

<원저>

간질환 종류에 따른 비침습적 간섬유화 평가법의 유용성 분석
: C형 간염 보균자 중심으로남지희¹⁾·김정훈²⁾¹⁾인제대학교 부산백병원 영상의학과·²⁾부산가톨릭대학교 보건과학대학 방사선학과Analysis on Usefulness of Non-invasive Liver Fibrosis Evaluation
Method according to the Liver Disease
: Focused on Hepatitis C patientsNam Ji-Hee¹⁾·Kim Jung-Hoon²⁾¹⁾Department of Radiology of Busan Paik Hospital²⁾Department of Radiological Science, Catholic University of Pusan

Abstract Liver biopsy is the gold standard for diagnosing liver fibrosis, but it is invasive and has a risk for complications. For this reason, recently, study has been actively conducted on non-invasive liver fibrosis evaluation method. But, there is no established standard for the type of diffuse liver disease. Therefore, this study was suggest the usefulness and cut-off values of Fibroscan, FIB-4, APRI and AAR of patients with hepatitis C in Korea. According to the diagnosis, 240 people in hepatitis C are classified into fatty liver, chronic hepatitis, and liver cirrhosis. The statistical analysis was performed by ANOVA to verify difference between groups. The ROC curve was analyzed to determine the usefulness and practical cut-off value. As a result, for all diseases, the AUC value for Fibroscan was 0.8 over and the APRI was 0.7 over. Cut-off value of serum based liver fibrosis markers was increased in order of fatty liver, chronic hepatitis and liver cirrhosis. If Fibroscan and serological liver fibrosis markers are applied to predict liver fibrosis, it is expected that excessive liver biopsy can be reduced.

Key Words : Diffuse Liver Disease, Liver Fibrosis, Fibroscan, Liver Fibrosis Marker, Serum Test

중심 단어 : 미만성 간질환, 간섬유화, 파이버로스캔, 간섬유화표지자, 혈청학적검사

I. 서 론

2017년 통계청에서 발표한 사망원인통계에 따르면 우리나라 사망원인 1위는 암이었으며, 남녀 암을 통틀어 간암은 2위의 사망률을 기록하였다[1]. 간암의 위험인자는 바이러스성 간염, 간경변증, 음주 등이다[2]. 그중에서도 C형 바이러스성 간염은 증상이 없고 효과적인 예방 백신이 개발되지 않아 간의 상태를 객관적으로 파악하고 간섬유화 진행을 막는 것이 임상적으로 중요하다[3].

간섬유화(Liver fibrosis)는 만성간염이 지속되면서 염증과 치유를 반복하고 그에 대한 수복현상(Reparation)으로 발생한다. 섬유화가 더욱 진행되면 간경변으로 진행된다[4]. 간섬유화 및 간경변 진단에 최적의 방법은 간 조직생검으로 알려져 있다. 하지만 침습적이고, 통증과 출혈을 동반하여 혈액응고장애가 있는 환자에게는 금기시 된다[5]. 또한 획득되는 조직의 양이 전체 간(Liver)의 5만분의 1정도로 작아 오차 발생의 위험이 있다[6]. 이러한 간 조직생검의 단점을 해결하기 위하여 비침습적인 간섬유화 평가 방법들이 꾸

Corresponding author: Kim Jung-Hoon, Department of Radiological Science, Catholic University of Pusan, Catholic University of Pusan, 57, Oryundae-ro, Geumjeong-gu, Busan, 46252, Republic of Korea / Tel: +82-51-510-0583 / E-mail: donald@cup.ac.kr

Received 7 October 2019; Revised 15 October 2019; Accepted 22 October 2019

Copyright ©2019 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

준히 개발되어 왔다.

