

지방간의 진단과 치료

박 중 원

중앙대학교 내과학교실

1. Fatty Liver Disease

지방간(fatty liver)은 간세포 내에 지방질이 축적된 상태(지방증, steatosis)를 말하며, 임상적으로 흔히 발견되는 질환이다. 지방간의 주요 원인은 음주이며 이외에 비만, 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM), 고지혈증, 약물 등과 연관되어 발생한다. 지방증에 간세포 피사와 염증반응이 동반된 상태를 지방간염(steatohepatitis)이라고 하는데, 알코올이 원인인 경우를 알코올성 간염이라 하고, 알코올과 관련이 없으면서도 알코올성 간염과 동일한 병리조직 소견을 보이는 경우를 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)이라고 부른다. 흔히 사용되는 용어인 지방간(fatty liver)에는 단순 지방증(steatosis)과 지방간염(steatohepatitis)이 모두 포함되어 있는데 알코올성과 비알코올성 지방간염 모두는 간경변증으로 진행할 수 있으므로 단순 지방증과 지방간염의 감별이 요구된다.

지방간은 대부분 무증상이거나 약간의 우상복부 불편감을 동반하며 흔히 혈청학적 간기능검사에서 약간의 혈청 aminotransferase, alkaline phosphatase 상승을 일으킨다. 또한 일반적으로 간 초음파검사상 간실질 echo의 미만성 증가로 대변되는 특징적 소견을 보인다.

(1) 발병기전

지방간은 지방질 대사산물, 특히 트리글리세라이드(triglyceride)가 간세포 내에 축적되어 발생한다(그림 1). 트리글리세라이드는 주로 지방세포(adipose tissue)에 저장되어 있는데 호르몬과 관련되는 지방효소(lipase)에 의해 지방산(fatty acid) 형태로서 혈청으로 방출된다. 분자구조상 긴 사슬 때문에 용해성이 문제되는 지방산은 혈청에서 알부민과 결합되어 운반된다. 간세포에서의 지방산 흡수는 혈중 지방산 농도와 비례하며 세포막의 carrier protein이 관여되는 것으로 보인다. 간세포는 자체적으로 포도당과 아미노산 대사에서 발생된 아세테이트(acetate)로부터 지방산을 만들 수 있다. 간세포의 내형질세망(endoplasmic reticulum)에서 지방산은 에스테르화(esterification)하여 트리글리세라이드, 인지질(phospholipid), 콜레스테롤 에스테르(cholesteryl ester) 등으로 변한 후 VLDL(very low density lipoprotein)같은 아포단백질과 결합하여 혈청으로 방출된다. 한편 지방산은 간세포 미토콘드리아에서 산화과정(β -oxidation)을 겪어 ATP 생산에 이용되며 일부는 ATP 대신 H_2O_2 를 생산하는 peroxisome β -oxidation에 이용된다. 간세포에서 지방산은 활성화된 형태인 fatty acyl coenzyme A로서 미토콘드리아나 내형질세망 등에서 이용된다. 이러한 간세포 지방산 대사과정인 산화와 배출은 한계가 있기 때문에 혈중 지방산 농도가 높아 간세포의 흡수가 증가되거나 간세포의 지방산 생산이 증가하면 간세포 내에 지방산 축적이 일어나 지방간이 발생한다.

