수소자기공명분광법으로 측정한 최근 단주중인 알코올 의존 환자 뇌의 신경생화학적 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 충 헌

수소자기공명분광법으로 측정한 최근 단주중인 알코올 의존 환자 뇌의 신경생화학적 특성

지도교수 이 홍 식

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 충 헌

이충헌의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005 년 월 일

감사의 글

부족한 제가 더 잘 할 수 있도록 늘 힘이 되어 주시고 격려를 아끼지 않으시는 이홍식 교수님께 먼저 깊은 감사를 드립니다.

연구 과정에 도움을 주신 이종두 교수님, 남택상 교수님, 김찬형 교수님께 감사 드립니다. 더불어 연구의 시작부터 끝까지 지도와 격려를 보내주신 남궁기 교수님께 감사를 드립니다. 또, 뇌영상 연구가 가능할 수 있도록 물심양면으로 도움을 주신 강남베드로병원 윤강준 원장님께도 깊은 감사를 드립니다. 무엇보다 연구설계와 연구과정에서 헌신적인 도움을 주신 이은 선생님께 마음속으로부터 지지와 격려를 보냅니다.

마지막으로 늘 저를 아껴주시는 부모님, 지지와 믿음을 주는 아내 서희, 사랑하는 창준, 창윤, 윤지와 논문 완성의 기쁨을 나누고 싶습니다.

저자 씀

차 례

국문요약 · 1
Ⅰ. 서 론 · 3
1. 연구 배경 · 3
가.알코올 의존과 글루타메이트 · · · · · · · · · · · · · · · 3
나.알코올 의존과 자기공명분광연구 · · · · · · · · · · · · · 4
2. 연구 목적 · 6
II. 재료 및 방법 · 7
1. 연구 대상 · 7
2. 연구 방법 · 7
가. 연구 대상의 선정 및 기본 평가 · · · · · · · · · · · · 8
나. 자기공명영상, 자기공명분광의 시행 및 처리 · · · · 10
다. 뇌용적의 측정 · 12
라. 신경심리검사 시행 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · 14
3. 자료 분석 · 17
III. 결 과 · 18
1. 연구 대상의 사회 인구학적 특성 및 음주력 · · · · · · · 18
2. 연구 대상의 뇌용적 비교 · · · · · · · · · · · · · · · · · 19
3. 연구 대상의 MRS 결과 · · · · · · · · · · · · · · · · · · 21
4. 신경심리검사 결과 · 23
5. 뇌대사물과 임상변인, 인지기능과의 연관성 · · · · · · · 25
IV. 고 찰 · 25
V. 결 론 · 30
참고문헌 · 32
영문요약 · 41

그림 차례

그림 1. 수소자기공명분광법으로 측정한 대사물 spectrum의 예 ····· 14

표 차례

표 1. 연구 대상의 사회인구학적 특징 및 임상관련변인 ····· 20
표 2. 집단별로 비교한 전체 뇌용적, 백질, 회백질의 용적 ···· 21
표 3. anterior cingulate, hippocampus, amygdala, insula의 용적 비교 ····· 21
표 4. Anterior cingulate와 insula에서의 뇌대사물의 농도 ···· 23
표 5. 연구 대상의 신경심리검사 결과 ····· 24

국문요약

수소자기공명분광법으로 측정한 최근 단주중인 알코올 의존 환자 뇌의 신경생화학적 특성

알코올 의존의 진행, 금단 증상 및 재발의 중요 인자인 갈망의 발생에 글루타메이트가 중요한 역할을 한다는 사실은 그동안 많은 연구를 통해 증명되어 왔다. 그러나, 글루타메이트 수용체의 변화 및 글루타메이트의 농도 변화에 대해서는 일관된 결과를 보이고 있지는 않다. 최근 자기공명분광법을 통해 뇌대사물의 농도를 측정하는 방법이 개발되었으나 글루타메이트와 같이 적은 농도의 물질은 신뢰로운 측정이 어려웠다. 본 연구는 수소자기공명분광법을 이용하여 젊은 알코올 의존 남자 환자들에서 글루타메이트 농도를 측정하여 알코올 의존에 관련되는 글루타메이트의 역할을 밝혀보고자 하였다.

본 연구는 25세 이상 45세 미만인 13명의 남성 알코올 의존 환자와 18명의 정상대조군을 대상으로 하였다. 정상인을 대상으로 수소자기공명분광법을 시행하여 글루타메이트를 포함한 뇌대사물을 신뢰롭게 측정하는지를 확인한 다음, 단주 기간이 2주 이상 4주 이내인 환자들의 뇌대사물을 측정하였다. 연구 대상 모두에게 신경심리검사를 시행하여 뇌대사물 측정치와의 상관성을 분석하였다.

연구 결과, 환자들의 뇌용적은 정상대조군과 차이가 없었다. 앞띠이랑(전방대상피질)에서 측정한 [Cr], [Cho]가 정상대조군에 비해 유의한 수준으로 감소하였고 [Glu]/[Cr]가 유의하게 증가하였다. 신경심리검사 결과, 바꿔쓰기 및 Rey-Kim 기억 검사 중 기억유지도 및 인출효율성에서 유의한 수행 저하를 보였다. 환자군에서 측정한 [NAA]는 주의집중력 및 갈망 척도와 유의한 상관관계를 보였으며 [Glu]/[Cr]은 기

억능력 및 전반적 지능과 유의한 상관관계가 있었으며 우울감 및 최근의 음주와 유의한 상관성을 보였다.

본 결과는 아직 뇌용적의 변화가 일어나지 않은 젊은 알코올 의존 환자들에서도 신경생화학적 변화가 진행 중임을 시사한다. 이는 단주 치료가 조기에 필요함을 뒷받침하는 근거가 된다. 단주 초기에 뇌내 글루타메이트 농도가 증가하지 않은 것은 환자 모두가 흡연자인 것과 연관되었던 것으로 생각된다. 전반적 대사 수준을 반영하는 크레아틴에 대한 글루타메이트 농도가 환자군에서 유의하게 증가한 것은 전반적인 뇌대사율의 저하에도 상대적으로 글루타메이트가 증가되어 있었음을 시사한다. 향후 글루타메이트를 조절하는 약물로 뇌의 구조적 변화가 초래되기 전에 알코올 의존을 치료하고 치료 효과와 농도 변화의 연관성에 대한 연구가 필요하다.

핵심되는 말 : 알코올 의존・수소자기공명분광법・글루타메이트.

수소자기공명분광법으로 측정한 최근 단주중인 알코올 의존 환자 뇌의 신경생화학적 특성

<지도교수 **이 홍 식**>

연세대학교 대학원 의학과

이 충 헌

I. 서 론

1. 연구 배경

가. 알코올 의존과 글루타메이트

최근 알코올 의존에서의 글루타메이트 및 그 수용체의 변화에 대한 연구가 많이 진행되었다. 이는 알코올 의존 치료에 있어서의 기존 약물들의 한계와 더불어 acamprosate 및 topiramate와 같은 글루타메이트 체계에 작용하는 새로운 치료제의 등장 때문이다[1,2]. 지속적인 음주는 글루타메이트 체계의 변화를 일으키며 이것은 알코올 의존 환자의 뇌에서 금단 증상 및 갈망의 발생에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[3-5].

글루타메이트는 뇌에서 흥분성 신경전달물질로 작용하는 아미노산의 일종이다. 글루타메이트는 뇌의 모든 곳에 존재하며 글루타메이트 수용체에 결합하여 작용하게 된다. 글루타메이트 수용체의 종류로는 N-methyl-D-aspartate(NMDA), α-amino-3-hydroxy-5-mehylisoxazole-4-propionate(AMPA), 그리고 kainite ionotropic 수용체가 있다. NMDA 수용체는 뇌에서 알코올에 대한 친화도가 가장 높은 수용체들 중 하나이며[6,7,] 알코올은 NMDA

수용체의 hydrophobic pocket에 결합하여 용량 의존적으로 길항작용을 나타내는 것으로 알려졌다[8,9]. 알코올은 급성으로는 글루타메이트의 농도를 감소시키지만 만성적으로는 NMDA 수용체 수와 기능의 upregulation을 유발한다[10-12]. 알코올이 지속적으로 글루타메이트 체계에 작용한 결과 생긴 NMDA 수용체의 upregulation이 알코올 금단 증상 및 금단 관련 신경 독성에 기여함을 지지하는 전임상 연구(preclinical study)들도 있었다. 알코올 금단 기간 동안 쥐의 뇌조직에서 glutamate의 농도가 증가되었음을 증명한 연구가 있었으며[13-15,] 죽은 알코올 의존 환자의 CSF glutamate level이 증가되었고 뇌조직 NMDA 수용체가 증가되었다는 보고도 있었다[11]. 최근 뇌영상기법을 이용하여 살아있는 알코올 의존 환자에서의 글루타메이트 체계의 변화를 측정하려는 연구들이 시작되었다[16,17]. 하지만, 알코올 금단 기간 동안의 글루타메이트의 농도가 실제로 사람의 뇌조직에서 증가하는지에 대한 연구는 아직 없었다.

