Laennec system에 의한 간 섬유화 등급과 간경변 환자의 임상 병기 및 문맥압항진증과의 상관관계

연세대학교 대학원

의 학 과

권 용 환

Laennec system에 의한 간 섬유화 등급과 간경변 환자의 임상 병기 및 문맥압항진증과의 상관관계

지도 백 순 구 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010년 7 월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
권 용 환

권용환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2010 년 7 월 일

감사의 글

논문이 만들어지기까지 아낌없는 도움을 주신 여러 선생님들과 동료에게 감사 드립니다. 내과 전공의 과정 중에 대학원 과정을 진행하면서, 시간적으로 쫓기고 일에 쫓기다 보니 본래 하고자 하였던 마음보다는 최선을 다하지 못했던 지난 2 년이었던 것 같습니다. 학문을 함에 있어서 이게 걸음마 단계를 시작한다는 마음으로, 이번 학위 논문을 준비하면서 여러 교수님들의 연구 업적을 보았고, 교수님들의 지도를 받으면서 스스로 부족함을 느끼며, 더욱 더 존경하는 마음을 갖게 되었습니다.

우선 논문 작성을 위한 연구계획서에서부터 논문 작성에 대한 전반적인 조언을 해 주신 권상옥 교수님께 감사 드립니다. 또한 연구 및 논문 작성 과정에서 같이 고민해 주시고 조언해 주신 김문영 교수님, 아낌없는 격려해 주신 김현수 교수님과 김재우 선생님게도 감사 드립니다. 본 논문의 통계학적 방법 및 논문 진행과정에 대해 조언해 주신 예방의학교실의 장세진 교수님께도 감사 드립니다. 그리고 본 논문의 주제 설정 및 논문의 진행과정, 교정 및 학문을 하는 자세에 이르기까지 모든 과정을 함께 해 주시고, 아낌없는 가르침을 주신 지도교수 백순구 교수님께 진심으로 감사 드립니다. 또한 바쁘신 와중에도 논문의 작성 과정에서 지속적인 관심과 지적을 해주신 조미연 교수님께도 감사 드립니다. 학위 논문 작성과정에서 든든한 지원을 해 준 이요한, 김재현, 김영섭, 김보라 이하 원주기독병원 내과 의국 동기들께도 감사 드립니다. 끝으로 항상 저에게 무한한 힘을 주시며, 오늘의 제가 있기까지 늘 곁에서 힘이 되어 주시고 믿음을 주시는 아버지, 어머니와 여동생에게 감사하며 이 논문을 바칩니다.

차 례

그림차례 iii
표 차례 iii
국 문 요 약 1

제 1 장 서론 3
1.1 연구배경 및 필요성 3
1.2 연구 목적 6

제 2 장 연구내용 및 방법 7
2.1 연구대상 7
2.2 간경변증의 진단 7
2.3 간정맥 압력차(Hepatic venous pressure gradient)의 측정 8
2.4 간조직 검사 9
2.5 간경변증의 임상병기 11
2.6 통계학적 분석방법 12

제 3 장 결과 13
3.1 연구대상 환자들의 임상적 특징 13
3.2 Laennec fibrosis scoring system 과 간경변증의 임상병기와의 상관관계 15
3.3 Laennec fibrosis scoring system 과 간정맥 압력차(Hepatic venous pressure gradient) 와의 상관관계 17
3.4 Laennec fibrosis scoring system 과 Child-Pugh score 와의 상관 관계 18
3.5 Laennec fibrosis scoring system 과 MELD(Model for end stage liver disease) score 와의 상관관계 19

제 4 장 고찰 20

제 5 장 결론 25

참고 문헌 26
Abstract 31

그림차례

Fig.1 Measurement of Hepatic venous pressure gradient by right hepatic veincatheterization 8

Fig.2 The histological sub-classification of cirrhosis(F4) according to Laennec fibrosis scoring system 10

Fig.3 Clinical stage of liver cirrhosis 11

Fig.4 Relationship between Laennec fibrosis scoring system and clinical stage 15

Fig.5 Correlation with Hepatic venous pressure gradient and Laennec fibrosis scoring system 17

Fig.6 Correlation with Child-Pugh and Laennec fibrosis scoring system 18

Fig.7 Correlation with Model for end-stage liver disease score and Laennec fibrosis scoring system 19

표 차례

Table 1. Sub-classification of cirrhosis according to Laennec fibrosis scoring system 9

Table 2. Clinical characteristics of the subjects (n=107) 14

Table 3. Correlation with Laennec fibrosis scoring system and clinical stage 16

국 문 요 약

Laennec system에 의한 간 섬유화 등급과 간경변 환자의 임상 병기 및 문맥압항진증과의 상관관계

간섬유화 및 간경변증은 간실질에 만성 염증이 발생하고 이것이 진행함에 따라 섬유화가 진행하여 간기능 부전 및 간세포암을 일으키며, 이차적인 문맥압항진증을 유발한다. 또한 이에 따른 식도 정맥류 출혈, 복수, 자발성 복막염 및 간성 혼수, 간신증후군 등 많은 합병증을 유발하여 환자의 생명을 단축시킨다. 만성 간질환 및 간경변증의 진단 및 정도를 평가하는데 있어 간조직검사는 가장 특이도가 높은 방법으로 알려져 있으며, 현재까지 간섬유화 등급 및 간경변증의 진단은 Metavir 및 Batts-Ludwig 분류 등에 따라 F0 부터 F4까지의 5단계 분류법에 의해 주로 이루어지고, 임상적으로 중요한 의미를 갖는 간경변증은 마지막 단계인 F4 로 평가되어 왔다. 하지만 간경변증에서도 임상양상에 따라 그 정도의 차이가 존재하며, 최근 항섬유화제제 등의 치료에 의해서 간경변증의 임상경과의 호전을 보이는 경우가 많아, 간경변증을 모두 F4로 분류하는 기존의 분류법은 실제적인 간경변증의 정도를 반영해주지 못하는 실정이다. 이에 최근 몇몇 병리학자들을 중심으로, 결절의 크기 및 중격의 두께에 따라 간경변증을 세분화하여 나누어 분류한 Laennec fibrosis scoring system 을 제시하였으나, 아직 간정맥 압력차(Hepatic venous pressure gradient, 이하 HVPG)를 포함한 간경변증의 임상 지표와의 연관성에 대해서는 아직 그 임상 자료가 부족한 상태이다. 이에 본 연구에서는 간경변증환자에서 Laennec fibrosis scoring system 과 간경변증의 임상병기, HVPG, Child-Pugh score, Model for end-stage liver disease(MELD) score 등과의 상관관계를 알아봄으로써, 향후 간경변증 및 간섬유화

등급을 구분하는데 있어서 세분화된 Laennec fibrosis scoring system 의 유용성 및 가치를 확인하고자 하였다. 대상은 간경변증으로 진단받고, 간조직검사 및 HVPG 를 모두 시행받은 133명의 환자중에서, 조직학적으로 F4 에 해당하는 107명의 환자로 하였다. Laennec fibrosis scoring system 에 의해 F4를 F4a, F4b, F4c 로 세분한 조직학적 분류와, 식도정맥류 유무 및 복수 유무, 식도 정맥류 출혈유무에 따른 간경변증의 임상병기 및 HVPG, Child-Pugh score, MELD score 등을 비교분석하였다. 이상의 모든 비교에서 Laennec fibrosis scoring system 에 따라 F4a 에서 F4c 로 갈수록 HVPG 값의 증가 경향 및 임상병기의 진행소견, Child-Pugh score 및 MELD score 의 증가 소견을 보여주었으며, 통계학적으로도 모두 유의한 상관관계를 보여주었다 ($P<0.05$). 결론적으로, 간경변증 환자에 있어서 세분화된 조직학적 분류인 Laennec fibrosis scoring system 은 간경변증의 임상병기, HVPG, Child-Pugh score, MELD score 와 유의한 상관관계를 보여줌으로써, 향후 간경변증 환자에 있어서 간섬유화 정도의 조직학적 분류에 Laennec fibrosis scoring system 이 널리 적용 될 수 있을 것으로 판단된다.

