

ORIGINAL ARTICLE

초음파로 진단된 비알코올 지방간 환자에서 Cytokeratin-18과 대사 지표와의 상관관계

곽동신, 전대원, 조용균¹, 이승민², 이세환³, 정인섭, 이성원, 박재근, 이정훈, 이은영, 노민, 이강록, 고준권, 박순응

한양대학교 의과대학 내과학교실, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실¹, 성신여자대학교 식품영양학과², 순천향대학교 의과대학 천안병원 내과학교실³

Clinical Correlation between Serum Cytokeratin-18 and Metabolic Parameters in Patients with Sonographic Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Dong Shin Kwak, Dae Won Jun, Yong Kyun Cho¹, Seung Min Lee², Se Hwan Lee³, In Sub Jung, Sung Won Lee, Jae Keun Park, Jung Hoon Lee, Eun Young Lee, Min Rho, Kang Lok Lee, Jun Kwon Ko and Soon-Eung Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Department of Food and Nutrition, Sungshin Women's University², Seoul, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital Cheonan, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan³, Korea

Background/Aims: The serum cytokeratin-18 (CK-18) has been suggested to be a surrogate marker of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of this study was to investigate the correlation between CK-18 and metabolic parameter in NAFLD patients. Correlation between CK-18 and macronutrient composition was also assessed.

Methods: A total of 212 subjects were recruited. Blood chemistry including fasting glucose, cholesterol level, AST, ALT, and CK-18 were compared. Data on calorie intake and carbohydrate consumption were acquired by five-day-diet diary using 24 hour recall method.

Results: Plasma CK-18 were markedly increased in patient with NAFLD compared with control group (420.4±282.3 vs. 313.6±179, $p < 0.001$). Plasma CK-18 were positively correlated with systolic blood pressure ($r=0.130$), ALT ($r=0.503$) and negatively correlated with HDL cholesterol ($r=-0.246$). NAFLD patients with metabolic syndrome had higher CK-18 level than those without metabolic syndrome (484.0 vs. 372.1 U/L, $p=0.021$). When NAFLD patients were subdivided into two groups with CK-18 cut-off value of 400 U/L, patients with CK-18 level over 400 U/L showed higher body mass index (28.0±4.5 vs. 25.5±4.3), subcutaneous abdominal fat (283.5±172.2 vs. 195.7±147.8), AST (52.7±26.3 vs. 40.7±23.5) and ALT (102.0±52.6 vs. 61.2±32.2). Calorie intake ($r=0.301$) and carbohydrate intake ($r=0.305$) also showed positive correlation with CK-18.

Conclusions: Plasma CK-18 showed positive correlation with metabolic parameters as well as calorie and carbohydrate intake when its cut-off value of greater than 400 U/L was used. (Korean J Gastroenterol 2014;64:206-212)

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Keratin-18; Metabolic syndrome; Carbohydrates

Received May 19, 2014. Revised July 14, 2014. Accepted July 19, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 전대원, 133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Internal Medicine, Hanyang University Seoul Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea. Tel: +82-2-2290-8338, Fax: +82-2-972-0068, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: This work was supported by the Korea Food & Drug Administration (12162-KFDA-159). Conflict of interest: None.

서 론

비알코올 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 서양에서 유병률이 10-24%이며 비만인구에서는 74%로 보고될 정도로 가장 흔한 간질환으로 생각되고 있다. 최근 한국에서 식습관의 변화로 인해서 비알코올 지방간의 유병률이 증가하고 있으며, 연구에 따라 다르나 유병률은 약 18.6-47.3%로 보고되고 있다.^{1,2}

비알코올 지방간은 간에서의 지방축적이 이루어진 상태이며 조직학적으로는 단순 지방간(simple steatosis)에서 비알코올 지방간염(steatohepatitis), 그리고 섬유화(hepatic fibrosis)에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다. 단순 지방간과 달리 비알코올 지방간염은 간경화 또는 간암으로 진행될 수 있으며 간질환 및 심혈관계 질환 발생률을 높여 전반적인 사망률을 증가시킨다.³

