

지방간의 병리학적 소견과 초음파검사의 연관성에 관한 연구

조성환*, 박이천, 박남영, 노지훈, 윤병철, 한병훈, 이상욱

고신대학교 복음병원 내과학교실, 부산보훈병원 내과*

Correlations Between Histology and Sonographic Findings of Fatty Change in Liver

Sung Hwan Jo,MD.*, Lee Chun Park,MD., Nam Yung Park,MD., Ji Hun No,MD., Byeong Chul Youn,MD.
Byeong Hun Han,MD., Sang Ook Lee,MD.

*Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital,
Department of Internal Medicine, Busan Veterans Hospital**

Abstract

BACKGROUND Fatty liver is a common disease characterized by diffuse accumulation of neutral fat(triglycerides) more than 5 percent in liver. Ultrasonography has used to be a diagnostic tool for fatty liver, because of cost-effective and non-invasive study. But the sensitivity and specificity of ultrasonography for diagnosis of fatty liver are variable. Thus, we conducted a retrospective study to investigate correlation between histology and sonographic findings of fatty change in liver.

METHODS We collected data from 47 patients who were diagnosed as fatty liver by liver biopsy and ultrasonography from January, 1994 to December, 1997. We compared a sonographic finding with the histologic grade of fatty liver and analysed the data retrospectively by SAS program.

RESULTS Major cause of fatty liver is alcohol. The mean consumption of alcohol during 1 day is 64.1 gram, and the mean duration of alcohol drinking is 16.5 years. Degree of fatty infiltration in ultrasonography was significantly correlated with degree of fatty accumulation of liver($p=0.001$). But, though it was diagnosed as normal by ultrasonography, 19.1% of total patients was fatty liver by needle biopsy.

CONCLUSION We think that liver biopsy is needed for further management and follow-up, if liver function test is abnormal, though the finding of ultrasonography is normal.

Key words : Fatty liver, Ultrasonography, Liver biopsy

I. 서 론

지방간은 지질대사 장애로 인해 간조직내 중성지방이 5%이상 축적된 경우를 말하며 원인에따라 다양한 조직 소견을 보이고 있다.¹⁾ 지방간의 주요원인으로는 체중과

다, 만성 과다 음주, 만성 C형 간염, 비알코올성 지방간(nonalcoholic fatty liver disease), 약물남용, 자가면역성 간염 및 심한운동 등이 있다.^{2,3)} 특히 서양인을 대상으로 한 간조직생검 검사에서 무증상 간장애의 주요원인으로 는 비알코올성 지방간 56%, 만성 C형간염 20%, 알코올 성 간염 11%로 비알코올성 지방간이 가장 많은 원인을 차지하고 있다. 우리나라와 같은 B형 간염 환자의 빈도가 높은 곳에서는 간기능 이상이 발견이 되면 우선 만성 바이러스성 간염이 주원인으로 생각되어 지방간은 2차

교신저자 : 이 상 욱
주소: 602-703, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과외국
TEL. 051-240-6460 FAX. 051-248-5686
E-mail: leesu@kosinmed.co.kr

· 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원에 의해 이루어짐

적인 문제로 가볍게 취급하는 경우가 많다. 하지만 최근에 만성 바이러스성 간염의 치료율이 좋아지면서 음주나 기타 다른 원인에 의한 지방간에 대한 관심이 높아지고 있는 추세에 있다.