핵심되는 말: Laennec fibrosis scoring system, 조직학적 분류, 간정맥압력차, 간경변증, 문맥압항진증

Laennec system에 의한 간 섬유화 등급과 간경변 환자의 임상 병기 및 문맥압항진증과의 상관관계

<지도 백 순 구 교수>

연세대학교 대학원 의학과

권용환

제 1장 서론

1.1 연구배경 및 필요성

간섬유화 및 간경변증은 여러 가지 원인 인자에 의해 간실질에 만성 염증이 발생하고 이것이 진행함에 따라 섬유화가 비가역적으로 발생하여 간이 굳어 가는 질환으로 알려져 왔다.(김문영 2008, 150-158, 백순구 2002, 198-203) 이러한 간섬유화 및 간경변증은 간기능 저하에 따른 간부전 및 간세포암을 일으킬 뿐 아니라 이차적인 문맥압항진증을 유발하여 그에 따른 식도정맥류 출혈, 복수 및 자발성복막염의 발생, 간성혼수, 간신증후군 등 많은 합병증을 유발하고 환자의 생명을 단축시킨다.(D'Amico, Garcia-Tsao, Pagliaro 2006, 217-31, Ripoll 외 2007, 481-8) 이러한 문맥압항진증을 측정하는 방법으로 간정맥 압력차(Hepatic venous pressure gradient, 이하 HVPG)를 측정하는 것이 현재까지는 가장 정확하며 널리 사용되고 있으며, 문맥압항진증의 측정과 중증도 평가는 간경변증 환자의 관리와

예후의 예측에 있어 매우 중요하다. 간정맥 압력차이에 따른 간경변증의 합병증(식도 정맥류 출혈, 복수 등)의 정도에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있으며, 간정맥 압력차를 낮추기 위한 여러가지 치료가 시도되고 있고, 그에 따른 치료 반응에 대한 평가도 많이 이루어져 왔다(Ripoll 외 2007, 481-8, Silkauskaite 외 2009, 8-13, Triantos, Nikolopoulou, Burroughs 2008, 943-52). 또한 최근에 항섬유화제, 항바이러스제 및 알코올성 간질환에 대한 적극적 치료 등으로 인해 간섬유화 및 간경변증도 완화 및 완치의 가능성이 있음이 보고되면서 이미 내과학 교과서에는 간경변증에 있어서의 간 섬유화 정도가 가역적 질환이라고 그 정의가 바뀌고 있으며(Arthur 2002, 1525-8, Burroughs 외 2002, 425-7, Lawson 외 2007, 37-45, Poynard 외 2002, 1303-13), 그에 따라 많은 항섬유화 약물들에 대한 연구와 개발이 이루어지고 있다. 여러 임상 경과에서 약물 치료를 통해 간정맥 압력차를 효과적으로 낮추는 경우, 문맥압 항진증의 합병증 발생 빈도를 줄여주는 것으로 보고하고 있다. 이러한 약물에 의한 치료 반응과 간정맥 압력차 및 간경변증의 임상 지표들과의 상관 관계는 잘 알려져 있으나, 실제로 간경변증 환자에 있어서 세분한 조직학적 분류에 따른 변화에 대한 연구는 미비한 실정이다. 간 조직검사를 통하여 간섬유화 정도를 평가하는 것은 만성 간질환의 진행 정도와 합병증의 발현을 예측할 수 있어 “Gold standard” 로 여겨지고 있는데(Bravo, Sheth, Chopra 2001, 495-500, Dienstag 2002, S152-60), 현재까지 간섬유화 등급 및 간경변증의 조직학적 진단은 Metavir 및 Batts-Ludwig 분류 등에 따라 F0 부터 F4 까지의 5 단계 분류법에 의해 주로 이루어졌으며, 임상적으로 중요한 의미를 갖는 간경변증은 그 중 마지막 5 번째 단계로(F4) 평가되어 왔다(Bedossa, Poynard 1996, 289-93). 그러나 실제로는 같은 F4 의 간경변증이라 할지라도 대상성 간경변증과 비대상성 간경변증 사이에 큰 임상 경과의 차이가 있으며, 간정맥 압력차를 포함한 여러 간경변증의 임상 지표에 따라서도 환자의 임상 경과의 차이를 보여 주고 있으나,

조직학적으로는 모두 같은 F4 단계로만 표현되고 있다. 더욱이 새로운 항 섬유화 약물의 효과를 연구함에 있어서도 이러한 5 단계 분류는 간경변증을 F4 단계 하나로 분류하고 있어 약물의 효과를 섬세하고 정확하게 반영하지 못한다는 문제가 제기되어 왔다. 이에 최근 일부 병리학자들을 중심으로 간경변증의 조직학적 소견과 간경변증의 임상 지표 및 혈역학적인 지표와의 비교를 위한 연구가 진행되고 있으며, 기존 조직학적 분류에서 단계 F4 를 F4a, F4b 및 F4c 로 세분화한 새로운 간섬유화 점수 체계인 Laennec fibrosis scoring system 을 제시하기에 이르렀다(Kutami R 2000, 407A). 그러나 아직까지 이러한 새로운 점수 시스템과 간정맥 압력차 및 간경변증의 임상 병기 및 임상 지표와의 상관관계에 대한 충분한 연구 자료가 없어 많은 연구자 및 치료자들이 임상에서 널리 사용하지 못하고 있는 실정이다.

1.2 연구 목적

이에 본 연구에서는 새로운 Laennec fibrosis scoring system 에 따른 임상 양상의 차이를 알아보고, 이를 통해서 새로운 등급 체계(Laennec fibrosis scoring system)가 간경변증 환자의 예후 예측에 도움이 되는 지를 알아보고자 하였다.

가설: 1. Laennec system 에 따른 섬유화 등급은 간경변증 환자의 임상 병기와 유의한 차이가 있다.

2. Laennec system 에 따른 섬유화 등급은 문맥압항진증 정도와 유의한 차이가 있다.

제 2장 연구내용 및 방법

2.1 연구대상

본 연구는 단일기관에서의 단면조사 연구로, 간경변증 환자에서 Laennec fibrosis scoring system 에 따른 간의 섬유화 등급과 HVPG 의 변화 및 간경변증 환자의 임상적 병기에 따른 연관성을 알아보고자 하는 것으로, 2007 년 10 월부터 2010 년 5 월 31 일까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에서 간경변증을 진단받고 HVPG 및 간조직 검사를 모두 시행받은 133 명의 환자들을 그 대상으로 하였다. 간조직 검사결과 F4a, F4b, F4c 등급의 환자만을 그 대상으로 하였다. 표본수 산정은 제 1 종 오류를 5% 미만으로, 제 2 종 오류를 20% 미만으로 설정하였으며, F-statistics 의 effect size 를 0.3(E/S = 1.6/4.8) 으로 설정하여 4 group 을 비교할 경우 이때의 total sample size 는 128 명이으로, 133 명을 대상으로 분석하는 것이 타당하다고 할 수 있다.

