

# 내과적 합병증 및 치료

## Alcohol Abuse Related Medical Complications and Treatment

백 용 한

연세의대 영동세브란스병원 내과

서울 강남구 도곡동 146-92

**Yong-Han Paik, M.D.**

Department of Internal Medicine

Yonsei University College of Medicine

Yongdong Severance Hospital

E-mail : yhpai@yumc.yonsei.ac.kr

### 서 론

알코올은 전 세계적으로 가장 많이 남용되는 약물이 다. 알코올의 남용은 매우 다양한 내과적 합병증을 야기할 수 있다(1). 우리나라 20세 이상 성인의 음주율은 69.8%(남자 82.7%, 여자 59.5%)로 높으며 특히 고위험 음주자(1회 음주량이 남자 소주 1병 이상, 여자 소주 5잔 이상)가 전체 음주자의 40.5%를 차지하며 남자 음주자의 약 절반(48.9%)이 고위험 음주자에 해당된다. 또한 전체 음주자의 20.9%(남자 음주자의 26.1%, 여자 음주자 중 10.5%)가 알코올 의존에 해당된다고 조사되었다(2).

알코올은 물과 지질에 모두 용해성이 있기 때문에 인체의 모든 조직에 흡수되어 영향을 끼친다(3). 섭취된 알코올은 소화기관에서 흡수되므로 알코올과 직접 접촉되는 구강, 식도, 위, 장에 질환을 유발할 수 있으며 간은 알코올 중독에 의해 가장 심하게 영향을 받을 수 있는 장기이다. 알코올 남용은 급·만성 췌장염을 일으킬 수 있으며, 면역체계를 약화시키고 조혈기능을 억제함으로써 감염의 위험이 증가하고 빈혈 및 출혈경향 증가 등이 나타날 수 있다. 또한 알코올은 호르몬의 불균형을 초래하여 골격 질환 및 생식장해를 유발하기도 한다. 알코올은 신장 기

### Abstract

Alcohol abuse is related to a wide variety of medical complications including liver diseases, pancreatitis, cardiovascular diseases, immunological abnormalities, malignant neoplasms, endocrine disturbances, and kidney problems. The liver is the organ most severely affected by alcoholism. Alcoholic liver disease (ALD) remains a major cause of morbidity and mortality in Korea. The mainstay of therapy for alcohol-related medical problems is cessation of drinking. This article summarizes alcohol-related medical complications and treatment with focus on alcoholic liver injury.

**Keywords : Alcohol Abuse; Medical Complication; Alcoholic Liver Disease; Treatment**

**핵심용어 : 알코올 남용; 내과적 합병증; 알코올성 간질환; 치료**

표 1. Relative risk for major chronic disease by gender and average drinking category

Diseases	Female				Male	
	Drinking category					
	<20g/d	20~40g/d	>40g/d	40g/d	40~60g/d	>60g/d
Malignant neoplasms						
Mouth, oropharynx cancer	1.45	1.85	5.39	1.45	1.85	5.39
Esophageal cancer	1.80	2.38	4.36	1.80	2.38	4.36
Liver cancer	1.45	3.03	3.60	1.45	3.03	3.60
Other neoplasms	1.10	1.30	1.70	1.10	1.30	1.70
Cardiovascular diseases						
Hypertensive disease	1.40	2.00	2.00	1.40	2.00	4.10
Coronary heart disease	0.82	0.83	1.12	0.82	0.83	1.0
Cerebrovascular disease						
Ischemic stroke	0.52	0.64	1.06	0.94	1.33	1.65
Hemorrhagic stroke	0.59	0.65	7.98	1.27	2.19	2.38
Digestive diseases						
Liver cirrhosis	1.26	9.54 <sup>†</sup>	9.54 <sup>†</sup>	1.26	9.54 <sup>†</sup>	9.54 <sup>†</sup>

Source; Rehm J, et al. Alcohol Res Health 2003

† : For liver cirrhosis, a combined estimate was derived for drinking categories 20~40g/d and >40g/d

능에도 영향을 주어 특히 간기능이 악화된 경우에는 신장에서 수분의 배설 기능이 약화된다. 심장혈관계에 대해서는 알코올의 부정적 효과 뿐 아니라 일부 긍정적 효과도 보고되어 있는데, 소량의 규칙적인 알코올 섭취는 관상동맥질환과 뇌경색의 위험성을 줄여준다고 알려져 있다(4). 그러나 과도한 음주는 고혈압과 뇌출혈의 위험을 현저히 증가시키는 것으로 알려져 있다. 표 1에서는 알코올의 섭취량에 따른 주요 내과적 합병증의 위험도 변화를 보여준다. 과도한 음주는 구강암, 식도암, 간암 등 악성종양 발생위험을 증가시키며 고혈압, 뇌출혈을 증가시키고 간경변증의 위험도를 현저히 증가시키는 것으로 나타나고 있다(그림 1). 본 특집에서는 알코올 중독이 일으킬 수 있는 여러가지 내과적 합병증들을 알아보고 가장 대표적인 합병증인 알코올성 간손상의 치료에 대하여 기술하고자 한다.

## 알코올 및 대사산물의 전신적인 작용

### 1. 영양결핍

알코올은 다른 약물과는 달리 그램당 7.1kcal의 열량을 내며 알코올 중독자는 상당부분의 열량을 알코올로부터 얻는다. 따라서 알코올 중독자는 엽산, 티아민, 기타 비타민 등 정상적인 영양소가 결핍되기 쉽다. 체장 기능 저하 또는 간내 영양소 대사장애로 이차적인 영양결핍이 발생할 수도 있다. 또한 알코올은 비타민 A 등의 영양소 파괴를 촉진시키기도 한다(3).

