



2024 대한간학회

만성간질환에서
간섬유화 평가를 위한
비침습적 검사
체계적 문헌고찰 기반
진료 가이드라인 (별책)



대한간학회

CONTENTS

만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사
체계적 문헌고찰 기반 진료 가이드라인(별책)

005 1. 권고문 요약

007 2. 서론

020 3. 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?

030 4. 핵심질문 2

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

048 5. 핵심질문 3

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

067 6. 핵심질문 4

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

084 7. 핵심질문 5

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 유용한가?

만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사
체계적 문헌고찰 기반 진료 가이드라인(별책)

102

8. 핵심질문 6

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

122

9. 핵심질문 7

간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법은 수술 후
합병증 및 재발을 예측하는 데 사용이 가능한가?

139

10. 핵심질문 8

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

156

11. 참고문헌

2024 대한간학회

만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사
체계적 문헌고찰 기반 진료 가이드라인(별책)

집필진

The Korean Association for the Study of the Liver

개발책임자

전대원, 한양의대 내과, 체계적 문헌고찰 실무위원회 책임

김승업, 연세의대 내과, 진료 가이드라인 제정 위원장

실무위원회

최미영, 한국보건의료연구원, 자문

한지원, 가톨릭의대 내과, 간사

김미나, 연세의대 내과

김희언, 가톨릭의대 내과

안지현, 한양의대 내과

유정환, 인하의대 내과

이한아, 중앙의대 내과

전영은, 차의과대 내과

진영주, 인하의대 내과

권고문 요약

The Korean Association for the Study of the Liver

KQ1

핵심
질문

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?

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)

KQ2

핵심
질문

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

권고문

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

KQ3

핵심
질문

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

권고문

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

KQ4

핵심
질문

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

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)

KQ5

핵심
질문

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 유용한가?

권고문

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

KQ6

핵심
질문

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

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.

KQ7

핵심
질문

간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법은 수술 후 합병증 및 재발을 예측하는 데 사용이 가능한가?

권고문

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

KQ8

핵심
질문

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

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.

서론

The Korean Association for the Study of the Liver

2-1. 배경

최근 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사법에 대한 많은 문헌이 축적되어, 체계적 문헌고찰을 통해 근거 기반 진료 가이드라인에 한 걸음 더 나아가고자 임상연구방법론 전문가를 초빙하여 분석을 진행하였다. 진료 가이드라인에 포함된 내용 중 임상적으로 중요하나 근거가 부족하거나 업데이트가 필요한 주제들 중 체계적 문헌고찰과 메타분석이 가능한 주제로 핵심질문을 선정하였다. 특히, 일차의료기관, 건강검진센터, 환자단체 대표자들과 함께 다양한 집단에서 필요로 하는 간섬유화 관련 핵심질문도 포함하였다. 권고사항은 현재 의료현장의 현실과 환자와 일반인을 대상으로 간섬유화검사에 대한 가치 및 선호도 설문조사 결과를 함께 고려하여 제시하고자 하였다.

2-2. 진료 가이드라인 개발 목적

우리나라의 주요 사망 원인인 간질환의 중증도와 예후 평가에 중요한 역할을 하는 간섬유화의 정도를 가장 정확하게 평가하는 방법은 간 조직검사이지만, 조직검사와 관련된 합병증과 비용으로 인하여 일차의료 기관을 포함한 대다수의 의료

현장에서 광범위하게 사용하기 어려운 점이 많다. 이러한 이유로 실제 건강검진 및 일차의료기관을 포함한 많은 의료기관에서 비침습적인 방법을 이용하여 간섬유화 정도를 판단하고자 많은 검사 방법이 제시되고 있다. 이에 진료 가이드라인을 개발하여 비침습적인 방법을 통하여 간섬유화를 평가할 수 있는 방법을 임상 의들에게 제공하고자 한다.

2-3. 진료 가이드라인 사용자 및 대상 집단

진료 가이드라인의 사용자는 건강검진의료기관 및 1차, 2차, 3차 의료기관의 의사들이다. 진료 가이드라인이 다루는 인구집단은 간질환이 의심되는 환자와 건강검진을 받은 일반 인구집단을 포함하였다. 진료 가이드라인의 권고 범위는 간섬유화의 진단, 치료 시점 및 치료 후 예후 관찰과 관련된 사항 중 임상적으로 중요한 주제를 대상으로 하였다.

2-4. 진료 가이드라인 개발팀

진료 가이드라인 개발을 위하여 방법론 전문가 1인(최미영, 한국보건 의료연구원, NECA)과 임상 전문가 10인(김미나, 김승업, 김희언, 전대원, 전영은, 진영주, 안지현, 유정환, 이한아, 한지원)으로 실무위원회를 구성하였으며, 진료 가이드라인 개발의 이해당사자의 참여를 위하여 대한소화기학회, 건강검진 관련 학회인 대한검진 의학회, 일차 개원의 중심인 대한내과 의사회 및 간질환 환자단체의 추천을 받은 위원들과 함께 핵심질문 개발 및 진료 가이드라인 검토를 수행하였다.

역할	이름	소속 및 학회	역할, 전공
운영위원회	김승업	연세대학교 의과대학 내과	진료 가이드라인 제정 위원장
	전대원	한양대학교 의과대학 내과	체계적 문헌고찰 실무위원회 책임
	김 원	서울대학교 의과대학 내과	진료 가이드라인 제정 운영위원
	김상균	순천향대학교 의과대학 내과	진료 가이드라인 제정 운영위원
	김문영	연세대학교 원주의과대학 내과	진료 가이드라인 제정 운영위원
실무위원회	최미영	한국보건 의료연구원	방법론
	김미나	연세대학교 의과대학 내과	핵심질문 #1
	전영은	차의과대학 내과	핵심질문 #2
	안지현	한양대학교 의과대학 내과	핵심질문 #3
	한지원	가톨릭대학교 의과대학 내과	핵심질문 #4
	진영주	인하대학교 의과대학 내과	핵심질문 #5
	이한아	중앙대학교 의과대학 내과	핵심질문 #6
	유정환	인하대학교 의과대학 내과	핵심질문 #7
참여학회/단체	김희연	가톨릭대학교 의과대학 내과	핵심질문 #8
	강승주	대한소화기학회 근거의학위원장	핵심질문 도출, 진료 가이드라인 검토
	김진석	대한검진의학회 학술이사	핵심질문 도출, 진료 가이드라인 검토
	이규철	대한내과 의사회 산하 대한위대장내시경학회 부회장	핵심질문 도출, 진료 가이드라인 검토
	윤구현	간사량동우회 회장	핵심질문 도출, 진료 가이드라인 검토

2-5. 진료 가이드라인 개발 방법(총론)

본 진료 가이드라인은 신규개발 방식으로 개발되었다. 체계적 문헌고찰은 일반적으로 Cochrane 연구그룹에서 권고하는 방법을 따랐으며, 권고 등급의 결정 및 근거 수준의 평가는 GRADE 방법론을 따랐다.

2-6. 핵심질문의 선정

핵심질문의 선정을 위해 간섬유화검사의 이해 당사자인 환자단체, 건강검진관련

학회, 일차의료 기관 중심 학회 및 대한소화기학회의 추천을 받은 위원들과 함께 체계적 문헌고찰 실무위원회에서 회의와 환자 및 일반인들을 대상으로 시행한 간섬유화검사와 관련된 가치와 선호도 설문조사 결과를 바탕으로 대한간학회를 비롯하여 외부학회(대한소화기학회, 대한검진의학회), 개원의 중심 학회(대한내과의사회), 환자단체(간사랑동우회)의 의견을 수렴하여 다양한 집단의 의견이 포함될 수 있도록 고려하였다.

2-7. 환자와 일반인 대상 가치 및 선호도 설문 조사

권고사항을 제시함에 있어 병원을 방문한 환자와 일반인을 대상으로 간섬유화 질환에 대한 인지도와 다양한 검사에 대한 환자와 일반인들의 가치 및 선호도 설문조사 결과를 핵심질문 선정과 권고사항 도출에 고려하였다(그림 1-8).

국내 7개 대학병원에 내원한 119명의 성인 환자와 일반인이 다음과 같이 설문에 응답하였다. 응답자 나이의 평균은 47.9세, 남성 66명(55.5%), 여성 53명(44.5%)이었다.

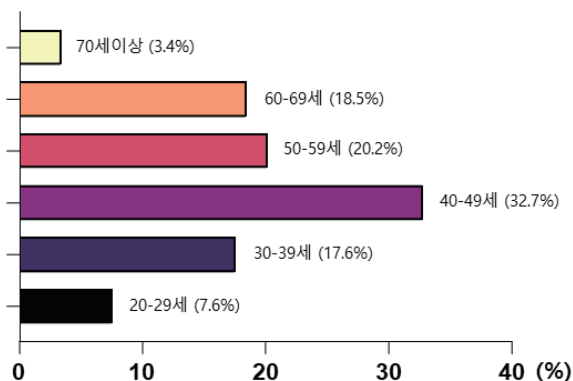


그림 1. 응답자 나이 분포.

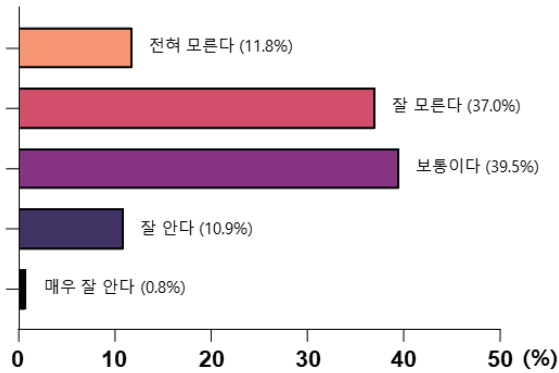


그림 2. 간섬유화라는 용어를 평소 어느 정도 아신다고 생각하십니까? (질문 1)

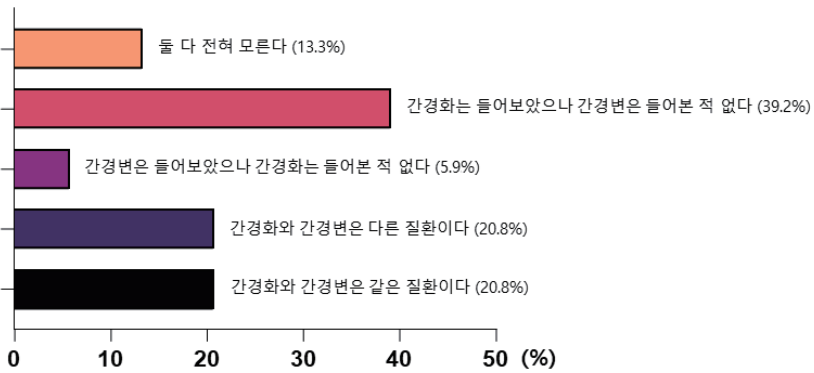


그림 3. 간경화 또는 간경변이라는 질환을 평소 어느 정도 아신다고 생각하십니까? (질문 2)

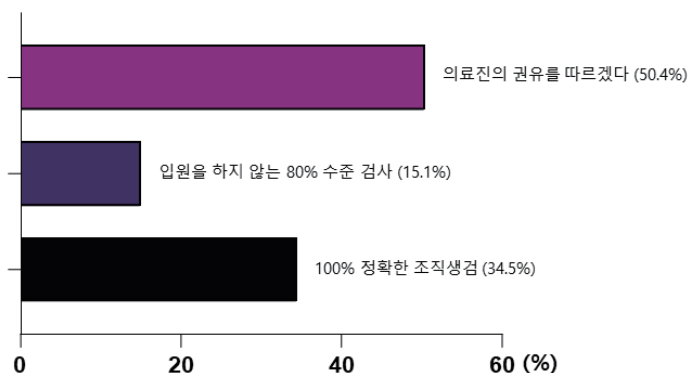


그림 4. 간섬유화의 진행(간경화)이 의심되어 정확도가 100%인 간 조직검사(1~2일 입원 필요) 또는 입원하지 않지만 정확도가 80%인 복부 초음파검사와 비슷한 20만 원 정도의 검사를 받아야 한다면 어떠한 검사를 선택하시겠습니까? (질문 3)

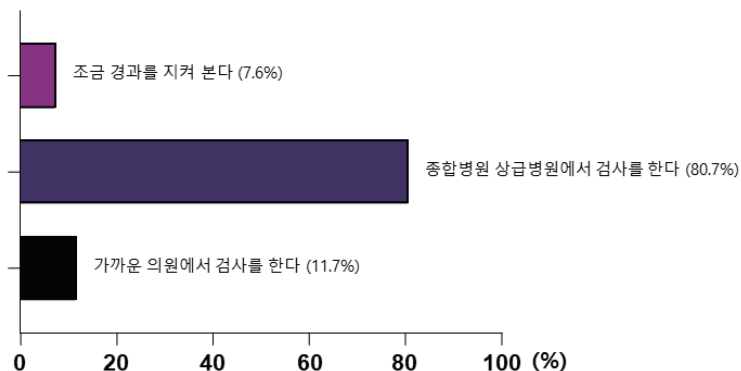


그림 5. 건강검진에서 간염증 수치가 높아 전문의와 상의하는 것을 서면으로 권고받으신다면 어떻게 하십니까? (질문 4)

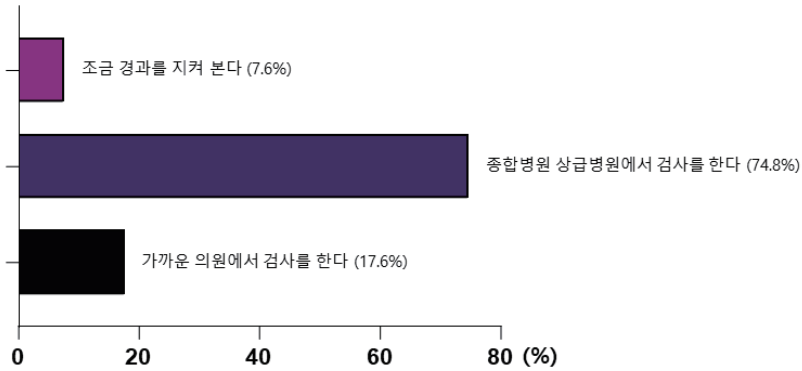


그림 6. 건강검진 복부 초음파검사에서 지방간이 있어 전문의와 상의하는 것을 서면으로 권고받으신다면 어떻게 하십니까? (질문 5)

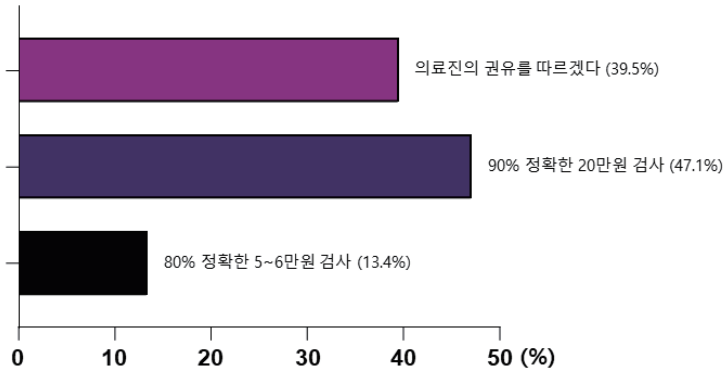


그림 7. 복부 초음파검사에서 심한 간섬유화가 의심되어 추가검사를 받아야 한다고 할 때, 정확도가 80%인 5~6만 원대의 검사와 정확도가 90%인 20만 원대의 검사 중 어떠한 검사를 선택하시겠습니까? (질문 6)

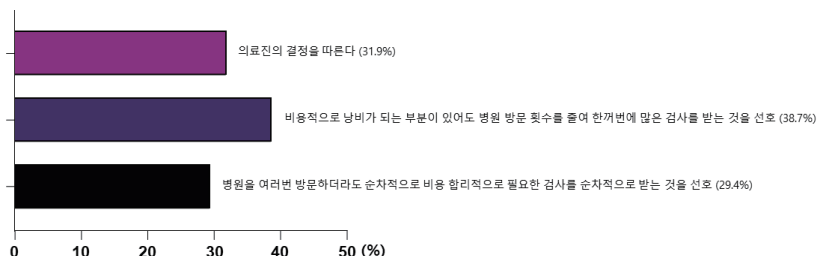


그림 8. 정확한 간섬유화 정도를 평가하기 위해서는 여러 번 병원을 방문하여 여러 단계의 검사가 시행되는 경우가 많습니다. 비용을 절약하기 위해 병원을 여러 번 방문하더라도 필요한 검사를 순차적으로 검사를 받는 것을 선호하십니까? 아니면 비용이 조금 낭비되더라도 병원 방문 횟수를 줄이고 한꺼번에 많은 검사를 받는 것을 선호하십니까? (질문 7)

2-8. 개발 과정

선정된 핵심질문에 대하여 각각 2명의 임상 전문가가 주담당과 부담당으로 나누어 검색된 문헌을 평가하였다. 문헌 검색은 방법론 전문가에 의해 시행되었다. 문헌 선정 과정에서 2명의 임상 전문가에 의하여 일치되지 않는 문헌에 대하여서는 협의하여 결정하였으며, 결정이 어려운 경우에는 실무위원회 회의를 통해 결정하였다.

2-9. 내부 평가

진료 가이드라인의 내부 평가는 진료 가이드라인 운영위원회, 실행위원회 위원 및 핵심질문 참여 학회 위원을 대상으로 진행하였다. 전체 위원의 70% 이상 찬성이 있는 경우 합의에 도달하였다고 판단하였으며, 70% 이상의 찬성이 없는 경우 위원들 간의 수정된 의견을 통하여 2차 투표를 하였다. 내부 평가를 통과한 권고사항은 아래와 같이 외부 평가를 수행하였다.

2-10. 외부 평가

작성된 초안으로 진료 가이드라인에 진료 가이드라인 위원회에 포함되지 않는 외부 전문가집단을 대상으로 자문위원회를 개최하였고(2023년 11월 21일), 간질환 전문가에 동료 평가를 시행하였으며(2023년 12월 3일), 공청회를 통해 다른 이익단체(제약사, 환자단체)와 이해 상충 부분에 대하여 제시된 문제와 의견에 대하여 수렴하여 수정 보완하였고, 최종안에 대해서도 의견을 수렴하였다(2024년 2월 26일).

2-11. 근거 검색, 선별, 평가

체계적인 방법을 사용하여, 검색의 요소들(검색 데이터베이스, 검색 기간, 검색어 등)을 모두 서술하고, 재검색이 가능할 정도로 검색 전략을 제시하였다. 문헌 검색은 1987년 1월부터 2023년 5월까지 출간된 논문을 대상으로 하였다.

- 문헌 검색 전략은 최대한 검색의 민감도를 높이는 방향으로 검색어와 검색원을 선정함
- 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색하고 수기검색으로 보완함
- 최종 검색 전략과 검색 일자, 검색자 등의 정보를 기록하여 재현 가능성을 높임
- 국외 데이터베이스: OVID-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library
- 국내 데이터베이스: KoreaMed

2-12. 핵심질문별 권고 및 근거 정리, 권고문 초안 작성

핵심질문별로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 산출된 근거를 정리하고,

권고문 초안을 작성하고 핵심질문별 권고 내용과 등급을 정리하였다. 권고는 국내 상황을 고려하여 종합적으로 권고사항이 받아들여질 수 있는지를 고려하였으며 산출된 근거의 판단에 고려할 사항을 별도로 기술하였다. 각 권고문의 권고 등급은 진료 가이드라인 본문의 기준을 이용하였다. 각 권고문의 권고 등급은 아래와 같은 원칙으로 정리하였다. 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. 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 high, 바뀔 가능성이 있는 중간 수준은 moderate, 바뀔 가능성이 높은 낮은 근거 수준을 low, very low로 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 효과, 비용적 측면, 선호도 및 순응도 등이 우수하기 때문에 대부분의 환자에서 시행할 것을 권하는 등급이다(A). 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자에서 시행되어도 좋을 것으로 판단되는 등급이다(B). 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치, 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다. 체계적 문헌고찰과 메타분석에서 제시된 결과는 진료 가이드라인 본문에서 개별 연구를 인용한 수치와 다소 차이가 있을 수 있다.

권고 등급		정의
근거 기반 권고	A 강하게 권고 (strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거 수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
	B 조건부 권고 (conditional for recommend)	해당 치료의 사용은 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다.
	C 조건부 시행 반대 (conditional against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 일부 상황 또는 조건에서는 시행을 권고하지 않는다.
	D 시행 반대 (strong against)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 크고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 대부분의 임상 상황에서 시행을 권고하지 않는다.
	I 권고 보류 (inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거 수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거 수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고 (good practice statement)		임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거 수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

2-13. 개정 계획

본 진료지침은 3년 주기 개정을 계획하고 있다. 주요한 논문이 발간되었는지를 체계적 검색으로 확인하여 근거를 업데이트하고 권고문 개정 여부를 고려하고자 한다.

2-14. 이해상충 관계의 확인

개발초기부터 개발실무위원들의 이해상충을 확인하였으며, 진료지침 개발과 관련된 재정적 요인이나 비재정적 요인에서 진료지침 개발과 관련하여 참여배제나

투표배제 정도의 이해상충을 가진 위원이 없었으며, 개발 과정 중과 최종 종료 시 재확인한 결과에서도 특별한 변화가 없었다.

2-15. 자금원과 독립성

본 진료지침 개발에는 학회의 재정적 지원이 있었으나, 진료지침의 내용은 근거에 기반하였고 내용적인 독립성을 유지하였다.

2-16. 진료 가이드라인 보급 계획

본 진료 가이드라인은 대한간학회, 한국간담체외과학회, 대한간암학회, 대한간이식연구학회 연관 합동 학술대회(2024.6.27~2024.6.29)에서 발표가 될 것이며, 대한간학회 홈페이지(<https://new.kasl.org/>)와 Clinical and Molecular Hepatology (<https://www.e-cmh.org/>)에 게재될 예정이다.

표 1. 2024 대한간학회 만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사 체계적 문헌고찰 기반 진료 가이드라인(별책) 진행 경과

2023년 3월 27일	1차 실무위원회 회의 - 체계적 문헌고찰 위원회 구성 - 개발책임자: 전대원(한양의대 내과) - 진료 가이드라인 위원장: 김승업(연세의대 내과) - 실무위원회 자문: 최미영(한국보건 의료연구원) - 실무위원회 간사: 한지원(가톨릭의대 내과) - 실무위원회 위원: 김미나(연세의대 내과), 김희연(가톨릭의대 내과), 안지현(한양의대 내과), 유정환(인하의대 내과), 이한아(중앙의대 내과), 전영은(차의과대 내과), 진영주(인하의대 내과)
2023년 4월 4일	2차 실무위원회 회의 - 체계적 문헌고찰 및 메타분석의 이해 강의(최미영), 핵심질문 세부 분야 배정
2023년 4월 18일	3차 실무위원회 회의 - 체계적 문헌고찰을 위한 핵심질문 초안 제정
2023년 5월 16일	핵심질문 제정을 위한 외부 자문 회의 - 근거 수준과 권고 등급 강의(최미영), 핵심질문 확정을 위한 외부 자문 회의 - 외부 자문 위원: 윤구현(간사랑동우회), 이규철(대한내과의사회 산하 대한위대장내시경학회), 강승주(대한소화기학회), 김진석(대한검진의학회)
2023년 6월 6일	4차 실무위원회 회의 - 문헌 검색식 및 문헌 선별 방법 강의(최미영), 1차 문헌 선별에 대한 현황 공유 및 토의
2023년 7월 5일	5차 실무위원회 회의 - 2차 문헌 선별에 대한 현황 공유 및 토의
2023년 7월 8일	진단 메타분석 강의 - 진단 메타분석법 강의(최미영)
2023년 7월 24일	6차 실무위원회 회의 - 2차 문헌 선별 및 데이터 추출에 대한 현황 공유 및 토의
2023년 8월 17일	7차 실무위원회 회의 - 메타분석 데이터를 바탕으로 한 권고문 작성 강의(최미영), 데이터 추출 및 메타분석 진행에 대한 현황 공유 및 토의
2023년 9월 26일	8차 실무위원회 회의 - 메타분석 진행, 체계적 문헌고찰 본문 작성에 대한 현황 공유 및 토의, 환자 설문지 작성 준비
2023년 11월 3일	9차 실무위원회 회의 - 체계적 문헌고찰 본문 작성 내부 평가
2023년 11월 21일	핵심 질문에 대한 체계적 문헌고찰/메타분석 외부 자문위원회 - 외부 자문 위원: 윤구현(간사랑동우회), 이규철(대한내과의사회 산하 대한위대장내시경학회), 강승주(대한소화기학회), 김진석(대한검진의학회)
2023년 12월 3일	핵심질문 및 권고사항에 대한 내부 전문가 델파이
2024년 2월 26일	대한간학회 공청회 개최(온라인)
2024년 6월 27일	대한간학회 The Liver Week 2024 발표

핵심질문 1

The Korean Association for the Study of the Liver

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 aminotransferase 가 정상 상한치의 5배 이하인 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 의미있는 간섬유화($\geq F2$)를 예측하는 데 유용하다. (권고 등급: B, 근거 수준: moderate)

3-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

비침습적 간염유화검사 중 순간 탄성측정법은 대표적인 영상검사이다. 만성 B형간염을 포함한 여러 만성간질환에서 간섬유화 정도를 측정하는 데 우수한 진단능을 보여 간섬유화 측정을 위해 널리 쓰이고 있다.

최근 개정된 국내 만성 B형간염 항바이러스제 급여 기준이 순간 탄성측정법에서 의미있는 간섬유화($\geq F2$)가 확인된 경우 alanine aminotransferase (ALT) 수치가 정상을 넘지만 정상 상한치의 2배 미만인 경우도 항바이러스제를 급여로 처방할 수 있도록 개정되었다. 그러므로 항바이러스제를 복용하지 않는 환자들에서 순간 탄성측정법을 통해 의미있는 간섬유화를 예측할 수 있는 적절한 절단값의 도출이 필요하다. 또한, 순간 탄성측정법으로 측정한 간경직도 수치는 ALT 수치가 상승하면 같이 상승한다는 보고들이 있으므로, 본 연구에서는 ALT 수치가 정상 기준의 5배 이하인 환자들을 대상으로 분석하였다. 고찰에 포함된 연구들의 특성은 표 2와 같다.

표 2. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판연도	국가	연구 디자인	환자 수
Huang et al. ¹	2016	중국	단면조사	263
Lesmana et al. ²	2011	인도네시아	단면조사	117
Leung et al. ³	2013	홍콩	단면조사	226
Li et al. ⁴	2018	중국	단면조사	188
Li Y et al. ⁵	2016	중국	단면조사	307
Liang et al. ⁷	2017	중국	단면조사	236
Seo et al. ⁸	2015	한국	단면조사	567
Zhao et al. ⁹	2017	중국	단면조사	99

2) 근거 합성 결과

그림 9와 같이 각 연구에서 제시한 간경직도의 절단값은 5.5-8.0 kilopascal (kPa), 민감도는 60-95%, 특이도는 31-88%였다. 8개 연구의 10개 간경직도 절단값, 민감도, 특이도를 이용하여 산출된 의미있는 간섬유화를 예측할 수 있는 진단능이 최대가 되는 간경직도 절단값은 7.7 kPa이었다. 이때의 진단 area under the curve (AUC)는 0.78, 민감도는 64%, 특이도는 83%였다.

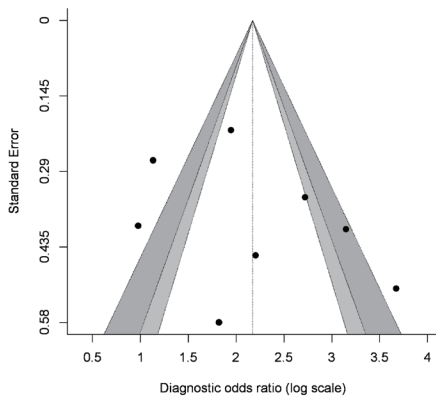
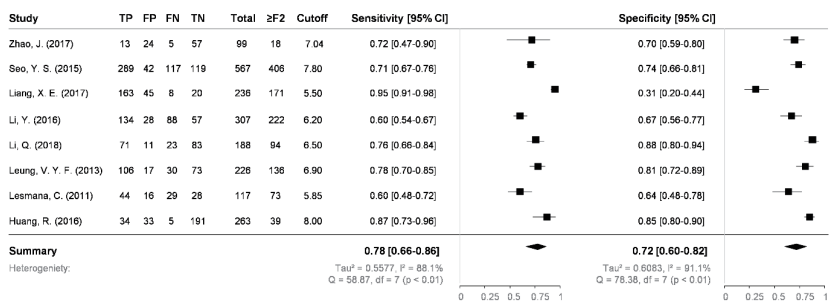


그림 9. 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법의 의미있는 간섬유화 진단에 대한 근거 합성 결과와 Funnel plot. TP, true positive (진양성); FP, false positive (위양성); FN, false negative (위음성); TN, true negative (진음성); CI, confidence interval.

3-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법이 간 조직검사와 비교하였을 때, 간섬유화 진단능이 충분하고, 검사 시행이 간편하고 합병증이 없다는 장점이 있다. 순간 탄성측정법을 통해 만성 B형간염 환자에서 의미있는 간섬유화 동반 여부를 간 조직검사 없이 평가할 수 있어, 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료가 필요한 대상 여부를 보다 유용하게 평가할 수 있다.

2) 위해

순간 탄성측정법은 복수, 좁은 늑골 사이 간격, 비만 등이 있는 경우 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 어려운 점이 있다. 또한 간 내 염증, 담즙정체, 간울혈, 음식섭취 등에 의해 영향을 받을 수 있어 해석에 주의가 필요하다.

3) 이득과 위해의 저울질

간 조직검사의 침습성을 고려할 때 간섬유화 스크리닝을 위해 간 조직검사를 일상적으로 시행하는 것은 임상적인 한계점이 있다. 순간 탄성측정법이 간 조직검사와 비교하였을 때, 검사 시행이 간편하고 합병증이 없는 이득이 있다. 순간 탄성측정법 시행이 어려운 경우와 결과 해석에 주의가 필요한 점 이외에 검사 자체에 의한 위해는 없어 이득이 위해에 비해 더 크다고 할 수 있다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

만성 B형간염 환자에서 의미있는 간섬유화 동반 여부를 평가하는 것은 치료와 예후 예측면에서 매우 중요하므로, 시행이 간편하고 간섬유화 진단능이 높은 순간

탄성측정법의 활용도가 높다고 할 수 있다. 또한 자기공명 영상검사보다 검사 비용이 저렴한 장점이 있어 진료 환경에서 유용하게 사용될 것으로 판단된다.

5) 잠재적 자원의 영향

순간 탄성측정법 시행을 위해서 장비와 숙련된 검사자가 필요하다.

6) 실행 관련: 장애 요인

순간 탄성측정법 시행을 위해서 고가의 장비와 의료진에 대한 교육이 필요하다. 현재 대학병원 위주로 검사가 이루어지고 있어, 일차 의료기관에서 실행하기에 어려운 문제점이 있다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

순간 탄성측정법은 쉽고 짧은 시간 내에 검사가 가능하며, 간섬유화 진단능이 높다고 알려져 있어 실행 촉진 요인으로 작용할 수 있다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조연/도구

순간 탄성측정법 시행이 어려운 대상자나 결과 해석에 주의가 필요한 경우는 다른 검사를 고려할 수 있다.

9) 다양한 대안

순간 탄성측정법 시행이 어려운 대상자나 결과 해석에 주의가 필요한 경우는 다른 비침습적 검사를 시행하거나, 필요한 경우 간 조직검사를 시행할 수 있다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 과정에서 순간 탄성측정법 시행이 가능하지 않은 경우 대안에 관한 내용 기술이 필요하다는 의견이 있어 이에 관해 기술하였다.