나. 알코올 의존과 자기공명분광연구

자기공명분광법(Magnetic Resonance Spectroscopy 이하 MRS)이란 자기공명기계를 이용하여 신체 내의 대사물의 농도를 측정하는 방법이다. 뇌 안의 대부분의 신경화학적 물질들은 주로 C, H, O, N, P 등의 원자로 구성되어 있는데, MRS는 같은 수소 원자라고 하더라도 이 원자가 어떤 분자에 속해 있느냐에 따라 핵 주변의 전기화학적 환경이 다르며, 핵자기 공명 주파수가 미세하게 달라지는 점(chemical shift)을 이용하여, 해당 물질의 농도를 생체 내에서 측정하는 방법이다. MRS는 동시에 여러 종류의 분자 화학적인 척도를 PET나 SPECT에 비해 저렴한 비용으로 측정할 수 있다는 점에서, 생체 내 분자생화학적 연구에 있어서 각광 받고 있는 기법이다. MRS를 이용하여 정상 정신 현상이나 정신병리에 수반되는 뇌의 생화학적 조성의

변화를 정성, 정량적으로 측정할 수 있게 되었는데 N-acetylaspartate(이하 NAA), choline, myo-inositol, creatine, GABA, glutamate, lactate 등의 수소 양성자 포함 대사물이나 Pi, PDE, PME, ATP, ADP 등의 에너지 대사 관련 물질의 생체내 분석이 가능하다[18,19]. NAA는 신경세포에 다량 존재하며 감소시 신경 세포의 손상을 반영하는 것으로 알려져 있다. 또한 myo-inositol은 알쯔하이머병과 같은 퇴행성 신경질환에서 증가하는 것으로 알려져 있으며 glial cell의 이상을 반영한다. creatine은 세포내에너지 대사율을 반영하며 뇌의 모든 영역에서 비슷한 농도로 존재하는 것으로 알려져 있다. choline은 세포막 구성성분의 turnover를 반영하는 것으로 알려져 있다[20-22].

자기공명분광법을 이용한 알코올 의존에 관한 현재까지의 연구들은 만성적인 음주로 인한 뇌의 생화학적 변화를 증명하고 있다[17,23-26]. 초기의 연구들은 알코올 중독(alcohol intoxication) 상태의 뇌내 알코올 농도를 측정하는 연구들이었다[23,24]. 이후 만성적인 음주로 인한 뇌 대사물의 변화를 측정한 연구와 지속적인 단주로 뇌 대사물 농도의 이상이 회복되는지를 증명한 연구들이 있어왔으며[17,25-30] 이들 중 일부는 알코올 의존 환자의 뇌 대사물의 변화가 신경심리 검사 결과와 연관되며 단주를 통해 뇌 대사물 농도의 이상과 인지기능이 함께 회복될 수 있다고 주장하였다[27,28]. 그러나 이들 연구의 대부분은 평균 연령 45세 이상의 오랜 음주력을 가진 환자들을 대상으로 한 연구였으며, CSF 용적의 증가 혹은 뇌실질 용적의 감소와 같은 구조적 변화가 이미 발생한 뒤였다[17,25,27,28]. 만성적인 알코올 사용이 나이에 따른 뇌용적의 감소를 가속화된다는 사실을[31] 고려하면 환자군과 대조군의 나이 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 만약 MRS로 뇌세포의 손상이 뇌용적의 변화가 탐지되기 이전에 뇌 대사물의 농도 변화를 통해 발견되고, 단주로 인한 회복이 구조적 회복 이전에 나타난다는 사실을 밝혀낼 수 있다면 MRS는 알코올 의존 환자의 진단

평가 및 치료에 유용하게 사용할 수 있는 도구가 될 것이다. 뿐만 아니라 그동안의 연구는 모두 NAA, Choline 등의 뇌대사물을 측정하여 왔으며, 연구 결과 또한 알코올 의존의 병리 상태를 반영한 것이라기보다는 단순한 뇌세포의 손상을 반영한 것일 수 있다.

2. 연구 목적

자기공명분광법을 이용한 알코올 의존 환자에서의 글루타메이트의 측정은 알코올 의존의 기전을 이해하는 데에 매우 유용할 것으로 예상되고 있으나 기술상의 어려움 때문에 지금까지 발표된 연구는 한 편뿐이었다[17]. 본 연구에서는 아직 구조적 변화가 초래되지 않았을 것으로 예상되는 젊은 알코올 의존 환자들과 연령이 비슷한 대조군을 연구 대상으로 하여 뇌용적 및 뇌대사물의 농도 차이가 있는지 알아보고자 하였다. 특히 단주 초기의 알코올 의존 환자의 병리상태와 밀접한 연관이 있는 것으로 예상되는 글루타메이트 농도를 측정하여 대조군과의 차이를 비교해보고자 하였다. 마지막으로 알코올 의존 환자에서의 인지기능을 전두엽 기능에 초점을 두고 포괄적으로 평가하여 뇌자기공명분광 연구 결과와 연관시키고자 하였다. 수소자기공명분광법을 통한 연구는 기존의 자기공명영상 시설을 이용하여 뇌의 화학물질의 분포를 비침습적으로 측정할 수 있다는 점에서 유용하다. 또한 글루타메이트를 신뢰롭게 측정하는 것은 치료 효과를 판정하기 위한 임상 연구에서도 유용할 것으로 예상된다.

본 연구에서는 다음과 같은 가설을 세웠다. 첫째, 단주중인 젊은 알코올 의존 환자들의 뇌용적은 정상 대조군과 차이가 없을 것이다. 둘째, 환자들의 뇌대사물의 농도는 정상 대조군과 유의한 차이를 보일 것이다. 뇌내 NAA, Choline 등의 대사물의 농도는 증가하고, 글루타메이트의 농도도 정상 대조군에 비해 증가할 것이다. 셋째, 뇌대사물의 농도 변화는 신경심리검사 결과와 연관될 것이다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 연구 대상을 알코올 의존 환자군과 정상 대조군으로 분류하였다. 알코올 의존 환자군은 2인의 정신과 전문의에 의해 DSM-IV 진단기준[32]에 따라 알코올 의존으로 진단 받고 외래 혹은 입원 치료중인 환자 15명이었다. 단주 기간이 2주 이상 4주 미만인 환자들을 대상으로 하였으며 단주기간이 4주가 넘었던 참가자 2명은 분석에서 제외하여 총 13명의 데이터를 분석에 이용하였다. 정상 대조군은 신문 광고를 통해 모집한 자원자들 중 음주 경험은 있으나 사회적 음주 수준(평균 음주량이 일주일에 14잔 이하이고 한번에 4잔 이하)을 넘지 않는 음주력을 지닌, DSM-IV 진단 기준의 알코올 관련 장애를 비롯한 어떤 정신과적 진단에도 해당되지 않는 25세-44세 사이의 신체 건강한 남자 18명을 대상으로 하였다.

연구 대상은 모두 25세-44세 사이의 남자로서 이전에 의식소실을 동반한 두부외상의 과거력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 그리고, MRI 결과 뇌경색, 종양 등의 이상 소견이 관찰된 경우 역시 연구 대상에서 제외하였다. 알코올, 니코틴, 카페인 이외의 약물 남용 및 의존, 다른 제 1축 정신과적 질환이 있는 경우, 뇌기능에 영향을 주는 약물을 사용 중인 경우, 알코올과 관련 없는 신경계 질환이 있는 경우, 뇌기능에 영향을 주는 내과계 질환이 있는 환자도 제외하였다. 시력 혹은 청력 장애가 있는 경우 및 자기공명분광 촬영에 임할 수 없는 상황(심장 박동기 등의 금속성 물질을 몸 속에 삽입한 경우)인 경우 연구에서 제외하도록 하였다.

2. 연구 방법

가. 연구 대상의 선정 및 기본 평가

연구의 포함 기준과 배제 기준으로 연구에 참여할 수 있는 대상자를 선별한 후 연구대상자에게 연구 목적, 연구 과정, 위험성 및 사례에 대해 설명한 후 서면으로 연구 참가 동의를 받았으며 이상의 모든 내용은 소속기관 임상시험위원회의 승인을 얻었다. 연구 대상에게 내과 및 신경과적 질환에 대한 이학적 검사와 인구사회학적 변인, 음주력에 대한 면담을 시행하였다. 환자군은 환자 자신과 그 가족으로부터, 정상 대조군은 당사자로부터 정보를 수집하였다. 인구사회학적 변인 및 음주력에 대해서는 객관적이고 구체화된 정보를 얻기 위하여 중독 심각도 지표(Addiction Severity Index; ASI[33])를 이용하였다. 중독 심각도 지표는 약 한 시간에 걸친 반구조화된 면담으로 진행하도록 되어 있으며 일반 정보, 내과적 상태, 직업 및 경제적 상태, 알코올 및 약물 사용력, 법률적 상태, 가족력, 가족/사회적 관계, 정신과적 상태에 대해 주관적, 객관적으로 평가하도록 되어 있다. 평생음주기간은 정기적으로 술을 마시기 시작한 연도부터 현재까지의 기간으로 정의하였고 평생음주량은 정기적으로 술을 마시기 시작한 연도부터 현재까지의 음주량으로 정의하였다. 연구 당일까지 최근 4주간의 환자의 음주력은 Timeline Followback(이하 TLFB[34])을 사용하여 측정하였다. 남아 있는 금단 증상을 평가하기 위하여 임상 기관 금단 평가(Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale; CIWA-Ar[35])를 시행하였다. 그리고, 알코올 의존의 정도를 평가하기 위한 척도인 알코올 의존 척도 (Alcohol Dependence Scale; ADS[36]), 알코올에 대한 갈망을 측정하기 위해 아날로그 척도인 Visual Analogue Scale(이하 VAS[37])과 강박음주갈망척도(Obsessive Compulsive Drinking Scale, 이하 OCDS[38,39])를 실시하였다. 또한 환자에게 있을지도 모르는 우울증상이 검사 수행에 미칠 영향을 알아보

기 위하여 해밀톤 우울 척도 및 불안 척도를 사용하였다.

