

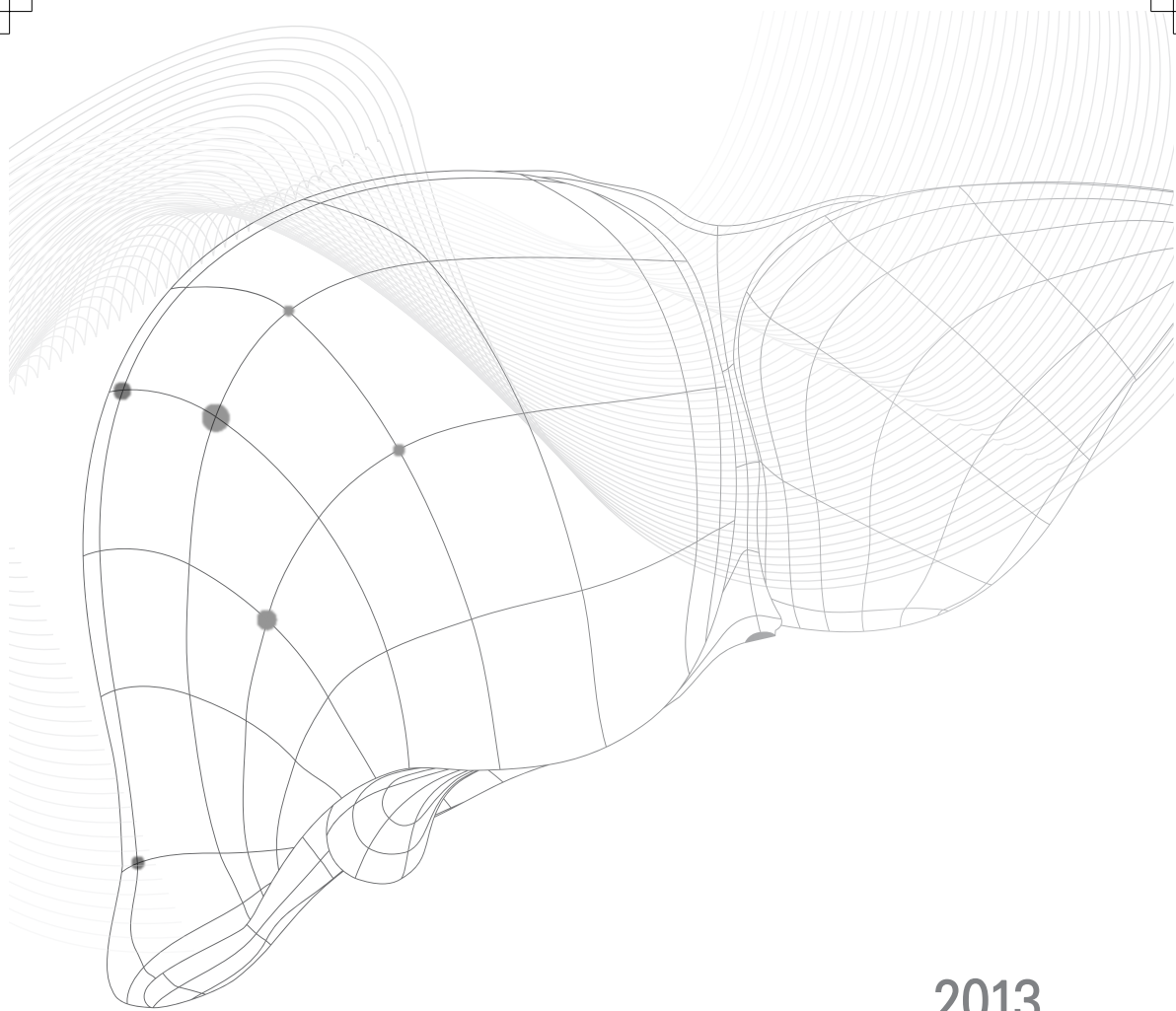
2013 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인



The Korean Association for the Study of the Liver



대한간학회



2013
대한간학회
비알코올 지방간질환 진료 가이드라인

Contents

서 론

1. 제정취지	1
2. 대상 집단	1
3. 독자층	2
4. 제정 위원 및 제정 경과, 기금에 관한 정보	2
5. 근거 수집을 위한 문헌 검색	2
6. 근거 수준과 권고 등급의 분류	2
7. 세부 주제 목록	4
8. 내외부 검토 및 승인과정	5
9. 가이드라인 공표 및 향후 재개정 계획	5

정 의

1. 비알코올 지방간질환의 정의	6
2. 비알코올 지방간질환에서 유의한 알코올 섭취량의 정의	6

역 학

1. 비알코올 지방간질환의 발생률과 유병률	7
2. 비알코올 지방간질환의 위험인자	7
3. 비알코올 지방간질환의 자연경과	8
4. 비알코올 지방간질환의 연관 질환(comorbidities)	9

Contents

진 단

- 1. 비알코올 지방간질환의 진단 및 선별검사 11
- 2. 비알코올 지방간염 및 진행된 섬유화에 대한 비침습적 검사법 13
- 3. 간 조직검사 15

치 료

- 1. 생활습관 교정 17
- 2. 약물 치료 20
- 3. 비만수술(bariatric surgery) 26

소아청소년 비알코올 지방간질환

- 1. 역학 28
- 2. 특성 28
- 3. 검사 29
- 4. 치료 31

참고문헌 32

별첨 1. 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 요약 47

별첨 2. 개정위원회 위원들의 이해 관계 상충 정보 52

서론

1. 제정취지

우리나라 말기 간질환의 주요 원인은 최근까지도 만성 B형 간염바이러스 및 C형 간염바이러스 감염, 알코올 간질환 등이지만, B형 간염 예방접종의 시행과 항바이러스 치료제의 등장으로 간염바이러스에 의한 말기 간질환은 향후 급격히 감소될 것으로 예상된다. 이에 반해, 최근 우리나라에서 비만과 관련된 대사 질환은 빠르게 증가하고 있고, 이에 따라 비알코올 지방간질환도 16-33%의 높은 유병률을 보이고 있다.

비알코올 지방간질환은 비교적 양호한 임상 경과 때문에 그간 주목을 받지 못했지만, 일부 환자에서 간경변증이나 간세포암종과 같은 말기 간질환으로 진행될 수 있다는 사실이 밝혀진 후, 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 이에 따라 최근 비알코올 지방간질환의 역학, 진단 및 치료에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있지만, 아직까지 우리나라에는 비알코올 지방간질환의 진단 및 치료에 관한 진료 가이드라인이 없는 실정이다. 이에 본 제정위원회는 최근까지 축적된 국내외 연구결과와 전문가 의견을 종합하여 근거 중심에 기반을 한 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인을 마련하였다. 그러나, 아직까지는 세부 내용에 있어 축적된 근거가 불충분하고 현재 연구가 진행되고 있는 경우가 많아 의학지식의 발전에 따라 추후 지속적인 보완과 수정이 필요하다.

2. 대상 집단

유의한 수준의 알코올 남용과 바이러스성 간염 등과 같은 간질환이 없으면서 임상적 소견이나 생화학적, 영상학적 또는 병리학적 검사 소견 등에 의해 진단된 비알코올 지방간질환 환자가 본 가이드라인의 주된 대상 환자 집단이다. 아울러 성인과 구별되는 특징적인 소견을 보일 수 있는 소아청소년에서의 비알코올 지방간질환도 본 가이드라인의 대상으로 포함하였다.

*이 가이드라인은 비알코올 지방간질환의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 현재까지의 의학적 근거들을 전문가들이 검토한 후 근거 중심의 의견을 정리한 것이다. 그러나 권고사항이 반드시 따라야 할 절대적인 표준치료를 의미하는 것은 아니며 개별 환자의 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 이 가이드라인은 대한간학회에서 제작하였으며 학회의 허락 없이 수정, 변형, 전재될 수 없다.



3. 독자층

본 가이드라인은 비알코올 지방간질환 환자의 진단과 치료를 담당하고 있는 진료의 및 의료관련자에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다. 또한 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

4. 제정 위원 및 제정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 제정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 10인 및 소아청소년과 전문의 2인으로 구성되었으며 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다. 각 위원은 각자 담당 한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 작성을 담당하였으며 제정 경과는 Table 1과 같았고, 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 2와 같다.

5. 근거 수집을 위한 문헌 검색

제정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘nonalcoholic fatty liver disease’, ‘nonalcoholic fatty liver’, ‘nonalcoholic steatohepatitis’, ‘fatty liver’, ‘hepatic steatosis’, 또는 ‘steatohepatitis’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

6. 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 체계적 고찰을 통해 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)에 의하여 분류하였다(Table 2). 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 해당 결과 또는 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장

Table 1. 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 제정 경과

2012년 9월 20일	대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 제정위원회 구성 및 1차 제정위원회 전체 회의(대한간학회 사무실) • 가이드라인 제정 개발 계획 수립, 진료 지침의 소주제 선정 • 제정위원회 위원장: 이한주(울산의대 내과) • 제정위원회 위원: 고홍(연세의대 소아청소년과), 김강모(울산의대 내과), 김동희(서울의대 내과), 김문영(연세원주의대 내과), 문진수(서울의대 소아청소년과), 박상훈(한림의대 내과), 이진우(인하의대 내과), 장병국(계명대의대 내과), 전대원(한양의대 내과), 정고은(서울의대 내과), 조용균(성균관의대 내과)
2012년 12월 1일	2차 제정위원회 전체 회의(대한간학회 사무실) • 근거의 검색, 본문 합의안 도출
2013년 1월 11일	3차 제정위원회 전체회의(대한간학회 사무실) • 본문 합의안 도출, 권고안 작성
2013년 2월 27일	4차 제정위원회 전체회의(대한간학회 사무실) • 본문 합의안 도출, 권고안 작성, 권고 등급 결정
2013년 4월 17일	대한간학회 자문위원회 개최 • 자문위원회 위원: 고재성(서울의대 소아청소년과), 권영오(경북의대 내과), 김대곤(전북의대 내과), 김연수(가천의대 내과), 김홍수(순천향의대 내과), 손주현(한양의대 내과), 연종은(고려의대 내과), 윤승규(가톨릭의대 내과), 이관식(연세의대 내과), 이정일(경희의대 내과), 이준성(인제의대 내과)
2013년 5월 22일	대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 공청회
2013년 6월 13일	대한간학회 춘계학술대회 진료 가이드라인 발표
2013년 8월 13일	대한간학회 이사회 승인
2013년 12월	Clinical and Molecular Hepatology에 영문판 게재 예정

낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다.

권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 근거 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 연구결과의 임상적 파급효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 (1) 강한 권고(strong recommendation)와 (2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고란 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기

Table 2. GRADE 체계(Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)

Criteria		
Quality of Evidence		
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain.	C
Strength of Recommendation		
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.	1
Weak	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption.	2

때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

7. 세부 주제 목록

제정위원회에서는 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 제정과 관련하여 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

- 1) 비알코올 지방간질환의 정의는 무엇이며 진단을 위하여 필요한 검사는 무엇인가?
- 2) 비알코올 지방간질환은 말기 간질환으로 진행할 수 있는가?
- 3) 비알코올 지방간질환 환자에서 흔한 동반질환과 주요 사망 원인은 무엇인가?
- 4) 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 섬유화나 지방간염의 존재를 예측할 수 있는 검사로는 어떤 것들이 있는가?

- 5) 생활습관 교정치료가 비알코올 지방간질환을 호전시킬 수 있는가?
- 6) 비알코올 지방간염을 호전시키는 약물 치료는 어떤 것들이 있는가?
- 7) 비알코올 지방간질환 환자에서 비만수술의 역할은 무엇인가?
- 8) 소아청소년에서 발생하는 비알코올 지방간질환의 특징은 무엇인가?
- 9) 소아청소년 비알코올 지방간질환 치료 시 고려해야 할 점은 무엇인가?

8. 내외부 검토 및 승인과정

각 위원이 작성한 원고안은 제정위원회의 회의를 통해 검토-승인되었다. 원고는 원고내용의 충실성 뿐 아니라 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 11명으로 구성된 자문위원회 및 전문가, 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정보완을 하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

9. 가이드라인 공표 및 향후 재개정 계획

대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인은 2013년 6월 13일 대한간학회 춘계 학술대회에서 발표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<http://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다.

향후 의학적인 근거가 축적되어 가이드라인 개정이 우리나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 본 가이드라인을 개정할 계획이다.

