

소아 비알코올성 지방간의 최신 지견

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 경 훈

Update on Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children

Kyung-Hun Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of pediatric liver disease. Similar to NAFLD in adults, NAFLD in children is associated with obesity and insulin resistance and requires liver histology for diagnosis and staging. However, significant histological differences exist between adult and pediatric NAFLD. The rise in childhood obesity has been accompanied by an increase in pediatric NAFLD. Age, gender and race/ethnicity are significant determinants of risk, and sex hormones, insulin sensitivity and adipocytokines are implicated in the pathogenesis of pediatric NAFLD. There is no consensus for treatment of NAFLD, however, data suggest that diet, exercise and some pharmacological therapies may be of benefit. To evaluate and effectively treat pediatric NAFLD, the pathophysiology and natural history of the disease should be clarified and non-invasive methods for screening, diagnosis, and longitudinal assessment developed. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12(Suppl 1): 62~71]

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, Obesity, Insulin resistance, Steatohepatitis

서 론

비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 소아에서 가장 흔한 간질환의 원인이다. 소아 비만의 증가와 비례해서 지방간 유병률 또한 증가하고 있다. 소아 비알코올성 지방간은 만성 간 질환을 일으키는 다른 원인 없이 간세포내에 macrovesicular 지방

증(steatosis)이 발생한다. 단순한 지방증으로부터 비알코올성 지방간염, 간경화까지 다양한 양상을 보일 수 있다. 중요한 점은 비알코올성 지방간염의 조직학적 특징이 소아는 성인과는 다른 특징들을 보인다는 점이다. 그러므로 성인에서 얻어진 결론을 유추하여 소아에서 적용하는 경우 진단과 치료에서 이상을 유발할 수 있다.

용 어

NAFLD는 가장 흔한 지방증, 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)과 간경화(cirrhosis)까지 광범위한 간질환에 관련된다.

접수 : 2009년 10월 31일, 승인 : 2009년 11월 6일
책임저자 : 이경훈, 705-718, 대구시 남구 대명 4동 3056-6
대구가톨릭대학교 의과대학 소아청소년과학교실
Tel: 053-650-4246, Fax: 053-622-4240
E-mail: pedkhlee@cu.ac.kr

역 학

소아에서 지방간의 보고는 지난 30년 간에 걸쳐 증가하고 있다. 그러나 NAFLD의 유병률은 인구를 토대로 한 연구와 신빙성 있는 선별 검사 방법의 부족으로 불확실하다. 그래서 확실한 진단 방법인 간생검이 필요하나 이것은 인구 표본 조사로는 비현실적이다. 그래서 대부분의 연구들이 조직학적 결과를 유추하기 위해 혈청 ALT의 증가와 초음파 사용에 국한된다¹⁾.

인구 표본을 기본으로 한 유병률에 대한 연구들로 볼 때 지방간은 현재 세계적인 문제라는 것을 보여준다. 미국의 NHANES III (1988~1994, 2,450명, 12~18세) 조사에서 청소년 75명(3%)에서 ALT의 증가를 보였으며²⁾, 최근 NHANES IV (1999~2004, 12~19세) 조사에서는 8%에서 ALT의 증가를 보였으며, 1998년 국내의 건강 영양 조사 연구(10~19세, 1543명)에서는 3.2%의 비슷한 유병률을 보였다. 일본의 경우 초음파를 이용한 조사(4~12세, 810명)에서 2.6%의 지방간 발생을 보고하였다^{3,4)}.

유럽, 미국, 아시아에서 시행된 비만한 청소년을 대상으로 한 조사에서 지방간의 유병률은 10~77%였는데, 비만이 주된 위험인자였다^{2,5)}. 지방간을 가진 소아 청소년을 대상으로 한 대다수의 연구에서 소년이 소녀보다 2배 많았다⁶⁾.

미국에서 시행된 소아 부검시 간조직 검사에서 지방간이 2~19세 아이들에서 9.6% 존재함을 보였다⁷⁾. 지방간은 나이가 들수록 많아지는데, 2~4세에서는 0.7%, 15~19세에서는 17.3%까지 증가한다. 지방간의 가장 중요한 위험인자는 비만(38%)과 인종간의 차이이고, 히스패닉에서 가장 높은 유병률을 보이고, 흑인의 경우 가장 낮은 유병률을 보인다.

