



비알코올성 지방간

김용석 교수 · 한양대학교 의과대학 생화학분자생물학교실

요약

동서양을 망라하여 전 세계적으로 비알코올성 지방간 (Nonalcoholic fatty liver disease[NAFLD])의 발생률은 증가추세에 있다. NAFLD는 간에 중성지방(triacylglyceride)이 비정상적으로 축적되어 발생하지만, 사람에 따라서는 간조직에 염증반응이 초래되고, 심지어 간경화, 간암으로까지 진행되기도 한다. NAFLD의 원인이 비만, 인슐린내성과 같은 대사증후군과 연관되기는 하지만, 정확한 병리기전은 아직 규명되지 않았다. 따라서, 치료방법도 충분히 개발되지 못하고 있다. 그럼에도 불구하고, NAFLD에 있어 분명한 점은, 예방과 악화방지가 가능하다는 사실이다.

역학적 특징

● 유병률

서구사회 성인의 1/3과 어린이들에서까지, 우리나라 성인의 경우 현재 20%정도에서 비알코올성 지방간이 확인되었다(Cohen, et al., 2011; Lee, et al., 2009). 비알코올성 지방간 유병률의 증가추세는 아시아태평양 국가에서도 뚜렷하게 나타났고, 중국, 일본, 우리나라 등에서 12~24%에 이른다(Chitturi, et al., 2007). 비알코올성 지방간의 유병률이 증가됨과 함께 특이한 점은 어린이들의 지방간 유병률도 증가추세에 있다는 점이다. 실제로 어린이 간 질환의 가장 흔한 원인이 지방간이며, 3세 어린이에서도 지방간이 확인된

바 있다(Manco, et al., 2008). 현재 비알코올성 지방간 유병률은 12~19세 미국 청소년의 8%, 미국 비만 청소년의 20%, 이탈리아 비만 청소년의 44%, 중국 비만 청소년의 74%로 보고되어있다(Manco, et al., 2008).

● 위험인자

비알코올성 지방간의 위험인자는 비만(체질량지수BMI가 25 kg/m² 이상)과 대사위험인자로 제시할 수 있고, 대사위험인자로는 높은 중성지방 수치(150 mg/dL 이상), 낮은 HDL수치(남성; 40 mg/dL 이하, 여성; 50 mg/dL 이하), 높은 LDL수치(130 mg/dL 이상), 높은 혈당치(100~126 mg/dL 이상), 높은 요산 수치(남성; 7 mg/dL 이상, 여성; 6 mg/dL 이상), 고혈압(130/85 mmHg 이상) 등이 있다. 이들 위험인자 중에서 가장 핵심인자는 비만이며, 대사위험인자를 1가지 이상 가진 경우에 비알코올성 지방간의 위험도가 매우 높다. 특히 대사위험인자 중에서 비알코올성 지방간 발생에 연관도가 높은 것은 높은 중성지방 수치이므로 비만과 높은 중성지방수치가 함께 있는 경우에는 지방간의 발생 위험이 매우 높고 치료대상에 해당되기도 한다(Lee, et al., 2009).

우리나라 30~59세 남성 15,347명을 대상으로 한 체중증가와 지방간 발생 연관성에 대한 연구결과 체질량지수 BMI가 25 kg/m² 이하에 해당되는 마른 체구에서조차 1~2년 사이의 2kg 정도의 체중증가는 지방간의 발생을 초래하는 위험인자로 확인되었다(Chang, et al., 2009). 심지어 정상체중 범위내에서의 체중증가 시에 인슐린내성이 나타나

기 시작하고, 인슐린 내성 발생과정 초기에 지방간이 발생 함이 보고된 바 있다(Chang, et al., 2009). 따라서, 체질량지 수와는 별도로 체중증가 자체가 비알코올성 지방간의 위 험인자로 확인된 셈이다.

