

# 간경변의 진단

서연석 | 고려대학교 의과대학 내과학교실

## Diagnosis of liver cirrhosis

Yeon Seok Seo, MD

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Liver cirrhosis results from chronic liver injury that leads to necroinflammation and fibrosis. The development of liver cirrhosis is significantly associated with increased morbidity and mortality. Liver biopsy has been considered to be the gold standard for the diagnosis of liver cirrhosis, which is characterized by diffuse fibrosis and the development of regenerating nodules. However, liver biopsy is invasive and has some drawbacks, such as sampling error and intraobserver and interobserver variability in the assessment of fibrosis stages. Recently, various non-invasive tests such as serum markers, radiologic tests, and elastography have been investigated to overcome the limitations of liver biopsy. This review will focus on the use of these non-invasive tests for diagnosing liver cirrhosis.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Liver biopsy; Shear wave

### 서론

만성B형간염, 만성C형간염, 또는 알코올성 간질환 등 여러 가지 원인에 의해 간내 염증이 지속되는 경우 상처 치유 반응에 의해 간내 섬유화 물질이 축적되게 되는 간 섬유화가 발생하게 되며 결국 간경변으로 진행하게 된다. 간경변은 간의 섬유화 및 재생결절의 발생 등을 포함하는 간의 해부학적 변화로 정의된다. 이러한 간실질의 감소에 의해 간의 생산능력이 감소하게 되고 간 혈관구조의 왜곡에 의한 문맥혈류의 저항성 증가로 문맥압항진증이 발생하여 복수 및 복막염, 위식도 정맥류 출혈, 간성혼수 등 심각한 합병증을 유발한다. 또한 간경변은 간세포암종의 주된 위험인자 중 하나로서 간

세포암종의 발생이 증가하게 된다. 이와 같이 간경변의 발생은 위험한 합병증 발생 및 사망률을 증가시키므로 만성 간질환이 있는 환자에서 간경변의 동반 유무는 환자의 향후 예측에 매우 중요한 요소로 여겨지고 있다.

간경변은 해부학적인 변화로 정의되므로 간경변의 진단은 병리조직학적 검사를 기본으로 하고 있다. 따라서 현재까지 간생검을 통한 조직학적 검사가 간경변 진단의 최적표준으로 여겨지고 있으나 간생검은 출혈 등을 유발할 수 있는 침습적 검사이며 기술적인 면에서도 한계점을 가지고 있다. 이를 극복하기 위해 비침습적 검사를 통한 간경변의 진단법에 대한 많은 연구들이 진행되었으며 이들 중 일부는 실제로 임상에서 활용되고 있다. 이에 본고에서는 간경변 진단을 위한 간생검 및 여러 가지 비침습적 검사법들에 대해 정리해 보고자 한다.

Received: May 18, 2017 Accepted: May 31, 2017

Corresponding author: Yeon Seok Seo

E-mail: drseo@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 병리학적 진단의 문제점

간경변은 조직학적으로 광범위한 섬유화, 섬유화 중격에

둘러싸인 재생결절, 소엽 구조의 변화와 간실질의 감소 및 간 혈관구조의 현저한 왜곡을 특징으로 한다[1]. 간 조직에서 간의 섬유화 진행단계를 평가하는 몇 가지 병리학적 평가체계가 있으며, 섬유화 정도에 따라 5-7단계로 구분하게 된다[2-4]. 즉, METAVIR 평가체계의 경우 섬유화 단계를 섬유화가 전혀 진행되지 않은 F0부터 간경변 단계인 F4까지 5단계로 분류하며[3], Ishak 평가체계는 섬유화가 진행되지 않은 F0부터 불완전 간경변인 F5, 완전 간경변인 F6까지 7단계로 분류한다[2].

그러나 간생검은 침습적인 검사로 다양한 부작용을 일으킬 수 있다. 68,000예의 간생검 증례를 대상으로 한 연구에서 합병증의 발생률 및 사망률은 각각 0.3% 및 0.01%였으며[5], 1,000예의 간생검 증례를 대상으로 한 다른 연구에서는 사망한 예는 없었으나 중등도 이상의 저혈압 또는 통증이 5.9%에서 발생하였고, 외래에서 간생검을 시행한 환자들 중 5.3%에서 합병증으로 입원치료를 필요로 하였다[6]. 또한 침습적 검사에 대한 심리적 부담감 때문에 간생검을 거부하는 경우도 많고, 치료 전에 간생검을 하였다고 하더라도 치료 후 진행상황을 확인하기 위한 재검사를 시행하는 것이 매우 어렵다.

