

비알코올성 지방간 질환

연 종 은

고려대학교 구로병원 소화기 내과

Nonalcoholic Fatty Liver Disease : pathogenesis and treatment

Jong Eun Yeon, M.D.

Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

1. 서 론

비 알코올성 지방간 질환(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 이하 NAFLD)은 알코올 남용력이 없는 환자에서 알코올성 간질환과 유사한 간의 조직학적 손상을 보이는 질환으로 단순지방증(steatosis), 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 및 간경변을 모두 포함한다[1,2].

당뇨, 비만 및 고지혈증 등과 같은 대사성 질환의 일부로 인식되고 있는 NAFLD는 비만 및 당뇨의 전세계적인 인구증가와 더불어 추후 만성 간질환의 중요 원인으로

자리잡을 것으로 생각되는 질환이다.

우리나라에서는 아직 만성 간질환의 수위를 만성 B형 및 C형 간염과 알코올성 간질환이 차지하고 있으나 최근에는 건강검진수진자의 상당수가 NAFLD에 이환되어 있음이 보고된 바 있으며, 이에 대한 관심도 늘고 있다. 본문에서는 현재까지 보고된 비알코올성 지방간 질환의 발생기전, 진단, 치료 및 예후에 대해 살펴보기로 한다.

교신저자 : 연 종 은

우 152-703 서울시 구로구 구로동 80번지
고려대학교 구로병원 내과
전화 : 02-818-6632
FAX : 02-838-6594
E-mail: je-yeon@hotmail.com

2. 본 론

1) 유병률

최근 서구화된 생활패턴의 변화와(영양 섭취, 영양소 구성, 신체활동 등) 밀접한 관계가 있으며 포화지방 혹은 탄수화물의 과다 섭취와의 관련성도 보고된 바 있다[3]. 생화학적 간기능 검사, 방사선학적 복부검사 중 하나 혹은 두 가지 모두 이상 소견을 보이는가에 따라 차이가 있으나 미국에서는 전체 성인의 3~24%, 일본 성인의 29%가 NAFLD를 가지고 있는 것으로 보고된 바 있으며, 부검 대상의 16~24%가 NAFLD, 2%가 NASH를 보인다. 비만 성인의 57~74%, 비만 어린이의 22~52%에서도 NAFLD를 동반한다.

2) 위험인자

NAFLD와 밀접한 연관관계를 보이는 질환은 비만, 고혈당, 당뇨 및 고지혈증 등이다. 지방간염 환자의 일부는 수년 내 섬유화의 진행이 이루어질 수 있으며 이와 관련된 인자로는 고혈당, 당뇨, 대사성 증후군의 유무, 비만 및 고령 등이 있다[4].(Table 1)

3) 진단

(1) 증상과 징후, 검사실 소견

대부분은 증상이 없다. 극히 일부에서 우상복부 동통, 피곤함 등이 나타나며 복부 진찰상 간 비대가 있을 수 있다. 검사실 소견으로 가장 흔한 것은 AST/ALT가 정상의 2-5배 정도 상승한 것이다. Alkaline phosphatase와

Table 1. 섬유화 진행과 관련된 위험인자

위험요소
Body mass index
Age
AST/ALT
ALT
Albumin
Platelets
Diabetes
Hyperglycemia
Insulin resistance index
Triglyceride
Hypertension

r-GT는 절반 이하의 환자에서 2-5배 정도 증가하며 혈청 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간 등은 거의 정상 범위이지만 말기 간경변에 도달한 경우는 이상소견을 동반할 수 있다.

(2) 방사선학적 진단

복부 초음파는 비 침습적인 검사로 가장 많이 이용되는 방법이지만 지방증 진단의 민감도 및 특이도는 각각 89%, 93%, 섬유화 진단의 민감도 및 특이도는 각각 77%, 89% 정도이다. CT와 MRI도 복부초음파보다 우월하다 할 수 없으며 방사선학적 진단 방법은 다수의 환자를 비교적 쉽게 진단할 수 있다는 장점은 있으나 간의 지방 침착이 적은 경우(~30% 미만) 진단이 어렵거나 혹은 간의 염증 및 섬유화는 파악할 수 없다는 단점이 있다[5].

(3) 간조직 생검

현재까지 간조직 생검은 NASH의 존재 여부를 입증하는 가장 직접적인 방법이지만 시행여부는 환자에 따라 개별화해야 한다.

