

알코올간질환 환자에서 간경변 진단을 위한 transient elastography의 유용성

순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기연구소, 해부병리과¹

김상균 · 김영석 · 정승원 · 김희경¹ · 장재영 · 문종호
김홍수 · 이준성 · 이문성 · 심찬섭 · 김부성

Abstract

The usefulness of transient elastography to diagnose cirrhosis in patients with alcoholic liver disease

Sang Gyune Kim, M.D., Young Seok Kim, M.D., Seung Won Jung, M.D.,
Hee Kyung Kim, M.D.¹, Jae Young Jang, M.D., Jong Ho Moon, M.D.,
Hong Soo Kim, M.D., Joon Seong Lee, M.D., Moon Sung Lee, M.D.,
Chan Sup Shim, M.D., Boo Sung Kim, M.D.

*Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, and ¹Pathology,
SoonChunHyang University College of Medicine, Bucheon and Seoul, Korea*

Backgrounds/Aims: It is not easy to differentiate between patients with cirrhosis and those with alcoholic liver disease. Liver biopsy is generally considered the gold standard for assessing hepatic fibrosis; however, this protocol frequently carries a risk of severe complications and false-negative results. Transient elastography (Fibroscan, Echosens, Paris, France), which is a noninvasive method of measuring liver stiffness, has become available for assessing liver fibrosis. Liver stiffness reportedly differs markedly with the cirrhosis etiology. The aim of this study was thus to determine the diagnostic accuracy of the Fibroscan in the detection of cirrhosis in patients with alcoholic liver disease. **Methods:** We enrolled 45 patients with alcoholic liver disease. Fibroscan, abdominal ultrasonography, aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI), and liver biopsy were performed on all patients. Fibrosis stage was assessed using the Batts-Ludwig scoring system. **Results:** The stage of fibrosis (F1-F4) was distributed among the cohort as follows: 5 patients at F1, 4 patients at F2, 7 patients at F3, and 29 patients at F4. Liver stiffness differed significantly between each fibrosis stage ($P < 0.001$). For the diagnosis of cirrhosis, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.97 for transient elastography (95% confidence interval, CI, 0.93-1.01), 0.81 for ultrasonography (95% CI, 0.68-0.94), and 0.83 for APRI score (95% CI, 0.70-0.95). The optimal cut-off value of liver stiffness for detecting cirrhosis was 25.8 kPa, with a sensitivity of 90% and a specificity of 87%. **Conclusions:** Transient elastography is a useful method for diagnosing cirrhosis in patients with alcoholic liver disease. (**Korean J Hepatol 2008;15:42-51**)

Key words: Elasticity imaging techniques; Liver cirrhosis; Liver diseases, Alcoholic; Fibrosis

◇ Received October 1, 2008; revised February 17, 2009; accepted February 18, 2009

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to platelet count ratio index; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the ROC curve; BMI, body mass index; F, fibrosis; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; Gr, grade; kPa, kilopascal; PT, prothrombin time index; ROC, receiver-operating characteristic.

◇ Corresponding author: Moon Sung Lee, E-mail: msllee8597@hanmail.net; Phone: 032) 621-5114; Fax: 032) 621-5080
주소: 경기도 부천시 원미구 중동 1174, 순천향대학교부천병원 소화기내과 (우)420-767

서 론

간섬유화의 진행은 간의 경도(硬度, stiffness)를 증가시키고 간내 혈류의 흐름을 저하시켜 결국 간부전이나 간경변을 일으키게 된다.^{1,2} 따라서 간섬유화의 정도를 정확히 판별하는 것은 만성 간질환 환자에서 치료 전략을 세우고 예후를 판정하는 데 중요한 요소 중 하나이다.

현재까지 간섬유화를 측정하는 가장 유용한 도구로 간조직검사가 이용되고 있다.^{1,3} 그러나 이와 같은 침습적인 검사방법은 환자에게 불안감과 통증을 유발하고 드물지만 치명적인 합병증을 유발할 수 있다.^{4,5} 또한 검체가 불완전하게 얻어질 수 있으며 판독자 간에 의견이 일치하지 않는 경우도 자주 발생한다.⁶⁻⁸ 따라서 비침습적이면서 보다 정확하게 간섬유화를 측정할 수 있는 방법을 개발하고자 많은 연구가 이루어졌으며, 크게 혈청학적 검사와 비혈청학적 검사로 나눌 수 있다. 혈청학적인 검사는 간섬유화를 반영하는 여러 가지 요소들을 조합한 APRI index,^{9,10} Forns index,¹¹ Fibrotest,¹² Fibrospect II,¹³ SHASTA,¹⁴ Hepascore,¹⁵ Fibrometer,¹⁶ European liver fibrosis¹⁷ 등이 있으며 비혈청학적인 검사로 transient elastography (Fibroscan®, Echosens, France),¹⁸⁻²⁶ magnetic resonance elastography²⁷ 등이 있다. 이 중 transient elastography는 초음파 진동기에서 발생한 저주파의 탄성파가 매질을 통하여 전달되는 속도를 측정함으로써 간의 경도를 나타내는 간의 탄성률을 측정하는 장비로서 간의 탄성률이 높을수록 전달 속도가 빨라지게 되는 원리를 이용한다.¹⁸ Transient elastography는 비침습적이고 재현성이 좋으며 간의 경도를 간탄성률 수치로 정량화할 수 있고, 또한 탄성률 수치에 따라 간경변의 여러 가지 합병증을 예측하기 위한 기준값(cut-off value)을 구할 수도 있어서 최근에 널리 사용되고 있다.^{22,25}

