

비알코올성 지방간 질환의 진단과 치료에 대한 임상진료지침

전대원

한양대학교 의과대학 내과학교실

Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Dae Won Jun

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

Article: 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;2005-2023)

요약: 이 논문은 최근 급증하고 있는 비알코올성 지방간 질환에 대하여 학회 차원에 제시된 체계적인 최초의 진료 가이드라인이라고 할 수 있다.¹ 미국에서 발표된 새로운 진료 가이드라인의 주요내용은 다음과 같다. 단순 지방간(simple steatosis)의 유병률은 6.3-33%로 추정되며 간내 염증을 동반하는 지방간염(steatohepatitis)을 동반하는 경우는 3-5%로 추정된다.² 비알코올성 지방간의 정의에서 알코올 섭취량의 기준은 항상 논란이 되어 왔으며, 의미있는 알코올의 섭취량의 정의를 최근 2년 동안 남자의 경우 일주일에 21잔, 여자의 경우 14잔으로 정의하였다. 또한 알코올 섭취량을 평가하기 위해서는 반드시 구조화된 설문지를 이용하여 알코올 섭취량을 측정할 것을 권고하고 있다.³ 간 염증 수치가 정상이고 간질환의 징후가 없는 사람에서 영상의학검사로 우연히 지방간이 발견된 경우는 대사증후군과 관련된 당뇨 및 고지혈증에 대한 검사를 시행하여야 하지만 간 조직 생검은 추천되지 않았다. 지방간 질환에서 간 조직 생검은 비알코올성 지방간염 또는 중등도 이상의 섬유화(F3 이상)가 의심되는 경우에 시행을 권고하였다. 지방간 환자에서 대사증후군이 동반되는 경우 지방간염이 동반될 가능성이 높아 간 조직 생검을 권고하였다. 동시에 간내 중등도 이상의 섬유화(F3 이상)를 예측하는 모델로

non-alcoholic-fatty-liver-disease (NAFLD) fibrosis score를 추천하였다. 새로운 진료지침에서는 비알코올성 지방간의 치료에 대하여 비교적 자세하게 기술하였다. 비알코올성 지방간의 치료의 근간으로 체중감량의 중요성을 다시 한 번 강조하였다. 3-5%의 체중감소는 간내 지방의 감소를 유발할 수 있으며, 간내 염증을 감소시키기 위하여는 최소 10% 이상의 체중 감소를 권고하였다.⁴ 그러나 운동 치료의 경우 간내 지방의 감소를 유발할 수 있으나 간내 염증 및 섬유화의 개선을 유도할 수 있는지에 대해서는 명확하지 않다. 약물치료로 metformin은 간 조직의 호전을 유도하지 못하여 지방간염 환자의 치료제로 추천되지 않는다. 인슐린 저항성 개선제인 pioglitazone은 지방간염을 동반한 환자에서 치료제로 사용될 수 있으나 장기간 사용에 따른 안전성과 효과가 아직 명확하게 입증되지 않았다. 이 진료지침에서는 지방간염 환자에서 일차적인 약물 치료로 비타민 E의 사용을 권고하고 있다. 대규모의 선행연구에서 고용량 비타민 E (800 IU/day)는 당뇨를 동반하지 않은 지방간염 환자에서 조직 개선이 있음이 확인되었다. 그러나 당뇨를 동반한 경우, 조직검사에서 지방간염으로 진단받지 않은 경우와 간경변이 동반되어 있는 경우에 대한 연구자료는 없다. Ursodeoxycholic acid와 오메가-3

© 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: 전대원, 133-070, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Gastroenterology, Hanyang University School of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-070, Korea. Tel: +82-2-2290-8304, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 경우 지방간염의 치료로 추천되지 않는다. 지방간을 동반한 경우 stain 계열의 고지혈증 약물이 간 독성을 더 증가시킨다는 증거는 없기 때문에 고지혈증이 있는 경우 사용이 가능하다. 그러나 stain 계열의 약물이 지방간 호전에 미치는 영향에 대한 증거가 부족하여 지방간염의 치료 약물로 추천되지 않는다. 소아청소년의 경우 너무 어린 나이에 지방간이 발생하는 경우 선천성 대사질환이나 유전 질환에 대한 검사를 시행할 것을 권고하였다. 또한 진단이 명확하지 않거나 간 독성이 있는 약물의 사용이 필요한 경우 간 조직검사를 권고하고 있다. 소아의 경우 생활습관 교정을 통하여 간 조직소견과 염증 소견이 호전될 수 있어 최초 치료로 권고되며 metformin은 권고되지 않는다. 소아의 경우 지방간염에 대한 약물에 대한 효능이 아직 명확하지 않기 때문에 명확하게 간 조직 생검으로 지방간염이 확인이 된 경우가 아니라면 지방간 질환에 대한 장기간의 약물 치료를 권고하지 않는다.

