

음주와 뇌 건강: 기전과 개입

민 정 아 · 김 대 진* · 이 창 옥 | 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신과

Alcohol and brain health: from mechanisms to interventions

Jung-Ah Min, MD · Dai-Jin Kim, MD* · Chang-Uk Lee, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

* Corresponding author: Dai-Jin Kim, E-mail: kdj922@chol.com

Received October 13, 2010 Accepted November 1, 2010

Abstract

Alcohol-related problems are prevalent and lead to substantial economic, physical, and psychological burden. Among the various effects of alcohol, the effect on the brain is a matter of importance. The brain controls drinking behaviors and may be damaged earlier than other organs by alcohol. Moreover, alcohol-related brain pathologies are difficult to treat once they have progressed. Therefore, we overviewed the mechanisms and results of alcohol-induced brain damage and interventions against it in this article. Alcohol exerts neurotoxic effects mediated by various mechanisms, such as acetaldehyde toxicity, glutamate excitotoxicity, increased oxidative stress, and chronic inflammatory responses. In both functional and structural neuroimaging studies, the evidence of alcohol-induced brain damage was observed in various regions of gray and white matter. Brain damage has been known to be more prominent when it begins during the period of brain development and in women. Symptomatically, alcohol hangovers and alcohol-induced blackouts, which are highly prevalent alcohol-related problems, have been suggested to be early signs of alcohol-related brain damage. However, neurological changes induced by alcohol have been reported to be partly recovered by abstinence. The development of effective interventions would be clinically important. Although following the rules of low-risk drinking and abstinence have been the primary approaches up to the present, studies on mechanism-based neuroprotective interventions, such as acamprosate and memantine, have attempted. Further prospective and well-designed studies of neuroprotective interventions against neurotoxic effects of alcohol are required.

Keywords: Alcohol; Neurotoxicity; Neuroprotection

서 론

알코올은 가장 흔히 남용되는 물질 중 하나로, 전체 인구의 약 30-45%는 일시적인 음주 관련 문제를 경험

하게 된다[1]. 알코올이 함유된 음료를 마시는 것은 생활습관으로 용인되는 경우가 많으나, 실제로 알코올과 관련된 문제들은 상당한 경제적, 신체적, 정신적 손실을 야기한다[2]. 예를 들어, 숙취와 관련된 결근과 업무능력 저하는 생산

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성 저하를 야기하며[3], 음주와 관련된 것으로 알려진 심장 질환, 간질환, 식도, 간 및 구강 암, 정신질환 및 사고의 위험 등은 개인과 사회의 질병 부담을 증가시킨다[2]. 과도한 음주는 조기 사망률을 증가시킨다고 보고되었다[4].

알코올의 전반적인 영향 중에서 뇌에 미치는 영향은 특히 중요한 위치를 가진다. 우리가 음주를 통해 기대하는 긍정적인 효과들이 사회적 주장의 증가, 긍정적인 기분의 강화, 불안 및 긴장의 완화, 성적 흥분의 증가 등의 심리적인 요인들이라는 점에서 알 수 있듯이 알코올의 중추신경계 작용이 주요 기대 효과라는 점이 첫 번째 이유이다[5,6]. 다음으로, 알코올은 장기적인 섭취시 신경 시냅스 가소성 및 신경세포의 기능에 변화를 야기하며 결국 신경세포의 화학적, 구조적인 변화를 유발한다[7]. 이러한 변화는 다른 장기에 알코올과 관련한 문제가 발생하기 이전부터 시작되며[8], 알코올 남용과 의존 및 알코올 유도성 인지기능 저하 등 다양한 정신병리는 발생 후에는 치료가 어렵다는 점에서 주목할 만하다[2]. 또한 알코올은 뇌의 조절중추인 전전두엽(prefrontal cortex)의 기능을 방해하여[9], 음주의 부정적인 영향을 인지함에도 불구하고 적절한 행동조절을 하지 못하도록 한다[10]. 즉, 알코올에 의한 뇌의 변화는 지속적인 알코올 섭취 및 관련된 합병증들을 가속화시키는 악순환을 야기하는 데 중요한 역할을 한다.

따라서, 본 의학강좌에서는 알코올과 뇌 건강에 대해서 두 부분으로 나누어 살펴보고자 한다. 먼저, 알코올이 뇌에 미치는 영향에 대해 현재까지 알려진 연구 결과들을 바탕으로 그 기전 및 뇌 영상 소견, 그리고 이와 관련된 비교적 흔하게 관찰되는 정신과적 증상들에 대해서 정리하겠다. 다음으로, 이러한 알코올의 영향에 대응하여 뇌를 보호하기 위해 시도되는 예방 및 치료적 개입방법들에 대해서 고찰하겠다.

알코올의 신경독성

1. 알코올 신경독성의 기전

알코올의 중추신경계에 대한 해로운 영향은 크게 알코올의 직접적인 독성 효과와 알코올 대사물질 및 활성산소종

(reactive oxygen species, ROS)의 생성, 염증반응 유발 등을 통한 간접적인 효과로 나누어 볼 수 있다[11].

