

## 알코올 사용 장애의 약물 치료

연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소  
남 공 기

### Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorders

Kee Namkoong, MD, PhD

Department of Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Alcoholism, a major public health problem throughout the world, causes enormous damage to health and quality of life and undermines the well-being of families and society. It is associated with liver disease, cancer, cardiovascular problems, accidental deaths, suicides, and homicides.

Over the last 20 years, rational drug treatment have arisen from better understanding of the neurobiological substrates of alcohol dependence, including adaptive changes in amino acid neurotransmitter systems, stimulation of dopamine and opioid peptide systems, and, possibly, changes in serotonergic activity. Disulfiram, naltrexone and acamprosate are currently the only treatments approved for the management of alcohol dependence. Data from studies of ondansetron and topiramate in alcohol dependence are somewhat promising, but it appears that these drugs have not yet demonstrated evidence of efficacy in large controlled clinical trials. Trials with SSRIs and some antipsychotics have yielded disappointing results.

Because the biological basis of alcohol dependence appears to be multifactorial, the future of management of alcoholism may be combination therapy, using drugs acting on different neuronal pathways, such as acamprosate and naltrexone. Pharmacotherapy should be used in association with appropriate psychosocial support and specific treatment provided for any underlying psychiatric comorbidities. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2004;43(6):652-658)

KEY WORDS : Alcohol dependence · Pharmacotherapy.

## 서 론

1980년대까지도 알코올의 효과는 단지 신경세포막의 액성(fluidity)의 변화를 통해 나타내는 것으로 알려져 있었으나, 1990년대 이후 알코올의 약리학적 효과 및 의존 증상이 특정 신경전달물질과 관련이 있다는 것이 밝혀졌다. 즉 알코올에 의한 활성화는 noradrenaline과 dopamine, 음주 후 느끼는 쾌감은 dopamine, opioid 및 serotonin, 알코올의 항불안 효과와 운동 실조 증상은 GABA, 수면효과나 기억력 장애는 GABA나 glutamate, 강박적 음주 행동은 serotonin, 그리고 금단 증상은 Ca<sup>++</sup> Mg<sup>++</sup> 이나 noradrenaline의 효과로 설명할 수 있다(Table 1).

따라서 알코올 의존의 치료약물로 이 신경전달물질에 작용할 수 있는 약물들이 개발되었다.<sup>1)</sup>

Garbutt 등<sup>2)</sup>은 1966년부터 1997년까지 18년간 발표된 알코올 의존을 대상으로 한 총 52개의 약물치료 임상 연구를 meta-analysis하여, 그 효과 및 안정성을 기준으로 알코올 의존의 치료약물을 4군으로 분류하였다. 아캠프로세이트(acamprosate)와 날트렉손(naltrexone)은 충분한 임상연구를 통해 그 효과와 안정성이 판명되어 'A (Good)군'으로, 다이설피람(disulfiram)은 임상연구의 수는 충분하나 그 효능이 일정치 않아 'B (Fair)군'으로, 리튬(lithium)은 임상연구의 수는 충분하나 그 효능이 위약에 비해 유의한 차이를 보여주지 못하여 'C (Poor)군'으로, 그리고 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)를 포함한 세로토닌계 약물은 아직 그 효능을 판단할 만큼의 충분한 임상연구가 이루어지지 않아 'I (Insufficient)군'으로 분류하였다.

알코올 의존의 치료에 있어서 이상적인 치료약의 조건

접수일자 : 2004년 10월 1일 / 심사완료 : 2004년 11월 1일

Address for correspondence

Kee Namkoong, M.D., Ph.D. Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Dogok 1-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-3497-3342, Fax : +82.2-3462-4304

E-mail : keen@yumc.yonsei.ac.kr

**Table 1.** Possible transmitters involved in the actions of alcohol

Experience	Transmitter/receptor
Activation	Noradrenaline : dopamine
Euphoria/pleasure	Dopamine: opioids : 5-HT2
Anxiolysis/ataxia	Increase GABA
Sedation/amnesia	Increase GABA+block NMDA
Compulsion	5-HT
Withdrawal	Increase Ca <sup>++</sup> flux Decrease Mg <sup>++</sup>

으로는 첫째 약물이 알코올에 대한 갈망과 음주 동기를 감소시켜야 하며, 둘째로 일단 음주가 시작된 다음이라도 알코올에 의해 생기는 강화효과를 봉쇄하여 음주가 계속되지 않도록 해야 하고, 셋째 신체적, 정서적 부작용을 유발하지 말아야 한다.<sup>3)</sup> 1990년대 들어 알코올 의존은 뇌의 질환이라는 개념을 바탕으로 새로운 알코올 의존의 약물치료가 도입됨으로써, 알코올 의존의 약물 치료에 대한 의학적 관심이 고조되고 있다. 따라서 이 논문에서는 그 현재 임상에서 사용되고 있는 알코올 의존 치료약물의 특징 및 사용방법을 알아보고, 최근 연구되어지고 있는 약물의 효과에 안전성에 대한 최신지견을 소개하고자 한다.