알코올간질환에서 방사선학적 검사를 통하여 간경변을 진단하는 것은 용이하지 않다. 간질환의 선별검사로 가장 많이 사용되는 간초음파의 진단정

확도는 74%에 불과하며 전산화단층촬영의 진단정확도는 84% 정도다.²⁸ Transient elastography를 이용하여 간섬유화의 정도를 예측하고자 하였던 연구는 대부분 바이러스간질환을 대상으로 하였으며 알코올간질환에서 간경변의 진단을 위한 연구는 거의 없는 실정이다. 또한 간경변 진단을 예측하기 위한 간의 탄성률 값은 기저 간질환에 따라 다르다.^{23,29}

저자들은 알코올간질환 환자에서 transient elastography, 간초음파검사, APRI를 시행한 후 각각의 조직학적 간섬유화 예측능을 비교하고, 간경변을 예측하는 데 있어 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정의 유용성에 대해 알아보려고 했다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 8월부터 2007년 4월까지 본원에 내원한 알코올간질환 환자 중 간초음파검사에서 복수가 있거나 바이러스간질환과 비알코올지방간염, 독성간염, 자가면역 간염 등 알코올간질환 외에 만성 간질환을 일으킬 수 있는 요인이 있는 환자, 간의 탄성률 측정이 정확하지 않을 수 있는 급성 알코올간염 환자 등을 제외하고 검사에 동의한 환자는 총 51명이었다. 이들 중 고도비만(BMI>30)으로 transient elastography검사가 어렵거나 검사 성공률이 30% 미만이었던 6명을 제외하고, 남은 45명을 대상으로 분석하였다. 45명의 환자 중 남자 37명, 여자 8명이었으며 연령은 46.8±7.7(평균±표준편차)세였다. 환자의 체질량지수(body mass index, BMI)는 23.1±3.8(범위: 14.8~29.8) kg/m², 알코올 섭취량은 일일 150.7±60.4(80~320) g이었으며, 알코올 섭취 기간은 20.8±6.8(8~40)년이였다. Transient elastography와 간초음파검사 전후 11.2±22.0(0~92)일 이내에 간조직검사를 시행했으며, 모든 혈액학적 검사는 transient elastography를 시행할 당시를 기준으로 했다.

초음파검사에서는 간실질의 에코, 간 표면의 요

철, 비장종대의 유무를 이용하여 간접적으로 간섬유화 정도를 추정하고자 하였다. 지방간은 간실질의 에코가 증가해 있고 심부에코가 감소해 있으며 신장피질의 에코와 비교해서 증가된 경우로 했다. 만성 간질환은 간실질의 에코가 거칠고 표면이 매끄럽지 않지만 간경변보다 심하지 않은 경우로 하였으며, 간경변의 진단은 간실질의 에코가 매우 거칠고 간 표면에 명백한 요철이 보이거나 비장종대가 동반된 경우로 했다.

2. 방법

1) 간의 탄성률(elastic modulus, stiffness) 측정 환자를 똑바로 눕힌 후 우측 팔을 최대한 외전시키고 우측 늑간에서 transient elastography를 이용하여 간의 탄성률을 측정했다. 간초음파를 이용하여 간내 대혈관 구조를 피하여 적절한 위치를 찾은 후에 transient elastography 진동탐촉자의 끝에 젤을 도포하고 우측 간의 피부 위에 위치시켰다. 검사자가 가볍게 탐촉자를 피부 쪽으로 밀어 25~65 mm 사이의 측정 깊이를 확인하고 진동기에 달린 단추를 눌러 저주파를 발생시킨다. 하나의 탐촉자가 저주파의 탄성파를 내보내고 받아들이는 역할을 모두 수행하며, 이 때 전달되는 속도를 감지하게 된다. 이 속도에 따라 kilopascal(kPa)로 표현되는 간의 탄성률(간의 경도)이 산출된다. M-mode에서 올바른 진동 형태를 보이지 않은 측정값은 자동적으로 탈락되며, 성공적으로 측정된 수치 중 최고값과 최저값을 제외한 중간값을 얻었으며 최소한 10차례 이상 측정하여 30% 이상의 성공률을 보일 때 믿을 수 있는 간탄성률 측정값으로 보았다.