(1) Addiction Severity Index: 반구조화된 면담지로 약물 남용 환자의 내과적 상태, 직업 및 경제적 상태, 약물사용, 알코올 사용, 법적 문제, 가족 및 사회적 상태, 정신과적 상태를 평가한다. 약 1시간 정도 걸리며 자기 보고와 평가자의 보고를 모두 하도록 되어 있다. 치료계획과 향후의 결과를 예측할 수 있다고 알려져 있어 널리 사용되고 있다.

(2) Timeline Followback : 자가 보고 형식으로 연구대상에게 일일 음주량을 측정하게 하여 음주행동을 평가하는 것으로서 달력을 이용하여 특정기간 동안의 일일음주량을 후향적으로 측정한다. 이것은 개인의 음주행태에 대해 비교적 광범위한 정보를 제공할 수 있고 다양한 음주자 집단에 이용될 수 있어 좋은 측정도구로 여겨지고 있다. 이 도구는 알코올 의존 환자의 실제음주행동을 평가하는데 사용될 수 있는 자가보고식 도구로서 실제음주행동을 가장 정확하게 평가할 수 있다.

(3) Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale : DSM III-R의 금단증상에 관한 항목을 심각도에 따라 점수화하도록 하였다. 2분 동안 관찰한 바를 평가하는 것으로 10 문항으로 이루어졌다. 짧고 복잡하지 않아 임상적으로 유용하며 치료에 대한 반응을 평가하기에도 실용적이다.

(4) Alcohol Dependence Scale : ADS는 알코올 의존의 개념에 부합된, 의존성의 심각도를 양적으로 측정하는 도구이다. 알코올 금단증상, 음주에 대한 통제력 상실, 강박적 음주 행동의 인지, 알코올에 대한 내성 증가, 알코올을 찾는 행동 등에 대한 25개의 자가보고식

문항으로 구성되어 있다. ADS는 연구나 임상 모두에서 널리 쓰이고 있으며 신뢰도와 타당도 모두에서 훌륭한 것으로 밝혀졌다.

(5) Visual Analogue Scale : 현재 술이 얼마나 마시고 싶은지에 대하여 '전혀 마시고 싶지 않다'와 '매우 마시고 싶다'의 사이 13.5cm의 직선 위에 표시하도록 한 단순 아날로그 척도이다.

(6) Obsessive Compulsive Drinking Scale : 연구자들에 의해 개발된 한국어판을 사용한다. 이는 환자들이 스스로 자신의 술에 대한 강박사고와 강박적 알코올 사용을 측정하는 척도이다.

(7) Hamilton Rating Scale for Depression (이하 HAM-D[40,41]): HAM-D는 주요우울장애의 심각도를 측정하기 위해 개발되었으며 신체 증상에 초점을 두었다. 17항목으로 구성되었으며 각 항목은 0에서 2점 혹은 0에서 4점으로 평가하도록 되어 있다. 치료자가 평가하도록 구성되어 있으며 약 15분에서 20분이 걸린다. HAM-D는 약물 치료 및 기타 우울증 치료의 효과를 평가하기 위해서도 널리 쓰인다.

(8) Hamilton Rating Scale for Anxiety (이하 HAM-A[42]): HAM-A는 신체적, 인지적 불안증상을 평가하기 위해 개발되었다. 모두 14 항목으로 구성되어 있으며 0에서 4점 사이에서 평가하도록 되어 있다. HAM-A와 마찬가지로 평가자가 채점하도록 되어있다.

나. 자기공명영상, 자기공명분광의 시행 및 처리

모든 MRI와 MRS는 GE Signal 1.5T system(General Electric Company)으로 이루어졌다. 스캔을 진행하는 동안 머리의 움직임을 제한하기 위하여 foam padding과 forehead-restraining strap을 사용

하였다. 연구 대상 모두에게 연구 도중 가능한 움직이지 않도록 지시하였다. 먼저, 광고를 통해 25세-44세 사이의 건강한 남성 연구지원자 21명을 모집하여 자기공명분광법을 통한 글루타메이트 측정에 관한 신뢰도 연구를 하였다.

본격적인 연구를 위해 다시 광고를 통해 정상 대조군과 알코올 의존 환자군을 모집하였다. ^{1}H MRS 시행을 위한 관심영역(Volume of Interest:이하 VOI)의 위치를 정하고 뇌척수액을 교정하기 위해 single inversion-prepared three-dimensional fast spoiled gradient echo sequence(TR=16ms; TE=4.2ms; prep time=400ms; matrix= 160 × 256 × 132 points; field of view=225 × 300 × 132 mm^3)을 시행하였다. 관심영역은 anterior cingulate와 insula cortex로 정하였다. anterior cingulate는 다른 연구에서 가장 많이 이용되었던 부위이므로 안정적으로 농도를 측정할 수 있을 것으로 예상되었다. insula는 이전 연구에서는 측정된 적이 없는데 신뢰로운 측정이 어려운 부위이기 때문이다. 두 번의 MRS data scan을 시행하였는데 먼저 corpus callosum의 genu의 끝(tip)으로부터 수직으로 2 × 2 × 1 cm^3의 관심영역을 정하여 amterior cingulate cortex의 MRS를 시행하였고 다음에는 anterior commissure와 posterior commissure 사이의 가상의 수평선을 중심으로 아래위로 위치하는 insula를 1 × 2 × 2 cm^3으로 관심영역으로 정하여 스캔을 시행하였다(그림 1). 각각의 VOI에는 axial slice에서 회백질이 최대한 포함되도록 정하였다.

측정값의 신뢰도는 coefficient of variance(이하 CV)로 평가하였는데 CV는 표준편차×100÷평균으로 계산하며 %로 표시한다. 정상 대조군을 대상으로 한 선행 연구 결과를[43] 참조하여 PRESS pulse sequence(TR=6000ms, TE=40ms)를 사용하기로 하였다. automatic shimming procedure을 매 스캔마다 시행하였으며 총 스캔 시간은 약 40분 정도 소요되었다.

스캔이 끝난 후 데이터는 Sunblade 150 workstation(Sun

microsystems, Mountain View, CA)으로 옮겨져서 4.2-1.0 ppm 범위에서 LC Model software package를 이용하여 분석되었다. 농도는 phantom spherical flask를 이용하여 절대값으로 구하였다.

$$C_{abs} = 50\ mM\ ' (C_{rel,0}/C_{rel,NAA})$$

MRI 데이터를 gray matter, white matter, 그리고 CSF로 나누었다. VOI 내의 CSF의 fractional content를 정하여 CSF로 인해 생기는 partial volume effect에 대해 대사물의 농도를 교정하기 위하여 아래의 식을 이용하였다:

$$C = C_0\ ' (1/ (1- F_{CSF}))$$

다. 뇌용적의 측정

Statistical Parametric Mapping(SPM) 99을 이용하여 연구 대상 모두의 전체 뇌용적(intracranial volume), 회백질 용적(gray matter), 백질 용적(white matter)을 구하였다. 그리고, 관심영역을 포함하여, 기존에 알코올 의존 환자에서 용적의 감소가 일어나기 쉽다고 알려진[31] amygdala, hippocampus, anterior cingulate, insula의 용적을 구하였다. 각 관심영역의 경계는 Cre-spo-Facorro 등[44]과 Bokde 등[45]의 연구에서 사용한 방법을 참조하였다. 정상 대조군 10명을 대상으로 평가한 interrater reliability는 0.93이었다.

