



What's new?

비알코올성 지방간 질환의 진단적 평가

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 내과

진영주

Diagnostic Assessment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Young-Joo Jin

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, and is characterized by fat accumulation at levels exceeding 5% in hepatocytes due to insulin resistance. The disease spectrum ranges from simple nonalcoholic fatty liver (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH)/NASH-related fibrosis or cirrhosis defined by histological findings. Unlike simple NAFL, NASH/NASH-related fibrosis or cirrhosis increases the risk of liver-related morbidity or mortality. Therefore, accurate diagnosis of NASH/NASH-related fibrosis or cirrhosis is needed for management of patients with these diseases. Currently, liver biopsy is the only way to confirm the presence of NASH in an individual with features of NAFLD, but this has some limitations, including sample error, interpretation error, and the invasiveness of the procedure. Therefore, there have been a number of attempts to develop noninvasive methods for differential diagnosis of NASH/NASH-related fibrosis or cirrhosis easily and quickly. Here, we review the assessments for diagnosing NAFLD and the methods for differential diagnosis of NASH/NASH-related fibrosis or cirrhosis. (Korean J Med 2020;95:299-307)

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; Fibrosis; Liver cirrhosis

서 론

비알코올성 지방간 질환은 영상 또는 조직학적으로 간세포 내에 지방 침착이 관찰되며 간세포 내 지방 축적의 원인으로 유의한 알코올 섭취, 지속적인 약물 복용 그리고 유전

질환을 포함한 다른 원인에 의한 간질환이 없는 경우에 진단되는 병이다[1]. 그리고 이 질환은 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염 그리고 비알코올성 지방간 연관 간경변증을 포괄하고 있다[2]. 비알코올성 지방간 질환의 유병률은 연구 대상 및 비알코올성 지방간 질환의 진단 기준 및 정의

Received: 2020. 7. 8

Revised: 2020. 7. 15

Accepted: 2020. 7. 23

Correspondence to Young-Joo Jin, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: +82-32-890-2548, Fax: +82-32-890-2549, E-mail: jjy412@hanmail.net

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에 따라 다양하게 보고되고 있는데 최근 보고들에 의하면 비알코올성 지방간 및 비알코올성 지방간염의 유병률은 각각 6-51%와 3-5% 정도로 추정된다[3-6]. 국내에서도 생체 간 공여자 대상(n=589)으로 시행한 후향적 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올성 지방간 질환의 유병률은 51%로 높게 보고되었다[3]. 특히, 단순 비알코올성 지방간에 비해 비알코올성 지방간염이나 비알코올성 지방간염 연관 간 섬유화에 기인한 간경변증 발생률이 높은 것으로 알려져 있고(3% vs. 21-28%), 간경화로 인한 간부전 또는 간세포암의 발생률뿐만 아니라 간 관련 사망률에 대한 위험도 높은 것으로 보고되었다[7-10]. 뿐만 아니라, 정상 체중을 보임에도 불구하고 이들 중에 약 7%에서는 비알코올성 지방간이 존재함이 보고되고 있다[11]. 이는 비알코올성 지방간 질환의 임상적 중요성이 간질환 영역에서 증가하고 있음을 의미한다. 따라서 이 질환 환자들의 치료 계획을 세우고 정확한 예후 예측을 위해서는 비알코올성 지방간 질환에 대한 정확한 평가 및 진단이 필요하며 비알코올성 지방간염 또는 비알코올성 지방간염 연관 섬유화 또는 간경화를 조기에 진단 및 감별해 내는 것이 필요하다. 본고에서는 비알코올성 지방간 질환의 진단적 평가와 비알코올성 지방간염/비알코올성 지방간염 연관 섬유화 또는 간경화를 감별 진단하는 방법들에 대해 요약하여 소개하고자 한다.