소아 지방간의 조직병리학

조직은 지방간의 절대적인 진단을 위해 필요하다. 많은 증례에서 성인과 소아 사이에는 다른 병리학적 특징을 보인다⁸⁾. 소아의 아형(subtype)중 1형은 성인에서 보이는 지방간의 전형적인 양상을 보인다. 이는 풍선화(ballooning) 퇴화(degeneration)를 보이는 macrovesicular

Table 1. Histological Features Found in Liver Biopsies in Children and Adults with NASH

	Adult (Type 1)	Children (Type 2)
Frequency in children	+	+++
Steatosis	+	+++
Ballooning	+	-
Cirrhosis	+	+
Inflammation	Lobular	Portal
Fibrosis	Perisinusoidal/ pericentral	Portal or none

지방증과, acinar zone 3에서 세포주위(pericellular) 섬유화를 보이는 소엽성 염증을 보인다. 2형 지방간의 형태학적 특징은 문맥(portal) 염증과 섬유화를 보이나, 소엽성 염증이나 세포 손상의 증거는 없다. 1형과 2형은 각각 다른 임상적, 생리학적인 요인들과 관련된 뚜렷한 형태를 보인다(Table 1). 2~18세를 대상으로 한 조사에서 1형은 17%, 2형은 51% 존재했다⁸⁾. 진행된 섬유화를 보이는 경우는 2형의 형태를 보였다. 성별로 볼 때 소년들이 소녀보다도 2형을 더욱 많이 보였다. 또한 아시안, 토착 미국인, 히스패닉이 2형과 더욱 연관이 있었다. 이러한 아형의 분류가 소아 지방간의 유전, 자연적인 병력, 치료에 대한 반응을 이해하는데 실마리를 제공해 줄 것이다. 2형을 가지는 소아가 나이가 들면서 1형의 형태로 바뀌는지에 관해서는 아직 알려져 있지 않다.

진 단

임상적으로 흔히 지방간을 진단하는 경우는 혈청 ALT의 증가 또는 방사선학 검사에서 지방간의 증거를 보이는 경우이다. 우선 병력과 적절한 임상적 특징을 고려한 다른 질환의 배제가 필요하다. 배제해야 할 질병으로는 B형 및 C형 간염, 윌슨병, 자가면역성 간염, 약물(valproate, methotrexate, tetracycline, amiodarone, prednisone)로 인한 간 손상, 전 비경구 영양 공급이 배제되어야 한다. 대표적인 소아 환자 양상은 11.6~13.5세 사이의 과체중 소아, 특히 남아에서 발생률이 높다⁹⁾. 대부분의 경우 무증상을 보이고, 42~59%에서는 모호한 복통을 호소하기도 한다. 진찰에서 간비대가 만져질 수 있으나 임상적으로 놓치기 쉽다. 환자의 50%에서

발견되는 흑색가시세포증(acanthosis nigricans)은 목과 겨드랑이와 같이 피부가 접히는 부위에 주로 갈색 또는 흑색의 색깔 변화를 보이는 경우를 말하는데 고인슐린 혈증과 관련이 있다⁹⁾. 가족적인 발생이 높으므로 가족 내에서의 병력이 중요하다고 하겠다.

BIOMARKERS

단순 지방 축적으로부터 지방간염의 발생으로의 가장 널리 받아들여지는 모델은 간 내 산화 스트레스(oxidative stress)의 영향에 기초로 한다. 이는 일련의 지방 과산화(lipid peroxidation)와 그로 인한 염증, 세포자멸사(apoptosis), 섬유화를 발생시킬 수 있다. 이와 관련된 몇 개의 혈청 biomarker가 연구되고 있지만, 이러한 테스트의 임상적인 유용성은 아직 불확실하다. 간 내에서 산화 스트레스를 평가하기 위해서는 지방 과산화와 thiobarbituric acid 반응 물질과 같은 reactive oxygen species (ROS)의 지질 대사의 전체 수치와 항산화 상태 등을 측정한다¹⁰⁾. 지방간에서 산화 스트레스가 입증되었지만, 전신 산화 스트레스가 실제적으로 간에서 존재하는 산화 스트레스를 반영하는지는 확실하지 않다. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)의 혈청 농도는 생검으로 입증된 진행된 지방간을 가진 소아에서 상호 연관성이 있다¹¹⁾. 그러나 이 결과는 일반적으로 진행된 지방간을 가지지 않는 소아 환자에서는 맞지 않는다.

