

간암 조기 진단을 위한 개인별 간암발생 예측모형의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 의학통계학과*

최종원 · 안상훈 · 문창모 · 김자경 · 백용한 · 황상연 · 정재연
명성민* · 송기준* · 김동기* · 전재윤 · 문영명 · 한광협

=Abstract=

Efficacy of Individual Prediction Model for the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Jong Won Choi, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Chang Mo Moon, M.D.,
Ja Kyung Kim, M.D., Yong Han Paik, M.D., Sang Yon Hwang, M.D.,
Jae Youn Cheong, M.D., Sung-Min Myung, M.S.*, Ki Jun Song, M.S.*,
Dong Kee Kim, Ph.D.*, Chae Yoon Chon, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D. and Kwang-Hyub Han, M.D.

Departments of Internal Medicine and Biostatistics,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Screening tests for hepatocellular carcinoma (HCC) in the high risk population can detect tumors at an earlier stage and thus confer a higher chance of receiving treatment. However, the usefulness, frequency and cost-effectiveness of screening for HCC may differ in different areas, possibly reflecting differences in risk factors. Last decade, we have identified risk factors for HCC in 4339 Korean patients. The aim of this study was to investigate the efficacy and usefulness of individual prediction model for the early diagnosis of HCC.

Methods : We studied a total of 833 patients who visited Yonsei University Medical Center for regular check-up including ultrasonography and alpha-fetoprotein from January 1999 to December 2000. The patients were classified into a low risk group (< 5%), an intermediate risk group (5~15%), and an high risk group (> 15%) by the probability of HCC development according to individual prediction model (IPM). The patients who developed HCC during the follow-up periods were analyzed using IPM. All the detailed data of clinical parameters were obtained by our self-exploited data base system prospectively and analyzed by SAS program.

Results : 44 (5.3%) out of 833 patients developed HCC during mean follow-up periods of 36 months. According to IPM, 2 (0.62%) of 324 patients in the low risk group, 20 (4.84%) of 413 patients in the intermediate risk group, and 22 (22.9%) of 96 patients in the high risk group were diagnosed as HCC. In 29 of 44 HCC patients (65.9%), initial presentation of tumor size was less than 3 cm in diameter.

Conclusion : We confirmed the reliability of established IPM for screening of HCC and this model may help screening program to be done effectively by focusing high risk groups for HCC.(Korean J Med 67:7-14, 2003)

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Risk factors, Screening, Early diagnosis

- 접수 : 2003년 12월 29일
- 통과 : 2004년 3월 5일
- 교신저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
E-mail : gihankhys@yonsei.yumc.ac.kr

*본 연구는 2001년도 미국 간학회와 2002년도 대한 간학회에서 구연 발표되었음

*본 연구는 1998년도 보건 복지부 암정복추진연구개발사업 지원(주관연구책임자 한광협)으로 이루어진 것임

서 론

대상 및 방법

간세포암종(이하 간암)은 한국에서 2번째로 흔한 암¹⁾으로 진행된 상태에서 발견된 경우는 효과적인 치료가 어려우며 대부분이 6개월 이내에 사망하기 때문에 현재로서는 조기진단이 간암의 생존률을 높일 수 있는 가장 효과적인 방법이다^{2, 3)}. 간암의 치료를 위해 외과적 절제 수술 외에도 경동맥화학색전술이 있으나 간기능이 저하된 환자에서는 시행이 어려우며^{4, 5)}, 경피적 에탄올 주입 치료와 고주파 열치료는 3 cm 이하의 소간암에서만 적용이 된다^{6, 7)}. 따라서 간암의 고위험군에서 조기진단을 위한 선별검사는 간암의 효과적인 치료와 생존기간의 향상을 위해 중요하다^{8, 9)}. 선별검사를 위해서 유럽암에서는 Claus 모델과 같은 암발생 위험 예측모형이¹⁰⁾, 대장암에서는 점수화 체계(scoring system)를 이용한 예측모형이 제시된 바 있으나¹¹⁾ 간암에서는 그와 같은 예측모형이 아직 구축되지 못하였다.

현재 한국에서도 간암의 조기진단을 위한 정기적 검진이 이루어지고 있으나 검사의 대상과 방법, 시기 등에 대한 표준화된 기준이 마련되어 있지 않으며 이에 대한 유용성을 충분한 대상을 토대로 하여 검증되지 못하였다.

