

알코올성 간손상: 병인 및 감수성, 위험인자

손 주 현, 안 지 현
한양대학교 구리병원 소화기내과



AT A GLANCE

만성적으로 알코올을 섭취하는 사람에서 간질환이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 만성음주자라 해도 알코올 간손상이 발생하는 감수성에는 개인차가 크다. 따라서 알코올 간질환의 발생기전에는 알코올 소비량과 함께 유전적 다형성 및 환경적인 요소 즉 성별, 영양상태 등이 동시에 작용할 것으로 생각된다.

알코올이 간손상을 유발하는 기전은 에탄올의 대사체인 아세트알데히드에 의한 직접적인 간손상 외에도, 다양한 면역체계의 활성화가 관여하고 있다. 최근에는 장간축(Gut-Liver axis)의 손상, 즉 알코올로 인해 장내 환경 및 장내 세균총의 변화가 간 질환을 더욱 유발한다는 연구들이 주목을 받고 있다. 최근 알코올 간손상의 다양한 병인들이 좀 더 밝혀짐으로써 알코올 간질환 예방 전략 및 치료제 개발이 기대된다.

서론

간은 알코올을 대사하는 주요 장기이므로, 만성적으로 알코올을 섭취하는 사람에서 간질환이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 알코올 섭취가 간손상을 일으키는 기전은 아직 완전히 밝혀져 있지 않다. 만성 음주자의 20~40%에서만 심한 알코올 간

손상이나 간경변이 발생하는데, 알코올 간질환 진행과 관련된 감수성이나 위험인자에 대해서도 아직 알려지지 않은 부분이 많다.

본 글에서는 이러한 알코올성 간손상이 잘 일어나게 되는 위험인자 및 알코올로 인해 간손상이 발생하게 되는 병인에 대해 우리가 알고 있는 것들을 간략하게 살펴보고 새로이 밝혀진 연구결과들을 중심으로 기술하고자 한다.

본론

알코올 간질환의 위험인자

1. 음주량 및 음주 습관

매일 30g 이상의 음주를 하는 사람들은 그렇지 않은 사람들에 비해 알코올 간질환의 상대적인 위험도가 10~20배 정도 높게 나타난다. 간경변증이 발생하는 최소 알코올 양은 남자에서 하루 20~40g 이상, 여자에서 10~20g로 알려져 있으며, 알코올 간질환의 위험도는 알코올 소비량과 용량 의존적 관계를 보인다. 하지만, 이러한 관계가 항상 성립하는 것이 아니



어서 알코올 간질환 발생에는 알코올 소비량뿐 아니라 알코올 대사 효소의 유전적 다형성 및 여러 환경적인 요소 즉 성별, 영양상태, 바이러스 중복감염 등이 동시에 작용할 것으로 생각한다.

음주 습관 측면에서는 매일 마시는 경우에 간헐적으로 술을 마시는 경우보다 알코올 간질환 위험도가 높다. 폭음(binge drinking)은 짧은 시간에 다량의 음주를 하는 것을 말하며 2시간 안에 남자에서 5잔(표준 잔, standard drink) 이상, 여자에서 4잔 이상 음주한 경우로 정의한다. 이러한 폭음 역시 알코올 간질환의 발생과 관련이 있다. 음식을 먹지 않고 술만 마시는 경우, 여러 종류의 술을 섞어서 마시는 경우에 알코올 간질환의 위험도는 높아지며 이른 나이에

술을 시작하는 경우에도 위험성은 증가한다.

술의 종류와 간손상과의 관련성을 보고한 연구는 많지 않으며 술의 종류보다는 마신 알코올의 총량과 알코올 간질환과의 관련성이 더 높다. 소량의 와인섭취가 다른 종류의 주류보다 심혈관계의 사망률을 줄이는 것으로 보고하고 있지만, 아직 논란이 있어 추후 연구가 더 필요하다.

2. 성별

여러 연구에서 여성은 남성보다 짧은 기간과 소량의 음주로도 간손상이 더 잘 발생한다고 보고되고 있다. 이에 대해 다음과 같은 근거들이 제시되고 있다. 여성은 남성과 같은 양의 음주를 하더라도 알코올의 혈중농도가 더 높다. 여성은 남성에 비해 위 내

알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)가 감소되어 있기 때문에 간에 도달하는 에탄올의 양이 많아 간 손상의 위험도가 증가하게 된다. 또한, 높은 체지방비율로 인한 낮은 알코올 분포, 에스트로겐으로 인한 산화 스트레스와 염증 반응의 상승작용 등

의 영향이 더해진다.

