 min	24.0± 20.2	22.1± 21.7	20.4± 16.7	
		(0.6058)	(0.3786)	(0.6437)
120 min	22.2± 21.9	22.9± 25.0	16.6± 25.0	
		(0.8701)	(0.4164)	(0.3192)
180 min	18.7± 23.4	17.4± 21.4	11.7± 21.2	
		(0.8438)	(0.2070)	(0.3142)
240 min	21.7± 21.7	15.9± 18.7	14.1± 16.9	
		(0.1058)	(0.246)	(0.5399)
300 min	18.9± 17.3	15.9± 16.8	4.57± 14.2	
		(0.5258)	(0.00328)	(0.0163)

^a : p value when compared with the value after treatment I.

^b : p value when compared with the value after treatments II.

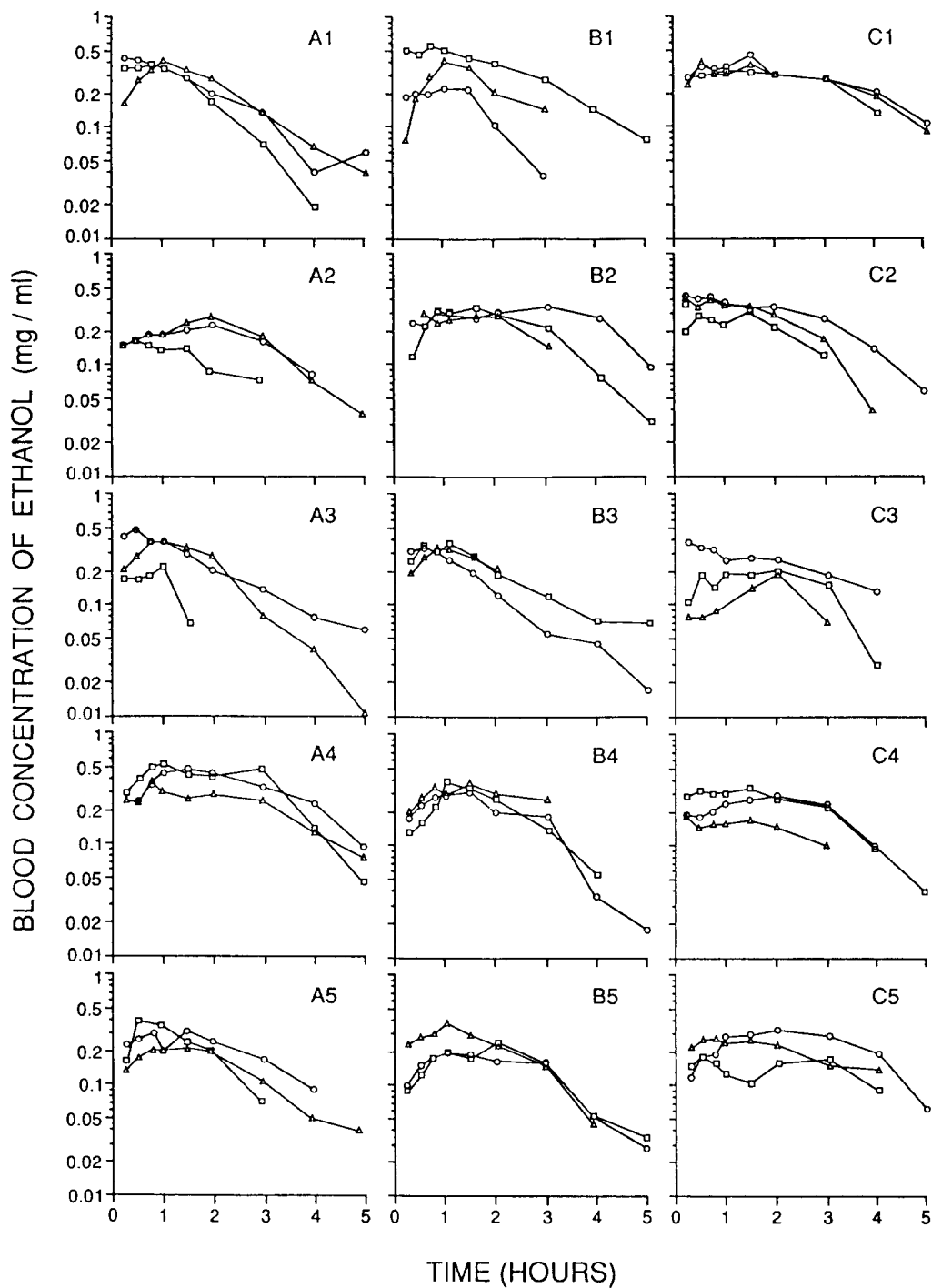


Fig. 1. Blood concentration-time profiles of ethanol after treatments I (○), II (△) and III (□). A1-C5 represent healthy volunteers.

