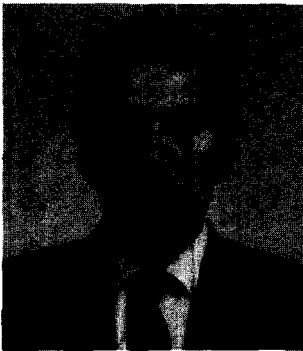


알콜 민감성 및 중독증과 유전



백 용 균
(한양대 의대 유전학 교수)

■ 목 차 ■

1. 서 론
2. 알콜탈수소효소(ADH)
3. 알데히드탈수소효소(ALDH2)
4. ALDH2의 유전성변이
5. ALDH2의 결핍과 알콜민감성
6. ALDH2 동위효소의 결핍과 음주습관
7. ALDH2 동위효소의 결핍과 알콜중독
8. ALDH 활성과 알콜에 의한 기관 및 조직의 손상
9. 결 론
10. 참고문헌

1. 서 론

알콜은 일련의 복잡한 대사경로를 거치면서 인체의 정신운동에 영향을 미치는 약물의 일종이다. 이것은 고에너지의 영양식으로 또는 여러가지 고가음료의 재료로서 널리 애용되고 있다. 그러나 잘못된 음주행동으로 남용하게 되면 알콜은 신체적 질환과 정신적 장애를 일으키는 마약으로 변할 수도 있다. 예전에는 “문제음주”를 단순한 악습 또는 나쁜 버릇으로만 생각해 왔으나 금세기 초에 이르러 문제 음주는 일종의 질병으로 취급하고 있다.

미국의 경우 전체 성인의 68%가 음주 인구이고 술로 인한 질병으로 입원한 환자의 병상 점유율은 20~40%나 된다고 한다. 또 음주로 인한 사망과 자살율은 일반인구에 비해 2.5배나 높고 자동차 사고에 의한 사망의 50%가 음주운전 때문이라고 한다(Gordis, 1989). 우리나라에서는 성인남자의 약 70%가 음주인구이며, 알콜 중독환자의 입원율도 3.5%로 알려져 있다(金과 李, 1975). 우리나라의 알콜 소비량은 1960년 국민 1인당 0.7ℓ (100% 알콜), 1981년에 5.4ℓ, 1987년에는 6.8ℓ 로 증가추세에 있으며 최근의 소비량은 세계 26위권에 있다고 한다(白, 1988). 이와같이 알콜의 남용에 의한 알콜중독이 우리나라에서도 앞으로 큰 사회문제로 대두될 위험성을 충분히 가지고 있다.

알콜의 남용, 알콜에 대한 신체적, 심리적 의존성 그밖의 여러가지 알콜에 의한 질병 등은 모두 알콜 중독으로 볼 수 있으며, 이것은 우리들의 현대사회에 널리 만연되고 있는 심각한 중독성 질환중의 하나로 인정되고 있다. 폭주나 상습적인 음주후에 인체에서 일어나는 생화학적, 육체적 및 정신적 반응은 대단히 복잡하며, 이러한 변화는 사회적, 생물학

적 및 환경적인 여러 요인들로부터 영향을 받는다. 지금까지 알려진 바에 의하면 개개인의 음주 습관이나 인종과 민족에 있어서의 알콜 소비량은 첫째로 유전적 소인과 관련된 생물학적 요인에 의해 결정되므로, 이것이 알콜중독의 중요한 결정 요인으로 작용한다. 한 개인에 있어서 알콜 배설율과 대사의 결정 요인은 알콜 중독의 병인과 병적 생리에 큰 영향을 미친다. 최근의 연구에 의하면 알콜 민감성 음주습관, 급성 및 만성 음주반응, 알콜 남용에 기인하는 기관손상의 취약성등은 모두 사람마다 또는 인종에 따라 차이가 있는데, 이러한 차이는 ethanol과 acetaldehyde의 대사가 같지 않기 때문이다. 알콜 대사경로는 유전자의 산물인 많은 효소들의 촉매에 의해 이루어지는 것이므로 대사변화는 유전자와 관련된 효소의 변이에 기인한다. 특히 acetaldehyde의 주 산화효소인 알데히드탈수소효소(ALDH)는 알콜에 의한 질병에서 잘못된 acetaldehyde 대사로 인한 유독작용을 유발하는 주원인이 되는 효소이다.

