

Mechanism of Alcoholic Liver Disease

문 전 옥

부산대학교 약학대학

I. 서 론

알콜성 간장해의 원인이 대량 음주에 따른 영양장해(저영양, 저단백질 등)인가 아니면 알콜(혹은 그 대사산물) 자체의 독성인가 하는 논쟁은 오랜 동안 지속되었고 1930년 후반부터 약 20여년 동안 알콜성 간장해의 제 1원인이 알콜 섭취에 따른 영양의 불균형으로 여겨지기도 했다. 그러나 1963년에 Lieber 등에 의해 영양, 칼로리가 충분한 완전액체사료에 의한 균형있는 영양 섭취에도 불구하고 지방간^{1,2)} 및 간경변³⁾을 일으킨 사례가 보고되면서 에탄올 자체의 독성이 증명되었다.

섭취된 알콜은 일반적으로 소장을 통해 흡수된 뒤 문맥을 통해 간으로 운반된다. 신장이나 폐를 통해 제거되는 2-10%의 알콜을 제외한 나머지의 알콜은 모두 간에서 대사된다⁴⁾. 건강한 성인의 최대 대사량은 하루에 160~180g인데 장기적으로 알콜을 섭취할 경우와 대량 음주시에는 알콜성 간장해를 일으키게 된다. 알콜성 간장해의 특징으로는 간세포의 변성 및 괴사의 발생이 1) 중심정맥 부위에 好發하고, 2) 과산화변화를 나타내며, 3) 장기 음주자에게 생기지만 반드시 생기는 것이 아니고 우발적으로 생기는 것이므로 이러한 사실들을 고려하여 세포장해 메카니즘을 고찰할 필요가 있다⁵⁾.

현재까지 간에 미치는 알콜의 영향에 대한 막대한 양의 연구 결과가 보고되어 있음에도 불구하고, 간기능에 미치는 알콜의 영향에 관한 결과가 서로 상충되는 등⁶⁾ 알콜성 간질환의 정확한 병인이 제대로 이해되지 않고 있다. 알콜성 간장해의 발생, 진전에는 많은 인자가 관여하고 있으며 극히 복잡한 병태를 형성하는데 그 기전으로는 1) 간내 [NADH]/[NAD] 비의 상승, 2) 에탄올의 주 대사산물인 아세트알데히드에 의한 간장해, 3) 면역기구에 의한 간장해, 4) 과산화지질, 활성산소 및 free radical에 의

한 장해와 5) 중심정맥역 (zone 3)의 hypoxia에 의한 간세포장해 기전을 들 수 있다. 본 총설에서는 알콜을 장기 섭취할 경우 간에서의 대사경로와 현재 고려되고 있는 몇 가지 알콜성 간장해 발생기전에 대한 최근의 연구들을 정리해 보고자 한다.

1. 알콜대사경로

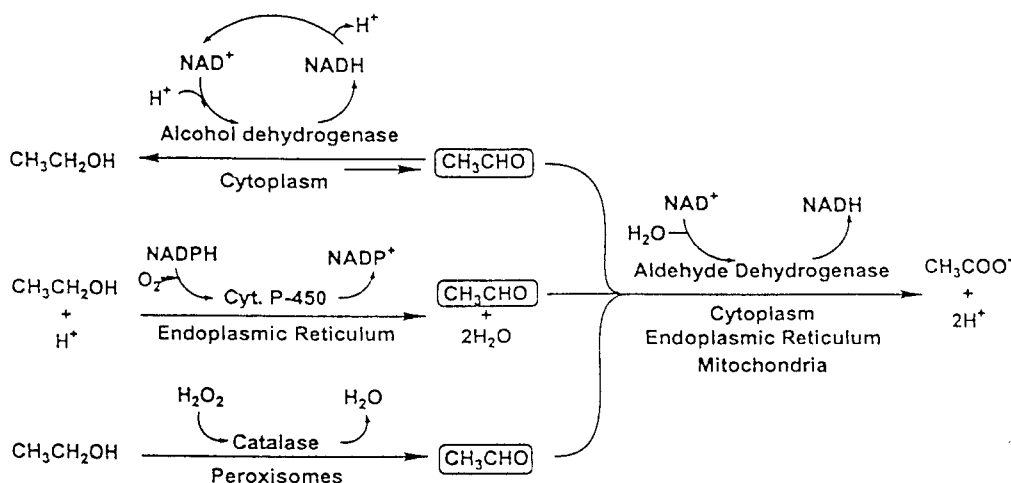
간장에서 에탄올은 아세트알데히드로 산화되며 이는 아세틸 CoA로 전환되어 acetate로 분해된 뒤 재빨리 CO₂와 H₂O로 대사되거나 구연산회로를 통하여 지방산등 생화학적으로 중요한 화합물로 전환된다. 간세포내에서 에탄올을 아세트알데히드로 산화시키는 효소로는 시토졸의 알콜 탈수소 효소(alcohol dehydrogenase : ADH), 미소체 에탄올 산화계(microsomal ethanol oxidizing system : MEOS) 및 peroxisome에 있는 catalase system이 있다(Scheme 1).

정상적인 상태에서나 에탄올 농도가 낮을 때, 에탄올은 주로 ADH에 의해 산화되어 NADH와 아세트알데히드를 생성한다. 분자상 산소와 NADPH 존재하 MEOS를 통해 에탄올이 산화되면 NADP⁻ 및 H₂O를 생성하는데 정상적인 상태에서는 약 10% 정도의 알콜이 MEOS를 통해 대사되어지고 있다^{6,7)}.

1) ADH에 의한 알콜의 산화

사람 간의 ADH는 전기영동적 해석에 의해 다형성(polymorphism)이 존재함이 밝혀졌는데 ADH는 ADH₁에서 ADH₅까지의 유전자에 의해 결정되는 α , β , γ , π 및 χ 의 subunit로 구성된 이량체이며 구조 및 특성에 따라 Class I, II 및 III로 나누어진다(Table 1)^{8,9)}.

