



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 바이러스성 간염환자에서 간탄력도
측정을 이용한 간섬유화 진단

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

강준구

만성 바이러스성 간염환자에서 간탄력도
측정을 이용한 간섬유화 진단

지도교수 조 성 원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2009년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과/의 학 전 공

강 준 구

강준구의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조성원 인

심사위원 김진홍 인

심사위원 정재연 인

아주대학교 대학원

2008년 12월 22일

감사의 글

수련의 과정 중에 시작한 논문이 많은 사람의 격려와 도움으로 드디어 결실을 맺고 한 권의 책으로 나오게 되었습니다. 무엇보다 논문의 계획에서부터 마지막까지 많은 관심과 애정으로 지도와 격려를 아끼지 않으셨던 조성원 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 바쁘신 와중에도 조언과 격려를 해주셨던 정재연 교수님과 김진홍 교수님께 감사의 말씀을 드립니다. 또한 내과 수련 과정부터 지금까지 옆에서 많은 도움을 주었던 여러 내과 전공의 동기들의 도움이 큰 힘이 되었습니다. 누구보다 이 연구가 가능하도록 채혈과 검사를 허락하신 환자분들의 뜻을 마음에 새기며 감사의 말씀을 전합니다. 마지막으로 제가 이 자리에 있을 수 있도록, 더 큰 꿈을 가지고 앞으로 나아갈 수 있도록 물심양면으로 도와주시는 부모님과 항상 나의 곁에서 나를 도와주는 사랑하는 나의 아내에게 감사의 말씀을 전합니다. 항상 겸손한 자세로 순간 순간을 최선을 다하는 자세로 열심히 노력하겠습니다. 감사합니다.

2008년 12월

강 준 구

만성 바이러스성 간염 환자에서 간탄력도 측정을 이용한 간섬유화 진단

목적: FibroScan[®]은 간의 경직성을 측정하여 비침습적으로 간의 섬유화 정도를 진단하는 검사로, 만성 바이러스성 간염 환자를 대상으로 검사의 유용성 여부 확인을 위해 연구를 시행하였다.

방법: 2005년 10월부터 2006년 8월까지 FibroScan[®]과 간조직검사를 시행한 만성 B형, C형 간염 환자 103명을 분석하였으며, 간조직검사 결과는 대한병리학회 기준에 따라 0 ~ 4단계로 분류하였다.

결과: 간의 탄력도는 3.5-57.1kPa (평균: 11.8, 표준편차: 8.9)이었고, 간섬유화 정도에 따른 간탄력도의 평균은 F1, F2, F3, F4에서 각각 5.8 ± 1.8 kPa, 11.3 ± 6.8 kPa, 11.8 ± 6.0 kPa, 23.4 ± 16.5 kPa이었다. 간탄력도는 간조직 생검으로 확인한 간섬유화 정도와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.56$, $p<0.001$). AUROC곡선은 F2 이상의 집단에서 0.93(95%신뢰구간: 0.86-0.99)이었고, F3이상과 F4에서는 각각 0.72(95%신뢰구간: 0.62-0.82), 0.80(95%신뢰구간: 0.67-0.92)이었다. F2 이상의 간섬유화를 진단하는 값으로 7.5 kPa를 선정했을 때 민감도는 84%, 특이도는 90% 이었다.

결론: FibroScan[®]은 만성 바이러스성 간염 환자의 유의한 섬유화($\geq F2$)와 간경변증을 잘 반영하였으며, 특히 F2 이상인 집단에서 측정된 간의 경직성이 유의한 차이를 보여, 항바이러스 치료의 결정에 유용할 것이다.

핵심어: 간탄력도, 간조직 생검, 비침습 진단법, 간섬유화, 간경변증

차례

국문 요약	i
차례	iii
그림 차례	v
표 차례	vi
I. 서론	1
II. 재료 및 방법	2
A. 대상	2
B. FibroScan [®] 을 이용한 간탄력도 측정	3
C. 통계	3
III. 결과	4
A. 대상 환자의 임상 특성	4
B. 간의 탄력도와 간섬유화의 상관관계	5
C. 간섬유화 단계 예측을 위한 간의 탄력도 cutoff값 결정	6
D. 만성 B형바이러스간염 환자군의 분석	8
IV. 고찰	9
V. 결론	14
참고문헌	15
ABSTRACT	19

그림 차례

Fig. 1. Liver stiffness values for each fibrosis stage	6
Fig. 2. ROC curve of liver stiffness for predicting hepatic fibrosis	8
Fig. 3. ROC curve of liver stiffness for predicting hepatic fibrosis of chronic B viral hepatitis	9