지방간의 진단에는 병력, 이학적소견, 혈액검사, 방사선학적 검사가 이용되고 확진을 위해서는 간조직생검이 필수적이다. 그러나 간조직 생검은 침습적이고 환자들이 거부하는 사례가 많아 복부초음파 검사와 전산화단층 촬영술 및 자기공명 촬영술과 같은 방사선학적 진단 방법이 많이 이용되고 있다. 그 중에서도 복부 초음파는 경제적이고 간편하여 지방간의 진단에 가장 흔히 사용되는 영상 진단법이다.¹⁾

초음파에서 간의 에코의 증가, 특히 신장의 에코와 비교하여 증가되어있고 심부의 에코의 저하, 간문맥벽과의 경계가 불분명한 소견이 보이면 지방간으로 진단한다.¹⁾ 그러나 정상인 경우에도 초음파상 간실질의 에코양상이 증가되어 지방간으로 판독될 경우가 있으며, 섬유화나 간경변증은 굴절 에코로 인해 지방간과의 구분이 매우 어려운 경우도 있다. 또한 지방간 진단의 민감도 및 특이도는 연구자마다 다양하며,^{1,8)} 특히 Foster 등⁹⁾은 전체 지방간의 60% 정도에서만 초음파상 지방간으로 진단이 가능하다고 보고하고 있다.

본 연구에서는 고신대학교 복음병원에 내원하여 조직학적으로 확진된 지방간 환자를 대상으로 한국인에서 지방간의 가장 흔한 원인과 조직학적 소견을 관찰하였고, 지방간의 병리학적 심화도와 간초음파 소견의 연관성을 알아보았다.

II. 대상 및 방법

1992년부터 1999년까지 고신대학교 복음병원에 만성 간질환으로 입원하여 간생검상 지방간으로 확진된 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 환자의 병력지에서 환자의 음주력과 직업 및 현재의 환자의 병력을 기록하였고 신체계측은 키, 체중을 측정해서 체질량 지수를 산출하였다. 모든 환자에서 B형 간염 바이러스 표식자, C형 간염 바이러스 표식자를 검사하고 생화학적 간기능 검사법으로 AST, ALT, gamma GTP, 총콜레스테롤, 중성지방을 검사하였다. 복부 초음파 검사는 Toshiba

ultrasound powervison 7000 SSA380-A를 사용하여 3.5 MHz의 탐촉자로 영상을 얻었다. 간실질내 미세에코가 약간 증가되어 있으면서 횡경막과 간내혈관의 경계가 명확히 보일 때에는 경도의 지방간, 간실질 내의 미세에코가 중등도로 증가되어있고 횡경막과 간내혈관의 경계가 약간 불명확하게 보일 때에는 중등도 지방간, 간실질 내의 미세에코가 매우 증가되어 있으면서 횡경막과 간내혈관의 경계가 보이지 않거나 불명확 할 때에는 중증 지방간으로 정의 하였다.¹⁾ 본 연구에서는 경도이상의 지방간을 간초음파상의 지방간이라고 정의 하였다. 상용 간기능검사인 AST, ALT, gamma GTP, cholesterol, Triglyceride치의 측정은 Olympus AU 5223 자동 혈청화학 분석기를 사용하여 효소법으로 시행하였고, HBsAg, Anti HCV는 RIA kit를 이용 방사면역측정법으로 측정하였다.

대상환자 모두에서 초음파 유도하에 간조직생검을 시행하였으며, 모든 간생검 표본은 포르말린 고정후 파라핀 포매된 것을 hematoxylin-eosin, Masson trichrome 등으로 염색하여 광학현미경하에 관찰하였다. 지방간의 정도는 Grade I, II, III, IV로 분류하였다. 조직표본의 25% 미만에서 지방변성이 관찰되었을 때에는 Grade I으로 정의 하였고, 지방변성이 조직표본의 25%이상 50%미만 관찰되었을때 Grade II, 50%이상 75%미만의 지방변성이 있을때 Grade III, 지방변성이 75%이상 관찰되었을때 Grade IV로 정의 하였다. 지방간의 형태학적인 분류는 macrovesicular type는 지방이 간세포내 공포형태로 존재하고 핵이 세포 주변쪽으로 밀려난 상태로 하였고, microvesicular type은 fine vesicle 상태로 간세포내 핵의 이동이 없이 침윤된 것으로 하였다. 모든 병리학적 소견의 판독은 숙련된 병리학의사 일인이 하였다. 각 군간의 통계분석은 Chi-square 검증을 사용하였으며, 통계학적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. 연령별 분포 및 원인인자

조직검사로 지방간으로 진단된 47명의 환자 중 남자는 40명, 여자는 7명이었으며 남자의 경우에는 30-39세가 13명(32%)으로 가장 높은 분포를 보였으며, 여자에

서는 50-59세가 5명(71%)으로 가장 높게 나타나 지방간의 발생 연령이 남자보다 여자에서 늦게 나타났다 (Table 1).

