

알코올 사용장애의 내과적 합병증 및 치료

- 알코올성 간질환을 중심으로 -

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과학교실

백 용 한

Alcohol Abuse Related Medical Problems and Treatment

- Focus on Alcoholic Liver Disease -

Yong-Han Paik, MD, PhD

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine,
Yongdong Severance Hospital, Seoul, Korea*

Alcohol abuse is related to diverse medical problems including neuropsychiatric problems, malignant neoplasms, cardiovascular diseases and liver diseases. The liver is the organ most severely affected by alcoholism. Alcoholic liver disease (ALD) remains a major cause of morbidity and mortality world wide. The spectrum of ALD is not uniform including steatosis, alcoholic hepatitis and cirrhosis with increasing severity. Recent research has elucidated the mechanisms of alcohol-induced liver injury, offers the prospect of advances in the management of alcoholic liver disease. Interactions between acetaldehyde, reactive oxygen species, inflammatory mediators and genetic factors appear to play important roles in the development of ALD. The mainstay of therapy for ALD is cessation of drinking. Nutritional support has been shown to play a positive role in ALD. In this article, the most recent data on the efficacy of treatment of ALD including corticosteroid, anti-inflammatory agents and antioxidant were reviewed. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2004;43(6):638-645)

KEY WORDS : Alcohol abuse · Medical problem · Alcoholic liver disease · Pathogenesis · Treatment.

서 론

알코올의 남용은 매우 다양한 내과적 합병증을 야기할 수 있다.¹⁾ 알코올은 물과 지질에 모두 용해성이 있기 때문에 인체의 모든 조직에 흡수되어 영향을 끼친다.²⁾ 섭취된 알코올은 소화기관에서 흡수되므로 알코올과 직접 접촉되는 구강, 식도, 위, 장에 질환을 유발할 수 있고 간독성으로 여러가지 간질환을 유발한다. 알코올 남용은 급 만성 췌장염을 일으킬 수 있으며, 면역체계를 약화시키고 조혈기능을 억제함으로써 감염의 위험이 증가하고 빈혈 및 출혈경향 증가 등이 나타날 수 있다. 또한 알코올은 호르몬의 불균형

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

Address for correspondence

Yong-Han Paik, M.D., Ph.D. Department of Internal, College of Medicine, Young-dong Severance Hospital, Yonsei University, Dogok 1-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-3497-3308, Fax : +82.2-3463-3882

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

을 초래하여 골격질환 및 생식장애를 유발하기도 한다. 알코올은 신장기능에도 영향을 주어 특히 간기능이 악화된 경우에는 신장에서 수분의 배설기능이 악화된다. 심장혈관계에 대해서는 알코올의 부정적 효과 뿐 아니라 일부 긍정적 효과도 보고되어 있는데 소량의 규칙적인 알코올 섭취는 관상동맥질환과 뇌경색의 위험성을 줄여준다고 알려져 있다. 그러나 과도한 음주는 고혈압과 뇌출혈의 위험을 현저히 증가시키는 것으로 알려져 있다. Table 1에서는 알코올의 섭취량에 따른 주요 내과적 합병증의 위험도 변화를 보여준다. 과도한 음주는 구강암, 식도암, 간암 등 악성종양 발생 위험을 증가시키며 고혈압, 뇌출혈을 증가시키고 간경변증의 위험도를 현저히 증가시키는 것으로 나타나고 있다(Table 1). 간은 인체의 여러 기관 중에서 알코올 남용에 의해 가장 심각하게 영향을 받는 장기로서 본 종설에서는 알코올 유발성 간질환에 대하여 중점적으로 기술하고자 한다.

Table 1. Relative risk for major chronic disease by gender and average drinking category

Diseases	Female						Male					
	Drinking category											
	<20 g/d	20–40 g/d	>40 g/d	40 g/d	40–60 g/d	>60 g/d	<20 g/d	20–40 g/d	>40 g/d	40 g/d	40–60 g/d	>60 g/d
Malignant neoplasms												
Mouth, oropharynx cancer	1.45	1.85	5.39	1.45	1.85	5.39						
Esophageal cancer	1.80	2.38	4.36	1.80	2.38	4.36						
Liver cancer	1.45	3.03	3.60	1.45	3.03	3.60						
Other neoplasms	1.10	1.30	1.70	1.10	1.30	1.70						
Cardiovascular diseases												
Hypertensive disease	1.40	2.00	2.00	1.40	2.00	4.10						
Coronary heart disease	0.82	0.83	1.12	0.82	0.83	1.0						
Cerebrovascular disease												
Ischemic stroke	0.52	0.64	1.06	0.94	1.33	1.65						
Hemorrhagic stroke	0.59	0.65	7.98	1.27	2.19	2.38						
Digestive diseases												
Liver cirrhosis	1.26	9.54 [†]	9.54 [†]	1.26	9.54 [†]	9.54 [†]						

Source : Rehm J et al. Alcohol Res Health 2003.

