

ORIGINAL ARTICLE

소아 비알코올성 지방간질환의 병리 소견과 임상적, 영상학적 소견의 상관성

지수정, 김용주, 송순영¹, 백승삼²

한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 영상의학교실¹, 병리학교실²

Association among Histopathology, Clinical Manifestation, and Ultrasonographic Grades in Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Sue Jung Jee, Yong Joo Kim, Soon Young Song¹ and Seung Sam Paik²

Departments of Pediatrics, Radiology¹ and Pathology², Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is the progressive form of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and its prevalence is increasing worldwide. Liver biopsy remains the best way to diagnose NASH and establish the presence of fibrosis, but has not been performed easily in children because of its invasiveness. We analyzed the ultrasonographic and histopathologic findings of pediatric NAFLD patients, and studied to find their association with clinical characteristics and laboratory findings.

Methods: The study involved 18 obese children ranging from 7 to 15 years of age, who were diagnosed with NASH by liver biopsy. We performed the abdomen ultrasonography before the liver biopsy. We reviewed their pathology slides and classified them by NASH CRN (Clinical Research Network) scoring system. We also reviewed the abdomen ultrasonographic findings of the patients and classified them into grade of 1, 2, and 3. We reviewed the medical records of the patients and investigated their clinical characteristics and laboratory findings.

Results: The ultrasonographic grades had significant association with NAFLD activity score, grade of steatosis amount, ballooning change, and portal inflammation. Serum triglyceride level was significantly higher in patients who showed high grade steatosis and high NAFLD activity score.

Conclusions: This study showed that serum triglycerides and ultrasonographic findings are highly correlated with pathologic findings in children with NAFLD. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:158-165)

Key Words: Children; Nonalcoholic steatohepatitis; Non-alcoholic fatty liver disease; Ultrasonographic finding; Liver histopathologic finding

Received July 20, 2010. Revised October 6, 2010. Accepted December 13, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김용주, 133-792, 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Correspondence to: Yong Joo Kim, Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea.
Tel: +82-2-2290-8390, Fax: +82-2-2297-2380, E-mail: kyjoo@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 론

비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)은 지방증을 동반하나 알코올 복용과 관련이 없는 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)의 한 형태로, 단순한 지방증과 달리 섬유화 단계를 거쳐 일부에서는 간경변증으로 진행할 수 있는 중간단계의 진행성 병변이다.^{1,2} NASH는 비만, 당뇨병, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등과 같은 대사성 질환과 연관성이 있는데,¹ 우리나라에서는 소아청소년(2-18세)의 비만 유병률이 전체 9.7%로 10년 전과 비교하여 1.7배(1997년 5.8%) 증가함에 따라 이로 인한 NASH의 유병률도 증가하고 있다.^{2,3}

여러 가지 임상 증상과 이학적 소견, 비교적 쉽게 시행할 수 있는 혈액검사 소견 및 영상학적 검사 등의 결과를 종합하여 NAFLD의 진단에 이용할 수 있다. 그러나, 일반적으로 사용되는 이러한 진단 방법들로는 간세포의 지방변성 및 간섬유화 정도를 정확히 판단할 수 없어 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver, NAFL)과 NASH를 구분하는데 민감도와 특이도가 떨어진다.⁴ NASH 환자들은 간경변증과 간암으로까지 진행할 수 있는 가능성을 갖고 있어 정확한 진단과 적절한 치료가 필요하다. 따라서 간세포의 지방변성 및 간섬유화 정도의 정확한 측정을 통하여 예후를 예측하고 적절한 치료를 하기 위해 간생검은 NASH 진단에 있어 gold standard로 남아 있다.⁵

NASH의 확진에 있어서 이처럼 간생검이 유일하고 정확한 진단법이나,⁶ 술기의 침습적 특성으로 인하여 어린 연령의 소아에서 특히 검사가 잘 이루어지지 않고 있는 실정이며, 반복적인 추적 검사를 자주 할 수 없다는 단점이 있다. 따라서 최근에는 신체계측과 혈액 검사, 영상의학적인 검사 등을 이용하여 비침습적이면서도 보다 정확하게 지방간을 진단하고 그 중증도를 예측하고자 하는 노력이 계속되어 왔다.⁷⁻¹⁰ 특히 간편하게 시행할 수 있는 복부초음파 검사를 지방간의 진단에 이용하고자 하는 연구가 많이 있었다. 복부 초음파를 이용한 지방간 진단의 민감도는 여러 저자들에 의하여 80% 이상인 것으로 알려져 왔으나, 일부에서는 위음성률이 높다고 보고되기도 하였다.¹¹⁻¹³ 이번 연구에서는 간생검을 통하여 NAFLD로 확진받은 소아환자들을 대상으로 하여 NAFLD의 임상적 특징과 혈청학적 지표, 영상의학적인 검사 소견과 조직검사 소견 사이에 어떠한 상관성이 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 7월부터 2010년 1월까지 한양대학교병원에서 최

