

장기 알콜투여가 생쥐의 간 및 신장, 위장 조직 손상에 미치는 영향

김진택·김동환·안상현

The Effect of Chronic Alcohol Administration to Alteration of Liver, Kidney and Stomach in Mouse

Jin-Taek Kim, Dong-Hoan Kim, Sang-Hyun Ahn

Department of Anatomy, Oriental Medical college, Dongguk University

ABSTRACT

Alcohol is a major risk factor for several diseases and excessive, long-term alcohol consumption are causes physical alteration-fatty liver, hepatitis, cirrhosis, breaking down, Wernicke-karsakoff's syndrome, weight loss, and poor immunity-in virtually all organ and tissue. This study was observed that liver, kidney, and stomach were altered in mouse by the effect of chronic alcohol administration.

The mouse were sacrificed to obtain the tissue after mouse were orally injected with 25% ethanol 18ml/kg/day for 120days. The tissue were stained by hematoxylin and eosin and then observed by light microscope.

The results of this study were as follows :

1. The congestion was appeared in liver after 120days alcohol administration.
2. The destruction of glomerulus were increased and the parietal cell of Bowman's capsule were swelled such as cuboidal cell after 120days alcohol administration. The congestion was appeared in alcohol administrated group.
3. The mucosa and gastric pit were destructed and the ulceration was appeared in stomach after 120days administration. The parietal cells and chief cells were damaged.

Above results were shown that the tissue were damaged by chronic alcohol administration.

I. 서 론

알콜은 가장 빈번히 애용되며 때론 남용되기도 하는 정신활동성 화학물질이다. 이러한 알콜의 과음은 선진국과 개발도상국에서 심각한 사회문제의 요인으로서 작용하고 있다. 특히 알콜은 음주자의 건강상의 문제를 야기시키는데 일시적인 음주에 의해 중추신경계(central nervous system, CNS)가 영향을 받게 되며, 만성적인 음주는 간조직의 손상, 체중손실, 면역성의 결핍 등과 같은 치명적인 손상을 받게 된다.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)} 또한 알콜은 기형발생원(teratogen)으로 알려져 있으며 임신모가 과량의 알콜을 마시거나 모성알콜중독(maternal alcoholism) 환자는 태아성 알콜증(fetal alcoholic syndrome, FAS) 아이를 분만하게 된다.^{9, 10, 11, 12)}

알콜에 의해서 결핵균, 폐렴구균, 폐렴간균, *Hemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, 및 *Listeria* 등에 대한 숙주감수성이 증가한다는¹³⁾ 연구보고가 있으나 최근 기회감염을 빈번히 일으켜 그 관심이 증가일로에 있는 *Cryptococcus neoformans*에 대한 알콜의 숙주보호면역에 미치는 영향에 관해서도 보고되었다.¹⁴⁾ 그리고 실험동물에 에탄올(ethanol)을 투여하거나 에탄올을 남용한 환자는 비장 및 흉선 무게의 감소와 여러가지 면역이상(immunological abnormalities), 즉 순환백혈구 수의 감소, 항체반응의 장애, 마이토젠(mitogens)에 대한 림프구증식반응의 감소, recall antigen에 대한 지연성과민(delayed-type hypersensitivity, DTH) 반응으로 측정된 세포성면역(cell mediated immunity, CMI) 반응장애, 그리고 자연살해(natural killer, NK) 세포의 기능을 억제하여 마우스에 있어서 종양발생을 촉진한다고 보고되었다.^{2, 6, 7, 14)} 또한 HLA class I 항원의 표현을 증가시켜 간장질환의

병인(pathogenesis)에 기여한다고 한다.²⁾

체내로 들어온 알콜은 여러단계를 통해서 제거된다. 우선 알콜은 아세트알데하이드(acetaldehyde)로 알콜탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)에 의해서 간에서 전환되며 이때 NAD(nicotinamide adenine dinucleotide)의 도움을 필요로 한다. 아세트알데하이드는 중추신경계의 발생과 성장에 직접적인 영향을 미치고 있다. 그리고 다시 아세트알데하이드는 알콜탈수소효소(Aldehyde dehydrogenase, ALDH)에 의해 초산(acetic acid)으로 전환되며 이 과정은 반응 속도가 매우 빠르고 비가역적이다. 한편 ALDH도 두가지 이상의 동위원소로 분리되는데, 이 가운데 ALDH2는 아세트알데하이드의 대부분을 처리하는데 ALDH2 동위원소의 결핍자는 음주후 혈중 아세트산의 농도가 뚜렷하게 높으며, 얼굴이 빨개지고, 맥박이 빨라지며, 근육의 힘이 없고, 구역질이나 구토, 혈압강하와 같은 증상이 나타나게 된다. 마지막 과정으로 초산은 이산화탄소와 물로 바뀌게 된다. 일단 알콜이 혈류안으로 들어가면 각각의 주요장기에 주목할 만한 영향을 미치게 된다. 알콜이 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 뇌에서 가장 잘 발달된 대뇌피질(cerebral cortex)로 들어가게 되며 알콜중독의 주된 결과로 뇌위축증(brain atrophy)을 들 수가 있다. 알콜의 거의 모든 대사과정이 간에서 이루어지며 지나친 음주에 의한 간 손상은 지방간(fatty liver), 간염(hepatitis), 그리고 간경변(hepatocirrhosis) 등이 있다. 그외의 부위-내분비계(endocrine system), 심맥관계(cardiovascular system), 소화기계(gastrointestinal system)-에서도 여러가지의 손상을 야기시킨다.^{15, 17, 18, 19)}

