

EDITORIAL

만성 B형간염 환자에서 비침습적 간 섬유화 평가를 위한 AST-Platelet Ratio Index의 임상적 의의

허내윤

인제대학교 해운대백병원 내과

The Clinical Impact of AST-Platelet Ratio Index for Non-invasive Hepatic Fibrosis in the Patients with Chronic Hepatitis B

Nae-Yun Heo

Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Article: The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis (Korean J Gastroenterol 2017;69:298-307)

만성 간질환은 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV), C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 등에 의한 바이러스 간염, 알코올 간염, 비알코올 지방간염, 자가면역 간염 등 지속적인 간 손상을 동반하는 질환군으로, 간 세포의 괴사염증이 회복되는 과정에서 간 섬유화가 발생할 수 있다. 간 섬유화가 진행될 경우 간경변증에 이를 수 있으며, 문맥압 항진에 따른 복수, 간성뇌증, 정맥류 출혈 등의 합병증 및 간세포암종의 발생 위험이 높아진다. 따라서, 만성 간질환 환자의 초기 평가 시, 간 섬유화 검사는 질병의 중증도를 평가하고, 예후를 추정하는 데 중요한 요소이다. 또한 간 섬유화 검사 결과가 위중할수록 해당 간질환에 관한 적극적인 치료의 적응이 되며, 간 섬유화의 호전이 치료 반응 평가의 주요 지표가 된다.

현재 간 섬유화 검사의 표준적인 방법(golden standard)은 간 생검이며, 병리학적으로 간 실질 내 문맥과 중심정맥 사이의 섬유화 범위에 따라 중증도를 평가한다. 하지만 간 생검은 출혈 위험이 있고, 전체 간 부피의 약 1/50,000을 채취하여 분석하기 때문에 표집 오류 가능성을 동반하며, 병리학적 평

가에서 검사자 간 차이가 발생할 수 있다.¹ 따라서, 비침습적인 방법으로 간 섬유화를 평가하려는 시도가 십여 년 전부터 있어 왔고, 크게 혈청학적 표지자를 측정하는 방법과 간의 물리적 성질을 측정하는 방법 등이 연구되었다. 혈청학적 검사에는 간 내 세포 외 기질의 침착과 제거를 반영하는 직접 표지자를 측정하는 검사법과 간 섬유화에 따른 이차적인 생리적 변동을 반영하는 간접적인 검사법이 포함된다. 전자는 hyaluronate, laminin, YKL-40, procollagen, metalloproteinase 등의 측정법이 포함되고, 후자는 FibroTest[®] 등 특히 받은 검사법과 aspartate aminotransferase (AST)-platelet ratio index (APRI), FIB-4 등 특히 받지 않은 검사법이 포함된다. 반면, 간의 물리적인 성질, 특히 간의 탄성도를 측정하는 방법으로 transient elastography, acoustic radiation force imaging, magnetic resonance elastography 등이 개발되었다.^{2,3}

APRI는 혈액 내 AST 농도와 혈소판 수를 이용한 간접적인 혈청학적 검사 중 하나로서 2003년 Wai 등⁴이 만성 C형간염 환자의 섬유화 평가를 위해 처음 제안하였다. 이 연구에서 유

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 허내윤, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 해운대백병원 내과

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea.
Tel: +82-51-797-1340, Fax: +82-51-797-0298, E-mail: nyheo@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의한 섬유화(significant fibrosis, $\geq F2$)와 간경변증 진단에 관한 area under receiver operating curve (AUROC)는 각각 0.80 및 0.89였다. 유의한 섬유화의 유무에 관한 cut-off 값을 각각 >1.5 , ≤ 0.5 로 두었을 때 51%의 환자를 정확히 진단할 수 있었다.⁴ 이후 C형간염 환자를 대상으로 여러 연구가 발표되었고, 이에 관한 메타 분석에 따르면 유의한 섬유화에 관한 cut-off 값을 APRI 0.7로 설정할 때 민감도와 특이도는 각각 77%, 72%로 중등도의 진단적 정확도를 보였다.⁵

