

에탄올에 의한 간독성과 영양적 조절

서 정 숙

영남대학교 식품영양학과

Hepatotoxicity Induced by Ethanol Consumption and Nutritional Effects

Jung-Sook Seo

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, 712-749, Korea

ABSTRACT

Ethanol can affect a wide range of organ and organelle systems. Some of its effects are directly due to the action of either ethanol or its metabolites, whereas others are related to nutritional deficiencies associated with ethanol intake. Some of the liver damages occurring in alcohol abusers are mainly due to generation of free radical during the metabolism of ethanol and subsequent lipid peroxidation. Acetaldehyde, the main product of ethanol oxidation, is able to stimulate lipid peroxidation, possibly through the formation of free radicals, or depletion of levels of antioxidant substances. When scavengers of oxygen-derived free radicals are added to the ethanol metabolizing system, they can prevent generation of the activity. Several authors have reported the ethanol-related variation of antioxidants such as α -tocopherol, ascorbic acid, selenium and glutathione, which are important factors in the defence against oxidative injury. Ethanol also alters the degradation of key nutrients, thereby promoting deficiencies as well as toxic interactions with vitamin A and β -carotene. It has been appeared that ethanol-induced hepatotoxicity may be partially prevented by the administration of antioxidants.

Key words: Ethanol, Hepatotoxicity, Lipid peroxidation, Antioxidant, Vitamin A.

I. 서 론

산업사회의 발달로 개인의 생활이 복잡하게 구조화되면서 대인관계가 많아지고 각종 스트레스가 가

중되는 가운데 알코올(에탄올)은 현대인의 기호음료로서 중요한 자리를 차지하게 되었다. 이러한 에탄올 소비의 증가추세는 개발도상국에서 더욱 현저하게 나타나고 있다. 에탄올은 적당량을 섭취하게 되면 신체의 피로감과 정신적인 스트레스를 해소하

는데 도움을 주고 소화액의 분비를 자극하여 식욕을 증대시킬 수 있다. 최근에는 적당량의 에탄올 섭취가 HDL농도의 상승과 관련하여 동맥경화와 같은 심장혈관계 질환을 예방할 수도 있다는 가설이 제기되고 있다¹⁾.

그러나 만성적인 에탄올 중독상태에서는 식이섭취량이 저하되고 특정 영양소들의 흡수와 대사 장애에 기인된 저영양상태를 초래하게 된다. 영양적인 측면에서 보면 에탄올은 비교적 많은 양의 열량을 공급하나 다량의 에탄올을 섭취하는 것은 다양한 식품의 섭취를 제한하게 되어 영양결핍을 수반하기 쉽다^{2, 3)}. 에탄올 섭취에 의한 영양소 결핍은 에탄올의 독성에 의해 체내 영양소의 소모가 증가되는 것도 중요한 원인으로 지적되고 있다⁴⁾. 또한 에탄올은 위와 소장 그리고 간조직의 구조적 및 기능적 손상을 일으켜서 체내 영양소 상태의 불균형을 초래하기도 한다^{5, 6)}.

약물과 영양소의 대사가 주로 일어나는 간조직은 에탄올에 의한 손상을 가장 많이 받는 것으로 알려져 있다. 만성적으로 에탄올을 섭취하는 사람들에게서 흔히 나타나는 임상증상들은 간비대증, 지방간 등이며 더 진행이 되면 간염이나 간경변증을 나타내기도 한다^{3, 7)}. 최근에는 에탄올성 간 손상을 일으키는 원인으로 지질 과산화 반응이 중요하게 관련되며 이에 항산화 영양소의 적절한 공급으로 조절이 가능하다는 결과들이 발표되었다⁸⁾. 그러나 복잡한 현대생활에서 에탄올의 섭취량이 크게 증가되고 있는데도 불구하고 에탄올과 체내 영양소의 흡수 및 대사 그리고 배설과의 상호작용에 관하여 체계적으로 연구된 자료는 매우 부족한 실정이다. 특히 노인의 경우 식품섭취 후 위 내용물의 위장관 경유시간의 변화, 신장기능의 저하 등 노화로 인한 생리적인 변화상태에 있으므로⁹⁾ 노인들의 에탄올 섭취는 체내 영양상태의 변화와 관련하여 간 손상 등에 더욱 민감하게 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이러한 현실을 감안할 때 에탄올 섭취에 의한 간 손상과 영양적 요인과의 관련성을 검토하여 만성적으로 에탄올을 섭취하고 있는 사람들의 건강을 증진시킬 수 있는 식사처방의 개발 등 보다 현실적인 대책이 중요한 과제라고 볼 수 있다. 이에 본 총설에서는 에탄

올 섭취에 의한 간 손상의 유발원인으로서 지질 과산화와 관련반응에 초점을 두고, 이러한 손상의 조절과 항산화 영양소와의 관련성을 검토하기 위하여 이제까지 발표된 연구결과들을 중심으로 정리하고자 한다.

II. 간에서의 에탄올 대사

섭취된 에탄올은 위와 소장에서 빠르게 흡수되어 혈액을 통하여 간, 두뇌 및 다른 조직으로 보내어진다. 흡수된 에탄올이 체내에서 대사되는 경로는 Fig. 1과 같다⁹⁾.

간에서의 에탄올 대사는 주로 NAD-linked enzyme 즉 alcohol dehydrogenase (ADH)와 acetaldehyde dehydrogenase에 의해서 이루어진다. 이들 효소는 각각 acetaldehyde와 acetate를 생성하며 acetate는 acetyl-Co A로 전환되어 TCA 회로를 거쳐 에너지를 발생하거나 또는 콜레스테롤과 지방산을 합성하는데 이용된다. 에탄올의 산화과정에서 생성되는 대사산물인 acetaldehyde는 에탄올에 의한 간 손상을 유발하는 주요인자로 지적되고 있다^{10, 11)}.

에탄올이 acetaldehyde로 대사되는 과정은 주로 cytosol의 ADH에 의해 일어나지만 그외에도 peroxisome의 catalase, 그리고 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)에 의한 것으로 구분할 수 있다(Fig. 2). 그 중에서 MEOS는 cytochrome P450, NADPH-cytochrome c reductase, lecithin과 phosphatidylcholine으로 구성되며 cytochrome P450이 이 반응계의 중심적인 역할을 한다고 알려져 있다. 에탄올은 공급방법이 주로 급성적이거나 소량일 경우에는 ADH나 cytochrome P450에 의해서 대사되지만 만성적이거나 과량으로 공급될 때에는 섭취된 에탄올 중 많은 양이 MEOS에 의존하여 대사된다¹⁰⁾.

