

20대 한국 직장인의 음주 심각도에 대한 직무 스트레스와 BDNF 유전자 다형성의 역할

충북대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 성모 정신과의원,² 마음편한정신과의원³

김보아¹ · 이상익¹ · 김시경¹ · 신철진¹ · 손정우¹ · 홍주봉² · 남영우³ · 주가원¹

The Role of Job Stress and Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphism on the Severity of Alcohol Drinking in Korean Office Workers in Their Twenties

BoAh Kim, MD,¹ Sang-Ick Lee, MD,¹ Sie-Kyeong Kim, MD,¹ Chul-Jin Shin, MD,¹
Jung-Woo Son, MD,¹ Joo Bong Hong, MD,² Yeong Woo Nam, MD,³ Ga-Won Ju, MD¹

¹Department of Neuropsychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

²St. Mary's Psychiatric Clinic, Nonsan, Korea

³Comfort-mind Psychiatric Clinic, Cheongju, Korea

Objectives The aim of this study was to examine the effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genetic polymorphism and job stress on the severity of alcohol drinking. It was hypothesized that individuals with the Met/Met BDNF genotype would be more vulnerable than those carrying the Val allele.

Methods Participants were 133 healthy Korean adults (mean age 28.2 ± 1.1). Job stress and the severity index of drinking were investigated through self-reported questionnaires. BDNF (rs6265) gene was genotyped.

Results There was no significant association between job stress and the severity of alcohol drinking. Although the severity of alcohol drinking was not associated with BDNF genetic polymorphism, there was a significant difference in men according to genotype and job stress. Men with homozygous BDNF Met allele were more severe in alcohol drinking when job stress was high, less severe in alcohol drinking when job stress was low than those carrying the Val allele ($F = 4.47, p = 0.038$). Also higher level of job stress was correlated with higher severity of alcohol drinking in men homozygous for BDNF Met allele ($r_s = 0.620, p = 0.005$).

Conclusions These findings suggest the possibility that Met allele could have differential susceptibility, with men homozygous for BDNF Met allele being more susceptible to both more adverse and less adverse environmental influences.

Key Words BDNF · Job stress · Severity of alcohol drinking · Differential susceptibility.

Received: January 25, 2012 / Revised: February 28, 2012 / Accepted: April 18, 2012

Address for correspondence: Sang-Ick Lee, MD

Department of Neuropsychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, 52 Naesudong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 360-100, Korea

Tel: +82-43-269-6334, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: silee@chungbuk.ac.kr

서론

우리나라에서는 <야근 권하는 사회>라는 제목의 다큐멘터리가 방영될 정도로 직장인의 과로와 그로 인한 스트레스가 사회적 문제로 대두되고 있다. 직무와 관련되어 발생하는 스트레스는 신체적으로는 고혈압, 빈맥, 요통 등의 증상을 유발하기도 하고, 정신적으로는 우울, 불안 등의 부정적 정서를 촉발하는 요인이 되기도 한다.

직장인들의 스트레스는 음주와도 밀접한 관련이 있다. 2008년 보건복지부의 발표에 따르면 우리나라 직장인들의 90% 이상이 음주를 한다고 하며, Choi 등¹⁾은 사무직 근로자의 경우 54.3~87.1%가 주 1회 이상 음주를 하고 있으며, 주 3회 이상 음주자의 비율도 15.1%에 달한다고 보고하였다. 음주량과 관련해서도 직장인 남성의 경우 한번 술을 마실 때마다 평균적으로 소주 1~2병 가량을 마시고 있는 것으로 나타났다. Cooper 등²⁾은 긴장 감소 가설에 근거하여 직무 스트레스와

음주와의 연관성을 제시하였다. 즉, 긴장은 우울, 불안 등의 다양한 부정적 정서와 관련이 있고, 직장인들은 직무 스트레스를 감소시킬 목적으로 음주를 하며, 그 기저에는 음주가 직무 스트레스를 감소시켜줄 것이라는 음주에 대한 긍정적 기대가 반영되어 있다는 것이다. Kang 등³⁾은 과음주자인 경우 직무 스트레스 수준이 높았고, 직무 스트레스 요인 중 역할 갈등은 음주량을 증가시킨다고 보고한 바 있다. 그러나 몇몇은 직무 스트레스와 음주는 명확한 상관관계가 있지 않다고 보고하고 있어^{4,5)} 아직까지 스트레스와 음주의 명확한 인과 관계를 제시하기는 어려운 실정이다.