소 6개월 이상 AST, ALT 상승이 지속되어 기저 간질환의 확인을 위해 복부초음파와 간생검을 시행받은 소아 환자 중에서 조직학적으로 NAFLD라고 확진된 환자들을 대상으로 하였다. 혈액 검사 및 의무기록 분석을 통해 간생검을 시행 받은 소아 환자 중 바이러스성 간염, 대사성 간질환, 정맥영양에 의한 간 질환, 종양성 간 질환 등이 없음을 확인하였다. 이번 연구의 대상 환자들은 총 18명으로, 남자 14명, 여자 4명, 평균연령은 11.4세(표준편차 2.1)였다.

2. 신체 계측

1998년 대한소아과학회에서 제시한 한국 소아 및 청소년 신체발육 표준치의 성별, 신장별 표준체중을 이용하여 비만도(obesity index, OI)를 구하는 한편, 성별, 연령별 체질량지수(body mass index, BMI) 백분위수를 산출하여 신체계측을 통한 비만 판정에 이용하였다. OI와 BMI는 다음과 같이 산출하였다.

$$OI = (\text{실측 체중} - \text{신장별 표준체중}) \div \text{신장별 표준체중} \times 100(\%)$$

$$BMI = (\text{체중}) / (\text{신장})^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

OI -20% 미만을 저체중으로, -20-19%를 정상, 20-29%를 경도비만, 30-49%를 중등도, 50% 이상을 고도비만으로 판정하였다. BMI를 같은 연령, 성별과 비교하여 95백분위수 이상을 비만으로 판정하였다.

3. 복부초음파 검사 및 간생검

생검 전 초음파 검사는 1-5 MHz 탐촉자를 사용한 IU 22 (Philips, Bothell, WA, USA)와 1-4 MHz 탐촉자를 사용한 Sequoia 512 (Siemens, Erlangen, Germany)를 사용하였으며 1명의 영상의학과 전문의가 초음파 영상을 후향적으로 분석하였다. 우간엽의 실질과 우측 신장 실질의 에코를 비교하여 신장의 에코보다 간의 에코가 증가된 경우 지방간으로 진단하였으며 그 정도는 Mittelstaedt가 제안한 방법에 따라 grade 1-3으로 분류하였다(Table 1).¹⁴

간생검은 생검 전 초음파 검사와 동일한 초음파 장비를 사용하였고 18G 자동생검총(Autovac [BARD Angiomed, Karlsruhe, Germany])을 사용하였다. 생검의 과정은 생검 직전 우측 늑간공간 중 흉막과 혈관을 피할 수 있는 부위를 선정한 후 povidone-iodine으로 피부를 소독하고 피부 천자 부위의 국소 마취를 시행하였다. 초음파 유도하에 생검총의 바늘을 간 피막으로부터 1-2 cm까지 전진시킨 후 생검하여 모든 환자에서 최소 1.5 cm 이상의 조직을 얻었다.

1명의 병리과 전문의가 대상 환자의 간조직을 재검토하여 현미경 소견에서 지방간의 중증도를 Kleiner 등¹⁵이 제시한 NASH Clinical Research Network (CRN) scoring system에 따라 분류하였다. 이 scoring system은 지방변성, 간세포

Table 1. Grades of Hepatic Ultrasonographic Findings in Children with NAFLD¹⁴

Grade		Ultrasonographic findings
1	Mild	Slight diffuse increase in the fine echoes of the diaphragm and intrahepatic vessel borders
2	Moderate	Moderate diffuse increase in the fine echoes with slightly impaired visualization of the intrahepatic vessels and diaphragm
3	Severe	Marked increase in fine echoes with poor or no visualization of the intrahepatic vessel borders, diaphragm, and posterior portion of the right lobe of liver

