

## 만성 간질환에서 간탄성률 측정에 영향을 미치는 요인 분석

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>, 한림대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>,  
차의과학대학 내과학교실<sup>3</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>

이다미 · 문은준 · 황주안 · 이민석 · 정재연  
조성원 · 김영배<sup>1</sup> · 김동준<sup>2</sup> · 황성규<sup>3</sup> · 양진모<sup>4</sup>

### Abstract

#### Factors associated with liver stiffness in chronic liver disease

Da Mi Lee, M.D., Eun Joon Moon, M.D., Joo An Hwang, M.D.,  
Min Suk Lee, M.D., Jae Youn Cheong, M.D., Sung Won Cho, M.D., Yeong Bae Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Dong Joon Kim, M.D.<sup>2</sup>, Seong Gyu Hwang, M.D.<sup>3</sup>, Jin Mo Yang, M.D.<sup>4</sup>

Department of Gastroenterology and <sup>1</sup>Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon;  
Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Hallym University College of Medicine, Chuncheon;  
<sup>3</sup>Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea;  
<sup>4</sup>St. Vincent Hospital, The Catholic University College of Medicine, Suwon, Korea

**Background/Aims:** Transient elastography is a new noninvasive tool for measuring liver stiffness that accurately predicts significant fibrosis and cirrhosis. However, several studies have indicated that liver stiffness can be significantly influenced by major changes in aminotransferase in patients with chronic viral hepatitis. The aim of this study was to determine the factors influencing liver stiffness in patients with chronic liver disease. **Methods:** We studied 158 patients with chronic liver disease who underwent transient elastography and liver biopsy sampling. Histologic findings on fibrosis and necroinflammatory activity in the biopsy specimens were evaluated according to the Korean Society of Pathologists Scoring System. Routine biochemical tests were performed according to standard methods. **Results:** Liver stiffness was strongly correlated with liver fibrosis stage (Spearman coefficient=0.636,  $P<0.001$ ), lobular activity (Spearman coefficient=0.359,  $P<0.001$ ), and portoperiportal activity grade (Spearman coefficient=0.448,  $P<0.001$ ). Liver stiffness was significantly associated with serum levels of total bilirubin ( $P=0.025$ ), direct bilirubin ( $P=0.049$ ), gamma-glutamyl transpeptidase ( $P=0.014$ ), platelet count ( $P=0.004$ ), albumin ( $P<0.001$ ), and international normalized ratio ( $P<0.001$ ). 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. **Conclusions:** Liver stiffness as measured by transient elastography is associated with the grade of necroinflammatory activity and the stage of fibrosis, irrespective of serum ALT levels. (**Korean J Hepatol 2009;15:464-473**)

**Key words:** Liver stiffness; Fibrosis stage; Necroinflammatory activity; Biochemical test, Viral hepatitis

- ◇ Received July 30, 2009; revised October 25, 2009; accepted October 30, 2009
- ◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; D.bil, direct bilirubin; GGT, gamma glutamyl transpeptidase; INR, international normalized ratio; T.bil, total bilirubin
- ◇ Corresponding author: Sung Won Cho, E-mail: sung\_woncho@hotmail.com; Phone: 031) 219-5106; Fax: 031) 219-5999  
주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 소화기내과 (우)443-721

\* 본 연구는 보건 의료 기술 연구 개발 사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A050021).

## 서 론

간섬유화 정도를 평가하는 것은 만성 간염에서 질환의 진행 예측과 치료의 결정에 중요하며, 간경변증으로의 진행과 합병증을 예방하는 데에도 필수적이다.<sup>1</sup> 간조직검사는 간섬유화 단계를 평가하는 방법의 황금률로 되어 있다.<sup>2,3</sup> 그러나 간조직검사는 통증, 출혈 등의 합병증이 동반될 수 있고, 환자의 거부감이 크며 간섬유화 단계를 추적관찰하기 위한 도구로 사용되기 어렵다.<sup>4</sup> 또한 간조직검사는 검체 채취의 오류로 인하여 10~20%의 간경변 환자에서 오진될 수 있고,<sup>5</sup> 생검 조직의 크기가 작을수록 진단율이 낮은 것으로 나타났다.<sup>6,7</sup> 또한 조직생검을 통해 얻는 조직의 양이 전체 간의 5만분의 1 정도라는 데서 대표성의 문제가 있으며,<sup>8</sup> 병리학자 간의 해석 차이로 인하여 재현성이 낮다는 문제점이 있다.<sup>5,9</sup> 이에 따라 간생검을 대신할 수 있는 비침습적인 검사에 대한 요구가 증가하고 있으며, 간섬유화를 평가하는 여러 비침습적 검사법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>10-13</sup>

