

REVIEW ARTICLE

## 알코올 간질환의 진단과 중증도 평가

김은주, 박승하

인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과

### Diagnosis and Severity Assessment of Alcohol-Related Liver Disease

Eunju Kim and Seung Ha Park

Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

A diagnosis of alcohol-related liver disease (ALD) requires information on the history of excessive alcohol consumption (average intake of 40 g or more in men and 20 g or more in women a day). Furthermore, blood tests, such as GGT, AST, ALT, and mean corpuscular volume, and imaging studies, including abdominal ultrasound or transient elastography, are also useful. A liver biopsy can be useful for confirming the diagnosis and has prognostic value. ALD includes alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, and alcoholic cirrhosis, and in most cases, clinical manifestations can overlap. The prognostic scoring systems of ALD are limited mainly to alcoholic hepatitis, and the early mortality and treatment response can be predicted using various scoring systems. This review summarizes how to diagnose and evaluate the severity of ALD in clinical practice. (*Korean J Gastroenterol* 2020;76:60-64)

**Key Words:** Liver diseases, alcoholic; Hepatitis, alcoholic; Diagnosis; Prognosis

## 서론

알코올 간질환(alcohol-related liver disease)은 알코올 관련 조기 사망의 주요 원인이며, 간경변증과 관련된 사망의 50% 이상을 차지한다.<sup>1</sup> 알코올 간질환은 지방증부터 간염, 섬유증/간경변증 및 간세포암종의 다양한 범위를 포함하며, 각 개인마다 간손상의 범위는 다양하게 나타날 수 있다.<sup>2</sup>

알코올 간질환의 필수 조건인 과음 여부를 확인하기 위한 병력 청취가 진단의 첫 걸음이다. 간질환의 증거를 찾기 위해 신체 검사, 혈액 검사 및 영상의학 검사가 필요하며 경우에 따라서는 간조직 검사를 할 수 있다.<sup>2</sup> 알코올 간질환 환자의 임상 경과를 조기에 예측하고 치료 대상을 선정하는 것이 환자의 예후를 향상시키는 데 가장 중요하다. 본고에서는 실제 임상에서 어떻게 알코올 간질환을 진단하고 중증도를 평가하

는지에 대해서 기술하고자 한다.

## 본론

### 1. 알코올 간질환의 임상 진단

#### 1) 병력 청취 및 음주량

알코올 간질환을 진단하는 데에 필수 조건인 과음 여부를 확인하기 위해 병력 청취와 설문조사가 필요하다. 음주 자체를 부정하거나 음주량을 줄여서 말하는 경우가 많아 술의 종류, 음주량, 음주 횟수 및 기간에 대하여 자세히 확인해야 한다. 알코올 간질환을 유발하는 최소 음주량에 대한 통일된 기준은 없으나 일반적으로 하루 평균 알코올 섭취량이 남자에서 40 g, 여자에서 20 g 이상인 경우를 기준으로 한다.<sup>3,4</sup> 하루

Received July 20, 2020. Revised July 31, 2020. Accepted August 3, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박승하, 48108, 부산광역시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과

Correspondence to: Seung Ha Park, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea. Tel: +82-51-797-0200, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: sh\_park@paik.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5950-2713>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

평균 알코올 섭취량은 마신 술의 양(mL)×술의 도수(%)×알코올의 비중(0.785)으로 계산한 1회 알코올 섭취량에 주간 평균 횟수를 곱한 값을 7로 나누어 구한다.<sup>2</sup>

음주량을 산출하는 데 표준잔을 단위로 표현하기도 한다. 표준잔은 술의 종류 또는 잔의 크기에 구애 받지 않고 음주량을 측정하기 위한 기준 단위로, 국가별 기준이 다르나 우리나라 보건복지부에서는 1 표준잔을 소주/맥주 1잔을 기준으로 하여 순수 알코올량 7 g으로 정의하였다.<sup>5</sup>