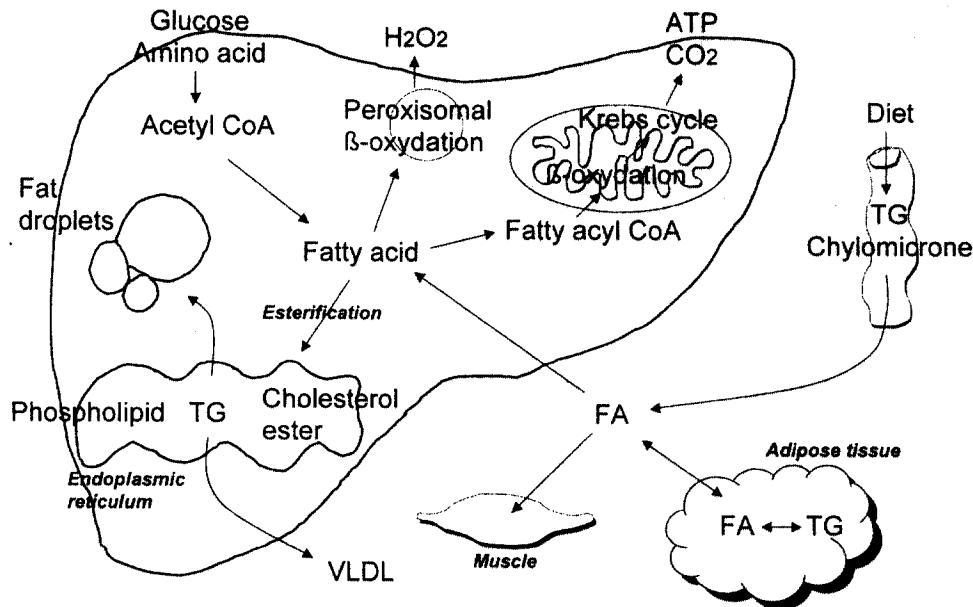


Figure 1. Hepatic fatty acid metabolism

Table 1. Causes of Hepatic Steatosis

Microvesicular fat	Macrovesicular fat
Acute fatty liver of pregnancy	Chronic alcohol ingestion
Reye's syndrome	Type II diabetes
Acute alcohol ingestion	Obesity
Drugs and toxins	Protein-calorie malnutrition
Salicylate, Valproic acid,	Total parenteral nutrition
Tetracycline, Didoxynosine	Jejunioleal bypass surgery
	Drugs
	Corticosteroids, Synthetic estrogen
	Vitamine A, Methotrexate
	Salicylate, Aminodarone
	Abetalipoproteinemia

로서 급성 알코올 중독, 임신성 급성 지방간, 약화성 지방간 등 때 발견된다. 이에 반해 거대수포성 지방간은 주로 만성적 문제들과 연관되는데, 즉 알코올 중독증, 비만, 당뇨병, 단백질-칼로리 결핍증, 만성적 약물 남용, 공회장 우회술 등이 원인이 된다(표 1).

(3) 자연 경과

지방간(지방증, steatosis)은 대부분 임상적으로 큰 문제를 일으키지 않는다. 그러나 원인이 된 비만, 지속적인 음주, 지속적 약물 복용 등이 교정되지 않는다면 지방간염(steatohepatitis), 간섬유화를 거쳐 간경변증으로 진행할 수 있다. 지방증이 지속될 때 어떤 요인들이 지방증을 지방간염으로 진행시키는지 아직 명확하지 않으나 여러 가능성이 제시되고 있다. 알코올성 지방증의 경우 일주일에 에탄올 400g 이상을 계속 마시면 일년에 약 2%에서 간경변증이 발생하는 것으로 알려져 있으나, 비알코올성 지방간의 경우 얼마나 많은 경우에 그런

(2) 원인

지방간은 조직학적으로 미세수포성(microvesicular)과 거대수포성(macrovesicular) 지방간으로 분류할 수 있다. 미세수포성 지방간의 경우 간세포에서 많은 작은 공포들을 발견할 수 있으며 거대수포성 지방간의 경우는 세포질 내 큰 공포가 간세포 핵을 주변으로 밀어내는 것을 볼 수 있다. 미세수포성 지방간은 주로 간세포의 지방간 산화과정에 갑자기 문제가 생긴 경우들

연수강좌

진행이 발생하는 지 아직 불분명하다. 26명의 비알코올성 지방간(fatty liver) 환자들을 평균 11년간 관찰한 보고에 따르면 1명만이 추적 간생검상 간섬유화가 발생하였다. 42명의 비알코올성 지방간염(steatohepatitis) 환자들을 평균 4.5년 추적한 또다른 보고에서는 1명에서 간경변증이 발생하였다.

(4) 치료

지방간 치료의 가장 중요한 점은 원인을 찾는 것이다. 지방간을 일으킬 수 있는 원인을 제거하고, 지방대사 이상을 교정해야 한다. 또한 약물이나 독성 물질에 의한 간손상이 정상 간에 비해 잘 일어날 수 있으므로 주의를 필요로 한다. 비알코올성 지방간의 경우 체중을 줄이면 지방증 정도나 혈청 간기능검사가 개선된다.

