

간섬유화

연세대학교 의과대학 내과학교실, 간경변증 임상연구센터

한 광 협, 김 승 업

Noninvasive diagnosis using transient elastography

Kwang-Hyub Han, Seung Up Kim

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;
Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea*

Liver fibrosis is the results of chronic injury and a similar feature of all chronic liver diseases. Beyond being a marker of injury, it appears to play a direct role in the pathogenesis of hepatocellular dysfunction and portal hypertension. Furthermore, the prognosis and treatment plans of chronic liver diseases strongly depend on the degree of liver fibrosis. Thus, from a clinical management viewpoint, accurately assessing the extent and progression of fibrosis is important and clinical interests are being raised in quantifying liver fibrosis. Although liver biopsy has been the gold standard for assessment of liver fibrosis, it has some technical limitations and risks. Accordingly, an increasing need for alternative non-invasive method to quantify liver fibrosis has been a major challenge that has stimulated search for new noninvasive methods. Such methods for diagnosing liver fibrosis have progressed significantly over the last few decades notably with the appearance of several serological markers, which have been reported to predict the presence of significant fibrosis or cirrhosis in patients with chronic liver disease with considerable accuracy. However, complicated calculation and influences of extrahepatic conditions make it less accessible to clinicians. Recently, transient elastography using FibroScan® is emerging as a new diagnostic method for liver fibrosis. It is totally noninvasive and reproducible and gives an immediate result with low intra- and inter-observer variability. Here, we review the currently available data on transient elastography for assessing liver fibrosis.

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

서론

1990년대부터 지금까지 간섬유화의 핵심적인 역할을 담당하는 간성상세포(hepatic stellate cell)에 대한 연구가 활발하게 이루어진 결과 간섬유화에 대한 분자생물학적 이해의 증진으로 여러 가지 항섬유화 약물이 대두되고 있다. 그 뿐만 아니라 최근 만성 바이러스성 간염에 대한 항바이러스 약물 역시 항섬유화 작용을 보인다는 보고가 있어 비침습적인 간섬유화 예측에 대한 요구가 점차 증가되고 있다.¹

만성 간질환 환자에서 질병의 진행 여부의 판단은 임상적으로 혈액검사 및 복부초음파검사가 주로 이용 되나, 중증 섬유화로의 진행이나 간경변증의 진단에 민감도 및 특이도가 낮아 정확한 예측은 어렵다.^{2,3} 고전적으로 정확한 간섬유화의 진단은 간생검을 통해 이루어져 왔지만, 침습적 방법으로 시술과 관련한 합병증이 발생할 수 있을 뿐만 아니라, 검체 채취 오류(sampling error), 환자의 거부감, 검체 해석의 다양성(variability) 등이 있어 간생검 역시 문제점을 보인다.⁴

최근에 혈액검사를 이용하여 간섬유화를 예측하려는 시도가 활발히 이루어지고 있으나 아직 간생검을 대신할 만큼의 간섬유화 예측 정확도가 B형 간염의 경우 C형 간염의 경우보다 낮고 충분한 연구결과가 미흡하며 비용 문제 등으로 국내에서 임상에서 아직 적용하지 못하고 있는 실정이다.^{5,6} 최근 간섬유화스캔(transient elastography; 이하 TE로 약함; FibroScan[®])이 개발되어 비침습적으로 간탄력도를 측정하여 간섬유화를 예측한다는 많은 연구 결과들이 보고되고 있다. 따라서 간섬유화의 혈청 표지자와 TE 등 비혈청 표지자 등을 이용하여 간생검을 대체할 수 있다면 간생검의 불편함을 줄이고 외래에서 만성 간질환 환자의 간섬유화의 진단, 추적 관찰 및 치료와 예후 평가에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

1. 간섬유화의 정의 및 기전

간섬유화는 만성 간내 염증으로 인한 세포외 기질(extracellular matrix)의 과다한 침착으로 정의될 수 있으며 이러한 세포외 기질의 과다한 침착으로 만성간질환이 지속되는 경우 결국은 간내 구조의 변형과 간세포수의 감소로 간경변으로 진행되게 된다.⁷

간섬유화에 관여하는 대표적인 세포로는 간성상세포(hepatic stellate cell), 쿠퍼세포(Kupffer cell), 내피세포(endothelial cell) 등이 있다. 간성상세포는 세포외 기질을 생산하는 주 생산원으로 활성화되며 교원질을 포함한 각종 세포외 기질의 생성 증가에 관여한다. 쿠퍼세포는 간내 동모양 혈관강(sinusoidal space) 내에 존재하며 활성화된 쿠퍼세포에서 생성된 물질들은 주위 간세포, 내피세포, 그리고 간성상세포에 영향을 주게 되어 간섬유화를 촉진시킨다. 내피세포는 간내 혈류 조절에 중요한 역할을 하는 것 외에도, 염증이나 간섬유화 등에 의해 간성상세포의 증식에 관여하는 성장인자와 세포외기질의 생성에도 관여한다.