◎ 사망률

지방간이 사망률 증가에 연관되는지의 여부는 분석방법 과 분석척도에 따라 다르다. 예를 들면, 이탈리아에서 2,074 명의 중년을 대상으로 15년간 수행된 Cremona Study에서 는 혈액의 중성지방 수치, 체질량지수BMI, 허리둘레, GGT 등에 의해 결정된 지방간 지표(fatty liver index)가 예후, 특 히 사망률과 연관성이 있는지의 여부를 파악하고자 하였 다. 이 연구는 지방간이 모든 원인에 의한 전체 사망률을 증가시킬 것이라는 가정 하에 진행되었고, 지방간은 모든 원인, 심혈관질환, 암 등에 의한 사망률을 증가시킨다고 결 론되었다(Adams, 2011; Calori, et al., 2011). 이 연구는 15년 이란 긴 시간동안 남성과 여성을 모두 포함한 대규모 추적 조사였으나, 개개인의 식습관, 신체활동 정도 등에 대한 자 료가 고려되지는 못하였다. 하지만, 이 연구에서 비알코올 성 지방간 자체가 간의 예후 뿐 아니라 간 이외의 다른 신 체 이상의 예후에도 영향을 준다는 점에서 지방간이 모든 원인으로 인한 개인의 사망률에 강력히 연관되어 있음을 강조하였다.

Cremona Study와는 별도로, 30%의 유병률을 갖는 비알 코올성 지방간이 만성간질환의 가장 흔한 원인으로 꼽히 는 미국에서 비알코올성 지방간과 사망률의 연관성에 대 한 전향적 코호트 연구로서 20~74세의 11,371명을 대상으 로 18년간 추적조사를 진행하였다. 그 결과로서 비알코올 성 지방간 또는 지방간염을 가진 연구참여자들의 사망률 (모든 원인에 따른)은 지방간이 없었던 연구참여자의 사망 률에 비해 더 높지는 않았다. 이 연구는 연구참여자가 개인 에 대한 임상자료, 즉 개인별 병력, 검사수치, 검진결과, 간 의 지방축적 정도 등이 매우 충실히 확보되었고 18년에 걸 친 장기간 연구였으나 비알코올성 지방간염을 간생검에 의 해 확인하지 못하고 간효소(ALT, AST) 수치가 증가된 지 방간을 기준으로 분류하였고, 지방간의 시간경과에 따른

변화를 측정하지는 못하였다. 이 연구에서는 비알코올성 지방간 또는 지방간염과 사망률(모든 원인, 예를 들면, 심 혈관질환, 암, 간질환 등의 원인 망라)간에는 연관성이 없 다고 결론지었다(Lazo, et al., 2011).

이 두 가지 장기간의 대규모 연구결과는 비알코올성 지 방간의 위험도를 사망률과의 연관성에서 판단해보려는 시 도였으나 결론은 일치하지 못하였다. 하지만, 사망률과는 별도로, 비알코올성 지방간이 심혈관질환의 위험도를 높 이는 원인임은 확실하다.

임상적 특징

◎ 임상상

비알코올성 지방간 질환은 과거에 원인불명의 간경화로 분류되던 간질환의 원인으로 인식되고 있다(Dowman, et al., 2010).

비알코올성 지방간 환자는 특징적으로 한 가지 이상의 대사질환, 즉 인슐린내성, 비만, 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈 증, 대사증후군 등을 지닌다(Chitturi, et al., 2007). 그 외 드 물게는 약물(amiodarone, perhexiline maleate, tamoxifen), 체중조절을 위한 베리아트릭 수술(공장~회장 우회술), 정 맥영양요법, 지방이영양증(지방대사의 이상) 등으로 인한 비알코올성 지방간도 있다(Chitturi, et al., 2007).

비알코올성 지방간 환자의 대부분은 특별한 간기능 이 상을 나타내지 않는 것이 일반적이지만, 환자에 따라서는 간의 염증(간염), 섬유화(간경화), 종양(간암) 등으로 진행 되는 사례도 있다(Chitturi, et al., 2007). 특히, 비알코올성 지방간 환자가 C형 간염에 이환된 경우에는 인터페론 치료 효과가 양호하지 않았다. 제2형 당뇨병 환자로서 비알코올 성 지방간이 확인된 환자에 대한 추적연구에서는 대사증 후군의 다른 요소들을 모두 치료한 뒤에도 심혈관계질환 의 위험이 매우 높았다(Kotronen and Yki-Jarvinen, 2007).