사람 간에서의 알콜 산화는 α , β 및 γ subunit로 된 Class I ADH에 의해 주로 이루어지는데 이 중 ADH₂의 genotype의 출현빈도는 인종에 따라 다르다. 조사된 바에



Schem I. Three pathways of ethanol oxidation and the oxidation of acetaldehyde in hepatocytes.

Table I. Genetic basis of human alcohol dehydrogenase diversity.

Gene	Allele	Subunit	Dimers	Class
ADH ₁	ADH ₁	α	$\alpha\alpha, \alpha\beta_1, \alpha\gamma_1, \text{etc.}$	I
ADH ₂	ADH ₂ ₁	β_1	$\beta_1\beta_1, \beta_1\gamma_1, \text{etc.}$	I
	ADH ₂ ₂	β_2	$\beta_2\beta_2, \alpha\beta_2, \text{etc.}$	I
	ADH ₂ ₃	β_3	$\beta_3\beta_3, \alpha\beta_3, \text{etc.}$	I
ADH ₃	ADH ₃ ₁	γ_1	$\gamma_1\gamma_1, \beta_2\gamma_1, \text{etc.}$	I
	ADH ₃ ₂	γ_2	$\gamma_2\gamma_2, \beta_1\gamma_2, \text{etc.}$	I
ADH ₄	ADH ₄	π	$\pi\pi$	II
ADH ₅	ADH ₅	χ	$\chi\chi$	III

의하면 $\beta_2\beta_2$ isozyme이 일본인에서는 85%인데 반해서 백인 유럽인과 미국인에서는 5% 정도이다. ADH₂의 genotype의 차이에 따라 알콜대사가 다를 가능성도 생각되지만 ADH level이 정상 상태에서의 알콜 대사를 지배하는 것이 아니므로 그다지 큰 영향이 없을 것으로 생각되고 있다¹⁰⁾.

2) non-ADH에 의한 알콜의 산화

고농도의 에탄올 섭취시와 만성 알콜 섭취시에 에탄올의 clearance가 증가하는데 이때에도 ADH가 주된 역할을 할 것이라는 사실에는 이견이 많다. 즉, 만성 에탄올 투여

시에 (i) 에탄올 대사는 촉진되지만 ADH활성 변화는 일어나지 않고¹¹⁾, (ii) smooth endoplasmic reticulum(SER)의 증식이 일어나며¹²⁾, (iii) cytochrome P 450 함량 증가와 함께 MEOS의 활성 증가 현상이 나타난다^{13,14)}. 또, (iv) ADH결핍 deermice의 ethanol 대사 속도가 정상 deermice의 80%에 달하며¹⁵⁾ 이 동물에 알콜을 장기투여했을 때 에탄올 대사율이 증가하며 그 활성은 MEOS활성 증가에 의한 것이란 연구결과가 보고되고 있다^{16,17)}. 이러한 사실들은 만성 에탄올 섭취후의 에탄올 대사율 증가가 주로 MEOS활성 증가에 기인함을 보여주는 것으로서, MEOS 활성 유도는 지속적인 alcohol 섭취에 대한 적응과정에서 일어난 현상으로 간주된다.

MEOS는 cytochrome P-450과 NADPH-dependent cytochrome P 450 reductase으로 구성되어져 있는데 알콜 산화에 관여하는 P 450은 몇 종류가 있다. 이 중 가장 specific한 이성체는 "ethanol-inducible" form인 P 4502E 1인데¹⁸⁾ 이 효소의 km치는 ADH보다 몇 배 크기 때문에 알콜의 섭취가 많아서 혈중농도가 클 경우는 P 4502E1을 포함하는 MEOS계에 의해 알콜 대사가 빨라지게 된다. 알콜 지속섭취에 의해 P 4502E1이 유도되어 MEOS활성이 약 50-100% 정도 증가하고, 이 때, 이 계를 통해 대사되는 알콜의 비율은 50% 이상이 된다¹⁹⁾.

3) 아세트알데히드의 산화

간세포내의 알데히드 탈수소 효소(aldehyde dehydrogenase : ALDH)는 4종류의 isozyme이 존재하는데²⁰⁾ 그 중 아세트알데히드의 산화에 주로 관여하고 있는 것은 아세트알데히드를 기질로 할 때 k_m 치가 $3\mu M$ 로 낮은 미토콘드리아의 low K_m ALDH(ALDH2)와 k_m 치가 $30\mu M$ 로 높은 시토플라스마의 high K_m ALDH(ALDH1)의 두 종류이며 (Table II) 이들 단백질의 상동성은 69% 가량이다²¹⁾.

Table II. Kinetic parameters of human liver aldehyde dehydrogenases towards acetaldehyde

Source	$K_m(\mu M)$	$V_{max}(nmol\ min^{-1}mg^{-1})$	V_{max}/K_m
Cytoplasm	126 ± 10	6.9 ± 0.2	55 ± 4
Microsomes	728 ± 71	9.3 ± 0.3	13 ± 1
Mitochondrial outer membrane	247 ± 36	5.6 ± 0.3	23 ± 2
Mitochondrial matrix	1.4 ± 0.3	8.1 ± 1.0	5790 ± 1063

ALDH2는 유전자의 점돌연변이로²²⁾ 불활성형 유전자가 존재하므로 ALDH2는 정상형 homozygote와 불활성형의 homozygote 및 정상형과 불활성형의 heterozygote인 세가지 형이 존재한다^{10,23)}.

선천적으로 ALDH2 결손자는 음주 시, 혈중 아세트알데히드 농도가 높아져서 얼굴이 붉어지고 맥박이 빨라지며 구토기를 느끼게 된다. 동양인에는 ALDH2 결손자가 많은데 일본인의 약 50%가 ALDH2 결손자이다. ALDH2 결손자인 알콜중독자는 아주 그 예가 드물고 알콜성 간장해 환자 중 ALDH2 결손자는 거의 없다는 사실에서 알콜 대사에 관련된 효소와 음주습관 및 간장해 사이에 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다⁵⁾.