한편, 만성 B형간염 환자에서 APRI의 진단적 정확도에 관한 연구는 제한적이며, 임상적 유용성에 관해서는 논란이 있다. 국내 연구에서 만성 B형간염 환자군에서 유의한 간 섬유화에 관한 APRI의 AUROC를 0.79-0.86으로 높게 보고한 반면,^{6,7} Ucar 등은 0.68로 낮게 보고하였다.⁸ 최근 발표된 메타 분석에 따르면 만성 B형간염에서 유의한 간 섬유화를 진단하는 APRI의 AUROC는 0.74로, 중등도의 진단적 정확도를 보였다.⁹ 2015년 World Health Organization B형간염 치료 가이드라인에 따르면, APRI는 일반적인 혈액검사 지표를 이용하여 손쉽게 계산할 수 있으며, 특정 장비가 필요하지 않기 때문에 보건 의료자원이 부족한 지역에서는 만성 B형간염 환자의 초기 평가에 이를 이용하여 항바이러스 치료가 필요한 환자를 선별하도록 권고하고 있다.¹⁰ 한편, 최근 경구 항바이러스제의 치료 반응을 평가한 임상시험 자료를 후향적으로 분석한 결과, 575명의 만성 B형간염 환자에서 APRI와 FIB-4 점수는 조직학적 간 섬유화 중증도(Ishak score)와 연관성을 보였으나, 같은 등급의 조직학적 중증도의 환자들이 다양한 점수를 나타내어 진단의 정확도가 떨어졌다. 진행성 간 섬유화 및 간경변증 환자의 81-89%가 본 점수 체계로는 진단되지 못했으며, 역으로 간 섬유화가 없는 환자 중 71%가 유의한 간 섬유화가 있다고 잘못 분류되었다. 또한 치료 5년 후 간 생검 결과를 과소평가하는 경향을 보여, APRI가 만성 B형간염 환자의 간 섬유화 평가 및 치료 반응 추적에 있어 적절하지 않다고 주장하였다.¹¹

이번에 발표하는 Bang 등¹²의 연구는 227명의 만성 B형간염과 73명의 만성 C형간염의 간 생검 자료와 혈액검사 결과를 이용하여 간 섬유화와 관련이 있는 여러 변수들을 분석하였고, 진행성 간 섬유화(advanced fibrosis, $\geq F3$)의 예측에 있어 혈소판 수(AUROC 0.75)와 APRI (AUROC 0.71)를 각각 유의한 예측인자로 보고하였으며, 만성 B형간염 환자만을 대상으로 한 분석에서도 두 변수가 유의한 것으로 언급하였다 (AUROC는 각각 0.78 및 0.74). 이러한 진단적 정확도는 만성 B형간염에서 APRI에 관한 메타분석에서 제시한 유의한 섬유화에 관한 AUROC 0.78에 다소 못 미치는 값이며,⁹ Shin 등의 연구에서 제시한 유의한 섬유화에 관한 APRI의 AUROC 0.86에 훨씬 못 미치는 값이다.⁷ 기존 연구들에서 비침습적

혈청검사의 진단적 정확도가 간 섬유화가 더 진행된 병변을 확인하는 데 더 유용한 것으로 나타났었고, 본 연구가 유의한 간 섬유화($\geq F2$)보다 더 진행된 단계인 진행성 간 섬유화($\geq F3$)의 예측을 판별하려고 한 점을 감안하면, 본 연구에서 APRI의 진단적 정확도는 상당히 낮은 것으로 보인다. 이러한 차이는 대상 환자군의 연령, 초기 AST 농도, F3/4 환자의 비율 등의 차이 때문에 발생할 수 있으며, 만성 B형간염 환자에 관한 APRI의 진단적 정확도가 환자군에 따라 상당한 차이가 있을 수 있음을 보여준다. 따라서, 향후 B형간염에서 임상적으로 유용하게 비침습적인 혈청검사법을 이용하기 위해서는 B형간염의 자연경과 중 변동이 심한 AST를 제외하고, 혈소판 수를 포함한 새로운 혈청학적 지표가 제시되어야 할 것이다.

World Health Organization 가이드라인에서 APRI를 근거로 항바이러스제 적응이 되는 환자를 선별하도록 권고하고 있으나, 현재의 APRI나 FIB-4 점수보다 더욱 정확한 간접적 혈청검사가 도입되지 않는다면 치료가 필요한 환자가 저평가되어 치료가 지연되거나 치료를 필요로 하지 않는 환자가 중증 환자로 분류되어 불필요한 투약을 하게 되어 오히려 부적절한 결과를 초래할 수 있다. 따라서 향후 직접적 혈청검사나 간의 물리적 성질을 측정하는 비침습적 검사들이 만성 B형간염의 간 섬유화 진단에 더 유용한지에 관해서 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
2. Chen YP, Peng J, Hou JL. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2013;7:356-368.
3. Shin JW, Park NH. Clinical application of non-invasive diagnostic tests for liver fibrosis. *Korean J Gastroenterol* 2016;68:4-9.
4. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
5. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, 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.
6. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:340-347.
7. Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-274.
8. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forns index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1076-1081.

9. 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.
10. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2015 Mar [cited 2017 May 8]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>
11. Kim WR, Berg T, Asselah T, 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.
12. Bang CS, Kang HY, Choi GH, Kim SB, Lee W, Song IH. The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:298-307.