3. 영양상태

단백-영양결핍은 알코올 간 질환에서 흔한 임상양상이다. 알코올 간질환 환자에서 엽산, 티아민, 피리

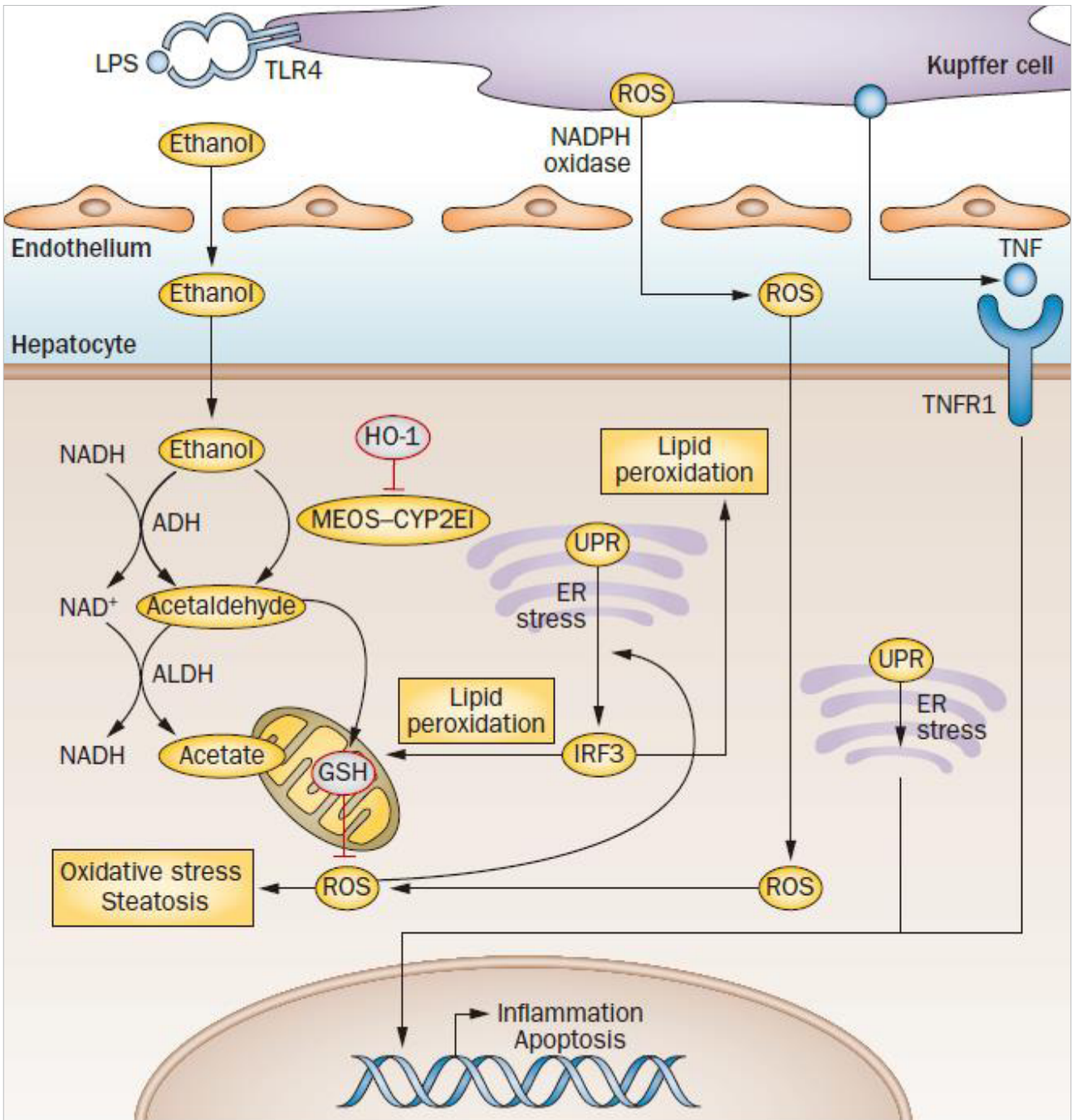


그림 1. 알코올 대사 및 알코올 대사와 관련된 간손상 기전

출처: adapted from figure in Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol 2015;12:231-42

독신, 비타민A, 비타민 E, 아연, 마그네슘과 같은 미량영양소 결핍이 동반된 경우가 많은데, 이런 미량영양소의 결핍은 간질환의 악화를 가속할 수 있다. 한편 동반된 비만, 특히 복부비만은 알코올 간손상의 중증도를 증가시킨다. 비만한 사람이 과도한 음주를 하면 간질환의 위험이 증가하고, 간경변증과 간질환 사망률도 증가한다.