### 2. 알코올 대사산물의 독성작용

에탄올은 섭취 후 위장관에서 빠르게 흡수되어 대부분 간에서 대사된다. 아세트알데히드는 알코올 대사 산물 중 가장 대표적인 간독성 물질이다(5). 에탄올은 간내에서

크게 두가지 경로에 의해 아세트알데히드로 대사되는데, 첫째는 간세포의 세포질에 있는 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)에 의한 대사이며, 둘째는 세포질세망(endoplasmic reticulum)에 위치하여 에탄올에 의해 유도되는 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)에 의한 대사로서 cytochrome P450 2E1(CYP2E1)이 중추적인 역할을 담당한다. 아세트알데히드는 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH), 특히 미토콘드리아에 존재하는 ALDH2에 의하여 아세테이트(acetate)로 전환되며 아세테이트는 말초 조직에서 물과 이산화탄소로 분해된다(5).

에탄올이 아세트알데히드로 전환되는 과정과 아세트알데히드가 아세테이트로 전환되는 과정 모두 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD)에서 NADH로의 환원과정의 필요하며 증가된 NADH/NAD 비율은 락트산혈증(hyperlactacidemia)을 유발하며 결과적으로 산증(acidosis)과 고요산혈증(hyperuricemia)을 일으킨다. 또한 과도한 NADH는 탄수화물과 지방의 대사에 큰 영향을 끼쳐서 당신생(gluconeogenesis)을 감소시켜 공복시 저혈당을 유발하고 Krebs cycle과 지방산 산화를 억제하여 고지혈증과 간내 지방증을 유발한다(6).

아세트알데히드는 여러가지 독성작용을 나타내는데, 알킬화된 핵단백질의 복구를 억제하고(7) 여러가지 중요한 효소작용을 방해하며 미토콘드리아의 정상적인 대사 과정을 억제한다(8). 이 외에도 아세트알데히드는 세포내 글루타치온(glutathione: GSH)을 결핍시켜 세포사를 유발하며 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발한다. 또한 microtubule의 tubulin과 결합하여 단백질의 분비를 억제한 결과, 세포의 풍선화(ballooning)를 야기한다(9). 아세트알데히드는 단백질과 결합 부가물(adduct)을 형성하여 콜라겐의 합성을 유발하고 새로운 항

원(neoantigen)이 되어 면역반응을 일으키기도 한다(10). 아세트알데히드는 태반을 통과하여 태아 DNA의 메틸화(metylation)를 억제하여 기형을 유발하는 태아 알코올 증후군(fetal alcohol syndrome)을 발생시킬 수 있다(11).

### 3. 에탄올과 다른 약물들과의 상호작용

장기간의 음주는 microsomal ethanol-oxidizing system(MEOS)의 활성화를 유발하며 알코올 산화에 중심이 되는 효소인 cytochrome P450 2E1이 활성화된다(12, 13) 이 효소계의 활성화는 알코올 중독자로 하여금 알코올 남용에 대한 내성을 갖게 해주며 다른 약물들의 대사에도 영향을 주게 된다. Cytochrome P450 2E1의 가장 중요한 특징은 여러가지 외부 물질들을 독성이 매우 강한 물질로 전환시키는 작용이다. 이러한 외부 물질들에는 산업 용매(bromobenzene 등), 마취제(enflurane, methoxyflurane 등), 약제(isoniazide, phenylbutazone 등), 마약(cocaine), 진통제(acetaminophen) 등이 있다. Acetaminophen은 일상에서 흔히 복용하는 진통제로 알코올 중독자에게는 치료용량의 acetaminophen (2.5~4g/day)에 의해서도 심각한 간손상이 유발될 수 있기 때문에 임상적으로 중요하다. 만성적인 알코올 중독자에서 음주 후에 acetaminophen 복용은 cytochrome P4502E1(CYP2E1)은 매우 활성화되어 있는 반면 acetaminophen과 경쟁적으로 CYP2E1에 결합하는 혈중 알코올은 감소하여 결과적으로 acetaminophen의 대사물인 N-acetyl-p-benzoquinoneimine(NAPQI)가 많이 만들어져 간독성작용이 더욱 증가한다(14). 금식 상태에서는 NAPQI의 제거에 필요한 혈중 glutathione이 감소하므로 위에 언급한 독성작용이 최대가 된다(15).