본 론

비알코올성 지방간 질환의 진단을 위한 선별 검사

현재까지 비알코올성 지방간 질환을 진단하기 위한 확립된 선별 검사 기준 및 방법은 없는 실정이다. 특히, 혈액학적 검사에서 간기능 검사가 정상인 경우에는 선별 검사에 대한 권고 사항이 정립되지 않았다. 비알코올성 지방간 질환에 대

한 2016년 유럽간학회 가이드라인과 2018년 미국간학회 가이드라인을 보더라도 권고안이 서로 다름을 알 수 있다. 비알코올성 지방간 질환에 대한 위험인자들을 예를 들어 설명하고자 한다. 비알코올성 지방간 질환의 발생과 관련하여 확립된 위험인자에는 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사 증후군이 있다(Table 1) [1,12-14].

비만 환자를 대상으로 시행한 기존 연구[12]에서 비알코올성 지방간 질환 및 지방간염의 유병률은 각각 91%와 37%로 보고되었고 다른 연구[13]에서는 제2형 당뇨병 환자에서 비알코올성 지방간 질환의 유병률이 69%로 높게 보고되었다. 국내에서 시행된 코호트 연구[14]에 의하면 비알코올성 지방간 질환은 남성에서 제2형 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자임이 보고되었다. 유럽간학회 2016 가이드라인에서는 인슐린 저항성이 있거나 대사성 위험인자(비만, 대사 증후군)가 있는 환자들은 비알코올성 지방간 질환의 진단을 위해 간수치 검사와 복부 초음파 검사를 시행하도록 권고하고 있다(A1) [15]. 그러나 미국간학회 2018 가이드라인에서는 이런 위험인자를 가진 환자들을 대상으로 비알코올성 지방간 질환에 대한 선별 검사의 필요성과 관련하여 장기간의 비용-효과면에서 유용성에 대한 임상적인 근거가 부족하다는 이유로 아직까지는 추천되지 않고 있다. 그리고 비알코올성 지방간 질환을 가진 환자의 가족 구성원들에 대한 별도의 선별 검사도 아직까지는 추천하지 않고 있다[1]. 따라서 아직까지 논란의 여지가 있고 의학적 근거가 부족한 점을 고려할 때 비알코올성 지방간 발생에 대한 위험인자들을 가진 환자들을 대상으로 비알코올성 지방간 질환에 대한 선별 검사의 필요성 및 방법에 대한 충분한 의학적 근거를 추가적으로 마련하려는 노력이 필요할 것으로 본다.

Table 1. Risk factors associated with NAFLD [1]

Common diseases with established relationship with NAFLD	Other diseases associated with NAFLD
Obesity	Hypothyroidism
Type 2 diabetes mellitus	Obstructive sleep apnea
Dyslipidemia	Hypopituitarism, Hypogonadism
Metabolic syndrome	Pancreatoduodenal resection
Polycystic ovary syndrome	Psoriasis

