알코올 의존 환자의 적혈구막 지질과산화 정도와 적혈구 평균 용적 및 간 효소 지표와의 관련성*

정성윤**† · 최인근** · 서국희** · 강희정***

The Relationship between Lipid Peroxidation of Red Blood Cell Membrane, and Mean Corpuscular Volume and Liver Enzyme Markers in Alcohol Dependence Patients*

Seong Yun Jeong, M.D.,† Ihn-Geun Choi, M.D., Ph.D.,**
Guk-Hee Suh, M.D.,** Hee Jung Kang, M.D., Ph.D.*****

ABSTRACT

Objectives : Alcohol-induced oxidative stress has been known to injure various tissues or organs. This stress is related with free radicals which are produced as the result of long-term alcohol consumption. Malonyldialdehyde(MDA) is produced by the interaction of free radicals and cell membrane lipids, and indicates the degree of lipid peroxidation indirectly. The purpose of this study was to investigate the relationship between red blood cell(RBC) membrane lipid peroxidation by free radicals, and associated hepatic injuries and hematologic changes.

Methods : Thirty-three subjects diagnosed as alcohol dependence according to DSM-IV diagnostic criteria were evaluated within 72 hours after discontinuing alcohol drinking. Clinical characteristics were evaluated by CAGE questionnaire and Korean Michigan Alcoholism Screening Test(MAST). RBC membrane MDA level was measured as the marker of RBC membrane lipid peroxidation. Aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) and gamma-glutamyltransferase(GGT) were used as the biochemical markers of liver damage due to alcohol ingestion. The alcohol-induced hematologic change was assessed by mean corpuscular volume(MCV).

Results : The results were as follows. Clinical characteristics were not different between two groups having normal and abnormal levels of AST, ALT, GGT or MCV. The levels of MDA were not correlated with the clinical characteristics and serum levels of AST, ALT and GGT. However, there was a significant correlation between the levels of MDA and the value of MCV($p=0.017$).

Conclusions : These findings suggest that oxidative stress in alcohol dependence may not be reflected in liver enzyme markers such as AST, ALT and GGT, but may be reflected in MCV.

KEY WORDS : Alcohol dependence · Oxidative stress · Mean corpuscular volume · Aspartate aminotransferase · Alanine aminotransferase · Gamma-glutamyltransferase.

*본 연구는 1996년도 한림대학교 의료원의 연구비 지원으로 수행되었음.
Supported by grant from Hallym University Medical Center, 1996.
**한림대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea
***한림대학교 의과대학 임상병리과교실
Department of Clinical Pathology, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea
†교신저자 : 정성윤, 157 - 200 서울 강서구 가양동 우성APT 103 - 1002
전화) (02) 3662 - 6193, 전송) (02) 677 - 9095

서 론

만성적인 알코올 의존(alcohol dependence)은 전세계적으로 중요한 보건 문제로서 알코올성 장애의 평생 유병율은 미국 성인 인구의 13.8%, 우리 나라 성인의 22 27%에 달한다(최용성 1997). 이러한 알코올 의존에 대한 임상적인 진단은 주로 환자 자신이나 보호자의 진술로부터 얻어진 환자의 음주력, 사회적 기능의 장애와 개인적 건강의 손상 정도 등을 토대로 이루어진다. 하지만 환자 자신에 의한 정보들은 대개의 경우 실제보다 과소평가되거나 부인되는 경우가 많아서 객관적인 평가를 위한 이화학적 검사가 요구되고 있다(Whitehead 등 1978). 국내외의 여러 연구자들의 보고에 의하면 장기간의 알코올 섭취가 인체 전반에 미치는 영향과 이에 따르는 몇가지 생화학적, 혈액학적 변화는 알코올 의존 환자군에서 특이한 소견을 보이므로 만성 알코올 의존의 진단이나 심한 정도(severity) 및 다른 질병과의 감별 진단에 활용될 수 있음이 강조되고 있다(Ryback 등 1982 ; 최인근 등 1993).

알코올 의존을 객관적으로 진단할 때 쓰이는 간 효소 지표로는 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) 및 gamma-glutamyltransferase(GGT), 혈액학적 지표로는 적혈구 평균용적(mean corpuscular volume, MCV)이 이용되고 있는데, 이들 지표가 알코올 의존에 대해 갖는 진단적 예민도(sensitivity)는 70 90%에 달한다(Beigel 등 1974). MCV는 알코올 의존의 객관적 진단 지표로서 80% 이상의 예민도를 보이고(Seppa 등 1996), GGT는 알코올 의존 환자의 선별 및 재발 검사에서 34 85%의 양성 예측율을 보이며(Salsapuro 1987), 간세포 손상의 지표인 AST와 ALT는 알코올 의존 환자에서 흔히 증가된다(Renner과 Dallenbach 1992). 이와 같이 AST, ALT, GGT, MCV 등의 생화학적, 혈액학적 지표가 알코올 의존에 대해 진단적 가치를 갖는 것은 알코올이 체내 대부분의 장기에 광범위한 영향을 끼쳐 간, 뇌, 소화기계, 심혈관계 및 혈액계에 다양한 손상을 초래하기 때문이다(Kaplan과 Sadock, 1998).