간세포 사멸(apoptosis)은 비알코올 지방간염의 발병(pathogenesis)에 결정적인 역할을 한다고 알려져 있으며,⁴ 또한 세포 사멸(apoptosis)의 정도가 비알코올 지방 간염의 정도와 간섬유화의 단계와 상관관계가 있다는 보고들이 있다.^{5,6} Cytokeratin-18 (CK-18)은 간세포 사멸과정으로 발생하는 단백질로 일반인이나 단순 지방간 환자에 비해서 비알코올 지방간염 환자에서 유의하게 증가하는 것으로 보고되어 단순 지방간과 지방간염을 구분하는 데 도움을 줄 수 있는 표지자(biomarker)로 생각되고 있다.⁴ 또한 혈청 CK-18의 농도는 비알코올 지방간 이외에 만성 B형 간염,⁷ C형 간염⁸ 및 알코올 간염⁹ 환자에서 간내 염증 정도와 간세포 사멸과 관련이 있다고 알려져 있다.

그러나 혈청 CK-18의 적절한 기준치(cut-off value)에 대해서는 아직 논란이 있으며 연구자마다 매우 다양한 수치를 제시하고 있다. 또한 혈청 CK-18의 농도가 간세포의 사멸 이외에 지방간과 매우 밀접한 관계를 가지고 있는 대사지표들과 어떠한 관계를 가지고 있는지에 대한 연구는 거의 없다.

이번 연구에서는 CK-18과 대사지표(혈당, 콜레스테롤 수치 등)와의 연관성을 확인하고자 하였으며 대사지표에 영향을 미치는 CK-18의 기준치에 대하여서 알아보고자 하였다. 또한 혈청 CK-18이 비알코올 지방간질환의 발생에 중요한 역할을 하는 칼로리 섭취량, 탄수화물 섭취량과의 연관성을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이번 연구는 2012년 2월부터 2012년 11월까지 한양대학교 병원, 강북삼성병원, 그리고 순천향대학교 천안병원 소화기내

과와 검진센터를 방문한 환자 및 수진자를 대상으로 하였다. 우선 정상 대조군은 건강검진을 위하여 내원한 대상자 중 혈액검사에서 이상소견이 없고 복부초음파 검사에서 지방간이 없는 수진자들로 하였다. 비알코올 지방간 환자는 남자에서는 주당 140 g 이하, 여자에서는 주당 70 g 이하의 알코올을 섭취하는 환자로 복부 초음파에서 우측 신장 피질에 비교해서 간 실질 내 에코의 증가와 원위부에서의 에코 감소, 간내 혈관의 불분명함, 등글고 둔한 경계를 가진 경도 또는 중증도의 간비대 등의 소견이 관찰되는 경우로 정의하였다.¹⁰ 모든 비알코올 지방간 환자는 새롭게 진단된 경우만을 대상으로 하였다. 연구의 제외기준은 다음과 같았다. 1) 연구기간 동안 알코올 섭취량 남자 140 g/주, 여자 70 g 이상(남자의 경우 일주일에 소주 기준으로 2병, 여자의 경우 1병 이상을 마시는 경우 제외), 2) 당뇨 조절을 위하여 인슐린을 사용하는 경우, 공복혈당 160 mg/dL 이상(경구용 당뇨약물을 복용하여도 공복혈당이 조절되지 않는 경우), 3) 수축기 혈압 180 mmHg 이상, 또는 이완기 혈압 120 mmHg 이상(고혈압 약물을 복용 중에도 조절되지 않는 고혈압), 4) 부신 피질 호르몬제 복용자, 5) 신장투석 또는 creatinine 5.0 mg/dL 이상, 6) 연구 기간 동안 고지혈증 관련 약물을 복용 중인 경우, 7) 연구 기간 동안 식욕조절 관련 약물을 복용 중인 경우, 8) HBsAg 또는 HCV-RNA PCR 양성인 경우, 9) 당뇨, 고지혈증, 심장질환 등으로 이미 식이요법(다이어트), 운동 치료를 지도받고 있는 경우와 체중 조절을 목적으로 심한 다이어트 또는 심한 운동 치료를 이미 시행하고 있는 경우였다. 연구 기간 중 등록된 비알코올 지방간 환자 170명과 건강대조군 178명, 총 348명 중에서¹¹ 환자군의 성별과 연령에 근거한 1대 1 짝짓기를 통해 대조군 120명을 선정하였으며, 이 중 최종적으로 혈청 CK-18과 식이 분석이 가능하였던 106쌍의 비알코올 지방간 환자와 대조군이 분석에 포함되었다. 연구는 한양대학교병원 연구윤리위원회(institutional review boards)의 감독하에 진행하였으며(HYUH IRB 2012- 02-003), 모든 대상자에게 서면동의를 받았다. 대사중후군은 다음 중 3가지 이상을 만족할 경우 진단하였다.¹² 1) 복부비만(허리둘레 기준으로 남성은 90 cm 이상, 여성은 80 cm 이상), 2) 중성지방 150 mg 이상, 3) HDL cholesterol 저하(남성은 40 mg/dL 이하, 여성은 50 mg/dL 이하), 4) 130 mmHg 이상의 수축기 혈압 또는 85 mmHg 이상의 이완기 혈압, 5) 100 mg/dL 이상의 공복혈당 또는 상기 질환으로 치료 중인 경우.