간세포의 세포자멸사는 지방간을 가진 환자에서 상당히 증가되어 있고, 병의 중증도와 연관성이 있다. 세포자멸사는 지방증의 지방간염으로의 진행에 관련성이 있으며, 간 섬유화와 간경화의 발전에 연관성이 있다¹²⁾. Caspase-generated cytokeratin 18 (CK-18) fragments는 대조군과 비교시 지방간에서 상당히 증가되어 있고, 지방간 정도를 반영한다¹³⁾. CK-18를 비교한 성인 조사에서 높은 민감도와 특이도를 보였다.

지방 섬유화란 더욱 심한 장기간 지방 손상을 의미한다. 간 stellate 세포(HSCs)는 섬유화 과정에서 중심적인 역할을 담당한다. 활성화된 HSCs는 염증 과정에 중요한 사이토카인, 섬유결합소(fibronectin), fibrillar 콜라겐을 포함한 여러 가지 세포 외 기질 요소를 합성한다¹⁴⁾. 몇 개의 연구 그룹들이 섬유화의 특별한 지표자(TGF- β , 라미닌, 4형 콜라겐, 히알루론산)의 조합을 이용하여

표지자를 만들어 내고 있다^{15,16)}. 대부분의 연구들이 만성 C형 간염을 대상으로 하고 있는데, 성인을 대상으로 한 연구에서, 진행되고 심한 지방간의 경우에는 효과를 입증하고 있으나 경증, 중등도의 경우에는 낮은 예측률을 보이고 있다.

방사선학적 검사

비침습 방사선 방법을 이용한 간 내 지방 축적 및 섬유화 정도 판단은 지방간의 진단, 평가, 모니터링에 반드시 필요하다. 이상적인 방사선학 검사는 철 침착과 세포 손상을 동반하는 이상, 지방증, 섬유화와 염증을 찾아내고 양을 측정할 수 있어야 한다. 현재 임상에서 이용할 수 있는 방사선학 방법으로는 지방증을 찾아낼 수 있지만, 정확히 지방증 정도나 염증의 심한 정도, 간 섬유화 단계, NASH로부터 단순 지방을 판별할 수 없다.

지방간이 의심되는 환자에서 스크리닝을 위하여 가장 흔히 사용되는 방사선학 방법은 초음파(US)이다. 원리는 간 내 지방은 초음파의 빔을 분산시키거나 약화시키고, 간 실질의 메아리발생(echogenicity)에서 전반적인 증가를 초래한다. 초음파의 잇점은 우수한 안정성, 용이한 이동성, 다양한 이용, 다른 방법에 비하여 상대적으로 저렴한 가격이 장점이다. 그러나 몇 가지 단점도 있는데, 시술자나 기계에 의존적이고, 해석이 주관적이라 관찰자 간의 불일치, 낮은 재현성 등을 보인다. 초음파는 심한 지방간을 찾는 데에는 유용하나, 지방 축적이 30% 미만인 경우에는 민감도가 감소한다¹⁷⁾. 성인을 대상으로 한 연구에서 60~94%의 민감도, 73~93%의 특이성을 보인다^{17,18)}. 병적 비만 환자에서는 기술적인 어려움과 간 외부의 지방이 간 내 초음파 빔을 약화시키기 때문에 40% 이하의 민감도를 보인다. 섬유화나 염증들이 같이 존재하는 간질환의 경우 메아리 발생(echogenicity)에 영향을 미친다. 이러한 이유들로 지방증의 정확한 정량화는 쉽지 않고 병의 진행을 모니터링하는데 맞지 않는다.

탄력성 척도(elasticity score)를 측정하기 위한 fibroscan에 의한 ultrasonic transient elastography의 사용은 주로 바이러스 간염에서 섬유화를 비침습적인 방법으로 양적으로 판단하는데 효과적인 검사방법이다¹⁹⁾. 그러나 측정은 지방증에 의해 혼동될 수 있으며, 28 이상

의 BMI를 가지는 환자의 경우에는 제한된다.

Contrast-specific 초음파 기술과 micobubble contrast agent의 개발로 초음파를 이용한 지방간 평가에 진단학적인 임상 가치를 개선시킬 수 있다. 최근의 연구에서 간 혈류를 통한 microbubble의 transit time은 지방 간염을 가진 성인 환자에서 섬유화의 믿을 만한 표지자가 될 수 있다²⁰. 그러나, 소아에서는 아직 시행되지는 않았다.

Computed tomography (CT)는 성인 지방간 연구에서 널리 사용되었다. 그러나, CT 사용시 방사선 조사 문제와 MRI와 같은 다른 우수한 방사선 방법들을 이용할 수 있음으로 인하여 소아에서는 사용 범위가 좁아지고 있다.