알코올에 의한 이러한 장기 손상의 기전에 대해서는 지난 수십년간 연구가 이어져 왔다. Di Luzio(1966)가 처음으로 간의 지방화가 알코올에 의한 지질과산화와 관련된다고 보고한 이후 다수의 연구가 이를 지지했으며, Slater(1984)는 알코올 대사에 의한 자유기(free radical)의 생성으로 지질과산화가 개시되면서 간 손상이 일어난다고 하였다. Knecht 등(1990)은 동물 생체에서 알코올에 의한 자유기 대사물을 직접 검출하여 알코올과 간 독성과의 관련성을 밝혔으며, Pratt 등(1990)은 인체에서 알코올에 의한 뇌조직 손상에도 자유기가 관여함을 보고하였다. Nordman 등(1995)은 동물 실험에서 알코올에 의한 자유기가 간의 염증과 섬유화, 심근과 중추신경계 및 적혈구의 산화 스트레스에 관여한다고 하였다. 그러나, 지난 수십 년간의 연구에도 불구하고 알코올에 의한 장기 손상의 자세한 기전은 여전히 의문으로 남아 있다(Bjorneboe와 Bjorneboe 1993).

알코올 의존 환자에서 장기간의 알코올 섭취로 인해 자유기가 생성되고 이로 인한 산화 스트레스가 신체 조직의 손상을 초래하여 AST, ALT, GGT, MCV의 변화를 초래한다면, 자유기 활성도와 변화 정도 사이에 상관 관계가 있을 것으로 추정할 수 있다. 자유기의 측정 방법으로는 직접 산소 자유기를 측정하는 방법과 superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase 등의 효소를 측정하는 방법 등이 있으나, 지질과산화물의 지표인 malonyldialdehyde(MDA) 측정이 가장 널리 쓰이는 방법으로서 산화 스트레스의 생물학적 지표로 이용되고 있다(Nielsen 등 1997).

본 연구에서는 알코올 의존 환자들의 자유기 활성도를 적혈구막 지질과산화물인 MDA의 정량화를 통해 측정하고 알코올 의존 환자들의 신체 조직 손상 정도를 알코올 의존의 간 효소 지표인 AST, ALT, GGT와 혈액학적 지표인 MCV의 이상 유무 및 변화 정도를 통해 평가하여, 알코올 의존 환자에서 자유기 활성도와 신체 조직 손상과의 관련성을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 11월 1일부터 1998년 3월 31일까지 한강성심병원 정신과에서 입원 및 통원 치료를 받았던 18세에서 65세의 남자 환자 중 DSM-IV(American Psychiatric Association 1994)의 진단 기준에 의하여 알코올 의존으로 진단되고 마지막 음주 후 72시간이 경과하지 않았던 환자 33명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 연구 직전 3개월 동안 술과 담배 이외에 다른 물질 의존의 현병력이 없고 알코올 의존의 발병 6개월 전까지 주요 정신과적 질병의 기왕력이 없으며, 입원 3개월 전까지 거대적혈구증(macrocytosis)이나 자유기 활성도에 영향을 줄 수 있는 빈혈, 백혈병 등의 각종 혈액학적 질환과 골수 질환, 갑상선 기능저하증, 췌장염, 사구체신염 등의 염증성 질환, 급성호흡곤란증후군(ARDS), 류마치스성 관절염 등의 면역성 질환, 암, 허혈, 철, 납, 구리 등에 의한 중독성 질환, 안과 및 중추신경계 질환이 없고 거대적혈구증을 초래하거나 자유기에 영향을 주는 약물을 복용하지 않은 환자만을 선정하였다.

2. 연구 방법

1) 알코올 의존 정도의 측정

알코올 의존 환자 33명을 대상으로 연구자가 직접 면담을 통

해 설문 조사인 CAGE Questionnaire(Mayfield 등 1974) 및 한국형 Michigan Alcoholism Screening Test(MAST)(장환일과 전진숙 1985)를 시행하여 알코올 의존 정도를 객관화, 정량화 하였다.

2) 적혈구막 지질과산화의 측정(Chiu과 Claster 1988 ; 유형준 등 1993 ; Clot 등 1994 ; 정승화 등 1995)

(1) 아침에 대상 환자의 정맥혈 2ml를 EDTA가 들어있는 CBC용 시험관에 채혈한 후 30분 이내에 4℃, 1,500rpm에서 7분간 원심분리하여 혈장과 연막(buffy coat)을 피펫이나 진공 흡인기로 제거하고 남은 혈구 중 1ml를 피펫으로 흡인하여 15ml의 원심분리용 시험관에 옮긴 다음 3ml의 차가운 생리 식염수(4℃)를 넣고 스포이트로 흡입 · 방출을 수차례 반복하면서 적혈구가 차가운 생리 식염수에 잘 섞이게 하였다.

(2) 적혈구 1ml와 차가운 생리 식염수 3ml가 혼합된 부유액을 4℃, 1,500rpm에서 7분간 원심분리한 후 상층액을 진공 흡인기로 제거하고 남은 적혈구에 다시 3ml의 차가운 생리 식염수(4℃)를 가한 후 스포이트로 흡입 · 방출을 수차례 반복하면서 혈구가 차가운 생리 식염수에 잘 섞이게 충분히 혼합하였다.