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

비알코올성 지방간 질환이 의심되는 환자에서의 초기 평가 방법

임상에서 지방간 질환이 의심되는 경우 초기 평가 방법을 정립하고자 하는 노력이 있지만 아쉽게도 아직은 확립된 권고안은 없는 실정이다. 그러나 일반적으로 비알코올성 지방간 질환의 진단을 위해서는 쉽게 검사할 수 있는 방법으로 우선 혈액학적 검사로 간기능의 이상 소견을 확인하거나 영상학적 방법으로 복부 초음파 검사 등을 통해 간 내 지방 변화를 확인해 볼 수 있다. 그리고 다른 원인에 의한 간질환을 배제해야 하는데 혈액학적 검사에서 간기능 검사 결과에 비정상 소견이 확인된 경우, 만성 간질환의 중요 원인인 만성 B형 및 C형간염, 알코올성 간질환, 약물 연관 간질환, 자가면역 연관 간질환, 윌슨병, 알파-1 antitrypsin 결핍증 등을 배제하기 위한 병력 청취 및 혈청학적 검사를 우선적으로 시행해야 한다[1]. 특히, 식습관 및 운동 습관과 관련한 포괄적인 병력 청취가 필요하다[15]. 알코올과 관련해서는 1일 섭취량이 남성의 경우 30 g 이상, 여성의 경우 20 g 이상인 경우 비알코올성 지방간 질환의 진단은 배제된다[16]. 혈청학적 평가는 비알코올성 지방간 질환 환자의 실험실적 이상 소견을 발견하는 데 도움이 될 수 있다. 특히, 혈청 페리틴 및 트랜스페린 포화도가 상승된 경우 유전 질환인 헤모크로마토시스 질환을 반드시 감별해야 하는데, 특히, 동형 접합체 또는 이형 접합체와 관련하여 C282Y HFE 돌연변이가 있는 경우는 간 생검을 통해 간 내 철 축적 정도를 결정하고 의미 있는 손상 정도를 파악해야 한다[1,17,18]. 그리고 낮은 역가의 자가면역성 항체, 특히, 항 평활근 항체 또는 항 핵 항체는 비알코올성 지방간 질환 환자에서 흔하게 관찰되는데, 일반적으로 큰 임상적인 의미가 없는 부수 현상으로 여겨지지만 높은 역가의 자가면역성 항체가 관찰되는 경우는 조직 검사를 통해 자가면역성 질환을 감별해야 한다[1,19].

한편, 비알코올성 지방간 질환과 관련하여 2형 당뇨, 고지혈증, 대사 증후군 또는 심혈관계 질환이 잘 동반되는 것으로 알려져 있는데 간기능 검사가 정상인 경우 다른 동반 질환 유무를 파악하기 위한 선별 검사가 필요한지에 대해서도 아직까지 확립된 근거는 없다. 그러나 비알코올성 지방간 질환과 달리 이 동반 질환들은 명확한 치료 방법이 있고 질병의 조기 진단을 통해 합병증을 막을 수 있다는 점에서 동반 질환의 유무를 확인하기 위한 검사를 해 볼 수 있을 것으로 판단된다[20-23].

비알코올성 지방간 질환에서 지방간염 또는 간섬유화를 진단하는 방법

간조직 검사

현재까지 비알코올성 지방간의 조직학적 변화를 파악하고 비알코올성 지방간염을 감별하기 위해서는 간조직 검사가 진단에 필수적이다. 2018년도 미국간학회 가이드라인에서는 지방간염 또는 진행성 섬유화의 위험성이 높은 경우 그리고 간조직 검사 이외에는 다른 동반된 만성 간질환을 감별하기 어려운 비알코올성 지방간 질환 환자에서는 간조직 검사를 권고하고 있다[1]. 그러나 간조직 검사는 비용이 비싸고, 숙련된 판독의가 필요하며, 드물지만 합병증이 동반될 수 있는 침습적 검사라는 제한성이 있다. 그래서, 비침습적이면서 쉽게 임상에서 사용될 수 있는 간편한 방법들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

비침습적인 방법

AST/ALT ratio

일반적으로 비알코올성 지방간 질환에서는 일반적으로 ALT가 AST에 비해 높는데 AST/ALT 비가 1을 넘는 경우에는 진행된 간 섬유화와 관련이 있고 높은 음성 예측률(negative predictive value)을 보여 진행된 간 섬유화의 배제 진단에 유용할 수 있다[24]. 그러나 비알코올 지방간과 지방간염을 감별할 수는 없고 치료에 따른 효과도 반영하지 못하는 단점이 있다.

