

## 식도정맥류의 발생과 출혈 예측에 있어서 순간 탄성 측정법(Fibroscan<sup>®</sup>)의 유용성

영남대학교 의과대학 내과학교실

이시형·은종렬·이헌주·김태년·장병익·최재원·박윤선·김경옥·이규형·문희정·이상훈

### The usefulness of transient elastography (Fibroscan<sup>®</sup>) for predicting esophageal varices and esophageal variceal hemorrhage in patients with chronic liver diseases

Si Hyung Lee, M.D., Jong Ryul Eun, M.D., Heon Ju Lee, M.D., Tae Nyeun Kim, M.D. Byung Ik Jang, M.D.,  
Jae Won Choi, M.D., Youn Sun Park, M.D., Kyung Ok Kim, M.D.,  
Gyu Hyung Lee, M.D., Hee Jung Moon, M.D. and Sang Hoon Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

**Background/Aims** : This study was conducted to evaluate the efficacy of transient elastography (Fibroscan<sup>®</sup>) for predicting esophageal varices and esophageal variceal hemorrhage in patients with chronic liver diseases.

**Methods** : We studied 245 patients (mean age: 50.1 years, male/female: 181/64) with chronic liver diseases to determine the relation between the clinical or serologic markers associated with liver fibrosis and tissue elastography, and these tests were performed in Feb 2007. The causes of chronic liver diseases were hepatitis B virus in 139 (56.7%), hepatitis C virus in 30 (12.2%), alcohol in 38 (15.5%), nonalcoholic fatty liver disease in 23 (9.4%), autoimmune liver disease in 3 (1.2%), and unknown 12 (4.9%).

**Results** : Transient elastography was correlated with APRI ( $r=0.712$ ) and the grades of esophageal varices ( $r=0.635$ ). The AUROC values of transient elastography were 0.916 (95% CI: 0.838-0.954) for the presence of esophageal varices, 0.875 (95% CI: 0.819-0.931) for the esophageal varices grade  $\geq 2$ , and 0.895 (95% CI: 0.846-0.945) for esophageal variceal hemorrhage. The cutoff values for 90% specificity were 15.3 kPa for esophageal varices, 20.7 kPa for esophageal varices grade  $\geq 2$  and 34.8 kPa for esophageal variceal hemorrhage, while the negative predictive values were 90%, 94% and 97%, respectively.

**Conclusions** : Transient elastography was correlated with the presence of esophageal varices, the grades of esophageal varices and the presence of esophageal variceal hemorrhage. Therefore, this data may help to screen those patients how might undergo upper gastrointestinal endoscopy. (Korean J Med 74:491-499, 2008)

**Key Words** : Esophageal varices; Hemorrhage; Liver cirrhosis; Transient elastography

• Received : 2007. 8. 1

• Accepted : 2007. 12. 17

• Correspondence to : Jong Ryul Eun, M.D., Department of Internal Medicine, Yeungnam University Hospital, 317-1 Deamyeng-dong, Daegu 705-717, Korea E-mail : dreun@ynu.ac.kr

\*This work was supported by the Yeungnam University research grants in 2006.

## 서 론

간섬유화는 여러 가지 원인에 의해 세포외 기질이 과다하게 침착하는 상태이다<sup>1,2)</sup>. 간섬유화를 진단하는 방법으로는 간조직 생검과 같은 직접적인 방법과 혈청학 검사, 영상검사 등 간접적인 방법이 있는데, 간조직 생검은 간섬유화를 진단하는 가장 정확한 방법(gold standard)이지만 침습적으로 0.03%에서는 사망과 같은 심각한 합병증을 일으키기도 하고, 전체소견을 대변하지 못하는 점, 관찰자간 불일치, 간조직 생검 당시의 간섬유화는 알 수 있으나 간섬유화의 진행여부는 알지 못하는 정적인 검사라는 단점이 있다<sup>3-6)</sup>. 혈청학 검사 가운데 간접 표지자로 혈청 AST, AST/ALT 비, 혈소판 수치, APRI (AST to platelet ration index)가 직접 표지자로는 히아루론산, 제 4형 콜라겐 등이 간섬유화와 관련 있는 것으로 보고되었다<sup>7-12)</sup>. 초음파, 전산화단층촬영과 같은 영상검사는 표면 결절화와 같은 형태변화를 관찰하는데 초음파검사는 검사자의 주관에 많이 좌우되며, 간섬유화 초기에는 진단률이 낮은 단점이 있다<sup>13)</sup>.