Transient elastography(Fibroscan<sup>®</sup>, EchoSens, Paris, France)는 피부 표면에서 간접적으로 간의 탄성률을 측정하여 간섬유화를 진단하는 검사법으로 비침습적이고 재현성이 높으며, 비교적 정확하고 간편하게 시행될 수 있다.<sup>14,15</sup> 여러 연구에서 transient elastography로 측정된 간탄성률은 만성 B형 및 C형간염을 포함한 다양한 만성 간질환에서 간섬유화 정도를 정량화하는 정확한 검사법으로 보고되었다.<sup>16-22</sup>

Transient elastography로 측정된 간탄성률은 간섬유화의 정도 이외에 여러 요인에 의하여 영향을 받을 수 있다고 보고되고 있다.<sup>23-30</sup> 최근 간탄성률이 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승이 있는 경우에 높게 측정되며,<sup>23-25</sup> 급성 간염의 급성기에는 실제 간섬유화 정도보다 높게 측정되고 회복기에 감소함이 발표되었다.<sup>26-28</sup> 따라서 간염의 활성도가 간탄성률에 영향을 줄 것으로 생각되고 있다. 반면에 혈청 ALT치는 간탄성률에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있다.<sup>27,30</sup> 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 수치와 관련을 보인다는 보고가 있다.<sup>29,30</sup> 본 연구에서는 만성 간질환 환자에서 간탄성률과 연관성을 갖는 혈청 및 간내 인자를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 9월부터 2008년 9월까지 만성 간질환으로 추적관찰 중인 환자 중 간조직검사와 transient elastography로 간탄성률 측정을 함께 시행한 158명의 환자를 대상으로 하였다. 간생검은 진단 또는 치료 목적으로 간생검의 적응증이 되는 경우에 시행하였다. 만성 B형간질환 환자는 혈액검사에서 B형간염표면항원이 6개월 이상 양성이었으며, 만성 C형간질환 환자는 C형간염바이러스(HCV)에 대한 항체가 양성이고 혈청 HCV RNA가 양성인 환자로 정의하였다. 연구는 모든 환자에게 연구에 대한 설명을 하였고 환자들의 참여 동의하에 진행되었다.

### 2. 방법

#### 1) 혈액검사

혈청생화학검사, 혈액응고검사 및 말초혈액검사 등의 혈액검사 자료는 transient elastography를 시행한 시점에 시행된 검사 결과를 참조하였다.

#### 2) 간조직검사

간생검은 초음파 영상 유도하에 경피적으로 시행하였다. 조직생검을 통해 얻은 검체는 포르말린으로 고정시키고 파라핀 포매하였고, 5  $\mu$ m 두께로 절편한 후 hematoxylin-eosin염색과 Masson-trichrome 염색을 하였다. 간섬유화 등급 및 간염 활성 등급은 대한병리학회의 만성 간염 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 육안으로 보았을 때 지방 변성이 된 간실질 단면적의 비율에 따라 4단계로 구분하였다(Grade 0: <5%, Grade 1: 5~33%, Grade 2: 33~66%, Grade 3: >66%),<sup>31</sup> 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 측정 후, 측정된 속도를 이용하여 탄성파가 통과하는 조직의 탄성률을 계산하는 원리이며,<sup>32</sup> 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 탄성률로 하였다. 간탄성률 측정과 간조직생검의 시행은 4개월 이내의 기간에 시행되었다.