2. 비알코올성 지방간염(Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH))

의미 있는 알코올 섭취 없이 간의 지방변성, 염증세포 침윤, 간세포 괴사 등이 발생하는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, 이하 NASH)은 Ludwig 등이 1980년 처음으로 명명하였는데, 조직검사상 알코올성 간염과 구분되지 않으며 단순 지방증과는 달리 알코올성 간염과 유사하게 간 섬유화가 발생할 수 있고 일부에서는 간경변증으로 진행할 수 있다. NASH에서 간경변증이 발생한다는 것은 분명한 사실이므로 최근 지방간을 단순 지방증과 지방성간염(NASH)로 구분할 수 있는 임상적 지표나 단순 지방증에서 NASH로 진행되는 원인 등을 찾으려는 많은 연구들이 진행 중이다.

(1) 역학

NASH의 실제 발병율이나 유병률 등은 알려진 것이 없다. 서구의 한 보고에 따르면 전체 간생검 결과들 중 약 7.9%가 NASH라고 하며, 일본의 한 보고는 전체 간생검들 중 1-2%가 NASH이었다. 그러나 병원에서 생검을 통해 확인된 예들은 특별한 경우들이라고 생각된다. 대단위 부검 조사에 따르면 음주력이 없으면서 비만했던 사체의 18.5%에서 NASH가 발견되었고, 마른 사체에서도 2.7%에서 NASH가 발견되었다.

일반적으로 NASH는 모든 연령층에서 관찰되나 주로 50 대에 많은 것으로 보고되었고, 여자에게 호발하는 것으로 보고되었으나 최근 보고들에서는 남자 비율이 더 높다. 비만 정도에 따라 NASH 유병율이 증가하는데 정상 체중의 약 3%, 병적비만 환자의 약 20%에서 NASH가 보고되었다. 한편 단순 지방증(steatosis)은 정상 체중의 15%, 병적비만 환자의 80% 이상에서 발견된다. NASH 자체의 가족력 관련 여부는 명확하지 않으나 다만 유전적 대사성 질환들과 관련되 발생한 경우는 가족력과 관련된다.

(2) 원인

NASH는 비만, 고인슐린혈증, 말초 인슐린저항증, 당뇨병, 과중성지방혈증, 고혈압 등과 같은 대사성 질환의 간 관련 이상으로 발현되기도 하지만, 특별한 선행 조건을 찾기 어려운 경우도 있다(표 2). NASH 환자들 중 비만이 있는 경우는 30-90%로 보고되었는데, 체질량지수(body mass index, BMI) 30 kg/m² 이상의 병적 비만인 경우 15-25%가 NASH를 갖고 있으며, 비만의 정도가 증가할수록 NASH 유병율이 증가하는 경향을 보인다. 인슐린 비의존성 당뇨병(제 2형 당뇨병) 발생이 잘 일어날 수 있는 중심성 비만(truncal obesity)은 NASH 발생과도 관련이 깊다. 그러나 NASH 환자의 대부분은 중등도 이하의 비만 혹은 정상 체중을 갖고 있으므로 NASH 발생기전을 비만만으로 설명할 수는 없다.

인슐린 비의존성 당뇨병의 경우 비만 및 NASH와 밀접한 관계를 보이는데, 비만 자체가 말초 인슐린저항성, 과중성지방혈증 등을 유발하여 NASH 발생기전에 기여할 것으로 생각된다. 과혈당증은 NASH 환자의 25-75%에서 발견된다. 인슐린 의존성 당뇨병(제 1형 당뇨병)의 경우 NASH 발생과 관련이 없다. 고지혈증은

Table 2. Conditions associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

Nutritional/Metabolic
Obesity
Diabetes mellitus
Hypertension
Hypertriglyceridemia
Lipid disorder
Abetalipoproteinemia
Lipoatrophy
Accelerated weight loss
Total parenteral nutrition
Gastrointestinal
Jejunioileal or jejunoileal bypass
Extensive small bowel resection
Gastroplasty
Biliopancreatic diversion
Drugs
Amiodarone
Diltiazem
Tamoxifen
Nifedipine
Synthetic estrogens
Corticosteroids
Coralgil
Perhexiline maleate
Idiopathic

NASH 환자들 중 20-80%에서 관찰되는데 고지혈증 자체가 NASH를 일으키는 것으로는 생각되지 않는다. 급작스런 체중감소나 전비경구영양공급 등 때에도 NASH가 발생할 수 있다.

diltiazem, aminodarone, tamoxifen, nifedipine, corticosteroid 등의 약물이 지방간염을 일으킬 수 있으며, 지질 대사 장애인 abetalipoproteinemia, lipoatrophic diabetes 등에서도 지방간염이 일어난다.

