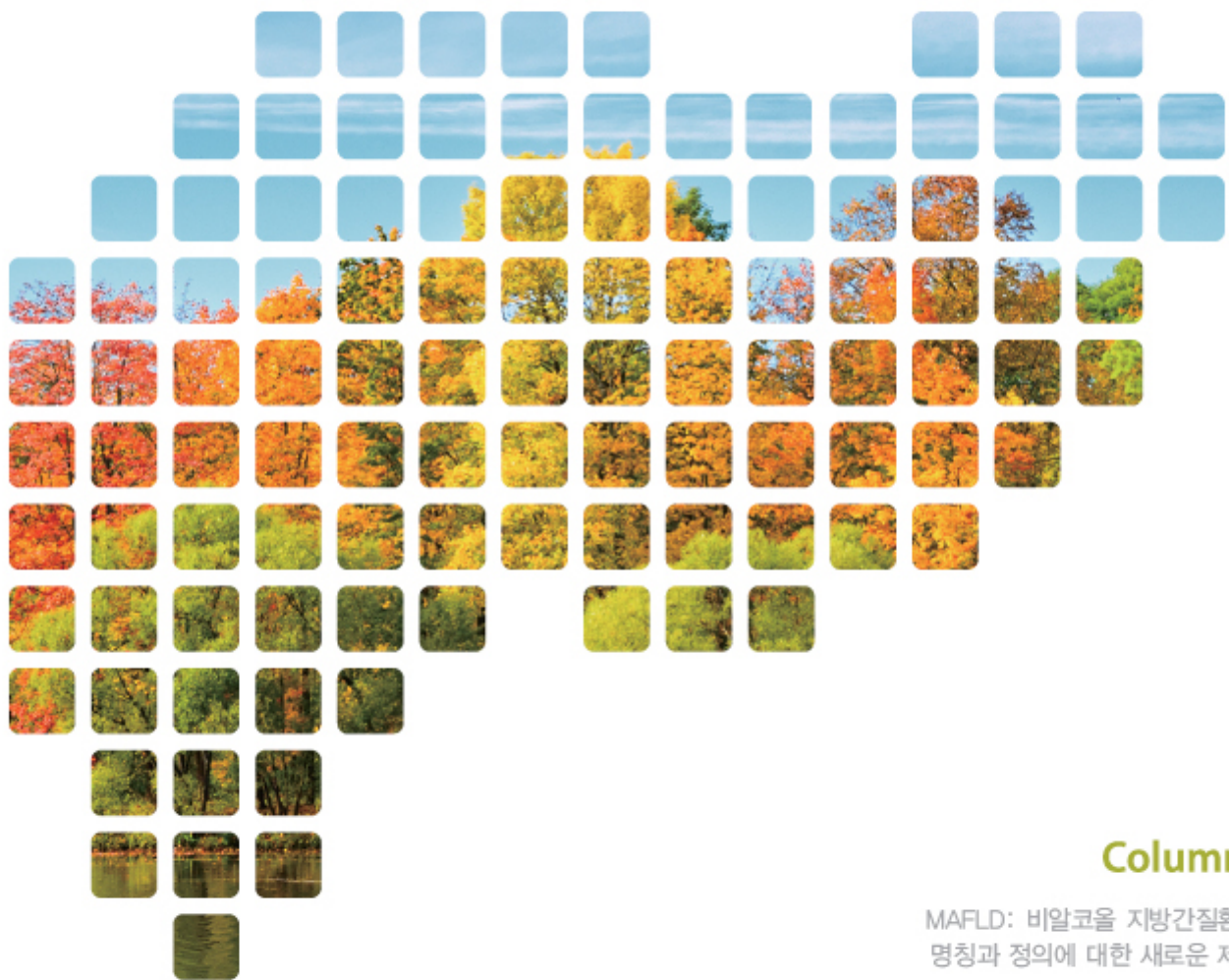


간질환의 최신정보지

# Liver Update

Vol. 8 No.4 October 2020



## Columns

MAFLD: 비알코올 지방간질환의 명칭과 정의에 대한 새로운 제안

비알코올 지방간질환의 역학과 자연경과

비알코올 지방간질환의 간 외 합병증

비알코올 지방간질환 진단 업데이트

비알코올 지방간질환의 현재 치료 (생활습관의 교정, 약물 및 수술치료)

비알코올 지방간질환 치료에 대한 최근 연구 동향

화상 회의, 이렇게 준비하자!

31 호

비알코올 지방간질환

non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD

간질환의 최신정보지

# Liver Update



| Vol. 8 No.4 October 31호 2020

본지는 간전문가와 함께하는  
간 전문매거진입니다.

## 움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나 보세요!

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,  
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



| 매거진 소식 / 구독신청 / 독자후기 이벤트 |

- eyeIt (안과)
- Bonejour (골다공증 질환)
- UROWorld (비뇨의학과)
- HeartBit (순환기내과)
- WombStory (산부인과)
- LiverUpdate (간내과)
- JoinOS (정형외과)
- Mind Up (정신건강의학과)

### ADVISORY BOARD

서동진 교수	서울아산병원 명예교수	소화기내과
이관식 교수	연세의대 강남세브란스병원	소화기내과
변관수 교수	고려의대 고대구로병원	소화기내과
이명석 교수	한림의대 강남성심병원	소화기내과

### EDITORIAL BOARD

김연수 교수	가천의대 가천대 길병원	소화기내과
손주현 교수	한양의대 한양대구리병원	소화기내과
정숙향 교수	서울의대 분당서울대병원	소화기내과
배시현 교수	가톨릭의대 은평성모병원	소화기내과
최문석 교수	성균관의대 삼성서울병원	소화기내과
임영석 교수	울산의대 서울아산병원	소화기내과
임형준 교수	고려의대 고대안산병원	소화기내과
안상훈 교수	연세의대 세브란스병원	소화기내과

## 인사말



안녕하십니까? 어느새 단풍이 곱게 물드는 가을입니다.  
지속되는 코로나 유행으로 모두들 힘들지만, 계절의 변화를 즐길 수 있는  
마음의 여유를 찾아야겠습니다.

이번 Liver update 31호의 주제는 비알코올 지방간질환(non-alcoholic  
fatty liver disease: NAFLD)입니다.

NAFLD는 국내에서 연간 발생률이 1,000명당 45명 정도이고 유병률은  
25.24% 정도로 알려져 있어서 점점 증가하는 추세입니다. 효과적인  
치료제로 항후 B형, C형 간염바이러스에 의한 간질환이 감소하게 되면  
NAFLD가 주된 만성 간질환으로 등극할 가능성도 배제할 수 없습니다.

NAFLD는 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군이 동반되는  
수가 많기 때문에 병인에 중요역할을 하는 대사기능의 이상에 초점을 맞  
추어 NAFLD 대신 Metabolic dysfunction-associated fatty liver  
disease(MAFLD)라고 부르자는 의견들도 대두되고 있습니다. NAFLD  
는 간 뿐만 아니라 심혈관질환, 만성콩팥병, 대장 선종 및 대장암, 골다공  
증 같은 간 외 합병증이 동반될 수 있으며 심혈관질환은 NAFLD 환자의  
가장 많은 사망원인입니다.

NAFLD의 치료는 생활습관 교정으로 체중을 감량하는 것이 가장 중요하  
지만, 환자가 실천하기 힘든 경우가 많아 주치의의 적극적인 지도관찰이  
필요합니다. 치료제로 인슐린 저항성 개선약물, 항산화제 등을 사용할 수  
있고 비만수술도 고려할 수 있습니다. 또한 장내미생물(마이크로바이옴)  
조절을 비롯한 새로운 치료법들도 활발히 연구되고 있어서 조만간 효과적  
인 치료제가 나오기를 기대해 봅니다.

코로나 팬데믹 동안 집 안에만 머무르면서 체중이 증가할 위험이 있습니  
다. '확진자'가 되면 NAFLD가 생길 가능성을 고려하여 독자 선생님들도  
섭생과 운동에 더욱 관심을 가지시면 좋겠습니다. 감사합니다.

2020년 10월

리버업데이트 편집책임  
한국간재단 이사장

WEBSITE GRAND OPEN

# Medical Magazine 웹사이트 오픈

움트 매거진 웹사이트가 새롭게 인사드립니다



'구슬이 서 말이라도 꿰어야 보배'라는 옛말을 되뇌며,  
어렵게 모아온 구슬을 다듬어 더욱 쓸모 있고 귀하게 만들고자  
그 동안의 의학정보와 지견을 총망라하는  
의료정보 교류의 대표 웹사이트를 구축하였습니다.



QR코드 접속 ▲  
매거진 웹사이트 바로가기

1  
한눈에 보이는  
8종 매거진

2  
쉽고 편리한  
정보 검색

3  
키워드  
검색 강화

- 앞으로 더욱 향상된 서비스를 제공하고자 지속적으로 업데이트를 할 예정이오니, 많은 관심과 이용 부탁드립니다 -

## Contents



통권 제31호 | 발행일 2020년 10월 30일  
발행인 신남철 ncshin@e-umt.com | 발행처  
움트(UMT) www.e-umt.com, T. 070-4818-  
8519, F. 02-6442-8528 | 구독 · 광고 협찬  
및 제보 문의 움트CBO cbo@e-umt.com  
| 디자인 모아베이 | 편집 Liver Update 편집  
위원회 | 편집책임 서동진(KMP헬스케어서울  
클리닉) | 편집위원 이관석(연세의대), 변관수  
(고려의대), 이명석(한림의대), 김연수(가천의대),  
손주현(한양의대), 정숙향(서울의대), 배시현  
(가톨릭의대), 최문석(성균관의대), 임영석(울  
산의대), 임형준(고려의대), 안상훈(연세의대)

### 인사말

서 동 진\_한국간재단 이사장 03

### Columns

MAFLD: 비알코올 지방간질환의 명칭과 정의에 대한 새로운 제안 06

변 관 수\_고려대학교 구로병원

비알코올 지방간질환의 역학과 자연경과 11

이 진 우\_안하의대 인하대학교부속병원

비알코올 지방간질환의 간 외 합병증 16

최 문 석\_성균관의대 삼성서울병원

비알코올 지방간질환 진단 업데이트 21

김 승 업\_연세의대 신촌세브란스병원

비알코올 지방간질환의 현재 치료(생활습관의 교정, 약물 및 수술치료) 25

박 상 훈\_한림의대 강남성심병원

비알코올 지방간질환 치료에 대한 최근 연구 동향 29

손 주 현, 안 지 현\_한양대학교 구리병원

화상 회의, 이렇게 준비하자! 34

권 혁 수\_울산의대 서울아산병원



## MAFLD: 비알코올 지방간질환의 명칭과 정의에 대한 새로운 제안



변 관 수  
고려대학교 구로병원

### AT A GLANCE

배제 진단에 기초한 비알코올 지방간질환 (Nonalcoholic fatty liver disease: 이하 NAFLD로 함)이라는 명칭과 정의의 문제점에 대한 대안으로 새롭게 제안된 Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (이하 MAFLD로 함)는 배제가 아니라 병인에 중요한 역할을 하는 대사 기능의 이상에 초점을 맞추어 정의하고 진단함으로써 알코올 간질환을 포함한 다른 간질환과의 이중 원인을 인정할 수 있어서 어떠한 임상 상황에서도 적용할 수 있는 포괄적이고 독립적인 진단 기준을 마련하였다는 데 의미가 있다.

### 서론

NAFLD는 세계적으로 전체 성인의 약 1/4에서 발생할 정도로 유병률이 매우 높은 간질환이며 우리나라도 예외는 아니어서 최근 유병률은 점차 증가하고 있는 추세이며 전 세계적 유병률과 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다. 현재 NAFLD의 정의는 유의한 양의 음주, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 그리고 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상의학검사나 간 조직검사에서 간 내 지방 침착을

보이는 질환으로 규정하고 있다. 여기서 유의한 음주의 정의는 대개 남자의 경우 1주에 210g, 여자의 경우 주 140g 이상으로 정의하고 있다. 또한, NAFLD 환자는 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군과 밀접한 연관성을 가지고 있어 이들 인자들은 NAFLD의 위험인자로 알려져 있다.

NAFLD의 명칭의 유래는 1980년 Ludwig 등이 병리학적으로 알코올 간염과 유사하지만 술을 마시지 않거나 매우 소량의 음주만을 하는 환자에서 발생함을 관찰하고 이를 비알코올 지방간염(Nonalcoholic steatohepatitis: 이하 NASH로 함)으로 명명하면서 시작하였다. 이 당시 연구에서도 대상 환자의 대부분에서 비만, 당뇨병 등이 동반되었음을 보고하였다. 약 20년쯤이 지난 1999년 Marchesini 등은 NAFLD 환자의 대부분에서 인슐린 저항성이 동반됨을 보고하면서 NAFLD를 대사증후군의 일환으로 생각해야 함을 제기하였다. 그리고 다시 20년의 시간이 경과한 지금도 NAFLD와 NASH라는 명칭은 널리 통용되고 있다.

최근 22개국 30여 명의 국제적인 전문가들이 중심이 되어 현재 사용되고 있는 NAFLD의 명칭과 정

의에 대한 문제점을 지적하면서 병인으로 대사 이상의 기전이 밝혀진 만큼 Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease(MAFLD)로 명칭을 변경하자는 합의안을 발표하였는바, 이의 배경과 새롭게 제시된 정의, 진단 기준에 대하여 간단히 소개하고자 한다.

## 본 론

### NAFLD 명칭의 문제점

현재 사용되고 있는 NAFLD 명칭에 대한 문제점은 다음과 같이 요약할 수 있다.