2.2 간경변증의 진단

간경변증의 진단은 조직학적 진단이 이루어졌거나, 임상적 진단 (간경변증이 의심되는 영상소견이 존재하고, 혈소판 감소, 정맥류 및 복수 중 적어도 한 개 이상의 임상소견이 존재) 을 만족할 때 진단하였으며, 영상소견으로는 초음파, CT, MRI 등에서 간변연의 결절성 변화와 간의 위축, 비장 종대 등이 존재할 때로 정의하였다.

2.3 HVPG 측정

본 연구에서는 간정맥압 차(HVPG) 를 측정하기 위해 밤 사이 금식을 하고, 국소 마취하에 우측 대퇴정맥에 셀딩거씨 방식으로 혈관안내도관을 삽입하여, 7 French balloon tipped catheter 를 이용하여 우측 간정맥 주간부에서 간정맥 자유압(free hepatic venous pressure)과 쐐기 간정맥압(wedged hepatic venous pressure)을 측정하여 간정맥 압력차를 구하였다. 호흡 상태, 체위 변동, 말하기, 기침 등은 문맥압의 변동을 야기할 수 있으므로, 환자가 안정된 상태에서 검사를 진행하였다. 모든 HVPG 측정은 검사마다 3회씩 실시하였으며, 검사 과정에서는 fluoroscopy 를 이용하여 소량의 조영제를 주입한 후 total occlusion 이였는지를 확인하고 측정을 마쳤다.(백순구 2005, 211-217) (그림 1)

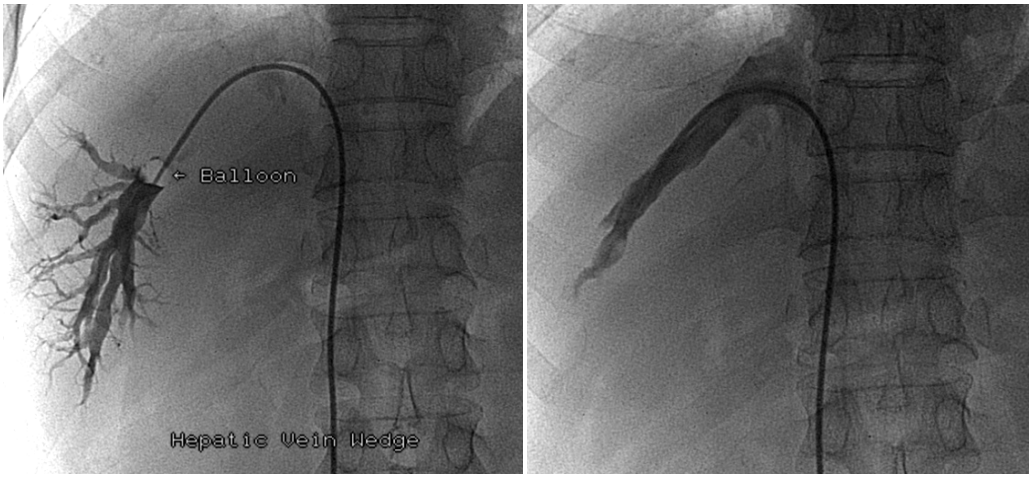

Figure 1. Measurement of Hepatic venous pressure gradient by right hepatic vein catheterization. Seven French balloon tipped catheter is placed in the right hepatic vein to measure the free hepatic venous pressure and wedged hepatic venous pressure is measured by inflating the balloon catheter at the right hepatic vein. (Femoral vein 을 통해 Rt. Hepatic vein 으로 카테터를 삽입하여 Free hepatic venous pressure 를 구하고, ballooning 하여 wedged hepatic venous pressure 를 구함.)

2.4 간조직 검사

간조직검사는 초음파 유도하에 우측 늑간 측면을 통하여 경피적으로 조직을 얻었다. 채취한 간조직은 hemtoxylin-eosin 및 trichrome 으로 염색하였으며, 환자의 임상자료와 HVPG 값에 대한 정보를 받지 않은 상태에서 숙련된 두 명의 병리 의사에 의해 분석하였다. 간 섬유화 등급은 Laennec fibrosis scoring system 에 의해 F0 부터 F4c 의 7 단계로 구분하였으며,(표 1, 그림 2) 본 연구에서는 간경변증인 F4 환자들을 대상으로 분석하였다.

Stage	Name	Criteria	score
0	No definite fibrosis		0
1	Minimal fibrosis	No septa or rare thin septum; may have portal expansion or mild sinusoidal fibrosis	1
2	Mild fibrosis	Occasional thin septa; may have portal expansion or mild sinusoidal fibrosis	2
3	Moderate fibrosis	Moderate thin septa; up to incomplete cirrhosis	3
4A	**Cirrhosis, mild, definite, or probable**	**Marked septation with rounded contours or visible nodules. Most septa are thin (one broad septum allowed)**	**4**
4B	**Moderate cirrhosis**	**At least two broad septa, but no very broad septa and less than half of biopsy length composed of minute nodules**	**5**
4C	**Severe cirrhosis**	**At least one very broad septum or more than half of biopsy length composed of minute nodules (micronodular cirrhosis)**	**6**

Table 1. Sub-classification of cirrhosis according to Laennec fibrosis scoring system. (Robert D et al. 2009)

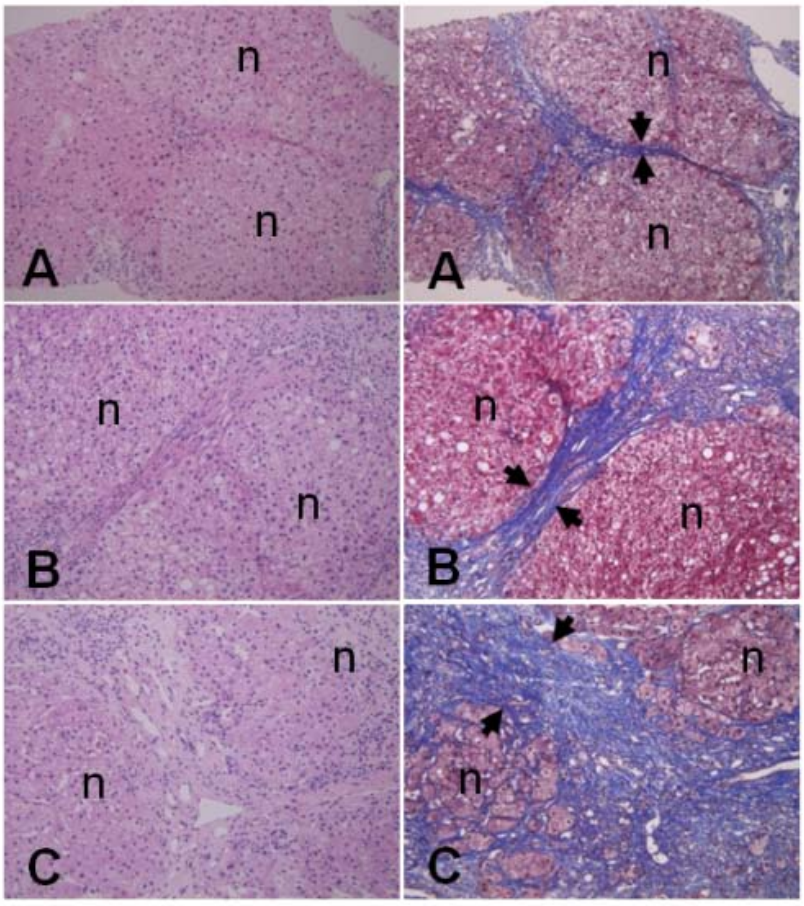

Figure 2. The histological sub-classification of cirrhosis(F4) according to Laennec fibrosis scoring system. (A) show mild cirrhosis with marked septation with rounded contours or visible large nodules. Most septa are thin(F4a)(H&E and MTC stain, respectively, x200), (B) show moderate cirrhosis with at least two broad septa, but no very broad septa and minute nodules(F4b)(H&E and MTC stain, respectively, x200), (C) show severe cirrhosis with at least one very broad septum with minute nodules(F4c)(H&E and MTC stain, respectively, x200). The widths between two arrows show the significant difference among subclass of cirrhosis (A : F4a, B : F4b, C : F4c, n : regenerative nodules, MTC:Masson trichorome stain, arrow showing septal thickeness) (Robert D et al. 2009)

