

알코올성 질환의 이해와 관리

충남대학교병원 가정의학과
박 병 강

요 약

일차 의료에서 흔히 접하는 고혈압, 위장병, 간질환, 비만, 골다공증, 말초 신경장애 등 거의 모든 신체 질환들이 음주와 관련되어 있으나 술로 인하여 발생한 문제만 접근할 뿐 과음자들의 알코올 문제 자체는 제대로 다루어지지 않았다. 그러나 알코올 문제는 방치하면 점차 진행하여 결국 비극적인 후유증을 초래할 수 있기 때문에 적절히 개입하여 의존성의 진행을 막아야 이들 신체 질환들도 근본적으로 개선된다. 따라서 바람직한 접근 방법은 술로 인한 신체 질환의 개선과 더불어 알코올 의존성 자체에 대한 지속적이고 근본적인 치료 노력을 병행해야 한다. 또한 최근에는 알코올 의존의 핵심 문제인 조절력 상실(loss of control)과 음주 욕구를 줄일 수 있는 치료 약물들이 소개되었기 때문에 여기에 반응하는 patient subgroup을 찾아 patient-treatment matching을 시행하면 환자 관리에 큰 도움이 될 것으로 생각된다. 나아가 알코올 의존에만 초점을 맞추면 완전 금주가 치료 목표가 되므로 현실적 어려움뿐 아니라 환자가 쉽게 절망하여 순응도가 매우 낮아진다. 따라서 알코올 문제가 만성질환이라는 점을 고려할 때 의사-환자 관계 자체를 중요시하는 융통성 있는 태도가 필요하다. 또한 일차 의료 현장에는 알코올 의존은 아니지만 단지 알코올을 남용하여 신체적 문제를 가진 환자들이 많으므로 의학적 관심과 어느 정도의 개입 방법만 알고 있다면 biopsychosocial 의료 서비스를 제공하는 일차 진료 의사들이야말로 알코올과 관련된 제반 문제의 진행을 근본적으로 예방할 수 있는 최적의 위치에 있다고 생각된다. (가정의학회지 2002;23:1271-1299)

중심단어: 알코올 문제, 알코올 남용, 개입

서 론

1. 의존성 물질로서의 알코올

알코올은 대마초나 아편과 같이 반복적으로 경험할 때 의존성을 유발하는 물질의 하나로서, 단순히 불안을 경감시킬 뿐 아니라 피로를 풀어 주고 통증을 완화하며 대인 관계에 활기를 불어넣기도 한다. 알코올의 이러한 작용은 endogenous opioid의 활성화로 인해 얻어지며, 반복적으로 알코올을 섭취하다면 본인도 모르게 단계적으로 내성이 생기고 의지로 참기 힘든 강렬한 음주 충동을 느끼게 된다. 알코올을 섭

취하여 경험한 좋은 효과를 다시 얻기 위하여 반복적으로 술을 섭취하는 것을 알코올의 긍정적 강화 효과라고(positive reinforcement)하고¹⁾, 알코올을 섭취하지 않았을 때 경험하는 불쾌한 기분이나 육체적 증상을 없애기 위해 알코올을 반복적으로 섭취하게 되는 것은 알코올의 부정적 강화(negative reinforcement) 효과 때문이다.²⁾ 음주 충동은 재발을 유발하는 핵심적인 증상으로 긍정적 강화 효과가 기본 체계를 이루며, 금단 증상은 부정적 강화 효과의 바탕을 이루고 있다. 따라서 알코올은 반복적으로 섭취할 때 의존성을 형성하는 약리적 작용을 가진 물질로 이해해야 한다.

2. 알코올과 관련된 용어들의 함축된 의미

주정뱅이라는 일반적인 용어 대신 'alcoholism'이라는 단어를 오래 전부터 사용해 오고 있으니³⁾, 이

교신저자: 박병강
Tel: 042-220-7023, Fax: 042-220-7879
E-mail: bkpark58@cnuh.co.kr

역시 정확한 학술적 진단 용어는 아니며 도덕적 비난이 섞인 의학적, 정신적, 행동적 장애를 총칭하고 있다.⁴⁾ ‘alcoholism’이나 ‘알코올 의존’, ‘알코올 중독’이라는 말은 음주가 원인이 되어 발생한 심각한 상태를 일반적으로 뜻하고⁵⁾, ‘문제 음주’(problem drinking)란 그 정도가 경미함을 암시하며 ‘알코올 남용’은 이 두 상태의 중간 정도를 의미하고 있다.⁶⁾ 그러나 이러한 용어들을 총칭하여 알코올로 인한 모든 문제를 나타낼 때 알코올리즘이라는 용어를 사용하기도 한다.⁷⁾ 여기서 말하는 ‘알코올 중독’은 ‘급성 알코올 중독’(acute alcohol intoxication)과 구분하여야 하는데 한꺼번에 많은 양의 알코올을 섭취하여 혈중 알코올 농도가 급격히 상승하여 중추 신경계가 크게 억제될 때 ‘급성 알코올 중독’이라고 한다.

3. 알코올리즘에 대한 다양한 정의

알코올리즘은 관점에 따라 다양한 정의가 가능하다. 정신-사회화적인 측면에서 음주로 인한 기능적인 문제들이 발생했는가를 중요시하는 기능적 관점, 내성이나 금단 증상의 유무를 중요시하는 약물학적 관점, 음주량으로 판단하는 양적인 관점, 알코올을 찾아다니는 습관화된 행동의 유무를 중요시하는 탐닉적 관점 등이 있다. 그러나 양적인 정의는 개인과 문화의 차이로 절대적 기준이 미흡하지만 WHO (World Health Organization)에서 개발한 AUDIT (Alcohol use disorders identification test)는 음주량, 음주 횟수, 폭음의 횟수를 반영하고 있으며⁸⁾, 분명하지는 않지만 “지역 사회에서 일반적으로 허용되는 양 이상의 음주”를 문제성 음주로 표현하기도 한다.⁹⁾ 그러나 일반적으로 잔의 종류에 상관없이 한 잔을 ethanol 10~15 g으로 정의할 때 ‘과음’(heavy drinking)은 일주일 14잔 이상 음주할 때로 정의하고 한 번 술자리에서 5잔 이상 음주를 하면 ‘폭음’(binge drinking)으로 정의한다.¹⁰⁾

4. 알코올리즘에 대한 진단 기준

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-IV의 진단 기준에 따르면¹¹⁾ ‘알코올 사용장애’(alcohol use disorder)와 ‘알코올 유도성 장애’(alcohol-induced disorders)로 구분하나 ‘음주 문제’(problem drinking)에는 알코올 사용 장애와 알코올이 원인이 되

어 발생하는 모든 신체 질환도 포함된다. 그러므로 일차 진료의사는 ‘문제 음주’(problem drinking)의 개념을 가지고 알코올성 질환을 접근하는 것이 무난할 것이다.¹²⁾

그러나 현재 중독에 대한 근본적인 시각은 ‘알코올과 관련된 중대한 문제에도 불구하고 강박적인 알코올 사용’과, 진단 항목에는 포함되어 있지 않지만 ‘음주를 하고 싶어하는 강렬한 주관적인 욕구’(craving)를 중요시하고 있으며, 실제로 알코올 의존자 대부분이 힘들어하는 부분이므로¹³⁾ 실제 환자 치료에 있어서 특별히 이 점에 대해 환자를 이해하려는 노력을 기울여야 한다.

5. 진단 기준

1) 알코올 남용: 12개월 동안 다음 4가지 항목 중 1가지 이상이 해당될 때를 말한다.

(1) 반복적인 음주로 인해 직장, 학교, 가정의 중요한 역할을 수행하지 못한다(결근, 근무의 태만, 정학, 퇴학, 가사 소홀 등).

(2) 신체적으로 위험한 상황에서 반복적으로 음주한다(운전, 기계 작동 등).

(3) 음주와 관련된 법적 문제가 반복적으로 발생한다(풍기문란으로 체포 등).

(4) 음주로 인해 사회적 또는 대인 관계에 문제가 발생함에도 불구하고 계속 음주한다(가족 구성원이거나 친구와의 언쟁, 부부 싸움, 취중 폭력 등).

2) 알코올 의존: 12개월 동안 다음 7가지 항목 중 3가지 이상이 해당될 때를 말한다.

(1) 내성이 있다: 바라는 효과를 얻기 위해 현저히 더 많은 양의 음주가 요구되거나 같은 양의 음주를 계속하면 현저히 그 효과가 감소하는 경우

(2) 금단 증상이 있다: 자율 신경계 항진(발한, 빈맥 등), hand tremor, 불면, 오심 또는 구토, 환각 또는 착각, 정신 운동 초조, 불안, 대발작

(3) 의도했던 것보다 훨씬 많은 양이나 오랫동안 음주할 때가 자주 있다.

(4) 음주량을 줄이거나 조절하려는 욕구가 있거나 노력은 하지만 실패한다.

(5) 술을 구하기 위해 먼 거리를 찾아가거나, 계속 술을 마시거나 또는 술에서 깨어나기 위해 많은 시간이 소비된다.

(6) 음주 때문에 중요한 사회적, 직업적, 또는 여

가 활동들을 포기하거나 줄이게 된다.

(7) 음주 때문에 악화되거나 지속되는 신체적(위
궤양이 있음에도 음주) 또는 정신적 문제(알코올성
우울증)가 있음을 알면서도 계속 음주한다.

* 1항이나 2항에 해당되면 생리학적 의존이 있다
고 명기한다.

* 1항이나 2항 어디에도 해당되지 않으면 생리학
적 의존이 없다고 명기한다.

(1) 술을 끊거나 줄여서 마셔야겠다고 느낀 적이
있습니까?(Cut down)

(2) 다른 사람이 자신의 음주를 비평한 적이 있습
니까?(Annoyed)

(3) 자신의 음주에 대해 죄책감을 느낀 적이 있습
니까?(Guilty)

(4) 아침에 숙취로 인해 해장술을 마신 적이 있습
니까?(Eye-opener)

2) AUDIT 문항(표 1)

6. 알코올성 질환을 선별하기 위한 설문들

1) CAGE: 2 문항이 해당되면 알코올 남용, 3문항

표 1. AUDIT 문항.

문 항	점수				
	0	1	2	3	4
1 술을 마시는 횟수는 어느 정도입니까?	전혀 안마신다	한달에 1번 이하	한달에 2~4번	일주일에 2~3번	일주일에 4번 이상
2 술을 마시는 날은 보통 몇 잔을 마십니까?*	1~2잔	3~4잔	5~6잔	7~9잔	10잔 이상
3 한번의 술좌석에서 6잔 (또는 맥주 2,000 cc) 이상을 마시는 횟수는 어느 정도입니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
4 지난 1년간, 일단 술을 마시기 시작하여 자체가 안된 적이 있습니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
5 지난 1년간, 음주 때문에 일상 생활에 지장을 받은 적이 있습니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
6 지난 1년간 과음 후 다음날 아침 정신을 차리기 위해 해장술을 마신 적이 있습니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
7 지난 1년간 음주 후 술을 마신 것에 대해 후회한 적이 있습니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
8 지난 1년간 술이 켄 후에 취중의 일을 기억할 수 없었던 적이 있습니까?	전혀없다	한달에 한번 이하	한달에 한번정도	일주일에 한번정도	거의 매일
9 당신의 음주로 인해 본인이 다치거나 또는 가족이나 타인이 다친 적이 있습니까?	전혀없다	과거에는 있었지만, 지난 1년 동안에는 없었다(2점).		지난 1년 동안에 그런 적이 있었다(4점).	
10 가족이나 의사가 당신의 음주에 대해 걱정을 하거나, 또는 술을 끊거나 줄이라는 권고를 한 적이 있습니까?	전혀 없다	과거에는 있었지만, 지난 1년 동안에는 없었다(2점).		지난 1년 동안에 그런 적이 있었다(4점).	

*: 소주, 양주 구분없이 각각의 술잔으로 계산한다. 단, 맥주는 켄 맥주 하나 또는 생맥주 350 cc를 한잔으로 계산한다.

*: 외국에서는 8점 이상을 위해한 음주로(harmful and hazardous drinking), 한국에서는 12점 이상을 '문제 음주', 15점 이상을 '알코올 사용장애', 26점 이상을 '알코올 의존'으로 선별하는 것이 바람직하다.

이상 해당되면 알코올 의존으로 선별한다.

7. 알코올 문제의 심각성

알코올 문제는 본인이나 의사도 쉽게 인식하지 못하고 방치하다 조금씩 '단계적'으로 진행하여 회복 불가능의 심한 중독 상태에 이를 수 있다. 알코올은 각종 신체적 질환뿐 아니라 모든 정신 장애와 관련이 있으며 가정 불화뿐 아니라 언론 매체의 사회면을 장식하는 기사들의 많은 부분이 알코올과 관련이 있다. 또한 본인의 건강은 물론이고 이들의 식구나 친지들의 육체적, 정신적 고통과 사회적 비용도 엄청나다.¹⁵⁾

점점 발전하여 악화된다는 점은 다른 의존성 물질과 마찬가지로, 사회적 경각심을 갖게 되는 마약과 달리 의존성 물질로서의 알코올에 대한 인식이 부족하여 사회적 기능만 유지되면 심각한 의존 상태에 있는 사람이라도 계속 위험에 노출된다.

8. 알코올리즘의 진행 단계¹⁶⁾(표 2)

9. 기억상실(Black Out)

급성 알코올 중독 기간에 있었던 일을 기억해 내지 못한다. 먼 과거의 기억(remote memory)은 잘 유지되며 5~10분 전에 벌어진 일에 대해 일시적인 기억 장애가 발생한다. 기억 이외의 지적 능력은 잘 유지되므로 복잡한 일도 수행할 수 있어서 옆에서 지켜보는 사람은 만취자를 오해하는 경우가 많다. 일반적인 사회적 음주 수준에서는 기억 상실이 일어나지 않으므로 기억 상실이 발생하면 문제 음주를 의심할 수 있다.¹⁷⁾

10. 알코올 유도성 장애

- 1) 급성 알코올 중독(Alcohol Intoxication)
- 2) 알코올 금단(alcohol withdrawal)
- 3) 알코올 중독 섬망(alcohol intoxication delirium)
- 4) 알코올 금단 섬망(alcohol withdrawal delirium)
- 5) 알코올성 지속성 치매(alcohol-induced persisting dementia)
- 6) 알코올성 지속성 기억 장애(alcohol-induced persisting amnesic disorder)
- 7) 알코올성 정신병적 장애, 망상형(alcohol-induced psychotic disorder, with delusions)
- 8) 알코올성 정신병적 장애, 환각형(alcohol-induced psychotic disorder, with hallucinations)
- 9) 알코올성 기분 장애(alcohol-induced mood disorder)
- 10) 알코올성 불안 장애(alcohol-induced anxiety disorder)
- 11) 알코올성 성기능 장애(alcohol-induced sexual dysfunction)
- 12) 알코올성 수면 장애(alcohol-induced sleep disorder)
- 13) 분류되지 않은 기타 알코올 관련 장애(alcohol-related disorder not otherwise specified)

11. 일차 진료에서 알코올 문제

사회 스트레스 수준이 높아지면서 알코올성 질환이 증가 추세에 있지만 여기에 부합하는 적절한 관심

표 2. 알코올리즘의 진행단계.

진행 단계	증 상
의존 전단계 (Prealcoholic)	술을 마시면 정신적 긴장이 완화되며 스트레스를 받으면 자주 술을 찾게 된다.
초기 의존 단계 (Prodromal)	내성이 생기기 시작하면서 주량이 늘어나고 필름이 끊어지기 시작한다. 남 몰래 술을 마시는 행동이 나타나며 음주에 대해 죄책감을 느끼게 된다. 술을 나누어서 천천히 마시지 못하고 갈증을 달래듯이 별컥 별컥 마시기 시작한다.
결정적 단계 (Crucial)	술을 조금만 마셔도 음주를 통제할 수 없으며 술을 멀리 할 때도 있지만 오래 가지 못한다.
만성 의존 단계 (Chronic)	거의 매일 술에 의지하여 지내게 되며 내성이 감소하여 많이 마시지 않아도 쉽게 취한다. 음주를 중단하면 금단 증상이 나타나며 사회적, 정신적으로 파탄 상태에 빠지게 된다.

