

알코올에 대해

부제: 알콜(술), 알고 마시자!

국내 법적으로 술이란 에틸알코올이 1%(1도)이상 함유된 음료수를 말한다

역사

- 8천년 전부터
- 19세기까지 물대신 순한 맥주, 포도주 음용
- 정수방법, 위생 환경 개선으로 고농도 알코올 소비로 바뀜.

진정, 항불안, 쾌감 목적

- 현재 가장 흔히 남용되는 약물 → 막대한 의료비용과 사회적 비용을 요구
- 미국 성인의 75%가 정기적으로 알코올 섭취
- 전체인구의 10% 정도가 알코올 중독증(alcoholism) 환자
- 병원에 입원하는 사람의 30%정도가 알코올과 관련된 문제 갖고 있다.

브랜드: 오드비, 스카치위스키: 우식베하

북구의 아콰비트, 러시아의 워커: 지즈네야 보다

‘생명의 물’이란 뜻

술의 어원

범어의 수라 (sura: 쌀로 빚은술), 헝가르어의 세르(ser), 달단어(타타르어)의 스라(sra).

일본어의 "시루(汁: 국물)"와도 연관. 옛일본말에서는 "시루"가 국이 아니라 술.
여진어의 술이라는 말인 "누러"는 술의 모체인 누룩과 비슷.

1. 에탄올의 약동학

1) 흡수

- 수용성 작은 분자로, 입에서 5~7%, 위장에서 20%내외, 대부분은 작은 창자 특히 십이지장 상부에서 빠르게 흡수.

- 위장내에 음식물은 알코올이 위장에서 작은 창자로의 이동을 지연시켜 알코올 흡수 지연시킨다.

(알코올 농도가 낮고 탄산가스가 다량함유 된 맥주와 같은 술의 경우, 탄산가스의 기포가 위유문을 자극하여 작은 창자로의 이동을 촉진시키기 때문에 음식물의 유무에 상관없이 혈중 알코올 농도의 상승 및 흡수의 차이는 보이지 않는다.)

- 단순확산으로 쉽게 세포막을 통과하기 때문에 농도가 높을 수록 흡수가 빠르다.
(고농도의 술을 마시면 유문이 경련을 일으키며 출구를 막기 때문에, 알코올은 위장 속에 머무르게 되고 흡수 지연되며 구토, 울렁거림, 메스꺼움 등을 느끼게된다.

:흡수율이 좋은 술의 농도는 30도 전후)

- 체내에 퍼지는데 공복시라면 30분 이내에 60~90%

- 여성의 총체액이 남자보다 작기 때문에 같은 양의 알코올 마신 경우 여자가 혈중 최고치가 더 높다.

2) 대사

- 흡수된 알콜량의 10%이하는 소변과 호흡을 통해 직접 배설.

(혈중알콜 농도와 폐포에서의 알콜농도비는 2000:1전후이므로 호흡을 통한 알콜의 배설량은 극히 적다. 따라서 호흡시 술냄새가 날 정도라면 매우 많은 양을 마신것으로 판단.

: 음주운전 법적기준으로 호기 에탄올 검사법 사용)

- 체내에 흡수된 알콜의 90% 이상은 간에서 산화반응에 의해 대사
- 에탄올 산화속도는 혈중농도와 무관. 시간당 일정량만큼만 산화되는 zero-order Kinetics를 따른다.
- 시간당 산화되는 양은 체중이나 간 무게에 비례.
(정상성인에서 시간당 100%알코올 7~10g정도 대사: 맥주 300ml)
- $7 \text{ kcal} = 1 \text{ g alcohol}$; 술 1잔 = 10 g alcohol (최근의 순한 소주 1잔은 5g 수준)
empty calorie: 자체만으로는 지방이 될 수 없음

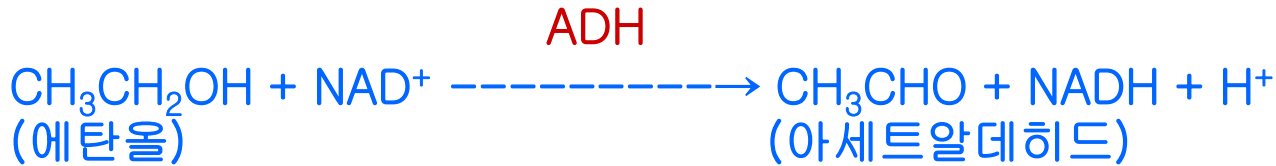
알코올의 대사과정

알코올의 산화는 다음의 3단계 반응을 거친다.

