대한내과학회지 : 제 60 권 제 2 호 2001

한국인에서 간암발생의 위험요인 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, 의학통계학과*, 예방의학교실†

안상훈 · 한광협 · 윤영훈 · 홍성필 · 백용한
전재윤 · 문영명 · 송기준* · 김동기* · 서 일†

=Abstract=

Risk factors for hepatocellular carcinoma in Korea

Sang Hoon Ahn, M.D., Kwang-Hyub Han, M.D., Young Hoon Youn, M.D.,
Sung Pil Hong, M.D., Yong Han Paik, M.D., Chae Yoon Chon, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D., Ki Jun Song, M.S.*, Dong Kee Kim, Ph D.* and Il Suh, M.D.†

*Department of Internal Medicine, Department of Biostatistics**,
Department of Preventive Medicine and Public Health†,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common neoplasms in the world. Although screening test for HCC has been performed, the high risk factors were not well evaluated in Korea. This study was undertaken to evaluate the risk factors of HCC development in Korea.

Methods : We studied a total of 2,020 patients who visited Yonsei University Medical Center for regular check-up including ultrasonography (US) and alpha-fetoprotein (AFP) from January 1990 to December 1998. All the detailed data of clinical parameters were obtained by our self-exploited data base system prospectively and analyzed by SAS program.

Results : Among 2,020 subjects, 1295 were male and 725 were female (mean age, M: 47 years, F: 50 years). 117 (5.8%) out of 2,020 subjects developed HCC during follow-up period (33months). Annual detection rate of HCC was 1.64%. The independent risk factors by univariate analysis were liver cirrhosis, chronic hepatitis, hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection, old age (over 40 years old), heavy alcoholics, severe liver parencymal echogenic pattern in US, initial level of serum AFP (>20 ng/mL) or alanine aminotransferase (ALT) (>40 IU/L). Multivariate analysis with a proportional hazards model showed liver cirrhosis (p=0.000), chronic hepatitis (p=0.014), HCV infection (p=0.007), HBV infection (p=0.049), and old age over 40 years old (p=0.000) to be significant risk factors for HCC. We also found that the more risk factors, the higher HCC development. The development of HCC might not be related to history of smoking, family history of HCC, previous therapy such as interferon (IFN), diet, drugs, and transfusion.

Conclusion : Screening test for early detection of HCC should be reconsidered according to the relative risk rate of these risk factors.(Korean J Med 60:123-130, 2001)

Key Words : Carcinoma, Hepatocellular; Risk factors; Screening

• 접 수 : 2000년 5월 9일
• 통 과 : 2000년 7월 31일
• 교신저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
E-mail : gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr
본 연구는 1998년도 보건 복지부 암정복추진연구개발사업 지원 (주관연구책임자 한광협)으로 이루어진 것임

서 론

간세포암 (이하 간암)은 우리나라에서 높은 유병률과 사망률을 나타내는 예후가 나쁜 악성종양으로 진행된 상태에서 발견한 경우 대부분이 6개월이내에 사망하며 아직까지 수술에 의한 간암절제가 가장 효과적 치료법이나 대부분의 간암환자에서 수술적응에 해당되지 않고 있다[1, 2]. 따라서 현재로서는 간암의 효과적인 치료와 생존기간의 향상을 위하여서는 조기진단이 매우 중요하다[3, 4].

한국인에서 발생하는 간암은 발생요인, 환경, 경제적 여건 등이 다른 나라들과 달라 우리나라에 맞는 간암발생요인의 분석과 활용이 간암의 생존율 향상에 절실히 요구된다. 하지만 현재까지 우리나라의 간암발생 위험요인 분석에는 간경변증이나 간염 바이러스와 같은 어느 특정 요인에 국한되어서 시행되었고[5], 여러 인자들을 충분한 기간과 대상으로 한 구체적인 간암발생 위험요인에 대한 연구가 없는 실정이다.

