

당뇨병 환자에서 비알코올성 간질환의 영상의학적 진단방법

김광준¹, 김승업², 정용은³, 김창오¹

연세대학교 의과대학 내과학교실 노년내과¹, 소화기내과², 연세대학교 의과대학 영상의학교실³

Radiologic Evaluation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Diabetic Patient

Kwang Joon Kim¹, Seung Up Kim², Yong Eun Chung³, Chang Oh Kim¹

Divisions of ¹Geriatrics and ²Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
³Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), traditionally considered as a disease of hepatologists, has recently become a major concern in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) as T2DM seems to worsen the course of NAFLD and vice versa. Furthermore, the increasing prevalence of NAFLD in T2DM and the complex mechanisms between these two diseases make physicians caring for patients with T2DM face many uncertainties in the diagnosis of NAFLD. Although the liver biopsy is considered as the gold standard of the diagnosis of NAFLD so far, it has several limitations such as infection, bleeding and cost. Hence, radiologic evaluations have been increasingly accepted as noninvasive alternatives to liver biopsy. Currently, 4 major imaging tools are available for measuring liver fat, including ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and liver fibroscan. This article will describe these methods used to evaluate hepatic steatosis in patients with T2DM, including the diagnostic accuracy, limitations, and practical applicability.

Keywords: Computed tomography, Fatty liver, Liver fibroscan, Magnetic resonance spectroscopy, Ultrasonography

Corresponding author: Chang Oh Kim

Division of Geriatrics, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Sudaemun-gu, Seoul 03722, Korea,
E-mail: cokim@yuhs.ac

Received: May 10, 2017; Accepted: May 29, 2017

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 © 2017 Korean Diabetes Association

서론

비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 일반적으로 바이러스성 간염, 알코올성 간질환과 함께 간경화와 간암의 주요한 위험인자로 잘 알려져 있다[1-5]. 그러나 최근 전반적인 인구의 노령화로 인한 만성 대사성 질환의 중요성이 더욱더 강조되고, NAFLD의 유병률이 급격히 증가하면서 이 질환이 심장혈관 질환이나 당뇨병과 같은 대사질환과도 밀접한 연관이 있음이 밝혀지고 있다[6-9]. 이에 따라 지방간과 당뇨병 및 대사질환과의 연관관계에 대한 연구가 지속적으로 진행되면서, 당뇨병 환자 혹은 당뇨병 고위험군에서의 지방간의 진단 및 관리에 대한 중요성이 계속 높아지고 있는 실정이다[10-15]. 그리고 이러한 추세에 발맞추어 여러 국가의 간학회에서는 NAFLD의 진단 및 치료 가이드라인을 제시하고 있고 2016년에는 당뇨병 및 대사증후군의 중요성을 강조한 가이드라인이 유럽간학회-유럽당뇨병학회-유럽비만학회 공동으로 발표되었다[16-19]. 실제로 당뇨병 환자에서의 NAFLD의 유병률은 당뇨병이 없는 환자에 비해 2~3배 높게 나타나고 NAFLD가 있는 환자는 당뇨병이 걸릴 확률이 지방간이 없는 환자에 비해 4배까지 높게 나타나기 때문에 당뇨병 환자 혹은 대사증후군과 같이 당뇨병에 걸릴 확률이 높은 질환을 가지고 있는 환자에서는 NAFLD를 조기에 진단하고 관리하는 것이 매우 중요하다고 하겠다[20-23].

일반적으로 NAFLD의 진단방법으로는 간조직검사가 가장 정확한 것으로 알려져 있으나 출혈, 감염 등 검사와 관련된 합병증으로 인해 다수의 환자에게 시행하기 어렵고, 치료 효과 평가를 위해 반복적으로 조직검사를 시행하기가 용이하지 않다는 점을 고려할 때 모든 NAFLD 환자의 진단을 위해 간조직검사를 시행하기에는 어려운 점이 많다[24,25]. 이에 따라 실제 환자 진료시에 조직검사 외의 비침습적인 검사를 통해 NAFLD를 진단하려는 시도가 지속적으로 이루어지고 있다. 비침습적인 방법을 통해 NAFLD를 진단하는 방법으로는 영상검사가 가장 많이 활용되고 있는데 ultrasonography (US)와 computed tomography (CT),

magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), liver fibroscan을 이용한 controlled attenuation parameter (CAP) 측정 등이 대표적인 방법들이다[26-28]. 이러한 검사들은 비교적 장점과 단점이 명확히 구별되는데, 본 원고에서는 임상 의사로서 기본적으로 알아야 할 NAFLD를 진단하는 비침습적인 검사 방법들의 특징에 대해 고찰해보고 최근 활발히 이용되고 있는 새로운 영상의학적 진단방법과 이러한 방법을 이용하여 당뇨병 환자에서 NAFLD를 진단할 때 특별히 고려할 점을 정리해 보고자 한다.

본론

현재 국내에서 사용되고 있는 NAFLD의 영상의학적 진단방법은 US, CT, MRI, MRS, CAP 등 5가지 검사 방법이 대표적이다. 이러한 영상의학적 진단법은 당뇨병 환자에게서도 대부분 사용이 가능하며 비당뇨병 환자와 비교할 때 검사 방법에 있어서 특별한 차이는 없다.