간암의 위험요인으로 간경변증, 나이, 남성, 만성 바이러스성 간염(B형 또는 C형), 음주력 등이¹²⁻¹⁴⁾ 알려져 있지만 지역적 분포에 따라 차이가 있어서, 동아시아에서도 중국에서는 간암발생의 80%가 B형 간염 바이러스(Hepatitis B Virus; HBV) 감염과 관련이 있으나¹⁵⁾ 일본은 간암발생의 75%가 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 우리나라에서는 안 등¹²⁾이 1990년부터 1998년까지 만성 간질환을 가진 환자 4,339명을 추적관찰 및 분석하여 나이, HBV 감염, HCV 감염, 음주력, 간경변증, alanine amino-transferase (ALT), 혈청 태아 단백(alpha-fetoprotein; AFP)이 한국인에서 간암발생과 관련이 있음을 밝혔고, 안 등¹⁷⁾은 간암 선별검사 방안을 수립하였으며 정 등¹⁸⁾은 이들 간암발생의 위험인자에 따른 한국인에서 개인별 간암발생의 예측모형을 수립하였다.

본 연구에서는 앞에서 수립된 개인별 간암발생 예측모형의 전향적 적용을 통해 이의 유용성을 확인하고 경제적이고 효과적인 간암 조기진단 방안 수립에 도움을 주고자 하였다.

1. 연구 대상

1999년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 판단되어 2회 이상 정기적으로 복부 초음파 검진을 받아온 총 833명의 환자들을 대상으로 하였다. 이는 대상기간 이전부터 정기검진을 받아온 환자와 이 기간에 새로이 정기검진을 시작한 환자들이다.

간암발생 위험군이란 만성 B형 또는 C형 바이러스 간질환과 그 이외의 만성 간질환자로 간암발생의 원인으로 알려져 있는 질환이 있는 환자들을 포함하였다. 만성 B형 또는 만성 C형 바이러스 간질환자란 만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염, 간경변증으로 분류하였으며, 만성 간염은 간침생검으로 확진되었거나 추적기간동안 약물 복용력이나 다른 감염의 증거 없이 AST 혹은 ALT가 상승된 병력이 있는 경우로 정의하였고, 간경변증은 조직학적으로 진단되었거나, 복강경 검사나 수술조건상 간표면에 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 복부 초음파 검사상 간경변증에 합당한 소견이 관찰된 경우, 상부소화관 내시경 검사상 식도정맥류나 위정맥류가 관찰되는 경우 중 어느 한 가지 기준에 합당한 경우 진단하였다. 대상환자는 상기 진단으로 진단된 후 적어도 1년 이상 본원에서 3~12개월 간격으로 복부 초음파(적어도 2회 이상)와 AFP 검사를 비롯한 간기능 검사를 정기적으로 받아온 환자로 하였다. 환자가 정기검진을 받기 시작한 시기에 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외되었다.

2. 연구 방법

개인별 간암발생의 위험도는 정 등¹⁸⁾이 수립한 개인별 간암발생 예측모형을 사용하여 도출하였다. 간암발생확률(Probability for development of HCC)을 구하는 공식은 위험지수(Risk Index)를 이용한 산술식으로 계산되며 공식은 다음과 같다.

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

[단, A = -6.2543+(1.7219×간경변증)+(0.7339×만성 간염)+(1.2631×HCV 감염)+(0.7754×HBV 감염)+(1.3145×연령(40세 이상)+(0.3×남성)+(0.8257×AFP(20 IU/mL

이상)+(0.2830×ALT(40 IU/L이상))+ (0.5840×상습적 음주자)+(0.2221×미확인 음주력), 각 변수는 0 또는 1로 입력

$$\text{Probability for development of HCC(\%)} = \text{Risk Index}/(1+\text{Risk Index}) \times 100$$

개인별 간암발생 위험도에 따라서 환자들을 저위험군(간암발생확률 5% 미만), 중간위험군(간암발생확률 5~15%), 고위험군(간암발생확률 15% 이상)으로 분류하였다.

간암발생은 본원에서 간암발생 위험군으로 추적을 시작한 시점부터 2002년 4월까지 추적관찰하며 확인하였으며, 진단은 조직 생검 또는 수술로 간암이 확진된 경우, 영상진단에서 간내 공간 점유성 병소가 있으며 혈청 AFP 수치가 400 ng/mL 이상으로 상승한 경우로 하였다.