◎ 조직 특징

알코올성 지방간염은 현미경에서 관찰되는 조직특징에 따라, 성인형(제1형 비알코올성 지방간염)과 소아형(제2형 비알코올성 지방간염)으로 구분된다. 구분점은 간조직에서 염증 또는 섬유화가 나타나는 위치가 다른 것인데, 성인형에서는 간문맥역(portal) 섬유화가 드물고, 풍선화 변형(ballooning degeneration)과 동모양혈관주위(perisinusoidal) 섬유화가 나타나며, 소아형에서는 성인형과 반대로 간문맥역 염증이나 섬유화가 주로 나타난다(Manco, et al., 2008).

발생과정

◎ 간의 지방축적 과정

간의 지방축적은 간조직에서 지방의 유입과 배출간의 불균형 때문이다(Cohen, et al., 2011). 간에 축적되는 지방은 섭취된 지방, 간세포에서 합성된 지방, 지방조직으로부터 배출된 지방 등의 3가지 근원에서 비롯된다(그림 1).

음식성분 중 탄수화물은 인슐린의 혈중농도를 상승시키고, 인슐린은 간세포의 지방합성을 촉진한다.

한편, 공복 중에 인슐린의 혈중농도는 감소되지만, 글루카곤과 에피네프린의 혈중농도는 증가되어 지방세포의 지방분해를 촉진한다. 지방조직에서 배출된 지방은 간조직의

로 모인다.

간조직에 유입된 지방은 간세포에서 산화되어 에너지와 케톤체를 생산하거나, 중성지방으로 재합성되어 간세포내 지방과립으로 축적되거나, 아포단백과 결합하여 저밀도지단백과립(VLDL)의 형태로 배출되는 등의 3가지 경로를 거치게 된다(그림 1).

따라서, 간조직의 지방 양은 하루에 섭취하는 지방(대략 20g/일)과 지방조직으로부터 배출되어 간으로 운반되는 지방(대략 20g/일)에 의해 결정된다(Cohen, et al., 2011).

간의 지방배출이나 간세포에서의 지방산화가 저하되는 희귀한 유전질환에 의해서도 지방간은 초래될 수 있지만, 지난 30년간에 걸쳐 유전질환이 없는 정상인들에게서 지방간의 발생률이 증가된 이유는 음식의 소비량과 영양분 조성의 변화에 기인한다.

지방간 발생에 있어 비만의 역할은 여러 조사에 의해 입증되었다. 예를 들면, 마른 사람(체질량지수 BMI가 25 kg/m² 이하인 경우)의 지방간 유병률은 9% 정도로 낮았고, 고도 비만인(체질량지수 BMI가 35 kg/m² 이상인 경우)의 지방간 유병률은 51% 정도로 높았다(Cohen, et al., 2011).

음식의 조성 또한 지방간 발생에서 중요한 역할을 한다. 대부분의 탄수화물은 지방간발생과 연관되며, 특히 과당은 간에 흡수되어야 대사처리되며, 간에 유입된 과당은 지방합성에 필수적인 역할을 한다. 과당의 섭취량은 매년 증가추세이며, 이 현상은 NAFLD 발생률의 증가추세에 기여할 것으로 판단된다.

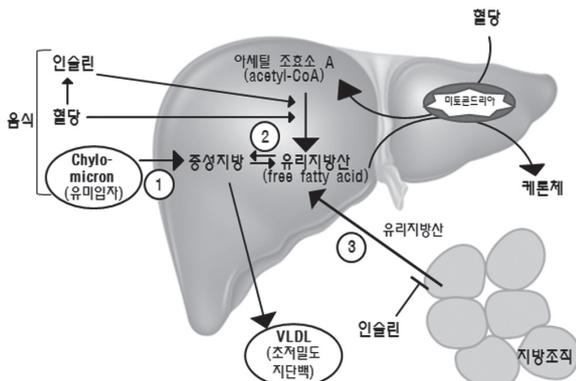


그림 1. 간의 지방대사. 간의 중성지방은 ①섭취된 지방 ②간세포 합성 지방 ③지방조직으로부터 유입된 지방에 의해 생성되고 유지된다.