2. 연구 방법

비알코올 지방간 환자와 정상대조군은 키, 몸무게, 허리둘레 등 기본적인 신체계측 및 식이습관, 음주습관 등을 포함한 설문조사를 시행하였고 12시간 공복 후 공복혈당과 아스파르

테이트아미노전달효소(AST), 알라닌아미노전달효소(ALT), 감마-글루타미드트랜스펩티다제(GGT), 총 콜레스테롤(total cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도 콜레스테롤(HDL cholesterol), 저밀도 콜레스테롤(LDL cholesterol), 알부민, CK-18을 포함한 기본 검사를 시행하였다. 내장 지방량은 visceral fat CT를 통해서 확인하였다. 내장 지방은 대상자 5번 요추에서 얻어진 단층촬영 영상을 이용하였다. 복부 영상에서 복벽(abdominal wall)을 따라 복벽 안쪽의 Housefield 지수가 -150에서 -50에 속하는 부분의 면적을 총 복부지방 면적으로 정의하였다. 복막을 경계로 하여 복막 안쪽의 Housefield 지수가 -150에서 -50에 속하는 부분의 면적을 내장 지방 면적으로 정의하였다. 마지막으로 총 복부지방면적에서 내장지방 면적을 제외한 것을 피하지방 면적으로 정의하였다. 간내 지방량은 간의 Housefield unit과 비장의 Housefield unit의 비율로 측정하였다. 간의 Housefield unit과 비장의 Housefield unit을 각각 세 곳에서 측정하여 간 : 비장의 비율을 통하여 비교하였다. 간내에 지방이 침착될수록 Housefield unit이 감소하게 되고 간과 비장의 Housefield unit 비율로 간내 지방량을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 경증의 지방간에서는 그 비율이 1 이하이며 중증에서는 0.7 이하, 심한 경우는 0.5 이하인 것으로 보고되어 있다.¹⁰

식생활 습관은 숙련된 영양사를 통한 1일간의 24시간 회상 법과 4일간의 식사일기를 통해 5일간의 식사일기를 작성하여 조사하였다. 식사일기의 교육은 전문영양사가 1 : 1로 대면하여 교육을 하였으며 식품영양 전문가에 의하여 분석되었다. 식이분석은 대한식품영양학회에서 개발된 CAN-Pro 3.0 (computer aided nutritional analysis program; Korean Nutritional Society)¹³을 이용하였다 연구 대상으로 하여금 주중 4일간 섭취한 음식명과 양, 식품재료 및 분량, 상품명 등을 아침, 점심, 저녁, 간식별로 나누어 자세히 기록하게 하

고, 섭취한 음식의 식품재료 목록량은 사진으로 보는 음식의 눈대중량¹⁴ 및 쉽게 보는 식품 칼로리와 영양성분 표를 이용하여 실중량으로 환산하였다.¹⁵ 영양사는 또한 전화 상담을 통해 식품기록(food record)을 작성하는 데 도움을 주었으며 추적 전화 상담을 통해 식품 기록 중 빠진 부분이 없는지 확인하였다.