최근 소개된 순간 탄성 측정법(Fibroscan<sup>®</sup>, EchoSens, Paris, France)은 간의 탄력도(elasticity)를 객관적이고 정량적으로 측정할 수 있는 진단방법으로 비침습적이고 신속하게 측정할 수 있으며, 재현성이 높은 장점이 있다. 간의 경도(hardness)와 간섬유화는 연관성이 있어, 간의 경도가 높을수록 간섬유화는 더욱 심하다는 원리를 이용한 검사법이다. 초음파 탐촉자 내의 진동기에 의해 발생된 작은 진동이 피부 표면을 통과하여 간으로 전파된 후 되돌아온 초음파의 이동속도를 측정하게 되는데, 이동 속도가 빠를수록 경도가 높음을 의미한다<sup>14-16)</sup>. 순간 탄성 측정법은 만성 C형 간염 환자에서 간경변증을 예측하는데 APRI와 정확도가 비슷하고 fibrotest와 같이 사용하면 대부분에서 간조직 생검을 피할 수 있다고 하였고, 다른 전향 연구에서는 간경변증 이전의 간섬유화 초기에도 유용하다고 하였다<sup>14-16)</sup>. 그러나 아직 순간 탄성 측정법이 간경변의 합병증, 특히 식도정맥류를 예측할 수 있는지는 불분명하다.

최근 순간 탄성 측정법이 식도정맥류를 예측할 수 있다고 보고되고 있으나 연구가 많지 않고 불분명하다<sup>17-19)</sup>. 이에 저자들은 만성간질환에서 순간 탄성 측정법이 식도정맥류 혹은 식도정맥류 출혈을 예측할 수 있는지 다른 임상지표, 내시경 소견과의 비교를 통하여 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 2월 영남대학교병원 내과를 방문한 만성간질환 환자를 대상으로 순간 탄성 측정법을 시행하였다. 284명이 검사를 받았고, 모든 환자들을 대상으로 검사에 대한 설명과 서면동의서를 받았다. 이 가운데 간세포암으로 간동맥 색전술을 시행한 27명과 검사에 실패한 16명(간동맥 색전술을 시행한 4명이 포함)은 제외하여 분석대상은 모두 245명이었다.

### 2. 방법

순간 탄성 측정법은 Fibroscan<sup>®</sup> (EchoSens, Paris, France)으로 시행되었다. 환자는 바로 누운 상태에서 팔을 최대한 외전하고, 간 위치의 우측 늑간에서 측정하였다. 10회 시행하여 기기가 자동으로 계산한 중간 값을 채택하였고, 3회 이상 측정이 가능한 경우에 검사성공으로 판정하였다. 검사 당일 환자의 키, 체중, 체질량지수, 간질환의 원인을 기록하였다. 검사 전후 1개월 사이에 시행된 환자의 혈액검사, 6개월 내 시행된 상부내시경 검사의 기록을 검토하였고, 최근 1년 내에 식도정맥류 출혈의 과거력이 있는지를 조사하였다. 순간 탄성 측정법으로 얻은 수치와 APRI, 혈소판 수치 등의 혈청학 지표와 식도정맥류, 비장크기, 혈소판 수치/비장크기, Child-Turcotte-Pugh 점수, 간경변증과 같은 임상지표를 비교하였다. 비종대는 초음파 시행 의사의 판단에 따른 경우와 비장의 크기에 따른 두 가지로 나누었는데, 초음파 시행의사의 판단에 따른 경우 경한 비대, 중간 비대, 심한 비대로 나누었고, 비장의 크기를 기준으로 한 경우는 장경 12 cm 이상인 경우로 하였다. 간경변증은 임상적으로 정의하였는데, 초음파, 컴퓨터 단층촬영 등의 영상검사서 간위축이 있거나, 비종대, 복수와 같은 문맥압 항진증의 증거가 있는 경우, 상부내시경 검사에서 식도정맥류가 관찰된 경우, 혹은 만성간질환의 증거와 함께 혈소판 수치가 혈소판 수치가  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  이하인 경우로 정의하였다. 식도정맥류의 분류는 Dagradi 분류를 따라 0도는 정맥류가 없음, 1도는 직경이 2 mm 이하의 정맥류, 2도는 확실히 보이는 작은 정맥류, 3도는 3~4 mm의 정맥류 4도는 직경이 5 mm 이상인 경우로 정의하였다<sup>17)</sup>.

**Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients**

Total number	245
Male/female	181/64
Age (yrs)	50.1±12.0 (9-84)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±2.8 (14.5-35.8)
Cause of liver disease	
HBV	139 (56.7)
HCV	30 (12.2)
Alcohol	38 (15.5)
NAFLD	23 (9.4)
Autoimmune	3 (1.2)
Unknown	12 (4.9)
Liver status	
Chronic hepatitis	164 (66.9)
Liver cirrhosis	
Child A	70 (28.6)
Child B	9 (3.7)
Child C	2 (0.8)
Esophageal varices	
Not present	180 (73.5)
Gr 1	27 (11.0)
Gr 2	13 (5.3)
Gr 3	10 (4.1)
Gr 4	13 (5.3)
Splenomegaly by radiologist	57 (23.3)
Mild	36 (14.7)
Moderate	13 (5.3)
Marked	8 (3.3)
Splenomegaly by length (≥12 cm)	30 (12.2)
Esophageal variceal hemorrhage	13 (5.3)
Ascites, present	10 (10)
AST/ALT ratio	1.29±1.98
Platelet count (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	192±85
APRI	1.00±1.46
Albumin (g/dL)	4.7±3.2
PT (%)	91.9±15.1
GGT (IU/L)	45±64
Liver stiffness (kPa)	15.6±18.2 (2.6-75)

The data is expressed as means±SDs (range) or n (%). BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to platelet ratio index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; PT, prothrombin time; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; LC, liver cirrhosis

### 3. 통계 분석

연구에서 얻어진 결과는 연속변수의 경우 독립표본 *t*-검정을 이용하여 평균±표준편차로 표시하였고, 명목변수의 경우는 카이제곱 검정을 이용하였다. 각 변수들 간의 상관관계는 Spearman 상관계수로 표시하였고, 순간 탄성 측정법의 유용성을 검증하기 위하여 ROC (receiver operative characteristic) curve를 이용하여, 민감도 95%인 값, 민감도 90%인 값, 민감도가 90% 이상에서 민감도와 특이도의 합이 최대가 되는 값, 특이도 90%인 값, 특이도 95%인 값을 cutoff 값으로 하여 각각의 양성예측도, 음성예측도, 정확도, odds ratio, 상태위험도 등을 구하였다. 각 통계의 유의도는 0.05 미만으로 하였다. 이상의 통계는 SPSS 13.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자들의 특성

총 245명(평균 50.1세, 남/여 181/64)의 환자에서 기저간 질환의 원인으로 만성 B형 간염 139명(56.7%), 만성 C형 간염 30명(12.2%), 알코올성 간질환 38명(15.5%), 비알코올성 지방간질환 23명(9.4%), 자가면역성 간질환 3명(1.2%), 불명 12명(4.9%)이었다. 평균 체질량지수는 23.4±2.8 kg/m<sup>2</sup>이었고, 임상적으로 간경변증이 있는 환자는 81명(33.1%)이었다. 순간 탄성 측정과 내시경을 시행한 시간적 간격은 평균 1.9±1.5개월(0-5개월)이었고, 식도정맥류 출혈과는 4.6±4.2개월(0-11개월)이었다. 식도정맥류는 65명(26.5%)에서 있었고, 이 가운데 식도정맥류 출혈은 13명(5.3%)에서 있었다. 베타 차단제로 propranolol이 사용되고 있었던 환자는 26명(10.5%)으로 평균 용량은 25.8±10.3 mg (범위; 10-50 mg)이었고, 이 가운데 13명은 식도정맥류 출혈이 발생하였고, 13명은 발생하지 않았다. 초음파를 시행한 의사가 판단한 비종대는 모두 57명(23.3%)으로 경중, 중등도 및 심한 비종대가 각각 36명, 13명, 8명이었고, 비장의 장경을 기준으로 12 cm 이상의 비종대는 30명(12.2%)이었다. 순간 탄성 측정법의 평균치는 15.5±18.1 kPa (범위; 3-75)이었다(표 1).

