대한소화기학회지 2005;45:417-424

비알코올 지방간염의 전자현미경 이상 소견 및 관련 인자

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 소아과학교실†, 흉부외과학교실‡

박경식·장병국·정우진·조광범·황재석·안성훈·강유나*·황진복†·금동윤‡

Abnormal Electron Microscopic Findings of Nonalcoholic Steatohepatitis and Related Factors

Kyung Sik Park, M.D., **Byoung Kuk Jang,** M.D., **Woo Jin Chung,** M.D., **Kwang Bum Cho,** M.D., **Jae Seok Hwang,** M.D., **Sung Hoon Ahn,** M.D., **Yu Na Kang,** M.D.*, **Jin Bok Hwang,** M.D.†, and **Dong Yoon Keum,** M.D.‡

Departments of Internal Medicine, Pathology, Pediatrics† and Thoracic Surgery‡, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea*

Background/Aims: In spite of increasing interests about nonalcoholic steatohepatitis (NASH), there are few reports about the ultrastructure of hepatocyte in this disease. The aim of this study was to clarify abnormal electron microscopic (EM) findings and related factors in NASH. **Methods:** Total of fourteen patients who underwent liver biopsy due to steatohepatitis were included. Precise personal history was taken and variable blood tests such as liver function test, lipid profile, and serum iron study were done. Pathologic examination with light and electron microscopy was done by single pathologist. **Results:** Eleven men and three women were included and mean age was 33.7±12.8 years. Nine patients drinking less than 40 g/week was grouped as "NASH group" and other 5 patients drinking more than 40 g/week and body mass index less than 25 was grouped as "ASH (Alcoholic Steatohepatitis) group". Polymorphism of mitochondria such as megamitochondria or loss of cristae was major abnormal EM findings and was more common in "NASH group" than "ASH group" (p=0.027). There was no significant clinical or pathological factors related with the presence of these abnormal EM findings. **Conclusions:** Polymorphism of mitochondria is major abnormal EM finding of steatohepatitis and is more common in NASH than ASH. And there is no significant clinical or pathological factors which could predict the presence of these abnormal EM findings. **(Korean J Gastroenterol 2005;45:417-424)**

Key Words: Fatty liver; Microscopy, Electron; Ultrastructure; Mitochondria

접수: 2005년 1월 17일, 승인: 2005년 5월 7일
연락처: 박경식, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과
Tel: 053-250-7088, Fax: 053-250-7434
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr
* 이번 연구는 2003년도 계명대학교 비사(신진)연구기금으로 이루어졌음.
* 이번 연구의 요지는 2003년 대한소화기학회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

Correspondence to: Kyung Sik Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center
194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7434
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

서 론

비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 비음주자에서 간내 지방 축적을 특징으로 하는 질환으로 염증이나 섬유화가 없는 단순 지방증에서 광범위한 염증 반응이나 섬유화를 동반하는 비알코올 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)까지 다양한 경과를 보인다.[1-5] 이 가운데 NASH는 간내 지방증과 더불어 염증 세포 침윤, 간세포 괴사, 섬유화 등이 동반되는 경우로 알코올 지방간염(alcoholic steatohepatitis, ASH)과 유사한 조직 소견을 보이며 ASH에서처럼 간경변, 간세포암 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있어 그 중요성에 대한 인식이 점차 증가하고 있다.[6,7]

NAFLD 발생의 선행 요인으로 고령, 비만, 인슐린 저항성, 고지혈증, 여성 등이 있으며[8-11] 예후에 가장 중요한 인자인 섬유화의 정도를 예측할 수 있는 인자로 고령, 당뇨병, AST/ALT비 증가, 혈소판 수치 등이 있다.[3,4,12-15]

