ORIGINAL ARTICLE

임상검사와 정도관리

Journal of
LABORATORY MEDICINE / and
QUALITY ASSURANCE

FIB-4 Score as a Useful Screening Test for Diagnosing Liver Fibrosis

Kwangjin Ahn, Juwon Kim, Yoonjung Kim, Young Uh, and Kap Jun Yoon

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: Liver biopsy is the gold standard for assessing liver fibrosis; however, it has a relatively high risk of resulting in complications. Although a non-invasive method (i.e., transient elastography—fibroscan) was introduced, it is expensive and is dependent on the patient's status. Thus, the FIB-4 score, a non-invasive formula, has been used to predict the degree of liver fibrosis. The aim of this study was to evaluate the usefulness of the FIB-4 score in predicting stages of liver fibrosis.

Methods: We analysed the age, diagnosis, and liver stiffness of 282 patients by measuring the levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) as well as their platelet count. Liver elasticity was evaluated by two classification criteria (Foucher et al. and Mueller et al.). The FIB-4 score was calculated using the formula: $\text{age} \times \text{AST} / (\text{platelet count} \times \text{ALT}^{1/2})$. The cut-off value of the FIB-4 score was determined according to the area under the relative operating characteristic curve (AUC) based on liver elasticity.

Results: The FIB-4 cut-off values, as determined using two different criteria, have the highest AUC, thereby indicating a robust ability to distinguish between healthy liver tissue and the presence of any liver fibrosis. The FIB-4 score with a cut-off value of 2.07, as determined by Mueller et al., had the highest AUC (0.837) and odds ratio (2.741) with a sensitivity of 78.3% and a specificity of 76.5%.

Conclusions: An FIB-4 score of 2.07 is a cut-off value that is useful in detecting fibrotic progression in chronic liver disease in our laboratory. Each laboratory should determine an appropriate FIB-4 cut-off value that is relative to the particular characteristics of their patient population.

(J Lab Med Qual Assur 2017;39:16-22)

Key Words: FIB-4 score, Screening, Liver fibrosis

Corresponding author:

Young Uh

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea
Tel: +82-33-741-1592
Fax: +82-33-731-0506
E-mail: u931018@yonsei.ac.kr

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

Received July 1, 2016, Revision received October 19, 2016, Accepted October 27, 2016

서론

간경화와 간암은 간염바이러스 감염, 알코올간질환, 혈색소 침착증, 자가면역간질환 등이 치료되지 않고 만성으로 진행될 경우 발생할 수 있다[1]. 만성간질환에서 섬유화 정도의 파악은 치료와 추적관찰에 필수적이다[2]. 간 생검은 간 섬유화를 진단하는 표준 진단법이지만 간의 일부만 검사하는 한계점과 침습적 시술과정의 위험성, 검사자 간 숙련도 차이로 인하여 실제 사용에 어려움이 있다[3,4]. 최근 개발된 간섬유화스캔(fibroscan)은 간의 탄성도를 측정하여 간 섬유화를 진단하

는 장비로 비침습적이고 비교적 높은 정확도를 가졌다는 장점이 있다. 하지만 장비의 가격과 검사비용이 비싸며 환자가 비만이거나 좁은 갈비사이공간(intercostal space)을 가졌을 경우 측정이 어렵고 복수가 있을 경우엔 측정 불가능한 단점이 있다[5-8]. 다른 검사자 간 측정값이 비슷할수록 높은 값을 갖는 급내상관계수(intraclass correlation coefficient)는 검사기구 사용 시 필요한 숙련도를 평가하는 데 중요하다. 간섬유화스캔 장비의 급내상관계수에 대한 연구에서 심한 간 섬유화 환자를 측정할 때 0.98로 검사자 간 높은 일치율을 보였지만 저등급 간 섬유화 환자일 경우 0.60으로 매우 낮아져 측정도구로서

한계를 보였다[7]. 미국의 보고에 따르면 새롭게 C형간염 바이러스에 감염되는 빈도는 낮아졌지만 전체 간경화 환자 가운데 만성C형간염에서 악화된 경우의 비율이 높아지고 있는 것으로 나타났다[1]. 이러한 만성C형간염 환자에서 다양한 혈액 검사 수치로 계산되는 공식들의 결과를 비교하여 간 섬유화 정도를 어떤 공식이 가장 잘 반영하는지에 관한 연구가 이루어졌는데 이 중 나이, 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 혈소판 수치를 이용하여 '나이(년) × AST (U/L) / (혈소판 수 × 10⁹/L) × (ALT [U/L]^{1/2})'로 계산되는 FIB-4 점수는 경한 섬유화부터 간경화를 진단하기까지 아주 유용한 진단 도구로 나타났다[2]. 이전 많은 연구가 FIB-4 점수는 만성C형간염의 간경화 측정에 있어 유용하다는 연구였지만[2,9] 최근 만성B형간염을 제외한 만성C형간염과 비B형간염 또는 비C형간염의 간경화 진단에도 좋은 도구임이 증명되었다[10].