#### 4. 성별, 나이, 유전적 요인과 알코올 독성의 관계

여자들은 남자에 비해 같은 양의 알코올을 섭취했을 때 혈중 알코올 농도가 더 높는데 그이유는 체격이 작고, 지방이 상대적으로 많아 알코올이 분포되는 수분함유 공간이 적기 때문이다. 또한 50세 미만의 연령에서 여자는 남자보다 위에서 알코올을 분해할 수 있는 gastric alcohol dehydrogenase가 적기 때문에 같은 양을 마셔도 더 많은 양의 알코올이 혈중 내로 유입되게 된다(16). Gastric alcohol dehydrogenase 활성은 알코올 남용 및 aspirin, H2 blocker 사용시 더욱 떨어지게 되어 혈중 알코올 농도를 높인다(17). 또한 여자는 간내 알코올 대사과정과 Kupffer 세포로부터 사이토카인 생성 등에서 남자와 차이를 보여 간손상이 더 잘 발생하는 것으로 생각되고 있다(18, 19). 간경변증의 발생이 의미있게 증가하기 위해서는 남자는 하루 40~60g 알코올 섭취가 지속적으로 필요한 반면 여자는 20g의 알코올 섭취가 필요한 것으로 보고되었다(20). 나이도 알코올 독성의 중요한 요소의 하나로써 대개 노령자는 젊은이에 비해 적은 알코올을 섭취하지만 체액량의 감소로 인해 같은 양을 섭취했을 때 혈중 알코올 농도가 높다. 또한 고령자에서의 알코올성 간경변 환자는 젊은이에 비해 사망률이 현저히 높다(21).

알코올대사에 관여하는 알코올 탈수소효소(ADH)와 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH)는 유전자 다형성(genetic polymorphism)이 있으며 알코올 대사과정에 영향을 끼쳐 알코올 중독의 위험도에 영향을 준다고 알려지고 있다(22). ADH2\*2 유전자는 활성도가 높은 ADH  $\beta$ 2 효소를 만들어 내어 독성물질인 아세트알데히드의 혈중 농도를 빨리 증가시키며(23, 24), ALDH2\*2 유전자는 활성도가 현저히 감소된 ALDH2를 만들게 되어 아세트알데히드의 분해가 지연된다(25). 결과적으로 이들 두가지 알코올 대사효소의 유전자형을

가진 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 음주 후 아세트알데히드 축적으로 인한 정맥확장, 안면홍조, 심계항진, 구역, 구토 등 괴로움으로 인해 알코올 중독에 빠질 위험성이 적어진다고 생각되고 있다(26). 인종에 따라서 이러한 ADH2 및 ALDH2 유전자 다형성의 빈도가 다르게 나타나는데, ADH2\*2 유전자는 동양인(70%)에서 서양인(4%)보다 높게 보고되며, ALDH2\*2 유전자도 동양인(23~36%)에서 비교적 흔하게 나타난다고 알려져 있다(27). 한국인을 대상으로 한 보고에 의하면 ALDH2\*2 대립유전자의 빈도가 비음주자에서 26%, 알코올 남용자에서 2%로 나타났으며, ADH2\*2 대립유전자는 각각 77%, 74%로 나타나 ALDH2 유전자 다형성이 한국인에서 알코올 의존성과 관련있다고 보고되었다(28).

### 알코올의 내과적 합병증

#### 1. 알코올성 간질환

알코올성 간질환은 임상 및 병리학적 소견에 따라서 알코올성 지방간, 알코올성 간염, 알코올성 간경변증으로 나눌 수 있다(29). 중요한 사실은 개인마다 알코올성 간손상에 대한 감수성이 다르며 알코올 남용자의 일부만이 간경변증과 같은 심한 간질환으로 진행된다는 점이다(30). 습관적인 음주자의 90~100%에서 알코올성 지방간이 발생하며 알코올성 간염은 10~35%에서, 알코올성 간경변증은 8~20%에서만 발생하는 것으로 보고되고 있다(31). 즉, 알코올에 의한 간손상의 위험은 개개인의 유전적 배경, 영양상태, 성별, C형 간염 등 동반 간질환 유무에 따라 달라지며 결과적으로 알코올성 간질환의 표현형은 이러한 개개인의 각기 다른 유전적 배경에 다양한 알코올 대사과정의 이상이 합쳐져서 나타나는 것으로 생각되고 있다(31~35). 알코올성 간질환의 진단에는 간질

환이 초래될 수 있는 충분한 음주량과 음주기간이 필수적이다. 그러나 아직까지 알코올성 간질환을 일으키는데 필요한 최소 음주량이나 음주기간에 대한 통일된 기준은 없는 실정이며 대개 하루 60~80g의 알코올을 수 년간 마실 때 발생된다고 알려지고 있다(36). 또한 앞서 언급한 대로 숙주요인과 환경적 요인에 따라 큰 차이를 보일 수 있다.

알코올성 간질환은 병리조직학적 관점에서 지방증(steatosis), 알코올성 간염(alcoholic hepatitis), 알코올성 간경변증(alcoholic cirrhosis)으로 구분된다. 알코올성 지방증은 간에서 알코올이 아세테이트로 대사되는 과정에서 발생하는 산화환원 상태의 불균형으로 인해 유발된다. 대부분의 알코올성 지방간 환자는 자각증상이 없으며 우연히 간기능 검사를 하거나 복부 초음파검사를 해서 지방간이 있음을 알게 되는 경우가 대부분이다. 혈액검사상 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT)의 정도 상승을 보이며 AST/ALT비가 2 이상인 것이 특징이다(37).  $\gamma$ -glutamyltransferase(GGT)의 상승은 AST 또는 ALT의 상승에 비해서 과도한 알코올 섭취의 지표로서 민감도는 높으나 특이도는 다소 떨어지는 것으로 알려져 있다. 알코올성 지방간은 수 주 이상 급증하는 경우 완전히 정상간으로 회복될 수 있다(38).