1999년 1월부터 2000년 12월까지 간암 선별검사를 목적으로 정기적인 검진을 받은 환자들 833명과 이 중 간암으로 진단 받은 44명을 대상으로 본원에서 자체 개발한 data base system (그림 1)에 최초 초음파 검사 시기를 기준으로 환자의 나이, 성별, 음주력, 흡연력, 식이요법, 약물복용 여부 등의 과거력과 간암발생이나 간질환 등의

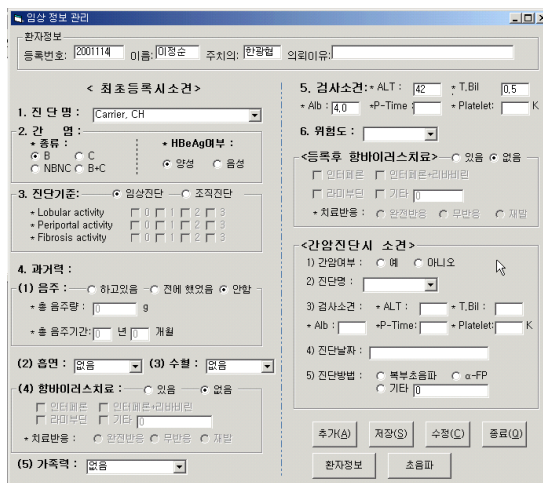


Figure 1. Input screen of self-exploited data base system

가족력을 입력하였고 또한 복부 초음파검사나 혈청학적 검사 결과 등을 입력하였다.

음주력은 5년 이상 매일 알코올 80 g 이상을 섭취한 자를 상습적 음주자로 간주하였고, 흡연력은 양에 상관 없이 1년 이상 현재까지 매일 흡연을 하였을 경우로, 식이요법 및 약물복용 여부는 간기능에 영향을 줄 수 있는

Table 1. Clinical characteristics of total and HCC patients

	HCC N=44(%)	T total N=833 (%)
Sex (male:female)	39 : 5 (7.8 : 1)	568 : 265 (2.14 : 1)
Age (year)	56.3 (30~81 year)	48.0 (18~81 year)
Underlying liver disease		
Chronic hepatitis	7 (15.9)	460 (55.2)
Carrier	0 (0)	84 (10.1)
Liver cirrhosis	36 (81.8)	282 (33.9)
Other	1 (0.2)	7 (0.8)
Viral marker		
HBV	37(84.1)	613 (73.6)
HCV	4 (9.1)	133 (16.0)
NonBnonC	3 (6.8)	87 (10.4)
Initial ALT level at enrollment		
≤ 40 IU/L	21 (47.7)	531 (63.7)
> 40 IU/L	23 (52.3)	302 (36.3)
Initial αFP level at enrollment		
≤ 20 ng/mL	32 (72.7)	713 (85.6%)
20 ~ 400 ng/mL	10 (22.7)	115 (13.8%)
> 400 ng/mL	2 (4.5)	5 (0.6)

Table 2. Tumor size according to ultrasonography(US) interval

US interval (m onths)	No. of patients (%)	Tumor size (cm)
≤ 6	28 (63.6)	2.8±1.1*
1~3	2 (4.5)	2.9±0.49
4~6	26 (59.1)	2.8±1.2
> 6	16 (36.4)	4.2±2.8
7~12	7 (15.9)	4.1±3.3
> 12	9 (20.5)	4.3±2.6
Total	44 (100)	3.3±2.0

**p*<0.05 (≤ 6 vs > 6 months of US interval)

식품이나 약물을 규칙적으로 복용한 적이 있는 경우로 정의하였다.

초음파 추적기간은 최초 초음파 검사를 시행한 날로부터 최종 검사를 시행한 날까지의 기간으로 계산하였으며, 간암발견기간은 처음 초음파 검사를 시행한 날로부터 초음파 검사에서 간암이 발견된 시점까지나 초음파 검사에서 발견되지 못한 경우는 다른 검사방법에 의해 진단된 날까지로 하였다. 대상 환자들을 초음파 검사의 간격에 따라서 6개월 이하군, 6~12개월군, 12개월 초과군으로 구분하여 이들의 임상적 특성을 분석하였다. 또한 간암 발견 당시 종양 장경이 3 cm 이하를 소간암으로 판정하였고 종양크기에 따라 3 cm 이하 소간암군과 3 cm 초과군으로 나누어 분석하였다^{19, 20}. 간암이 진단된 환자의 생존기간은 간암을 진단받은 날로부터 산정하였으며 생존예는 최종 외래 내원일까지, 사망예는 사망일까지로 계산하였다.