알코올은 다양한 신경전달물질에 영향을 주지만, 흥분성 글루탐산염(glutamate)과 억제성 감마아미노부티르산(γ -aminobutyric acid, GABA)의 기능에 미치는 영향이 잘 알려져 있다. 알코올은 글루탐산염의 N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체를 억제하여 기억력 및 인지 기능 장애를 초래하며, 만성 음주를 통해 지속적으로 억제되면 수용체는 초민감성을 가지게 되어 글루탐산염의 흥분독성(excitotoxicity)을 강화하는데 기여하게 된다[12]. 음주 형태 중 가장 심각한 신경 독성 작용을 유발한다고 알려진 폭음은 글루탐산염의 분비를 증가시키고 이를 매개로 한 흥분독성[13] 및 산화환원 균형상태의 교란을 통해서[14] 신경세포의 사멸을 야기한다[15]. 한편, 알코올의 GABA에 대한 영향은 농도에 따라 다르다. 알코올은 낮은 농도에서 GABA_A수용체를 통해 항 불안 효과를 나타내지만, 높은 농도에서는 다른 수용체를 통해 알코올의 중독(intoxication) 증상에 관여한다[16]. 즉, 알코올은 흥분성과 억제성 신경전달물질 체계의 균형을 교란시켜 뇌의 기능을 방해하며, 특히 알코올에 의해 유발된 글루탐산염의 흥분독성은 세포 사멸을 야기하여 지속적인 구조적인 뇌 손상에 기여하는 중요한 기전이다. 알코올은 이 외에도 아세틸콜린의 니코틴(nicotinic acetylcholine) 수용체, 세로토닌, 도파민, 글라이신, 아데노신 및 아편유사체 수용체 등에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나[17,18], 이와 관련된 신경독성에 대한 근거는 아직 부족하다.

알코올은 90%가 간에서 아세트알데히드(acetaldehyde)를 거쳐 아세트산(acetic acid)으로 대사되어 배설된다. 이 과정에서 속도조절 효소인 acetaldehyde dehydrogenase (ALDH)의 대사속도는 제한되어 있어, 빠른 속도로 과량의 알코올을 섭취한 경우 중간 대사물질인 아세트알데히드가 축적된다. 아세트알데히드는 뇌를 포함한 대부분의 신체 조직에 DNA의 손상 등을 통해 세포독성효과를 내는 주요 물질이다[19]. ALDH의 대사속도는 유전자 다형성의 영향을 많이 받는데, 동양인에서는 ALDH의 기능이 낮은 ALDH2*2 대립인자의 비율이 높아 음주 시 아세트알데히드

의 독성에 취약할 수 있다[18]. 한편, 뇌에서도 알코올은 과산화분해효소(catalase), 시토크롬 p450시스템(CYP450), 알코올탈수소효소에 의해서 대사되며 이 과정에서 아세트알데히드가 축적된다[19]. 결국, 간에서 생성되어 혈액을 통해 혈액뇌장벽을 통과한 아세트알데히드 및 뇌 내 대사과정을 통해서 형성된 아세트알데히드가 함께 뇌 내에 축적되어 신경세포에 독성효과를 나타낸다[20].

알코올 독성효과에 기여하는 중요한 다른 기전은 산화환원 상태(redox state) 균형의 변화이다[21]. 알코올을 고농도로 섭취하면 alcohol dehydrogenase 이외에 CYP450 2E1에 의한 대사가 증가하여 ROS의 생산이 촉진된다[22]. 동시에 알코올과 아세트알데히드는 ROS에 대한 신체의 방어체계인 글루타티온과산화효소(glutathion peroxidase) 등의 항산화효소를 억제한다[23]. 특히, 항산화기능을 하는 효소와 물질들이 상대적으로 부족한 뇌는 다른 장기에 비해 산화스트레스(oxidative stress)에 취약하다[11]. ROS는 정상적인 세포 기능을 위해서 필요한 것이지만, 과도하게 되면 칼슘이온의 세포 내 유입 증가 및 글루탐산염의 분비 증가와의 상호작용을 통해 신경세포의 파괴와 이에 따른 신경아교세포의 증식 등의 독성 효과를 나타낸다[24].