NASH의 진단 및 예후 판정의 기초가 될 정도로 광학현미경 소견에 대한 연구는 비교적 많지만 전자현미경을 이용한 간세포의 초미세구조에 관한 연구는 드물며 특히 국내에서는 아직 보고가 없다. 이에 저자들은 NASH 환자들을 대상으로 전자현미경을 이용하여 간세포 초미세구조의 이상 소견을 규명하고 이러한 이상 소견을 예측할 수 있는 인자들의 유무에 관해 알아보고자 하였으며 ASH 환자들의 전자현미경 소견과 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 3월 1일부터 2003년 8월 31일까지 계명대학교 동산의료원에서 간조직 검사를 통해 지방간염으로 진단된 환자들 중 전자현미경 관찰이 가능하였던 14예를 대상으로 하였다. 전 예에서 이번 연구의 취지에 대해 상세히 설명하고 동의를 구하였으며 연구에 관하여 본원 윤리위원회의 승인을 얻었다. 간기능 이상을 보인 환자들에서 상세한 병력 청취, 각종 바이러스 표지자 검사, 자가면역 항체 검사, 방사선 검사, 혈청 구리 농도, 혈청 철분 검사, 간조직 검사 등을 통해 약인성 간염, 각종 바이러스 간염, 자가면역 간염, 원발 담즙 간경변, 윌슨병, 혈색소증 등을 배제한 후 지방간염으로 진단된 예들을 포함하였으며, 주당 40 g 이하의 음주력을 가진 9예를 NASH군으로, 주당 40 g 이상의 음주력을 가지며 체질량지수가 25 이하인 5예를 ASH군으로 하였다. 위장관 절제술을 받았던 경우나 부신피질 호르몬, 여성 호르몬, 칼슘 통로 차단제, methotrexate, tetracycline, amiodarone 등 간내 지방 축적을 유발할 수 있는 약제들을 복용한 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 간조직 검사

전 예에서 초음파 유도하에 ACN1610 16 G 생검침(MDTECH Inc., Gainesville, FL, USA)이 장착된 Pro-Mag 2.2 자동 생검 장치(MDTECH Inc., Gainesville, FL, USA)를 이용하여 8번 혹은 9번 늑간을 통해 시행하였으며 생검 조직의 크기에 따라 3-4조각의 조직을 채취하였다.

2) 전자현미경 관찰

생검 즉시 가장 큰 조직의 양쪽 끝 1 mm 정도를 절단하고 다시 1 mm 정도씩 절단하여 2.5% glutaraldehyde 용액을 사용하여 0-4°C에서 전고정시킨 후 0.1 M 인산염 완충용액으로 세척하였다. 그 후 1% OsO_4 용액으로 2시간 동안 후고정하였고 다시 인산염 완충용액으로 세척하고 계열 에탄올로 탈수하였으며 propylene oxide로 치환한 다음 epon 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 방치하여 열 중합을 시켰다.[16] 이어서 조직을 0.5μm 두께로 초박절한 후 uranyl acetate와 lead citrate를 이용하여 이중 전자염색을 하였으며[17,18] H-7100 전자투과현미경(Hitachi-High Technologies Co., Shimbashi, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 전자현미경 및 광학현미경 관찰은 모두 동일한 병리학자에 의해 이루어졌다.

3) 광학현미경 관찰

전자현미경 관찰을 위해 선단부를 절제하고 남은 조직과 전자현미경 관찰에 이용되지 않은 나머지 조직들을 10% 중성 포르말린에 고정한 후 알코올로 탈수하고 파라핀에 포매한 후 3-4μm 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색, Masson's trichrome 염색을 하였다.

괴사염증 정도와 무관하게 최소한 경도의 섬유화라도 존재하는 경우에 한하여 NASH로 진단하였으며 질환 심화도의 평가에는 Brunt 등의 분류[19]를 이용하였다. 즉 지방증 등급은 침범된 간세포의 비율에 따라 33% 미만의 간세포가 침범된 경우를 경도(grade 1), 33-66%의 간세포가 침범된 경우를 중등도(grade 2), 67% 이상의 간세포가 침범된 경우를 고도(grade 3)로 분류하였으며, 염증 등급은 지방증의 정도, 위치, 형태, 간세포의 풍선양 팽창(ballooning) 정도, 위치, 소엽의 염증 정도, 문맥의 염증 세포 침윤 정도 등을 종합적으로 고려하여 경도(grade 1), 중등도(grade 2), 고도(grade 3)로 분류하였다. 섬유화 단계는 섬유화의 범위에 따라 간세포나 sinusoid 주위에 국한된 경우 1단계, 문맥 주위 섬유화의 경우 2단계, 연결형 섬유화의 경우 3단계, 간경변의 경우 4단

