만성 간질환 환자에서 순간탄성측정법(transient elastography, Fibroscan[®])에 의한 간탄력도에 영향을 줄 수 있는 임상요소

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

배락천 • 조한진 • 오종택 • 이응갑 • 허 준 • 신근영
박수영 • 정민규 • 전성우 • 조창민 • 탁원영 • 권영오

Abstract

Clinical factors influencing liver stiffness as measured by transient elastography (Fibroscan[®]) in patients with chronic liver disease

Rack Cheon Bae, M.D., Han Jin Cho, M.D., Jong Taek Oh, M.D., Eung Kap Lee, M.D.,
Jun Heo, M.D., Keun Young Shin, M.D., Soo Young Park, M.D., Min Kyu Jeong, M.D.,
Seong Woo Jeon, M.D., Chang Min Cho, M.D., Won Young Tak, M.D., Young Oh Kweon, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: Transient elastography as performed using the Fibroscan[®] is a useful noninvasive method for evaluating hepatic fibrosis. However, recent studies have found that liver stiffness measurement (LSM) values are inappropriately elevated in acute hepatitis or in the acute flare state of chronic hepatitis, suggesting that the LSM value obtained by the Fibroscan[®] is not a reliable marker for fibrosis. We retrospectively evaluated the clinical factors influencing the LSM value obtained using transient elastography as performed using the Fibroscan[®] in patients with chronic liver disease. **Methods:** A total of 298 patients who were followed in Kungpook National University Hospital from November 2007 to May 2008 due to previously established liver cirrhosis or chronic liver disease were investigated using the Fibroscan[®], laboratory test, ultrasound, and/or abdominal computed tomography. **Results:** The 298 patients were aged 47.8±12.9 years (mean±SD). The cut-off value for a diagnosis of liver cirrhosis was 12.5 kPa (as used in previous studies). Thirty-six patients (15%) and 202 patients (85%) with chronic liver disease without clinical manifestation of cirrhosis had LSMs of >12.5 kPa and <12.5 kPa, respectively. Multivariate analysis revealed that LSM values were unusually increased in patients with chronic liver disease who were older ($P=0.007$) or who had increased gamma glutamyltranspetidase (GGT) ($P=0.022$), decreased albumin ($P=0.015$), or increased total bilirubin ($P=0.009$). **Conclusions:** This study reveals that age, GGT, and albumin are clinical factors influencing LSM values. This reinforces the need to interpret LSM values in the context of a defined diagnosis, biochemical data, radiologic examination, and other clinical findings. (*Korean J Hepatol* 2010;16:123-130)

Key words: Transient elastography; Liver stiffness measurement; Chronic liver disease

◇ Received November 28, 2008; revised April 25, 2010; accepted May 10, 2010

◇ Abbreviations: AIH, autoimmune hepatitis; Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to platelet count ratio index; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the ROC curve; BMI, body mass index; CLD, chronic liver disease; D-bil, direct bilirubin; F, female; GGT, γ -glutamyltransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascal; LC, liver cirrhosis; LSM, liver stiffness measurement; M, male; MMP, matrix metalloproteinase; PT, prothrombin time; PGA index, promthombin, γ -GT, and apolipoprotein A1 index; PGAA index, promthombin, γ -GT, and apolipoprotein A1, α 2-macroglobulin index; ROC curve, receiver-operating characteristic curve; T-bil, total bilirubin; Tp, total protein; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase; WBC, white blood cell.

◇ Corresponding author: Young Oh Kweon, E-mail: yokweon@knu.ac.kr; Phone: 053) 420-5518; Fax: 053) 425-9997

