

비알코올 지방간 질환 환자에서 사망 및 중증 간 질환 발생과 관련된 조직학적 위험인자

박정원, 박준용

연세대학교 의과대학 내과학교실

Histologic Risk Factor for Mortality and Development of Severe Liver Disease in Biopsy-proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jung Won Park and Jun Yong Park

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

Article: Fibrosis Stage but Not NASH Predicts Mortality and Time to Development of Severe Liver Disease in Biopsy-proven NAFLD (J Hepatol 2017;67:1265-1273)

요약: 비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 현재 전 세계적으로 가장 흔한 만성 간 질환 중 하나로 그 유병률은 25%에 달한다고 알려져 있다.^{1,2} NAFLD의 범위는 간내 지방 침착을 보이지만 간세포 손상이나 섬유화가 없는 비알코올 단순지방간(isolated hepatic steatosis, non-alcoholic fatty liver, NAFL)에서부터 간세포 손상을 동반하는 비알코올 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)을 포함한다. 이는 간 질환을 초래하는 약물 및 알코올 등의 복용력이 없고, 영상학적 검사나 조직 검사에서 간내 지방이 침착되어 알코올 간 질환과 유사한 조직학적 소견을 보이는 질환을 통칭하게 된다.³ 이 중 NASH의 경우 섬유화가 동반되거나 동반되지 않은 상태에서 간엽의 염증과 간세포의 풍선변성(ballooning) 등 두 가지 특징을 가지게 되며, 이 중 일부 환자에서는 섬유화가 진행되어 간경변증 및 간암이 발생하게 된다.⁴

NAFLD가 간 질환 연관 사망률 및 전체 사망률을 높인다는 보고들은 지속적으로 있어 왔으나 여전히 이 질환의 자연사에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 높은

NAFLD 활성도 점수(NAFLD activity score, NAS)가 예후와 연관이 있을 것으로 추정되고 있으며, 따라서 이의 호전여부가 최근의 많은 약제 연구에서 주된 관심사로 되어 있다.^{5,6} 본 연구에서는 조직학적으로 확인된 대규모 NAFLD 코호트를 장기 추적하여 사망과 중증 간 질환 발생을 예측하는 조직학적 위험인자를 분석하고자 하였다.⁷

저자들은 1971년부터 2009년까지 스웨덴의 두 곳의 대학병원에서 간 조직 검사를 통해 확인된 NAFLD 646명의 환자들을 대상으로 후향적 코호트 연구를 진행하였다. 알코올 간 질환, 약제유발 간손상 및 그 외 동반된 간 질환이 있는 환자는 제외하였다. NAFLD 진단에 있어서는 한 명의 간 전문 병리의사가 NAS에 따라 분류하였으며, 섬유화 정도는 Kleiner 분류에 따라 F0부터 F5까지 다섯 개의 카테고리로 분류하였다.^{8,9} 연구에 포함된 대조군은 스웨덴 인구 등록 데이터베이스를 이용하여 나이, 성별, 지역에 따라 짹짓기를 하여 6,345명을 선정하였다. 결과변수는 사망 및 중증 간 질환(간부전, 간경변증, 원발성 간암 또는 비대상성 간 질환)의 발생으로 정의하였다.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박준용, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과
Correspondence to: Jun Yong Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1988, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: DRPJY@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

평균 20년간의 추적 관찰 기간 동안 간 관련 사망은 NAFLD 환자군 중 7.9%, 대조군의 1.4%에서 발생하였다($p<0.001$). F0 또는 F1의 NAFLD 환자는 대조군과 비교하여 사망률이 유의하게 높지 않은 반면, F2 이상에서는 간섬유화의 정도에 비례하여 사망률이 유의하게 증가하였다. NAFLD 환자만을 대상으로 분석하였을 때에도 F0군에 비해 F2, F3, F4군은 사망률이 간섬유화의 정도에 비례하여 유의하게 높았으며, 이러한 경향은 나이, 성별, 당뇨병, NASH 여부를 보정한 분석에서도 마찬 가지였다. 한편, NASH가 있는 환자는 대조군에 비해 사망 위험이 다소 높았으나(위험비 1.22, 95% 신뢰구간 1.02-1.46), NAFLD 환자만 분석하였을 때에 NASH가 있는 환자는 NASH가 없는 환자에 비해 사망 위험이 더 높지 않았고, 이러한 경향은 나이, 성별, 당뇨병, 간섬유화 등을 보정한 분석에도 비슷하였다(위험비 0.83, 95% 신뢰구간 0.58-1.17).

같은 기간 동안 중증 간 질환 발생은 NAFLD 환자군 중 11.8%, 대조군의 2.2%에서 발생하였다($p<0.001$). 비대상성 간 질환은 대조군의 1.8%에서 발생한 반면, NAFLD 환자군의 F0, F1, F2, F3, F4군에서 각각 3.7%, 4.3%, 8.7%, 12.1% 및 45%에서 발생하였다. Laplace 회귀분석에 따르면, 환자들에게 중증 간 질환이 발생할 때까지 걸리는 가장 짧은 기간은 F0-1에서 22-26년, F2에서 9.3년, F3에서 2.3년이었고, F4에서 비대상성 간 질환 발생까지 걸리는 기간은 0.9년이었다. F0 또는 F1의 NAFLD 환자는 대조군과 비교하여 중증 간 질환 발생률에 유의한 차이가 없었다. 반면, F2 이상에서는 간섬유화의 정도에 비례하여 대조군에 비해 중증 간 질환 발생률이 유의하게 증가하였다. NASH 환자는 대조군과 비교하여 중증 간 질환 발생 위험이 유의하게 높았고(위험비 5.18, 95% 신뢰구간 3.58-7.48), NAFLD 환자만 대상으로 분석하였을 때에도 NASH가 있는 환자는 NASH가 없는 환자에 비해 중증 간 질환 발생 위험이 유의하게 높았다. 하지만 나이, 성별, 당뇨병, 간섬유화 등을 보정한 경우 NASH가 있는 환자가 NASH가 없는 환자에 비해 중증 간 질환의 발생 위험이 유의하게 높지 않았다(위험비 0.62, 95% 신뢰구간 0.28-1.40).