이는 개개인마다 스트레스에 반응하는 생물학적 특성에 차이가 있기 때문일 수 있다. 생물학적 관점에서는 신경 가소성(neural plasticity)이 스트레스 저항성의 병태 생리와 관련되어 있다는 관점이 제시되고 있다. 세포 내 신호 전달 경로를 통해 신경 가소성에서 중요한 역할을 하는 유전자로는 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)가 있다. BDNF는 뇌에 가장 풍부하게 분포되어 있는 neurotrophin으로, 스트레스에 의한 신경세포의 손상을 막고 해마에서의 신경 발생(neurogenesis)에도 영향을 미쳐 신경의 생존, 발달, 유지에 중요한 역할을 하는 단백질이다. BDNF 유전자는 11번째 염색체의 p14.1에 위치하고 있다. 현재까지 가장 많이 연구된 BDNF의 단일 염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism)은 ATG 시작 코돈에서 196 base pairs 떨어진 곳에 위치한 rs6265이며, G/A(Val/Met)의 대립유전자로 구성된다. G(Valine, 이하 Val) 대립유전자가 A(Methionine, 이하 Met) 대립유전자로 치환된 경우, 분비 경로 조절이 감소하며, 주요우울장애 환자를 대상으로 한 신경영상학적 연구에서도 BDNF Met 대립유전자를 가진 군이 Val/Val형을 가진 군보다 해마에 비정상 패턴이 더 많이 보인다고 보고하였다.⁶⁾ Alexander 등⁷⁾은 건강한 성인 남성을 대상으로 한 연구에서 BDNF Met carrier의 경우 Val/Val형에 비해 정신사회적 스트레스에 대한 HPA axis의 반응과 심혈관계의 반응이 약화되어 있다고 보고하였고, 이는 Met carrier에서는 BDNF의 활성 의존성 분비(activity-dependent secretion)가 감소되기 때문일 것이라고 추측하였다. 더불어 BDNF 유전자 다형성이 스트레스에 대한 반응을 조절하는 데 중대한 역할을 한다고 보고하였다.

BDNF와 알코올사용장애와의 관련성에 대해서도 연구가 진행되어 왔으며, Matsushita 등⁸⁾은 알코올 의존군과 정상인의 BDNF 유전자 다형성을 비교한 환자-대조군 연구에서 Met/Met형이 알코올 의존의 이른 발병과 폭력 행동의 증가와 연관성이 있다고 보고하였다. Wojnar 등⁹⁾은 알코올 의존군을 대상으로 BDNF 유전자 다형성과 조기 재발, 치료 결과의 연관성을 살펴본 결과, Val/Val형에서 조기 재발의 위험과

재발률이 증가한다고 보고하였다. 그러나 Tsai 등¹⁰⁾은 알코올 의존과 BDNF 유전자 다형성의 연관성을 밝히지 못하는 등 일관된 연구결과가 도출되지 못하고 있다. 연구들 간의 불일치성은 음주 문제가 유전자 다형성과 같은 생물학적 요인과 심리적, 사회적 요인의 환경적 요인 사이의 복잡한 상호작용에 의해 형성되기 때문일 것이다.

본 연구에서는 스트레스가 많을수록 알코올 사용이 증가한다는 가설을 바탕으로, BDNF 유전자와 직무 스트레스가 직장인의 음주 심각도에 미치는 영향을 평가해보고자 한다. 스트레스에 취약하다고 알려진 Met 대립유전자만 가지고 있는 Met/Met형과 Val carrier로 나누어 직무 스트레스에 따른 음주 심각도 지수를 평가하여, 유전적 요인 및 환경적 요인이 음주 행동에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

방 법

연구 대상

2000년도 당시의 인구 통계학적 정보, 정신 사회적 요인과 음주 행동을 확인한 충북대학교 2000학년도 신입생 534명 중에서 2010년도 재조사에 참여한 직장인 163명을 대상으로 하였다. 참여자들과는 직접 대면하여 설문조사와 유전자형 분석에 대한 충분한 설명을 한 뒤 서면으로 동의를 획득하였다. 그 중 BDNF 유전자형을 확인한 음주자는 139명이었고 설문지를 완료하지 않은 6인을 제외하여 최종적으로 설문지 작성, BDNF 유전자형을 모두 확인한 직장인 음주자 133명이 대상자로 선정되었다. 본 연구 절차는 충북대학교 의과대학 생명윤리심의위원회의 승인을 받았으며 유전자 검체는 충북대학교병원 인체 자원 단위 은행에서 제공하여 관리한 인체자원을 이용하여 수행하였다.

연구 방법

음주 행동

대상자들의 음주 정도 및 음주 행태를 측정하기 위하여 1998년 한국보건사회연구원에서 실시하는 국민건강 영양조사 설문지(충북대학교, 보건복지부 2000)와 동일한 문항을 이용하였다. 음주 정도를 평가하기 위하여 평소 마시는 음주량과 평소의 음주 빈도를 기입하도록 하여 한 달 동안 마시는 술의 양으로 환산하였다. 음주량은 한국보건사회연구원에서 설정한 기준을 준용하였는데 소주 1~2잔(맥주 1병) 이하부터 2홉 소주 3병(맥주 12병, 양주 18잔) 이상까지 5단계로 나누어 음주량을 평가하였다. 음주 빈도는 적게는 한 달에 1회 미만에서부터 가장 많게는 한 주에 5회 이상까지 모두 6단계로 평정을

하였다. 음주량과 음주 빈도는 각 단계에 따라 점수를 부여한 후 음주량과 음주 빈도의 점수를 곱하여 1점부터 30점까지의 점수로 음주 심각도 지수(severity index of alcohol drinking)¹¹⁾를 산출하여 음주 정도를 정량화하였다.