따라서 저자 등은 한국인의 간암발생에 영향을 미치는 위험요인들에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 판단되어 정기적으로 복부 초음파검사를 포함한 검진을 받아온 2,020명을 대상으로 하였다.

간암발생 위험군이란 만성 바이러스 간질환 (B형 및 C형 간염)과 그 이외 만성 간질환자로서 이 중 만성 B형 또는 C형 간염 환자란 6개월 이상 B형 간염 표면항원 (HBsAg)양성 또는 항 C형 간염 항체 (anti-HCV) 양성으로 간조직생검 또는 임상적으로 만성 간질환이 진단된 환자로 크게는 만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염, 간경변증으로 분류하였다.

대상환자는 상기질환으로 진단된 후 적어도 1년 이상 3-6개월 간격으로 혈청 AFP검사, 간기능 검사 및 복부 초음파검사를 정기적으로 받아온 환자로 하였다. 환자가 정기검진을 받기 시작한 시기에 만성 간질환 외에 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

총 연구대상자 2,020명과 이 중 간암으로 진단된 117명을 대상으로 지금까지 간암발생에 영향을 줄 수 있는 요인으로 알려져 있는 간질환 및 원인, 나이, 성별, 음주력, 흡연력, 간암의 가족력, 인터페론 치료유무, 식이요법, 수혈, 약물복용 여부와 함께 복부 초음파 검사나 혈청학적 검사 등을 본원에서 자체 개발한 data base system에 자료를 입력하고 (Figure 1) SAS program 및 SPSS for Windows (version 8.0, SPSS Inc.)을 이용하여 분석하였다.

Figure 1. Our self-exploited data base system

음주력은 5년 이상동안 매일 알코올 80 g 이상을 섭취한 자를 상습적 음주자로 간주하였고 흡연력은 양에는 상관없이 1년 이상동안 현재까지 매일 흡연을 하였을 경우로, 식이요법 및 약물복용 여부는 간에 영향을 줄 수 있는 식품이나 약물을 규칙적으로 복용한 적이 있는 경우로 정의하였다. 복부 초음파 검사상 간실질 에코 (echo)유형은 경도 (mild), 중등도 (moderate), 고도 (severe)이상으로 나누고 간실질의 에코 정도에 따라 정상에 가까우나 약간의 조대 (coarse)만 있는 경우를 경도이상, 심하게 조대 (coarse)하고 불균일하여 정상적인 간실질의 에코 형태를 관찰할 수 없는 경우를 고도이상, 두 유형의 중간에 해당되는 경우를 중등도 이상으로 정의하였다.

통계적 방법으로 Correlation, Linear regression, Cox proportional hazard regression model이 이용되었다. p 값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Characteristics of subjects

	Total n=2020 (%)	HCC n=117 (%)
Sex (male: female)	1295 : 725	86 : 31
Age(years) (male: female)	47±12 : 50±12	57±10 : 59±11
Underlying liver disease		
Liver cirrhosis	503(24.9)	62 (53.0)
Chronic hepatitis	943 (46.7)	50 (42.7)
Carrier	243 (12.0)	5 (4.3)
Fatty liver	331 (16.4)	0 (0)
Viral markers		
HCV	208 (10.3)	21 (17.9)
HBV	1354 (67.0)	83 (70.9)
NonBNonC	458 (22.7)	13 (11.2)
Initial ALT level at enrollment		
> 40 IU/L	1041 (51.5)	76 (65.0)
≤ 40 IU/L	979 (48.5)	41 (35.0)
Initial AFP level at enrollment		
> 20 ng/mL	239 (11.8)	26 (22.2)
≤ 20 ng/mL	1781 (88.2)	91 (77.8)
> 400 ng/mL	27 (1.3)	4 (3.4)
≤ 400 ng/mL	1993 (98.7)	113 (96.6)

Data are expressed as mean ± SD.