병리학적으로 단순 지방증(simple steatosis)

및 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)을 모두 포괄하며 단순 지방증은 가장 양호한 임상 경과를 보이는 소견이다. NASH는 국소적인 간의 염증세포의 침윤과 지방 축적, 그리고 간세포의 괴사를 보이며 때로는 풍선양 변성, Mallory 소체가 보이기도 한다. 다양한 정도의 섬유화를 동반하는 경우 임상적으로도 만성 간질환으로의 진행 가능성이 매우 높다[6].

(4) 발생기전

NAFLD의 발생 및 진행을 설명하는 가설로는 ‘Two hit theory’를 들 수 있는데 첫째, 인슐린 저항성으로 간 세포 내에서는 지방의 축적이 발생하게 되며 둘째, 축적된 지방의 산화 및 유리 라디칼 등의 대사산물에 의해 간세포 손상 및 염증반응이 유발되게 된다는 것이다. 산화적 스트레스, TNF- α , NF-kappa β , cytokine, chemokine

등이 간 손상, 염증 및 섬유화의 원인 및 가속화 인자로 알려져 있다.

3. 치 료

섬유화가 동반되지 않은 단순한 지방증과 지방증 및 경한 염증을 보이지만 섬유화가 없는 경우에는 극히 일부에서만 조직 손상이 진행됨이 보고되었으며 상대적으로 예후는 양호할 것으로 생각되므로 추적 검사만을 하는 것이 바람직하다. 간 조직 생검상 섬유화가 보이는 경우, 20-30% 에서 간 손상이 진행할 수 있으므로 좀더 적극적인 치료가 요구된다. 소개되는 대부분의 치료 약제와 효과들은 이중 맹검 대조 연구를 시행하지 못하였으며 소수의 환자에서 진행된 예비실험들의 결과들이다.(table 2)

Table. 2 비알코올성 지방간 질환 치료효과

기전	약물	ALT	Histology*	특 징
Diet		±	±	Open label
Diet+exercise		+	+ (S, F or S, I)	Open or case series
Weight loss	Orlistat	+	+ (S, I, F)	Open label, small
Cytoprotective	UDCA	+	+ (S) , ND	Open, small
	Taurine	+	ND	Open, pediatric, small
	UDCA	-	-	RCT, no difference between groups
antioxidant	Vitamin E	+	ND	Open, Small
	Betaine	+	+ (S, F, I)	Open, small
	NAC	+	ND	Open, small
Lipid lowering	Clofibrate	-	-	Open, small
	Gemfibrozil	+	ND	Open, randomized
	Bezafibrate	ND	+ (S)	Open, small
	Atorvastatin	+	+ (S, F, I)	Open, small
Antidiabetic	Metformin	+	+	Open, small
	Troglitazone	+	+ (I)	Open, small, fatal
	Pioglitazone	+	+	Case series, small
	Rosiglitazone	+	+ (I, F)	Open

+: 호전, -: 호전 없음, ND: 자료없음, ±: variable, * in indicated as S, steatosis, F, fibrosis; I, inflammation

1) 일반적으로 요구되는 제안: 체중 감량 및 운동

가장 흔히 제안되는 치료법으로 운동과 식이요법 그리고 체중감량이 있다. 체중 감량은 서서히 이루어져야 하겠으며(소아: 0.5kg/주, 성인: 0.45-1.6kg/주 미만) 급격한 체중 감량은 많은 수의 환자에서 염증 및 섬유화의 악화를 가져온다. 일차적으로 현 체중의 10%정도를 서서히 감량하는 것이 바람직하겠으며 체중 감량으로 인한 효과는 인슐린 감수성 및 생산능의 회복을 가져오는데 있다[7,8].

2) Ursodeoxycholic acid and cytoprotective agents

Cytoprotective agent인 UDA의 NAFLD치료효과는 이견이 있어 NASH 환자에서 1년간 UDA(13-15mg/kg/d)를 투약 후 ALT및 지방증의 호전을 보고한 것과는 달리, 166명의 NASH환자를 대상으로 하루 13-15mg/kg UDA를 48주간 투약하여 생화학적 간기능의 개선이 투약군 및 대조군간 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다[9,10].

3) Antihyperlipidemic agent

(1) Clofibrate

알코올성 지방간 동물 모델에서의 투약효과를 배경으로 NAFLD 환자에서의 투약효과에 대한 pilot study가 진행되었으나 투약 1년 후 간기능의 개선이나 조직학적 호전이 없었다.

(2) Gemfibrozil

최근 46명의 NASH환자를 대상으로 gemfibrozil (600mg/d)를 4개월 투약하여 대조군 및 투

약 전에 비하여 현저한 간 기능의 호전을 보였다는 보고가 있다[11].

