

비알코올성 지방간염

유 권

이화의대 내과

1. 서 론

Ludwig 등(1980)이 알코올 남용의 경력이 없고 (역학적 임상적 특징도 다르지만) 조직소견상 알코올성 간염과 구별이 되지 않는 환자들을 보고하면서 정의하였다. 음주도 하지 않고 체중조절을 위한 수술을 받은 적이 없는 비만 여성에서 흔하며 특히 당뇨가 동반된 환자에서 더 호발한다. 비만하지 않은 환자나 남자에서도 관찰된다. NASH는 거의 증상이 없고 대부분 임상적 후유증도 없지만 소수에서는 간경변과 간부전으로 진행할 수 있다.

2. 원 인

원인은 다양할 수 있으나 발생기전과 자연경과는 원인과 관계없이 동일하다고 가정?
많은 환자들은 비만, 제2형 당뇨, 고지혈증 등의 위험인자를 동시에 가지고 있다?

(1) 비만증

Body mass index > 30 Kg/m²

대부분의 환자들은 표준체중에 비해 10-40% 과체중이고 NASH의 발생가능성은 비만의 정도가 심할수록 증가하는 것으로 알려져 있다. 병적인 비만 환자의 15-20%에서 NASH가 동반되어 있고 최근에는 정상체중을 가진 환자에서도 NASH가 관찰되는 것으로 알려져 있다. 복강내 지방이나 장기의 지방이 많은 것이 지방간(지방간염)의 발생과 관련 있다?

(2) 제2형 당뇨

NASH, 비만과 관련있다.

비만과 당뇨 ; 말초성 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 유리지방산 증가, 고지혈증과 관련
제2형 당뇨, 고혈당증, glucose intolerance ; NASH 환자의 20-75%에서 동반된다.
제2형 당뇨와 NASH의 연관성은 병적인 비만환자에서 더 뚜렷하다.

(3) 고지혈증

고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 혹은 모두; NASH 환자의 20-81%

(4) 기타

약제 ; diltiazem, amiodarone, tamoxifen, perhexiline-maleate, systemic steroids

병적인 비만환자에서의 공회장 우회술 ; 수술후 40%에서 간기능이상, 6%에서 심한 NASH/간부전
abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, lipodystrophy,

장기간의 total parenteral nutrition

Occupational solvents ; petrochemical substances

3. 역 학

가장 중요한 특징은 여성에서 호발한다(60-83%)는 것과 비만(40-100%), 제2형 당뇨병 혹은 glucose intolerance (20-75%), 고지혈증(20-81%)이 있다는 것이다. 발병율이나 유병율은 정확히 밝혀져있지 않고 국가별로도 차이가 크다. 일반인에서의 유병률도 밝혀져 있지 않다. 혈청학적 검사상 다른 특정 질환의 증거가 없고 간기능의 이상이 있는 남자 환자에 대한 연구에서 26%가 NASH로 진단되었다. 그러나 BMI, 지방증, NASH 사이의 비례관계는 보고마다 다른 결과를 보인다.

간조직검사를 해야만 정확한 진단이 가능하다는 문제가 있다. 병원환자를 대상으로한 보고들은 제한적으로 선택된 환자를 대상으로 간조직검사 시행했고 일반인들을 대상으로한 보고들은 간조직검사 없이 임상소견과 영상진단 소견을 진단의 근거로 하여 단순 지방간, 잠재성(cryptogenic) 간염, NASH가 감별되지 않고 혼재된 문제가 있다. 음주경력이 없는 환자의 부검 연구(1990)에서 비만환자(>140%)의 18.5%, 마른 환자(<110%)의 2.7%에서 지방간염이 확인되었는데 제2형 당뇨병이 있으면 NASH의 위험이 2.6배로 증가된다고 하였다.

지방간과 NASH는 소아를 포함하여 모든 연령층에서 나타나고 체중이 증가할수록 유병율이 증가하는 경향이 있다. 지방간은 정상인의 15%, 병적인 비만환자의 80%에서 관찰되고 지방간염은 비만없는 환자의 ~3%, 병적인 비만환자의 15-20%에서 관찰된다. NASH는 10세이상의 소아부터 관찰할 수 있으나 30-50대가 많고 40-49세 사이에서 유병율이 가장 높다. 과거 보고는 주로 여성에서 호발(60-83%)하는 것으로 되어 있으나 최근에는 남성에서도 호발하는 것으로 보고되었다.