3-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	Hepatitis B virus/ OR Hepatitis B/ OR (chronic hepatitis B or CHB or Hepatitis B virus or Hepatitis B).tw,kw.
I	2	(Fibroscan or (fibrosis adj2 staging) or transient elastograp* or TE or vibration controlled transient elastograp* or VCTE).tw,kw.
P&I	3	1 AND 2
O	4	"sensitivity and specificity"/ or roc curve/ or (diagnostic accuracy or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or fibrosis or stiffness or LSM or risk stratification*).tw,kw.
P&I & O	5	3 AND 4

Embase

구분	N	검색어
P	1	'hepatitis b virus'/exp OR 'hepatitis b'/exp OR ('chronic hepatitis B' or CHB or 'Hepatitis B virus' or 'Hepatitis B'):ab,ti,kw
I	2	(Fibroscan or 'fibrosis NEAR/2 staging' or 'transient elastograp*' or TE or 'vibration controlled transient elastograp*' or VCTE):ab,ti,kw
P&I	3	#1 AND #2
O	4	'sensitivity and specificity'/exp or ('diagnostic accuracy' or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or fibrosis or stiffness or LSM or risk stratification*):ab,ti,kw
P&I&O	5	#3 AND #4

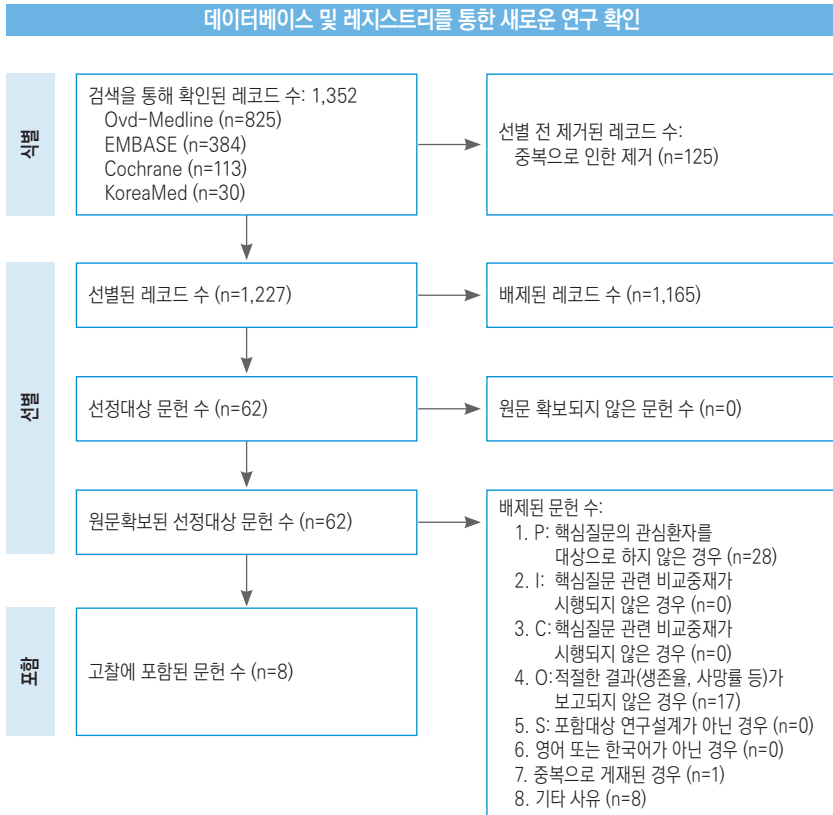
Cochrane library

구분	N	검색어
P	1	[mh "Hepatitis B virus"] OR [mh "Hepatitis B"] OR ("chronic hepatitis B" or CHB or "Hepatitis B virus" or "Hepatitis B"):ab,ti,kw
I	2	(Fibroscan or 'fibrosis NEAR/2 staging' or 'transient elastograp*' or TE or 'vibration controlled transient elastograp*' or VCTE):ab,ti,kw
P&I	3	#1 AND #2
O	4	[mh "sensitivity and specificity"] or ("diagnostic accuracy" or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or fibrosis or stiffness or LSM or risk stratification*):ab,ti,kw
P&I&O	5	#3 AND #4

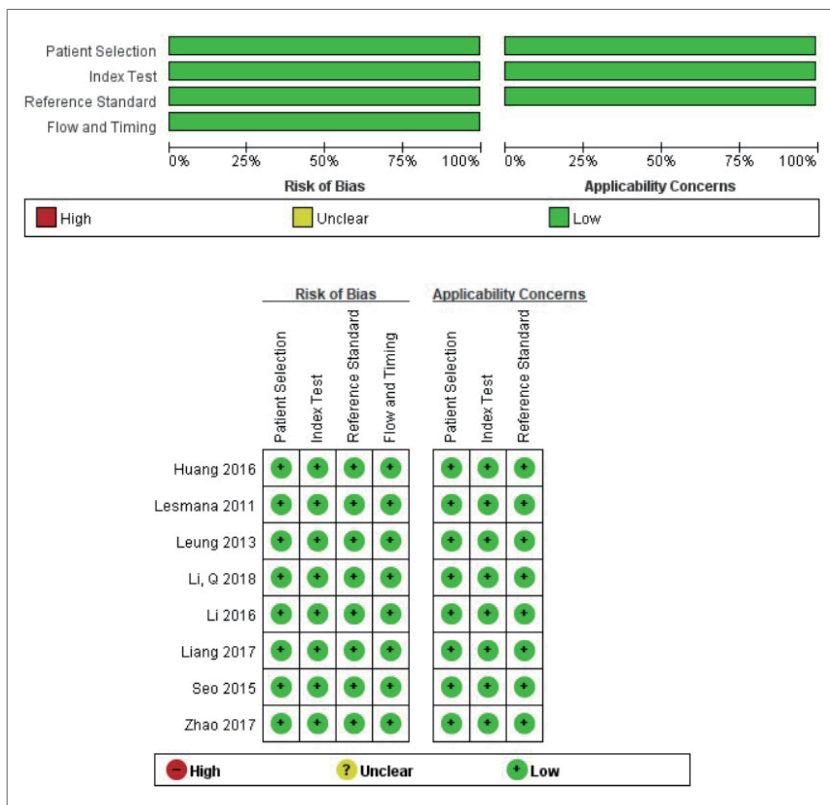
KoreaMed

검색 사이트	N	검색어
KoreaMed	1	("Hepatitis B virus"[MH]) OR ("Hepatitis B"[MH]) OR ("chronic hepatitis B"[ALL] or "CHB"[ALL] or "Hepatitis B virus"[ALL] or "Hepatitis B"[ALL])
	2	("Fibroscan"[ALL] or "fibrosis staging"[ALL] or " staging fibrosis"[ALL] or "transient elastography"[ALL] or "transient elastography"[ALL] or "TE"[ALL] or "vibration controlled transient elastography"[ALL] or "VCTE"[ALL])
	3	1 AND 2
	4	("sensitivity and specificity"[MH]) or ("diagnostic accuracy"[ALL] or "diagnosis"[ALL] or "sensitivity"[ALL] or "specificity"[ALL] or "probability"[ALL] or "predict"[ALL] or "prognosis"[ALL] or "cut-off"[ALL] or "fibrosis"[ALL] or "stiffness"[ALL] or "LSM"[ALL] or "risk stratification"[ALL])
	5	3 AND 4

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비돌림 위험도



4) Grade 근거 수준표

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

Sensitivity	0.78 (95% CI: 0.66 to 0.86)			
Specificity	0.72 (95% CI: 0.60 to 0.82)			
Prevalences	40%	50%	60%	

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 40%	Pre-test probability of 50%	Pre-test probability of 60%	
True positives (patients with 의미있는 간염유화)	8 studies 1,159 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Serious*	Not serious	None	312 (264 to 344)	390 (330 to 430)	468 (396 to 516)	⊕⊕⊕○ Moderate
False negatives (patients incorrectly classified as not having 의미 있는 간염유화)			Not serious	Not serious	Serious*	Not serious	None	88 (56 to 136)	110 (70 to 170)	132 (84 to 204)	
True negatives (patients without 의미 있는 간염유화)	8 studies 844 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Serious*	Not serious	None	432 (360 to 492)	360 (300 to 410)	288 (240 to 328)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having 의미있는 간염유화)			Not serious	Not serious	Serious*	Not serious	None	168 (108 to 240)	140 (90 to 200)	112 (72 to 160)	

*Most studies have a retrospective design.

핵심질문 2

The Korean Association for the Study of the Liver

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.

4-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 비알코올 지방간질환에서 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사의 진단능

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능은 다른 혈청표지자에 비해 높은 편이다. 지금까지 발표된 연구 결과들을 종합할 때에 진행된 간섬유화($\geq F3$)에 대한 진단 AUC는 0.65–0.98이고, 절단값은 6.6–10.4 kPa이다.^{10–27} 간경변증에 대한 진단 AUC는 0.94–0.97이며 절단값은 10.3–17 kPa로 알려져 있다.^{10,15,17,18,21,23,25} 비알코올 지방간질환 환자에서 자기공명 탄성검사의 간섬유화에 대한 진단 AUC는 0.84–0.93으로 매우 높으며, 측정 실패도 5% 미만으로 순간 탄성측정법보다 낮다.^{28–31}

2) 비알코올 지방간질환에서 진행된 간섬유화 평가의 임상적 의의

간섬유화는 비알코올 지방간질환 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 인자이며, 진행된 간섬유화는 간-관련 및 간의 합병증 발생, 간-관련 및 전체 사망률의 독립적인 위험 요소이다. 따라서, 진행된 간섬유화는 비알코올 지방간질환 환자들에서 비침습적으로 간섬유화를 평가하는 연구들에서 중요한 평가변수로 사용되어 왔다. 뿐만 아니라, 2023년 미국간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인에 따르면 진행된 간섬유화가 의심되는 경우 소화기내과/간 전문 진료가 가능한 기관으로 환자를 의뢰함으로써 전문 진료를 통해 간질환 환자의 예후를 향상시키도록 권유하고 있다. 2023년 미국간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인에서 제시하는 위험도를 평가하기 위한 알고리즘에 따르면, 순간 탄성측정법으로 측정한 간경직도 8 kPa 미만은 진행된 간섬유화를 배제하는 절단값으로 이용되고 있으며, 자기공명 탄성검사는 진행된 간섬유화가 의심되어 의뢰받은 상급기관에서 진행된 간섬유화를 진단하기 위한 정확한 영상검사로서 권유되고 있다.³²

3) 메타분석의 목표 및 문헌 선별 결과

이번 메타분석에서는 간 조직검사 대비 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사의 간섬유화에 대한 진단능과 절단값을 제시한 연구들을 최신 것(2023년 5월)까지 모두 포함하여 재분석하였다. 또한 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사의 정확한 진단능 평가를 위하여 참조 표준으로서 조직검사가 있는 연구만을 채택하여, 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사의 간섬유화 진단에 대한 정확하고 업데이트된 진단능 결과를 제시하고자 했다. 또한, 진행된 간섬유화는 비알코올 지방간질환 환자의 예후를 결정하는 독립적인 예측 인자로, 진행된 간섬유화를 진단하는 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사의 유용한 절단값을 제시하는 데 주력하였다.

간 조직검사로 진단된 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사로 간섬유화 진단능을 평가한 72개의 연구가 채택되었다(표 3). 이 중 63개의 논문은 순간 탄성측정법을 통한 간섬유화 진단을 다루었고, 14개의 논문은 자기공명 탄성검사를 통한 간섬유화 진단을 다루었다. 이 중 5개의 논문은 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사 두 검사 모두를 이용하여 간섬유화검사를 측정하고 있었으므로, 분석에 중복으로 이용되었다. 순간 탄성측정법과 관련하여 1단계 간섬유화($\geq F1$) 진단에는 20개의 연구가, 2단계 간섬유화($\geq F2$, 의미있는 간섬유화) 진단에는 48개의 연구가, 3단계 간섬유화($\geq F3$, 진행된 간섬유화) 진단에는 53개의 연구가, 4단계 간섬유화($F4$, 간경변증) 진단에는 34개의 연구가 각각 이용되었다. 자기공명 탄성검사와 관련하여 1단계 간섬유화($\geq F1$) 진단에는 8개의 연구가, 2단계 간섬유화($\geq F2$) 진단에는 11개의 연구가, 3단계 간섬유화($\geq F3$) 진단에는 12개의 연구가, 4단계 간섬유화($F4$) 진단에는 8개의 연구가 각각 이용되었다.

63개 연구, 19,199명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서, 간 조직검사 대비 순간 탄성측정법의 간섬유화에 대한 진단 AUC는 각각 1단계 간섬유화($\geq F1$) 진단 AUC는 0.83 (95% 신뢰구간, 0.80–0.86), 2단계 간섬유화($\geq F2$) 진단 AUC는

0.83 (95% 신뢰구간, 0.80-0.86), 3단계 간섭유화($\geq F3$) 진단 AUC는 0.87 (95% 신뢰구간, 0.84-0.90), 4단계 간섭유화($F4$) 진단 AUC는 0.94 (95% 신뢰구간, 0.91-0.96)였다. 진행된 간섭유화($\geq F3$)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)이었다. 따라서, 절단값을 7.1-7.9 kPa로 보고한 연구에서 진행된 간섭유화에 대한 진단 AUC가 높은 경향을 보였다(표 4).

14개 연구, 1,484명의 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서, 간 조직검사 대비 자기공명 탄성검사의 간섭유화에 대한 진단 AUC는 각각 1단계 간섭유화($\geq F1$) 진단 AUC는 0.89 (95% 신뢰구간, 0.86-0.92), 2단계 간섭유화($\geq F2$) 진단 AUC는 0.92 (95% 신뢰구간, 0.89-0.94), 3단계 간섭유화($\geq F3$) 진단 AUC는 0.89 (95% 신뢰구간, 0.86-0.92), 4단계 간섭유화($F4$) 진단 AUC는 0.94 (95% 신뢰구간, 0.91-0.96)였다. 진행된 간섭유화에 대한 절단값과 진단능을 제시한 12 개의 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)이었으며, 절단값이 3.9-4.8 kPa에 해당하는 연구는 총 4개였으며, 이를 종합한 진단 AUC는 0.93 (0.91-0.95)이었다. 절단값을 3.62-3.8 kPa로 보고한 연구에서 진행된 간섭유화에 대한 진단 AUC가 높은 경향을 보였다(표 4).

표 3. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판 연도	국가	연구디자인	환자 수	간섬유화 단계
순간 탄성측정법					
Argalia et al. ³³	2022	이탈리아	단면조사, 단일기관	50	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Barsamian et al. ³⁴	2020	프랑스	단면조사, 단일기관	108	≥F1, ≥F2, ≥F3
Chan et al. ²⁵	2015	말레이시아	단면조사, 단일기관	101	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Chan et al. ³⁵	2017	말레이시아, 홍콩	단면조사, 단일기관	57	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Gaia et al. ²³	2011	이탈리아	단면조사, 단일기관	72	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Garteiser et al. ³⁶	2021	프랑스	단면조사, 단일기관	152	≥F1, ≥F2
Imajo et al. ³⁷	2022	일본	단면조사, 단일기관	231	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kim et al. ³⁸	2022	한국	단면조사, 단일기관	60	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kumar et al. ²¹	2013	인도	단면조사, 단일기관	120	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Lee et al. ³⁹	2016	한국	단면조사, 단일기관	183	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Leong et al. ⁴⁰	2020	말레이시아	단면조사, 단일기관	100	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Lupsor et al. ¹⁹	2010	네덜란드	단면조사, 단일기관	72	≥F1, ≥F2, ≥F3
Okajima et al. ⁴¹	2017	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F1, ≥F2, ≥F3
Park et al. ¹⁴	2017	미국	단면조사, 단일기관	104	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Sharpton et al. ⁴²	2021	미국	단면조사, 단일기관	114	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Shi et al. ⁴³	2020	중국	단면조사, 단일기관	158	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Shima et al. ⁴⁴	2020	일본	단면조사, 단일기관	278	≥F1, ≥F3
Siddiqui et al. ⁴⁵	2019	미국	단면조사, 단일기관	393	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Yang et al. ⁴⁶	2021	중국	단면조사, 단일기관	91	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Yoneda et al. ⁴⁷	2008	일본	단면조사, 단일기관	97	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Boursier et al. ⁴⁸	2023	프랑스	단면조사, 다기관	1,051	≥F2, F4
Cardoso et al. ⁴⁹	2020	브라질	단면조사, 단일기관	81	≥F2
Cassinotto et al. ⁵⁰	2016	프랑스	단면조사, 다기관	291	≥F2, ≥F3, F4
Chang et al. ⁵¹	2023	미국	단면조사, 다기관	1,370	≥F2, ≥F3, F4
Chang et al. ⁵²	2019	싱가포르	단면조사, 다기관	51	≥F2, F4
Eddowes et al. ⁵³	2019	영국	단면조사, 다기관	373	≥F2, ≥F3, F4
Eilenberg et al. ⁵⁴	2021	호주	단면조사, 단일기관	170	≥F2, ≥F3
Ergelen et al. ⁵⁵	2015	튀르키예	단면조사, 단일기관	87	≥F2, ≥F3
Furlan et al. ²⁴	2020	미국	단면조사, 단일기관	62	≥F2

표 3. 계속

참고문헌	출판 연도	국가	연구디자인	환자 수	간섭유화 단계
Garg et al. ²²	2018	인도	단면조사, 단일기관	76	≥F2, ≥F3
Inadomi et al. ⁵⁶	2020	일본	단면조사, 단일기관	200	≥F2, ≥F3
Jafarov et al. ⁵⁷	2020	튀르키예	단면조사, 단일기관	139	≥F2, ≥F3
Lee et al. ¹⁷	2022	한국	단면조사, 단일기관	539	≥F2, ≥F3, F4
Lee et al. ⁵⁸	2019	한국	단면조사, 단일기관	184	≥F2
Lee et al. ⁵⁹	2022	한국	단면조사, 단일기관	251	≥F2, ≥F3, F4
Lee et al. ⁶⁰	2017	한국	단면조사, 단일기관	94	≥F2, ≥F3, F4
Mendoza et al. ⁶¹	2022	스위스	단면조사, 단일기관	104	≥F2, ≥F3, F4
Myers et al. ⁶²	2010	캐나다	단면조사, 다기관	20	≥F2, ≥F3, F4
Myers et al. ⁶³	2012	캐나다	단면조사, 다기관	276	≥F2, F4
Naveau et al. ¹⁶	2014	프랑스	단면조사, 단일기관	100	≥F2, ≥F3
Nogami et al. ⁶⁴	2022	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F2, ≥F3, F4
Oeda et al. ¹⁵	2020	일본	단면조사, 다기관	137	≥F2, ≥F3, F4
Ooi et al. ⁶⁵	2018	호주	단면조사, 단일기관	182	≥F2
Petta et al. ¹³	2011	이탈리아	단면조사, 단일기관	146	≥F2, ≥F3
Taibbi et al. ⁶⁶	2021	이탈리아	단면조사, 단일기관	56	≥F2, ≥F3
Vali et al. ⁶⁷	2023	유럽	단면조사, 다기관	632	≥F2
Wong et al. ⁶⁸	2019	프랑스, 홍콩	단면조사, 다기관	496	≥F2, ≥F3, F4
Wong et al. ¹⁰	2010	프랑스, 홍콩	단면조사, 다기관	246	≥F2, ≥F3, F4
Yu et al. ⁶⁹	2021	중국	단면조사, 단일기관	85	≥F2, ≥F3, F4
Petta et al. ¹²	2019	전 세계	단면조사, 다기관	968	≥F3
Tovo et al. ⁷⁰	2019	브라질	단면조사, 다기관	104	≥F3
Kosick et al. ⁷¹	2021	캐나다	단면조사, 다기관	407	≥F3
Boursier et al. ²⁶	2016	프랑스	단면조사, 다기관	452	≥F3
Sanyal et al. ⁷²	2023	전 세계	단면조사, 다기관	1,434	≥F3, F4
Armandi et al. ⁷³	2023	튀르키예	종단, 단일기관	96	≥F3
Noureddin et al. ⁷⁴	2023	미국	단면조사, 다기관	548	≥F3, F4
Petta et al. ⁷⁵	2017	전 세계	단면조사, 다기관	761	≥F3
Petta et al. ⁷⁶	2015	이탈리아	단면조사, 다기관	321	≥F3
Anstee et al. ²⁷	2019	미국	단면조사, 다기관	3,202	≥F3

표 3. 계속

참고문헌	출판 연도	국가	연구디자인	환자 수	간섬유화 단계
Troelstra et al. ⁷⁷	2021	네덜란드	단면조사, 단일기관	37	≥F3
Seki et al. ⁷⁸	2017	일본	단면조사, 단일기관	171	≥F3
Labenz et al. ⁷⁹	2018	독일	단면조사, 다기관	261	≥F3
Pavlidis et al. ⁸⁰	2017	영국	단면조사, 단일기관	71	F4
자기공명 탄성검사					
Costa-Silva et al. ⁸¹	2018	브라질	단면조사, 단일기관	49	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Cui et al. ⁸²	2016	미국	단면조사, 단일기관	125	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Imajo et al. ⁸³	2016	일본	단면조사, 단일기관	142	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Imajo et al. ³⁷	2022	일본	단면조사, 단일기관	231	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Kim et al. ⁸⁴	2020	한국	단면조사, 단일기관	47	≥F1, ≥F2, ≥F3
Loomba et al. ⁸⁵	2014	미국	단면조사, 단일기관	117	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Park et al. ¹⁴	2017	미국	단면조사, 단일기관	104	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Zhang et al. ⁸⁶	2022	미국	단면조사, 단일기관	100	≥F1, ≥F2, ≥F3, F4
Furlan et al. ²⁴	2020	미국	단면조사, 단일기관	62	≥F2
Inada et al. ⁸⁷	2022	일본	단면조사, 단일기관	105	≥F2
Nogami et al. ⁶⁴	2022	일본	단면조사, 단일기관	163	≥F2, ≥F3, F4
Troelstra et al. ⁷⁷	2021	네덜란드	단면조사, 단일기관	37	≥F3
Cui et al. ⁸⁸	2015	미국	단면조사, 단일기관	102	≥F3
Loomba et al. ⁸⁹	2016	미국	단면조사, 단일기관	100	≥F3

표 4. 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법 및 자기공명 탄성검사의 진행된 간섬유화 진단능에 대한 근거 합성 결과

절단값	연구 수	환자 수	진단능 (AUC) (95% 신뢰구간)	민감도 (%) (95% 신뢰구간)	I ² (%)	특이도 (%) (95% 신뢰구간)	I ² (%)
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.

4-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화에 대한 진단 AUC ($\geq F1$ 은 0.83, $\geq F2$ 은 0.83, $\geq F3$ 은 0.87, $F4$ 는 0.94)는 높은 편이며, 절단값이 7.1–7.9 kPa 일 경우 진행된 간섬유화를 진단하는 진단 AUC가 더 높아(0.90), 이 경우 간경변증 합병증 예방 및 간세포암종 감시 등에 더욱 주의를 기울이게 된다. 비알코올 지방간질환 환자에서 자기공명 탄성검사의 간섬유화에 대한 진단 AUC ($\geq F1$ 은 0.89, $\geq F2$ 은 0.92, $\geq F3$ 은 0.89, $F4$ 는 0.94)는 매우 높은 편이며, 절단값이 3.62–3.8 KPa 이상이면 진행된 간섬유화를 진단하는 진단 AUC가 0.94로 더 높아, 간경변증 합병증 예방 및 간세포암종 감시 등에 더욱 주의를 기울이게 된다.

2) 위해

비알코올 지방간질환에서 간섬유화 진단을 위한 순간 탄성측정법의 양성 예측도는 바이러스 간질환에서 보다 높은 편으로 알려져 있다. 본 메타분석에서 양성예측도는 연구에 따라서 39~84%로 다양하였으므로, 7.1~7.9 kPa을 기준으로 절단값 이상일 경우 진행된 간섬유화가 있다고 판단하고 상급기관으로 의뢰를 결정한 환자에서는 간질환의 정도가 실제보다 높게 측정된 것일 수도 있다. 자기공명 탄성검사의 경우 1차 의료기관에서는 갖추기 어려운 고가의 장비이며, 2, 3차 기관에서도 자주 반복 측정하기 어려울 정도로 검사비가 비싸다는 단점이 있다.

3) 이득과 위해의 저울질

비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화는 간-관련 및 간외 합병증 발생, 간-관련 및 전체 사망률의 독립적인 위험 요소이기 때문에, 진행된 간섬유화를 진단능이 높은 검사인 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사를 통해 진단하는 것은 매우 중요하다. 순간 탄성측정법을 통해 진행된 간섬유화를 진단하고 이에 맞게 치료하는 것은 환자의 임상 경과에 큰 이득이 있을 것으로 생각된다. 아직 합의된 정확한 절단값은 없는 상태지만 본 메타분석에서 7.1~7.9 kPa을 적용할 때에 상대적으로 높은 진단 AUC (0.90)를 보였는데, 이는 2023년 미국간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인 2021년 유럽간학회 비침습적 검사 진료 가이드라인에서 진행된 간섬유화를 배제하기 위한 절단값으로 8 kPa을 제시하는 것보다 조금 낮은 수치이다. 자기공명 탄성검사의 진단 AUC는 높지만, 가격과 가용성 면에서 1, 2차 기관에서 사용하기는 어렵다는 단점이 있다. 그러나 고위험군의 비알코올 지방간질환 환자를 의뢰받은 3차 기관에서 정확한 간섬유화 단계를 진단하는 데 유용하며, 비알코올 지방간질환 신약 임상 연구를 할 경우 정확한 간섬유화 단계를 평가하는 데 간 조직검사와 상보적으로 이용될 수 있을 만큼 정확성이 높은 검사이다. 특히, 본

메타분석에서는 진행된 간섬유화를 진단하는 데 절단값 3.62-3.8 kPa을 적용할 경우 상대적으로 높은 진단 AUC (0.94)를 보임을 확인할 수 있었으며 이를 임상 현장에서 적용할 수 있다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

국내의 비알코올 지방간질환의 유병률은 약 30%이며, 비알코올 지방간질환은 간수치 상승의 가장 흔한 원인질환이다. 이번 비침습적 검사 진료 가이드라인을 위해 간섬유화에 대해 환자와 일반인 119명을 대상으로 한 설문조사에 따르면, 건강검진에서 간수치가 높다는 결과를 받은 환자의 80%와 지방증이 있어 전문의 진료를 권유받은 환자의 75%는 종합병원에서 진료를 받고자 희망하였으므로, 지방간질환 환자의 진료에 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사가 큰 도움이 될 것으로 보인다.

5) 형평성

1차 의료기관에서는 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사 장비를 갖추기 어려운 면이 있다. 비급여검사이고, 혈청검사에 비해서는 수가가 혈청검사에 비해서는 높게 책정되어 있으므로, 반복적으로 여러 번 측정하기에는 경제적으로 부담되는 점이 있다.

6) 잠재적 자원의 영향

비알코올 지방간질환의 선별검사로는 가격이 더 저렴하고, 임상 현장에서 장비없이 혈액검사만으로 쉽게 측정할 수 있는 Fibrosis-4 index (FIB-4)를 일차적으로 사용 가능하다. 따라서, 순간 탄성측정법은 선별검사 또는 혈청표지자인 FIB-4 사용 이후 2차 검사로 이용할 수 있으며, 자기공명 탄성검사의 경우는 3차 의료기관에서 임상

연구의 목적으로 사용할 수 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

의료기관에서 순간 탄성측정법과 자기공명 탄성검사는 장비를 갖추는 데 초기 비용이 들고, 반복하여 시행하는 경우 환자에게 경제적 부담이 될 수 있다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

간 조직검사가 현재로서는 비알코올 지방간질환 환자에서 간섬유화를 측정하는 가장 정확한 방법으로 알려져 있지만, 침습적이고, 입원이 필요한 경우가 많고, 비용이 많이 들기 때문에, 이와 비교한다면, 간 조직검사에 뒤지지 않는 높은 정확도를 보이면서, 비침습적이고, 비용이 저렴한 순간 탄성측정법의 이용이 권장된다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조연/도구

비알코올 지방간질환의 유병률 및 병의 진행에 따른 합병증, 간세포암종 발생이 늘고 있는 점에 대한 일반인, 의료인들에 대한 인식 고취가 중요하다. 비알코올 지방간질환에 있어 주기적인 간섬유화 평가의 필요성을 본 진료 가이드라인을 통해 강조하고, 순간 탄성측정법의 정확성, 유용성, 가용성 등을 알리는 것이 필요하다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 측정한 간경직도가 절단값 이하로 나왔을 경우, 2형당뇨병 및 대사성 위험 인자 존재 여부 등을 종합적으로 판단하여 순간 탄성 측정법을 1~3년 주기로 시행해 볼 수 있다. 또는 FIB-4와 같은 혈청표지자를 통해 1~3년 주기의 선별검사를 시행할 수도 있다.

비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 이용하여 측정한 간경직도가 절단값 이상으로 나왔을 경우에는 간전문가에게 의뢰하여 자기공명 탄성검사 또는 필요시 간 조직검사를 고려할 수 있고, 이에 맞게 간경변증 합병증 예방 및 간세포암종 감시를 위한 조치를 취하는 것이 좋겠다.

11) 다양한 대안

순간 탄성측정법은 간수치, 체질량지수(비만 여부), 피하지방 두께 등에 의해 간경직도 값이 영향을 받을 수 있으므로, 해석에 주의가 필요하며, M-probe 및 XL-probe를 체질량지수 및 복부 비만에 따라 잘 선택하여 사용하려는 노력이 필요하다. 환자의 특성 등으로 검사가 불가능하거나 측정이 어려운 경우, 다른 혈청표지자나 횡파 탄성초음파 등을 고려할 수 있다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 결과, 진행된 간섬유화를 배제하거나 진단하기 위한 절단값이 제시되면 좋겠다는 의견이 있었지만, 이를 단정적으로 제시하기에는 부담이 있어 구간값으로 제시하였음을 설명하고, 추가하였다.

4-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/ OR (Non-alcoholic Fatty Liver Disease OR NAFLD OR Steatohepatitides, Nonalcoholic OR (fatty liver adj2 (non-alcoholic or nonalcoholic))).tw,kw
I	2	exp Elasticity Imaging Techniques/ OR (Fibroscan or fibrosis stating or transient elastography or TE or vibration controlled transient elastography or Tissue Elasticity or Elasticity Imaging or Sonoelastography or VCTE or magnetic resonance elastography or elastograph* or MRE).tw,kw.
P & I	3	1 AND 2
O	4	exp Liver Cirrhosis/ or (cirrhosis or liver fibros* or hepatic fibros* or fibros*).tw,kw.
	5	3 AND 4
SIGN Filter	6	exp "Sensitivity and Specificity"/ OR (sensitivity OR specificity OR ((pre-test or pretest) adj probability) OR post-test probability OR predictive value* OR predictive value* OR likelihood ratio* or predict* or diagnos* or accuracy).tw,kw.
총합	7	5 AND 6

Embase

구분	연번	검색어
P	1	'nonalcoholic fatty liver'/exp OR ('nonalcoholic fatty liver' OR NAFLD OR 'Steatohepatitides, Nonalcoholic' OR ('fatty liver' NEAR/2 (non-alcoholic or nonalcoholic))):ab,ti,kw
I	2	'elastography'/exp OR (Fibroscan or 'fibrosis stating' or 'transient elastography' or TE or 'vibration controlled transient elastography' or 'Tissue Elasticity' or 'Elasticity Imaging' or Sonoelastography or VCTE or 'magnetic resonance elastography' or elastograph* or MRE):ab,ti,kw
P & I	3	#1 AND #2
O	4	'liver cirrhosis'/exp or (cirrhosis or 'liver fibros*' or 'hepatic fibros*' or fibros*):ab,ti,kw
	5	#3 AND #4
SIGN Filter	6	'sensitivity and specificity'/exp OR (sensitivity OR specificity OR ((pre-test or pretest) NEAR probability) OR 'post-test probability' OR 'predictive value*' OR 'predictive value*' OR 'likelihood ratio*' OR predict* or diagnos* or accuracy):ab,ti,kw
	7	#5 AND 6
총합	8	#7 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)

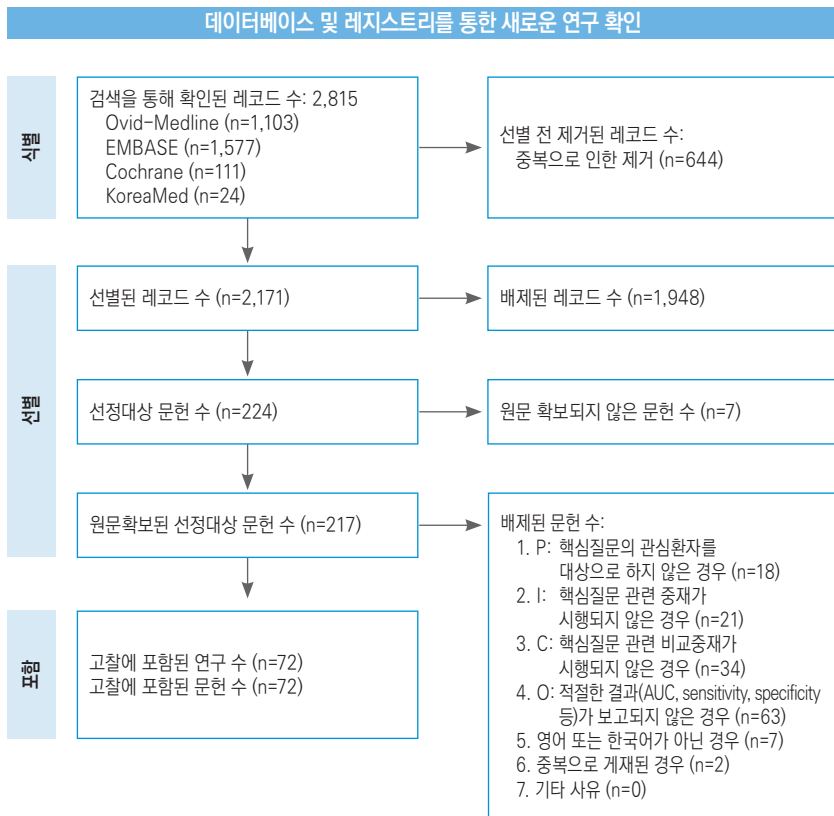
Cochrane library

구분	연번	검색어
P	1	[mh "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"] OR ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR NAFLD OR "Steatohepatitides, Nonalcoholic" OR ("fatty liver" NEAR/2 (non-alcoholic or nonalcoholic))):ab,ti,kw
I	2	[mh "Elasticity Imaging Techniques"] OR (Fibroscan or "fibrosis staging" or "transient elastography" or TE or "vibration controlled transient elastography" or "Tissue Elasticity" or "Elasticity Imaging" or Sonoelastography or VCTE or "magnetic resonance elastography" or elastograph* or MRE):ab,ti,kw
P & I	3	#1 AND #2
O	4	[mh "Liver Cirrhosis, Biliary"] or (cirrhosis or "liver fibrosis*" or fibrosing):ab,ti,kw
종합	5	#3 AND #4

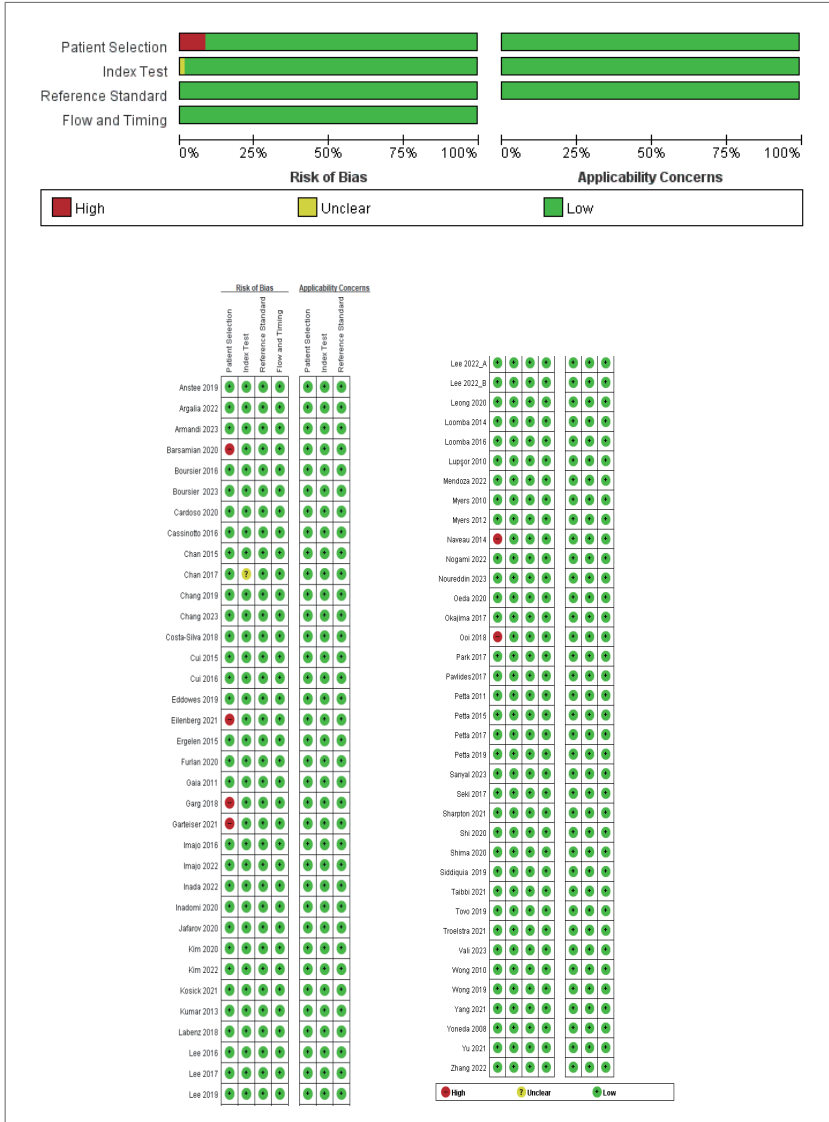
KoreaMed

구분	연번	검색어
P	1	("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[MH]) OR ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[ALL] OR "NAFLD"[ALL] OR "Steatohepatitides, Nonalcoholic"[ALL] OR ("fatty liver"[ALL] AND ("non-alcoholic"[ALL] or "nonalcoholic"[ALL])))
I	2	("Elasticity Imaging Techniques"[MH]) OR ("Fibroscan"[ALL] or "fibrosis staging"[ALL] or "transient elastography"[ALL] or "TE"[ALL] or "vibration controlled transient elastography"[ALL] or "Tissue Elasticity"[ALL] or "Elasticity Imaging"[ALL] or "Sonoelastography"[ALL] or "VCTE"[ALL] or "magnetic resonance elastography"[ALL] or "elastography"[ALL] or "MRE"[ALL])
P & I	3	#1 AND #2
O	4	("Liver Cirrhosis"[MH]) OR ("cirrhosis"[ALL] or "liver fibrosis"[ALL] or "fibrosing"[ALL])
종합	5	#3 AND #4

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도



4) Grade 근거 수준표

Question: 비알코올 지방간질환 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측하는 데 유용한가?

