

<해설논문 (Review Article)>

## 간섬유화 비침습 진단법의 임상 적용

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

조성원 · 정재연

**Abstract**

### Clinical Application of Non-invasive Diagnosis for Hepatic Fibrosis

Sung Won Cho, M.D., Jae Youn Cheong, M.D.

Gastroenterology Department, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Progressive hepatic fibrosis with development of cirrhosis is a feature of chronic liver disease. Assessing fibrosis is important for predicting disease progression and patient management. Liver biopsy is the current gold standard for the diagnosis of liver fibrosis. However, liver biopsy is an invasive procedure. Alternative non-invasive methods have been developed. Serum markers are useful in predicting liver cirrhosis, but accuracy of serum markers is not satisfactory in the assessment of fibrosis. Newly developed transient elastography (Fibroscan) is a non-invasive method of measuring liver stiffness. Fibroscan has been reported to be superior in early detection of cirrhosis to serum markers. Factors influencing its performance are not fully investigated. The evaluation of new tests should be continued to perform. (**Korean J Hepatol 2007;13:129-137**)

#### 서 론

만성 간염에서 간세포염증 및 괴사가 지속되면 간섬유화가 발생하고 간섬유화가 진행되면 간경변증으로 이행되어 합병증이 발생한다. 간섬유화의 측정은 치료 시기 결정, 치료반응의 관찰, 간암 및

정맥류 정기 검사 시기의 결정에 중요하다.

만성 간질환 환자에서 질병 진행 여부의 판단은 임상적으로 혈액검사 및 초음파검사가 흔히 이용된다. 간경변증의 검사실 소견으로 혈청 알부민의 저하, 빌리루빈 상승, prothrombin time의 연장, 백혈구와 혈소판의 감소 등이 있다. 간경변증의 영상

**Key Words:** Hepatic fibrosis; Diagnosis; Liver cirrhosis

◇ Received May 31, 2007; revised June 8, 2007; accepted June 18, 2007

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the receiver operator characteristic; GGT, gamma glutamyl transpeptidase

◇ Corresponding author: Sung Won Cho, E-mail: sung\_woncho@hotmail.com; Phone: 031) 219-5106; Fax: 031) 219-5999  
주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산5 아주대병원 소화기내과 (우) 443-721

\* Supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (NO. A050021).

진단으로 사용되는 복부초음파 소견으로는 간우엽의 위축, 간좌엽의 비후, 간 표면의 결절성, 조잡한 간실질의 에코와 문맥압의 증가로 인한 비장비대, 간문맥과 비정맥의 확장, 복수 등이 있다. 임상에서 초음파검사와 혈액검사를 함께 분석하여 간경변증의 진단을 내리게 된다. 비대상간경변증에서는 혈액검사 및 초음파검사로 진단이 가능하나 대상간경변증이나 섬유화가 심하지 않은 경우에는 진단이 용이하지 않다.

간조직생검은 간경변증의 진단뿐 아니라 조기에 간섬유화를 측정할 수 있으므로 조기 치료를 가능하게 한다. 간조직생검은 침습적 방법으로 시술과 관련된 합병증이 발생할 수 있고 20~30%의 환자에서 통증을 호소하며, 0.03%의 사망률까지도 보고되어 있다. 또한 충분한 조직 채취가 이루어지지 않을 때에는 간실질 전체를 대표하지 못한다. 환자의 거부감이나 비용 문제로 추적관찰을 위한 반복 시행이 어려운 단점이 있고, 혈액 응고 장애가 있는 환자에서는 급기이다.<sup>1</sup>

최근 수년간 혈청표지자를 이용하여 간섬유화 정도를 측정하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있으나 유용성에 대한 논란이 있으며 고가의 검사 항목이나 복잡한 수식 등을 이용해야 하는 번거로

움으로 임상 적용에 한계가 있다.<sup>2</sup> 최근에 Fibroscan이 개발되어 간섬유화를 비침습적으로 측정할 수 있다는 많은 결과가 보고되고 있다.<sup>3</sup> 간조직 생검을 대체할 수 있는 비침습 방법이 개발되면 간조직검사의 불편함을 줄일 수 있고 환자의 추적 관찰 및 치료와 예후 평가에 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