4. 유전 인자

알코올 대사와 관련된 알코올 탈수소효소 2와 3(ADH2와 ADH3), 알데히드탈수소효소(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)의 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 알코올 의존 및 알코올 간질환과 관련이 있다. ALDH2*2 유전자는 활성도가 현저히 감소된 ALDH2를 만들어 알코올 중독에 빠질 위험성을 적게 하는데, 동양인 대상의 메타분석에서 ALDH2*2 대립유전자가 있는 경우 알코올 의존과 알코올 간질환의 빈도가 낮음이 보고되었다. PNPLA3 유전자 변이는 알코올 간질환의 유전적 위험 요소로 제시되고 있는데, PNPLA3 rs738409 GG가 알코올 간질환으로 진행되는 고위험군에서 높게 나타났다. 최근 연구에서 glutathione-S-transferase (GST) 대립유전자의 이형(allelic variants)은 음주자 중 알코올 간질환 발생과 관련이 있다는 보고가 있었다. 만성 알코올 섭취는 DNA 저메틸화라는 후성학적 변화를 유도하여 간내 S-adenosylmethionine을 감소시킴으로써 알코올 간질환 발생에 기여하기도 한다.

알코올 간손상의 병인

1. 에탄올 매개 간손상 (그림 1)

간으로 운반된 알코올은 주로 2가지 경로를 통해서

아세트알데히드로 분해된다. 알코올은 주로 ADH에 의해 아세트알데히드로 분해되지만, 과음으로 체내 알코올 농도가 높아지면 MEOS(Microsomal ethanol oxidizing system, 마이크로솜 에탄올 산화 체계)가 활성화되어 알코올을 처리하게 된다. 간내 미토콘드리아에서 아세트알데히드는 ALDH에 의해 무독성의 아세트산으로 대사되게 된다.

아세트알데히드는 활성산소 (reactive oxygen species)를 생성하는데, 이 활성 산소들이 산화 스트레스, 소포체(endoplasmic reticulum) 기능 이상, 지질 과산화(lipid peroxidation)등을 유도하여 직접적인 간세포 손상을 일으킨다. 미토콘드리아 기능 이상 또한 발생하게 되는데, 미토콘드리아 막 전위가 감소하고, 미토콘드리아 DNA의 구조적인 결함이 생겨 최종적으로 세포의 자멸사(apoptosis)를 초래한다. 손상된 세포로부터 damage-associated molecular pattern (DAMP)이 생성되는데, 이들은 염증 사이토카인의 생성과 면역 세포의 동원과 같은 염증 반응을 유도하여 결국 간 섬유화를 일으킨다. 이외에 간 성상세포(stellate cell)의 소포체 스트레스를 유발하여 직접적으로 간 섬유화를 촉진시킨다. 또한 간세포의 소포체 기능 이상을 초래하여 단백질 미접힘 반응(unfolded protein response)이 발생하면 IRF3, NF- κ B 신호전달 체계가 활성화되어 간세포 자멸사를 가속화한다. 한편, 인슐린 저항성 증가, PPAR- α 와 SREBPs(sterol regulatory element-binding proteins) 경로를 통한 과도한 지방생성도 초래하게 된다.

에탄올에 만성적으로 노출되게 되면, 활성산소로부터 세포를 보호하는 glutathione(GSH)이 감소하게 되어 간세포는 산화 스트레스에 더욱 취약해지게 된다.

