

ALDH2 유전자형에 따라 나이, 성별로 나누어 비교한 혈중 아세트알데히드 농도에 관한 연구

주병욱¹ · 정지운¹ · 최세라¹ · 이정석¹ · 허성영¹ · 김현경² · 김성곤^{1,3}

¹양산부산대학교병원 정신건강의학과, ²부산대학교 의생명융합연구원, ³부산대학교 의과대학 정신건강의학교실

Comparison Study on the Blood Acetaldehyde Concentration According to ALDH2 Genotype, Age, Gender

Byung-Uk Joo, MD,¹ Ji-Woon Jeong, MD,¹ Se Ra Choi, MD,¹ Jung Seok Lee, MD,¹
Sung Young Huh, MD, PhD,¹ Hyeon-Kyeong Kim, PhD,² Sung-Gon Kim, MD, PhD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

²Medical research institute, Pusan National University, Busan, Korea

³Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Objectives Alcohol is metabolized to acetaldehyde by alcohol dehydrogenase enzyme in the liver and then acetaldehyde is metabolized to acetone by aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the liver. There are two main ALDH enzymes which metabolize the acetaldehyde produced during ethanol oxidation. In particular, in the presence of the ALDH2 1*2 allele, the activity of the ALDH 2 enzyme is lowered. As a result, acetaldehyde metabolism is slowed down and acetaldehyde accumulates in the body compared to the ALDH2 1*1 allele. There are many studies that have investigated the blood acetaldehyde concentration according to the ALDH2 genotype, but there are few studies to compare this with age. So we investigated the blood acetaldehyde concentration according to ALDH2 genotype, age and gender.

Methods According to the ALDH2 genotype, we divided the group by gender and age. We divided the age group in to three groups which ranged from 20 to 34 years old, from 35 to 49 years old, and lastly from 50 to 64 years old. And then we collected blood samples after 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr and 15 hr of after drinking to measure the blood acetaldehyde concentration.

Results In ALDH2 1*2 allele group, there are significant differences of the blood acetaldehyde concentration between the age groups. In ALDH2 1*2 allele and male group, there are significant differences of the blood acetaldehyde concentration between the age groups.

Conclusions There are significant differences of the blood acetaldehyde concentration between the age groups according to ALDH2 genotype. Also, there are significant differences of the blood acetaldehyde concentration between the age groups with male gender and ALDH2 1*2 allele. Studies about other factors that may influence the blood acetaldehyde concentration are needed.

Keywords ALDH2 genotype; Blood acetaldehyde concentration; Age; Gender.

Received: September 21, 2023 / Revised: September 28, 2023 / Accepted: October 25, 2023

Address for correspondence: Ji-Woon Jeong, MD

Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-2123, Fax: +82-55-360-2153, E-mail: pnusosamab@naver.com

서 론

알코올은 체내에서 다양한 경로를 통하여 대사된다. 이 중 간을 통한 대사경로가 주요하며 알코올이 alcohol dehydro-

genase (ADH)에 의하여 acetaldehyde로 1차 대사되고 acetaldehyde가 aldehyde dehydrogenase (ALDH)에 의해 acetate로 2차 대사된 후 순환하여 배출되는 것이 일반적이다.¹⁾ 따라서 ADH와 ALDH가 알코올 대사에 중심적인 역할을

하며 두 효소의 활성에 영향을 미치는 유전적 변이성이 알코올 사용장애에 발병이나 알코올과 관련된 조직 손상 등에 중요한 영향을 미친다고 할 수 있다.

한편 알코올의 첫번째 대사물질인 acetaldehyde는 다양한 독성학적, 약물학적, 행동적 효과를 나타낸다.²⁾ 이전 연구들에서 혈중 acetaldehyde 농도에 따라 심박수와 혈압의 변화가 나타날 수 있고 혈관 이완으로 인한 hot flushing 등의 생리적인 변화를 보인다고 알려져 있다.³⁾ 또한 행동에 미치는 효과의 측면에서는 일반적으로 알코올과 유사하게 psychoactive compound로 작용한다고 알려져 있으며,⁴⁾ 고농도에서는 의식 소실까지 이를 수 있는 진정효과를 보이고 기억력 저하 등을 유발할 수 있다고 알려져 있다.⁵⁾ 저농도의 혈중 acetaldehyde의 경우 중독의 강화 효과를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 쥐를 대상으로 한 연구들에서 acetaldehyde가 알코올보다 더 강한 강화 효과를 보이기도 하였고,^{6,7)} acetaldehyde의 투여가 쥐에서 니코틴의 self-administration을 증가시킨다는 연구도 있었다.⁸⁾ 또한 Foddai 등⁹⁾은 acetaldehyde가 보상회로의 중요한 부분을 자극한다고 주장하였다. 따라서 혈중 acetaldehyde 농도는 알코올 중독의 발생에 있어서 매우 중요한 역할을 한다고 할 수 있다.