은 적은 것이 사실이다. 정확히 말하자면 관심 부족 보다는 알코올 중독이 불치의 만성병이라는 일반적 선입견 때문에 치료적 노력을 무의식적으로 회피하게 된다고 말하는 것이 옳을 것이다. 또한 의사들의 인식 부족으로¹⁸⁾ 환자들이 제대로 진단되지 않고 있으며¹⁹⁾ 제대로 진단이 되더라도 적절한 치료를 받는 비율은 15%밖에 되지 않는다.²⁰⁾ 이러한 사실로 미루어 보아 일차 진료의 알코올리즘의 예방 및 치료적 역할이 매우 중요함을 알 수 있다.

그러나 실제적으로 일차 진료에서 접하게 되는 알코올 문제는 알코올 의존보다 단순히 술을 많이 먹거나 반복적이지만 매우 간헐적으로 폭음하는 등 알코올 남용이 많다고 볼 수 있다. 그러므로 일단 경미하더라도 신체적 합병증이 발생하면 문제 음주가 생긴 것으로 보고 의존성이 더 진행하기 전에 초기 단계에서 중재하는 일은 일차 진료의 예방적 측면에서 매우 중요하다.

12. 우리나라의 알코올 문제의 실태

알코올에 대해 갖고 있는 우리 국민의 이중적인 태도도 술 문제를 악화시키는 중요한 요인이 될 수 있다. 술 문제가 걸로 드러나도 술만 깨면 관대하게 받아들이며 음주를 조장하다가도 술 문제로 낙인이 찍히면 도덕적으로 비난하고 사회적으로 소외시킬 뿐 별 도움은 주지 않는다. 미국에서는 음주에 대한 감시와 예방이 사회적 차원에서 활성화되고 있으며 예를 들어, 자기 돈 내고 술집에서 음주를 하더라도 만취하면 주인이 음주자를 술집에서 나가도록 해야 할 의무가 있으며 공공장소에서는 음주할 수 없도록 되어있다. 우리 나라에서는 음주 문제가 있는 사람에 대해서도 전반적으로 관용적이어서 음주를 방조하는 경향이 있다. 사회 생활하려면 남자라면 술은 어느 정도 먹어야 하지 않는가, 특히 시골에서 노동을 할 때 힘을 쓰려면 술을 마셔야 하지 않나 하는 것이다. 이를 반영하듯 한국 성인의 대부분은 음주자였고, 폭음률은 미국의 자료와 비교해 볼 때 3배 이상 되는 수준이었다. 한국 성인의 10명 중 3명은 문제성 음주자로 지난 1년간 음주와 관련된 개인적, 심리적, 사회적 문제를 경험하고 있는 것으로 나타났다.¹⁵⁾

13. 알코올 문제 발견의 어려움

단순히 술을 많이 먹거나 술을 먹고 행패를 부리기 때문이 아니라 알코올 문제는 참을 수 없는 강렬한 음주 충동과 조금이라도 알코올을 섭취하면 음주를 조절할 수 없는 조절력 상실(loss of control)이 핵심 문제이다.

이러한 알코올의 중독적, 약물학적 측면에 대한 일반인들의 인식 부족도 알코올 문제의 발견을 어렵게 하는 요인이며 더 큰 문제는 의료인들도 제대로 인식하는 경우가 많지 않으며²¹⁾ 설령 제대로 인식하고 있다해도 여러 가지 이유로 알코올 문제를 치료하는 데 오히려 장애가 되고 있다.

14. 치료적 어려움

의료인이 오히려 알코올 문제를 가진 환자의 지속적인 음주를 도와주는 역할(enabler)을 할 수도 있다. 음주 때문에 결근같은 사회적인 문제가 생겨도 오히려 환자의 행동을 정당화시킬 수 있는 진단서를 끊어 준다든가, 음주로 인해 위출혈이 발생했는데 계속적으로 제산제만 처방한다든가, 습관성의 문제가 있음을 분명히 알면서도 문제를 언급하지 않을 수도 있다. 또한 인식 부족으로 환자의 음주 습관이 질환이라는 사실을 모를 수도 있으며 설령 안다해도 치료 방법이나 의뢰할 만한 적절한 지역 자원을 모르는 경우도 있다. 현실적으로 진료에 많은 시간을 할애해야 하는 부담과 상담에 따른 의료비가 청구되지 않는 어려움도 있다. 가장 큰 어려움은 의료인 스스로 질환의 치료 결과에 대해 부정적이고 비관적으로 생각함으로써 아예 접근을 하지 않으려는 데 있다.²²⁾

알코올리즘의 원인

알코올리즘이 유전된다는 증거는 많이 있으나 단일 유전자로 설명하기는 어렵고 생화학적, 생리적, 심리적 여러 요소와 함께 작용하여 간접적으로 음주 행위에 영향을 미칠 것으로 생각하고 있다.²³⁾

1. 알코올 감수성(Alcohol sensitivity)

알코올에 대한 사람들의 반응은 매우 다양하여 어

떤 사람들은 음주로 기분이 좋아지지만 어떤 사람들은 토하거나 불쾌감을 경험한다. 이러한 개인적 차이는 알코올 감수성의 차이로 설명할 수 있으며 음주 행위와 알코올리즘 발생 위험에 영향을 줄 수 있다. 알코올의 작용에 대해 반응이 낮은 사람은 예민한 사람에 비해 같은 효과를 얻기 위해 많이 마시게 되며 과음에 대해 negative feedback을 할 수 없으므로 상대적으로 장차 알코올리즘에 걸릴 위험이 높을 수 있다. 감수성이 낮은 비율은 알코올 중독자의 자녀가 40%인 반면 정상인의 자녀는 10%에 불과하다.²⁴⁾ 알코올 감수성은 다른 연구에서도 많이 확인되었지만²⁵⁾ 실제로 알코올 감수성의 차이인지 아니면 습득된 내성의 차이인지는 분명하지 않다. 또한 알코올 감수성의 측정 단위로 몸의 흔들림(body sway)과 주관적인 중독정도를 채택하기 때문에 이들도 유전된다는 전제가 필요하지만 20세 연령에서 알코올 감수성이 미래 알코올리즘과 관련이 있다.²⁶⁾

반대로 알코올 중독자의 자녀들이 알코올의 효과에 대해 감수성이 더 높다는 주장도 있다.²⁷⁾ 긴장을 풀기 위해서 알코올을 사용할 수 있는데²⁸⁾ 중독될 정도의 알코올을 섭취한 후 스트레스에 노출시키면 알코올리즘의 가족력이 있는 사람은 가족력이 없는 사람에 비해 스트레스에 대한 심혈관 반응이 유의하게 감소된다. 이러한 stress-response dampening은 알코올이 급성 스트레스에 대한 신체의 자연적인 반응을 약화시키는 것으로 볼 수 있다.²⁹⁾

나아가 이 두 가설 사이에 일치하지 않는 점을 differentiator model로 설명할 수 있는데³⁰⁾ 알코올 섭취 후 경과 시간에 따라 작용이 달라질 수 있다.³¹⁾ 알코올 중독자의 자녀들은 혈중 알코올 수치가 증가할 때는 알코올의 효과에(pleasurable and activating) 더 예민하지만 혈중 알코올 수치가 감소할 때는 알코올의 작용에(dysphoric and sedating) 오히려 덜 민감하다.

2. 신경생리학(Neurophysiology)

1) ERP (Event related potentials): 알코올은 중추 신경계에 큰 영향을 미치기 때문에 알코올리즘의 소인으로 신경 생리학적 지표를 찾게 되면서 뇌의 ERP를(P300) 지목하게 되었다. P300은 informative event 후 약 300 milliseconds 후에 발생하는 ERP

wave-form의 positive peak로서 정보 처리, 의사 결정, 기억과 같은 다양한 인지 활동과 관계되리라 짐작하고 있다.³²⁾ 알코올 중독 자녀들은 시각적으로 유발된 P300의 amplitude가 감소되어 있으므로³³⁾ P300 amplitude를 알코올리즘의 위험을 전향적으로 반영할 수 있는 생물학적인 지표로 사용할 수 있으나 이를 뒷받침하지 않는 연구도 많다.³⁴⁾

2) EEG (Electroencephalogram): 알코올 중독자들은 알파파가 감소한 반면 세타, 델타, 베타파는 증가해 있다.³⁵⁾ 그러나 위험 집단간의 차이를 발견하지 못한 연구도 많다.³⁶⁾ 이렇게 결과가 일치하지 않는 것은 동반된 정신 병리, 특히 반사회성 인격 장애(antisocial personality disorder)의 영향을 반영하지 않았기 때문일 수 있는 데, 알코올리즘과 동시에 반사회성 인격 장애의 가족력을 가진 경우에만 베타파가 증가되어 있었다.³⁷⁾

3. 생화학적 요인들

알코올리즘 발생의 위험을 예측할 수 있는 생화학적 지표나 인자를 찾으려는 노력은 알코올 연구의 중요한 분야로서 일차적으로 신경 전달물질에 관심을 집중하고 있다.

1) 세로토닌: 알코올리즘은 뇌의 세로토닌 레벨과 관련이 있다.³⁸⁾ 세로토닌은 신체 리듬, 음식과 수분 섭취, 성적인 반응, 통증 반응 같은 기능을 조절하는 신경 전달 물질로서 충동적인 공격성과 파괴적인 행동 장애와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.³⁹⁾ 평균적으로 알코올 중독자들은 정상인들에 비해 혈소판의 세로토닌 수치가 낮고 뇌척수액에서 세로토닌의 대사 산물인 5-HIAA (hydroxyindoleacetic acid)가 상대적으로 낮다. 이러한 세로토닌 결핍은 알코올을 끊은 후 2주까지 계속된다.⁴⁰⁾ 또한 이러한 세로토닌 결핍은 알코올리즘의 가족력이 있는 경우에도 나타나는데⁴¹⁾ 이는 세로토닌 기능 이상이 알코올 남용의 결과라기 보다는 예측 인자로 작용할 수 있음을 보여준다.⁴¹⁾

세로토닌 기능 이상은 여러 방면에서 알코올 남용으로 이어질 수 있는데 세로토닌 농도가 낮으면 식욕과(appetitive motivation) 충동적 행동이 증가하고 음주가 매력적으로 느껴지며 일단 음주하면 멈추기 힘들어진다.⁴²⁾ 반대로 알코올을 섭취하면 일시적

로 세로토닌 농도가 증가하지만 만성적으로는 고갈되며 알코올의 이러한 효과 때문에 세로토닌 농도가 낮은 사람들이 알코올을 만성적으로 남용하는 행동이 강화된다.⁴⁰⁾

세로토닌 기능 이상은 특히 제2형 알코올리즘과 연관이 있는데 2형은 알코올 문제의 발병 연령이 더 어리고 사회 및 법적 문제가 더 많으며 유전적 소인이 더 크다.⁴³⁾ 또한 충동적인 폭력 범죄를 저지른 사람들은 건강한 대조군과 단순히 폭력 범죄를 범한 사람들에 비해 뇌척수액에서 5-HIAA 농도가 유의하게 낮다.⁴⁴⁾ 뇌척수액의 5-HIAA는 공격성 억제(aggressive inhibition)와의 관련성도 밝혀져 충동적 경향이 있는, 조기에 발병하는 알코올 중독자들은 고갈된 세로토닌 농도와 상호작용하여 공격성의 가능성이 더 높아질 수 있다.⁴⁵⁾

2) MAO (Monoamine oxidase) activity: 효소는 유전자의 직접적인 산물이기 때문에 효소의 다양한 변이들은 이에 해당하는 유전자를 쉽게 추적할 수 있기 때문에 알코올리즘의 유전 지표로서 많은 관심을 받고 있다. 또한 일부 효소들은 알코올이 영향을 미치는 신체 기전이나 부위와 관련이 있기 때문에 알코올리즘의 생물학적인 지표를 연구하는 중요한 대상이 될 수 있다. 혈소판에서 낮은 농도의 MAO는 알코올 발생 위험과 관련이 있을 것으로 보이며 MAO는 Monoamine 신경전달 물질로 불리는 도파민, 세로토닌, 노에피네프린의 분해를 담당한다.

그러나 낮은 농도의 MAO활성은 최근 알코올 섭취뿐 아니라⁴⁵⁾, 흡연⁴⁶⁾, disinhibition, 충동적 공격성과 다른 약물 사용의 소인과도 관련이 있어⁴⁷⁾ 특이도는 떨어지지만 특히 여성의 알코올 중독을 감별하는 데 도움이 될 수 있다.⁴⁸⁾

4. 성격(Personality)

알코올 중독의 특징이라고 할 만한 성격 유형은 없으나⁴⁹⁾ 일부 성격 점수에서는 정상인과 차이를 보이며⁵⁰⁾, 최근에는 이러한 성격 인자가 알코올리즘의 알려진 다른 위험 요인과 어떻게 상호 작용하여 음주 행위에 영향을 미치는지 연구 초점을 맞추고 있다. 이러한 성격 유형은 알코올리즘이 발생하기 전에 나타나며⁵¹⁾ 알코올 중독 자녀와 정상인을 구별하는 데

도 이용될 수 있다.⁵²⁾ 첫 번째는 behavioral under-control, deviance proneness, behavioral disinhibition 이라고 부르는⁵²⁾ cues of impending punishment에 대한 행동적 반응을 억제할 수 없거나 억제하려 하지 않는 성격 유형이다.⁵³⁾ 두 번째는 negative emotionality 혹은 neuroticism으로서 부정적인 기분 상태나 격심한 심리적 스트레스를 경험하는 성향이라고 할 수 있으며 emotionality, neuroticism, 불안, 우울이 포함된다.

5. 인지적 요인들(Cognitive factors)

음주 습관이 발생하고 유지되는 데는 학습이 중요하며⁵⁴⁾ 음주로 기대되는 결과에 대한 믿음(alcohol expectancies)에 의해 알코올 중독자와 정상인을 구분할 수 있다.⁵⁵⁾ 또한 남자 대학생을 대상으로 한 연구를 보면 alcohol expectancies를 바꾸도록 중재한 후에는 음주량이 많이 감소하였으며 특히 과음자들의 음주량이 가장 크게 감소하였다.⁵⁶⁾ 반면에 중재를 받지 않았거나 전통적인 정보를 통해 중재를 받은 사람들은 음주량에 큰 변화가 없었다. 이는 인지적 바탕을 둔 중재(cognitively based interventions)가 전통적인 중재보다 음주량을 줄이는 데 더욱 효과적인 것이라는 증거가 될 수 있다.

6. 사회 문화적 요인들

1) 문화적 요인들: 정상 음주와 병적 음주를 구분하는 기준은 문화에 따라 매우 다양한데⁵⁷⁾, 문화적 기준은 음주에 대한 반응이 “formal”한가 “informal”한가에 따라 정해지며 이러한 반응들이 다시 음주행위에 영향을 미치게 된다.⁵⁸⁾ 여기서 “formal”한 반응이라는 것은 알코올의 사용과 접근을 통제하는 법률이나 규제 및 음주 문제를 바로 잡을 수 있는 치료 방법을 의미하고, “informal”한 반응에는 가족, 친구, 친지들이 음주 행위를 조절하기 위하여 취하는 행동이 포함되며 이러한 반응들을 음주에 영향을 미치는 규범(“normative influences”)이라고 한다. 음주를 조장하는 문화에서는 음주가 일상적인 사회 생활의 한 부분이 되어 알코올에 대한 접근이 비교적 많아진다. 예를 들면 프랑스와 이태리에서는 와인으로 반주를 하는 일이 일상화되어 있으며⁵⁹⁾ 한국에서는 일체감 형성을 위해 잔을 돌기거나 빨리 취하도록 강요하는 음주

행태도 해당된다고 볼 수 있다. 상대적으로 음주를 부추기는 지역에서는 금주 수준이 상대적으로 낮고 음주와 만취에 대해 비교적 호의적인 태도를 보여준다.

