

에탄올의 약동학에 미치는 홍삼액기스의 효과

배진우

건국대학교 의과대학 약리학교실
(1999년 6월 25일 접수)

Effects of Red-Ginseng Extract on Pharmacokinetics of Ethanol

Jin-Woo Bae

Department of pharmacology, College of Medicine, Kon-Kuk University

(Received June 25, 1999)

Abstract : The effect of Korean red ginseng extract on the pharmacokinetics of ethanol was examined in 14 male rats and 10 healthy male volunteers. Aqueous red ginseng extract (200 mg/kg), or an equivalent volume of water was administered orally to the rats and followed immediately by treatment with 50% (v/v) ethanol orally (3.2 g/kg). The area under the curve (AUC) and elimination rate constant (Ke) of ethanol were $29.2 \pm 6.2 \text{ g} \cdot \text{min} \cdot \text{dl}^{-1}$, $0.51 \pm 0.06 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in ginseng-treated group and $28.0 \pm 5.6 \text{ g} \cdot \text{min} \cdot \text{dl}^{-1}$, $0.5 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in control group. These differences were not significant. The volunteers were given orally with 3g of aqueous ginseng, or an equivalent volume of water, followed immediately by Korean alcoholic beverage, Soju (2.4 ml/kg). The AUC and Ke of ethanol for volunteers were $10.6 \pm 2.0 \text{ g} \cdot \text{min} \cdot \text{dl}^{-1}$ and $0.21 \pm 0.05 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in ginseng-treated group and $11.0 \pm 2.2 \text{ g} \cdot \text{min} \cdot \text{dl}^{-1}$ and $0.22 \pm 0.04 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in control group. These differences were not also significant. These results suggest that an application of red ginseng extract does not have any clinically significant effect on the pharmacokinetics of ethanol.

Key words : Korean red ginseng extract, ethanol, area under the curve (AUC), elimination rate constant (Ke).

서론

에탄올은 위-장관에서 신속히 흡수되어 간장에 존재하는 효소들인 alcohol dehydrogenase와 MEOS(microsomal cytochrome P450-dependent alcohol oxidizing system)에 의하여 acetaldehyde로 변하고 aldehyde dehydrogenase와 aldehyde oxidase에 의하여 acetate로 변한 후 citric acid cycle를 통하여 대사 된다. 체내에 흡수된 에탄올은 여러 조직에 대체적으로 균등하게 분산되므로 one-compartment model의 특성을 갖는 것으로 알려져 있다. 에탄올의 대사는 acetaldehyde로 변하는 속도에 의하여 결정되며 동일 개체에서는 시간당 일정량의 에탄올만을 분해할 수 있으므로 영차역학(zero-

order kinetics)의 특성을 갖는 것으로 알려져 있다. 또한 인체에서 에탄올의 대사는 개체의 유전적 소질에 의한 다형화현상(polymorphism)를 나타내는 것으로도 알려져 있다.

민방요법으로 숙취를 억제하기 위하여 인삼을 복용하는 경우가 있어 이에 대한 과학적 근거를 찾던 중 Lee 등¹⁾과 Lee 등²⁾은 홍삼액기스의 투여가 혈장 에탄올의 농도를 현저히 저하시켰다고 보고하였다. 그러나 광³⁾과 신⁴⁾의 실험결과에서는 그런 증거를 찾아 볼 수 없어 본 실험을 통하여 이런 결과들을 확인하고자 하였다.

실험 방법

1. 동물실험

본 의과대학에서 번식시킨 웅성 백서(Sprague-Dawley rats) 14마리를 무작위로 실험군과 대조군으로 나누

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0441-840-3743; (팩스) 0441-851-9329
(E-mail) jinwoo.bae@kku.edu

어 24시간 동안 절식시킨 후 실험하였으며 2주 후 교차(cross over)하여 실험하였다. 실험군에는 물 100 ml에 8g의 홍삼 엑기스(홍삼정 골드, 한국담배인삼공사)를 희석하여 200 mg/kg(체중)을, 대조군에는 같은 양의 물을 경구 투여하고 이어서 50% ethanol을 3.2 g/kg(체중)이 되도록 경구 투여하였다. 꼬리정맥에 24 gauge의 catheter를 설치한 후 0, 30, 60, 120, 180분과 300분에 0.3 ml 정도를 채혈하여 heparin이 처리된 시험관에 담고 밀봉하여 마지막 채혈이 끝날 때까지 냉장고에 보관한 후 분석을 시작하였다. 백서의 체중은 실험군에서 198 ± 29 g, 대조군에서 197.5 ± 18.5 g 이었다. (평균 표준편차)

