

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 임상에서는 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- γ 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, 당뇨가 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, 간이식률 등을 낮춘다는 연구가 있었다. 대한간학회 가이드라인에서는 당뇨가 있는 비알코올 지방간질환 환자에서 당뇨의 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 토크페놀)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.