알코올성 간염은 간세포 손상과 함께 간내 염증반응이 발생한 상태로 조직학적으로 간세포 괴사(necrosis) 및 세포고사(apoptosis), 염증세포 침윤 등이 관찰된다. 알코올성 간염의 임상양상은 매우 다양하여 전혀 증상이 없는 경우에서부터 간부전(hepatic failure)으로 사망할 정도로 임상양상이 심한 경우도 있다. 경한 경우에는 증상이 전혀 없으며 간기능 검사에만 이상 소견을 보이거나 심한 경우에는 피로, 식욕부진, 구토, 복부 불쾌감과 황달이 동반된다. 고열이 생기기도 하며 매우 심한 경우에는 부종과 복수가 동반되고 출혈이 있거나 정신상태에 이상이

올 수 있다. 검사소견상 백혈구증다증과 혈소판감소증을 보이는 경우가 많다. 빌리루빈의 상승, 프로트롬빈 시간의 지연, 저알부민혈증은 심한 알코올성 간염 또는 간경변증을 시사한다. 알코올성 간염이 경한 경우에는 알코올 섭취를 중단하게 되면 대부분 회복되지만 매우 심한 상태로 발병한 알코올성 간염은 예후가 좋지 않아 사망률이 35~46%로 보고되고 있다(39, 40).

알코올성 간경변증은 반복적인 간내 염증반응으로 인해 간섬유화가 진행되어 비가역적 상태가 된 것을 말하며 특징적으로 콜라겐 등 세포외기질이 중심정맥 주위로 축적되어 섬유성 격벽으로 둘러싸인 간재생결절이 관찰된다. 알코올성 간경변증의 임상양상은 거미모양의 혈관종, 여성형 유방, 황달 등의 증상과 문맥압 항진으로 발생하는 복수 및 복막염, 식도정맥류 출혈, 간성혼수 등의 증상을 보일 수 있다. 알코올성 간경변 환자의 예후 결정에 급증은 무엇보다 중요하다. 알코올성 간경변증 환자가 더 이상의 음주를 하지 않을 경우 5년 생존율은 90%에 달하지만 음주를 계속할 경우 70% 정도로 감소하며 합병증이 동반된 비대상성 간경변증(decompensated cirrhosis) 환자의 5년 생존율은 30% 미만으로 알려지고 있다(41, 42).

## 2. 췌장 질환

과도한 알코올 섭취는 췌장 손상을 유발할 수 있다. 그러나 알코올 남용자의 일부(약 5%)에서만 급성 췌장염이 발생한다고 알려져 있어 개개인의 감수성의 차이가 있는 것으로 생각되고 있다(43). 이러한 감수성과 관련된 인자로는 식이, 알코올 종류, 흡연, 유전적 요인 등 여러가지가 제시되고 있지만 일관되게 밝혀진 것은 없다. 알코올에 의한 급성 췌장염은 급성 복통과 췌장 효소의 증가 및 영상학적 소견상 췌장 손상으로 나타나며 중증(25%)의 급성 췌장염의 경우에는 가성낭종(pseudocyst), 췌장괴

사 및 감염, 패혈증 및 다기관부전 등 심각한 합병증으로 사망에까지 이를 수 있다. 급성 췌장염에서 회복되었다 하더라도 계속 술을 마시게 되면 지속적인 복통, 소화불량 및 영양 결핍, 인슐린 분비 감소에 의한 당뇨, 췌장 석회화 등이 나타나는 만성 췌장염이 발생할 수 있다. 알코올에 의한 췌장염의 자연경과는 반복적인 급성 췌장염에 의해 췌장 실질의 위축 및 섬유화가 진행되어 만성적이며 회복이 불가능한 췌장 손상이 발생하는 것으로 생각되고 있다(44). 급성 췌장염을 일으키는 데 필요한 알코올의 양은 정확히 알려져 있지 않으나 대부분 만성적인 음주력이 있는 사람이 폭음을 하였을 때 발생하며 음주의 양과 기간에 비례하여 증가한다(45). 알코올 남용은 췌장암을 증가시킨다는 보고들이 있는데, 흡연을 같이 하는 경우가 많기 때문에 알코올이 진짜 위험요인인지는 논란이 있다(46, 47). 알코올성 급성 췌장염 치료의 근간은 휴식, 통증 조절, 금식, 비위관을 통한 흡입, 정맥주사 등이다(48). 심한 췌장염의 경우 대부분 정맥주사를 통한 영양 공급이 필요하며 음식물이 염증이 있는 췌장을 자극하지 않기 위하여 금식이 권장되어 왔다. 그러나 최근에는 심한 급성 췌장염에서도 경구 영양 섭취가 저렴하고 비교적 안전하며 위장관의 점막 통합성을 유지시켜 패혈증의 위험을 감소시킨다는 보고들이 많이 나오고 있다(49~51). 만성 췌장염의 치료는 통증조절, 소화기능 장애, 당뇨에 대한 것이 주가 된다.

### 3. 심장혈관계 질환

알코올은 심혈관계에서는 음주의 정도에 따라서 그 영향이 다르게 나타난다. 약간의 음주는 심혈관계 질환의 발생을 감소시키는 것으로 나타났으며(표 1) 이러한 효과는 혈전의 형성 감소와 혈전용해 촉진작용 때문으로 생각되고 있다(52). 그러나 가끔씩이라도 폭음을 하는 사람은 평소 소량 음주자라 하더라도 심혈관질환 발생 가능성

이 크며(53) 하루 70g 이상의 알코올 섭취는 심장근육 손상(심근병증), 부정맥, 고혈압, 출혈성 뇌경색 등 심혈관계 질환을 현저히 증가시킨다(4).

