

## 소아 비만증에서 비알코올성 지방간염의 유병률

연세대학교 의과대학 소아과학교실

황성욱 · 김덕희 · 김호성

### Prevalence of the Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children

Sung Woog Hwang, M.D., Duk Hee Kim, M.D. and Ho Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Obesity is, along with metabolic syndrome, closely related with nonalcoholic fatty liver disease. This study tried to evaluate the prevalence of nonalcoholic liver disease in obese children and verify the factors associated with the disease.

**Methods :** Two hundred and seventy nine children who showed a body mass index of 95 percentile over the baseline in health examinations of surrounding schools were evaluated. Questionnaires, body measurements, blood examinations, and ultrasonographic measurements of abdominal fat were examined.

**Results :** Out of 279 children enrolled for the study, 27 children were found to possess nonalcoholic liver disease(9.7%). Among those found to be positive for nonalcoholic liver disease, it's prevalence increased to 15.2%(22 out of 144 children) among children with severe obesity. Factors known to be involved with metabolic syndrome, namely waist/hip circumference ratio and thickness of abdominal fat, were found to be closely related to nonalcoholic fatty liver as well.

**Conclusion :** The prevalence of nonalcoholic fatty liver in obese children was 9.7%, with higher incidence observable in severer obesity. Factors responsible for metabolic syndrome were closely associated with nonalcoholic fatty liver disease, and the level of insulin resistance, which is an useful index in both diseases, can be utilized in evaluation of the effect of treatment and control of risk factors. (Korean J Pediatr 2005;48:13-20)

**Key Words :** Nonalcoholic fatty liver disease, Obesity, Insulin resistance

### 서 론

최근 우리나라에서도 경제적 수준이 향상되고 영양 상태가 호전되면서 지방간 환자가 증가하고 있다. 비알코올성 지방간염은 알코올 섭취가 거의 없는 상태에서 보이는 지방간의 소견을 일컫는다. 지방간은 중성지방이 간 중량의 5% 이상으로 축적되는 것을 말한다<sup>1)</sup>. 비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 병리조직학적 소견으로 확진하며 경미한 단순 지방증(simple steatosis)에서 간세포 괴사 및 섬유화를 동반하

는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 그리고 더 진행된 형태인 간경화(liver cirrhosis)까지 넓은 스펙트럼을 나타내며 또한 다양한 임상경과를 보이고 있으며 임상적 증상은 대부분 무증상이거나 비특이적이다<sup>2)</sup>.

지방간은 유발인자에 따라 임상양상에 차이가 있다. 알코올성 지방간염은 금주에 의해서 회복되는 경우도 있으며 계속해서 과다하게 음주할 경우 간경화까지 진행되는 경우도 있다. 서양의 한 보고에 의하면 일반인에서 무증상 비알코올성 지방증은 20%, 비알코올성 지방간염은 2-3% 정도 된다고 보고하였으며<sup>2)</sup>, 이러한 비알코올성 지방증의 중요 원인으로 비만증, 고지혈증, 당뇨병이라고 하였다<sup>3)</sup>. 우리나라에서는 소아 비만증에 대한 유병률이 증가하고 있으며 이로 인한 비알코올성 지방간염의 유병률도 증가될 것으로 예상되어 저자들은 초등 및 중학생에서 비만증으로 진단된 학생을 대상으로 비알코올성 지방간염 및 그에 관련된 인자를 알아보려고 하였다.

본 연구는 2003년도 보건복지부의 중점 과제로 소아 및 청소년 비만에 대한 연구의 세부과제의 연구로 이루어졌음.

접수 : 2004년 8월 13일, 승인 : 2004년 9월 20일

책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.

Tel : 02)361-5510 Fax : 02)393-9118

E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

**대상 및 방법**

**1. 대 상**

본 연구는 한국인 청소년에서 심혈관질환의 위험인자인 비만 및 대사증후군의 발현빈도를 조사하기 위한 보건복지부의 비만 연구의 일환으로 이루어졌으며, 초·중학교 신체검진에서 성별, 연령별 체질량지수(body mass index, BMI) 95 백분위수 이상인 학생 279명(남자 187명, 여자 92명)을 연구대상으로 하였다.

**2. 방 법**

**1) 비만의 위험인자 측정**

대상자들에게 출생력, 모유수유 여부 및 텔레비전 시청시간 등을 조사하였으며 키, 체중은 자동 측정기를 사용하였으며 BMI는 측정된 신장과 체중을 이용하여, 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산하였다.

비만도(obesity rate, %)는 (실측체중-신장별 표준체중)/신장별 표준체중으로 계산하였다. 허리둘레는 직립자세에서 줄자를 이용하여 배꼽아래 1 cm 지점을 기준으로 측정하여 허리/엉덩이 둘레비를 계산하였다. 대상자들은 10분간 안정시킨 후 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다. 초음파를 이용한 내장지방 측정은 고해상도 B-mode 초음파기(메디슨 SA 9900)의 3.5 MHz 타원형 탐촉자를 이용하여 체대 1 cm 위에서 동일 검사자에 의해 측정하였다. 복강내 내장지방의 두께는 복근의 내면에서 대동맥의 전면까지로 정의하였다. HBs 항원, HCV 항체 양성, 음주력이 없는 수검자를 대상으로 10시간 이상 공복 후 채혈하였으며 검사 항목으로는 ALT 및 AST, 인슐린, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, high sensitivity CRP, leptin, adiponectin을 측정하였다. 내당능 장애의 평가를 위해 경구 당부하 검사를 시행하였고 미국 당뇨병협회(ADA)의 기준에 따라 평가하였다. 인슐린 저항성은 Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance(HOMA-IR), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index(QUICKI)법에 의해 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였다.