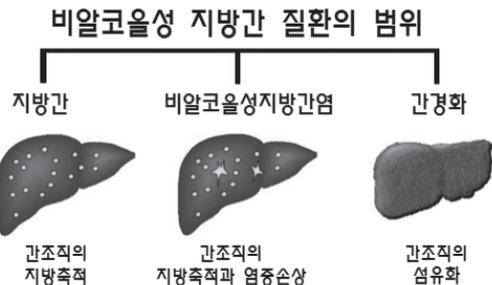


그림 2. 비알코올성 지방간 질환의 범위. 간의 지방과다 축적은 ①지방간 ②지방간염-염증손상과 섬유화 ③간의 섬유화, 간기능부전의 과정으로 진행될 수 있다.

● 지방간의 염증(지방간염)

비알코올성 지방간 질환의 범위에는 지방간, 지방간염, 간경화가 모두 포함된다(그림 2).

특히, 간에 지방만 축적된 상태, 즉 지방간이 염증으로 인해 지방간염으로 진행되는 과정은 “이중 손상가설(two hit hypothesis)”로서 설명된다(Dowman, et al., 2010; Kopec and Burns, 2011). 이 이론에서 간의 첫 번째 손상은 지방 축적이고, 두 번째 손상은 산화손상, 즉 산소라디칼에 의해 조직손상이 발생하고, 손상부위로 모여든 염증세포로부터 염증성 사이토카인이 분비되어 염증을 악화시키는 현상이다(그림 3). 이 두 번째 산화손상은 첫 번째 손상인 간지방 축적의 정도에 연관되어 발생한다. 최근에는 지방간염을 초래하는 세 번째 손상(third hit)으로서 비정상적인 전구 간세포(hepatocyte progenitors; 간세포로 분화되기 전 단계의 세포) 증식을 제시한다(Dowman, et al., 2010). 정상적으로는 손상된 간세포가 사멸되고 주변의 정상 간세포가 분열하여 손상부위의 간세포 공백을 메꾸게 되지만, 산화손상에 의해 정상적인 간세포의 분열은 억제되고 대신에 전구 간세포의 증식이 촉진된다. 전구 간세포가 증식되면 정상 간세포를 점진적으로 대체하게 되며, 간섬유화, 간암으로 진행되기도 한다.

● 지방간, 비만, 인슐린내성의 관계

인슐린 내성과는 별도로, 간으로의 지방 유입 증가는 지

방간을 발생시키기에 충분하다. 특히 비만인의 경우, 섭취 지방 증가, 지방조직으로부터의 지방배출량 증가, 간세포의 지방합성 증가 등의 3가지 지방축적경로가 모두 증가되어 지방간을 초래한다. 사람에서 간의 지방축적경로 중 순환혈액의 지방이 간지방의 59%를 구성하여, 간세포에서 합성된 지방(간지방의 26% 구성)과 섭취된 지방(간 지방의 15% 구성)에 비해 더 큰 중요성을 가지는 것으로도 보고되었다(Cohen, et al., 2011).

인슐린 내성은 지방간과 연관성이 매우 높지만, 그 인과관계는 분명치 않다. 인슐린 내성이 지방간을 초래할 수 있음은 일부 유전성 인슐린내성 환자 사례에서 인슐린의 지방합성촉진작용이 보존되었던 경우와 인슐린분비종양의 사례에서 인슐린에 의해 간세포내 지방축적이 촉진되었던 경우 등의 사례에서 입증되었다. 지방간과 인슐린 내성이 함께 발생하는 사례들은 간세포의 지방축적이 인슐린내성을 초래할 수 있다는 가능성도 제시했다. 하지만, 동물실험에서 지방간이 반드시 인슐린내성을 동반하거나 초래하지는 않았다. 사람에서도 지방간이 인슐린내성을 초래하는 것이라면, 유전적 장애로 인해 지방간을 가진 사람은 인슐린내성의 위험도가 매우 높아야 하겠지만, 실제 사례에서는 지방간과 인슐린내성이 동반되지 않는 경우가 많았다. 따라서, 지방간이 인슐린내성을 초래할 가능성은 입증되지 않았다(Cohen, et al., 2011). 지방축적 정도가 비슷한 지방간 환자라 할지라도 환자에 따라 인슐린 내성 정도가 다르다(그림 4). 그 이유로서 지방축적에 의한 인슐린내성발생 기전인 염증경로에서 염증반응인자(NF-kB인자, TNF- α 등)