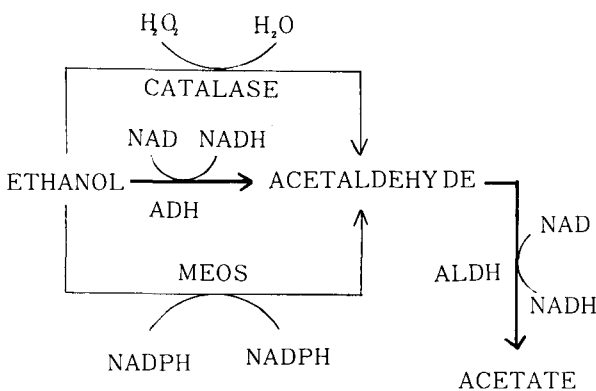
음주후 알콜을 acetaldehyde와 acetate로 산화시키는 효소 반응은 잘 알려져 있으며, <그림 1>에 표시한 바와 같다. 알콜의 직접적 유독작용과 알콜에 의한 여러가지 신체적 변화는 ethanol 자체보다 acetaldehyde에 더크게 영향을 받는다(Salaspurs와 Lindros, 1985).

Acetaldehyde는 세포내에서 생체에너지(ATP)를 공급하고 또 많은 효소들을 내포하고 있는 "미토콘드리아(mitochondria)"라고 하는 중요한 세포구조를 파괴하게 됨으로써 ALDH의 활성도를 감소시키고 나아가서는 acetaldehyde 대사 자체를 손상시키고 만다. 이것은 또한 알콜 내성과 알콜 의존성과 같은 정신약리학적 결과를 초래하는 매개 역할도 한다(Amit와 Smith, 1985). 알콜중독 환자와 알콜 중독 위험성이 큰 사람들에서는 지속적인 높은 혈중 acetaldehyde의 농도가 관찰되는데, 이것은 알콜 중독에 대한 유전적 소인을 말해주는 생물학적 표지가 된다. 높은 acetaldehyde 혈중농도는 인체의 기관손상위험을 상승시키며 또 Catecholamine과 같은 흥분의 과다생산을 유발하여 인간의 알콜에 대한 내성과 중독증을 진행시키는 요인이 된다(Topel, 1985).

본고에서는 알콜대사효소인 alcohol dehydrogenase(ADH)와 ALDH의 변이가 인간에 있어서 음주에 의한 생리적 반응과 개체 또는 인종간 음주반응의 차이 등에 미치는 역할을 고찰해 보고자 한다. 또한 인체에서 관찰된 여러가지 ADH 및 ALDH 효소들의 분자적 특성에 관해서도 간단히 언급할 생각이다.

2. 알콜탈수소효소(ADH)

인체에 흡수된 알콜은 ADH 효소에 의해서 일차적으로 간에서 산화되어 acetaldehyde로 분해된다. 이 효소의 "동역학치(kinetic value)"는 zero이기 때문에 대량의 알콜이 체내에 흡



<그림 1.> 효소에 의한 알콜 대사과정

수되더라도 대사속도가 상승되지는 않는다. 그러나 대사속도는 식이습관, 흡연, 체중, 성, 연령과 호르몬 등의 영향을 받는 것으로 알려져 있다(Bosron과 Li, 1986).

ADH 효소는 최소한 5종류이상의 상이한 유전자(ADH₁, ADH₂, ADH₃...)에 의해 만들어 지는데 각 유전자는 또한 돌연변이에 의해 여러종류의 “변이형 동위효소(isozyme)”를 만들고 있다. 동위효소는 “전기영동상(electrophoretic zymogram)”이나 산화활성도의 측정으로 검출이 가능하며 특히 ADH 유전자에 의해서 만들어지는 한 변이효소는 “비전형적 ADH”로 널리 알려져 있다. 이 변이 효소 분자에서는 전형적인 β₁ 폴리 펩티드 subunit 가 β₂라고 하는 변이형의 subunit로 대체되어 있는데, ADH-β₂는 전형적인 ADH-β₁보다 6배나 높은 산화활성을 나타낸다. 영국인의 5~10%, 독일인

의 14%, 스위스인의 20%가 ADH-β₂를 보유하고 있으며, 일본인, 중국인, 한국사람에서는 총인구의 약 85%가 ADH-β₂ 변이형 효소를 보유하고 있다. 그러므로 동양인의 다수에서 서양인 보다 음주후 짧은 시간내에 유독한 acetaldehyde의 혈중농도가 급상승되어 이른바 “안면 홍조반응(facial flush)”이라는 불쾌한 생리적 변화를 나타내게 된다.