(3) Atorvastatin

7명의 NASH 및 고지혈증 환자를 대상으로 atorvastatin(10-30mg/d)을 1년간 투약한 결과 간조직의 염증 및 간세포의 풍선양 변화, Mallory hyaline의 현저한 개선 및 고지혈증의 개선을 보고하였다.

4) Antidiabetic agents

(1) Metformin

Metformin은 biguanide 계열의 혈당 강하제로 간에서의 당신생을 억제하고 근조직에서의 당이용을 증가시킴으로서 혈당을 낮추는 효과를 나타낸다. 지방간염 환자에서는(metformin 1,500mg/d) 간기능 및 인슐린 감수성의 개선, 간용적 감소 등의 긍정적 결과를 보고한 연구도 있으나 일년간 투약(20mg/kg/d) 후에도 생화학적 간기능의 개선이 일시적이며 지속적인 인슐린 감수성의 회복을 보이지 않고 간조직 소견의 개선도 다양하다는 보고도 있다[12,13].

(2) Thiazolidinedione

인슐린 저항성을 개선해 보고자 하는 시도로 투약되는 다른 약제로 thiazolidinedione 계열의 약제들은 PPAR- γ ligand로서 지방세포의 분화에 관계한다. 이러한 약제를 투약하면 비록 체중의 증가는 있지만 중심지방은 감소하는 효과가 있다.

가) Rosiglitazone

25여명의 NASH 환자를 대상으로 48주간

rosiglitazone 투약군(4mg, twice daily)에서는 생화학적 간기능, 조직학적 소견 및 인슐린 저항성을 개선하는 효과가 있었다. 이중 간 조직 생검의 비교가 가능했던 환자의 45%는 치료 후 더 이상 NASH의 조직학적 범주에 속하지 않았다[14].

나) Pioglitazone

Pioglitazone은 18명의 NASH환자에서 48주 투약하여(30mg/d) 72%의 환자에서 생화학적 간기능 및 지방증, 세포 손상, 실질의 염증, 말로리 소체와 섬유화 소견을 개선시키는 효과를 보였다. 그러나 PPAR- γ agonist 투약은 투약 중지 후 추적 관찰 시 대부분의 환자에서 생화학적 간기능 개선 효과가 상실되며 67%의 환자에서 평균 7.3% 정도의 체중 증가를 가져오므로 약제를 장기간 투약하는 경우 얻어지는 체중증가와 NAFLD 간의 관계 및 이점에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다.

다) Pioglitazone과 vitamin 병용 투약

10명의 NASH 환자를 pioglitazone(30mg/d)과 vitamin E(400IU/d)를 6개월 병용 투약하여 vitamin E 단독 투약군과 비교한 연구에서는 양군에서 모두 지방증 및 간세포의 풍선양 변화가 감소하였으나 병용투약 군이 단독군에 비하여 효과가 우월하지는 않았으며 한명의 병용투약 환자에서 pioglitazone으로 인한 것으로 생각되는 간기능의 악화로 연구에서 탈락하였다[15,16].

5) Antioxidant and nutritional support

(1) Vitamin E

단순 지방간에서 지방간염으로의 진행에

산화적 스트레스가 중요한 역할을 하므로 NAFLD에서의 항산화제 역할에 대해서도 연구가 발표되었다. Vitamin E 단독 투여를 소아 NAFLD 환자 혹은 NASH 환자에서 투약하여 간기능의 개선을 가져왔다는 보고가 있으며 22명의 소수환자를 대상으로 한 연구에서는 조직소견의 호전도 보고하였다. 45명의 NASH 환자를 대상으로 vitamin C와 vitamin E의(각각 1000mg, 1000IU) 6개월 병용 투약한 연구에서는 병용 투약군의 48%, 대조군의 41%에서 섬유화의 호전을 보였고 간기능의 호전 및 지방증, 염증 등의 소견은 양군간 차이를 보이지 않았다[17].

(2) N-acetylcystein

N-acetylcystein은 glutathione의 전구물질로서 간세포내의 glutathione농도를 높여 결과적으로 reactive oxygen species로부터 간세포를 보호하는 역할을 한다. 11명의 NASH 환자에서 N-acetylcystein(1g/d), 3개월 투약한 연구에서는 의미있는 간기능의 개선을 보고하였으나 간조직 생검을 시행하지 않아 한계가 있다.

(3) Betaine

Betaine은 정상적 대사과정의 methyl donor로 S-adenosylmethionine의 농도를 높여 알코올에 의한 간의 중성지방 침착을 저해하는 기능이 있다. 하루 betaine 20mg을 8명의 NASH환자에 1년 투약 후 간기능은 개선되었으나 지방증 및 염증괴사, 섬유화의 등은 변화가 없었다는 보고가 있다[18].