## 2) 혈액 검사

만성 음주력을 평가하는 혈액 검사로, GGT, AST, ALT, 평균 적혈구 용적(mean corpuscular volume) 및 탄수화물 결핍 트랜스페린(carbohydrate deficient transferrin) 등을 알코올 남용의 선별 검사에 주로 사용한다.<sup>6</sup> 그러나 이러한 혈액 검사는 특이도 및 민감도가 낮으며 간질환의 원인 구별이 어렵다는 한계점이 있어,<sup>7</sup> 한 가지 지표보다 여러 가지를 종합하여 판단해야 한다.<sup>8</sup> 또한 음주력이 있는 환자라도 바이러스성 간염, 자가면역 간질환, 월경병 또는 약인성 간손상 등 다른 원인의 간손상 여부를 확인해야 한다.

ALT보다 AST의 상승이 두드러지고, AST/ALT 비율이 1 이상인 경우가 많으며, 2 이상인 경우 알코올 간질환 가능성이 높다.<sup>9</sup> 그러나 AST 및 AST 상승은 진행된 단계의 간경변증에서는 특이도가 낮으며, AST의 상승은 모든 형태의 알코올 간질환에서 50%의 민감도 및 80%의 특이도를 보인다.<sup>10,11</sup>

GGT는 일반적으로 다른 간질환 환자들과 비교하여 알코올 간질환 환자에서 더 높다. GGT는 습관성 음주자의 약 75%에서 상승하여, 알코올 간질환 환자에서 음주 여부를 평가하는 데에 유용하다.<sup>6</sup> 그러나 혈청 GGT는 원인에 관계없이 광범위한 섬유증을 가진 환자에서 상승하기도 하고, 비알코올 지방간, 비만, 당뇨, 흡연 및 다양한 약제 복용 등에 의해서도 상승할 수 있기 때문에 알코올에 대한 특이성이 낮다.<sup>6,12,13</sup>

간접 알코올 표지자인 GGT, AST, ALT 등에 비해 에탄올의 비산화성 대사 산물인 ethyl glucuronide, ethyl sulfate, phosphatidylethanol, and fatty acid ethyl esters 등은 상대적으로 특이도가 높다. 이러한 에탄올의 대사 산물은 호흡이나 혈액에서 에탄올을 직접 측정하는 것과 비교하여 훨씬 더 긴 기간 동안 감지할 수 있어 단기간 및 장기간의 알코올 섭취를 모니터링하는 데 사용할 수 있다.<sup>14</sup>

## 3) 영상의학 검사

복부 초음파 등의 영상 검사로 지방증을 선별하고, 간질환의 진행 정도와 합병증 여부를 평가하며, 담도 질환, 간종양 등 다른 원인 질환을 배제할 수 있다.<sup>15</sup> 순간 탄성도(transient elastography)를 이용한 간 탄성도 측정(liver stiffness

measurement)으로 알코올 간질환 환자에서 간 섬유화 정도를 간접적으로 평가할 수 있다.<sup>16</sup> 일반적으로 알코올 간경변증 환자는 바이러스 간질환 환자보다 탄성도가 높아,<sup>17</sup> 섬유화 단계에 대한 기준값이 바이러스 간경변증에서는 12.8 kPa인 반면,<sup>18</sup> 알코올 간경변증에서는 19.5 kPa (F4)로 제시된 바 있다.<sup>19</sup> 그러나 아직 표준화되어 있지 않고, 염증, 담즙정체 및 간 울혈 등이 섬유증과 무관하게 탄성도를 증가시킬 수 있다는 단점이 있다.<sup>20</sup> 또한, 최근 연구에 따르면 알코올 간염은 섬유화 단계와 무관하게 알코올 간질환 환자에서 탄성도를 현저하게 증가시킨다.<sup>21</sup> 따라서 AST가 100 이상인 알코올 간질환 환자에서는 간 탄성도값의 상승이 섬유화에 의한 것이 아니라 알코올 간염에 의한 결과일 수 있어, 해석에 주의가 필요하다.<sup>22</sup>