III. 에탄올성 간손상의 원인

1. 영양적 요인

초기의 연구에 의하면 알코올 중독자에게서 나타

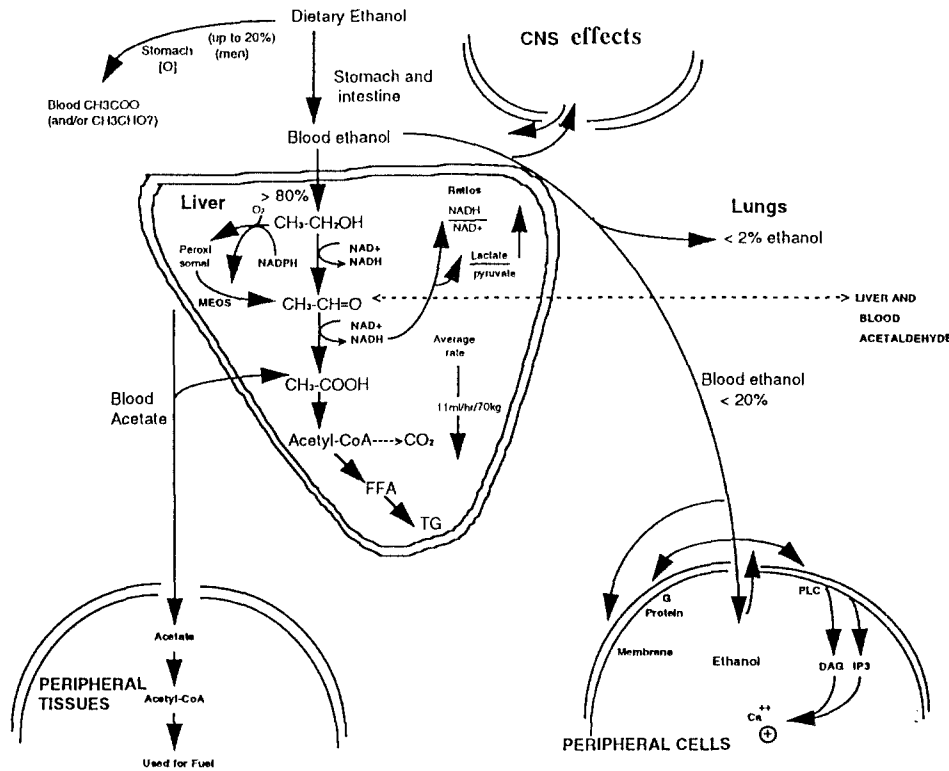


Fig. 1. Ethanol metabolism and effects.⁹⁾

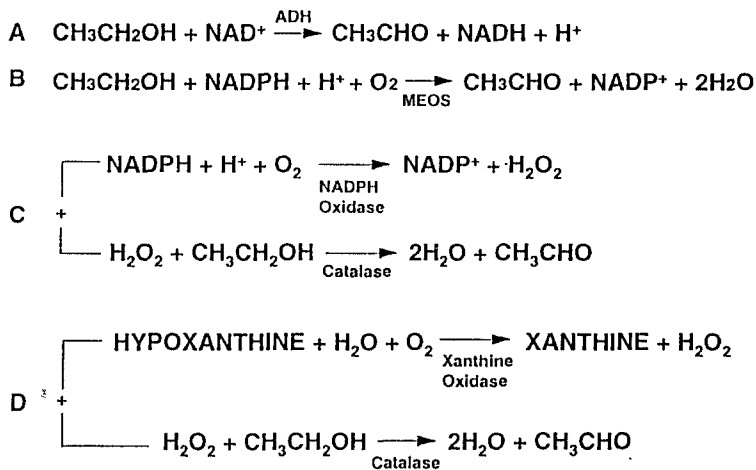


Fig. 2. Ethanol oxidation.

나는 간질환은 주로 영양결핍에 의한 것으로 여겨져 왔다. 그러나 최근에 이르러 영양소들이 충분히

함유된 식이를 공급하였을 때에도 에탄올은 실험동물과 사람에게서 미세구조적 손상을 현저히 나타내는 간질환을 유발하였다는 보고들이 증가하고 있다. 이러한 논란이 지속되는 가운데서도 에탄올 섭취에 의한 간손상과 영양적 요인과의 관련성에 대해서는 많은 연구결과들이 발표되었다^{12, 13)}.

급성으로 에탄올을 투여한 동물과 사람의 장관내에서는 Ca, 비타민 B₁, B₂, B₆, glucose, methionine, 그리고 folic acid의 함량이 감소되었고 만성적으로 투여한 경우에는 비타민 A, C, E, B₁₂과 Mn 그리고 단백질의 함량이 낮았으며, 이러한 영양소 함량의 저하는 각종 에탄올성 질환을 일으키는데 관련되는 것으로 보고되었다²⁾. 일반적으로 수용성 비타민의 감소가 크게 일어나는데 이 중에서 pyridoxine의 경우에는 간 조직내에서 에탄올의 중간대사산물인 acetaldehyde의 작용으로 pyridoxal-5'-phosphate로의 전환이 감소되어 그 함량이 저하되는 것으로 여겨진다¹⁴⁾. 에탄올 섭취에 기인된 영양소 결핍은 식이 섭취량의 저하로 일어날 수도 있으나 소화기계에서의 영양소 흡수 이상과 저장 능력이 감소되기 때문이며, 에탄올의 독성에 의해 특정 영양소들의 소모가 증가되는 것도 중요한 원인으로 제기되었다^{3, 15)}.

만성적인 에탄올의 섭취가 영양소의 체내 이용성을 저하시키는 기전들 중에서 소화기계의 기능과 형태학적인 변화에 대한 연구들도 보고되었다^{16, 17)}. 에탄올의 섭취가 소장점막의 이상, 움직임의 이상, 그리고 brush-border의 효소 활성도 변화로 설사를 유도하여 소장벽에서의 영양소의 접촉시간이 감소됨으로써 흡수 정도가 낮아져 영양소의 결핍을 일으킬 수 있다¹⁸⁾.

영양소의 대사가 주로 이루어지는 간 조직은 영양소의 합성과 분해가 일어나는 부위로 작용하므로 에탄올에 의한 손상을 가장 많이 받는 것으로 보고되었다^{5, 19)}. 간 조직은 에탄올에 의한 직접적인 영향과 간접적으로 생성된 그 부산물에 의해서 영양소의 대사가 방해되거나 대사산물의 상호작용에 의해서 영양소 결핍이 일어나게 되어 손상을 일으킬 수 있다¹⁹⁾. 간 조직내에서 에탄올 대사산물에 의해서 소모되는 영양소는 주로 항산화 영양소인 것으로 알려져

있다. 또한 MEOS들은 식이 중의 단백질, riboflavin, 그리고 비타민 C와 같은 영양소에 의해 영향을 받으므로 이러한 영양소가 결핍될 경우 간 조직의 대사장애로 더욱 독성을 초래하므로 에탄올 섭취시에 영양소 조절이 매우 중요하다고 볼 수 있다.