첫째, 현재 NAFLD의 정의(또는 진단 기준)는 특정 양 이상의 음주와 다른 원인의 간질환을 배제하는 것에 초점을 맞춘 부정적인 정의라 할 수 있다. 그러나 실제 NAFLD의 병인에 대한 규명이 진전된 만큼, 병인에 기초한 포괄적이면서 다른 간질환과는 독립적이고 긍정적인 측면의 정의가 이 질환의 다양성을 이해하고 앞으로 올바른 치료와 연구를 진행하는 데 필요하다. NAFLD의 유병률이 앞서 언급한 바와 같이 전체 성인의 1/4 정도로 높기 때문에 다른 원인의 간질환을 가지고 있는 환자에게서도 NAFLD가 함께 동반될 확률이 그만큼 높을 수 있다는 점은 쉽게 미루어 추측해 볼 수 있다. 예를 들면 우리가 흔히 보는 만성 B형간염 환자에서 1/4은 이 질환이 동반될 수 있고 알코올 간질환 환자에서도 이와 비슷한 빈도에서 동반될 수 있을 것이다. 앞서 언급한 유의한 양 이상으로 음주하면서 지방 침착이 동반된 간질환을 가지고 있으면서 비만, 당뇨병, 이상지질혈증, 대사중후군 등 NAFLD의 위험인자들을 함께 가지고 있는 환자들을 실제 임상에서 흔히 볼 수 있다.

이러한 환자들은 현재의 정의로는 NAFLD라고 진단할 수 없지만, 실질적으로 이들의 간질환 장애의 일정 부분은 알코올뿐만 아니라 대사 장애로부터 초래될 수 있을 것으로 추정되므로 치료 측면에서도 다양한 접근이 필요할 것으로 생각된다.

둘째, 현재 NAFLD 진단에 기준이 되는 간 건강에 안전한 음주량에 대한 기준이 모호하다는 것이다. 최근 연구 결과에 의하면 하루 남자 30g, 여자 20g 미만의 소량의 음주로도 간 손상이 초래될 수 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 그렇다고 해서 안전 음주량을 완전히 무 음주로 한다면 이 질환에 부합하는 환자는 극히 드물 것으로 예상된다. 또한, 환자의 음주량을 평가하는 설문지나 대화를 통한 음주력 평가의 부정확성도 고려되어야 하며 또한 알코올에 대한 반응이나 민감도도 개인에 따라 차이가 있을 것이다. 따라서 '비알코올'이라는 명칭 자체의 표현은 이제는 바람직하지 않다는 것이다.

### MAFLD의 정의 및 진단 기준

새로운 명칭인 MAFLD의 정의 또는 진단 기준은 환자의 음주량이나 알코올을 포함한 다른 원인의 간질환의 존재 여부와 관계없이, 대사 이상의 존재를 기초로 해서 어떠한 임상적 상황에서도 적용할 수 있는 포괄적이며 독립적인 기준으로 제시되고 있는데 요약하면 그림 1과 같다.

MAFLD는 간 조직검사, 영상의학검사 또는 혈액 바이오마커 검사에서 간 내 지방 침착의 소견을 보이면서 1) 과체중/비만, 2) 제2형 당뇨병, 3) 대사 조절 장애 등 3개 소견 중 1개가 동반되었을 경우로 정의하였다. 여기서 세 번째 동반 조건인 대사 조절 장애

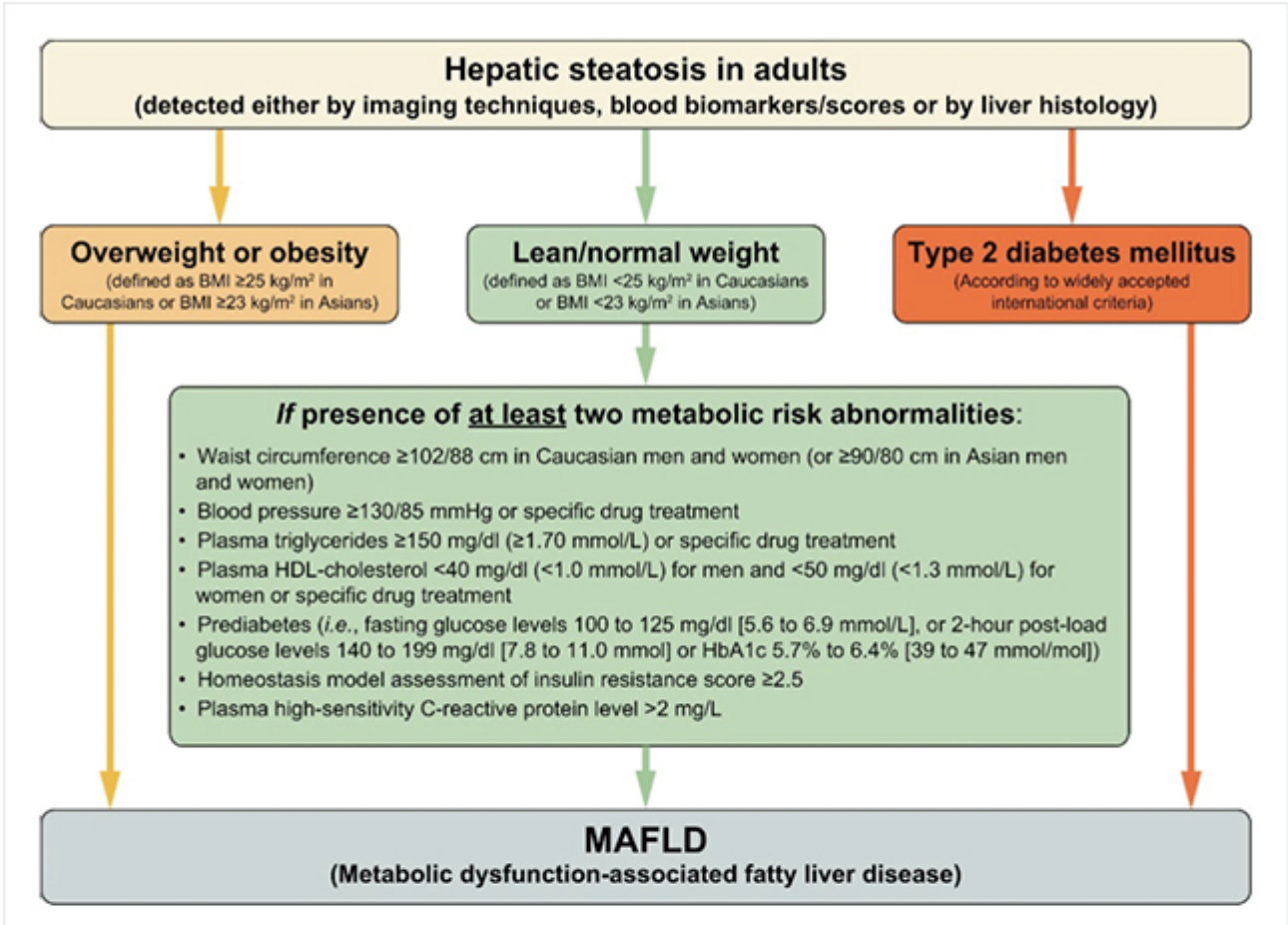


그림 1. Flowchart for the proposed "positive" diagnostic criteria for MAFLD

출처: Eslam M et al, J Hepatol 2020; 73:202–209.

에는 그림 1에 제시된 7개의 대사 위험 이상 소견 중 적어도 2개 이상이 존재할 때로 정의하였는데 이 기준은 비만이나 과체중이 없는 환자에서의 MAFLD 진단에 적용하는 기준으로 대략 MAFLD 환자의 약 6–20%가 이에 해당하는 환자로 알려져 있다.

### MAFLD의 중증도

그동안 NAFLD의 중증도는 단순 지방간과 지방간염(NASH) 등으로 이분법적 분류가 널리 사용되고 있다. NASH의 조직학적 진단은 섬유화 유무와는 관계없이 간 내 염증 소견과 간세포 손상의 동반에 좌우된다. 그러나 간 섬유화의 정도가 간질환의 진

행에 매우 중요한 지표이고 앞서 언급한 이분법적 분류는 이 질환의 다양한 임상 경과에 따른 전반적인 스펙트럼을 모두 반영하지 못하여 이로 인해 치료 약물에 대한 평가에도 제약이 있을 수 있다는 문제점을 안고 있다. 따라서 우리가 일반적으로 바이러스 감염 등에서 사용하는 바와 같이 MAFLD에서도 질환의 활성화에 따른 등급(grade of activity)과 섬유화의 단계(stage of fibrosis)로 표현할 것을 제안하고 있다.

만약 이러한 제안이 수용된다면 결국 NASH(또는 MASH)라는 용어는 더 이상 사용되지 않을 것으로 예상된다.



또한 MAFLD 연관 간경변증에서는 간 내 지방 침착이 소멸될 수 있으므로 이에 대한 진단 기준을 다음과 같이 제안하였다. 지방간염을 시사하는 전형적인 조직 소견이 없으면서 간경변증을 보이는 환자에서 그림 1에서 제시한 MAFLD 진단 기준에 합당한 대사 위험인자가 과거 또는 현재 존재하면서 1) 과거에 시행한 간 조직검사에서 MAFLD 소견이 있었던 경우, 2) 영상의학검사에서 간 내 지방 침착이 과거에 확인되었던 경우 중에 적어도 1개 이상의 소견이 있을 경우에 MAFLD 연관 간경변증으로 진단할 것을 제시하였다.

#### MAFLD와 다른 원인의 간질환의 중복

새롭게 제시된 MAFLD의 진단 기준에서는 알코올을 포함한 다른 원인의 간질환을 배제해야 한다는 전제 조건이 없어졌기 때문에 MAFLD와 알코올 간질환, 바이러스 감염, 자가면역 간염, 약물에 의한 간손상 등 다양한 다른 원인의 간질환과의 중복 형태를 명확히 표현할 수 있게 될 것으로 예상된다. 실제 MAFLD는 유병률이 매우 높은 질환이므로 중복 간질환의 동반 질환으로 흔히 나타날 수 있는데 이러한 중복 간질환은 단일 원인의 간질환과 비교해서 다른 자연 경과와 치료 반응을 보일 수 있으므로 과거보다 좀 더 중복 질환의 특성을 구체적으로 규명할 수 있을 것으로 기대되고 치료에도 좀 더 다각적인 접근이 가능할 것으로 예상된다.

#### 결론

1950년 처음 명명된 원발성 담즙성 간경변증(Primary biliary cirrhosis, PBC)은 진단 당시에 실제 간경변증이 없는 환자가 다수이기 때문에 질환의 명칭 자

체가 잘못되었다는 지적이 오랫동안 제기되어 왔다. 결국, 65년이 지난 2015년경 간 관련 주요 학회가 중심이 되어 원발성 담즙성 담관염(Primary biliary cholangitis, PBC)으로 그 명칭을 변경하였고 이제는 새로운 병명이 널리 사용되고 있다.

이제는 전 세계적으로 유병률이 가장 높은 간질환인 NAFLD 역시 그 명칭과 정의의 문제점에 대하여 그동안 꾸준히 지적되어 왔으나 NASH를 처음 보고한 지 40년이 지난 지금도 현재의 병명은 널리 통용되고 있는바, 이제 새로운 명칭과 정의가 공개적으로 제안되었다고 할 수 있다. 배제 진단에 기초한 NAFLD라는 명칭과 정의의 문제점에 대한 대안으로 새롭게 제안된 MAFLD는 배제가 아니라 병인에 중요한 역할을 하는 대사 기능의 이상에 초점을 맞추어 정의하고 진단함으로써 알코올 간질환을 포함한 다른 간질환과의 이중 원인을 인정할 수 있어서 어떠한 임상 상황에서도 적용할 수 있는 포괄적이고 독립적인 진단 기준을 마련하였다는 데 의미가 있다. 이러한 제안은 MAFLD의 다양하고 이질적인 임상 형태를 좀 더 잘 반영함으로써 실제 임상 진료뿐만 아니라 치료 신약의 개발에 필요한 임상연구에도 다양한 접근이 가능해질 수 있으리라 생각된다.

그러나 소수의 전문가들만으로 구성된 패널에서 제안한 새로운 명칭과 정의에 관한 합의안에 대해 우려를 표명하는 의견도 일부에서 제기되고 있다. 따라서 앞으로 간 관련 주요 학회를 중심으로 국제적인 전문가들과 이해당사자들이 함께 모여서 명칭 변경의 증거와 결과들에 대해 좀 더 구체적이고 치밀한 토의 과정을 거쳐야 진정한 국제적인 합의로 인정받을 수 있을 것이다. 결국, 이번에 제안된 명칭과 정의에 대한 일부 전문가들의 합의안은 끝이 아

나라 앞으로 진행될 치열한 공론의 출발점이 될 것으로 생각된다. 🍃

### References

1. 대한간학회. 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인. 2013.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
3. Marchesini G et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-209.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.

## 비알코올 지방간질환의 역학과 자연경과



이진우

인하의대 인하대학교부속병원

### AT A GLANCE

- 비알코올 지방간질환은 유의한 알코올 섭취나 약물 복용 등이 없이 생기는 지방간질환으로 대체로 양호한 경과를 가지지만, 일부 환자는 비알코올 지방간염, 더 나아가 간경변증 및 간암과 같은 심각한 간질환으로 진행될 수 있다.
- 우리나라 간질환의 많은 부분을 차지하는 바이러스 간염은 B형 간염 예방접종과 항바이러스제 치료 효과로 점차 유병률이 감소할 것으로 예상되는 반면, 비알코올 지방간질환은 위험인자로 알려진 비만 등 대사질환 증가와 맞물려 유병률이 더욱 증가할 것으로 예상된다.

### 서론

비알코올 지방간질환은 우리나라를 포함하여 전세계적으로 유병률이 증가하고 있으며, 최근 더 많은 주목을 받고 있다. 비알코올 지방간질환은 만성간질환의 한 형태일 뿐만 아니라 심혈관계 이상 및 비만, 당뇨, 대사증후군, 고지혈증과 같은 대사질환의 독립적인 위험인자로 정상 대조군에 비해 전체 사망률 및 간질환 관련 사망률이 높고, 심혈관질환 및 만성

신부전 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 최근 미국에서는, 비알코올성 지방간질환이 간이식 적응증의 주요 적응증으로 급부상하고 있어, 사회적 문제가 되고 있으며, 수년 내에 간이식 적응증의 1위로 올라설 것으로 예상된다.

이와 같은 간이식 패러다임의 변화 및 사회경제적 부담을 고려한다면 비알코올 지방간질환의 발생률과 유병률에 대한 정확한 동향과 변화에 대한 예측은 매우 중요하다.

본고에서는 최근까지 발표된 여러 연구 결과에 근거하여 비알코올 지방간질환의 발병률과 유병률, 자연경과에 대해 소개하고자 한다.