1단계 반응 (에탄올의 아세트알데히드로의 산화)

- (1) 알코올 탈수소 효소(ADH : Alcohol dehydrogenase) 경로
- (2) 에탄올 산화계효소(MEOS : microsomal ethanol oxidizing system) 경로
- (3) 과산화수소(H_2O_2)경로: Catalase 반응 경로

(1) 알코올 탈수소 효소(ADH : Alcohol dehydrogenase) 경로



- 알코올대사의 주된 경로 (80%이상이 간의 ADH에 의해 이루어진다)
- 조효소로 **NAD⁺**를 이용한다. *NADH 축적으로 대사질환 유발*
- ADH는 위, 작은창자, 폐, 신장, 뇌 등에 넓게 분포.
- 남자가 여자보다 위장 ADH 많아 위내에서 상당량의 알코올 대사 시킨다.

(2) 에탄올 산화계효소(MEOS : microsomal ethanol oxidizing system) 경로 (= MFO: mixed function oxidase)

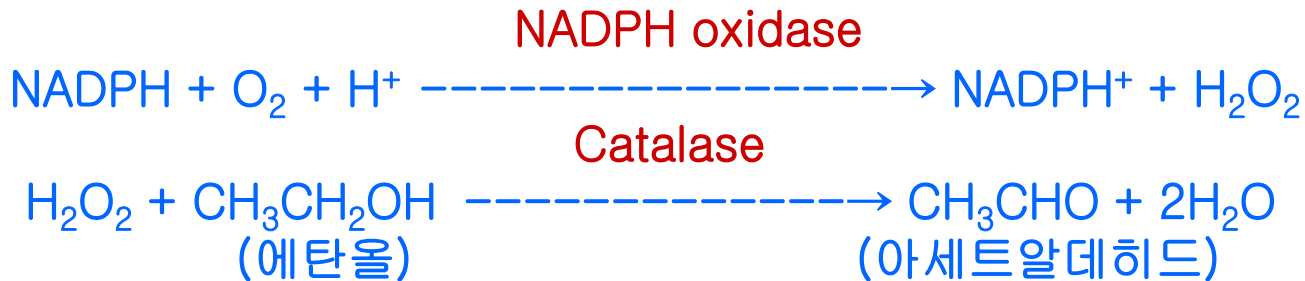


- 간의 마이크로솜에 존재하며, 조효소로 **NADPH**를 이용한다.
- 상당히 높은 Km값 가지므로 알코올의 혈중농도가 낮을 때는 알코올대사에 관여 안함
- 혈중 알코올농도가 100mg/dL 이상이면 ADH계 조효소인 **NAD⁺** 고갈되어 **NADPH**를 이용하는 MEOS계가 대사에 참여

- 장기간 음주에 의해 더 많이 생성되고 활동 증가한다.
(술이 약한 사람이 억지로 술을 먹으면 주량이 느는 것은 MEOS 덕분)
- 알콜에 대한 대사적 내성의 발현에 관여하는 것으로 알려져 있으며 정상인의 경우 MEOS의 알코올 대사 관여비율은 10%정도로 알려져 있다.

(3) 과산화수소(H₂O₂)경로: Catalase 반응 경로

- 간의 마이크로솜에서

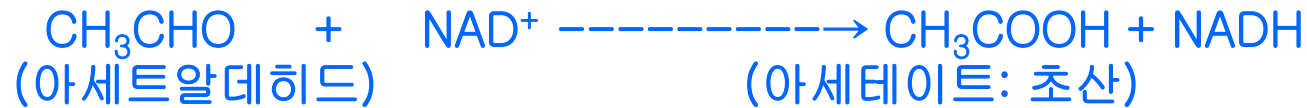


- 그러나 간에서의 H₂O₂ 생성량은 극히 적어 이 경로는 알콜 대사에 그다지 관여하지 않는다.

2단계 반응 (아세트알데히드의 초산으로의 산화)

- 알데히드 탈수소효소(Aldehyde dehydrogenase : ALDH)에 의해 이루어진다.

ALDH



→ acetylCoA 결국, 지질합성의 재료만 제공

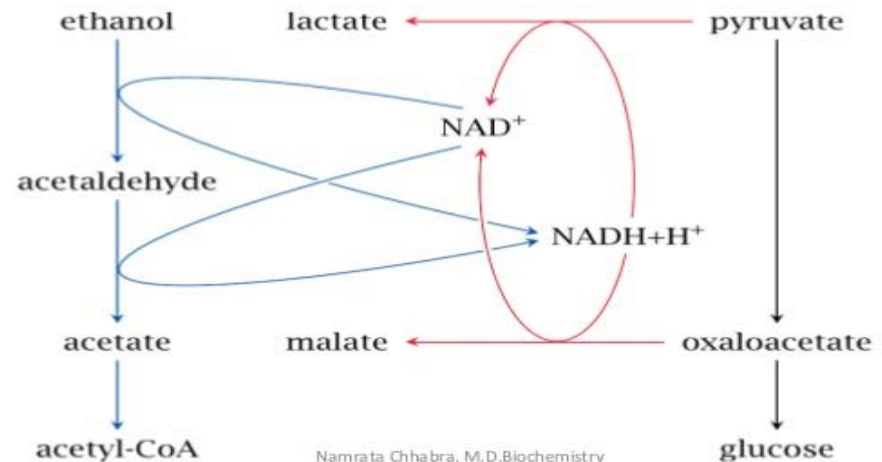
- ADH의 경우와 같이 보효소로 NAD⁺를 경쟁적으로 소모. → 미토콘드리아의 NAD 부족(평소 NAD는 대부분 지질분해대사에 사용) → **지방간**