Magnetic resonance imaging (MRI)에서 지방증을 측정하기 위한 가장 흔히 사용되는 기술은 phase shifting imaging이다. 원리는 지방과 물로부터의 신호(signals)가 In phase (sum)나 out phase (cancel)와 같은 방법에 의해서 영상이 얻어진다. 신호 강도를 비교함으로써 지방증의 유무를 결정하고 대략적인 정량화가 결정된다. 지방 정도의 정확한 측정이 가능한 Modified phase shifting imaging 방법이 현재 시험 중에 있다²¹. 이러한 새로운 방법들로 성인에서는 물론이고 소아에서 전체 간의 지방량을 정확히 측정할 수 있다.

MRI는 또한 지방간 섬유화를 측정하는데 이용할 수도 있다. 조영제를 사용한 새로운 기술로 간 섬유화를 직접적으로 볼 수가 있다. Molecular water diffusion과 tissue perfusion를 이용한 섬유화 표지자가 제안되고 있다. 더욱 최근에 초음파(US) elastography와 비슷한 MR elastography가 조직의 경직성을 측정하는데 이용되고 있다²². 단지 간의 50 cm³만 측정하는 US elastography와는 달리 MR elastography는 전체 간의 경직성을 측정한다. 그래서 MR elastography는 지방간의 섬유화를 측정하는데 유용하다. MRI는 NAFLD에서 지방증과 섬유화를 정확히 측정할 수 있는 능력을 가지고 있을 뿐만 아니라, 시술자에 비의존적이고 재현성 있고 널리 이용할 수 있다는 잇점이 있다. 따라서 현재로서는 MRI가 위에 언급한 이상적인 이미지 연구 목표를 달성할 수 있는 종류이다.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS)는 MR 시그널의 진동수 범위를 분석하는 MRI의 특별한 형태이다.

양전자는 물과 지방에서 다른 진동수에서 공명하는 원리를 이용하여 계산할 수 있다. 이러한 방법으로 간 조직에서 정확한 지방 농도를 측정할 수 있다. 특히 간내 지방이 10% 미만으로 있는 경우에도, 이는 지방증을 정량화하기 위한 가장 정확한 방법으로 고려된다²³. Trace metabolites를 이용한 MRS 또한 염증과 섬유화를 판단하는 방법으로 제안되고 있다.

발병기전

NFLD의 유전적, 환경적 요인과 단순 지방간으로부터 NASH의 발전에 기여하는 요소들이 완전히 밝혀지지 못하고 있다. 널리 받아들여지는 개념은 Day와 James에 의해 제시된 ‘Two-hit’ process이다²⁴. First hit은 간세포 내 지방 축적 과정이고, second hit은 섬유화와 염증을 유발하는 산화 스트레스이다.

간에서의 지방 축적은 간으로의 유리지방산 배달(delivery) 증가와, 간세포에서 손상된 지방산 대사, de novo 증가된 지방산, 그 결과 중성 지질의 증가이다²⁵. 미토콘드리아의 기능 부전이 아마도 단순 지방 축적에서 지방간염으로의 second-hit의 진행에 중요한 역할을 수행한다. 지방 과산화(peroxidation), 염증, 간세포 세포자멸사, 섬유 발생으로 ROS의 증가를 포함한 여러 가지 기전이 제시되고 있다(Fig. 1).

NASH 환자 간에서 증가된 산화 스트레스를 보인다. 미토콘드리아, peroxisomal, cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), nitric oxide synthase를 포함한 여러 가지 산화 과정이 지방간 ROS의 과다한 생산과 지방 과산화에 역할을 수행한다. 지방 과산화는 미토콘드리아의 기능 장애를 초래하고 결과적으로 증가된 ROS를 생산하는 악순환을 초래한다²⁶. ROS는 transforming growth factor- β (TGF- β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Fas ligand 등과 같은 사이토카인을 유도한다²⁷.

위험 요인들

지방간과 섬유화의 진행에는 유전과 생활 스타일과 같은 다양한 요인들이 필요하다. 그리고, 비만, 체지방(visceral adiposity), 인슐린 저항성, 인종, 나이, 성별 등이 관여한다.