## 알코올 의존환자의 단주 유지를 위한 공인된 치료약물

### 다이설피람(disulfiram)

다이설피람은 1940년대부터 사용된 일종의 혐오치료 약물로, acetaldehyde dehydrogenase를 억제하여, 알코올의 체내 대사과정 중 acetaldehyde의 산화를 차단한다. 따라서 다이설피람 복용 중에 음주를 하면 축적된 acetaldehyde가 신체에 불쾌한 반응을 일으켜, 술을 혐오, 기피하게 되는 것이다. 다이설피람은 사용 초기에는 일일 1~3g이 사용되기도 하였으나, 정신병적 반응이나 신경병증(neuropathy) 등의 독성반응이 용량과 비례해서 나타나므로, 최근 들어서는 치료 용량으로 일반적으로 하루 250mg이 권장된다. 그러나 250mg 투여에도 불구하고 음주 시 적절한 혐오반응이 나타나지 않는 일부 환자에서는 일일 500mg을 사용할 수 있다.<sup>4)</sup>

광범위한 사용에도 불구하고 다이설피람의 치료 효과에 대해서는 학자들 간의 많은 논란이 있다. Fuller 등<sup>5)</sup>은 알코올 의존으로 진단된 605명의 퇴역군인을 대상으로 한 다지역 무작위 임상시험에서, 다이설피람은 완전 단주(total abstinence) 및 첫 음주까지의 기간 등에서 위약에 비해 어떤 유의한 치료 효과도 보이지 못했으며, 일부 약물

순응도가 높은 환자, 나이가 많은 환자 및 거주지가 안정적 환자에서만 제한적인 효과를 보인다고 보고 하였다.

다이설피람의 가장 흔한 부작용은 간독성인데, 대부분의 투여 60일 전후에 나타나며, 약을 중단하면 임상적으로 회복된다. 그러나 극소수에서는 치명적인 간염(fatal hepatitis)으로 진행된다고 알려져 있으므로, 투여 첫 2개월간은 2주에 한번씩, 그 이후로는 3~6개월에 한번씩의 간기능 검사가 권장된다. 또한 간 기능 이상, 심혈관질환이나 뇌혈관 질환이 있는 경우, 임신부, 간질의 병력을 가진 사람에서는 투여하지 말아야 한다. 한편 다이설피람은 cytochrome p450계에 의해 대사되는 warfarin, phenytoin, amitriptyline 등과 반감기가 긴 벤조디아제핀계 약물인 diazepam이나 chlordiazepoxide 등의 혈중 약물 농도를 높이고 반감기를 길게 하기 때문에 함께 사용하지 않는 것이 좋다.<sup>4)</sup> 다이설피람 보다 배설이 빨라서 효과는 다소 떨어지나, 부작용이 훨씬 적은 calcium carbamide (temposil)등도 사용된다.

### 아캄프로세이트(acamprosatate)

#### 약리학적 특성

아캄프로세이트의 화학명은 calcium acetyl homotaurinate로, glutamic acid 등의 생물학적 활성이 있는 아미노산과 관련된 분자 구조를 가지고 있다. 현재까지 아캄프로세이트의 약동학적 기전은 명확하지 않다. 아캄프로세이트는 진정, 수면, 항우울 및 항불안, 항염증, 항경련, 근육 이완 등의 효과는 없으며, 다이설피람, 항우울제, 벤조디아제핀 및 기타 항정신성 약물들과의 약물 반응(drug interaction)도 나타나지 않는 것으로 알려져 있다. 아캄프로세이트는 위장관에서 지속적으로 흡수되며, 90%가 24시간 이내에 사구체 여과에 의해 배설된다. 반감기는 경구 투여 시 13시간, 정맥주사 시 3.2시간이며, 7일 이상 투여된 후 혈액 내에 안정된 농도(steady state)를 유지한다. 아캄프로세이트의 약력학은 간 기능의 영향을 받지 않으나, 신장 기능의 이상이 있는 환자에게는 아캄프로세이트를 투여하지 않는 것이 원칙이다.<sup>6)</sup>