2) 간조직검사

간조직을 포르말린으로 고정 후 파라핀 포매된 조직을 4 μm 두께로 절편하여 각각 HE(haematoxylin and eosin) 및 trichrome염색을 했다. 간탄성률 측정값을 알지 못하는 한 명의 병리학자가 모든 조직을 판독했다. 간조직의 크기가 10 mm 이하이거나 문맥역을 10개 이상 관찰할 수 없는 조직은

분석에서 제외했다. 간섬유화의 단계는 대한병리학회 소화기병리연구회의 체계에 따라 F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis; F2, periportal fibrosis; F3, septal fibrosis; F4, cirrhosis로 등급을 분류했다.³⁰ 지방도(steatosis)의 분류는 지방변성을 보인 간세포의 분포를 기준으로 Gr0, absence of steatosis; Gr1, 0-33%; Gr2, 34-66%; Gr3, 67-100%로 구분했다.

3) 혈액검사

모든 혈액검사는 원내 검사실을 이용하였으며 혈청 내 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), 총 빌리루빈, gamma-glutamyl transpeptidase(GGT) 수치와 혈소판 수치 및 프로트롬빈시간 등을 측정하였다. APRI는 다음과 같이 구하였다: $AST(\times upper\ limit\ of\ normal\ range) \times 100 / platelet\ count(10^9/L)$.³¹

4) 통계분석

조직학적 간경변증 유무에 따라 환자군의 특성을 비교하기 위하여 independent *t*-test 검정을 시행하였다. 간섬유화 단계별 간탄성률 및 APRI를 비교하기 위하여 one-way ANOVA 검정을 시행하였고 Games-Howell법을 이용하여 사후검정을 하였다. 간경변 진단에 있어 조직 소견과 간초음파검사의 일치도를 분석하기 위해 McNemar test를 시행하였다. 또한, 간탄성률 측정을 이용한 간경변증 진단의 정확도를 알아보고, 이를 APRI, 간초음파검사의 진단능과 비교하기 위하여 receiver operating characteristics(ROC) curve의 area under the curve(AUC)를 이용하였다. 간경변의 진단을 위한 간탄성률의 적절한 기준값(cut-off value)은 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)의 합이 최대로 되는 수치로 하였다. SPSS(Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 14.0을 이용하여 통계분석을 시행하였고 통계 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 간섬유화 등급에 따른 환자군의 임상적 특성 비교

Table 1. Characteristics of patients with alcoholic liver disease

Variables*	Cirrhosis (N=29)	Non-cirrhosis (N=16)
Age	47.9±7.8	44.9±7.5
Male gender (%)	24 (82.8%)	13 (81.3%)
BMI (kg/m ²)	23.1±3.8	23.1±4.0
AST (IU/L)	114.9±71.4	81.8±63.1
ALT (IU/L)	62.6±92.2	69.1±48.4
GGT (IU/L)	398.1±354.4	449.3±648.0
Total bilirubin (mg/dL)	2.14±1.40	1.50±1.00
Platelet (10 ³ /mm ³)	122.9±69.3 [†]	260.9±161.9
APRI	3.04±2.66 [†]	1.00±0.86
PT index (%)	66.0±14.4 [†]	91.1±17.2
Albumin (g/dL)	3.3±0.5 [†]	4.0±0.7

*Mean±SD, [†]P<0.001; P-value was obtained by Student's t-test.

BMI, body mass index; AST, aspartate amino-transferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; APRI, AST to platelet count ratio index; PT, prothrombin time.

간섬유화 등급이 간경변(F4)인 환자와 F1~3인 환자들을 비교하였을 때 두 군 사이에 연령이나 체질량지수의 차이는 없었으며 혈청 알부민, 혈소판 수치, 프로트롬빈시간, APRI는 의미 있는 차이를 보였다(표 1). 간섬유화 등급에 따른 환자의 분포는 1단계(F1)가 5명(11.1%), 2단계(F2)가 4명(8.9%), 3단계(F3)가 7명(15.6%), 4단계(F4)가 29명(64.4%)이었다(표 2). 지방증의 등급에 따른 환자의 분포는 G0이 13명(28.9%), G1이 15명(33.3%), G2가 9명(20%), G3이 6명(13.3%), G4가 2명(4.4%)이었다.