한편, 간생검은 전체 간 용적의 5만분의 1정도를 이용하므로 전체 간의 상태를 반영한다고 보기 힘들며 이로 인해 표본오차가 생길 수 있다. 간경변이 확인된 환자의 간에서 서로 다른 세 위치에서 생검을 하였을 때 세 조직 모두에서 간경변으로 진단되는 경우는 50%에 불과하였으며[7], 만성C형간염 환자에서 복강경으로 간의 좌엽과 우엽에서 생검을 시행하여 비교하였을 때 33%에서 간 섬유화 단계의 1단계 이상의 차이를 보였다[8].

또한, 간생검의 결과에 대한 판독 과정에서 평가자간 및 평가자내 진단의 변동성이 심하다는 점도 간생검의 문제점으로 제기되고 있다. 한 연구에서는 동일한 조직에 대해 동일한 평가자가 반복해서 진단하였을 때 10%에서 섬유화 단계가 다르게 평가되었으며, 평가자간의 변동성을 확인하기 위해 30개의 생검 조직을 10명의 병리학자가 평가하였을 때 간경변 진단에 대한 평가자간 일치도는 0.91로 좋았으나 F0-F4의 진단에는 평가자간 일치도가 0.78로 감소하였다[9].

## 비침습적 검사

### 1. 영상의학적 검사

복부초음파, 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT), 또는 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 영상의학적 검사를 통해 간의 형태학적 변화, 복수 또는 비장 종대의 유무를 관찰함으로써 간경변을 진단할 수 있다. 복부초음파검사는 만성간질환 환자에서 가장 많이 이용되는 검사로서, 간경변이 있으면 표면 결절성 및 미상엽의 비대가 관찰된다. 문맥압항진증이 있는 경우 복수 및 비장종대가 관찰된다. 표면 결절성으로 간경변을 진단할 때 민감도 및 특이도는 각각 54% 및 95%였으며[10], 표면 결절성 및 문맥혈류 속도로 간경변을 진단하였을 때에는 민감도 및 특이도가 각각 79.9% 및 80.4%, 표면 결절성뿐 아니라 문맥혈류 속도, 간의 크기, 미상엽 비대, 간실질의 반향정도, 문맥의 직경 및 비장의 크기 등 다른 소견들을 종합하여 진단하였을 때에는 민감도와 특이도가 각각 78.7% 및 80.2%였다[11]. 그러나 초음파검사의 경우 검사 결과가 주관적이며, 검사자 간의 판독의 차이가 있을 수 있다는 단점이 있다. CT의 경우 간경변으로 인한 간의 형태학적 변화를 찾아내는데 초음파보다 더 유리하며 복부 전체를 관찰할 수 있으므로 문맥압항진증으로 인한 측부혈관을 관찰하여 복부초음파보다 간경변 진단에 유리하며, 초음파검사와는 달리 객관적으로 평가할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 최근 연구에서 CT를 이용한 간경변 진단의 민감도 및 특이도는 77.1% 및 67.6%였다[12]. 그러나 방사선에 대한 노출 및 조영제에 의한 신손상 등의 부작용이 단점으로 지적되고 있다. 간경변에서는 간내 섬유화 물질의 증가로 세포외액 공간이 늘어나고 물의 운동에 제한이 오게 되며 이는 MRI의 diffusion-weighted technique으로 관찰이 가능하다. 또한 이로 인해 섬유화 부위에서는 조영제가 빠져나가는데 시간이 더 오래 걸리게 된다. MRI를 이용한 간경변 진단의 민감도 및 특이도는 각각 85-89% 및 80-100%였다[13,14]. 그러나 검사비용이 너무 많이 들고, 검사시간이 초음파검사나 CT에 비해 길어 환자가 힘들어할 수 있다.