1. Ultrasonography (US)

1) 개론

복부 초음파는 일반적으로 NAFLD를 비롯하여 간내 지방 침착여부를 가장 쉽게 시행할 수 있는 검사 방법이다. 간내 지방침착이 있는 경우 초음파에서는 간의 '에코발생도'(hepatic echogenicity)가 증가하여 간이 상대적으로 하얗게 보이는 것이 특징이다[28].

2) 간질환 동반 시 유의할 점

일반적으로 간경화가 있거나 만성간염이 동반되어 있는 경우에는 초음파로 간내 지방량을 정확히 평가하기 어렵기 때문에 유의해야 한다[29].

3) 검사방법

초음파를 통해 간내 지방량을 평가하는 기준은 다음과 같

다[30].

- ① 검사자가 주관적으로 간의 에코발생도를 평가
- ② 간과 신장의 에코 크기(echo amplitude)를 비교
- ③ 간의 에코 침투 정도(echo penetration)를 평가
- ④ 간의 혈관 구조 파악의 명확성을 평가

4) 간내 지방량 평가방법

초음파를 이용한 간내 지방량의 중등도는 에코발생도를 기준으로 일반적으로 4단계로 나눈다[31].

- ① Grade 0: 정상 에코발생도
- ② Grade 1: 초음파 상으로 횡경막과 간내 혈관경계가 명확히 구별은 되지만 간실질의 에코발생도가 전반적으로 약간 증가되어 있음.
- ③ Grade 2: 횡경막과 간내 혈관의 경계가 약간 불분명하고 간실질의 에코발생도가 증가되어 있음.
- ④ Grade 3: 횡경막과 간내 혈관의 경계 구별이 어려워 거의 보이지 않고, 간의 우측후엽이 거의 보이지 않으며 간실질의 에코발생도가 매우 증가되어 있음.

5) 민감도와 특이도

간내 지방량이 30~33% 이상인 중등도 이상의 지방간의 경우에는 민감도는 81.8%에서 100%까지 보고되며 특이도는 98% 정도이다. 그러나 간내 지방량이 30% 이하인 경우에는 진단의 민감도가 53~66% 이하로 낮게 나타나며 특이도는 77~93% 정도로 보고되고 있다[32,33].

6) 당뇨병 환자에서 검사 시행 시 고려할 점

국내외에서 시행된 여러 연구에서 당뇨병이 있는 환자를 대상으로 NAFLD의 진단을 위해 초음파검사를 시행한 결과를 볼 때 당뇨병 환자에서 초음파검사의 시행 시 고려할 점은 다음과 같다.

- ① 일반적으로 지방간을 동반한 당뇨병 환자는 상대적으로 비만할 가능성이 높아 초음파검사의 정확도가 떨어질 수 있음을 고려해야 한다. 실제로 체질량지수(body mass index, BMI)가 35 kg/m² 이상인 경우에 중등도

이상의 지방간을 진단하는 민감도와 특이도가 64.9%, 90.9%로 비만하지 않은 사람에 비해 낮게 나타난다 [34].

- ② 초음파검사는 대부분의 경우 확진보다는 선별검사 목적으로 시행되는 경우가 많았고 이에 따라 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 초음파검사만을 가지고 간내 지방량을 평가하는 경우는 많지 않다[35-37].

2. Computed tomography (CT)

1) 개론

CT를 통한 간내 지방침착여부를 확인하는 방법은 간실질의 Hounsfield unit (HU)를 측정하여 평가한다. 일반적으로 조영증강 영상에서는 조영제로 인해 간실질 자체의 HU 값을 측정하기 어려우므로 지방간 진단을 위해서는 조영전 CT영상이 필요하다. 일반적으로 여러 단면에서 다른 위치에 관심영역을 그려 측정한 뒤 평균값을 이용하여 진단하는데 보통 CT를 3~5 mm의 절편두께로 촬영 후 3개의 단면 영상에서 각각 4개의 관심구역을 그려 총 12개의 관심구역에서 측정된 HU의 평균값을 이용하게 된다. 이때 각 관심구역을 선정할 때 간내 혈관이나 국소 병변은 피하는 것이 좋다[38-40].

2) 간질환 동반 시 유의할 점

간내에 과다한 철분이 침착되어 있거나 아미오다론과 같은 약제를 사용시에는 CT를 통한 간내 지방량 평가에 영향을 줄 수 있어 유의가 필요하다[41-43].

3) 간내 지방량 평가방법

정상적인 간의 HU는 일반적으로 60 정도인데 일반적으로 지방의 HU는 -100 정도이다. 따라서 Fig. 1에서 보는 것처럼 간내 지방이 침착된 경우 정상 간실질에 비해 HU가 상대적으로 낮게 측정(60 이하)되는 원리를 이용하는데 이 경우 HU를 측정된 위치에 따라 차이가 날 수 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 단순히 간의 HU를 측정하는 방