아캄프로세이트의 정확한 항갈망(anti-craving) 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 알코올 금단에 의해 유발되는 음주 욕구(withdrawal-conditioned desire for alcohol)를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 즉, 아캄프로세이트는 acetyl-homotaurine의 calcium salt로 그 구조가 GABA나 glutamate와 유사하다. 따라서 그 구조의 유사점으로 미루어 볼 때, 아캄프로세이트는 GABA<sub>A</sub> 수용체에 대해

GABA와 유사한 효과를 나타내고, NMDA 수용체 등의 흥분성 아미노산 수용체에 대한 흥분성 아미노산 신경전달 물질의 활성을 억제한다고 생각된다. 그러나 GABA<sub>A</sub> 수용체에 직접 작용하기보다는 glutamate에 의해 유발되는 신경 세포의 전기적 흥분(electrical excitement) 과정에서, 흥분성 아미노산 수용체의 활성화에 관련되어 알코올 금단을 유발하는 신경 칼슘 통로 단백질(neuronal calcium channel protein)의 활성을 감소시키는 것으로 생각된다. 또 아캄프로세이트는 신경 과흥분(neuronal hyperexcitation)을 감소시키는 taurine과 유사효과를 나타내거나, 알코올 금단 시 분비되는 taurine의 양에 영향을 미치는 것으로 생각된다.<sup>7)</sup> 다시 말해 아캄프로세이트는 지속적 음주와 금단 시 발생하는 NMDA에 의해 매개되는 글루타메이트 신경전달(glutamatergic neurotransmission)의 dysregulation을 정상화시킴으로써, 재발을 억제하는 것이라 할 수 있다.<sup>8)</sup>

### 임상적 효능 및 부작용

1985년 이후로 알코올 의존 환자에서 아캄프로세이트의 효과에 대한 임상 연구로, 유럽과 아시아 12개국 약 4500명 이상을 대상으로 17개의 연구가 시행되었다. Sass 등<sup>9)</sup>이 독일에서 272명의 환자군을 대상으로 이중 맹 위약 통제 실험을 한 결과, 아캄프로세이트 투여군은 위약군에 비해 첫 60일간의 단주 지속율(continuous abstinence rate)이 의미 있게 높았고(67% 대 50%) 48주의 치료 종료 시까지의 완전 단주율도 유의하게 높았으며(43% 대 21%), 총 단주 기간 역시 유의하게 길었다(224일 대 163일). 치료 종료 후 48주간의 후속의 추적 연구에서도 아캄프로세이트 투여군이 위약군에 높은 단주율(abstinence rate)을 보였다(39% 대 17%). 이들은 매우 드문 설사와 두통 등의 가벼운 부작용이 있음에도 아캄프로세이트가 안전하고 2년 이상의 단주유지에 효과적인 알코올 의존 치료제라는 것을 확인하였다. 이 후 Paille 등<sup>10)</sup>은 볼란서에서 538명의 알코올 의존 환자군을 대상으로 두 가지 용량(1300 mg/day, 2000 mg/day)의 아캄프로세이트의 이중 맹 위약 통제 실험을 12개월간 실시하였다. 이 결과 첫 6개월간은 고용량군, 저용량군, 위약군 순서로 유의하게 높은 단주율에 보였으며, 단주 지속 일수 역시 같은 순서로 길었다. 치료 순응도(compliance) 역시 아캄프로세이트가 위약군에 비해 유의하게 높았다. 그러나 Pelc 등<sup>11)</sup>은 같은 방법의 연구에서 아캄프로세이트가 위약군에 비해 유의하게 높은 단주 효과를 보이지만 용량에 따른 유의한 차이는 없다고 보고하였다. 이러한 결과들에 비해 영국의 Chick

등<sup>12)</sup>의 연구와 우리나라의 Namkoong 등<sup>13)</sup>의 연구에서는 아캄프로세이트가 위약군에 비해 유의하게 높은 단주 효과를 보여주지 못했는데, 이들은 그 이유로, 대상 환자군이 기존 연구 대상에 비해 심한 의존증상을 가지고 있었다는 점을 지적하였다.

임상연구에서 가장 많이 보고 되고 있는 아캄프로세이트의 부작용은 설사와 복부 팽만감이며, 그 이외에 오심, 구토, 피부 발진 그리고 무기력함 등이다. 매우 드물지만 유지 치료 초기에 인지적 기능 특히 일시적인 기억능력 저하가 있기도 하지만 이는 회복이 가능한 것으로 알려져 있다.