### 본론

#### 역학

##### 1. 비알코올 지방간질환의 발생률

국내에서 건강검진 수진자를 대상으로 한 5년간의 후향적 코호트 연구에서는 1,000명당 연간 26명으

로 13%의 발생률을 보였고 50대 이상에서 26.3%로 최고의 발생률을 보였다. 다른 국내 연구에서 고혈압이 없는 건강검진 수검자 11,448명을 5년간 추적한 결과 12.39%에서 지방간이 발생하였고, 5.97%에서 지방간이 소실함을 보고하였다. 또한, 초음파 진단에 근거한 후향적 코호트 연구의 경우 약 1,000명당 연간 13.4~29.7명의 발생률을 보였고, 약 4년간 추적한 전향적 코호트 연구에서는 1,000명당 연간 약 47명이 발생하였다. 이밖에 hepatic steatosis index (HSI) 수치를 진단기준으로 설정한 경우 1,000명당 연간 21.1명의 발생률을 보였다. 이 외에도 8개 국내 연구가 포함된 메타연구에서 비알코올 지방간은 1,000명당 연간 45.1명, 간세포암종은 1,000명당 연간 0.2명의 발생률을 보였다.

중국에서도 20년간 점차적으로 도시화, 산업화, 경제성장과 함께 서구식 생활양식이 도입되면서 비알코올 지방간 발생률은 2007~2010년 4.2%, 2011~2013년 4.6%, 2014~2016년 5.2%로 증가하였고, 특히 고령군에 비해 60세 이하 인구에서 더 높은 발생률(4.7%)이 확인되었다.

최근 아시아지역 237개 연구를 메타 분석연구에서 비알코올 지방간 발생률은 1,000명당 연간 50.9명으로 보고하였다.

요약하면, 일반인에서 비알코올 지방간의 발생률은 국내에서는 1,000명당 연간 약 45명 정도, 아시아지역은 1,000명당 연간 약 50명으로 추정된다.

## 2. 비알코올 지방간질환의 유병률

비알코올 지방간질환은 서구지역에서는 현재 가장 흔한 만성 간질환의 원인으로 알려져 있고, 전 세

계적인 유병률은 매우 높은 편으로 유럽 성인의 약 25%이며, 국내 생체 간 공여자 589명을 대상으로 시행한 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올 지방간질환의 유병률은 51%로 나타났다. 서울과 경기지역에서 초음파를 이용한 건강검진자 141,610명을 대상으로 한 연구에서의 유병률은 25.2%(남자 34.4%, 여자 12.2%)로 나타났고, 초음파를 이용한 다른 연구에서도 이와 비슷한 26~40% 정도의 유병률을 보였다. 최근 아시아지역 자료를 메타 분석한 보고에 따르면 초음파로 진단한 우리나라의 비알코올성 지방간질환 유병률은 32.87%를 보였다.

세계 22개국의 자료를 분석한 2016년의 메타 분석에서의 유병률은 25.24% (95% CI 22.10-28.65)로 알려져 있고 중동과 남아메리카지역이 각각 31.79% (95% CI 13.48-58.23) 와 30.45% (95% CI 22.74-39.44)로 높고 아프리카지역은 13.48% (95% CI 5.69-28.69)로 가장 낮았다. 비알코올 지방간염의 유병률은 1.5~6.45%로 보고하고 있다.

최근 20년간 중국의 비알코올 지방간 유병률 변화를 보면 2001년의 23.8%에서 2018년에는 32.9%로 증가하였고, 이는 비만 유병률의 변화(2000년 2%, 2014년 7%)와 평행한 변화를 보였다. 또한, 60세 미만군에서 17.8%에서 28.7%로 증가하였고 60세 이상의 고령인구에서는 23.9%에서 30.9%로 증가하여 비알코올 지방간질환이 젊은 연령군에서 더 가파르게 증가함을 보여주었다.

비알코올 지방간질환은 대사증후군, 비만과 밀접한 연관이 있지만 약 10-20에서는 BMI가 25kg/m<sup>2</sup> 미만인 비만하지 않은 지방간 환자에 해당하며, 이러한 경우에도 간조직검사나 비침습적 섬유화 검사를

통해 비알코올 지방간염과 진행성 간섬유증으로 진행되는 것을 보고하였다.

비만하지 않은 비알코올 지방간질환의 발생 기전은 아직 불명확하고, BMI 또한 측정이 간편한 방법이지만 지방량과 근육량의 차이를 구분할 수 없어 비만을 측정하는 데 있어 부정확한 지표임에도 널리 사용되고 있다. 인슐린 저항성은 BMI와 무관하게 거의 모든 비알코올 지방간질환 환자에서 관찰된다. 따라서 비만하지 않은 비알코올 지방간질환의 발생 기전은 BMI정상인 제2형 당뇨병의 발생 원인으로 제시된 개인의 지방 한계치 이론(personal fat threshold concept)과 유전적 요인으로 설명하기도 한다.

최근 우리나라가 포함된 아시아 4개국에서 비알코올 지방간질환의 질병부담을 예측한 연구에 의하면 2019년 ~ 2030년 동안 상대적인 환자수 증가는 싱가포르 20%로 가장 컸고, 한국의 경우 6%로 비교적 적은 변화가 예측되었다. 또한 2030년 비알코올 지방간 유병률은 홍콩 22.5%, 싱가포르 28.7%로 나타났다. 또한, 비알코올 지방간염의 경우 2030년 전체 지방간질환의 25% 이상을 차지할 것으로 예상되며, 한국과 싱가포르의 비알코올 지방간염 예측 유병률은 각각 5.5%, 7.5%로 보고하였다(그림 1). 연령 및 성별에 따른 비알코올 지방간질환의 상대적 분포를 비교한 모델링에 의하면 우리나라 지방간질환군 중앙 연령은 2019년 53.4세에서 2030년까지

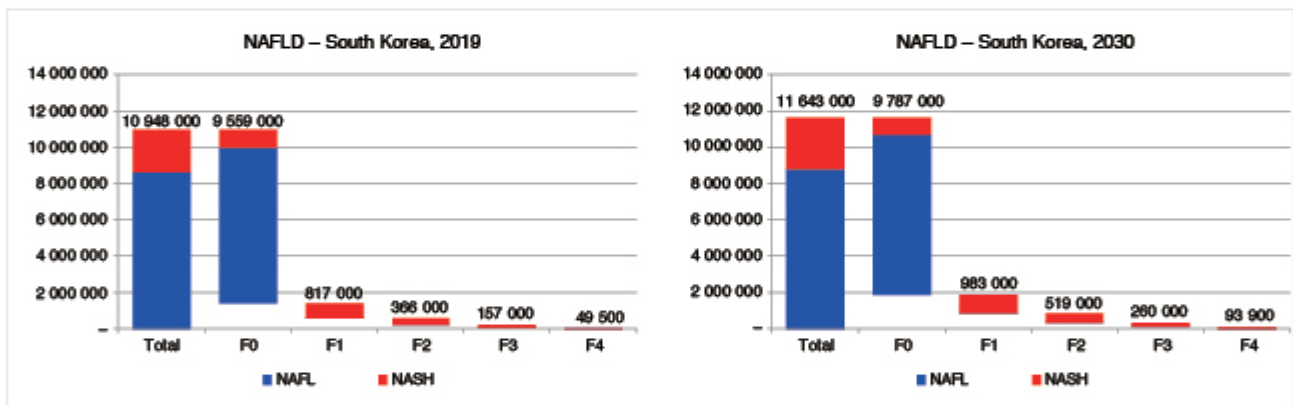


그림 1. 비알코올 지방간질환 유병자수 변화예측, 2019-2030

출처: Aliment Pharmacol Ther, 2020 Apr;51:801-811

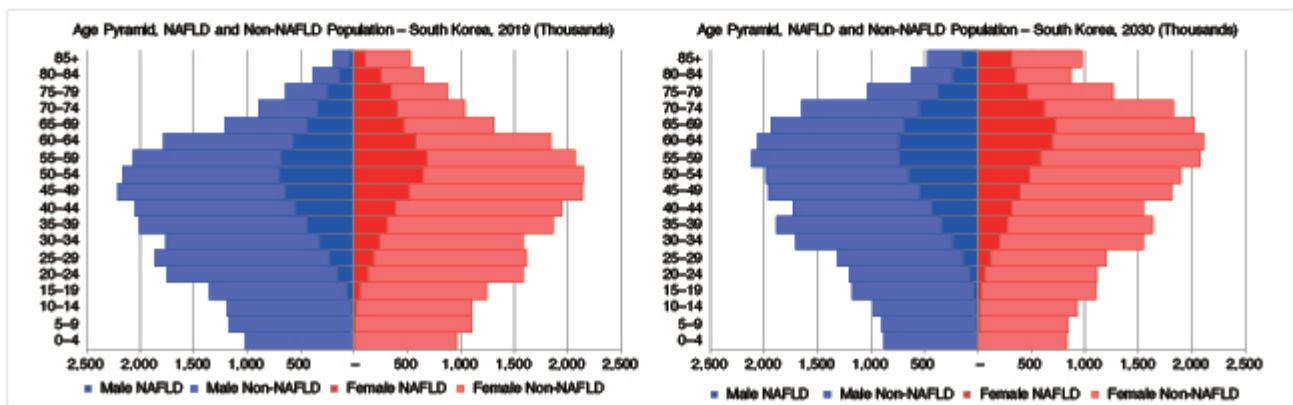


그림 2. 연령 및 성별에 따른 비알코올 지방간 유병자수의 상대적 분포, 2019-2030

출처: Aliment Pharmacol Ther, 2020 Apr;51:801-811

59.4로 증가할 것으로 예상된다(그림 2). 지방간질환 유병자수의 성별 비교는 4개국 모두 65세 이하인 경우 여성보다 남성이 많았고, 65세를 넘은 고령군에서는 남성에 비해 여성 유병자수의 증가하는 것으로 나타났다.

요약하면, 비알코올 지방간 및 비알코올 지방간염의 유병률은 각각 25%와 1.5~6.5% 정도로 조사되었다. 국내에서는 일반 인구집단 대상의 연구가 제한적이지만 건강검진 수진자를 대상으로 초음파검사로 진단한 비알코올 지방간질환의 유병률은 약 25%로 확인되었다.

#### 자연경과 및 예후

일반적으로 비알코올 지방간은 대부분 양호한 경과를 갖는 반면, 조직학적으로 간내 지방침착과 함께 염증에 의한 간세포 손상(풍선변성)이 있는 비알코올 지방간염은 간경변증이나 간세포암종 같은 말기 간질환으로 진행될 수 있다. 특히 진행성 섬유화가 동반된 경우, 간경변증이나 간질환 관련 사망 등의 합병증이 높다고 알려져 있다.

비알코올 지방간 환자와 비알코올 지방간염 환자를 추적 관찰한 몇몇 코호트 연구들에서, 간경변증으로 진행되는 비율은 다양하게 보고되었다. 연구에 따라 다르나, 평균적으로 8년간 약 21~26% 정도의 환자들이 간경변증으로 진행되는 것으로 나타났다.

간세포암종은 주로 진행된 섬유화나 간경변증이 있는 환자에서 발생하며, 최근 메타 분석 연구에서는 1,000명당 연간 1.8명의 발생률을 보고하였다. 비알코올 지방간질환에 의한 간세포암종은 빠르게 증가

하는 추세이며, 최근 미국에서 간세포암종의 원인 3위를 차지하고 있고, 연간 9%씩 더 증가할 것으로 예측된다. 이는 비알코올 지방간질환의 위험인자인 비만 유병률이 빠르게 증가하기 때문으로 해석된다. 비알코올 지방간질환에 의한 간세포암종의 특징 중 하나는, 일반적인 바이러스성 간질환과 달리, 진행성 섬유화증이나 간경변증이 동반되지 않은 상태에서 간세포암종이 발생할 수 있다는 점이다. 최근 메타 분석 연구에서 간경변증이 동반되지 않은 상태에서 간세포암종이 발생한 비율이 약 38%까지 보고되었던 바가 있다.

비알코올 지방간질환과 간세포암종 발병 간의 연관성에도 불구하고, 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 간세포암종을 감시해야 하는지의 여부는 아직도 불분명하다. 그러나 간세포암종 발생 위험이 명확히 높은 점을 고려할 때, 향후 간세포암종 선별검사를 통해 사망률 감소 효과를 확인하는 대조 연구가 필요하다.

비알코올 지방간질환이 있을 경우, 정상 인구에 비해 총 사망률이 1,000명당 연간 15.44명으로 높은 편이다. 가장 흔한 사망원인은 심혈관 질환이며, 이외 흔한 사망원인은 간질환 관련 사망, 악성 종양 관련 사망 등이 있다. 이 중 조직학적으로 지방간염이 동반된 환자에서는 간질환 관련 사망률이 더 증가하였고, 특히 간섬유화증은 중요한 장기 예후 인자로 확인되었다.

#### 결론

비만 및 당뇨 인구의 증가와 대사 증후군에 대한 인식이 증가하면서 전 세계적으로 비알코올 지방간

질환 유병률은 점차적으로 증가하고 있고, 이와 관련된 환자의 장기 누적 의료비용은 다른 환자에 비해 80% 정도 더 높은 것으로 보고되었다. 하지만 아시아 지역은 국가 간 사회경제적 상황과 비만 유병률이 달라 이와 관련한 질병 부담을 평가하기 어려운 상황이다. 앞으로 비알코올 지방간질환 발생 및 질병진행, 이와 관련한 사망이 점차 증가할 것으로 예상되는 만큼, 지역적 특성을 고려한 예방계획을 수립하고, 적극적 치료를 위한 노력이 절실히 요구된다. 🍏

## References

1. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19(4): 325-348.
2. Estes C, Chan HLY, Chien RN, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Alliment Pharmacol Ther*. 2020 Apr;51(8):801-811.
3. Murag S, Ahmed A, Kim D. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2020 Sep 15. doi: 10.5009/gnl20127. Online ahead of print.
4. Li J, Zou B, Yeo YH et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 May;4(5):389-398.
5. Ge X, Zheng L, Wang M, et al. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020 Aug 3;10(8):e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663.
6. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019 Mar;70(3):531-544.
7. Young S, Tariq R, Provenza J, et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun* 2020 May 21;4(7):953-972.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology* 2016 Jul;64(1):73-84.
9. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017 Oct;67(4):862-873.
10. Taylor R, Holman RR. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)* 2015;128:405-410.