통계학적 방법으로는 *t*-test, Chi-Square test, Kaplan-Meier method가 이용되었다. *p* 값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

1999년 1월부터 2000년 12월까지의 전체 대상 환자는 833명이었으며, 36개월의 추적관찰 기간동안 간암이 발생한 환자는 44명(5.3%)이었다(표 1). 전체 대상 환자 중에서 남자 568명, 여자 265명으로 남녀비는 2.1:1이었고, 평균연령은 각각 48세, 56세였다. 최초 초음파 검사시 만성 간염 바이러스 보유자가 84명(10.1%), 만성 간염 환자가 460명(55.2%), 간경변증 환자가 282명(33.9%)이었으

Table 3. Serum AFP level at detection of HCC

AFP level	No. of patients (%)
≤ 20 ng/mL	21 (47.7)
20 ~ 400 ng/mL	16 (36.4)
> 400 ng/mL	7 (15.9)
Total	44 (100)

며 Budd-Chiari 증후군 등의 기타 간질환자가 7명(0.8%)으로 간경변증 환자보다는 만성 간염 환자의 비율이 높았다.

간암이 발생한 총 44명의 평균나이는 56.3세였고, 남녀비는 7.8:1로 전체 환자에 비해 나이가 많고 남자의 비가 높았다. 만성 간염 환자가 7명(15.7%), 간경변증 환자가 36명(81.8%), 기타 간질환자가 1명(0.2%)으로 간암의 대부분은 간경변증 환자에서 발생하였다. 만성 간염이 없는 비활동성 바이러스 보유자에서는 간암이 발생되지 않았다.

간염 바이러스별로 구분하였을 때, 간암발생군에서 HBV 감염은 37명(84.1%), HCV 감염은 4명(9.1%)로 HCV 감염에 비해 HBV 감염의 빈도가 높았다. 내원 당시에 ALT 값이 40 IU/L 이하였던 환자는 531명(63.7%), 40 IU/L 이상이었던 환자는 302명(36.3%)이었다. 내원 당시 AFP 값이 20 ng/mL 이하로 정상이었던 환자는 713명(85.6%)으로 대부분이 정상범위였다(표 1).

2. 초음파 간격에 따른 조기간암 진단

간암발생 환자 44명 중 28명(63.6%)은 6개월 이하의 간격으로 초음파 추적검사가 이루어졌으며 16명은 6개월 초과인 간격으로 초음파 추적검사가 이루어졌다. 16명 중

9명은 12개월 초과와 간격으로 추적검사가 이루어졌다. 연구조사 기간 중에 선별검사에 의하여 간암이 발견된 환자들에서 발견 당시 종양의 크기가 장경 3 cm 이하인 소간암인 경우는 29명(65.9%)이었으며, 전체 간암 환자 44명에서 종양의 평균장경은 3.3 cm이었다. 초음파 검사 기간이 6개월을 기준으로 6개월 이하군에서 6개월 초과군보다 소간암의 발견 빈도가 높고 발견 당시 종양의 평균 장경이 유의하게 작았다(2.8 cm vs. 4.2 cm, $p < 0.05$). 초음파 추적기간 간격이 12개월을 초과한 군에서 간암이 진단될 경우 발견 당시 간암의 평균장경은 4.3 cm으로 커지는 경향을 보였다(표 2). 간암 진단 당시 혈청 AFP가 20 ng/mL 이하로 정상 수준이었던 환자는 21명(47.7%)이었으며 20~400 ng/mL인 환자가 16명(36.4%), 400 ng/mL 이상인 환자는 7명(15.9%)이었다(표 3). 진단 시에 간암의 크기가 3 cm 이하군은 29명(65.9%)이었으며 3 cm 초과군은 15명(34.1%)이었다. 각 군에서의 중앙 생존기간은 22개월과 12개월로 진단시 간암의 크기가 작을수록 평균 생존기간이 길었다($p < 0.01$)(표 4).

