

# 알코올 중독의 생물학적 이해

## The Biology of Alcohol Dependence

### 이 병 옥

국민건강보험공단 일산병원 정신과

경기 고양시 일산동구 1232

**Byung Ook Lee, M.D.**

Department of Psychiatry

National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital

E-mail : byungook@nhimc.or.kr

### Abstract

**A**lcohol dependence (AD) is a chronically relapsing disease and has various biological etiologies. Neither genetics nor neurobiology explains the pathogenesis of AD exclusively. AD is a multifactorial disease. This article reviews the genetic and biological aspects of AD. Many candidate genes and neurotransmitters play important roles in AD. Further studies are needed to elucidate the biological mechanisms of AD. Also the treatment of AD should be individualized according to the patients's biological characteristics.

**Keywords : Alcohol Dependence; Neurobiology; Genetics**

**핵심용어 : 알코올 의존; 신경생물학; 유전학**

**알**코올 중독(alcoholism), 즉 알코올 의존(alcohol dependence)은 매우 흔한 질환으로 그 원인은 정확하지 않으나 생물학적, 심리사회적 및 환경적 원인들이 복합적으로 작용하여 발생한다고 알려져 있는 질환(multifactorial disease)이다. 알코올 의존은 복합적인 유전 질환(complex genetic disorder)의 전형적인 예로서 유전적 원인으로 약 40~60%의 발생 위험성을 설명할 수 있다(1). 본 특집에서는 알코올 의존을 생물학적으로 이해해 보고자 현재까지의 유전적, 신경생물학적 연구들을 살펴보고자 한다.

### 알코올 의존의 유전

현재까지의 가족연구, 양자 연구 및 쌍둥이 연구를 종합해 보면 알코올 의존은 유전된다는 것이 입증되었다. 알코올 의존 부모를 가졌을 경우 알코올 의존의 위험도가 5배 증가한다고 알려져 있으며(2), 가까운 친척에서는 알코올 의존의 발생위험이 3~4배 증가한다는 보고와 입양된 알코올 의존 환자의 자녀들에서 비교 위험도가 증가한다는 양자 연구의 보고는 모두 알코올 의존의 유전적 원인을 증명하는 결과이다(3~5). 보다 심한 증상을 보이는 알코올 의존의 경우는 유전성이 보다 강한 것으로 보고되

표 1. Result of genetic studies on neurotransmitters in alcohol dependence

Neurotransmitter	Results of genetic studies
Dopamine	Association of a DRD2 receptor with alcoholism—controversial(19) DRD4L(more than 7 variable number of tandem repeat(VNTR) allele) polymorphism—high craving(20)
Serotonin	Linkage and association of antisocial alcoholism to 5-HT <sub>1B</sub> G86C1(21) 5-HT <sub>1B</sub> knockout mouse drinks twice as much ethanol, are less intoxicated than normal(22) A functional polymorphism, 5-HTTLPR: controversial(23)
Opioids	Associations of the gene encoding the m opioid receptor, OPRM1(24) No significant association of OPRM1 polymorphism with alcoholism(25)
γ-aminobutyric acid(GABA)	Pro 385Ser[1236C>T] amino acid substitution GABA <sub>A6</sub> may influence alcohol sensitivity(26) GABA <sub>A2</sub> may be associated with antisocial alcoholism(27)

있으며(6), 쌍둥이 연구에서 알코올 의존의 유전성은 여성 쌍둥이에서는 50~60%(7~9), 남성 쌍둥이에서는 48~58%(8, 9)로 거의 유사한 것으로 보고되었다. 또한 이란성 쌍둥이의 경우 알코올 의존의 일치율은 이란성 쌍둥이의 일치율보다 두배나 높은 것으로 나타났다(7, 8, 10). 그러나 쌍둥이 연구에서 남녀 유전성이 거의 유사하다는 보고는 현재까지 일치된 것은 아니다(9). 현재까지 대규모 집단의 가족 연관연구(linkage study)를 통하여 알코올 의존의 원인과 연관이 있다고 알려져 있는 염색체는 1, 2, 4p, 6, 7, 11p 등이다(11). 염색체 1, 2, 7은 오피오이드 수용체 염색체(opioid receptor gene)가 연관이 있다고 알려져 있다(12). 다른 연관 연구에서는 염색체에 11p에 도파민수용체(DRD4)와 catecholamine 생합성의 속도조절효소인 tyrosine hydroxylase 유전자가 위치하고 있으며, 4p에는 GABAA 유전자와 함께 알코올 분해효소인 alcohol dehydrogenase 유전자와도 연관이 있다는 보고가 있었다(13).