알코올에 의한 염증반응도 알코올의 신경독성에 기여한다. 알코올은 장내 미생물총의 지질다당질(lipopolysaccharide)과 알코올에 의해 파괴된 세포로부터의 염증 신호의 매개를 통해 전신에 염증반응을 야기한다[25]. 염증반응은 뇌신경손상에도 기여하는 것으로 알려져 있으며, 과도한 음주 및 알코올 남용과 관련된 생물표지자로 혈중 시토카인(cytokine)들이 제안되고 있다[26]. 혈중에서는 시토카인이 일시적인 증가되는 경우에도, 뇌에서는 지속적인 염증촉진 시토카인의 증가를 보여[27] 염증반응의 영향이 뇌에서 특히 중요할 가능성이 시사된다[28]. 염증반응은 알코올에 의해 증가된 ROS와 함께 신경세포의 파괴에 상승작용을 하게 된다[29]. 한편 뇌는 전신 염증반응에 민감하게 반응하는 방어기전의 중추이다. 염증반응이 감지되면 뇌는 스트레스 반응체계인 hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis와 교감신경계를 활성화시켜 항 염증작용을 하도록 한다[30,31]. 급성 음주는 염증반응 등의 매개를 통해 HPA

axis를 활성화시키지만, 만성적인 음주는 알코올 및 다른 스트레스에 대해서도 HPA axis의 반응을 둔화시킨다[32]. 또한 알코올성 간경화증 등의 음주와 관련된 합병증은 HPA axis와 교감신경계의 연합을 해제시켜 효율적인 신경 매개항 염증작용을 방해하고 혈류역학 상태를 악화시킨다[30]. 즉, 알코올은 염증반응을 촉진시키면서 동시에 장기간 음주 시 뇌의 정상적인 항 염증작용을 방해하여 뇌를 비롯한 전신의 만성적인 염증상태를 초래하고 신체의 스트레스에 대한 반응을 저해한다.

이 외에 신경성장인자(nerve growth factor)[33] 및 brain-derived neurotrophic factor[34] 등의 신경영양인자(neurotrophic factor)의 농도 저하가 알코올 의존 환자들에서 관찰되어 왔다. 이는 알코올이 신경성장인자의 저해를 통해서 신경독성에 기여할 가능성을 시사하나 추가적인 연구가 필요하겠다.

2. 알코올에 의한 뇌의기능적, 구조적 변화

성인의 뇌에서 만성적 음주는 고전적인 증후군인 Marchiafava-Bignamic disease 등에서의 뇌들보(corpus callosum) 병변 이외에도, 뇌의 여러 부위에서 점진적 변형을 야기한다[35]. 이러한 뇌의 변화 및 관련된 인지기능 저하는 알코올과 관련된 다른 합병증이 없는 경우에서도 관찰되어 비교적 문제음주의 초기부터 생기는 것으로 여겨진다[8,35].

구조적 뇌 영상 연구결과에 따르면, 알코올을 지속적으로 섭취하는 경우에 시간이 지남에 따라 점차 광범위하게 퍼져나가는 양상의 뇌 용적의 감소가 특징적으로 보고되었다[36]. 초기에는 소뇌의 상부 충부(vermis)에서의 위축이 관찰되며, 후기에 이르면 전두엽의 백질 위축이 진행되어 전두엽과 측두엽의 대뇌고랑이 분명해진다. 말기에 이르면, 뇌의 전반적인 용적 감소가 관찰된다. 확산텐서영상(diffusion tensor imaging)을 통해 백질에 대한 연구가 가능해지면서, 거시적 회백질 구조의 변화 외에도, 알코올이 뇌들보를 포함한 다양한 영역의 백질 미세구조의 손상을 야기한다는 것이 관찰되었다[37,38]. 이러한 뇌의 구조적 변화는 알코올 섭취량이 많을 수록, 그리고 여성인 경우에 더

육 현저하였다[38,39].

기능적 뇌 영상 기술인 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)을 이용하여 알코올중독 환자들의 뇌의 신경생화학적 변화를 관찰한 연구를 통해 다양한 뇌 대사물질의 변화가 관찰되었다. 콜린(choline)과 크레아틴(creatine)의 감소 및 글루탐산의 증가는 단기기억력 감소와 관련되었다[40]. 그리고, 알코올 중독 환자들의 전두엽에서 축삭손상의 표지자인 N-acetylaspartate와 별아교세포(astrocyte)의 증식을 의미하는 이노시톨(inositol)이 의미있게 증가되어 있었다[41]. 이 결과는 알코올에 의한 증가된 흥분독성 및 산화스트레스가 뇌에 전반적으로 영향을 주지만, 특히 글루탐산염 등의 흥분성 신경전달물질이 풍부하게 분포된 전두엽이 더 많이 손상을 받을 가능성이 있음을 시사한다. 뇌의 신경생화학적 변화는 구조적 뇌영상에서 뇌의 위축이 진행되지 않은 알코올 중독자에서도 관찰되어, 뇌의 기능적 변화가 구조적 변화에 선행하는 것으로 보인다[40].