## 간섬유화의 혈청 표지자

### 1. 혈청 표지자의 종류

간섬유화의 혈청 표지자는 직접 표지자와 간접 표지자로 구분한다. 간접 표지자는 대부분이 간세포 염증 또는 간기능 이상을 나타내는 표지자이다. 간접 표지자의 예로는 ALT, AST, GGT 등의 간효소와 빌리루빈, 혈소판수, prothrombin time, cholesterol, apolipoprotein A1,  $\alpha 2$ -macroglobulin, haptoglobin 등이 있다(표 1).  $\alpha 2$ -macroglobulin은 간세포 및 간성상세포에서 생성되는 염증 단백질로서 간섬유화가 증가함에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다. Collagenase의 활성을 억제시켜 세포외기질의 제거를 방해함으로써 간섬유화를 증가시킨다. Haptoglobin은 간에서 생성되며 섬유

Table 1. Serum Markers of Fibrosis

Indirect Markers	Direct Markers
AST/ALT	Collagens
GGT	Procollagen I (PICP)
Bilirubin	Procollagen III (PIIINP)
Cholesterol	Type IV collagen
Apolipoprotein A1	Glycoproteins and polysaccharides
$\alpha 2$ -macroglobulin	Hyaluronic acid (HA)
Haptoglobin	Laminin
Platelet	YKL-40
Prothrombin time	Collagenase and inhibitors
	Metalloproteinase (MMP)
	Tissue inhibitor of MMP (TIMP)
	Cytokines
	TGF- $\beta$
	Platelet derived growth factor (PDGF)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transpeptidase

생성과 염증반응 시 hepatocyte growth factor와 TGF- $\beta$ 1의 반대로 작용하며 섬유화가 진행되면 감소한다. Apolipoprotein A1은 cholesterol을 운반하는 역할을 하며 간세포에서 합성되고, 세포외기질의 collagen에 의해 간세포에서의 분비가 줄어든다. 따라서 간섬유화가 진행함에 따라 감소하게 된다. 이 표지자들은 간세포 손상의 중증도와 관계가 있다. 만성 C형간염에서 인터페론과 리바비린 병합 치료는 간접 표지자에 영향을 줄 수 있으므로 간섬유화 측정에 어려움이 있다. 간접 표지자는 간경변증의 진단과 중증도의 섬유화를 가진 환자의 구분에서 연구가 활발하다.

간섬유화의 직접 표지자는 직접적으로 세포외기질의 교체를 반영하는 표지자들이다(표 1). 직접 표지자는 구조에 따라서 4가지로 구분된다.<sup>1</sup> 1) Collagen으로 procollagen I, III와 IV형 collagen이 해당된다. Procollagen I과 III은 기질의 침착과 재복구 기간에 혈중으로 배출되며, IV형 collagen은 기질의 분해를 나타낸다. 2) Glycoprotein과 polysaccharide이다. Hyaluronic acid, laminin, tenascin, YKL-40 등이 해당되며 기저막과 관련이 있다. 3) Collagenase와 억제제로 matrix metalloproteinase (MMP)와 MMP 억제제인 TIMP가 해당된다. 4) TGF- $\beta$ , PDGF, IL-10 등의 사이토카

인들이다. 직접 표지자는 간섬유화 단계(staging)의 구분에 대한 연구가 활발하며 섬유화 진행 및 항바이러스 효과의 판정에 유용할 것으로 추정하고 있다.

## 2. 혈청 표지자의 평가 방법

간섬유화에 대한 혈청표지자 연구는 대부분이 만성 C형간질환 환자를 대상으로 시행되었고 간생검 후 METAVIR 섬유화 단계와 비교하였다. 간조직 소견상 F2 이상이면 항바이러스치료의 적응이 되며, F4는 간경변증으로 합병증의 발생에 대한 세밀한 검사가 요구된다. 그러므로 대부분의 연구는 F0-1과 F2-4의 구분과 경변증과 비경변증의 구분에서 이루어졌다.<sup>4</sup> 혈청 표지자의 평가는 주로 AUROC (AUC) 곡선을 통하여 METAVIR 섬유화 단계와 비교한다. 완벽한 검사법은 점수 1.0이며 1.0에 근접할수록 높은 유용성을 나타낸다. 섬유화에 대한 간조직생검의 정확도는 80~90%이므로 0.9 이상의 수치를 얻기는 힘들다.<sup>5</sup> 대부분 진단법의 AUROC는 0.75-0.9의 점수를 갖는다(표 2).