직무 스트레스

Chang 등¹²⁾이 개발한 한국인 직무 스트레스 측정 도구를 이용하였다. 물리환경, 직무 요구, 직무 자율성 결여, 직무 불안정, 관계갈등, 조직체계, 보상부적절, 직장 문화 8개 하부영역에 대해 총 43개 문항으로 평가가 이루어지게 된다. “물리환경”은 직무 스트레스에 영향을 줄 수 있는 일반적인 물리적 환경을 일컫는 것으로서, 작업 방식의 위험성, 공기의 오염, 신체 부담 등을 말한다. “직무 요구”는 직무에 대한 부담 정도를 의미하며 시간적 압박, 업무량 증가 등이 여기에 속한다. “직무 자율성 결여”는 직무에 대한 의사결정의 권한과 자신의 직무에 대한 재량활용성의 수준을 의미하며, “직무 불안정”은 구직 기회, 고용 불안정성 등 직업 또는 직무에 대한 안정성의 정도를 평가하는 항목이며, “관계갈등”은 회사 내에서 상사 및 동료 간의 도움 또는 지지 부족 등의 대인 관계를 평가하는 항목이다. “조직 체계”는 조직의 전략 및 운영체계, 조직의 자원, 조직 내 갈등, 합리적 의사소통 등의 직무스트레스 요인을 평가하는 것이며, “보상부적절”은 업무에 대하여 기대하고 있는 보상의 정도가 적절한지를 평가하는 것이며 “직장 문화”는 한국적인 집단주의적 문화, 비합리적인 의사소통체계, 비공식적 직장 문화 등의 특징이 스트레스 요인으로 작용하는지를 평가하는 항목이다.

각 하부영역의 신뢰도는 조직체계가 내적 일치도 $\alpha = 0.822$ 로 가장 높았고 직장 문화가 내적 일치도 $\alpha = 0.512$ 로 가장 낮았다. 본 연구에서는 이 기본형 43문항 중 가장 일관성이 높은 항목 24문항만 사용한 단축형을 사용하였다.

유전자형 분석

BDNF 유전자는 채취한 대상자의 정맥혈을 사용하였다. 대상자들로부터 5 mL의 정맥혈을 채취 후 SolGent Genomic DNA prep kit(Blood용, solution type)를 이용하여 Genomic DNA를 추출하였다. DNA를 주형으로 유전자의 정해진 시발체를 이용하였다. 그 염기 서열은 forward의 경우 5'-ACGTTGGATGCGAACTTCTGGTCCTCATC-3'이었고, reverse는 5'-ACGTTGGATGGGTTCAAGAGGCTTGACATC-3'였다. Polymerase Chain Reaction(이하, PCR) 증폭은 multiplex pre mix 12.5 μ L, primer 1.0 μ L, band doctor 5.0 μ L, template 3.0 μ L에 적정량의 3차 증류수를 첨가하여 시료를 총 25 μ L 용액으로 만들었다. 자동 온도 조절기(ABI 9700,

Foster, CA, USA)를 이용하여 증폭하였으며 첫 15분간 95°C에서 변성을 시킨 후 95°C에서 20초, 58°C에서 40초, 72°C에서 60초의 3단계를 32주기 반복하였으며, 72°C에서 3분간 유지하였다. PCR 생성물은 3% agarose gel에 전기영동에 의해 분리하여 자외선 투사기로 관찰하고 촬영하여 PCR 생성물 크기에 의해 유전자형을 구분하였다.

통계분석

BDNF 유전자형의 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위 여부를 확인하였다. 성별에 따른 음주 심각도 지수, 직무 스트레스 지수는 t-검정, BDNF 유전자형의 조합에 따른 음주 심각도 지수, 직무 스트레스 지수는 일원 배치 분산 분석을 이용하였다. 직무 스트레스 지수와 음주 심각도 지수와의 상관 관계는 피어슨 상관 분석을 시행하였고, 성별과 유전자형에 따라 층화 분석을 시행하였을 때에는 일부 그룹에서 N수의 제한으로 인해 스피어만 상관 분석을 시행하였다. 직무 스트레스는 중앙값을 기준으로 스트레스가 높은 그룹, 낮은 그룹으로 분류하였고, 유전자형에 따른 그룹과 스트레스 그룹에 따른 음주 심각도 지수 차이에 대해서 분석하였다. 이때 일부 그룹에서 N수가 적었지만 비모수적 분석 방법의 제한으로 인해 모수적 검정인 이원 배치 분산 분석을 시행하였다.