$HOMA-IR = [Insulin(\mu U/mL) \times Glucose(mmol/L)] / 22.5$ ,  $QUICKI = 1 / \{ \log \text{fasting Insulin}(\mu U/mL) + \log \text{fasting Glucose}(mg/dL) \}$ , 인슐린 저항성은  $HOMA-IR > 2$ ,  $QUICKI < 0.339$ 로 정의하였다<sup>4, 5)</sup>.

**2) 비알코올성 지방간염의 진단적 기준**

비알코올성 지방간염은 알코올 섭취의 과거력이 없으면서 B형간염, C형간염이 없고 기타 간질환의 과거력이 없는 상태에서 혈액에서 ALT, AST 수치가 40 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

**3) 통계**

결과의 분석은 SPSS 통계 프로그램(version 11.5)을 이용하여 실시하였다. 측정값은 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군의

값의 비교는 Student's T test를 이용하였다. 유의수준은  $P < 0.05$ 로 정의하였다.

**결 과**

**1. 비만아의 임상적 특징**

비만아로 진단된 279명 중에 남자는 187명이었고 여자는 92명이었다. 연령은 남자, 여자 각각  $12.2 \pm 2.67$ 세,  $12.2 \pm 2.43$ 세로 차이가 없었으며( $P > 0.05$ ), 체질량지수는 남자  $26.7 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ , 여자  $25.5 \pm 3.34 \text{ kg/m}^2$ 로 유의한 차이가 있었다( $P = 0.005$ ).

수축기 혈압은 남자  $117 \pm 11.9 \text{ mmHg}$ , 여자  $113 \pm 10.5 \text{ mmHg}$ 로 유의한 차이가 있었다( $P = 0.005$ ). 중성지방은 남자  $105 \pm 49.0 \text{ mg/dL}$ , 여자  $126 \pm 60.7 \text{ mg/dL}$ 로 유의한 차이가 있었다( $P = 0.005$ ). 공복시 혈당은 남자  $99.6 \pm 7.98 \text{ mg/dL}$ , 여자  $98.3 \pm 7.05 \text{ mg/dL}$ 로 차이가 없었다( $P > 0.05$ ). 공복시 혈중 인슐린 농도는 남자  $11.4 \pm 7.47 \mu U/mL$ , 여자  $13.9 \pm 6.25 \mu U/mL$ 로 유의한 차이가 있었다( $P = 0.008$ ). 비만도는 남자  $33.8 \pm 13.02\%$ , 여자  $27.6 \pm 11.63\%$ 로 남자에서 비만도가 심하였으며( $P < 0.001$ ), leptin 농도는 남자  $9.77 \pm 4.468 \text{ ng/mL}$ , 여자  $13.12 \pm 5.468 \text{ ng/mL}$ 로 여자에서 높았다( $P < 0.001$ ). 복부 지방두께는 남자  $36.0 \pm 10.20 \text{ mm}$ , 여자  $28.6 \pm 9.12 \text{ mm}$ 로 유의한 차이가 있었으며( $P < 0.001$ ), 허리/엉덩이 둘레비는 남자  $0.89 \pm 0.075$ , 여자  $0.82 \pm 0.047$ 로 유의한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). high sensitive CRP는 남자  $0.25 \pm 0.230 \text{ mg/dL}$ , 여자  $0.19 \pm 0.162 \text{ mg/dL}$ 로 남자에서 유의하게 높았으며( $P = 0.044$ ), adiponectin은 남자  $6.18 \pm 2.998 \text{ ng/mL}$ , 여자  $6.37 \pm 3.433 \text{ ng/mL}$ 로 차이가 없었다( $P > 0.05$ ) (Table 1).

**2. 비알코올성 지방간염의 유무에 따른 비교**

비만아 279명 중 비알코올성 지방간염이 있는 사람은 27명으로 9.7%였다. 비알코올성 지방간염의 유무에 따른 임상적 혈청학적 소견을 보면 비알코올성 지방간염이 있는 사람에서 비만도가 유의하게 높았으며( $P = 0.001$ ), 대사성 증후군의 지표인 허리둘레가 통계적으로 유의하게 높았다( $P < 0.001$ ). 또한 복부 내장지방의 두께도 유의한 차이가 있었다( $P < 0.001$ ). 그 외에도 인슐린 저항성의 지표인 공복시 인슐린 농도( $P = 0.005$ )와 QUICKI ( $P = 0.004$ ), HOMA-IR 값( $P = 0.001$ )이 유의한 차이가 있었다. 수축기 혈압도 두 군에서 유의한 차이가 있었으며( $P = 0.014$ ), 체질량 지수( $P = 0.001$ ), 비만도( $P < 0.001$ ) 모두 비알코올성 지방간염군에서 유의하게 높았다. 또한 leptin이 유의한 차이를 보였으나( $P = 0.012$ ), high sensitive CRP, adiponectin은 유의한 차이를 보이지 않았다( $P > 0.05$ )(Table 2).