† : For liver cirrhosis, a combined estimate was derived for drinking categories 40–60 g/d and >60 g/d

알코올성 간질환의 개요

알코올성 간질환은 임상 및 병리학적 소견에 따라서 알코올성 지방간, 알코올성 간염, 알코올성 간경변증으로 나눌 수 있다.³⁾ 알코올은 간에서 일어나는 많은 대사과정에 영향을 주며 이들 대사과정 중에서 어떤 과정이 알코올성 간질환을 일으키는데 가장 중요한지는 아직 확실치 않다. 중요한 사실은 개인마다 알코올성 간손상에 대한 감수성이 다르며 알코올 남용자의 일부만이 간경변증과 같은 심한 간질환으로 진행된다는 점이다.⁴⁾ 습관적인 음주자의 90~100%에서 알코올성 지방간이 발생하며 알코올성 간염은 10~35%에서, 알코올성 간경변증은 8~20%에서만 발생하는 것으로 보고되고 있다(Fig. 1).⁵⁾ 즉, 알코올에 의한 간손상의 위험은 개개인의 유전적 배경, 영양상태, 성별, C형 간염 등 동반간질환 유무에 따라 달라지며 결과적으로 알코올성 간질환의 표현형은 이러한 개개인의 각기 다른 유전적 배경에 다양한 알코올 대사과정상의 이상이 합쳐져서 나타나는 것으로 생각되고 있다.⁵⁻⁹⁾ 알코올성 간질환의 진단에는 간질환이 초래될 수 있는 충분한 음주량과 음주기간이 필수적이다. 그러나 아직까지 알코올성 간질환을 일으키는데 필요한 최소 음주량이나 음주기간에 대한 통일된 기준은 없는 실정이며 대개 하루 60~80 g의 알코올을 수년간 마실 때 발생된다고 알려지고 있으며¹⁰⁾ 앞서 언급한 대로 숙주요인과 환경적 요인에 따라 큰 차이를 보일 수 있다.

알코올성 간질환은 병리조직학적 관점에서 지방증(st-

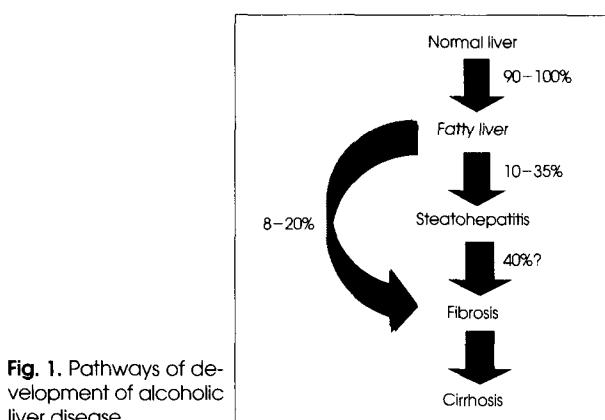


Fig. 1. Pathways of development of alcoholic liver disease.

eatosis), 알코올성 간염(alcoholic hepatitis), 알코올성 간경변증(alcoholic cirrhosis)으로 구분된다. 알코올성 지방증은 간에서 알코올이 아세테이트로 대사되는 과정에서 발생하는 산화환원상태의 불균형으로 인해 유발된다. 대부분의 알코올성 지방간 환자는 자각증상이 없으며 우연히 간기능 검사를 하거나 복부 초음파검사를 해서 지방간이 있음을 알게 되는 경우가 대부분이다. 혈액검사상 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT)의 경도 상승을 보이며 AST/ALT 비가 2 이상인 것이 특징이다.¹¹⁾ γ -glutamyltransferase(GGT)의 상승은 AST 또는 ALT의 상승에 비해서 과도한 알코올섭취의 지표로서 민감도는 높으나 특이도는 다소 떨어지는 것으로 알려져 있다. 알코올성 지방간은 수주이상 금주하는 경우 완전히 정상간으로 회복될 수 있다.¹²⁾

알코올성 간염은 간세포 손상과 함께 간내 염증반응이

발생한 상태로 조직학적으로 간세포 괴사(necrosis) 및 세포고사(apoptosis), 염증세포 침윤 등이 관찰된다. 알코올성 간염의 임상양상은 매우 다양하여 전혀 증상이 없는 경우에서부터 간부전(hepatitis failure)으로 사망할 정도로 임상양성이 심한 경우도 있다. 경한 경우에는 증상이 전혀 없으며 간기능 검사에만 이상 소견을 보이나 심한 경우에는 피로, 식욕부진, 구토, 복부 불쾌감과 황달이 동반된다. 고열이 생기기도 하며 매우 심한 경우에는 부종과 복수가 동반되고 출혈이 있거나 정신상태에 이상이 올 수 있다. 검사 소견상 백혈구증증과 혈소판감소증을 보이는 경우가 많다. 빌리루빈의 상승, 프로트롬빈 시간의 지연, 저알부민혈증은 심한 알코올성 간염 또는 간경변증을 시사한다. 알코올성 간염이 경한 경우에는 알코올 섭취를 중단하게 되면 대부분 회복되지만 매우 심한 상태로 발병한 알코올성 간염은 예후가 좋지 않아 사망률이 35~46%로 보고되고 있다.^{13,14)}