결과 및 고찰

15명의 실험자 (A1-C5) 에 3가지 방법 (Treatments I-III)으로 패스포트를 복용시킨 후 에탄올의 혈중농도-시간 곡선이 Fig. 1에 나타나 있고 에탄올의 AUC, 6시간까지 뇨로 배설된 에탄올 양 (mg), 6시간까지 뇨량 (ml) 및 각 채혈시간마다 맥박수의 증가가 Table 1에 수록되어 있다. 일반적으로 패스포트만을 복용했을 때 (Treatment I) 에탄올의 혈중농도는 GMT와 패스포트를 복용했을 때 (Treatment II and III) 보다 높았다 (Fig. 1). Treatment II의 경우 실험자 15명 중 9명이 Treatment I보다 AUC 값이 적었으며, Treatment III의 경우 8명이 Treatment I보다 AUC가 적었다. Treatment II의 경우 평균 AUC는 52.6 mg min/ml로 Treatment I의 값인 61.0 mg min/ml보다 16% 낮았으며 통계처리 결과 $p < 0.1104$ 이었다. Treatment III의 경우 평균 AUC는 52.2 mg min/ml로서 Treatment I보다 17% 낮았으며 통계처리 결과 $p < 0.124$ 이었다. 그러나 Treatments II와 III사이에는 AUC의 p value는 0.935로 전혀 통계적으로 유의성 있는 차이가 없었다. Treatments II 및 III의 AUC가 Treatment I의 AUC와 비교했을 때 통계적인 유의성 ($p < 0.05$)이 나타나지 않았는데 이는 실험에 참가한 사람의 수 (본 실험에 참가한 15명) 가 적었기 때문이라 생각된다. Treatments II 및 III의 경우 에탄올의 혈중농도가 Treatment I에 비해 낮았는데 이는 GMT에 의한 에탄올 흡수 저해효과인지 또는 GMT에 의한 혈중 에탄올 분해 촉진인지 더 연구해야 되리라 생각된다.

Treatments I-III에서 6시간 동안 뇨로 배설된 에탄올의 양은 통계적으로 유의성이 없었으며 그 양은 투여량의 0.36~0.40%인 158~175 mg으로서 문헌에 발표된 수치와 거의 일치하였다.^{2,3)} Treatments I-III에서 뇨량은 518~591 ml로 통계적인 유의성이 없었는데 이는 수분 (물 및 음료수) 섭취를 제한하지 않

았기 때문이라 생각된다.

매 혈액 채취시마다 맥박수를 측정하여 패스포트 복용 전 (0분) 의 맥박수에 대한 증가를 Table 1에 수록하였다. 일반적으로 컨디션을 패스포트 복용 10분 전에 복용했을 때 (Treatment II) 와 컨디션을 패스포트 복용 1시간 후 복용했을 때 (Treatment III) 맥박수 증가는 Treatment I에 비해서 억제되는 경향을 보였다 (Table 1).

Treatment에 관계없이 대부분의 실험자에서 안면홍조가 나타났으며, 3명에서 안구충혈 (C1, C2, C4) 이, 5명에서 어지럼증 (A1, A5, C1, C2, C5) 이, 5명에서 두통 (A5, C1, C2, C4, C5) 이 나타났고 이상행동을 나타내는 실험자는 없었다.

문 헌

- 1) A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor, Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Eighth Edition, Maxwell MacMillan International Editions, Pergaman Press, 1991, page 370-378.
- 2) J.G. Wagner, Lack of first-pass metabolism of ethanol at blood concentration in the social drinking range, *Life Sci.*, **39**: 407-414 (1986).
- 3) F. Lundquist and H. Wolthers, The kinetics of alcohol elimination in man, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **14**: 265-289 (1958).
- 4) H.L. Boiteau and Cl. Moussian, Une technique de microdosage de l'ethanol dans le sang par chromatographie en phase vapeur, *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, **26**: 907-913 (1968).
- 5) W.L. Chiou, Critical evaluation of potential error in pharmacokinetic studies using the linear trapezoidal rule method for the calculation of the area under the plasma level-time curve, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**: 539-546 (1978).