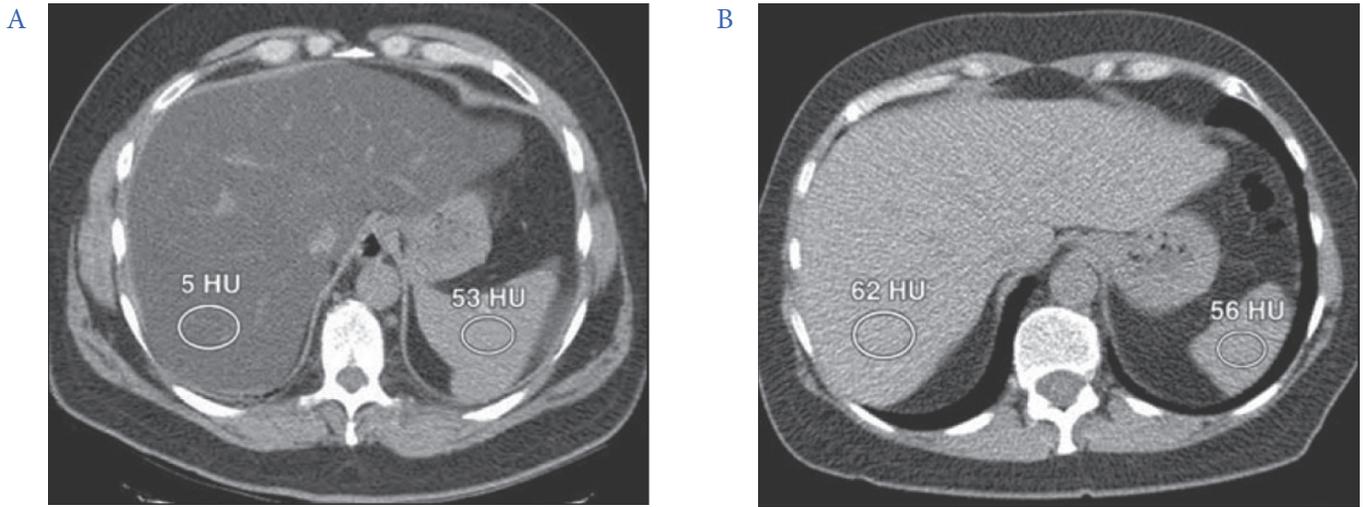


Fig. 1. Measuring hepatic steatosis by computed tomography (CT) scan (Hounsfield unit, HU). (A) With non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD: liver HU was lower than 60 (5). So, liver/spleen HU ratio was below 0.9 (0.09). (B) Without NAFLD. Normal patient: liver HU was higher than 60 (62). Hence, liver/spleen HU ratio was higher than 0.9 (1.16).

법 외에 간과 비장의 HU의 비율 혹은 간과 비장의 HU 차이를 측정하는 방법을 사용할 수 있다. 정상적인 간과 비장의 HU는 유사하게 나타나기 때문에 간내 지방침착으로 인해 간의 HU가 낮아지게 되면 간과 비장의 HU의 비가 1보다 낮아지게 되고 일반적으로 간/비장 HU비가 0.9 이하로 낮아지면 의미 있는 간내 지방침착이 있다고 본다[44].

4) 민감도와 특이도

초음파와 마찬가지로 CT의 경우에도 중등도 이상의 지방간의 경우 민감도가 99%, 특이도가 80% 이상으로 알려져 있다. 단, 어떠한 기준을 사용하느냐에 따라서 차이가 있는데 간의 HU가 48 이하이거나 간과 비장의 HU 차이가 -2보다 크게 나타나는 경우에는 거의 100%의 민감도를 보이는 것으로 알려져 있다[39-41].

5) 당뇨병 환자에서 검사 시행 시 고려할 점

초음파와 마찬가지로 CT를 통한 간내 지방량 측정은 중등도 이상의 간내 지방 침착이 있을 때 검사의 정확성이 높아진다. 그러나 초음파와 달리 CT는 불가피하게 방사선에 노출되는 단점이 있어 일반적인 선별검사로는 많이 사용되지 않고 있다. 그러나 당뇨병이 있는 환자에서는 중등도 이

상의 지방간이 동반되어 있을 확률이 높고 초음파에 비해 정량화가 가능하다는 장점이 있어 당뇨병을 동반한 지방간 환자를 대상으로 한 임상시험에서 활용되고 있다[45].

3. Magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS)

1) 개론

Magnetic resonance (MR)을 이용한 간내 지방량 측정 방법은 크게 MRI와 MRS로 나눌 수 있다(Fig. 2). 두 검사 방법 모두 간내 지방량을 정량적으로 측정할 수 있는 검사 방법이다. MRI는 일반적인 자기공명영상검사와 마찬가지로 특정신호에 따르는 차이를 보고 MRS는 자기공명분광법으로서 특정한 원자를 방출할 수 있는 주파수를 발사하면 각각 독특한 신호가 나오게 되는데 이 신호를 주파수 별로 분석하여 정보를 얻는 것이다[46-50]. 그러나 MRS는 검사에 걸리는 시간 상대적으로 오래 걸리는 등 기술적인 제약이 있어 대부분의 경우 MRI를 이용하여 측정하게 된다.

