



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

만성 간질환에서 간탄성률
측정에 영향을 미치는
요인 분석

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

이 다 미

만성 간질환에서 간탄성률
측정에 영향을 미치는
요인 분석

지도교수 조 성 원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2010년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

이 다 미

이다미의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조성원 인

심사위원 김진홍 인

심사위원 정재연 인

아주대학교 대학원

2009년 12월 21일

만성 간질환에서 간탄성률 측정에 영향을 미치는 요인 분석

목적: Tansient elastography는 간탄성률을 측정하여 간섬유화 및 간경변증을 예측하는 것으로, 비교적 정확하고, 비침습적인 방법이다. 그러나 최근 발표된 많은 연구에서 간탄성률은 만성바이러스간염환자에서 aminotransferase의 변화에 따라 영향을 받는 것으로 보고 되었다. 본 논문은 만성 간질환 환자를 대상으로 간탄성률 측정에 영향을 미치는 요인을 알기 위해 연구를 시행하였다

방법: 2005년 9월부터 2008년 9월까지 Tansient elastography와 간조직 검사를 시행한 만성 간질환 환자 158명을 대상으로 혈액 검사 및 간조직 소견을 분석하였으며, 간조직검사 결과는 대한 병리학회 기준에 따라 0-4단계로 분류하였다.

결과: 간탄성률은 간조직 생검으로 확인한 간섬유화 정도와 유의한 상관관계를 보였다($\rho=0.636, p<0.001$). 간염의 소엽내 활성도 및 문맥역/문맥주변부 활성도가 높아 질수록 간탄성률 측정치도 증가 하였으며, spearman 상관 계수가 각각 0.359($p<0.001$), 0.448($p<0.001$)로 유의하였다. 또한 간탄성률은 총 빌리루빈, 직접빌리루빈, GGT, INR, 과 양의 상관관계가 있었으며, 혈청 알부민 및 혈소판과는 음의 상관 관계가 있었다. 다변량회기분석에서는 간섬유화(B 3.50, $p<0.009$) 및 간염의 소엽내 활성도 (B 3.25, $p<0.047$)만이 간탄성률과 관련이 있는 것으로 나타났다.

결론: 만성 간질환 환자에서 간탄성률은 간섬유화 뿐만 아니라 간내 염증 활성도에 의해서도 영향을 받음을 확인하였으며, 간탄성률의 해석에 간섬유화

뿐만 아니라 간내 염증 정도도 고려해야 할 것이다.

핵심어: 간탄성률, 간섬유화, 간염 활성도, 만성 간질환



차 례

국문요약	i
차례	iii
그림차례	iv
표차례	v
I. 서론.....	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 대상 환자군	3
B. 방법.....	3
1. 혈액 검사	3
2. 간조직 검사.....	3
3. 간탄성률의 측정.....	4
C. 통계분석.....	4
III. 결과	5
A. 대상 환자의 임상적 특성.....	5
B. 간내 섬유화 및 간염 활성도가 간탄성률에 미치는 영향.....	7
C. 혈청 생화학적 지표와 간탄성률과의 상관관계.....	11
D. BMI 및 지방간이 간탄성률에 미치는 영향.....	11
E. 다변량 회기 분석	12
IV. 고찰	13
V. 결론	17
참고문헌	18
ABSTRACT	24

그림 차례

Fig. 1. Box plots of liver stiffness values according to fibrosis stage 8

Fig. 2. Liver stiffness values according to lobular (A) and porto-periportal activity (B)
.....10



표 차례

Table1. Baseline characteristics of patients	6
Table2. Liver histology and liver stiffness	7
Table3. Relation between study variables and liver stiffness	9
Table4. Relation between aminotransferase and liver stiffness for each F0,1,2 and F3,4 stage	11
Table5. Factors associated with liver stiffness value at multivariate analysis.....	12

I. 서론

간섬유화 정도를 평가하는 것은 만성 간염에서 질환의 진행 예측과 치료의 결정에 중요하며, 간경변증으로의 진행과 합병증을 예방하는 데에도 필수적이다(Lok와 McMahon, 2007). 간조직 검사는 간섬유화 단계를 평가하는 방법의 황금률로 되어있다(Bravo 등, 2001; Dienstag 등, 2002). 그러나 간조직 검사는 통증, 출혈 등의 합병증이 동반될 수 있고, 환자의 거부감이 크며 간섬유화 단계를 추적 관찰하기 위한 도구로 사용되기 어렵다(Piccinino 등, 1986). 또한 간조직 검사는 검체 채취의 오류로 인하여 10~20%의 간경변 환자에서 오진될 수 있고(Regev 등, 2002), 생검 조직의 크기가 작을수록 진단율이 낮은 것으로 나타났다(Colloreto 등, 2003; Bedossa 등, 2003). 또한 조직 생검을 통해 얻는 조직의 양이 전체 간의 5만분의 1 정도라는 데서 대표성의 문제가 있으며(Maharaj 등, 1986), 병리의사 간의 해석 차이로 인하여 재현성이 낮다는 문제점이 있다(Regev 등, 2002; Gronbaek 등, 2002). 이에 따라 간생검을 대신할 수 있는 비침습적인 검사에 대한 요구가 증가하고 있으며, 간섬유화를 평가하는 여러 비침습적 검사법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(Parkes 등, 2006; Wai 등, 2003; Le Calvez 등, 2004; Imbert 등, 2004).