알코올성 간경변증은 반복적인 간내 염증반응으로 인해 간섬유화가 진행되어 비가역적 상태가 된 것을 말하며 특징적으로 콜라겐 등 세포외기질이 중심정맥주위로 축적되어 섬유성 격벽으로 둘러싸인 간재생결절이 관찰된다. 알코올성 간경변증의 임상양상은 거미모양의 혈관종, 여성형 유방, 황달 등의 증상과 문맥압 항진으로 발생하는 복수 및 복막염, 식도정맥류 출혈, 간성흔수 등의 증상을 보일 수 있다. 알코올성 간경변증 환자의 예후결정에 금주는 무엇보다 중요하다. 알코올성 간경변증 환자가 더 이상의 음주를 하지 않을 경우 5년 생존율은 90%에 달하지만 음주를 계속할 경우 70% 정도로 감소하며 합병증이 동반된 비대상성 간경변증(decompensated cirrhosis) 환자의 5년 생존율은 30% 미만으로 알려지고 있다.^{15,16)}

알코올성 간손상의 발생기전

최근들어 알코올성 간손상의 발병기전에 대한 새로운 개념들이 밝혀지고 있으며 그 내용을 요약하면, 1) 식이와 간내 지질대사의 변화에 따른 지방축적과 산화스트레스의 발생, 2) 간내 지방축적에 따른 간세포의 취약성 증가, 3) 알코올에 의한 간내 염증반응에 있어서 쿠퍼(Kupffer) 세포의 역할, 4) 알코올성 간손상에 의한 간성상세포(hepatocyte stellate cell)의 활성화와 이에 따른 간섬유화 등이다. 알코올성 간손상 기전에 대한 이해는 알코올성 간질환의 치료법 개발에 필수적이며 알코올성 간손상 기전에 대한 이해의 증진과 더불어 알코올성 간질환의 예방 및 치료 개념이 발전하고 있다.

알코올 대사 산물

에탄올은 섭취 후 위장관에서 빠르게 흡수되어 대부분 간에서 대사된다. 아세트알데히드는 알코올 대사 산물 중 가장 대표적인 간독성 물질이다.¹⁷⁾ 에탄올은 간내에서 크게 두 가지 경로에 의해 아세트알데히드로 대사되는데(Fig. 2) 첫째는 간세포의 세포질에 있는 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase : ADH)에 의한 대사이며 둘째는 에탄올에 의해 유도되는 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)에 의한 대사로서 cytochrome P450 2E1(CYP2E1)이 중추적인 역할을 담당한다. 알코올대사에 관여하는 알코올 탈수소효소(ADH)와 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase : ALDH)은 유전자 다양성(genetic polymorphism)이 있으며 알코올 대사과정에 영향을 끼쳐 알코올중독의 위험도에 영향을 준다고 알려지고 있다.¹⁸⁾ ADH2*2 유전자는 활성도가 높은 ADH β2 효소를 만들어 내어 독성물질인 아세트알데히드의 혈중 농도를 빨리 증가시키며,^{19,20)} ALDH2*2 유전자는 활성도가 현저히 감소된 ALDH2를 만들게 되어 아세트알데히드의 분해가 지연된다.²¹⁾ 결과적으로 이들 두 가지 알코올 대사효소의 유전자형을 가진 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 음주 후 아세트알데히드 축적으로 인한 정맥확장, 안면홍조, 심계항진, 구역, 구토 등 괴로움으로 인해 알코올 중독에 빠질 위험성이 적어진다고 생각되고 있다.²²⁾ 인종에 따라서 이러한 ADH2 및 ALDH2 유전자 다양성의 빈도가 다르게 나타나는데 ADH2*2 유전자는 동양인(70%)에서 서양인(4%) 보다 높게 보고되며, ALDH2*2 유전자도 동양인(23~36%)에서 비교적 흔하게 나타난다고 알려져 있다.²³⁾ 한국인을 대상으로 한 보고에 의하면 ALDH2*2 대립유전자의 빈도가 비음주자에서 26%, 알코올남용자에서 2%로 나타났으며, ADH2*2 대립유전자는 각각 77%, 74%로 나타나 ALDH2유전자 다양성이 한국인에서 알코올 의존성과 관련 있다고 보고되었다.²⁴⁾ Disulfiram은 ALDH2의 억제 효과가 있어 만성적인 알코올 남용자에게 술을 멀리하게 하는 목적으로 사용되기도 한다.

