

비알코올성 지방간질환

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고재성

Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Jae Sung Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, and is commonly associated with obesity. The spectrum of NAFLD ranges from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis. Fructose ingestion, visceral obesity, and metabolic syndrome are risk factors for liver fibrosis. NAFLD is characterized by two steps of liver injury: intrahepatic lipid accumulation in the setting of insulin resistance, and inflammatory progression to NASH by oxidative stress and inflammatory mediators. Noninvasive methods (e.g., abdominal ultrasonography) are safe ways to support a diagnosis of hepatic steatosis, but liver biopsy remains the gold standard for accurate diagnosis and staging of NASH. Pediatric NASH often displays a histologic pattern distinct from that found in adults. Lifestyle modification through diet and exercise should be attempted in patients diagnosed with NAFLD. (Korean J Gastroenterol 2010;56:6-14)

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Steatohepatitis; Obesity

서론

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 단순 지방증(simple steatosis)에서부터 지방간염(steatohepatitis), 간경변까지의 스펙트럼이 포함된다. 1980년 Ludwig 등¹이 의미있는 알코올 섭취가 없는 상태에서 발생한 알코올성 간염과 유사한 간조직 소견을 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이라고 처음으로 기술하였다. 비만과 제2형 당뇨병이 증가하면서 NAFLD의 유병률이 성인과 소아청소년에서 크게 증가하고 있다. NAFLD는 바이러스, 알코올, 약물, 유전에 의한 간질환을 제외한 원인을 모르는 간질환의 90%를 차지하여 가장 흔한 만성간질환의 원인이다.² 성인 NASH 환자의 20%는 간경변으로

진행하는 것으로 알려져 있다. NAFLD는 사춘기 전후의 간질환의 가장 흔한 원인인데, 소아 NAFLD의 자연 경과에 아직 알려져 있지 않다. 조기에 NAFLD를 발견하고 어린 연령에 치료를 시작함으로써 향후 이환율과 사망률을 감소시킬 수 있을 것이다.

역학

진단 방법에 따라 차이가 나지만, 서구에서 성인 인구의 20-30%와 2-3%가 각각 NAFLD와 NASH에 이환된 것으로 알려져 있다.³ 성인 인구에서 NAFLD의 유병률은 미국, 이탈리아, 우리나라에서 각각 30%, 25%, 16%이었다.⁴⁻⁶ NAFLD의 유병률은 비만이 심할수록 증가하는데, 부검결과에서 단순

연락처: 고재성, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 소아청소년과
Tel: (02) 2072-2197, Fax: (02) 743-3455
E-mail: kojs@snu.ac.kr

Correspondence to: Jae Sung Ko, M.D.
Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital,
28, Yongsongdong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2197, Fax: +82-2-743-3455
E-mail: kojs@snu.ac.kr

지방증과 지방간염이 각각 마른 성인의 36%, 3%에서, 비만한 성인의 72%, 19%에서 관찰되었다.⁷

우리나라에서 1998년 시행되었던 국민건강영양조사에 의하면 혈청 ALT의 상승이 청소년의 3.2%에서 관찰되었다.⁸ 미국 청소년의 3%에서 ALT의 상승이 보고되었고,⁹ 일본에서 초음파를 통해 조사한 소아 NAFLD의 유병률은 2.6%이었다.¹⁰ 미국에서 2-19세 소아의 부검 자료를 분석한 결과 NAFLD의 유병률은 9.6%이었는데, 높은 연령, 남자, 비만, 히스패닉이 지방간의 위험인자이었다.¹¹

성인과 소아의 NAFLD는 여자보다 남자에서 더 흔하다.¹² 이러한 성별의 차이는 estrogen이 방어작용을 하는 것으로 보이는데, NAFLD는 폐경 전보다 폐경 후 여성에서 2배 더 흔하며,¹³ estrogen은 지방 과산화를 감소시킨다.¹⁴

NAFLD의 유병률은 인종에 따라 차이를 보이는데, 아프리카인에서 가장 낮고, 백인에 비해서 히스패닉과 아시아인에서 높다.¹¹ 이것은 같은 신체질량지수(body mass index, BMI)를 보이는 경우에 백인보다 아시아인에서 인슐린 저항과 복부 비만이 더 높게 발견되는 것과 연관이 있어 보인다.^{15,16}