2.5 간경변증의 임상병기

간경변증의 임상병기는 정맥류의 유무, 복수의 유무, 간성 혼수의 유무 등 합병증의 유무 및 정맥류 출혈 유무에 따라 4단계로 구분하였으며, 1단계는 정맥류와 복수가 없는 상태, 2단계는 정맥류는 있지만 복수는 없는 상태, 3단계는 정맥류 유무에 관계없이 복수가 있는 상태, 4단계는 복수의 유무와 관계없이 정맥류 출혈이 있었던 경우로 나누었으며, 1,2단계는 보상성 간경변증, 3,4단계를 비보상성 간경변증으로 정의하였다(D'Amico, Garcia-Tsao, Pagliaro 2006, 217-31). (그림 3)

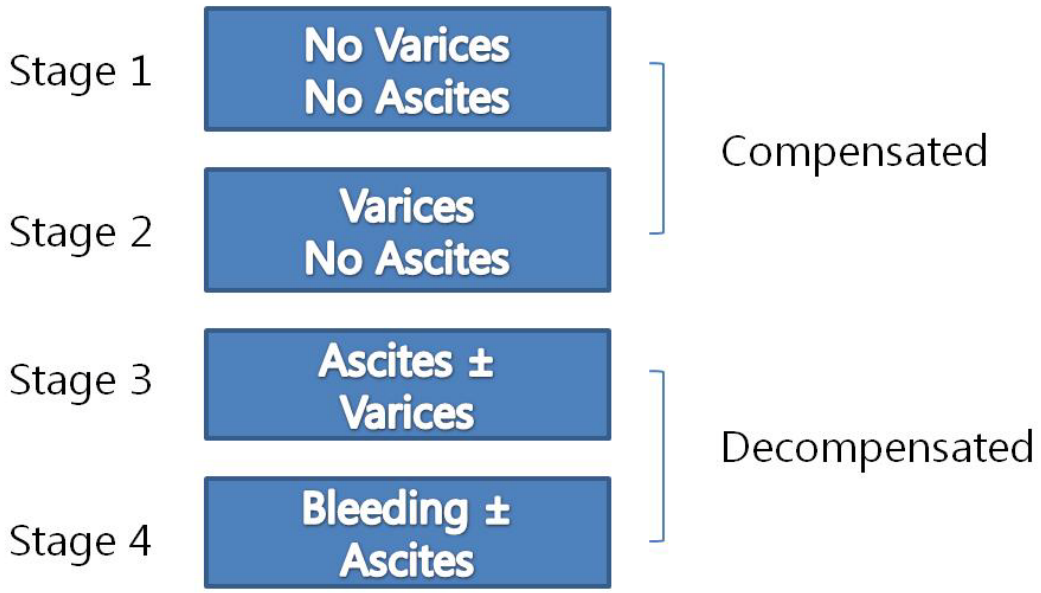

Figure 3. Clinical stage of liver cirrhosis. Stage 1 is defined as no varix and ascites, stage 2 is defined varix but no ascites, stage 3 is defined ascites and/or varix and stage 4 is defined any variceal bleeding and/or ascites. Compensated cirrhosis include stage 1 and stage 2, decompensated cirrhosis include stage 3 and stage 4.(D'Amico, Garcia-Tsao, Pagliaro 2006, 217-31)

2.6 통계학적 분석방법

Laennec fibrosis scoring system 의 F3, F4a, F4b, F4c 군에 따른 HVPG 의 통계학적 차이는 일원배치 분산분석(oneway analysis of variance(ANOVA))로 검정하였으며, 각 군에 따른 임상병기의 분포 차이는 chi-square 분석방법으로 검정하였다. 최종 모형으로 환자의 연령과 성별을 보정하여 Laennec fibrosis scoring system 에 따른 간경변증의 보상성 여부를 binary Logistic regression 을 사용하여 분석하였다. 결과는 평균 ± 표준편차(mean ±SD)로 표시하였다. 유의수준은 0.05 미만으로 하였으며, 통계분석은 SPSS 17.0v 을 사용하였다.

제 3장 결과

3.1 연구대상 환자들의 임상적 특징

간조직 검사와 HVPG 를 모두 시행받은 간경변증 대상환자 133명중에서 조직학적 검사결과 F1, F2, F3로 판정받은 18명의 환자를 제외하여 107명의 환자를 대상으로 하였다.

평균연령은 52.1세 였으며, 남녀 비율은 84.1% : 15.9% 로 남자가 우세하였다. 간경변증의 원인으로는 알코올이 66.4% 로 가장 많았으며, 다음으로는 HBV 에 의한 경우가 12.2%, 알코올과 바이러스 감염이 같이 있었던 경우는 11.2% 로 대부분의 환자가 알코올에 의한 영향을 받은 환자들이었다.

Laennec fibrosis scoring system 에 따라서는 F4a 환자가 20명(18.7%), F4b 환자가 49명(45.8%) 그리고 F4c 환자가 38명(35.5%)으로 F4b 환자가 가장 많은 비율을 차지하였으며, 다음으로는 F4c 환자가 많았다.

간경변증의 임상병기에 따라서는 Stage I, II, III, IV 모두 비슷한 정도로 분포하였다. Stage 4 환자가 32명(29.9%) 으로 가장 많은 비율을 차지하였다.

식도 정맥류는 정맥류가 없는 F0 의 환자가 41명(38.3%) 으로 가장 많았으며, F1 환자가 25명(23.4%), F2 환자가 32명(29.9%), F3 환자가 7명(6.5%) 이었다.

Child-Pugh score 분류에는 A 가 63명(58.9%) B 가 31명(29.0%), C 가 5명(4.7%) 으로 A 환자가 가장 많은 수를 차지하였으며, MELD score 의 평균 값은 10.1 ± 3.5 이

었다.

대상 환자의 임상적 특성은 표 2 에 요약하였다.

