

ADH1B와 ALDH2 활성 조합이 젊은 한국인의 음주 행동에 미치는 영향*

박재영 · 김시경[†] · 이상익

The Influence of ADH1B, ALDH2 Activities and Their Combination on Drinking Behaviors of Korean Young Adults*

Jae-Young Park, M.D., Sie-Kyeong Kim, M.D., Ph.D.,[†] Sang-Ick Lee, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Objectives : It is well-known that Korean people show distinctive drinking behaviors depending on the gene polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. This study examined the gene polymorphisms of ALDH2 and ADH1B and their combination on the drinking behaviors of Korean young adults.

Methods : Through a follow-up survey performed for a cohort consisting of 551 university freshmen for six years, the authors attempted to identify genetic factors affecting drinking behaviors. In 2000, drinking behaviors and scores of CAGE questionnaires were assessed and ALDH2 gene polymorphism was determined with PCR-RFLP. In 2006 (n= 150), AUDIT-K was assessed in addition to the above and gene polymorphism of ADH1B was determined through SNaPshot™ method.

Results : While ALDH2*2 allele was associated with increased degree of drinking in 2000 and 2006. When both enzymes were active, the possibility to be classified into the risk group for alcohol dependence such as AUDIT-K (>12), and CAGE (>2) was high.

Conclusion : The ALDH2 genotype had a significant effect on drinking behavior and degree of drinking during early adulthood. However, the combination of the active form of ADH1B and the active form of ALDH2 can be risk factor for problem drinking.

KEY WORDS : Alcohol · ALDH2 · ADH1B · Drinking behavior.

*본 연구는 2009년 6월 28일부터 7월 2일까지 프랑스 파리에서 열린 9th World congress of the World Federation of Biological Psychiatry (WFSBP)에서 포스터 발표되었음.

충북대학교 의과대학 신경정신과학교실, 의학연구소

Department of Neuropsychiatry, Chungbuk National University College of Medicine and Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

[†]교신저자 : 김시경, 361-711 충북 청주시 흥덕구 성봉로 410

전화) (043) 269-6364, 전송) (043) 267-7951, E-mail) poshong@chungbuk.ac.kr

서 론

알코올 의존과 문제 음주 행동은 유전적 요인, 심리적 요인, 사회문화적 요인 등이 복합적으로 작용하여 발생한다. 이 중 유전적 요인은 알코올 의존의 위험성을 40~60%를 설명하는 주요 요인인데¹⁾ 특히 알코올 대사 효소 유전자 다형성으로 인한 활성 차이가 음주 행동과 밀접하게 연관된다.

알데히드탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, 이하 ALDH)의 ALDH2*487Lys 변이형은 정상형 ALDH2에 비해 활성이 거의 없어 음주 후 높은 체내 아세트알데히드 농도를 초래하여 알코올 의존이나 음주 행동에 대한 예방 효과를 보인다.²⁾³⁾ 하지만 ALDH2 변이형이 흔한 아시아인 사이에서도 문제 음주에 대한 ALDH2 유전형의 효과 정도는 다르다. 한국인은 다른 아시아인에 비해 알코올에 취약한 ALDH2 유전적 특성을 가질 때에도 음주량이 많고 알코올에 대한 민감도가 감소되어 있다는 보고가 있다.⁴⁾⁵⁾ 이는 한국인의 경우 비활성 ALDH2와 같은 알코올에 취약한 유전형을 가짐에도 불구하고 음주를 지속하는 경우가 더 많다는 의미이다. 이 경우 알코올에 의한 신체적, 정신적 후유증에 특히 취약하기 때문에 주의를 기울여야 한다. 따라서 한국인에서 ALDH2 유전자가 음주 행동에 미치는 영향과 연관된 다른 유전 요인, 정신사회요인, 정신병리요인, 문화 요인에 대한 지속적인 연구가 필요하다.⁶⁾

ALDH2 유전형과 함께 음주 행동에 영향을 미치는 다른 유전 요인으로 잘 알려진 것이 알코올탈수소효소(alcohol dehydrogenase, 이하 ADH)의 활성이다.⁷⁾ ADH 유형 중에서 특히 에탄올 산화의 대부분을 차지하는 베타 하단위(β subunit)를 발현하는 ADH1B의 단일염기 다형성의 효과가 잘 알려져 있다. ADH1B*2 대립유전자는 베타2 하단위를 발현하며 ADH1B*1이 발현하는 베타1 하단위보다 70~80배 높은 전환율을 보인다.⁸⁾ 결국 한국인을 포함한 아시아인에 흔한 ADH1B*2 대립유전자는 활성 ADH를 발현시켜 알코올 의존에 예방 효과를 보인다.⁹⁾ 하지만 효과가 충분히 확인된 ALDH2의 유전형에 비해 ADH1B 유전형이 미치는 효과에 대한 연구 결과는 대상의 인종이나 연령에 따라 다양한 양상을 보인다.¹⁰⁻¹²⁾

이론적으로 알코올에 의한 고통 반응의 시작은 ADH

활성 여부에 따르며, ALDH 활성은 불쾌반응의 정도와 종결에 영향을 미친다. 따라서 이들 효소 각각의 활성과 함께 효소 활성 조합이 알코올에 대한 다른 생리효과를 일으키고, 이로 인하여 음주 행동이 달라질 수 있다. 지금까지 알코올 의존과 ADH, ALDH 활성을 각각 비교하여 효과가 확인되었고, 일부 이러한 조합의 차이에 대해 언급한 문헌과 알코올 의존의 위험성을 추정한 연구¹³⁾¹⁴⁾가 있지만 한국인에서 음주 시작 초기의 문제 음주 행동과의 연관성을 확인한 연구는 부족하다.