2. 간탄성률 및 APRI와 간섬유화의 연관성

전체 환자에서 transient elastography로 측정된 간탄성률의 중간값은 27.7(범위: 4.8~66.8) kPa였으며, 각 섬유화 단계별로 간탄성률의 중간값을 보면 F1에서 5.6(4.8~6.1) kPa, F2에서 11.5(7.2~19.0) kPa, F3에서 18.5(9.0~27.7) kPa, F4에서 35.0(22.8~66.5) kPa이었다(그림 1). 간섬유화의 각 단계 간에 간탄성률 측정값의 평균을 비교하였을 때 F1과 F2, 3 사이에 유의한 차이를 보였고, F4와 다른 간섬유화 등급 간에 각각 유의한 차이를 보였다(P<0.001). 반면 APRI는 F1과 F4 사이에서만 유의한 차이를 보였다(P<0.001)(표 2).

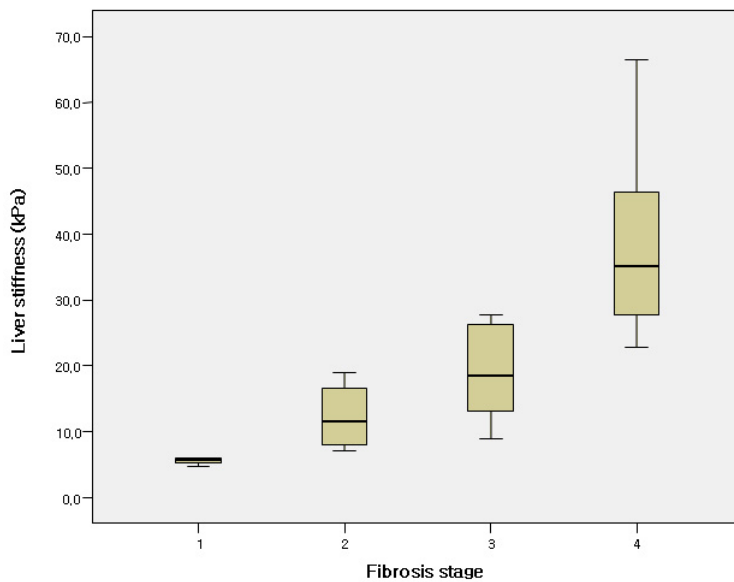


Figure 1. Liver stiffness values for each fibrosis stage (F1-4). The top and bottom of the boxes are the 25th and 75th percentiles. The length of the boxed is the interquartile range (IQR). The lines through the middle of the boxes represent median values. F1:F2 (P=0.237), F2:F3 (P=0.368), F3:F4 (P<0.001).

3. 간초음파검사와 간섬유화의 연관성

전체 환자를 대상으로 한 간초음파검사 소견은 지방간 11명, 만성 간질환 14명, 간경변 20명이었다. 초음파검사를 조직검사 결과와 비교하였을 때 F4 등급의 간섬유화 29명 중 간경변 진단은 19명, 만성 간질환 6명, 지방간 4명이었고, F2 등급의 환자 중 1명이 간경변 진단을 받아 간초음파검사는 간경변의 진단에 있어 조직 소견과 통계학적으로 유의한 일치도를 보여 주었다($P<0.001$). 간경변 진단에 있어 간초음파검사의 민감도는 66%, 특이도는 94%였다(표 3). 간경변 진단 시 위음성을 보인 10명과 간경변 진단을 받은 19명을 비교하였을 때 지방증 정도의 차이는 없었다($P=0.48$).

Table 2. Comparison of liver stiffness, APRI according to each fibrosis stage

Fibrosis (stage)	Patients (n=45)	Liver stiffness (kPa)	APRI
1	5	5.6±0.6	0.23±0.13
2	4	12.3±5.4 [†]	1.21±0.82
3	7	19.1±7.6 [†]	1.41±0.91
4	29	39.7±13.6*	3.04±2.66 [†]

* $P<0.001$ versus each of stages 1, 2 and 3.

[†] $P<0.001$ versus stage 1.

Data were given as mean±SD. Results were obtained by one-way ANOVA with Games-Howell post hoc test assuming non-equal variances.

kPa, kilopascal; APRI, AST to platelet count ratio index.

4. 다양한 임상적 변수와 간섬유화의 연관성

BMI, 혈청 ALT 수치, 알코올 섭취량은 간섬유화의 진행 정도와 연관이 없었으며, 혈청 내 AST, 총 빌리루빈, 알부민 수치와 혈소판 수치 및 프로트롬빈시간은 간섬유화의 진행 정도와 연관이 있었다. 간경변(F4) 예측의 ROC곡선을 이용하여 각 변수의 AUC를 구하여 비교하였을 때 transient elastography로 측정된 간탄성률의 AUC값이 가장 높았다(표 4).