간섬유화를 평가하기 위한 초음파 탄성측정법 중 하나인 Fibroscan(Echosens, Pairs, France)은 진단과가 피부표면을 통과한 후 깊은 장기로 전파되고 간의 경도에 따라 진단과의 이동속도가 달라지는 원리를 이용한다. 또한 검사자간 낮은 일치율과 불만족스러운 검사 재현율의 단점을 가지는 일반적인 초음파와 달리 진단과의 진행속도를 반복 측정하여 객관적인 수치로 나타낸다[7]. 또, 간 조직생검에 비해 100배 이상 넓은 부위를 측정하므로 전반적인 간 상태를 잘 반영할 수 있다[8]. 그러나 간의 경도에 관련하여 간의 모양을 변화시키는데 필요한 압력의 단위인 kPa(kilopascal) 값에 대한 기준이 간질환별로 다르게 제시되며 경한 섬유화에 대한 측정에 한계를 보였다[9]. 또 다른 방법은 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase; AST), 알라니아미노전달효소(alanine aminotransferase; ALT), 혈소판 수 등 몇 개의 혈청 표지자들을 조합하여 계산하는 방법이 있으며, 가장 대표적인 간섬유화 표지자로는 Fibrosis index based on four factors(FIB-4), AST to platelet ratio index(APRI), AST/ALT ratio(AAR)가 있다. 해외 선행 연구에 따르면 FIB-4는 3.25, APRI와 AAR은 1 이상을 나타낼 때 간경변을 의심할 수 있다고 보고하였으나[10-12], 국내 환자를 대상으로 하여 간질환 및 섬유화 등급에 따라 비침습적인 간섬유화 평가에 대해 유용성 및 기준치를 제시하는 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 C형 간염 환자에서 미만성 간질환의 종류에 따라 비침습적 간섬유화 평가방법인 Fibroscan, FIB-4, APRI, AAR에 대한 ROC(Receiver operation characteristic) 곡선을 분석하여 Cut-off value와 곡선하면적(Area under the ROC curve; AUC)을 구함으로써 간질환별 섬유화 평가에 대한 적절한 방법과 실질적인 기준을 제안하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2018년 1월부터 5월까지 부산 B병원에서 C형 간염으로 진단받은 환자 중 Fibroscan을 시행하고 동일한 기간에 혈액 검사를 시행한 240명을 대상으로 하였다. 미만성 간질환의 분류는 전자의무기록(Electronic medical record; EMR)에 명시된 진단명을 참고하여 정상군, 지방간, 만성간염, 간경변으로 구분하였다.

2. 연구방법

1) 간섬유화스캔 검사

간탄력도를 측정하기 위해서 Fibroscan(Echosens, Pairs, France)장비를 이용하였다. 검사는 식후 2시간 이후 시행하며, 환자는 오른팔을 머리 뒤로 올리고 누운 상태에서 얇은 호흡을 유지한다. 검사자는 환자의 우측 늑간에 수직으로 탐촉자를 위치시키고 간실질 내 큰 혈관구조를 포함시키지 않으면서 Fig. 1과 같이 폭 1 cm, 길이 4 cm, 용적 3 cm³ 이상의 병소를 향하여 측정값을 획득하였다[13]. 10회 이상 반복 측정하여 중앙값과 오차를 기록하였으며, 고도비만 및 복수(Ascites)가 있는 환자는 측정에 오류가 있을 수 있으므로 검사에서 제외하였다. 이때 단위는 kPa(kilopascal)로 표시된다.

2) 혈청학적 검사

혈청학적 검사는 EMR을 참고하여 FIB-4, APRI, AAR 계산에 필요한 변수인 나이, AST, ALT, 혈소판 수를 조사하였다. AST, ALT는 Toshiba 200FR Neo Chemistry autoanalyzer (Toshiba Medical Systems Co. Ltd., Tokyo, Japan), 혈소판 수는 Sysmex XE-5000(Sysmex Corporation, Kobe, Japan) 장비를 사용하여 혈청학적 수치를 분석하였다. FIB-4, APRI, AAR은 식 (1), (2), (3)을 통하여 산출하였다. 이때, AST 정상상한치는 33 U/L로 한다.

$$FIB-4 = \frac{\text{나이(년)} \times AST(U/L)}{\text{혈소판수}(10^9/L) \times \sqrt{ALT(U/L)}} \quad (1)$$

$$APRI = \frac{AST(U/L)}{AST\text{정상상한치}(U/L) \times \text{혈소판수}(10^9/L)} \quad (2)$$

$$AAR = \frac{AST(U/L)}{ALT(U/L)} \quad (3)$$

3) 통계분석

통계적 처리는 Statistical Package for Social Science for Windows™ release ver. 25.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 분석에 대한 유의수준은 0.05 미만의 경우를 기준으로 판정하였다. 연속형 변수인 나이와 혈청학적검사 결과를 평균과 표준편차로 나타내며, 범주형 변수는 명수와 백분율(%)로 나타내었다. 간질환별 차이검정은 일원분산분석(one way analysis of variance, one way ANOVA)을 시행하였으며, 사후분석은 Bonferroni 방법으로 검증하였다. Fibroscan, FIB-4, APRI, AAR의 유용성

