

HBsAg 양성 만성간질환  
환자에서 간암 발생의 개인별  
예측 모형의 구축

연세대학교 대학원

의 학 과

문 창 모

HBsAg 양성 만성간질환  
환자에서 간암 발생의 개인별  
예측 모형의 구축

지도교수 한 광 협

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

문 창 모

문창모의 석사 학위논문을  
인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

## 감사의 글

학위 과정 동안 논문의 주제 선정부터 발표, 완성까지 전 과정을 체계적으로 지도해 주신 한광협 교수님을 지도 교수로 모시게 된 것을 큰 영광으로 생각합니다. 또 논문이 완성되기까지 지도 편달을 아끼지 않으신 김동기 선생님, 박영년 선생님, 안상훈 선생님께 진심으로 감사드립니다.

또한 연구의 계획과 진행에 많은 도움을 주신 송기준 선생님께도 깊이 감사드립니다.

그리고 제가 이 자리에 오기까지 학위 과정을 무사히 마칠 수 있도록 도와주신 부모님, 누나들에게도 깊이 감사드립니다.

저자 씀

# 차 례

국문 요약 .....	1
I. 서 론 .....	3
II. 대상 및 방법 .....	7
1. 연구 대상 .....	7
2. 연구 방법 .....	8
3. 통계 및 분석 .....	10
III. 결 과 .....	11
1. 임상적 특성 .....	11
2. 간암 발생의 위험요인의 분석 .....	11
3. 간암 발생의 위험지수와 유용성 .....	15
IV. 고 찰 .....	18
V. 결 론 .....	22
참고문헌 .....	23
영문요약 .....	28

## 그림 차례

Figure 1. Input screen of self-exploited data base system … 9

## 표 차례

Table 1. Characteristics of subjects .....	11
Table 2. Significant risk factors for hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers .....	12
Table 3. Statistically insignificant risk factors for hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers .....	14
Table 4. Probability and relative risk of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers .....	17

## 국문요약

### HBsAg 양성 만성간질환 환자에서 간암 발생의 개인별 예측모형의 구축

원발성 간암은 예후가 불량한 악성종양으로 효과적인 치료가 어렵지만 조기에 발견된 경우 치료 성적은 우수하여 선별검사를 이용한 조기 진단의 중요성이 강조되고 있다. 저자는 우리나라 간암의 60-70%를 차지하는 HBsAg 양성자에서 간암발생 위험요인 분석을 통한 간암발생 예측모형의 구축으로 효과적인 간암 조기 진단법을 확립하고자 하였다.

1990년 1월부터 1999년까지 12월까지 연세의대 부속 세브란스 병원에 정기적으로 내원한 HBsAg 양성자 중 간암발생의 강력한 위험인자로 밝혀진 간경변증을 제외한 688명을 대상으로 하였다. 본원에서 자체 개발한 data base system을 이용하여 자료를 입력하고, 통계학적 기법을 이용하여 위험요인을 분석하고 위험지수를 구하기 위한 발생 예측모형을 산출하였다.

전체 688명 중 46명이 평균 50개월의 추적 관찰기간 동안 간암으로 진단되었고 간암으로 진단된 환자들은 평균 연령 53.5세, 평균 초음파 시행 간격 13.7개월, 평균 간암 크기는 2.5



cm이었으며, 연평균 간암발생률은 0.77%이었다. 단변량 분석시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 40세 이상의 연령( $p=0.009$ ), 남성( $p=0.012$ ), AFP 20 IU/ml 이상( $p=0.012$ ), 초음파 검사상 간실질 에코 유형의 고도이상( $p=0.000$ ), 상습적 음주력( $p=0.043$ )에서 간암 발생이 유의하게 높았다. 40세 이상인 경우 5.14배, 상습적 음주자의 경우 2.43배 등으로 각 위험인자에 대한 상대적 위험도를 알 수 있었고 위험인자가 많을수록 간암발생 위험도가 증가하였다. 간암발생 위험인자가 모두 있는 경우는 없는 경우에 비해 상대적 위험도가 351.96배였다.