3. 알데히드탈수소효소(ALDH2)

알콜 대사경로의 두번째 효소인 ALDH는 간과 그밖의 여러 기관에서 유독한 acetaldehyde를 산화시키는 중요한 효소로써 최소한 4종류의 유전자에 의해 만들어지는 동위효소(ALDH1, ALDH2, ALDH3, ALDH4)가 알려져 있다. ALDH1과 ALDH2는 주로 간과 콩팥의 조직 세포에서 검출되고 적혈구에서는 ALDH1만이,

ALDH2 정상형

효소의 구성#: ···Gln-Ala-Tyr-Thr-Glu-Val-Lys-Thr···

유전자 구성 : 5'···GAG GCA TAC ACT GAA GTG AAA ACT··· 3'
 3'···GTC CGT ATG TGA CTT CAC TTT TGA··· 5'

Oligonucleotide : 3'··· C CGT ATG TGA CTT CAC TTT TG ··· 5'
 (Probe 1)

ALDH2 변이형

효소의 구성#: ···Gln-Ala-Tyr-Thr-Lys-Val-Lys-Thr···

유전자 구성 : 5'···CAG GCA TAC ACT *AAA GTG AAA ACT··· 3'
 3'···GTG CGT ATG TGA TTT CAC TTT TGA··· 5'

Oligonucleotide : 5'··· G GCA TAC ACT AAA GTG AAA AC ··· 3'
 (Probe 2)

A, T, G, C는 유전자 DNA의 구성성분인 질소 염기를 표시하는 약자로
 A : adenine, T : thymine, G : Guanine, C : cytosine를 뜻한다.

효소와 유전자의 구성은 각각 517개 아미노산과 44,000개의 질소 염기쌍으로 구성되어 있으며 상기한 배열들은 변이가 일어난 곳을 중심으로 일부분을 표기한 것이다.

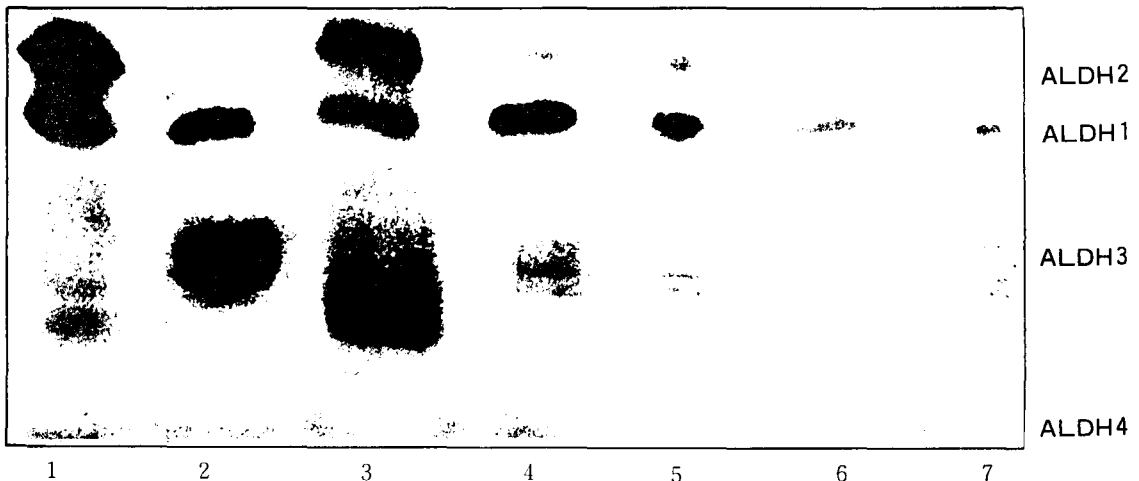
* 유전자 DNA중 하나의 질소 염기 G가 A로 치환되면서 변이형 ALDH2가 만들어진 것을 나타낸 것이다.