## 3. 간접 표지자의 평가

임상에서 간경변증의 진단에 AST/ALT 비가 오래 전부터 이용되었다. 간섬유화가 진행될수록 ALT

**Table 2.** AUROC of Serum Markers

Serum Markers	Study	F01 vs F234	F0123 vs F4
APRI	Wai <sup>7</sup>	0.88	0.94
	Le calvez <sup>8</sup>	0.74	0.80
Fibrotest	Imbert-Bismut <sup>9</sup>	0.87	0.92
	Poynard <sup>11</sup>	0.74	
	Rossi <sup>10</sup>	0.739	
	Forns index	Forns <sup>12</sup>	0.81
Fibrospect	Patel <sup>22</sup>	0.83	
ELF group	Rosenberg <sup>23</sup>	0.78	0.887
Hepascore	Adams <sup>24</sup>	0.82	0.89
Fibrometer	Cales <sup>25</sup>	0.89	
Fibroindex	Koda <sup>26</sup>	0.82	

AUROC, area under the receiver operation characteristic; APRI, AST to platelet ratio index; ELT, European liver fibrosis; F234: Significant fibrosis, F4: Cirrhosis

에 비하여 AST치가 증가한다. Giannini 등<sup>6</sup>은 252명의 C형간염 환자에서 AST/ALT 비가 1 이상일 때 간경변증 진단의 예민도는 78%, 특이도는 97%로 매우 유용한 것으로 보고하였다. 그러나 무증상 간경변증과 섬유화의 초기 상태에서는 진단 정확도가 낮다.

APRI는 AST와 혈소판의 비율로 Wai 등<sup>7</sup>에 의하여 처음으로 기술되었다. F01과 F234의 감별에 AUC 수치는 0.88, F0123과 F4의 감별에서는 0.94로 보고하여 APRI는 간섬유화 진단에 매우 유용한 것으로 보고하였다. 그 후 Le Calvez 등<sup>8</sup>은 APRI의 AUC 수치는 F01과 F234 구분에서 0.74, F0123과 F4 구분에서는 0.80으로 보고하였다. APRI는 AST/ALT 비에 비하여 진단 정확성이 향상된 것으로 인정된다. 그러나 APRI는 다른 표지자에 비하여 정확성이 떨어진 것으로 인정되고 있다.

Fibrotest는 Imbert-Bismut 등<sup>9</sup>에 의하여 처음 보고되었다. 유럽과 미국(Fibrosure)에서 시판되고 있으며 가장 많은 연구가 진행되었다. Fibrotest는  $\alpha 2$ -macroglobulin, haptoglobin, r-globulin, apo-lipoprotein A1, GGT, 총 빌리루빈으로 구성되어 있다. 339명의 C형간염 환자를 대상으로 하였으며 F2 이상의 유의한 섬유화를 가진 환자의 진단에 예민도 및 특이도는 각각 75%와 85%였다. F1과 F2에 비하여 F3와 F4의 분류에 더욱 정확하였으며 환자의 46%에서 섬유화 단계를 정확히 예측하였다. 이후 동일한 연구자는 다른 연구에서 이 결과를 확인하였다. 그러나 Rossi 등<sup>10</sup>은 125명의 C형간염 환자에서 동일한 연구를 시행하였다. 음성 예측도와 양성 예측도는 각각 85%와 78%에 불과하였으며 46%의 환자에서 간조직생검을 피할 수 있었지만 19% 환자에서는 유의하게 낮은 음성 및 양성 예측도를 관찰하여 Fibrotest는 F2 이상의 유의한 섬유화를 정확히 예측할 수 없다고 하였다. Poynard 등<sup>11</sup>은 Fibrotest의 AUC 수치는 F01과 F234 구분에 0.74, F0123과 F4 구분에 0.92로 보고하였다. 이러한 결과를 종합하면 Fibrotest는 유용한 표지자로 인정받고 있으나 경증 섬유화를 분류하는 데 한계가 있다.