해설: 비알코올성 지방간 질환은 이전에는 인슐린 저항성 및 대사증후군의 하나의 표현형으로 생각되어 왔으나 최근 비알코올성 지방간이 심혈관계 질환, 당뇨, 고혈압 및 신장질환 발생에 있어 독립적인 위험인자로 밝혀지면서 그 임상적 중요성이 증가하고 있다.⁵ 비알코올성 지방간 질환은 비만 및 당뇨 인구의 증가와 함께 모든 나라에서 유병률이 급격하게 증가하는 질환이며 우리나라에서는 유병률이 약 20-30% 정도로 추정되는, 임상에서 매우 흔하게 접하게 되는 질환이다.² 그러나 아직 비알코올성 지방간 질환과 관련하여 임상자료가 부족하여 체계적인 진료지침이 없었다. 이번 진료 가이드라인은 미국 소화기학회와 간학회가 공동으로 만들었으며 아래와 같은 핵심질문을 포함하고 있다. '비알코올성 지방간은 간경변 및 간암으로 진행되는가?', '비알코올성 지방간의 비침습적인 진단 방법은 없는가?', '어떤 경우에 간 조직 생검을 권유하여야 하는가?', '어떠한 치료를 하여야 하는가?' 등이다. 상기 진료지침은 지방간 질환에 대한 최초의 실질적인 임상 진료지침이라는 측면에서 매우 의미가 있다. 지방간의 유병률에 대한 자료는 지방간 질환의 사회적 부담을 판단하고 임상적 중요성을 판단하는 데 매우 중요한 자료이다. 지방간의 유병률에 대한 자료는 매우 많이 보고되고 있으나 대상 집단과 연구 방법에 따라 많은 차이를 보이고 있다. 지방간의 진단은 초음파를 이용한 경우 약 17-46%, magnetic resonance spectroscopy를 이용하는 경우는 약 31%, 혈액검사만을 이용하는 경우 7-11%로 다양하게 보고된다.^{6,7} 그러나 간 조직 생검 자료를 바탕으로 하는 대규모 역학자료가 필요하며 특히 평균위험도를 가지는 일반인에서 지방간 질환에 대한 유병률 자료가 필요하다고 하겠다. 이번 진료지침에 있어 매우 흥미로운 점 중의 하나는 비알코올성 지방간의 정의를 위하여 의미있는 알코올 섭취량