주소: 대구시 중구 삼덕동2가 경북대학교 내과학교실 (우)700-721

서 론

만성 간염은 간세포 염증 및 괴사가 수년간 지속 및 반복되는 질환으로 장기간 염증과 치유를 반복 하면서 간섬유화가 발생하고 광범위한 섬유화가 정상적인 간소엽을 둘러싸므로써 재생결절이 생기는 간경변으로 진행된다.^{1,2} 만성 간질환 환자에서 간경변 및 간세포암으로의 진행을 막음으로써 간경변의 합병증 및 간세포암에 의한 사망률 및 유병률을 감소시키는 것이 주요한 임상 과제라 할 수 있다.³⁻⁵ 따라서 만성 간질환 환자에서 섬유화 및 간경변 정도의 정확한 파악은 환자의 예후 예측 및 치료 방향 결정에 중요한 요인이라 할 수 있다. 간조직생검은 간섬유화 및 간경변 진단의 황금률로 되어 있으나,⁶ 침습적이고, 통증, 출혈, 감염 등의 합병증이 동반될 수 있고,^{7,8} 드물게는 사망에 이를 수 있는 시술이며, 치료 및 진단의 추적 검사 목적으로 재시행하는 데 어려움이 따르고, 획득되는 조직의 양이 전체 간의 5만분의 1 정도로 소량이어서 간 전체의 섬유화 또는 경변을 대변하기에는 문제가 있다.^{7,9} 전통적으로 간경변의 진단을 위해 초음파 검사를 많이 이용하였고, 전산화단층촬영(CT) 및 자기공명영상(MRI) 역시 사용되고 있다. 영상학적 방법만으로는 간경변 진단에 대한 정확도가 낮으며 비교적 높은 특이도와 낮은 민감도를 보여주고 있다. 특히, 잘 훈련된 전문가가 필요하다는 점과 불만족스런 검사 재현율, 검사자 간 진단의 낮은 일치율이라는 한계를 아직 넘어서지 못하고 있다. 근래에는 aspartate aminotransferase (AST)/혈소판 비, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 비, promthombin, γ -glutamyltransferase, and apolipoprotein A1 (PGA) index, promthombin, γ -glutamyltransferase, and apolipoprotein A1, α 2-macroglobulin (PGAA) index, fibrosis index, procollagen I, III, IV, laminin, matrix metalloproteinase (MMP), tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) 등과 같이 혈액검사 결과를 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 예측하고자 하는 시도가 있으나,¹⁰⁻¹⁴ 이 또한 한계가 있

다. 최근 사용되고 있는 순간탄성측정법은 비침습적 방법으로 간섬유화를 측정하는 데 유용하다는 연구가 많이 발표되고 있다.¹⁵ 하지만 최근 연구결과들에 따르면 급성 간염의 경우나 만성 간염에서의 급성 악화를 보이는 경우에는 간탄력도가 실제의 간섬유화도보다 높게 측정된다는 연구결과를 보여주고 있다.^{16,17} 그로 인하여 만성 간질환 및 간경변을 가진 환자에서 순간탄성측정법으로 측정된 간탄력도(liver stiffness)의 해석에 대한 한계성이 제시되었다. 이에 저자 등은 임상적으로 간경변까지 진행되지는 않았다고 판단되는 만성 간질환 환자에서 높은 간탄력도와 상관관계를 보이는 임상 요소를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

만성 간염 혹은 간경변으로 본원에서 추적 중인 환자 중 2007년 11월부터 2008년 3월까지 순간탄성측정법을 시행한 298명을 대상으로 하였다. 만성 간염은 6개월 이상 지속적으로 원인에 노출되는 경우로 하였고, 간세포암 또는 복수를 가진 대상은 연구에서 제외하였다. 대상 환자의 병력 청취를 통해 성별, 나이, 음주력, 흡연력을 알아보았고 신체 검사를 통한 체질량지수, 바이러스표지자 및 혈청학적 검사를 포함한 혈액검사, 순간탄성측정법을 통해 측정된 간탄력도, 복부초음파검사 또는 컴퓨터단층촬영 등을 조사하였다. 간경변의 진단은 영상학적으로 표면결절이 있고 비장종대에 의한 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하의 혈소판감소증이 있는 경우, 혹은 내시경에서 정맥류가 있는 경우 또는 간성혼수 병력이 있는 경우로 하였다. 간경변 및 만성 간질환의 원인으로는 B형간염바이러스(HBV), C형간염바이러스(HCV), 알콜, 비알콜성 지방간염 및 자가면역간염이 있었다. 간탄력도의 측정은 환자가 반듯이 누운 상태에서 초음파검사를 먼저 시행하여 정확한 간 위치를 파악하고 혈관 및 담낭을 피하여 오른팔을 최대한 외전시켰을 때 Fibroscan[®]의 탐침자를 초음파로 확인된 간 위치에 해당하는 늑골간에 수직으로 위치시키고, 간우엽의 탄력도를 측정하였