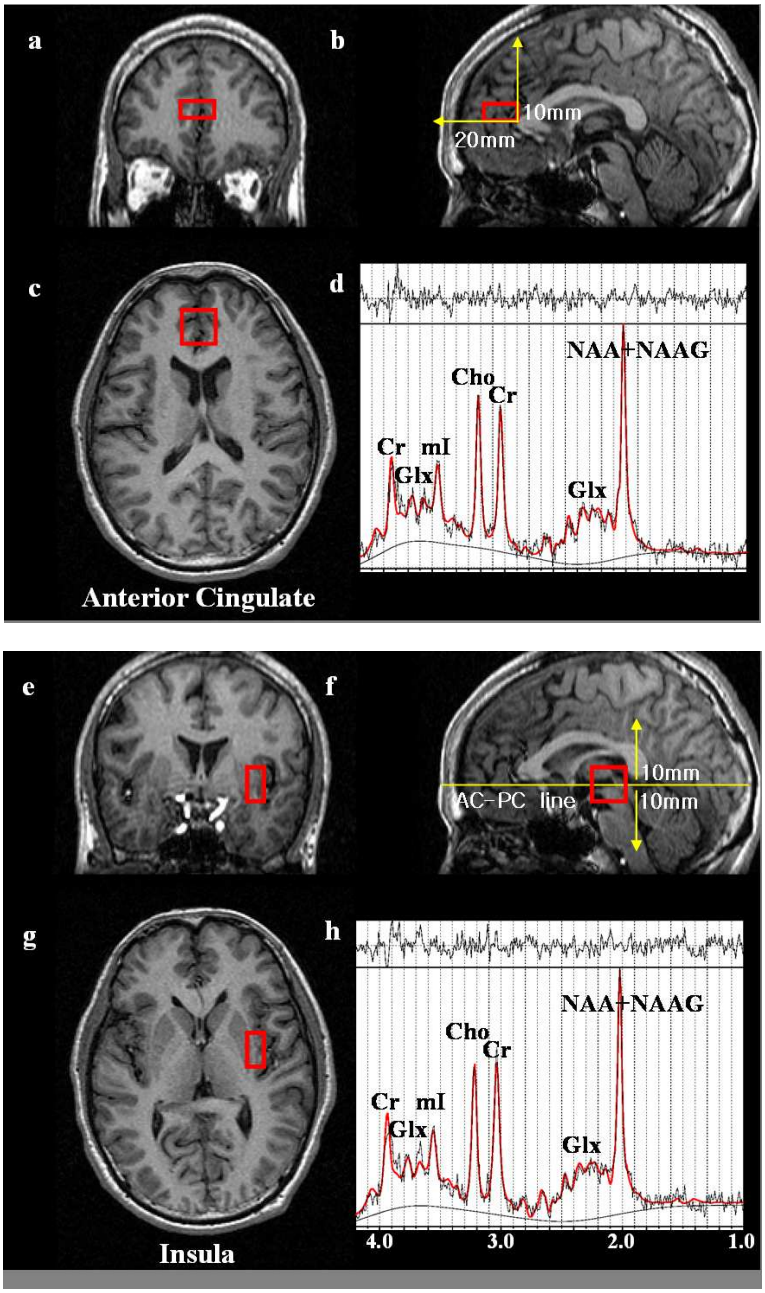

그림 1. 수소자기공명분광법으로 측정한 대사물 spectrum의 예. (a)는 anterior cingulate cortex, (b)는 insula에서 측정한 것이다.

라. 신경심리검사 시행

연구 대상 모두에게 신경심리검사를 시행하였으며 평가의 내용은 기존의 연구에서 알코올 의존 환자들에게서 장애를 보인다고 알려진 전두엽의 인지기능에 초점을 맞추어 선택하였다. 먼저 전반적인 지능을 평가하기 위하여 Raven의 표준도형지능검사(Standard Progressive Matrices: SPM[46])을 시행하였다. 다음으로 기억능력을 평가하기 위하여 Rey-Kim 기억검사[47]를 시행하였다. 한국형 웩슬러성인지능검사(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, 이하 K-WAIS[48] 중 주의집중력을 측정하기 위해 숫자외우기(digit span), 공간적 시지각능력과 문제해결능력을 측정하기 위해 바꿔 쓰기(digit symbol), 모양 맞추기(object assembly) 토막 짜기(block design)를 선택하였다. 추상적 개념형성능력과 관리기능(executive function)을 측정하기 위해 전산화 위스콘신카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test, 이하 WCST[49,50]), 선택적 주의력과 인지적 유연성(cognitive flexibility)을 측정하기 위해 Stroop test[51], trail making test를[52,53] 시행하였다. 이상의 모든 검사는 숙련된 임상심리사에 의해 이루어졌으며 환자에 따라 1시간에서 2시간이 소요되었다.

(1) 표준도형지능검사(Standard progressive matrices): 신경인지기능의 결과에 영향을 미칠 수 있는 지능을 보정하기 위해 시행하였다. 유동 지능(fluid intelligence) 및 논리적 추리력을 측정하는 검사이다. 총 60문항으로 난이도에 따라 A, B, C, D, E 세트로 구성되어 있고 상단에 제시되는 큰 그림의 빈공간에 들어갈 조각을 하단의 보기에서 고르는 것이다. 웩슬러 지능검사와의 상관계수는 약 0.7로 알려져 있다.

(2) Rey-Kim 기억 검사 : 이것은 언어적 기억 검사(K-AVLT)

와 시각 기억 검사(K-CFT)로 구성된다. K-AVLT는 Andre Rey[54](1964)가 개발한 언어기억검사 AVLT를 한국 실정에 맞게 수정하여 표준화한 것이다. 이 검사는 15개의 단어를 피험자에게 불러주고 5회의 반복시행, 지연회상 시행, 지연재인 시행의 순서로 이루어진다. K-CFT는 Andre Rey[55](1941) 가 개발한 시각기억검사인 CFT를 국내 실정에 맞게 수정하여 표준화시킨 것이다. CFT는 신경심리학적 시각 기억검사로 시지각, 공간적 구성능력, 시각적 기억 및 시각적 조직화 전략을 포함한 집행기능 등을 평가한다. 먼저 피험자에게 기하학적 모양의 가로 18.5cm, 세로 12.6cm인 18개의 구성요소로 이루어진 도형을 따라 그리게 하는 모사단계를 실시한다. 다음으로 도형을 제시한 후 각각 3분과 30분 후에 모사시 제시되었던 도형을 기억해서 그리게 하는 즉각 회상 단계와 지연회상 단계를 실시한다. 각 시행단계에서 그려진 도형은 채점기준에 의거하여 18개의 구성요소로 나누어 구성요소의 정확성과 위치에 대해 1점씩 채점한다.

(3) 숫자외우기: K-WAIS의 소검사중 하나이며 불러주는 숫자를 바로 따라 외우는 검사이다. 바로 따라 외우기는 세 자리부터 아홉 자리까지의 따라 외우기 과제로 구성되어 있으며 거꾸로 따라 외우기는 두 자리부터 여덟 자리까지의 과제로 구성되어 있다. 바로 따라 외우기와 거꾸로 따라 외우기의 득점 점수를 합쳐서 총점을 계산하여 평가하는데 바로 따라 외우기보다는 거꾸로 따라 외우기 과제가 기질적 뇌손상에 더욱 민감한 것으로 알려져 있다. 이에 따라 총점 외에 바로 따라 외우기와 거꾸로 따라 외우기의 과제별 소점수를 집단별로 비교하였으나 유의한 차이는 발견되지 않았다. 숫자 외우기 과제는 집중력 및 단기 기억을 측정하는 과제이다.

(4) 바꿔 쓰기: 시각-운동 협응, 시각적 조직화, 집중력, 시각-운동 속도를 측정하는 K-WAIS의 소검사 중 하나로서 정해진 시간 내

에 정확하고 빠르게 숫자를 기호로 부호화하는 과제이다.

(5) 모양 맞추기: 정해진 시간 안에 그림 조각을 맞추어 동물이나 사람의 모양을 만드는 것이다. 모양 맞추기는 시각적 분석, 시각적 조직화, 부분을 전체로 통합하는 능력, 시각-운동 협응이 모두 필요한 검사이다.

(6) 토막 짜기: K-WAIS의 소검사중 동작성 검사에 속하는 검사이다. 토막짜 기는 구성요소를 분석하는 능력, 비언어적 개념 형성 및 시공간적 조직화 능력을 측정한다고 알려져 있다. 즉, 본질적으로 분석과 통합이 관련된 개념형성 및 문제해결 능력을 볼 수 있는 검사이다

(7) 위스콘신카드분류검사[49,50] : 컴퓨터 버전으로 개발된 Wisconsin card sorting test를 이용하였다. 모니터 상에서 제시되는 4개의 자극 카드와 64개의 동일한 두 세트로 되어 있는 128개의 반응 카드로 구성되어 있으며 4개의 자극 카드는 색깔, 모양, 개수의 3가지 특성을 반영한다. 4개의 자극 카드와 한 개의 반응 카드는 피험자 앞의 모니터에 제시되고 피험자는 반응 카드의 어느 한 특성(색깔, 모양, 개수)과 일치되는 자극 카드를 선택하게 된다. 이 때 피험자는 분류의 원칙에 대한 정보를 제시 받지 않고 분류 후 반응에 대해 단지 '정답' 혹은 '오답'의 피이드백만을 받아 분류의 원칙을 알아내야 한다. 그리고 분류 원칙에 따라 10개의 반응을 정확하게 맞추면 사전 설명 없이 분류 원칙이 바뀌게 된다. 그러면 피험자는 바뀐 분류 원칙을 다시 알아내고 새로운 원칙에 따라 다시 카드를 분류해야 한다. 이 검사는 추상적 개념형성, 인지세트 전환, 전략 세우기, 피이드백 활용 및 실행기능을 반영하는 대표적인 검사로 목표 지향적 행동, 충동적 반응을 통제하는 능력이 요구된다. 전두엽 기능을 평가하는 도구

로 많이 활용된다. 본 연구에서는 전체오류, 보속 오류, 비보속 오류, 개념수준반응이 측정되었다.