통계 분석은 SPSS 12.0 K for windows를 사용하였다.

결 과

연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 인구 통계 특성 및 음주 빈도는 Table 1에 정리하였다.

BDNF 유전자 분포

조사 대상자의 BDNF 유전자 분포를 Table 2에 기술하였다. 카이제곱법을 사용하여 검증한 Hardy-Weinberg 평형을 이룬 상태였다.

직무 스트레스와 음주 심각도 지수

성별에 따른 직무 스트레스의 유의한 차이는 없었다($p = 0.573$)(Table 3). 음주 심각도 지수의 경우에는 남성의 경우 11.40 ± 5.44 점, 여성의 경우 5.48 ± 4.39 점으로 남성에서 유의하게 높았다($p = 0.000$)(Table 3).

유전자형에 따른 직무 스트레스와 음주 심각도 지수

Val/Val, Val/Met, Met/Met 세 그룹으로 나누어 직무 스트

레스 지수를 비교해보았을 때, 통계적으로 유의한 차이는 없었고(F = 1.182, p = 0.310), Met/Met형과 Val carrier군의 두 그룹으로 나누어 직무 스트레스 지수를 비교해보았을 때에도 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(p = 0.396).

BDNF 유전자형에 따라 Val/Val, Val/Met, Met/Met 세 그룹으로 나누어 음주 심각도 지수를 비교해보았을 때에도 통계적으로 유의한 차이는 없었다(F = 0.129, p = 0.879). Met/Met형과 Val carrier군의 두 그룹으로 나누어 음주 심각도 지수를 비교해보았을 때에도 그룹 간 유의한 차이는 관찰되지

않았다(p = 0.991).

성별과 유전자형에 따른 음주 심각도 지수와 직무 스트레스를 각각 비교해보았을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

직무 스트레스와 음주 심각도 지수의 상관 관계

전체 참여자를 대상으로 직무 스트레스와 음주 심각도 지수와의 상관 관계를 분석해보았을 때 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(r = 0.166, p = 0.055). 남성과 여성으로 나누어 상관 분석을 시행했을 때에도 통계적으로 유의한 상관

Table 1. Characteristics of the study participants (n = 133)

		n (%) (Mean ± SD)
Age		28.16 ± 1.05
Sex	Male	75 (56.4)
	Female	58 (43.6)
Marital status	Unmarried	93 (69.9)
	Married	39 (29.3)
	Divorced	1 (0.8)
Level of education	College graduate	114 (85.7)
	Drop out graduate school	3 (2.3)
	Finish graduate school	16 (12.0)
Occupation	Office-worker	64 (48.1)
	Profession	43 (32.3)
	Technical worker	22 (16.5)
	Production employee	4 (3.0)
Frequencies of alcohol drinking episode	-1 time/month	14 (10.5)
	1-2 times/month	33 (24.8)
	3-4 times/month	24 (18.0)
	1-2 times/week	44 (33.1)
	3-4 times/week	17 (12.8)
	5 times/week	1 (0.8)
Average alcohol use per drinking episode (soju)	- 1/2 bottle	29 (21.8)
	1/2-1 bottle	30 (22.6)
	1-2 bottle	44 (33.1)
	2-3 bottles	27 (20.3)
	3- bottles	3 (2.3)

SD : standard deviation

Table 2. Frequencies of genotypes and alleles for BDNF genetic polymorphism

Genotype, n (%)				HWE		Frequencies, n (%)		
Val/Val	Val/Met	Met/Met	Total	χ ²	p	Val	Met	Total
37 (27.8)	61 (45.9)	35 (26.3)	133	0.91	p < 0.05	135 (51.0)	131 (49.0)	266

Hardy-Weinberg Equation (HWE) by chi-square. BDNF : brain-derived neurotrophic factor, Met : methionine, Val : valine

Table 3. Differences in job stress and the severity of alcohol drinking according to sex

Sex	Male (n = 75)	Female (n = 58)	t	df	p
Severity of alcohol drinking	11.40 ± 5.44	5.48 ± 4.39	-6.938	130.73	0.000*
Job Stress	57.49 ± 8.18	56.74 ± 6.77	-0.566	131	0.573

Mean ± SD. * : p < 0.001 by t-test. SD : standard deviation

관계는 없었다(남성 $r = 0.206$, $p = 0.076$, 여성 $r = 0.084$, $p = 0.531$).

유전자-스트레스 그룹에 따른 음주 심각도 지수

BDNF 유전자와 직무 스트레스 그룹에 따른 음주 심각도 지수의 차이를 알아보기 위하여 직무 스트레스는 중앙값인 58점을 기준으로 58점 이상인 군을 스트레스가 높은 군, 58점 미만인 군을 스트레스가 낮은 군으로 나누어 추가 분석을 시행하였다. 성별에 따른 차이를 보정하기 위해 층화 분석을 시행하였다.