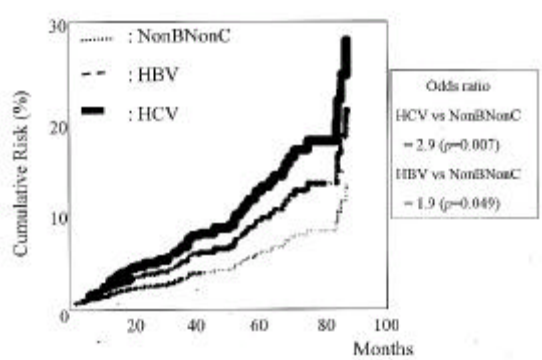

Figure 2. Cumulative risk for HCC development according to type of viral hepatitis

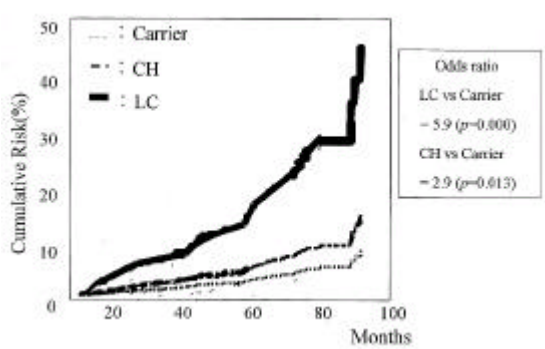

Figure 3. Cumulative risk for HCC development according to initial disease status

결 과

1. 임상적 특성

전체 대상환자 2,020명 중 117명 (5.8%)이 간암으로 진단되었고 남자 1295명, 여자 725명으로 평균 연령은 각각 47세, 50세이고 남녀 비는 1.8:1이었다 (Table 1). 평균 추적관찰기간은 33개월이고 연간 간암 발견율은 1.64%이었다.

2. 간암발생의 위험요인 분석

단변량 분석시 간암발생에 영향을 미쳤던 요인들로 간경변증, 만성 간염, B형 또는 C형 간염, 남성, 40세 이상, 상습적 음주자, 혈청 AFP 20 IU/mL 이상, ALT 수치 정상범위이상 상승, 복부 초음파 검사상 간실질 에코

Table 2. Significant risk factors for HCC

Factors	Univariate	Multivariate	
	p-value	OR (95%CI)	*p*-value
Status of disease			
Liver cirrhosis (n=503)	0.000†	5.9 (2.51-14.03)	0.000†
Chronic hepatitis (n=943)	0.001†	2.9 (1.24-6.80)	0.014*
Carrier (n=243)		1.0	
Type of hepatitis			
HCV (n=208)	0.000†	2.9 (1.33-6.20)	0.007†
HBV (n=1354)	0.001†	1.9 (1.00-3.55)	0.049*
NonBNonC (n=458)		1.0	
Age(years)			
> 40 (n=1278)	0.000†	2.8 (1.70-4.76)	0.000†
≤ 40 (n=742)		1.0	
Liver parenchymal echogenic pattern			
Severe (n=367)	0.001†	1.6 (0.95-2.65)	0.078
Normal/Mild (n=1576)		1.0	
Initial ALT level at enrollment			
> 40 IU/L (n=1041)	0.003†	1.5 (0.99-2.37)	0.054
≤ 40 IU/L (n=979)		1.0	
Initial serum AFP level at enrollment			
> 20 ng/mL (n=239)	0.001†	1.5 (0.92-2.42)	0.104
≤ 20 ng/mL (n=1781)		1.0	
Drinking			
Heavy (n=234)	0.005†	1.4 (0.83-2.40)	0.210
Non/Social (n=1786)		1.0	
Sex			
Male (n=1295)	0.012*	1.1 (0.71-1.68)	0.686
Female (n=725)		1.0	

*: $p<0.05$, †: $p<0.01$, OR; Odds ratio, CI; Confidence interval

유형의 고도이상이었다 (Table 2).