### 2. 순간 탄성 측정치와 혈청학 및 임상적 변수들과의 상관관계

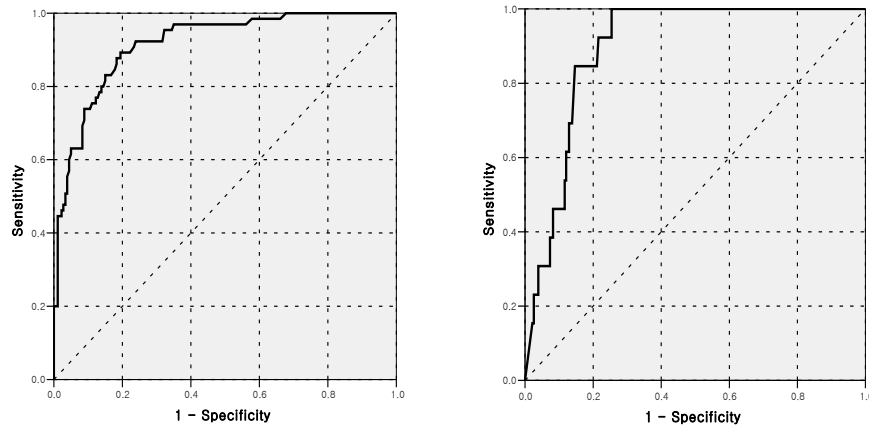
순간 탄성 측정치와 가장 상관관계가 높은 것은 APRI였다(*r*=0.712). 혈청학 지표로 혈소판 수치(*r*=-0.624), 프로트롬

**Table 2. Correlations between tissue elastography and the biochemical and clinical variables**

	<i>r</i>	<i>p</i> value
AST (IU/L)	0.577	0.000
ALT (IU/L)	0.396	0.000
AST/ALT	0.161	0.012
ALP (IU/L)	0.497	0.000
GGT (IU/L)	0.482	0.000
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	-0.624	0.000
APRI	0.712	0.000
Total bilirubin (mg/dL)	0.426	0.000
Direct bilirubin (mg/dL)	0.497	0.000
Albumin (g/dL)	-0.449	0.000
PT (%)	-0.614	0.000
Age, yrs	0.283	0.000
BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$	-0.022	0.737
Liver cirrhosis		
Child A/B/C	0.261	0.019
Child-Pugh score	0.381	0.000
Grade of esophageal varices	0.635	0.000

$r > 0.4$  or  $r < -0.4$  was considered to indicate a correlation with tissue elastography.

BMI, body mass index; LC, liver cirrhosis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST to platelet ratio index; PT, prothrombin time; ALP, alkaline phosphatase, GGT, gamma-glutamyl transpeptidase  
 Statistical analysis by Spearman correlation test

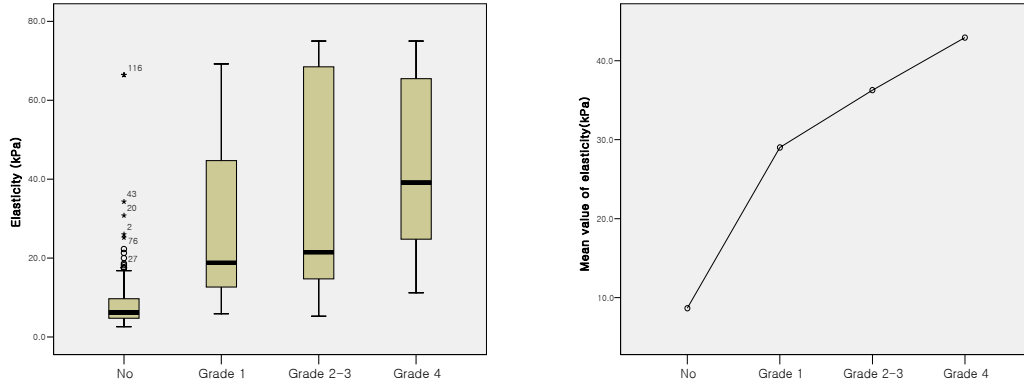


**Figure 1.** AUROC curves of tissue elastography values for the presence of esophageal varices (left) and esophageal variceal hemorrhage (right).

빈시간( $r = -0.614$ ), AST ( $r = 0.577$ ), ALP ( $r = 0.479$ ), GGT ( $r = 0.482$ ), 혈청 알부민( $r = -0.449$ ), 총 빌리루빈( $r = 0.426$ ) 등이 상관관계가 있었다. 임상소견으로는 식도정맥류의 정도( $r = 0.635$ ), CTP 점수( $r = 0.381$ )와 상관관계가 있었다(표 2).

### 3. 순간 탄성 측정치와 식도정맥류와의 상관관계

순간 탄성 측정법이 식도정맥류와 식도정맥류 출혈을 예측할 수 있는지를 알아보기 위해 ROC curve를 이용하여 AUROC를 구하였는데 식도정맥류의 존재, 2도 이상의 정맥



**Figure 2.** Values of tissue elastography for the grades of esophageal varices. The lines through the middle of the boxes represent the median values and the right figure represents the mean values.

