

소아 비만과 비알콜성 지방간질환: 현존하는 문제인가?

김상균

순천향대학교 의과대학 부천병원 내과학교실

Pediatric Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Is It Real Problematic?

Sang Gyune Kim

Department of Internal Medicine, Bucheon Hospital, Soon Chun Hyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Article: Association among Histopathology, Clinical Manifestation, and Ultrasonographic Grades in Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease (Korean J Gastroenterol 2011;57:158-165)

비만과 관련된 비알콜성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 현대사회에서 실존하는 중요한 질병이며 만성 간질환의 가장 많은 원인 중 하나이다.¹⁻⁴ Ludwig 등⁵이 1980년에 비알콜성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이라는 병리학적 소견에 대해 처음 언급을 한 이래로 여러 연구에서 일부 지방간 질환이 간경변이나 간세포암으로 진행할 수 있다는 보고를 하였다.^{1,6} 소아 지방간질환의 경우 성인에서 볼 수 있는 비알콜성 지방간질환과 유사하지만 성장기에 간대사 이상으로 인하여 발생한다는 점에서 다르다. 저개발국가의 아이들이 기아와 영양결핍에 노출되어 있는 반면 선진국의 아이들은 유사 이래로 가장 많은 영양섭취를 하고 있으며 과체중과 비만에 노출되어 있다. 2000년에 발표된 보고에 의하면 5-17세의 소아 혹은 사춘기의 아이들 중 7-8%는 과체중이고 이 중 2-3%는 비만이라고 하며 전세계적으로 1억 5천만명에 달한다고 추산하였다.⁷ 미국에서 2003-2004년에 시행한 국민건강영양조사(National Health and Nutritional Examination Survey, NHANES)에 따르면 2-19세의 아이들중 17.1%가 비만에 해당된다는 보고를 하였으며 유럽과 캐나다에서도 이와 유사한 상황이다.⁸⁻¹⁰ 1980년대 중반부터 소아 지방간 질환에 대한 보고가 간혹 있었으나 본격적인 연구는 비교적 최근에 있었다. Rashid와 Roberts¹¹

는 4-16세의 과체중인 소아 36명을 대상으로 간조직 검사를 시행하여 이 중 71%에서 간섬유화가 있음을 보고하였으며 그 이후에 보다 큰 규모의 임상연구에서는 대부분의 환자에서 고 인슐린혈증과 인슐린 저항성이 있음을 보고하였다.^{12,13} 비록 조직학적 소견과 연관성이 있는 임상적, 혈액학적 소견을 관찰할 수 없었지만 적어도 소아 지방간 질환이 탄수화물 대사와 연관된 인슐린 대사이상에 문제가 있음을 제기하였다.

학령기 이전의 비만을 결정하는 요소는 매우 다양하여 모유수유, 이유식, TV 시청시간, 수면 부족, 부모의 비만 유무 등이 연관이 있다고 하며 특히 생후 첫 2년 간의 체중증가가 향후 비만 발생과의 연관이 있다는 보고도 있다.^{14,15} 결국 이러한 소아 비만은 성인이 되어서도 대부분 지속된다. 하지만 비만과 연관되어 우리가 흔히 사용하는 대사성 증후군(metabolic syndrome)의 구성요소를 소아에서 그대로 적용하기는 곤란하며 성장기에 있는 아이들을 위한 reference value를 다시 평가할 필요가 있다. 특히 우리나라와 같은 동양인에게서는 전향적 코호트 연구를 통해 이에 대한 새로운 기준이 요구된다.

소아 비알콜성 지방간질환에서 간과해서는 안되는 점은 다른 원인 질환의 동반이다. 가령 뇌하수체 질환이나 두개인두종(craniopharyngioma), 렙틴의 대사와 관련된 지방이상증

© 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: 김상균, 420-767, 부천시 원미구 중동 1174번지, 순천향대학교 의과대학 부천병원 소화기내과학교실

Correspondence to: Sang Gyune Kim, Department of Internal Medicine, Bucheon Hospital, Soon Chun Hyang University College of Medicine, 1174, Joong-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea. Tel: +82-32-621-5079, Fax: +82-32-621-5080, E-mail: mcnuity@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

(lipodystrophy) 등을 감별해야 하며 다낭성 난소 증후군 (polycystic ovarian syndrome), α 1-antitrypsin deficiency, homocystinuria, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 등 드물게 나타나는 유전적 질환도 감별대상이 된다. 이 경우 대개 다른 체형이 특징적인 소견이다.

