

## 만성 B형 간염환자에서 간탄력도 측정에 의한 간섬유화의 비침습적 평가

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 의학통계학과<sup>3</sup>, 소화기병 연구소<sup>4</sup>, 간경변증 임상연구센터

김화숙<sup>1</sup> · 김자경<sup>1</sup> · 박영년<sup>2, 4</sup> · 명성민<sup>3, 4</sup> · 방미선 · 윤기태<sup>1</sup>  
이근호<sup>1</sup> · 백용한<sup>1, 4</sup> · 이관식<sup>1, 4</sup> · 안상훈<sup>1, 4</sup> · 전재윤<sup>1, 4</sup> · 문영명<sup>1, 4</sup> · 한광협<sup>1, 4</sup>

=Abstract=

### Non-invasive assessment of liver fibrosis by measuring the liver stiffness and biochemical markers in chronic hepatitis B patients

Hwa Sook Kim, M.D.<sup>1</sup>, Ja Kyung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Young Nyun Park, M.D.<sup>2, 4</sup>, Sung-Min Myung, M.D.<sup>3, 4</sup>,  
Mi-Sun Pang, Ki Tae Youn, M.D.<sup>1</sup>, Keun-Ho Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yong Han Paik, M.D.<sup>1, 4</sup>, Kwan Sik Lee, M.D.<sup>1, 4</sup>,  
Sang Hoon Ahn, M.D.<sup>1, 4</sup>, Chae Yoon Chon, M.D.<sup>1, 4</sup>, Young Myoung Moon, M.D.<sup>1, 4</sup> and Kwang-Hyub Han, M.D.<sup>1, 4</sup>

*Departments of Internal Medicine, Pathology<sup>2</sup> and Biostatistics<sup>3</sup>, Institute of Gastroenterology<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea*

**Background :** Transient elastography (FibroScan<sup>®</sup>) is a rapid and non-invasive method to measure liver stiffness and this allow the assessment of liver fibrosis. The aim of this study was to assess the diagnostic accuracy of measuring the liver stiffness in addition to measuring the other biochemical markers such as the aspartate transaminase to platelet ratio index [APRI] and the AST/ALT ratio.

**Methods :** We enrolled 228 HBsAg positive patients whose liver stiffness was measured by FibroScan<sup>®</sup> between March 2005 and September 2005. Liver biopsy examinations were performed in 34 patients. The fibrosis (F) was staged on a 0-4 scale according to the Ludwig classification.

**Results :** According to the clinical diagnosis, the median values of liver stiffness were 7.0±2.7 kPa for inactive carriers (n=29), 8.3±5.3 kPa for chronic hepatitis patients (n=106), 15.9±8.3 kPa for compensated cirrhosis patients (n=63), 31.8±20.3 kPa for decompensated cirrhosis patients (n=26), and 45.1±34.5 kPa for HCC patients (n=4). The degree of liver stiffness was significantly different between the different disease groups ( $p < 0.001$ ). Liver stiffness was well correlated with the fibrosis stages ( $r = 0.726$ ;  $p < 0.001$ ). The AUROC of FibroScan<sup>®</sup>, the APRI and the AST/ALT ratio values were of the same order; 0.72, 0.61 and 0.58, respectively, for  $F \geq 2$ ; 0.92, 0.73, and 0.56, respectively, for  $F \geq 3$ ; and 0.97, 0.79, and 0.55, respectively, for  $F = 4$ . FibroScan<sup>®</sup> offered the best diagnostic performance both for significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) and severe fibrosis-cirrhosis (F3-F4).

**Conclusions :** FibroScan<sup>®</sup> is a reliable, rapid non-invasive method to diagnose the severity of chronic liver disease and to predict fibrosis in patients with chronic hepatitis B, in addition to using the APRI and AST/ALT ratio. (Korean J Med 72:459-469, 2007)

**Key Words :** Hepatitis B, Liver fibrosis, Non-invasive, Diagnosis, Liver stiffness

• Received : 2006. 5. 23

• Accepted : 2006. 9. 20

• Correspondence to : Kwang-Hyub Han, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail : gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr

\*This study was supported by a grant of the Korea health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (No.A050021)

## 서 론

간섬유화는 만성 간질환 환자에서 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이다. 간섬유화의 극단인 간경변증은 간암의 독립적 위험인자이며, 우리나라에서는 만성 B형 간염이 가장 중요한 원인(62.5~73%)을 차지한다<sup>1)</sup>. 임상적으로 만성 B형 간염에서 간경변증으로의 진행을 막는 것이 치료의 중요한 목표이며, 이는 간경변증의 합병증과 간암으로 인한 사망을 낮출 수 있으므로<sup>2)</sup> 질환의 진행 경과에서 간섬유화의 정도를 평가하고 간경변증을 진단하는 것은 중요하다.

간조직 생검은 간섬유화의 가장 정확한 진단방법이지만 침습적이어서 통증, 출혈 같은 합병증의 위험이 있다. 간조직 생검에서 채취된 조직의 양은 간조직의 약 5만분의 1정도의 적은 조직으로 전체 간실질의 섬유화를 반영할 수 없으며, 간섬유화의 비균등 분포로 인하여 채취 오류(sampling error)를 초래할 수 있어 섬유화의 정도를 실제보다 낮거나 높게 평가할 가능성이 있다. 또한 환자의 불편감과 조직검사를 받기 힘든 상태로 인하여 반복적으로 시행하기엔 어려움이 있다<sup>3)</sup>.