Table 1. Age distribution of fatty liver

Years	Sex(n*)	
	Male(40)	Female(7)
<19	1	0
20-29	8	0
30-39	13	2
40-49	9	0
50-59	7	5
>60	2	2

*n= Number of patients

지방간의 원인으로는 과다한 알코올섭취가 66%로 가장 많았고, 비만이 26% 기타 8%였다 (Table 2).

Table 2. Etiology of fatty liver

Etiology	Number of patient	%
Alcoholic	31	66
Nonalcoholic		
Obesity	12	26
Posthepatitic	2	4
Unknown	1	4

2. 음주량 및 음주 기간과 지방변성 사이의 연관성

1일 음주량 및 음주기간과 조직학적 지방간의 정도의 비교에서 Grade II에서 평균 음주량과 기간이 길었지만 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 조직학적으로 지방간인 환자의 평균 알코올 섭취량은 64.1g [2홉 (360ml)들이 25%소주의 약 2/3병]이었으며, 평균 알코올섭취기간은 16.5년 이었으며 적어도 알코올을 하루에 54 g이상, 15년이상 음주시 지방간이 발생되었다 (Table 3).

Table 3. Correlation between drinking habit and fat change in histology

	Fatty change*			
	I	II	III	IV
Alcohol amount (gm/day)	59.5±51.5	74.9±66.8	68.3±60.1	53.9±47.8
Duration(years)	16.3±9.6	18.6±14.5	15.8±8.9	15.1±12.2

*Fatty change was diagnosed by fine needle biopsy

3. 초음파검사와 조직검사의 연관성

복부초음파상 지방간의 심한 정도와 조직학적 정도는 조직학적으로 간세포내 지방의 분포가 높을수록 간초음파상에서도 지방간의 정도가 더 심한 소견을 보였으며 통계학적으로 유의한 연관성 ($P=0.001$)은 있었다. 하지만 초음파상 정상소견을 보였으나 조직학적 지방간 소견을 보인 경우가 9예 (19.1%)이었다 (Table 4).

Table 4. Correlations between histology and ultrasonographic findings of fatty change

Histology*	Fatty change by Ultrasonogram*			
	Normal	Mild	Moderate	Severe
I	4	1	0	0
II	3	7	3	0
III	2	5	1	5
IV	0	2	5	9

* $P=0.001$

4. 병리조직학적 소견

지방간의 형태학적인 분류를 지방의 원인에 따라 분석하였는데 macrovesicular type 총 27예로 가장 많이 관찰되었는데 그 중 알코올성 17예 비알코올성 경우 10예였다. microvesicular type은 10예에서 관찰되었는데 알코올성이 8예, 비알코올성의 경우 2예였다. 10예에서 혼합 형태를 보였는데 통계학적인 유의성은 없었다 (Table 5).

Table 5. Size of fat droplet

Size	Alcoholic fatty liver*	Nonalcoholic fatty liver*	Total
Macrovesicular	17	10	27
Microvesicular	8	2	10
Mixed	6	4	10

* $P=NS$

간조직내 지방방울의 분포는 단순 비알코올성 지방간과 알코올성 지방간에서는 대부분 전반적으로 분포하였고, 만성간염과 동반된 지방간에서는 주로 Zone II에 분포(54.5%)하였으나, 통계적 유의성은 없었다 (Table 6).