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

손상 정도, 염증 정도와 간섬유화 정도에 따라 등급을 매기는 것으로서, 지방변성의 정도에 따라 grade 0 (<5%), grade 1 (5-32%), grade 2 (33-66%), grade 3 (>66%)으로 분류하고, 간소엽의 염증세포 침윤 정도에 따라 grade 0 (no foci), grade 1 (<2 foci/200x field), grade 2 (2-4 foci/200x field), grade 3 (>4 foci/200x field)으로, 간문맥의 염증세포 침윤에 따라 grade 0 (none to minimal), grade 1 (greater than minimal)로 분류하며, 간세포 풍선변성 정도에 따라 grade 0 (none), grade 1 (few ballooning cells), grade 2 (many ballooning cells)로, 간섬유화 정도에 따라 grade 0 (none), grade 1 (zone 3 perisinusoidal), grade 2 (perisinusoidal and portal/periportal), grade 3 (bridging fibrosis), grade 4 (cirrhosis)로 분류하는 방식이다. 지방변성의 정도, 간소엽의 염증세포 침윤 정도와 간세포 풍선변성 정도의 점수를 합하여 지방간염의 등급을 분류하는 객관적 지표인 NAFLD activity score (NAS)를 구하였으며, 5점 이상일 경우(NASH)와 4점 이하인 경우(non-NASH)로 분류하여 통계분석에 이용하였다.¹⁵

4. 환자의 임상적 특징 및 검사실 소견 정리

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 복부초음파 및 간생검을 받을 당시의 체질량지수, 비만도, 바이러스 감염 등의 개인력과 복용 약제의 유무에 대하여 알아보았다. 신체 계측 수치 중 복부둘레는 대상 환자 모두에서 95백분위수 이상이었으므로 이번 연구에서는 비교 항목에서 배제하였다. 간생검 시행 전 초음파로 지방간 진단 당시에 시행한 혈액검사에서 complete blood count (CBC), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), 중성지방(triglyceride, TG), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total protein, albumin, total bilirubin 수치를 조사하여 간 조직검사 소견과 연관성이 있는 항목이 무엇인지 알아보았다.

5. 통계 분석

자료 분석을 위한 통계처리는 Windows용 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였고, p-value가 0.05 이하일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 조직 검사 소견과 초음파 소견의 상관관계에 대한 분석에는 Mantel-Haenszel chi-square test를 사용하였고, 조직 소견과 신체계측 변수(BMI, OI), 검사실 소견(CBC, ALT, AST, ALP, TG, total cholesterol, HDL, LDL, total protein, albumin, total bilirubin)의 비교 분석에는 Mann-Whitney U-test와 일원배치 분산분석법(one-way analysis of variance, ANOVA), Scheffe에 의한 사후 분석법을 사용하였다.

원할한 통계처리를 위하여 초음파 검사 소견상 mild fatty liver (grade 1)와 moderate fatty liver (grade 2)를 한 group으로, severe fatty liver (grade 3)를 다른 한 group으로 묶어 검사실 소견 및 조직 소견과의 유의성 검증에 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 간생검 병리 소견

조직학적 소견에서 NAFLD activity score는 3점 미만이 1명, 3점 이상 4점 이하가 4명, 5점 이상이 13명으로, NASH로 볼수 있는 환자는 13명이었다. 지방변성의 정도(grade 0, 1, 2, 3)에서 grade 0에 해당하는 환자는 없었고, grade 1은 6명, grade 2는 5명, grade 3에 해당하는 환자는 7명이었다. 간소엽의 염증세포 침윤 정도(grade 0, 1, 2, 3)에서 grade 0에 해당하는 환자는 없었고, grade 1은 6명, grade 2는 10명, grade 3는 2명이었다. 간문맥의 염증세포 침윤 정도(grade 0, 1)에서 grade 0에 해당하는 환자는 12명, grade 1의 환자는 6명이었다. 간세포의 풍선변성 정도(grade 0, 1, 2)에서는 grade 0에 해당하는 환자는 없었고, grade 1은 5명, grade 2는 13명이었다. 간조직 섬유화 정도(grade 0, 1, 2, 3, 4)에서 grade 1이 3명, grade 2는 4명, grade 3는 11명이었다.