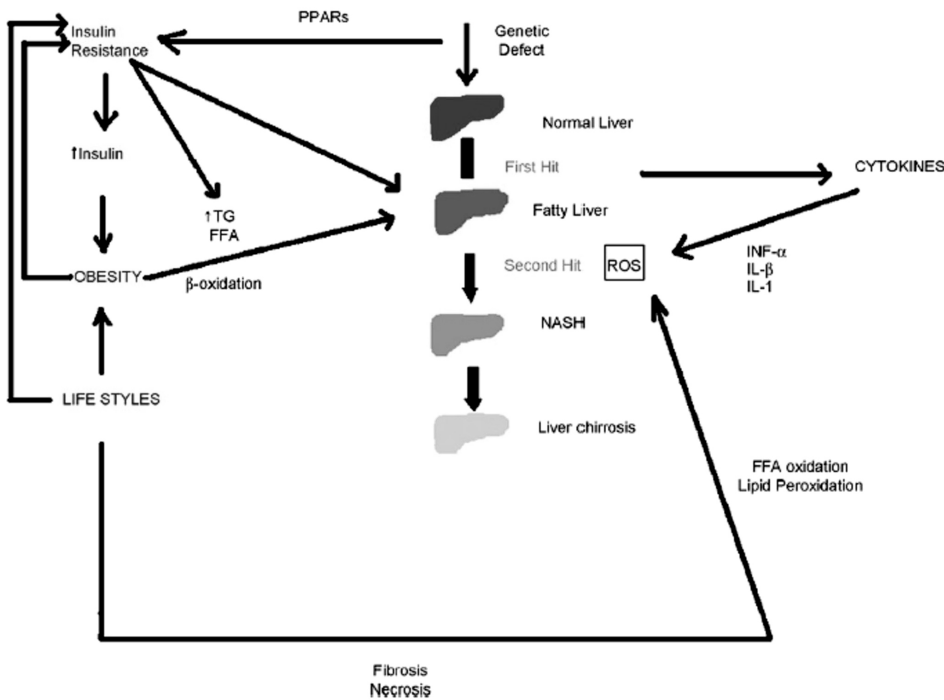


Fig. 1. Stages of NAFLD and NASH through the 2 hit hypotheses. PPARs: peroxisomal proliferation activator receptors, ROS: reactive oxygen species, TNF: tumor necrosis factor.

1. 비만과 체지방

체지방 과다는 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 높은 공복 혈중 포도당과 연관성이 있다²⁸⁾. 여러 연구에서 비만이 가장 중요한 위험 인자로 간주되고 있다^{4,9,29,30)}. 높은 신체 질량 지수(BMI)는 아이들에서 간 섬유화를 가질 기회를 증가시킨다. 비만한 아이는 그렇지 않은 아이들보다도 3배 정도 섬유화로 진행할 위험도와 연관이 있다⁹⁾. 비만 그 자체가 산화 스트레스가 증가된 상태이다. 성인에서는 허리 둘레와 산화 스트레스의 지표인 소변 isoprostane 사이에 연관이 있음을 보였다³¹⁾.

복부 비만과 연관이 있는 체지방은 지방간을 예견하는데 있어서 신체 질량 지수보다도 더욱 영향력이 있다. 증가된 체지방 비만을 보이는 환자는 지방세포의 증가된 지방 분해능과 간내에서 중성 지방으로의 전환을 위해서 문맥으로 유리지방산의 이동이 증가되어 있다. 유리지방산의 높은 농도는 간세포에 독성을 초래하여 미토콘드리아에 손상을 주고, 세포자멸사와 염증을 진행시킨다.

2. 인슐린 저항성

성인에서처럼 인슐린 저항성은 병인에서 중요한 원

인으로 생각된다. 사실 NAFLD는 성인 대사 증후군 중간에서의 증상으로 여겨진다. 비만한 아이들을 대상으로 한 연구에서 ALT 상승의 가장 중요한 요인으로 고인슐린혈증으로 밝혀졌고, 조직 생검으로 입증된 NAFLD를 보이는 소아 75%에서 고인슐린혈증이 있음이 밝혀졌다⁹⁾.

증가된 간 인슐린 저항성은 유리지방산을 높게 유지한다. 근육과 지방세포에서의 손상된 대사는 간에서 중성지질로 만들어지는 유리지방산의 증가를 야기시킨다. 인슐린 저항 상태에서는 지방 합성이 증가되고, 유리지방산의 β-oxidation이 감소되고, apolipoprotein B의 합성과 분비가 손상된다. 그 결과 간으로부터 VLDL의 형태로 중성지질 분비 감소와 macrocytic 공포(vacuole)의 형태로 중성지질의 축적이 있다.

Adipokine인 렙틴과 아디포넥틴은 인슐린 저항성을 조절하고 NAFLD의 진행에 관계하고 있다. NAFLD 소아에서 증가된 렙틴과 감소된 아디포넥틴이 관찰된다. 아디포카인의 정도와 지방 축적, 섬유화의 심한 정도 사이의 관련성이 확립되어 있지 않다. 렙틴은 간의 지방 축적과 간 섬유화의 진행에 관여한다. 활성화된 간 stellate 세포는 섬유화 동안 Ob-RL 수용체의 양을 증가시킨다³²⁾.