AST to platelet ratio index (APRI)

APRI는 AST, 혈소판 수치를 이용한 공식으로 의미 있는 간 섬유화와 간경변을 진단하기 위해 개발되었다. 최근에 조직 검사로 확진된 비알코올성 지방간 환자 358명을 대상으로 분석한 연구에 의하면 의미 있는 간경변을 진단하기 위해 cut-off 수치를 > 1로 하였을 때 AUROC, 민감도 및 특이도는 각각 0.67, 30% 및 93%였다. 그리고 간경변을 진단하기 위해 cut-off를 > 1.5로 하였을 때 area under the receiver operating characteristic (AUROC), 민감도 및 특이도는 각각 0.94, 76% 및 72%였다[25].

BARD score

BARD score는 827명의 비알코올성 지방간 질환 환자를

대상으로 3개의 임상적인 변수(body mass Index [BMI] $\geq 28 = 1$ 점; AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$ 점; 당뇨병 동반 1점)를 이용하여 각 항목에 점수를 부과하는 방식으로 개발되었다[26]. 총 점수가 2점이 넘는 경우에는 진행된 간 섬유화의 예측에 있어서 odds ratio가 17 (95% confidence interval [CI] 9.2-31.9), AUROC 0.81로 비교적 우수한 결과를 보여주었다[26]. 그러나 이후의 다른 연구에서 AUROC가 0.70 to 0.77로 비교적 낮았고[24,27] 최근의 메타분석에서도 진행된 간 섬유화에 대해 AUROC가 0.78 (0.72-0.84)로 기대보다는 낮은 예측력을 보였다[10].

Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network (NASH CRN) model

NASH CRN 모델은 간섬유화 및 지방간염의 예측을 위해 개발되었고 기본적으로 AST, ALT, AST/ALT 비에 나이, 인종, 성별, 민족의 요소와 동반 질환(고혈압, 제2형 당뇨병, BMI, 허리둘레, 허리/엉덩이 비율, acanthosis nigricans 그리고 기타 혈청학적 검사치(alkaline phosphatase, rGT, globulin, albumin, total and direct bilirubin, international normalized ratio, hematocrit, white blood cells, platelet count, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, HbA1c, HOMA-IR, fasting serum glucose, fasting serum insulin, autoimmune markers [ANA, AMA, ASMA])를 함께 수식에 포함하여 만들어졌다[28]. 이 모델은 진행된 간 섬유화($\geq F3$)를 예측함에 있어 다른 예측 모델에 비해 좋은 결과를 보였다. 그러나 이 모델은 지방간염의 예측에 있어서는 상대적으로 기대할 만한 결과를 보여주지 못하였을 뿐만 아니라 그 수식을 계산하기 위해서는 많은 요소를 대입해야 하고 그 수식이 복잡해서 실제 임상에서 활용되기에는 불편하다는 단점이 있다.

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score (NFS)

NFS는 6개의 임상적인 변수들(나이, BMI, 중성지방, 혈소판 수치, 혈청 알부민 그리고 AST/ALT 비)을 이용하여 만들어진 수학적 공식(<http://gihep.com/calculators/hepatology/naflid-fibrosis-score/>)에 의해 진행된 간 섬유화를 진단하는 방법이다[10]. 이 방법으로 진행된 간 섬유화 또는 간경변을 예측할 수 있는 AUROC 값은 0.85이다. -1.455 미만인 경우는 90%의 민감도와 60%의 특이도로 진행성 섬유화를 배제할 수 있고, 0.676 이상인 경우는 67%의 민감도와 97%의 특이도로 진행성 섬유화를

예측할 수 있다[10]. NFS는 비교적 쉽고 저렴하게 검사가 가능하며, 여러 가지 임상 조건(인종, BMI 및 당뇨 여부 등)에서 검증이 이루어졌다는 장점이 있다. 그러나 최근의 메타분석에 의하면 20-58%의 환자에서는 진행된 간 섬유화에 대한 high 또는 low probability 어느 쪽으로도 분류되지 못하는 경우가 있는데(indeterminate probability), 이 경우에는 간조직 검사가 필요하다[10].