이와 같은 영상검사를 통해 간경변을 진단할 때 반드시 염두에 두어야 할 사항은 이러한 검사들은 기본적으로 간경변에 의한 간의 형태학적 변화 또는 간경변에 의해 나타나는 2차적인 변화들을 관찰하는 것이므로 간의 형태학적 변화가 심하지 않고 간기능이 정상으로 유지되는 초기 간경변의 진단에는 한계가 있다는 점이다.

## 2. 전단파를 이용한 검사법

Transient elastography (TE), acoustic radiation force imaging (ARFI), supersonic shear wave elastography (SSWE) 및 MR elastography (MRE) 등의 검사가 여기에 해당하며, 조직 내에서 진행하는 파의 진행속도는 섬유화 정도를 나타내는 강직도가 증가함에 따라 증가한다는 사실을 근거로 하여, 다양한 방법을 통해 전단파를 만들어 간조직을 통과시킬 때의 속도를 측정하여 간섬유화 정도를 평가하게 된다.

TE는 탐색자 끝에 있는 기계적 진동기에서 저주파의 진동을 발생시키면 탄성 전단파가 만들어져 간 조직으로 투과하게 된다. 이때의 전단파의 진행 속도를 이용하여 간의 섬유화 정도를 대변하는 간의 경직도를 평가하게 된다. TE는 간생검에 비해 100배 이상 넓은 부위를 이용하여 측정하므로 간생검보다 전체 간을 더 잘 반영할 수 있으며, 통증이 없고 검사가 쉽고 간편하여 대개 1-2분 이내에 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 또한 검사 시간 및 검사자 내 평가 일치도도 0.98로 매우 높았다[15]. 여러 연구를 통해 만성간질환 및 간경변 환자에서의 TE가 간 섬유화 단계를 잘 반영함이 확인되었으며, 만성C형간염 환자에서 간경변 진단에 대한 기준치는 9.6-14.8 kPa, area under receiver operating characteristic curve (AUROC)는 0.77-0.90 정도였고[16,17], 만성B형간염에서는 간경변 진단에 대한 기준치는 9-13.8 kPa, AUROC는 0.80-0.98이었다[18]. 단점으로는 TE의 결과는 간섬유화 정도 이외에도 간의 염증과 사 정도나 담즙정체에 의해 영향을 받을 수 있으며[19], 비만하거나 복수가 있는 경우 측정이 제대로 되지 않을 수 있다[20]. 이러한 단점을 극복하기 위해 extra-large 탐촉자를 개발하였으며, 체질량지수가 30 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자가 35%

를 차지하는 환자들을 대상으로 한 연구에서 표준 탐촉자를 이용하였을 때 81%에서 타당한 결과를 얻는데 비해 XL 탐촉자를 이용하였을 때에는 95%에서 타당한 결과를 얻을 수 있었다[21].

ARFI와 SSWE는 초음파장비로 간조직 내 관심 부위에서 고강도음향파를 이용하여 전단파를 발생시켜 속도를 측정한다. TE와 비교했을 때 간의 초음파 영상도 함께 얻을 수 있으며, 검사자가 원하는 위치에서 측정할 수 있다는 장점이 있다. 또한 간조직 내에서 전단파를 발생시키므로 TE에서 있을 수 있는 흉벽 및 복벽에 의한 전단파의 왜곡이 없고 복수가 있더라도 영향을 받지 않는다. 그러나 아직 ARFI와 SSWE의 간 섬유화 평가에 대한 임상적인 경험 및 검사결과와의 신뢰성에 대한 근거가 충분하지는 않다. 메타분석에서 ARFI의 간경변 진단에 대한 정확도는 91%였으며 1.87 m/s를 cutoff로 하였을 때 간경변 진단에 대한 민감도 및 특이도는 각각 84% 및 92%였다[22]. SSWE는 간경변 진단에 대한 정확도는 TE와 비슷하였고[23], 섬유화 단계 평가에는 TE나 ARFI보다 조금 더 좋게 나타났다[24]. 또한 만성C형간염 환자 133명을 대상으로 한 연구에서는 간경변 진단에 대한 SSWE의 AUROC는 0.968로 TE보다 우월하였다[25].