위험인자

1. 유전적 요인

최근의 genome-wide association 연구에서 PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)의 유전형과 간의 지방축적, 간의 염증이 강한 연관성을 보이며, 히스패닉에서 이 유전형이 높게 나타나서 이 유전자의 변이가 NAFLD의 인종 간 차이를 설명해 줄 수도 있다.¹⁷ 아시아계 인도인에서 apolipoprotein C3 유전형이 NAFLD와 인슐린저항과 연관이 있다.¹⁸

2. 대사 요인

NAFLD는 대사증후군이 간에서 발현되는 양상이라고 보는데, 대사증후군 환자의 36-60%가 NAFLD를 가지고 있다. 성인과 소아의 NAFLD 환자에서 대사증후군이 동반되면 심한 섬유화의 위험이 증가한다.^{19,20} 일반 인구집단에서 BMI보다 복부비만이 간효소치의 상승과 높은 상관관계를 보인다.²¹ 우리나라 성인에서 복부지방두께가 NAFLD의 발생과 연관이 있다.²² 성인 NAFLD 환자에서 인슐린저항에 상관없이 복부지방이 간의 염증과 섬유화와 직접적으로 연관된다.²³ 소아 NAFLD 환자에서도 대사증후군의 요소 중에서 허리둘레가 간 섬유화와 상관관계를 보인다.²⁴ 소아 NAFLD 환자의 대부분은 BMI에 상관없이 인슐린저항을 보인다.²⁵ 소아의 NAFLD 환자는 NAFLD가 동반되지 않은

BMI로 짝지은 대조군에 비해서 고지질혈증, 고혈압, 고혈당 증 같은 대사증후군의 요소를 더 많이 가지고 있다.²⁶ NAFLD는 대사증후군의 요소에 상관없이 우리나라 성인 심혈관계질환의 위험을 증가시킨다.²⁷ NAFLD는 동맥경화와 연관이 있는데, NAFLD 환자에서 경동맥 내막안쪽두께(carotid artery intimal medial thickness)가 증가한다.²⁸ 소아에서도 지방간이 없는 비만아에 비해서 지방간이 있는 비만아에서 경동맥 내막안쪽두께가 증가하여 심혈관계 질환의 위험이 높아지게 된다.²⁹

3. 식이 요인

트랜스 불포화지방의 섭취가 간의 지방축적에 기여한다는 연구가 있다.³⁰ 고과당(high fructose)의 옥수수 시럽이 포함된 음료수의 소비가 증가하고 있는데, 음료수의 섭취와 NAFLD의 발생이 연관이 있고,³¹ 과당의 섭취량이 많을수록 NAFLD의 섬유화가 심하였다.³²

자연경과

전향 연구에서 NASH 환자의 30%는 5년 내에 조직학적으로 섬유화가 진행된다.³³ 7년간의 후향 연구에 의하면 처음 NAFLD로 진단받은 환자의 3%가 간경변이 발생하고 첫 번째 사망 원인은 심장질환이었다.³⁴ 여러 연구를 종합해보면 15년 이내에 단순 지방증 환자의 1%, NASH 환자의 11%에서 간경변이 발생한다.³⁵ 28년의 추적 연구에 의하면 NAFLD 환자는 일반인구에 비해서 사망률이 70% 더 높으며, 가장 흔한 사망원인은 심혈관계질환, 및 간암 외에 다른 장기의 암이고 간질환이 세번째 사망원인이다.³⁶ 섬유화가 동반된 NAFLD 환자는 섬유화가 없는 NAFLD 환자에 비해서 간질환으로 인한 사망률이 높다.³⁷ 소아 NAFLD의 자연경과에 대한 연구는 별로 없지만, NAFLD 환자는 일반인구에 비해 사망률이 14배 높은 것으로 알려져 있고, 간부전으로 인해 간이식을 받은 경우도 있다.³⁸

발병기전

인슐린 저항, 산화 스트레스, 염증 연속단계(inflammatory cascade)가 NAFLD의 발병기전과 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. Two-hit hypothesis³⁹에 의하면 간에 지방이 축적되는 것이 첫 단계이고 산화 스트레스, 지방의 과산화(peroxidation), cytokine 반응으로 인한 염증 과정이 두 번째 단계이다.