간경변증이 없는 HBsAg 양성자에서 간암 발생의 위험 인자를 분석하여 개인별 간암발생 예측모형을 구축하였고, 이는 간암 조기검진에 도움이 될 것으로 생각된다.

---

핵심되는 말 : HBsAg, 간세포암, 선별검사

# HBsAg 양성 만성간질환 환자에서 간암 발생의 개인별 예측모형의 구축

<지도교수 한광협 교수>

연세대학교 대학원 의학과

## 문 창 모

### I. 서론

간세포암(이하 간암)은 우리나라에서 높은 유병률과 사망률을 나타내는 예후가 나쁜 악성종양으로 진행된 상태에서 발견한 경우 효과적인 치료가 어려우며 예후가 불량하다.<sup>1,2</sup> 대부분의 간암 환자가 간암의 병기가 진행될 때까지 무증상의 상태이며 간경변증 환자 중 상당수가 간질환이 있다는 사실을 인지하지 못하고 지내는 빈도가 높은 것이 현실이다. 그러나 조기에 발견된 소간암의 치료 성적은 우수하여 정기적인 초음파검사 및 혈청 태아 단백(alphafetoprotein; AFP)등의 선별검사를 이용한 조기 진단의 중요성이 강조되고 있다. 따라서 간암의 고위험군에서 간암의 조기진단을 위한 선별감사는 간암의 효과적인 치료와 생존기간의 향상을 위하여 매우 중요하다.<sup>3,4</sup> 현재 한국에서도 간암의 조기진단을 위한 정기적 검진이 이루어지고 있으나 검사의

대상과 방법, 시기 등에 대한 표준화된 기준이 확립되어 있지 않고, 이에 대한 유용성을 검증하지 못한 실정이며, 선별검사에 적용되는 복부 초음파와 혈청 AFP 검사의 진단 능력에 의문을 제기하며 보다 민감도와 특이도가 높은 새로운 검사 방법이 도입되어야 한다는 주장들도 있다.<sup>5,6,7</sup> 혈청 AFP은 민감도가 매우 낮으며 (39~64%), 비특이적(76~91%)이어서 간암이 없는 활동성 간염 환자에서도 자주 상승하며,<sup>5,6</sup> 복부 초음파의 경우 진행된 간경변증에서 재생결절이 심하거나 선종양 증식성 결절이 많을 때 간암과의 감별이 어렵고 2cm미만의 소결절성 간암과 미만성 침윤성 간암이 있는 경우에는 간과할 수 있는 경우가 있어 문제점이 제기되고 있다.<sup>8</sup>

간암 발생에 영향을 미치는 인자로는 간경변을 포함한 만성 간질환(만성 B형과 만성 C형), 상습적 음주, 성별 및 연령 등 여러가지 인자들이 보고되어 있으나,<sup>9,10,11</sup> 지역적 분포에 따라 차이가 있어서 동아시아에서도 중국에서는 간암 발생의 80%가 B형 간염 바이러스(Hepatitis B Virus; HBV) 감염과 관련이 있으나,<sup>12</sup> 일본은 간암 발생의 75%가 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>13</sup> 우리나라에서는 안 등<sup>9</sup>이 1990년부터 1998년까지 만성 간질환을 가진 환자 4339명을 추적 관찰 및 분석하여 나이, HBV

감염, HCV 감염, 음주력, 간경변증, alanine aminotransferase (ALT), AFP이 한국인에서 간암 발생과 관련이 있음을 밝혔고, 한 등<sup>14</sup>은 간암 선별검사방안을 수립하였으며 정 등<sup>15</sup>은 이들 간암 발생의 위험 인자에 따른 한국인에서 개인별 간암 발생의 예측모델을 수립 하였다. 또한 이 등<sup>16</sup>은 간경변증 285명의 환자를 대상으로 정기적으로 추적 검사를 시행하여 HBsAg 양성, 50세 이상의 고연령층 그리고 남자인 경우에 발생 위험이 더 높음을 밝혀낸 바 있다.