Table 1. Patient Demographics and Laboratory Data

	NASH group (n=9)	ASH group (n=5)	Total (n=14)	p value
No. of male (%)	6 (66.7)	5 (100)	11 (78.6)	NS
Age (years)	35 (17-60)	30 (19-41)	32 (17-60)	NS
No. of hypertension (%)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (7.1%)	NS
BMI (kg/m^2)	29.8 (24.4-37.0)	23.6 (22.5-24.7)	27.6 (22.5-37.0)	0.002
No. of DM (%)	3 (33.3%)	0 (0%)	3 (21.4%)	NS
AST (IU/L)	60 (35-184)	51 (31-195)	56 (31-195)	NS
ALT (IU/L)	93 (33-269)	97 (56-250)	95 (33-269)	NS
TG (mg/dL)	188 (113-429)	150 (96-695)	180 (96-695)	NS
Cholesterol (mg/dL)	190 (161-383)	156 (151-255)	185 (151-383)	NS
HOMA BF	130 (57-244)	231 (142-374)	170 (57-374)	NS
HOMA IR	4.5 (2.7-6.1)	3.7 (2.0-5.5)	4.2 (2.0-6.1)	NS

NASH, nonalcoholic steatohepatitis; ASH, alcoholic steatohepatitis; No., number; NS, not significant; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TG, triglyceride; HOMA BF, homeostasis model assessment β cell function; HOMA IR, homeostasis model assessment insulin resistance.

계로 분류하였다.

4) 혈액, 생화학 검사 및 기타 변수들

공복상태에서 채혈한 후 백혈구, 혈색소, 혈소판, 총 단백 및 알부민, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈, 알칼리 포스파타제, AST, ALT, 중성지방, 총 콜레스테롤, 혈청 철 등을 측정하였으며 인슐린 저항성 및 세포기능지수는 homeostasis model assessment (HOMA) 모델을 이용하여 다음 공식에 따라 평가하였다.[20]

β-cell function (HOMA BF)=20×[insulin]/([glucose]-3.5)

Insulin resistance (HOMA IR)=[insulin]/($22.5e^{-ln[glucose]}$)

체중질량 지수가 25 kg/m^2 이상인 경우를 비만이라고 정의하였으며, 당뇨로 진단받고 혈당 강하제나 인슐린을 투약 중인 경우, 2회 측정한 공복 혈당이 모두 125 mg/dL 이상인 경우, 2회 측정한 식후 혈당이 모두 200 mg/dL 이상인 경우 중 한 가지 조건을 만족하면 당뇨병이 있는 것으로 판단하였다. 고혈압으로 진단 받고 혈압강하제를 투약 중인 경우나 2일의 서로 다른 날에 측정한 혈압이 수축기 160 mmHg 이상, 확장기 90 mmHg 이상인 경우 고혈압이 있는 것으로 판단하였다.

3. 통계 분석

통계처리는 Statistical Package for Social Science for Window TM release 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며 연속 변수의 비교에는 Mann-Whitney test를, 빈도 변수의 비교에는 Fisher's exact test를 이용하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.

Table 2. Pathologic Data by Light Microscopy

	NASH group (n=9)	ASH group (n=5)
Grade of steatosis (p=NS)		
1	0 (0.0%)	2 (40.0%)
2	6 (66.7%)	1 (20.0%)
3	3 (33.3%)	2 (40.0%)
Grade of necroinflammatory activity (p=NS)		
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	4 (44.4%)	3 (60.0%)
3	5 (55.6%)	2 (40.0%)
Stage of fibrosis (p=NS)		
1	2 (22.2%)	1 (20.0%)
2	5 (44.4%)	4 (80.0%)
3	2 (22.2%)	0 (0.0%)
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)

NASH, nonalcoholic steatohepatitis; ASH, alcoholic steatohepatitis; NS, not significant.

결 과

1. 임상 특성

대상 환자 14명의 평균 연령은 32세였으며 남자 11명, 여자 3명이었다. NASH군이 9명, ASH군이 5명이었으며 NASH군에 고혈압 1예, 당뇨병 3예가 포함되었다. 양 군 간 체질량지수를 제외한 성별, 연령, AST, ALT, 중성지방, 콜레스테롤, 인슐린 저항성 및 세포기능지수 등의 차이는 없었다(Table 1).

2. 광학현미경 소견

지방증 등급은 NASH군에서 1등급 0예, 2등급 6예, 3등급 3예였으며 ASH군에서는 1등급 2예, 2등급 1예, 3등급 2예로 양 군 간 차이는 없었다(Table 2).