정 의

1. 비알코올 지방간질환의 정의

비알코올 지방간질환은 유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상의학 검사나 조직검사에서 간 내 지방침착의 소견을 보이는 질환이다. 비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간에서 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간연관 간경변증을 포괄하는 진단명이다(Table 3).

2. 비알코올 지방간질환에서 유의한 알코올 섭취량의 정의

비알코올 지방간질환과 알코올 지방간질환을 구별하는 유의한 알코올 섭취량의 상한선은 일일 10-40 g (순 알코올량)까지 연구마다 다양하게 정의되어 사용되었기 때문에 명확한 기준을 제시하기 어렵다. 하지만, 최근 미국의 합의 권고안¹ 및 이탈리아, 미국간학회 진료 가이드라인에서^{2,3} 유의한 알코올 섭취량을 최근 2년간 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g을 초과하는 경우로 정의하였다. 현재까지 간 손상을 일으키는 알코올의 상한 용량에 대해서는 인종간 차이가 보고된 바 없고, 향후 연구 결과의 국제적인 비교를 위해서 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인에서는 앞서 언급된 유의한 알코올 섭취량의 정의를 임상 진료 및 연구에 사용하기로 하였다.

Table 3. 비알코올 지방간질환과 관련된 용어의 정의

용어	설명
비알코올 지방간질환	비알코올 지방간에서 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간연관 간경변증까지 전체 질환의 양상을 포괄하는 일종의 질환군. 간 내 지방침착은 조직검사에서 5% 이상의 간세포에 지방이 침착된 경우로 정의됨
비알코올 지방간	간 내 지방침착을 보이지만 간세포 손상(풍선변성) 및 섬유화의 소견은 없는 경우
비알코올 지방간염	간 내 지방침착을 보이면서 간세포 손상(풍선변성)을 동반한 염증소견이 있는 경우. 섬유화를 동반하기도 함
비알코올 지방간연관 간경변증	조직학적으로 비알코올 지방간이나 지방간염의 소견이 동반된 간경변증, 혹은 과거 조직학적으로 증명된 비알코올 지방간, 지방간염 환자에서 발생한 간경변증



역 학

1. 비알코올 지방간질환의 발생률과 유병률

비알코올 지방간질환의 발생률에 대한 연구는 아직까지 제한적이다.⁴⁻⁷ 일본에서 시행한 연구에서는 1,000명당 연간 86명의 발생을 보였으나⁴ 영국에서 시행된 연구는 100,000명당 연간 29명으로 훨씬 낮은 발생을 보고하였다.⁶ 국내에서 건강검진 수진자를 대상으로 시행한 5년간의 후향적 코호트 연구에서는 1,000명당 연간 약 26명의 발생을 보였다.⁷

비알코올 지방간질환의 유병률은 연구 대상 및 비알코올 지방간질환의 진단 기준 및 정의에 따라 다양하게 나타난다. 국내 생체 간 공여자 589명을 대상으로 시행한 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올 지방간질환의 유병률은 51%로 나타났다.⁸ 미국의 중년 인구를 대상으로 시행한 대규모 연구에서 조직학적으로 확인된 비알코올 지방간과 지방간염의 유병률은 각각 46% 및 12.2%이었다.⁹ 미국 내 대규모 코호트 연구인 프래밍엄 연구(Framingham Heart Study)에서는 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)을 진단 기준으로 사용하였는데 이에 따른 비알코올 지방간질환의 유병률은 17%로 나타났다.¹⁰ 미국 3차 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey III)를 이용하여 일반 인구집단을 대상으로 시행한 연구에서는 초음파검사를 진단 기준으로 사용하였고 이때의 비알코올 지방간질환의 유병률은 34%, 진행성 섬유화는 3.2%였다.¹¹ 요약하면, 비알코올 지방간 및 비알코올 지방간염의 유병률은 각각 6-35%(중양값 20%)와 3-5% 정도로 추정된다. 국내에서는 일반 인구집단을 대상으로 한 연구가 제한적인 실정이지만 건강검진 수진자를 대상으로 초음파검사를 이용하여 진단한 비알코올 지방간질환의 유병률은 16-33%로 나타났다.¹²⁻¹⁴

2. 비알코올 지방간질환의 위험인자(Table 4)

비알코올 지방간질환은 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등과 밀접한 연관성을 보인다. 비만수술을 받은 비만 환자를 대상으로 시행한 연구에서 비알코올 지방간질환 및 지방간염의 유병률은 91%, 37%로 나타났다.¹⁵ 제2형 당뇨병 환자에서도 비알코올 지방간질환은 높은 유병률을 보여 최근 한 연구에서 69%의 유병률을 보고한 바 있다.¹⁶ 뿐만

아니라, 국내에서 시행된 코호트 연구에서 비알코올 지방간질환은 남성에서 제2형 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자임이 확인되었다.¹⁷

갑상선기능저하증과의 연관성을 조사한 연구에서는, 갑상선 기능이 정상인 경우 비알코올 지방간질환의 유병률이 19.5%인데 반해 갑상선기능저하증이 있는 경우에는 30.2%로 갑상선기능저하증 환자에서 비알코올 지방간질환의 유병률이 의미있게 높게 나타났다.¹⁸ 한편, 다낭성 난소 증후군과 비알코올 지방간질환과의 연관성도 제시되고 있는데,¹⁹ 비알코올 지방간질환의 유병률은 대조군에서는 19%인데 반해 다낭성 난소 증후군 환자에서는 41%였다.²⁰ 그 밖에 비알코올 지방간질환의 위험인자 또는 동반질환으로 수면무호흡증, 뇌하수체 기능저하증, 생식선기능저하증 등이 제시되고 있다.²¹

Table 4. 비알코올 지방간질환의 위험인자^{3,15-21}

입증된 인자	가능성이 있는 인자
비만	갑상선기능저하증
제2형 당뇨병	다낭성 난소 증후군
이상지질혈증	수면무호흡증
대사증후군*	

*아래의 기준 중 세가지 이상이 해당되면 대사증후군으로 정의한다.²²

- 1) 허리둘레: 남자의 경우 90 cm 초과, 여자의 경우 80 cm 초과²³
- 2) 중성지방: 150 mg/dL 이상
- 3) 고밀도지단백 콜레스테롤: 남자의 경우 40 mg/dL 미만, 여자의 경우 50 mg/dL 미만
- 4) 공복혈당: 100 mg/dL 이상
- 5) 수축기 혈압이 130 mmHg 또는 이완기 혈압이 85 mmHg 이상인 경우

3. 비알코올 지방간질환의 자연경과

비알코올 지방간질환에서 조직학적 변화를 추적 관찰한 연구들은 대부분 대상 환자의 수가 적고 추적 관찰기간이 충분치 않았다는 제한점을 갖고 있다. 하지만, 일반적으로 비알코올 지방간은 대부분 양호한 경과를 갖는 반면, 비알코올 지방간염의 일부 환자는 간경변증이나 간세포암종 같은 말기 간질환으로 진행될 수 있다고 받아들여지고 있다.^{21,24-27}

비알코올 지방간질환의 자연 경과를 요약하면²⁸⁻³⁹ 1) 비알코올 지방간질환 환자군은 정상 대조군에 비해 전체 사망률이 높고 2) 가장 흔한 사망원인은 심혈관 질환이며 3) 비알코올 지방간염 환자에서는 간질환 관련 사망률이 증가한다.

비알코올 지방간 환자와 비알코올 지방간염 환자를 추적 관찰한 몇몇 코호트 연구들에서, 간경변증으로 진행되는 비율은 다양하게 보고되었다.²⁸⁻³⁷ 7.6년간 420명의 비알코올 지방간질환 환자를 추적 관찰한 코호트 연구에서는 3%에서 간경변증이 발생하였다고 보고하였고²⁸ 16.7년간 109명의 비알코올 지방간 환자를 추적 관찰한 연구에서는 0.9%,³⁰ 20.4년간 170명의 비알코올 지방간 환자를 추적 관찰한 연구에서는 1.2%의 환자에서 간경변증이 발생하였다고 보고하였다.³² 초기 조직검사에서 비알코올 지방간염으로 진단된 경우에는 상대적으로 간경변증이 발생하는 비율을 높게 보고되었는데, 71명을 13.7년간 추적 관찰한 코호트 연구에서 10%의 환자에서 말기 간질환으로 진행한다고 보고되었다.²⁹

비알코올 지방간염이 간경변증으로 진행된다는 또 다른 간접적인 증거는 서구에서는 원인 미상의 간경변증 환자에서 제2형 당뇨병, 비만, 대사증후군 등과 같은 비알코올 지방간질환의 전형적인 대사 위험인자가 흔히 동반된다는 점이며, 이러한 관찰은 비알코올 지방간염이 원인 미상의 간경변증의 주된 선행질환일 가능성을 시사한다.^{39,40} 비알코올 지방간염과 간경변증과 C형 간염바이러스에 의한 간경변증의 자연 경과를 비교한 일부 전향적 연구들은 비알코올 지방간염과 간경변증에서 비대상화율(decompensation rate)과 전체 사망률이 낮다고 보고했지만,⁴¹⁻⁴³ 최근 247명의 진행된 간 섬유화나 간경변증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 시행한 다국적 코호트 연구에서는 C형 간염바이러스에 의한 간경변증과 유사한 전체 사망률을 보였다.³⁹ 비알코올 지방간염과 간경변증 환자에서 간세포암종의 누적 발생률은 연간 2.6%로 추정하고 있으며 이는 C형 간염바이러스에 의한 간경변증 환자에서의 간세포암종 발생률에 비해 2-3배 낮은 정도이다. 간세포암종은 주로 진행된 섬유화나 간경변증이 있는 환자에서만 국한되어 발생되며, 그렇지 않은 환자에서는 매우 드물게 보고된다. 정확한 발암기전은 알려져 있지 않지만 고령, 제2형 당뇨병, 비만 등이 발암을 촉진하는 위험인자로 생각된다.^{27,41}

4. 비알코올 지방간질환의 연관 질환(comorbidities)

비알코올 지방간질환 환자에서는 각종 대사성 질환이 흔히 동반되므로 심혈관 질환으로 인한 사망률이 높은 것은 당연한 것으로 생각된다. 그러나 최근에는 비알코올 지방간질환 자체도 각종 대사 질환의 독립적인 위험 요소임이 여러 연구에서 입증되고 있다.^{44,45} 제2형 당뇨병 환자 2,839명을 대상으로 시행한 연구에서 비알코올 지방간질환이 동반된 환자들은



그렇지 않은 환자들보다 높은 심혈관 질환의 유병률을 보였고(26.6% vs. 18.3%),⁴⁵ 이후 발표된 제1형 당뇨병 환자 250명을 대상으로 한 연구에서도 비알코올 지방간질환이 있는 경우 심혈관계 질환의 유병률(10.8% vs. 1.1%)이 높았다.⁴⁶ 당뇨병 환자에서 뿐만 아니라 일반인을 대상으로 한 대규모 코호트 연구들에서도 정상군에 비해 비알코올 지방간질환 환자들에서 심혈관계 질환의 위험도가 높다는 결과들이 발표되었고,⁴⁷⁻⁵¹ 이러한 연구들을 메타 분석한 연구에서 비알코올 지방간질환 존재 여부에 따른 심혈관 질환의 오즈비(odds ratio)는 2.05(95% CI 1.81-2.31)라고 보고되었다.²⁴

또한 비알코올 지방간질환 환자에서는 당뇨병의 발생위험이 높아지고, 특히 이러한 현상은 대규모 코호트 연구에서 이미 알려진 바와 같이 비알코올 지방간염 환자에서 더욱 뚜렷하게 나타난다.^{17,52,53} 그러나, 비알코올 지방간질환의 동반유무가 심혈관계 질환 및 제2형 당뇨병 같은 대사질환 발생의 예측인자가 될 수 있는지는 향후 추가연구가 필요하다.

진 단

1. 비알코올 지방간질환의 진단 및 선별검사

비알코올 지방간질환의 진단을 위해서는 간 내 지방 변화의 확인 뿐 아니라, 다른 원인의 간질환을 배제하는 것이 중요하다. 따라서 임상적으로 만성 간질환이 의심되는 경우나 간 기능 검사에서 이상 소견이 발견되는 경우, 우리나라에서 만성 간질환의 중요 원인인 만성 B형 및 C형 간염, 알코올 간질환, 약물 유발 간질환, 자가면역 간질환, 윌슨병 등을 배제하기 위한 병력 청취 및 혈청학적 검사를 시행해야 하며, 아울러 간의 지방 변화를 확인하기 위하여 복부 초음파검사 등을 시행한다.