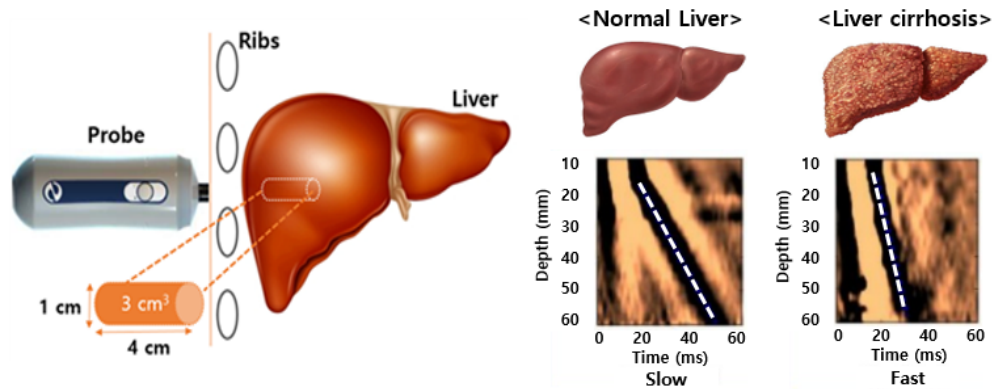


Fig. 1. Liver stiffness measurement of Fibroscan.

과 최적의 cut-off value를 결정하기 위해 MedCalc ver. 18.11.6(MedCalc software, Ostend, Belgium)을 사용하여 ROC 곡선분석을 시행하였으며, 곡선하면적(AUC), 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 분석하였다.

표지자의 변수들은 AST 평균 38.80, ALT 평균 33.71, 혈소판 수 평균 173.34로 조사되었으며, 비침습적 섬유화 평가 방법인 Fibroscan의 평균은 12.59, FIB-4는 2.84, APRI는 0.80, AAR의 평균은 1.39의 수치를 나타내었다.

III. 결 과

1. 변수에 대한 일반적 특성

대상자들의 일반적인 특성을 Table 1에 나타내었다. 대상자 240명의 평균연령은 59.37±10.04이고, 남성 138명(57.5%), 여성 102명(42.5%)의 분포를 보였다. 정상군은 49명(20.4%), 지방간 50명(20.8%), 만성간염 61명(25.4%), 간경변 80명(33.3%)으로 구분하였다. 혈청학적 간섬유화

2. 미만성 간질환 종류에 따른 변수들의 차이분석

간질환 종류와 비침습적 간섬유화 평가에 이용되는 변수들의 차이를 분석하였으며, 그 결과는 Table 2와 같다. 이를 세부적으로 살펴보면 Fibroscan과 혈청학적 간섬유화 표지자들의 평균값은 정상, 지방간, 만성간염, 간경변 순으로 증가하는 양상을 나타내었으며 반면에 혈소판 수는 평균값이 감소하는 것으로 나타났다. AST(a<b, d,c<d), ALT(a,c<b), 혈소판 수(d<a,b,c, c<a), Fibroscan(a<c, a,b,c<d), FIB-4(a,b,c<d), APRI(a<b,d, b,c<d)는 p<0.01의 유의수준을 보

Table 1. Characteristics of subjects

| Variable (n=240) | | No (%) or Mean±SD |
|---|-------------------------------|-------------------|
| Age (years) | | 59.37±10.04 |
| Gender | Male, n(%) | 138(57.5) |
| | Female, n(%) | 102(42.5) |
| Liver disease | Normal state, n(%) | 49(20.4) |
| | Fatty liver, n(%) | 50(20.8) |
| | Chronic hepatitis, n(%) | 61(25.4) |
| | Liver cirrhosis, n(%) | 80(33.3) |
| Serum test | AST (U/L) | 38.80±19.49 |
| | ALT (U/L) | 33.71±28.41 |
| | Platelet (10 ⁹ /L) | 173.34±58.28 |
| | Fibroscan (kPa) | 12.59±9.40 |
| Non-invasive liver fibrosis evaluation method | FIB-4 | 2.84±1.80 |
| | APRI | 0.80±0.60 |
| | AAR | 1.39±0.56 |