현재까지 유전 연구에서 알코올 대사에 관여하는 효소에 대한 연구가 많이 이루어져 왔다. 두 가지 중요한 효소가 체내에 흡수된 알코올의 분해에 관여하게 되는데, 체

내에 흡수된 알코올의 분해에는 alcohol dehydrogenase(ADH)와 aldehyde dehydrogenase(ALDH) 두 가지 효소가 주로 관여한다. 즉 ADH에 의하여 acetaldehyde로 대사되고 acetaldehyde는 ALDH에 의하여 acetate로 대사되며 최종적으로는 이산화탄소와 물로 분해되어 체외로 배출된다. 이 효소들의 활성도 차이에 따라 홍조, 심박동의 상승, 오심 등의 불편감을 가져오는 acetaldehyde의 혈중 농도가 결정된다. 알코올의 분해 과정에서 생성되는 acetaldehyde는 독성 물질로 체내 농도가 높아지면 홍조, 두통, 심계항진, 저혈압, 오심 등의 불편감을 주기 때문에 이 물질의 생성 정도가 음주 행동을 결정하는 중요 요인으로 생각되고 있다. 이 물질의 생성 정도는 개인에 따라 차이가 있으며 ADH와 ALDH 두 효소의 활성도에 따라 다르다. ADH의 경우 ADH 관련 염색체와 알코올 의존의 위험성과의 관계는 명확하게 밝혀져 있지 않으나(14, 15), 알코올을 빨리 acetaldehyde로 분해하는 ADH의 두 가지 유전자 다형성이 있는데 ADH2-2와 ADH3-1이다. 아시아 사람과 이스라엘, 그리고 마오리족을 대상으로 한 연구에서 이 두 효소 중 어느 하나의 유전자형을 가진 경우 알코올에 대한 반응이

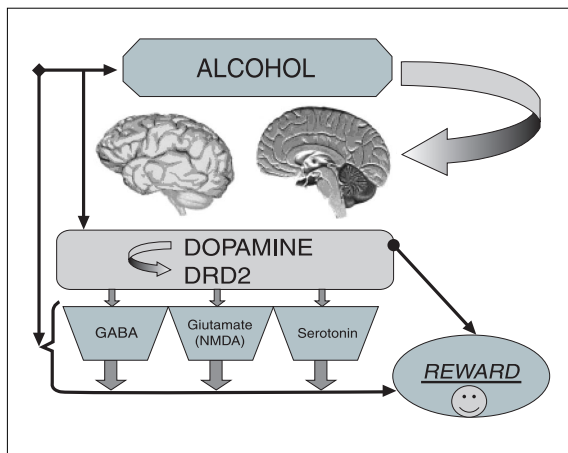


그림 1. Neurotransmitters involved in reward circuit of alcohol

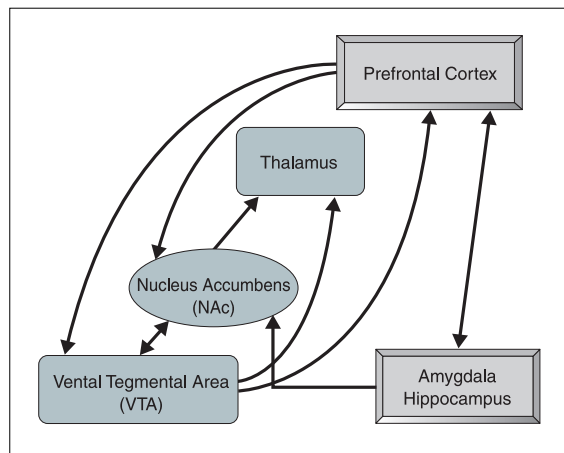


그림 2. Brain regions involved in reward system

심하게 나타나고 알코올 섭취로 인한 후유증이 큰 것으로 보고되었다(14, 16, 17). 즉 이러한 유전자형이 음주행동에 대한 방어인자로 작용할 수 있다는 것이다. aldehyde dehydrogenase의 동종효소 중 ALDH2는 특히 aldehyde의 농도를 조절하는 중요한 효소이다. ALDH2는 ALDH2-1과 ALDH2-2 두가지 대립유전자를 가지고 있는데 ALDH2-1 대립유전자는 기능적으로 활성화된 형태의 효소 생성에 기여하는 반면 ALDH2-2 대립유전자는 생물학적으로 불활성화된 형태이다. 즉 ALDH2-2 대립 유전자를 가지고 있는 경우에는 ALDH2 효소의 활성도가 저하되어 알코올 섭취시 체내에 acetaldehyde가 축적되게 된다. 아시아 사람의 약 10%에서 발견되는 ALDH2-2 homozygote의 경우에는 알코올 의존의 위험성이 감소하게 된다. 그러나 이러한 유전자 형태는 다른 인종에서는 발견되지 않았다(10, 18).