그러나 에탄올의 섭취에 따른 영양소의 흡수 및 체내 영양상태의 변화에 대한 대부분의 연구보고들은 에탄올의 독성과 관련된 연구에서 부분적으로 얻어진 결과일 뿐 이에 대한 체계적인 연구결과는 드문 실정이다. 더구나 에탄올 섭취에 따른 간 독성에 영향을 미치는 체내 영양소 함량의 변화에 대한 결과는 그 기전과 관련된 측면에서 볼 때 영양소의 흡수기작의 변화 때문인지 에탄올 독성을 완화하기 위한 영양소의 소모가 주된 원인인지 등에 관해 논란이 많은 상태이다.

2. 지질 과산화 반응

에탄올에 의한 간 독성은 그 기전에 대하여 여러 가지 가설이 제기되고 있는데, 그 중에서도 에탄올과 그 대사산물인 acetaldehyde의 직접적인 영향이나 대사과정에서 생성되는 반응성이 강한 free radical의 작용으로 지질 과산화가 유도되기 때문이라는 연구결과들이 주목되고 있다. 에탄올은 주로 공급 방법이 급성이거나 소량일 경우에는 ADH나 P450에 의해서 대사되지만, 만성 혹은 과량일 경우에는 섭취된 에탄올의 1/2~2/3 이상이 MEOS에 의해서 대사된다¹⁰⁾. 특히 Nordmann 등⁷⁾은 P450이 에탄올 산화에 특이적인 활성도를 보이며 이 활성도가 증가될 경우 산소필요량의 증대로 acetaldehyde와 free radical 형성을 증가시킨다고 하였다. 또한 이들 물질은 미토콘드리아막 등에 손상을 일으킬 수 있는데 Table 1은 에탄올의 섭취가 간 미토콘드리아의 기능저하를 유도하여 호흡지수를 감소시키고 산소 소모를 증가시켰음을 보여준다²⁰⁾. 장기간의 에탄올 섭취에 의해 에너지 결핍이 일어날 수 있는 것은 미토콘드리아의 손상에 의해 산화적 인산화가 저해되는 것이 하나의 원인으로 지적되고 있다.

에탄올이 P450과 MEOS에 의해 대사되는 동안 생성되는 O₂⁻, H₂O₂, OH⁻의 양은 정상적인 생리조건에서 보다 4~8배 정도 높게 나타났다⁷⁾. P450에

Table 1. Effects of chronic ethanol ingestion on oxidative phosphorylation by rat hepatic submitochondrial particles²⁰⁾

Substrate	Parameter	Control	Ethanol ^{a)}	Change (%)
NADH	Respiration rate	151	99	-34
	P/O ratio	2.59	2.33	-10
	Phosphorylation rate	389	230	-41
Succinate	Respiration rate	145	104	-28
	P/O ratio	1.55	1.37	-12
	Phosphorylation rate	225	146	-35
Ascorbate / Phenazine methosulfate	Respiration rate	131	98	-25
	P/O ratio	0.92	0.79	-14
	Phosphorylation rate	120	79	-34

^{a)} p<0.05

의한 free radical 생성은 NADPH나 P450 reductase에 의해 O₂⁻가 형성되며 이것이 Fe과 연결된 Haber-Weiss 반응으로 OH[·]와 H₂O₂를 생성한다⁷⁾. 뿐만 아니라 H₂O₂는 미량의 Fe이라도 존재할 때 Fenton-type 반응으로 또 다른 OH[·]를 형성시키며, 이것이 에탄올과 반응하여 1-hydroxyethyl radical을 생성한다^{7, 21)}. 그러나 에탄올의 섭취가 지질 과산화물 유도하는 능력과 관련하여 실제로는 많은 변수들이 그 결과에 영향을 미친다는 보고도 있다. 즉 Table 2에 제시한 바와 같이 분석에 의한 변수, 반응조건, 영양상태, 식이조건들에 의하여 그 결과가 달라질 수 있으므로 실험조건 설정에 세심한 배려를 하여야 한다²²⁾.

에탄올에 의한 free radical 생성의 또 다른 경로

Table 2. Variables associated with ethanol induction of lipid peroxidation and oxygen radicals²²⁾

Acute vs. chronic
Nature of diet : time course of diet
Controls-chow, pair-fed
Fed vs. starved
Parameter assayed-TBA, dienes, alkanes
Organelle assayed
Time of assay
Presence of iron-amount, chelate, buffer treatment
Presence of fatty liver, necrosis
Cause or consequence
Others

는 간 미토콘드리아내에서 NAD⁺/NADH의 비 감소로 인한 O₂⁻의 생성 증가, peroxisome에서의 β-oxidation을 통한 H₂O₂ 생성, cytosol에서의 acetaldehyde와 xanthine oxidase (XO)와의 반응을 통한 O₂⁻와 alkane의 생성 등이 있는 것으로 밝혀졌다²³⁾. Table 3에는 상기한 바와 같이 에탄올에 의해 산화적 스트레스가 증진되는 가능한 기전들을 요약하였다²²⁾. 그러나 많은 연구자들이 에탄올에 의해 야기되는 이러한 산화적 스트레스가 에탄올에 의한 간독성의 주요 원인으로 제시하고 있는데도 불구하고

Table 3. Suggested mechanisms for promotion of oxidative stress by ethanol²²⁾

Depletion of GSH-acute vs. chronic, oxidative pools
Direct toxic effect of ethanol on membranes
Metabolic effect of ethanol
Acetaldehyde-direct, metabolic, substrate
Redox state
Ethanol radicals-CH ₃ CH ₂ O·CH ₃ CHOH, ethanol scavenges ·OH/OR
Ethanol-induced cytochrome P-450 as a Fenton/Haber-Weiss catalyst
Chronic effect of ethanol
Mitochondrial injury
Microsomal proliferation and induction
Hypermetabolic state
Increased hepatic iron levels
Conversion of XDH to XO
Effects on antioxidative defense
Release of chemoattractants

Table 4. Effect of chronic ethanol treatment on microsomal production of superoxide radical²⁵⁾

Pair	Superoxide production-NADPH		Superoxide production-NADH	
	Control	Ethanol	Control	Ethanol
1	3.51	5.26(50)	0.89	1.50(69)
2	3.34	4.54(36)	0.90	1.21(34)
3	3.62	4.49(24)	0.96	1.22(27)
4	3.91	5.49(40)	1.47	1.72(17)
5	3.30	5.70(73)	1.00	1.30(30)
6	3.41	5.80(70)	0.97	1.33(39)
n=6	3.51±0.23	5.21±0.57(48)	1.03±0.09	1.38±0.03(34)
	p<0.001		p<0.001	

하고 이에 대한 상반된 견해들도 제기되고 있다²⁴⁾.