연구자들은 선행 연구에서 2000년도 대학 신입생 551명의 ALDH2와 트립토판수산화효소(tryptophan hydroxylase) 유전자형과 음주 행동과의 연관성을 규명하고¹⁵⁾ 6년 동안의 음주 행동 변화와 ALDH2와의 연관성을 검토하였으며¹⁶⁾ 정신사회 스트레스와의 연관성을 확인하였다.¹⁷⁾ 이를 바탕으로 본 연구는 음주를 시작하는 20대 초기 성인 한국인의 음주 행동을 6년간 추적하여 ALDH2와 ADH1B 활성 조합이 이들의 음주 행동에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 이를 통하여 한국인에서 법적으로 음주가 가능한 초기 6년 동안 음주 행동에 알코올 대사 효소의 활성과 그 조합의 작용에 대하여 분석하고 이 시기 동안 문제 음주에 대한 대책을 마련하는 자료를 제공하고자 한다.

방 법

1. 연구대상

2000년도에 수행한 이전 연구¹⁵⁾를 통하여 당시 인구통계, 정신사회요인과 음주 행동을 확인한 ○○대학교 2000학년도 신입생 551명을 대상으로 하였다. 남자 308명, 여자 243명이었고, 이들 중 ALDH2 유전자 정보가 결정된 인원은 534명으로 2006년 3월 연구 시작 시점에서 재학생 293명(남자 250명, 여자 43명), 졸업생 241명(남자 52명, 여자 189명)이었다.

2. 연구진행

본 연구 절차는 ○○대학교 의과대학 생명윤리심의위원회 승인을 받았다. 추가 연구에 대한 동의를 획득하였는데, 재학생의 경우 학과 사무실의 협조를 얻어 연구 목적을 소개하고 설문 조사지를 작성하였다. 졸업생은 학과 사무실과 동문회 보유 자료를 토대로 주소를 확인하여 우편 조사를 시행하였다.

3. 설문구성

이전 연구에서 시행한 설문항목을 기초로 일부 개정된 설문지를 이용하였다. 설문지는 인구통계 배경, 음주 정도 및 음주 행동 설문지 포함되었다. 인구통계 배경을 파악하기 위해 이전 설문에서 조사한 나이, 성별, 동아리 활동, 종교, 거주 형태, 음주에 대한 부모의 태도에 결혼 여부, 결혼 상태, 군복무 여부 및 복무 형태가 추가되었다.

음주 정도와 음주 행동을 평가하기 위해서 한국 보건사회연구원에서 실시하는 국민건강 영양조사 설문지¹⁸⁾에 CAGE¹⁹⁾와 한국어판 알코올 사용장애 진단검사(Korean version of alcohol use disorder identification test, 이하 AUDIT-K)²⁰⁾를 추가하였으며 유사문항을 종합하여 수정하였다. 이를 통하여 이전 연구에서 산출하였던 1점에서 30점 범위의 음주 심각도 지수(severity index of drinking)를 계산하였다. 음주 심각도 지수는 6점의 빈도점수와 5점의 정도 점수, 이들의 곱인 전체 점수로 표현하여 음주량을 정량화한다. CAGE 2점²¹⁾과 AUDIT-K 12점²⁰⁾을 절단점으로 음주 위험군을 결정하였다.

음주 행동에 관한 내용으로 이전 연구에서 시행한 음주시 2차 여부와 이유, 주관적인 음주 정도, 과음 빈도와 과음량, 금주 욕구, 음주 후 기억상실 경험의 유무와 기억상실 시간, 숙취 경험 여부와 정도 등을 확인하였다.

4. 유전자형 분석

ALDH2 유전자형은 이전 연구 결과를 적용하였다. 추가 실험은 이전 연구에서 채취해 동의하에 냉동 보관하고 있는 대상자의 DNA를 이용하여 다음의 방법으로 실험을 진행하였다.

DNA를 주형으로 유전자의 정해진 시발체를 이용하여 적정 온도 조건(96℃에서 10초, 50℃에서 5초, 60℃에서

30초)으로 설정된 PCR 기계(ABI 9700, Applied Biosystems, Foster City, California, USA)에서 25회 이상 증폭시킨 후, 시발체와 dNTP를 제거하고 7개의 단일염기다형성 부분에 해당하는 확장 시발체(extension primer)를 넣고 SnaPshotTM multiplex kit (Applied Biosystems, Foster City, California, USA)로 반응시킨 후 ABI 3100 automatic sequencer와 GeneScan Analysis 3.1 software (Applied Biosystems, Foster City, California, USA)를 이용하여 분석하였다. 7개의 검색 유전자 중 본 연구에 이용한 유전자는 ADH1B로 PCR 시발체 배열은 5'-aatcttttctgaatctgaacag-3' (forward), 5'-gatgccggctgcctcatgg-3' (reverse)이며 확장 시발체 배열은 5'-aaaaaaaaaatggtgctgtaggaatctgtc-3'이다.

5. 통계분석

연구 대상군의 유전자형과 유전자형 조합에 따른 음주 행동의 차이는 카이 제곱 검정(Chi-square test)을 이용하여 확인하였다. 유전자형과 유전자형 조합에 따른 CAGE 점수, 음주 빈도 점수, 음주 정도 점수, 음주 심각도 지수와 AUDIT-K 점수 비교는 일원배치분산분석(one-way ANOVA)을 이용하였으며 유의한 차이를 보이는 경우 사후 검정으로 LSD법을 사용하였다. 모든 자료는 SPSS 12.0K for windows를 이용하여 분석하였으며 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 인구통계특성

2000년도 연구 대상 551명 중 150명이 2006년도 조사에 포함되었다. 연구대상자의 2000년도와 2006년도

Table 1. Gene distribution of subject

	Time	2000	2006
ALDH2	*1/*1	342 (64.2)	90 (60.0)
	*1/*2	160 (30.0)	53 (35.3)
	*2/*2	31 (5.8)	7 (4.7)
	HWE χ^2	4.29*	0.05
ADH1B	*1/*1	30 (5.9)	5 (3.4)
	*1/*2	202 (39.8)	57 (39.3)
	*2/*2	276 (54.3)	83 (57.2)
	HWE χ^2	0.77	1.64

* : p<0.05 by chi-square test. HWE : Hardy-Weinberg equilibrium, ALDH2 : aldehyde dehydrogenase 2, ADH1B : alcohol dehydrogenase 1B

시점별 인구 통계 특성은 이전 연구에서 제시하였다.¹⁵⁾¹⁷⁾ 대상자 전원이 1980년에서 1984년에 출생하여 연구 진행 기간 동안에 20대 중반을 지나고 있었다(평균연령 24.96 ± 0.54). 2006년 추적 조사가 가능했던 대상 150명 중 남자가 68.0%, 여자가 32.0%였으며 64.7%가 재학 중이었고 32.0%가 졸업생이었다.