3. Caspase generated CK-18 fragment

화학 검사를 하는 날 연구 대상자로부터 혈액을 채취하여 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다. CK-18은 M30- Apoptosense ELISA kit (PEVIVA AB, Bromma, Sweden)를 통해 측정하였다. 흡수량은 spectraMax (Molecular Devices M2, Sunnyvale, CA, USA)로 측정하였다.

4. 통계 분석

통계 처리는 PASW Statistics Window version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 정상대조군과 지방간 환자를 대사증후군 유무와 CK-18의 농도에 따라 나누었으며, 세 군의 혈액검사 수치 비교는 ANOVA test를 이용하였고 사후분석은 Duncan's *post-hoc* analysis를 이용하였다. 두 군 간의 일반적인 특성 비교는 연속형 자료의 경우 Student t-test, 비연속형 자료의 경우 chi-square test를 이용하였고 변수들 간의 관계에 대한 분석으로 상관분석을 시행하였다. 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, $p < 0.05$ 인 경우에 통계 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

비알코올 지방간 환자에서 정상대조군에 비해서 남자의 비율이 낮았으며 복부비만 환자가 많았다. 또한 수축기 혈압,

Table 1. Baseline Characteristic of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Healthy Control

Characteristic	Control (n=106)	NAFLD (n=106)	p-value
Age (yr)	42.54	43.01	0.590
Sex (male)	71 (66.9)	63 (59.4)	0.221
Systolic blood pressure (mmHg)	120.5±12.7	126.4±14.1	0.001*
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.2±8.0	76.9±10.5	0.135
AST (U/L)	32.5±22.4	51.6±27.8	<0.001*
ALT (U/L)	48.9±44.9	87.4±43.4	<0.001*
Fasting glucose (mg/dL)	94.7±15.4	103.3±19.2	<0.001*
Total cholesterol (mg/dL)	182.5±34.8	199.0±35.0	<0.001*
Triglyceride (mg/dL)	127.3±83.0	182.6±130.0	<0.001*
HDL-cholesterol (mg/dL)	52.6±13.9	44.5±8.7	<0.001*
LDL-cholesterol (mg/dL)	105.9±30.8	129.3±58.8	<0.001*
Cytokeratin-18 (U/L)	313.6±179.3	420.4±282.3	<0.001*

Values are presented as mean only, n (%), or mean±SD.

* $p < 0.05$ by Student t-test and chi-square test.

AST, ALT, 공복 혈당, 총 콜레스테롤 농도, 중성지방 및 저밀도 콜레스테롤의 농도가 높았으나 고밀도 콜레스테롤은 낮은 결과를 보여주었다. 혈청 CK-18은 지방간 환자군에서 정상대조군에 비해서 통계적으로 유의하게 높았다(420.4 vs. 313.6 U/L, $p < 0.001$) (Table 1).

2. CK-18과 대사 지표들과의 상관관계

혈액에서 혈청 CK-18 농도는 나이가 증가함에 따라 감소하는 음의 상관관계를 보여주었으며($r = -0.246$, $p = 0.020$), 남성에서 여성보다 높았다(642.0 vs. 324.96 U/L, $p = 0.034$) (Table 2). AST ($r = 0.361$), ALT ($r = 0.503$), 수축기 혈압 ($r = 0.130$)과 양의 상관관계를 보여주었으며 고밀도 콜레스테롤($r = -0.249$)과는 음의 상관관계를 보여주었으나 총 콜레스테롤, 중성지방, 이완기 혈압, 공복혈당, 저밀도 콜레스테롤은 통계적으로 유의한 상관관계를 보여주지 못하였다.

Table 2. Relationship between Serum Cytokeratin-18 and Clinical Parameters

Clinical parameter	r	p-value
Age	-0.246	0.020*
Systolic blood pressure	0.130	0.036*
Diastolic blood pressure	0.073	0.236
AST	0.361	<0.001*
ALT	0.503	<0.001*
Fasting glucose	0.108	0.085
Total cholesterol	-0.10	0.878
Triglyceride	0.105	0.096
HDL-cholesterol	-0.249	<0.001*
LDL-cholesterol	0.043	0.502

All data expressed by r (p), * $p < 0.05$ by Pearson correlation, r: Pearson correlation value.