2) 간질환 동반 시 유의할 점

MRI와 MRS는 간질환 동반 시에도 간내 지방량 측정에

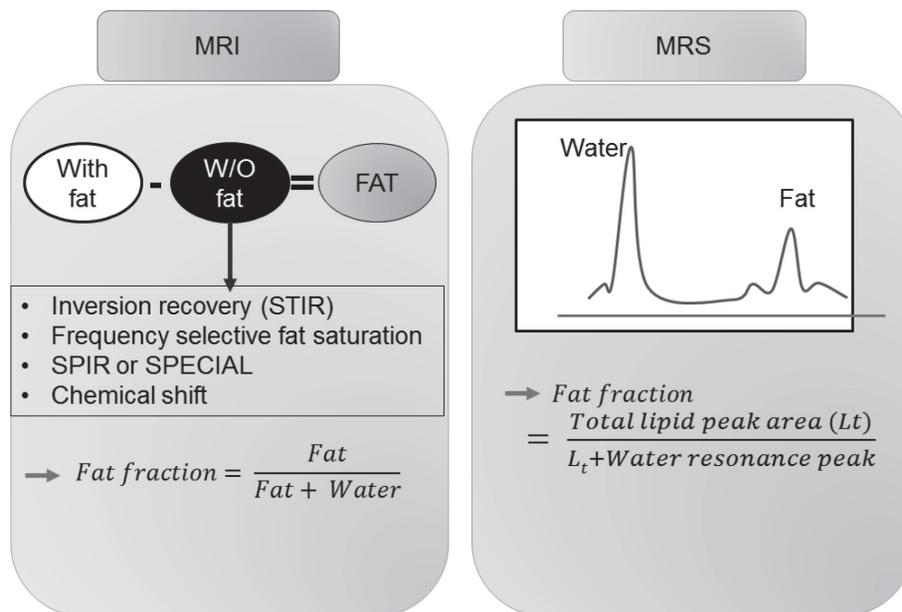


Fig. 2. Measuring hepatic steatosis by magnetic resonance imaging (MRI). MRS, magnetic resonance spectroscopy.

있어 특별한 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다[51,52].

3) 간내지방량 평가 방법

초음파나 CT가 직접적인 간내 지방량을 측정하는 대신 echogenicity와 감쇠 정도와 같은 지표를 사용하여 간접적으로 측정하는 것과 다르게 MR의 경우에는 보다 직접적으로 간내 지방량을 측정할 수 있다. MR을 이용해 지방신호를 포함한 간 영상과 지방신호를 제외한 간 영상을 획득하여 두 영상을 빼주게 되면(subtraction) 지방에서 기원한 신호만을 계산할 수 있다. 최근에는 지방 측정 시 발생하는 다양한 혼란변수들을 보정하고, 6~7개의 지방 peak를 고려하여 proton density fat fraction (PDFF)을 정확히 측정할 수 있는 기술이 개발되어 사용되고 있다[47,48].

4) 민감도와 특이도

대부분의 연구에서 MRI와 MRS가 CT나 초음파에 비해 진단 정확도나 중등도 평가가 우월한 것으로 나타나고 있다. 특히 CT나 초음파에서 잘 진단하기 어려운 경미한 지방간의 경우에도 80% 이상의 민감도와 90% 이상의 특이도를 나타내는 것으로 알려져 있다[26,27,53]. 여러 연구에서 발

표된 MRI와 MRS의 NAFLD 진단의 cut-off 값과 정확도 자료를 Table 1에 정리하였다[46,52,54].

MRI나 MRS의 정확도 차이는 크지 않으나 MRS의 경우 MRI에 비해 비교적 작은 범위에서 지방량을 측정하기 때문에(일반적으로 MRS는 single voxel—화소 크기에 슬라이스를 곱한 것으로서 pixel이 용적을 갖는 것—을 이용하는데 보통 3 × 3 × 3 cm 부피임—을 이용함) voxel을 정하는 과정에서 sampling error가 발생할 가능성이 있고 검사시간이 MRI보다 약간 길기 때문에 최근에는 연구자들이 MRI를 조금 더 선호하는 추세이다[36,49,53,55].

5) 당뇨병 환자에게서 검사 시행 시 고려할 점

당뇨병 환자의 경우에도 간내 지방량의 정량화가 가능하며, 높은 재현성을 고려할 때 조직검사를 대체할 만한 방법으로 MRI와 MRS를 활용할 수 있다. 특히 약제 사용 전후 간내 지방량의 변화 여부를 직접적으로 비교할 수 있다는 점이 MRI와 MRS의 장점이다. 고가의 검사비, 특수 장비가 필요하다는 점, 숙련된 영상의학과 의료진이 필요하다는 점 등 낮은 검사 접근성으로 인해 국내에서는 아직 많이 사용되지 못하고 있지만 전 세계적으로 볼 때 지방간을 동반한

Table 1. Characteristics of MR techniques for diagnosing hepatic steatosis

Authors	Tesla	MR sequence	Cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	ROC
Tang A [52] (2013)	3.0 T	Multiecho spoiled GRE	6.4	97	100	100	71	0.989
Tang A [46] (2016)	3.0 T	Multiecho spoiled GRE	6.9	84	100	100	32	0.961
Chiang HJ (2014)	1.5 T	IDEAL IQ	3.4	100	77.1			0.982
Wu CH (2014)	3.0 T	DE MRI	11.1	85.7	78.3	54.5	94.7	0.877
		TE MRI	5.4	92.9	95.7	86.7	97.8	0.978
		MRS	4.7	92.9	82.6	61.9	97.4	0.946
Kuhn JP (2012)	1.5 T	TE MRI	4.5	86	100			0.95
Kang BK (2012)	1.5 T	DE MRI	-1.5	88.9	78.9			0.884
		TE MRI	2.7	100	78.9			0.947
		Multiecho spoiled GRE	2.5	94.4	81.6			0.947
		Multiecho spoiled GRE (multipeak)	2.9	94.4	81.6			0.948
		MRS (STEAM)	1.9	94.4	89.5			0.957

MR, magnetic resonance; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; ROC, receiver operating characteristic; GRE, gradient echo; DE, dual echo; TE, triple echo; MRI, magnetic resonance imaging.