(8) Stroop test[51] : 스트룹 검사는 Stroop test를 국내에서 표준화한 것이다. 단순시행에서는 각 원이 그려진 색깔을 빨리 말하도록 시키고, 간섭시행에서는 인쇄된 색깔과 상관없이 글자를 읽도록 하는 시행 다음에 각 색깔 이름이 인쇄된 색깔을 빨리 말하도록 시켰다. 간섭 시행시 색깔 이름과 그것이 인쇄된 색깔은 항상 불일치하였다 (예, '파랑'이라는 색깔명은 초록색으로 인쇄됨). 스트룹 검사에서 종속변수는 간섭시행의 반응시간으로 삼았다.

(9) Trail Making test[52,53] : 인지적 유연성과 복잡한 반응을 유지하는 능력을 비롯하여 다양한 인지 기능 장애를 민감하게 밝혀내는 검사이다. part A와 part B로 이루어져 있으며 part A는 종이 위에 순서 없이 섞여 있는 1부터 25까지의 숫자들을 가능한 빨리 순서에 따라 연결시키는 검사이다. part B는 숫자와 글자를 번갈아 가며 연결시키는 검사이다.

3. 자료 분석

환자군과 대조군의 사회인구학적 변인, 음주 관련 변인은 t 검정 및 Chi-square 검정을 이용하여 비교하였다. 먼저 회백질, 백질, 뇌척수액으로 나누어 구한 뇌용적과 hippocampus, amygdala, anterior cingulate, insula의 뇌용적을 t 검정으로 비교하였다. 자기공명분광법을 통해 관심영역에서 측정한 N-acetylaspartate(NAA), creatine(이하 Cr), choline(이하 Cho), myo-inositol(이하 mI), glutamate(이하 Glu)의 평균값, SDs(standard deviations), 각 대사물의 Coefficient of Variance를 구하였다. 뇌대사물의 농도를 t 검정으로 집단간 비교하였

다. 그리고, 신경심리검사 수행결과에 집단간의 차이를 t 검정으로 비교하였으며 환자군 및 대조군에서의 뇌대사물의 농도와 상관성은 Spearman 분석을 통해 평가하였다. 모든 분석의 유의 수준은 0.05 미만으로 하였고, SPSS 10.0 for windows를 이용하여 자료를 분석하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상의 사회 인구학적 특성 및 음주력

사회인구학적 변인 중 환자군의 교육기간이 대조군에 비해 유의하게 짧았지만, SPM으로 평가한 추정 지능에는 유의한 차이가 없었다. 환자군의 음주시작 나이가 대조군 보다 평균 2.6세 가량 적었으며 HAM-D와 HAM-A로 측정한 우울, 불안 증상이 유의하게 더 높게 나타났다(표 1).

표 1. 연구 대상의 사회인구학적 특징 및 임상관련변인

	환자군(n=13)	대조군(n=18)	t/χ^2	p
나이(세)	33.8±5.8	32.9±0.9	-0.464	0.646
결혼상태				
미혼/기혼/이혼	4/6/2	5/13/0		
교육기간(년)	12.7±4.2	16.5±2.4	3.219	0.003
SPM	51.3±3.2	53.6±4.3	1.635	0.114
음주시작(세)	16.8±2.3	18.9±2.1	2.616	0.003
문제음주시작(세)	20.6±4.2	N/A		
단주기간(일)	15.5±4.4	N/A		
ADS	23.3±8.0	0.9±1.8	-11.59	0.000
CIWA-Ar	5.2±4.5	N/A		
OCDS	29.4±9.9	3.5±1.7	9.326	0.000
VAS	40.0±48.0	5.5±10.5	-2.550	0.024
HAM-D	9.9±5.8	0.7±1.7	-5.632	0.000
HAM-A	5.5±4.8	0.4±1.7	-3.680	0.002

2. 연구 대상의 뇌용적 비교

알코올 의존 환자군과 정상 대조군의 intracranial volume, CSF volume, gray matter 및 white matter의 용적의 차이는 유의하지 않았다(표 2). 또한, manual tracing을 통해 측정한 환자군의 anterior cingulate, hippocampus, amygdala, insula의 용적 역시 대조군의 용적과 다르지 않았다(표 3).

표 2. 집단별로 비교한 전체 뇌용적, 백질, 회백질의 용적

	환자군(n=13)	대조군(n=18)	t	p
ICV	14.8±0.07	14.4±0.11	1.247	0.222
CSF	3.05±0.27	3.00±0.56	0.444	0.660
Gray Matter	6.78±0.35	6.63±0.66	0.725	0.474
White Matter	5.02±0.49	4.79±0.69	1.044	0.305

(단위: X 10^5cc); Mean ± standard deviation

표 3. anterior cingulate, hippocampus, amygdala, insula의 용적 비교

	환자군	대조군	t
Right AC	7.9±1.3	7.7±1.4	0.633
Left AC	8.1±1.4	7.9±1.5	0.365
Right Hip	3.1±0.4	3.0±0.2	0.949
Left Hip	3.0±0.4	3.0±0.2	0.594
Right Amg	0.7±0.2	0.7±0.2	0.273
Left Amg	0.8±0.2	0.7±0.1	1.182
Right Ins	6.6±1.3	6.4±0.5	0.695
Left Ins	6.6±1.4	6.4±0.5	0.580

단위는 cm^3. AC: anterior cingulate; Hip: hippocampus; Amg: amygdala Ins: insula. $P>0.05$

3. 연구 대상의 MRS 결과

insula에서 측정한 뇌대사물의 농도는 두 집단간에 유의한 차이를 보이지 않았다. Anterior cingulate cortex에서 측정한 대사물 중, 환자군의 Choline과 Creatine 농도가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 Glutamate의 농도는 집단간 차이가 없었으나 Glutamate와 Creatine의 비 및 Glutamate와 Choline의 비(t=2.148; p=0.04)는 환자군에서 유의하게 더 증가한 것으로 나타났다(표 4).

표 4. Anterior cingulate와 insula에서의 뇌대사물의 농도

	환자군(n=13)		대조군(n=18)		t	p
	mean±SD	CV(%)	mean±SD	CV(%)		
Anterior cingulate						
NAA	7.2±0.5	7.2	7.5±0.5	7.1	-1.514	0.141
Cr	6.6±0.7	10.8	7.1±0.4	6.3	-2.581	0.015
Cho	1.6±0.2	15.2	1.8±0.2	9.9	-3.010	0.005
mI	4.3±1.0	23.1	4.9±0.6	12.9	-1.973	0.058
Glu	10.6±1.4	13.6	10.0±1.0	10.9	1.258	0.218
NAA/Cr	1.2±0.1		1.2±0.1		1.234	0.227
Cho/Cr	0.3±0.0		0.3±0.0		-0.231	0.819
mI/Cr	0.7±0.1		0.7±0.1		-0.811	0.424
Glu/Cr	1.6±0.2		1.4±0.1		2.526	0.017
Insula						
NAA	7.0±0.6	9.2	7.1±0.7	9.7	-0.366	0.717
Cr	6.5±0.8	11.6	6.7±1.1	16.1	-0.461	0.648
Cho	1.7±0.2	14.5	1.8±0.3	16.5	-0.930	0.360
mI	4.6±0.7	14.3	4.6±0.6	13.8	0.349	0.730
Glu	10.1±1.71	7.2	9.6±1.1	11.9	0.872	0.391
NAA/Cr	1.2±0.1		1.2±0.2		-0.050	0.960
Cho/Cr	0.3±0.0		0.3±0.0		-0.901	0.375
mI/Cr	0.7±0.1		0.7±0.2		0.135	0.893
Glu/Cr	1.6±0.2		1.5±0.3		0.708	0.485

모든 값은 평균±표준편차로 표현되었으며 절대 농도임. t: independent t-test; NAA: N-acetylaspartate; Cr: Creatine; Cho: Choline; mI: myo-Inositol; Glu: Glutamate; CV: coefficients of variation.

4. 신경심리검사 결과

환자군은 바꿔쓰기와 Rey-Kim 기억검사의 소항목 중 기억유지도와 인출효율성, trail-making test A set에서 대조군보다 떨어지는 수행을 보였다(표 5).