〈그림2.〉 ALDH2 정상형과 변이형의 비교

ALDH3는 위와 폐에서 검출된다. 4종류의 동위효소중 acetaldehyde에 친화력이 가장 높은 것은 ALDH2이기 때문에 알콜에 의한 생리적 반응과 질병에 가장 관계가 크다. ALDH1은 acetaldehyde에 대한 Km 값(Michaelis constant)이 $30\mu\text{M}$ 일때 가장 높은 활성을 나타내므로 acetaldehyde에 대한 친화력이 ALDH2효소보다 많이 떨어진다. 그러므로 알콜 중독의 치료면에서 볼때 ALDH2는 ALDH1보다 더 중요한 의의가 있다. 한편 ALDH3와 ALDH4효소는 acetaldehyde에 대한 Km 값이 mM 범위에 있기 때문에 임상적으로는 중요한 것이 못된다. ALDH1은 세포질속에 존재하고 ALDH2는 세포내의 미토콘드리아 속에 분포되어 있다. 최근에는 인체의 ALDH2 유전자가 유전공학기법으로 추출되어 DNA의 분자구조가 밝혀지게 되었다(그림 2 참조)(Goedde와 Agarwal, 1987; Hsu 등, 1985; Hsu 등, 1988). 그 중 ALDH2 유전자는 44,000개의 질소 염기쌍(44Kbp)으로 구성되어 있으며, 517개의 아미노산을 갖는 ALDH2효소를 만들어 낸다. ALDH2 효소를 만드는 유전자는 12번 염색체에 위치하며, ALDH1과 ALDH3 동위효소를 생산하는 유전자는 각각 9번 염색체와 17번 염색체위에 위치하고 있다는 것을 알게 되었다(Smith, 1986).

4. ALDH2의 유전성 변이

인체의 부검(剖檢)을 통한 간과 기타 기관의 조직을 해상력이 좋은 isoelectric focusing으로 전기영동하면 ALDH2 동위효소들의 활성 띠(活性帶)를 쉽게 관찰할 수 있다(그림 3). 그러나 사람의 여러기관에서 조직을 채취하여 효소의 변이를 조사한다는 것은 실험자료를 구하는데 많은 어려움이 있다. Goedde등(1983)은 최근 사람의 모발의 모근세포를 이용한 isoelectric focusing법을 개발하여 ALDH2의 변이를 보다 간편하고 정확하게 조사할 수 있게 되었다. 그 결과 유럽인과 아프리카 흑인들은 ALDH2 동위효소를 모두 보유하고 있었으나 동양인과 남미에 사는 인디안들에서는 전체 인구의 8~44%에서 결핍되어 있었다. (표1)과 (그림 4)에 제시된 바와 같이 동양인들은 민족간에 ALDH2효소의 결핍율이 달랐으며(30-50%) 그 중 한국사람에서의 결핍율이 가장 낮은 편에 속하는 것은 흥미있는 것으로 주목된다. 이제는 사람의 적혈구에서 추출한 미량의 유전자(DNA)를 대량으로 증폭할 수 있게 되었으며, 이것을 인공적으로 합성된 특정-유전자에 대해서만 반응하는 특이한 이른바 "oligonucleotide"와 분자적 잡종을 형성시켜 ALDH2



(그림 3.) 인체 여러 장기의 ALDH 동위효소를 polyacrylamide 젤을 이용, IEF로 분리한 전기 영동상.
1) 간, 2) 위, 3) 신장, 4) 장, 5) 폐, 6) 근육, 7) 비장



〈그림4.〉 세계 여러 지역의 집단 조사에서 밝혀진 ALDH3동위효소 결핍율의 지리적 분포 (지도내의 수치는 %결핍율)

유전자형(부모에게서 물려받은 유전자의 조합 상태)을 알 수 있게 되었다(그림 3) (Goedde 등, 1989). 이 새로운 기법을 이용해서 전기영동법을 통해 ALDH2 효소가 결핍되어 있는 것으로 알려진 사람이 양친에서 어떤 유전자를 물려 받았는지(유전자형)를 확인할 수 있다. 이러한 연구 결과 acetaldehyde의 산화 활성이 없는 변이 유전자의 빈도는 한국인, 중국인, 일본인 집단내에 각각 15%, 20% 그리고 35%로 보유되어 있다는 사실도 알게 되었다 (Singh 등, 1989).

5. ALDH2의 결핍과 알콜 민감성

사람의 알콜에 대한 생리적 반응은 본질적으로 알콜 자체 또는 그 대사물인 acetaldehyde와 acetate 등이 교감신경계를 자극해서 일어나는 현상이다. 사람들 중에는 소량의 음주에 의해서도 이른바 “알콜 민감 증상”을 나타내는 경우가 있다. 이것은 음주 후 짧은 시간 내에 얼굴이 붉어지는 이른바 “홍조 반응” 이