Forns index는 Forns 등<sup>12</sup>에 의하여 보고되었다. Forns index는 연령, 혈소판수, GGT, cholesterol로 이루어졌다. 만성 C형간염 125명에서 Forns index를 이용하여 F01과 F234를 분류하였다. AUC 수치는 0.81이었으며 낮은 점수(4.2 이하)를 이용할 때 의미 있는 섬유화(F234)를 96%의 음성 예측도로 정확하게 진단하였으나 높은 점수를 이용할 때 양성 예측률은 66%로 낮았다. 그러므로 이 검사는 경증 섬유화의 예측에는 유용하나 더욱 심한 섬유화의 예측에는 한계가 있다. Fibrotest와 비교할 때 Forns index는 정확도가 낮다고 보고되었다.<sup>13</sup>

#### 4. 직접 표지자의 평가

Hyaluronic acid (HA)는 직접 표지자 중에서 가장 예민한 개별검사이다. HA는 심한 간섬유화 또는 간경변증의 진단에 매우 유용하다.<sup>14</sup> HA 수치가 60 mg/L 이하이면 예측도가 각각 99%와 93%로 간경변증과 의미 있는 간섬유화를 분류할 수 있다고 하였다. HA와 PIIINP의 간경변증 진단 유용성을 비교한 연구에서 AUC는 HA에서 0.92, PIIINP에서 0.73으로 HA가 PIIINP에 비하여 우수하다고 한다.<sup>15</sup> PIIINP는 HA와는 달리 섬유화보다 염증에 관계가 있는 것으로 생각된다.<sup>16</sup>

Boeker 등<sup>17</sup>은 78명의 C형간염 환자에서 TIMP-1과 pro-MMP-2의 진단 정확도를 연구하였다. 간경변증의 진단에 두 검사는 HA와 유사하였다. 이중 TIMP-1만이 경증 간섬유화의 진단에 유용하였다. TIMP-1은 염증과 관계가 있으므로 TIMP-I과 MMP-2는 간경변의 진단에 유용하나 섬유화 단계를 분류하는 데는 한계가 있다. Murawaki 등<sup>18</sup>도 MMP-2는 HA와 마찬가지로 간경변증의 진단에 유용하다고 보고하였다.

Leroy 등<sup>19</sup>은 194명의 C형간염 환자에서 여러 종류의 표지자를 단변량 분석하였을 때 MMP-2, TIMP-1, HA, P111NP, MMP-1, MMP-9이 섬유화와 연관되었으며 다변량 분석에서 PIIINP와 MMP-1만이 섬유화와 관계가 있었다. 두 검사를 이용하면 F01과 F234의 분류에 AUC는 0.82였으며 60%의 예민도와 92% 특이도로 F01과 F234를

분류하였다. 혈청 MMP-1과 MMP-3은 진단적 가치가 없다고 한다.

국내에서 손 등<sup>20</sup>은 109명의 다양한 원인의 만성 간질환 환자에서 HA와 4형 collagen의 유용성을 연구하였다. 두 검사 모두 정상군에 비하여 간경변증에서 유의하게 증가되었으며, F0123과 F4 구분에 HA와 4형 collagen의 예민도는 각각 66.7%, 55.6%, 특이도는 82.9%, 89%로 비슷한 진단율을 보였다. 박 등<sup>21</sup>은 100명의 만성 B형간염에서 HA와 4형 collagen을 측정하였다. 정상군에 비하여 간경변에서 두 검사 모두 유의하게 증가하였으며, F0123과 F4 구분에 HA와 4형 collagen의 예민도는 81.8%, 63.6%, 특이도는 87.3%, 88.6%로 임상적 유용성을 보고하였다.

##### 5. 혼합 표지자(직접과 간접 표지자)의 평가

Fibrospect는 Patel 등<sup>22</sup>에 의하여 개발되었고 HA, TIMP-1, alpha 2-macroglobulin으로 구성되었다. F01과 F234의 분류 진단 모델을 만들기 위하여 294명의 만성 C형간염 환자에서 여러 종류의 직접 표지자를 측정하였으며 이 중 상기 3가지 표지자가 F01과 F234 분류의 예측정 확도가 가장 우수하였다. Fibrospect는 75% 정확도로 F01과 F234를 분류하였다. 그러나 섬유화의 서로 다른 단계는 구분하지 못하였다. 이 방법은 Fibrospect II로 상품화되어 있다.