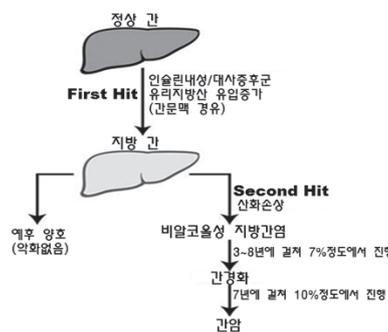


그림 3. 비알코올성 지방간 질환의 발생과 진행(Two hit hypothesis). 지방과다 축적(첫번째 손상; First Hit)에 의해 비알코올성 지방간의 발생 후, 산화손상과 염증(두번째 손상; Second Hit)에 의해 비알코올성 지방간염으로 진행된다.

※ <http://diabetesmellitustreatments.com/nonalcoholic-fatty-liver-disease-naflid-in-diabetes/>

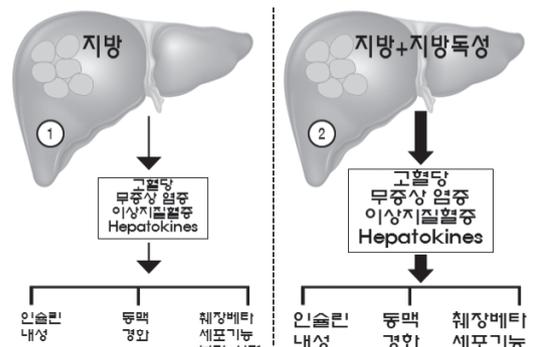


그림 4. 지방간에 의해 조래되는 대사이상. 지방축적에 따른 염증반응 활성화 여부에 따라 ①양성 지방간 ②악성 지방간으로 분류하기도 한다(Stefan et al., 2008).

유전자의 변이 여부에 따라 염증반응 정도가 다르기 때문이며, 지방축적에 따라 조직염증 반응이 활성화되는 경우에는 예후가 불량한 지방간으로 진행되고, 지방축적에도 불구하고 조직염증 반응이 억제된 상태일 때에는 예후가 좋은 지방간으로 유지된다는 보고가 있다(Stefan, et al., 2008).

● 지방간의 유전소인

비만도가 비슷한 사람이라 할지라도 간의 지방함량은 개인차가 있기 때문에 지방간 발생의 위험인자에는 비만 외 다른 것이 있는 듯 하다. 그 중에는 성별, 인종별 차이와 연관된 것도 있다. 60세 이전에는 지방간 발생위험도에 있어 남성이 여성보다 훨씬 높지만, 60세 이후에는 여성의 지방간 발생위험도가 높아진다. 미국의 경우 남미계 미국인의 지방간 발생률이 다른 인종의 경우보다 훨씬 높았지만, 남미계 미국인에서 나타나는 고도의 비만과 인슐린 내성 때문으로 판단할 수 있다. 하지만, 아프리카계 미국인의 지방간 발생률이 다른 인종에 비해 매우 낮은 이유는 아직 모른다. 또한, 젊고 비만하지 않은 아시아계 인디언의 경우, 유럽계에 비해 지방간 발생률이 2배에 이르는 까닭도 아직 모른다(Cohen, et al., 2011).