### 4. 기타 합병증

알코올 중독자는 면역력이 감소되어 여러가지 감염성 질환과 암에 걸리기 쉽다. 알코올은 외부 유래 미생물의 포식과 파괴를 담당하는 면역세포들(중성구, 단핵구, 대식세포, B 세포, T 세포)의 기능을 억제하며 사이토카인 등 합성을 방해한다. 결과적으로 알코올 중독자는 결핵, 폐렴 등 세균감염에 잘 걸리며 HIV 등 바이러스 감염에도 취약한 것으로 알려지고 있다(54). 하루 25g 이상의 알코올을 섭취는 암 발생과 관련이 있어 구강, 인두, 식도, 위, 대장, 직장, 간, 후두 및 여성 유방의 암 발생을 증가시키는 것으로 보고되었다(55). 알코올은 우리 몸의 여러 내분비계에 나쁜 영향을 끼쳐 cortisol, testosterone, growth hormone, prolactin, reproductive hormones, calcium 등의 균형을 파괴한다(56). 과도한 음주는 신장에도 좋지 않은 영향을 주어 체액의 양 조절, 전해질 균형, 산-염기 균형 등에 문제가 생길 수 있다(57).

## 알코올성 간질환의 치료

알코올성 간질환은 우리나라에서 주요한 사망원인으로 남아있으며 알코올성 간염과 간경변증이 합병된 환자들은 4년 이내에 약 60%가 사망함으로써 악성 종양보다도 더 나쁜 예후를 보인다고 알려져 있다. 아직까지 알코올성 간질환의 치료제로 확립되어 있는 것은 없으나 알코올성 간질환의 발생기전에 대한 이해증진과 더불어 치료제의 개발 가능성도 높아지고 있다. 본 특집에서는 알코올성 간질환의 전통적인 치료법에서부터 가장 최근에 시도



되고 있는 치료방법들을 소개하고자 한다.

## 1. 금 주

알코올성 간질환 환자에서 금주는 간손상이 더 이상 진행되는 것을 방지하고 간경변증과 간세포암의 발생을 막기 위해 꼭 필요하다. 금주는 알코올성 지방간을 완전히 회복시킬 수 있다. 금주가 알코올성 간질환이 더 이상 진행되는 것을 막을 수 있는지에 대한 연구들은 후향적 연구라는 한계가 있으나 거의 모든 연구에서 효과가 있다고 보고하고 있다(58). Klatzkin 등은 특히 황달 또는 복수가 있는 환자에서 금주의 효과가 크다고 보고하였고(58) Merkel 등이 알코올성 간경변 환자들을 4년간 추적관찰한 결과, 계속 음주군에서는 55%의 생존율을 보인 반면, 금주군에서는 87%의 생존율을 보고한 바 있다(59). 따라서 금주 또는 절주는 모든 알코올성 간질환 환자에게 추천되며 Naltrexone 또는 Acamprosate와 같은 금주를 도와주는 약들이 만성 알코올 중독자에게 효과가 있다는 보고들도 있지만 아직 대규모 임상연구가 부족한 실정이다.

## 2. 영양요법

영양결핍은 간질환 환자에서 흔하며 특히 심각한 만성 간질환 환자에서 더욱 심하다. 간질환 환자의 영양상태에 대한 가장 대규모 연구는 미국 Veterans Health Administration Cooperative Study로서 거의 모든 알코올성 간염 환자들은 어느 정도의 영양결핍을 갖고 있으며 간질환의 정도가 심할수록 영양결핍의 정도도 심하다고 보고되었다. 또한 영양결핍의 정도와 복수, 간성혼수, 간신증후군과 같은 합병증의 발생은 비례하는 것으로 나타났다으며 자발적인 경구 칼로리 섭취량과 반비례하여 6개월 사망률이 감소하는 것으로 나타났다(60). 알코올성 간염 환자에서 경구 영양보충군과 스테로이드 치료군의 성

적을 비교한 무작위대조연구에 의하면 초기 결과는 양군이 비슷했지만 영양보충군에서 장기적인 감염의 합병증이 적게 관찰됨을 보고한 바 있다(61). 따라서 알코올성 간염/간경변증 환자에서 전통적인 영양보충치료는 영양상태를 호전시키고 경우에 따라서 간기능과 예후를 호전시키는 작용이 있다고 볼 수 있다.

## 3. 약물요법

비록 알코올성 간질환이 미국에서 주요한 사망원인의 하나이지만 아직까지 알코올성 간염 또는 간경변증에서 FDA의 승인을 받은 약물은 없는 상태이다. 그러나 몇몇 약물은 알코올성 간질환에서 이미 널리 쓰여왔으며 새로운 계열의 약물치료들도 시도되고 있다.