표 차례

Table 1. Characteristics of patients	4
Table 2. Liver stiffness values according to hepatic fibrosis stage	5
Table 3. Prediction of hepatic fibrosis by liver stiffness cut off value	7

I. 서론

만성 바이러스성 간염은 간의 염증 및 괴사가 수년간 지속되는 특징적인 질환으로 간세포괴사가 진행하면 섬유화가 초래되고, 광범위한 섬유화가 정상적인 간소엽을 둘러싸므로써 재생결절이 생기는 간경변증으로 진행한다(Benvegnu 등, 2004). 따라서, 만성 바이러스성 간염 환자에서 간섬유화 정도의 진단은 질환의 진행을 예측하고 치료하며, 예방하는 측면에서 중요하다. 간조직 생검이 간섬유화를 진단하는 황금률로 되어있으나(Bravo 등, 2001), 간조직 생검은 침습적이어서, 통증, 출혈 등의 합병증이 동반될 수 있고, 재시행하는데 어려움이 따르며, 간조직 생검을 통해 얻는 조직의 양이 전체 간의 5만분의 1정도라는 데서 대표성의 문제가 있다(Maharaj 등, 1986; Piccinino 등, 1986). 현재, 간경변증의 진단을 위해 초음파 검사가 널리 이용되고 있으나(Aube 등, 1999) 초음파 검사만으로는 정확도가 떨어지고, 표준화된 간섬유화 진단 지표가 형성되어 있지 않아, 시행자간의 진단적 불일치가 발생하는 객관성의 문제가 있다. 근래 혈청학적 방법으로 AST/혈소판 비, AST/ALT 비 등 기본적인 혈액검사 결과를 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 예측하고자 하는 시도가 있었다(Parkes 등, 2006; Wai 등, 2003; Calvez 등, 2004; Imbert-Bismut 등, 2001).

최근 개발된 FibroScan[®]은 피부 표면에서 간의 탄력도를 측정하여 비교적 정확히 환자의 간섬유화를 진단하고, 간편하게 시행될 수 있는 검사로 많은 관심을 모으고 있다(Sandrin 등, 2003). 만성 C형 바이러스성 간염환자를 대상으로 시행한 연구들에서 FibroScan[®]의 유용성이 보고되었고(Kazemi 등, 2006; Foucher 등, 2006; Ganne-Carrie 등, 2006), B형 간염환자를 포함한 만성 바이러스성 간염환자들과 알콜성 간질환, 비알콜성 지방간염 환자들을 포함하여

시행한 연구들이 보고되고 있다(Ganne-Carrie 등, 2006; Kim 등, 2007; Bedossa 등, 2003). 하지만, 서구와 간질환의 원인 분포가 다른 국내에서 간섬유화 진단에 간탄력도 측정의 유용성에 대한 연구가 필요하다. 국내에서 만성 간질환 환자에서의 간탄력도 측정의 유용성이 보고 되었으나 간조직 생검이 시행된 환자수가 소수이므로 간탄력도 측정의 유용성 평가에 한계가 있다.

따라서 본 연구는 간조직 생검과 간탄력도 측정이 시행된 만성 바이러스성 간염 환자들을 대상으로 FibroScan[®]을 이용한 간섬유화 진단의 유용성을 확인하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

A. 대상

2005년 10월부터 2006년 8월까지 아주대학교병원, 춘천성심병원, 분당차병원, 성빈센트병원에서 만성 바이러스간염을 진단받고 간조직생검과 FibroScan[®]을 시행한 환자 108명을 대상으로 하였다. 만성 B형간질환 환자는 HBsAg이 6개월 이상 양성이었으며 만성 C형간질환 환자는 anti-HCV가 6개월 이상 양성이고 HCV RNA 양성이었다.

대상 환자의 의무기록 조사 및 병력 청취를 통해 성별, 나이, 음주력, 흡연력, 수혈 경험, 생검 목적 등을 알아보고 신체검사, 일반혈액검사, 혈청 생화학검사, FibroScan[®]을 통해 측정한 간의 탄력도, 혈청바이러스표지자, 복부초음파검사 결과 등을 조사하였다. 혈액검사는 간조직생검을 위해 입원한 시점에 시행된 검사 결과를 참조하였으며, 간조직생검은 초음파 유도하에 경피로 시행하였고 조직의 양이 적어 정확한 진단이 어려웠던 경우는 연구에서 제외하였다. 조직생검을 통해 얻은 검체는 포르말린으로 고정시켜 파라핀 포매하였고, 5 µm

두께로 절편한 후 hematoxylin- eosin 염색과 Masson-trichrome 염색을 하였다. 간염의 조직 진단 및 분류는 대한병리학회 기준에 따라 간의 섬유화가 없는 0단계부터 간경변증을 진단하는 4단계까지 구분하였고, 이 중 4단계의 섬유화가 있을 때 간경변증으로 정의하였다. 조직 판정은 2인의 간 병리학자가 동일 조직에 대해 각각 판정한 후 서로 다른 판정에 대해서 의견을 조율하여 결정하였다.