비알콜성 지방간 질환의 실체에 다가가는 과학적 연구의 가장 큰 장애는 진단에 관한 문제이다. 과연 병리적 진단이 가장 정확한 비알콜성 지방간 질환의 진단 도구이냐는 차치하더라도 이에 대한 관찰자간의 일치도와 통일된 기준의 마련이 쉽지 않다.

1999년에 Brunt 등¹⁶은 특징적인 병리소견들에 대해 반정량적으로 등급(grading)과 병기(staging)를 부여하여 지방간염의 진단체계를 제시하였다. 이에 따르면 등급은 steatosis, ballooning, inflammation 에 따라 1-3단계로 나누었고, 병기는 간섬유화의 범위에 따라 0-4단계로 나누었다. 하지만 이 연구는 지방간 질환 전체를 대상으로 하지 않았으며 소아를 포함하지 않았다. 2002년에 Kleiner 등¹⁷은 1) 지방간 질환 환자의 장기간의 자연경과를 관찰하고, 2) 지방간 질환의 원인을 파악하기 위한 표본을 수집하고, 3) 지방간 질환의 치료효과를 평가하기 위해 새로운 비알콜성 지방간 활성도 점수 (NAFLD activity score)를 제안하였다. 이 체계에 따르면 steatosis (0-3), fibrosis (0-4), inflammation (0-2), liver cell injury (0-2) 등 총 14가지의 조직학적 소견에 따라 점수를 부여하였고, 이를 통하여 5점 이상은 지방간염에 합당한 소견을 보이며 3점 이하는 지방간염이 아니라고 보았으며 소아 지방간 질환에서도 이와 유사한 결과를 보였다. 지방간염의 진단에 가장 의미있는 병리소견은 steatosis, lobular inflammation, hepatocellular ballooning이었다. 이 연구에서도 9명의 병리학자들간의 일치도는 각각의 소견마다 차이를 보여서 fibrosis나 steatosis처럼 비교적 정량화가 쉬운 요소는 일치도가 높았으나 ballooning이나 inflammation 정도는 일치도가 낮은 편이었으며 소아의 경우는 대부분의 요소에서 일치도가 현저히 낮았다. 특히 steatosis나 fibrosis는 있으나 ballooning이나 lobular inflammation이 관찰되지 않았을 때 소아 지방간염의 진단에 있어서 관찰자간의 일치도가 낮았다.

본지에 수록된 Jee 등¹⁸의 소아 비알코올성 지방간질환의 병리 소견과 임상적, 영상학적 소견의 연관성에 대한 연구는 병리학적으로 진단된 소아 지방간 환자에 대한 우리나라의 첫 번째 임상연구로서 중요한 의미가 있다. 다만 병리학적 소견이나 초음파 소견에 한 명의 검사자가 판독을 한 점은 주관적인 소견을 배제하기 어렵고, 소아 지방간 질환에 필수적인 공복시 insulin 측정치나 glucose, leptin 등이 빠진 점도 아쉽다. 또한 후향적 연구로 진행되어 배제진단을 위한 검사가 이루어지지 않았다. 성인과 구별되는 소아 비알콜성 지방간 병

리 소견의 가장 큰 특징은 zone 3가 아닌 zone 1, 즉 문맥역 주변에 염증과 섬유화가 시작된다는 점이다. Zone 3의 대사 과정에 주로 cytochrome P450이 관여하는 것과 달리 zone 1에서는 Krebs cycle이 관여한다는 점을 고려해 볼 때 소아에서는 간손상이 있을 때 성인과 다른 반응, 혹은 다른 재생과정이 있음을 시사한다. 상기 연구에서는 문맥역 주위의 염증소견이 상대적으로 드물게 관찰되었으며 간세포의 ballooning은 비교적 자주 관찰되었는데 이를 서양과 다른 인종적인 차이점으로 보아야 할 지는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

일단 지방간이 생기면 Day와 James¹⁹가 제시한 "two hit theory"에 의해 간세포의 손상이 시작된다. CYP2E1 등의 생성이 유도되며 이는 TNF- α , insulin 저항성, 활성산소 등을 증가시키고 간세포내에 과산화지방질(lipid peroxidation)이 증가한다. 이와 연관되어 소아 지방간에서는 항산화효소의 저하가 관찰된다는 보고도 있다.²⁰ 어떤 유전적인 요소가 소아 지방간의 발생과 연관이 있는지는 아직 확실치 않다. 그렇다면 어떤 아이들에게 비알콜성 지방간 질환이 발생하는가? 앞서 기술한 바와 같이 과다한 과당, 유리지방산의 섭취로 인하여 지속적인 고인슐린혈증이 유발되고 결국 간내 지방축적이 발생하는 것으로 보인다. 지방간을 동반하지 않은 비만한 소아에서 고인슐린혈증과 C-reactive protein이 증가한 것을 보여준 연구가 이를 뒷받침한다.²¹ 소아 비알콜성 지방간 질환의 자연경과 역시 명확치 않다. 사고로 인하여 사망한 소아의 부검결과를 보고한 Schwimmer 등²²에 의하면 742명 중에 13%에서 지방간이 있었으며 이중 23%에서 지방간염이 관찰되었고 또 이중에서 9%는 간경변을 동반하고 있었다. 일부 소아 지방간에서는 간경변으로 더 빨리 진행하기도 하며 젊은 성인이 된 시기에 간경변으로 나타나기도 한다.^{23,24}