이런 점에서 최근에 비침습적으로 간섬유화의 정도를 평가하는 진단방법으로 혈액을 이용한 생화학적 간섬유화표지자 및 영상학적 진단방법에 대한 많은 연구들이 보고되어 왔다<sup>4)</sup>. 세포외기질의 변화를 측정하는 간섬유화의 특이적 직접표지자들(Laminin, Procollagen III N-peptide, Hyaluronan, Tissue inhibitors of metalloproteinase, Collagen type IV)과 Fibrotest<sup>®</sup> 등은 만성 C형 간염 환자에서 심한 간섬유화 및 간경변증의 진단에 유용성을 보였지만 실제로 임상에서 사용하기에는 고가이고 수식이 복잡하다는 단점이 있다<sup>4-7)</sup>. 복부 초음파 검사는 검사자간의 주관적 판단에 따른 차이가 있을 수 있어, 실제로 간경변증의 진단과 간섬유화의 진행을 평가하는 데에는 한계가 있다<sup>8, 9)</sup>.

최근 개발된 Transient elastography (Fibroscan<sup>®</sup>, Echosens, Paris, France)는 비침습적이며 신속하게 간의 탄력도를 측정함으로써 간섬유화의 정도를 간단하게 평가할 수 있는 진단방법이다<sup>10)</sup>. 진동자에서 발생한 저진폭, 저주파수의 진동이 진동자위에 올려진 초음파변환기를 거쳐 탄력파의 형태로 간조직에 전달되고, 초음파 변환기는 탄력파를 포착하여 속도를 측정하게 되는데, 이 속도가 간탄력도와 직접적으로 관련이 있다. 즉 간조

직이 단단할수록 탄력파의 속도가 빠르게 되는 것이다. 최근 유럽의 만성 C형 간염 환자들을 대상으로 간섬유스캔(Fibroscan<sup>®</sup>)의 진단적 유용성에 관한 논문들에서 간섬유스캔이 간단하고 유용한 진단방법으로 보고되고 있다<sup>10-12)</sup>.

본 연구에서는 국내 최초로 만성 B형 간염 환자에서 간섬유스캔을 사용하여 측정된 간탄력도에 관한 연구로, 간탄력도가 간섬유화 정도 및 간경변의 진단에 유용한지를 알아보고자 하였다. 또한, 임상 질환별 각 군간의 간탄력도의 값을 비교분석하였으며, 간탄력도와 임상에서 쉽게 측정할 수 있는 간섬유화 표지자들(the aspartate transaminase to platelet ratio index [APRI], AST/ALT ratio)과의 유용성을 비교분석하였다.

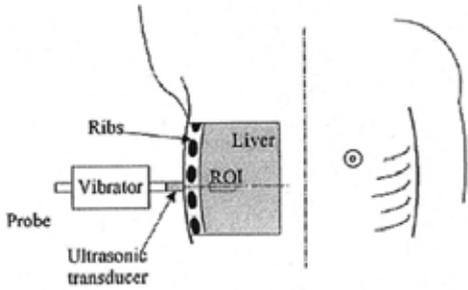
## 대상 및 방법

### 1. 환자

6개월 이상 HBsAg 양성인 만성 간질환으로 2005년 3월부터 9월까지 연세대학교 세브란스병원 소화기내과에 내원한 228명을 대상으로 하였다. 질환별로는 비활동성 보유자, 만성간염, 대상성 간경변증 그리고 비대상성 간경변증으로 구분하였으며, 대상성 간경변증은 조직학적으로 진단된 경우, 복강경 검사나 수술소견상 간표면의 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 상부 위장관 내시경 검사상 식도나 위정맥류가 관찰된 경우, 복부 초음파 검사상 간위축과 비장종대 등 간경변증의 소견을 보이는 경우 중 한 가지 소견이라도 만족하면 진단하였다. 간경변증으로 진행된 환자에서 복부 초음파검사상 복수가 있는 경우, 혈청 빌리루빈 3.0 mg/dL 이상, 혈청 알부민 3.0 g/dL 이하, 프로트롬빈 시간이 대조군의 40% 이하의 기준들 중 어느 한 가지 소견이라도 만족하거나, Child-Pugh 점수가 7점 이상인 경우 비대상성 간경변증으로 진단하였다<sup>13-16)</sup>. 심한 비만자(BMI >40) 및 다른 원인에 의한 만성 간질환은 대상에서 제외하였다.

### 2. 간섬유스캔에 의한 간탄력도의 측정

간탄력도의 측정은 새롭게 개발된 의료기기인 Fibroscan<sup>®</sup> (Echosens, Paris, France)을 사용하였으며, 간조직 검사를 시행한 경우는 조직검사일 전후로 1년 이내에 간탄력도를 측정하였다. 방법은 환자를 앙와위로 눕힌 후 오른팔은 머리위로 최대한 신전시키고 탐촉자를 환자의



**Figure 1.** Liver elasticity measurement by FibroScan<sup>®</sup>. The elasticity was derived from the velocity of the low frequency elastic wave in a ROI located from 2.5 to 4.5cm below the skin surface.

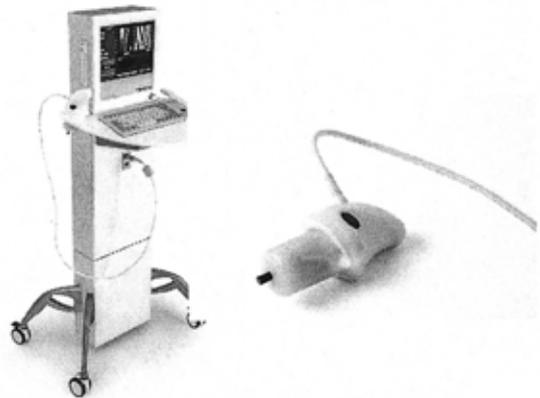
간우엽위치의 늑간 위 피부와 수직으로 댄다(그림 1). 간섬유스캔의 화면에 초음파의 TM mode (time-motion)와 A-mode (amplitude mode)의 이미지를 보면서 폐 또는 늑골을 피하고, 간우엽의 최소한 약 6 cm 두께 이내에 큰 혈관구조물이 없는 병소로 탐촉자의 방향을 정하여 탐촉자의 진동기버튼을 누르면 피부 아래 25~45 mm 깊이의 간실질의 탄력도를 측정할 수 있게 된다(그림 2A). 10회의 측정을 반복한 후 중앙값으로 탄력도가 나타나며 단위는 kPa (kilopascal)이다.