Acetaldehyde는 XO의 기질로 작용하므로 acetaldehyde의 생성이 증가될 경우 free radical의 생성은 많아지게 된다⁷⁾. 따라서 에탄올에 의한 free radical의 생성은 간 세포 소기관에서 대사과정 중에 주로 일어난다고 볼 수 있다²⁵⁾(Table 4). 이외에도 acetaldehyde는 단백질 중 cystine의 -SH기와 높은 친화력으로 항산화 대사산물인 glutathione과의 직접적인 반응으로 glutathione 고갈현상을 초래한다²⁶⁾. 최근에는 acetaldehyde 자체가 간 원형질막 지질 성분의 변화를 유발하고 혈장 albumin이나 적혈구의 hemoglobin과 반응하여 중합체 형성을 유도하므로 이 물질이 에탄올 중독증의 새로운 지표로 주장되었다³⁶⁾.

또한 에탄올의 섭취로 간 microsome의 효소가 유도되면 Table 5에 제시된 바와 같이 체내에서 여러 가지 독성효과가 나타날 수 있으며 특히 약물이나 xenobiotics가 유입될 경우 그 대사에 현저한 변화가 일어난다¹⁰⁾(Fig. 3).

3. 막 성질의 변화

에탄올에 의한 간 조직의 독성은 세포 수준에서 일어나므로 에탄올과 생체막 주성분인 단백질과 지질과의 상호작용, 그리고 생체막의 안정성과 유동성 그리고 막 효소의 활성과의 관계는 매우 중요하다.^{27, 28)} 에탄올에 의한 생체막 손상은 free radical 중 O₂⁻와 OH·가 막으로 빠르게 유입됨으로써 시작되며, 이들은 주로 막의 불포화지방산과 작용하여 과산화 반응을 일으킨다²⁹⁾. 생체막은 항상 동적인

Table 5. Deleterious effects of microsomal enzyme induction by ethanol

Enhanced microsomal ethanol oxidation and increased production of acetaldehyde
Increased oxygen consumption due to microsomal hypermetabolism
Increased microsomal production of hepatotoxic intermediates from drugs and environmental xenobiotics
Increased microsomal activation of procarcinogens
Increased microsomal metabolism of steroids including sex hormones
Increased microsomal degradation of vitamin A and production of toxic metabolites

평형상태와 항상성을 유지하며, 이러한 상태는 막 내 지질의 일정한 양과 성분에 의해서 유지된다^{68, 69)}.

막 성분 중 콜레스테롤과 인지질은 막 구조와 기능의 주된 조절인자로서 생체막의 종류에 따라서 이들 구성비가 다르다³⁰⁾. 정상적인 생리상태에서는 새로이 합성된 콜레스테롤과 인지질이 각각 확산과 능동 수송을 통해서 이러한 적정비율을 유지함으로써 막의 기능을 원활히 수행하게 된다. 그러나 이들 비율은 외부에서 막 손상을 초래하는 물질에 의해서 균형을 잃게 되며 따라서 막 유동성이 변화될 수 있다³¹⁾.

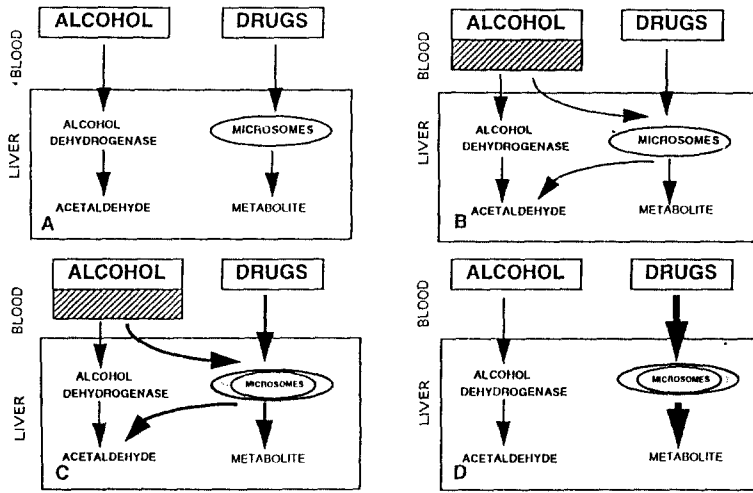


Fig. 3. Hepatic ethanol-drug interactions involving the alcohol dehydrogenase pathway and liver microsomes.⁶⁾

에탄올은 막에 대한 높은 친화력으로 산화를 초래하여 막의 분자배열순서를 변화시켜 막 유동성에 영향을 미친다⁶⁾(Fig. 4). Goldstein과 Chin²⁷⁾은 *in vivo*와 *in vitro* 실험에서 쥐의 뇌와 적혈구 막을 에탄올로 20~350 mM 농도로 처리시킨 후 5-doxyl stearic acid (5-DSA)를 이용하여 electron spin resonance spectroscopy (ESR)로 막 유동성을 측정 한 결과 유동성이 증가됨을 관찰하였다. 이와 같은 결과는 저농도의 에탄올 (10~20 mM)을 막에 반응시켰을 때에도 같은 결과를 보였으며³²⁾ 이때 에탄올은 인지질의 hydrocarbon chain을 이동시키고 콜레스테롤 함량의 변화를 일으켰다. 그러나 만성적으로 에탄올을 공급한 후 대조군과 비교해 본 결과 막 인지질내의 분자배열은 더 밀착되어 막 고형화 현상을 보인 반면에 유동성은 변화되지 않았는데 이는 막 기능에 대한 적응현상으로 보여진다²⁸⁾. 이외에도 Villanueva 등³³⁾은 만성적인 에탄올 급여에 의한 막 고형화는 막 인지질 중 phosphatidylinositol과 같은 포화 인지질의 증가에 기인된다고 하였다. Chin 등³⁴⁾은 9일 동안 에탄올을 투여했을 때 적혈구와 신경세포 막에서 cholesterol /phospholipid(C/P)의 비가 증가되었고, 이때 증가된 막 콜레스테롤에 의해서 막의 구조가 더욱 치밀해져 유동성이 저하되었

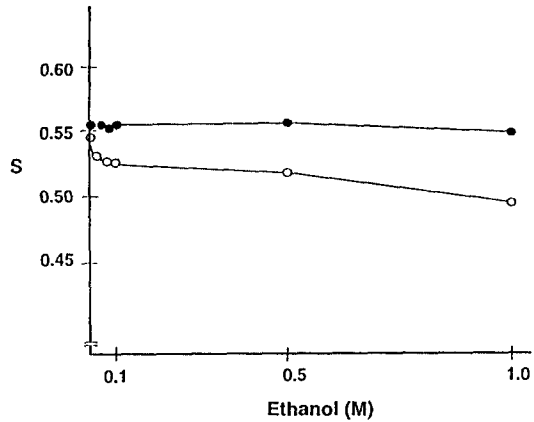


Fig. 4. Effect of *in vitro* ethanol titration on the molecular order parameter of 5-doxyl stearic acid in microsomal membranes from control (○) and ethanol-fed (●)¹⁰⁾.

다고 보고하였다. 이에 반하여 만성적인 에탄올 급여가 간 원형질막의 총 cholesterol ester 함량의 증가에도 불구하고 유동성을 증가시켰다는 상반된 보고도 있다²⁹⁾.