### 사용 지침

알코올 의존이 심한 경우, 다시 말하자면 현재 금단으로 인한 발작 혹은 진전 섬망이 나타나고 있는 경우, 또한 간 경화를 포함한 간 기능의 저하가 심한 경우 및 신장의 기능이 저하된 경우에는 아캄프로세이트 치료에서 제외된다. 아캄프로세이트는 알코올과의 직접적인 상호작용이 없기 때문에 치료의 시작과 동시에 처방이 가능하지만 금단증상의 조절 후에 처방하는 것이 원칙이다. 다른 약물들과의 상호작용이 없다는 강점으로 다른 종류의 약물 의존 환자의 경우에도 처방이 가능하다. 치료 용량, 초기용량, 그리고 유지용량 간에는 차이가 없으며, 단지 체중이 60 kg 이하의 경우 일일 1332 mg을, 60 kg 이상의 경우 일일 1998 mg을 투여한다. 그러나 현재 진행 중인 미국의 임상연구에서는 일일 3 g을 투여도 시도되고 있다. 약물의 효과는 혈중 농도가 안정권에 이른 이후부터 나타나는 것이 일반적이며, 유지 치료 기간은 6개월 이상에서 긍정적인 효과를 기대할 수 있다(Table 2).

### 날트렉손(naltrexone)

#### 약리학적 특성

날트렉손은 oxymorphone의 cyclopropyl 유도체로 오피오이드 수용체 길항 효과를 가지고 있으나, 오피오이드 수용체 작용 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 현재까지 알려진 바로는 날트렉손은 내성(tolerance)이나 의존(dependence)을 일으키지 않는다. 날트렉손을 경구 투여하면 빠르게 흡수되어 투여 한 시간 후에 최고 농도에 도달하며, 일회 복용이나 분복 시에나 최고 혈장농도에 도달하는데 걸리는 시간에는 차이가 없다. 날트렉손의 작용은 날트렉손과 대사체인 6-β-naltrexol에 의해 나타난다.<sup>14)</sup>

알코올의 섭취는 오피오이드 수용체의 활성화의 증가로 인

**Table 2.** Comparison of pharmacological characteristics between naltrexone and acamprosate

	Naltrexone	Acamprosate
Onset of action	Rapid	Slow
Hypothesized underlying mechanism		
Decreased positive reinforcement	○	
Decreased negative reinforcement		○
Population affected		
Non dependent	○	
Dependent	○	○
Primary outcomes		
Decreased heavy drinking	○	
Increased abstinence		○
Decreased craving	○	
Effects on post treatment period	Limited	Long term

해 강화된다. 즉 오피오이드 수용체의 활성의 상대적 결핍 (relative deficiency of opioid receptor activity)은 알코올 섭취의 동기(motivation)를 증가시키며, 반대로 오피오이드 수용체의 포화(saturation)는 알코올의 섭취를 감소시킨다. 또 음주 직후 증가된 내인성 오피오이드 활성이 알코올의 긍정적 강화 효과를 통해 음주를 더욱 증가시킨다. 따라서 날트렉손 등의 오피오이드 길항제가 음주 행동을 감소시킨다고 추측할 수 있다. 따라서 내인성 오피오이드-도파민을 통한 뇌 보상 경로에서 날트렉손이 오피오이드의 작용, 즉 알코올의 긍정적 강화 효과를 감소시켜 알코올의 지나친 사용을 막는다고 설명할 수 있다.<sup>15)</sup>

**임상적 효능 및 부작용**

Volpicelli<sup>3)</sup>은 해독 치료(detoxification)를 받은 70명의 남자 알코올 의존 환자를 대상으로 12주간 날트렉손을 투여한 결과, 날트렉손은 알코올 의존 환자의 술에 대한 갈망, 평균 음주 일수 및 재발을 감소시키며, 특히 일단 음주를 시작한 환자들이 폭음(binge drinking)으로 진행되어 재발하는 것을 막아준다고 보고 하였다. 이는 날트렉손이 소량의 알코올 음주에 의한 뇌관 효과(priming effect)를 차단하고, 알코올의 긍정 강화 효과인 음주 후의 기분 좋은 느낌(high)을 감소시킴으로써 음주와 재발을 억제하는 효과가 있는 것으로 설명할 수 있다. 또 다양한 알코올 의존 환자들 중에서도 특히 평소 술에 대한 갈망이 심하거나 신체적 증상(baseline level of somatic distress)이 많은 환자들이 날트렉손에 대해 더 잘 반응하는 것으로 나타났다.