아세트알데히드는 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase : ALDH), 특히 미토콘드리아에 존재하는 ALDH2에 의하여 아세테이트(acetate)로 전환되며 아세

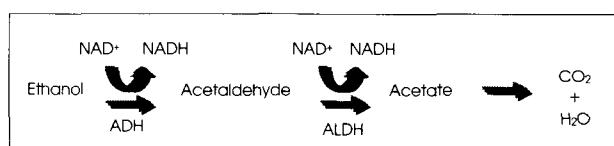


Fig. 2. Enzymatic pathways of ethanol oxidation. ADH : alcohol dehydrogenase, ALDH : aldehyde dehydrogenase.

테이트는 말초조직에서 물과 이산화탄소로 분해된다(Fig. 2).¹⁷⁾ 에탄올이 아세트알데히드로 전환되는 과정과 아세트알데히드가 아세테이트로 전환되는 과정 모두 NAD에서 NADH로의 환원과정이 필요하며 결과적으로 증가된 NADH/NAD 비율은 탄수화물과 지방의 대사에 큰 영향을 끼쳐서 당신생이 감소하고 acetylCoA가 케톤과 지방산으로 바뀌며 결과적으로 지방간이 발생하게 된다.²⁵⁾ 간내 지방축적은 단순한 방관자적인 역할이 아니라 여러 가지 간손상에 대해서 매우 취약성을 띠게 되는 잠재적 문제를 안고 있는 상태를 의미한다. 이러한 뜻에서 간내 지방 축적을 1st Hit이라 하고 여기에 가해지는 직접적인 알코올성 간손상요인들을 2nd Hit이라 하는데 주로 간내 산화스트레스작용을 말하며 CYP2E1의 활성화, 미토콘드리아에서의 반응성 산소기(reactive oxygen species) 생성, peroxisome에서 지방산의 β 산화로 유래된 H_2O_2 의 생성, 염증 세포들로부터 사이토카인의 분비 등이 해당된다.²⁶⁾

간내 산화스트레스

Cytochrome P450 2E1(CYP2E1)은 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)의 중추적인 역할을 담당하는 효소로서 에탄올을 아세트알데히드로 산화시킨다.²⁷⁾ CYP2E1은 hydroxy radical(OH⁻●), superoxide anion(O₂⁻●), 과산화수소(H₂O₂) 등 반응산소기(reactive oxygen species)를 생산한다. 따라서 CYP2E1은 간내 산화스트레스의 주된 생성원이다. 산화스트레스는 세포막지질을 과산화시켜 malondialdehyde나 4-hydroxy-2-nonenal 등 지질과산화물이 생성되며 이를 물질들은 염증성 사이토카인

의 생성, 간세포의 세포고사, 간성상세포의 활성화 등을 유발하여 간손상 및 간섬유화를 초래한다(Fig. 3).^{28,29)}

알코올성 간손상에서 장내세균 유래 내독소(endotoxin)의 역할

최근 연구결과들에 의하면 알코올성 간손상의 기전에서 그람음성 세균 내독소(endotoxin ; lopolysaccharide) 역할이 밝혀지고 있다.³⁰⁾ 알코올의 섭취는 장점막의 투과도를 높여 간문맥내에 세균에서 유래한 내독소의 농도가 높아지게 된다.³¹⁾ Kupffer 세포와 간성상세포(hepatic stellate cell)에는 내독소의 수용체로 알려진 Toll-like receptor 4와 CD14이 발현되어 있음이 보고되었다.^{32,33)} 알코올에 섭취 후 간문맥내에 증가된 내독소는 Kupffer 세포와 간성상세포(hepatic stellate cell)에 작용하여 염증성신호물질인 NF- κ B를 활성화 시키고 그 결과 다양한 염증성 사이토카인을 분비하여 간내 염증반응을 유발한다(Fig. 3).³³⁾

알코올성 간질환의 치료

알코올성 간질환은 우리나라에서 주요한 사망원인으로 남아있으며 알코올성 간염과 간경변증이 합병된 환자들은 4년 이내에 약 60%가 사망함으로써 악성종양보다도 더 나쁜 예후를 보인다고 알려져 있다. 아직까지 알코올성 간질환의 치료제로 확립되어 있는 것은 없으나 알코올성 간질환의 발생기전에 대한 이해증진과 더불어 치료제의 개발 가능성이 높아지고 있다. 본 종설에서는 알코올성 간질환의