간섬유화에 영향을 미치는 사이토카인으로는 transforming growth factor- β (TGF- β), platelet derived growth factor (PDGF) 등이 있다. TGF- β 는 간성상세포의 가장 강력한 섬유화 촉진 사이토카인이며 간성상세포 자체가 TGF- β 의 주 생산원이다. PDGF는 간성상세포의 가장 강력한 분열과 증식 촉진 사이토카인이다. 과거 오랫동안 간섬유화 과정은 비가역적 현상으로 인식되었지만 최근 가역적으로 변화될 수 있다는 사실이 보고되어 역동적 변화가 가능하며 이러한 변화를 정확히 측정하는 것이 임상적으로 매우 중요하게 되었다.

2. 간섬유화의 진단

만성 간질환은 하나의 독립적인 질환이기보다는 만성 간염에서부터 섬유화를 거쳐 간경변증으로 진행되는 연속적인 질환이다. 만성 간질환 환자의 질병 진행 여부의 판단은 임상적으로 매우 유용하여 지금까지는 간조직 생검이 가장 핵심적 표준검사로 간섬유화의 정도에 따라서 등급을 F0에서 F4로 나누고 있다. 그러나 간생검은 침습적 방법으로 시술과 관련한 합병증이 발생할 수 있으며 충분한 조직 채취가 이루어지지 않을 때는 간실질 전체를 대표하지 못하여 진단에 오류가 올 수도 있고 관찰자에 따라서도 오차가 있을 수 있어 정확도에 대한 문제점이 제기되고 있으며 반복적으로 권하기 어려운 점이 있어 이를 대신할 검사법이 절실히 필요한 실정이었다.

많은 임상 의사들이 간경변증의 진단을 임상적 소견과 영상소견을 포함한 검사소견으로 판단하나 주관적 견해

에 따른 기준의 모호성으로 진단의 정확도가 떨어지며 초기 간경변증을 간과할 위험이 높고 간섬유화의 단계를 구분하는 데에는 한계가 있다. 현재까지 여러 연구에서 혈청 표지자를 이용하여 간섬유화 및 간경변증을 예측하고자 하는 시도가 이루어졌지만,⁸ 실제 임상에 적용하기 힘든 고가의 검사 항목이나 복잡한 수식 등을 이용해야 하는 번거로움으로 한계가 있다.

3. 간섬유화스캔(Transient elastography; TE, FibroScan[®]).

1) 간섬유화스캔의 원리

간섬유화는 간의 탄력도에 영향을 주게 되는데 TE의 기본적인 원리는 간의 탄력도(stiffness)와 간섬유화(fibrosis)는 깊은 상관관계를 가지고 있어 간의 탄력도 측정으로 간섬유화를 예측할 수 있다는 것이다.^{9,10} TE의 탐촉자(probe)는 자체적으로 저진동수의 탄력파를 만들고 이렇게 만들어진 탄력파는 늑골 사이 피부표면을 통과하여 간으로 전파되고 변환기(transducer)를 통하여 되돌아 온 초음파의 이동속도를 측정한다. 이동속도가 빠를수록 간이 더 단단함을 시사하며 간접적으로 간섬유화가 상대적으로 진행했음을 알 수 있다.