B. FibroScan[®]을 이용한 간탄력도 측정

FibroScan[®](EchoSens[®], Paris, France)은 저주파수의 탄성파를 주사하는 피스톤에 초음파 변환기가 더하여진 것으로, 조직을 통과하는 탄성파의 속도를 초음파 영상을 통하여 측정한 후, 측정한 속도를 이용하여 탄성파가 통과하는 조직의 탄력도를 계산하는 원리이다(Borroni 등, 2006). 탄력도는 질량을 면적으로 나눈 압력의 단위인 kPa로 표현된다. FibroScan[®]의 탐침자를 환자가 반듯이 누운 상태에서 오른팔을 최대한 외전시켰을 때 우측 늑골간에 위치시켜 간우엽의 탄력도를 측정하였고, 10회 반복하여 가장 높은 값과 가장 낮은 값을 제외한 값의 평균을 간의 탄력도로 하였다. 간탄력도 측정과 간조직생검의 시행은 4개월 이내의 기간에 시행되었다

C. 통계

간섬유화 단계와 간탄력도의 상관관계 분석은 Spearman 상관계수로 표시하였다. 통계 분석은 SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 각 통계의 유의 수준 P값은 0.05 미만으로 정의하였다. 간섬유화 정도를 예측할 수 있는 간탄력도의 진단 유용성을 검증하기 위하여 ROC

(receiver operating characteristic) 곡선을 이용하였으며, 가장 적절한 민감도와 특이도, 양성 및 음성 예측도를 나타내는 cut-off값을 결정하였다.

III. 결과

A. 대상 환자의 임상 특성

총 108명 환자의 평균 연령은 43.4±12.0세였으며, 남자 76명(88.1%), 여자 32명(11.9%)이었다. 이 중 만성 B형바이러스간염 환자와 만성 C형바이러스간염 환자가 각각 83명(76.9%), 25명(23.1%)이었다. 평균 체질량지수는 23.8±2.9 kg/m²이었다. 혈청생화학검사에서 평균 AST, ALT는 각각 105.6±105.7 IU/L, 160.2±216.3 IU였고, 총빌리루빈은 1.3±2.2 mg/dL, 혈소판치는 182±55.8×10³/mm³, 알부민 4.2±0.4 g/dL, INR (international normalized ratio)은 1.1±0.1이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Included (n=108)
Sex (M:F)	76:32
Age (years)	43.4±12.0
Etiology	
Chronic hepatitis B	83 (76.9%)
Chronic hepatitis C	25 (23.1%)
BMI (kg/m ²)	23.8±2.9
AST (IU/L)	105.6±105.7
ALT (IU/L)	160.2±216.3
Total bilirubin	1.3±2.2
Platelets (10 ³ /mm ³)	181.9±55.8
INR	1.1±0.1
Albumin (g/L)	4.2±0.4

Results are given as mean ± SD or n (%).

대상 환자들의 간조직생검을 통한 간섬유화 단계에 따른 분포를 살펴보면, 간섬유화 정도는 0단계(F0) 1명(0.9%), 1단계(F1) 19명(17.6%), 2단계(F2) 39명(36.1%), 3단계(F3) 30명(27.8%), 4단계(F4) 19명(17.6%)이었다(Table 2).

Table 2. Liver Stiffness Values According to Hepatic Fibrosis Stage

Fibrosis	AllPatients (n=108)	Stiffness(kPa)
F0	1(0.9%)	4.30
F1	19 (17.6%)	5.8 ± 1.8
F2	39 (36.1%)	11.3 ± 6.8
F3	30 (27.8%)	11.8 ± 6.0
F4	19 (17.6%)	23.4 ± 16.5

Results are given as mean ± SD

B. 간의 탄력도와 간섬유화의 상관관계

FibroScan[®]으로 측정된 간탄력도는 3.5-57.1 kPa(평균: 11.8, 표준편차: 8.9)였고, 간섬유화 정도에 따른 간탄력도의 평균은 F1, F2, F3, F4에서 각각 5.8±1.8 kPa, 11.3±6.8 kPa, 11.8±6.0 kPa, 23.4±16.5 kPa였다. 간섬유화와 간탄력도는 통계에서 유의한 상관관계를 보였고(P<0.001), 상관계수 r=0.56이었다(Table 2)(Fig. 1).