2. 알코올 대사효소 유전자 분포

조사 대상자의 ALDH2, ADH1B 분포를 표 1에 기술

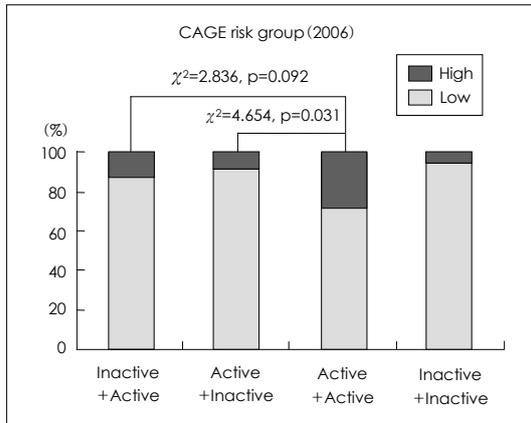


Fig. 1. Comparison to risk group determined by CAGE according to ADH1B and ALDH2 activity (2006). Inactive+Active : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*1, Active+Inactive : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2, Active+Active : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*1, Inactive+Inactive : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2.

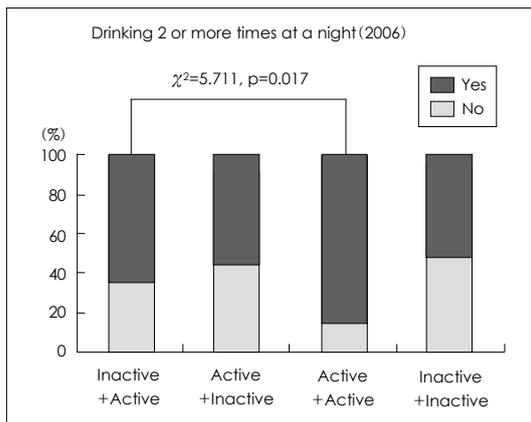


Fig. 2. Probability of drinking 2 or more times at a night according to ADH1B and ALDH2 activity (2006). Inactive+Active : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*1, Active+Inactive : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2, Active+Active : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*1, Inactive+Inactive : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2.

하였다. 2000년도 기초 자료에서 제시한 ALDH2 유전자 분포 이외에는 모두 Hardy-Weinberg 평형을 이룬 상태였다.

3. 알코올 대사 효소 유전자 분포와 음주 행동

조사 대상의 시점에 따른 음주 행동 변화는 이전 연구에서 제시하였으며¹⁷⁾ 알코올 대사효소 대립 유전자에 따라 차이를 보인 음주 행동은 표 2에 기술하였다. 2000년과 2006년 모두에서 평균 음주량, 2차 가는 빈도, 과음 빈도, 음주 후 기억상실 빈도가 ALDH2*1 대립유전자와 ALDH2*2 대립유전자 집단 사이에 유의한 차이를 보였다. 2000년도에는 과음 시 마시는 술의 양에서 집단 차이가 관찰되었으며 2006년도에는 금주 욕구에서 차이를 보였다.

ADH1B 유전자형의 경우 2000년도 자료에서 대립유전자간에 과음 시 마시는 술의 양의 차이가 보였다. 2006년도 자료에서는 ADH1B*2 대립유전자형 집단이 ADH1B*1 대립유전자형 집단보다 2차를 가는 빈도가 높았다.

4. 알코올 대사효소의 유전자 분포와 음주 정도

알코올 대사 효소 분포에 따른 CAGE 점수, 음주 심각도 지수, 빈도 점수, 정도 점수를 표 3에 기술하였다. 2000년도에는 ALDH2 유전자형에 따라 음주 심각도 지수와 정도 점수의 차이가 관찰되었으며 사후 검정에서 ALDH2*1 동형접합자 집단과 ALDH2*2 대립유전

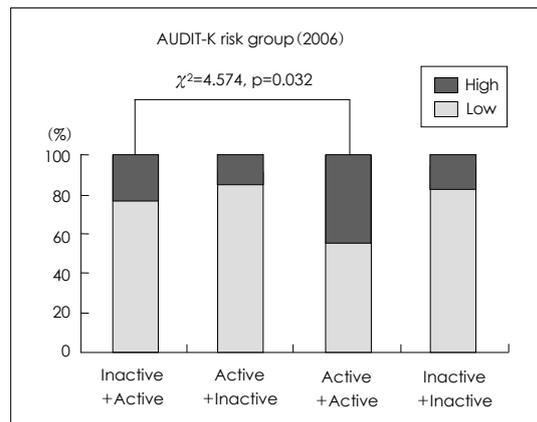


Fig. 3. Comparison of risk group determined by AUDIT-K according to ADH1B and ALDH2 activity (2006). Inactive+Active : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*1, Active+Inactive : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2, Active+Active : ADH1B*2/*2, ALDH2*1/*1, Inactive+Inactive : ADH1B*1/*1, *1/*2, ALDH2*1/*2, *2/*2.

자 집단으로 구분되었다. 2006년 자료에는 ALDH2 유전자형에 따라 CAGE, 음주 심각도 지수, 빈도 점수, 정도 점수에 차이를 보이고 있었다. 2000년도와 2006년도 모두에서 ADH1B 유전자형에 따른 음주 정도의 차이는 관찰되지 않았다.