2) 사회적 요인들: 음주 행위를 권장하거나 억제하도록 영향을 주는 방법에는 가족과 사회 동료의 적극적인 영향도 있지만 소극적으로 음주 모델을 제공하는 방법도 있다.⁶⁰⁾ 이러한 모델 측면에서 볼 때, 음주 행위에 영향을 미치는 요소는 '동료가 마시는 실제 음주량'이 아니라 '동료가 마실 것으로 인식되는 음주량'이다. 예를 들어 대학생들은 동료의 음주량을 지속적으로 과대 평가하며⁶¹⁾ 이러한 인식 왜곡으로 과음에 대한 구실이 마련되고 과음이 조장되는 문화적 기대가 생기게 된다.⁶²⁾ 또한 자신이 존경하는 사람을 모델로 음주를 하게 되는데 가장 존경하는 사람의 음주 양태가 미래 만취와 알코올 사용과 관련이 있다.⁶³⁾

또한 음주 행우는 성인이 되어 부모의 영향은 덜 받지만 동료의 영향을 많이 받게 되는데 대학에 진학하면서 집을 떠나기 때문으로 보인다.⁶⁴⁾ 부모는 책임질 줄 아는 음주의 모델을 보여주고 적극적으로 자녀의 음주 문제를 감시하지만⁶⁵⁾ 친구들은 음주를 부추기기 때문이다.⁶⁶⁾

3) 음주 환경(Microcontextual influences): 혼자 있을 때보다는 여럿이 모여있을 때 과음할 가능성이 크며 과음하는 모델이 한 사람 이상 있으면 과음할 가능성이 훨씬 크다.⁶⁷⁾ 또한 남자만 모였을 때보다는 남녀가 섞여 있을 때 음주를 덜하게 되는데⁶⁸⁾, 남성의 음주 행위를 여성이 달갑게 여기지 않기 때문으로 생각된다.⁶⁹⁾

또한 시간적 관련성으로 보면 주말이나 휴일, 저녁처럼 일상에서 벗어날 때 음주를 많이 하게 되고 술집에 텔레비전이나 게임이 있는 곳에서는 더 음주를 하게 되는데 술집에 더 오래 머무를 가능성이 있기 때문이다.⁶⁷⁾ 술집에서 상대적으로 많은 음주를 하는 사람이 결혼식이나 파티처럼 사회 모임에서 많은 음주를 하는 사람보다 음주 문제를 일으킬 가능성이 더 크다.⁷⁰⁾ 그러나 술집을 출입하는 것이 과음 및 문제 음주의 원인인지 결과인지는 밝힐 수 없으나 예방 노력을 기울여야 할 필요성은 알 수 있다.

4) 스트레스: 알코올이 스트레스로 인한 심리적, 생

리적 후유증을 완화시킬 수 있을 것으로 생각되나 스트레스와 알코올의 관계는 단순하지 않다.⁷¹⁾ 또한 알코올이 스트레스와 관련되는 사람들도 있지만 스트레스의 성격, 개인의 성격, 음주 환경에 따라 좌우된다.⁷²⁾

스트레스는 세 가지 측면에서 볼 수 있는데 첫째, 일시적이지만 심각한 생활 변화를 일으키는 급성 스트레스로서 배우자 사망, 재해, 직업 상실 같은 주요 생활 사건이 알코올 섭취와 관련이 있다. 둘째, 지속적으로 격심한 스트레스를 주는 만성 스트레스로서 직장 동료와 갈등, 가족 문제 등이 포함된다. 셋째, 전쟁 포로와 같은 외상과 관련된 스트레스로서 비교적 제한적이지만 후유증은 오래갈 수 있다.

5) 급, 만성 스트레스의 작용: 스트레스를 일으키는 생활 사건이 발생하면 남성은 알코올을 사용하는 경우가 많지만 여성은 정신 치료 약물을 많이 사용한다.⁷³⁾ 스트레스와 알코올 섭취 관계는 일생에 걸쳐 다양하게 나타나는데 청년기에는 중등도의 관련성이 있는 반면⁷⁴⁾ 나이가 들면서 관련성이 없어진다.⁷⁵⁾ "daily hassles questionnaire"로 평가하여 만성 스트레스가 높은 사람이라도 알코올리즘의 가족력이 없는 사람은 알코올 섭취 수준이 높지 않았고 알코올리즘의 가족력이 있는 사람이 알코올 섭취 수준이 높았다.⁷⁶⁾

알코올의 불안 해소 작용은 잘 알려져 있지만 알코올에 의해 불안이 유도되기도 한다.⁷¹⁾ 이렇게 상반된 현상은 알코올 중독과 스트레스 유도의 관계를 시간 차이로 보았기 때문이다.⁷⁷⁾ 스트레스에 먼저 노출되고 알코올을 섭취하면 불안에 영향을 거의 미치지 않거나 오히려 불안을 야기할 수 있으나, 중독되고 나서 스트레스가 유발되면 알코올 섭취로 불안이 감소하는 경향이 있다. 이러한 결과는 알코올이 인지 작용에 영향을 미쳐 스트레스 유발 자극을 appraisal하는 과정이 방해받기 때문에 발생한다고 볼 수 있다.⁷¹⁾

6) 외상성 스트레스(Traumatic stressors): 어릴 때 육체적, 성적 학대를 당한 사람이 커서 알코올 문제가 발생할 가능성이 크며⁷⁸⁾ 특히 여성이 어릴 때 성적 학대를 당하면 커서 알코올 문제가 발생할 가능성이 크다.⁷⁹⁾ 어릴 때 성적 학대를 당한 여성들에서 알코올 문제의 빈도가 높은 배경에는 self-esteem이 낮은 까닭이 있다고 볼 수 있는데⁸⁰⁾ 성적 학대를 당했던 여성들이 그렇지 않은 여성에 비해 self-esteem

이 낮았기 때문이다.⁸¹⁾ 또한 어릴 때 성적 학대를 받았던 경험으로 가족과 친구로부터 고립될 수 있으므로 과음을 부추기거나 선호하는 탈선 집단과 어울리게 되는 경향도 원인이 될 것이다.

단계적 발달 모형

알코올리즘의 발생에는 한 인자가 단독으로 작용하는 것이 아니라 여러 가지 위험 인자가 함께 작용하므로 알코올리즘을 제대로 이해하기 위해서는 복합적인 사고가 필요하다. 알코올에 대한 감수성이 높으면 생리적으로 알코올리즘에 대한 보호 작용이 있지만 문화적 요인에 의해 과음하게 되면 이러한 보호 작용이 상쇄되어 위험이 증가할 수 있고, 알코올리즘의 가족력이 있더라도 적절한 지지가 있으면 위험 요인이 완화될 수 있다. 스트레스를 받는다해도 정신적인 고통의 정도에 따라 음주가 결정되므로 유전적, 생물학적, 심리학적, 사회-문화적 요인들을 고려하여 음주 행위의 개인적 차이를 설명할 수 있는 현실적인 모델이 합당하다.⁸²⁾

거의 모든 경우에 있어서 알코올리즘은 급격하게 발생하는 것이 아니라 전 생애에 걸쳐 점진적이며 단계적으로 진행되는 질환이며 단지 진단 받을 기회를 만날 때 인식될 뿐이다.⁸³⁾ 이러한 발달 단계는 개인과 개인을 둘러싼 환경 사이의 역동적인 상호 작용이 특징으로서 개인은 환경 변화에 적응해 나가기도 하지만 자신의 경험 특성을 발전시킬 수도 있다.⁸³⁾ 이런 식으로 생물학적, 심리적, 사회 문화적 영향들 사이에 상호 작용이 일어난다.

한편 알코올리즘이 발달해 나갈 때 여러 인자가 동시에 작용할 수 있지만⁸³⁾ 이중에서도 알코올리즘의 발달에 충분 조건은 아니지만 취약성의 유전성(inherited vulnerability) 핵심 요소이다. 이러한 취약성에는 까다로운 성격(difficult temperament), 인지 기능 장애(impaired cognitive functioning), 알코올 작용에 대한 감수성 변화 등이 포함되며 이러한 인자들을 기준으로 정상인과 위험인자를 가진 사람을 구분할 수 있다.⁸⁴⁾

이러한 유전적 취약성과 환경적 영향을 함께 고려하여 알코올리즘의 발달 경로를 강화 증가(enhanced reinforcement), 일탈 경향(deviance proneness), 부정

적 감정(negative affect)의 3가지로 생각해 볼 수 있다.⁸⁵⁾

알코올과 관련된 신체적 문제

1. 간

알코올은 신체의 거의 모든 조직과 기관에 유해하지만 알코올 섭취량, 성별, 연령, 영양 상태에 의해 합병증이 다양하게 나타난다. 간은 알코올 대사가 일어나는 일차 부위로서 유해 음주가 계속되면 알코올성 간염이나 간 섬유화가 점진적으로 발생한다.⁸⁶⁾ 알코올성 간 질환이 발생하기 위해서는 여러 인자가 작용해야 하지만 장기간에 걸쳐 남자는 600 kg, 여자는 150~300 kg의 축적 용량이 있어야 간 손상이 생기게 된다.⁸⁷⁾ 그러나 이러한 양을 섭취한다고 해서 다 간 질환이 발생하는 것은 아니고 절반 이하에서 알코올성 간염이나 간 섬유화가 발생한다.⁸⁸⁾ 이런 사실로 미루어 볼 때 유전적 요인과 환경적 요인이 상호 작용하여 간 질환의 자연 경과에 영향을 미칠 것으로 생각되므로 알코올의 용량 자체만으로는 간 손상의 정도를 제대로 예측할 수 없다.⁸⁹⁾ 만성 알코올 섭취로 인하여 심각한 간 손상이 초래되는 기전이 정확히 밝혀져 있지 않지만 간 손상에 대한 취약성에 영향을 줄 수 있는 유전적, 환경적 요인을 살펴본다.

1) 알코올성 간 손상의 기전

(1) **Free radical** 형성; 간세포가 알코올을 대사시키려면 산소가 필요하며 알코올과 산소가 소비되면서 free radical이 자주 생산된다.⁹⁰⁾ 이들은 반응성이 매우 높아 단백질, 지질, DNA와 상호 작용하여 간세포에 손상을 준다.⁹¹⁾ 또한 알코올이 유입되면 간 내에 존재하는 세포도 free radical을 형성하는 데 알코올에 노출되면 쿠퍼 세포가 superoxide anion를 생산한다.⁹²⁾ 만성적으로 알코올을 섭취하면 혈중의 중성구가 간으로 이동하여 endotoxin 같은 염증성 물질에 의해 활성화되면 superoxide를 다량 방출한다.⁹²⁾

(2) **항산화 방어**의 손상(**Impaired antioxidant defense**); 정상적으로 간세포에는 free radical을 중화할 수 있는 다양한 항산화제가 존재하지만 만성적으로 알코올에 노출되어 oxidative stress가 일어되면 free radical에 의한 손상에 취약해진다. 대표적 항산화제인 glutathione이 특히 감소되어⁹³⁾ 미토콘드리아

아 기능이 심하게 손상되어 간세포가 괴사하며⁹⁴⁾ glutathione의 전구 물질인 S-adenosyl-methionine (SAM)의 투여로 예방할 수 있다.⁹⁵⁾

(3) 저산소증; 혈액은 문맥을 거쳐 간으로 들어가 sinusoid를 따라 주행하다 중심 정맥을 거쳐 간을 빠져나가는데 간세포는 sinusoid의 혈액으로부터 산소를 공급받는다. 중심 정맥의 혈액에는 문맥보다 산소가 적지만 정상 상태에서는 세포 대사를 유지하는데 충분하다. 그러나 만성적으로 알코올을 섭취하게 되면 간세포의 산소 소비가 증가하여⁹⁶⁾ 상대적 산소 부족으로 괴사에 빠지게 된다.⁹⁷⁾

(4) Eicosanoid; Arachidonic acid의 대사산물인 eicosanoid는 다양한 생물학적 활성을 가지고 있다. 특히 prostaglandin E2는 간세포 보호작용을 가지고 있으나 thromboxane B2는 직접 혈관을 수축시켜 간세포를 손상시킨다.⁹⁸⁾ 또한 leukotriene은 중성구를 모이게 하고 활성화시켜 간 손상을 일으키며 만성적으로 알코올을 섭취하면 간세포 보호작용을 하는 eicosanoid의 생산이 감소되고⁹⁹⁾ thromboxane B2의 생산은 증가한다.¹⁰⁰⁾

(5) Acetaldehyde; 알코올의 첫 번째 산화대사산물인 acetaldehyde는 반응성이 매우 높아 간 조직의 섬유화를 촉진할 수 있지만 정상적으로는 acetate로 신속하게 대사되어 무해하다. 그러나 알코올 중독자들에서는 고농도로 축적될 수 있으며¹⁰¹⁾ 이 때 aldehyde oxydase와 기타 효소가 반응의 부산물로서 free radical을 생산할 수 있다.¹⁰²⁾ 또한 acetaldehyde가 세포의 미세 구조를 형성하고 세포 내 활동에 필수적인 단백질과 adduct를 형성하여¹⁰³⁾ 간세포의 중요한 이동 과정을 방해한다.¹⁰⁴⁾ 이러한 이동 과정에는 세포 외 물질의 uptake¹⁰⁴⁾와 단백질의 분비가 포함되며¹⁰⁵⁾ 이렇게 acetaldehyde로 야기되는 단백질 분비 장애는 간세포의 종창을 일으킨다.¹⁰⁶⁾

(6) Cytokine; cytokine은 염증, 섬유화, 성장 촉진 작용을 갖고 있는 다양한 종류의 물질로서 알코올성 간질환과 관련이 많다. 알코올성 간염 환자는 대부분 IL (interleukin)-1, IL-6, IL-8, TNF (tumor necrosis factor)- α 같은 cytokine의 혈중 수치가 높다.¹⁰⁷⁾ 특히 IL-8과 TNF- α 는 간질환의 예후에 역상관계가 있으며 TGF (transforming growth factor)-

β 는 간 섬유화 형성에 결정적인 역할을 한다.¹⁰⁸⁾

중성구의 강력한 chemoattractant이며 stimulator인 IL-8¹⁰⁹⁾이 알코올성 간염 환자의 간에서 발견되는데¹¹⁰⁾, IL-8은 중성구가 간실질로 이동하는데 역할을 할 것으로 생각되며 만성적인 알코올 섭취로 쿠퍼 세포와 간세포의 IL-8의 생산이 자극된다.¹¹¹⁾

(7) 쿠퍼 세포와 Endotoxin; 쿠퍼 세포는 free radical 유도과 저산소증으로 간 손상을 초래할 뿐 아니라 알코올을 섭취하면 TNF- α , TGF- β 같은 cytokine을 생산하여 직접적으로 조직 손상을 야기하며 간염증을 촉진한다.¹¹²⁾ 알코올이 쿠퍼 세포를 활성화시키는 기전은 알려져 있지 않지만 정상적으로 장관에 존재하는 세균 세포막의 구성 성분인 내독소가 중요한 cofactor로 생각된다. 또한 만성적인 알코올 섭취로 장관의 투과도가 증가하여 혈중으로 유입된다. 실험적으로 항생제나¹¹³⁾ lactobacillus를¹¹⁴⁾ 투여하면 내독소가 감소한다.