아디포넥틴은 중요한 지방 세포 유래 사이토카인인데, 염증 세포의 조절과 NF- κ B의 하향 조절을 통한 항염 작용을 가지고 있다. NAFLD 소아에서 아디포넥틴은 인슐린 민감도, HDL 콜레스테롤에 긍정적인 반응을 보이고, BMI, NAFLD와는 부정적인 반응을 보인다. 아디포넥틴은 유리지방산의 증가된 β -oxidation에 의한 중성지질 축적으로부터 간세포를 보호하고, 간세포 내에서 합성을 감소시킨다³³. 또한 NAFLD 소아에서 관찰되는 아디포넥틴의 감소는 환자들에게 병을 걸리게 쉽게 하거나 병의 진행을 예전한다.

3. 인종

소아 NAFLD 발전에 영향을 미치는 유전적인 요인은 잘 알려져 있지 않다. 우선 히스패닉, 아시안, 토착 미국인이 병에 걸리기 쉽다⁷. 멕시코 미국인들에서 비만의 고 유병률(40%)이 보고되고 있다. 비만을 조절한 후에도 이러한 소아들에서 높은 지방간 발생을 가지는 경향을 보인다. 놀랍게도 흑인 아이들은 비만과 인슐린 저항과 같은 증가된 지방간 위험 인자를 가지고 있음에도 불구하고, 낮은 NAFLD 발생을 보인다^{6,34}. 아직 NAFLD의 감수성에 어떤 유전적, 인종적 차이가 유전적 환경적 요인들을 반영하는지에 대해 알려져 있지 않다.

치 료

아직 NAFLD 치료에 의견의 일치가 없다. 합리적인 치료 목표는 인슐린 저항성, 산화 스트레스, 병인에 관여하는 요인들을 줄이는 것이다. 생활 스타일의 변화와

Table 2. Therapeutic Approaches Proven Effective in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease or in Animal Models of Nonalcoholic Fatty Liver

Gradual weight reduction
Caloric restriction
Physical activity
Insulin sensitizers
Metformin
Thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone)
Antioxidants
Vitamin E
N-acetylcysteine
Betaine

약물 요법 등이 포함된다. 대부분의 연구들은 다이어트와 운동, 항산화제, 인슐린 민감제(insulin sensitizer)를 사용하여 NAFLD를 치료하고 있다(Table 2).

1. 음식과 운동

NAFLD를 가진 대부분의 아이들은 과체중이고 인슐린 저항성을 가지고 있다. 소아 치료의 첫 번째는 음식과 운동을 통한 체중 감량이다. 체중 감량이 소아 NAFLD에서 증가된 간기능 수치를 감소시키는데 가장 잘 입증된 치료 방법이다^{5,30,35,36}. 그러나 10% 이상 체중 감소는 효과적이지 않고, 간조직 검사에서 호전된 변화가 입증되지 못하고 있다.

그러면 NAFLD 치료에 적합한 다이어트는 무엇일까? NAFLD 병태 생리학을 기초로 하여 저 당지수(low glycemic index) 식품이 가장 적절하다³⁷. ALT 상승을 보인 252명 과체중 성인을 대상으로 한 4주간의 생활 스타일 변경 프로그램을 시행한 연구에서 탄수화물 감소 다이어트가 제시된 칼로리, 기준 ALT, 체중 감소를 위한 조절 후에 ALT 정상화와 가장 잘 연관이 있다고 알려져 있다. 그러나 빠르고 과도한 칼로리 제한과 체중 감소는 대사 질환을 악화시키고, 간 문맥 염증, 섬유화, 담즙 정체, 국소 괴사를 촉진시킨다³⁸.

2. 항산화 치료(Antioxidant therapy)

항산화 치료는 산화 스트레스를 감소시키고 단순 지방증을 NASH로의 진행을 더디게 한다. 비타민 E는 지질 과산화로부터 세포 막의 취약한 부분을 방어하는 비특이 항산화제이다. 2~4개월 동안 매일 400~1,200 unit의 양으로 비타민 E를 준 경우 비만한 11명 모두에서 ALT의 정상화를 보였다³⁹. 성인에서 비타민 E는 혈청 ALT를 감소시키고 간조직을 호전시키는 것으로 나타났다. 현재 미국에서 성인과 소아를 대상으로 단일 치료제로서 비타민 E에 대한 연구를 진행하고 있다⁴⁰.