(3) 발병기전

다양한 원인에 의해 발생하는 NASH의 발병기전을 하나의 공통기전으로 설명하기는 어려우며 아마도 여러 원인이 복합적으로 작용할 것으로 생각된다. 어떤 원인에서든 간으로 전달되는 유리 지방산(free fatty acid)이 증가하고 이에 따라 간세포 미토콘드리아의 지방산 베타산화, 과산화(oxidation), 중성지방형성 등의 반응이 일어나면 유리기(free radical) 생성이 증가하여 간세포막 손상이 일어날 수 있다. 지질 과산화의 최종 산물인 malondialdehyde는 염증반응을 유발할 수 있는데, 중성구를 끌어드리고, 염증성 사이토카인 생성을 유도하며, 정상세포를 활성화시켜 간섬유화를 일으킨다. 과산화의 또다른 산물인 hydrogen peroxide는 매우 활발한 유리기로서 간세포 손상을 일으킬 수 있는데, 특히 철분이 축적된 간의 경우가 심하다. 그러나 지방 축적만 있는 지방증(steatosis)에서 간경변증

이 발생한다는 증거가 없으므로 지방증과 더불어 추가적 요소가 작용할 때만 NASH가 발생하고 진행할 것으로 생각된다. 특히 NASH의 병리소견은 알코올성 간염과 매우 유사하기 때문에 알코올성 간염 발생과 유사한 기전이 NASH 발생에도 관여할 것으로 추정되는데 미소체효소(mitochondrial enzyme) 활성, 내독소관련 사이토카인 증가, 대식세포(macrophage) 활성화, 간세포 ATP 생산저하 등이 공통적으로 관찰된다.

(4) 임상상

NASH 환자 대부분은 증세가 없거나 비특이적 증세만을 보인다. 주로 정기 신체검사 등에서 우연히 발견되거나 병적비만, 고지혈증, 당뇨병, 고혈압, 담낭 담석증 등을 검사하던 중에 발견되는 경우가 많다. NASH 환자들 호소하는 증세들 중 가장 흔한 것은 피로감이며 그 외에 우상복부 불쾌감을 느끼기도 한다. 간경변증이 발생한 경우는 진행된 간질환 때 나타나는 증상들을 호소한다. 이학적 검사에서 간비대가 비교적 흔히 발견되는데, 이외에 다른 특징적 소견은 없다(표 3).

NASH 환자들 대부분에서 혈청 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)가 상승하는데, 정상치의 4-5배까지도 상승할 수 있다. AST/ALT 비가 1 이상이 될 수 있는데, 이 경우 간섬유화 가능성이 높다는 보고도 있다. alkaline phosphatase도 정상치의 2 배까지 상승하기도 한다. 그 외에 cholesterol, triglyceride 등의 상승이 흔히 발견되며, 과혈당증이 동반될 수 있다. 빌리루빈의 상승은 드물다. 일부에서 철 과다의 생화학적 지표인 혈청 ferritin, transferrin saturation 등이 증가하나 간세포

Table 3. Clinical features of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Age at diagnosis	Usually between 40-60 years
Sex	Female percentage 42-81%
Associated conditions	Obesity : 30-90% Type II diabetes : 25-75% Hyperlipidemia : 20-80%
Symptoms	None : 48-100% Right upper quadrant abdominal discomfort Weakness and fatigue
Laboratory features	2-3 times increase in plasma ALT Mildly elevated alkaline phosphatase Normal serum albumin Possible elevation of serum ferritin

철 함유지표는 혈색소중 기준에 미치지 못한다. NASH 환자에서 철과다가 있는 경우 간 섬유화 진행이 더 빠르다는 보고도 있다.

조직학적으로 증명된 중등도 이상의 지방간을 대상으로 숙련된 의사가 초음파검사로 진단한 보고에 따르면 진단 예민도는 83%, 특이도는 100%이었다. 초음파검사상 지방간은 미만성으로 증가된 간 에코음영(bright liver), 혈관의 흔들림(blurring) 등을 보인다. 일반적으로 지방증과 NASH, 간 섬유화가 동반된 NASH 등을 감별할 수 있는 특이적 초음파 소견은 없다.