(8) 면역 기능; 만성적인 알코올 섭취로 자가 면역 간 손상이 발생할 수 있는데 간세포에 항체가 결합하면 염증 세포의 표적이 된다. 면역 체계가 간세포를 이물질로 인식하기 위해서는 acetaldehyde와 hydroxyethyl radical이 간세포 표면에 있는 단백질과 결합하여 adduct를 형성해야 한다. 실제로 알코올 중독자의 혈액에서 이렇게 변형된 단백질을 검출할 수 있고¹¹⁵⁾ 일부에서는 알코올 남용의 표지자로 사용된다.¹¹⁶⁾ 또한 간세포 표면 단백질의 adduct인 간세포 항원과 CYP2E1이 알코올성 간 손상을 초래하는 면역 반응의 목표물이 될 수 있다.¹¹⁷⁾

자가 면역 반응의 목표물로서 세포 표면 단백질 adduct뿐 아니라 세포 내에 존재하는 collagen이 세포 외 공간에 축적되기도 하고¹¹⁸⁾ 혈중이나 간세포 내에 존재하기도 한다.¹¹⁹⁾

2) 알코올성 간 섬유화; 간 섬유화는 비가역적인 간경변으로 이어질 수 있기 때문에 중요한 의미를 가진다. 만성적인 알코올 섭취로 지방 저장 세포인 이토(Ito) 세포가 자극되면 collagen을 생산하는 stellate 세포로 분화가 유도된다. 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 acetaldehyde-protein adduct가 정상 세포의 교원질 생산을 촉진할 수 있다.¹²⁰⁾

3) 알코올성 간 손상에 관여하는 유전적, 환경적 보조인자

(1) 알코올 대사의 유전적 변이; 과음하는 사람들 중에 일부만이 심각한 간 질환이 발생하는 것은 알코올 대사 효소의 변이로 설명할 수 있는데 ADH (alcohol dehydrogenase)와 CYP2E1, ALDH (aldehyde dehydrogenase)의 polymorphism이 원인일 것으로 생각되며 특히 인종에 따라 ADH는 매우 많은 polymorphism이 존재한다.¹²¹⁾ 그러나 실제로 알코올성 간 손상과 직접 관련되는 단일 ADH는 밝혀져 있지 않다.¹²²⁾ CYP2E1의 polymorphism은 transcription을 조절하는 유전자 부위에서 확인되었으며¹²³⁾ 드물긴 하지만 이러한 allele을(c2) 가진 사람들은 그렇지 않은 사람에 비해 CYP2E1의 기초 활성이 높고 알코올이 대사될 때 독성 free radical을 더 많이 생산한다.¹²⁴⁾

(2) 성별; 여자는 남자보다 알코올성 간 손상에 더 취약하여 남자보다 적은 음주량으로 심각한 간 손상이 발생할 수 있다.¹²⁵⁾ 또한 알코올성 간 손상이 있는 여자는 남자에 비해서 금주를 하더라도 질환이 계속 진행할 가능성이 매우 높다.¹²⁶⁾ 이러한 이유는 두 가지로 설명할 수 있다. ADH는 원래 간에 고농도로 존재하지만 위장과 장관에도 존재하기 때문에¹²⁷⁾ 위에서 알코올이 대사되는 만큼 간에 도달하는 알코올의 양이 줄어들게 된다. 그런데 여자는 남자보다 위장의 ADH활성이 남자보다 낮아서¹²⁸⁾ 여자는 고농도의 알코올이 간으로 더 많이 전달되어 간 독성의 징후가 더 일찍 나타날 수 있다.

다른 가능성으로는 지방산의 대사가 성별로 다르기 때문이라고 볼 수 있는데¹²⁹⁾ 만성적으로 알코올을 섭취하면 간의 미토콘드리아에서 지방산의 베타 산화가 억제되어¹³⁰⁾ 대사되지 않은 지방산이 간세포 내에 축적된다. 이러하더라도 지방산을 다른 보상적인 대사 경로로 전환하여 지방산 축적을 줄일 수 있는데 실험적으로 암컷 쥐는 효율적으로 보상 경로가 자극되지 못한다.¹³¹⁾

(3) 음식과 영양; 단백질-칼로리와 바이타민이 충분한 영양 상태에서도 알코올이 심각한 간 손상을 유발할 수 있다는 것은¹³⁰⁾ 영양 상태와 무관하게 알코올 자체가 독성이 있다는 것을 암시한다. 그러나 인간의 알코올성 간 손상은 영양과 매우 밀접한 관련을

갖고 있어서¹³²⁾ 간 질환을 악화시키거나 촉진시킬 수 있는데 항산화 바이타민과 glutathione이 부족하면 간의 산화 스트레스가 촉진된다. 또한 다가 불포화 지방산이 많이 함유된 식사는 CYP2E1의 농도를 높여서 간에서 알코올에 의해 유도되는 지질 과산화의 기질이 축적된다.¹³³⁾

또한 알코올을 만성 섭취하면 장관으로부터 철분 흡수가 촉진되어 간에 철분 축적이 증가되면 알코올성 간 질환의 산화 반응에 기여할 것으로 생각된다.¹³²⁾

(4) 바이러스성 간염; C형 간염이 있을 때 알코올이 간에 미치는 위험은 synergistic하지는 않더라도 additive하게 작용한다.¹³⁴⁾ 미국 알코올 중독자의 경우 대략 18~25%가 HCV 감염의 징후를 보이고 있으며 간 손상이 동반된 알코올 중독자는 이 비율이 40% 이상이다.¹³⁵⁾

알코올 중독이 HCV 감염과 동반되면 어린 나이에 간 손상이 발생하며 감염되지 않은 사람에 비해 적은 축적 음주량으로 발병한다.¹³⁶⁾ 이러한 까닭은 알코올이 바이러스에 대한 숙주 면역 반응을 감소시키고 동시에 HCV replication을 촉진시키기 때문이다.¹³⁷⁾ HBV 감염도 알코올 중독자의 만성 간 손상의 발병을 증가시키는데 알코올의 작용과 함께 additive하게 작용한다.¹³⁴⁾

(5) 커피와 흡연; 하루 한 갑의 담배를 피우는 알코올 중독자는 담배를 피우지 않는 사람에 비해 간 경변의 위험이 3배 높지만, 하루 4잔 이상의 커피를 마시는 중독자는 커피를 마시지 않는 사람에 비해 5배 발병률이 낮다. 커피의 보호작용은 밝혀져 있지 않지만 차를 마신다고 같은 효과를 얻을 수 없는 것으로 보아 카페인과는 무관하다.¹³⁸⁾

4) 알코올성 간 질환의 치료: Corticosteroid가 심한 알코올성 간염을 치료하는 데 효과적일 수 있으며¹³⁹⁾ 적극적으로 영양 공급을 하면 생존이 개선될 수 있다.¹³⁶⁾ 또한 항산화제를 사용하여 oxidant stress를 예방하거나 감소시키면 치료적으로 도움이 될 수 있으며 이러한 목적으로 바이타민 A, E와 SAM을 연구 중에 있다.¹⁴⁰⁾ 또한 endotoxin이 알코올성 간 질환에 기여할 수 있으므로 항생제 치료를 시도해 보거나 쿠파 세포와 중성구의 활성을 감소시킬 수 있는 억제제를 개발하고 있다. 다가불포화 soybean lecithin을 사

용하여 간 경변의 발생률을 극적으로 감소시켰으며¹⁴¹⁾ 여기에 포함된 활성 물질은 여러 가지 형태의 phosphatidylcholine로서 간의 교원질 분해를 촉진하는 것으로 생각된다.¹⁴²⁾

2. 식도, 위, 장관

1) 식도: 알코올은 만성적인 식도 염증을 일으켜 식도암으로 발전하기도 한다. 염증의 원인은 알코올에 의해 하부 식도의 횡문근이 제대로 수축하지 못할 뿐 아니라¹⁴³⁾ 식도-위장 접합부의(Esophago-gastric junction) 수축 불량으로 위산 역류가 촉진되어 염증이 발생한다. 역류가 장기화되면 식도 내피 세포가 영원히 변화되는 metaplasia가(Barrett's esophagus) 초래되어 adenocarcinoma로 진행될 위험이 높아진다.¹⁴⁴⁾

일주일에 21잔 이상 마시는 사람은 일주일에 7잔 이하로 마시는 사람보다 식도암 발생 위험이 거의 10배 높으며¹⁴⁵⁾ 이들 암에는 정상적인 편평 상피에서 발생하는 squamous cell carcinoma뿐 아니라 adenocarcinoma도 포함된다. 이들 암은 알코올 대사 산물이나 알코올 대사 효소가 식도 세포에 작용하여 유발될 수 있으며 식도 점막에 실제로 ADH가 존재한다.¹⁴⁶⁾ 또한 acetaldehyde는 식도 세포의 정상적인 DNA복구 기전을 변화시켜 유전자 변이로 암 발생을 촉진할 수 있고¹⁴⁷⁾, 알코올을 섭취하면 식도 점막의 CYP2E1도 증가하여 nitrosamine 같은 식이 발암 물질을 활성화시킬 수 있다.¹⁴⁸⁾ 특히 흡연과 음주를 병행하면 상호작용으로 식도암의 발생 위험이 훨씬 높아진다.¹⁴⁹⁾

2) 위장: 알코올 섭취로 위암의 발생 위험이 증가하지는 않지만¹⁵⁰⁾ 위염은 발생할 수 있다. 최근 들어 Helicobacter pylori가 위염과 궤양 질환의 원인으로 인식되면서 음주와 H. pylori의 관계를 규명하였다. 과음자에게 알코올성 위염과 함께 H. pylori의 빈도가 높은 점으로 보아 알코올성 위염은 알코올 자체보다는 H. pylori가 더 큰 원인이 될 것으로 짐작된다.¹⁵¹⁾ 또한 금주로 쉽게 위염이 치료되지 않고 항생제에 더 잘 치료되는 사실로도 뒷받침된다.¹⁵²⁾ 나아가 최근 위장에서 oxygen radical의 발생은 알코올이 아니라 H. pylori에 의해 유도됨이 밝혀졌다.¹⁵³⁾

3) 장관: H. pylori는 ADH를 가지고 있기 때문에¹⁵⁴⁾ 위장에서 알코올 분해를 촉진할 수 있지만, H. pylori에 감염된 사람은 비감염자보다 위장의 ADH 활성이 낮다.¹⁵⁵⁾ 또한 H. pylori가 알코올 대사에 기여하는 작용은 ADH를 생산하는 세포에 미치는 손상때문에 상쇄될 수 있다.

이론의 여지가 있지만 알코올을 colorectal cancer의 위험 인자로 지적하고 있으며¹⁵⁶⁾ methionine과 엽산이 결핍된 음식과 함께 알코올을 투여하면 대장암의 발생 위험이 현저히 증가한다.¹⁵⁷⁾ 또한 알코올은 대장과 직장의 양성 용종 형성을 유도하며¹⁵⁸⁾ 장내 세균도 알코올을 acetaldehyde로 분해할 수 있는데¹⁵⁹⁾ 세포 성장이 증가할 때는 acetaldehyde가 DNA mutation을 촉진하여 종양을 형성할 수 있다.

3. 췌장

알코올 남용은 만성적인 췌장의 염증, 위축, 섬유화를 초래하지만¹⁶⁰⁾ 췌장 질환의 위험 인자를 찾기는 쉽지 않다. 또한 알코올성 췌장염의 기전은 제대로 밝혀져 있지 않지만 free radical이 췌장 손상에 중간 역할을 할 것으로 생각되며, 알코올과 함께 다가불포화 지방이 많이 함유된 식이를 제공하면 알코올성 췌장염이 발생되었다.¹⁶¹⁾

또한 알코올 노출과 관계없이 glutathione같은 항산화제가 고갈되면 췌장 내 효소 활성이 증가되어 췌장 조직의 'autodigestion'이 촉진된다.¹⁶²⁾ 그러나 췌장에서 glutathione이 고갈되어 알코올성 췌장염의 발생이 촉진되는지는 분명하지 않지만¹⁶³⁾ 췌장 효소의 local activation이 조직 손상에 중요한 역할을 할 것으로 보인다.¹⁶⁴⁾

4. 심혈관계

과도한 음주와 심장 기능 부전은 오래 전부터 인식되어 왔으나 동반되는 영양 결핍이 아닌 알코올의 직접적 역할이 최근 주목받고 있다.¹⁶⁵⁾ 대부분의 알코올 중독자들은 심장 기능이 어느 정도 억제되어 있어도 증상이 없다.¹⁶⁶⁾ 과음(하루 4잔 이상)은 심혈관계에 해로운 영향을 주지만¹⁶⁷⁾ 하루 두 잔까지의 적당한 음주는 약간의 이점이 있다.¹⁶⁸⁾

장기간 과음하면 심장 근육은 수축 기능을 상실하

고 심장이 커지면서 알코올성 심근병이 발생한다. 급, 만성 음주로 부정맥이 발생할 수 있으며 만성 음주는 고혈압과 관련이 있고 과음은 뇌혈류를 감소시켜 뇌졸중을 야기한다. 그러나 역학적 연구를 살펴보면 적당한 음주는 관상 동맥 질환에 보호작용이 있다.

1) 심장

(1) 심근병; 알코올성 심근병은 low-output 울혈성 심부전으로서 다른 형태의 확장성 심근병과 임상 증상 및 병리 소견이 구별되지 않는다.¹⁶⁹⁾ 심실 확장, 심비대, 혈장량 증가로 보상작용을 하기 때문에 증상이 없어도 수축 기능이 저하되어 있다가 cardiac decompensation 시기에 접어들면 숨이 차고, 피곤하며 이미 증가된 혈장량 때문에 산소 부족 증상이 갑자기 악화된다. 만성 알코올 남용이 원인이 되는 경우는 모든 확장성 심근병의 20~50%를 차지할 것으로 생각하고 있으며¹⁷⁰⁾ 발병 연령은 30~60세, 과음의 음주력은 약 10년 이상이 필요하다. 여성보다 남성이 흔한 이유는 단순히 남자에서 알코올리즘이 많은 까닭으로 보이며¹⁶⁵⁾ 알코올의 심장 독성은 남녀 비슷하다.¹⁷¹⁾

영양 결핍으로 알코올리즘의 심혈관계 영향이 악화될 수 있으나 알코올성 심근병의 일차적 원인은 알코올이다.¹⁶⁷⁾ 또한 평생에 걸친 섭취 알코올 용량에 따라 심장 크기가 증가하나 금주하면 심근병은 가역적이다. 그러나 심한 증상을 가진 환자는 금주하더라도 울혈성 심부전으로 발전하여 사망하게 된다.¹⁶⁹⁾

(2) 부정맥; 급성 알코올 중독으로 발생하는 심방세동은 음주를 중단한 후 24시간 이내에 정상으로 돌아오지만¹⁷²⁾ 알코올 금단 기간 동안 부정맥이 발생할 수 있다.¹⁷³⁾ 또한 'holiday heart'라는 용어는 알코올 중독자의 폭음과 관련하여 발생하는 부정맥을 지칭하며 알코올 중독자의 급사를 촉진하는 중요한 요인이다.¹⁷³⁾ 나아가 과음으로 부정맥, 심근병, 급사의 위험이 증가하며¹⁷⁴⁾ 알코올 중독자의 심전도 이상 소견은 불량한 예후와 관련이 있으며 급사의 위험이 증가된다.¹⁷⁵⁾

2) 혈관계

(1) 관상동맥질환; 알코올은 심혈관 기능에 대부분 해로운 효과를 나타내지만 전체적으로 관상동맥질환의 위험을 감소시킨다.¹⁶⁸⁾ 그러나 이에 대한 이

