

2024 대한간학회

만성간질환에서  
간섬유화 평가를 위한  
비침습적 검사  
진료 가이드라인



만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한  
비침습적 검사 진료 가이드라인

CONTENTS

005	서론
012	비침습적 검사의 종류
030	비침습적 검사의 간섬유화 진단능
106	고위험군 선별
111	문맥압 항진증의 진단과 예후 예측
118	간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 예측
142	만성간질환 경과 감시
154	소아청소년
160	권고사항 요약
163	참고문헌
213	부록[체계적 문헌고찰]
266	별첨



# 서론

The Korean Association for the Study of the Liver

## 1-1. 제정 취지

간섬유화는 간 내 염증이 오랫동안 지속되면 생성되는 반흔성 변화를 말한다. 간섬유화는 만성간질환의 예후를 예측하는 가장 중요한 인자이므로, 이를 적절히 평가하는 것은 만성간질환 환자 진료에 매우 중요하다. 간섬유화 평가의 표준검사는 간 조직검사이나, 침습적이다. 그래서 영상학적 검사와 혈청표지자 등을 이용하여 간섬유화를 비침습적으로 평가하려는 노력이 지속되어 왔다. 그러나 만성간질환 환자를 진료하는 의료진에게 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사들의 실질적인 정보를 제공하는 진료 가이드라인이 없어 이에 대한 필요성이 대두되었다.

본 진료 가이드라인에서는 국내외 연구를 체계적으로 리뷰하여 가능한 한 근거에 기반하고 국내 실정을 반영한 지침을 마련하고자 하였으며, 관련 연구가 부족하나 임상적으로 중요한 문제에 대해서는 전문가들의 합의된 의견을 제시하고자 하였다.

간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인은 만성간질환의 진료, 연구, 교육에 참고가 되도록 현재까지의 의학적 근거들을 전문가들이 검토한 후 근거 중심의 의견을 정리한 것으로, 반드시 따라야 할 절대적인 표준 진료 지침을 의미하는 것은 아니며 개별 환자의 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있을 수 있다. 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인은 대한간학회에서

제정하였으며 학회의 허락 없이 수정, 변형, 무단 전재될 수 없다.

## 1-2. 대상 집단

간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인은 B형간염, C형간염, 비알코올 지방간질환, 알코올 관련 간질환, 기타 간질환(원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염, 울혈성 간병증) 환자를 대상으로 하였다. 아울러 성인과 구별되는 특징을 가진 소아청소년에서의 만성간질환도 대상으로 포함하였다.

## 1-3. 독자층

간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인은 만성간질환 환자를 진료하는 의료진에게 진료 과정에서 비침습적 검사를 통해 간섬유화를 효과적으로 평가할 수 있도록 유용한 임상 정보를 체계적으로 제공하고자 하였다. 또한, 수련 과정 중의 전공의 혹은 전임의 및 이들을 지도하는 교육자에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 하였다.

## 1-4. 제정위원 및 제정 경과, 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인 제정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 17인, 영상의학과 전문의 1인, 외과 전문의 1인, 심장혈관외과 전문의 1인, 소아청소년과 전문의 1인으로 구성되었으며, 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다. 경비 지원이 진료 가이드라인 내용의 독립성에 영향을

미치지 않았으며, 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료 수집, 분석과 함께 원고 및 권고사항을 작성하였다. 진료 가이드라인 제정 경과는 표 1과 같고, 각 위원들의 이해관계상충보고는 별첨 1과 같다.

**표 1.** 2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인 제정 경과

<p><b>2023년 3월 27일</b></p>	<p>2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인 제정위원회 구성 및 1차 제정위원회 전체 회의</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 진료 가이드라인 제정 개발 계획 수립, 진료 지침의 소주제 선정</li> <li>- 제정위원회 위원장: 김승업(연세의대 내과)</li> <li>- 제정위원회 간사: 김미나(연세의대 내과)</li> <li>- 제정위원회 위원:</li> </ul> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">김범경(연세의대 내과),</td> <td style="width: 50%; border: none;">김문영(연세원주외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">김상균(순천향외대 내과),</td> <td style="border: none;">김승섭(연세의대 영상의학과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">김원(서울외대 내과),</td> <td style="border: none;">김희연(가톨릭외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">신유림(연세의대 심장혈관외과),</td> <td style="border: none;">안지현(한양외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">유정환(인하외대 내과),</td> <td style="border: none;">이민종(이화외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">이은주(연세의대 소아청소년과),</td> <td style="border: none;">이한아(중앙외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">전대원(한양외대 내과),</td> <td style="border: none;">전영은(차의과대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">조유리(국립암센터 내과),</td> <td style="border: none;">조은주(서울외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">진영주(인하외대 내과),</td> <td style="border: none;">최영록(서울외대 외과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">한지원(가톨릭외대 내과)</td> <td></td> </tr> </table>	김범경(연세의대 내과),	김문영(연세원주외대 내과),	김상균(순천향외대 내과),	김승섭(연세의대 영상의학과),	김원(서울외대 내과),	김희연(가톨릭외대 내과),	신유림(연세의대 심장혈관외과),	안지현(한양외대 내과),	유정환(인하외대 내과),	이민종(이화외대 내과),	이은주(연세의대 소아청소년과),	이한아(중앙외대 내과),	전대원(한양외대 내과),	전영은(차의과대 내과),	조유리(국립암센터 내과),	조은주(서울외대 내과),	진영주(인하외대 내과),	최영록(서울외대 외과),	한지원(가톨릭외대 내과)	
김범경(연세의대 내과),	김문영(연세원주외대 내과),																				
김상균(순천향외대 내과),	김승섭(연세의대 영상의학과),																				
김원(서울외대 내과),	김희연(가톨릭외대 내과),																				
신유림(연세의대 심장혈관외과),	안지현(한양외대 내과),																				
유정환(인하외대 내과),	이민종(이화외대 내과),																				
이은주(연세의대 소아청소년과),	이한아(중앙외대 내과),																				
전대원(한양외대 내과),	전영은(차의과대 내과),																				
조유리(국립암센터 내과),	조은주(서울외대 내과),																				
진영주(인하외대 내과),	최영록(서울외대 외과),																				
한지원(가톨릭외대 내과)																					
<p><b>2023년 5월 30일</b></p>	<p>2차 제정위원회 전체 회의</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 작성 진행상황 검토</li> </ul>																				
<p><b>2023년 7월 31일</b></p>	<p>3차 제정위원회 전체 회의</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 초고 작성 및 발표, 검토</li> </ul>																				
<p><b>2023년 8월 23일</b></p>	<p>권고사항에 대한 델파이위원회 1차 설문조사</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 델파이위원:</li> </ul> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">권오상(가천외대 내과),</td> <td style="width: 50%; border: none;">김인희(전북외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">김지훈(고려외대 내과),</td> <td style="border: none;">박수영(경북외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">장병국(계명외대 내과),</td> <td style="border: none;">정재연(아주외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">이병석(충남외대 내과),</td> <td style="border: none;">이정일(연세의대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">이태희(건양외대 내과),</td> <td style="border: none;">임형준(고려외대 내과),</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">조용균(성균관외대 내과)</td> <td></td> </tr> </table>	권오상(가천외대 내과),	김인희(전북외대 내과),	김지훈(고려외대 내과),	박수영(경북외대 내과),	장병국(계명외대 내과),	정재연(아주외대 내과),	이병석(충남외대 내과),	이정일(연세의대 내과),	이태희(건양외대 내과),	임형준(고려외대 내과),	조용균(성균관외대 내과)									
권오상(가천외대 내과),	김인희(전북외대 내과),																				
김지훈(고려외대 내과),	박수영(경북외대 내과),																				
장병국(계명외대 내과),	정재연(아주외대 내과),																				
이병석(충남외대 내과),	이정일(연세의대 내과),																				
이태희(건양외대 내과),	임형준(고려외대 내과),																				
조용균(성균관외대 내과)																					
<p><b>2023년 9월 13일</b></p>	<p>권고사항에 대한 델파이위원회 2차 설문조사</p>																				

2023년 11월 7일	대한간학회 자문위원회 개최 - 자문위원: 김영석(순천향의대 내과), 김진욱(서울의대 내과) 연종은(고려의대 내과), 임영석(울산의대 내과) 탁원영(경북의대 내과), 최문석(성균관대의대 내과)
2024년 2월 26일	대한간학회 공청회 개최(온라인)
2024년 2월 27일	권고사항에 대한 델파이위원회 3차 설문조사
2024년 6월 20일	대한간학회 이사회 인준
2024년 6월 27일	대한간학회 The Liver Week 2024 발표

## 1-5. 근거 수집을 위한 문헌 검색

제정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 진료 가이드라인 제정을 위하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 분석하였다. 관련 문헌의 언어는 영어 및 한국어로 출판된 논문에 국한하였고, 검색어는 ‘noninvasive’, ‘liver fibrosis’, ‘chronic liver disease’, ‘chronic hepatitis’, ‘hepatitis B’, ‘hepatitis C’, ‘viral hepatitis’, ‘nonalcoholic fatty liver’, ‘nonalcoholic steatohepatitis’, ‘alcoholic liver disease’, ‘primary biliary cholangitis’, ‘autoimmune hepatitis’, ‘primary sclerosing cholangitis’, ‘congestive hepatopathy’, ‘hepatectomy’ 및 해당 세부 주제의 특정한 검색어를 포함하였다.

## 1-6. 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거를 위해 수집된 문헌을 분석하였고, 근거의 질 수준(quality of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment,



Development and Evaluation)에 의하여 분류하였다(표 2). 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위 대조군 연구는 높은 근거 수준에서, 관찰 연구는 낮은 근거 수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 근거 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 후속 연구를 통해 결론이 바뀔 가능성에 따라 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 A, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 B, 바뀔 가능성이 높은 가장 낮은 근거 수준을 C로 각각 정의하였다.

권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 근거 연구의 근거 수준 자체와 연구 결과의 임상적 파급효과 및 비용과 같은 사회-경제적 측면 등을 종합적으로 고려하였다. 이에 따라 권고의 등급은 (1) 강한 권고(strong recommendation)와 (2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다. 강한 권고란 특정 사안에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 나타날 가능성이 그렇지 않을 가능성보다 높고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여

**표 2.** GRADE 체계(Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)

Criteria		
Quality of evidence		
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.	C
Strength of recommendation		
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost.	1
Weak	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption.	2

효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

## 1-7. 세부 주제 목록

2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인 제정위원회에서는 다음과 같은 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 비침습적 검사의 종류, 각 검사의 측정 원리와 측정 방법, 장단점, 해석의 유의점은?
2. 만성 B형간염에서 비침습적 검사의 간섬유화 진단능은?
3. 만성 C형간염에서 비침습적 검사의 간섬유화 진단능은?
4. 비알코올 지방간질환에서 비침습적 검사의 간섬유화 진단능은?
5. 알코올 관련 간질환에서 비침습적 검사의 간섬유화 진단능은?
6. 기타 만성간질환(원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염, 울혈성 간병증)에서 비침습적 검사의 간섬유화 진단능은?
7. 비침습적 검사의 비용효과는?
8. 비침습적 검사를 이용한 고위험군 선별은?
9. 비침습적 검사를 이용한 문맥압 항진증 진단과 예후 예측은?
10. 비침습적 검사를 이용한 간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 예측은?
11. 비침습적 검사를 이용한 만성간질환 경과 감시는?
12. 소아청소년 환자에서 비침습적 검사를 이용한 간섬유화 평가의 유용성은?

## 1-8. 내외부 검토 및 승인 과정

각 위원이 작성한 원고는 제정위원회의 회의를 통해 검토-승인되었다. 원고는 내용의 충실성분 아니라 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 진료 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 6명으로 구성된 자문위원회, 11명으로 구성된 델파이 위원회 및 전문가, 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 진료 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다.

## 1-9. 진료 가이드라인 공표 및 향후 계획

2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인은 2024년 6월 27일 대한간학회 The Liver Week 2024에서 공표되었다. 한글판은 대한간학회 홈페이지(<https://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 의학적인 근거가 축적되어 진료 가이드라인 개정이 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 진료 가이드라인을 개정할 계획이다. 특히, 최근 비알코올 지방간질환에서 대사이상 연관 지방간질환(metabolic dysfunction associated fatty liver disease, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease)으로 용어의 전환이 시도되고 있으며, 이에 대해 비침습적 간섬유화 평가 연구 결과가 발표되고 있다. 향후 근거가 축적되면 개정이 필요할 것으로 예상된다.

# 비침습적 검사의 종류

The Korean Association for the Study of the Liver

만성간질환은 전 세계적으로 많은 질병 부담을 차지하는 주요 공중보건 문제이다. 만성간질환의 치료 시작 여부와 예후는 주로 간섬유화의 정도와 진행 속도 그리고 간경변증 발생 위험도에 따라 결정된다. 현재까지 간 내 염증, 지방증, 섬유화를 진단하는 표준검사는 간 조직검사이다. 그러나 고비용, 침습성, 합병증 발생의 위험성, 주관적 판단에 의한 판독의 오차 가능성, 채취된 작은 조직으로 인한 표본오차 등의 문제점이 있어,<sup>1,2</sup> 실제 진료 현장에서는 복부 초음파검사를 비롯한 다양한 영상학적 검사와 혈청학적 검사를 바탕으로 한 패널 등 비침습적 검사가 흔하게 사용된다.

## 2-1. 혈청표지자

### 2-1-1. 측정 원리와 측정 방법

혈청표지자는 간 손상, 간 내 염증 또는 간기능 및 문맥압의 변화를 반영하는 '간접' 섬유화 지표와 섬유 형성이나 세포 외 기질 재구성 과정 중 혈류로 방출된 성분을 측정하는 '직접' 섬유화 지표로 나눌 수 있다.<sup>3</sup>

간접 섬유화 지표에는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), apolipoprotein A1, platelet count, total bilirubin,

prothrombin time, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), haptoglobin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, cholesterol 그리고 asialo  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AsAGP) 등이 있다.<sup>4-6</sup> 간섬유화가 진행함에 따라 일반적으로 혈청 ALT는 감소하고, AST는 안정적이거나 증가하는 경향을 보인다. 이로 인해 AST to ALT ratio (AAR)가 증가하여 간섬유화의 진행을 예측할 수 있다. 그 외의 다른 지표들도 어느 정도 간섬유화 진단에 도움이 된다. 하지만 대체적으로 간섬유화 진단능이 높지 않아,<sup>7</sup> 간접 섬유화 지표는 단독 사용보다는 여러 지표들을 조합하여 수식이나 알고리즘을 만들어 이용하는 경우가 더 흔하다. 대표적으로 AAR, AST-to-platelet ratio index (APRI), BARD score, Fibrosis-4 index (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), Forns index 등이 있다(표 3).<sup>8-18</sup>

만성 C형간염 환자 대상 연구에서 AAR >1인 경우 간경변증을 진단할 수 있다고 하였으나, 만성 C형간염과 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서는 상대적으로 낮은 진단능을 보였다.<sup>14,15</sup> APRI도 만성 C형간염과 비알코올 지방간질환 환자에게 적용된 바 있다.<sup>14,16-18</sup> BARD score는 AAR에 체질량지수와 2형당뇨병 여부를 결합한 것으로서 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 코호트에서 고안된 모형이다.<sup>10,14</sup> 향상된 양성예측도와 음성예측도를 확보하기 위하여 FIB-4<sup>11</sup>와 NFS<sup>12</sup>가 제시되었고, 이전의 표지자들과는 달리 두 개의 절단값을 제시하였다. 즉, 높은 양성예측도(또는 특이도)를 보이는 절단값을 이용하여 진행된 간섬유화( $\geq$ F3)를 진단할 수 있으며, 높은 음성예측도(또는 민감도)를 보이는 절단값을 이용하여 진행된 간섬유화를 배제하게 된다. 그 중간의 회색지대(grey zone)는 필요한 경우 간 조직검사를 권장하였다. FIB-4의 경우 만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중독감염 환자 코호트에서 개발되었으며,<sup>11,14</sup> 높은 민감도를 기반으로 간섬유화가 있을 가능성이 적은 환자군을 배제한 후, 순간 탄성측정법 또는 자기공명 탄성검사와 같은 다른 비침습적 검사를 순차적으로 적용하는 알고리즘이 제시되었다.<sup>19-21</sup> NFS의

표 3. 혈청표지자 기반 간섬유화 예측 모델

종류	계산식	주요 연구 대상
간점 섬유화 지표 기반		
AAR <sup>14,15</sup>	$AST [IU/L] / ALT [IU/L]$	만성 C형간염 비알코올 지방간질환
APRI <sup>16,18</sup>	$(AST [IU/L] / AST ULN [IU/L]) / Platelet count [10^9/L] \times 100$	만성 C형간염 비알코올 지방간질환
BARD score <sup>10</sup>	$AST/ALT \text{ ratio} \geq 0.8 = 2 \text{ points, weighted sum of BMI} \geq 28 [kg/m^2] = 1 \text{ point, T2DM} = 1 \text{ point}$	비알코올 지방간질환
FIB-4 <sup>11</sup>	$Age [years] \times AST [IU/L] / (Platelet count [10^9/L] \times \sqrt{ALT [IU/L]})$	만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중복감염
NFS <sup>12</sup>	$-1.675 + 0.037 \times age [years] + 0.094 \times BMI [kg/m^2] + 1.13 \times IFG \text{ or T2DM} (yes = 1, no = 0) + 0.99 \times AST/ALT \text{ ratio} - 0.013 \times Platelet count [10^9/L] - 0.66 \times albumin [g/dL]$	비알코올 지방간질환
Forns index <sup>13</sup>	$7.811 - 3.131 \times \ln(Platelet count [10^9/L]) + 0.781 \times \ln(GGT [IU/L]) + 3.467 \times \ln(age [years]) - 0.014 \times cholesterol [mg/dL]$	만성 C형간염
직접 섬유화 지표 기반		
ELF <sup>3</sup>	$-7.412 + 0.681 \times \ln(HA) + 0.775 \times \ln(PIIINP) + 0.494 \times \ln(TIMPT1)$	만성 C형간염
FibroTest <sup>20,32</sup>	Patented algorithm combining total bilirubin, GGT, $\alpha_2$ -macroglobulin, apolipoprotein A1, and haptoglobin, corrected for age and gender	만성 C형간염
ADAPT <sup>27</sup>	$\exp(\log_{10}(age [years]) \times PRO-C3 [ng/mL]) / \sqrt{Platelet count [10^9/L]} + T2DM (yes = 1, no = 0)$	비알코올 지방간질환
FIBC3 <sup>28</sup>	$-5.939 + 0.053 \times age [years] + 0.076 \times BMI [kg/m^2] + 1.614 \times T2DM (yes = 1, no = 0) - 0.009 \times Platelet count [10^9/L] + 0.071 \times PRO-C3 [ng/mL]$	비알코올 지방간질환

표 3. (계속)

종류	계산식	주요 연구 대상
NIS4 <sup>24</sup>	$e^y / (1 + e^y), \text{ where } y = \beta_0 + \beta_1 \times \log_{10}(\text{miR-34a-5p [Fold]}) + \beta_2 \times \alpha 2\text{-macroglobulin [g/L]} + \beta_3 \times \text{비알코올 지방간질환 (YKL-40 [ng/mL])} + \beta_4 \times \text{(HbA1c [\%])}$	비알코올 지방간질환
NIS2+ <sup>21</sup>	$e^y / (1 + e^y), \text{ where } y = \beta_0 + \beta_1 \times \log_{10}(\text{miR-34a-5p [Fold]}) + \beta_2 \times \log_{10}(\text{YKL-40 [ng/mL]}) + \beta_3 \times \text{sex (female = 0, male = 1)} + \beta_4 \times \log_{10}(\text{miR-34a-5p [Fold]}) \times \text{sex (female = 0, male = 1)}$	비알코올 지방간질환

AAR, AST/ALT ratio; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; APRI, AST-to-platelet ratio index; ULN, upper limit of normal; BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus; FIB-4, Fibrosis-4 index; NFS, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; IFG, impaired fasting glucose; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ELF, enhanced liver fibrosis; HA, hyaluronic acid; PIIINP, N-terminal peptide of pro-collagen III; TIMP1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; PRO-C3, pro-collagen 3 neoepitope; HbA1c, glycated haemoglobin. Beta coefficients of NIS2+ and NIS4 are not the same.

경우 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 코호트에서 고안된 모형으로, 나이, 2형당뇨병 여부, 체질량지수, AAR, 알부민, 혈소판 수로 구성된다.<sup>17,22,23</sup>

직접 섬유화 지표의 경우, procollagen III C-terminal propeptide (PIIICP), procollagen III N-terminal Propeptide (PIIINP), matrix metalloproteinase 2 (MMP 2), hyaluronic acid (HA), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), YKL-40 그리고 Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) 등이 있으며,<sup>3,24-26</sup> 실제 진료 현장에서는 주로 이러한 직접 섬유화 지표를 조합하여 사용한다. 대표적으로 enhanced liver fibrosis test (ELF<sup>®</sup>), FibroTest<sup>®</sup>, ADAPT, FIB3, NIS4<sup>®</sup> 그리고 NIS2+<sup>™</sup> 등이 있다(표 3).<sup>3,24,27-32</sup>

ELF는 직접 섬유화 지표인 HA, PIIINP, TIMP-1을 기반으로 하고 있으며, 만성 C형간염 환자에서 유용성이 보고되었고, 비알코올 지방간질환 환자에서도 우수한 진단능을 보였다.<sup>3</sup> 직접 섬유화 지표를 주로 이용하는 FibroTest의 경우에도, 초기에는 만성 C형간염 환자 코호트를 기반으로 고안되었으며, 이후 비알코올 지방간질환 환자에서도 유용성이 증명되었다.<sup>30,32</sup> 또한, 직접 섬유화 지표인 PRO-C3와 나이, 2형당뇨병 여부, 혈소판 수, 체질량지수 등을 조합한 FIB3<sup>28</sup>와 ADAPT<sup>27</sup>가 제시되었다. 최근 일부 연구에서는 M2BPGi의 유용성도 보고되었다.<sup>26</sup>

### 2-1-2. 장단점 및 해석의 유의점

혈청표지자는 대체로 진료 현장에서 간편하게 처방하고 이용할 수 있으며, 복부 초음파와 달리 의료진의 주관적인 판단을 배제할 수 있다. 또한, 간섬유화 진단에서 주로 높은 음성예측도를 보이지만, 양성예측도는 유병률에 따라 차이를 보일 수 있어 해석을 주의해야 한다.<sup>33</sup>

비용적인 측면에서 간접 섬유화 지표 기반인 간섬유화 예측 모형의 경우 대부분 진료실에서 시행하는 혈액검사를 바탕으로 하기 때문에 추가 비용이 거의 발생하지



않는다. 이에 반해, 직접 간섬유화 지표 기반인 검사는 특수한 장비나 시약이 필요한 경우가 있어 의료기관의 규모나 특징에 따라 이용이 제한적일 수 있고 일부 검사는 특허로 상업화되어 있어 상대적으로 고가의 비용이 발생할 수 있다. 하지만 간접 간섬유화 지표를 이용한 방법에 비해 다소 진단능이 높다.

혈청표지자는 기본적으로 혈액에서 채취되므로, 간 내외의 염증, 감염, 타 장기의 이상 소견, 또는 기타 급성기 질환 등 여러 전신 상태에 따라 영향을 받을 수 있으므로, 환자의 상태에 따라 해석을 주의해야 한다.<sup>34</sup> 예를 들어, 간섬유화 예측 모델의 주요 인자로 ALT가 사용되는데, ALT는 나이가 증가함에 따라 다소 감소하는 경향이 있어, 간섬유화 진행 여부와는 무관하게 AAR이 증가하여 간섬유화를 과대평가한다.<sup>35</sup> 또한, ALT가 간섬유화와는 무관하게 급격히 증가하는 간울혈, 급성간염, 담관염 등이 있으면 ALT를 포함하는 여러 혈청표지자들의 결과 값이 왜곡된다.<sup>35</sup>

### 권고사항

1. 혈청표지자를 이용하여 비침습적으로 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)

## 2-2. 순간 탄성측정법(vibration-controlled transient elastography, VCTE)

순간 탄성측정법은 2003년에 처음 소개된 이후 간섬유화를 비침습적으로 비교적 정확히 진단하는 것으로 보고되어, 현재 간섬유화 측정을 위해 널리 사용되고 있다.<sup>36-38</sup>

### 2-2-1. 측정 원리와 측정 방법

#### 측정 원리

순간 탄성측정법은 간경직도를 측정함으로써 간섬유화를 평가하는 검사법이다.<sup>39</sup> 탐촉자에서 발생된 저진동수의 탄력파가 늑골사이 피부 표면을 통과하여 간으로 전파되고 변환기(transducer)를 통하여 방출하고 되돌아 온 초음파의 이동 속도를 측정한다(그림 1). 측정된 탄력파의 진행 속도는 후크의 법칙에 기초한 탄성 계수에 따라 간경직도로 변경되어 kilopascal (kPa) 단위로 표현된다.<sup>37,40</sup> 조직의 경직도는 전단파(shear wave)의 진행 속도 제곱과 비례하므로, 이동 속도가 빠를수록 간이 더 단단함을 시사하며 이는 간섬유화가 상대적으로 진행했음을 의미한다.<sup>37</sup> 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도는 1.5 kPa에서 75 kPa의 범위이며, 정상 간경직도의 상한치는 약 5-5.5 kPa이다.<sup>41</sup>

순간 탄성측정법으로 간경직도 측정 시 함께 측정되는 controlled attenuation parameter (CAP)는 순간 탄성측정법에서 얻어지는 신호를 지방증 진단에 접목한 것으로 지방 침착의 정도를 비교적 정확히 평가할 수 있다.<sup>42</sup>

#### 측정 방법

바르게 누운 자세로 오른팔을 최대한 머리 위로 올린 상태에서 간 위치의 우측 늑골

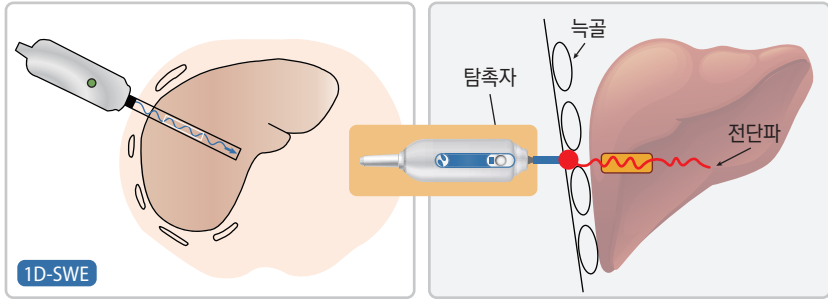


그림 1. 순간 탄성측정법의 측정 원리.<sup>43</sup>

사이의 피부 표면에 수직으로 탐촉자를 위치시킨다. 검사자는 간 내 혈관을 피하여 탐촉자의 버튼을 누른다. 반복적으로 10회 이상 반복 측정하며 자동적으로 계산된 중앙값과 오차를 기록한다. 음식물을 섭취한 후에는 간혈류량이 증가해 간경직도가 높아질 수 있어서 최소 4시간 이상의 금식이 권장된다.<sup>44</sup>

## 2-2-2. 장단점

### 장점

순간 탄성측정법의 장점은 통증이 없고 비침습적이며, 외래에서 쉽고 빠른 검사가 가능하며, 약 5분만에 즉시 결과를 얻을 수 있다는 점이다. 또한, 결과의 재현성이 높으며, 직접 간경직도를 측정하고, 간 조직검사보다 100배 이상 많은 간실질을 대표한다.<sup>39,45</sup> 측정 방법이 어렵지 않아서 숙련도를 높이는 데 오래 걸리지 않으며,<sup>46</sup> 다양한 원인의 만성간질환에서 간섬유화 진단능이 우수하다.<sup>47-49</sup>

### 단점

순간 탄성측정법을 이용한 간섬유화 측정의 정확성이 떨어지거나 불가능한 경우는

복수가 있거나 늑골 사이 간격이 좁은 경우를 들 수 있다.<sup>39</sup> 복수가 있는 경우는 탄력파가 간실질에 도달하지 못하고, 늑골 사이 간격이 좁으면 탐촉자의 위치 설정이 어렵기 때문이다. 이러한 한계점 이외에도 높은 체질량지수(>28 kg/m<sup>2</sup>)를 보이는 경우 검사 실패 가능성이 높아진다. 이러한 순간 탄성측정법검사의 실패 가능성은 서양인을 대상으로 한 연구(4.3~7.0%)에서보다 아시아인을 대상으로 한 연구에서 상대적으로 낮으며(1.1~3.5%), 이는 아시아인의 상대적으로 낮은 체질량지수로 설명된다.<sup>50</sup> 임신 기간 동안에는 간의 위치 변화가 있어 검사하지 않는다.

### 2-2-3. 해석의 유의점

순간 탄성측정법을 이용한 간경직도검사 결과의 신뢰도를 유지하기 위해서는 interquartile range (IQR) 값을 유효검사 결과 중 중앙값으로 나눈 값(IQR/M)이 0.3 미만이어야 한다.<sup>51,52</sup>

이외에도 간 내 염증으로 ALT가 상승하면 간섬유화와 관계없이 간경직도가 증가한다.<sup>53-55</sup> 따라서 높은 ALT 값을 보이는 경우 순간 탄성측정법검사 대상에서 제외해야 하며, ALT 상승 정도에 따라 간섬유화 예측의 절단값을 다르게 적용하거나 ALT 값이 정상화된 이후에 검사해야 함을 보여주는 연구도 있다.<sup>56</sup> 그 외에도 담즙 정체,<sup>57</sup> 울혈성 심부전에 의한 간울혈,<sup>58</sup> 과음,<sup>59-61</sup> 등이 간경직도에 영향을 준다.

순간 탄성측정법을 이용한 간경직도검사는 비교적 높은 진단능을 보이나, 간경직도에 영향을 줄 수 있는 다양한 임상 상황을 종합하여 전문가의 판단에 의해 결과가 해석되어야 한다.

#### 권고사항

1. 순간 탄성측정법을 이용하여 비침습적으로 빠르고 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (A1)

## 2-3. 횡파 탄성초음파(shear wave elastography, SWE)

횡파 탄성초음파는 복부 초음파검사 중 영상 정보와 함께 전단파의 속도를 측정해 간섬유화를 예측한다.<sup>37,40,62,63</sup> 횡파 탄성초음파는 점 횡파 탄성초음파(point shear wave elastography, pSWE)와 이차원 횡파 탄성초음파(two dimensional shear wave elastography, 2D-SWE)가 포함된다.

### 2-3-1. 측정 원리

횡파 탄성 영상 기법은 Sarvazyan 등<sup>64</sup>에 의해 1988년에 고안되었다. 기본 원리는 조직의 매질에 따라 달라지는 횡파 탄성값을 사용하여 외부에서 가해지는 힘에 대한

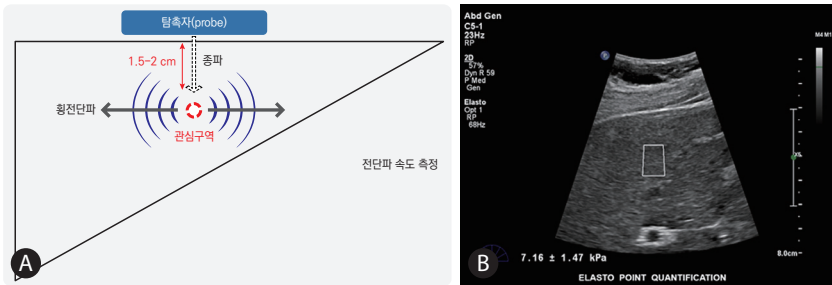


그림 2. 점 횡파 탄성초음파의 기본 원리(A) 및 실제 영상 사진(B).

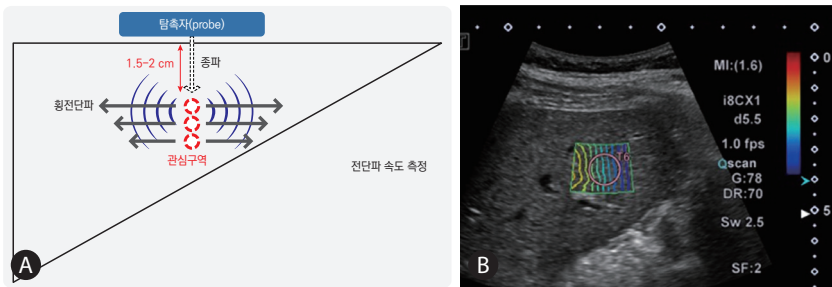


그림 3. 이차원 횡파 탄성초음파의 기본 원리(A) 및 실제 영상 사진(B).

다른 물질의 전단 변형(shear strain)을 측정한다.<sup>65,66</sup> 간섬유화 측정은 탐촉자에서 수직으로 전달되는 음향 방사력 임펄스(acoustic radiation force impulse, ARFI)를 이용하여 관심구역에서 발생하는 횡전단파(transverse shear wave)의 전파 속도를 측정하여 횡파 탄성값을 정량적으로 계산한다(그림 2, 3).<sup>65,66</sup>

### 2-3-2. 측정 방법

횡파 탄성초음파는 탐촉자를 간에 있는 우상 복부에 위치시킨 뒤 전단 변형을 가한 후 매질의 변형을 측정하여 탄성계수(Young's modulus) 값을 정량적인 수치로 제시한다. 검사는 일반적으로 늑골 사이 공간을 통해 간우엽에서 시행되며 혈관과 담관이 없는 곳에서 관심구역을 선택한다. 환자의 호흡을 일시적으로 멈추도록 한 뒤 탄성계수 값을 측정한다. 간 피막 아래의 1 cm 이내의 깊이의 얇은 곳에서 측정하면 반향 허상(reverberation artifact)으로 인해 검사의 재현성과 진단능이 떨어질 수 있어 1.5-2 cm 깊이에서 측정한다(그림 2, 3). 측정 깊이에 따라 결과가 달라질 수 있어서 같은 환자에서 추적검사를 할 때는 기존 검사와 같은 깊이에서 일관되게 측정하는 것이 권장된다. 탐촉자로부터 7-8 cm까지도 측정이 가능하지만 검사의 재현성 및 적절한 간섬유화의 진단능을 확보하기 위해서는 4-4.5 cm를 유지한다. 음식물 섭취 후에는 간혈류량 증가로 간경직도가 증가할 수 있어 검사 전에 최소 4시간을 금식한다.<sup>38,67-69</sup> 검사의 신뢰도를 높이기 위해서는 반복검사 중 60% 이상에서 측정된 탄성계수 값들의 표준편차가 중앙값의 30% 미만이어야 한다.<sup>38,67-69</sup>

### 점 횡파 탄성초음파

점 횡파 탄성초음파는 음향 방사력 임펄스를 이용하여 초점 조직 변위(focal tissue displacement)를 통해 얻어진 전단파의 속도를 계산하는 방법이다.<sup>37,40</sup> 탐촉자를 이용하여 관심영역 부위에 주파수(frequency) 2.67 MHz의 종파(longitudinal

wave)를 이용하여 전단파를 발생시키게 된다. 이 때 초음파의 여러 채널에서 나오는 탐지 펄스(detection pulse)들이 특정 위치에서 전단파의 속도를 계산한 후 조직의 경직도를 m/s의 단위로 제시한다(측정 범위: 0.5-4.4 m/s) (그림 2).<sup>40,43</sup> 결과는 약 10회에 걸쳐 반복검사한 뒤 m/s 또는 kPa로 표시되는 유효한 탄성계수 값들의 중앙값을 얻게 된다.<sup>43,67,69</sup>

### 이차원 횡파 탄성초음파

이차원 횡파 탄성초음파는 점 횡파 탄성초음파와 같이 음향 방사력 임펄스를 이용하는 탄성검사로서 B모드 초음파 탐촉자를 이용해서 집속파(focal wave)를 생성한다. 그러나 특정 부위에 초음파를 집중시킨 뒤 한 개의 주파수에서 전단파를 발생시키는 점 횡파 탄성초음파와 달리 이차원 횡파 탄성초음파는 초음파의 종파 진행 방향으로 다수의 초점 부위(multiple focal zones)를 대상으로 음파를 연속적으로 집중시켜 원뿔 모양(cone shape)으로 증폭된 높은 주파수 범위(60-600 Hz)의 전단파를 발생시키게 된다(그림 3). 이런 차이점으로 점 횡파 탄성초음파보다 이차원 횡파 탄성초음파의 진단능이 높게 보고되었다.<sup>67-72</sup> 이후 초당 20,000프레임까지 영상을 얻을 수 있는 평면파(plane wave)를 이용해서 전단파의 진행을 초고속 영상(ultrafast imaging)으로 실시간 포착한 뒤 초음파 화면에서 정량적 탄성계수 값을 m/s 또는 kPa 단위로 표시한다.<sup>43</sup> 이차원 횡파 탄성초음파 영상은 점 횡파 탄성초음파보다 넓은 범위에서 Shear Wave Elastography™ (SWE™) box에 대한 탄성 영상을 얻을 수 있고 여기에 한 개 이상의 크기를 조절할 수 있는 원형 관심구역을 두어 탄성을 측정할 수 있다.<sup>37,40,67,73-75</sup> 결과는 5-10회에 걸쳐 반복검사한 뒤 유효한 측정값들의 중앙값을 얻게 된다.<sup>69</sup>

### 2-3-3. 장단점

횡파 탄성초음파는 객관적이고 재현 가능한 검사이며 수동 압박 없이 정량적 측정값을 얻을 수 있으며 조직 탄력도를 직접 평가할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 실시간 탄성 영상 확인이 가능할 뿐 아니라 정량화된 수치로 간섬유화 정도를 나타낼 수 있고 순간 탄성측정법과 달리 간의 해부학적 구조를 확인하면서 검사할 수 있다는 장점이 있다.<sup>76,77</sup>

### 2-3-4. 해석시 유의점

만성간질환의 원인에 따라 횡파 탄성초음파 수치가 다르며, 간섬유화 단계를 진단할 수 있는 최적의 절단값이 결정되어 있지 않다.<sup>70</sup> 그리고 각각의 간섬유화 단계를 진단하는 횡파 탄성 측정값의 범위가 비교적 넓고 연속된 간섬유화 단계를 구분하는 절단값의 차이가 작다는 제한점이 있다.<sup>68,70,78</sup> 횡파 탄성초음파로 측정된 간경직도를 신뢰하기 위한 IQR/M은 kPa과 m/s로 보고된 경우 각각 30% 이하와 15% 이하여야 한다.<sup>68,69,79,80</sup> 그리고 순간 탄성측정법과 마찬가지로 간 내 염증, 담즙 정체, 간울혈을 유발할 수 있는 우심부전증, 아밀로이드증, 또는 음식 섭취 등의 경우에는 검사 결과가 과대평가될 수 있어 해석을 주의해야 한다.<sup>63,67-69,73,74,81</sup>

#### 권고사항

1. 횡파 탄성초음파를 이용하여 간의 해부학적 구조를 보면서 비침습적으로 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)



## 2-4. 자기공명 탄성검사(magnetic resonance elastography, MRE)

자기공명 탄성검사는 위상-대조도(phase-contrast) 기반의 자기공명 영상 기법을 이용하여 간섬유화를 정량적으로 평가한다.

### 2-4-1. 측정 원리와 측정 방법

자기공명 탄성검사의 경우, active driver를 이용해 전단파를 발생시키고, 플라스틱 튜브로 연결된 passive driver를 환자의 몸에 부착시킴으로써 간 조직으로 전단파를 전달한다(그림 4).

간의 좌엽은 심장의 움직임에 더 많은 영향을 받기 때문에 특수한 경우를 제외하고는 환자의 우측 쇄골 중앙선(midclavicular line)과 흉골 검상돌기(xiphoid process)가 만나는 부위인 간의 우엽 부위에 passive driver를 부착한다. 전단파의 주파수는 파동의 전파 속도에 영향을 미치므로 60 Hz로 설정한다. 전단파의

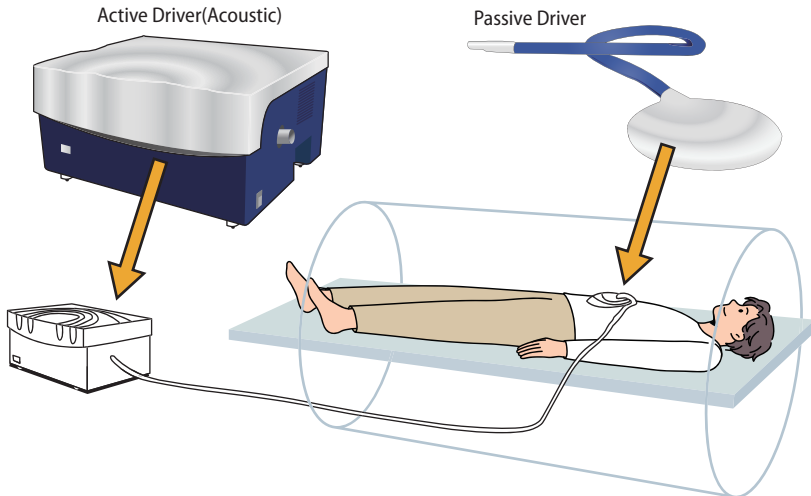


그림 4. 자기공명 탄성검사의 측정 원리.

세기(amplitude)는 파동의 전파 속도에 영향을 미치지 않으므로 검사자가 상황에 맞게 설정할 수 있으며, 일반적으로는 50%로 설정한다. 복벽 두께가 얇은 경우엔 세기를 낮추고, 복벽 두께가 두꺼운 경우에는 세기를 높인다. 세기가 약하면 간에 파동이 충분히 전달되지 못하고, 너무 강하면 과도한 간의 움직임으로 인해, 특히 passive driver와 가까운 부위의 신호가 오히려 소실되어 낮은 품질의 영상을 얻게 된다. 식사 후에는 간혈류량 증가로 문맥압이 상승되어 간경직도가 높게 측정되므로 4시간 이상을 금식한다. 호기말(end-expiratory)에서 호흡을 참아야 하고, 일반적으로 4개의 축상 부위(axial level)에서 영상을 획득한다. 획득된 영상은 magnitude image와 phase image로 구성되는데, 전자로는 해부학적 구조를 파악할 수 있고, 후자로는 전단파의 움직임을 확인할 수 있다. 이 두 영상을 multimodel direct inversion algorithm (MMDI)을 통해 후처리 함으로써 실제 간경직도를 측정할 수 있는 grayscale elastogram 영상과 전체적인 간경직도 수치인 분포 및 'hot spot' 위치를 쉽게 확인할 수 있는 color elastogram 영상, 그리고 전단파가 간에서 퍼져 나가는 양상을 확인할 수 있는 wave image가 생성된다(그림 5).

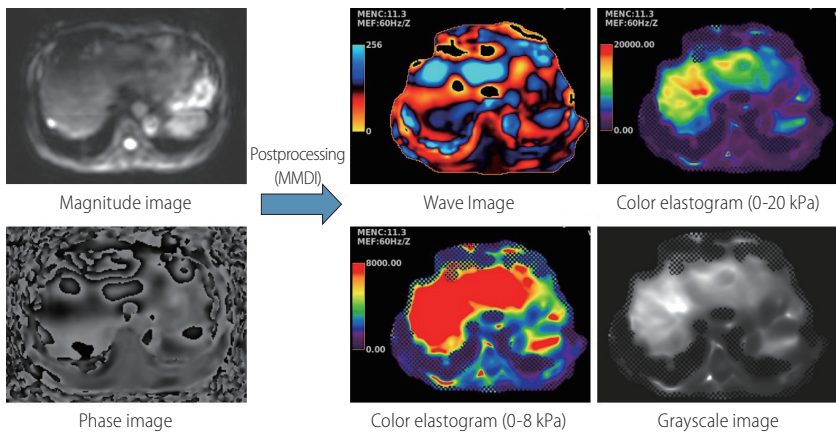


그림 5. 자기공명 탄성검사 실제 영상. MMDI, multimodel direct inversion algorithm.

간경직도는 grayscale elastogram 영상에 관심영역을 그려서 측정한다. 얻어진 4개의 slice에서 각각 관심영역을 그린 후, 아래의 가중 산술 평균(weighted arithmetic mean) 공식을 이용하여 최종적인 간경직도를 계산한다.

$$\text{Weighted arithmetic mean} = (m_1w_1 + m_2w_2 + m_3w_3 + m_4w_4) / (w_1 + w_2 + w_3 + w_4), m_{1-4} \text{는 각 slice별로 측정된 간경직도 수치의 평균값, } w_{1-4} \text{는 각 관심영역의 면적}$$

관심영역을 그릴 때는 95% 신뢰도 맵 격자무늬로 덮여 있지 않은 영역 중 간의 피막 근처 1 cm 이내, 담낭와(gallbladder fossa), 대혈관 부위는 포함하지 않으면서 가능한 한 넓게 그려야 하므로 주로 자유선(freehand) 관심영역 방식이 사용된다. 또한 color elastogram 영상에서 주변 간보다 경직도가 국소적으로 높게 증가되어 있는 영역을 의미하는 'hot spot'도 피해서 측정해야 하는데, 주로 간원개(liver dome)나 passive driver 바로 아래 부분에서 잘 나타난다. 최근에는 자기공명 탄성검사에서 간경직도를 자동으로 측정해주는 소프트웨어도 개발되었다. Magnitude image에서 간을 분할(segmentation)한 후 간 내 대혈관을 피해 관심영역을 자동으로 그려주고 이를 grayscale elastogram으로 전달하는 방식으로 간경직도를 자동으로 측정해준다.<sup>82,83</sup>

## 2-4-2. 장단점

자기공명 탄성검사는 간섬유화를 측정하는 여러 비침습적 검사 중 가장 높은 진단능을 보이는 검사법이다.<sup>84</sup> 검사의 반복성(repeatability) 또한 여러 연구에서 검증되었고 북미 영상의학회 산하 조직인 Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA) 그룹으로부터 19%의 반복성 계수(repeatability coefficient) 값이 제시되었다(95%의 신뢰도로 19% 이상의 측정치 변화부터 실제 유의미한 차이가 있음을 의미).<sup>85</sup> 검사의 재현성(reproducibility) 역시 검증되었고, 사용된 자기공명

영상장비의 제조사나 주자장의 세기(1.5 vs. 3.0 테슬라), 혹은 촬영 시퀀스(2D gradient recalled echo [GRE] vs. 2D spin echo-echo planar imaging [SE-EPI])의 차이가 결과에 유의한 영향을 주지 않는다.<sup>86,87</sup> 검사 성공률도 95-100%로 높게 보고되었다.<sup>88</sup>

드물지만 검사가 실패하는 경우에는 그 원인에 따라 각각 적절한 해결책을 시도하여 재검사를 해볼 수 있다. 간에 철이 과다 침착되어 실패한 경우 1.5 테슬라 장비를 사용하거나 2D SE-EPI 시퀀스를 시도해볼 수 있다. 간과 passive driver 사이에 장관이 위치하고 있거나 내장 역위증 또는 수술력으로 간의 해부학적인 위치에 변화가 있는 경우에는 간의 좌엽으로 passive driver를 옮겨서 시도해 볼 수 있다. 복수가 동반되어 있어도 전단파가 간에 도달하여 검사가 가능하지만,<sup>89</sup> 복수의 양이 너무 많은 경우에는 복수 천자 이후에 재검사를 할 수 있다.

폐쇄공포증 혹은 스캐너보다 큰 체형으로 인해 자기공명 영상검사 자체를 시행할 수 없거나 체내에 삽입된 담관 스텐트, 경경정맥간내문맥정맥단락 스텐트, 혈관 색전 코일 등과 같은 금속 인공물이 있는 경우에도 자기공명 탄성검사 시행이 어렵다. 자기공명 탄성검사의 가장 큰 단점은 높은 가격과 낮은 접근성이다.

### 2-4-3. 해석의 유의점

대부분의 다른 인체 조직과 마찬가지로 탄력도(elasticity)뿐만 아니라 점도(viscosity)도 전단파의 전파 속도에 영향을 미친다.<sup>90</sup> 실제로 간 내 염증이나 담즙 정체에 있는 경우 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도가 높게 측정되므로, 언급한 임상 상황이 해결된 이후에 검사를 시행해야 정확한 간경직도 측정이 가능하다.<sup>91-93</sup> 한편 지방증은 간경직도에 영향을 미치지 않는다고 보고되었다.<sup>94,95</sup>

최근에는 3차원 자기공명 탄성검사 시퀀스<sup>96</sup>나 다중주파수(multifrequency) 자기공명 탄성검사<sup>97</sup>를 활용하여 간 내 염증과 간섬유화를 각각 측정하고,

양성자밀도지방분율(proton density fat-fraction, PDFF) 시퀀스와 함께 해석하여 비알코올 지방간염의 비침습적 진단 및 치료 반응을 평가하려는 시도가 있다.<sup>98,99</sup>

#### 권고사항

1. 자기공명 탄성검사를 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 정확하게 평가할 수 있다. (A1)

# 비침습적 검사의 간섬유화 진단능

The Korean Association for the Study of the Liver

## 3-1. 만성 B형간염

만성 B형간염 환자에서 간섬유화 평가는 치료 시점을 결정하고 예후를 판단하는데 매우 중요하다. 간 조직검사는 간 내 염증과 섬유화 정도를 알 수 있어 치료 시작 결정에 도움을 준다.<sup>1</sup> 간 조직검사 결과 중등도 이상의 염증( $\geq A2$ )이 있거나 의미있는 간섬유화( $\geq F2$ )가 있으면 항바이러스 치료를 시작한다.<sup>100,101</sup> 그러나 간 조직검사는 침습적이기 때문에, 혈청표지자, 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사 등 비침습적 검사들이 사용되고 있다.

### 3-1-1. 혈청표지자

혈청표지자는 임상에서 간편하게 사용할 수 있으며, 재현성이 높다. 혈청표지자는 간섬유화 각각의 단계를 구분하기 어려우나, 의미있는 간섬유화나 간경변증(F4) 진단에 대해 높은 특이도를 보여 이를 배제하기 위한 도구로 사용된다. 만성 B형간염 환자에서 간 조직검사와 혈청표지자의 간섬유화 진단능을 비교한 연구에서 APRI, FIB-4, FibroTest 등이 가장 많이 연구되었다.

연구마다 다른 절단값으로 인하여 민감도와 특이도의 차이가 있으나, 만성 B형간염 환자에서 의미있는 간섬유화 진단에 대한 APRI와 FIB-4의 특이도는 각각 83-90%,

84-95%였으며, 간경변증에 대한 APRI와 FIB-4의 특이도는 각각 69-93%, 75%였다(표 4).<sup>102-104</sup> 9개 연구, 1,798명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 APRI의 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단 area under the curve (AUC)는 각각 0.79과 0.75였다.<sup>105</sup>

APRI, FIB-4와 달리 FibroTest는 세포 외 기질의 전환율과 간섬유화와 직접 연관된 물질로 구성되어 있어 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단에 더 좋은 진단능을 보인다(표 4).<sup>103,106,107</sup> 국내 194명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 FibroTest의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.90, 민감도 79%, 특이도 93%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.87, 민감도 80%, 특이도 84%였다.<sup>106</sup> 16개 연구, 2,494명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 FibroTest의 의미있는 간섬유화 진단 민감도는 61%, 특이도는 79%였고, 13개 연구, 1,754명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 간경변증 진단 민감도는 62%, 특이도는 91%였다.<sup>107</sup> 프랑스에서 시행된 284명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 FibroTest와 APRI의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.78와 0.72, 간경변증 진단 AUC는 각각 0.82와 0.77로, 두 검사의 진단능은 유의한 차이가 없었다.<sup>108</sup> 하지만 만성 B형간염 환자에서 혈청표지자의 진단능을 직접 비교한 28개 연구를 포함한 메타분석에서 베이지안 추론법을 이용하여 APRI, FIB-4, FibroTest의 간경변증 진단능을 비교하였을 때, APRI는 FIB-4, FibroTest보다 낮은 진단능을 보였다.<sup>109</sup>

최근 혈청 M2BPGi가 바이러스간염을 포함한 만성간질환 환자의 간섬유화 진단을 위한 혈청표지자로 제시되었다.<sup>110,111</sup> 9개 연구, 1,499명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 M2BPGi의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.72, 절단값 0.97, 민감도 67%, 특이도 68%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.81, 절단값은 1.43, 민감도 67%, 특이도 82%였다.<sup>112</sup>

혈청표지자 중 간효소 수치를 이용하는 APRI, FIB-4 등은 급성간염 환자에서

표 4. 만성 B형간염에서 혈청표지자의 간염유화 진단능

단면 연구		의미있는 간염유화(≥F2)				진행된 간염유화(≥F3)				간경변증(F4)									
혈청표지자	참고문헌	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	
FIB-4	Zhu et al. <sup>104</sup> (2011)	175	중국	79 (45.1)	0.86 (0.80-0.91)	1.7	74.0/84.0	-	-	-	-	-	-	29 (16.6)	0.77 (0.68-0.85)	1.0	69.0/75.0	-	-
APRI	Sebastiani et al. <sup>103</sup> (2011)	253	이탈리아	146 (57.7)	0.69 (0.63-0.76)	1.5	37.0/98.0	-	-	-	-	-	-	45 (17.8)	0.66 (0.60-0.71)	2.0	20.6/83.6	-	-
FibroTest	Zhu et al. <sup>104</sup> (2011)	175	중국	79 (45.1)	0.81 (0.74-0.87)	0.5	82.0/83.0	-	-	-	-	-	-	29 (16.6)	0.83 (0.77-0.90)	1.0	76.0/69.0	-	-
	Sebastiani et al. <sup>103</sup> (2011)	253	이탈리아	146 (57.7)	0.69 (0.63-0.75)	0.48	54.0/83.0	-	-	-	-	-	-	45 (17.8)	0.93 (0.82-0.98)	0.75	42.0/91.0	-	-
	Kim et al. <sup>105</sup> (2012)	194	한국	164 (84.5)	0.90 (0.84-0.97)	0.32	79.0/83.0	114 (58.8)	0.91 (0.86-0.95)	0.52	86.0/90.0	0.75	80.0/84.0	75 (38.7)	0.87 (0.82-0.92)	0.68	80.0/84.0	-	-
메타분석		의미있는 간염유화(≥F2)				진행된 간염유화(≥F3)				간경변증(F4)									
혈청표지자	참고문헌	환자 수	연구 수	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단 값	민감도(%)	특이도(%)	
FIB-4	Xiao et al. <sup>102</sup> (2015)	6,513	23	22 (6,455)	0.76 (0.69-0.87)	3.25	16.2/95.2	22 (6.338)	0.80 (0.74-0.91)	2.25	17.0/98.0	19 (6.068)	64.3/85.5	19 (6.068)	0.78 (0.71-0.93)	1.63-2.65	64.3/85.5	-	-
APRI	Xiao et al. <sup>102</sup> (2015)	9,080	37	34 (8,855)	0.72 (0.61-0.88)	1.5	34.1/89.5	33 (8.254)	0.76 (0.68-0.87)	1.5	33.0/91.0	34 (8.773)	36.9/92.5	34 (8.773)	0.72 (0.50-0.85)	1.5	36.9/92.5	-	-
FibroTest	Salkic et al. <sup>107</sup> (2014)	4,248	16	16 (2,494)	0.78 (0.62-0.94)	0.48	62.0/79.0	-	-	-	-	-	62.0/91.0	13 (1,754)	0.87 (0.74-1.00)	0.74	62.0/91.0	-	-

AUC, area under the curve; FIB-4, Fibrosis-4 index; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.



간섬유화와 무관하게 위양성을 나타낼 수 있다. Haptoglobin을 이용하는 FibroTest은 급성염증에 의해 haptoglobin이 증가하면 위음성이, 용혈 시에는 위양성이 발생할 수 있으며, 다양한 지표를 이용하기 때문에 결과 확인에 소요 시간이 오래 걸리고, 높은 검사 비용으로 인해 널리 이용되기 어려운 측면이 있다.<sup>113</sup>

종합하면 만성 B형간염 환자에서 혈청표지자에 대한 연구는 비교적 소규모 단면 연구로 진행되어 제한점이 있으나, 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단에 대해 높은 특이도를 보여, 의미있는 간섬유화와 간경변증을 배제하는 데 도움이 된다.

### 3-1-2. 순간 탄성측정법

만성 B형간염 환자에서 간 조직검사 결과를 기준으로 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능을 분석하는 연구가 활발히 이루어져 왔다. 여러 연구에서 만성 B형간염 면역비활동기 환자의 간경직도는 4.8-5.0 kPa로 정상 성인의 값과 차이를 보이지 않았으나, hepatitis B e antigen (HBeAg) 음성 만성 B형간염, 면역활동기 환자에서 간경직도는 2.5-14.5 kPa로 면역비활동기 환자보다 높았다.<sup>114,115</sup>

표 5에서 제시된 바와 같이 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.66-0.97, 절단값 5.2-8.8 kPa, 민감도 59-93%, 특이도 38-92%였으며, 간경변증 진단 AUC는 0.85-0.98, 절단값 9.4-14.1 kPa, 민감도 52-100%, 특이도 83-99%였다.<sup>41,47,49,104,106,108,116-123</sup> 만성 B형간염에서 순간 탄성측정법의 간경변증 진단능이 의미있는 간섬유화 진단능보다 전반적으로 더 우수하였다.

18개 연구, 2,772명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 절단값 7.9 kPa, 민감도 74%, 특이도 78%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.93, 절단값 11.7 kPa, 민감도 85%, 특이도 82%였다.<sup>120</sup> 27개 연구, 4,386명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.81, 절단값 7.2 kPa, 민감도 81%, 특이도 82%였고, 간경변증 진단 AUC는

표 5. 만성 B형간염에서 순간 탄성측정법의 간염유화 진단능

단면 연구	의미있는 간염유화(≥F2)			진행된 간염유화(≥F3)			간경변증(F4)							
	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) 특이도(%)				
Oliveri et al. <sup>41</sup> (2008)	268	이탈리아	115 (42.9)	0.97 (0.94-0.99)	7.5	93.0/88.0	-	-	-	66 (24.6)	0.97 (0.95-0.99)	11.8	93.0/88.0	
Chan et al. <sup>49</sup> (2009)	161	중국	-	-	-	-	78 (48.4)	0.87 (0.82-0.93)	8.4	84.0/76.0	40 (24.8)	0.93 (0.89-0.97)	13.4	79.0/92.0
Marcellin et al. <sup>47</sup> (2009)	173	프랑스	87 (50.3)	0.81 (0.73-0.86)	7.2	70.0/83.0	43 (24.9)	0.93 (0.88-0.96)	8.1	86.0/85.0	14 (8.1)	0.93 (0.82-0.98)	11.0	70.0/83.0
Degos et al. <sup>108</sup> (2010)	284	프랑스	118 (41.5)	0.78 (0.72-0.83)	5.2	89.0/38.0	-	-	-	-	29 (10.2)	0.85 (0.78-0.93)	12.9	52.0/93.0
Sporea et al. <sup>116</sup> (2010)	140	루마니아	107 (76.4)	0.66	7.0	59.0/70.0	40 (28.6)	0.75	8.8	53.0/85.0	7 (5.0)	0.97	13.6	86.0/99.0
Vignò et al. <sup>117</sup> (2011)	217	이탈리아	128 (59.0)	0.85 (0.77-0.91)	8.7	64.0/92.0	-	-	-	-	44 (20.3)	0.94 (0.90-0.98)	9.4	100/82.0
Zhu et al. <sup>104</sup> (2011)	175	중국	79 (45.1)	0.95 (0.91-0.98)	7.9	88.0/91.0	-	-	-	-	29 (16.6)	0.98 (0.96-0.99)	13.8	93.0/91.0
Cardoso et al. <sup>119</sup> (2012)	202	프랑스	85 (42.0)	0.82	7.2	74.0/88.0	34 (17.0)	0.82	8.1	88.0/81.0	16 (8.0)	0.89	11.0	75.0/90.0
Kim et al. <sup>106</sup> (2012)	194	한국	164 (84.5)	0.87 (0.80-0.94)	8.8	78.0/87.0	114 (58.8)	0.90 (0.85-0.95)	10.2	86.3/90.4	75 (38.7)	0.91 (0.87-0.95)	14.1	84.0/85.0
Verveer et al. <sup>118</sup> (2012)	125	네덜란드	75 (60.0)	0.85	6.0	-	39 (31.2)	0.91	9.0	9.0	9	0.90	13.0	-

표 5. (계속)

메타분석		의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)			
참고문헌	환자 수	연구 수	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
Chon <sup>120</sup> (2012)	2,772	18	0.859 (1,625)	7.9	74.3/78.3	4 (960)	0.887 (0.886-0.887)	8.8	74.0/63.8	13 (2,051)	0.929 (0.928-0.929)	11.7	84.6/81.5
Li et al. <sup>121</sup> (2016)	4,386	27	0.88 (0.85-0.81)	7.2	81.0/82.0	19	0.91 (0.88-0.93)	9.1	82.0/87.0	24	0.93 (0.91-0.95)	12.2	86.0/88.0
Qi et al. <sup>122</sup> (2018)	7,798	45	0.86 (0.83-0.89)	7.3	78.0/81.0	-	-	-	-	41 (7,205)	0.92 (0.90-0.94)	12.4	84.0/87.0
Mingkaiet al. <sup>123</sup> (2022)	4,540	28	0.84 (0.81-0.87)	6.0-8.8	76.0/79.0	-	-	-	-	26 (4,441)	0.90 (0.88-0.93)	8.0-14.1	84.0/84.0

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

0.93, 절단값 12.2 kPa, 민감도 86%, 특이도 88%였다.<sup>121</sup> 최근 시행된 28개 연구, 4,540명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서는 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.84, 절단값 범위 6.0-8.8 kPa, 민감도 76%, 특이도 79%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.90, 절단값 범위 8.0-14.1 kPa, 민감도 84%, 특이도 84%였다.<sup>123</sup>

하지만 언급된 메타분석 연구들에서 급성 간질환, 울혈성 간병증(congestive hepatopathy), 침윤성 간질환, 혹은 폐쇄성 담즙 정체가 있는 대상자의 제외 기준이 불분명하고, 순간 탄성측정법 결과의 신뢰성(공복 상태에서의 측정 유무, IQR/M  $\leq 0.3$  여부)이 명확히 제시되지 않았다. 또한, 간경직도 측정 시 사용한 탐촉자의 종류에 차이가 있었는지 명확하지 않았다. 진료 가이드라인 제정위원회에서는 항바이러스 치료를 받지 않으며 ALT가 정상 상한치의 5배 이하인 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 1). 8개 연구, 2,003명의 환자들이 포함되었으며, 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.81, 민감도 78%, 특이도 72%였다. 의미있는 간섬유화를 예측할 수 있는 진단능이 최대가 되는 절단값은 7.7 kPa이었다.