4. 병 인

(1) First hit - 간의 지방증

음식에 포함된 중성지방은 카일로마이크론의 형태로 림프액과 혈액을 흐르다가 모세혈관에서 유리 지방산으로 분해되어 간으로 보내진다. 이후 다시 중성지방의 형태로 지방조직에 저장되거나 근육에서 에너지원으로 소모된다. 공복상태에서는 지방조직에 있던 중성지방이 분해되어 생긴 지방산이 간으로 이동한다. 이렇게 간으로 유입된 지방산은 간세포의 미토콘드리아에서 산화되거나, 중성지방의 재합성에 쓰이거나 인지질의 합성이나 콜레스테롤 에스테르를 만드는데 이용된다. 간에서 중성지방이 축적되는 것은 지방분해 보다는 지방생성이 우세한 방향으로 대사가 진행될 때 일어난다. 즉 간으로 공급되는 지방산의 양이 간에서 필요로 하는 양보다 더 많을 때 일어나 지방증이 초래되는 것이다. 비만, 당뇨, 식사에서의 과잉섭취시 간으로 공급되는 지방산의 양이 증가한다.

고인슐린혈증과 인슐린 저항성이 비만, 당뇨 환자에서 지방증을 일으키는 핵심 요소일 수 있다. 고인슐린혈증의 상태에서는 지방산의 산화가 감소하고 이에 따라 간의 지방침착이 초래된다. 지방단백의 합성의 저하와 간의외부의 지방의 유출이 감소한 경우에도 지방증이 생길 수 있는데 단백질-칼로리 영양결핍, 공회장 우

연수강좌

회술, 경정맥 영양공급의 경우가 해당된다.

장내세균의 과잉 성장, 내독소의 생성도 영양실조, 공회장우회술과 관련한 지방증 생성과 관련있다.

(2) Second hit - 산화 스트레스

지방증이 지방간염과 섬유화로 진행되는데 관여하는 인자에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았다.

① 지질의 과산화 ; NASH의 병인에 가장 중요한 기전

지질의 과산화와 산화스트레스가 알코올성 간염에서의 병인과 관계있는데 NASH도 유사한 기전이 작용하지 않았는가?

사이토크롬 P450 2E1(CYP2E1) 유도 → 활성화 산소대사물 생성 → 세포막의 과산화 유발

지방산 → CYP2E1의 발현이 증가 → 유리 산소기 생성 → 세포막의 과산화

② 미토콘드리아에서의 베타 산화/호흡 방해

→ ATP의 감소 → 활성화 산소기의 생성 → 저장된 지방의 산화 → 지방의 과산화

③ 다른 요인 ; 지질의 과산화와 섬유화, 염증의 촉진에 관여

고인슐린혈증과 인슐린 저항성

인슐린 → 미토콘드리아에서의 지방산 산화 억제 → 중성지방, 지방산이 간에 축적

(3) 기타

① 간내 철분의 증가

헤리틴, 트랜스헤린 포화도의 이상 ; 58%에서 동반

철 → 소기관 세포막의 과산화 유발 → 막구조의 와해 → 미토콘드리아의 산화대사 장애

철 → 지방세포를 활성화, 콜라겐 I 유전자의 활성화, 섬유화 지속

간내 철의 증가가 간손상을 유발하는지 아니면 간의 지방증과 염증 혹은 유전적 특성이 이들의 혈중농도를 증가시키는지? 보고는 논란이 많고 현재로서는 핵심역할을 하는 것으로 보이지는 않는다.

② 내독소와 이에 의한 사이토카인 분비

쿠퍼(Kupffer) 세포의 기능장애, 탐식작용의 저하, 만성적인 내독소혈증

TNF alpha, 사이토카인들 → 지질 과산화 → 간세포 손상 유발

알코올성 간염에서 박테리아의 내독소/폴리사카라이드가 간에서 TNF alpha, IL-6, IL-8의 생성을 촉진시켜 염증반응을 유발시킨다.