II. 알콜성 간장해 발생기전

1) 간내의 $[NADH]/[NAD]$ 비의 상승

세포질의 $[NADH]/[NAD]$ 비는 1 이하로 산화경향에 있는데 알콜 섭취시 ADH계에 의한 에탄올 대사는 그 보조효인 NADH를 과잉생산하게 되어 세포질 내의 $[NADH]/[NAD]$ 비를 증가시킨다¹¹⁾.

간의 지질, 탄수화물, 단백질 및 뇨산의 대사는 $[NADH]/[NAD]$ 의 비에 의해 조절되는데 알콜 대사 결과 변화한 redox state는 생체내 반응에 많은 영향을 미칠 것으로 여겨지고 있다⁶⁾.

우선 redox potential의 변화로 pyruvate의 lactate로의 대사가 증가하여 lactate 농도가 증가하고 말초에서의 lactate 소비가 감소한다. 이는 만성 lactic acidosis 및 당뇨병 환자에게 특히 위험하며 또한 lactate의 농도가 높아지면 uric acid의 뇨로의 배설이 저하되어 혈중 uric acid의 농도가 증가한다²⁴⁾. 또한 redox potential 변화로 α -glycerophosphate 농도가 높아지면 간세포내에 triglyceride를 축적하여 알콜성 지방간을 일으킬 수도 있다. 이는 알콜 섭취로 NAD를 필요로 하는 citric acid cycle 활성화의 저하와 미토콘드리아 내의 지방산 β -oxidation 저하로 지방산이 축적됨으로써 가중된다²⁵⁾.

반면에 Salaspuro는 만성 알콜 섭취로 redox potential 변화가 줄어든 사실을 보고하고 있으며¹¹⁾ 이 사실에 대해 Lieber는 MEOS계에 의한 에탄올 대사로 NADH 생성 대신에 NADPH가 소비되기 때문일 것으로 추정하고 있다⁷⁾. 따라서 알콜 섭취로 $[NADH]/[NAD]$ 비의 상승은 일어나지만 만성 알콜 섭취시의 간 대사 변동은 다른 메카니즘에 의한 것일 것으로 주장하고 있다.

2) 아세트알데히드에 의한 간장해 기전

에탄올의 산화로 생성된 아세트알데히드는 주로 미토콘드리아의 ALDH에 의해 초산염으로 산화된다. 만성 알콜 섭취시 ALDH의 활성이 저하하는 것으로 밝혀졌는데²⁶⁾ 급성 알콜 투여시의 혈중 아세트알데히드 농도는 높지 않으나 만성 알콜 섭취로 혈중 아세트알데히드의 농도가 높다는 사실이 보고되어 있다²⁷⁾. 이는 아세트알데히드 생성증가와 함께 catabolism의 저해 결과로 여겨진다. 아세트알데히드는 에탄올에 비해 월등히 반응성이 높고 독성이 강하여 알콜성 간질환의 주 원인 물질로 주목받고 있다²⁷⁾. 알콜성 간장해에서는 간세포 미토콘드리아의 형태적, 기능적 변화가 특징적인데 아세트알데히드는 미토콘드리아 호흡을 장애하고 산화적 인산화 반응을 억제한다고 알려져 있으며³⁰⁻³²⁾ 이러한 미토

콘드리아의 기능 장애가 생기면 아세트알데히드의 산화능이 저하하고 간내 아세트알데히드 농도의 상승에 박차를 걸어 이 악순환이 간세포 장애의 진전에 관여한다고 여겨지고 있다³²⁾.

Fig. 1과 2에 도시한 것과 같이 아세트알데히드는 protein과 peptide의 α -amino 말단기나 lysine 잔기의 ϵ -amino group 및 cysteine 잔기의 thiol group과

반응한 뒤 Schiff base 형성 등을 통하여 안정 혹은 불안정한 adduct를 형성한다²⁸⁾. 특히 막단백질이나³³⁾ 세포내 단백질과^{34,35)} 결합하여 항체를 형성하여 면역학적으로 세포특성을 일으키며³⁶⁾ 간 미소관 단백질의 중합을 경쟁적으로 억제하여 간세포분비 단백질의 방출기구를 장애하는 것으로 여겨지고 있다^{39,40)}

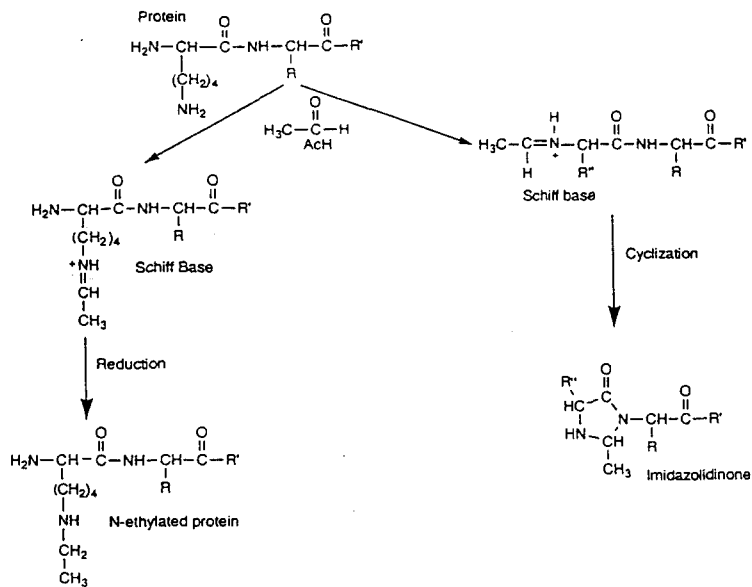


Fig. 1. Interaction of acetaldehyde with amino groups.