2. 임상시험

1) 피험자의 선정

본인을 포함하여 10명의 건강한 남성지원을자를 선택하여 실험의 의의와 방법 및 부작용, 수행시의 유의사항 및 참가에 대한 장점과 단점에 대하여 설명한 후 서면 동의를 받았다. 지원자는 문진에 의하여 병력을 조사하였으며 어떤 질환에 이환 중이거나 복잡한 병력의 소유자 및 주 1회 이상이나 주 평균 36그램 이상의 알코올을 섭취하는 자는 제외하였다. 지원자의 연령은 30±8세(22~43세) 이었으며 체중은 62.2 ± 6.7 kg(54~75 kg) 이었다.

2) 시험의 실시

오후 8시부터 금식하고 다음날 채혈용 catheter를 팔정맥에 설치한 후 오전 7시에 실험을 시작하였다. 홍삼 엑기스 3그램을 섞서 50도의 물 100 ml에 희석하여 1분내에 마시게 한 후 이어서 알코올 음용수인 소주(진로소주), 2.4 ml/체중(kg)의 용량을 1분내로 마시게 하였다. 5, 30, 60, 120, 180, 240, 300분에 각각 2 ml의 정맥혈을 채혈하여 혈장을 분리하여 분석에 이용하였다. 대조군으로는 홍삼엑기스 대신 같은 조건의 물을 마시게 한 후 소주를 섭취하게 하였으며 1주일 후 대조군과 실험군을 각각 교차(cross over)하였으며 이에 대한 순서는 무작위로 결정하였다. 소주를 마시고 난 3시간 뒤에 5조각의 비스킷트(해태제과)를 제공하였으며 중식은 실험이 종료된 후 제공하였다.

3. 혈장 에탄올의 분석

혈장 에탄올의 분석은 Sigma사의 ethanol측정용 kit를 사용하여 분석하였으며 Kontron 860(스위스)을 이용하여 340 nm에서 시료의 흡광도를 측정하였다. 에탄올의 농도는 80 mg/dl의 표준농도에 대한 흡광도의 비율

로 계산하였다.

4. 자료의 처리

시간의 경과에 따른 혈장 에탄올의 변화곡선을 구하고 이를 근거로 에탄올의 혈장 곡선하면적(AUC)을 trapezoid 방법으로 구하였다. 에탄올의 혈장 농도의 변화곡선에서 흡수가 완료되고 농도의 변화가 일정하다고 판단되는, 즉 농도의 변화가 직선상의 기울기를 보이는 곳, 즉 동물에서는 2~4시간에서, 인체에서는 1~4시간에서 에탄올의 제거속도상수(elimination rate constant)를 구하였다. 에탄올 최고 혈중 농도와 그 때의 시간은 실제 관찰된 값을 사용하였다.

홍삼엑기스의 투여에 의한 통계적 유의성을 검정하기 위하여 SAS를 이용하여 unpaired t-test와 paired t-test를 실시하였다.

결 과

1. 홍삼엑기스가 백서의 혈장 에탄올 농도의 변화에 미치는 영향

Fig. 1에 나타난 바와 같이 에탄올의 투여 30분 후 홍삼엑기스의 투여군에서 89 ± 37 mg%를, 대조군에서 97 ± 42 mg%의 에탄올의 농도를 나타내었으며 1시간에서 2시간 사이에 최고의 혈장 농도를 나타내었다. 2시간 후 혈장 에탄올은 시간의 경과에 따라 거의 직선상의 기울기로 감소하였다. Fig. 1를 근거로 에탄올의 곡선하면적(AUC)과 배설속도상수(K_e)를 계산하여 Table 1에 기록하였으며 홍삼의 투여 시 에탄올의 곡선하면적