전체 참여자를 대상으로 BDNF 유전자형에 따라 Val/Val, Val/Met, Met/Met 세 그룹으로 나누어 스트레스 그룹에 따른 음주 심각도 지수를 비교해보았을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($F = 1.474$, $p = 0.233$)(Table 4).

그러나 Met/Met형, Val carrier의 두 그룹으로 나누어 스트레스 그룹에 따른 음주 심각도 지수를 비교해 보았을 때, 남성에서는 스트레스 그룹과 유전자 그룹 간의 상호 작용에 따라 음주 심각도 지수에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Met/Met형에서는 스트레스 수준이 낮을 때에는 Val carrier에 비

해 음주 심각도 지수가 낮았지만, 스트레스 수준이 높을 때에는 Val carrier에 비해 음주 심각도 지수가 높게 나타났다 ($F = 4.470$, $p = 0.038$)(Table 5, Fig. 1).

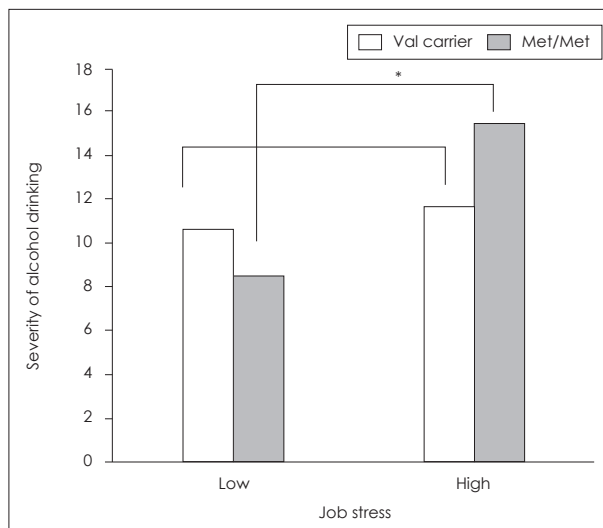


Fig. 1. The severity of alcohol drinking according to brain-derived neurotrophic factor allele carrier (Val carrier vs. Met/Met) and low or high job-stress group in men (n = 75). * : $p < 0.05$ by two-way ANOVA. Met : methionine, Val : valine.

Table 4. Comparison of the severity of alcohol drinking according to BDNF genotype (Val/Val, Val/Met, Met/Met) and job stress group

Stress genotype	Low			High			F	p
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met		
Total								
n (%)	18 (28.1)	28 (43.8)	18 (28.1)	19 (27.5)	33 (47.8)	17 (24.6)		
Severity of alcohol drinking	8.44 ± 5.70	8.43 ± 6.29	6.67 ± 4.89	8.42 ± 5.43	9.58 ± 5.69	11.12 ± 6.32	1.474	0.233
Male								
n (%)	9 (26.5)	16 (47.0)	9 (26.5)	11 (26.8)	20 (48.8)	10 (24.4)		
Severity of alcohol drinking	10.82 ± 5.95	10.69 ± 5.99	8.44 ± 5.57	10.33 ± 4.90	12.10 ± 5.33	15.40 ± 2.29	2.238	0.114
Female								
n (%)	9 (30.0)	12 (40.0)	9 (30.0)	8 (28.6)	13 (46.4)	7 (25.0)		
Severity of alcohol drinking	6.56 ± 6.09	5.42 ± 5.55	4.89 ± 3.55	5.13 ± 1.96	5.69 ± 3.79	5.00 ± 4.97	0.195	0.823

Mean ± SD. Two-way ANOVA. BDNF : brain-derived neurotrophic factor, Met : methionine SD : standard deviation, Val : valine

Table 5. Comparison of the severity of alcohol drinking according to BDNF allele carrier (Val carrier vs Met/Met) and low or high job-stress group in men

Stress genotype	Low		High		F	p
	Val carrier	Met/Met	Val carrier	Met/Met		
Total						
n (%)	46 (71.9)	18 (28.1)	52 (75.4)	17 (24.6)		
Severity of alcohol drinking	8.43 ± 6.00	6.67 ± 4.89	9.15 ± 5.57	11.12 ± 6.32	2.721	0.101
Male						
n (%)	25 (73.5)	9 (26.5)	31 (75.6)	10 (24.4)		
Severity of alcohol drinking	10.56 ± 5.52	8.44 ± 5.57	11.64 ± 5.49	15.40 ± 2.27	4.470	0.038*
Female						
n (%)	21 (75.0)	9 (25.0)	21 (75.0)	7 (25.0)		
Severity of alcohol drinking	5.90 ± 5.66	4.89 ± 3.55	5.48 ± 3.17	5.00 ± 4.97	0.041	0.840

Mean ± SD. * : $p < 0.05$ by two-way ANOVA. BDNF : brain-derived neurotrophic factor, Met : methionine, SD : standard deviation, Val : valine

Met/Met형인 남성을 대상으로 직무 스트레스와 음주 심각도 지수의 상관 관계를 분석해보았을 때에는 직무 스트레스 전체 점수와 음주 심각도 지수가 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다(rs = .620, p = 0.005).