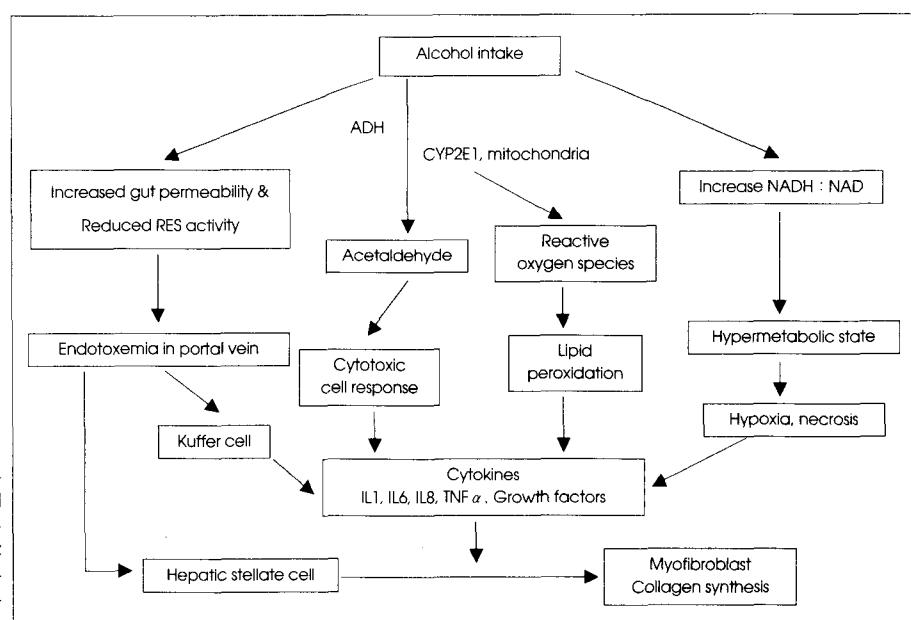


Fig. 3. Mechanism of alcohol-induced liver damage. ADH : alcohol dehydrogenase, CYP2E1 : cytochrome P450E21, IL : interleukin, NAD : nicotinamide adenine dinucleotide, RES : reticuloendothelial system, TNF : tumor necrosis factor.

전통적인 치료법에서부터 가장 최근에 시도되고 있는 치료 방법들을 소개하고자 한다.

금주

알코올성 간질환 환자에서 금주는 더 이상 간손상이 진행되는 것을 방지하고 간경변증과 간세포암의 발생을 막기 위해 꼭 필요하다. 금주는 알코올성 지방간을 완전히 회복시킬 수 있다. 금주가 알코올성 간질환이 더 이상 진행되는 것을 막을 수 있는지에 대한 연구들은 후향적 연구라는 한계가 있으나 거의 모든 연구에서 효과가 있다고 보고하고 있다.³⁴⁾ Klatskin 등은 특히 황달 또는 복수가 있는 환자에서 금주의 효과가 크다고 보고하였고³⁴⁾ Merkel 등은 알코올성 간경변 환자들을 4년간 추적 관찰한 결과 계속 음주군에서는 55%의 생존율을 보인 반면 금주군에서는 87%의 생존율을 보고한 바 있다.³⁵⁾ 따라서 금주 또는 절주는 모든 알코올성 간질환 환자에게 추천되며 Nalrexone 또는 Acamprosate와 같은 금주를 도와주는 약들이 만성 알코올 중독자에게 효과가 있다는 보고들도 있지만 아직 대규모 임상연구가 부족한 실정이다.

영양요법

영양결핍은 간질환 환자에서 흔하며 특히 심각한 만성 간질환 환자에서 더욱 심하다. 간질환 환자의 영양상태에 대한 가장 대규모 연구는 미국 Veterans Health Administration Cooperative Study로서 거의 모든 알코올성 간염 환자들은 어느 정도의 영양결핍을 갖고 있으며 간질환의 정도가 심할 수록 영양결핍의 정도도 심하다고 보고되었다. 또한 영양결핍의 정도와 복수, 간성흔수, 간신증후군과 같은 합병증의 발생은 비례하는 것으로 나타났으며 자발적인 경구 칼로리 섭취량과 반비례하여 6개월 사망률이 감소하는 것으로 나타났다(Fig. 4).³⁶⁾ 알코올성 간염 환자에서 경구 영양보충군과 스테로이드 치료군의 성적을 비교한 무작위대조연구에 의하면 초기 결과는 양군이 비슷했지만 영양보충군에서 장기적인 감염의 합병증이 적게 관찰됨을 보고된 바 있다.³⁷⁾ 따라서 알코올성 간염/간경변증 환자에서 전통적인 영양보충치료는 영양상태를 호전시키고 경우에 따라선 간기능과 예후를 호전시키는 작용이 있다고 볼 수 있다.