## 4) 간조직 검사

### (1) 조직학적 소견

알코올 간질환과 비알코올 지방간은 조직 소견이 유사하여 구분이 어려울 수 있다. 알코올 간질환에서 흔하게 나타나는 조직학적 소견으로는 지방증(steatosis), 간세포 손상, 말로리-덴크 소체(Mallory-Denk bodies), 거대 미토콘드리아(megamitochondria), 담세관 증식(ductular proliferation), 담세관 담즙정체(ductular bilirubinostasis) 등이 있으며, 거대 미토콘드리아, 위성증(satellitosis), 담즙정체(cholestasis)는 예후와 연관이 있다.<sup>23,24</sup>

알코올 지방간은 전형적인 대수포성 지방증(macrovesicular steatosis)을 보이며, 풍선 모양 변성(ballooning), 세포 사멸체(apoptotic body)를 동반할 수 있다.<sup>25</sup> 알코올 간염은 기저 지방증 및 간세포 변성에 소엽의 염증세포(특히 다형핵 호중구) 침윤이 특징적이며, 철망 모양 섬유화(chicken wire fibrosis)를 보인다.<sup>26</sup> 또한 정맥유출막힘(venous outflow obstruction), 경화성 유리질괴사(sclerosing hyaline necrosis), 알코올 포말 변성(alcoholic foamy degeneration) 등도 알코올 간염(지방간염)에서 관찰되는 특징이다.<sup>27</sup>

### (2) 간조직 검사의 임상 적용

간조직 검사는 알코올 간질환의 명확한 진단을 확립하고 간질환의 정확한 단계 및 예후를 평가하며, 간손상의 다른 원인을 배제하기 위해 사용될 수 있다.<sup>28,29</sup> 알코올 간질환과 비알코올 간질환(바이러스 간염, 약제 유발성 간손상 등) 모두가 의심될 때 정확한 원인 탐색을 위해 간조직 검사가 유용하다. 특히, 스테로이드 등의 치료를 계획하고 있는 중증 알코올 간염 환자에서 보다 명확한 진단을 위해 도움이 된다. 임상적으로 중증 알코올 간염이 의심되는 환자의 약 70%에서만 간조직 검사에서 알코올 간염이 확진되었고,<sup>20</sup> 임상적으로 진단된

알코올 간염 환자의 약 10-20%에서는 다른 원인을 동반한다.<sup>20</sup> 또한, 간조직 검사에서 알코올 간염(지방간염)으로 진단된 환자 중 일부는 임상적으로 알코올 간염이 없었다.<sup>30</sup>

일반적으로 간조직 검사는 초음파 유도하 경피적 경로로 시행한다. 다만 혈소판 감소 및 프로트롬빈 시간 연장, 즉 출혈의 위험이 높은 환자에서는 경정맥(transjugular) 접근을 통한 생검을 권장한다. 그러나 간조직 검사는 상당한 합병증을 동반하는 침습적 검사이므로,<sup>31</sup> 알코올 간질환이 의심되는 모든 환자에서 일반적으로 권장하지는 않으며 임상적 이점과 위험을 신중히 고려하여 수행해야 한다. 최근 급성 감염이 없는 알코올 간염 의심 환자에서 간표면 결절화(nodular liver surface) 및 백혈구 증가증으로 조직 검사 없이 알코올 간염을 예측하는 모델을 제시하기도 하였다.<sup>32</sup>

## 2. 알코올 간질환의 분류 및 임상 양상

알코올 간질환의 주요 조직학적 진단에는 알코올 지방간, 알코올 간염, 및 알코올 간경변증이 있다. 순수 형태도 있으나 대부분의 경우 임상 양상이 겹쳐 나타난다.

