

비알코올 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 관리의 최신지견

한 종 수

분당서울대학병원 가정의학과

비알코올 지방간질환은 영상의학 검사나 간 조직검사에서 간 조직에 지방침착이 나타나는 경우, 이러한 지방간의 원인으로서는 알코올, 약물 및 다른 요인들이 배제되었을 때 진단할 수 있는 질환이다. 병리 기전상 정상 간이 비알코올 지방간에서 비알코올 지방간염을 거쳐 비알코올 지방간염관 간경변증으로 진행할 수 있는데 비알코올 지방간질환은 이러한 일련의 질환을 모두 포괄하는 용어이다. 국내 연구에서의 비알코올 지방간질환 유병률은 진단 방법에 따라 큰 차이가 있다. 비알코올 지방간질환을 간 조직검사로 확진할 때 유병률은 51.4%라는 연구 결과가 있으며 초음파검사로 진단한 경우 그보다 낮은 16~33%정도로 나타난 바 있다.

비만(특히 복부비만), 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등이 비알코올 지방간질환의 독립적인 위험인자인 것으로 확인된다. 이는 인슐린저항성과 간의 지방대사장애가 선행되면서 비알코올 지방간질환이 시작된다는 병리 기전과 맥을 같이 한다. 또한, 비알코올 지방간질환 환자는 각종 대사 질환을 함께 갖고 있는 경우가 많고 당뇨병과 심혈관계 질환의 위험도가 높다는 대규모 코호트 연구 결과들이 있다. 그러나 비알코올 지방간질환이 대사증후군처럼 제2형 당뇨병과 심혈관계 질환의 예측인자가 될 수 있는지에 대해서는 아직 명확하지 않다.

비알코올 지방간질환의 진단과 치료 방법이 아직 확립되어 있지 않고 선별검사의 비용대비 효과가 밝혀지지 않았기 때문에 2012년 미국간학회 가이드라인에서는 비알코올 지방간질환 선별검사를 권고하지 않고 있다. 하지만, 비알코올 지방간질환 환자군은 정상 대조군에 비해 전체 사망률이 높고, 특히 지방간염으로 진행한 경우 심혈관 질환 사망률이 증가한다. 비음주자들의 건강검진에서 복부 영상검사상 지방간질환이 관찰되고 간기능 검사가 이상을 보이는 경우가 많으므로 비알코올 지방간질환의 가능성을 염두에 두고 진단과 치료법에 대해 생각해볼 필요가 있다.

비알코올 지방간질환은 조직학적인 염증이냐 섬유화 여부가 예후에 큰 영향을 주기 때문에 아직까지는 간 조직검사가 기준 진단 검사이다. 그러나, 간 조직검사가 갖고 있는 고비용, 침습성 및 합병증 발생의 위험 때문에 일차의료에서 이용하기에는 무리가 있다. 또한, 적은 간 조직으로 전체 간 상태를 반영할 수 없고 아직까지 단일 병리 진단 기준이 없으며 병리 검사자 간의 진단 일치도가 낮을 수 있다. 그러므로 간 조직검사 대신 영상의학 검사와 생화학 검사를 통해 비알코올 지방간질환의 조직학적 중증도를 평가하려는 노력이 많이 진행되어 왔다.

간 초음파검사는 간기능 검사상 이상이 있는 무증상 환자들의 선별검사로 또는 건강검진 항목으로 널리 이용되고

있다. 그러나 검사자의 주관에 따라 결과가 달라질 수 있고, 간 내 지방이 30% 미만인 경우 예민도와 특이도가 낮은 제한점이 있다. 한편, transient elastography(TE, Fibroscan®)는 초음파를 이용해서 간탄성도를 측정하는 검사인데, 비알코올 지방간질환의 간 내 섬유화 평가에 있어 민감도와 특이도가 높다. 그러나 고도비만 환자에서 정확성이 떨어지고 검사가 아예 불가능한 경우도 있다. Computed tomography(CT)검사는 다량의 방사선을 받는다는 부담이 있고, 장비 세팅 또는 간의 부종이나 구리 침착 정도에 따라 hounsfield unit(HU)이 달라질 수 있다는 사실이 제한점이다. CT는 간 초음파 검사에 비해 민감도가 낮으나 간 내 지방량을 비교적 정량적이고 객관적으로 평가할 수 있다는 장점이 있다.

Magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF) 검사는 간 초음파 검사에 비해 민감도가 높고 TE와 달리 간 전체 측정이 가능하며 고도 비만 환자에서도 사용할 수 있다는 장점이 있다. 이 방식은 간 내 지방 변화를 일차 변수로 하는 무작위 대조군 연구를 행할 경우 간 조직검사를 대체할 수 있는 검사로 FDA 승인을 받았다. 그러나, MRI를 포함한 모든 영상의학 검사들의 단점은 단순 지방간과 지방간염을 구분할 수 없다는 점이다.

단순 지방간과 지방간염을 구분하기 위해 생화학 검사에 대한 연구가 행해져 왔다. 흔하게 쓰이는 AST, ALT 및 AST/ALT ratio는 간 조직 섬유화와 염증 정도를 정확히 반영하지 못한다. NAFLD Fibrosis Score(NFS)가 현재까지 가장 많이 연구된 생화학 표지자 패널로서 6개의 표지자들(age, IFG/diabetes, BMI, platelet, albumin, AST/ALT ratio)로 구성되어 있다. NFS는 간 섬유화를 평가하는데 있어 두 개의 기준치[cut-off value, <-1.455 (low probability)와 $>+0.676$ (high probability)]를 갖는다. 한편, Cytokeratin-18(CK-18)은 가장 주목받는 단일 표지자로서 정상 또는 비알콜성 지방간 환자에 비해 지방간염 환자에서 유의하게 증가한다. 그러나 CK-18의 기준값이 연구자들에 따라 워낙 다양해서 아직 임상적으로 추천되지 않는다.

비알코올 지방간질환의 치료로서 체중 감량, 식이 요법 및 운동 요법을 먼저 시도해 볼 수 있다. 과체중 또는 비만인 비알코올 지방간 환자에서 식이요법 및 운동요법으로 체중을 서서히 감량할 경우 간 내 지방량을 감소시키는데 효과적이다. 그러나, 체중을 급격히 뺄 경우는 일부 환자에서 간문맥 염증과 섬유화를 악화시키는 것으로 알려져 있다. 비알코올 지방간질환 환자에게는 총 에너지 섭취량과 탄수화물/과당 섭취량을 줄이는 식이 요법이 가장 효과적이다. 또한, 체중 감소 없이 운동 요법만으로도 비알코올 지방간을 호전시킬 수 있는데, 중등도 강도의 운동을 30-60분씩 일주일에 2회 이상, 최소 6주 이상을 시행하는 것을 일반적으로 권고하고 있다.

비알코올 지방간질환의 약물치료로는 항산화제인 비타민 E가 무작위 대조군 연구를 통해 간 내 지방을 감소시키고 염증을 개선하는 효과를 보였으나 고용량의 비타민 E를 장기간 투여할 경우 사망률이 증가한다는 메타분석 결과도 있어 주의를 요한다. 인슐린 저항성을 개선하는 약물로서 pioglitazone은 유의한 간 내 지방과 염증 감소 효과가 있었으나 metformin은 관련 효과가 없었다. 한편, statin, ezetimibe 및 omega-3는 비알코올 지방간염의 일차 치료제로 추천되지 않으며 동반된 이상지질혈증 치료 목적으로만 권고된다.

심한 비만 환자에서 비만수술을 시행한 경우 체중감소 및 대사증후군의 호전과 더불어 비알코올 지방간질환의 호전도 같이 보고되고 있다. 그러나 비알코올 지방간질환만 호전시킬 목적으로 수술이 일차적으로 추천되지는 않는다. 또한, 급격한 체중감소는 치명적인 간기능 부전을 유발할 수 있는데 특히 간문맥 고혈압이 동반된 간경변 환자에서 위험할 수 있다. 그러므로 심한 간 섬유화나 간경변이 있는 환자 중에서 수술 대상을 선정할 때는 신중할 필요가 있다.

참고문헌

1. 대한간학회. 2013 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인. 서울: 대한간학회; 2012.
2. 대한가정의학회. 가정의학. 서울: 도서출판 의학출판사; 2015.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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;55:2005-23.
4. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. Clinical and Molecular Hepatology 2016;22:327.
5. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. Frontline Gastroenterol 2014;5:277-86.