간기능 검사에서 이상 소견이 발견된 경우가 아닌 경우, 어떤 환자들을 대상으로 비알코올 지방간질환 유무에 대한 선별검사를 시행해야 하는지에 대해서는 아직 일치된 의견이 없다. 인슐린 저항성은 비알코올 지방간질환 발생의 중요 위험인자로 잘 알려져 있다. 그러나, 역시 인슐린 저항성이 중요 병인으로 작용하는 대사증후군과 같은 질환을 갖고 있는 환자를 대상으로 비알코올 지방간질환 유무에 대한 선별검사를 시행해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 많다. 2009년 유럽간학회 특별 회의에서는 인슐린 저항성과 연관된 질환으로 내원하는 환자는 상대적으로 비알코올 지방간염의 동반 가능성이 높으므로 비알코올 지방간질환에 대한 혈액검사 및 복부 초음파검사를 권고하였으나,⁵⁴ 2012년 미국간학회 진료 가이드라인에서는 아직 비알코올 지방간질환의 진단과 치료 방법이 명확히 확립되어 있지 않고 선별검사의 장기적 이익과 비용대비 효과가 밝혀지지 않았기 때문에 권고하지 않고 있다.³ 비알코올 지방간질환 환자의 가족에 대해서 선별검사를 시행해야 하는지 여부도 또한 현재까지는 명확하지 않다. 한 보고에 따르면 비알코올 지방간염 환자의 형제-자매는 18%에서 비알코올 지방간염을 갖고 있었으며,⁵⁵ 또 다른 연구에서도 비알코올 지방간질환을 동반한 과체중 어린이의 형제-자매와 부모에서는 지방간질환이 59%, 78%에서 관찰된 반면, 비알코올 지방간질환을 동반하지 않은 과체중 어린이의 형제-자매, 부모의 경우에는 비알코올 지방간질환이 각각 17%, 37%에서 관찰되어, 비알코올 지방간질환을 동반한 과체중 어린이의 가족에서 비알코올 지방간질환을 가지고 있을 가능성이 유의하게 높다고 보고되었다.⁵⁶ 이와 같이 비알코올 지방간질환이 가족력 혹은 유전적 경향을 보인다는 몇몇 보고들이 있

지만 대상 환자의 수가 적었으며, 최근 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서는 유전적 요인은 비알코올 지방간질환 유무에 의미있는 관계를 보이지 않았다.⁵⁷

비알코올 지방간질환에 대한 선별검사로 는 여러가지 방법이 시도되고 있으나 현재까지는 확립된 선별검사법은 없다. 일반적으로 AST, ALT와 같은 간기능 검사와 복부 초음파검사가 많이 사용되고 있으나, 간기능 검사는 비알코올 지방간 혹은 지방간염 환자에서 정상일 수 있어 선별검사로 는 민감도가 떨어지며 복부 초음파검사는 민감도는 높지만 선별검사로 는 비용이 비싸다는 단점이 있다. 그 외 혈청 ferritin, 요산 검사 등이 선별검사로 연구되고 있지만, 그 효용성을 평가하기 위해서는 추가 연구가 필요한 실정이다.^{58,59}

한편, 실제 임상에서는 다른 질환에 대한 검사 또는 건강검진으로 시행한 복부 영상검사 에서 우연히 지방간질환이 발견되는 경우도 적지 않은데, 이러한 경우 간질환 또는 동반 질환 여부의 평가를 위해 시행해야 할 추가 검사에 대해서는 충분히 연구된 바 없다. 만약 간기능 검사에서 이상 소견을 보이는 경우라면 간질환의 정확한 진단을 위하여 음주력과 약물 복용력 등을 확인하고 다른 간질환을 배제하기 위한 검사들을 시행하도록 한다. 간기능 검사가 정상인 경우 다른 동반 질환 유무를 파악하기 위한 선별검사가 필요한지는 확실하지 않다. 하지만 최근 건강검진 환자 중 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 간의 지방 변화 정도가 심할수록 대사증후군의 위험이 증가된다 하였고,⁶⁰ 또 다른 연구에서는 ALT의 증가, 복부 초음파검사 상 지방 변화의 존재가 제2형 당뇨병 발생의 위험인자라고 보고하였다.⁶¹ 이외에도 비알코올 지방간질환은 허혈성 심장질환의 강력한 위험인자인 관상동맥 석회화 정도와 의미있는 연관성을 보여 관상동맥질환의 독립적 위험인자였다.⁶² 한편, 동반 질환에 대한 선별검사 시행 여부를 결정하기 위하여 고려해야 할 점은, 이들 대사 질환들에서는 비알코올 지방간질환과는 달리 질병의 진행이나 합병증의 발생을 막는 효과적인 치료법이 존재한다는 점이다. 따라서, 영상학적으로 우연히 간의 지방 변화가 발견된 경우 대사증후군, 제2형 당뇨병 및 관상동맥질환 등에 대한 검사를

[권고사항]

1. 간기능 검사에서 AST 또는 ALT의 상승이 발견된 경우, 비알코올 지방간질환의 진단을 위해서는 바이러스 간염, 알코올 간질환, 약물 유발 간염, 자가면역 간질환, 윌슨병 등의 다른 간질환과 근육질환 등의 감별을 위한 병력 청취 및 검사가 필요하며, 간의 지방증을 확인하기 위하여 일차적인 검사로 복부 초음파검사를 시행한다. (B1)

고려해 볼 수 있겠다.

2. 비알코올 지방간염 및 진행된 섬유화에 대한 비침습적 검사법

비알코올 지방간질환은 조직학적 소견에 따라 예후에 많은 차이를 보이기 때문에 환자가 지방간염 또는 섬유화를 동반하고 있는가를 확인하는 것이 임상적으로는 중요하다. 현재까지 간 내 염증과 섬유화를 확인하는 기준검사는 간 조직검사다. 그러나, 간 조직검사는 고비용, 침습성 및 합병증 발생의 위험 및 판독의 오차 가능성과 채취된 적은 간 조직으로 전체 간 상태를 대변하기 어렵다는 등의 제한이 있다.^{63,64} 이런 이유로 간 조직검사를 대신하여 비침습적으로 비알코올 지방간질환의 조직학적 중증도를 평가하고자 하는 노력이 영상의학 검사와 생화학 검사 분야를 중심으로 진행되어 왔다.

(1) 영상의학 검사

간 초음파검사는 간기능 검사 이상을 보이는 무증상 환자들의 선별검사에서 많이 이용되고 있으나, 검사가 주관적이며 간 내 지방이 30% 미만인 경우에는 진단의 민감도가 70% 미만으로 낮고, 특히 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염을 감별할 수 없다는 제한을 가지고 있다.^{65,66} CT는 간 내 지방의 양을 평가함에 있어서는 특이도는 높으나 민감도가 낮으며, MRI는 적은 양의 지방 침착을 평가함에 있어서 초음파보다 좋은 것으로 알려져 있다.⁶⁷⁻⁶⁹ Magnetic resonance spectroscopy (MRS)의 경우에는 매우 정확하게 간 내 중성지방(triglyceride)의 양을 측정할 수 있지만, 이러한 고가의 검사들 역시 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염의 감별에는 제한이 있다.^{67,70}

(2) Transient elastography

초음파를 이용한 간탄성도 측정을 통해 간 섬유화를 평가하는 transient elastography (TE, Fibroscan[®])의 경우 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 연구가 비교적 많이 진행되었다.⁷¹ 최근의 메타분석에 따르면, 비알코올 지방간질환의 간 내 섬유화 평가에 있어서 TE는 높은 민감도와 특이도를 보여주고 있다. 그러나 TE는 비알코올 지방간질환 환자에서 흔히 나타나는 비만[체질량지수(body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m²]이 동반된 경우에는 검사 정확성이 떨어지고, 검사 자체를 할 수 없는 경우도 있다(5-13%).²⁴ 최근에 소개된 Controlled Attenuation Parameter (CAP)은 지방 침착의 정도를 비교적 정확히 평가할 수 있는 것으로

알려져 있으며, 향후 많은 임상 연구 결과가 보고될 것으로 기대된다.⁷²⁻⁷⁴

(3) Magnetic resonance elastography

최근에 개발되어 일부에서 시도되고 있는 magnetic resonance elastography (MRE)는 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염 및 섬유화를 감별하는데 유용하며,⁷⁵ TE와 달리 간 전체에 대한 측정이 가능하고 검사자 의존도가 없으며, 비만 여부에 제한을 받지 않는다는 장점을 가지고 있다.⁷⁶ 그러나, 이 검사법은 고비용의 문제와 모든 의료기관에서 보편적으로 이용할 수 없다는 제한이 있다.

(4) 생화학적 패널

생화학적 표지자 및 이들의 조합에 의한 패널(panels)은 매우 다양하게 개발 및 제시되어 왔으나, 대부분에서 진단능이 충분히 검증되지 않아, 비교적 여러 연구를 통해서 검증이 이루어진 검사법들만을 소개한다.

AST, ALT 및 AST/ALT 비는 가장 쉽고 일반적으로 이루어지는 검사이지만, 이들 간기능 검사 단독으로는 간 조직 내의 섬유화 및 염증 정도를 정확히 반영하지 못하여 이 검사치의 높고 낮음으로 비알코올 지방간과 지방간염을 감별할 수는 없고, 치료에 따른 효과도 반영하지 못한다.⁷⁷⁻⁷⁹

NAFLD Fibrosis Score (NFS)는 생화학 표지자 패널 중 가장 많은 연구가 이루어진 것으로 임상적 또는 생화학적으로 쉽게 측정되는 6개의 표지자(연령, BMI, 당뇨병/내당능이상의 유무, 혈소판 수, 알부민, AST/ALT 비)로 구성되어 있고, 웹사이트(<http://nafldscore.com>)를 통해서 쉽게 계산할 수 있다. NFS는 간 섬유화의 평가에 있어 두 개의 기준치[cut-off value, <-1.455 (low probability)와 >+0.676 (high probability)]를 갖는다. 13개 연구 3,064 명의 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면,^{24,25,80-91} NFS는 F3 이상의 진행된 간 섬유화를 진단함에 있어서 0.85의 높은 AUROC 값을 보여주었고, <-1.455를 기준으로 하였을 때, 진행된 간 섬유화를 배제하는데 90%의 민감도와 60%의 특이도를, >+0.676을 기준으로 하였을 때, 진행된 간 섬유화의 진단하는데 67%의 민감도와 97%의 특이도를 나타냈다. 또한, NFS는 비교적 쉽고, 저렴하며, 여러 가지 임상 조건(인종, BMI 및 당뇨 여부 등)에서 검증이 이루어졌다는 장점이 있다. 특히, 서구의 환자들에 비해 BMI가 상대적으로 낮은 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 외국의 결과와 유사한 진단능을 나타냈다.⁹² 그러나, 약

20-58%의 환자에서는 두 기준치 사이 값을 보여, 진행된 간 섬유화에 대한 high 또는 low probability 어느 쪽으로도 분류되지 못하는 경우가 발생하고(indeterminate probability), 이러한 경우에는 간 조직검사가 필요하다.²⁴

Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 패널은 최근에 유럽을 중심으로 간 섬유화 평가 방법으로 많은 연구가 진행되고 있는 것으로, 간 섬유화와 관련된 3개의 기질단백(hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, aminoterminal peptide of procollagen III)으로 구성되어 있다. 일부 연구에서 진행된 간 섬유화에 대해서 AUROC 0.90, 민감도 80%, 특이도 90%의 좋은 결과를 보고하고 있으나, 후속 연구가 필요하다.⁸³

간세포의 세포사멸(apoptosis)을 나타내는 혈장 cyokeratin-18 분절(fragments)은 비알코올 지방간염을 나타내는 표지자로,^{24,93} 정상 또는 단순 지방간 환자와 비교했을 때 지방간염 환자에서 유의하게 증가되어 있으며,⁹⁴ 메타분석에서도 좋은 결과(민감도 78%, 특이도 87%, AUROC 0.82)를 보여,²⁴ 비알코올 지방간염에 대한 선별검사로서의 가능성을 보여주었다. 그러나, 본 표지자는 아직까지 임상 현장에서 일반적으로 이용할 수 없고, 진단에 대한 기준값도 정해져야 한다.

요약하면, 이제까지 살펴 본 비침습적 검사법들의 일부는 좋은 결과들을 보여 주고 있으나, 대부분이 단면연구를 통한 결과로서, 질환의 진행이나 치료에 따른 반응 평가에서의 유용성은 아직까지 연구가 부족하다.