그러나, 이러한 구조적, 기능적 뇌의 변화가 일부에서는 회복 가능하다는 흥미롭고 희망적인 연구 결과들이 있다[42-44]. 치료를 위해 입원한 기간 동안의 비교적 짧은 금주를 통한 변화를 측정한 연구에서도 소뇌 및 전두엽 등의 부위에서 뇌의 용적 증가 및 뇌의 대사기능의 증가 등의 회복이 관찰되었다[43,44]. 다른 연구에서는 뇌의 백질에서도 부분적인 회복이 보고되었다[42]. 향후 어떠한 요인이 이러한 뇌의 회복을 촉진할 수 있을지, 그리고 회복 가능성을 나타내는 지표들은 어떤 것인지, 뇌 영상 소견에서의 회복이 실제 증상의 회복과 어떠한 연관성을 가지는지에 대한 연구들이 계속되어야 할 것이다.

뇌의 발달적 측면을 고려해보았을 때, 만성적인 알코올의 섭취는 성인의 경우보다 발달이 진행중인 뇌에는 더욱 현저한 영향을 준다[45,46]. 태아 알코올중후군에서는 뇌 영상 연구를 통해 전반적인 뇌 실질의 감소와 백질 조직의 해체가 관찰되었으며, 이는 특히 뇌돌보, 소뇌, 해마(hippocampus), 전두엽 및 꼬리엽(caudate)에서 두드러졌고 집중력, 운동능력, 기억력과 학습, 언어 및 실행기능의 저하와 각각 관련되었다[47]. 실제로 뇌의 발달은 출생 이후에도 계속된

다. 예를 들어, 대뇌 백질은 축삭의 수초화를 통해 20대 초반까지 계속 증가하며, 회백질은 세포의 사멸과 pruning을 통해서 용적이 감소한다[48]. 특히 행동, 감정, 인지의 조절과 관련된 전전두엽 및 해마를 포함한 변연계(limbic system)는 청소년기에 활발하게 발달한다. 따라서, 청소년기에 음주를 통해 이 영역의 정상적 발달이 방해를 받으면 향후 지속적으로 중독 질환을 비롯하여 조절 기능의 어려움에 대한 취약성을 갖게 되는 것이다[49]. 또한, 학습과 기억에 중요한 해마부위는 알코올의 단기복용으로도 청소년기에 예민하게 손상될 수 있어 학업기능의 저하를 초래할 수 있겠다[45,50]. 이러한 결과들은 청소년 음주에 대한 더 엄격한 규제와 조기 개입이 청소년들의 발달 중인 뇌를 보호하고, 향후 중독성 질환을 예방하기 위해 필요할 수 있음을 시사한다.

3. 알코올의 신경독성과 관련된 증상과 징후

알코올과 관련한 정신과적 증상과 질환은 매우 다양하다. 그 중에서, 비교적 흔히 관찰되는 숙취(alcohol hangover)와 음주 후 일시적 기억상실(alcohol-induced blackout, blackout)에 대해서 알아보겠다. 두 증후군은 상대적으로 남용과 의존에 비해서 의학적 관심을 덜 받아왔다. 하지만, 알코올에 의한 뇌 손상 및 사회적 기능 손실에 상당부분 기여하며, 알코올 남용 및 의존 환자들에서 질병이 발생되기 전에 숙취와 blackout이 흔히 선행한다고 알려져 있기 때문에 조기 개입의 필요성을 시사하는 표지로서 중요성을 가진다[51,52].

(1) 숙 취

중독될 정도의 알코올을 섭취한 뒤 수 시간이 지나 나타나는 다양한 불편한 증상들을 총칭하여 숙취라고 한다. 여기에는 피로감, 수면장애 외에도 심계항진, 떨림, 구토 및 설사 등 위장관계 증상, 짜증, 우울 및 불안, 집중력과 단기 기억력 저하 등의 다양한 증상이 포함된다. 숙취는 대체로 음주 후 약 6-8시간이 지난 뒤 시작하여 약 24시간 후까지 지속된다[53]. 숙취는 일반인의 40%정도에서 보고될 정도로 흔한 증후군이다[54]. 숙취의 기전에는 급성 알코올 금단현상, 아세트알데히드 독성, 탈수 및 반응성 저혈당 등을

포함한 알코올의 직접적인 효과와 첨가물(congener)의 영향, 알코올사용장애의 가족력 및 심리사회적 요인들이 관련 되는 것으로 알려져 있다[53]. 이 중 아세트알데히드 독성을 포함한 산화스트레스의 증가와 만성적인 염증은 숙취의 주요 생물학적 기전으로 제안된다[55]. 이는 알코올이 뇌 손상에 관여하는 기전과 유사하여 숙취는 알코올에 의한 뇌 손상의 급성기 모델로 연구에 응용될 수 있을 것이다.