(3) (2)의 과정을 두 번 반복하여 정제된 적혈구(purified RBC)를 얻었다.

(4) 위에서 얻어진 농축 적혈구(packed RBC) 200㎕를 미세원심 시험관에 넣고 냉장 보관된 phosphate buffered saline(pH 7.4) 800㎕를 가해서 흔들어 충분히 혼합하였다.

(5) 25㎕ Butyrated hydroxytoluen(BHT)(BHT 88mg in 10ml absolute ethanol)을 가한 후 30% trichloracetic acid 500㎕이 첨가된 미세원심 시험관에 마개를 닫고 밀봉한 후 소형 ice box 안에 가득 넣은 얼음 가루 속에서 2시간 동안 수직으로 세워 놓아 적혈구를 파괴하고 적혈구 세포막 지질을 추출하였다

(6) 미세원심 시험관을 꺼내서 15분 동안 2,500rpm으로 원심분리한 다음 상층액 1ml를 취하여 15ml짜리 원심분리용 시험관에 넣고 0.1M EDTA 750㎕, 1% thiobarbituric acid 용액(TBA)(1g% TBA in 0.05 N NaOH) 25㎕를 가한 후 충분히 혼합하고 마개를 완전히 닫은 후 100℃ 끓는 물에서 15분 동안 중탕한 다음 완전히 식혀서 세포막 지질 추출물인 상층액 중에 포함되어 있을 것으로 추정되는 세포막 지질 과산화물의 최종 산물인 MDA와 TBA가 1 : 2 비율로 공유 결합한 chromogen인 TBA - MDA 복합체를 유발하였다.

(7) 위의 최종 반응액을 분광광도계로 532nm, 600nm에서 측정하여 다음의 공식에 의하여 MDA 양을 구했다.

MDA(nmol/ml packed RBC)＝{(A - B)×5×10}÷1.56

A : 532nm에서 시료의 흡광도

B : 600nm에서 시료의 흡광도

5 : 0.2ml의 농축 적혈구를 1ml로 환산

1.56 : TBA의 532nm에서의 흡광 계수로 $1.56\times10 cm^{-1}M^{-1}$ (Slater 1984)

3) 알코올 의존의 간 효소 지표 및 혈액학적 지표의 측정

혈청내의 AST, ALT, GGT 농도는 Hitachi 736 자동분석기로, MCV는 Technicon H - 2 혈구 자동분석기로 측정하였으며, 측정시 이용된 혈액은 MDA 실험을 위해 채취된 혈액을 이용하였다.

3. 통계 처리

수집된 결과의 통계 처리를 위하여 SAS 6.04 program(SAS institute 1987)을 이용하였다. 연구 대상을 적혈구막 지질과산화의 지표인 MDA가 정상치보다 높은 군과 정상치를 보인 군으로 구분하여 연령과 CAGE, MAST 점수 각각의 평균과 표준편차를 구한 후 Student t - test를 이용하여 분석 처리하였다. 마찬가지 방법으로, MDA가 정상치보다 높은 군과 정상치를 보인 군 사이의 AST, ALT, GGT, MCV 측정치의 평균과 표준편차를 구하여 Student t - test로 분석 처리하였다. 그리고, 알코올 의존의 간 효소 지표인 AST, ALT, GGT와 혈액학적 지표인 MCV 검사 결과가 정상인 알코올 의존 환자군과 높은 환자군 사이에서 각각 나이, CAGE, MAST 등의 알코올 의존의 임상적 특성과 MDA 측정치의 평균과 표준 편차를 구하여 각 군의 차이를 Student t - test로 분석 처리하였다. 통계적 유의성 검증은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

1. 알코올 의존 환자의 임상적 특성

환자 33명의 평균 연령은 46.8±10.0세로서 주요 임상적 특성은 다음과 같다(표 1). MDA 측정치 0.6(nmol/ml packed RBC)를 기준(정승화 등 1994)으로 대상 환자들을 두 군으로 나누어 보았을 때, MDA가 높은 군은 평균 연령 46.1±8.7세로 MDA가 정상치를 보인 군의 46.8±10.9세와 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.84$). 대상 환자의 알코올 의존 정도를 객관화, 정량화하기 위해 시행한 CAGE, MAST 설문 검사 결과에서도 MDA가 높은 군은 각각 3.3±1.1, 25.3±8.6점으로 MDA가 정상인 군의 3.2±1.1, 28.8±11.1점과 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.77$, $p=0.35$)(표 1).