첫 단계에서 간의 지방 유입속도가 간의 지방 제거속도를 능가하면 지방축적이 발생한다. 인슐린 저항이란 근육에서 인슐린이 매개하는 포도당의 섭취에 장애가 오고, 간에서

인슐린이 매개하는 포도당의 생성 억제에 장애가 발생하고, 지방세포에서 인슐린이 매개하는 지방분해의 억제에 장애가 오는 것을 말한다. 인슐린 저항으로 인해 지방세포에서 유리 지방산(free fatty acids)이 방출되어, 간으로의 유입이 증가한다.⁴⁰ NAFLD가 인슐린 저항의 원인인지 아니면 결과인지는 확실하지 않다. 또한 탄수화물의 과다 섭취는 간의 신생 지방형성(de novo lipogenesis)을 유발한다.⁴¹ 과당의 과다 섭취는 간에서 citrate의 과도한 생성을 일으켜서 malonyl CoA가 증가함으로써 지방산의 β -oxidation을 억제, 지방 제거가 감소한다.⁴² 간에서 과다한 유리 지방산은 중성지방으로 에스테르화되어 very low-density lipoprotein (VLDL)로 방출되는데, NASH 환자에서 VLDL 생성이 감소하여 간에 중성지방이 축적된다.⁴³

염증이 발생하는 두 번째 단계에서 지방의 과산화와 산화 스트레스는 성상세포(stellate cell)를 활성화시켜 간섬유화를 촉진시키고, transforming growth factor- β 의 생성을 증가시킨다.⁴⁴ 동물실험에서 지방축적은 nuclear factor kappa β (NF- κ B)를 활성화시킴으로써 interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 같은 염증성 cytokine이 증가되어 간과 말초에서 인슐린 저항이 발생한다.⁴⁵ 인슐린 저항을 보이는 비만한 사람과 NASH 환자에서 TNF- α 가 증가한다.⁴⁶ Adiponectin은 지방세포에서 유리되어 지방산의 산화를 억제하고 간의 포도당 신합성을 억제하는데, NAFLD 환자에서 혈장 adiponectin이 감소하고, adiponectin이 낮을수록 간의 지방축적과 염증이 심하다.⁴⁷ 지방축적으로 인한 sinusoid 순환의 장애때문에 간에 존재하는 대식세포인 Kupffer 세포가 항원에 과잉 노출되어 활성화되는 것도 NAFLD의 진행에 중요한 역할을 한다.⁴⁸ NAFLD 환자에서 미토콘드리아의 respiratory chain 활동이 감소하고, 과당 투여 후 ATP 재합성하는 능력이 손상되어 미토콘드리아의 장애가 발생한다.⁴⁹ NASH 환자에서 미토콘드리아의 산화 손상으로 인해 항산화 능력의 표지자인 glutathione이 감소하고,⁵⁰ 미토콘드리아의 cristae와 paracrystalline inclusion의 소실이 관찰된다.⁵¹

혈청검사

간 생검을 시행하지 않고 단순 지방증, NASH, 간경변을 구별할 수 있는 생화학적 표지자를 찾기 위해 노력하고 있으나 아직까지 신뢰할 만한 표지자는 없다. 초음파나 magnetic resonance (MR) spectroscopy에서 NAFLD로 진단된 환자의 55-79%는 간효소치가 정상을 보이므로⁴⁵ 간효소치를 NAFLD의 표지자로 이용할 수는 없다. AST와 ALT가 상승하는 경우 보통 ALT가 더 증가하고, 정상 상한치의 4배 이하로 증가한다. 소아의 NAFLD에서 AST 증가, 높은 백혈구 수, 낮은 혈색소치는 진행된 섬유화를 예측할 수 있는 인자

이다.⁵² 혈청 TNF- α 수치가 염증 및 섬유화 정도와 상관관계가 있다.⁴⁶ IL-6, CC-chemokine, hyaluronic acid (HA)가 NASH 환자에서 상승하고, HA 수치가 심한 섬유화와 연관이 높다.^{53,54}