Transient elastography(Fibroscan[®], EchoSens, Paris, France)는 은 피부 표면에서 간접적으로 간의 탄성률을 측정하여 간섬유화를 진단하는 검사법으로 비침습적이고 재현성이 높으며, 비교적 정확하고 간편하게 시행될 수 있다(Fraquelli 등, 2007; Sandrin 등, 2003). 여러 연구에서 Transient elastography으로 측정한 간탄성률은 만성 B형 및 C형간염을 포함한 다양한 만성 간질환에서 간섬유화 정도를 정량화하는 정확한 검사법으로 보고되었다(Kazemi 등, 2006; Foucher 등, 2006; Ganne-Carrié 등, 2006; Castera 등, 2005; Colletta 등, 2005; Friedrich-Rust 등, 2008; Talwalkar 등, 2007).

Transient elastography으로 측정한 간탄성률은 간섬유화의 정도 이외에 여러 요인에 의하여 영향을 받을 수 있다고 보고되고 있다(Coco 등, 2007; Oliveri 등,

2008; Chan 등, 2009; Wong 등, 2009; Seo 등, 2008; Sagir 등, 2008; Del Poggio 등, 2009; Kim 등, 2008). 최근 간탄성률이 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승이 있는 경우에 높게 측정되며(Coco 등, 2007; Oliveri 등, 2008; Chan 등, 2009), 급성 간염의 급성 시기에는 실제 간섬유화 정도보다 높게 측정되고 회복기에 감소함이 발표 되었다(Wong 등, 2009; Seo 등, 2008; Sagir 등, 2008). 따라서 간염의 활성도가 간탄성률에 영향을 줄 것으로 생각되고 있다. 반면에 혈청 ALT치는 간탄성률에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있다(Seo 등, 2008; Kim 등, 2008). 이를 규명하기 위해서는 간생검으로 확인된 염증괴사와 간탄성률과의 관계에 대한 연구가 필요하나 이에 대한 연구가 부족하다. 그 외에 체질량지수(BMI), 지방간염, 혈청 빌리루빈 수치 등도 간탄성률 측정에 영향을 미친다는 보고가 있다(Del Poggio 등, 2009; Kim 등, 2008). 본 연구에서는 만성 간질환 환자에서 간탄성률에 영향을 미치는 혈청 및 간내 인자를 알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 대상 환자군

2005년 9월부터 2008년 9월까지 만성 간질환으로 추적 관찰 중인 환자 중 간조직 검사와 Transient elastography로 간탄성률 측정을 함께 시행한 158명의 환자를 대상으로 하였다. 간 생검은 진단 또는 치료 목적으로 간 생검의 적응증이 되는 경우에 시행하였다. 만성 B형 간질환 환자는 혈액검사에서 B형간염표면항원이 6개월 이상 양성이었으며, 만성 C형 간질환 환자는 C형간염바이러스(HCV)에 대한 항체가 6개월 이상 양성이고 혈청 HCV RNA가 양성인 환자로 정의하였다. 연구는 모든 환자에게 연구에 대한 설명을 하였고 환자들의 참여동의 하에 진행되었다.

B. 방법

1. 혈액 검사

혈청생화학 검사 혈액응고검사 및 혈구 검사 등의 혈액 검사 자료는 Transient elastography를 시행한 시점에 시행된 검사 결과를 참조하였다.

2. 간조직 검사

간생검은 초음파영상 유도하에 경피적으로 시행하였다. 조직 생검을 통해 얻은 검체는 포르말린으로 고정 시키고 파라핀 포매하였고, 5mm 두께로 절편한 후 hematoxylin-eosin염색과 Masson-trichrome 염색을 하였다. 간섬유화 등급 및 간염활성 등급은 대한병리학회의 만성간염 등급체계에 따라 구분하였다. 간섬유화는 간의 섬유화가 없는 0단계부터 간경변증을 진단하는 4단계까지 구분하였고(F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis; F2 periportal fibrosis; F3 septal fibrosis; F4, cirrhosis), 간염 활성도는 소엽내 활성도(lobular activity) 및 문맥역/문맥주변부 활성도(porto-periportal activity)로 나누어 0단계에서 4단계까지 구분하였다(G0, no necrosis; G1, minimal; G2, mild; G3, moderate; G4, severe). 지방간 단계는 육안적으로

보았을 때 지방 변성이 된 간실질 단면적의 비율에 따라 4단계로 구분하였다(Grade0: <5%, Grade 1:5–33%, Grade 2: 33–66%, Grade 3: >66%)(Kleiner 등, 2005). 조직 판정은 2인의 간 병리의사가 동일 조직에 대해 각각 판정한 후 서로 다른 판정이 있을 때는 의견을 조율하여 결정하였다.

3. 간탄성률의 측정

간탄성률 측정은 Transient elastography를 이용하여 측정하였다. Transient elastography는 저주파수 탄성파를 주사하는 피스톤에 초음파 변환기가 더하여진 것으로, 조직을 통과하는 탄성파의 속도를 초음파 영상을 통하여 측정한 후, 측정한 속도를 이용하여 탄성파가 통과하는 조직의 탄성률을 계산하는 원리이며(Kang 등, 2007), 탄성률은 압력 (단위면적에 작용하는 힘)의 단위인 kPa로 표현된다. Transient elastography의 탐침자(probe)를 반듯이 누운 상태에서 오른팔을 최대한 외전시킨 환자의 우측 늑골간에 위치시켜 간우엽의 탄성률을 측정하였고, 10회 반복하여 가장 높은 값과 가장 낮은 값을 제외한 값의 평균을 간의 탄성률 값으로 하였다. 간탄성률 측정과 간조직 생검의 시행은 4개월 이내의 기간에 시행되었다.