- 대사 과정에서 포도당의 소모량 많음/ 비타민B1(티아민)의 섭취량 부족 → **저혈당**

- 포도당신생합성의 2가지 경로 모두에서 NAD⁺가 필수임.
- NADH를 NAD로 전환하기 위해 pyruvate/oxaloacetate를 소모 (각각 lactate/malate로 전환)
즉, 포도당의 합성 원료를 고갈시킴

- ethanol은 ① 뇌/신장에서 ADH(vasopressin) 억제제,
② 간에서 가수분해로 수분을 소모하며 대사되므로 → **탈수**

Alcohol metabolism affects availability of substrates of gluconeogenesis



“술을 마셨을 때 얼굴이 빨개지는 사람은 금주하는 것이 좋다”.

- 아세트알데히드탈수소효소에는 아세트알데히드가 얼마 없어도 분해 작용을 시작하는 형(II형)과 아세트알데히드가 많이 쌓여야 비로소 작동하기 시작하는 형(I형)이 있는데, 동양인은 II형이 없거나 부족해(II형 결핍이 30~50%) 아세트알데히드 분해 속도가 느리고 음주시에 안면홍조(flushing), 구역질, 어지러움, 두통 등 아세트알데히드의 급성중독증상이 나타나기 쉽고 또 술에 약하다.

- 국가별 음주 분포를 보면 미국과 오스트레일리아는 고위험군이 저위험군보다 적은 피라미드형인 데 비해, 우리나라는 고위험군이 훨씬 많은 표주박형.

- 알코올의존성 환자의 음주를 예방하는 약물(술을 끊는 약)인 disulfiram은 간의 ALDH활성을 저해하여 급성 아세트알데히드 중독을 일으켜 혐주 효과를 얻는 것.

3단계 반응 (초산의 분해)

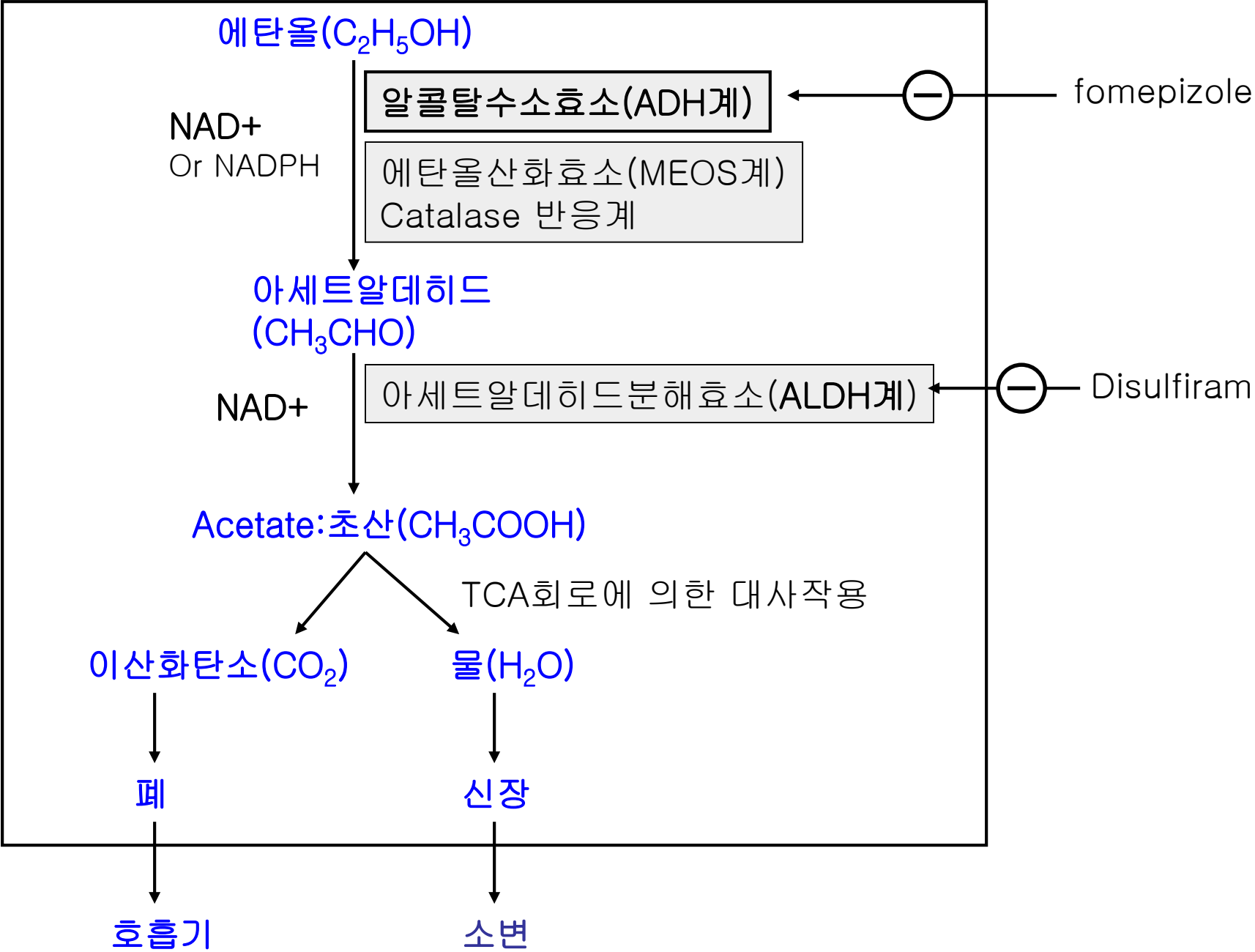
- 알코올대사의 최종단계.