〈표 1〉 인종 및 민족 간에서 보고된 ALDH 2 동위 효소의 결핍 빈도

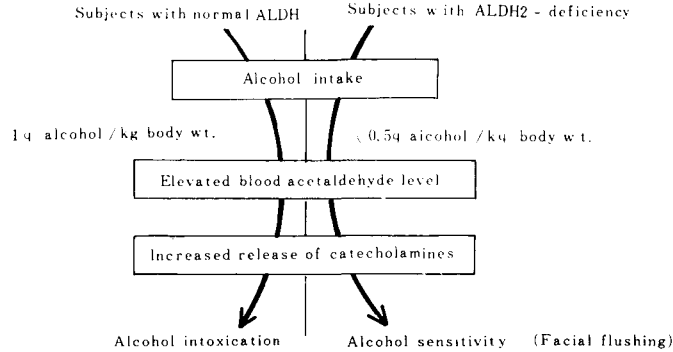
Population	Sample size	Percent deficient
Orientals		
Japanese	184	44
Chinese		
- Mongolian	198	30
- Zhuang	106	25
- Han	120	45
- Korean (Mandschu)	209	25
Koreans (South)	75	27
Vietnamese	138	53
Indonesians	30	39
Thais (North)	110	8
Philipinos	110	13
Ainu	80	20
South American Indians		
Shuara (Ecuador)	99	42
Atacamenos (Chile)	133	43
Mapuche (Chile)	64	41
North American Indians		
Sioux (North Dakota)	90	5
Navajo (New Mexico)	56	2
Mexican Indians		
Mestizo (Mexico City)	43	4
Other Populations		
Germans	300	0
Egyptians	260	0
Sudanese	40	0
Kenyans	23	0
Liberians	184	0
Fangs	37	0
Turks	65	0
Israell	77	0
Hungarians	177	0
Matyo	106	0
Romai	84	0
Asian Indians	50	0

나타나고, 심장의 박동이 빨라지며, 가슴이 두근거리고, 맥박이 빨라지고 근육이 무력해지는 반응을 말한다. 음주 후에 유쾌감을 느끼는 사람과 불쾌감을 느끼는 사람이 있다는 것은 우리들이 잘 알고 있는 사실인데 이러한 차이는 개인간에서 뿐만 아니라 인종간에서도 찾아 볼 수 있다. 지금까지 연구된 결과에 의하면 동양인들은 백인들에 비해 홍조 반응과 같은 불쾌한 생리적 반응들이 심하게 나타나는 것으로 알려져 있다(표 1).

이러한 알콜 민감 증상은 ALDH2 동위 효소가 결핍된 사람에게서 일어나는데 이 동위 효소가 결핍되어 있을 경우 알콜 대사가 정상적으로 일어나지 못하게 되어 유독한 acetaldehyde가 혈중에 축적되기 때문이다(Goedde와 Agarwal, 1987). 사실 ALDH2 효소의 결핍군과 보유군을 비교해 보면 혈중의 알콜 농도는 양군에서 유사하지만 acetaldehyde 농도는 ALDH2 결핍군에서 현저히 높게 나타난다(표 2). 이것은 ALDH2 동위 원소의 결핍 또는 변이에 의한 acetaldehyde의 느린 산화가 aldehyde의 혈중 농도를 높힌다는 점을 시사해 준다(그림 5 참조). Acetaldehyde는 알콜 보다 훨씬 강한 교감 신경 자극제로서 부신(副腎)과 교감 신경 말단부로부터 홀몬의 일종인 cate-

〈표 2〉 알콜 중독 환자와 정상인에 있어 음주 후의 혈중 알콜 농도와 acetaldehyde 농도 차이

	Blood alcohol mean±SD, mM		Blood acetaldehyde, mean±SD, uM	
	ALDH Isozyme I Normal	ALDH Isozyme I Deficient	ALDH isozyme I Normal	ALDH isozyme I Deficient
Alcoholics (N=26)	10.3±3.1 (N=20)	11.5±3.5 (N=6)	4.9±2.3 (N=20)	16.6±5.2 (N=6)
Healthy Controls (N=65)	10.1±1.9 (N=42)	10.5±2.3 (N=23)	1.8±1.7 (N=42)	28.4±15.1 (N=23)



(그림5.) 표준량의 음주 후 ALDH2결핍군에서의 알콜 민감성의 기전

cholamine의 분비를 증가시켜 심장의 박동율을 높이고 말초 혈관을 확장시킨다. 따라서 경동맥(頸動脈)내에 혈류가 많아지고 심장의 혈액 방출량이 크게 높아진다.