Sensitivity	0.81 (95% CI: 0.78 to 0.84)	Prevalences	5%	15%	30%
Specificity	0.79 (95% CI: 0.78 to 0.82)				

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 5%	Pre-test probability of 15%	Pre-test probability of 30%	
True positives (patients with advanced fibrosis)	58 studies (17,229 patients)	Cross-sectional (cohort type study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	41 (39 to 42)	122 (117 to 126)	243 (234 to 252)	⊕⊕⊕○ Moderate
False negative (patients incorrectly classified as not having advanced fibrosis)								9 (8 to 11)	28 (24 to 33)	57 (48 to 66)	
True negatives (patients without advanced fibrosis)	58 studies (17,229 patients)	Cross-sectional (cohort type study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	751 (741 to 779)	672 (663 to 697)	553 (546 to 574)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having advanced fibrosis)								199 (171 to 209)	178 (153 to 187)	147 (126 to 154)	

Question: 비알코올 지방간질환 환자에서 자기공명 탄성검사는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측하는 데 유용한가?

Sensitivity	0.85 (95% CI: 0.80 to 0.88)
Specificity	0.89 (95% CI: 0.85 to 0.92)

Prevalences	5%	15%	30%
-------------	----	-----	-----

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 5%	Pre-test probability of 15%	Pre-test probability of 30%	
True positives (patients with advanced fibrosis)	12 studies (1,305 patients)	Cross-sectional (cohort type)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	43 (40 to 44)	128 (120 to 132)	255 (240 to 264)	⊕⊕⊕○ Moderate
False negatives (patients incorrectly classified as not having advanced fibrosis)		accuracy study)						7 (6 to 10)	22 (18 to 30)	45 (36 to 60)	
True negatives (patients without advanced fibrosis)	12 studies (1,305 patients)	Cross-sectional (cohort type)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias strongly suspected	845 (808 to 874)	757 (722 to 782)	623 (595 to 644)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having advanced fibrosis)		accuracy study)						105 (76 to 142)	93 (68 to 128)	77 (56 to 105)	

핵심질문 3

The Korean Association for the Study of the Liver

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)

5-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 서론

원발담도담관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 등의 자가면역 간질환의 경우, 간섬유화가 진행할수록 불량한 예후와 관련이 있음이 밝혀져 있다.⁹⁰⁻⁹³ 자가면역 간질환 진단 시 간섬유화 동반 여부 및 치료 도중 간섬유화 진행 여부를 지속적으로 모니터링하는 것이 필요하나, 침습적인 간 조직검사를 반복적으로 시행하기에는 어려움이 있다. 이러한 어려움을 보완하기 위해 자가면역 간질환 환자에서 비침습적 간섬유화검사와 간 조직검사를 동시에 시행하여 진단능을 비교하는 단면조사 연구들이 시행되었다. 대부분의 연구에서 비침습적 간섬유화검사는 순간 탄성측정법을 근간으로 이루어졌다.

이번 체계적 문헌고찰과 메타분석에서는 표 5과 같이 자가면역 간질환 환자에서 간 조직검사와 순간 탄성측정법을 통해 측정된 간섬유화 정도를 비교한 14개의 원저 연구를 선별하여 분석에 이용하였다. 이 중 원발담도담관염 환자 대상 연구 6개, 자가면역간염 환자 대상 연구 5개, 원발경화담관염 대상 연구 3개로 확인되었다. 중국 연구 2개, 일본 연구 1개 이외에는 모두 비아시아권에서 보고된 연구들이었다.

표 5. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

질환	참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	의미있는 간섬유화 (≥F2)		진행된 간섬유화 (≥F3)		간경변증(F4)	
						환자 수	절단값 (kPa)	환자 수	절단값 (kPa)	환자 수	절단값 (kPa)
원발담도염	Gomez-Dominguez et al. ²⁴⁸	2008	스페인	단면조사	55	-	-	16	14.7	2	15.6
	Floreani et al. ²⁴⁹	2011	이탈리아	단면조사	120	88	5.9	50	7.6	17	11.4
	Corpechot et al. ²⁵⁰	2012	프랑스	단면조사	103	52	8.8	30	10.7	15	16.9
	Koizumi et al. ²⁵¹	2017	일본	단면조사	44	17	16.0	13	17.9	6	25.1
	Milovanović et al. ²⁵²	2018	세르비아	단면조사	122	-	-	49	9.9	-	-
	Osman et al. ²⁵³	2021	미국	단면조사	63	52	7.0	24	7.5	8	14.4
	Hartl et al. ²⁵⁴ (1)	2016	독일	단면조사	34	22	5.8	11	10.4	6	16.0
자가면역간염	Hartl et al. ²⁵⁴ (2)	2016	독일	단면조사	60	34	5.8	22	10.4	14	16.0
	Anastasiou et al. ²⁵⁶	2016	독일	단면조사	53	44	10.1	29	12.1	15	19.0
	Xu et al. ²⁵⁶	2017	중국	단면조사	100	84	6.45	50	8.75	23	12.5
	Guo et al. ²⁵⁷	2017	중국	단면조사	108	78	6.27	54	8.18	24	12.67
	Paranaguá-Vezozzo et al. ²⁵⁸	2023	브라질	단면조사	33	26	6.3	18	8.7	8	12.3
원발경화담관염	Corpechot et al. ²⁵⁹	2014	프랑스	단면조사	66	32	7.4	15	9.6	9	14.4
	Krawczyk et al. ²⁶⁰	2017	폴란드	단면조사	30	-	-	-	-	19	13.7
	Ehken et al. ²⁶¹	2019	독일	단면조사	62	27	8.8	20	9.6	16	14.4

2) 근거 합성 결과

2-1) 원발담도담관염

원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행한 결과 6개 연구, 559명의 환자들이 메타분석에 포함되었다. 메타분석 결과 이질성의 통계량 값은 $I^2=42-71\%$ 로 연구 간 이질성이 관찰되었으며, 간섬유화 예측에 대해 민감도 86%, 특이도 92%, 진단 오즈비 54.70이었다. 간섬유화 단계로 나누어 분석하였을 때, 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대한 진단 AUC는 각각 0.88, 0.93, 0.88로 우수한 진단능을 보여주었다(표 6). 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC는 0.93이고, 절단값은 7.5-17.9 kPa이었으며, 민감도 및 특이도는 각각 88%와 84%였다.

2-2) 자가면역간염

자가면역간염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행한 결과, 5개 연구, 388명의 환자들이 분석에 포함되었다. 메타분석 결과 이질성의 통계량 값은 $I^2=0-32\%$ 로 연구 간 이질성이 높지 않았으며, 간섬유화 예측에 대해 민감도 81%, 특이도 89%, 진단 오즈비 26.00이었다. 간섬유화 단계로 나누어 분석하였을 때, 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대해 각각 진단 AUC는 0.86, 0.88, 0.92로 우수하였다(표 6). 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC는 0.88, 절단값은 8.18-12.1 kPa, 민감도는 77%, 특이도는 88%였다.

2-3) 원발경화담관염

원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단 AUC를 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행하였고, 3개 연구, 151명의 환자들이 분석에 포함되었다.

메타분석 결과 이질성의 통계량 값은 모두 $I^2=0\%$ 로 연구 간 이질성이 낮았으며, 간섬유화 예측에 대해 민감도 81%, 특이도 90%, 진단 오즈비 43.0이었다. 간섬유화 단계로 나누어 분석하였을 때, 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대한 진단 AUC 값은 각각 0.90, 0.91, 0.91로 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법이 유용함을 보여주었다(표 6). 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC는 0.91이고, 절단값은 9.6 kPa이었으며 민감도 및 특이도는 각각 90%와 86%였다.

표 6. 자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능에 대한 근거 합성 결과

질환	섬유화 단계	절단값(kPa)	연구 수	환자 수	진단 AUC	민감도 (%) (95% 신뢰구간)	I^2 (P-value)	특이도 (%) (95% 신뢰구간)	I^2 (P-value)	진단 오즈비 (95% 신뢰구간)	I^2 (P-value)
원발담도 담관염	≥F2	5.9-16.0	4	330	0.88	76 (69-81)	68% (0.03)	91 (84-96)	0% (0.60)	34.2 (7.1-165.8)	64% (0.04)
	≥F3	7.5-17.9	6	507	0.93	88 (82-92)	64% (0.02)	84 (79-88)	77% (0.01)	53.6 (25.4-113.0)	10% (0.35)
	F4	11.4-25.1	5	385	0.88	92 (80-98)	0% (0.85)	94 (90-96)	84% (0.01)	119.3 (24.2-587.9)	39% (0.16)
자가면역 간염	≥F2	5.8-10.05	5	388	0.86	81 (72-85)	64% (0.02)	80 (71-87)	0% (0.80)	21.1 (11.0-40.5)	0% (0.69)
	≥F3	8.18-12.1	5	388	0.88	77 (70-83)	37% (0.16)	88 (82-92)	0% (0.96)	18.6 (10.7-32.3)	37% (0.16)
	F4	12.3-19.0	5	388	0.92	87 (78-93)	0% (0.96)	92 (88-95)	0% (0.99)	65.5 (30.5-140.7)	0% (0.68)
원발경화 담관염	≥F2	7.4-8.8	2	121	0.90	78 (67-86)	15% (0.28)	88 (74-96)	0% (0.91)	20.2 (6.5-63.3)	0% (0.58)
	≥F3	9.6	2	121	0.91	90 (78-97)	0% (0.73)	86 (76-93)	19% (0.27)	77.9 (19.7-308.9)	0% (0.72)
	F4	13.7-14.4	3	151	0.91	79 (64-90)	0% (0.79)	93 (86-97)	25% (0.27)	82.0 (17.4-298.2)	0% (0.78)

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.

5-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

순간 탄성측정법은 임상 현장에서 안전하고 간편하게 시행할 수 있는 검사로, 바이러스간염 및 지방간질환 등의 각종 간질환 환자에서 간섬유화를 평가하는 데 유용하게 사용되고 있다. 본 메타분석을 통해 원발담즙관염, 자가면역간염, 원발경화담관염 모두에서 진단 AUC 0.80-0.90 이상의 간섬유화를 진단하는 데 우수한 진단능을 보였다. 특히, 하위그룹 분석에서도 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증 등의 다양한 간섬유화 단계 각각에 대한 진단 AUC가 우수하였다.

2) 위해

순간 탄성측정법의 경우 간 내외의 염증 등에 의해 영향을 받을 수 있으므로, 환자의 상태에 따라 적용과 결과 해석에 주의가 필요하다. 자가면역 간질환 환자에서 각 질환에 따른 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증에 대한 최적의 절단값을 도출하기에는 다소 문헌 수가 부족하다. 특히, 원발경화담관염의 경우 문헌 수가 적고, 간생검과 비교한 연구가 드물어 이에 관해서는 추후 연구가 필요하겠다. 또한 국내에서 시행한 연구가 없는 것도 제한점으로 작용할 수 있다.

3) 이득과 위해의 저울질

자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능, 안전성, 측정 용이성을 고려할 때 이득이 더 높다고 판단된다. 다만, 최적의 절단값을 도출하기 위해서는 추후 대규모 환자에서의 연구 결과나 개별 환자 메타분석 등이 필요하겠다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

자가면역 간질환의 경우, 완치가 없이 평생 관리해야 하는 질환으로 국가에서 희귀 난치질환으로 지정하여 의료비 감면 등의 혜택을 제공하고 있다. 자가면역 간질환 환자에서 간섬유화 진행 시 불량한 예후 등을 고려할 때, 대다수 환자에서 순간 탄성측정법으로 간섬유화 정도를 주기적으로 평가하는 것을 선호할 것으로 보인다.

5) 형평성

순간 탄성측정법에 대한 형평성은 핵심질문 1에 기술된 것으로 같음한다.

6) 잠재적 자원의 영향

자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법에 의한 간경직도에 따라 간섬유화 정도를 평가한 후 그에 맞는 관리를 받아야 하나, 현재는 이러한 맞춤형 관리 체계에 관한 연구가 부족하다. 향후 자가면역 간질환 환자에서 간섬유화 정도에 따른 맞춤형 관리 체계가 확립된다면, 환자의 예후나 '비용효과' 측면에서도 개선을 기대해 볼 수 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

순간 탄성측정법에 대한 장애 요인은 핵심질문 1에 기술된 것으로 같음한다. 이외 국내 환자를 대상으로 한 연구, 치료 기간에 따른 절단값의 변화에 관한 연구들이 부족하여, 향후 추가적인 연구들이 필요하다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

순간 탄성측정법의 경우, 검사 시간이 짧고 환자에게 불편함이 없는 검사로 간편하게 시행할 수 있다. 이러한 검사의 용이성은 촉진 요인으로 작용할 것이다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

자가면역 간질환 환자에서 순간 탄성측정법을 통해 간섬유화 정도를 1-2년마다 주기적으로 평가하는 것이 필요하다. 주기적인 측정값에서 간섬유화가 진행되는 경우, 간경변증 및 이에 따른 합병증 발생, 간이식 등의 필요성이 증가할 수 있으므로, 이에 대한 적극적인 관리 및 간질환 전문의에게 의뢰가 필요하겠다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

학회나 정부 주도의 대규모 레지스트리 연구나 전향 코호트 연구, 정기적인 다기관 조사를 통해 권고안이 잘 실행되고 있는지 감독 및 평가할 수 있을 것이다.

11) 다양한 대안

자가면역 간질환 환자에서 간섬유화 정도를 정확하게 평가하기 위해 간 조직검사를 시행할 수 있다. 그리고 본 메타분석에서 평가한 순간 탄성측정법 이외에도 간섬유화 정도를 평가하기 위해 FIB-4, APRI 등의 혈청표지자, 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사 등을 사용할 수 있다. 또한, 자가면역 간질환의 질환 활성도, 치료제 복용 기간, 담관 협착 등의 요인에 따라 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 수치가 영향을 받을 수 있으므로, 검사 결과 적용과 해석에 주의가 필요하다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

문헌 수가 상대적으로 적음을 감안하여 권고 등급을 낮출 필요가 있다는 자문위원회 의견이 있어 이를 반영하여 권고 등급을 A에서 B로 하향 조정하였다.

5-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

연번	검색어
#1	"Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]
#2	Autoimmune[TW] AND (Hepatitis[TW] OR Hepatitides[TW] OR "liver diseases"[TW])
#3	AIH[TW]
#4	"Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]
#5	"liver cirrhosis, biliary"[Mesh]
#6	"primary biliary cirrhosis"[TW] OR "primary biliary cholangit"[TW] OR "Primary sclerosing cholangitis"[TW] OR "biliary liver cirrhosis"[TW]
#7	"overlap syndrome"[TW]
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	non-invasiv*[TW] OR noninvasiv*[TW]
#10	"APRI"[TW] OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index"[TW] OR "AST to platelet ratio index"[TW]
#11	"fibrosis-4"[TW] OR "fibrosis-4 index"[TW] OR "FIB-4"[TW]
#12	Fibrotest*[TW]
#13	"aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio"[TW] OR "aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ratio"[TW] OR AAR[TW] OR "AST/ALT ratio"[TW]
#14	"Elasticity Imaging Techniques"[Mesh]
#15	"Elasticity Imag*[TW] OR elastograp*[TW]
#16	"FibroScan"[TW] OR "transient elastograp*[TW] OR TE[TW]
#17	"vibration controlled transient elastograp*[TW] OR VCTE[TW] OR FibroMeter[TW] OR FMVCTE[TW]
#18	"shear wave elastograp*[TW] OR SWE[TW]
#19	"magnetic resonance elastograp*[TW] OR "MR elastograp*[TW] OR MRE[TW]
#20	"Acoustic Radiation Force Impuls*[TW] OR ARFI[TW]
#21	"Platelet count to spleen diameter ratio"[TW] OR "PC/SD"[TW]
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	#8 AND #22
#24	#23 NOT (animals[Mesh:noexp] NOT (animals[Mesh:noexp] AND humans[Mesh]))

#25	#24 NOT ("Review"[ptyp] OR "Systematic Review"[ptyp] OR "Meta-Analysis"[ptyp] OR Review*[TI] OR Meta-Analys*[TI] OR "Systematic Literature"*[TI] OR Autobiography[ptyp] OR Bibliography[ptyp] OR Biography[ptyp] OR pubmed books[filter] OR Comment[ptyp] OR Dataset[ptyp] OR Dictionary[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Electronic Supplementary Materials[ptyp] OR Interview[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR News[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Retracted Publication[sb] OR Retraction of Publication[sb] OR Technical Report[ptyp] OR Letter[ptyp])
#26	#25 AND ("1950/01/01"[PDAT] : "2023/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang])

Embase

연번	검색어
#1	'autoimmune liver disease'/exp OR 'autoimmune hepatitis'/exp
#2	(Autoimmune NEAR/6 (Hepatitis OR Hepatitides OR 'liver diseases')):ab,ti,kw
#3	AlH:ab,ti,kw
#4	'primary biliary cirrhosis'/exp OR 'primary sclerosing cholangitis'/exp
#5	'biliary cirrhosis'/exp
#6	('primary biliary cirrhosis*' OR "primary biliary cholangit*" OR "Primary sclerosing cholangitis" OR "biliary liver cirrhosis"):ab,ti,kw
#7	'overlap syndrome'/exp OR 'overlap syndrome*':ab,ti,kw
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	(non-invasiv* OR noninvasiv*):ab,ti,kw
#10	('APRI' OR 'aspartate aminotransferase to platelet ratio index' OR 'AST to platelet ratio index'):ab,ti,kw
#11	('fibrosis-4' OR 'fibrosis-4 index' OR 'FIB-4'):ab,ti,kw
#12	Fibrotest*:ab,ti,kw
#13	('aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio' OR 'aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ratio' OR AAR OR 'AST/ALT ratio'):ab,ti,kw
#14	'elastography'/exp
#15	('Elasticity Imag*' OR elastograp*):ab,ti,kw
#16	('FibroScan' OR 'transient elastograp*' OR TE):ab,ti,kw
#17	('vibration controlled transient elastograp*' OR VCTE OR FibroMeter OR FMVCTE):ab,ti,kw
#18	('shear wave elastograp*' OR SWE):ab,ti,kw
#19	('magnetic resonance elastograp*' OR 'MR elastograp*' OR MRE):ab,ti,kw
#20	('Acoustic Radiation Force Impuls*' OR ARFI):ab,ti,kw
#21	('Platelet count to spleen diameter ratio' OR 'PC/SD'):ab,ti,kw
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21

#23	#8 AND #22
#24	#23 NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp)) AND [english]/lim
#25	#24 NOT ([review]/lim OR [conference review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR Review*:ti OR Meta-Analys*:ti OR 'Systematic Literature*':ti)
#26	#25 AND ([english]/lim) AND [1966-2023]/py

Cochrane Library

연번	검색어
#1	[mh "Hepatitis, Autoimmune"]
#2	(Autoimmune NEAR/6 (Hepatitis OR Hepatitides OR "liver diseases")):ab,ti,kw
#3	AIH:ab,ti,kw
#4	[mh "Cholangitis, Sclerosing"]
#5	[mh "liver cirrhosis, biliary"]
#6	("primary biliary cirrhosis*" OR "primary biliary cholangit*" OR "Primary sclerosing cholangitis" OR "biliary liver cirrhosis"):ab,ti,kw
#7	overlap syndrome*:ab,ti,kw
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	(non-invasiv* OR noninvasiv*):ab,ti,kw
#10	("APRI" OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index" OR "AST to platelet ratio index"):ab,ti,kw
#11	("fibrosis-4" OR "fibrosis-4 index" OR "FIB-4"):ab,ti,kw
#12	Fibrotest*:ab,ti,kw
#13	("aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio" OR "aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ratio" OR AAR OR "AST/ALT ratio"):ab,ti,kw
#14	[mh "Elasticity Imaging Techniques"]
#15	("Elasticity Imag*" OR elastograp*):ab,ti,kw
#16	("FibroScan" OR "transient elastograp*" OR TE):ab,ti,kw
#17	("vibration controlled transient elastograp*" OR VCTE OR FibroMeter OR FMVCTE):ab,ti,kw
#18	("shear wave elastograp*" OR SWE):ab,ti,kw
#19	("magnetic resonance elastograp*" OR "MR elastograp*" OR MRE):ab,ti,kw
#20	("Acoustic Radiation Force Impuls*" OR ARFI):ab,ti,kw
#21	("Platelet count to spleen diameter ratio" OR "PC/SD"):ab,ti,kw
#22	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21

#23	#8 AND #22
#24	#23 with Publication Year from 1950 to 2023, in Trials

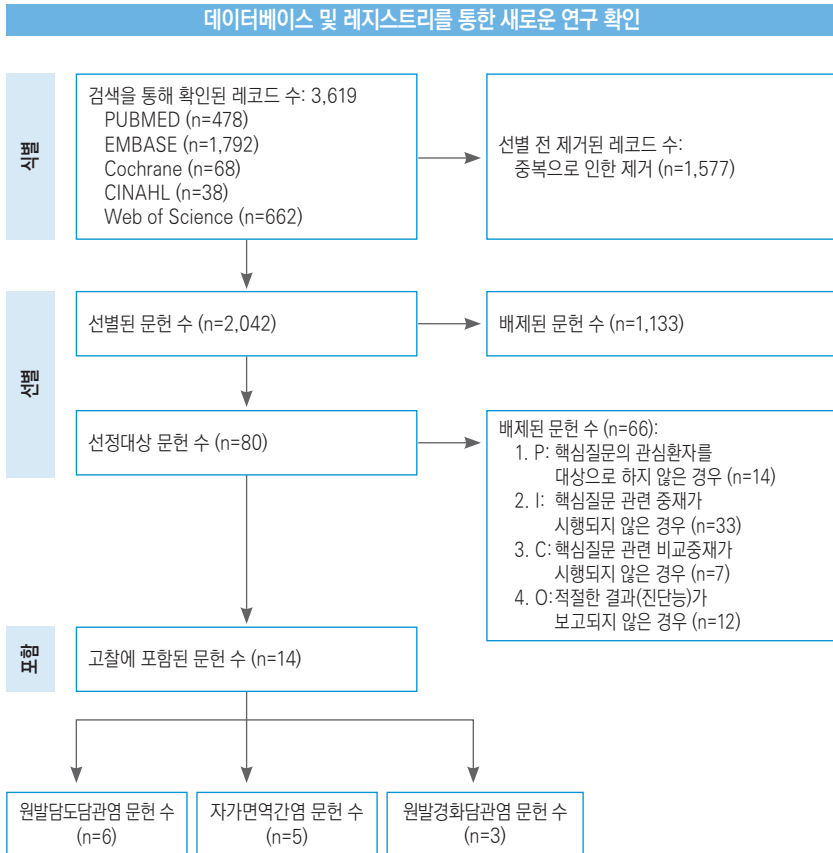
CINAHL

연번	검색어
S1	(MH "Hepatitis, Autoimmune")
S2	Autoimmune AND (Hepatitis OR Hepatitides OR "liver diseas**")
S3	AIH
S4	(MH "Cholangitis, Sclerosing")
S5	"liver cirrhosis, biliary"
S6	"primary biliary cirrhosis*" OR "primary biliary cholangit*" OR "Primary sclerosing cholangitis" OR "biliary liver cirrhosis"
S7	"overlap syndrome"
S8	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7
S9	non-invasiv* OR noninvasiv*
S10	"APRI" OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index" OR "AST to platelet ratio index"
S11	"fibrosis-4" OR "fibrosis-4 index" OR "FIB-4"
S12	Fibrotest*
S13	"aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio" OR "aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ratio" OR AAR OR "AST/ALT ratio"
S14	"Elasticity Imag**"
S15	elastograp*
S16	"FibroScan" OR "transient elastograp*" OR TE
S17	"vibration controlled transient elastograp*" OR VCTE OR FibroMeter OR FMVCTE
S18	"shear wave elastograp*" OR SWE
S19	"magnetic resonance elastograp*" OR "MR elastograp*" OR MRE
S20	"Acoustic Radiation Force Impuls**" OR ARFI
S21	"Platelet count to spleen diameter ratio" OR "PC/SD"
S22	S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21
S23	S8 AND S22
S24	S23 Limiters - Published Date: 19500101-20230531; English Language; Human; Publication Type: Clinical Trial, Journal Article, Proceedings, Randomized Controlled Trial

Web of science

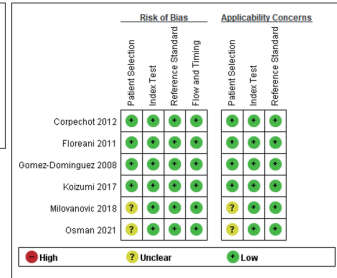
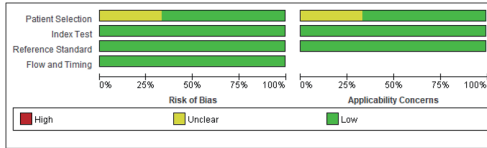
연번	검색어
#1	TS=(Autoimmune AND (Hepatitis OR Hepatides OR "liver diseases"))
#2	TS=(AIH)
#3	TS=("primary biliary cirrhos*" OR "primary biliary cholangit*" OR "Primary sclerosing cholangitis" OR "biliary liver cirrhosis")
#4	TS="overlap syndrome"
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	TS=(non-invasiv* OR noninvasiv*)
#7	TS=("APRI" OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index" OR "AST to platelet ratio index")
#8	TS=("fibrosis-4" OR "fibrosis-4 index" OR "FIB-4")
#9	TS=Fibrotest*
#10	TS=("aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio" OR "aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ratio" OR AAR OR "AST/ALT ratio")
#11	TS=("Elasticity Imag*" OR elastograp*)
#12	TS=("FibroScan" OR "transient elastograp*" OR TE)
#13	TS=("vibration controlled transient elastograp*" OR VCTE OR FibroMeter OR FMVCTE)
#14	TS=("shear wave elastograp*" OR SWE)
#15	TS=("magnetic resonance elastograp*" OR "MR elastograp*" OR MRE)
#16	TS=("Acoustic Radiation Force Impuls*" OR ARFI)
#17	TS=("Platelet count to spleen diameter ratio" OR "PC/SD")
#18	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#5 AND #18
#20	#19 AND PY=(1983-2023) AND LANGUAGE:(English)
#21	#20 Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR Procceding paper OR EARLY ACCESS OR Meeting Abstract)

2) 문헌 선정 흐름도

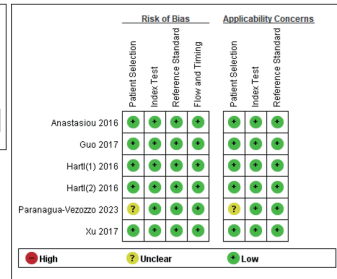
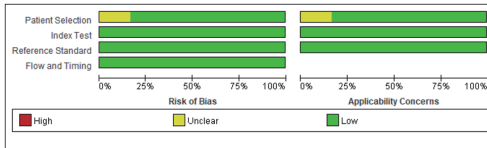


3) 비뚤림 위험도

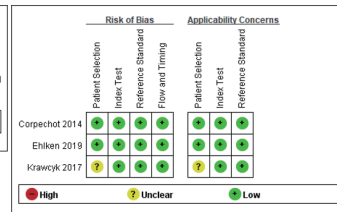
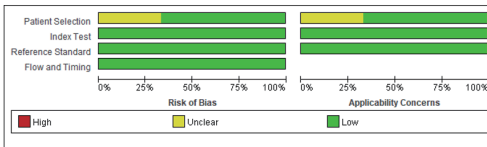
원발담도담관염



자가면역간염



원발경화담관염



4) Grade 근거 수준표

원발담도담관염

Question: 원발담도담관염 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.86 (95% CI: 0.78 to 0.91)	Prevalences	10%	30%	50%
Specificity	0.92 (95% CI: 0.83 to 0.96)				

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
		Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 10%	Pre-test probability of 30%	Pre-test probability of 50%	
True positive (patients with Liver fibrosis)	6 studies (559 patients)	Cross-sectional (cohort type accuracy study) Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	86 (78 to 91)	258 (235 to 274)	430 (392 to 457)	⊕⊕⊕⊕ High
False negatives (patients incorrectly classified as not having Liver fibrosis)							14 (9 to 22)	42 (26 to 65)	70 (43 to 108)	
True negatives (patients without Liver fibrosis)	6 studies (559 patients)	Cross-sectional (cohort type accuracy study) Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	824 (749 to 883)	641 (582 to 671)	458 (416 to 480)	⊕⊕⊕⊕ High
False positives (patients incorrectly classified as having Liver fibrosis)							76 (37 to 151)	59 (29 to 118)	42 (20 to 84)	

자가면역간염

Question: 자가면역간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.81 (95% CI: 0.76 to 0.85)
Specificity	0.89 (95% CI: 0.85 to 0.93)

Prevalences	100%	30%	350%
-------------	------	-----	------

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 100%	Pre-test probability of 30%	Pre-test probability of 50%	
True positive (patients with liver fibrosis)	3 studies 151 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	814 (749 to 885)	244 (225 to 260)	407 (375 to 433)	⊕⊕⊕⊕ High
False negatives (patients incorrectly classified as not having liver fibrosis)								186 (135 to 251)	56 (40 to 75)	93 (67 to 125)	
True negatives (patients without liver fibrosis)	3 studies 151 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	0 (0 to 0)	629 (589 to 665)	449 (421 to 468)	⊕⊕⊕⊕ High
False positives (patients incorrectly classified as having liver fibrosis)								0 (0 to 0)	71 (45 to 111)	51 (32 to 79)	

원발경화담관염

Question: 원발경화담관염 환자에서 순간 탄성측정법은 간 조직검사와 비교하여 간섬유화 정도를 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.81 (95% CI: 0.75 to 0.86)	Prevalences	100%	30%	50%
Specificity	0.90 (95% CI: 0.84 to 0.94)				

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 100%	Pre-test probability of 30%	Pre-test probability of 50%	
True positive (patients with liver fibrosis)	3 studies 151 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	814 (749 to 865)	244 (225 to 260)	407 (375 to 433)	⊕⊕⊕⊕ High
False negatives (patients incorrectly classified as not having liver fibrosis)								186 (135 to 251)	56 (40 to 75)	93 (67 to 125)	
True negatives (patients without liver fibrosis)	3 studies 151 patients	Cross-sectional (cohort type accuracy study)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	0 (0 to 0)	629 (589 to 655)	449 (421 to 468)	⊕⊕⊕⊕ High
False positives (patients incorrectly classified as having liver fibrosis)								0 (0 to 0)	71 (45 to 111)	51 (32 to 79)	

핵심질문 4

The Korean Association for the Study of the Liver

2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측하는 데 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, 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)

6-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 비알코올 지방간질환에서 FIB-4의 역할

비침습적 간섬유화검사 중 FIB-4는 대표적인 혈청표지자로 만성 C형간염/인체 면역결핍 바이러스 중독감염 환자 코호트에서 개발되었으며,^{94,95} 높은 민감도를 기반으로 진행된 간섬유화($\geq F3$)가 있을 가능성이 적은 환자군을 배제한 후, 순간 탄성측정법 또는 자기공명 탄성검사와 같은 다른 비침습적 검사를 순차적으로 적용하는 알고리즘이 제시되고 있고, 그 절단값은 1.3 혹은 1.45가 많이 이용되고 있다.⁹⁶ 계산식은 “Age [years] \times aspartate aminotransferase (AST) [IU/L] / (platelets [10^9 /L] $\times \sqrt{ALT [IU/L]}$)” 이다. 비알코올 지방간질환 환자에서는 낮은 절단값(FIB-4 <1.3)은 진행된 간섬유화의 저위험군으로 경과 관찰이 가능하며, 중간(FIB-4 1.3-2.67) 혹은 고위험군(FIB-4 >2.67)은 순간 탄성측정법과 같은 추가 간섬유화검사를 받을 것을 권고하고 있다.⁹⁷

2) 2형당뇨병을 동반한 환자에서의 FIB-4의 문제점

그렇지만 최근 연구에서 조직검사로 확인된 비알코올 지방간질환 환자에서 2형당뇨병을 동반한 경우 그렇지 않은 경우보다 간섬유화 진행률이 유의하게 높았으며(4년, 8년, 12년 누적 발생률 24% 대 20%, 60% 대 50%, 93% 대 76%),⁹⁸ FIB-4 <1.3의 저위험군 환자에서 2형당뇨병은 간-관련 합병증 발생의 독립적인 위험 인자였다.⁹⁹ 뿐만 아니라 순간 탄성측정법으로 측정한 간경직도 8 kPa 이상인 2형당뇨병을 동반한 지방간질환 환자들 중 FIB-4로는 저위험군으로 분류된 환자들의 비율이 51.5%로 매우 높은 것으로 보고되어 2형당뇨병을 동반한 환자에서 그렇지 않은 환자와 비교해 FIB-4의 민감도가 낮을 가능성이 제기되었다.¹⁰⁰ 이와 같은 기존 연구를 바탕으로 비알코올 지방간질환 환자에서 2형당뇨병을 동반한

경우 FIB-4를 1-2년마다, 없는 경우 2-3년마다 추적하여 재평가하는 전략이 최근 미국에서 제안되었지만,³² 2형당뇨병이 동반된 환자에서의 FIB-4의 진단능 및 유용성에 대해서는 연구가 부족한 실정이다. 최근 발표된 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서는 2009년부터 2018년까지 출판된 5개의 연구에 포함된 환자들 중 1,780명의 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자들의 자료를 수집하여 분석하였는데, 진행된 간섬유화에 대한 FIB-4의 진단 AUC는 0.75, 절단값 1.3에서 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 각각 73%, 62%, 62%, 72%였다.¹⁰¹

3) 체계적 문헌고찰과 메타분석 결과

이번 체계적 문헌고찰과 메타분석에서는 표 7과 같이 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간 환자에서 FIB-4와 간 조직검사로 확인된 진행된 간섬유화에 대한 자료를 확인할 수 있는 12개의 연구를 선별하여 분석하였다. 다국적 연구 1개, 일본 연구 1개 이외에는 모두 비아시아권에서 보고된 연구들이었고, 2개의 전향 코호트 연구를 제외한 10개 연구들은 단면조사 연구였다. 비뚤림 위험도는 부록 3과 같았다. 상기 연구들에서 이용된 FIB-4의 낮은 절단값은 0.91-1.67, 높은 절단값은 2.31-3.25였다. 고찰한 문헌들에서 진행된 간섬유화의 유병률은 11.4-48.4%로 다양하게 분포하였고, 평균 연령은 50-61.9세로 다양하였다. Pennisi 등¹⁰¹의 연구에서는 진행된 간섬유화의 유병률이 46.2%, Bertot 등¹⁰²의 연구에서는 48.4%로 보고되어 11.8-34.0%로 보고된 다른 보고들보다 유병률이 높았다. 또한 Ajmera 등¹⁰³의 연구에서 환자들의 평균 연령이 61.9세로 높았다.