General Characteristics(n=107)					
Age		52.1 ± 8.8 (29-82)	MELD score		10.1 ± 3.5(6-21)
Sex (M:F)		90 (8418%): 17 (15.9%)	Esophageal varices	F0	41(38.3%)
Etiology	Alcohol	71(66.4%)		F1	25(23.4%)
	B-viral	13(12.2%)		F2	32(29.9%)
	C-viral	7(6.5%)		F3	7(6.5%)
	Alcohol + viral	12(11.2%)	Ascites	None	67(62.6%)
	Cryptogenic	4(3.7%)		Mild	27(25.2%)
Albumin(g/dL)		3.5 ± 0.5(2.5-5.1)		Severe	13(12.1%)
AST(U/L)		47.5 ± 12.6(24-81)	Clinical stage of cirrhosis	Stage 1	23(21.5%)
ALT(U/L)		46.7 ± 11.5(12-83)		Stage 2	24(22.5%)
rGT(U/L)		47.3 ± 15.7(38-94)		Stage 3	28(26.1%)
Total bilirubin(mg/dL)		1.9 ± 2.0(0.4-11.3)		Stage 4	32(29.9%)
Prothrombin time(INR)		1.2 ± 0.2(0.9-1.9)	Laennec fibrosis stage	F4A(n)	20(18.7%)
Platelet count(x10^3/L)		136.7 ± 83.3(35-510)		F4B(n)	49(45.8%)
Child-Pugh's score		6.5 ± 1.6(5-13)		F4C(n)	38(35.5%)
Child-Pugh's grade	A	63(58.9%)	HVPG(mmHg)		12.9 ± 4.4(5-24)
	B	31(29.0%)			
	C	5(4.7%)			

Table 2. Clinical characteristics of the subjects (n=107)

** AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; rGT, gamma glutamyl transferase; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, Model for end-stage liver disease

3.2 Laennec fibrosis scoring system 과 간경변증의 임상병기와의 상관관계

Stage 1, 2, 3, 4 에 따른 Laennec fibrosis scoring system 의 분포에 대해서 chi-square 분석방법으로 검정하였을 때, F4a 에서 각 임상 병기의 분포는 Stage 1 이 57.9% 로 가장 많이 분포하였으며, stage 2 가 5.3%, Stage 3가 10.5% 그리고 stage 4 는 26.3% 이었다. F4b 에서는 Stage 1 이 18.4%, stage 2 가 30.6% 로 가장 많았으며, stage 3 는 24.5%, stage 4 는 26.5% 로 분포하는 결과를 보였다. F4c 에서는 stage 1 이 7.9%, stage 2 는 21.1%, stage 3 은 34.2%, stage 4 는 36.8% 로 stage 4가 가장 많은 수를 보여주었으며, 초기 간경변증일수록(Stage 1으로) F4a 의 환자수가 많았고, F4c 환자에서 stage 4 환자가 가장 많이 분포하는 경향을 보였다. 이를 Chi-squre 로 검정하였을 때 P <0.001 의 유의한 차이를 보여주었다.(그림 4, 표 3)

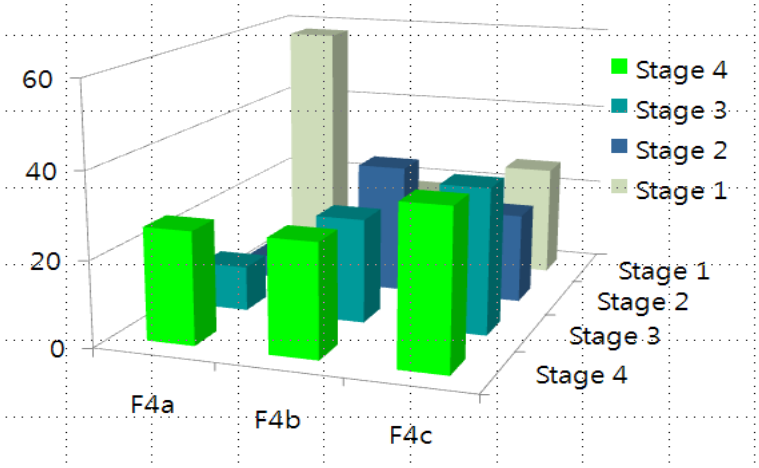

Figure 4. Relationship between Laennec fibrosis scoring system and clinical stage. Clinical stages of cirrhosis is associated with histologic subcalssification of cirrhosis (P<0.001)

%	F4a	F4b	F4c
Stage 1	57.9	18.4	7.9
Stage 2	5.3	30.6	21.1
Stage 3	10.5	24.5	34.2
Stage 4	26.3	26.5	36.8

Table 3. Correlation with Laennec fibrosis scoring system and clinical stage. (Chi-square, $P < 0.001$)

3.3 Laennec fibrosis scoring system 과 HVPG 와의 상관관계

Laennec fibrosis scoring system 과 HVPG 를 일원배치 분산분석(ANOVA)으로 검정하였을 때 F4a 로부터 F4c 로 갈수록 HVPG 값이 증가되는 경향을 보였다. 아래 그림.4 에서 처럼 F4a 의 경우 평균 HVPG 값은 8.6 ± 2.6 이었으며, F4b 는 11.7 ± 3.7, F4c 는 15.5 ± 4.7 이었고, 이에 따른 각 군의 상관 관계를 분석하였을때, P value <0.001 으로 유의한 상관관계를 보였다. (그림 5)

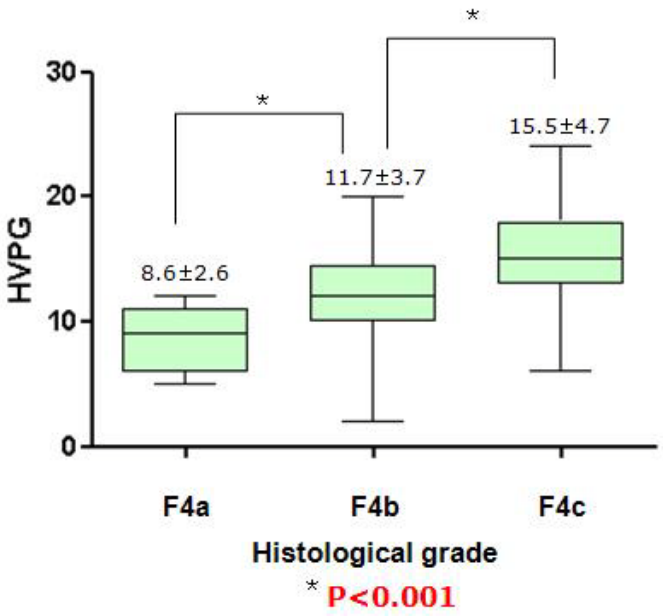

Figure 5. Correlation with HVPG and Laennec fibrosis scoring system. As the grade of histologic subclassification of cirrhosis rose, HVPG increased. (* P<0.001)

** HVPG : Hepatic venous pressure gradient

3.4 Laennec fibrosis scoring system 과 Child-Pugh score 와의 상관 관계

Child-Pugh score 는 이미 널리 사용되고 있는 간경변증의 정도와 예후를 반영하는 점수체계로 본 연구에서는 임상병기 이외에도 Child-Pugh score 와의 상관 관계에 대해서도 분석하였다.