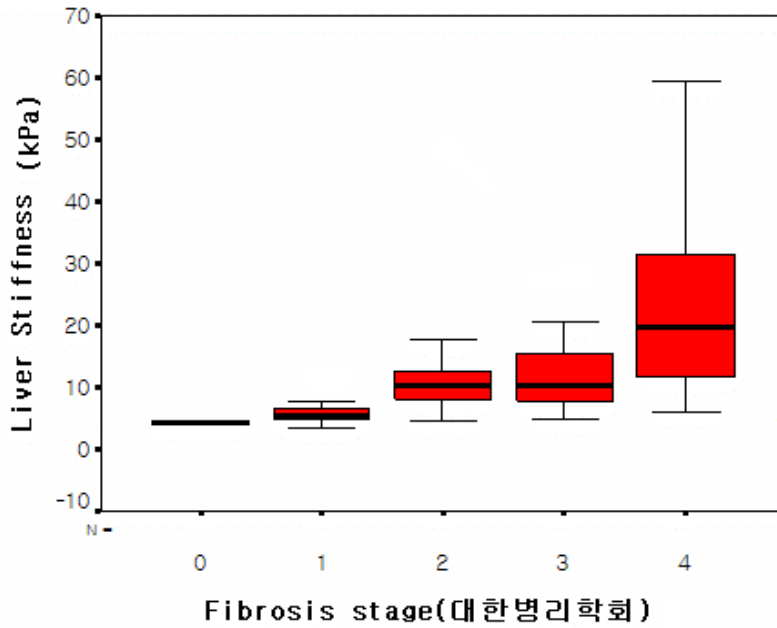


Fig. 1. Liver stiffness values for each fibrosis stage. The top and bottom of the boxes are the 1st and 3rd quartiles. The lines through the middle of the boxes represent the median.

C. 간섬유화 단계 예측을 위한 간의 탄력도 cutoff값 결정

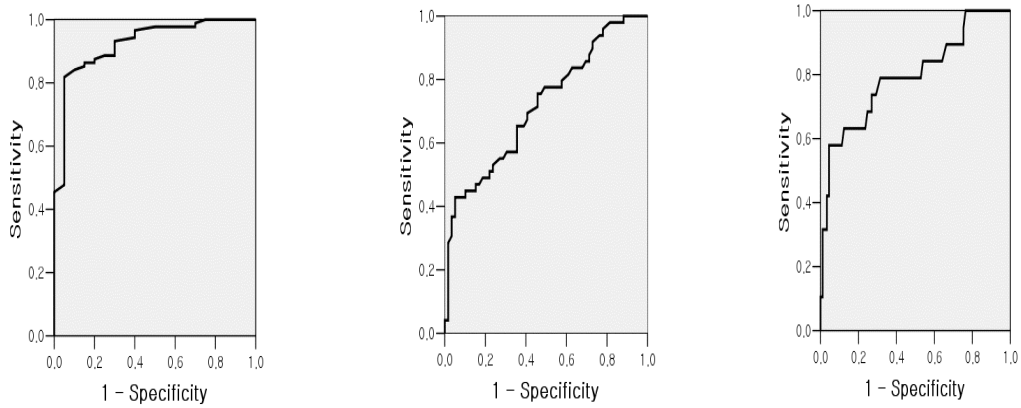
간탄력도의 간섬유화 단계 예측 정도를 알아보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 임상적으로 유용한 cut-off값을 설정한 후 민감도, 특이도, 양성 예측도 및 음성 예측도를 구하였다(Table 3, Fig. 2). 각 섬유화 단계에 대한 ROC 곡선을 통해 구한 area under the curve (AUC) 값은 간섬유화 2단계 이상에서 0.93으로 높은 정확도를 보였고 3단계 이상과 4단계에서는 각각 0.72, 0.80이었다. 간섬유화 각

단계를 구분하는 간의 탄력도 cut-off값을 간섬유화 2단계 이상, 3단계 이상, 4단계에 대하여 각각 7.5 kPa, 9.7 kPa, 14.9 kPa로 정하였을 때 각각의 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 조사하였다. 간섬유화 2단계 이상을 진단하는 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 각각 84%, 90%, 97%, 56%였고 3단계 이상에 대해서는 65%, 64%, 60%, 69%였으며, 4단계에 대해서는 63%, 88%, 48%, 91%였다. 특히 간섬유화 2단계 이상을 진단하는 cut-off값은 민감도가 90%, 특이도가 85%였으며, 양성 예측도가 97%로 높은 신뢰도를 보였다. 그러나 3단계 이상의 cut-off값은 민감도와 특이도가 높지 않았고, 4단계의 cut-off값은 특이도와 음성 예측도가 각각 88%, 91%로 비교적 높았으나, 민감도와 양성 예측도가 낮아지는 결과를 보였다.