**3. 비만도가 경도 비만군과 중증도 이상 비만군의 비교**

비만도가 30% 이하인 경도 비만군과 30% 이상인 중증도 이상의 비만군 두 군으로 나누어 비알코올성 지방간염의 유무로

**Table 1.** Clinical Characteristics of the Obese Children by Sex

	Men(n=187)	Women(n=92)	Total(n=279)	P-value
Age(yr)	12.2±2.67	12.2±2.43	12.2±2.68	0.948
Height(cm)	156.6±16.42	153.8±12.23	155.7±15.12	0.108
weight(kg)	67.7±20.82	61.5±15.12	65.7±19.31	0.005
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.7±3.82	25.5±3.34	26.4±3.71	0.005
Waist(cm)	84.0±12.47	76.9±8.41	81.7±11.75	<0.001
Waist hip ratio	0.89±0.075	0.82±0.047	0.87±0.07	<0.001
SBP(mmHg)	117±11.9	113±10.5	116±11.7	0.005
DBP(mmHg)	73±9.6	72±7.6	73±9.1	0.392
VFT(mm)	36.0±10.20	28.6±9.12	33.5±10.42	<0.001
Fasting sugar(mg/dL)	99.6±7.98	98.3±7.05	99.2±7.7	0.171
Fasting insulin( $\mu$ U/L)	11.4±7.47	13.9±6.25	12.2±7.2	0.008
Total cholesterol(mg/dL)	159±25.80	160±30.42	159±27.4	0.808
Triglyceride(mg/dL)	105±49.0	126±60.7	112±53.92	0.002
LDL cholesterol(mg/dL)	91.3±22.10	87.9±27.48	90.2±24.04	0.264
HDL cholesterol(mg/dL)	46.5±11.57	46.6±17.12	46.5±13.62	0.946
Obesity rate(%)	33.8±13.02	27.6±11.63	31.8±12.92	<0.001
HsCRP(mg/dL)	0.25±0.230	0.19±0.162	0.23±0.213	0.044
Leptin(ng/mL)	9.77±4.468	13.12±5.468	10.88±5.152	<0.001
Adiponectin (ng/mL)	6.18±2.998	6.37±3.433	6.24±3.142	0.632

Data are shown as the mean±SD

Abbreviations : BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VFT, visceral fat thickness; HsCRP, high sensitive c-reactive protein

**Table 2.** Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics with and without Nonalcoholic Fatty Liver Disease

	NAFLD(-)(n=252)	NAFLD(+)(n=27)	Total(n=279)	P-value
Age(yr)	12.1±2.60	12.6±2.62	12.1±2.68	0.356
Height(cm)	155.4±15.08	158.5±16.01	155.7±15.12	0.317
weight(kg)	64.8±19.02	73.6±20.45	65.7±19.31	0.025
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.1±3.578	28.6±3.648	26.4±3.71	0.001
Waist(cm)	80.7±11.42	90.5±11.44	81.7±11.75	<0.001
Waist hip ratio	0.86±0.074	0.92±0.051	0.87±0.070	<0.001
SBP(mmHg)	115±11.2	121±13.9	116±11.7	0.014
DBP(mmHg)	73±8.8	76±10.7	73±9.1	0.070
VFT(mm)	32.5±9.78	43.3±11.53	33.5±10.42	<0.001
Fasting sugar(mg/dL)	98.9±7.60	101.3±8.43	99.2±7.7	0.139
Fasting insulin( $\mu$ U/L)	11.8±7.08	16.0±7.21	12.2±7.2	0.005
Total cholesterol(mg/dL)	158±27.9	164±21.2	159±27.4	0.343
Triglyceride(mg/dL)	110±54.2	125±60.6	112±53.9	0.155
LDL cholesterol(mg/dL)	89.7±24.57	94.9±17.66	90.2±24.04	0.284
HDL cholesterol(mg/dL)	46.8±13.89	43.8±10.56	46.5±13.62	0.266
HOMAIR	2.88±1.652	4.01±1.848	2.98±1.701	0.001
QUICKI	0.33±0.027	0.32±0.025	0.33±0.031	0.004
Obesity rate(%)	30.8±12.59	41.8±11.49	31.8±12.92	<0.001
HsCRP(mg/dL)	0.23±0.214	0.28±0.186	0.23±0.213	0.251
Leptin(ng/mL)	10.63±4.867	13.23±7.003	10.88±5.152	0.012
Adiponectin(ng/mL)	6.34±3.170	5.35±2.764	6.24±3.142	0.119

Data are shown as the mean±SD

Abbreviations : NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VFT, visceral fat thickness; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; HsCRP, high sensitive c-reactive protein

분류하였을 경우, 경도 비만 군은 135명으로 이 중에서 비알코올성 지방간염이 있는 사람이 5명(3.7%)이었으며 중증도 이상의 비만도인 군은 144명으로 이 중에서 비알코올성 지방간염이 있는 사람이 22명(15.2%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다

**Table 3.** Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics by Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Rate