유럽 간섬유화(ELF) 그룹에서 간섬유화 예측 표지자를 찾기 위한 연구가 시행되었다. Rosenberg 등<sup>23</sup>은 1021명의 다양한 간질환 환자에서 9가지의 표지자를 검사한 후 HA, PIIINP, TIMP-I으로 구성된 알고리즘을 구성하였다. 이 방법은 예민도 90%로 정확하게 간섬유화를 진단하였고, 92%의 음성 예측도로 섬유화가 없는 환자를 구분하였다. 세 명의 병리학자들 간 점수를 비교하였을 때에도 서로 비슷한 민감도와 특이도를 보이므로 다양한 환경에서 적용할 수 있음을 제시하였다. 이 방법은 알코올간질환과 비알코올지방간염에서도 우수한 결과를 보여주었다. 그러나 F1과 F2의 구분은 다른 방법들과 마찬가지로 한계가 있다. 추가 연구에서

도 우수한 결과가 재현된다면 간섬유화 진단에 매우 유용한 검사법이 될 것으로 생각된다.

Hepascore는 만성 C형간염에서 10개의 표지자를 검사하여 빌리루빈, GGT, HA,  $\alpha 2$ -macroglobulin, 나이, 성별을 조합한 패널이다.<sup>24</sup> Fibrotest와 비슷한 결과를 보였으나 중등도 섬유화를 지닌 환자에서는 민감도와 특이도가 낮다는 단점이 있다.

Cales 등<sup>25</sup>은 383명의 만성 바이러스간염 환자에서 51개의 혈청 표지자를 검사하여 혈소판, PT, AST,  $\alpha 2$ -macroglobulin, HA, urea, 나이의 6가지 지표를 조합한 패널(Fibrometer)을 개발하였다. Fibrometer의 AUROC는 0.88로 Fibrotest (0.80), Forns test (0.82), APRI test (0.79)에 비하여 우수하였다.

Koda 등<sup>26</sup>은 240명의 만성 C형간염 환자에서 혈청생화학검사를 시행하여 간섬유화와 관련된 혈소판수, AST, gamma globulin을 조합하여 Fibroindex를 제시하였다. AUROC값이 0.83으로 Forns index와 APRI에 비하여 우수하였다. 의미 있는 섬유화를 높은 양성예측도로 진단할 수 있었고 35%의 환자에서 간조직생검을 피할 수 있다고 하였다. 임상적으로 쉽게 이용할 수 있는 장점이 있지만 예민도가 낮은 단점이 있다.

##### 6. 간섬유화 표지자의 비교 평가

간섬유화의 혈청표지자를 이용한 많은 진단 패널들이 보고되었다. Parkes 등<sup>4</sup>은 2년 동안 보고된 10가지의 진단 패널의 유용성을 체계적으로 비교 분석하였다. 보고된 결과를 종합하면 F01과 F234의 구분에서 평균 AUC치가 0.78로 진단 정확성은 높지 않으나 간경변증군과 비간경변증군의 구분에서는 평균 AUC치가 0.87로 모든 검사가 향상된 결과를 보여주었다. 의미 있는 섬유화(F234)를 정확히 진단할 수 있는지 알기 위하여 90%의 양성예측도와 95%의 음성예측도로 진단 가능한 환자를 조사한 결과 전체 환자 중 35%만이 정확한 진단이 가능하였다. 그러나 섬유화 단계를 구분하지는 못하였다.

Borroni 등<sup>27</sup>은 만성 C형간염에서 초기 간경변증 진단 유용성을 알아보기 위하여 진단 패널들을 비교하였다. 228명의 환자에서 5개의 패널 즉 AST/ALT비, 간경변 감별지수(CDS), APRI, Pohl의 공식, 연령-혈소판 지수(API)의 진단 정확도를 비교하였다. 각 검사의 특이도는 87~100%로 높았지만 예민도는 16~67%로 낮았다. 검사를 조합하여 평가하더라도 정확도는 큰 차이를 보이지 않았으며 기준치를 두배로 상향 조정했을 때 CDS와 APRI에서 진단 정확도가 증가하였다고 한다.

Leroy 등<sup>28</sup>은 180명의 C형간염 환자에서 6개의 모델(MP3, Fibrotest, Fibrometer, Hepascore, Forns score, APRI)의 진단 유용성을 비교하기 위하여 처음으로 전향연구를 시행하였다. AUC 수치는 F01과 F234 분류에서 Fibrometer 0.86, Forns score 0.78이었고 F012와 F34의 구분에는 Fibrometer 0.91 Forns score 0.78이었다. 각 모델들의 진단 능력은 비슷하였으며 Fibrometer가 Forns score에 비하여 우수하였다. 의미 있는 섬유화는 55~94%의 양성예측도로 10~86%에서 예측할 수 있었다. 환자의 20%는 분류가 잘못되었고 50%는 수치의 중복으로 분류할 수 없었다. 최상의 조합으로 환자의 약 1/3에서 섬유화에 대한 믿을 만한 정보를 얻을 수 있었다고 보고하였다. 이러한 결과들은 간섬유화의 진단 정확도에 대한 혈청표지자의 한계를 보여주고 있다.