- 생체내에서 아세트알데히드로부터 ALDH에 의해 생성된 초산의 대부분은 그대로 TCA회로에 들어가 대사된다.



- 초산의 분해로 생긴 CO₂는 혈중에서 중탄산이온으로 되는데, 폐에서 다시 CO₂로 되어 숨을 내쉴 때 배설된다.

<체내의 알콜의 대사경로>



참고) 혈중 알코올 농도

음주량(ml)에 마신 술의 알코올농도(%)와 알코올의 비중 0.8을 곱하면 알코올의 중량이 된다. 이것을 신체중의 수분 (체중의 3분의 2)으로 나누면 대략적으로 혈중의 알코올농도가 된다.

$$\begin{aligned} \text{알코올 최고 혈중농도(\%)} = \\ [30\text{분간의 음주량(ml)} \times \text{알코올농도(\%)} / 100 \times 0.8] \\ \div [\text{체중(kg)} \times 1,000 \times 2/3] \times 100 \end{aligned}$$

예를 들면, 체중 69kg인 사람이 소주 360ml(2홉)짜리 1병을 마셨다고 하면, 소주의 알코올 도수가 22%인 경우

$$\text{혈중농도(\%)} = (360 \times 22 / 100 \times 0.8) \div (69 \times 1000 \times 2/3) \times 100 \approx 0.14(\%)$$

혈중 알코올 농도가 1일 때, 뇌의 알코올 농도는 1.75나 돼 더 민감하다. 간에서는 1.48이다.

주량

주량이란 알코올을 아세트알데히드로 바꾸고 다시 아세트산으로 분해한 뒤 물로 배출하는 능력을 말한다.

주량은 알코올과 아세트알데히드 분해 능력의 개인적 편차가 크고 스트레스와 몸의 상태 등 환경적 요인에 의한 차이도 있어 객관적으로 측정하기 어렵다”.

다만 평균적으로 성인이 분해할 수 있는 알코올의 양은 한 시간에 평균 10g 정도인 것으로 알려져 있다.

20도짜리 소주 한 병이면 알코올양이 $360\text{ml} \times 0.2 \times 0.8 = 57.6\text{g}$ 이므로, 6시간 동안 천천히 마셔야 아세트알데히드가 쌓이지 않고 숙취도 없다는 것.

*술은 크게 뇌와 간, 췌장에 피해를 입히는데, 사람마다 주요 피해 부위와 정도가 다르다.

*술이 세다는 것은 알코올 분해 능력이 크다는 것이지 술로 인한 장기 손상에 강하다는 것이 아니어서 술이 센 사람이 오히려 더 위험할 수 있다.

– problem drinking (>3 drinks/d)

[장기적(소량 음주) 건강효과]

– 최소한 40대(50~60대) 이후부터만 건강 효과

/ 남자 2(-3)잔/일, 여자 1(-2)잔/일 정도까지만 건강 효과

숙취저하 약물은?