염증 등급은 NASH군에서 1등급 4예, 2등급 5예, 3등급 0예였으며 ASH군에서는 1등급 3예, 2등급 2예, 3등급 0예로 양 군 간 차이는 없었다(Table 2).

섬유화 단계는 NASH군에서 1단계 2예, 2단계 5예, 3단계 2예, 4단계 0예였으며 ASH군에서는 1단계 1예, 2단계 4예, 3단계 및 4단계는 각 0예로 양 군 간 차이는 없었다(Table 2).

3. 전자현미경 소견

양 군에서 구형의 거대 사립체, 사립체 내 cristae 소실, 사립체 기질 일부의 음영 증가 등 다양한 형태의 사립체 이상 소견이 관찰되었으며 비결정형 지방 소구 및 이들에 의해 변형된 사립체들이 관찰되었다(Fig. 1). 특히 사립체 내 cristae 소실은 NASH군의 모든 예(100%)에서 관찰되었으나 ASH군의 2예(40%)에서만 관찰되어 NASH군에서 더 흔하였다(p=0.027)(Fig. 2A). 기질 일부의 음영 증가를 동반한 거대 사립체는 NASH군 중 8예(88.9%)에서 관찰되었으나 ASH군에서는 cristae 소실을 보였던 2예(40%)에서만 관찰되어 NASH군에서 더 흔했지만 유의한 차이는 없었다(p=0.095)(Fig. 2B). 기타 세포 내 소기관은 정상 소견이었다.

4. 사립체 이상과 관련 인자

전자현미경 관찰에서 사립체 이상을 보였던 NASH 9예와 ASH 2예를 사립체이상군으로, 사립체 이상이 없었던 ASH 3예를 사립체정상군으로 나누었을 때 체질량지수만 사립체 이상군에서 높았으며 그 외 양 군 간 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다(Table 3).