1) 알코올 지방간은 대부분 증상이 없으며, 혈액 검사에서 AST, ALT 또는 빌리루빈이 정상이거나 경한 상승을 보인다. 과음하는 환자의 90%에서 알코올 지방간이 있으며,<sup>30</sup> 수 주 이상 금주할 경우 대부분 정상 간으로 회복될 수 있다. 진행 가능성은 명확히 밝혀지지 않았으나, 일부 연구에 따르면 섬유화가 없는 지방간 환자의 10%에서 중간값 10.5년 후 간경변증이 발생할 수 있다.<sup>33</sup>

2) 알코올 간염(alcoholic hepatitis)은 지속적으로 음주 중인 환자에서 최근 3개월 이내에 발생한 황달 및 간 대상 부전(liver decompensation)의 징후(예: 복수, 간성뇌증, 정맥류 출

혈 등)를 보이는 임상 증후군으로 정의할 수 있다.<sup>34</sup> 알코올 간염을 유발할 수 있는 알코올 섭취량에 대한 명확한 임계값은 정립되어 있지 않으나, 일반적으로 수십 년 동안 하루 80 g 이상의 알코올을 섭취한 경우에 발생한다.

알코올 간염의 주요 징후는 진행성 황달이며, 종종 감염의 증거 없는 발열, 불쾌감, 체중 감소 및 영양실조를 동반할 수 있다. 혈액 검사 소견으로는 호중구 증가, 고빌리루빈 혈증(>3.0 mg/dL), AST의 증가를 보이며, 심한 경우에는 프로트롬빈 시간 연장, 저알부민혈증 및 혈소판 감소를 동반한다. AST는 보통 정상 범위의 상한의 2배 이상을 보이거나 300 U/L를 초과하는 경우는 거의 없으며, AST/ALT 비율이 1.5-2.0 이상을 보인다.

알코올 간염의 진단은 과다한 음주력이 있는 환자에서 임상적 특징(예, 황달을 동반한 급성 간 대상 부전) 및 앞서 언급한 전형적인 혈액 검사 소견을 바탕으로 한다. 일반적으로 알코올 간염은 전형적인 임상 양상을 토대로 진단하지만 알코올 간염으로 의심하였던 환자의 약 10-20%에서 알코올 간염 외 다른 진단으로 확인된 바 있어, 알코올 간염의 진단이 불확실한 경우에는 간조직 검사를 시행한다.<sup>35,36</sup>

3) 알코올 간경변증은 다른 원인의 간경변증과 비슷한 임상 양상을 보인다.<sup>37</sup> 대상성으로 무증상이거나 황달, 복수, 정맥류 출혈, 감염, 간신증후군, 간성 뇌병증 및 악액질 등의 합병증을 동반한 비대상성으로 나타날 수 있다. 알코올 간경변증 역시 금주와 적절한 영양 공급으로 일정 부분 호전될 수 있다.<sup>38</sup>

## 3. 중증도 평가

알코올 간질환의 예후 예측 지표는 주로 알코올 간염에 국

**Table 1.** Prognostic Scoring Systems on Alcoholic Hepatitis

Scoring system	Calculation			Severe disease
mDF	$4.6 \times (\text{Patient's PT [seconds]} - \text{control PT}) + \text{bilirubin (mg/dL)}$			$\geq 32$
MELD	$3.78 \times \log_e \text{bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{INR} + 9.57 \times \log_e \text{Creatinine (mg/dL)} + 6.43$			$> 21$
GAHS	1	2	3	$\geq 9$
	Age (years)	$< 50$	$\geq 50$	-
	WCC ( $10^9/L$ )	$< 15$	$\geq 15$	-
	BUN (mg/dL)	$< 14$	$\geq 14$	-
	PT INR	$< 1.5$	1.5-2.0	$> 2.0$
	Bilirubin (mg/dL)	$< 7.3$	7.3-14.6	$> 14.6$
ABIC	$\text{Age (years)} \times 0.1 + \text{bilirubin (mg/dL)} \times 0.08 + \text{creatinine (mg/dL)} \times 0.3 + \text{INR} \times 0.8$			$> 9$
Lille model	$R = 3.19 - (0.101 \times \text{age}) + (0.147 \times \text{baseline albumin}) + (0.0165 \times \text{change in bilirubin level}) - (0.206 \times \text{creatinine}) - (0.0065 \times \text{baseline bilirubin}) - (0.0096 \times \text{prothrombin time})$			$\geq 0.45$
	$\text{Lille model score} = (\exp[-R]) / (1 + \exp[-R])$			