혈중 acetaldehyde 농도는 주로 ADH와 ALDH에 활성도에 의하여 결정된다.¹⁰⁾ 하지만 Quertemont와 Didone²⁾은 중추 신경계에서는 ADH가 생리적으로 활성화되지 않아 뇌에서 acetaldehyde 농도는 ADH 활성도에 영향이 적고, 간에서 ALDH가 높은 효율로 작동하는 경우에는 acetaldehyde가 혈중 순환으로 빠져 나가는 것을 방지하여 ALDH의 활성이 적절한 경우 혈중 acetaldehyde 농도는 ADH 활성에 변화에 유의한 영향을 받지 않는다고 주장하였다. 따라서 혈중 acetaldehyde 농도의 결정에는 ALDH 활성이 큰 영향을 미치는데 알코올의 주요 대사체인 간에서 acetaldehyde 대사효소는 주로 ALDH2이며 wild type인 ALDH2*1과 mutant type인 ALDH2*2가 있다. 특히 동아시아인에서 mutant type이 40% 정도 발견되며,¹¹⁾ mutant type의 경우 두통, 구역감, hot flushing 등과 연관되어 있으며,¹²⁾ 알코올 사용장애 발생에 protective factor로 작용한다고 알려져 있다.^{13,14)} 이전 연구들에서 ALDH2 유전형에 따라 혈중 acetaldehyde 농도의 차이를 살펴본 연구들은 많으나 시간에 따른 변화를 살펴본 연구는 적고 연령과 성별에 따라 비교한 연구는 없다. 연령이나 성별에 따라 대사 속도가 다른 것을 감안할 때 이에 대한 접근은 반드시 필요하다. 따라서 본 연구에서는 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도를 ALDH2 유전형에 따라 살펴보고 각각 연령과 성별을 나누어 살펴보고자 한다.

방 법

대상자 선정

본 연구는 사회적 음주자를 대상으로 알코올 대사 능력 및 인지행동지표 상관성을 조사하기 위하여 ALDH2 유전자 2군 (ALDH2 1*1과 ALDH2 1*2)과 성별 2군(남자와 여자) 및 연령대별 3군(20-34세, 35-49세, 50-64세)으로 구분한 12개 처리군으로 하여 각 군당 10명씩 총 대상자 수는 120명으로 계획하였다. 우리나라 국민의 ALDH2 1*2 형태의 비율이 약 30% 정도이고,¹⁵⁾ 중도 탈락률 20%를 감안하여 이를 충족시키는 한도 내에서 조사대상자 수를 총 200명으로 설정하였다. 대상자의 모집과정에서 평상시 음주를 하는 사람으로 대상자를 모집하여 임상을 실시한 결과 ALDH2 1*2의 비율이 남성은 21.1%, 여성은 26.5%로 시험설계시 예상한 30.0%보다 적게 나타나 처리군별 10명의 대상자를 충족시키기 위해 총 256명을 모집하여 ALDH2 유전자를 분석하였다. 연구에 참여한 최종 대상자 중 남자는 임상 시험 지원자 124명 중 50명이 최종 임상대상자로 선정되었으며, 여자는 임상 시험 지원자 132명 중 54명이 최종 임상대상자로 선정되었다.

대상자 포함 기준은 스크리닝 검사 당시 연령이 만 20세 이상 64세 이하인 한국인 중 비흡연자(단, 시험개시 3개월 이전에 금연한 경우는 참여 가능), 약물남용 선별검사 점수가 5점 이하인 자, 지난 4주간 음주 섭취량이 20 standard drink 이상인 자, 체중이 남성 55 kg 이상, 여성 45 kg 이상이면서, 체질량지수가 18 kg/m² 초과 29 kg/m² 미만인 자, 수유 중이거나 임신 중이지 않은 여성, 본 임상연구에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의 사항을 준수하기로 서면 동의한 자로 설정하였다.

Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) 15점 이상의 중증도 이상의 알코올 의존환자, 첫 투여일 전 2주 이내에 어떠한 처방약이나 한약을 복용하였거나, 1주 이내에 어떠한 비처방약을 복용한 자, 혈액학적 검사에서 이상이 있는 자(bilirubin, creatine의 경우 정상범위 상한치 2배 초과인 경우와 aspartate aminotransferase, alanine transaminase, alkaline phosphatase의 경우 정상범위 상한치 2.5배 초과한 경우), 소변임신반응검사서 양성이 나온 경우, 순환기계, 소화기계, 신장, 신경계, 호흡기계, 내분비계, 혈액·종양, 심각한 정신질환, 안질환(색맹, 색약 등) 등 임상적으로 유의한 질환이 있거나 과거력이 있는 자, 순환기 질환이 있는 경우, 알코올에 대한 과민반응 또는 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 대상은 제외하였다.

스크리닝 검사

스크리닝 검사는 검사 전 본 연구에 대한 설명 및 동의서 작성 후 본 시험 시작 4주-5일 전에 시행되었다. 스크리닝 검사 시 연구에 필요한 인구학적 정보(성명, 성별, 연령)에 대한 정보 및 건강정보(기저질환, 과거력, 최근 병력 및 투약력 및 신체 계측)에 대한 문진이 진행되었다. 환자들에게 약물 남용 선별검사(Drug Abuse Screening test, DAST)와 AUDIT가 시행되었다. 활력지수(혈압[안정시혈압, 기립혈압], 맥박수, 체온)측정과 임상실험 검사 및 혈청검사가 시행되었으며 여성에게는 소변임신반응검사가 추가로 시행되었다. ALDH2 유전자 검사가 시행되었다.

ALDH2 유전자 검사의 경우 대상자의 혈액을 채취하여 DNA를 분리하였다. 추출된 DNA를 이용하여 임상시험 대상자의 ALDH의 유전자인 ALDH2의 유전자형을 확인하고자 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 수행하여 ALDH2 유전자를 증폭하였다.

연구 시행

임상시험대상자는 ALDH2 유전자형과 연령을 구분하여 남성대상자 50명, 여성대상자 54명에 대하여 연구를 진행하였다. 모든 대상자는 임상시험 수행당일 오후 3시까지 점심 식사 후 임상시험센터에 입원하여 임상시험이 종료된 오후 10시 30분경까지 금식시켰다. 오후 5시에 알코올이 위장관내에서 일시에 완전 흡수된다고 가정할 때 최고 혈중 알코올 농도는 0.088% 정도로 예상되며 피험자의 체중에 따라 순수 알코올 0.6 g/kg (남성) 또는 0.4 g/kg (여성)으로 해당량의 알코올을 식음수에 희석하여 총량이 240 mL가 되도록 하여 투여하였다.

Alcohol and acetaldehyde 농도 측정

알코올 섭취 전과 섭취 후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 15시간 간격으로 채취한 전혈 8 mL를 헤파린 튜브에 수집하였다.

통계 분석

본 연구에 참여한 연구대상의 임상적 특성은 연속형 자료인 경우 평균±표준편차(mean±standard deviation), 범주형 자료인 경우 빈도와 백분율(frequency and percentage)을 이용해 집단별로 요약하였다.

각 연구변인에 대한 영향 요인을 파악하기 위해 일반화된 선형 혼합모형(generalized linear mixed model)을 수행하였다. 시점, 집단은 고정 효과(fixed effect), 개체는 임의 효과(random effect)로 설정하였으며, 분산-공분산 구조는 비구

조적(unstructured)으로 설정하였다. 시각적 표현을 위해 X축에 시점, Y축에 연구변인 관측값을 이용해 꺾은선 그래프(line graph)를 작성할 경우 곡선 아래 면적(area under curve, AUC)을 산출할 수 있으며, AUC에 대한 집단별 비교를 위해 맨-휘트니 검정(Mann-Whitney's U test)을 수행하였다. 이때 탐색적으로 살펴보는 것이 목적이므로 다중비교에 의한 유의수준 보정은 실시하지 않았다.