당뇨병 환자의 임상시험에서도 자주 활용되고 있다. 앞으로 조직검사를 시행하는 대신에 MRI 혹은 MRS를 시행하는 경우가 점차 늘어날 것으로 예상되며 점차 간내 지방량을 측정하는 표준 검사 방법으로 자리매김할 것으로 생각된다[55-60].

4. Controlled attenuation parameter (CAP)

1) 개론

초음파를 이용하여 간내 섬유화를 측정하는 기기인 liver FibroScan® (Echosens, Paris, France)을 사용하여(Fig. 3) 간내 지방침착의 정도를 측정하는 방식이다. 약 3 cm³ 범위에서 측정하게 되며 이는 간조직검사 대비하여 약 100배 정도이다.

Fig. 4에서 보는 것처럼 일정한 초음파 주파수를 이용하여 간내 지방이 침착되어 있을 때 간내부의 초음파가 감쇠하는 것을 정량화 하여 간내 지방량을 정량적으로 측정하게 된다. 간내 지방침착이 많을수록 초음파 신호의 진폭이 감

쇠하는 정도가 커진다[61-64].

2) 간질환 동반시 유의할 점

CAP는 일반적으로 간질환의 동반되어 있는 경우에도 비교적 정확하게 간내 지방량을 측정할 수 있는 것으로 알려져 있다. 단, 아직까지 간질환이 동반되어 있는 경우 이를 보정하여 CAP를 계산하는 방법은 알려져 있지 않다[65-69].

3) 간내지방량 평가 방법

일반적으로 CAP는 간내 지방 침착이 심할수록 높게 나타난다. Fig. 5에서 보는 것처럼 간섬유화지방스캔을 시행할 경우 간내 지방량과 간내 섬유화가 표시되게 된다.

지방간의 진단기준은 국가별/연구자별로 다르게 제시하고 있으나 일반적으로 CAP 250 dB/m 이상인 경우 지방간이 있다고 하고 300 dB/m 이상인 경우 중등도의 지방간이 있다고 본다[70].

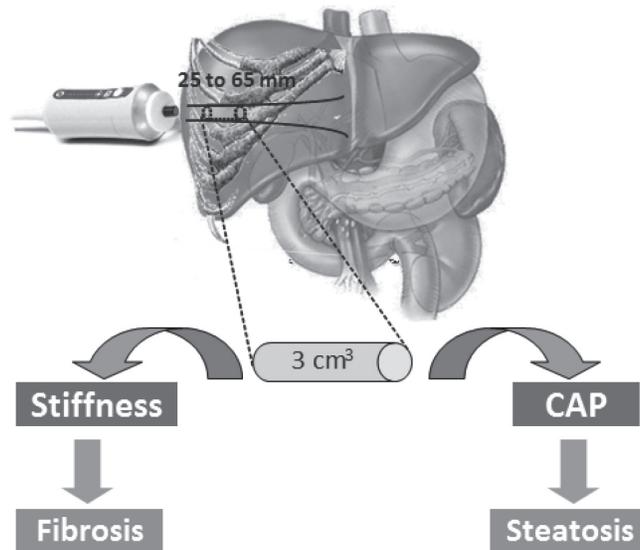


Fig. 3. Basic concept of liver fibroscan. CAP, controlled attenuation parameter.

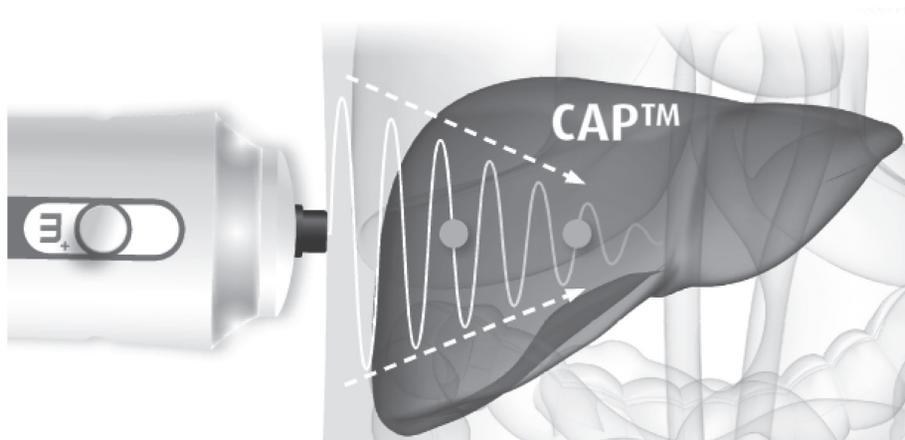


Fig. 4. Measurement of controlled attenuation parameter (CAP).