견도 많아 첫째, 관상동맥 위험에 관여하는 모든 변수를 통제하지 못할 뿐 아니라, 둘째, 음주자와 비음주자를 정확하게 구분하기 어렵다.¹⁷⁶⁾

그럼에도 불구하고 이러한 요인들과 기타 혼란 변수를 통제한 후에도 알코올 섭취는 관상동맥 위험을 감소시켰다.^{168,177-179)} 실제로 nonfatal 급성 심근 경색은 음주자보다 비음주자에게 더 많았으나 가장 중요한 문제는 음주량으로서, 보호작용은 적당한 음주자에게 국한된다.¹⁶⁸⁾ 음주량과 관상 동맥질환으로 인한 사망률의 관계는 U자 모양의 상관관계를 가지며 하루 한 두잔의 음주가 사망률 감소와 관련이 있다.¹⁶⁸⁾ 또한 음주량이 많으면 사망률이 증가하는 원인은 부분적으로 알코올과 관련된 다른 심혈관 질환이 원인일 수도 있다.¹⁶⁸⁾

알코올이 심장 보호 작용이 있다고 하지만 부분적으로 협심증의 증상을 은폐하는 것이지 실제로 병리 자체를 호전하는 것은 아니다.¹⁶⁸⁾ 더욱이 알코올로 인해 심근의 수축력이 감소하면 안정형 협심증 환자는 흉통이 더 심해 질 수 있으며¹⁶⁶⁾ 알코올 자체가 혈관벽의 경련을 유도하여 급성 심근 경색의 요인이 될 수 있다.¹⁶⁷⁾

한편 포도주가 맥주보다 심장 보호 작용이 더 우수할 것으로 생각하였으나¹⁸⁰⁾ 알코올의 종류에 따른 인과 관계는 증명되지 않았다.^{178,179,181,182)} 그러나 적당한 음주 이하로 알코올을 섭취하면 관상 동맥 질환 위험이 감소되는 것은¹⁶⁸⁾ HDL 콜레스테롤이 증가하기 때문으로 생각되지만¹⁸³⁾ 심각한 간 질환이 있는 사람은 제외된다.^{167,184)} 특히 가벼운 음주자는 HDL3가 주로 증가하지만¹⁸³⁾ 보호작용이 제일 높은 것은 HDL2이다.^{167,168)}

(2) 고혈압; 알려진 고혈압의 다른 위험 인자와 독립적으로 규칙적으로 알코올을 섭취하면 혈압이 상승된다.^{185,167,186)} 모든 연령과 인종에 상관없이 남자에서는 알코올이 혈압을 증가시키지만 여자에서는 영향이 적다.¹⁸⁷⁾ 하루 한두 잔의 가벼운 음주는 혈압에 거의 영향이 없으며 하루 두 잔 이상 음주할 때는 고혈압과 강한 관련이 있다.^{188,189)} 그러나 알코올이 혈압에 미치는 영향은 단기적이어서 음주량을 줄이고 2~3주 후면 혈압은 정상으로 돌아온다. 알코올은 교감신경의 활성도를 증가시키거나¹⁹³⁾ baroreceptor

의 감수성을 감소시켜 혈압을 올릴 것으로 생각된다.¹⁹⁴ 또한 알코올 중독자에서는 세포의 마그네슘이 고갈되어 혈관으로 calcium 유입이 증가되어 혈관 수축이 일어날 수 있다.¹⁹⁵

(3) 뇌졸중; 과음하면 뇌졸중의 빈도가 증가하지만^{167,174} 알코올이 관상 동맥 경화증을 완화시키기 때문에 가벼운 음주가 허혈성 뇌졸중에도 보호 작용이 있지 않을까 생각해 왔다.^{181,196,197} 그러나 알코올의 항혈전 효과는 오히려 출혈성 뇌졸중의 위험을 증가시킬 것으로 생각되며 음주량과 뇌졸중의 상대 위험도의 관계는 U나 J자 모양을 할 것으로 보인다. 가벼운 음주자는 비음주자에 비해 허혈성 및 출혈성 뇌졸중의 빈도가 50%나 더 낮고¹⁹⁸ 이보다 음주량이 늘어나면 일반적으로 뇌졸중의 위험이 증가하여¹⁷⁴ 하루에 5잔 이상 음주하는 사람은 뇌졸중의 위험이 250~450% 증가한다.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

5. 신경계 장애

장기적인 알코올 남용은 뇌 구조를 변화시켜²⁰¹ 이에 따른 정신 기능의 변화를 일으킨다. 또한 간 같은 다른 신체 기관의 손상도 신경 기능을 방해하게 되며²⁰², 가장 심각한 신경 장애인 Korsakoff 증후군은 기억 상실(전향성 기억장애로서 단 몇초도 기억하지 못한다)과 인지 기능이 손상되어 있지만 지능은 비교적 손상이 적다. 그러나 Korsakoff 증후군이 없이도 인지 기능 장애가 생길 수 있는데 정보 처리가 늦다거나, 집중이 안 되고, 추상할 수 있는 능력과 문제를 풀고 새로운 것을 학습하는 능력이 저하되거나, 정서적 이상, disinhibition, 시공간 능력의 저하가 발생한다.²⁰³

1) 뇌손상과 이와 관련된 신경정신 변화

(1) **Limbic System;** 대뇌 변연계는 기억, 정서 기능, 후각, 여러 감각 기관으로부터 유입되는 정보를 처리하므로 알코올 중독자는 변연계가 손상받게 되어 이러한 기능 장애가 온다. 또한 코르사코프 증후군과 유사한 기억 장애는 해마와 amygdala 손상과 관련이 있다.²⁰³

(2) **Diencephalon;** Diencephalon의 손상은 해마와 amygdala를 연결하는 구조물로서 기억 장애를 가진 사람에서 많이 관찰된다.²⁰⁴ 또한 코르사코프 증후군을 가진 알코올 중독자는 중뇌의 회백질에 손상

이 있다는 점으로 코르사코프 증후군이 없는 환자와 구별할 수 있다.²⁰⁵

(3) **대뇌 피질;** 대뇌 반구에 걸쳐 위축이 발생하는 데 뇌실이 커지고 fissure와 sulci가 넓어진다.²⁰⁶ 또한 알코올 남용이 심각한 사람들은 그렇지 않은 사람에 비해 전두엽과 뇌실 주위 지역에 뇌혈류가 감소되어 있고,²⁰⁷ 지적 능력의 손실이 심한 사람들은 그렇지 않은 사람에 비해 뇌혈류량이 감소되어 있다. 혈류량 감소의 정도와 기억이나 지남력 같은 지적 장애 정도는 관련이 있어 혈류량이 적으면 장애가 증가한다.²⁰⁸

2) **신경 전달 장애;** 뉴런은 신경 전달 물질에 의해서 서로 교통하고 있으며 여기에는 cholinergic, catecholaminergic, serotonergic system이 해당되며 기억에 중요한 역할을 한다. 코르사코프 증후군에서 볼 수 있는 기억 장애는 basal forebrain의 acetylcholine 결핍과 관련이 있으며²⁰⁹ 정상인에게도 항콜린 약물을 투여하면 코르사코프 기억 장애와 유사한 인지 장애가 일시적으로 발생한다.²¹⁰ 반면에 serotonergic agent를 기억 장애가 있는 알코올 중독자에게 투여하면 기억 과정이 촉진된다.^{211,212}

약물 치료

1. 탈독 치료(Detoxification agents)

이상적인 약물은 효과 발현이 빠르고 항경련 작용이 있어야 하고 지나치게 sedation시키지 않도록 체내 축적이 적어야 하고 부작용을 역전시킬 수 있는 길항제가 있어야 한다.²¹³ 알코올 금단이 반복되면서 약물 치료를 하지 않으면 금단 기간 동안 경련의 위험이 증가한다.²¹⁴

의학적으로 합병증이 있는 환자는 flunitrazepam을 지속적으로 정맥 주사하여 금단 심망을 효과적으로 치료할 수 있으며²¹³ 알코올 금단과 관련하여 심혈관 활성이 높을 때는 alprazolam을 사용할 수 있고 diazepam보다 효과가 높다.²¹⁵ Chlordiazepoxide를 사용할 때 하루 4번 규칙적으로 투여하는 것과 필요할 때마다 투여하는 방법에(on an as-needed basis) 따른 치료 결과의 차이는 없었다.²¹⁶ 최근에는 carbamazepine이 oxazepam보다 치료이점이 있어 부각되고 있는데

남용 가능성과 진정 작용이 적으면서 'antikindling' 작용이 있다.²¹⁷⁾

2. Alcohol-sensitizing agents

순응도가 좋은 환자에게 일차적으로 쓸 수 있는 약물로 disulfiram이²¹⁸⁾ 있으나 지속적으로 사용하여 하고 incentive, treatment contract, 약물 교육이 일반적으로 병행되어야 한다.²¹⁹⁾

3. Anti-craving agents (음주 욕구 억제제)

Naltrexone은 1994년 FDA가 알코올리즘 치료제로 1948년 disulfiram 이후 처음 승인했으나^{220,221)} 정신 사회 치료를 병행하는 경우에 효과가 입증되었다. 또한 다시 음주를 시작하여도 과음을 예방하는 작용이 있으며 대조군에 비해 재발 위험이 절반 이하이다.

한편 opiate antagonist인 Nalmefene은 용량 의존적인 간 독성이 없어 임상적인 이점이 있으며²²²⁾ 재발률을 낮추고 일일 음주량을 감소시켰다. 또한 자발적으로 연구에 참여한 사람들에서는 세로토닌 활성을 높여주는 약물이 과음자의 알코올 섭취를 15~20% 감소시켰다.²²³⁾

음주를 재개했을 때 다시 과음을 하지 않도록 억제할 수 있는 약물의 도움이 있다면 조절 음주를 목표로 할 수도 있다. 미국에서는 치료 프로그램 담당자의 3/4이 조절 음주를 치료 목표를 받아들일 수 없다고 하였으나²²⁴⁾ 영국에서는 25%의 환자에게 조절 음주를 추천하여 이 중 약 75%가 조절 음주를 수용하였다.²²⁵⁾

4. Biological markers

진료 중인 환자가 제대로 금주하고 있는지 모니터링하고, 과음자의 음주량을 줄일 수 있도록 개입할 때는 알코올 남용을 스크린할 수 있는 생물학적 표지자가 필요하다. 현재 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), GGT (gamma-glutamyl transferase), MCV (mean corpuscular volume)를 사용하고 있으나 음주 문제를 가려내는 데 있어서 민감도와 특이도는 충분하지 않은 것으로 밝혀져 있다. 이러한 표지자들은 알코올과 관련없는 질환에서도 증가할 수 있기 때문이다.²²⁶⁾

지난 몇 년간 CDT (carbohydrate deficient transferrin)을 알코올 남용에 대한 표지자로 사용하려는 노력이 있었는데 과음을 최소한 일주일 동안 매일 50g 이상의 음주로 규정할 때 CDT 상승은 매우 특이도가 높았다.²²⁶⁻²²⁸⁾ 그러나 민감도는 낮아서²²⁹⁾ GGT, MCV같은 기존의 표지자와 비슷하여 검출률은 26~71%로 다양하였다.^{226,230-232)} 그러나 큰 문제는 CDT 수치가 여자에서 원래 정상적으로 남자보다 높을 수 있기 때문에^{233,227,234)} 남자보다 여자에서 특히 민감도 더 떨어지는 것으로 보인다.²³⁵⁾ 실제로 중증도의 음주를 하는 여성의 CDT 수치가 금주자나 가벼운 음주자에 비해 유의하게 높았으나 경구 피임약을 사용하는 여성에서도 유의하게 높았다. 따라서 남성 과음자에게는 특이적 표지자가 될 수 있지만 여성이나 일반 음주 집단에 대해서는 충분히 민감하지 못하다.²³⁴⁾

이러한 표지자들은 일차적으로 장기간 과음자에게 사용할 수 있는 반면 5-HTOL (5-hydroxytryptophol)은 최근 음주를 반영하는 데 효과적이다.²³⁶⁾ 5-HTOL은 음주량이 증가하면 따라서 증가하고, 혈중 알코올 수치가 영이 된 후에도 최소한 두어 시간에서 길게는 24시간 이상 계속 증가되어 있으므로²³⁷⁾ 소변을 이용한 알코올 검출이나 자가 보고보다는 더 민감하다. 따라서 CDT와 5-HTOL을 보완적으로 사용하면 재발을 조기에 찾아내고 치료 효과를 모니터링하는 데 더 효율적이다.²³⁷⁾

심리적, 사회적 상담

1. 단기 개입(Brief interventions)

알코올 의존은 아니지만 단지 알코올을 남용하는 사람이 많기 때문에²³⁸⁾ 단기 개입을 이용하면 치료 효과를 증가시킬 수 있다. 단기 개입은 유해한 물질 사용을 조기에 찾아내어 환자가 자발적으로 치료를 받으려 하거나, 자신의 문제를 깨닫기 전에 의료인이 치료를 개시하는 것을 말하며 대상 환자는 육체적 의존이나 중요한 정신적 합병증이 없는 사람들이다.²³⁹⁾

1) 특징: 단기 개입은 다른 intense therapy와 달리 중독 치료를 전공하지 않은 일차 진료 의사가 이미 알코올 의존으로 진단된 사람보다는 의존이나 심각

한 합병증의 위험이 있는 사람을 대상으로 완전 금주가 아닌 적당한 음주(moderate drinking)를 목표로 하여 알코올리즘을 포함하는 일차 진료환경에서(primary health care context) 치료 세션을 4회 이하로 시행할 수 있다.

2) 종류: 치료 소요 시간과 치료 과정의 내용에 따라 나눌 수 있으며 내용에 따라서는 충고와 상담으로 분류할 수 있다.²⁴⁰⁻²⁴²⁾

(1) 충고(Advice); 행동 변화를 권고하고 건강 교육을 하면서 때에 따라 '도를 넘지 않는 음주'(sensible drinking)에 대한 지침을 제공한다. 충고는 다시 일반적 충고와 구체적 충고가 있는데 일반적 충고(general advice)는 음주를 적게 하도록 충고하면서 위험을 지적하는 것이며 구체적 충고는(specific advice)는 알코올 사용에 대한 한계를 분명히 하는 것이다.

(2) 상담(Counseling); 상담은 충고에 정보가 추가된 형태로써 치료자나 자조 모임(self-help)이 도와주면서 환자가 공부할 수 있는 교재도 사용한다.

3) 근거

(1) 알코올 의존은 아니지만 위험한 음주를 하거나 알코올 문제가 발생할 초기 단계에 있는 것으로 보이는 사람들이 많다.

(2) 비용 부담이 없기 때문에 쉽게 행할 수 있으며 최소한 알코올 남용자와 음주로 심각한 문제가 발생할 위험이 있는 사람들에게 효과적이다.

(3) 단기 개입으로 보다 intensive한 개입이 방해받지 않으므로 단기 개입에 반응이 없는 사람은 보다 definitive한 치료를 받도록 refer할 수 있다. 또한 보다 intensive한 치료를 받기 전에 유지 요법으로 사용할 수도 있다. 나아가 일차 진료 의사의 follow-up notes, 전화, empathetic discussion같은 특별한 조치가 없으면 일차 진료 의사가 의뢰한 알코올 환자들이 보다 intensive한 치료 프로그램에 거의 참가하지 않기 때문에²⁴³⁻²⁴⁵⁾ 일차 진료의사의 역할이 크다는 것을 알 수 있다.

4) 효과: 단기 개입과 no-treatment 대조군을 비교해 보면²⁴⁶⁾ 단기 개입의 효과는("strength of effect")는 0.70~0.80으로 일반적으로 매우 높았으며 27%나 긍정적인 음주 행위 변화를 나타내었다. 그러나

no-formal-intervention 대조군에 비해서는 0.38로 매우 낮았지만 이러한 수치는 여전히 의미가 있는 것이므로 음주로 인한 문제는 단지 질문만 하여도 음주량을 감소시킬 수 있음을 알 수 있다. 주로 초기 문제 음주자와 음주량이 지나친 사람들에서는 보다 intensive한 치료와 효과가 거의 같았다.