섬유화를 예측할 수 있는 임상소견, 혈청검사를 이용한 모델들이 개발되고 있다. Fibrotest는 α 2-macroglobulin, apolipoprotein A-I, haptoglobin, total bilirubin, GGT를 이용하는데, 심한 섬유화를 예측하는데 유용하다.⁵⁵ NAFLD fibrosis score는 연령, 고혈당증, BMI, 혈소판수, 알부민, AST/ALT 비를 사용하여 진행된 섬유화를 예측할 수 있다.⁵⁶

영상검사

NAFLD는 간기능 이상을 초래하는 다른 원인을 배제하고, 영상검사를 통해 진단할 수 있다. 초음파 검사에서 지방은 초음파 빔을 산란하고 약화시켜서 지방간은 에코가 증가하고 밝게 보인다. 초음파는 지방간을 진단하는데 60-94%의 민감도와 73-93%의 특이도를 보이는데, 생검에서 지방증이 30% 미만이면 민감도가 떨어진다.⁵⁷ 정상 간은 신장의 에코와 유사하지만 지방간은 신장에 비해 더 밝게 보인다.⁵⁸ 초음파의 제한점은 시술자와 기계에 의존적이라는 것이다. 또한 비만한 환자에서 간 외부의 지방이 간 내의 초음파 빔을 약화시켜 위양성 진단을 할 수 있고, 염증과 섬유화가 간의 에코에 영향을 줄 수 있다. 초음파는 질병 진행을 모니터링하는데 부적절하다.

컴퓨터단층촬영(CT)은 조영증강보다는 비조영(noncontrast) 검사가 유용하고, 지방간에서 간의 CT number (Hounsfield units, HU)가 비장의 CT number보다 감소한다. 간-비장 CT number의 비율과 차이를 구하면 30% 이상의 소아에서 지방증을 진단하는데 유용하다.⁵⁹ CT는 방사선조사 때문에 소아에서 지방간을 추적 검사하는데 적절하지 않다. 간이식을 준비하는 간기증자에서 간생검과 비교했을 때 초음파와 CT의 양성예측률은 35%와 45%에 불과하다.⁶⁰

MR은 간으로부터의 신호를 수분과 지방으로 나누어서 간의 지방 비율을 계산할 수 있다. MRI는 전체 간의 지방을 평가할 수 있는데, 시행과 해석하기가 편리하다. NAFLD 환자에서 MRI는 3%의 지방증도 감지하여 적은 양의 지방을 찾는데 초음파보다 우월하지만,⁶¹ 비용이 비싼 단점이 있다. MR spectroscopy는 중성지방의 acyl 그룹의 양성자를 측정하여 간의 중성지방농도를 정확하게 측정하고, 간의 지방이 10% 미만인 경우도 지방 비율을 정량화할 수 있다.⁶² 그러나 시간이 많이 걸리고 전문가의 분석이 필요해서 연구 목적으로 유용하지만 임상에서 널리 사용하기는 어렵다.

초음파를 이용하여 간의 경직(stiffness)을 측정하는 Fibroscan 검사는 NAFLD 환자에서 간의 경직을 통해 섬유화의 정도

를 평가할 수 있지만,⁶³ 비만한 사람에서 제한점이 있다. MR elastography는 경한 섬유화와 중등도-중증 섬유화를 감별할 수 있다.⁶⁴

병 리

간생검은 NAFLD를 진단하는 표준적 방법이다. NAFLD의 조직학적 특징은 macrovesicular steatosis, 소엽성 염증(lobular inflammation), Mallory body, 풍선변성(ballooning degeneration), perisinusoidal/perivenular fibrosis이다. NASH Clinical Research Network에서 NAFLD 병변의 스펙트럼을 다루는 병리소견 점수시스템을 고안하였다.⁶⁵ 임상시험을 위해서 만든 NAFLD Activity Score (NAS)은 지방증(0-3), 소엽성 염증(0-2), 간세포 풍선(0-2)의 점수를 합하여 계산한다. NAS가 5점 이상이면 NASH, 2점 이하이면 NASH가 아닌 것으로, 3-4점이면 경계(borderline) NASH로 정의한다. NAS는 NASH를 진단하기 위한 수단이 아니고, NASH 연구에서 치료 반응을 평가하기 위한 점수시스템이다. NASH로 분류가 안 된 환자에서도 진행된 섬유화와 간경변이 관찰되기도 한다.⁶⁶ NAS에는 섬유화 점수는 포함되지 않으며, 높은 NAS가 예후가 나쁜 지는 아직까지 밝혀져 있지 않다.⁶⁶ 섬유화는 따로 0-4의 stage로 나눈다. Microvesicular steatosis, acidophil body, microgranuloma, lipogranuloma, portal inflammation, pigmented macrophage, megamitochondria, Mallory hyaline, glycogenated nuclei 같은 9개의 소견의 존재유무를 구분한다.