**Table 3. Diagnostic accuracy for esophageal varices according to the liver stiffness cutoff**

Cutoff	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Ac	OR	RR
8.6	62	58	3	122	95.38	67.78	51.67	97.60	75.10	43.47	21.53
10.1	59	42	6	138	90.77	76.67	58.42	95.83	80.41	32.31	14.02
12.1	54	27	11	153	83.08	85.00	66.67	93.29	84.09	27.82	9.94
15.3	48	17	17	163	73.85	90.56	73.85	90.56	86.12	27.07	7.82
18.7	41	9	24	171	63.08	95.00	82.00	87.69	86.53	32.46	6.66

TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; Se, sensitivity; Sp, Specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Ac, Accuracy; OR, odds ratio; RR, relative risk

**Table 4. Diagnostic accuracy for esophageal varices grade  $\geq 2$  according to the liver stiffness cutoff**

Cutoff	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Ac	OR	RR
8.6	35	85	1	124	97.22	59.33	29.17	99.20	64.90	51.06	36.46
10.1	32	69	4	140	91.67	66.51	32.04	97.89	70.20	21.84	15.17
16.5	28	34	8	175	77.8	83.78	45.16	95.63	82.86	18.01	10.33
20.7	24	21	12	188	66.67	89.95	53.33	94.00	86.53	17.90	8.89
45.7	12	10	24	199	33.33	94.74	52.17	89.19	85.71	9.00	4.83

TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; Se, sensitivity; Sp, Specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Ac, Accuracy; OR, odds ratio; RR, relative risk

류, 정맥류 출혈의 AUROC 값은 각각 0.916, 0.875, 0.895이었다(그림 1). 그리고 순간 탄성 측정치는 식도정맥류의 정도와도 비례하였다(그림 2). 민감도 90%를 기준으로 한 식도정맥류의 cutoff 값은 10.1 kPa로 이때의 음성예측도는 96%였고, 식도정맥류 출혈의 cutoff 값인 16.6 kPa에서의 음성예측도는 99%였다(표 3, 4, 5). 특이도 90%를 기준으로 할 때, 식도정맥류의 cutoff 값은 15.3 kPa로 이때의 음성예측도,

양성예측도는 각각 90%, 74%였고, 식도정맥류 출혈의 cutoff 값은 34.8 kPa로 이때의 음성예측도, 양성예측도는 각각 97%, 19%였다. 만성 B형 간질환 환자 139명을 대상으로 순간 탄성 측정치와 식도정맥류와의 상관관계를 알아보았을 때 식도정맥류의 AUROC 값은 0.886이었고, 민감도 90%를 기준으로 식도정맥류 존재의 cutoff 값은 9.9 kPa, 이때의 음성예측도는 95%였다(표 6).

**Table 5. Diagnostic accuracy for esophageal variceal hemorrhage according to the liver stiffness cutoff**

Cutoff	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Ac	OR	RR
16.6	12	50	1	182	92.31	78.45	19.35	99.45	79.18	43.68	35.42
21.4	10	33	3	199	76.92	85.78	23.26	98.51	85.31	20.10	15.66
34.8	6	25	7	207	46.15	89.22	19.35	96.73	86.94	7.10	5.92
62.7	4	12	9	220	30.77	94.83	25.00	96.07	91.43	8.15	6.36

TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; Se, sensitivity; Sp, Specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Ac, Accuracy; OR, odds ratio; RR, relative risk

**Table 6. Diagnostic accuracy for esophageal varices according to the liver stiffness cutoff in HBV-related liver disease**

Cutoff	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Ac	OR	RR
8.6	31	36	2	70	93.94	66.04	46.27	97.22	72.66	30.14	16.66
9.9	29	28	4	78	87.88	73.58	50.88	95.12	76.98	20.20	10.43
17.5	17	10	16	96	51.52	90.59	62.96	85.71	81.29	23.74	10.20
22.1	12	5	21	101	36.36	95.28	70.59	82.79	81.29	11.54	4.10

TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; Se, sensitivity; Sp, Specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Ac, Accuracy; OR, odds ratio; RR, relative risk

**Table 7. AUROC curves for the predictors of the presence of esophageal varices, esophageal varices Gr $\geq$ 2, and esophageal variceal hemorrhage**