복부 초음파 소견 상 경도 지방간에 해당하는 환자는 2명,

Table 2. Correlation between Histologic Grades and Ultrasonographic Grades

Histologic grades		Ultrasonographic grades		p-value
		Children of grade 1 and grade 2 fatty liver (%)	Children of grade 3 fatty liver (%)	
NAS ^a	Non-NASH (≤ 4)	4 (57.1)	1 (9.1)	0.026^b
	NASH (≥ 5)	3 (42.9)	10 (90.9)	
Steatosis amount	Grade 0 (<5%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.046^b
	Grade 1 (5-32%)	4 (57.1)	2 (18.2)	
	Grade 2 (33-66%)	2 (28.6)	3 (27.3)	
	Grade 3 (>66%)	1 (14.3)	6 (54.5)	
Lobular inflammation	Grade 0 (no foci)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.28
	Grade 1 (<2 foci/200x)	3 (42.9)	3 (27.3)	
	Grade 2 (2-4 foci/200x)	4 (57.1)	6 (54.5)	
	Grade 3 (>4 foci/200x)	0 (0.0)	2 (18.2)	
Portal inflammation	Grade 0 (none to minimal)	7 (100)	5 (45.5)	0.02^b
	Grade 1 (greater than minimal)	0 (0.0)	6 (54.5)	
Ballooning degeneration	Grade 0 (none)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.03^b
	Grade 1 (few)	4 (57.1)	1 (9.1)	
	Grade 2 (many)	3 (42.9)	10 (90.9)	
Fibrosis	Grade 0 (none)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.493
	Grade 1 (zone 3 perisinusoidal)	1 (14.2)	2 (18.2)	
	Grade 2 (perisinusoidal and portal/periportal)	3 (42.9)	1 (9.1)	
	Grade 3 (bridging fibrosis)	3 (42.9)	8 (72.7)	
	Grade 4 (cirrhosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	

^aNAS (NAFLD activity score); sum of steatosis, lobular inflammation, and ballooning degeneration scores. NAS of 5 or more correlates well with a diagnosis of NASH.

^bp<0.05.

중등도의 지방간에 해당하는 환자는 7명, 중증 지방간에 해당하는 환자는 9명이었다.

2. 간생검 소견과 임상적 특성들 간의 관련성

18명의 대상자 중 14명(77.78%)이 BMI>95백분위수의 비만이었고, 4명(22.2%)은 90-95백분위수의 과체중이었다. OI를 조사한 결과 20-29%의 경도 비만이 8명(44.4%), 30-49%의 중등도 비만이 5명(27.78%), OI>50%의 고도 비만이 5명(27.78%)이었다. 이번 연구에서 지방간의 조직학적 소견과 성별, 연령, BMI, OI 사이에는 유의한 연관성을 보이지 않았다. NASH CRN scoring system에 따라 정리한 조직 소견의 여러 항목(NAFLD activity score, 지방변성의 정도, 간 세포의 풍선변성 정도, 간소엽의 염증세포 침윤 정도, 간문맥의 염증세포 침윤 정도, 간조직 섬유화)들 중 어느 것도 대상 환자들의 성별, 연령 및 신체계측 변수들과 유의한 연관성을 보이지 않았다.

3. 간생검 소견과 복부 초음파 소견 간의 관련성

조직학적 중증도와 복부 초음파 소견에서 지방간 중증도를 비교하였을 때, NASH CRN scoring system의 항목들 중에서 NAFLD activity score (p=0.026), 지방변성 정도(p=0.046), 간세포의 풍선변성(p=0.03)과 간 문맥의 염증세포 침

윤 정도(p=0.02)가 초음파 소견과 유의한 상관관계를 보였다 (Table 2).

4. 간생검 소견과 혈액검사 소견 간의 관련성

조직학적 중증도와 혈액학적 검사 소견을 비교하였을 때, 백혈구 수치나 헤모글로빈 수치, 혈색소 농도와 혈소판 수치는 간 조직검사 소견 상 NASH의 중증도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

그 외 일원 배치 분산 분석을 이용한 혈액검사 소견(ALT, AST, ALP, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, total protein, albumin, total bilirubin)과 간 조직검사 소견의 비교에서 NAFLD CRN scoring system 항목 중 지방변성의 정도(steatosis amount)에 따라서 혈중 중성지방치가 유의하게 변동하는 것으로 나타났다(p=0.002)(Table 3).

