

# 비알코올성 지방간질환의 치료

경상대학교 의과대학 내과

## 조 증 현

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease)은 미국에서 가장 흔한 간기능 이상의 원인이며 인구의 10-24%를 점하며 간경변증이나 간부전(liver failure)으로 진행할 수 있다. 원인을 찾을 수 없는 비정상적인 간기능 검사 소견을 보이는 공혈자의 90%가 비알코올성 지방간질환이다.

병리학적 소견은 알코올성 간질환과 비슷하나 알코올을 섭취하지 않는 환자에서 발생한다. 간손상의 정도에 따라 비알코올성 지방간질환을 지방증(steatosis), 지방간염(steatohepatitis), 진행된 섬유화(advanced fibrosis), 간경변(cirrhosis)으로 나눌 수 있다. 비알코올성 지방간염은 지방증과 완전히 다른 병리와 예후를 가지기 때문에 반드시 구별되어야 한다.

알코올성 지방간이 지방간염과 간경변이 없더라도 음주를 계속하면 간경변으로 진행되는 것에 비하여, 간염과 간경변이 없는 비만이나 당뇨 혹은 특발성(cryptogenic)의 순수한 비알코올성 지방간의 경과는 양호하다.

비알코올성 지방간질환은 비만, 제2형 인슐린 비의존성 당뇨병, 고지혈증이 주로 동반된다. 소아에서는 제1형 인슐린 의존성 당뇨병이 동반되기도 한다. 특발성 비알코올성 지방간 환자에서 고지혈증의 빈도가 높은 것으로 보아서 알려지지 않은 식사 혹은 유전적 요인에 의할 것이다. 자가면역성 질환이 많이 동반되어 있으나 간조직검사에서 자가면역성 간염은 보이지 않는다. 반 정도의 과지질혈증 환자에서 복부 초음파로 비알코올성 지방간질환이 진단된다. 고중성지방혈증이 고콜레스테롤혈증보다 비알코올성 지방간질환의 위험도가 높다.

비알코올성 지방간질환은 나이와 종족 간에 차이가 없고 주로 중년 여성에서 나타난다. 자연경과는 잘 알려져 있지 않으나 간조직 손상의 정도에 비례하는 것 같다. 3.5년에서 11년 동안 관찰한 보고에서 28%가 간손상이 진행되었으며, 59%는 변화가 없었고, 13%는 간손상이 회복되었다. 지방증(steatosis)에서 지방간염(steatohepatitis), 섬유화(fibrosis), 간경변증(cirrhosis)으로 진행은 몇 경우에서 보였다. 따라서 비알코올성 지방간질환의 대부분은 완만한 경로이지만 일부에서 간경변으로 진행할 수 있다는 것을 보여준다.

## 진 단

비알코올성 지방간질환 중 단순한 지방증은 좋은 예후를 보였지만 지방간염, 진행된 섬유화는 예후가 좋지 않았다. C형 간염과 병발된 지방증은 간질환의 진행의 위험도가 높았다.

간조직 검사는 비알코올성 지방간질환을 진단하는데 가장 유용한 수단이며, 중요한 예후를 알려 주는 가장 감수성과 특이성이 높은 검사 방법이다. 그리고 간조직 검사는 간기능검사와 영상 진단과의 불일치를 극복하고 약물 치료의 효과를 알려주는 유용한 수단이다. 간조직 검사 외에도 비알코올성 지방간의 예후를 알 수 있는 다른 몇몇의 요소가 있다. 45세 이상의 고령, 비만, 제2형 인슐린 비의존성 당뇨병, 1 이상의 AST/ALT비는 진행된 간섬유화를 나타낸다. 25 이상의 body mass index를 가진 비만 환자에서 고령, 그리고 높은 ALT와 트라이글리세라이드도 나쁜 예후를 나타낸다. 35 이상의 body mass index를 가진 심한 비만 환자에서 5 이상의 index of insulin resistance, 고혈압, 그리고 증가된 ALT는 지방간염(steatohepatitis)의 존재를 나타낸다. 고혈압과 증가된 C-peptide, ALT는 진행된 섬유화를 나타낸다.

## 비만과 체중조절

비만에 동반되는 비알코올성 지방간질환의 빈도는 30%-100%이며, 제2형 인슐린 비의존성 당뇨병, 10%-75%, 고지혈증에서는 20%-92%이다. 비만한 사람의 경우 body-mass index가 30 이상이면 비알코올성 지방간질환을 동반할 가능성이 매우 높다. 잘 치료되지 않은 제2형 인슐린 비의존성 당뇨병은 body-mass index와 상관없이 비알코올성 지방간의 위험도가 증가한다. 정상적인 body-mass index를 가져도 체부비만(truncal obesity)이 있으면 비알코올성 지방간질환이 생길 가능성이 높다.