박테리아의 내독소와 쿠퍼세포의 기능장애가 NASH에서 어떤 역할을 할 것인가?

③ 미토콘드리아의 변화와 간의 에너지 균형에 변화

ATP 결핍과 결핍을 극복하는 기능의 장애 → 원인인가 결과인가?

④ Ito세포

세포막 손상시 생긴 지질 과산화물 → Ito세포 자극

백혈구와 쿠퍼세포 → Ito세포 자극 → PDGF, TGF-beta → 섬유화

5. 조직소견

진단의 최소한의 기준은 아직 확립되지 않았고 기존의 보고들도 조직학적으로 서로 다른 기준을 적용하고 있다.(macrovesicular steatosis, lobular inflammation vs macrovesicular steatosis, lobular inflammation, ballooning degeneration, and/or fibrosis)

(1) 단계

거대세포성 지방증(macrovesicular steatosis), 지방간염(steatohepatitis)
섬유화가 동반된 지방간염(steatohepatitis with fibrosis), 간경변

① 지방증

fat - large, cytoplasmic globule, 핵은 세포의 한쪽으로 밀려 있다.
지방증의 정도는 BMI와 비례한다.

② 지방간염

세계적으로 인정되는 등급체계는 없다.
Mallory bodies(10-100%)
lobular inflammation ; scattered, predominantly lobular, neutrophilic or mixed
hepatocyte ballooning and/or hepatocyte necrosis

③ 섬유화가 동반된 지방간염

④ 간경변

처음 진단시 7-16%에서 동반된다.
조직소견상의 섬유화나, 간경변의 정도는 임상양상이나 검사소견과 비례하지 않는다.

(2) 섬유화

perisinusoidal, pericellular, periportal ; 37-84%에서 동반. 제 3구역에서 가장 현저하다.
bridging fibrosis 의 소견이 있으면 NASH가 진행되었음을 뜻하고 간경변/간부전으로 진행할 가능성 높다.
섬유화의 예측인자는 고령, 비만, 당뇨?
간내 철분의 증가가 섬유화의 위험인자? (철 염색 양성 ; 15-65%)

6. 임상소견

(1) 증상 및 징후

대부분의(48-100%) 환자들에서 증상이 없고 별 관계없는 다른 이유로 검사를 하다가 우연히 발견되는 경우가 많다. 피로감이 가장 흔한 증상이나 조직학적 중증도와 비례관계가 없다. 무력감, 우상복부 불쾌감도 호소하고 소수의 환자에서는 소양감, 식욕저하, 오심을 느낀다. 특징적인 징후는 없다. 비만한 사람이 많고 간비대는 대상환자의 50-75%까지 보고된다. 비장비대는 25%까지 보고되기도 하나 거미상 혈관, 수장홍반은 드물게 관찰된다. 근육의 위축이 나타날 수도 있고 진행된 간경변 환자에서는 황달, 부종등도 나타난다.

(2) 검사소견

비침습적 진단방법 중 정확히 NASH를 진단할 수 있는 방법이 없다.

① 간기능 검사

AST/ALT 변화가 비특이적이고 특정진단에는 도움이 되지 않으며 AST/ALT 검사로 단순 지방간과 NASH가 감별되지 않는다. 대부분(70-100%)에서 AST, ALT의 증가 소견을 보이는데 정상외 1-4배 수준이다. 그러나 증가수준과 간조직 소견은 비례하지 않는다. 보통 ALT가 AST보다 크다. AST가 ALT보다 더 클 경우 간경변으로 진행되었을 가능성도 고려해야 한다. 혼하지는 않으나 ALT가 정상인 경우도 있다. ALP는 1/3의 환자에서 정상외 2배정도 범위로 상승할 수 있다. 빌리루빈이나 알부민치는 대개 정상이다. 프로트롬빈 시간의 연장은 혼하지 않다.