5. 간경변 진단을 위한 transient elastography, 간초음파검사, APRI의 예측능 비교

간경변 예측의 ROC곡선을 이용하여 transient elastography의 간탄성률 측정치, 간초음파검사 및 APRI의 간경변 예측능(예측의 정확도)을 비교하였을 때 각각의 AUC는 0.97(95% CI: 0.93~1.0), 0.81(0.68~0.94), 0.83(0.70~0.95)으로 간탄성률 측정치가 가장 높은 예측능을 보여주었다(그림 2). 한편, 진행성 간섬유화($\geq F3$) 예측을 위한 간탄성률 측정치의 AUC는 0.98(0.94~1.02)이었다.

Table 3. Ultrasonographic findings in relation to fibrosis stages in liver biopsy

Fibrosis stage	Ultrasonographic findings*	
	No Cirrhosis	Cirrhosis
F1-3	15	1
F4	10	19

* $P=0.012$; P -value was obtained by McNemar test.

Table 4. Correlation between hepatic fibrosis and various clinical parameters of patients

	Spearman's rho	P -value*	AUC (95% CI) [†]
BMI	0.045	0.769	
Liver stiffness	0.809	<0.001	0.971 (0.930-1.0)
AST	0.326	0.029	0.658 (0.483-0.834)
Total bilirubin	0.316	0.035	0.639 (0.467-0.811)
Albumin	-0.502	0.001	0.797 (0.648-0.947)
PT	-0.630	<0.001	0.878 (0.771-0.985)
Platelet	-0.630	<0.001	0.856 (0.749-0.962)

*Spearman's rank correlation. [†] AUC, area under the curve with 95% confidence interval in parenthesis. BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PT, prothrombin time index.

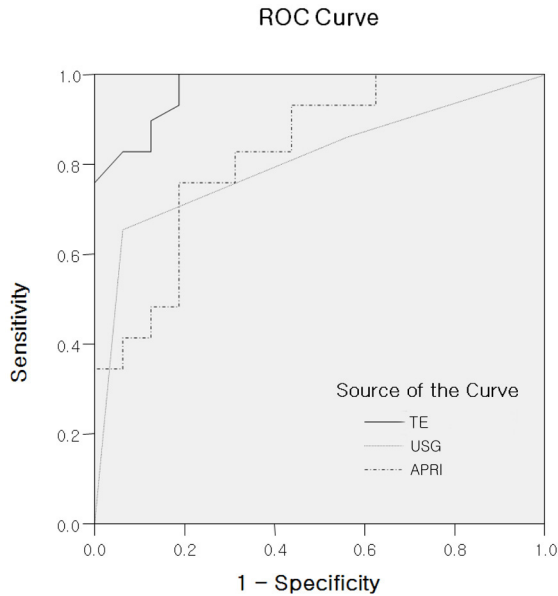


Figure 2. Receiver operator characteristics (ROC) curves for detecting liver cirrhosis (F4) of transient elastography (TE), ultrasonography (USG) and APRI.

Transient elastography의 간탄성률 측정치로써 간경변을 진단할 때 진단의 특이도가 95%에 도달하기 위한 기준값(cut-off value)은 27.3 kPa이었고, 예민도가 95%에 도달하기 위한 기준값은 23.9 kPa이었다. 특이도와 예민도의 합을 최대로 하는 간탄성률의 기준값은 25.8 kPa이었다.

고 찰

알코올간질환의 발생을 보면 알코올지방간은 장기간 과도한 음주자들의 90~100%, 알코올간염은 10~35%, 알코올간경변증은 8~20%에서 발생하고, 대략 하루 알코올 40 g에서 80 g을 10년 정도 마시는 경우 알코올간경변증이 초래될 수 있으며, 간경변증으로 진행된 환자의 약 15%에서 간세포암종이 발생하는 것으로 보고하고 있다.^{32,33} 잘 알려진 것처럼 장기 음주자에서 알코올간경변을 진단하는 것이 용이한 일은 아니어서 간초음파검사의 진단 정확도는 74%, 예민도는 64%, 특이도는 100%이고, 컴퓨터단층촬영의 진단 정확도는 84%, 예민도는 83%, 특이도는 90% 정도라고 보고된 바

있다.²⁸ 본 연구에서도 조직검사에서 간경변으로 판명된 29명 중 19명만이 간초음파검사서 간경변으로 진단되어 진단 예민도가 66%였으며, 조직검사서 간경변으로의 진행을 보이지 않았던 16명 중 1명이 간초음파검사서 간경변으로 진단되어 진단 특이도는 94%였다. 이처럼 알코올간질환에서 간경변의 선별검사로써 간초음파검사의 역할은 제한적이라는 것을 알 수 있다. 따라서 알코올간질환에서 간섬유화를 측정하기 위한 표준검사는 여전히 간조직검사이다. 하지만 간경변증 환자에서 이를 진단하기 위해 혹은 다른 검사의 결과를 보완하기 위해 간조직검사를 시행한다는 것은 환자의 고통과 합병증의 위험을 고려하였을 때 그리 쉬운 일이 아니다.