알코올 의존의 유전적 원인에 대한 접근에서 또다른 중요한 분야는 알코올의 사용과 관련된 신경전달물질(neurotransmitter)들에 대한 연구이다. 본 특집의 뒷부분에서 서술하겠지만 알코올 의존의 신경생물학적 기전으로 주

목받고 있는 것이 대뇌보상회로(brain reward pathway)와 충동조절회로(impulse-control pathway)이다. 이러한 회로들에 관여하는 신경전달물질들에 관한 연구가 현재까지 이루어졌는데, 즉 이 신경전달물질의 분해효소, 전달체, 수용체, 형질도입단백질(transducing protein) 등의 유전자들에 대한 많은 연구가 있었다. 표 1에 알코올 의존에서의 각 신경전달물질의 주요 유전 연구들을 정리하였다.

알코올 의존의 원인에 유전적인 원인이 많이 작용하는 것은 사실로 밝혀지고 있지만 어느 하나의 유전자에 의하여 유전되는 질환이라기 보다는 마치 성인에 발병하는 당뇨병처럼 유전적인 원인 외에도 환경 등 비유전적인 원인이 발생에 많이 관여하는 이질적인 질환이다. 이는 유전적인 것 이외에도 환경적인 것 등 다른 중요한 요인이 알코올 의존의 발생에 관여하고 있음을 시사한다. 따라서 최근에는 알코올 의존과 연관된 endophenotype(intermediate phenotype)을 이용하여 이와 연관된 유전자를 찾고자 하는 연구들이 있다(23). 복합적인 유전 질환(multiple genetic disorder)을 이

해하고자 알코올 의존에서 유전적으로 영향을 받는 endophenotype으로 주로 연구되는 것은 알코올 분해 효소, 알코올에 대한 반응이 낮은 것, P300 등 사건유 발전위 등이다(1).

## 알코올 의존의 신경생물학

### 1. 대뇌보상회로(Brain Reward System)

1950년대에 뇌에 정밀한 자극을 심어 자극을 가할 경우에 특정 부위에서 이러한 자극을 더 원하게 된다는 보고가 있는 후 중독(addiction)에서 대뇌보상회로에 대한 연구가 집중되었다(28). 중독 물질이 인체에 들어오면 보상회로에 작용하여 즐거움이 생기고, 이것이 긍정적인 재강화(positive reinforcement)를 일으켜 계속 중독 물질을 찾게 된다는 것이다. 알코올은 긍정적 재강화 물질로 주로 복측피개지역(ventral tegmental area, VTA)의 도파민 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(29). 알코올은 VTA 도파민 뉴우론의 firing을 증가시키고 직접적으로 excitatory cellular activation을 보인다. 중독을 일으키는 다른 물질들처럼 알코올은 측좌핵(nucleus accumbens)의 세포의 도파민 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 대뇌 보상회로에 관여하는 주요 해부학적 구조와 신경전달물질은 그림 1, 2에 있다.

### 2. 알코올과 신경전달물질

과거에는 알코올이 신경세포막의 지질에 변화를 일으켜 그 작용을 일으킨다고 보고되었으나(31), 현재는 알코올이 직접적으로 신경전달물질에 작용한다는 견해가 우세하다. 약 100개 이상의 신경전달물질과 알코올의 작용에 대한 보고가 있으나 주요한 신경전달물질과 알코올의 작용은 표 2와 같다(32).

표 2. Action of alcohol and neurotransmitters

작 용	신경전달물질/수용체
Activation	Noradrenaline: dopamine
Euphoria/pleasure	Dopamine:opioids: 5-HT2
Anxiolysis/ataxia	Increase GABA
Sedation/amnesia	Increase GABA + block NMDA
Nausea	Stimulation 5-HT3
Withdrawal	Increase calcium flux—(L-type channel; NMDA receptors) Decrease magnesium

## 결 론

알코올 의존은 다양한 원인을 갖는 이질적인 질환으로 하나의 특징적인 원인을 규명하지는 못한 질환이다. 여러 유전적, 신경생물학적 원인 및 기전이 보고되었고 여러 기전이 복합적으로 작용하여 발생하는 질환이라고 말할 수 있다. 향후 보다 체계적이고 포괄적인 연구가 있어야 하겠지만 우선 중요한 것은 현재까지의 생물학적 연구 결과를 토대로 각각의 알코올 의존 환자에게 적합한 치료를 제공할 수 있도록 알코올 의존의 기전에 대한 이해를 높이는 것이 필요하다. ㉔

## 참 고 문 헌

- Schuckit MA. Genetics of the risk for alcoholism. Am J Addict 2000; 9: 102 - 12
- Midanik L. familial alcoholism and problem drinking in a national drinking survey. Addict Behav 1983; 8: 133 - 41
- Cotton NS. The familiar incidence of alcoholism: a review. J Stud Alcohol 1979; 40: 89 - 116
- Goodwin DW, Schulsinger F, Moller N, Hermansen L, Winokur G, Guze SB. Drinking problems in adopted and non-