[권고사항]

1. 영상의학 검사 중 초음파검사, CT, MRI, MRS는 간 내 지방량의 평가에 도움이 될 수 있으나, 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염의 감별에는 도움이 되지 않는다. (A1)
2. NAFLD Fibrosis Score, transient elastography 및 magnetic resonance elastography는 비알코올 지방간질환에서 진행된 간 섬유화의 평가에 도움이 될 수 있다. (B1)

3. 간 조직검사

비침습적 검사들이 진행된 섬유화나 지방간염의 존재를 의심하는데 도움이 될 수 있지만, 간 조직검사는 여전히 비알코올 지방간질환을 진단하는데 기준이 되는 검사이다. 조직검사

는 비알코올 지방간과 지방간염을 감별하는 것 외에도 간 섬유화의 정도를 평가할 수 있고, 예후 예측에 도움이 되며, 이를 통해 향후 환자의 치료 및 관리 계획을 세우는데 있어 중요한 정보를 제공한다.^{95,96} 또한 간 조직검사는 약물 유발 간염, 윌슨병, 자가면역 간염 등 다른 질환의 감별에도 도움이 될 수 있다.⁹⁷ 간 조직검사가 반드시 필요한 적응증을 명확히 하기에는 연구 자료가 부족하며, 간 조직검사를 통해서 질환의 진단, 치료 방향 및 예후 예측에 도움이 될 대상자만을 선정하여 시행할 필요가 있다. 기존의 보고에 따르면, 연령, BMI, 당뇨병/내당능이상의 유무, AST/ALT 비, 혈소판 수, 알부민, 인슐린 저항성 등이 지방간염이나 진행된 섬유화를 예견하는 인자라고 알려져 있다.^{54,80,98,99}

[권고사항]

1. 비알코올 지방간질환에서 비알코올 지방간염 또는 진행된 간 섬유화가 의심되는 경우에는 간 조직검사를 고려한다. (B1)
2. 비알코올 지방간질환이 의심되는 환자에서 다른 만성 간질환의 동반을 배제할 수 없을 때에는 간 조직검사를 고려한다. (B1)

치 료

1. 생활습관 교정

(1) 체중 감량

과체중이나 비만(BMI $>25.0 \text{ kg/m}^2$)인 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 식이요법 단독 혹은 운동요법을 병행하는 생활습관 교정은 초음파검사,¹⁰⁰⁻¹⁰² MRI,¹⁰³⁻¹⁰⁵ 또는 간 조직 검사¹⁰⁶를 이용한 연구에서 유의하게 간 내 지방량을 감소시켰다. MRS를 이용한 연구에서 운동과 식이요법으로 체중의 5%를 감량하였을 때 간 내 지방량은 유의하게 감소하였고,¹⁰⁷ MRS를 이용한 전향적 연구에서도 체중 감소에 의한 간 내 지방량 감소가 확인되었다.^{105,108,109} 체중 감량이 간 조직소견을 호전시키는지를 확인한 두 개의 무작위 대조군 연구에서 7-10% 이상의 체중 감량은 간 내 지방침착, 염증 및 간세포의 풍선변성 등의 소견을 호전시켰다.^{110,111} 그러나 대상 환자수가 적어 추가적인 연구가 필요하다. 체중 감량이 간효소 수치(AST, ALT)를 감소시키는 지에 대해서는 아직 논란이 있다.^{105,111-113} 체중 조절의 속도가 비알코올 지방간염에 미치는 영향을 살펴보면, 1주일에 최대 약 1 kg의 점진적 체중 감소를 목표로 한 연구에서는 NAFLD activity score (NAS)가 유의하게 감소되었지만,¹¹⁴ 병적 비만 환자를 대상으로 한 연구에서 1주일에 1.6 kg 이상의 급격한 체중 감소는 일부 환자(24%)에서 문맥 염증 및 섬유화를 오히려 악화시켜 갑작스런 체중 감량은 주의가 필요하다.¹¹⁵ 현재까지의 연구 결과를 종합하였을 때 비알코올 지방간질환 환자에서 생활습관 교정을 통한 체중 감량은 간 내 지방량을 감소시키는 것으로 생각된다. 그러나 체중 감량이 조직학적 개선과 간효소 수치에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

[권고사항]

1. 과체중 혹은 비만한 비알코올 지방간질환 환자에서 식이요법 및 운동요법에 의한 체중 감량은 간 내 지방을 감소시킨다. (A1) 간 내 염증을 호전시키려면 7-10% 이상의 체중 감량이 필요하다. (B2)

(2) 식이요법

비알코올 지방간질환의 치료에 있어 식이조절은 매우 중요하며, 총 에너지 섭취량을 줄이는 것이 가장 중요하다. 적정 에너지 섭취량은 대상자의 성별, 나이, 체중 및 활동량에 따라 달라 개별화되어야 한다. 일반적으로 총 에너지 섭취량 감소는 하루 에너지 섭취 권고량보다 25% 정도 줄여서 섭취하는 것을 권고한다.¹¹⁶ 한국인의 경우 성별, 나이에 따라 에너지 섭취 권고량이 다르지만 남자 성인의 경우 약 2,000-2,500 Kcal, 여성의 경우 1,700-2,000 Kcal 임을 감안하였을 때 하루에 400-500 Kcal를 줄이는 것이 적절하다.

하지만, 최근에는 총 에너지 섭취량 외에도 대량영양소(탄수화물, 지방, 단백질)의 구성 비율이 비만 및 비알코올 지방간질환 발생에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려졌다. 이에 따르면 탄수화물의 섭취량은 비알코올 지방간질환 환자에서 대사증후군의 동반 여부 및 간 내 염증 정도와 연관이 있었다.^{117,118} 서구 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 진행된 연구에서 저탄수화물 식이요법은 저지방 식이요법보다 간 내 지방량을 감소시키는데 더 효과적이었다.¹¹⁹ 그러나 Haufe 등이 저탄수화물 식이요법과 저지방 식이요법을 비교한 무작위 대조군 연구에서는 양군 모두에서 효과적으로 간 내 지방량이 감소되었다.¹²⁰ 우리나라 식품의약품안전평가원의 연구에서는 탄수화물 및 과당의 섭취량이 증가할수록 간효소 수치 및 지방간 유병률이 증가하였다.¹²¹ 또한 비알코올 지방간질환 환자 220명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 저탄수화물 식이교육이 저지방 식이교육보다 간 내 지방 감소 및 간효소 수치 감소에 효과적이었다.¹²¹ 한국인 환자에서 저탄수화물 식이교육이 더 효과적이었던 이유는 우리나라의 경우 총 에너지섭취 중 탄수화물의 비율이 65% 이상인 반면 지방이 차지하는 비율은 20% 미만이기 때문이라고 생각된다. 따라서, 서양과 비교하여 탄수화물 섭취량이 상대적으로 많은 우리나라 비알코올 지방간질환 환자에서는 총 에너지 섭취량 감소와 함께 저탄수화물 및 저과당 식이요법이 우선 권고된다.¹²²

[권고사항]

1. 비알코올 지방간질환 환자에서는 총 에너지 섭취량 감소와 더불어 저탄수화물 및 저과당 식이교육을 권장한다. (B1)

(3) 운동요법

운동요법은 그 자체로 인슐린 저항성과 대사증후군 개선에 도움이 된다. 식이요법 없이

운동요법이 간 내 지방량에 미치는 영향을 연구한 4개의 연구에서는 모두 체중의 변화 없이 운동요법만으로도 영상학적으로 간 내 지방량이 감소하였다.^{108,109,123,124} 기존의 연구들에 서 운동요법은 일상적인 활동에 추가되는 유산소 운동이었는데 운동요법의 종류 및 적절한 강도, 운동 시간에 대한 합의는 아직 없는 실정이다. 일반적으로 유산소 운동의 종류로는 걷기, 조깅, 수영, 자전거타기 등을 들 수 있는데, 기존의 연구에서 운동의 강도는 중등도 (최대 심박수의 50-70%)를 주로 추천하였고 운동 시간은 30-60분 씩 일주일에 2번 이상, 최소 6주 이상이었다.^{108,109,123,124} 그러나 운동요법 단독으로 조직학적으로 간 내 염증을 호 전시킬 수 있는 지에 대한 연구는 부족하다.

[권고사항]

1. 일주일에 두 번 이상, 최소 30분 이상의 운동은 간 내 지방량을 감소시킬 수 있다. (B1)

(4) 체중 감량 약물

비알코올 지방간질환 환자에서 체중 감량을 목적으로 사용하는 항비만 약물의 효과에 대한 연구 결과도 보고되었다. 장내 리파아제 억제제인 orlistat는 소수의 비만한 지방간염 환자에서 6개월간 투여했을 때 체중을 감소시키고 간효소 수치를 개선시켰다.¹¹⁰ Orlistat을 사용한 무작위 대조군 연구는 두 개가 있었는데, 한 연구에서는 위약군에 비해 유의하게 간효소 수치 개선 및 영상학적 간 내 지방량 감소를 가져왔으나,¹²⁵ 다른 연구에서는 위약군에 비해 추가적인 체중 감소나 조직학적인 호전을 보이지 않아서 비만 치료를 목적으로 생활습관 교정에 더하여 항비만 약물 사용을 일반적으로 추천하기에는 아직 근거가 부족하다.¹²⁶

2. 약물 치료

(1) 항산화제

1) 비타민 E (vitamin E, alpha-tocopherol)

항산화제인 비타민 E는 지방간염을 악화시키는 산화 스트레스를 감소시켜 간 내 염증을 줄여 주는 것으로 생각되어 사용되었다.^{127,128} 단기간(6개월), 소규모 무작위 대조군 연구 혹은 예비 연구에서 비타민 E는 ALT의 호전과 함께 간 내 지방의 감소 및 염증을 개선하는 효과를 보였다.¹²⁸⁻¹³² 그렇지만, 최근에 발표된 메타분석에서 비타민 E는 비알코올 지방간염 치료에서 간 조직소견을 개선하는 효과가 없다는 결과를 보고하였다.^{133,134} 이와 함께 고용량(400 IU/일 이상)의 비타민 E를 장기간 투여할 경우 사망률이 증가된다는 연구 결과가 있었다.¹³⁵ 그러나, 최근 시행된 대규모 무작위 대조군 연구인 PIVENS 연구에서 고용량의 비타민 E (800 IU/일) 투여는 대조군에 비해 유의하게 높은 간 조직조건 개선 효과를 보였다(43% vs. 19%, $P=0.001$).¹³⁶ 또한 고용량 비타민 E의 장기간 투여에도 대조군이나 pioglitazone군과 비교하여 심각한 부작용의 발생은 없었다. 8세에서 17세 사이의 173명의 소아 지방간염 환자를 대상으로 고용량 비타민 E (800 IU/일)와 metformin (1,000 mg/일), 대조군의 효과를 비교한 대규모 무작위 대조군 연구인 TONIC 연구에서도, 고용량 비타민 E의 투여는 비록 대조군에 비해 ALT의 개선 효과는 보이지 않았지만, 지방간염이 호전된 환자의 비율을 유의하게 높였고(58% vs. 28%, $P=0.006$), 소아에서도 고용량 비타민 E 투여가 안전하다는 결과를 도출하였다.¹³⁷ 최근에는 과거 고용량 비타민 E의 위험성에 대한 메타분석 결과가 연구방법의 오류로 초래된 잘못된 결론이었다는 연구 보고가 있었다.¹³⁸⁻¹⁴⁰ 또한 PIVENS나 TONIC 연구처럼 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 시행된 연구에서도 고용량의 비타민 E 투여가 환자의 사망률을 증가시키지는 않았다. 하지만, 35,533명의 건강한 남성을 대상으로 비타민 E (400 IU/일)와 셀레니움의 투여 효과를 장기간 비교한 SELECT 연구에서는 비타민 E를 투여한 환자에서 대조약을 투여한 환자에 비해 전립선암의 발생률이 높았다(HR, 1.17; 99% CI, 1.004-1.36, $P=0.008$).¹⁴¹

2) 기타 항산화제

Glutathione 대사와 관련된 N-acetylcysteine¹⁴² (glutathione 전구체), betaine¹⁴³ (glutathione 저장 관여)과 지질 산화를 방지하여 항산화 작용이 기대되는 probucol,¹⁴⁴ viusid,¹⁴⁵ 및 silibinin (milk thistle)¹⁴⁶ 등을 이용한 연구가 진행 중이지만 아직까지 비타민 E를 제외하고

는 의미있는 무작위 대조군 연구 결과가 보고되지 않았다.