최근 비침습적으로 간섬유화를 측정하기 위해 다양한 비혈청학적 진단 방법이 연구되었으며 그 중 가장 유망한 방법이 transient elastography(Fibroscan[®], echosens, France)를 이용한 간탄성률 측정이다.¹⁸⁻²⁶ 국내 연구에서 강 등은 80명의 만성 B형간염 환자와 23명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 transient elastography의 간탄성률 측정치와 간섬유화 단계의 연관성을 분석하였다.³⁴ 이 연구에서 F2 이상의 섬유화를 예측함에 있어 ROC 곡선의 AUC는 0.90이었고, F3 이상은 AUC가 0.72였으며, F4 예측의 AUC는 0.80으로서 바이러스간염에서 치료가 필요한 F2 이상의 섬유화를 예측하는데 간탄성률 측정치는 높은 예측능을 보였다. 하지만 상대적으로 간경변 환자가 적게 포함되어 F4에서는 다른 문헌에 비하여 정확도가 낮았다.^{19,22,23} 한편, 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 Ziol 등의 연구에서는 transient elastography의 간탄성률 수치를 이용할 때 F2 이상 간섬유화 예측의 AUC는 0.79, F4 예측의 AUC는 0.97로서 간경변에 대한 예측능이 매우 높았다.³⁵ Castera 등은 간섬유화의 예측에 대한 transient elastography의 간탄성률 측정치, Fibrotest, APRI의 유용성을 비교하였다.¹⁹ 그 결과 F4 예측 시 간탄성률치의 AUC는 0.95(적절한 기준값은 12.5 kPa), Fibrotest와 APRI의 AUC는 각각 0.87과 0.83으로서 transient elasto-

graphy가 간경변 진단능이 가장 높았으며, 간탄성률 측정치와 Fibrotest, APRI를 조합하였을 때에도 간경변 예측의 AUC는 0.95로 큰 변화가 없었다. 본 연구에서도 간경변 진단을 위해 간탄성률 측정값과 APRI의 AUC를 비교하였으며, 각각 0.97(95% CI: 0.93~1.01), 0.83(95% CI: 0.70~0.95)으로 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정치의 진단능이 더 높았다.

Transient elastography로 측정되는 간탄성률 값은 간섬유화에 가장 큰 영향을 받으며 간내 염증의 활성도나 지방변성을 포함한 다변량 분석에서도 간섬유화가 연관을 보이는 유일한 변수로 알려져 있고, 특히 문맥역의 섬유화보다는 간세포 주위 섬유화가 더 연관이 있다.^{19,35,36} 간탄성률 측정에 혼란을 줄 수 있는 변수로 혈청 ALT수치, 원인 질환, body mass index 등이 있으며 특히, 최근 간탄성률과 간조직의 형태학적 분석에 관한 연구에 의하면 ALT 수치가 증가할수록 동일한 섬유화 등급에서 간탄성률이 과대 측정될 수 있다고 하며, 간조직검사가 필요할 경우 정상 ALT군보다 상승된 ALT군에서 더 높은 간탄성률 기준치를 제시하였다.³⁷ 본 연구에서도 지방증의 정도에 따른 간탄성률의 변화는 관찰되지 않았으며, 간수치가 비교적 안정화되었을 때 검사를 시행하여 염증 악화에 따른 오류를 줄이고자 했다.

한편, 간경변을 유발하는 원인 질환에 따라 간내 섬유화의 정도가 달라지는데, 문맥역 부위부터 섬유화가 시작되고 재생결절이 크면서 섬유성 격막이 얇은 바이러스간질환보다는 중심정맥 부위부터 섬유화가 진행되고 상대적으로 소결절을 형성하면서 섬유성 격막이 두꺼운 알코올간질환에서 섬유화가 더 심하다. 또한 바이러스간경변에 비해 알코올간경변에서는 진단 시기가 늦어지기 때문에 간탄성률의 측정치가 증가한다.^{22,23} 따라서 바이러스간질환과 알코올 혹은 비알코올간질환 환자가 모두 포함될 경우 transient elastography를 이용한 간탄성률에 관한 연구 대상으로는 적절치 않다.