C 통계 분석

기저 변수들의 요약값은 연속형 변수인 경우 평균±표준편차로 범주형 변수인 경우는 빈도 및 상대빈도로 표현하였다. 간섬유화, 간염 활성도 단계에 따른 간탄성률의 차이를 알아보기 위하여 비모수적 통계방법인 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 간탄성률과 혈액 생화학 검사의 상관관계는 Pearson correlation을 이용하였고, 간탄성률과 간조직검사상의 간섬유화 단계 및 간염 활성도와의 상관관계는 정규성의 가정을 만족하지 못하여 비모수적 방법인 Spearman's rank correlation을 이용하여 분석하였다. 간탄성률과 관련된 인자를 조사하기 위하여 단변량 상관분석에서 유의한 인자를 모두 고려하여 다변량 회귀분석을 실시하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 모든 통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

III. 결 과

A. 대상 환자의 임상적 특성 (Table 1)

총 대상 환자 158명의 연령의 평균±표준편차는 43.1±11.7세였으며, 남자가 113명(71.5%), 여자가 45명(28.5%)이었다. 만성 간질환의 원인은 B형 간염이 126명(79.8%), C형 간염이 30명(19.0%), 자가면역간염이 2명(1.2%)이었다. BMI(총 116명에서 측정)는 23.8±3.0(범위: 18.0~34.6)이었다. 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트아미노전이효소(AST)와 ALT는 각각 98.4±112.3(17~903) IU/L, 146.2±195.0(8~1321) IU/L였고, 총빌리루빈은 1.3±2.0(0.2~14.6) mg/dl, 알칼리인산분해효소(ALP)는 186.4±161.9(43~1817) U/L, 감마글루타밀트랜스펩티다제(GGT)는 80.9±75.8(11~550) U/L, 알부민은 4.2±0.6 (3.0~8.2) g/dL, 혈소판치는 183.5±75.0 (34~699) × 10³ /mm³, 프로트롬빈시간(PT)의 INR은 1.1±0.1(0.85~1.93), 총콜레스테롤은 166.4±37.2(97~399) mg/dl 이었다. 간조직 생검을 통한 간섬유화 단계에 따른 분포는 F0 7명(4.4%), F1 19명(12.0%), F2 54명(34.2%), F3 46명(29.1%), F4 32명(20.3%) 이었다. 간염의 소엽내 활성화도 분포는 G0 2명(1.3%), G1 38명(24.1%), G2 41명(25.9%), G3 32명(20.3%), G4 11명(7.0%) 이었고, 문맥역/문맥주변부 활성화도 분포는 G0 2명(1.3%), G1 22명(13.9%), G2 38명(24.1%), G3 46명(29.1%), G4 17명(10.8%) 이었다. Transient elastography으로 측정 한 간탄성률은 3.5 kPa~75 kPa(평균: 13.8, 표준편차 11.1)이었다.

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Patients(n=158)
Sex M:/F(%)	113 (71.5):45(28.5)
Age(range) (years)	43.1±11.7 (19~75)
Etiology, n(%)	
HBV	126(79.8)
HCV	30(19.0)
Autoimmune	2(1.2)
BMI(kg/m ²)	23.8± 3.0(range 18.0~34.6, n=116)
Inflammatory grade	
Lobular activity (G0/1/2/3/4), n(%)	2(1.6)/38(24.1)/41(24.9)/32(20.3)/11(7.0)
Porto-periportal activity (G0/1/2/3/4), n(%)	2(1.3)/22(13.9)/38(24.1)/46(29.1)/17(10.8)
Fibrosis stage (F0/1/2/3/4), n(%)	7(4.4)/19(12.0)/54(34.2)/46(29.1)/32(20.3)
Steatosis (G0/1/2/3), n(%)	126(79.7)/13(8.2)/6(3.8)/2(1.3)
Liver stiffness (kPa)	13.8 ±11.1
AST (U/L)	98.4±112.3
ALT (U/L)	146.2±195.0
Bilirubin (mg/dl)	1.3±2.0
ALP (U/L)	186.4±161.9
GGT (U/L)	80.9±75.8
Albumin (g/dl)	4.2±0.6
Platelet (x10 ³ /ul)	183.5±75.0
Prothrombin time (INR)	1.1±0.1

ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase ;GGT, gamma glutamyl transpeptidase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized Ratio; Results are given mean±sd for continuous variables and by frequency for categorical variables.

B. 간내 섬유화 및 간염 활성도가 간탄성률에 미치는 영향

간섬유화 등급에 따른 간탄성률의 평균은 F0, F1, F2, F3, F4에서 각각 4.7±0.2 kPa, 7.4±1.0 kPa, 10.4±1.3 kPa, 14.5±1.3 kPa, 25.9±3.1 kPa이었고, 그 차이는 유의하였다($P<0.001$) (Table 2)(Fig. 1).