비만으로 인한 비알코올성 지방간질환의 치료는 체중조절의 속도가 중요하며, 간조직이 나빠지느냐 좋아지느냐를 결정하는 중요한 요소이다. 비만의 경우 어른과 아이들에서 몸무게의 조절이 잘 이루어지면 간기능 검사의 호전을 동반한다. 대부분의 환자에서 몸무게의 감소와 함께 비록 피사, 염증과 섬유화는 진행할 지라도 지방 침착의 정도는 감소한다. 그러나 지방 침착이 심한 환자에서 급격한 체중 감소는 피사, 염증, 문맥섬유화(portal fibrosis), 담즙정체(bile stasis)를 조장하므로 주의해야 한다. 어린이에 있어 일주일에 500 g의 체중감소와 어른의 경우 1600 g의 체중감소를 권하지만, 체중감소의 효과적인 속도와 정도는 확립되지 않았다.

열량 요구를 맞추기 위한 충분한 칼로리를 제공할 수 없다면 생존이 위협받게 된다. 이러한 위험을 피하기 위하여 동물은 대사율을 낮추거나 에너지원을 변화시켜 에너지원의 고갈을 막는다. 그리고 식욕을 고취하거나 생식을 억제하여 재생에 드는 높은 에너지 비용을 줄인다.

글리코겐 형태의 포도당공급의 한계 때문에, 며칠 동안 굶으면 포도당보다는 유리지방산이나 케

톤체를 에너지원으로 바꾼다. 간장에 저장된 글리코겐의 소모 후에는 혈청 포도당은 근육의 이화 작용(catabolism)에 의존하는 포도당신생(gluconeogenesis)에 의해 전적으로 유지된다. 지방에 기초한 에너지 경제로의 전환으로 lean body mass를 유지하고 공복동안의 생존을 길게 한다. 공복동안 인슐린의 분비는 억제되고 글루카곤, 에피네프린, 코티졸 등의 역조절 호르몬(counterregulatory hormone)의 분비는 증가하여 에너지 대사의 이동이 일어난다. 이러한 생리학적 변화는 포도당의 사용을 감소시키고, 지방분해(lipolysis)와 케톤체생성(ketogenesis)을 자극한다.

사람에서 비만과 관계하는 폴리펩타이드 호르몬인 렙틴(leptin)의 혈청 농도는 adiposity와 매우 강력한 관계를 갖는다. 이러한 관계가 비만의 원인으로 렙틴내성(leptin resistance)이라는 개념을 이끌어낸다. 식이요법을 통한 체중감소가 일어나면, 렙틴의 농도는 adiposity와 비례하여 떨어진다. 식이요법을 통한 몸무게를 줄이고 난 뒤에 요요 현상이 왜 일어나는가? 금식을 통한 급격한 체중의 감소는 렙틴의 농도가 지방의 감소양에서 기대되는 것보다 더 많이 떨어지는데, 이는 negative energy balance로 인하여 단위 지방에서 생성되는 렙틴의 분비가 감소된다는 것을 의미한다. 이러한 낮은 농도는 adiposity를 유지하기에 부족하여 다시 살이 찌는 것이다. 그러므로 감소한 몸무게를 유지하기 위하여 렙틴을 보조적으로 사용하여 요요 현상을 막을 수 있을 것이다. 여성이 남성보다 렙틴의 양이 많은데 이는 여성이 체지방이 많기 때문이다. 이러한 사실은 여성이 비교적 렙틴에 저항적이며 몸무게를 조절하기 위해서는 더 많은 렙틴이 필요하다는 것을 나타낸다.

인슐린 분비도 body adiposity와 비례한다. 렙틴과 인슐린을 직접 중추신경계에 주입을 하면 렙틴과 인슐린은, 강력한 음식물 섭취를 유도하는 neuropeptide Y에 의한 시상하부의 신호를 차단하여 음식물 섭취와 몸무게를 줄인다.

## 당뇨병

비만과 당뇨가 동반되어 있으면 비알코올성 지방간질환의 위험도가 상승한다. 당뇨를 가진 비만 환자의 100%가 경한 지방증(steatosis)을 보이며, 50%가 지방간염(steatohepatitis), 19%가 간경변증(cirrhosis)을 보인다.

당뇨병이나 고지혈증을 가진 환자에서 이 질환의 치료가 항상 요구된다. 하지만 잘 치료하여도 비알코올성 지방간질환의 호전을 보이지 않을 수 있다.