(2) 음주 후 일시적 기억상실

Blackout은 알코올 유도성 기억장애 중 급성 알코올 독성에 의해 유발되는 기억장애로 의식의 소실 없이 음주 중 있었던 사건의 일부에 대해 기억을 하지 못하는 현상이다. Blackout은 완전 기억상실(complete, en-bloc) 혹은 부분 기억상실(fragmentary or grayout)의 두 가지 형태로 분류된다[56]. 문화에 따른 차이는 있으나, 일반 인구의 약 30% 정도에서 경험이 보고된다[57]. 위험인자로는 빠른 혈중 알코올 농도상승이 가장 일관되게 보고되며, 유전적 소인도 영향을 줄 것으로 시사된다. Blackout의 기전으로는 알코올에 의한 해마 CA1 부위의 피라미드세포 활동 및 NMDA 수용체의 억제 등을 통한 장기강화작용(long-term potentiation)의 억제 등이 제안된다[58]. Wernicke-Korsakoff syndrome이나 알코올성 치매와의 관련성에 대해서는 추가 연구가 필요하나, blackout은 알코올에 의한 기억 손상의 초기 징후로서 점차 중요성이 강조되고 있다.

알코올의 신경독성으로부터 뇌를 보호하는 개입방법들

임상가들은 흔히 음주와 관련된 문제가 아주 심각하지 않는 한 이를 인지하고 개입을 하는 데 주저하는 경향을 보인다[59]. 이는 임상가들이 흔히 알코올의 영향에 대해서 잘 알지 못하고, 적절한 개입방법에 대한 확신이 없으며, 재발이 흔하다는 것을 알고 있기 때문이다. 하지만, 문제가 되는 음주상태를 발견하여 만성적 변화가 진행되기 전에 간단한 교육과 행동적 개입을 해주는 것 만으로도 매우 도움이 된다[60,61]. 반드시 환자가 금주를 하게되지 않더라도, 관련된 사회적 문제와 신체 및 정신 건강의 개선효과는 상당하다.

임상에서 알코올에 의한 뇌 손상의 위험을 가진 환자들을 선별하기 위해서 남용이나 의존보다는 문제음주(problem drinking)의 기준을 인지하고 개입에 적용하는 것이 필요하다. 문제음주는 건강을 비롯한 여러 가지 문제들을 야기하는 음주량과 형태를 의미한다[59]. 자가보고식 설문지의 사용도 문제음주의 선별에 도움이 된다[62]. CAGE question의 4문항 중 하나 이상에서 문제를 보이거나 Alcohol Use Disorder Identification Test 결과가 남자의 경우 8점 이상, 여성의 경우 4점 이상일 때 문제음주의 가능성이 시사된다.

1. 저위험 음주

음주로 인한 뇌 손상은 매우 다양한 기전을 포함하는 복잡한 현상이며 진행이 된 후에는 치료가 어려우므로, 금주 혹은 음주를 적절히 조절하는 것 등의 예방이 가장 중요하다[56,63]. 이를 위해서는 저위험 음주의 기준을 잘 알고 교육하는 것이 중요하며, 이러한 단기 개입만으로도 문제음주의 관리효과는 크다[4,61].

일반적인 저위험 음주는 표준음주 2잔 이하의 음주를 하는 것인데, 표준음주는 맥주 한 캔, 와인 한 잔 정도의 양이다. 세계보건기구(World Health Organization)에서 제안하는 저위험 음주의 기준은 여성의 경우 하루 20 g이하, 남성의 경우 하루 40 g이하로 주 2회를 넘지 않는 것이다[64]. 이에 덧붙여 미국 National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism에서는 65세 이상은 여성의 기준을 따를 것을 권장한다. 또한, 알코올과 상호작용을 하는 약을 복용하거나 기타 신체질환이 있는 경우, 위험한 기계를 다루거나 운전을 하는 경우, 임신 중인 여성의 경우에는 금주를 하도록 하는 예외규정을 적용한다. 알코올 관련 질환의 가족력이 있는 경우도 고 위험군으로 간주되어 더 엄격한 기준과 관리를 받도록 권고하고 있다.

음주의 독성효과는 알코올 소비량 외에도 음주의 형태에 영향을 받는다. 폭음을 하는 횟수가 많거나 음주 중 음식을 같이 섭취하지 않는 습관 등이 독성효과의 위험을 높이는 음주형태이며, 특히 폭음은 심각한 신경독성과 관련된다[2,65]. 따라서, 폭음을 피하고, 적절한 음식 섭취를 하면서

천천히 음주를 하는 것이 알코올에 의한 뇌 손상의 위험을 낮추는 데에 도움이 되는 방법들이다.

2. 치료적 개입들

알코올 의존 환자의 약물치료에는 μ -아편양수용체 길항제인 naltrexone 및 GABA와 글루탐산염의 신경전달균형을 조절하는 acamprosate 등의 항갈망제가 대표적이며, topiramate, ondansetron, baclofen 등이 보조적으로 사용되고 있다[62]. 이를 통해 알 수 있듯이 음주 및 갈망을 조절하는 것 이외에 뇌의 손상을 막을 수 있는 약물치료는 아직 충분하지 않은 실정이다. 그러나, 다음과 같은 연구들이 신경보호의 치료 목표를 가지고 시도되었다.