Table2. Liver histology and liver stiffness

Parameters	n	Liver stiffness (Mean±SD, kPa)	Significance(P)
Fibrosis stage			<0.001*
F0	7	4.7±0.2(4.0-5.4)	
F1	15	7.4±1.0(3.96-18.0)	
F2	38	10.4±1.3(4.3-48.9)	
F3	36	14.5±1.3(4.8-38.5)	
F4	27	25.9±3.1(7.8-75)	
Lobular activity			0.001*
G0	2	4.9±0.5(4.4-5.3)	
G1	38	11.5±1.5(3.9-45.0)	
G2	41	13.6±2.1(4.3-75.0)	
G3	31	17.9±2.3(4.6-57.2)	
G4	11	18.4±2.7(6.1-38.5)	
Porto-periportal activity			<0.001*
G0	2	4.9±0.5(4.4-5.3)	
G1	21	8.9±1.1(3.9-18.4)	
G2	37	12.6±2.2(4.3-75.0)	
G3	46	16.7±1.9(4.6-57.2)	
G4	17	19.3±2.0(6.1-38.5)	

*Kruskal-Wallis test

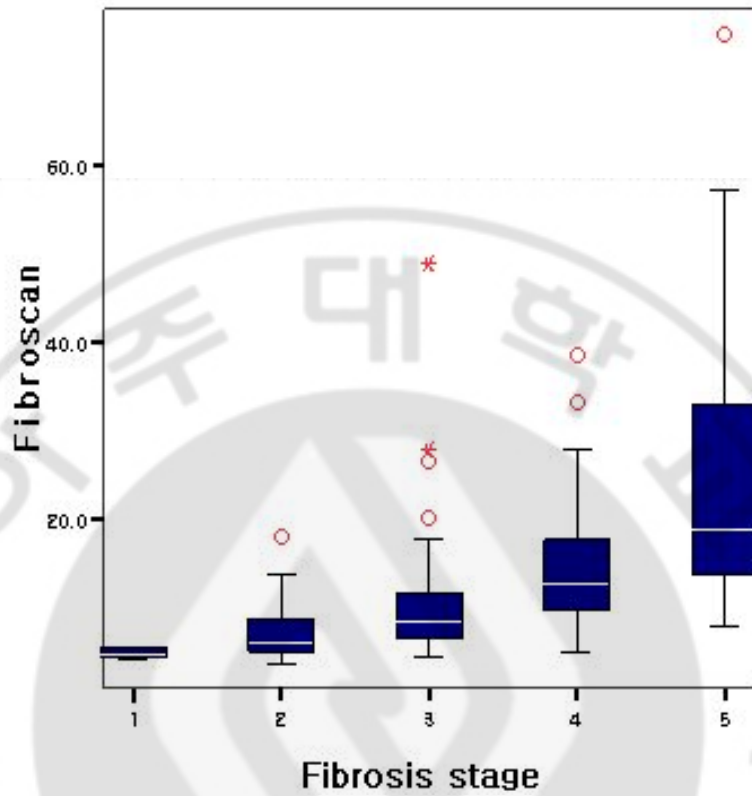


Fig. 1. Box plots of liver stiffness values according to fibrosis stage The length of the boxes represents the interquartile range where 50% of values occur. The lines in the boxes represent the median values. Fibroscan values and fibrosis stage were significantly correlated. ($p < 0.001$)

단변량 상관분석에서 간섬유화 단계가 높아질수록 간탄성률이 증가하였으며, Spearman상관계수가 0.636으로 유의하였다($P < 0.001$)(Table 3).

Table3. Relation between study variables and liver stiffness

	Coefficient	Significance(<i>P</i>)
Inflammatory grade		
Lobular activity	0.359	<0.001 †
Porto-periportal activity	0.448	<0.001 †
Fibrosis stage	0.636	<0.001 †
Steatosis	-0.080	0.338 †
Age (year)	0.133	0.096 ‡
BMI (kg/m ²)	-0.009	0.925 ‡
AST (U/L)	0.084	0.297 ‡
ALT (U/L)	0.014	0.859 ‡
Total bilirubin (mg/dl)	0.188	0.025 ‡
Direct bilirubin (mg/dl)	0.208	0.049 ‡
ALP (U/L)	0.091	0.287 ‡
GGT (U/L)	0.207	0.014 ‡
Albumin (g/dl)	-0.305	<0.001 ‡
Platelet (10 ³ /μl)	-0.236	0.004 ‡
Prothrombin time(INR)	0.405	<0.001 ‡

† Spearman's rank correlation analysis, ‡ Pearson correlation analysis, n,s: not significant

간염의 소엽내 활성화 및 문맥역/문맥주변부 활성화가 높아 질수록 간탄성률 측정치도 증가 하였으며(Table 2)(Fig. 2) 각단계별 평균치의 차이는 유의하였다($P<0.001$).