IV. 에탄올과 항산화 영양소

에탄올 섭취에 의해 유도되는 간 손상의 기전으로서 체내 지질 과산화가 주요 원인으로 지적되고 있는 것과 관련하여 항산화 영양소의 중요성이 크게 부각되고 있다. 급성·만성으로 에탄올을 공급한 경우 간 조직내 지질성분, 세포 소기관 및 막의 성분과 기능 변화가 주로 에탄올에 의해서 생성된 지질 과산화물의 증가와 이에 따른 항산화 영양소의 감소에 기인한다는 보고들이 발표되었다.³⁵⁾ 따라서 에탄올에 의한 간 손상은 항산화 영양소의 섭취를 적절하게 조절함으로써 그 정도를 완화 또는 억제할 수 있다는 주장들이 제기되었다.

양⁴⁾은 에너지의 36%를 에탄올로 함유한 액체식을 공급한 흰쥐에서 혈장내 α -tocopherol 함량이 감소되었으며, 이러한 현상이 특히 지질 과산화물의 함량이 크게 증가한 실험군에서 관찰되었다고 하였다. 또한 Kawase 등³⁶⁾과 Majumda 등³⁷⁾의 보고에서도 에탄올 공급에 의해서 지질 과산화물 함량이 증가되고 동시에 혈장과 간 조직내의 α -tocopherol 함량이 감소되었는데, 이는 혈장과 조직내의 free radical을 제거시켜 지질 과산화물 함량을 저하시키기 위해 소모된 것으로 지적하고 있다. 그러나 에탄올에 의한 조직내 α -tocopherol 함량의 저하는 에탄올이 비타민 E 흡수와 수송의 주요인자인 chylomicron과 lipoprotein의 합성과 분비를 감소시키기 때문이라는 보고도 있다³⁸⁾.

비타민 C는 수용성 항산화 영양소로서 XO 또는 Fe^{2+} 에 의해 유도된 지질 과산화 반응을 억제시키는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 사람에게 미리 비타민 C를 섭취시킨 후 알코올을 마시게 했을 때 조직내에서 acetaldehyde와 albumin의 결합조절로 세포 독성을 예방할 뿐만 아니라 혈중 에탄올 농도를 저하시켰다⁴⁰⁾. 그러나 비타민 C는 간 미토콘드리아내에서 양면적인 반응을 보였는데 주로 비타민 C가 저농도 (0.05 mM)일 경우에는 산화반응의 전구체로 작용하는 반면에, 고농도 (5 mM)일 경우에는 항산화 능력을 보여서 섭취량과 조직내 농도에 의하여 지질 과산화 반응에 대한 기능이 다르게 나타났다고⁴¹⁾. 뿐만 아니라 체

내의 비타민 C는 에탄올에 의한 산화적 스트레스를 받을 경우 산화가 일어나며, 산화된 비타민 C는 비타민 E나 GSH의 -SH기에 의해서 재복구되어서 지질 과산화 반응의 방어체로 작용한다.⁴²⁾ 따라서 생체내 항산화 영양소의 상태에 따라서 비타민 C의 항산화 능력이 좌우된다고 볼 수 있다.

만성적인 에탄올 급여로 GSH 분해 효소인 γ -glutamyltransferase 활성도가 증가되어 GSH의 turn over가 증가되고 steady-state 수준의 GSH 함량 변화로 인해 이물질에 대한 민감도가 증진되었다.⁴³⁾ 따라서 에탄올과 함께 다른 약물이나 산화물질에 노출될 경우 그 손상이 더 크게 나타난다고 볼 수 있다.

또한 에탄올은 adrenaline, corticosteroids 그리고 glucagon을 포함한 각종 호르몬의 분비를 촉진하여 GSH의 유출을 증가시킴으로써 간 조직내 GSH의 감소를 유도하고 따라서 이차적으로 free radical에 의한 지질 과산화 반응을 일으킨다고 보고되었다.⁴⁴⁾ 이와 관련하여 Fig. 5는 에탄올 공급시

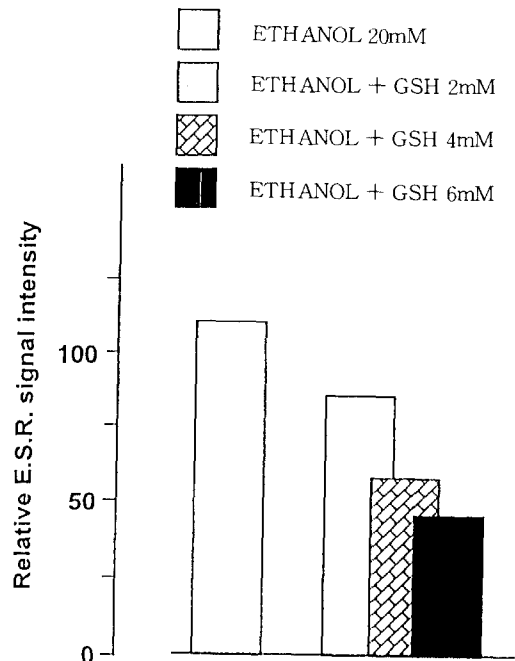


Fig. 5. Changes in the intensity of the ESR signals due to hydroxyethyl free radical formation in the presence of glutathione(GSH).⁴⁵⁾

에 GSH을 첨가한 system에서 GSH에 의한 영향으로 hydroxyethyl radical의 생성이 감소됨을 보여 주고 있다⁴⁵⁾.

In vivo 실험에서 Vedela 등⁴⁶⁾은 체중 kg 당 5 g의 에탄올을 40 % 수용액 상태로 공급시킨 결과 지질 과산화물의 증가와 동시에 GSH 함량의 감소를 보고한 반면, Pierson과 Mitchell⁴⁷⁾은 에탄올 공급으로 쥐의 간 조직에서 GSH에 대한 요구량이 증가되어 GSH 합성능력이 증대된다고 하였다. 또 에탄올에 의해 지질 과산화물의 생성이 증가되는 것은 GSH 감소에 의해서 일어나기 보다는 지질 과산화로 인해 GSH이 고갈된 결과로 설명하고 있다.

간 조직내의 GSH 합성은 ATP 의존적이므로 외부에서 산화적 손상을 유발하는 물질이 유입되는 동안 ATP의 이용능력이나 합성 정도에 좌우되지만, 만성적으로 에탄올을 섭취할 경우 낮은 ATP 합성력에도 불구하고 생체의 보상작용으로 ATP의 이용이 증대되어 GSH 합성을 증진시키게 된다⁴⁸⁾. 그러므로 에탄올로 인해 지질과산화 반응이 증가될 경우 기질의 완전한 이용으로 체내 GSH 함량을 유지할 수도 있으며 따라서 식이를 통하여 적절한 -SH기 공급을 유도하여 GSH 합성을 증가시킬 필요가 있다.