# 비알코올 지방간질환의 간 외 합병증



**최문석**  
성균관대 삼성서울병원

## AT A GLANCE

NAFLD는 CVD, CKD, 대장선종 및 대장암, 골다공증 등 여러 간 외 합병증을 일으킨다. CVD와 간 외 종양은 NAFLD 환자의 사인 1위와 2위로 보고되고 있을 정도로 NAFLD 환자의 예후에 중요하다. NAFLD 환자에서 CVD 위험 증가는 대사증후군을 포함한 공통 위험인자를 고려한 후에도 독립적으로 관찰되며, NASH 환자에서 (특히 섬유화가 진행된 경우) 그 위험성이 더 높다. 이러한 경향은 다른 간 외 합병증들에서도 보고되고 있다. NAFLD 환자에서 CVD/위험인자에 대한 스크리닝과 CVD 환자/고위험군에서 NAFLD 스크리닝의 필요성이 부각되고 있으나 구체적인 방법과 비용 효과 측면에서의 추후 연구가 필요하다.

## 서론

비알코올 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, 이하 NAFLD) 환자를 진료할 때 간 혹은 간 질환에만 집중하는 것은 NAFLD가 다양한 장기에 미치는 영향, 특히 환자의 예후와 연관된 중요성을 간과하는 것이다. NAFLD 환자에서 발생하는 간 외 합병증 extrahepatic complication은 다음과 같다(표 1).

표 1. NAFLD 환자의 간 외 합병증

심혈관 질환 <sup>1</sup>
제2형 당뇨병 환자에서 심방세동, 심근경색, 허혈성 뇌졸중 <sup>2</sup>
만성 콩팥병 <sup>1,2</sup>
대장직장암 <sup>1</sup>
대사성 뼈질환 (비타민 D 감소증, 골다공증) <sup>1</sup>
드문 대사성 질환 (lipodystrophy, glycogen storage disease) <sup>1</sup>
제2형 당뇨병 <sup>2</sup>
고혈압 <sup>2</sup>

1. 2016 유럽간학회 EASL 가이드라인  
2. 영국 국립보건임상연구소 NICE 가이드라인

NAFLD 환자의 예후에 관한 2018 미국간학회 AASLD 가이드라인의 내용 중 간 외 합병증과 연관된 주요 기술을 살펴보면 다음과 같다(표 2).

NAFLD 환자의 가장 중요한 사인은 심혈관 질환 (cardiovascular disease, 이하 CVD)이며 그 뒤를 간 외 장기의 악성 종양과 간 합병증이 따르고 있다. 2016 EASL 가이드라인에서도 NASH 환자는 일반인에 비하여 전체 사망률이 높으며, 주요 사망 원인은 CVD > 악성 종양 > 간질환 순이라고 언급하였다.



표 2. NAFLD 환자의 예후\*

NAFLD 환자군은 정상대조군에 비해 전체 사망률이 높음
NAFLD 환자의 가장 흔한 사망원인은 CVD이며, 다른 대사질환 동반 여부와 독립적임
압과 연관된 사망은 NAFLD 환자의 3대 사망 원인 중 하나임.
조직학적으로 진단된 NASH 환자군은 간질환 사망률이 높음
NAFLD 환자의 장기 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 조직학적 소견은 섬유화임

\* 2018 AASLD 가이드라인의 내용 중 발췌

이 글에서는 NAFLD의 간 외 합병증 중 CVD에 대하여 상세히 살펴보고, CKD, 간 외 종양, 골다공증에 대하여도 간략히 알아보려고 한다.

## 심혈관 질환 CVD

### NAFLD와 CVD의 연관성

NAFLD 환자는 NAFLD가 없는 대조군에 비하여 CVD의 유병률과 발생률이 높다. NAFLD가 CVD의 잘 알려진 위험인자인 대사증후군과 밀접한 관련이 있음을 생각할 때, NAFLD 환자에서 CVD 발생 위험이 높음은 어렵지 않게 예상할 수 있다. 하지만, NAFLD 환자에서는 전통적인 CVD 위험 인자의 존재 유무 및 기간, 조절 정도와 독립적으로 CVD 발생이 증가한다. 한 이탈리아 연구에 의하면 NAFLD 환자에서 관상동맥, 뇌혈관, 말초혈관 질환의 유병률이 높았으며, 이는 전통적인 CVD 위험인자, 당뇨와 관련된 변수 등과 독립적이었다. 최근 메타분석에서도 NAFLD와 동맥경화증, 고혈압 및 CVD와의 연관성이 증명되었다.

NAFLD에서 CVD로 인한 사망률이 증가하며, CVD는 NAFLD 환자의 가장 중요한 사망 원인이다.

NASH 환자에서 특히 진행된 섬유화를 가지고 있는 경우 CVD 사망률이 더욱 증가한다. 한 코호트 연구에 의하면, NAFLD 환자는 대조군에 비하여 전체 사망률이 높았으며 CVD가 가장 흔한 사인이었고, 섬유화의 정도가 사망률과 연관된 가장 중요한 인자였다. 최근 대규모 메타 분석에 의하면, NAFLD는 치명적 혹은 비치명적 CVD의 발생을 약 64% 증가시키며, NAFLD가 심할수록 그 위험이 더욱 증가하였다(OR 2.58: 1.78-3.75).

NAFLD와 CVD 간의 영향은 양방향 bidirectional이다. Framingham Heart Study에서 연구 개시 시점에 NAFLD가 있었던 군에서 추적 관찰 기간 동안 고혈압과 제2형 당뇨병 발생 위험이 높았고, 연구 개시 시점에 대사 위험인자(중성지방 상승, 고혈압, 제2형 당뇨병)를 가진 군에서 추적 관찰 시 NAFLD 발생률이 높았다. NAFLD 환자의 섬유화 진행이 고혈압 환자에서 두 배로 가속화된다는 보고도 있다.

### NAFLD 환자에서 CVD 위험 증가의 기전

NAFLD 환자에서 CVD 위험이 높아지는 것에는 다음과 같이 기전이 관여한다고 제시되고 있다(표 3).

### NAFLD와 CVD의 연관성: 임상적 적용

실제로 NAFLD 환자에서 CVD 스크리닝이 필요한지, 반대로 CVD 환자/고위험군에서 NAFLD 스크리닝이 필요한지에 대하여는 연구자들 간에도 이견이 있으며 아직 일치된 권고 사항이 없다. 2016 EASL 가이드라인과 2018 AASLD 가이드라인을 살펴보면 다음과 같다(표 4).

NAFLD 환자에서 CVD/위험인자의 스크리닝 검사 방법과 CVD 환자/고위험군에서 NAFLD 스크리닝

표 3. NAFLD 환자에서 CVD 발생의 위험 증가의 기전

전통적인 CVD 위험인자의 영향
HDL 감소, TG 및 LDL 증가
비전통적인 CVD 위험인자의 영향
고요산혈증, hypoliponectinemia, 비타민 D 저하
CKD와의 연관성
간, 특히 NASH를 동반한 간에서 생성되는 인자의 증가
- Pro-inflammatory markers: CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , other hepatic acute-phase proteins
- Procoagulant factors: fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1
- Adhesion molecules: vascular adhesion protein-1
제시된 다른 기전
- 경동맥 intima-media thickness 증가
- 동맥벽 강직도 증가
- 혈관 내피 기능 이상
- 관상동맥/복부대동맥/대동맥판의 석회화
- 좌심실 형태 이상/이완 기능 저하
- 심근 에너지 대사 이상/ 관상동맥혈류 저하
- 부정맥
- 혈중 homocystein 농도 증가
- Gut-liver axis의 이상
- 유전적 영향 (PNPLA3 혹은 TM6SF2의 단일염기 다형성)

검사 방법 역시 아직 확립되어 있지 않다. 실제로는 임상적에 따라 NAFLD 환자에서 공복 혈당과 당화혈색소 검사, 혹은 혈청 지방 검사 Lipid profile 등을 시행하기도 한다. CVD 환자/고위험군에서 NAFLD 스크리닝을 위하여는 대부분 초음파와 간기능 검사를 우선적으로 시행하고 간 탄성도 검사 혹은 혈액을 이용한 간섬유화 패널 검사 등의 검사를 추가로 시행하기도 하지만 그 필요성과 유용성에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

만성 콩팥병 CKD

NAFLD와 CKD의 연관성을 보고한 주요 연구 결과들을 요약하면 다음과 같다. NAFLD 환자의 20~55%에서 만성 콩팥병(chronic kidney disease, 이하 CKD)이 발견되어 일반 대조군의 유병률 5~30%보다 유의하게 높음이 보고되었으며, 이러한 차이는 고혈압, 제2형 당뇨병을 포함한 CKD의 위험인자들을 교정하고도 유의하였다. MRI로 측정된 간내 중성지방 함량이 높을수록, 조직학적 소견이 심할수록 CKD의 유병률이 높음이 보고되었다. 또한, 초기 신기능이 정상인 환자 중 NAFLD가 있는 경우 추적 관찰 시 CKD 발생률이 증가함을 보고되었다. 메타 분석 결과 NAFLD 군에서 CKD 유병률과 발생률 공히 2배가량 높고 NASH 환자에서는 2.5배 높음을 보였다. 또한, NAFLD 호전 시 신기능도 호전됨이 보고된 바 있다.

표 4. NAFLD와 CVD의 연관성에 관한 권고안

2016 EASL 가이드라인

- 섬유화를 동반한 NASH 환자에서 고혈압이 있는 경우 질병 진행 위험이 높으므로 보다 면밀한 모니터링이 필요하다.
- 심혈관 합병증은 NAFLD 환자의 예후에 중요한 영향을 미치므로, 모든 NAFLD 환자에서 심혈관계 스크리닝이 필수적이며, 최소한 상세한 위험 인자 평가는 시행하여야 한다.

2018 AASLD 가이드라인

- 현재로서는 진단 검사와 치료 옵션이 불명확하고 스크리닝의 장기적 이득과 비용-효과에 대한 증거가 부족하므로 일차 진료, 당뇨 클리닉, 비만 클리닉에 다니는 고위험군에서 NAFLD의 routine screening은 권고하지 않는다.
- 제2형 당뇨병 환자에서는 NAFLD와 NASH를 강력히 의심해야 한다. 진행된 섬유화(가교상 섬유화 혹은 간경변)의 저위험군 혹은 고위험군 여부를 감별하기 위하여 NFS, FIB-4, VCTE와 같은 임상 검사를 시행할 수 있다.
- NAFLD 혹은 NASH 환자는 심혈관계 질환의 위험도가 높으므로, CVD 위험인자를 적극적으로 관리하는 것을 고려해야 한다.

### 대장 선종/암 colorectal adenoma/cancer 과 다른 간 외 장기의 종양 other extrahepatic neoplasm

간 외 장기의 암(extrahepatic malignancy)은 NAFLD 환자 사망의 두 번째로 흔한 원인이다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 NAFLD가 대사 위험 인자와 독립적인 암 사망의 위험 인자임이 보고되었다.

NAFLD는 간 외 종양 중 대장 선종에서 가장 강한 연관 관계를 보인다. 한 메타 분석에서는 NAFLD 환자에서 대조군에 비하여 대장 선종의 위험성이 1.5-1.7배 높았고, NASH 환자에서, 특히 진행된 섬유화를 가진 경우 위험도가 더 높다는 대규모 국내 연구가 보고되었다. NAFLD 환자에서 대장암의 발생이 1.87배(95% CI 1.4-2.36) 증가하였다는 우리나라 연구와 3.08배(95% CI 1.02-9.3) 증가하였다는 중국 연구가 있다.

유방암도 NAFLD와 관련되어 있다는 연구가 있으며, 대조군의 48%가 지방간을 가지고 있었던 것에 반해 유방암 환자의 63%가 지방간을 가지고 있었다. 또한, NAFLD 환자에서 위암, 식도암(특히 선암), 전립선암이 증가한다는 preliminary report도 있다.

### 골다공증 osteoporosis

NAFLD와 골밀도 간에 역상관 관계가 있음이 보고되고 있다. NAFLD는 골밀도를 감소시키는 다양한 인자(제2형 당뇨병, 비만, 인슐린 저항성, 만성 염증, 비타민 D 감소증, 신체 활동 저하)와 관련이 있다. NAFLD 환자에서 골다공증이 더 흔히 관찰되며, 이러한 연관성은 다른 간섭 인자(연령, 체중, 음주, 흡연, 대사 위험인자)를 제외하고도 유의하다고

보고되었다. NAFLD에 의한 골다공증 위험성 증가는 주로 남성에서 관찰되는 것으로 알려져 있으며, 성인 남성 중 NAFLD가 있는 경우 골다공증에 의한 골절이 2.5배 증가한다는 보고가 있다.

### 결론

NAFLD는 산화 스트레스, 인슐린 저항성 및 지방 독성 lipotoxicity 등을 특징으로 하는 전염증상태 preinflammatory state이며, 이는 죽상경화증, 고혈당증 및 암의 발생과 복잡하게 관련이 되어있다. NAFLD가 다양한 간 외 장기에 영향을 미치고 여러 대사 조절 경로와 영향을 주고받음을 고려할 때 NAFLD 환자에서 간 외 합병증의 중요성은 아무리 강조하여도 지나치지 않다. 특히 NAFLD 환자의 주요 사인이 1, 2위가 CVD와 간 외 종양임을 고려할 때 더욱 그러하다. CVD, CKD, 대장선종/암, 골다공증과(특히 성인 남성에서)의 연관성이 강조되고 있으며, 다른 간 외 질환들과의 연관성도 보고되고 있다. 다만 아직 상세한 병리 기전이 밝혀져 있지 않고, 스크리닝 방법 및 비용 효과 등에 관해 확립된 바가 없어, 향후 더 많은 연구가 필요하다. 🍀

## References

1. 장병국. Cardiovascular risk in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: How to assess and manage? 2019 대한간학회 춘계 Single topic symposium 초록집 3-8.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. 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.
4. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management - NICE guideline [NG49]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
5. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3361-3373.
6. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-1153.
7. Ruiz Velasco JA, Gracia-Jimenez ES, Gracia-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, Cerpa-Cruz S, Tapia-Calderon DK, Mercado-Jauregui LA, Contreras-Omana R. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(4):472-481.