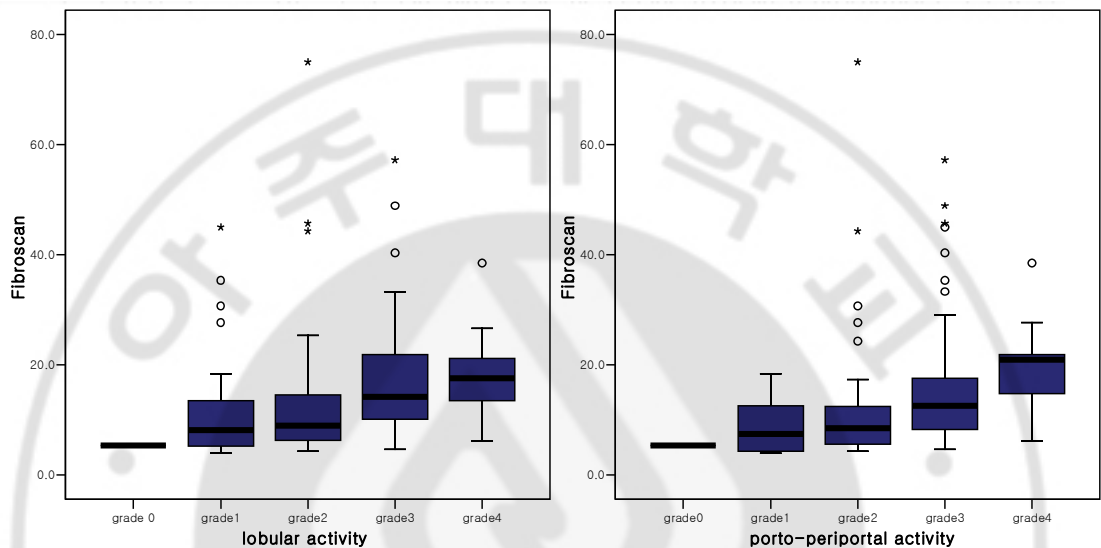


Fig. 2. Liver stiffness values according to lobular (A) and porto-periportal activity (B).
A. The length of the boxes represents the interquartile range where 50% of values occur. The lines in the boxes represent the median values. Liver stiffness values and lobular activity were significantly correlated ($p<0.001$). **B.** The length of the boxes represents the interquartile range where 50% of values occur. The lines in the boxes represent the median values. Liver stiffness values and porto-periportal activity were significantly correlated ($p<0.001$).

단변량상관 분석에서도 간염의 소엽내 활성화 및 문맥역/문맥주변부 활성화도의 Spearman상관계수가 각각 0.359($P<0.001$), 0.448($P<0.001$)로 유의하였다 (Table 3).

C. 혈청 생화학적 지표와 간탄성률과의 상관관계

Pearson 분석에서 간탄성률은 총 빌리루빈치, 직접빌리루빈치, GGT치, 프로트롬빈시간 INR과 양의 상관관계가 있었으며, 알부민 및 혈소판수치와는 음의 상관 관계가 있었다(Table 3). 그러나 혈청 AST, ALT, ALP 수치는 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Table 3).

간섬유화가 간탄성률에 미치는 영향을 배제하기 위하여 간섬유화 단계 F0,1,2군과 F3,4군으로 나뉘어 Pearson 분석을 시행하였으나 ALT, AST는 두 군 모두에서 의미 있는 상관관계를 보여 주지 못하였다. (Table 4)

Table 4. Relation between aminotransferase and liver stiffness for each F0,1,2 and F3,4

Fibrosis stage	Coefficient	Significance(P)‡
F0,1,2		
AST	0.200	0.077
ALT	0.217	0.055
F3,4		
AST	-0.003	0.981

stage

ALT	-0.059	0.607
-----	--------	-------

‡ Pearson correlation analysis

D. BMI 및 지방간이 간탄성률에 미치는 영향

BMI와 간탄성률간에는 통계적으로 유의한 관련성이 없었다($P=0.925$)(Table3). 또한 지방간 단계와 간탄성률도 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Table3).

E. 다변량 회귀 분석

이상의 단변량 상관 분석에서 유의한 상관관계를 보이는 요인들을 대상으로 다변량 선형 회귀 분석을 단계 진입방식으로 시행하였으며, 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자는 섬유화 단계와 소엽내 간염 활성도로 나타났다(Table 5).

Table 5. Factors associated with liver stiffness value at multivariate analysis§

Parameter	B	Significance(P)
Inflammatory Grade		
Lobular activity	3.500	0.047
Porto-periportal activity		0.646.
Fibrosis stage	3.254	0.009
albumin		0.074.
Total bilirubin		0.604.
Direct bilirubin		0.699.
GGT		0.249
Platelet		0.586.
INR		0.132.

GGT, gamma glutamyl transpeptidase; INR, international normalized Ratio

§ multiple linear regression test; n,s: not significant



IV. 고찰

Transient elastography은 Sandrin 등에 의해 소개된 이후 만성 간질환 환자에서 간섬유화를 진단하는 검사로서 그 유용성에 대한 여러 보고들이 있었다(Sandrin 등, 2003). 대부분은 만성 C형 간염 환자들을 대상으로 한 연구들이었으나(Castera 등, 2005; Colletta 등, 2005; Ziol 등, 2005), Foucher 등은 만성 바이러스간염과 알코올성 간염, 지방간염으로 대상을 넓혀 시행한 연구에서도 간섬유화 정도는 간탄성률과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다(Fouche 등, 2006). 이외의 다양한 원인의 만성 간질환에서도 간탄성률은 간섬유화 단계와 높은 상관 관계를 가지고 있음이 보고되었다(Fraquelli 등, 2007; Sandrin 등, 2003; Kazemi 등, 2006; Foucher 등, 2006; Ganne-Carrié 등, 2006; Colletta 등, 2005; Friedrich-Rust 등, 2008; Talwalkar 등, 2007). 본 연구에서도 만성 간질환 환자에서 간탄성률은 조직 검사로 진단된 간섬유화 단계별로 유의한 차이를 보였으며, Spearman coefficient가 0.636으로 높은 상관 관계를 보여 Transient elastography이 간섬유화 정도를 잘 반영함을 확인할 수 있었다. 최근 발표된 메타분석에서는 간경변증의 진단에 있어서 Transient elastography의 평균 AUROC가 0.94~0.96에 이르고, 민감도가 87%, 특이도가 91%에 이르는 것으로 나타났다(Friedrich-Rust 등, 2008; Talwalkar 등, 2007). 진행된 간질환을 의미하는 F2 이상의 간섬유화를 감별하는 데는 간경변증의 진단에 비하여 정확도가 다소 감소하지만 Transient elastography의 평균 AUROC는 0.84(95% CI, 0.82–0.86)로 보고되었다(Friedrich-Rust 등, 2008).