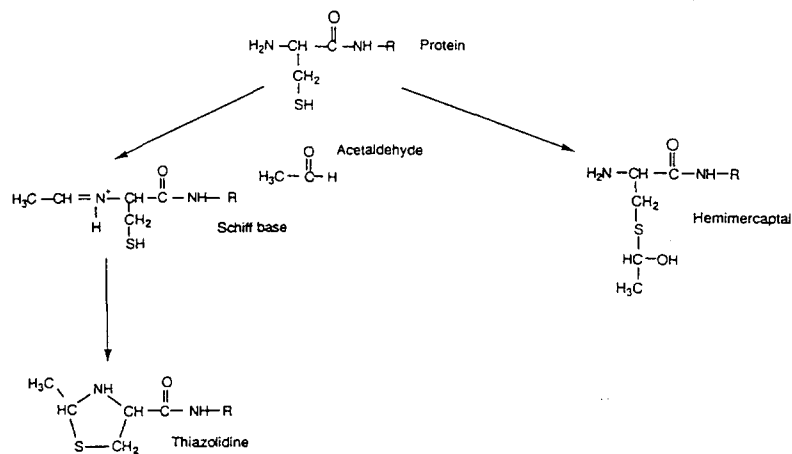


Fig. 2. Interaction of acetaldehyde with cysteine groups.

그 결과, 간세포내에는 중성지방 뿐만 아니라 albumin, transferrin 등의 간분비 단백질이 저류하여 간세포에 풍선 모양의 종대가 생기며 종대한 간세포는 유동을 압박하여 문맥압 항진을 불러옴과 함께 간 미소 순환장애를 일으켜 간세포 장애의 원인이 될 수 있다. 아세트알데히드는 유산과 마찬가지로 myofibroblast의 콜라겐 합성을 촉진하여^{41,42)} 간섬유화의 촉진⁴³⁾, 간세포의 변성, 종대를 일으키며 생체내 macromolecule과 반응하여 adduct를 형성하는^{34,40,44,46)} 이외에도 각종 효소 활성 저해⁴⁵⁾와 glutathione 소비⁴⁷⁾ 또는 합성 저해^{48,49)} 등을 통한 지질과산화를 일으키는 등, 다양한 간장애의 발생과 진전에 관여할 가능성이 제시되고 있다.

3) 면역기구에 의한 간 장애 기전

아세트알데히드는 막단백질과 결합하여 막성상을 변화시킴으로서 보체계를 활성화하고 그 결과 간세포막을 장애시켜 알콜성 간장애를 일으킬 가능성이 지적되고 있다⁵⁰⁾. 또 알콜 의존증 환자의 혈중에 변성한 세포막에 대한 자기항체³⁸⁾가 존재하여 알콜성

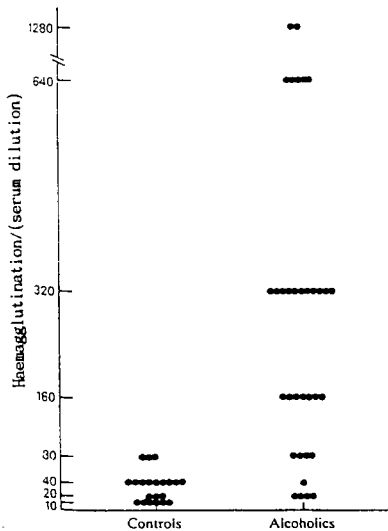


Fig. 3. Haemagglutination titres of antibodies against acetaldehyde adducts in alcoholic patients and control subjects.

간장애의 발생에 액성 면역의 관여도 고려되고 있다 (Fig. 3)²¹⁾.

그러나 이러한 면역반응이 간 세포막 장애의 결과로 생긴 2차적 현상일 가능성도 있어서 명확하지 않다.

4) 과산화지질, 활성산소, free radical의 장애

에탄올 투여시 간의 지질과산화 양이 증가하는 사실로 보아 에탄올 간장애에도 지질과산화가 관여하는 것으로 보고되고 있다(Fig. 4)⁵¹⁾.

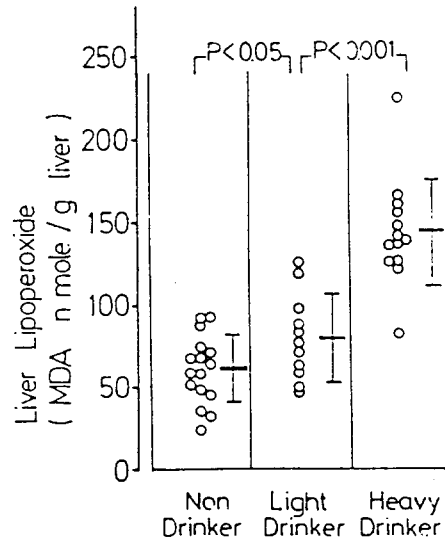
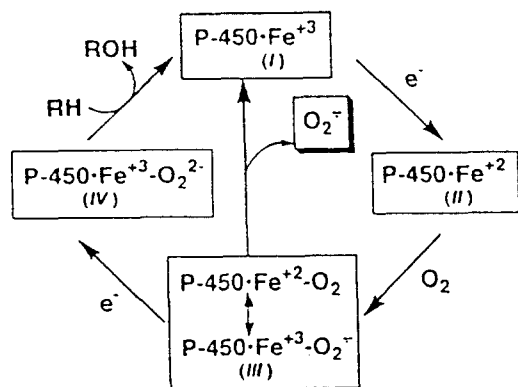


Fig. 4. Liver liperoxide level in 40 patients with chronic hepatitis according to daily ethanol intake described in subjects.

Svingen 등은 NADPH-cytochrome P 450 reductase를 통하여 NADPH에 의해 환원된 chelate-철과 산소의 복합체가 지질과산화를 일으킨다고 보고하였고⁵²⁾ Ekstrom과 Ingelman-Sunderberg는 NADPH, NADPH-cytochrome P 450 reductase, P 450_{LM2} 및 마이크로솜 막에서 추출한 지질로 된 재구성계에서 chelate-철이 없어도 P 450_{LM2}에 의존하는 지질과산화가 일어난다고 보고하면서 P 450이 지질과산화의 개시반응에 관여할 가능성을 시사하고 있다.⁵³⁻⁵⁵⁾

P 450에는 NADPH-cytochrome P 450 reductase를 통해 전자가 공급되며 이때 기질이 결합하면 P 450의 환원속도는 5~10배 정도 빨라진다⁵⁶⁾.