단변량 분석시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 간경변증 (p=0.000), 만성 간염(p=0.014), C형 간염 (p=0.007), B형 간염 (p=0.007), 40세 이상의 연령 (p=0.000)에서 간암발생 위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었다. 간경변증의 경우는 상대적 위험도가 5.9배로 가장 높았으며 만성 간염과 C형 간염시 각각 2.9배, 40세 이상인 경우 2.8배였다 (Table 2, Figure 2, 3).

과거력상 흡연력, 수혈, 식이요법, 약물복용, 인터페론 치료유무, 간질환 이외의 다른 질환 동반여부 등은 간암발생의 직접적인 요인으로 밝혀지지 않았으며 가족력상 가족 중 간암발생, 간질환, 간암 이외의 암발생 여부도 무관한 것으로 조사되었다 (Table 3).

본 연구에서 30세 미만의 남성, 40세 미만의 여성이거나 B형 또는 C형 간염과 관련이 없는 50세 미만의 환자, 지방간 환자에서는 간암이 발생되지 않았다.

3. 간암발생의 위험지수와 유용성

본 연구에서는 통계적으로 의미 있었던 위험요인들의 상대적인 위험도를 고려하여 위험지수(Risk Index)를 산출하여 여러 위험요인들이 중복되었을 때 간암발생의

Table 3. Insignificant risk factors for HCC

Factors	Chi-square *p*-value
Smoking	0.953
Smoker (n=702)	
Non-smoker (n=1318)	
Transfusion history	0.060
Yes (n=365)	
No (n=1655)	
Previous IFN therapy	0.944
Yes (n=226)	
No (n=1794)	
History of Drugs	0.221
Yes (n=786)	
No (n=1234)	
Concomitant chronic diseases	0.164
Yes (n=624)	
No (n=1396)	
Family history of HCC	0.242
Yes (n=280)	
No (n=1740)	
Family history of other cancer	0.203
Yes (n=304)	
No (n=1716)	
History of diet therapy	0.161
Yes (n=282)	
No (n=1738)	

위험이 현저히 증가하는 것을 보여주었다.

위험지수를 산출하는 공식은 다음과 같다.

Risk Index (RI) for HCC= e^{A}

< 단, A = -5.8556 + (1.7803×간경변증) + (1.0676×만성 간염) + (1.0547×C형 간염) + (0.6430×B형 간염) + (1.0460×연령(40세 이상)) + (0.0873×남성) + (0.4001×AFP(20 IU/mL이상)) + (0.4270×ALT(40 IU/L이상)) + (0.4612×초음파상 에코의 고도이상) + (0.3409×상습적 음주자) >

각 위험요인의 변수에 해당사항이 있으면 1, 없으면 0을 대입하고 모든 위험요인들이 0일때에 비해 위험도의 증가비율을 계산하여 결과를 구할 수 있었다. 간경변증의 경우 그 자체만으로 간암 발생 위험률이 모든 위험요인이 없는 경우에 비해 약 5.9배가 높으나 40세 이상의 C형 간염에 의한 간경변증이 있는 남자에게는 간암 발생 위험률이 154배나 높아지게 된다.

고 찰

원발성 간암은 전 세계적으로 발생빈도가 높으며 예후가 불량한 암 중의 하나로 B형 간염이 간암과 가장 관련이 깊다는 것이 이미 여러 역학적 연구 및 분자생물학적 연구 등을 통해서 잘 밝혀져 있다[6]. 또한 지역적으로 간암의 발생률과 B형 간염의 유병률과 상관관계가 높아 만성 B형 간염 보유율이 높은 지역인 한국을 포함한 아시아, 아프리카 지역에서 간암의 발생률이 높다[7,8].

이와 같이 우리나라에서 B형 간염이 대부분의 만성 간질환의 원인이 되고 만성 간질환을 앓는 경우 간암발생의 위험이 높으며 간경변증으로 진행되었을 경우 간암발생의 위험이 높다는 것은 이미 알려져 있다[5,9,10].