진단능을 평가하기 위해 먼저 FIB-4 절단값 1.3-1.67(저위험군)에서 진단 메타분석을 시행하였고, 10개 연구 5,181명의 환자들 분석에 포함되었다(표 8). 그 결과 민감도 74%, 특이도 62%, 양성 우도 비율 1.98, 음성 우도 비율 0.42, 진단 오즈비 4.7, 진단 AUC 0.75였고, 특히 민감도, 음성 우도 비율, 진단 오즈비는

연구 간 불일치도도 낮아 결과를 신뢰할 만하였다. 낮은 절단값의 FIB-4에서 진행된 간섬유화를 선별하는데 있어서 유병률을 고려한 음성 예측도를 추가로 확인하기로 하였고, 고찰한 문헌들에서 그 값들은 73-95%로 다양한 값을 보였다(그림 10). 합성된 FIB-4 1.3-1.67의 음성 예측도는 82%였고, 연구 간 불일치도가 유의하게 높아 해석에 주의를 요하지만, 이는 다양한 각 연구의 유병률 차이에 기인한 것으로 보인다.

FIB-4 절단값 2.67-3.25(고위험군)에서의 진단능을 알아보기 위해 추가 분석을 시행하였고, 9개 연구 4,945명의 환자들이 분석에 포함되었다(표 8). 그 결과 민감도 33%, 특이도 92%, 양성 우도 비율 4.51, 음성 우도 비율 0.67, 진단 오즈비 7.5, 진단 AUC 0.82였으나, 연구 간 불일치도가 높았다.

표 7. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	평균 나이	참자 수	F3-4* 참자 수	F3-4 유병률 (%)	FIB-4 절단값
Bertot et al. ¹⁰²	2018	호주	단면조사	58	124	60	48.4%	3.25
Bril et al. ¹⁰⁴	2019	미국	단면조사	59.6	191	27	14.1%	1.3
Alkayyali et al. ¹⁰⁵	2020	튀르키예	단면조사	50	166	49	29.5%	1.3/2.67
Bril et al. ¹⁰⁶	2020	미국	단면조사	57.7	162	31	19.1%	1.67/3.25
Ishiba et al. ¹⁰⁷	2020	일본	단면조사	60	311	54	17.4%	1.3/1.67
Singh et al. ¹⁰⁸	2020	미국	단면조사	51.1	1,157	367	31.7%	1.45/2.67
Bril et al. ¹⁰⁹	2022	미국	단면조사	54	169	20	11.8%	1.3
Ajmera et al. ¹⁰³	2023	미국	전향 코호트	61.9	130	39	30.0%	1.3/2.67
Boursier et al. ⁴⁸	2023	프랑스	단면조사	60.1	523	127	24.3%	1.3/2.67
Castera et al. ¹¹⁰	2023	프랑스	전향 코호트	59	319	38	11.9%	0.91/1.93
Pennisi et al. ¹⁰¹	2023	유럽, 홍콩, 한국, 중국, 일본	단면조사 (개별 환자 자료 이용)	56.7	1,780	822	46.2%	0.97-1.3/2.31-2.67
Singh et al. ¹¹¹	2023	미국	단면조사	55.9	592	201	34.0%	1.45/2.67

*간 조직검사로 진단.

표 8. 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4의 진행된 간섬유화 진단능에 대한 근거 합성 결과

절단값	연구 수	환자 수	진단 AUC	민감도(%)	I ² (%) (95% 신뢰구간) (P-value)	특이도(%)	I ² (%) (95% 신뢰구간) (P-value)	양성 우도 비율	I ² (%) (95% 신뢰구간) (P-value)	음성 우도 비율	I ² (%) (95% 신뢰구간) (P-value)	진단 오즈비	I ² (%) (95% 신뢰구간) (P-value)
1.3-1.67	10	5,181	0.75	74 (72-76)	22.0 (0.241)	62 (60-64)	90.0 (0.001)	1.98 (1.77-2.20)	70.9 (0.001)	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	33 (31-36)	93.9 (0.001)	92 (91-93)	80.8 (0.001)	4.51 (3.51-5.81)	60.6 (0.009)	0.67 (0.58-0.77)	91.3 (0.001)	7.49 (5.06-11.1)	73.6 (0.001)

AUC, area under the curve.

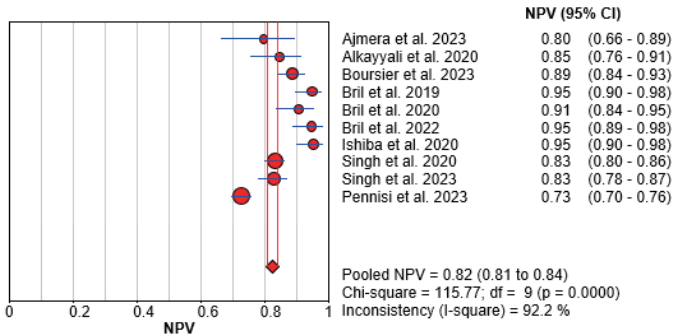


그림 10. 낮은 절단값(FIB-4 1.3-1.67)에서의 진행된 간섬유화에 대한 음성 예측도. NPV, negative predictive value; CI, confidence interval; FIB-4, Fibrosis-4 index.

6-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

FIB-4는 진료 현장에서 간편하게 처방하고 이용할 수 있으며, 대부분 진료실에서 시행하는 혈액검사를 바탕으로 하기 때문에 추가 비용이 거의 발생하지 않는 장점이 있다. 또한 복부 초음파검사와 달리 의료진의 주관적인 판단을 배제할 수 있다. 순간 탄성측정법은 비침습적 검사로 진행된 간섬유화와 간경변증에 대한 진단능이 높으며 짧은 시간 내에 간편하게 검사를 시행할 수 있다. FIB-4 절단값 1.3-1.67(저위험군)에서의 진단 메타분석 결과 민감도 74%, 특이도 62%, 양성 우도 비율 1.98, 음성 우도 비율 0.42, 진단 오즈비 4.7, 진단 AUC 0.75였으며, 특히 민감도, 음성 우도 비율, 진단 오즈비는 연구 간 불일치도도 낮아 결과를 신뢰할 만하였는데, 상기 결과는 낮은 절단값을 이용한 FIB-4는 진행된 간섬유화를 진단하는 데 유용하며, 특히 낮은 절단값의 FIB-4가 진행된 간섬유화를 배제하는 데 사용될 수 있음을 시사한다. 최근 전체 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서 FIB-4 1.02-1.45의 진행된 간섬유화에 대한 진단 AUC는 민감도 69%, 특이도 54%, 양성 우도 비율 1.96,

음성 우도 비율 0.47, 진단 오즈비 4.11, 진단 AUC 0.73이었으므로,¹¹² 2형당뇨병을 동반한 환자들에서도 FIB-4의 진단 AUC는 유효한 것으로 보인다.

FIB-4 절단값 2.67-3.25(고위험군)에서의 메타분석 결과 민감도 33%, 특이도 92%, 양성 우도 비율 4.51, 음성 우도 비율 0.67, 진단 오즈비 7.5, 진단 AUC 0.82였으나, 연구 간 불일치도가 높았다. 최근 전체 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 한 FIB-4 2.67-3.25의 진행된 간섬유화에 대한 진단능은 민감도 34-39%, 특이도 95%, 양성 우도 비율 6.46-8.97, 음성 우도 비율 0.63-0.69, 진단 오즈비 9.3-14.2, 진단 AUC 0.74-0.75였다.¹¹² 따라서 2형당뇨병을 동반한 환자들에서 높은 절단값의 FIB-4는 진행된 간섬유화 진단에 있어서 전체 비알코올 지방간질환 환자군과 마찬가지로 높은 특이도를 보이는 검사이다.

2) 위해

비알코올 지방간질환 환자에서 비만이 동반되거나 ALT 상승이 동반된 경우, 간 내 지방증의 정도가 심할수록 FIB-4, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS)와 같은 혈청표지자나 순간 탄성측정법의 간섬유화 진단능이 떨어질 수 있다는 보고가 있어,^{12,113} 이러한 경우에는 해석에 주의를 요한다.

2형당뇨병을 동반한 환자들에서 높은 절단값(2.67-3.25)의 FIB-4는 진행된 간섬유화 진단에 있어서 전체 비알코올 지방간질환 환자군과 마찬가지로 높은 특이도를 보이는 검사이다. 그렇지만 합성된 연구들의 불일치도가 높아 해석에 주의를 요하며, 현재 근거로는 진행된 간섬유화의 진단을 위한 추가적인 검사의 배제가 가능할지는 불확실하다. 이번 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 확인된 FIB-4 1.3-1.67의 진행된 간섬유화 진단에 대한 민감도는 74%, 음성 예측도는 82%였다. 그렇지만 최근 미국에서 발표된 전향 코호트 연구에서 2형당뇨병을 동반할 경우 자기공명 탄성검사로 확인된 진행된 간섬유화의 유병률은 약 14%가량으로 높게 확인되었고,¹⁰³ 다른 전향

코호트 연구에서도 조직검사로 확인된 진행된 간섬유화의 유병률은 2형당뇨병을 동반한 경우 그렇지 않은 경우보다 유의하게 높았으므로(33% 대 19%),⁹⁸ 진단 오즈비나 진단 AUC, 음성 우도비와 관계없이 위와 같은 민감도 및 음성 예측도를 가진 FIB-4 1.3-1.45가 진행된 간섬유화의 유병률이 높은 2형당뇨병 환자들에서 이를 배제하는 데 과연 적절한지는 추후 연구가 필요하겠다. FIB-4 기준 중간 위험군에서의 진단능은 현재 문헌들로는 분석이 불가하여, 추후 연구가 필요하겠다.

3) 이득과 위해의 저울질

음성 우도비, 진단 AUC, 진단 오즈비는 2형당뇨병을 동반하지 않은 환자군과 비슷한 수치를 보였으므로, 2형당뇨병을 동반한 환자들에서도 낮은 절단값의 FIB-4는 진행된 간섬유화를 배제하는 데 사용될 수 있는 검사이다. 그렇지만 가장 널리 사용되는 절단값 1.3이 진행된 간섬유화를 배제하는 데 적절한지에는 대해서는 논란이 있다. 이에 한 연구에서는 2형당뇨병을 동반한 환자들에서 민감도를 90% 이상으로 유지하기 위해 FIB-4의 절단값을 1.0으로 낮출 것을 제안하였다.¹⁰³ 다른 연구들에서도 FIB-4 절단값을 0.91로 낮추었을 때 민감도 0.89,¹¹⁰ 0.97로 낮추었을 때 민감도 0.9임을 확인하였다.¹⁰¹ 그러므로 적절한 절단값에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 최근 비알코올 지방간질환 환자 대상 메타분석에서 진행된 간섬유화의 유병률에 따라 FIB-4 1.3의 음성 예측도가 달라질 수 있음을 보여주었는데, 비알코올 지방간질환 환자에서의 진행된 간섬유화의 유병률이 30%라고 가정하면, 음성 예측도는 82%였고, 5-20%라고 가정하면 음성 예측도는 0.89-0.97이었다.¹¹⁴ 본 메타분석에서도 합성된 진행된 간섬유화의 유병률은 34%이며 음성 예측도는 0.82였다. 상대적으로 2형당뇨병을 동반한 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화의 유병률이 높음을 고려한다면, 1.3-1.67의 절단값이 적절한지에는 대한 추가 연구 및 논의가 필요하다. 국내 2형당뇨병 환자에서의 진행된 간섬유화에 대한 유병률 조사도 필요하겠다. 또 낮은 FIB-4로 진행된

간섬유화를 배제하였다고 하더라도 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환에서는 상대적으로 진행된 간섬유화의 유병률이나 진행률이 높음을 고려하여 추적 관찰할 필요가 있다. 또한 FIB-4 2.67 이상의 고위험군 환자에서도 검사의 특이도는 높았지만, 현재 근거로 간섬유화를 확인하기 위한 추가 비침습적 간섬유화검사나 간 조직검사의 필요성을 완전히 배제하기는 어렵다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

국내 7개 병원에 내원한 119명의 환자와 일반인을 대상으로 한 설문 조사에서 간 염증 수치가 높아 전문의와 상의하는 것을 권고받은 경우, 80.7%의 응답자가 상급병원에서 검사를 받는 것을 선호하는 것으로 조사되었고, 간섬유화 진행이 의심되어 검사를 받아야 할 경우 50.4%의 환자와 일반인들이 의료진의 권유를 따라 추가검사의 종류를 선택하겠다고 답변하였다. 따라서 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4가 높을 경우 간섬유화 진행을 확인하기 위한 추가 비침습적 간섬유화검사나 간 조직검사를 위한 상급병원으로 의뢰하는 것은 환자 관점과 선호도의 관점에서도 타당하다고 할 수 있다.

5) 형평성

2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환을 진료하는 모든 의료기관에서 혈액검사를 통한 FIB-4의 평가가 가능하므로, 이에 대한 형평성의 문제는 없을 것으로 보인다.

6) 잠재적 자원의 영향

FIB-4 자체에 대한 비용이나 비용-효과성, 검사 장비 대한 고려 사항은 없겠으나, FIB-4로 진행된 간섬유화의 위험도를 평가한 후 그 결과에 따라 비침습적

간섬유화검사 혹은 간 조직검사를 받게 될 것이다. 이러한 점을 고려한다면 추후 연구를 통해 진단능이 더욱 높은 선별검사가 개발될 필요가 있고, 환자의 예후나 비용-효과 측면에서도 개선을 기대해 볼 수 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

FIB-4와 같은 혈청표지자를 이용한 검사는 진행된 간섬유화 배제에 우수한 진단능을 보이고, 이상 소견을 보일 경우 추가적인 검사가 필요하지만 이에 대한 의료진의 인식이 부족하기 때문에 개선이 필요하다. 특히 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 진행된 간섬유화의 진행이나 유병률이 높기 때문에, 자동화된 계산 및 추가검사 진행 혹은 상급기관으로의 의뢰와 같은 체계가 널리 확립될 필요가 있다. 국내 환자를 대상으로 한 추가적인 연구나 현황조사도 필요하다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

FIB-4 계산에 필요한 AST, ALT, 혈소판 수는 대부분의 검진기관이나 의료기관에서 시행되고 있는 검사로, 이러한 접근의 용이성은 촉진 요인으로 작용할 것이다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조연/도구

2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4로 진행된 간섬유화 위험도를 평가하고, 중간-고위험군에 해당하는 환자는 간질환 전문의에게 의뢰하거나 순간 탄성측정법, 자기공명 탄성검사, 간 조직검사와 같은 추가검사를 고려해야 하고, 전체 비알코올 지방간질환 환자군에 비해 낮은 민감도 및 음성 예측도를 가지고 있음을 고려해야 한다. 2형당뇨병을 동반한 환자에서 FIB-4 기준 저위험군으로 최초 평가되었다고 하더라도 간섬유화의 진행률이 높으므로 FIB-4의 재평가를 1-2년 간격으로 고려해 볼 수 있다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

학회나 정부 주도의 대규모 레지스트리 연구나 정기적으로 다기관 조사를 통해 권고안이 잘 실행되고 있는지 감독 및 평가할 수 있을 것이다.

11) 다양한 대안

비알코올 지방간질환 환자에서 간섬유화 저위험군을 보다 정확하게 선별하기 위한 진단 도구들이 연구되고 있으며, 최근에는 인공지능 기반으로 개발된 혈액검사 기반의 다변량 모형인 SAFE score 등이 개발되었는데, 이 모델에서 2형당뇨병 또한 중요한 위험 인자로 이용되었다.¹¹⁵ 또 여러 전신 상태에 따라 검사값이 영향을 받을 수 있으므로, 환자의 상태에 따라 적용과 결과 해석에 주의가 필요하다. 비알코올 지방간질환 환자에서 비만이 동반되거나 ALT 상승이 동반된 경우, 간 내 지방증의 정도가 심할수록 진단능이 떨어질 수 있어 해석에 주의를 요한다. 이와 같은 경우 환자와 상의 후 추가적인 간섬유화검사를 고려해볼 수 있다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 결과, FIB-4로 진행된 간섬유화를 배제할 때 음성 예측도가 유병률에 큰 영향을 받으므로, 해당 내용에 대한 과거 근거자료와 이번 근거 합성 결과를 해석할 때 유의할 점을 이득, 위해, 이득과 위해의 저울질 부분에 추가로 반영하였다. 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자를 진료할 때 실제로 도움이 될만한 진료 가이드라인을 제시하는 것이 좋겠다는 의견이 있었고, 9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구 부분에 해당 내용을 추가 기술하였다. 핵심 질문과 관련하여 “2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4가 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측하는 진단능은 어떠한가?”보다 질문과 권고사항이 일치하도록 “2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서

FIB-4가 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화($\geq F3$)를 예측하는 데 사용이 가능한가?”로 문장을 수정하였다.

6-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	exp Non-alcoholic Fatty Liver Disease/ OR (Non-alcoholic Fatty Liver Disease OR NAFLD OR (Steatohepatitid* adj Nonalcoholic) OR (fatty liver adj2 (non-alcoholic or nonalcoholic))). tw,kw
	2	exp Diabetes Mellitus/ OR (Diabetes Mellitus OR diabete*).tw,kw.
I	3	(fibrosis-4 or FIB-4).tw,kw.
P&I	4	1 AND 2 AND 3

Embase

구분	연번	검색어
P	1	'nonalcoholic fatty liver'/exp OR ('nonalcoholic fatty liver' OR NAFLD OR 'Steatohepatitides, Nonalcoholic' OR ('fatty liver' NEAR/2 (non-alcoholic or nonalcoholic)):ab,ti,kw
	2	'diabetes mellitus'/exp OR ('Diabetes Mellitus' OR diabete*):ab,ti,kw
I	3	(fibrosis-4 or FIB-4):ab,ti,kw
P&I	4	#1 AND #2 AND #3

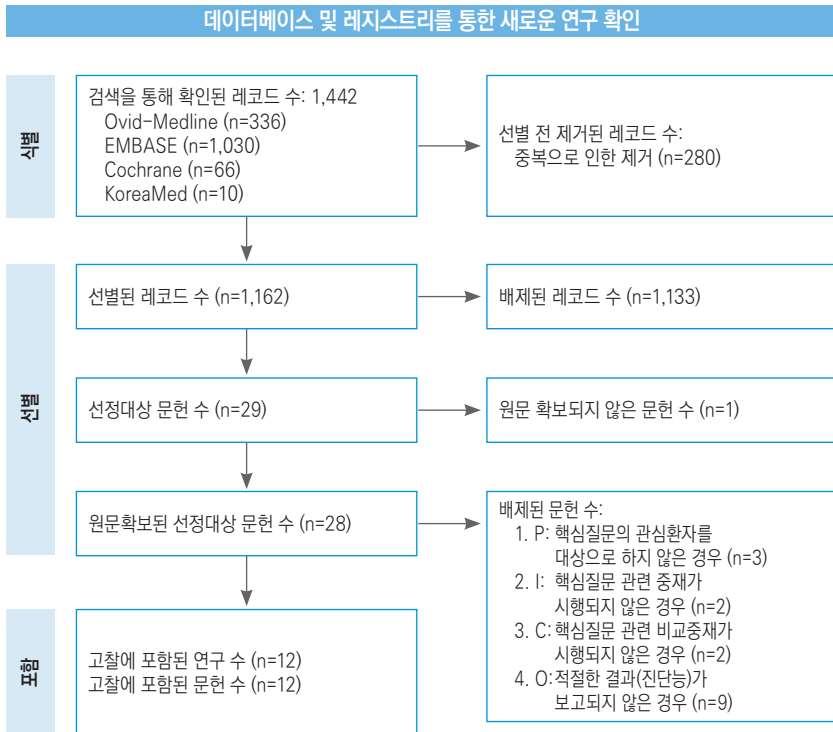
Cochrane library

구분	연번	검색어
P	1	[mh "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"] OR ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR NAFLD OR "Steatohepatitides, Nonalcoholic" OR ("fatty liver" NEAR/2 (non-alcoholic or nonalcoholic)):ab,ti,kw
	2	[mh "Diabetes Mellitus"] OR ("Diabetes Mellitus" OR diabete*):ab,ti,kw
I	3	(fibrosis-4 or FIB-4):ab,ti,kw
P&I	4	#1 AND #2 AND #3

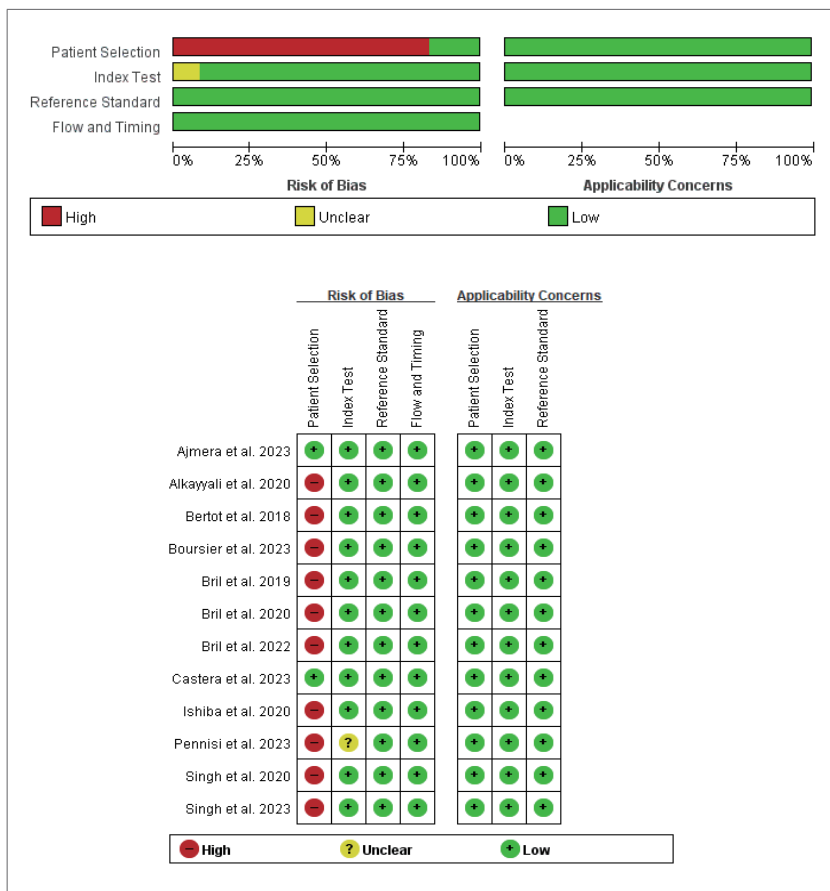
KoreaMed

구분	연번	검색어
P	1	("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[MH]) OR ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[ALL] OR "NAFLD"[ALL] OR "Steatohepatides, Nonalcoholic"[ALL] OR "fatty liver"[ALL] AND ("non-alcoholic"[ALL] or "nonalcoholic"[ALL]))
	2	("Diabetes Mellitus"[MH]) OR ("Diabetes Mellitus"[ALL] or "Diabetes"[ALL])
I	3	("fibrosis-4"[ALL] OR "FIB-4"[ALL])
P&I	4	1 AND 2 AND 3

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도



4) Grade 근거 수준표

Question: 2형당뇨병을 동반한 비알코올 지방간질환 환자에서 FIB-4는 간 조직검사와 비교하여 진행된 간섬유화(≥F3)를 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.72 (95% CI: 0.55 to 0.85)
Specificity	0.62 (95% CI: 0.60 to 0.64)

Prevalences	5%	15%	30%
-------------	----	-----	-----

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 5%	Pre-test probability of 15%	Pre-test probability of 30%	
True positives (patients with advanced fibrosis)	10 studies 1736 patients	Cohort & case-control studies	Serious*	Not serious	Not serious	Not serious	None	36 (28 to 43)	108 (83 to 128)	216 (165 to 255)	⊕⊕⊕○ Moderate
False negative (patients incorrectly classified as not having advanced fibrosis)		type studies						14 (7 to 22)	42 (22 to 67)	84 (45 to 135)	
True negatives (patients without advanced fibrosis)	10 studies 3445 patients	Cohort & case-control studies	Serious*	Not serious	Serious*	Not serious	None	589 (570 to 608)	527 (510 to 544)	434 (420 to 448)	⊕⊕○○ Low
False positives (patients incorrectly classified as having advanced fibrosis)		type studies						361 (342 to 380)	323 (306 to 340)	266 (252 to 280)	

*Most studies contain a retrospective design.

핵심질문 5

The Korean Association for the Study of the Liver

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)

7-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

만성 B형간염은 간세포암종 발생의 위험 인자이다.¹¹⁶⁻¹²³ 특히, 간경변증은 간세포암종 발생의 주된 원인으로 알려져 있어 간세포암종 발생의 위험 인자에 대한 조기 진단이 필요하다.¹¹⁶⁻¹²³ 최근에는 간세포암종 발생을 예측하기 위해 비침습적인 검사 방법으로 순간 탄성측정법을 이용한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 기존 연구에서 만성간질환 환자들을 대상으로 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종의 발생 및 간-관련 사망의 위험도에 대한 메타분석이 있었다.¹²⁴ 이 메타분석에서는 순간 탄성측정법을 통해 얻어진 높은 간경직도가 낮은 간경직도와 비교하여 간세포암종 발생 상대 위험비가 4.2로 유의하게 높았다고 보고하였다. 그러나 이 메타분석 연구는 B형간염, C형간염, 기타 환자들이 포함되어 있어 대상 환자들의 이질성이 있었다는 제한점이 있다. 국내 및 홍콩에서 시행된 다수의 최근 연구들에서도 순간 탄성측정법은 유의하게 간세포암종 발생을 예측하였다고 보고했으나 대부분 단일기관, 후향 연구였다.¹²⁵⁻¹³⁴ 일부 전향 코호트 연구 결과가 있었지만 현재까지 만성 B형간염 환자들에서 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 발생 위험도 예측 및 진단능에 대한 메타분석은 없는 실정이다.

2) 문헌고찰과 선별

본 임상 질문에 대해 최종적으로 10편의 연구가 선택되었다(표 9). 이 중 1편의 문헌은 간세포암종 진단능 평가에 대한 자료는 있지만, 간세포암종 발생 위험도에 대한 값은 없어 간세포암종 발생 위험에 대한 분석에서 이 문헌은 배제하고 분석하였다.¹²⁹ 그러나 간세포암종의 진단능에 대한 전체 메타분석에서는 이 연구를 포함한 10편의 문헌을 대상으로 분석하였다.

핵심적 결과 지표로 최종 선정된 10편의 연구들 중 7편은 후향적으로 설계되었고 3편은 전향 코호트 연구였다. 9편의 연구는 한국에서 시행되었고 1편의 연구는 홍콩에서 시행되었다(표 9). 전체 10편의 연구 중 3편의 연구에서는 간세포암종의 진단 AUC에 대한 자료값이 없었고^{127,132,133} 이 중 2편의 연구에서는 간세포암종 발생 위험도에 대한 값도 제시되지 않아서 직접 저자에게 연락하여 그 값들을 제공받아서 분석했다.^{132,133} 추가로 다른 1편의 연구에서는 간세포암종 발생 위험도에 대한 값이 제시되지 않아 이 연구에 대해서도 직접 저자에게 연락 후 그 값을 제공받아 전체 메타분석을 시행하였다.¹³⁰ 기존 연구들에 의하면 만성 B형간염 환자에서 간섬유화를 진단하는 순간 탄성측정법의 일관화된 최적화 절단값은 제시되지 않았지만¹³⁵⁻¹⁴⁴ 기존 메타분석에서 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증의 절단값의 범위는 각각 6.0-8.8 kPa, 8.8-9.1 kPa, 8.0-14.1 kPa로 제시되었다.¹⁴⁰ 그러나 대부분의 기존 연구들에서 간경변증을 진단하는 순간 탄성측정법의 절단값은 11 kPa로 제시되었다.^{135,137-139,141-144}

이번 메타분석에 포함된 전체 연구에서는 순간 탄성측정법을 통해 간경변증을 보이는 환자와 그렇지 않은($\leq F3$, <11 kPa) 환자들과 비교하여 간세포암종 발생 위험도를 분석했고 절단값(11 kPa)을 이용하여 간세포암종 발생에 대한 순간 탄성측정법의 진단능을 함께 분석하였다. 연구 대상 전체에서 만성 B형간염에 대한 항바이러스제를 사용한 경우는 4편의 연구에서 관찰되었고,^{127-129,131} 나머지 6편의 연구에서는 일부의 환자에서만 항바이러스제를 사용했다.^{125,126,130,132-134}

표 9. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판 연도	국가	연구 디자인	환자 수	평균 연령	남성 (%)	e형염색 성(%)	행버러리스 치료(%)	간경직도 절단(kPa)	중앙 관찰 기간(개월)	간세포암종 환자 수	위험비(95% 신뢰구간)
Kim et al. ¹³⁰	2015	한국	후향	2,876	46.1	1,775 (61.7)	1,868 (65)	1,559 (54.2)	13	48.9	52	3.3 (1.1-10.1)
Yoo et al. ¹²⁵	2021	한국	후향	9,300	47.5	5,474 (58.9)	6,525 (70.2)	5,066 (54.5)	13	60	48	2.1 (1.5-2.8)
Jung et al. ¹³³	2010	한국	전향	1,130	50.2	137 (69.5)	722 (63.9)	443 (39.2)	13	30.7	57	3.1 (1.0-9.3) for LSM 8.1-13 kPa; 4.7 (1.4-15.6) for LSM 13.1-18 kPa; 5.5 (1.5-20.0) for LSM 18.1-23 kPa; 6.6 (1.8-23.8) for LSM 23 kPa
Wong et al. ¹²⁶	2014	홍콩	전향	1035	46	661 (64)	779 (75)	390 (38)	12	69	38	6.0 (2.5-14.6)
Kim et al. ¹³²	2014	한국	후향	170	45.3	103 (60.6)	125 (73.5)	82 (48.2)	13	41	31	2.4 (1.2-4.8)
Kim et al. ¹³¹	2016	한국	후향	1,079	49	696 (64.5)	509 (47.2)	1,079 (100)	13	7년 연구기간	91	3.3 (2.2-5.0)
Lee et al. ¹²⁷	2020	한국	후향	1,511	49.7	989 (65.5)	716 (47.4)	1,511 (100)	11	10년 연구기간	143	6.1 (3.9-9.6)
Jeon et al. ¹³⁴	2017	한국	후향	540	51.5	355 (65.7)	320 (59.3)	185 (34.3)	13	54.1	81	137기준, 0.46 (0.25-0.85)
Kim et al. ¹²⁸	2022	한국	후향	347	51	224 (64.6)	196 (56.5)	347 (100)	12	110.4	49	127기준, 0.33 (0.17-0.64)
Kim et al. ¹²⁹	2014	한국	전향	162	51	99 (61.1)	73 (45.1)	162 (100)	12	24	15(비대상성 간경변 3명 포함)	AUC 0.73 (0.62-0.85)

kPa, kilopascal; LSM, liver stiffness measurement; AUC, area under the curve.