Zn은 에탄올을 공급받은 쥐의 간 조직내 glutathione-S-transferase(GST)의 활성도를 유발하고 -SH기의 산화를 억제하며 또한 Cu, Zn-superoxide dismutase(SOD) 활성도를 안정화시켜서 항산화 능력을 나타낸다고 보고되었다⁴⁹⁾. 이외에도 Zn은 생체막의 구성성분인 불포화지방산의 산화를 방지하고 Cu나 Fe의 결합부위에서 경쟁적으로 작용하여 이러한 전이 원소에 의한 과산화반응을 억제시켜서 막의 구조와 기능을 유지하는데 필수적인 영양소로 작용한다^{50, 51)}. 실제로 Zn은 *in vitro* 실험에서 Fe³⁺에 의한 적혈구에서의 지질과산화물 함량 증가를 억제시켰으며, 이외에도 에탄올의 주요 대사 효소인 ADH의 구성요소로 작용하여 에탄올 대사를 원활하게 하는 작용을 하고 있다⁵²⁾.

Se은 H₂O₂를 가수분해시키는 glutathione peroxidase(GSH-Px)의 구성성분인데, 생체내 Se 함량은 외부의 산화제 유입으로 감소되는데 임상적 연

구와 동물 실험의 결과가 모두 일치되지는 않으나 알콜성 간 괴사 환자의 혈중 Se 농도는 낮은 수치를 나타내었다. 그러나 Se 의존형 GSH-Px 활성은 에탄올에 의한 지질 과산화 반응으로 그 합성의 요구가 증대되며 이때 Se의 이용이 증가되어 그 함량이 감소된다⁵³⁾. 그러나 에탄올에 의한 GSH-Px 활성도의 변화는 Se 함량이외에도 또 다른 구성요소인 GSH에 민감하게 반응하는 것으로 나타났다⁵⁴⁾.

Fe은 GSH-Px와 catalase의 구성성분으로 H₂O₂의 제거 뿐만 아니라 체내에서 이물질을 제거시키는 효소인 hydroxylase의 구성요소로서 해독작용에 관여한다. 그러나 Fe은 Fe³⁺ + O₂⁻와 반응하는 Haber-Weiss 반응을 통해서 오히려 free radical 생성을 촉진하여 산화전구체로 작용할 수도 있다⁵⁵⁾. 특히 Fe의 산화 전구체 반응은 조직내 H₂O₂나 비타민 C 농도에 좌우되는데, 주로 조직내에서 H₂O₂나 비타민 C 농도가 낮은 경우 산화전구체로 작용하는 반면, 높은 경우에는 Fe²⁺와 Fe³⁺의 농도가 일정하게 유지되어 지질 과산화 반응이 가속화 되지 않게 된다⁵⁶⁾. Fe은 Haber-Weiss 반응에 의해서 주로 OH·을 형성시키며 이것이 에탄올 대사에 영향을 미쳐 지질과산화 반응을 증진시키는 개시물질로 작용한다는 보고와는 달리 에탄올에 의해서 간 손상이 먼저 일어난 후 Fe 대사장애로 조직내에 축적되어 지질 과산화 반응을 일으킨다는 지적도 있다⁵⁷⁾.

V. 에탄올과 비타민 A

급성 혹은 만성으로 에탄올을 공급한 쥐나 baboon 그리고 알콜성 간 질환을 앓고 있는 사람의 간 조직내 비타민 A 함량은 낮으며 비타민 A 대사 관련 물질인 retinol binding protein(RBP) 등의 농도도 변화되었다⁵⁸⁾. 에탄올에 의한 간 손상 환자의 간 조직내 비타민 A 함량은 간 손상의 정도와 비례해서 총 비타민 A의 함량이 감소되었다. 그러나 이들 모두 RBP과 prealbumin의 농도뿐만 아니라 비타민 A의 섭취량이 모두 정상인과 같은 수준이었다⁵⁸⁾.

에탄올에 의한 retinol의 체내 고갈 정도는 체 조직의 부위에 따라 다른데 36 % 에탄올 액체식이를

3주 동안 공급시킨 쥐 간 조직에서는 42%까지 감소된 반면 신장과 고환에서는 오히려 증가되었으며 이때 혈장내 retinol과 RBP 수준에는 변화가 없었다.⁵⁹⁾ 또한 동일한 에탄올의 공급으로 간 조직내 retinoic acid의 함량 저하가 일어났으며, 이러한 결과는 에탄올이 retinol과 retinoic acid 대사에 영향을 미쳤기 때문이다. 이는 만성적으로 에탄올을 급여한 쥐 간 마이크로솜에서 P450의 분비 증가로 retinoic acid의 산화가 촉진되어 간 조직내의 retinoic acid가 감소된다는 Lieber 등⁶⁰⁾의 보고에서도 나타나고 있다.

그외에도 에탄올에 의한 지질 과산화 반응에 retinol이 이용됨에 따라서 조직내에서 그 함량이 저하되는 것을 들 수 있다. Rosenblum 등⁶¹⁾은 만성적으로 전체 칼로리의 36% 에탄올 액체식을 쥐에게 급여할 때 retinyl acetate를 권장량의 10배로 섭취시켜도 고환에서는 지질 과산화물의 함량이 증가되고 동시에 간 조직내의 GSH와 총 비타민 A 함량이 저하된다는 보고를 하였다. 특히 미토콘드리아 등에서 비타민 A의 고갈이 심하게 일어나는데, 이는 이 부위가 에탄올의 주요 표적 기관이기 때문으로 여겨진다.

따라서 에탄올에 의한 간 조직내 비타민 A의 고갈은 에탄올에 의한 retinol과 retinoic acid의 이화작용의 촉진과 에탄올의 지질 과산화 반응으로 β -carotene과 retinol의 소모가 증가되기 때문일 것이다. 더우기 간 세포 소기관이 손상될 경우 이러한 고갈 현상은 더욱 가속화될 수 있다.

β -Carotene의 흡수율 및 retinol로의 전환은 에탄올의 영향을 받으며 이때 식이중의 carotene 수준에 따라서 다양한 반응을 보였다. 만성적인 알콜 섭취와 함께 보통 수준의 carotenoids을 섭취한 경우 조사대상자의 98%가 혈중 β -carotene의 함량이 감소된 반면⁶²⁾ 혈장내 β -carotene를 포함한 carotenoids 함량은 알콜 소비와 일정한 관계가 없다는 보고도 있다⁶³⁾. 그러나 만성적인 알콜 환자에게 beaded 형태의 β -carotene을 하루 20 mg 이상 일정 기간 섭취시켰을 때 혈액과 간 조직내에서 β -carotene의 수준이 증가되었다⁶⁴⁾. 에탄올에 의한 β -carotene의 대사는 식이로부터 공급되는 β -carotene의 형

태, 그리고 체내 지방의 함량에 의해서 영향을 받는다. 에탄올과 함께 다량의 carotene을 공급한 baboon의 혈장과 간 조직내에서 β -carotene 함량이 증가된 반면 β -carotene의 제거율은 지연되었다. 또 알콜성 간 손상을 앓고 있는 환자를 대상으로 β -carotene 부하실험을 시행한 결과 감소 반응을 보인 반면 혈중의 β -carotene은 증가되었다⁶⁴⁾. 이러한 결과에 대한 직접적인 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 에탄올은 β -carotene의 대사와 축적에 큰 영향을 미치는 것으로 여겨진다.