Fibrosis-4 Index (FIB-4 index)

FIB-4 Index는 4개의 임상적인 변수들(나이, 혈소판 수치, 혈청 AST와 ALT 수치)을 이용하여 만들어진 수학적 공식(<http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>)에 의해 진행성 간 섬유화를 진단하는 방법이다[29]. 이 공식에 따르면 < 1.45 의 수치를 보이면 진행성 섬유화의 가능성이 낮고 > 3.25 이면 진행성 섬유화의 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있다. 최근 조직학적으로 확인된 비알코올성 지방간 환자들을 대상으로 수행된 연구에 의하면 FIB-4 Index는 NFS와 더불어 다른 비침습적인 방법들(BARD, APRI 그리고 AST/ALT 비)보다 더 간섬유화를 잘 예측할 수 있고 MRE 방법과도 비슷한 예측력을 보이는 것으로 보고되었다[30].

Transient elastography (TE, Fibroscan[®])

TE는 신속하고 간단한 무통증 비침습적 방식으로 간의 탄성도 측정을 통해 높은 민감도와 특이도로 간 섬유화를 평가하는 방법이다[31]. 최근 미국에서 조직 검사를 통해 확진된 164명의 비알코올성 지방간 환자들을 대상으로 수행된 TE 검사의 진단 유효에 대한 연구에 의하면, 진행된 간 섬유화를 진단하는 가장 적합한 간 탄성도의 값은 9.9 kPa (95% 민감도와 77%의 특이도)이며 AUROC 값은 0.93 (95% CI 0.86-0.96)이었다[32]. TE를 이용한 첫 대규모 연구는 프랑스와 중국에서 시행되었는데 유의한 섬유화, 진행된 섬유화, 간경변증을 진단하는 최적의 한계값은 각각 7.0 kPa, 8.7 kPa, 10.3 kPa이었다[33]. 그러나 TE를 이용한 검사는 비만(BMI ≥ 30 kg/m²)이 심한 경우에는 검사의 정확성이 떨어지고, 검사 자체를 할 수 없는 제한점이 있다(5-13%) [10,34]. 최근에 소개된 controlled attenuation parameter (CAP)은 지방 침착의 정도를 비교적 정확히 평가할 수 있는 것으로 알려져 있다[35-37]. CAP는 TE에서 얻어지는 신호를 간 지방증의 진단에 접목한 방법으로 지방이 초음파의 전파에 영향을 끼치는 원리를 이용하여 간 지방증의 진단에 우수한 결과를 보였다[36]. 즉, CAP의 최적의 cut-off가 283 dB/m일

경우 의미 있는 지방증(≥ 10%)을 진단할 수 있는 민감도는 76% (95% CI 66-84%), 특이도 79% (95% CI 66-89%)를 보였고 250 dB/m의 cut-off를 기준으로 하였을 경우 90%의 민감도와 59%의 특이도를 보였다[36]. 지방증 정도(≥ 5%, > 33%, 및

> 66%)을 구분할 수 있는 CAP의 AUROC (95% CI) 값은 각각 0.79 (0.70-0.87), 0.76 (0.69-0.84), 및 0.70 (0.60-0.81)이었으며, 각각의 지방증 정도를 구분하는 CAP의 cut-off는 289, 288 및 283이었다[36]. 다른 연구에 의하면 민감도 90% 이상으로

Table 2. Summary of advantages and disadvantages of noninvasive methods for diagnosis of NAFLD