유럽과 아시아의 만성 B형간염 환자에서 의미있는 간섬유화와 간경변증에 대한 순간 탄성측정법의 진단능을 비교한 메타분석에서는 인종에 따른 차이가 있었다.<sup>124</sup> 유럽에서는 만성 B형간염 환자에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.80, 민감도 73%, 특이도 66%였으나, 아시아에서는 AUC 0.87, 민감도 73%, 특이도 82%로 진단능이 유럽에 비해 높았다. 만성 B형간염 환자의 간경변증 진단 시에도 유럽에서는 AUC 0.91, 민감도 67%, 특이도 92%였으나 아시아에서는 AUC 0.91, 민감도 81%, 특이도 86%로, 아시아에서 민감도가 더 높았다. 이러한 인종별 차이는 연구들의 지역별 차이 혹은 순간 탄성측정법검사에 영향을 미칠 수 있는 비만, 체질량지수의 차이에 의한 것일 수 있으나, 추가적인 연구가 필요하다.<sup>81</sup>

각 연구마다 선택된 연구 집단의 성격 및 절단값 차이로 인하여 의미있는

간섬유화와 간경변증에 대한 진단능은 다소 차이가 있으나, 대부분의 연구에서 0.80 이상의 비교적 높은 진단능을 보였다. 유럽에서 진행된 연구에서는 절단값을 두 가지(9.4 kPa, 13.1 kPa)로 제시하여 간경변증에 대한 민감도, 특이도를 90% 이상으로 높이는 알고리즘을 제안하였다.<sup>117</sup>

또한, 만성 B형간염에서 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단에서 혈청표지자는 높은 특이도를 보이기 때문에 혈청표지자 검사로 의미있는 간섬유화와 간경변증이 배제되지 않는 경우, 순간 탄성측정법을 순차적으로 시행함으로써 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단능을 높일 수 있다.<sup>106,125</sup> 194명의 만성 B형간염 환자에서 FibroTest를 단독으로 사용한 경우보다 FibroTest와 순간 탄성측정법을 동시에 시행한 경우에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC가 0.89에서 0.94로, 간경변증 진단 AUC가 0.92에서 0.93으로 향상되었다.<sup>106</sup> 국내 222명의 만성 B형간염 환자에서 간경변증 진단을 위해 순간 탄성측정법과 ELF를 순차적으로 시행하여 간 조직검사 결과와 비교하였을 때 전체 환자의 61-65%에서 간 조직검사를 피할 수 있었다.<sup>126</sup>

만성 B형간염에서 간 내 염증이 순간 탄성측정법에 영향을 주어 간섬유화가 과대평가될 수 있다.<sup>118,127</sup> 만성 B형간염에서 ALT가 상승한 경우 간섬유화 정도와 무관하게 간경직도가 증가할 수 있으므로, 순간 탄성측정법 결과의 해석을 주의해야 한다.<sup>81</sup> 뿐만 아니라, 항바이러스 치료를 받는 환자들은 간 내 염증이 호전되어 간경직도가 감소할 수 있기 때문에, 항바이러스 치료를 받지 않은 환자들을 대상으로 한 연구에서 확인된 절단값을 동일하게 적용할 수 없다. 또한, 우측 간 절제술을 받은 경우, 복수, 심한 비만, 임신 중인 경우에는 검사가 어려우며 간 종괴, 간울혈, 담즙 정체, 침윤성 간질화, 식후 측정 등에서는 비정상적인 결과를 나타내므로 결과 해석을 주의해야 한다.<sup>41</sup>

### 3-1-3. 횡파 탄성초음파

#### 점 횡파 탄성초음파

만성 B형간염 환자에서 점 횡파 탄성초음파의 간섬유화 평가에 관한 연구들을 표 6에 요약하였다.<sup>128-133</sup> 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.76-0.86, 절단값 1.23-1.59 m/s, 민감도 59-90%, 특이도 63-88%, 간경변증 진단 AUC는 0.72-0.97, 절단값 1.75-1.98 m/s, 민감도 67-85%, 특이도 73-92%였다.

8개 연구, 518명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단 AUC는 각각 0.79, 0.90, 절단값은 각각 1.34 m/s, 1.80 m/s였다.<sup>128</sup> 126명의 간 절제술을 받은 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단 AUC는 0.86과 0.95였으며 APRI, FIB-4의 진단 AUC는 각각 0.75-0.77과 0.75-0.78로, 점 횡파 탄성초음파의 진단능이 더 높았다.<sup>133</sup> 또한, 180명의 만성 B형간염 환자에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 및 간경변증 진단 AUC는 0.76과 0.83, 순간 탄성측정법의 AUC는 0.81과 0.80로, 점 횡파 탄성초음파의 진단능은 순간 탄성측정법과 유사하였다. 순간 탄성측정법과 마찬가지로 점 횡파 탄성초음파도 ALT의 영향을 받아 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단을 위한 절단값이 ALT가 상승한 환자에서 그렇지 않은 환자보다 더 높았다.<sup>130</sup> 중국에서 81명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 간 조직검사로 간섬유화를 평가한 연구에서도 점 횡파 탄성초음파와 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.76과 0.75, 간경변증 진단 AUC는 0.72와 0.87로, 점 횡파 탄성초음파의 진단능은 순간 탄성측정법과 유의한 차이가 없었다.<sup>131</sup>

표 6. 만성 B형간염에서 점 흉파 탄성초음파의 간섬유화 진단능

단면 연구		의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)							
참고문헌	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)
Friedrich-Rust et al. <sup>129</sup> (2013)	114	독일	32 (28.1)	0.79 (0.67-0.91)	1.23	-	-	13 (11.4)	0.94 (0.88-0.99)	1.60	-	-	5 (4.4)	0.97 (0.93-1.00)	1.75	-	-
Dong et al. <sup>131</sup> (2015)	81	중국	49 (60.5)	0.76 (0.63-0.90)	1.30	82.9/65.0	-	24 (29.6)	0.88 (0.80-0.97)	1.54	76.2/90.0	-	8 (9.9)	0.72 (0.50-0.94)	1.84	66.7/85.5	-
Zhang et al. <sup>130</sup> (2015)	180	중국	129 (71.7)	0.76 (0.70-0.83)	1.46	59.0/88.0	-	69 (38.3)	0.85 (0.79-0.91)	1.59	71.0/86.0	-	33 (18.3)	0.83 (0.75-0.90)	1.75	73.0/84.0	-
Park et al. <sup>132</sup> (2016)	105	한국	78 (74.3)	0.81 (0.73-0.90)	1.31	89.7/63.0	-	51 (48.6)	0.85 (0.77-0.92)	1.81	78.4/78.8	-	30 (28.6)	0.75 (0.66-0.85)	1.98	66.7/73.3	-
Li et al. <sup>133</sup> (2017)	126	중국	76 (60.3)	0.86 (0.79-0.92)	1.59	67.6/88.5	-	34 (27.0)	0.94 (0.88-0.98)	1.74	87.5/85.1	-	20 (15.9)	0.95 (0.89-0.98)	1.92	85.0/92.5	-
메타분석		의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)							
참고문헌	환자 수	연구 수	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (m/s)	민감도(%)	특이도(%)
Friedrich-Rust et al. <sup>128</sup> (2012)	518	8	8 (518)	0.79 (0.63-0.96)	1.34	79.0/85.0	-	8 (518)	0.83 (0.70-0.96)	1.55	86.0/86.0	-	8 (518)	0.90 (0.79-1.00)	1.80	92.0/86.0	-

AUC, area under the curve.

### 이차원 횡파 탄성초음파

현재까지 많은 연구들이 이차원 횡파 탄성초음파가 만성 B형간염 환자의 간섬유화 평가에 우수한 진단 정확도를 보여주었다(표 7).<sup>134-143</sup> 이차원 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.88-0.97, 절단값 6.9-8.2 kPa, 민감도 77-94%, 특이도 74-92%였으며, 간경변증 진단 AUC는 0.83-0.98, 절단값 8.0-21.4 kPa, 민감도 80-97%, 특이도 73-95%였다.

13개 연구, 400명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 7.1 kPa, 민감도 88%, 특이도 74%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.91, 절단값 11.5 kPa, 민감도 80%, 특이도 93%였다.<sup>144</sup> 11개 연구, 2,623명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서도 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.92, 절단값 7.9 kPa이었다.<sup>142</sup> 특히, 항바이러스 치료력이 있는 환자를 제외한 연구에서 의미있는 간섬유화 진단에 대한 절단값은 평균 7.2 kPa로, 항바이러스 치료를 받은 환자를 포함한 연구에서 보고된 평균 8.9 kPa보다 낮았다.<sup>142</sup> 잠재적인 교란 인자인 항바이러스 치료에 따른 절단값을 확립하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

중국에서 304명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 혈청표지자와의 비교 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파와 ARPI, FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.97와 0.73-0.79, 간경변증 진단 AUC는 각각 0.98와 0.70-0.74로, 이차원 횡파 탄성초음파가 혈청표지자보다 우수한 진단능을 보였다.<sup>138</sup> 순간 탄성측정법과 이차원 횡파 탄성초음파를 비교한 메타분석에서는 이차원 횡파 탄성초음파가 순간 탄성측정법보다 의미있는 간섬유화에 대해 11.2%, 간경변증에 대해 6.5% 정도 유의하게 높은 진단능을 보였다.<sup>144</sup> 하지만 그리스에서 시행된 106명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 비만 환자에서의 검사 성공률은 순간 탄성측정법은 92%, 이차원 횡파 탄성초음파는 86%로 순간 탄성측정법이 좀 더 높았다.<sup>145</sup>



표 7. 만성 B형간염에서 이차원 횡파 탄성초음파의 간섬유화 진단능

단면 연구	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)					
	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
Leung et al. <sup>134</sup> (2013)	226	중국	136 (60.2)	0.88 (0.82-0.94)	7.1	84.7/92.1	80 (35.4)	0.93 (0.88-0.97)	7.9	88.8/90.3	35 (15.5)	0.98 (0.95-0.99)	10.1	97.4/93.0
Zeng et al. <sup>135</sup> (2014)	206	중국	112 (54.4)	0.92 (0.88-0.96)	7.2	86.4/87.0	64 (31.1)	0.95 (0.92-0.97)	9.1	91.9/85.7	39 (18.9)	0.95 (0.91-0.98)	11.7	91.9/85.7
Zheng et al. <sup>136</sup> (2015)	167	중국	98 (58.7)	0.86 (0.80-0.91)	8.0	85.7/73.9	58 (34.7)	-	-	-	34 (20.4)	0.93 (0.88-0.96)	21.4	91.2/79.7
Wu et al. <sup>137</sup> (2016)	437	중국	206 (47.1)	0.90 (0.87-0.93)	8.2	78.2/85.3	123 (28.1)	-	-	-	61 (14.0)	0.93 (0.90-0.95)	11.3	91.8/84.3
Zhuang et al. <sup>138</sup> (2017)	304	중국	264 (86.8)	0.97 (0.95-0.99)	7.6	92.0/90.0	214 (70.4)	0.96 (0.94-0.99)	9.2	91.6/96.7	167 (54.9)	0.98 (0.97-1.00)	10.4	94.6/94.9
Zeng et al. <sup>139</sup> (2017)	257	중국	119 (46.3)	0.88 (0.83-0.92)	7.1	88.9/76.4	64 (24.9)	0.92 (0.87-0.95)	8.3	89.7/76.8	34 (13.2)	0.93 (0.89-0.96)	11.3	93.6/87.3
Xie et al. <sup>140</sup> (2021)	161	중국	130 (80.7)	0.92 (0.87-0.96)	7.3	83.1/87.1	84 (52.2)	0.92 (0.86-0.95)	8.0	94.1/77.9	64 (39.8)	0.94 (0.89-0.97)	10.0	90.6/89.7
Song et al. <sup>141</sup> (2023)	420	중국	306 (72.9)	0.89 (0.85-0.92)	6.9	77.0/86.0	227 (54.0)	0.91 (0.88-0.94)	7.4	80.0/86.0	134 (31.9)	0.83 (0.79-0.87)	8.0	81.0/73.0

표 7. (계속)

메타분석		의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)							
참고문헌	환자 수	연구 수	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)
Herrmann et al. <sup>144</sup> (2018)	400	4	4 (400)	0.91 (0.89-0.94)	7.1	87.6/73.6	87.6/73.6	4 (400)	0.93 (0.91-0.95)	8.1	94.9/73.1	94.9/73.1	4 (400)	0.96 (0.92-0.96)	11.5	79.9/93.3	79.9/93.3
Wei et al. <sup>142</sup> (2020)	2,623	11	-	0.92 (0.89-0.94)	7.9	88.0/83.0	88.0/83.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dong et al. <sup>143</sup> (2021)	3,085	13	13 (1,716)	0.89 (0.86-0.92)	7.6	80.9/79.3	80.9/79.3	8 (1,020)	0.95 (0.91-0.95)	9.1	89.1/84.7	89.1/84.7	12 (782)	0.94 (0.92-0.96)	10.9	87.3/86.1	87.3/86.1

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

ALT 수치가 횡파 탄성초음파의 결과에 영향을 미칠 수 있으며,<sup>146</sup> 515명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단시 ALT에 따라 이차원 횡파 탄성초음파의 두 가지 절단값을 사용하는 것이 더 높은 진단능을 보였다. 의미있는 간섬유화 진단을 위해 ALT가 정상 상한치의 2배 이하일 경우 5.4 kPa과 9.0 kPa, 2배 초과일 경우 7.1 kPa과 11.2 kPa의 절단값을 제시하였고, 간경변증 진단을 위해 ALT가 정상 상한치의 2배 이하일 경우 8.1 kPa과 12.3 kPa, 2배 초과일 경우 11.9 kPa과 24.7 kPa의 절단값을 제시하였다.<sup>147</sup>

또한, 266명의 만성 B형간염 환자에서 횡파 탄성초음파의 딥러닝 라디오믹스를 사용하는 것이 이차원 횡파 탄성초음파 단독검사와 비교시 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단능이 높았다.<sup>148</sup>

### 3-1-4. 자기공명 탄성검사

자기공명 탄성검사는 여러 연구에서 만성 B형간염 환자의 간섬유화를 진단하는 데 매우 높은 정확도를 보였으며, 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단 AUC가 0.90 이상이다(표 8).<sup>143,149-153</sup> 만성 B형간염 환자에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.91-0.99, 절단값 2.5-3.2 kPa, 민감도 82-97%, 특이도 95-100%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.89-0.99, 절단값 3.5-4.3 kPa, 민감도 84-100%, 특이도 91-98%였다. 국내 170명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.97, 절단값 2.7 kPa이었고, 간경변증 진단 AUC는 0.92, 절단값 3.7 kPa이었다.<sup>149</sup> 순간 탄성측정법과 달리, 자기공명 탄성검사는 간 내 염증 상태와 연관성이 없었으며, 검사 성공률은 93%였다.<sup>149</sup>

싱가포르에서 진행된 63명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서, 자기공명 탄성검사는 APRI, AAR, prothrombin index와 같은 혈청표지자보다 의미있는

표 8. 만성 B형간염에서 자기공명 탄성검사의 간염유화 진단능

단면 연구		의미있는 간염유화(≥F2)				진행된 간염유화(≥F3)				간경변증(F4)							
참고문헌	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)
Lee et al. <sup>149</sup> (2014)	170	한국	151 (88.8)	0.99 (0.97-0.99)	2.7	95.4/95.6		125 (73.5)	0.99 (0.97-0.99)	3.0	95.2/93.8		81 (47.6)	0.99 (0.97-0.99)	3.9	95.1/94.5	
Venkatesh et al. <sup>150</sup> (2014)	63	싱가포르	39 (61.9)	0.99 (0.94-1.00)	3.2	97.4/100		29 (46.0)	0.99 (0.93-1.00)	3.7	100/94.1		21 (33.3)	0.98 (0.92-1.00)	4.3	100/95.2	
Chang et al. <sup>151</sup> (2016)	281	한국	257 (91.5)	0.97 (0.95-0.99)	2.6	90.7/96.0		213 (75.8)	0.95 (0.92-0.97)	2.9	89.2/88.2		139 (49.5)	0.92 (0.89-0.95)	3.7	83.5/90.7	
Park et al. <sup>152</sup> (2019)	63	한국	44 (69.8)	0.91 (0.81-0.97)	2.5	81.8/94.7		30 (47.6)	-	-	-		16 (25.4)	0.89 (0.79-0.96)	3.5	88.9/97.8	
메타분석		의미있는 간염유화(≥F2)				진행된 간염유화(≥F3)				간경변증(F4)							
참고문헌	환자 수	연구 수	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)	연구 수 (환자 수)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%)	특이도(%)
Xiao et al. <sup>153</sup> (2017)	1,470	9	9 (1,470)	0.98	3.0	92.8/93.7		9 (1,470)	0.97	3.6	89.6/93.2		9 (1,470)	0.97	4.6	89.5/92.0	
Dong et al. <sup>143</sup> (2021)	1,134	9	9 (716)	0.97 (0.95-0.98)	3.1	89.3/91.7		8 (493)	0.97 (0.96-0.99)	4.0	88.6/91.1		8 (274)	0.97 (0.97-0.98)	4.7	91.4/92.4	

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

간섬유화와 간경변증 진단능이 더 높았다.<sup>150</sup> 24개 연구, 5,111명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화, 간경변증 진단 절단값은 각각 3.0 kPa, 4.6 kPa이었으며, 자기공명 탄성검사는 순간 탄성측정법보다 진단능이 더 우수하였다.<sup>153</sup> 횡파 탄성초음파의 경우, 15개 연구, 2,128명의 환자 대상 메타분석에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 자기공명 탄성검사 0.94-0.97, 점 횡파 탄성초음파 0.82-0.85로, 자기공명 탄성검사의 진단능이 유의하게 높았다.<sup>154</sup> 72개 연구, 20,356명의 만성 B형간염 환자 대상 메타분석에서도 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 자기공명 탄성검사 0.97, 이차원 횡파 탄성초음파 0.89, APRI 0.76, FIB-4 0.75였고, 간경변증 진단 AUC는 자기공명 탄성검사 0.97, 이차원 횡파 탄성초음파 0.94, APRI 0.77, FIB-4 0.82였다.<sup>143</sup>

281명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 자기공명 탄성검사의 간섬유화 계층화에 대한 AUC는 만성 B형간염 환자에서 0.97이었고, 그렇지 않은 환자에서는 0.98로 유사하게 높았으나, 간경변증 진단 절단값은 만성 B형간염 환자에서 3.67 kPa, 다른 원인을 가진 만성간질환 환자에서 4.65 kPa로 차이를 보였다.<sup>151</sup> 이러한 간질환의 원인에 따른 절단값의 차이는 순간 탄성측정법에 대한 이전 연구 결과와 유사하며,<sup>50,155</sup> B형간염과 비교해 C형간염을 포함한 다른 원인에 의한 간염의 조직학적 차이로 인한 것일 수 있다. 만성 B형간염은 거대 결절성 및 이질적인 양상의 간 형태를 유발하는 경향이 있으며, 만성 B형간염에서의 총 섬유화량은 만성 C형간염보다 낮을 수 있다고 알려져 있다.<sup>50,116,155</sup>

항바이러스 치료력이 없고 높은 바이러스 역가와 정상 혹은 경미한 ALT의 상승을 보이는 만성 B형간염 환자 63명을 대상으로 분석한 국내 연구에서, 의미있는 간섬유화 진단에 대한 자기공명 탄성검사, 이차원 횡파 탄성초음파, FIB-4, APRI의 AUC는 각각 0.91, 0.84, 0.70, 0.72로, 자기공명 탄성검사의 진단능은 FIB-4와 APRI의 진단능보다 유의하게 높았으나 이차원 횡파 탄성초음파의 AUC는 FIB-4,

APRI와 의미있는 차이를 보이지 못했다.<sup>152</sup> 이러한 결과는 이차원 횡파 탄성초음파와 비교하였을 때, 자기공명 탄성검사가 치료력이 없는 만성 B형간염 환자들에서 의미있는 간섬유화를 진단하고 항바이러스 치료 여부를 결정하는 데 보다 정확한 비침습적인 방법임을 제시하였다.

### 권고사항

1. 만성 B형간염에서 APRI, FIB-4, FibroTest의 민감도는 낮으며 특이도는 높아 의미있는 간섬유화와 간경변증을 배제하기 위해 사용할 수 있다. (B1)
2. 만성 B형간염에서 순간 탄성측정법을 이용하여 의미있는 간섬유화와 간경변증을 높은 민감도와 특이도로 진단할 수 있다. (A1)
3. 만성 B형간염에서 횡파 탄성초음파와 자기공명 탄성검사는 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단에 우수한 진단능을 보인다. (B1)
4. 만성 B형간염에서 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단 정확도를 높이기 위해 혈청표지자와 순간 탄성측정법의 순차적 혹은 동시검사를 고려할 수 있다. (B2)

## 3-2. 만성 C형간염

만성 C형간염에서 간섬유화는 간세포암종의 발생, 간 관련 합병증 발생과 사망 등의 예후를 결정짓는 주요 인자이므로 만성 C형간염에서 간섬유화를 진단하는 것은 중요하다.<sup>156</sup> FIB-4, APRI를 포함한 다양한 혈청표지자들이 만성 C형간염 코호트에서 개발되었으며 순간 탄성측정법과 횡파 탄성초음파 등의 영상학적 검사도 만성 C형간염 환자의 간섬유화 진단에 사용된다.

### 3-2-1. 혈청표지자

만성 C형간염에서 비침습적인 간섬유화 진단을 위해 간 조직검사를 시행한 환자 코호트에서 고안된 다양한 혈청표지자가 있으며, 비교적 여러 연구를 통해서 충분한 검증이 이루어진 것들을 소개한다(표 9).<sup>3,9,13,157-166</sup>

FIB-4는 832명의 만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중복지염 환자 코호트에서 고안되었다.<sup>11</sup> 847명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.85, 간경변증 진단 AUC는 0.91이었으며 FIB-4 <1.45는 94.7%의 높은 음성예측도, FIB-4 >3.25는 82.1%의 높은 양성예측도로 진행된 간섬유화를 배제하거나 진단하는 데 유용하였다.<sup>157</sup> 국내 101명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.87, 절단값 1.935, 민감도 97.1%, 특이도 69.7%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 절단값 3.81, 민감도 76.9%, 특이도 85.5%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.83, 절단값 3.84, 민감도 85.0%, 특이도 75.3%였다.<sup>167</sup> 서양 연구들에서 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대한 진단 AUC는 각각 0.76-0.85, 0.83-0.88, 0.83-0.93이었으나,<sup>158-160</sup> 1,716명의 만성 C형간염 환자 대상 대만 연구에서는 FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.7, 진행된 간섬유화와

표 9. 만성 C형간염에서 혈청표지자의 간염유화 진단능

혈청표지자	의미있는 간염유화(≥F2)					진행된 간염유화(≥F3)					간경변증(F4)				
	참고문헌	환자 수	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)
FIB-4	Vallet-Pichard et al. <sup>157</sup> (2007)	847	프랑스	-	-	-	-	146 (17.2)	0.85 (0.82-0.89)	<1.45	74.0/80.0	61 (7.2)	0.91 (0.86-0.95)	-	-
	Martinez et al. <sup>158</sup> (2011)	340	스페인	229 (67.3)	0.85 (0.81-0.89)	-	-	155 (45.5)	0.87 (0.83-0.91)	<1.45	92.0/64.0	124 (36.4)	0.89 (0.85-0.92)	-	-
	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.76 (0.71-0.80)	-	-	132 (30.3)	-	-	-	61 (14.0)	0.83 (0.76-0.89)	-	-
	Li et al. <sup>160</sup> (2014)	1,529	미국	-	-	-	-	610 (39.9)	0.83 (0.81-0.85)	-	-	348 (23.0)	0.87 (0.85-0.88)	-	-
	Yen et al. <sup>161</sup> (2018)	1,716	대만	908 (52.9)	0.70 (0.68-0.72)	2.9	62.7/78.0	745 (43.4)	0.73 (0.71-0.75)	2.9	69.1/76.1	436 (25.4)	0.73 (0.70-0.75)	3.1	72.0/73.4
	Mada et al. <sup>162</sup> (2020)	496	미국	312 (62.9)	0.80 (0.74-0.86)	-	-	168 (33.9)	0.88 (0.84-0.93)	≤1.45	82.0/58.0	74 (14.9)	0.93 (0.89-0.97)	-	-
APRI	Wai et al. <sup>9</sup> (2003)	270	미국	91 (47.0)	0.80 (0.74-0.87)	≤0.5	91.0/47.0	-	-	-	-	28 (15.0)	0.89 (0.84-0.94)	≤1.0	89.0/75.0
	Paggi et al. <sup>163</sup> (2008)	430	이탈리아	-	-	-	-	160 (37.0)	-	≤1	70.0/79.0	85 (20.0)	-	>2	36.0/92.0
	Martinez et al. <sup>158</sup> (2010)	340	스페인	229 (67.3)	0.83 (0.79-0.88)	≤0.5	91.0/51.0	155 (45.5)	0.86 (0.82-0.90)	-	-	124 (36.4)	0.86 (0.82-0.90)	≤2	82.0/74.0
	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.76 (0.72-0.81)	≤1.5	47.0/93.0	-	-	-	-	61 (14.0)	0.86 (0.81-0.91)	≤2	49.0/91.0
	Li et al. <sup>160</sup> (2014)	1,529	미국	-	-	-	-	610 (39.9)	0.81 (0.78-0.83)	-	-	348 (23.0)	0.81 (0.78-0.83)	-	-



표 9. (계속)

혈청표지자	참고문헌	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)					
		환자 수 (%)	국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)
Forns Index	Yen et al. <sup>161</sup> (2018)	1,716	대만	908 (52.9)	0.68 (0.66-0.70)	1.4	72.4/63.2	745 (43.4)	0.68 (0.66-0.70)	1.6	67.1/68.8	436 (25.4)	0.70 (0.68-0.73)	2.2	64.9/75.4
	Mada et al. <sup>162</sup> (2020)	496	미국	312 (62.9)	0.48 (0.39-0.58)	-	-	168 (33.9)	0.52 (0.42-0.62)	≤1.0	52.0/59.0	74 (14.9)	0.53 (0.42-0.64)	-	-
Forns Index	Forns et al. <sup>13</sup> (2002)	476	스페인	118 (24.8)	0.86	<4.2	94.0/51.0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Martinez et al. <sup>188</sup> (2011)	340	스페인	229 (67.3)	0.83 (0.78-0.87)	<4.2	89.0/58.0	155 (45.5)	0.85 (0.81-0.89)	-	-	124 (36.4)	0.87 (0.83-0.91)	-	-
ELF*	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.75 (0.71-0.80)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rosenberg et al. <sup>3</sup> (2004)	496	영국	-	0.77 (0.69-0.84)	0.063	95.0/29.0	-	-	-	-	-	-	-	-
ELF†	Martinez et al. <sup>158</sup> (2011)	340	스페인	229 (67.3)	0.81 (0.76-0.86)	≤1.07	90.0/52.0	155 (45.5)	0.83 (0.79-0.87)	-	-	124 (36.4)	0.82 (0.78-0.87)	≤0.06	90.0/53.0
	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.78 (0.74-0.83)	-	-	-	-	-	-	61 (14.0)	0.88 (0.83-0.92)	-	-
ELF†	Lichtinghagen et al. <sup>164</sup> (2013)	79	독일	68 (86.1)	0.9	7.7	100.0/12.5	-	-	-	-	-	-	-	-
	Imbert-Bismut et al. <sup>166</sup> (2001)	339	프랑스	78 (80.0)	0.87	0.48	75.0/85.0	-	-	-	-	-	-	-	-
FibroTest	Poyard et al. <sup>165</sup> (2012)	1,289	프랑스	788 (61.0)	0.75 (0.72-0.77)	0.48	66.0/85.0	-	-	-	-	199 (15.0)	0.85 (0.82-0.88)	0.74	68.0/89.0

표 9. (계속)

혈청표지자	참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)					
				환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)		
	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.80 (0.75-0.84)	0.48	75.8/66.2	-	-	-	-	-	-	61 (14.0)	0.86 (0.83-0.90)	0.74	71.4/81.0
Fibro-Meter	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.82 (0.78-0.86)	0.411	87.6/56.4	-	-	-	-	-	-	61 (14.0)	0.89 (0.86-0.93)	0.88	69.6/88.7
Hepascore	Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	436	프랑스	200 (45.9)	0.82 (0.78-0.85)	0.5	74.7/72.5	-	-	-	-	-	-	61 (14.0)	0.89 (0.86-0.93)	0.84	76.8/81.3

AUC, area under the curve; FIB-4, Fibrosis-4 index; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ELF, enhanced liver fibrosis.

\*  $-0.38 - (\ln(\text{ége}) \times 0.14) + (\ln(\text{HA}) \times 0.616) + (\ln(\text{P3NP}) \times 0.566) + (\ln(\text{TIMP1}) \times 0.472)$ .

†  $-7.412 + (\ln(\text{HA}) \times 0.681) + (\ln(\text{P3NP}) \times 0.775) + (\ln(\text{TIMP1}) \times 0.494)$ .

‡  $2.494 + 0.846 \times \ln(\text{HA}) + 0.735 \times \ln(\text{P3NP}) + 0.391 \times \ln(\text{TIMP1})$ .

간경변증 진단 AUC는 0.73으로 다소 낮았다.<sup>161</sup> 이는 대만 연구에서 서양 연구에 비해 간섬유화가 없거나 경미한 환자와 ALT가 높은 환자들이 많은 영향이다.

37개 연구를 포함한 메타분석에서 FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단 AUC 중앙값은 0.66-0.70, 간경변증 진단 AUC 중앙값은 0.75-0.82였다.<sup>109</sup> 11개 연구를 포함한 메타분석에서 FIB-4는 의미있는 간섬유화에 대해 0.60-1.45의 낮은 절단값에서 민감도 89%, 특이도 42%, 1.0-3.25의 높은 절단값에서 민감도 59%, 특이도 74%였다(표 10).<sup>168</sup> 간경변증에 대해서는 1.45의 낮은 절단값에서 민감도 87%, 특이도 61%였고, 3.25-4.44의 높은 절단값에서 민감도 51%, 특이도 86%였다.

APRI는 270명의 만성 C형간염 환자 코호트에서 고안되었으며 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.80, 간경변증 진단 AUC는 0.89였다.<sup>9</sup> APRI  $\leq 0.5$ 는 의미있는 간섬유화를 배제하는 데 민감도 91%, 특이도 47%였고, APRI  $> 1.5$ 는 의미있는 간섬유화 진단에 민감도 41%, 특이도 95%였다. APRI  $\leq 1.0$ 은 간경변증을 배제하는 데 민감도 89%, 특이도 75%였고, APRI  $> 2.0$ 은 간경변증을 진단에 민감도 57%, 특이도 93%였다. 430명의 만성 C형간염 환자 대상 다기관 전향 연구에서 APRI  $\leq 1.0$ 은 진행된 간섬유화를 배제하는 데 민감도 70%, 특이도 79%였고, APRI  $> 2.0$ 은 진행된 간섬유화 진단에 민감도 36%, 특이도 92%였다.<sup>163</sup> 그러나 앞서 언급한 국내 연구에서 APRI의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.76, 간경변증 진단 AUC는 0.76이었으며<sup>167</sup> 대만 연구에서는 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증 진단 AUC는 각각 0.68, 0.68, 0.70에 불과하였는데 이는 각 연구에 포함된 환자의 연령, ALT 수치와 간섬유화 정도의 차이에 의한 것으로 보인다.<sup>161</sup>

33개 연구, 6,259명의 만성 C형간염 환자 대상 메타분석에서 APRI의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.77, 간경변증 진단 AUC는 0.83이었고,<sup>169</sup> 47개 연구를 포함한 다른 메타분석에서 APRI는 의미있는 간섬유화 진단에 낮은 절단값 0.4-

표 10. 만성 C형간염에서 비침습적 간섬유화검사의 간섬유화 진단능에 대한 메타분석<sup>168</sup>

검사	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)			
	연구 수	절단값	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	연구 수	절단값	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	연구 수	절단값	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)
FIB-4	11	0.6-1.45 (low)	89.0 (79.0-95.0)	42.0 (25.0-61.0)	11	1.45 (low)	80.0 (72.0-86.0)	37.0 (28.0-46.0)	2	1.45 (low)	87.0 (74.0-94.0)	61.0 (53.0-69.0)
	9	1-3.25 (high)	59.0 (43.0-73.0)	74.0 (56.0-87.0)	11	3.25 (high)	37.0 (28.0-46.0)	94.0 (90.0-97.0)	3	3.25-4.44 (high)	51.0 (39.0-63.0)	86.0 (81.0-90.0)
APRI	47	0.4-0.7 (low)	82.0 (77.0-86.0)	57.0 (49.0-65.0)	18	0.5-1.0 (low)	84.0 (82.0-86.0)	56.0 (44.0-68.0)	24	0.75-1.0 (low)	77.0 (73.0-81.0)	78.0 (74.0-81.0)
	36	1.5 (high)	39.0 (32.0-47.0)	92.0 (89.0-95.0)	15	1.5-2.0 (high)	53.0 (43.0-62.0)	86.0 (79.0-91.0)	19	2 (high)	48.0 (41.0-56.0)	94.0 (91.0-95.0)
FibroTest	7	0.1-0.3 (low)	91.0 (86.0-94.0)	41.0 (37.0-46.0)	9	0.32-0.67 (56.0-85.0)	73.0 (55.0-80.0)	69.0 (55.0-80.0)	8	0.56-0.74 (43.0-76.0)	60.0 (43.0-76.0)	86.0 (81.0-91.0)
	10	0.6-0.7 (high)	57.0 (46.0-67.0)	85.0 (74.0-92.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
VCTE	37	5.2-10.1 kPa	79.0 (74.0-84.0)	83.0 (77.0-88.0)	19	8.6-15.4 kPa	88.0 (82.0-92.0)	90.0 (85.0-93.0)	36	9.2-17.3 kPa	89.0 (84.0-92.0)	91.0 (89.0-93.0)
Point SWE	3	1.21-1.34 m/s	79.0 (75.0-83.0)	89.0 (84.0-93.0)	4	1.49-2.11 m/s	85.0 (69.0-94.0)	89.0 (72.0-97.0)	4	1.6-2.3 m/s	84.0 (72.0-91.0)	77.0 (50.0-92.0)

FIB-4, Fibrosis-4 index; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; VCTE, vibration-controlled transient elastography; kPa, kilopascal; SWE, shear wave elastography.

0.7에서 민감도 82%, 특이도 57%였고, 36개 연구 대상으로 1.5의 높은 절단값에서 민감도 39%, 특이도 92%였다.<sup>168</sup> 또한, 간경변증 진단에 대해서는 0.75-1.0의 낮은 절단값에서 민감도 77%, 특이도 78%였고, 2.0의 높은 절단값에서 민감도 48%, 특이도 94%였다.

여러 만성 C형간염 연구에서 APRI와 FIB-4의 간섬유화 진단능을 비교하였으나 상반된 결과들이 보고되었으며, 메타분석에서 의미있는 간섬유화에 대한 APRI와 FIB-4의 진단능은 유사하였으나 간경변증 진단에 대해서는 FIB-4가 APRI보다 더 우수한 진단능을 보였다.<sup>158,159,161,162,167</sup> APRI는 AST, FIB-4는 AST, ALT, 연령을 포함하는 예측 모델로 간 내 염증이 있거나 고령의 환자에서 과대평가될 수 있어 주의를 요한다.

Forns index는 476명의 만성 C형간염 환자 코호트에서 고안되었으며 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 음성예측도 96%를 보이는 절단값 <4.5이 제시되었다.<sup>13</sup> 국내 연구에서 Forns index의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.806, 간경변증 진단 AUC는 0.822였으며 FIB-4, APRI와 유사하였다.<sup>167</sup> 340명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 Forns index의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.83, >6.9의 절단값 적용시 민감도 44%, 특이도 93%로, AUC 0.83의 APRI, 0.83의 FIB-4, 0.85의 ELF와 유사하였다.<sup>158</sup> 또한 Forns index의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.85, 간경변증 진단 AUC는 0.87이었다. 메타분석에서 Forns index는 의미있는 간섬유화 진단에 낮은 절단값 4.2-4.5에서 민감도 88%, 특이도 40%, 높은 절단값 6.9-8.7에서 민감도 35%, 특이도 96%로 진단능이 높았다.<sup>168</sup>

ELF는 496명의 만성 C형간염 환자를 포함한 1,021명의 만성간질환 대기관 코호트 연구를 통해 고안되었으며 만성 C형간염 환자군에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.77, 절단값 0.063, 민감도 95%, 특이도 29%, 양성예측도 27.7%, 음성예측도 94.9%였다.<sup>3</sup> 79명의 만성 C형간염 환자 대상 전향 연구에서 ELF의

의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.90이었으며 절단값 7.7에서 민감도 100%, 특이도 12.5%였고, 절단값 9.8에서 민감도 84.6%, 특이도 75.0%였고, 절단값 11.3에서 민감도 64.1%, 특이도 97.5%였다.<sup>164</sup> 11개 연구를 포함한 메타분석에서 ELF의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.77-0.98, 절단값 9.30-10.59, 민감도 65-100%, 특이도 29-99%였다.<sup>170</sup> ELF는 단순화를 위해 여러 번 변형이 되었으므로 절단값 해석이나 비교시 주의가 필요하다. 만성 C형간염 환자에서 혈청표지자의 진단능을 직접 비교한 37개 연구를 포함한 메타분석에서 의미있는 간섬유화에 대한 진단능은 Forns index, APRI, FIB-4, ELF 모두 유사하였으나, 간경변증 진단은 AUC 0.89의 FIB-4가 AUC 0.83의 APRI, AUC 0.82의 ELF보다 우수하였다.<sup>158</sup>

FibroTest는 339명의 만성 C형간염 환자 코호트에서 고안되었으며 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.87, 절단값 0.48, 민감도 75%, 특이도 85%였다.<sup>109,166</sup> 7개 연구를 포함한 메타분석에서 FibroTest는 의미있는 간섬유화 진단에 0.1-0.3의 낮은 절단값에서 민감도 91%, 특이도 41%였고, 10개 연구를 포함한 메타분석에서 0.6-0.7의 높은 절단값에서 민감도 57%, 특이도 85%였다.<sup>168</sup> 37개 연구를 포함한 메타분석에서 FibroTest의 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단 AUC는 각각 0.72-0.83, 0.81-0.92였고, 진단능을 비교하였을 때 FibroTest는 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단능이 FIB-4, APRI보다 우수하였다.<sup>109</sup>

이외에도 Hepascore,<sup>171</sup> FibroMeter,<sup>172</sup> PIIIINP와 MMP 1,<sup>173</sup> fibrosis probability index (FPI),<sup>174</sup> BARD score<sup>10</sup> 등이 만성 C형간염에서 간섬유화 혈청표지자로 보고되었다.

일반적으로 혈청표지자들은 의미있는 간섬유화보다 간경변증 진단능이 더 우수하며, 직접 섬유화 패널들이 간접 섬유화 패널에 비해 의미있는 간섬유화를 더 정확히 진단한다.<sup>168</sup> 그러나 만성 C형간염에서 간섬유화 진단을 위한 혈청표지자에 대한 국내 연구는 제한적으로, 추후 국내 환자들을 대상으로 한 검증이 필요하다.

또한 항바이러스 치료에 대한 반응 평가나 지속 바이러스 반응 획득 후 혈청표지자의 간섬유화 평가에 대한 유용성은 추가적인 연구가 필요하다.

### 3-2-2. 순간 탄성측정법

만성 C형간염에서 순간 탄성측정법의 유용성은 많은 연구를 통해 입증되었다. 연구 대상의 특징과 절단값의 차이로 연구마다 민감도와 특이도가 다르지만 만성 C형간염 환자에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단에 대한 민감도는 48-96%, 특이도는 32-93%였으며, 간경변증에 대한 민감도는 65-100% 특이도는 85-96%였다(표 11).<sup>108,119,127,159,165,175-180</sup>

만성 C형간염에서 순간 탄성측정법의 유용성은 2005년 처음으로 프랑스의 다기관 전향 연구를 통해 평가되었다.<sup>176</sup> 327명의 만성 C형간염 환자에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.79, 절단값 8.7 kPa, 민감도 56%, 특이도 91%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 9.6 kPa, 민감도 86%, 특이도 85%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.97, 절단값 14.5 kPa, 민감도 86%, 특이도 96%였다. 현재까지 진행된 가장 대규모 연구는 3개의 코호트에서 등록한 1,289명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 것으로, 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.76, 절단값 8.8 kPa, 민감도 48%, 특이도 93%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.90, 절단값 14.5 kPa, 민감도 65%, 특이도 95%로 유사한 결과를 보였다.<sup>165</sup>

국내 349명의 만성 C형간염 환자 대상 다기관 연구에서, 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.82, 절단값 6.8 kPa, 민감도 67.0%, 특이도 86.4%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 절단값 8.6 kPa, 민감도 79.8%, 특이도 83.1%로 기존 연구에 비해 다소 낮은 절단값을 제시하였는데, 이는 ALT가 높은 환자들의 경우 간경직도가 실제 섬유화 정도에 비해 높게 측정되는 것을

표 11. 만성 C형간염에서 순간 탄성측정법의 간염유화 진단능

참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간염유화(≥F2)			진행된 간염유화(≥F3)			간경변증(F4)		
			환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) / 특이도(%)
Castéra et al. <sup>175</sup> (2005)	183	프랑스	136 (74.3)	0.83 (0.76-0.88)	7.1 67.0/89.0	83 (45.3)	0.90 (0.85-0.94)	9.5 73.0/91.0	46 (25.1)	0.95 (0.91-0.98)	12.5 87.0/91.0
Zioli et al. <sup>176</sup> (2005)	327	프랑스	163 (65.0)	0.79 (0.73-0.84)	8.7 56.0/91.0	76 (30.3)	0.91 (0.87-0.96)	9.6 86.0/85.0	49 (19.5)	0.97 (0.93-1.00)	14.5 86.0/96.0
Game-Carrié et al. <sup>177</sup> (2006)	298	프랑스	-	-	-	-	-	-	30 (10.0)	-	10.4 88.0/85.0
Castéra et al. <sup>178</sup> (2009)	298	프랑스	-	-	-	-	-	-	70 (23.5)	0.96 (0.93-0.98)	12.6 83.0/95.0
Degos et al. <sup>188</sup> (2010)	913	프랑스	562 (61.6)	0.75 (0.71-0.78)	5.2 89.7/82.2	285 (31.2)	-	-	126 (13.8)	0.90 (0.86-0.93)	12.9 72.2/89.3
Fraquelli et al. <sup>127</sup> (2011)	453	이탈리아	197 (44.0)	-	8.8 81.0/77.0	88 (20.0)	-	-	44 (10.0)	-	14.6 100.0/88.0
Cardoso et al. <sup>119</sup> (2012)	363	프랑스	197 (54.0)	0.86	7.1 68.0/89.0	87 (24.0)	-	9.5 68.0/92.0	31 (9.0)	0.94	12.5 84.0/94.0
Poynard et al. <sup>165</sup> (2012)	1,289	프랑스	788 (61.0)	0.76 (0.73-0.79)	8.8 48.0/93.0	-	-	-	199 (15.0)	0.90 (0.87-0.92)	14.5 65.0/95.0



표 11. (계속)

참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)				
			환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	
Zarski et al. <sup>159</sup> (2012)	382	프랑스	200 (45.9)	0.82 (0.78-0.86)	5.2	96.6/34.8	132 (30.3)	-	-	-	-	61 (14.0)	0.93 (0.89-0.96)	12.9	76.8/89.6
Schwabl et al. <sup>179</sup> (2015)	226	오스트리아	210 (92.9)	0.85	7.2	-	159 (70.3)	-	-	-	-	124 (54.8)	0.85	14.5	-
Seo et al. <sup>180</sup> (2015)	349	한국	303 (86.8)	0.82 (0.77-0.86)	6.8	67.0/86.4	118 (33.8)	0.86 (0.82-0.90)	8.6	79.8/83.1	22 (6.3)	0.91 (0.86-0.95)	14.5	81.8/89.0	

AUC, area under the curve.

보완하고자 ALT가 정상 상한치의 5배 이하인 환자들만을 포함하였기 때문이다.<sup>180</sup> 또한 간경변증 진단 AUC는 0.91, 절단값 14.5 kPa, 민감도 81.8%, 특이도 89.0%로 서양의 연구들과 유사하였다.

37개의 만성 C형간염 연구를 포함한 메타분석에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 절단값은 5.2-10.1 kPa, 민감도 79%, 특이도 83%였고, 간경변증 절단값 9.2-17.3 kPa, 민감도 89%, 특이도 91%였다(표 10).<sup>168</sup> 미국 소화기학회에서 발표한 17개 연구, 5,812명의 만성 C형간염 환자 대상 메타분석에서 간경변증 절단값은 12.5 kPa, 민감도 86%, 특이도 90%였다.<sup>181</sup> 또한 간경변증 유병률 5% 미만인 집단에서 절단값 12.5 kPa일 경우, 간경변증 진단 위음성률 0.7%, 위양성률 8.6%였으며 간경변증 유병률 30%인 고위험 집단에서도 위음성률 4.2%, 위양성률 6.3%에 불과하였다.

19개 기관에서 시행된 프랑스의 전향 연구인 ANRS HCEP-23은 만성 C형간염 환자를 대상으로 9개의 혈청표지자와 순간 탄성측정법의 진단능을 비교하였다.<sup>159</sup> 혈청표지자와 순간 탄성측정법 모두를 시행한 382명의 환자에서 의미있는 간섬유화 진단능은 높은 순서대로 순간 탄성측정법(AUC 0.83), FibroMeter (AUC 0.83), Hepascore (AUC 0.82), FibroTest (AUC 0.81)였으며 간경변증 진단능은 높은 순서대로 순간 탄성측정법(AUC 0.93), FibroMeter (AUC 0.90), FibroTest (AUC 0.87), APRI (AUC 0.87), ELF (AUC 0.87), Hepascore (AUC 0.89), FIB-4 (AUC 0.84)였다.

37개 연구를 포함한 메타분석에서 의미있는 간섬유화에 대해 FIB-4와 APRI 모두 순간 탄성측정법과 유사한 진단능을 보였다.<sup>109</sup> 간경변증의 경우 FIB-4는 순간 탄성측정법과 진단능이 유사하였으나, APRI의 진단능은 순간 탄성측정법보다 유의하게 낮았다. 다른 메타분석에서도 간경변증 진단에 낮은 절단값 0.75-1.0을 사용한 APRI와 순간 탄성측정법의 진단능을 비교하였을 때, 낮은 유병률과 높은

유병률 집단 모두에서 순간 탄성측정법이 APRI보다 더 많은 수의 환자에서 간경변증 유무를 정확히 분류하였으며 위양성률 및 위양성률도 더 낮았다.<sup>168</sup> 또한 낮은 절단값 0.6-1.45를 사용한 FIB-4와 비교시, 순간 탄성측정법의 진단 정확도는 FIB-4와 유사하였으나 위양성률이 유의하게 낮았다. FibroTest는 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단에서 순간 탄성측정법과 유사한 진단능을 보였다.

만성 C형간염에서 혈청표지자와 순간 탄성측정법을 병용하여 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단능을 높이기 위한 연구들이 시행되었다.<sup>182,183</sup> 729명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 의미있는 간섬유화와 간경변증에 대한 순간 탄성측정법의 진단 AUC는 0.79, 0.91이었으며 혈청 표지자인 FibroMeter와 순간 탄성측정법 병용시 진단 AUC는 0.85, 0.922로 향상되었다.<sup>182</sup> 대상자의 45.5%가 만성 C형간염인 3,754명의 만성 간염 환자 대상 연구에서도 연령, AST, GGT, platelet count, prothrombin time을 포함한 점수 체계로 간섬유화 정도를 1차 평가 후 순차적으로 FibroMeter와 순간 탄성측정법을 시행할 경우 진행된 간섬유화와 간경변증에 대한 민감도가 76.1%와 92.1%로 높았다.<sup>183</sup>

만성 C형간염에서 항바이러스 치료 및 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대한 연구는 제한적이다. 746명의 치료 전 간경직도가 10 kPa 이상이며 이후 항바이러스 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 환자 대상 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 후 간경직도가 감소하였음에도 불구하고 3년 후 간 조직검사를 시행하였을 때 절반 이상의 환자에서 간경변증이 있었다.<sup>184</sup> 또한, 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성측정법의 간경변증 진단 AUC는 0.75에 불과하였고, 치료 전 간경직도가 간경변증과 가장 연관성이 높은 인자였다. 혈청표지자인 APRI, FIB-4도 유사한 결과를 보였다.

이와 같이 순간 탄성측정법은 대부분의 연구에서 만성 C형간염의 간섬유화 진단에 대해 AUC 0.8 이상의 높은 진단능을 보인다. 하지만 기존 연구들에서

순간 탄성측정법 결과에 영향을 줄 수 있는 동반질환의 제외 여부가 명확하지 않고 검사값이 과대평가될 수 있는 간 내 염증이 심한 환자들이 포함되어 있다는 제한점이 있다.<sup>118,127</sup>

### 3-2-3. 횡파 탄성초음파

점 횡파 탄성초음파와 이차원 횡파 탄성초음파의 간섬유화 진단능은 만성 C형간염 환자 대상의 여러 연구에서 평가되었다. 61명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.79, 절단값 1.33 m/s였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.83, 절단값 1.43 m/s였고, 간경변증 진단 AUC는 0.84, 절단값 1.55 m/s였다.<sup>185</sup> 국내 만성 C형간염 환자 101명 대상 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.85, 절단값 1.335 m/s, 민감도 84%, 특이도 76%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.84, 절단값 1.645 m/s, 민감도 80%, 특이도 76%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.83, 절단값 1.665 m/s, 민감도 85%, 특이도 69%였다.<sup>167</sup> 점 횡파 탄성초음파의 진단능은 진행된 간섬유화와 간경변증 진단 모두에서 FIB-4, APRI, Forns index와 유사하였다. 3개 연구를 포함한 메타분석에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 절단값은 1.21-1.34 m/s, 민감도 79% 특이도 89%였고, 4개 연구를 분석한 간경변증 진단 절단값은 1.6-2.3 m/s, 민감도 84%, 특이도 77%였다.<sup>168</sup>

241명의 만성 C형간염 환자 대상 유럽 다기관 전향 연구에서 점 횡파 탄성초음파와 순간 탄성측정법의 진단능을 비교하였다. 각각 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.81와 0.85, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.88와 0.92, 간경변증 진단 AUC는 0.89와 0.94로 유사한 진단능을 나타냈으며, 순간 탄성측정법의 측정 실패율은 10%로 점 횡파 탄성초음파의 5.3%보다 유의하게 높았다.<sup>186</sup> 점 횡파 탄성초음파는 모든 단계의 간섬유화 진단에 대해 ELF, FibroTest와 유사한 진단능을 보였다.

211명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파는 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.83, 절단값 6.16 kPa이었고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.95, 절단값 6.8 kPa, 민감도 97%, 특이도 90%였으며 체질량지수 >30 kg/m<sup>2</sup>인 경우 진단능이 낮았다.<sup>187</sup> 233명의 만성 C형간염 환자 대상 일본 전향 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파는 98.7%의 환자에서 측정이 가능하였으며 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.92, 절단값 1.56 m/s, 민감도 85%, 특이도 86%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.94, 절단값 1.72 m/s, 민감도 89%, 특이도 84%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.949, 절단값 1.93 m/s, 민감도 91.4%, 특이도 90.8%였다.<sup>188</sup>

이차원 횡파 탄성초음파의 진단능을 혈청표지자와 비교한 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파는 모든 단계의 간섬유화 진단에서 혈청표지자인 HA, type IV collagen 7S, M2BPGi, APRI, FIB-4보다 유의하게 우수하였다.<sup>188</sup> 79명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 이차원 횡파 탄성초음파, 순간 탄성측정법, APRI, FIB-4의 진단능을 비교한 연구에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 이차원 횡파 탄성초음파 0.75, 순간 탄성측정법 0.95, FIB-4 0.81, APRI 0.77로 이차원 횡파 탄성초음파에서 가장 낮았으며, 간경변증 진단 AUC는 이차원 횡파 탄성초음파 0.83, 순간 탄성측정법 0.99, FIB-4 0.81, APRI 0.77로 순간 탄성측정법보다 낮았다.<sup>189</sup>

만성 C형간염에서 횡파 탄성초음파의 진단능은 다른 비침습적 검사에 비해 많은 검증이 이루어지지 않았으며 검사 장비가 다양하여 해석을 주의해야 한다. 비만 환자를 포함한 검사 성공률이 순간 탄성측정법보다 높으나, 간 내 염증이 심한 경우 결과가 과대평가될 수 있다. 또한, 다른 검사법과의 비교 연구가 제한적이며 상반된 결과들이 보고되었다. 그러나 대체로 높은 진단능과 순간 탄성측정법과 유사한 진단능을 보인 연구 결과들이 보고되어 만성 C형간염 환자의 간섬유화 평가에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

### 3-2-4. 자기공명 탄성검사

만성 C형간염에서 자기공명 탄성검사의 간섬유화 진단의 유용성에 대한 연구는 제한적이다. 일본에서 114명의 만성 C형간염 환자를 대상으로 첫 연구가 발표되었으며, 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.99, 절단값 3.2 kPa, 민감도 89%, 특이도 100%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.97, 절단값 4.0 kPa, 민감도 87%, 특이도 100%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.98, 절단값 4.6 kPa, 민감도 100%, 특이도 85%였다.<sup>190</sup> 자기공명 탄성검사는 AAR, APRI, FIB-4의 혈청표지자와 비교시 모든 단계의 간섬유화 진단에서 유의하게 높은 진단능을 보였다.

일본에서 시행된 141명의 환자 대상 연구에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.88, 절단값 3.4 kPa, 민감도 78%, 특이도 86%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.93, 절단값 3.61 kPa, 민감도 96%, 특이도 75%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.97, 절단값 5.03 kPa, 민감도 87%, 특이도 87%였다.<sup>191</sup> 또한, 자기공명 탄성검사는 의미있는 간섬유화와 진행된 간섬유화 진단에 대해 AUC 0.86, 0.92인 이차원 횡파 탄성초음파와 함께 FIB-4 (AUC 0.81, 0.87), M2BPGi (AUC 0.79, 0.86)보다 높은 진단능을 보였고, 간경변증 진단능도 이차원 횡파 탄성초음파(AUC 0.91), FIB-4 (AUC 0.84), M2BPGi (AUC 0.85)에 비해 유의하게 높았다.

12개 연구, 697명의 만성 C형간염 환자 대상 메타분석에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.88, 민감도 77%, 특이도 83%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.94, 민감도 84%, 특이도 89%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.92, 민감도 94%, 특이도 81%였다.<sup>192</sup>

이와 같이 만성 C형간염에서 자기공명 탄성검사의 유용성은 추가적인 검증이 필요하겠으나, 다른 검사법에 비해 검사 성공률이 높고, 간 내 염증과 무관하게 높은

진단능을 보이므로,<sup>192,193</sup> 만성 C형간염 환자에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

#### 권고사항

1. 만성 C형간염에서 혈청표지자(B1), 순간 탄성측정법(A1), 횡파 탄성초음파(B1), 자기 공명 탄성검사(B1)를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다.

### 3-3. 비알코올 지방간질환

비알코올 지방간질환은 조직 소견에 따라 예후의 차이가 있기 때문에 지방증 및 간섬유화를 진단하고 변화를 확인하는 것이 중요하다. 특히 비알코올 지방간질환에서 간섬유화는 간세포암종의 발생, 간질환과 관련된 사망 등 장기적인 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이다.<sup>194</sup> 비알코올 지방간질환 환자에서 간 내 염증, 지방증, 간섬유화를 진단하는 표준검사는 간 조직검사이지만, 고비용, 침습성에 따르는 출혈이나 감염과 같은 합병증 발생의 위험, 판독자 간 혹은 판독 시점별 판독 결과의 차이, 채취된 조직 크기에 따른 표본오차 등의 한계도 존재한다.<sup>1,2</sup> 실제 임상에서는 혈청표지자와 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사와 같은 영상학적 검사를 이용하여 지방증과 간섬유화를 비침습적으로 평가한다.<sup>195-197</sup> 비알코올 지방간질환 환자에서 비만이 동반되거나 ALT 상승이 있는 경우, 간 내 지방증의 정도가 심할수록 FIB-4, NFS와 같은 혈청표지자나 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능이 떨어질 수 있어서,<sup>198,199</sup> 이러한 임상 상황에는 결과 해석을 주의해야 한다.

#### 3-3-1. 혈청표지자

다양한 혈청표지자들을 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 진단하는 연구들이 있으며, 비교적 검증이 충분히 이루어진 FIB-4, NFS, ELF 등이 이에 해당한다 (표 12).<sup>29,200-202</sup>

FIB-4는 832명의 만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중복지감염 환자들의 코호트에서 고안되었고,<sup>11</sup> 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 간섬유화 진단능이 연구되었다. 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 대상 일본 연구에서 NFS와 FIB-4는 APRI, AAR 등의 다른 혈청표지자에 비해 진행된 간섬유화에



대한 진단능이 높았으며, 이는 자기공명 탄성검사와 비슷하였다.<sup>203</sup> 32개 연구, 13,764명의 환자 대상 메타분석에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.76, 민감도 42%, 특이도 93%였다.<sup>200</sup> 37개 연구, 5,735명의 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서는 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.76으로 AUC 0.73의 NFS보다 높았으며, 이를 바탕으로 FIB-4와 순간 탄성측정법을 결합한 알고리즘을 제안하였다.<sup>204</sup> FIB-4가 1.3 미만이면서 순간 탄성측정법 값 8 kPa 미만일 경우 진행된 간섬유화를 배제할 수 있고, FIB-4가 3.48 이상이고 순간 탄성측정법 값 20 kPa 이상이면 간경변증을 진단할 수 있어 불필요한 간 조직검사를 피할 수 있다고 발표하였다. 또한 FIB-4 값을 해석할 때 연령에 대한 고려도 필요하다. 35세 미만의 비알코올 지방간질환 환자에서는 FIB-4, NFS 등과 같은 혈청표지자의 진단능이 떨어지므로 다른 비침습적 검사를 고려하는 것이 추천된다.<sup>35</sup> FIB-4의 진행된 간섬유화 진단 상한 절단값은 2.67로 설정해야 하지만, 연령을 보정한 하한 절단값을 35-64세의 경우 1.3, 65세 이상의 고령에서는 2.0으로 설정해야 한다는 보고도 있다.<sup>35</sup>

NFS는 미국에서 간 조직검사로 진단된 733명의 비알코올 지방간질환 환자 코호트에서 고안되었다. NFS의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.82-0.88이었다. 2개의 절단값(<-1.455 [low probability, 음성예측도 88-93%],

표 12. 비알코올 지방간질환에서 혈청표지자의 간섬유화 진단능에 대한 메타분석

혈청표지자	연구 수	환자 수	의미있는 간섬유화(≥F2)		진행된 간섬유화(≥F3)		간경변증(F4)	
			AUC	절단값	AUC	절단값	AUC	절단값
FIB-4 <sup>200,201</sup>	32	13,764	0.74	>1.3-1.9	0.74-0.76	>2.67-3.25	0.86-0.88	>3.50-4.12
NFS <sup>200</sup>	33	13,337	0.66	<-1.455	0.74-0.85	>0.676	-	-
ELF <sup>29,202</sup>	16	5,002	0.82	>>-0.1068	0.9	>0.3576	-	-

AUC, area under the curve; FIB-4, Fibrosis-4 index; NFS, NAFLD fibrosis score; ELF, enhanced liver fibrosis.

$>0.676$  [high probability, 양성예측도 82–90%])이 제시되었다.<sup>12</sup> 13개 연구, 3,064명의 환자 대상 메타분석에 따르면, NFS의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.85였고, 진행된 간섬유화 배제에 대해 절단값  $<-1.455$ , 민감도 90%, 특이도 60%였고, 진행된 간섬유화 진단에 대해 절단값  $>0.676$ , 민감도 67%, 특이도 97%였다.<sup>10,12,17,22,23,29,205–210</sup> 최근 65세 이상의 고령에서는 연령을 보정한 하한 절단값을 0.12로 설정해야 한다는 보고도 있다.<sup>35</sup> 간 조직검사를 통해 진단된 412명 비알코올 지방간질환 환자 대상 국내 연구에서, NFS  $<-1.455$ 는 86.6%의 높은 음성예측도로 진행된 간섬유화를 배제할 수 있었고, NFS  $>0.676$ 는 50%의 양성예측도로 진행된 간섬유화를 진단하였다.<sup>211</sup> 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 315명을 포함한 국내의 다른 연구에서 NFS  $<-1.455$ 와  $>0.676$ 의 절단값을 이용하였을 때 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.84였고, 음성예측도는 89.3–95.7%였다.<sup>198</sup> 최근 33개 연구, 13,337명의 환자 대상 메타분석에서 NFS의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.74, 민감도 38%, 특이도 94%였다(표 12).<sup>200</sup>

ELF는 영국에서 간 조직검사로 진단된 192명의 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 3개의 기질단백(HA, TIMP-1, PIIINP)을 기반으로 제안한 패널로, 주로 유럽에서 간섬유화 진단에 사용되며 국내 일부 기관에서도 사용이 가능하다. ELF의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.90, 절단값 0.3576, 민감도 80%, 특이도 90%, 양성예측도 71%, 음성예측도는 94%였다(표 12).<sup>29,205</sup>

최근 random forest나 gradient boosting machine 등을 통한 기계 학습 모델을 구축하여 의미있는 간섬유화가 동반된 고위험군 비알코올 지방간염 환자를 선별하기 위한 새로운 시도들이 있다.<sup>212,213</sup> 이 외에도 M2BPGi, AsAGP,<sup>214–217</sup> growth differentiation factor 15 (GDF15),<sup>218</sup> PRO-C3,<sup>27,28</sup> a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs like 2 (ADAMTSL2)<sup>219</sup> 등이 간섬유화 진단을 위한 혈청표지자로 보고되었으나 추가적인 검증이 필요하다.

전 세계 다기관 코호트 연구를 통하여 혈액검사 기반의 microRNA-34a,  $\alpha$ 2-macroglobulin, YKL-40, glycated hemoglobin를 포함한 총 4개의 표지자로 구성된 NIS4 알고리즘이 제안되었다.<sup>24</sup> NAFLD activity score (NAS) 4점 이상이면서 의미있는 간섬유화가 동반된 고위험군을 선별하는 NIS4 알고리즘의 AUC는 0.80으로, 성별, 체질량지수, AST, ALT에 영향을 받지 않았다. NIS4 알고리즘의 변수 중 microRNA-34a와 YKL-40 두 가지 변수만으로 최적화된 알고리즘인 NIS2+™가 발표되기도 하였다. NIS2+™는 고위험군 선별에 AUC 0.81로 NIS4 알고리즘의 AUC 0.79보다 높은 진단능을 보였다.<sup>31</sup> 국내에서 단일기관 코호트를 기반으로 고위험 비알코올 지방간염 환자를 진단하기 위한 NASH-PT 점수체계가 제시되었다.<sup>220</sup> NASH-PT 점수체계는 *PNPLA3*와 *TM6SF2* 유전자 변이, 2형당뇨병 여부, 인슐린 저항성, AST, high-sensitivity C-reactive protein를 포함하며 절단값 0.785에서 비알코올 지방간과 지방간염을 구별하는 진단 AUC가 0.787이었으며, 최근 276명의 중국 코호트에서도 절단값 -0.11에서 AUC 0.80이었다.<sup>221</sup> 최근에는 장내 미생물과 관련 대사체가 비만이 동반되지 않은 비알코올 지방간질환의 의미있는 간섬유화를 진단하는 표지자로 제안된 바 있다.<sup>222</sup>

### 3-3-2. 순간 탄성측정법

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대한 연구 결과가 많이 발표되었으며(표 13),<sup>19,199,208,223-237</sup> 메타분석에서 높은 민감도와 특이도를 보였다.<sup>203,205,238</sup> 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.65-0.98, 절단값 6.6-10.4 kPa이었으며, 간경변증 진단 AUC는 0.94-0.97, 절단값 10.3-17.0 kPa로 높은 진단능을 보였다. 진료 가이드라인 제정위원회에서는 간 조직검사로 확인된 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 2).