## 비알코올 지방간질환 진단 업데이트



김 승 업

연세의대 신촌세브란스병원

### 서론

최근 유병률이 증가함에 따라, 비알코올 지방간질환에 대한 관심이 증가하고 있다. 비알코올 지방간질환의 진단과 관련된 최근 업데이트를 정리하였다.

### 본론

#### 비알코올 지방간질환 선별검사가 필요한 대상

간기능 검사에서 이상 소견이 발견된 경우가 아닌 경우, 비알코올 지방간질환 유무에 대한 선별검사를 시행해야 하는지에 대해서는 아직 일치된 의견이 없다. 제2형 당뇨가 있는 경우는 비알코올 지방간질환의 유병률이 높기 때문에(약 70%), 간기능 검사 소견과 관계없이 존재 여부를 면밀히 관찰해야 한다. 하지만, 진단이 되더라도 효과적인 치료법이 없기 때문에 제2형 당뇨병 환자에서 선별검사가 비용 대비 효과적이지 않다는 연구 결과도 있다.

#### 비알코올 지방간을 위한 비침습적 선별검사

비알코올 지방간질환은 지방증 정도뿐만 아니라 장

기적인 예후에 가장 중요한 간섬유화를 동반하고 있는지 확인하는 것이 임상적으로는 중요하다.<sup>3</sup> 현재까지 간내 지방증과 섬유화를 확인하는 기준 검사는 간조직검사이다. 하지만, 침습적인 문제로, 간섬유화 스캔을 포함한 여러 가지 비침습적인 검사를 이용하여 평가하려는 시도가 있다.

#### 지방증 평가를 위한 비침습적 검사

복부초음파 검사는 간기능 검사 이상을 보이는 무증상 환자들의 선별검사에서 널리 이용되고 있다. 하지만 해석이 주관적이며, 비만한 대상자에서 검사가 어렵고, 초기 지방증에서 진단의 민감도가 낮은 문제점이 있다. 그러나 중등도 이상의 지방증 진단에는 신뢰할 수 있으며, 지방증 외에 다른 간담도계의 해부학적 이상을 평가할 수 있고, 비교적 저렴하며 접근성이 좋다는 장점이 있어 선별검사로 적절하다.

Controlled Attenuation Parameter(CAP)는 간 섬유화를 측정하는 간스캔(transient elastography, FibroScan®) 장비의 부가 기능으로 설치되어 있으며, 지방증에 의한 초음파의 감쇄를 정량화하는 방식으로 지방 침착의 정도를 비교적 정확히 평가할 수

있는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 최근 출판된 메타분석에서는 경중, 중등도, 중증 지방간의 CAP의 진단능은 AUC 0.96, 0.82, 0.70으로 보고되었다.<sup>2</sup> 비침습적이므로, 간스캔을 이용하여 간섬유화 뿐만 아니라 지방간의 모니터링에 이용될 수 있다.

CT에서 지방은 저감쇄(low attenuation)으로 나타나며 이를 이용해 지방중의 정량화를 시도할 수 있다. 관류량에 영향을 받는 조영증강 CT보다 비조영증강 CT가 주로 이용되며, 비장과 간의 감쇄를 비교하는 방법이 많이 이용된다. 중등도 이상의 지방간 진단의 특이도는 매우 높으나 민감도 및 양성예측도는 낮은 것으로 보고되고 있으며 경중의 지방간 진단능은 부족하다.

MRI는 적은 양의 지방중을 평가에는 초음파보다 우월한 것으로 알려져 있다. 덕슨 기법(Dixon technique)을 이용한 정성적인 지방 강조 영상 외에 정량화를 위한 MRI 기법은 MRS와 proton density fat fraction(PDFF)으로 나눌 수 있다.<sup>1</sup> MRS는 중성지방의 acryl group의 양성자 신호를 직접적으로 측정할 수 있으며 조직학적 소견과 매우 높은 상관관계를 보이며 민감도가 매우 높다. MRI-PDFF는 자기장 내에서 물과 지방의 양성자의 세

차운동(precession)의 차이를 이용하는 방법으로 MRI-PDFF를 이용하는 경우 전체 간의 지방 침착 mapping이 가능하여 간 내에 원하는 부위의 지방 축적 정도 평가를 할 수 있다. MRI-PDFF는 현재 까지 연구된 영상 장비 중에서는 가장 높은 정확성을 보이고 있다.<sup>5</sup>

혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 지방중을 평가할 수 있다(표 1). 복부초음파처럼 직접적으로 확인하는 것이 아니므로 지방중을 정확하게 평가할 수는 없지만, 임상의로 하여금 지방중의 존재를 의심하여 추가 검사를 진행하는 것에 도움을 줄 수 있다. Fatty liver index(FLI) TG, GGT, BMI, WC 등을 이용하여 계산된다. 30 미만인 경우에는 비알코올 지방간질환을 배제할 수 있으며, 60을 넘는 경우에는 비알코올 지방간질환을 진단할 수 있다고 하였다. FLI가 60을 넘을 때의 비알코올 지방간질환 진단의 양성예측도는 99%, 음성 예측도는 15%였다. FLI의 AUC는 0.84였다.<sup>6</sup> NAFLD liver fat score(NLFS). 대사증후군 여부, 제2형 당뇨병 여부, 공복 인슐린, AST, AST/ALT ratio로 계산이 되며, cutoff는 -0.640으로 민감도 86%, 특이도 71%를 보였다. -0.640보다 작을 경우는 비알코올 지방간질환을 배제할 수 있고, 클 경우에는 비알코올 지

표 1. Summary of biomarker-based prediction model to assess hepatic steatosis

Indices	Equations	Cut offs	Development cohort	Validation in Korea
FLI (2006)	$= \frac{(e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745)}{(1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745)} \times 100$	≥60, <30	NAFLD by US (Italy)	Yes
NAFLD liver fat score (2009)	$= -2.89 + 1.18 \times \text{metabolic syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.45 \times \text{diabetes (yes = 2/no = 0)} + 0.15 \times (\text{fasting insulin, } \mu\text{U/L}) + 0.04 \times \text{AST} + 0.94 \times \text{AST/ALT ratio}$	>-0.64	NAFLD by MRS (Finland)	Yes
HSI (2010)	$= 8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI (+2, if diabetes; +2, if female)}$	≥36, <30	NAFLD by US (Korea)	Yes

방간질환을 진단할 수 있다고 하였다. NLFS의 AUC는 0.86~0.87을 보였다.<sup>7</sup> Hepatic steatosis index (HSI)는 성별, 체질량지수, AST, ALT, 제2형 당뇨병 여부 등으로 계산이 되며, 30 미만인 경우에는 비알코올 지방간질환을 배제할 수 있다고 하였으며, 36이 넘는 경우에는 비알코올 지방간질환을 높은 예측도로 진단할 수 있다고 하였다. HSI의 AUC는 0.812였다.<sup>8</sup>

### 간섬유화를 평가를 위한 비침습적 검사

복부초음파 검사를 이용한 간섬유화의 측정은 횡파탄성초음파(shear wave ultrasound)를 이용한 acoustic radiation force impulse(ARFI) elastography, shear wave elastography(SWE) 등이 있다. 간스캔은 진료 현장에 이미 많이 보급되어 있으며, 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 연구가 많이 발표되었다. 최근의 메타분석에서 비알코올 지방간질환 환자의 간섬유화 평가에 있어서 간스캔의 높은 민감도와 특이도가 보고되었다.

CT는 간경변증의 영상 소견을 평가하는 것 외에 간섬유화를 평가할 수 있는 적절한 방법이 현재까지는 확립된 것이 없다.

탄성 MRI는 섬유화를 평가하는데 비침습적인 간섬유화 검사 중 가장 정확하다고 보고되었다. 메타분석에서 탄성 MRI를 이용하여 1단계 이상, 2단계 이상, 3단계 이상, 4단계의 간섬유화를 진단하는 AUC는 각각 0.84-0.93으로 매우 높았다.<sup>9</sup> 그러나 탄성 MRI는 비용이 고가이고, MRI 접근성의 한계가 있어 모든 의료기관에서 보편적으로 이용하기는 어렵다.

영상학적 검사 이외에 다양한 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 평가하는 방법들이 소개되었다(표 2). NAFLD fibrosis score (NFS)는 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널 중 가장 많은 연구가 이루어졌다. 연령, 체질량지수, 당뇨병/내당능이상의 유무, 혈소판 수, 알부민, AST/ALT 비를 이용하여 되었다. NFS는 간섬유화의 평가에 있어 AUC는 0.82-0.88이었다.<sup>10</sup> Fibrosis-4 index(FIB-4)는 혈소판, 나이, AST, ALT를 이용한 계산식으로 제안이 되었다. FIB-4의 진행성 간섬유화를 진단하는 AUC는 0.765이었다. FIB-4 <1.45의 소견을 보이면 진행성 간섬유화가 없을 가능성이 높으며, >3.25면 진행성 간섬유화의 가능성이 높았다.<sup>11</sup>

이제까지 살펴본 비침습적 검사법들의 일부는 단면

표 2. Summary of biomarker-based prediction model to assess hepatic fibrosis

Indices	Equations	Cut offs	Development cohort	Validation in Korea
NAFLD fibrosis score (2007)	$= -1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{impaired fasting glucose or diabetes (yes=1, no=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (}\times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{serum albumin [g/dL]}$	<1.455, >0.676	NAFLD by liver biopsy (US)	Yes
Fibrosis-4 index (2006)	$= \text{Age (years)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{platelets [}\times 10^9\text{/L]} \times (\text{ALT [U/L]})^{1/2})$	<1.45, >3.25	HIV/HCV (Multi-center)	Yes

적인 간섬유화 진단에 좋은 예측력을 보여주고 있으며, 예후 예측까지 그 사용 범위가 확장되고 있다. 하지만, 여전히 대부분이 단면연구를 통한 결과로서, 질환의 진행이나 치료에 따른 반응 평가에서의 유용성은 추가적인 연구가 필요하다.

## 결론

현재까지 조직검사가 기본이 되는 진단 검사이다. 아직까지 효과적인 치료법이 없어서 어떤 사람을 대상으로 어떤 진단법을 이용하는 것이 명확하지 않지만, 최근에는 다양한 비침습적인 진단법들이 개발되었고 일부는 높은 정확도를 보이며, 실제 임상에서 사용이 되고 있다. 🍃

## References

1. Fishbein, M., et al, Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*, 2005. 39(7): p. 619-25.
2. Pu, K., et al, Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 2019. 19(1): p. 51.
3. Adams, L.A. and P. Angulo, Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*, 2007. 11(1): p. 25-35, viii.
4. Myers, R.P., et al, Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*, 2012. 32(6): p. 902-10.
5. Idilman, I.S., et al, Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*, 2013. 267(3): p. 767-75.
6. Bedogni, G., et al, The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*, 2006. 6: p. 33.
7. Kotronen, A., et al, Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 2009. 137(3): p. 865-72.
8. Lee, J.H., et al, Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 2010. 42(7): p. 503-8.
9. Singh, S., et al, Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. 13(3): p. 440-451 e6.
10. Angulo, P., et al, The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007. 45(4): p. 846-54.
11. Sterling, R.K., et al, Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 2006. 43(6): p. 1317-25.



## 비알코올 지방간질환의 현재 치료 (생활습관의 교정, 약물 및 수술치료)



박 상 훈

한림의대 강남성심병원

### AT A GLANCE

비알코올 지방간질환의 치료는 생활습관의 교정을 통한 기저 대사질환의 치료가 중요하다. 비알코올 지방간염의 경우에는 pioglitazone, liraglutide, metformin 같은 인슐린 저항성 개선 약물과 항산화제인 비타민 E가 도움이 될 수 있다. 고도 비만이 있는 대사증후군을 동반한 비알코올 지방간염 환자에서는 비만 수술 (bariatric surgery)의 효과가 좋다.

### 서론

비알코올 지방간질환은 단순지방간, 지방간염, 간경변증까지 다양한 스펙트럼을 포함하는 질환이며, 서서히 진행되는 질환으로 환자 개인마다 상태가 매우 다양하게 존재하기 때문에 치료도 매우 개별화되어야 한다. 한편 비알코올 지방간질환의 장기 예후를 결정하는 것은 간섬유화 유무로 결정된다.

진단 당시 간섬유화가 존재하면 간경변증이나 간암으로 진행되는 경우가 많으며 장기 사망률도 높은 것으로 알려져 있다. 또한, 이러한 간섬유화를 예

측하는 인자로는 진단 당시 지방간염의 존재 여부이다. 따라서 지방간염이나 섬유화를 동반한 비알코올 지방간질환 환자가 적극적인 치료 대상이 된다. 그러나 현재까지 간 조직검사 없이 지방간염이나 섬유화를 정확하게 진단할 수단이 마땅히 없어 일차 의료기관에서 적절히 환자를 치료하는데 한계가 있는 실정이다. 최근 간 조직검사없이 FIB-4 score를 이용하여 비알코올 지방간질환 환자를 일차의료기관에서 간전문의에게 전원시키는 시점을 연구한 논문이 발표되었다.

비알코올 지방간질환은 비만, 당뇨, 인슐린 저항성 등 대사질환과 연관되어 발생하는 경우가 대부분이므로 먼저 식이조절, 운동 등을 통해 체중감소를 시도하고 동시에 당뇨나 고지혈증 등의 기저 대사질환을 치료하는 것이 중요하다. 현재까지 약물치료는 간 조직검사로 진단된 지방간염이나 F2 이상의 섬유화가 있는 환자에 국한된다.

여기에서는 현재까지 비알코올 지방간질환 치료의 근간이 되는 생활습관의 교정 방법과 함께 비알코올 지방간염의 치료제로 쓰일 수 있는 약물과 수술적 치료를 간략하게 소개하고자 한다.