Table 3. Prediction of Hepatic Fibrosis by Liver Stiffness Cut off Value.

	Moderate Fibrosis (F≥2)	Severe Fibrosis (F ≥ 3)	Cirrhosis (F=4)
Cutoff(kPa)	7.5	9.7	14.9
Sensitivity(%)	90	65(0.51-0.77)	63(0.41-0.80)
Specificity(%)	85	64(0.52-0.75)	88(0.79-0.92)
PPV*(%)	97	60	48
NPV**(%)	56	69	91

PPV*, positive predictive value, NPV**, negative predictive value

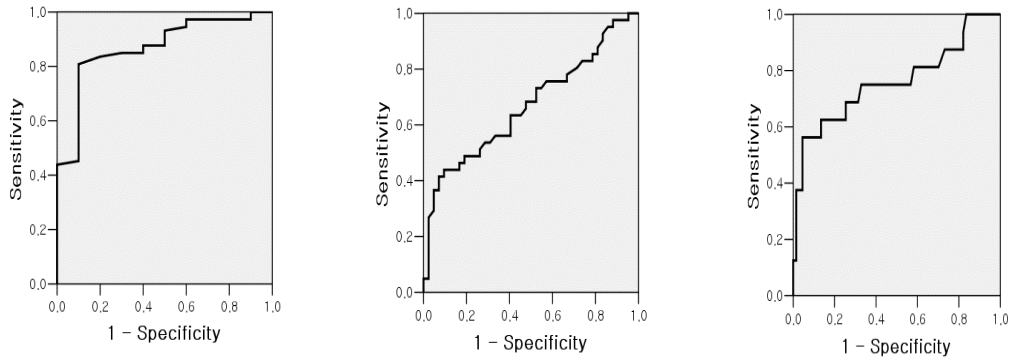


(a) ROC curve for $F \geq 2$ (b) ROC curve for $F \geq 3$ (c) ROC curve for $F = 4$

Fig. 2. ROC curve of liver stiffness for predicting hepatic fibrosis of chronic B and C viral hepatitis.

D. 만성 B형바이러스간염 환자군의 분석

83명의 만성 B형바이러스간염 환자군에 대한 탄력도의 간섬유화 단계 예측 정도를 알아보기 위해 ROC 곡선을 구하였다(Fig. 3). 각 섬유화 단계에 대한 ROC 곡선을 통해 구한 area under the curve(AUC) 값은 간섬유화 2단계 이상에서 0.87, 3단계 이상과 4단계에서는 각각 0.67, 0.76으로, C형바이러스간염 환자군을 포함해 분석했을 때의 값인 0.93, 0.72, 0.80과 유사한 결과를 보였다.



(a) ROC curve for $F \geq 2$ (b) ROC curve for $F \geq 3$ (c) ROC curve for $F = 4$

Fig. 3. ROC curve of liver stiffness for predicting hepatic fibrosis of chronic B viral hepatitis

IV. 고찰

FibroScan[®] (EchoSens[®], Paris, France)은 간섬유화를 비침습적으로 측정하는 기기로, Sandrin등(Sandrin 등, 2003)에 의해 소개된 이후 만성 간질환 환자의 간섬유화 진단의 유용성에 대한 여러 보고가 있었다. 대부분은 만성 C형바이러스간염 환자들을 대상으로 한 연구들이었으나(Ziol 등, 2005; Colletta 등, 2005; Castera 등, 2005) 최근 Foucher 등(Foucher 등, 2006)은 만성 바이러스간염과 알코올간염, 만성 지방간염 환자 등으로 대상을 넓혀 시행한 연구에서 간조직검사에서 진단된 간섬유화 정도는 간의 탄력도와 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 그러나 신체 체질량지수나 간염의 원인 분포가 다른 동양인을 대상으로 만성 간질환 환자의 간조직생검과 Fibro-Scan[®]으로 측정한 간탄력도의 임상 유용성에 대한 연구는 부족하다.

국내에서 김 등(Kim 등, 2007)이 228명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 간탄력도를 측정한 결과 비활동 HBsAg 보유자 7.0 ± 2.7 kPa, 만성 간염 8.3 ± 5.3 kPa, 대상 간경변증 15.9 ± 8.3 kPa, 비대상 간경변증 31.8 ± 20.3 kPa, 간세포암종 45.1 ± 34.5 kPa로 간질환의 병기에 따라 의미 있는 차이가 있었다. 그러나 간조직생검에 의한 섬유화 판정은 소수의 환자에서 이루어졌으므로 간탄력도 측정의 임상유용성에 대한 평가에는 한계가 있다.