3) 간세포암종 발생 위험

10개의 연구들 중 간세포암종 발생에 대한 위험비 값이 제시된 9개의 연구들을 대상으로 분석했을 때(표 9) 순간 탄성측정법 검사에서 간경직도가 11 kPa 이상을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 그렇지 않은 환자들에 비해 간세포암종 발생 위험비가 3.3 (95% 신뢰구간, 2.5-4.5)으로 높았다(그림 11).

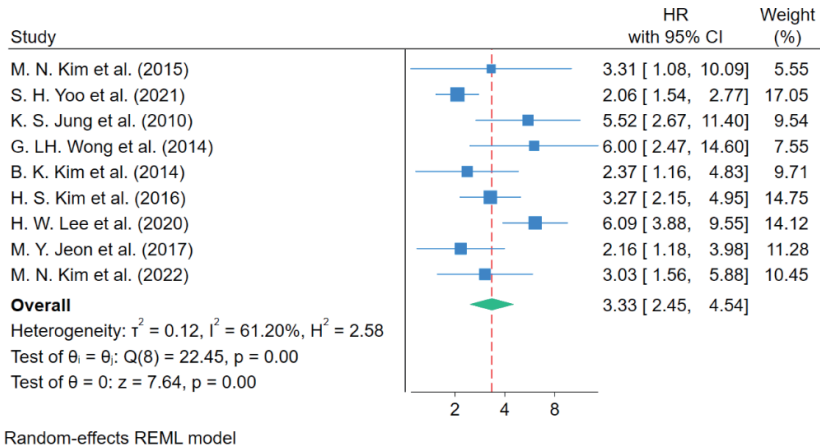


그림 11. 근거 합성 결과. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

4) 만성 B형간염에 대해 항바이러스제를 100% 사용한 연구와 그렇지 않은 연구들 각각에서의 간세포암종 발생 위험

만성 B형간염 환자에서 항바이러스제가 간세포암종 발생에 미치는 영향을 고려해서 항바이러스제를 전체(100%) 환자에서 사용된 연구들(3편)과 일부 환자들에서만 사용된 연구들(6편)을 구분해서 간세포암종 발생 위험도에 대해 각각 메타분석을 시행하였다(그림 12). 각각의 메타분석을 한 결과 항바이러스제를 모두 사용한 그룹과 일부에서만 사용한 그룹 모두에서 순간 탄성측정법에서 간경변증(≥ 11 kPa)을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 간세포암종 발생 위험비가

각각 4.0, 3.0이었다. 그런데 항바이러스 치료가 간세포암종 발생 억제에 미치는 영향을 고려할 때 항바이러스 치료를 모든 환자에서 시행한 그룹에서의 간세포암종 발생 위험이 항바이러스제를 일부에서만 사용한 환자들을 대상을 분석했을 때의 간세포암종 발생 위험보다 높은 결과는 대상 환자들의 B형간염 활성도에서 차이가 있었을 가능성이 있다. 즉, 이 연구가 수행될 당시의 항바이러스제 투여 기준을 근거로 볼 때 만성 B형간염 활성도가 높지 않아서 이 환자들에서는 항바이러스제를 사용하지 않았을 가능성이 높고 이 환자들이 포함된 경우에는 B형간염 활성도가 높지 않은 그 자체가 간세포암종 발생 위험도가 상대적으로 낮게 나온 결과를 초래했을 가능성이 있다. 결국, 이 연구 결과는 항바이러스제를 사용해야 하는 환자들에서는 간세포암종 발생 위험도가 높기 때문에 순간 탄성측정법을 통해 그 위험도가 높은 환자들을 빨리 선별해 낼 수 있다는 점을 시사한다. 최근 변경된 만성 B형간염 치료에 대한 진료 가이드라인을 근거로 볼 때 의미있는 간염유화를 보이는 환자들 대상으로 순간 탄성측정법을 이용한 간세포암종 발생 위험도 예측에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

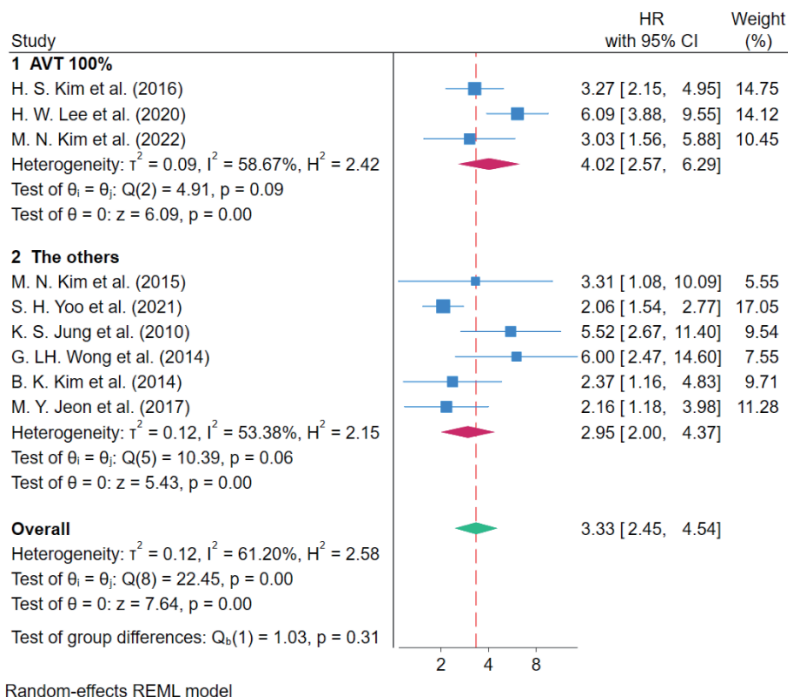


그림 12. 항바이러스 치료 여부에 따른 근거 합성 결과. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AVT, antiviral treatment (100%, 항바이러스제를 전체 환자에서 사용); The others, 항바이러스제를 일부 환자에서 사용.

5) 연구 설계(후향 및 전향 코호트 연구)에 따른 간세포암종 발생 위험

후향 코호트 연구에서 발생할 수 있는 교란 변수들의 존재 가능성을 고려하여 간세포암 발생에 대한 자료값이 있는 7편의 후향 코호트 연구와 2편의 전향 코호트 연구들에서 각각 메타분석을 시행했다(그림 13). 후향 코호트 연구와 전향 코호트 연구들에서 각각 시행된 메타분석 결과 순간 탄성측정법에서 간경변증(≥ 11 kPa)을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 간세포암의 발생 위험비는 각각 3.0과 5.70이었다.

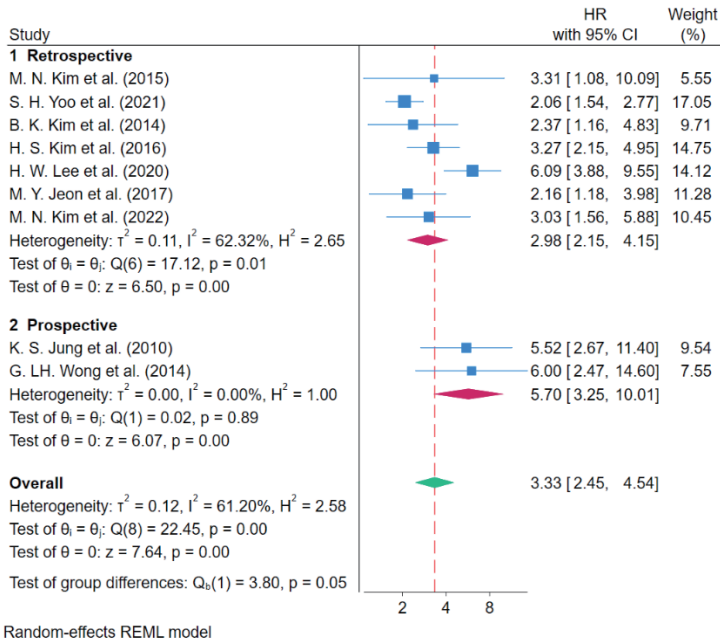


그림 13. 연구 설계에 따른 근거 합성 결과. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

6) 간세포암종 발생에 대한 예측 AUC

간세포암종 발생 예측에 대한 민감도 및 특이도에 대한 자료값이 있는 전체 연구 10편에 대해 메타분석을 시행하였다(그림 14). 순간 탄성측정법에서 간경변증(11 kPa 이상)을 보이는 만성 B형간염 환자의 경우 간세포암종 발생 예측에 대한 민감도와 특이도는 각각 61% (95% 신뢰구간, 50–71%)와 78% (95% 신뢰구간, 66–86%)였다. 민감도는 상대적으로 낮은 결과를 보였지만 특이도는 78%로 수용 가능한 결과를 보였다. 진단 AUC는 0.74였다. 따라서, 이번 메타분석 결과를 근거로 순간 탄성측정법으로 간경변증(11 kPa 이상)의 결과값을 보이는 만성 B형간염 환자는 간세포암종에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

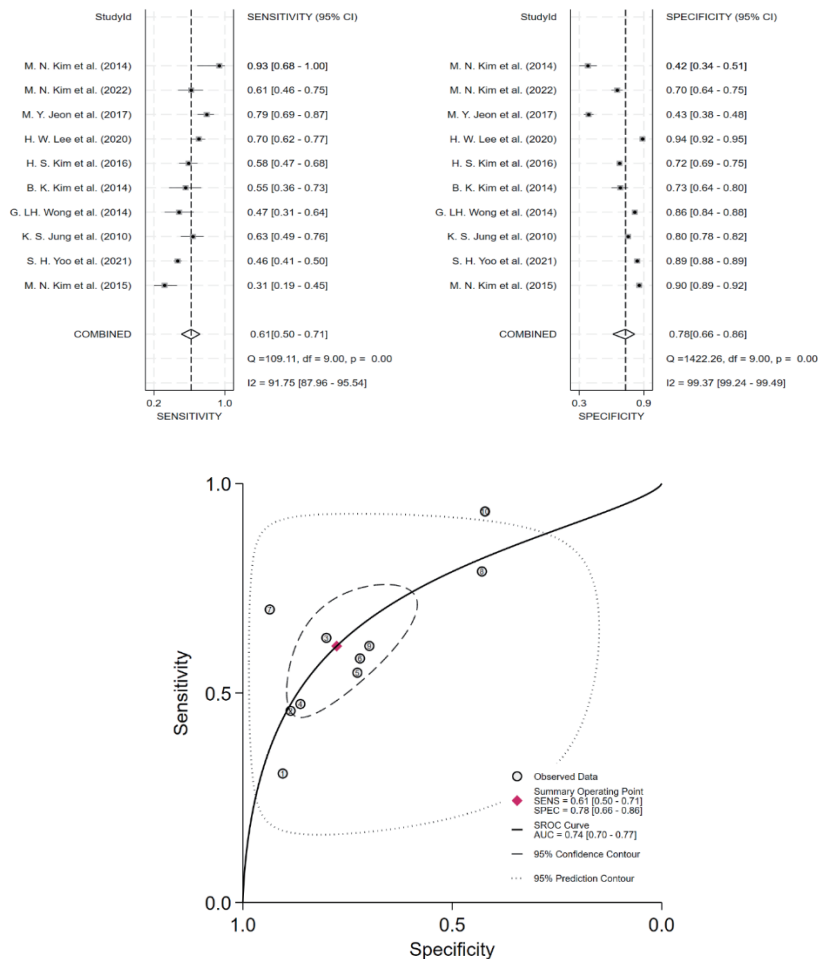


그림 14. 간세포암종 발생 예측능에 대한 근거 합성 결과. CI, confidence interval; SROC, Summary Receiver Operating Characteristic; AUC, area under the curve.

7-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

만성 B형간염 환자에서 간경변증의 조기 진단은 간세포암종의 위험성을 조기에 예측하는 데 도움이 된다. 임상에서 쉽게 이용하는 복부 초음파검사는 방사선 노출이 없다는 장점이 있지만 간경변증이 저명하지 않은 경우에는 진단을 놓칠 수 있고 간경직도 측정이 어렵다는 단점이 있다. 간 조직검사는 침습적인 검사라는 단점이 있다. 최근에는 순간 탄성측정법을 이용하여 간세포암종 발생 위험을 예측할 수 있다는 연구 결과들이 있었다. 그러나 이 연구들은 대부분 후향 연구이거나 단일기관 연구였다. 그리고 간세포암종 발생 위험 및 순간 탄성측정법의 진단능이 연구마다 결과 수치의 차이를 보였다. 본 메타분석 연구에서는 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법에서 간경변증(≥ 11 kPa)을 보이는 경우 간세포암종 발생 위험이 증가함을 확인할 수 있었다. 순간 탄성측정법은 비침습적 검사로 간경변증뿐만 아니라 간경변증 이전 단계인 진행된 간섬유화를 진단할 수 있다는 점을 고려한다면 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생 위험을 조기에 예측하고 추적 관찰하는 데 순간 탄성측정법이 임상적인 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

2) 위해

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법을 통해 간경변증을 보이는 환자에서 간세포암종 발생 위험이 증가하였다. 따라서, 순간 탄성측정법을 통해 간경변증을 진단받은 만성 B형간염 환자에서는 세포암종의 조기 진단을 위해 조금 더 주의 깊은 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다. 그러나 순간 탄성측정법은 간 내 염증, 담즙정체, 간울혈, 음식섭취, 과음 등에 영향을 받을 수 있어 해석에 주의가 필요하다. 그리고 현재 순간 탄성측정법 비용에 대한 급여 인정이 되지 않아 환자들의 비용

부담에 대한 고려가 필요하다.

3) 이득과 위해의 저울질

현재까지 간경변증 진단을 위한 표준검사는 간 조직검사이다. 그러나 침습성으로 인해 실제 임상에서는 쉽게 시행하기 어렵다는 단점이 있다. 복부 초음파의 경우는 임상에서 쉽게 이용할 수 있지만 간경변증이 저명하지 않은 경우이거나 간경변증 이전 단계는 진단이 쉽지 않을 수 있다. 최근 비침습적 검사이면서 간경변증 이전 단계도 진단할 수 있는 순간 탄성측정법이 많이 이용되고 있지만 이 검사를 통해 만성 B형간염 환자에서 간세포암종을 진단하는 연구들은 대부분 단일기관 연구이거나 후향 연구들이고 메타분석이 이루어지지 않아 간세포암종의 진단을 위한 검사 방법으로 그 근거가 충분하지 않았다. 따라서, 이번 메타분석 연구 결과가 임상적으로 진료 근거에 도움이 될 것으로 판단된다. 그러나 국내에서는 아직 순간 탄성측정법이 비급여검사여서 환자에게는 비용적인 부담이 될 수 있고 이번 메타분석 연구에서는 간세포암종을 예측하는 데 순간 탄성측정법의 민감도가 낮았다는 제한점이 있어 순간 탄성측정법은 다른 영상검사들과 함께 보조적으로 사용할 필요가 있다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 비침습적으로 간섬유화를 정량적으로 측정할 수 있고 입원해서 간 조직검사를 시행하지 않아도 된다는 장점이 있다. 그리고 자기공명 영상검사보다 검사 비용이 저렴하다는 장점도 있어 환자들의 선호도가 높을 것으로 판단된다. 그러나 비급여검사로 비용적인 부담을 느끼는 환자들이 경우에는 환자와 충분한 상의가 필요하겠다. 그리고 검사 장비가 없는 의료기관에서는 검사를 수행하기 어렵다는 제한점이 있다.

5) 형평성

순간 탄성측정법에 대한 형평성은 핵심질문 1에 기술된 것으로 같음한다.

6) 잠재적 자원의 영향

순간 탄성측정법은 국내에서 현재 비급여 검사로 되어 있어 어느 정도의 검사 비용이 소요되며, 간 내 염증, 담즙정체, 간울혈, 음식섭취, 과음 등의 요인들에 의해 결과값이 영향을 받을 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다. 그리고 전 세계적으로 일반화된 권고안을 제시하기 위해서는 대규모의 다국적 전향 연구가 필요하겠다. 그리고 간세포암종 발생 위험을 예측하기 위한 순간 탄성측정법의 최적화된 절단값을 제시하기 위한 추가적인 연구도 필요하겠다.

7) 실행 관련: 장애 요인

항바이러스제의 도입으로 고령의 만성 B형간염 환자들의 수가 증가하고 있고 장기간 만성 B형간염 상태의 지속으로 인해 국내에서는 간세포암종 발생이 여전히 높은 상태이다. 따라서, 만성 B형간염 환자에서 간세포암종 발생 위험이 높은 환자들을 조기에 파악해서 적절한 추적 관찰 계획을 세울 필요가 있다. 그러나 순간 탄성측정법 수가는 현재 비급여로 되어 있고 모든 진료 기관에서 검사 장비가 도입되어 있지 않은 상태이다. 국내 7개 병원에 내원한 119명의 환자와 일반인을 대상으로 한 설문조사에서 간섬유화 진행이 의심되는 경우 진단을 위해 간 조직검사는 34.5%에서 선호하였고 50.4%의 응답자는 의료진의 권유를 따르겠다고 답변을 하였다. 그리고 정확도가 낮은 저렴한 검사 방법(13.4%에서 선호)보다는 비용이 비싸더라도 정확도가 높은 검사를 택하겠다는 응답자는 47.1%였다. 따라서, 간세포암종 발생 위험에 대해 조기에 예측하고 효과적인 추적 관찰을 위해서는 간섬유화 및 간경변증을 조기 진단할 수 있는 정확한 검사 방법을 제시하는 것이

필요하다. 이를 위해 순간 탄성측정법에 대한 추가적인 연구들을 통해 좀 더 높은 근거 수준을 확보하고 검사에 대한 적절한 수가 체계 마련이 필요하다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

우리나라는 B형간염 유병률이 아직도 서양에 비해 높은 상태이다. 최근 국내 의료진의 연구 및 진료 역량이 국제적인 수준을 보이고 있어 학회 차원에서 대규모 전향 연구들이 수행될 수 있는 환경이 잘 조성되어 있다. 이처럼 충분한 연구 대상자 수와 우수 국내 연구 인력은 향후 좀 더 높은 근거 수준을 확립하기 위한 촉진 요인으로 작용할 것이다.

9) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조연/도구

순간 탄성측정법을 시행하는 환자들의 경우 검사값에 영향을 주는 간 내 염증, 담즙정체, 간울혈, 음식섭취, 과음 등의 요인들은 없는지 자세히 관찰할 필요가 있다. 그리고 간세포암증 발생 위험이 높은 경우는 추가적인 영상검사 및 임상적인 소견을 종합하여 간세포암증의 조기 진단을 위해 면밀한 추적 관찰 계획을 세우는 것이 좋겠다.

10) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

학회나 정부 주도의 대규모 전향 다기관 코호트 연구를 통해 권고 수준의 적합성을 재평가해 볼 수 있고 권고안이 잘 실행되고 있는지 감독 및 평가할 수 있을 것이다.

11) 다양한 대안

순간 탄성측정법은 간 내 염증, 담즙정체, 간울혈, 음식섭취, 과음 등에 영향을 받을 수 있어 해석에 주의가 필요하다. 그리고 임상적으로 필요한 경우 추가적으로 복부 초음파 또는 컴퓨터단층촬영검사 등의 다른 영상검사를 시행해 볼 수 있다.

12) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 결과 간염유화에 대한 설문조사 내용을 추가하였고 순간 탄성측정법 결과를 해석할 때 주의할 점을 기술하였다.

7-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	Hepatitis B virus/ OR Hepatitis B/ OR (chronic hepatitis B or CHB or Hepatitis B virus or Hepatitis B or HBsAg or HBV* or CHV* or viral hepatitis).tw,kw.
I	2	(Fibroscan or (fibrosis adj2 staging) or elastogra*).tw,kw.
P&I	3	1 AND 2
O	4	Carcinoma, Hepatocellular/ OR Liver Neoplasms/ OR (Hepatocellular carcinoma or HCC or cirrhosis or liver cancer).tw,kw.
	5	*sensitivity and specificity*/ or roc curve/ or (diagnostic accuracy or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or stiffness or LSM or risk stratification* or progress or prognos*).tw,kw.
P&I & O	6	3 AND 4 AND 5

Embase

구분	연번	검색어
P	1	'hepatitis b virus'/exp OR 'hepatitis b'/exp OR ('chronic hepatitis B' or CHB or 'Hepatitis B virus' or 'Hepatitis B' or HBsAg or HBV* or CHV* or 'viral hepatitis'):ab,ti,kw
I	2	('Fibroscan' or (fibrosis NEAR/2 staging) or elastogra*):ab,ti,kw
	3	#1 AND #2
O	4	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver tumor'/exp OR ('liver cell carcinoma' or HCC or cirrhosis or 'liver tumor'):ab,ti,kw
	5	'sensitivity and specificity'/exp or ('diagnostic accuracy' or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or stiffness or LSM or risk stratification* or progress or prognos*):ab,ti,kw
P&I & O	6	#3 AND #4 AND #5

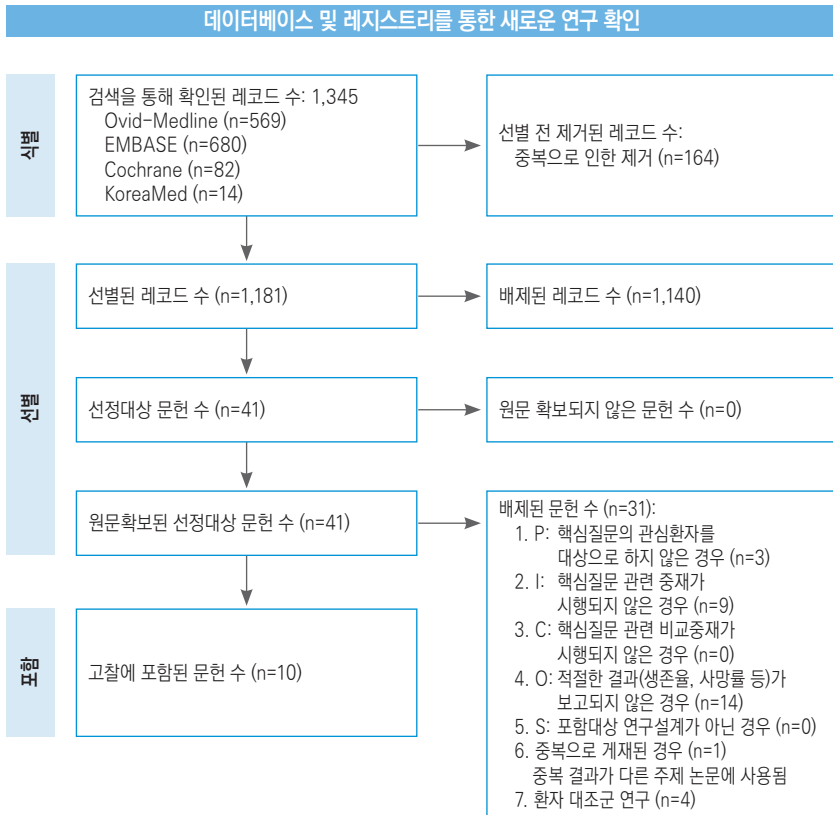
Cochrane library

구분	연번	검색어
P	1	[mh "Hepatitis B virus"] OR [mh "Hepatitis B"] OR ('chronic hepatitis B' or CHB or 'Hepatitis B virus' or 'Hepatitis B' or HBsAg or HBV* or CHV* or 'viral hepatitis'):ab,ti,kw
I	2	("Fibroscan" or (fibrosis NEAR/2 staging) or elastogra*):ab,ti,kw
	3	#1 AND #2
O	4	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] OR [mh "Liver Neoplasms"] OR ("liver cell carcinoma" or HCC or cirrhosis or "liver tumor"):ab,ti,kw
	5	[mh "Sensitivity and Specificity"] or ("diagnostic accuracy" or diagnosis or sensitivity or specificity or probability or predict* or prognosis or cut-off or stiffness or LSM or risk stratification* or progress):ab,ti,kw
P&I&O	6	#3 AND #4 AND #5

KoreaMed

검색 사이트	연번	검색어
1.KoreaMed	1	("Hepatitis B virus"[MH] OR "Hepatitis B"[MH]) OR ("chronic hepatitis B"[ALL] or "CHB"[ALL] or "Hepatitis B virus"[ALL] or "Hepatitis B"[ALL] or "HBsAg"[ALL] or "HBV"[ALL] or "CHV"[ALL] or "viral hepatitis"[ALL])
	2	("Fibroscan"[ALL] or "fibrosis staging"[ALL] or "elastography"[ALL])
	3	("Carcinoma, Hepatocellular"[MH]) OR ("Liver Neoplasms"[MH]) OR ("liver cell carcinoma"[ALL] or "HCC"[ALL] or "cirrhosis"[ALL] or "liver tumor"[ALL])
	4	("Sensitivity and Specificity"[MH]) or ("diagnostic accuracy"[ALL] or "diagnosis"[ALL] or "sensitivity"[ALL] or "specificity"[ALL] or "probability"[ALL] or "predict"[ALL] or "prognosis"[ALL] or "cut-off"[ALL] or "stiffness"[ALL] or "LSM"[ALL] or "risk stratification"[ALL] or "progress"[ALL])
	5	AND 2 AND 3 AND 4

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도

- Egger's test (Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error) 검정 결과 비뚤림 항목의 해당 P값이 귀무 가설을 기각하지 않아 출판 편향이 있음을 증명할 수 없었다. 그리고 메타분석을 실시했을 때 랜덤효과모형의 값과 trim and fill에 따른 보정된 값도 동일하여서 출판 비뚤림은 없었다(trim and fill은 메타분석에서 출판 비뚤림이 있을 경우 비모수적 방법으로 효과 크기 추정치를 보정하는 검사법이다).
- Revman을 이용한 비뚤림 위험도 평가

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
B. K. Kim et al. 2014	?	?	?	?	+	+	+
G. L.H. Wong et al. 2014	?	+	+	?	+	+	+
H. S. Kim et al. 2016	-	+	+	?	+	+	+
H. W. Lee et al. 2020	-	?	+	?	+	+	+
K. S. Jung et al. 2010	?	+	+	?	+	?	+
M. N. Kim et al. 2014	?	?	?	?	+	+	+
M. N. Kim et al. 2015	-	+	?	?	+	+	+
M. N. Kim et al. 2022	-	?	?	?	+	?	?
M. Y. Jeon et al. 2017	-	+	+	?	?	?	+
S. H. Yoo et al. 2021	-	+	+	?	+	+	+

High
 Unclear
 Low

4) Grade 근거 수준표

Question: 만성 B형간염 환자에서 순간 탄성측정법은 간세포암종 발생을 예측하는 데 유용한가?

Sensitivity	0.61 (95% CI: 0.50 to 0.71)			
Specificity	0.78 (95% CI: 0.66 to 0.86)			
		Prevalences	0.5%	1%
				1.5%

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence						Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		Pre-test probability of 0.5%	Pre-test probability of 1%	Pre-test probability of 1.5%	
True positives (patients with hepatocellular carcinoma)	10	Cross-sectional (cohort)	Serious*	Not serious	Serious*	Not serious*	None		3 (3 to 4)	6 (5 to 7)	9 (8 to 11)	⊕⊕○○ Low
False negatives (patients incorrectly classified as not having hepatocellular carcinoma)	1,038	type accuracy study)							2 (1 to 2)	4 (3 to 5)	6 (4 to 7)	
True negatives (patients without hepatocellular carcinoma)	10	Cross-sectional (cohort)	Serious*	Not serious	Serious*	Not serious*	None		776 (657 to 886)	772 (653 to 851)	768 (650 to 847)	⊕⊕○○ Low
False positives (patients incorrectly classified as having hepatocellular carcinoma)	17,090	type accuracy study)							219 (139 to 338)	218 (139 to 337)	217 (138 to 335)	

*Seven of all enrolled studies were retrospectively designed. The remaining three prospective studies were not randomized trial. Liver stiffness was measured by different examiners in different medical centers.

핵심질문 6

The Korean Association for the Study of the Liver

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.

8-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생

만성 C형간염의 표준 치료는 direct acting antiviral (DAA)로 대부분이 환자들이 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득하며, DAA 도입 이전에는 interferon이 주된 치료였다.¹⁴⁵ 여러 연구에서 만성 C형간염 환자가 interferon이나 DAA 치료를 통해 지속 바이러스 반응을 획득한 경우 간세포암종 발생이 감소하였으나,¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ 일부 환자에서는 간세포암종이 발생하며, 간섬유화가 주요 위험 인자이다.^{150,151} 특히 최근 DAA의 안정성이 입증되어 간세포암종 발생 위험도가 높은 진행된 간섬유화나 간경변증 환자에서도 치료를 하게 되면서 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 예측에 대한 관심이 높아지고 있다.¹⁵² 따라서 만성 C형간염 환자의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 위험도를 평가하고, 고위험 환자들을 선별하여 정기적인 감시검사를 시행하는 것이 중요하나 고위험군으로 정의되는 간섬유화 기준이 정립되지 않았으며 이를 평가하기 위한 비침습적 검사의 진단능과 절단값에 대한 근거도 부족하다.

2) FIB-4의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 진단능에 대한 기존 연구

만성 C형간염에서 DAA나 interferon 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자의 간세포암종 예측을 위한 비침습적 검사로는 FIB-4와 순간 탄성측정법에 대해 연구가 가장 많이 이루어졌다. 최근 보고된 다기관 후향 연구에서는 92,567명의 DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자를 분석한 결과 간경변증 환자에서는 치료 전 FIB-4 >3.25인 경우 간세포암종 발생 위험도가 2.5배, 간경변증이 없는 환자에서는 치료 전 FIB-4 ≥ 1.45 인 경우 위험도가 2.3배 높았다.¹⁵³ 또한 FIB-4가 치료 전보다 지속 바이러스 반응 획득 2년 뒤 증가하는 경우 FIB-4가 그대로이거나 감소하는

환자군에 비해 간세포암종 발생 위험도가 높아 치료 이후 FIB-4의 변화가 간세포암종 발생의 주요 위험 인자임을 보고하였다.

일본에서 시행된 후향 다기관 연구에서 964명의 DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자를 대상으로 치료 전 FIB-4의 진단능을 평가하였으며 간세포암종 발생에 대한 예측 AUC 0.77, 민감도 78.0%, 특이도 66.3%였다.¹⁵⁴ 다른 후향 다기관 연구에서는 3,058명의 만성 C형간염 환자에서 지속 바이러스 반응 획득 시 측정된 FIB-4의 간세포암종 발생에 대한 예측능을 평가하였으며 절단값 >3.25의 예측 AUC 0.70, 민감도 67.4%, 특이도 71.9%로 치료 전 측정된 FIB-4에 비해 다소 낮은 예측능을 보였다.¹⁵⁵

3) 순간 탄성측정법의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 진단능에 대한 기존 연구

최근 대만의 한 후향 연구에서는 697명의 DAA 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 환자를 대상으로 치료 전 측정된 순간 탄성측정법의 간세포암종에 대한 예측능을 평가하였으며 간경직도 11 kPa에서 예측 AUC 77.4, 민감도 75.0%, 특이도 63.5%였다.¹⁵⁶ 대만에서 보고된 다른 연구에서는 466명의 DAA 치료 전 순간 탄성측정법 여러 절단값의 예측능을 비교하였으며 간경직도 12 kPa에서 민감도 82.5%, 특이도 43.4%, 간경직도 13 kPa에서 민감도 67.5%, 특이도 50.0%였다.¹⁵⁷ 같은 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 시 측정된 순간 탄성측정법의 간세포암종에 대한 진단능은 간경직도 10 kPa에서 민감도 75.0%, 특이도 54.7%, 간경직도 9.5 kPa에서 민감도 75.0%, 특이도 52.8%였다. 그러나 이 연구들은 단일기관 후향 연구로 해석에 주의가 필요하다. 일본에서 시행된 후향 다기관 연구에서 지속 바이러스 반응 획득 24주 후 순간 탄성측정법의 간세포암종 예측능을 평가하였고 간경직도 8.4 kPa에서 예측 AUC 0.79, 민감도 76.5%, 특이도

73.3%였다.¹⁵⁸

4) 핵심질문의 필요성

위와 같이 치료 전과 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 FIB-4와 순간 탄성측정법의 간세포암종 예측능에 대한 몇 개의 연구 결과들이 보고되었으나 여러 절단값을 이용한 다양한 결과들이 보고되어 해석에 어려움이 있다. 따라서 이번 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 DAA나 interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4나 순간 탄성측정법의 간세포암종 예측 진단능을 평가한 27개의 연구를 선별하여 분석하였다. 표10과 같이 17개의 아시아권, 10개의 비아시아권 연구가 포함되었으며 7개는 전향 연구, 20개는 후향 연구였다. 비뚤림 위험도는 부록 3)과 같았다.

5) FIB-4의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 진단능 메타분석

이번 체계적 문헌고찰과 메타분석에서 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생에 대한 FIB-4 (표 11)와 순간 탄성측정법(표 12)의 예측 AUC를 평가하였다. 치료 전 FIB-4 절단값 3.25의 예측AUC는 0.73, 민감도 70.9%, 특이도 64.9%, 양성 우도 비율 2.05, 음성 우도 비율 0.48, 진단 위험비 4.70이었으며 다른 절단값에 비해 우수하였다(13개 연구). 위험비 분석에서도 치료 전 FIB-4 절단값 3.25에서(14개 연구) 간세포암종에 대한 위험비는 2.5였다(표 11).