Child-Pugh score 와의 상관 관계에서 아래 그림 6 에서 나타낸 것처럼 F4a 에서 Child Pugh score 는 5.9 ± 0.9 였으며, F4b는 6.2 ± 1.2 F4c 는 7.5 ± 2.0 으로 F4a에서 F4c 로 갈수록 Child-Pugh score 가 증가하는 경향을 보여 주었고, 통계적으로 역시 유의한 차이를 보였다. (그림 6, P < 0.001)

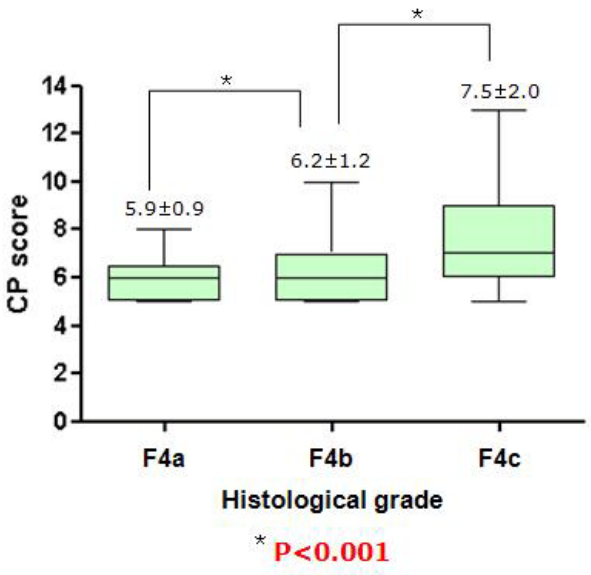

Figure 6. Correlation with Child-Pugh and Laennec fibrosis scoring system. Child-Pugh score significantly correlate with the Laennec fibrosis scoring system, which increased parallel to the rise of histologic grade of cirrhosis. (CP;Child-Pugh) (* P<0.001)

3.5 Laennec fibrosis scoring system 과 MELD(Model for end stage liver disease) score 와의 상관관계

MELD score 역시 Child-Pugh score 와 마찬가지로 간경변증 환자의 정도와 예후를 반영하는 점수체계로, 본 연구에서는 MELD score 와 Laennec fibrosis scoring system 과의 상관관계를 분석하였다. MELD score 와 Laennec fibrosis scoring system 을 비교하였을때, 아래 그림 7에서 보여주는 바와 같이 F4a 의 환자에서는 MELD score 가 9.0 ±2.3 이었으며, F4b 는 9.4 ± 3.3, F4c 는 11.6 ± 3.9 로 나타나 Child-Pugh 에서와 마찬가지로 F4a 에서 F4c 로 진행할수록 MELD 값 역시 증가하는 경향을 보여주었고, 통계학적으로도 P value 0.006 으로 유의한 차이가 있었다.(그림 7, P<0.05)

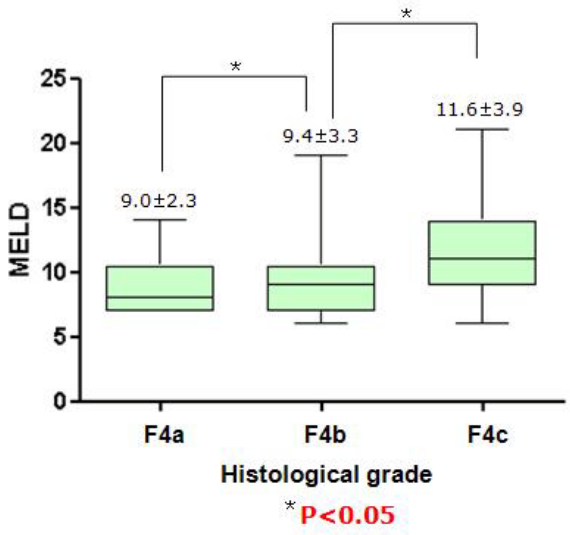

Figure 7. Correlation with MELD score and Laennec fibrosis scoring system. As the grade of histologic subclassification of cirrhosis rose, MELD score increased parallel. (P = 0.006)

** MELD : Model for End-stage liver disease

제 4장 고찰

간경변증 환자들에서 문맥압항진증에 의해 발생하는 여러가지 합병증(식도 정맥류, 복수, 간성혼수 등)은 환자의 예후에 결정적인 영향을 미친다.(백순구 2005, 김동욱 2002, 256-263, 김문영 2008, 150-158, D'Amico, Garcia-Tsao, Pagliaro 2006, 217-31) 이러한 문맥압항진증을 치료하기 위해 베타 차단제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 등의 약물치료 및 항바이러스제제, 항산화제 등의 치료가 지속적으로 시도되고 있으며(백순구 외 2003, 최원혁 2009, Baik 외 2005, 631-5, Baik 외 2006, 574-80), 그 결과 간경변증 환자에서 임상소견의 호전을 보이는 경우가 있으나, 실제적으로 조직학적인 간 섬유화 정도의 호전을 보일것인가에 대한 의문이 있으며, 기존의 간섬유화 등급 체계에 따른 F1 ~ F4 의 분류의 경우 간경변증환자들이 모두 F4 에 국한되어 있어 간경변증 환자들에 있어서는 실제적인 조직학적인 차이를 반영하지 못하였다. 이에 따라 본 연구에서는 새로운 Laennec fibrosis scoring system 을 이용한 세분화한 간경변증 등급과 임상병기, 간정맥 압력차(hepatic venous pressure gradient, HVPG) 그리고 기존의 간경변증의 정도와 예후를 반영하는 지표인 Child-Pugh score 와 MELD(Model for End-stage Liver disease, 이하 MELD) score 와의 상관관계를 분석하고자 하였다.

간 조직 검사는 현재까지 간질환에서 그 특성과 정도를 평가하는데 있어서 가장 특이도가 높은 검사이다. 더욱이 만성 C 형 간염환자들에서 잘 알려져 있는 것처럼 다양한 치료의 효용성을 평가 및 감시 하는데도 유용하다. 간 조직 검사는 다양한 원인 불명의 간효소 상승 환자에 있어서 90% 이상의 진단적 가치를 보여주는 것으로 알려져 있다(Bravo, Sheth, Chopra 2001, 495-500, Burroughs 외 2002, 425-7, Dienstag

2002, S152-60). 하지만 만성 간염에서 그 치료의 반응 및 예후에는 좋은 효과를 보여주나, 실제로 간경변증으로 진행된 환자에서는 그 subclassification 이 아직 명확히 이루어 지지 않아 간 조직 검사로 간경변증의 정도를 정확히 평가하는데 어려움이 있었다. 실제로 간섬유화의 정도의 호전을 평가하기 위한 만성 B 형 간염의 치료효과 비교에서 HVPG 의 의미있는 감소에도 불구하고, Metavir score 에 있어서는 그 변화가 나타나지 않았는데(Rincon 외 2006, 2269-74, Wanless 외 2002, 1566-9), 이는 기존의 조직학적인 분류가 간경변증의 정도를 섬세하게 반영하지 못해주는 것을 보여주는 것이라 할 수 있다.

간경변증 및 만성 간염에서 간조직검사를 통해 간섬유화 정도를 나타내는 기존의 병리학적인 분류기준은 Metavir, Batts-Ludwig scoring system 등이 있으며 Metavir group 에서는 Picemeal necrosis, Lobular nectrosis, Portal inflammation 의 정도, Bridging necrosis 의 유무등에 따라서 등급을 매기는데, F0(섬유화 없음), F1(중격을 제외한 간문맥의 섬유화), F2(소소의 중격의 침범이 동반된 간문맥의 섬유화), F3(간경변이 없는 다수의 중격의 섬유화), F4(간경변증) 의 5단계로 구분하나, 간경변증은 F4 하나로 분류하고 있다(Bedossa, Poynard 1996, 289-93). Kumar 등은 간경변증의 조직학적 subclassification 을 통해 혈역학적인 지표와의 비교를 보고하였는데, 결절의 정도와 중격의 두께가 중요한 변수로 차지하였다(Kumar 외 2008, 771-9). Nagular 등도 조직학적 소견과 간경변증의 혈역학적 소견을 비교하여 간경변증의 중증도를 분류하고자 하였는데, 결절의 정도, 중격의 두께, 염증 정도, 문맥 구조의 소실 등이 의미있는 조직학적인 변화로 보고하였다(Nagula 외 2006, 111-7). Laennec fibrosis scoring system 역시 그림 2 에서 보는 바와 같이 septal thickness 와 결절의 정도에 따라 기존 Metavir 의 F4 를 다시 a,b,c 로 세분화하여 간경변증의 조직학적 subclassification 을 하였으며, 본 연구에서는 이에 따른 임상 병기 및 혈역학

적인 지표와 유의한 상관 관계를 보여주었다.