mDF, modified discriminant function; PT, prothrombin time; MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalized ratio; GAHS, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; WCC, white cell count; BUN, blood urea nitrogen; ABIC, age, bilirubin, INR, and serum creatinine.

한되어 있다(Table 1). 알코올 간경변증의 중증도 평가 및 예후 예측은 다른 원인에 의한 간경변증과 동일하게 model for end-stage liver disease (MELD) 점수 또는 Child-Pugh 점수를 이용한다. 알코올 간염에서 조기 사망 위험이 높은 환자를 조기에 식별하고 적극적인 치료를 개시하기 위해 다양한 예측 모델이 개발되었다(Table 1).

Maddrey discriminant function (DF) 점수는 4주 단기 사망 위험이 높은 환자를 분류한 최초의 지수이며, 임상 시험 및 진료에서 가장 널리 사용된다.<sup>39</sup> DF는 1978년 처음 개발된 후, 1989년에 수정(modified DF, mDF)되었다.<sup>40</sup> 중증 알코올 간염 환자를 식별하여 스테로이드 치료를 시작하는 임계점으로 32점의 기준값을 적용한다. 32점 미만 환자의 1개월 사망률이 10% 미만인 반면, mDF 32점 이상의 중증 알코올 간염 환자는 1개월 생존율이 초기 50%였고, 최근 85%로 개선되었다.<sup>42,43</sup>

MELD 점수는 이미 간경변증에서 잘 검증된 예측 모델이다. 알코올 간염의 단기 예후 평가에 대한 MELD 점수의 유용성은 여러 연구에서 확인되었고, 21점 초과인 경우 90일 사망률이 높았다.<sup>44</sup> Glasgow Alcoholic Hepatitis Score는 mDF 점수의 낮은 특이도를 극복하기 위해 개발되었다. 연령, 혈청 빌리루빈, 혈액요소질소, 프로트롬빈 시간 및 말초 혈액 백혈구 수로 구성된 점수이며, 치료를 하지 않았을 때 사망 위험이 높은 환자를 식별할 수 있다.<sup>45,46</sup> mDF가 32점 이상인 중증 알코올 간염 환자 중에서 Glasgow Alcoholic Hepatitis Score 9점 이상인 환자는 불량한 예후를 보였으나 스테로이드 치료를 할 경우 단기 생존율이 향상되었다.<sup>46</sup> Age, bilirubin, INR, and serum creatinine 점수는 연령, 혈청 빌리루빈, 프로트롬빈 시간 및 혈청 크레아티닌으로 구성되며 저위험(<6.71), 중등도 위험(6.71-9), 고위험군(>9)으로 분류하여 90일 및 1년 사망률을 예측할 수 있다.<sup>47</sup>

이러한 다양한 점수 체계는 일부 같은 변수들을 포함하고, 단기 생존 예측에 비슷한 효용이 있다. 스테로이드 치료를 받고 있는 중증 알코올 간염 환자의 예후 평가는 치료 전과 후 일주일째 빌리루빈을 근간으로 하는 Lille model이 대표적이다.<sup>48</sup> 0.45점을 기준으로, 0.45점 이상일 경우 6개월 생존율이 25%에 불과하였으며 무반응으로 분류하여 스테로이드 치료를 중단하는 근거가 된다.