### 1) Corticosteroids

Corticosteroid는 알코올성 간염에서 가장 많이 연구된 약물이지만 그 효과에 대한 논란은 아직도 남아있다. 스테로이드 사용의 이론적 근거는 면역억제효과로 염증성 사이토카인을 감소시키는 것이다. 지금까지 시행된 무작위 연구들은 연구자에 따라서 효과적이라는 주장(39)과 효과가 없다는 주장으로 나뉜다(62). 중재 분석(meta-analysis) 결과들도 일률적이지 않다. 하지만 심각한 알코올성 간염에서는 대부분의 연구들이 스테로이드 사용이 효과적이라고 보고하고 있다. 'Maddrey's Discriminant Function (DF)'은  $4.6 \times [\text{prothrombin time} - \text{control}(\text{seconds})] + \text{serum bilirubin}(\text{mg/dL})$ 로 계산되며 알코올성 간질환의 심한 정도의 판단에 이용되는 분별함수로서 이 수치가 32 이상인 환자는 입원사망률이 50% 이상이라고 보고되어 있다(39, 63). 가장 최근에 시행된 Maturin 등의 연구에 의하면 discriminant function(DF)이 32 이상인 심한 알코올성 간염 환자

서 스테로이드의 투여는 28일째에 현저한 사망률의 감소를 보고하였으며(85% vs. 65%) 이러한 생존율 향상효과는 1년 후까지 관찰되었다고 하였다(64). 현재 알코올성 간염 환자에서 스테로이드의 사용은 매우 심한 간질환을 보이는 환자(DF>32)와 간성혼수를 보이는 환자에서 prednisone 40mg 또는 prednisolone 32mg을 4주간 사용한 후 단계적으로 감량하는 요법이 일반적으로 적용되고 있다. 다만 스테로이드 요법은 여러가지 부작용이 있으며 특히 알코올성 간염 환자에서 이미 증가되어 있는 감염의 위험도를 더욱 증가시킬 수 있으므로 이러한 점들을 고려하여 시행되어야 한다.

## 2) Pentoxifylline

Pentoxifylline은 비선택적인 phosphodiesterase 억제제로서 세포 내 cAMP, cGMP 농도를 증가시키고 Tumor necrosis factor(TNF)를 포함한 염증성 사이토카인의 생성을 감소시킨다(65). Akriviadis 등은 DF 32 이상의 심한 알코올성 간염 환자에서 전향적, 무작위, 이중맹검연구를 시행하였는데, 치료군에서는 400mg의 pentoxifylline을 투여받았으며 Pentoxifylline 투여군은 생존율의 향상(76.5% vs. 54%)과 간신 증후군의 감소를 보였다(40). 따라서 Pentoxifylline은 알코올성 간염에서의 효과적인 항염증작용이 입증되어 사용하는데 비교적 안전한 약물로 생각된다.

## 3) Silymarin

Silymarin은 간질환의 치료 보조제로서 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 약물이다. silymarin은 항산화작용이 있어 지질과산화물을 억제하고 항염증작용과 항섬유화작용도 갖고 있으며 매우 안전하다는 특징을 갖고 있다. 대규모 연구들이 보고되었지만 결과는 다양하다. Ferenci 등

이 170명의 간경변 환자를 대상으로 140mg을 하루 세 번 평균 41개월 투여한 결과, 알코올성 간경변 환자들과 특히 간기능이 양호한(Child A) 환자들에서 효과를 보았다고 보고하였다(66). 그러나 Pares 등이 시행한 연구에 의하면 200명의 알코올성 간경변 환자에서 150mg의 silymarin을 하루 세 번 투여한 결과 의미있는 호전을 관찰하지 못했다(67). 하지만 두 연구 모두 높은 중간 탈락률 등 문제점들이 있어 실리마린의 효과는 아직 결론적이지는 못하다.

## 4) S-Adenosylmethionine(SAMe)

S-adenosylmethionine(SAMe)는 methionine의 활성화된 형태로서 간내 대사과정에서 methionine이 cysteine으로 대사되는 과정에서 꼭 필요한 물질이다. SAMe는 polyamines, choline, GSH 등 합성의 전구물질이며 메틸화 과정의 중요한 물질로 작용한다(68). 알코올성 간질환 환자들은 혈중 methionine 농도가 증가되어 있고 경구 methionine 투여시 간내 제거가 현저히 감소되어 있으며 methionine을 SAMe로 전환시키는 methionine adenosyltransferase(MAT) 활성도가 현저히 감소되어 있다(69). 간 특이적인 MAT는 산화스트레스에 매우 취약하여 알코올성 간질환 환자에서 감소된 MAT는 간에서 증가된 산화스트레스가 원인으로 생각되고 있다. SAMe는 세포독성을 띄는 염증성 사이토카인인 TNF의 생성을 억제하는 것으로 보고된다(70). Mato 등은 최근에 무작위 대조연구에서 SAMe 1,200mg을 2년간 투여한 결과 사망 또는 간이식에 이르는 경우가 감소하였다(16% vs. 30%)고 보고하였다(71).

## 5) 항산화제

알코올성 간질환 환자에서 비타민 E의 결핍이 증명되어 있으며 비타민 E는 여러가지 실험적 간손상 실험에서 간



보호작용이 있음이 보고되었다. 비타민 E의 이러한 간보호 작용은 세포막 안정화 작용과 NF- $\kappa$ B 억제와 TNF 생성 감소 효과, 간성상세포 활성화 및 콜라겐 합성 억제효과에 기인한 것으로 생각된다(72). 그러나 알코올성 간질환에서의 무작위 연구결과에 의하면 비타민 E의 효과가 없는 것으로 보고되었으며(73) 이는 아마도 사용된 농도가 낮음(500mg)에 기인할 가능성도 있으며 향후 연구 결과가 기대된다.