표 13. 비알코올 지방간질환에서 순간 탄성측정법의 간염유화 진단능

참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간염유화(≥F2)			진행된 간염유화(≥F3)			간경변증(F4)					
			환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
Lupsor et al. <sup>223</sup> (2010)	72	루마니아	18 (25.0)	0.79 (0.67-0.88)	6.8	66.7/84.3	5 (6.9)	0.98 (0.74-1.22)	10.4	100/97.0	-	-	-	
Wong et al. <sup>208</sup> (2010)	246	홍콩, 프랑스	101 (41.1)	0.84 (0.79-0.90)	5.8	91.1/50.3	56 (22.8)	0.93 (0.89-0.97)	7.9	91.0/75.0	25 (10.2)	0.95 (0.94-0.96)	10.3	92.0/88.0
Gaia et al. <sup>224</sup> (2011)	72	이탈리	33 (45.8)	0.80 (0.70-0.91)	7	76.0/80.0	17 (23.6)	0.76 (0.71-0.8)	8.0	65.0/80.0	9 (12.5)	0.94 (0.84-1.05)	10.5	78.0/95.0
Petta et al. <sup>225</sup> (2011)	146	이탈리	68 (47.0)	0.79	7.25	69.0/70.0	33 (23.0)	0.87	8.75	76.0/78.0	11 (8.0)	-	-	-
Kumar et al. <sup>226</sup> (2013)	205	인도	129 (62.9)	0.85 (0.78-0.92)	7.0	77.0/78.0	102 (49.8)	0.94 (0.89-0.98)	9.0	96.0/78.0	85 (41.5)	0.96 (0.92-1.00)	11.8	100/82.0
Mahadeva et al. <sup>227</sup> (2013)	131	말레이시아	75 (57.3)	0.67 (0.57-0.77)	6.8	66.2/59.6	29 (22.1)	0.77 (0.66-0.87)	7.1	70.4/66.6	8 (6.1)	0.95 (0.85-1.05)	11.3	87.5/89.3
Naveau et al. <sup>228</sup> (2014)	100	프랑스	22 (22.0)	0.81 (0.76-0.86)	7.6	73.0/78.0	9 (9.0)	0.85 (0.81-0.89)	7.6	100/74.0	-	-	-	-
Chan et al. <sup>229</sup> (2015)	147	말레이시아	43 (30.2)	-	6.7	100.0/44.7	31 (21.0)	-	8.0	95.0/66.0	3 (2.0)	-	17.0	100/94.0
Boursier et al. <sup>230</sup> (2016)	452	프랑스	290 (64.1)	0.84 (0.82-0.86)	6.1	-	172 (38.0)	0.83 (0.81-0.85)	8.7	88.4/62.9	58 (12.8)	0.86 (0.84-0.89)	18.0	-
Rosso et al. <sup>231</sup> (2016)	105	이탈리	62 (59.1)	0.80	6.8	71.0/81.0	38 (36.2)	0.80	6.6	84.0/64.0	8 (7.6)	-	-	-

표 13. (계속)

참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섬유화(≥F2)			진행된 간섬유화(≥F3)			간경변증(F4)					
			환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
Lee et al. <sup>232</sup> (2017)	94	한국	46 (47.9)	0.76 (0.65-0.87)	7.4	62.5/91.7	27 (27.7)	0.87 (0.77-0.97)	8.0	82.6/84.9	14 (14.9)	0.88 (0.74-0.93)	10.8	91.7/81.2
Park et al. <sup>233</sup> (2017)	104	미국	32 (31.1)	0.86 (0.77-0.95)	6.9	79.3/84.6	21 (20.4)	0.8 (0.64-0.93)	7.3	78.0/78.0	8 (7.8)	0.69 (0.45-0.94)	6.9	62.5/66.3
Garg et al. <sup>234</sup> (2018)	76	인도	28 (36.8)	0.65 (0.52-0.77)	7.3	70.0/58.7	9 (11.8)	0.83 (0.72-0.94)	12.5	63.6/87.7	-	-	-	-
Anstee et al. <sup>19</sup> (2019)	3,202	다국가	2,680 (83.2)	-	-	-	2,262 (70.1)	0.80 (0.79-0.80)	9.9	83.0/61.0	1,283 (40.0)	-	-	-
Petta et al. <sup>199</sup> (2019)	968	홍콩, 프랑스, 이태리	-	-	-	-	276 (28.5)	0.86 (0.84-0.89)	9.6	72.5/81.8	-	-	-	-
Furlan et al. <sup>235</sup> (2020)	62	미국	43 (71.0)	0.77 (0.64-0.89)	8.8	51.2/94.4	23 (38.7)	0.86 (0.77-0.95)	6.7	56.4/70.3	9 (14.5)	-	-	-
Oeda et al. <sup>236</sup> (2020)	96	일본	50 (52.1)	0.78	7.0	90.0/54.0	29 (30.2)	0.84	10.8	76.0/79.0	5 (5.2)	0.97	16.8	100/90.0
Lee et al. <sup>237</sup> (2022)	539	한국	173 (32.1)	0.82 (0.78-0.85)	6.7	71.0/81.0	74 (13.7)	0.92 (0.89-0.94)	8.3	86.0/86/0	46 (8.5)	0.95 (0.93-0.97)	9.8	96.0/87.0

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

63개 연구, 19,199명의 환자들이 포함되었으며, 순간 탄성측정법의 절단값을 7.1–7.9 kPa로 보고한 연구에서 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC가 높은 경향을 보였다. 그러나 복부 비만이 있는 경우 순간 탄성측정법의 정확도가 떨어지고, 약 5–20%의 환자에서는 일반적인 M 탐촉자로는 검사를 할 수 없는 경우도 있다.<sup>205,239</sup> 이러한 경우 XL 탐촉자를 사용하여 측정 실패를 줄일 수 있다.<sup>240,241</sup> 비만대사 수술을 받은 평균 체질량지수가 42.3 kg/m<sup>2</sup>인 고도비만 환자 대상 연구에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.85, 절단값 7.6 kPa이었다.<sup>228</sup> 이 연구에서 연구 대상자 100명 중 96명이 XL 탐촉자를 사용하였다. 홍콩과 프랑스의 다기관 연구에서는 체질량지수 30 kg/m<sup>2</sup> 미만 또는 이상을 보이는 두 환자군에서 각각 M 탐촉자와 XL 탐촉자를 사용했을 때, 거의 유사한 간경직도 측정값과 진단능을 보였다.<sup>242</sup> 다만 일본의 한 연구에서는 XL 탐촉자를 사용하는 경우 M 탐촉자에 비교하여 진행된 간섬유화에 대한 절단값을 다르게 적용해야 한다고 발표하였으나(XL 탐촉자 8.2 kPa vs. M 탐촉자 10.8 kPa), 추가적인 검증이 필요하다.<sup>236</sup> 한 다기관 연구에 따르면 비만(체질량지수  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)이 동반되거나 ALT가 100 IU/L 이상 상승된 경우 순간 탄성측정법의 정확도가 떨어졌고,<sup>199</sup> CAP 값이 높을수록 순간 탄성측정법 값의 위양성률이 증가하였다.<sup>243,244</sup> 해당 연구에서는 CAP 값이 300 dB/m을 초과하고 순간 탄성측정법 값이 10.1–12.5 kPa 사이인 경우, NFS나 간 조직검사를 함께 시행하여 간섬유화를 평가할 것을 제안하기도 하였다. 순간 탄성측정법은 금식 시간이나 복부 비만,<sup>245</sup> 담즙 정체, AST 또는 ALT의 상승, 지방증 등이 검사에 영향을 미치므로 결과 해석을 주의해야 한다.

최근 전 세계 다기관 코호트 연구를 통해 순간 탄성측정법 값과 CAP 값 및 AST 값을 반영하는 FibroScan-AST (FAST) score ( $e^{-1.65 + 1.07 \times \ln(\text{liver stiffness measurement [LSM] + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1})} / [1 + e^{-1.65 + 1.07 \times \ln(\text{LSM} + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1})}]$ )가 제안되었다.<sup>246</sup> 비알코올 지방간염 환자 중 간섬유화가 진행될 것으로 예상되는

NAS 4점 이상 및 의미있는 간섬유화가 동반된 고위험군을 선별하는 점수체계로 절단값 0.35에서 양성예측도 83%, 음성예측도 85%로 확인되었으며, 외부검증 코호트에서도 AUC 0.85로 높은 진단능을 보였다.

또한 최근 전 세계 7개 다기관 코호트에서 고안된 순간 탄성측정법 기반의 AGILE 점수 체계가 FIB-4나 순간 탄성측정법 단독검사보다 진행된 간섬유화나 간경변증을 진단하는 양성예측도가 유의하게 높았다는 보고도 있다.<sup>247</sup> AGILE 3+는 나이, 성별, AAR, 혈소판 수, 2형당뇨병 여부, 순간 탄성측정법을 기반으로 점수를 계산하며 진행된 간섬유화를 진단하는 하한 절단값 0.451, 상한 절단값 0.679에서 AUC 0.86, 양성예측도가 72%였고, 간경변증에 대해 AGILE 4가 하한 절단값 0.251, 상한 절단값 0.565에서 AUC 0.93, 양성예측도가 73%로 FIB-4, NFS, ELF 등이 양성예측도가 낮은 것에 비교하여 그 약점을 극복하고 높은 진단능을 보였다.

2형당뇨병이 동반된 비알코올 지방간질환 환자에서도 순간 탄성측정법은 높은 진단능을 보였다. 최근 발표된 1,780명의 2형당뇨병이 동반된 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서, FIB-4  $\geq 1.3$  또는 NFS  $\geq 1.455$ 인 경우 순간 탄성측정법( $\geq 8$  kPa)이나 AGILE 3+ 점수( $\geq 0.45$ )를<sup>247</sup> 개별적으로 또는 순차적으로 검사하여, 진행된 간섬유화를 높은 정확도로 진단할 수 있다고 발표하였다.<sup>248</sup>

### 3-3-3. 횡파 탄성초음파

비알코올 지방간질환 환자에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.8 이상이다.<sup>249,250</sup> 특히 점 횡파 탄성초음파는 진행된 간섬유화 진단에 높은 진단능을 보이며, 민감도 100%, 특이도 91%였다.<sup>251</sup> 국내 단일기관 코호트 연구에서도 점 횡파 탄성초음파는 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 절단값 1.395였으나, 간 내 지방증이 경증, 중등증, 중증 지방증으로 증가할수록 AUC가 각각 0.91, 0.85, 0.69로 감소하였다.<sup>198</sup> 여러 메타분석에서 점 횡파 탄성초음파는

순간 탄성측정법과 유사한 진단능을 보였다(표 14).<sup>252,253</sup>

간 조직검사로 비알코올 지방간질환이 진단된 231명의 환자를 포함한 전향 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파의 진행된 간섬유화의 진단 AUC는 0.920이었고, 이는 자기공명 탄성검사(AUC 0.929), 순간 탄성측정법(AUC 0.915)의 진단능과 비슷하였다.<sup>254</sup> 82개 연구, 47,609명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서 이차원 횡파 탄성초음파의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.72였고, 이는 AUC 0.89의 점 횡파 탄성초음파, AUC 0.92의 순간 탄성측정법과 비교하여 진단능이 떨어지는 것으로 보고되어 추가 연구가 필요하다.<sup>253</sup>

횡파 탄성초음파도 금식 시간이나 복부 비만, 담즙 정체가 동반된 간질환, AST 또는 ALT 수치, 지방증 등이 검사에 영향을 미칠 수 있어 결과 해석을 주의해야 한다. 다만, 비만 환자의 경우 이차원 횡파 탄성초음파는 측정하는 위치를 실시간으로 설정할 수 있으므로 순간 탄성측정법보다 검사가 용이하다.<sup>255</sup>

### 3-3-4. 자기공명 탄성검사

자기공명 탄성검사는 비알코올 지방간질환 환자에서 매우 우수한 간섬유화 진단능을 보이며,<sup>256-258</sup> 순간 탄성측정법과 달리 간 전체에 대한 측정이 가능하고 검사자 의존도가 없으며, 비만 여부에 제한을 받지 않는다.<sup>258</sup> 자기공명 탄성검사는 비침습적 간섬유화검사 중 가장 정확하다.<sup>203,233,259</sup> 여러 메타분석에서 자기공명 탄성검사의 각 단계별 간섬유화 진단능은 AUC 0.84-0.93으로 매우 높았으며, 측정 실패는 5% 미만으로 순간 탄성측정법보다 낮았다(표 14).<sup>192,253,260,261</sup> 최근 8개의 국제 코호트를 대상으로 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서 의미있는 간섬유화의 진단 AUC는 0.92, 절단값 3.14 kPa이었고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.92, 절단값 3.53 kPa이었고, 간경변증 진단 AUC는 0.94, 절단값 4.45 kPa로 높은 진단능을 보였다.<sup>262</sup> 자기공명 탄성검사는 제조사, 주자장 세기의 영향이 적으며,<sup>86</sup>



표 14. 비알코올 지방간질환에서 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사의 간섬유화 진단능에 대한 메타분석<sup>253</sup>

검사 방법	연구 수	환자 수	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 범위	민감도(% (95% 신뢰구간)	특이도(% (95% 신뢰구간)
순간 탄성측정법						
의미있는 간섬유화(≥F2)	37	2,763	0.83 (0.80-0.87)	3.8-10.2 kPa	80.0 (76.0-83.0)	73.0 (68.0-77.0)
진행된 간섬유화(≥F3)	44	4,219	0.85 (0.83-0.87)	6.8-12.9 kPa	80.0 (77.0-83.0)	77.0 (74.0-80.0)
간경변증(F4)	22	337	0.89 (0.84-0.93)	6.9-19.4 kPa	76.0 (70.0-82.0)	88.0 (85.0-91.0)
점 횡파 탄성초음파						
의미있는 간섬유화(≥F2)	9	805	0.86 (0.78-0.90)	1.18-1.81 m/s	69.0 (59.0-77.0)	85.0 (80.0-88.0)
진행된 간섬유화(≥F3)	11	1,209	0.89 (0.83-0.95)	1.34-4.21 m/s	80.0 (70.0-88.0)	86.0 (82.0-92.0)
간경변증(F4)	8	759	0.90 (0.82-0.95)	1.36-2.54 m/s	76.0 (59.0-87.0)	88.0 (82.0-92.0)
이차원 횡파 탄성초음파						
의미있는 간섬유화(≥F2)	4	488	0.75 (0.58-0.87)	8.3-11.6 kPa	71.0 (56.0-83.0)	67.0 (43.0-84.0)
진행된 간섬유화(≥F3)	4	488	0.72 (0.60-0.84)	9.3-13.1 kPa	72.0 (65.0-78.0)	72.0 (52.0-86.0)
간경변증(F4)	3	372	0.88 (0.81-0.91)	14.4-15.7 kPa	78.0 (50.0-93.0)	84.0 (74.0-90)
자기공명 탄성검사						
의미있는 간섬유화(≥F2)	6	209	0.91 (0.80-0.97)	2.86-4.14 kPa	78.0 (67.0-85.0)	89.0 (83.0-94.0)
진행된 간섬유화(≥F3)	10	214	0.92 (0.88-0.95)	2.99-4.8 kPa	83.0 (77.0-88.0)	89.0 (86.0-92.0)
간경변증(F4)	5	41	0.90 (0.81-0.95)	3.35-6.7 kPa	81.0 (66.0-90.0)	90.0 (85.0-94.0)

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

재현성도 높았다.<sup>263</sup> 그러나 고비용, 낮은 접근성으로 모든 의료기관에서 보편적으로 이용하기 어렵다. 또한, 철 침착이 있는 경우 신호 강도 측정이 어렵다.<sup>264</sup> 간섬유화 외에도 심한 지방간, 간울혈, 급성 염증, 침윤성 간질환이 있는 경우 자기공명 탄성검사 결과가 영향을 받는 단점도 있다.<sup>265</sup>

MRI-PDFF와 자기공명 탄성검사 결과에 기반한 MRI-based (MAST) score ( $-12.17 + 7.07 \times \log_{10}MRE + 0.037 \times PDFF + 3.55 \times \log_{10}AST$ )가 최근 미국 코호트 연구를 통해 제안되었고,<sup>266</sup> NAS 4점 이상이면서 의미있는 간섬유화가 동반된 고위험 비알코올 지방간염 환자를 진단하는 AUC는 0.929, 절단값 0.165로 FIB-4 (AUC 0.711), NFS (AUC 0.689), FAST score (AUC 0.868)의 진단능보다 높았다.

최근 미국과 일본의 다기관 연구에서는 MRE와 FIB-4를 합친 MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index<sup>20</sup> ( $MRE \geq 3.3 \text{ kPa} + FIB-4 \geq 1.6$ )와 FAST score<sup>246</sup>의 의미있는 간섬유화 진단능을 비교하였고, 미국 코호트에서 MEFIB index과 FAST score의 진단 AUC는 각각 0.86, 0.757이었고 일본 코호트에서는 각각 0.899, 0.724로 MEFIB index가 유의하게 더 높은 진단능을 보였다.<sup>267</sup>

자기공명 탄성검사도 금식 시간이나 복부 비만, 담즙 정체, AST 또는 ALT 수치, 지방증 등이 검사에 영향을 미칠 수 있으나, 고도비만 환자의 경우 순간 탄성측정보다는 피하지방의 두께에 영향을 덜 받기 때문에 검사 성공률이 높다.<sup>245</sup>

### 3-3-5. 간 지방증의 비침습적 검사

#### 혈청표지자

나이나 성별 등의 임상적 정보와 혈청학적 검사 결과를 이용한 여러 비침습적 패널을 통해 지방증을 진단할 수 있으며, fatty liver index (FLI), NAFLD liver fat

score (NLFS), hepatic steatosis index (HSI)가 이에 해당한다(표 15).<sup>268-270</sup>

FLI가 30 미만인 경우에는 지방증을 배제할 수 있으며, 60을 넘는 경우에는 AUC 0.84, 양성예측도 99%, 음성예측도 15%로 지방증을 진단할 수 있다.<sup>268</sup> FLI는 한국인 대상으로도 적합한 진단능을 보였지만,<sup>271,272</sup> 절단값을 29로 해야 한다는 보고가 있다.<sup>273</sup> 중국 연구에서도 아시아인에서의 FLI의 절단값을 30으로 해야 한다고 제시하였으며,<sup>274</sup> 대만 연구에서도 FLI의 절단값을 남성의 경우 35, 여성의 경우 20으로 하는 것이 적절하다고 보고하였다.<sup>275</sup>

NLFS는 470명 코호트를 이용한 핀란드 연구에서 제안된 패널로 AUC는 0.86-0.87, 절단값은 -0.640, 민감도 86%, 특이도 71%였으며,<sup>269</sup> 한국인 대상으로도 적합한 진단능을 보였다.<sup>276</sup>

HSI는 5,462명의 복부 초음파로 진단된 비알코올 지방간질환 코호트를 기반으로 한 국내 연구에서 개발된 패널로,<sup>270</sup> HSI <30인 경우에는 93.1%의 민감도로 지방증을 배제할 수 있었고, >36인 경우에는 92.4%의 특이도로 지방증을 진단할

표 15. 비알코올 지방간질환에서 지방증 진단을 위한 혈청표지자

패널	계산법	절단값	AUC
FLI <sup>268</sup>	$(e^{0.953 \times \log(\text{triglycerides [mg/dL]} + 0.139 \times \text{BMI [kg/m}^2] + 0.718 \times \log(\text{GGT [IU/L]} + 0.053 \times \text{waist circumference [cm]} - 15.745)}) / (1 + e^{0.953 \times \log(\text{triglyceride s [mg/dL]} + 0.139 \times \text{BMI [kg/m}^2] + 0.718 \times \log(\text{GGT [IU/L]} + 0.053 \times \text{waist circumference [cm]} - 15.745)}) \times 100$	≥60 (진단), <30 (배제)	0.85
NLFS <sup>269</sup>	$-2.89 + 1.18 \times \text{metabolic syndrome (yes = 1, no = 0)} + 0.45 \times \text{T2DM (yes = 2, no = 0)} + 0.15 \times (\text{fasting insulin } [\mu\text{U/L}]) + 0.04 \times \text{AST [IU/L]} + 0.94 \times \text{AST/ALT}$	>-0.64	0.86-0.87
HSI <sup>270</sup>	$8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI [kg/m}^2]$ (T2DM +2; female +2)	≥36 (진단), <30 (배제)	0.81

AUC, area under the curve; FLI, fatty liver index; BMI, body mass index; GGT, gamma-glutamyl transferase; NLFS, nonalcoholic fatty liver disease liver fat score; T2DM, type 2 diabetes mellitus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HSI, hepatic steatosis index.

수 있었다(AUC 0.812). HSI도 동양인뿐만 아니라 서양인을 대상으로도 적합한 진단능을 보였다.<sup>277,278</sup>

## CAP

CAP은 순간 탄성측정법검사를 통해 측정할 수 있으며, 지방증에 의한 초음파의 감쇄를 정량화하는 방식으로 간 내 지방량을 비교적 정확히 진단한다.<sup>42,279</sup> 비알코올 지방간질환을 포함한 만성간질환 환자 대상 국내 연구에서 경증, 중등증, 중증 지방증의 CAP의 진단 AUC는 각각 0.885, 0.894, 0.800이었고 절단값은 각각 250 dB/m, 299 dB/m, 327 dB/m였다.<sup>280</sup> 최근 국내 단일기관에서 539명의 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 CAP의 경증, 중등증, 중증 지방증에 대한 진단 AUC는 각각 0.80, 0.73, 0.70, 절단값은 271 dB/m, 287 dB/m, 290 dB/m였다.<sup>237</sup> 450명의 비알코올 지방간질환 450명 환자 대상 영국 다기관 연구에서 경증, 중등증, 중증 지방증의 CAP 진단 AUC는 각각 0.87, 0.77, 0.70이었고 절단값은 각각 302 dB/m, 331 dB/m, 337 dB/m로 동양인의 절단값보다 높은 수치로 보고되었다.<sup>281</sup> 9개 연구, 1,297명의 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서는 경증, 중등증, 중증 지방증의 CAP 진단 AUC는 각각 0.96, 0.82, 0.70이었고, 인종이나 나이, 체질량지수에 따라서 CAP 값이 변동할 수 있다고 보고하였다.<sup>282</sup> 13개 연구 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서는 비알코올 지방간질환 환자에서 CAP의 경증, 중등증, 중증 지방증에 대한 진단능은 각각 AUC 0.819, 0.754, 0.717이었다.<sup>283</sup> 최근 M 탐촉자 기반 CAP의 지방증 진단 유효성 기준을 유럽과 홍콩을 포함한 3개의 다기관 연구를 통해 검증하였고, CAP의 정확도는 IQR이 40 dB/m를 초과할 때 감소하였다.<sup>284</sup>

### 지방증 정량화 초음파

초음파를 이용해 지방증을 정량하는 방법에는 감쇠 영상 초음파(tissue attenuation imaging)와 산란 영상 초음파(tissue scatter-distribution imaging)가 있다.<sup>285</sup> 간 조직 감쇠 영상 초음파는 간세포 내의 지방에 의해 초음파 신호가 약해지는 정도를 측정하여 실시간으로 지방증을 정량하며, 산란 영상 초음파는 간세포 내 지방이 초음파를 산란시키는 정도를 측정하여 지방증을 정량한다.<sup>286,287</sup> 최근 국내 연구에서 간 조직 감쇠 또는 산란 영상 초음파로 측정된 지방증의 정도가 MRI-PDFF로 측정된 지방증의 정도와 유의한 상관관계를 보였고 지방증 유무(>5%)에 대한 진단 AUC가 각각 0.861, 0.964였다.<sup>288</sup> 대만의 단일 만성간질환 코호트에서는 감쇠 영상 초음파의 경증, 중등증, 중증 지방증에 대한 진단 AUC는 각각 0.97, 0.99, 0.97로 높은 진단능을 보였다.<sup>289</sup> 중국의 전향 코호트 연구에서 감쇠 영상 초음파와 CAP의 지방증 진단의 유효성 기준을 비교하였고, 중등증 지방증에 대한 진단 AUC는 각각 0.751, 0.572, 절단값은 0.793 dB/cm/MHz, 328 dB/m였고 민감도는 각각 87.5%, 82.1%로 비슷하였다.<sup>290</sup>

### 자기공명 영상검사

자기공명 영상검사는 적은 양의 지방증 진단에 복부 초음파검사보다 우월하며, 비알코올 지방간질환을 진단하기 위한 영상 기법 중 가장 정확한 방법이다. 디슨 기법(Dixon technique)을 이용한 정성적인 지방증 강조 영상 외에 정량화를 위한 자기공명 영상검사 기법은 MR spectroscopy (MRS)와 MRI-PDFF로 나눌 수 있다.<sup>291</sup> MRS는 중성지방의 acryl group의 양성자 신호를 직접적으로 측정할 수 있으며 조직학적 소견과 매우 높은 상관관계를 보이고 민감도가 매우 높다.<sup>241,292</sup> MRI-PDFF는 자기장 내에서 물과 지방의 양성자의 세차운동(precession)의 차이를 이용하는 방법으로 MRI-PDFF를 이용하는 경우 전체 간의 지방 침착 mapping이

표 16. 비알코올 지방간질환에서 MRI-PDFF와 CAP의 지방증 진단능<sup>206</sup>

검사법	연구 수	환자 수	AUC	절단값	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	양성 우도 비율 (95% 신뢰구간)	음성 우도 비율 (95% 신뢰구간)
경증 지방증(≥S1)								
MRI-PDFF	6	667	0.97	5.36	92.0 (87.0-95.0)	93.0 (90.0-96.0)	14.16 (8.97-22.35)	0.08 (0.05-0.14)
CAP	11	1,893	0.85	273.58	82.0 (79.0-84.0)	83.0 (80.0-86.0)	4.41 (2.84-6.86)	0.28 (0.21-0.37)
M-probe	5	548	0.96	254.4	88.0 (83.0-92.0)	92.0 (88.0-95.0)	7.32 (3.54-15.15)	0.14 (0.10-0.21)
XL-probe	4	450	0.8	300	69.0 (57.0-78.0)	82.0 (68.0-91.0)	3.61 (1.86-7.03)	0.38 (0.27-0.54)
중등 지방증(≥S2)								
MRI-PDFF	9	969	0.91	15.36	79.0 (72.0-85.0)	88.0 (84.0-91.0)	6.54 (4.88-8.76)	0.25 (0.18-0.33)
CAP	18	3,295	0.83	288.5	81.0 (79.0-83.0)	63.0 (61.0-65.0)	2.40 (1.96-2.93)	0.29 (0.25-0.34)
M-probe	11	1,433	0.84	283.21	82.0 (77.0-86.0)	66.0 (55.0-76.0)	2.66 (1.90-3.71)	0.28 (0.22-0.34)
XL-probe	6	730	0.84	297.43	94.0 (84.0-98.0)	57.0 (40.0-72.0)	2.08 (1.45-2.98)	0.25 (0.15-0.40)
중증 지방증(≥S3)								
MRI-PDFF	8	804	0.90	20.35	71.0 (62.0-79.0)	89.0 (86.0-92.0)	6.35 (4.76-8.48)	0.33 (0.25-0.45)
CAP	17	2,835	0.79	309.09	79.0 (77.0-81.0)	56.0 (53.0-58.0)	2.12 (1.75-2.58)	0.36 (0.31-0.43)
M-probe	10	1,336	0.75	299.77	85.0 (75.0-92.0)	57.0 (47.0-66.0)	1.85 (1.56-2.20)	0.32 (0.23-0.45)
XL-probe	6	730	0.80	325.71	79.0 (72.0-84.0)	62.0 (47.0-75.0)	2.36 (1.74-3.20)	0.33 (0.26-0.42)

MRI-PDFF, MRI-proton density fat fraction; CAP, controlled attenuation parameter; AUC, area under the curve.

가능하여 간 내에 원하는 부위의 지방증 축적 정도를 진단할 수 있다.

MRI-PDFF는 다양한 장비에서 시행된 연구에서 조직 소견과의 일치도가 매우 높으며, 67% 이상의 중증 지방증 진단 AUC는 0.95로 매우 정확하다.<sup>293,294</sup> 6개 연구, 635명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에 의하면 경증, 중등증, 중증의 지방증 진단 AUC는 각각 0.98, 0.91, 0.90이었다.<sup>295</sup> CAP과 비교한 전향 연구와 메타분석에서도 MRI-PDFF의 지방증 진단능이 우월하였다(표 16).<sup>233,296</sup>

MRS나 MRI-PDFF는 철 침착이나 섬유화 등의 영향을 배제할 수 있어 매우 정확한 지방증 진단이 가능하다.<sup>297</sup> 하지만 자기공명 영상검사를 이용한 지방증 진단이 폭넓게 이용되기 위해서는 고비용, 낮은 접근성의 문제점을 극복해야 한다.

#### 권고사항

1. 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 배제하기 위해 혈청표지자를 사용할 수 있다. (B1)
2. 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (A1)

### 3-4. 알코올 관련 간질환

알코올 관련 간질환은 전 세계적으로 간질환 관련 사망률과 이환율의 주요한 원인이다.<sup>298</sup> 알코올 관련 간질환은 스펙트럼이 다양하여 무증상의 초기 단계부터 비대상성 단계까지 포함한다. 초기 단계의 무증상 알코올 관련 간질환 상태에서 지속적으로 음주를 하면 알코올 간염이 발생하거나 만성간질환의 급성 악화, 또는 비대상성 간경변증 상태로 진행한다.<sup>299</sup> 그러나 알코올 관련 간질환 환자의 대부분이 비대상성 간질환으로 진행된 후에야 진단이 되어 단주를 하더라도 사망률이 높다.<sup>300</sup> 따라서 비침습적 간섬유화검사가 조기에 무증상 알코올 관련 간질환을 선별하는 데 있어 유용할 것으로 기대된다.

#### 3-4-1. 혈청표지자

알코올 관련 간질환에 의한 간섬유화를 진단하기 위해 다양한 혈청표지자가 제안되었다. 이 중 ELF와 FibroTest가 알코올 관련 간질환에서 진단 정확도가 높았다(표 17).<sup>301-307</sup>

알코올 관련 간질환 환자에서 ELF의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.90-0.92, 간경변증 진단 AUC는 0.90-0.94로 진단능이 우수하였다.<sup>303,306,307</sup> 289명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 ELF 절단값을 9.8로 할 때 진행된 간섬유화에 대한 민감도와 특이도가 각각 89%, 78%였고, 절단값 10.5로 할 경우 진행된 간섬유화에 대한 민감도와 특이도가 각각 79%, 91%였다.<sup>303</sup> 266명의 알코올 사용장애 환자 대상 연구에서 ELF는 진행된 간섬유화에 대해 절단값 10.5, 민감도 77%, 특이도 90%였고, 간경변증에 대해 절단값 10.1, 민감도 93%, 특이도 80%였다.<sup>307</sup>

FibroTest는 289명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 절단값을 0.58로 할 때 진행된 간섬유화 진단 AUC 0.90, 민감도 67%, 특이도 89%였고, 의미있는



표 17. 알코올 관련 간질환에서 혈청표지자의 간섬유화 진단능

혈청표지자	참고문헌	환자 수	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)								
			국가	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%)	특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%)	특이도(%)	
FIB-4	Fernandez et al. <sup>301</sup> (2015)	135	벨기에	98 (72.6)	-	-	-	-	-	65 (48.1)	0.70 (0.60-0.80)	-	-	-	41 (30.4)	0.73 (0.63-0.82)	-	-	
	Voican et al. <sup>302</sup> (2017)	193	프랑스	117 (60.6)	-	-	-	-	-	78 (40.4)	0.63 (0.54-0.70)	-	-	-	29 (15.0)	0.80 (0.71-0.87)	-	-	
	Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	289	덴마크	146 (50.5)	0.77 (0.71-0.83)	-	-	-	-	66 (23.0)	0.85 (0.80-0.90)	3.25	58.0/91.0	49 (17.0)	0.89 (0.86-0.93)	-	-	-	
APRI	Nguyen-Khac et al. <sup>304</sup> (2008)	103	프랑스	77 (74.8)	0.54 (0.40-0.68)	-	-	-	-	53 (51.4)	0.43 (0.30-0.56)	-	-	33 (32.0)	0.56 (0.38-0.73)	-	-	-	
	Zhang et al. <sup>305</sup> (2014)	99	중국	60 (60.6)	0.76 (0.67-0.86)	0.59	47.0/95.0	25 (25.2)	0.69 (0.56-0.82)	0.95	40.0/97.0	9 (9.10)	0.65 (0.43-0.87)	1.1	44.0/94.0	-	-	-	
	Fernandez et al. <sup>301</sup> (2015)	135	벨기에	98 (72.6)	-	-	-	-	-	65 (48.1)	0.65 (0.54-0.75)	-	-	41 (30.4)	0.75 (0.65-0.84)	-	-	-	
	Voican et al. <sup>302</sup> (2017)	193	프랑스	117 (60.6)	-	-	-	-	-	78 (40.4)	0.59 (0.50-0.67)	-	-	29 (15.0)	0.63 (0.47-0.75)	-	-	-	
	Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	289	덴마크	146 (50.5)	0.75 (0.69-0.81)	-	-	-	-	66 (23.0)	0.80 (0.74-0.86)	1	38.0/90.0	49 (17.0)	0.85 (0.81-0.90)	-	-	-	
	Connoley et al. <sup>306</sup> (2021)	81	영국	63* (77.8)	-	≤0.5	80.0/45.0	59 <sup>†</sup> (72.8)	-	-	-	-	-	54* (66.7)	-	≤1	59.0/80.0	>2	35.0/87.0

표 17. (계속)

혈청표지자	참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간염유무(≥F2)			진행된 간염유무(≥F3)			간경변증(F4)					
				환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) 특이도(%)
Forns index	Fernandez et al. <sup>301</sup> (2015)	135	벨기에	98	-	-	-	-	-	41	0.78	-	-	-	
				(72.6)	(48.1)	(0.53-0.74)	(30.4)	(0.68-0.88)							
Voican et al. <sup>302</sup> (2016)	프랑스	193	프랑스	117	-	-	-	-	-	29	0.80	-	-	-	
				(60.6)	(40.4)	(0.55-0.71)	(15.0)	(0.67-0.87)							
Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	덴마크	289	덴마크	146	0.80	-	-	6.8	71.0/89.0	49	0.89	-	-	-	
				(50.5)	(0.74-0.85)	(23.0)	(0.81-0.91)	(17.0)	(0.84-0.94)						
ELF	Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	289	덴마크	146	0.84	7.7	-	10.5	79.0/91.0	49	0.94	-	-	-	
				(50.5)	(0.80-0.89)	(23.0)	(0.89-0.96)	9.8	89.0/78.0	(17.0)	(0.91-0.97)				
Madsen et al. <sup>307</sup> (2020)	덴마크	266	덴마크	141	-	-	-	10.5	77.0/90.0	45	0.93	10.1	93.0/80.0	-	
				(53.0)	(23.3)	(0.88-0.96)	(16.9)	(0.90-0.97)							
Connoley et al. <sup>306</sup> (2021)	영국	81	영국	63*	0.92	8.3	97.0/28.0	59†	0.90	-	-	-	-	-	
				(77.8)	(0.87-0.98)	9.8	88.0/83.0	(72.8)	(0.83-0.97)	(66.7)	(0.82-0.97)	10.5	85.0/89.0		
FibroTest	Nguyen-Khac et al. <sup>304</sup> (2008)	103	프랑스	77	0.79	-	-	53	0.80	-	-	-	-	-	
				(74.8)	(0.69-0.90)	(51.4)	(0.70-0.91)	(32.0)	(0.72-0.97)						
Fernandez et al. <sup>301</sup> (2015)	벨기에	135	벨기에	98	-	-	-	65	0.81	-	-	-	-	-	
				(72.6)	(48.1)	(0.73-0.89)	(30.4)	(0.81-0.94)							
Voican et al. <sup>302</sup> (2017)	프랑스	193	프랑스	117	-	-	-	78	0.85	0.49	69.7/83.7	29	0.88	0.75	64.3/84.9
				(60.6)	(40.4)	(0.79-0.90)	(15.0)	(0.79-0.93)							

표 17. (계속)

혈청표지자	참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)			
				환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)
	Thiele et al. <sup>33</sup> (2018)	289	덴마크	146 (50.5)	0.86 (0.81-0.90)	-	-	66 (23.0)	0.90 (0.86-0.94)	0.58	67.0/89.0	49 (17.0)	0.89 (0.85-0.92)	-	-
FibroMeter	Nguyen-Khac et al. <sup>30a</sup> (2008)	103	프랑스	77 (74.8)	0.82 (0.72-0.93)	-	-	53 (51.4)	0.88 (0.80-0.95)	-	-	33 (32.0)	0.85 (0.74-0.96)	-	-
Hepascore	Nguyen-Khac et al. <sup>30a</sup> (2008)	103	프랑스	77 (74.8)	0.76 (0.64-0.88)	-	-	53 (51.4)	0.88 (0.74-0.93)	-	-	33 (32.0)	0.76 (0.63-0.90)	-	-

AUC, area under the curve; FIB-4, Fibrosis-4 index; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ELF, enhanced liver fibrosis.

\*Ishak ≥3.

†Ishak ≥4.

‡Ishak ≥5.

간섬유화와 간경변증 진단 AUC는 각각 0.86, 0.89였다.<sup>303</sup> 이 연구에서 FibroTest는 ELF와 비교했을 때 진행된 간섬유화의 진단능은 유사하였고, intention-to-diagnose 분석 결과에서는 순간 탄성측정법의 진단능과 유사하였다.<sup>303</sup>

FIB-4와 Forns index의 진단능은 다른 혈청표지자나 순간 탄성측정법과의 비교 연구에서 주로 보고되었다.<sup>301-303</sup> FIB-4는 절단값을 3.25로 할 때 진행된 간섬유화 진단 AUC 0.85, 민감도 58%, 특이도 91%, 음성예측도 88%였고, Forns index는 절단값을 6.8로 할 때 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 민감도 71%, 특이도 89%, 음성예측도 91%였다.<sup>303</sup> 이 연구에서 진행된 간섬유화의 유병률이 6%인 일차 의료기관 환자 128명을 대상으로 한 하위그룹 분석에서 ELF <10.5, FibroTest <0.58, FIB-4 <3.25, Forns index <6.8의 진행된 간섬유화 진단에 대한 음성예측도는 각각 98%, 94%, 95%, 97%로 일차 의료기관에서 진행된 간섬유화를 배제하는 데 혈청표지자를 이용할 수 있음을 제시하였다. 하지만 연구마다 절단값이 다양하여 향후 다른 연구에서 독립적인 평가가 필요하다.

최근 137명의 대조군과 459명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 기계 학습 모델을 활용한 질량분석기 기반 혈장 단백질 생체표지자 패널의 간섬유화에 대한 진단능이 보고되었다.<sup>308</sup> 혈장 단백질 생체표지자 패널의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.92로 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, ELF, FibroTest의 진단능과 유사하였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.97로 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, ELF의 진단능과 유사하였다. 혈장 단백질 생체표지자 패널의 간섬유화에 대한 진단능이 높았지만 이러한 결과를 향후 임상에 적용하기 위해서는 대규모 환자에서의 추가 검증이 필요하다.

### 3-4-2. 순간 탄성측정법

순간 탄성측정법은 알코올 관련 간질환에서 가장 많이 연구되었다

(표 18).<sup>60,301,302,304,307,309-313</sup> 14개 연구, 834명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 코크란 메타분석에서 절단값이 9.5 kPa (8-11 kPa 범위) 근처일 때 진행된 간섬유화 진단에 대해 민감도 92%, 특이도 70%였다.<sup>314</sup> 45명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 국내 연구에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화의 진단 AUC는 0.98이었고, 간경변증의 진단 AUC는 0.97, 절단값 25.8 kPa, 민감도 90%, 특이도 87%였다.<sup>310</sup>

10개 연구, 1,026명의 알코올 관련 간질환 환자를 포함하여 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.86, 절단값 9.0 kPa, 민감도 78%, 특이도 77%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.90, 절단값 12.1 kPa, 민감도 81%, 특이도 83%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.91, 절단값 18.6 kPa, 민감도 84%, 특이도 85%였다.<sup>315</sup> 알코올 관련 간질환에서 간섬유화 진단에 대한 절단값이 동일한 간섬유화 단계의 다른 만성간질환에 비해 높은 경향을 보였으며, AST 또는 빌리루빈이 상승되어 있으면 간경직도가 유의하게 증가하였다. 이에 따라 AST와 빌리루빈이 높을수록 각 단계의 간섬유화를 진단하는 절단값이 더 높아짐을 제시하였다. 452명의 알코올 관련 간질환 환자와 1,391명의 만성 C형간염 환자 대상 연구에서도 AST와 간경직도는 비례하였고, 동일 간섬유화 단계에서 AST의 상승에 따라 간경직도는 지수함수적으로 증가했다.<sup>316</sup> 이는 문맥에 주로 손상을 일으키는 만성 C형간염과는 달리 알코올 관련 간질환에서는 주로 간소엽이 손상되어 AST가 간경직도에 미치는 영향이 더 크기 때문으로, AST에 따른 새로운 절단값을 적용하여 간섬유화를 평가하면 진단의 정확도를 높일 수 있음을 보여주었다.<sup>316</sup>

Baveno VI에서 무증상의 진행된 간섬유화와 간경변증을 포함하는 대상성 진행된 만성간질환(compensated advanced chronic liver disease, cACLD) 용어를 도입하였고, 간경직도가 <10 kPa이면 대상성 진행된 만성간질환을 배제할 수 있고, >15 kPa이면 대상성 진행된 만성간질환의 가능성이 높다고 제시하였다.<sup>317</sup> 유럽

표 18. 알코올 관련 간질환에서 순간 탄성측정법의 간염유무 진단능

참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간염유무(≥F2)			진행된 간염유무(≥F3)			간경변증(F4)					
			환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
Nguyen-Khac et al. <sup>30*</sup> (2008)	103	프랑스	77 (74.8)	0.91 (0.85-0.98)	7.8	80.0/90.5	53 (51.4)	0.90 (0.82-0.97)	11	86.7/80.5	33 (32.0)	0.92 (0.87-0.98)	19.5	85.7/84.2
Nahon et al. <sup>30*</sup> (2008)	147	프랑스	134 (91.1)	-	-	-	110 (74.8)	0.94 (0.90-0.97)	12.9	81.0/89.0	79 (53.7)	0.87 (0.81-0.93)	22.6	84.0/80.0
Kim et al. <sup>310</sup> (2009)	45	한국	40 (88.9)	-	-	-	36 (80.0)	0.98 (0.94-1.02)	-	-	29 (64.4)	0.97 (0.93-1.01)	25.8	90.0/87.0
Janssens et al. <sup>311</sup> (2010)	49	벨기에	41 (83.7)	-	-	-	32 (65.3)	0.74 (0.83-0.95)	17	72.0/76.5	20 (40.8)	0.86 (0.87-0.97)	21.1	75.0/80.0
Mueller et al. <sup>60</sup> (2010)	101	독일	-	-	-	-	-	0.91	8	91.0/75.0	-	0.92 (0.87-0.97)	11.5	100/77.0
Fernandez et al. <sup>307</sup> (2015)	135	벨기에	98 (72.6)	-	-	-	65 (48.1)	0.89 (0.83-0.95)	10.3	91.0/67.0	41 (30.4)	0.93 (0.90-0.97)	18	90.0/86.0
Thiele et al. <sup>312</sup> (2016)	199	덴마크	84* (42.2)	0.95 (0.91-0.98)	9.6	83.0/91.0	-	-	-	-	36† (18.1)	0.96 (0.93-0.98)	19.7	97.0/90.0
Voican et al. <sup>302</sup> (2017)	193	프랑스	117 (60.6)	-	-	-	78 (40.4)	0.90 (0.83-0.93)	12	75.6/92.2	29 (15.0)	0.93 (0.88-0.97)	15	93.1/85.4
Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	289	덴마크	146 (50.5)	0.88 (0.84-0.92)	-	-	66 (23.0)	0.97 (0.95-0.99)	15	91.0/95.0	49 (17.0)	0.97 (0.95-0.99)	-	-
Madsen et al. <sup>307</sup> (2020)	266	덴마크	141 (53.0)	-	-	-	62 (23.3)	0.96 (0.94-0.99)	15.5	91.0/84.0	45 (16.9)	0.96 (0.94-0.98)	19.7	90.0/91.0
Papatheodoridi et al. <sup>313</sup> (2021)	946	유럽	-	-	-	-	360 (38.0)	-	10	86.9/80.7	-	-	-	-
									15	72.1/92.1				

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

\*Ishak ≥3.

†Ishak ≥5.

10개국에서 알코올 관련 간질환 946명이 포함된 5,648명의 환자 대상 연구에서, 알코올 관련 간질환 환자를 하위분석한 결과 간경변증 진단 AUC는 0.97, 절단값 25.8 kPa, 민감도 90%, 특이도 87%였다. 진행된 간섬유화의 진단능은 절단값 8 kPa에서 민감도가 94%였고, 절단값 12 kPa에서 특이도가 89%였다. 따라서 알코올 관련 간질환에서 대상성 진행된 만성간질환을 배제 및 진단하는 절단값으로 각각 <8 kPa과 >12 kPa의 이중 절단값 기준을 제시하였다.<sup>313</sup> 덴마크에서 시행된 289명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 전향 연구에서 진행된 간섬유화 진단 절단값은 15 kPa, 민감도 91%, 특이도 95%, 양성예측도 84%, 음성예측도 98%였다.<sup>303</sup> 따라서 알코올 관련 간질환에서 간경직도가 8-10 kPa 미만이면 진행된 간섬유화를 배제할 수 있고, 12-15 kPa 이상이면 위양성의 원인을 배제한 후에 진행된 간섬유화를 의심할 수 있다.

현재 음주를 하고 있는 상태가 간경직도의 위양성을 일으킬지에 대해서는 논란이 있지만, 음주가 간경직도에 영향을 주어 간섬유화가 위양성으로 평가될 수 있음을 고려해야 한다. 금주를 위해 입원한 50명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 평균 5.3일의 기간 동안 간경직도가 거의 모든 환자에서 감소하였고, 간경직도의 감소는 AST의 감소와 비례하였다.<sup>60</sup> 다른 연구에서도 입원 후 일주일간 금주 후에 56.5%의 환자에서 간경직도는 평균 21.7% 감소하였고, 이러한 간경직도의 감소는 AST와 GGT의 감소에 비례하였다.<sup>318</sup> 따라서 음주시 간경직도가 증가되는 것은 알코올 자체보다는 알코올로 인한 간 내 염증에 의한 것으로 생각된다.

금주를 위해 입원한 50명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 AST >100 IU/L인 환자를 제외하고 분석하면 간경변증의 진단 AUC는 0.92에서 0.95로 향상되고 민감도는 96%에서 95%로 크게 차이는 없었지만, 특이도가 80%에서 90%로 향상되었다.<sup>60</sup> 따라서 간경직도가 증가하고 간 내 염증으로 생화학적 지표가 상승한 알코올 관련 간질환 환자에서는 단주하거나 절주 후 최소 1주 후에 생화학적

지표를 재검하면서 순간 탄성측정법을 다시 반복해보거나 AST에 따라 높은 절단값을 적용할 것을 권장한다.

순간 탄성측정법과 혈청표지자의 간섬유화 진단능을 비교한 여러 연구에서 non-patented 혈청표지자나 FibroTest에 비해 순간 탄성측정법의 진단능이 비교적 우월했다.<sup>301-303</sup> ELF는 순간 탄성측정법과 비교할 때 intention-to-diagnose 분석에서 진단 정확도가 유사했으나, per-protocol 분석에서는 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC가 0.97로 ELF의 AUC 0.92에 비해 더 우월하였다.<sup>303</sup> 또한 순간 탄성측정법과 ELF 사이에 이견이 있는 경우, 순간 탄성측정법의 정확도가 더 높았다.<sup>303</sup> 따라서 순간 탄성측정법이 위양성을 배제하고 정확히 측정되면 혈청표지자에 비해 진단능이 높지만, 순간 탄성측정법을 일반적으로 시행할 수 없는 일차나 이차 의료기관에서는 혈청표지자인 ELF 검사로 대체할 수 있다.

### 3-4-3. 횡파 탄성초음파

199명의 알코올 사용장애 환자 대상 유럽 전향 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파와 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화와 간경변증 진단능은 유사하게 우수하였다(표 19).<sup>312</sup> 알코올 관련 간질환 환자 289명에서 여러 비침습적 표지자를 비교한 전향 연구에서도 이차원 횡파 탄성초음파의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.97로, 다른 혈청표지자(APRI AUC 0.80, FIB-4 AUC 0.85, Forns index AUC 0.86)에 비해 더 높은 진단능을 보였다(표 19).<sup>303</sup> ELF (AUC 0.92), FibroTest (AUC 0.90)와 비교시, 이차원 횡파 탄성초음파는 intention-to-diagnose 분석에서는 진단능이 비슷했고 per-protocol 분석에서는 우월하였다.

점 횡파 탄성초음파는 3개 연구에서 혈청표지자와 비교하여 우수한 진단능을 보였다(표 19).<sup>305,319,320</sup> 251명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 국내 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.90, 절단값 1.47 m/s, 민감도



표 19. 알코올 관련 간질환에서 횡파 탄성초음파의 간섬유화 진단능

참고문헌	환자 수	국가	검사법	의미있는 간섬유화(≥F2)				진행된 간섬유화(≥F3)				간경변증(F4)			
				환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간)	절단값	민감도(%) / 특이도(%)
Zhang et al. <sup>305</sup> (2015)	99	중국	pSWE	60 (60.6)	0.85 (0.77-0.92)	1.27 m/s	77.0/85.0	25 (25.2)	0.88 (0.79-0.96)	1.4 m/s	84.0/82.0	9 (9.1)	0.89 (0.82-0.96)	1.65 m/s	89.0/84.0
Kiani et al. <sup>319</sup> (2016)	82	프랑스	pSWE	34 (41.5)	0.87	1.63 m/s	82.4/83.3	17 (20.7)	0.86	1.84 m/s	82.4/78.5	13 (15.9)	0.89	1.94 m/s	92.3/81.6
Cho et al. <sup>320</sup> (2020)	251	한국	pSWE	204 (81.3)	0.93 (0.89-0.97)	1.46 m/s	84.8/89.4	175 (69.7)	0.90 (0.86-0.95)	1.47 m/s	90.9/76.3	144 (57.3)	0.91 (0.87-0.95)	1.66 m/s	97.2/74.8
Thiele et al. <sup>312</sup> (2016)	199	덴마크	2D-SWE	84* (42.2)	0.94 (0.91-0.97)	10.2 kPa	82.0/93.0	-	-	-	-	36† (18.1)	0.95 (0.92-0.98)	16.4 kPa	94.0/91.0
Thiele et al. <sup>303</sup> (2018)	289	덴마크	2D-SWE	146 (50.5)	0.88 (0.84-0.92)	-	-	66 (23.0)	0.97 (0.94-0.99)	16.4 kPa	90.0/96.0	49 (17.0)	0.97 (0.94-0.99)	-	-

AUC, area under the curve; pSWE, point shear wave elastography; 2D-SWE, 2D shear wave elastography; kPa, kilopascal.

\*Ishak ≥3.

†Ishak ≥5.

90.9%, 특이도 76.3%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.91, 절단값 1.66 m/s, 민감도 97.2%, 특이도 74.8%였다.<sup>320</sup> 점 횡파 탄성초음파의 진단능은 혈청표지자인 APRI, FIB-4, Forns index보다 우월하였다.

### 3-4-4. 자기공명 탄성검사

90명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 연구에서 자기공명 탄성검사와 FibroMeter의 진단능을 비교했는데, 간 조직검사가 아닌 순간 탄성측정법으로 간섬유화의 단계를 나누었기 때문에 자기공명 탄성검사의 진단능에 대해서 공정하게 평가하지 못했다.<sup>321</sup>

#### 권고사항

1. 알코올 관련 간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 선별하거나 배제하기 위해 순간 탄성측정법을 사용할 수 있다. (B1)
2. 알코올 관련 간질환 환자에서 ELF, FibroTest, FIB-4, 횡파 탄성초음파를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)

### 3-5. 기타 만성간질환

기타 만성간질환에는 대표적으로 원발담도담관염(primary biliary cholangitis), 자가면역간염(autoimmune hepatitis), 원발경화담관염(primary sclerosing cholangitis) 등의 자가면역 간질환과 울혈성 간병증이 있다.

자가면역 간질환에서 간섬유화 정도는 예후와 깊은 관련성이 있으므로 이에 대한 정확한 평가가 필요하다.<sup>322-325</sup> 진단 후 치료 중에도 간섬유화의 변화를 주기적으로 확인하는 것이 필요하므로, 비침습적으로 간섬유화를 평가하는 것이 선호된다. 비침습적 간섬유화검사 중에서는 순간 탄성측정법이 가장 널리 사용되고 있다.

울혈성 간병증은 다양한 원인의 심부전으로 인해 간정맥압이 만성적으로 증가하여 발생하며, 장기간 지속 시에는 간섬유화, 간경변증으로 진행할 수 있다.<sup>326</sup> 선천성 심질환으로 Fontan 수술 등을 시행받은 경우 및 심장판막질환, 협착심장막염(constrictive pericarditis) 등이 주요 원인이며, 최근에는 허혈성 심근병증으로 인한 울혈성 간병증도 증가하는 추세이다. 울혈성 간병증의 경우 간울혈 정도 및 심장 기능 호전 여부 등에 의해 간경직도 값이 크게 달라질 수 있기 때문에 비침습적 간섬유화검사의 신뢰도가 낮다.<sup>58,327</sup>

#### 3-5-1. 원발담도담관염

원발담도담관염 환자에서 APRI, FIB-4 등의 혈청표지자들은 간섬유화 진단능이 낮다. 북미 및 유럽 원발담도담관염 환자 1,828명 대상 연구에 의하면, 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대한 APRI의 진단 AUC는 각각 0.64, 0.68, 0.69, FIB-4의 진단 AUC는 각각 0.64, 0.69, 0.73으로, 모두 AUC 0.80 미만이었다.<sup>322</sup> 서양에서 진행된 2개의 후향 연구에서도 APRI의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.67-0.77, FIB-4의 AUC는 0.35-0.70이었다.<sup>328,329</sup>

원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법 결과와 조직학적 간섬유화 정도가 관련성이 있음이 여러 연구에서 확인되었다(표 20).<sup>330-333</sup> 146명의 원발담도담관염 환자 대상 프랑스 전향 연구에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 8.8 kPa, 민감도 67%, 특이도 100%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.95, 절단값 10.7 kPa, 민감도 90%, 특이도 93%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.99, 절단값 16.9 kPa, 민감도 93%, 특이도 99%였다.<sup>331</sup> 순간 탄성측정법과 혈청표지자의 진단능을 비교하였을 때, 순간 탄성측정법, APRI, FIB-4의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.95, 0.86, 0.83으로, 순간 탄성측정법의 진단능이 가장 우수하였다.<sup>331</sup> 44명의 원발담도담관염 환자 대상 일본 전향 연구에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화와 간경변증 진단 AUC는 0.91과 0.97로 우수했으나, 각각의 절단값은 17.9 kPa, 25.1 kPa로 다른 연구 결과에 비해 높은 경향을 보였다.<sup>332</sup> 진료 가이드라인 제정위원회에서는 원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 3). 6개 연구, 599명의 환자들이 포함되었으며, 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.93, 절단값 7.5-17.9 kPa, 민감도 88%, 특이도 84%였다.

최근 이탈리아 원발담도담관염 환자 registry에 등록된 환자 167명에서 치료 시작 전 순간 탄성측정법의 진단능을 평가한 다기관 전향 연구에서는 절단값이 6.5 kPa 이하일 때 진행된 간섬유화를 배제할 수 있는 반면, 절단값이 11.0 kPa를 초과할 경우 진행된 간섬유화를 진단할 수 있다는 이중 절단값 접근법을 제시하였다.<sup>334</sup> 이중 절단값 접근법은 음성예측도 94%, 양성예측도 89%, 오차율 5.6%를 보였다.

점 황파 탄성초음파의 경우, 41명의 원발담도담관염 환자 대상 국내 연구에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.81, 절단값 5.56 kPa, 민감도 81.8%, 특이도 73.3%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 6.04 kPa, 민감도 100%,

표 20. 자기면역 간질환에서 순간 탄성측정법의 간섭유화 진단능

질환	참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섭유화(≥F2)			진행된 간섭유화(≥F3)			간경변증(F4)				
				환자 수 (%)	AUC (95%신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95%신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95%신뢰구간) (kPa)	절단값 민감도(%) 특이도(%)		
PBC	Gómez-Domínguez et al. <sup>330</sup> (2008)	55	스페인	-	-	-	16 (29.1)	0.86 (0.72-0.94)	14.7	56.0/100.0	2 (3.6)	0.96 (0.87-0.99)	15.6	88.0/98.0
	Floreani et al. <sup>332</sup> (2011)	120	이탈리아	88 (80.0)	0.89 (0.81-0.97)	5.9	50 (50.0)	0.92 (0.85-0.99)	7.6	90.0/92.0	17 (15.0)	0.99 (0.94-1.00)	11.4	99.0/94.0
	Corpechot et al. <sup>331</sup> (2012)	103	프랑스	52 (50.0)	0.91 (0.86-0.96)	8.8	30 (29.0)	0.95 (0.92-0.99)	10.7	90.0/93.0	15 (14.5)	0.99 (0.97-1.00)	16.9	93.0/99.0
	Koizumi et al. <sup>332</sup> (2017)	44	일본	17 (38.6)	0.92 (0.80-0.97)	16.0	13 (29.5)	0.91 (0.79-0.97)	17.9	92.3/76.7	6 (13.6)	0.91 (0.69-0.98)	25.1	83.3/70.7
AIH	Hartl et al. <sup>343</sup> (2016)	94	독일	56 (59.6)	0.87 (0.80-0.97)	5.8	33 (35.1)	0.93 (0.89-0.97)	10.4	83.0/98.0	20 (13.8)	0.96 (0.92-0.99)	16.0	88.0/100.0
	Anastasiou et al. <sup>341</sup> (2016)	53	독일	44 (83.0)	0.78 (0.70-0.86)	10.05	29 (54.7)	0.74 (0.68-0.80)	12.1	83.3/80.9	15 (28.3)	0.842 (0.78-0.90)	19.0	81.8/92.9
	Xu et al. <sup>339</sup> (2017)	100	중국	84 (84.0)	0.88 (0.79-0.97)	6.45	50 (50.0)	0.88 (0.82-0.95)	8.75	80.0/84.0	23 (23.0)	0.91 (0.85-0.98)	12.5	87.0/89.6
	Guo et al. <sup>344</sup> (2017)	108	중국	78 (72.2)	0.89 (0.82-0.95)	6.27	54 (50.0)	0.90 (0.84-0.96)	8.18	79.6/85.2	24 (22.2)	0.88 (0.77-0.98)	12.67	87.5/88.1
	Paranaguá-Vezozzo et al. <sup>345</sup> (2023)	33	브라질	26 (78.8)	0.91 (0.81-1.00)	6.3	18 (54.5)	0.83 (0.69-0.98)	8.7	72.2/80.0	8 (24.2)	0.88 (0.76-1.00)	12.3	87.5/88.0

표 20. (계속)

질함	참고문헌	환자 수	국가	의미있는 간섬유화(≥F2)			진행된 간섬유화(≥F3)			간경변증(F4)					
				환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)	환자 수 (%)	AUC (95% 신뢰구간) (kPa)	절단값 (kPa)	민감도(%) / 특이도(%)
PSC	Corpechot et al. <sup>34E</sup> (2014)	66	프랑스	32 (48.5)	0.84	7.4	60.0/86.0	15 (22.7)	0.93	9.6	93.3/83.0	9 (13.6)	0.95	14.4	100.0/88.0
	Ehliken et al. <sup>34E</sup> (2016)	62	독일	27 (43.5)	0.91	8.8	81.5/88.6	20 (32.3)	0.95	9.6	90.0/90.5	16 (25.8)	0.98	14.4	68.8/97.8
	Muir et al. <sup>32E</sup> (2019)	58	미국	-	-	-	-	-	0.80	9.6	67.0/74.0	-	0.95	14.4	100.0/83.0

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal; PBC, primary biliary cholangitis; AIH, autoimmune hepatitis; PSC, primary sclerosing cholangitis.

특이도 81.6%였다.<sup>335</sup> 53명의 원발담도담관염 환자 대상 그리스 후향 연구에서, 이차원 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.874, 절단값 7.8 kPa, 민감도 84.4%, 특이도 87.0%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.853, 절단값 10.0 kPa, 민감도 80.8%, 특이도 81.0%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.903, 절단값 11.9 kPa, 민감도 90.0%, 특이도 82.6%였다.<sup>336</sup>

원발담도담관염 환자에서 자기공명 탄성검사의 유용성에 대해서도 최근 연구가 발표되었다. 98명의 원발담도담관염 환자 대상 미국 연구에서, 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.60, 절단값 3.8 kPa, 민감도 51%, 특이도 90%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.71, 절단값 3.7 kPa, 민감도 75%, 특이도 76%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.82, 절단값 4.6 kPa, 민감도 80%, 특이도 83%였으며, 경미한 간섬유화 단계를 구분하는 데 있어서는 비교적 낮은 진단능을 보였다.<sup>337</sup> 특히, 간 조직검사에서 3-4단계의 염증 소견이 있거나, ALT가 정상 상한치의 2배 이상, 자가면역간염과 중복되어 있을 경우 자기공명 탄성검사의 진단능이 더 낮았다.

종합하면 원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법은 간섬유화 진단능이 우수하였다. 하지만 ursodeoxycholic acid 치료 후 생화학적 반응에 도달한 이후 순간 탄성측정법의 절단값 및 유용성에 대해서는 아직 근거 자료가 부족하다. 또한, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사의 유용성에 대해서는 연구가 제한적이다.

### 3-5-2. 자가면역간염

자가면역간염 환자에서 APRI, FIB-4 등의 혈청표지자는 간섬유화 진단능이 낮다.<sup>338-341</sup> 자가면역간염에서 비침습적 표지자의 진단능을 평가한 16개 연구를 포함한 메타분석에서도 비슷한 결과를 보였다.<sup>342</sup> APRI의 의미있는 간섬유화와 진행된 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.60-0.64, 0.74였고, 간경변증 진단 AUC는

0.75, 절단값 1.50-2.00, 민감도 70%, 특이도 70%였다. FIB-4의 경우에도 의미 있는 간섬유화 진단 AUC는 0.66, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.76, 간경변증 진단 AUC는 0.66이었다.