비알코올 지방간 환자의 평균 CK-18의 농도는 420.4 U/L 였다. 비알코올 지방간 환자에서 대사증후군 유무에 따라 혈청 CK-18 농도 범위를 95% 신뢰구간(confidence interval)으로 나누어 보았을 때, 대사증후군을 동반하는 비알코올 지방간 환자의 혈청 CK-18의 95% 신뢰구간의 하한선이 400 U/L 였다. CK-18 농도 400 U/L를 기준으로 두 군으로 나누었을 때, 400 U/L 초과인 비알코올 지방간 환자가 혈청 CK-18 농도가 400 U/L 이하인 비알코올 지방간 환자에 비해서 허리둘레(88.6 cm vs. 95.6 cm, $p < 0.05$), 체질량지수(25.5 vs. 28.0, $p < 0.05$), 복부 내장지방량(136.9 vs. 158.9, $p < 0.05$), 간내 지방량이 많았고, ALT (102 U/L vs. 61.2 U/L, p

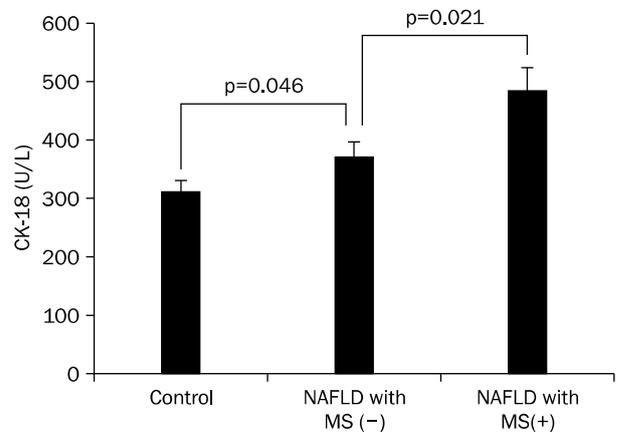


Fig. 1. Serum cytokeratin-18 (CK-18) level according to disease subgroups. Serum CK-18 level of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) group was higher than that of control group. Presence of metabolic syndrome (MS) further increased serum CK-18 level in patients with non-alcoholic fatty liver disease. $p < 0.05$ by ANOVA test.

Table 3. Clinical Characteristics according to Serum Cytokeratin-18 (CK-18) Level in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Variable	CK-18 ≤ 400 (n=72)	CK-18 > 400 (n=34)	p-value
BMI (kg/m ²)	25.5±4.3	28.0±4.5	0.002*
Age (yr)	44.5±10.4	40.4±12.7	0.025*
AST (U/L)	40.7±23.5	52.7±26.3	0.003*
ALT (U/L)	61.2±32.2	102.0±52.6	<0.001*
Insulin	13.0±13.7	19.9±20.1	0.020*
Glucose (mg/dL)	104.6±18.0	102.4±15.8	0.438
Cholesterol (mg/dL)	201.2±33.5	189.0±34.8	0.030*
Waist (cm)	88.6±10.2	95.6±12.2	<0.001*
Visceral fat (HU)	136.9±60.4	158.9±55.0	0.024*
Subcutaneous abdominal fat (HU)	195.7±147.8	283.5±172.2	0.001*
Total abdominal fat (HU)	332.6±193.3	442.5±208.7	0.001*
Liver (HU)	47.8±10.8	41.5±14.1	0.001*
Liver/spleen HU ratio	0.94±0.22	0.80±0.29	0.001*

Values are presented as mean±SD.

HU, Hounsfield unit.

* $p < 0.05$ by Student t-test.