O' Malley 등<sup>16-19)</sup>의 연구에 의하면, 날트렉손과 이에 동반된 지지 치료(supportive psychotherapy)가 음주 시작(initiation of drinking)의 방지에 가장 효과적인 치료 전

략으로 밝혀졌으며, 일단 음주를 시작한 환자에서는 날트렉손-대응기술(coping skill therapy) 치료군이 재발을 가장 잘 방지하는 것으로 나타났다. 또 날트렉손을 인지 행동 요법(cognitive behavior therapy)과 병행하여 투여한 군은 10주 치료 후 날트렉손을 끊더라도 인지 행동 요법만으로 그 치료 효과가 유지되는데 비해, 일차적 관리 요법(primary care management)에 병행하여 날트렉손을 투여한 군은 10주 치료 후 날트렉손을 중단하면 그 호전 효과가 유지 되지 않는다.<sup>20)</sup> 그러나 Krystal 등<sup>21)</sup>은 1년간의 임상연구에서 날트렉손이 위약에 비해 어떤 유의한 효과도 보이지 못했음을 보고하기도 하였다.

한편 Namkoong 등<sup>22)</sup>은 93명의 알코올 의존 환자를 대상으로 날트렉손의 약물 순응도(medication compliance)에 대한 연구를 실시한 결과, 순응도는 80.4±20.6%로 나타났는데, 약물 순응도는 단주 일수 비율(percentage of days abstinent)과 과음 일수 비율(percentage of days with heavy drinking) 및 음주 시 평균 음주량(average drinking amount per drinking day)과 유의한 상관관계를 보였다.

Croop 등<sup>23)</sup>은 약 570명의 알코올 의존 환자를 대상으로 실시한 날트렉손의 안전성 연구에서 전체 환자의 약 10%가 오심을 경험하며, 7%가 두통을, 4%가 어지러움을, 3%가 불면을, 3%가 구토를, 2%가 불안을, 2%가 졸림을 경험하였다고 보고하였다. 그 외 두통, 피부 발적, 정신력 저하, 우울, 불안 및 기력 감소 등이 나타날 수 있다. 저자의 임상 경험으로는 무기력감, 저조한 기분, 머리가 멍한 느낌 등이 나타났으며, 일부환자는 담배 맛이 없어졌다는 경험을 호소하였다. 전체적으로 볼 때 날트렉손은 임상적으로 유의한 독성 부작용은 없는 것으로 알려져 있으나,<sup>24)</sup> 용량 의존적 간독성이 있으며, 따라서 알코올 의존 환자

에서 흔히 발견되는 간기능 장애가 있는 환자에게 처방 시에는 주의를 요한다. 최근 들어 비스테로이드계 소염제과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 보고되었다.<sup>25)</sup>

### 사용 지침

일반적으로 다음의 기준에 맞는 경우에 한해 날트렉손 투여를 시작한다. 즉 1) 최소 5~7일간 단주를 할 수 있는 능력이 있는 경우, 2) 신부전이 없으며 임신하지 않은 경우, 3) 심한 간장 기능 장애(간 기능 검사 수치가 정상치의 3배 이상이거나, bilirubin이 증가되는 경우)가 없는 경우, 4) 현재 아편계 약물을 사용하지 않은 경우에 하루 50 mg의 날트렉손 투여를 시작한다. 단 부작용이 있거나, 부작용에 의해 약물 순응도가 낮을 것으로 예상되는 환자에서는 일일 25 mg부터 시작하여 3~7일 후 50 mg으로 증량한다. 투여시 약 4주마다 간기능검사를 시행하는 것이 좋으며, 날트렉손투여 4주 이후의 호전도 평가에서 호전이 없거나 오히려 악화되는 경우는 더욱 강화된 정신 치료(intensified counseling), 약물 보조 해독(pharmacologically assisted detoxification), 입원 치료, 날트렉손에 대한 순응도 재점검, 기타 정신 병리에 대한 치료 약물의 투여 등을 고려해야 한다(Table 2).