## 본 론

## 생활습관의 교정(life-style modification)

## 1. 체중 감량

잘 알려진 대로 비알코올 지방간질환 환자의 70% 이상은 과체중 혹은 비만이다. 비알코올 지방간질환에서 5~7% 이상의 체중감량은 간 내 지방량을 감소시키고 간기능 수치의 개선 효과가 있다. 10% 이상의 체중감량은 비알코올 지방간염의 소실을 보이고 간 섬유화의 호전을 보였다. 몇 가지 연구에서는 단지 3%의 감량만으로도 지방간이 호전되었다는 보고도 있다. 따라서 임상자들은 진단 당시 환자 체중의 10%를 6개월 혹은 1년 내에 감량하는 것을 목표로 정해서 환자가 실천할 수 있도록 유도하는 것이 바람직하다.

체중 감량에 가장 좋은 방법은 식사량을 줄여서 총 에너지 섭취량을 줄이는 것이다. 일반적으로 하루 500kcal 정도를 줄여서 식사를 하도록 권유한다. 일반 환자가 총 칼로리를 계산하기 어려우므로 식사 중에 밥 양을 반으로 줄여서 먹도록 하고(저탄수화물 식이) 식간에 공복감을 느끼도록 유지하라고 설명한다. 또한, 공복감이 있을 때 간식을 하지 못하도록 하며, 공복감을 속이면서 칼로리가 거의 없는 음식(물, 녹차, 원두커피, 오이, 당근, 토마토 등)만 먹도록 권유한다.

오메가-3 고도 불포화산이 많이 포함된 음식 혹은 지중해식 식이(단일 불포화 지방산이 풍부한 식이) 등 특별한 식단은 환자들에게 도움이 된다고 설명해주는 것이 필요하다. 또한, 과당이 많이 포함된 탄산음료, 시판되고 있는 주스나 음료수 등은 피하도록

설명한다. 가벼운 음주는 비알코올 지방간질환에 도움이 된다는 연구가 간혹 있으나, 단면조사연구 결과이며 그러한 연구에서 알코올에 의한 칼로리 섭취는 간과되어 있다. 따라서 환자들에게 금주하거나 알코올 섭취를 줄이도록 권유하는 것이 바람직하다.

체중감량 약물(항비만 약물)이 비알코올 지방간질환의 치료에 도움이 된다는 연구는 부족하며, 인터넷에서 판매되는 체중감량 약물은 안전성이 확보되지 않은 식품으로 독성간염 등을 일으키는 원인이 되기도 한다.

## 2. 활동량 및 운동(physical activity and exercise)

비알코올 지방간질환은 활동량이 적은 사람에서 많이 발생한다. 체중 감량 없이 활동량의 증가나 운동만으로 인슐린 저항성이 개선되고 간 내 지방량이 감소한다. 유산소 운동(걷기, 조깅, 수영, 자전거타기 등)이나 근력 운동은 모두 지방간질환의 호전에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 운동의 강도는 최대 심박수의 50~70% 정도로 하며, 하루 30분 이상 주 3회 이상이면 충분히 도움이 된다. 또한, 정원 가꾸기, 청소 등의 단순 활동도 도움이 될 수 있다.

그러나 음식조절 없이 운동만으로 체중감량은 불가능하며, 격렬한 운동으로 체중을 감량해도 운동을 그만두는 순간 바로 다시 체중이 증가하기 때문에 반드시 식이조절과 병행해야 효과적인 치료가 될 수 있다.

## 약제

## 1. 인슐린 저항성 개선 약제

Pioglitazone은 PPAR- $\gamma$  agonist로 adiponectin의

분비를 촉진하여 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성 개선하여 간 내 지방을 감소시키고, 간세포의 손상을 대변하는 hepatocyte ballooning, lobular inflammation을 감소시킨다. 그렇지만 간질환 진행을 예견하는 중요한 지표인 섬유화의 호전은 없거나 아주 적은 호전을 보였다. Pioglitazone의 부작용으로는 체중 증가(70% 환자에서 평균 4kg 정도)가 가장 흔하며, 하지 부종, 근육 경련, 장기간 사용 시에 골절 위험의 증가, 방광암 위험의 증가 등이 보고되어 있으며 치료를 중단하면 대부분 환자에서는 비알코올 지방간염이 재발된다. 대한간학회 및 미국간학회 지방간질환 가이드라인에서는 당뇨병 유무와 관계없이 조직검사로 확인된 지방간염 환자에서 ALT 수치의 호전을 보이고 간 내 지방의 침착 및 염증 소견을 개선시키는 효과가 있어 치료제로 사용될 수 있지만, 장기간 투여 시 안전성에 우려가 있어 이득-위험비를 고려해 신중히 투여해야 한다고 권고하였다. 저자는 조직검사로 확인된 지방간염 환자를 대상으로 당뇨병이 없는 환자의 경우에는 하루 15mg을 비급여로 처방하며, 당노가 있는 경우 15~30mg을 급여로 처방하고 있다.

Metformin은 간과 근육에서 인슐린 저항성을 개선하고, 간 내 AMPK(adenosine monophosphate-activated protein kinase)를 활성화시켜 간에서 새로운 지방의 생산을 억제하여 비알코올 지방간질환의 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다. 그러나 몇 개의 RCT(randomized-controlled trial)에서 metformin은 비알코올 지방간염 환자에서 조직소견을 개선시키는 효과가 없는 것으로 확인되었다. 따라서 지방간염에서 metformin의 투여는 권고되지 않았다. 그렇지만 최근 발표된 meta-analysis 연구에서 metformin은 비알코올 지방간염에 의한

간경변증 환자의 생존률을 증가시키며 장기간 투여 시 간암 발생률, 간이식물 등을 낮춘다는 연구가 있었다. 대한간학회 가이드라인에서는 당노가 있는 비알코올 지방간질환 환자에서 당노의 1차 치료 약제로 우선 고려할 수 있다고 권고하였다. 한편, 지방간염 환자에서 장기간 투여시에 간 관련 합병증의 호전은 앞으로 추가적인 대규모 연구가 필요하다. 저자는 비알코올 지방간질환 환자가 당뇨병을 동반한 경우에 우선적으로 metformin을 선택하여 치료한다.

Liraglutide는 새로 개발된 당뇨병 치료제로 long-acting GLP-1(glucagon-like peptide-1) agonist이다. GLP-1은 소장이나 상부 대장의 L 세포에서 분비되어 췌장 베타세포를 자극하여 인슐린 분비를 증가시키고, 간 내 글루코스 생성을 감소시키며, 조기포만감을 유도하여 gastric emptying을 지연시킨다. 이러한 GLP-1의 반감기를 늘려 하루 한번 주사로 농도가 유지되게 개발된 약제가 liraglutide이다. 하루 한번 1.8mg 피하주사로 비알코올 지방간염이 소실되었으며 여러 가지 대사지표의 호전도 동반되었다. Liraglutide는 현재 지방간염 환자를 대상으로 3상 연구 중이며, 설사 변비, 식욕저하 등 소화기 관련 부작용이 빈번하여 결과를 검증해야 할 것으로 생각된다. 대한간학회 가이드라인에서는 liraglutide는 효과와 안정성에 대한 장기 추적관찰과 치료 효능을 확인하기 위한 무작위 대조군 임상연구가 필요하다고 권고하였다.

## 2. 항산화제

항산화제는 지방간염을 일으키는 산화스트레스를 감소시키고 염증성 cytokine을 줄여서 지방간염의 치료에 효과가 있을 것으로 생각되어 사용되었다.

비타민 E(알파 토크페롤)는 대규모 연구에서 고용량

의 비타민 E(800IU/일) 투여가 대조군에 비해 간 내 조직소견의 개선을 보였다. 또한, 장기간, 고용량의 비타민 E 투여는 대조군이나 pioglitazone군과 비교해도 심각한 부작용의 발생은 없었다. 그렇지만, 장기간의 투여에서 대조군에 비해 전립선암, 뇌경색의 위험 증가 등의 연구 결과가 있기 때문에 아직도 장기간의 고용량 투여에서 안전성에 대한 우려는 있는 실정이다. 대한간학회 지방간질환 가이드라인에서 고용량의 비타민 E(800IU/일)는 조직검사로 확인된 당뇨가 없는 비알코올 지방간염 환자에서 간 조직소견을 개선하고 지방간염을 호전시켜 치료제로 사용할 수 있으나, 장기간 투여 시 안전성에 대한 우려가 있어 신중히 사용할 것을 권고하였다.

### 3. 고지혈증 치료제

비알코올 지방간질환의 가장 흔한 사망 원인인 심혈관질환을 예방하기 위해 고지혈증 치료제가 사용된다. 대표적인 약제가 statin과 omega-3 이다. Statin은 고지혈증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서 콜레스테롤과 LDL을 낮추는 일차 치료제로 사용될 수 있다. Omega-3는 고중성지방혈증이 동반된 경우에 사용할 수 있다. 대한간학회 가이드라인에서는 statin이나 omega-3는 지방간염의 치료제로 추천되지 않지만, 고지혈증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서 심혈관계 합병증을 감소시키기 위해 사용할 수 있다고 권고하였다.

## 수술적 치료

### 1. 비만수술(bariatric surgery)

비만수술은 체중감소를 장기간 유지하여 당뇨병, 심질환, 암에 의한 사망률을 감소시킨다. 수술을 통해

몸 전체의 지방을 줄임으로써 인슐린 저항성이 개선되고 이것이 간 내 지방을 감소시켜 비알코올 지방간질환을 호전시킨다. 최근까지의 연구를 종합하면 수술 전 조직검사에서 비알코올 지방간염으로 진단된 환자를 대상으로 비만수술을 시행한 결과 1년 후에 약 85%의 환자에서 지방간염이 소실되었으며 섬유화도 호전되었다. 그렇지만, 현재까지 단순히 비알코올 지방간염의 치료에 비만수술은 권고되지 않으며, 고도 비만(체질량지수  $\geq 30\text{kg/m}^2$ )이면서 조절되지 않는 심한 대사증후군이 동반된 경우에 권고된다.

### 2. 간이식(liver transplantation)

비알코올 지방간염에 의한 진행된 간경변증이나 간암이 발생한 환자에서는 간이식을 고려한다. 미국에서는 간이식을 시행하게 되는 두 번째로 흔한 원인이며, 국내에서도 지방간염에 의한 간경변증은 증가하고 있다. 비알코올 지방간염에 의한 간경변증에 의한 간이식은 다른 원인질환에 의한 간이식과 비슷한 장기 예후를 보인다. 🍷

## References

1. 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 2021, in press
2. Chalasani N, Younossi ZM, 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.
3. Srivastava A, Galle R, Tanwa S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371-378.
4. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166(3):191-200.

## 비알코올 지방간질환 치료에 대한 최근 연구 동향

손 주 현, 안 지 현  
한양대학교 구리병원



### AT A GLANCE

비알코올 지방간질환은 전 세계적으로 유병률이 높은 질환이다. 동반질환인 비만, 대사증후군 등의 증가 추세를 고려할 때, 국내에도 비알코올 지방간질환이 더욱 증가할 것으로 판단된다.

현재까지는 비알코올 지방간질환의 발생 및 진행을 억제하기 위한 효과적인 치료법이 부족하였다. 하지만 최근 들어 비알코올 지방간질환의 다양한 병태생리, 즉 장내 미생물 조성의 변화, 담즙산 대사, 산화 스트레스, 염증 반응 활성화 등이 다양한 기초/동물 연구를 통해 밝혀졌다. 이러한 이론적, 실험적 근거를 토대로 새로운 비알코올 지방간질환 치료제 개발과 임상 연구들이 활발히 진행되고 있다.

### 서론

비알코올 지방간질환(Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)은 간경변증, 간세포암 같은 진행성 간질환의 선행 질환으로 생각되고 있으며 전 세계적으로 유병률이 25%에 이를 정도로 증가하고 있다. 이러한 높은 질병부담에도 불구하고, 비알코올 지방간질환에서 생활 습관 교정을 제외하고는 약물요법 등에 의한 치료 옵션과 효과는 아직까지 제한적이다.

최근 들어 비알코올 지방간질환의 병태생리를 이용한 약제 개발 연구들이 각광을 받고 있다(그림 1). 특히, 비알코올 지방간질환의 진행에 마이크로바이옴의 불균형이 기여한다는 연구 결과를 토대로 이를 이용한 다양한 치료 시도들이 이루어지고 있다.

본 글에서는 비알코올 지방간질환의 치료에 대해 최근 3년간 발표된 2, 3상 임상연구들을 중심으로 치료 타겟 및 치료 효과들을 간략하게 살펴보고, 이전 주제인 비알코올 지방간질환의 현재 치료와 가능한 중복되지 않는 범위에서 향후 비알코올 지방간질환 치료제 전망에 대해 짧게 소개하고자 한다.