자가면역간염에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도는 조직학적인 간섬유화 정도를 잘 반영하는 것으로 알려졌다(표 20).<sup>339,341,343-345</sup> 여러 후향 연구에서 자가면역간염 환자에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.74-0.90, 절단값 8.2-12.1 kPa, 민감도 59-80%, 특이도 83-85%였다.<sup>339,341,344,345</sup>

진료 가이드라인 제정위원회에서는 자가면역간염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 3). 5개 연구, 388명의 환자들이 포함되었으며, 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.88, 절단값 8.18-12.1 kPa, 민감도 77%, 특이도 88%였다. 순간 탄성측정법과 APRI, FIB-4를 진단교차비(diagnostic odds ratio)로 비교한 메타분석에서도 순간 탄성측정법이 진행된 간섬유화(31.6 vs. 4.60 vs. 4.70)와 간경변증(80.5 vs. 12.9 vs. 5.5) 진단에 가장 우수하였다.<sup>342</sup>

조직학적으로 확진된 자가면역간염 환자 94명 대상 독일 전향 연구에서 순간 탄성측정법의 의미 있는 간섬유화 진단 AUC는 0.87, 절단값 5.8 kPa이었고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.93, 절단값 10.4 kPa이었고, 간경변증 진단 AUC는 0.96, 절단값 16.0 kPa, 민감도 99%, 특이도 100%였다.<sup>343</sup> 하지만 면역억제 치료 기간에 따라 환자군을 구분하여, 치료 시작 후 3개월 이내 순간 탄성측정법을 시행한 환자와 치료 시작 후 6-12개월째 시행한 환자의 진단능을 비교하였을 때, 치료 시작 후 6-12개월째 측정된 환자군의 진단능이 모든 간섬유화 단계에서 AUC 0.97-1.0으로 치료 시작 후 3개월 이내 환자군의 AUC 0.68-0.80보다 더 우수하였다. 이러한 결과는 간 내 염증 등이 간경직도에 대한 영향을 시사하는 것으로, 자가면역간염 환자에서는 간 내 염증이 감소하는 면역억제 치료 6개월 이후의 순간 탄성측정법



결과가 의미있는 간섬유화 이하의 섬유화와 진행된 간섬유화를 보다 정확히 구분할 수 있음을 제시하였다.

49명의 자가면역간염 환자 대상 국내 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.70, 절단값 4.47 kPa, 민감도 93.6%, 특이도 44.4%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.76, 절단값 7.11 kPa, 민감도 66.7%, 특이도 78.6%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.75, 절단값 9.28 kPa, 민감도 63.6%, 특이도 86.8%였으며, APRI 및 FIB-4의 진단능보다 우수하였다.<sup>335</sup> 20명의 자가면역간염 환자에서 이차원 횡파 탄성초음파를 시행한 후향 연구에서는 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.78, 절단값 7.29 kPa, 민감도 85.7%, 특이도 38.5%였다.<sup>346</sup>

자기공명 탄성검사의 경우, 자가면역간염 환자에서 시행한 연구가 제한적이다. 36명의 자가면역간염 환자 대상 후향 연구에서 자기공명 탄성검사의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.97, 절단값 4.1 kPa, 민감도 89.5%, 특이도 100%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.98, 절단값 4.5 kPa, 민감도 92.3%, 특이도 96%였다.<sup>347</sup> 순간 탄성측정법과 비교한 연구는 아직 없지만, APRI와 FIB-4보다는 자기공명 탄성검사의 진단능이 더 높아 향후 자가면역간염 환자에서의 유용성을 기대해 볼 수 있겠다.

종합하면, 자가면역간염 환자에서 순간 탄성측정법은 우수한 간섬유화 진단능을 보인다. 하지만 간 내 염증이 있는 경우, 간섬유화와 무관하게 간경직도가 과대 평가될 수 있어 결과 해석에 주의를 요한다.

### 3-5-3. 원발경화담관염

원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능은 유럽에서 주로 평가되었다(표 20).<sup>325,348,349</sup> 대표적으로 66명의 원발경화담관염 환자 대상 프랑스 전향 연구에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.84, 절단값

8.6 kPa, 민감도 72%, 특이도 89%였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.93, 절단값 9.6 kPa, 민감도 93%, 특이도 83%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.95, 절단값 14.4 kPa, 민감도 100%, 특이도 88%였다.<sup>348</sup> 또한, APRI, FIB-4와 비교시에도 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 및 진행된 간섬유화 진단능이 더 우수하였다. 원발경화담관염 환자에서 simtuzumab의 효과를 평가한 2상 연구에서 순간 탄성측정법을 시행한 결과, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.80, 절단값 9.6 kPa, 간경변증 진단 AUC는 0.95, 절단값 14.4 kPa로 앞서의 프랑스 전향 연구와 같은 절단값을 보였다.<sup>325</sup> 62명의 원발경화담관염 환자 대상 독일 후향 연구에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 8.8 kPa이었고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.95, 절단값 9.6 kPa이었고, 간경변증 진단 AUC는 0.978, 절단값 14.4 kPa이었다.<sup>349</sup> 진료 가이드라인 제정위원회에서는 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 3). 3개 연구, 151명의 환자들이 포함되었으며, 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 9.6 kPa, 민감도 90%, 특이도 86%였다.

자기공명 탄성검사의 경우, 20명의 원발경화담관염 환자 대상 미국 후향 연구에서 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.97, 절단값 3.26 kPa, 민감도 85%, 특이도 100%였고, 간경변증 진단 AUC는 0.99, 절단값 4.93 kPa, 민감도 100%, 특이도 94%로 우수하였다.<sup>350</sup> 하지만 더 많은 수의 환자에서 검증이 필요하며, 특히 진행된 간섬유화의 진단능에 대한 연구가 추후 요구된다. 원발경화담관염 환자에서 혈청표지자 및 횡파 탄성초음파에 대한 연구는 제한적이다.

이처럼 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능은 우수하며 유럽에서 시행된 연구 결과들을 종합하면 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 진행된 간섬유화 진단 절단값 9.6 kPa, 간경변증 진단 절단값 14.4

kPa이 적절할 것으로 보인다. 하지만 국내와 아시아 환자들을 대상으로 한 문헌이 부족하며, 체외담관 협착으로 인해 혈청 빌리루빈이 증가할 경우에는 간섬유화 단계를 과대평가할 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다.<sup>57</sup>

### 3-5-4. 울혈성 간병증

울혈성 간병증 환자에서 혈청표지자의 간섬유화 진단능은 낮다.<sup>351</sup> 27명의 Fontan 수술 후 환자들을 대상으로 성별, 연령,  $\alpha$ 2-macroglobulin, total bilirubin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin으로 구성된 FibroSure test 측정값을 간 조직검사 결과와 비교하였을 때, 양성예측도는 33%, 음성예측도는 53%에 불과하였다.<sup>352</sup> 이는 울혈성 간병증의 병태생리가 기타 간질환과 다르기 때문에 혈청표지자들이 울혈성 간병증으로 인한 간섬유화를 진단하지 못하는 것으로 추측된다. 예를 들면, 일부 간섬유화 혈청표지자 패널을 구성하는 AST, ALT 등은 간 내 염증의 표지자로서 중요하나, 울혈성 간병증은 염증성 질환이 아니므로 간섬유화 표지자로서의 역할이 제한적일 수 있다.<sup>351</sup>

울혈성 간병증에서 순간 탄성측정법의 간경직도 값은 대부분 높게 측정되는데, 이는 간혈류량이 증가되어 있기 때문이다.<sup>353-355</sup> 45명의 Fontan 수술 시행 후 10년 이상 경과한 환자에서 순간 탄성측정법과 간 조직검사를 시행한 국내 연구에 따르면, 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증이 있는 환자의 평균 간경직도 값은 각각 26.1 kPa, 22.1 kPa, 24.2 kPa로 조직학적 간섬유화 단계와 관계없이 간경직도 값이 높게 측정되었다.<sup>354</sup> 반면 32명의 심장판막질환으로 인한 울혈성 간병증 환자에서 판막 수술 전후 순간 탄성측정법을 시행한 연구 결과에서는 수술 전 평균 간경직도 값이 7.9 kPa이었으나, 수술 이후 간울혈이 호전되면 평균 간경직도 값은 6.0 kPa로 유의하게 감소하였다.<sup>356</sup>

울혈성 간병증에서 자기공명 탄성검사의 유용성에 대해서는 상반된 결과들이

보고되었다. 29명의 Fontan 수술을 시행받은 환자 대상 미국 연구에서 조직학적 간섬유화 정도와 자기공명 탄성검사 측정값은 유의한 연관성( $R=0.62$ )을 보였다.<sup>357</sup> 그러나 34명의 Fontan 수술을 시행받은 환자 대상의 다른 연구에서는 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증이 있는 환자의 자기공명 탄성검사 평균 측정값은 각각 4.36 kPa, 4.02 kPa, 3.33 kPa로 조직학적 간섬유화 단계에 따라 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>358</sup>

종합하면, 울혈성 간병증에서 순간 탄성측정법의 간경직도 값은 조직학적 간섬유화 외에도 간울혈, 심장 기능 등의 영향을 받으므로 순간 탄성측정법의 역할이 제한적이다. 자기공명 탄성검사의 경우에도 현재는 소규모 후향 연구가 대부분이며 상반된 결과를 보이고 있어 향후 추가 검증이 필요하겠다.

#### 권고사항

1. 원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B1)

### 3-6. 비용효과 분석

비침습적 간섬유화검사에 대한 비용효과 연구는 대부분 순간 탄성측정법을 근간으로 시행되었다. 유럽과 아시아에 있는 6개 국가의 6,295명의 일반 인구 전향 코호트를 종합하여 발표한 연구에 의하면 간기능검사와 비교해 순간 탄성측정법을 시행하는 것이 비용 감소효과와 함께 질보정수명(quality-adjusted life-years, QALY)당 비용효과 증가비(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)가 €6,217로 비용효과적이었다.<sup>359</sup> 특히, 45세 이상의 알코올 관련 간질환 위험성이 높은 집단에서 순간 탄성측정법 선별검사의 ICER 값은 €2,570/QALY로 비용효과성이 우수하였다.

일반 인구 집단 중 간섬유화 위험성이 높은 2형당뇨병 환자나 비만 환자의 경우, 캐나다에서 시행한 연구에서는 진행된 간섬유화 진단을 위해 NFS 시행 후 순간 탄성측정법을 순차적으로 시행하고 자기공명 탄성검사로 확진하는 전략이 ICER/QALY 값 각각 7,991캐나다달러 및 9,051캐나다달러로 비용효과적이었다.<sup>360</sup> 하지만 1) 2형당뇨병 환자에서 NFS, FIB-4 등의 혈청표지자들이 의미있는 간섬유화 이하를 진단하는 진단능이 다소 떨어지는 점,<sup>361,362</sup> 2) 2형당뇨병 환자와 같은 고위험군에서는 진행된 간섬유화 단계 이전에 강력한 생활습관 교정 등의 치료를 시행하는 것이 권장됨을 고려할 때,<sup>363</sup> 2형당뇨병 환자에서 비알코올 지방간질환이 확인되는 경우 순간 탄성측정법을 바로 시행하여 치료로 연결하는 것이 비용효과적이라는 연구 결과도 있어 추후 대규모 데이터를 통한 확인이 필요하겠다.<sup>364</sup>

비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 간섬유화를 평가하는 최적의 전략에 대한 비용효과 연구는 주로 미국 및 캐나다에서 이루어졌다(표 21).<sup>365-368</sup> 1) NFS, 2) 순간 탄성측정법, 3) NFS와 순간 탄성측정법 병합 전략, 4) 간 조직검사의 4가지

표 21. 비알코올 지방간질환 환자에서 비침습적 간섬유화 표지자의 비용효과 분석 연구

참고문헌	국가	비용 기준 연도 (화폐 단위)	모델링 방법	표본	검사법	점층적 비용효과 결과
Tapper et al. <sup>365</sup> (2015)	미국	2014 (US dollar)	Probabilistic decision analytical microsimulation state-transition	Hypothetical cohort of 10,000 50-year-old Americans with NAFLD	- VCTE - NFS - NFS + VCTE - Liver biopsy	Liver biopsy: \$6,484/QALY VCTE: \$6,334/QALY NFS: \$5,795/QALY NFS + VCTE: \$5,768/QALY
Vilar-Gomez et al. <sup>366</sup> (2020)	미국	2017 (US dollar)	Decision tree	Hypothetical cohort of middle-aged patients with NAFLD (0.27-4% prevalence of LC)	- VCTE - MRE - FIB-4 - FIB-4 + VCTE - FIB-4 + MRE - FIB-4 + liver biopsy	FIB-4 + VCTE: least costly FIB-4 + MRE: \$2,918/QALY FIB-4 + liver biopsy: \$5,156/QALY
Congly et al. <sup>367</sup> (2021)	캐나다	2019 (Canadian dollar)	Decision tree	1,958 patients evaluated within the Calgary NAFLD pathway	- SWE - VCTE - FIB-4 - NFS - FIB-4 + SWE - NFS + SWE - FIB-4 + VCTE - NFS + VCTE - Liver biopsy	NFS + SWE: \$566.35/ correct diagnosis SWE: \$2557.68/correct diagnosis Liver biopsy: \$2411.81/ correct diagnosis
Sangha et al. <sup>368</sup> (2023)	미국	2020 (US dollar)	Decision tree and Markov state- transition	Hypothetical cohort of 10,000 50-year-old patients with FIB-4 score of $\geq 2.67$ and suspected advanced fibrosis	- VCTE - MRE	VCTE: \$7,700/QALY MRE: \$7,048/QALY

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; VCTE, vibration-controlled transient elastography; NFS, nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; QALY, quality-adjusted life year; LC, liver cirrhosis; MRE, magnetic resonance elastography; FIB-4, Fibrosis-4 index; SWE, shear wave elastography.

접근법의 비용효과 분석을 시행한 미국 연구에 따르면, 간 조직검사와 비교해 NFS 단독인 경우와 NFS와 순간 탄성측정법 병합 전략이 각각 QALY당 ICER 값이 5,795달러와 5,768달러로 비용효과적이었다.<sup>365</sup> 비알코올 지방간질환 환자에서 간경변증 여부를 확인하기 위해 FIB-4, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사의 단일 또는 병합 검사에 대해 평가한 미국의 비용효과 분석 연구에서도 FIB-4와 순간 탄성측정법을 순차적으로 시행하는 것이 가장 우수하였다.<sup>366</sup> 특히, 진료 환경에서 경험하는 간경변증의 유병률에 따라 나누어 분석하였을 때, FIB-4와 순간 탄성측정법 병합검사가 일반 인구 집단의 간경변증 유병률인 0.27%부터 3차 의료기관의 간경변증 유병률인 4%에 이르기까지 높은 정확도와 더불어 비용효과적이었다. 영국 연구에서도 일차 의료기관에서 FIB-4 확인 후 순간 탄성측정법 또는 ELF를 순차적으로 시행하여 진행된 간섬유화 여부를 판단 후에 상급병원에 진료 의뢰하는 것이 의료 비용 감소에 효과적임을 확인할 수 있었다.<sup>369,370</sup> 캐나다의 비용효과 연구에서도 FIB-4 후 횡파 탄성초음파 시행 전략이 의미있는 간섬유화에 대해 진단별 148.85달러의 비용으로 84%의 환자를 정확히 진단하였으며, 진행된 간섬유화에 대해서도 92%의 정확도로 가장 비용효과적임을 보여주었다.<sup>367</sup> FIB-4  $\geq 2.67$ 로 진행된 간섬유화가 의심되는 비알코올 지방간질환 환자의 경우, 자기공명 탄성검사와 순간 탄성측정법 중 어떤 후속 검사가 비용효과적인지에 대해 미국 연구가 최근 발표되었다.<sup>368</sup> 자기공명 탄성검사 비용은 392,945달러로 순간 탄성측정법 비용 384,557달러보다 높았지만 질보정 수명 측면에서 우수하여(51.13 vs. 49.94 QALY) 질보정수명당 ICER 값이 7,048달러로 자기공명 탄성검사의 비용효과성을 제시하였다. 이러한 결과를 종합할 때 일차 의료기관에서는 비알코올 지방간질환 환자의 간섬유화 평가를 위해 FIB-4 등의 혈청표지자 검사 후에 순차적으로 순간 탄성측정법이나 횡파 탄성초음파 같은 영상학적 검사를 하는 것이 비용효과 측면에서 가장 적절할 것으로 보인다. 하지만 의료전달 체계 및 비용이 국가마다 차이가

있으므로 국내를 비롯한 다른 국가에서의 추가적인 검증이 필요하겠다.

알코올 사용장애 환자에서도 비침습적 간섬유화검사의 비용효과에 대한 연구가 최근 발표되었다.<sup>371</sup> 알코올 사용장애 환자에서 1) 간기능 검사와 복부 초음파 등의 통상적 진료, 2) ELF 검사 후 양성일 경우 순간 탄성측정법 시행, 3) Forns index  $\geq 6.8$ 일 경우 ELF 검사와 순간 탄성측정법을 시행, 4) 순간 탄성측정법을 바로 시행하는 4개의 전략을 비교하였을 때, 간섬유화의 빈도가 높지 않은 일차의로 환경에서는 ELF 검사 후 순간 탄성측정법을 시행하는 전략이 환자당 194달러의 비용으로 정확도 96%와 ICER 값이 QALY당 5,387-8,430달러로 가장 효과적이었다. 반면, 간섬유화의 빈도가 높은 이차의로 환경 이상에서는 순간 탄성측정법을 바로 시행하는 전략이 환자당 297달러의 비용으로 정확도 93%, ICER 값이 QALY당 490-1,037달러로 가장 비용효과적이었다.

다양한 만성간질환 환자들을 대상으로 순간 탄성측정법 시행시 비용효과성에 대한 체계적 문헌고찰 연구에서는 2009년부터 2015년까지 발표된 4개의 비용효과 연구와 4개의 비용효용(cost-utility) 연구를 분석하였다.<sup>372</sup> 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교해 비용은 적게 들지만 진단 정확도가 낮았으며, 간섬유화가 심할수록 비용효과적임을 확인하였다. 특히 C형간염 환자에서 비용효과성이 뛰어났는데, C형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교해 QALY당 ICER 값이 9,000-14,000달러였다.

비용효과 분석의 경우, 해당 집단의 유병률에 크게 의존하여 타겟 대상 집단의 특성에 따른 맞춤 전략이 필요하다. 진행된 간섬유화 및 간경변증의 유병률이 높지 않은 일차의로 환경에서 비알코올 지방간질환과 알코올 관련 간질환 모두에서 우선적으로 혈청표지자 검사를 한 뒤에 순차적으로 순간 탄성측정법 등의 영상학적 검사를 시행하여 간섬유화를 평가하는 전략이 가장 비용효과적이었다. 따라서 일차의로 환경에서 이러한 전략을 적극적으로 사용하여 고위험군을 선별하는 것을



고려할 수 있으나, 국내 자료가 부족한 실정이다. 최근에는 비알코올 지방간질환 환자에서 혈청표지자와 영상학적 검사를 결합한 Agile score, MEFIB index 등의 임상적 효용성이 입증되었는데,<sup>247,261</sup> 이들의 비용효과성에 대해서는 추후 연구가 필요하겠다. 또한, 향후 비알코올 지방간질환/지방간염에 대한 효과적인 치료 약제가 개발될 경우, 비침습적 간섭유화 표지자검사의 비용효과성이 더욱 향상될 수 있겠다.

### 요약

비용효과 분석의 경우, 해당 집단의 유병률에 의존하여 타겟 대상 집단의 특성에 따른 맞춤 전략이 필요하다. 비알코올 지방간질환이나 알코올 사용장애 환자의 경우, 간경변증 유병률이 낮은 진료 환경에서는 우선적으로 혈청표지자 검사를 한 뒤에 순간 탄성측정법 또는 횡파 탄성초음파, 유병률이 높은 진료 환경에서는 순간 탄성측정법 또는 횡파 탄성초음파를 바로 시행하여 간섭유화를 평가하는 것이 비용효과적이다. 하지만 국내 문헌이 부족하여 추후 연구가 필요하다.

# 고위험군 선별

The Korean Association for the Study of the Liver

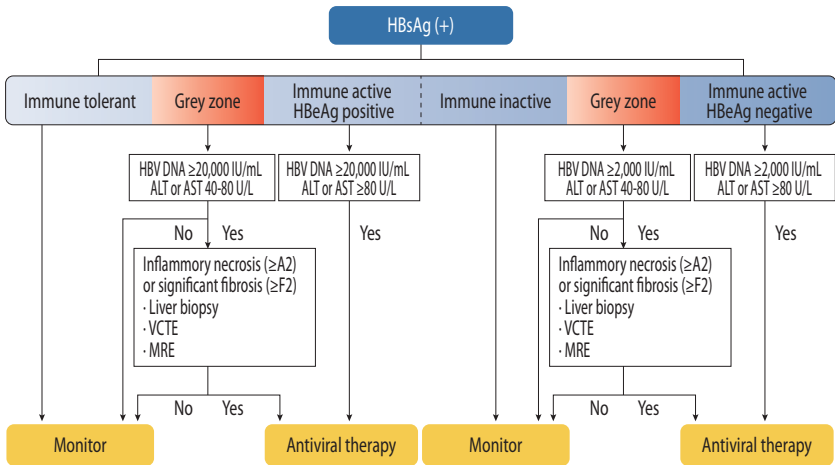
## 4-1. 만성 B형간염

만성 B형간염 환자는 지속적인 관리가 필요한 고위험군에 해당한다. 하지만 바이러스의 면역학적 자연경과에 따라 간세포암종 발생 위험도가 다르며, 항바이러스 치료 효과에서 차이를 보인다.<sup>373,374</sup>

만성 B형간염 환자 중 혈청 HBV DNA와 ALT가 자연경과 중 특정 단계에 부합하지 않는 회색지대가 존재하는데, 전체 만성 B형간염 환자의 약 30%에 해당한다.<sup>375,376</sup> 만성 B형간염 환자에서 회색지대 여부를 명확히 판단하기 위해서는 주기적이고 면밀한 모니터링이 요구되며, 간 조직검사나 비침습적 간섬유화검사가 사용될 수 있다. 회색지대에 해당하는 환자의 간세포암종 발생의 위험도는 기존에 알려져 있던 면역관용기와 면역비활동기보다 높은 것으로 보고되었으나, 간 손상을 반영하는 지표인 혈청 ALT가 유의하게 높지 않은 경우가 많아 항바이러스 치료의 대상에서 제외되어 왔다.<sup>375-377</sup> 최근 보고된 다국적 연구에 따르면 회색지대에 있는 만성 B형간염 환자들에게 항바이러스 치료를 한 경우, 치료받지 않는 환자에 비해 간세포암종 발생 위험도를 70%까지 낮출 수 있었으며, 치료 5년이 지난 시점에서 누적 간세포암종 발생률이 유의하게 감소하였다.<sup>378</sup> 이와 같이 회색지대에 해당하는 만성 B형간염 환자에 대한 치료의 필요성이 강조되면서, 항바이러스 치료가 필요한

고위험군을 선별하기 위한 방안도 모색되고 있다.

만성 B형간염 환자에서 ALT가 정상 상한치의 1-2배 사이로 지속되는 경우 회색지대로 판단하고 간 조직검사 시행을 고려할 수 있으며, 중등도 이상의 염증성 괴사 또는 의미있는 간섬유화가 확인되면 항바이러스 치료를 시작할 수 있다.<sup>100</sup> 만성 B형간염 환자 중 30-40세 이상이거나 ALT가 정상상한치의 경계에 있는 경우, ALT가 정상이지만 HBV DNA가 지속적으로 높은 경우에도 간세포암종 발생 위험도가 높아 간섬유화를 평가하고 항바이러스 치료를 고려해야 한다는 연구 결과가 있다.<sup>100,374</sup> 간섬유화를 평가하는 방법에는 간 조직검사 이외에도 비침습적 검사인 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사와 같은 영상학적인 검사를 시행하여 의미있는 간섬유화가 확인되면 항바이러스 치료를 시작할 수 있다(그림 6).<sup>81,379</sup> 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사를 제외한 APRI, FIB-4 등의 혈청표지자들도



**그림 6.** 회색지대에 해당하는 만성 B형간염 환자의 항바이러스제 투여 알고리즘. HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; VCTE, vibration-controlled transient elastography; MRE, magnetic resonance elastography.

간섬유화를 평가할 수 있으나, 항바이러스 치료 시작을 결정하기에는 아직 근거가 부족하다.

## 4-2. 비알코올 지방간질환

비알코올 지방간질환 환자에서 간섬유화는 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이므로 간섬유화를 정확히 평가하는 것은 매우 중요하다.<sup>380</sup> 간 조직검사가 간섬유화를 평가하는 표준검사지만 일상적으로 시행하기에는 어려움이 있다.

일차 의료기관에서는 비알코올 지방간질환이 의심되는 경우 우선 환자의 병력 청취와 혈액검사를 통해 바이러스간염 및 알코올 관련 간질환, 또는 다른 원인에 의한 간질환 동반 여부를 확인한다. 다음으로 비알코올 지방간질환 환자의 위험도를 평가하기 위한 여러 가지 비침습적 검사를 활용할 수 있으나, 기본적인 혈액검사와 임상 정보를 통해 얻을 수 있는 혈청표지자를 활용하면 보다 비용효과적으로 고위험군을 분류할 수 있다.

대표적인 혈청표지자로는 FIB-4가 있는데 FIB-4 1.3 미만인 경우에는 저위험군으로 분류하며, 1.3 이상인 경우에는 추가적인 위험도 분석을 위해 순간 탄성측정법검사를 시행하거나 간질환 전문가에게 의뢰를 고려할 수 있다.<sup>81,381</sup> 다만 65세 이상의 환자들의 경우에는 FIB-4가 2.0 미만일 때 고위험군의 가능성을 배제할 수 있다.<sup>35</sup> 한편 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자의 경우 진행된 간섬유화에 대한 진단능이 감소할 수 있음이 알려져 있는데, 진료 가이드라인 제정위원회에서는 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4의 진행된 간섬유화에 대한 진단능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 4). 10개 연구, 5,181명의 환자들이 포함되었으며, 절단값 1.3-1.67에서 진단 AUC는 0.75, 민감도 74%, 특이도 62%, 음성예측도

82%였다. FIB-4가 2.67을 초과하는 경우 간섬유화가 진행되었을 가능성이 높으므로 간전문의에게 바로 진료를 의뢰할 수 있으며, 1.3과 2.67 사이의 경우에는 순간 탄성측정법과 같은 비침습적 검사 결과에 따라 의뢰를 결정할 수 있다. 간경직도가 8 kPa 이하라면 저위험군으로 분류하며, 중등도 이상의 위험군의 가능성을 배제할 수 있다. 순간 탄성측정법검사를 실패하였거나 간섬유화에 대한 추가적인 평가가 필요하다고 판단되는 경우에는 자기공명 탄성검사와 간 조직검사 등을 고려해 볼 수 있다.<sup>81,382</sup> 중등도 이상의 위험군으로 분류된 환자의 경우 간섬유화에 대한 정확한 평가와 적절한 관리를 위해 간전문의에게 의뢰를 고려한다.

간전문의에게 의뢰된 환자에 대해서는 환자의 병력과 간섬유화 위험도에 대한 종합적인 검토를 거쳐 필요에 따라 자기공명 탄성검사, ELF, Agile score 등 간섬유화를 평가하기 위한 추가 검사를 고려할 수 있다. 영상학적 검사 또는 임상적으로 간경변증이 동반된 것으로 판단된다면, 간-관련 합병증이나 간세포암종 발생 위험도가 급격히 증가하므로, 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다. 비침습적 간섬유화검사들의 결과가 불일치하거나 간섬유화 정도를 판정하기 어려운 경우에는 간 조직검사를 시행할 수 있으며, 간섬유화 진행 여부에 따라 추적 관찰 및 치료를 고려한다.

추적 관찰 기간이나 방법에 대해서는 아직 명확한 지침이 확립되지 않아 추가 연구가 필요한 상태이나, 저위험군으로 분류된 환자의 경우 당뇨병 진단계나 2형당뇨병, 2가지 이상의 대사적 위험 인자가 있다면 1-2년 후에 FIB-4를 다시 평가하여 위험도를 분류할 수 있으며, 2형당뇨병이나 대사적 위험 인자가 없는 비알코올 지방간질환 환자의 경우 2-3년 후에 FIB-4 재평가를 고려할 수 있다 (그림 7).<sup>383,384</sup>

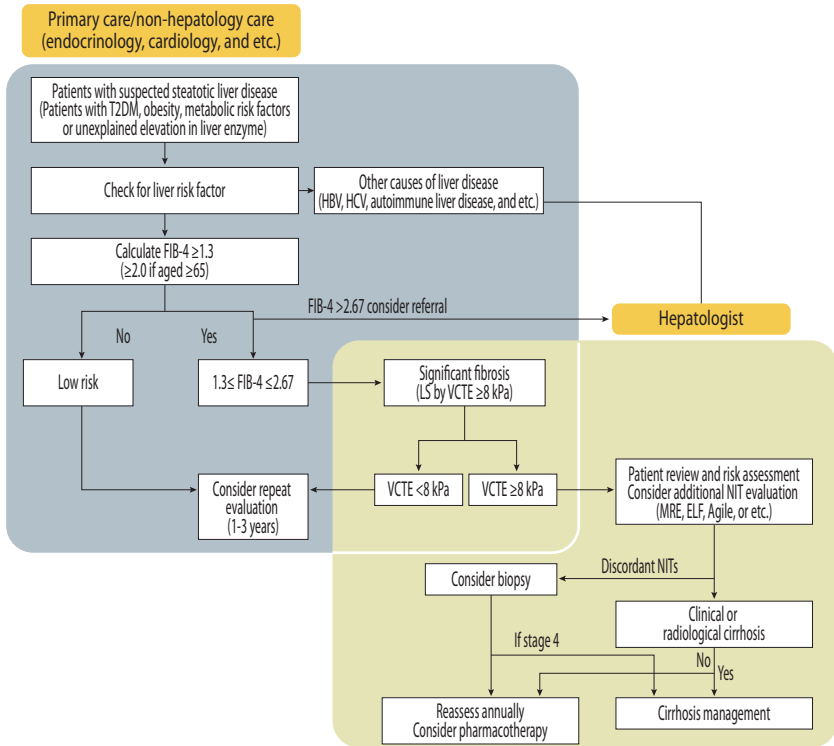


그림 7. 비알코올 지방간질환 환자의 고위험군 선별을 위한 알고리즘. T2DM, type 2 diabetes mellitus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; FIB-4, Fibrosis-4 index; VCTE, vibration-controlled transient elastography, LS, liver stiffness; MRE, magnetic resonance elastography; ELF, enhanced liver fibrosis; NITs, non-invasive tests.

### 권고사항

1. 만성 B형간염 환자 중 회색시대에 해당하는 경우 항바이러스 치료를 위해 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단한다. (A2)
2. 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4 1.3 이상인 경우 간전문가에게 의뢰를 하거나 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단한다. (B1)

# 문맥압 항진증의 진단과 예후 예측

The Korean Association for the Study of the Liver

문맥압 항진증은 비정상적으로 문맥과 그 지류들의 혈압인 문맥압이 상승하는 것이다. 문맥압 항진증의 가장 흔한 원인은 간경변증이며, 간 내 저항의 증가와 문맥혈류의 증가에 의해 발생한다. 문맥압 항진증은 다양한 간경변증 관련 합병증들의 직접적 원인이 되기에, 간경변증이 있는 경우 문맥압 항진증의 평가와 정기적인 추적검사가 필요하다.<sup>317</sup>

문맥압 항진증의 표준검사는 간정맥에 풍선카테터를 직접 삽입하여 측정하는 간정맥압력차(hepatic venous pressure gradient, HVPG)의 측정이다. 간정맥압력차는 간정맥과 하대정맥의 경계부에서 측정하는 썬간정맥압(wedge hepatic venous pressure)과 자유간정맥압(free hepatic venous pressure) 간의 차이로, 문맥과 하대정맥 사이 압력 차이의 추정치이다. 간정맥압력차가 6 mmHg 이상인 경우 문맥압 항진증으로 정의되며, 10 mmHg를 이상이면 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증 clinically significant portal hypertension이라고 정의한다. 간정맥압력차의 측정은 문맥압 항진증의 표준검사지만, 침습적이고 특정 시설이 갖추어진 기관에서 전문가에 의해서만 검사가 가능하여 임상에서는 제한이 많다. 현재까지 간정맥압력차를 대신해서 문맥압을 정량적으로 측정 및 평가할 수 있는 비침습적 검사법은 없으나, 다양한 비침습적 검사법을 이용해 문맥압 항진증과 그에 따른 합병증의 발생 위험을 평가하고자 하는 연구들이 발표되었다.

## 5-1. 혈청표지자

저비용과 높은 재현성의 장점이 있어 혈청표지자를 이용하여 문맥압 항진증을 평가하고자 하는 연구들이 있다. APRI, FIB-4, Forns index, Lok 점수, indocyanine green 등을 이용한 연구가 있지만,<sup>385,386</sup> 이들 혈청표지자만으로 문맥압을 평가하기에는 한계가 있으며 임상적 유용성이 높지 않다.

## 5-2. 영상표지자

복부 초음파, 컴퓨터단층촬영, 자기공명 영상검사와 같은 영상학적 검사에서 문맥전신단락(제대정맥의 재개통, 식도정맥류, 위정맥류, 비장-신장단락) 등이 관찰되면 만성간질환의 원인에 관계없이 문맥압 항진증의 추정이 가능하다. 특히, 도플러 초음파에 의한 문맥 혈류 흐름의 역전 현상(간 내 문맥 혈류 저항으로 인해 문맥 혈류 속도 감소, 문맥 흐름의 생리적 호흡 변화 소실 및 심한 문맥 혈류 흐름의 역류)은 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증의 진단에 높은 특이도를 나타낸다.<sup>387,388</sup> 비장 종대는 문맥압 항진증에만 나타나는 것은 아니지만 만성간질환 환자에서 비장 크기는 주의 깊게 관찰이 필요하다. 비장 종대는 문맥압의 증가에 따른 비장 정맥압의 증가 및 비장 자체의 섬유화와 조직 증식과도 관련이 있으며, 비장 동맥혈류의 증가를 통해서 다시 비장 정맥혈류 증가로 이어져 문맥압 항진증을 악화시킨다.<sup>389,390</sup>

## 5-3. 순간 탄성측정법

### 5-3-1. 문맥압 항진증

임상적으로 의미있는 문맥압 항진증의 고위험 환자 선별에서 순간 탄성측정법의



유용성에 대한 많은 연구 결과가 있으며 전반적으로 우수한 진단능을 보인다. 최근 11개 연구, 1,451명 환자 대상 메타분석에서 순간 탄성측정법의 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증 진단 hierarchical summary AUC는 0.90, 민감도 87.5%, 특이도 85.3%였고, summary HVPG-LSM correlation coefficient 또한 0.783으로 높았다.<sup>391</sup> 주로 바이러스나 알코올에 의한 간경변증 환자 대상 연구에서 간경직도가 20-25 kPa을 초과하는 경우 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증을 진단할 수 있는 것으로 제안되었고,<sup>317,392-394</sup> 21 kPa 이상인 경우 의미있는 문맥압 항진증의 진단에 특이적인 것으로 보고되었다.<sup>395</sup>

Robic 등<sup>396</sup>의 연구에서 2년 추적 관찰 기간 동안 간경직도가 20 kPa 이하인 경우 문맥압 항진증 관련 합병증의 발생은 없었다. Vergniol 등<sup>397</sup>의 연구에서도 간경직도가 20 kPa을 초과하는 환자는 생존율이 66%에 불과하였다. 이는 간정맥압력차가 10 mmHg 이상인 경우 비대상성 간경변증 발생을 예측하는 것에 상응하는 것이었다.

그러나 순간 탄성측정법의 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증의 진단 AUC가 간질환의 원인이나 연구 조건에 따라 0.82-0.94로 다양하고,<sup>393,395,398</sup> 단독검사로 정확한 HVPG 값을 제시할 수 없다는 한계가 있다. 뿐만 아니라, 간정맥압력차가 12 mmHg 이상으로 심해지는 경우에는 문맥압과의 상관성이 다소 낮아지는 경향이 있으며, 이는 심한 문맥압 항진증에서는 간섬유화의 진행 및 간 내 혈관압력의 증가보다 문맥혈류의 증가가 문맥압 항진증의 진행 및 악화에 더 큰 영향을 미치기 때문으로 생각된다.<sup>398,399</sup>

이와 같은 제한점을 극복하기 위해서 순간 탄성측정법에 다른 혈청 또는 영상학적 표지자를 결합하여 진단능을 높이고자 하는 연구들이 있다. 대표적인 것으로는 국내 연구진에 의해 고안된 것으로 순간 탄성측정법으로 확인된 간경직도에 비장 크기, 혈소판 수를 조합한 LSPS (liver stiffness [kPa] × spleen size [cm] / 혈소판 수[/mL])이다.<sup>389</sup>

대상성 간경변증 환자 대상 단면 연구에서 LSPS의 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증의 진단 AUC는 0.92였고, 절단값 >2.06에서 90% 이상의 특이도를 보였다.<sup>390</sup> 최근 전향 연구에서도 LSPS 절단값 0.75, 1.70 및 2.65는 각각 20%, 50% 및 80%의 문맥압 항진증의 유병률과 관련이 있었다.<sup>400</sup>

이와 같은 연구 결과들을 바탕으로 순간 탄성측정법을 중심으로 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증을 배제 또는 진단하고 필요시 추가적 검사를 권고하는 순차적인 접근 방법이 제안된 바도 있으나, 간질환의 원인 및 임상 조건에 따라 일관된 절단값이 확립되지 않아 임상적 적용에는 제한이 있다.

### 5-3-2. 식도정맥류

과거에는 간경변증 환자에서 1차 예방이 필요한 식도정맥류의 감별을 위해서 상부위장관 내시경검사에 의한 선별검사가 권고되었다.<sup>401</sup> 최근에는 비침습적 간섬유화검사법의 발전으로 이를 이용한 식도정맥류의 존재 및 임상적으로 유의한 식도정맥류를 예측하는 많은 연구들이 있어왔다. 18개 연구, 3,644명 환자 대상 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 순간 탄성측정법의 식도정맥류 진단 AUC는 0.84, 민감도 87%, 특이도 53%였고, 큰 식도정맥류 진단 AUC는 0.78, 민감도 86%, 특이도 59%였다.<sup>402</sup>

모든 단계의 식도정맥류 진단에 대한 LSPS의 AUC는 90% 이상으로 높은 진단능을 보이며, 큰 식도정맥류의 진단 AUC는 0.80, 민감도 93%, 음성예측도 90%였다. 두 개의 절단값 3.5과 5.5를 이용하여 90% 이상의 환자에서 고위험의 식도정맥류를 배제하거나 예측할 수 있다고 보고되었다.<sup>389,390,400</sup>

2015년 Baveno VI는 대상성 진행된 만성간질환 환자에서 간경직도 20 kPa 미만이면서, 혈소판 수 150,000/mL 초과인 경우 식도정맥류 선별을 위한 상부 위장관 내시경검사를 피할 수 있는 기준으로 제시하였다.<sup>317</sup> 이러한 Baveno VI

기준은 많은 연구에서 검증되었고, 일반적으로 약 20%에서 내시경검사를 피할 수 있었고 치료가 필요한 정맥류 환자의 4% 미만이 누락되었다.<sup>400,403,404</sup> 선별되지 못하는 큰 정맥류와 추가적인 상부위장관 내시경검사를 줄이기 위해, 다양한 원인의 간경변증 환자를 대상으로 Baveno VI 기준의 두 지표인 간경직도와 혈소판 수의 절단값에 변화를 주는 다양한 연구가 발표되었으나, 임상에서 적용되기 위해서는 추가적인 검증이 필요하다.<sup>404-408</sup>

이와 같이 Baveno VI 기준은 큰 식도정맥류 선별에 도움이 될 수 있다. 위험도가 낮은 경우는 선별을 위한 침습적인 내시경검사 시행 없이 매년 순간 탄성측정법과 혈소판 수를 측정하여 재평가할 수 있다. 그러나 잠재적으로 일차 출혈 예방 치료가 필요한 고위험군의 경우에는 선별적 내시경검사가 필요하다.

## 5-4. 기타 간경직도검사

### 5-4-1. 횡파 탄성초음파

소수의 연구에서 점 횡파 탄성초음파의 문맥압 향진증 진단능에 대한 연구가 있었고, 전체적으로 순간 탄성측정법의 제한점을 극복하고 성공률이 높았다. 또한 문맥압 향진증의 진단 AUC가 0.82-0.90으로 유용함을 보여주었다.<sup>409-411</sup> 이차원 횡파 탄성초음파는 9개 연구를 포함한 메타분석에서 AUC 0.88, 민감도 85%, 특이도 85%의 우수한 결과를 보였다.<sup>412</sup> 그러나 두 방법 모두 순간 탄성측정법에 비해 연구 결과가 부족하고, 연구에 따라 포함된 간질환의 원인, 중증도의 차이와 다양한 절단값으로 인해서 임상적 적용에는 어려움이 있다.

### 5-4-2. 자기공명 탄성검사

자기공명 탄성검사와 문맥압의 직접적인 상관성을 연구한 자료는 제한적이다.

단면 연구에서 절단값 4.2 kPa, 혈소판 수 >180,000/mL를 조합한 경우 고위험의 식도정맥류에 대해 높은 음성예측도를 나타냈으며 전향 연구를 통한 검증이 필요하다.<sup>413</sup>

### 5-4-3. 비장경직도

비장경직도는 간정맥압력차와 높은 상관성을 보여주었다. 그러나 각 연구에 포함된 원인질환과 환자군 등의 이질성이 있으며 향후 추가 연구가 필요하다. 12개 연구를 포함한 체계적 문헌고찰에서 비장경직도검사는 식도정맥류의 단계에 관계없이 78% 민감도, 76% 특이도를 보였다. 9개 연구를 포함한 메타분석에서 비장경직도는 임상적으로 의미있는 식도정맥류에 대해서 81% 민감도, 66% 특이도를 보였으며, 50-75 kPa의 절단값에서 큰 식도정맥류에 더 특이적인 결과를 보였다.<sup>414</sup>

문맥압 항진증 평가를 위해 순간 탄성측정법으로 측정하는 비장경직도의 제한점으로는 간경직도 측정법을 이용하여 비장경직도를 측정하고 있어서, 비장경직도 측정에 최적화되어 있지 못하다는 점이다. 비장경직도는 일반적으로 간경직도보다 높은 것으로 알려져 있고, 순간 탄성측정법의 경우 측정 가능 최대값이 75 kPa이지만 비장경직도는 이를 넘는 경우가 많다.<sup>415,416</sup> 또한, 비장은 간보다 작고, 좌심실과의 근접성으로 인해 이동성이 있으며, 왼쪽 늑골 사이 접근법에 의해 비장이 보여지지 않는 경우가 많다.<sup>417</sup> 하지만 최근에 비장 측정 전용 100 Hz probe에 의한 비장경직도의 측정을 통해 절단값 26.5 kPa 초과인 경우 의미있는 문맥압 항진증을 민감도 83%, 특이도 82%로 보다 정확하게 예측할 수 있다고 보고되었다.<sup>418</sup>

## 5-5. 문맥압 항진증의 비침습적 추적검사

Baveno VI 기준이 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증의 비침습적 추적검사로

사용될 수 있는지 여부에 대해서는 연구가 부족하다. 만성 B형간염 및 C형간염에 의한 간경변증 환자 대상 연구에서 Baveno VI 기준을 만족하고 지속적인 바이러스 억제 반응을 보인 환자들에서는 큰 정맥류의 발생이 없었다. Baveno VI 기준을 만족하지 않은 환자들도 지속적으로 양호한 바이러스 억제 상태를 유지한 경우 문맥압 항진증의 진행이 나타나지 않았다.<sup>419</sup> 환자의 임상 상태, 식도정맥류의 존재 및 크기, 간질환의 원인 및 치료 여부에 따라 추적 관찰의 가장 적절한 간격 등을 결정하기 위한 추가 연구가 필요하다.

비선택적 베타차단제 치료에 따른 비침습적 모니터링에 대한 연구도 제한적이다. 한 연구에서 propranolol의 정맥 주입에 대한 혈액학적 반응과 관련된 혈액학적 지표를 확인하였고,<sup>420</sup> 또 다른 연구에서는 큰 식도정맥류에 대한 일차 예방 치료로서 carvedilol의 혈액학적 반응과 비장경직도 변화의 연관성을 보여주었으나<sup>421</sup> 향후 추가적인 검증이 필요하다.

### 권고사항

1. 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 20 kPa 이상 또는 혈소판 수 150,000/mL 이하인 대상성 진행된 만성간질환 환자는 식도정맥류 선별을 위해 상부위장관 내시경검사가 필요하다. (A2)
2. 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도, 비장 크기, 혈소판 수를 조합한 LSPS를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B1)
3. 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사로 측정된 비장경직도를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B2)

# 간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 예측

The Korean Association for the Study of the Liver

간섬유화는 비대상성 간경변증과 간세포암종 발생, 간-관련 사망의 위험 인자 이므로,<sup>4</sup> 비침습적 간섬유화검사들로 간-관련 합병증의 발생을 예측하는 연구들이 활발히 진행되고 있다. 이 중 가장 많이 연구된 순간 탄성측정법의 메타분석 결과는 표 22에 정리하였다.

또한, 초기 간세포암종의 경우 간 절제술과 고주파 소작술은 근치적인 치료법 이지만, 치료 후 재발 및 합병증의 위험성이 있다. 따라서, 치료 전 간섬유화 정도를 정확하게 파악하여 환자의 치료 방법을 결정하고 예후를 평가하는 것이 필요하다. 특히 수술 후 간기능 부전을 예측하는 것은 수술 결정에 중요한 요소이다.

## 6-1. 간세포암종 발생

### 6-1-1. 혈청표지자

혈청표지자 중 간세포암종 발생에 대한 예측력에 대한 연구가 비교적 많이 이루어진 것은 FIB-4이다. 만성 B형간염 환자에서 FIB-4의 간세포암종 발생에 대한 예측력은 주로 국내 연구에서 보고되었다.<sup>422-425</sup> 986명의 국내 만성 B형간염 환자 대상 연구에서  $1.7 \leq \text{FIB-4} < 2.4$  그룹의 상대위험비는 4.57,  $\text{FIB-4} \geq 2.4$ 의 상대위험비는 21.34로  $\text{FIB-4} < 1.25$  환자들에 비해 간세포암종 발생의 위험도가

표 22. 만성간질환에서 순간 탄성측정법의 간-관련 합병증 발생 예측에 대한 메타분석

지표	참고문헌	연구 수	환자 수	간-관련 합병증 상대위험비 (95% 신뢰구간)	간세포암종 상대위험비 (95% 신뢰구간)	비대상성 간경변증 상대위험비 (95% 신뢰구간)	간-관련 사망 상대위험비 (95% 신뢰구간)
기저 간경직도	Singh et al. <sup>436</sup> (2013)	17	7,058	1.32 (1.16-1.51)	1.11 (1.05-1.18)	1.07 (1.03-1.11)	1.22 (1.05-1.43)
	Wang et al. <sup>437*</sup> (2018)	44	35,249	7.90 (5.65-11.05)	4.2 (3.41-5.18)	13.1 (7.85-21.93)	2.73 (1.74-4.29)
1 kPa 증가시	Wang et al. <sup>437</sup> (2018)	44	35,249	1.07 (1.06-1.07)	1.05 (1.04-1.06)	1.06 (1.05-1.07)	1.09 (1.06-1.12)
	Shen et al. <sup>438</sup> (2019)	62	43,817	1.07 (1.04-1.09)	1.08 (1.05-1.11)	1.08 (1.06-1.10)	1.11 (1.05-1.17)
절단값 <sup>†</sup>	Shen et al. <sup>438</sup> (2019)	62	43,817	9.7 kPa	7.2 kPa	8.6 kPa	8.5 kPa
				2.83 (1.73-4.62)	1.80 (1.49-2.18)	1.50 (0.92-2.44)	1.34 (0.86-2.07)
				14.0 kPa	12.5 kPa	13.5 kPa	13.5 kPa
				4.49 (2.77-7.29)	5.38 (3.38-8.56)	4.69 (2.63-8.37)	3.25 (1.90-5.56)
				20.5 kPa	19 kPa	20.2 kPa	19.8 kPa
				6.72 (4.13-10.91)	9.05 (5.78-14.17)	16.23 (9.63-27.35)	7.72 (4.51-13.22)
				34.5 kPa	35 kPa	37.5 kPa	37.5 kPa
				14.88 (6.49-34.12)	14.36 (9.10-22.67)	21.29 (11.98-37.83)	14.25 (8.22-24.73)

kPa, kilopascal.

\* 최대절단값 대 최소절단값을 비교함.

† 5 kPa 기준으로 비교.

높았다.<sup>425</sup> 뿐만 아니라 간경변증이 있는 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 후 1년째 FIB-4의 감소는 간세포암종 발생 위험도의 감소와 관계가 있었다.<sup>426</sup> Interferon 혹은 direct acting antiviral (DAA) 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 1,193명 환자 대상 국내 연구에서 높은 FIB-4는 간세포암종 발생을 유의하게 예측하였다(위험비 1.08).<sup>427</sup> DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 치료 전 높은 FIB-4,<sup>428</sup> 지속 바이러스 반응 획득 후 높은 FIB-4<sup>428,429</sup>는 간세포암종 발생을 유의하게 예측하였고, 지속 바이러스 반응 획득 후 FIB-4의 감소 또한 간세포암종 발생 위험도 감소에 유의한 예측 인자였다.<sup>429</sup> 특히 지속 바이러스 반응 획득 후 3.25 이상의 높은 FIB-4가 지속 바이러스 반응 획득 후에도 유지되는 환자들은 2.39%/년의 높은 간세포암종 발생률이 유지되었다.<sup>429</sup> 또한, 비알코올 지방간질환<sup>430</sup>과 알코올 관련 간질환<sup>431</sup>에서 높은 FIB-4는 간세포암종 발생의 유의한 위험 인자였다. 특히 비알코올 지방간질환 환자 대상 유럽 다국적 연구에서는 FIB-4의 절단값을 1.45, 2.67로 하여 환자를 세 그룹으로 분류하였는데, 기저 그리고 3년째 지속적으로 2.67 이상의 높은 FIB-4가 유지되는 환자군은 간세포암의 발생 위험이 기저와 3년째 모두 1.45보다 낮은 환자군과 비교해 상대위험비가 57.69로 매우 높음을 보여주었다.<sup>432</sup>

그 밖에 NFS는 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종 발생을 잘 예측하였다.<sup>430</sup> M2BPGi,<sup>433</sup> APRI,<sup>434</sup> ELF<sup>435</sup> 또한 만성간질환에서 간세포암종의 발생을 예측할 수 있는 혈청표지자로 알려져 있다. 그러나 FIB-4를 포함한 혈청표지자들은 국제적인 검증이 부족하고, 후향 연구들이 대부분이다. 혈청표지자는 간섬유화 정도를 비교적 잘 예측하지만, 영상학적 검사 기반 섬유화검사에 비해 정확도가 상대적으로 낮아 간섬유화 진단에 있어 초기 선별검사 도구로서 유용한데, 이와 마찬가지로 간세포암종 발생에 대한 예측력에 있어서도 다른 검사에 보조적으로 사용되거나 간세포암종 발생의 예측 모델에서 한 위험 인자로 사용되고 있다.



간세포암종 발생의 예측에 있어서 각 검사의 절단값이나 다른 영상학적 검사에 기반한 비침습적 간섬유화검사와 비교한 정확도도 불확실하다.

### 6-1-2. 순간 탄성측정법

혈청표지자에 비해 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 발생 예측에 대한 연구 결과는 다수 발표되었다. 만성간질환 환자 대상 17개 연구를 포함한 메타분석에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도와 간세포암종 발생 상대위험비는 1.11로 유의한 상관관계가 있었다.<sup>436</sup> 만성간질환 환자 대상 54개 연구를 포함한 메타분석에서는 높은 간경직도가 낮은 간경직도와 비교하여 간세포암종 발생 상대위험비 4.20으로 유의하게 높았고, 양-반응 상관관계도 상대위험비 1.05/kPa로 확인하였다.<sup>437</sup> 62개 연구를 포함한 다른 메타분석에서도 상대위험비 1.08/kPa로 비슷한 결과를 보였다.<sup>438</sup> 특히 상기 연구에서 6개 연구, 5,566명의 환자를 세부 분석해보면, 간세포암종 발생의 상대위험비는 5 kPa과 비교하여 절단값 7.2 kPa에서 1.80, 12.5 kPa에서 5.38, 19 kPa에서 9.05, 35 kPa에서 14.36이었다.<sup>438</sup>

만성 B형간염 환자 대상 국내 코호트 연구들에서 순간 탄성측정법은 유의하게 간세포암종 발생을 예측하였고, 유의한 간경직도의 절단값은 8-14.1 kPa로 보고되었다.<sup>439-445</sup> 특히 국내의 전향 연구에서 8 kPa을 초과하는 높은 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 위험 인자였고, 위험비는 8.1-13 kPa에서 3.07, 13.1-18 kPa에서 4.68, 18.1-23 kPa에서 5.55, >23 kPa에서 6.60이었다.<sup>444</sup> 또 다른 국내 연구에서 임상적으로 간경변증이 없는 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 13 kPa 이상을 보이는 잠복성 간경변증이 있는 경우 항바이러스 치료와 관계없이 독립적인 간세포암종 발생의 위험 인자였고, 위험비는 4.68이었다.<sup>441</sup> 이는 복부 초음파나 컴퓨터단층촬영과 같은 영상검사에 추가로 순간 탄성측정법검사가 간세포암종 발생 예측에 도움이 될 수 있음을

시사한다. 진료 가이드라인 제정위원회에서는 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 발생 예측에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 5). 10개 연구, 18,150명의 환자들이 포함되었으며, 간경직도 11-13 kPa 이상인 경우 간세포암종 발생 위험비는 3.33이었다. 진단 AUC는 0.74, 민감도와 특이도는 각각 61%, 78%였다.

Interferon과 리바비린 병합 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 190명의 만성 C형간염 환자 대상 국내 연구에서, 간-관련 합병증의 위험 인자를 조사하였는데, 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 간경직도가 7.0 kPa 이상일 때 위험비 8.23으로 유의하게 간세포암종 발생을 포함한 간-관련 합병증의 위험도가 증가하였다.<sup>446</sup> DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 간세포암종을 유의하게 예측하는 간경직도의 절단값은 9.2-17.3 kPa이었고,<sup>428,447,448</sup> 지속 바이러스 반응 획득 후 간경직도의 절단값은 지속 바이러스 반응 후 6-12개월째에서 8.4-10 kPa로 보고되었다.<sup>447,449,450</sup> 유럽 다기관 연구에서 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료 전 높은 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 위험 인자였고, 절단값은 17.3 kPa이었는데,<sup>428</sup> 이 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 후 1년째 간경직도의 절단값은 간세포암종 발생의 유의한 인자가 아니었으나, 25.5% 이상의 유의한 간경직도의 감소는 간세포암의 발생 위험도를 감소시켰다.<sup>428</sup> 유럽에서 보고된 또 다른 후향 연구에서는 임상적으로 간경변증이 있는 환자 565명을 대상으로 연구를 진행하였는데, DAA 치료 전 >30.0 kPa의 높은 간경직도는 간세포암종의 병력이 없는 환자에서의 간세포암종 발생과 간세포암종 재발을 예측하는 독립적인 위험 인자였다.<sup>451</sup> 유럽에서 발표된 전향 연구들에서는 DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득 후 1년째  $\geq 10.0$  kPa의 높은 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 위험 인자였지만,<sup>450,452</sup> 간경직도의 변화나 기저 간경직도는 간세포암종 발생을 예측하지 못하였다.<sup>450</sup> 진료 가이드라인 제정위원회에서는 DAA 혹은 interferon과

리바비린 병합 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 치료 후 시행한 순간 탄성측정법의 간세포암종 예측능에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 6). 6개 연구, 6,840명의 환자들이 포함되었으며, 간경직도 8.4-11 kPa을 절단값으로 하였을 때 간세포암종의 발생 위험비는 6.09였고, 진단 AUC 0.73, 민감도 76.6%, 특이도 63.9%였다. 이와 같이 만성 C형간염 환자에서의 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 발생의 예측력에 대한 연구들은 절단값이나 각 검사 시점에 따른 예측력이 연구마다 다르나, 간세포암종 예측을 위한 순간 탄성측정법의 추적검사는 도움이 될 것으로 생각된다.

그 밖에 비알코올 지방간질환 환자들을 대상으로 한 다국적 후향 코호트 연구에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도는 간세포암종 발생의 독립적인 위험 인자였지만, 절단값은 제시하지 않았다.<sup>453</sup> 또 상기 연구에서 추적 관찰 중 20% 이상의 간경직도의 증가가 간세포암종 발생을 유의하게 높였지만, 정확한 추적 관찰 시점은 환자마다 이질적이어서 제시하지 못하였다.<sup>453</sup> 알코올 관련 간질환 환자에서는 간경직도의 절단값을 15 kPa로 하였을 때 간세포암종 발생, 간경변증 합병증 발생, 사망을 포함한 간-관련 합병증의 발생 위험도가 위험비 27.9로 유의하게 높았다.<sup>454</sup>

종합해보면, 원인질환과 관계없이 만성간질환 환자에서 간세포암종 발생의 위험도를 예측하기 위해 순간 탄성측정법을 시행하여 간경직도를 확인하는 것은 도움이 되지만, 특히 비알코올 및 알코올 관련 간질환에서는 근거가 상대적으로 부족하며, 추적검사의 유용성을 포함하여 각 원인 질환에서의 세부 분석도 필요할 것으로 생각된다.

### 6-1-3. 황파 탄성초음파

황파 탄성초음파검사가 간세포암종 발생을 예측할 수 있는지에 대한 연구 결과는 많지 않다. 만성 B형간염<sup>455,456</sup>과 C형간염<sup>457</sup> 환자 대상 후향 연구들에서 황파

탄성초음파검사는 간세포암종 발생을 예측하였다. 특히 국내 만성 B형간염 환자를 분석한 소규모 연구에서 이차원 횡파 탄성초음파에서 10 kPa 이상의 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 위험 인자였고, 위험비는 4.08이었다.<sup>456</sup> 일본에서 발표된 소규모 후향 연구에 따르면, DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자에서 이차원 횡파 탄성초음파에서 11 kPa 이상의 높은 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 인자였으며, 상대 위험도는 28.7이었다.<sup>457</sup>

#### 6-1-4. 자기공명 탄성검사

만성간질환 환자 대상 국제 다기관 연구에서, 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도 증가는 간세포암종의 발생과 관련이 있었고 위험비는 1.28이었다. 4.7 kPa이 넘는 간경직도는 3 kPa보다 작은 간경직도에 비해 간세포암종 발생 위험도를 높였고, 위험비는 4.20이었다.<sup>458</sup> 국내 만성간질환 환자 대상 소규모 연구에서도 간경직도의 증가는 간세포암종의 발생 위험도를 높였는데, 1 kPa당 위험비는 1.59만큼 높아 양-반응 상관관계를 확인하였다.<sup>459</sup> DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 자기공명 탄성검사로 측정된 3.75 kPa을 넘는 간경직도는 간세포암종 발생의 유의한 인자였다.<sup>460</sup> 6개 연구, 2,018명의 비알코올 지방간질환 개별 환자 자료를 이용한 메타분석이 보고되었다.<sup>261</sup> 이 연구에서 FIB-4와 자기공명 탄성검사를 조합한 MEFIB 그리고 자기공명 탄성검사 단독검사의 간세포암종 발생에 대한 예측력이 연구되었고, 그 결과 자기공명 탄성검사 값이 5 kPa보다 작은 군 대비 8 kPa보다 높은 군에서 간세포암종 발생의 위험비는 33.80이었고, 5-8 kPa군 대비 5 kPa보다 작은 군을 비교하였을 때의 위험비는 23.4였다. 3년째 간세포암종 발생률은 <5 kPa/5-8 kPa/>8 kPa군에서 각각 0.35%/5.25%/5.66%였다. MEFIB 양성과 음성을 비교하였을 때, MEFIB 양성 환자들의 간세포암종 발생의 위험비는 40.5로 보고되었다.

### 6-1-5. 순간 탄성측정법을 포함한 간세포암종 발생 예측 모델

순간 탄성측정법으로 평가한 간경직도를 간세포암종 예측 모델의 구성 요소로 활용함으로써 예측력을 높이려는 연구들이 보고되었다. 특히, 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생을 예측하기 위한 여러 예측 모델들이 주로 국내 코호트를 이용한 연구들에서 보고되었고, 임상 인자, 혈액검사, 순간 탄성측정법으로 평가한 간경직도를 예측 모델의 구성 요소로 활용하였다(표 23). 만성 B형간염 환자에서 나이, 성별, HBV DNA, 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도를 이용한 LS 모델,<sup>461</sup> 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도, 비장 크기, 혈소판 수를 포함한 LSPS,<sup>462</sup> 순간 탄성측정법, 나이, 성별, 혈소판 수, 알부민, 간초음파로 확인된 간경변증을 포함한 CAMPAS model,<sup>463</sup> 만성 B형간염 치료 5년째 간경직도와 나이를 포함한 SAGE-B model<sup>464</sup> 모두 AUC 0.8 이상의 좋은 예측력을 보였다. 국내 만성 B형간염 환자에서 REACH-B 모델에 순간 탄성측정법 결과를 HBV DNA 대신 조합한 mREACH-B 점수는 기존 REACH-B 모델에 비해 간세포암종 발생 예측에 있어 우월한 예측력을 보였고,<sup>465</sup> 항바이러스 치료 후 유의하게 감소하는 것이 확인되어,<sup>466</sup> 간세포암종 발생의 위험도도 순간 탄성측정법을 이용한 예측 모델을 통해 역동적인 평가가 가능함을 보여주었다. 항바이러스 치료를 받고 있는 국내 만성 B형간염 환자에서 기존 PAGE-B 모델에 순간 탄성측정법을 조합한 modified PAGE-B<sup>LS</sup> 모델은 PAGE-B 혹은 mPAGE-B 모델에 비해 우월한 예측력을 보여서,<sup>467</sup> 순간 탄성측정법은 기존 간세포암종 발생 예측 모델의 예측력을 높일 수 있음을 보여주었다. 홍콩에서 개발된 CU-HCC 점수에 순간 탄성측정법검사를 추가한 LSM-HCC 모델도 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생을 잘 예측하였고, 기존의 CU-HCC 점수에 비해 우월한 예측력을 보여주었다.<sup>439</sup> 한편 비알코올 지방간질환 환자에서도 순간 탄성측정법검사를 기반으로 한 간세포암종 예측 모델이 국내에서 발표되었는데, 나이, 혈소판 수 그리고 순간 탄성측정법검사를 조합한 모델은

표 23. 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도를 포함한 간세포암종 예측 모델

예측 모델	국가	대상 환자	환자 수	예측 모델에 사용된 변수										AUC	
				나이	성별	HBV DNA	HBeAg	ALT	알부민	혈소판 수	복부 초음파 간경변증	비장 크기	순간 탄성 측정법		
LS <sup>461</sup>	한국	만성 B형간염	1,250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.81
LSM+HCC <sup>439</sup>	홍콩	만성 B형간염	1,555	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.83-0.89
LSPS <sup>462</sup>	한국	만성 B형간염	227								0	0	0	0	0.83
mREACH-B <sup>465</sup>	한국	만성 B형간염 (완전 바이러스 반응)	192	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.81
CAMPAS <sup>463</sup>	한국	만성 B형간염 (바이러스 반응)	1,511	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.87
mPAGE <sup>LS</sup> -B <sup>467</sup>	한국	만성 B형간염 (항바이러스 치료)	2,184	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.76
SAGE-B <sup>464</sup>	유럽	만성 B형간염 (항바이러스 치료 후 5년째)	734	0										0	0.78-0.80
Alonso López et al. <sup>432</sup> (2020)	스페인	만성 C형간염 (DAA 후 SVR)	1,046				0							0	0.78
Lee et al. <sup>468</sup> (2021)	한국	비알코올 지방간질환	3,133	0			0							0	0.94-0.95

HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; AUC, area under the curve; DAA, direct acting antiviral; SVR, sustained virologic response.