- adopted sons of alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 164 - 9
5. Schuckit MA. New findings in the genetics of alcoholism. JAMA 1999; 281: 1875 - 6
6. Cloninger CL, Bohman M, Sivadsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross—fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 861 - 8
7. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ. A population—based twin study of alcoholism in women. JAMA 1992; 268: 1877 - 82
8. Heath AC, Bucholz KK, madden PA, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. Psychol Med 1997; 27: 1381 - 96
9. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. Sex differences in the source of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population—based sample of U.S. twins. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 1136 - 44
10. Heath AC. Genetic influences on alcoholism risk: a review of adoption and twin studies. Alcohol Health Res World 1995; 19: 166 - 71
11. Enoch MA, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. Curr Psychiatry Rep 2001; 3: 144 - 51
12. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Begleiter H, et al. Genome—wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. Am J Med Genet 1998; 81: 207 - 15
13. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Goldman D. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosome 4 and 11 from an autosome—wide scan in an American Indian population. Am Med Genet 1998; 81: 216 - 21
14. Neumark YD, Friedlander Y, Thomasson HR, TK L. Association of the ADH2 \* 2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study. J Stud Alcohol 1998; 59: 133 - 9
15. Li TK. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. J Stud Alcohol 2000; 61: 5 - 12
16. Tanaka F, Shiratori Y, Yukosuka O, Imazeki F, Tsukada Y, Owato M. Polymorphism of alcohol—metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21: 596 - 601
17. Higuchi S, Matsushita T, Muramatsu T, Murayama M, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 493 - 7
18. Wilson TL, Ehlers CL. Genetic influences affecting alcohol use among Asians. Alcohol Health Res World 1995; 19: 184 - 89
19. Paterson AD, Sunohara GA, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene: novelty or nonsense? Neuropsychopharmacology 1999; 21: 3 - 16
20. Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, RM S. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. Health Psychol 2002; 21: 139 - 46
21. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Goldman D, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5—HT1B receptor gene in 2 populations. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 989 - 94
22. Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, Hen R, Wenger CD, Schafer GL, et al. Elevated alcohol consumption in null mice lacking 5—HT1B serotonin receptors. Nat Genet 1996; 14: 98 - 101
23. Kim SG, Moon ES. Genetic and neurobiological etiologies of alcohol dependence. J Korean Neuropsychiatric Assoc 2004;

- 43: 626 - 32
24. Town T, Abdullah L, Crawford F, Shchinka J, Ordorica PI, Mullan M, et al. Association of a functional mu—opioid receptor allele(+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 1999; 88: 458 - 61
25. Bergen AW, Kokoszka J, Perterson R, Long JC, Virkkun M, Goldman D, et al. Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 490 - 4
26. Iwata N, Crowley DS, Radel M, Roy—Byrne PP, Goldman D. Relationship between GABAA alpha 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1447 - 9
27. Loh FW, Ball D. Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int* 2000; 37: 413 - 23
28. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47: 419 - 27
29. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002; 22: 3332 - 7
30. Bowirrat A, Oscar—Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 132: 29 - 37
31. Goldstein DB. Pharmacological aspects of physical dependence on ethanol. *Life sci* 1976; 18: 553 - 61
32. Nutt D. Alcohol and the brain: pharmacological insights for psychiatrists. *Br J psychiatry* 1999; 175: 114 - 9



## Peer Reviewer Commentary

### 김 성 곤 (부산의대 정신과)

술의 역사가 오래된 만큼 알코올과 알코올 중독에 관하여 많은 연구가 진행되어 왔다. 하지만 실제로 이들에 대하여 우리가 알고 있는 사실은 그렇게 많지 않은 것 같다. 그 중에도 특히 알코올 중독의 원인은 더욱 그러하다. 최근에는 연구 방법과 연구 기술의 발달로 생물학적 영역에 대하여 조금씩 밝혀지고 있는 것으로 생각된다.

본 논문은 최근에 우리 사회에서 더욱 문제가 되고 있는 알코올 중독의 생물학적 이해를 돕고자 이에 관한 많은 연구 결과들을 집약적으로 기술하고 있다. 이 중에서도 특히 관심을 가지고 연구가 활발히 진행되고 있는 유전적 및 신경생물학적 분야를 이해하기 쉽도록 잘 설명하고 있다.

하지만 필자가 서론에서도 언급하고 있듯이 알코올 중독은 단순히 몇 가지의 원인에 의하여 발병되는 것이 아니고 여러가지 복잡한 원인들이 서로 작용하여 발병되는 것이다. 이를 고려하여 본 논문을 이해하여야 할 것으로 생각된다.