#### 6) Anti-TNF $\alpha$ antibody

알코올에 의해 유발된 산화스트레스와 증가된 내독소(endotoxin)는 간내 Kupffer 세포와 염증 세포들에서 간손상의 중요한 매개인자인 TNF- $\alpha$ 를 생성시킨다. 이와 같이 알코올성 간손상에서 TNF- $\alpha$ 의 중요한 역할이 밝혀짐에 따라 TNF- $\alpha$ 를 억제하는 치료가 알코올성 간질환에 시도되었다. 두 명의 서로 다른 연구자에 의해 각각 적은 수의 환자들을 대상으로, 중증 알코올성 간염 환자에서 infliximab(IgG monoclonal antibody to TNF- $\alpha$ ) (5mg/kg)을 투여하여 효과가 있었다는 보고가 있었다. 그러나 infliximab(10mg/kg)와 prednisolone(40mg/d)의 병합치료와 prednisolone(40mg/d) 단독치료를 비교한 무작위 대조연구에서는 총 36명이 등록된 시점에서 2개월째의 생존율이 infliximab군이 61%로 위약군의 82%보다도 낮아 연구는 중단되었다(74). Infliximab군의 사망원인은 대부분 감염이었다. 그러나 위의 연구에서 과도한 TNF- $\alpha$  억제는 간재생을 오히려 방해할 수도 있기 때문에 알코올성 간염 치료에서 Anti-TNF- $\alpha$  antibody의 역할은 아직 명확하지 않으며 좀 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

#### 4. 체외 간 보조장치

체외 간 보조장치는 간기능 부전이 있을 때 체외 장치

를 이용하여 간이 재생되어 간기능이 회복될 수 있는 시간을 벌어주는 목적으로 개발되었다. MARS(molecular adsorbent recirculating system)은 환자의 혈액을 알부민이 포함된 투석막과 투석액을 이용하여 환자의 혈액에서 50kDa 이하 크기의 독성물질을 제거할 수 있도록 고안된 장치이다. 아직 많은 환자를 대상으로 한 것은 아니지만 간신 증후군(hepatorenal syndrome)을 보이는 매우 심한 알코올성 간염 환자에서 MARS를 이용하여 간기능을 회복시켰다는 보고가 있어 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구 결과가 기다려진다(75).

#### 5. 간이식

대부분의 이식기관에서는 알코올 간질환 환자의 경우 이식 전 6개월간의 금주기간을 요구하고 있으며 스테로이드에 반응을 보이지 않고, MELD(model for end stage liver disease) score  $\geq 15$ 인 중증 알코올성 간부전 환자의 경우에는 간이식이 고려될 수도 있다.

### 결론

알코올의 남용은 위장관, 간, 췌장, 심장혈관계, 면역계, 내분비계, 신장 등에 다양한 내과적 합병증을 유발할 수 있으며 특히 심각한 간손상을 일으킬 수 있다. 여러 신체 장기에서 알코올성 합병증이 일어나는 발병기전의 이해 증진과 더불어 예방 및 치료법의 개선 내지 더욱 효과적인 치료제의 개발도 기대되고 있다. 그러나 모든 알코올성 질환에서 가장 중요한 치료의 근간은 금주이며 따라서 알코올 합병증이 일회성 치료에 끝나지 말고 알코올 중독자가 효과적으로 금주를 달성할 수 있도록 사회적 관심과 도움이 필요하며 우리 사회의 음주에 대한 지나치게 관용적인 문화도 개선되어야 한다고 생각한다. ㉠

## 참 고 문 헌

1. Rehm J, Gmel G, Semplos CT, Trevisan M. Alcohol—related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 39 - 51
2. Korean health and welfare ministration. 2001 health and nutrition survey. 2002: 81 - 5
3. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333: 1058 - 65
4. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta—analysis. *Addiction* 2000; 95: 1505 - 23
5. Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 136 - 53
6. Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7: 408 - 13
7. Espina N, Lima V, Lieber CS, Garro AJ. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6—methyl-guanine transferase. *Carcinogenesis* 1988; 9: 761 - 6
8. Lieber CS, Baraona E, Hernandez—Munoz R, Kubota S, Sato N, Inatomi N, et al. Impaired oxygen utilization. A new mechanism for the hepatotoxicity of ethanol in sub—human primates. *J Clin Invest* 1989; 83: 1682 - 90
9. Wondergem R, Davis J. Ethanol increases hepatocyte water volume. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1230 - 6
10. Hoerner M, Behrens UJ, Wörner T, Lieber CS. Humoral immune response to acetaldehyde adducts in alcoholic patients. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1986; 54: 3 - 12
11. Garro AJ, McBeth DL, Lima V, Lieber CS. Ethanol consumption inhibits fetal DNA methylation in mice: implications for the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 395 - 8
12. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol—oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J Biol Chem* 1970; 245: 2505 - 12
13. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, Rosman AS, Lieber CS. The intralobular distribution of ethanol—inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989; 10: 437 - 46
14. Sato C, Matsuda Y, Lieber CS. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80: 140 - 8
15. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272: 1845 - 50
16. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first—pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95 - 9
17. Palmer RH, Frank WO, Nambi P, Wetherington JD, Fox MJ. Effects of various concomitant medications on gastric alcohol dehydrogenase and the first—pass metabolism of ethanol. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1749 - 55
18. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Ramchandani VA, et al. Sex difference in alcohol—related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 40S - 5S
19. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Lieber CS, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 502 - 7
20. Parrish KM, Dufour MC, Stinson FS, Harford TC. Average daily alcohol consumption during adult life among decedents with and without cirrhosis: the 1986 National Mortality Followback Survey. *J Stud Alcohol* 1993; 54: 450 - 6
21. Potter JF, James OF. Clinical features and prognosis of alco-