그러나 간탄성률은 간섬유화 뿐만 아니라 간염의 활성도에 의하여도 영향을 받는 것으로 보고되어 있다(Coco 등, 2007; Oliveri 등, 2008; Chan 등, 2009; Wong 등, 2009; Seo 등, 2008; Sagir 등, 2008; Del Poggio 등, 2009; Kim 등, 2008). 본 연구에서도 158명의 만성 간질환 환자를 대상으로 간조직 검사와 간탄성률 측정을 같이 시행하여 비교한 결과 간섬유화 단계뿐만 아니라 간염 활성도도 간탄성률과 연관을 보이는 독립인자로 나타났다. Fraquelli 등이 만성 간질환 환자

211명에서 간 조직검사와 간탄성률을 같이 시행하여 분석한 연구와(Fraquelli 등, 2007) Pinzani 등이 시행한 연구에서(Pinzani 등, 2005) 조직 검사상의 간염 활성도는 간탄성률과 양의 상관 관계가 있고, 간염 활성도에 따라 단계적으로 간탄성률이 유의하게 증가함을 보고하였다. Coco 등은 만성 B형 및 C형 간염 환자를 대상으로 시행한 코호트 연구에서 혈청 ALT 값이 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자로 보고하였고, 같은 간염유화 단계에서도 ALT 값이 높은 군이 ALT가 낮은 군보다 간탄성률이 높게 측정됨을 관찰하여 간탄성률을 해석하는데 있어서 ALT 변화를 고려해야 함을 보고하였다(Coco 등, 2007). 또한 B형 간염 바이러스 보유자를 대상으로 한 연구에서 조직검사상의 간염 정도와, ALT가 간탄성률에 영향을 주는 인자이며 혈청 ALT치의 변동이 간탄성률과 유의한 상관관계를 보였다(Oliveri 등, 2008). 일반적으로 ALT는 간염의 활성화를 반영하는 혈청 지표이므로 ALT가 증가함에 따라 간탄성률이 증가하는 것은 간염 활성도가 간탄성률에 영향을 줌을 간접적으로 알려준다고 하겠다. 또한 급성 간염 환자에서 간탄성률 변화를 관찰함으로써 간염 활성도가 간탄성률에 미치는 영향을 보고한 연구들이 있다. 급성 간염의 시기별로 간탄성률을 순차적으로 측정하였을 때, 급성 간염의 초기에는 간탄성률이 상승된 후 간염이 호전된 후에는 간탄성률도 감소한다고 보고되고 있다(Seo 등, 2008; Sagir 등, 2008).

이와 같이 간탄성률이 급성 간염과 만성 간염의 급성 악화시기에 증가하는 것은 간염이 진행하면 간문맥 주변으로 염증 세포의 침윤이 많아지고 삼출물이 간실질 조직으로 나오게 되며, 간세포괴사, 간세포 부종, 혈관 충혈 등의 조직학적 변화가 발생한다. 이러한 변화에 의하여 간실질의 밀도가 높아지게 되고 파동의 전달에 변화가 생기며 간탄성률을 증가시키게 된다(Coco 등, 2007; Sagir 등, 2008; Arena 등, 2008). 따라서 급성 간염 또는 만성 간염의 급성 악화 시기에는 간탄성률이 실제 간염유화 정도 보다 높게 측정 될 수 있음을 고려해야 할 것이다.

본 논문에서는 간탄성률은 간조직상의 간염활성도와는 상관 관계가

있었으나 간염 활성도를 반영하는 혈청 지표인 ALT, AST 수치와는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 국내의 연구에서도 ALT, AST 값은 간탄성률과 유의한 상관 관계를 보여주지 못하였다(Seo 등, 2008; Sagir 등, 2008; Kim 등, 2008). 이러한 차이는 우선 간탄성률은 조직학적 간염 활성도에 따라 변화하는 것 일 뿐 ALT와는 직접적인 관련이 없기 때문으로 생각된다. 서 등은 급성 간염 시기별로 간탄성률을 측정한 결과 간탄성률은 급성 간염의 증상이 시작 된지 8-9일에 최고치를 보이는데 비하여 ALT는 증상 시작 6일에 최고치를 보이는 것을 관찰하였으며 따라서 간탄성률은 ALT와는 직접적 관련 없이 급성 간염의 시기에 따라서 변화하는 것임을 보고하였다(Seo 등, 2008). 서 등은 ALT 보다는 혈청 총 빌리루빈 수치가 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자이었다고 보고하였는데(Seo 등, 2008; Kim 등, 2008). 본 연구에서도 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈은 간탄성률과 양의 상관 관계를 보여 주었다. 또한 ALT가 간탄성률과 유의한 상관관계를 보이지 않은 것은 ALT, AST치가 간염 환자에서 조직학적인 간염 활성도를 정확히 반영하지 못하기 때문으로 생각된다(Sanai 등, 2008; Luo 등, 1998).

