

## ALT<80 IU/L인 만성 B형 간염 환자의 중등도 이상 간섬유화 유병률

<sup>1</sup>한림대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>아주대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>CHA의과대학대학교 내과학교실,  
<sup>4</sup>인제대학교 의과대학 내과학교실, <sup>5</sup>부산대학교 의과대학 내과학교실, <sup>6</sup>가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,  
<sup>7</sup>아주대학교 의과대학 병리학교실

이우진<sup>1</sup> · 박승하<sup>1</sup> · 김동준<sup>1</sup> · 이성화<sup>1</sup> · 이찬우<sup>1</sup> · 박규태<sup>1</sup> · 정재연<sup>2</sup>  
조성원<sup>2</sup> · 황성규<sup>3</sup> · 이연재<sup>4</sup> · 조 몽<sup>5</sup> · 양진모<sup>6</sup> · 김영배<sup>7</sup>

### The prevalence of significant fibrosis in chronic hepatitis B patients with ALT <80 IU/L

Woo Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seung Ha Park, M.D.<sup>1</sup>, Dong Joon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sung Hoa Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Chan Woo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Tae Park, M.D.<sup>1</sup>, Jae Youn Cheong, M.D.<sup>2</sup>, Sung Won Cho, M.D.<sup>2</sup>,  
Seong Gyu Hwang, M.D.<sup>3</sup>, Youn Jae Lee, M.D.<sup>4</sup>, Mong Cho, M.D.<sup>5</sup>, Jin Mo Yang, M.D.<sup>6</sup>,  
and Young Bae Kim, M.D.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon;

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, CHA University College of Medicine, Sungnam;

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Pusan;

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Pusan;

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon;

<sup>7</sup>Department of Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Background/Aims:** The aims of this study were to investigate the prevalence of significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) virus infections and alanine aminotransferase (ALT) <80 IU/L, and to develop a noninvasive predictive model for significant fibrosis.

**Methods:** The 136 patients with CHB who underwent liver biopsy were recruited from six tertiary hospitals. The diagnostic value of predictors was judged using multivariate logistic modeling and the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve.

**Results:** Significant fibrosis was diagnosed in 97 patients (71.3%, 95% CI, 63.7~78.9%). In the training set (n = 85), the most important clinical data for predicting significant fibrosis were age and aspartate aminotransferase (AST). The AUROC of this model was 0.86 (95% CI, 0.78~0.94). The validation set (n=51), obtained from another institute, yielded similar results [AUROC: 0.90 (95% CI, 0.78~0.99)].

---

• Received: 2009. 6. 4

• Accepted: 2009. 8. 5

• Correspondence to Dong Joon Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, 153 Gyo-dong, Chuncheon, Gangwon-do 200-704, Korea E-mail: djkim@hallym.ac.kr

**Conclusions:** A high prevalence of significant fibrosis in CHB patients with ALT <80 IU/L was observed. A simple model that includes age and AST provides an easily applicable tool for physicians to guide the decision-making process regarding the need to perform a liver biopsy in individual patients. However, additional studies are needed to explore the model's performance in larger, independent patient populations. (Korean J Med 78:68-74, 2010)

**Key Words:** Hepatitis B, chronic; Fibrosis; Prediction; Model

## 서 론

만성 B형 간염은 전세계에서 간질환 관련 사망의 가장 중요한 원인이다. 만성 B형 간염으로 인한 간경변 및 간암의 누적발생률, 사망률은 B형 간염 바이러스 감염이 신생아기 혹은 유아기에 이루어질수록 증가한다<sup>1)</sup>. 우리나라에서 10세 이상의 B형 간염 표면항원 양성률은 3.7%이며(남자 4.4%, 여자 3.0%)<sup>2)</sup>, 대부분 수직감염으로 전파되는 경우가 많아 만성화가 높은 것이 특징이다<sup>3-6)</sup>.

대한간학회에서는 2007년 만성 B형 간염 치료지침을 새로이 발표하였다<sup>7)</sup>. 이에 따르면 만성 B형 간염의 치료는 aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT)가 정상 상한치의 두 배 이상인 경우 또는 두 배 미만인 경우에는 간생검에서 중등도 이상 섬유화가 있는 경우 치료를 시작하도록 권고하고 있다. 한편 우리나라의 항바이러스제에 대한 보험기준은 AST/ALT가 80 IU/L 이상으로 증가되어 있는 경우에 한하여 보험적용을 인정하고 있다.