	Esophageal varices	Esophageal varices Gr $\geq$ 2	Esophageal variceal hemorrhage
Tissue elastography	0.916 (0.878-0.954)	0.875 (0.819-0.931)	0.895 (0.846-0.945)
Platelet/spleen size	0.894 (0.849-0.942)	0.878 (0.814-0.943)	0.831 (0.716-0.946)
APRI	0.870 (0.821-0.919)	0.828 (0.761-0.894)	0.784 (0.664-0.905)
Platelet	0.886 (0.838-0.933)	0.858 (0.792-0.923)	0.812 (0.695-0.929)
Spleen size	0.751 (0.667-0.835)	0.816 (0.716-0.916)	0.808 (0.636-0.980)
AST/ALT ratio	0.698 (0.625-0.771)	0.733 (0.662-0.804)	0.676 (0.573-0.778)
CTP score	0.645 (0.559-0.731)	0.690 (0.580-0.800)	0.692 (0.518-0.866)

( ), 95% confidence interval

#### 4. 식도정맥류에서 적색징후와 순간 탄성 측정치와의 상관관계

식도정맥류에서 적색 징후가 있을 때 유의하게 출혈위험이 증가하였으나( $p < 0.001$ ), 적색징후는 순간 탄성 측정치와 상관관계를 보이지 않았다(AUROC=0.591,  $p = NS$ ).

#### 5. 다른 임상 표지자들과 식도정맥류와의 상관관계

APRI, 혈소판 수치/비장크기 등의 인자들도 식도정맥류와 식도정맥류 출혈과 상관관계가 높았으나 순간탄성측정

법의 AUROC가 각각 0.916, 0.895로 가장 높았다(표 7).

#### 6. 순간 탄성 측정법의 성공률

전체 284명 가운데 16명이 실패하여 검사성공률은 94%였다. 측정에 실패한 요인으로는 단변량 분석에서 간동맥화학색전술, 높은 체질량지수, 식도 정맥류 동반, 진행된 간경변증이 관련있었고(표 2), 다변량 분석에서는 높은 체질량지수( $p = 0.001$ ), 진행된 간경변증( $p = 0.013$ )이 측정실패와 관련 있는 것으로 나타났다(표 8).

**Table 8. The risk factors associated with measurement failure of tissue elastography by multivariate analysis**

	OR (95% CI)	p value
BMI(>28 kg/m <sup>2</sup> )	0.048 (0.008-0.276)	0.001
Liver cirrhosis		
Child A vs B,C	0.150 (0.034-0.668)	0.013
Esophageal varices (yes)	0.264 (0.035-1.996)	0.197
Ascites (yes)	4.237 (0.338-46.317)	0.237
Age (>50 years)	1.933 (0.364-10.278)	0.439
Sex (male)	0.657 (0.137-3.154)	0.599
TACE (yes)	0.857 (0.163-4.499)	0.855

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; LC, liver cirrhosis; TACE, transarterial chemoembolization  
Statistical analysis by logistic regression analysis

## 고 찰

식도정맥류는 간경변증의 주요 합병증으로 문맥압 상승의 결과로 발생하는데 문맥내 혈관저항과 혈류량의 증가로 문맥압이 증가하면 문맥전신 측부혈행이 발생하게 된다. 식도정맥류는 주로 좌위정맥으로부터 압력을 받아 발생하며 간정맥 압력차가 12 mmHg 이상으로 증가하면 식도정맥류 출혈이 발생할 수 있다. 간경변증 환자에서 식도정맥류 출혈의 유병률은 24~80%이고, 식도정맥류가 있는 간경변증 환자가 2년내 정맥류 출혈이 일어날 확률은 19~40%이며, 출혈의 위험인자는 정맥류의 크기, 적색 징후, 간기능 부전 정도 등으로 알려져 있다. 비선택 베타차단제는 초출혈 위험을 40~50% 감소시키는 것으로 알려져 있어, 큰 크기의 정맥류가 있는 간경변증 환자에서는 초출혈을 예방하기 위해서 비선택적 베타차단제가 사용된다. 그러므로 간경변증 환자에서 식도정맥류의 존재와 출혈가능성을 예측하기 위해서는 상부 내시경 검사가 필요하다<sup>20, 21)</sup>.

최근 순간 탄성 측정법이 간경변증의 합병증, 특히 식도정맥류를 예측하는데 유용하다고 보고되고 있지만 연구는 많지 않고 불분명한 상태이다<sup>17-19)</sup>. Kazemi 등<sup>18)</sup>은 식도정맥류와 순간 탄성 측정법 사이에 양의 상관관계가 있고, 2도 이상 식도정맥류의 cutoff 값으로 19 kPa을 제시하였다. 그러나 Vizzutti 등<sup>22)</sup>은 순간 탄성 측정법이 식도정맥류의 존재 여부와는 상관관계가 있으나 식도정맥류의 크기와는 상관관계가 없고, 민감도 90%를 기준으로 한 cutoff 값 17.6 kPa 이상에서의 음성예측도, 양성예측도가 각각 66%, 77%로 임상 적용하기 어렵다고 하였다. 또한 Kazemi 등이 제시한 cutoff 값 19 kPa이 특이도가 낮고, 정맥류 출혈 위험을 예측

하는데 내시경 소견이 중요함을 고려할 때 순간 탄성 측정법이 상부 내시경의 대안으로 이용될 수는 없다고 하였다.

