

## 비혈당강하제를 통한 지방간 치료

김승업

연세대학교 의과대학 내과학교실

### Pharmacologic Treatment Using Non-Hypoglycemic Agents for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Seung Up Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common condition that may progress to end-stage liver disease. Recently, NAFLD has been recognized as a hepatic manifestation of metabolic syndrome and an independent risk factor for cardiovascular disease. Therefore, appropriate management of this common disorder is an important public health issue. The management of NAFLD is based on gradual weight loss through lifestyle modification. Reducing total calorie intake and carbohydrates in the diet is beneficial for NAFLD patients. Regular exercise reduces hepatic fat content independent of weight loss. However, such lifestyle changes are difficult to maintain long term for most patients. Despite the growing need for pharmacologic therapy, there is currently no effective agent for the treatment of NAFLD. Several large clinical trials have shown promising but inconsistent effects of pioglitazone and vitamin E for improving NAFLD. However, larger clinical trials are required before definitive conclusions can be drawn.

**Keywords:** Nonalcoholic fatty liver disease, Non-hypoglycemic agent, Pharmacologic treatment

Corresponding author: Seung Up Kim

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea, E-mail: [ksukorea@yuhs.ac](mailto:ksukorea@yuhs.ac)

Received: Mar. 7, 2018; Accepted: May 27, 2018

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 © 2018 Korean Diabetes Association

## 서론

비알코올성 지방간 치료에 체중감량, 식이요법, 운동요법 이외 약물 치료가 시도되고 있다. 혈당강하제와 비혈당강하제를 통한 약물 치료로 나누어 볼 수 있으며, 본 글에서는 비혈당강하제를 통한 약물 치료를 다루고자 한다. 특히, 2017년 미국간학회(American Association for the Study of Liver Diseases)의 가이드라인에 언급이 되어 있는 약물을 위주로 기술해 보았고 이에 상응하는 2013년 대한간학회(Korean Association for the Study of the Liver) 가이드라인을 추가 언급해 보았다.

## 본론

### 1. 비타민 E

지방간염의 진행에 산화 스트레스가 관여하기 때문에 항산화제가 지방간염 치료에 효과가 있을 것으로 생각되어 사용되었다. 대표적인 항산화제인 비타민 E는 주로 단기간 진행된 소규모 연구결과들을 종합한 메타분석에서 지방간염, 염증, 풍선변형 등은 일부 호전시킬 수 있지만 예후를 결정짓는 가장 중요한 인자인 간섬유화의 호전에는 명확한 치료 효과가 없는 것으로 보고되었으며, 고용량의 비타민 E를 장기간 사용 시 오히려 사망률을 증가시킨다는 메타분석 결과가 있어서 현재에 비알코올성 지방간 치료제로서는 회의적이다[1]. 뿐만 아니라 3만 명 이상의 건강한 남성을 대상으로 비타민 E와 셀레니움의 투여가 전립선암 발생에 미치는 영향을 연구한 SELECT (the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) 연구에서는 비타민 E를 투여한 환자에서 위약 대조군에 비해 전립선암의 발생률이 유의하게 높았다는 보고가 있었다[2]. 따라서 미국간학회 가이드라인에 따르면 비타민 E (800 IU/day)는 당뇨가 없고 간경변증이 없으며 조직검사로 확진된 지방간염 환자에서 사용을 고려해 볼 수 있겠으나 아직 장기간 투여 시 안정성에 대한 우려가 있다고 기술이 되어 있으며, 대한간학회 가이드라인에 따르면 조직검사로 확인된 지방간염 환자에서 치료제로 사용할 수 있다고 되어 있으며, 역시 장기간 투여 시 안정성에 대한 우려를 기술하고 있다.

### 2. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 오랫동안 임상에서 경구용 담석 용해제 등으로 사용되고 있는 약제로 항산화 및 항염증 작용, 면역조절 작용 등이 있는 것으로 알려져 지방간질환에도 효과가 있을 것으로 기대되었다. 통상 용량(13~15 mg/kg/일) 또는 고용량(23~28 mg/kg/일)을 사용하였을 경우에도 위약대비 간조직 소견의 호전 효과가 명확히 관찰되지 않았다[3,4]. 따라서 아직까지 미국간학회와 대한간학회에서도 비알코올성 지방간의 치료제로는 추천하지 않고 있다.