4) 민감도와 특이도

비알코올성의 지방간 진단기준으로 CAP 몇 dB/m 이상으로 하느냐에 따라 결과가 다르게 나타나지만 중등도 이상의 지방간의 경우 민감도와 특이도는 각각 79%, 71% 정도로 알려져 있다[62,63]. 최근 여러 연구에서 간조직검사와 간내 지방침착의 중등도가 어느 정도 일치하는지를 비교한 결과 CAP가 MRI에 비해 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있으나 MRI에 비해 비교적 저렴하고 간단하게 결과를 확인할 수 있다는 장점이 있어서 실제 임상에서 어떤 환자를 대상으로 시행할지에 대해서는 추가적인 연구가 필요한

상태이다[71].

5) 당뇨병 환자에게서 검사 시행 시 고려할 점

정량화가 가능하고 비용이 저렴하며 검사 시행이 용이하다는 점 때문에 최근 유럽과 아시아를 중심으로 활용도가 높아지고 있다[72,73]. CAP 수치가 인슐린 저항성과 연관이 있으며 당뇨병이 있는 환자에서 당뇨병이 없는 환자에 비해 높게 나타난다는 단면 연구 결과가 보고되었고[74,75] 이후 국내에서도 임상시험에서 CAP 검사를 이용하기 시작하였다[76]. 그러나 특수한 기기가 필요하고 검사자에 따라

는 검사 결과의 편차가 존재하며 재현성이 MRI에 비하여 상대적으로 떨어지는 관계로 일부 연구자들은 CAP 검사보다는 MRI나 MRS를 시행할 것을 주장하고 있다[53,77-79]. 또한 BMI가 30 kg/m² 이상인 비만한 환자의 경우에는 일반적으로 사용하는 M-probe로 정확한 검사가 어려워 일반적인 probe가 아닌 특수 probe 사용을 권고하고 있다(XL-probe)[80,81].

5. 요약

이상의 내용을 토대로 현재 국내에서 사용되고 있는 NAFLD의 영상의학적 진단방법을 Table 2에 정리하였다. 소요시간의 경우 30분 이내의 경우에는 양호, 30분 이상의 경우는 높음으로 표시하였고 비용과 검사시행의 용이성, 위험도, 정확성의 경우에는 초음파를 기준으로 비교하였다. 정량화의 경우에는 간내 지방량을 정량화하여 표시할 수 있는지를 의미하며 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구결과가 있

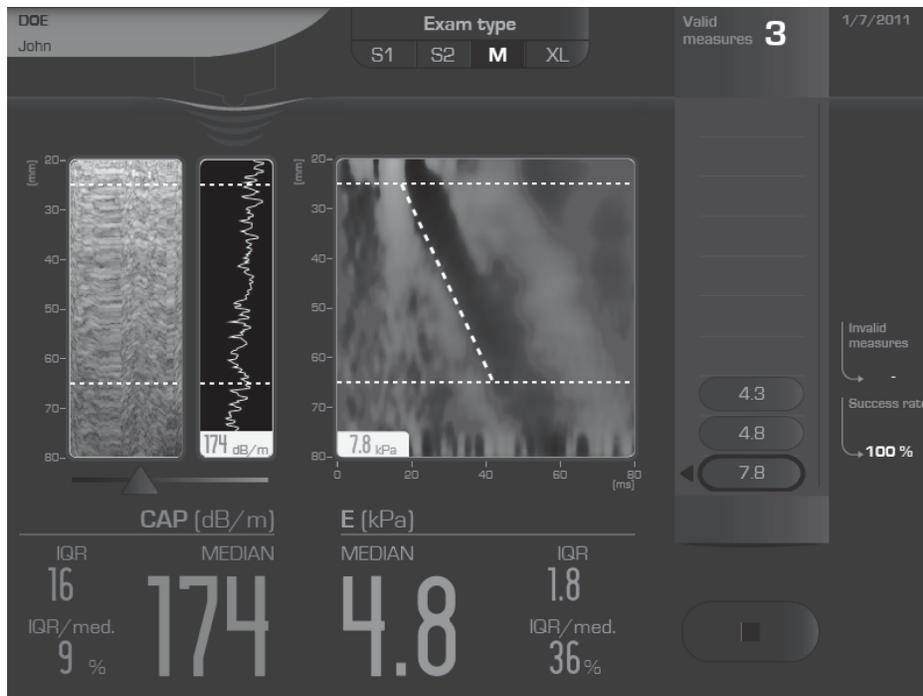


Fig. 5. Controlled attenuation parameter (CAP) result.

Table 2. Comparison of imaging techniques for evaluating hepatic steatosis

Technique	Time	Cost	Accessibility	Risk	Accuracy	Validity	Quantification	Clinical trial on DM
US	Short	Fair	Very easy	Very low	Fair	Fair	Poor	Limited
CT	Intermediate	Intermediate	Fair	Low	Good	Good	Good	Limited
MRI	Long	High	Difficult	Very low	Best	Best	Best	Many
MRS	Long	High	Difficult	Very low	Best	Best	Best	Many
CAP	Short	Fair	Easy	Very low	Fair	Fair	Good	Limited

US, ultrasonography; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MRS, magnetic resonance spectroscopy; CAP, controlled attenuation parameter; DM, diabetes mellitus.