4) 통계

기저 변수들의 요약값은 연속형 변수인 경우 평균±표준편차로 범주형 변수인 경우는 빈도 및 상대빈도로 표현하였다. 간염유화, 간염 활성도 단계에 따른 간탄성률의 차이를 알아보기 위하여 비모수적 통계방법인 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. 간탄성률과 혈액검사 수치와의 상관관계는 Pearson correlation을 이용하였고, 간탄성률과 간조직검사상 간염유화 단계 및 간염 활성도와의 상

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

Variables	Patients (n=158)
Gender (M:F)	113 : 45 (71.5% : 28.5%)
Age (years)	43.1±11.7 (range: 19~75)
Etiology	
HBV	126 (79.8%)
HCV	30 (19.0%)
Autoimmune	2 (1.2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8± 3.0 (range 18.0~34.6, n=116)
Inflammatory activity grade	G0/1/2/3/4
Lobular activity	2/38/41/32/11 (1.6%/24.1%/24.9%/20.3%/7.0%)
Porto-periportal activity	2/22/38/46/17 (1.3%/13.9%/24.1%/29.1%/10.%)
Fibrosis stage: F0/1/2/3/4	7/19/54/46/32 (4.4%/12.0%/34.2%/29.1%/20.3%)
Steatosis: G0/1/2/3	126/13/6/2 (79.7%/8.2%/3.8%/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 count (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	183.5±75.0
Prothrombin time (INR)	1.1±0.1

Results are given by mean±SD for continuous variables and by frequency for categorical variables. 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.

관관계는 정규성의 가정을 만족하지 못하여 비모수적 방법인 Spearman's rank correlation을 이용하여 분석하였다. 간탄성률과 관련된 인자를 조사하기 위하여 단변량 상관분석에서 유의한 인자를

**Table 2.** Liver histology and liver stiffness

Parameters	n	Liver stiffness (kPa)	P-value
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)	

Data are expressed by mean±SD (range).

P-values were obtained by Kruskal-Wallis test.

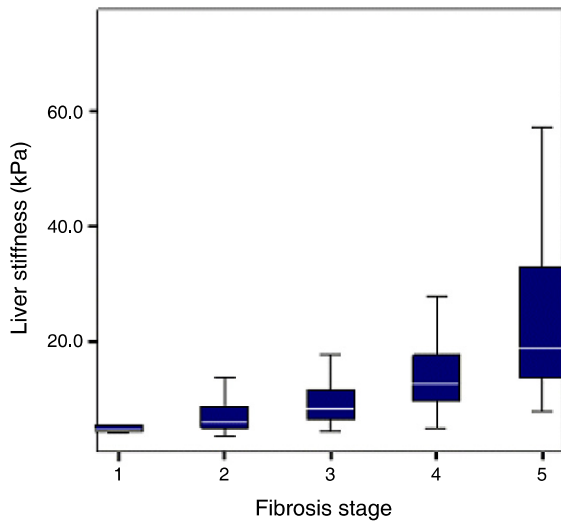
모두 고려하여 다변량 회귀분석을 실시하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 모든 통계분석은 SPSS 12.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성(표 1)

총 대상 환자 158명의 연령의 평균±표준편차는 43.1±11.7세였으며, 남자가 113명(71.5%), 여자가 45명(28.5%)이었다. 만성 간질환의 원인은 B형간염이 126명(79.8%), C형간염이 30명(19.0%), 자가면역간염이 2명(1.2%)이었다. BMI(총 116명에서 측정)는 23.8±3.0(범위: 18.0~34.6)이었다. 혈청생화학검사에서 아스파르테이트아미노전이효소(AST)와 ALT는 각각 98.4±112.3(17~903) IU/L, 146.2±195.0(8~1321) IU/L였고, 총 빌리루빈은 1.3±

2.0(0.2~14.6) mg/dL, 알칼리인산분해효소(ALP) 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)×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 프로트롬빈시간(PT)의 INR은 1.1±0.1(0.85~1.93), 총 콜레스테롤은 166.4±37.2(97~399) mg/dL였다. 간생검을 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 소염 내 활성도 분포는 G0 2명(1.3%), G1 38명(24.1%), G2 41명(25.9%), G3 32명(20.3%), G4 11명(7.0%)이었고, 문맥역/문맥주변부 활성도 분포는 G0 2명(1.3%), G1 22명(13.9%), G2 38명(24.1%), G3 46명(29.1%), G4 17명(10.8%)이었다. Transient elastography로 측정된 간탄성률은 13.8±11.1(3.5~75) kPa였다.