최근에 발표된 여러 연구결과에 의하면 정상 ALT를 보이는 만성 B형 간염 환자들에게서 중등도 이상 섬유화(META-VIR stage 2 이상)가 동반되어 있는 경우가 30-50%에 달하고 있다<sup>8-10)</sup>. 또한 한국인을 대상으로 시행한 전향 코호트 연구결과에서도 정상 상한치에 속하는 경우 간질환으로 인한 사망률이 높았다<sup>11)</sup>. 이러한 근거로 정상 ALT 수치를 낮추자는 의견들이 개진되어 왔다. 최근 Prati 등은 ALT의 정상 상한치를 남자는 30 IU/L, 여자는 19 IU/L 이하로 낮추어야 한다고 주장하였으며, 최근 김 등에 의한 국내연구에서도 ALT를 30 IU/L 이하로 낮추자고 제시하였다<sup>11,12)</sup>.

저자들은 두 가지 사항에 중점을 두고 이 연구를 계획하였다. 첫째, 현재 우리나라에서 만성 B형 간염을 치료하는 경우 보험적용을 받지 못하는 ALT<80 IU/L인 환자들에서 간생검을 하였을 때 치료를 요하는 중등도 이상 섬유화를 보이는 환자가 얼마나 되는지를 알아보고자 하였다. 둘째, 임상에서 흔히 접할 수 있는 자료를 이용하여 중등도 이상

섬유화를 예측할 수 있는 비침습 모델을 만들고자 하였다. 나아가 만들어진 비침습 모델을 타당성 평가를 위한 데이터 집합(validation set)에 적용하여 진단의 정확성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이 연구는 전국의 6개 대학병원에서 간생검을 시행한 만성 B형 간염 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자는 두 부분으로 구성되었다. 첫 번째 환자군은 2005년 10월부터 2007년 7월까지, 5개의 대학 병원(아주대병원, 차의대분당차병원, 인제대부산백병원, 부산대병원, 가톨릭대성빈센트병원)에서 모집한 환자군이다(모형구축을 위한 데이터 집합, training set, n=85). 이 환자군에서의 임상 데이터를 이용하여 중등도 이상의 섬유화를 예측할 수 있는 비침습 모델을 만들었다. 두 번째 환자군은 모형구축을 위한 데이터 집합에서 얻은 정보에 기초하여 만들어진 비침습 모델의 정확성을 검증하기 위해, 같은 연구기준에 따라 2005년 10월부터 2007년 12월까지 한림대춘천성심병원에서 모집된 환자 51명을 타당성 평가를 위한 데이터 집합에 포함하였다.

이 연구의 참여기준은 1) 최소한 6개월 이상 B형 간염 표면항원을 지니고 있으면서 2) 혈청 ALT 80 IU/L 미만이고 항바이러스 치료를 받은 적이 없는 환자로 하였다. 비록 ALT의 정상 범위는 각각의 병원 및 검사실 마다 차이가 있을 수 있지만, 국내 보험기준에 따라 80 IU/L 미만인 환자들을 대상으로 하였으며, 김 등(30 IU/L)<sup>11)</sup>과 Prati 등<sup>12)</sup>의(남자: 30 IU/L, 여자: 19 IU/L) 기준에 따라 새롭게 구분하여 재평가 하였다. 제외 기준은 1) 혈액학, 방사선, 내시경 소견에서 간생검 이전에 간경변이 의심된 환자 또는 2) 과도한 음주력이 있는 환자(하루 50 g 이상 음주)였다.

모든 환자들의 자료는 간생검을 시행하는 시점에서 채취한 혈액검사 및 임상 소견을 토대로 하였다. HBsAg, an-

ti-HBs, HBeAg 및 anti-HBe에 대한 검사는 상용화된 효소면역측정법(Enzyme-linked immunosorbent assay)으로 시행하였다. 바이러스부하(viral load)는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 혹은 non-PCR 방법으로 측정하였다(1 pg/mL=283,000 copies/mL).

이 연구의 계획은 각 병원의 임상연구심의위원회의 심의를 통과하였으며, 모든 대상 환자에게서 간생검을 하면서 동의를 받았다.