실험동물에게 많은 양의 알콜을 투여했을 때 단기적 효과는 간과 위조직에서 잘 나타

나는데, 간에서 간세포판(hepatic plate)의 파괴, 림프구의 급속한 증가 그리고 약간의 울혈(congestion)을 확인할 수 있었으며, 위에서는 점액분비세포(mucous-secreting cells)의 파괴, 그로 인한 점액층(mucoosa)이 짧아졌으며 그리고 위오목(gastric pit)의 폐쇄가 야기되었다²⁰⁾는 보고가 있다.

본 연구에서는 많은 양의 알콜을 장기투여했을 때 알콜에 의한 간, 신장 그리고 위 조직의 손상을 관찰하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

체중 35g의 ICR계 웅성 생쥐를 동일조건 하에서 사육시켜 정상군, alcohol 투여군으로 구분하고 각 군에 7마리씩 배정하여 사용하였다.

2. 투여 alcohol의 제조

무수Alcohol을 증류수로 희석하여 25% alcohol을 만들었다.

3. Alcohol의 투여

25% alcohol을 alcohol 투여군에 매일 18 ml/kg씩 120일 동안 경구투여하였다.

4. 조직표본의 제작

정상군, alcohol 투여군을 경추탈구로 희생시켰다. 적출된 간, 신장과 위를 10% 중성포르말린 용액에 실온에서 24시간 동안 고정하

였다. 고정된 조직을 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하고 5 μ m두께로 연속절편을 만들었다. 연속절편은 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 표본을 제작한 것을 광학현미경으로 관찰하였다.

III. 결 과

Alcohol 투여군에서 문맥야(portal triad) 주변에서 울혈(congestion)이 일어났다.(fig. 1) 그리고 괴사상태에 있는 간세포(hepatocytes)가 관찰된다. 그러나 중심정맥(central vein) 주변에서는 울혈과 간세포판(hepatic plate)의 파괴는 나타나지 않았다.(fig. 2)

그리고 신장조직은 Alcohol 투여군에서 사구체(glomerulus)가 파괴되어 소실되었으며 정상군에서 단층편평상피로 나타났던(fig. 3) 보우만주머니(bowman's capsule)의 벽세포(parietal cells)가 비대해져 입방형으로 변화된 양상을 보이고 있다. 그리고 울혈과 곡세뇨관(convoluted tubules) 세포의 파괴도 관찰할 수 있었다.(fig. 4)

한편 위장조직은 Alcohol 투여군에서 점액질분비세포(mucous-secreting cells)가 파괴되면서 점액층(mucosal layer)이 얇아졌으며 위오목(gastric pit)은 파괴되었다. 점액층에서 궤양화(ulceration)를 확인할 수 있었다.(fig. 5)

아울러 벽세포(HCl-secreting cells : parietal cells)와 주세포(pepsinogen-secreting cells : chief cells)의 손상도 나타났다.(fig. 6) 그러나 근육층(muscularis externa)에서는 아무런 변화도 일어나지 않았다.

IV. 고 찰

알콜은 가장 폭 넓게 사용되는 신경전환성 약물(mood-altering drug)이며 주로 발효주와 이러한 발효주를 증류하여 에탄올의 농도를 높인 증류주로 나누어진다. 이러한 알콜의 남용은 심신의 건강을 해치고, 정상적인 작업능률을 저하시키고, 사회적인 인간관계도 저해하는 결과를 초래하고 있다. 특히 10대들의 음주와 FAS은 세계적으로 심각한 사회문제로 인지되고 있다. FAS 어린이는 평균 지능지수가 65~82 밖에 되지않은 정신박약을 나타내고 T 림프구 및 B 림프구 결핍, 자궁내 성장지연, 두개안면이상(craniofacial anomalia), 심장결손, 골격이상, 뇌신경이상, 뇌왜소증(microcephaly) 등이 발생하는 것이 특징이고 전세계적으로 출생아의 1,000명당 약 2명의 비교적 높은 발생빈도를 보이고 있다.^{9, 10, 11, 12)}