6. ALDH2 동위효소의 결핍과 음주 습관

일반적으로 동양인들은 백인들에 비해 음주 후 홍조 반응을 나타내는 사람들이 많은 반면에 음주 인구는 적는데, 이러한 상관 관계는 비교적 많은 조사에서 밝혀져 있다. 백인들은 술의 섭취량이 많고 자주 마시는 경향이 있으나 동양인 중에는 음주를 기피하거나 전혀 안하는 사람도 있다. 최근, 미국 하와이에 살고 있는 한국, 대만, 일본 및 백인계의 핵가족을 대상으로 그들의 음주 습관과 적당량의 음주 후에 나타나는 신체적 반응에 대해 설문 조사된 바 있다. 이 조사 결과에 의하면 홍조 반응 등의 알콜 민감성과 음주량 사이에는 유전적 상관관계가 있다는 것이 밝혀졌다(Nagoshi 등, 1988). 이와 같은 유전적 상관 관계는 그 밖에도 한국, 대만, 일본 및 필리핀 등에서도 확인되었다.

ALDH2 동위효소의 결핍과 음주 습관 간의 상관 관계는 일본에서 실시된 최근의 연구에서 더욱 확실해졌다(Ohmori 등, 1986). 101명

의 일본인 피검자 중 42%는 ALDH2 결핍자였고, 58%는 보유자들이었다. 피검자들의 음주 습관에 따라 간혹 음주하거나 또는 전혀 음주하지 않는 사람들을 “음주 습관(-)”로, 매일 또는 거의 매일 음주하는 사람들을 “음주 습관(+)”로 분류하였다. 피검자들은 모두 같은 시내에 거주하고 동일 직업을 갖고 있는 사람들이었다. 이와 같은 분류 기준에서 조사한 결과, ALDH2 보유군의 49%가 “음주 습관(+)”의 범주 내에 속하였는데 ALDH2 결핍군의 경우는 19%만이 “음주 습관(+)” 범주 내에 있었다. 이 실험 결과는 음주 습관이 ALDH2 유전자에 의해서 유전된다는 것을 입증해 주고 있음을 알 수 있다.

7. ALDH2 동위효소의 결핍과 알콜 중독

많은 역학 조사에 따르면 유전적으로 결정되는 ALDH2 결핍은 동양인들에 있어서 알콜 남용과 알콜 중독을 억제하는 한 장치로 작용하고 있다(Suwaki, 1988). 알콜 중독 환자군에서 관찰된 ALDH2 결핍율은 정신 질환자, 약물 중독자, 또는 정상인들에 비해 현저히 낮은 것으로 알려져 있다(Harada 등, 1985). 이와 같이 ALDH2 효소 이상을 보유하는 사람들은 음주 회수가 적고, 습관성 음주자가 될 위

형성도 없고, 술로 인해서 간 질환에 걸리거나 알콜 중독이 될 위험성도 거의 없을 것이다. 유사한 사실이 일본과 대만의 정신 신경 병동에서도 보고된 바 있다. 113명의 일본인 알콜 중독 환자 중 ALDH2 동위 효소의 활성이 결핍된 사람은 4%에 불과했으며 정상적 대조군에서 관찰된 42%의 ALDH2 결핍을 보다 현저히 낮았다. 대만에서 조사된 결과에서도 알콜 중독 환자군 내의 ALDH2 결핍율은 10%에 불과했다. 이와 같이 어떤 인종이나 민족에 있어서 ALDH2 동위 효소의 결핍율이 높으면 높을수록 알콜에 의한 문제의 발생율은 보다 낮아진다. 그러나 미국의 인디언의 경우는 사정이 다르다. 그들은 원래 몽고 인종계의 사람이어서 알콜 민감 반응을 나타내는 사람이 많음에도 불구하고 알콜 중독자가 의외로 많다. 이러한 사실로 미루어 볼때 한 민족이나 종족이 그들의 전통적 문화를 소중히 여기고 보존하는 한 알콜 민감 반응은 알콜 남용을 방지할 수 있으나, 전통적 문화 가치가 정치적 또는 역사적 사정 때문에 무너지게 되면 유전적으로 알콜에 민감한 사람들도 알콜 남용에 빠지기 쉽다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