2. 적혈구막 지질과산화 정도와 AST, ALT, GGT 및 MCV의 수준

MDA의 수준에 따라 대상 환자들을 두 군으로 나누어 보았을

Table 1. Clinical characteristics of alcohol dependence patients with normal and high malonyldialdehyde(MDA) levels

Variables	Patients with normal MDA(n=16)	Patients with high MDA (n=17)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age(years)	46.8±10.9	46.1±8.7	0.840
CAGE(scores)	3.2± 1.1	3.3±1.1	0.771
MAST(scores)	28.8±11.1	25.3±8.6	0.347

Michigan Alcoholism Screening Test

Table 2. Serum levels of liver enzyme and hematological markers in alcohol dependence patients with normal and high malonyl-dialdehyde(MDA) levels*

Variables	Patients with normal MDA(n=16)	Patients with high MDA (n=17)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
AST	85.3± 72.7	84.2± 67.9	0.967
ALT	51.5± 41.5	49.5± 41.5	0.901
GGT	220.7±273.0	265.0±332.2	0.803
MCV	97.1± 4.2	100.9± 4.1	0.017

Table 3. Clinical characteristic and MDA levels in alcohol dependence patients with normal and high aspartate transferase(AST) level

Variables	Patients with normal AST(n=13)	Patients with high AST(n=20)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age(years)	46.8±9.6	46.2±10.0	0.872
CAGE(scores)	2.9±1.2	3.5± 1.0	0.210
MAST(scores)	25.6±9.1	27.9±10.5	0.556
MDA	0.60±0.25	0.63±0.27	0.796

Table 4. Clinical characteristic and MDA levels in alcohol dependence patients with normal and high alanine transferase(ALT) level

Variables	Patients with normal ALT(n=18)	Patients with high ALT(n=15)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age(years)	45.2±11.1	47.2± 8.7	0.700
CAGE(scores)	3.1± 1.2	3.5± 1.0	0.542
MAST(scores)	27.3± 9.4	26.8±10.9	0.889

Table 5. Clinical characteristic and MDA levels in alcohol dependence patients with normal and high gamma-glutamyltransferase(GGT) level

Variables	Patients with normal GGT(n=11)	Patients with high GGT(n=22)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age(years)	50.7±8.5	44.6± 9.8	0.118
CAGE(scores)	2.7±1.3	3.5± 0.9	0.146
MAST(scores)	22.2±6.7	29.1±10.5	0.079
MDA	0.55±0.27	0.65±0.25	0.124

Table 6. Clinical characteristic and MDA levels in alcohol dependence patients with normal and high mean corpuscular volume(MCV)

Variables	Patients with normal MCV(n=16)	Patients with high MCV(n=17)	p-value*
	Mean±SD	Mean±SD	
Age(years)	5.3±10.6	47.4± 9.0	0.454
CAGE(scores)	3.2± 1.2	3.3± 1.1	0.967
MAST(scores)	26.4± 9.7	27.6±10.3	0.748
MDA	0.53±0.16	0.71±0.29	0.049

때, AST, ALT, GGT, MCV 등의 검사 결과는 표 2와 같다. AST는 MDA가 정상치보다 높은 군에서 84.2±67.9(IU/l), MDA가 정상치를 보인 군에서 85.3±72.7(IU/l)로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.97). ALT도 MDA가 정상치보다 높은 군에서 49.5±41.4(IU/l), MDA가 정상치를 보인 군에서 51.4±41.4(IU/l)로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.90). GGT 역시 MDA가 정상치보다 높은 군에서 220.7±273.0(IU/l), MDA가 정상치를 보인 군에서 265.0±332.2(IU/l)로 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.80). 그러나, MCV는 MDA가 정상치보다 높은 군에서 100.9±4.1(μm^3), MDA가 정상치를 보인 군에서 97.1±4.2(μm^3)로 나타나 MDA가 정상치보다 높은 군에서 MDA가 정상치를 보인 군보다 높은 것으로 나타났다(p=0.02)(표 2).

3. AST, ALT, GGT 및 MCV 등의 이상 유무와 적혈구막 지질과산화의 수준

AST, ALT, GGT, MCV 등 검사의 이상 유무에 따라 MDA의 수준을 비교한 결과는 표 3 표 6과 같다.

AST의 경우 정상 수준을 보인 알코올 의존 환자 13명과 정상보다 높은 수준을 보인 20명의 환자 사이에 나이, CAGE, MAST 등 알코올 의존의 임상적 특징들에서 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다(p=0.87, p=0.21, p=0.56). 또한, AST 검사 결과가 정상인 군과 정상보다 높은 수준을 보인 군 사이에 MDA 측정치의 차이는 없었다(p=0.80)(표 3).

ALT의 경우에도 정상 수준을 보인 알코올 의존 환자 18명과 정상보다 높은 수준을 보인 15명 사이에서 나이, CAGE, MAST 등 알코올 의존의 임상적 지표들에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p=0.54, p=0.89). 또한, ALT값의 정상 여부에 따라 MDA 측정치를 비교했을 때에도 차이를 나타내지 않았다(p=0.82)(표 4).

GGT의 경우 역시 정상 수준을 보인 11명과 정상보다 높은 수준을 보인 22명의 환자 사이에서 나이, CAGE, MAST 등 알코올 의존의 임상적 특징(p=0.12, p=0.15, p=0.08) 및 MDA 측정치에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.12)(표 5).