## 2. 조직 검사

간생검은 초음파유도 하에 늑간 측면을 통하여 경피적으로 조직을 얻었다. 간조직은 hematoxylin-eosin 및 trichrome으로 염색하였다. 채취한 간조직의 판독은 환자의 특징과 혈청 검사 결과를 모르는 숙련된 한 명의 간병리의사(YBK)에 의해 이루어졌으며 METAVIR 기준의<sup>13)</sup> 간섬유화 병기에 따라 분류하였다. 섬유화의 점수는 F0부터 F4까지 5단계로 나누었다[F0, 섬유화가 없음 F1, 중격(septa)을 제외한 간문맥의 섬유화 F2, 소수의 중격의 침범이 동반된 간문맥의 섬유화 F3, 간경변이 없는 다수의 중격의 섬유화 F4, 간경변]. F2, F3 및 F4를 중등도 이상 섬유화로 간주하였다.

## 3. 통계 분석

모든 모형구축을 위한 데이터 집합의 통계분석은 타당성 평가를 위한 데이터 집합으로부터 통계 수치를 얻기 전에 시행하였다. 정성적인 자료들은 퍼센트로 나타냈으며, 정량적인 자료들은 평균±표준편차로 표기하였다. 모든 연속성이 있는 자료들은 정규분포를 확보하기 위하여 대수로 전환하여 분석하였다. 모형구축을 위한 데이터 집합에서 중등도 이상 섬유화의 유무에 대하여 잠재적인 상관관계가 있는 변수들을 대상으로 Spearman's correlation을 이용하여 단변량분석을 하였다. 단변량분석에서 유의성이 확인된 변수는 나이 ( $p<0.001$ ), 혈소판( $p=0.045$ ), AST ( $p=0.002$ ),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT,  $p=0.001$ )였다. 이 네 가지 변수를 이용하여 다변량분석을 시행하였다. 다변량분석 결과 나이( $p<0.001$ ), AST ( $p=0.015$ )만이 유의성이 있는 것으로 확인 되었다. 후진 소거법(Backward elimination, retention threshold,  $p<0.05$ )으로 남아있던 변수들과 그들의 계수를 취합하여 위험점수(Risk score, H)를 구하였다[Risk score (H)=( $\beta_1$ ×variable A)+( $\beta_2$ ×variable B),  $\beta_1$ 과  $\beta_2$ 는 각각 변수 A (variable A)와 변수 B (variable B)의 베타계수]. ROC 곡선(Receiver operating characteristic curve)을 작성한 후 ROC 곡선의 곡선하 면적(area under

receiver operating characteristic, AUROC)를 이용하여 중등도 이상 섬유화가 있는 환자와 없는 환자 사이의 분별력을 판단하였다.

## 결 과

### 1. 중등도 이상 섬유화의 유병률

ALT <80 IU/L인 총 136명의 피험자들 중 간생검에서 중등도 이상 섬유화(F2 이상)를 보이는 경우는 97명으로 71.3% (95% CI, 63.7~78.9%)였다. 김 등<sup>11)</sup>이 제시한 ALT<30 IU/L인

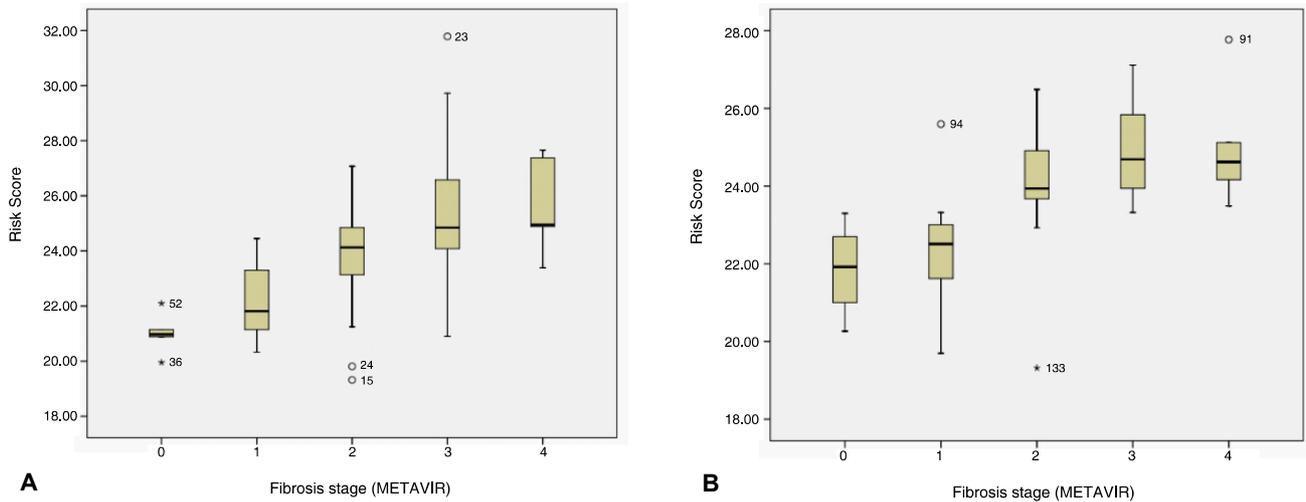
**Table 1. Characteristics of the study population**