8. ALDH 활성과 알콜에 의한 기관 및 조직의 손상

알콜의 일차 산화 대사물인 acetaldehyde는 간 독소로서 장기간의 음주를 할 경우 간 세포에 여러가지 손상을 주는 주요인으로 알려져 왔다. 알콜 중독 환자에서는 acetaldehyde의 혈중 농도가 정상인에 비해 매우 높는데 이것은 간에서 분비되는 ALDH에 의한 acetaldehyde의 산화가 일어나지 못한 결과로 생각된다. 그동안 알콜 중독 환자의 생검(生檢)과 부검(剖檢)조직을 이용한 많은 연구 결과에 의하면 ALDH 활성이 정상인에 비해 현저히 감소

되는 것으로 나타났는데, 이것은 알콜 중독 환자에서 볼 수 있는 주요한 이상인 뿌더리 알콜 중독에 걸리기 쉬운 유전적 소인이라고도 생각할 수 있다. 또한 장기간의 음주는 간 경화 증세를 초래하기 쉽고, 간 경화 조직에서는 모든 ALDH 동위 효소의 활성이 정상적 간 조직에 비해 현저히 감소된다는 많은 연구 보고가 있다. 이러한 실험 결과로 미루어 장기적인 음주는 간 조직 내의 ALDH2와 그밖에 ALDH 동위 효소의 활성을 약화시킨다는 것이 확실하다.

한편, 사람의 혈액도 acetaldehyde의 산화력을 상당히 갖고 있으며, 특히 적혈구에서 주목할만한 ALDH 활성이 검출되었고(Agarwal 등, 1983; Maring 등, 1983) 적혈구의 ALDH는 간 조직내의 ALDH1과 분자 구조가 같다(Agarwal 등, 1989). 알콜 중독자는 건강한 정상인과 알콜 중독이 아닌 정신 질환자에 비해 적혈구 내의 ALDH 활성이 매우 낮다. 그러나 알콜 중독 환자도 12주 정도 금주에게 되면 ALDH 활성이 정상으로 회복된다는 점(Lin 등, 1981; Mathewson과 Record, 1986; Mezey와 Rhodes, 1988)은 임상적인 측면에서 매우 흥미로운 사실이다. 한편 혈중의 acetaldehyde는 여러가지 단백질과 공유 결합을 할 수 있으며 적혈구 내의 여러가지 중요한 요소들의 촉매 작용을 선택적으로 억제함으로써 독성을 나타낸다. 적혈구 ALDH의 활성 변화는 음주에 의한 간 손상과는 무관하다는 보고가 있기는 하지만, 이러한 적혈구 내의 ALDH 활성 변화가 알콜에 의한 여러 기관의 손상과 어떤 상관 관계가 있는지의 여부는 아직도 확실하지 않다.

9. 결 론

알콜 중독은 세계적으로 가장 도전적인 보건 문제상의 한 질병이다. 장기적인 음주가 여러

가지 생리적 또한 신체적 변화를 초래한다는 것은 의심할 여지가 없다. 알콜의 유해도는 음주량, 과음 기간, 유전적 소인, 환경 구조 및 행동 상황 등과 같은 여러가지 요인에 따라 결정된다. 사람들이 알콜 중독이 되거나 알콜에 의한 질병을 갖게 되는 것은 이상과 같은 요인들의 복합적 상호 작용의 결과인 것이다.

음주의 양식은 인종에 따라 뚜렷이 다르다. 그러므로 “문제 음주”를 논하는데에는 특정한 인종이나 민족에 있어서의 음주 기관과 음주 신념에 대한 평가가 필요하게 된다. 몽고 인종계에 속하는 동양인들과 미국의 인디언들 중 많은 사람들이 술을 조금만 마셔도 백인들에 비해 민감한 생리적 반응을 일으켜 취하게 된다. 이것은 주로 유전적 변이로 만들어진 ALDH2 동위 효소의 결핍이 acetaldehyde의 혈중 농도를 증가시키기 때문이다. 알콜 대사의 열쇠가 되는 ALDH2 효소가 없는 사람들은 음주 후 혈중에 acetaldehyde가 축적되어 불쾌한 생리적 반응을 일으키게 됨으로서 술의 남용을 할 수 없다. 몽고 인종계의 동양인들 중에는 ALDH2의 결핍자가 상당히 많다. 또한 동양인들의 85-98%는 알콜 대사 경로의 제1단계에서 산화 작용을 하는 ADH 동위 효소로서 이른바 “비 전형적 ADH”를 보유하고 있다(표 3 참조). 이 “변이형 ADH”는 대부분의 백인들

이 보유하고 있는 “전형적 ADH”보다 6 배나 높은 산화 활성을 나타내므로 동양인들에서 음주 후 혈중에 더 많은 acetaldehyde가 축적되는 경향이 뚜렷하다. 따라서 금후 알콜을 민감성과 알콜 중독증의 매카니즘을 밝히기 위해서는 ADH와 ALDH 동위 효소들의 상호 작용에 관한 연구가 필요할 것이다.