<0.05), AST (52.7 U/L vs. 40.7 U/L, $p < 0.05$)의 농도도 의미 있게 높았다(Table 3). 또한 비알코올 지방간 환자를 대사증후군 동반여부에 따라 나누었을 때, 대사증후군이 동반되는 경우 혈청 CK-18의 농도가 의미 있게 높았다(484.0 vs. 372.1 U/L, $p = 0.021$) (Fig. 1). 비알코올 지방간 환자군을

ALT 정상군과 비정상군으로 나누었을 때, 정상군의 경우 혈청 CK-18의 평균은 238.7 U/L였으며 간염증 수치가 증가된 경우 혈청 CK-18의 농도는 408.4 U/L로 간염증 수치가 높은 경우에 혈청 CK-18의 농도가 의미 있게 높았다($p < 0.001$).

Table 4. Relationship between Serum Cytokeratin-18 and Dietary Habit

Variable	r	p-value
Nutrient		
Total energy	0.301	<0.001
Carbohydrate	0.305	<0.001
Fat	0.235	0.002
Vegetable fat	0.255	0.001
Animal fat	0.140	0.072
Protein	0.220	0.005
Vegetable protein	0.220	0.004
Animal protein	0.118	0.130
Fiber	0.142	0.069
Vitamin D	-0.003	0.974
Vitamin E	0.196	0.012
Calcium	0.137	0.080
Natrium	0.249	0.001
Potassium	0.155	0.047
Food		
Grain	0.301	<0.001
Potato	0.070	0.410
Sugar	0.057	0.500
Pulses	-0.008	0.928
Seeds	0.051	0.545
Vegetable	0.174	0.038
Mushroom	0.321	<0.001
Fruits	-0.23	0.788
Meat	0.130	0.123
Eggs	0.018	0.834
Fish	0.018	0.833
Seaweed	-0.117	0.164
Milk	0.035	0.678
Fat oil	0.208	0.013
Drinks	0.010	0.904
Spice	0.192	0.022

All data expressed by r (p), $p < 0.05$ by Pearson correlation, r: Pearson correlation value.

3. CK-18과 칼로리 소비량 및 탄수화물 섭취량과의 상관관계

5일 식사일기를 통해 얻은 자료를 통해 혈청 CK-18 농도와 영양소 섭취와의 연관성을 분석하였다. 칼로리 섭취량이 증가할수록 CK-18 농도가 높았다($r = 0.301$, $p < 0.001$) (Table 4). 탄수화물 섭취량과도 양의 상관관계($r = 0.305$)를 보여주었다. 미량 영양소의 경우 나트륨과 칼륨의 섭취량과 양의 상관관계를 보여 주었다. 또한 음식 섭취를 음식의 종류에 따라 분류하였을 때 곡류의 섭취량이 증가할수록($r = 0.301$, $p < 0.001$), 동물성 기름의 섭취량이 많을수록($r = 0.208$, $p = 0.013$), 조미료 사용이 많을수록($r = 0.192$, $p = 0.022$) 혈청 CK-18의 농도가 증가하였다. 혈청 CK-18 농도가 높은 비알코올 지방간 환자에서 총 에너지 섭취량, 탄수화물 섭취량, 및 나트륨의 섭취량이 의미 있게 높았다(Table 5).

고 찰

간내 염증이 없는 단순 지방간(simple steatosis)의 경우 만성 간질환으로 진행되는 경우가 적어 비교적 양호한 임상양상을 보여주는 데 반하여 비알코올 지방간염(steatohepatitis)의 경우에는 간경변과 간암의 발생을 증가시킨다.^{3,16} 간내 염증의 정도에 따라 예후가 달라지기 때문에 단순 지방간과 비알코올 지방간염 환자를 구별하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 아직 논란의 여지가 있으나 현재까지 단순지방간과 지방간염을 구분하는 혈청학적 지표로는 CK-18이 가장 많이 연구가 되었다.