이번 연구는 다양한 원인에 의해 간경화가 발생한 환자들의 간섬유화스캔 결과와 간 섬유화 진단에 유용한 FIB-4 점수를 비교하여 간경화의 발생을 선별하는 데 유용하게 사용될 수 있는지를 평가하였다.

재료 및 방법

1. 자료수집

2011년부터 2015년까지 원주세브란스기독병원에서 시행한 간섬유화스캔의 결과와 피검사자의 진단명, 혈소판 수치, AST, ALT, 나이 결과만을 코드화하여 추출하였고, 해당 혈액검사결과는 간섬유화스캔을 시행한 날의 전후 1일 이내의 것으로 추출하였다. 추출된 427개의 검사결과에서 FIB-4 점수 계산에 필요한 혈액검사가 누락된 106개를 제외하였고, 간섬유화스캔과 FIB-4 점수 사이의 통계적 상관성을 저해할 수 있는 평균에서 양쪽 3표준편차를 초과하는 값 39개를 제거하여 최종적으로 282개의 검사결과를 분석에 사용하였다[11]. 진단명은 B형간염 바이러스 감염, 만성C형 바이러스 간염, 알코올간질환, 비알코올간질환, 자가면역성 간질환, 원인을 알 수 없는 경화로 분류하였고, 이에 해당하지 않는 경우는 기타로 분류하였다(Table 1). 혈소판 수치는 자동혈액분석장비인 ADVIA2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Sacramento, CA, USA)으로 검사하였고, 혈청 AST와 ALT는 modular DPE system (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)으로 측정하였다.

2. 간섬유화스캔

간섬유화스캔은 fibroscan (Echosens, Paris, France)을 이용하였으며 본 기관에서 4년 이상 측정 경험이 있는 전문가 2인이 검사를 실시하였다. 환자는 등쪽 누운 자세(dorsal decubitus position)에서 오른팔을 최대 외전(abduction)시킨 자세를 유지하고 검사자는 간의 우엽 부분의 갈비 사이 공간에서 피하 25-65 mm 되는 지점의 간 조직 탄성도를 측정하였다[12]. 최근 만성C형간염 이외에 다른 원인질환에 따른 간 섬유화 정도 파악에도 간섬유화스캔이 유용하다는 연구가 진행되었지만 원인질환별로 섬유화 등급 간 결정점(cut-off value)을 다르게 사용해야 한다는 것에 대하여 많은 논란이 있다[7]. 이번 연구처럼 다양한 원인질환별 환자를 대상으로 간섬유화스캔 연구를 진행한 Foucher 등[5]의 결정점과 이전 본 기관의 간섬유화스캔에 대한 연구논문에서 피검사자의 81.5%가 알코올성 간질환이라는 점[12]에 착안하여 알코올성 간질환 환자를 대상으로 연구한 Mueller 등[8]의 결정점을 이용하였다. Foucher 등[5]의 분류체계는 F0F1(정상과 경한 섬유화군: <7.2 kPa), F2(중등도 섬유화군: 7.2-12.5), F3(심한 섬유화: 12.5-17.6)와 F4(경화: ≥17.6)의 4등급 분류이며, Mueller 등[8]의 분류는 알코올성 간질환 환자에서 6 kPa 미만은 정상(f0), 6-8은 불명확(gray zone, f1f2), 8-12.5는 진행성 섬유화(f3), 12.5 이상은 경화(f4)의 4단계 분류체계이다.