해설: NAFLD와 관련하여 자연경과를 장기간 관찰한 연구 결과가 많지는 않지만 지금까지 보고된 연구 결과를 종합하면 다음과 같이 요약할 수 있다. 우선 NAFLD를 가진 환자는 대조군에 비하여 전체 사망률이 높다는 것이다. 또한 NAFLD를 가진 환자의 가장 흔한 사망 원인은 심혈관 질환이며 NASH 환자는 간 질환 관련 사망률이 증가한다는 것이다.

본 연구에서 저자들은 대규모 및 장기간을 아우르는 코호트 연구를 통해 조직학적으로 확인된 NAFLD 환자에서 여러 인자를 맞춘 대조군과 비교하여 전체 사망률과 중증 간 질환으로의 진행 위험이 얼마나 높은지 그리고 그 예측 위험인자를

확인하고자 하였다. 연구의 주된 논지는 평균 20년간의 추적 관찰 기간 동안 비알코올 지방간 질환 환자의 12%, 대조군의 2.2%에서 중증 간 질환이 발생하였으며, NAFLD 활성도 점수가 아닌 섬유화 단계가 환자의 사망과 중증 간 질환 발생의 가장 중요하고 유일한 독립적 인자라는 것이다.

본 연구에서는 기존 다른 연구와는 다르게 비알코올 단순 지방간에서도 중증 간 질환으로의 발생이 대조군에 비해서 2.44배 높다고 보고하였다. 하지만 이는 이들 환자군에 대한 분석 및 기존 다른 연구들의 대조군과 본 연구의 대조군 사이에 차이점이 있는지에 대한 정확한 확인이 필요하겠다.

Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network에 의해서 개발된 NAS는 지방침윤(0-3점), 간소엽내 염증 반응(0-3점) 그리고 풍선변성(0-2점)의 정도를 점수화하여 지방간 질환의 활성도를 반영하고 있으며, 5점 이상인 경우를 NASH로 진단하고 3점과 4점 경우에는 경계 병변에 해당한다. 간 질환의 진행 정도를 의미하는 섬유화는 분리해서 평가하고 있다(0-4점). NASH 동반 여부, 높은 NAS는 간섬유화의 정도와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 실제로 본 연구 결과에서도 언급하였듯이 F0에서는 35%에서 NASH를 동반하였던 반면, 간 경변증에서는 94%에서 동반되었다. 또한 NASH 환자의 17%에서 진행성 섬유화 소견을 동반한 반면, NASH를 동반하지 않은 환자에서는 불과 2% 정도만이 진행성 섬유화 소견을 동반하고 있었다. 추적 생검을 통해 기저의 NAS와 섬유화의 진행 여부를 보았던 연구와 여러 연구를 종합한 메타분석 연구에서도 보면 단순 지방간에 비해서 높은 NAS를 가지는 경우 섬유화의 진행 위험성이 훨씬 더 높은 것으로 보고하였다.^{9,10} 간내 염증 정도와 섬유화로 진행되는 과정은 연속적인 반응으로 알려져 있고, 본 연구에서도 언급하였듯 이를 독립적으로 보기에는 어려우며 이와 같이 만성 간질환의 경과를 보는 연구에서 질환의 조직학적인 진행과 퇴행을 복합적으로 고려하여야 한다. 본 연구에서 NASH의 유무가 간섬유화의 정도와 비교하여 중증 간 질환으로의 진행 위험과의 연관성이 있어 유의성이 낮음을 피력하였지만, 보다 많은 경험이 있는 만성 B형, C형 간염 치료에서 보면 바이러스를 억제/소멸시킴으로써 간내 염증을 감소시키면 섬유화 정도를 호전됨을 확인할 수 있어 염증의 정도와 섬유화를 결코 분리해서 고려할 수는 없을 것으로 생각된다.

결론적으로 이번 연구를 통해 NAFLD의 각 섬유화 단계에 따른 중증 간 질환의 발생까지의 시간을 분석하여 확인함으로써 간생검 결과를 통해 환자들의 예후를 예측할 수 있는 근거를 제시하였다. 한편, NAFLD 환자에서 NASH의 호전이 간섬유화 호전과는 독립적으로 중증 간 질환 발생 위험을 감소시킬 수 있을지에 관해서는 향후 추가 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686-690.
2. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: the multi-ethnic cohort. *Hepatology* 2016;64:1969-1977.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
5. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
6. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK. The clinical course of cirrhosis: the importance of multistate models and competing risks analysis. *Hepatology* 2015;62:292-302.
7. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-1273.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
9. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654.e1-9; quiz e39-e40.
10. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosteatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-1155.