B형 간염이 간암과 가장 관련이 깊다는 것은 이미 여러 역학적 연구 및 분자 생물학적 연구 등을 통하여 잘 밝혀져 있는 상태이다. B형 간염의 호발 지역에서 간암이 사망의 주요한 원인이 되고 있다는 것<sup>17</sup>과 B형 간염이 대부분의 만성 간질환의 원인이 되고 만성 간질환을 앓는 경우 간암발생의 위험이 높으며 간경변증으로 진행되었을 경우 간암발생의 위험이 높다는 것은 이미 알려져 있다. 그래서 HBsAg 양성자의 경우 음성에 비해 약 200배의 높은 간암 발생 위험도를 갖게 된다. HBsAg 양성자의 선별검사에 대한 연구로는 McMahon 등<sup>18</sup>이 16년간 1,487명의 알래스카 원주민들을 대상으로 시행한 간암 선별검사를 통해 만성 B형 간염의 유병률이 높은 지역에서 정기적인 혈청 AFP의 시행이 조기 진단을 및 생존율을 높일 수 있다고 보고한 바 있다. 그러나,

이러한 연구들은 간암 발생의 중요한 원인인 간경변증 환자들이 혼재되어 있다는 한계가 있으며, 임상 경과를 토대로 한 연구는 아직까지 미진한 상태이다.

이에 저자는 우리나라 간암의 60-70%를 차지하는 HBsAg 양성자에서 간암발생 위험요인 분석을 통한 간암발생 예측 모형의 구축으로 효과적인 간암 조기진단법을 확립하고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1990년 1월부터 1999년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 판단되어 2회 이상 정기적으로 복부 초음파검사를 포함한 검진을 받아온 HBsAg 양성자 중 간암 발생의 강력한 위험인자로 밝혀진 간경변증을 제외한 688명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 진단된 후 적어도 1년 이상 본원에서 3-6개월 간격으로 복부 초음파(적어도 2회 이상)와 혈청 AFP 검사를 비롯한 간기능 검사를 정기적으로 받아온 환자로 하였다. 환자가 정기검진을 받기 시작한 시기에 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외되었다. 조직학적으로 간경변증으로 진단되었거나, 복강경 검사나 수술소견상 간표면의 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 상부 소화관 내시경 검사상 식도정맥류나 위정맥류가 관찰된 경우, 복부 초음파 검사상 간경변증에 합당한 소견이 있는 경우 중 어느 한가지 기준에 합당한 경우 대상성 간경변증으로 진단하였으며, 이러한 환자들은 대상에서 제외되었다.

간암의 진단은 조직 생검 또는 수술로 간암이 확진된 경우, 전산화단층촬영이나 자기공명촬영 등 영상 진단에서 간내 공간

점유성 병소가 있으면서 혈청 AFP 400 ng/ml 이상으로 상승한 경우 또는 추적 영상 진단에서 종괴의 증식을 관찰할 수 있거나 새로운 병소의 출현과 혈관 조영술상 간암에 합당한 소견을 보여 임상적으로 간암으로 판단된 환자들을 대상으로 하였다.

## 2. 연구 방법

1990년 1월부터 1999년 12월까지 총 대상환자 688명과 이중 간암으로 진단된 46명을 대상으로 간암 발생에 영향을 줄 수 있는 요인으로 알려져 있는 나이, 성별, 음주력, 흡연력, 간암의 가족력, 항바이러스제 사용 유무, 식이요법, 수혈, 약물복용 여부와 함께 복부 초음파검사나 혈청학적 검사 등을 본원에서 자체 개발한 data base system에 자료를 입력하고(Figure 1), 단변량 분석시 간암 발생에 영향을 주는 것으로 생각되는 요인들에 대하여 임상적 의미를 확인하여 그 적절성을 평가한 뒤, 상대적인 위험도를 고려하여 logistic regression analysis을 통해 위험지수를 산출하는 예측모형을 수립하였다.

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

음주력은 5년 이상동안 매일 알코올 80g 이상을 섭취한 자를 상습적 음주자로 간주하였고 흡연력은 양에는 상관없이 1년 이상 동안 현재까지 매일 흡연을 하였을 경우로, 식이요법 및 약물복용 여부는 간에 영향을 줄 수 있는 식품이나 약물을 규칙적으로 복용한 적이 있는 경우로 정의하였다.