알코올간질환을 대상으로 한 transient elastography에 관한 연구는 적은 편이고 대부분 전체

환자군에서 소그룹으로 분석한 자료이다. Ganne 등의 연구에서 전체 891명의 환자 중 61명이 알코올간질환, 비알코올지방간 환자군이었으며 F4 예측에 적절한 간탄성률 기준값은 21.5 kPa로 전체 환자의 14.6 kPa보다 높았다.²³ Melin 등은 245명의 알코올간질환 환자를 대상으로 transient elastography를 이용해 간탄성률을 측정하였고, 13 kPa보다 높았던 34명에서 간조직검사를 시행하여 이 중 33명에서 간경변이 있음을 보고하였다.²⁹ 최근에 103명의 알코올간질환 환자를 대상으로 한 Nguyen-Khac 등의 다기관 연구를 보면 F0(8명), F1(18명), F2(24명), F3(20명), F4(33명) 단계에서 transient elastography로 측정된 간탄성률의 중간값은 각각 5.7, 6.3, 8.4, 15, 47.3 kPa이었고, F4 예측 시 AUC는 0.92(95% CI: 0.87~0.98)였으며, F4 예측을 위한 적절한 기준값은 19.5 kPa로 보고하였다.³⁸ 본 연구에서는 간탄성률의 중간값이 F1에서 5.6(범위: 4.8~6.1) kPa, F2에서 11.5(7.2~19.0) kPa, F3에서 18.5(9.0~27.7) kPa, F4에서 35.0(22.8~66.5) kPa이었고, AUC는 0.97(95% CI: 0.93~1.01)로 비교적 유사한 결과를 보여주었으나 간경변 진단을 위한 적절한 기준값은 25.8 kPa로 더 높았다. 이는 본 연구의 경우 대부분 입원 환자를 대상으로 검사가 이루어졌고, 일정 기간 내에 내원한 환자 모두를 대상으로 하였기 때문에 진행성 간경변 환자가 상당수 포함되어 비교적 높은 측정치가 나온 것으로 보인다. 따라서 비교적 초기 간경변 환자를 감별하기 위한 transient elastography의 간탄성률 기준값으로 25.8 kPa를 이용하는 데는 주의가 필요할 것으로 보인다.

간탄성률 외에 간섬유화와 연관이 있는 인자는 혈청 내 AST, 총 빌리루빈, 알부민 수치와 혈소판 수치, 프로트롬빈시간 등이었다. 비알콜지방간 환자를 대상으로 한 간섬유화 예측모델에 관한 Angulo 등³⁹의 연구에서 연령, BMI, 공복 혈중 insulin 수치가 중요한 요소라고 하였지만, 본 연구에서 연령, BMI, 혈청 ALT, 알코올 섭취량 등은 간섬유화와 연관이 없었다. 알코올 섭취량의 경우 정확한 음주량의 측정을 위해서는 일정한 cohort를 구축한 후

에 지속적인 관찰이 필요하지만 본 연구에서는 환자의 기억에 의한 문진을 통하여 대략적인 음주량을 추정했기 때문에 간섬유화와 연관이 없다는 결과가 나온 것으로 보인다. 알코올간질환 환자에서 비침습적으로 간섬유화를 예측하기 위한 지표로 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정과 비교적 간단히 구할 수 있는 위의 요소를 조합하여 좋은 모델을 세울 수 있을 것이다.

또한, 본 연구에서는 가장 흔히 선별검사로 사용되는 간초음파검사를 이용하여 알코올간질환의 간섬유화 정도를 추정하고자 간실질의 에코, 간 표면의 요철, 비장종대의 유무를 이용하여 영상 소견을 단순지방간, 만성 간질환, 간경변으로 분류하였다. 이와 같은 분류를 수치화한 연속형 변수로 보기에는 제한점이 있으나 일반적으로 초음파검사 소견은 간섬유화의 정도와 연관성이 있는 것으로 보고하고 있다.^{40,41} 하지만 본 연구에서 간경변증의 진단법으로서 간초음파검사의 민감도는 66%(19/29)에 불과하였다. 이에 비해 transient elastography는 간탄성률 기준값을 25.8 kPa로 설정하였을 때 간경변증 진단의 민감도와 특이도가 각각 90%와 87%에 달하였다. 그리고 간초음파검사에서 간경변으로 진단받지 않았던 10명 중 8명은 간탄성률 수치가 25.8 kPa 이상으로 측정되었다.