약물요법

비록 알코올성 간질환이 미국에서 주요한 사망원인의 하나이지만 아직까지 알코올성 간염 또는 간경변증에서 FDA의 승인을 받은 약물은 없는 상태이다. 그러나 몇몇 약물

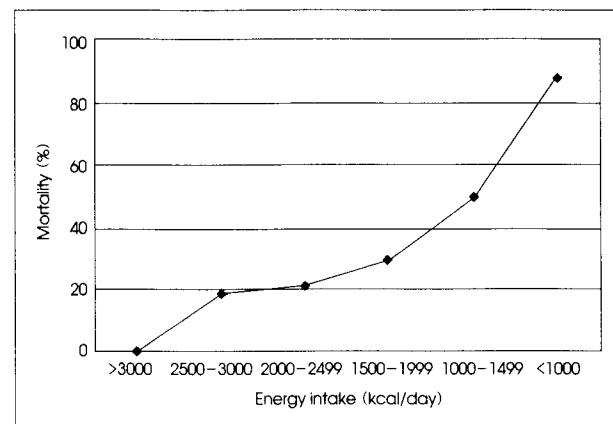


Fig. 4. A direct relationship was noted between voluntary caloric intake in veterans health administration studies in patients with moderate and severe alcoholic hepatitis(Adopted from Mendenhall C, et al. Alcohol Clin Exp Res 1995 ; 19 : 635-641).

은 알코올성 간질환에서 이미 널리 쓰여왔으며 새로운 계열의 약물치료들도 시도되고 있다.

Propylthiouracil(PTU)

실험적 동물모델에서 만성적인 알코올 투여는 산소 소비를 증가시키고 대사항진을 유발한다. 이러한 결과로 상대적인 저산소증이 초래되는데 특히 간소엽내 제3 구역이 심하다. PTU는 이러한 대사항진을 감소시키고 항산화작용이 있으며 간문맥 혈류개선 효과가 있는 것으로 알려져 있다.³⁸⁾ 이러한 이론적 근거를 바탕으로 알코올성 간질환에서 PTU 치료가 시도되었다. Cochran 등은 알코올성 지방간, 알코올성 간염, 알코올성 간경변 환자에서 PTU를 투여한 논문들을 조사한 결과 710명의 환자가 포함된 6개의 무작위 대조연구를 찾았고 이를 분석한 결과 대조군에 비해서 알코올성 간질환의 사망률, 합병증, 간조직소견등에 의미 있는 차이가 없는 것으로 보고하였다.³⁸⁾ 이 같은 결과로 알코올성 간질환 환자에서 PTU는 현재 일반적으로 권장되지 않는다.

Colchicine

Colchicine은 항섬유화 작용이 있어 알코올성 간질환의 치료제로 사용되어 왔다. Colchicine은 콜라겐 형성을 억제하고 콜라겐 분해효소의 작용을 촉진시키며 항염증 작용도 갖고 있다. Kershenobich 등의 초기연구에 의하면 colchicine이 알코올성 간경변 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되었다. 이 연구결과를 바탕으로 45명의 알코올성 간경변 환자가 포함된 총 100명의 간경변 환자들에게 colchicine을 투여하며 장기간 추적 관찰한 연구가 시행되었으며 생존기간을 비교한 결과, colchicine 군

은 11년, 대조군은 3.5년으로서 colchicine 군이 유의한 생존율 향상이 관찰되었다.³⁹⁾ 그러나 가장 최근에 시행된 대규모 연구에서 알코올성 간경변에서 colchicine 투여군은 대조군에 비해 전체사망률이나 간질환으로 인한 사망률에 차이가 없는 것으로 보고되었다.⁴⁰⁾ 따라서 초기의 희망적인 연구결과와 약물의 이론적 근거에도 불구하고 알코올성 간질환에서 colchicine의 효과는 일반적으로 받아들여지지 않고 있다.

Corticosteroids

Corticosteroid는 알코올성 간염에서 가장 많이 연구된 약물이지만 그 효과에 대하여는 아직도 논란이 남아있다. 스테로이드 사용의 이론적 근거는 면역억제 효과로 염증성 사이토카인을 감소시키는 것이다. 지금까지 시행된 무작위 연구들은 연구자에 따라서 효과적이라는 주장¹³⁾과 효과가 없다는 주장으로 나뉜다.⁴¹⁾ 중재 분석(meta-analysis) 결과들도 일률적이지 않다. 하지만 심각한 알코올성 간염에서는 대부분의 연구들이 스테로이드 사용이 효과적이라고 보고하고 있다. 'Maddrey's Discriminant Function (DF)'은 $4.6 \times [\text{prothrombin time-control (seconds)}] + \text{serum bilirubin (mg/dL)}$ 로 계산되며 알코올성 간질환의 심한 정도의 판단에 이용되는 분별함수로서 이 수치가 32 이상인 환자는 입원사망률이 50% 이상이라고 보고되어 있다.^{13,42)} 가장 최근에 시행된 Maturin 등의 연구에 의하면 discriminant function(DF)이 32 이상인 심한 알코올성 간염 환자에서 스테로이드의 투여는 28일째에 현저한 사망률의 감소를 보고하였으며(85% vs. 65%) 이러한 생존율 향상효과는 1년 후까지 관찰되었다고 하였다.⁴³⁾ 현재 알코올성 간염 환자에서 스테로이드의 사용은 매우 심한 간질환을 보이는 환자들(DF>32)과 간성혼수를 보이는 환자들에서 prednisone 40 mg 또는 prednisolone 32 mg을 4주간 사용한 후 단계적으로 감량하는 요법이 일반적으로 적용되고 있다. 다만 스테로이드요법은 여러 가지 부작용이 있으며 특히 알코올성 간염 환자에서 이미 증가되어 있는 감염의 위험도를 더욱 증가시킬 수 있으므로 이러한 점들을 고려하여 시행되어야 한다.