는지 여부를 표시하였다.

해야 할 것으로 생각된다.

결론

당뇨병을 동반한 NAFLD의 진단은 일반인과 비교하여 크게 다르지 않다. 일반적으로 초음파의 경우 대부분의 병원에서 시행이 가능하고 특별한 준비가 필요하지 않기 때문에 비교적 쉽게 시행할 수 있는 장점이 있으나 중등도 이하의 재현성이 낮고 정량화가 어려운 단점이 있어 초기 진단시에 제한적으로 시행하게 될 가능성이 높다. 이에 반해 MRI, MRS는 상대적으로 고가의 영상장비가 필요하고 검사시간이 상대적으로 오래 걸려 검사 시행의 용이성이 떨어지는 단점이 있으나 검사의 재현성이나 정확성, 간내 지방량의 정량화에 있어서는 가장 우월하기 때문에 표준적인 검사 방법으로 조직검사를 대체할 가능성이 높다. 실제로 최근 진행되고 있는 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 대부분 MRI나 MRS를 사용하는 추세이다. CT의 경우에는 MRI에 비해 비용은 저렴하고 초음파와 다르게 정량화가 일부 가능한 장점이 있으나 방사선 조사량에 대한 고려가 필요하여 임상에서는 간내 지방량의 측정을 위해 단독으로 CT 검사를 시행하는 경우보다는 건강검진이나 다른 질환의 진단 목적으로 CT를 시행할 경우 부가적으로 간내 지방량의 측정을 시행하는 경우가 보다 많을 것으로 생각된다. 마지막으로 간섭유화스캔을 이용한 CAP의 경우에는 초음파 외에 별도의 기기를 구입해야 하고 숙달되지 않은 검사자가 시행할 경우 결과치가 부정확하거나 재현성이 떨어질 수 있고(일반적으로 100회 이상 검사를 한 경우에는 재현성이 높다고 알려짐), 비만하거나, 늑골간격이 좁고 복수가 있는 경우에는 측정이 어려운 단점이 있으나, 검사 자체에 걸리는 시간이 짧고 정량화가 가능하다는 장점이 있어 추후 광범위하게 활용이 가능할 것으로 기대된다. 결론적으로 당뇨병 환자는 일회성이 아닌 지속적인 간내 지방량의 평가가 필요하다는 점을 고려할 때, 당뇨병 환자에서 시행되는 검사는 1. 검사 결과의 정확도 2. 간내 지방량의 비교가 가능하도록 간내 지방량의 정량화 2가지를 중점으로 검사를 선택

REFERENCES

1. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003;289:3000-4.
2. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2014;349:g4596.
3. Marjot T, Cobbold J. Non-alcoholic fatty liver disease. *Liver disease in clinical practice*. Cham: Springer; 2017. p111-29.
4. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:656-65.
5. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686-90.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-44.
7. Kim SK, Choi YJ, Huh BW, Park SW, Lee EJ, Cho YW, Huh KB. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1879-84.
8. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
9. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, Haupt A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017. doi: 10.1111/dom.12973. [Epub ahead of print]

10. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-9.
11. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:3541-6.
12. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009;57:205-10.
13. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:854-8.
14. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
15. Yoon H, Lee Y, Cha BS. Causal relationship of non-alcoholic fatty liver disease with obesity and insulin resistance. *J Korean Diabetes* 2014;15:76-81.
16. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
17. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-48.
18. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859-71.
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
20. Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:861-7.
21. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007;30:2940-4.
22. Liu M, Wang J, Zeng J, Cao X, He Y. Association of NAFLD with diabetes and the impact of BMI changes: a 5-year cohort study based on 18,507 elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1309-16.
23. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1673-9.
24. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T; LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-906.
25. Wai CT, Tan LH, Kaur M, Da Costa M, Quak SH, Tan KC. Pitfalls in interpreting liver biopsy results: the story of the blind men and the elephant. *Liver Transpl* 2002;8:1200-1.
26. Alkhoury N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: are we there yet?

- Metabolism 2016;65:1087-95.
27. Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, Gheonea IA. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life* 2017;10:19-26.
 28. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7392-402.
 29. Hepburn MJ, Vos JA, Fillman EP, Lawitz EJ. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol* 2005;5:14.
 30. de Alwis NM, Anstee QM, Day CP. How to diagnose nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2016;34 Suppl 1:19-26.
 31. 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* 2002;123:745-50.
 32. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, Stoker J. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology* 2010;256:159-68.
 33. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W320-3.
 34. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, de Freitas LA, Rios A, Alves E. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008;14:1415-8.
 35. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
 36. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
 37. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-8.
 38. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:44-7.
 39. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Lee Y, Kim TK, Khalili K, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with same-day biopsy used as the reference standard. *Eur Radiol* 2010;20:359-66.
 40. Wells MM, Li Z, Addeman B, McKenzie CA, Mujoomdar A, Beaton M, Bird J. Computed tomography measurement of hepatic steatosis: prevalence of hepatic steatosis in a Canadian population. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:4930987.
 41. Park YS, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, Lee SG, Yu ES. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT.