Scheme II. Generation of superoxide anion as a source of hydrogen peroxide by the autooxidation of cytochrome P 450

Scheme II에 나타난 바와 같이, 산소 존재하에서 환원형의 P 450(II)은 즉시 산소와 결합하여 산소화형(III)이 되며 산소화형 중간체는 기질이 없을 경우 superoxide anion을 방출하고 산화형의 P 450 (I)을 재생한다⁵⁷⁾. 간 마이크로솜의 P 450의 경우 산소화형에 두번째 전자가 도입되는 단계(III→IV)가 전체 반응 cycle의 key step이며 이 반응의 속도와 산소화형의 분해속도와의 비가 전체의 coupling 효율을 결정한다. 기질이 존재할 경우 산소화형에 두번째 전자가 도입된 뒤 일원자산소가 기질로 도입되고 나머지 산소원자는 물이 되어 기질 산화 반응은 종결되고 산화형의 P 450이 재생되지만 이 반응속도와 산화형의 분해속도와의 비는 비록 기질에 따른 차이가 있지만 대략 1 : 1 정도로 보고되고 있다⁵⁸⁾. 기질 존재하에서는 cycle의 회전속도가 더 커지므로 실제산소화형 P 450의 autooxidation에 의한 활성산소 생성량은 기질 대사중에 더 많아지게 된다.

만성 알콜 투여에 의해 활성 산소의 처리계인 간

의 glutathione(GSH)의 세포내 농도가 감소하는데⁴⁷⁾ 그 이유로서 Lieber는 아세트알데히드가 반응성이 높아 GSH과 직접 반응, 소비할 가능성을 보고하였고⁷⁾, Speisky와 Lauterburg는 아세트알데히드가 GSH의 합성을 저해하므로^{48,49)} 간세포내 GSH 농도가 저하하고 그 결과 지질과산화이 일어난다고 보고하고 있다. GSH에 대한 아세트알데히드의 영향이 직접적인지 간접적인지는 아직 명백히 드러나지 않았지만 만성 알콜 섭취로 인해 간 마이크로솜이 증식되면 생성되는 활성산소의 양이 많아지고^{59,60)} 또한 에탄올의 MEOS에 의한 산화로 아세트알데히드 농도가 증대하게 될 것이다. 그 결과 GSH의 소비가 증대하여 GSH의 농도가 감소하고 활성산소는 더욱 더 고농도로 생성되는 악순환이 반복될 가능성이 시사되었다(Fig. 5)²¹⁾.

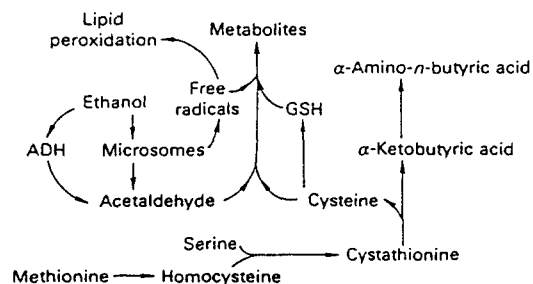


Fig. 5. Hypothetical link between accelerated acetaldehyde production, increased free radical generation, the 'induced' microsomes and enhanced lipid peroxidation and possibly increased α -amino-n-butyric acid production.

그 외에도 간내 [NADH]/[NAD] 비의 증가가 zone 3에서 현저하여 xanthine 탈수소 효소 활성이 저하하고 xanthine 산화 효소의 상승이 일어나 이 부위에서의 O_2 생성을 촉진하여 간 장애를 일으킨다는 기구가 생각되어지고 있으나 섬유화 및 과산화피사와의 관련은 명확하지 않다⁶¹⁾.

5) 중심 정맥역(zone 3)의 hypoxia에 의한 간세

포 장애기전

알콜성 간장해의 특징은 지방화, 간세포의 풍성양 종대, 호중구 침윤을 수반하는 간세포 괴사 및 섬유화가 간 소엽 중심정맥역에 현저히 나타나는 것이다. 이 영역은 간 소엽내 유동혈류의 하류에 위치하여 산소농도가 가장 낮다(Fig. 6)⁸⁾.

한편 에탄올은 그 대부분이 간장에서 대사되고 그 산화가 ADH계이든 마이크로솜의 P 4502E1 (MEOS) 이든 산소를 필요로 하며 급성 에탄올 투

여로 간 산소 소비가 급증한다⁶²⁾.

만성 에탄올 섭취로 MEOS 활성이 항진되고 미토콘드리아에서의 NADH 재산화능이 증대하며 cytochrome P 450, cytochrome aa₃ 양의 증가가 보인다⁶³⁾.

더우기 갑상선 기능 항진과 같은 hypermetabolic state가 형성되어 간에서의 산소 소비량이 증대되는 것으로 알려져 있다⁶⁴⁾. 이러한 간 산소 소비의 증대는 문맥역에서 중심정맥역으로 산소 농도 균배를