이처럼 TE의 가장 큰 장점은 비침습적이며 간생검으로 얻은 조직의 약 100배 이상의 용적을 이용하여 간탄력도를 측정하여 이론적으로 전체 간실질의 약 1/500을 대표하는 간단한 검사로 재현성이 높다는 점이다.¹⁰

2) 간섬유화스캔 결과의 해석상 유의사항 및 제한점

TE로 측정된 간탄력도 수치는 압력의 단위인 kilopascal (kPa)로 표현된다. 성공적으로 측정된 측정치 중에서 중앙값(median)을 대표값으로 취한다. 측정되는 간탄력도 수치의 범위는 2.5~75 kPa이다. 검사자는 10회 정도 훈련 후 쉽게 시행할 수 있다.¹¹

일반적으로 간탄력도 수치의 다음과 같은 몇 가지의 조건을 만족해야 신뢰성이 있는 것으로 본다. (1) 최소한 10번 이상의 성공적인 측정이 있어야 하고, (2) Interquartile range (IQR, 성공적으로 측정된 값들 중에서 최대값과 최소값부터 각각 25 percentile의 범위에 있는 값들을 뺀 중간의 50 percentile 값의 범위)을 중앙값(M)으로 나눈 값(IQR/M)이 0.3보다 작아야 하고, (3) 전체 측정 횟수 중에서 성공적인 측정 횟수가 적어도 60%는 넘어야 한다고 권고하고 있다. 최근 TE의 정확성을 높이기 위한 적절한 IQR/M 값과 성공적인 측정 횟수에 대한 연구 결과가 일부 있었으나 아직 그 결과들을 검증하기 위한 후속 연구는 없는 실정이다.^{11,12}

국내에서도 TE를 임상에서 활용하고 있는 5개 병원의 만성 B형 간염 환자들을 대상으로 IQR/M의 역할에 대해서 조사를 하였으나 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 이전의 연구와는 다르게 만성 B형 간염에서의 IQR/M은 큰 의미가 없는 것으로 확인되었으며 간생검 당시에 비교적 초기 간섬유화(F2 이하의 간섬유화)를 보인 환자에서 alanine aminotransferase (ALT)의 영향으로 간탄력도 수치가 과대 평가되는 것을 확인하였다.¹³

간탄력도 검사의 정확성이 떨어지거나 불가능한 경우는 복수가 있거나 늑골 사이 간격이 좁은 경우, 또는 비만인 경우(> 28 kg/m²)를 들 수 있다.^{10,14} 복수가 있는 경우는 탄력파가 간실질에 도달하지 못하여 측정이 어렵고 늑골 사이 간격이 좁으면 탐촉자의 위치 설정이 어렵다.

그 외에 최근 ALT의 증가가 TE의 결과에 영향을 줄 수 있다. 급성 간손상이 있는 경우나 간염 바이러스에 의한 급성 간손상이 있는 경우 aspartate aminotransferase (AST) 및 ALT 수치에 따라서 간탄력도 수치가 영향을 받으며 간손상에 의한 간조직괴사를 동반한 간조직의 병리학적인 변화가 간탄력도 수치를 변동시킬 수 있다.^{15,16} 이외에도 폐쇄성 황달이 있는 경우 총빌리루빈 수치에 의해 간탄력도가 영향을 받는 것을 보고한 연구도

Table 1. Normal liver stiffness values of transient elastography

	Asian study			European study			
	Kim ²⁰	Fung ²⁶	Corpechot ²³	Roulot ²¹	Sirlin ²⁴	Colombo ²²	Colombo ²⁵
Type	Full article	Full article	Letter	Full article	Full article	Abstract	Abstract
Number of subjects, n	69	28	71	429	144	327	746
Population	Liver and kidney donors	Liver donors	Healthy volunteers	Medical check-up	Healthy volunteers	Blood donors	Blood donors
Liver stiffness, kPa	4.6 (mean)	4.6 (median)	4.8 (median)	5.5 (mean)	4.8 (mean)	4.9 (mean)	4.4 (median)
95 th percentile, kPa	4.7	-	-	8.6	-	7.8	6.7
BMI, kg/m ²	22.6 (mean)	-	22.5 (median)	25.8 (mean)	-	-	-
Effects on TE							
Age	No	-	No	No	No	No	No
Gender	M = F	-	M > F	M > F	M > F	M=F	M\F
High BMI	No	-	No	Increase TE values	No	Increase TE values	No
Metabolic syndrome	-	-	-	Increase TE values	-	-	-
Fatty liver	-	-	-	-	-	Increase TE values	Increase TE values

BMI, body mass index; TE, transient elastography.