지속 바이러스 반응 획득 후 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 4.4로 치료 전 FIB-4에 비해 낮았다. 지속 바이러스 반응 획득 후 FIB-4 절단값 3.25의 간세포암종 발생 위험비는 3.05 (6개 연구), 절단값 3.25-3.7에서 위험비는 3.00이었다(3개 연구).

6) 순간 탄성측정법의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 진단능

메타분석

간세포암종 발생에 대한 치료 전 순간 탄성측정법의 진단 AUC는 간경직도 9.2–27.8 kPa (8개 연구)에서 0.73, 민감도 65.7, 특이도 69.5%, 양성 우도 비율 2.22, 음성 우도 비율 0.48, 예측 위험비 4.5였으며 간경직도를 9.2–13.0 kPa (5개 연구)로 한정하였을 때 예측 AUC 0.79, 민감도 75.1%, 특이도 71.7%, 양성 우도 비율 2.67, 음성 우도 비율 0.39, 진단 위험비 8.0으로 보다 우수하였다. 간세포암종 발생 위험비는 치료 전 순간 탄성측정법으로 측정된 간경직도 9.2–12.0 kPa에서 4.6 (6개 연구), 17.3–30 kPa에서 4.7이었다(3개 연구). 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 순간 탄성측정법의 예측 AUC (6개 연구)는 간경직도 8.4–11 kPa에서 0.77, 민감도 76.6%, 특이도 63.9%, 양성 우도 비율 2.20, 음성 우도 비율 0.37, 예측 위험비 6.1로 높았다. 간세포암종 발생 위험비는 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 순간 탄성측정법 간경직도 8.4–11 kPa (7개 연구)에서 3.9였다.

치료 전, 바이러스 반응 획득 후 측정된 FIB-4 >3.25에 비해 치료 전 측정된 순간 탄성측정법 간경직도 9.2–13.0 kPa와 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 간경직도 8.4–11 kPa는 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 예측에 보다 우수한 예측능을 보였다. 간세포암종 예측에 대한 최적의 간경직도는 치료 전 측정된 순간 탄성측정법 12.6 kPa (민감도 75.8%, 특이도 65.9%), 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 순간 탄성측정법 11.2 kPa (민감도 72.9%, 특이도 68.4%)였다.

표 10. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판연도	국가	연구 디자인	환자 수	간섭요인종수	치료 방법	검사법	검사 시점	결과값
Kim et al. (Unpublished)*	2023	한국	후향	1,248	34	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	14.5 kPa
								지속 바이러스 반응 획득 12주 후	14.5 kPa
Nakai et al. ¹⁶⁸	2022	일본	후향	567	30	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	9.2 kPa
								지속 바이러스 반응 획득 24주 후	8.4 kPa
Pons et al. ¹⁶⁹	2020	스페인	전향 코호트	572	25	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	20.0 kPa
								지속 바이러스 반응 획득 48주 후	10.0 kPa
Rinaldi et al. ¹⁶⁰	2019	이탈리아	전향 코호트	258	35	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	27.8 kPa
Wang et al. ¹⁶¹	2016	대만	후향	376	21	IFN	순간 탄성측정법	치료 전	12.0 kPa
Liu et al. ¹⁵⁷	2023	대만	후향	466	40	DAA	FIB-4	치료 전	4.6
							FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.7
							순간 탄성측정법	치료 전	12.0 kPa
							순간 탄성측정법	지속 바이러스 반응 획득 시	10.0 kPa
Morisco et al. ¹⁶²	2021	이탈리아	전향 코호트	687	26	DAA	순간 탄성측정법	치료 전	20.0 kPa
Ciancio et al. ¹⁶³	2023	이탈리아	전향 코호트	1,000	71	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Zou et al. ¹⁶⁴	2022	중국	후향	701	27	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Ideno et al. ¹⁶⁵	2023	일본	후향	690	71	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Kumada et al. ¹⁶⁶	2022	일본	후향	1,384	51	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	3.25
Azzi et al. ¹⁶⁷	2022	프랑스	전향 코호트	3,531	153	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.25
Caviglia et al. ¹⁶⁸	2022	이탈리아	후향	575	57	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.38
Tada et al. ¹⁵⁵	2021	일본	후향	3,068	107	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.25
Ampuero et al. ¹⁶⁹	2022	스페인	전향 코호트	1,064	56	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Kuo et al. ¹⁶⁶	2022	대만	후향	697	28	DAA	FIB-4	지속 바이러스 반응 획득 시	3.6
							순간 탄성측정법	지속 바이러스 반응 획득 시	11.0 kPa
Tahata et al. ¹⁷⁰	2021	일본	전향 코호트	1,473	52	DAA	FIB-4	치료 전	3.25

표 10. 계속

참고문헌	출판연도	국가	연구 디자인	환자 수	간세포암종 수	치료 방법	검사법	검사 시점	절단값
Kumada et al. ¹⁷¹	2021	일본	후향	1,352	55	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	1.50
Matsumae et al. ¹⁷²	2023	일본	전향 코호트	524	24	DAA	FIB-4	치료 전	2.625
Myojin et al. ¹⁵⁴	2022	일본	후향	964	50	DAA	FIB-4	치료 전	3.25
Ide et al. ¹⁷³	2019	일본	전향 코호트	2,552	70	DAA	FIB-4	치료 전	4.6
Nagaoki et al. ¹⁷⁴	2020	일본	후향	298	29	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	5.0
Hiraoka et al. ²⁶²	2019	일본	후향	1,069	22	DAA	FIB-4	지속 바이라스반응 획득 24주 후	3.25
Ioannou et al. ¹⁷⁵	2019	미국	후향	48135	1,509	DAA, IFN	FIB-4	치료 전	3.25
Kramer et al. ¹⁵³	2022	미국	후향	92,567	3,247	DAA	FIB-4	치료 전	3.25/1.45
Ogawa et al. ¹⁷⁶	2020	일본	후향	290	16	DAA	FIB-4	지속 바이라스반응 획득 12주 후	3.25
Tamaki et al. ¹⁷⁷	2021	일본	후향	3,823	148	DAA	FIB-4	순간 탄성측정법	10.0 kPa
								지속 바이라스반응 획득 24, 28주 후	3.25

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

*Kim et al.: unpublished data (Data extracted from personal communication with author).

표 11. DAA 치료를 받는 만성 C형간염 환자에서 비침습적 간섬유화검사의 간세포암종 발생 예측능에 대한 근거 합성 결과

검사법	검사 시점	절단값	연구 수	환자 수	간세포암종 수	진단 AUC	민감도(%) (95% 신뢰구간)	특이도(%) (95% 신뢰구간)	양성우도비율 (95% 신뢰구간)	음성우도비율 (95% 신뢰구간)	진단 위험비 (95% 신뢰구간)
FIB-4	치료 전	전체 (1.45-5)	15	154,408	5,386	0.721 (1.45-5)	73 (66-79)	60 (52-67)	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	0.732	70 (62-78)	64 (55-73)	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	0.664	73 (63-81)	52 (42-62)	1.56 (1.34-1.81)	0.50 (0.40-0.63)	2.86 (2.65-3.09)
	지속 바이러스반 응 획득 후	전체 (2.73-3.7)	9	14,757	605	0.711	61 (55-67)	73 (66-79)	2.34 (1.98-2.77)	0.55 (0.50-0.60)	4.78 (4.02-5.68)
순간 탄성 측정법		3.25	7	13,019	480	0.697	57 (50-65)	75 (68-81)	2.37 (1.89-2.85)	0.58 (0.51-0.65)	4.39 (3.42-5.61)
	치료 전	전체 (9.2-27.8 kPa)	8	4,871	239	0.728 (45-81)	65 (45-81)	69 (56-79)	2.22 (1.65-2.99)	0.48 (0.28-0.85)	4.47 (2.15-9.26)
		9.2-13 kPa	5	3,354	153	0.792 (61-84)	75 (61-84)	71 (50-86)	2.67 (1.85-3.86)	0.39 (0.29-0.51)	8.01 (4.51-14.21)
	지속 바이러스반 응 획득 후	전체 (8.4-11 kPa)	6	3,840	171	0.774 (69-82)	76 (69-82)	63 (51-74)	2.20 (1.62-3.00)	0.37 (0.28-0.49)	6.09 (4.04-9.19)

DAA, direct acting antiviral; AUC, area under the receiver operating characteristic; CI, confidence interval; FIB-4, fibrosis-4 index; kPa, kilopascal.

*간경변증 환자들만 포함된 연구.

표 12. DAA 치료를 받는 만성 C형간염 환자에서 비침습적 간섬유화검사의 간세포암종 발생 예측 위험비에 대한 근거 합성 결과

검사법	검사 시점	절단값	연구 수	환자 수	간세포암 종 수	I ² (%)	P-value	진단 위험비	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
	치료 전	3.25	2	64,521	898	77.2	0.03	4.14	0.94-18.19
	치료 전	3.25	14	86,614	4,355	81.6	0.01	2.45	1.64-3.66
	치료 전	3.25-5.0	4	4,309	174	38.5	0.18	1.32	0.95-1.82
	지속 바이러스반응 획득 후	전체(2.73-3.7)	12	16,913	681	89.2	0.01	2.21	1.62-3.03
순간 탄성측정법	치료 전	3.25	6	13,019	480	0.0	0.58	3.05	2.46-3.80
	치료 전	3.25-3.7	3	1,738	125	0.0	0.81	3.00	2.03-4.44
	치료 전	전체(8.4-27.8 kPa)	10	6,744	324	88.5	0.01	3.87	2.28-6.59
	치료 전	9.2-12.0 kPa	6	4,347	188	3.1	0.39	4.56	3.05-6.81
	지속 바이러스반응 획득 후	17.3-30 kPa	3	1,343	80	0.0	0.40	4.68	2.21-9.90
DAA, direct acting antiviral; FIB-4, fibrosis-4 index; kPa, kilopascal.	지속 바이러스반응 획득 후	전체(8.4-11 kPa)	7	4,238	190	60.5	0.02	3.92	2.16-7.11

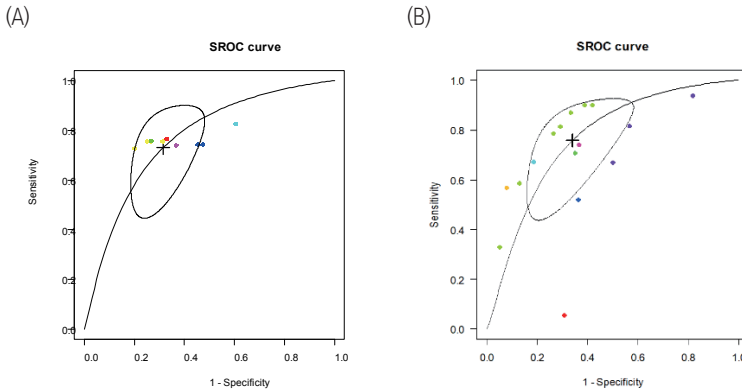


그림 15. 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생 예측에 대한 치료 전(A)과 지속 바이러스 반응 획득 후(B) 측정된 순간 탄성 측정법의 SROC curve와 최적 절단값. SROC, summary receiver operating characteristic.

8-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

현재 국외 진료 가이드라인에서는 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 감시검사를 치료 전 진행된 간염유화나 간경변증이 있는 만성 C형간염 환자에게만 시행하도록 권고하고 있다.^{178,179} 그러나 임상적으로 진행된 간염유화나 간경변증을 진단하는 것은 주관적이고 부정확할 수 있으며, 이를 확인하기 위해 조직검사를 시행하는 경우는 드물다.

FIB-4의 일반적인 장점은 6-2. 권고 고려사항의 1)항에 기술되어 있다. 기존의 연구와 이번 메타분석을 통해 치료 전 FIB-4, 치료 전과 지속 바이러스 반응 획득 후 순간 탄성 측정법이 DAA나 interferon 치료 후 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자의 간세포암종 발생 예측에 유용함을 확인하였다.

2) 위해

혈청표지자는 간 내외의 염증, 감염, 타 장기의 이상 소견, 또는 기타 급성기 질환 등 여러 전신 상태에 따라 영향을 받을 수 있으므로 환자의 상태에 따라 적용과 결과 해석에 주의가 필요하다.¹⁸⁰ 또한 FIB-4는 젊은 연령이나 고령에서 간섬유화 진단능이 낮다는 보고가 있으며 3.25 미만의 절단값에서 간세포암종 발생 위험도에 대한 연구 결과가 부족하다.¹⁸¹

지속 바이러스 반응 획득 전후 조직검사를 시행하여 환자의 간섬유화도 정도나 그 변화를 평가한 연구들이 매우 제한적이기 때문에, 비침습적 검사 결과 고위험군에 해당하지 않는다 하더라도 임상적으로 간경변증이 있는 환자는 지속적인 감시검사가 필요하다. 또한 이번 메타분석에서 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 FIB-4나 순간 탄성측정법은 연구별로 지속 바이러스 반응 획득 후 FIB-4나 순간 탄성측정법을 측정된 시점이 다르기 때문에 결과 해석에 주의를 요하며 이에 관해서는 국내 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다.

3) 이득과 위해의 저울질

FIB-4는 측정이 간편하며 치료 전 FIB-4 >3.25의 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생에 대한 진단 AUC가 0.7을 상회하므로 고위험 환자군을 선별하는 데 유용한 검사로 생각된다. 순간 탄성측정법 역시 짧은 시간 내에 검사가 가능하며 치료 전 간경직도 9.2-13 kPa, 지속 바이러스 반응 획득 후 간경직도 8.4-11 kPa의 간세포암종 발생에 대한 진단 AUC가 0.7 이상인 유용한 검사법이다. 특히 이번 메타분석을 통해 도출된 치료 전 간경직도 12.6 kPa는 민감도 75.8%, 특이도 65.9%, 지속 바이러스 반응 획득 후 측정된 간경직도 11.2 kPa는 민감도 72.9%, 특이도 68.4%로 지속 바이러스 반응 획득 후 간세포암종 발생을 예측할 수 있어 간암 감시검사가 필요한 환자군을 선별하는 데 유용하다. 따라서 검사를 통해 얻는 이득이

검사의 한계와 비용 등 위해를 상회하는 것으로 판단된다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

국내 7개 병원에 내원한 119명의 환자와 일반인을 대상 설문조사 결과 간섬유화 진행이 의심되어 검사가 필요할 경우 50.4%가 의료진의 권유를 따라 검사의 종류를 선택하겠다고 답변하였다. 복부 초음파검사에서 심한 간섬유화가 의심되어 추가검사를 받아야 할 때 47.1%의 응답자가 비용이 더 높더라도 정확도가 높은 검사를 선택, 39.5%의 환자는 의료진의 권유를 따라 검사를 선택하겠다고 응답하였다. 따라서 DAA나 interferon 치료를 받는 만성 C형간염 환자들의 치료 전후 비침습적 검사를 통해 환자의 예후를 예측하고 간세포암종 감시검사 필요 여부를 정하는 것은 환자 선호도의 관점에서도 타당하다고 할 수 있다.

5) 잠재적 자원의 영향

순간 탄성측정법은 FIB-4보다는 다소 고비용의 검사이며 고가의 장비와 정확한 측정을 위해 숙련된 검사자를 양성하는 과정이 필요하다. 그러나 만성 C형간염 환자의 경우 진행된 간섬유화나 간경변증의 유병률이 높은 집단이므로 순간 탄성측정법을 일차검사로 시행하여 간섬유화를 평가하는 것은 비용-효과적이다. 순간 탄성측정법 시행이 어려운 일차 의료기관의 경우 FIB-4를 일차검사로 시행할 수 있다.

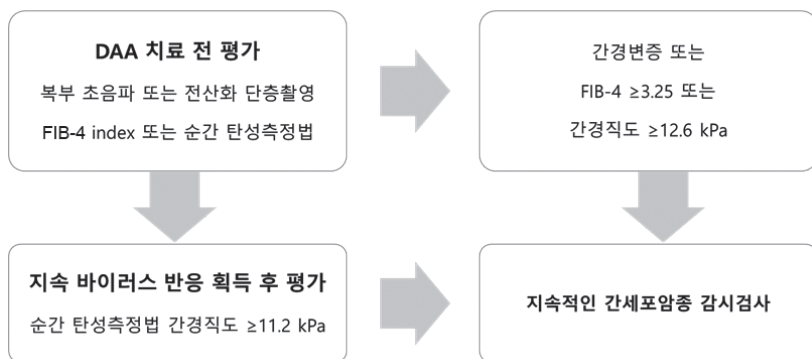
6) 실행 관련: 장애 요인

만성 C형간염 환자에서 치료 전후 간섬유화를 평가하여 간세포암종 감시검사의 대상을 선별하여야 함을 의료진들이 인식할 필요가 있다. 또한 순간 탄성측정법 시행을 위하여는 고가의 장비와 의료진에 대한 교육이 필요하다. 추후 국내 환자를 대상으로 한 연구와 현황 조사가 이루어져야 한다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

FIB-4를 구성하는 혈액검사는 대부분의 의료기관에서 시행 가능하며, 순간 탄성측정법은 쉽고 빠르게 검사가 가능하므로 이러한 접근성, 용이성이 촉진 요인으로 작용할 수 있다. 순간 탄성측정법은 정확도 면에서도 의료진과 환자의 선호도가 높다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구



9) 다양한 대안

FIB-4, 순간 탄성측정법 이외에도 간섬유화 평가에 높은 진단능을 가진 것으로 알려져 있는 횡파 탄성초음파, 자기공명 탄성검사 등을 사용할 수 있다.

10) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 결과 FIB-4가 고령이나 젊은 연령에서는 진단능이 낮다는 한계에 대한 언급이 필요하다는 의견이 있어 위해 부분에 해당 내용을 기술하였다.

8-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	Hepatitis C, Chronic/ OR Hepatitis C/ OR (chronic hepatitis C or hepatitis C virus or hepatitis C).tw,kw
I	2	(Fibroscan or fibrosis staging or transient elastography or TE or vibration controlled transient elastography or VCTE or fibrosis-4 or FIB-4).tw,kw.
P&I	3	1 AND 2
O	4	Carcinoma, Hepatocellular/ OR Liver Neoplasms/ OR (Hepatocellular carcinoma or HCC or liver cancer).tw,kw.
P&I&O	5	3 AND 4
SIGN Filter	6	exp "Sensitivity and Specificity"/ OR (sensitivity OR specificity OR ((pre-test or pretest) adj probability) OR post-test probability OR predictive value* OR predictive value* OR likelihood ratio*).tw.
	7	5 AND 6

Embase

구분	연번	검색어
P	1	'hepatitis c'/exp OR ('chronic hepatitis C' or 'hepatitis C virus' or 'hepatitis C'):ab,ti,kw
I	2	(Fibroscan or (fibrosis NEAR/2 staging) or 'transient elastograp*' or TE or 'vibration controlled transient elastograp*' or VCTE or 'fibrosis-4' or 'FIB-4'):ab,ti,kw
P&I	3	#1 AND #2
O-HCC	4	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver tumor'/exp OR ('Hepatocellular carcinoma' or HCC or 'liver cancer'):ab,ti,kw
P&I&O	5	#3 AND #4
SIGN Filter	6	'sensitivity and specificity'/exp OR (sensitivity OR specificity OR ((pre-test or pretest) NEAR probability) OR 'post-test probability' OR 'predictive value*' OR 'predictive value*' OR 'likelihood ratio*' OR predict* or diagnos* or accuracy):ab,ti,kw
	7	#5 AND #6

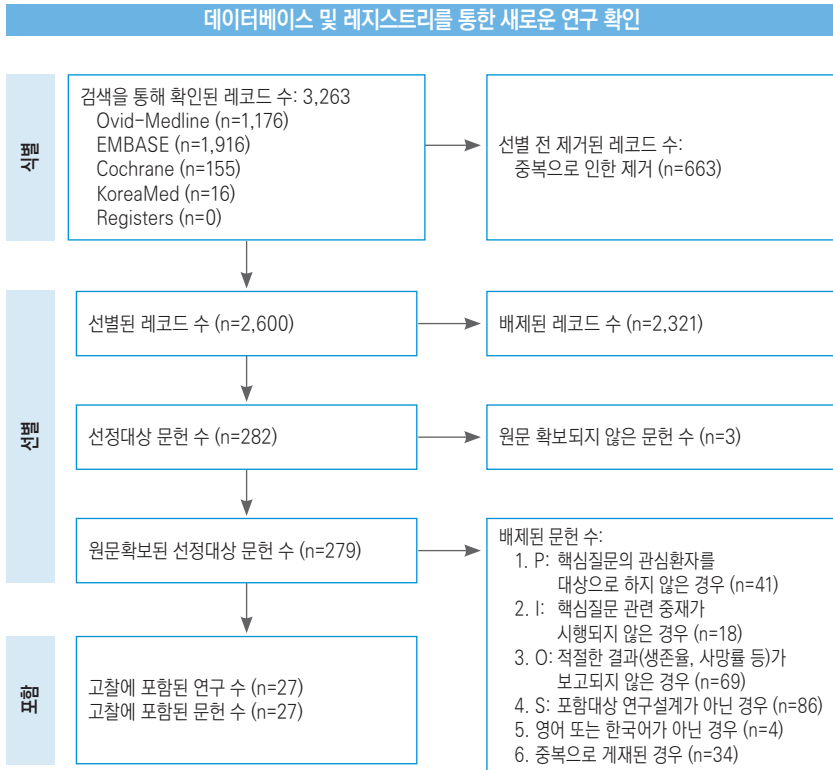
Cochrane library

구분	연번	검색어
P	1	[mh "Hepatitis C"] OR ("chronic hepatitis C" or "hepatitis C virus" or "hepatitis C"):ab,ti,kw
I	2	(Fibroscan or (fibrosis NEAR/2 staging) or "transient elastograp*" or TE or "vibration controlled transient elastograp*" or VCTE or "fibrosis-4" or "FIB-4"):ab,ti,kw
P&I	3	#1 AND #2
O-HCC	4	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] OR [mh "Liver Neoplasms"] ("Hepatocellular carcinoma" or HCC or "liver cancer"):ab,ti,kw
P&I&O	5	#3 AND #4

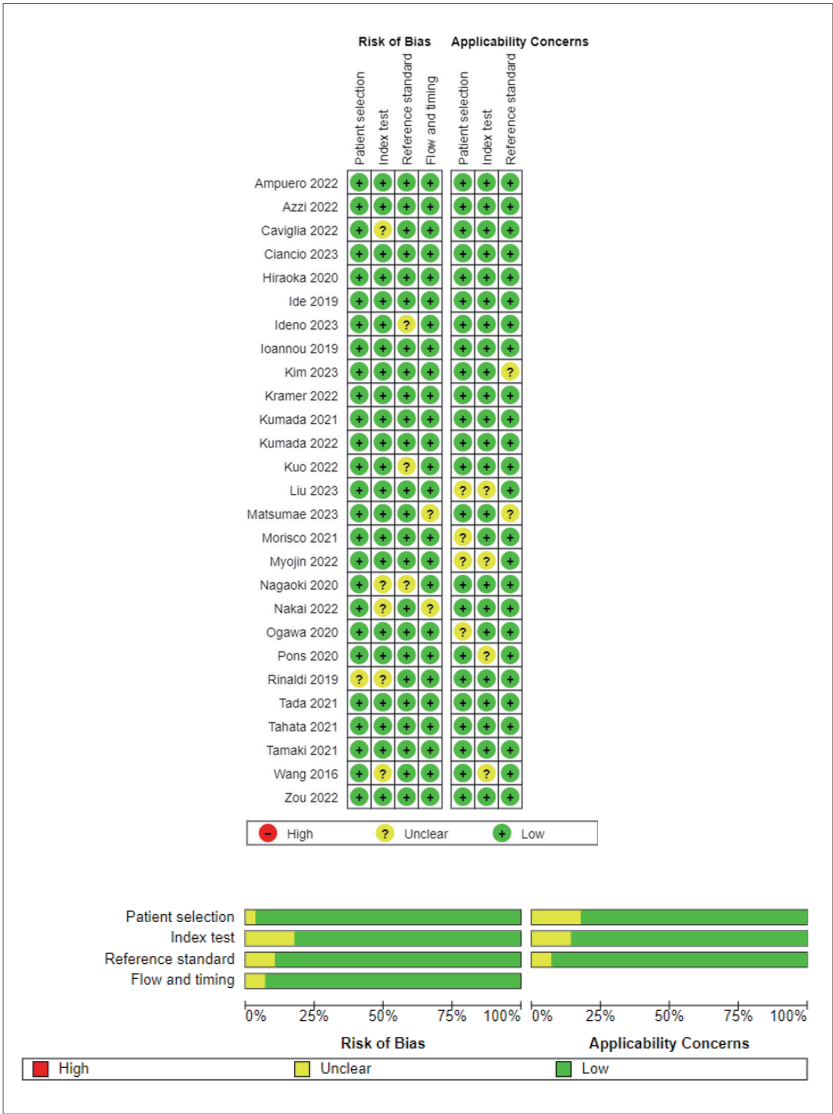
KoreaMed

구분	연번	검색어
P	1	("Hepatitis C"[MH]) OR ("chronic hepatitis C"[ALL] OR "hepatitis C virus"[ALL] OR "hepatitis C"[ALL])
I	2	("Fibroscan"[ALL] or "fibrosis staging"[ALL] or "transient elastography"[ALL] or "TE"[ALL] or "vibration controlled transient elastography"[ALL] or "VCTE"[ALL] "fibrosis-4"[ALL] or "FIB-4"[ALL])
P&I	3	1 AND 2
O-HCC	4	("Carcinoma, Hepatocellular"[MH]) OR ("Liver Neoplasms"[MH]) OR ("Hepatocellular carcinoma"[ALL] or "HCC"[ALL] or "liver cancer"[ALL])
P&I&O	5	2 AND 4

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비돌림 위험도



4) Grade 근거 수준표

Question: Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 FIB-4, 순간 탄성측정법 검사는 간세포암종 발생 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.73 (95% CI: 0.66 to 0.79)		
Specificity	0.60 (95% CI: 0.52 to 0.67)		
Prevalences	3.5%	7%	14%

Outcome	No. of studies (No. of patients)	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
		Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 3.5%	Pre-test probability of 7%	Pre-test probability of 14%	
True positive (patients with HCC after SVR)	19 studies & case-control	Serious	Not serious	Serious	Not serious	None	26 (23 to 28)	51 (46 to 55)	102 (92 to 111)	⊕⊕○○ Low
False negatives (patients incorrectly classified as not having HCC after SVR)	154,408 patients	case-control type studies					9 (7 to 12)	19 (15 to 24)	38 (29 to 48)	
True negatives (patients without HCC after SVR)	19 studies	Serious	Not serious	Serious	Not serious	None	579 (502 to 647)	558 (484 to 623)	516 (447 to 576)	
False positives (patients incorrectly classified as having HCC after SVR)	154,408 patients	case-control type studies					386 (318 to 463)	372 (307 to 446)	344 (284 to 413)	⊕⊕○○ Low

Question: Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 치료 전 측정된 순간 탄성측정법 검사는 간세포암종 발생 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.65 (95% CI: 0.45 to 0.81)		
Specificity	0.69 (95% CI: 0.56 to 0.79)		
Prevalences	4.9%	9.8%	19.6%

Outcome	No. of studies No. of patients	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 4.9%	Pre-test probability of 9.8%	Pre-test probability of 19.6%	
True positives (patients with HCC after SVR)	8 studies 4,871 patients	Cohort & case-control type studies	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	32 (22 to 40)	64 (44 to 79)	127 (88 to 159)	⊕⊕⊕○ Moderate
False negative (patients incorrectly classified as not having HCC after SVR)								17 (9 to 27)	34 (19 to 54)	69 (37 to 108)	
True negative (patients without HCC after SVR)	8 studies 4,871 patients	Cohort & case-control type studies	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	666 (533 to 751)	622 (505 to 713)	555 (450 to 635)	⊕⊕⊕○ Moderate
False positives (patients incorrectly classified as having HCC after SVR)								295 (200 to 418)	280 (189 to 397)	249 (169 to 354)	

Question: Direct acting antiviral, interferon 치료로 지속 바이러스 반응을 획득한 만성 C형간염 환자에서 SVR 획득 후 측정된 순간 탄성측정법 검사는 간세포암종 발생 예측하는 데 사용이 가능한가?

Sensitivity	0.76 (95% CI: 0.69 to 0.82)		
Specificity	0.63 (95% CI: 0.51 to 0.74)		

Prevalences	4.5%	9%	18%
-------------	------	----	-----

Outcome	No. of studies No. of patients	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	Pre-test probability of 4.5%	Pre-test probability of 9%	Pre-test probability of 18%	
True positive (patients with HCC after SVR)	6 studies 3,840 patients	Cohort & case-control type studies	Serious	Not serious	Serious	Not serious	None	34 (31 to 37)	68 (62 to 74)	137 (124 to 148)	⊕⊕○○ Low
False negatives (patients incorrectly classified as not having HCC after SVR)								11 (8 to 14)	22 (16 to 28)	43 (32 to 56)	
True negatives (patients without HCC after SVR)	6 studies 3,840 patients	Cohort & case-control type studies	Serious	Not serious	Serious	Not serious	None	602 (487 to 707)	573 (464 to 673)	517 (418 to 607)	
False positives (patients incorrectly classified as having HCC after SVR)								363 (248 to 468)	337 (237 to 446)	303 (213 to 402)	⊕⊕○○ Low

핵심질문 7

The Korean Association for the Study of the Liver

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

9-1. 관련 근거와 근거 수준

1) 배경

완치를 목적으로 간세포암종을 수술하는 환자에서 합병증 및 간세포암종의 재발은 예후를 결정짓는 중요한 요인으로 아직 이를 예측할만한 검사와 추적 관찰에 대한 명확한 기준이 마련되지 못한 상황이다. 최근 간섬유화를 비침습적으로 확인할 수 있는 여러 검사들이 개발되면서, 간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자를 대상으로 수술 전 비침습적 검사를 통해 수술 후 합병증 발생 및 간세포암종의 재발을 예측하는 데 활용하고자 하는 연구들이 지속적으로 보고되고 있다. 따라서 본 메타분석에서는 지금까지 보고된 문헌들을 토대로 간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자에서 합병증 발생 및 간세포암종 재발을 예측하고 고위험군에 해당하는 환자군을 선별하는 데 순간 탄성측정법이 갖는 유용성을 알아보고자 하였다. 본 문헌고찰에 포함된 연구들의 특성은 표 13, 14와 같다.

2) 문헌 선별

간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법이 수술 후 합병증과 재발률을 예측하는 데 도움이 되는지 확인하기 위해 문헌검색 전략을 통해 문헌 검색을 시행하였으며, 431건의 관련 문헌이 검색되었다. 문헌 선별 과정에서 중복을 제외한 366건의 문헌을 제목과 초록을 이용하여 선별 후 21편의 원문을 검토하였으며, 사전에 정한 선택/배제 기준을 적용하여 13편의 연구가 최종 선택되었다(표 13, 14). 문헌 선별 과정을 통해 선정된 13편의 연구 중 8편은 간세포암종 수술 후 발생한 합병증에 대해 분석한 연구였으며, 5편은 수술 후 간세포암종 재발에 대한 코호트 연구 결과였다.

간세포암종 수술 후 합병증 발생에 대한 연구 중 6개는 중국을 비롯한 아시아

국가에서 이루어졌으며, 2개의 연구는 유럽에서 진행되었다. 아시아에서 진행된 연구는 주로 만성 B형간염 환자들(64.8~100%)을 대상으로 연구가 진행되었으나¹⁸²⁻¹⁸⁷ 이탈리아에서 진행된 연구의 경우 만성 C형간염 환자가 68%로 주를 이루었고, 프랑스에서 진행된 연구의 경우 바이러스에 의한 간세포암종보다 지방간질환 및 다른 원인에 의한 간세포암종 환자들이 71.3%로 아시아에서 진행된 연구와 차이를 보였다.^{188,189} 간 절제술 후 합병증을 확인한 연구는 대부분 수술 후 간부전 발생 여부를 확인하였으며, 2개의 연구에서 복수 발생 여부를 합병증의 주요 인자로 확인하였다.^{183,184} 간세포암종 수술 후 재발률에 대한 연구는 주로 한국과 중국을 비롯한 아시아 국가에서 연구가 이루어졌으며, 만성 B형간염 환자들이 대다수(47~100%) 포함되어 연구가 진행되었다. 간세포암종 재발의 평균 추적 관찰 기간은 25.0~38.3개월이었다. 이처럼 연구된 지역에 따라 간세포암종 발생 원인 질환의 차이를 보였지만, 모든 연구에서 간세포암종 수술 전 시행한 순간 탄성측정법 결과값이 높은 고위험군에서 수술 후 합병증 발생 위험이 증가하였으며 간세포암종 재발의 위험도가 증가하는 결과를 보여주었다. 이는 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 순간 탄성측정법 시행이 수술 후 합병증 발생 및 간세포암종 재발의 위험을 예측하는 데 유용함을 시사한다.

3) 메타분석 결과

간세포암종을 진단받고 간 절제술을 시행받는 환자들을 대상으로 수술 전 순간 탄성측정법을 시행한 8개의 연구들을 메타분석한 결과 순간 탄성측정법에서 높은 결과값을 보인 고위험군에서 낮은 결과값을 보인 저위험군에 비해 간 절제술 후 합병증 발생의 위험이 현저히 증가함을 확인할 수 있었다(위험비 8.3, 그림 16). 다만 연구마다 고위험군 선정의 기준이 되는 순간 탄성측정법 절단값(12~25.6 kPa)이 다양하고, 간 절제술 후 합병증 발생 위험도(3.3~21.2) 또한 연구마다 다소 큰 차이를

보이는 한계점이 있었다. 포함된 연구의 민감도는 76% (95% 신뢰구간, 55-89), 특이도는 85% (95% 신뢰구간, 73-92)로 보고되었다.