혈중의 트라이글리세라이드를 지방세포에 축적하는데 중요한 lipoprotein lipase는 인슐린이 필요한데 당뇨환자에서는 hyperphagia가 있어도 넘치는 칼로리를 지방으로 보존할 수 없으므로 살이 빠진다. 기아(starvation), genetic leptin deficiency와 마찬가지로 인슐린 의존성 당뇨병은 hyperphagia, hypothalamic hypogonadism, activation of HPA axis, reduced sympathetic outflow를 일으킨다.

## 유발요소 제거

비알코올성 지방간질환은 인슐린내성(insulin resistance)으로 인한 간의 지방대사(uptake, synthesis, degradation, secretion)의 이상으로 생기며 간세포의 지방 축적을 일으킨다.

비알코올성 지방간질환이 드물게 간경변으로 진행되는 것은 괴사, 염증의 기전을 이해하면 알 수 있다. 여러 가지의 증거에 따르면 괴사, 염증 반응은 간장의 내부에서 일어나는 지방산의 축적과 대사에 따른다. 유리지방산은 세포독성을 가지며, 세포질, 미토콘드리아, lysosomal membrane을 손상시킨다. 염증과 괴사는 저장된 지방의 배출의 잘못이 아니라 에스터화(esterification)에 필요한 유리 지방산의 증가에 기인한다. 비만과 관련된 비알코올성 지방간질환은 주로 간장 내에 지방산의 농도를 증가시키는 요인들과 관계하여 일어난다. 이러한 요인들은 증가된 지방분해-식이요법을 통한 급격한 체중감소, 쇠약(debilitation), 장 우회수술, 수술 스트레스, 제2형 인슐린 비의존성 당뇨병, 그리고  $\beta$ -oxidation을 감소시키는 요소-과도한 음주, 정맥영양공급(intravenous carbohydrate therapy)이다. 그러나 이런 위험 인자는 일시적이며 증가된 지방산과 그에 따른 염증, 괴사 반응도 일시적이다. 이러한 사실로 보면 비알코올성 지방간은 가역적이라 할 수 있다. 이러한 과정은 알코올성 지방간에서 보이는 수년에 걸친 음주가 간손상을 지속적으로 일으키는 것과 비교가 된다. 조직의 손상이 지속적이면 간경변으로 진행하며 경우에 따라 괴사의 정도가 심하여 간부전(liver failure), 사망을 일으키기도 한다. 비알코올성 지방간의 치료에서 중요한 것은 이러한 괴사, 염증을 일으키는 유발요소를 엄격히 제거하는 것이다.

## 약물치료

체중감소를 동반하지 않는 어떠한 약물치료도 직접 간손상을 줄인다고 밝혀지지 않았다. 그러나 그러한 약물이 필요할 수도 있다. 일년 전후의 실험적인 투여가 보고되고 있다. Gemfibrozil, metformin, ursodiol, betaine, 비타민 E 그리고 thiazolidinedione troglitazone이 간조직 소견과 간기능을 향상시켰다. 이러한 약물은 충분히 검증되지 않았으며 troglitazone은 간독성 때문에 시판되지 않는다.

## 치료 요약

염증, 괴사와 섬유화가 없는 단순한 지방증의 경우 혈중 포도당과 지방치를 적당히 조절하기 위한 점진적인 체중 조절이 추천된다.

문제가 되는 대부분의 비알코올성 지방간질환 환자는 지방간염을 가지므로 치료는 지방간염에 초점을 맞춘다. 간조직 검사에서 섬유화가 있는 지방간염 환자는 주의 깊게 살펴야하며, 대사조절을 더 잘

해야 하며, 임상적인 치료를 해야 한다. 비알코올성 지방간질환이 간경변으로 진행된 환자는 동반하는 질환으로 인해 간이식의 대상이 되지 않을 경우도 많으나, 비대상성 간경변증의 경우는 간이식을 해야 한다. 이런 경우 이식후 잘 재발하고, 특발성 간경변증으로 발전할 수도 있다.

## 참 고 문 헌

1. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
2. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *New Engl J Med* 2000;343:1467-1476.
3. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose Transporters and Insulin Action. Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 1999;341:248-257.
4. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine Responses to Starvation and Weight Loss. *New Engl J Med* 1997;336:1802-1811.
5. Knox TA, Olans LB. Liver Disease in Pregnancy. *New Engl J Med* 1996;335:569-576.
6. Lee WM. Acute Liver Failure. *New Engl J Med* 1993;329:1862-1872.
7. Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small bowel bypass. *New Engl J Med* 1970;282:829-834.
8. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
9. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic study. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
10. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.