3. 간암발생 예측모형의 유용성

이전에 보고^{17, 18)}된 바와 같이 간암발생 위험요인에 따른 간암발생률을 통해 저위험군(간암발생확률 5% 미만), 중간위험군(간암발생확률 5~15%), 고위험군(간암발생확률 15% 이상)으로 분류하였을 때, 본 연구에서 총 833명의 환자들이 저위험군 324명, 중간위험군 413명, 고위

험군 96명으로 나뉘어졌고, 이 중 간암은 저위험군의 경우 2명(0.62%), 중간위험군 20명(4.84%), 고위험군 22명(22.9%)에서 발생하였다(표 5). 간암발생 환자 중 저위험군이었던 환자는 2명으로 대부분이 중간위험군 및 고위험군에서 간암이 발생하였으며 위험군에 따라 간암 발생률에 차이가 있었음을 보여주었다($p < 0.01$)(표 5).

고 찰

간암은 국내에 흔한 암으로 특히 40대 남자의 주 사망원인이며, 증상이 있는 진행성 간암에서 치료하지 않을 경우 생존율이 6개월 미만으로 예후가 매우 좋지 않다^{1, 2, 21, 22)}. 간암에 대한 치료는 간문맥 침범이나 전이가 없을 경우에 외과적 절제가 중요한 치료 방법이나 수술적 절제를 하기 위해서는 간기능이 보존되어 있어야 하며 30% 미만의 환자만이 수술적 절제가 가능하다²³⁾. 최근에는 외과적 절제가 어려운 경우에 경동맥화학색전술, 경피적 에탄올 주입치료, 고주파 열치료 등 여러 가지 비수술적 치료가 시도가 되고 있다. 경동맥화학색전술의 경우 간기능이 좋지 않을 경우에는 치료 후에 간부전이 발생할 수 있고^{4, 5)}, 경피적 에탄올 주입치료, 고주파 열치료는 3 cm 이하의 소간암에서만 완치를 기대할 수 있어 대상이 한정되는^{6, 7)} 문제점이 있으나 조기 진단된 환자에서 시행될 경우 생존율의 향상을 기대할 수 있으므로, 간암에 대한 생존율을 높이기 위해서 선별검사를 통해 조기 진단을 하는 것이 중요하다고 할 수 있다^{2, 24, 25)}.

Table 4. Patients survival according to tumor size

HCC size (cm)	No. of patients (%)	Median survival (months)
≤ 3 cm	29 (65.9)	22.39 ± 1.65*
> 3 cm	15 (34.1)	12.93 ± 1.87
Total	44 (100)	

*; $p < 0.01$ (≤ 3 vs > 3 cm of tumor size)

Table 5. Incidence of HCC in each risk groups

Degree of risk	Low	Intermediate	High
p^*	$p \leq 5\%$	$5\% < p \leq 15\%$	$P > 15\%$
HCC † (%)	2 (0.62)	20 (4.84)	22 (22.9)
Total	324	413	96

*; P , Probability for development of HCC

†; $p < 0.01$

McMahon 등²⁶⁾은 16년간 알래스카 원주민에서 시행한 간암선별검사를 통해 만성 B형 간염의 유병률이 높은 지역에서 정기적인 AFP와 복부 초음파 검사가 조기 진단을 및 생존율을 높일 수 있다고 보고하였다. 그러나 Bolondi 등²⁷⁾은 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 확실적인 간암에 대한 선별검사가 비용 효율면에서 효과적이지 않으며 각 지역의 간암 유병률과 경제성을 고려해서 시행해야 한다고 하였다. Miguel 등²⁸⁾은 만성 C형 간염에 의한 간경변증 환자에서 컴퓨터 단층촬영을 이용한 선별검사가 비용면에서도 효율적이라고 보고하기도 하였다.