지방간의 유전성은 39%에 이른다. 현재 확인된 지방간의 유전인자의 변이는 최근의 발달된 유전체전반에 걸친 연관성 분석에 의해 adiponutrin(일명, PNPLA3)의 돌연변이 외 인슐린의 세포내 반응인자들, adiponectin, 항산화효소, 염증성 사이토카인 TNF- α , 섬유화 사이토카인 TGF- β 등, 여러 가지 인자의 변이로서 밝혀지고 있다(Cohen, et al., 2011; Rosa and Malaguarrera, 2011). 이들 유전인자의 변이로 인해 간세포의 지방축적이 초래되는지는 장차 규명되어야 하겠지만, 지방간 발생의 유전인자로서 입증된다면, 지방간의 유전소인으로서 예방과 치료방법 개발의 토대가 될 전망이다.

● 청소년의 비알코올성 지방간

어린이의 지방간 사례가 3살의 연령에서도 확인되었고,

저체중 출생아의 경우에 비알코올성 지방간염의 발생가능성이 높다는 사실이 알려졌다(Manco, et al., 2008). 자궁내 발달과정에서 임신중기와 후기의 영양부족이 대뇌의 보존을 위해서 간을 비롯한 내장기관을 희생시키게 되고 따라서 간기능의 변형이 초래되었을 수도 있다. 또한, 어린이들은 포화지방 함유도가 높고 혈당지수가 높은 고칼로리 음식(특히 정크 푸드)과 음료수(달콤한 음료, 탄산수 등)를 많이 섭취하기 때문에 과도하게 인체내로 유입된 중성지방이 간과 근육에 축적되어 인슐린 내성을 초래하기 쉽다(Manco, et al., 2008). 인슐린 내성은 섭취할 영양은 부족하지만, 에너지 소모가 많을 때를 대비해서 지방을 축적하는 생리적인 저장 반응인 셈이다.

지방간을 가진 어린이의 경우 인슐린 내성에 취약하고, 혈관손상까지 동반함이 확인되었고, 대사증후군을 가진 어린이의 경우, 비알코올성 지방간염과 간경화의 위험이 높다(Manco, 2011).

진단

비알코올성 지방간의 확실한 생화학적 지표나 임상 증상은 없다. 일반적인 진단과정은 지방간의 흔한 원인(음주, 약물, C형 간염, 혈액소증)을 확인하여 배제하고 나면, 복부초음파와 혈액의 간효소 수치 측정을 시도한다. 간의 초음파는 비교적 부담비용이 적고 쉽사리 이용할 수 있으며, 지방간에 대해 민감도(89%)와 정확도(93%)가 우수하지만, 정도(30% 이하)의 지방간이나 비만인의 지방간을 확인하는데는 유용하지 않으며, 간의 섬유화를 확인하지 못한다(Grattagliano, et al., 2007).

초음파 이외 영상의학기술로는 CT, MRI등을 이용할 수 있다. 비알코올성 지방간의 진단은 간생검에 의해 확진한다.

간생검은 지방간 진단의 가장 확실한 방법이며, 지방간의 진행정도를 단순한 지방간, 지방간염, 간섬유화에 이르기까지 세부적으로 판단할 수 있다. 간생검의 결정은 개인별 상태에 따르며, 비알코올성 지방간염이 의심될 때에는 시행하도록 권장되고, 진단이나 예후가 애매한 경우, 간경

화 위험인자(당뇨병, 비만, 50세 이상, AST:ALT>1, 간질환의 가족력)가 있고 확진이 필요할 때에 시도해볼 수 있다(Adams and Angulo, 2006; Grattagliano, et al., 2007).

대책과 전망

● 권장사항

식이제한과 운동량 증가에 의한 체중감소가 지방간의 개선에 도움이 되는 것은 사실이다.

비알코올성 지방간 질환의 치료목표는 간경화와 간기능부전으로 진행되는 것을 차단하는데 있다. 현재로서는 확실하게 효과적인 치료약물은 없는 실정이다. 환자의 대사 이상을 확인하고 개선하기 위한 생활습관 교정을 권장한다. 생활습관 교정은 환자의 건강상태에 적당한 수준으로 시도한다. 비만한 환자라면, 유산소운동을 꾸준히 유지하고 점차 강도를 높여본다. 식단도 하루에 체중 kg당 25~30 kcal수준으로 제한하여 6개월 이상에 걸쳐 체중이 10% 정도 줄어들게 한다. 급격한 체중감소(지나치게 저열량 식단 유지, 또는 위절제수술 등)는 오히려 환자의 대사 상태를 악화시켜 지방간염과 간기능부전으로 진행할 위험이 있다.