	Advantage	Disadvantage
AST/ALT ratio	<ol style="list-style-type: none"> 1. High negative predictive value 2. Useful for exclusion of liver fibrosis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cannot be used for differential diagnosis of NAFLD with NASH 2. Does not reflect the effects of treatment
APRI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Simple for prediction of significant fibrosis and cirrhosis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low sensitivity for prediction of significant fibrosis
BARD score	<ol style="list-style-type: none"> 1. Simple formula for prediction of advanced liver fibrosis 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low predictive capability for advanced liver fibrosis
NASH CRN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Good predictive capability for advanced liver fibrosis (≥ F3) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low predictive capability for NASH 2. Inconvenient for use in clinical practice due to large number of variables and complicated formula
NFS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Easy method 2. Validation in many clinical conditions (e.g., race, BMI, and diabetes) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indeterminate probability in 20–58% of patients for diagnosis of advanced liver fibrosis
FIB-4 Index	<ol style="list-style-type: none"> 1. Good for diagnosis of advanced liver fibrosis 2. Better predictive capability for advanced liver fibrosis than AST/ALT ratio and BARD, APRI, and NFS 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Less predictive capability for liver fibrosis stage 2–4 vs. stage 0–1 than MRE
TE, Fibroscan®	<ol style="list-style-type: none"> 1. High sensitivity and specificity for prediction of liver fibrosis 2. Good diagnostic accuracy for steatosis using CAP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poor diagnostic accuracy in obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²)
Ultrasonography	<ol style="list-style-type: none"> 1. Easy for diagnosis of fatty liver 2. Convenient 3. Safe and relatively inexpensive 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low sensitivity for diagnosis of fatty liver 2. Cannot be used for differential diagnosis of NAFLD with NASH 3. Unreliable for detection of fibrosis 4. Accuracy may be reduced by underlying liver disease
MRE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Useful for differential diagnosis of NAFLD with NASH or fibrosis 2. Useful for evaluation of overall structure 3. Can evaluate a large proportion or even the whole liver 4. Highest accuracy for prediction of liver fibrosis among noninvasive methods 5. Unaffected by obesity 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expensive 2. Relatively long duration of the test
MRS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Useful for quantification of steatosis 2. Unaffected by obesity or underlying liver disease 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expensive 2. Cannot be used for differential diagnosis of NAFLD with NASH
MRI-PDFF	<ol style="list-style-type: none"> 1. Useful for quantification of steatosis 2. Accurate and repeatable method 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expensive 2. The difference in fat mass between each compartment can be large

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; APRI, AST to platelet ratio index; CRN, clinical research network; NFS, Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; TE, transient elastography; CAP, controlled attenuation parameter; BMI, body mass Index; MRE, magnetic resonance elastography; MRS, magnetic resonance spectroscopy; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging derived proton-density-fat-fraction.

$\geq 11\%$, $\geq 33\%$ 그리고 $\geq 67\%$ 의 지방증을 진단할 수 있는 CAP의 cut-off는 각각 215 dB/m, 252 dB/m 그리고 296 dB/m로 보고되었다[37]. 따라서 CAP 수치가 215 dB/m 이상일 때 의미 있는 지방증(10% 이상)을 의심해 볼 수 있다. CAP 수치는 간 섬유화에 의해 영향을 받지 않고 시행이 간편하고 검사자의 주관적인 판단에 의존적이지 않다는 장점이 있으며 간 생검에 비해 100배 이상의 조직을 평가하기 때문에 표본 오차가 적다는 장점이 있다. 그러나 TE 검사에서처럼 일부 비만한 사람에서는 측정에 실패할 수 있다는 단점이 있다.

간초음파 검사

간초음파 검사는 혈액학적으로 간기능 검사상 이상을 보이는 환자들에서 지방간 진단을 위해 쉽게 이용되는 검사이나, 간 내 지방이 30% 미만인 경우에는 검사의 민감도가 70% 미만으로 낮은 제한점이 있고 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염을 감별할 수 없다는 제한점이 있다[38,39]. 그리고 검사 결과에 대한 검사자의 주관성이 개입될 수 있는데 검사자 간의 편차를 감소하기 위해서는 검사자에게 적절한 교육이 선행되어야 하고 검사와 관련하여 일반 병원에서도 명확하고 동일한 기준을 설정해서 검사를 시행할 필요가 있다.