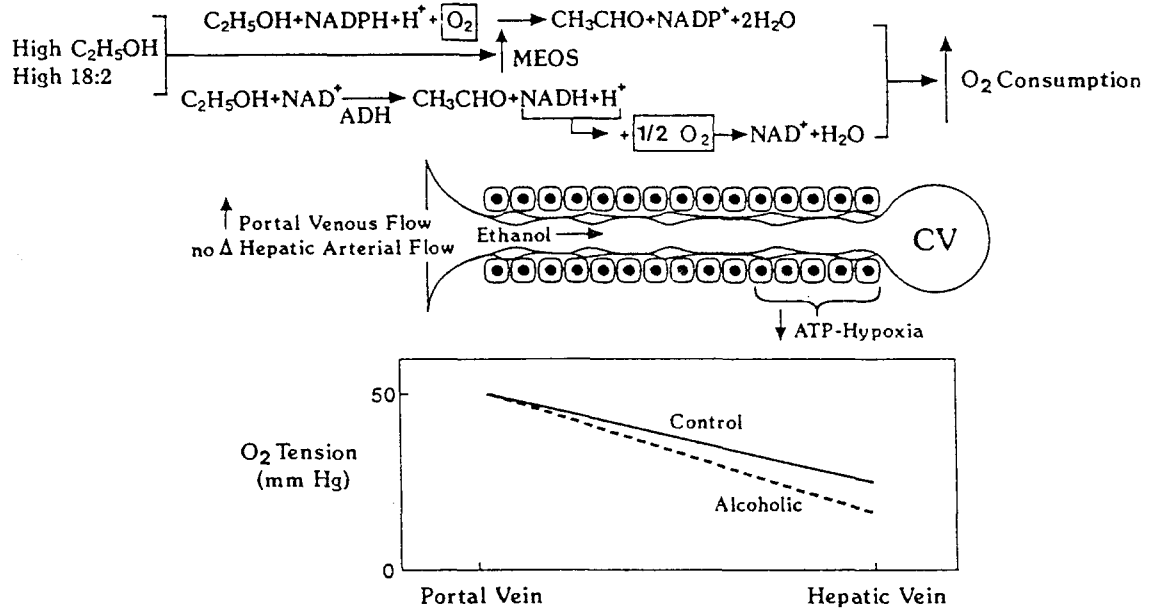


Fig. 6. Schematic diagram of centrilobular hypoxia in the liver of ethanol-fed rats. Both blood alcohol levels(High C₂H₅OH) and high dietary levels of linoleate(High 18 : 2) can induce the MEOS that uses more oxygen for ethanol oxidation compared with the ADH pathway, leading to a marked increase in hepatic oxygen consumption. Ethanol increases portal venous blood flow with no changes in hepatic arterial blood flow. This increase in hepatic blood flow, however, does not achieve an adequate enhancement of hepatic oxygen delivery to compensate for the increased oxygen consumption, leading to an increased gradient of decreasing oxygen tension from portal to hepatic vein. A consequence of this pathophysiology is hypoxia and decreased ATP content in hepatocytes of the centilobular zone. CV=central vein.

급격하게 하여 중심정맥역을 hypoxia로 만들며⁶⁵⁾ 그 결과 간세포 장애를 발생, 진전시킬 가능성이 제시되고 있다^{66,68)}.

III. 간 마이크로솜 증식으로 인한 이차적 간장애 기전

알콜 장기 섭취시 간 마이크로솜 증식으로 P 45 O2E1에 의해 활성산소의 생성량이 증가할 가능성을 앞서 설명했다. 또한 간 마이크로솜 증식으로 산소 요구량이 많아져서 간세포의 특정 구역이 저산소 상태로 놓이게 될 때 xanthine dehydrogenase는 xanthine oxidase로 변하게 되며⁵⁾ 알콜 대사 산물인 아세트알데히드가 다량 존재할 때 xanthine oxidase는 이를 기질로 하여 활성산소를 더욱 더 발생시키고⁶¹⁾ 이는 MEOS계를 통해 생성된 활성산소와 아울러 간내를 더욱 oxidative stress에 놓이게 할 가능성이 있다.

한편, 알콜과 약물, 발암성 물질, 호르몬 및 Vitamin과의 관계에서 간 마이크로솜 증식이 이차적인 간장애 발생에 관여할 것이 예상되며 Lieber는 상습 음주자에게서 암의 발생율이 높은 사실은 간 마이크로솜 유도로 인한 발암성 물질의 활성화 결과일 가능성에 대해 보고하였다⁷⁾.

먼저 급성 알콜 섭취시에는 마이크로솜 약물대사 효소에 대한 알콜과 약물의 기질 경쟁작용으로 인해 약물 대사가 저해된다⁶⁹⁾. 그런데 장기 알콜 섭취시 간 마이크로솜의 증식으로 meprobamate, phenobarbital을 비롯한 많은 약물의 대사가 촉진되며 CCl₄, bromobenzens, acetaminophen, isoniazid와 같은 간 독성 물질의 대사도 촉진되어 독성을 증강시킨다^{70,71)}. 마찬가지로 benzpyrene과 같은 발암성 물질의 활성화도 촉진시켜 간독성을 증강시키며 dimethylnitrosoamine의 대사를 증가시켜 간의 DNA의 alkylation을 증가시키는 등, cocarcinogen으로 작용한다⁷⁾. Vitamin A는 에탄올 유도 마이크로솜의 기질인데 알콜 섭취에 의한 간 마이크로솜 유도로 retinoic acid의 분해가 증가하여 Vitamin A의 level과 요구량이 변화하므로 간 기능에 변화를 초래

하는 것으로 보고 있다⁷²⁾.

한편, Palmer와 Jenkins는 알콜 상습 음용자의 ALDH 활성이 정상에 비해 유의성 있게 낮음을 보고하였다²⁶⁾. 간내에는 아세트알데히드 뿐만 아니라 각종 약물 및 지방 대사 산물과 과산화지질의 대사 과정, 그리고 C-C 결합의 산화적 절단으로 여러가지 알데히드가 생성되는데 ALDH는 이들 지방족 및 방향족 알데히드를 비가역적으로 산화시킨다. 특히 각종 원인에 의해 생성된 과산화지질 대사과정에서 유리된 4-hydroxynonenal^{73,74)} 및 4-hydroxylhexenal⁷⁵⁾을 비롯한 지방족 알데히드는 높은 화학적 반응성으로 인해 단백질의 아미노산 등에 용이하게 결합하는 등의 세포독성을 나타내므로 생체에 극히 유해한 물질로 알려져 있다. 또한 ALDH는 폭 넓은 기질 특이성을 보이고 각종 알데히드에 대응할 수 있는 약물대사효소의 성격을 지니고 있으므로 cyclophosphamide 및 mafosphamide와 같은 항암제의 대사에도 관여한다⁷⁶⁾. 따라서 알콜 장기 섭취로 간내 ALDH 활성이 저하한 경우 간내 활성 알데히드의 해독 및 물질 대사에도 중요한 영향을 미쳐 세포 장애를 일으킬 가능성도 보인다⁷⁷⁾.