## Transient elastography

### 1. 방법

Fibroscan (Echosens, Paris, France)은 비침습적이며 신속하게 간의 탄력도를 측정함으로써 객관적이고 정량적으로 간섬유화 정도를 평가할 수 있는 진단 방법이다. 진동자와 초음파 변환기로 이루어진 탐촉자를 환자의 늑간에 수직으로 위치시킨 후 버튼을 누르면 진동으로 유발된 탄력파동이 조직으로 전달되고 초음파 변환기가 포착하여 탄력파동의 속도를 측정하게 된다. 속도는 조직의 탄력도와 직접적인 연관이 있으며 조직이 경직되어

있을수록 속도가 빠르다. 탄력도는 kiloPascals (kPa)로 표현되며 10회 측정의 중앙값이다.<sup>3</sup> Fibroscan으로 측정되는 간조직의 부피는 1 cm의 직경과 4 cm의 깊이이며 생검 조직에 비하여 100배 이상 크다. 그러므로 간조직생검에 비하여 간 상태를 잘 반영한다. 간의 탄력도 수치는 2.5~75 kPa이며<sup>29</sup> 비침습적인 방법으로 통증이 없고 5분 만에 즉시 결과를 얻을 수 있다. 검사는 100회 정도의 연습 후 쉽게 시행할 수 있다.

### 2. 간섬유화의 진단

Transient elastography는 만성 C형간염에서 처음으로 시행되었다. 탄력도의 수치는 Metavir 섬유 점수와 연관이 있다. Zioli 등<sup>30</sup>은 327명의 만성 C형간염에서 간의 탄력도를 측정하여 섬유화 점수와 비교하였다. AUROC곡선은 F2 이상에서 0.79, F3 이상에서 0.91, F4에서 0.97로 섬유화와 밀접한 연관관계를 관찰하였으며 기준치는 F2 이상이 8.8, F3 이상이 9.6, F4 (간경변)는 14.6 kPa로 정하였다. Castera 등<sup>29</sup>은 183명의 만성 C형간염을 대상으로 간의 탄력도를 측정하였다. AUROC곡선은 F2 이상에서 0.83, F3 이상에서 0.90, F4에서 0.95로 역시 섬유화와 밀접한 상관관계를 관찰하였다. 기준치는 F2 이상이 7.1, F3 이상이 9.5, F4는 12.5 kPa로 정하였다. Foucher 등<sup>31</sup>은 711명의 만성 바이러스간염을 대상으로 간경변증의 진단 정확도를 알기 위하여 간의 탄력도를 측정하였다. AUROC곡선은 F2 이상에서 0.80, F3 이상에서 0.90, F4에서 0.96이었다. 기준치를 17.6 kPa로 정하였을 때 90%의 양성예측도와 음성예측도로 간경변증을 진단하였다. F2 이상의 기준치는 7.2 kPa, F3 이상의 기준치는 12.5 kPa로 정하였다. Ganne-Carrie 등<sup>32</sup>은 1,007명의 환자에서 간경변증의 진단 정확도를 알아보기 위하여 간의 탄력도를 측정하였다. 기준치를 14.6 kPa로 정하였을 때 양성예측도 74%, 음성예측도 96%로 간경변증을 진단할 수 있었다. 이러한 결과들은 의미 있는 간섬유화 진단에 비하여 간경변증 진단에 우수함을 보여준다(표 3).