[권고사항]

1. 고용량의 비타민 E (800 IU/일)는 조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 간 조직소견을 개선하고 지방간염을 호전시켜 치료제로 사용할 수 있으나, 장기간 투여 시 안전성에 대한 우려가 있다. (B1)

(2) 인슐린 저항성 개선 약물(insulin sensitizers)

1) Thiazolidinediones (TZDs)

TZDs (rosiglitazone, pioglitazone)은 PPAR- γ agonist로 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성을 개선시키고, 염증을 억제하는 adiponectin의 분비를 촉진하여, 간 내 지방을 감소시키고 간세포의 손상을 호전시키는 것으로 알려져 있다.^{147,148} 최근 발표된 여러 개의 무작위 대조군 연구에서는 당뇨병 유무에 관계없이 ALT를 호전시키며 연구에 따라 차이는 있지만 간 내 지방침착이 감소하고 간세포 손상을 대변하는 풍선변성, 소엽 염증(lobular inflammation) 등의 소견이 호전되었다.^{136,149-152} 그러나 간질환 진행을 예견하는 중요한 지표인 간 섬유화의 개선은 없거나 호전되는 경향만을 보였다.^{136,150-153} 당뇨병이 없는 247명의 지방간염 환자를 대상으로 시행한 PIVENS 연구에서, Sanyal 등은 대상 환자들을 pioglitazone (30 mg/일)군, 비타민 E (800 IU/일)군, 대조군으로 나누어 24개월 투약 관찰하였다.¹³⁶ 이 연구의 1차 평가 지표는 NAS가 2점 이상 개선되는 경우로 하였는데, 대조군 19%, pioglitazone군 34% ($P=0.04$, vs. 대조군), 비타민 E군 43% ($P=0.001$, vs. 대조군)로 pioglitazone군이나 비타민 E군 모두 대조군에 비해 효과가 있는 것으로 나타났다. PIVENS 연구가 세 가지 군을 서로 비교하는 연구로, 각기 두 가지 군(pioglitazone vs. 대조군, 비타민 E vs. 대조군)만을 비교하는 경우에는 P 값이 0.025 이하인 경우에만 통계적으로 유의하다고 정했기 때문에 pioglitazone군은 간 조직소견을 개선시키는 효과가 없다고 판정하였다. 그렇지만 2차 평가지표인 지방간염의 소실에서는 대조군 21%에 비해 pioglitazone군은 47%로 지방간염이 없어지는 환자가 대조군에 비해 유의하게 많았다($P=0.001$).

TZD의 부작용으로는 체중 증가(연구 기간에 따라 다르지만 평균 4.4 kg)¹⁵⁴가 가장 흔하며 하지 부종, 근육 경련, 장기간 사용시 골절,¹⁵⁵ 방광암 위험의 증가¹⁵⁶와 함께 울혈성 심부전¹⁵⁷ 등이 보고되어 있다. 당뇨병이 있는 고령의 환자 159,026명을 대상으로 장기간 TZDs와 다

른 혈당강하제를 비교한 연구에서 rosiglitazone으로 치료받은 환자에서는 심부전, 급성 심근경색, 사망률이 다른 당뇨약으로 치료받은 환자보다 높았으나, pioglitazone으로 치료받은 환자에서는 대조군과 차이가 없었다.¹⁵⁸ Lincoff 등은 pioglitazone을 투여하여 당뇨병을 치료한 19개의 연구(대상환자 16,390명)를 통합하여 메타분석을 하였는데, pioglitazone군에서 대조군(다른 당뇨 치료를 받은 군)에 비해 사망, 심근경색, 뇌 경색이 감소되는 결과를 확인하였다(4.4% vs. 5.7%, $P=0.005$). 그렇지만 심부전의 발생은 pioglitazone군에서 대조군보다 많았다(2.3% vs. 1.8%, $P=0.002$).¹⁵⁷ 최근 rosiglitazone은 유럽 및 우리나라 식품의약품안전청에서 부작용 우려에 따른 사용 중지 권고가 있어 앞으로 지방간염 치료제로 사용할 수 없게 되었다.

2) Metformin

당뇨병 치료에 사용되는 metformin은 간과 근육에서 인슐린 저항성을 개선하고, 간 내 adenosine monophosphate-activated protein kinase를 활성화시켜 간에서 새로운 지방의 생산을 억제하기 때문에 비알코올 지방간염의 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다.^{159,160} 초기 연구에서는 당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자의 치료에서 효과가 있었으며, 당뇨병이 없는 환자에서도 인슐린 저항성의 개선과 ALT의 정상화를 보였다.^{130,161,162} 그러나 간 조직소견의 개선효과는 없거나 미약했다.^{130,162} Metformin은 체중 감소 효과가 있기 때문에 thiazolidinediones (TZDs)와 병합 투여 시 TZDs의 단점인 체중 증가를 상쇄시킬 수 있다는 보고가 있어 두 가지 약제의 병합투여에 대한 연구도 진행되고 있다.¹⁶³ 그렇지만 최근에 발표된 무작위 대조군 연구와 여러 연구에서는 대조군에 비해 조직소견이나 간 내 인슐린 저항성, 심지어는 ALT의 개선에도 도움이 되지 않는다는 보고가 많다.^{130,164-168} 또한 Musso 등이 시행한 메타분석에서 metformin은 당뇨병의 유무나 metformin의 용량과 관계

[권고사항]

1. Pioglitazone은 조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 ALT 수치의 호전을 보이고 간 내 지방의 침착 및 염증소견을 개선시키는 효과가 있어 치료제로 사용될 수 있다. 그렇지만, 적절한 투여 기간이나 치료 용량, 장기간 치료 시 부작용에 대한 연구는 더 필요한 실정이다. (B1)
2. Metformin은 간 조직소견의 개선이나 ALT의 호전을 보이지 않으므로 비알코올 지방간염의 치료제로 권고하지 않으나, (A1) 당뇨병이 있는 비알코올 지방간질환 환자에서 당뇨병의 치료제로 우선 고려할 수 있다.

없이 ALT의 정상화나 조직소견의 호전에 있어 대조군에 비해 더 나은 점이 없었다.¹⁶⁹

(3) 지질강화 약제

관상동맥질환은 비알코올 지방간질환 환자의 가장 흔한 사망원인이다. 따라서, 고지혈증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서도 이에 대한 치료로 statin 제제(hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors),¹⁷⁰ fibric acid derivatives (fibrates), niacin, ezetimibe, 그리고 n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) 등의 지질강화제 사용을 고려할 수 있다.¹⁷¹

1) Statins

만성 간질환 환자에서 statin의 사용으로 간 독성이 발생할 가능성은 있지만, 대상성 간질환 환자에서는 유의할만한 간 독성 발생이 매우 드물기 때문에 비교적 안전하게 사용할 수 있다.¹⁷²

Statin이 비알코올 지방간염에 미치는 영향을 살펴보면, 몇몇 연구에서는 statin이 비알코올 지방간염 환자에서 간기능 검사 및 조직검사 소견을 호전시킨다고 보고되었다.^{173,174} 그러나, 유일한 무작위 대조군 연구인 Nelson 등의 연구에서는, 16명의 환자를 simvastatin 40 mg 복용군과 대조군으로 나누어 12개월간 연구가 진행되었으나 간 조직검사에서 지방증, 괴사염증, 섬유화 모두에서 호전을 보여주지 못하였다.¹⁷⁵ 이 연구는 소규모의 경증(grade 1, stage 1) 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 진행하였기 때문에 약제의 효과를 입증하기에 한계가 있다고 판단된다.

2) Fibrates

Clofibrate와 같은 fibric acid derivatives는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 혼합형 고지혈증의 치료에 사용되고 있다. 하지만, 비알코올 지방간염의 치료 효과에 대한 유일한 대조군 연구에서 12개월간의 clofibrate 사용은 간기능 검사와 조직검사 소견 모두를 호전시키지 못했다.¹⁷⁶

3) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation (n-3 PUFAs)

최근 시행된 메타분석에서 n-3 PUFA는 비알코올 지방간질환 환자에서 유의한 효과를 보이지 못했다.¹⁷⁷ 하지만 Zhu 등은 고지혈증을 동반한 비알코올 지방간질환 환자 144명을 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 24주 동안 하루 3회 2 g n-3 PUFA를 복용한 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 ALT 및 혈청 지질 수치가 감소되고, 초음파검사에서 지

방간 소견이 호전되었다고 보고하였다.¹⁷⁸ 그러나, 간 조직검사를 시행하지 않아 그 치료 효과를 받아들이기에는 아직 근거가 부족하다. 따라서, 향후 간 조직검사를 포함한 비교연구를 통해 그 효과의 입증에 필요하며, 아울러 n-3 PUFA의 종류, 치료용량 및 기간을 표준화할 수 있는 무작위 대조군 연구가 필요하다. 이상의 결과를 요약하면 n-3 PUFA는 아직 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 비알코올 지방간질환 환자에서 고중성지방혈증의 치료약제로 고려할 수 있다.

4) Ezetimibe

Ezetimibe는 장세포와 간세포에서의 콜레스테롤 흡수에 필수적인 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) 단백질의 강력한 저해인자이다.¹⁷⁹ 고지혈증을 동반한 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 ezetimibe 10 mg을 6개월 동안 사용한 소규모의 예비 연구와 24개월 동안 사용한 비대조군 단독 치료 연구에서 간 섬유화를 제외한 조직학적 소견과 ALT 호전을 보여 ezetimibe가 비알코올 지방간염의 치료제로 사용될 가능성이 제시되었지만, 더욱 큰 규모의 무작위 대조군 연구가 필요하다.^{180,181}

[권고사항]

1. Statin은 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 고지혈증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서 심혈관계 합병증을 감소시키기 위해 사용할 수 있다. (B1)
2. Omega-3 제제는 아직 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 비알코올 지방간질환 환자에서 고중성지방혈증의 치료약제로 고려할 수 있다. (B1)

(4) Pentoxifylline

Pentoxifylline은 비선택적 TNF- α 길항제로 비알코올 지방간염의 발병과정에서 중요한 역할을 하는 TNF- α 의 분비를 억제함으로써 산화 스트레스와 세포자살을 감소시켜 비알코올 지방간질환의 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다.¹⁸² 이와 함께 최근에는 pentoxifylline이 지방의 산화를 감소시켜 지방의 산화 부산물(oxidized lipid products)에 의한 간 손상을 억제시킨다는 연구 결과도 있었다.¹⁸³ 소수의 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 한 예비 연구에서 pentoxifylline은 AST, ALT 수치의 호전과 인슐린 저항성을 개선하는 효과를 보였다.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ 그러나, Van Wagner 등이 30명의 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 12개월간

진행한 무작위 대조군 연구에서, pentoxifylline의 투여는 대조군에 비해 ALT 수치의 개선, 풍선변성의 호전, NAS의 호전 등에 있어 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $P=0.63$, $P=0.46$, $P=0.17$).¹⁸⁷ 최근에는 Zein 등이 55명의 비알코올 지방간염 환자를 12개월 동안 pentoxifylline군과 대조군으로 나누어 무작위 대조군 연구를 진행하였는데, 1차 평가지표인 NAS가 2점 이상 개선된 환자의 비율은 pentoxifylline군에서 38.5%, 대조군에서 13.8%로 유의한 차이를 보였고($P=0.036$, intention-to-treat 분석), per protocol 분석에서도 pentoxifylline 군에서는 50%, 대조군에서는 15.4%였다($P=0.001$). 그렇지만 풍선변성과 섬유화의 호전을 보인 환자 수는 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $P=0.60$, $P=0.17$).¹⁸⁸ 두 무작위 대조군 연구에서 장기간의 pentoxifylline (1,200 mg, 400 mg씩 하루 3회)의 투여에도 심각한 부작용의 발생은 대조군과 차이가 없었다.