이에 대해 Scheffe에 의한 사후분석을 해보면 지방변성의 정도가 경중(5-32%; grade 1)일 때 혈중 중성지방치는 117.67 mg/dL, 지방변성의 정도가 중등도였던 경우(33-66%; grade 2)일 때 119.0 mg/dL, 지방변성의 정도가 심했던 경우(>66%; grade 3)는 219.47 mg/dL로, grade 2에 비해서 grade 3일 때 혈중 중성지방치가 유의하게 높게 나타났다(p=0.009). 또한, NAFLD activity score 0점에서 4점까지를 non-NASH group으로 하고, 5점부터 8점까지 NASH group

Table 3. Comparison of Biochemical Profiles according to the Degree of Steatosis

	Steatosis amount of hepatic cells on pathologic findings			p-value
	1	2	3	
Number of patients	6	5	7	
ALT (U/L)	191.17±220.00	144.80±93.28	188.00±108.57	0.857
AST (U/L)	90.67±91.92	74.60±36.88	199.85±52.32	0.490
ALP (U/L)	274.17±80.99	225.60±110.22	282.00±63.27	0.498
TG (mg/dL)	117.67±51.71	119.00±30.20	219.47±52.68	0.002^a
Total cholesterol (mg/dL)	174.50±22.38	169.80±29.78	200.57±35.30	0.181
HDL (mg/dL)	39.67±8.89	41.40±6.87	40.86±14.28	0.964
LDL (mg/dL)	118.50±30.39	111.40±20.06	110.43±22.71	0.828
Total protein (g/dL)	7.78±0.31	7.78±0.40	7.61±0.30	0.600
Albumin (g/dL)	5.13±0.44	4.58±0.39	4.71±0.34	0.076
Total bilirubin (mg/dL)	0.50±0.20	0.52±0.21	0.31±0.14	0.127

All values are described as mean±SD.

^ap<0.05.

Table 4. Association between the Biochemical Profiles and the NAFLD Activity Scores

	Non-NASH ^a	NASH ^b	p-value
Number of patients	5	13	
ALT (U/L)	149.60±184.05	187.61±133.56	0.632
AST (U/L)	71.60±73.08	107.53±60.89	0.303
ALP (U/L)	278.20±102.24	258.15±77.67	0.658
TG (mg/dL)	96.20±28.85	181.30±63.30	0.012^c
Total cholesterol (mg/dL)	163.20±22.88	191.07±31.74	0.094
HDL (mg/dL)	41.80±8.58	40.15±11.23	0.772
LDL (mg/dL)	112.20±31.72	113.84±21.46	0.900
Total protein (g/dL)	7.64±0.32	7.74±0.33	0.554
Albumin (g/dL)	5.02±0.49	4.73±0.40	0.234
Total bilirubin (mg/dL)	0.48±0.19	0.41±0.20	0.555

All values are described as mean±SD.

^anon-NASH: patients of the NAFLD activity scores of 0, 1, 2, 3, 4.

^bNASH: patients of the NAFLD activity scores of 5, 6, 7, 8.

^cp<0.05.

으로 나누어 검사실 소견과 비교하였을 때 non-NASH group의 혈중 중성지방치는 평균 96.20 mg/dL (표준편차 28.85), NASH group의 혈중 중성지방치는 평균 181.30 mg/dL (표준편차 63.30)로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다(p=0.012)(Table 4).

고찰

이번 연구에서는 소아 지방간 환자의 간 조직검사 소견 상 NAFLD activity score와 지방변성의 정도, 간세포의 풍선변성 정도, 간문맥의 염증세포 침윤 정도와 복부 초음파 소견 간에 유의한 연관성이 있음이 관찰되었다. 또한 NAFLD activity score와 지방변성의 정도는 혈중 중성지방치와도 유의

한 상관관계를 보였다. 단, 지방변성의 정도에 있어서 그 중증도가 66% 초과인 경우에 경증이나 중증도의 지방변성이 있었던 환자들에 비해 혈중 중성지방치가 유의하게 증가하였고, 경증의 지방변성과 중증도의 지방변성이 있었던 두 경우를 비교하였을 때는 혈중 중성지방치에 유의한 증가가 없었다.