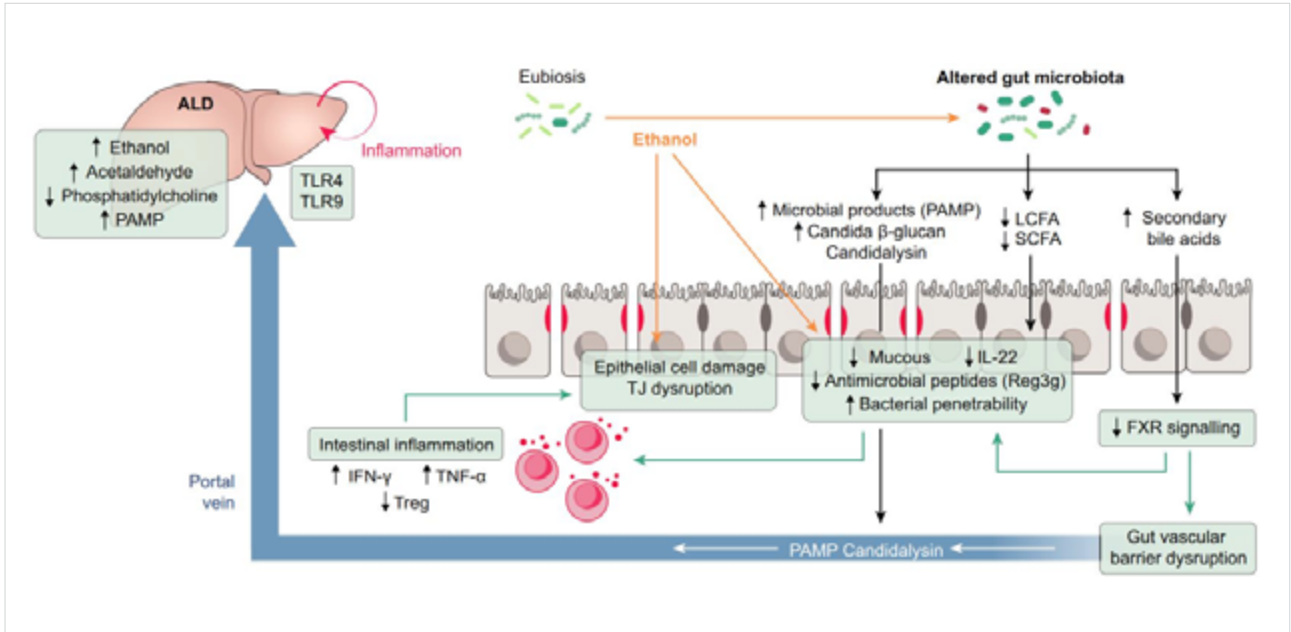


그림 2. 알코올에 의한 Dysbiosis, Gut-Liver Axis의 손상

출처: adapted from figure in J Hepatol 2020;72:558-77

Heme oxygenase-1(HO-1)을 유도(induction)하면 알코올 분해 시 유도되는 CYP2E1를 억제하여 활성산소 발생을 감소시키는 역할을 한다.

2. 면역반응에 의한 간손상

최근 연구에서 Toll-like receptor(TLR)4와 보체(complement)와 같은 선천 면역(innate immunity)이 알코올 간 손상의 초기에 작용한다고 알려졌다. 이들은 Kupffer 세포와 간성상세포에서 활성화되어 산화 스트레스, 염증 사이토카인 분비, 간 섬유화를 촉진시키는 역할을 한다.

아세트알데히드는 단백질과 공유결합하여 아세트알데히드 화합물(adduct)을 만드는데 이것이 항원성을 나타낸다. 오랜 기간 술을 마신 사람들에서 아세트알데히드 화합물을 인지하는 순환항체들이 생기게 된다. 아세트알데히드 화합물은 자가 단백질이면서도 새로운 항원으로 기능하여, 면역반응을 유발한다. 지

질 과산화 과정의 생산물을 항원으로 인지하여 항체가 만들어지는 면역반응을 통해서도 간손상이 더욱 진행될 수 있다.

3. 장내 세균총변화(dysbiosis)와

Gut-Liver Axis의 손상 (그림2)

알코올 간손상은 장내 세균 과성장 및 세균총 변화와 관련이 있다. 알코올과 대사물인 아세트알데히드는 장 세포들의 결합 구조를 약화시켜 장 투과성이 증가하게 된다. 또한, 아세트알데히드에서 발생하는 활성산소들이 상피간엽이행(epithelial-to-mesenchymal transition)에 관여하는 단백질들을 인산화시켜 장벽 기능 이상을 더욱 촉진하게 된다. 이러한 결과로 장내 세균에 의한 내인성 독소(endotoxin)들이 간문맥을 통해 간으로 이동함으로써 간손상이 진행하게 된다.

결론

전 세계적으로 알코올은 간질환의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 특히 우리나라의 1인당 알코올 소비량 증가 및 고위험 음주 습관을 고려할 때, 국내에도 알코올 간질환의 유병률이 더욱 증가할 것으로 판단된다. 알코올 간질환에 이환될 가능성이 높은 위험 인자를 파악하여, 개인별 맞춤형 알코올 간질환 예방 및 치료 전략이 필요할 것이다. 또한, 알코올이 간손상을 일으키는 다양한 병인들, 에탄올에 의한 직접 간손상 뿐만 아니라 면역체계, 장내 미생물 변화에 대해 향후 더 많은 연구가 필요한 부분이다. 가까운 미래에 알코올 간손상의 병인에 대한 깊은 이해와 이를 이용한 치료제 개발을 통해 알코올 간질환 환자의 치료와 관리에 도움과 발전이 있길 기대한다. 🍷

References

1. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:231-42.
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:16.
3. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017;11:173-88.
4. Osna NA, Donohue TM, Jr., Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017;38:147-61.
5. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2017;66:195-211.
6. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32; quiz 3.
7. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72:558-77.