## 결론

알코올 간질환 진단에서 가장 중요한 것은 과음 여부를 확인하는 것이다. 그 외 GGT, AST, ALT 및 평균 적혈구 용적 등의 혈액 검사, 복부 초음파 및 순간 탄성도 등의 영상의학 검사로 어렵지 않게 진단할 수 있다. 알코올 간질환의 예후 예측 지표는 주로 알코올 간염에 국한되어 개발되었다. 조기

사망률이 높고 특정 약물 치료가 필요한 중증 알코올 간염 환자를 조기에 선별하는 것이 환자의 생존을 향상에 가장 중요하다.

## REFERENCES

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:216-254.
- Becker U, Deis A, Sørensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029.
- McQuade WH, Levy SM, Yanek LR, Davis SW, Liepman MR. Detecting symptoms of alcohol abuse in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:814-821.
- Drinking damage prevention action plan 2018. [Internet]. Sejong: Korea Ministry of Health & Welfare; 2018 Nov 14 [cited 2020 Jun 20]. Available from: [http://www.mohw.go.kr/react/modules/download.jsp?BOARD\\_ID=140&CONT\\_SEQ=346622&FILE\\_SEQ=241320](http://www.mohw.go.kr/react/modules/download.jsp?BOARD_ID=140&CONT_SEQ=346622&FILE_SEQ=241320)
- Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemelä O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351-1449.
- Gough G, Heathers L, Puckett D, et al. The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:1493-1500.
- Rinck D, Frieling H, Freitag A, et al. Combinations of carbohydrate-deficient transferrin, mean corpuscular erythrocyte volume, gamma-glutamyltransferase, homocysteine and folate increase the significance of biological markers in alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007;89:60-65.
- Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme* 1989;41:112-115.
- Hock B, Schwarz M, Domke I, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477-1486.
- Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336-339.
- Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1397-1402.
- Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:955-967.
- Cabarcos P, Álvarez I, Tabernero MJ, Bermejo AM. Determination

- of direct alcohol markers: a review. *Anal Bioanal Chem* 2015; 407:4907-4925.
15. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86: 1508-1513.
  16. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966-972.
  17. Michalak S, Rousselet MC, Bedossa P, et al. Respective roles of porto-septal fibrosis and centrilobular fibrosis in alcoholic liver disease. *J Pathol* 2003;201:55-62.
  18. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772-9.e93.
  19. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188-1198.
  20. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979;66: 429-434.
  21. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med* 2010;2:49-67.
  22. Voican CS, Louvet A, Trabut JB, et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int* 2017;37: 1697-1705.
  23. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103-1111.
  24. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
  25. French SW. Ethanol and hepatocellular injury. *Clin Lab Med* 1996;16:289-306.
  26. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:303-313.
  27. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007;128:837-847.
  28. Crabb DW, Batailler R, Chalasani NP, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA alcoholic hepatitis consortia. *Gastroenterology* 2016;150:785-790.
  29. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231-9.e96.
  30. Naveau S, Montembault S, Balian A, et al. Biological diagnosis of the type of liver disease in alcoholic patients with abnormal liver function tests. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1215-1224.
  31. Filingeri V, Francioso S, Sforza D, Santopaolo F, Oddi FM, Tisone G. A retrospective analysis of 1,011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3609-3617.
  32. Roth NC, Saberi B, Macklin J, et al. Prediction of histologic alcoholic hepatitis based on clinical presentation limits the need for liver biopsy. *Hepatol Commun* 2017;1:1070-1084.
  33. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-990.
  34. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833-844.
  35. Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR, et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012;157:645-654.
  36. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, et al. From Mallory to Mallory-Denk bodies: what, how and why?. *Exp Cell Res* 2007; 313:2033-2049.
  37. de Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:6.
  38. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
  39. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199.
  40. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690.
  41. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487.
  42. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372: 1619-1628.
  43. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784-790.
  44. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41: 353-358.
  45. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54:1174-1179.
  46. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;56:1743-1746.
  47. Dominguez M, Rincón D, Abalde JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-2756.
  48. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.