비만은 지방이 체내 특히 피하에 과잉으로 축적된 상태를 말하는데, 중성지방의 저장이 과도하게 증가된 결과이다. 성인의 비만은 지방세포의 비대(hypertrophy)가 특징인 반면 소아 비만은 지방세포 증식(hyperplasia)이 발생하므로 치료가 어렵고 체중을 감소시킨 후에도 지방세포의 수는 감소하지 않고 크기만 일시적으로 줄어들기 때문에 다시 과량의 열량이 공급될 경우 쉽게 재발할 수 있다.¹⁶

비만의 기준은 키와 체중에 의한 여러 측정 방법이 있으나 BMI가 6세 이후 피하 지방이나 체지방과 유의하게 상관성이 좋은 것으로 알려져 있으며, 같은 연령, 성별과 비교하여 95백분위수 이상을 비만으로 정의한다.

성인 비만에서 지방간 발생빈도는 전 세계적으로 99%까지 높게 보고되고 있고, 최근에는 간 섬유화나 간경변의 발생빈도도 증가하고 있으며, 소아 비만 역시 성인과 마찬가지로 고혈압, 고지질혈증, 인슐린 저항성, 지방간, 당뇨 등과 같은 합병증을 동반하는 경우가 많다.^{17,18} 소아 비만에서도 체질량지수 20 이상인 소아의 22.5%가 복부 초음파 검사에서 지방간이 있었다는 보고가 있다.¹⁹ 국내에서는 Kim과 Yoo²⁰가 비만 환자의 70-80%에서 비알코올성 지방간이 발생한다고 보고한 일이 있었고, Hwang 등³은 초·중학교 신체검사서에서 체질량지수 95백분위수 이상의 비만이 279명을 대상으로 조사한 결과 소아 비만아에서의 NASH의 유병률이 9.7%였으며 비만 정도가 심할수록 NASH의 유병률이 증가하였다고 보고한 바 있다. Park 등²¹은 소아 비만에서 혈압, 복부 지방량, 혈중 지

질, 간기능 효소, 인슐린 치가 높은 경우 지방간이 동반될 가능성이 높다고 보고하였다.

NASH의 진단기준 및 조직소견의 중요 항목은 아직 통일되어 있지 않지만, 대체적으로 받아들여지는 최소한의 필수 소견으로는 지방증, 간세포의 풍선변성, 소엽 내 염증 및 동모양혈관 주변 섬유화 등이다.²² 많은 증례에서 소아 NASH 환자의 간 조직검사 소견은 성인과 다른 특징을 보이는데,²³ 지방증과 함께 문맥 염증과 섬유화를 보이나 성인에서 보이는 소엽 내 염증이나 간세포의 풍선변성 등은 동반하지 않는 것이 일반적이다. 성인 환자에서의 NASH의 등급체계는 1999년 Brunt 등²²이 최초로 만성 간염의 등급체계를 응용하여 NASH에서 지방증, 풍선변성, 간소엽 및 문맥 염증의 정도에 따른 등급과 섬유화 및 구조적 리모델링의 정도에 따른 병기에 대해 기술하였다. 2005년 NASH Clinical Research Network (CRN)에서는 NAFLD에 해당하는 병변에 대하여 Brunt 등의 등급 및 병기기준을 기초로 하여 좀 더 자세한 등급체계를 고안하였다. 이 보고에서는 각 병리 소견마다 관찰자간 일치도를 보여주었으며 일부 소견에서는 일치도가 매우 낮아서 통일된 진단 및 등급의 기준을 선정하는 것이 쉽지 않고 향후 많은 연구를 필요로 한다는 점을 보여주었다.¹⁵ 아직까지 소아 NASH 환자의 조직학적 특징을 반영한 등급체계나 진단기준은 개발되지 않아 NASH CRN scoring system을 그대로 적용하고 있으며, 이는 소아 환자의 진단과 치료에 제한점이 되고 있다.