소아의 NASH에서는 성인에서 관찰되는 풍선변성, perisinusoidal fibrosis, 소엽성 염증이 흔하게 관찰되지 않는다. 소아형 NASH의 특징은 문맥의 염증과 섬유화이며 2형 NASH라고 부르고, 성인형을 1형 NASH라고 명명한다. 2형 NASH는 남자, 아시아인, 히스패닉, 비만이 심한 경우에 더 흔하다.⁶⁷ 우리나라 소아 NAFLD의 간조직소견에서 단순 지방증이 22%, 1형 NASH가 34%, 2형 NASH가 44%를 차지하였고, 9%에서 3기 이상의 진행된 섬유화가 관찰된다.⁶⁸

NAFLD의 진단을 확인하기 위하여 간생검이 필수적인가는 논란이 있지만, NAFLD의 중증도를 알아보기 위해서는 조직소견이 필요하다. 생검에서 진행된 섬유화나 간경변이 확인된 환자에서는 정맥류, 간세포암에 대한 검색과 고혈압, 당뇨병, 고지질혈증, 비만에 대한 적극적 치료가 필요할 것이다.

치 료

NAFLD는 과도한 칼로리 섭취와 신체활동이 부족해서 발생하므로 식이요법과 운동을 통한 생활습관의 개선이 치료

의 기본이다. 치료의 목표는 NAFLD 환자의 관련 위험인자를 조절하여 삶의 질을 높이고, 장기간 심혈관계, 간질환으로 인한 이환율과 사망률을 줄이는 것이다.

1. 식이요법과 운동

대부분의 NAFLD 환자가 과체중이거나 비만이므로 체중 감량은 대사증후군의 요소들을 개선하고, 간기능검사와 간조직 소견을 호전시킨다. 체중 감량으로 인슐린 저항이 개선되고 MR spectroscopy 검사에서 간내 지방이 감소한다.⁶⁹ 1년간 하루 1,400 칼로리로 식사를 제한했을 때 평균 2.9 kg의 체중감소가 관찰되고, 60%의 환자에서 추적 간생검상간의 지방증, NAS가 호전된다.⁷⁰ 초저열량 식이를 통해서 체중감량을 너무 급격히 하면 염증과 섬유화가 악화될 수 있으므로⁷¹ 6개월 이상 점진적으로 하는 것이 좋다. 미국소화기학회에서는 과체중일 경우 기저 체중의 10% 감량을 처음 목표로 추천한다.⁷² 소아 NAFLD 환자에서 1년 간 생활습관의 개선 후에 BMI, 혈당, 지질, 인슐린, 간효소치, 초음파의 에코가 호전되고,²⁵ 체중감량이 많을수록 간효소치와 NAFLD의 유병률이 더 감소한다.⁷³

저탄수화물식사가 ALT와 간의 지방증을 감소시키고,⁷⁴ 심한 비만 환자에서 저탄수화물식사가 저지방식사보다 체중감량, 인슐린저항감소, 중성지방감소에 더 효과적이다.⁷⁵ 저혈당지수(low glycemic index) 식사(40% 탄수화물, 35% 지방)가 저지방식사(55% 탄수화물, 20% 지방)보다 젊은 비만 성인에서 체중과 체지방률을 더 감소시킨다.⁷⁶ 비만한 성인에서 2년 간 식이조절을 비교했을 때 지중해 식사와 저탄수화물식사가 저지방식사에 비해서 체중감소, 지질개선, 혈당 개선에 더 효과적이다.⁷⁷ 저탄수화물식사와 저지방식사 중 어느 것이 NAFLD의 치료에 더 효과적인 가는 더 많은 연구가 필요하다.