Characteristics	Training set (n=85)	Validation set (n=51)
Age, mean±SD, range	38.8±13.2	39.1±9.3
Male gender, n (%)	57 (67.1)	41 (80.4)
HBeAg, n (%)		
Positive	50 (58.8)	29 (56.9)
Negative	35 (41.2)	22 (43.1)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±2.9	24.4±3.3
Platelet count (10 <sup>9</sup> /L)	195.4±64.8	206.9±66.4
White cell count (10 <sup>9</sup> /L)	6.5±3.6	6.7±1.9
International normalized ratio	1.1±0.1	1.0±0.1
Glucose (mg/dL)	110.6±50	99.0±22.8
Cholesterol (mg/dL)	168.4±31.8	169.4±20.4
AST (IU/L)	48.1±43.8	42.9±21.5
ALT (IU/L)	43.2±18.6	50.0±19.6
GGT (IU/L)	47.9±37.7	61.6±99.2
ALP (IU/L)	190.0±95.9	155.5±46.1
Bilirubin (mg/dL)	0.80±0.36	0.90±0.48
Albumin (g/dL)	4.15±0.47	4.12±0.45
Viral load, log <sub>10</sub> (copies/mL)	6.86±1.44	6.13±1.77
METAVIR stage, n (%)		
F0	5 (5.9)	4 (7.8)
F1	21 (24.7)	9 (17.6)
F2	25 (29.4)	14 (27.5)
F3	29 (34.1)	18 (35.3)
F4	5 (5.9)	6 (11.8)

HBeAg, hepatitis B e antigen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; ALP, alkaline phosphatase.

Values are mean±SD or n (%).

— 이우진 외 12인. ALT<80 IU/L인 만성 B형 간염에서 중등도 이상 간섬유화 유병률 —



**Figure 1.** Box plots of the risk score according to fibrosis stage in the training set (A) and the validation set (B). The line inside each box represents the median; the upper and lower limits of the boxes represent the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles, respectively. The whiskers indicate the highest and lowest values, and the rounds represent outliers.

**Table 2. Univariate correlates ( $p<0.05$ ) for significant fibrosis (training set, n=85)**

Variables	No significant fibrosis (n=26)	Significant fibrosis (n=59)	Coefficient*
Age	29.3±10.1	42.9±12.3	0.493
Platelet count ( $10^9/L$ )	215.5±66.5	186.5±62.4	0.225
AST (IU/L)	32.6± 16.1	54.9±50.1	0.418
GGT (IU/L)	27.6 ±22.6	57.0±39.6	0.503

AST, aspartate aminotransferase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase.

\*Spearman's correlation.

**Table 3. Frequency of significant fibrosis related to the risk score**

Score	Training set (n=85) Significant fibrosis		Validation set (n=51) Significant fibrosis	
	Absent	Present	Absent	Present
< 24	22 (53.7%)	19 (46.3%)	12 (48.0%)	13 (52.0%)
≥ 24	4 (9.1%)	40 (90.9%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)

33명 중 19명에서 중등도 이상 섬유화가 관찰되었다(57.6%; 95% CI, 40.7~74.4%). Prati 등<sup>12)</sup>이 제시한 남자 ALT<30 IU/L, 여자 ALT<19 IU/L인 25명 중 12명에서 중등도 이상 섬유화가 관찰되었다(48%; 95% CI, 28.4~67.6%).