### 3. 간섬유스캔의 원리

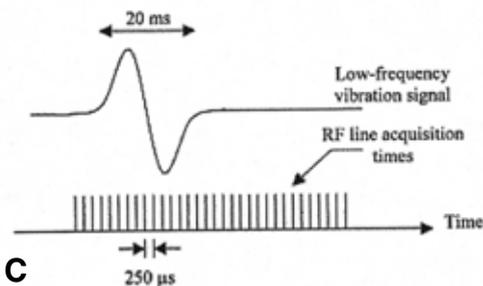
One-dimensional transient elastography를 기본원리로 “shear elasticity probe”를 사용하여 간조직으로 전달



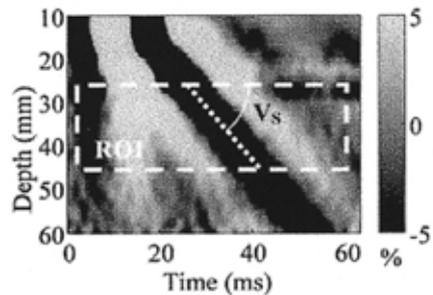
**A**



**B**



**C**



**D**

**Figure 2.** (A) Ultrasonic signal envelop is displayed in the A mode display and also as a grayscale in the TM mode display. The operator, assisted by a TM and A mode image, located a liver portion that was at least 6 cm thick and free of large vascular structures. (B) The Fibroscan is composed of a probe, the dedicated electronic system and the control unit. The probe acts as a generator of shear waves and as an ultrasound transducer. (C) Propagation of low frequency excitation (acquisition sequence); radiofrequency lines are acquired at a repetition frequency of 4000 HZ during the propagation of the low-frequency elastic wave. (D) The strain rate image displays the strain rates induced in the liver by the propagation of the elastic wave as a function of time and depth. The elastic wave velocity  $V_s$ , is the slope of the wave pattern.

**Table 1. Characteristics of the study patients**

	All n=228	Biopsy n=34	F3,F4 n=18
Gender (M:F)	177:51	31:3	17:1
Age (years)	45.9±10.2	39.4±23.6	48.3±7.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±2.7	23.6±3.0	24.3±1.9
AST (IU/L)	37.3±21.9	43.3±25.1	42.7±21.4
ALT (IU/L)	46.5±39.1	70±59.7	58.5±28.7
Total bilirubin (mg/dL)	1.1±1.5	0.9±0.6	0.9±0.5
Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	150±62.9	171±56.2	146±42.8
Prothrombin time (%)	88.9±15.5	87.7±17.9	84.3±10.9
Albumin (g/L)	4.3±0.5	4.2±0.5	4.0±0.6
	Diagnosis	Fibrous stage*	
Inactive Carrier	29 (12.7%)	F0	0
Chronic hepatitis	106 (46.5%)	F1	4 (11.8%)
LC compensated	63 (27.6%)	F2	12 (35.3%)
LC decompensated	26 (11.4%)	F3	2 (5.9%)
HCC	4 (1.8%)	F4	16 (47.1%)

NOTE. Results are means±SD or n(%)

BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase

ALT, alanine aminotransferase; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma

\*Ludwig fibrous stage

되는 탄력파의 속도(shear velocity)를 측정함으로써 간 탄력도를 측정한다. 간섬유스캔은 탐촉자(probe), 전자 시스템(dedicated electronic system), 중앙조절장치(control unit)로 구성이 되며, 탐촉자는 진동기(vibrator)와 그 위에 올려진 초음파변환기(ultrasonic transducer)로 이루어져 있다(그림 2B). 순간적인 진동이 저주파수(50Hz)의 탄력파(shear wave)를 발생시키고, 피부를 거쳐 간조직에 전달되는 동안 초음파변환기에서 4000Hz, 256개의 radiofrequency line들을 반복적으로 형성한다(pulse-echo ultrasound acquisition) (그림 2C). 이러한 초음파 신호를 사용하여 간조직내에 전달되는 탄력파의 속도를 측정하고 피부 아래 약 25~45 mm 깊이의 병소에서 탄력파의 속도로부터 간탄력도를 계산할 수 있다( $E = 3pV_s^2$ ,  $p$ =mass density). 그림 2D는 초음파펄스진단장치의 화면상에 탄력파의 속도를 간실질의 절단면 깊이와 시간의 경사로 표시한 그림이며 경사가 급할수록 간탄력도는 높다.

#### 4. 간조직 생검

간탄력도를 측정한지 1년 이내에 시행한 환자를 대상

으로 초음파 유도하에 경피적으로 얻어진 간조직은 Hematoxylin-eosin과 Masson's trichrome 염색을 한 후 두 명의 병리학자가 판독하였다. 간조직 생검을 시행한 환자(32명)의 조직학적인 간섬유화의 정도는 Ludwig 분류에 따라 0~4단계 즉, 0단계(no fibrosis), 1단계(portal fibrosis), 2단계(periportal fibrosis), 3단계(septal fibrosis) 그리고 4단계(cirrhosis)로 구분하였다.