국내에서는 김 등<sup>33</sup>이 228명의 만성 B형간염 환

**Table 3.** AUROC of Transient Elastography

Study	Cut-off (kPa)			AUROC		
	F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F=4	F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F=4
Ziol <sup>30</sup>	8.8	9.6	14.6	0.79	0.91	0.97
Castera <sup>29</sup>	7.1	9.5	12.5	0.83	0.90	0.95
Foucher <sup>31</sup>	7.2	12.5	17.6	0.80	0.90	0.96
Ganne-Carrie <sup>32</sup>			14.6			0.95

AUROC, area under the receiver operation characteristic

자를 대상으로 간 탄력도 측정에 의한 간섬유화 평가를 처음 시행하였다. 간 탄력도 측정치는 비활동 HBsAg 보유자  $7.0\pm 2.7$  kPa, 만성 간염  $8.3\pm 5.3$  kPa, 대상간경변증  $15.9\pm 8.3$  kPa, 비대상간경변증  $31.8\pm 20.3$  kPa, 간세포암종  $45.1\pm 34.5$  kPa로 간질환의 진행에 따라 의미 있는 차이를 관찰하였다. 저자들은 108명의 만성 바이러스간염(B형간염 83명, C형간염 25명)을 대상으로 간 탄력도를 측정하였고 간조직 섬유화 정도와 비교하였다. AUROC 곡선은 F2 이상에서 0.925로 정확도가 높았으며 F3 이상은 0.718, F4는 0.796이었다. 기준치를 F2 이상인 경우 7.5 kPa로 정할 때 양성예측도 97%, 음성예측도 56%로 정확하게 진단할 수 있었으나 F4인 경우는 기준치 14.9 kPa로 정할 때 양성예측도 48%, 음성예측도 91%로 정확성이 다소 감소하였다. F2와 F3은 중복되는 수치가 흔하여 감별할 수 없었다(추계소화기연관학회 2006). 비활동간경변이나 B형간염에서 흔히 보이는 거대결절의 간경변은 간 탄력도 검사에서 위음성의 요인이 될 수 있다고 한다.<sup>32</sup>

간 탄력도 측정은 간경변증의 합병증 예측에 도움이 된다는 보고가 있다. Kazemi 등<sup>34</sup>은 간 탄력도 측정이 식도정맥류의 유무를 예측할 수 있는지 알기 위하여 165명의 간경변증 환자를 대상으로 연구하여 간 탄력도 19 kPa 이하이면 2기 이상의 식도정맥류가 없음을 예측할 수 있다고 보고하였다. Vizzutti 등<sup>35</sup>은 61명의 간경변증 환자를 대상으로 간 탄력도와 문맥압의 관계를 연구하였다. 간탄력도 13.6 kPa 이상이면 의미 있는 고문맥압(HVPG  $\geq 10$  mmHg)을 정확하게 예측할 수 있었

고 17.6 kPa 이상이면 심한 문맥압 상승(HVPG  $\geq 12$  mmHg)을 예측할 수 있었다. 간 탄력도는 식도정맥류의 존재와 연관이 있었으나 17.6 kPa 이상일 때 정맥류의 예측 능력은 음성예측도 66%, 양성예측도 77%로 만족스럽지 못하였으므로 임상에서 이용하기는 어렵다고 하였다. 간 탄력도 검사는 이론적으로 혈청표지자에 비하여 섬유화 진단에 우수할 것으로 생각된다.

Colleta 등<sup>36</sup>은 40명의 ALT 정상인 만성 C형간염 환자에서 의미 있는 섬유화의 진단에 Fibroscan과 Fibrotest의 정확도를 비교하였다. Fibroscan은 8.74 kPa를 기준으로 하였을 때 100%의 양성예측도와 음성예측도로 의미 있는 섬유화를 정확하게 예측하였으나 Fibrotest는 0.31을 기준으로 하였을 때 양성예측도 33%, 음성예측도 62%로 진단에 한계가 있었다. Castera 등<sup>29</sup>은 183명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 Fibroscan과 Fibrotest를 비교하였다. Fibroscan과 Fibrotest의 AUROC곡선은 F2 이상에서 각각 0.83, 0.85 F3 이상에서 0.90, 0.90, F4 진단에서 0.95, 0.87로 F4에서 Fibroscan이 Fibrotest에 비하여 우수하였다. Fibroscan과 Fibrotest를 함께 사용하면 AUROC곡선이 F2 이상에서 0.88, F3 이상에서 0.95, F4에서 0.95로 진단능력이 향상되었다. Fibroscan과 Fibrotest 결과가 동일할 때 F2 이상에서 84%, F3 이상에서 95%, F4에서 94%의 환자에서 간조직 소견과 일치하여 Fibroscan과 Fibrotest를 함께 사용하면 만성 C형간염 환자의 대부분에서 간조직생검이 필요하지 않다고 보고하였다.