### 1. 장내 미생물(마이크로바이옴) 조절

비알코올 지방간질환의 병태 생리학적 기전 중 하나로 “장-간 축(gut-liver axis)” 이론이 최근 주목을 받고 있다. 장내 미생물이 인슐린 저항성, 지방간, 피사 염증 및 간섬유화에 관여하여 비알코올 지방간질환 발생을 일으키는 요인이 된다는 것이다. 2018년 Nature medicine에 발표되었던 비만한 여성들을 대상으로 시행한 FLORINASH 연구에 의하면, 지방간이 있는 환자에서 장내미생물의 내인성독소 생성(endotoxin biosynthesis)이 증가, 분지쇄아미노

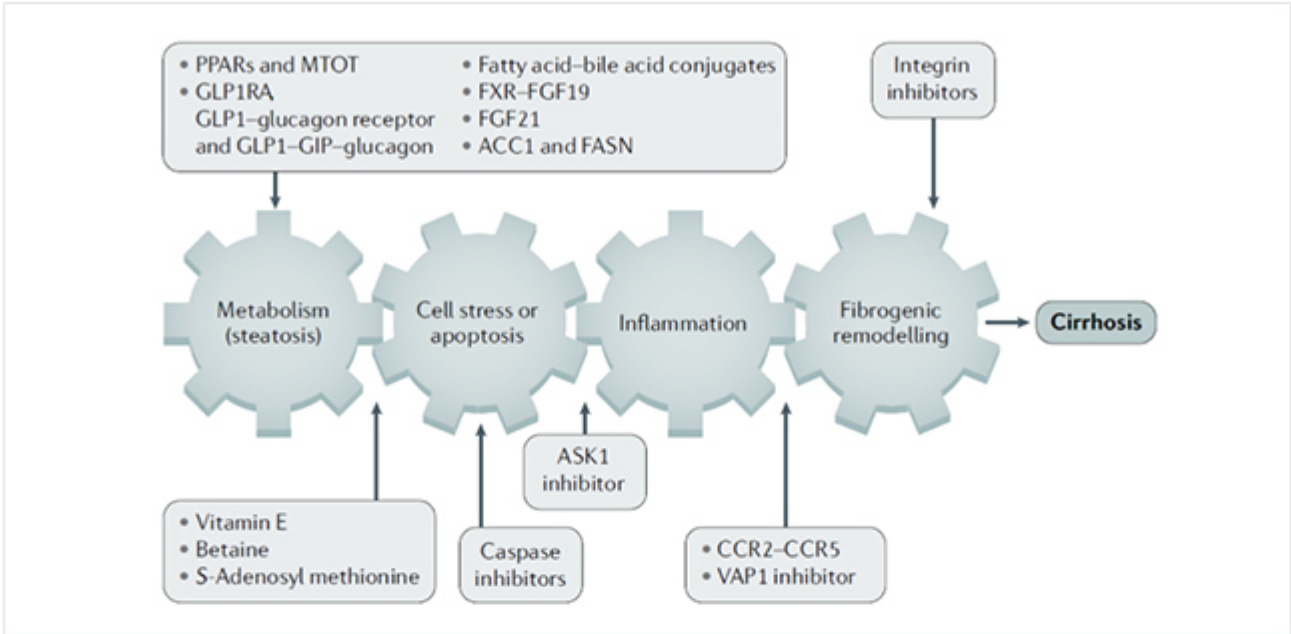


그림 1. 비알코올 지방간염에서 현재 개발중인 치료 타겟

출처: adapted from figure in Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019;16:377-386

산 대사 장애, 간내 염증 반응의 증가들이 관찰되었다 (그림 2). 또한, 비알코올 지방간질환에 의한 간경변 중 환자에서는 장내 미생물 조성의 변화가 전신 염증 반응을 유발하여 간세포암으로의 진행을 촉진시킨다는 보고도 있었다.

이에 발맞추어 비알코올 지방간질환 환자에서 prebiotics, probiotics 또는 synbiotics의 투여

를 통해 장내 미생물의 조성을 변화시키고 균형을 복원하는 연구들이 진행되고 있다(그림 3). 그동안, 비알코올 지방간질환 환자에서 probiotics 치료를 시행하였던 연구들을 메타분석 하였을 때, probiotics 투약군은 ALT, AST, 총 콜레스테롤 등이 유의하게 감소하였다. 비록 현재까지는 연구에 포함된 환자 수가 적고 치료 후 장내 미생물의 조성에 실제 변화가 있었는지를 평가하기 어려운 단점이 있지만,

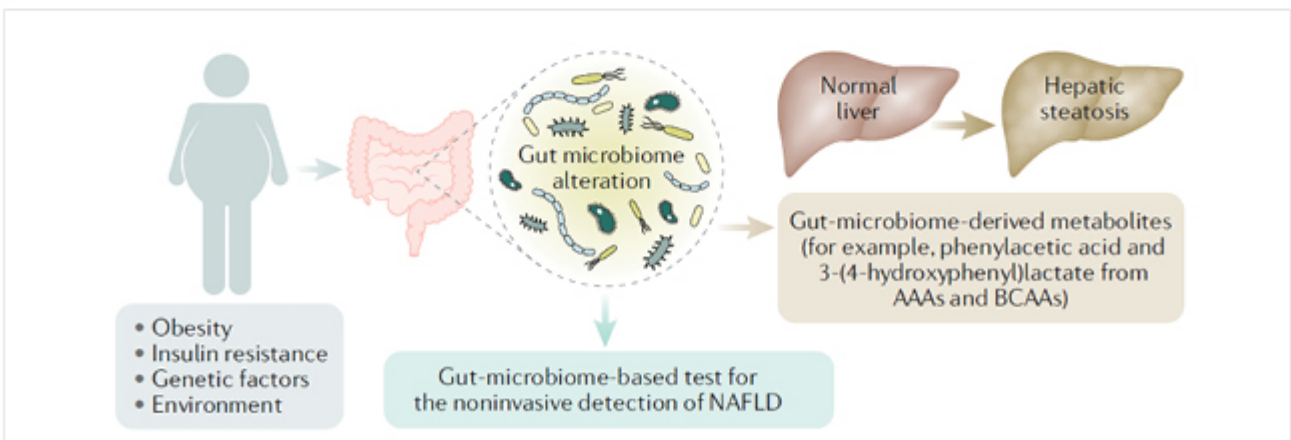


그림 2. 장내 미생물과 비알코올 지방간질환의 관계

출처: adapted from figure in Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018 Dec;15(12):719-720.

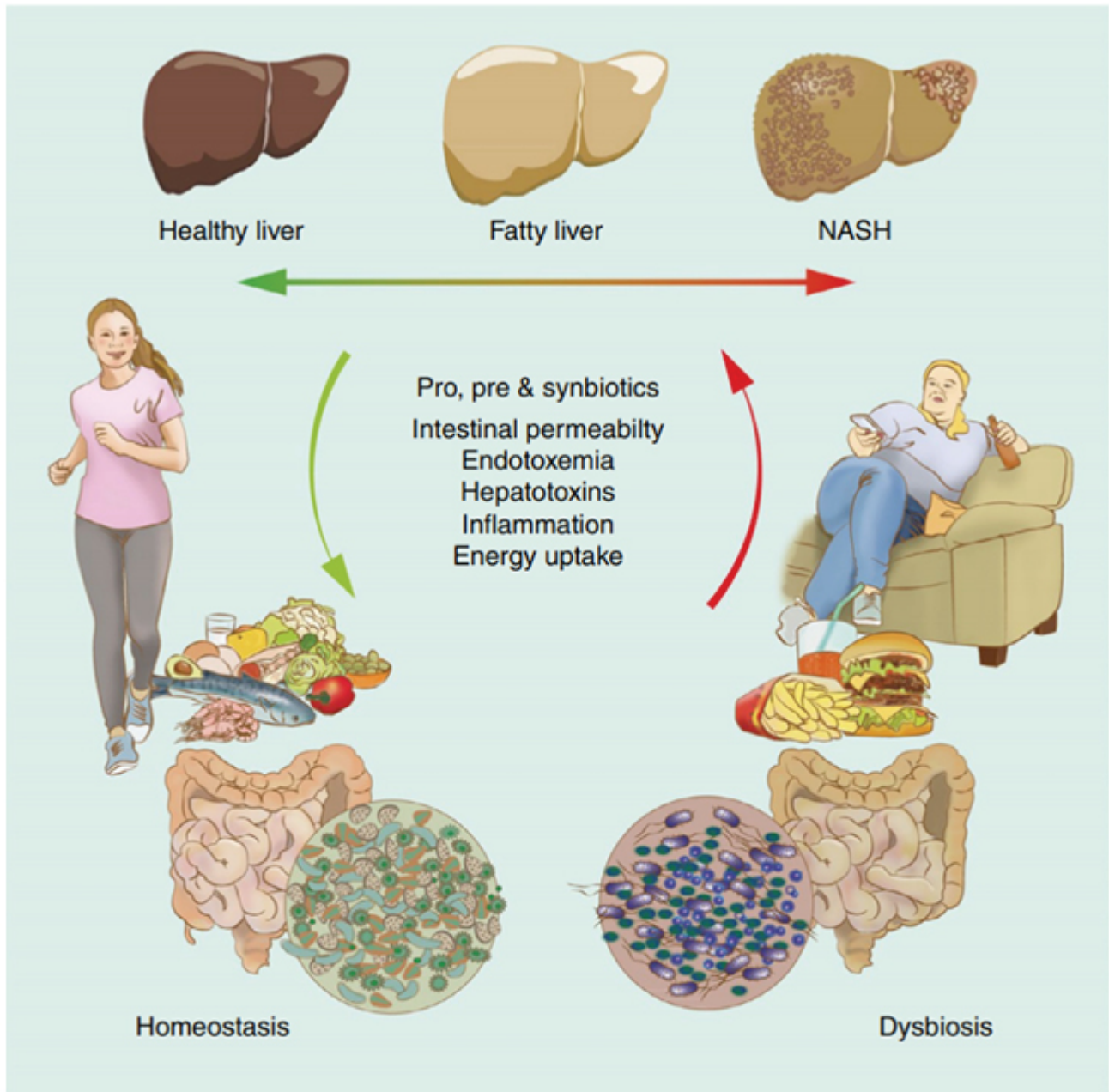


그림 3. 비알코올 지방간질환에서 pro-, pre & synbiotics의 기대효과

출처: adapted from figure in Aliment Pharmacol Ther, 2019;50:628 - 639

pro-, pre-, synbiotics 등이 부작용 없이 손쉽게 복용할 수 있는 점으로 고려할 때, 추후 발표될 연구 결과들이 기대된다.

건강한 사람에게서 얻은 변의 박테리아를 비알코올 지방간질환 환자에게 이식하는 Fecal microbiota transplantation(FMT)를 무작위 대조군 연구로 시행한

결과도 최근 American Journal of Gastroenterology에 발표되었다. FMT를 시행한 그룹에서 장내 투과성이 호전되는 긍정적인 결과를 보였지만, 아쉽게도 인슐린 저항성이나 간내 지방 정도는 차이를 보이지 않았다. 비알코올 지방간질환 환자에서 FMT의 치료 효과에 대해서는 향후 추가 연구가 더 필요하다.

## 2. FGF19 analogue (NGM282, Aldafermin)

Fibroblast growth factor 19(FGF19)는 담즙산, 탄수화물 및 에너지 대사 조절에 관여하는데, glycogen synthesis와 gluconeogenesis에 인슐린과 유사하게 작용하여 비알코올 지방간염의 발생에 관여하게 된다. 2018년 engineered FGF19 analogue인 NGM282(Aldafermin)의 비알코올 지방간질환에 대한 2상 연구가 Lancet 저널에 발표되었는데, 치료군에서 12주 만에 간내 지방과 섬유증 관련 표지자, 간내 지방 함량을 유의하게 감소시켰다. 약제 부작용 측면에서도 소화기계 불편감, 주사부위 통증 등으로 경한 부작용만 보고되어, 향후 NGM282의 비알코올 지방간염 치료에 대한 추가 연구 결과가 기대된다.

## 3. CCR2/5 antagonist (Cenicriviroc, CVC)

Cenicriviroc (CVC)는 CC motif chemokine receptor (CCR) 2 형 및 5 형의 길항제로 CCR2/CCR5을 억제함으로써 항염증 및 항섬유화 특성을 나타낸다. 무작위대조군 연구에서 CVC는 비알코올 지방간염 환자에서 1년 사용시 항섬유화 효과를 보였으며 1단계 이상 섬유증이 개선되었다. 현재 F2, F3 섬유화가 있는 비알코올 지방간염 환자에서 3상 연구(AURORA, NCT03028740)가 현재 진행 중이며 그 결과가 주목된다.

## 4. Apoptosis signal - regulating kinase 1 (ASK1) inhibitor

산화 스트레스 상황에서 Apoptosis signal - regulating kinase 1의 활성화는 p38 mitogen-activated kinase와 c-Jun N-terminal kinase의 인산화를 유도하여 간내 염증, 세포사멸 및 섬유화를 악화시키는 스트레스 반응 경로를 활성화하게 된다. 이러한 기전을 토대로 비알코올 지방간염을 억제하기 위해

ASK1 저해제인 selonsertib을 사용하는 2상 연구에서 selonsertib은 지방간염 및 섬유증 환자에서 간섬유화를 개선하는 것으로 나타나 큰 주목을 받았다. 하지만 bridging fibrosis나 대상성 간경변증이 있는 비알코올지방간염 환자들을 대상으로 시행한 3상 STELLAR 연구 결과가 올해 초에 발표되었고 아쉽게도 일차 연구 목표인 간섬유화 호전에 도달하지 못하였다.

## 5. Anti-platelet agents

비알코올 지방간염 마우스모델에서 항혈소판 제제인 아스피린과 Ticagrelor(ADP-P2Y12 receptor inhibitor) 치료 시 간내 염증을 감소시켜 간세포암 발생을 억제한다는 연구 결과가 2019년 Nature medicine에 발표되었다. 이러한 동물 모델에서의 치료 효과의 연장선상으로, 심장 질환이 있는 환자에서 항혈소판제 투여 시 간내 지방의 감소를 확인하기도 하였다. 이러한 결과를 토대로, 향후 혈소판 활성화를 억제하는 약제들이 비알코올 지방간염의 진행 및 간세포암 발생을 억제하는지 효과를 보기 위한 대규모 무작위대조군 연구가 필요하다.

## 결론

비알코올 지방간질환의 높은 유병률 및 증가추세를 고려할 때, 간질환의 진행을 억제할 수 있는 효과적인 약제의 개발이 시급한 실정이다. 비록 현재까지 비알코올 지방간질환의 치료제로 많은 새로운 약제들이 시도되었으나, 인슐린 저항성과 생화학적 지표의 개선과 더불어 간조직 소견과 섬유화를 의미 있게 호전시키는 치료법은 아직 부족한 상태이다. 하지만 최근 밝혀진 지방간질환의 발생 및 진행에 있어 밝혀진 다양한 병태생리들을 바탕으로 가까운 미



래에 이를 이용한 효과적인 치료제 개발을 통해 비알코올 지방간질환 환자의 치료와 관리에 큰 도움이 있기를 기대한다. 🍃

## References

1. Caussy C, Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:719-720.
2. Hoyles L, Fernandez-Real JM, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med.* 2018;24:1070-1080.
3. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;69:107-120.
4. Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1055-1065.
5. Malehmir M, Pfister D, Gallage S, et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med.* 2019;25:641-655.
6. Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;391:1174-1185.
7. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology.* 2018;67:549-559.
8. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology.* 2018;67:1754-1767.
9. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol.* 2020;73:26-39.
10. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:377-386.