본 연구에서는 80명의 만성 B형바이러스간염과 23명의 만성 C형바이러스간염 환자의 간조직생검에서 측정된 간섬유화와 간탄력도를 직접 비교하여 간탄력도 검사의 진단 유용성을 관찰하였다. 간섬유화 단계의 F2 이상은 항바이러스치료의 적응이 되므로 F2 이상의 간섬유화 진단 능력에 대한 연구가 이루어지고 있다. F2 이상의 집단에서 기준치를 7.5 kPa로 정할 때 AUROC는 0.90으로 진단 정확도가 높았다. 민감도 84%, 특이도 90%, 양성 예측도 97%, 음성 예측도 56%로 높은 진단 신뢰성을 보였다. 이는 실제 임상에서 만성 바이러스간염 환자가 7.5 kPa 이상의 값을 보였을 때 환자의 간섬유화가 F2 이상일 가능성이 97%라고 설명할 수 있는 결과이다. Ziol 등(Ziol 등, 2005)은 327명의 만성 C형바이러스간염 환자에서 간섬유화와 간탄력도를 비교하였다. F2 이상의 기준치를 8.8 kPa로 정할 때 AUROC는 0.79였으며 민감도 56%, 특이도 91%, 양성 예측도 88%, 음성 예측도 56%였다. Castera 등(Castera 등, 2005)은 183명의 만성 C형바이러스간염 환자에서 F2 이상의 기준치를 7.1 kPa로 정하였고 AUROC는 0.83이었다. 민감도 67%, 특이도 89%, 양성 예측도 95%, 음성 예측도 48%였다. Foucher 등(Foucher 등, 2006)은 711명의 만성 바이러스간염 환자에서 F2 이상의 기준치를 7.2 kPa로 정할 때 AUROC가 0.80이었다. 그러므로 본 연구에서 F2 이상의 간섬유화 진단 정확도는 다른 연구에 비하여 우수하였다.

F3의 간섬유화 진단에 대한 민감도와 특이도의 최대화를 고려하여 기준치를 9.7 kPa로 정하였다. AUROC는 0.72로 유의성은 있으나 진단 정확도가 부족하였다. F2와 F3에서 간탄력도는 각각 11.3 ± 6.9 kPa과 11.8 ± 6.0 kPa로 유의한 차이는 있었으나 그 차이가 크지 않았다. 반면에 Ziol 등(Ziol 등, 2005)은 F3 이상의 기준치를 9.7 kPa로 정하였을 때 AUROC는 0.91이었으며 Castera 등(Castera 등, 2005)의 연구에서는 9.5 kPa를 기준으로 하였을 때 AUROC는 0.90, Foucher 등(Foucher 등, 2006)의 연구에서도 F3 이상의 기준치를 12.5 kPa로 정하여 AUROC는 0.90으로 F3 이상의 섬유화를 정확하게 예측하였다고 보고하였다. 간탄력도 수치도 F2에 비하여 F3에서 큰 차이로 증가하였다.

간조직생검은 섬유화 측정의 표준진단으로 이용되고 있다. 그러나 간조직생검으로 간섬유화 정도를 정확히 측정할 수는 없다. 간조직생검은 전체 간의 5만분의 1 조직 상태만 반영하며 간실질에서 간섬유화의 분포는 동일하지 않다. Bedosa 등(Bedossa 등, 2003)은 생검의 75%에서 정확하게 섬유화 단계를 분류할 수 있었으며, Regev 등(Regev 등, 2002)은 33%의 환자에서 우엽과 좌엽은 1단계 이상의 섬유화 차이가 있다고 보고하였다. Siddique 등(Siddique 등, 2003)은 동일한 부위의 간조직에서도 45%의 환자에서 1단계 이상의 섬유화 차이를 관찰하였다. 본 연구에서 간탄력도 측정으로 F2와 F3를 구분하기 어려운 이유는 간조직생검의 진단 정확성의 문제가 한 가지 원인이 될 수 있다. Gomez-Dominiquez 등(Gomez-Dominiquez 등, 2006)은 간탄력도 측정으로 F1과 F2를 분류할 수 없었다. 본 연구의 대상 환자수가 적으므로 많은 환자를 대상으로 추가 연구가 필요하다.

본 연구에서 간경변(F4)의 진단에 간탄력도 기준치를 14.9 kPa로 정할 때 AUROC가 0.80으로 유의성이 있었지만 다른 보고에 비하여 정확도가 낮았다. Ziol 등(Ziol 등, 2005)의 연구에서는 14.6 kPa의 기준으로 AUROC 0.97, Castera

등(Castera 등, 2005)의 연구에서는 12.5 kPa의 기준치로 AUROC 0.95로 간경변을 정확하게 진단하였다고 보고하였다. Ganne-Carrie 등(Ganne-Carrie 등, 2006)도 기준치를 14.6 kPa로 정하였을 때 AUROC는 0.95였다.