Magnetic resonance elastography (MRE)

MRE 검사는 간초음파 검사를 포함한 다른 비침습적인 검사들과는 달리 비알코올성 지방간과 비알코올성 지방간염 및 섬유화를 감별하는 데 유용하다는 장점이 있다[40]. 그리고 MRE는 간조직 검사와는 달리 간 전체를 평가할 수 있다는 장점이 있고 간 섬유화를 진단하기 위한 가장 정확한 검사 방법이다. 비알코올성 지방간 질환을 포함한 만성 간질환 환자들을 대상으로 수행된 이전 연구에서 2.93 kPa의 한계값을 이용하여 98%의 민감도와 99%의 특이도로 간 섬유화를 진단할 수 있었다[41]. 조직학적으로 확진된 142명의 비알코올성 지방간 환자들을 대상으로 일본에서 수행된 연구에 의하면 MRE 검사는 섬유화 2단계(bridging fibrosis) 이상의 간 섬유화를 진단함에 있어 TE 검사보다 우수하지만 3단계(advanced fibrosis) 이상의 간 섬유화를 진행함에 있어서는 TE 검사와 차이가 없었다[34]. 한편, 검사자에 대한 의존도가 없고 간 전체에 대한 측정이 가능하며, 비만 여부에 제한을 받지 않는다는 장점이 있다[42]. 그러나 이 검사법은 비용이 비싸고 모든 의료기관에서 쉽게 이용할 수 없다는 단점이 있다.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS)

MRS 검사는 간세포의 중성 지방에 존재하는 acyl-기로부터의 양성자 신호를 직접 측정하는 방법으로 간 지방증을 정확하게 정량화하여 진단할 수 있고 간 내 중성지방의 양을 매우 정확하게 측정할 수 있다. 그리고 BMI나 기저 간질환에 의해 검사값이 영향을 받지 않는다. 그러나 비용이 비싼 검사이며 비알코올성 지방간과 비알코올성 지방간염의 감별을 하기 어렵고 장비의 보급성이 낮다는 단점이 있다[43,44].

Magnetic resonance imaging derived proton-density-fat-fraction (MRI-PDFF)

MRI-PDFF는 간 전체의 간 지방에 대한 정확하고 진단할 수 있는 방법이고, 반복적으로 재현 가능한 정량적 검사 방법이다[45-48]. MRI-PDFF 검사에서 현재 16초 안에 간 전체를 스캔해 구획별 지방량을 측정하는 기술이 상용화된 상태이다. 하지만 MRI-PDFF가 상용화되면서 간의 구획별로 지방량에 편차가 심할 수 있다는 문제점이 제기되고 있고 대규모 validation 연구가 필요한 실정이다.

요 약

일반적으로 비알코올성 지방간 질환이 의심되는 경우에는 식습관 및 운동 습관과 관련한 포괄적인 병력 청취와 함께 혈액학적 검사로 간기능의 이상 소견을 확인하거나 복부 초음파 검사를 통해 간 내 이상 소견의 유무를 확인해 볼 수 있다. 그리고 다른 원인에 의한 간질환을 배제하기 위해 혈액학적 검사에서 간기능 검사 결과에 비정상 소견이 확인된 경우, 우선적으로 만성 간질환의 중요 원인인 만성 B형 및 C형간염, 알코올성 간질환, 약물 연관 간질환, 자가면역 연관 간질환, 윌슨병, 알파-1 antitrypsin 결핍증 등을 배제하기 위한 병력 청취 및 혈청학적 검사를 시행하는 것이 좋겠다. 지방간 유무를 진단하기 위해서는 간조직 검사가 정확할 수 있으나 침습적이고 샘플링 에러가 발생할 수 있는 단점이 있다. 비침습적인 방법으로 지방간 또는 간 섬유화를 진단하는 방법에는 여러 가지가 있는데 각각의 검사들은 장단점이 있다(Table 2). 혈액학적 검사 및 간초음파 검사는 쉽게 이용할 수 있으나 검사의 정확성 및 비알코올성 지방간염/간 섬유화를 진단하기 어려운 단점이 있다. NFS와 FIB-4는 진행된 간 섬유화를 쉽게 진단할 수 있으나 MRE보다는 정확성이 떨어진다는 단점이 있다. TE는 신속하고 간단한 무통증 비침입