3. Ursodeoxycholic acid

Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 자연적으로 발생하는 친수성 담즙산이다. 간에서 담즙산염에 의한 미토콘드리아 손상을 억제함으로써 세포 보호하는 작용과 항염증 작용을 가지고 있다. 31명의 비정상적인 ALT를 가진 비만아를 대상으로 한 연구에서 UDCA (10~12.5

mg/kg/day) 약제 단독 또는 다이어트와 같이 치료를 시행하여도 비효과적이었다³⁶⁾. 성인을 대상으로 한 연구에서도 생화학적인 검사와 조직검사에서 잇점을 보이지 못했다⁴¹⁾. 그러나, 비타민 E와 UDCA를 2년 간 같이 사용한 경우에는 검사 결과와 지방증에 호전을 보였다.

4. 인슐린 민감제(Insulin sensitizer)

인슐린 저항성이 조직으로 입증된 NAFLD 소아, 청소년 모두에서 존재하고 이것이 치료 목표가 된다. Metformin이 간에서의 혈당 생산을 줄이고, 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 감수성을 증가시킨다⁴²⁾. 소아 당뇨병 치료에서 metformin의 안정성과 효능성이 입증되고 있다⁴³⁾. ALT의 증가가 있고, 조직 검사로 NASH가 증명된 10명의 소아에서 6개월간의 치료(500 mg twice/day)로 모두 ALT의 개선과 MR spectroscopy에서 지방증의 호전을 보였다. 단일 치료제로서 효능성에 대한 연구는 현재 미국에서 진행 중이다. NAFLD나 NASH를 가진 성인에서의 metformin을 사용한 연구에서 간기능의 개선과 간 크기의 감소 소견이 관찰되었다⁴⁴⁾.

Pioglitazone과 rosiglitazone으로 대표되는 thiazolidinediones는 간의 인슐린 민감도를 높이고 2형 당뇨병에서 혈당과 지질의 이용을 높이는 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist이다⁴²⁾. Thiazolidinediones는 지방 조직, 간, 근육에서 인슐린 저항성을 감소시키고, 간으로 유리지방산의 과다한 공급을 감소시킨다⁴²⁾. 또한 혈장 아디포넥틴을 증가시키고, AMP activated protein kinase를 활성화시키고, 지방산 산화를 촉진시키고, 지방산 합성을 억제한다⁴⁵⁾.

Pioglitazone을 NASH 성인 환자에서 사용한 연구에서 대사와 조직학적인 개선을 보인다. 이 연구에서 다이어트와 Pioglitazone의 병합 치료는 ALT를 정상화시키고, 간 지방 함량을 감소시키고, 간 인슐린 민감도를 증가시켰다. 그리고 지방증, 풍선 확장 괴사와 염증의 개선과 관련이 있다. 그러나 최근 메타분석에서 2형 당뇨병에서 thiazolidinediones의 치료와 관련된 심부전과 심혈관 질환의 빈도 증가에 관련된 상당한 위험성이 야기되었다⁴⁶⁾. 소아의 2형 당뇨병에서 thiazolidinediones의 사용에 관련된 안전성에 대한 보고는 소수가 있고, NAFLD에서는 안전성에 관한 보고가 없다. 성인에서는 이러한 종류의 약이 상당히 긍정적인 내용을 보이지

만, 소아에서는 안전성에 대한 데이터의 부족으로 인하여 당분간 이러한 약들의 사용은 억제하는 것이 좋겠다.

5. Pentoxifylline

Pentoxifylline (PFO)는 TNF- α 의 생산을 약화시키는 methylxanthine 복합체이다. POF는 NASH 환자의 말초 혈액 단핵세포에서 LPS-stimulated TNF- α 를 감소시킨다⁴⁷⁾. 그러나 아직 소아 NASH 환자에서 POF 치료에 대한 보고는 없다. 조직 검사로 입증된 성인 NASH 환자를 대상으로 한 단기간의 연구에서 양호한 결과를 보였다⁴⁸⁾. 이러한 연구들에서 POF의 치료로 혈청 TNF- α 와 함께 ALT의 감소를 보였다. 간생검으로 진단된 9명의 NASH 환자에서 POF 치료 12개월 이후 재시행한 조직 검사에서 상당한 개선을 보였다⁴⁸⁾. 9명 중 5명은 지방증과 괴사 염증에 대한 점수에서 상당한 호전을 보였다. 4명은 섬유화의 감소를 보였다. POF 사용에 따른 임상적인 이득과 안정성을 평가하기 위해서는 장기간의 대규모 조절된 시도가 필요하다.