- Radiology 2011;258:760-6.
42. Patrick D, White FE, Adams PC. Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. *Br J Radiol* 1984;57:573-6.
 43. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Zeb I, Katz R, Blankstein R, Blumenthal RS, Budoff MJ, Nasir K. Ethnic and sex differences in fatty liver on cardiac computed tomography: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:493-503.
 44. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol* 2012;22:1075-82.
 45. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA, Lee KW, Woo JT, Ju YC, Lee WJ, Cho YY, Lee MK. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2015;38:1245-52.
 46. Vu KN, Gilbert G, Chalut M, Chagnon M, Chartrand G, Tang A. MRI-determined liver proton density fat fraction, with MRS validation: comparison of regions of interest sampling methods in patients with type 2 diabetes. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:1090-9.
 47. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:1006-16.
 48. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, Celik A, Bahar K, Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013;267:767-75.
 49. Idilman IS, Keskin O, Celik A, Savas B, Halil Elhan A, Idilman R, Karcaaltincaba M. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiol* 2016;57:271-8.
 50. Noworolski SM, Tien P, Westphalen A, Merriman R, Vigneron DB, Qayyum A. Mr spectroscopy of non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2005;13:336.
 51. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
 52. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Middleton M, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology* 2013;267:422-31.
 53. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:83-95.
 54. Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, Gamst A, Loomba R, Sirlin CB, Middleton MS. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.
 55. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, Loomba R. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients

- with non-alcoholic fatty liver disease-MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:22-9.
56. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, Richards L, Salotti J, Bhatt A, Hooker J, Haufe W, Hooker C, Brenner DA, Sirlin CB, Loomba R. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:369-76.
57. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, Foley JE, Taylor R. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1578-85.
58. Wong VW, Chan RS, Wong GL, Cheung BH, Chu WC, Yeung DK, Chim AM, Lai JW, Li LS, Sea MM, Chan FK, Sung JJ, Woo J, Chan HL. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59:536-42.
59. Raptis DA, Fischer MA, Graf R, Nanz D, Weber A, Moritz W, Tian Y, Oberkofler CE, Clavien PA. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? *Gut* 2012;61:117-27.
60. Averna M. The effect of ezetimibe on NAFLD. *Atheroscler Suppl* 2015;17:27-34.
61. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014;60:1026-31.
62. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1470-6.
63. de Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, Chermak F, Choi PC, Foucher J, Chan CK, Merrouche W, Chim AM, Le Bail B, Wong VW. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:848-55.
64. Kikuchi M, Umeda R, Tsuruya K, Shiozawa H, Kikuchi M, Takahashi M, Horie Y, Nishizaki Y. Diagnostic accuracy for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with controlled attenuation parameter (CAP) measured by transient elastography. *Hepatology* 2015;62:1269A.
65. Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Lee HW, Park Y, Han KH. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014;34:102-9.
66. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, Kumar R, Bhatia V, Sarin SK. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1194-201.
67. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, Ying L, Li DW, Gao J, Fang YX, Li GL, Song YJ, Deng ZJ, Wu JM, Tang KF. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1149-58.
68. Mi YQ, Shi QY, Xu L, Shi RF, Liu YG, Li P, Shen F, Lu W, Fan JG. Controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of hepatic steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015;60:243-51.
69. Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H,

- Takahashi S, Arihiro K, Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2013;43:1182-9.
70. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
71. Runge JH, Smits L, Verheij J, Nederveen A, Beuers U, Stoker J. 1h-magnetic resonance spectroscopy is superior to controlled attenuation parameter (CAP) in assessing liver fat content in human non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatology* 2015;62:1256A.
72. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359-68.
73. Ferraioli G, Tinelli C, De Silvestri A, Lissandrin R, Above E, Dellafiore C, Poma G, Di Gregorio M, Maiocchi L, Maserati R, Filice C. The clinical value of controlled attenuation parameter for the noninvasive assessment of liver steatosis. *Liver Int* 2016;36:1860-6.
74. Chon YE, Kim KJ, Jung KS, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Chung JB, Park KH, Bae JC, Han KH. The relationship between type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease measured by controlled attenuation parameter. *Yonsei Med J* 2016;57:885-92.
75. Chon YE, Jung KS, Kim KJ, Joo DJ, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Kim SU. Normal controlled attenuation parameter values: a prospective study of healthy subjects undergoing health checkups and liver donors in Korea. *Dig Dis Sci* 2015;60:234-42.
76. Lee YH, Kim JH, Kim SR, Jin HY, Rhee EJ, Cho YM, Lee BW. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness. *J Korean Med Sci* 2017;32:60-9.
77. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative imaging biomarkers of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016;61:1337-47.
78. Jayakumar S, Harrison SA, Loomba R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2016;15:86-95.
79. Tang A, Chen J, Le TA, Changchien C, Hamilton G, Middleton MS, Loomba R, Sirlin CB. Cross-sectional and longitudinal evaluation of liver volume and total liver fat burden in adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Abdom Imaging* 2015;40:26-37.
80. Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GL, Wong VW, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol J* 2017;5:76-85.
81. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, Fournier C, Golsztein O, Prince S, Menu Y, Sandrin L, Miette V. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:92-103.