#### 5. 혈액, 생화학적 검사 및 혈청 간섬유화 표지자의 측정

혈소판 수, 알부민, AST, ALT, 총 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간 등 간기능을 나타내는 검사를 시행하였으며, AST/ALT 비 및 APRI를 다음과 같은 공식으로 계산하였다.

APRI: [AST (x upper limit of normal) x 100/platelet count (10<sup>9</sup>/L) ] × 100

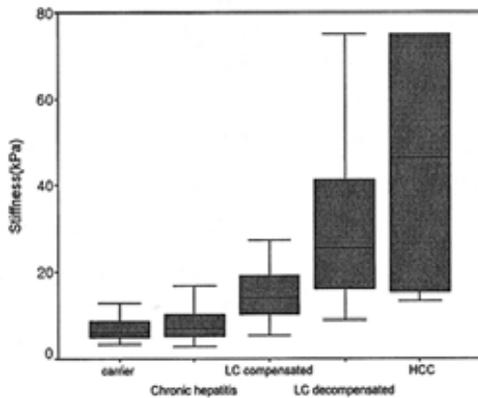
#### 6. 통계

통계적 분석은 SPSS 11.0 (SPSS, Version 11; Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 각 결과의 값은 평균 및 표준편

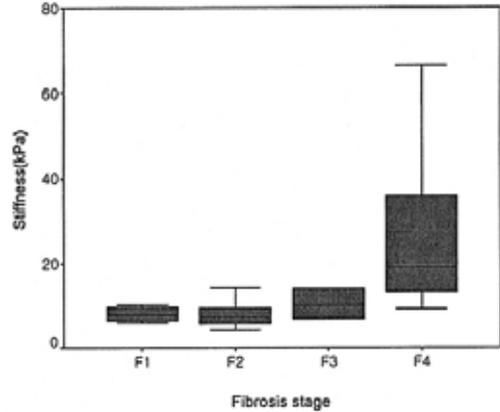
**Table 2. Liver stiffness according to the clinical diagnosis**

Disease group	Stiffness (kPa)	<i>p</i> value
Inactive carrier	7.04±2.7	
Chronic hepatitis	8.26±5.3	0.453
LC compensated	15.9±8.3	<0.001
LC decompensated	31.8±20.3	<0.001
HCC	45.1±34.5	<0.001

NOTE. Results are means±SD  
 LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma



**Figure 3.** Liver stiffness values for the clinical diagnosis. The top and bottom of the boxes are the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles, respectively. The length of the box represents the interquartile ranges (IQR) within which 50% of the values are located. The lines through the middle of each box represent the median. The error bars show the minimum and maximum values.



**Figure 4.** Liver stiffness values for each fibrosis stage. The top and bottom of the boxes are the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles, respectively. The length of the box represents the interquartile ranges (IQR) within which 50% of the values are located. The lines through the middle of each box represent the median. The error bars show the minimum and maximum values.

차로 표시하였으며, 각 군의 비교는 분산분석법 (ANOVA) 혹은 *t*-test를 사용하였다. 각 변수들간의 상관관계의 분석에는 Spearman 상관계수 및 회귀분석을 사용하여 검증하였으며, 각 통계의 유의수준 *p* 값은 0.05 미만으로 정의하였다. 간탄력도 및 생화학적 표지자들의 진단적 유용성을 검증하기 위하여 ROC (receiver operating characteristic) 곡선을 이용하였다.

**결 과**

**1. 환자의 임상적 특성**

총 228명의 환자가 연구에 등록되었다. 대상 환자군 228명의 평균연령은 45.9세였으며 남녀비는 177명:51명이었다. 임상진단별로 비활동성보유자 29명(12.7%), 만

성간염 106명(46.5%), 대상성 간경변증 63명(27.6%), 비대상성 간경변증 26명(11.4%) 그리고 간세포암 4명(1.8%)이었다. 조직검사를 시행한 환자들의 평균연령은 39.4세였고 간섬유화 정도 1단계(portal fibrosis)는 4명(11.8%), 2단계(periportal fibrosis)는 12명(35.3%), 3단계(septal fibrosis)는 2명(5.9%) 그리고 4단계(cirrhosis)는 16명(47.1%)이었다(표 1).

**2. 임상질환군별 간탄력도의 분포**

간탄력도는 비활동성보유자 7.0±2.7 kPa, 만성간염 8.3±5.3 kPa, 대상성 간경변증 15.9±8.3 kPa, 비대상성 간경변증 31.8±20 kPa 그리고 간세포암 45.1±34.5 kPa 이었으며, 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(*p*<0.001) (표 2, 그림 3).

**Table 3. Correlations between liver stiffness and the biochemical parameters**

	Correlation coefficient*	p value
AST	0.295	<0.001
ALT	0.033	0.616
Total bilirubin	0.436	<0.001
Platelet	-0.323	<0.001
Prothrombin time	-0.493	<0.001
Albumin	-0.618	<0.001

\*Spearman's correlation coefficient  
 AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

**Table 4. Liver stiffness in the patients with complications of cirrhosis**

	Yes/None	Stiffness (kPa)		p value
		Yes	None	
Varix	28/47	30.5±22.0	20±14.1	0.174
History of ascites	13/48	36.9±21.7	20±14.6	0.002
History of variceal bleeding	12/48	27.3±21.6	22.4±16.7	0.396
Splenomegaly	66/21	22.8±16.4	13.7±6.3	0.015
Child-Pugh class				<0.001
A	71	17.8±11.9		
B	12	35.4±19.3		
C	2	67.7±10.2		

**3. 섬유화 정도별 간탄력도의 분포(그림 4)**

간조직 검사상의 섬유화 정도에 따른 간탄력도의 평균값은 1단계는 7.95±1.9 kPa, 2단계는 8.2±3.8 kPa, 3단계는 10.2±5.6 kPa, 4단계는 29.5±22.9 kPa이었다. 간탄력도는 섬유화의 정도에 따라 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으며( $r=0.726, p<0.001$ )(그림 4), 섬유화 1, 2단계와 3, 4단계를 두 군으로 묶어 간탄력도를 비교하였을 때 1, 2단계(16명)에서 8.1±3.4 kPa, 3, 4단계(18명)에서 27.3±22.54 kPa로 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.001$ ).