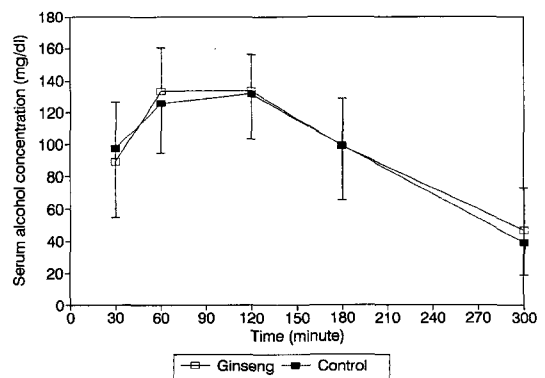


Fig. 1. Effects of ginseng on plasma level-time curve of ethanol. Rats were gavaged orally with water or red ginseng extract (200 mg/kg), followed immediately by oral administration of 3.2 g/kg of ethanol. (mean \pm s.d.)

Table 1. Effects of ginseng on ethanol content of plasma. (T_{max} =time of peak plasma concentration, C_{max} =the peak plasma concentration, AUC=area under the plasma concentration-time curve, K_e =elimination rate constant). AUC was calculated by trapezoidal rule. K_e was calculated by slope of 2-4 hrs for animal study and 1-4 hrs for volunteers.

| Parameter | Animal study | | Human study | |
|---|--------------|------------|-------------|-----------|
| | Ginseng | Control | Ginseng | Control |
| T_{max} (min.) | 120 | 120 | 30 | 30 |
| C_{max} (mg/dl) | 133.6±22.3 | 131.8±28.7 | 63.6±12.6 | 64.4±17.0 |
| AUC ($g \cdot min \cdot dl^{-1}$) | 29.2±6.2 | 28.0±5.6 | 10.6±2.0 | 11.0±2.2 |
| K_e ($mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$) | 0.51±0.06 | 0.5±0.07 | 0.21±0.05 | 0.22±0.04 |

(mean ± s.d.)

은 $29.2 \pm 6.2 g \cdot min \cdot dl^{-1}$ 를, 제거속도는 $0.51 \pm 0.06 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를 나타내었으며, 대조군에 각각 $28.0 \pm 5.6 g \cdot min \cdot dl^{-1}$ 와 $0.5 \pm 0.1 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를 나타내었다. 이들 차이를 두 가지 t-test로 처리한 결과 유의적 차이를 보이지 않았다.(평균±표준편차)

2. 홍삼엑기스가 피험자의 혈장 에탄올 농도의 변화에 미치는 영향

시간의 경과에 따른 피험자의 혈장 에탄올 농도의 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 에탄올의 농도는 투여 30분 후에 최고에 도달하였으며 홍삼엑기스의 투여군이 $63.6 \pm 12.6 mg/dl$, 대조군이 $64.4 \pm 17.0 mg/dl$ 를 나타내었다. Fig. 2로부터 구한 에탄올의 곡선하면적은 Table 1에 표기한 바와 같이 홍삼엑기스의 투여군이 $10.6 \pm 2.0 g \cdot min \cdot dl^{-1}$, 대조군이 $11.0 \pm 2.2 g \cdot min \cdot dl^{-1}$ 를 나타내었으며 통계적인 유의성은 발견되지 않았다. 또한 1시간과 4시간 사이의 기울기에서 구한 에탄올의 배설속도상수는 홍삼엑기스의 투여군이 $0.21 \pm 0.05 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$,

대조군이 $0.22 \pm 0.04 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 로 거의 동일하였다.