**Figure 1.** Box plots of liver stiffness relative to fibrosis stage. The extent 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 fibrosis stage were significantly correlated ( $P<0.001$ ).

## 2. 간내 섬유화 및 간염 활성도와 간탄성률 간의 연관성

간섬유화 등급에 따른 간탄성률의 평균은 F0, F1, F2, F3, F4에서 각각  $4.7\pm 0.2$  kPa,  $7.4\pm 1.0$  kPa,  $10.4\pm 1.3$  kPa,  $14.5\pm 1.3$  kPa,  $25.9\pm 3.1$  kPa 였고, 그 차이는 유의하였다( $P<0.001$ , 표 2, 그림 1). 단변량 상관분석에서 간섬유화 단계가 높아질수록 간탄성률이 증가하였으며, Spearman 상관계수가 0.636으로 유의하였다( $P<0.001$ , 표 3).

간염의 소엽 내 활성도 및 문맥역/문맥주변부 활성도가 높아질수록 간탄성률 측정치도 증가하였으며(표 2, 그림 2) 각 단계별 평균치의 차이는 유의하였다( $P<0.001$ ). 단변량 상관분석에서도 간염의 소엽 내 활성도 및 문맥역/문맥주변부 활성도의 Spearman 상관계수가 각각  $0.359(P<0.001)$ ,  $0.448(P<0.001)$ 로 유의하였다(표 3).

## 3. 혈청 생화학적 지표와 간탄성률과의 상관관계

Pearson 분석에서 간탄성률은 총 빌리루빈치, 직접 빌리루빈치, GGT치, 프로트롬빈시간 INR과 양의 상관관계가 있었으며, 알부민 및 혈소판 수치와는 음의 상관관계가 있었다(표 3). 그러나 혈청

**Table 3.** The correlation between clinicopathological variables and liver stiffness values

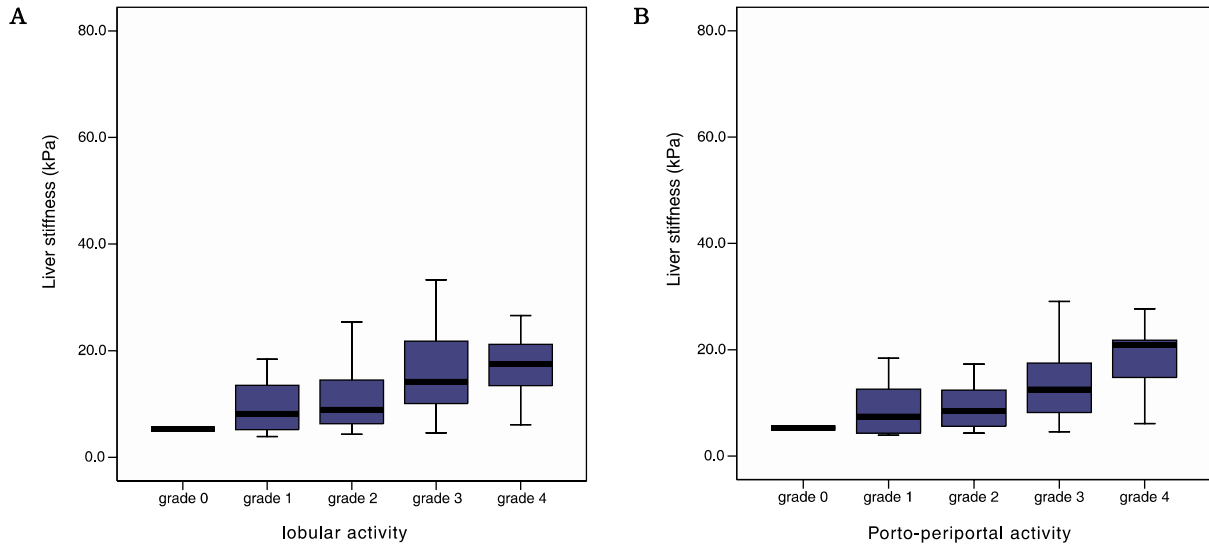
Variables	Coefficient	P-value
Inflammatory grade		
Lobular activity	0.359	<0.001*
Porto-periportal activity	0.448	<0.001*
Fibrosis stage	0.636	<0.001*
Steatosis	-0.080	0.338*
Age (year)	0.133	0.096 <sup>†</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.009	0.925 <sup>†</sup>
AST (U/L)	0.084	0.297 <sup>†</sup>
ALT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

P-values were obtained by \*Spearman's rank correlation analysis or <sup>†</sup>Pearson correlation analysis. 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.