본 연구의 ROC 곡선 분석이 타연구보다 다소 정확도가 떨어지는 원인으로서는 타연구들이 상대적으로 많은 간경변증 환자를 포함하여 간섬유화가 진행된 환자군이 많았던 것과는 달리 본 연구의 대상 환자는 대부분이 간경변증의 합병증이 없었으며, 혈액검사 및 복부초음파검사에서 만성 간염과 구분하기 힘든 초기 간경변증 환자들이었다는 점을 들 수 있다. 합병증이 발생한 간경변증은 임상, 내시경, 영상검사로 쉽게 진단이 가능하기 때문에 초기 간경변증 환자를 대상으로 간탄력도 측정의 진단 유용성을 연구하는 것은 의의가 있다. 초기 간경변증 환자에서 혈청표지자로 구성된 모델의 진단 유용성을 조사한 연구에서 혈청표지자의 특이도는 높으나 민감도는 낮은 것으로 보고되고 있다(Borroni 등, 2006). 임상에서 심한 간경변증이 포함된 만성 B형바이러스간질환을 대상으로 한 김 등(Kim 등, 2007)의 연구에서 만성 간염에 비하여 간경변증 환자에서 간탄력도 수치가 의미 있게 증가함을 보고하였다. 본 연구 대상 환자 중 간경변증 환자는 17.6%로 소수인 것이 낮은 정확도의 요인이 될 가능성이 있다. 중등도의 섬유화가 있는 환자군에 비하여 간경변증 환자가 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 간탄력도 측정의 간경변증 진단 정확도가 다른 보고에 비하여 우수하였다는 보고가 있다(Coco 등, 2007).

B형간염바이러스에 의한 간경변증과 C형간염바이러스에 의한 간경변증은 조직 소견의 차이가 있다(Shimamatsu 등, 1994). C형간염바이러스에 의한 간경변증은 섬유성 격막이 넓고 재생 결절이 작으며 격막에 염증반응이 심하다. B형간염바이러스에 의한 간경변증은 섬유성 격막이 좁고 재생 결절이 크다. 그러므로 소결절이고 격막이 넓은 C형간염바이러스에 의한 간경변증에서는

섬유화가 심하여 간탄력도 측정으로 정확한 진단이 가능하다. 그러나 대결절이며 격막이 좁은 B형간염바이러스에 의한 간경변증에서는 섬유화가 심하지 않으므로 탄력도 측정의 진단 정확도가 떨어질 것으로 생각한다. Ganne-Carrie 등(Ganne-Carrie 등, 2006)은 간탄력도 측정에 위음성을 보인 35명의 간경변증 환자들을 분석한 결과 대결절이 있는 경우와 의미 있는 조직 활성도가 없는 비활동 간경변이 위음성과 관련이 있음을 관찰하여 B형간질환에서 간탄력도의 진단 능력이 감소하는 이유를 설명하였다. 그러나 본 연구에서 B형간질환 환자군만을 대상으로 분석한 결과는 C형 환자군을 포함한 결과와 유사한 결과를 보였다. 이에 대해서는 본 연구의 대상이 적으므로 더 많은 환자를 대상으로 검증이 필요할 것으로 생각한다.

섬유화 외에 혈청 ALT치가 간탄력도 측정에 영향을 미친다고 한다. Coco 등(Coco 등, 2007)은 급성 악화를 보인 10명의 환자에서 간탄력도를 측정한 결과 급성악화기에 탄력도가 1.3-3배 증가하였으며 그 후 점차 기저치로 감소하였고 ALT치가 안정된 경우에는 탄력도에 변화가 없음을 관찰하여 급성 악화가 있는 경우에 탄력도 측정을 한 차례만 시행하는 경우 실제보다 높은 섬유화 단계로 오진할 수 있다고 하였다. 그리고 격막의 염증 상태가 탄력도 측정에 영향을 미칠 것으로 판단하였다.

FibroScan®은 비만이 심한 경우, 늑골간이 좁은 경우, 복수가 있는 경우 시행할 수 없는 문제가 있고, 간조직검사와 달리 검사 결과가 주는 정보가 단지 간섬유화 정도라는 한계가 있다. Foucher 등(Foucher 등, 2006)의 연구에서 체질량지수 28 kg/m² 이상의 환자에서 간탄력도 측정이 실패할 가능성이 높다고 하였고, 측정 원리가 저주파수의 탄성파를 이용하므로 늑골간이 좁거나, 복수가 있을 때는 저주파수의 탄성파가 투과할 수 없기 때문에 물리적으로 간탄력도를 측정할 수 없다. 하지만 국내의 경우 체질량지수가 28 kg/m² 이상의

비만 환자는 혼치 않으며, 복수가 있는 환자는 이미 간경변증으로 진행한 임상 단서가 된다는 점에서 간탄력도 측정의 의미가 적다. 간탄력도 측정은 간조직검사에 비해 측정하는 간조직의 용적이 커서 전체적인 간섬유화 정도를 예측하는 데에 장점이 있고, 합병증 없이 간섬유화를 진단할 수 있는 검사의 안전성으로 인하여 반복 측정이 용이하다.