## 2. 환자 특성

전체 136명의 연구에 포함된 피험자들의 평균연령은 38.9 ±11.8세였으며, 혈청 ALT는 45.7±19.2 IU/L였다. 모형구축을 위한 데이터 집합과 타당성 평가를 위한 데이터 집합 간에 alkaline phosphatase ( $p=0.009$ )와 바이러스부하(viral load,  $p=$

0.02)를 제외하고는 기본특성의 차이는 없었다(표 1).

## 3. 모형구축을 위한 데이터 집합에서의 예측모델

중등도 이상 섬유화와 관련된 단변량변수 및 그들의 계수는 표 2에 제시하였다. 단변량분석에서 유의성이 확인된 변수를 이용하여 다변량분석을 시행하였으며, 그 결과 중등도 이상의 섬유화의 독립적인 예측인자들은 나이와 AST였다. 두 변수와 그들의 계수를 토대로 “위험점수”를 구했으며 공식은 다음과 같다.

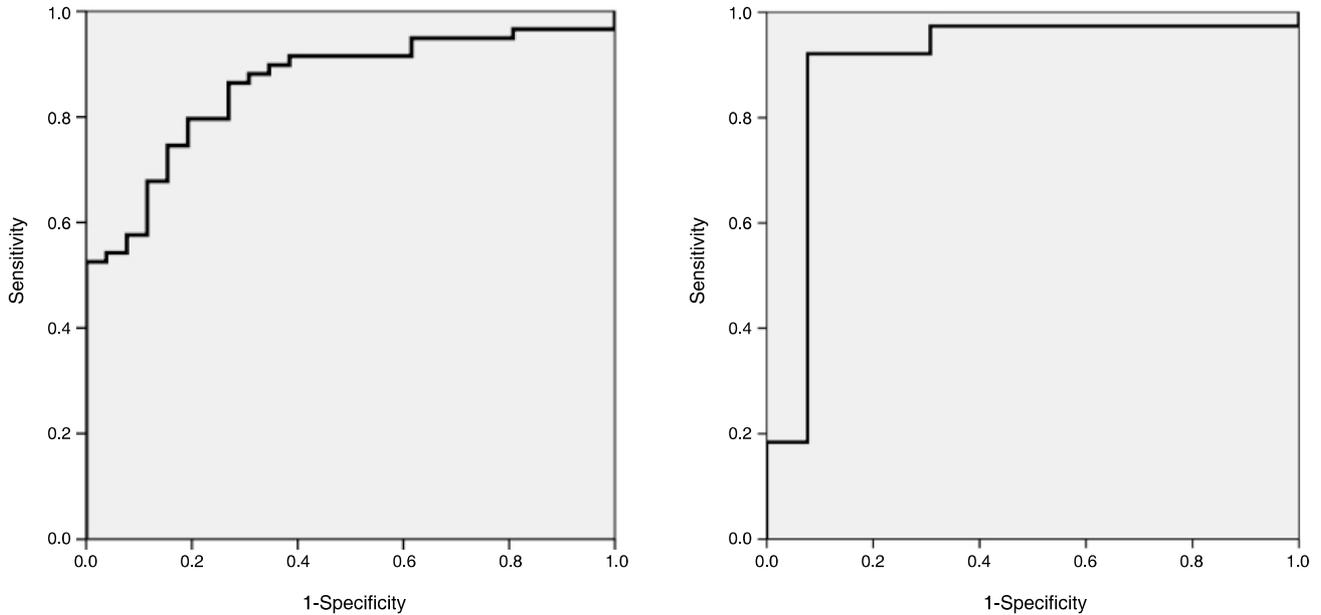


Figure 2. ROC curves of the risk score in the training set and the validation set.

Table 4. Diagnostic accuracy of the risk score in the training and validation set

Cutoff value = 24	Accuracy			
	S	Sp	-LR	+LR
Training set	67.8 (54.2-79.0)	84.6 (64.2-94.9)	0.38 (0.26-0.56)	4.41 (1.76-11.0)
Validation set	65.8 (48.6-79.9)	92.3 (62.1-99.6)	0.37 (0.24-0.58)	8.55 (1.28-57.0)

S, sensitivity; Sp, specificity; +LR, positive likelihood ratio; -LR, negative likelihood ratio.

$$\text{위험점수} = 3.9 \times \text{Ln 나이} + 2.7 \times \text{Ln AST}$$

위험점수는 섬유화(F1-F4)와 유의한 상관관계가 있었다( $r=0.644$ ,  $p<0.001$ , 그림 1). 중등도 이상 섬유화를 예측함에 있어서 위험점수의 AUROC는 0.86 (95% CI, 0.78~0.94)이었다(그림 2A). 경계값(cutoff value)을 24로 적용하였을 때 민감도는 67.8% (95% CI, 54.2~79.0), 특이도는 84.6% (95% CI, 64.2~94.9)였다. 양성 우도비(Positive Likelihood ratio, LR)와 음성 우도비(negative LR)는 각각 4.41% (95% CI, 1.76~11.0), 0.38% (95% CI, 0.26~0.56)이었다(표 3, 4).