## 항우 유망한 알코올 의존 치료약물

### 온단세트론(ondansetron)

선택적 세로토닌 수용체(selective 5-HT<sub>3</sub> receptor)는 알코올의 뇌 내 효과를 매개한다. 즉, 알코올의 보상 효과를 담당하는 mesocorticolimbic dopamine pathway에는 5-HT<sub>3</sub> 수용체가 많이 분포한다. 따라서 세로토닌(5-HT<sub>3</sub>) 수용체의 선택적 길항제인 온단세트론은 mesocorticolimbic pathway에서 dopamine 분비를 차단하여 알코올 섭취를 줄일 수 있다. 총 321명의 알코올 의존 환자를 대상으로 무작위 위약 대조 이중 맹검을 실시한 결과, 조기 발현(early onset) 알코올리즘 환자들에서 온단세트론은 위약에 비해 일일 평균 음주량과 음주 시 평균 음주량을 유의하게 감소시켰다. 특히 온단세트론 4 μg/kg을 일일 2회 투여한 환자군에서는 금주일의 비율(percentage of days abstinent)과 연구기간 중 총 금주일 수(total days abstinent per study week) 등이 위약군에 비해 유의하게 높았다. 심각한 부작용은 나타나지 않았으며, 일부 환자에서 두통, 변비, 빈맥 및 피부발진 등이 나타났으나, 위약군과 유의한 차이는 없었다.<sup>26)</sup>

### 토피라메이트(topiramate)

Sulphamate fructopyranose 유도체인 토피라메이트는 GABA 활성도를 증가시키고, glutamate 기능을 억제함으로써, mesocorticolimbic dopamine release를 감소시켜, 결국 음주를 유발하는 알코올의 보상효과를 억제하여, 알코올 섭취를 줄인다. Johnson 등<sup>27)</sup>은 총 150명의 알코올 의존 환자를 대상으로 무작위 위약 대조 이중 맹검을 실시하였다. 토피라메이트를 용량 증량 스케줄(dose escalating schedule)에 따라 처음 일일 25 mg에서 시작하여 300 mg까지 서서히 증량하여 투여한 결과, 토피라메이트 투여군은 위약군에 비해 일일 평균 음주량과 음주 시 평균 음주량이 유의하게 줄었고, 과음 일수의 비율도 유의하게 낮아졌으며, 금주일의 비율은 유의하게 높아졌다. 또 혈장 γ-GTT도 유의하게 낮아졌다. 이러한 유의한 차이는 조기 발현(early onset) 및 후기 발현(late onset) 알코올리즘 환자 군에서 모두 동일하게 나타났다. 심각한 부작용은 나타나지 않았으며, 감각이상(paresthesia)이 가장 흔한 부작용(57%)으로 나타났다. 토피라메이트는 약물 특성상 약물 투여 전 완전 금주 기간(total abstinent period)을 반드시 필요로 하지 않는다. 따라서 음주 증상이 심하지 않은 환자(moderate drinking crisis)나 치료 초기에 완전 금주는 불가능하나, 음주량을 줄이기를 원하는 환자의 치료에 효과적이라 할 수 있다.<sup>28)</sup>

## 기타 알코올 의존 치료약물

### 세로토닌계 약물

선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRIs)는 일부 알코올리즘에서만 제한적인 치료 효과를 나타낸다고 알려져 있다. Cornelius 등<sup>29)</sup>은 fluoxetine이 주요 우울증을 동반한 알코올 의존환자에서 우울증상을 호전시키고 동시에 음주를 감소시킨다고 보고하였다. 한편 Kranzler 등<sup>30)</sup>이 101명의 우울증을 동반하지 않은 알코올 의존환자를 대상으로 한 fluoxetine의 이중 맹검 연구에서 fluoxetine은 조기 음주, 심한 의존 증상, 다양한 동반된 정신병리 등을 특징으로 하는 type B 알코올리즘에서는 위약에 비해 유의한 효과를 나타내지 못했다고 보고 하였다. 또 14주간의 sertraline(200 mg) 투여 연구에서 type A 알코올리즘에서만 유의한 치료 효과가 보고 되기도 하였다.<sup>31)</sup> Citalopram은 경증내지 중등도의 알코올 의존환자의 일일 평균음주량을 치료 첫 주에는 유의하게 감소시키나, 장기효과(12주)는 없는 것으로 나타났다.<sup>32)</sup> 또 fluvoxamine도 493명의 알코올 의존 환자를 대상으로한 연구에서 위약에 비

해 유의한 치료 효과를 보이지 못했다.<sup>33)</sup>

한편 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist 인 buspirone이 알코올 의존환자에서 술에 대한 갈망과 실제 음주량을 줄인다는 예비 연구 결과가 발표된 이래 수차례의 임상 연구가 진행되었으나,<sup>34)</sup> buspirone은 단지 불안 장애를 동반한 알코올 의존환자에서만 제한적인 효과를 보일 뿐,<sup>35)</sup> 알코올 의존 자체에는 유의한 치료 효과를 보이지 않는 것으로 나타났다.<sup>36)</sup>