성 방식으로 간의 탄성도를 측정을 통해 높은 민감도와 특이도로 간 섬유화를 평가하는 방법이나 비만한 환자에서는 검사가 실패할 수 있다. MRS 및 MRI-PDFF는 간 지방량을 정량화 할 수 있으나 고비용이라는 제한점이 있다. 현재, MRE가 간 섬유화를 진단할 수 있는 가장 정확한 방법이나 비용적인 부담이 있어 이에 대한 해결이 필요한 실정이다.

결 론

비알코올성 지방간 질환의 유병률이 전 세계적으로 증가하고 있고 이와 연관된 질환들인 당뇨, 대사증후군 및 심혈관계 질환들의 합병증도 증가하고 있다. 그러나 현재까지 비알코올성 지방간 질환을 진단하기 위한 선별 검사 방법에 대한 명확한 가이드라인이 없는 실정이다. 이런 이유로 비알코올성 지방간 자체뿐만 아니라 동반된 질환들의 적절한 관리 및 치료를 위해서는 비알코올성 질환의 조기 진단을 위한 정확한 평가 방법을 구축하고 쉽고 빠르게 비알코올성 지방간염/비알코올성 지방간염 연관 섬유화 및 간경화를 진단하기 위한 노력이 필요하다. 그리고 지속적인 연구를 통해 비알코올성 지방간 질환 환자들을 진단하기 위한 선별 검사의 필요성에 대한 추가적인 근거를 확립할 필요가 있다.

중심 단어: 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염, 섬유화, 간경화

Acknowledgments

This article was supported by Inha University Hospital research grant.

REFERENCES

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
2. De Minicis S, Day C, Svegliati-Baroni G. From NAFLD to NASH and HCC: pathogenetic mechanisms and therapeutic insights. *Curr Pharm Des* 2013;19:5239-5249.
3. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.
4. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-131.
5. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979-1987.
6. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357-1365.
7. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
8. 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.
9. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
10. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-327.
12. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-606.
13. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119.
14. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013;57:1378-1383.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
16. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini

- G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
17. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:77-85.
 18. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:905-912.
 19. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2012;6:379-385.
 20. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
 21. Ryoo JH, Choi JM, Moon SY, et al. The clinical availability of non alcoholic fatty liver disease as an early predictor of the metabolic syndrome in Korean men: 5-year's prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2013;227:398-403.
 22. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res* 2013;44:115-120.
 23. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605-613.
 24. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
 25. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, et al. Simple non-invasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:782-9.e4.
 26. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
 27. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of non-invasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104-1112.
 28. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913-924.
 29. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016;61:1356-1364.
 30. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.e7.
 31. Kim KM, Choi WB, Park SH, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007;42:382-388.
 32. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-684.
 33. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
 34. Nozaki Y, Fujita K, Wada K, et al. Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution. *BMC Gastroenterol* 2015;15:177.
 35. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-1835.
 36. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-910.
 37. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-918.
 38. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
 39. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W320-W323.
 40. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
 41. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207-1213.e2.
 42. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: non-invasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.
 43. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.

- Gastroenterology 2002;123:745-750.
44. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54:122-127.
 45. Bonekamp S, Tang A, Mashhood A, et al. Spatial distribution of MRI-determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1525-1532.
 46. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-1940.
 47. Yokoo T, Shiehorteza M, Hamilton G, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. *Radiology* 2011;258:749-759.
 48. Kang GH, Cruite I, Shiehorteza M, et al. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:928-934.