고찰

우리 나라는 과음하는 음주문화로 인하여 그 피해가 서구보다 클 것으로 여겨진다. 그 중 일시적이나 빈번히 발생하는 숙취(hangover)를 해소하기 위하여 아스파라긴산⁵⁾ 등을 위시한 여러 가지 드링크제가 시중에서 판매되고 있고 최근에 지구자나무, 호깨나무, 오리나무에도 숙취의 해소를 촉진하는 성분이 있다는 신문보들도 있었다. Lee 등¹⁾은 14명의 지원자에게 인삼엑기스 3g/65kg(체중)를 투여하고 이어서 소주를 마시게 한 뒤 40분 후에 채혈하여 에탄올 농도를 분석한 결과 대조군에 비하여 에탄올의 혈중 농도가 35% 낮게 나타나 인삼은 에탄올의 제거를 촉진시킨다고 주장하였다. 이런 주장을 하기 위하여서는 시간의 경과에 따른 혈액중의 에탄올 농도의 변화곡선이 형성되어야 함으로 한 시점에서의 채혈에 의한 결과로써는 이런 주장을 할 수 없다고 생각된다. 왜냐하면 40분 후에 나타난 에탄올 농도의 차이는 에탄올의 흡수에 의한 차이인지 배설에 의한 차이인지를 구분할 수 없기 때문으로 생각된다. 일반적으로 약동학적 경수(parameter)를 산출하기 위하여서는 최소 5~6회 이상의 채혈과 마지막 채혈시의 혈중 농도는 최고치(C_{max})의 20% 이하가 되어야 한다고 한다. 따라서 이런 오류를 보완하기 위하여 본 실험을 실시한 바, 홍삼엑기스의 일회 투여에 의한 에탄올의 곡선하면적(AUC)과 배설속도상수(K_e)에서 통계적 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 인체에 2.4 ml/kg의 소주를 투여할 경우 나타날 에탄올의 농도를 Widmark식으로 계산하면 남자의 경우 68.6 mg%, 즉 취기를 느끼는 정도이므로 이를 투여량으로 결정하였으며 일상에서 흔히 섭취하는 인삼과 소주를 마시고,

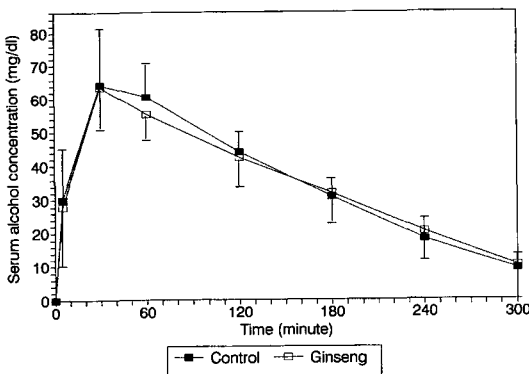


Fig. 2. Effects of ginseng on plasma ethanol level as a function of time. Ten healthy volunteers were dosed orally with water or red ginseng extract (3 g/person), followed immediately by an amount of 2.4 ml/kg of Soju, a traditional Korean alcoholic beverage. (mean ± s.d.)

참가에 대하여 피험자의 동의를 얻는 등 윤리적인 문제를 고려하였다. 백서에 투여된 3.2 mg/kg의 에탄올 용량은 Lee 등²⁾의 실험과 비교하기 위하여 사용한 바 인삼의 투여시 최고 혈중 농도는 133.6 ± 22.3 mg%과 140 ± 30 mg%로 서로 유사하였다. 이런 시험의 결과는 피험자의 순응도(compliance)에 의하여 크게 변화할 수 있으므로 시험자가 준수할 사항을 최대한 지켜 본인이 직접 피험자가 되어 3회 반복 시험한 결과 홍삼엑기스를 투여할 경우와 투여하지 않는 경우의 에탄올 곡선하면적은 $10.3 : 9.9$, $12.8 : 14.2$, $13.8 : 12.3$ ($g \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$) 이었으므로 홍삼엑기스가 에탄올의 곡선하면적에 뚜렷한 영향을 미친다고 볼 수 없었으며 이런 경향은 자원자 전체에 대하여서도 나타났다. 또한 동일인에 대하여 같은 방법으로 실험을 반복하였음에도 불구하고 측정치는 비교적 큰 차이를 나타냈다. Lee 등²⁾은 백서에서 에탄올 농도의 변화에 미치는 홍삼엑기스의 영향을 조사한 결과 경구로 에탄올을 투여할 경우 에탄올의 곡선하면적은 홍삼엑기스의 투여에 의하여 21% 감소되었으나 복강으로 에탄올을 투여할 경우는 홍삼엑기스의 투여에도 불구하고 에탄올의 곡선하면적은 대조군에 비하여 차이가 없어서 홍삼엑기스는 위-장관에서 에탄올의 흡수를 억제할 것이라고 발표하였다. 이를 확인하고자 본 연구자는 백서를 이용하여 동물실험을 실시한 바 투여 후 6시간까지 계산된 곡선하면적은 홍삼의 투여로 약간의 감소를 보였으나 Lee 등²⁾과는 달리 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다. 또한 광등³⁾은 0.1% 인삼사포닌이 함유된 10% 에탄올을 6일간 백서에 투여한 후 에탄올과 알데하이드의 양을 측정해 본 결과 대조군보다 혈장 에탄올 농도가 높은 반면 알데하이드의 농도는 낮게 나타나 인삼의 투여로 ADH의 활성이 낮아지는 것으로 추측하였으므로 Lee 등^{1,2)}의 결과와 일치하지 않는다고 생각된다. 신⁴⁾은 토끼에서는 홍삼엑기스의 투여로 에탄올의 농도가 유의하게 저하되었으나 개에서는 그런 차이를 발견하지 못하였다고 발표하였다. 이런 결과들을 종합하면