에 대하여 정의를 하였다는 것이다. 그 동안 연구마다 비알코올성 지방간을 진단하기 위하여 사용된 알코올 섭취량은 매우 다양하였다. 최근 진료지침에서는 남자의 경우 일주일에 21잔, 여자의 경우 14잔으로 정의하였다.³ 비알코올성 지방간이 간경변 및 간암의 발생을 유발할 수 있는가에 대한 질문에 대하여 많은 연구결과들은 대체적으로 '그렇다' 라는 쪽으로 모아지고 있다.⁸ 그러나 비알코올성 지방간 질환의 자연 경과 는 단순 지방간(simple steatosis)과 지방간염(steatohepatitis)으로 나누어 판단하여야 한다. 단순지방간의 경우 심각한 간질환으로의 진행이 매우 늦으며 간질환과 연관된 사망률을 높이지 않으나 전체적인 사망률을 높인다. 지방간염의 경우 간경변 및 간암으로 진행될 수 있으며 간질환과 연관된 사망률 및 전체적인 사망률을 높인다고 보고되고 있다.⁸ 그러나 지방간염에서 간암의 발생은 진행된 섬유화(F3)를 동반한 경우에 증가하며 만성 C형간염에 의한 간암의 발생률보다는 낮은 것으로 알려져 있다.⁹ 지방간염이 의심되는 환자에서 어떤 경우 간 조직 생검을 시행할 것인가는 임상에서 매우 중요한 문제이다. 여러가지 다양한 모델과 방법이 제시되었으나 이번 미국의 진료지침의 경우 대사증후군의 유무를 지방간염을 예측할 수 있는 가장 중요한 위험인자로 지목하였다. 최근 혈청에서 cytokeratin-18 (CK-18)이 지방간염을 예측할 수 있는 진단 표지자로 많은 연구에서 제시되었으나 이 진료지침에서는 일상적인 진료 환경에서 CK-18의 측정을 권고하지 않았다.¹⁰ 비알코올성 지방간 질환에서 간내 섬유화의 정도를 예측하기 위하여 BART, BARD, enhanced liver fibrosis panel 등의 많은 예측모델과 transient elastography 등 많은 방법이 제시되었으나 이 진료지침에서는 NAFLD fibrosis score를 간내 섬유화의 정도를 예측하는 모델로 사용할 것을 권고하였다. 이는 아마도 NAFLD fibrosis score는 기존의 다른 예측 모델과 비교하여 예측능력이 우수하며, BMI, 공복혈당, 혈소판, 알부민, AST/ALT ratio와 같은 임상에서 널리 사용되고 있는 보편적인 변수를 이용하며 계산도 인터넷을 통하여 누구나 할 수 있기 때문으로 생각된다(<http://nafldscore.com>). Transient elastography의 경우 많은 간질환에서 간내 섬유화 정도를 예측하는 좋은 방법으로 알려져 있으나 지방간의 경우 비만을 동반한 경우가 많아 측정 실패가 많으므로 그 사용에 제한이 있다.⁸ 그러나 최근 비만 환자에서 측정 실패율을 줄일 수 있는 새로운 probe가 개발되어 향후 이를 이용한 연구결과가 향후 기대된다. 비알코올성 지방간 질환의 진료지침 중에서 가장 관심이 있는 부분은 역시 치료와 관련된 부분이다. 그러나 비알코올성 지방간 질환의 경우 치료의 효과를 판정하기 위하여서는 현재로서는 치료 전과 치료 후의 간 조직 생검이 필수적이다. 임상에서 많은 약이 지방간 치료에 시도되고 있으나 치료 전후의 조직 개선을 확인하기 위하

여 간 조직 생검을 두 번 시행하는 데 어려움이 있어 아직 충분한 임상자료가 부족하다. 이 진료지침에서도 약물 사용에 대하여는 보수적인 입장을 취하고 있으며 매우 제한적인 경우에 한하여서 약물 사용을 권고하고 있다. 비알코올성 지방간 질환의 약물로 비교적 널리 사용되고 있는 metformin, ursodeoxycholic acid, omega-3, statin 계열의 약물에 대하여 회의적인 입장을 보이고 있다. Pioglitazone의 경우도 조직검사로 지방간염으로 확진이 된 경우에 제한적으로 사용할 것을 권고하고 있으며, 거의 모든 연구결과가 당뇨가 없는 지방간 환자를 대상으로 이루어졌고 아직 장기간의 안전성에 대한 자료가 부족하다는 점을 지적하였다. 최근 인슐린 저항성 개선제, vitamin E 및 위약을 비교한 대규모 무작위 임상 연구를 바탕으로 vitamin E의 경우 지방간염을 동반한 성인의 경우 일차약물로 사용을 고려할 수 있다고 하였다.^{11,12} 그러나 당뇨를 동반한 지방간염 환자, 단순지방간 환자, 지방간염으로 인한 간경변증 환자에서 효과가 있는지에 대하여서는 알려진 바가 없으며 장기간의 고용량의 항산화제에 대한 안전성에 대한 자료도 부족한 현실이다. 최근 비알코올성 지방간 질환의 유병률이 급격하게 증가하면서 미국 뿐 아니라 유럽과 우리나라에서도 비알코올성 지방간 질환의 진료 가이드라인의 제정을 위한 노력들이 이루어지고 있다.

REFERENCES

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. 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;55:2005-2023.
2. 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.
3. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
4. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
5. Musso G, Cassader M, Gambino R. Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for liver histology and cardiovascular risk in NAFLD. *Hepatology* 2012. [Epub ahead of print]
6. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-131.
7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395.
8. 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;43:617-649.
9. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689.
10. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Cassader M. Noninvasive assessment of liver disease severity with liver fat score and CK-18 in NAFLD: Prognostic value of liver fat equation goes beyond hepatic fat estimation. *Hepatology* 2010;51:715-717.
11. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
12. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.