숙취에서 탈피하려면 아세트알데히드의 양을 줄여야 한다. ‘4-메틸피라졸’처럼 아세트알데히드를 줄여주는 약물 후보에 오른 물질이나 디설피람(disulfiram)처럼 아세트알데히드탈수소효소를 저해해 숙취를 촉진함으로써 술을 끊게 만드는 혐주약은 있지만 술을 깨게 하는 약은 없다.

다만 효소를 활성화해 숙취를 완화해주는 ‘보조식품’들이 숙취해소제로 쓰이고 있을 뿐이다. 숙취해소제에는 크게 알코올탈수소효소의 활동을 저해해 알코올이 아세트알데히드로 분화하지 않도록 하는 것과 아세트알데히드탈수소효소의 활동을 촉진해 아세트알데히드를 빨리 산화시켜 몸 밖으로 빼내도록 하는 것이 있다. 많은 숙취해소제들은 아세트알데히드탈수소효소 촉진제다.

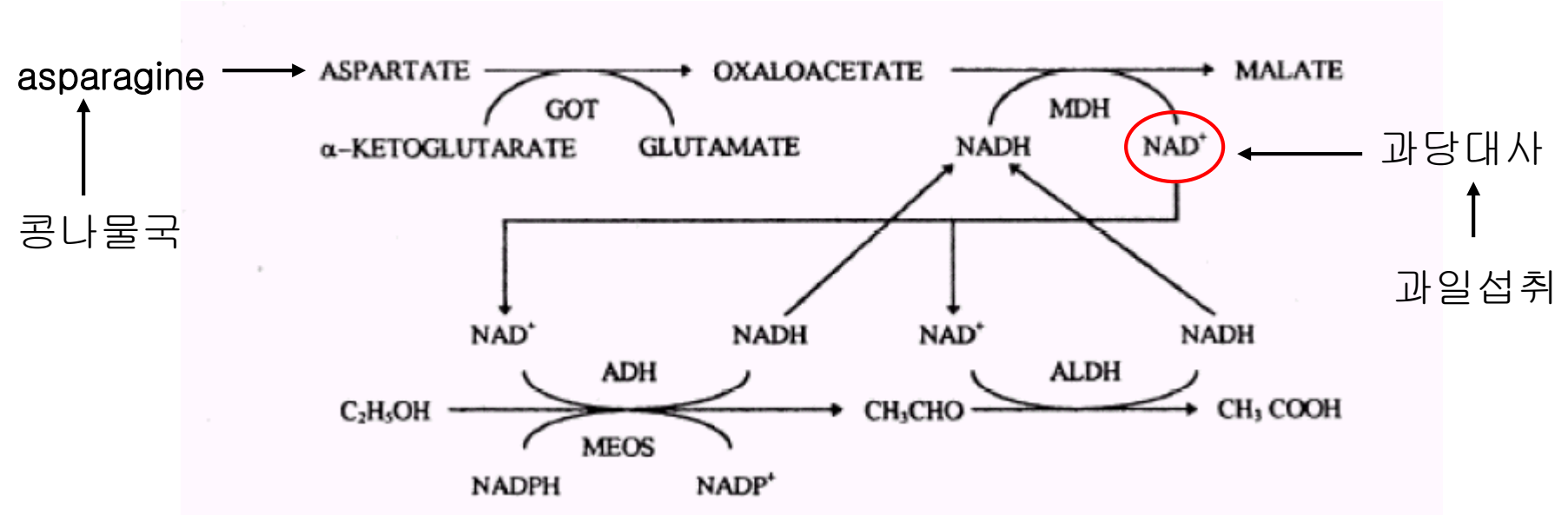
“아세트알데히드탈수소효소 촉진제는 숙취는 빨리 깨게 하겠지만 아세트산을 많이 만들어 궁극적으로 지방간과 고지혈증 부담은 커질 수 있다. 알코올탈수소효소의 활동을 방해해 애초 알코올이 아세트알데히드로 바뀌는 양을 줄이는 것이 간 건강에는 더 효과적”.

참고) 술 깨는 음료

컨디션, 아스파, 비지니스, 비전 등

근거:

1. 알코올 대사속도에 ADH뿐 아니라 NAD⁺의 공급이 더욱 중요.
2. 알코올의 독성에 아세트알데히드 외에 NAD⁺/NADH비의 감소가 관련.



- 오히려 과음조장.
- 5병정도 먹어야 체내 알콜농도 저하, 그러나 두통, 구역질등 증상에는 개선효과 없었음.
- 술먹는 동안 수분섭취, 잠깐 옆으로 누워 자면 효과 좋음.
- 차와 커피의 이뇨효과

2. 에탄올의 약리학

1) 중추신경계

- 알코올도 다른 진정 수면제와 마찬가지로 중추신경계 억제제이다.