집단과 시점 간 교호작용 항을 고정 효과에 포함시켜 분석하되 상호작용이 유의하지 않을 경우 상호작용 항을 제외한 후 재분석하였다. 모든 가설검정은 유의수준 0.05 하에서 양측검정을 실시하였으며, SPSS 24.0 버전(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용해 수행하였다.

결 과

대상자들의 음주특성은 대상자들의 음주하는날 마신 표준잔의 양(standard drink), 한달 음주 일수, 금주 기간 등을 조사하였으며 표 1에 정리하였다. ALDH2 1*1 유전자형은 남녀 모두 20-34세군, 35-49세군, 50-64세군 각각 10명이었다. ALDH2 1*2 유전자형의 경우 남성은 20-34세군은 9명, 35-49세군은 6명, 50-64세군은 5명이었으며, 여성은 20-34세군은 10명, 35-49세군은 10명, 50-64세군은 4명이었다(표 1).

모든 참여자들의 혈중 acetaldehyde 농도의 평균은 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간에서 각각 1.84 µg/mL, 1.91 µg/mL, 1.85 µg/mL, 1.70 µg/mL, 1.25 µg/mL, 0.90 µg/mL, 0.58 µg/mL로 나타났다.

혈중 acetaldehyde 농도는 ALDH2 유전자의 유전자형에 따라서 ALDH2 1*2 유전자형과 ALDH2 1*1 유전자형 사이에 유의미한 차이를 보였다. 혈중 acetaldehyde 농도는 성별 또는 연령에 따른 유의미한 차이를 보이지 않았다(표 2). 유전형에 따라 살펴보았을 때 ALDH2 1*1 유전자형은 연령군 간 유의한 차이는 없었으나 ALDH2 1*2 유전자형은 20-34세군이 35-49세와 50-64세군에 비하여 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의한 차이를 보였다(표 3).

ALDH2 유전자형에 따라 성별을 구분하여 살펴보았을 때 ALDH2 1*1을 가진 남성의 경우 혈중 acetaldehyde 농도가 연령별로 차이가 나지 않았으나, ALDH2 1*2을 가진 남성의 경우 50-64세군이 20-34세와 35-49세군과 비교하여 유의미한 혈중 acetaldehyde 농도 차이를 보였다. ALDH2 1*1을 가진 여성의 경우 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도가 연령에 따른 차이를 보이지 않았고, ALDH2 1*2을 가진 여성의 경우 20-34세군이 35-49세군과 비교하여 유의미한 acetaldehyde 농도 차이를 보였다(표 4).

Table 1. Study subject's baseline characteristics

Variable	ALDH2 1*1						ALDH2 1*2					
	Male			Female			Male			Female		
	20-34 yr	35-49 yr	50-64 yr	20-34 yr	35-49 yr	50-64 yr	20-34 yr	35-49 yr	50-64 yr	20-34 yr	35-49 yr	50-64 yr
Number of subjects	10	10	10	10	10	10	9	6	5	10	10	4
Drinks/drinking day (SD)	2.9 ± 2.3	3.5 ± 3.3	9.8 ± 6.7	4.9 ± 3.2	4.6 ± 3.2	3.7 ± 1.9	3.8 ± 3.4	0.5 ± 0.7	2.8 ± 2.0	6.6 ± 10.3	3.7 ± 1.7	2.0 ± 0.8
Drinking day/months	7.1 ± 6.2	8.4 ± 6.6	13.3 ± 9.2	7.1 ± 5.2	6.8 ± 7.9	6.8 ± 4.4	5.4 ± 2.6	6.6 ± 9.2	9.0 ± 9.4	5.7 ± 4.7	4.5 ± 3.0	2.8 ± 1.0
Absinence period	45.2 ± 50.6	30.3 ± 21.1	135.4 ± 235.0	17.1 ± 16.4	23.6 ± 17.4	32.9 ± 34.5	73.1 ± 67.8	60.0 ± 31.6	26.8 ± 24.8	72.6 ± 75.6	53.9 ± 57.5	146.3 ± 149.1
Family history												
Yes	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	9 (90.0)	4 (100.0)
Blackout												
Yes	8 (80.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (33.3)	1 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
ADS (points)	6.0 ± 3.3	8.6 ± 6.1	10.1 ± 5.3	9.5 ± 3.7	5.8 ± 4.5	6.2 ± 3.5	4.8 ± 3.1	7.0 ± 6.7	4.6 ± 5.9	8.9 ± 7.3	7.0 ± 4.2	2.8 ± 3.6