MCV의 경우에도 검사 결과가 정상 수준을 보인 16명과 정상보다 높은 수준을 보인 17명의 환자 사이에 알코올 의존의 임상

적 특징에서 유의한 차이를 볼 수 없었으나(p=0.45, p=0.97, p=0.75), MCV가 증가된 알코올 의존 환자들은 MDA 측정치가 0.707±0.291로 MCV가 정상인 환자들의 MDA 측정치 0.528±0.161보다 높은 값을 나타내었다(p=0.049)(표 6).

고 찰

산소 자유기는 세포의 대사 과정 중의 하나인 산화 과정에서 중간 대사물의 하나로서 생성이 되는데, 이러한 산소 자유기는 불포화 지방산이 풍부한 세포막 인지질과 반응하여 지질과산화를 일으켜 세포 분자들의 손상 및 기능의 변화를 유발함으로써 여러 병적 상태 및 만성 질환을 일으키는 것으로 알려지고 있다(유형준 등 1993). 이외에도 산소 자유기는 세포막의 단백질을 분해하고 설프히드릴 효소를 불활성화하는 등의 작용을 통하여 세포의 구조적 손상을 야기할 수 있다. 이와 같은 산소 자유기의 세포 손상 기전에 대응하여 생체 내에는 자유기에 의한 손상을 방지하는 항산화 기전이 존재하고 산소 자유기와 평형 상태를 유지함으로써 세포를 보호한다. 그러나, 어떠한 원인에서건 이러한 평형 상태가 깨져 독성 산소 물질의 작용이 우세한 상태를 산화 스트레스라고 하며, 이러한 산화 스트레스의 증가는 여러 병적 상태를 유발할 수 있다고 알려져 있다(장대영 등 1994). 알코올에 의한 자유기의 생성은, 알코올의 대사 및 아세트알데히드의 대사 과정 중에 이루어지거나, 장기간 존재하는 hydroxyethyl에 의해 자유기가 생성되는 등 기전이 매우 다양하고 그 결과로서 지질 과산화가 일어난다(Pratt 등 1990). 지질과산화의 최종 산물로서 측정되는 MDA는 생체 조직에서의 과산화적 손상의 생화학적인 지표로서 널리 사용되고 있다.

적혈구는 적혈구막에 지질과산화의 영향을 받는 다중 불포화 지방산이 풍부하게 존재하고 계속적으로 높은 산소 장력에 노출되어 있으면서 고농도의 혈색소를 가져 과산화 반응의 개시에 필요한 강력한 촉매제를 가질 뿐만 아니라, 산소 자유기를 생성할 수 있는 과립구, 대식 세포 등이 가깝게 존재하므로 과산화에 매우 민감하다. 아울러 적혈구는 위에서와 같이 산화 스트레스에 노출될 기회가 많으므로 이를 방어할 수 있는 충분한 에너지 공급과 항산화계 및 세포 교체 등과 같이 산화 스트레스를 방어하는 기전도 풍부하다. 따라서, 산소 자유기가 증가하거나 항산화계의 기능이 감소하는 조건에서는 자유기에 의한 적혈구막 인지질의 과산화가 촉진되고 MDA의 축적이 초래되므로, 적혈구에서의 지질과산화 정도는 다른 조직 나아가서 말초 조직에서의 자유기 부하의 일반적인 지표로 사용될 수 있다(장대영 등 1994).

본 연구에서는 알코올에 의해 생성된 자유기의 결과로 나타나는 지질 과산화의 지표인 MDA와 알코올 의존의 간 효소 지표인 AST, ALT, GGT 및 알코올 의존의 혈액학적 지표인 MCV 등과의 관련성을 알아보고자 하였다. 그 결과 간 손상의 지표인 AST, ALT, GGT 검사 결과가 정상인 알코올 의존 환자군과 이상인 알코올 의존 환자군 사이에서 적혈구 MDA 농도에 유의한 차이가 없었으나, 혈액학적 지표인 MCV와 적혈구 MDA 농도 사이에는 유의한 상관 관계를 볼 수 있었다.

Clot 등(1994)은 만성적인 알코올 섭취로 인한 간세포 손상으로 지방산 산화물인 MDA 등이 혈액으로 방출될 가능성을 보고하였고, French 등(1993)은 동물 실험에서 만성적인 알코올 섭취로 인한 간 손상이 있으면 혈청내 지질 과산화물이 증가한다는 것을 밝혀 내었다. 또한 알코올 음주량과 혈청 MDA 농도가 정적 상관 관계에 있다는 보고(Nielsen 등 1997)와 알코올 의존 환자에서 혈청 MDA 농도가 70%의 민감도를 가진 선별 검사로 쓰일 수 있다(Baldi 등 1993)고 한 것을 고려할 때, 알코올성 간 손상에 의해 혈청내 MDA 농도가 증가할 것으로 추측할 수 있다. 그리고, 알코올로 인한 간 손상으로 증가된 혈청 MDA 농도와 적혈구 MDA 농도 사이에 직선적인 상관 관계를 가진다고 한 보고(Clot 등 1994)로 미루어 볼 때 알코올에 의한 간 손상이 간효소에 반영될 것이며 간효소가 상승된 군에서 혈액내 적혈구 MDA 농도가 증가할 것으로 가정할 수 있다.