간정맥압 차(Hepatic venous pressure gradient, HVPG)는 문맥압의 지표로, 쐐기 간정맥압(wedged hepatic venous pressure)에서 간정맥 자유압(free hepatic venous pressure) 를 뺀 차이이며, 문맥순환계와 체순환계의 압력 차를 반영하는 지표이다. HVPG 는 양 순환계 사이에 측부 혈관(collaterals) 또는 단락(shunt)의 형성에 주요한 결정인자이며 정맥류 혈류(vericeal blood flow) 및 정맥류 생성(variceal formation)을 결정한다.(백순구 2005, 381-386, 2005, 211-217)

HVPG 측정은 문맥압항진증의 평가에서 가장 믿을 수 있는, 재현성이 높은, 유용한 검사이고, 최근 미국 및 유럽 간학회에서 임상연구의 surrogate endpoint 로 인정받았다. 이전의 많은 연구에서 HVPG 와 간경변증의 합병증의 발생이 유의한 상관관계를 갖고 있으며, HVPG 값이 간경변증 환자의 예후를 반영하는 것으로 알려져 있다(김문영 2008, 150-158, 최원혁 2009, Kim 외 2009, 1241-6, Ripoll 외 2007, 481-8). 따라서 대부분의 간경변증의 합병증의 발생이 문맥압항진증에서 기인함으로, Laennec fibrosis scoring system 과 HVPG 와의 상관관계가 있을 것이며, 임상병기 뿐만 아니라, 식도 정맥류 출혈 또는 복수 그리고 Child-Pugh score 와 MELD score 와의 상관관계를 모두 보여 줄 수 있겠으나, 실제적으로 이에대한 연구가 이루어 지지 않음으로, 본 연구에서는 각각의 지표와의 상관관계 분석을 모두 시행하고자 하였다. F4a, F4b, F4c 로 세분화한 Laennec fibrosis scoring system 은 HVPG, 임상병기 모두와 통계적으로 의미있는 상관 관계를 보였다. 현재까지는 확정된 간경변증의 조직학적인 subclassification 이 없어 HVPG 의 측정이 약물 치료의 반응을 확인하는데 있어서 신뢰할 수 있는 지표로 알려져 있었는데, 본 연구를 통해서 새로운 Laennec fibrosis scoring system 이 항섬유화 약물의 치료 효과를 판정하는데 유용함을 알 수 있었다.

간경변증의 임상병기와 HVPG 가 최근에 간경변증에서 많이 관심받고 인용되고 있다

면, Child-Pugh score 와 MELD score 는 간경변증의 정도 및 예후를 반영함에 있어서 오랫동안 가장 많이 이용되고 있는 지표이다. 하지만 Child-Pugh score 와 MELD score는 간경변증의 임상양상에 있어서 가장 중요한 문맥압항진증을 반영하는데는 다소 미흡하다는 한계점이 있다. 최근의 연구에서 실제로 문맥압항진증과 Child-Pugh score 및 MELD score 가 유의한 상관관계를 나타내주고 있지만(김문영 2008, 150-158, 백순구 2002, 198-203), 실제 조직학적인 변화의 차이를 보여주는지 여부는 간조직검사의 침습성으로 인해 많이 연구되지는 못해왔다. Child-Pugh core 와 MELD score 의 경우 임상경과에 따라서 그 값의 변화가 조기에 반영되는 지표로 실제적인 환자의 치료 반응 평가 및 예후인자로서는 불안정한 지표일 수 있다. 실제 본 연구과정에서 F3 환자를 포함에서 통계분석을 시행하였을때, Child-Pugh score 와 Laennec fibrosis scoring system 의 관계에서 F3 환자에서 Child-Pugh score 가 다소 높게 나타난 경향을 보여주었는데, 이는 Child-Pugh score 가변성 및 측정시기에 따른 오류가 발생할 가능성이 높음을 의미하며, 그에 따라 환자의 치료 반응 평가 및 예후인자로서 Child-Pugh score 가 불안정한 지표임을 나타내준다고 볼 수 있다. 본 연구에 포함된 대부분의 환자들이 입원 5일에서 10일 이내에 HVPG 측정 및 조직검사가 이루어졌으며, 식도 정맥류 출혈이 있었거나 알코올 중단으로부터의 기간이 짧아서 실제로 혈청 빌리루빈 수치등이 호전되는 경과 중에 측정됨으로써 Child-Pugh score 가 높았을 수 있다. 하지만 본 연구에서 F4 환자들만을 그 대상으로 하였을때는 역시 HVPG 등의 다른 지표와 마찬가지로 Laennec fibrosis scoring system 과 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다. 결국 Laennec fibrosis scoring system 은 기존의 간경변증의 중증도를 평가함에 있어서 가장 많이 사용되고 있었던 Child-Pugh score 및 MELD score 그리고 HVPG 등과 유의한 상관관계를 보여줌으로써, Laennec fibrosis scoring system 이 향후 만성 간염 및 특히 간경변증 환자의 조직학적인 분류의 표준이 되어야 함을 본 연구를 통해 확인할 수 있었다. 본 연구는 비교적 많은 수의 환자에서 간 조직검

사 및 HVPG 의 측정이 이루어졌으며, 통계적 유의성이 매우 높은 결과를 보여주었으나, 단면 연구로 향후 환자의 예후를 평가하는데는 미비한 점이 있으리라 생각된다. 향후 본 연구와 같은 단면 연구뿐만이 아니라, 같은 환자에 있어서 알코올의 중단 및 항섬유화 제제등의 투여 전후에 Laennec fibrosis scoring system 의 변화를 관찰하고, 나아가 세분화된 간경변증 분류에 따른 환자의 생존률을 평가하여, 예후 인자로서의 가치를 확인하는 후속 연구가 필요할 것으로 판단된다.

제 5장 결론

총 107명의 환자를 대상으로 한 이번 단면연구에서 간경변증의 심한 정도를 조직학적으로 세분화한 Laennec fibrosis scoring system 은 간경변증의 임상병기, 간정맥압력차(Hepatic venous pressure gradient, HVPG) 뿐 아니라, Child-Pugh score 그리고 Model for end-stage liver disease(MELD) score 등과 모두 통계적 유의성을 보여주었다.

1. Laennec fibrosis scoring system 과 간경변증의 임상병기 간에는 유의한 상관관계가 있다.

2. Laennec fibrosis scoring system 과 문맥압 항진증 정도 사이에는 유의한 상관관계가 있다.

3. Laennec fibrosis scoring system 과 Child-Pugh score 및 MELD score 간에는 유의한 상관관계가 있다.

이상의 결과로 Laennec fibrosis scoring system 은 간경변증 및 간섬유화 등급을 나누는데 있어서 기존의 Metavir system 과 비교하여, 더 세분화되고 유용한 체계가 되겠으며, 간경변증 및 간섬유화 환자들에 있어서 조직학적인 중증도를 구분하여 줄 수 있어 임상적으로 유용하다. 향후에는 간경변증 환자에 있어서 간섬유화 정도의 조직학적인 분류에 Laennec fibrosis scoring system 이 적용되어야 할 것으로 생각한다.

참고 문헌

김동욱, 박근태, 고동희, 조현석, 김영훈, 심성곤, 김진배, 이성희, 최호순, 함준수, 이민호. 2002. "간조직 생검으로 확진된 초기 간경변 환자들의 임상 및 검사실 성적들에 대한 5년 후 추적 비교". **대한간학회지**, 8(3): 256-263.