Table 2. Difference analysis between variables and diffuse liver diseases

| Variable (n=240) | Normal state (a) | Fatty liver (b) | Chronic hepatitis (c) | Liver cirrhosis (d) | F | Post hoc |
|-------------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|----------|--------------|
| AST (U/L) | 27.76±9.69 | 42.44±26.25 | 35.57±12.74 | 45.76±20.00 | 11.02** | a<b,d, c<d |
| ALT (U/L) | 23.02±13.98 | 46.94±40.20 | 29.07±20.22 | 35.53±28.43 | 7.08** | a,c<b |
| Platelet (10 ⁹ /L) | 211.90±45.86 | 197.02±63.72 | 177.41±36.71 | 131.83±49.20 | 32.98** | d<a,b,c, c<a |
| Fibroscan (kPa) | 5.01±0.94 | 7.47±1.90 | 9.66±1.23 | 22.65±10.11 | 119.77** | a<c, a,b,c<d |
| FIB-4 | 1.72±0.58 | 2.22±1.53 | 2.46±0.67 | 4.21±2.18 | 35.48** | a,b,c<d |
| APRI | 0.41±0.16 | 0.58±0.51 | 0.63±0.26 | 1.21±0.75 | 29.00** | a<b,d, b,c<d |
| AAR | 1.03±0.41 | 1.18±0.70 | 1.45±0.49 | 1.49±0.56 | 3.67* | b<d |

*p<0.05, **p<0.01

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase

FIB-4; Fibrosis index based on four factors, APRI; AST to platelet ratio index, AAR; AST/ALT ratio

였고, AAR(b<d)은 p<0.05의 수준으로 모든 집단 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 나타내었다.

3. ROC 곡선분석

미만성 간질환 종류별로 Fibroscan, FIB-4, APRI, AAR의 유용성과 각 검사법의 cut-off value를 결정하기 위해 ROC 곡선을 구하여 Fig. 2에 나타내었다. 곡선하면적(AUC)로 유용성을 판단하였으며, 민감도와 특이도의 합이 가장 큰

값을 cut-off로 설정하였다(Table 3).

Fibroscan의 간질환별 cut-off는 지방간에서 6.5(AUC 0.878, 민감도 74.00%, 특이도 97.96%), 만성간염 8.5(AUC 0.878, 민감도 83.61%, 특이도 79.59%), 간경변군에서 11.4(AUC 0.991, 민감도 97.50%, 특이도 94.34%)이었고, FIB-4의 cut-off는 지방간에서 1.89(AUC 0.545, 민감도 44.00%, 특이도 65.31%), 만성간염은 2.21(AUC 0.788, 민감도 68.85%, 특이도 81.63%), 간경변군에서 2.71(AUC 0.913, 민감도 73.75%, 특이도 95.92%)이었다. APRI의

Table 3. ROC curve analysis for optimal values of non-invasive liver fibrosis evaluation method for diffuse liver disease

| Variables | Fatty liver | Chronic hepatitis | Liver cirrhosis |
|-----------|-------------|-------------------|-----------------|
| Fibroscan | AUC | 0.878 | 0.991 |
| | Sensitivity | 74.00 | 97.50 |
| | Specificity | 97.96 | 94.34 |
| | Cut-off | 6.5 | 11.4 |
| | p-value | <0.001 | <0.001 |
| FIB-4 | AUC | 0.545 | 0.913 |
| | Sensitivity | 44.00 | 73.75 |
| | Specificity | 65.31 | 95.92 |
| | Cut-off | 1.89 | 2.71 |
| | p-value | 0.442 | <0.001 |
| APRI | AUC | 0.735 | 0.945 |
| | Sensitivity | 64.00 | 90.00 |
| | Specificity | 75.51 | 95.92 |
| | Cut-off | 0.43 | 0.78 |
| | p-value | <0.001 | <0.001 |
| AAR | AUC | 0.671 | 0.558 |
| | Sensitivity | 50.00 | 21.25 |
| | Specificity | 87.76 | 91.84 |
| | Cut-off | 0.90 | 1.85 |
| | p-value | 0.002 | 0.306 |