MRE는 환자의 우상복부에 위치시킨 변환기에서 만들어진 40-120 Hz의 음향파가 간 내에서 전단파를 생성하고 MR 영상을 동시에 촬영하여 전단파 및 점성도를 이용하여 경직도를 정량화한 지도를 만들게 된다. 이를 통해 TE나 ARFI 보다 더 넓은 지역에서 섬유화를 평가할 수 있다는 장점을 가진다[26]. 그러나 매우 비싼 장비와 숙련된 검사자가 필요하며 검사시간이 길다는 단점이 있다. 또한 간내 철분 및 지방 침착 정도, 혈관의 울혈, 담즙정체 및 문맥압항진증 등이 있는 경우 검사 정확도에 영향을 줄 수 있다[27]. 만성간질환 환자 88명을 대상으로 한 연구에서 간경변 진단에 대한 MRE의 AUROC는 1.0이었으며[26], 141명의 만성간질환 환자를 대상으로 MRE와 TE의 정확도를 비교하기 위한 연구에서 측정 성공률은 MRE가 94%로 TE의 84%보다 더 높았으며, 간경변 진단에 대한 MRE 및 TE의 AUROC는 0.998 및 0.930으로 MRE가 더 우

**Table 1.** Diagnostic accuracy of established serum markers

	Component	Etiology	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC
APRI	AST, platelets	HBV[32]	76	69	0.83
		HCV[31]	48	94	0.84
FibroTest	Age, sex, bilirubin, GGT, $\alpha$ 2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein-A1	HCV[31]	77	82	0.89
FIB-4	Age, ALT, AST, platelets	HCV[37]	74	80	0.85
ELF test	Hyaluronic acid, TIMP-1, P3NP	Mixed[38]	91	69	0.89

APRI, AST to platelet ratio index; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under receiver operating characteristic curve; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; FIB-4, Fibrosis-4; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; INR, international normalized ratio; P3NP, amino terminal of serum procollagen III peptide; TIMP-1 tissue inhibitors of metalloproteinase-1.

월하였다[28]. 12개의 연구를 대상으로 시행된 메타분석에서 MRE는 연령, 성별, 체질량지수, 간의 염증 정도나 원인 간질환에 무관하게 섬유화 진단에 매우 높은 정확도를 보였다[29].

### 3. 혈청 표지자

간섬유화 정도 평가 및 간경변 진단을 위한 다양한 혈청 표지자들이 개발되었다. 이들 표지자들은 직접 표지자와 간접 표지자로 나눌 수 있는데, 간접 표지자는 간경변 때 감소할 수 있는 간기능의 변화를 반영하는 검사들이 여기에 해당되며, 직접 표지자는 세포외기질의 구성성분이거나 세포외기질 조절에 관여하는 효소들이 포함된다.

간접표지자로는 염증을 반영하는 혈청 aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT), 담즙정체를 반응하는 gamma-glutamyl transpeptidase 및 bilirubin, 간세포의 생산능력을 반영하는 international normalized ratio, 콜레스테롤, apolipoprotein-A1, haptoglobin 및 N-glycans, 문맥압항진증에 의한 비장종대를 반영하는 혈소판 수가 포함된다[30]. 간접 표지자들은 대개 하나의 표지자로 섬유화 정도를 예측하기 보다는 몇 개의 표지자들의 조합으로 된 패널을 이용하는데, 가장 대표적인 표지자들로는 AST to Platelet Ratio Index (APRI), FibroTest 및 FIBrosis-4 (FIB-4) index가 있다(Table 1).

APRI는 “[(혈청 AST 값/AST의 정상상한치)/혈소판 수]  $\times 100$ ”이란 간단하고 쉽게 얻을 수 있는 검사결과들을 이용하여 쉽고 빠르게 간 섬유화 정도를 평가할 수 있다는 장점이 있으나 진단적 정확도는 그리 높지 않다. 여러 연구에

서 만성C형간염에서의 APRI의 유용성이 평가되었으며, 18개의 연구를 대상으로 한 메타분석에서 APRI >2를 기준으로 하였을 때 간경변 진단에 대한 민감도와 특이도는 각각 48% 및 94%, AUROC는 0.84였다[31]. 만성B형간염을 대상으로 한 연구에서는 APRI >1.0을 기준으로 하였을 때 간경변 진

단에 대한 민감도와 특이도는 각각 75.9% 및 69.2%였으며 간경변 진단에 대한 AUROC는 0.83이었다[32].