항분독성을 야기하는 글루탐산염 및 NMDA수용체가 신경보호를 위한 약물의 개발에 있어 중요한 표적이 되어왔다. 이러한 측면에서 acamprosate가 신경 손상으로부터 뇌를 보호할 수 있을 가능성이 시사되며, 동물연구에서 효과를 보인 바 있다[66]. NMDA수용체의 길항제인 memantine도 의미 있게 고려되는 약물이다. Memantine은 NMDA수용체에서 칼슘이온의 세포 내 이동을 통한 세포사멸의 매개 과정을 억제하며[67], 알코올섭취에 의한 NMDA수용체의 과다한 발현 및 초민감성의 발생을 감소시키고[68], 알코올에 의한 인지기능의 손상을 개선시키는데 기여하는 것으로 보고되었다[69,70]. NMDA수용체의 부분작용제(partial agonist)인 D-cycloserine도 동물연구에서 알코올에 의한 신경손상을 감소시켰다[71].

이 외에 알코올과 관련한 ROS의 증가로 인한 신경세포독성 기전에 glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3B)가 연관되는 것을 바탕으로[72] GSK3B 억제제인 lithium이 알코올로부터의 신경보호 작용을 나타낼 가능성이 제안되었다[73]. Nitric oxide와 관련한 신호전달경로가 알코올에 의한 신경손상에 보호역할을 한다는 연구들을 통해 nuclear factor kappa B 등도 약물 개발의 후보 물질이다[74]. 또한, CRH수용체의 유전자인 crh1은 알코올에 의해 교란된 HPA axis와 다양한 신경전달물질을 조절하고 알코올 의존 상태가 유지되는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어, 중독된 뇌를 회복시키는 데에 고려되어야 할 것이다[75].

현재까지 신경손상에 대한 보호효과를 연구한 대부분의 연구들은 발달 중인 동물의 뇌를 관찰 대상으로 한 연구였다. 이를 바탕으로, 뇌의 발달을 마친 동물 모델 및 다양한 시기의 사람을 대상으로 한 연구들이 필요하겠다. 알코올의 신경독성과 관련된 기전들에 대한 연구결과가 축적되면서, 향후 음주로 인한 신경세포의 손상을 막을 수 있는 개입 방법들에 대한 연구가 활발하게 이루어져야 하겠다.

결론

소량이나 적정음주도 해로운지 혹은 이 정도의 음주는 오히려 뇌혈관 질환을 감소시키는 등 이로운 역할을 하는지에 대한 논란이 최근까지 계속되면서, 음주에 대한 어느 정도의 사회적 용인이 있어 왔다[39,76,77]. 하지만 대규모의 장기간 추적연구에서는 적정음주라도 장기간 지속되는 경우에는 현저한 뇌 용적의 감소를 야기한다고 보고되었다[39,78]. 또한, 앞에서 고찰한 바와 같이 알코올과 관련된 뇌 손상은 글루탐산 독성, 산화환원 균형상태의 교란 및 염증과 관련된 다양한 신호전달 경로들을 통하여 타 장기에 비해 비교적 이른 시기부터, 구조적인 변화 이전에 기능적 측면에서부터 발생한다. 이러한 이론적 배경을 가지고 임상에서 문제음주를 인지하여 개입하는 것은 개인 및 사회적 차원에서 건강 증진에 기여하는 중요한 일이다. 연구의 측면에서도 알코올과 관련된 뇌 손상은 아직 통합된 기전이 알려져 있지 않으며, 회복의 가능성이 부분적으로 시사되나 효과적인 예방이나 치료에 대한 연구가 부족한 실정으로 향후 의미 있는 연구분야가 될 것이다.

핵심용어: 알코올; 신경독성; 신경보호

REFERENCES

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. Lancet 2005; 365: 519-530.
3. Verster JC, Stephens R, Penning R, Rohsenow D, McGeary J, Levy D, McKinney A, Finnigan F, Piasecki TM, Adan A, Batty