#### 4. 모델의 타당성 조사

모형구축을 위한 데이터 집합에서 만든 위험점수를 이용하기에 앞서, 다른 환자군에서도 중등도 이상 섬유화를 진단함에 있어 정확하지를 검증하기 위해 타당성 평가를 위한 데이터 집합에 적용하였다. AUROC는 0.90 (95% CI, 0.78~0.99)이었다(그림 2B). 모형구축을 위한 데이터 집합과 동일

하게 경계값을 24로 적용하였을 때 양성(위험점수 $\geq$ 24)으로 나타난 26명의 환자들 중 단 한 명의 환자에서만 중등도 이상 섬유화가 없었으며, 민감도는 65.8% (95% CI, 48.6~79.9), 특이도는 92.3% (95% CI, 62.1~99.6)였다. 양성 우도비와 음성 우도비는 각각 8.55 (95% CI, 1.28~57.0), 0.37 (95% CI, 0.24~0.58)이었다(표 3, 4).

#### 고 찰

이 연구에서는 현재 우리나라에서 보험적용을 받지 못하는 ALT가 80 IU/L 미만인 환자라 하더라도 상당수(71.3%)의 환자에서 중등도 이상 섬유화가 있음을 확인하였다. 또 최근 정상 ALT의 상한선을 낮추고자 제시된 기준에 따라 분류한 결과에서도 중등도 이상 섬유화의 유병률이 높았다(김 등<sup>11)</sup> 기준: 57.6%, Prati 등<sup>12)</sup> 기준: 48%). 따라서 저자들은 현재 우리나라의 보험기준인 ALT<80 IU/L뿐만 아니라, 보험기준보다 낮게 ALT의 정상 상한치를 책정 후 재분류하였을 때도

상당수의 환자에서 중등도 이상 섬유화가 있음을 확인할 수 있었다. 이는 우리나라에서 ALT<80 IU/L인 많은 환자들이 적절한 보험적용 및 치료를 받지 못하고 있음을 의미하므로 우리나라에서 보험적용 여부의 기준이 되는 ALT의 상한치를 현재보다 낮게 재조정해야 할 필요성이 있다고 생각한다.

대한간학회의 치료지침을 보면 정상 상한치의 두 배 미만의 AST/ALT 수치를 보이는 환자들의 경우 간생검에서 중등도 이상 섬유화가 확인되면 치료를 권유하고 있다. 비록 간생검이 섬유화를 진단하는데 있어 가장 유용한 검사로 알려져 있지만, 간생검은 검사와 관련되어 통증, 출혈, 드물게 사망의 부작용이 관찰되고 있으며<sup>14,15)</sup>, 환자의 협조가 잘 안되거나, 표준화된 간조직의 채취가 어렵다는 점, 관찰자 내 오류 혹은 관찰자 간 오류, 채취 시의 오류 및 추적검사의 어려움 등 여러 단점이 있다<sup>16)</sup>. 또한 시간, 비용의 문제뿐만 아니라 여러 부작용이 우려되는 침습적인 검사방법이라는 것을 고려한다면, 이러한 문제점을 해결할 수 있는 보다 비침습적인 검사방법을 찾는 데 노력을 기울여야 할 것이다. 저자들은 흔히 접할 수 있는 임상특성 및 검사들을 토대로 중등도 이상 진행된(F2 이상) 섬유화를 예측할 수 있는 비침습 모델을 찾아보았으며, 나이와 AST로 구성된 “위험점수”라는 임상에서 흔히 접할 수 있는 환자의 특성을 이용하여 간 섬유화를 예측할 수 있는 모델을 만들었다[위험점수=(3.9×Ln 나이)+(2.7×Ln AST)]. 이 위험점수를 모형구축을 위한 데이터 집합 및 타당성 평가를 위한 데이터 집합에 적용하였을 때 중등도 이상 섬유화의 유무를 상당히 정확하게 예측할 수 있었다.