간세포암종 발생을 잘 예측하였다.<sup>468</sup>

종합해보면, 순간 탄성측정법은 만성간질환에서 다른 임상적인 인자들과 조합하여 간세포암종 예측 모델의 예측력을 높일 수 있으나, 한국 혹은 아시아 외의 국가에서 검증될 필요가 있으며, 이러한 간세포암종의 예측 모델을 기반으로 위험도를 평가하여 현재의 간세포암종 선별검사의 검사 방법이나 검사 주기를 조정하는 것은 추가적인 연구가 필요하다.

## 6-2. 간세포암종의 근치적 치료 이후 예후 예측

### 6-2-1. 간 절제 후 예후 예측

FIB-4, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간세포암종의 수술적 절제 후의 예후를 예측할 수 있다(표 24). FIB-4 절단값 3.25 이상에서는 5년 재발률이 47.2%이고, 2.7 이상에서는 5년 재발률이 77.2%로 보고되었다.<sup>469,470</sup> 만성 B형간염 유병률이 높은 지역에서 FIB-4 외에도 APRI, AAR, AAR-to-platelet ratio index (AARPRI), ALBI (albumin-bilirubin) 점수 지표가 생존율과 무병 생존율과 관련이 있었지만, FIB-4에 비해서는 예측력이 떨어졌다.<sup>471</sup> FIB-4와 protein-induced vitamin K antagonist-II를 동시에 사용하면 단독검사보다 더 정확하게 생존율과 무병 생존율을 예측할 수 있음도 보고되었다.<sup>472</sup> FIB-4와 ALBI를 병합하여 재발을 예측할 수 있는 nomogram도 보고되었다.<sup>473</sup>

순간 탄성측정법을 이용한 최근 6개 연구에서는 절단값을 8.5-22 kPa로 다양하게 제시하고 있고, 각각의 절단값을 이용하여 수술 후 Clavien-Dindo Grade 3a 이상의 주요 합병증 발생률이나 생존율과 무병 생존율이 관계가 있음이 보고되었는데, 만성 B형간염 환자들이 주로 포함된 연구들에서 절단값은 대체로 8.5-13.4 kPa로 제시되고 있다.<sup>474-479</sup>

표 24. 간 절제술 전 비침습적 간염유화검사의 수술 후 합병증 발생에 대한 예측능

참고문헌	연구 형태	연구 국가	환자 수	결과 변수	검사법	절단값	수술 후 합병증	생존율 및 생존 기간	무병 생존율	위험비 (95% 신뢰구간)	오즈비 (95% 신뢰구간)
Toyoda et al. <sup>469</sup> (2015)	후향	일본	431	재발, 생존	FIB-4	≥3.25	NR	5년 72.2% vs. 67.1%	5년 69.6% vs. 54.8%	생존율 1.72 (1.20-2.51) 무병 생존율 1.66 (1.28-2.17)	NR
Okamura et al. <sup>470</sup> (2016)	후향	일본	140	재발, 생존	FIB-4	≥2.7	주요 합병증: 10.4% vs. 12%	3년 84% vs. 69.3%	3년 81.7% vs. 45.4%	생존율 2.11 (1.06-4.18) 무병 생존율 2.21 (1.38-3.54)	NR
Yun et al. <sup>471</sup> (2023)	후향	한국	962	재발, 생존	FIB-4	≥1.67	NR	94.1% vs. 90.2%	75.5% vs. 69.0%	2년 생존율 2.36 (0.99-5.65) 2년 무병 생존율 1.81 (1.18-2.77)	NR
Tortajada et al. <sup>476</sup> (2022)	후향	프랑스	66	재발, 생존	Score 각 1점 (나이 ≥70, 순간 탄성측정법 ≥11.0 kPa, PT INR ≥1.2, 최대 종양 크기 ≥3 cm)	Score	NR	평균 생존 기간 69.7 vs. 54.8 months	평균 무병 생존 기간 52.2 vs. 34.7 months	NR	NR
Kim et al. <sup>480</sup> (2008)	전향	한국	72	수술 후 간부전	순간 탄성측정법	≥25.6	NR	NR	NR	수술 후 간부전 19.14 (2.71-135.36)	NR



표 24. (계속)

참고문헌	연구 형태	연구 국가	환자 수	결과 변수	검사법	절단값	수술 후 합병증	생존율 및 생존 기간	무병 생존율	위험비 (95% 신뢰구간)	오즈비 (95% 신뢰구간)
Jung et al. <sup>479</sup> (2012)	전향	한국	133	재발, 생존	순간 탄성측정법	≥13.4	주요 합병증: 8.2% vs. 20.8% 수술 후 간부전: 2.4% vs. 16.7%	NR	Overall 37.6% vs. 28.5%	무병 생존율 1.925 (1.17-3.168)	NR
Wong et al. <sup>474</sup> (2013)	전향	홍콩	59	재발, 생존	순간 탄성측정법	≥12.0	주요 합병증: 33.3% vs. 4.3% Blood loss (mL/cm <sup>2</sup> ): 10.2 (2.1-40.8) vs. 6.3 (1.1-69.3) Transfusion rate: 22.2% vs. 34.4%	NR	NR	NR	주요 합병증 7.33 (95% 신뢰 구간, 데이터 없음)
Lei et al. <sup>481</sup> (2017)	후향	중국	247	수술 후 간부전	순간 탄성측정법	≥14	NR	NR	NR	NR	수술 후 간부전: 1.21 (1.13-1.29)
Rajakannu et al. <sup>477</sup> (2017)	전향	프랑스	106	재발, 생존	순간 탄성측정법	≥22.0	합병증 발생률 66.7% in 간경직 도 ≥22 kPa, 민감도 42.9%, 특이도 92.6%	NR	NR	NR	NR
O'et al. <sup>478</sup> (2017)	후향	중국	263	재발, 생존	순간 탄성측정법	≥13.2	NR	중양 생존 기간 61.3 vs. 48.2 months	중양 무병 생존 기간 60.4 vs. 47.0 months	중양 무병 생존율 0.15 (0.09-0.25) 무병 생존율 0.32 (0.04-1.02)	NR

표 24. (계속)

참고문헌	연구 형태	연구 국가	환자 수	결과 변수	검사법	절단값	수술 후 합병증	생존율 및 생존 기간	무병 생존율	위험비 (95% 신뢰구간)	오즈비 (95% 신뢰구간)
Wang et al. <sup>475</sup> (2021)	전향	대만	94	재발, 생존	순간 탄성측정법	≥8.5	NR	NR	3년 81.3% vs. 48.2% 5년 74.9% vs. 40.7%	무병 생존율 1.03 (1.01-1.05)	NR
Long et al. <sup>484</sup> (2022)	전향	중국	119	수술 후 간부전	이차원 횡파 탄성 초음파	≥9.5	수술 후 간부전 Minor hepatectomy: 3.7% vs. 22.7% Major hepatectomy: 70.4% vs. 17.6%	NR	NR	NR	수술 후 간부전 10.89 (3.86-30.75)
Abe et al. <sup>486</sup> (2021)	후향	일본	156	재발, 생존	자기공명 탄성검사	≥4.53	NR	NR	중앙 무병 생존 기간 22.5 vs. 11.3 months	무병 생존율 3.17 (1.96-5.24)	NR

FIB-4, Fibrosis-4 index; NR, not reported; PT-INR, prothrombin time international normalized ratio.

한 국내 연구에서는 순간 탄성측정법 절단값 25.6 kPa을 기준으로 간 절제 후 간부전 발생률에 대한 위험비가 19.14로 높음을 보고하였다.<sup>480</sup> 또 다른 중국 연구에서는 절단값 14 kPa에서 간부전 발생의 오즈비가 1.21이었다.<sup>481</sup> 국내와 유럽의 환자 471명을 분석한 후향 연구에서는 간경직도, 나이, Model for end-stage liver disease (MELD) 점수, 알부민을 이용하여 nomogram을 개발하였고, 이는 수술 후 합병증을 유의하게 예측하였다.<sup>482</sup>

진료 가이드라인 제정위원회에서는 간세포암종을 진단받고 간 절제술을 시행받는 환자에서 수술 전 순간 탄성측정법의 수술 후 합병증 발생 예측력에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 7). 8개 연구, 1,004명의 환자들이 포함되었으며, 이 연구들에서 간경직도의 절단값은 12-25.6 kPa이었다. 높은 간경직도를 보인 고위험군의 합병증 발생 위험비는 8.32였고, 민감도는 76%, 특이도는 85%였다. 진료 가이드라인 제정위원회에서는 또한 간 절제술 후 간세포암종 재발 예측에 대해서도 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다(부록, 핵심질문 7). 5개 연구, 1,040명의 환자들이 포함되었으며, 이 연구들에서 간경직도의 절단값은 7.4-13.4 kPa이었다. 높은 간경직도를 보인 고위험군의 간세포암종 재발의 위험비는 2.14였고, 민감도는 60%, 특이도는 60%였다. 전향 코호트를 기반으로 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 재발 예측 모델도 제시된 바 있지만,<sup>483</sup> 간세포암종 재발 예측을 위해서 간섬유화 절단값, 다발성 간세포암종 여부, indocyanine green (ICG) R15% 값 외에도 간섬유화와 간 내 염증 정도가 필요하여 결국 간 조직검사 결과를 이용해야 하는 단점이 있다. 또한 각각의 연구에서 제시된 절단값들이 서로 이질적이어서 실제 임상에서 적용하기는 어렵다.

표 24에서 볼 수 있듯이 최근 연구들은 대부분 중국, 일본, 한국의 데이터를 바탕으로 연구된 것으로 만성 B형간염에 의한 간경변증 환자가 대부분이므로 다양한 원인의 간질환에서 측정된 간경직도를 수술 전 평가에 적용하기 어려울 수 있다.

또한, 연구에 포함된 간세포암종의 크기가 매우 다양하면서,  $\alpha$ -fetoprotein 값의 범위가 넓고, 대량 간 절제 포함률도 각기 다른 한계점이 분명하다. 추적 관찰 기간의 편차도 매우 큰 편이므로, 간세포암종의 재발률, 환자 생존율, 수술 후 합병증 발생률 등의 결과 해석에 주의해야 한다.

한편 이차원 횡파 탄성초음파를 이용한 연구에서는, Child-Pugh A 등급의 간기능을 보이는 환자들에서 측정된 간경직도의 절단값 9.5 kPa을 넘으면 수술 후 간부전을 예측할 수 있어서 수술 전 환자 선별에 도움이 될 수 있다고 하였다.<sup>484</sup> 또 다른 연구에서는 이차원 횡파 탄성초음파로 측정된 9.5 kPa보다 높은 간경직도 외에도 잔존간용적, Child-Pugh 등급, 문맥압 항진증 유무를 계산하여 수술 후 간부전을 예측하는 nomogram을 제시하였고, 간섬유화 정도와 문맥압 항진증 유무에 따라서 안전한 잔존간기능을 제시하였다.<sup>485</sup> 자기공명 탄성검사를 이용한 한 연구에서는 간경직도가 4.53 kPa 이상일 경우 무병 생존율에 대한 위험비가 1.27로 높은 것을 보고하였다.<sup>486</sup> 또 다른 전향 연구에서는 자기공명 탄성검사 기준 4.3 kPa 이상이면 수술 후 주요합병증 발생률이 높을 수 있다고 하였다.<sup>487</sup>

간 절제 후에 알 수 있는 간세포암종의 조직학적 병기 및 비종양 조직 소견을 통해 얻을 수 있는 정보는 비침습적인 검사보다 정확하게 예후를 예측한다. 그렇지만 수술 전 혈청표지자나 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사와 같은 비침습적 간섬유화검사는 간 절제 범위의 결정과 절제 후 잔여 간기능 예측에 도움을 준다.

### 6-2-2. 고주파 소작술

비침습적인 간섬유화 평가는 고주파 소작술 치료 이후 간세포암종의 재발률과 생존율을 예측에 유용하다(표 25). 현재까지 간세포암종 환자들의 고주파 소작술 이후 예후 예측에 대한 비침습적 간섬유화 측정의 유용성을 조사한 관련 연구들은

표 25. 간세포암종 환자에서 고주파 소직술 후 비침습적 간섬유화검사를 이용한 예후 예측

참고문헌	연구 형태	국가	환자 수	검사법	절단값	생존율	무병 생존율	위험비 (95% 신뢰구간)
Lee et al. <sup>491</sup> (2015)	후향	한국	111	순간 탄성측정법	≥ 13 kPa	NR	NR	재발률 3.12 (1.24-7.84) 생존율 9.83 (1.15-84.21)
Lee et al. <sup>490</sup> (2017)	후향	한국	247	순간 탄성측정법	≥ 13 kPa	NR	3년 82.8% vs. 47.8% 5년 77.0% vs. 23.5% 7년 77.0% vs. 9.0%	생존율 1.03 (1.02-1.04)
Rekik et al. <sup>492</sup> (2020)	후향	프랑스	159	순간 탄성측정법	≥ 40 kPa	중앙 생존 기간 59.0 vs. 34.0 months	NR	생존율 1.02 (1.01-1.04)
Yoon et al. <sup>488</sup> (2018)	전향	한국	130	점 형파 탄성조음파 순간 탄성측정법	≥ 1.6 m/s ≥ 14 kPa	NR NR	NR NR	재발률 2.873 (1.81-4.57) 재발률 1.028 (1.01-1.04)
Lee et al. <sup>489</sup> (2020)	전향	대만	173	점 형파 탄성조음파	≥ 1.5 m/s	NR	NR	생존율 4.11 (1.16-14.52) 재발률 2.00 (1.08-3.69)
Lee et al. <sup>511</sup> (2018)	후향	한국	134	이차원 형파 탄성조음파	≥ 13.3 kPa	1년 98.3% vs. 94.4% 3년 96.3% vs. 76.8%	NR	생존율 4.30 (1.26-14.7)
Xie et al. <sup>512</sup> (2020)	전향	중국	273	이차원 형파 탄성조음파	≥ 13.4 kPa	평균 생존 기간 62.6 vs. 48.5 months	평균 무병 생존 기간 60.4 vs. 47.3 months	생존율 3.68 (1.22-9.86) 무병 생존율 2.87 (1.03-9.15)

kPa, kilopascal; NR, not reported.

2015년부터 2020년까지 한국, 대만, 중국, 프랑스에서 발표된 3개의 후향 연구와 3개의 전향 연구들이다. 이 연구들은 점 횡파 탄성초음파, 순간 탄성측정법과 이차원 횡파 탄성초음파 같은 다양한 방법을 사용하여 간섬유화 정도를 측정하였다. 점 횡파 탄성초음파 값이 1.5-1.6 m/s보다 높을 때, 간세포암종 재발에 대한 위험비는 2.87-4.1이었다.<sup>488,489</sup> 순간 탄성측정법의 절단값은 13-14 kPa로 큰 차이가 없었지만, 위험비는 1.03-3.12로 각 연구마다 차이가 있다.<sup>488,490,491</sup> 생존에 관련해서도 위험비는 1.02-9.80까지 범위가 넓었지만, 순간 탄성측정법으로 측정된 높은 간경직도는 불량한 생존과 관련이 있었다.<sup>488-491</sup> 알코올 관련 간질환, 비알코올 지방간질환, 만성 B형간염, 만성 C형간염과 같은 다양한 원인질환에 의한 간경변증이 있으면서, 고주파 소작술을 시행받은 환자들에서는, 순간 탄성측정법 절단값 40 kPa을 기준으로 생존 기간이 59개월과 34개월로 유의한 차이가 있었다.<sup>492</sup>

하지만 추적 관찰 기간이 3개 연구에서만 명시되어있고, 종양의 크기가 6 cm인 간세포암종도 포함이 되어 있어서 일반적인 고주파 소작술의 적응증에 대한 재발률 확인에 제한이 있다. 2개 이상의 종양 개수도 20%가량이 포함되어 있는 점도 결과 해석에 참고해야 한다.

## 6-3. 비대상성 간경변증 발생

### 6-3-1. 혈청표지자

간세포암종 발생과 마찬가지로 비대상성 간경변증 발생 예측에 혈청표지자의 역할은 제한적이며, 주로 각각의 원인 간질환에서 후향 코호트를 이용하여 보고되었다.<sup>430,493-496</sup> 대만 연구에 따르면, 항바이러스 치료 1년 이상 받은 만성 B형간염 환자에서 3 미만의 낮은 FIB-4를 보이는 환자들은 8년 누적 발생률 1.03%를 보인 반면, 높은 FIB-4를 보이는 환자들은 8년 누적 발생률 8.62%에 비해

유의하게 비대상성 간경변증 발생률이 높았다.<sup>495</sup> DAA 치료를 받은 만성 C형간염 환자에서 비대상성 간경변증 발생을 포함한 간-관련 합병증 발생은 FIB-4 절단값 2.9 이상에서 위험비 2.6으로 높았다.<sup>497</sup> 비알코올 지방간질환 환자에서의 NFS, FIB-4, APRI, BARD score는 비대상성 간경변증 발생을 유의하게 예측하였다.<sup>430,496</sup> 특히, 미국 연구에서 각각 절단값 NFS 0.676, APRI 1.5, FIB-4 2.67, BARD score 4 이상을 보이는 고위험군에서의 비대상성 간경변증 발생의 위험비는 34.2, 20.9, 14.6, 6.6이었지만, 네 가지 검사 중 어떤 검사가 우월한지 제시되지는 않았다.<sup>496</sup> 비알코올 지방간질환,<sup>493</sup> 원발담도담관염<sup>494</sup>에서 ELF는 비대상성 간경변증 발생을 유의하게 예측하였다.

### 6-3-2. 순간 탄성측정법

혈청표지자에 비해 순간 탄성측정법의 비대상성 간경변증 발생 예측에 대한 유용성은 다양한 원인 간질환에서 많이 연구되었다. 만성간질환 환자 대상 17개 연구를 포함한 메타분석에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도의 증가는 비대상성 간경변증 발생과 상대위험비 1.07로 유의한 상관관계가 있었다.<sup>436</sup> 만성간질환 환자 대상 54개 연구를 포함한 다른 메타분석에서 높은 간경직도 환자군은 낮은 간경직도 환자군에 비해 비대상성 간경변증 발생과 상대위험비 13.1로 유의한 상관관계가 있었고, 양-반응 상관관계도 상대위험비 1.06/kPa로 확인하였다.<sup>437</sup> 이는 만성간질환 환자 대상 62개 연구를 포함한 다른 메타분석에서도 상대위험비 1.08/kPa로 유사한 결과를 보였고, 특히 4개 연구, 6,368명의 환자를 세부 분석하였을 때, 비대상성 간경변증 발생의 상대위험비는 5 kPa과 비교하여 절단값 8.6 kPa에서 1.50, 13.5 kPa에서 4.69, 20.2 kPa에서 16.23, 37.5 kPa에서 21.29로 간경직도가 증가함에 따라 함께 증가하였다.<sup>438</sup> 이와 같은 연구 결과를 종합해 볼 때 만성간질환 환자에서 비대상성 간경변증 발생의 상대 위험도를

예측하기 위해 순간 탄성측정법을 시행할 수 있다.

만성간질환 환자 대상 유럽의 전향 연구에서 순간 탄성측정법은 비대상성 간경변증 발생 예측에 있어 HVPG 측정과 대등한 성능을 보였는데, 간경직도 절단값 21.1 kPa과 HVPG 절단값 10 mmHg 이상은 모두 음성예측도 100%였다.<sup>396</sup> C형간염 바이러스/인체 면역결핍 바이러스 중복감염 환자들 대상 유럽의 후향 연구에서는 순간 탄성측정법이 비대상성 간경변증 발생 예측에 있어 간 조직검사와 비슷한 예측력을 보였다.<sup>498</sup> 간 조직검사나 HVPG 검사들을 대체할 수 있다는 근거는 아직 부족하지만, 순간 탄성측정법은 비대상성 간경변증 발생 예측에 있어서 유용한 검사임을 시사한다.

국내 만성 B형간염 환자에서도 19 kPa보다 높은 간경직도는 비대상성 간경변증 발생 위험도와 관련이 있었고, 위험비는 7.18이었다.<sup>499</sup> 또 다른 국내 만성 B형간염 환자 대상 연구에서도 18 kPa을 절단값으로 하여, 13 kPa 미만의 환자들과 비대상성 간경변증 발생을 비교하였을 때 상대위험비 12.4를 보였다.<sup>500</sup> 국내 만성 B형간염 환자에서 비대상성 간경변증을 포함한 간-관련 합병증 발생은 절단값 11.6 kPa을 기준으로 5.9% vs. 23.1%, 18.2 kPa을 기준으로 9.8% vs. 33.3%의 결과를 보였고, 특히 추적 관찰검사에서 간경직도가 감소할 때 간-관련 합병증의 발생 위험도도 감소하였다.<sup>443</sup>

미국 연구에서, 만성 C형간염 환자에서 항바이러스 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득했을 시점에 20 kPa보다 높은 환자들은 12.5 kPa보다 낮은 간경직도를 보이는 환자들에 비해 비대상성 간경변증 발생 위험비가 3.85였다.<sup>501</sup> 소규모 후향 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 후 1년째 측정된 간경직도가 8 kPa보다 큰 경우 간경변증 발생을 포함한 간-관련 합병증 발생이 유의하게 높았고 위험비는 5.04였다.<sup>502</sup> 알코올 관련 간질환 환자에서는 15 kPa보다 큰 간경직도를 보일 때 간세포암종 발생, 간경변증 합병증 발생, 사망을 포함한 간-관련 합병증의 발생 위험도가 유의하게



높았고 위험비는 27.9였다.<sup>454</sup>

비알코올 지방간질환 환자를 분석한 유럽의 전향 연구에서, 간경직도가 12 kPa를 초과할 때 유의하게 간경변증 합병증 발생 위험도가 높았고,<sup>503</sup> 또 다른 연구에서는 간 조직검사에서 진행된 간섬유화가 있거나 간경직도 10 kPa 이상의 환자들만 후향적으로 분석하였는데, 기저 간경직도가 높을수록, 그리고 최소 6개월 이상 간격을 두고 추적 관찰 중 측정된 간경직도가 20% 이상 증가할 때 간경변증 합병증 발생, 간-관련 사망의 위험도가 증가하였다.<sup>453</sup> 그러므로 만성간질환에서 순간 탄성측정법은 비대상성 간경변증 발생 예측에 유용할 것으로 생각되나, 간질환의 원인, 연구의 특성에 따라 예측능이나 절단값들이 이질적이어서 이를 임상에 직접적으로 적용하기는 어렵다. 또한 순간 탄성측정법이 비대상성 간경변증 발생 예측에 있어서 HVPG 직접 측정이나 간 조직검사와 비교해 우월한지, 추적 순간 탄성측정법검사는 유용한지 등은 아직까지는 불확실하다.

### 6-3-3. 횡파 탄성초음파

횡파 탄성초음파가 만성간질환 환자에서 비대상성 간경변증 발생 예측에 도움이 되는지에 대한 근거는 부족한 상황이나, 최근 5,648명의 대상성 진행된 만성간질환 환자 대상 다국적, 다기관 코호트 연구가 보고된 바 있다.<sup>504</sup> MELD 점수와 횡파 탄성초음파로 측정된 간경직도를 이용하여 환자들을 간경직도 <20 kPa 그리고 MELD <10인 저위험군, 간경직도  $\geq 20$  kPa 혹은 MELD  $\geq 10$ 인 중간위험군, 간경직도  $\geq 20$  kPa 그리고 MELD  $\geq 10$ 인 고위험군으로 분류하였으며, 비대상성 간경변증의 발생률은 1년 각 환자군에서 0.7%, 7.7%, 26.6%, 2년째 4.1%, 20.0%, 61.8%로 유의한 차이를 보였다.

#### 6-3-4. 자기공명 탄성검사

만성간질환 환자 대상 국제 다기관 연구에서, 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도 증가는 비대상성 간경변증 발생과 위험비 1.34로 관련 있었고, 4.7 kPa보다 높은 간경직도를 보이는 환자들은 3 kPa보다 낮은 간경직도를 보이는 경우보다 비대상성 간경변증 발생 위험도가 위험비 67.5로 유의하게 높았다.<sup>458</sup> 이는 국내에서 발표된 소규모 후향 연구에서도 확인되었다.<sup>459</sup> 6개의 코호트, 2,018명의 비알코올 지방간질환 개별 환자 자료를 이용한 메타분석이 보고되었다.<sup>261</sup> 이 연구에서는 FIB-4와 자기공명 탄성검사를 조합한 MEIFB와 자기공명 탄성검사 단독의 예측능이 연구되었고, 그 결과 간경직도가 <5 kPa인 환자군과 비교한 >8 kPa인 환자군의 비대상성 간경변증 발생의 위험비는 15.9였고, 5-8 kPa인 환자군과 <5 kPa인 환자군을 비교하였을 때의 위험비는 11.0였다. MEIFB 양성과 음성을 비교하였을 때, MEIFB 양성 환자들의 비대상성 간경변증 발생의 위험비는 20.6이었다. 따라서 자기공명 탄성검사는 비알코올 지방간질환 환자에서 비대상성 간경변증 발생을 예측하는 데 유용할 것으로 생각되고, 비알코올 지방간질환 이외의 다른 원인의 만성간질환 환자들에서도 추가적인 연구가 필요하다.

### 6-4. 사망

#### 6-4-1. 혈청표지자

만성간질환이 없는 국내 46,456명의 성인 대상 연구가 보고되었고, FIB-4 >2.67 집단의 위험비는 총-사망, 간-관련 사망에 대해 1.64, 10.50이었다.<sup>505</sup> 국내 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 FIB-4 >2.67는 높은 간-관련 사망과 연관되었다.<sup>506</sup> 비알코올 지방간질환에서는, 13개 연구를 포함한 체계적 문헌고찰이 보고되었고, FIB-4, NFS, APRI의 AUC는 각각 0.67-0.82, 0.70-0.83, 0.52-0.73으로

사망을 예측하였다.<sup>507</sup> 437,828명 대상 국내 코호트 연구에서 FIB-4의 절단값을 1.3, 2.67로 하여 환자를 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 분류하였고, 비알코올 지방간질환 환자에서 건강인과 비교한 사망의 위험비는 각각 0.43, 2.74, 84.66, 알코올 관련 간질환 환자에서 건강인과 비교한 사망의 위험비는 각각 0.67, 5.44, 59.73이었다.<sup>508</sup> 10개 연구, 3,485명의 간세포암종 환자 대상 메타분석에서 FIB-4의 증가는 위험비 1.74로 불량한 생존률과 연관되었고,<sup>509</sup> 15개 연구, 5,051명의 간세포암종 환자 대상 메타분석에서 APRI의 증가는 위험비 1.62로 불량한 생존율과 연관되었다.<sup>510</sup>

#### 6-4-2. 순간 탄성측정법

만성간질환 환자 대상 17개 연구를 포함한 메타분석에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도의 증가의 간-관련 사망에 대한 상대위험비는 1.22였다.<sup>436</sup> 만성간질환 환자 대상 54개 연구를 포함한 다른 메타분석에서는 높은 간경직도의 간-관련 사망과 관련된 상대위험비는 4.2였고, 1.11/kPa의 양-반응 상관관계도 확인되었다.<sup>437</sup> 이는 62개 연구를 포함한 다른 메타분석에서도 상대위험비 1.08/kPa로 유사한 결과를 보였고, 특히 3개 연구, 4,374명의 환자를 세부 분석하였을 때, 간-관련 사망의 상대위험비는 5 kPa과 비교하여 절단값 8.5 kPa, 13.5 kPa, 19.8 kPa, 37.5 kPa에서 각각 1.34, 3.25, 7.72, 14.25로 증가하였다.<sup>438</sup> C형간염 바이러스/인체 면역결핍 바이러스 중복감염 동시 감염 환자 대상 유럽의 후향 연구에서 순간 탄성측정법을 포함한 예측 모델이 사망 예측에 있어 간 조직검사와 대등함을 보여주었다.<sup>498</sup>

국내 만성 B형간염 환자에서 간-관련 사망을 포함한 간-관련 합병증 발생은 절단값 11.6 kPa 기준으로 5.9% vs. 23.1%, 18.2 kPa 기준으로 9.8% vs. 33.3%로 유의한 차이를 보였고, 추적검사에서 간경직도가 감소할 때 간-관련

합병증도 감소하였다.<sup>443</sup> 대만의 소규모 연구에서 DAA 치료를 받은 만성 C형간염 환자에서 지속 바이러스 반응 획득 후 1년째 간경직도 8 kPa을 절단값으로 하였을 때 간-관련 사망이나 이식을 포함한 간-관련 합병증의 발생이 위험비 5.04로 유의한 차이를 보였다.<sup>502</sup> 알코올 관련 간질환 환자에서는 간경직도 >15 kPa인 환자군은 간세포암종 발생, 간경변증 합병증 발생, 사망을 포함한 간-관련 합병증의 발생 위험비는 27.9였다.<sup>454</sup> 비알코올 지방간질환 환자를 분석한 유럽의 전향 연구에서, 간경직도가 12 kPa을 초과할 때 유의하게 사망 위험도가 높았고,<sup>503</sup> 다른 연구에서는 간 조직검사에서 진행된 간섬유화가 있거나 간경직도 10 kPa 이상의 비알코올 지방간질환 환자들만 후향적으로 분석하였고, 간경직도가 높을수록, 그리고 최소 6개월 이상 간격을 두고 추적 관찰 중 간경직도가 20% 이상 증가할 때 간경변증 합병증 발생과 간-관련 사망 발생이 증가하였다.<sup>453</sup> 따라서 순간 탄성측정법은 만성간질환 환자에서 간세포암종 발생, 비대상성 간경변증 발생뿐만 아니라 사망을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다.

### 6-4-3. 황파 탄성초음파

황파 탄성초음파의 사망에 대한 예측력은 연구가 부족하지만, 최근 5,648명의 대상성 진행된 만성간질환 환자 대상 다국적, 다기관 코호트 연구가 보고되었다.<sup>504</sup> 진행된 만성간질환 환자에서, MELD 점수와 황파 탄성초음파로 측정된 간경직도를 이용하여 환자들을 간경직도 <20 kPa 그리고 MELD <10인 저위험군, 간경직도 ≥20 kPa 혹은 MELD ≥10인 중간위험군, 간경직도 ≥20 kPa 그리고 MELD ≥10인 고위험군으로 분류하면 사망률은 1년째 각 환자군에서 0.3%, 4.6%, 15.7%, 2년째 1.5%, 11.7%, 38.8%로 유의한 차이를 보였다. 이에 대한 절단값 및 다른 간섬유화검사와의 비교 역시 아직은 불확실하고, 더 많은 근거가 필요하다.

#### 6-4-4. 자기공명 탄성검사

만성간질환 환자 대상 국제 다기관 연구에서, 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도 증가는 사망률 증가와 관련이 있었고 위험비는 1.17이었다. 간경직도 >4.7 kPa 환자군은 <3 kPa 환자군에 비해 사망 위험도가 높았고 위험비는 2.90이었다.<sup>458</sup> 국내 만성간질환 환자 대상 소규모 후향 연구에서도 유사한 결과를 보였다.<sup>459</sup> 6개 연구, 2,018명의 비알코올 지방간질환 개별 환자 자료를 이용한 메타분석이 보고되었다.<sup>261</sup> 간경직도 <5 kPa 환자군과 비교한 >8 kPa 환자군의 사망의 위험비는 4.78이었고, 5-8 kPa 환자군과 <5 kPa 환자군을 비교하였을 때의 위험비는 2.31이었다. MEFIB 양성과 음성을 비교하였을 때, MEFIB 양성 환자들의 사망에 대한 위험비는 3.78이었다. 그러므로 자기공명 탄성검사는 만성간질환 환자에서 사망을 예측하는 데 도움을 줄 수 있다.

#### 권고사항

1. 만성간질환 환자에서 혈청표지자(B2), 순간 탄성측정법(A2), 자기공명 탄성검사(B2)를 이용하여 간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 위험도를 평가할 수 있다.
2. 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료 전후 순간 탄성측정법을 이용하여 간세포암종 위험도를 평가할 수 있다. (B2)
3. 간세포암종 환자에서 간 절제, 고주파 소작술 치료 전 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 후 예후 예측을 할 수 있다. (B2)

# 만성간질환 경과 감시

The Korean Association for the Study of the Liver

## 7-1. 만성 B형간염

만성 B형간염 환자에서 장기간의 경구용 항바이러스 치료는 간섬유화의 호전과 밀접한 관계가 있다.<sup>513-515</sup> 비침습적 검사는 간섬유화의 변화를 모니터링하는 좋은 방법이다. 많은 연구에서 항바이러스 치료를 받은 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 치료 후 유의하게 호전되었다(표 26).<sup>516</sup> 최근 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 중 순간 탄성측정법을 연속 측정한 24개 연구를 포함한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서, 간경직도는 항바이러스 치료 1년 뒤 기준점 대비  $-2.56$  kPa (21.3%) 감소하며, 간경직도가 11 kPa 초과하여 간경변증으로 예상되었던 환자의 약 30.4%에서 1년 뒤 간경직도가 11 kPa 미만으로 감소하였다.<sup>517</sup> 이 연구들에서 항바이러스 치료 후 간경직도의 감소는 간섬유화의 호전뿐만 아니라 염증 개선을 함께 반영한다고 할 수 있다. 그러나 대부분의 연구들에서는 기준으로 참고할 만한 간생검을 치료 전후에 시행하지 않았기 때문에, 간 조직검사를 통해 얻어진 간섬유화 및 염증의 개선 정도와 간경직도 감소 사이의 유의한 관계성을 밝혀내기 어렵다는 한계점이 있다. 최근 Dong 등<sup>518</sup>이 시행한 중국의 다기관 전향 연구에서 182명의 환자가 78주간의 엔테카비어 치료 전후에 각각 간 조직검사와 순간 탄성측정법을 동시에 시행받았다. 이 연구에서 간경직도는

표 26. 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 전후 순환 시간 탄성측정법을 이용한 간경직도의 변화

참고문헌	연구 형태	국가	환자 수	항바이러스제 종류	관찰 기간	기저 간경직도(kPa)	추적 간경직도(kPa)	P-value
Gou et al. <sup>575</sup> (2010)	전향 코호트	중국	74	TLV (n=74)	6개월	16.5±8.9	10.5±4.1	0.003
Enomoto et al. <sup>576</sup> (2010)	후향 코호트	일본	20	ETV (n=20)	1년	11.2 (7.0-15.2)	7.8 (5.1-11.9)	0.009
Kim et al. <sup>577</sup> (2010)	후향 코호트	한국	23	LMV (n=11), ETV (n=7), ADV (n=5)	1년	13.7±7.9	11.3±5.3	0.018
Wong et al. <sup>578</sup> (2011)	전향 코호트	홍콩	71	ADV or CLV (n=71)	1년	8.8 (3.1-26.3)	6.6 (3.3-18.8)	<0.001
Fung et al. <sup>579</sup> (2011)	후향 코호트	홍콩	58	CLV (n=24), ETV (n=20), ADV (n=14)	6개월 미만	7.9 (3.6-34.3)	6.4 (3.2-26.3)	<0.001
Lim et al. <sup>580</sup> (2011)	후향 코호트	한국	62	ETV (n=62)	1년	15.1 (5.6-75.0)	8.8 (3.0-33.8)	NR
Fung et al. <sup>581</sup> (2011)	전향 코호트	홍콩	110	LMV (n=49), ETV (n=41), combination (n=10), ADV (n=6), TDF (n=3), TLV (n=1)	3년	7.3	6.1	<0.001
Ogawa et al. <sup>582</sup> (2011)	후향 코호트	일본	22	LMV or ETV (n=22)	3년	8.2 (4.2-28.5)	5.3 (2.5-18.0)	0.006
Osakabe et al. <sup>583</sup> (2011)	후향 코호트	일본	29	ETV (n=21), LMV (n=8)	3년	12.9 (6.2-17.9)	4.7 (3.1-7.9)	0.006
Yan et al. <sup>584</sup> (2013)	전향 코호트	중국	58	TLV (n=26), ETV (n=22), LMV (n=8), ADV (n=2)	1년	8.8 (3.2-47.3)	5.5 (2.8-21.5)	NR
Kim et al. <sup>585</sup> (2014)	전향 코호트	한국	121	ETV (n=121)	3년	14.3 (9.0-23.5)	7.3 (5.3-11.8)	<0.001
Wong et al. <sup>586</sup> (2013)	전향 코호트	홍콩	106	NR	4년	6.4±2.1	5.6±2.7	<0.001
Yang et al. <sup>587</sup> (2014)	후향 코호트	중국	65	TLV (n=65, 대상성 간경변증 환자)	2년	19.1 (7.3-32.6)	14.8 (7.4-32.5)	<0.001
			62	TLV (n=62, 비대상성 간경변증 환자)		30.5 (9.1-55.0)	29.9 (8.4-53.2)	0.085

표 26. (계속)

참고문헌	연구 형태	국가	환자 수	항바이러스제 종류	관찰 기간	기저 간경직도(kPa)	추적 간경직도(kPa)	P-value
Kim et al. <sup>588</sup> (2014)	후향 코호트	한국	83	ETV 0.5 mg (n=28), LMV (n=22), CLV (n=14), combination (n=11), ADV (n=4), ETV 1.0 mg (n=4)	1년	16.2±12.4	11.3±7.4	<0.001
Zhang et al. <sup>589</sup> (2015)	후향 코호트	중국	12	NR	6개월	12.0±9.3	11.1±10.3	0.695
Wang et al. <sup>590</sup> (2016)	후향 코호트	대만	80	TDF (n=80)	3년	10.2±6.2	7.3±5.7	<0.001
Chon et al. <sup>591</sup> (2017)	전향 코호트	한국	120	ETV (n=78), LMV (n=42)	5년	14.5±7.2	8.3	<0.001
Zeng et al. <sup>592</sup> (2017)	후향 코호트	중국	108	ETV (n=87), combined (n=9), TLV (n=8), ADV (n=4)	2년	8.7±3.1	5.9±1.6	<0.001
Stasi et al. <sup>593</sup> (2017)	후향 코호트	이탈리아	20	ETV or TDF (n=20)	2년	12.6±6.3	7.3±3.2	0.001
Liang et al. <sup>594</sup> (2018)	전향 코호트	중국	534	TLV or TLV + ADV (n=534)	2년	8.6 (2.6-49.5)	5.3 (2.7-36.8)	<0.001
Wu et al. <sup>595</sup> (2018)	전향 코호트	중국	120	ETV (n=120)	1.6년	13.8 (9.6-20.3)	7.7 (5.7-12.0)	<0.05
Dong et al. <sup>518</sup> (2019)	전향 코호트	중국	182	ETV based treatment (n=182)	1.6년	11.3 (7.8-16.7)	6.4 (5.1-8.8)	NR
Wei et al. <sup>596</sup> (2022)	후향 코호트	중국	23	ETV or TDF or TAF (n=23)	2년	8.9	6.4	<0.001
Hu et al. <sup>597</sup> (2023)	후향 코호트	중국	102	TDF (n=49), ETV (n=40), TAF (n=13)	2년	8.3±3.9	6.2±1.9	<0.001

kPa, kilopascal; TLV, telbivudine; ETV, entecavir; LMV, lamivudine; ADV, adefovir; CLV, clevudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; NR, not reported.



치료 전 각각의 섬유화 단계를 진단하는 능력이 우수하였으며, 78주 항바이러스 치료를 받는 과정에서 간경직도의 감소는 간섬유화보다는 염증의 호전을 반영하는 것으로 나타났다. 항바이러스 치료 후 조직학적 간섬유화 호전의 유일한 예측 인자는 치료 전 Ishak 섬유화 점수였다. 순간 탄성측정법으로 항바이러스 치료 전후 간섬유화 측정 시 고려해야 될 점은 ALT가 상승했을 때에는 간경직도가 간섬유화와 별개로 높게 측정될 수 있기 때문에,<sup>49,127</sup> 항바이러스 치료 후 간경직도의 개선은 간섬유화 개선보다는 염증 개선에 따른 ALT 정상화와 관련이 있다는 점이다.

순간 탄성측정법검사는 항바이러스 치료를 받지 않는 만성 B형간염 환자의 자연경과를 모니터링하는 데 이용된다.<sup>41,519-521</sup> 한 연구 결과에 따르면, ALT가 정상이고, 항바이러스 치료 조건에 맞지 않아 경과를 관찰하는 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 20% 이상 증가가 간 조직검사에서 METAVIR 섬유화 점수 1점 이상으로 정의되는 간섬유화 진행을 예측하는 데에 진단 AUC 0.79로 우수하였다.<sup>519</sup> 순간 탄성측정법을 이용한 간경직도검사의 연속 측정은 혈청표지자에 비해 간섬유화 진행에 대한 예측도가 더 높았다. 그렇지만 상기 연구들은 포함된 환자 수가 적으며, 후향적으로 B형간염 환자들을 모니터링한 연구이기 때문에, 항바이러스 치료를 하지 않는 비활동성 간염 환자에서 순간 탄성측정법검사의 유용성 및 실시 간격에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

APRI와 FIB-4를 통해 장기간의 항바이러스 치료를 받는 만성 B형간염 환자에서 간섬유화의 개선을 모니터링하는 것이 치료 효과를 평가하는 데 유용하다는 연구들이 보고되었다.<sup>522-524</sup> 그러나 몇몇 연구에서는 APRI와 FIB-4가 순간 탄성측정법과 비교하여 간섬유화의 호전을 평가하는 진단능이 떨어진다고 하였으며,<sup>518,525</sup> 테노포비어DF 치료 전후 간 조직검사를 반복한 3상 임상시험 두 개의 결과를 종합한 연구에 따르면, 테노포비어DF 240주 치료 후에 APRI 또는 FIB-4 점수의 감소는 간 조직검사에서 관찰되는 간섬유화의 호전과 상관관계가 없었다.<sup>525</sup> 이 연구에서

치료 전 APRI, FIB-4 점수는 조직학적 간섬유화 단계와 상관관계가 있었지만, 장기간의 항바이러스 치료 후 APRI, FIB-4 점수는 간섬유화 정도를 간 조직검사보다 낮게 평가하는 경향이 있었다. 따라서, APRI, FIB-4로 항바이러스 치료 후 간섬유화의 호전을 예측할 수 있는지에 대해서는 후속 연구가 필요하다. 71명의 만성 B형간염 환자 대상 연구에서 점 횡파 탄성초음파로 평가한 간경직도는 장기간의 항바이러스 치료 동안 지속적으로 감소하였으나,<sup>526</sup> 향후 많은 환자 수를 대상으로 하는 연구 결과가 뒷받침되어야 한다.

## 7-2. 만성 C형간염

만성 C형간염에서 항바이러스 효과가 우수한 DAA가 전 세계적으로 사용됨에 따라서, C형간염 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자에서 간섬유화의 호전을 확인하기 위한 비침습적 검사의 필요성이 중요하게 부각되었다. 만성 C형간염 환자에서 항바이러스 치료 전후 순간 탄성측정법을 통해 측정된 간경직도의 변화를 관찰한 한 메타분석에서 항바이러스 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자의 약 28.2%의 환자에서 간경직도 감소가 있었다.<sup>527</sup> Interferon 치료를 받은 환자에 비해 DAA 치료를 받은 환자군에서, 간경변증이 동반되지 않은 환자에 비해 간경변증이 동반된 환자군에서, 치료 전 간 수치가 낮은 환자에 비해 높은 환자군에서 치료 후 간경직도가 더 큰 폭으로 감소하였다. 특히, 치료 전 간경직도가 9.5 kPa보다 높아 진행된 간섬유화가 있다고 생각되는 환자들의 47%에서 치료 후 간경직도 점수가 9.5 kPa 미만으로 감소되었다.<sup>527</sup> 749명의 진행된 간섬유화를 동반한 만성 C형간염 환자 대상 이탈리아 연구에서, DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자들에서 순간 탄성측정법을 통해 측정된 간경직도가 19.3 kPa에서 14.2 kPa로 유의하게 감소되었다.<sup>528</sup> 간이식 후 C형간염이 재발하여 DAA 치료를 받은 환자

대상 연구에서, 지속 바이러스 반응을 획득한 84명의 환자들에서 치료 전과 치료 12개월 뒤 간 조직검사와 순간 탄성측정법을 반복 측정하였으며, 간 조직검사에서 간섬유화의 호전을 보이는 군에서 호전이 없는 군에 비하여 간경직도가 유의하게 감소하였다(47% vs. 30%).<sup>529</sup> 이 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 후 12개월 뒤 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도는 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC가 0.90으로 높았지만, 간경직도의 호전 정도가 간섬유화의 호전을 예측하는지에 대한 진단 AUC는 0.65로 낮았다.<sup>529</sup> 이외에도 만성 C형간염에서 DAA 치료 전후 순간 탄성측정법을 이용한 간경직도 측정을 통해 간섬유화의 호전을 관찰한 연구들이 있다.<sup>530-536</sup> 그렇지만 현재 유럽간학회에서는 만성 C형간염 치료 후 간섬유화의 호전을 확인하기 위하여 순간 탄성측정법을 시행하는 것을 권장하지 않고 있는데 이는 간경직도의 감소가 염증의 개선인지, 간섬유화의 개선인지 감별하지 못하기 때문이며, 치료하지 않은 환자들에서 진행된 섬유화 또는 간경변증을 진단하기 위한 절단값을 지속 바이러스반응에 도달한 환자에서 동일하게 적용하는 것은 섬유화 정도를 저평가할 가능성이 있기 때문이다.<sup>529,537,538</sup> 한 연구에 따르면 항바이러스 치료 후 지속 바이러스반응을 이룬 33명의 C형간염 환자들에서 24명(73%)은 간경직도 12 kPa 미만으로 간경변증의 호전이 있다고 판단되었지만, 이 중 5명의 환자가 간 조직검사에서 여전히 간경변증 소견을 가지고 있었다.<sup>537</sup> 이는 항바이러스 치료 과정에서 간의 리모델링과 연관 있을 것으로 생각하며, 치료 전의 절단값을 그대로 사용한다면 치료 후 간경변증 등 섬유화를 진단하는 능력이 떨어질 수 있다고 보고하였다. 향후 순간 탄성측정법을 비롯한 비침습적 간섬유화검사서 항바이러스 치료 후 간섬유화 단계를 평가하는 적절한 절단값을 정하기 위한 연구가 필요하다.

만성 C형간염 환자에서 지속 바이러스 반응을 획득한 이후 점 횡파 탄성 초음파,<sup>534,536,539-543</sup> 자기공명 탄성검사<sup>544-546</sup>를 이용하여 측정한 간경직도가 치료 전과 비교하여 유의하게 감소됨을 보고한 연구들이 있다.

### 7-3. 비알코올 지방간질환

비알코올 지방간질환에서 치료에 따른 반응 평가 및 질병 진행을 비침습적으로 평가하는 것은 점차 중요해지고 있다. 임상에서 가장 간단히 적용 가능한 검사는 혈청 ALT로, 여러 연구에서 간 손상의 지표로 사용되어 왔다. 소아 환자들을 대상으로 한 TONIC 연구에서 치료 96주 후 평균 ALT 변화량은 조직학적 호전 유무와 관련 있었으며,<sup>547</sup> FLINT 연구에서 치료 24주 후 ALT가 17 IU/L 이상 감소한 경우 조직학적 호전과 유의하게 연관 있었다(AUC 0.83, 오즈비 11.0).<sup>548</sup> 미국에서 292명의 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자들의 혈청표지자와 간 조직검사 추적 관찰(중앙값 2.6년) 결과를 짝지어 분석한 후향 종단 연구에 따르면, APRI, FIB4, NFS의 변화 정도는 조직학적 간섬유화 진행과 유의하게 연관 있었다(진행된 간섬유화로의 진행 예측 C-통계량: APRI 0.82, FIB-4 0.81, NFS 0.80).<sup>549</sup> APRI, FIB-4, NFS 모두 진행된 간섬유화로 진행을 예측하는 데 90% 이상의 높은 음성예측도를 보였으나, 양성예측도는 40%대로 제한적 성능을 보였다. 또한 simtuzumab 임상시험에 참여한 진행된 간섬유화 환자에서 ELF 9.76 이상은 민감도 77%, 특이도 66%로 간경변증으로의 진행을 예측하였고, 시간 경과에 따른 ELF 변화값은 질환 진행 위험의 독립적인 예측 인자였다.<sup>493</sup> 반면 스웨덴에서 135명의 환자 대상 후향 연구에서, APRI, FIB4, NFS의 변화 정도가 간 조직검사 또는 순간 탄성측정법으로 평가한 간섬유화 진행을 진단하는 것에 제한된 임상적 유용성을 보였으며(AUC 0.56-0.64, 양성예측도 0.28-0.36),<sup>550</sup> 세 편의 연구들을 분석한 체계적 문헌고찰에서도 APRI, FIB4, NFS 모두 조직학적 간섬유화 진행을 예측하는 데 일관되지 못한 성능을 보였다.<sup>507</sup>

비알코올 지방간질환에서 간경직도와 조직학적 변화를 짝지어 분석한 연구는 아직 많지 않다. 인도에서 58명의 비만대사 수술을 받은 환자들을 대상으로 수술

전과 수술 후 1년째 간 조직검사와 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도를 짝지어 분석한 연구에서, 조직학적 섬유화 단계를 진단하는 간경직도의 절단값은 수술 전후 유의한 차이가 없었다.<sup>551</sup> 일본에서 14명의 환자들을 대상으로 10년 간격으로 시행한 순간 탄성측정법과 간 조직검사를 짝지어 분석한 소규모 연구에서 간경직도 값의 변화는 간섬유화 단계 진행과 중등도의 관련성을 보여(상관계수 0.56),<sup>552</sup> 순간 탄성측정법의 반복측정을 통한 치료 반응 평가 가능성을 제시하였다. 그리고 selonsertib과 simtuzumab 임상시험에 참여했던 1,135명의 대상성 간경변증 환자들을 대상으로 한 분석에서, 간섬유화 호전을 보인 176명 환자들은 그렇지 않은 군에 비해 ELF, 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도, 기계학습 기반 섬유화 지표의 더 큰 호전을 보였다.<sup>553</sup> 또한, REGENERATE 연구에 참여한 obeticholic acid 25 mg 치료군에서 조직학적 1단계 이상의 간섬유화 호전을 보인 환자들은 치료 전 대비 치료 18개월차에 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 3.68 kPa (19.8%) 감소하였다.<sup>554</sup> 그러나 단변량 분석에서 간경직도와 조직학적 간섬유화 호전 간의 연관성은 간경직도 10% 감소당 간섬유화 호전 오즈비 1.10, AUC 0.62의 약한 연관성만을 보여, 다른 임상 지표와의 병합을 통한 비침습적 검사의 치료 반응 예측 성능 개선이 필요함을 시사하였다. 최근 비알코올 지방간질환 임상시험에서 순간 탄성측정법으로 반복 측정된 간경직도 변화가 치료 반응 탐색 평가 변수로 연구되고 있으나, 아직 지방간염 관해 및 간섬유화 개선과 같은 조직학적 호전을 반영하는 정확한 기준치가 정립되어 있지 않고 관련 연구가 부족해 간 조직검사를 대체하지는 못하고 있다.<sup>4,555</sup>

비알코올 지방간질환에서 MRI-PDFF를 이용한 지방증 정량 평가는 조직 소견과 일치도가 매우 높으며,<sup>556,557</sup> 철 침착, 간섬유화 등의 영향을 배제할 수 있어 정확한 진단이 가능하다.<sup>297</sup> 최근 메타분석에서 MRI-PDFF상 30% 이상의 지방증 감소는 NAS가 2점 이상 향상될 오즈비가 약 7배 더 높았고, 비알코올 지방간염이 해소될

오즈비가 약 5배 높은 것으로 보고되었다.<sup>558</sup> 이에 최근 비알코올 지방간질환 임상 연구에서는 MRI-PDFF를 비침습적 지방증 평가 대리지표로 사용되고 있다.<sup>559-562</sup> 자기공명 탄성검사는 간 전체에 대한 측정이 가능하고 검사자 의존도가 없으며, 비만 여부에 제한을 받지 않아 비침습적 간섬유화검사 중 가장 정확하나 높은 가격과 낮은 접근성 문제를 극복해야 한다.<sup>258,259</sup> 102명의 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 자기공명 탄성검사 및 간 조직검사를 중앙값 1.4년의 시차로 반복 분석한 미국의 전향 코호트 연구에서, 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도의 15% 이상 증가는 1단계 이상의 간섬유화 진행 및 진행된 간섬유화 발생과 관련 있었다.<sup>563</sup> 한편 최소 2회 이상(중앙 시간 간격 3.4년) 자기공명 탄성검사를 받은 128명의 환자 대상 후향 연구에서, 기저 대비 간경직도가 19% 이상 증가한 군은 그렇지 않은 군에 비해 간경변증 및 간기능 저하 또는 사망의 발생 위험이 유의하게 더 높았다.<sup>564</sup> 그러나 54명의 의미있는 또는 진행된 간섬유화를 보이는 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서는 1단계 이상의 간섬유화 개선을 보인 군과 그렇지 않은 군 간에 자기공명 탄성검사로 측정된 간경직도의 변화에 유의한 차이가 없었다(-2.3% vs. 3.0%).<sup>565</sup>

종합하면 비알코올 지방간질환의 간 내 염증 및 간섬유화 치료 반응 평가에 있어 비침습적 검사들의 유용성이 제시되고 있으며, 후속 검증 연구가 필요하다. 간 내 지방량 치료 반응 평가와 관련하여 최근 MRI-PDFF가 간 조직검사를 대체하여 비침습적 대리지표로 활용되고 있으나, 폭넓게 이용되기 위해서는 고비용, 낮은 접근성 문제를 극복해야 한다.

#### 7-4. 알코올 관련 간질환

11편의 연구, 2만여 명의 알코올 관련 간질환 환자 대상 체계적 문헌고찰에서, FIB-4, ELF, 순간 탄성측정법, FibroTest 검사 모두 전체 또는 간질환 연관 사망,

간-관련 합병증 예측능은 AUC 0.7을 상회하였다.<sup>566</sup> 그러나 개별 연구들 간 이질성으로 인해 비침습적 검사들 간의 직접적인 비교는 가능하지 않았으며, 포함된 연구의 수가 제한적이라는 한계가 있다. 현 시점에서는 알코올 관련 간질환에서 비침습적 검사를 이용한 질환의 진행이나 치료 반응 모니터링 및 예후 예측의 유용성을 평가할 수 있는 연구가 부족하다.

## 7-5. 기타 만성간질환

자가면역간염에서 비침습적 검사를 이용한 질병 경과 감시 연구는 아직 부족하다. 독일에서 최소 2회 이상(중앙 시간 간격 2.7년) 순간 탄성측정법을 받은 125명의 자가면역간염 환자 대상 후향 연구에서, 완전 생화학 반응을 보이지 않았던 자가면역간염 환자들의 간경직도는 치료 이전에 비해 증가하는 경향을 보인 반면 (+1.7%/년;  $P=0.19$ ), 완전 생화학 반응을 보이는 경우는 치료 이전에 비하여 유의하게 감소하여(-7.5%/년) 관해 유도 치료 후 추적 관찰에 순간 탄성측정법이 유용할 수 있다고 보고하였다.<sup>567</sup> 그러나 향후 더 많은 환자들을 대상으로 하는 연구 결과가 뒷받침되어야 한다. 그리고 간 내 염증이 심할 경우 간경직도가 높게 측정되므로 관해 유도 치료를 받는 환자에서는 염증 호전 후 측정하는 것이 적절하다.<sup>343</sup>

원발담도담관염에서 순간 탄성측정법 또는 자기공명 탄성검사로 측정한 간경직도는 진행된 간섬유화 환자군을 구분하는 데 유용할 뿐만 아니라, 향후 비대상성 간질환으로의 진행도 예측할 수 있는 것으로 알려졌다(순간 탄성측정법 10.2 kPa 이상, 자기공명 탄성검사 4.3 kPa 이상).<sup>337,568</sup> 뿐만 아니라 150명의 원발담도담관염 환자들에서 최소 6개월 이상 간격으로 2회 이상 시행한 순간 탄성측정법을 분석한 후향 연구에 따르면, 연간 2.1 kPa 이상 간경직도가 증가할

경우 간-관련 합병증 위험도가 8.4배 증가하였다.<sup>331</sup> 이에 유럽간학회에서는 간섬유화가 경미한 원발담도담관염 환자는 2년마다, 진행된 간섬유화 환자는 1년마다 순간 탄성측정법을 반복 시행하기를 제안하고 있다.<sup>81</sup> 그러나 최적의 순간 탄성측정법 시행 간격에 대한 연구는 부족하다.

원발경화담관염에서 담관의 불규칙한 협착과 담즙 정체로 인해 간섬유화가 국소적이거나 균일하지 않게 진행할 수 있으므로, 간 조직검사 시 표본오차가 흔히 발생한다. 따라서, 임상시험을 제외한 진료 환경에서는 순간 탄성측정법 또는 자기공명 탄성검사를 통한 간섬유화 평가가 간 조직검사보다 더 선호된다.<sup>569</sup> 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 9.9 kPa보다 높을 경우, 간질환의 악화, 간이식 또는 사망 위험 증가와 관련 있었으며, 연간 1.3 kPa 이상 간경직도가 증가할 경우 불량한 예후 위험도가 10.4배 증가하였다.<sup>348</sup> 이에 따라, 적절한 검사 간격에 대한 근거는 아직 부족하지만, 유럽간학회에서는 원발경화담관염 환자에서 예후 평가를 위한 순간 탄성측정법 추적검사를 권고하고 있다.<sup>81</sup> 204명의 원발경화담관염 환자를 대상으로 자기공명 탄성검사를 반복 검사한 미국 연구에서, 전체 환자들의 연간 간경직도 평균 변화량은 0.05 kPa이었으나 간경변증 환자들의 변화량은 0.31 kPa로 유의하게 높았고, 간경직도가 연간 0.34 kPa 이상 악화된 경우 간-관련 합병증 발생 위험이 가장 높은 것으로 보고하여, 자기공명 탄성검사를 활용한 질병 경과 모니터링 가능성을 제시한 바 있다.<sup>570</sup> 단, 담석이나 종양으로 인한 담관 폐색이 있는 경우 간경직도가 높게 측정되어 간섬유화 정도를 과대평가할 위험이 있으므로 결과 해석에 주의를 요한다.<sup>350,571</sup>

ELF 검사는 원발경화담관염 환자에서 무이식 생존 예측에 높은 정확도를 보여 (AUC 0.78-0.81), 임상시험에서 대리 지표로의 활용 가능성이 제시된 바 있다.<sup>572-574</sup> 또한, simtuzumab 임상 2상 연구에서 기저 대비 치료 12주차 ELF 값이 0.19 이상 증가한 군은 그렇지 않은 군에 비해 비대상성 악화, 담관염 또는 담관암 발생 위험이



높은 것으로 보고되었다.<sup>325</sup> 그러나 ELF 검사는 상대적으로 아직 널리 이용되지 않는 제한점이 있다.<sup>569</sup>

### 권고사항

1. 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 항바이러스 치료 중 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)
2. 비알코올 지방간질환 환자에서 혈청표지자, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)
3. 원발담도담관염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 반응 및 질환 경과를 관찰할 수 있다. (B1)

# 소아청소년

The Korean Association for the Study of the Liver

소아청소년의 만성간질환은 선천성 또는 대사장애, 자가면역 및 간염 바이러스에 의한 광범위한 간질환을 포함한다. 전 세계적으로 소아청소년의 만성간질환 발생률 및 유병률이 증가하고 있고, 적절히 관리되지 않으면, 의미있는 간섬유화 또는 간경변증으로 진행된다.<sup>598-600</sup>

소아청소년의 만성간질환에서도 간섬유화 정도를 확인하기 위해서는 간 조직검사가 표준검사이나, 전신 마취가 필요한 것을 포함하여 여러 가지 윤리적 문제가 있어 소아청소년 영역에서는 간 조직검사의 한계가 크다. 소아청소년의 만성간질환에서 비침습적 간섬유화검사법에 대한 연구 결과는 대부분이 단면 연구를 통해 보고되었다.

## 8-1. 혈청표지자

### 8-1-1. APRI

APRI는 소아청소년의 만성간질환 환자에서 가장 많이 연구된 혈청표지자이다. 48명의 담도 폐쇄 영아 환자에서 진행된 간섬유화 이하의 간섬유화를 보이는 환자들은 평균 APRI는 1.38, 간경변증을 보이는 환자들의 평균 APRI는 3.74였다. APRI 1.38을 절단값으로 하면, 진행된 간섬유화 진단의 민감도와 특이도는 각각

100%와 21.43%였다.<sup>601</sup> Kasai 수술을 받은 260명의 담도 폐쇄 영아 환자의 전향 코호트 연구에서 APRI 1.22를 절단값으로 하면, 간경변증의 진단 AUC는 0.83이었다.<sup>602</sup> 46명의 만성 C형간염 환자에서 의미있는 간섬유화를 진단하는 APRI 절단값은 0.62였고, 민감도와 특이도는 각각 16.43%, 94.4%였다.<sup>603</sup> 92명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 APRI의 진행된 간섬유화의 진단 AUC는 0.628이었다.<sup>604</sup> 204명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 PIIINP, APRI, FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.92, 0.77, 0.74였고, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 각각 1.00, 0.85, 0.77이었다.<sup>605</sup>

소아청소년 대상 연구들에서 간섬유화 진단에 APRI가 유용함을 보여주었지만, 대규모 연구 및 검증 연구가 필요하다.

### 8-1-2. FIB-4

소아청소년 대상 연구에서 FIB-4는 APRI보다 간섬유화 진단에 낮은 진단능을 보이는 경우가 대부분이다. 비알코올 지방간질환,<sup>604-606</sup> 만성 C형간염,<sup>607</sup> 만성 B형간염,<sup>608</sup> 총담관낭종,<sup>609</sup> 기타 만성간질환<sup>610-613</sup>에서 FIB-4는 APRI보다 간섬유화 진단에 낮은 진단능을 보인다. 예외적으로 77명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 FIB-4의 의미있는 간섬유화 진단능이 APRI보다 우수하였다(AUC 0.81 vs. 0.70).<sup>614</sup>

### 8-1-3. Pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI)와 rediatric NAFLD fibrosis score (PNFS)

PNFI는 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자 코호트에서 나이, 허리둘레, triglyceride 수치를 기반으로 개발되었다.<sup>615</sup> 111명의 소아청소년 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 PNFI는 진행된 간섬유화의 진단 AUC가 0.618이었다.<sup>616</sup>

Alkhoury 등<sup>617</sup>은 의미있는 간섬유화 진단 AUC는 0.747로 보고하였다.

2014년 ALT, alkaline phosphatase, 혈소판 수, GGT를 기반으로 242명의 소아청소년 비알코올 지방간질환 코호트에서 PNFS가 처음 개발되었고, 진행된 간섬유화의 진단 AUC는 0.70이었다.<sup>613</sup> 하지만 PNFS는 외부 검증이 부족하다.

#### 8-1-4. 기타 혈청표지자

소아청소년에서 간섬유화 혈청표지자로 HA,<sup>612,618-628</sup> Type IV collagen,<sup>612,621,622,624,629</sup> PIIIINP,<sup>623</sup> Laminin,<sup>623,626-628</sup> YKL-40,<sup>618,626,630</sup> Monocyte chemoattractant protein,<sup>612</sup> Soluble Fas,<sup>612</sup> Cytokeratin-18 fragments,<sup>620,626,631,632</sup> Autotaxin,<sup>629,633</sup> M2BPGi,<sup>621,629,634</sup> 등의 물질이 연구되었다. 하지만 간섬유화 진단을 위한 혈청표지자는 소아청소년 영역에서 대규모 연구가 필요하다.