	Obesity rate <30%			Obesity rate ≥30%		
	NAFLD(-)	NAFLD(+)	P value	NAFLD(-)	NAFLD(+)	P value
Age(yr)	11.1±2.5	11.9±3.2	0.559	13.3±2.2	12.8±2.4	0.362
Height(cm)	150.3±14.9	156.5±21.0	0.547	160.8±13.3	158.9±15.2	0.585
weight(kg)	54.9±15.8	63.2±22.6	0.460	75.4±16.4	75.9±19.7	0.900
Waist(cm)	75.1±8.5	80.0±12.7	0.438	86.8±11.0	92.8±9.8	0.015
Waist hip ratio	0.85±0.05	0.86±0.06	0.677	0.87±0.09	0.93±0.04	<0.001
SBP(mmHg)	111.6±9.3	114.2±11.9	0.657	119.6±11.6	122.9±14.1	0.317
DBP(mmHg)	70.9±7.8	74.0±11.8	0.591	75.2±9.3	76.8±10.7	0.511
Triglyceride(mg/dL)	108.2±62.9	126.0±50.5	0.482	112.0±43.2	125.5±51.9	0.261
LDLcholesterol(mg/dL)	89.3±25.2	96.8±13.6	0.298	90.1±24.0	94.5±18.7	0.342
HDLcholesterol(mg/dL)	50.6±16.1	39.4±6.6	0.014	42.8±9.6	44.8±11.1	0.447
HOMAIR	2.6±1.4	4.13±2.5	0.300	3.2±1.8	4.0±1.8	0.061
QUICKI	0.34±0.03	0.32±0.02	0.136	0.33±0.02	0.32±0.02	0.087
Leptin(ng/mL)	9.58±4.30	9.22±2.76	0.850	11.86±5.14	14.1±7.38	0.177
Adiponectin(ng/mL)	6.87±3.39	6.56±3.70	0.861	5.77±2.81	5.08±2.53	0.252
VFT(mm)	31.2±9.2	34.1±10.7	0.584	33.8±10.3	45.4±10.9	<0.001

Data are shown as the mean±SD

Abbreviations : NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; VFT, visceral fat thickness; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index

( $P=0.001$ ). 비만도가 중증도 이상인 군에서 비알코올성 지방간염이 없는 경우와 있는 경우 허리/엉덩이 둘레비는 각각  $0.87 \pm 0.09$ ,  $0.93 \pm 0.04$ 로 유의한 차이가 있었으며( $P<0.001$ ), 복부 내장 지방 두께는 각각  $33.8 \pm 10.3$  mm,  $45.4 \pm 10.9$  mm로 유의한 차이가 있었다( $P<0.001$ ). 그 외에도 QUICKI 값은 두 군간에는 통계적으로 유의한 경향을 보였다( $P=0.087$ ). 경도 비만군에서 비알코올성 지방간염을 가진 사람이 지방간염이 없는 사람에 비해 큰 차이는 보이지 않았으며 HDL-cholesterol 만이 유의한 차이를 보였다( $P=0.014$ ). 비알코올성 지방간염이 있는 군간에는 집단의 규모가 작아 비교하지 않았다(Table 3).

## 고 찰

임상적으로 혼란 질환의 하나인 지방간은 알코올과 연관된 알코올성 지방간과 무관한 비알코올성 지방간으로 구별된다. 비알코올성 지방간은 요즘은 조직병리학적으로 단순히 지방의 침착만 관찰되는 단순 지방증(simple steatosis)과 지방간염, 간경화로 분류되고 있다<sup>2)</sup>. 비알코올성 지방간염(NASH)은 의미있는 알코올의 섭취 없이 간의 지방변성, 염증세포 침윤, 간세포 괴사 등이 발생하며, 조직검사에서 알코올성 간염과 명확히 구분되지 않지만 단순 지방증과는 달리 간 섬유화가 발생할 수 있으며 몇몇 보고자에 의하면 2-3%는 간경화로 진행할 수 있다고 하여 임상적으로 무시되었던 지방간에 대한 병태생리와 예후에 관하여 최근에는 많은 관심을 갖게 되었다<sup>2)</sup>.

우리나라에서 소아에서 비알코올성 지방간의 유병률은 아직까지 보고된 것은 없다.

그러나 비만 인구가 증가되고 있는 상황을 고려하면 꽤 높은 유병률을 가질 것으로 예상된다. 서양에서 비알코올성 지방간의 유병률은 20% 정도이며 지방간염의 유병률은 2-3%로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 이러한 빈도는 간질환에서 가장 흔한 원인이다. 또한 일반 소아에서의 비알코올성 지방간의 유병률은 2.6%이며 소아 비만 환자에서는 22.5-52.8%로 보고하고 있다<sup>6)</sup>. 본 연구에서는 9.7%로 서구에 비해 낮은 유병률을 보였다.

비알코올성 지방간염은 비만, 당뇨병, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등과 같은 대사성 질환과 연관되어 발견되기도 하지만<sup>7)</sup> 그 외에도 고도 비만환자 치료를 위한 bariatric surgery 특히 공회장우회술 후에도 잘 발생한다고 알려져 있으며 amiodarone, diltiazem, tamoxifen 등의 약물이나 장기간의 비경구 영양공급을 받은 환자에서도 발생한다고 알려져 있다<sup>8)</sup>. NASH 환자들 중 비만이 있는 경우는 보고자에 따라 차이가 있지만 약 39-95%로 보고되고 있으며 당뇨병이 있는 경우는 21-55%, 고지혈증이 있는 경우는 21-91%로 보고되고 있다<sup>9-12)</sup>.