대부분의 논문이 간염 활성도를 간접적으로 나타내는 ALT, AST 수치와 비교한데 비하여 본 연구는 대상 환자군에서 간조직 검사와 간탄성률 측정을 모두 시행하여 간섬유화 및 간염 활성도 단계가 간탄성률과 연관을 보임을 확인하였다. 그러나 본 연구는 간 조직 검사를 받은 환자들을 대상으로 시행되어 간 질환이 비교적 심한 환자들이 선택되었는데, 따라서 대상 환자의 평균 ALT 및 AST 수치가 높고 간섬유화의 단계도 F2 이상이 83.6%로 높아 이들 변수가 정규 분포를 보이지 않는다는 점에서 선택 오류가 발생하였을 한계점이 있다.

Poggio 등은 지방간이 간탄성률과 밀접한 관련이 있으며, 지방간이 있는 환자에서 간탄성률이 더 높게 나타난다고 보고하였다(Del Poggio 등, 2009). 반면 지방간이 간탄성률과 관련이 없다는 보고도 있다(Arena 등, 2008; Kim 등, 2007). 본 연구에서는 지방간 단계와 간탄성률과는 유의한 관련성이 없는 것으로 나타났으나 1단계 이상의 지방간 환자수가 적어 통계적 의미를 갖지 못할

것으로 생각된다. 지방간이 간탄성률에 미치는 영향에 대하여는 아직 논란이 있으며 많은 수의 지방간 환자에게서 분석이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 만성 간질환에서 Transient elastography을 이용한 간탄성률의 측정은 간섬유화를 평가하는데 비교적 정확한 검사이나 간섬유화 정도뿐만 아니라 간내 염증활성도에 의해서도 영향을 받음을 확인하였으며. 간탄성률을 해석하는데 있어서 간섬유화 및 간내 염증 정도를 모두 고려해야 할 것으로 생각된다.



V. 결 론

Transient elastography와 간조직 검사를 시행한 만성 간질환 환자를 대상으로 간탄성률에 영향을 미치는 요인을 분석하였을 때, 간탄성률은 조직 검사로 확인한 간섬유화 정도와 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 간염 활성도와도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 다변량 회기분석에서는 간섬유화 및 간염의 소엽내 활성도만이 간탄력도에 영향을 주는 독립 인자로 나타났다. 결론적으로 만성 간질환에서 Transient elastography을 이용한 간탄성률의 측정은 간섬유화를 평가하는데 비교적 정확한 검사이며 간탄성률을 해석하는데 있어서 간섬유화 및 간내 염증 정도를 모두 고려해야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, Milani S, Lorefice E, Petrarca A, Romanelli RG, Laffi G, Bosch J, Marra F, Pinzani M: Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 57;1288-1293, 2008
2. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M: Acute Viral Hepatitis Increases Liver Stiffness Values Measured by Transient elastography. *Hepatology* 47:380-384, 2008
3. Bedossa P, Dargère D, Paradis V: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38:1449-1457, 2003
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 344:495-500, 2001
5. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen 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
6. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW: Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography(Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 16:36-44, 2009
7. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR: Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminase. *J Viral Hepat* 14:360-369, 2007

8. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, Pirisi M: Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 42:838-845, 2005
9. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G: Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 39:239–244, 2003
10. Del Poggio P, Colombo S.: Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 15: 1409-1414, 2009
11. Dienstag JL: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 36:S152-160, 2002
12. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 55:403-408, 2006
13. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato M F, Ronchi G, Colombo M: Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56: 968–973, 2007
14. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 134: 960–974, 2008
15. Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF: Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of predictive model for liver fibrosis. *Liver Int* 28:1408-16, 2008

16. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M: Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 44:1511-1517, 2006
17. Gronbaek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S, Federspiel BH, Hage E, Jensen OJ, Vyberg M: Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 9:443-449, 2002
18. 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* 357:1069-1075, 2001
19. Kang JK, Cheong JY, Cho SW, Cho JH, Park JS, Kim YB, Kim DJ, Hwang SG, Yang JM, Park YN: Liver stiffness measurement for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J Hepatol* 13:521-529, 2007
20. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Beaugrand M: Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices. *J Hepatol* 45:230-235, 2006
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321, 2005
22. Kim KM., Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, Suh DJ: Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 42:382-388, 2007