### 8-2. 순간 탄성측정법

순간 탄성측정법은 성인에서와 마찬가지로 소아청소년에서 간섬유화 진단을 위해 가장 많이 연구되었다.<sup>155</sup> 83명의 건강한 소아청소년 대상 연구에서 간경직도의 중앙값은 4.1 kPa이었다.<sup>635</sup> 123명의 건강한 소아청소년 대상 연구에서 간경직도 중앙값은 1세에서 5세 사이는 3.4 kPa, 6세에서 11세 사이는 3.8 kPa, 12세에서 18세 사이는 4.1 kPa로 보고되어 소아청소년에서도 연령이 증가함에 따라 간경직도가 증가하는 것을 보여주었다.<sup>636</sup> 최근 독일의 전향 인구 기반 코호트 연구(LIFE Child cohort)에서 10-18세의 건강한 소아청소년 482명 대상 연구에서 간경직도 백분위수가 남녀 차이를 보였고, 남자의 경우에는 사춘기가 진행되면서 간경직도가 의미 있게 증가하였으나 여자의 경우에는 차이가 없었다.<sup>637</sup> 이와 같은 연구 결과를 바탕으로 소아청소년 순간 탄성측정법을 이용한 간섬유화 평가에서 연령

및 성별, 사춘기를 고려하여 간경직도를 해석해야 한다.

다양한 병인에 의한 소아청소년 만성간질환 환자 대상 연구에서 진행된 간섬유화 진단의 절단값을 7.5–13 kPa로 제안하였다.<sup>618,620,638</sup> 각각의 병인에 대한 절단값을 살펴보면, Luo 등<sup>608</sup>은 만성 B형간염 환자 43명에서 의미있는 간섬유화 진단의 절단값을 5.9 kPa (진단 AUC 0.74)로 보고하였다. 담도 폐쇄 영아의 수술 전 순간 탄성측정법의 진단능에 대한 연구를 살펴보면, Shen 등<sup>639</sup>이 31명의 환자 대상 연구에서 간경변 진단의 절단값은 15.5 kPa (진단 AUC 0.87), Shin 등<sup>640</sup>의 47명의 환자 대상의 연구에서 진행된 간섬유화와 간경변증 진단의 절단값은 각각 9.6 kPa (진단 AUC 0.86), 18.1 kPa (진단 AUC 0.96)이었다. Nobili 등<sup>641</sup>의 비알코올 지방간질환 환자 대상 연구에서 진행성 간섬유화 진단의 절단값은 9 kPa이었다. 문맥압 항진증 진단을 위한 절단값은 9.7 kPa (범위, 6.2–12.7 kPa)이 제안되었다.<sup>642</sup>

2018년 11개 연구, 723명 소아청소년 환자 대상 메타분석에서 순간 탄성측정법은 의미있는 간섬유화의 진단 AUC는 0.96이었다(민감도 95%, 특이도 90%).<sup>643</sup>

### 8-3. 황파 탄성초음파

황파 탄성초음파는 소아청소년에서 정상 값에 대한 연구는 부족하다. 최근 연구에서 32명의 소아청소년 간질환 환자(평균 연령 2.1세)와 15명의 대조군(평균 연령 11.8세)의 황파 탄성초음파로 측정된 간경직도를 비교하였고, 간질환 환자의 평균 간경직도는 대조군보다 의미 있게 높았다(6.2 vs. 4.6 kPa).<sup>644</sup>

10개 연구를 포함한 메타분석에서 황파 탄성초음파의 의미있는 간섬유화 진단의 절단값은 9.4 kPa (진단 AUC 0.91)이었다.<sup>645</sup> 213명의 만성간질환 환자 대상인 전향 단면 연구에서 진행된 간섬유화 진단의 절단값은 12 kPa (진단 AUC 0.91)이었고,<sup>646</sup>

160명의 환자 대상인 연구에서는 각 섬유화 단계( $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$ ,  $F4$ )에 대한 횡파 탄성초음파의 진단 AUC는 각각 0.990, 0.923, 0.819, 0.884였다.<sup>647</sup>

병인에 따른 연구를 살펴보면, 46명의 만성 C형간염 환자에서 의미있는 간섬유화 이상을 보이는 환자들은 그렇지 않은 환자들보다 높은 간경직도를 보였다(10.43 vs. 4.26 kPa).<sup>603</sup> 간 조직검사로 지방간염이 진단된 68명의 소아청소년 환자 대상 연구에서 횡파 탄성초음파의 1단계 이상의 간섬유화, 2단계 이상의 간섬유화 진단 AUC는 각각 0.92, 0.97이었다.<sup>648</sup> 69명의 담도 폐쇄 의증 환자에 대한 전향 코호트 연구에서 간섬유화 단계와 횡파 탄성초음파로 측정된 간경직도 값은 높은 상관성을 보였고(상관계수는 0.79), 각 섬유화 단계( $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$ ,  $F4$ )의 절단값은 각각 9.1 kPa, 11.6 kPa, 13.0 kPa, 15.7 kPa이었다.<sup>628</sup>

횡파 탄성초음파는 간섬유화 유무의 진단에는 민감도와 특이도가 좋지만, 나이와 키에 의해 전단파의 속도가 영향을 받을 수 있다.<sup>649</sup>

## 8-4. 자기공명 탄성검사

자기공명 탄성검사의 정상 값은 소아청소년에서는 제한적이다. 81명의 건강한 소아청소년(평균 나이 12.6세)에 대한 전향 연구에서 평균 간경직도는 2.45 kPa를 보였고, 이는 건강한 성인에서 보고된 값보다 높았다.<sup>650</sup>

Trout 등<sup>651</sup>은 소아청소년 간식식 대기자 대상 연구에서 자기공명 탄성검사의 의미있는 간섬유화 진단 AUC를 0.70으로 보고하였고, Xanthakos 등<sup>652</sup>은 다양한 만성간질환 환자에서 의미있는 간섬유화 진단의 절단값을 2.71 kPa (AUC 0.90 이상)로 보고하였다. 다른 다기관, 전향 연구에서 진행된 간섬유화의 진단 AUC는 0.93이었다.<sup>653</sup>

최근 다양한 간질환을 가진 소아청소년 93명을 포함한 코호트 연구에서 진행된

간섬유화 진단의 횡파 탄성초음파, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사의 AUC는 각각 0.80, 0.86, 0.90이었다.<sup>654</sup> 자기공명 탄성검사 역시 소아청소년에서 간섬유화 진단능이 높음을 보여주는 연구들이 있지만 아직 그 수가 부족하다.

### 권고사항

1. 소아청소년 만성간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)

## 권고사항 요약

The Korean Association for the Study of the Liver

표 27. 2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 진료 가이드라인 권고사항

		권고사항
비침습적 검사의 종류	혈청표지자	1. 혈청표지자를 이용하여 비침습적으로 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)
	순간 탄성측정법	1. 순간 탄성측정법을 이용하여 비침습적으로 빠르고 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (A1)
	횡파 탄성초음파	1. 횡파 탄성초음파를 이용하여 간의 해부학적 구조를 보면서 비침습적으로 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)
	자기공명 탄성검사	1. 자기공명 탄성검사를 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 정확하게 평가할 수 있다. (A1)
비침습적 검사의 간섬유화 진단능	만성 B형간염	1. 만성 B형간염에서 APRI, FIB-4, FibroTest의 민감도는 낮으며 특이도는 높아 의미있는 간섬유화와 간경변증을 배제하기 위해 사용할 수 있다. (B1)
		2. 만성 B형간염에서 순간 탄성측정법을 이용하여 의미있는 간섬유화와 간경변증을 높은 민감도와 특이도로 진단할 수 있다. (A1)
		3. 만성 B형간염에서 횡파 탄성초음파와 자기공명 탄성검사는 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단에 우수한 진단능을 보인다. (B1)
		4. 만성 B형간염에서 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단 정확도를 높이기 위해 혈청표지자와 순간 탄성측정법의 순차적 혹은 동시검사를 고려할 수 있다. (B2)
	만성 C형간염	1. 만성 C형간염에서 혈청표지자(B1), 순간 탄성측정법(A1), 횡파 탄성초음파(B1), 자기공명 탄성검사(B1)를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다.



권고사항	
비알코올 지방간질환	1. 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 배제하기 위해 혈청표지자를 사용할 수 있다. (B1)
	2. 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (A1)
알코올 관련 간질환	1. 알코올 관련 간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 선별하거나 배제하기 위해 순간 탄성측정법을 사용할 수 있다. (B1)
	2. 알코올 관련 간질환 환자에서 ELF, FibroTest, FIB-4, 횡파 탄성초음파를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)
기타 만성 간질환	1. 원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B1)
고위험군 선별	1. 만성 B형간염 환자 중 화색지대에 해당하는 경우 항바이러스 치료를 위해 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단한다. (A2)
	2. 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4 1.3 이상인 경우 간전문가에게 의뢰를 하거나 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단한다. (B1)
문맥압항진증의 진단과 예후 예측	1. 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도가 20 kPa 이상 또는 혈소판 수 150,000/mL 이하인 대상성 진행된 만성간질환 환자는 식도정맥류 선별을 위해 상부위장관 내시경검사가 필요하다. (A2)
	2. 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도, 비장 크기, 혈소판 수를 조합한 LSPS를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B1)
	3. 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사로 측정된 비장경직도를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B2)
간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 예측	1. 만성간질환 환자에서 혈청표지자(B2), 순간 탄성측정법(A2), 자기공명 탄성검사(B2)를 이용하여 간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 위험도를 평가할 수 있다.
	2. 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료 전후 순간 탄성측정법을 이용하여 간세포암종 위험도를 평가할 수 있다. (B2)
	3. 간세포암종 환자에서 간 절제, 고주파 소작술 치료 전 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 후 예후 예측을 할 수 있다. (B2)

<b>권고사항</b>	
만성간질환 경과 감시	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 항바이러스 치료 중 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)</li> <li>2. 비알코올 지방간질환 환자에서 혈청표지자, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)</li> <li>3. 원발담도담관염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 반응 및 질환 경과를 관찰할 수 있다. (B1)</li> </ol>
소아청소년	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 소아청소년 만성간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)</li> </ol>

## 참고문헌

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
2. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50:1344-1355.
3. 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.
4. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: past, present and future. *J Hepatol* 2022;76:1362-1378.
5. Lee Y, Bae S, Kim JH, Kwak M, Jeon SY, Kim T, et al. Diagnostic efficacy of serum asialo  $\alpha$ 1-acid glycoprotein levels for advanced liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B compared to that in healthy subjects: a prospective study. *J Clin Med* 2023;12:712.
6. Lee EY, Kang JH, Kim KA, Chung TW, Kim HJ, Yoon DY, et al. Development of a rapid, immunochromatographic strip test for serum asialo  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in patients with hepatic disease. *J Immunol Methods* 2006;308:116-123.
7. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
8. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739.
9. 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.
10. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.
11. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
12. 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.
13. Forn X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):986-992.
14. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis

- scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
15. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2328-2332.
  16. Borsoi Viana MS, Takei K, Collarile Yamaguti DC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009;8:26-31.
  17. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-173.
  18. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008;7:350-357.
  19. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521-1530.
  20. Jung J, Loomba RR, Imajo K, Madamba E, Gandhi S, Bettencourt R, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut* 2021;70:1946-1953.
  21. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol* 2022;76:1013-1020.
  22. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the “NAFLD fibrosis score” in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18:264-270.
  23. Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682-1688.
  24. Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, Francque S, Bedossa P, Majd Z, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:970-985.
  25. Narimatsu H. Development of M2BPGi: a novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics. *Expert Rev Proteomics* 2015;12:683-693.
  26. Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2018;53:819-826.
  27. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, et al. ADAPT: an algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 2019;69:1075-1086.
  28. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty

- liver disease. *JHEP Rep* 2019;1:188-198.
29. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European liver fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
  30. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
  31. Harrison SA, Ratziu V, Magnanensi J, Hajji Y, Deledicque S, Majd Z, et al. NIS2+™, an optimisation of the blood-based biomarker NIS4® technology for the detection of at-risk NASH: a prospective derivation and validation study. *J Hepatol* 2023;79:758-767.
  32. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q, Charlotte F, Marchesini G, Bugianesi E, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:877-889.
  33. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16820-16830.
  34. Tatler AL. Recent advances in the non-invasive assessment of fibrosis using biomarkers. *Curr Opin Pharmacol* 2019;49:110-115.
  35. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-751.
  36. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, Jhaveri K, Kamath P, Ohliger MA, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:2037-2053.
  37. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 1, principles and techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:22-32.
  38. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2015;276:845-861.
  39. 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.
  40. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1126-1147.
  41. Oliveri F, Coco B, Cicciorossi 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.
  42. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al.

- Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-910.
43. Choi BI. Ultrasound elastography for liver disease with focus on hepatic fibrosis. *Clin Ultrasound* 2022;7:1-10.
  44. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500-1506.
  45. Kim SU, Kim JK, Park JY, Ahn SH, Lee JM, Baatarkhuu O, et al. Variability in liver stiffness values from different intercostal spaces. *Liver Int* 2009;29:760-766.
  46. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693-701.
  47. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
  48. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758-1763.
  49. 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.
  50. Kim SU, Han KH, Ahn SH. Transient elastography in chronic hepatitis B: an Asian perspective. *World J Gastroenterol* 2010;16:5173-5180.
  51. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
  52. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30:1471-1480.
  53. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Kim SU, Kim DY, Park JY, Lee JH, Ahn SH, Kim JK, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver

- cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:66-71.
57. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-1723.
  58. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206-210.
  59. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013;19:516-522.
  60. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966-972.
  61. Trabut JB, Thépot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscone S, Corouge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407-1411.
  62. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396-409.
  63. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-184.
  64. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1419-1435.
  65. Jeong WK, Lim HK, Lee HK, Jo JM, Kim Y. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography* 2014;33:149-160.
  66. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:773-785.
  67. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017;7:1303-1329.
  68. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound elastography: an update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2419-2440.
  69. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography consensus statement. *Radiology* 2020;296:263-274.
  70. Barr RG. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:800-807.
  71. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-1827.
  72. Zhou X, Rao J, Wu X, Deng R, Ma Y. Comparison of 2-D shear wave elastography

- and point shear wave elastography for assessing liver fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2021;47:408-427.
73. Tang A, Cloutier G, Szevenenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 2, diagnostic performance, confounders, and future directions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:33-40.
  74. Woo H, Lee JY, Yoon JH, Kim W, Cho B, Choi BI. Comparison of the reliability of acoustic radiation force impulse imaging and supersonic shear imaging in measurement of liver stiffness. *Radiology* 2015;277:881-886.
  75. Lee ES, Lee JB, Park HR, Yoo J, Choi JI, Lee HW, et al. Shear wave liver elastography with a propagation map: diagnostic performance and inter-observer correlation for hepatic fibrosis in chronic hepatitis. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1355-1363.
  76. Agrò FE. *Body fluid management : from physiology to therapy*. New York: Springer, 2013.
  77. Pinsky MR, Payen D. *Functional hemodynamic monitoring*. New York: Springer, 2005.
  78. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions. *Radiology* 2018;286:738-763.
  79. Fang C, Jaffer OS, Yusuf GT, Konstantatou E, Quinlan DJ, Agarwal K, et al. Reducing the number of measurements in liver point shear-wave elastography: factors that influence the number and reliability of measurements in assessment of liver fibrosis in clinical practice. *Radiology* 2018;287:844-852.
  80. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C, et al. Accuracy of the ElastPQ technique for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a “real life” single center study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016;25:331-335.
  81. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guideline Panel. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689.
  82. Dzyubak B, Venkatesh SK, Manduca A, Glaser KJ, Ehman RL. Automated liver elasticity calculation for MR elastography. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:1055-1063.
  83. Gandhi DB, Pednekar A, Braimah AB, Dudley J, Tkach JA, Trout AT, et al. Assessment of agreement between manual and automated processing of liver MR elastography for shear stiffness estimation in children and young adults with autoimmune liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:3927-3934.
  84. Zhang YN, Fowler KJ, Ozturk A, Potu CK, Louie AL, Montes V, et al. Liver fibrosis imaging: a clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:25-42.
  85. QIBA MR Biomarker Committee. QIBA Profile: Magnetic Resonance Elastography of the Liver. <<http://qibawiki.rsna.org/index.php/Profiles>>. Accessed 4 Jun 2023.
  86. Trout AT, Serai S, Mahley AD, Wang H, Zhang Y, Zhang B, et al. Liver stiffness measurements with MR elastography: agreement and repeatability across imaging



- systems, field strengths, and pulse sequences. *Radiology* 2016;281:793-804.
87. Kim HJ, Kim B, Yu HJ, Huh J, Lee JH, Lee SS, et al. Reproducibility of hepatic MR elastography across field strengths, pulse sequences, scan intervals, and readers. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:107-115.
  88. Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR elastography: clinical performance in a series of 1377 consecutive examinations. *Radiology* 2016;278:114-124.
  89. Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, et al. Utility of magnetic resonance elastography for predicting ascites in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:733-740.
  90. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, et al. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology* 2010;257:80-86.
  91. Shi Y, Guo Q, Xia F, Dzyubak B, Glaser KJ, Li Q, et al. MR elastography for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: does histologic necroinflammation influence the measurement of hepatic stiffness? *Radiology* 2014;273:88-98.
  92. Ichikawa S, Motosugi U, Nakazawa T, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, et al. Hepatitis activity should be considered a confounder of liver stiffness measured with MR elastography. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1203-1208.
  93. Kim DK, Choi JY, Park MS, Kim MJ, Chung YE. Clinical feasibility of MR elastography in patients with biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1273-1278.
  94. Chen J, Allen AM, Therneau TM, Chen J, Li J, Hoodeshenas S, et al. Liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography is not affected by hepatic steatosis. *Eur Radiol* 2022;32:950-958.
  95. Leitão HS, Doblaz S, Garteiser P, d'Assignies G, Paradis V, Mouri F, et al. Hepatic fibrosis, inflammation, and steatosis: influence on the MR viscoelastic and diffusion parameters in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2017;283:98-107.
  96. Shi Y, Qi YF, Lan GY, Wu Q, Ma B, Zhang XY, et al. Three-dimensional MR elastography depicts liver inflammation, fibrosis, and portal hypertension in chronic hepatitis B or C. *Radiology* 2021;301:154-162.
  97. Yin M, Glaser KJ, Manduca A, Mounajjed T, Malhi H, Simonetto DA, et al. Distinguishing between hepatic inflammation and fibrosis with MR elastography. *Radiology* 2017;284:694-705.
  98. Allen AM, Shah VH, Therneau TM, Venkatesh SK, Mounajjed T, Larson JJ, et al. The role of three-dimensional magnetic resonance elastography in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery. *Hepatology* 2020;71:510-521.
  99. Allen AM, Shah VH, Therneau TM, Venkatesh SK, Mounajjed T, Larson JJ, et al. Multiparametric magnetic resonance elastography improves the detection of NASH regression following bariatric surgery. *Hepatol Commun* 2020;4:185-192.

100. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:276-331.
101. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA* 2018;319:1802-1813.
102. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:292-302.
103. Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202-1216.
104. 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;56:2742-2749.
105. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.
106. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e35825.
107. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:796-809.
108. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-1021.
109. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:16-29.
110. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, et al. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep* 2013;3:1065.
111. Nishikawa H, Takata R, Enomoto H, Yoh K, Kishino K, Shimono Y, et al. Proposal of a predictive model for advanced fibrosis containing Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2017;47:E74-E84.
112. Feng S, Wang Z, Zhao Y, Tao C. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein as a diagnostic biomarker in liver cirrhosis: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:10582.

113. Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17:187-191.
114. Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat* 2009;16:769-774.
115. Castéra L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455-465.
116. Sporea I, Sirlirici R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832-4837.
117. Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:353-362.
118. Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2012;32:622-628.
119. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuly N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612-621.
120. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
121. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458-469.
122. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:3406789.
123. Mingkai L, Sizhe W, Xiaoying W, Ying L, Wu B. Diagnostic performance of elastography on liver fibrosis in antiviral treatment-naïve chronic hepatitis B patients: a meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2022;10:goac005.
124. Xu X, Su Y, Song R, Sheng Y, Ai W, Wu X, et al. Performance of transient elastography assessing fibrosis of single hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *Hepatol Int* 2015;9:558-566.
125. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009;29:1507-1515.
126. Heo JY, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Kim HS, et al. Combination of transient

- elastography and an enhanced liver fibrosis test to assess the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2018;12:190-200.
127. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011;54:621-628.
  128. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212-e219.
  129. Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knecht RJ, Dries V, Shi Y, Matschenz K, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:240-247.
  130. Zhang D, Chen M, Wang R, Liu Y, Zhang D, Liu L, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:7-14.
  131. Dong DR, Hao MN, Li C, Peng Z, Liu X, Wang GP, et al. Acoustic radiation force impulse elastography, FibroScan®, Forns' index and their combination in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, and the impact of inflammatory activity and steatosis on these diagnostic methods. *Mol Med Rep* 2015;11:4174-4182.
  132. Park MS, Kim SW, Yoon KT, Kim SU, Park SY, Tak WY, et al. Factors influencing the diagnostic accuracy of acoustic radiation force impulse elastography in patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2016;10:275-282.
  133. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and serological markers in assessment of liver fibrosis and free portal pressure in patients with hepatitis B. *Med Sci Monit* 2017;23:3585-3592.
  134. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013;269:910-918.
  135. Zeng J, Liu GJ, Huang ZP, Zheng J, Wu T, Zheng RQ, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 2014;24:2572-2581.
  136. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology* 2015;275:290-300.
  137. Wu T, Wang P, Zhang T, Zheng J, Li S, Zeng J, et al. Comparison of two-dimensional shear wave elastography and real-time tissue elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis* 2016;34:640-649.
  138. Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, Sun H, Xu C, Wang W. Two-dimensional shear-wave elastography performance in the noninvasive evaluation of liver fibrosis in patients

- with chronic hepatitis B: comparison with serum fibrosis indexes. *Radiology* 2017;283:873-882.
139. Zeng J, Zheng J, Huang Z, Chen S, Liu J, Wu T, et al. Comparison of 2-D shear wave elastography and transient elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1563-1570.
  140. Xie X, Feng Y, Lyu Z, Wang L, Yang Y, Bai Y, et al. Liver stiffness as measured by two-dimensional shear wave elastography overestimates the stage of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and hepatic steatosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101421.
  141. Song L, Zhao L, Deng J, Meng F, Wu X, Lu Q, et al. Staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B using two-dimensional shear wave elastography based on histopathological findings: a prospective multicenter study. *Quant Imaging Med Surg* 2023;13:2376-2387.
  142. Wei H, Jiang HY, Li M, Zhang T, Song B. Two-dimensional shear wave elastography for significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2020;124:108839.
  143. Dong B, Lyu G, Chen Y, Lin G, Wang H, Qin R, et al. Comparison of two-dimensional shear wave elastography, magnetic resonance elastography, and three serum markers for diagnosing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15:1077-1089.
  144. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260-272.
  145. Karagiannakis DS, Voulgaris T, Angelopoulos T, Ioannidou P, Cholongitas E, Vlachogiannakos J, et al. Comparative utility of transient and 2D shear wave elastography for the assessment of liver fibrosis in clinical practice. *J Digit Imaging* 2021;34:1342-1348.
  146. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2017;38:377-394.
  147. Zeng J, Zheng J, Jin JY, Mao YJ, Guo HY, Lu MD, et al. Shear wave elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis B: adapting the cut-offs to alanine aminotransferase levels improves accuracy. *Eur Radiol* 2019;29:857-865.
  148. Wang K, Lu X, Zhou H, Gao Y, Zheng J, Tong M, et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study. *Gut* 2019;68:729-741.
  149. Lee JE, Lee JM, Lee KB, Yoon JH, Shin CI, Han JK, et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B viral infection using magnetic resonance elastography. *Korean J Radiol* 2014;15:210-217.
  150. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the

- detection and staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur Radiol* 2014;24:70-78.
151. Chang W, Lee JM, Yoon JH, Han JK, Choi BI, Yoon JH, et al. Liver fibrosis staging with MR elastography: comparison of diagnostic performance between patients with chronic hepatitis B and those with other etiologic causes. *Radiology* 2016;280:88-97.
  152. Park HS, Choe WH, Han HS, Yu MH, Kim YJ, Jung SI, et al. Assessing significant fibrosis using imaging-based elastography in chronic hepatitis B patients: pilot study. *World J Gastroenterol* 2019;25:3256-3267.
  153. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.
  154. Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, McCarthy RJ, Larson AC, Miller FH. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Abdom Imaging* 2015;40:818-834.
  155. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
  156. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:76-139.
  157. 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. *Hepatology* 2007;46:32-36.
  158. Martinez SM, Fernández-Varo G, González P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:138-148.
  159. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55-62.
  160. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat* 2014;21:930-937.
  161. Yen YH, Kuo FY, Kee KM, Chang KC, Tsai MC, Hu TH, et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PLoS One* 2018;13:e0199760.
  162. Mada PK, Malus ME, Saldaña Koppel DA, Adley S, Moore M, Alam MJ, et al. Predicting liver fibrosis in the hepatitis C population: concordance analysis between noninvasive scoring systems and percutaneous liver biopsy. *Cureus* 2020;12:e10376.
  163. Paggi S, Colli A, Fraquelli M, Viganò M, Del Poggio P, Facciotto C, et al. A non-invasive algorithm accurately predicts advanced fibrosis in hepatitis C: a comparison using histology with internal-external validation. *J Hepatol* 2008;49:564-571.
  164. Lichtigshagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off

- values. *J Hepatol* 2013;59:236-242.
165. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol* 2012;56:541-548.
  166. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
  167. Joo SK, Kim JH, Oh S, Kim BG, Lee KL, Kim HY, et al. Prospective comparison of noninvasive fibrosis assessment to predict advanced fibrosis or cirrhosis in Asian patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:697-704.
  168. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, Gurusamy K, Davidson B, Rodríguez-Perálvarez M, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-409, v-vi.
  169. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-736.
  170. Sharma C, Cococcia S, Ellis N, Parkes J, Rosenberg W. Systematic review: accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1788-1802.
  171. 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.
  172. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
  173. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-279.
  174. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239-1247.
  175. Castéra 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.
  176. 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 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.

177. Ganne-Carrié 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.
178. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59-68.
179. Schwabl P, Bota S, Salzl P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:381-390.
180. Seo YS, Kim MY, Kim SU, Hyun BS, Jang JY, Lee JW, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: a multicentre, retrospective study. *Liver Int* 2015;35:2246-2255.
181. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 2017;152:1544-1577.
182. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:1158-1165.
183. Calès P, Boursier J, Lebigot J, de Ledinghen V, Aubé C, Hubert I, et al. Liver fibrosis diagnosis by blood test and elastography in chronic hepatitis C: agreement or combination? *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:991-1003.
184. Broquetas T, Herruzo-Pino P, Mariño Z, Naranjo D, Vergara M, Morillas RM, et al. Elastography is unable to exclude cirrhosis after sustained virological response in HCV-infected patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2021;41:2733-2746.
185. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirlj R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;81:4112-4118.
186. Friedrich-Rust M, Lupsor M, de Knecht R, Dries V, Buggisch P, Gebel M, et al. Point shear wave elastography by acoustic radiation force impulse quantification in comparison to transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C: a prospective international multicenter study. *Ultraschall Med* 2015;36:239-247.
187. Conti F, Serra C, Vukotic R, Fiorini E, Felicani C, Mazzotta E, et al. Accuracy of elastography point quantification and steatosis influence on assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2017;37:187-195.
188. Abe T, Kuroda H, Fujiwara Y, Yoshida Y, Miyasaka A, Kamiyama N, et al. Accuracy of 2D shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Ultrasound* 2018;46:319-327.
189. Fouad R, Elbaz T, Abdel Alem S, Elsharkawy A, Negm M, Khairy M, et al. Evaluation of accuracy of elastography point quantification versus other noninvasive modalities



- in staging of fibrosis in chronic hepatitis C virus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:882-887.
190. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012;11:291-297.
  191. Numao H, Shimaya K, Kakuta A, Shibutani K, Igarashi S, Hasui K, et al. The utility of two-dimensional real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33:1400-1407.
  192. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:440-451.e6.
  193. Lee HA, Kim SS, Choi JY, Seo YS, Park BJ, Sim KC, et al. Magnetic resonance imaging improves stratification of fibrosis and steatosis in patients with chronic liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47:3733-3745.
  194. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
  195. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114-1122.
  196. Wu J, You J, Yerian L, Shiba A, Schauer PR, Sessler DI. Prevalence of liver steatosis and fibrosis and the diagnostic accuracy of ultrasound in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2012;22:240-247.
  197. 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.
  198. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:331-341.
  199. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al. Impact of obesity and alanine aminotransferase levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2019;114:916-928.
  200. Han S, Choi M, Lee B, Lee HW, Kang SH, Cho Y, et al. Accuracy of noninvasive scoring systems in assessing liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2022;16:952-963.
  201. Gordon SC, Kachru N, Parker E, Korrer S, Ozbay AB, Wong RJ. Health care use and costs among patients with nonalcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis using the fibrosis-4 score. *Hepatol Commun* 2020;4:998-1011.

202. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:252-262.
203. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.e7.
204. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022;71:1006-1019.
205. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
206. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Domínguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:160-163.
207. Parker R, Collins P, McCune A. Can clinical scoring systems replace liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;51:189.
208. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
209. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:257-268.
210. Pimentel SK, Strobel R, Gonçalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JC. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2010;47:170-173.
211. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1094-1099.
212. Chang D, Truong E, Mena EA, Pacheco F, Wong M, Guindi M, et al. Machine learning models are superior to noninvasive tests in identifying clinically significant stages of NAFLD and NAFLD-related cirrhosis. *Hepatology* 2023;77:546-557.
213. Lee J, Westphal M, Vali Y, Boursier J, Petta S, Ostroff R, et al. Machine learning algorithm improves the detection of NASH (NAS-based) and at-risk NASH: a development and validation study. *Hepatology* 2023;78:258-271.
214. Tamaki N, Higuchi M, Kurosaki M, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2 binding protein as an age-independent fibrosis marker in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019;9:10109.
215. Jekarl DW, Choi H, Lee S, Kwon JH, Lee SW, Yu H, et al. Diagnosis of liver fibrosis with Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA-M2BP)

- among chronic hepatitis B patients. *Ann Lab Med* 2018;38:348-354.
216. Heo JY, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Use of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein in assessing risk of hepatocellular carcinoma due to hepatitis B virus. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3328.
  217. Kim SU, Jeon MY, Lim TS. Diagnostic performance of serum asialo- $\alpha$ 1-acid glycoprotein for advanced liver fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B or nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:341-348.
  218. Koo BK, Um SH, Seo DS, Joo SK, Bae JM, Park JH, et al. Growth differentiation factor 15 predicts advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:695-705.
  219. Corey KE, Pitts R, Lai M, Loureiro J, Masia R, Osganian SA, et al. ADAMTSL2 protein and a soluble biomarker signature identify at-risk non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis in adults with NAFLD. *J Hepatol* 2022;76:25-33.
  220. Koo BK, Joo SK, Kim D, Lee S, Bae JM, Park JH, et al. Development and validation of a scoring system, based on genetic and clinical factors, to determine risk of steatohepatitis in Asian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2592-2599.e10.
  221. Xu K, Zheng KI, Zheng MH. External validation of the nonalcoholic steatohepatitis scoring system in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease in China. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:412-413.
  222. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun* 2020;11:4982.
  223. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:53-60.
  224. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64-71.
  225. Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-1360.
  226. Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Tyagi P, Sharma P, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci* 2013;58:265-274.
  227. Mahadeva S, Mahfudz AS, Vijayanathan A, Goh KL, Kulenthiran A, Cheah PL. Performance of transient elastography (TE) and factors associated with discordance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis* 2013;14:604-610.
  228. Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in

- bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014;24:1693-1701.
229. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int* 2015;9:594-602.
  230. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-578.
  231. Rosso C, Caviglia GP, Abate ML, Vanni E, Mezzabotta L, Touscoz GA, et al. Cytokeratin 18-Aspartate396 apoptotic fragment for fibrosis detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *Dig Liver Dis* 2016;48:55-61.
  232. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
  233. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:598-607.e2.
  234. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:81-91.
  235. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:W20-W26.
  236. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2020;55:428-440.
  237. Lee DH, Sung SU, Lee YK, Lim IH, Jang H, Joo SK, et al. A sequential approach using the age-adjusted fibrosis-4 index and vibration-controlled transient elastography to detect advanced fibrosis in Korean patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:994-1007.
  238. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254-269.
  239. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-835.
  240. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K,

- et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-144.
241. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862-1871.
242. Wong VW, Irlles M, Wong GL, Shili S, Chan AW, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019;68:2057-2064.
243. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;62:1101-1110.
244. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology* 2017;65:1145-1155.
245. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, Oudry J, Glaser KJ, Smyrk TC, et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology* 2017;283:418-428.
246. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:362-373.
247. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol* 2023;78:247-259.
248. Pennisi G, Enea M, Falco V, Aithal GP, Palaniyappan N, Yilmaz Y, et al. Noninvasive assessment of liver disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes. *Hepatology* 2023;78:195-211.
249. Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtiginghagen R, Garnov N, et al. Evaluation of transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese patients. *PLoS One* 2015;10:e0141649.
250. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review & meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127782.
251. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640-647.
252. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138-1147.

253. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75:770-785.
254. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:908-917.e11.
255. Chimoriya R, Piya MK, Simmons D, Ahlenstiel G, Ho V. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med* 2020;10:95.
256. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
257. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014;60:1920-1928.
258. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013;268:411-419.
259. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:630-637.
260. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1431-1440.
261. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, et al. Liver stiffness on magnetic resonance elastography and the MEFIB index and liver-related outcomes in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of individual participants. *Gastroenterology* 2022;163:1079-1089.e5.
262. Liang JX, Ampuero J, Niu H, Imajo K, Noureddin M, Behari J, et al. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography. *J Hepatol* 2023;79:592-604.
263. Shire NJ, Yin M, Chen J, Raikar RA, Fox-Bosetti S, Johnson SM, et al. Test-retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:947-955.
264. Wang J, Glaser KJ, Zhang T, Shan Q, He B, Chen J, et al. Assessment of advanced hepatic MR elastography methods for susceptibility artifact suppression in clinical patients. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:976-987.
265. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics* 2016;36:1987-2006.

266. Nouredin M, Truong E, Gornbein JA, Saouaf R, Guindi M, Todo T, et al. MRI-based (MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis. *J Hepatol* 2022;76:781-787.
267. Tamaki N, Imajo K, Sharpston S, Jung J, Kawamura N, Yoneda M, et al. Magnetic resonance elastography plus Fibrosis-4 versus FibroScan-aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology* 2022;75:661-672.
268. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
269. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865-872.
270. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503-508.
271. Kim JH, Kwon SY, Lee SW, Lee CH. Validation of fatty liver index and lipid accumulation product for predicting fatty liver in Korean population. *Liver Int* 2011;31:1600-1601.
272. Kim JH, Moon JS, Byun SJ, Lee JH, Kang DR, Sung KC, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:51.
273. Cho EJ, Jung GC, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Yu SJ, et al. Fatty liver index for predicting nonalcoholic fatty liver disease in an asymptomatic Korean population. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:2233.
274. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, et al. Validation of the fatty liver index for nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1682.
275. Yang BL, Wu WC, Fang KC, Wang YC, Huo TI, Huang YH, et al. External validation of fatty liver index for identifying ultrasonographic fatty liver in a large-scale cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One* 2015;10:e0120443.
276. Jung JY, Shim JJ, Park SK, Ryoo JH, Choi JM, Oh IH, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population. *Hepatol Int* 2019;13:222-233.
277. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:270-276.
278. Chang JW, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Hepatic steatosis index in the detection of fatty liver in patients with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy. *Gut Liver* 2021;15:117-127.

279. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1470-1476.
280. Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014;34:102-109.
281. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-1730.
282. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019;19:51.
283. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:185-198.
284. Wong VW, Petta S, Hiriart JB, Cammà C, Wong GL, Marra F, et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *J Hepatol* 2017;67:577-584.
285. Tada T, Iijima H, Kobayashi N, Yoshida M, Nishimura T, Kumada T, et al. Usefulness of attenuation imaging with an ultrasound scanner for the evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:2679-2687.
286. Bae JS, Lee DH, Lee JY, Kim H, Yu SJ, Lee JH, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol* 2019;29:6499-6507.
287. Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, Nam K, de Korte CL, Barr RG. US attenuation for liver fat quantification: an AIUM-RSNA QIBA pulse-echo quantitative ultrasound initiative. *Radiology* 2022;302:495-506.
288. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative ultrasound radiofrequency data analysis for the assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as the reference standard. *Korean J Radiol* 2021;22:1077-1086.
289. Hsu PK, Wu LS, Yen HH, Huang HP, Chen YY, Su PY, et al. Attenuation imaging with ultrasound as a novel evaluation method for liver steatosis. *J Clin Med* 2021;10:965.
290. Bao J, Lv Y, Wang K, Wang Q, Chen Y, Dong Y, et al. A comparative study of ultrasound attenuation imaging, controlled attenuation parameters, and magnetic resonance spectroscopy for the detection of hepatic steatosis. *J Ultrasound Med* 2023;42:1481-1489.
291. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619-625.



292. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-E468.
293. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013;267:767-775.
294. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, Bashir MR, Fowler KJ, Sandrasegaran K, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017;153:753-761.
295. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3564-3573.
296. Gu Q, Cen L, Lai J, Zhang Z, Pan J, Zhao F, et al. A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13446.
297. Boudinaud C, Abergel A, Joubert-Zakeyh J, Fontarensky M, Pereira B, Chauveau B, et al. Quantification of steatosis in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of four MR techniques versus biopsy. *Eur J Radiol* 2019;118:169-174.
298. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol* 2023;79:516-537.
299. Bataller R, Gao B. Liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2015;35:146-156.
300. Gómez-Medina C, Melo L, Martí-Aguado D, Bataller R. Subclinical versus advanced forms of alcohol-related liver disease: need for early detection. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:1-15.
301. Fernandez M, Trépo E, Degré D, Gustot T, Verset L, Demetter P, et al. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1074-1079.
302. Voican CS, Louvet A, Trabut JB, Njiké-Nakseu M, Dharancy S, Sanchez A, et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest® for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int* 2017;37:1697-1705.
303. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369-1379.
304. 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.

305. Zhang D, Li P, Chen M, Liu L, Liu Y, Zhao Y, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging* 2015;40:723-729.
306. Connoley D, Patel PJ, Hogan B, Tanwar S, Rhodes F, Parkes J, et al. The Enhanced Liver Fibrosis test maintains its diagnostic and prognostic performance in alcohol-related liver disease: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2021;21:268.
307. Madsen BS, Thiele M, Detlefsen S, Sørensen MD, Kjaergaard M, Møller LS, et al. Prediction of liver fibrosis severity in alcoholic liver disease by human microfibrillar-associated protein 4. *Liver Int* 2020;40:1701-1712.
308. Niu L, Thiele M, Geyer PE, Rasmussen DN, Webel HE, Santos A, et al. Noninvasive proteomic biomarkers for alcohol-related liver disease. *Nat Med* 2022;28:1277-1287.
309. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062-1068.
310. Kim SG, Kim YS, Jung SW, Kim HK, Jang JY, Moon JH, et al. The usefulness of transient elastography to diagnose cirrhosis in patients with alcoholic liver disease. *Korean J Hepatol* 2009;15:42-51.
311. Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Stärkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575-582.
312. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, Madsen BS, Fuglsang Hansen J, Fialla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:123-133.
313. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2021;74:1109-1116.
314. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542.
315. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:614-625.
316. Mueller S, Englert S, Seitz HK, Badea RI, Erhardt A, Bozaari B, et al. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int* 2015;35:2514-2521.
317. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
318. Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Mariné-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of

- detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan® in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566-570.
319. Kiani A, Brun V, Lainé F, Turlin B, Morcet J, Michalak S, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:4926-4935.
  320. Cho Y, Choi YI, Oh S, Han J, Joo SK, Lee DH, et al. Point shear wave elastography predicts fibrosis severity and steatohepatitis in alcohol-related liver disease. *Hepatol Int* 2020;14:270-280.
  321. Bensamoun SF, Leclerc GE, Debernard L, Cheng X, Robert L, Charleux F, et al. Cutoff values for alcoholic liver fibrosis using magnetic resonance elastography technique. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:811-817.
  322. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1127-1136.
  323. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
  324. Sharma R, Verna EC, Söderling J, Roelstraete B, Hagström H, Ludvigsson JF. Increased mortality risk in autoimmune hepatitis: a nationwide population-based cohort study with histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2636-2647.e13.
  325. Muir AJ, Levy C, Janssen HLA, Montano-Loza AJ, Shiffman ML, Caldwell S, et al. Simtuzumab for primary sclerosing cholangitis: phase 2 study results with insights on the natural history of the disease. *Hepatology* 2019;69:684-698.
  326. Sessa A, Allaire M, Lebray P, Medmoun M, Tiritilli A, Iaria P, et al. From congestive hepatopathy to hepatocellular carcinoma, how can we improve patient management? *JHEP Rep* 2021;3:100249.
  327. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 2010;257:872-878.
  328. Stasi C, Leoncini L, Biagini MR, Arena U, Madiati S, Laffi G, et al. Assessment of liver fibrosis in primary biliary cholangitis: comparison between indirect serum markers and fibrosis morphometry. *Dig Liver Dis* 2016;48:298-301.
  329. Olmez S, Sayar S, Avcioglu U, Tenlik İ, Ozaslan E, Koseoglu HT, et al. The relationship between liver histology and noninvasive markers in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:773-776.
  330. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441-447.
  331. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis

- in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
332. Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, et al. Comparison between real-time tissue elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;47:1252-1259.
  333. Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011;43:887-892.
  334. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, et al. Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in naïve patients with primary biliary cholangitis: a dual cut-off approach. *Hepatology* 2021;74:1496-1508.
  335. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, et al. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. *PLoS One* 2019;14:e0212771.
  336. Manesis EK, Schina M, Vafiadis I, Gatos I, Theotokas J, Zoumpoulis P, et al. Liver stiffness measurements by 2-dimensional shear wave elastography compared to histological and ultrasound parameters in primary biliary cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:1187-1193.
  337. Osman KT, Maselli DB, Idilman IS, Rowan DJ, Viehman JK, Harmsen WS, et al. Liver stiffness measured by either magnetic resonance or transient elastography is associated with liver fibrosis and is an independent predictor of outcomes among patients with primary biliary cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:449-457.
  338. Sheptulina A, Shirokova E, Nekrasova T, Blum H, Ivashkin V. Platelet count to spleen diameter ratio non-invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1956-1962.
  339. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:639-644.
  340. Yuan X, Duan SZ, Cao J, Gao N, Xu J, Zhang L. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1467-1474.
  341. Anastasiou OE, Büchter M, A Baba H, Korth J, Canbay A, Gerken G, et al. Performance and utility of transient elastography and non-invasive markers of liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Hepat Mon* 2016;16:e40737.
  342. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2019;13:91-101.
  343. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65:769-775.

344. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient elastography (FibroScan) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients. *Med Sci Monit* 2017;23:5106-5112.
345. Paranaquá-Vezozzo DC, Benedita Terrabuio DR, Reinoso-Pereira GL, Moutinho R, Kioko Ono S, Walwyn Salas V, et al. Liver elastography can predict degree of advanced fibrosis for autoimmune hepatitis in biochemical remission. *JGH Open* 2023;7:272-277.
346. Li C, Dhyani M, Bhan AK, Grajo JR, Pratt DS, Gee MS, et al. Diagnostic performance of shear wave elastography in patients with autoimmune liver disease. *J Ultrasound Med* 2019;38:103-111.
347. Wang J, Malik N, Yin M, Smyrk TC, Czaja AJ, Ehman RL, et al. Magnetic resonance elastography is accurate in detecting advanced fibrosis in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:859-868.
348. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e15-e16.
349. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrivé L, Rieger T, Hartl J, et al. Validation of transient elastography and comparison with spleen length measurement for staging of fibrosis and clinical prognosis in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2016;11:e0164224.
350. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1184-1190.
351. Lemmer A, VanWagner LB, Ganger D. Assessment of advanced liver fibrosis and the risk for hepatic decompensation in patients with congestive hepatopathy. *Hepatology* 2018;68:1633-1641.
352. Wu FM, Earing MG, Aboulhosn JA, Johncilla ME, Singh MN, Odze RD, et al. Predictive value of biomarkers of hepatic fibrosis in adult Fontan patients. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:211-219.
353. Wu FM, Opatowsky AR, Raza R, Harney S, Ukomadu C, Landzberg MJ, et al. Transient elastography may identify Fontan patients with unfavorable hemodynamics and advanced hepatic fibrosis. *Congenit Heart Dis* 2014;9:438-447.
354. Shin YR, Kim SU, Lee S, Choi JY, Park HK, Yoo JE, et al. Noninvasive surrogates are poor predictors of liver fibrosis in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;164:1176-1185.e3.
355. Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:560-567.
356. Chon YE, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Dynamics of the liver stiffness value using transient elastography during the perioperative period in patients

- with valvular heart disease. *PLoS One* 2014;9:e92795.
357. Silva-Sepulveda JA, Fonseca Y, Vodkin I, Vaughn G, Newbury R, Vavinskaya V, et al. Evaluation of Fontan liver disease: correlation of transjugular liver biopsy with magnetic resonance and hemodynamics. *Congenit Heart Dis* 2019;14:600-608.
  358. Serai SD, Tsitsiou Y, Wilkins BJ, Ghosh A, Cahill AM, Biko DM, et al. MR elastography-based staging of liver fibrosis in Fontan procedure associated liver disease is confounded by effects of venous congestion. *Clin Radiol* 2022;77:e776-e782.
  359. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol* 2019;71:1141-1151.
  360. Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, Lachaine J, Cloutier G, Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol* 2015;25:3282-3294.
  361. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GL, et al. Low accuracy of FIB-4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver fibrosis in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2567-2576.e6.
  362. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:290-297.
  363. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I, et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2020;43:283-289.
  364. Nouredin M, Jones C, Alkhourri N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology* 2020;159:1985-1987.e4.
  365. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, Afdhal NH, Lai M. Cost-effective evaluation of nonalcoholic fatty liver disease with NAFLD fibrosis score and vibration controlled transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1298-1304.
  366. Vilar-Gomez E, Lou Z, Kong N, Vuppalanchi R, Imperiale TF, Chalasani N. Cost effectiveness of different strategies for detecting cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease based on United States Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2305-2314.e12.
  367. Congly SE, Shaheen AA, Swain MG. Modelling the cost effectiveness of non-alcoholic fatty liver disease risk stratification strategies in the community setting. *PLoS One* 2021;16:e0251741.
  368. Sangha K, Chang ST, Cheung R, Deshpande VS. Cost-effectiveness of MRE versus VCTE in staging fibrosis for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2023;77:1702-1711.
  369. Crossan C, Majumdar A, Srivastava A, Thorburn D, Rosenberg W, Pinzani M, et al. Referral pathways for patients with NAFLD based on non-invasive fibrosis tests:

- diagnostic accuracy and cost analysis. *Liver Int* 2019;39:2052-2060.
370. Srivastava A, Jong S, Gola A, Gailer R, Morgan S, Sennett K, et al. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2019;19:122.
  371. Asphaug L, Thiele M, Krag A, Melberg HO. Cost-effectiveness of noninvasive screening for alcohol-related liver fibrosis. *Hepatology* 2020;71:2093-2104.
  372. van Katwyk S, Coyle D, Cooper C, Pussegoda K, Cameron C, Skidmore B, et al. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis: a systematic review of economic evaluations. *Liver Int* 2017;37:851-861.
  373. Terrault NA, Lok ASE, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
  374. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
  375. Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, et al. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. *J Viral Hepat* 2017;24:320-329.
  376. Yao K, Liu J, Wang J, Yan X, Xia J, Yang Y, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone. *J Viral Hepat* 2021;28:1025-1033.
  377. Teng W, Chang TT, Yang HI, Peng CY, Su CW, Su TH, et al. Risk scores to predict HCC and the benefits of antiviral therapy for CHB patients in gray zone of treatment guidelines. *Hepatol Int* 2021;15:1421-1430.
  378. Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology* 2023;78:1558-1568.
  379. Liu K, Wong VWS, Liang LY, Lui GCY, Chan HLY, Wong GLH. Clinical outcomes and management of patients with chronic hepatitis B and liver stiffness measurement in the grey zone. *Liver Int* 2019;39:494-502.
  380. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
  381. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371-378.
  382. Yu JH, Lee HA, Kim SU. Noninvasive imaging biomarkers for liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: current and future. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29(Suppl):S136-S149.
  383. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings:

- co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-562.
384. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-1835.
  385. Wang L, Feng Y, Ma X, Wang G, Wu H, Xie X, et al. Diagnostic efficacy of noninvasive liver fibrosis indexes in predicting portal hypertension in patients with cirrhosis. *PLoS One* 2017;12:e0182969.
  386. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:643-650.
  387. Berzigotti A, Piscaglia F; EFSUMB Education and Professional Standards Committee. Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med* 2012;33:8-32; quiz 30-31.
  388. Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension--part 1. *Ultraschall Med* 2011;32:548-568; quiz 569-571.
  389. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1382-1390.
  390. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abralde JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:102-111.e1.
  391. You MW, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ, et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:59-68.
  392. Garcia-Tsao G, Abralde JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.
  393. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703.
  394. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60:561-569.
  395. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-1268.
  396. Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;55:1017-1024.
  397. Vergniol J, Foucher J, Terreboune E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al.



- Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-1979, 1979.e1-e3.
398. 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.
  399. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017;67:399-411.
  400. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: the "Anticipate" study. *Hepatology* 2016;64:2173-2184.
  401. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:83-127.
  402. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:62-71.
  403. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016;65:899-905.
  404. Marot A, Trépo E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver Int* 2017;37:707-716.
  405. Lee HA, Kim SU, Seo YS, Lee YS, Kang SH, Jung YK, et al. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019;39:1071-1079.
  406. Kang SH, Baik SK, Kim MY. Application of Baveno criteria and modified Baveno criteria with shear-wave elastography in compensated advanced chronic liver disease. *J Korean Med Sci* 2020;35:e249.
  407. Joyce DP, Toomey DP. Laparoscopic resection of giant pseudodiverticulum - a video vignette. *Colorectal Dis* 2017;19:305-306.
  408. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1980-1988.
  409. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. *Radiology* 2016;279:609-619.
  410. Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med* 2014;35:528-533.
  411. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. Evaluation

- of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. *Ultraschall Med* 2015;36:603-610.
412. Suh CH, Kim KW, Park SH, Lee SS, Kim HS, Tirumani SH, et al. Shear wave elastography as a quantitative biomarker of clinically significant portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:W185-W195.
  413. Matsui N, Imajo K, Yoneda M, Kessoku T, Honda Y, Ogawa Y, et al. Magnetic resonance elastography increases usefulness and safety of non-invasive screening for esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:2022-2028.
  414. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:935-945.e4.
  415. Stefanescu H, Procopet B, Platon Lupsor M. Modified spleen stiffness measurement: a step forward, but still not the solution to all problems in the noninvasive assessment of cirrhotic patients. *J Viral Hepat* 2014;21:e54.
  416. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013;20:867-874.
  417. Cassinotto C, Charrie A, Mouries A, Lapuyade B, Hiriart JB, Vergniol J, et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2015;47:695-701.
  418. Lantinga MA, van Kleef LA, den Hoed CM, De Knegt RJ. Spleen stiffness measurement across the spectrum of liver disease patients in real-world practice. *J Clin Exp Hepatol* 2023;13:414-427.
  419. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997-1009.e5.
  420. Reverter E, Lozano JJ, Alonso C, Berzigotti A, Seijo S, Turon F, et al. Metabolomics discloses potential biomarkers to predict the acute HVPG response to propranolol in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:705-713.
  421. Yang S, Sun D, Wang L, Wang X, Shi M, Jiang X, et al. The role of STAT3/mTOR-regulated autophagy in angiotensin II-induced senescence of human glomerular mesangial cells. *Cell Signal* 2019;53:327-338.
  422. Kim JH, Kim JW, Seo JW, Choe WH, Kwon SY. Noninvasive tests for fibrosis predict 5-year mortality and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:882-888.
  423. Kim MN, Lee JH, Chon YE, Ha Y, Hwang SG. Fibrosis-4, aspartate transaminase-to-platelet ratio index, and gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio for risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients: comparison

- with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:433-439.
424. Shin SK, Yim HJ, Kim JH, Lee CU, Yeon JE, Suh SJ, et al. Partial virological response after 2 years of entecavir therapy increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-associated cirrhosis. *Gut Liver* 2021;15:430-439.
425. Suh B, Park S, Shin DW, Yun JM, Yang HK, Yu SJ, et al. High liver fibrosis index FIB-4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *Hepatology* 2015;61:1261-1268.
426. Jeong J, Shin JW, Jung SW, Lee SB, Park EJ, Park NH. Clinical usefulness of noninvasive fibrosis indices for predicting hepatocellular carcinoma in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B following entecavir therapy. *Hepatol Res* 2021;51:923-932.
427. Chun HS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Design and validation of risk prediction model for hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:378-385.
428. Alonso López S, Manzano ML, Gea F, Gutiérrez ML, Ahumada AM, Devesa MJ, et al. A model based on noninvasive markers predicts very low hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis. *Hepatology* 2020;72:1924-1934.
429. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264-1278.e4.
430. Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Rosso C, Armandi A, Sanavia T, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2021;75:786-794.
431. Kim JH, Lee M, Park SW, Kang M, Kim M, Lee SH, et al. Validation of modified fibrosis-4 index for predicting hepatocellular carcinoma in patients with compensated alcoholic liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13438.
432. Cholanteril G, Kramer JR, Chu J, Yu X, Balakrishnan M, Li L, et al. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2023;78:493-500.
433. Kim SU, Heo JY, Kim BK, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predicts the risk of HBV-related liver cancer development. *Liver Int* 2017;37:879-887.
434. Lee K, Sinn DH, Gwak GY, Cho HC, Jung SH, Paik YH, et al. Prediction of the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients after sustained virological response by aspartate aminotransferase to platelet ratio index. *Gut Liver* 2016;10:796-802.
435. Liang LY, Wong VW, Tse YK, Yip TC, Lui GC, Chan HL, et al. Improvement in enhanced liver fibrosis score and liver stiffness measurement reflects lower risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1509-1517.

436. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1573-1584.e1-e2; quiz e88-e89.
437. Wang J, Li J, Zhou Q, Zhang D, Bi Q, Wu Y, et al. Liver stiffness measurement predicted liver-related events and all-cause mortality: a systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Hepatol Commun* 2018;2:467-476.
438. Shen Y, Wu SD, Wu L, Wang SQ, Chen Y, Liu LL, et al. The prognostic role of liver stiffness in patients with chronic liver disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Hepatol Int* 2019;13:560-572.
439. Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014;60:339-345.
440. Seo YS, Kim MN, Kim SU, Kim SG, Um SH, Han KH, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma using transient elastography vs. liver biopsy in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2985.
441. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-1859.
442. Kim BS, Seo YS, Kim YS, Lee CH, Lee HA, Um SH, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:503-510.
443. Kim BK, Oh HJ, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Early on-treatment change in liver stiffness predicts development of liver-related events in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Liver Int* 2013;33:180-189.
444. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.
445. Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Heo JY, Han S, Kim BK, et al. Subcirrhotic liver stiffness by FibroScan correlates with lower risk of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Hepatol Int* 2017;11:268-276.
446. Lee HW, Chon YE, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Predicting liver-related events using transient elastography in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *Gut Liver* 2016;10:429-436.
447. Nakai M, Yamamoto Y, Baba M, Suda G, Kubo A, Tokuchi Y, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma using age and liver stiffness on transient elastography after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep* 2022;12:1449.
448. Liu YC, Cheng YT, Chen YC, Hsieh YC, Jeng WJ, Lin CY, et al. Comparing predictability of non-invasive tools for hepatocellular carcinoma in treated chronic hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2023;68:323-332.

449. Tada T, Nishimura T, Matono T, Yoshida M, Yuri M, Fujiwara A, et al. Association of liver stiffness and steatosis with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Hepato Res* 2021;51:860-869.
450. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020;72:472-480.
451. Degasperis E, D'Ambrosio R, Iavarone M, Sangiovanni A, Aghemo A, Soffredini R, et al. Factors associated with increased risk of de novo or recurrent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis treated with direct-acting antivirals for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1183-1191.e7.
452. Ampuero J, Carmona I, Sousa F, Rosales JM, López-Garrido Á, Casado M, et al. A 2-step strategy combining FIB-4 with transient elastography and ultrasound predicted liver cancer after HCV cure. *Am J Gastroenterol* 2022;117:138-146.
453. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring occurrence of liver-related events and survival by transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease and compensated advanced chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:806-815.e5.
454. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, Kjærgaard M, Lindvig KP, Israelsen M, et al. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2021;75:1017-1025.
455. Zhang T, Zhang G, Deng X, Zeng J, Jin J, Zeping H, et al. APS (age, platelets, 2D shear-wave elastography) score predicts hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Radiology* 2021;301:350-359.
456. Jeong JY, Sohn JH, Sohn W, Park CH, Kim TY, Jun DW, et al. Role of shear wave elastography in evaluating the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2017;11:852-859.
457. Hamada K, Saitoh S, Nishino N, Fukushima D, Horikawa Y, Nishida S, et al. Shear wave elastography predicts hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients after sustained virological response. *PLoS One* 2018;13:e0195173.
458. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Kirino S, Yamashita K, et al. Longitudinal association of magnetic resonance elastography-associated liver stiffness with complications and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:292-301.
459. Lee DH, Lee JM, Chang W, Yoon JH, Kim YJ, Lee JH, et al. Prognostic role of liver stiffness measurements using magnetic resonance elastography in patients with compensated chronic liver disease. *Eur Radiol* 2018;28:3513-3521.
460. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Watakabe K, Osawa L, Wang W, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma after sustained virological responses using magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2616-2618.
461. Kim DY, Song KJ, Kim SU, Yoo EJ, Park JY, Ahn SH, et al. Transient elastography-based risk estimation of hepatitis B virus-related occurrence of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model. *Onco Targets Ther*

- 2013;6:1463-1469.
462. Shin SH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Liver stiffness-based model for prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: comparison with histological fibrosis. *Liver Int* 2015;35:1054-1062.
  463. Lee HW, Park SY, Lee M, Lee EJ, Lee J, Kim SU, et al. An optimized hepatocellular carcinoma prediction model for chronic hepatitis B with well-controlled viremia. *Liver Int* 2020;40:1736-1743.
  464. Chon HY, Lee JS, Lee HW, Chun HS, Kim BK, Tak WY, et al. Predictive performance of CAGE-B and SAGE-B models in asian treatment-naive patients who started entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e794-e807.
  465. Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1241-1249.
  466. Chon HY, Seo YS, Lee JI, Kim BS, Jang BK, Kim SG, et al. Dynamics of liver stiffness-based risk prediction model during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33:885-893.
  467. Chon HY, Lee HA, Suh SJ, Lee JI, Kim BS, Kim IH, et al. Addition of liver stiffness enhances the predictive accuracy of the PAGE-B model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:919-927.
  468. Lee JS, Sinn DH, Park SY, Shin HJ, Lee HW, Kim BK, et al. Liver stiffness-based risk prediction model for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cancers (Basel)* 2021;13:4567.
  469. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. A laboratory marker, FIB-4 index, as a predictor for long-term outcomes of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatic resection. *Surgery* 2015;157:699-707.
  470. Okamura Y, Ashida R, Yamamoto Y, Ito T, Sugiura T, Bekku E, et al. The FIB-4 index is a significant prognostic factor in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:195-203.
  471. Yun SO, Kim JM, Rhu J, Choi GS, Joh JW. Fibrosis-4 index, a predictor for prognosis of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatectomy even in hepatitis B virus dominant populations. *Ann Surg Treat Res* 2023;104:195-204.
  472. Yanagaki M, Shirai Y, Hamura R, Taniai T, Tanji Y, Haruki K, et al. Novel combined fibrosis-based index predicts the long-term outcomes of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int J Clin Oncol* 2022;27:717-728.
  473. Liao R, Li DW, Du CY, Li M. Combined preoperative ALBI and FIB-4 is associated with recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2018;22:1679-1687.
  474. Wong JS, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Cheung YS, Chong CN, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013;257:922-928.
  475. Wang JH, Li WF, Yong CC, Liu YW, Lu SN, Wang CC. Liver stiffness and insulin

- resistance in predicting recurrence for early stage hepatoma patients after curative resection. *Sci Rep* 2021;11:6041.
476. Tortajada P, Doamba R, Cano L, Ghallab M, Allard MA, Ciacio O, et al. Resectable and transplantable hepatocellular carcinoma: integration of liver stiffness assessment in the decision-making algorithm. *Surgery* 2022;172:1704-1711.
477. Rajakannu M, Cherqui D, Ciacio O, Golse N, Pittau G, Allard MA, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2017;162:766-774.
478. Qi M, Chen Y, Zhang GQ, Meng YJ, Zhao FL, Wang J, et al. Clinical significance of preoperative liver stiffness measurements in primary HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:2799-2810.
479. Jung KS, Kim SU, Choi GH, Park JY, Park YN, Kim DY, et al. Prediction of recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement (FibroScan®). *Ann Surg Oncol* 2012;19:4278-4286.
480. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kim DY, Chon CY, Choi JS, et al. Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan((R))) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Hepatol Int* 2008;2:471-477.
481. Lei JW, Ji XY, Hong JF, Li WB, Chen Y, Pan Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure using transient elastography in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2017;17:171.
482. Serenari M, Han KH, Ravaioli F, Kim SU, Cucchetti A, Han DH, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020;73:855-862.
483. Jung KS, Kim JH, Kim SU, Song K, Kim BK, Park JY, et al. Liver stiffness value-based risk estimation of late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model. *PLoS One* 2014;9:e99167.
484. Long H, Zhong X, Su L, Huang T, Duan Y, Ke W, et al. Liver stiffness measured by two-dimensional shear wave elastography for predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022;29:327-336.
485. Long H, Peng C, Ding H, Zheng Y, Zhou J, Chen W, et al. Predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma: development and validation of a preoperative nomogram. *Eur Radiol* 2023;33:7665-7674.
486. Abe H, Midorikawa Y, Higaki T, Yamazaki S, Aramaki O, Nakayama H, et al. Magnetic resonance elastography-based prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative resection. *Surgery* 2021;170:167-172.
487. Sato N, Kenjo A, Kimura T, Okada R, Ishigame T, Kofunato Y, et al. Prediction of major complications after hepatectomy using liver stiffness values determined by magnetic resonance elastography. *Br J Surg* 2018;105:1192-1199.