환자의 중성지방수치가 높거나, 공복혈당수치가 높다면, 혈당지수가 낮은 음식(예: 잡곡)이 유익하다. 환자의 콜레스테롤 수치가 높다면, 지방, 특히 포화지방 섭취를 제한해야 한다.

지방간 환자들은 일반적으로 섬유질과 항산화물질이 풍부한 야채, 과일을 충분히 섭취하는 것이 유익하다. 음주는 절대적으로 금지한다.

그 외 지방축적을 초래하는 약물(스테로이드, Amiodarone, Valproate), 간독성이 있는 약물(Acetaminophen, Tamoxifen, Statins-lovastatin, simvastatin, fluvastatin, Antiretroviral drugs) 등은 사용하지 말거나, 불가피한 경우 조심스럽게 사용한다(Grattagliano, et al., 2007).

● 약물치료

비알코올성 지방간의 치료는 우선적으로 체중감소와 인슐린 내성의 정상화를 목표로 한다. 생활습관교정(식단열량 제한, 유산소 운동 등)만으로 대사의 생화학 지표의 수치(예; 중성지방, LDL, HDL 등)나 간의 지방축적 정도가 개선되지 않는다면, 약물치료가 권장된다.

비알코올성 지방간의 약물치료가 효과적인지는 입증되지 않았다. 따라서, 약물처방의 기준도 없는 셈이다. 그럼에도 불구하고 일부 약물의 사용이 효과적이었다는 보고도 있다.

비만 문제를 해결하기 위해서는 sibutramine, orlistat와 같은 약물을 사용하며, 인슐린 내성을 정상화하기 위해서는 biguanides(metformin), thiazolidindiones(TZD) 등을 사용한다.

항산화제로서 비타민E, N-acetylcysteine, Betaine 등은 라디칼의 제거에 의해 조직염증반응을 최소화하는 목적으로 사용된다(Grattagliano, et al., 2007). 이 중에서 비타민E와 metformin의 경우, 어린이의 비알코올성 지방간 또는 비알코올성 지방간염 치료를 위해 그 두 가지 약을 함께 사용하는 대규모 임상시험이 미국국립보건원 지원에 의해 진행되고 있다(Manco, et al., 2008). 비알코올성 지방간염의 약물치료를 위해서는 2가지 약물, 즉 pioglitazone(TZD계 혈당강화제; 인슐린내성 치료제)과 비타민E가 주로 사용되고 있다(Lomonaco, et al., 2011). 이외에도 혈액 지방수치를 저하시키는 fibrates, fish oil 등과 간독소를 생산하지 못하도록 장내세균의 과다증식을 억제하는 probiotics 등도 사용된다.

● 환자 교육

생활습관 교정을 위해서는 지방간 환자 자신이 지방간 질환에 대해 이해하고 위험인자들을 파악하도록 교육이 필요하다. 교육에 의해 환자는 스스로 비알코올성 지방간의 악화를 차단하고 간조직의 정상화를 위해 책임감을 갖게 될 것이다(Grattagliano, et al., 2007).

● 전망

비알코올성 지방간염의 조기진단방법 개발이 시급하다.

지방간은 복부초음파와 같은 비침습적인 방법으로 진단할 수 있지만, 간조직의 염증과 섬유화 여부는 간조직생검에 의해서만 판단할 수 있고, 생검은 간효소 수치가 높은 경우에 시도되곤 한다. ALT수치가 높은 지방간 환자에서 지방간염의 가능성이 높지만, ALT수치가 정상범위에 해당되는 지방간의 생검시 59%에서 지방간염이 확인되었다(Cohen, et al., 2011). 심지어 비알코올성 지방간이 확인된 시점에 이미 간경화로 진행된 사례도 있었다(Cohen, et al., 2011). 따라서, 간의 염증과 섬유화를 비침습적으로 진단하는 기술이 개발되어야 비알코올성 지방간의 진행을 파악하고, 더 이상의 악화를 막고 정상화할 수 있는 치료방법을 시도해 볼 수 있다. 또한 비알코올성 지방간의 병리특징을 충분히 구현할 수 있는 동물모델이 아직 개발되지 못하였는데, 이러한 동물모델이 구현된다면, 새로운 치료방법의 개발도 가능해진다. 현재로서는 급속한 발전이 가속화되고 있는 사람의 유전체 연구에 의해 비알코올성 지방간, 간염, 간경화로 진행되는 병리기전을 분자생물학적으로 규명하게 될 것으로 기대하고 있다.