지방간은 비만, 혈청 중성지방치, AST, ALT의 상승과 연관되어 있다고 알려져 있고,²⁴⁻²⁷ 지방간을 동반한 성인 및 소아 비만에서 혈청 AST/ALT ratio의 감소가 관찰된다는 보고도 있었다.²⁸ 지방간에서 간세포로부터 방출되는 효소는 대부분 세포질로부터 유래하여 지방 침착이 진행될수록 유출이 증가하게 된다. 혈청 간 효소의 활성도 증가와 혈청 AST/ALT 비율의 감소는 이러한 병리학적 기전과 잘 부합한다.²⁸ Kim 등²⁹은 145예의 비만아를 대상으로 초음파 검사를 시행하여 13예(9%)에서 지방간으로 진단하였으며, 지방간의 정도가 혈청 중성지방치와 유의한 상관관계가 있음($p < 0.05$)을 보고하였다. 그 외 total cholesterol의 증가, 과혈당증, 고인슐린혈증이 동반되기도 한다.³ 이번 연구에서 비만을 정의하는 척도로서 OI와 BMI를 이용하였는데, 전체 18명의 대상 환자중 BMI가 95백분위수 이상인 자는 14명이었다. OI는 20-29%를 경도 비만, 30-49%를 중등도 비만, 50% 이상을 고도 비만으로 판정하는데, 대상자 18명중 저체중과 정상은 없었고, 경도 비만이 8명, 중등도 비만이 5명, 고도비만이 5명이었다. 이번 연구에서 체질량지수와 비만도는 조직학적 소견 상의 지방간 중증도와 유의한 상관성을 보이지 않았으나, 이번 연구의 대상 환자 수가 비교적 적은 수임을 감안할 때, 이를 일반화하기

는 어렵다 하겠다.

현재 지방간을 진단하는데 있어 간생검이 비교적 정확하게 지방간을 진단하고 중증도를 판단할 수 있는 확진법이나,^{4,6} 검사 자체의 침습성과 환자가 느끼는 불편감, 출혈, 담즙 유출 등의 합병증에 대한 우려, 자주 추적검사를 할 수 없다는 단점 등으로 인해 진료 현장에서 쉽게 검사할 수 없는 제한점이 있다. 이에 따라 복부 초음파 검사, 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상 검사 등 영상학적 검사로써 지방간을 진단하고 그 중증도를 예측하고자 하는 연구가 활발히 이루어져 왔다.⁸⁻¹⁰ Foster 등¹³은 지방간 환자 60예를 대상으로 초음파 검사와 간생검을 시행하여 조직검사에서 정상이었던 40예 중 2예(5%)만이 에코의 증가가 있었으나, 조직학적 소견에서 지방간이 있었던 20예 중 12예(60%)에서 에코의 증가가 있었으며 특히 중등도 이상의 지방간이 있었던 10예 중 9예(90%)에서 에코의 증가가 있다고 보고한 바 있고, 이번 연구에서도 조직검사 소견에서 NAFLD activity score, 지방변성의 정도, 간세포의 풍선변성 정도, 간문맥의 염증세포 침윤 정도가 복부 초음파 소견상 지방간 중증도와 통계학적으로 유의한 상관관계가 있음이 관찰되어, 복부초음파가 지방간 진단을 위한 비침습적 검사법으로 유용할 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 단일기종의 초음파 기기를 사용하지 않았다는 점과 둘째, 일정시점을 기준으로 시행한 단면적 연구이기 때문에, 종적연구에서도 혈청 중성지방치, 초음파 소견과 조직학적 소견 사이에 유의한 상관관계가 유지될 것인지 확실하지 않다는 점, 셋째, 초음파 검사와 조직검사의 판독에 있어 검사자 간의 일치도(interobserver reliability) 등을 판정하지 못하여 검사자의 주관성을 배제하지 못하였다는 점이다.

이번 연구에서는 간생검으로 NASH를 진단받은 소아 환자에서 지방변성, 풍선변성, 간문맥 염증의 정도와 복부초음파 소견 간에 유의한 상관관계를 보였으며 지방변성과 혈청 중성지방치 사이에도 유의한 상관관계를 보였으므로, 향후 지방간이 의심되는 소아 환자에서 혈청 중성지방치를 측정하고 복부초음파 검사를 시행하는 것이 지방간을 진단하고 중증도를 예측하는 데 이용될 수 있을 것으로 기대한다. 향후 더 많은 수의 환자에서 비교 연구 결과를 기대하고 또한 국내 소아와 성인 지방간질환 환자에서 간 조직 검사 결과의 두드러진 차이점을 비교할 수 있게 되면 더욱 의미 있는 자료가 될 것으로 기대한다.