5. 유전자 조합에 따른 음주 행동 차이

ALDH2와 ADH1B 유전자형에 따라 활성형과 비활

성형으로 구분하였다. ALDH2*1/*1와 ADH1B*2/*2 유전자형을 활성형으로 ALDH2*1/*2, *2/*2와 ADH1B*1/*1과 *1/*2 유전자형을 비활성형으로 할당하였다. 비활성 ADH1B/활성 ALDH2 조합을 집단 1, 활성 ADH1B/비활성 ALDH2 조합을 집단 2, 활성 ADH1B/활성 ALDH2 조합을 집단 3, 비활성 ADH1B/비활성 ALDH2 조합을 집단 4로 설정하여 집단에 따른 음주 행동의 차이를 표 4에 제시하였다.

Table 2. Drinking behaviors according to ALDH2 and ADH1B genotype and allele

Drinking Behaviors (year)		Genotype, n			Allele, n(%)		χ^2
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1	*2	
ALDH2							
Average alcohol use per drinking episode (2000)	- 1/2Bottle	15	100	20	402(51.2)	140(68.6)	20.207**
	1Bottle	115	39	4	269(34.2)	47(23.0)	
	2Bottle-	52	11	3	115(14.6)	17(8.3)	
Drinking 2 or more times at a night (2000)	Yes	153	54	11	360(46.0)	76(37.8)	4.322**
	No	164	95	15	423(54.0)	125(62.2)	
Frequencies of heavy drinking episodes (2000)	No	102	68	13	272(39.1)	94(51.1)	8.825**
	-3Times/year	113	41	9	267(38.4)	59(32.1)	
	1-3Times/3month	39	14	2	92(13.2)	18(9.8)	
	1-3Times/month-	29	7	3	65(9.3)	13(7.1)	
Amount of heavy drinking (2000)	- 1/2Bottle	29	28	8	86(17.5)	44(34.9)	22.394**
	1Bottle	38	21	3	97(19.7)	27(21.4)	
	2Bottle	69	22	6	160(32.5)	34(27.0)	
	3Bottle	68	13	4	149(30.3)	21(16.7)	
Black out episode (2000)	Absent	184	122	20	490(63.6)	162(79.8)	19.172**
	Present	127	27	7	281(36.4)	41(20.2)	
Average alcohol use per drinking episode (2006)	- 1/2Bottle	24	28	3	76(43.4)	34(61.8)	5.672*
	1Bottle-	41	17	2	99(56.6)	21(38.2)	
Drinking 2 or more times at a night (2006)	Yes	48	26	2	122(68.9)	30(54.5)	3.841*
	No	18	19	3	55(31.1)	25(45.5)	
Frequencies of heavy drinking episodes (2006)	No	18	21	3	57(32.2)	27(49.1)	6.101*
	-3Times/year	35	15	1	85(48.0)	17(30.9)	
	1-3Times/3month-	13	9	1	35(19.8)	11(12.0)	
Volition of abstinence (2006)	Absent	38	34	5	110(62.1)	44(80.0)	5.993*
	Present	28	11	0	67(37.9)	11(20.0)	
Black out episode (2006)	Absent	27	32	3	86(49.1)	38(69.1)	6.702*
	Present	38	13	2	89(50.9)	17(30.9)	
ADH1B (2000)							
Amount of heavy drinking (2000)	- 1Bottle	6	44	67	56(35.4)	178(41.2)	6.732*
	2Bottle	3	39	53	45(28.5)	145(33.6)	
	3Bottle-	11	35	37	57(36.1)	109(25.2)	
Drinking 2 or more times at a night (2006)	Yes	1	26	46	28(52.8)	118(69.0)	4.664*
	No	3	19	17	25(47.2)	53(31.0)	

* : p<0.05, ** : p<0.01 by Chi-square test. ALDH2 : aldehyde dehydrogenase 2, ADH1B : alcohol dehydrogenase IB

Table 3. Comparisons of drinking amount according to ALDH2 and ADH1B genotypes

	Genotype (n)	CAGE	Severity index of drinking		
			Total scale	Frequency scale	Amount scale
2000					
ADH1B	*1/*1 (30)	0.70(1.06)	8.63(6.53)	3.24(1.38)	2.52(1.27)
	*1/*2(202)	0.47(0.77)	7.88(5.87)	3.38(1.20)	2.40(1.00)
	*2/*2(276)	0.56(0.79)	7.34(5.73)	3.21(1.23)	2.28(1.10)
	F	1.453	0.954	0.995	1.175
ALDH2	*1/*1(342)	0.52(0.81)	8.29(6.00)	3.30(1.29)	2.53(1.04)
	*1/*2(160)	0.55(0.76)	6.23(5.06)	3.11(1.13)	1.97(1.04)
	*2/*2(31)	0.48(0.77)	6.23(6.32)	3.33(1.47)	1.93(1.04)
	F	0.137	7.835**†	1.287	17.165**†
2006					
ADH1B	*1/*1(5)	0.60(0.55)	8.20(5.85)	2.80(1.30)	2.60(1.14)
	*1/*2(57)	0.42(0.73)	7.65(4.57)	2.87(1.14)	2.67(1.02)
	*2/*2(82)	0.63(0.94)	8.12(5.87)	2.93(1.36)	2.62(1.18)
	F	1.064	1.136	0.045	0.043
ALDH2	*1/*1(90)	0.70(0.92)	9.11(5.56)	3.11(1.28)	2.91(1.03)
	*1/*2(52)	0.29(0.64)	6.56(4.60)	2.69(1.18)	2.27(1.05)
	*2/*2(7)	0.29(0.76)	4.86(3.76)	2.14(1.07)	2.29(1.50)
	F	4.458*†	5.375**†	3.343*†	6.336**†

* : p<0.05, ** : p<0.01 by one-way ANOVA, † : There were significant difference between(*1/*1)group and (*1/*2+*2/*2)groups by post hoc test with LSD. ‡ : There were significant difference between(*1/*1+*1/*2) groups and(*1/*2+*2/*2)group by post hoc test with LSD, ALDH2 : aldehyde dehydrogenase 2, ADH1B : alcohol dehydrogenase IB

2000년도에는 음주 시 평균 소주 1병 이상 음주하는 빈도가 집단 3에서 가장 높았으며(55.2%) 집단 1(50.3%), 집단 4(35.9%), 집단 2(30.7%) 순이었다. 집단 차이의 통계적 유의성은 ALDH2 활성도에 따라 집단 1, 3과 2, 4로 구분되었다. 집단 3에서 2병 이상 과음한 경험 빈도가 63.7%였으며, 다음이 집단 1(58.8%)이고 집단 4(50.0%), 집단 2(32.2%)순이었다. 음주 후 기억 상실을 경험한 경우는 집단 3이 43.0%, 집단 1이 39.5%였으며 집단 2가 20.2%, 집단 4는 19.0%였다.