억제 순서

1. 대뇌의 신피질: 신피질은 대뇌의 가장 외측에 있는 2.5mm의 층으로서 창조성이나 이성에 의한 억제작용 담당하는 곳. 이 억제작용이 저하되면, 식욕과 성욕, 웃거나 화내거나 울거나 하는 본능적인 기능을 가지는 대뇌변연계(대뇌구피질)의 작용이 개방되었기 때문에 활발하게 되고, 원기 왕성하게 보이는 것이다.
2. 소뇌: 평형감각이나 근육의 긴장, 근육끼리의 협동운동을 조절한다.
3. 해마(海馬): 단기 기억 장소
4. 연수(延髓): 가장 기본적인 생명활동을 담당하며, 심장 및 간장기능 등 모든 내장의 기능을 조정한다.

- 에탄올의 약리 작용 기전

: 에탄올에 대한 특이 수용체는 발견되지않았다.

지질 유동성 감소 통한 생물학적 막 기능 파괴 가설
현재는 수용체- 개폐 이온 채널 같은 막투과 신호 전달 중재 단백질과 에탄올의 선택적이고 직접적인 상호작용

→ 많은 분자적 과정에 영향 미친다.

: 여러 이온채널, mitochondria의 전자전달계, Na/k pump, Ach esterase, PLC, opioid등 신경전달물질 수용체 등

•에탄올 섭취시

- GABA_A (억제신경)수용체 활성 증가. → 진정작용
- NMDA (흥분작용)수용체 활성 억제 (일시적 기억상실의 원인) → 진정작용
- 내인성 opioids 분비 증가 → euphoria

장기간 섭취시

– 약물 대사 능력 증가하여 내성.

: 내성 증가에는 한계 있어 내성생겨 섭취량은 증가해도 치사량은 그다지 변함없다.

– 정신적 의존성 야기.

: 갑작스런 금단은 격앙, 불안, 불면 진전 등 금단증상 유발.

장기간 섭취시

1) downregulation of GABA_A-(억제작용)receptors → increased synthesis of excitatory neurotransmitters (norepinephrine, serotonin, and dopamine)

2) upregulation of NMDA receptors → 금단시 발작증상과 관련.

3) downregulation of number of opioid receptors

– 신경독성

: 손과 발의 말초감각이상으로 시작하는 전신성 대칭성 말초신경 손상 발생.
중추신경의 퇴행성 변화 → 자세 이상, 운동 실조

동통이 수반되지않는 양측성 시력 감소.

티아민(비타민 B₁, thiamin)

티아민 피로인산(TPP)은 조효소로서 주로 당질 대사의 반응에 조효소로서 작용하므로 당질의 대사와 가장 관계가 깊은 비타민.

알코올은 티아민의 흡수를 방해한다.

알콜중독자의 경우는 티아민 섭취량도 감소되기 쉽고, 흡수율, 활성화 등이 모두 저하될 뿐만 아니라, 알코올의 대사에 많은 TPP가 요구된다.

Wernicke증후군 혹은 알코올 뇌증(encephalopathy)

: 혼동, 운동 실조증(ataxia), 안구 운동 장애, 전정계 이상 등 신경계 증후를 보이는 신경계 질환

초기에는 비경구적으로 thiamine을 다량 투여할때 신속히 호전된다.

이는 Korsakoff증후군으로의 진행을 예방하는데도 효과적

'Korsakoff 증후군' 혹은 기억장애 증후군(amnestic syndrome)

: 베르니케 뇌병증 이후에 발생.

만성적으로 최근 기억에 현저한 장애가 있는 증후군으로

새로운 것을 학습하는 최근 기억의 장애를 보이는 기억 장애이며, 즉각적 회상 능력의 결손은 없으며, 의식의 장애 및 일반적 인지 장애도 없다

흔히 명확한 무감동과 자발성의 상실을 수반하는 인격의 변화 동반. 작화증 심하다.

치료를 해도 20%정도에서만 회복.

2) 심장

- 소량을 투여시 혈압 상승, 산소호흡량 증가, 당분해가 왕성.
- 혈중농도가 0.1이상시 심근 수축력 저하.
- 장기간 섭취시 확장성 심근 병증 유발
- 심실과 심방 부정맥 동반.(금단증상시 카테콜라민 유리증가, K⁺, Mg⁺ 대사이상으로 발작, 실신, 급사 유발 가능)
- 알코올은 고혈압중 대략 5% 정도에 책임.(혈압 증가 기전은 모름)

* 적당히 마실경우 심혈관질환 빈도 더 낮아짐. 사망률 감소.

: 알코올이 동맥벽에 있는 유리 콜레스테롤을 제거하여 동맥 경화증을 방지하는 HDL의 혈청치를 올리기 때문이라 추측.