그러나, 본 연구에서는 MDA가 높은 알코올 의존 환자군과 낮은 환자군 사이에서 간 손상 지표인 혈청 AST, ALT 농도의 차이를 볼 수 없었으며, AST, ALT 등의 이상이 없는 알코올 의존 환자군과 경한 이상을 보이는 알코올 의존 환자군 사이에서 알코올 금단 후 적혈구막 지질 과산화 정도에도 차이가 없는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 혈청 MDA 농도가 알코올성 간 질환일 때는 상승하지만 간질환이 없는 알코올 의존 환자에서는 정상 대조군과 차이가 없었다는 보고(Muller 등 1992)와 일치하나, 간질환이 없거나 가벼운 알코올 의존 환자에서도 적혈구 항산화제가 감소되어 지질 과산화에 대한 적혈구의 저항이 감소한다는 보고(Punchard 등 1994)와는 차이를 보였다. 이에 대해서는 향후 알코올 의존 정도 및 알코올성 간 질환 유무에 따라 혈청 MDA와 적혈구막 MDA를 조사하는 포괄적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 MDA가 높은 알코올 의존 환자군과 낮은 환자군 사이에서 혈청 GGT 농도의 차이를 볼 수 없었으며, 혈청 GGT 농도가 정상인 군과 비정상인 군 사이에서 적혈구막 지질 과산화의 유의한 차이가 없었다. 알코올 의존 환자의 선별과 재발 지표로 널리 이용되는 혈청 GGT는 알코올에 의한 간효소 유도로 증가된다고 여겨진다(Teschke 등 1980). Matsuda 등(1993)은 알코올성 간질환의 진행에 따라 GGT가 평행하게 증가한다고 하였으며, 알코올에 의한 GGT 유도 반응의 정도는 유전적인 차이로 설명될 수 있다고 하였다. 따라서, GGT가 간 손상의 다른 지표인 AST, ALT와 매우 유의한 상관 관계를 보일 것으로 판단

되나 유전성 등의 복잡한 변수에 의해 GGT와 MDA와의 관련성이 제한 받을 수 있다고 생각된다. 이에 대해서는 간 손상 지표인 AST, ALT 등의 변인을 통제한 GGT와 MDA와의 관련성을 연구해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 MDA가 높은 알코올 의존 환자군에서 낮은 환자군보다 MCV가 높게 나타났다. 이는 알코올 의존 환자에서 증가된 산화 스트레스가 적혈구막에 자극을 주어 거대적혈구증이 나타났다고 볼 수 있다. 또한 MCV가 정상인 군과 비정상인 군 사이에서 적혈구 MDA 농도에 유의한 차이를 보였다. 거대적혈구증을 보이는 알코올 의존 환자군이 정상 적혈구를 가진 알코올 의존 환자군에 비해 MDA가 유의하게 증가한 결과는 거대적혈구의 지질과산화가 정상 적혈구보다 더 많다는 사실을 의미하며, 거대적혈구증을 보이는 알코올 의존 환자군이 더 많은 산화 스트레스를 받는다고 할 수도 있겠다. 알코올에 의한 적혈구 용적의 증가는 적혈구의 거대화가 비교적 심하지 않고 적혈구 모양은 둥근 형태를 유지하며(Lindenbaum과 Roman 1980), 엽산 결핍시 나타나는 적혈구의 형태학적, 생화학적 변화는 관찰되지 않으며 대개 수개월에서 9개월 후에(Wright 등 1990) 소실된다. 알코올 의존에서 적혈구 거대화와 관련되는 요인으로는 적혈구내 lipase 효소의 활성화(Delpero 등 1986), 헴 합성 효소의 활성화(Clemens 등 1986) 및 알코올에 의한 직접적 손상(Airoldi 등 1987) 등이 제시된 바 있다. 하지만, 최대 혈중 알코올 농도에서만 일시적으로 적혈구 MDA가 증가되었다는 동물 실험 결과(Gutierrez-Salinas 등 1993)로 미루어 볼 때, 거대적혈구증은 간질환 등에 의한 이차적인 적혈구막 지질 구성의 변화로 생각할 수도 있겠다. 이는 만성적인 음주에 기인하는 알코올성 간질환이 적혈구막 지질 구성의 이상을 증대시킬 수 있다는 보고(Shiraishi 등 1996)와 이런 적혈구막 지질 구성은 혈장 지질 구성의 반영에 의한 것이라는 설명(Clemens 등 1986), 그리고 거대적혈구증을 보이는 알코올 의존 환자에서 적혈구 세포막의 지질 구성과 유동성의 변화가 관찰된다는 Benedetti 등(1987)의 연구 결과와도 일치한다. 또한 간, 뇌 조직 등에서 뿐만 아니라 적혈구에서도, acetaldehyde에 의해 이차적으로 생성된 자유기를 superoxide dismutase(SOD) 활성으로 제거된다(Pratt 등 1990). 다양한 간 손상을 동반한 알코올 의존 환자에서 증가된 자유기를 제거하기 위해 적혈구 SOD 활성도가 증가되는 것(Ledig 1988)을 미루어 볼 때 알코올성 간 손상으로 인해 생성된 혈액내 acetaldehyde에 의한 산화 스트레스 역시 적혈구의 지질과산화 및 거대화에 관련되어 있다고 추측할 수 있겠다.