결론

성인의 가장 흔한 만성간질환이며 비만과 불가분의 관계에 있는 비알코올성 지방간 질환은 간경화, 간암, 제2형 당뇨병, 심혈관질환 등으로 악화될 수 있다. 지방간과 지방간염의 구분은 중요하지만, 초음파와 간효소수치에 의해서는 가능하지 않고, 간생검에 의해서만 가능하며, 확실한 치료효과가 보장된 약물도 개발되어 있지 않다. 하지만, 장차 환자의 임상특징(비만도, 제2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 등)과 새롭게 개발된 지방간염 지표에 의해 비침습적으로 지방간염의 진단이 가능해질 것이며 최근에 급속히 발전하고 있는 사람 유전체 연구를 통한 비알코올성 지방간염의 치료제도 개발될 것으로 전망된다. 비알코올성 지방간 질환의 극복을 위해서는 환자교육을 통한 생활습관의 교정과 함께 대사증후군 인자(비만, 고지혈증, 고혈압)와 심혈관 위험인자에 대한 적극적인 치료와 예방이 필요하다.

참고문헌

- Adams LA, & Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*, 82, 315-322. doi: 10.1136/pgmj.2005.042200. 2006.
- Adams LA. Mortality in nonalcoholic fatty liver disease: clues from the Cremona study. *Hepatology*, 54(1), 6-8, doi: 10.1002/hep.24445. 2011.
- Calori G, Lattuada G, Ragona F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, Bosi E, Ruotolo G, Piemonti L, & Perseghin G. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*, 54(1), 145-52. doi: 10.1002/hep.24356. 2011.
- Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo HY, Cho SI, Yoo SH, Ahn HY, & Choi NK. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut*, 58(10), 1419-25, 2009.
- Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GKK, Sollano JD, & Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterology and Hepatology*, 22, 778-787, 2007.
- Cohen JC, Horton JD, & Hobbs HH. Human fatty liver disease: Old questions and new insights. *Science*, 332, 1519-1523, 2011.
- Dowman JK, Tomlinson JW, & Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJ Med*, 103, 71-83, 2010.
- Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, & Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease. *Can Fam Physician*, 53, 857-863, 2007.
- Kopec KL, & Burns D. Nonalcoholic fatty liver disease. A review of the spectrum of disease, diagnosis, & therapy. *Nutr Clin Pract*, 26, 565-576, 2011.
- Kotronen A, & Yki-Jarvinen. Fatty liver : A novel component of the Metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 27-38, 2008.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, & Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease & mortality among US adults: Prospective cohort study. *BMJ*. 18;343:d6891. doi: 10.1136/bmj.d6891. 2011 Nov.
- Lee K, Sung JA, Kim JS, & Park TJ. The roles of obesity and gender on the relationship between metabolic risk factors and non-alcoholic fatty liver disease in Koreans. *Diabetes Metab Res Rev*, 25, 150-155, 2009.
- Lomonaco R, Chen J, & Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2(5), 211-225, 2011.
- Manco M, Bottazzo GF, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, & Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr*, 27(6), 667-676, 2008.
- Manco M. Metabolic syndrome in childhood from impaired carbohydrate metabolism to nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Coll Nutr*, 30(5), 295-303, 2011.
- Rosa MD, & Malaguarnera L. Genetic variants in candidate genes influencing NAFLD progression. *J Mol Med* [Epub ahead of print]DOI 10.1007/s00109-011-0803-x. 2011 Sep.
- Stefan N, Kantartzis K, & Haring HU. Causes & metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews*, 29(7), 939-960, 2008.