VI. 요약

에탄올 섭취는 생체내 여러기관 및 세포 소기관의 기능과 관련하여 중요한 영향을 미칠 수 있다. 그러한 영향들은 직접적으로는 에탄올이나 그 대사산물들의 작용에 의한 것으로 여겨지나 일부는 에탄올 섭취에 의한 영양결핍과도 관련이 있다.

알콜 중독자들에게서 나타나는 간 손상의 기전에 대해서는 여러가지 가설이 제기되고 있으나, 주로 에탄올 대사과정 중에서 생성되는 free radical과 그에 따른 지질 과산화의 결과로 지적되고 있다. 그 중에서도 에탄올의 주요 대사산물인 acetaldehyde는 지질 과산화를 유도하는 radical 생성 반응에서 기질로 작용하고 항산화물질의 소모를 증가시켜 주된 독성물질로 주목되고 있다.

그러나 산화적 스트레스에 의해 생성되는 free radicals의 scavenger가 에탄올 대사계에 첨가될 경우 이러한 활성은 억제될 수 있다. 실제로 산화적 손상에 대한 방어계에서 중요한 요인으로 작용하는 항산화 영양소들의 체내 함량이 에탄올 섭취에 의하여 크게 변화됨이 지적되었다. 특히 에탄올은 비타민 A와 β -carotene 등과 작용하여 대사를 변화시킴으로써 이들 영양소의 체내 이용성을 크게 저하시켰다. 에탄올에 의해 유도된 간 손상은 부분적으로는 이들 항산화 영양소들을 적절하게 공급함으로써 억제될 수 있는 것으로 나타났다.

Ⅶ. 참고문헌

1. Moderate alcohol consumption increase plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Nutr. Rev.*, 45, 8, 1987.
2. Halsted, C. H. : Alcoholism and malnutrition introduction to the symposium. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 2705, 1980.
3. Mezey, E. : Alcoholic liver disease ; Roles of alcohol and malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 2709, 1980.
4. 양경미 : 비타민 A 섭취가 에탄올 급여에 의한 흰쥐의 체내 지질산화와 막 유동성에 미치는 영향. 영남대학교 박사학위논문, 1995.
5. Keshavarian, A., Fields, F.A.C.G., Jeremy, Z., Jack, V. and Holmes, E. W. : The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am. J. Gastro.*, 89, 2205, 1994.
6. Taraschi, T. F. and Rubin, E. : Biology of disease ; Effects of ethanol on the chemical and structural properties of biologic membranes. *Lab. Invest.*, 52, 120, 1985.
7. Nordmann, R., Ribiere, C. and Rouach, H. : Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Rad. Bio. Med.*, 12, 219, 1992.
8. Gibson, R. S. : Assessment of iron status : Principles of nutritional assessment. Oxford University Press NY, 349, 1990.
9. Linder, M. C. : Nutritional biochemistry and metabolism. Elsevier, New York, 80, 1991.
10. Lieber, C. S. : Alcohol and the liver. *Gastro.*, 106, 1085, 1994.
11. Dianzani, M. U. : Lipid peroxidation in ethanol poisoning : A critical reconsideration. *Alcohol & Alcoholism*, 20, 2, 161, 1985.
12. Lieber, C. S., DeCarli, L. M. : Hepatotoxicity of ethanol. *J. Hepatol.*, 12, 394, 1991.
13. Lieber, C. S. : Medical and nutritional complications of alcoholism : Mechanisms and management. New York, Plenum P 579, 1992.
14. Lumeng, L. : The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effects of ethanol on pyridoxal 5'-phosphate metabolism. *J. Clin. Invest.* 62, 286, 1978.
15. Peter, H. R., Alan, R. : Drug, Alcohol and Malabsorption. *Am. J. Med.*, 67, 1066, 1979.
16. Mazzanti, R. and Jenkins, J. : Effect of chronic ethanol ingestion on enterocyte turnover in rat small intestine. *Gut*, 28, 52, 1987.
17. Mazzanti, R., Debnam, E. S. and Jenkins, J. : Effect of chronic ethanol intake on lactase activity and active galactose absorption in rat small intestine. *Gut*, 28, 56, 1987.
18. Roe, D. A. : In "Modern nutrition in health and disease". 8th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp 1399-1416, 1994.
19. Ward, R. J., Jutla, J. and Peters, T. J. : Antioxidants status in alcoholic liver disease in man and experimental animals. *Biochem.*, 29, 492, 1988.
20. Mitchell, M. C. and Herlong, H. F. : Alcohol and nutrition : Caloric value, bioenergetics, and relationship to liver damage. *Ann. Rev. Nutr.*, 6, 457, 1986.
21. Mermelstein, N. H. : Role of minerals in protection against free radicals. *Food Tech.*, 112, 1994.
22. Cederbaum, A. I. : Introduction : Role of lipid peroxidation and oxidative stress in alcohol toxicity. *Free Radical, Biology & Med.*, 7, 537, 1989.
23. Cunningham, C. C., Coleman, W. B. and Spach, P. I. : The effects of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial energy metabolism. *Alcohol & Alcoholism*, 25,