Values are presented as mean ± standard deviation, number, or number (%). ALDH, aldehyde dehydrogenase; SD, standard drink; ADS, Alcohol Dependence Scale

고 찰

본 연구의 주요 결과를 요약하면 전체군의 경우 연령별로 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 차이는 없었고, 유전자형에 따라 연령별로 비교 시, ALDH2 1*1의 경우 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 차이가 없었으나 ALDH2 1*2는 20-34세군이 35-49세와 50-64세군에 비하여 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의한 차이가 있었다. 또한 남성만을 대상으로 분석하였을 때도 ALDH2 1*1은 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화가 연령별로 차이가 나지 않았으나, ALDH2 1*2는 50-64세군이 20-34세와 35-49세군에 비하여 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의한 차이를 보였다. 여성의 경우는 ALDH2 1*1은 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화가 연령별로 차이를 보이지 않았고, ALDH2 1*2는 20-34세군과 35-49세군 간에 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의한 차이를 보였다.

각 결과를 살펴보면 연령별로 비교 시, ALDH2 1*1의 경우 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 차이가 없었으나 ALDH2 1*2는 20-34세군이 35-49세와 50-64세군에 비하여 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의하게 낮았다. ALDH2 1*2의 경우 ALDH2 1*1에 비하여 acetaldehyde의 분해 활성도가 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 본 연구와 같이 연령군을 구분하여 ALDH 유전자형에 따라 혈중 acetaldehyde 농도를 측정한 선행 연구는 없으나 알코올 대사 능력은 연령이 증가함에 따라 떨어진다는 연구들이 있고,¹⁸⁾¹⁹⁾ ALDH2 1*2가 ALDH2 1*1 보다 좀 더 이른 연령대에서 간손상 및 두경부에 상피세포암이 나타날 수 있다는 연구들이 있다.²⁰⁻²²⁾ 이는 inactive form인 ALDH2 1*2가 active form인 ALDH2 1*1에 비하여 독성 물질인 acetaldehyde의 축적이 크고 이로 인하여 간손상 및 암 등의 발생과 연관될 수 있음을 미루어 볼 때 inactive form인 ALDH2 1*2에서 연령이 증가할수록 혈중 acetaldehyde 농도변화가 높아진다는 본 연구의 결과를 지지한다.

또한 남성의 경우 ALDH2 1*1은 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화가 연령별로 차이가 나지 않았으나, ALDH2 1*2는 50-64세군이 20-34세와 35-49세군에 비하여 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도변화에 유의한 차이를 보였으나 여성의 경우 유전자 형에 따른 차이는 뚜렷하지 않았다. ALDH2 유전형에 따라 성별을 나누어 혈중 acetaldehyde 농도변화를 살펴본 선행 연구들은 적고 이를 연령별로 나누어 본 연구는 없다. 하지만 ALDH2 유전형과 알코올 중독 발병

Table 2. Comparison of blood acetaldehyde concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) among age group

Comparison group	Comparison*
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 4.85; df = (1665); p = 0.028
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 0.55; df = (1602); p = 0.459
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 1.84; df = (1575); p = 0.175

*p-value between groups (derived from generalized linear mixed model)

Table 3. Comparison of blood acetaldehyde concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) considering ALDH2 genotype and age

Comparison group	Comparison*
ALDH2 1*1	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 0.09; df = (1350); p = 0.764
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 0.08; df = (1350); p = 0.777
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 0.47; df = (1350); p = 0.493
ALDH2 1*2	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 9.99; df = (1305); p = 0.002
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 10.18; df = (1242); p = 0.002
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 0.50; df = (1215); p = 0.480

*p-value between groups (derived from generalized linear mixed model). ALDH, aldehyde dehydrogenase