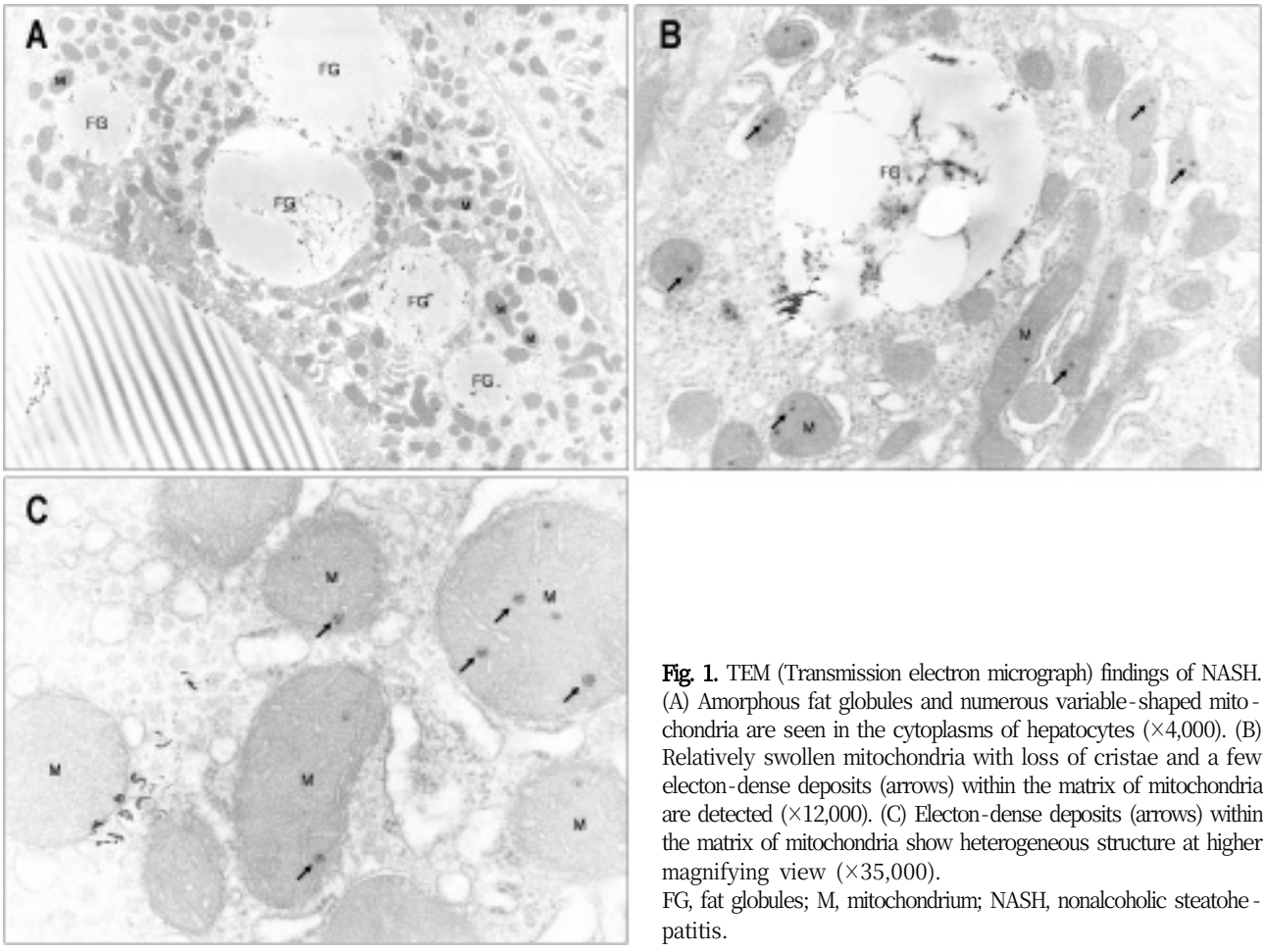

Fig. 1. TEM (Transmission electron micrograph) findings of NASH. (A) Amorphous fat globules and numerous variable-shaped mitochondria are seen in the cytoplasms of hepatocytes (×4,000). (B) Relatively swollen mitochondria with loss of cristae and a few electon-dense deposits (arrows) within the matrix of mitochondria are detected (×12,000). (C) Electon-dense deposits (arrows) within the matrix of mitochondria show heterogeneous structure at higher magnifying view (×35,000).
FG, fat globules; M, mitochondrium; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

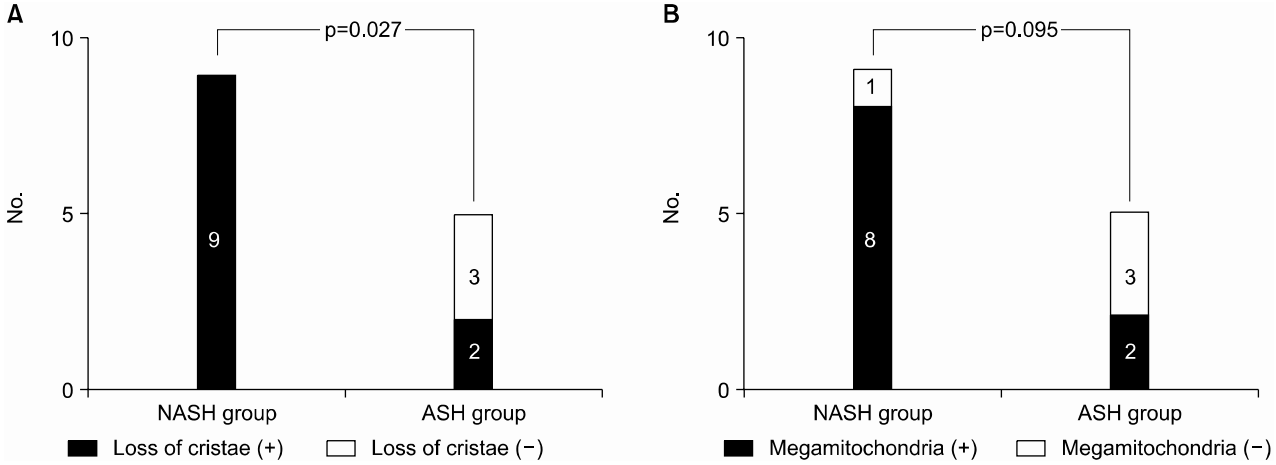

Fig. 2. Pathologic data by electron microscopy. (A) Loss of cristae is noted at all patients of NASH group and 2 of ASH group, respectively. (B) Megamitochondria with electron-dense deposits are noted at 8 patients of NASH group and 2 of ASH group, respectively.
No, numbers; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; ASH, alcoholic steatohepatitis.