Pentoxifylline

Pentoxifylline은 비선택적인 phosphodiesterase 억제제로서 세포내 cAMP, cGMP 농도를 증가시키고 Tumor necrosis factor(TNF)를 포함한 염증성 사이토카인의 생성을 감소시킨다.⁴⁴⁾ Akriviadis 등은 DF 32 이상의 심한 알코올성 간염 환자에서 전향적, 무작위, 이중맹검연구를 시행

하였는데 치료군에서는 400 mg의 pentoxifylline을 투여 받았으며 Pentoxifylline 투여군은 생존율의 향상(76.5% vs. 54%)과 간신증후군의 감소를 보였다.¹⁴⁾ 따라서 Pentoxifylline은 알코올성 간염에서의 효과적인 항염증작용이 입증되어 사용할 수 있는 비교적 안전한 약물로 생각된다.

Silymarin

Silymarin은 간질환의 치료 보조제로서 전세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 약물이다. silymarin은 항산화작용이 있어 지질파산화를 억제하고 항염증작용과 항섬유화작용도 갖고 있으며 매우 안전하다는 특징을 갖고 있다. 대규모 연구들이 보고되었지만 결과는 다양하다. Ferenci 등이 170명의 간경변 환자를 대상으로 140 mg을 하루 세 번 평균 41개월 투여한 결과, 알코올성 간경변 환자들과 특히 간기능이 앙호한(Child A) 환자들에서 효과를 보았다고 보고하였다.⁴⁵⁾ 그러나 Pares 등이 시행한 연구에 의하면 200명의 알코올성 간경변환자에서 150 mg의 silymarin을 하루 세 번 투여한 결과 의미있는 호전을 관찰하지 못했다.⁴⁶⁾ 하지만 두 연구 모두 높은 중간 틸락율등 문제점들이 있어 실리마린의 효과는 아직 결론적이지는 못하다.

S-Adenosylmethionine(SAMe)

S-adenosylmethionine(SAMe)는 methionine의 활성화된 형태로서 간내 대사과정에서 methionine이 cysteine으로 대사되는 과정에서 꼭 필요한 물질이다. SAMe는 polyamines, choline, GSH 등 합성의 전구물질이며 메틸화 과정의 중요한 물질로 작용한다.⁴⁷⁾ 알코올성 간질환 환자들은 혈중 methionine 농도가 증가되어 있고 경구 methionine 투여시 간내 제거가 현저히 감소되어 있으며 methionine을 SAMe로 전환시키는 methionine adenosyltransferase (MAT) 활성도가 현저히 감소되어 있다.⁴⁸⁾ 간 특이적인 MAT는 산화스트레스에 매우 취약하여 알코올성 간질환 환자에서 감소된 MAT는 간에서 증가된 산화스트레스가 원인으로 생각되고 있다. SAMe는 세포독성을 띠는 염증성 사이토카인인 TNF의 생성을 억제하는 것으로 보고된다.⁴⁹⁾ Mato 등은 최근에 무작위 대조 연구에서 SAMe 1200 mg을 2년간 투여한 결과 사망 또는 간이식에 이르는 경우가 감소하였다(16% vs. 30%)고 보고하였다.⁵⁰⁾

항산화제

알코올성 간질환 환자에서 비타민 E의 결핍이 증명되어 있으며 비타민 E는 여러 가지 실험적 간손상 실험에서 간보호작용이 있음이 보고되었다. 비타민 E의 이러한 간보

호작용은 세포막 안정화 작용과 NF- κ B 억제와 TNF 생성 감소 효과, 간성상세포 활성화 및 콜라겐 합성 억제 효과에 기인한 것으로 생각된다.⁵¹⁾ 그러나 알코올성 간질환에서의 무작위 연구결과에 의하면 비타민 E가 효과가 없는 것으로 보고되었으며⁵²⁾ 이는 아마도 사용된 농도가 낮음(500 mg)에 기인할 가능성도 있으며 향후 연구결과가 기대된다.