외국에서는 간암발생에 대한 역학적 연구조사 결과, B형 간염 외에 C형 간염, 만성 간질환, 40세 이상의 연령, 남자에서 간암발생의 위험이 높으며 또한 가족 중 간암이 발생되었던 경우나 장기간 음주력을 갖고 있는 환자에서 간암발생이 높은 것으로 보고되었다[11]. 하지만 몇가지 간암발생의 위험요인들은 아직도 논란의 대상이 있고 지역적으로 차이를 보여 우리나라에 맞는 연구가 필요한 실정이다.

만성 간염환자를 대상으로 분석한 결과, C형 간염이 B형 간염에서보다 간암발생률이 높다고 보고되고 있다[12,13]. 이는 본 연구에서도 같은 결과를 보여주었다. 더욱이 C형 간염의 형태에 있어서도 각 나라간의 차이가 보고되어[14,15] 간암발생에 미치는 영향도 다른 것으로 나타났다[16,17]. 따라서 우리나라도 간염 바이러스뿐만 아니라 이의 형태까지도 고려하여 우리나라에 맞는 간암발생 위험요인에 대한 분석이 계속적으로 이루어져야 될 것으로 생각된다.

Suzuki 등[18]은 음주가 간암발생과 관련성이 있다고 보고하였고 Adami 등[19]은 음주가 단독으로는 간암발생률을 증가시키지만 이미 간경변증으로 진행된 경우에서는 영향을 주지 못했던 점을 보여 간경변증으로 진행 전의 역할과 이의 예방이 중요함을 제시하였다. 본 연구에서 보여준 결과는 장기간 과량의 상습적 음주자에서만 간암발생률이 증가하였고 이는 음주의 직접적 원인보다는 만성 간질환의 진행이 더 관여한 것으로 생각된다.

흡연은 간암발생을 증가시킨다는 몇몇 보고가 있지만[20-22] 관련성이 없었던 다른 보고도 있다[23].

Yamaguchi 등[24]은 간암환자 가족을 대상으로 조사하

여 가족내 간암 발견율이 약 0.8%로 간암의 가족력을 갖고 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 간암발생위험이 높다고 보고하였고 이후 간암발생과 가족력과의 관련성이 보고되었다[25, 26]. 본 연구에서는 간암발생이 가족력과 통계적인 차이를 보여주지 못했고 앞으로 수직감염 등의 지역적 차이를 보일 수 있는 요인을 고려한 간암 자체의 가족력에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

일부 제한된 경우에서 인터페론을 투여받은 환자가 간암발생이 적었다는 보고들이 있지만[27-29] 아직까지 인터페론과 간암발생의 관련성은 논의되고 있다[30]. 본 연구에서는 인터페론 치료가 간암발생과 관련이 없는 것으로 나타났지만 대상환자의 간질환 상태와 치료의 반응성 등을 고려하여 좀 더 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 간경변증, 만성 간염, B형 또는 C형 간염, 40세 이상의 연령에서는 단독적으로 간암발생에 영향을 주는 것으로 나타났다. 또한 여러 위험요인들이 복합되었을 때에 간암발생의 위험이 더욱더 증가함을 알 수 있었다. 최근 일부 보고에서는 간암발생 위험요인들이 많을수록 진행된 형태의 간암으로 나타나는 경우가 많음을 보여주어[31] 많은 위험요인들이 간암발생 뿐만 아니라 빠른 진행에도 관여하는지에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 30세 미만의 남성, 40세 미만의 여성이거나 B형 또는 C형 간염과 관련이 없는 50세 미만의 환자, 지방간 환자에서는 본 연구에서 간암이 발생되지 않아 선별검사의 계속적 적용에 대한 재고가 필요하며 이를 고려하여 간암발생 위험지수와 간암발생의 상대적 위험도에 의해 계층화된 3단계 군 (고위험군, 중간 위험군, 저위험군)의 조정이 필요할 것으로 보인다.