2006년도에는 CAGE에 의해 문제 음주자로 구분될 가능성에 차이가 있었는데 집단 3이 가장 높았으며(27.7%), 집단 4가 가장 낮았다(4.3%). 집단 3과 집단 1 사이에는 통계적 경향성이 관찰되었고($\chi^2=2.836$, $df=1$, $p=0.092$), 집단 2부터 유의한 차이를 보였다($\chi^2=4.654$, $df=1$, $p=0.031$)(그림 1). 2차를 가는 경우는 집단 3이 88.6%로 가장 높았고, 집단 1은 66.7%였으며 ALDH2가 비활성인 경우는 이보다 낮았다. 집단 3과 집단 1사이에 통계적 차이가 존재하였다($\chi^2=5.711$, $df=1$,

$p=0.017$)(그림 2). 과음을 전혀 하지 않는 경우는 집단 2가 다른 집단에 비해 월등히 높았으며(62.1%) 집단 4에서 33.3%, 집단 1이 25.0%, 집단 3이 22.0%였다. 음주 후 기억상실 경험 빈도는 집단 3이 69.0%로 가장 높았고 집단 1이 61.1%였으며 집단 2는 31.0%, 집단 4는 31.8%였다. AUDIT-K 점수를 이용한 문제 음주자 빈도도 집단 3이 46.5%로 가장 높았으며, 집단 1과 통계적인 차이를 보였다($\chi^2=4.574$, $df=1$, $p=0.032$)(그림 3).

6. 유전자 조합에 따른 음주 정도 차이

ALDH2와 ADH1B 유전자 조합에 따른 음주 정도 비교는 표 5에 제시하였다. 음주 정도를 비교했을 때 2000년도에는 음주 심각도 지수, 음주 정도 점수가, 2006년도에는 CAGE 점수, 음주 심각도 지수, 음주 정도 점수, AUDIT-K 점수에서 차이를 보였다. 사후 검정에서 2000년도 음주 심각도 지수와 2006년도의 음주 정도 점수가 집단 1, 3, 4와 집단 2로 세분되었다. 2000년도 음주 정도 점수는 집단 1, 3과 집단 2, 4로 세분되었다. 2006

Table 4. Comparisons of drinking behaviors among groups determined by activities of ALDH2 and ADH1B

		Group				χ^2
		1	2	3	4	
		ADH1B ALDH2	Inactive Active	Active Inactive	Active Inactive	
2000						
Average alcohol use per drinking episode	- 1/2Bottle	74(49.7)	72(69.2)	69(44.8)	41(64.1)	19.640**
	1Bottle	51(34.2)	25(24.0)	58(37.7)	16(25.0)	
	2Bottle-	24(16.1)	7(6.7)	27(17.5)	7(10.9)	
Amount of heavy drinking	- 1/2Bottle	24(18.3)	38(43.7)	25(18.5)	20(35.7)	37.866**
	1Bottle	30(22.9)	21(24.1)	24(17.8)	8(14.3)	
	2Bottle	34(26.0)	20(23.0)	49(36.3)	17(30.4)	
	3Bottle	43(32.8)	8(9.2)	37(27.4)	11(19.6)	
Black out episode	Absent	89(60.5)	83(79.8)	86(57.0)	51(81.0)	22.675**
	Present	58(39.5)	21(20.2)	65(43.0)	12(19.0)	
2006						
CAGE	High risk (≥ 2)	5(12.8)	3(8.6)	13(27.7)	1(4.3)	9.088*
	Low risk (≤ 1)	34(87.2)	32(91.4)	34(72.3)	22(95.7)	
Average alcohol use per drinking episode	- 1/2Bottle	12(31.6)	23(65.7)	13(28.3)	12(52.2)	16.032*
	1Bottle	18(47.4)	10(28.6)	20(43.5)	7(30.4)	
	2Bottle-	8(21.1)	2(5.7)	13(28.3)	4(17.4)	
Drinking 2 or more times at a night	Yes	24(66.7)	17(58.6)	39(88.6)	12(54.5)	11.806**
	No	12(33.3)	12(41.4)	5(11.4)	10(45.5)	
Frequencies of heavy drinking episodes	No	9(25.0)	18(62.1)	10(22.2)	7(33.3)	25.590**
	- 3Times/year	22(61.1)	8(27.6)	19(42.2)	9(42.9)	
	1-3Times/3month	2(5.6)	1(3.4)	14(31.1)	4(19.0)	
	1-3Times/month-	3(8.3)	2(6.9)	2(4.4)	1(4.8)	
Black out episode	Absent	14(38.9)	20(69.0)	13(31.0)	15(68.2)	14.783**
	Present	22(61.1)	9(31.0)	29(69.0)	7(31.8)	
AUDIT-K	High risk (≥ 12)	9(23.7)	5(15.2)	20(46.5)	4(18.2)	11.429**
	Low risk (≤ 11)	29(76.3)	28(84.8)	23(53.5)	18(81.8)	

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ by chi-square test. ALDH2 : aldehyde dehydrogenase 2, ADH1B : alcohol dehydrogenase 1B, AUDIT-K : Korean Version of alcohol use disorder identification test

년도 음주 심각도 지수도 ALDH2 활성 여부에 따라 집단이 구분되었다.

그러나 CAGE 점수는 집단 3만이 유의하게 높았다. AUDIT-K 점수는 집단 3이 가장 높았고 집단 1, 집단 2순으로 세분되었으며 집단 4는 집단 1, 집단 2와 구분되지 않았다. 2000년도 음주 정도 지표 평균의 최고값은 각 유전자 조합 집단 사이에 비교적 고르게 분포하였지만 2006년도에는 주로 집단 3에 집중되었다.