지방의 병리조직학 소견상 알코올성 지방간과 비알코

울성 지방간 모두에서 간세포괴사 각각 14예, 10예 Apoptosis 각각 16예, 8예, 풍선양 변성 각각 15예, 13예를 보였으나 양 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 7).

IV. 고 찰

지방간의 원인으로는 비만, 음주, 당뇨, 스테로이드, 독성물질, 결핵, 궤양성 대장염, 기아, 고지혈증, Reye 증후군, 약제, 심한 감염등이다.^{2,3)} 특히 사회 환경 및 식이 변화로 음주량의 증가, 비만의 증가로 인해 이들이 원인이 되는 지방간의 빈도가 많아짐에 따라 더욱 지방간에 관심이 고조되는 실정이다. 이와같이 본 연구에서도 지방간의 원인 중 알코올이 가장 흔하였고, 그 다음으로는 비만이였다. 지방간을 발생하는 음주량은 연구자마다 다르기는 하지만 최소한 하루 약 40-160gram을 1-5년 마신경우에 알코올성 간질환이 올수 있다고 한다.^{10,11)} 본 연구에서는 전체 지방간 환자의 평균 알코올 섭취량은 64.1gram[2홉(360ml)들이 25%소주의 약 2/3병]이었으며 평균 알코올 섭취기간은 16.5년 이었다. 1일 음주량 및 음주기간과 조직학적 지방간의 심화도는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었는데, 이러한 결과는 표본숫자가 적은 것인 한 원인으로 생각된다.

지방간의 진단 방법은 이학적검사, 생화학적 검사와 방사선학적 검사 및 간조직검사 등이 있는데 이중 가장 정확한 확진검사는 간조직 생검으로 알려져 있다. 그러나 지방침착이 간내에서 전체적으로 균일하지 않으며, 침습적 검사인 간생검에 따르는 합병증이 있기 때문에 지방간에서 조직검사는 염증이나 섬유화, 간경변증과의 구별이 안될 때나, 혹은 내과적 치료시 치료경과에 영향을 줄 수 있는 요인을 밝히기 위한 경우 등에만 제한적으로 시행하며 방사선학적 검사인 초음파 검사나 전산화 단층촬영을 주로 이용한다. 특히 초음파 검사는 전산화촬영보다 경제적이고 정확도가 높아 선호되는 방사선학적 검사로 알려져 있다.¹⁾

일반적으로 초음파에서 나타나는 조직실질의 반사파의 강도는 주로 섬유조직이나 지방조직의 양에 따라 결정된다.¹¹⁾ 문 등¹³⁾은 지방변성의 정도에 따른 반사파의 양은 지방변성이 없는 군에 비해 있는 군에서 반사파의 양이 증가되고 그 정도는 병변이 심할수록 증가되는 양

상을 보인다고 하며, 김 등¹⁴⁾은 지방간에 대한 초음파검사의 심화도는 병리학적 검사상의 지방증(steatosis), 섬유화(fibrosis), 염증세포침윤(inflammation) 각각의 심화도를 반영하지는 않으나 이들 전체의 합과는 비례관계를 보인다고 하였다. 본 연구에서는 초음파로 측정된 지방간의 정도와 조직검사상의 심화도는 통계적 유의성을 보였다. 그러나 간초음파는 정상이었지만 조직검사상 지방간인 경우가 약 19%였던 것을 보면, 초음파상 정상이라도 지방간을 완전히 배제하지는 못한다. 따라서 간초음파상 정상이더라도 간기능 검사에 이상을 보이면 간생검을 시행하여 간조직의 손상정도를 파악하고 간경변증이나 간세포암까지 진행할 수 있는 비알코올성 지방간염(NASH) 및 바이러스 간염(Viral hepatitis)과 동반된 지방간 등을 감별함으로써 환자의 치료와 예후에 도움이 될 것으로 생각된다.^{4-7,11,15)}