**4. 혈액 및 생화학적 인자들과 간탄력도의 관계**

간기능을 나타내는 혈액학적 인자들 중 AST, 총 빌리루빈의 상관계수는 각각 0.295 ( $p<0.001$ )와 0.436 ( $p<0.001$ )로 유의한 상관관계를 보였다. 혈소판, 프로트롬빈 시간, 알부민의 상관계수는 각각 -0.323 ( $p<0.001$ ), -0.493 ( $p<0.001$ ), -0.618 ( $p<0.001$ )로 유의한 상관관계를 보였

고, 이 중 알부민의 감소가 간탄력도와 가장 강한 상관관계를 보였다(표 3).

**5. 간경변증의 중증도를 나타내는 인자들과 간탄력도의 관계**

문맥압 항진으로 인한 합병증들 중에서 복수의 과거력과 비장종대의 유무에 따라 환자군을 나누었을 때 간탄력도의 평균값이 두 군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며( $p=0.002, p=0.015$ ), Child-Pugh 분류에 따라 나누었을 때 A, B, C 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.001$ ). 하지만 식도정맥류 유무나 정맥류 출혈의 과거력에 따른 환자군과 비교에서는 간탄력도의 유의한 차이가 없었다(표 4).

**6. 간탄력도와 조직학적 간섬유화 정도의 관계 (ROC 곡선)**

그림 5는 간섬유화 및 간경변증에 대한 간탄력도의 진단적 정확도를 나타내는 ROC 곡선이다. 간섬유화 2단

**Table 5. AUROC and the 95% CI for Liver Stiffness, and the APRI and the AST/ALT Ratio, according to the Fibrosis stages**

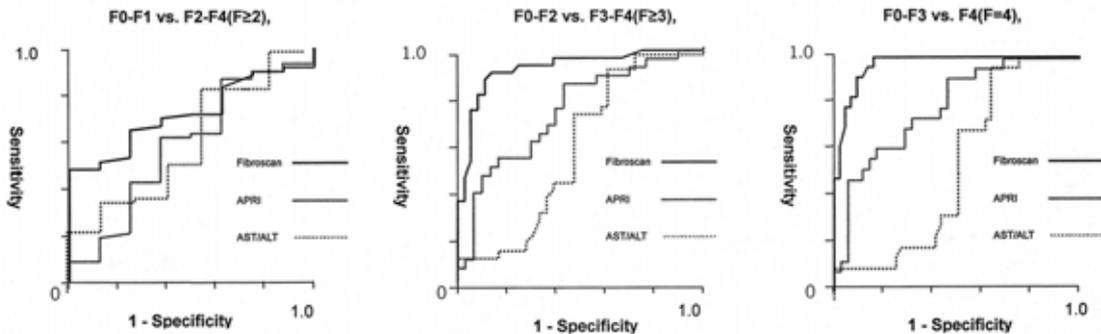
	F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F=4
Stiffness	0.72 (0.58-0.86)	0.92 (0.86-0.99)	0.97 (0.93-1.00)
APRI	0.61 (0.39-0.82)	0.73 (0.61-0.87)	0.79 (0.67-0.90)
AST/ALT	0.79 (0.67-0.90)	0.56 (0.42-0.70)	0.55 (0.49-0.69)

APRI, aspartate transaminase to platelet ratio index  
 AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

**Table 6. Correlation of liver fibrosis and the liver stiffness, the APRI and the AST/ALT ratio**

	Correlation coefficient*	p value
Stiffness	0.726	<0.001
APRI	0.379	0.027
AST/ALT	0.303	0.081

\*Spearman's correlation coefficient  
 APRI, aspartate transaminase to platelet ratio index  
 AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase



**Figure 5.** ROC curves for Fibroscan<sup>®</sup>, the APRI and the AST/ALT ratio for different fibrosis thresholds: (A) F0-F1 vs. F2-F4 (F $\geq$ 2), (B) F0-F2 vs. F3-F4 (F $\geq$ 3), (C) F0-F3 vs. F4 (F=4).

계 이상(F $\geq$ 2;F0-F1 vs. F2-F4), 간섬유화 3단계 이상 (F $\geq$ 3;F0-F2 vs. F3-F4), 간섬유화 4단계, 즉 간경변증 (F=4;F0-F3 vs. F4)을 구분하기위한 간탄력도의 area under the curve (AUC)값은 각각 0.72 (95% CI, 0.58~0.86), 0.92 (95% CI, 0.86~0.99), 0.97 (95% CI, 0.93~1.0)로 3단계 이상의 간섬유화 및 간경변증에서 높은 진단 정확도를 보였다(표 5).

**7. 간탄력도와 혈청 간섬유화 표지자들의 비교**

간섬유화의 정도와 간탄력도, AST/ALT 비 및 APRI와의 상관관계를 각각 비교하였을 때 간탄력도가 가장 높은 양의 상관관계를 보였다(표 6). 간탄력도, AST/

ALT 비 및 APRI를 ROC 곡선을 이용하여 비교하였을 때, AUC 값은 간섬유화 2단계 이상에서 각각 0.72 (95% CI, 0.58~0.86), 0.61 (95% CI, 0.39~0.82), 0.58 (95% CI, 0.36~0.80)이었으며, 간섬유화 3단계이상에서 각각 0.92 (95% CI, 0.86~0.99), 0.73 (95% CI, 0.61~0.87), 0.56 (95% CI, 0.42~0.70)이었으며, 간섬유화 4단계(간경변증)에서 각각 0.97 (95% CI, 0.93~1.0), 0.79 (95% CI, 0.67~0.90), 0.55(95% CI, 0.49~0.69)를 보였다. 간탄력도의 AUC 값이 AST/ALT 비 및 APRI와 비교했을 때 조직학적 간섬유화의 진단에서 가장 높은 진단율을 보였다(표 5, 그림 5).