고 찰

본 연구는 2000년도 대학 신입생 551명을 6년간 추

적한 종적 연구이다. 추적 시점인 2006년도에 연구 대상자는 사회 진출이나 독립의 문제에 직면한 20대 중후반 연령으로 초기 성인기 동안의 음주 행동 변화나 문제 음주 발현 양상을 확인할 수 있다.

6년간의 음주 행동 변화 양상에 대해서는 보고한 바가 있는데,¹⁶⁾¹⁷⁾ 대체적으로 음주율은 감소하였지만 사회적, 경제적 독립성이 증가하면서 자리를 바꾸어 가면서 음주하는 것과 같은 특정 음주 행동은 증가하였다. 또한 이 시기부터 음주로 인한 고통스러운 신체 반응이 증가하지만 아직은 음주량 감소와 같은 행동 변화는 나타나지 않았다.

ALDH2*2 대립유전자는 ALDH2 활성을 감소시켜

Table 5. Drinking amount among groups determined by ADH1B and ALDH2 activities

Group	1	2	3	4	F
ADH1B	Inactive	Active	Active	Inactive	
ALDH2	Active	Inactive	Active	Inactive	
2000(n)	161	111	165	71	
CAGE	0.49(0.81)	0.57(0.73)	0.56(0.83)	0.52(0.83)	0.275
Severity index	8.44(6.11)	5.89(5.25)	8.32(5.85)	6.92(5.46)	5.594**†
Frequency scale	3.34(1.28)	3.04(1.23)	3.32(1.22)	3.40(1.09)	1.732
Amount scale	2.54(1.02)	1.87(1.03)	2.55(1.05)	2.14(1.05)	11.967**‡
2006(n)	39	35	47	23	
CAGE	0.51(0.72)	0.29(0.62)	0.89(1.05)	0.30(0.70)	4.683**§
Severity index	7.88(4.51)	5.60(4.20)	10.00(6.26)	7.26(4.84)	5.094**
Frequency scale	2.87(1.21)	2.49(1.22)	3.26(1.37)	2.78(1.09)	2.627
Amount scale	2.84(1.00)	2.11(1.08)	3.00(1.12)	2.48(1.12)	5.094**†
AUDIT-K	9.08(4.66)	6.36(4.38)	11.65(6.04)	8.55(4.16)	7.083**¶

* : p<0.05, ** : p<0.01 by one-way ANOVA, † : There were significant difference between(1+3+4) groups and(2+4) groups by post hoc test with LSD, ‡ : There were significant difference between(1+3) groups and(2+4) groups by post hoc test with LSD, § : There were significant difference between(1+2+4) groups and 3 group by post hoc test with LSD, || : There were significant difference between(1+2+4) groups and(1+3) groups by post hoc test with LSD, ¶ : There were significant difference among(1+4) groups, (2+4) groups and 3 group by post hoc test with LSD. Maximum value in each group expressed with bold type. S.D : Standard Deviation. ALDH2 : aldehyde dehydrogenase 2, ADH1B : alcohol dehydrogenase 1B, AUDIT-K : Korean Version of Alcohol Use Disorder Identification Test

ALDH*1 동형접합자와 뚜렷한 음주 행동 차이를 일으켰고 이러한 ALDH2*2 대립유전자 효과는 음주 정도, 반복 음주, 과음 행동, 문제 음주 행동에 미치는 영향이 모든 시점에서 명확하였다. 이에 비해 ADH1B 유전자형의 효과는 일관되지 않았다. ADH1B도 ADH1B*2 대립유전자의 존재가 효소 활성에 결정적인 역할을 하며 따라서 ADH1B*1/*2 유전자형과 ADH1B*2/*2 유전자형은 에탄올 제거 능력이 3배 높은 비전형 간장(atypical liver)을 발현하여 ADH1B*1/*1 유전자형과 구분된다.²²⁾ 그러나 다른 아시아인의 분포처럼 연구 대상의 ADH1B*1 동형접합자의 빈도가 낮아 ADH1B 활성 효과에 따른 차이가 크지 않았다. 뚜렷한 효소 활성 차이를 보이는 ADH1B*1/*1 유전자형 집단은 전체의 5.9%였다. 2006년에는 150명 중 단지 5명(3.4%) 뿐이어서 충분한 효과를 보일 수 있을 정도의 집단 규모가 되지 못하였다. 그러나 이형접합체는 그 활성이 각각의 동형 접합체의 혼합 상태로 활성의 차이는 나타난다.²³⁾ 상대적으로 활성 차이가 경미한 ADH1B*1/*2 집단과 ADH1B*2/*2 집단 사이에서도 음주 행동 차이가 나타나는지를 확인하였다. 대규모였던 2000년도에는 특정 음주 행동 차이가 ADH1B*1/*1 집단과 ADH1B*2 대립유전자 집단 사이에도 유의하였지만, 2006년도에는 ADH1B*1 대립유전자 집단

과 ADH1B*2/*2 집단 사이에서 몇 가지 음주 행동 차이가 나타났다.

저자들은 이러한 관찰을 바탕으로 ALDH2와 ADH1B 유전형 조합에 따른 집단을 4군으로 구분하였다. 개별 효소 특성을 고려할 때, 문제 음주와 음주 정도를 줄이는 효과는 활성 ADH1B와 비활성 ALDH2(집단 2)가 가장 강력하고 문제 음주는 비활성 ADH1B와 활성 ALDH2(집단 1)와 밀접한 연관이 있을 것으로 예상된다. 하지만 본 연구에서 법적인 음주 가능 연령 시작 6년 동안 문제 음주와 더 많이 연관된 유전자형은 두 효소 모두 활성을 갖는 집단 3이었다. 이 경우 평균 음주량이 가장 많았고, 과음 가능성이 가장 높았으며, 과음 시 음주량도 가장 많았다. 또한 CAGE와 AUDIT-K 점수도 다른 집단에 비해 유의하게 높았을 뿐만 아니라 이들 선별 검사에서 위험군에 할당될 가능성도 높았다.