있다.¹⁷⁻¹⁹

3) 선별검사로서의 간섬유화스캔의 역할

TE의 간섬유화 예측력을 알아 보기 전에 TE가 정상군에서 만성 간질환을 가지고 있는 환자들을 구별해낼 수 있는지 확인하는 것은 중요하다. 비록 연구의 디자인은 조금씩 다르지만 최근 두 개의 아시아 연구를 비롯하여 간탄력도 정상치에 대한 연구가 있었다(표 1).²⁰⁻²⁶ 모든 연구에서 정상치의 상한 값은 일반적으로 중대한 간섬유화를 예측하는 기준인 7~8 kPa²⁷⁻³⁰ 보다 작은 소견을 보였고 이러한 결과는 TE가 간탄력도 수치의 꺾임이 없이 정확하게 일반 정상인으로부터 간질환의 고위험군을 선별해 낼 수 있다는 것을 보여주고 있다.

4) 간섬유스캔의 임상적 유용성 및 향상 방안

TE는 France에서 만들어져 만성 C형 간염에서 유용성 연구가 유럽인을 대상으로 활발히 이루어져 간섬유화가 F3이상의 진행된 환자에서 예측도가 매우 높은 유용한 검사로 최근 인정되며 알코올성 간질환에도 유용하다는 보고들이 있다. 그러나 B형 간염에서는 macro-nodular type의 간경변이 많아 정확도가 다소 낮으며 간수치의 변동이 많은 점도 정확도를 낮추어 C형 간염에서만 큰 권장되고 있지는 않으며 연구결과도 다소 미흡한 실정이다.

그러나 2005년도 국내에 TE가 처음 도입되어 만성 B형 간질환 환자를 대상으로 TE의 예측력을 분석한 다른 검사들에 비해서 가장 검사 예측도가 높은 것으로 밝혀졌으며 중국을 포함한 아시아 국가에서 최근 연구가 활발히 진행되고 있다.³¹⁻³⁹ 아시아 연구 중에서 해외 저널이나 주요한 국제학회에 간생검 결과를 바탕으로 TE의 간섬유화 예측력을 보고한. 대부분의 연구들은 TE가 B형 간염에서도 유용한 것으로 발표되었다(표 2, 표 3).

유럽의 만성 C형 간염을 대상으로 한 연구에서는 F2 이상의 간섬유화와 F4의 간경변을 예측하는데 area under the receiver operating characteristic curve (AUROC)가 각각 0.79~0.83와 0.97~0.95였다.^{27,40} 그러나 표에서 확인할 수 있듯이 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 아시아 연구에서는 그 값이 유럽보다 다소 낮았다. (F2 이상에서 0.70~0.88, F4에서 0.80~0.93). 아직 정확한 합의된 cutoff 수치 기준은 아직 없지만 TE는 만성 간질환의 원인과 관계 없이 간경변을 비교적 정확하게 예측하는 것으로 알려져 있다. 논문으로 발표된 만성 B형 간염 환자에 대한 아시아 연구만을 골라서 간경변증에 대한 cutoff 수치를 보면 9.0~10.1 kPa 로 계산되었다. 그리고 이 값은 만성 C형에서 계산된 cutoff 수치보다는 일관성 있게 낮은 값을 보인다. 이렇게 아시아의 만성 B형 간염에서 TE의 간섬유화 예측력과 cutoff 수치가 유럽의 만성 C형 간염에서보다 다소 떨어지는 이유는 만성 B형 간염은 대결절형 간섬유화를 만드는 경향이 있기 때문에 전체적인 간섬유화 조직이 적어 cutoff 수치가 작다고 설명되고 있다.⁴¹

아시아의 만성 B형 간염 환자에서 TE의 예측력이 만성 C형 간염에서보다는 다소 떨어지긴 하지만 전반적인 예측력은 만족할만한 수준이며 특히 F3이상의 진행된 간질환을 예측하는 데는 더욱 유용성이 높다. 하지만 TE는 간생검을 대신하는 확진을 위한 검사라기 보다는 불필요한 간생검을 줄이는 데 유용한 screening 검사로 유용성이 높을 것으로 기대한다. 아울러 항바이러스 약물을 투여 받게 되는 환자에서 간섬유화 진행 정도를 추적할 수 있다는 점도 유용하리라 생각되며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

TE의 임상적 유용성을 높이기 위하여 혈청 표지자 검사들을 조합하여 검사의 예측도를 높이고자 하는 여러 연구가 있었으며 C형 간염의 경우에는 간조직검사를 시행하기 전에 정해진 알고리즘에 따라 단계적으로 비침습적 혈청 표지자들을 분석함으로써 TE의 간섬유화 예측율을 향상시키고, 간생검의 대상자를 더욱 줄여 보고자

Table 2. Characteristics of studies evaluating the performance of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