## 고 찰

본 연구에서는 최근 개발된 간섬유스캔을 사용하여 측정된 간탄력도가 만성 B형 간염 환자에서 간섬유화의 정도 및 간경변의 진단에 유용한지를 알아보고자 하였다. 또한, 임상질환별 각 군 간의 간탄력도의 값을 비교 분석하였으며, 간탄력도와 생화학적 간섬유화 표지자들(AST/ALT 비 및 APRI)의 유용성을 비교하였다.

간섬유스캔으로 측정된 간탄력도는 섬유화가 심할수록 높은 값을 보였으며 경증 간섬유화군(1단계, 2단계)보다 심한 섬유화군(3단계, 4단계)에서 유의하게 높은 값을 보여주었다. 간탄력도는 간기능을 나타내는 생화학적 인자들 중 만성적인 간손상을 반영하는 인자인 혈청 알부민의 감소와 강한 상관관계를 보였으며 혈소판과도 다소 높은 상관관계를 보였다. 임상 질환별 각 군 간에 간탄력도의 값이 유의하게 차이가 있었다. 즉, 진행된 간질환에서 유의하게 높은 간탄력도를 보였는데, 진행된 간질환에서 섬유화의 정도가 심하다는 것을 보여주는 결과이다. 이전의 연구들에서 간섬유화의 각 단계별로 향상된 민감도와 특이도를 보이는 cut-off 치를 정하여 보고한 바 있으나<sup>10-12)</sup> 본 연구에서 간섬유화를 확진할 수 있는 간조직 생검의 수가 적어 앞으로 섬유화의 단계의 cut-off 치를 얻기 위해 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간경변증 환자에서 문맥압항진에 의한 합병증들이 발생한다. 위식도정맥류 및 출혈, 복수, 비장종대 등인데, 특히 식도정맥류 출혈은 간경변증 환자에서 사망률을 증가시키는 요인으로 조기발견을 위한 상부위장관 내시경검사가 시행되고 있다<sup>12)</sup>. 하지만 침습적이며 환자의 불편감이 문제가 되므로, 현재까지 비침습적으로 혈액학적 인자들을 이용하여 정맥류를 예측하는 보고들이 있었다<sup>17)</sup>. Juliette 등의 보고에서는 총 758명의 만성 간질환 환자를 대상으로 조직검사와 간섬유스캔을 시행하여 간경변증 합병증을 가진 환자에서 현저히 높은 간탄력도를 보였으며, 이러한 합병증들을 예측할 수 있는 cut-off 값을 정하였다<sup>12)</sup>. 본 연구에서 간경변증의 문맥압항진에 의한 합병증 중 복수의 과거력 및 비장종대에 서만 그렇지 않은 군과 비교하여 유의한 차이를 보여주었는데, 환자의 수가 많아지면 간경변증의 합병증을 예측할 수 있는 간탄력도의 cut-off 값을 정할 수 있을 것으로 생각된다.

또한, 본 연구에서 간암 환자들의 간탄력도가 현저히 높았는데, 환자의 간암 병소를 피해 간탄력도를 측정하였으므로 간암자체의 영향은 받지않았다고 가정할 수 있는 결과이다. 간섬유화가 심할수록 간암의 발생위험성이 높다고 보고된 바 있어<sup>18)</sup>, 간탄력도의 간암발생에 대한 예측은 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간탄력도는 심한 간섬유화(F≥3) 및 간경변증(F=4)에서 간탄력도의 AUC가 각각 0.92, 0.97이었으며, 혈청 간섬유화 표지자들(AST/ALT 비, APRI)과 비교하여 가장 높은 AUC 값을 보였는데 이는 심한 간섬유화와 간경변의 진단에 간탄력도가 매우 유용한 진단방법이 될 수 있다는 것을 보여주는 결과이다. 최근 만성 C형 간염 환자에서 간섬유화스캔을 이용하여 간섬유화의 정도와 간경변의 진단에 그 유용성을 증명한 연구들 중, Laurent 등은 간탄력도의 AUC가 간섬유화 2단계 이상, 3단계 이상, 4단계에서 각각 0.83, 0.90, 0.95로 본 연구와 비슷한 결과를 보여주었다. 또한 이들의 연구에서 간섬유스캔은 Fibrotest<sup>®</sup>, APRI와 비슷한 진단적 유용성을 보였으며, 간섬유스캔과 Fibrotest<sup>®</sup>를 조합하였을 때 가장 높은 진단적 정확도를 가진다고 보고하였다<sup>10)</sup>.

본 연구에서 비교한 간섬유화 표지자인 AST/ALT 비는 이미 만성 바이러스성 간질환에서 간섬유화의 정도와 직접적인 상관관계를 나타냈으며, AST/ALT 비가 1이상일 때 민감도 78%, 특이도 97%로 간경변증을 예측할 수 있었다<sup>2, 19, 20)</sup>. AST/ALT 비에 대한 상반된 보고에서 진행된 간질환 환자에서 점차적으로 증가하여 Child-Pugh 점수와 비슷하게 사망률을 예측할 수 있었지만, 무증상의 간경변증과 초기단계의 간섬유화를 예측하기에는 한계점이 있고 간섬유화의 정도와 약한 상관관계를 보여주었다<sup>21-23)</sup>. 본 연구에서 AST/ALT 비는 간섬유화의 정도와 상관관계는 통계학적으로 유의하지 않았으며 진단적 유용성도 낮았다.