고, 10회 반복하여 자동적으로 계산된 중앙값과 오차를 기록하였다. 검사는 식사 후 적어도 2시간이 지난 뒤에 시행하였으며, 순간탄성측정법으로 측정된 간탄력도는 질량을 면적으로 나눈 압력의 단위인 kilopascal (kPa)로 표현하였다. 먼저 임상적으로 만성 간질환 환자와 간경변증 환자로 진단된 환자들의 임상적 특징을 비교하였으며, 이후 만성 간질환 환자에서 간탄력도가 kPa>12.5로 간경변 환자만큼 높게 측정된 환자의 임상적 특징을 조사하였다.

통계

각 자료에 대한 통계 분석은 SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 연속형 변수의 두 군 간 비교에는 Student's *t*-test를 사용하

였고, 비연속형 변수에 대해서는 비모수적 방법으로 Wilcoxon test, 모수적 방법으로 Chi-square exact test를 사용하였다. logistic regression model을 이용하여 단변량 분석 및 다변량 분석을 시행하였으며, 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 변수들을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다. 각 통계의 유의 수준 *P*값은 0.05 미만으로 정의하였다. 간섬유화 정도를 예측할 수 있는 간탄력도의 진단 유용성을 검증하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하였다.

결 과

총 298명의 환자 중 간경변 환자는 60명, 만성

Table 1. Baseline characteristics of patients with liver cirrhosis and chronic liver disease

Characteristics	Liver cirrhosis (n=60)	Chronic liver disease (n=238)	<i>P</i> -value*
Age (years)	51.4±12.1	46.7±13.1	0.498
Sex [M:F, n (%)]	40:20 (67/33)	164:74 (69/31)	0.468*
BMI (kg/m ²)	24.1±2.5	42.6±28.8	0.576
WBC (/μL)	5,124.1±2,564.2	6,031.60±1,798.9	0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.7±2.3	14.5±1.8	0.001
Platelet (10 ³ /μL)	124.4±63.6	215.2±70.1	<0.001
PT (seconds)	13.5±3.1	13.5±14.8	0.975
AST (IU/L)	60.9±94.7	44.6±42.4	0.160
ALT (IU/L)	49.3±99.1	52.7±68.0	0.744
ALP (IU/L)	102.3±51.1	83.3±52.1	0.009
GGT (IU/L)	85.9±110.2	57.0±0.1	0.055
Tp (g/dL)	7.5±0.7	7.7±0.6	0.064
Alb (g/dL)	4.0±0.6	4.4±0.5	<0.001
T-bil (mg/dL)	2.1±3.9	0.9±0.7	0.011
D-bil (mg/dL)	1.0±3.2	0.3±0.5	0.093
Fibroscan (kPa)	24.0±9.5	8.9±0.6	0.001
Etiology (n)			
Alcohol	8 (13.3%)	17 (7.1%)	0.432*
HBV	43 (71.7%)	138 (58.0%)	
HCV	8 (13.3%)	57 (23.9%)	
Steatohepatitis	0 (0%)	23 (9.7%)	
Autoimmune hepatitis	1 (1.7%)	3 (1.3)	

Data values were expressed by mean±SD or n (%).

**P*-value was obtained by student *t*-test, otherwise specified († Wilcoxon's rank-sum test, * Fisher's exact test)

Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; D-bil, direct bilirubin; F, female; GGT, γ-glutamyltransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascal; M, male; PT, prothrombine time; T-bil, total bilirubin; Tp, total protein; WBC, white blood cell.