AST, ALT, ALP 수치는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 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 보여주지 못하였다(표 4).

## 4. BMI 및 지방간과 간탄성률 간의 연관성

BMI와 간탄성률 간에는 통계적으로 유의한 관련성이 없었다( $P=0.925$ , 표 3). 또한 지방간 단계와 간탄성률도 유의한 상관관계를 보이지 않았다(표 3).



**Figure 2.** Liver stiffness relative to lobular (A) and portoperiportal activity (B). (A) The extent 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 extent 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 portoperiportal activity were significantly correlated ( $P<0.001$ ).

**Table 4.** The correlation between serum aminotransferases levels and liver stiffness values in patients stratified by fibrosis stage

Fibrosis stage	Variables	Coefficient	P-value
F0,1,2	AST	0.200	0.077
	ALT	0.217	0.055
F3,4	AST	-0.003	0.981
	ALT	-0.059	0.607

P-values were obtained by Pearson correlation analysis.

ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

### 5. 다변량 회귀분석

이상의 단변량 상관분석에서 유의한 상관관계를 보이는 요인들을 대상으로 다변량 선형 회귀분석을 단계진입방식으로 시행하였으며, 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자는 섬유화 단계와 소엽 내 간염 활성도로 나타났다(표 5).

### 고 찰

Transient elastography는 Sandrin 등<sup>15</sup>에 의해 소개된 이후 만성 간질환 환자에서 간섬유화를 진

단하는 검사로서 그 유용성에 대한 여러 보고들이 있었다. 대부분은 만성 C형간염 환자들을 대상으로 한 연구들이었으나,<sup>19,20,33</sup> Foucher 등<sup>17</sup>은 만성 바이러스간염과 알코올간염, 지방간염으로 대상을 넓혀 시행한 연구에서도 간섬유화 정도는 간탄성률과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 이외의 다양한 원인의 만성 간질환에서도 간탄성률은 간섬유화 단계와 높은 상관관계를 가지고 있음이 보고되었다.<sup>14-18,20-22</sup> 본 연구에서도 만성 간질환 환자에서 간탄성률은 조직검사로 진단된 간섬유화 단계별로 유의한 차이를 보였으며, Spearman coef-

**Table 5.** Factors associated with liver stiffness values in multivariate analysis

Variables	Coefficient	P-value
Inflammatory Grade		
Lobular activity	3.500	0.047
Fibrosis stage	3.254	0.009

P-values were obtained by stepwise multiple linear regression analysis including the variables with statistical associations at univariate ( $P < 0.05$ ) analysis. Platelet count, prothrombin time (international normalized ratio), and serum levels of albumin, total bilirubin, direct bilirubin, and gamma glutamyl transpeptidase, did not show statistical significance in this analysis.

ficient가 0.636으로 높은 상관관계를 보여 Transient elastography가 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.<sup>21,22</sup> 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.<sup>21</sup>

그러나 간탄성률은 간섬유화뿐만 아니라 간염의 활성도에 의하여도 영향을 받는 것으로 보고되어 있다.<sup>23-30</sup> 본 연구에서도 158명의 만성 간질환 환자를 대상으로 간조직검사와 간탄성률 측정을 같이 시행하여 비교한 결과 간섬유화 단계뿐만 아니라 간염 활성도도 간탄성률과 연관을 보이는 독립인자로 나타났다. Fraquelli 등이 만성 간질환 환자 211명에서 간조직검사와 간탄성률 측정을 같이 시행하여 분석한 연구와<sup>14</sup> Pinzani 등이 시행한 연구에서<sup>38</sup> 조직검사상의 간염 활성도는 간탄성률과 양의 상관관계가 있고, 간염 활성도에 따라 단계적으로 간탄성률이 유의하게 증가함을 보고하였다. Coco 등은 만성 B형 및 C형간염 환자를 대상으로 시행한 코호트 연구에서 혈청 ALT값이 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자로 보고하였고, 같은 간섬유화 단계에서도 ALT값이 높은 군이 ALT가 낮은 군보다 간탄성률이 높게 측정됨을 관찰하여 간탄성률을 해석하는 데 있어서 ALT 변화를 고려해야 함을 보고하였다.<sup>23</sup> 또한 B형간염바이러스 보유