- holic liver disease in respect of advancing age. *Gerontology* 1987; 33: 380 - 7
22. Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1995; 13: 151 - 72
23. Ehrig T, Bosron WF, Li TK. Alcohol and aldehyde dehydrogenase. *Alcohol Alcohol* 1990; 25: 105 - 16
24. Yin SJ, Liao CS, Chen CM, Fan FT, Lee SC. Genetic polymorphism and activities of human lung alcohol and aldehyde dehydrogenases: implications for ethanol metabolism and cytotoxicity. *Biochem Genet* 1992; 30: 203 - 15
25. Harada S, Misawa S, Agarwal DP, Goedde HW. Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 8 - 15
26. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol—related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 49 - 63
27. Shen YC, Fan JH, Edenberg HJ, Li TK, Cui YH, Xia GY, et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1272 - 7
28. Lee HC, Lee HS, Jung SH, Yi SY, Jung HK, Kim CY, et al. Association between polymorphisms of ethanol—metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 745 - 50
29. Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 707 - 14
30. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346 : 987 - 90
31. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch—Johnsen K, Jensen G, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025 - 9
32. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 53 - 7
33. Bosron WF, Ehrig T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 126 - 35
34. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 143 - 6
35. Pares A, Barrera JM, Caballeria J, Ercilla G, Bruguera M, Rodes J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990; 12: 1295 - 9
36. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1112 - 7
37. Skude G, Wadstein J. Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* 1977; 201: 53 - 8
38. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 221 - 32
39. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Maddrey WC, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685 - 90
40. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short—term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double—blind, placebo—controlled trial.

- Gastroenterology 2000; 119: 1637 - 48
41. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long—term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971; 56: 515 - 25
42. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology* 1972; 63: 1026 - 35
43. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198 - 210
44. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 552 - 6
45. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 1978; 18: 337 - 50
46. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 241 - 50
47. Velema JP, Walker AM, Gold EB. Alcohol and pancreatic cancer. Insufficient epidemiologic evidence for a causal relationship. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 28 - 41
48. Haber PS, Pirola RC, Wilson JS. Clinical update: management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 189 - 97
49. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665 - 9
50. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Reynolds JV, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431 - 5
51. Olah A, Pardavi G, Belagyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002; 18: 259 - 62
52. Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system: molecular mechanisms for beneficial and harmful action. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 21 - 9
53. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Barnes GE, et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U—shaped function? *Am J Epidemiol* 2002; 155: 242 - 8
54. Szabo G. Alcohol's contribution to compromised immunity. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 30 - 41
55. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta—analysis. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 263 - 70
56. Emanuele N, Emanuele MA. The endocrine system: alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 53 - 64
57. Epstein M. Alcohol's impact on kidney function. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 84 - 92
58. Powell WJ, Jr., Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968; 44: 406 - 20
59. Merkel C, Marchesini G, Fabbri A, Bianco S, Bianchi G, Gatta A, et al. The course of galactose elimination capacity in pa-

- tients with alcoholic cirrhosis: possible use as a surrogate marker for death. *Hepatology* 1996; 24: 820 - 3
60. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a re-examination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 635 - 41
61. Cabre E, Rodriguez—Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, JL Siqm—L, Gassull MA, et al. Short— and long—term outcome of severe alcohol—induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36 - 42
62. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia—Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Zetterman R, et al. Short—term and long—term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464 - 70
63. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193 - 9
64. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond MJ, Maddrey WC, Poynard T, et al. Corticosteroids improve short—term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480 - 7
65. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP, 3rd, Kunkel SL, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor—alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 1230 - 6
66. Ferenci P, Dragosics B, Ditttrich H, Frank H, Benda L, Schneider B, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105 - 13
67. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Rodes J, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double—blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615 - 21
68. Mato JM, Alvarez L, Ortiz P, Pajares MA. S—adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 265 - 80
69. Arteel G, Marsano L, Mendez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 625 - 47
70. McClain CJ, Hill DB, Song Z, Chawla R, Watson WH, Barve S, et al. S—Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 185 - 92
71. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Rodes J, et al. S—adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo—controlled, double—blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1081 - 9
72. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c—myb expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 2461 - 8
73. de la Maza MP, Petermann M, Bunout D, Hirsch S. Effects of long—term vitamin E supplementation in alcoholic cirrhotics. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 192 - 6

74. Naveau S, Chollet—Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piau MA, et al. A double—blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1488 - 90
75. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 24 - 31



### Peer Reviewer Commentary

#### 배 시 현 (가톨릭의대 내과)

본 특집은 알코올 중독으로 인한 전신작용 및 합병증에 대해서 자세히 기술하고 있다. 또한 치료에 대해서는 현재까지 알코올성 급성 간부전의 치료제로 스테로이드, pentoxifylline 및 항산화제에 대한 연구 결과를 잘 정리해주고 있다. 그 외에도 최근 새롭게 시도되는 치료법인 간손상 매개물질(TNF $\alpha$ )에 대한 항체 치료, 체외 투석장비를 이용한 독성물질 제거 및 간이식에 대해서도 언급되어 있다. 이들의 방법은 아직은 임상적 효과를 증명하지 않았지만, 향후 더 많은 임상시험을 거쳐 효능이 입증되어야 할 것이다.