Table 2. Characteristics of patients with chronic liver disease by an LSM cut-off of 12.5 kPa

Variables	≥12.5 kPa (n=36)	<12.5 kPa (n=202)	P-value*
Age(years)	51.1±11.4	45.7±13.3	0.025
Sex (M:F)	24:12	141:61	0.448 [†]
BMI (kg/m ²)	24.6±3.1	45.2±244.6	0.682
WBC (/μL)	5,399.4±1,562.7	6,214.7±1,831.9	0.015
Hemoglobin (g/dL)	14.3±1.6	14.6±1.8	0.364
Platelet (10 ³ /μL)	154.3±51.5	230.7±71.1	<0.001
PT (seconds)	14.9±7.4	13.2±15.4	0.650
AST (IU/L)	328.8±1420.6	41.2±45.1	0.239
ALT (IU/L)	311.2±1192.7	50.4±61.3	0.205
ALP (IU/L)	109.4±59.8	81.9±55.2	0.010
GGT (IU/L)	101.4±102.4	53.7±82.0	0.004
Tp (g/dL)	7.5±0.6	7.7±0.6	0.313
Alb (g/dL)	4.0±0.4	4.5±0.5	<0.001
T-bil (mg/dL)	1.4±1.8	0.9±1.0	0.026
D-bil (mg/dL)	0.8±1.7	0.4±1.0	0.198

Data values were expressed by mean±SD or n (%)

*P-value was obtained by student *t*-test, otherwise specified ([†] Wilcoxon's rank-sum test, [‡] Fisher's exact test)
 LSM, liver stiffness measurement; Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; D-bil, direct bilirubin; F, female; GGT, γ-glutamyltransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascal; M, male; PT, prothrombine time; T-bil, total bilirubin; Tp, total protein; WBC, white blood cell.

간질환 환자는 238명이었다. 총 환자의 평균 연령은 47.8±12.9세였으며, 간경변 환자와 만성 간질환 환자의 평균 연령, 남녀 구성비율, 체질량지수, ALT는 대상군 간 통계학적 차이를 보이지 않았으며, 간탄력도는 24.0±9.5 kPa, 8.9±0.6 kPa($P=0.001$), 혈소판 124.4±63.6, 215.6±70.1×10³/μL($P<0.001$), 알부민 4.0±0.6 g/dL, 4.4±0.5 g/dL($P<0.001$)로 의미 있는 차이를 보였다(표 1). 간경변 환자 및 만성 간질환 환자의 간탄력도 분포 역시 양 군 간에 차이를 보였다(그림 1). 간경변 환자 60명의 원인인자에 따른 구성은 알콜 8명, HBV 43명, HCV 8명, 지방간염 0명 및 자가면역간염 1명이었고, 만성 간질환 환자 238명의 구성은 알코올 17명, HBV 138명, HCV 57명, 지방간염 23명, 자가면역간염 3명이었다(표 1), 대상군 간의 통계학적 차이는 보이지 않았다($P=0.432$)(표 1). 기존의 다른 연구결과를 근거로 간경변의 간탄력도 적정 임계치(optimal cut off value)를 12.5로 정하였고,¹⁸ 만성 간질환 환자에서

간탄력도(kPa) 12.5 kPa 이상은 36명, 12.5 kPa 미만은 202명이었으며, 간탄력도 수치에 대한 남녀 성비 차이는 없었으며($P=0.448$), 연령은 51.1±11.4, 45.7±13.3($P=0.025$)으로 고령인 경우 kPa값이 높게 측정되었고, 백혈구수($P=0.015$), 혈소판수($P<0.001$), ALP($P=0.010$), 총 빌리루빈($P=0.026$), γ-glutamyltransferase (GGT)($P=0.004$), 알부민($P<0.001$)이 대상군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다(표 2). 표 2의 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 변수들을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과, 만성 간질환 환자에서 고령($P=0.007$), GGT 증가($P=0.022$), 알부민 감소($P=0.015$), 총 빌리루빈이 증가($P=0.009$)된 경우에 비정상적으로 높은 간탄력도를 나타내었다(표 3).

고 찰

순간탄성측정법은 간경도(stiffness) 및 간탄력도(elasticity)와 간섬유화(fibrosis)가 연관성을 가

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of variables in chronic liver disease group

Variables	Odds ratio	Confidence Interval	P-value
Age (years)	0.087	0.024~0.149	0.007
WBC (μ L)	0.063	0.021~0.104	0.623
Platelet ($10^3/\mu$ L)	0.724	0.124~1.462	0.064
ALP (IU/L)	1.423	0.742~3.472	0.086
GGT (IU/L)	0.043	0.007~0.080	0.022
Albumin (g/dL)	8.166	-14.688~1.645	0.015
Total bilirubin (mg/dL)	3.143	0.807~5.479	0.009

ALP, alkaline phosphatase; GGT, γ -glutamyltransferase, WBC, white blood cell.