(5) Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 간기능 검사의 이상이 있는 급만성 간질환에서 간장질환용제로서 현재 임상에서 사용되고 있다. UDCA는 담즙생성물질로 면역조절과 항세포자살 효과로 비알코올 지방간질환의 진행을 방지할 것으로 기대되었다.¹⁸⁹ 전향적 무작위 대조군 연구를 비교 분석해 보면 Lindor 등¹⁹⁰은 통상 용량(13–15 mg/kg/일)의 UDCA 효과를, Dufour 등¹³²은 통상 용량에 비타민 E를 병합한 비교군을 추가하여 효과를 비교하였고, Leuschner 등¹⁹¹과 Ratziu 등¹⁹²에 의한 연구에서는 고용량 UDCA (25–35 mg/kg/일)를 사용하여 간 조직검사와 간효소 수치에 미치는 영향을 살펴보았다. Ratziu 등¹⁹²의 연구에서는 유일하게 대조군에 비하여 UDCA 치료군에서 ALT 수치의 유의한 호전이 관찰되었지만, 추적 조직검사를 시행하지 않았다. Dufour 등¹³²의 3중 비교연구에서는 위약군과 UDCA군에 비하여 비타민 E + UDCA 병합군에서만 ALT 수치가 정상으로 감소하고 조직검사에서 염증의 호전을 보였다. 하지만, 이는 소규모의 연구 결과로 UDCA 효과를 알아보기 위해서는 향후 비타민 E 단독군과 비타민 E + UDCA 병합군에 대한 대규모 비교연구가 필요하다. 이상의 결과에서 비알코올 지방간염 환자에서 1차 약제로서 통상 용량의 UDCA 단독 치료효과는 아직 입증되지 않았으며, 고용량의 UDCA 치료효과도 아직 결론을 내리기 어려워 향후 추가 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

(6) 레닌-엔지오텐신 길항제(angiotensin-II receptor blockers)

비알코올 지방간질환 환자에서 항고혈압 약제의 효과에 대한 무작위 대조군 연구는 없지만, 레닌-엔지오텐신 길항제는 간성상세포의 세포자살을 촉진시킬 것으로 생각되고 있다.¹⁹³ 현재 비알코올 지방간염 환자에서 losartan이 간 섬유화에 미치는 효과를 알아보기 위한 3상 무작위 대조군 연구(FELINE study)가 진행 중이다.

(7) 기타 약제 및 신약개발 현황

UDCA 외에도 기타의 약제들(silymarin 제제, biphenyl dimethyl dicarboxylate 단독 또는 복합제제, 기타)이 현재 간기능 검사 소견에 이상을 보이는 급만성 간질환에서 간장질환용 제로 널리 사용되고 있다. 하지만 이들 약제의 대부분은 비알코올 지방간질환 환자들만을 대상으로 한 연구결과가 없어 추후 이들 환자들을 대상으로 한 연구가 필요한 실정이다.

앞서 언급된 약물들 외에도 비알코올 지방간질환에 대한 긍정적 효과가 기대되는 약물로는 caspase inhibitor GS-9450,¹⁹⁴ IKK2 길항제,¹⁹⁵ farnesoid X 수용체작용물질(FXR agonist),¹⁹⁶ glucagon-like peptide-1 수용체 유사물질,¹⁹⁷ 그리고 nuclear receptor ligands로 작용하는 인지질¹⁹⁸ 등이 있다.

3. 비만수술(bariatric surgery)

내과적인 치료에 반응하지 않고 건강을 위협할 만큼의 심한 비만 환자에서 체중 감소를 목적으로 비만수술이 시행되고 있다.¹⁹⁹ 서구에서는 BMI가 35 kg/m² 이상이면서 고혈압이나 당뇨병을 동반한 경우, 또는 BMI가 40 kg/m² 이상인 경우를 비만수술의 적응증으로 하는데,²⁰⁰ 여러 연구에서 유의한 체중 감소와 더불어 비알코올 지방간질환의 개선을 보고하고 있다. 최근 비만수술이 시행된 381명의 환자를 대상으로 5년 이상 추적 관찰한 연구에서도 BMI, 간 내 지방량 및 NAS의 감소를 확인하였지만 추적 관찰 중 섬유화 지수는 상승하

[권고사항]

1. 비만수술은 내과적인 치료에 반응하지 않고 건강을 위협할 만큼 심한 비만 환자의 치료를 위해 고려할 수 있지만, 비알코올 지방간염의 치료를 위해 일차적으로 권고하지는 않는다. (B1)
2. 심한 간 섬유화나 간경변증 환자에서의 비만수술은 효과나 안전성이 아직 확립되지 않았다. (B1)

여 향후 이의 의미에 대한 추가 연구가 필요하다.²⁰¹ 비알코올 지방간염 환자에서 비만수술의 역할에 대한 두 개의 메타분석에서, 한 연구에서는 간 내 지방량, 염증 및 섬유화의 감소에 효과적이라고 결론을 내린 반면,²⁰² 다른 연구에서는 아직 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 없어서 비만수술이 비알코올 지방간염에 효과적이라는 결론을 내릴 수 없다고 명시하고 있다.²⁰³ 비만수술의 또 다른 제한점은 급격한 체중 감소에 의한 치명적인 간기능 부전을 유발할 수 있다는 점이다. 그러나 이러한 부작용은 공장-회장 우회술을 시행한 경우에서만 일부 보고되고 있고,^{204,205} 다른 수술법을 시행한 경우에는 보고가 없다. 간경변증을 동반한 환자에서의 안전성은 아직 이견이 있어서 신중한 접근이 필요하다.^{206,207} 또한 수술에 따르는 합병증과 장기간에 걸친 영양 부족 문제 등을 종합적으로 고려하여 치료를 결정하여야 한다.^{208,209}

소아청소년 비알코올 지방간질환

1. 역학

소아청소년기에 시작된 비알코올 지방간질환을 가진 성인은 심한 합병증으로 연결될 수 있다. 소아에서의 비알코올 지방간질환의 정의는 성인에서와 같으며, 2세부터 보고되고 있다. 비알코올 지방간염으로 인한 간경변증이 보고된 가장 어린 연령은 8세이며, 국내에서는 뇌하수체기능저하증을 가진 16세 환자에서 보고되었다.²¹⁰⁻²¹² 소아 환자에서도 성인과 마찬가지로 간 조직검사를 시행하기 어렵기 때문에 비알코올 지방간염의 정확한 유병률을 알기는 어렵다. 미국 학교 검진 자료에 따르면 미네소타, 캘리포니아, 텍사스, 루이지애나 지역의 17-18세 학생 중 23%에서 ALT 상승 소견이 있었고, 국내에서는 1998년 시행된 국민건강영양조사에서 남아의 3.6%, 여아의 2.8%가 ALT 40 U/L 이상인 소견을 보였다. 2010년 전국 학생표본조사에서 국내 비만 학생의 유병률은 11.7% (초중고 각 8.3%, 12.6%, 16.3%)였고, 이 비만 학생들을 대상으로 검사를 시행했을 때 수검자의 11.3% (초중고 각 11.9%, 11.4%, 11.1%)에서 ALT 상승 소견이 있었다.^{211,213,214} 국내에서 소아청소년 비만의 유병률이 증가 경향인 점을 고려하면 향후 비알코올 지방간질환의 유병률도 함께 증가할 가능성이 높다.^{213,215} 사고로 사망한 2-19세 742명의 미국 소아청소년에 대한 부검 결과에서는 9.6%에서 조직학적으로 비알코올 지방간질환의 소견을 보였다.²¹⁰ 다변량분석에서 비만, 남성, 많은 나이(사춘기), 인종(히스패닉) 등이 비알코올 지방간질환의 독립적인 위험인자로 확인되었다.

소아청소년기의 비알코올 지방간질환의 자연경과와 중장기적인 예후는 잘 알려져 있지 않다. 비알코올 지방간질환 환자 66명을 추적 관찰한 해외 연구에서 추적 간 조직검사를 시행한 5명의 환자 중 4명에서 간 섬유화가 진행되었고, 그 중 두 명 환자가 간이식을 시행 받았다.²¹⁶ 성인에서와 마찬가지로 대사증후군이 동반된 경우 비알코올 지방간질환이 있을 위험이 높지만, 소아에서는 대사증후군에 대한 확립된 정의가 없기 때문에 이와 관련된 비알코올 지방간질환의 유병률을 명확하게 알기는 어렵다.²¹⁷

2. 특성

소아에서의 지방간 소견은 성인에서와는 달리 전통적인 유전 질환으로 분류될 수 있는

대사 이상 증후군의 표현형으로 나타나는 경우가 많다. 따라서 비알코올 지방간질환을 진단하기 전에 병력과 진찰, 검사 등을 통하여 윌슨병, Bardet-Biedl 증후군, 다낭성 난소 증후군, 프래더-윌리 증후군, 터너 증후군, Cohen 증후군, 알파1-항트립신 결핍, 글리코겐축적병, 유전 티로신혈증 1형, 호모시스틴뇨증, 레프슈병, 시트룰린혈증 등을 감별해야 한다.²¹⁸ 소아에서는 비알코올 지방간질환의 병리 소견도 성인과 다른 특징을 보인다. 대수포성 지방증(macrovesicular hepatocellular steatosis), 소엽 염증, 문맥부위 염증(portal inflammation), 문맥부위 섬유화, 풍선변성 등의 소견이 흔히 관찰되며, 이들 소견이 나타나는 양상에 따라 1형, 2형, 혼합형으로 나눌 수 있다. 2형에서 많이 관찰되는 대수포성 지방증, 문맥부위 염증, 문맥부위 섬유화는 성인의 비알코올 지방간질환과 구별되는 소아 비알코올 지방간질환의 특징적인 소견이며, 최근에는 전형적인 1형, 2형의 분류보다는 소아에서 보다 특징적인 문맥부위 염증이 강조된다.^{219,220} 국내 기관에서 확인한 소아 비알코올 지방간질환 환자 80명의 간 조직검사 소견에서는 동양혈관 주변 섬유화(perisinusoidal fibrosis) 45%, 문맥부위 섬유화가 77%에서 관찰되었고, 단순 지방증은 22%, 1형 비알코올 지방간염은 34%, 2형 지방간염은 44%로 보고되었다.²²¹ 따라서, 병리 판독에서 이러한 성인과 소아의 차이를 보완하기 위하여 기존에 사용되던 점수 체계를 수정하였으며, 문맥부위 염증을 점수 체계에 포함한 Pediatric NAFLD Histology Score가 최근에 발표되었다.²²²

3. 검사

(1) 선별검사

소아에서 인구 집단 수준에서 검증된 비알코올 지방간질환 선별검사 지침은 없으며, 임상 권고안으로서 전문가 합의 권고안(expert consensus)이 제시되고 있다. 일반적으로 비만 환아에서 비침습적 검사로 ALT가 비알코올 지방간질환의 간접 표지자로 사용되지만 이에 대한 통일된 기준은 없다.^{223,224} 2-18세의 소아청소년을 대상으로 한 후향적 연구에서는 과체중(BMI 백분위수 85 이상)과 비만(BMI 백분위수 95 이상)인 경우 혈청 ALT 값이 상승된 경우에는 6개월간 ALT의 변화를 관찰하여 지속적 상승을 보인 경우 비알코올 지방간질환으로 간주하였다.²²⁵ 비알코올 지방간질환이 의심되는 6-17세의 소아청소년을 대상으로 전향적으로 관찰한 연구에서는 ALT가 60 U/L 이상으로 유지되고, 간 조직검사에서 지방증의 소견이 있을 때 비알코올 지방간질환으로 판단하였다.²²⁶ 최근 미국내과협회(American

Medical Association) 및 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention) 등의 주도 하에 15개의 학회에서 추천된 전문가로 구성된 위원회에서는 BMI 백분위수 85 이상인 10세 이상의 소아에서 격년으로 AST 및 ALT를 선별검사로 시행하도록 추천하고 있으며, AST와 ALT의 상승, 그리고 복부 초음파검사에서 지방간 소견을 함께 보일 경우 비알코올 지방간질환을 가진 것으로 의심하고, 간 조직검사를 통해 확진하도록 권고하고 있다.²²⁷ 이러한 지침에도 불구하고 미국간학회에서는 근거가 불충분하기 때문에 일반적인 선별검사를 추천하고 있지 않다.³ 한편, 2-18세 소아청소년을 대상으로 간 조직검사를 통해 비알코올 지방간질환으로 진단한 연구에서는 만성 간염과의 감별을 위해 B형 및 C형 간염 바이러스, 윌슨병, 약물, 자가면역 간염 등에 대한 검사를 시행하였다.^{210,218} 국내에서는 관련 법령에 따라서 초등학교 4학년, 6학년과 중학교 1학년, 고등학교 1학년 학교 건강검진에서 비만 여부를 검사하고, 과체중 이상의 경우에는 AST와 ALT 선별검사를 하고 있는 상태이다.²¹³