김문영, 석기태, 예창진, 이일영, 김재우, 차승환, 김영주, 엄순호, 한광협. 2008. "간경변증 환자에서 간정맥 압력차와 간경변증의 임상 병기, 정맥류 및 복수와의 상관관계". **대한간학회지**, 14: 150-158.

백순구. 2005. "문맥압 항진증의 약물 치료 : 국내 자료와 경험을 중심으로". **대한소화기학회지**, 45: 381-386.

백순구. 2005. "문맥압항진증의 평가 및 최신 치료 경향". **대한간학회지**, 11(3): 211-217.

백순구, 최윤종, 김광현, 이병준, 지명관, 석기태, 김정민, 김현수, 이동기, 권상옥, 김영주, 박중화, 김철한. 2003. “문맥압 항진증을 동반한 간경변 환자에서 propranolol 이 문맥압에 미치는 효과” **대한내과학회지**, 64(6)

백순구, 김문영, 박중화, 서정인, 정필호, 김문영, 박동훈, 김현수, 이동기, 권상옥. 2002. "간경변 환자의 문맥압 항진증에 대한 Terlipressin의 효과". **대한소화기학회지**, 39: 198-203.

최원혁. 2009. "문맥압 항진증 치료의 최신지견". **대한내과학회지**, 77(3).

M. J. Arthur. 2002. "Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C". **Gastroenterology**, 122(5): 1525-8.

S. K. Baik, P. H. Jeong, S. W. Ji, B. S. Yoo, H. S. Kim, D. K. Lee, S. O. Kwon, Y. J. Kim, J. W. Park, S. J. Chang, S. S. Lee. 2005. "Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison". **Am J Gastroenterol**, 100(3): 631-5.

S. K. Baik, J. W. Kim, H. S. Kim, S. O. Kwon, Y. J. Kim, J. W. Park, S. H. Kim, S. J. Chang, D. K. Lee, K. H. Han, S. H. Um, S. S. Lee. 2006. "Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response". **Radiology**, 240(2): 574-80.

P. Bedossa, T. Poynard. 1996. "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group". **Hepatology**, 24(2): 289-93.

A. A. Bravo, S. G. Sheth, S. Chopra. 2001. "Liver biopsy". **N Engl J Med**, 344(7): 495-500.

A. K. Burroughs, R. Groszmann, J. Bosch, N. Grace, G. Garcia-Tsao, D. Patch, J.

C. Garcia-Pagan, L. Dagher. 2002. "Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point?". **Gut**, 50(3): 425-7.

G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro. 2006. "Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies". **J Hepatol**, 44(1): 217-31.

J. L. Dienstag. 2002. "The role of liver biopsy in chronic hepatitis C". **Hepatology**, 36(5 Suppl 1): S152-60.

M. Y. Kim, S. K. Baik, C. J. Yea, I. Y. Lee, H. J. Kim, K. W. Park, H. K. Kim, K. T. Suk, J. W. Kim, H. S. Kim, S. O. Kwon, S. H. Cha, Y. J. Kim, S. B. Koh, S. J. Chang. 2009. "Hepatic venous pressure gradient can predict the development of hepatocellular carcinoma and hyponatremia in decompensated alcoholic cirrhosis". **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 21(11): 1241-6.

M. Kumar, P. Sakhuja, A. Kumar, N. Manglik, A. Choudhury, S. Hissar, A. Rastogi, S. K. Sarin. 2008. "Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation". **Aliment Pharmacol Ther**, 27(9): 771-9.

G. N. Kutami R, Wanless IR. 2000. "The Laennec grading system for assessment of hepatic fibrosis: Validation by correlation with wedged hepatic vein pressure and clinical features.". **Hepatology**, 32: 407A.

A. Lawson, S. Hagan, K. Rye, N. Taguri, S. Ratib, A. M. Zaitoun, K. R. Neal, S. D. Ryder, W. L. Irving. 2007. "The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis". J Hepatol, 47(1): 37-45.

S. Nagula, D. Jain, R. J. Groszmann, G. Garcia-Tsao. 2006. "Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis". J Hepatol, 44(1): 111-7.

T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns, C. Trepo, K. Lindsay, Z. Goodman, M. H. Ling, J. Albrecht. 2002. "Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C". Gastroenterology, 122(5): 1303-13.

D. Rincon, C. Ripoll, O. Lo Iacono, M. Salcedo, M. V. Catalina, E. Alvarez, O. Nunez, A. M. Matilla, G. Clemente, R. Banares. 2006. "Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis". Am J Gastroenterol, 101(10): 2269-74.

C. Ripoll, R. Groszmann, G. Garcia-Tsao, N. Grace, A. Burroughs, R. Planas, A. Escorsell, J. C. Garcia-Pagan, R. Makuch, D. Patch, D. S. Matloff, J. Bosch. 2007. "Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis". Gastroenterology, 133(2): 481-8.

V. Silkauskaite, A. Pranculis, D. Mitraite, L. Jonaitis, V. Petrenkiene, L. Kupcinskas. 2009. "Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding". **Medicina (Kaunas)**, 45(1): 8-13.

C. K. Triantos, V. Nikolopoulou, A. K. Burroughs. 2008. "Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis". **Aliment Pharmacol Ther**, 28(8): 943-52.

I. R. Wanless, G. Sweeney, A. P. Dhillon, M. Guido, A. Piga, R. Galanello, M. R. Gamberini, E. Schwartz, A. R. Cohen. 2002. "Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia". **Blood**, 100(5): 1566-9.

Abstract

The Correlation of Laennec System for hepatic fibrosis stage with the Clinical Stage of Cirrhosis and Portal hypertension

Kwon Yong Hwan

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Soon Koo Baik)

Backgraound/Aims. It has been suggested that further histologic subclassification of cirrhosis is required because of heterogenecity of severity within cirrhosis. We. Aimed to determine the relationship between histological subcalssification and clinical stage of liver cirrhosis as well as grade of portal hypertension.

Method. One hundred-seven biopsy-proven cirrhosis patients whose clinical stage of cirrhosis and hepatic venous pressure gradient(HVPG) could be estimated were included. These patients histology of cirrhosis was subclassified using the Laennec fibrosis scoring system semiquntitatively without the knowledge of clinical stage of cirrhosis as well as their HVPG results, which then were evaluated. The Laennec fibrosis scoring system subclassified

cirrhosis as mild;thin septa, moderate; at least tow broad septa, and severe; at least one very broad septum or many minute nodules. Clinical stage in patients with cirrhosis was determined upon the presence or absence of varix, ascites and variceal bleeding. Biologic and laboratory date were also collected from all included patients.

Results. Histology of cirrhosis subclassified using the Laennec fibrosis scoring system significantly correlated with both the clinical stage of cirrhosis ($P<0.001$) and HVPG(mild:8.6±2.6 mmHg, moderate:11.7±3.7 mmHg, severe:15.5±4.7 mmHg, $P<0.001$). With higher grade of histologic subclassification of cirrhosis, Child-Pugh score and Model for end-stage liver disease score increased parallel ($P<0.001$).

Conclusions. Histologic subclassification of cirrhosis determined using Laennec fibrosis scoring system is tightly correlated with both the clinical stage of cirrhosis and grade of portal hypertension. It suggests that cirrhosis should be subclassified into different stages according to its histologic severity.

Key words : Laennec fibrosis scoring system, Histologic subclassification, Hepatic venous pressure gradient(HVPG), Liver cirrhosis, Portal hypertension.