Figure 1. Comparison of LSM values between liver cirrhosis and chronic liver disease. Mean LSM values in LC and CLD groups were 23.99 ± 9.448 , 8.89 ± 0.562 , respectively ($P=0.001$). CLD, chronic liver disease; LC, liver cirrhosis; LSM, liver stiffness measurement

지고 있어 간의 탄력도 측정으로 간섬유화를 예측할 수 있고, 간탄력도가 간조직의 섬유화 변성 정도에 따라 결정된다는 가정에서 시행된다.¹⁹ Fibroscan[®]의 탐촉자는 자체적으로 저진동수의 탄력파를 만들고 이렇게 만들어진 탄력파는 변화기(transducer)를 통하여 피부를 통과한 뒤 간으로 방출되고 되돌아 오는 초음파의 이동속도를 측정한다. 간을 통한 이동속도가 빠를수록 간이 더 단단함을 시사하여 간접적으로 간섬유화가 진행되었음을 예상할 수 있다. 간의 단단함을 측정하기 위해 탄력도를 이용하여 압력의 단위인 kPa로 표현된다. 이 검사법의 장점은 비침습적이며, 빠르며, 통증이 없으며, 재현성이 높고, 타장기에 영향 없이 직접 간탄력도를 측정하고, 총 간실질의 1/500을 대표하는 것을 들 수

있으며,²⁰ 이런 장점으로 인해 최근 많은 관심을 모으고 있다. 기존에 시행되고 있는 혈청학적 표지자와 비교하여 예측력을 평가하는 여러 연구에서도 간섬유화 예측력이 혈청학적 표지자와 동등하거나 우월하다고 보고하고 있다. Castera 등은 만성 C형간염 환자 183명을 대상으로 순간탄성측정법과 FibroTest 및 APRI의 간섬유화 예측력을 분석하였고, 순간탄성측정법과 FibroTest를 함께 이용하는 경우 예측력이 높아지는 것을 확인하였고,²⁰ Coco 등도 F2이상에서 순간탄성측정법과 APRI, Forns' index, FibroTest를 비교하였고, F4에 대해서는 순간탄성측정법과 APRI, hyaluronic acid, FibroTest를 비교하여 순간탄성측정법의 높은 간섬유화 예측력을 보고하였다.¹⁶ 그 외에 간경변증의 합병증 예측,¹⁸ 간세포암 발생의 예측,^{21,22} 비알콜지방간염에서의 간탄력도검사의 유용성^{23,24}과 같은 다양한 연구 및 보고가 있다. 최근까지의 외국보고에서는 만성 C형간염의 경우, 순간탄성측정법의 간섬유화 예측력이 상당히 높은 것으로 보고되지만, B형간염의 경우, C형에서 보다 다소 예측력이 낮다고 보고되고 있다. 이는 만성 간질환의 상당수가 B형간염이며 C형간염이 서서히 증가 추세인 우리나라와는 간탄력도의 해석에 차이가 있을 수 있다고 할 수 있다. Foucher 등은 체질량지수가 28 kg/m^2 이상인 비만한 환자에서 검사 실패 가능성이 높다고 보고하고 있으며,²⁵ 복수가 있거나 늑골간격이 좁은 환자에서 시행이 어려우며, Kettaneh 등은 고령인 환자에서 시행하기 어려우며 그 결과 역시 신뢰성이 떨어진다고 보고하고 있다.²⁶ 또한 간의 지방화