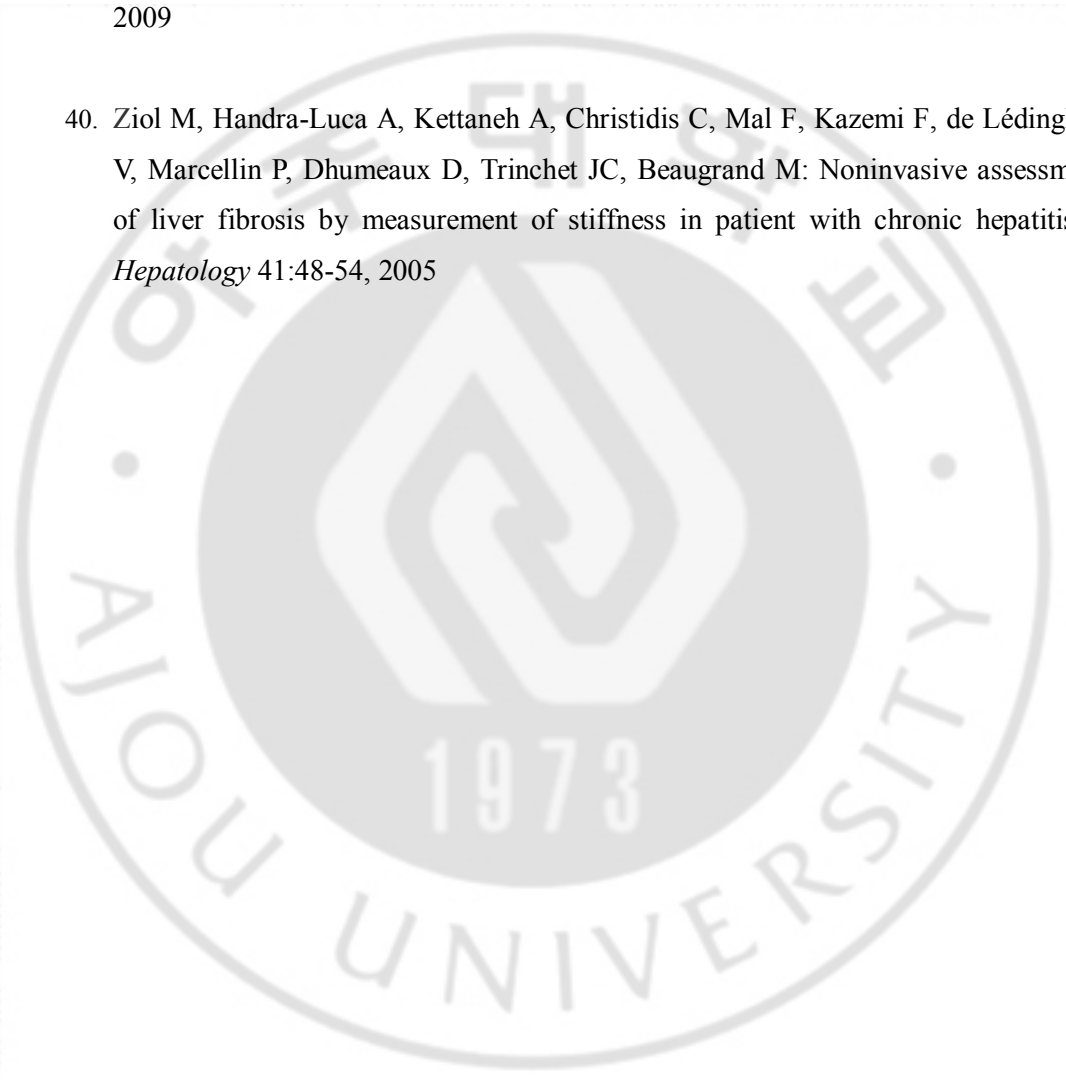
23. Kim SU, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chung MJ, Chon CY, Choi EH, Kim DY: Liver stiffness measurement using FibroScans is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int* 29: 810-815, 2008
24. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Poynard T: The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 39:862-863, 2004
25. Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 45:507-539, 2007
26. Luo JC, Hwang SJ, Lai CR, Lu CL, Li CP, Tsay SH, WU JC, CHANG FY LEE SD: Relationship between serum aminotransferase levels, liver histologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J.Gastroenterol Hepatol* 13: 685-90, 1998
27. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ: Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1:523-525, 1986
28. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, Bonino F, Brunetto MR: Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 14: 6154-6162, 2008
29. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W: Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 44:462-474, 2006
30. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G: Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 2: 165-173, 1986

31. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S: Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 42: S22-36, 2005
32. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 97: 2614–2618, 2002
33. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D: Transient Elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 47:592-595, 2008
34. Sanai FM, Benmoussa AA, Al-Hussaini H, Ashraf, S, Alhafi, O, Abdo AA, Alameri HF, Akbar HO, Bzeizi KI: Is serum alanine transferase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int* 28:1011-1018, 2008
35. 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
36. Seo YS, Um SH, Suh SJ, Jung ES, Jang JS, Kwon YD, Park SH, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS: Changes in liver stiffness during the course of acute hepatitis A. *Korean J Hepatol* 14:465-473, 2008
37. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM: Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 1214–1220, 2007
38. 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

39. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL: Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1002-1007, 2009

40. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M: Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patient with chronic hepatitis C *Hepatology* 41:48-54, 2005



-ABSTRACT-

Factors associated with Liver Stiffness in Chronic Liver Disease

Da-Mi Lee

Department of medical sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung Won Cho)

Background/Aims: Transient elastography is a new non-invasive tool for measuring liver stiffness with a good accuracy in predicting significant fibrosis and cirrhosis. However, several studies have indicated that the liver stiffness can be significantly influenced by major changes in aminotransferase in patients with chronic viral hepatitis. We aimed to determine the factors influencing liver stiffness measurement value in patients with chronic liver disease.

Methods: We studied 158 patients with chronic liver disease who underwent Transient elastography and liver biopsy. Liver fibrosis and necroinflammatory activity were evaluated according to the Korean Society of Pathologists Scoring System. Routine biochemical tests were performed according to standard method.

Results: Liver stiffness showed reliable correlation with liver fibrosis stage (Spearman coefficient=0.636, $P<0.001$) and lobular activity, and portoperiportal activity grade (Spearman coefficient=0.359, $P<0.001$ / Spearman coefficient =0.448, $P<0.001$). Liver stiffness was significantly associated with total bilirubin($P=0.025$), direct bilirubin($P=0.049$), GGT($P=0.014$), platelet count($P=0.004$), albumin($P<0.001$) and INR($p<0.001$). The multivariate analysis showed that fibrosis stage (B 3.50, $P=0.009$) and lobular activity grade (B 3.25, $P=0.047$) were independently associated with liver stiffness.

Conclusion: The liver stiffness measured by Transient elastography is influenced by necroinflammatory activity in addition to fibrosis stage, irrespective of serum ALT level.

Key words: Liver stiffness. Fibrosis stage, necroinflammatory activity, biochemical test, viral hepatitis