② 기타

혈액학적 검사는, 간경변이나 문맥압 항진증으로 비장비대가 초래되기 전에는 정상이다. NASH 환자의 1/2 가까이에서 당뇨병이 있거나 식후 혈당치가 >200mg/dL이다. 고중성지방혈증은 환자의 20-80%에서 관찰할 수 있다. 철분 과부하 소견은 환자의 25-58%에서 관찰되는데 웨리티닌(ferritin)치 증가(53-62%), 트랜스페린 포화도(transferrin saturation) 증가(11-22%)를 볼 수 있다. 그러나 간의 철 지표는 1.9 미만이다. 과부하가 있는 환자에서 섬유화의 진행이 빠르고 남자 환자에서 간내 철의 양이 더 높은 경향이 있다.

(3) 진단

진단의 기준으로는 조직소견상 지방간염이 있고, 알코올은 섭취하지 않거나 주 40그램 미만으로 섭취해야 하며 혈청학적으로 바이러스성 간염의 소견이 없어야 한다. 그러나 이런 기준의 한계점도 많다. 조직소견상 전형적이지 않는 패턴들이 많이 보고되고 있다. 알코올 소비를 정확히 파악하는 것도 문제인데 환자가 하는 말의 신뢰도는 기대치보다 낮다. 음주의 정도를 파악하기 위한 방법으로 여러 검사가 이용되고 있으나 예민도와 특이도가 아직은 낮다. 그리고 지방간염과 C형 간염이 동시에 있을 수도 있어 진단에 혼란이 생길 수도 있다. 영상진단으로는 전반적인 지방간 소견의 유무 진단가능이 가능한데 복부 초음파 검사 소견은 전반적인 고음영(diffuse hyperechoic echotexture ; bright liver), 신장에 비해 간음영의 증가, 혈관의 blurring 등을 들 수 있다. 지방증에 대해서는 예민도 89-95%, 특이도 84-93% 를 보이고 섬유화에 대해서는 예민도 57-77%, 특이도 85-89% 수준이다. 간내 지방량 측정은 CT를 이용해 반정량적 측정이 가능한데 지방의 양이 늘수록 음영이 떨어지는 소견을 보인다(정상간의 음영 ; 50-70 HU, ↓1.6HU/mg 중성지방/g 간조직). 지방간이 있는 경우 간의음영이 간내혈관보다 더 낮게 나타난다. 그리고 조영시에도 간과 비장의 음영 차이가 18-20 HU 이상 차이가 난다. MRI는 지방이 침착된 부분이 TIWI에서 환하게 보인다. 지방간염의 감별진단에서 알코올성 간염과의 감별이 중요한데 음주경력이 없거나 하루 20-40g 미만으로 마신다는 것이 감별에 중요하다.

(4) 간조직 검사

NASH는 다른 원인을 배제하는 제외한 진단이고 조직학적 진단인데 특히 임상소견이나 검사소견은 조직소견과 비례관계에 있지 않기 때문에 의심되는 환자에서 정확한 진단을 할 수 있는 유일한 방법이다. 조직 검사를 통해 다른 잠재성 간염을 배제할 수 있고, 섬유화의 정도 확인, 장기적인 예후를 결정하는데는 도움이 된다. 그러나 대부분의 환자에서 예후가 좋고, 공인된 효과적인 치료가 없으면서 조직검사 결과로 치료가 특별히 달라지지 않는다는 점, 조직검사에 따른 위험과 비용 등을 고려하면 진단을 위해 꼭 해야 하는가 하는 문제가 있다.

(5) 비알코올성 지방간질환의 자연경과

NASH의 자연경과는 확실히 밝혀져 있지 않다. 그리고 조직검사가 동반된 장기간의 연구가 없다. 일반적으로 NASH는 대부분의 경우 양성의 경과를 보인다. 단순 지방간의 예후는 매우 좋다. 조직학적 단계는 단순 지방간, 지방간염, 섬유화가 동반된 지방간염, 간경변(지방간 소견 없어짐)의 과정을 거치는 것으로 알려져 있는데 조직검사 소견을 추적한 보고에 의하면 일부에서는 진행할 수 있음이 확인되었다. 비알코올성 지방간질환 환자들의 경과 관찰에서도 진단시의 조직검사 소견이 향후의 간과 관련된 사망률과 관계있는 것으로 밝혀졌다.