표 5. 연구 대상의 신경심리검사 결과

	환자군 (n=13)	대조군 (n=18)	t	p
K-WAIS*				
숫자외우기	12.4±2.8	12.1±2.4	0.436	0.666
토막짜기	12.6±1.7	13.3±2.1	-0.894	0.379
모양맞추기	11.6±1.8	12.1±2.6	-0.525	0.604
바꿔쓰기	11.9±1.9	14.2±1.5-	3.634	0.001
Rey-Kim				
학습기울기	64.5±21.4	67.4±31.9	-0.278	0.783
기억유지도	51.4±32.3	78.6±20.7	-2.863	0.008
인출효율성	53.9±38.6	79.7±22.6	-2.346	0.026
그리기/기억일치도	47.8±29.6	63.7±25.0	-1.626	0.115
언어/시각기억일치도	25.9±11.9	27.2±16.3	-0.243	0.810
stroop_간섭시행(초)	20.9±5.3	21.2±4.8	-0.164	0.871
TMT_A(초)	29.2±8.9	23.2±7.2	2.055	0.049
TMT_B(초)	77.2±28.8	74.7±16.6	0.302	0.765
WCST				
정답반응	69.7±10.2	66.0±3.5	1.355	0.187
보속오류	50.8±8.9	43.1±15.5	1.589	0.124
비보속오류	50.5±8.4	46.1±17.6	0.840	0.409
개념수준반응	50.3±8.5	55.8±8.7	-0.634	0.099

*: 환산점수임. : percentile. : t 점수

5. 뇌대사물과 임상 변인, 인지기능과의 연관성

환자군의 뇌대사물의 농도와 임상변인, 신경심리검사 결과 사이의 상관분석을 실시한 결과 anterior cingulate에서 측정한 [NAA]는 trail making test set A(r=-0.672, p=0.012), set B(r=-0.572, p=0.041)와 유의한 음의 상관관계를 보였다. [Glu]/[Cr]의 비는 레이 김 기억검사의 기억유지도(r=0.660, p=0.014), 최근 4주간의 음주량(r=0.927, p=0.023), 해밀턴 우울 척도 점수(r=0.585, p=0.036)과 양의 상관관계를 보였고 위스콘신카드분류검사 중 정답율(r=-0.634, p=0.02), 보속오류(-0.623, p=0.023), 비보속 오류(-0.695, p=0.003) 및 SPM(r=-0.591, p=0.043)과 음의 상관관계를 보였다.

insula에서 측정한 [NAA]는 레이 김 기억검사 중 학습기울기(r=-0.576, p=0.039), 기억유지도(r=-0.662, p=0.014), 인출효율성(r=-0.734, p=0.004), 그리기/기억 일치도(r=-0.731, p=0.005) 소항목과 음의 상관관계를 보였으며 OCDS(r=0.630, p=0.021), 숫자외우기(r=0.582, p=0.037)와 양의 상관관계를 보였다. [Cr]는 토막 짜기(r=0.564, p=0.045)와 상관관계를 보였고 [Cho]도 토막 짜기(r=0.581, p=0.037)와 양의 상관관계를 보였다. [Glu]는 숫자외우기 중 거꾸로 따라외우기 점수(r=-0.614, p=0.034) 및 위스콘신카드분류검사 중 정답율(r=-0.568, p=0.043)과 음의 상관관계를 보였다.

IV. 고 찰

이번 연구는 젊은 알코올 의존 환자들에서 뇌용적 감소가 진행되지 않았음에도 대사물의 변화가 이미 나타났음을 증명하였으며 in vivo에서 글루타메이트의 변화를 자기공명분광법으로 밝힌 연구이다.

본 결과는 뇌용적의 감소가 나타나지 않은 상태에서 뇌대사물 농도의 변화가 나타났다는 점에서 중요한 의미를 가진다. 이전의 자기

공명분광법 연구들의 대부분은 피험자의 평균 연령이 40세 이상이었다[17,25-30,57]. 그리고, 이들 연구 중 뇌용적의 측정을 함께 실시한 연구에서는 모두 대조군 혹은 회복된 알코올 의존 환자보다 알코올 의존 환자에서 일부 혹은 전체 뇌용적이 작았다[26,27,57]. Bjork 등[56]은 알코올 의존 환자들이 치료를 받기 시작할 당시 이미 뇌용적의 감소를 보였고 이러한 변화는 나이가 들수록 대조군에 비해 더욱 가속화된다고 주장하였다. 본 연구에 참여한 피험자들은 평균 34세로 이전의 연구보다 평균 8-10세 가량 적은 나이었다. 따라서, 이번 연구에서 뇌용적의 감소가 일어나지 않은 상태에서 나타난 뇌대사물의 변화는 알코올 의존의 초기 변화를 반영한 것으로 보인다.

연구 결과 anterior cingulate cortex의 [Cr]이 감소되어 있었다. 알코올은 뇌기능을 저하시키는 물질로 알려져 있어 알코올이 뇌에 직접적인 영향을 미쳐 뇌대사율과 연관이 있는 [Cr]이 감소된 것으로 볼 수 있다. 한편, anterior cingulate cortex의 [Glu]/[Cr]이 정상 대조군보다 증가되었다. 글루타메이트의 절대 농도가 정상 대조군보다 증가한 것은 아니지만 전반적인 뇌대사율을 반영하는 [Cr]이 감소되어 있는 것을 고려하면 [Glu]/[Cr]의 증가는 글루타메이트의 상대적 증가를 반영한다고 생각된다. 그 동안 자기공명분광법으로 알코올 의존 환자에서의 글루타메이트를 측정하였던 연구는 하나뿐이었다[17]. 그러나, 대조군과의 나이차가 11세나 되고 다섯 명의 환자에 대해 실시하였으며 글루타에미트를 비롯하여 NAA, myo-inositol 등의 대사물에 대해서도 변화를 보이지 못했던 이전 연구에 비해 본 연구는 더 잘 통제되었고 더 많은 연구 대상에 대해 실시하였다는 차이가 있다.

알코올 금단 증상 및 금단 관련 신경독성은 글루타메이트의 기능 항진과 관련되는 것으로 여겨지고 있으며 기능 항진은 글루타메이트의 분비 증가와 NMDA 수용체의 증가에 의한다[58]. 글루타메이트의 분비 증가는 GABA 수용체의 기능 부전, 그리고 voltage-gated Ca^{2+} channels의 기능 항진의 두 가지 기전이 기여하는 것으로 가정된다[59].

이번 연구 결과는 단주 초기 알코올 의존 환자에서 GABA 수용체 기능의 이상을 보고한 최근의 연구를 지지하는 소견이다[60]. 또한 GABA 효현제(agonist) 및 anticonvulsant와 같은 volgate-gated cation channel antagonist들이 동물 및 사람에서 알코올 금단 증상을 감소시키는 연구 결과들과도 부합한다[7,61,62].

알코올 의존 환자들에서 글루타메이트의 절대 농도가 증가하지 않은 것은 금단 기간 중 글루타메이트가 증가했던 전임상 연구(preclinical study) 결과와는 다른 것이다[11,13-15]. 이러한 차이가 나타났던 것에 대해 몇 가지 이유로 설명해 볼 수 있다. 첫째, 연구 대상의 흡연이 글루타메이트의 농도에 영향을 주었을 수 있다. Staley 등[59]의 연구에서 GABA 수용체 기능의 이상은 비흡연군에서만 나타났으며 흡연군은 대조군과 차이를 보이지 않았다. 그들은 니코틴이 GABA 신경 세포를 직접 자극하여 알코올 금단 증상을 억제하였거나 담배에 함유된 β-carbolines이 GABA 수용체에 inverse agonist로 작용하였을 수 있다고 가정하였으며 흡연이 단주 초기의 GABA 수용체의 증가를 억제하고 GABA 수용체 기능의 이상 소견을 감쇄시켰을 수 있다고 하였다. 본 연구에 참여한 대조군 중 1/3만이 흡연자였던 것에 반해 환자군은 모두 흡연자였다. 본 연구에서도 흡연이 글루타메이트의 증가 효과를 감쇄시켰을(attenuate) 가능성이 크다. 이전 연구 결과, 알코올 의존 환자들의 90%이상이 흡연을 하고, 흡연자일수록 심각한 알코올 의존을 겪는 데[63-65] 반해 알코올에 의한 중독 증상은(intoxication) 덜 느끼는 것으로 알려졌다[66]. 따라서, 흡연이 알코올 의존 및 금단과 관련되는 GABA 및 글루타메이트 수용체의 변화를 막는 역할을 할 것으로 생각된다.

둘째, 이번 연구에 참여한 피험자들 중 일부는(n=6) 연구 시행 48시간 전까지 벤조디아제핀으로 금단 증상에 대한 치료를 받았으며 피험자들 모두는 급성 금단 증상이 회복된 상태에서(CIWA-Ar = 5.2) 연구에 참여하였다. 따라서, 글루타메이트의 농도 증가가 다시 정상화

되는 시기에 검사가 시행되었을 가능성이 있다. 단주 초기 GABA 수용체 기능의 이상을 증명하였던 이전 연구에서 수용체 기능의 이상은 단주 1주 이내에만 나타났고 단주 4주째에는 time-dependent하게 정상화되었다[60]. 평균 15일간의 단주 뒤 측정이 이루어졌던 본 연구는 글루타메이트의 농도가 정상화되는 중인 상태를 반영하였을 수 있다. 그러나, 단주 기간이 1개월 이상인 경우 환자군의 대사물 농도가 정상대조군과 차이가 없어진 연구[26]가 있는 반면 여전히 정상 대조군과 차이를 보인 연구도 있었다[28,29]. 따라서 본 결과를 단주기간만으로 설명하는 것은 어려움이 있겠다.