시기를 성별로 나누어 살펴본 Kimura 등²³⁾의 연구에서 여성은 ALDH2 1*2 유전형이 ALDH2 1*1 유전형 보다 알코올 중독 발병시기가 유의하게 빨랐으나 남성에서는 차이가 없었다. 이는 본 연구 결과와 상이하였는데 Kimura 등²³⁾은 이러한 성별의 차이를 유전자형에 따른 대사의 차이보다는 여성에서 높은 정신과적 공존질환이 영향을 미쳤을 것이라고 설명하고 있다. 본 연구의 대상군이 알코올 사용장애가 아닌 사회적 음주자로 이로 인한 차이가 있을 것으로 여겨진다. ALDH2 유전자형에 따른 차이를 고려하지는 않았으나 전임상 시험과 사회 음주자를 대상으로 한 연구들에서 몸무게 당 같은 양의 알코올 투여하였을 경우 본 연구의 남성이 여성보다 혈중 acetaldehyde 농도가 높았다.²⁴⁻²⁶⁾ 이를 감안하면 상대적으로 acetaldehyde 대사가 느린 남성과 ALDH2 1*2에서 연령에 따른 차이가 두드러진다고 할 수 있다. 본 연구의 결과를 일반화하기는 어렵지만 상대적으로 acetaldehyde 대사가 느린 남성과 ALDH2 1*2에서 연령에 따른 차이가 두드러진다고 할 수 있겠다.

본 연구는 몇가지 제한점을 가진다. 첫째, 대상자 수가 적어 연구의 결과를 해석함에 있어 주의가 필요하다. 둘째, 혈중 acetaldehyde 농도의 변화를 ALDH2 유전형에 따라서만 구분하여 결과 해석에 한계가 있다. 비록 선행 연구들에서 혈중 acetaldehyde 농도를 결정하는 인자 중 ADH 보다는 ALDH가 더 큰 영향을 미친다고 주장했으나 ADH 또한 acetaldehyde 대사에 있어 중요한 효소로 추후 ADH를 포함하여 추

Table 4. Comparison of blood acetaldehyde concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) considering ALDH2 genotype, age, gender

Comparison group	Comparison*
ALDH2 1*1	
Male	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 0.30; df = (1170); p = 0.585
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 1.10; df = (1170); p = 0.296
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 0.61; df = (1170); p = 0.436
Female	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 1.66; df = (1170); p = 0.199
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 1.36; df = (1170); p = 0.245
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 0.06; df = (1170); p = 0.807
ALDH2 1*2	
Male	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 3.80; df = (1125); p = 0.053
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 13.81; df = (1116); p < 0.001
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 4.68; df = (189); p = 0.033
Female	
20–34 yr vs. 35–49 yr	F = 5.87; df = (1170); p = 0.016
20–34 yr vs. 50–64 yr	F = 0.36; df = (1116); p = 0.550
35–49 yr vs. 50–64 yr	F = 2.08; df = (1116); p = 0.152

*p-value between groups (derived from generalized linear mixed model). ALDH, aldehyde dehydrogenase

가적인 연구가 필요할 것이다. 셋째, 본 연구에서는 유전자형 이외에 심리학적 검사 등의 인지나 정동의 변화와 혈압이나 심박수 같은 신체의 변화 등과 같은 다른 변수에 대한 분석이 이루어지지 않았다. 추가적인 연구를 통하여 다른 변수와의 관계에 대한 평가가 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

몇 가지 제한점이 있지만 본 연구는 시간에 따른 혈중 acetaldehyde 농도의 변화를 ALDH2 유전자형에 따라 연령군과 성별을 나누어 살펴본 첫 연구라는 점에서 의의가 있다. 따라서 본 연구의 유의한 결과를 바탕으로 유전형에 따른 알코올 대사에 관한 추가적인 연구를 계획하는 것이 필요하다.

중심 단어: ALDH2 유전자형; 혈중 아세트알데히드 농도; 연령; 성별.

Acknowledgments

This research was supported by a fund (HD16A1569) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Byung-Uk Joo, Ji-Woon Jeong, Sung Young Huh. Data curation: Byung-Uk Joo, Hyeon-Kyeong Kim. Formal analysis: Byung-Uk Joo. Funding acquisition: Sung-Gon Kim. Investigation: Byung-Uk Joo, Ji-Woon Jeong. Methodology: Ji-Woon

Jeong, Sung Young Huh. Project administration: Ji-Woon Jeong. Resources: Ji-Woon Jeong, Sung Young Huh. Software: Byung-Uk Joo, Jung Seok Lee, Se Ra Choi. Supervision: Sung-Gon Kim, Ji-Woon Jeong. Validation: Sung Young Huh. Visualization: Byung-Uk Joo. Writing—original draft: Byung-Uk Joo. Writing—review & editing: Byung-Uk Joo, Ji-Woon Jeong.