단기 개입을 받은 남자들은 알코올 문제로 선별되지만 한 남성 과음자들보다 일주일 음주량이 훨씬 감소한다.²⁴⁷⁾ 그러나 여성 과음자는 단기 개입이 선별(screening) 이상으로 효과가 없으며²⁴⁸⁾ 다른 나라에서도 비슷한 성별차이가 확인된다.^{249,250)}

5) 효과적인 개입을 위해 포함되어야 할 내용("FRAMES")²⁵¹⁾

- Feedback: 알코올 남용이나 과도한 알코올 섭취가 개인에게 미칠 수 있는 위험에 대해
- Responsibility: 음주 행위를 변화시켜야 할 환자의 책임
- Advice: 알코올 섭취를 줄이거나 중단하도록 충고
- Menu: 음주를 줄일 수 있는 방법
- Empathetic: 대면적인(confrontational) 상담 방법보다는 환자의 입장을 공감하도록.
- Self-efficacy: 변화할 수 있다는 자신감과 희망을

6) 단기 개입의 현실적인 한계: 일차 진료에서 단기 개입을 일상적으로 하지 못하게 하는 장애가 많이 있다.^{241,252)} 일차 진료 의사가 예방 활동을 하려 들지 않거나, 있을 수 있는 알코올 문제를 선별해내려는 주의 부족, 선별이 되었어도 개입하는 방법을 몰라 자신감이 없는 경우, 알코올 문제를 언급함으로써 환자의 기분을 상하게 할지 모른다는 우려, 개입해서 효과가 있을까 하는 의구심이 있다. 또한 알코올 문제를 선별하고 개입하는 능력을 훈련받을 기회가 교육 과정에 포함되어 있지 않은 경우가 대부분이다.^{253,254)} 또한 개입에 따른 경제적 보상을 받기 어려운 문제도 있다.

2. 재발을 예방하기 위한 개입

1) 재발에 관여하는 알코올과 관련된 믿음: 알코올과 관련된 믿음이 치료 후 재발에 중심적 역할을 하는 것으로 생각되며²⁵⁵⁾ 긍정적 알코올 기대가(alcohol expectancies) 감소하면 과음이 감소한다.²⁵⁶⁾ 또

한 알코올 기대 변화가 치료 직후 바로 드러나지는 않지만 18개월 추적 기간 동안 나타난 점을 보면 기대가 음주 행위를 변화시키는지 아니면 음주 감소가 기대를 변화시키는지 분명하지 않다.

그러나 입원 환자는 부정적 알코올 기대가 높으면 단주 비율이 높고²⁵⁷⁾ 술 마신 날이나 다음 날 음주에 의한 부정적 결과보다는 장기적 결과에 대한 기대가 금주 비율에 크게 영향을 준다. 따라서 개입할 때는 부정적, 긍정적 기대를 다 고려해야 한다.

재발을 예측하는 데 self-efficacy도 중요한 요소로서 치료 참여도가 높을수록 self-efficacy가 증가하며 치료가 끝난 후 음주 상태가 개선되는데^{258,259)} self-efficacy가 높은 사람은 적극적으로 coping skill을 사용할 가능성이 높아 재발을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 self-efficacy가 높은 사람이 중재 후에도 지속적으로 상담을 받으면(aftercare participation) 좋은 결과를 예상할 수 있다.²⁶⁰⁾

2) Coping Skills 중재: 재발과 관련된 coping skill을 측정하는 일은 alcohol-specific하지 못하기 때문에 방법적으로 문제가 많기 때문에 위험상황에서 실제적인 coping과 관련된 행동, 인지, 정서적 방법이 포함된 alcohol-specific role-play assessment가 개발되어²⁶¹⁾ 많은 도움을 받을 수 있다.²⁶²⁾

3. 사회와 가족 중재

알코올로 인하여 대인 관계에 문제가 발생할 때 치료받을 가능성이 높으므로²⁶³⁾ 장, 단기 회복을 위하여 가족과 사회의 관계 개선을 목표로 하는 중재가 필요하다.²⁶⁴⁾ 또한 치료 후 사회 자원이 있으면 관해 비율이 높고 사망률이 감소된다.²⁶⁵⁾

Behavioral marital therapy가 개인 상담이나 inter-actional couples therapy보다 더 효과적이었지만 2년 추적기간 동안 감소하였다.²⁶⁶⁾

재발 예방에 치료 후 사회적 지지의 효과는 high social investor에서는 매우 높지만²⁶⁷⁾ social investment가 낮은 사람에서는 영향이 거의 없다. 따라서 사회적 지지가 낮은 사람은 인지 행동 치료가 제일 효과적일 것으로 보이며 관계 개선 치료는 효과가 제일 적을 것으로 생각된다.

4. 변화 단계의 나선형 모델

치료 결과를 예측하는 데 있어서 환자가 행동을 변화시킬 준비가 되어있는가가 중요한 데 환자의 motivation에 따른 변화 단계 모델에 따르면²⁶⁸⁾ 변화는 직선적이지 않고 나선형으로서 재발은 처음으로 돌아가는 것이 아니라 뒤로 물러나는 것으로 보며(slipping back) 과거 실수를 바탕으로 새로운 전략을 세워 앞으로 나가게 된다. 음주량이나 금단 증상은 모든 단계가 비슷해 보여도 “contemplation”과 “action” 단계에 있는 사람들이 자신의 문제를 잘 보고하였다.²⁶⁹⁾ 이러한 변화 단계는 알코올뿐 아니라 흡연, 체중 조절, 운동 습관, 기타 약물 남용 등도 적용되며 환자-치료 matching을 하는 데 도움을 줄 수 있다.²⁷⁰⁾

- Precontemplation: 일반적으로 문제를 알지 못하며 가까운 장래에 변화할 생각도 없다.
- Contemplation: 문제를 알고 변화에 대하여 생각하고 있으나 중대한 결심은 안한 상태.
- Preparation: 작은 행동 변화가 있지만 목표 행동 수준에는 도달이 안 된 상태.
- Action: 행위를 완전히 바꾸기 위해 행위, 경험이나 환경을 변화시킨다.
- Maintenance: 재발 예방에 중점을 두어 행동 단계에 이루어진 행위를 강화한다.

참 고 문 헌

1. Froehlich JC. Oipoid peptides. Alcohol Health and Research World 1997;21(2):132-5.
2. Gonzales RA, Jaworski JN. Alcohol and glutamate. Alcohol Health and Research World 1997;21(2): 120-6.
3. Coleman P. Overview of substance abuse. In: Blondell RD. Substance abuse (Primay care, Vol. 20), Philadelphia: WB Saunders Co;1993. p. 1-18.
4. Babor TF, Dolinsky ZS. Alcoholic typologies: Historical evolution and empirical evaluation of some common classification schemes. In: Rose RM, Barrett J. Alcoholism: Origins and outcome. New York: Raven Press;1988. p. 245-66.
5. Johnson B, Clark W. Alcoholism. A challenging physician-patient encounter. J Gen Int Med 1989;4:445-52.

6. Institute of Medicine. Broadening the base of treatment for alcohol problems. Washington DC: National Academy Press;1990.
7. Offman D. Alcoholism and geriatric practice. In: Mendelson JH, Mello NK. Medical diagnosis and treatment of alcoholism. USA: McGraw-Hill;1992. p. 501-73.
8. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, DE LA Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption II. *Addiction* 1993;88:791-804.
9. 민성길. 최신 정신의학. 서울:일조각;1990. p. 277-85.
10. Cross GM, Hirsch KA, Allen J. Alcoholism. In: Taylor RB. Family medicine. principles and practice. 5th ed. New York: Springer-Verlag;1998. p. 507-19.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: APA; 1994. p. 195.
12. 김종성, 오미경, 박병강, 이민규, 김갑중, 오장균. 한국에서 Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)를 통한 알코올리즘의 선별 기준. 가정의학회지 1999;20(9):1152-9.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: APA; 1994. p. 176.
14. 박병강, 김종성, 이동배. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV 진단 기준에 대한 알코올리즘 선별 검사 도구들의 민감도와 특이도 비교. 가정의학회지 2000;21(11):1427-34.
15. 대한 주류 공업 협회. 알코올 상식 백과: 서울: 광고 산방; 1998. p. 26-7.
16. Jellinek EM. Phases of alcohol addiction. *Q J Stud Alcohol* 1952;13:673-84.
17. Charness ME. Molecular mechanisms of ethanol intoxication, tolerance, and physical dependence. In: Mendelson JH, Mello NK. Medical diagnosis and treatment of alcoholism. New York: McGraw-Hill; 1992. p. 155-99.
18. 김광일, 서혜희, 박용천, 이승탁, 김이영. 정신 질환에 대한 일반인들의 인식과 태도: 추적 조사. 정신 건강 연구 1989;8:118-32.
19. Schuckit MA. Why don't we diagnose alcoholism in our patients? *J Fam Pract* 1987;25:225-6.
20. Saxe L, Dougherty D, Esty K. The effectiveness and cost of alcoholism treatment: A public policy perspective, In Mendelson JH, and Mello NK (Eds.): *The Diagnosis and Treatment of Alcoholism*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Book Company;1985. p. 485-540.
21. Woodall HE. Alcoholics remaining anonymous: Resident diagnosis of alcoholism in a family practice center. *J Fam Pract* 1988;26(3):293-6.
22. 김종성, 박병강, 김갑중. 알코올성 질환의 진단과 치료: 서울: 한국의학; 2000. p. 4-5.
23. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. ALCOHOL AND HEALTH. Ninth Special Report to the U.S. Congress on alcohol and health; 1997. p. 33-43.
24. Schuckit MA, Gold EO. A simultaneous evaluation of multiple markers of ethanol/placebo challenges in sons of alcoholics and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(3):211-6.
25. Pollack VE. A meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992;149(11):1534-8.
26. Schuckit MA, Smith TL. 8-year follow-up of 450 sons of alcohol and control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(3):202-10.
27. Finn PR, Zeitouni NC, Pihl RO. Effects of alcohol on psychophysiological hyperreactivity to nonaversive and aversive stimuli in men at high risk for alcoholism. *J Abnorm Psychol* 1990;99(1):79-85.
28. Sher KJ. Stress response dampening. In: Blane HT, Leonard KE, eds. *Psychological Theories of Drinking and Alcoholism*. New York: Guilford Press; 1987. p. 227-71.
29. Stewart S, Finn PR, Pihl RO. The effects of alcohol on the cardiovascular stress response in men at high risk for alcoholism. A dose response study. *J Stud Alcohol* 1992;53(5):408-21.
30. Newlin DB, Thomson JB. Alcohol challenge with sons of alcoholics: A critical review and analysis. *Psychol Bull* 1990;108(3):383-402.
31. Cohen HL, Porjesz B, Begleiter H. The effects of ethanol on EEG activity in males at risk for alcoholism. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1993; 86:368-76.
32. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Brain Behav Sci* 1988;11(3):357-74.
33. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-

- related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984;225(4669):1493-6.
34. Hill SY, Steinhauer SR, Zubin J, Baughman T. Event-related potentials as markers for alcoholism risk in high density families. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12(4):545-54.
 35. Volavka J, Pollack V, Gabrielli WF, Mednick SA. The EEG in persons at risk for alcoholism. In: Galanter M, ed. *Recent developments in Alcoholism*. New York: Plenum Press; 1985. p. 21-36.
 36. Cohen HL, Porjesz B, Begleiter H. EEG characteristics in males at risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15(5):858-65.
 37. Bauer LO, Hesselbrock VM. EEG, autonomic and subjective correlates of the risk for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1993;54(5):577-89.
 38. Litten RZ, Allen JP. Pharmacotherapies for alcoholism: Promising agents and clinical issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15(4):620-33.
 39. Zubieta JK, Alessi NE. Is there a role of serotonin in the disruptive behavior disorders? A literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993; 3(1):11-35.
 40. Bailly D, Vignau J, Racadot N, Beuscart R, Servant D, Parquet PJ. Platelet serotonin levels in alcoholic patients: Changes related to physiological and pathological factors. *Psychiatry Res* 1993;47(1): 57-68.
 41. Rausch JL, Monteiro MG, Schuckit MA. Platelet serotonin uptake in men with family histories of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 1991;4(2): 83-6.
 42. Spont MR. Modulatory role of serotonin in neural information processing: Implications for human psychopathology. *Psychol Bull* 1992;112(2):330-50.
 43. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236(4800):410-6.
 44. Virkkunen M, Linnoila M. Brain serotonin, Type II alcoholism and impulsive violence. *J Stud Alcohol Suppl* 1993;11:163-9.
 45. Pihl RO, Peterson JB. Alcohol, serotonin, and aggression. *Alcohol Health Res World* 1993;17(2): 113-6.
 46. Goldman D, Brown GL, Albaugh B, Robin R, Goodson S, Trunzo M, et al. DRD2 dopamine receptor genotype, linkage disequilibrium, and alcoholism in American Indians and other populations. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(2):199-204.
 47. Anthenelli RM, Tabakoff B. The search for biochemical markers. *Alcohol Health Res World* 1995; 19(3):176-81.
 48. Hallman J, vonKnorring AL, vonKnorring L, Orelund L. Clinical characteristics of female alcoholics with low platelet monoamine oxidase activity. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14(2):227-31.
 49. Nathan P. The addictive personality is the behavior of the addict. *J Consult Clin Psychol* 1988;54(1): 48-53.
 50. Graham JR, Strenger VE. MMPI characteristics of alcoholics: A review. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(2):197-205.
 51. Zucker RA, Gomber ESL. The etiology of alcoholism reconsidered: The case for a biopsychosocial process. *Am Psychol* 1986;41(7):783-93.
 52. Sher KJ, Walitzer KS, Wood PK, Brent EE. Characteristics of children of alcoholics: Putative risk factors, substance use and abuse, and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1991;100(4):427-48.
 53. Gorenstein MS, Newman JP. Disinhibitory psychopathology: A new perspective and a model for research. *Psychol Rev* 1980;87:301-15.
 54. Wilson GT. Cognitive studies in alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(3):325-31.
 55. Reese FL, Chassin L, Molina BSG. Alcohol expectancies in early adolescents: Predicting drinking behavior from alcohol expectancies and parental alcoholism. *J Stud Alcohol* 1994;55(3):276-84.
 56. Darkes J, Goldman MS. Expectancy challenge and drinking reduction: Experimental evidence for a mediational process. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61(2):344-53.
 57. Bennett LA, Janca A, Grant BF, Sartorius N. Boundaries between normal and pathological drinking: A cross-cultural comparison. *Alcohol Health Res World* 1993;17(3):190-5.
 58. Room R. The U.S. general populations's experiences with responses to alcohol problems. In: Clark WB, Hilton ME, eds. *Alcohol in America: Drinking practices and Problems*. Albany, NY: State University of New York Press; 1991. p. 173-93.
 59. Hilton ME. Regional diversity in US drinking practices. In: Clark WB, Hilton ME, eds. *Alcohol in America: Drinking Practices and Problems*. Albany, NY: State University of New York Press;