Wieckowska 등⁴은 CK-18이 비알코올 지방 간염(steatohepatitis)과 단순 지방간 또는 정상군을 구별하는 데 도움을 줄 수 있으며 조직학적 진행 정도를 확인하는 데 참고 자료가 될 수 있다고 하였으며, Kim 등¹⁷은 CK-18이 non-alcoholic fatty liver histologic activity score (NAS)와 양의 상관관계

Table 5. Relationship between Serum Cytokeratin-18 (CK-18) and Macronutrients

Macronutrients composition	CK-18 ≤ 400 (n=72)	CK-18 > 400 (n=34)	p-value
Energy intake (kcal)	1,772.8±359.5	1,962.8±553.3	0.009*
Carbohydrate intake (g)	260.2±55.7	287.1±80.4	0.014*
Fat intake (g)	47.5±16.7	55.6±24.9	0.015*
Protein intake (g)	70.9±17.7	78.0±23.0	0.033*
Natrium intake (mg)	3,724.7±1,147.3	4,181.3±1483.0	0.032*
Natrium intake/total intake amount	301.0±84.6	330.7±101.9	0.051

Values are presented as mean±SD.

* $p < 0.05$ by Student t-test.

를 가지고 있으며 조직학적 진행 정도와 연관되어 있음을 보고하였다. 그러나 CK-18의 임상적용에 가장 큰 문제점은 첫 번째로 선행연구에서 제시된 기준치(cut-off value)가 연구자마다 매우 큰 차이를 보인다는 점이며, 두 번째로 지방간염을 예측하는 민감도와 특이도가 다소 떨어진다는 점이다. 최근 11개의 연구를 이용한 메타 분석에서 비알코올 지방간염의 CK-18의 기준치를 130-338 U/L로 하였을 때 areas under the receiver-operating curve는 0.71-0.93이었으며, 민감도는 약 66%, 특이도는 82%였다.¹⁸ 이러한 이유로 아직 우리나라를 비롯하여 미국간학회에서 비알코올 지방간의 진단 및 치료에서 CK-18의 검사를 일반적으로 권고하고 있지 않다.^{19,20}

CK-18이 간 세포의 사멸(hepatocyte apoptosis) 이외에 대사지표와 연관성이 있는지에 대해서는 아직까지 합의된 결론은 없다. 제2형 당뇨병이 있으면서 비알코올 지방간을 가진 환자를 대상으로 한 Miyasato 등²¹의 연구에서는 CK-18이 중성 지방, 당화혈색소, 아스파르테이트아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소와 양의 상관관계를 보여주었다. Cusi 등²²도 CK-18과 대사 지표들과의 관련성에 대해서 조사한 바 있으며 비만일수록, 당뇨가 동반되어 있을수록, 그리고 대사증후군이 동반되어 있을수록 CK-18이 의미 있게 상승되어 있었다는 결과를 보여주었다. 반면 Kim 등¹⁷의 연구에서는 CK-18이 AST, ALT와는 상관관계를 보여주었으나 중성지방, 공복혈당 등의 대사지표와는 연관이 없었다.

이번 연구에서 CK-18은 AST, ALT, 수축기 혈압과 양의 상관관계를, 고밀도 콜레스테롤과는 음의 상관관계를 보여 주었다. 특히, 비알코올 지방간 환자에서 혈청 CK-18 농도가 400 U/L를 초과한 경우 체질량지수, 복부 내장지방량, 간내 지방량 및 간염증 수치가 높았으며, 대사증후군이 동반되어 있을 때에 동반되지 않은 군에 비해서 CK-18이 높았다.

최근 탄수화물의 과다 섭취가 비만 및 인슐린 저항성 발생에 중요한 원인으로 생각되고 있다.²³ 탄수화물을 과다 섭취하게 되면 혈당 조절을 위해 인슐린의 분비가 자극되고, 증가된 인슐린 저항성은 말초지방 조직의 지방을 분해하여 유리지방산의 발생을 증가시키며, 또한 증가된 인슐린 저항성은 간내 지방의 신생합성을 증가시켜 지방간 발생에 영향을 준다고 알려져 있다. 이번 연구에서 칼로리 섭취량과 탄수화물 섭취량이 공복혈당, AST, ALT와 양의 상관관계가 있었으며 또한 CK-18과도 양의 상관관계를 보여주었다.

결론으로 이번 연구에서 CK-18이 수축기 혈압, 고밀도 콜레스테롤과 같은 대사지표와 양 또는 음의 상관관계가 있는 것을 보여주었으나 중성지방, 공복 혈당 등 다른 대사지표와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 또한 영상학적으로 진단된 비알코올 지방간 환자에서 혈청 CK-18의 농도가 400 U/L를 넘는 경우 대사증후군, 인슐린 저항성, 복부 지방량 및

간내 지방량이 증가하는 경향을 보이므로 면밀한 신체검사와 관찰이 필요하다고 하겠다.