Chai 등¹³⁾은 Cloninger I형 알코올 중독자의 ADH 분포 특성은 정상인과 유사하며, ALDH 분포 특성은 Cloninger II형 알코올 중독자의 분포와 유사하다고 하였다. 본 연구에서는 알코올 의존의 유형별 특성을 구분하지 못하였지만, ALDH2와 함께 ADH1B 활성이 음주 행동에 작용하고 있음을 보여주는데, 활성 ALDH2와 함께 활성 ADH1B를 가진 집단이 보다 병리적인 음주를 할 가능성

이 있다.

음주 심각도 지수와 이를 구성하는 빈도와 정도 점수, CAGE 점수와 AUDIT-K 점수의 차이를 집단별로 비교한 사후 검증 결과도 이와 같은 소견을 지지한다. 정도 점수는 관찰 시점 모두에서 ALDH2 활성에 의해서만 구분되었다. 음주 심각도 지수도 부분적으로 ADH1B 활성이 작용하였으나 대체로 ALDH2 활성에 따라 구분되었다. 그러나 2006년도에 관찰된 CAGE와 AUDIT-K 점수는 활성 ADH1B와 활성 ALDH2를 가지는 집단(집단 3)이 다른 세 집단과 뚜렷이 구분되고 있다.

활성 ADH1B와 활성 ALDH2를 가지는 경우 알코올에 대한 생리 반응이 더 일찍 나타나서 조기에 종결된다. 따라서 독성 물질에 대한 빠른 중독 효과와 해소 현상을 경험한다. 이러한 생체 반응은 다른 경우보다 더 강력한 의존성을 유발할 수 있다. 본 연구에서 이 집단의 정량적인 음주 정도는 비활성 ADH와 활성 ALDH 조합 집단(집단 1)과 차이가 없었다. 그러나 CAGE와 AUDIT-K 점수, 이 점수에 따른 위험군 구분 혹은 2차를 가능 것과 같은 특정 음주 행동에서 차이가 나타났다. 알코올 대사 효소 조합에 따라 결정되는 알코올에 대한 내인력, 술이 세고 약한 것은 개인의 음주 정도와 연관되어 주로 ALDH2 유전형이 작용하지만, 문제 음주를 일으키는 것은 ADH1B 유전자 효과가 더해져 음주에 따른 생리 효과의 변화를 급격히 느끼는 것과 연관된다. Piasecki 등²⁴⁾은 알코올 사용장애의 가족력이 있는 위험집단을 추적하였을 때, 숙취의 존재가 알코올 사용장애를 유발한다고 하였다. 문제 음주의 발현은 숙취와 같은 알코올에 의한 생리 효과를 지각함으로써 강화된다는 것이다. 특히 음주 후 기억상실과 같은 알코올에 의한 유해 신체 반응은 집단 3이 집단 1에 비해 더 취약하였다. 두 집단을 비교하자면, 음주의 양적 측면에서 집단 간 차이가 없었으나, 집단 3은 알코올 사용 장애의 위험성이 높을 뿐만 아니라 음주로 인한 생리적 취약성도 더 높았다. 결국, 초기 성인기 동안 ADH1B와 ALDH2 모두 활성을 보이는 집단은 다른 집단에 비해 알코올 의존뿐만 아니라 신체적 문제 발생에 더 위험하다.

이러한 결과는 활성 ADH1B가 알코올 섭취를 감소시키며 알코올 의존에 예방 효과가 있다는 기존 주장과 다르다. 최근 국내 연구 결과에서 활성을 보이는 ADH1B는 알코올 중독에 예방 효과를 보였으며 활성 ADH1B와 비활성 ALDH2를 동시에 가진 집단은 그 반대 집단

에 비해 알코올 중독에 이환될 위험성이 91배 감소하였다.¹⁴⁾ 이는 이미 알코올 의존이 발생한 환자 집단을 대상으로 하는 연합 연구 결과로 일반 집단을 추적한 본 연구와 방법의 차이가 있다.

또한 본 연구는 20대 초반 초기 성인 집단의 음주 행동 특성을 살핀 것으로 이들의 문제 음주 행동에 미치는 영향이 전체 연령 집단과 다르다는 사실을 지적한다. ALDH2 활성과 달리 ADH1B 활성이 미치는 영향이 명확하지 않았던 것은 유전자 분포의 성별 차이, 인종 차이, 음주 행동의 표현형의 결정과 같은 방법적 문제¹¹⁾²⁵⁾와 함께 대상 집단의 연령 특성도 관계한다. 전반적으로 ADH1B*2의 예방 효과는 상대적으로 나이가 많은 집단에서 일관되었으며⁹⁾²⁶⁾ 대학생 등 초기 성인기 집단에서 확실하지 않았다.⁵⁾ 본 연구에서도 ADH1B 활성 단독으로는 음주 행동이나 음주량의 차이가 명확하지 않았다. 하지만 한국인에서 초기 성인기 동안 ALDH2와 함께 ADH1B 유전적 특성을 살펴봄으로써 알코올에 취약한 신체 반응을 보이면서 문제 음주가 일어날 가능성이 높은 집단을 확인할 수 있었다. 추후 이들을 대상으로 지속적인 추적 조사를 통하여 연령에 따른 효과가 ADH1B 단독으로 나타나는지 확인하는 것이 필요하다.