Table 3. Comparison by Presence of Mitochondrial Abnormality

	Abnormal mitochondria (n=11)	Normal mitochondria (n=3)	p value
No. of male (%)	8 (72.7%)	3 (100%)	NS
Age (years)	35 (17-60)	20 (19-30)	NS
No. of Hypt (%)	1 (9.1%)	0 (0%)	NS
BMI (kg/m^2)	28.7 (23.1-37.0)	23.3 (22.5-24.3)	0.022
No. of DM (%)	3 (27.3%)	0 (0%)	NS
AST (IU/L)	60 (35-184)	50 (31-195)	NS
ALT (IU/L)	93 (33-269)	97 (56-250)	NS
TG (mg/dL)	188 (103-695)	150 (99-267)	NS
Cholesterol (mg/dL)	190 (153-383)	156 (151-254)	NS
HOMA BF	143 (57-244)	235 (142-374)	NS
HOMA IR	4.1 (2.0-6.1)	4.2 (3.5-5.5)	NS
No. of steatosis grade (1:2:3)	1:7:3	1:0:2	NS
No. of inflammation grade (1:2:3)	5:6:0	2:1:0	NS
No. of fibrosis stage (1:2:3:4)	2:7:2:0	1:2:0:0	NS

No., number; NS, not significant; Hypt, hypertension; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TG, triglyceride; HOMA BF, homeostasis model assessment β cell function; HOMA IR, homeostasis model assessment insulin resistance.

고 찰

NASH는 비음주자에서 ASH와 유사한 조직 소견을 보이는 질환이나[1,2] 진단 기준은 보고자에 따라 다르다. 지방증에 비특이 염증 소견만 동반되면 NASH로 진단한 보고들이 있으나[3,5,8,14,21,22] 이와 함께 섬유화가 동반되는 경우에만 NASH로 진단한 보고들도 많다.[2,4,9,10,12] 최근의 연구들에 의하면 NAFLD에서 예후는 주로 섬유화의 정도와 관계있으므로[1-3,23] 이번 연구는 섬유화가 있는 환자들만 대상으로 하였다.

섬유화의 발생이나 정도와 관계있는 위험인자들로 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 고령, 높은 AST/ALT비 등이 있으며[3,4,13,15,24,25] 저자들의 보고를 포함한 국내 보고들에서는 높은 체질량지수, 낮은 ALT치, 고령, 혈소판 수치 등이 영향을 주는 인자였다.[12,14] 이번 연구에서는 지방증 정도, 염증 정도, 섬유화 단계 등이 질환의 병리 심화도에 영향을 미치지는 않았는데 이는 연구 대상 크기가 너무 작았기 때문일 가능성이 많다. 저자의 기존 보고[12]에서 NASH로 진단되었

던 34예에 이번 연구에서의 9예를 더한 43예를 대상으로 조사한 결과 기존 보고와 동일하게 지방증이나 염증 정도와 유관한 인자는 없었으며 섬유화 단계는 높은 연령, 높은 체질량 지수, 낮은 혈소판 수치 등과 유의한 상관관계를 보였다.

이상에서처럼 NASH의 광학 현미경 소견에 관하여는 다양한 보고들이 있으나 전자현미경을 이용한 초미세구조에 관한 연구는 소수이며 국내의 경우 이에 대한 보고는 아직 없다.

지방간염은 일차적으로 반응 산소기(reactive oxygen species, ROS)의 과잉 상태에서 발생하는데, 일정 부분의 ROS는 간세포의 사립체나 미세소체 cytochrome P-450에서 정상적으로 생성되며 사립체의 호흡사슬을 따라 정상적인 산화과정을 거치면 문제를 일으키지 않는다. 그러나 어떠한 원인에 의하든지 ROS가 과잉 생성될 경우 사립체 호흡사슬의 장애를 통한 기능 저하가 유발되고 다시 ROS가 증가하는 악순환 과정을 거쳐 지방간염이 발생한다.[13,23-28] NASH의 경우 insulin 저항성에 의해 혈장 및 간세포 내에 유리 지방산이 비정상으로 증가하고 ROS에 의해 유리 지방산이 과산화반응을 일으키면 사립체 DNA에 손상을 주는 malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynonenal (HNE) 등의 지방 대사산물들이 생성되고 이에 따라 사립체 손상은 더욱 심해지는 악순환이 시작된다.[23-27] 또한 ROS는 interlukin-8, transforming growth factor-β (TGF-β), Fas ligand, tumor necrosing factor-α (TNF-α) 등의 cytokine 분비를 자극하여 성상세포 활성화에 의한 교원섬유 합성 증가, 다형핵 백혈구 유인, Mallory 소체 형성, 세포자사멸 등을 일으켜 질환을 악화시킨다.[26] ASH의 경우 다양한 경로를 통하여 ROS가 현격히 증가한다.[26,28] 우선 알코올에 의해 장 투과성이 증가하고 이를 통해 세균 내독소의 흡수가 증가하면 이 독소는 Kupffer 세포를 자극하여 ROS 및 TNF-α를 증가시킨다. 또한 알코올은 간세포 내에서 cytochrome P2E1을 유도함으로써 ROS 및 2-hydroxyethyl radical을 생성하기도 하며 알코올 대사물은 NADH (reduced nicotinamide-adenine dinucleotide)의 증가를 유도하여 사립체의 호흡사슬로 전자들이 과다 유출되게 함으로써 ROS의 생성을 증가시킨다. 이 후 간의 손상이 나타나는 과정은 NASH에서와 유사하다. 이러한 기전에 의해 지방간염에서 주로 손상되는 부위는 사립체임을 알 수 있으며 기존 보고들[26,28-33] 및 이번 연구의 결과와 일치한다.

