

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 당뇨병이 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.³ 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.⁴ 최근 출판된 메타분석에서는 경증, 중등도, 중증 지방간의 CAP의 진단능은 AUC 0.96, 0.82, 0.70으로 보고되었다.² 비침습적이므로, 간스캔을 이용하여 간섬유화 뿐만 아니라 지방간의 모니터링에 이용될 수 있다.

CT에서 지방은 저감쇄(low attenuation)으로 나타나며 이를 이용해 지방증의 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 경증의 지방간 진단능은 부족하다.

MRI는 적은 양의 지방증을 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.¹ 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 가능하며 간 내에 원하는 부위의 지방 축적 정도 평가를 할 수 있다. MRI-PDFF는 현재 까지 연구된 영상 장비 중에서는 가장 높은 정확성을 보이고 있다.⁵

혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널을 이용하여 지방증을 평가할 수 있다(표 1). 복부초음파처럼 직접적으로 확인하는 것이 아니므로 지방증을 정확하게 평가할 수는 없지만, 임상의로 하여금 지방증의 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.⁶ 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

지방간질환을 진단할 수 있다고 하였다. NLFS의 AUC는 0.86~0.87을 보였다.⁷ 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.⁸

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.⁹ 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.¹⁰ 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.¹¹

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.