FibroTest는 2-macroglobulin, haptoglobin, total bilirubin, apolipoprotein-A1 및 gamma-glutamyl transpeptidase 등 5개의 생화학적 표지자와 연령과 성별 등 2개의 생체 표지자를 이용하는 표지자 패널이다. 계산식을 이용하면 0.0부터 1.0 사이의 값을 구할 수 있으며 이 값은 METAVIR 섬유화 단계와 잘 일치한다고 알려져 있다. 만성C형간염 환자 205명을 대상으로 개발하였으며 134명에서 검증하였다[33]. 다양한 만성간질환 환자에 대한 30개의 연구를 대상으로 한 메타분석에서 간경변 진단의 검사정확도는 84%였으며, 원인 질환에 따른 검사정확도의 차이는 없었다[34]. 만성C형간염 환자 183명을 대상으로 한 연구에서는 TE 단독으로 하였을 때 간경변 진단의 AUROC는 0.87이었으나 FibroTest와 TE를 함께 이용하는 경우 간경변 진단의 AUROC가 0.95로 높아져 FibroTest와 TE를 함께 하였을 때 간경변 진단의 정확도를 높일 수 있다고 하였다[16].

FIB-4 index는 연령, 혈소판 수 및 혈청 AST, ALT 값을 이용하여 구하며[35], 만성C형간염과 인간면역결핍바이러스에 동시 감염된 환자들의 코호트에서 개발되고 검증되었는데, FIB-4 >3.25를 기준으로 하였을 때 간경변 진단에 대한 AUROC는 0.76이었다[36]. 이후 592명의 만성C형간염 환자에서 FIB-4의 유용성을 확인하였는데, FIB-4 >3.25의 기준치에서 간경변 진단의 AUROC는 0.91이었다[37].

직접 표지자로는 hyaluronic acid (HA), amino terminal of serum procollagen III peptide (P3NP), tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) 및 YKL-40 등



이 있고, 간접 표지자와 마찬가지로 진단적 정확도를 높이기 위해 몇 개의 표지자들로 구성된 패널의 형태로 이용된다. 만성간질환 환자 1,021명의 코호트를 대상으로 개발된 The original European Liver Fibrosis panel은 HA, TIMP-1, P3NP 및 연령으로 구성되며 간경변 진단에 대한 AUROC는 0.89였다[38]. 이후 구성에서 연령을 제외하여도 진단적 정확도에 영향이 없음이 확인되어 이를 제외하고 HA, TIMP-1 및 P3NP 등 세 가지의 직접 표지자들로만 구성된 Enhanced Liver Fibrosis 검사를 제시하였는데 만성 간질환 환자에서 현저한 섬유화 예측에 유용함이 확인되었다[39].

### 비침습적 검사의 정확도 평가에서의 문제점

여러 가지 비침습적 검사법들의 간경변 진단에 대한 AUROC를 보면 MRE가 0.99–1.0으로 매우 높으나 나머지 검사는 0.8–0.95 정도이다. 그러나 이러한 검사법들의 정확도를 평가하는 기준이 앞에서 언급한 여러 가지 문제점을 내포하고 있는 간생검이라는 점을 간과하지 말아야 한다. 즉, 정확도에 문제가 있을 수 있는 간생검 결과를 기준으로 하여 비침습적 검사의 정확도를 평가하는 경우 더 정확한 검사를 정확하지 않다고 평가할 수 있다. 이와 관련하여 한 연구에서는 간생검의 오차가 비침습적 표지자의 진단적 정확도에 어떻게 영향을 미치는가에 대해 분석하였다[40]. 현저한 섬유화의 진단에 대한 간생검의 민감도와 특이도 90%, 현저한 섬유화의 빈도 40%, 비침습적 표지자가 실제 현저한 섬유화를 진단할 수 있을 가능성 99%라는 최상의 조건을 가정하였을 때 간생검 결과 기준의 현저한 섬유화 예측에 대한 비침습적 표지자의 AUROC는 0.90이었으며, 간생검의 민감도와 특이도가 80%로 떨어지면 비침습적 표지자가 아무리 정확하더라도 비침습적 표지자의 AUROC는 0.76으로 떨어지게 된다. 반대로 생각해 보면, 간생검의 민감도와 특이도가 80%, 질환의 빈도가 30–50%의 조건에서 간생검 결과를 기준으로 하였을 때의 비침습적 표지자의 AUROC가 0.76인 경우 실제 질환의 예측에 대한 AUROC는 0.93–0.99 정도

일 수 있다[40].