간세포 내 ROS가 증가하는 상황에서 사립체는 산소 소모를 줄이기 위해 거대화하며 정상 cristae의 소실 및 변성에 의해 사립체 내에 전자-고밀도 축적물(electron-dense deposit)이 생성된다.[33-35] 이러한 변화에 의해서 ROS의 처리가 가능하게 되면 형태나 기능이 다시 원상으로 회복되나 처리가 가능한 범위 이상으로 ROS가 증가하면 사립체는 부종 변화를 보이고 정상 막전위차가 소실되며 사립체 내부로부터 cytochrome C가 방출되면서 세포자사멸 과정으로 진행한다.[34,35] 이러한 사립체의 변화들은 지방간염뿐 아니라 hydrazine, chloramphenicol, troglitazone 등의 약제에 의해서도 유발되며[36,37] 질환이 심할수록 빈도가 줄어드는 양상을 보이는데 세포사멸에까지는 이르기 전의 경미한 단계에서 주로 나타나는 변화이기 때문이다.[33] 지방간염의 경우 ASH보다는 NASH에서 더 흔히 관찰되는데 이는 일반적으로 NASH보다 ASH에서 간세포의 손상이 더 심하기 때문이다.[33,38,39] 이번 연구에서도 거대사립체 및 사립체 내의 전자-고밀도 축적물 등 사립체 이상 소견들이 관찰되었으며 NASH에서 더 흔히 관찰되어 기존 보고와 일치하였다. 사립체 내의 전자-고밀도 축적물이 뚜렷한 선형의 결정형 구조로 나타난다는 보고들도 있으나[29,33] 이번 연구에서는 비균질 구조로 관찰되었으며 선형의 결정형 구조는 관찰할 수 없었다.

NASH군 모두에서 비정상 사립체가 관찰되었으므로 NASH군을 대상으로 사립체 변화와 관련된 인자들을 구할 수는 없었다. 원인에 관계없이 사립체 변화가 있었던 군과 없었던 군으로 나누었을 때 변화가 없었던 군에서 병리 심화도가 높음을 증명하지 못했는데 이는 사립체 변화가 없었던 군이 3예로 표본 크기가 너무 작았기 때문이라고 생각한다.

그 밖에 사립체 변화를 기준으로 두 군 간 차이를 보인 변수들은 없었는데 역시 표본의 크기에 기인한 것으로 보인다. 추후 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하다.

요 약

목적: 최근 NASH에 대한 관심이 증가하고 있으나 간세포의 초미세 구조에 관한 연구는 드물며 국내에서는 아직 보고가 없다. 따라서 저자들은 NASH 환자들을 대상으로 전자현미경을 이용하여 간세포 초미세 구조의 변화 양상 및 연관 인자들에 대해 알아보고자 하였으며 이 소견들을 ASH 환자들과 비교하였다. **대상 및 방법:** 지방간염이 의심되어 간생검을 받은 환자들 중 전자현미경 관찰이 가능하였던 14명을 대상으로 하였다. 직업력, 흡연력, 음주력, 거주지역, 고혈압, 당뇨 등에 대한 문진 및 간기능 검사, 지질 검사, HOMA index를 이용한 인슐린 저항성 검사 등을 실시하였으며 조직검사에서 지방축적 정도 및 염증정도를 1-3등급, 섬유화 정도를 1-4단계로 나누어 분류하였다. 전자현미경 소견 및 광학현미경 소견은 동일한 병리의사에 의해 판독되었다. **결과:** 남자 11명, 여자 3명이었으며 연령분포는 33.7±12.8세였다. 알코올 섭취량이 40 g/week 이하였던 9예를 NASH군으로, 40 g/week 이상이었던 5예를 ASH군으로 분류