위험점수의 경계값을 24로 책정하고 적용하였을 때 모형구축을 위한 데이터 집합에서의 양성 예측치(positive predictive value)는 90.9% (95% CI, 77.4~97.0), 타당성 평가를 위한 데이터 집합에서는 96.2% (95% CI, 78.4~99.8)로 높게 측정되었다. 이와 같이 높은 양성 예측치를 보이는 것은 이 연구의 대상 환자에서 중등도 이상 섬유화의 유병률이 71.3%로 높기 때문이다. 위험점수≥24인 44명의 환자 중 40명이 실제로 중등도 이상 섬유화가 있었고, 타당성 평가를 위한 데이터 집합에서는 26명 중 25명이 중등도 이상 섬유화가 있었다. 반대로 위험점수가 음성(<24)인 경우 음성 예측치(negative predictive value)는 모형구축을 위한 데이터 집합, 타당성 평가를 위한 데이터 집합 모두 53.7% (95% CI, 38.0~69.0%), 48.0% (95% CI, 26.0~68.0%)로 낮았다. 이러한 점을 고려한다면, 실제 임상에서는 위험점수의 양성 결과(≥24)가 중요한 의미를 가지며, 반대로 위험점수가 음성 결과(<24)로

나왔다 하더라도 중등도 이상 섬유화를 배제할 수는 없다. 위험점수를 이용하면 임상에서 간생검을 시행하지 않은 환자에서의 중등도 이상 섬유화를 상당히 정확하게 예측할 수 있으며, 섬유화의 유무를 판단하기 위해 시행하는 불필요한 간생검을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

이 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 이 연구 결과에서 Prati 등<sup>12)</sup>과 김 등<sup>11)</sup>이 제시한 기준 내의 환자를 대상으로 중등도의 이상 섬유화를 측정한 결과, 해외에서 보고된 경우보다 유병률이 높았다<sup>8,10)</sup>. 이는 우리나라의 B형 간염의 전파경로가 대부분 수직감염이므로 긴 유행기간을 가지기 때문일 것이다. 하지만 이 연구에서 중등도 이상 섬유화가 높게 나타난 것이, 전국의 6개 대학병원의 환자들을 대상으로 진행되었기 때문에 발생한 의뢰 편이(referral bias)에 의한 것일 가능성도 배제할 수 없다. 이를 보완하기 위해서는 1,2차 의료 기관에서 접할 수 있는 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다. 둘째, 비록 이 연구가 다양한 연령층을 포함하고 있고 정확성이 높음에도 불구하고, 위험점수의 신뢰구간이 넓어 정말 정확한 검사라고 단정하기는 힘들다. 이러한 제한점을 해결하기 위해서는 다른 연구기관에서 보다 많은 환자들에게 적용해 보아야 할 것이다. 또한 이 모델이 장시간동안 같은 환자의 섬유화의 변화를 예측할 수 있는지를 확인하기 위한 종적연구(longitudinal study)도 필요하다.

결론으로 80 IU/L 미만의 ALT를 보이는 만성 B형 간염 환자들 중 상당수가(71.3%) 중등도 이상 섬유화를 보이고 있다. 나이와 ALT를 포함한 비침습 모델은 개개의 환자들에서 간생검 시행여부를 결정하는데 도움이 될 것이다. 그러나 Risk Score를 임상에 적용하기에 앞서, 보다 표본수가 크고 독립된 환자군을 대상으로 한 연구 및 검증이 필요하다.

## 요 약

**목적:** 우리나라의 만성 B형 간염에 대한 항바이러스 치료의 보험기준은 AST/ALT가 80 IU/L 이상이지만, 최근 발표된 연구들에 따르면 정상 상한치의 두 배 미만의 ALT 수치를 가진 환자에서도 상당수의 중등도 이상 섬유화가 관찰되었다. 이 연구는 국내에서 ALT가 80 IU/L 미만인 환자 중 중등도 이상 섬유화가 얼마나 있는지를 확인하고자 하였으며, 임상에서 흔히 접할 수 있는 자료를 이용하여 중등도 이상 섬유화를 예측할 수 있는 방안을 찾아보고자 하였다.