고 찰

본 연구는 한국인, 20대 후반의 건강한 일반 성인을 대상으로 BDNF 유전자 다형성과 스트레스, 역기능적 음주 행동과의 연관성을 파악한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다. 또한 나이, 학력이 비교적 균질한 집단을 대상으로 하여 나이, 학력에 의한 영향을 최소화하였다.

사회 음주군인 일반 직장인을 대상으로 한 본 연구에서는 직무 스트레스 총점과 음주 심각도 지수와는 유의한 상관 관계가 없었다. Jun 등¹³⁾은 AUDIT-K로 분류한 문제음주군에서 알코올 사용과 스트레스는 양의 상관관계가 있다고 보고하였고 그밖의 많은 선행 연구들에서 스트레스가 음주와 관련이 있다고 보고하였다. 대부분의 선행 연구가 알코올 장애와의 연관성에 대한 연구였다는 점에서 사회 음주군을 대상으로 한 이번 연구와는 직접적인 비교가 어렵겠으나, 사회 음주군에서는 알코올 의존군에 비해 스트레스의 직접적인 영향력은 적을 것이라고 생각해볼 수 있겠다.

BDNF 유전자 다형성과 음주 심각도 지수와의 직접적인 연관성은 확인하지 못하였으나, Met/Met형 남성의 경우 일반 음주군일지라도 스트레스 정도가 낮으면 음주 심각도 지수가 낮았고, 반대로 스트레스 정도가 높으면 음주 심각도 지수는 높게 나타났다. Colzato 등¹⁴⁾은 BDNF Met carrier의 경우 신체적 스트레스에 대한 불안이 증가하고, 더 많은 알코올을 섭취했으며, 신체적 스트레스에 대한 예기 불안에 대해 코티졸의 반응이 증가했다고 보고하였다. Clasen 등¹⁵⁾도 건강한 성인에서 BDNF Met/Met형이 생활 사건 스트레스와 반추(rumination)의 관계를 조절한다고 보고하였다. 본 연구결과도 BDNF 유전자 다형성이 스트레스를 조절하는 역할(modulating role)을 한다는 이전 연구결과들과 맥락을 같이 하며, 이는 유전자의 변이가 부정적 스트레스에 대한 생물학적 민감성과 연관이 있음을 지지한다.

본 연구에서는 스트레스가 그룹에 따라 Val carrier와 Met/Met형의 음주 심각도 지수가 차이를 보였다. 높은 스트레스 상황에서는 Met/Met형의 경우가 Val carrier에 비해 음주 심각도 지수가 유의하게 더 높았고, 낮은 스트레스에서는 Met/Met형이 Val carrier에 비해 더 낮은 음주 심각도 지수를 보였다. 참여자수와 통계 방법 등 몇가지 제한점이 있어 본 연구 결과를 바탕으로 차차 감수성(差次感受性) 가설(differential-

susceptibility hypothesis)에 따른 결론 내리기는 어렵다. 즉 Met 대립유전자가 단지 동일한 스트레스 상황에서도 더욱 역기능적으로 반응하는 취약한(vulnerable) 유전자가 아니라, 환경적 스트레스에 따라 민감하게 반응하여, 부정적 환경에서는 역기능적 발달 과정(adverse developmental sequelae)을 보이고, 지지적 환경에서는 더욱 긍정적인 발달 과정(positive developmental sequelae)을 보이는 감수성(susceptibility)이 높은 유전자라고 단정할 수는 없으나, 본 연구는 Met 대립 유전자가 환경에 대한 감수성이 있는 유전자일 가능성을 제시한 예비적 연구로서 의의가 있겠다. 추후 대규모 연구를 통해 Met 대립유전자의 감수성을 확인해보는 것이 의미가 있을 것이다.

본 연구에서는 평균 연령 20대 후반의 성인들을 대상으로 BDNF 유전자형에 따른 스트레스 취약성에 대해서 살펴보고 있다. 그러나 스트레스에 대한 반응은 연령에 따라 달라질 수 있다. BDNF는 신경가소성(neural plasticity)과 관련이 있다고 알려져 있으므로, 연령이 증가함에 따라 스트레스에 취약해져 반응이 더욱 증가할 수 있겠다. 즉 Met 대립유전자를 가지고 있는 감수성이 있는 개인에서 연령이 증가함에 따라 스트레스에 대해 더욱 심각한 역기능적 발달을 보일 수 있으므로 추후 이 계층에 대한 추적 연구를 통해 연령에 따른 반응 변화를 연구해보는 것도 의미가 있겠다.