3. 자료분석

통계분석은 IBM SPSS Statistics for Windows ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. FIB-4 점수와 간섬유화스캔 결과값의 연관성은 Foucher 등[5]과 Mueller 등[8]의 분류방법에 따라 상관관계분석을 실시하였다. 연속변수는 Kolmogorov-Smirnov test의 등분산검정의 유의확률이 $P > 0.05$ 이면 등분산이 가정된 t -test의 유의확률을 적용하였고, 등분산 유의확률이 $P \leq 0.05$ 이면 등분산이 가정되지 않은 비모수검정법인 Spearman 상관분석을 실시하였으며 통계적 유의성은 $P < 0.01$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다. 각 분류군 간의 FIB-4 점수와의 평균치 분석은 analysis of variance (ANOVA) 검증을 이용하였다. 본 연구에서 간섬유화스캔을 reference method로 사용하였으며 FIB-4 점수의 섬유화와 경화의 단계별 진단적 예민도와 특이도는 상대수행능곡선(relative operating characteristic curve, ROC curve)으로 곡선아래면적(area under the ROC curve, AUC)을 검정변수 값의 평균치에 따라 위양성과 진양성의 상태변수 값을 설정하여 분석하였다. 교차비(odds ratio)는 로지스틱회귀분석을 이용하였다.

Table 1. FIB-4 score according to liver stiffness stage

Characteristic	Patient	FIB-4 score	Age (yr)	Platelet ($10^9/L$)	AST (U/L)	ALT (U/L)
Diagnosis						
Alcoholic liver disease	68 (24.1)	3.280±1.712	51.0	152.6	35.6	22.3
Hepatitis B viral liver disease	35 (12.4)	2.760±2.119	47.9	150.6	39.6	39.8
Cirrhosis	23 (8.2)	3.872±1.771	51.3	109.1	36.2	28.0
Hepatitis C viral liver disease	9 (3.2)	3.531±1.676	62.4	134.3	41.9	39.3
Non-alcoholic liver disease	3 (1.1)	1.083±0.713	48.3	280.7	34.3	26.9
Hepatocellular carcinoma	1 (0.4)					
Autoimmune liver disease	1 (0.4)					
Others	142 (50.4)	2.462±1.673	53.5	194.2	38.8	34.9
Foucher's liver stiffness stage						
Normal or mild fibrosis (F0F1)	91 (32.3)	1.608±1.031	52.4	229.0	31.0	32.4
Moderate fibrosis (F2)	71 (25.2)	2.620±1.656	51.0	172.2	40.1	35.8
Severe fibrosis (F3)	33 (11.7)	3.655±1.738	53.1	127.1	42.8	33.5
Cirrhosis (F4)	87 (30.9)	3.963±1.722	52.7	125.4	41.4	28.5
Mueller's liver stiffness stage						
Normal (f0)	102 (36.2)	1.630±1.131	51.8	229.9	31.2	32.0
Gray zone (f1f2)	35 (12.4)	2.471±1.381	51.1	172.8	42.7	41.3
Advanced fibrosis (f3)	22 (7.8)	3.339±1.854	54.5	138.1	38.4	31.2
Cirrhosis (f4)	123 (43.6)	3.834±1.730	52.5	127.1	42.0	29.9
Total	282 (100.0)					

Values are presented as number (%) or mean±SD.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

결과

총 282명의 간섬유화스캔과 FIB-4 점수의 Kolmogorov-Smirnov 등분산검정 값의 유의확률은 모두 0.05 미만이었으며, 모두 비모수 분포를 이루고 있어 Spearman 상관분석에서의 상관계수는 0.612이었다(Fig. 1).

알코올간질환 환자의 간섬유화스캔 결과값은 Foucher 등[5]과 Mueller 등[8]의 두 분류체계 모두에서 섬유화가 심화될수록 FIB-4 점수도 같이 증가하였다(Table 1). ANOVA검사와 사후검증을 통해 두 분류 모두 가장 낮은 등급과 다른 모든 등급 간 유의미한 차이($P<0.001$)가 있었지만 경화와 심한 섬유화 사이엔 유의미한 차이가 없었다(Foucher 등[5]의 경우 $P=0.805$, Mueller 등[8]의 경우 $P=0.571$). Foucher 등[5]의 기준에서 중등도 섬유화 군은 더 심한 두 군과 유의미한 차이($P<0.001$)가 있었지만 Mueller 등[8] 기준의 불명확 등급은 진행성 섬유화와는 유의미한 차이가 없고($P=0.216$) 경화 등급만 차이가 있었다($P<0.001$) (Fig. 2).

Foucher 등[5]과 Mueller 등[8]의 두 분류에서 각각 F0F1

Fig. 1. Both liver stiffness and FIB-4 score are nonparametrically distributed. The Spearman's correlation coefficient is 0.612 ($P<0.001$).