추적 관찰

다른 만성 간질환의 경우처럼 6개월 마다 생화학 검사, 대사 검사 및 신체 측정과 매년 복부 방사선학적 검사를 시행한다(Table 3). 간생검이 필요하거나 대사성 증후군을 가진 경우는 전원이 필요하다고 하겠다.

예 후

단순 지방증은 일반적으로 양호한 예후를 보인다. 평

Table 3. Recommended Follow-up of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Every 6 months:
Anthropometric parameters (body weight, body mass index, waist circumference)
Serum liver tests (transaminases, γ -GT, alkaline phosphatase)
Serum metabolic tests (glucose, triglycerides, total & HDL-cholesterol, insulin)
Every year:
Liver and abdominal ultrasonography

균 11년 추적 조사한 1995년 연구에서 단순 지방증이 NASH나 간경화로 발전한 경우는 없었다. 최근 조사에서 단지 소수에서만 지방간염으로 진행한다고 추측하고 있다. 물론 이러한 연구 결과에 이론의 여지가 있기는 하다.

결 론

현재까지는 소아 NAFLD에서 약제 사용을 지지할만한 결과가 없다. 많은 약물 치료가 예비 연구에서 긍정적인 결과를 보여주지만 적절하게 시행되어지지 않았다. 대부분의 연구들이 성인 NASH를 대상으로 한 것이라 소아에서 이를 적용할 때는 주의를 필요로 한다. 소아 NAFLD에서 약물 치료의 안정성이 확립되고 뒷받침할 증거가 없어 다이어트와 규칙적인 신체적인 활동이 현재로서는 가장 효과적인 접근이고 타당한 방법이라고 볼 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Patton HM, Yates J, Schwimmer JB, Lavine JE. Metabolic syndrome among children with variable features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2007;46:1106.
- 2) Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-33.
- 3) Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046-51.
- 4) Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
- 5) Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Lannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
- 6) Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561-5.
- 7) Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
- 8) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-9.
- 9) Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-5.
- 10) Bonnefont-Rousselot D, Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:91-8.
- 11) Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007;127:954-60.
- 12) Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003;125:437-43.
- 13) Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, Akgoz S, Keskin M, Kiyici M, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:837-44.
- 14) Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d808-26.
- 15) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
- 16) Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-13.
- 17) Celle G, Savarino V, Picciotto A, Magnolia MR, Scalabrini P, Dodero M. Is hepatic ultrasonography a valid alternative tool to liver biopsy? Report on 507 cases studied with both techniques. *Dig Dis Sci* 1988;33:467-71.
- 18) Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002;34:516-22.

- 19) Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1321-5.
- 20) Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, Shimizu M, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007;37:722-30.
- 21) Reeder SB, Ranallo F, Taylor AJ. CT and MRI for determining hepatic fat content. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W167;author reply W168.
- 22) Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca M, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207-13 e2.
- 23) Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
- 24) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- 25) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
- 26) Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G193-9.
- 27) Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci* 2005;10:3093-9.
- 28) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
- 29) Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-4.
- 30) Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminoferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
- 31) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-61.
- 32) Otte C, Otte JM, Strodthoff D, Bornstein SR, Folsch UR, Monig H, et al. Expression of leptin and leptin receptor during the development of liver fibrosis and cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:10-7.
- 33) You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568-77.
- 34) Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:426-9.
- 35) Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1099-100.
- 36) Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000;136:739-43.
- 37) Spieth LE, Harnish JD, Lenders CM, Raezer LB, Pereira MA, Hangen SJ, et al. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:947-51.
- 38) Grattagliano I, Vendemiale G, Caraceni P, Domenicali M, Nardo B, Cavallari A, et al. Starvation impairs antioxidant defense in fatty livers of rats fed a choline-deficient diet. *J Nutr* 2000;130:2131-6.
- 39) Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136: 734-8.
- 40) Lavine JE, Schwimmer JB. Clinical Research Network launches TONIC trial for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:129-30.
- 41) Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Chavez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo controlled trial. *Ann Hepatol* 2004; 3:108-12.
- 42) Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-76.
- 43) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:89-94.
- 44) Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonal-

- coholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1082-90.
- 45) Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 200-6.
- 46) Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008;48:174-6.
- 47) Duman DG, Ozdemir F, Birben E, Keskin O, Eksioglu-Demiralp E, Celikel C, et al. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2520-4.
- 48) Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 634-8.
-