- GD, Fliervoet LA, Heffernan T, Howland J, Kim DJ, Kruiesselbrink LD, Ling J, McGregor N, Murphy RJ, van Nuland M, Oudelaar M, Parkes A, Prat G, Reed N, Slutske WS, Smith G, Young M; Alcohol Hangover Research Group. The alcohol hangover research group consensus statement on best practice in alcohol hangover research. *Curr Drug Abuse Rev* 2010; 3: 116-126.
4. Fichter MM, Quadflieg N, Fischer UC. Severity of alcohol-related problems and mortality: results from a 20-year prospective epidemiological community study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Sep 14 [Epub]. DOI: 10.1007/s00406-010-0141-y.
 5. Levenson RW, Sher KJ, Grossman LM, Newman J, Newlin DB. Alcohol and stress response dampening: pharmacological effects, expectancy, and tension reduction. *J Abnorm Psychol* 1980; 89: 528-538.
 6. Cox WM, Klinger E. A motivational model of alcohol use. *J Abnorm Psychol* 1988; 97: 168-180.
 7. Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 73-88.
 8. Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 73-78.
 9. Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 375-385.
 10. Perry JL, Joseph JE, Jiang Y, Zimmerman RS, Kelly TH, Darna M, Huettl P, Dwoskin LP, Bardo MT. Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: translation to prevention and treatment interventions. *Brain Res Rev* 2010 Sep 15 [Epub]. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.09.001.
 11. Gonzalez A, Salido GM. Ethanol alters the physiology of neuron-glia communication. *Int Rev Neurobiol* 2009; 88: 167-198.
 12. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 332-340.
 13. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992; 23: 1261-1276.
 14. Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, Schnaar RL, Coyle JT. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 1989; 2: 1547-1558.
 15. Ward RJ, Lallemand F, de Witte P. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 128-135.
 16. Kumar S, Porcu P, Werner DF, Matthews DB, Diaz-Granados JL, Helfand RS, Morrow AL. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 529-564.
 17. Deitrich RA, Dunwiddie TV, Harris RA, Erwin VG. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol Rev* 1989; 41: 489-537.
 18. Haddad JJ. Alcoholism and neuro-immune-endocrine interactions: physicochemical aspects. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 361-371.
 19. Signorini-Allibe N, Gonthier B, Lamarche F, Eysseric H, Barret L. Chronic consumption of ethanol leads to substantial cell damage in cultured rat astrocytes in conditions promoting acetaldehyde accumulation. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 163-171.
 20. Lamarche F, Gonthier B, Signorini N, Eysseric H, Barret L. Impact of ethanol and acetaldehyde on DNA and cell viability of cultured neurones. *Cell Biol Toxicol* 2004; 20: 361-374.
 21. Rivier C. Oxidant anti-oxidant imbalance and effects of ethanol. *Front Biosci* 1999; 4: D514-D519.
 22. Koop DR. Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: a focus on reactive oxygen generation by the enzyme cytochrome P450 2E1. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 274-280.
 23. Lyon I, Kaplowitz N. Acetaldehyde-dependent oxidation of glutathione catalyzed by rat liver cytosol. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129: 949-957.
 24. Taylor JM, Crack PJ. Impact of oxidative stress on neuronal survival. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 397-406.
 25. Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1304-1313.
 26. Achur RN, Freeman WM, Vrana KE. Circulating cytokines as biomarkers of alcohol abuse and alcoholism. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5: 83-91.
 27. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 10.
 28. Valles SL, Blanco AM, Pascual M, Guerri C. Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathol* 2004; 14: 365-371.
 29. Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 141-154.
 30. Wiest R, Moleda L, Zietz B, Hellerbrand C, Schölmerich J, Straub R. Uncoupling of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1901-1908.
 31. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727-735.
 32. Richardson HN, Lee SY, O'Dell LE, Koob GF, Rivier CL. Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 1641-1653.
 33. Yoon SJ, Roh S, Lee H, Lee JY, Lee BH, Kim YK, Kim DJ.



- Possible role of nerve growth factor in the pathogenesis of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1060-1065.
34. Joe KH, Kim YK, Kim TS, Roh SW, Choi SW, Kim YB, Lee HJ, Kim DJ. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1833-1838.
 35. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 752-757.
 36. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 2010; 20: 1492-1501.
 37. De Bellis MD, Van Voorhees E, Hooper SR, Gibler N, Nelson L, Hege SG, Payne ME, MacFall J. Diffusion tensor measures of the corpus callosum in adolescents with adolescent onset alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 395-404.
 38. Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 680-690.
 39. Paul CA, Au R, Fredman L, Massaro JM, Seshadri S, Decarli C, Wolf PA. Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1363-1367.
 40. Lee E, Jang DP, Kim JJ, An SK, Park S, Kim IY, Kim SI, Yoon KJ, Namkoong K. Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *Neuroreport* 2007; 18: 1511-1514.
 41. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, Berger F, Grant I. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 924-934.
 42. Gazdzinski S, Durazzo TC, Mon A, Yeh PH, Meyerhoff DJ. Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics: a multimodality magnetic resonance study. *Brain* 2010; 133: 1043-1053.
 43. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 2007; 130: 36-47.
 44. Ende G, Welzel H, Walter S, Weber-Fahr W, Diehl A, Hermann D, Heinz A, Mann K. Monitoring the effects of chronic alcohol consumption and abstinence on brain metabolism: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 974-980.
 45. De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 737-744.
 46. Chen WJ, Maier SE, Parnell SE, West JR. Alcohol and the developing brain: neuroanatomical studies. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 174-180.
 47. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 209-217.
 48. Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1012-1020.
 49. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neuro-circuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1041-1052.
 50. White AM, Swartzwelder HS. Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1021: 206-220.
 51. Read JP, Merrill JE, Kahler CW, Strong DR. Predicting functional outcomes among college drinkers: reliability and predictive validity of the Young Adult Alcohol Consequences Questionnaire. *Addict Behav* 2007; 32: 2597-2610.
 52. Newlin DB, Pretorius MB. Sons of alcoholics report greater hangover symptoms than sons of nonalcoholics: a pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 713-716.
 53. Prat G, Adan A, Sánchez-Turet M. Alcohol hangover: a critical review of explanatory factors. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 259-267.
 54. Piasecki TM, Slutske WS, Wood PK, Hunt-Carter EE. Frequency and correlates of diary-measured hangoverlike experiences in a college sample. *Psychol Addict Behav* 2010; 24: 163-169.
 55. Min JA, Lee K, Ki DJ. The application of minerals in managing alcohol hangover: a preliminary review. *Curr Drug Abuse Rev* 2010; 3: 110-115.
 56. Lee H, Roh S, Kim DJ. Alcohol-induced blackout. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2783-2792.
 57. Goodwin DW. Alcohol amnesia. *Addiction* 1995; 90: 315-317.
 58. White AM, Best PJ. Effects of ethanol on hippocampal place-cell and interneuron activity. *Brain Res* 2000; 876: 154-165.
 59. Ogborne AC. Identifying and treating patients with alcohol-related problems. *CMAJ* 2000; 162: 1705-1708.
 60. Moyer A, Finney JW, Swearingen CE, Vergun P. Brief interventions for alcohol problems: a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction* 2002; 97: 279-292.
 61. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction* 1993; 88: 315-335.
 62. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcohol

- holism. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 630-639.
63. Pittler MH, Verster JC, Ernst E. Interventions for preventing or treating alcohol hangover: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 1515-1518.
 64. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: World Health Organization; 2000.
 65. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJ. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Vol. 1. Geneva: World Health Organization; 2004.
 66. Adde-Michel C, Hennebert O, Laudenbach V, Marret S, Leroux P. Effect of acamprosate on neonatal excitotoxic cortical lesions in in utero alcohol-exposed hamsters. *Neurosci Lett* 2005; 374: 109-112.
 67. Kornhuber J, Weller M. Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 135-144.
 68. Maler JM, Esselmann H, Wiltfang J, Kunz N, Lewczuk P, Reulbach U, Bleich S, Ruther E, Kornhuber J. Memantine inhibits ethanol-induced NMDA receptor up-regulation in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2005; 1052: 156-162.
 69. Cheon Y, Park J, Joe KH, Kim DJ. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 971-983.
 70. Lukoyanov NV, Paula-Barbosa MM. Memantine, but not dizocilpine, ameliorates cognitive deficits in adult rats withdrawn from chronic ingestion of alcohol. *Neurosci Lett* 2001; 309: 45-48.
 71. Isaac WL, McDaniel WF, Corley JD, Emard S, McDonald C, Young LK, Ray C. D-cycloserine and early ethanol exposure in developing rats. *Psychol Rep* 2009; 105: 472-476.
 72. Luo J. GSK3beta in ethanol neurotoxicity. *Mol Neurobiol* 2009; 40: 108-121.
 73. Luo J. Lithium-mediated protection against ethanol neurotoxicity. *Front Neurosci* 2010; 4: 41.
 74. Bonthius DJ, Luong T, Bonthius NE, Hostager BS, Karacay B. Nitric oxide utilizes NF-kappaB to signal its neuroprotective effect against alcohol toxicity. *Neuropharmacology* 2009; 56: 716-731.
 75. Goldman D, Barr CS. Restoring the addicted brain. *N Engl J Med* 2002; 347: 843-845.
 76. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341: 1557-1564.
 77. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik MC. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 53-60.
 78. Pfefferbaum A. Alcoholism damages the brain, but does moderate alcohol use? *Lancet Neurol* 2004; 3: 143-144.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 의학강좌의 일환으로, 음주가 뇌에 미치는 영향에 대하여 그 중요성을 설명하고 또한 기전에 관한 여러 가지 이론들을 설명하였으며 어떻게 치료적 개입을 함으로써 도움을 줄 것인가 하는 내용을 다루고 있다. 잘 알려져 있는 알데하이드의 독성뿐만 아니라 근자에 들어 대두되고 있는 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트의 역할, 산화 스트레스의 증가나 만성 염증 반응 등에 대해서 상세히 설명하였을 뿐만 아니라 남용이나 의존 등 알코올 중독에 아직 이르지 않은 상황임에도 불구하고 이미 알코올을 숙취나 알코올에 의한 기억 및 인지 손상의 중요성에 대해서 적절히 지적하였다. 특히 아직 발달이 진행 중에 있는 청소년에서의 음주나 알코올의 흡수나 대사에서 성인 남성과 차이를 보이는 여성이나 노인에서의 위험성, 그리고 최근 우리 사회에서도 이미 주목을 받기 시작하고 있는 태아알코올증후군 집단에 대해서도 간과해서는 안 된다는 것을 제안하고 있다. 이에 본 논문은 매우 시의적절한 강좌라고 생각한다.

[정리: 편집위원회]