간조직검사상 알코올성 지방간의 중요한 변화는 Mallory 소체의 출현, 간세포괴사, 염증세포 특히 중성구의 침윤 및 소엽내 아교원 섬유화이다. 그리고 지방변성은 주로 종말간세정맥주변부 간세포에서부터 시작하여 소엽 가장자리로 파급한다.¹⁶⁾ 알코올성 지방간의 초기에는 간세포의 세포질에 미세한 지방방울들이 나타나고 차츰 지방질의 축적이 증가하면 파라핀 포매 조직상 속이 빈 커다란 공포가 형성된다.¹⁶⁾ 본 연구에서는 알코올성 지방간에는 대부분 큰 지방방울로 구성되어 있었으나, 미세한 지방방울도 비 알코올성에 비해 많이 분포하여, 지방방울의 크기가 알코올성과 비알코올성 지방간을 구분할 수 없었다. 지방방울의 분포 및 Mallory 소체등의 조직소견 또한 알코올성간염과 비알코올성간염을 구분할 수 없었다. 조직소견상 알코올성인경우에 비알코올성에 비해 Mallory 소체가 더 많이 존재한다고 하는데¹⁶⁾, 본 연구에서는 양군간에 통계학적 차이가 없었다. 그러나 단순 지방간이더라도 간내 염증반응소견인 focal necrosis가 24예에서 관찰되었고 풍선양 변성이 18예에서 관찰되어 단순한 지방간이라도 이러한 염증성 변화가 진행되어 간염형태나 간경변으로의 진행이 될 수 있음을 의미한다. 따라서 단주 및 보조치료후 조직검사의 변화를 장기적으로 추적 관찰한다면 이러한 조직학적 변화의 임상적 의미를 알 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 허규찬, 정우진, 황재석, 허정욱, 안성훈, 박승국, 우성구. 지방간 진단을 위한 복부 초음파 촬영술의 유용성. 대한소화기학회지 31:64-72, 1998.
2. Schaffner F. Nonalcoholic fatty liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology. Volume 3. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2246-2275, 1995.
3. Isselbacher KJ, Podolsky DK. Infiltrative and metabolic disease affecting the liver. In: Harrison TR, ed. Principle of internal medicine. Volume 2. 13th ed. New York: Macgrowhill, 1488-1451, 1993.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh Bj. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clininc Proc 55:434-8, 1980.
5. Paul Angulo. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346:1221-1231, 2002.
6. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. Hepatology 26:39S-42S, 1997.
7. Marsano LS, Pena LR. The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C. Hepatogastroenterology 45:331-9, 1998.
8. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparision of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 43:26-31, 1991.
9. Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH, Wright R. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. Br J Radiol 53:440-442, 1980.
10. 변관수. 알코올성 간질환의 임상 및 병리학적 측면. 대한간학회지 307-315, 1997.
11. 권상옥, 백순구. 만성 간질환에서 간염바이러스와 음주의 역할. 대한간학회지 5:83-88, 1999.
12. Price RR, Jones TB, Goddard J, and James AE. Basic concepts of ultrasonic tissue characterization. Radiol. Clin. North. Am. 18:21, 1930.
13. 문영명, 정재복, 강진경, 박인서, 최홍재. 초음파검사상 간 echogenicity의 변화와 간생검상 병리조직학적 변화와의 비교관찰. 대한소화기학회지 17:135-140, 1985.
14. 김상진, 박중원, 김미경, 김형준, 홍요한, 한성혁, 김재규, 유병철, 박실무. 비알코올성 지방간 환자에서 지방간염의 병리학적 심화도를 예측할 수 있는 임상적 지표들. 대한소화기학회지 36:782-792, 2000.
15. 박상훈. 비알코올성 지방간염의 자연경과의 확장: 원인 미상의 간경변증에서 간세포암까지. 대한소화기학 41:421-422, 2003.
16. 박찬일, 김호근, 이유복. 알코올성 간질환. 간질환의 병리. 고려의학 155-162, 1992.