군과 F2-F4군을 분류하는 기준과 f0군과 f1-f4군을 나누는 기준에서 AUC, 특이도와 교차비가 가장 큰 값을 보였다. 하지만 Foucher 등[5]에서 경화를 기준으로 한 분류는 AUC가 0.8

Fig. 2. Relationship between FIB-4 score and liver stiffness stages. Crosses at each box plot indicate the FIB-4 score and the interquartile range. An analysis of variance was used for intergroup analysis and each *P*-value was calculated using multiple comparisons. (A) Foucher's liver stiffness stage. (B) Mueller's liver stiffness stage. The mean value and interquartile ranges, respectively, were as follows: (A) normal or mild fibrosis: 1.61 and 0.99–2.06; moderate fibrosis: 2.62 and 1.33–3.49; severe fibrosis: 3.66 and 2.60–4.65; cirrhosis: 3.96 and 2.54–5.23; (B) normal: 1.63 and 0.92–2.05; gray zone: 2.47 and 1.95–3.24; advanced fibrosis: 3.34 and 1.95–4.38; cirrhosis: 3.83 and 2.54–4.95.

Table 2. Diagnostic performance of FIB-4 according to liver stiffness stages (N=282)

Liver stiffness stage	Receiver operating characteristic curve				Logistic regression*	
	AUC	FIB-4 cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	<i>P</i> -value	Odds ratio (95% confidence interval)
Foucher's						
F0F1 vs. F2F3F4	0.821	2.01	75.9	74.7	<0.01	2.632 (2.000–3.465)
F0F1F2 vs. F3F4	0.814	2.54	75.8	72.8	<0.01	2.053 (1.694–2.488)
F0F1F2F3 vs. F4	0.777	2.82	71.3	70.3	<0.01	1.711 (1.451–2.018)
Mueller's						
f0 vs. f1f2f3f4	0.837	2.07	78.3	76.5	<0.01	2.741 (2.090–3.594)
f0f1f2 vs. f3f4	0.831	2.38	78.6	76.6	<0.01	2.416 (1.927–3.030)
f0f1f2f3 vs. f4	0.808	2.52	75.6	73.0	<0.01	2.012 (1.664–2.432)

Abbreviation: AUC, area under the relative operating characteristic curve.

*Using the dummy variable method, liver stiffness stages were converted to binary outcomes, which were analysed using a binomial logistic regression model.

보다 작았지만 Mueller 등[8]의 분류에서는 모두 0.8보다 높았다. 특히 정상(f0)과 섬유화(f1-f4)를 구분하는 FIB-4 결정 점은 2.07이며 이때 AUC가 0.837로 제일 컸으며 교차비도 2.741로 가장 컸다(Table 2).

고찰

현재 간 섬유화 진단방법의 기준은 간 생검이지만 침습적인 검사과정의 위험성과 판독자에 의한 결과의 가변성으로 비교적 간단하고 비침습적인 방법으로 간의 탄성도를 측정하는 진단법이 개발되었다[5-8]. 간섬유화스캔은 환자의 비만 정도와

복수에 영향을 많이 받는 단점이 있는데 이번 연구에선 조건에 따라 자료를 추출하여 분석하였기에 환자의 키와 체중, 복수 여부 등의 간섭요인에 대한 정보를 조사하지 못하였고 피검사자 식별을 하지 않은 후향적 연구의 한계점을 가지고 있다.

위에서 언급한 바와 같이 이번 연구는 의무기록을 자세히 조사하지 못하여 자료조사 시점 이후 주치의의 의무기록에 기록된 새로운 진단명을 정확히 알 수 없어 이번 연구에서 기타 진단으로 분류된 환자가 50.4%이다. 하지만 본 기관 소화기내과에서 2007년부터 2011년까지 간 생검과 간섬유화스캔의 결과를 비교한 보고가 있었는데 이때 환자군의 76.2%가 만성간질환의 원인이 알코올이었으며 알코올과 B형, C형간염 바이러스와 연관된 환자는 5.3%였다[12]. 그 후 해당 과에서 원인질환에 따라 간경화 진단에 제한을 두지 않고 간섬유화스캔을 실시하였고 이러한 검사결과를 바탕으로 데이터를 추출한 이번 연구는 실제 원인질환이 기타로 분류된 환자의 상당수가 알코올과 연관이 있을 것으로 생각되며 이로 인해 Foucher 등[5]의 분류기준보다 Mueller 등[8]의 기준이 이번 연구결과에 큰 영향을 미친 것으로 판단된다.