를 평가하는 데 그 한계성을 나타내고 있다. 또한 Coco 등은 만성 바이러스성 간염이 있는 환자에서 ALT, AST의 상승 동안의 간탄력도가 그렇지 않은 환자에 비해서 의미 있게 증가되어 측정되고, 간수치가 호전되는 경우 간탄력도도 함께 감소된다고 보고하였다.¹⁶ 또, Arena 등은 급성 바이러스 간염의 경우에서 섬유화가 없거나 낮은 단계의 섬유화(F0-2, METAVIR)에서도 간탄력도가 간경변증이 있는 환자 정도의 수치까지 증가되어 나타나고 가역적으로 회복될 수 있어서, 순간탄성측정법은 급성 간염 환자에서 진행된 섬유화나 간경변 여부를 파악하는 믿을 만한 검사법이 되지 못한다고 보고하였다.¹⁷ 이는 섬유소의 간내 침착이 간조직의 탄력도에 영향을 주는 주요한 인자이지만 만성 간질환 이외에 광범위한 염증성 침윤, 조직괴사, 조직부종 등도 탄력도에 영향을 줄 수 있다는 것을 의미한다.¹⁷ 다른 연구에 따르면 ALT, AST 이외에 총 빌리루빈 수치의 변화가 간탄력도에 영향을 준다고 한다.²⁷ 본 연구는 이런 급성 간염이나 만성 간질환 환자의 급성 악화 이외에 만성 간질환 환자에서 간탄력도에 영향을 주어 간경변증으로 오인할 만한 다른 인자들에 대해 연구하여 간탄력도의 해석에 도움을 주고자 연구를 진행하였다. 본 연구에서 대상 환자군의 체질량지수에 따른 검사의 어려움은 있었으나 간경변증 환자와 만성 간질환 환자 간의 간탄력도에는 차이를 보여주지 못했다($P=0.576$). 간경변 환자와 만성 간질환 환자군의 평균 간탄력도는 24.0 ± 9.5 kPa, 8.9 ± 0.6 kPa($P=0.001$)로 의미 있는 차이를 보여주었고, 백혈구, 혈색소, ALP, 알부민, 총 빌리루빈에서도 차이를 보여주었으나, 원인 질환에 따른 간탄력도는 차이가 없었다. Foucher 등의 연구에서 F3 이상의 기준치를 12.5 kPa로 정하여 area under the receiver operator characteristic (AUROC)은 0.90으로 F3 이상의 섬유화를 정확하게 예측하였다는 보고를 토대로,¹⁸ 간경변을 예측해 보았을 때 본 연구에서도 AUROC가 0.89로 어느 정도 일치를 보였다. 임상적으로 간경변을 보이지 않은 만성 간질환 환자군을 12.5 kPa 이상인 36명, 12.5 kPa 미만인 202명으로 나누어 검토한 결

과, 간탄력도에 대한 남녀 성비, 체질량지수에는 차이는 없었으며, 연령이 높을수록 간탄력도가 높게 측정되었고, 백혈구, 혈소판, ALP, 총 빌리루빈, GGT, 알부민이 대상군 간에 통계적으로 차이를 보여주었다. 다변량 분석을 시행한 결과, 만성 간질환 환자에서 고령($P=0.007$), GGT 증가($P=0.022$), 알부민 감소($P=0.015$), 총 빌리루빈이 증가($P=0.009$)된 경우에 임상적으로 비정상적으로 높은 간탄력도를 나타내었다. 총 빌리루빈의 증가는 다른 연구와 유사한 결과를 보여주고 있으나, ALT, AST값에 대해서는 그 차이를 보여주지 않았는데, 이는 다른 보고와 차이를 보여주고 있다. 알부민의 감소는 조직부종을 유발하여 간탄력도를 증가시킬 수 있으며 또한 알부민 감소가 더 심한 간질환 및 간경변증의 진행을 반영하기 때문이며, 고령의 경우 기저 질환 유병기간의 증가로 간탄력도가 증가될 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 결과를 토대로 급성 악화를 보여주지 않거나 다른 급성 간염의 중복감염이 없는 만성 간질환 환자에서 12.5 kPa 이상으로 증가된 간탄력도에 대한 해석에는 병력, 혈청학적 검사 및 영상학적 검사 등을 통한 제반의 임상적 요소를 고려하지 않으면 안 되며 특히, 고연령층, GGT의 증가, 알부민의 감소, 총 빌리루빈의 증가가 있는 경우 간탄력도가 의미 있게 증가되어 측정될 수 있음을 알 수 있다. 따라서 순간탄성측정법에 의한 간탄력도만으로 심한 간섬유화나 간경변증을 진단하기에는 제한점이 많고 섬유화 이외에 다른 요소들도 간탄력도에 영향을 미치기에 그 해석에 주의를 요한다. 본 연구는 단일 병원에서 비교적 소수의 환자를 대상으로 시행된 후향적 검사이고, 간조직검사와의 비교가 이루어지지 않았으며, 다른 다양한 혈청학적 검사를 병행하지 않은 제한점이 있다. 하지만 기존의 연구에 추가하여 연령, GGT, 알부민 역시 간탄력도에 영향을 주는 임상 요소에 관여할 수 있다는 것을 확인하였다.