488. Yoon JS, Lee YR, Kweon YO, Tak WY, Jang SY, Park SY, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse elastography and transient elastography for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1230-1236.
489. Lee PC, Chiou YY, Chiu NC, Chen PH, Liu CA, Kao WY, et al. Liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography predicted prognoses of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Sci Rep* 2020;10:2006.
490. Lee YR, Park SY, Kim SU, Jang SY, Tak WY, Kweon YO, et al. Using transient elastography to predict hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1079-1086.
491. Lee SH, Kim SU, Jang JW, Bae SH, Lee S, Kim BK, et al. Use of transient elastography to predict de novo recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2015;8:347-356.
492. Rekić S, Allaire M, Mumana A, Guyot E, Nkontchou G, Grando V, et al. Transient elastography predicts survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma developing on cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:142-150.
493. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: data from the simtuzumab trials. *Hepatology* 2019;70:1913-1927.
494. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549-1557.
495. Chiang HH, Lee CM, Hu TH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, et al. A combination of the on-treatment FIB-4 and alpha-foetoprotein predicts clinical outcomes in cirrhotic patients receiving entecavir. *Liver Int* 2018;38:1997-2005.
496. Angulo P, Bugianesi E, Björnsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:782-789.e4.
497. Kuo YH, Kee KM, Hung CH, Lu SN, Hu TH, Chen CH, et al. Liver stiffness-based score at sustained virologic response predicts liver-related complications after eradication of hepatitis C virus. *Kaohsiung J Med Sci* 2022;38:268-276.
498. Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, López-Cortés LF, Ortega E, Tural C, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2013;27:2541-2549.
499. Kim SU, Lee JH, Kim DY, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012;7:e36676.
500. Kim BK, Park YN, Kim DY, Park JY, Chon CY, Han KH, et al. Risk assessment of development of hepatic decompensation in histologically proven hepatitis B viral cirrhosis using liver stiffness measurement. *Digestion* 2012;85:219-227.



501. Vutien P, Kim NJ, Moon AM, Pearson M, Su F, Berry K, et al. Fibroscan liver stiffness after anti-viral treatment for hepatitis C is independently associated with adverse outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1717-1727.
502. Rodprasert N, Hongboontry T, Cherdchoochart C, Chaiteerakij R. Association between liver stiffness and liver-related events in HCV-infected patients after successful treatment with direct-acting antivirals. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:602.
503. Shili-Masmoudi S, Wong GL, Hiriart JB, Liu K, Chermak F, Shu SS, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2020;40:581-589.
504. Trebicka J, Gu W, de Ledinghen V, Aubé C, Krag A, Praktijnjo M, et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver disease. *Gut* 2022;71:402-414.
505. Seo YG, Polyzos SA, Park KH, Mantzoros CS. Fibrosis-4 index predicts long-term all-cause, cardiovascular and liver-related mortality in the adult Korean population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:3322-3335.
506. Sohn W, Chang Y, Cho YK, Hong YS, Shin H, Ryu S. Liver fibrosis scores and risk of liver-related mortality in young adults with chronic hepatitis B: a cohort study. *J Viral Hepat* 2022;29:69-77.
507. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. *Liver Int* 2021;41:261-270.
508. Chang Y, Cho YK, Cho J, Jung HS, Yun KE, Ahn J, et al. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease and liver-related mortality: a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:620-629.
509. Zhang Y, Wang R, Yang X. FIB-4 index serves as a noninvasive prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13696.
510. Zhang Y, Zhang X. Prognostic value of aspartate aminotransferase to platelet ratio index as a noninvasive biomarker in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:3023-3032.
511. Lee DH, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Lee JH, Yu SJ, et al. Liver stiffness measured by two-dimensional shear-wave elastography: prognostic value after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018;7:65-75.
512. Xie X, Yu Y. Prognosis value of liver stiffness measurements by 2D-SWE in primary HBV-positive hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *Transl Cancer Res* 2020;9:2518-2526.
513. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
514. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for

- up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
515. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893.
  516. Kim JH, Kim MN, Han KH, Kim SU. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver Int* 2015;35:1103-1115.
  517. Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S. Systematic review with meta-analysis: change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2018;50:787-794.
  518. Dong XQ, Wu Z, Li J, Wang GQ, Zhao H, China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Declining in liver stiffness cannot indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: a 78-week prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:755-763.
  519. Xu W, Hu Q, Chen C, Li W, Li Q, Chen L. FibroScan predicts liver fibrosis progression in chronic HBV infection patients with no clear indication for antiviral therapy: a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist* 2023;16:1777-1785.
  520. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression is uncommon in patients with inactive chronic hepatitis B: a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1842-1848.
  521. Delle Monache M, Petrelli A, Rossi A, Cecere R, Mirisola C, Costanzo G, et al. Noninvasive evaluation of liver fibrosis in a sample of putative inactive HBV carriers in Rome, Italy. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021;2021:3068690.
  522. Liu R, Guo J, Lu Y, Zhang L, Shen G, Wu S, et al. Changes in APRI and FIB-4 in HBeAg-negative treatment-naive chronic hepatitis B patients with significant liver histological lesions receiving 5-year entecavir therapy. *Clin Exp Med* 2019;19:309-320.
  523. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clin Exp Med* 2018;18:273-282.
  524. Chon YE, Kim SU, Seo YS, Lee HW, Lee HA, Kim MN, et al. Long-term effects of entecavir and tenofovir treatment on the fibrotic burden in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:200-207.
  525. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016;64:773-780.
  526. Wu SD, Ding H, Liu LL, Zhuang Y, Liu Y, Cheng LS, et al. Longitudinal monitoring of liver stiffness by acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:227-236.
  527. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic

- review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:27-38.e4.
528. Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M, De Luna A, et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antivir Ther* 2018;23:129-138.
529. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683-1694.
530. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1982-1988.
531. Kobayashi N, Iijima H, Tada T, Kumada T, Yoshida M, Aoki T, et al. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:546-551.
532. Facciorusso A, Del Prete V, Turco A, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:942-949.
533. Dolmazashvili E, Abutidze A, Chkhartishvili N, Karchava M, Sharvadze L, Tsertsvadze T. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: results of hepatology clinic HEPA experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1223-1230.
534. Attia D, Deterding K, Cornberg J, Gebel MJ, Cornberg M, Manns MP, et al. Different kinetics of liver stiffness using shear wave elastography in patients with chronic hepatitis C infection treated with interferon-free regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:67-74.
535. Andersen ES, Moessner BK, Christensen PB, Kjær M, Krarup H, Lilllevang S, et al. Lower liver stiffness in patients with sustained virological response 4 years after treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:41-44.
536. Alem SA, Said M, Anwar I, Abdellatif Z, Elbaz T, Eletreby R, et al. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol* 2018;90:1508-1515.
537. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato ME, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;59:251-256.
538. Archer AJ, Belfield KJ, Orr JG, Gordon FH, Abeysekera KW. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Frontline Gastroenterol* 2022;13:436-439.

539. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Miyata A, Ohara K, Ishizu Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:346-355.
540. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, et al. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver Int* 2018;38:59-67.
541. Knop V, Hoppe D, Vermehren J, Troetschler S, Herrmann E, Vermehren A, et al. Non-invasive assessment of fibrosis regression and portal hypertension in patients with advanced chronic hepatitis C virus (HCV)-associated liver disease and sustained virologic response (SVR): 3 years follow-up of a prospective longitudinal study. *J Viral Hepat* 2021;28:1604-1613.
542. Forestier N, Gaus A, Herrmann E, Sarrazin C, Bojunga J, Poynard T, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012;21:367-373.
543. Chen SH, Lai HC, Chiang IP, Su WP, Lin CH, Kao JT, et al. Performance of acoustic radiation force impulse elastography for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after viral eradication. *Clin Infect Dis* 2020;70:114-122.
544. Thanapirom K, Suksawatamnuay S, Tanpowpong N, Chaopathomkul B, Sriphoosanaphan S, Thaimai P, et al. Non-invasive tests for liver fibrosis assessment in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Sci Rep* 2022;12:4913.
545. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1012-1022.
546. Chuaypen N, Siripongsakun S, Hiranrat P, Tanpowpong N, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: role of metabolic derangement and host genetic variants. *PLoS One* 2022;17:e0269641.
547. Arsik I, Frediani JK, Frezza D, Chen W, Ayer T, Keskinocak P, et al. Alanine aminotransferase as a monitoring biomarker in children with nonalcoholic fatty liver disease: a secondary analysis using TONIC trial data. *Children (Basel)* 2018;5:64.
548. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Terrault N, Chalasani NP, Abdelmalek MF, et al. Factors associated with histologic response in adult patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2019;156:88-95.e5.
549. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1877-1885.e5.
550. Balkhed W, Åberg FO, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Repeated measurements of non-invasive fibrosis tests to monitor the progression of non-alcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Liver Int* 2022;42:1545-1556.
551. Agarwal L, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Dattagupta S, Garg H, et al. Bariatric

- surgery in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): impact assessment using paired liver biopsy and fibroscan. *Obes Surg* 2021;31:617-626.
552. Nogami A, Yoneda M, Kobayashi T, Kessoku T, Honda Y, Ogawa Y, et al. Assessment of 10-year changes in liver stiffness using vibration-controlled transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;49:872-880.
553. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2022;75:1235-1246.
554. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, Goodman Z, Younossi Z, Harrison SA, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: results from the REGENERATE study. *J Hepatol* 2022;76:536-548.
555. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:714-725.
556. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;58:1930-1940.
557. Idilman IS, Keskin O, Elhan AH, Idilman R, Karcaaltincaba M. Impact of sequential proton density fat fraction for quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:617-624.
558. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, Wang JL, Kaulback K, Argo CK, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2274-2283. e5.
559. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: current and emerging. *J Hepatol* 2018;68:362-375.
560. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee DH, Lee JY, et al. Prospective evaluation of hepatic steatosis using ultrasound attenuation imaging in patients with chronic liver disease with magnetic resonance imaging proton density fat fraction as the reference standard. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:1407-1416.
561. Imajo K, Toyoda H, Yasuda S, Suzuki Y, Sugimoto K, Kuroda H, et al. Utility of ultrasound-guided attenuation parameter for grading steatosis with reference to MRI-PDFF in a large cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2533-2541.e7.
562. Ferraioli G, Maiocchi L, Raciti MV, Tinelli C, De Silvestri A, Nichetti M, et al. Detection of liver steatosis with a novel ultrasound-based technique: a pilot study using MRI-derived proton density fat fraction as the gold standard. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00081.
563. Ajmera VH, Liu A, Singh S, Yachoa G, Ramey M, Bhargava M, et al. Clinical utility of an increase in magnetic resonance elastography in predicting fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2020;71:849-860.

564. Gidener T, Dierkhising RA, Mara KC, Therneau TM, Venkatesh SK, Ehman RL, et al. Change in serial liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography and outcomes in NAFLD. *Hepatology* 2023;77:268-274.
565. Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ, Mantry PS, Caldwell SH, Arnold H, et al. Longitudinal correlations between MRE, MRI-PDFF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol* 2019;70:133-141.
566. Rhodes FA, Trembling P, Panovska-Griffiths J, Tanwar S, Westbrook RH, Rodger A, et al. Systematic review: investigating the prognostic performance of four non-invasive tests in alcohol-related liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1435-1449.
567. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2018;68:754-763.
568. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Mayo MJ, Pratt DS, Vuppalanchi R, et al. Application of the latest advances in evidence-based medicine in primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2023;118:232-242.
569. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:659-702.
570. Eaton JE, Sen A, Hoodeshenas S, Schleck CD, Harmsen WS, Gores GJ, et al. Changes in liver stiffness, measured by magnetic resonance elastography, associated with hepatic decompensation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1576-1583.e1.
571. Ehlken H, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in primary sclerosing cholangitis-the value as a prognostic factor and limitations. *Gastroenterology* 2014; 147:542-543.
572. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schruppf E, Nygård S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-197.
573. Vesterhus M, Holm A, Hov JR, Nygård S, Schruppf E, Melum E, et al. Novel serum and bile protein markers predict primary sclerosing cholangitis disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2017;66:1214-1222.
574. de Vries EMG, Färkkilä M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int* 2017;37:1554-1561.
575. Gou YZ, Liu B, Jiang W, Yu HT, Bai XF. The diagnostic value of ultrasound elastography in patients with hepatitis B virus infection: a prospective study. *J Int Med Res* 2010;38:2117-2125.
576. Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, et al. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res* 2010;40:853-861.

577. Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Choi EH, Seok JY, et al. Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression. *Hepatol Int* 2010;4:673-680.
578. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther* 2011;16:165-172.
579. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DK, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2011;106:492-496.
580. Lim SG, Cho SW, Lee YC, Jeon SJ, Lee MH, Cho YJ, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2011;58:539-545.
581. Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat* 2011;18:e200-e205.
582. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011;41:1178-1188.
583. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011;46:1324-1334.
584. Yan LB, Zhu X, Bai L, Liang LB, Chen EQ, Du LY, et al. Impact of mild to moderate elevations of alanine aminotransferase on liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients during antiviral therapy. *Hepatol Res* 2013;43:185-191.
585. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Liver Int* 2014;34:1216-1223.
586. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression in chronic hepatitis B patients positive for hepatitis B e antigen: a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1762-1769.
587. Yang X, Li J, Zhou L, Liu J, Wang J, Lu W. Comparison of telbivudine efficacy in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:396-403.
588. Kim JK, Ma DW, Lee KS, Paik YH. Assessment of hepatic fibrosis regression by transient elastography in patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral agents. *J Korean Med Sci* 2014;29:570-575.
589. Zhang YP, Zhao Q, Tao YZ, Niu XR, Rui L. Relationships between transient elastography values and liver fibrosis in chronic liver disease patients with normal or mildly abnormal aminotransferase levels. *Genet Mol Res* 2015;14:18172-18180.

590. Wang HM, Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Yen YH, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide analog-naïve and nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1307-1314.
591. Chon YE, Park JY, Myoung SM, Jung KS, Kim BK, Kim SU, et al. Improvement of liver fibrosis after long-term antiviral therapy assessed by fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:882-891.
592. Zeng J, Cai S, Liu J, Xue X, Wu X, Zheng C. Dynamic changes in liver stiffness measured by transient elastography predict clinical outcomes among patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2017;36:261-268.
593. Stasi C, Salomoni E, Arena U, Corti G, Montalto P, Bartalesi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with HBV-related chronic liver disease undergoing antiviral treatment: a preliminary study. *Eur J Pharmacol* 2017;806:105-109.
594. Liang X, Xie Q, Tan D, Ning Q, Niu J, Bai X, et al. Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study. *J Viral Hepat* 2018;25:296-305.
595. Wu SD, Liu LL, Cheng JL, Liu Y, Cheng LS, Wang SQ, et al. Longitudinal monitoring of liver fibrosis status by transient elastography in chronic hepatitis B patients during long-term entecavir treatment. *Clin Exp Med* 2018;18:433-443.
596. Wei S, Hu M, Chen H, Xie Q, Wang P, Li H, et al. Effectiveness of antiviral treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022;22:387.
597. Hu M, Liao G, Wei S, Qian Z, Chen H, Xia M, et al. Effective analysis of antiviral treatment in patients with HBeAg-seropositive chronic hepatitis B with ALT < 2 upper limits of normal: a multi-center retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2023;12:637-647.
598. Ozdogan E, Arıkan C. Liver fibrosis in children: a comprehensive review of mechanisms, diagnosis, and therapy. *Clin Exp Pediatr* 2023;66:110-124.
599. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes* 2014;9:e99-e102.
600. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2462.
601. Shah I, Madgum N. Correlation of APRI index with metavir index in children with neonatal cholestasis without biliary atresia. *Ann Hepatol* 2018;17:592-595.
602. Grieve A, Makin E, Davenport M. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) in infants with biliary atresia: prognostic value at presentation. *J Pediatr Surg* 2013;48:789-795.
603. Galal SM, Soror SM, Hussien O, Moustafa EF, Hassany SM. Noninvasive assessment of liver fibrosis in children with chronic hepatitis C: shear wave elastography and APRI versus liver biopsy. *Arab J Gastroenterol* 2020;21:253-259.



604. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, Xanthakos S, Angulo P, Ling S, et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:1440-1447.
605. Mosca A, Comparcola D, Romito I, Mantovani A, Nobili V, Byrne CD, et al. Plasma N-terminal propeptide of type III procollagen accurately predicts liver fibrosis severity in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019;39:2317-2329.
606. Mosca A, Della Volpe L, Alisi A, Veraldi S, Francalanci P, Maggiore G. Non-invasive diagnostic test for advanced fibrosis in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Pediatr* 2022;10:885576.
607. Barakat NH, Barakat SH, Ahmed N. Prediction and staging of hepatic fibrosis in children with hepatitis C virus: a machine learning approach. *Healthc Inform Res* 2019;25:173-181.
608. Luo H, Peng S, Ouyang W, Tan Y, Jiang T, Tang L, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography and multi-parameters model in young children with chronic hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis* 2022;22:160.
609. Chen S, Yin T, Li L, Diao M, Huang T. Development and validation of non-invasive models in predicting advanced fibrosis of choledochal cyst. *Pediatr Surg Int* 2023;39:87.
610. Umetsu S, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Usefulness of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in children with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res* 2018;48:355-363.
611. Shiau H, Guffey D, Loomes KM, Seidman C, Ragozzino E, Molleston JP, et al. Biopsy validated study of biomarkers for liver fibrosis and transplant prediction in inherited cholestasis. *Hepatol Commun* 2020;4:1516-1526.
612. Mercedes R, Brown J, Minard C, Tsai CM, Devaraj S, Munden M, et al. A liver biopsy validation pilot study of shear wave elastography, APRI, FIB-4, and novel serum biomarkers for liver fibrosis staging in children with chronic viral hepatitis. *Glob Pediatr Health* 2020;7:2333794X20938931.
613. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e104558.
614. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:1525-1530.
615. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009;7:21.
616. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150-155.

617. Alkhouiri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int* 2013;33:79-85.
618. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience. *J Pediatr* 2013;163:1058-1064.e2.
619. Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, Hayes P, Wilson DC, Gillett P, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:217-221.
620. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:72-76.
621. Yamana H, Tokodai K, Fujio A, Kashiwada T, Miyazawa K, Sasaki K, et al. Clinical significance of the Mac-2 binding protein glycosylated isomer as a surrogate marker of graft fibrosis after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 2023;55:930-933.
622. Watanabe S, Suzuki T, Tsuchiya T, Kondo Y. Long-term results of splenomegaly after surgery for biliary atresia in the native liver. *Asian J Surg* 2022;45:849-853.
623. Wang Y, Pan W, Zhao D, Chen Y, Chen X, Xia H. Diagnostic value of serum procollagen III N-terminal peptide for liver fibrosis in infantile cholestasis. *Front Pediatr* 2020;8:131.
624. Pereira TN, Lewindon PJ, Smith JL, Murphy TL, Lincoln DJ, Shepherd RW, et al. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J Hepatol* 2004;41:576-583.
625. Nobili V, Alisi A, Torre G, De Vito R, Pietrobattista A, Morino G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2010;156:229-234.
626. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, Pronicki M, Skiba E, Werpachowska I, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2011;58:563-566.
627. Lebensztejn DM, Kaczmarek M, Sobaniec-Łotowska M, Bauer M, Voelker M, Schuppan D. Serum laminin-2 and hyaluronan predict severe liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:868-869.
628. Chen H, Zhou L, Liao B, Cao Q, Jiang H, Zhou W, et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts liver fibrosis in jaundiced infants with suspected biliary atresia: a prospective study. *Korean J Radiol* 2021;22:959-969.
629. Ueno T, Toyama C, Yoneyama T, Deguchi K, Nomura M, Saka R, et al. Impact of serum autotaxin level correlating with histological findings in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2021;56:1174-1178.
630. Lebensztejn DM, Skiba E, Werpachowska I, Sobaniec-Łotowska ME, Kaczmarek M. Serum level of YKL-40 does not predict advanced liver fibrosis in children with

- chronic hepatitis B. *Adv Med Sci* 2007;52:120-124.
631. Mandelia C, Collyer E, Mansoor S, Lopez R, Lappe S, Nobili V, et al. Plasma cytokeratin-18 level as a novel biomarker for liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:181-187.
  632. Manco M, Panera N, Crudele A, Braghini MR, Bianchi M, Comparcola D, et al. Angiopoietin-2 levels correlates with disease activity in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2022;91:1781-1786.
  633. Ueno T, Takase K, Toyama C, Deguchi K, Masahata K, Nomura M, et al. Clinical implications of serum autotoxin in regular follow up after pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2022;57:1215-1220.
  634. Ueno T, Kodama T, Noguchi Y, Saka R, Takama Y, Tazuke Y, et al. Clinical implications of serum Mac-2-binding protein (M2BPGi) during regular follow-up of patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2018;34:1065-1071.
  635. Mjelle AB, Mulabecirovic A, Havre RF, Rosendahl K, Juliusson PB, Olafsdottir E, et al. Normal liver stiffness values in children: a comparison of three different elastography methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:706-712.
  636. Tokuhara D, Cho Y, Shintaku H. Transient elastography-based liver stiffness age-dependently increases in children. *PLoS One* 2016;11:e0166683.
  637. Brunnert L, Puasa ID, Garten A, Penke M, Gaul S, Grafe N, et al. Pediatric percentiles for transient elastography measurements - effects of age, sex, weight status and pubertal stage. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1030809.
  638. Teufel-Schäfer U, Flechtenmacher C, Fichtner A, Hoffmann GF, Schenk JP, Engelmann G. Transient elastography correlated to four different histological fibrosis scores in children with liver disease. *Eur J Pediatr* 2021;180:2237-2244.
  639. Shen QL, Chen YJ, Wang ZM, Zhang TC, Pang WB, Shu J, et al. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia. *World J Gastroenterol* 2015;21:6931-6936.
  640. Shin NY, Kim MJ, Lee MJ, Han SJ, Koh H, Namgung R, et al. Transient elastography and sonography for prediction of liver fibrosis in infants with biliary atresia. *J Ultrasound Med* 2014;33:853-864.
  641. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abralde JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442-448.
  642. Kim DW, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Oh SH, Kim KM, et al. Diagnostic performance of ultrasound elastography for evaluating portal hypertension in children: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2019;38:747-759.
  643. Hwang JY, Yoon HM, Kim JR, Lee JS, Jung AY, Kim KM, et al. Diagnostic performance of transient elastography for liver fibrosis in children: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:W257-W266.
  644. Cetinic I, de Lange C, Simrén Y, Ekvall N, Östling M, Stén L, et al. Ultrasound shear wave elastography, shear wave dispersion and attenuation imaging of pediatric liver

- disease with histological correlation. *Children (Basel)* 2022;9:692.
645. Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Lee JS, Cho YA, Jung AY. The diagnostic performance of shear-wave elastography for liver fibrosis in children and adolescents: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28:1175-1186.
  646. Dardanelli EP, Orozco ME, Lostra J, Laprida C, Lulkin S, Bosaleh AP, et al. Bidimensional shear-wave elastography for assessing liver fibrosis in children: a proposal of reference values that correlate with the histopathological Knodell-Ishak score. *Pediatr Radiol* 2020;50:817-826.
  647. Gao Y, Zhu L, Xiao H, Yang C, Xu J, Mou F, et al. Clinical study of the value of shear wave elastography in evaluating the degree of liver fibrosis in children. *Abdom Radiol (NY)* 2023;48:1298-1305.
  648. Garcovich M, Veraldi S, Di Stasio E, Zocco MA, Monti L, Tomà P, et al. Liver stiffness in pediatric patients with fatty liver disease: diagnostic accuracy and reproducibility of shear-wave elastography. *Radiology* 2017;283:820-827.
  649. Trout AT, Xanthakos SA, Bennett PS, Dillman JR. Liver shear wave speed and other quantitative ultrasound measures of liver parenchyma: prospective evaluation in healthy children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:557-565.
  650. Sawh MC, Newton KP, Goyal NP, Angeles JE, Harlow K, Bross C, et al. Normal range for MR elastography measured liver stiffness in children without liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:919-927.
  651. Trout AT, Sheridan RM, Serai SD, Xanthakos SA, Su W, Zhang B, et al. Diagnostic performance of MR elastography for liver fibrosis in children and young adults with a spectrum of liver diseases. *Radiology* 2018;287:824-832.
  652. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, Miles L, King EC, Balistreri WF, et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease. *J Pediatr* 2014;164:186-188.
  653. Schwimmer JB, Behling C, Angeles JE, Paiz M, Durelle J, Africa J, et al. Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;66:1474-1485.
  654. Nielsen J, Kjær MS, Rasmussen A, Chiranth D, Willemoe GL, Henriksen BM, et al. Noninvasive prediction of advanced fibrosis in pediatric liver disease-discriminatory performance of 2D shear wave elastography, transient elastography and magnetic resonance elastography in comparison to histopathology. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2785.

## 부록[체계적 문헌고찰]

The Korean Association for the Study of the Liver

### 핵심질문(PICO)

1. 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자 중 alanine aminotransferase가 정상 상한치의 5배 이하인 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 의미있는 간섬유화( $\geq F2$ )를 예측하는 데 유용한가?
2. 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 데 유용한가?
3. 자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용이 가능한가?
4. 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는 데 사용이 가능한가?
5. 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 유용한가?
6. Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4, 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 사용이 가능한가?
7. 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법은 수술 후 합병증 및 재발을 예측하는 데 사용이 가능한가?
8. 일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 이용하여 평가한 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )의 유병률은 얼마인가?

**핵심질문 1** 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자 중 alanine aminotransferase가 정상 상한치의 5배 이하인 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 의미있는 간섬유화 ( $\geq F2$ )를 예측하는 데 유용한가?

### [포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자 (Population)	만성 B형간염 환자
진단 방법 (Index test)	순간 탄성측정법
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사
치료 결과 (Outcome)	의미있는 간섬유화( $\geq F2$ )
연구 설계 (Setting)	단면조사 연구
대상 사용자 (Target)	만성 B형간염 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

### 권고문

항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자 중 alanine aminotransferase가 정상 상한치의 5배 이하인 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 의미있는 간섬유화( $\geq F2$ )를 예측하는 데 유용하다. (권고 등급: B, 근거 수준: moderate)

### 근거 요약

- 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자 중 alanine aminotransferase (ALT)가 정상 상한치의 5배 이하인 환자에서 순간 탄성측정법과 간 조직검사를 함께 시행한 연구를 대상으로 하였다.
- 총 8개 연구, 2,003명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 진행하였다(표 1).
- 항바이러스 치료를 받지 않은 만성 B형간염 환자 중 ALT가 정상 상한치의 5배

이하인 환자에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화( $\geq F2$ ) 진단 hierarchical summary AUC는 0.81 (95% 신뢰구간 0.72-0.86)였다.

- 계산된 10개의 절단값 중, 의미있는 간섬유화 진단능이 최대가 되는 간경직도 절단값은 7.7 kPa이었다.

- 간경직도 절단값 7.7 kPa에서 의미있는 간섬유화를 예측하는 민감도는 64%, 특이도 83%였다(표 2).

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판연도	국가	연구 디자인	환자 수
Huang et al. <sup>1</sup>	2016	중국	단면조사	263
Lesmana et al. <sup>2</sup>	2011	인도네시아	단면조사	117
Leung et al. <sup>3</sup>	2013	홍콩	단면조사	226
Li et al. <sup>4</sup>	2018	중국	단면조사	188
Li et al. <sup>5</sup>	2016	중국	단면조사	307
Liang et al. <sup>6</sup>	2017	중국	단면조사	236
Seo et al. <sup>7</sup>	2015	한국	단면조사	567
Zhao et al. <sup>8</sup>	2017	중국	단면조사	99

표 2. 근거 합성 결과

절단값	연구 수	환자 수	진단능(AUC) (95% 신뢰구간)	민감도(%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%)
5.5-8.0 kPa	8	2,003	0.81 (0.72-0.86)	78 (66-86)	88.1	72 (60-82)	91.1

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.

## 참고문헌

- Huang R, Jiang N, Yang R, Geng X, Lin J, Xu G, et al. Fibroscan improves the diagnosis sensitivity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med* 2016;11:1673-1677.
- Lesmana CR, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to

- platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol* 2011;64:916-920.
3. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013;269:910-918.
  4. Li Q, Chen L, Zhou Y. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine transaminase levels. *Sci Rep* 2018;8:5224.
  5. Li Y, Cai Q, Zhang Y, Xie Q, Xu N, Jiang X, et al. Development of algorithms based on serum markers and transient elastography for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: significant reduction in liver biopsy. *Hepatol Res* 2016;46:1367-1379.
  6. Liang XE, Zhong C, Huang L, Yang S, Zhu Y, Chen Y, et al. Optimization of hepatitis B cirrhosis detection by stepwise application of transient elastography and routine biomarkers. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:459-465.
  7. Seo YS, Kim MY, Kim SU, Hyun BS, Jang JY, Lee JW, et al. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: a multicentre, retrospective study. *Liver Int* 2015;35:2246-2255.
  8. Zhao J, Zhai F, Cheng J, He Q, Luo J, Yang X, et al. Evaluating the significance of viscoelasticity in diagnosing early-stage liver fibrosis with transient elastography. *PLoS One* 2017;12:e0170073.



**핵심질문 2** 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화 ( $\geq F3$ )를 예측하는 데 유용한가?

### [포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자 (Population)	비알코올 지방간질환 환자
진단 방법 (Index test)	순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사
치료 결과 (Outcome)	진행된 간섬유화( $\geq F3$ )
연구 설계 (Setting)	단면조사 연구
대상 사용자 (Target)	비알코올 지방간질환 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

### 권고문

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법(권고 등급: A, 근거 수준: moderate)과 자기공명 탄성 검사(권고 등급: A, 근거 수준: moderate)는 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )를 진단하는 데 유용하다.

### 근거 요약

- 간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사로 간섬유화 진단능을 평가한 총 72개 연구가 채택되었다(표 1).
- 총 63개 연구, 19,199명의 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로, 간 조직검사 대비 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단 AUC는 각각  $\geq F1$  0.83,  $\geq F2$  0.83,  $\geq F3$  0.87,  $F4$  0.94였다(그림 1).
- 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )에 대한 절단값과 진단능을 제시한 58개의 연구들 중에서, 절단값이 7.1-7.9 kPa에 해당하는 연구는 총 6개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.90 (0.87-0.92)이었으며, 절단값이 8.0-9.9 kPa에 해당하는 연구는 총

33개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.87 (0.00-1.00)이었으며, 절단값이 10.0-11.9 kPa에 해당하는 연구는 총 13개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.87 (0.84-0.90)이었으며, 절단값이 12.0-14.1 kPa에 해당하는 연구는 총 6개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.79 (0.75-0.82)였다. 따라서, 절단값이 7.1-7.9 kPa일 때 진행된 간섬유화에 진단능이 상대적으로 높은 것을 알 수 있다(표 2).

- 총 14개 연구, 1,484명의 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 분석했을 때 (표 1), 간 조직검사 대비 자기공명 탄성검사의 간섬유화에 대한 진단 AUC는 각각  $\geq F1$  0.89,  $\geq F2$  0.92,  $\geq F3$  0.89,  $F4$  0.94였다(그림 2).
- 진행된 간섬유화에 대한 절단값과 진단능을 제시한 12개의 연구들 중에서, 절단값이 2.3-2.99 kPa에 해당하는 연구는 총 3개였으며, 연구 수가 적어 진단 AUC가 계산되지 않았으며, 절단값이 3.62-3.8 kPa에 해당하는 연구는 총 5개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.94 (0.91-0.96)였으며, 절단값이 3.9-4.8 kPa에 해당하는 연구는 총 4개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.93 (0.91-0.95)이었다. 따라서, 절단값이 3.62-3.8 kPa 사이일 때 진행된 간섬유화에 대한 진단능이 상대적으로 높은 것을 알 수 있다(표 2).

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	간섬유화 단계
순간 탄성측정법					
Argalia et al. <sup>1</sup>	2022	이탈리아	단면조사, 단일기관	50	$\geq F1$ , $\geq F2$ , $\geq F3$ , $F4$
Barsamian et al. <sup>2</sup>	2020	프랑스	단면조사, 단일기관	108	$\geq F1$ , $\geq F2$ , $\geq F3$
Chan et al. <sup>3</sup>	2015	말레이시아	단면조사, 단일기관	101	$\geq F1$ , $\geq F2$ , $\geq F3$ , $F4$
Chan et al. <sup>4</sup>	2017	말레이시아, 홍콩	단면조사, 단일기관	57	$\geq F1$ , $\geq F2$ , $\geq F3$ , $F4$

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	간섭유화 단계
Gaia et al. <sup>5</sup>	2011	이탈리아	단면조사, 단일기관	72	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Garteiser et al. <sup>6</sup>	2021	프랑스	단면조사, 단일기관	152	≥F1, ≥F2
Imajo et al. <sup>7</sup>	2022	일본	단면조사, 단일기관	231	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kim et al. <sup>8</sup>	2022	한국	단면조사, 단일기관	60	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kumar et al. <sup>9</sup>	2013	인도	단면조사, 단일기관	120	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Lee et al. <sup>10</sup>	2016	한국	단면조사, 단일기관	183	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Leong et al. <sup>11</sup>	2020	말레이시아	단면조사, 단일기관	100	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Lupsor et al. <sup>12</sup>	2010	네덜란드	단면조사, 단일기관	72	≥F1, ≥F2, ≥F3
Okajima et al. <sup>13</sup>	2017	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F1, ≥F2, ≥F3
Park et al. <sup>14</sup>	2017	미국	단면조사, 단일기관	104	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Sharpton et al. <sup>15</sup>	2021	미국	단면조사, 단일기관	114	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Shi et al. <sup>16</sup>	2020	중국	단면조사, 단일기관	158	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Shima et al. <sup>17</sup>	2020	일본	단면조사, 단일기관	278	≥F1, ≥F3
Siddiqui et al. <sup>18</sup>	2019	미국	단면조사, 단일기관	393	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Yang et al. <sup>19</sup>	2021	중국	단면조사, 단일기관	91	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Yoneda et al. <sup>20</sup>	2008	일본	단면조사, 단일기관	97	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Boursier et al. <sup>21</sup>	2023	프랑스	단면조사, 다기관	1,051	≥F2, F4
Cardoso et al. <sup>22</sup>	2020	브라질	단면조사, 단일기관	81	≥F2
Cassinotto et al. <sup>23</sup>	2016	프랑스	단면조사, 다기관	291	≥F2, ≥F3, F4
Chang et al. <sup>24</sup>	2023	미국	단면조사, 다기관	1,370	≥F2, ≥F3, F4
Chang et al. <sup>25</sup>	2019	싱가포르	단면조사, 다기관	51	≥F2, F4
Eddowes et al. <sup>26</sup>	2019	영국	단면조사, 다기관	373	≥F2, ≥F3, F4
Eilenberg et al. <sup>27</sup>	2021	호주	단면조사, 단일기관	170	≥F2, ≥F3
Ergelen et al. <sup>28</sup>	2015	튀르키예	단면조사, 단일기관	87	≥F2, ≥F3
Furlan et al. <sup>29</sup>	2020	미국	단면조사, 단일기관	62	≥F2
Garg et al. <sup>30</sup>	2018	인도	단면조사, 단일기관	76	≥F2, ≥F3
Inadomi et al. <sup>31</sup>	2020	일본	단면조사, 단일기관	200	≥F2, ≥F3
Jafarov et al. <sup>32</sup>	2020	튀르키예	단면조사, 단일기관	139	≥F2, ≥F3
Lee et al. <sup>33</sup>	2022	한국	단면조사, 단일기관	539	≥F2, ≥F3, F4

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	간섬유화 단계
Lee et al. <sup>34</sup>	2019	한국	단면조사, 단일기관	184	≥F2
Lee et al. <sup>35</sup>	2022	한국	단면조사, 단일기관	251	≥F2, ≥F3, F4
Lee et al. <sup>36</sup>	2017	한국	단면조사, 단일기관	94	≥F2, ≥F3, F4
Mendoza et al. <sup>37</sup>	2022	스위스	단면조사, 단일기관	104	≥F2, ≥F3, F4
Myers et al. <sup>38</sup>	2010	캐나다	단면조사, 다기관	20	≥F2, ≥F3, F4
Myers et al. <sup>39</sup>	2012	캐나다	단면조사, 다기관	276	≥F2, F4
Naveau et al. <sup>40</sup>	2014	프랑스	단면조사, 단일기관	100	≥F2, ≥F3
Nogami et al. <sup>41</sup>	2022	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F2, ≥F3, F4
Oeda et al. <sup>42</sup>	2020	일본	단면조사, 다기관	137	≥F2, ≥F3, F4
Ooi et al. <sup>43</sup>	2018	호주	단면조사, 단일기관	182	≥F2
Petta et al. <sup>44</sup>	2011	이탈리아	단면조사, 단일기관	146	≥F2, ≥F3
Taibbi et al. <sup>45</sup>	2021	이탈리아	단면조사, 단일기관	56	≥F2, ≥F3
Vali et al. <sup>46</sup>	2023	유럽	단면조사, 다기관	632	≥F2
Wong et al. <sup>47</sup>	2019	프랑스, 홍콩	단면조사, 다기관	496	≥F2, ≥F3, F4
Wong et al. <sup>48</sup>	2010	프랑스, 홍콩	단면조사, 다기관	246	≥F2, ≥F3, F4
Yu et al. <sup>49</sup>	2021	중국	단면조사, 단일기관	85	≥F2, ≥F3, F4
Petta et al. <sup>50</sup>	2019	전 세계	단면조사, 다기관	968	≥F3
Tovo et al. <sup>51</sup>	2019	브라질	단면조사, 다기관	104	≥F3
Kosick et al. <sup>52</sup>	2021	캐나다	단면조사, 다기관	407	≥F3
Boursier et al. <sup>53</sup>	2016	프랑스	단면조사, 다기관	452	≥F3
Sanyal et al. <sup>54</sup>	2023	전 세계	단면조사, 다기관	1,434	≥F3, F4
Armandi et al. <sup>55</sup>	2023	튀르키예	종단, 단일기관	96	≥F3
Noureddin et al. <sup>56</sup>	2023	미국	단면조사, 다기관	548	≥F3, F4
Petta et al. <sup>57</sup>	2017	전 세계	단면조사, 다기관	761	≥F3
Petta et al. <sup>58</sup>	2015	이탈리아	단면조사, 다기관	321	≥F3
Anstee et al. <sup>59</sup>	2019	미국	단면조사, 다기관	3,202	≥F3
Troelstra et al. <sup>60</sup>	2021	네덜란드	단면조사, 단일기관	37	≥F3
Seki et al. <sup>61</sup>	2017	일본	단면조사, 단일기관	171	≥F3
Labenz et al. <sup>62</sup>	2018	독일	단면조사, 다기관	261	≥F3
Pavlidis et al. <sup>63</sup>	2017	영국	단면조사, 단일기관	71	F4

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	간섭유화 단계
자기공명 탄성검사					
Costa-Silva et al. <sup>64</sup>	2018	브라질	단면조사, 단일기관	49	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Cui et al. <sup>65</sup>	2016	미국	단면조사, 단일기관	125	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Imajo et al. <sup>66</sup>	2016	일본	단면조사, 단일기관	142	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Imajo et al. <sup>7</sup>	2022	일본	단면조사, 단일기관	231	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kim et al. <sup>67</sup>	2020	한국	단면조사, 단일기관	47	≥F1, ≥F2, ≥F3
Loomba et al. <sup>68</sup>	2014	미국	단면조사, 단일기관	117	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Park et al. <sup>14</sup>	2017	미국	단면조사, 단일기관	104	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Zhang et al. <sup>69</sup>	2022	미국	단면조사, 단일기관	100	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Furlan et al. <sup>29</sup>	2020	미국	단면조사, 단일기관	62	≥F2
Inada et al. <sup>70</sup>	2022	일본	단면조사, 단일기관	105	≥F2
Nogami et al. <sup>41</sup>	2022	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F2, ≥F3, F4
Troelstra et al. <sup>60</sup>	2021	네덜란드	단면조사, 단일기관	37	≥F3
Cui et al. <sup>71</sup>	2015	미국	단면조사, 단일기관	102	≥F3
Loomba et al. <sup>72</sup>	2016	미국	단면조사, 단일기관	100	≥F3

표 2. 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사의 진행된 간섭유화 진단 절단값, 진단능 근거 합성 결과

절단값	연구 수	환자 수	진단능(AUC) (95% 신뢰구간)	민감도(%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%)
순간 탄성측정법							
7.1-7.9 kPa	6	1,895	0.90 (0.87-0.92)	89 (85-91)	35.93	67 (59-74)	88.81
8.0-9.9 kPa	33	11,862	0.87 (0-1)	83 (80-86)	74.98	77 (74-80)	88.94
10.0-11.9 kPa	13	2,195	0.87 (0.84-0.90)	80 (76-84)	40.09	84 (79-88)	77.13
12.0-14.1 kPa	6	1,256	0.79 (0.75-0.82)	55 (49-61)	25.68	88 (84-90)	32.45
자기공명 탄성검사							
2.3-2.99 kPa	3	241	데이터 합성이 불가능함				
3.62-3.8 kPa	5	607	0.94 (0.91-0.96)	88 (81-93)	0.00	91 (86-94)	64.08
3.9-4.8 kPa	4	439	0.93 (0.91-0.95)	83 (73-89)	22.21	91 (85-95)	34.25

AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

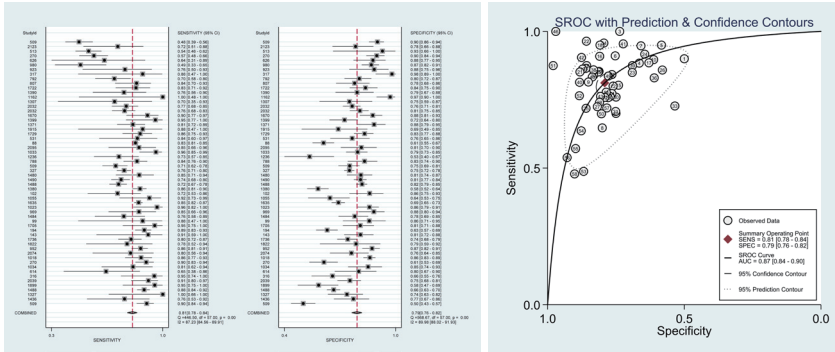


그림 1. 진행된 간섬유화(≥F3)를 예측하는 순간 탄성측정법의 진단능.

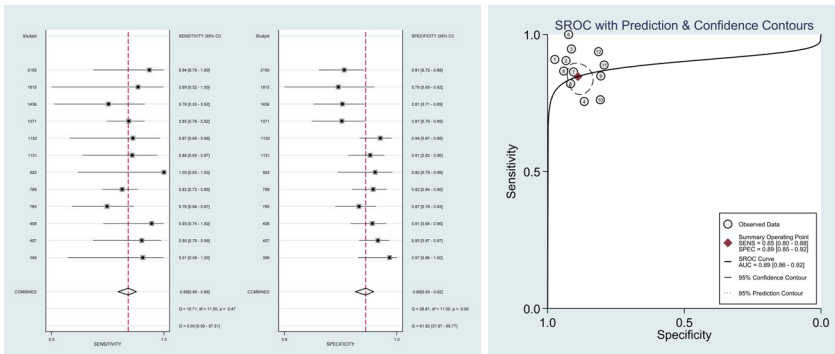


그림 2. 진행된 간섬유화(≥F3)를 예측하는 자기공명 탄성검사의 진단능.

## 참고문헌

1. Argalia G, Ventura C, Tosi N, Campioni D, Tagliati C, Tuffillaro M, et al. Comparison of point shear wave elastography and transient elastography in the evaluation of patients with NAFLD. *Radiol Med* 2022;127:571-576.
2. Barsamian C, Carette C, Sasso M, Poghosyan T, Bedossa P, Emile JF, et al. Diagnostic of hepatic fibrosis with the XL probe of the Fibrosan versus biopsies in patients candidates to bariatric surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2020;37:226-232.
3. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepato Int* 2015;9:594-602.

4. Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GL, Wong VW, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol J* 2017;5:76-85.
5. Gaia S, Careenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64-71.
6. Garteiser P, Castera L, Coupaye M, Doblas S, Calabrese D, Dioguardi Burgio M, et al. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery candidates. *JHEP Rep* 2021;3:100381.
7. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:908-917.e11.
8. Kim JW, Lee CH, Kim BH, Lee YS, Hwang SY, Park BN, et al. Ultrasonographic index for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:1815-1829.
9. Kumar R, Rastogi A, Sharma MK, Bhatia V, Tyagi P, Sharma P, et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci* 2013;58:265-274.
10. Lee HW, Park SY, Kim SU, Jang JY, Park H, Kim JK, et al. Discrimination of nonalcoholic steatohepatitis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016;11:e0157358.
11. Leong WL, Lai LL, Nik Mustapha NR, Vijayanathan A, Rahmat K, Mahadeva S, et al. Comparing point shear wave elastography (ElastPQ) and transient elastography for diagnosis of fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:135-141.
12. Lupsor M, Badea D, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:53-60.
13. Okajima A, Sumida Y, Taketani H, Hara T, Seko Y, Ishiba H, et al. Liver stiffness measurement to platelet ratio index predicts the stage of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2017;47:721-730.
14. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:598-607.e2.
15. Sharpton SR, Tamaki N, Bettencourt R, Madamba E, Jung J, Liu A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211050436.
16. Shi YW, Wang QY, Zhao XY, Sun YM, Kong YY, Ou XJ, et al. Non-obese patients with

- nonalcoholic fatty liver disease may use a lower liver stiffness cut-off to assess fibrosis stages. *J Dig Dis* 2020;21:279-286.
17. Shima T, Sakai K, Oya H, Katayama T, Mitsumoto Y, Mizuno M, et al. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurements and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2020;55:100-112.
  18. Siddiqui MS, Vuppalachchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:156-163.e2.
  19. Yang X, Chang X, Wu S, Sun X, Zhu X, Wang L, et al. Performance of liver stiffness measurements obtained with FibroScan is affected by glucose metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2021;20:27.
  20. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-378.
  21. Boursier J, Canivet CM, Costentin C, Lannes A, Delamarre A, Sturm N, et al. Impact of type 2 diabetes on the accuracy of noninvasive tests of liver fibrosis with resulting clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1243-1251.e12.
  22. Cardoso AC, Cravo C, Calçado FL, Rezende G, Campos CFF, Neto JMA, et al. The performance of M and XL probes of FibroScan for the diagnosis of steatosis and fibrosis on a Brazilian nonalcoholic fatty liver disease cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:231-238.
  23. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-1827.
  24. Chang D, Truong E, Mena EA, Pacheco F, Wong M, Guindi M, et al. Machine learning models are superior to noninvasive tests in identifying clinically significant stages of NAFLD and NAFLD-related cirrhosis. *Hepatology* 2023;77:546-557.
  25. Chang PE, Hartono JL, Ngai YL, Dan YY, Lim KB, Chow WC. Optimal liver stiffness measurement values for the diagnosis of significant fibrosis and cirrhosis in chronic liver disease in Singapore. *Singapore Med J* 2019;60:532-537.
  26. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-1730.
  27. Eilenberg M, Munda P, Stift J, Langer FB, Prager G, Trauner M, et al. Accuracy of non-invasive liver stiffness measurement and steatosis quantification in patients with severe and morbid obesity. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10:610-622.
  28. Ergelen R, Akyuz U, Aydin Y, Eren F, Yilmaz Y. Measurements of serum procollagen-III peptide and M30 do not improve the diagnostic accuracy of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur*



- J Gastroenterol Hepatol 2015;27:667-671.
29. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:W20-W26.
  30. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibrosan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:81-91.
  31. Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y, Oeda S, Imajo K, Kubotsu Y, et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test, and combination of the enhanced liver fibrosis and non-invasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2020;50:682-692.
  32. Jafarov F, Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The diagnostic utility of fibrosis-4 or nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score combined with liver stiffness measurement by fibrosan in assessment of advanced liver fibrosis: a biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:642-649.
  33. Lee DH, Sung SU, Lee YK, Lim IH, Jang H, Joo SK, et al. A sequential approach using the age-adjusted fibrosis-4 index and vibration-controlled transient elastography to detect advanced fibrosis in Korean patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:994-1007.
  34. Lee JI, Lee HW, Lee KS. Value of controlled attenuation parameter in fibrosis prediction in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2019;25:4959-4969.
  35. Lee JS, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Comparison of FibroScan-Aspartate Aminotransferase (FAST) score and other non-invasive surrogates in predicting high-risk non-alcoholic steatohepatitis criteria. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:869190.
  36. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
  37. Mendoza YP, Rodrigues SG, Delgado MG, Murgia G, Lange NE, Schropp J, et al. Inflammatory activity affects the accuracy of liver stiffness measurement by transient elastography but not by two-dimensional shear wave elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2022;42:102-111.
  38. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol* 2010;24:661-670.
  39. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199-208.
  40. Naveau S, Lamouri K, Pourcher G, Njiké-Nakseu M, Ferretti S, Courie R, et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014;24:1693-1701.

41. Nogami A, Yoneda M, Iwaki M, Kobayashi T, Kessoku T, Honda Y, et al. Diagnostic comparison of vibration-controlled transient elastography and MRI techniques in overweight and obese patients with NAFLD. *Sci Rep* 2022;12:21925.
42. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2020;55:428-440.
43. Ooi GJ, Earnest A, Kemp WW, Burton PR, Laurie C, Majeed A, et al. Evaluating feasibility and accuracy of non-invasive tests for nonalcoholic fatty liver disease in severe and morbid obesity. *Int J Obes (Lond)* 2018;42:1900-1911.
44. Petta S, Di Marco V, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-1360.
45. Taibbi A, Petta S, Matranga D, Caruana G, Cannella R, Busè G, et al. Liver stiffness quantification in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease patients using shear wave elastography in comparison with transient elastography. *Ultrasonography* 2021;40:407-416.
46. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:714-725.
47. Wong VW, Irls M, Wong GL, Shili S, Chan AW, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019;68:2057-2064.
48. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-462.
49. Yu H, Liu H, Zhang J, Jia G, Yang L, Zhang Q, et al. Accuracy of FibroTouch in assessing liver steatosis and fibrosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus. *Ann Palliat Med* 2021;10:9702-9714.
50. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al. Impact of obesity and alanine aminotransferase levels on the diagnostic accuracy for advanced liver fibrosis of noninvasive tools in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2019;114:916-928.
51. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, Fernandes S, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2019;18:445-449.
52. Kosick HM, Keyrouz A, Adeyi O, Sebastiani G, Patel K. A stepwise algorithmic approach and external validation study for noninvasive prediction of advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2021;66:4046-4057.
53. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness

- measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-578.
54. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol* 2023;78:247-259.
  55. Armandi A, Rosso C, Younes R, Leeming DJ, Karsdal MA, Caviglia GP, et al. Cross-sectional and longitudinal performance of non-invasive tests of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med* 2023;12:650.
  56. Noureddin M, Mena E, Vuppalanchi R, Samala N, Wong M, Pacheco F, et al. Increased accuracy in identifying NAFLD with advanced fibrosis and cirrhosis: independent validation of the Agile 3+ and 4 scores. *Hepatol Commun* 2023;7:e0055.
  57. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617-627.
  58. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566-1573.
  59. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521-1530.
  60. Troelstra MA, Witjes JJ, van Dijk AM, Mak AL, Gurney-Champion O, Runge JH, et al. Assessment of imaging modalities against liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: the Amsterdam NAFLD-NASH cohort. *J Magn Reson Imaging* 2021;54:1937-1949.
  61. Seki K, Shima T, Oya H, Mitsumoto Y, Mizuno M, Okanoue T. Assessment of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2017;47:882-889.
  62. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1109-1116.
  63. Pavlides M, Banerjee R, Tunnicliffe EM, Kelly C, Collier J, Wang LM, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease severity. *Liver Int* 2017;37:1065-1073.
  64. Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, Vidigal PVT, Ferrari TCA. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol* 2018;98:82-89.
  65. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2016;63:453-461.

66. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637.e7.
67. Kim JW, Lee YS, Park YS, Kim BH, Lee SY, Yeon JE, et al. Multiparametric MR index for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2020;10:2671.
68. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014;60:1920-1928.
69. Zhang YN, Fowler KJ, Boehringer AS, Montes V, Schlein AN, Covarrubias Y, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasound shear wave elastography and magnetic resonance elastography for classifying fibrosis stage in adults with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol* 2022;32:2457-2469.
70. Inada K, Tamaki N, Kurosaki M, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, et al. Validation of magnetic resonance elastography plus fibrosis-4 for significant fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:1726-1731.
71. Cui J, Ang B, Haufe W, Hernandez C, Verna EC, Sirlin CB, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1271-1280.
72. Loomba R, Cui J, Wolfson T, Haufe W, Hooker J, Szeverenyi N, et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:986-994.

### 핵심질문 3 자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용이 가능한가?

#### [포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자 (Population)	자가면역 간질환(원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염) 환자
진단 방법 (Index test)	순간 탄성측정법
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사
치료 결과 (Outcome)	간섬유화
연구 설계 (Setting)	단면조사 연구
대상 사용자 (Target)	자가면역 간질환 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

#### 권고문

원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법은 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용될 수 있다. (권고 등급: B, 근거 수준: low)

#### 근거 요약

- 원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능을 평가하기 위해 6개 연구, 559명의 환자들이 메타분석에 포함되었다(표 1). 간섬유화 단계에 따른 순간 탄성측정법의 진단능 및 절단값은 표 2와 그림 1에 제시하였으며, 진행된 간섬유화( $\geq F3$ ) 진단 AUC는 0.93, 절단값 7.5-17.9 kPa, 민감도 88%, 특이도 84%였다.
- 자가면역간염 환자의 경우 5개 연구, 388명의 환자들이 분석되었다(표 1). 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.88, 절단값 8.18-12.1 kPa, 민감도 77%, 특이도 88%였다. 간섬유화 단계에 따른 진단능은 표 2와 그림 1과 같다.
- 원발경화담관염 환자의 경우 3개 연구, 151명의 환자들이 분석되었다(표 1).

간섬유화 단계에 따른 진단능 및 절단값은 표 2와 그림 1에 표시하였다. 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.91, 절단값 9.6 kPa, 민감도 90%, 특이도 86%였다.

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

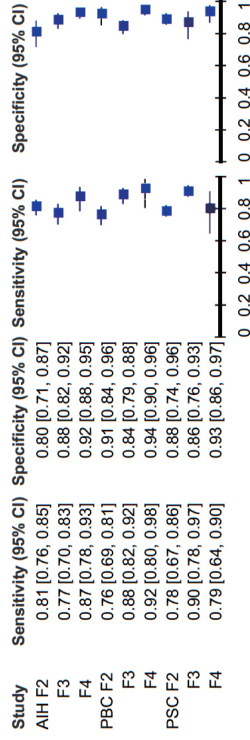
질환	참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	총 환자 수	의미있는 간섬유화 (≥F2)		진행된 간섬유화 (≥F3)		간경변증 (F4)	
						환자 수	절단값 (kPa)	환자 수	절단값 (kPa)	환자 수	절단값 (kPa)
원발담도 담관염	Gómez-Dominguez et al. <sup>1</sup>	2008	스페인	단면조사	55	-	-	16	14.7	2	15.6
	Floreani et al. <sup>2</sup>	2011	이탈리아	단면조사	120	88	5.9	50	7.6	17	11.4
	Corpechot et al. <sup>3</sup>	2012	프랑스	단면조사	103	52	8.8	30	10.7	15	16.9
	Koizumi et al. <sup>4</sup>	2017	일본	단면조사	44	17	16.0	13	17.9	6	25.1
	Milovanović et al. <sup>5</sup>	2018	세르비아	단면조사	122	-	-	49	9.9	-	-
	Osman et al. <sup>6</sup>	2021	미국	단면조사	63	52	7.0	24	7.5	8	14.4
자가면역 간염	Hartl et al. <sup>7</sup> (1)	2016	독일	단면조사	34	22	5.8	11	10.4	6	16.0
	Hartl et al. <sup>7</sup> (2)	2016	독일	단면조사	60	34	5.8	22	10.4	14	16.0
	Anastasiou et al. <sup>8</sup>	2016	독일	단면조사	53	44	10.05	29	12.1	15	19.0
	Xu et al. <sup>9</sup>	2017	중국	단면조사	100	84	6.45	50	8.75	23	12.5
	Guo et al. <sup>10</sup>	2017	중국	단면조사	108	78	6.27	54	8.18	24	12.67
	Paranaguá-Vezozzo et al. <sup>11</sup>	2023	브라질	단면조사	33	26	6.3	18	8.7	8	12.3
원발경화 담관염	Corpechot et al. <sup>12</sup>	2014	프랑스	단면조사	66	32	7.4	15	9.6	9	14.4
	Krawczyk et al. <sup>13</sup>	2017	폴란드	단면조사	30	-	-	-	-	19	13.7
	Ehlsen et al. <sup>14</sup>	2016	독일	단면조사	62	27	8.8	20	9.6	16	14.4

kPa, Kilopascal.

**표 2.** 자기면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 단계에 따른 진단능 근거 합성 결과

질환	섬유화 정도	절단값(kPa)	연구 수	환자 수	진단능 (AUC)	민감도 (%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (P-value)	특이도 (%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (P-value)	진단 오차비 (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (P-value)
원발담도 질환	≥F2	5.9-16.0	4	330	0.88	76 (69-81)	68% (0.03)	91 (84-96)	0% (0.60)	34.20 (7.05-165.84)	64% (0.04)
	≥F3	7.5-17.9	6	507	0.93	88 (82-92)	64% (0.02)	84 (79-88)	77% (<0.01)	53.62 (25.44-113.02)	10% (0.35)
	F4	11.4-25.1	5	385	0.88	92 (80-98)	0% (0.85)	94 (90-96)	84% (<0.01)	119.32 (24.22-587.87)	39% (0.16)
자기면역 간염	≥F2	5.8-10.05	5	388	0.86	81 (72-85)	64% (0.02)	80 (71-87)	0% (0.80)	21.15 (11.04-40.51)	0% (0.69)
	≥F3	8.18-12.1	5	388	0.88	77 (70-83)	37% (0.16)	88 (82-92)	0% (0.96)	18.57 (10.69-32.26)	37% (0.16)
	F4	12.3-19.0	5	388	0.92	87 (78-93)	0% (0.96)	92 (88-95)	0% (0.99)	65.54 (30.54-140.70)	0% (0.68)
	≥F2	7.4-8.8	2	121	0.90	78 (67-86)	15% (0.28)	88 (74-96)	0% (0.91)	20.24 (6.48-63.25)	0% (0.58)
담관염	≥F3	9.6	2	121	0.91	90 (78-97)	0% (0.73)	86 (76-93)	19% (0.27)	77.93 (19.66-308.94)	0% (0.72)
	F4	13.7-14.4	3	151	0.91	79 (64-90)	0% (0.79)	93 (86-97)	25% (0.27)	82.04 (17.40-298.24)	0% (0.78)

kPa, Kilopascal; AUC, area under the curve.



**그림 1.** 자기면역 간질환 환자에서 간섬유화 단계에 따른 진단능 메타분석 결과. CI, confidence interval; AIH, autoimmune hepatitis; PBC, primary biliary cholangitis; PSC, primary sclerosing cholangitis.

## 참고문헌

1. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441-447.
2. Floreani A, Cazzagon N, Martines D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011;43:887-892.
3. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
4. Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, et al. Comparison between real-time tissue elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. *Hepato Res* 2017;47:1252-1259.
5. Milovanović T, Copertino A, Boričić I, Miličić B, Pavlović MA, Krstić M, et al. Transient elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Vojnosanit Pregl* 2018;75:374-379.
6. Osman KT, Maselli DB, Idilman IS, Rowan DJ, Viehman JK, Harmsen WS, et al. Liver stiffness measured by either magnetic resonance or transient elastography is associated with liver fibrosis and is an independent predictor of outcomes among patients with primary biliary cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:449-457.
7. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65:769-775.
8. Anastasiou OA, Büchter M, Baba HA, Korth J, Canbay A, Gerken G, et al. Performance and utility of transient elastography and non-invasive markers of liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Hepat Mon* 2016;16:e40737.
9. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:639-644.
10. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient elastography (FibroScan) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients. *Med Sci Monit* 2017;23:5106-5112.
11. Paranaguá-Vezozzo DC, Benedita Terrabuio DR, Reinoso-Pereira GL, Moutinho R, Kioko Ono S, Walwyn Salas V, et al. Liver elastography can predict degree of advanced fibrosis for autoimmune hepatitis in biochemical remission. *JGH Open* 2023;7:272-277.
12. Corpechot C, Gaouar F, El Naggari A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e15-e16.



13. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz M, Szparecki G, et al. Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1407-1412.
14. Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrivé L, Rieger T, Hartl J, et al. Validation of transient elastography and comparison with spleen length measurement for staging of fibrosis and clinical prognosis in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2016;11:e0164224.

**핵심질문 4** 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )를 예측하는데 사용이 가능한가?

**[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]**

환자 (Population)	2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자
진단 방법 (Index test)	FIB-4
비교 대상 (Comparison)	간 조직검사
치료 결과 (Outcome)	진행된 간섬유화( $\geq F3$ )
연구 설계 (Setting)	단면조사 연구, 코호트 연구
대상 사용자 (Target)	2형당뇨병 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

**권고문**

비알코올 지방간질환 환자에서 낮은 절단값을 이용한 FIB-4는 2형당뇨병을 동반한 환자에서도 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )를 배제하는 데 사용될 수 있다. (권고 등급: B, 근거 수준: moderate)

**근거 요약**

- 간 조직검사를 시행한 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4의 진행된 간섬유화( $\geq F3$ ) 진단능을 비교한 12개 연구들이 분석에 포함되었고, 평균 나이는 51.1-61.9세, 진행된 간섬유화의 유병률은 11.8-48.4%로 연구마다 다양한 분포를 보였다(표 1).
- FIB-4의 낮은 절단값 1.3-1.67(저위험군)을 이용한 연구는 10개였고 5,181명의 환자들이 분석에 포함되었으며, 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.75였다. 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 낮은 절단값을 이용하였을 때 진행된 간섬유화 예측의 민감도 74%, 특이도 62%, 양성 우도 비율 1.98,

- 음성 우도 비율 0.42, 진단 오즈비 4.69였다(표 2).
- 저위험군(낮은 절단값, FIB-4 <1.3-1.67)에서 진행된 간섬유화 예측 음성 예측도는 0.73-0.95로 비교적 다양한 값을 보였고, 각 연구의 유병률 차이에 의한 것으로 보인다. 메타분석 결과 음성 예측도는 0.82였다(그림 1).
  - FIB-4의 높은 절단값(1.67-3.25)을 이용하여 진행된 간섬유화의 진단능을 비교한 연구는 총 9개 연구, 4,945명의 환자들이 분석에 포함되었다(표 1).
  - FIB-4의 높은 절단값(1.67-3.25)의 진행된 간섬유화 진단 AUC는 0.82, 민감도 33%, 특이도 92%, 양성 우도 비율 4.51, 음성 우도 비율 0.67, 진단 오즈비 7.49였다(표 2).