일반적으로 여성이 남성에 비해 스트레스에 더욱 취약하게 반응하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 역기능적 결과를 음주 심각도 지수로 평가했는데, 일반적으로 남성이 여성에 비해 역기능적 결과로 음주 행동을 보이는 경우가 훨씬 많다고 알려져 있어 본 연구에서 BDNF 유전자 다형성과 직무 스트레스에 따른 음주 심각도 지수의 차이가 남성에서만 유의하게 나온 것으로 생각된다.

결혼 상태와 육아, 소득 수준 등의 인구 통계학적 요인들이 알코올 사용에 미치는 영향도 성별에 따라 서로 다른 결과들이 제시되고 있고, 더불어 우울과 불안 등 기분증상이 있는 일반 여성의 경우, 위험 음주의 유병률이 유의하게 높다는 보고¹⁶⁾가 있다. 음주와 우울증과의 연관성에 대해 분석한 메타연구¹⁷⁾에서도 알코올 중독과 우울증 간에 유의한 상관 관계가 있다고 보고하고 있으나 본 연구에서는 이러한 요인들이 음주 심각도에 미치는 영향에 대해 알아보지 못하였다. 추후 인구 통계학적 요인과 우울, 불안 등의 정서적 요인, BDNF 유전자 다형성 등의 생물학적 요인, 스트레스와 같은 환경적 요인이 음주 심각도 지수에 미치는 영향을 통합적으로 분석한 연구가 필요하겠다.

더불어 BDNF는 5-HT과도 밀접한 관계가 있다. BDNF는 뇌교(brain stem)에 위치한 솔기핵(raphe nucleus)에서 5-HT

의 합성과 관련이 있는 유전자들인 5-HTT 혹은 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase) 등의 전사(transcription)를 촉진시킨다. 반면에, 슬기핵에서 유리된 5-HT는 그 수용체를 통해 BDNF의 생성을 증가시킨다. 따라서 세로토닌계의 활성화와 환경에 대한 적응은 BDNF에 의해 조절되고 있다. Gatt 등¹⁸⁾은 BDNF Met carrier이며 동시에 HTR3A CC형을 가진 경우 초기 생활 스트레스(early life stress)에 반응하여 HPA axis의 과활성, EEG상 우측 전두부의 과활성 및 우측 두정 측두부의 저활성을 나타내며 이는 우울증으로 진행할 위험성을 나타내는 내적 표현형이라고 보고하였다. BDNF 유전자의 취약성 뿐 아니라 세로토닌계 등 다양한 유전자에서 취약성을 가지고 있는 개인에서 역기능적 발달 과정이 더욱 두드러지는 바, BDNF 유전자뿐 아니라 그 밖의 세로토닌계 유전자, 스트레스의 상호 작용이 음주 심각도 지수로 평가한 역기능적 발달 과정에 미치는 영향에 대해서도 통합적인 평가가 필요하다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 유전자 연구나 특정 연령 집단을 대표하기에는 참여자 수가 적다는 제한점이 있다. 또한 본 연구는 한국인을 대상으로만 진행했기 때문에 인종간 차이를 확인하지 못하였다. Pivac 등¹⁹⁾은 BDNF Val66Met polymorphism은 인종 간 뚜렷한 차이가 있다고 보고한 바 있다. 한국인의 경우 가장 빈번한 유전자형은 Val/Met이며 Met allele와 Val allele의 distribution이 비슷한 편이다. 하지만 크로아티아인을 대상으로 본 백인의 경우 Val/Val 유전자형의 빈도가 제일 높았고, Met allele와 Val allele의 distribution이 달랐다고 보고하였다. 따라서 타 인종의 경우에도 본 연구와 같은 결과가 나타날지를 확인해볼 필요가 있겠다. 둘째로 단일 유전자형만을 관찰한 점 역시 제한점이다. 셋째, 참여자의 자가 보고를 통해 직무 스트레스와 음주 심각도를 평가했는데, 음주 행동의 변인만을 평가한 본 집단이 동일 연령 집단에서 체계적인 진단 평가를 이용하여 진단한 알코올 사용 집단과 동일한 표현형으로 간주하기 어렵다는 제한점이 있다. 또한 참여자들의 정신과력을 확인하거나 배제하지 못한 것 또한 제한점이다. 넷째로 직장인의 음주 원인과 관련된 관점은 긴장 감소 가설의 관점도 있으나 사회 학습 이론의 관점도 있다. 즉 직장인들은 음주에 대한 긍정적 기대와 인식을 형성하도록 만드는 사회적 경험의 학습이 전제된다는 것인데, 예를 들어 소속 직장 조직의 문화에 대한 학습이 매우 중요한 요인이 된다는 것이다. 즉, 음주 행동이 소속 직장인들 사이에 공유되고 있는 비공식적인 문화라고 여기는 경우도 있음을 감안하여 음주 심각도 해석에 유의할 필요가 있겠다. 마지막으로 본 연구는 단면적인 연구로 스트레스와 음주와의 명확한 인과관계를 확인하기 어렵다는