섭취된 알콜은 소량만이 위에서 흡수되고 거의 대부분이 십이지장을 비롯한 소장에서 흡수되며 흡수된 알콜의 거의 대부분은 세포질내의 효소인 alcohol dehydrogenase에 의해 간에서 대사된다. 또한 catalase-H₂O₂와 미세소체의 에탄올 산화계(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)의 두가지 대사경로가 추가로 관여하는데 정상상태의 간장에서는 극히 미비하다.^{17, 18, 20)}

급성 알콜 중독증은 혈중알콜농도(blood alcohol level, BAL)와 비례하여 발생되며 주로 CNS의 이상을 초래한다. 알콜은 초기에 대뇌피질의 활동을 조절하는 뇌간부 상단의 망상형성부(higher brain stem reticular formation)에 작용함으로써 CNS의 기능을 억제한다. BAL가 더욱 증가하면 연수를 억제함으로써 호흡기능의 마비를 초래한다. 또한 알콜은 신경전달물질인 노에피네프린(nore-

pinephrine)의 분비에도 관여하는데, BAL가 낮을때에는 각 신경세포로부터의 분비가 촉진되지만 반면에 BAL가 높을때에는 분비가 억제되어 우울한 효과(depressant effect)가 나타난다.¹⁵⁾

만성적 알콜 중독은 내분비계에 알콜에 의한 손상을 입게 되는데 특히 남성에서 testosterone의 분비가 중단되고 동시에 androgen이 estrogen으로서 전환이 증가됨으로서 여성화(feminization)-성불능증(sexual impotence), Libido의 감소, 가슴확대, 수염소실 그리고 고환축소가 된다. 심맥관계에서는 알콜에 의해 심근증(cardiomyopathy), 심부정맥(cardiac arrhythmias) 그리고 고혈압(hypertention) 등이 야기된다. 소화기계 중 위는 점막층을 파괴시키는 심한 구토(vomiting)와 점막층의 탈락으로 인해 위산에 의해서 상해를 입게된다. 그리고 간에서는 알콜에 의해서 대사되지 않은 지방산(fatty acids)이 축적되어 그 결과 지방간이 야기되며 이것이 심화되면 간세포의 파괴(rupture)를 초래하여 지방산이 혈액속으로 들어감으로서 맥관계에서의 위험을 초래할 수 있다. 알콜성 간염은 염증(inflammaion)에 의해서 생긴 것으로 간의 기능을 저해한다. 간경변은 간세포가 섬유성조직으로 바뀌게 되고 이것이 혈액의 흐름을 감소시킴으로서 간기능의 저하가 일어나며, 혈관에는 독소가 축적된다고 보고되었다.^{15, 17, 18, 19)}

120일동안 알콜을 경구투여한 이 연구에서는 지방간, 간경변 그리고 간염의 증상은 나타나지 않았으나 간문맥 주변세포의 괴사에 의한 울혈을 관찰할 수 있었다. 그러나 급성 알콜투여에서 볼 수 있었던 간세포판의 파괴와 급격한 림프구의 증가는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 급성 알콜투여에 비해서 장기 알콜투여가 MEOS계의 알콜대사기능이

개발되어 나타난 결과로 사료된다. 그리고 신장의 보우만 주머니에서 나타나고 있는 벽세포의 비대화와 사구체의 파괴는 뇨를 통해서 배출되는 알콜의 독성에 의해서 야기된다고 생각되며, 알콜에 의한 고혈압에 의해서 피질부에서 많은 울혈들을 관찰할 수 있었다. 한편 위장에서 나타나는 점액분비세포의 파괴로 야기되는 위오목, HCl 분비세포 그리고 pepsin 분비세포의 파괴는 대사되지 않는 알콜에 의한 직접적인 효과로 사료되며 그 결과 발생한 궤양의 모습을 확인할 수 있었다.