순간 탄성측정법이 간세포암종 환자에서 간 절제술 후 재발을 예측하는 데 유용한지 알아보기 위해 5개의 문헌에 대해 메타분석을 시행하였으며, 순간 탄성측정법에서 높은 결과값을 보인 고위험군에서 간 절제술 후 재발률이 유의하게 증가함을 확인할 수 있었다(위험비 2.1, 그림 17). 간세포암종 재발의 고위험군을 선정하는 순간 탄성측정법의 절단값은 7.4-13.4 kPa로 다양하게 조사되었으며, 민감도는 60% (95% 신뢰구간, 47-72), 특이도는 60% (95% 신뢰구간, 46-72) 정도로 나타났다. 고위험군에 해당하는 환자의 간세포암종 재발 위험비는 1.9배에서 3.1배로 연구마다 큰 차이를 보이지는 않았다. 다만 연구에 포함된 모든 연구가 아시아에서 진행되었으며, 간세포암종의 병인으로 만성 B형간염인 환자들이 주로 포함되어 연구가 진행되었다는 점은 연구의 한계점으로 생각되며, 추후 검증을 위한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

표 13. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약(간 절제술 후 합병증)

참고문헌	출판 연도	국가	환자 수	평균 연령 (년)	남성	연구 기간	간세포암종의 원인	수술 후 합병증	절단값 (kPa)	민감도 (%)	특이도 (%)	예측 AUC
Kim et al ¹⁸⁶	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 ¹³⁰	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 ¹⁸³	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 ¹⁸⁴	2015	중국	75	52.2	59 (78.7%)	2012- 2014	B형간염 100%	간부전 복수	15.6	77	98	0.90
Lei et al ¹⁸⁵	2017	중국	247	53.3	218 (86.0%)	2015	B형간염 100%	간부전	14	95	68	0.86
Rajakannu et al ¹⁸⁸	2017	프랑스	106	67.5	84 (79.2%)	2014- 2016	바이러스 간염38.7% 비알코올 지방간질환 24.5% 기타 46.8%	간부전	22	42.9	92.6	0.81
Chong et al ¹⁸⁷	2017	중국	255	69	218 (85.5%)	2010- 2014	B형간염 81.6% C형간염 6.7% 기타11.7%	간부전	12	43	93	0.65
Wu et al ¹⁸²	2017	중국	54	48	49 (90.7%)	2013- 2014	B형간염 64.8% C형간염 7.4% 기타27.8%	간부전	16.2	71.4	85.1	0.76

kPa, kilopascal; AUC, area under the curve.

표 14. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약(간 절제술 후 간세포암종 재발)

참고문헌	출판 연도	국가	환자 수	평균 연령 (년)	남성(%)	연구 기간	간세포암종의 원 인	추적 관찰 기간 (개월)	절단값 (kPa)	민감도 (%)	특이도 (%)	예측 AUC
Jung et al ¹⁹¹	2012	한국	133	57	117 (88.0%)	2006- 2009	B형간염 86.5% C형간염 6% 기타 7.5%	25	13.4	64.7	76.1	0.68
Qi et al ¹⁹²	2017	중국	263	58	168 (63.9%)	2010- 2015	B형간염 100%	56	13.2	66.3	84.7	0.67
Wang et al ¹⁹³	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 ¹⁹⁴	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 ¹⁹⁵	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.

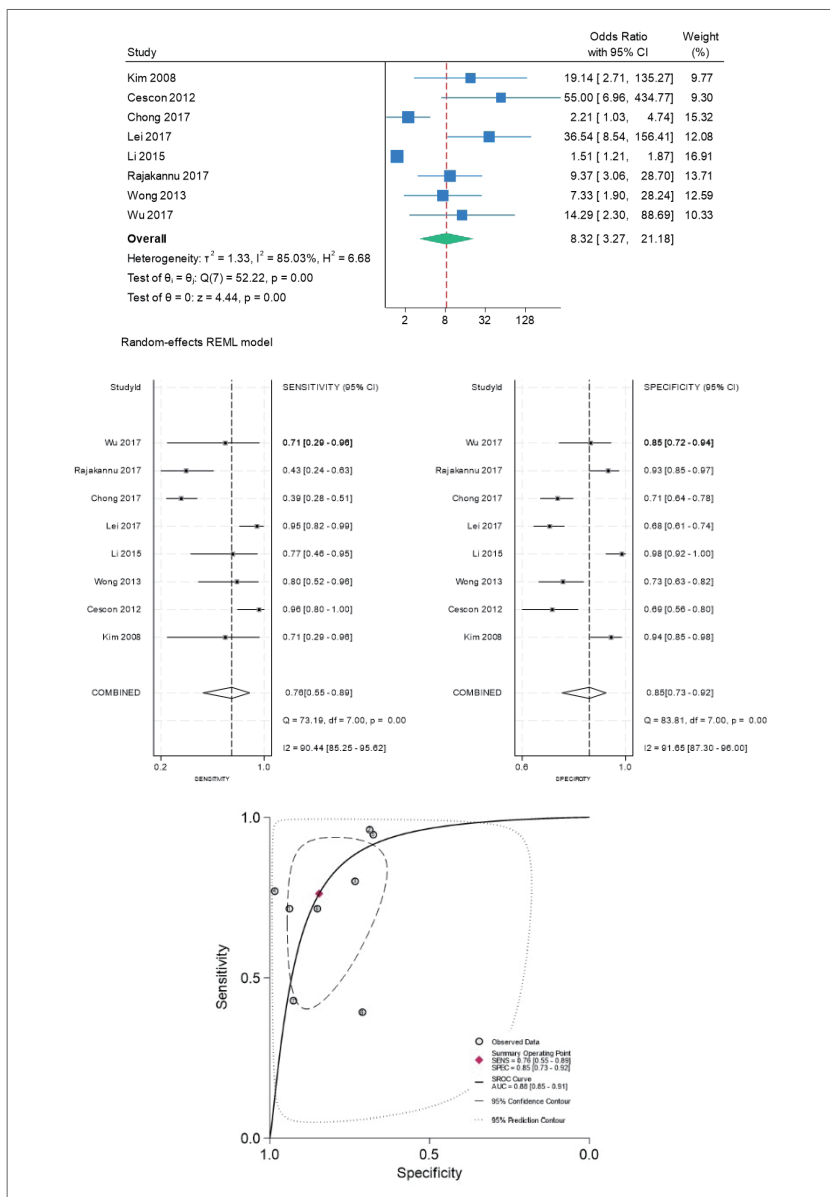


그림 16. 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법의 간 절제술 후 합병증 발생 예측 능력에 대한 근거 합성 결과. CI, confidence interval.

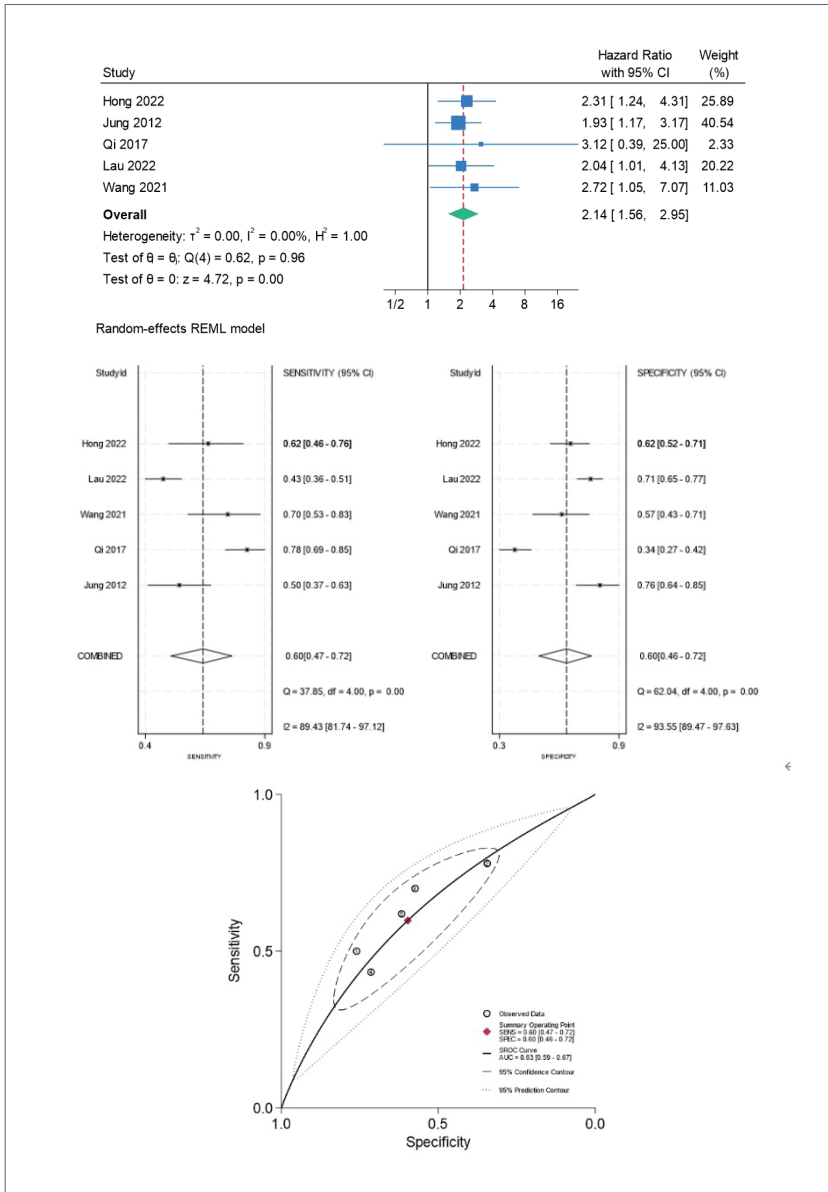


그림 17. 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법의 간 절제술 후 간세포암종 재발 예측능에 대한 근거 합성 결과. CI, confidence interval.

9-2. 권고 고려사항

1) 이득(편익)

본 메타분석을 통해 간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자에서 수술 전 순간 탄성측정법 시행이 수술 후 합병증 발생의 고위험군을 선별하는 데 유용하게 활용될 수 있음을 확인하였다. 간세포암종 수술 후 합병증 발생에 대해 연구한 또 다른 메타분석에서도 순간 탄성측정법을 비롯한 간섬유화 측정을 위한 비침습적 검사의 시행이 수술 후 합병증 발생의 위험도를 예측하는 데 유용한 것으로 나타나(위험비 1.76) 본 메타분석 결과와 유사하였다.¹⁹⁶ 또한 간세포암종으로 간 절제술 후 재발을 예측하는 연구 결과에서도 순간 탄성측정법 결과값이 높은 고위험군에서 간세포암종 재발의 위험이 높은 일관된 연구 결과를 보여 주고 있어, 간세포암종을 수술받는 환자를 대상으로 수술 전 순간 탄성측정법의 시행은 얻는 이득(편익)이 크며 고위험군 선별에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

2) 위해

순간 탄성측정법의 경우 비침습적인 검사로 비교적 검사시간도 짧은 장점을 가지고 있어 환자가 가지는 위해는 미미할 것으로 예측된다. 다만 수술 전 검사 시행으로 인한 환자의 비용 부담 증가가 우려되나, 간 조직검사 없이도 섬유화의 정도를 예측할 수 있어 그 이득이 상대적으로 높을 것으로 본다.

3) 이득과 위해의 저울질

간세포암종으로 수술적 치료를 받는 환자의 재발률 및 합병증의 위험도를 평가하는 데 순간 탄성측정법의 이득은 명확하다. 다만 의료보험 적용이 되지 않는 현실을 고려하여 검사의 이득과 비용 부담에 대해 환자에게 충분한 설명 후 검사를 시행하고,

검사 일정을 미리 계획하여 수술 전 검사 시행이 수술 일정에 지장이 없도록 해야 한다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

간세포암종을 진단받고 수술적 치료를 받는 환자를 대상으로 아직 추후 재발이나 합병증을 예측할만한 검사 방법이 마땅치 않은 상황에서 순간 탄성측정법과 같은 비침습적 검사의 활용은 간세포암종을 수술하는 외과 및 임상 의사에서 점차 선호도가 증가할 것으로 예상된다. 국내 7개 병원을 내원한 119명의 환자와 일반인을 대상으로 시행한 설문조사에서 간섬유화 진행이 의심되어 검사를 받아야 할 경우 50.4%의 응답자가 의료진의 권유에 따라 추가검사의 종류를 선택하겠다고 답변하여, 검사의 필요성에 대한 충분한 설명이 이루어 진다면 환자들의 선호도는 높을 것으로 생각된다.

5) 잠재적 자원의 영향

간 절제술 전 순간 탄성측정법 시행으로 인해 간세포암종 환자의 수술 전 평가 비용이 증가할 것으로 예상된다. 하지만 검사에 따른 고위험 군 선별이 수술 후 추적 관찰 전략에 반영되고 조기에 합병증 및 간세포암종의 재발을 확인함으로써 얻을 수 있는 환자의 예후 향상 및 치료에 따른 비용 절감 효과 등을 고려할 때 검사 시행에 따른 비용 부담보다 환자가 얻는 이득이 더 클 것으로 기대된다.

6) 실행 관련: 장애 요인

순간 탄성측정법에 대한 장애 요인은 핵심질문 1에 기술된 것으로 같음한다.

7) 실행 관련: 촉진 요인

순간 탄성측정법의 활용 및 유용성에 대한 연구 결과가 지속적으로 보고되면서, 간세포암종으로 간 절제술을 시행하는 외과 의사와 간질환 진료 의료진에게 검사의 필요성에 대한 인식이 점차 증대되고 있다. 따라서 앞으로 간세포암종으로 수술받는 환자에서 수술 전 검사로 많이 활용될 수 있을 것으로 기대되며, 간세포암종 수술을 받는 환자에게는 검사의 방법 및 유용성에 대한 충분한 설명 및 안내가 이루어진다면 검사에 대한 거부감이 줄어들고 검사에 대한 선호도가 증대될 것으로 기대된다.

8) 실행 관련: 권고안 실행을 위한 조언/도구

연구의 결과들을 종합해보면 순간 탄성측정법은 간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자에서 수술 후 합병증 및 재발을 예측하는 데 도움이 된다. 다만 고위험 집단으로 선정된 환자군에 대한 추적 관찰 방법 및 기간에 대한 추가 연구가 필요하며, 검사에 따른 비용 효과에 대한 부분을 잘 판단하고 선택하도록 해야 한다. 또한 비만이나 복수가 동반되어 순간 탄성측정법 시행이 어려운 환자에게 대안으로 실행할 검사나 방법에 대한 논의가 필요하다.

9) 권고안 실행을 위한 감독 및 평가 기준

간세포암종으로 간 절제술을 시행하는 의료기관의 의료진을 대상으로 수술 후 합병증 및 재발률 예측을 위해 순간 탄성측정법 시행이 갖는 이득과 위해, 의료비용의 지출 등에 대한 충분한 설명을 하여 환자가 선택하였는지 조사한다. 검사 시행 후 검사 결과에 따라 수술 후 합병증 발생 및 간세포암종 재발에 대한 추적 관찰에 활용하도록 권고하며, 이에 대한 정기적인 감독 및 평가를 고려한다.

10) 다양한 대안

순간 탄성측정법의 대안으로 간세포암종으로 간 절제술을 시행받는 환자를 대상으로 수술 후 합병증 및 재발률을 예측하기 위해 연구되고 있는 다양한 비침습적 검사들을 고려해볼 수 있다. 2017년 중국에서 280명의 간세포암종 환자를 대상으로 횡파 탄성측정법을 활용하여 수술 후 합병증 발생에 대한 연구를 진행하였는데, 절단값 11.75 kPa을 기준으로 수술 후 합병증 발생을 예측하는 데 우수한 결과를 보여주었다(예측 AUC 0.76).¹⁹⁷ 또한 2017년 일본에서 175명의 간세포암종 환자를 대상으로 자기공명 탄성검사를 시행하여 수술 후 합병증 발생을 조사하였는데, 절단값 5.3 kPa을 기준으로 매우 우수한 예측능을 보여(예측 AUC 0.81), 간 절제술 전 검사로서의 유용성을 보여주었다.¹⁹⁸ 하지만 이러한 연구들은 아직 검증 및 순간 탄성측정법과의 비교 연구가 부족하여 이에 대한 추가 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그 외에도 기존의 임상 정보와 혈액검사를 활용한 다양한 비침습적 검사 방법들을 활용하여 간섬유화 진행 및 수술 후 예후를 예측하려는 연구도 진행되고 있어 추후 순간 탄성측정법의 대안으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

11) 권고결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토와 합의회의 결과를 토대로 권고문의 등급을 다시 검토하였으며, 권고 등급을 구성한 표를 제작하여 권고 등급 선정에 대한 자료를 포함하였다. 포함과 제외 기준에 내용을 합의회의 결과를 토대로 수정하였으며, 본문 내용에 용어와 기술 형태를 일관되게 수정 보완하여 표기하였다.

9-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	연번	검색어
P	1	Carcinoma, Hepatocellular/ OR Liver Neoplasms/ OR (Hepatocellular carcinoma or HCC or liver cancer or Liver Cell Carcinoma).
	2	Hepatectomy/ OR (hepatectomy or resection or surgery or operation or operative or post-op* or postop*).
I	3	Fibroscan or (fibrosis adj2 staging) or transient elastograp* or liver stiffness measurement or TE or vibration controlled transient elastograp* or VCTE).
P&I	4	#1 AND #2 AND #3

Embase

구분	N	검색어
P	1	'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver tumor'/exp OR ('liver cell carcinoma' or HCC or 'liver tumor'):ab,ti,kw
	2	'hepatectomy'/exp OR ('hepatectomy' or 'resection' or 'surgery' or 'operation' or 'operative' or 'post-op*' or 'postop*'):ab,ti,kw
	3	#1 AND #2
I	4	('Fibroscan' or (fibrosis NEAR/2 staging) or 'transient elastography' or 'liver stiffness measurement' OR TE or 'vibration controlled transient elastography' or VCTE):ab,ti,kw
P&I	5	#3 AND #4

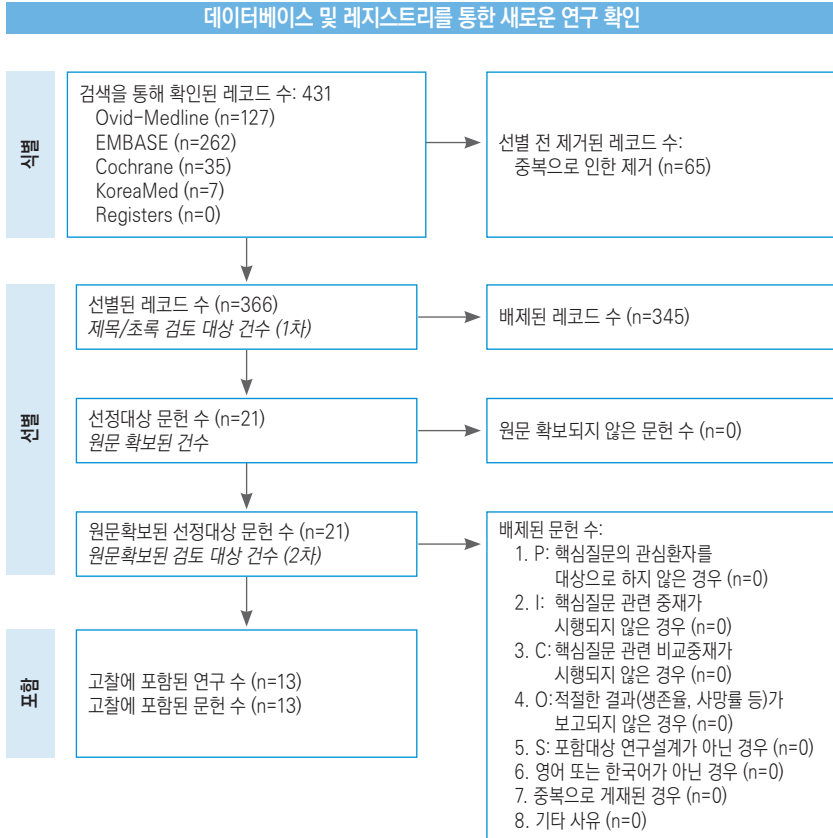
Cochrane library

구분	N	검색어
P	1	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] OR [mh "Liver Neoplasms"] OR ("Carcinoma, Hepatocellular" or HCC or "Liver Neoplasms"):ab,ti,kw
	2	[mh "Hepatectomy"] OR ("hepatectomy" or "resection" or "surgery" or "operation" or "operative" or "post-op*" or "postop*"):ab,ti,kw
	3	#1 AND #2
I	4	("Fibroscan" or (fibrosis NEAR/2 staging) or "transient elastography" or "liver stiffness measurement" OR TE or "vibration controlled transient elastography" or VCTE):ab,ti,kw
P&I	5	#3 AND #4

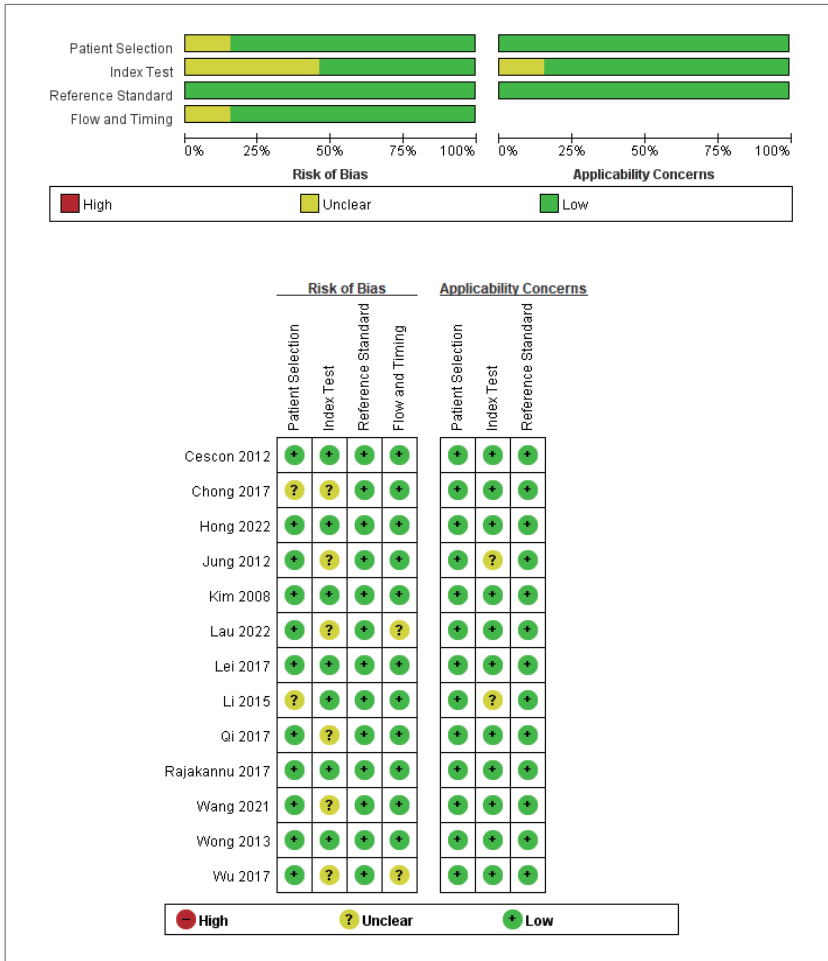
KoreaMed

검색 사이트	N	검색어
KoreaMed	1	("Carcinoma, Hepatocellular"[MH]) OR ("Liver Neoplasms"[MH]) OR ("Carcinoma, Hepatocellular"[ALL] or "HCC"[ALL] or "Liver Neoplasms"[ALL])
	2	("Hepatectomy"[MH]) OR ("hepatectomy"[ALL] or "resection"[ALL] or "surgery"[ALL] or "operation"[ALL] or "operative"[ALL] or "post-op"[ALL] or "postoperative"[ALL])
	3	1 AND 2
	4	("Fibroscan"[ALL] or "fibrosis staging"[ALL] or " staging fibrosis"[ALL] or "transient elastography"[ALL] or "liver stiffness measurement"[ALL] OR "TE"[ALL] or "vibration controlled transient elastography"[ALL] or "VCTE"[ALL])
	5	4 AND 3

2) 문헌 선정 흐름도



3) 비뚤림 위험도



4) Grade 근거 수준표

Question: 간세포암종 환자에서 간 절제술 전 시행한 순간 탄성측정법은 수술 후 합병증 및 재발을 예측하는 데 사용이 가능한가?

No. of studies	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance	
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	[intervention] VCTE high risk group	[comparison] VCTE low risk group	Relative (95% CI)			Absolute (95% CI)
Complications												
8	Observational studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	135/313 (43.1%)	18/696 (26.0%)	RR 8.32 (3.27 to 21.18)	1,000 more per 1,000 (from 590 more to 1,000 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
HCC recurrence												
5	Observational studies	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Strong association	248/494 (50.2%)	185/548 (33.8%)	HR 2.14 (1.56 to 2.95)	248 more per 1,000 (from 136 more to 366 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

VCTE, vibration controlled transient elastography; CI, confidence interval; RR, risk ratio; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio.

핵심질문 8

The Korean Association for the Study of the Liver

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

권고문

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.

10-1. 관련 근거와 근거 수준

간경변증은 전 세계적으로 8번째로 흔한 사망 원인을 차지하고,¹⁹⁹ 50-75세 인구의 7번째로 흔한 장애 원인을 차지한다.²⁰⁰ 간경변증은 간 내 염증이 수년간 지속되며 간섬유화가 진행되어 발생하는데, 간경변증의 주요 원인으로 비알코올 지방간질환, 알코올 관련 간질환, 만성 바이러스 감염이 있다. 최근 연구들에서 혈청학적 검사, 순간 탄성측정법 또는 영상학적 검사를 이용하여 간섬유화를 비침습적으로 비교적 정확도가 높게 측정할 수 있음이 알려졌다.²⁰¹ 따라서 간질환 발생 위험이 있는 인구집단에서 간섬유화를 선별하는 데 비침습적 간섬유화검사를 이용해 볼 수 있다.

연구가 많지는 않지만 전 세계 다양한 지역에서 비침습적 간섬유화검사를 이용하여 일반 인구집단에서의 유병률을 조사한 보고에 따르면, 기존에 간질환을 알고 있지 않은 인구집단의 상당한 비율에서 진단받지 않았던 의미있는 간섬유화나 간경변증이 있었다.²⁰² 최근 발표된 체계적 문헌고찰에서 1900년부터 2015년까지 출판된 19개의 연구에 포함된 환자의 자료를 수집하여 보고하였는데, 일반 인구집단에서 간섬유화의 유병률은 2-19%였다.²⁰³

본 임상 질문은 2023년 6월 13일 문헌 검색을 시행하여 6,429건의 문헌이 검색되었다. 중복을 제외한 6,357건을 선별하고, 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 110편의 원문을 선택하여 검토한 뒤, 사전에 정한 선택/배제 기준을 적용하여 핵심적 및 중요한 결과 지표에 대해서 최종적으로 44편의 연구가 선택되었고, 수기 검색을 통해 1편의 문헌이 추가되었다. 최종적으로 고찰에 포함된 문헌은 45편이었다. 이번 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 표 15와 같이 일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 이용하여 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 또는 간경변증의 유병률에 대한 자료를 확인할 수 있는 45개의

연구를 선별하여 분석에 이용하였다. 연구마다 사용한 비침습적 간섬유화검사가 다양하였는데 순간 탄성측정법, FIB-4, FibroTest, NFS, 자기공명 탄성검사를 이용한 연구가 각각 27개, 13개, 2개, 1개, 2개였다. 지역에 따라 유럽 연구 19개, 서태평양 연구 13개, 아메리카 연구 9개였고, 그 외에 동남아시아 연구 2개, 아프리카 연구 1개, 다지역 연구 1개가 보고되었다.

표 15. 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 포함된 연구 요약

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간섬유화검사	환자 수	평균 나이(세)	위험 인자 유형률	예이는 간섬유화(≥F2)		진행된 간섬유화(≥F3)		간경변증(F4)	
							절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)
Bernal-Reyes et al. ²⁰⁴	2021	멕시코	FB-4	585	48.2±4.1	대사관련 지방간질환 41.3%, 대사증후군 41.8%	N/A	2.2	N/A	2.2		
Blanco-Grau et al. ²⁰⁵	2021	스페인	FB-4	18,102	N/A	N/A			≥3.25	1.5		
Eguchi et al. ²⁰⁶	2012	일본	FB-4	5,075	50.0±9.5	비알코올 지방간질환 29.7%			≥2.67	1.9		
Hagström et al. ²⁰⁷	2020	스웨덴	FB-4	126,941	52.0 (43.9-62.9)*	2형당뇨병 4.01%, 비만 8.2%			≥2.67	1.4		
Hallon et al. ²⁰⁸	2021	미국	FB-4	29,707	54±21	N/A			>2.67	7.3		
Huber et al. ²⁰⁹	2022	독일	FB-4	14,950	55.0 (25-74)*	비만 25.2%, 2형당뇨병 9.3%, 이상지질혈증 34.6%, 대사증후군 30.5%, 알코올 2.9%			>2.67	1.1		
Ouzan et al. ²¹⁰	2021	프랑스	FB-4	2,121	62±10	비만 13%, 2형당뇨병 10%, 알코올 13%			>2.67	1.7		
Rivera-Andrade et al. ²¹¹	2019	과테말라	FB-4	411	55.4±1.06	비만 30.9%, 2형당뇨병 21.6%, 대사증후군 64.2%, 알코올 21.2%			>2.67	4.1		
Sato et al. ²¹²	2022	일본	FB-4	6,087	47 (11-69) [†]	비만 25.5%, 2형당뇨병 5.2%, 이상지질혈증 45.2%			>2.67	1.2		
Schormann et al. ²¹³	2021	이스라엘	FB-4	8,511	61.8±10.4	비만 33.4%, 스테틴 사용 19.2%			≥2.67	2.3		
Schreiner et al. ²¹⁴	2022	미국	FB-4	20,556	51.0±16.6	2형당뇨병 29.5%, 비알코올 지방간질환 2.3%, 만 성간질환 8.2%			>2.67	7		
Sugiyama et al. ²¹⁵	2022	일본	FB-4	75,666	N/A	비알코올 지방간질환 23.7%, 알코올 13.8%			≥2.67	2.3		
Sung et al. ²¹⁶	2020	한국	FB-4	200,479	36.4±7.7	BMI 25.0 이상 15.8%, 2형당뇨병 1.2%			≥2.67	0.25		
Alvesekera et al. ²¹⁷	2020	영국	순간 탄성측정법	3,600	24 (23-25)*	비만 13.4%, 복벽 음주 12.7%			≥7.9 kPa	2.7 ≥11.7 kPa	1.5 0.3	

표 15. 계속

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간염유화검사	환자 수	평균 나이(세)	위험 인자 유병률	예미는 간염유화(≥F2)		진행된 간염유화(≥F3)		간경변증(F4)	
							절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)
Altınk et al. ²¹⁸	2017	네덜란드	순간 탄성 측정법	2,424	66.5±7.4	비만 21.2%, 2형당뇨병 10.5%, 지방종34.6%, 대사증후군44.5%, 알코올 15.9%	≥8 kPa	5.2				
Asciolla et al. ²¹⁹	2022	인도	순간 탄성 측정법	1,660	45.5±60(도사) 45.1±79(지방)	비만 65.2% (도사)/49.9% (지방), 2형당뇨병 30.1% (도사)/14.8% (지방)	≥7.9 kPa	≥8.6 kPa	≥14.2 kPa			
Bata et al. ²²⁰	2011	일본	순간 탄성 측정법	416	47.4±13.6	BMI 25.0상 16.6%, 비알코올 지방간질환 28.1%, 알코올 36.3%	≥5.9 kPa	14.3				
Bienes-Vidal et al. ²²¹	2022	덴마크	순간 탄성 측정법	3,460	57±13	평균 BMI 27.3±7, 2형당뇨병 9.8%	>8 kPa	11.6				
Caballería et al. ²²²	2018	스페인	순간 탄성측정법	3,014	54±12	비만 31%, 2형당뇨병 10%, 대사증후군 28%, 알코올 9%, B형간염 1%, C형간염 0.3%	≥8 kPa	5.8	≥9 kPa	3.6		
Calteja et al. ²²³	2022	스페인	순간 탄성측정법	11,440	51 (42-60)*	비만 21.8%, 2형당뇨병 13.5%, 이상지질 혈증 64.8%, 대사증후군 15.4%, 알코올 3.9%, B형간염 0.8%, C형간염 1.3%	≥8 kPa	5.61	≥10 kPa	2.6		
Chávez-Tapia et al. ²²⁴	2015	멕시코	순간 탄성측정법	299	44.6±17.1	2형당뇨병 15.1%, 비만 21.1%, 이상지질혈 증 17.1%, 알코올 11.7%			≥9 kPa	7.35		
Cheng et al. ²²⁵	2016	대만	순간 탄성측정법	559	56.2±16.4	BMI 27.0상 21%, 2형당뇨병 11.1%, 이상 지질혈증 26.8%	≥7 kPa	7.2	≥8 kPa	4.0		
Cardullo et al. ²²⁶	2021	미국	순간 탄성측정법	4,371	47.9±10.57	평균 BMI 29.5±0.3, 2형당뇨병 12.8%, B형간염 0.2%, C형간염 1%	≥8 kPa	10.5	≥9.6 kPa	6.6	≥13 kPa	2.9
Coste et al. ²²⁷	2022	스페인	순간 탄성측정법	986	56.2±8.9	비만 22.5%, 2형당뇨병 8.5%, 이상지질혈증 63.1%, 대사증후군 24.4%, 알코올 9.6%	≥9.2 kPa	1.9			≥12.5 kPa	0.5
Eskridge et al. ²²⁸	2021	미국	순간 탄성측정법	940	47.6	비만 44.8%, 2형당뇨병 26.3%	>7.5 kPa	13.5	>10 kPa	5.21	>14 kPa	2.02