ORCID iDs

Byung-Uk Joo <https://orcid.org/0009-0007-8828-4595>
 Ji-Woon Jeong <https://orcid.org/0000-0002-9045-2494>
 Se Ra Choi <https://orcid.org/0009-0002-7136-3899>
 Jung Seok Lee <https://orcid.org/0009-0000-1517-524X>
 Sung Young Huh <https://orcid.org/0000-0001-7617-9375>
 Hyeon-Kyeong Kim <https://orcid.org/0000-0002-0670-4629>
 Sung-Gon Kim <https://orcid.org/0000-0001-7566-941X>

REFERENCES

- 1) **Zakhari S.** Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29:245-254.
- 2) **Quertemont E, Didone V.** Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol. *Alcohol Res Health* 2006;29:258-265.
- 3) **Eriksson CJ.** The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(Suppl 1):15S-32S.
- 4) **Quertemont E, Tambour S, Tirelli E.** The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: a comprehensive review of animal studies. *Prog Neurobiol* 2005;75:247-274.
- 5) **Quertemont E, Tambour S, Bernaerts P, Zimatkin SM, Tirelli E.** Behavioral characterization of acetaldehyde in C57BL/6J mice: locomotor, hypnotic, anxiolytic and amnesic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;177:84-92.
- 6) **Brown ZW, Amit Z, Rockman GE.** Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1979;64:271-276.
- 7) **Rodd-Henricks ZA, Melendez RI, Zaffaroni A, Goldstein A, McBride WJ, Li TK.** The reinforcing effects of acetaldehyde in the posterior ventral tegmental area of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72:55-64.
- 8) **Belluzzi JD, Wang R, Leslie FM.** Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:705-712.
- 9) **Foddai M, Dosia G, Spiga S, Diana M.** Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:530-536.
- 10) **Peng GS, Yin SJ.** Effect of the allelic variants of aldehyde dehydrogenase ALDH2*2 and alcohol dehydrogenase ADH1B*2 on blood acetaldehyde concentrations. *Hum Genomics* 2009;3:121.
- 11) **Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al.** Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes

in different populations. *Hum Genet* 1992;88:344-346.

- 12) **Mizoi Y, Tatsuno Y, Adachi J, Kogame M, Fukunaga T, Fujiwara S, et al.** Alcohol sensitivity related to polymorphism of alcohol-metabolizing enzymes in Japanese. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18(Suppl 1):127-133.
- 13) **Wall TL, Shea SH, Chan KK, Carr LG.** A genetic association with the development of alcohol and other substance use behavior in Asian Americans. *J Abnorm Psychol* 2001;110:173-178.
- 14) **Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA.** Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:136-144.
- 15) **Kang TS, Woo SW, Park HJ, Lee Y, Roh J.** Comparison of genetic polymorphisms of CYP2E1, ADH2, and ALDH2 genes involved in alcohol metabolism in Koreans and four other ethnic groups. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:225-230.
- 16) **Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, Takada A.** Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:141-144.
- 17) **Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Mizukami T, et al.** Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1607-1614.
- 18) **Collins AC, Yeager TN, Lebsack ME, Panter SS.** Variations in alcohol metabolism: influence of sex and age. *Pharmacol Biochem Behav* 1975;3:973-978.
- 19) **Meier P, Seitz HK.** Age, alcohol metabolism and liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:21-26.
- 20) **Matsuda T, Yabushita H, Kanaly RA, Shibutani S, Yokoyama A.** Increased DNA damage in ALDH2-deficient alcoholics. *Chem Res Toxicol* 2006;19:1374-1378.
- 21) **Hashimoto T, Uchida K, Okayama N, Imate Y, Suehiro Y, Ueyama Y, et al.** ALDH2 1510 G/A (Glu487Lys) polymorphism interaction with age in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2006;27:334-338.
- 22) **Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS.** Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol* 2011;40:1047-1055.
- 23) **Kimura M, Miyakawa T, Matsushita S, So M, Higuchi S.** Gender differences in the effects of ADH1B and ALDH2 polymorphisms on alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1923-1927.
- 24) **Kishimoto R, Ogishi Y, Ueda M, Matsusaki M, Amako K, Goda K, et al.** Gender-related differences in mouse hepatic ethanol metabolism. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002;48:216-224.
- 25) **Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA.** Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999;23:55-64.
- 26) **Zeiner AR, Kegg PS, Blackburn M, Stratton R.** Gender differences in peak acetaldehyde concentration after an acute dose of ethanol. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983;5:201-204.