(2) 진단

비알코올 지방간질환을 최종 진단함에 있어서 간 조직검사는 중요한 역할을 한다. 보고된 연구들에서는 2-18세 소아청소년을 대상으로 BMI 백분위수 85 이상이면서 ALT가 6개월 이상 상승 소견을 보일 때 간 조직검사를 통해 비알코올 지방간질환을 확진하였고,^{210,228} 다른 원인에 의한 만성 간염과의 감별을 위해 B형 및 C형 등 바이러스간염, 윌슨병 등 대사 질환, 근육 질환, 약물, 자가면역 간염 등에 대한 선별검사를 시행하였다. 특히 과체중이나 비만이 아니면서 지방간질환이 의심되는 소견이 있거나 나이가 매우 어릴 경우에는 대사 질환이 있을 가능성을 꼭 배제하여야 한다.²²⁹ 성인과 구별되는 소아청소년에서 혼한 간

[권고사항]

1. 비알코올 지방간질환의 진단을 위해서는 다른 원인에 의한 만성 간염과의 감별을 위해 B형 및 C형 간염바이러스, 윌슨병 등의 대사 질환, 근육 질환, 약물 유발 간염, 자가면역 간염 등에 대한 검사를 시행한다. (B1)
2. 비알코올 지방간염이 의심되는 소아청소년에서 진단이 불분명한 경우 간 조직검사를 고려할 수 있다. (B1)
3. 소아청소년 간 조직검사를 판독할 때 소아청소년 비알코올 지방간염의 특징적인 형태학적 소견을 숙지하여 다른 지방축적 간질환과 혼동하지 않도록 주의한다. (B1)

조직검사 소견은 상대적으로 심한 간세포 손상과 간소염 염증(intralobular inflammation), 심한 동양혈관 주변부 또는 문맥주위의 섬유화라고 알려져 있다.^{219,220}

4. 치료

생활습관의 교정은 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자에서도 가장 중요한 치료법이다.^{228,230} 3-19세의 비알코올 지방간질환을 가진 소아청소년을 대상으로 시행한 전향적 연구에서 식이요법과 운동요법 등의 생활습관 교정 치료는 ALT와 초음파검사 소견을 호전시켰다.²²⁸ 또한 비알코올 지방간질환 소아 환자 53명을 대상으로 생활습관 교정을 제공하면서 시행한 속임약과 항산화제에 대한 무작위 대조군 연구에서 24개월간의 생활습관 교정 치료는 간 조직검사 소견과 생화학 검사 모두를 호전시켰다. 이 연구에서는 매일 비타민 E 600 IU와 비타민 C 500 mg을 병용 투여하였는데, 생활습관 교정에 더하는 추가적인 이득은 없었다.²³¹ 약물 치료에 대한 연구로는 간 조직검사로 진단된 8-17세 소아청소년 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 metformin 1,000 mg과 비타민 E 800 IU의 효과를 비교한 무작위 대조군 연구가 있었는데, 비타민 E는 간효소 수치를 감소시키지 못했지만 간 조직소견을 호전시켰고, metformin은 유의한 차이를 보이지 않았다.¹³⁷ 그러나 고용량의 비타민 E를 장기간 복용한 성인에서 전립선암의 발생률이 높아진다는 보고나 두경부암 환자의 사망률이 높아졌다는 보고가 있어,^{141,232} 소아청소년에서 고용량 비타민 E의 장기간 사용은 주의가 필요하다.

[권고사항]

1. 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 일차적인 치료법으로 식이요법과 운동요법을 병용하는 생활습관의 교정을 권장한다. (A1)
2. 조직검사로 확인된 소아청소년 비알코올 지방간염 환자에서 약물 치료로는 비타민 E를 투여할 수 있으나, (B1) 장기간 투여 시 안정성에 대한 우려가 있다.

참고문헌



1. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
2. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-282.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-728.
5. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology* 2005;41:64-71.
6. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med* 2007;7:119-124.
7. Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, et al. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2010;4:378-383.
8. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-244.
9. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-131.
10. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979-1987.
11. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357-1365.
12. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:138-143.

13. Bae JC, Cho YK, Lee WY, Seo HI, Rhee EJ, Park SE, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2389-2395.
14. Choi SY, Kim D, Kim HJ, Kang JH, Chung SJ, Park MJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1953-1960.
15. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-606.
16. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119.
17. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013;57:1378-1383.
18. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150-156.
19. Baranova A, Tran TP, Bircerdinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:801-814.
20. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007;47:412-417.
21. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
23. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
24. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
25. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
26. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-974.
27. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.

28. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
29. 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;116:1413-1419.
30. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53:750-755.
31. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
32. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2263-2271.
33. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-238.
34. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1236-1243.
35. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
36. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
37. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-138.
38. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16, vii.
39. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578-584.
40. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:292-298.
41. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689.
42. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:248-254.
43. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-427.
44. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325-1330.

45. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218.
46. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713-718.
47. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112:2130-2137.
48. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR, Jr., Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006;27:2170-2176.
49. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007;191:391-396.
50. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-133.
51. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203:581-586.
52. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. *Diabet Med* 2008;25:476-481.
53. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:352-356.
54. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
55. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
56. Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Cantor RM. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;137:1536.
57. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Bata P, Littvay L, Osztoivits J, Jermendy G, et al. Heritability of non-alcoholic fatty liver disease and association with abnormal vascular parameters: a twin study. *Liver Int* 2012;32:1287-1293.
58. Kim CW, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism* 2012;61:1182-1188.
59. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:175-180.
60. Ryoo JH, Choi JM, Moon SY, Suh YJ, Shin JY, Shin HC, et al. The clinical availability of non alcoholic fatty liver disease as an early predictor of the metabolic syndrome in Korean men: 5-year's prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2013;227:398-403.

61. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, Park SE, Park CY, Cho YK, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res* 2013;44:115-120.
62. Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605-613.
63. Rockett DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
64. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50:1344-1355.
65. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
66. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W320-323.
67. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
68. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239:105-112.
69. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619-625.
70. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Dore CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54:122-127.
71. Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007;42:382-388.
72. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-1835.
73. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-918.
74. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-910.
75. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
76. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Assessment with MR Elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.

77. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:371.
78. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
79. Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, Angulo P, Lindor K. Values and limitations of serum amino-transferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006;26:1209-1216.
80. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
81. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18:264-270.
82. Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682-1688.
83. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
84. Gurusu P SK, Petersen JR, Snyder N. A risk index for the estimation of fi brosis in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): comparison with the Mayo Score and the AST platelet ratio index (APRI). *Hepatology* 2008;48:522A.
85. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
86. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-173.
87. Ruffillo GE FE, Alvarez E, Landeira G, Longo CG, Domínguez N, et al. Comparison of NAFLD fi brosis score and BARD score in predicting fi brosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:782A.
88. Parker R CP, McCune A. Can clinical scoring systems replace liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease? 2009 EASL Special Conference on NAFLD/NASH and related metabolic disorders abs 101 Page 189.
89. Fuji H EM, Fukushima W, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Application of non-invasive laboratory tests for the assessment of fi brosis staging in Japanese patients with NAFLD. 2009 EASL Special Conference on NAFLD/NASH and related metabolic disorders abs 49 Page 134.
90. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:257-268.
91. Pimentel SK, Strobel R, Goncalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JC. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2010;47:170-173.
92. Yu SJ, Kim DH, Lee JH, Chung GE, Yim JY, Park MJ, et al. Validation of P2/MS and other non-invasive fibrosis scoring systems in the Korean population with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:19-27.

93. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582-589.
94. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:27-33.
95. Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11:25-35, viii.
96. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
97. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473-478.
98. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
99. 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.
100. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. *J Korean Med Sci* 1995;10:414-421.
101. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-419.
102. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.
103. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009;58:1281-1288.
104. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;136:1552-1560.
105. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
106. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, Lee SG, Ha TY, Song GW, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: Analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1341-1347.
107. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2007;37:535-543.
108. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-1112.
109. Bonekamp S, Barone B, Clark J, Stewart K. The effects of an exercise training intervention on hepatic steatosis. *Hepatology* 2008;48:806A.
110. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-628.

111. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
112. Wang CL, Liang L, Fu JF, Zou CC, Hong F, Xue JZ, et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol* 2008;14:1598-1602.
113. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157-166.
114. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-1081.
115. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
116. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *World Gastroenterology Organisation* 2012.
117. Kang H, Greenon JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2247-2253.
118. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007;23:46-52.
119. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048-1052.
120. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504-1514.
121. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation. Influence of dietary intake on non-alcoholic fatty liver disease in Korean. 2012.
122. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2009: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. 2009.
123. Shojaei-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, et al. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007;50:404-413.
124. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010;18:384-390.
125. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639-644.
126. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80-86.
127. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-1672.

128. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
129. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-1115.
130. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
131. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor- α expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J* 2007;37:229-235.
132. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-1543.
133. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
134. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver diseases-the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:356-367.
135. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
136. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
137. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.
138. Gerss J, Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality—inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cell Mol Biol* 2009;55:OL1111-1120.
139. Dietrich M, Jacques P, Pencina M, Lanier K, Keyes M, Kaur G, et al. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* 2009;205:549-553.
140. Berry D, Wathen JK, Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clinical Trials* 2009;6:28-41.
141. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
142. Khoshbaten M, Aliasgarzadeh A, Masnadi K, Tarzamani MK, Farhang S, Babaei H, et al. N-acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon* 2010;10:12-16.

143. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009;50:1818-1826.
144. Merat S, Aduli M, Kazemi R, Sotoudeh M, Sedighi N, Sohrabi M, et al. Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. *Dig Dis Sci* 2008;53:2246-2250.
145. Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, Arus Soler E, Llanio Navarro R, Calzadilla Bertot L, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:999-1009.
146. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radical Bio Med* 2012;52:1658-1665.
147. Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor γ modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119:466-478.
148. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002;122:1924-1940.
149. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.
150. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
151. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100-110.
152. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445-453.
153. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
154. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011;55:1383-1390.
155. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-851.
156. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP, Jr., et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.

157. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
158. Lipscombe LL, Gomes T, L'Amour LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-2643.
159. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
160. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
161. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
162. Uygun A, Kadayifci A, Isik A, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
163. Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, Williams CD, Ward JA, Harrison SA. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011;54:1631-1639.
164. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-860.
165. Duseja A, Das A, Dhiman R, Chawla Y, Thumburu K, Bhadada S, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol* 2007;6:222-226.
166. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:200-208.
167. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009;46:113-118.
168. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:18-23.
169. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
170. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1445.
171. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci* 2012;57:1773-1781.
172. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
173. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-1647.

174. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
175. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-994.
176. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
177. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944-951.
178. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008;14:6395-6400.
179. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *P Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-8137.
180. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2010;40:613-621.
181. Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:101-107.
182. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch Jr, Larrick J, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-1236.
183. Zein CO, Lopez R, Kirwan JP, Yerian LM, McCullough AJ, Hazen SL, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology* 2012;56:1291-1299.
184. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor- α inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1946-1952.
185. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2365-2368.
186. Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, et al. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Int* 2008;2:196-201.
187. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011;10:277-286.

188. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610-1619.
189. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-146.
190. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
191. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.
192. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-1019.
193. Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:322-326.
194. Ratziu V, Sheikh MY, Sanyal AJ, Lim JK, Conjeevaram H, Chalasani N, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012;55:419-428.
195. Beraza N, Malato Y, Vander Borgh S, Liedtke C, Wasmuth HE, Dreano M, et al. Pharmacological IKK2 inhibition blocks liver steatosis and initiation of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008;57:655-663.
196. Zhang S, Wang J, Liu Q, Harnish DC. Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:380-388.
197. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010;51:1584-1592.
198. Lee JM, Lee YK, Mamrosh JL, Busby SA, Griffin PR, Pathak MC, et al. A nuclear-receptor-dependent phosphatidylcholine pathway with antidiabetic effects. *Nature* 2011;474:506-510.
199. Pillai AA, Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: is bariatric surgery the answer? *Clin Liver Dis* 2009;13:689-710.
200. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991;115:956-961.
201. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-540.
202. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396-1402.

203. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007340.
204. Castillo J, Fabrega E, Escalante CF, Sanjuan JC, Herrera L, Hernanz F, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 2001;11:640-642.
205. Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992;87:775-779.
206. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. *Arch Surg* 1998;133:84-88.
207. Dallal RM, Mattar SG, Lord JL, Watson AR, Cottam DR, Eid GM, et al. Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis. *Obes Surg* 2004;14:47-53.
208. Car Peterko A, Kirac I, Gaurina A, Diklic D, Bekavac-Beslin M. Diagnosis and management of acute and early complications of/after bariatric surgery. *Dig Dis* 2012;30:178-181.
209. Hammer HF. Medical complications of bariatric surgery: focus on malabsorption and dumping syndrome. *Dig Dis* 2012;30:182-186.
210. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-649.
211. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-1393.
212. Park JY, Ko JS, Seo JK, Lee R, Shin CH, Kang GH, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progressing to Cirrhosis in an Obese Boy with Hypopituitarism. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:204-209.
213. Moon JS, LEE KO, Hwang SS, Ko JS, Lee HK, Shin HJ, et al. Analytic Report on the Revised Korean National Sample Data from the National School Health Examination in 2009 and 2010. Korean Educational Development Institute Ministry of Education, Science and Technology, ed. Seoul, 2011.
214. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046-1051.
215. Seo JW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;14:209-221.
216. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-1544.
217. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628-647.
218. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007;46:1133-1142.