cut-off 값은 지방간 0.43(AUC 0.735, 민감도 64.00%, 특이도 75.51%), 만성간염 0.49(AUC 0.798, 민감도 68.85%, 특이도 79.59%), 간경변 0.78(AUC 0.945, 민감도 90.00%, 특이도 95.92%)이었다. 마지막으로 AAR의 cut-off는 지방간 0.90(AUC 0.671, 민감도 50.00%, 특이도 87.6%), 만성간염 1.60(AUC 0.557, 민감도 34.43%, 특이도 79.59%), 간경변 1.85(AUC 0.558, 민감도 21.25%, 특이도 91.84%)로 분석되었다.

IV. 고찰

본 논문에서는 C형 간염 보균자에서 진단파를 이용하여 간의 단단한 정도를 측정하는 Fibroscan과 혈청학적 간섬유화 표지자인 FIB-4, APRI, AAR의 유용성을 분석하며, 간질환 종류에 따른 비침습적인 간섬유화 평가방법들의 cut-off value를 제시하고자 하였다.

모든 질환에서 Fibroscan이 가장 높은 AUC 값을 나타냈으며, cut-off는 지방간, 만성간염, 간경변 순으로 증가하는 경향성을 보였다. 그러나 Fraquelli 등에 의하면 지방간 환자에서 간탄력도가 낮게 측정된다는 보고가 있다[8]. 따라서 Fibroscan을 단독으로 사용하기보다 지방이 초음파의 전파에 영향을 끼치는 원리를 이용하여 지방량을 정량적으로 측정하는 CAP(Controlled attenuation parameter)을 함께 적용한다면 지방간의 섬유화 정도를 객관적으로 평가할 수 있을 것이다. FIB-4에서는 만성간염과 간경변에서 0.788, 0.913의 AUC를 나타내었으며, 간섬유화가 진행될수록 진단적 유용성이 높았지만 지방간에서는 낮은 유용성을 보였다. Cheon 등에 의하면 지방간은 많은 요인과 상관관계를 나타낸다[14]. 따라서, FIB-4를 이용하여 지방간의 섬유화 평가에 적용하기 위해서는 알코올성 지방간과 비알코올성 지방간에 대한 분류가 필요하며, 염증정도를 반영하여 평가해야 할 것으로 사료된다. APRI는 모든 간질환에서 0.7 이상의 AUC 값을 나타내었으며 특히 간경변군에서 AUC 0.945로 높은 유용성을 나타내었다. Zhu 등의 연구에 따르면 B형간염 환자에서 간경변군의 APRI cut-off를 1 이상으로 결정하였을 때 AUC 0.83 민감도 75.9%, 특이도 69.2%로 측정되었다[15]. 본 연구에서는 간경변에서 0.78의 cut-off를 보이며 선행연구보다 낮은 값을 나타내었다. 이는 AST의 정상 상한치가 나라마다 다르게 설정되는 이유로 생각되며 국내 C형 간염의 환자를 대상으로 하는 추가연구가 필요할 것으로 사료된다. AAR은 다른 혈청학적 간섬유화 표지자에 비하여 상대적으로 낮은 AUC를 보였다. AAR 계산에 이용되는 아미노전이효소인 AST, ALT는 급성 섬유화기에서 상승을 보이다 간경변군에서 정상수치를 나타내기도 한다[16]. 이처럼 채혈한 시점에 따라 AST, ALT 값의 차이를 보이기 때문이라 판단된다.

본 연구는 단일 기관에서 비교적 소수의 환자를 대상으로 시행된 후향적 연구로써 미만성 간질환 외 다른 대사성질환을 배제하지 못하였다는 제한점이 있다. 추후, 지역별로 바이러스성 간염에 대한 분포가 다르므로 지역별 차이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