APRI (the aspartate transaminase to platelet ratio index)는 심한 간섬유화 및 간경변증의 예측에 가장 중요한 인자인, 혈소판과 AST를 이용하여 만든 수식으로, 간섬유화 각단계의 환자에서 두 인자들의 차이를 최대화한 수식이다<sup>7)</sup>. 여러 연구에서 APRI는 간섬유화의 정도와 높은 상관관계를 보이며(r=0.60, p=0.001), 높은 진단적 정확도(AUC 0.88(F>2), 0.94(F=4))를 보고한 바 있다<sup>1, 24, 25)</sup>. 본 연구에서 APRI는 간섬유화의 정도와 유의한 양의 상관관계를 보였으며(r=0.379, p=0.027), APRI

의 AUC는 간섬유화 각 단계별로 0.61, 0.73, 0.79를 보였으나, 간탄력도의 AUC는 0.72, 0.92, 0.97을 보여 간탄력도의 진단적 유용성이 더 우수함을 보여주었다.

최근 개발된 간섬유스캔(FibroScan<sup>®</sup>, Echosens, Paris, France)은 비침습적으로 신속하게 간탄력도를 측정하는 진단방법이다. 앞에서 설명하였듯이 진동자에서 발생한 탄력파동을 이용하므로 첫째, 통증이 없으며 신속하고, 합병증의 위험이 없어 환자가 편하게 검사를 받을 수 있다. 둘째, 재현성이 있어 검사자 간의 간탄력도의 수치에 차이가 거의 없다. 셋째, 간섬유스캔에 의해 측정되는 간 실질질의 양은 지름 1 cm, 길이 약 4 cm의 원통형 용적으로, 간조직 생검으로 채취되는 조직의 양의 약 100배이므로, 좀더 정확히 간 실질 전체의 섬유화를 반영할 수 있다. 넷째, 검사 후 즉시 결과를 알 수 있고 간격을 두고 반복적으로 추적검사가 가능하다. 다섯째, 간의 탄력도를 물리적으로 측정하므로 혈청검사에 영향을 주는 간의 질환들에 의해 영향을 받지 않는다<sup>10-12)</sup>.

그러나 간섬유스캔은 탄력파가 액체를 통하여 전파될 수 없기 때문에 복수를 가진 환자에서는 검사가 불가능하며, 환자의 늑간이 좁을 때 검사가 어렵고, 지방층이 탄력파동과 초음파를 증강시키기 때문에 비만자에서는 검사값이 달라질 수 있다. 현재 늑간이 좁은 환자를 위한 특수 탐촉자가 개발 중이다<sup>26)</sup>.

만성 B형 간염과 C형 간염은 원인, 자연경과, 검사실 소견, 조직학적 간섬유화의 양상 등이 다르다. 조직학적으로 지방변성은 만성 C형 간염에서 중요한 특징이고, 거대결절이 B형 간경변증의 특징으로, 간탄력도가 collagen과 collagen의 현미경적 구조인 격막(septa)에 의해 결정되기 때문에 간섬유화의 서로 다른 양상이 간탄력도에 영향을 줄 수 있다고 예상하였지만<sup>11, 27)</sup> 본 연구에서는 만성 B형 간염 환자에서 간섬유스캔의 간섬유화의 예측과 진단적 정확도는 만성 C형간염과 크게 차이가 없음을 볼 수 있었다. Marianne 등의 연구에 의하면 간탄력도는 간염활성도(activity) 또는 지방성변화(steatosis) 정도에 영향을 받지 않으며 간섬유화만이 간탄력도와 유의한 상관관계를 보인다고 하였지만<sup>10-12)</sup> 심한 지방성변화(steatosis >60%)의 환자에서 간 실질질이 연하여 간탄력도가 낮게 나온다는 보고도 있다<sup>10, 11, 26)</sup>. 간탄력도의 측정에서 문제점은 간섬유화 정도와 불일치를 보이는 예들인데, 간경변증이면서 낮은 간탄력도를 보이는 예는 비활동성 간경변증, 거대-미세결절의 혼합성 간경변증, 항섬유화제

제의 복용 등이 알려져 있다<sup>28)</sup>. 본 연구에서 간경변증 환자에서 간탄력도의 범위는 5~75 kPa로 넓었는데 아마도 간문맥압항진의 정도, 간섬유화의 비균등분포, 항바이러스 제제의 사용 등의 영향으로 생각되며, 개개인별로 간섬유화에 대한 여러 인자들을 밝히는 연구들이 필요할 것이다.

간섬유화 뿐만 아니라 조직학적으로 간경변증인 경우에도 가역적이라는 많은 연구결과가 보고되고 있다<sup>29-31)</sup>. 심한 간섬유화 및 간경변증 뿐만 아니라 경미한 섬유화의 정도를 비침습적으로 측정할 수 있는 새로운 진단방법들이 개발된다면 항바이러스제 및 항섬유화 제제의 치료효과들을 조직 검사 없이 손쉽게 추적관찰 할 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점은 간조직 생검의 수가 적고, 환자 중 항바이러스제제를 사용 중이거나 최근에 사용한 경력이 있는 환자를 포함시킨 점이다. 앞으로 대상 환자가 많아지면 임상적 특성에 따라 환자군을 나누어 대규모의 전향적 연구를 시행하고, 혈청학적 표지자들과 조합하여 간섬유화에 대한 진단적 정확도를 높인다면, 간섬유스캔이 간조직 검사를 대신할 수 있는 비침습적 방법으로 사용될 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적 :** 최근 개발된 간섬유스캔은 비침습적이며 신속하게 간의 탄력도를 측정하여 간섬유화의 정도를 평가하는 진단방법이다. 본 연구는 만성 B형 간염환자에서 간탄력도의 측정이 간섬유화의 평가에 유용한지를 알아보고자 하였으며, 간탄력도와 혈청 간섬유화 표지자들(APRI 및 AST/ALT 비)의 유용성을 비교하였다.