6) 체중 감량제

orlistat는 lipoprotein lipase inhibitor로서 8

명 중의 6명의 환자에서 지방증과 염증, 섬유화를 개선시키는 효과를 보였으나 이는 대상환자수가 극소수로 아직까지 NAFLD에서의 유용성에 대해서는 결론 내리기 어렵다[19].

7) 체중 감량 수술

최근에는 bariatric surgery에 대한 관심이 늘고 있으며 중증의 비만(서구에서는 BMI 40kg/m²이상, 혹은 35kg/m²이상이며 당뇨, 고혈압, 심부전, 수면 무호흡증 등을 동반한 경우)이 동반된 경우 고려해 볼 수 있다. 수술 후 평균 61%정도에서 과체중이 소실되고 77% 환자에서 당뇨가 없어지며, 고지혈증 및 고혈압은 각각 70%와 62%의 환자에서 개선된다. 대사성 질환의 개선뿐 아니라 간조직 소견의 호전도 보고되어 수술전 비알코올성 지방간염이 있었던 예의 82%가 수술 후 개선되었다는 보고도 있다 [20]. 최근의 수술적 치료 개념은 과거의 급격한 체중감량으로 인한 간 손상과 영양불균형을 개선하는 노력으로 체중 감량의 속도를 낮추는 추세이다. 그러나 수술적 비만 치료는 이에 따른 합병증 발생이 10%, 사망률이 1% 정도로 모든 비만환자에게 적용하는 것은 적당치 않으며 고도비만의 환자로서 여러 보존적 혹은 약물 치료에 실패한 경우에 조심스럽게 적응여부를 판단할 수 있으리라 기대해 본다[21].

8) 간이식

비대사성 간질환의 경우에는 간이식이 필요하다. 질환의 자연 병력상 간 조직 내의 심한 섬유화, 'Mallory'소체, 세포 주변부

섬유화, 간세포의 풍선양 변성이 동반되는 경우 간 경변증과 같은 만성 간질환으로 진행되는 비율이 20-30%에 달한다. NAFLD가 잠복성 간경변으로 진행된다면 간 내 지방 함량이 급격히 감소되고 조직학적 특성도 소실되어 'burned-out NASH'로 간주하기도 한다. 간이식을 시행한 원인불명의 간경변 환자에서 상당수가 비 알코올성 지방간(염)의 임상적인 특징인 비만과 당뇨를 지니고 있어 NAFLD로 인한 잠복성 간경변증이 원인이었을 것으로 추정되고, NAFLD로 인하여 간이식을 시행한 경우에는 47%에서 NAFLD, 7-16%에서 NASH가 재발한다[22].

4. 맺음말

최근 환자 수의 증가와, 만성 간 질환으로 진행 가능성으로 인하여 비알코올성 지방간 질환에 대한 관심이 점점 늘고 있다. 우리나라에서도 NAFLD 관련질환인 비만 및 당뇨 발생이 증가하고 있으므로 추후 NAFLD의 유병률은 바이러스성 간질환에 다음하는 중요성을 가지게 될 것으로 생각된다. 일부 소수 환자에서 여러 약제들이 생화학적 간기능 및 조직소견의 개선을 가져왔으나 이를 제외하고 만족할 만한 대표적 치료 약제가 없다는 점은 해결되어야 할 문제이지만, 질환에 대한 다양한 접근이 시도되고 있으므로 추후 진단 및 치료에 대한 추가적인 제시가 이루어 질 것으로 기대해 본다.

참고문헌

1. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*;346:1221-1231, 2002
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*;122:1649-1657, 2002
3. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G: Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*;37:909-916, 2003
4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*;121:91-100, 2001
5. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*;123:745-750, 2002
6. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C: Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* ;40:820-826, 2004
7. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*; 39:1647-1654, 2004
8. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr.: Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med*;115:554-559, 2003
9. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB: Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*; 23:1464-1467, 1996
10. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*;39:770-778, 2004
11. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*;31:384, 1999
12. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM: Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*;6:998-1003, 2000
13. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*;358:893-894, 2001
14. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL: A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*; 96:519-525, 2001
15. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR:

- Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*; 38:1008-1017, 2003
16. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; 39:188-196, 2004
 17. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*;98:2485-2490, 2003
 18. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD: Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*;96:2711-2717, 2001
 19. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR: Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol*;98:926- 930, 2003
 20. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Simard S, Marceau P: Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*;135:48-58, 2004
 21. Shaffer EA: Bariatric surgery: a promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. *J Clin Gastroenterol*;40: S44-50, 2006
 22. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttil RW, Saab S, Lu DS: Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* ;230:276-280, 2004