비알코올성 지방간의 병인으로 현재까지 받아들이는 이론은 two-hit hypothesis이다<sup>13, 14)</sup>. 이는 간조직에 지방이 침착하는 것이 첫 번째 단계(1st hit)이며 여기에 다양한 원인에 의해 산화 스트레스(oxidative stress)가 발생하며 지방과산화와 염증성 반응에 관여하는 싸이토카인 등이 생성되고 이로 인해 미토콘드리아 기능 및 간기능이 떨어져 염증반응이 일어나고 이로 인한 세포의 괴사와 섬유화가 일어나는 두 번째 단계(2nd hit)로 구분된다<sup>13, 14)</sup>. 첫 번째 단계에는 인슐린 저항성이 중요한 인자로 여겨지고 있는데<sup>15)</sup>, 이는 비만한 환자에서 인슐린 저항성이 증가하게 되고 이로 인해 지방용해가 증가하여 간 내로 지방산의 유

입이 증가하게 되며 말초에서는 지단백 분해 효소의 작용이 억제되어 혈중 중성 지방의 농도가 증가하게 되어 첫 번째 단계가 일어난다고 한다. 두 번째 단계인 산화 스트레스를 야기시키는 요인으로 철의 침착과 hereditary hemochromatosis gene(HFE) 유전자가 사립체를 손상시켜 간 조직을 파괴한다고 하였으나 현재까지는 명확히 그 상관관계가 밝혀지지는 않았다<sup>16-20)</sup>. 또 지방간염의 발생에 leptin이 관여한다는 보고도 있다<sup>21)</sup>.

NASH의 확진은 간 생검이 필수적이나 술기의 위험성과 환자나 보호자의 거부로 실시하기는 힘들어 복부 단층촬영이나 복부 초음파를 상용하여 진단에 이용되고 있다.

복부 초음파를 이용한 진단의 민감도는 Joseph 등<sup>22)</sup>은 89%, Caturelli 등<sup>23)</sup>은 85%, Foster 등<sup>24)</sup>은 90%이며, 위양성률은 매우 낮다고 보고하고 있다. 따라서 선별검사 목적으로는 복부 초음파가 매우 유용할 것이라 사료된다. 초음파로 지방간을 진단하는 것과 간기능 이상과의 관계는 지방간이 없으면서 비만한 사람에게서도 간기능에 이상이 있어 반드시 일치하지는 않는다<sup>26)</sup>. 이는 two-hit hypothesis에서 첫 번째 단계를 거치지 않고 바로 두 번째 단계로 가는 경우가 있거나 NASH가 진행하게 되면 지방의 침착은 오히려 줄어들게 되는데 이로 인해 초음파로 지방간이 보이지 않아도 간 수치가 올라갈 수 있음을 설명하였다.

소아에서는 비알코올성 지방간염의 정의를 ALT가 35 IU/L 이상이거나 초음파에서 간실질의 예코가 증가된 경우 둘 중의 하나가 있는 경우로 정의한 경우도 있었으며<sup>15)</sup>, 초음파를 시행하지 않고 문진, 이학적검사와 바이러스성 간염이 없으며 음주력이 없는 사람을 대상으로 간기능 이상(혈청 ALT, AST 40 IU/L 이상)으로 지방간염을 추정할 예가 있으며<sup>26)</sup> 서양에서도 Clark 등<sup>27)</sup>도 초음파를 시행하지 않고 간기능 이상으로 지방간염을 추정한 사례가 있다. 본 연구에서는 초음파를 시행하지 않았으며 단순 지방증이 포함되지 않아 실제의 유병률보다 낮게 평가되었을 가능성이 있다.

지방간염의 증상은 대부분은 증세가 없거나 비특이적 증세만을 보인다. 주로 정기 신체검사 등에서 우연히 발견되는 경우가 많다. 지방간염 환자들이 호소하는 가장 흔한 것은 피로감이며 그 외에 우상복부 불편감을 느끼기도 한다. 이학적 검사에서는 약 25%에서 간비대가 나타나며 그 외는 드물게 만성 간질환의 특징(유방비대, 메두사머리, 거미모세혈관 확장증)을 보이기도 한다.

NASH 환자들은 혈액 검사에서 대부분 ALT, AST가 상승하는데 정상의 2-4배까지도 상승할 수 있으나 그 이상으로 상승하는 경우는 드물다. 특히 AST가 ALT에 비하여 낮아 대부분에서 AST/ALT비가 1.0보다 적다. 이 점은 AST/ALT 비가 1.0보다 큰 알코올성 지방간에서 보이는 소견과는 반대이다<sup>3)</sup>. 일부 보고에서는 AST/ALT 비가 1.0 이상인 경우에는 간 섬유화와 연관이 있다는 보고도 있다<sup>28)</sup>. Alkaline phosphatase 도 정상의 2배까지 상승하기도 한다. 그 외에 총 콜레스테롤, 중성지방 등의 상승이 흔히 발견되며, 과혈당증, 고인슐린 혈증이 동반

되기도 한다. 또한 ferritin, transferrin saturation 등이 증가한다는 보고가 있으며 이것이 비알코올성 지방간염과 연관이 있다고 하였으나 아직까지 그 기전이 확실하게 밝혀지지는 않았다<sup>29)</sup>.