간세포 1g 당 중성지방 1 mg이 늘면 전산화단층촬영(CT)상 1.6 HU가 감소한다고 보고되었다. 지방간이 진행되면 간내 혈관보다도 간실질의 음영이 더 감소되어 마치 조영제를 주입하고 촬영한 것 같은 CT 소견을 보인다. 일반적으로 비장에 비해 간실질의 HU값이 더 높으면 지방간은 배제할 수 있다. 자기공명촬영술(MRI)은 지방간 진단에 전혀 도움이 되지 못한다.

(5) 진 단

NASH를 진단하려면 다음의 세가지 조건을 충족시켜야 한다(표 4). 첫째, 간조직검사에서 지방간염이 있으며, 둘째 의미있는 음주력이 없으며(1 주에 40g 이하의 에탄올 섭취), 셋째 바이러스성 간염, 약물성 간염, 자가면역성 간염 등이 배제되어야 한다. HBsAg 저역가 상태인 IgG anti-HBc 단독 양성인 간염을 B형 간염이 아닌 지방간염으로 오인할 수 있으므로 이런 경우는 HBV DNA PCR검사로 확인이 필요하다. 또한 한국의 경우 생약제 등의 약물남용에 따른 독성 간염과 지방간염의 감별이 쉽지 않은 실정이다.

NASH 환자는 대부분 우연히 발견되며 증세가 별로 없으므로 진단을 위해 침습적 검사인 간생검을 시행하는 것이 어려운 경우가 많다. 그러나 잠복성(cryptogenic) 만성 간염의 감별과 진행된 간 섬유화 또는 간경변증 발생을 진단하여 올바른 치료방침을 세우기 위해 간생검은 필요하다. 한편 음주력을 정

확히 가려내는 것 또한 쉽지 않은데, 한국과 같이 사회적 음주(social drinking) 기회가 많은 경우에는 더욱 더 감별에 어려움이 따른다. 알코올성 간염을 감별하기 위해 혈청 gamma glutamyltransferase, mean corpuscular

Table 4. Diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

History	Exclusion of significant alcohol use (i.e. ethanol < 40g/week)
Laboratory	Absence of viral markers for hepatitis B and C viruses Negative markers for autoimmune hepatitis, hemochromatosis Exclusion of Wilson's disease, PBC, toxic hepatitis
Liver histopathology	Macrovesicular steatosis (rarely microvesicular steatosis) Lobular or scattered neutrophilic and mononuclear infiltration Mallory bodies and ballooning degeneration Perisinusoidal fibrosis

volume, AST/ALT ratio, desialylated transferrin 등을 측정하기도 한다. C형 만성 간염의 경우 중등도의 지방증이 동반되는 경우가 있으므로 감별에 주의가 필요한데, C형 만성 간염과 NASH가 병발한 경우도 고려해야 한다.

(6) 예 후

앞의 지방간에서 기술하였듯이 비알코올성 지방간(fatty liver)의 자연경과 추적상 소수에서만 간 섬유화나 간경변증이 발생하였다고 보고되었으나 추적 대상 인원수가 적고 대상 질환의 정도가 불분명한 점이 있다. 한편 몇몇 연구에서 NASH 환자의 15-50%에서 간 섬유화가 관찰되고, 약 7-22%에서 간경변증이 동반되었으나 이런 보고들의 문제는 조직검사를 시행할 만큼 심한 경우만을 대상으로 했다는 점이다.

NASH에서 간경변증이 발생하면 지방증은 그 정도가 감소해 없어지기도 한다. 그러므로 잠복성(cryptogenic) 간경변증으로 진단되는 환자들 중 NASH 기원 예들이 상당수 있다고 추정되나 정확한 비율은 보고된 바가 없다. NASH에서 간경변증 발생을 예견할 수 있는 임상적 지표는 없으나, 비만의 정도, 연령, ALT 치, AST/ALT 비, 중성지방 치, 당뇨병 유무 등이 간 섬유화 발생을 예측할 수 있는 지표로서 제시되고 있는데 비만의 정도와 연령은 대부분의 연구에서 예측인자로 여겨진다. 간 생검상 의미있는 간 섬유화가 있거나 철 과다가 있으면 간경변증 발생 위험이 증가한다.