본 연구의 제한점으로 우선 2006년도 추적 대상자 수가 적고 인구통계적 편중이 있다는 점이다. 현실적으로 졸업하여 전국 각지에 산재한 졸업생을 추적하는 것보다 대학에 재학하고 있는 대학생을 추적하기가 용이하였다. 이로 인해 추적 대상자는 2006년도 시점에 재학생이 졸업생보다 2배 정도 많았고 여성에 비해 복학한 남학생이 많았다. 이러한 대상에서 기인한 결과로 인한 선택 오류의 가능성을 배제하지 못한다. 따라서 결과 적용이 20대 후반 한국인 남성의 양상에 국한할 수 있으며, 추후 이러한 문제를 보완하기 위한 포괄적이고 체계적인 접근이 필요하다. 2000년도 551명을 대상으로 한 유전자 검색에서 ALDH2 대립유전자 분포가 Hardy-Weinberg 평형을 이루지 않았다. 하지만 전반적인 유전자 분포는 국내외에서 보고된 한국인의 유전자 분포와 차이가 없었으며 이들의 일부를 대상으로 한 2006년도 표본에서는 평형을 이루었다. 500명 이상의 대규모 일반 인구 집단의 유전자 분포가 평형이 이루어지지 않았다는 것을 적절히 설명하기 어려우나 결과 해석에 제한이 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 6년에 걸쳐 일정 연령대인 20대에서 음주 행동 변화에 영향을 미치는

알코올 대사 효소의 특성을 분석한 것으로 초기 성인기 음주 행동과 문제 음주 발생에 대한 생물학적 대책 마련의 근거 자료를 제시하고 있다. 결론적으로 한국인에서 20대 초기 성인기부터 발생하는 문제 음주는 알코올에 의한 급속한 생리변화를 지각하는 것과 연관되며 이 지각 정도는 ALDH2 유전형과 함께 ADH1B 유전형 조합에 따른 집단에 따라 차이를 보였다.

중심 단어 : 알코올 · ALDH2 · ADH1B · 음주 행동.

참고문헌

- Schuckit MA. Genetics on the risk for alcoholism *Am J Addict* 2000;9:103-112.
- Chen WJ, Loh EW, Hsu YP, Chen CC, Yu JM, Cheng AT. Alcohol-metabolising genes and alcoholism among Taiwanese Han men: Independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2. *Br J Psychiatry* 1996;168:762-767.
- Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T, Murayama M, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:493-497.
- Durancieux NC, Schuckit MA, Luczak SE, Eng MY, Carr LG, Wall TL. Ethnic differences in level of response to alcohol between Chinese Americans and Korean Americans. *J Stud Alcohol Drugs* 2008;69:227-234.
- Hendershot CS, Collins SE, George WH, Wall TL, McCarthy DM, Liang T, et al. Association of ALDH2 and ADH1B genotypes with alcohol-related phenotypes in Asian young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:839-847.
- Hendershot CS, MacPherson L, Myers MG, Carr LG, Wall TL. Psychosocial, cultural and genetic influences on alcohol use in Asian American youth. *J Stud Alcohol* 2005;66:185-195.
- Hurley TD, Edenberg HJ, Li T. Pharmacogenomics: the search for individualized therapies. Weinheim, Germany: WileyVCH;2002.
- Edenberg HJ. The Genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health* 2007;30:5-13.
- Whitfield JB, Nightingale BN, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Martin NG. ADH genotypes and alcohol use and dependence in Europeans. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1463-1469.
- Carr LG, Goroud T, Stewart T, Castelluccio P, Edenberg HJ, Li TK. Influence of ADH1B polymorphism on alcohol use and its subjective effects in a Jewish population. *Am J Med Genet* 2002;112:138-143.
- Wall TL, Shea SH, Luczak SE, Cook TA, Carr LG. Genetics associations of alcohol dehydrogenase with alcohol use disorders and endophenotypes in white college students. *J Abnorm Psychol* 2005;114:456-465.
- Luczak SE, Wall TL, Cook TA, Shea SH, Carr LG. ALDH2 status and conduct disorder mediate the relationship between ethnicity and alcohol dependence in Chinese, Korean, and White American college students. *J Abnorm Psychol* 2004;113:271-278.
- Chai YG, Oh DY, Chung EK, Kim GS, Kim L, Lee YS, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms in men with type I and Type II alcoholism. *Am J Psychiatry* 2005;162:1003-1005.
- Kim D, Choi I, Park BL, Lee B, Ham B, Yoon S, et al. Major genetic components underlying alcoholism in Korean population. *Hum Mol Genet* 2008;17:854-858.
- Kim BL, Lee SI, Kim H, Shin CJ, Sohn JW, Chi KH, et al. Effects of psychosocial factors and genotypes of aldehyde dehydrogenase II and tryptophan hydroxylase on the alcohol use in freshmen of a university. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:361-370.
- Kim SK, Lee SK, Kim MK, Lee SI. The genetic and psychosocial factors affecting the change of drinking behavior of male college students. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:357-364.
- Kim SK, Lee SI. Effects of ALDH2 genotypes and psychosocial stress on the change of drinking behavior in college students. *J Korean Academy of Addiction Psychiatry* 2008;12:29-36.
- Chungbuk National University, Ministry of Health and Welfare. A Prospective study on the genetic and psychosocial effects on the change of alcohol drinking behavior or new college students. Report of Health Promotion Fund Research Project;2000.
- Ewing JA. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905-1907.
- Lee BO, Lee CH, Lee PG, Choi MJ, Namkoong K. Development of Korean version of alcohol use disorders identification test (AUDIT-K): Its reliability and validity. *J Korean Academy of Addiction Psychiatry* 2000;4:83-92.
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974;131:1121-1123.
- Ehrig T, Li TK. Metabolism of alcohol and metabolic consequences. In: Tabakoff B, Hoffmann PL, editors, Biological aspects of alcoholism, WHO expert series on neuroscience volume 4. Seattle: Hogrefe and Huber Publishers;1995. p.23-48.
- Bosron WF, Magness LJ, Li TK. Kinetic and electrophoretic properties of native and recombined isoenzymes of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 1983;

- 22:1852-1857.
24. **Piasecki TM, Sher KJ, Slutske WS, Jackson KM.** Hangover frequency and risk for alcohol use disorders: evidence from a longitudinal high-risk study. *J Abnorm Psychol* 2005;114:223-234.
25. **Shea SH, Wall TL, Carr LG, Li TK.** ADH2 and alcohol-related phenotypes in Ashkenazic Jewish American college students. *Behav Genet* 2001;31:231-239.
26. **Luczak SE, Glatt SJ, Wall TL.** Meta-analyses of ALDH2 and ADH1B with alcohol dependence in Asians. *Psychol Bull* 2006;132:607-621.