표 15. 계속

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간염유화검사	환자 수	평균 나이(세)	위험 인자 유병률	예외는 간염유화(≥F2)		진행된 간염유화(≥F3)		간경변증(≥F4)	
							절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)
Fabrellas et al. ²²⁹	2013	스페인	순간 탄성측정법	485	47.2±13.3	평균 BMI 27.6±5.1, 알코올 9%	≥68 kPa	5.7				
Fung et al. ²³⁰	2014	홍콩	순간 탄성측정법	2,401	44(17~80) [†]	평균 BMI 23.3, 비알코올 지방간질환 42.3%			≥8.7 kPa	1.2	≥10.3 kPa	0.17
Graupera et al. ¹⁸¹	2022	다국가	순간 탄성측정법	3,979	55±12.2	N/A	≥8 kPa	5.6			≥12 kPa	1.2
Kjaergaard et al. ²³¹	2023	덴마크	순간 탄성측정법	1,973	57(52~62)*	비만 23%, 2형당뇨병 4%, 대사증후군 43%, 알코올 10%	≥8 kPa	3.4			≥12 kPa	0.9
Lemoine et al. ²³²	2014	감비아	순간 탄성측정법	72	49.5(39~57)*	BMI 중량값 21.9	>12 kPa	11.0				
Llop et al. ²³³	2021	스페인	순간 탄성측정법	11,440	50.3±12.5	비만 21.8%, 대사증후군 15.4%, 알코올 9.1%, B형간염 0.8%, C형간염 1.3%	>8 kPa	5.6	≥10 kPa	2.9	>15 kPa	1.2
Long et al. ²³⁴	2021	미국	순간 탄성측정법	3,276	54.3±9.1	비만 32.3%, 2형당뇨병 8.7%, 지방중 28.8%, 대사증후군 26.4%, 알코올 7%	≥82 kPa	8.8	≥9.7 kPa	5.0	13.6 kPa	1.6
Marady et al. ²³⁵	2017	홍콩	순간 탄성측정법	749	47.8±10.5	평균 BMI 22.6, 2형당뇨병 4.5%			9.6 kPa	2.0		
Nagaoki et al. ²³⁶	2022	일본	순간 탄성측정법	488	56 (45~68)*	2형당뇨병 15.4%, 이식지질혈증 17.6%, 음주 15.8%, B형간염 1.6%, C형간염 0.8%	≥66 kPa	7.8	≥8 kPa	2.8	≥10 kPa	1.0
Petta et al. ²³⁷	2017	이탈리아	순간 탄성측정법	890	53±14	비만 29.1%, 골다공증에 또는 2형당뇨병 19.8%			≥9.6 kPa	4		
Ramakrishnan et al. ²³⁸	2022	인도	순간 탄성측정법	901	N/A	BMI 29(15~40), 2형당뇨병 18.3%, 대사증후 군 23.6%, 알코올 22.6% (남자)	≥6.5 kPa	14.4	≥9.5 kPa	2.2	≥12 kPa	0.8

표 15. 계속

참고문헌	출판 연도	국가	비침습적 간염유형검사	환자 수	평균 나이(세)	위험 인자 유병률	예측되는 간염유형(F2)		진행된 간염유형(F3)		간경변증(F4)			
							절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)	절단값	유병률(%)		
Roulot et al. ²³⁹	2011	프랑스	순간탄성측정법	1,190	57.7±8.8	비만 17.1%, 대사증후군 20.3%	≥8 kPa	7.5	>13.6	0.76	kPa			
Trifan et al. ²⁴⁰	2023	루마니아	순간탄성측정법	1,027	53.1±13.6	비만 28.4%, 2형당뇨병 22.3%	≥8 kPa	17.9	≥9.6	5.6				
Wong et al. ²⁴¹	2012	홍콩	순간탄성측정법	759	48±11	2형당뇨병 5.2%, 대사증후군 20.3%, 알코올 22%	≥9.6	2.0	kPa	kPa				
You et al. ²⁴²	2015	한국	순간탄성측정법	159	56.0±10.6	BMI 25.0 이상 41.5%, 2형당뇨병 11.9%	>7 kPa	6.9	>0.48	2.8	kPa			
Poynard et al. ²⁴³	2010	프랑스	FibroTest	7,463	N/A	BMI 27.0 이상 32.5%, 대사증후군 53.5%, 알코올 22.6%, B형간염 0.1%								
Zelber-Sagi et al. ²⁴⁴	2012	이스라엘	FibroTest	338	50.8±10.4	평균 BMI 27.1, 2형당뇨병 6.8%, 대사증후군 18.6%	≥0.32	12.8	≥0.59	0.9				
García-Compeán et al. ²⁴⁵	2020	멕시코	NFS	695	47.8±16.4	비만 35.5%, 2형당뇨병 15.8%	>0.676	8.1						
Kang et al. ²⁴⁶	2020	한국	자기공명 탄성검사	2,170	50.6±8.5	비만 15.8%, 2형당뇨병 12.9%, 비알코올 지방 간질환 19.0%, 대사증후군 22.4%, 알코올 21.9%, B형간염 또는 C형간염 9.9%	≥3 kPa	5.1	≥3.6	1.3	kPa			
Nah et al. ²⁴⁷	2021	한국	자기공명 탄성검사	8,183	47.2±10.8	BMI 25.0 이상 45.6%, 2형당뇨병 11.2%, 대사증후군 21.9%, 알코올 36.9%, B형 간염 8.6%, C형간염 0.3%	≥2.9	9.5	≥3.6	2.6				

FIB-4, Fibrosis-4 index; N/A not available; kPa, kilopascal; BMI, body mass index; NFS, NAFLD fibrosis score.

*종양값(interquartile range).

¹종양값(범위).

1) FIB-4를 이용한 진행된 간섬유화 유병률

일반 인구집단에서 FIB-4를 이용하여 간섬유화 유병률을 보고한 13개의 연구를 분석하였다. 이 중 11개의 연구는 진행된 간섬유화에 대한 절단값으로 2.67을 사용하였고, 1개의 연구는 3.25를 사용하였으며 나머지 1개의 연구는 절단값을 보고하지 않았다(표 15). 일반 인구집단에서 FIB-4를 이용한 진행된 간섬유화의 유병률은 2.3% (95% 신뢰구간, 1.2-3.7)였다. 지역에 따른 유병률을 분석한 결과 아메리카 지역 5.7%, 유럽 지역 1.5%, 서태평양 지역 1.3%였다(표 16).

표 16. 일반 인구집단에서 FIB-4를 이용하여 보고한 진행된 간섬유화 유병률에 대한 근거 합성 결과

비침습적 간섬유화검사	간섬유화 단계	연구 수	지역	환자 수	유병률(%) (95% 신뢰구간)	I ² (%) (P-value)
FIB-4	진행된 간섬유화 (≥F3)	13	전체	509,191	2.3 (1.2-3.7)	99.8 (0.001)
		4	아메리카	51,259	5.7 (4.7-6.8)	92.7 (<0.001)
		5	유럽	170,625	1.5 (1.3-1.9)	92.3 (<0.001)
		4	서태평양	287,307	2.3 (1.2-3.7)	99.9 (<0.001)

FIB-4, fibrosis-4.

2) 순간 탄성측정법을 이용한 간섬유화 유병률

일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화 유병률을 보고한 연구는 27개였고, 각 연구에서 사전에 정의된 특정 절단값에 따른 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증의 유병률을 보고하였다.

2-1) 순간 탄성측정법을 이용한 의미있는 간섬유화 유병률

이 중 의미있는 간섬유화의 유병률을 보고한 22개의 연구를 분석하였다(표 17). 일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용한 의미있는 간섬유화의 유병률은 7.3% (95% 신뢰구간, 5.9-8.8)였다. 지역에 따른 유병률은 아메리카 10.7%, 유럽 6.1%,

서태평양 7.1%였다.

2-2) 순간 탄성측정법을 이용한 진행된 간섬유화($\geq F3$) 유병률

다음으로 진행된 간섬유화의 유병률을 보고한 15개의 연구를 분석하였다(표 17). 일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용한 진행된 간섬유화의 유병률은 3.5% (95% 신뢰구간, 2.7-4.5)였다. 지역에 따른 유병률은 아메리카 5.8%, 유럽 3.1%, 서태평양 2.4%였다.

2-3) 순간 탄성측정법을 이용한 간경변증(F4) 유병률

마지막으로 일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용한 간경변증의 유병률을 보고한 14개의 연구를 분석하였다(표 17). 일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용한 간경변증의 유병률은 1.2% (95% 신뢰구간, 0.8-1.8)였다. 지역에 따른 유병률은 아메리카 2.2%, 유럽 1.1%, 서태평양 0.2%, 동남아시아 1.4%였다.

표 17. 일반 인구집단에서 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화의 유병률을 보고한 27개의 연구 메타분석 결과

비침습적 간섬유화검사	간섬유화 단계	연구 수	지역	환자 수	유병률(%) (95% 신뢰구간)	I ² (P-value)
순간 탄성측정법	의미있는 간섬유화 (≥F2)	22	전체	56,969	7.3 (5.9-8.8)	97.4 (<0.001)
		3	아메리카	8,587	10.7 (8.7-12.9)	해당 없음
		11	유럽	41,049	6.1 (4.5-7.9)	97.9 (<0.001)
		5	서태평양	2,381	7.1 (3.2-12.2)	94.4 (<0.001)
		1	동남아시아	901	14.4 (12.2-16.9)	해당 없음
		1	아프리카	72	11.1 (4.9-20.7)	해당 없음
		1	다지역	3,979	5.6 (4.9-6.4)	해당 없음
	진행된 간섬유화 (≥F3)	15	전체	45,395	3.5 (2.7-4.5)	95.4 (<0.001)
		4	아메리카	8,886	5.8 (4.7-7.0)	73.6 (0.01)
		6	유럽	31,411	3.1 (2.4-3.9)	92.0 (<0.001)
		4	서태평양	4,197	2.4 (1.1-4.2)	88.1 (<0.001)
		1	동남아시아	901	2.2 (1.4-3.4)	해당 없음
	간경변증(F4)	14	전체	38,232	1.2 (0.8-1.8)	94.7 (<0.001)
		3	아메리카	8,587	2.2 (1.4-3.1)	해당 없음
		6	유럽	20,216	1.1 (0.5-2.1)	95.7 (<0.001)
		2	서태평양	2,889	0.2 (0.1-0.5)	해당 없음
		2	동남아시아	2,561	1.4 (0.9-1.9)	해당 없음
		1	다지역	3,979	1.2 (0.9-1.6)	해당 없음

10-2. 권고 고려사항

연구에 포함된 일반 인구집단의 나이, 비만, 2형당뇨병 등 간섬유화의 유병률에 영향을 미치는 요인의 차이가 존재할 수 있다. 진행된 간섬유화를 평가하는 데 혈청학적 검사, 순간 탄성측정법 등 다양한 비침습적 검사법이 시행되었다. 순간 탄성측정법의 경우 의미있는 간섬유화, 진행된 간섬유화, 간경변증을 각각 정의하는 절단값이 연구마다 다르므로 간섬유화의 유병률 해석에 주의를 요한다. 그리고 하위분석에 포함된 연구의 수가 제한적이므로 해석에 주의를 요하며 추후 대규모의

연구가 필요하다. 일반 인구집단을 대상으로 하는 연구를 선별하였으나, 이들 간에도 인종, 연령, 지역, 생활습관, 사회경제적 지위 등의 차이가 있을 수 있어 진정한 일반 인구집단을 대표하지 않을 수 있어 해석에 주의를 요한다. 또한, FIB-4 또는 순간 탄성측정법을 이용하여 측정된 진행된 간섬유화의 유병률이 아시아에서 타 지역에 비해 낮게 보고되어 국내의 유병률이 전체 합성 결과보다 낮을 수 있으므로 이에 대해서도 해석에 주의를 요한다. 추가적으로 순간 탄성측정법을 이용하여 간섬유화의 유병률을 측정한 인구집단은 일반 인구집단을 대변하지 않고 선택 비뚤림이 있을 수 있으므로 해석에 주의를 요한다.

1) 이득(편익)

일반 인구집단에서 선별검사를 할 때, 검사의 민감도와 특이도가 위음성률과 위양성률을 최소화하기 위해 중요하다. 일반적인 간 기능 혈액검사는 진행된 간섬유화를 진단하는 민감도와 특이도가 낮고, 간 조직검사는 선별검사로는 매우 침습적이다. 순간 탄성측정법이나 혈청표지자와 같은 비침습적 간섬유화검사가 널리 이용 가능하며 타당성도 입증되어 있다.²⁰¹ 일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 통해 만성간질환을 조기에 진단하면 질환의 진행을 예방하기 위해 치료를 시작할 수 있고, 생존율을 향상시킬 수 있다. 그런데 일반 인구집단에서 진행된 간섬유화를 선별하기 위해 비침습적 간섬유화검사를 적용하는 데 있어 검사의 진단능은 유병률에 영향을 받는다. 질환의 유병률이 낮으면 민감도와 양성 예측도가 낮다. 일반 인구집단에서 진행된 간섬유화의 유병률을 평가하는 것은 질환의 사회경제적 부담을 알 수 있고, 추후 선별검사가 필요한 집단을 선정하는 데 참고가 될 수 있다.

2) 위해

일반 인구집단에서 간섬유화의 유병률은 사용한 비침습적 간섬유화검사 방법의 종류, 검사 방법에 따른 절단값의 정의, 일반 인구집단의 구성(나이, 비만, 2형당뇨병, 음주 여부 등)이 간섬유화의 유병률에 영향을 미칠 수 있어 해석에 주의를 요한다.

3) 이득과 위해의 저울질

향후 일반 인구집단에서 간섬유화 평가를 어떠한 검사법으로 어떠한 기준에 따라 적용할 것인지에 대해 이득과 위해를 평가하는 대규모의 연구가 필요하다.

4) 적용할 인구집단의 관점과 선호도

일반 인구집단에서 만성간질환의 유병률은 높지만, 이 중 진행된 간섬유화는 아주 적은 비율을 차지한다. 따라서, 일반 인구집단에서 비침습적 간섬유화검사를 일률적으로 검사할 것인지, 만성간질환의 위험 요인이 있는 경우에만 검사할 것인지에 대한 연구가 필요하다.

5) 형평성

혈액검사를 이용한 FIB-4에 대한 형평성은 핵심질문 4에 기술된 것으로 같음한다. 순간 탄성측정법에 대한 형평성은 핵심질문 1에 기술된 것으로 같음한다.

6) 잠재적 자원의 영향

우리나라의 경우 일차 의료기관의 복부 초음파 보급률이 높으며 최근 횡파 탄성값과 지방간 정도를 함께 측정할 수 있는 기능이 있는 복부 초음파가 많이 보급되고 있는 추세이다. 또한 검진기관에서 혈액을 이용한 Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 검사나 Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi)

검사를 시행하는 경우도 늘고 있다. 향후 일차 의료기관 또는 검진기관에서 복부 초음파를 시행하면서 동시에 횡파 탄성값을 같이 측정하여 간섬유화를 평가하는 것이 광범위하게 사용될 수 있고, 검진기관에서 혈청학적 검사를 이용한 비침습적 간섬유화 평가의 확대 가능성이 있다.

7) 실행 관련: 장애 요인

일반 인구집단에서 간섬유화를 평가하기 위해 FIB-4를 사용할 경우 나이, 혈소판, AST, ALT의 항목만 있으면 되므로 일차 의료기관에서 시행하기에 비교적 수월하지만 복잡한 계산식을 통해 산출해야 하므로 식에 대입해야 하는 불편한 점이 있다. 순간 탄성측정법은 FIB-4에 비해 간섬유화를 평가하는 데 정확도는 비교적 높은 것으로 알려졌으나 비교적 고가의 특별한 장비가 필요하여 일차 의료기관에서의 구입이 제한되므로 일반 인구집단에서 광범위하게 시행되기 어렵다.

8) 실행 관련: 촉진 요인

한국은 다른 나라에 비해 국가 건강검진뿐 아니라 일반 건강검진을 많이 하는 나라이다. 검진센터에서 시행한 혈액검사 결과를 이용하여 자동화하여 FIB-4의 계산이 이루어지게 할 수 있고, 이를 통해 일반 인구집단에서 진행된 간섬유화의 가능성이 있는 인구집단을 선별할 수 있다. 일차 의료기관에서 검진 항목을 이용하여 FIB-4로 진행된 간섬유화의 가능성이 있는 인구집단을 선별하고, 이후 상급 의료기관에 순간 탄성측정법 등의 정밀검사를 위해 의뢰하는 시스템에 대한 사회적 합의가 된다면 일차 의료기관에서 일반 인구집단의 간섬유화 선별검사가 다른 나라에 비하여 매우 효과적일 수 있다. 이를 위해서는 향후 일차 의료기관, 상급 의료기관, 유관 학회, 정부, 회사 등의 다양한 이해 당사자의 동의와 사회적 합의가 필요하다.

9) 권고 결정 시 검토 과정 수정/보완 내용

외부 전문가 위원회 검토 결과 유병률을 소수점 첫째자리까지 표시 및 95% 신뢰구간을 표시하는 것을 권고받아 해당 내용을 추가 기술하였다. 아시아의 유병률이 타 지역에 비해 낮게 보고되어 국내의 현실을 전체 합성 결과보다 낮을 수 있음을 언급하는 것을 권고받아 해당 내용을 추가 기술하였다. 순간 탄성측정법을 시행한 인구집단이 일반 인구집단을 대변하지 않을 수 있음을 기술하는 것을 권고받아 해당 내용을 권고 고려사항에 추가 기술하였다.

10-3. 부록

1) 검색식

Ovid MEDLINE

구분	N	검색어
P	1	exp general practice/ OR exp primary health care/ OR exp community health services/ OR exp population/ OR (family practice or population* OR general practice* OR community health service* OR unselected OR community OR non-hospital OR non hospital OR outreach OR primary health care OR primary care* OR unknown liver disease* OR population stud*).tw,kw.
I	2	exp Elasticity Imaging Techniques/ OR (noninvasive test* OR non-invasive test* OR non-invasive marker* OR noninvasive marker* OR transient elastography OR Fibrotest OR elastograph* OR TE OR NAFLD fibrosis score* OR NFS OR Elasticity Imag* OR Enhanced liver fibrosis score* OR ELF score* OR enhanced liver fibrosis test OR ELF test* OR vibration controlled transient elastograp* OR VCTE OR FibroMeter OR liver stiffness OR fibrosis test* OR fibroscan OR VCTE OR LSM OR TE OR shear wave elastograp* OR SWE OR fibrosis-4* OR FIB-4 OR FIB4 OR FibroMeter OR NIT OR NITs OR Acoustic Radiation Force Impuls* OR ARFI OR APRI OR aspartate aminotransferase to platelet ratio index OR AST to platelet ratio index).tw,kw.
O	3	exp Prevalence/ or exp Morbidity/ OR exp epidemiology/ OR (prevalence* or morbidity or incidence* or person time*).tw,kw.
O-Liver Cirrhosis, fibrosis	4	exp Liver Cirrhosis/ or (cirrhosis or liver fibros* or hepatic fibros* or fibros* or significant liver disease* OR severe liver disease* OR advanced chronic liver disease*).tw,kw.
P&I&O	5	1 AND 2 AND (3 OR 4)

Embase

구분	연번	검색어
P	1	'general practice'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'community care'/exp OR 'population'/exp OR ('family practice' or population* OR 'general practice*' OR 'community health service*' OR unselected OR community OR non-hospital OR 'non hospital' OR outreach OR 'primary health care' OR 'primary care*' OR 'unknown liver disease*' OR 'population stud*'):ab,ti,kw
I	2	'elastography'/exp OR ('noninvasive test*' OR 'non-invasive test*' OR 'non-invasive marker*' OR 'noninvasive marker*' OR 'transient elastography' OR Fibrotest OR elastograph* OR TE OR 'NAFLD fibrosis score*' OR NFS OR 'Elasticity Imag*' OR 'Enhanced liver fibrosis score*' OR 'ELF score*' OR 'enhanced liver fibrosis test' OR 'ELF test*' OR 'vibration controlled transient elastograp*' OR VCTE OR FibroMeter OR 'liver stiffness' OR 'fibrosis test*' OR fibroscan OR VCTE OR LSM OR TE OR 'shear wave elastograp*' OR SWE OR 'fibrosis-4*' OR FIB-4 OR FIB4 OR 'FibroMeter' OR NIT OR NITs OR 'Acoustic Radiation Force Impuls*' OR ARFI OR APRI OR 'aspartate aminotransferase to platelet ratio index' OR 'AST to platelet ratio index'):ab,ti,kw
O	3	'prevalence'/exp or 'morbidity'/exp OR 'epidemiology'/exp OR (prevalence* or morbidity or incidence* or person time*):ab,ti,kw
O-Liver Cirrhosis, fibrosis	4	'liver cirrhosis'/exp or (cirrhosis or 'liver fibros*' or 'hepatic fibros*' or 'fibros*' or 'significant liver disease*' OR 'severe liver disease*' OR 'advanced chronic liver disease*'):ab,ti,kw
P&I&O	5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)
총합	6	#5 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey' /it)

Cochrane library

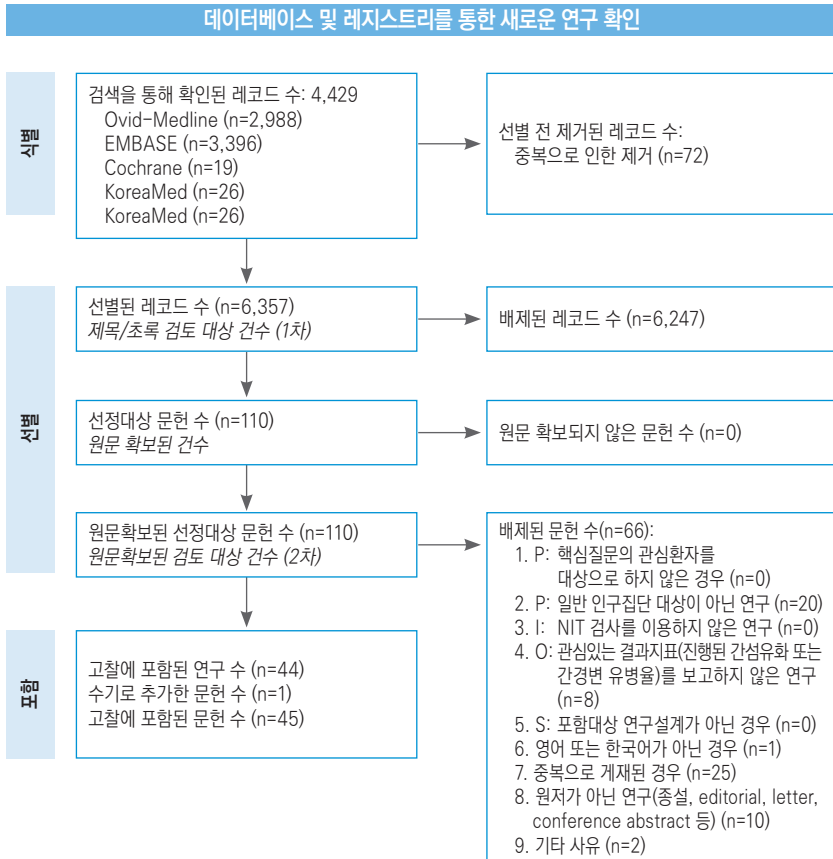
구분	연번	검색어
P	1	[mh "General Practice"] OR [mh "Primary Health Care"] OR [mh "Community Health Services"] OR [mh "population"] OR ("family practice" or "population*" OR "general practice*" OR "community health service*" OR unselected OR community OR non-hospital OR "non hospital" OR outreach OR "primary health care" OR "primary care*" OR "unknown liver disease*" OR "population stud*"):ab,ti,kw
I	2	[mh "Elasticity Imaging Techniques"] OR ("noninvasive test*" OR "non-invasive test*" OR "non-invasive marker*" OR "noninvasive marker*" OR "transient elastography" OR Fibrotest OR elastograph* OR TE OR "NAFLD fibrosis score*" OR NFS OR "Elasticity Imag*" OR "Enhanced liver fibrosis score*" OR "ELF score*" OR "enhanced liver fibrosis test" OR "ELF test*" OR "vibration controlled transient elastograp*" OR VCTE OR FibroMeter OR "liver stiffness" OR "fibrosis test*" OR fibroscan OR VCTE OR LSM OR TE OR "shear wave elastograp*" OR SWE OR "fibrosis-4*" OR FIB-4 OR FIB4 OR "FibroMeter" OR NIT OR NITs OR "Acoustic Radiation Force Impuls*" OR ARFI OR APRI OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index" OR "AST to platelet ratio index"):ab,ti,kw

O	3	[mh "Prevalence"] or [mh "Morbidity"] OR [mh "Epidemiology"] OR (prevalence* or morbidity or incidence* or "person time*"):ab,ti,kw
O-Liver Cirrhosis, fibrosis	4	[mh "Liver Cirrhosis"] or (cirrhosis or 'liver fibros*' or 'hepatic fibros*' or 'fibros*' or 'significant liver disease*' OR 'severe liver disease*' OR 'advanced chronic liver disease*'):ab,ti,kw
P&I&O	5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

KoreaMed

검색 사이트	연번	검색어
KoreaMed	1	("General Practice"[MH]) OR ("Primary Health Care"[MH]) OR ("Community Health Services"[MH]) OR ("population"[MH]) OR ("family practice"[ALL] or "population"[ALL] OR "general practice"[ALL] OR "community health service"[ALL] OR "unselected"[ALL] OR "community"[ALL] OR "non-hospital"[ALL] OR "non hospital"[ALL] OR "outreach"[ALL] OR "primary health care"[ALL] OR "primary care"[ALL] OR "unknown liver disease"[ALL] OR "population study"[ALL])
	2	("Elasticity Imaging Techniques"[MH]) OR ("noninvasive test"[ALL] OR "non-invasive test"[ALL] OR "non-invasive marker"[ALL] OR "noninvasive marker"[ALL] OR "transient elastography"[ALL] OR "Fibrotest"[ALL] OR elastography"[ALL] OR "TE"[ALL] OR "NAFLD fibrosis score"[ALL] OR NFS"[ALL] OR "Elasticity Image"[ALL] OR "Enhanced liver fibrosis score"[ALL] OR "ELF score"[ALL] OR "enhanced liver fibrosis test"[ALL] OR "ELF test"[ALL] OR "vibration controlled transient elastograp"[ALL] OR VCTE"[ALL] OR "FibroMeter"[ALL] OR "liver stiffness"[ALL] OR "fibrosis test"[ALL] OR "fibroscan"[ALL] OR "VCTE"[ALL] OR "LSM"[ALL] OR "TE"[ALL] OR "shear wave elastograpy"[ALL] OR "SWE"[ALL] OR "fibrosis-4"[ALL] OR FIB-4"[ALL] OR "FIB4"[ALL] OR "FibroMeter"[ALL] OR "NIT "[ALL] OR NITs"[ALL] OR "Acoustic Radiation Force Impulse"[ALL] OR "ARFI"[ALL] OR "APRI"[ALL] OR "aspartate aminotransferase to platelet ratio index"[ALL] OR "AST to platelet ratio index"[ALL])
	3	("Prevalence"[MH]) OR ("Morbidity"[MH]) OR ("Epidemiology"[MH]) OR ("prevalence"[ALL] or morbidity"[ALL] or incidence"[ALL] or "person time"[ALL])
	4	("Liver Cirrhosis"[MH]) or ("cirrhosis"[ALL] or "liver fibrosis"[ALL] or "hepatic fibrosis"[ALL] or "fibrosis"[ALL] or "significant liver disease"[ALL] OR "severe liver disease"[ALL] OR "advanced chronic liver disease"[ALL])
	5	AND 2 AND (3 OR 4)

2) 문헌 선정 흐름도



참고문헌

The Korean Association for the Study of the Liver

1. 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.
2. 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. Li X, Zheng S, Xu H, Gao P. Evaluation of non-invasive methods in hepatitis b virus (HBV)-infected patients with normal liver function. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:792-798.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 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. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouiri N, Wong VW, Romero-Gomez M, Okanoué T, et al. noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* 2019;70:1521-1530.
28. 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.
29. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirin 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Argalia G, Ventura C, Tosi N, Campioni D, Tagliati C, Tuffiaro 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.

34. Barsamian C, Carette C, Sasso M, Poghosyan T, Bedossa P, Emile JF, et al. Diagnostic of hepatic fibrosis with the XL probe of the Fibroscan versus biopsies in patients candidates to bariatric surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2020;37:226-232.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Leong WL, Lai LL, Nik Mustapha NR, Vijayananthan A, Rahmat K, Mahadeva S, Chan WK. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Siddiqui MS, Vuppalanchi 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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 fibroscan in assessment of advanced liver fibrosis: a biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:642-649.
58. Lee JI, Lee HW, Lee KS. Value of controlled attenuation parameter in fibrosis

- prediction in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2019;25:4959-4969.
59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Pavlides M, Banerjee R, Tunncliffe 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Kim JW, Lee YS, Park YS, Kim BH, Lee SY, Yeon JE, Lee CH. Multiparametric MR index for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2020;10:2671.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
 96. Stern C, Castera L. Identification of high-risk subjects in nonalcoholic fatty liver

- disease. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S196-S206.
97. Reinson T, Buchanan RM, Byrne CD. Noninvasive serum biomarkers for liver fibrosis in NAFLD: current and future. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S157-S170.
98. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, Kleiner DE, Kowdley KV, Dasarathy S, et al. Fibrosis progression rate in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease among people with diabetes versus people without diabetes: a multicenter study. *Gastroenterology* 2023;165:463-472.e5.
99. 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.
100. Gracen L, Hayward KL, Irvine KM, Valery PC, Powell EE. Low accuracy of FIB-4 test to identify people with diabetes at low risk of advanced fibrosis. *J Hepatol* 2022;77:1219-1221.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
 111. Singh A, Garg R, Lopez R, Alkhouri N. Diabetes liver fibrosis score to detect advanced fibrosis in diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e624-e626.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Sripongpun P, Kim WR, Mannalithara A, Charu V, Vidovszky A, Asch S, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: a tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology* 2023;77:256-267.
 116. Xie D, Shi J, Zhou J, Fan J, Gao Q. Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: a Chinese perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:206-216.
 117. Su TH, Wu CH, Liu TH, Ho CM, Liu CJ. Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: a Taiwan perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:230-241.
 118. Korean Liver Cancer Association (KLCA), National Cancer Center (NCC) Korea. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:583-705.
 119. Koga H, Iwamoto H, Suzuki H, Shimose S, Nakano M, Kawaguchi T. Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: a Japanese perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:242-251.
 120. Hui RW, Mak LY, Cheung TT, Lee VH, Seto WK, Yuen MF. Clinical practice guidelines and real-life practice on hepatocellular carcinoma: the Hong Kong perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:217-229.
 121. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380.
 122. Goh MJ, Sinn DH, Kim JM, Lee MW, Hyun DH, Yu JI, et al. Clinical practice guideline and real-life practice in hepatocellular carcinoma: a Korean perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:197-205.

123. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
 138. Sporea I, Sirli 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. 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.
 145. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). 2017 KASL clinical practice guidelines management of hepatitis C: Treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:169-229.
 146. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204-1212.
 147. Singh S, Nautiyal A, Loke YK. Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:262-270.
 148. Huang P, Liu M, Zang F, Yao Y, Yue M, Wang J, et al. The development of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients treated with DAA: a comprehensive analysis. *Carcinogenesis* 2018;39:1497-1505.
 149. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, et al. Effects

- of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension. *Gastroenterology* 2016;151:130-139.e2.
150. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
 151. 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.
 152. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.e1.
 153. 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.
 154. 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.
 155. 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.
 156. 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.
 157. 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.
 158. 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.
 159. 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.
 160. 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.
 161. 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.

162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477-1492.
179. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:.. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series☆. *J Hepatol* 2020;73:1170-1218.
180. Tatler AL. Recent advances in the non-invasive assessment of fibrosis using biomarkers. *Curr Opin Pharmacol* 2019;49:110-115.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
 189. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bruix J, Bosch J, García-Pagán JC. Value of transient elastography measured with fibroscan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2015;261:e105.
 190. 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; discussion 712-713.
 191. 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.
 192. 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.
 193. 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.
 194. 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.
 195. 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.
 196. Huang Z, Huang J, Zhou T, Cao H, Tan B. Prognostic value of liver stiffness measurement for the liver-related surgical outcomes of patients under hepatic resection: a meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0190512.
 197. Shen Y, Zhou C, Zhu G, Shi G, Zhu X, Huang C, et al. Liver stiffness assessed by shear wave elastography predicts postoperative liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1471-1479.
 198. Abe H, Midorikawa Y, Mitsuka Y, Aramaki O, Higaki T, Matsumoto N, et al. Predicting postoperative outcomes of liver resection by magnetic resonance elastography. *Surgery* 2017;162:248-255.
 199. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171.
 200. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and

- injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222.
201. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689.
202. Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, et al. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology* 2022;75:219-228.
203. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:288-297.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.

213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Abeyssekera 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Ciardullo S, Monti T, Grassi G, Mancina 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. Petta S, Di Marco V, Pipitone RM, Grimaudo S, Buscemi C, Craxi 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.
238. 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.

239. 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.
240. 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. *Hepatal Commun* 2023;7:e0032.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. García-Compeán D, Villarreal-Pérez JZ, Cavazos MEO, Lavallo-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.
246. 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.
247. 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.
248. Gómez-Domínguez 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.
249. Floreani A, Cazzagon N, Martinez 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.
250. 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.
251. 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.
252. Milovanović T, Copertino A, Boričić I, Miličić B, Pavlović-Marković A, Krstić M, et al. Transient elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Vojnosanit Pregl* 2018;75:374-379.
 253. 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.
 254. 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.
 255. Anastasiou OE, 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.
 256. 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.
 257. 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.
 258. 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.
 259. 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.
 260. 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.
 261. 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.
 262. 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.

2024 대한간학회

**만성간질환에서 간섬유화 평가를 위한 비침습적 검사
체계적 문헌고찰 기반 진료 가이드라인(별책)**

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