알코올 의존은 심리적, 사회적 및 신체적 요소에 의해서 결정이 되나, 알코올에 의한 간손상의 정도 및 산화 스트레스에 의한 반응 정도는 생물학적 요인에 의해서 크게 영향을 받는다. 본 연구 결과 알코올 의존의 간 효소 지표로서 사용되고 있는 AST, ALT, GGT 등은 세포 손상의 정도 더 나아가서 알코올에 의한 간손상을 알아보는 지표로서의 의미는 있겠으나 알코올에 의한 산화 스트레스의 지표로 이용되기에는 다른 측면에서 접근을 해야 되리라고 생각된다. 이와 달리, 알코올 의존의 혈액학적 지표인 MCV는 알코올 의존 환자에서 산화 스트레스의 양성 지표로서 의의가 있다고 하겠다.

결 론

본 연구에서는 알코올 의존의 간 효소 지표인 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), gamma-glutamyltransferase(GGT), 그리고 혈액학적 지표인 mean corpuscular volume(MCV) 등과 알코올 의존에서 증가하는 자유기에 의한 산화 스트레스와의 관련성을 규명하고자 하였다. 이를 위하여, 33명의 알코올 의존 환자들을 대상으로 malonyldialdehyde(MDA)를 이용하여 적혈구막 지질 과산화의 정도를 측정하였고 AST, ALT, GGT, MCV 검사를 시행하여 이들 각 검사 결과와의 관련성을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 알코올 의존 환자에서 MDA를 통해 측정한 적혈구막 지질 과산화의 정도는 알코올 의존의 간 효소 지표인 AST, ALT, GGT 등의 검사 결과와 관련이 없었다.

2) 알코올 의존 환자를 MDA가 높은 군과 낮은 군으로 나누었을 때 MCV는 MDA가 높은 군에서 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다($p=0.017$).

3) 알코올 의존 환자를 MCV 검사 결과가 정상인 군과 비정상인 군으로 나누었을 때 MDA 측정치는 MCV 검사 결과가 비정상인 군에서 통계적으로 유의하게 높은 값을 나타내었다($p=0.049$).

이상의 결과를 종합해 볼 때, 알코올 의존의 간 효소 지표인 AST, ALT 및 GGT는 알코올에 의한 산화 스트레스의 지표로 이용되기에는 제한이 있을 것으로 판단되며, 이에 반하여, 알코올 의존의 혈액학적 지표인 MCV는 알코올 의존 환자에서 산화 스트레스의 양성 지표로서 의의가 있다고 하겠다.

중심 단어 : 알코올 의존 · 산화 스트레스 · Mean corpuscular volume · Aspartate aminotransferase · Alanine aminotransferase · Gammaglutamyltransferase.

참고문헌

유형준 · 임성희 · 김병태 · 장연복 · 최문기 · 박성우(1993) : 당뇨병 환자의 적혈구막 지질과산화에 미치는 加齡의 영향. 대한내분비학회지 *8 : 281-286*

장대영 · 강승식 · 우재명 · 홍성관 · 임성희 · 최문기 · 노정우 · 유

형준·박성우(1994) : 당뇨병 유발 백서에서 급성패혈증 병발시 적혈구막 지질과산화의 변화. 당뇨병 *18 : 222-228*

張煥一·田珍淑(1985) : 韓國에서 *Michigan* 酒精依存 選別檢査의 適用에 對한 豫備調査, 神經精神醫學 *24 : 46-53*

정승화·최용석·홍성표·임성희·최문기·유형준·박성우(1995) : 그레이브스병 환자에서 항갑상선제가 지질과산화에 미치는 영향. 대한내과학회지 *48 : 646-650*

최용성(1997) : 알코올 의존 치료 목표의 대안인 조절음주에 관한 고찰. 중독정신의학 *1 : 55-62*

최인근·문석환·석재호(1993) : 주정 의존의 정도와 생화학적 임상병리 검사의 이상 소견과의 관련성. 神經精神醫學 *32 : 319-325*

Airoldi M, Fantasia R, Aloigi-Luzzi D, Stefanetti C, Desero D, Chiodini E, Gobbi A(1987) : *Macrocytosis, megaloblastosis and folate status in chronic alcoholics. Minerva Medica 78 : 739-743*

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, pp175-196*

Baldi E, Burra P, Plebani M, Salvagnini M(1993) : *Serum malondialdehyde and mitochondrial aspartate aminotransferase activity as markers of chronic alcohol intake and alcoholic liver disease. Ital J Gastroenterol 25 : 429-432*

Beigel A, McCabe TR, Tamerin JS, Lowery MJ, Chapin EH, Hunter EJ(1974) : *Planning for the development of comprehensive community alcoholism services : II. Assessing community awareness and attitudes. Am J Psychiatry 131 : 1116-1120*

Benedetti A, Birarelli AM, Brunelli E, Curatola G, Ferretti G, Del Prete U, Jezequel AM, Orlandi F(1987) : *Modification of lipid composition of erythrocyte membranes in chronic alcoholism. Pharmacol Res Commun 19 : 651-662*