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	평균 나이	환자 수	F3-4* 환자 수	F3-4 유병률(%)	FIB-4 절단값
Bertot et al. <sup>1</sup>	2018	호주	단면조사	58	124	60	48.4	3.25
Bril et al. <sup>2</sup>	2019	미국	단면조사	59.6	191	27	14.1	1.3
Alkayyali et al. <sup>3</sup>	2020	터키	단면조사	50	166	49	29.5	1.3/2.67
Bril et al. <sup>4</sup>	2020	미국	단면조사	57.7	162	31	19.1	1.67/3.25
Ishiba et al. <sup>5</sup>	2020	일본	단면조사	60	311	54	17.4	1.3/1.67
Singh et al. <sup>6</sup>	2020	미국	단면조사	51.1	1,157	367	31.7	1.45/2.67
Bril et al. <sup>7</sup>	2022	미국	단면조사	54	169	20	11.8	1.3
Ajmera et al. <sup>8</sup>	2023	미국	코호트	61.9	130	39	30.0	1.3/2.67
Boursier et al. <sup>9</sup>	2023	프랑스	단면조사	60.1	523	127	24.3	1.3/2.67
Castera et al. <sup>10</sup>	2023	프랑스	코호트	59	319	38	11.9	0.91/1.93
Pennisi et al. <sup>11</sup>	2023	유럽, 홍콩, 한국, 중국, 일본	단면조사 (개별 환자 메타분석)	56.7	1,780	822	46.2	0.973-1.3/2.31-2.67
Singh et al. <sup>12</sup>	2022	미국	단면조사	55.9	592	201	34.0	1.45/2.67

\*간 조직검사로 진단.

표 2. 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단능 근거 합성 결과

절단값	연구 수	환자 수	진단능 (AUC) (95% 신뢰구간)	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%) (P-value)	I <sup>2</sup> (%) (P-value)	양성 우도 비율 (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%) (P-value)	음성 우도 비율 (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%) (P-value)	진단 위험비 (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (%) (P-value)
1.3-1.67	10	5,181	0.75 (72-76)	74 (72-76)	62 (60.64)	90.0 (<0.001)	1.98 (1.77-2.20)	<0.001	70.9 (0.39-0.46)	0.42 (0.39-0.46)	0.0 (0.820)	4.69 (4.11-5.35)	0.0 (0.482)
2.67-3.25	9	4,945	0.82 (31-36)	33 (31-36)	92 (91-93)	80.8 (<0.001)	4.51 (3.51-5.81)	0.009	60.6 (0.58-0.77)	0.67 (0.58-0.77)	91.3 (<0.001)	7.49 (5.06-11.1)	73.6 (<0.001)

FIB-4, Fibrosis-4 index; AUC, area under the curve.

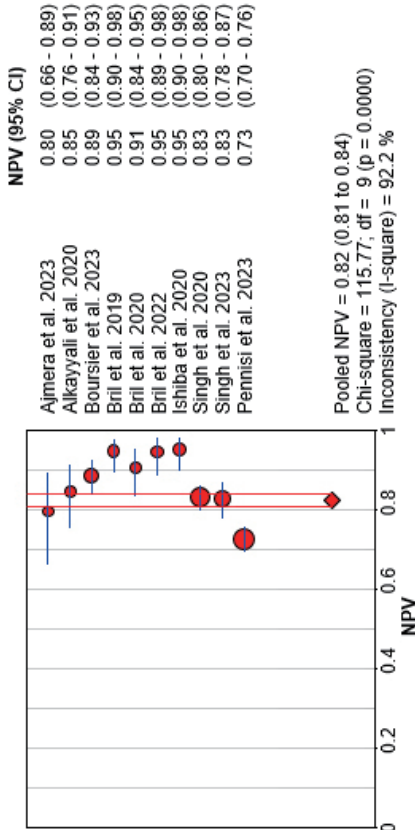


그림 1. 낮은 절단값(FIB-4 1.3-1.67)의 진행된 간섬유화 진단에 대한 음성 예측도 합성 결과. NPV, negative predictive value; CI, confidence interval; FIB-4, Fibrosis-4 index.

## 참고문헌

1. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:1793-1802.
2. Bril F, Leeming DJ, Karsdal MA, Kalavalapalli S, Barb D, Lai J, et al. Use of plasma fragments of propeptides of type III, V, and VI procollagen for the detection of liver fibrosis in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1348-1351.
3. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2020;57:613-618.
4. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al. Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:290-297.
5. Ishiba H, Sumida Y, Seko Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, et al. Type IV collagen 7S is the most accurate test for identifying advanced fibrosis in NAFLD with type 2 diabetes. *Hepatol Commun* 2021;5:559-572.
6. Singh A, Gosai F, Siddiqui MT, Gupta M, Lopez R, Lawitz E, et al. Accuracy of noninvasive fibrosis scores to detect advanced fibrosis in patients with type-2 diabetes with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:891-897.
7. Bril F, Godinez Leiva E, Lomonaco R, Shrestha S, Kalavalapalli S, Gray M, et al. Assessing strategies to target screening for advanced liver fibrosis among overweight and obese patients. *Metab Target Organ Damage* 2022;2:11.
8. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023;78:471-478.
9. Boursier J, Canivet CM, Costentin C, Lannes A, Delamarre A, Sturm N, et al. Impact of type 2 diabetes on the accuracy of noninvasive tests of liver fibrosis with resulting clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:1243-1251.e12.
10. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, et al. High prevalence of NASH and Advanced fibrosis in type 2 diabetes: a prospective study of 330 outpatients undergoing liver biopsies for elevated ALT, using a low threshold. *Diabetes Care* 2023;46:1354-1362.
11. Pennisi G, Enea M, Falco V, Aithal GP, Palaniyappan N, Yilmaz Y, et al. Noninvasive assessment of liver disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes. *Hepatology* 2023;78:195-211.
12. Singh A, Garg R, Lopez R, Alkhoury N. Diabetes liver fibrosis score to detect advanced fibrosis in diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e624-e626.

**핵심질문 5** 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 유용한가?

**[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]**

환자 (Population)	만성 B형간염
진단 방법 (Index test)	순간 탄성측정법에서 간경변증(F4)을 보이는 환자
비교 대상 (Comparison)	순간 탄성측정법에서 간경변증(F4)을 보이지 않는 환자
치료 결과 (Outcome)	간세포암종의 발생 위험도 및 진단능
연구 설계 (Setting)	전향 및 후향 코호트 연구
대상 사용자 (Target)	만성 B형간염 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

**권고문**

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종의 발생을 예측하는 데 유용하다. (권고 등급: B, 근거 수준: low)

**근거 요약**

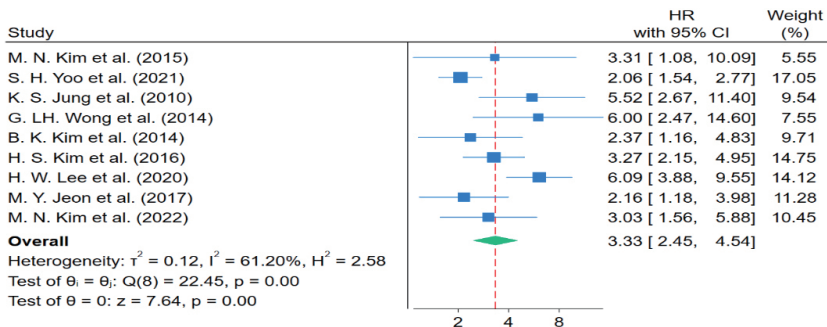
- 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간세포암종의 발생 위험도를 분석한 10개 연구를 대상으로 하였다.
- 10개 연구 중 간세포암종 발생에 대한 위험비 값이 제시된 9개 연구를 분석했을 때(표 1) 순간 탄성측정법검사에서 간경직도가 11-13 kPa 이상을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 그렇지 않은 환자들에 비해 간세포암종의 발생 위험비가 3.33 (2.45-4.54)으로 높았다(그림 1).
- 10개 연구를 종합했을 때(표 1), 순간 탄성측정법검사에서 간경직도가 11-13 kPa 이상을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 간세포암종 발생 예측에 대한 민감도와 특이도는 각각 61% (50-71)와 78% (66-86)였다. 진단 AUC는 0.74였다(그림 2).

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	평균 연령	절단값 (kPa)	간세포 암종 수	위험비 (95% 신뢰구간)
Kim et al. <sup>1</sup>	2015	한국	후향	2,876	46.1	≥13	52	3.31 (1.08-10.09)
Yoo et al. <sup>2</sup>	2021	한국	후향	9,300	47.5	≥13	48	2.06 (1.53-2.77)
Jung et al. <sup>3</sup>	2011	한국	전향	1,130	50.2		57	8.1-13 kPa, 3.07 (1.01-9.31) 13.1-18 kPa, 4.68 (1.40-15.64) 18.1-23 kPa, 5.55 (1.53-20.04) >23 kPa, 6.60 (1.83-23.84)
Wong et al. <sup>4</sup>	2014	홍콩	전향	1,035	46	>12	38	6.00 (2.50-14.60)
Kim et al. <sup>5</sup>	2014	한국	후향	170	45.3	>13	31	2.37 (1.16-4.83)
Kim et al. <sup>6</sup>	2016	한국	후향	1,079	49	>13	91	3.27 (2.15-4.95)
Lee et al. <sup>7</sup>	2020	한국	후향	1,511	49.7	≥11	143	6.09 (3.89-9.55)
Jeon et al. <sup>8</sup>	2017	한국	후향	540	51.5	<13	81	0.46 (0.25-0.85)
Kim et al. <sup>9</sup>	2023	한국	후향	347	51	<12	49	0.33 (0.17-0.64)
Kim et al. <sup>10</sup>	2014	한국	전향	162	51	>12	15*	AUC=0.74 (0.62-0.85)

비대상성 간경변증 환자 3명 포함.

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.



Random-effects REML model

그림 1. 간세포암종 발생 위험 근거 합성 결과. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

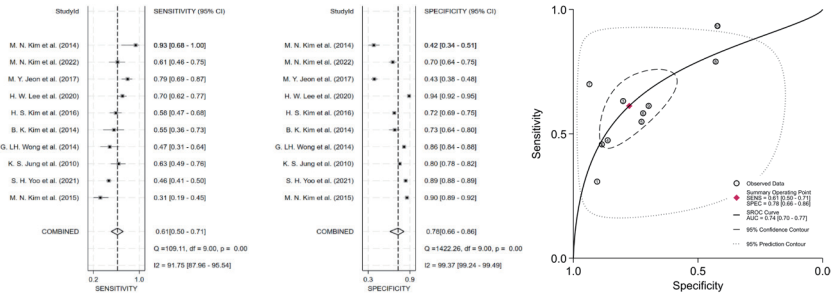


그림 2. 간세포암종 발생 예측 진단능 근거 합성 결과. CI, confidence interval; AUC, area under the curve.

### 참고문헌

- Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-1859.
- Yoo SH, Lim TS, Lee HW, Kim JK, Lee JS, Lee HW, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma and liver-related events using ultrasonography and transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2021;28:1362-1372.
- Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.
- Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014;60:339-345.
- Kim BK, Kim HS, Yoo EJ, Oh EJ, Park JY, Kim DY, et al. Risk assessment of clinical outcomes in Asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology* 2014;60:1911-1919.
- Kim HS, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Song KJ, et al. Association between level of fibrosis, rather than antiviral regimen, and outcomes of patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1647-1656.e6.
- Lee HW, Park SY, Lee M, Lee EJ, Lee J, Kim SU, et al. An optimized hepatocellular carcinoma prediction model for chronic hepatitis B with well-controlled viremia. *Liver Int* 2020;40:1736-1743.
- Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Heo JY, Han S, Kim BK, et al. Subcirrhotic liver stiffness by FibroScan correlates with lower risk of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Hepatol Int* 2017;11:268-276.
- Kim MN, Lee JS, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. ALT is not associated with



- achieving subcirrhotic liver stiffness and HCC during entecavir therapy in HBV-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:2278-2287.e5.
10. Kim MN, Kim SU, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, et al. Risk assessment of liver-related events using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:272-278.

**핵심질문 6** Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4, 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 사용이 가능한가?

**[포함 및 배제 기준(PICO-ST)]**

환자 (Population)	Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자
진단 방법 (Index test)	FIB-4, 순간 탄성측정법
비교 대상 (Comparison)	
치료 결과 (Outcome)	간세포암종
연구 설계 (Setting)	코호트 연구
대상 사용자 (Target)	만성 C형간염 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

**권고문**

Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4 (권고 등급: B, 근거 수준: low), 순간 탄성측정법(권고 등급: B, 근거 수준: moderate)은 간세포암종 발생 예측에 사용될 수 있다.

**근거 요약**

- Direct acting antiviral (DAA)나 interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4와 순간 탄성측정법의 간세포암종 예측 진단능을 평가한 28개 연구를 분석하였다.
- 18개의 아시아권, 10개의 비아시아권 연구가 포함되었으며 7개는 전향 코호트 연구, 21개는 후향 단면조사 연구였다(표 1).
- DAA나 interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득 만성 C형간염 환자에서

- 치료 전 측정된 FIB-4 절단값 3.25를 기준으로 하였을 때 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 예측 AUC (13개 연구)는 0.73이었다.
- 치료 전 FIB-4 절단값 3.25에서 민감도 70.9%, 특이도 64.9%, 양성 우도 비율 2.05, 음성 우도 비율 0.48, 진단 위험비 4.66이었으며, 다른 절단값에 비해 우수하였다. 위험비 분석에서도 치료 전 FIB-4 절단값 3.25에서만(14개 연구) 결과가 유의하였으며, 간세포암종에 대한 위험비는 2.45였다(표 2).
  - 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 FIB-4 절단값 3.25의 예측 AUC (7개 연구)는 0.70, 민감도 57.9%, 특이도 75.4%, 양성 우도 비율 2.37, 음성 우도 비율 0.58, 진단 위험비 4.39로 치료 전 FIB-4에 비해 낮았다. 지속 바이러스 반응 획득 후 FIB-4 절단값 3.25에서 간세포암종 발생 위험비는 3.05 (6개 연구), 절단값 3.25-3.7에서의 위험비는 3.0이었다(3개 연구) (표 2).
  - 간세포암종 발생 예측을 위해 치료 전 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 9.2-27.8 kPa (8개 연구)에서 예측 AUC는 0.73, 민감도 65.7%, 특이도 69.5%, 양성 우도 비율 2.22, 음성 우도 비율 0.48, 진단 위험비 4.47이었으며, 절단값을 9.2-13.0 kPa (5개 연구)로 한정하였을 때 예측 AUC는 0.79, 민감도 75.1%, 특이도 71.7%, 양성 우도 비율 2.67, 음성 우도 비율 0.39, 진단 위험비 8.01로 보다 우수하였다. 간세포암종 발생 위험비는 치료 전 시행한 순간 탄성측정법 절단값 9.2-12.0 kPa에서 4.56 (6개 연구), 17.3-30 kPa에서 4.68이었다(3개 연구) (표 3).
  - 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 8.4-11 kPa (6개 연구)는 예측 AUC는 0.77, 민감도 76.6%, 특이도 63.9%, 양성 우도 비율 2.20, 음성 우도 비율 0.37, 진단 위험비 6.09로 우수하였다. 간세포암종 발생 위험비는 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 8.4-11 kPa에서(7개 연구) 3.92였다(표 3).

- 치료 전 혹은, 지속 바이러스 반응 획득 후 평가한 FIB-4 >3.25에 비해 치료 전 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 9.2-13.0 kPa과 지속 바이러스 반응 획득 후 간경직도 8.4-11 kPa은 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 예측에 보다 우수한 진단능을 보였다. 간세포암종 예측에 대한 최적의 절단값은 치료 전 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 12.6 kPa (민감도 75.8%, 특이도 65.9%), 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 11.2 kPa (민감도 72.9%, 특이도 68.4%)이었다.

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	협자 수	간세포 임종 수	치료 방법	검사법	검사 시점	절단값
Kim et al. (Unpublished)	2023	한국	후향	1,248	34	DAA	순간 탄성측정법	치료 전 지속 바이러스 반응 획득 12주 후	14.5 kPa 14.5 kPa
Nakai et al. <sup>1</sup>	2022	일본	후향	567	30	DAA	순간 탄성측정법	치료 전 지속 바이러스 반응 획득 24주 후	9.2 kPa 8.4 kPa
Pons et al. <sup>2</sup>	2020	스페인	전향 코호트	572	25	DAA	순간 탄성측정법	치료 전 지속 바이러스 반응 획득 48주 후	20.0 kPa 10.0 kPa
Rinaldi et al. <sup>3</sup>	2019	이탈리아	전향 코호트	258	35	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	27.8 kPa
Wang et al. <sup>4</sup>	2016	대만	후향	376	21	IFN	순간 탄성측정법	치료 전	12.0 kPa
Liu et al. <sup>5</sup>	2023	대만	후향	466	40	DAA	FIB-4	치료 전 지속 바이러스 반응 획득 시	4.6 3.7
Kuo et al. <sup>6</sup>	2022	대만	후향	697	28	DAA	순간 탄성측정법	치료 전 지속 바이러스 반응 획득 시	12.0 kPa 10.0 kPa
Morisco et al. <sup>7</sup>	2021	이탈리아	전향 코호트	687	26	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	11.0 kPa 20.0 kPa
Ciancio et al. <sup>8</sup>	2023	이탈리아	전향 코호트	1,000	71	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Zou et al. <sup>9</sup>	2022	중국	후향	701	27	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Ideno et al. <sup>10</sup>	2023	일본	후향	690	71	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Kumada et al. <sup>11</sup>	2022	일본	후향	1,384	51	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	3.25
Azzi et al. <sup>12</sup>	2022	프랑스	전향 코호트	3,531	153	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.25

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	간세포 염종 수	치료 방법	검사법	검사 시점	절단값
Caviglia et al. <sup>13</sup>	2022	이탈리아	후향	575	57	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.38
Tada et al. <sup>14</sup>	2022	일본	후향	3,058	107	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.25
Ampuero et al. <sup>15</sup>	2022	스페인	전향 코호트	1,054	56	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Kuo et al. <sup>6</sup>	2022	대만	후향	697	28	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.6
Tahata et al. <sup>16</sup>	2021	일본	후향	1,473	52	DAA	순간 탄성측정법 FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	11.0 kPa 3.25
Kumada et al. <sup>17</sup>	2021	일본	후향	1,352	55	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	1.50
Matsumae et al. <sup>18</sup>	2023	일본	후향	524	24	DAA	FIB-4	치료 전	2.625
Myojin et al. <sup>19</sup>	2022	일본	후향	964	50	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Ide et al. <sup>20</sup>	2019	일본	후향	2,552	70	DAA	FIB-4	치료 전	4.6
Negaoki et al. <sup>21</sup>	2020	일본	후향	298	29	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	5.0
Hiraoka et al. <sup>22</sup>	2019	일본	후향	1,069	22	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 24주 후	3.25
Ioannou et al. <sup>23</sup>	2019	미국	후향	48,135	1,509	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	3.25
Kramer et al. <sup>24</sup>	2022	미국	후향	92,567	3,247	DAA	FIB-4	치료 전	3.25/1.45
Ogawa et al. <sup>25</sup>	2020	일본	전향 코호트	290	16	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 12주 후	3.25
Tamaki et al. <sup>26</sup>	2021	일본	후향	3,823	148	DAA	순간 탄성측정법 FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 12주 후 지속 바이러스 반응 획득 24, 28주 후	10.0 kPa 3.25

DAA, direct acting antiviral; kPa, kilopascal; IFN, interferon; FIB-4, Fibrosis-4 index.

표 2. 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4, 순간 탄성측정법의 간세포염증 진단능

검사법	검사 시점	절단값	연구 수	환자 수	간세포 압중 수	진단능 (AUC)	민감도 (%) (95% 신뢰구간)	특이도 (%) (95% 신뢰구간)	양성 우도 비율 (95% 신뢰구간)	음성 우도 비율 (95% 신뢰구간)	위험비 (95% 신뢰구간)
FIB-4	치료 전	전체 (1.45-5)	19	154,408	5,386	0.72	73.4 (66.1-79.6)	60.5 (52.7-67.8)	1.88 (1.67-2.11)	0.50 (0.45-0.56)	4.30 (3.44-5.38)
		3.25	13	86,435	4,330	0.73	70.9 (62.4-78.1)	64.9 (55.5-73.3)	2.05 (1.73-2.43)	0.48 (0.42-0.55)	4.66 (6.56-6.10)
		3.25-5.0	5*	40,534	3,339	0.66	73.3 (63.2-81.5)	52.4 (42.3-62.3)	1.56 (1.34-1.81)	0.50 (0.40-0.63)	2.86 (2.65-3.09)
지속 바이러스 반응 획득 후	전체 (2.73-3.7)	전체	9	14,757	605	0.71	61.6 (55.0-67.8)	73.7 (66.9-79.6)	2.34 (1.98-2.77)	0.55 (0.50-0.60)	4.78 (4.02-5.68)
		3.25	7	13,019	480	0.70	57.9 (50.2-65.2)	75.4 (68.0-81.6)	2.37 (1.89-2.85)	0.58 (0.51-0.65)	4.39 (3.42-5.61)
		전체 (9.2-27.8 kPa)	8	4,871	239	0.73	65.7 (45.5-81.1)	69.5 (56.8-79.8)	2.22 (1.65-2.99)	0.48 (0.28-0.85)	4.47 (2.15-9.26)
순간 탄성 측정법	치료 전	9.2-13 kPa	5	3,354	153	0.79	75.1 (61.9-84.9)	71.7 (50.3-86.3)	2.67 (1.85-3.86)	0.39 (0.29-0.51)	8.01 (4.51-14.21)
		전체 (8.4-11 kPa)	6	3,840	171	0.77	76.6 (69.3-82.6)	63.9 (51.5-74.7)	2.20 (1.62-3.00)	0.37 (0.28-0.49)	6.09 (4.04-9.19)

FIB-4, Fibrosis-4 index; AUC, area under the curve; kPa, kilopascal.

\*간경변증 환자들만 포함된 연구.

**표 3.** 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4, 순간 탄성측정법의 간세포암종 발생 예측 위험비

검사법	검사 시점	절단값	연구 수	환자 수	간세포 암종 수	I <sup>2</sup> (%)	P-value	위험 비	95% 신뢰구간
FIB-4	치료 전	전체 (1.45-5)	20	155,444	5,427	95.4	<0.01	2.29	1.68-3.13
		<3.25	2	64,521	898	77.2	0.03	4.14	0.94-18.19
		3.25	14	86,614	4,355	81.6	<0.01	2.45	1.64-3.66
		3.25-5.0	4	4,309	174	38.5	0.18	1.32	0.95-1.82
	지속 바이러스 반응 획득 후	전체 (2.73-3.7)	12	16,913	681	89.2	<0.01	2.21	1.62-3.03
		3.25	6	13,019	480	0.0	0.58	3.05	2.46-3.80
		3.25-3.7	3	1,738	125	0.0	0.81	3.00	2.03-4.44
순간 탄성 측정법	치료 전	전체 (8.4-27.8 kPa)	10	6,744	324	88.5	<0.01	3.87	2.28-6.59
		9.2-12.0 kPa	6	4,347	188	3.1	0.39	4.56	3.05-6.81
		17.3-30 kPa	3	1,343	80	0.0	0.40	4.68	2.21-9.90
	지속 바이러스 반응 획득 후	전체 (8.4-11 kPa)	7	4,238	190	60.5	0.02	3.92	2.16-7.11

FIB-4, Fibrosis-4 index; kPa, kilopascal.

### 참고문헌

1. Nakai M, Yamamoto Y, Baba M, Suda G, Kubo A, Tokuchi Y, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma using age and liver stiffness on transient elastography after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep* 2022;12:1449.
2. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020;72:472-480.
3. Rinaldi L, Guarino M, Perrella A, Pafundi PC, Valente G, Fontanella L, et al. Role of liver stiffness measurement in predicting HCC occurrence in direct-acting antivirals setting: a real-life experience. *Dig Dis Sci* 2019;64:3013-3019.
4. Wang JH, Yen YH, Yao CC, Hung CH, Chen CH, Hu TH, et al. Liver stiffness-based score in hepatoma risk assessment for chronic hepatitis C patients after successful antiviral therapy. *Liver Int* 2016;36:1793-1799.
5. Liu YC, Cheng YT, Chen YC, Hsieh YC, Jeng WJ, Lin CY, et al. Comparing predictability of non-invasive tools for hepatocellular carcinoma in treated chronic hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2023;68:323-332.



6. Kuo YH, Kee KM, Hung CH, Lu SN, Hu TH, Chen CH, et al. Liver stiffness-based score at sustained virologic response predicts liver-related complications after eradication of hepatitis C virus. *Kaohsiung J Med Sci* 2022;38:268-276.
7. Morisco F, Federico A, Marignani M, Cannavò M, Pontillo G, Guarino M, et al. Risk factors for liver decompensation and HCC in HCV-cirrhotic patients after DAAs: a multicenter prospective study. *Cancers (Basel)* 2021;13:3810.
8. Ciancio A, Ribaldone DG, Spertino M, Risso A, Ferrarotti D, Caviglia GP, et al. Who should not be surveilled for HCC development after successful therapy with DAAs in advanced chronic hepatitis C? Results of a long-term prospective study. *Biomedicines* 2023;11:166.
9. Zou Y, Yue M, Jia L, Wang Y, Chen H, Wang Y, et al. Repeated measurement of FIB-4 to predict long-term risk of HCC development up to 10 years after SVR. *J Hepatocell Carcinoma* 2022;9:1433-1443.
10. Ideno N, Nozaki A, Chuma M, Ogushi K, Hara K, Moriya S, et al. Fib-4 index predicts prognosis after achievement of sustained virologic response following direct-acting antiviral treatment in patients with hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35:219-226.
11. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ito T, Tsuji K, Fujioka S, et al. Factors linked to hepatocellular carcinoma development beyond 10 years after viral eradication in patients with hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2022;29:919-929.
12. Azzi J, Dorival C, Cagnot C, Fontaine H, Lusivika-Nzinga C, Leroy V, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with advanced fibrosis after sustained virologic response. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101923.
13. Caviglia GP, Troshina G, Santaniello U, Rosati G, Bombaci F, Birolo G, et al. Long-term hepatocellular carcinoma development and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Cancers (Basel)* 2022;14:828.
14. Tada T, Kurosaki M, Tamaki N, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, et al. A validation study of after direct-acting antivirals recommendation for surveillance score for the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection who had received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *JGH Open* 2022;6:20-28.
15. Ampuero J, Carmona I, Sousa F, Rosales JM, López-Garrido Á, Casado M, et al. A 2-step strategy combining FIB-4 with transient elastography and ultrasound predicted liver cancer after HCV cure. *Am J Gastroenterol* 2022;117:138-146.
16. Tahata Y, Sakamori R, Yamada R, Kodama T, Hikita H, Hagiwara H, et al. Prediction model for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C in the era of direct-acting anti-virals. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1340-1349.
17. Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Tanaka J. Usefulness of serial FIB-4 score measurement for predicting the risk of hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(1S Suppl 1):e513-e521.
18. Matsumae T, Kodama T, Tahata Y, Myojin Y, Doi A, Nishio A, et al. Thrombospondin-2

- as a predictive biomarker for hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus elimination by direct-acting antiviral. *Cancers (Basel)* 2023;15:463.
19. Myojin Y, Hikita H, Tahata Y, Doi A, Kato S, Sasaki Y, et al. Serum growth differentiation factor 15 predicts hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus elimination. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:422-433.
  20. Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Higuchi N, et al. Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study. *Hepatol Int* 2019;13:293-301.
  21. Nagaoki Y, Imamura M, Teraoka Y, Morio K, Fujino H, Ono A, et al. Impact of viral eradication by direct-acting antivirals on the risk of hepatocellular carcinoma development, prognosis, and portal hypertension in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis patients. *Hepatol Res* 2020;50:1222-1233.
  22. Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, et al. Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after direct acting antivirals: multicenter analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:436-441.
  23. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019;157:1264-1278.e4.
  24. Kramer JR, Cao Y, Li L, Smith D, Chhatwal J, El-Serag HB, et al. Longitudinal associations of risk factors and hepatocellular carcinoma in patients with cured hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1834-1844.
  26. Ogawa E, Takayama K, Hiramane S, Hayashi T, Toyoda K. Association between steatohepatitis biomarkers and hepatocellular carcinoma after hepatitis C elimination. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:866-876.
  26. Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, et al. Change in fibrosis 4 index as predictor of high risk of incident hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3349-e3354.

## 핵심질문 7 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성 측정법은 수술 후 합병증 및 재발을 예측하는 데 사용이 가능한가?

### [포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자 (Population)	간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자
진단 방법 (Index test)	순간 탄성측정법
비교 대상 (Comparison)	해당 없음
치료 결과 (Outcome)	간 절제술 후 합병증 발생 및 재발률
연구 설계 (Setting)	코호트 연구
대상 사용자 (Target)	간세포암종 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진

### 권고문

간세포암종 환자에서 순간 탄성측정법은 간 절제술 후 합병증 및 재발을 예측하기 위해 수술 전 사용될 수 있다. (권고 등급: B, 근거 수준: moderate)

### 근거 요약

- 간세포암종을 진단받고 간 절제술을 받는 환자들을 대상으로 수술 전 순간 탄성측정법을 시행한 8개 연구들(표 1)을 체계적 문헌고찰과 메타분석한 결과 순간 탄성측정법에서 높은 결과값을 보인 고위험군에서 낮은 결과값을 보인 저위험군에 비해 간 절제술 후 합병증발생의 위험이 현저히 증가함을 확인할 수 있었다(위험비 8.32, 그림 1).
- 고위험군 선정의 기준이 되는 순간 탄성측정법 절단값은 12-25.6 kPa이었으며, 합성된 연구의 민감도는 76% (55-89), 특이도는 85% (73-92)였다.
- 순간 탄성측정법이 간 절제술 후 재발을 예측하는 데 유용한지 알아보기 위해 총 5개의 문헌(표 2)에 대해 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였으며,

순간 탄성측정법에서 높은 결과값을 보인 고위험군에서 간 절제술 후 재발률이 유의하게 증가하였다(위험비 2.14, 그림 2). 간세포암종 재발의 고위험군을 선정하는 순간 탄성측정법의 절단값은 7.4-13.4 kPa로 다양하게 조사되었으며, 민감도 60% (47-72), 특이도 60% (46-72)였다. 체계적 문헌고찰과 메타 분석에 포함된 연구는 표 1, 2로 정리 기술하였다.

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구(수술 후 합병증)

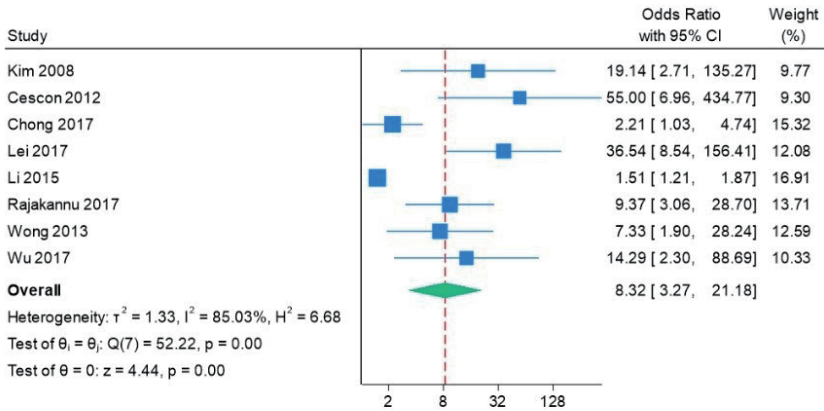
참고문헌	출판 연도	국가	환자 수	평균 나이	성별 (남성, %)	연구 기간	간세포암종의 원인	수술 후 합병증	절단값 (kPa)	민감도 (%)	특이도 (%)	진단능 (AUC)
Kim et al. <sup>1</sup>	2008	한국	72	54.9	56 (72.2)	2006-2007	B형간염 83.3% C형간염 12.5% 기타 4.2%	간부전	25.6	71.4	88.6	0.82
Cescon et al. <sup>2</sup>	2012	이탈리아	90	64	74 (82.2)	2008-2011	B형간염 17.8% C형간염 68% 기타 16.6%	간부전	15.7	96.1	97.8	0.87
Wong et al. <sup>3</sup>	2013	중국	105	59	82 (78.1)	2010-2011	B형간염 66.7% C형간염 4.8% 기타 28.6%	관련 합병증	12	85.7	71.8	0.79
Li et al. <sup>4</sup>	2015	중국	75	52.2	59 (78.7)	2012-2014	B형간염 100%	간부전 복수	15.6	77	98	0.90
Lei et al. <sup>5</sup>	2017	중국	247	53.3	218 (86)	2015	B형간염 100%	간부전	14	95	68	0.86
Rajakannu et al. <sup>6</sup>	2017	프랑스	106	67.5	84 (79.2)	2014-2016	바이러스간염 38.7% 지방간질환 24.5% 기타 46.8%	간부전	22	42.9	92.6	0.81
Chong et al. <sup>7</sup>	2017	중국	255	69	218 (85.5)	2010-2014	B형간염 81.6% C형간염 6.7% 기타 11.7%	간부전	12	43	93	0.65
Wu et al. <sup>8</sup>	2017	중국	54	48	49 (90.7)	2013-2014	B형간염 64.8% C형간염 7.4% 기타 27.8%	간부전	16.2	71.4	85.1	0.76

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.

표 2. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구(수술 후 간세포암종 재발)

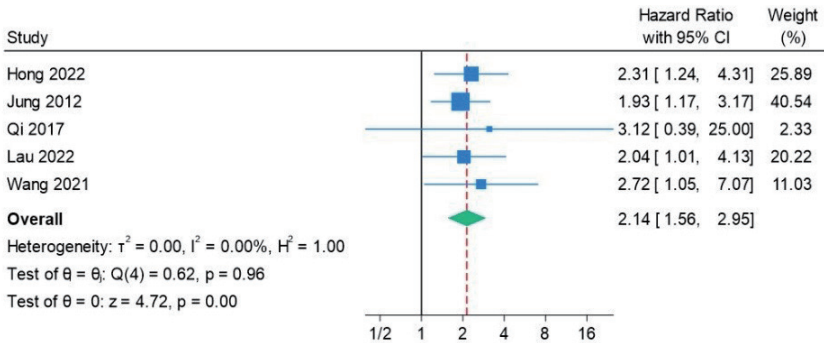
참고문헌	출판 연도	국가	환자 수	연령	성별 (남성, %)	연구 기간	간세포암종의 원인	추적 관찰 기간(개월)	절단값 (kPa)	민감도 (%)	특이도 (%)	진단능 (AUC)
Jung et al. <sup>9</sup>	2012	한국	133	57	117 (88)	2006-2009	B형간염 86.5% C형간염 6% 기타 7.5%	25	13.4	64.7	76.1	0.68
Qi et al. <sup>10</sup>	2017	중국	263	58	168 (63.9)	2010-2015	B형간염 100%	56	13.2	66.3	84.7	0.67
Wang et al. <sup>11</sup>	2021	대만	94	62.2	74 (78.7)	2012-2016	B형간염 46.8% C형간염 41.5% 기타 11.7%	38	8.5	70	57.4	0.64
Siu-Ting Lau et al. <sup>12</sup>	2022	중국	401	59.7	338 (84.3)	2010-2017	B형간염 80.5% C형간염 7.2% 기타 12.2%	27.2	12			
Hong et al. <sup>13</sup>	2022	한국	149	59.6	123 (82.5)	2015-2018	B형간염 77.2% C형간염 4.7% 기타 18.1%	38.3	7.4	61.9	61.7	0.64

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.



Random-effects REML model

그림 1. 순간 탄성측정법검사의 수술 후 합병증 발생 예측력에 대한 근거 합성 결과. CI, confidence interval.



Random-effects REML model

그림 2. 순간 탄성측정법검사의 수술 후 간세포암종 재발 예측력에 대한 근거 합성 결과. CI, confidence interval.

## 참고문헌

- Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kim DY, Chon CY, Choi JS, et al. Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan((R))) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Hepato Int* 2008;2:471-477.
- Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of

- transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706-712.
3. Wong JS, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Cheung YS, Chong CN, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013;257:922-928.
  4. Li C, Zhang JY, Zhang XY, Wen TF, Yan LN. FibroScan predicts ascites after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Int J Surg* 2015;20:21-25.
  5. Lei JW, Ji XY, Hong JF, Li WB, Chen Y, Pan Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure using transient elastography in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2017;17:171.
  6. Rajakannu M, Cherqui D, Ciacio O, Golsse N, Pittau G, Allard MA, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2017;162:766-774.
  7. Chong CC, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Fong AK, Cheung YS, et al. Liver stiffness measurement predicts high-grade post-hepatectomy liver failure: a prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:506-514.
  8. Wu D, Chen E, Liang T, Wang M, Chen B, Lang B, et al. Predicting the risk of postoperative liver failure and overall survival using liver and spleen stiffness measurements in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7864.
  9. Jung KS, Kim SU, Choi GH, Park JY, Park YN, Kim DY, et al. Prediction of recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement (FibroScan®). *Ann Surg Oncol* 2012;19:4278-4286.
  10. Qi M, Chen Y, Zhang GQ, Meng YJ, Zhao FL, Wang J, et al. Clinical significance of preoperative liver stiffness measurements in primary HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:2799-2810.
  11. Wang JH, Li WF, Yong CC, Liu YW, Lu SN, Wang CC. Liver stiffness and insulin resistance in predicting recurrence for early stage hepatoma patients after curative resection. *Sci Rep* 2021;11:6041.
  12. Siu-Ting Lau R, Ip P, Lai-Hung Wong G, Wai-Sun Wong V, Jun-Yee Lo E, Kam-Cheung Wong K, et al. Liver stiffness measurement predicts short-term and long-term outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative liver resection. *Surgeon* 2022;20:78-84.
  13. Hong SK, Jin XL, Suh S, Hong SY, Hong K, Han ES, et al. Different risk factors for early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2022;46:197-206.



## 핵심질문 8 일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 이용하여 평가한 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )의 유병률은 얼마인가?

### [포함 및 배제 기준(PICO-ST)]

환자 (Population)	일반 인구집단
진단 방법 (Index test)	비침습적 간섬유화검사(noninvasive test)
비교 대상 (Comparison)	해당 없음
치료 결과 (Outcome)	진행된 간섬유화( $\geq F3$ )의 유병률
연구 설계 (Setting)	단면조사 연구
대상 사용자 (Target)	일반 환자를 진료하는 1-3차 의료기관 의료진 혹은 정책 결정자

### 요약문

일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 이용하여 평가한 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )의 유병률은 순간 탄성측정법으로 평가시 3.5% (95% 신뢰구간, 2.7-4.5)이고, FIB-4로 평가시 2.3% (95% 신뢰구간, 1.2-3.7)이다.

### 근거 요약

- 45개의 문헌이 선택되었고, 순간 탄성측정법을 이용한 연구 27개, FIB-4를 이용한 연구 13개, FibroTest를 이용한 연구 2개, NFS를 이용한 연구 1개, 자기공명 탄성검사를 이용한 연구 2개였다(표 1).
- FIB-4를 이용하여 간섬유화 유병률을 보고한 문헌고찰 결과 진행된 간섬유화( $\geq F3$ )의 유병률은 2.3% (1.2-3.7)였다(표 2). 지역에 따른 유병률을 분석한 결과 아메리카 5.7%, 유럽 1.5%, 서태평양 1.3%였다.
- 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화 유병률을 보고한 문헌들을 고찰한 결과 의미있는 간섬유화( $\geq F2$ )의 유병률은 7.3% (5.9-8.8), 진행된 간섬유화의

유병률은 3.5% (2.7-4.5), 간경변증(F4)의 유병률은 1.2% (0.8-1.8)였다 (표 2). 의미있는 간섬유화의 지역에 따른 유병률은 아메리카 10.7%, 유럽 6.1%, 서태평양 7.1%였고, 진행된 간섬유화의 지역에 따른 유병률은 아메리카 5.8%, 유럽 3.1%, 서태평양 2.4%였고, 간경변증의 지역에 따른 유병률은 아메리카 2.2%, 유럽 1.1%, 서태평양 0.2%, 동남아시아 1.4%였다.

표 1. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간염유화검사	환자 수	의미있는 간염유화 (≥F2)		진행된 간염유화 (≥F3)		간경변증 (F4)	
					절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)
Bernal-Reyes et al. <sup>1</sup>	2023	멕시코	FIB-4	585	N/A	2.2				
Blanco-Grau et al. <sup>2</sup>	2021	스페인	FIB-4	18,102	≥3.25	1.5				
Eguchi et al. <sup>3</sup>	2012	일본	FIB-4	5,075	≥2.67	1.9				
Hagström et al. <sup>4</sup>	2020	스웨덴	FIB-4	126,941	≥2.67	1.4				
Halfon et al. <sup>5</sup>	2021	미국	FIB-4	29,707	>2.67	7.3				
Huber et al. <sup>6</sup>	2022	독일	FIB-4	14,950	>2.67	1.1				
Ourzan et al. <sup>7</sup>	2021	프랑스	FIB-4	2,121	>2.67	1.7				
Rivera-Andrade et al. <sup>8</sup>	2019	과테말라	FIB-4	411	>2.67	4.1				
Sato et al. <sup>9</sup>	2022	일본	FIB-4	6,087	>2.67	1.2				
Schonnann et al. <sup>10</sup>	2021	이스라엘	FIB-4	8,511	≥2.67	2.3				
Schreiner et al. <sup>11</sup>	2022	미국	FIB-4	20,556	>2.67	7				
Sugiyama et al. <sup>12</sup>	2022	일본	FIB-4	75,666	≥2.67	2.3				
Sung et al. <sup>13</sup>	2020	한국	FIB-4	200,479	≥2.67	0.25				
Abeyskera et al. <sup>14</sup>	2020	영국	순간 탄성측정법	3,600	≥7.9 kPa	2.7	≥8.8 kPa	1.5	≥11.7 kPa	0.3
Alferink et al. <sup>15</sup>	2017	네덜란드	순간 탄성측정법	2,424	≥8 kPa	5.2				
Asadullah et al. <sup>16</sup>	2022	인도	순간 탄성측정법	1,660	≥7.9 kPa		≥8.6 kPa		≥14.2 kPa	28% (탄성) 0.6% (구멍)

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간섬유화검사	환자 수	의미있는 간섬유화 (≥F2)		진행된 간섬유화 (≥F3)		간경변증 (F4)	
					절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)
Baba et al. <sup>17</sup>	2011	일본	순간 탄성측정법	416	≥5.9 kPa	14.3				
Blanes-Vidal et al. <sup>18</sup>	2022	덴마크	순간 탄성측정법	3,460	>8 kPa	11.6				
Caballería et al. <sup>19</sup>	2018	스페인	순간 탄성측정법	3,014	≥8 kPa	5.8	≥9 kPa	3.6		
Calleja et al. <sup>20</sup>	2022	스페인	순간 탄성측정법	11,440	≥8 kPa	5.61	≥10 kPa	2.6		
Chávez-Tapia et al. <sup>21</sup>	2015	멕시코	순간 탄성측정법	299			≥9 kPa	7.35		
Cheng et al. <sup>22</sup>	2016	대만	순간 탄성측정법	559	≥7 kPa	7.2	≥8 kPa	4.0		
Ciardullo et al. <sup>23</sup>	2021	미국	순간 탄성측정법	4,371	≥8 kPa	10.5	≥9.6 kPa	6.6	≥13 kPa	2.9
Coste et al. <sup>24</sup>	2022	스페인	순간 탄성측정법	986	≥9.2 kPa	1.9			≥12.5 kPa	0.5
Eskridge et al. <sup>25</sup>	2021	미국	순간 탄성측정법	940	>7.5 kPa	13.5	>10 kPa	5.21	>14 kPa	2.02
Fabrellas et al. <sup>26</sup>	2013	스페인	순간 탄성측정법	495	≥6.8 kPa	5.7				
Fung et al. <sup>27</sup>	2015	홍콩	순간 탄성측정법	2,401			≥8.7 kPa	1.2	≥10.3 kPa	0.17
Graupera et al. <sup>28</sup>	2022	다국가	순간 탄성측정법	3,979	≥8 kPa	5.6			≥12 kPa	1.2
Kjaergaard et al. <sup>29</sup>	2023	덴마크	순간 탄성측정법	1,973	≥8 kPa	3.4			≥12 kPa	0.9
Lemoine et al. <sup>30</sup>	2014	김베아	순간 탄성측정법	72	>7.2 kPa	11				
Llop et al. <sup>31</sup>	2021	스페인	순간 탄성측정법	11,440	>8 kPa	5.6	≥10 kPa	2.9	>15 kPa	1.2
Long et al. <sup>32</sup>	2021	미국	순간 탄성측정법	3,276	≥8.2 kPa	8.8	≥9.7 kPa	5	>13.6 kPa	1.6

표 1. (계속)

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간염유화검사	환자 수	의미있는 간염유화 (≥F2)		진행된 간염유화 (≥F3)		간경변증 (F4)	
					절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)	절단값	유병률 (%)
Mahady et al. <sup>33</sup>	2017	홍콩	순간 탄성측정법	749			>9.6 kPa	2		
Nagaoki et al. <sup>34</sup>	2022	일본	순간 탄성측정법	488	≥6.6 kPa	7.8	≥8 kPa	2.8	≥10 kPa	1.0
Petta et al. <sup>35</sup>	2018	이탈리아	순간 탄성측정법	890			≥9.6 kPa	4		
Ramakrishnan et al. <sup>36</sup>	2022	인도	순간 탄성측정법	901	≥6.5 kPa	14.4	≥9.5 kPa	2.2	≥12 kPa	0.8
Roulot et al. <sup>37</sup>	2011	프랑스	순간 탄성측정법	1,190	≥8 kPa	7.5			>13.6 kPa	0.76
Trifan et al. <sup>38</sup>	2023	루마니아	순간 탄성측정법	1,027	≥8 kPa	17.9	≥9.6 kPa	5.6	≥13 kPa	5.4
Wong et al. <sup>39</sup>	2012	홍콩	순간 탄성측정법	759	≥9.6 kPa	2.0				
You et al. <sup>40</sup>	2015	한국	순간 탄성측정법	159	>7 kPa	6.9				
Poynard et al. <sup>41</sup>	2010	프랑스	FibroTest	7,463			>0.48	2.8		
Zelber-Sagi et al. <sup>42</sup>	2012	이스라엘	FibroTest	338	≥0.32	12.8	≥0.59	0.9		
García-Compeán et al. <sup>43</sup>	2020	멕시코	NFS	695	>0.676	8.1				
Kang et al. <sup>44</sup>	2020	한국	자기공명 탄성검사	2,170	≥3 kPa	5.1	≥3.6 kPa	1.3		
Nah et al. <sup>45</sup>	2021	한국	자기공명 탄성검사	8,183	≥2.9 kPa	9.5	≥3.6 kPa	2.6		

FIB-4, fibrosis-4; N/A, not available; kPa, kilopascal; NFS, NAFLD fibrosis score.

표 2. 일반 인구집단에서 보고된 간섬유화의 유병률 근거 합성 결과

비침습적 간섬유화검사	간섬유화 단계	연구 수	환자 수	유병률 (95% 신뢰구간)	I <sup>2</sup> (P-value)
FIB-4	진행된 간섬유화(≥F3)	13	509,191	2.3% (1.2-3.7)	99.8% (<0.001)
순간 탄성측정법	의미있는 간섬유화(≥F2)	22	56,969	7.3% (5.9-8.8)	97.4% (<0.001)
	진행된 간섬유화(≥F3)	15	45,395	3.5% (2.7-4.5)	95.4% (<0.001)
	간경변증(F4)	14	38,232	1.2% (0.8-1.8)	94.7% (<0.001)

FIB-4, Fibrosis-4 index.

## 참고문헌

- Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, Remes-Troche JM, Amieva-Balmori M, Priego-Parra BA, et al. Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: an open population study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2023;88:199-207.
- Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, Villena Y, Lopez-Martínez R, Agustín S, et al. Assessing liver fibrosis using the FIB4 index in the community setting. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:2236.
- Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012;47:586-595.
- Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:200-214.
- Halfon P, Ansaldi C, Penaranda G, Chiche L, Dukan P, Stavris C, et al. Prospective screening of liver fibrosis in a primary care cohort using systematic calculation of fib-4 in routine results. *PLoS One* 2021;16:e0254939.
- Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, Beutel M, Pfeiffer N, Münzel T, et al. Prevalence and risk factors of advanced liver fibrosis in a population-based study in Germany. *Hepatol Commun* 2022;6:1457-1466.
- Ouzan D, Mosnier A, Penaranda G, Daviaud I, Joly H, Muntlak M, et al. Prospective screening for significant liver fibrosis by fibrosis-4 in primary care patients without known liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33(1S Suppl 1):e986-e991.
- Rivera-Andrade A, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Freedman ND, Smith JW, Torres O, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic risk factors in Guatemala: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:191-200.
- Sato S, Kawai H, Sato S, Iwasaki H, Omori M, Kita Y, et al. Hypertension and diabetes mellitus are associated with high FIB-4 index in a health checkup examination cohort

- without known liver disease. *BMC Gastroenterol* 2022;22:478.
10. Schonmann Y, Yeshua H, Bentov I, Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Dig Liver Dis* 2021;53:79-85.
  11. Schreiner AD, Moran WP, Zhang J, Livingston S, Marsden J, Mauldin PD, et al. The association of fibrosis-4 index scores with severe liver outcomes in primary care. *J Gen Intern Med* 2022;37:3266-3274.
  12. Sugiyama A, Kurisu A, E B, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol* 2022;22:241.
  13. Sung KC, Johnston MP, Lee MY, Byrne CD. Non-invasive liver fibrosis scores are strongly associated with liver cancer mortality in general population without liver disease. *Liver Int* 2020;40:1303-1315.
  14. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, Portal AJ, Gordon FH, Heron J, et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:295-305.
  15. Alferink LJM, Fittipaldi J, Kieft-de Jong JC, Taimr P, Hansen BE, Metselaar HJ, et al. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: the Rotterdam study. *J Hepatol* 2017;67:339-348.
  16. Asadullah M, Shivashankar R, Shalimar, Kandasamy D, Kondal D, Rautela G, et al. Rural-urban differentials in prevalence, spectrum and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in North Indian population. *PLoS One* 2022;17:e0263768.
  17. Baba M, Furuya K, Bandou H, Kasai K, Sadaoka K. Discrimination of individuals in a general population at high-risk for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease based on liver stiffness: a cross section study. *BMC Gastroenterol* 2011;11:70.
  18. Blanes-Vidal V, Lindvig KP, Thiele M, Nadimi ES, Krag A. Artificial intelligence outperforms standard blood-based scores in identifying liver fibrosis patients in primary care. *Sci Rep* 2022;12:2914.
  19. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1138-1145.e5.
  20. Calleja JL, Rivera-Esteban J, Aller R, Hernández-Conde M, Abad J, Pericàs JM, et al. Prevalence estimation of significant fibrosis because of NASH in Spain combining transient elastography and histology. *Liver Int* 2022;42:1783-1792.
  21. Chávez-Tapia N, Torres-Sánchez J, Romero-Flores J, Álvarez-Quiroz P, Ramírez-Álvarez S, Juárez-Hernández E, et al. Prevalence in vulnerable population of liver fibrosis identified by transient elastography. *Ann Hepatol* 2015;14:524-530.
  22. Cheng PN, Chiu YC, Chiu HC, Chien SC. The application of liver stiffness measurement in residents without overt liver diseases through a community-based screening program. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3193.
  23. Ciardullo S, Monti T, Grassi G, Mancía G, Perseghin G. Blood pressure, glycemic status

- and advanced liver fibrosis assessed by transient elastography in the general United States population. *J Hypertens* 2021;39:1621-1627.
24. Coste P, Llop E, Perelló C, Hernández M, López M, Abad J, et al. Comparison of non-invasive fibrosis scores to predict increased liver stiffness in the general population with unknown liver disease: searching for the primary physician's best friend. *Dig Liver Dis* 2022;54:1209-1214.
  25. Eskridge W, Vierling JM, Gosbee W, Wan GA, Hyunh ML, Chang HE. Screening for undiagnosed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a population-based risk factor assessment using vibration controlled transient elastography (VCTE). *PLoS One* 2021;16:e0260320.
  26. Fabrellas N, Alemany M, Urquizu M, Bartres C, Pera G, Juvé E, et al. Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy. *Nurs Res* 2013;62:450-454.
  27. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int* 2015;35:542-549.
  28. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GL, et al. Low accuracy of FIB-4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver fibrosis in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2567-2576.e6.
  29. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. *J Hepatol* 2023;79:277-286.
  30. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Njai HF, Nayagam S, Khalil M, et al. Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:188-196.
  31. Llop E, Iruzubieta P, Perelló C, Fernández Carrillo C, Cabezas J, Escudero MD, et al. High liver stiffness values by transient elastography related to metabolic syndrome and harmful alcohol use in a large Spanish cohort. *United European Gastroenterol J* 2021;9:892-902.
  32. Long MT, Zhang X, Xu H, Liu CT, Corey KE, Chung RT, et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: the Framingham heart study. *Hepatology* 2021;73:548-559.
  33. Mahady SE, Macaskill P, Craig JC, Wong GLH, Chu WCW, Chan HLY, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis scores in a population of individuals with a low prevalence of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1453-1460.e1.
  34. Nagaoki Y, Sugiyama A, Mino M, Kodama H, Abe K, Imada H, et al. Prevalence of fatty liver and advanced fibrosis by ultrasonography and FibroScan in a general population random sample. *Hepatol Res* 2022;52:908-918.
  35. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, Grimaudo S, Buscemi C, Craxì A, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease by transient elastography: genetic and metabolic risk factors in a general population. *Liver Int* 2018;38:2060-2068.



36. Ramakrishnan A, Velmurugan G, Somasundaram A, Mohanraj S, Vasudevan D, Vijayaragavan P, et al. Prevalence of abnormal liver tests and liver fibrosis among rural adults in low and middle-income country: a cross-sectional study. *EClinicalMedicine* 2022;51:101553.
37. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011;60:977-984.
38. Trifan A, Muzica CM, Nastasa R, Zenovia S, Stratina E, Stafie R, et al. High prevalence of liver fibrosis among general population: a Romanian population-based study. *Hepatol Commun* 2023;7:e0032.
39. Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409-415.
40. You SC, Kim KJ, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Factors associated with significant liver fibrosis assessed using transient elastography in general population. *World J Gastroenterol* 2015;21:1158-1166.
41. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol* 2010;10:40.
42. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, Morali G, et al. The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-induced liver injury: a study in the general population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:262-269.
43. García-Compeán D, Villarreal-Pérez JZ, Cavazos MEO, Lavalle-Gonzalez FJ, Borjas-Almaguer OD, Del Cueto-Aguilera AN, et al. Prevalence of liver fibrosis in an unselected general population with high prevalence of obesity and diabetes mellitus. Time for screening? *Ann Hepatol* 2020;19:258-264.
44. Kang KA, Jun DW, Kim MS, Kwon HJ, Nguyen MH. Prevalence of significant hepatic fibrosis using magnetic resonance elastography in a health check-up clinic population. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:388-396.
45. Nah EH, Cho S, Kim S, Chu J, Kwon E, Cho HI. Prevalence of liver fibrosis and associated risk factors in the Korean general population: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11:e046529.

# 별첨

The Korean Association for the Study of the Liver

## 별첨 1. 진료 가이드라인 위원회 이해관계 상충 정보

최근 3년 이내의 이해관계 상충 정보는 아래와 같음.

이름	내용
제정위원회	
김승업	1. Abbvie, Gilead, 삼일, 일동, 유한, 대웅, 종근당 후원 연구 2. BMS, Abbvie, Gilead, Bayer, Eisai, Sirtex, Boston Scientific, Novo Nordisk, 삼일, 일동, 한미, 유한, 대웅, 삼진, 종근당, 이노엔, 파마킹, 녹십자웰빙, 녹십자셀, 에크미 메디컬 자문/강연료
김미나	발힐 내용 없음
김범경	발힐 내용 없음
김문영	발힐 내용 없음
김상균	발힐 내용 없음
김승섭	발힐 내용 없음
김 원	1. 혈청표지자(혈청 GDF15, 혈청 ITIH1, 분변 마이크로비움/대사체 진단 및 치료 기술) 특허 출원 및 등록 2. Remedygen Incorp. CEO (founder): NASH 진단 및 치료약물 개발 바이오벤처 대표이사 3. KOBIO LABS, Lepidyne의 스톡옵션 보유, Remedygen 비거래 주식 보유 4. GSK, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche, Springbank, Altimmune, Ildong, DaeWoong, Dicerna, Celgene, Hanmi, Novo Nordisk, Galmed, Enyo, and KOBIO LABS 후원 연구 5. Gilead, Boehringer-Ingelheim, Samil, Ildong, LG Chemistry, HK Inoen, Standigm, PharmaKing, KOBIO LABS, Novo Nordisk, Olix Pharma, TSD Life Sciences, Daewoong, and Eisai 강연료 6. 자녀가 Remedygen 비거래 주식 보유

이름	내용
김희연	발힐 내용 없음
심유림	발힐 내용 없음
안지현	발힐 내용 없음
유정환	발힐 내용 없음
이민종	발힐 내용 없음
이은주	발힐 내용 없음
이한아	발힐 내용 없음
전대원	발힐 내용 없음
전영은	발힐 내용 없음
조유리	발힐 내용 없음
조은주	발힐 내용 없음
진영주	발힐 내용 없음
최영록	발힐 내용 없음
한지원	대응계약, 길리어드, LG화학 후원 연구
<b>델파이위원회</b>	
권오상	발힐 내용 없음
김인희	발힐 내용 없음
김지훈	발힐 내용 없음
박수영	발힐 내용 없음
장병국	발힐 내용 없음
정재연	발힐 내용 없음
이병석	발힐 내용 없음
이정일	발힐 내용 없음
이태희	발힐 내용 없음
임형준	발힐 내용 없음
조용균	발힐 내용 없음
<b>자문위원회</b>	
김영석	발힐 내용 없음
김진욱	발힐 내용 없음
연종은	발힐 내용 없음
임영석	발힐 내용 없음
탁원영	발힐 내용 없음
최문석	발힐 내용 없음

## 별첨 2. 권고사항에 대한 델파이위원회 합의도

델파이위원회의 위원은 각 권고사항에 대하여 9점 리커트 스케일(Likert scale)을 이용하여 1점(전혀 동의하지 않음)에서 9점(매우 동의함) 사이의 점수를 표기하였고, 각 항목별로 평균 및 변동계수를 산출, 평균이 7점 이상인 경우 '적절', 4점 이상에서 7점 미만인 경우 '불확실', 4점 미만인 경우 '부적절'이라 평가하였고, 변동계수가 0.5 이상인 경우 '추가 설문 필요'한 경우로 정의하였다. (최종) 권고사항 및 이에 대한 델파이위원회 설문의 결과는 다음과 같았다(1, 2차 조사 이후 최종 점수 통계임).

			권고사항	평균	변동 계수
비침습적 검사의 종류	혈청표지자	1. 혈청표지자를 이용하여 비침습적으로 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)	8.55	0.08	
	순간 탄성측정법	1. 순간 탄성측정법을 이용하여 비침습적으로 빠르고 간편하게 간섬유화를 평가할 수 있다. (A1)	8.91	0.03	
	횡파 탄성초음파	1. 횡파 탄성초음파를 이용하여 간의 해부학적 구조를 보면서 비침습적으로 간섬유화를 평가할 수 있다. (B1)	8.45	0.08	
	자기공명 탄성검사	1. 자기공명 탄성검사를 이용하여 비침습적으로 간섬유화를 정확하게 평가할 수 있다. (A1)	8.64	0.08	
비침습적 검사의 간섬유화 진단능	만성 B형간염	1. 만성 B형간염에서 APRI, FIB-4, FibroTest의 민감도는 낮으며 특이도는 높아 의미있는 간섬유화와 간경변증을 배제하기 위해 사용할 수 있다. (B1)	8.55	0.08	
		2. 만성 B형간염에서 순간 탄성측정법을 이용하여 의미있는 간섬유화와 간경변증을 높은 민감도와 특이도로 진단할 수 있다. (A1)	8.64	0.06	
		3. 만성 B형간염에서 횡파 탄성초음파와 자기공명 탄성검사는 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단에 우수한 진단능을 보인다. (B1)	8.45	0.10	
		4. 만성 B형간염에서 의미있는 간섬유화와 간경변증의 진단 정확도를 높이기 위해 혈청표지자와 순간 탄성측정법의 순차적 혹은 동시검사를 고려할 수 있다. (B2)	8.45	0.10	

		권고사항	평균	변동 계수	
만성 C형간염		1. 만성 C형간염에서 혈청표지자(B1), 순간 탄성측정법 (A1), 횡파 탄성초음파(B1), 자기공명 탄성검사(B1)를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다.	8.55	0.06	
		비알코올 지방간질환	1. 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 배제하기 위해 혈청표지자를 사용할 수 있다. (B1)	8.45	0.08
			2. 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (A1)	8.73	0.05
		알코올 관련 간질환	1. 알코올 관련 간질환 환자에서 진행된 간섬유화를 선별하거나 배제하기 위해 순간 탄성측정법을 사용할 수 있다. (B1)	8.64	0.06
			2. 알코올 관련 간질환 환자에서 ELF, FibroTest, FIB-4, 횡파 탄성초음파를 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)	8.27	0.10
기타 만성 간질환	1. 원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B1)	8.27	0.11		
고위험군 선별		1. 만성 B형간염 환자 중 회색지대에 해당하는 경우 항바이러스 치료를 위해 순간 탄성측정법, 횡파 탄성 초음파, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화를 진단한다. (A2)	8.64	0.08	
		2. 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4 1.3 이상인 경우 간전문가에게 의뢰를 하거나 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단한다. (B1)	8.64	0.06	
문맥압 항진증의 진단과 예후 예측		1. 순간 탄성측정법으로 측정한 간경직도가 20 kPa 이상 또는 혈소판 수 150,000/mL 이하인 대상성 진행된 만성간질환 환자는 식도정맥류 선별을 위해 상부위장관 내시경검사가 필요하다. (A2)	8.45	0.08	
		2. 순간 탄성측정법으로 측정한 간경직도, 비장 크기, 혈소판 수를 조합한 LSPS를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B1)	7.91	0.15	
		3. 순간 탄성측정법, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사로 측정한 비장경직도를 이용하여 임상적으로 의미있는 문맥압 항진증과 식도정맥류를 예측할 수 있다. (B2)	7.82	0.16	

	권고사항	평균	변동 계수
간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 예측	1. 만성간질환 환자에서 혈청표지자(B2), 순간 탄성측정법 (A2), 자기공명 탄성검사(B2)를 이용하여 간세포암종, 비대상성 간경변증, 사망 위험도를 평가할 수 있다.	8.36	0.10
	2. 만성 C형간염 환자에서 DAA 치료 전후 순간 탄성측정법을 이용하여 간세포암종 위험도를 평가할 수 있다. (B2)	8.36	0.08
	3. 간세포암종 환자에서 간 절제, 고주파 소작술 치료 전 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 후 예후 예측을 할 수 있다. (B2)	8.18	0.09
만성간질환 경과 감시	1. 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 항바이러스 치료 중 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)	8.55	0.08
	2. 비알코올 지방간질환 환자에서 혈청표지자, 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사를 이용하여 간섬유화의 변화를 관찰할 수 있다. (B1)	8.27	0.10
	3. 원발담도담관염, 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 치료 반응 및 질환 경과를 관찰할 수 있다. (B1)	7.91	0.09
소아청소년	1. 소아청소년 만성간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화를 진단할 수 있다. (B2)	8.18	0.09

2024 대한간학회  
만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한  
비침습적 검사 진료 가이드라인

---

발행인 김 윤 준

편집인 김 승 업

인쇄일 2024년 6월 24일

발행일 2024년 6월 27일

발행처 대한간학회

서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호

Tel: (02) 703-0051

Fax: (02) 703-0071

E-mail : kasl@kams.or.kr

Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진기획

서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층

Tel: (02) 2266-7078 (代)

Fax: (02) 2277-5194

E-mail : jin@ijpnc.com

Homepage : [www.ijpnc.co.kr](http://www.ijpnc.co.kr)