### 3. Statin

Statin이 지방간 환자에서 alanine aminotransferase (ALT)를 호전시키고 간내 지방을 감소시킨다는 보고들이 있었으나 최근 시행된 무작위 배정 위약 대조 연구에서 지방간염 환자 16명을 simvastatin (40 mg/일) 투여군과 대조군으로 나누어 12개월간 치료한 결과 ALT 수치와 간 조직소견에서 유의한 효과가 관찰되지 않았다[5]. 따라서 미국간학회 가이드라인은 지방간염의 치료제보다는 고지혈증 치료제로 추천이 되고 있으며, 비대상성 간경변 환자에서는 부작용으로 인하여 사용을 금지하고 있다. 대한간학회 가이드라인 역시 비알코올성 지방간염의 치료제로는 추천하지 않지만, 고지혈증이 동반된 경우에는 심혈관계 합병증을 감소시키기 위한 목적으로 사용해 볼 수 있다고 추천하고 있다.

### 4. Omega-3 polyunsaturated fatty acids

최근 고지혈증을 동반한 지방간질환 환자를 대상으로 무작위 배정 위약 대조 연구에서 omega-3 polyunsaturated

fatty acids (n-3 PUFA) 투여군과 대조군으로 나누어 24주간 치료했을 때, n-3 PUFA 투여군에서 대조군에 비해 ALT 수치 개선 및 지방간 소견의 호전이 관찰되었다[6]. 그러나 간 조직검사를 시행하지 않아 명확한 치료효과 판정을 위해서는 추가 연구가 필요하겠다. 하지만 최근 메타분석에서는 간내 지방 감소효과는 있었지만 aspartate aminotransferase (AST), ALT의 호전은 보이지 않았다[7]. 따라서 미국간학회와 대한간학회 가이드라인에서는 아직 지방간질환 치료제로 추천하고 있지는 않으며, 비알코올성 지방간질환 환자에서 고중성지방혈증이 동반되어 있을 경우 치료 약제로 고려해 보는 것을 추천하였다.

## 5. Pentoxifylline

Pentoxifylline은 비선택적 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 길항제로서 지방간질환의 진행에 중요한 역할을 하는 염증 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 의 분비를 억제하여 지방간질환에 효과가 있을 것으로 생각되었다. 최근 지방간염 환자를 대상으로 12개월간 무작위 배정 위약 대조 연구가 있었다[8]. 1차 평가지표는 간 조직검사에서 NAFLD activity score (NAS) 수치가 2점 이상 개선된 것으로 하였는데, NAS 수치가 호전된 환자의 비율이 pentoxifylline 투여군에서 위약 대조군에 비해 유의하게 높았다(38.5% vs. 13.8%;  $P = 0.036$ ). 그러나 대조군에 비해 풍선변형과 섬유화의 호전은 관찰되지 않았다. 주목할 만한 결과는 치료군에서 25%, 대조군에서 3.9%의 환자에서 지방간염이 resolution된 것을 확인할 수 있었다( $P = 0.03$ ). 하지만 pentoxifylline 투여군에서 위장장애가 발생하여 투여 용량의 변경이 상대적으로 많은 경향을 보여 이에 대한 해결이 필요하다. 미국간학회 가이드라인에서는 지방간염 치료제로 현재 추천하고 있지 않다.

## 6. Obeticholic acid

Obeticholic acid가 FLINT trial에서 조직학적 호전을 보

인 것을 바탕으로 미국간학회 가이드라인에 언급은 되어 있으나 비알코올성 지방간질환 환자에 대규모의 임상데이터 부족으로 아직 추천되고 있지 않으며 현재 다국가 임상이 진행되고 있다.

## 결론

최근 점차 유병률이 증가하고 있는 비알코올성 지방간질환은 간경변, 간세포암, 심혈관, 뇌혈관 질환을 비롯한 다양한 대사질환의 원인이 될 수 있으므로, 필요한 경우 적절한 치료가 필요한 질환으로 인식이 되는 것이 중요하다. 비알코올성 지방간질환 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 체중감량, 식사요법, 운동요법 등의 생활습관개선이다. 최근까지 비알코올성 지방간질환의 약물치료에 대한 연구가 많이 진행되었으나 아직까지 효과적이면서 안전하게 장기간 사용 가능한 약물은 없는 실정이다. 최근 연구 결과에서 pioglitazone을 비롯한 일부 약물이 효과적인 것을 확인하였다. 향후 대규모 연구를 통해 그 안정성이 확보되는 것이 필요하다. 또한 새로운 약제에 대한 개발 노력들이 진행되고 있으므로 향후 비알코올성 지방간질환 치료에 많은 변화가 있으리라 기대된다.

## REFERENCES

1. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
2. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-56.

3. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
4. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
5. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-4.
6. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008;14:6395-400.
7. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944-51.
8. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610-9.