비만의 지표로 이용했던 여러 가지 항목 중 초음파를 이용한 복강내 지방조직 길이가 대사성증후군의 진단기준인 허리둘레와 더불어 유용한 방법으로 사용될 수 있으며<sup>30)</sup>, 특히 복부지방 중에서 피하지방보다 내장지방이 대사증후군에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 2003년 Kim 등<sup>31)</sup>에 의하면 내장지방의 평가에 컴퓨터단층촬영 대신 초음파로 복강내 지방두께를 측정하여 보다 쉽고 간편하면서 저렴하게 내장비만의 정도를 평가할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 초음파를 이용하여 복강내 지방조직의 두께를 측정하였다. 이는 특히 대사증후군의 병태생리에 직접적으로 관련된 내장 비만을 간단하면서도 정확하게 추적 검사가 가능한 수단이다.

인슐린 저항성은 간기능 장애 및 비알코올성 지방간 뿐만 아니라 심혈관계 질환의 발생 및 사망률과도 밀접한 관계가 있는데, ATP III에서는 인슐린 저항성을 공통 분모로하는 군집 질환군으로 대사증후군을 제시한 바 있다. 인슐린 저항성의 지표로 본 논문에서는 HOMA-IR, QUICKI를 사용하였는데 HOMA-IR 보다 QUICKI가 비알코올성 지방간염이나 다른 대사성증후군 구성인자와 연관성이 더 높았는데 이는 HOMA-IR 방법은 혈당이 높고 인슐린 농도가 낮은 경우나 체질량지수가 낮은 경우에도 정확도가 떨어지는 것으로 되어 있으며 2000년도에 개발된 평가법인 QUICKI 법은 HOMA-IR 법과 마찬가지로 매우 간단하나 정상혈당 고인슐린형 클램프법으로 측정된 인슐린 저항성과는 HOMA-IR 법에 비해 상관 관계의 정도가 더욱 높으며 더욱 좋은 선형관계를 보이는 것으로 평가되고 있다<sup>32)</sup>. 또한 정상인에서 뿐 아니라 비만환자, 당뇨병환자, 그리고 임신한 여성에 있어서도 인슐린 저항성 측정에 있어 매우 효과적인 방법으로 보고되고 있다<sup>33)</sup>.

대사증후군은 인슐린 저항성 이외에도 비만, 고지혈증, 염증 및 혈액응고이상을 나타내며 제2형 당뇨 및 관상동맥질환과 같은 심혈관계 질환으로 인한 유병률과 사망률을 높이는 위험인자로 알려져 있다. 지금까지 소아에서 대사증후군에 대한 명확한 진단 기준이 제시된 바 없어 본 논문에서는 포함시키진 않았지만 내장지방 두께, 허리/엉덩이 둘레비가 비알코올성 지방간과 연관성이 있었는데 이는 비알코올성 지방간염과 대사증후군과는 위험인자가 비슷해 상당한 연관관계가 있을 것이라 사료되며 치료효과 판정 및 통합적인 위험인자 관리에 도움이 될 것이라 생각된다.

또한 비알코올성 지방간염 환자의 15-20%에서 간 섬유화가 관찰되고 약 7-22% 환자에서 간경변증이 발생된다<sup>9-12, 34)</sup>. 그러므로 간경변증이 발생하면 지방증 그 자체는 감소하거나 없어지므로 특발성 간경변증 환자로 진단된 경우 NASH에 의한 경우가 상당수 있다고 추정되지만 정확한 비율은 보고된 바 없다. NASH 환자에서 비만인 경우 체중을 줄이면 지방증 뿐만 아니

라 염증세포 침윤, Malloy 체 수, 간 섬유화도 개선될 수 있다고 하였으나 비만으로 인해 장 우회수술을 받은 경우 비만도는 호전된다고 해도 지방간염 자체는 더 심해진다는 보고도 있다<sup>35)</sup>.

간 섬유화로 진행되는 예후 인자는 많은 보고가 있으며 가장 의미있는 인자는 고연령(50세 이상)이며 그 외에 비만, 당뇨, 염증의 심한 정도, 고혈압, AST/ALT 비가 1 이상, ferritin, 지방증의 정도, 중성지방 150 mg/dL(1.7 mmol/L) 이상, ALT 정상 2배 이상 등이 예후 인자로 언급되고 있다<sup>14)</sup>. 또한 Dixon 등<sup>36)</sup>은 고혈압, ALT 40 IU/L 이상, insulin resistance index(1/QUICKI)가 5 이상에서 3개 중 2개 이상이면 민감도 80%, 특이도 89%로 NASH와 간 섬유화의 진행을 예측할 수 있다고 하였으며 Ratziu 등<sup>37)</sup>은 BMI 28 kg/m<sup>2</sup> 이상, 연령 50세 이상, ALT 정상 2배 이상, 중성지방 150 mg/dL(1.7 mmol/L) 이상에서 4개 중 하나도 없거나 하나만 있는 경우 간 섬유화나 간경변증으로 이행을 완전히 배제할 수 있다고 하였다. NASH 환자에서 간경변증이 진행되 간이식을 시행한 경우 예후는 좋은 편이나 NASH가 재발될 수 있다는 보고들이 있으며 간 섬유화까지 재발된 경우도 있었다<sup>38)</sup>.