식이요법을 통한 체중감량은 시간이 지나면서 원래 체중으로 돌아가는 경우가 많기 때문에 장기간 유지하기가 힘들다. 따라서 신체활동을 늘리는 것이 필수적이다. 운동은 2형 당뇨병환자에서 체중감소가 없어도 인슐린 저항과 포도당 대사를 개선시킨다.⁷⁸ 운동은 간에서 지질의 산화를 자극하고 지방합성을 억제하여 간의 중성지방 축적을 감소시킨다.⁷⁹ 1주일에 150분 이상 신체활동을 하는 것이 체중변화와 관계없이 간효소치를 개선시킨다.⁸⁰ 4주 간의 유산소운동 후에 NAFLD 환자의 복부지방과 간내 중성지방 농도가 체중감소 없이도 감소하였다.⁸¹ 생활습관의 개선을 위해서는 식사와 운동일기를 적는 것이 도움이 되고 의사, 영양사, 운동치료사 등이 참여하는 팀 접근적 방법이 효과적이다.

2. 약물

NAFLD에 대한 약물치료로 공인된 것은 없다.

1) 비타민 E

산화 스트레스가 NASH의 발병기전의 중요한 요인이므로 항산화 효과가 기대되는 비타민 E가 NASH 치료에 시도되고 있다. 비타민 E와 식이요법을 비교한 연구에서 NASH 환자에서 vitamin E 치료 후 간기능검사의 호전이 관찰된다.⁸² 비타민 E와 비타민 C를 함께 투여한 NASH 환자군에서 위약군에 비해서 섬유화가 호전된다.⁸³ 최근 247명의 당뇨가 없는 NASH 환자를 대상으로 96주 간의 임상시험에서 비타민 E는 43%에서 NASH의 조직소견을 호전시켜 위약에 비해 우월하다. 위약에 비해서 간효소치, 간의 지방증, 소염성 염증을 호전시키지만, 섬유화 점수를 개선하지는 못한다.⁸⁴

2) 인슐린 sensitizer

인슐린 저항성이 NAFLD의 발병기전에서 중요한 역할을 하며, metformin은 LKB1을 활성화시켜 인슐린 민감성을 향상시킨다. NASH 환자에서 metformin 치료는 간기능검사를 호전시킨다.⁸⁵ Metformin과 식이요법을 병행한 군에서 식이요법만 한 군보다 간효소치가 더 감소하지만, 피사염증과 섬유화의 호전에는 차이가 없다.⁸⁶ 소아에서 6개월 간의 metformin 치료는 ALT와 간의 지방증을 호전시키는데,⁸⁷ 현재 소아를 대상으로 비타민 E와 metformin에 대한 무작위 대조군 임상시험이 수행되고 있다.

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) receptor agonist인 thiazolidinedione은 인슐린 민감성을 향상시켜 2형 당뇨병에서 지질과 당대사를 개선한다. 2형 당뇨병과 NASH가 동반된 경우 pioglitazone과 식이요법을 병행한 군에서 식이요법 군보다 간기능검사, 지방증, 피사염증의 호전이 관찰되었으나 섬유화는 차이가 없었다.⁸⁸ 당뇨병이 없는 NASH 환자에게 pioglitazone을 12개월 간 투여하면 위약군에 비해서 ALT, 간세포손상, Mallory body, 섬유화가 호전된다.⁸⁹ 당뇨가 없는 NASH 환자의 최근 연구에서 pioglitazone은 34%에서 NASH의 조직소견을 호전시켜 위약과 차이가 없으나, 간효소치, 간의 지방증, 소염성 염증은 위약에 비해 호전되는 반면, 섬유화는 개선되지 않았다.⁸⁴ Thiazolidinedione의 중요한 부작용은 지방조직의 증가로 인한 체중증가이고 약물 중단 후에도 지속된다. 심혈관계의 안전성에 대한 우려로 pioglitazone은 심부전이 없는 NAFLD 환자에서 2형 당뇨병의 고혈당을 치료하거나 생활습관 개선에 반응하지 않는 NAFLD 환자에게 추천된다.⁴⁰

3) Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 NASH 환자에게 2년간 투여했을 때 위약과 비교하여 지방증, 염증, 섬유화의 호전에 차이를 보이지 않아⁹⁰ NAFLD 환자에서 단독치료로 추천되지 않는다.