### 3. 제한점

Foucher 등<sup>37</sup>은 2,114회의 검사 중 4.5%에서 간 탄력도를 측정할 수 없었다. BMI 28.0 (kg/m<sup>2</sup>) 이상(비만)이 유일한 요인으로 분석되었다. 복수 또는 늑간공간이 좁은 경우는 검사가 불가능하다. 간내 구조 상태가 영향을 미칠 가능성이 있다. 검사 부위에 큰 혈관이 있는 경우는 잘못된 결과가 나올 수 있다. 염증과 지방간은 간 탄력도 측정에 영향이 없다고 알려져 있으나 ALT치가 간 탄력도 수치에 영향을 미친다는 보고가 있다.<sup>38</sup> 검사 위치에 따라 수치의 차이가 발생할 가능성이 제기되었다. 간의 하연에서 검사할 때 높은 수치를 보인다고 한다. 임상에서 간 탄력도 측정이 보편적으로 이용되기 위해서는 결과에 영향을 미치는 요인에 대한 정확한 분석이 필요하다.

### 결론

간섬유화 진단에 간조직생검이 표준진단법이지만 침습 방법으로 이용에 한계가 있다. 이를 극복하기 위하여 비침습 방법인 혈청 표지자에 대한 연구가 오래 전부터 시행되었다. 혈청 표지자는 의미 있는 간섬유화의 진단 특히 간경변증 진단에 도움이 되나 정확도가 만족스럽지 못한 상태이다. 최근에 개발된 간 탄력도 측정법은 간섬유화 진단에 혈청표지자에 비하여 우수한 것으로 알려져 있다. 그러나 간 탄력도 측정에 영향을 미치는 요인이 아직 충분히 밝혀져 있지 않다. 간섬유화 진단의 비침습 방법에 대한 연구는 대부분 만성 C형간염 환자를 대상으로 이루어졌으며 다른 간질환에서도 동일한 결과를 보일 것으로 추정하고 있으나 이에 대한 연구가 필요하다. 혈청표지자와 간 탄력도 측정법의 진단 능력이 좀더 확인된다면 간조직생검과 더불어 환자 진료에 유용하게 쓰일 것으로 생각된다.

**색인단어:** 간섬유화, 비침습 진단법, 간경변증

### 참고문헌

1. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2: 165-173.
2. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-1174.
3. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
4. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462-474.
5. Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J Hepatol* 2007;46:543-545.
6. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-985.
7. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
8. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:862-863.
9. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
10. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;49:450-454.
11. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;9: 128-133.
12. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
13. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;37: 1220-1221.
14. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Measurement of serum



- hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:945-951.
15. Guéchat J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42:558-563.
  16. Murawaki Y, Ikuta Y, Nishimura Y, Koda M, Kawasaki H. Serum markers for connective tissue turnover in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: a comparative analysis. *J Hepatol* 1995;23:145-152.
  17. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* 2002; 316:71-81.
  18. Murawaki Y, Yamada S, Ikuta Y, Kawasaki H. Clinical usefulness of serum matrix metalloproteinase-2 concentration in patients with chronic viral liver disease. *J Hepatol* 1999;30:1090-1098.
  19. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-279.
  20. Sohn JH, Sohn YW, Han DS, Jeon YC, Kee CS, Lee WM, et al. The clinical significance of serum hyaluronic acid and type IV collagen level in chronic hepatitis and early liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 1995;5:190-199.
  21. Park JH, Park CK, Kim ES, Park SY, Jo CM, Tak WY, et al. The diagnostic value of serum hyaluronic acid, 7S domain of type IV collagen and AST/ALT ratio as markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and cirrhosis patients. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003;9:79-88.
  22. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;41:935-942.
  23. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127: 1704-1713.
  24. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-1873.
  25. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
  26. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297-306.
  27. Borroni G, Ceriani R, Cazzaniga M, Tommasini M, Roncalli M, Maltempo C, et al. Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:797-804.
  28. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775-782.
  29. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
  30. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
  31. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55:403-408.
  32. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
  33. Kim HS, Kim JK, Park YN, Myung SM, Pang MS, Youn KT, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measuring the liver stiffness and biochemical markers in chronic hepatitis B patients. *Korean J Med* 2007;72:459-469.
  34. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45: 230-235.
  35. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-1297.
  36. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-845.
  37. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-412.
  38. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-369.