본 연구에서 Mueller 등[8]의 각 기준에 따른 FIB-4 점수의 AUC 값들은 Šimundić [13]의 보고를 바탕으로 판단할 때 모두 좋은 진단적 도구기준인 0.8을 넘는다. 이전의 Andres-Otero 등[2]의 간 생검을 바탕으로 중등도 간 섬유화를 진단 시 FIB-4 결정점은 1.50이었으며 이때 AUC는 0.882이었고 경화를 진단할 때 결정점은 2.63이며 AUC는 0.964로 이전 연구들과 마찬가지로 FIB-4 점수는 섬유화가 심해질수록 진단에 더 유용하였다[5-8]. 하지만 이번 연구에선 오히려 섬유화 정도가 낮을수록 AUC 값이 커지며 진단적 유용성이 증가하는 것으로 나타났다. 섬유화가 적더라도 간염이나 간 울혈, 기계적 담즙정체가 있을 경우 간섬유화스캔 결과가 거짓 증가를 보이는데, 알코올성 간질환에서는 상기 병터들이 존재하는 경우가 많다[8]. 결국 알코올성 간질환 환자가 많음에도 간섭요인에 대한 정보 부족으로 오히려 실제 섬유화 정도보다 심한 등급으로 진단될 환자를 배제하지 못하여 심한 섬유화 등급에 대한 FIB-4 결정점의 AUC가 낮은 것으로 생각된다.

만성간질환의 섬유화를 예측하기 위한 비침습적 검사로서 간섬유화스캔 이외에도 온혈구 계산결과와 혈청 간기능검사결과를 이용한 지표들이 고안되었다[14-16]. FIB-4 점수는 나이, 혈소판 수, AST와 ALT를 이용한 점수로 통상 검사를 이용하므로 쉽게 산출할 수 있고 추가검사 비용이 들지 않으나, AST와 ALT검사는 aminotransferase 반응의 조효소로 vitamin B6 활성 물질인 pyridoxal phosphate를 첨가한 시약으로 검사하는 것이 권장된다[17]. 본 연구에서 측정된 AST와

ALT는 pyridoxal phosphate가 첨가되지 않은 시약으로 검사하였는데 향후 pyridoxal phosphate 첨가 유무에 따른 FIB-4 점수의 변화를 평가할 필요가 있다.

최근의 보고에 의하면 C형간염 바이러스와 비만으로 인한 비알코올성 지방간에서 유래하는 간경화의 비율이 증가하는 추세에 있다[1]. 하지만 많은 연구가 침습적 간 생검의 높은 오진 가능성을 밝혀냈고[3,4], 이를 해소하고자 비침습적 방법에 대한 연구를 진행하였다[2,5-10,12]. 이들 중 싸고 빠르고 간단하게 진단하는 FIB-4의 경우 경제적 한계로 값비싼 검사가 어려운 환경에서 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 나이가 어리고 상대적으로 정상 수치의 혈소판을 가질 경우 심한 경화가 있더라도 FIB-4 점수는 낮다. 또한 고령이며 혈소판이 낮게 측정될 경우 섬유화 진행이 적더라도 FIB-4 점수는 높아지게 된다. 따라서 FIB-4만으로 검사하기보다는 간섬유화스캔 등 다른 비침습적 검사를 동시에 진행할 경우 간 생검의 빈도를 50%-70% 줄일 수 있다[9].

결론적으로 최근 국가적으로 C형간염 바이러스 감염에 대한 관심이 높아지고 있는 가운데 만성간질환으로 발전할 위험요소를 가진 환자들의 선별검사를 통해 질병 단계에 맞는 올바른 치료가 중요해지고 있다. 이번 연구는 간경화로 진행 가능한 간질환 환자들을 간단한 혈액검사를 이용하여 현재 간 섬유화를 예측하고 이를 선별할 수 있는 지표를 제시한 점에서 큰 의미가 있다. Mueller 등[8]의 연구를 바탕으로 한 결정점의 AUC는 모두 0.8보다 높았고, 정상(f0)과 진행하는 섬유화 상태(f1-f4)를 구분하는 결정점은 2.07이었으며 AUC가 0.837로 제일 높았고 민감도와 특이도는 각각 78.3%와 76.5%였다. 따라서 간질환이 최초 진단되고 아직 만성화가 진행되지 않았다면 이후 간단한 혈액검사를 진행하여 FIB-4 점수가 2.07보다 증가한 환자를 대상으로 섬유화 파악을 위한 추가검사를 실시한다면 적은 비용의 선별검사를 통해 질병의 심화를 놓치지 않고 시기 적절한 치료를 할 수 있을 것이다. 간 섬유화를 진단하는 FIB-4 점수의 결정점은 원인질환에 따라 차이가 있을 수 있으므로 자체적으로 각 기관의 환자 특성에 따라 진단 예민도와 특이도를 설정하기 위한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. *Gastroenterology* 2015;149:1471-82.
2. Andres-Otero MJ, De-Blas-Giral I, Puente-Lanzarote