결론으로 만성 바이러스간염 환자에서 Fibroscan을 이용하여 측정한 간탄력도는 의미 있는 간섬유화(F2 이상)와 간경변의 진단에 유용하였으나 F2와 F3 간섬유화의 구분에는 한계가 있었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 간탄력도 측정의 임상 유용성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

V. 결론

FibroScan®은 만성 바이러스간염 환자의 유의한 섬유화($\geq F2$)와 간경변증을 잘 반영하였으며, 특히 F2 이상인 집단에서 측정된 간의 탄력도가 유의한 차이를 보여, 항바이러스치료의 결정에 유용할 것이다.

참고 문헌

1. 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
2. Bedossa P, Dargere D, Paradis V; Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 1449-1457, 2003
3. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A; Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complication. *Gut* 53: 744-749, 2004
4. Borroni G, Ceriani R, Cazzaniga M, Tommasini M, Roncalli M, Maltempo C, Feline C, Salerno F; Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 797-804, 2006
5. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S; Liver Biopsy. *N Engl J Med* 344: 495-500, 2001
6. 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
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 transaminases. *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 aminotransferase. *Hepatology* 42: 838-845, 2005
 9. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V; Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 411-412, 2006
 10. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lendinghen V; Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 55: 403-408, 2006
 11. Ganne-Carrie 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
 12. Gomez-Dominquez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteaquedo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R; Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 513-518, 2006
 13. 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

14. 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 oesophageal varices. *J Hepatol* 45: 230-235, 2006
15. Kim HS, Kim JK, Park YN, Myung SM, Pang MS, Youn KT, Lee KH, Paik YH, Lee KS, Ahn SH, Chon CY, Moon YM, Han KH; Non-invasive assessment of liver fibrosis by measuring the liver stiffness and biochemical markers in chronic hepatitis B patients. *Korean J Med* 72: 459-469, 2007
16. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Povernard T; The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 39: 862-863, 2004
17. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pizie D, Pudifin DJ; Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1: 523-525, 1986
18. 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
19. 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

20. 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
21. 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
22. Shimamatsu K, Kage M, Nakashima O, Kojiro M; Pathomorphological study of HCV antibody-positive liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 9: 624-630, 1994
23. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F; Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 38: 427-432, 2003
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. 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

-ABSTRACT-

Liver stiffness measurement for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis

Joon-Koo Kang

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung Won Cho)

Background: FibroScan[®] is a new medical device that measures liver stiffness noninvasively. The aim of this study was to assess the accuracy of liver stiffness measurement by FibroScan[®] for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.

Materials and methods: We studied 103 patients with chronic viral hepatitis B or C who underwent FibroScan[®] and liver biopsy between October 2005 and August 2006. Liver fibrosis was staged on a 0-4 scale according to the Korean Society of Pathologists Scoring System. Diagnostic accuracy was assessed by receiver operator characteristics (ROC) analysis.

Results: Liver stiffness was 3.5-57.1 kPa (mean : 11.8, SD : 8.9). The Mean

value of liver stiffness in each fibrosis stage group (F1, F2, F3 and F4) was 5.8 ± 1.8 kPa, 11.3 ± 6.8 kPa, 11.8 ± 6.0 kPa, and 23.4 ± 16.5 kPa respectively. Liver stiffness, measured by FibroScan[®] showed reliable correlation with liver fibrosis stage confirmed by liver biopsy ($r=0.56$, $p<0.001$). AUROC (95%CI) of $\geq F2$, $\geq F3$, F4 was 0.93(0.86-0.99), 0.72(0.62-0.82), 0.80(0.67-0.92) respectively. Sensitivity and specificity of 7.5 kPa, obtained cutoff value for ≥ 2 was 84% and 90%.

Conclusion: FibroScan[®] is a reliable method for the diagnosis of significant fibrosis($\geq F2$) and cirrhosis in patient with chronic liver disease. Especially, liver stiffness measurement offered good diagnostic performance for significant fibrosis.

Key words: Liver stiffness, Liver biopsy, Noninvasive diagnosis, Liver fibrosis, Liver cirrhosis