비알코올성 지방간질환 환자의 대부분은 지방간 소견만 있고 드물게 지방간염, 섬유화가 동반된 지방간염으로 진행한다. 지방간만 있는 병적인 비만환자는 공회장 우회술 후 흔히 지방간염으로 진행한다. 처음 진단 시 약 40%까지의 NASH 환자가 진행된 섬유화 소견을 보이고 10-15%는 간경변이 동반되어 있다. 알코올성 지방간염 환자의 40-50%가 간경변으로 진행되는 것으로 알려져 있는데 이보다는 예후가 훨씬 좋다. NASH가 잠재성 간경변의 중요한 원인일 가능성이 있다. 조직학적 단계와 비만 혹은 당뇨의 유무/정도와의 연관성? 간경변으로 진행된 환자들은 여자가 더 많고 비만도 더 많다?

NASH가 낮은 사망률 (<5%)로 알려져 있는데? 10년 이상의 관찰 결과 일반 인구에 비해 NASH 환자들의 전체 사망률은 차이가 없었으나 간과 관련된 사망률은 더 높았다고 보고되었다. bridging fibrosis나 간경변이 있는 환자들에서 사망률이 더 높고 사망률에 관계되는 인자로는 비만, 당뇨병과 합병증, 간질환 자체(간부전, 간경변의 합병증, 간세포암)가 있다.

6. 치 료

효과가 입증된 치료법은 없다. NASH의 위험인자 교정, 간으로의 지방산의 유입 억제, 간세포 보호능력이 있는 약제의 사용이 치료의 지침이다.

(1) 체중감소

소아에서는 체중감소로 간기능 검사와 조직소견을 호전시키는 것으로 알려졌다. 성인에서의 연구에서도 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다. 정상체중이면서 NASH가 있는 환자는 좀 더 적극적으로 일상생활에 임할 수 있다. 체중감소후 조직소견이 호전되는 것은 체중감소가 서서히 운동을 통해 이루어질 때 가능하고 체중감소, 운동을 통해 인슐린 저항성 호전(→ NASH 발생 억제)도 호전된다.

(2) 당뇨의 치료

(3) 지질강하제

고중성지방혈증 조절을 위해 gemfibrosil, clofibrate 등을 사용하나 연구가 더 필요하다.
gemfibrosil - VLDL 중성지방의 생성을 낮추는 약제인데 희망적인 소견을 보인다.

(4) 인슐린저항성 감소

metformin

고인슐린혈증 감소, 간의 인슐린 저항성을 개선

간에서의 TNF alpha의 발현을 억제

thiazolidinedione(roziglitazone, pioglitazone)

연수강좌

(5) 간세포보호 약제

UDCA

단기간의 효과(10-15 mg/kg/D) - 간기능호전, 지방증 호전

장기간의 효과와 최적 용량?

비타민 E ; 간기능 호전, 400-1200IU/D

기타 - lecithin, betacarotene, Selenium

(6) 간내 철분 함량의 감소

철분과부하 → 간의 섬유화 가속

phlebotomy

(7) 간이식

간이식후 단기간의 예후는 좋으나 원인으로 작용했던 당뇨, 비만, 고지혈증이 계속되거나 이식후 스테로이드제제 사용 등으로 NASH는 재발할 수 있다.

색인단어 : 비알코올성지방간염, 비알코올성지방간질환

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. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-1419.
3. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001;120:1183-1192.
4. Reid AE. Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2001; 121:710-723.
5. Falck-Ytter Y, McCullough AJ, Younossi ZM, Marchesini G. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. Semin Liv Dis 2001;21:17-26.
6. 정규, 박중원, 김미경 등. 비알코올성 및 알코올성 지방간염 환자들 간조직에서 쿠퍼세포와 내독소 관련 염증 매개체 발현의 유사성. 대한간학회지 2000;6:s52.
7. 김상진, 박중원, 김미경 등. 비알코올성 지방간 환자에서 지방간염의 병리학적 심화도를 예측할 수 있는 임상적 지표들. 대한소화기학회지 2000;36:782-792.