NASH 치료는 발생기전 자체가 아직 명확하지 않으므로 특별한 치료법은 없으나 발생과 관련된 원인을 제거하는 것이 중요한데 체중감량, 고지혈증 치료, 과혈당증 치료 등과 간독성이 있는 약물을 피해야 한다. 일부 보고에서는 10% 체중 감량만으로도 ALT가 정상화되고 조직학적으로 개선이 일어난다고 하였다<sup>35)</sup>. 또한 urosodeoxycholine acid가 생화학적, 조직학적으로 지방간염을 호전시킨다고 하였으며<sup>39)</sup>, 당뇨는 당뇨 식이 자체가 지방간염을 호전시킬 수 있으며 일부 약제 metformin이나 thiazolidinedione 계열 약물이 생화학적, 조직학적으로 지방간염을 호전시킨다고 하였다. 고지혈증 치료제는 아직까지는 확실하게 지방간염을 호전시킨다는 보고는 아직 없으나 한 보고에서 gemfibrozil이 생화학적으로 호전시킨다고 하였으며 그 외에 betaine, antioxidant로서 비타민 E 등이 지방간염에 효과가 있다는 보고가 있었다<sup>40)</sup>. 그 외에도 대식세포 활동이나 미소체 효소 활동을 억제하거나 간세포 미토콘드리아 ATP 고갈을 막는 방법이 실험적으로 연구되고 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째 비알코올성 지방간염의 진단에 확진에 필요한 조직검사를 시행하지 않았다는 점이다. 조직검사를 해야만 간질환의 다른 원인을 배제할 수 있고 단순 지방증과 지방간염을 구분할 수 있으며 섬유화의 유무로 예후와 진행정도를 추정할 수 있다. 하지만 특별히 증상이 없는 상태에서 조직검사를 시행하기에는 술기의 위험성 때문에 실제로 시행하기에는 문제가 있다. 또한 몇 개의 논문에서도 비알코올성 지방간염의 예후가 전반적으로 좋고 설사 지방간염으로 진단을 받는다고 해서 아직까지 알려진 확실한 치료법이 없는 상태에서 높은 비용과 위험성이 높은 조직검사를 굳이 시행할 필요는 없다고 주장을 하고있다. 두 번째 제한점으로는 본 논문에서는 혈중 ALT 및 AST 농도가 높은 것으로 비알코올성 지방간염을 진단하였

는데 실제로 단순 지방증에서는 ALT, AST가 정상인 경우가 많기 때문에 실제의 유병률보다 낮게 평가되었을 가능성이 많다. 하지만 Clark 등<sup>27)</sup>이 초음파 검사를 시행하지 않고 간기능에 이상이 있으면서 바이러스성 감염이나 음주력이 없는 사람들을 비알코올성 지방간염으로 추정한 보고가 있어 본 논문에서도 초음파를 실시하지 않고 비알코올성 지방간염을 간기능 이상으로 추정하여 결과를 산출하였다.

세 번째 제한점으로는 ALT의 비정상 수치를 40 IU/L를 기준점으로 하였는데 대부분 비정상 수치를 40 IU/L를 기준으로 하지만 일부에서는 35 IU/L로 한 경우도 있으며<sup>15)</sup>, 2004년 Kim 등<sup>41)</sup>의 보고에 의하면 AST, ALT가 30-40 IU/L인 경우 간질환에 이행될 가능성이 많아 정상 수치를 성인에서 AST를 31 IU/L 이하, ALT를 30 IU/L 이하로 하자고 하였다. 소아인 경우는 성인보다 흡연, 음주 등의 간 조직 손상에 영향을 주는 인자가 적으므로 소아에서도 간 수치를 30 IU/L 이하로 하는 것이 타당하나 이에 대한 연구가 있어야 할 것으로 사료된다. 네 번째 제한점으로는 1998년 대한 소아과학회에서 성별, 연령별 체질량지수(BMI)가 95 백분위수 이상을 비만으로 정의하였는데 비만도(obesity rate)로 계산하면 비만도가 정상인 20% 미만인 사람이 279명 중 44명으로 15.2%, 20-30%에 해당하는 경도비만이 91명으로 32.6%로 비만 정도가 심하지 않은 경도비만과 정상상을 포함하면 48.4%로 대상자의 거의 50%에 해당하여 비만한 학생을 대변하지 않을 가능성이 있다. 실제로 비만한 환자의 비알코올성 지방간염의 다른 보고와 유병률이 다소 낮게 나온 이유가 소아의 비만 진단 기준의 차이와 대상자의 비만정도의 차이에 기인할 수 있다고 추론할 수 있다. 본 논문에서도 비만도가 30% 이상인 그룹에서는 비알코올성 지방간염이 144명 중 22명으로 15.2%로 다른 보고와 비슷한 결과를 보였다. 따라서 과연 소아에서 비만한 사람을 어떻게 정의할 것인가에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