제한점이 있다. 일반 음주자들을 대상으로 하여 현재 스트레스에 반응하여 높은 수준의 음주를 보이는 사람들이 실제 알코올 의존 환자들과 비교하여 어느 정도의 수준의 음주 행동을 보이는지, 앞으로 알코올 의존으로 발전할 가능성에 대해서도 알코올 의존 환자들의 자료와 비교하여 종적 연구가 필요하겠다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 일반 성인을 대상으로 BDNF 유전자와 직무 스트레스가 음주 심각도에 미치는 영향을 평가한 국내 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다. 본 연구는 일종의 예비적 연구로서 향후 역기능적 생활 방식과 그와 관련된 정신질환에 미치는 유전적, 환경적 요인을 파악하는데 유용한 자료가 될 것이다.

중심 단어: BDNF · 직무스트레스 · 알코올 심각도 지수 · 차차 감소성.

Acknowledgments

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2011.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Choi SH, Kim M, Kim KK. Drinking behavior and related factors among white collar workers in Seoul. *Korean J Health Educ Promot* 2001;18:27-44.
- 2) Cooper ML, Russell M, Frone MR. Work stress and alcohol effects: a test of stress-induced drinking. *J Health Soc Behav* 1990;31:260-276.
- 3) Kang KH, Lee KS, Kim SI, Meng KH, Hong HS, Jeong CH. The relationship between alcohol use and job stress among firemen. *Korean J Occup Environ Med* 2001;13:401-412.
- 4) Kweon GY. Factors influencing drinking of employees: focus on the white collar employees. *Korean J Soc Welfare* 2005;57:93-118.
- 5) Hagihara A, Tarumi K, Miller AS, Nebeshima F, Nobutomo K. Work stressors and alcohol consumption among white-collar workers: a signal detection approach. *J Stud Alcohol* 2000;61:462-465.
- 6) Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:410-416.
- 7) Alexander N, Osinsky R, Schmitz A, Mueller E, Kuepper Y, Hennig J. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:949-953.
- 8) Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1609-1612.
- 9) Wojnar M, Brower KJ, Strobbe S, Ilgen M, Matsumoto H, Nowosad I, et al. Association between Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and post-treatment relapse in alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:693-702.
- 10) Tsai SJ, Liao DL, Yu YW, Chen TJ, Wu HC, Lin CH, et al. A study of the association of (Val66Met) polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene with alcohol dependence and extreme violence in Chinese males. *Neurosci Lett* 2005;381:340-343.
- 11) Kim BJ, Lee SI, Kim H, Shin CJ, Sohn JW, Chi KH, et al. Effects of

- psychosocial factors and the genotypes of aldehyde dehydrogenase II and tryptophan hydroxylase on the alcohol use in freshmen of a university. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:361-370.
- 12) **Chang SJ, Koh SB, Kang D, Kim SA, Kang MG, Lee CG, et al.** Developing an occupational stress scale for Korean employees. *Korean J Occup Environ Med* 2005;17:297-317.
 - 13) **Jun JY, Oh DY, Koo MS, Lee JS, Cheon KA, Park WS, et al.** The relationship of alcohol use and stress. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:343-348.
 - 14) **Colzato LS, Van der Does AJ, Kouwenhoven C, Elzinga BM, Hommel B.** BDNF Val66Met polymorphism is associated with higher anticipatory cortisol stress response, anxiety, and alcohol consumption in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1562-1569.
 - 15) **Clasen PC, Wells TT, Knopik VS, McGueary JE, Beevers CG.** 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes Brain Behav* 2011;10:740-746.
 - 16) **Jo JB, Lee CT, Kweon YS, Lee KU, Lee HK, Jo SJ, et al.** Twelve-month prevalence and correlates of hazardous drinking: results from a community sample in Seoul, Korea. *J Korean Academy of Addiction Psychiatry* 2011;15:65-74.
 - 17) **Kim SA, Nam CM, Park WS.** The relationship between depression and alcoholism: a meta-analysis. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:75-81.
 - 18) **Gatt JM, Nemeroff CB, Schofield PR, Paul RH, Clark CR, Gordon E, et al.** Early life stress combined with serotonin 3A receptor and brain-derived neurotrophic factor valine 66 to methionine genotypes impacts emotional brain and arousal correlates of risk for depression. *Biol Psychiatry* 2010;68:818-824.
 - 19) **Pivac N, Kim B, Nedić G, Joo YH, Kozarić-Kovacic D, Hong JP, et al.** Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croat Med J* 2009;50:43-48.