NASH 환자를 10년 이상 추적한 보고에 따르면 사망률은 5% 미만으로 일반 대조군에 비해 의미있게 높지 않았으나 사망원인 중 간과 관련된 비율이 높았다. 또 다른 보고에서는 간 섬유화가 동반되거나 풍선변성이 있는 NASH의 경우 5년 생존율을 70.9%로 보고하고 있으며 Mallory 체나 풍선변성이 있는 경우 간경변증에 의한 사망이 높았다.

NASH 환자를 대상으로 간이식을 시행한 경우 예후는 좋은 편이나, NASH가 재발될 수 있으며 간 섬유화 재발까지도 보고되었다.

(7) 치 료

NASH 발생기전 자체가 불확실하므로 특별한 치료법으로 개발된 것은 없다. 그러므로 NASH 발생과 관련된 원인을 제거하는 것이 중요한데, 체중 감량, 고지혈증 치료, 과혈당증 치료 등과 간에 해로운 약물들을 피해야 한다(표 5). 체중을 줄일 때 급격히 줄이면 오히려 지방간염이 악화될 수 있으므로 서서히 줄이는 것이 권장된다. 인슐린 저항성이 NASH 발생과 연관된다고 생각되므로 인슐린 저항성을 줄일 수 있는 체중 감량과 운동이 필수적이다. 고지혈증 치료제가 NASH를 개선시킬 수 있는 가는 아직 명확하지 않다. 제 2형 당뇨병 환자에서 혈당조절 정도와 NASH 예후간의 관계도 불분명하다. 혈청 철이 증가된 경우는 정맥절개술을 시행하기도 한다. ursodeoxycholic acid (UDCA)가 NASH에서 AST, ALT를 개선시키고 지방증 정도를 줄인다는 보고는 있

으나 장기 효과는 불분명하다. 비타민 E도 소아 NASH 환자의 AST, ALT를 개선시킨다고 보고되었는데, 아마도 비타민 E가 antioxidant로서 대식세포 활동을 억제시키기 때문으로 생각된다. 대식세포

Table 5. Management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Current Management	Potential Future Therapy
Weight loss	Constrain macrophage activation
Control of diabetes	Antioxidant (vitamin E, glutathione pro drug)
Treatment of lipid disorders	Antibiotics (gut decontamination)
Avoid hepatotoxic drugs	Antii-cytokines (anti-TNF α)
Protect hepatocytes	Protect hepatocytes ATP stores
UDCA, betacarotene	PARP inhibitors
selenium, lecithin, etc.	Minimize Cyp2E1 activity
	Dietary modification (avoid fatty meal)

활동이나 미소체 효소 활동을 억제하거나, 간세포 미토콘드리아의 ATP 고갈을 막는 방법 등이 실험적으로 연구되고 있다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histopathological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1989;95:1056-1060.
3. Sanyal AJ. Nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Perspect Gastroenterol* 2000;3:129-139.
4. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221-229.
5. Lee RG. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis pathology. In: Bloomer JR, et al. ed. Clinical and pathological correlations in liver disease: Approaching the next millenium. Washington, DC: AASLD postgraduate course 1998;274-283.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
7. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese pateints with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1345-1355.
8. Powell EE, Cooksley GE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of 42 patients follow for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
9. Bacon B, Faravash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1106.
10. 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.
11. Nussbaum MS, Fisher JE. Pathogenesis of hepatic steatosis during total parenteral nutrition. *Surg Annu* 1991;2:1-18.
12. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde, and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
13. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. hepatic cytochrome P4502E2 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-133.
14. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clements M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-2562.
15. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
16. 김상진, 박중원, 김미경 등. 비알코올성 지방간 환자에서 지방간염의 병리학적 심화도를 예측할 수 있는 임상적 지표들. *대한소화기학회지* 2000;36:782-792.
17. 정규, 박중원, 김미경 등. 비알코올성 및 알코올성 지방간염 환자들 간조직에서 쿠퍼세포와 내독소관련 염증매개체 발현의 유사성. *대한간학회지* 2000;6:s52.
18. Ratzl V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
19. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-1805.
20. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:74-80.