다섯째 제한점으로는 비만, 비알코올성 지방간염에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자로 운동, 흡연, 교육 및 생활수준, 식생활 습관, 심리상태, 부모의 비만여부 등에 대한 조사가 다소 미흡하여 생활 환경이 비알코올성 지방간염에 미치는 영향이 포함되지 않았다. 이는 향후 추적 검사에 포함되어야 할 것이다. 결론적으로 초·중학생을 대상으로 실시한 신체검사에서 BMI 95 백분위수 이상인 학생 279명에서 비알코올성 지방간염은 9.7%였으며 향후 이들에 대한 추적관리가 필요할 것으로 사료된다. 또한 소아비만은 성인비만 및 성인 대사증후군과 밀접한 관계가 있으며 소아 청소년 시기에 소아비만에 관한 범국가적 관심이 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적 :** 비만증은 대사성증후군과 더불어 비알코올성 지방간염과 밀접한 관계가 있다. 본 연구는 비만증으로 진단된 학생을

대상으로 비알코올성 지방간염 및 그에 관련된 인자를 알아보고자 하였다.

**방 법** : 초·중학교 신체검사상 체질량지수 95 백분위수 이상의 비만아 중 279명을 대상으로 설문지, 신체계측, 혈액검사, 복부지방 초음파 검사를 실시하였다.

**결 과** : 전체 연구 대상자 279명 중 비알코올성 지방간염이 있는 사람은 27명으로 9.7%였다. 이중 비만도 30% 이하인 경도비만아 135명 중 5명(3.7%)에서 비알코올성 지방간염이 나타났으며 비만도 30% 이상인 중증도 이상의 비만아에서 비알코올성 지방간염의 유병률은 144명 중 22명(15.2%)으로 비만정도가 심할수록 지방간염의 유병률은 증가하였다. 또한 대사성증후군과 밀접한 연관성이 있다고 알려진 복부 내장지방두께와 허리/엉덩이 둘레비가 클수록 비알코올성 지방간염이 잘 반영되는 것으로 나타났다.

**결 론** : 본 연구의 결과는 소아 비만아에서 비알코올성 지방간염의 유병률은 9.7%였으며 비만정도가 심할수록 비알코올성 지방간염의 유병률은 증가하였다. 또한 대사성 증후군의 구성인자와 비알코올성 지방간염은 상당한 연관성이 있으며 이들의 공통적인 특징인 인슐린 저항성의 지표는 치료효과 판정 및 통합적인 위험인자 관리에 도움이 될 것이라 생각된다.

**Referecnes**

- 1) Hoyumpa AM Jr, Greene HL, Dunn GD, Schencker S. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis* 1975;20:1142-70.
- 2) Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:11-9.
- 3) Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002;9:37-51.
- 4) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- 5) Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakovaj D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
- 6) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- 7) Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveria AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999;18:353-8.
- 8) McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
- 9) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- 10) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic

- steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
- 11) Clark JM, Brancati FL, Diehl AE. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population[abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A-65.
- 12) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis(steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
- 13) Day C, James O. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- 14) Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2001;97:2714-24.
- 15) 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.
- 16) Chitturi S, Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Liddle C, samarasinghe D, et al. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36:142-9.
- 17) Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002;60:289-93.
- 18) Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. in situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2002;37:56-62.
- 19) Baffy G, Zhang CY, Glickman JN, Lowell BB. Obesity-related fatty liver is unchanged in mice deficient for mitochondrial uncoupling protein 2. *Hepatology* 2002;35:753-61.
- 20) Diehl AM. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1-5.
- 21) Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
- 22) Joseph AE, Savarymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
- 23) Caturelli E, Squillatne MM, Andriulli A, Rapaccini GL. Hypochoic lesions in the 'bright liver': A reliable indicator of fatty change. A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:469-72.
- 24) Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH. The accuracy of ultrasound in detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiology* 1980;53:440-2.
- 25) Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Nakasone H, Kawakami Y, Yamashiro T, et al. Alanine aminotransferase elevation not associated with fatty liver is frequently seen in obese Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1-5.
- 26) Park HS, Shin ES, Kim MW, Kim KM. Improvement of liver function by weight control in children with fatty liver. *Korean J Nutrition* 1995;28:629-35.
- 27) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:955-6.
- 28) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent

- predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- 29) George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
- 30) Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, et al. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? : a comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:771-5.
- 310) Kim SK, Kim SH, Rhee YM, Choi SH, Cho YL, Ahn CW, et al. The comparison of intra-abdominal fat distance and visceral adipose tissue area or visceral fat to skeletal muscle area ratio measured by computed tomography. *Korean Journal of Medicine* 2003;64:49-59.
- 32) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index : a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
- 33) Sung YK, Choi WH, Lee CB, Park YS. Insulin resistance measured by QUICKI and obesity in type 2 diabetic patients. *Journal of Korean Society for the Study of Obesity* 2003;12:162-72.
- 34) 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;116:1413-9.
- 35) Sanyal AJ. Nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Perspect Gastroenterol* 2000;3:129-39.
- 36) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- 37) Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- 38) Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802.
- 39) Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic induced steatohepatitis : a pilot study. *Hepatology* 1996;23:74-80.
- 40) Agrawal S, Bonkovsky H. Management of nonalcoholic steatohepatitis : an analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:253-61.
- 41) Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver disease : prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.