이상의 결과로, 간암발생 위험요인의 분석을 통해 상대적으로 간암발생 위험이 높은 군은 선별검사의 적극적 권유가 필요되나 간암발생 위험이 낮거나 본 연구에서 간암이 발생되지 않은 군에 있어서는 선별검사의 계속적 적용에 대한 재고가 필요하리라 생각된다.

본 연구는 우리나라 현실에 맞는 간암 조기검진의 차별적용과 나아가 개인별 맞춤형 간암발생 예측모형 개발로 정보화 시대에 맞는 범 국민적 간암관리에 도움을 줄 것이다.

요 약

목적 : 아직까지 우리나라에서는 충분한 기간과 대상으로한 구체적인 간암발생 위험요인에 대한 연구가 없는 실정으로 이에 대한 재평가가 필요하며 이를 바탕으로 고위험군에 대한 적극적인 선별검사를 함으로써 간암의 생존율 향상에 큰 도움이 되리라 생각된다. 따라서 저자 등은 한국인의 간암발생에 영향을 미치는 위험요인들에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 1990년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 판단되어 정기적으로 복부 초음파 검사를 포함한 검진을 받아온 2,020명과 이 중 간암으로 진단된 117명을 대상으로 지금까지 간암발생에 영향을 줄 수 있는 인자로 알려져 있는 요인들을 본원에서 자체 개발한 data base system에 자료를 입력하고 SAS program 및 SPSS for Windows (version 8.0, SPSS Inc.)을 이용하여 분석하였다.

결과 : 1) 전체 대상환자 2,020명 중 117명이 간암으로 진단되었고 남자 1295명, 여자 725명으로 평균연령은 각각 47세, 50세이고 남녀비는 1.8:1이었다.

2) 단변량 분석시 간암발생에 영향을 미쳤던 요인들로 간경변, 만성 간염, B형 또는 C형 간염, 남성, 40세 이상의 연령, 상습적 음주자, 혈청 AFP 20 IU/mL 이상, ALT 수치 정상범위이상 상승, 초음파 검사상 간실질 에코유형의 고도이상이었다.

3) 단변량 분석시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 간경변 (p=0.000), 만성 간염 (p=0.014), C형 간염 (p=0.007), B형 간염 (p=0.007), 40세 이상의 연령 (p=0.000)에서 간암발생 위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었고 간경변증의 경우는 상대적 위험도가 5.9배로 가장 높았으며 만성 간염과 C형 간염시 각각 2.9배, 40세 이상인 경우 2.8배였다.

4) 과거력상 흡연력, 수혈, 식이요법, 약물복용, 인터페론 치료유무, 간질환 이외의 다른 질환 동반여부 등은 간암발생의 직접적인 요인으로 밝혀지지 않았으며 가족력상 가족중 간암발생, 간질환, 간암 이외의 암발생 여부도 무관한 것으로 조사되었다.