- 127, 1990.
24. Nadkani, G. D., Nympha, B. D, Souza : Antioxidant and free radical scavenging enzymes in chronically ethanol consuming rats : Controversy over hepatic lipid peroxidation. *Drug & Alcohol Depend.* 22, 161, 1988.
 25. Rashba-Step, J., Turro, N. J. and Cederbaum, A. I. : Increased NADPH- and NADPH-dependent production of superoxide and hydroxyl radical by microsome after chronic ethanol treatment. *Arch. Biochem. Biophys.*, 300, 401, 1993.
 26. Lieber, C. S. : Interaction of ethanol with drugs, hepatotoxic agents, carcinogens and vitamins. *Alcoholism*, 25, 157, 1990.
 27. Goldstein, D. B. and Chin, J. H. : Interaction of ethanol with biological membranes. *Fed. Proceed.*, 40, 2073, 1981.
 28. Kim, C. S., Leo, M. A., Loe, W. N. and Lieber, C. S. : Differential effects of retinoids and chronic ethanol consumption on membrane in rats. *J. Nutr.*, 118, 1097, 1988.
 29. Kong, S. and Davison, A. J. : The relative effectiveness of OH^- , H_2O_2 , O_2^- , and reducing free radicals in causing damage to biomembranes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 640, 313, 1981.
 30. Wood., R., Upreti, G. C. and DeAntueno, R. J. : A comparison of lipid from liver and hepatoma subcellular membranes. *Lipids*, 21, 292, 1986.
 31. Brown, M., Anderson, K. M., Patel, H., Hopfinger, A. J. and Harris, J. E. : Eicosatetraenoic and arachidonic acid-induced changes in cell membrane fluidity consonant with differences in computer-aided design-structures. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1105, 285, 1992.
 32. Dawidowicz, D. A. : The effect of ethanol on membranes. *Hepato.*, 5, 697, 1985.
 33. Villanueva, J., Chandler, C. J., Shimaski, N., Tang, A. B., Nakamura, M., Phinney, S. D. and Halsted, C. H. : Effects of ethanol feeding on liver, kidney and jejunal membranes of micropigs. *Hepato.*, 19, 1229, 1994.
 34. Chin, J. H. and Goldstein, D. B. : Drug tolerance in biomembranes : A spin label study of the effects of ethanol. *Sci.*, 196, 684, 1977.
 35. Di Luzio, N. R. and Hartman, A. D. : Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. *Fed. Proceed.*, 26, 1436, 1967.
 36. Kawase, T., Kato, S. and Lieber, C. S. : Lipid peroxidation and antioxidant defense system in rat liver after chronic ethanol feeding. *Hepato.*, 10, 815, 1989.
 37. Majumdar, S. K., Shaw, G. K. and Thomson, A. D. : Plasma vitamin E status in chronic alcoholic patients. *Drug. Alcohol Depend.*, 12, 269, 1983.
 38. Traber, M. G., Lane, J. C., Lagmay, N. R. and Kayden, H. J. : Studies on the transfer of tocopherol between lipoproteins. *Lipids*, 27, 657, 1992.
 39. Frei, B., England, L., and Ames, B. N. : Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 86, 6377, 1989.
 40. Wickramasinghe, S. N. and Hanson, R. : In vivo effects of vitamin C on the cytotoxicity of post-ethanol serum. *Biochem. Pharma.*, 48, 621, 1994.
 41. Rousseau, E. J., Davison, A. J. and Dunn, B. : Protection by β -carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity : Implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Rad. Bio. Med.*, 13, 407, 1992.

42. Henning, S. M., Zhang, J. Z, Mckee, R. W., Swendseid, M. E. and Jacob, R. A. : Glutathione blood levels and other oxidant defense indices in men fed diets low in vitamin C. *J. Nutr.*, 121, 1969, 1991.
43. Fernandez-Checa, J. C., Okhtens, M. and Kaplowitz, N. : Effect of chronic ethanol feeding on rat hepatocytic glutathione. *J. Clin. Invest.*, 80, 57, 1987.
44. Speisky, H., Kera, Y., Penttila, K. E., Israel, Y. and Lindros, K. O. : Depletion of hepatic glutathione by ethanol occurs independently of ethanol metabolism. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 12, 224, 1988.
45. Albano, E., Tomasi, A, Gorla-Gatti, L. and Dianzani, M. V. : Spin trapping of free radical species produced during the microsomal metabolism of ethanol. *Chem.-Biol. Interactions.*, 65, 223, 1988.
46. Vedela, L. A., Fernandez, V., Ugarte, G. and Valenzuela, A. : Effect of acute ethanol intoxication on the content of reduced glutathione of the liver in relation to its lipoperoxidative capacity in the rat. *FEBS Lett.*, 111, 6, 1980.
47. Pierson, J. L. and Mitchell, M. C. : Increased hepatic efflux of glutathione after chronic ethanol feeding. *Biochem. Pharma.*, 35, 1533, 1986.
48. Morton, S. and Mitchell, M. C. : Effects of chronic ethanol feeding on glutathione turnover in the rat. *Biochem. Pharma.*, 34, 1559, 1985.
49. Halliwell, B. : Free radicals, antioxidants, and human disease : Curiosity cause, or consequence ? *Lancet*, 344, 721, 1994.
50. Bray, T. M. and Bettger, W. J. : The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free. Rad. Bio. Med.*, 8, 281, 1990.
51. Driscall, E. R. and Berrger, W. J. : The effect of dietary zinc deficiency on the lipid composition of the rat erythrocyte membrane. *Lipids*, 26, 459, 1991.
52. McClain, C. J., Antonow, D. R., Cohen, D. A. and Shedlofsky, S. I. : Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 10, 582, 1986.
53. Kim, D. H., Kim, D. S. and Choi, J. W. : Effect of puffer fisher extract on the hepatic alcohol metabolizing enzyme system in alcohol-treated rat. *J. Kor. Soc. Food Nutr.*, 23, 181, 1994.
54. Alam, S. Q., and Alam, B. S. : Lipid peroxide, α -tocopherol and retinoid levels in plasma and liver of rats fed diets containing β -carotene and 13-cis-retinoic acid. *J. Nutr.*, 113, 2608, 1983.
55. Gey, K. F., Brubacher, G. B. and Stahelin, H. B. : Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 1368, 1987.
56. Braughler, J. M., Duncan, L. A. and Chase, R. L. : The involvement of iron in lipid peroxidation: Importance of ferric to ferrous ratios in initiation. *J. Bio. Chem.*, 261, 10282, 1986.
57. Blakely, S. R., Mitchell, G. V., Jenkins, M. Y., and Whittaker, P. : Canthaxanthin and excess vitamin A alter α -tocopherol, carotenoid and iron status in adult rats. *J. Nutr.*, 121, 1649, 1991.
58. Leo, M. A. and Lieber, C. S. : Interaction of ethanol with vitamin A. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 7, 15, 1983.
59. Sato, M. A. and Lieber, C. S. : Changes in vitamin A status after acute ethanol administration in the rat. *J. Nutr.*, 12, 1188, 1982.
60. Lieber, C. S., Garro, A., Leo, M. A., Mak,

- K. M. and Worner, T. : Alcohol and cancer. Hepato., 6, 1005, 1986.
61. Rosenblum, E. R., Gavalier, J. S., Van Thiel, D. H. : Vitamin A at pharmacologic doses ameliorates the membrane lipid peroxidation injury and testicular atrophy that occurs with chronic alcohol feeding in rats. Alcohol & Alcoholism, 22, 241, 1987.
62. Carughi, A. and Hooper, F. G. : Plasma carotenoids before and after supplementation with a carotenoids mixture. Am. J. Clin. Nutr., 59, 896, 1994.
63. Russell-Briefel, R., Bates, M. W., and Kuller, L. H. : The relationship of plasma carotenoids to health and biochemical factors in middle-aged men. Am. J. Epiderm., 122, 741, 1985.
64. Ahmed, S. Leo, M. A. and Lieber, C. S. : Interactions between alcohol and β -carotene in patients with alcoholic liver disease. Am. J. Clin. Nutr., 60, 430, 1994.