Bjorneboe A, Bjorneboe GA(1993) : *Antioxidant status and Alcohol-Related Diseases. Alcohol Alcohol 28 : 111-116*

Chiu D T-Y, Claster S(1988) : *Measurement of Red Cell Membrane Oxidation and the Generation of Oxidative Intermediates. In : Red Cell Membranes. Ed by Shohet SB, Mohandas N, New York, Churchill Livingstone, pp203-236*

Clemens MR, Kessler W, Schied HW, Schupmann A, Waller HD(1986) : *Plasma and red cell lipids in alcoholics with macrocytosis. Clin Chim Acta 156 : 321-328*

Clot P, Tabone M, Arico S, Albano E(1994) : *Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. Gut 35 : 1637-1643*

Delpero C, Gastladie M, Verine A, Campistron M, Boyer J(1986) : *Increased monoester lipase activity of red blood cells in Alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 10 : 602-605*

Di Luzio NR(1966) : *A mechanism of the acute ethanol-induced fatty liver and the modification of liver injury by antioxidants. Am J Pharm Sci Support Public Health 15 : 50-63*

French SW, Wong K, Jui L, Albano E, Hagbjork AL, Ingelman-Sundberg M(1993) : *Effect of ethanol on cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), lipid peroxidation, and serum protein adduct formation in relation to liver pathology pathogenesis. Exp Mol Pathol 58 : 61-75*

Gutierrez-Salinas J, Zentella de Pina M, Pina E(1993) : *Acute ethanol intake produces lipid peroxidation in rat red blood cells membranes. Biochem Mol Biol Int 29 : 263-270*

Kaplan HI, Sadock BJ(1998) : *Synopsis of Psychiatry. 8th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp395-397*

Knecht KT, Bradford BU, Mason RP, Thurman RG(1990) : *In vivo formation of a free radical metabolite of ethanol. Mol Pharmacol 38 : 26-30*

Ledig M, Doffoel M, Doffoel S, Kopp P, Bockel R, Mandel P(1988) : *Blood cell superoxide dismutase and enolase activities as markers of alcoholic and nonalcoholic liver diseases. Alcohol 5 : 387-391*

Lindenbaum J, Roman MJ(1980) : *Nutritional anemia in alcoholism. Am J Clin Nutr 33 : 2727-2735*

Matsuda Y, Tsuchishima M, Ueshima Y, Takase S, Takada A(1993) : *The relationship between the development of alcoholic liver and pancreatic diseases and the induction of gamma glutamyl transferase. Alcohol Alcohol Suppl 1B : 27-33*

Mayfield D, McLeod G, Hall P(1974) : *The CAGE questionnaire : validation of a new alcoholism screening instrument. Am J Psychiatry 131 : 1121-1123*

Muller G, Rahfeld B, Jannasch M(1992) : *Malondialdehyde concentration in blood plasma of patients with liver diseases. Z Gesamte Inn Med 47 : 263-265*

Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P(1997) : *Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress : reference interval and effects of life-style factors. Clin Chem 43 : 1209-1214*

Nordmann R, Rouach H(1995) : *Alcohol and free radicals : from basic research to clinical prospects. Bull Acad Natl Med 179 : 1839-1850*

Pratt OE, Rooprai HK, Shaw GK, Thomson AD(1990) : *The genesis of alcoholic brain tissue injury. Alcohol Alcohol 25 : 217-230*

Punchard NA, Senturk H, Teare JP, Thompson RP(1994) : *Resistance of erythrocytes to lipid peroxidation in alcoholic patients. Gut 35 : 1753-1756*

Renner EL, Dallenbach A(1992) : *Increased liver enzymes : what should be done? Ther Umsch 49 : 281-286*

Ryback RS, Eckardt MJ, Felsher B, Rawlings RR(1982) : *Biochemical and hematologic correlates of alcoholism and liver disease. JAMA 248 : 2261-2265*

Salaspuro M(1987) : *Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. Enzyme 37 : 87-107*

SAS institute(1987) : *SAS 6.04. Cary. SAS institute, Inc*

Seppa K, Heinila K, Sillanaukee P, Saarni M(1996) : *Evaluation of macrocytosis by general practitioners. J Stud Alcohol 57 : 97-100*

Shiraishi K, Matsuzaki S, Itakura M, Ishida H(1996) : *Abnormality in membrane fatty acid compositions of cells measured on erythrocyte in alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 20 : 56A-59A*

Slater TF(1984) : *Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. Methods Enzymol 105 : 283-293*

Teschke R, Rauen J, Neuefeind M, Petrides AS, Strohmeyer G(1980) : *Alcoholic liver disease associated with increased gam-*

ma-glutamyltransferase activities in serum and liver. Adv Exp Med Biol 132：647-654

Whitehead TP, Clarke CA, Whitfield AG(1978)：*Biochemical and haematological markers of alcohol intake. Lancet 1(8071)：978-981*

Wright DJ, Lim CK, Peters TJ(1990)：*High performance liquid chromatographic studies of erythrocytes haem biosynthetic enzyme activities in alcoholic macrocytosis. Biomed Chromatogr 4：249-252*