그렇다면 과연 소아 지방간에서 정확한 진단과 예후판정을 위해 간조직 검사가 필수적인 것인가? 현재까지 이에 대한 해답은 없지만 침습적인 간조직 검사는 가능한 미루고 생활습관의 변화를 충분히 시도해 보아야 한다. 다만 간효소수치가 지속적으로 높거나 간비종대, 고인슐린혈증, 자가면역항체 양성, 다른 유전적인 질환의 감별이 필요할 때는 조심스럽게 간조직 검사를 고려해 볼 수 있다. 본지의 연구에서는 지방간 질환의 예측에 복부 초음파 검사와 혈청 중성지방의 수치를 제시하였다. 비록 대조군이 없어서 정확한 비교는 어렵지만 초음파 검사에서 지방간의 정도가 심할 수록, 중성지방의 수치가 높을 수록 병리학적 소견과 연관성이 있었다.

비알콜성 지방간 질환을 치료하는데 효과가 뚜렷이 입증된 약제는 없다. 현재까지 연구된 바에 따르면 인슐린 저항성을 개선시킴으로서 지방간질환의 예방, 또는 치료에 이용하고자 하는 연구들이 있다.^{25,26} Thiazolidinedione은 PPAR-gam-

ma를 활성화시킴으로써 지방세포에서 인슐린 감수성을 향상시켜 유리지방산의 저장을 자극하고 간에서는 그 반대의 작용을 하는 것으로 알려져 있다. Metformin은 간내 포도당 생성을 억제하고 근육조직에서 포도당의 섭취를 증가시킴으로써 인슐린 저항성과 고인슐린혈증을 개선시킨다. 특히 간세포에서 인슐린 수용체 매개성 신호전달체계를 방해하는 TNF- α 의 발현을 억제한다. 최근에 발표된 메타분석에서 비알콜성 지방간 질환 환자를 대상으로 인슐린 저항성 개선약제의 조직학적, 생화학적 개선에 대한 장기치료효과를 비교하였고 비알콜성 지방간 질환을 가진 환자에서 metformin보다는 glitazone을 치료에 사용하는 것이 현재까지는 보다 더 근거가 있다는 것을 보고하였다.²⁷

소아 비알콜성 지방간 질환은 현존하는 문제이며 앞으로 더 증가할 가능성이 높다. 하지만 이런 환자를 진단하고 치료하는 데는 여러 가지 현실적인 문제가 가로놓여 있다. 조직검사의 시행 여부, 조직검사의 시기, 관찰자 간의 일치도, 치료제의 선택 등을 놓고 신중히 고민을 해야 한다.

본지의 연구를 기폭제로 하여 하루빨리 관련연구자들 사이에 통일된 진단기준을 마련하고 효과적인 치료제가 나오기를 기대한다.

REFERENCES

- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262.
- Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1136-1143.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
- Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:124-138.
- 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.
- Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4-104.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-1555.
- Cecil JE, Watt P, Murrie IS, et al. Childhood obesity and socioeconomic status: a novel role for height growth limitation. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1199-1203.
- Willms JD, Tremblay MS, Katzmarzyk PT. Geographic and demographic variation in the prevalence of overweight Canadian children. *Obes Res* 2003;11:668-673.
- Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-649.
- 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.
- Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002;109:194-199.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
- 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.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
- Jee SJ, Kim YJ, Song SY, Paik SS. Clinical correlates of histopathology, clinical manifestation and ultrasonographic grades in pediatric NAFLD. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:158-165.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
- Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio M, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2653-2658.
- Shea S, Aymong E, Zybert P, et al. Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children. *Obes Res* 2003;11:95-103.
- 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.
- Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2462.
- Suzuki D, Hashimoto E, Kaneda K, Tokushige K, Shiratori K. Liver failure caused by non-alcoholic steatohepatitis in an obese young male. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:327-329.
- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.
- Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
- Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1211-1221.