#포도주?

3) 평활근

- 중추신경계의 혈관 중추 억제와 아세트 알데히드에 의한 직접적인 평활근이완으로 혈관 이완.
- 과량의 알코올의 경우 혈관확장으로 저체온증 유발. (추운환경에서 더 크게)
- 자궁 이완 (예전엔 조산 억제위해 에탄올 정맥주사 사용)

4) 혈액

- 골수 모든 세포의 증식을 직접적으로 억제
- 엽산 결핍에 의한 빈혈이 흔한 질환. (위장관 출혈에 의한 철부족 빈혈도)

알코올 - 약물의 상호작용

- 간손상 없는 장기간의 알코올 섭취는 간 세포의 endoplasmic reticulum이 유도 (induction)되어 다른 약물의 생체내 대사 항진시킨다.

* acetaminophen(감기약이나 타이레놀과 같은 의약품의 주성분)에 특히 중요.

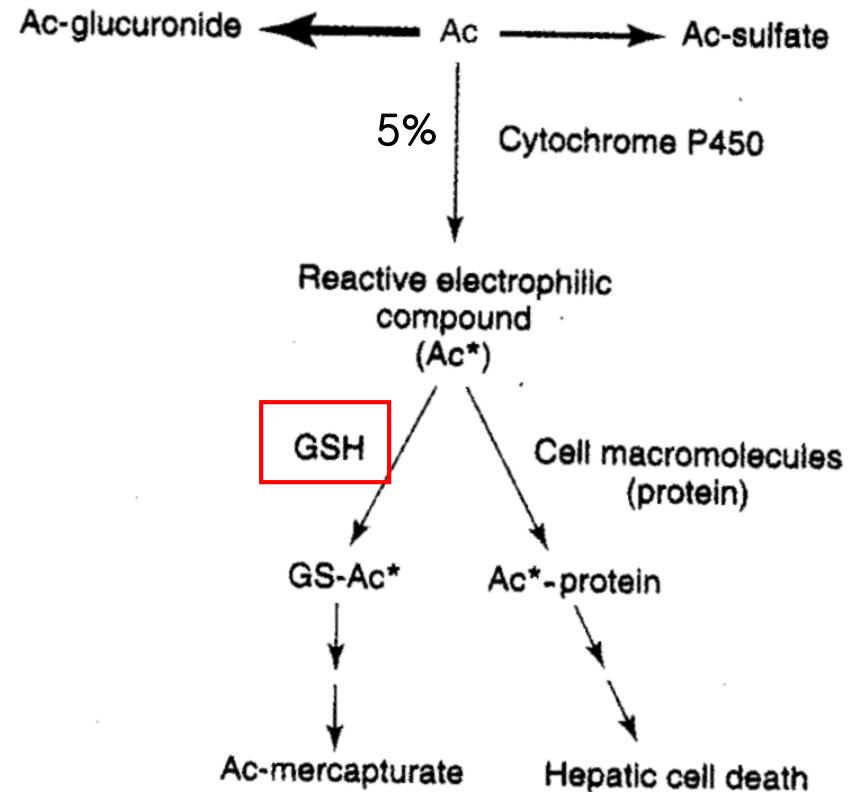
: 다량 복용시 간독성나타낸다. (자살로 인해 독성 보고 및 연구 시작)

알코올 장기 섭취에 의해 간의 cytochrome P450

유도 된 경우, acetaminophen의 간독성 위험 증가하여 정상 복용량에서도 간손상 초래 가능.

- 급성 알코올 섭취 시에는 간 대사능력 감소시키고 간 혈류량 감소시켜 다른 약물의 대사를 억제.

- 안정수면제들에 의한 부가적인 중추신경억제
- 혈관확장제와 혈당강하제의 효과 강화.



급성 알코올 중독의 치료

- 다량의 알코올 섭취시 안정수면제 과량 복용과 같은 심혈관 효과(혈관이완,빈맥), 위장관 자극효과 나타남.
- 치료 목표
 - : 심각한 호흡억제 막고, 구토물 흡입 막는것.
 - 아주 높은 혈중 알코올 농도에서도 호흡과 심혈관계를 유지하면 생존.
- # 저혈당 및 케톤증의 경우 포도당 투여
- # 탈수 및 구토 심할 경우 전해질 용액 투여
- # thiamine은 wernicke-korsakoff 증후군 방어위해 사용

알코올 금단 증상 치료

- 갑작스런 금단은 격앙, 불안, 불면 진전 등 금단증상 유발.
- 약한 증상의 경우 금단 후 6~8시간후 일어나 1~2일 후 약해진다.
- 치료의 목표
 - : 발작, 망상, 부정맥의 예방
 - # 모든 경우 thiamine요법 개시
 - # 알코올대신 장시간 작용하는 안정수면제 투여
(benzodiazepine: diazepam, clorazepate, chlordiazepoxide)
- 정상적인 신경계 회복, 특히 수면 회복은 수개월 걸린다.