### 도파민계 약물

도파민 길항제는 이론적으로 술에 의해 유발되는 도파민 보상 회로의 효과를 차단할 수 있다는 점에서 알코올 의존의 치료에 사용될 수 있다. 실제로 D<sub>2</sub> 길항제인 tiapride는 유럽에서 알코올 의존의 치료제로 공인되어 있다. 100명의 최근 해독 치료를 받은 알코올 의존환자를 대상으로 tiapride(일일 300 mg)를 투여한 결과, 위약에 비해 단주 기간을 연장시키고, 음주량을 감소시키며, 자존감 및 생활 만족도를 호전시키는 것으로 나타났다.<sup>37)</sup> 그러나 이 결과는 이후 반복(replication) 되지 못했다. 한편 도파민 작용제인 bromocriptine도 알코올 의존의 치료에 시도된 적이 있다. 그러나 Naranjo 등<sup>38)</sup>이 100명의 알코올 의존 환자를 대상으로 bromocriptine의 long-acting injectable preparation을 투여한 결과, 알코올 의존에 대한 어떠한 치료 효과도 나타나지 않았다.

### 항정신병약물(antipsychotics)

장기간의 음주는 알코올의 보상 효과를 담당하는 mesostriatal dopamine pathway의 활성도를 저하시키고, 이에 대한 보상 적응 기전(compensatory adaptive mechanism)으로 D<sub>2</sub> 도파민 수용체의 활성도가 증가되어, 단주 중인 알코올 의존환자의 재발의 위험성을 증가시킨다. 따라서 이론적으로 D<sub>2</sub> 및 5-HT<sub>2</sub> antagonist인 olanzapine은 알코올에 대한 갈망을 줄이고 음주량을 줄일 수 있다. 그러나 Guardia 등<sup>39)</sup>이 60명의 알코올 의존환자를 대상으로 일일 5~15 mg의 olanzapine을 투여한 결과, 위약에 비해 어떤 유의한 치료 효과도 발견할 수 없었다. clozapine은 정신분열증을 동반한 알코올 의존환자의 음주 일수와 음주 정도를 유의하게 감소시킨다고 알려져 있다.<sup>40)</sup>

## 요 약

1990년대 들어 도파민, 오피오이드, 세로토닌, GABA 및 글루타메이트 등 특정 신경전달물질에 대한 알코올의 약리적 효과가 밝혀짐에 따라 알코올 의존의 약물치료를

비약적 발전이 전개 되었다. 특히 항갈망제(anticraving drug)라 분류되는 아캄프로세이트와 날트렉손은 비록 최근에 개발된 약이기는 하나, 현재 유럽과 미국에서 알코올 의존의 치료제로 많은 연구자들과 임상가들 사이에 관심의 초점이 되고 있다. 특히 이 약물들은 음주로 인한 혐오 반응을 유발하거나, 알코올 의존의 기타 부가적인 금단 및 정신 증상을 치료하는 기존의 알코올 의존 치료제와는 달리 알코올 의존 그 자체, 즉 술에 대한 욕구나 음주 후의 즐거움을 약화시켜 음주의 양과 횟수를 줄여 주고 결국은 재발을 방지한다는데 그 의미가 있다.

그러나 여러 임상 연구에서 이미 지적된 대로 이들 약물은 약물 자체만의 효과보다는, 재발 방지 치료 프로그램이나 인지 행동 치료 등의 특정 정신 사회 치료와 동반되어 시행될 때 비로소 그 효과가 나타나게 된다는 점을 유의해야 한다. 알코올 의존의 치료에서 약물 치료에 동반되는 정신 사회 치료는 약물의 순응도(compliance)를 증가시키고, 환자의 치료 중 탈락(drop out)을 막아 주며, 환자의 치료 동기를 강화시키고, 환자의 장기적인 변화에 기여를 하는 것은 물론이고, 약물 치료로 접근할 수 없는 다른 증상과 문제 영역에 효과를 나타내는 동시에 약물 치료의 단점을 보완하여 치료의 결과에 대한 상승 효과(synergy)를 나타낸다. 따라서 향후 이 약물들을 임상에서 더욱 유용하게 사용하기 위해서는 우리 환자군에 맞는 적정 용량 및 적정 투약 기간, 치료 효과를 더욱 높이기 위해 함께 사용할 수 있는 다른 약물 및 정신치료 방법, 더 나아가서는 이들 약물의 정확한 작용 기전 등에 대한 많은 연구가 필요하다.