- JJ, Serrano-Aullo T, Morandeira MJ, Lorente S, et al. Multiple approaches to assess fourteen non-invasive serum indexes for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Clin Biochem* 2016;49:560-5.
3. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.
4. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
5. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
6. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
7. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47.
8. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:14626-41.
9. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6.
10. Okamura Y, Ashida R, Yamamoto Y, Ito T, Sugiura T, Uesaka K. FIB-4 index is a predictor of background liver fibrosis and long-term outcomes after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23 (Suppl 4):467-74.
11. Osborne JW, Overbay A. The power of outliers (and why researchers should always check for them). *Pract Assess Res Eval* 2004;9:1-12.
12. Moon KM, Kim G, Baik SK, Choi E, Kim MY, Kim HA, et al. Ultrasonographic scoring system score versus liver stiffness measurement in prediction of cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:389-98.
13. Simundic AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *Med Biol Sci* 2008;22:61-5.
14. Oda K, Uto H, Mawatari S, Ido A. Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin J Gastroenterol* 2015;8:1-9.
15. Gorden DL, Myers DS, Ivanova PT, Fahy E, Maurya MR, Gupta S, et al. Biomarkers of NAFLD progression: a lipidomics approach to an epidemic. *J Lipid Res* 2015;56:722-36.
16. Lombardi R, Pisano G, Fargion S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. *Int J Mol Sci* 2016;17:548.
17. Ferard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, et al. Influence of pyridoxal phosphate in measuring aminotransferases activities in patients with viral hepatitis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62:717-20.

간섬유화 선별 진단법으로서의 FIB-4 점수의 유용성

안광진 • 김주원 • 김윤정 • 어 영 • 윤갑준

연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실

배경: 간 생검이 간 섬유화의 표준 진단법이지만 침습적 방법에 따른 합병증의 위험이 상대적으로 높다. 비침습적 방법으로 간섬유화스캔이 도입되었으나 가격이 비싸고 환자의 신체상태에 영향을 받는다. 이에 FIB-4 점수는 비침습적 계산식으로 간 섬유화 정도를 예측한다. 본 연구는 간 섬유화 단계 예측에 있어 FIB-4 점수의 유용성을 평가하고자 하였다.

방법: 나이, 진단명, 간탄성도, 아스파르테이트아미노전달-효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 혈소판 수를 코드화하여 의무자료를 추출하였으며 최종적으로 282명의 환자 결과를 분석하였다. 간 탄성도는 두 연구(Foucher 등, Mueller 등)의 분류기준에 따라 각각 섬유화 등급을 나누었다. FIB-4 점수는 나이(년)×AST/(혈소판 수[$10^9/L$]×(ALT)^{1/2})로 계산하고 간섬유화스캔 결과를 바탕으로 상대수행능곡선(relative operating characteristic curve, ROC curve)을 그리고 곡선아래면적(area under the ROC curve, AUC)을 이용하여 결정점을 확인하였다.

결과: 두 분류기준이 공통적으로 정상과 진행된 간 섬유화를 나누는 FIB-4 결정점에서 AUC가 가장 컸다. 특히 Mueller 등의 기준을 바탕으로 한 FIB-4 점수가 2.07일 때 가장 큰 AUC (0.837)와 교차비(2.741)를 보였으며 이때의 민감도는 78.3%, 특이도는 76.5%였다.

결론: 본 검사실에서의 FIB-4 점수는 결정점을 2.07로 했을 때 만성간질환의 섬유화 진행을 선별하는 데 유용하였다. 각 검사실에서는 환자 특성이 병원마다 다르므로 자체적인 FIB-4 결정점을 설정하는 것이 바람직하다.

(J Lab Med Qual Assur 2017;39:16-22)

교신저자: 어영

우)26426 강원도 원주시 일산로 20, 연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실
Tel: 033)741-1592, Fax: 033)731-0506, E-mail: u931018@yonsei.ac.kr