IV. 맺음말

이 외에도 여러가지 인자가 알콜성 간장애의 발생 및 진전에 관여하는 것으로 보고되어 있지만 간에 미치는 알콜의 영향에 대한 막대한 양의 연구 결과가 보고되어 있음에도 불구하고, 간기능에 미치는 알콜의 영향에 관한 결과가 서로 상충되는 등 알콜성 간질환의 정확한 병인이 제대로 이해되지 않고 있는 실정이다. 이러한 차이는 실험계의 다양성에서 비롯한 것으로 각 실험계는 각기 인간의 in vivo 상황을 재현하는 모델로서 장단점이 있으며 모델의 결합이 명백하지 않을 때도 있다. 이상적으로는 사람과 똑같이 알콜에 반응하는 동물에 대한 에탄올의 영향을 검토하는 것이지만 현실적으로는 거의 불가능하다. in vitro의 실험은 때로는 비생리적 환경을 사용함으로써 별 유익하지 않는 mechanism으로 유도할 위험성도 있다. 따라서 에탄올의 간장애 미치

는 영향에 관한 다양하고도 수많은 연구가 실제로 필요하며 설령 상반되는 결론이 나온다 하더라도 나름의 설득력을 가진 것으로 간주되고 있다.

이들의 발생기전을 상세히 검토하여 해명하는 것이 알콜성 간장해의 발생 예방 및 치료에 유익할 것으로 보고 현재 전세계에 걸쳐 활발히 연구가 진행되고 있다.

인 용 문 헌

1. Lieber, C. S., Jones, D. P., Mendelson, J., et al., *Trans. Assoc. Am. Phys.*, **76**, 289(1963).
2. Lieber, C. S., Jones, D. P., DeCarli, L. M., *J. Clin. Invest.*, **44**, 1009(1965).
3. Lieber, C. S., DeCarli, L. M., *J. Med. Primatol.*, **3**, 153(1974).
4. Lieber, C. S., *Gastroenterology*, **79**, 373(1980).
5. Sato, N. and Hijioka, T., *Metabolism and Disease* **26**, 1087(1989).
6. Weiner, F. R., Czaja, M. J. and Zern, M. A., In *The Liver Biology and Pathology*, Arias, M., Jakoby, W., Popper, H., Strachter D., and Shafritz, D. A. (Eds) p.1169, Raven Press Ltd., New York, (1988).
7. Lieber, C. S., *Hepatology* **4**, 1243(1984).
8. Takase, S. and Takada A., *Metabolism*, **28**, 431(1991).
9. Burnell, J. C. and Borson, W. F., pp65-75, CRC Press, Boca Raton, (1989).
10. Kennedy, N. P. and Tipton, K. F., *Essays in Biochemistry*, **25**, 137(1990).
11. Salaspuro, M. P., Shaw, S., Jayatilleke, E., Ross, W. A. and Lieber, C. S., *Hepatology* **1**, 33 (1981).
12. Iseri, O. A., Lieber, C. S. and Gottlieb, L. S., *Am. J. Pathol.*, **48**, 535(1966).
13. Ingelman-Sundberg, M., Johansson, I., Penttila, K. E., Glaumann, H. and Lindros, K. O., *Biochem, Biophys. Res. Commun.* **157**, 55(1988).
14. Lieber, C. S. and De Carli, L. M., *J. Biol. Chem.*, **245**, 2505(1970).
15. Shigeta Y, Nomura F, Leo M. A. et al, *Biochem. Pharmacol* **33**, 807(1984).
16. Handler, J. A., Koop, D. R., Coon, M. J., Takei, Y. and Thurman, R. G., *Arch. Biochem. Biophys.*, **264**, 114(1988).
17. Alderman, J., Kato, S. and Lieber, C. S., *Arch. Biochem. Biophys.*, **271**, 33(1989).
18. Nebert, D. W. et al., *DNA* **6**, 1(1987).
19. Koop, D. R., Nordblom, G. D. and Coon, M. J., *Arch Biochem. Biophys.* **235**, 228(1984).
20. Smith, M., *Biochem. Soc. Trans.*, **16**, 227(1987).
21. Lieber, C. S., *Biochem. Soc. Trans.*, **16**, 241 (1988).
22. Enomoto, N., Takama, A. and Date, T., *Gastroenterology Jap.*, **26**, 440(1991).
23. Enomoto, N., Takase, S., Takase, N. and Takada, A., *Hepatology* **13**, 1071(1991).
24. Kreisberg, R. A. Owen, W. C. and Siegal A. M., *J. Clin. Invest.*, **50**, 166(1971).
25. Johnson, O., *Scand. J. Gastroenterol.*, **2**, 207 (1974).
26. Palmer, K. R. and Jenkins, W. J., *Hepatology*, **5**, 260(1985).
27. Zorzano, A., Arbol, L. R. and Herrera, E., *Clinical Science*, **76**, 51(1989).
28. Nicholls, R., Jersey, J., Worrall, S. and Wilce, P., *Int. J. Biochem*, **24**, 1899(1992).
29. Von Burg R. and Stout T., *J. Appl. Toxicol.*, **11**, 373(1991).
30. Koch, O. R., Rotta, L. L., Bolanos, L. P. and Stoppani, O. M., *Am. J. Pathol.*, **90**, 325(1978).
31. Arai, M., Leo, M. A., Masayuki, N., Gordon, E. R. and Lieber, C. S., *Hepatology*, **4**, 165 (1984).
32. Lindros, K. O., In *Research advance in alcohol*