**중심 단어 :** 알코올 사용장애 · 약물치료.

## REFERENCES

- 1) Volpicelli JR. Alcohol abuse and alcoholism: an overview. *J Clin Psychiatry* 2001;62:4-10.
- 2) Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999;281:1318-1325.
- 3) Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-880.
- 4) Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004;99:21-24.
- 5) Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a veterans administration cooperative study. *JAMA* 1986;256:1449-1455.
- 6) Durbin P, Hulot T, Chabac S. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of acamprosate: An overview. Soyka, Editors, *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. Berlin, Germany, Springer-Verlag; 1995. p.47-64.
- 7) Littleton J. Acamprosate in alcohol dependence how does it work? *Addiction* 1995;90:1179-1188
- 8) Mason BJ. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: Van evidence-based risk-benefits assessment. *Eur Neuropsychiatry*

- chopharmacol 2003;13:469-475.
- 9) Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W. Relapse prevention by acamprosate: Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:673-680.
  - 10) Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995;30:239-247.
  - 11) Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients: A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *British J Psychiatry* 1997;171:73-75.
  - 12) Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS): a 6 month prospective study of acamprosate vs placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000;35:176-18.
  - 13) Namkoong K, Lee BO, Lee PG, Choi MJ, Lee E, Korean Acamprosate Clinical Trial Investigators. Acamprosate in Korean alcohol dependent patients: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2003;38:135-141.
  - 14) Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC. Bioequivalence, dose-proportionality and pharmacokinetics of naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1984;45:15-19.
  - 15) Swift RM. Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 1995;56:24-29.
  - 16) O'Malley SS, Carroll KM. Psychotherapeutic considerations in pharmacological trials. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:17A-22A.
  - 17) O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skill therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-887.
  - 18) O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 271-224.
  - 19) O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville B. Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am J Psychiatry* 1996;153:281-283.
  - 20) O'Malley SS, O'Connor PG, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J, Rounsaville BJ. Initial and Maintenance Naltrexone Treatment for Alcohol Dependence Using Primary Care vs Specialty Care: A Nested Sequence of 3 Randomized Trials. *Achieves of Internal Medicine* 2003;163:1695-1704.
  - 21) Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group: naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345:1734-1739.
  - 22) Namkoong K, Farren CK, O'Connor PG, O'Malley SS. Measurement of compliance with naltrexone in the treatment of alcohol dependence: research and clinical implications. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 449-453.
  - 23) Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. A multicenter safety study of naltrexone as adjunctive pharmacotherapy for individuals with alcoholism. Presented at annual meeting of the American Psychiatric association, Miami, Florida;1995. p.20-25.
  - 24) Verebey K, Volavska J, Mule SJ, Resnick RB. Naltrexone: disposition, metabolism, and effect after acute and chronic dosing. *Clin Pharmacol Therapeutics* 1976;20:315-328.
  - 25) Kim SW, Grant JE, Adson DE, Rimmel RP. A preliminary report on possible naltrexone and nonsteroidal analgesic interactions. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:632-634.
  - 26) Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:963-971.
  - 27) Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677-1685.
  - 28) Johnson BA, Swift RM, Ait DN, DiClemente CC, Javors MA, Malcolm RJ. Development of novel pharmacotherapies for the treatment of alcohol dependence: focus on antiepileptics. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:295-301.
  - 29) Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700-705.
  - 30) Kranzler HR, Burleson JA, Brown J, Babor TF. Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1534-1541.
  - 31) Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1041-1049.
  - 32) Naranjo CA, Bremner KE, Lancot KL. Effects of citalopram and a brief psycho-social intervention on alcohol intake, dependence and problems. *Addiction* 1995;90:87-99.
  - 33) Chick J, Aschauer H, Hornik K, Investigators' Group. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend* 2004;74:61-70.
  - 34) Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology* 1985;22:49-59.
  - 35) Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, Babor TF, Korner R, Brown J, et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:720-731.
  - 36) George DT, Rawlings R, Eckardt MJ, Phillips MJ, Shoaf SE, Linnoila M. Buspirone treatment of alcoholism: age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:272-278.
  - 37) Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 1994;165:515-523.
  - 38) Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Lone-acting injectable bromocriptine dose not reduce relapse in alcoholics. *Addiction* 1997;92: 969-978.
  - 39) Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardus M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:736-745.
  - 40) Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:441-449.