1991. p. 256-79.
60. Graham JW, Marks G, Hansen WB. Social influence processes affecting adolescent substance use. *J Appl Psychol* 1991;76(2):291-8.
 61. Baer JS, Stacy A, Larimer M. Biases in the perception of drinking norms among college students. *J Stud Alcohol* 1991;52(6):540-86.
 62. Baer JS, Carney MM. Biases in the perceptions of the consequences of alcohol use among college students. *J Stud Alcohol* 1993;54(1):54-60.
 63. Epstein JA, Botvin GJ, Diaz T, Schinke SP. The role of social factors and individual characteristics in promoting alcohol use among inner-city minority youths. *J Stud Alcohol* 1995;56(1):39-46.
 64. Berkowitz AD, Perkins HW. Problem drinking among college students: A review of recent research. *J Am College Health* 1986;35:21-8.
 65. Beck KH, Summons TG, Thomas DL. A factor analytic study of social context of drinking in a high school population. *Psychol Addict Behav* 1991;5(2):66-77.
 66. Barnes GM, Welte JW, Dintcheff B. Alcohol misuse among college students and other young adults: Findings from a general population study in New York state. *Int J Addict* 1992;27(8):917-34.
 67. Single E. Public drinking. In: Galanter M, ed. *Recent Developments in Alcoholism*. Volume 11: Ten Years of Progress. New York: Plenum Press; 1993. p. 143-52.
 68. Hennessy M, Saltz RF. Modeling social influences on public drinking. *J Stud Alcohol* 1993;54(2):619-25.
 69. Connolly GM, Casswell S, Stewart J, Silva PA. Drinking context and other influences on the drinking of 15-year-old New Zealanders. *Br J Addict* 1992;87(7):1029-36.
 70. Single E, Wortley S. Drinking in various settings as it relates to demographic variables and level of consumption: Findings from a national survey in Canada. *J Stud Alcohol* 1993;54(5):590-9.
 71. Sayette MA. An appraisal-disruption model of alcohol's effects on stress responses in social drinkers. *Psychol Bull* 1993;114(3):459-76.
 72. Pohorecky LA. Stress and alcohol interaction: An update of human research. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15(3):438-59.
 73. Frone MR, Cooper ML, Russell M. Stressful life events, gender, and substance use: An application of tobit regression. *Psychol Addict Behav* 1994;8(2):59-69.
 74. Wagner EF. Delay of gratification, coping with stress, and substance use in adolescence. *Dissertation Abs Int* 1993;54(2):1116B.
 75. Welte JW, Mirand AL. Drinking, problem drinking and life stressors in the elderly general population. *J Stud Alcohol* 1995;56(1):67-73.
 76. Ohannessian CM, Hesselbrock VM, Tennen H, Afleck G. Hassles and uplifts and generalized outcome expectancies as moderators on the relation between a family history of alcoholism and drinking behaviors. *J Stud Alcohol* 1994;55(6):754-63.
 77. Sayette MA, Wilson GT. Intoxication and exposure to stress: Effects of temporal patterning. *J Abnorm Psychol* 1991;100(1):56-62.
 78. Miller BA, Downs WR, Testa M. Interrelationships between victimization experiences and women's alcohol use. *J Stud Alcohol* 1993;11(Suppl):109-17.
 79. Wilsnack SC, Wilsnack RW. Drinking and problem drinking among US women: Patterns and recent trends. In: Galanter M, ed. *Recent Developments in Alcoholism*. Volume 12: Alcoholism and Women. New York: Plenum Press;1995. p. 29-60.
 80. Miller BA, Downs WR. The impact of family violence on the use of alcohol by women. *Alcohol Health Res World* 1993;17(2):137-43.
 81. Testa M, Miller BA, Downs WR, Panek D. The moderating impact of social support following childhood sexual abuse. *Violence Victims* 1992;7(2):173-86.
 82. Zucker RA, Fitzgerald HE. Early developmental factors and risk for alcohol problems. *Alcohol Health Res World* 1991;15(1):18-24.
 83. Zucker RA. Pathways to alcohol problems and alcoholism: A developmental account of the evidence for multiple alcoholisms and for contextual contributions to risk. In: Zucker R, Boyd G, Howard J, eds. *The Development of Alcohol Problems: Exploring the Biopsychosocial Matrix of Risk*. NIAAA Research Monograph No. 26. NIH Pub. No. 94-3495. Rockville MD: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism;1994. p. 255-90.
 84. Tarter RE, Vanyukov MM. Stepwise developmental model of alcoholism etiology. In: Zucker R, Boyd

- G, Howard J, eds. *The Development of Alcohol Problems: Exploring the Biopsychosocial Matrix of Risks*. NIAAA Research Monograph No. 26. NIH Pub. No. 94-3495. Rockville MD: National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism;1994. p. 303-30.
85. Sher KJ, Trull TJ. Personality and disinhibitory psychopathology: Alcoholism and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1994;103(1): 92-102.
86. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease: VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86(2):210-6.
87. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM, Mitchell MC, Herlong HF. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1988;48(1): 148-51.
88. Leibach WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975;252:85-105.
89. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Longterm histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4(3):364-72.
90. Reinke LA, Kotake Y, McCay PB, Janzen EG. Spin-trapping studies of hepatic free radicals formed following the acute administration of ethanol to rats: In vivo detection of 1-hydroxyethyl radicals with PBN. *Free Radic Biol Med* 1991;11(1):31-9.
91. Fromenty B, Grimbirt S, Mansouri A, Beaugrand M, Erlinger S, Rotig A, et al. Hepatic mitochondrial DNA deletion in alcoholics: Association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology* 1995;108(1): 193-200.
92. Bautista AP, D'Souza NB, Lang CH, Spitzer JJ. Modulation of f-mer-leu-phe induced chemotactic activity and superoxide production by neutrophils during chronic ethanol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(4):788-94.
93. Fernandez-Checa JC, Garcia-Ruiz C, Ookhtens M, Kaplowitz N. Impaired uptake of glutathione by hepatic mitochondria from chronic ethanol-fed rats: Tracer kinetic studies in vitro and vivo and susceptibility to oxidant stress. *J Clin Invest* 1991; 87(2):397-405.
94. Garcia-Ruiz C, Morales A, Ballesta A, Rodes J, Kaplowitz N, Fernandez-Checa JC. Effects of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1994; 94(1):193-201.
95. Garcia-Ruiz C, Morales A, Colell A, Ballesta A, Rodes J, Kaplowitz N, et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology* 1995;21(1):207-14.
96. Israel Y, Videla L, Fernandez-Videla V, Bernstein J. Effects of chronic ethanol treatment and thyroxine administration on ethanol metabolism and liver oxidative capacity. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192(3):565-74.
97. Ji S, Lemasters JJ, Christenson V, Thurman RG. Periportal and pericentral pyridine nucleotide fluorescence from the surface of the perfused liver: Evaluation of the hypothesis that chronic treatment with ethanol produces pericentral hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(17): 5415-9.
98. Horton AA, Wood JM. Prevention of Ca(2+)-induced or thromboxane B2-induced hepatocyte plasma membrane bleb formation by thromboxane receptor antagonists. *Biochem Biophys Acta* 1991;113(391): 31-7.
99. Nanji AA. Role of eicosanoids in experimental alcoholic liver disease. *Alcohol* 1993;10(6):443-6.
100. Nanji AA, Zhao S, Khwaja S, Sadrzadh SMH, Waxman DJ. Cimetidine prevents alcoholic hepatic injury in the intragastric feeding rat model. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269(2):832-7.
101. Barona E, DiPadova C, Tabasco J, Lieber CS. Transport of acetaldehyde in red blood cells. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987;1:203-6.
102. Kato S, Kawase T, Alderman J, Inatomi N, Lieber CS. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology* 1990; 98(1):203-10.
103. Tuma TJ, Smith SL, Sorrell MF. Acetaldehyde and microtubules. *Ann NY Acad Sci* 1991;625:786-92.
104. Rees GM, Miller JA, Casey CA, Tuma DJ. Chronic ethanol administration impairs degradation of formaldehyde-treated albumin by the perfused rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(6):1309-12.

105. Volentine GD, Ogden KA, Kortje DK, Tuma DJ, Sorrell MF. Role of acetaldehyde in the ethanol-induced impairment of hepatic glycoprotein secretion in the rat in vivo. *Hepatology* 1987;7(3):490-5.
106. Tuma DJ, Sorrell MF. Effects of ethanol on protein trafficking in the liver. *Semin Liver Dis* 1988; 8(1):69-80.
107. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990; 112(12):917-20.
108. Hill DB, Marsano L, Cohen D, Allen J, Shedlofsky S, McClain CJ. Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *J Lab Clin Med* 1992;119(5):547-52.
109. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994;55:97-179.
110. Sheron N, Bird G, Koshinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993;18(1):41-6.
111. Bautista A. Chronic alcohol intoxication enhances the expression of CD 18 adhesion molecules on rat neutrophils and release of a chemotactic factor by Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(2): 285-90.
112. Hansen J, Cherwitz DL, Allen JL. The role of tumor necrosis factor- α in acute endotoxin-induced hepatotoxicity in ethanol-fed rats. *Hepatology* 1994; 20(2):461-74.
113. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995;108(1):218-24.
114. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH. Plasma endothelin levels in chronic ethanol fed rats: Relationship to pathologic liver injury. *Life Sci* 1994; 54(7):455-61.
115. Clot P, Bellomo G, Tabone M, Arico S, Albano E. Detection of antibodies against proteins modified by hydroxyethyl free radicals in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108(1):201-7.
116. Lin RC, Zhou FC, Fillenwarth MJ, Lumeng L. Zonal distribution of protein-acetaldehyde adducts in the liver of rats fed alcohol for long periods. *Hepatology* 1993;18(4):864-69.
117. Takase S, Tsutsumi M, Kawahara H, Takada N, Takada A. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1993;17(1):9-13.
118. Behrens UJ, Ma XL, Bychenok S, Baraona E, Lieber CS. Acetaldehyde-collagen adducts in CCL4-induced liver injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173(1):111-9.
119. Tuma DJ, Jennett RB, Sorrell MF. The interaction of acetaldehyde with tubulin. *Ann NY Acad Sci* 1987;492:277-86.
120. Bedossa P, Houghlum K, Trautwein C, Holstege A, Chojkier M. Stimulation of collagen alpha 1(I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: A link to tissue fibrosis? *Hepatology* 1994;19(5):1262-71.
121. Hanna JM. Metabolic responses of Chinese, Japanese and Europeans to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1978;2(1):89-92.
122. Chao YC, Liou SR, Chung YY, Tang HS, Hsu CT, Li TK, et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in Chinese patients. *Hepatology* 1994;19(2):360-66.
123. Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem* 1991;110(4):559-65.
124. Tsutsumi M, Takada A, Wang JS. Genetic polymorphisms of cytochrome P4502E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994;107(5):1430-5.
125. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1984;13(1):53-57.
126. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis: Influence of abstinence, sex, and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2(1):33-42.
127. Pestalozzi DM, Buhler R, von Wartburg JP, Hess M. Immunohistochemical localization of alcohol dehydrogenase in the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1983;85(5):1011-6.
128. Seitz HK, Simanowski UA, Egerer G, Waldherr R, Oertl U. Human gastric alcohol dehydrogenase: In

- vitro characteristics and effect of cimetidine. *Digestion* 1992;51(2):80-5.
129. Lieber CS, DeCarli LM. Quantitative relationship between amount of dietary fat and severity of alcoholic fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1970;23(4):474-8.
130. Lieber CS, Jones DP, DeCarli LM. Effects of prolonged ethanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets. *J Clin Invest* 1965;44(6):1009-21.
131. Ma X, Baraona E, Lieber CS. Alcohol consumption enhances fatty acid omega-oxidation, with a greater increase in male than in female rats. *Hepatology* 1993;18(5):1247-53.
132. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis, II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986;43(2):213-8.
133. Nanji AA, Khwaja S, Khettry U, Sadradeh SMH. Plasma endothelin levels in chronic ethanol fed rats: Relationship to pathologic liver injury. *Life Sci* 1994;54(6):423-8.
134. Corrao G, Arico S, Russo R, Carle F, Galatola G, Torchio PF, et al. Alcohol consumption and non-cirrhotic chronic hepatitis: A case-control study. *Int J Epidemiol* 1991;20(4):1037-42.
135. Nalpas B, Driss F, Pol S, Hamelin B, Housete C, Brechot C, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991;12(1):70-4.
136. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, Ghosn SJ, French SW, Gartside PS, et al. The VA cooperative study group (No. 19). Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: The prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991;14(4Pt.):581-9.
137. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(5):1115-20.
138. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992;117(8):646-54.
139. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326(8):507-12.
140. Butcher GP, Rhodes JM, Walker R, Kraner N, Jackson MJ. The effect of antioxidant supplementation on a serum marker of free radical activity and abnormal serum biochemistry in alcoholic patients admitted for detoxification. *J Hepatol* 1993;19(1):105-9.
141. Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994;106(1):152-9.
142. Li J, Kim CI, Leo MA, Mak KM, Rojkind M, Lieber CS. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology* 1992;15(3):373-81.
143. Keshavarzian A, Zorub O, Sayeed M, Urban G, Sweeney C, Winship D, et al. Acute ethanol inhibits calcium influxes into esophageal smooth but not striated muscle: A possible mechanism for ethanol-induced inhibition of esophageal contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270(3):1057-62.
144. Gray MR, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett's columnar lined esophagus. *Gut* 1993;34(6):727-31.
145. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(2):85-92.
146. Yin SJ, Chou FJ, Chao SF, Tsai SF, Liao CS, Wang SL, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenases in human esophagus: Comparison with the stomach enzyme activities. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(2):376-81.
147. Wilson DM III, Tentler JJ, Carney JP, Wilson TM, Kelley MR. Acute ethanol exposure suppresses the repair of O6-methylguanine DNA lesions in castrated adult male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(5):1267-71.
148. Shimizu M, Lasker JM, Tsutsumi M, Lieber CS. Immunohistochemical localization of ethanol-inducible P450IIE1 in the rat alimentary tract. *Gastroenterology* 1990;99(4):1044-53.
149. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994;21(40):403-10.

150. Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994;12(5):276-89.
151. Paunio M, Hook-Nikanne J, Kosunen TU, Vainio U, Salaspuro M, Makinen J, et al. Association of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection in young adulthood and early middle age among patients with gastric complaints: A case-control study on Finnish conscripts, officers and other military personnel. *Eur J Epidemiol* 1994; 10(2):205-9.
152. Uppal R, Lateef SK, Korsten MA, Paronetto F, Lieber CS. Chronic alcoholic gastritis: Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1991;151(4):760-4.
153. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TRJ, Sheaff MT, Banatvala N, Laurenson IF, et al. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994;359(2): 179-85.
154. Kaihovaara P, Salmela KS, Roine RP, Kosunen TU, Salaspuro M. Purification and characterization of *Helicobacter pylori* alcohol dehydrogenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(5):1220-5.
155. Thuluvath P, Wojno KJ, Yardley JH, Mezey E. Effects of *Helicobacter pylori* infection and gastritis on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(4):795-8.
156. Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994;26(6):443-52.
157. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(4):265-73.
158. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, et al. Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control* 1995;6(1):45-56.
159. Jokelainen K, Roine RP, Vaananen H, Farkkila M, Salaspuro M. In vitro acetaldehyde formation by human colonic bacteria. *Gut* 1994;35(9):1271-4.
160. Haber P, Wilson J, Apte M, Korsten M, Pirola R. Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis: Still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995;125(93): 305-12.
161. Horne WI, Tsukamoto H. Dietary modulation of alcohol-induced pancreatic injury. *Alcohol* 1993; 10(6):481-4.
162. Luthen R, Niederau C, Grendell JH. Intrapancreatic zymogen activation and levels of ATP and glutathione during caerulein pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1995;268(4Pt. 1):G592-604.
163. Luthen RE, Niederau C, Grendell JH. Glutathione and ATP levels, subcellular distribution of enzymes, and permeability of duct system in rabbit pancreas following intravenous administration of alcohol and ceruelin. *Dig Dis Sci* 1994;39(4):871-9.
164. Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Klar E, Warshaw AL. Exocrine hyperstimulation but not pancreatic duct obstruction increases the susceptibility to alcohol-related pancreatic injury. *Arch Surg* 1994;129(100): 1081-5.
165. Rubin E, Thomas AP. Effects of alcohol on the heart and cardiovascular system. In: Mendelson JH, Mello NK eds. *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. New York; McGraw-Hill: 1992. p. 263-87.
166. Rubin E, Urbano-Marquez A. Alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(1):111-4.
167. Davidson DM. Cardiovascular effects of alcohol. *West J Med* 1989;151(4):430-9.
168. Klatsky AL. Epidemiology of coronary heart disease-Influence of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(1):88-96.
169. Reagan GM, Miller JA, Casey CA, Tuman DJ. Chronic ethanol administration impairs degradation of formaldehyde-treated albumin by the perfused rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(6): 1309-12.
170. McCall D, Ryan K. The effect of ethanol and acetaldehyde on Na pump function in cultured rat heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19(5):453-63.
171. Kupari M, Koshinen P. Comparison of the cardiotoxicity of ethanol in women versus men. *AM J Cardiol* 1992;70(6):645-9.
172. Lowenstein SR, Gabow PA, Cramer J, Oliva PB, Ratner K. The role of alcohol in new-onset atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1983;143(10):1882-5.
173. Zakhari S. Vulnerability to cardiac disease. In: Galanter M. ed. *Recent Developments in Alcoholism: Volume 9. Children of Alcoholics*. New York: Plenum Press;1991. p. 225-62.
174. Anderson P, Cremona A, Paton A, Turner C, Wal-

- lace P. The risk of alcohol. *Addiction* 1993;88(11):1493-508.
175. Day CP, James OFW, Butler TJ, Campbell RWF. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993;341(8858):1423-8.
176. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: The status of the U shaped curve. *Br Med J* 1991;303(6802):565-8.
177. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *Br Med J* 1991;303(6796):211-6.
178. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990;66(17):1237-42.
179. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338(8765):464-8.
180. St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979;1(8124):1017-20.
181. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992;117(8):646-54.
182. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993;71(5):467-9.
183. Cauley JA, Kuller LH, La Porte RE, Dai WS, D'Antonio JA. Studies on the association between alcohol and high lipodensity lipoprotein cholesterol: Possible benefits and risks. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;6(3):53-67.
184. Okamoto Y, Fujimori Y, Nakano H, Tsujii T. Role of the liver in alcohol-induced alteration of high-density lipoprotein metabolism. *J Lab Clin Med* 1988;111(4):482-5.
185. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1992;[A]14(1-2):119-38.
186. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987;9(2):111-21.
187. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: A new Kaiser-Permanente study. *Circulation* 1986;73(4):628-36.
188. Moore RD, Levine DM, Southard J, Entwisle G, Shapiro S. Alcohol consumption and blood pressure in the 1982 Maryland Hypertension Survey. *Am J Hypertens* 1990;3(1):1-7.
189. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ, Sacks FM, et al. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol* 1990;65(9):633-7.
190. Maheswaran R, Gill JS, Davies P, Beevers DG. High blood pressure due to alcohol: A rapidly reversible effect. *Hypertension* 1991;17(6Pt. 1):787-92.
191. Maheswaran R, Beevers M, Beevers DG. Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hypertensive patients. *Hypertension* 1992;19(1):79-84.
192. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993;21(2):248-52.
193. Russ R, Abdel-Rahman ARA, Wooles WR. Role of the sympathetic nervous system in ethanol-induced hypertension in rats. *Alcohol* 1991;8(4):301-7.
194. Abdel-Rahman AA, Wooles WR. Ethanol-induced hypertension involves impairment of baroreceptors. *Hypertension* 1987;10(1):67-73.
195. Altura BM, Zhang A, Cheng TP, Altura BT. Ethanol promotes rapid depletion of intracellular free Mg in cerebral vascular smooth muscle cells: Possible relation to alcohol-induced behavioral and stroke-like effects. *Alcohol* 1993;10(6):563-6.
196. Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989;20(12):1607-10.
197. Gorelick PB, Kelly MA. Alcohol as a risk factor for stroke. *Heart Dis Stroke* 1992;1(5):255-8.
198. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption-A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991;90(4):489-97.
199. Palomaki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke: Is there a beneficial effect? *Stroke* 1993;24(12):1828-32.
200. Rodgers H, Aitken PD, French JM, Curless RH, Bates D, James OF. Alcohol and stroke: A case-control study of drinking habits past and present.

- Stroke 1993;24(10):1473-7.
201. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15(3):418-27.
202. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989;243(4899):1721-4.
203. Petri HL, Mishkin M. Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of memory. *Amer Sci* 1994;82(91):30-7.
204. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff Syndrome: A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971;7:1-206.
205. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS. Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacology* 1991;4(3):175-86.
206. Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, et al. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: A quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(6):1078-89.
207. Melgaard B, Henriksen L, Ahlgren P, Danielsen UT, Sorensen H, Paulsen OB. Regional cerebral blood flow in chronic alcoholics measured by single photon emission computerized tomography. *Acta Neurol Scand* 1990;82(2):87-93.
208. Hunter R, McLuske R, Wyper D, Patterson J, Christie JE, Books DN, et al. The pattern of function-related regional cerebral blood flow investigated by single photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPATO in patients with presenile Alzheimer's disease and Korsakoff's psychosis 1989; *Psychol Med* 19(4):847-55.
209. Arendt T. The cholinergic deafferentation of the cerebral cortex induced by chronic consumption of alcohol: Reversal by cholinergic drugs and transplantation. In: Hunt WA, Nixon SJ, eds. *Alcohol-Induced Brain Damage*. NIAAA Research Monograph No. 22. NIH Pub. No. 93-3549. Rockville, MD: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1993. p. 431-60.
210. Kopelman MD. Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* 1985;23(5):623-8.
211. Martin PR, Adinoff B, Lane E, Stapleton JM, Bone GAH, Weingartner H, et al. Fluvoxamine treatment of alcoholic amnesic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(1):27-33.
212. Martin PR, Nimmerrichter AA. Pharmacological treatment of alcohol-induced brain damage. In: Hunt WA, Nixon SJ, eds. *Alcohol-Induced Brain Damage*. NIAAA Research Monograph No. 22. NIH Pub. No. 93-3549. Rockville MD: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 1993. p. 461-77.
213. Pycha R, Miller C, Barnas C, Hummer M, Stuppach C, Whitworth A, et al. Intravenous flunitrazepam in the treatment of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(4):753-7.
214. Lechtenberg R, Worner T. Relative kindling effect of detoxification and nondetoxification admissions in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1991;26(2):221-6.
215. Adinoff B. Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome: Preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(4):873-8.
216. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal: A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272(7):519-23.
217. Stuppach CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: A double-blind study. *Alcohol Alcohol* 1992;27(2):153-8.
218. Brewer C. Recent developments in disulfiram treatment. *Alcohol Alcohol* 1993;28(4):383-95.
219. Litten MD, Babor TF, Del Boca FK, Kadden RM, Cooney NL. Types of alcoholics: II. Application of an empirically derived typology to treatment matching. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(8):609-14.
220. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(11):881-7.
221. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;16(2):281-5.
222. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvanto FR, Goldberg G, Welch B, Mantero-Atienza E. Double-

- blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(5):1162-7.
223. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadlec K, Sykora K. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(3):266-74.
224. Rosenberg H, Davis L. Acceptance of moderate drinking by alcohol treatment services in the United States. *J Stud Alcohol* 1994;55(2):167-72.
225. Rosenber H, Melville J, Levell D, Hodge JE. Ten-year follow-up survey of acceptability of controlled drinking in Britain. *J Stud Alcohol* 1992;53(5): 441-6.
226. Bell H, Tallaksen C, Sjaheim T, Weberg R, Raknerud N, Orjasaeter H, Try K, Haug E. Serum carbohydrate-deficient transferrin as marker of alcohol consumption in patients with chronic liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17(2):246-52.
227. Potter BJ. Carbohydrate-deficient transferrin and the detection of alcohol abuse: A horse of a different color? *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(4): 774-7.
228. Stillbler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991;37(12): 2029-37.
229. Allen JP, Litten RZ, Anton RF, Cross GM. Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: Remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(4):799-812.
230. Nilssen O, Huseby NE, Hoyer G, Brenn T, Schirmer H, Forde OH. New alcohol markers. How useful are they in population studies: The Svalbard Study 1988-89. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(1): 82-6.
231. Salmela KS, Laitinen K, Nystrom M, Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks' heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(2):228-30.
232. Wickramasinghe SN, Corridan B, Hasan R, Marjot DH. Correlations between acetaldehyde-modified haemoglobin, carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and haematological abnormalities in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1994;29(4):415-23.
233. Anton R, Bean P. Two methods for measuring carbohydrate-deficient transferrin in inpatient alcoholics and healthy controls compared. *Clin Chem* 1994;40(3):364-8.
234. Nystrom M, Perasalo J, Slaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum as a possible indicator of heavy drinking in young university students. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(1):93-7.
235. Gronbaek M, Henriksen JH, Becker U. Carbohydrate-deficient transferrin: A valid marker of alcoholism in population studies? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(2):457-61.
236. Voltaire A, Beck O, Borg S. Urinary 5-hydroxytryptophol: A possible marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(2): 429-44.
237. Carlsson AV, Hiltunen AJ, Beck O, Stibler H, Borg S. Detection of relapses in alcohol-dependent patients: Comparison of carbohydrate-deficient transferrin in serum, 5-hydroxytryptophol in urine, and self-reports. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;54(2): 199-208.
238. Grant BJ, Harford TC, Dawson DA, Chou P, Dufour M, Pickering R. Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992. *Alcohol Health Res World* 1994;18(3):243-8.
239. World Health Organization. *Lexicon of Alcohol and Drug Terms*. Geneva: the Organization;1994.
240. Babor TF, Longabaugh R, Zweben R, Fuller RK, Stout RL, Anton RF, et al. Issues in the definition and measurement of drinking outcomes in alcoholism treatment research. *J Stud Alcohol Suppl*. 1994;12:101-11.
241. Richmond RL, Anderson P. Research in general practice for smokers and excessive drinkers in Australia and the UK: In: Interpretation of results. *Addiction* 1994;89(1):35-40.
242. Sanchez-Craig M, Wilinon DA. Brief interventions for alcohol and drug dependence: What makes them work. In: White J, Ali R, Christie P. eds. *Drug Problems in Society: Dimensions and Perspectives*. South Australia: Drug and Alcohol Service Council;1992.
243. Chafetz ME. A procedure for establishing therapeutic contact with the alcoholic. *QJ Stud Alcohol* 1961; 22(2):325-8.
244. Chaetz ME, Blane HT, Abram HS, Golner J, Lacy

- E, McCourt WF, et al. Establishing treatment relations with alcoholics. *J Nerv Mental Dis* 1962; 134(5):395-409.
245. Luckie LF, White RE, Miller WR, Icenogle MV, Lasoski M. Differential Health Care Utilization in V.A. Outpatients Based on Results of a Brief Alcohol Screening Device. Albuquerque: University of New Mexico;1990/1991.
246. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: A review. *Addiction* 1993;88(3):315-36.
247. Anderson P, Scott E. Effect of general practitioners' advice to heavy drinking men. *Br J Addict* 1992; 87(6):891-900.
248. Scott E, Anderson P. Randomized controlled trial of general practitioner intervention in women with excessive alcohol consumption. *Drug Alcohol Rev* 1991;10(4):313-21.
249. Babor TF, Grant M. eds. Programme on Substance Abuse: Project on Identification and Management of Alcohol-related Problems. Report on Phase II: A Randomized Clinical Trial of Brief Interventions in Primary Health Care. New York: World Health Organization;1992.
250. Robertson I, Heather N, Dziedzicki A, Crawford J, Winton M. A comparison of minimal versus intensive controlled drinking treatment interventions for problem drinkers. *Br J Clin Psychol* 1986;25: 185-94.
251. Miller WR, Sanchez V. Motivating young adults for treatment and lifestyle change. In: Howard GS, Nathan PE. eds. *Alcohol Use and Misuse by Young Adults*. South Bend: University of Notre Dame Press;1994. p. 55-81.
252. Babor TF, Ritson EB, Hodgson R. Alcohol-related problems in the primary health care setting: A review of early intervention strategies. *Br J Addict* 1986;81(1):23-46.
253. College of Family Physicians of Canada. *Low-Risk Drinking: Workbook for Quitting or Cutting Down*. Alcohol Risk Assessment and Intervention Project. Toronto: the College;1993.
254. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *The Physicians' Guide to Helping Patients with Alcohol Problems*. NIN Pub. No. 95-3769. Bethesda, MD: National Institutes of Health;1995.
255. Brown SA, Christiansen BA, Goldman M. Alcohol Expectancy Questionnaire: An instrument for the assessment of adolescent and adult alcohol expectancies. *J Stud Alcohol* 1987;48(5):483-91.
256. Connors GJ, Tarbox AR, Faillace LA. Changes in alcohol expectancies and drinking behavior among treated problem drinkers. *J Stud Alcohol* 1993;54 (6):676-83.
257. McMahon J, Jones BT. Negative Alcohol Expectancy Questionnaire (NAEQ) as an instrument for measuring motivation to inhibit drinking and evaluation methods of treating problem drinkers. In: Tongue E, Martin E. eds. *36th International Congress on Alcohol and Drug Dependence: Proceedings*. Vol. I. Glasgow: Scottish Council on Alcohol; 1993. p. 228-41.
258. Burling TA, Reilly PM, Moltzen JO, Ziff DC. Self-efficacy and relapse among inpatient drug and alcohol abusers: A predictor of outcome. *J Stud Alcohol* 1989;50(4):354-60.
259. Solomon KE, Annis HM. Outcome and efficacy expectancy in the prediction of post-treatment drinking behavior. *Br J Addict* 1990;85(5):659-65.
260. Rychtarik RG, Prue DM, Rapp SR, King AC. Self-efficacy, aftercare and relapse in a treatment program for alcoholics. *J Stud Alcohol* 1992;53(5): 435-40.
261. Monti PM, Rohsenow DJ, Abrams DB, Zwick WR, Binkoff JA, Munroe SM, et al. Development of behavior analytically derived alcohol-specific role-play assessment instrument. *J Stud Alcohol* 1993; 54(6):710-21.
262. Kadden RM, Litt MD, Cooney NL, Bushner DA. Relationship between role-play measures of coping skills and alcoholism treatment outcome. *Addict Behav* 1992;17(5):425-37.
263. Tucker JA, Gladsojo JA. Help-seeking and recovery by problem drinkers: Characteristics of drinkers who attended Alcoholics Anonymous or formal treatment or who recovered without assistance. *Addict Behav* 1993;18(5):529-42.
264. Atkinson RM, Tolson RL, Turner JA. Factors affecting outpatient treatment compliance of older male problem drinkers. *J Stud Alcohol* 1993;54 (1):102-6.
265. Finney JW, Moos RH. Long-term course of treated alcoholism: II. Predictors and correlates of 10-year functioning and mortality. *J Stud Alcohol* 1992;

- 12(3):189-98.
266. O'Farrell TJ, Cutter HSG, Choquette, KA, Floyd FJ, Bayog RD. Behavioral marital therapy for male alcoholics: Marital and drinking adjustment during the two years after treatment. *Behav Ther* 1992; 23(4):529-49.
267. Longabaugh R, Rubin A, Malloy P, Beattie M, Clifford PR, Noel N. Drinking outcomes of alcohol abusers diagnosed as antisocial personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(4):778-85.
268. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Rossi JS. Criticisms and concerns of the transtheoretical model in light of recent research. *Br J Addict* 1992;87(6):825-8.
269. DiClemente CC, Carbonari JP, Montgomery RPG, Hughes S. Alcohol Abstinence Self-efficacy Scale. *J Stud Alcohol*;1994.
270. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992;47(9):1102-14.
-