간암 발생에서 간경변증, 나이, 남성, 만성 간염, 음주력, AFP 등¹²⁻¹⁴⁾이 위험인자로 알려져 있지만 지역적 분포에 따라 차이가 있으며 각 위험인자의 중요도도 다르다. Özden 등¹³⁾이 터키에서 207명의 간암 환자를 대상으로 보고한 바에서는 간경변증(87%), 만성 B형 간염(56%), 만성 C형 간염(23.2%), 과도한 음주력(15.9%)이 중요 위험요인들 이었으며, Claus 등¹⁴⁾이 독일에서 118명의 간암 환자를 대상으로 보고한 바에서는 간암발생은 음주력(49.2%), 만성 C형간염(17.8%), 만성 B형 간염(8%)이 중요 위험요인이었다. 동아시아에서도 중국에서는 간암발생의 80%가 B형 간염과 관련이 있으나¹⁵⁾, 일본의 경우에는 간암발생의 75%가 C형 간염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 안 등¹²⁾은 우리나라에서 4,339명의 간암발생 위험군과 237명의 간암 환자를 분석하여 나이, HBV 감염, HCV 감염, 음주력, 간경변증, ALT, AFP가 간암 발생 위험요인이라고 보고하였다.

본 연구에서는 84.1%의 환자가 HBV 감염이었으며 9.1%의 환자가 HCV 감염과 관련되어 있어서 우리나라에서는 HBV 감염이 간암 발생의 주요 요인이라는 이전의 보고와 일치하였다. 그리고 간암발생 환자 중 간경변증이 36명(81.8%), 만성 간염이 7명(15.9%)이었고, 흥미롭게도 비활동성의 건강한 HBV 보유자에서는 간암이 발생하지 않았다. C형 간염 환자는 모두 간경변증으로 진행한 후 간암이 발생하였다. 이는 만성 C형 간염에서는 간경변증으로 진행되어야 간암이 발생한다는 보고와 일치한다²⁹⁾. 미국, 유럽, 일본 등은 C형 간염이 대부분이나, B형 간염이 대부분인 우리나라에서는 한국인에 적합한 예측모형 및 조기검진방법이 필요함을 보여준다.

간암에서는 선별검사를 위한 예측모형에 대한 연구가 많지 않지만, 우리나라에서는 정 등¹⁸⁾이 9년 동안 간암발

생 위험군으로 판단되어 정기적인 복부 초음파 검사를 포함한 검진을 받은 994명을 대상으로 간암발생 예측을 위한 모델을 구축하고 이에 따른 선별검사의 시행을 제안한 바가 있다. 유방암의 경우 선별검사를 위해 Claus 모델과 같은 컴퓨터 프로그램을 이용한 예측모형이 제안되었고¹⁰⁾ 대장암의 경우에는 점수화 체계를 이용한 예측모형이 제안되었으나¹¹⁾, 널리 이용되고 있지는 못하고 있다.

간암 선별검사를 위한 방법은 높은 민감도와 특이도를 가지면서 환자에게 불편감이 적어야 할 것이다. 간암선별검사를 위해 가장 흔히 권장되는 방법은 AFP와 복부 초음파 검사로 본 연구에서도 주된 선별검사 방법으로 사용하였다. AFP는 민감도가 39~64%, 특이도가 76~91%, 양성예측률이 9~32%까지 보고 되고 있어³⁰⁻³²⁾ 단독으로 선별검사에 사용되기는 적절하지가 않다. 본 연구에서도 AFP는 간암 진단 당시 400 ng/mg 이상인 환자가 16.3%에 불과했으며 이는 AFP 단독으로는 조기검진에 사용하기 어려움을 보여주었다. AFP-L3나 PIVKA-II와 같은 다른 혈청학적 지표가 간암의 진단 및 추적관찰에 유용한 것으로 보고 되고 있는데 간암 선별검사에서의 역할 및 3 cm 이하의 소간암을 조기 진단하는데 도움이 되는지는 전향적 연구가 필요하다^{33, 34)}.

초음파 선별검사는 간단하고 예민한 검사로 간암 선별검사의 중요한 수단인데 선별검사의 기간을 종양이 2배 크기로 증식하는 시간을 고려하여 대부분 6개월 간격을 권고하고 있으며³⁵⁾, 본 연구에서도 초음파 검사기간이 6개월 이내가 평균 장경이 2.8 cm으로 6개월 초과군의 평균 장경 4.2 cm에 비해 작아서 통계적으로 6개월 이내의 검사 간격이 조기진단의 효과를 높일 수 있을 것으로 보인다. 초음파 검사는 재생성 결절을 동반하는 간경변증 환자에서 간암을 진단하는 데는 적절하지가 않다. Rizzi 등³⁶⁾의 보고에서는 초음파 검사가 간암 전체에서 80%의 민감도를 가지나 간경변증 환자에서는 16%의 민감도를 보였고, 컴퓨터 단층촬영은 전체적으로 86%의 민감도, 간경변증에서는 58%의 민감도를 보여, 간경변증 환자에서는 컴퓨터 단층촬영이 AFP 또는 초음파 검사보다 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 보고하였다^{37, 38)}. 본 연구에서도 간경변증이 간암 위험군의 33.9%를 차지하고 있어서, 초음파 검사 외에 컴퓨터 단층촬영을 선별검사로 적절히 이용한다면 조기진단에 도움이 될 것으로 생각되며 이를 위한 적절한 기준이 마련 되어야 할 것이다.