자를 대상으로 한 연구에서 조직검사상의 간염 정도와, ALT가 간탄성률에 영향을 주는 인자이며 혈청 ALT치의 변동이 간탄성률과 유의한 상관관계를 보였다.<sup>24</sup> 일반적으로 ALT는 간염의 활성화를 반영하는 혈청 지표이므로 ALT가 증가함에 따라 간탄성률이 증가하는 것은 간염 활성도가 간탄성률에 영향을 줄을 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.<sup>27,28</sup>

이와 같이 간탄성률이 급성 간염과 만성 간염의 급성 악화 시기에 증가하는 것은 간염이 진행하면 간문맥 주변으로 염증세포의 침윤이 많아지고 삼출물이 간실질 조직으로 나오게 되며, 간세포 괴사, 간세포 부종, 혈관 충혈 등의 조직학적 변화가 발생한다. 이러한 변화에 의하여 간실질의 밀도가 높아지게 되고 파동의 전달에 변화가 생기며 간탄성률을 증가시키게 된다.<sup>23,28,35</sup> 따라서 급성 간염 또는 만성 간염의 급성 악화 시기에는 간탄성률이 실제 간섬유화 정도보다 높게 측정될 수 있음을 고려해야 할 것이다.

본 논문에서는 간탄성률은 간조직상의 간염 활성도와는 상관관계가 있었으나 간염 활성도를 반영하는 혈청 지표인 ALT, AST 수치와는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 국내의 연구에서도 ALT, AST값은 간탄성률과 유의한 상관관계를 보여주지 못하였다.<sup>27,28,30</sup> 이러한 차이는 우선 간탄성

률은 조직학적 간염 활성도에 따라 변화하는 것 일 뿐 ALT와는 직접적인 관련이 없기 때문에 생각 된다. 서 등은 급성 간염 시기별로 간탄성률을 측정 한 결과 간탄성률은 급성 간염의 증상이 시작된 지 8~9일에 최고치를 보이는 데 비하여 ALT는 증상 시작 6일에 최고치를 보이는 것을 관찰하였으며 따라서 간탄성률은 ALT와는 직접적 관련 없이 급성 간염의 시기에 따라서 변화하는 것임을 보고하였다.<sup>27</sup> 서 등은 ALT보다는 혈청 총 빌리루빈 수치가 간탄성률에 영향을 미치는 독립인자였다고 보고하였는데,<sup>27,30</sup> 본 연구에서도 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈은 간탄성률과 양의 상관관계를 보여 주었다. 또한 ALT가 간탄성률과 유의한 상관관계를 보이지 않은 것은 ALT, AST치가 간염 환자에서 조직학적인 간염 활성도를 정확히 반영하지 못 하기 때문으로 생각된다.<sup>36,37</sup>

대부분의 논문이 간염 활성도를 간접적으로 나타내는 ALT, AST 수치와 비교한 데 비하여 본 연구는 대상 환자군에서 간조직검사와 간탄성률 측정을 모두 시행하여 간염유화 및 간염 활성도 단계가 간탄성률과 연관을 보임을 확인하였다. 그러나 본 연구는 간조직검사를 받은 환자들을 대상으로 시행되어 간질환이 비교적 심한 환자들이 선택되었는데, 따라서 대상 환자의 평균 ALT 및 AST 수치가 높고 간염유화의 단계도 F2 이상이 83.6%로 높아 이들 변수가 정규 분포를 보이지 않는다는 점에서 선택오류가 발생하였을 한계점이 있다.