셋째, 이전 연구에 비해 훨씬 젊은 환자들을 대상으로 하였으므로 알코올에 의한 뇌의 변화가 적게 일어나 글루타메이트 체계의 up-regulation 현상이 적게 나타났을 수 있다. Jagannathan 등[25]의 자기공명분광 연구는 알코올 의존의 이환기간이 평균 12.4년인 피험자들이 참여했으며 하루 평균 12잔의 음주력을 보였다. Parks 등[27]의 연구에 참여한 환자군은 1회 음주량 6.8잔이었으며 Schweinsberg 등[28]의 연구의 환자들은 평균 이환기간이 13.5년, 하루 평균 12.5잔을 음주하였다. Bendszus 등[26]의 연구에서의 피험자들은 하루 평균 26.9잔의 음주를 하였다. 한편, 본 연구의 피험자들은 평균 14년의 이환기간을 보였으며 최근 4주간 하루 평균 25.6잔의 음주를 하였다. 따라서, 본 연구에 참여한 환자들은 이전의 연구 대상보다 젊은 나이에도 불구하고 비슷한 수준의 음주력을 보였으며 섭취한 알코올의 양이 적었을 것으로 예상하기는 어렵다.

마지막으로, 해밀톤 우울 척도로 측정한 환자들의 우울감이 대조군보다 유의하게 높았던 것이 글루타메이트 농도에 영향을 주었을 가능성이 있다. 주요 우울증 환자들의 anterior cingulate에서 glutamate가 감소했었던 이전 연구들을[67-69] 고려해 볼 때, 본 연구의 결과 역시 우울증의 영향을 받았을 수 있다. [Glu]/[Cr]이 높을수록 HAM-D 점수가 유의하게 높게 나타난 상관분석 결과는 글루타메이트의 농도와

우울증상이 연관성을 가질 가능성을 지지한다. 그러나, 이 결과는 우울증 환자군에서 글루타메이트 농도가 감소했던 연구 결과와 일치하지 않는다. 그리고, 본 연구에 참여한 환자군 모두 면담 중 관찰된 우울증상 및 우울 장애로 진단할 만한 수준의 환자는 없었으며 해밀톤 우울 척도 중에서도 불면, 불안 등의 금단 증상 유사 증상에 관한 점수가 증가하였다. 따라서, 우울증이 글루타메이트 감소에 미친 영향은 거의 없었을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 [NAA]의 감소[25-27,29,30,70] 혹은 [NAA] 및 [Cho]의 감소를 보고하였던[26,27,70] 이전 연구와 달리 [NAA]의 감소는 나타나지 않으면서 [Cho]과 [Cr]의 감소만 나타났다. Choline 농도의 감소는 세포막 지질이나 myelin속 지질 대사의 이상 혹은 티아민(thiamine) 결핍으로 인한 glycerophosphocholine의 생성 감소를 반영한 것으로 여겨진다. [Cr]의 감소는 전반적 대사율의 감소를 반영하며 다른 대사물의 변화의 지표가 되는 것으로 알려져 있다. 이상의 결과를 통합해 볼 때, 젊은 알코올 의존 환자들에서는 금단 기간동안 전반적 대사율의 저하가 나타나는 가운데 glial cell의 손상 혹은 세포막의 변화 및 글루타메이트 농도의 상대적 증가가 나타나고 있는 것 같다. [NAA]가 감소하지 않은 것은 신경 세포의 손상이 아직 일어나지 않았거나 빨리 회복된 상태를 반영한 것으로 보인다.

신경인지기능검사 결과는 비슷한 임상적 특성을 가진 이전 연구[71]에 비해 인지기능의 이상이 상대적으로 적게 드러났다. 바꿔쓰기, Trail Making Test part A 수행 저하는 이전 연구에서도 밝혀진 선택적 주의력 및 시공간지각능력의 이상을 반영하는 것 같다[71,72]. 레이 김 기억 검사 중 즉시 회상 및 지연 회상 수행에는 이상이 없는 반면 기억 유지도 및 인출 효율성에는 저하가 관찰되었다. 이 역시 선택적 주의력과 연관되는 것으로 보인다. 신경인지기능과 뇌 대사물과의 상관분석결과는 많은 정보를 주지는 못했다. 환자군의 anterior cingulate [NAA]가 낮을수록 선택적 주의력을 반영하는 TMT-A 수

행을 못한 결과는 Bendszus의 결과[26]와 일치한다. 그러나, 일부 상관분석 결과는 서로 상반된 의미를 보였다. 이것은 환자들의 인지기능 손상이 두드러지지 않았기 때문에 뇌대사물의 상관관계를 밝히기 어려웠기 때문으로 여겨진다. 또한, 신경인지검사의 항목과 뇌의 일정 영역 및 특정 뇌대사물이 일대일로 대응하지 않기 때문이기도 할 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 환자들 중 일부가 연구 시행 48시간 전까지 급성금단증상의 조절을 위해 벤조디아제핀 투여를 받아 연구 결과에 영향을 주었을 수 있다. 이전에 시행되었던 자기공명분광 연구 중 대부분은 입원 치료를 받고 있던 환자를 대상으로 하거나 제독 치료를 받는 환자들을 대상으로 하였다[25-30]. 그러나, 이들은 글루타메이트를 측정하려는 연구가 아니었으므로 상대적으로 벤조디아제핀 투여의 영향이 적었을 수 있다. 금단 증상이 사라지기 전에 연구를 한다면 이 제한점을 극복할 수 있겠으나, 윤리적으로 문제가 있을 수 있겠다. 둘째, 앞에서 밝혔듯이 흡연이 연구 결과에 미쳤을 영향을 통제하지 못하였다. 향후 흡연 및 벤조디아제핀 치료의 영향을 통제한 연구가 필요하다. 또한 글루타메이트를 조절하는 약물로 뇌의 구조적 변화가 초래되기 전에 알코올 의존을 치료하고 치료 효과와 농도 변화의 연관성에 대한 연구가 필요하다.

V. 결 론

본 연구는 수소자기공명분광법을 이용하여 청장년 알코올 의존 남자 환자들에서 글루타메이트 농도를 측정하여 알코올 의존에 관련되는 글루타메이트의 역할을 밝혀보고자 하였다. 25세 이상 45세 미만이고, 최근 단주중인 13명의 남성 알코올 의존 환자와 18명의 정상대조군을 대상으로 수소자기공명분광법을 시행하여 글루타메이트를 포함한 뇌대사물을 측정하였다. 연구 결과, 환자들의 뇌용적은 정상대조군과

차이가 없었다. anterior cingulate(전방대상피질)에서 측정한 [Cr], [Cho]가 정상대조군에 비해 유의한 수준으로 감소하였고 [Glu]/[Cr]가 유의하게 증가하였다. 본 결과는 아직 뇌용적의 변화가 일어나지 않은 비교적 젊은 알코올 의존 환자들에서도 신경생화학적 변화가 진행 중임을 시사한다. 이는 단주 치료가 조기에 필요함을 뒷받침하는 근거가 된다. 단주 초기에 뇌내 글루타메이트 농도가 증가하지 않은 것은 환자 모두가 흡연자인 것과 연관되었던 것으로 생각된다. 전반적 대사 수준을 반영하는 크레아틴에 대한 글루타메이트 농도가 환자군에서 유의하게 증가한 것은 전반적인 뇌대사율의 저하에도 상대적으로 글루타메이트가 증가되어 있었음을 시사한다.

참고문헌

1. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden Cl, Diclemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Lancet 2003;361(9370):1677-1685.

2. Lhuintre JP, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligant C, Tran G, et al. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. Lancet 1985;325(8436):1014-1016.

3. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor. Alcohol 1990;7:229-231.

4. Tsai G, Gastfrient Dr, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 1995;152:332-340.

5. Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnooila VM, Coyle JT. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal Am J Psychiatry 1998;155:726-732.

6. Grant KA, Lovinger DM. Cellular and behavioral neurobiology of alcohol: receptor-medicated neuronal processes. Clin Neurosci 1995;3:155-164.

7. Krystal JH, Tabakoff B. Ethanol abuse, dependence, and withdrawal: neurobiology and clinical implications. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Psychopharmacology: A Fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1425-1443.

8. Peoples RW, Weight FF. Cutoff in potency implicates alcohol inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in alcohol intoxication.

Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:2825-2829.
9. Peoples RW, White G, Lovinger DM, Weight FF. Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate-activated current in mouse hippocampal neurones: whole-cell patch-clamp analysis. Br J Pharmacol 1997;122:1035-1042.
10. Carboni S, Isola R, Gessa Gl, Rossetti ZL. Ethanol prevents the glutamate release induced by NMDA in the rat striatum. Neurosci Lett 1993;152:133-136.
11. Michaelis EK, Freed WJ, Galton N, Foye J, Michaelis ML, Phillips I, et al. Glutamate receptor changes in brain synaptic membranes from human alcoholics. Neurochem Res 1990;15:1055-1063.
12. Snell JD, Tabakoff, B, Hoffman PL. Radioligand binding to the NMDA receptor/ionophore complex: Alterations by ethanol in vitro and by chronic in vivo ethanol ingestion. Brain Res 1993;602:91-98.
13. Rossetti ZL, Carboni S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. Eur J Phamacol 1995;283:177-183.
14. Dahchour A, Quertemont E, De Witte P. Taurine increases in the nucleus accumbens microdialysate after acute ethanol administration to naive and chronically alcoholised rats. Brain Res 1996;735:9-19.
15. Dahchour A, De Witte P. Effect of repeated thanol withdrawal on microdialysate glutamate release in the hippocampus. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:175(A109).
16. Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, Webb E, Gueorgueva R, D'Souza DC, et al. Altered NMDA Glutamate recepter antagonist response in recovering ethanol-dependent patients.

Neuropsychophamacology 2003;28:2020-2028.
17. Behar KL, Rothman DL, Petersen KF, Hooten M, Delaney R, Petroff OAC, et al. Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized ^{1}H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients. Am J Psychiatry 1999;156:952-954.
18. Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. Biol Psychiatry 2002;51:195-207.
19. Ross B, Bluml S. Magnetic Resonance spectroscopy of the Human Brain. Anat Rec 2001;265(2):54-84.
20. Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Gruetter R. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. Biophys Chem 1997;68:161-172.
21. Miller BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine, and choline. NMR Biomed 1991;4:47-52.
22. Wilken B, Dechent P, Herms J, Maxton C, Markakis E, Hanefeld F, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. Pediatr Neurol 2000;23:22-31.
23. Mendelson JH, Woods BT, Chiu TM, Mello NK, Lukas SE, Teoh SK, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of alcohol in human brain. Alcohol 1990;7:443-447.
24. Kaufman MJ, Chiu TM, Mendelson JH, Woods BT, Teoh SK, Eros-Sarnyai M, et al. Brain alcohol detectability increase with repeated administration in humans: a proton spectroscopy study. Magn Reson Med 1996;35:435-440.
25. Jagannathan NR, Desai NG, Raghunathan P. Brain metabolite changes in alcoholism: an in vivo proton magnetic resonance

spectroscopy(MRS) study. Magn Reson Imaging 1996;14(5):553-557.
26. Bendszus M, Weijers HG, Weisbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, et al. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. Am J Neuroradiol 2001;22:1926-1932.
27. Parks MH, Dawant BM, Riddle WR, Hartmann SL, Dietrich MS, Nickel MK, et al. Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. Alcohol Clin Exp Res 2002;26(9):1368-1380.
28. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Videen JS, Alhassoon OM, Patterson TL, Grant I. Elevated myo-Inositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: a preliminary MR spectroscopy study. Alcohol Clin Exp Res 2000;24(5):699-705.
29. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, et al. Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a ^{1}H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated rrontal lobe injury. Alcohol Clin Exp Res 2001;25(6):924-934.
30. Schweinsburg BC, Alhassoon OM, Taylor MJ, Gonzalez R, Videen JS, Brown GG, et al. Effects of alcoholism and gender on brain metabolism. Am J Psychiatry 2003;160:1180-1183.
31. Netrakom P, Krasuski JS, Miller NS, O'Tuama LA. Structural and functional neuroimaging findings in substance-related disorders. Psychiatr Clin North Am 1999;22(2):313-329.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American

Psychiatric Press; 1994.
33. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters F. The fifth edition of the Addiction Severity Index. J Subst Abuse Treat 1992;9:199-213.
34. Sobell LC, Maistor SA, Sobell MB, Cooper AM. Reliability of alcohol abuser's self-reports of drinking behaviors. Behav Res Ther 1979;17:157-160.
35. Sullivan JT, Sykoka K, Scheiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Instrument for Alcohol Scale (CIWA-Ar). Br J Addiction 1989;84:1353-1357.
36. Skinner, HA, Allen BA. Alcohol Dependence Sydrome: measurement and validation. J Abnorm Psychol 1982;91:199-209.
37. Potgieter AS, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism. Alcohol Alcohol 1999;34(2):254-260.
38. Anton RF, Moak DJ, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. Alcohol Clin Exp Res 1995;19:92-99.
39. 최문종, 이은, 이병욱, 이필구, 오병훈, 이충헌. 한국어판 강박음주 갈망척도의 표준화 연구: 신뢰도와 타당도. 신경정신의학 2002;41:98-109.
40. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurol Neurosurg Psychiat 1960;23:56-62.
41. 이중서, 배승오, 안용민, 박두병, 노경선, 신현균, 우행원, 이홍식, 한상익, 김용식. 한국판 Hamilton 우울증 평가 척도의 신뢰도, 타당도 연구. 신경정신의학 2005;44(4):456-465.
42. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating.

British Journal of Medical Psychology 1959;32:50-55.
43. Jang DP, Lee JM, Lee E, Park S, Kim JJ, Namkoong K, et al. Interindividual reproducibility of glutamate quantification using 1.5T proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med 2005;53: 708-712
44. Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, Spinks R, O'Leary DS, Bo-ckholt HJ, et al. Cerebral cortex: a topographic segmentation method using magnetic resonance imaging. Psychiatry Res 2000;100:97-126.
45. Bokde AL, Teipel SJ, Zebuhr Y, Leinsinger G, Gootjes L, Schwarz R, et al. A new rapid landmark-based regional MRI segmentation method of the brain. J Neurol Sci 2002;194:35-40.
46. Raven JC, Court J, Raven J. Raven-matrizen-test standard progressive matrices. 1988 ed. Weinheim: Beltz Test Gesellschaft; 1988.
47. 김홍근. Rey-Kim 기억 검사. 대구: 도서출판 신경심리; 1999.
48. 임상심리학회. K-WAIS 실시요강. 서울: 한국가이던스; 1992
49. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test : Computer Version-2 Research Edition Manual; 1990.
50. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests. 2nd ed, New York: Oxford University Press; 1998.
51. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935;18:643-662.
52. Reitan RM. Validity of the Trail making test as an indicator of organic brain damage. Percept Motor Skills 1958;8:271-276.
53. Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test. J Clin Psychol 1987;43:402-409.
54. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses

Universitaires de France; 1964.
55. Rey A. Psychological examination of traumatic encephalopathy. Archieves de Psychologic, 1941;28:286-340.
56. Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW. Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: effects of drinking history and comorbid substance use disorder. Am J Psychiatry 2003;160:2038-2045.
57. O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. Alcohol Clin Exp Res 2001;25(11):1673-1682.
58. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. Pharmacol Ther 2003;99:79-94.
59. Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F. Glutamate-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. Neuroscience 1999;93:1135-1140.
60. Staley JK, Gottschalk C, Petrakis IL, Gueorguieva R, O'Malley S, Baldwin R, et al. Cortical γ-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptors in recovery from alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 2005;62:877-888.
61. Ilyuchina VA, Nikitina LI. Clinical physiological study of the therapeutic effects of phenytoin in acute alcohol withdrawal and the asthenic-autonomic syndrome in patients with chronic alcoholism. Alcohol 1995;12:511-517.
62. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study

of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:86-92.
63. Toneatto A, Sobell L, Sobell M, Kozlowski L. Effect of cigarette smoking on alcohol treatment outcome. J Susbst Abuse 1995;7:245-252.
64. Daeppen J-B, Smith T, Danko G, Gordon L, Landi NA, Nurnberger JI Jr, et al. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. Alcohol Alcohol 2000;35:171-175.
65. Gulliver S, Kalman D, Rohsennow D, Colby S, Eaton C, Monti P. Smoking and drinking amoung alcoholics in treatment: cross-sectional and longitudinal relationships. J Stud Alcohol 2000; 61:157-163.
66. Madden P, Heath A, Starmer G, Whitfield J, Martin N. Alcohol sensitivity and smoking history in men ane women. Alcohol Clin Exp Res 1995;19:1111-1120.
67. Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 2000;47:305-313.
68. Pfeiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. Psychiatry Res 2003;122:185-192.
69. Rosenberg DR, MacMaster FP, Mirza T, Smith JM, Easter PC, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamate in pediatric major depression: a magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 2005;in press.

70. Dietmar S, Uwe I, Uwe S, Nagele T, Uwe K, Mann K, et al. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1999;23(1):158-163.
71. 이충헌, 송진관, 김지혜, 최문종, 남궁기. 젊은 알코올 의존 환자에서 신경인지기능의 손상-문제해결능력과 실행기능. 신경정신의학 2002;41(6):1049-1058.
72. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 2000;24(5):611-621.