간암발생 위험지수와 간암발생확률에 따른 분포 및 적절한 선별검사를 고려하여 여러 가지 기준으로 나누어 본 결과, 간암발생 예측 및 선별검사에 적절하다고 판단되는 기준으로 상대적 위험도에 의해 계층화된 3단계 군 (저위험군, 중간위험군, 고위험군)으로 구분하였고, 1999년에서 2000년까지 2년간의 환자를 대상으로 이들 각각의 군에서 간암발생을 조사한 결과 저위험군에서 0.62%, 중간위험군에서 4.84%, 고위험군에서 22.9%의 발생률을 보여 개인별 간암발생 예측모형에 따른 위험군을 분류하는 것이 유용함을 확인하였고, 이를 통해 조기진단을 위한 선별검사의 효용성을 높일 수 있을 것으로 기대가 된다.

이상의 결과에서 고위험군에서는 높은 간암발생률을 보이므로 조기간암 진단을 위해 선별검사 시행간격을 줄이고 좀 더 세밀한 추적관찰이 필요하지만, 저위험군에서는 간암발생률이 0.62%로 낮아서 현재까지 시행되고 있는 일률적인 선별검사 방법의 계속적 적용에 대한 재고가 필요하며 선별검사 시행간격을 넓힐 것을 고려할 필요가 있을 것이다. 개인별 간암발생 예측모형에 따른 간암 선별검사의 대상자 및 기간 조절을 통해 우리나라 현실에 맞는 보다 효과 있고 경제적인 간암 선별검사 수립이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

본 연구는 간암발생 위험도에 따라 개발된 개인별 간암발생 예측모형의 유용성을 전향적 연구관찰을 통하여 확인하고자 하였다. 1999년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 판단되어 정기적으로(최소 2회 이상) 복부 초음파 검진을 받아온 833명의 환자를 대상으로 하였으며 이 중 44명의 간암 환자가 발생하였다. 3 cm 이하의 소간암의 진단율은 65.9%로 이전의 소간암 진단율과 유사한 결과를 보였다. 간암발생은 간암발생 저위험군에서 0.62%, 중간위험군에서 4.84%, 고위험군에서 22.9%의 발생률을 보여 개인별 간암발생 예측모형에 따른 위험군 분류가 유용함을 보여주었다. 따라서 개인별 간암발생 예측모형이 조기진단을 위한 선별검사의 효용성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) 서창인, 서경애, 박성흠, 장희진, 고재욱, 안돈희. 한국중암암등록 사업 연례 보고서(1998.1. ~ 1998.12.). 대한암

학회지 32:827-834, 2000

- 2) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer* 56:918-928, 1985
- 3) Lau WY, Leow CK, Li AK. *Hepatocellular carcinoma [Review]. Br J Hosp Med* 57:101-104, 1997
- 4) Groupe d'Etude de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med* 332:1256-1261, 1995
- 5) Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. *Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. J Surg Oncol* 73:109-114, 2000
- 6) Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. *Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology* 34:707-713, 2001
- 7) McGahan JP, Dodd GD III. *Radiofrequency ablation of the liver: current status. Am J Roentgenol* 176:3-16, 2001
- 8) Haydon GH, Hayes PC. *Screening for hepatocellular carcinoma [Review]. Eur J Gastroenterol & Hepatol* 8:856-860, 1996
- 9) Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. *Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer* 78:977-985, 1996
- 10) Claus EB, Risch N, Thompson WD. *Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer: implications for risk prediction. Cancer* 73:643-651, 1994
- 11) Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballol MS, Jones P, Cade D. *Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a protective study. Lancet* 360:278-283, 2002
- 12) 안상훈, 한광협, 윤영훈, 홍성필, 백용환, 전재윤, 문영명, 송기준, 김동기, 서일. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. *대한내과학회지* 60:123-130, 2000
- 13) Özden U, Cihan Y, Hülya Ç, Hakan B, Tülin Ş, Salih Ç, et al. *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci* 46:1022-1028, 2001
- 14) Claus H, Arndt H, Georg R, Antje K, Reiner W, Jürgen S, Guntram L. *Hepatocellular carcinoma in Southern Germany: Epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. Dig Dis* 19:345-351, 2001
- 15) Beasley RP. *Hepatitis B-virus: the major etiology of*

- hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61:1942-1956, 1988
- 16) Di Bisceglie AM. *Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis* 15:64-69, 1995
 - 17) 한광협, 안상훈, 김동기, 송기준, 정정일, 이관식, 정재복, 전재윤, 문영명, 서일, 남정모. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사 방안 수립 및 효과 평가 연구. *대한암학회지* 32:1084-1092, 2000
 - 18) 정재연, 한광협, 김동기, 안상훈, 송기준, 백용환, 최창환, 이현웅, 박영수, 전재윤, 문영명. 한국인에서 간세포암종 발생의 위험요인 및 개인별 간세포암종 발생 예측모형. *대한간학회지* 7:449-458, 2001
 - 19) Jeong JI, Han K-H, Choe BH, Ahn SH, Kim DK, Nam CM, Chung JB, Chon CY, Moon YM. *Effectiveness of early detection among the high-risk group of hepatocellular carcinoma by ultrasound screening test. Korean J Hepatol* 4:330-345, 1998
 - 20) Collier J, Sherman M. *Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology* 27:273-278, 1998
 - 21) Calvert X, Bruix J, Gines P, Bru C, Sole M, Vilana R, Rodes J. *Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West: a multivariate analysis in 206 patients. Hepatology* 12:753-760, 1990
 - 22) Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. *Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome and survival. Cancer* 77:2217-2222, 1986
 - 23) Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. *Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. Arch Surg* 130:198-203, 1995
 - 24) Yeun MF, Cheng CC, I. J. Lauder, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. *Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong Experience. Hepatology* 31:330-335, 2000
 - 25) McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams J. *Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology* 32:842-846, 2000
 - 26) McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lannier A, Sacw F, Dunaway E, et, al. *Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: 16-year population-based study. Hepatology* 32:842-846, 2000
 - 27) L Bolondi, S Sofia, S Siringo, S Gaiani, A Casali, G Zironi, F Piscaglia, L Gramantieri, M Zanetti, M Sherman. *Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut* 48:251-259, 2001
 - 28) Miguel RA, M.P.H., Victor KC, Mohamad AE, M.H.S., Michael BF. *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol* 98:679-690, 2003
 - 29) Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. *Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol* 34:570-575, 2001
 - 30) Sherman M, Peltekian KM, Lee C. *Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology* 22:432-438, 1995
 - 31) Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. *Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology* 19:61-66, 1994
 - 32) Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M. *Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol* 20:65-71, 1994
 - 33) 김철, 한광협, 백용환, 송기준, 정재연, 박정엽, 박영수, 이현웅, 전태주, 한재용, 이관식, 전재윤, 문영명, 이경률, 김현숙. 간세포암종 진단에 있어서 자동화 분석기로 측정된 AFP-L3와 PIVKA-II의 임상적 유용성. *대한간학회지* 7:467-474, 2001
 - 34) 윤영준, 한광협, 김철, 전재윤, 문영명, 한창훈, 최혜진, 김용수, 한재용, 김현숙. 간세포암종의 진단 및 치료 후 추적 관찰에서 혈청 PIVKA-II의 임상적 효용성. *대한간학회지* 8:465-471, 2002
 - 35) Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, Hsu HC, Chuang CN, Yang PC, Wang TH. *Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. Gastroenterology* 89:259-266, 1985
 - 36) Rizzi PM, Kane PA, Ryder SD, Ramage JK, Gane E, Tan KC, Portmann B, Karani J, Williams R. *Accuracy of radiology in detection of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. Gastroenterology* 107:1425-1429, 1994
 - 37) McMahon BJ, London T. *Workshop on screening for hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst* 83:916-919, 1991
 - 38) Chalasani N, Horlander JC Sr, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Skockberger SM Jr, Manam R, Kwo PY, Lumeng L. *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. Am. J. Gastroenterol.* 94:2988-299, 1999