요 약

목적: 최근 사용되고 있는 순간탄성측정법(Fibroscan

®)은 비침습적 방법으로 간섬유화를 측정하는 데 유용하다고 알려져 있지만, 급성 간염의 경우나 만성 간염에서의 급성 악화를 보이는 경우에는 간탄력도가 실제의 간섬유화도보다 높게 측정된다는 연구결과를 보여주고 있다. 그로 인하여 만성 간질환 및 간경변을 가진 환자에서 순간탄성측정법으로 측정한 간탄력도(kPa)의 해석에 대한 한계성이 제시되었고, 이에 저자 등은 임상적으로 간경변까지 진행되지는 않았다고 판단되는 만성 간질환 환자에게서 높은 간탄력도와 상관관계를 보이는 임상 요소를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 만성 간염 혹은 간경변으로 본원에서 추적 중인 환자 중 2007년 11월부터 2008년 3월까지 순간탄성측정법을 시행한 298명을 대상으로 하였다. 만성 간염은 6개월 이상 지속적으로 원인에 노출되는 경우로 하였고, 간세포암 또는 복수를 가진 대상은 연구에서 제외하였다. 바이러스표지자 및 혈청학적 검사를 포함한 혈액검사, 순간탄성측정법을 통해 측정된 간탄력도, 복부초음파검사 또는 컴퓨터단층촬영 등을 조사하였고, 간경변의 진단은 영상학적으로 표면결절이 있고 비장종대에 의한 $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하의 혈소판감소증이 있는 경우, 혹은 내시경상 정맥류가 있는 경우 또는 간성흔수 병력이 있는 경우로 하였다. **결과:** 다변량 분석을 시행한 결과, 만성 간질환 환자에서 고령($P=0.007$), GGT 증가($P=0.022$), 알부민 감소($P=0.015$), 총 빌리루빈이 증가($P=0.009$)된 경우에 비정상적으로 높은 간탄력도를 나타내었다. **결론:** 기존의 연구에 추가하여 연령, GGT, 알부민 역시 간탄력도에 영향을 주는 임상 요소에 관여할 수 있다는 것을 확인하였고, 병력, 혈청학적 검사 및 영상학적 검사 등을 통한 제반의 임상적 요소를 고려하여 간탄력도를 해석하여야 할 것이다.

색인단어: 순간탄성측정법, 간탄력도, 만성 간질환

참고문헌

- Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al; PANFIBROSIS Group. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:257-265.
- Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2006;101 Suppl. 1:S1-6.
- Consensus Statement. EASL international consensus conference on hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
- 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.
- McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-1400.
- Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-525.
- Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: A concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-1174.
- 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.
- Wai CT, Greenon 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.
- Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratzu 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.
- Imbert-Bismut F, Ratzu 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.
- 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.
- 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.
- 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.

1. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ahn SH, Kim SU, Kim DY, Kim JK, Yang HJ, Paik YH, et al. The usefulness of measuring liver stiffness in predicting the development hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology* 2007;46:782A.
22. Ahn SH, Kim SU, Han KH, Lee JH, Yang HJ, Kim DY, et al. Can liver stiffness predict the presence hepatocellular carcinoma? (abstract). *Hepatology* 2007;46:800A.
23. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Tamano M, Hiraishi H. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1331.
24. Fukuzawa Y, Kizawa S, Ohashi T, Matsumoto E, Sato K, Ayada M, et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification-evaluation by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis (abstract). *Hepatology* 2007;44:649A.
25. Foucher J, Castera 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.
26. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628-634.
27. Seo YS, Suh SJ, Kwon YD, Park S, Keum B, Park BJ, et al. The result of liver stiffness measurement is influenced by the serum bilirubin level (abstract). *Hepatology* 2007; 46:837A.