	Type	Country	Total sample		Sample size		Excluded due to failure		Age (year)	Male (%)	BMI (kg/m ²)	LB length (mm)	Staging
			(n)	(n)	(n)	(n)	TE (reason)	LB (reason)					
Kim ³¹	Original	Korea	194	103	0 (SR<60%, <10VMs)	4 (<10mm, <10PTs)	40,0	80,2	23,8	16,7	METAVIR		
Chan ³²	Original	China	186	161	1 (SR<60%, <10VMs)	22 (<15mm, <6PTs)	45,0	76,0	24,0	19,0	METAVIR		
Kim ³³	Original	Korea	130	130	0 (SR<60%, <10VMs)	0 (<10mm, <6PTs)	42,5	79,2	25,3	14,5	METAVIR		
Chang ³⁴	Abstract	Singapore	35	33	2 (obesity, narrow ICS)	0 (-)	43,0	-	25,6	-	Ishak		
Tanwantee ³⁵	Abstract	Thailand	104	104	0 (-)	0 (-)	44,0	63,0	23,6	-	METAVIR		
Choi JW ³⁶	Abstract	Korea	48	48	0 (-)	0 (-)	41,7	58,3	23,3	-	-		
Chang ³⁷	Abstract	Singapore	88	84	3 (-)	1 (-)	49,0	71,6	-	-	-		
Jia JD ³⁸	Abstract	Indonesia	486	486	0 (-)	0 (-)	N/A	N/A	21,95	N/A	METAVIR		
Lesmana ³⁹	Abstract	China	62	62	0 (-)	0 (-)	40	N/A	22,8	N/A	METAVIR		

TE, transient elastography; LB, liver biopsy; BMI, body mass index; SR, success rate; VM, valid measurement; PT, portal tract; ICS, intercostal space.

Table 3. Histologic distribution and the performance of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

	F0				F1				F2				F3				F4				METAVIR and other scoring system \geq F2				METAVIR and other scoring system F4											
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	AUROC	Cutoff (kPa)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR (+)	LR (-)	AUROC	Cutoff (kPa)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR (+)	LR (-)	
Kim ³¹	0	9 (9,9)	33 (36,3)	10 (11,0)	39 (42,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,803	9,7	82	62	63	76	4,97	0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chan ³²	10 (6,2)	27 (16,8)	47 (29,2)	37 (23,0)	40 (24,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,93	9,0	98	75	57	98	1	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kim ³³	0	10 (7,7)	37 (28,5)	16 (12,3)	67 (51,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,84	10,1	76	81	76,1	80,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chang ³⁴	7 (20,0)	16 (45,7)	F2-3 (5, 14,3%)	7 (20,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tanwande ³⁵	-	-	-	-	-	0,757	6,9	70	79	82	66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,3	93	61	31	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Choi JW ³⁶	-	-	-	-	-	0,88	7,7	88	88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,4	79	83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chang ³⁷	- (14,8)	- (30,7)	- (14,8)	- (21,6)	- (17,1)	0,801	8,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jia JD ³⁸	- (8,44)	- (30,7)	- (26,8)	- (22,2)	- (19,3)	0,82	7,3	66	83	85	61	3,77	0,42	0,9	17,5	60	93	55	95	8,91	0,43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lesmana ³⁹	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,704	6,05	71,4	65	78,8	50	1,79	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	

AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR, likelihood ratio.

두가지 검사가 일치하지 않는 경우에만 간생검을 권유하는 제안도 있었다.⁴⁰ 만성 B형 간염에서도 TE와 다른 간섬유화 예측모델의 조합시도가 검사의 예민도를 높일 수 있다는 연구들이 보고되었다.^{33,42,43}

만성 B형 간질환이 만성 간질환의 대부분을 차지하고 있는 국내에서도 TE의 유용성에 대한 연구가 활발하여 저 약 20여 개의 연구결과가 국내에 보고되었을 뿐만 아니라 해외 저널에도 10여 개의 연구가 발표되었다. 본 교실에서는 최근 TE의 임상적 유용성을 확인한 결과 첫째, 정상인에서 간질환의 고위험군을 가려낼 수 있으며, 둘째 만성 간질환 환자에서 치료를 필요로 하는 간섬유화가 진행된 환자군을 구별하는 데 유용하며, 셋째 간세포 암종의 발생 위험이 높은 군을 예측하는 데 유용하며, 마지막으로 문맥압 항진증이 동반된 진행된 간경변증을 발견하는데 도움을 줄 수 있는 것으로 보인다.