Poggio 등은 지방간이 간탄성률과 밀접한 관련이 있으며, 지방간이 있는 환자에서 간탄성률이 더 높게 나타난다고 보고하였다.<sup>29</sup> 반면 지방간이 간탄성률과 관련이 없다는 보고도 있다.<sup>39,40</sup> 본 연구에서는 지방간 단계와 간탄성률과는 유의한 관련성이 없는 것으로 나타났으나 1단계 이상의 지방간 환자 수가 적어 통계적 의미를 갖지 못할 것으로 생각된다. 지방간이 간탄성률에 미치는 영향에 대하여는 아직 논란이 있으며 많은 수의 지방간 환자에서의 분석이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 만성 간질환에서 transient elastography를 이용한 간탄성률의 측정은 간염유화를

평가하는 데 비교적 정확한 검사이나 간염유화 정도뿐만 아니라 간내 염증 활성도에 의해서도 영향을 받음을 확인하였으며, 간탄성률을 해석하는 데 있어서 간염유화 및 간내 염증 정도를 모두 고려해야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 본 논문은 만성 간질환 환자를 대상으로 간탄성률 측정에 영향을 미치는 요인을 알아보기 위해 연구를 시행하였다. **대상과 방법:** Transient elastography와 간조직검사를 시행한 만성 간질환 환자 158명을 대상으로 혈액검사 및 간조직 소견을 분석하였으며, 간조직검사 결과는 대한병리학회 기준에 따라 0~4단계로 분류하였다. **결과:** 간탄성률은 간조직생검으로 확인한 간염유화 정도와 유의한 상관관계를 보였다( $P=0.636$ ,  $P<0.001$ ). 간염의 소엽 내 활성도 및 문맥역/문맥주변부 활성도가 높아질수록 간탄성률 측정치도 증가하였으며, spearman 상관계수가 각각 0.359( $P<0.001$ ), 0.448( $P<0.001$ )로 유의하였다. 또한 간탄성률은 혈청 총 빌리루빈치, 직접 빌리루빈치, GGT 수치, INR 등과 양의 상관관계가 있었으며, 혈청 알부민치 및 혈소판치와는 음의 상관관계가 있었다. 다변량 회귀분석에서는 간염유화(B 3.50,  $P=0.009$ ) 및 간염의 소엽 내 활성도(B 3.25,  $P=0.047$ )만이 간탄성률과 관련이 있는 것으로 나타났다. **결론:** 만성 간질환 환자에서 간탄성률은 간염유화뿐만 아니라 간내 염증 활성도에 의해서도 영향을 받음을 확인하였으며, 간탄성률의 해석에 간염유화뿐만 아니라 간내 염증 정도도 고려해야 할 것이다.

**색인단어:** 간탄성률, 간염유화, 간염 활성도, 만성 간질환

## 참고문헌

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.



2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
3. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S152-S160.
4. 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.
5. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
6. 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* 2003;39:239-244.
7. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
8. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-525.
9. Gronbaek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S, Federspiel BH, Hage E, Jensen OJ, et al. Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:443-449.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
14. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-973.
15. 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.
16. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie 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.
17. 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.
18. Ganne-Carrie 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.
19. 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.
20. 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.
21. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
22. 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* 2007;5:1214-1220.
23. 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 transaminase. *J Viral Hepat* 2007;14:360-369.
24. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008;14:6154-6162.
25. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36-44.
26. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1002-1007.
27. Seo YS, Um SH, Suh SJ, Jung ES, Jang JS, Kwon YD, et al. Changes in liver stiffness during the course of acute hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2008;14:465-473.
28. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
29. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:1409-1414.
30. Kim SU, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chung MJ, Chon CY,

- et al. Liver stiffness measurement using FibroScans is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int* 2009;29:810-815.
31. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
  32. Kang JK, Cheong JY, Cho SW, Cho JH, Park JS, Kim YB, et al. Liver stiffness measurement for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J Hepatol* 2007;13:521-529.
  33. 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 patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
  34. 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* 2008;28:1408-1416.
  35. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.
  36. Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, Ashraf S, Alhafi O, Abdo AA, et al. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int* 2008;28:1011-1018.
  37. Luo JC, Hwang SJ, Lai CR, Lu CL, Li CP, Tsay SH, et al. Relationship between serum aminotransferase levels, liver hiotologies and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:685-690.
  38. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 1):S22-S36.
  39. Arena U, Vizzutti F, Abralde JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288-1293.
  40. Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007;42:382-388.