요 약

목적: 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)은 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD)의 진행성 병변으로서, 최근 전 세계적으로 그 유병률이 증가하고 있다. 간생검은 NASH를 진단하고 간 섬유화 정도를 파악하는 데 유일한 방법이지만 그 침습적인 특성 때문에 소아 환자들에게서는 널리 사용되지 못하고 있는 실정이다. 이번 연구에서는 소아 비알코올성 지방간질환 환자들을 대상으로 하여 간생검 전의 복부초음파 소견 및 조직병리학적 소견을 분석하고, 이 소견들이 신체계측변수 및 혈액학적 검사 등의 임상 지표와 어떤 관계를 가지는 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2006년 7월부터 2010년 1월까지 한양대학교 병원에서 간생검 결과 비알코올성 지방간질환으로 진단받은 18명의 환아를 대상으로 하였다. 간생검 전에 복부초음파를 시행하였고, 초음파 영상을 후향적으로 분석하여 Grade 1-3으로 분류하였다. 대상 환아들의 간생검 조직 슬라이드를 검토하여 NASH Clinical Research Network (CRN) scoring system에 따라 분류하였다. 대상 환아들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 환아들의 임상적 특징과 검사실 소견 등을 조사하였다.

결과: NASH CRN scoring system에 의한 병리학적 지표 중 NAFLD activity score, 지방변성의 정도, 풍선 변성의 정도와 문맥의 염증세포 침윤 정도는 생검전 시행한 복부초음파상의 지방간 중증도와 유의한 연관성을 보였다. 혈청 중성지방치는 지방변성의 정도가 심한 경우와 NAFLD activity score가 높은 경우에 유의하게 상승하였다.

결론: 이번 연구에서 NAFLD의 조직병리학적 중증도와 복부초음파상의 지방간 중증도 간에 높은 상관성이 있음을 알 수 있었다. 복부 초음파와 혈청 중성지방 수치가 비만한 환아에서 지방간의 중증도를 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

색인단어: 소아, 비알코올성 지방간염, 비알코올성 지방간질환, 복부 초음파 소견, 간 조직 소견

REFERENCES

- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
- Oh K, Jang MJ, Lee NY, et al. Prevalence and trends in obesity among Korean children and adolescents in 1997 and 2005. *Korean J Pediatr* 2008;51:950-955.
- Hwang SW, Kim DH, Kim HS. Prevalence of the nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Korean J Pediatr* 2005;48:13-20.
- Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582-589.
- Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-543.
- Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008;28:386-395.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-505.
- Park HS, Shin ES, Kim MW, Kim KM. Improvement of liver function by weight control in children with fatty liver. *Korean J Nutr* 1995;28:629-635.
- Lee DS, Park MJ, Chung IK, et al. Predictive factors for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and the degree of liver fibrosis. *Korean J Med* 2004;67:231-240.
- Park SE, Yang HR, Chang JY, et al. Correlation of body mass index, body fat distribution, aminotransferases and computed tomography in obese children with fatty liver. *Korean J Pediatr* 2005;48:276-283.
- Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
- Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, et al. Hypoechoic lesions in the 'bright liver': a reliable indicator of fatty change. A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:469-472.
- Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH, Wright R. The accuracy of ultrasound in detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiol* 1980;53:440-442.
- Mittelstaedt CA. General ultrasound. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1992.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta MV, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
- Obesity. In: Korean society of pediatric endocrinology, ed. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Seoul: Kwangmoon, 2004: 350-371.
- Shirai K, Shinomiya M, Saito Y, Umezono T, Takahashi K, Yoshida S. Incidence of childhood obesity over the last 10 years in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10(Suppl 1):S65-S70.
- Lee DH, Lee C, Lee CG, Hwang YS, Cha SH, Choi Y. The incidence of complications in severely obese children. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:445-453.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-1432.
- Kim TH, Yoo K. Obesity and fatty liver disease. *Korean J Med* 2005;68:347-349.
- Park KW, Lee JE, Ryu KH, et al. Risk factors for fatty liver in obese children. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:669-676.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:

- 641-649.
24. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
25. Vizzutti F, Arena U, Nobili V, et al. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8: 89-94.
26. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1224-1229.
27. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408-414.
28. Nanji AA, Frech SW, Freeman JB. Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme* 1986;36:266-269.
29. Kim H, Hong YM, Kim GH, Yu JH. Predictor of fatty liver in obese children. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:803-810.