물론 음주 습관, 알콜 대사 및 중추 신경계를 포함한 생리적 반응 등에 관한 유전적 영향은 분명하지만 이러한 반응의 유전 양식은 아직도 확실치 않다. 알콜 중독의 유발에 영향을 주는 음주 행동은 다양한 원인론적 경로에 의해서 결정된다고 생각하는 것이 옳을 것이다.

한편 알콜에 대한 내성과 의존에 관한 기본적인 매카니즘은 실험 동물에서 많이 밝혀져 있다. 그러나 이러한 동물 실험의 결과가 사람에게 적용되는지의 여부는 금후의 연구를 기다려 보아야 한다. 최근 분자 유전학의 발전으로 알콜 민감성과 알콜 중독에 관여하는 특정한 유전자들이 인체 세포에서 분리되고 분자 구조가 밝혀지고 있다. 금후 이러한 유전 공학적 기법의 활용에 의해 알콜 중독과 알콜에 의한 여러 가지 질병과 사회적 문제 등을 조기에 진단 예방하고 치료할 수 있게 되기를 바라는 바이다.

10. 참고문헌

1. Amit, Z. and Smith, B. R., Alcohol, 2 : 367-370 (1985).
2. 白, (1988), 李擇重, 서울대학교 의학박사 학위 논문(1989)에서 인용.
3. Bosron W. F., and Li, T. K., Hepatology, 6 : 502-510(1986).
4. Goedde, H. W., Singh, S., Agarwal, D., Pritze, G., Starfel, K., Paik Y. K., Hum. Genet, 81 : 305-307 (1989).

〈표 3〉 “비전형적” ADH, ALDH 결핍형 및 알콜 민감성에 관한 빈도와 알콜 대사율의 인종간의 차이

Group	Atypical ADH	ALDH deficiency %	Adverse response	Metabolic rate (mg ethanol/kg/h)
Caucasians	5-20	0	4-12	93-145
Mongoloids	85-98	20-53	60-85	110-146
Native Americans (North and South)	2.8	2-43	80-90	92-183

5. Goedde, H. W., Agarwal, D. P., Enzyme, 37 : 29-44(1987).
6. Goedde, H. W., Agarwal, D. P., Genetics and alcoholism, New York : Alan R Liss, PP. 3-20(1987).
7. Goedde, H. W., Agarwal, D. P. and Harada, S., Curr. Top. Biol. Med. Res. New York : Alan R Liss, vol. 8, PP. 175-193(1983).
8. Gordis, E., Lewis, M., Warren, K., Alcoholism in Medical and Health Annual. ed. Berstein E. Encyclopedia Britannica, Chicago, PP. 266-270(1989).
9. Harada, S., Agarwal, D. P. and Goedde, H. W., Alcohol, 2 : 391-392(1985).
10. Hsu, L. C., Tani, K., Fujiyoshi, T., Kurachi, K., Yoshida, A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 : 3771-3775(1985).
11. Hsu, L. C., Bendel, R. E., Yoshida, A., Genomics, 2 : 57-65(1988).
12. 金과李, (1975), 李擇重, 서울대학교 의학박사 학위논문(1989)에서 인용.
13. Nagoshi, C. T., Dixon, L. K., Johnson, R. C. Yuen, S. H. L., J. Stud. Alcohol, 49 : 261-267(1988).
14. Ohmori, T., Koyama, T., Chen, C., Yeh, E., Reyes, B. V. Jr., and Yamashita, Y., Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 10 : 229-235(1986).
15. Salaspuro, M., Lindoros, K. O., Alcohol related disease in gastroenteropathy, Berlin, Springer-Verlag, PP. 106-123(1985).
16. Singh, S., Fritze, G., Fang, B., Harada, S., Paik, Y. K., Eckey, R., Agarwal, D. P. and Goedde, H. W., Hum. Genet., 83 : 119-121(1989).
17. Smith, M. Advances in Human Genetics, New York, Plenum PP. 249-290(1986).
18. Suwaki, H. and Dhara, H., J. Stud. Alcohol, 46 : 196-198(1985).
19. Topel, H., Alcohol, 2 : 711-788(1985).

한때잘못 고민 말고 자수하여 웃음짓자