이 실험의 결과는 앞으로 행해지는 알콜성 질환의 치료제의 효과를 연구함에 있어서 대조군으로 활용될 수 있을 것이며 알콜대사에 관여하는 효소에 대한 연구의 병행이 필요한 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 장기 알콜투여가 간, 신장 그리고 위의 조직 손상에 미치는 영향을 알아보기 위해서 실시되었다. 정상군과 알콜을 투여한, 실험군으로 나누어 통상적인 방법으로 조직을 처리하여 광학현미경으로 검사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군에서 간문맥야에서 울혈과 피사된 간세포를 볼 수 있었다.
2. 실험군의 신장조직에서 증창된 보우만 주머니의 벽세포, 파괴되는 사구체 그리고 피질부에서 울혈이 관찰되었다.
3. 실험군에서 위점액층의 파괴되었으며 그 결과 주세포와 벽세포도 손상을 입었으며 궤양도 관찰할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Grossman, C.J., Mendenhall, C.L. and Roselle, G.A. : Alcohol and immune regulation I. *In vivo* effects of ethanol on concanavalin A sensitive thymic lymphocyte function. *Int. J. Immunopharmac.* 10 : 187, 1988.
2. MacGregor, R.R. : Alcohol and immune defense. *JAMA* 256 : 1474, 1986.
3. Ewald, S.J. and Frost, W.W. : Effect of prenatal exposure to ethanol on development. *Thymus* 9 : 211, 1987.
4. Roselle, G.A. and Mendenhall, C.L. : Ethanol-induced alterations in lymphocyte function in guinea pig. *Alcoholism : Clin Exp. Res.* 8 : 62, 1984.
5. Adams, H.G. and Jordan, C. : Infections in the alcoholic. *Med. Clin. North. Am.* 68 : 179, 1984.
6. Dehne, N., Mendenhall, C., Grossman, C., Roselle, G. and Ghosn, S. : The effect of acute ethanol consumption on *In vivo* cellular immune function. *Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol.* 46 : Abstract 2313, 1987.
7. Kaplan, D.R. : A novel mechanism of immuno-suppression mediated by ethanol. *Cell. Immunol.* 102 : 1, 1986.
8. Caizza, S.S. and Ovary, Z. : Effect of ethanol intake on the immune system of guinea pigs. *J. Stud. Alcohol.* 37 : 959, 1976.
9. Ewald, S.J. and Walden, S.W. : Flow cytometric and histological analysis of mouse thymus in fetal alcohol syndrome. *J. Leu-*

- kocyte Biol. 44 : 434, 1988.
10. Johnson, S., Knight, R., Marmer, D.J. and Steele, R.W. : Immune Deficiency in fetal alcohol syndrom. *Pediatr. Res.* 15 : 908, 1981.
 11. Dow Edwards, D.L., Trachtman, H.Riley, E.P., Freed, L.A. and Milhorat, T.H. : Arginine vasopressin and body fluid homeostasis in thd fetal alcohol exposed rat. *Alcohol* 6 : 193. 1989.
 12. Miller, M.W. and Dow Edwards, D.L : Structural and metabolic alterations in rat cerebral cortex induced by prenatal exposure to ethanol. *Brain Research* 474 : 316, 1988.
 13. 하대유, 박영민, 전상남, 이정호, 이현구, 김정수 : 알콜이 면역반응에 미치는 영향. *대한미생물학회지* 25 : 265, 1990.
 14. Abel E.L. : Prenatal effects of alcohol on growth : A brief overview. *Federation Proc.* 44 : 2318, 1985.
 15. Parent, L.J., Ehrlich, R., Matis, L., and Singer, D.S. : Ethanol : a enhancer of major histocompatibility complex antigen expression. *FASEB J.* 1 : 469, 1987.
 16. Mile Cox, W., and Wei-Jen W.Huang. : Alcohol Toxicology. *Encyclo. Human. Bil.* : 165. 1991.
 17. 정용구 : 청간건비탕이 ethanol로 인한 배서 간과 위조직 손상에 미치는 영향. *동국대학교 대학원.* 1993.
 18. *대한병리학회* : 병리학. 고문사 1991.
 19. Ramzi, S., Vinay Kumar., and Stanley, L. : Robbins pathologic basic of Disease. : 4th edition. W.B. SAUNDERS CO. 1989.
 20. Neville, R., et al. : Symposium on ehtyl alchol and disease. 1984.

Legends of figure.

- Fig 1. Normal structure of the liver. ×200. H&E.
- Fig 2. Alcohol administrated liver. The congestion was appeared after 120days alcohol administration. ×200. H&E.
- FIG 3. Normal stucture of the kidney. The parietal portion of Bowman's capsule is a simple squamous epithelium(arrow). ×200. H&E.
- Fig 4. Alcohol administrated kidney. The destruction of glomerulus(G) were increased and the parietal cell of Bowman's capsule(arrow) were swelled such as cuboidal cell after 120days alcohol administration. The congestion was appeared. ×200. H&E.
- Fig 5. Normal strujcture of the stomach. This appeared the mocous-secreting cells that cover the luminal surface of the stomach and line the gastric pits. ×200. H&E.
- Fig 6. Alcohol administrated stomach. The mucosa was destructed and ulceration was appeared by mucous-secreting cell's breakdown after 120days administration. ×200. H&E.