본 연구에서는 순간 탄성 측정법이 식도정맥류의 존재와 식도정맥류 출혈을 예측하는데 유용하였고, 식도정맥류의 정도와도 상관관계가 높았다( $r=0.631$ ,  $p<0.001$ ). 특이도 90%에서 식도정맥류 존재, 2도 이상의 정맥류, 정맥류 출혈의 cutoff 값은 각각 15.3 kPa, 20.7 kPa, 34.8 kPa로 이때의 음성 예측도는 각각 90%, 94%, 97%였다. 이 값들은 만성 간질환 환자에서 상부 내시경 시행여부와 베타차단제 사용여부를 결정하는데 도움을 줄 것으로 생각한다. 그러나 본 연구에서의 대상 환자수가 많지 않고, 간질환의 원인이 서로 이질적이므로 더욱 합리적인 cutoff 값을 도출하기 위해서는 추가적인 전향 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서 부가적으로 APRI와 혈소판 수치/비장 크기의 비 등의 임상지표가 식도정맥류를 예측할 수 있는지를 알아보았는데, 모두 식도정맥류를 예측하는데 유용한 것으로 나타났다. APRI의 경우 1.1을 기준으로 할 때 특이도 90%, 음성예측도 87%로 예측가능하였고, 혈소판 수치/비장 크기 비의 경우에 1188을 기준할 때 특이도 90%, 음성예측도 89%로 식도정맥류를 예측할 수 있었으나 순간 탄성 측정법의 AUROC가 가장 높았다.

순간 탄성 측정법은 복수 환자와 비만 환자에서 측정이 안되거나 정확도가 떨어지는 단점이 있다. Kettaneh 등<sup>23)</sup>은 전향적인 연구를 통해 순간 탄성 측정법의 성공률을 84.7%라고 보고하면서, 고령, 비만, 낮은 시술자의 숙련도가 검사 실패와 관련있다고 하였다. 본 연구에서는 94%의 성공률을 보였고, 다변량분석에서 높은 체질량지수, 진행된 간경변이 검사실패와 관련 있었다. 이러한 것들이 순간 탄성 측정법

을 보편적으로 시행하는데 제한점이 되고 있고, 이를 극복할 수 있는 기기의 개발도 필요하다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있는데 첫번째는 간조직 생검을 시행하지 않았다는 점이다. 그러나 순간 탄성 측정법이 간섬유화 정도와 밀접한 상관관계가 있다는 것은 이미 알려져 있고, 본 연구의 주 목적이 식도정맥류와의 상관관계를 알아보고자 한 것이므로 간조직 생검이 본 연구의 결론에 영향을 미치지 않는다고 생각한다. 두번째는 간질환별로 구분하지 않은 점인데, 만성 B형 간질환을 별도로 하였을 때 식도정맥류 존재의 cutoff 값이 전체와 크게 다르지 않았으나 각 질환별로 대규모의 환자를 대상으로 추가 연구가 필요하다. 세번째는 순간 탄성 측정이 시행된 시기와 내시경 시행 시기가 동일한 시간에 시행되지 않았는데 식도정맥류의 경우 평균 2개월, 출혈의 경우에는 평균 5개월 정도의 시간적 차이가 있지만 그 기간이 길지 않았다는 점과 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 조사되었으므로 결과를 해석하는데 심각한 비뚤림을 초래하지는 않을 것으로 생각한다. 그러나 이러한 문제점은 전향적 연구를 통하여 반드시 극복해야 될 부분이다.

이러한 제한점을 고려하더라도, 본 연구의 결과는 순간 탄성 측정법이 식도정맥류의 존재 및 정도와 상관관계가 있어 순간 탄성 측정법이 식도정맥류의 발생 및 출혈을 예측하고, 상부 내시경 검사를 시행할 환자를 선별하는데 도움을 줄 것으로 생각한다. 다만 보다 정확하고 합리적인 cutoff 값을 도출하기 위해서는 추가적인 전향적 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

결론으로, 순간 탄성 측정법은 만성 간질환에서 식도정맥류의 존재, 식도정맥류 출혈과 높은 상관관계가 있었고, 상부 내시경 검사가 필요한 환자를 선별하는데 유용한 비침습적 도구라고 생각한다.