1) 본 실험에서 홍삼엑기스의 일회 투여는 에탄올의 혈중농도 변화에 있어 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 이는 다른 연구자의 결과와 다소 차이가 있으므로 토론의 여지가 있으리라 생각된다.

2) 홍삼엑기스를 일회 투여함으로써 에탄올의 흡수와 제거에 임상적인 통계적 유의한 차이를 기대하기란 어려운 것으로 생각된다. 이는 어쩌면 홍삼에 의한 영향

보다 다른 요소에 의한 영향이 더욱 클 것으로 생각되기 때문이다.

3) 이는 다만 홍삼엑기스를 일회 투여함으로써 발생되는 에탄올의 혈중농도의 변화에 의한 결론이다. 홍삼엑기스를 장기간 투여할 경우나 홍삼엑기스가 중추신경 등에 미치는 작용을 고려하지는 않았다.

요 약

홍삼엑기스의 투여가 에탄올의 곡선하면적(AUC)과 제거속도상수(elimination rate constant)에 미치는 효과에 대하여 웅성 백서 14마리와 건강한 남성 자원자 10명을 대상으로 연구하였다. 백서에게 홍삼엑기스 200 mg/kg를 투여하거나 같은 분량의 물을 투여한 후 즉시 50% 에탄올, 3.2 g/kg의 용량을 구강 투여하였다. 에탄올의 곡선하면적(AUC)과 제거속도상수는 홍삼엑기스를 투여할 경우 $29.2 \pm 6.2 g \cdot min^{-1} \cdot dl^{-1}$ 와, $0.51 \pm 0.06 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를 나타내었으며, 홍삼엑기스를 투여하지 않을 경우는 각각 $28.0 \pm 5.6 g \cdot min^{-1} \cdot dl^{-1}$ 와 $0.5 \pm 0.1 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를 나타내었다. 이들 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 인체에서는 일인당 홍삼엑기스 3그램을 100 ml의 물에 희석하거나 또는 동일분량의 물을 투여하고 곧 이어서 소주 2.4 ml/kg의 용량을 마시게 하였다. 자원자의 에탄올에 대한 곡선하면적과 제거속도상수는 홍삼엑기스의 투여군이 $10.6 \pm 2.0 g \cdot min^{-1} \cdot dl^{-1}$ 와 $0.21 \pm 0.05 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를, 대조군에서는 $11.0 \pm 2.2 g \cdot min^{-1} \cdot dl^{-1}$ 와 $0.22 \pm 0.04 mg \cdot dl^{-1} \cdot min^{-1}$ 를 나타내었으며 역시 두 군간의 차이는 없었다. (평균±표준편차)

이런 결과들로 미루어 홍삼엑기스의 투여로 에탄올의 약동학에 의미있는 변화를 초래하기란 어려운 것으로 생각된다.

인 용 문 헌

1. Lee, F.C., Ko, J.H., Park, J.K., and Lee, L.S. : *Clin-Exp-Pharmacol-Physiol.* **14**, 543 (1987).
2. Lee, Y.J., Pantuck, C.B., Pantuck, E.J. : *Planta Med.* **59**, 17 (1993).
3. 광한식 : 배제대학교 첨단의학연구소 자연과학논문집 **4**, 29 (1991).
4. M. R. Shin : *고려인삼학회지* **1**, 59 (1976).
5. 임동석, 이경훈, 장인진, 신상구, 이윤성, 박상철 : *대한약리학회지* **31**, 261 (1995).