결론 : 이상의 결과로 간경변증으로 진행시, B형 또는 C형 간염, 40세 이상의 연령, 남성, 상습적 음주자, 혈청 AFP 20 IU/mL 이상인 환자에서 상대적으로 간암발생이 높으므로 간암발생의 상대적 위험도에 따른 선별검사의 차별적용이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 56(4):918-928, 1985*
2) Lau WY, Leow CK, Li AK. *Hepatocellular carcinoma[Review]. Br J Hosp Med 57(3):101-104, 1997*
3) Haydon GH, Hayes PC. *Screening for hepatocellular carcinoma[Review]. Eur J Gastroenterol Hepatol 8(9):856-860, 1996*
4) Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. *Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer 78(5): 977-985, 1996*
5) **이효석, 류지곤, 정숙향, 김정룡. 우리나라 간경변증 환자에서 원발성 간암 발생률 및 이에 영향을 미치는 인자들에 관한 전향적 연구. 대한소화기병학회지** *25(1):116-122, 1993*
6) Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. *Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. N Engl J Med 305(18):1067-1073, 1981*
7) Kew MC, Geddes EW. *Hepatocellular carcinoma in rural southern African blacks. Medicine 61(2):98-108, 1992*
8) **신현승, 한광협, 박상진, 안신기, 전재윤, 문영명, 강진경, 박인서, 김현숙, 권오헌. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염양상 및 임상상. 대한내과학회지** *46(4): 467-476, 1994*
9) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus (a prospecitive study of 22,707 men in Taiwan). Lancet 2(8256):1129-1133, 1981*
10) Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. *Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis (a prospective study). Liver 9(4):235-241, 1989*
11) Hung YT, Lin DY, Chiu CT. *Risk factors of hepatocellular carcinoma with familial tendency. Chang-Keng I Hsueh Tsa Chin 18(1):8-13, 1995*
12) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C : a prospective study of 251 patients. Hepatology 21(5):650-655, 1995*
13) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T. *Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 328(25):1797-1801, 1993*
14) Takeuchi K, Boonmar S, Kubo Y, Katayama T, Harada H, Ohbayashi A, Choo QL, Kuo G, Houghton M, Saito I. *Hepatitis C viral cDNA clones isolated from a healthy carrier donor implicated in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. Gene 91(2):287-291, 1990*
15) Takeuchi K, Kubo Y, Boonmar S, Watanabe Y, Katayama T, Choo QL, Kuo G, Houghton M, Saito I, Miyamura T. *Nucleotide sequence of core and envelope genes of the hepatitis C virus genome derived directly from human healthy carriers. Nucleic Acids Res 18(15):4626, 1990*
16) Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. *Molecular biology of the hepatitis C viruses : implications for diagnosis, development and control of viral disease. Hepatology 14(2):381-388, 1991*
17) Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. *Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis, N Engl J Med 325(10):675-680, 1991*
18) Suzuki M, Suzuki H, Mizuno H, Tominaga T, Kono M, Kato Y, Sato A, Okabe K. *Studies on the incidence of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with liver cirrhosis. Alcohol (Suppl 1B):109-114, 1993*
19) Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekbom A, Persson L. *Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. Int J Cancer 51:898-902, 1992*
20) Hirayama T. A large scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. Cancer Chemother Pharmacol 23(Suppl):S114-S117, 1989
21) Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T, Aikawa T. *The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 91(6):1195-1203, 1996*
22) Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. *Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. Hepato-Gastroenterology 45(24):2328-2332, 1998*
23) Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T. *A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients*

with liver cirrhosis. Jpn J Cancer Res 89(12):1241-1250, 1998

24) Yamaguchi G. *Hepatocellular carcinoma and its risk factors-their annual changes and effects on the age at onset. Kurume Med J 40(1):33-40, 1993*

25) Donato F, Gelatti U, Chiesa R, Albertini A, Bucella E, Boffetta P, Tagger A, *Ribero ML, Portera G, Fasola M, Nardi G. A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in north Italy. Brescia HCC Study. Cancer Causes Control 10(5):417-421, 1999*

26) Zhang JY, Wang X, Han SG, Zhuang H. *A case-control study of risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. Am J Trop Med Hyg 59(6):947-951, 1998*

27) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. *Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med 131(3):174-181, 1999*

28) Baffis V, Shrier I, Sherker AH, Szilagyi A. *Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection[Review]. Ann Intern Med 131(9):696-701, 1999*

29) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, Urushihara A, Kiyosawa K, Okuda M, Hino K, Okita K. *Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology 27(5):1394-1402, 1998*

30) Hu KQ, Tong MJ. *The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. Hepatology 29(4):1311-1316, 1999*

31) Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, Del Ninno E, Colombo M. *High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. Hepatology 29(6):1704-1707, 1999*