## 요 약

**목적 :** 순간 탄성 측정법은 간의 탄력도를 객관적이고 정량적으로 측정할 수 있는 검사법으로 간섬유화 및 간경변증의 진단에 유용하다고 알려져 있다. 그러나 간경변증의 합병증인 식도정맥류 및 식도정맥류 출혈을 예측할 수 있는지는 불분명하다. 저자들은 순간 탄성 측정법이 식도정맥류와 식도정맥류 출혈을 예측할 수 있는지 알아보았다.

**방법 :** 2007년 1월 만성 간질환을 가진 245명(평균 50.1세, 남/여 181/64)의 환자에서 APRI와 같은 혈청학 표지자 또는 식도정맥류와 같은 임상적 표지자와 순간 탄성 측정법

의 상관관계를 분석하였다. 기저 간질환의 원인으로는 만성 B형간염 139명(56.7%), 만성 C형간염 30명(12.2%), 알코올성 간질환 38명(15.5%), 비알코올성 지방간질환이 23명(9.4%), 자가면역성간질환 3명(1.2%), 불명 12명(4.9%)이었다.

**결과 :** 순간 탄성 측정과 가장 상관관계가 높은 혈청학적 지표는 APRI였고( $r=0.712$ ), 임상적 지표로는 식도정맥류( $r=0.631$ ), 식도정맥류 출혈의 과거력( $r=0.414$ )이 관련있었다. 식도정맥류와 식도정맥류 출혈의 AUROC 값은 각각 0.916, 0.895였다. 특이도 90%를 기준으로 할 때, 식도정맥류의 존재를 예측할 수 있는 cutoff 값은 15.3 kPa, 2도이상의 식도정맥류는 20.7 kPa, 식도정맥류 출혈은 34.8 kPa이었고 이때의 음성예측도는 각각 90%, 94%, 97%였다.

**결론 :** 순간 탄성 측정법은 만성 간질환에서 식도정맥류의 존재와 정도, 식도정맥류 출혈과 높은 상관관계가 있어 상부 내시경 검사가 필요한 환자를 선별하는데 유용한 비침습적 도구라고 생각한다.

**중심 단어 :** 식도정맥류; 출혈; 간경변증; 순간 탄성 측정법

## REFERENCES

- 1) Bataller R, Brenner DA. *Liver fibrosis. J Clin Invest* 115: 209-218, 2005
- 2) Arthur MJ. *Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. Gastroenterology* 122: 1525-1528, 2002
- 3) 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
- 4) Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Prysopoulos 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
- 5) Bedossa P, Dargere D, Paradis V. *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology* 38:1449-1457, 2003
- 6) Afdhal NH, Nunes D. *Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol* 99:1160-1174, 2004
- 7) Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, Lim SG, Kim YB, Lee KM, Yoo BM, Lee KJ, Hahm KB, Kim JH. *Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. Korean J Gastroenterol* 45:340-347, 2005
- 8) Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. *AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol* 93:44-48, 1998



- 9) Park SY, Kang KH, Park JH, Lee JH, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. *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 43:246-251, 2004*
- 10) 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*
- 11) Guechot J, Poupon RE, Poupon R. *Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. J Hepatol 22:103-106, 1995*
- 12) Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. *Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. Hepatology 20:780-787, 1994*
- 13) Aubé C, Oberti F, Koralí N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Rifflet H, Maïga MY, Penneau-Fontbonne D, Caron C, Calès P. *Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol 30:472-478, 1999*
- 14) 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*
- 15) 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*
- 16) Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, Nobuoka T, Kimura Y, Hirata K. *Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. World J Gastroenterol 12:4325-4330, 2006*
- 17) Ganne-Carrié 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*
- 18) Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrié 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*
- 19) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 55:403-408, 2006*
- 20) 백용한. 간경변 합병증의 병태생리기전: 정맥류. 대한간학회지 추계학술대회 11:83-98, 2005
- 21) 조몽. 정맥류 출혈의 치료 가이드라인. 대한간학회지 추계학술대회 11:139-149, 2005
- 22) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, Petrarca A, Moscarella S, Belli G, Zignego AL, Marra F, Laffi G, Pinzani M. *Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. Hepatology 45:1290-1297, 2007*
- 23) Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, de Ledinghen V. *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 46:628-634, 2007*