219. Takahashi Y, Inui A, Fujisawa T, Takikawa H, Fukusato T. Histopathological characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in children: Comparison with adult cases. *Hepatol Res* 2011;41:1066-1074.
220. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
221. Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim H, Kang GH, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009;54:2225-2230.
222. Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:1312-1318.
223. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009;58:368-372.
224. Yoo J, Lee S, Kim K, Yoo S, Sung E, Yim J. Relationship between insulin resistance and serum alanine aminotransferase as a surrogate of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) in obese Korean children. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:321-326.
225. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and under-screening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005;147:839-842.
226. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1961-1971 e1962.
227. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: Summary report. *Pediatrics* 2007;120:S164-S192.
228. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-465.
229. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:1282-1293.
230. Ovchinsky N, Lavine JE. A critical appraisal of advances in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012;32:317-324.
231. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48:119-128.
232. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2006;119:2221-2224.

【별첨 1】 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 요약

세부주제 목록

1. 비알코올 지방간질환의 정의는 무엇이며 진단을 위하여 필요한 검사는 무엇인가?

비알코올 지방간질환은 유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상의학 검사나 조직검사에서 간 내 지방침착의 소견을 보이는 질환으로, 진단을 위해서는 바이러스 간염, 알코올 간질환, 약물 유발 간염, 자가면역 간질환, 윌슨병 등의 다른 간질환과 근육질환 등의 감별을 위한 병력 청취 및 검사가 필요하며 일차적으로 복부 초음파검사를 시행하여 간의 지방증을 확인한다.

2. 비알코올 지방간질환은 말기 간질환으로 진행할 수 있는가?

간 조직검사에서 단순 지방증의 소견만 보이는 비알코올 지방간 환자는 0.9-1.2% 에서만 간경변증이 발생하지만, 조직검사에서 지방간염의 소견을 보이는 경우에는 13.7년 동안 약 10%의 환자에서 말기 간질환으로 진행한다.

3. 비알코올 지방간질환 환자에서 흔한 동반질환과 주요 사망 원인은 무엇인가?

비알코올 지방간질환에서 흔히 동반되는 질환은 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사 증후군, 심혈관 질환 등이며, 가장 흔한 사망원인은 심혈관 질환이다. 지방간염 환자에서는 말기 간질환에 의한 사망이 증가한다.

4. 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 섬유화나 지방간염의 존재를 예측할 수 있는 검사로는 어떤 것들이 있는가?

진행된 섬유화를 감별할 수 있는 검사로는 transient elastography와 MR elastography, 그리고 생화학적 패널로 AST/ALT ratio, NAFLD Fibrosis Score, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 등이 있다. 그 중 NAFLD Fibrosis Score가 가장 많이 검증되었고, 비교적 간단하게 시행할 수 있다.

5. 생활습관 교정치료가 비알코올 지방간질환을 호전시킬 수 있는가?

과체중 혹은 비만한 비알코올 지방간 질환 환자에서 식이요법 및 운동요법에 의한 체중 감량은 간 내 지방증을 호전시킬 수 있다. 간 내 염증을 호전시키려면 7-10% 이상의 체중 감량이 필요하다.

6. 비알코올 지방간염을 호전시키는 약물 치료는 어떤 것들이 있는가?

조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 고용량의 비타민 E (800 IU/일)와 pioglitazone 은 지방간염을 호전시켜 치료제로 고려될 수 있으나 장기간 치료 시 안정성에 대한 연구는 더 필요한 실정이다.

7. 비알코올 지방간질환 환자에서 비만수술의 역할은 무엇인가?

내과적으로 치료에 반응하지 않고 건강을 위협할 만큼 심한 비만 환자의 치료를 위해 고려할 수 있지만, 비알코올 지방간염의 치료를 위해 일차적으로 권고하지는 않는다.

8. 소아청소년에서 발생하는 비알코올 지방간질환의 특징은 무엇인가?

소아청소년의 지방간질환은 성인에서와는 달리 유전 질환으로 분류될 수 있는 대사 이상 증후군의 표현형으로 나타나는 경우가 있어 이를 반드시 감별해야 한다. 또한, 조직학적 소견이 성인과는 다른 특징(문맥부위 염증 및 섬유화)을 보일 수 있어 판독에 주의해야 한다.

9. 소아청소년 비알코올 지방간질환 치료 시 고려해야 할 점은 무엇인가?

일차적인 치료법으로 식이요법과 운동요법을 병용하는 생활습관의 교정을 권장한다. 약물 치료로 비타민 E를 투여할 수 있으나 장기간의 투여시 안정성에 대한 우려가 있다.

권고사항

진단

1. 간기능 검사에서 AST 또는 ALT의 상승이 발견된 경우, 비알코올 지방간질환의 진단을 위해서는 바이러스 간염, 알코올 간질환, 약물 유발 간염, 자가면역 간질환, 윌슨병 등의 다른 간질환과 근육질환 등의 감별을 위한 병력 청취 및 검사가 필요하며, 간의 지방증을 확인하기 위하여 일차적인 검사로 복부 초음파검사를 시행한다. (B1)
2. 영상의학 검사 중 초음파검사, CT, MRI, MRS는 간 내 지방량의 평가에 도움이 될 수 있으나, 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염의 감별에는 도움이 되지 않는다. (A1)
3. NAFLD Fibrosis Score, transient elastography 및 magnetic resonance elastography는 비알코올 지방간질환에서 진행된 간 섬유화의 평가에 도움이 될 수 있다. (B1)
4. 비알코올 지방간질환에서 비알코올 지방간염 또는 진행된 간 섬유화가 의심되는 경우에는 간 조직검사를 고려한다. (B1)
5. 비알코올 지방간질환이 의심되는 환자에서 다른 만성 간질환의 동반을 배제할 수 없을 때에는 간 조직검사를 고려한다. (B1)

생활습관교정

1. 과체중 혹은 비만한 비알코올 지방간질환 환자에서 식이요법 및 운동요법에 의한 체중 감량은 간 내 지방을 감소시킨다. (A1) 간 내 염증을 호전시키려면 7-10% 이상의 체중 감량이 필요하다. (B2)
2. 비알코올 지방간질환 환자에서는 총 에너지 섭취량 감소와 더불어 저탄수화물 및 저과당 식이교육을 권장한다. (B1)
3. 일주일에 두 번 이상, 최소 30분 이상의 운동은 간 내 지방량을 감소 시킬 수 있다. (B1)

약물 치료

1. 고용량의 비타민 E (800 IU/일)는 조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 간 조직조건을 개선하고 지방간염을 호전시켜 치료제로 사용할 수 있으나, 장기간 투여 시 안전성에 대한 우려가 있다. (B1)

2. Pioglitazone은 조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 ALT 수치의 호전을 보이고 간 내 지방의 침착 및 염증소견을 개선시키는 효과가 있어 치료제로 사용될 수 있다. 그렇지만, 적절한 투여 기간이나 치료 용량, 장기간 치료 시 부작용에 대한 연구는 더 필요한 실정이다. (B1)
3. Metformin은 간 조직소견의 개선이나 ALT의 호전을 보이지 않으므로 비알코올 지방간염의 치료제로 권고하지 않으나, (A1) 당뇨병이 있는 비알코올 지방간질환 환자에서 당뇨병의 치료제로 우선 고려할 수 있다.
4. Statin은 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 고지혈증이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서 심혈관계 합병증을 감소시키기 위해 사용할 수 있다. (B1)
5. Omega-3 제제는 아직 비알코올 지방간염의 치료제로 추천되지는 않지만, 비알코올 지방간질환 환자에서 고중성지방혈증의 치료약제로 고려할 수 있다. (B1)

비만수술(bariatric surgery)

1. 비만수술은 내과적인 치료에 반응하지 않고 건강을 위협할 만큼 심한 비만 환자의 치료를 위해 고려할 수 있지만, 비알코올 지방간염의 치료를 위해 일차적으로 권고하지는 않는다. (B1)
2. 심한 간 섬유화나 간경변증 환자에서의 비만수술은 효과나 안전성이 아직 확립되지 않았다. (B1)

소아청소년 비알코올 지방간질환

1. 비알코올 지방간질환의 진단을 위해서는 다른 원인에 의한 만성 간염과의 감별을 위해 B형 및 C형 간염바이러스, 윌슨병 등의 대사 질환, 근육 질환, 약물 유발 간염, 자가면역 간염 등에 대한 검사를 시행한다. (B1)
2. 비알코올 지방간염이 의심되는 소아청소년에서 진단이 불분명한 경우 간 조직검사를 고려할 수 있다. (B1)
3. 소아청소년 간 조직검사를 판독할 때 소아청소년 비알코올 지방간염의 특징적인 형태학적 소견을 숙지하여 다른 지방축적 간질환과 혼동하지 않도록 주의한다. (B1)
4. 소아청소년에서 비알코올 지방간질환의 일차적인 치료법으로 식이요법과 운동요법을

- 병용하는 생활습관의 교정을 권장한다. (A1)
5. 조직검사로 확인된 소아청소년 비알코올 지방간염 환자에서 약물 치료로는 비타민 E를 투여할 수 있으나, (B1) 장기간 투여 시 안정성에 대한 우려가 있다.

【별첨2】 개정위원회 위원들의 이해관계 상충 정보

최근 2년의 이해관계 상충 정보

이한주: 한국 BMS 제약, 바이엘 헬스케어, 한국 베링거 잉겔하임, 파마넷 코리아, 유한양행, 한독약품, Taiho제약, Celsion corporation의 후원 연구, 바이엘 헬스케어의 후원 강의

고 흥: 한국 Jassen, 한국 Gilead의 후원 연구, 한국 Jassen, 한국 Abbott, 한국 Bayer, 유한양행 후원 강의

김강모: Astrazeneca, Merck, Bayer, 대웅제약, 유한양행 후원연구, 한국 BMS 제약, 한국 GSK, Bayer 후원강의

김동희: 밝힐 내용 없음

김문영: 브라코코리아, Alfa Wassermann의 후원연구, 한독약품, 한국 BMS 제약, 유한양행, 셀트리온제약 후원 강의

문진수: 한국 Janssen, 한국 GSK의 후원 강의

박상훈: 한국오즈카제약, 한국 Roche, 유한양행의 후원연구, 한국 BMS 제약, 바이엘 헬스케어, 삼일제약, 보령제약, 태준제약, 한국 Gilead, 셀트리온제약 후원 강의

이진우: 한국 BMS 제약, 한국 Roche, 한국 MSD, 한국 노바티스, 바이엘 코리아, (주) 에스비피, 대원제약 후원 연구, 한독약품, 대웅제약, 유한양행, 부광약품 후원 강의

장병국: 한국 Gilead, 동아제약, 한독약품, 바이엘 헬스케어, 삼일제약 후원연구, 유한양행, 한국 GSK, 한국 BMS 제약, 한국오즈카제약 후원 강의

전대원: 한국 Roche, 유한양행, 한국 MSD, 셀트리온의 후원연구, 한국 BMS 제약, 한국 Roche, 셀트리온의 후원 강의

정고은: 밝힐 내용 없음

조용균: 한국 BMS 제약, 한국 Gilead, 유한양행, 한국 MSD, 한국 GSK, 셀트리온제약, 한독약품, 바이엘 헬스케어의 후원 강의

대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인

발행인 김 창 민
편집인 이 한 주

인쇄일 2013년 8월 26일
발행일 2013년 8월 30일

발행처 대한간학회

주 소 서울시 마포구 마포대로 53, A1201호(마포트라팰리스)
전 화 (02) 703-0051 팩 스 (02) 703-0071
이메일 kasl@kams.or.kr 홈페이지 http://www.kasl.org

인쇄처 도서출판 진 기 획
서울특별시 중구 수표로 6길 26 (동성빌딩)
전화 : (02) 2266-7078 (代) 팩스 : (02) 2277-5194
E-mail : jink@chol.com 홈페이지 | http://jindnp.com