기타 알코올의 약리학

메탄올

- 피부나 호흡기 소화기를 통해 흡수.



체내 분해과정에서 **포름알데히드**를 거쳐 독성이 있는 메탄산이 만들어지는데, 첫번째 물질은 공업용 방부제로 단백질 조직을 변성시켜 굳혀버리고 두번째 물질은 미토콘드리아의 에너지 대사를 막아버린다. 따라서 섭취하면 심각한 장기손상으로 이어진다.

- 중독의 특징적 증상 : 시각장애(눈보라 속에 있는것 같은... 밝은데도 불구하고 흐릿한 시야)

포름알데히드는 시신경을 파괴하는 효과가 있으며, 메탄올이나 포름알데히드나 메탄산이나 물에 잘 녹기 때문에, 특히 수분이 많고 레티놀 산화 효소(알코올 산화 효소)가 많은 안구에 피해를 가장 많이 준다. 더불어 에탄올처럼 중추신경계에도 피해를 준다.

사고사례:

2011년 12월 인도에서도 불법 밀조주 때문에 100명 넘게 죽는 사고가 일어났다. 인도에서는 매년 수천명이 이런 사고로 죽는다고 한다.

에탄올과 메탄올은 맛(=향. 어차피 메탄올이나 에탄올이나 혀에 올려놓으면 진짜 '맛'이 느껴진다고 보단 그 증기의 냄새를 코가 맡는 것이다)이 엄청나게 다르다.

-에탄올에서는 우리에게 익숙한 그 주정의 냄새가 나는 반면,

-메탄올은 딱 말아봐도 몸에 안 좋다는 것이 확연히 느껴지는 기묘한 플라스틱 타는 듯한 냄새가 난다.

이런 식으로 헛갈렸다는 서술은 메탄올이 섞여 있는 순도 낮은 에탄올의 경우거나, 술을 거의 접해 본 적이 없어서 메탄올 희석액을 처음 접한 희생자가 관련된 사건인 듯.

- 치료

메탄올은 10ml 섭취시 실명, 40ml 섭취 시 사망에 이를 수 있는 무서운 독극물이다. 간에서 분해되어야 하니까 독성이 나타날 때까지 시간이 걸리기 때문에 빨리 치료를 받으면 살 수도 있다.

1) 호흡 유지,

2) 남아있는 메탄올을 위세척을 통해 최대한 건져내고

3) (메탄올이 ADH에 친화력 강하므로 **에탄올 다량 투여**하여 메탄올의 체내분해 속도를 늦추기 위해서) 정맥주사로 혈중 에탄올 농도를 적정 수준으로 유지시키는 방법을 사용.

급성중독을 기준으로 50% 에탄올을 체중 1kg당 1.5mg으로서 4일동안 2시간 단위로 투약

4) 혈중 에탄올농도 적절히 유지하기 어려우며 매 시간 환자상태 정밀 측정해야하는 단점으로 최근 3차의료기관에서는 원래 에틸렌글리콜중독에 사용되던 **4-메틸 피라졸(formepizole)** 12시간 마다 투여가 사용)

메탄올 해독제는 단 2가지로서 위에서 언급한 4-메틸피라졸과 에탄올 뿐

#메탄올은 작용 기전 상 소화기관의 혈관을 통해 직접 흡수되며 작용효소와 결합하는 경우에 생성된 독소는 혈액 뿐만이 아니라 각 기관에 침투하게 되므로 투석을 하여도 걸러낼 수 없어 하지 않는다.

일부 서구권 나라에서는 빈민층 알콜 중독자들이 메탄올을 마신다는 이야기가 있다. 몸은 술을 갈구하는데 술 마실 돈은 없어서 일부러 싸구려 소독용 메탄올을 마시고 병원 실려가서 에탄올을 주입 받는다는 루머

소독용 알콜이라고 하면 아이소프로필. 아이소프로필도 15g정도만으로도 성인 남성을 기절시킬 수 있는 극약이긴 마찬가지만 중독 증상으로 구역질이 있어서 다시 게워내게 되고 메탄올처럼 실명되거나 하진 않는다

에틸렌 글리콜(Ethylene glycol)

- 부동액등 원료.
- **ADH**에 의해 대사되어 독성있는 알데히드와 oxalate 생성
- 중추신경의 일시적 흥분, 억제 → 대사성 산혈증 → 신장에 oxalate 침전되어 신부전 유발
- 에탄올 주입법 사용, 그 후 ADH억제제인 **fomepizole**이 중독 치료제로 사용.