### 결론

간경변은 환자의 유병률 및 사망률과 직접적인 상관관계가 있으며, 간경변에 대한 정확한 진단은 환자의 치료 및 관리, 예후 예측에 매우 중요하다. 현재까지는 간생검이 간경변 진단의 표준검사로 여겨지고 있으나 합병증을 유발할 수 있는 침습적 검사라는 점과 검사방법의 한계로 인한 오류의 가능성이 있어 이를 극복하기 위한 여러 검사방법에 대한 연구와 발전이 있어 왔다. 혈청 표지자는 쉽게 할 수 있으며 대부분 가격이 저렴하다는 장점이 있으나 검사의 정확도는 아직 만족할 만 하지 않다. 또한 영상의학적 검사법도 쉽고 빠르게 진단할 수 있으나 초기의 간경변은 진단할 수 없다는 단점을 가진다. SSWE와 MRE가 매우 높은 검사의 정확도를 보이고 있으나 아직까지는 임상적인 근거자료가 그리 많지 않은 상태로, 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**찾아보기말:** 간경변; 간생검; 전단파

### ORCID

Yeon Seok Seo, <http://orcid.org/0000-0003-4171-6331>

### REFERENCES

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, Phillips MJ, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C: the METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
- Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology* 1993;105:274-278.
- 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.
6. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978;74:103-106.
7. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-525.
8. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Prysopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
9. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C: the French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):15-20.
10. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection: analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
11. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-985.
12. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis: a multicenter collaborative study. *Intervirol* 2008;51 Suppl 1:17-26.
13. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:589-600.
14. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, Babb JS, Chan ES, Bannan MA, Tobias H. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:799-806.
15. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-973.
16. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
17. Arena U, Vizzutti F, Abralles JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, Milani S, Loreface E, Petrarca A, Romanelli RG, Laffi G, Bosch J, Marra F, Pinzani M. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288-1293.
18. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-247.
19. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.
20. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111-134.
21. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, Choi PC, Merrouche W, Chu SH, Pesque S, Chan HL, de Ledinghen V. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862-1871.
22. Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3040-3053.
23. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125-2133.
24. Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, Bailacq-Auder C, Chermak F, Le Bail B, de Ledinghen V. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography: comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013;269:283-292.
25. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, Badel A, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Tanter M, Pol S. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1361-1373.
26. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, Peeters F, terBeek LC, Horsmans Y, Van Beers BE. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007;245:458-466.
27. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:11567-11583.
28. Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, terBeek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40.
29. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, Asbach P, Godfrey EM, Yin M, Chen J, Keaveny AP, Bridges M, Bohte A, Murad MH, Lomas DJ, Talwalkar JA, Ehman RL. 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.
30. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abralles JG, Bosch J.

- Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* 2011;31:129-138.
31. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807-820.
  32. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, Lei XZ, Liu C, Tang H. 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.
  33. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
  34. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebre C, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
  35. 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.
  36. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
  37. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
  38. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
  39. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-460.
  40. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;50:36-41.

### Peer Reviewers' Commentary

간경변은 해부학적인 변화로 정의되므로 간경변의 진단은 병리 조직학적 검사를 기본으로 하고 있다. 따라서 현재까지 간생검을 통한 조직학적 검사가 간경변 진단의 최적표준으로 여겨지고 있으나 간생검은 출혈 등을 유발할 수 있는 침습적 검사이며 진단과 기술적인 면에서도 한계점을 가지고 있다. 이를 극복하기 위해 비침습적 검사를 통한 간경변의 진단법에 대한 많은 연구들이 진행되었으며 이들 중 일부는 실제로 임상에서 활용되고 있다. 본 논문에서는 간경변 진단을 위한 간생검 및 여러 가지 비침습적 검사법들에 대한 국내외의 여러 연구들을 바탕으로 간경변의 진단을 위한 다양한 검사법의 장점, 한계점 등을 체계적으로 정리하여 독자들로 하여금 임상에서 간경변을 진단하고 치료하는데 좋은 지침이 될 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]