결론

간섬유화의 진행 정도를 확인하는 것은 환자의 예후와 관리에 매우 중요하며 지속적 변화를 관찰하는 것도 매우 중요하다. 이를 확인하는데 간생검이 아직은 가장 중요한 표준 검사이다. 그러나 이를 비침습적으로 진단할 수 있는 검사법이 필요하며 TE는 그러한 검사법으로 최근 가장 활발히 연구가 이루어진 검사로 우리가 그 장점과 한계를 정확히 알고 사용하면 임상적 유용성은 높은 검사로 여겨진다. 최근 간경변의 진행을 막는 치료법이 관심이 높아지면서 이를 측정하려는 연구가 이루어지고 있어 앞으로 보다 정확히 간섬유화의 정도를 예측하는 검사가 나올 것을 기대한다.

참고문헌

1. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-1174.
2. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:472-478.
3. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1011-1015.
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-173.
5. Wong VS, Hughes V, Trull A, Wight DG, Petrik J, Alexander GJ. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1998;5:187-192.
6. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
7. Han KH, Yoon KT. New diagnostic methods for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirolgy* 2008;51:11-16.
8. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27:969-976.
9. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:S113-120.
10. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705 - 1713.
11. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective

- study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628 - 634.
12. 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.
 13. Kim SU, Seo YS, Cheong JY, Kim MY, Kim JK, Cho SW, et al. Validation of the interquartile range/median value (IQR/M) of liver stiffness measurement (fibrosan) for diagnosing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol*. 2010.
 14. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-412.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Kim SU, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chung MJ, Chon CY, et al. Liver stiffness measurement using FibroScan is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int* 2009;29:810-815.
 18. Seo YS, Lee KG, Jung ES, An H, Park S, Keum B, et al. Dynamic changes in liver stiffness during the course of acute hepatitis A. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:449-456.
 19. 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.
 20. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2009;30: 268 - 274.
 21. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606 - 613.
 22. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, Jamoletti C, Zaccanelli M, Badia E, et al. Liver Stiffness values in the normal population: a studying voluntary blood donors. *Hepatology* 2008;48:A995.
 23. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006;44:513 - 514.
 24. Sirlì R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:57 - 60.
 25. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, Jamoletti C, Zaccanelli E, Del Poggio P. True normal liver stiffness measurement (LSM) and its determinants. *Hepatology* 2009; 50: 741A.
 26. Fung J, Lai CL, Chan SC, But D, Seto WK, Cheng C, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2009 Nov 17. [Epub ahead of print]
 27. 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.
 28. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi 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.
 29. Kelleher T, MacFarlane C, de Ledinghen V, Beaugrand M, Foucher J, Castera L. Risk factors and hepatic elastography (FibroScan) in the prediction of hepatic fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;130:A736.
 30. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330 - 1331.

31. 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.
32. 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.
33. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim do Y, Park YN, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:267 - 271.
34. Chang J, Tan HH, Yew BS, Thia K, Ang D, Yap YM, et al. Transient elastography (FibroScan®) to assess hepatic fibrosis in Chinese with chronic hepatitis B. *APASL 2006* (Abstract ID: P-785)
35. Tanwandee T, Charatcharoenwitthaya P, Viboolsirikul V, Chotiyaputta W, Chainuvati S, Maneerattanaporn M, et al. Utility of liver stiffness measured by transient elastography for determining significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *AASLD 2008* (Abstract ID: 899)
36. Choi JW, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Yoon KT, Lee JM, et al. Clinical usefulness of liver stiffness measurement in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with ALT level <2 times upper limit of normal. *AASLD 2008* (Abstract ID: 987)
37. Chang J, Lui HF, Tan CK, Chow WC. Transient elastography (FibroScan®) is reliable for non-invasive diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis B with mild transaminitis but becomes less reliable at higher ALT levels. *AASLD 2009* (Abstract ID: 414)
38. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM, et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. *APASL 2010* (Abstract ID 30)
39. Lesmana CR, Lesmana LA, Krisnuhoni E, Pakasi L, Salim S, Tenggara J, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography versus aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: preliminary data. *APASL 2010* (Abstract ID: 27)
40. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128: 343 - 350.
41. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835 - 847.
42. 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.
43. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of noninvasive algorithm with transient elastography (FibroScan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *APASL 2010* (Abstract ID: 28)