## 화상 회의, 이렇게 준비하자!



권혁수

울산의대 서울아산병원

### AT A GLANCE

화상회의에서 가장 중요한 것은 음질이며 마이크를 입에서 최대한 가까이 위치시키는 것이 중요하다. 웹캠이 없는 경우 스마트폰을 웹캠으로 변신시킬 수 있다. 대표적인 무료 화상회의 플랫폼으로서 Zoom, Webex, Google Meet, Hangouts 등이 있다.

### 서론

언제 어디서나 가능한 회의. 온라인 화상 회의는 참석을 위한 교통비 및 이동 시간을 아낄 수 있고 장소에 구애받지 않기 때문에 코로나19가 끝난 이후에도 계속 증가할 것으로 생각된다. 과거에는 데스크톱 앞에서나 화상회의가 가능했지만, 이제는 누구나 가지고 있는 스마트폰으로 언제 어디서든 회의에 참여할 수 있게 됐다. 필자는 며칠 전에 퇴근 중 회의 시간이 되어 1시간 차를 정차하고 차 안에서 여유 있게 스마트폰으로 10인이 참여하는 회의를 한 후 퇴근을 마무리했다. 삶의 질이 매우 높아졌다고 느낀 순간이었다. 오늘 이 글에서는 화상회의를 쉽게 준비하는 방법을 설명하고자 한다.

### 본론

#### 음질의 중요성 - 마이크

화상회의를 할 때 가장 중요한 것은 정확한 음성 전달이다. 음질과 비교해 화상 카메라의 화질은 상대적으로 덜 중요하다. 좋은 마이크와 좋은 웹캠 중 하나를 고른다면 당연히 좋은 마이크를 골라야 한다. 스마트폰, 노트북, 태블릿 모두 내장 마이크가 있고 데스크톱에 USB로 연결하는 웹캠에 마이크가 내장되어 있기에 일반적으로 별도의 마이크는 필요 없다. 하지만 마이크가 입에서 거리가 멀어질수록 주변 잡음이 많이 들어가고 소리가 울리거나 선명하지 않기 때문에 의사전달이 잘 안 될 수 있다. 또한, 스피커에서 소리가 공개적으로 나오는 상황이라면 음향 반향을 제거하기 위해 마이크 음성의 음질 손실이 발생하여 음질이 더 떨어질 수 있다. 따라서 스피커로 회의하기보다는 조용하게 이어폰으로 듣고 별도의 마이크를 입에서 최대한 가까이 위치시켜서 회의하는 것이 좋다. 마이크가 입에서 10~20cm 정도에 위치하는 것이 이상적이다.

데스크톱의 경우 헤드셋을 사용할 것을 추천해 드



그림 1. 헤드셋. 마이크가 길고 귀 덮개가 작은 것이 좋다.



그림 2. 데스크톱 마이크 및 이어폰 입력 단자. 각각의 단자에 2개의 검은 선이 있다 (TRS).

린다. 스마트폰과는 달리 대부분의 데스크톱은 초록색의 이어폰 출력 단자와 분홍색의 마이크 입력 단자가 분리되어 있어서 일반 스마트폰용 이어폰/마이크는 호환되지 않기 때문이다. 또한, 일반 이어폰 줄은 길이가 짧아서 어느 정도 거리가 떨어져 있는 데스크톱과의 연결이 쉽지 않아서 줄이 긴 헤드셋이 편하다. 헤드셋은 아래 사진처럼 마이크가 입 앞까지 연장되어 나오기 때문에 잡음이 적고 음질이 좋다. 귀를 덮는 부분이 작은 것이 외모적으로 더 깔끔하고 장시간 회의 때 귀 주위에 땀이 차지 않는다.



그림 3. 스마트폰, 노트북용 이어폰/마이크. 단자에 3개의 검은 선이 있다 (TRRS)

최신 노트북은 스마트폰용 이어폰/마이크로 연결이 가능하다. 안드로이드 스마트폰에서 사용하는 이어폰은 대부분 노트북에서 호환이 가능하다. 하지만 아이폰 전용 3.5mm 이어폰/마이크는 안드로이드와 구조가 약간 달라서 호환이 안 될 수 있기 때문에 만약 마이크 인식이 안 된다면 다른 이어폰으로 시도해 보는 수밖에 없다. 이렇게 이어폰에 함께 내장된 마이크는 입에서 가까이 위치하게 되기 때문에 음질이 좋고 특히 손으로 마이크를 들고 입 앞에 위치시키면 더 선명하게 대화를 할 수 있다.

최근에는 블루투스 이어폰을 많이 사용한다. 하지만 블루투스 이어폰의 마이크는 입보다 뒤에 위치하기 때문에 평상시 깨끗한 통화음을 제공하는 고가의 제품이 아니라면 음성 전달이 잘되지 않아서 목소리 음질은 매우 매우 떨어진다. 또한, 제품에 따라서는 음성 신호 전달의 지연이 발생하여 입의 움직임과 음성이 싱크가 안 맞는 경우가 발생하기 때문에 주의해야 한다.

[ 요약 ]

1. 화상회의에서 가장 중요한 것은 마이크를 통한 깨끗한 음성 전달이다.
2. 깨끗한 음성전달을 위해 마이크를 최대한 입에서 가까이 위치시킨다.
3. 스피커와 기기의 내장 마이크를 사용해도 되지만 별도의 이어폰과 마이크를 사용하는 것이 더 좋다.
4. 데스크톱은 헤드셋, 모바일 제품은 통화용 유선 이어폰을 추천한다.
5. 블루투스 이어폰은 고가의 제품이 아니라면 피하는 것이 좋다.

**웹캠**  
- 없다면 구형 스마트폰을 웹캠으로 변신시키기

노트북, 스마트폰, 태블릿 등의 휴대용 기기에는 대부분 웹캠이 내장되어 있다. 하지만 데스크톱에서 회의할 때에는 웹캠을 별도로 구매하여 연결해야 한다. 전 세계적으로 가장 인정받는 웹캠은 Logitech 제품과 Microsoft Lifecam이다. 위에서 언급했듯이 일반적인 회의에서는 화질이 중요하지 않기 때문에 720p 정도의 화질도 충분하다. 그런데 2020년 코로나19로 전 세계 웹캠 수요가 폭발적으로 증가하면서 최신형 로지텍 웹캠이 동났고 그나마 판매되는 것도 가격이 2~3배 상승하였기 때문에 가격 변동을 보면서 현명하게 구매해야 하겠다.

만약 웹캠이 없는 상황에서 급하게 회의를 해야 하면 어떻게 해야 할까? 그냥 현재 사용하는 스마트폰이나 집에 텅굴고 있는 구형 스마트폰을 웹캠 대신 사용하면 된다. 앱을 스마트폰에 깔고 컴퓨터에도 같은 프로그램을 깔면 연동되어 카메라와 마이크를 사용할 수 있다. 안드로이드 폰을 사용하는 분은 DroidCam 을 강력히 추천한다. 다른 안드로이드 앱으로는 iVCam, IP Webcam, EpocCam 도 있다. 아



그림 4. 스마트폰을 웹캠으로 사용하기

이폰을 사용하는 분은 EpocCam 을 우선 추천한다. 다른 아이폰 앱으로 NDI HX Camera 나 iVCam 도 좋다. 대부분 무료로 아무 문제 없이 사용할 수 있지만 5천 원 정도만 지불하면 더 편리한 기능들을 사용할 수 있어서 커피 한 잔 값으로 구매해도 좋을 것 같다. 구체적인 방법은 구글에서 "스마트폰을 웹캠으로 변신"이라고 검색해 보자. 그리고 각각의 앱을 검색해도 한글로 매우 쉽게 설명이 많이 되어 있다.

[ 요약 ]

1. 웹캠을 산다면 Logitech이나 Microsoft Lifecam을 추천한다.
2. 화질은 720p 이상만 되면 충분하다.
3. 웹캠이 없으면 우선 핸드폰을 웹캠으로 변신시켜서 사용하자. 안드로이드 스마트폰은 DroidCam 또는 iVCam을, 아이폰은 EpocCam 또는 iVCam을 추천.

**대표적인 화상회의 플랫폼:**  
Google Meet, Zoom, Webex, Hangouts, Skype

다른 사람이나 기관에서 준비한 화상회의에 참여하기는 쉽다. 하지만 본인이 주도하여 소규모 회의를 처음으로 시작하는 것은 큰 부담이 될 수 있다. 화상

회의 플랫폼마다 프로그램 사용법 및 설정이 달라서 이 글에서 구체적으로 다루기는 어렵다. 기본적으로 회원 가입 후 누구나 무료로 회의를 열 수 있는 대표적인 곳은 Zoom, Webex, Google Meet, 그리고 Hangouts 등이 있다. 아래 표에 “무료” 사용 기준을 비교 정리하였다. 우선 화질과 음질은 ZOOM과 Webex가 모두 좋다. Zoom이 화질이 조금 더 좋고 Webex가 음질이 조금 더 좋다는 평가도 있다. 그다음 Google Meet가 좋고 Hangouts는 4개 중에서 질이 가장 떨어진다. 따라서 자료를 공유하며 회의를 하기 위해서는 공유화면의 화질이 좋은 Zoom이 가장 좋고 Hangouts는 그냥 얼굴 보며 소규모 회의를 하되 1시간 이상 길게 할 때 사용하면 된다. Zoom의 경우 보안의 위험이 있다고 알려져 있어서 매우 비밀스러운 회의가 필요하다면 Webex나 Google Meet을 추천한다. 아래 플랫폼 모두 스마트폰에서도 연결이 가능하기 때문에 통화용 이어폰만 있다면 언제 어디서든 회의에 참여할 수 있다.

## 결론

화상회의는 장점이 많다. 회의에 참석하기 위해 이동하는 시간과 돈을 아낄 수 있고 전국에 퍼져 있는 참가자들을 쉽게 만날 수 있다. 실제 필자가 참가하는 여러 화상회의에서 과거 대면 회의보다 참석률이 더 높아졌다. 하지만 회의 참여자의 목소리가 끊기거나 잡음 등으로 인해 선명하지 않으면 집중도가 떨어지게 되고 다른 참여자들을 짜증나게 할 수 있다. 따라서 화상회의 전에 좋은 음질과 적당한 화질이 나올 수 있게 확실하게 준비해 놓는 것은 이 시대의 중요한 필수 매너가 되었다. 모든 독자가 매너가 넘치는 화상회의를 하게 되길 기대한다. 🍃

### [ 요약 ]

1. 많은 화상회의 플랫폼에서 무료로 회의를 제공하며 대표적인 4개를 소개했다.
2. Zoom이 가장 많이 사용되고 화질이 좋다.
3. 보안이 중요한 회사에서는 Webex를 선호한다.
4. 소규모로 긴 회의를 하는 경우 Hangouts를 사용한다.

### [ 누구나 시작할 수 있는 무료 화상 회의 ]

	Zoom	Webex	Google Meet	Hangouts
무료 사용 시간	40분	50분	60분	무제한
최대 참가 인원	100명	100명	100명	25명
화면 공유	가능	가능	가능	가능
회의 녹화	가능	가능	불가능	불가능
가상 배경	가능	가능	불가능	불가능



# SOLUTION

연구자 임상시험

움트 가 해결 해드립니다

Pulmonary Vein



Protocol, CRF, ICF 작성



행정적 불편함



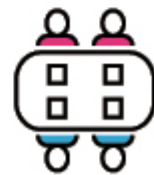
DM



통계



고비용의 e-CRF



Audit

G L U 1 0 0  
간을 세탁하자!

약/물/해/독 OK

간/장/보/호 OK

Glutathione을 주성분으로 질병에 쉽게 노출되어 있는 현대인을 위해 개발한 제품  
생리물질을 인체에 부작용이 없으며 항산화작용,<sup>1)</sup> 각종 질환예방을 위한 약물해독작용,<sup>2)</sup> 간장보호<sup>3)</sup> 등 효능·효과



일인일약

제품이 필요한 환자가 있습니까? 글루100정  
항산화작용으로 부작용 없이!



\*항목이름 및 분량: 1정 중 글루타티온(환원형) (Glu) 100mg \*성상: 흰색의 원형 돌출표지형 \*효능·효과: 약물해독 \*약성작용: 생인: 글루타티온으로  
서 1회 50~100mg, 1일 1~3회복용한다. 연명, 증상제거라 적당히복용한다. \*사용상의 주의사항: 다량과 같은 경우 이하의 복용을 즉시 중지하고 의  
사, 치과이나 약사와 상의할 것. 상급시가능할 한 이 경우복용을 중지할 것. \*과민증: 드물게알러지반응이 나타날수 있다. 과소작?에: 드물게 식욕부진,  
구역, 구토, 위를 땀이 나타날 수 있다. \*제형상의주의사항: 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 의약품용 용기 용기에서 꺼내어 다른 용기에  
보관하는 것은 약력을 오용에 의한 사고발생이나 품질저하의 원인이 될수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다. \*제형상??: 기밀용기, 실온  
(1~30도)보관 \*내용기??: 30개입 \*제조일로부터 36개월 \*포장단위: 300정입 \*제조사: ㈜ 바이오리더스 경기도 화성시 향남읍 제1공단 2길 18

[Reference] 1) 강력한 항산화제. Alternative Medicine Review 1997;2(3):155-176. 2) 간의해독과정에 중요한 역할. Alternative Medicine  
Review 1998;3(3):187-198. 3) 글루타티온은 아세타미노펜, 벤제의약간독성에 영향을줍니다. Gut 1988;29(1):153-157.

# 근육과 배 건강을 위한 든든한 한 컵!

정상적인 면역기능에서 장건강/배변까지 간편하게~  
 신양유단백 등 5대 단백질과 8종 기능성분 플러스+



하이~하이~  
 하이문이야~♪

- 근육을 위한 단백질 밸런스(동물성:식물성=6:4)
- 정상적인 면역기능을 위한 아연
- 배 건강을 위한 칼슘, 마그네슘, 비타민D
- 장건강, 배변을 위한 프리바이오틱스
- 활발한 신진대사를 위한 비타민
- 콜라겐 500mg, 류신 2000mg 함유(부원료)

**5대**  
 균형  
 단백질

**8종**  
 기능성  
 영양소

구입 상담 **02-2049-2066**  
 하이문 프로틴 밸런스

*장민호*  
 트롯신사 장민호