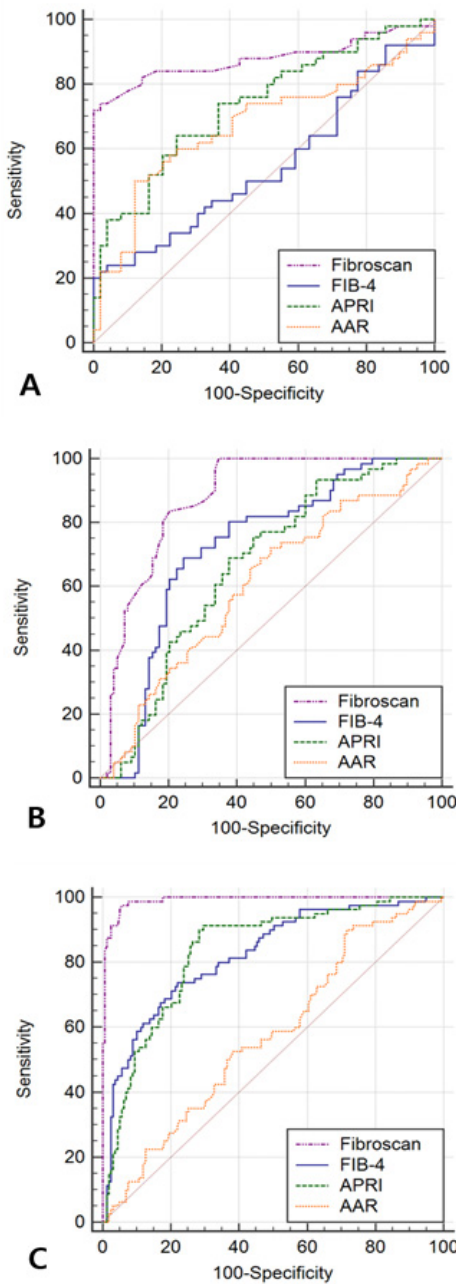


Fig. 2. Comparison of ROC curve of Fibroscan, FIB-4, APRI and AAR for patients with Fatty liver(A), Chronic hepatitis(B) and Liver cirrhosis(C).

V. 결 론

본 연구는 간질환의 종류에 따라 비침습적인 간섬유화 평가 방법을 선택적으로 사용하는 것에 대한 기초자료로 적용될 수 있다는 점에서 큰 의미를 가진다. 비침습적인 간섬유화 평가법에 대한 유용성을 입증함에 따라 Fibroscan 및 혈청학적 간섬유화 표지자를 임상에 적용한다면 무분별한 간조직생검을 줄일 수 있을 것으로 사료된다. 또한 반복측정이 가능하다는 장점으로 간섬유화의 경과 관찰에 대한 기간을 단축시킬 수 있으므로 나아가 간경변 및 간암의 유병률 감소를 기대할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- [1] Statistics Korea. Causes of Death Statistics. Statistics Korea; 2017.
- [2] Kim BH, Lim YS, Kim EY, Kong HJ, Won YJ, Han S, et al. Temporal improvement in survival of patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;33(2):475-83.
- [3] Jeong SH, Jang ES, Choi HY, Kim KA, Chung W, Ki M. Current status of hepatitis C virus infection and countermeasures in South Korea. *Epidemiol Health*. 2017 Apr;39:e2017017. PMC5543292.
- [4] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2003 Aug;38(2):518-26.
- [5] 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(2):165-73.
- [6] 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 Oct;97(10):2614-8.
- [7] An H, Ji TJ, Lee HY, Im IC. Usefulness of Liver fibrosis according to classification of image score system in abdominal ultrasonography. *J Radiol. Sci. Technol*. 2019 Jun;42(3):187-94.
- [8] 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 Jul;56(7):968-73.
- [9] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835-47.
- [10] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *J Hepatol*. 2007 Jul;46(1):32-6.
- [11] Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, 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 May;45(5):340-7.
- [12] Park SY, Kang KH, Park JH, Lee JH, Cho CM, Tak WY, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol*. 2004 Apr;43(4):246-51.
- [13] Bae RC, Cho HJ, Oh JT, Lee EK, Heo J, Shin KY, et al. Clinical factors influencing liver stiffness as measured by transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic liver disease. *Korean J Hepatol*. 2010 Jun;16(2):123-30.
- [14] Cheon HK, Lee TY, KIM YR. The Correlation of Sonographic Finding of Fatty Liver with Hematologic Examination and Body Fat Percentage. *J Radiol. Sci. Technol*. 2009 Dec;32(4):437-44.
- [15] Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci*. 2011 Sep;56(9):2742-9.
- [16] Kim SE. Optimal Evaluation of the Results of Liver Function Tests. *Korean J Med*. 2019;94(1):89-95.