- and drug problem*, Israel, Y. Glaser, F. B. Kalant, H. Popham, R. E. Schmidt, W. Smart, R. G. (Eds), p.111(1978).
33. Lumeng L., Minter R. and Li T. K., *Fedn. Proc.*, **41**, 765(1982).
 34. Koskinas, J., Kenna, J. G., Bird, G. L., Alexander, G. J. M. and Williams, R., *Gastroenterology*, **103**, 1860(1992).
 35. Jukkola, A. and Niemela, O., *Biochem. Biophys. Res Commun.*, **159**, 361(1989).
 36. Takase, S., Tsutsumi, M. Kawahara, H. Takada, N. and Takada, A., *Hepatology*, **17**, 9 (1993).
 37. Yokoyama, H., Ishi, H., Nagata, S., Kato, S., Kamegaya, K. and Tsuchiya, M., *Hepatology*, **17**, 14(1993).
 38. Zetterman, R. K., *Autoimmune manifestation of alcoholic liver diseases*, Kravitt, K. I. and Wiesner, R. H. (Eds), p.247, Raven Press, New York, (1991).
 39. Baraona, E., Pikkarainen, P., Salaspuro, M., Finkelmann, F. and Lieber C. S., *Gastroenterology*, **79**, 104(1980).
 40. Xu, D. S., Jennett, R. B., Smith, S. L., Sorrell, M. F. and Tuman, D. J., *Alcohol Alcohol*, **24**, 281(1989).
 41. Savolainen, E. R., Leo, M. A., Timpl, R. and Lieber, C. S., *Alcohol*, **87**, 777(1984).
 42. Pawlica, E., Bankowski, E. and Sobolewski K., *Arch. Toxicol.*, **65**, 678(1991).
 43. Friedman, S. L., *Hepatology*, **12**, 609(1990).
 44. Donoue, T. M., Jr, Tuma, D. J. and Sorrell, M. F., *Arch. Biochem. Biophys.*, **220**, 239(1983).
 45. Behrens, U. J., Hoerner, M., Lasker, J. M. and Lieber, C. S. *Biochem. Biophys. Res Commun.*, **154**, 584(1988).
 46. Jennett, R. B., Sorrell, M. F., Saffari-Fard, A., Ocker, J. L. and Tuman, D. J., *Hepatology*, **9**, 57(1989).
 47. Fernandez-Checa, J. C., Ookhtens, M. and Kaplowitz, N., *J. Clin. Invest.*, **80**, 57(1987).
 48. Jornvall, H., Hoog, J. -O., Bahr-Lindstrom, H. V., Johansson, J., Kaiser, R. and Persson, B., *Biochem. Soc. Trans.*, **16**, 223(1987).
 49. Speisky, H., MacDonald, A., Giles, G., Orrego, H. and Israel, Y., *Biochem. J.*, **225**, 565(1985).
 50. Barry, R. E., *G. I. Futures Clin. Practice.*, **4**, 4 (1989).
 51. Matsumura, T., Suetmatsu, T., Sato, N., Kamada, T. and Abe, H., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **132**, 287(1980).
 52. Svingen, B. A., Buege, J. A., O'Neal F. O. and Aust, S. D., *J. Biol. Chem.*, **254**, 5892(1979).
 53. Winston, G. W. and Cederbaum, A. I., *J. Biol. Chem.*, **258**, 1514(1983).
 54. Ekstrom, G. and Ingelman-Sundberg, M., *Eur. J. Biochem.*, **158**, 195(1986).
 55. Ekstrom, G. and Ingelman-Sundberg, M., *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 1313(1989).
 56. Imai, Y., Sato, R. and Iyanagi, T., *J. Biochem.*, **82**, 1237(1977).
 57. Sligar, S. G., Lipscomb, J. D., Debrunner, P. G. and Gunsalus, I. C., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **61**, 290(1974).
 58. Kuthan, H., Tsuji, H., Graf, H., Ulrich, V., Werringloer, J. and Estabrook, R. W., *FEBS Lett.*, **91**, 343(1978).
 59. Shimada, O., Yasuda, H. and Takamori, S., In *Active Oxygen- Molecular Mechanism of its Production Scavenging and Effect in Organism*, Nakano, M., Asada, K., and Oyanagui, Y., (Eds) p.85(1988).
 60. Shaw, S., *Free Radical Biology and Medicine*, **7**, 541(1989).
 61. Fridovich, I., *Free Radical Biology & Medicine*, **7**, 557(1989).
 62. Sato, N., Matsumura, T., Shichiri, M., Kamada,

- T., Abe, H. & Hagihara, B., *Biochim. Biophys. Acta.*, **634**, 1(1981).
63. Sato, N., Kamada, T., Shichiri, M., Hayashi, N., Matsumura, T. and Abe, H., *Clin. Chim. Acta*, **87**, 347(1978).
64. Israel, Y., Videla, L. and Bernstein, J., *Fed. Proc.*, **34**, 2052(1975).
65. Tsukamoto, H., Gaal, K. and French, S. W., *Hepatology*, **12**, 599(1990).
66. Cotterill, L. A., Gower, J. D., Clark, P. K., Fuller, B. J., Thorniley, M. S., Goddard, J. G. and Green, C. J., *Biochem Pharmacol.*, **45**, 1947 (1993).
67. Tsukamoto, H., Cavallaro, G., Peppin, J. F. and Towner, S. J., *Hepatology*, **6**, 1189(1986).
68. **Plain In** : *Alcohol and the liver*, M. M. Fisher and J. G. Rankin(Eds), p.323, Plenum, New York, (1977).
69. *Plain Ann. Med.*, **22**, 363(1990).
70. Lieber, C. S., *Med. Clin. North Am.*, **68**, 3(1984).
71. Castillo, T., Koop, D. R., Kamimura, S., Triadafilopoulos, G. and Tsukamoto, H., *Hepatology*, **16**, 992(1992).
72. Leo, M. A., Sato, M. and Lieber, C. S., *Gastroenterology*, **84**, 562(1983).
73. Benedetti, A., Comporti, M. and Esterbauer, H., *Biochim. Biophys. Acta.* **620**, 281(1980).
74. Esterbauer, H., Zollner, H. and Lang, J., *Biochem. J.*, **228**, 363(1985).
75. Kuijk, F. J. G. M., Holte, L. L. and Dratz, E. A., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1043**, 116(1990).
76. Maki, P. A. and Sladek, N. E., *Biochem. Pharmacol.*, **45**, 231(1993).
77. Enomoto, N., Takase, S., Takase, N. and Takada, A., **Plain, Italic.** **13**, 1071(1991).