**방법:** 여섯 곳의 3차 병원에서 최소 6개월 이상 B형 간염

표면항원을 지니고 있으면서, 혈청 ALT가 80 IU/L 미만이고, 항바이러스 치료를 한 적이 없는 만성 B형 환자 중 간생검을 받은 총 136명의 환자를 대상으로 하였다. 생검 조직의 간섬유화 정도는 METAVIR 기준의 간 섬유화병기에 따라 분류하였으며, F2 이상의 간섬유화를 중등도 이상 간섬유화로 정의하였다. 임상 자료를 토대로 간섬유화에 대한 비침습 예측모델을 만들었으며, 이의 유용성 및 섬유화 정도 평가에 따른 적절한 경계값을 알아보기 위하여 AUROC 분석을 시행하였다.

**결과:** 혈청 ALT가 80 IU/L 미만인 만성 B형 환자 전체의 71.3%에서 중등도 이상 섬유화가 관찰되었다. 간생검에서 나타난 섬유화의 정도와 예측모델[위험점수=(3.9×Ln 나이)+(2.7×Ln AST)]의 측정값과는 유의한 연관성을 보였다( $r=0.644$ ,  $p<0.001$ ). 예측모델에서 진단의 정확성은 높게 측정되었다[AUROC in training set: 0.86 (95% CI, 0.78-0.94), AUROC in validation set: 0.90 (95% CI, 0.78-0.99)]. 이 예측모델의 음성 예측치는 낮았지만, 양성 예측치[90.9% (95% CI, 77.4-97.0), 96.2% (95% CI, 78.4-99.8)]는 높았다.

**결론:** 우리나라에서도 ALT가 80 IU/L 미만인 만성 B형 간염 환자들 중 중등도 이상 간섬유화를 보이는 경우가 많은 것이 확인되었다. 현재 우리나라의 보험규정에 따라 만성 B형 간염 환자를 치료할 경우 많은 환자들이 적절한 치료를 받지 못하므로 이에 대한 시정이 필요하다. 또한 임상에서 흔히 접할 수 있는 자료로 만들어진 예측모델은 간생검을 시행하지 않고도 간섬유화의 정도를 추정할 수 있는 유용한 비침습 검사방법으로 생각된다. 그러나 이 예측모델을 임상에 적용하기 위해서는 향후 대규모의 독립적인 환자군을 대상으로 하는 검증이 필요하다.

**중심 단어:** 간염 섬유화 예측 모델

## REFERENCES

- 1) Lee WM. *Hepatitis B virus infection*. *N Engl J Med* 337:1733-1745, 1997
- 2) 김영택, 오경원, 장명진, 박진경, 이정미, 이연경, 이진희, 김정인, 김은경, 유효순, 손혜현, 지유나, 이래구, 조영기. 국민 건강 영양 조사. 질병관리본부, 보건복지가족부, 2006
- 3) Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmunness W. *The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen*. *Am J Epidemiol* 105:94-98, 1977
- 4) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmunness W, Chen KP. *Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan*. *J Infect Dis* 146:198-204, 1982
- 5) Lok AS, McMahon BJ. *Chronic hepatitis B*. *Hepatology* 45:507-539, 2007
- 6) Ocama P, Opio CK, Lee WM. *Hepatitis B virus infection: current status*. *Am J Med* 118:1413, 2005
- 7) Lee KS, Kim DJ. *Management of chronic hepatitis B*. *Korean J Hepatol* 13:447-488, 2007
- 8) Wang CC, Lim LY, Deubner H, Tapia K, Lau AW, Manansala J, Krows M, Shuhart MC, Kowdley KV. *Factors predictive of significant hepatic fibrosis in adults with chronic hepatitis B and normal serum ALT*. *J Clin Gastroenterol* 42:820-826, 2008
- 9) Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. *Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT*. *Gastroenterology* 134:1376-1384, 2008
- 10) Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, Nguyen K, Keeffe EB, Nguyen MH. *Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:569-574, 2008
- 11) Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. *Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study*. *BMJ* 328:983, 2004
- 12) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sircchia G. *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. *Ann Intern Med* 137:1-10, 2002
- 13) Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. *The METAVIR Cooperative Study Group*. *Hepatology* 24:289-293, 1996
- 14) Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. *Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London*. *Gut* 36:437-441, 1995
- 15) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. *Liver biopsy*. *N Engl J Med* 344:495-500, 2001
- 16) Cadranel JF, Rufat P, Degos F. *Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey*. *For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF)*. *Hepatology* 32:477-481, 2000