요 약

목적: 이번 연구에서는 비알코올 지방간 환자에서 CK-18과 대사지표 및 대량 영양 조성과의 연관성을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법: 3개 병원의 소화기내과와 검진센터에 방문한 106명의 비알코올 지방간 환자와 106명의 정상대조군을 대상으로 신체 측정 및 기본 혈액 검사와 CK-18 검사를 시행하였고 각 군에서 대사지표, 대량 영양조성과 CK-18과의 상관관계를 분석하였다.

결과: 비알코올 지방간 환자에서 정상대조군에 비해 CK-18 수치가 의미 있게 높았으며 CK-18은 수축기 혈압, AST, ALT와 양의 상관관계를, 고밀도 콜레스테롤과는 음의 상관관계를 보여 주었다. 또한 비알코올 지방간 환자를 대사증후군이 동반되어 있는 환자와 그렇지 않은 환자로 나누어 비교하였을 때에 동반되어 있는 환자에서 CK-18이 더 상승되어 있었으며 CK-18을 400 U/L 이하 군과 초과 군으로 나누었을 때에 400 U/L 초과 군이 더 높은 체질량지수와 복부 피하지방, AST, ALT를 보여주었다. 또한 칼로리 섭취율이 높을수록, 탄수화물 섭취율이 높을수록 CK-18이 높은 결과를 보여 주었다.

결론: 이번 연구에서 CK-18은 정상대조군과 비교하여 초음파로 진단된 비알코올 지방간 환자에서 의미 있게 높았다. 또한 비알코올 지방간 환자에서 혈청 CK-18 농도가 400 U/L를 넘는 경우 복부비만, 대사증후군 및 간 염증 수치 상승과 매우 밀접한 연관성을 보였다.

색인단어: 비알코올성 지방간 질환; 케라틴-18; 대사증후군; 탄수화물

REFERENCES

1. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:266-272.
2. Park YJ, Lim JH, Kwon ER, et al. Development and validation of a simple index system to predict nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2011;17:19-26.
3. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
4. 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.
5. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids pro-

- mote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-194.
6. Ramalho RM, Cortez-Pinto H, Castro RE, et al. Apoptosis and Bcl-2 expression in the livers of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:21-29.
 7. Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Gut* 2008;57:500-506.
 8. Abdel Haleem H, Zayed N, Abdel Hafez H, et al. Evaluation of the diagnostic value of serum and tissue apoptotic cytokeratin-18 in patients with chronic hepatitis C. *Arab J Gastroenterol* 2013;14:68-72.
 9. Gonzalez-Quintela A, García J, Campos J, et al. Serum cytokeratins in alcoholic liver disease: contrasting levels of cytokeratin-18 and cytokeratin-19. *Alcohol* 2006;38:45-49.
 10. Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al; Chinese National Consensus Workshop on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis* 2008;9:108-112.
 11. Han JM, Jo AN, Lee SM, et al. Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1265-1272.
 12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
 13. Shim YJ, Paik HY. Reanalysis of 2007 Korean national health and nutrition examination survey (2007 KNHANES) results by CAN-Pro 3.0 nutrient database. *Korean J Nutr* 2009;42:577-595.
 14. The Korean Dietetic Association. Guessing food amount by picture. Seoul: KDA, 1999.
 15. Hyun WJ, Song GH, Choi MK, Son SM. Food energy and nutrient composition table easy to understand. Seoul: The Korean Society of Community Nutrition, 2007.
 16. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
 17. Kim YS, Jung ES, Hur W, et al. Noninvasive predictors of non-alcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:120-130.
 18. Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254-269.
 19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.
 20. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
 21. Miyasato M, Murase-Mishiba Y, Bessho M, et al. The cytokeratin-18 fragment level as a biomarker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014;433:184-189.
 22. Cusi K, Chang Z, Harrison S, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167-174.
 23. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10:36-50.