**방법 :** 2005년 3월부터 9월까지 간섬유스캔 검사를 받은 B형 간염환자 228명을 대상으로 하였다. 간조직검사를 시행한 환자 34명의 조직학적인 섬유화의 정도는 Ludwig의 분류에 따라 0단계에서 4단계까지 분류하였다.

**결과 :** 간탄력도는 임상질환별로 비활동성보유자(29명) 7.0±2.7 kPa, 만성간염(106명) 8.3±5.3 kPa, 대상성 간경변증(63명) 15.9±8.3 kPa, 비대대상성 간경변증(63명) 31.8±20.3 kPa, 간암(4명) 45.1±34.5 kPa이었으며 각 군별로 유의한 차이를 보였다. 간탄력도는 간섬유화의 정도와 유의한 상관관계를 보였다( $r=0.726$ ;  $p<0.001$ ). 간탄력도, APRI 및 AST/ALT 비를 ROC 곡선을 이용하여

비교하였을 때, AUC (area under the curve) 값은 간섬유화 2기 이상에서 각각 0.72, 0.61, 0.58 이었으며, 간섬유화 3기 이상에서 각각 0.92, 0.73, 0.56이었으며, 간섬유화 4기에서 각각 0.97, 0.79, 0.55를 보였다. 간탄력도의 AUC 값이 APRI 및 AST/ALT 비와 비교했을 때 가장 높은 진단적 정확도를 보였다.

**결론** : 만성 B형 간염환자에서 간섬유스캔으로 측정된 간탄력도는 신속하고 비침습적인 방법으로, 진행된 간질환을 예측할 수 있으며 간섬유화의 정도를 예측하는데 유용하였다.

**중심 단어** : B형 간염, 간섬유화, 비침습적, 진단, 간탄력도

## REFERENCES

- 1) Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, di Martino V, Benhamou Y, Poinard T. *Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol* 39:222-230, 2003
- 2) 김동준. 간섬유증의 약물치료. *대한간학회지* 7:6-11, 2001
- 3) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. *Liver biopsy. N Engl J Med* 344:495-500, 2001
- 4) Afdhal NH, Nunes D. *Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol* 99:1160-1174, 2004
- 5) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet* 357:1069-1075, 2001
- 6) Poinard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. *Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis(Actitest) in patients with chronic hepatitis C. Comp Hepatol* 3:1-8, 2004
- 7) Fontana RJ, Lok AS. *Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. Hepatology* 36:S57-S64, 2002
- 8) Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, Yatsuhashi H, Dohmen K, Ishibashi H. *Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. Br J Radiol* 78:189-197, 2005
- 9) Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Rifflet H, Maiga MY, Penneau-Fontbonne D, Caron C, Cales P. *Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol* 30:472-478, 1999
- 10) Castera L, Vergniol J, Foucher J, le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, de Ledinghen V. *Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology* 128:343-350, 2005
- 11) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology* 41:48-54, 2005
- 12) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (fibroskan): a prospective study. Gut* 55:403-408, 2006
- 13) Park BK, Park YN, Han KH, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM, Park CN. *Long-term outcome of chronic hepatitis B according to the new histological classification. Korean J Hepatol* 6:287-300, 2000
- 14) Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosqart CL, Schiff E. *Adefovir difivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. Gastroenterology* 126:81-90, 2004
- 15) Cha BG, Kim JW, Kim SJ, Han SP, Kim HJ, Do JH, Kim JG, Chang SK. *Risk factors for hospital acquired infections in patients with decompensated liver cirrhosis. Korean J Med* 69:69-75, 2005
- 16) Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Rhee JC, Shim SG. *Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with lamivudine resistance compared to patients with compensated liver cirrhosis. Korean J Hepatol* 11:125-134, 2005
- 17) Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, Rifflet H, Cales P. *Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. J Hepatol* 31:867-873, 1999
- 18) Nanashima A, Tanaka K, Yamaguchi H, Shibasaki S, Morino S, Yoshinaga M, Sawai T, Nakagoe T, Ayabe H. *Fibrosis and inflammatory activity in noncancerous*

- tissue and mitotic index of cancer tissue in patients with hepatocellular carcinoma: relationship to clinicopathological factors and prognosis after hepatic resection. *Dig Dis Sci* 48:1517-1522, 2003
- 19) Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 163:218-224, 2003
  - 20) Park SY, Kang KH, Park JH, Lee JH, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 43:246-251, 2004
  - 21) Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio  $>$  or  $=1$  is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 43:2156-2159, 1998
  - 22) Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, Lim SG, Kim YB, Lee KM, Yoo BM, Lee KJ, Hahm KB, Kim JH. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 45:340-347, 2005
  - 23) Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 15: 386-390, 2000
  - 24) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38:518-526, 2003
  - 25) Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 42:1373-1381, 2005
  - 26) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29:1705-1713, 2003
  - 27) Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Sung JJ. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 100:616-623, 2005
  - 28) AASLD. Accuracy of liver stiffness measurement (LSM) for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver disease (CLD): a study in 1345 [Abstract]. 56<sup>th</sup> annual meeting of the AASLD, 2005
  - 29) Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 122:1525-1528, 2002
  - 30) Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanism and treatment strategies. *N Engl J Med* 328:1828-1835, 1993
  - 31) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132:517-524, 2000