하였다. 전자현미경 소견에서 전자-고밀도 축적물을 함유한 거대 사립체, cristae 소실 등 사립체의 다형태가 다수에서 관찰되었으며 다른 세포 내 소기관들의 이상은 없었다. NASH군의 경우 9예 모두에서 cristae 소실이, 8예에서 거대 사립체가 관찰된 반면 ASH군의 경우 5예 중 2예에서만 cristae 소실 및 거대 사립체가 관찰되어 유의한 차이를 보였다(p=0.027). 전자현미경 이상 소견의 유무와 관련된 임상, 병리 인자는 없었다. **결론:** 지방간염과 관련된 전자현미경 이상 소견으로 거대 사립체, cristae 소실 등 사립체의 다형태가 있으며 NASH에서 더 흔하다. 이러한 이상 소견들의 유무를 예측할 수 있는 임상, 병리 인자는 없으나 많은 수를 대상으로 추가 연구가 필요하다.

색인단어: 지방간염; 전자현미경; 초미세구조; 사립체

참고문헌

1. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
2. Schiff ER, orrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
3. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-1362.
4. 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.
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janny CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-1109.
6. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 2002;36:1349-1354.
7. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002;123:134-140.
8. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990;11:74-80.
9. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol 1989;20:594-598.
10. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 1988;95:1056-1062.
11. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1987;82:650-654.
12. Park KS, Lee YS, Park HW, et al. Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Korean J Intern Med 2004;19:19-26.
13. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000;118:1117-1123.
14. Kim SJ, Park JW, Kim MK, et al. Clinical predictors reflecting the pathologic severity of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver. Korean J Gastroenterol 2000;36:782-792.
15. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998;114:842-845.
16. Luft JH. Improvement in epoxy resin embedding method. J Biophys Biochem Cytol 1961;9:409-414.
17. Watson ML. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy meals. J Biophys Biochem Cytol 1958;25:475-478.
18. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as electron opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol 1963;17:208-212.
19. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-2474.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419.
21. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999;31:421-429.
22. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology 1998;114:311-318.
23. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-1231.
24. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further

evidence for an etiologic association. Hepatology 2002;35: 367-372.
25. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 2002; 35:373-379.
26. Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1095-1105.
27. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;34:255-262.
28. Park JW, Yoo BC. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: role of lipid peroxidation, mitochondrial dysfunction and cytokines. Korean J Gastroenterol 2001;38:1-8.
29. Le TH, Caldwell JA, Redick JA, et al. The zonal distribution of megamitochondria with crystalline inclusions in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004;39:1423-1429.
30. Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztein DM. Ultrastructure of hepatocyte mitochondria in nonalcoholic steatohepatitis in pediatric patients: usefulness of electron microscopy in the diagnosis of the disease. Am J Gastroenterol 2003;98:1664-1665.
31. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001;120:1183-1192.
32. Angulo P, Lindor KD. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: a cool look into a burning issue. Gastroenterology 2001:120;1281-1285.
33. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999; 31:430-434.
34. Wakabayashi T. Megamitochondria formation - physiology and pathology. J Cell Mol Med 2002;6:497-538.
35. Wakabayashi T, Karbowski M. Structural changes of mitochondria related to apoptosis. Biol Signals Recept 2001;10: 26-56.
36. Karbowski M, Kurono C, Wozniak M, et al. Free radical-induced megamitochondria formation and apoptosis. Free Radic Biol Med 1999;26:396-409.
37. Shishido S, Koda H, Harada M, et al. Hydrogen peroxide overproduction in megamitochondria of troglitazone-treated human hepatocytes. Hepatology 2003;37:136-147.
38. Edmonson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. Medicine 1967; 46:119-129.
39. Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, et al. Significance of megamitochondria in alcoholic liver disease. Gastroenterology 1986;90:1858-1864.