결 론

알코올의 남용은 다양한 내과적 합병증을 유발할 수 있으며 특히 심각한 간손상을 일으킬 수 있다. 알코올성 간질환의 발병기전에 대한 이해의 증진과 더불어 예방 및 치료법의 개선 내지 더욱 효과적인 치료제의 개발도 기대하게 되었다. 알코올의 대사과정에서 발생하는 영양학적 이상 소견을 근거로 SAMe 등의 투여가 알코올성 간질환 치료에 시도되고 있으며 알코올 대사에 의해 유발되어 오히려 해가 되 수 있는 CYP2E1은 억제하고자 하는 새로운 치료방법도 시도되고 있다. 알코올성 간손상에서 산화스트레스가 매우 중요한 기전으로 작용하는 것으로 밝혀져 치료제로서 다양한 항산화제의 역할이 기대되고 있다. 간이식은 지속적인 음주가 가능한 경우에 한하여 알코올성 간경변증 환자에서 마지막으로 시행될 수 있는 수단으로 인정되고 있다. 하지만 알코올성 간질환의 치료에서 가장 중요한 것이 금주라는 사실은 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다.

중심 단어 : 알코올 남용 · 내과적 합병증 · 알코올성 간질환 발병기전 · 치료.

REFERENCES

- 1) Rehm J, Gmel G, Sempers CT, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health* 2003;27:39-51.
- 2) Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333:1058-65.
- 3) Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:707-714.
- 4) Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-990.
- 5) Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23: 1025-1029.
- 6) Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1984;13:53-57.
- 7) Bosron WF, Ehrig T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Semin Liver Dis* 1993;13:126-135.
- 8) Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:143-146.
- 9) Pares A, Barrera JM, Caballeria J, Ercilla G, Bruguera M, Caballeria L, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12: 1295-1299.
- 10) Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17: 1112-1117.
- 11) Skude G, Wadstein J. Amylase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics. *Acta Med Scand* 1977;201:53-58.
- 12) MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-232.
- 13) Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690.
- 14) Akriavidis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
- 15) Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971;56:515-525.
- 16) Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-1035.
- 17) Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:136-153.
- 18) Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1995;13:151-172.
- 19) Ehrig T, Bosron WF, Li TK. Alcohol and aldehyde dehydrogenase. *Alcohol Alcohol* 1990;25:105-116.
- 20) Yin SJ, Liao CS, Chen CM, Fan FT, Lee SC. Genetic polymorphism and activities of human lung alcohol and aldehyde dehydrogenases: implications for ethanol metabolism and cytotoxicity. *Biochem Genet* 1992;30:203-215.
- 21) Harada S, Misawa S, Agarwal DP, Goedde HW. Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in the Japanese: isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. *Am J Hum Genet* 1980;32:8-15.
- 22) Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63:49-63.
- 23) Shen YC, Fan JH, Edenberg HJ, Li TK, Cui YH, Wang YF, et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China and effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1272-1277.
- 24) Lee HC, Lee HS, Jung SH, Yi SY, Jung HK, Yoon JH, et al. Association between polymorphisms of ethanol-metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *J Korean Med Sci* 2001;16:745-750.
- 25) Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7:408-413.
- 26) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
- 27) Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998)--a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23: 991-1007.
- 28) Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 2003;124:778-790.
- 29) Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:27-42.
- 30) Thurman RG, II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605-611.
- 31) Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, Hirose M, Shimizu H, Kitamura T, et al. Kupffer cell sensitization by alcohol involves increased permeability to gut-derived endotoxin. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25: 51S-54S.
- 32) Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001;34:101-108.
- 33) Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA.

- Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37:1043-1055.
- 34) Powell WJ, Jr., Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406-420.
- 35) Merkel C, Marchesini G, Fabbri A, Bianco S, Bianchi G, Enzo E, et al. The course of galactose elimination capacity in patients with alcoholic cirrhosis: possible use as a surrogate marker for death. *Hepatology* 1996;24:820-823.
- 36) Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-641.
- 37) Cabr inverted question mark E, Rodr inverted question mark Iglesias P, Caballer inverted question markia J, Quer JC, JL Siqm-L, Par inverted question marks A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:36-42.
- 38) Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease--a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver* 2001; 21:398-404.
- 39) Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988;318:1709-1713.
- 40) Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*:2001: CD002148.
- 41) Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464-1470.
- 42) Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Jr., Mezey E, White RI, Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199.
- 43) Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487.
- 44) Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spenger RN, Lynch JP, 3rd, Lerrick J, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-1236.
- 45) Ferenc P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9:105-113.
- 46) Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998;28:615-621.
- 47) Mato JM, Alvarez L, Ortiz P, Pajares MA. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther* 1997;73:265-280.
- 48) Arteel G, Marsano L, Mendez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:625-647.
- 49) McClain CJ, Hill DB, Song Z, Chawla R, Watson WH, Chen T, et al. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002;27:185-192.
- 50) Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081-1089.
- 51) Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myb expression. *J Clin Invest* 1995;96:2461-2648.
- 52) de la Maza MP, Petermann M, Bunout D, Hirsch S. Effects of long-term vitamin E supplementation in alcoholic cirrhotics. *J Am Coll Nutr* 1995;14:192-196.