3. Bariatric surgery

Bariatric surgery는 BMI가 40 kg/m² 이상이거나 35 kg/m² 이상이면서 비만관련질환을 앓고 있을 때 권장된다. 담췌도 전환 수술 후 간의 염증, 섬유화가 호전된다.⁹¹ Bariatric surgery한지 1년 뒤에 인슐린저항이 호전되면서 간의 지방증이 호전되지만, 수술 전 인슐린저항이 심하면 지방증이 지속된다.⁹²

결 론

NAFLD는 만성간질환의 가장 흔한 원인이며 비만과 대사 증후군이 증가하면서 유병률이 증가하고 있다. 과당의 과다 섭취, 복부비만, 대사증후군은 NAFLD와 간 섬유화의 위험 인자이다. NASH의 일부는 간경변으로 진행하며, 심혈관계 질환으로 인한 사망의 위험이 증가한다. 초음파 등을 통해 간의 지방증을 진단할 수 있지만, 간생검이 NASH를 진단하고 중증도를 평가하는 표준적 방법이다. 소아 NASH의 조직 소견은 종종 성인의 조직소견과 차이를 보인다. 식이요법과 운동을 통한 생활습관의 개선이 치료에서 가장 중요하다. 건강한 식사와 운동에 대한 홍보와 정책 지원, NAFLD의 발병기전, 약물치료에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-161.
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the dallas heart study. *Hepatology* 2006;44:466-471.
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
- Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-143.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
- Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between ele-

- vated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046-1051.
9. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-733.
10. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
11. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-1393.
12. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561-565.
13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657.
14. Shimizu I, Inoue H, Yano M, et al. Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. *Liver* 2001;21:342-349.
15. Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18273-18277.
16. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141-146.
17. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-1465.
18. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;362:1082-1089.
19. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
20. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:381-387.
21. Stranges S, Dorn JM, Muti P, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004;39:754-763.
22. Jeong SK, Kim YK, Park JW, Shin YJ, Kim DS. Impact of visceral fat on the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2008;23:789-795.
23. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48:449-457.
24. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008;57:1283-1287.
25. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-465.
26. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-283.
27. Choi SY, Kim D, Kim HJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1953-1960.
28. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-1050.
29. Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçi H, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:68-75.
30. Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic neuroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G987-995.
31. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918-924.
32. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961-1971.
33. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
34. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
35. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance?

- Hepatology 2010;51:373-375.
36. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
37. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-238.
38. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-1544.
39. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
40. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010;55:560-578.
41. Schwarz JM, Neese RA, Turner S, Dare D, Hellerstein MK. Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *J Clin Invest* 1995;96:2735-2743.
42. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251-264.
43. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;35:898-904.
44. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-152.
45. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183-190.
46. Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158-1163.
47. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:679-683.
48. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009;51:212-223.
49. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999-1007.
50. Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. *Hepatology* 2001;33:808-815.
51. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
52. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1961-1971.
53. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol* 2006;44:1167-1174.
54. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25:779-786.
55. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
56. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
57. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:413-427.
58. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24:25-29.
59. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239:105-112.
60. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.
61. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619-625.
62. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-468.
63. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*

- 2008;40:371-378.
64. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207-1213.
 65. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
 66. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-1293.
 67. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-649.
 68. Ko JS, Yoon JM, Yang HR, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009;54:2225-2230.
 69. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-608.
 70. Huang MA, Greenston JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-1081.
 71. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
 72. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
 73. Reinehr T, Schmidt C, Toschke AM, Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child* 2009;94:437-442.
 74. Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg Endosc* 2007;21:1423-1427.
 75. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-2081.
 76. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:2092-2102.
 77. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241.
 78. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227.
 79. Hannukainen JC, Nuutila P, Borra R, et al. Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins. *J Physiol* 2007;578:347-358.
 80. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
 81. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-1112.
 82. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-1672.
 83. 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* 2003;98:2485-2490.
 84. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
 85. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
 86. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
 87. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:871-879.
 88. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
 89. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
 90. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.

91. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135:48-58.
 92. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;130:1617-1624.
-