이에 결론으로 저자들은 알코올간질환 환자에서 간경변을 비침습적으로 진단하기 위한 방법으로 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정은 복부초음파검사나 APRI보다 더 유용할 것으로 생각하며, 다양한 인자를 병행할 경우 더욱 진단율을 높일 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

배경/목적: 알코올간경변은 일반적으로 여러 가지 임상적 특징을 종합하여 진단하게 되지만 진단적 정확도가 낮고, 특히 간내 지방 변성으로 인하여 방사선 영상 진단이 용이하지 않다. Transient elastography(Fibroscan®, Echosens, France)는 간조직의 탄성률을 측정하여 간섬유화의 정도를 비

침습적으로 추정하는 장비이다. 최근 여러 문헌에서 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정이 바이러스간경변의 섬유화의 정도를 감별하는데 매우 유용하다고 보고하고 있지만 알코올간경변증의 진단에 있어 임상적 유용성에 대해서는 보고가 적다. 저자들은 간조직검사를 시행한 알코올간질환 환자에서 간경변증의 진단방법으로 transient elastography를 이용한 간탄성률 측정의 유용성을 알아보고 간초음파, APRI index의 진단능과 비교하였다. **대상/방법:** 하루 80 g 이상의 음주력이 있는 알코올간질환 환자 45명을 대상으로 간초음파 소견, 간탄성률 측정치, APRI index 및 기타 임상적 변수와 조직검사상 간섬유화 단계와의 상관성을 분석하고, ROC곡선의 AUC를 구하여 간경변증에 대한 각 변수의 예측 능력을 평가하였다. 간섬유화의 진행은 대한병리학회 소화기병리연구회의 체계에 따라 0~4단계로 분류했다. **결과:** 섬유화 단계에 따른 간탄성률 수치의 중간값을 보면 F1(5명)에서 5.6(범위: 4.8~6.1) kPa, F2(4명)에서 11.5(7.2~19.0) kPa, F3(7명)에서 18.5(9.0~27.7) kPa, F4(29명)에서 35.0(22.8~66.5) kPa이었다. 간섬유화와 유의한 연관성을 보이는 변수는 혈청 내 알부민, 총 빌리루빈, AST 수치와 프로트롬빈시간, 혈소판 수치였다. 간섬유화의 각 단계별로 간탄성률 측정값의 평균을 비교하였을 때 F1과 F2, 3 사이에 유의한 차이가 있었고, F4와 다른 간섬유화 등급간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 간초음파검사의 간경변 진단의 민감도는 66%, 특이도는 94%였다. 간탄성률 측정을 이용한 간경변(F4) 및 진행성 간섬유화($\geq F3$)의 예측의 AUC값은 각각 0.97(95% CI: 0.93~1.01), 0.98(95% CI: 0.94~1.02)로 매우 높은 결과를 보였다. 또한 간경변 예측을 위한 적절한 간탄성률 기준값은 25.8 kPa이었으며, 이 때 민감도와 특이도는 90%와 87%였다. **결론:** Transient elastography를 이용한 간탄성률 측정은 알코올간질환 환자에서 간섬유화의 정도를 파악하고 간경변을 진단하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

색인단어: 탄성률 영상 기술, 간경변, 알코올간질환, 간섬유화

참고문헌

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115:209-218.
2. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
3. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver disease: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 1):S22-S36.
4. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practice of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-481.
5. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
6. Bedossa P, Poinard T, Naveau S, Martin ED, Agostini H, Chaput JC. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12:173-178.
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. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376-1382.
10. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin do H, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:340-347.
11. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
12. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-230.
13. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;41:935-942.
14. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43: 78-84.
15. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-1873.
16. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
17. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127: 1704-1713.
18. 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.
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. Cho SW, Cheong JY. Clinical application of non-invasive diagnosis for hepatic fibrosis. *Korean J Hepatol* 2007;13: 129-137.
21. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006;12: 4325-4330.
22. 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.
23. 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.
24. Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1321-1325.
25. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-1297.
26. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:758-764.
27. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006 ;19:173-179.
28. Meek DR, Mills PR, Gray HW, Duncan JG, Russell RI, McKillop JH, et al. A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol* 1984;57:23-27.

29. Melin P, Dacon A, Gauchet A, Schoeny M, Diebold MD. Interet du Fibroscan dans le depistage de la cirrhose chez les patients de consultation d'alcoologie. [in French] *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(Suppl 1):A144.
30. Yu ES. Histologic grading and staging of chronic hepatitis: on the basis of standardized guideline proposed by the Korean study group for the pathology of digestive disease. *Korean J Hepatol* 2003;9:42-46.
31. 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.
32. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Alcoholic liver disease ? pathological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151-1161.
33. Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J(Clin Res Ed)*1987;295:80-82.
34. 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.
35. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mai F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
36. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chum RH, Chan HK, et al. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1027-1035.
37. 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.
38. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188-1198.
39. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
40. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
41. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J gastroenterol* 2003;38:153-157.