초음파 추적기간은 처음 초음파검사를 시행한 날로부터 최종 검사를 시행한 날까지의 기간을 계산하였으며 간암 발견기간은 처음 초음파 검사를 시행한 날로부터 초음파 검사에서 종괴가



발견된 시점까지나 초음파 검사에서 발견되지 못한 경우는 다른 방법에 의해 진단된 날까지로 하였다. 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.

### 3. 통계 및 분석

통계적 방법으로 Chi-square test, logistic regression analysis 이 이용되었다.  $p$ 값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

### III. 결과

#### 1. 임상적 특성

전체 688명 중 46명이 평균 50개월의 추적 관찰기간 동안 간암으로 진단되었고 간암으로 진단된 환자들은 평균 연령 53.5세, 평균 초음파 시행 간격 13.7개월, 평균 간암 크기는 2.5 cm이었으며, 연평균 간암발생률은 0.77%이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of subjects

	Total N=688 (%)	HCC N=46 (%)
Sex (M:F)	456:232 (2.0:1)	42:4 (10.5:1)
Age (years)*	45.5 ± 9.9	53.5 ± 8.3
AFP ≥ 20ng/ml	105 (15.3)	16 (34.8)
Platelet count < 150,000/ul	292 (42.4)	29 (63.0)
Albumin < 3.5 g/dl	275 (39.9)	27 (58.7)
Mean annual prevalence (%)		0.77

\* Mean ± SD

#### 2. 간암 발생의 위험요인의 분석

단변량 분석시 간암 발생에 영향을 미쳤던 요인들로 40세 이상의 연령, 남성, 혈청 AFP 20 IU/ml 이상, 혈청 알부민(albumin) 3.5 g/dl 미만, 말초혈액 혈소판수 150,000 /ul 미만, 초음파 검사상 간실질 에코 유형의 고도이상, 상습적 음주력들이 있었다(Table 2).

Table 2. Significant risk factors for hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers

Factors	Univariate	Multivariate	
	<i>p</i> -value	OR (95%CI)	<i>p</i> -value
Age (years)			
≥40	0.000**	5.2 (1.51-17.84)	0.009**
<40			
Sex			
Male	0.002**	5.1 ( 5.07- 1.43)	0.012*
Female			
Serum AFP level			
≥20 IU/ml	0.000**	3.0 (1.28- 6.97)	0.012*
<20 IU/ml			
Serum albumin level			
<3.5 g/dl	0.011*	0.8 (0.38- 1.85)	0.670
≥3.5 g/dl			
Platelet count			
<150,000/ul	0.012*	0.9 (0.39- 1.92)	0.711
≥150,000/ul			
Echogenic pattern			
in abdomen US			
DLD_severe	0.000**	6.3 (2.37-16.62)	0.000**
≤DLD_mod			
Drinking			
Heavy	0.002**	2.4(1.03- 5.77)	0.043*
Non/Social			

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

단변량 분석시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 40세 이상의 연령( $p=0.009$ ), 남성( $p=0.012$ ), AFP 20 IU/ml 이상( $p=0.012$ ), 초음파 검사상 간실질 에코유형의 고도이상( $p=0.000$ ), 상습적 음주력( $p=0.043$ )에서 간암 발생이 유의하게 높은 것으로 판명되었다(Table 2).

그러나, 혈청 ALT 수치 정상범위이상 상승, prothrombin time 70% 미만, 총 빌리루빈 1.5 mg/dl 이상, HBeAg 유무 등은 간암 발생의 직접적인 요인으로 밝혀지지 않았으며 흡연력, 수혈 유무, 가족력상 간암발생, 간암 이외의 암발생 여부도 무관한 것으로 조사되었다(Table 3).

Table 3. Statistically insignificant risk factors for hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers

Factors	<i>p</i> -value
Serum ALT level	
≥ 40 IU/L	0.199
< 40 IU/L	
PT	
≥ 70.0%	0.916
< 70.0%	
Serum total bilirubin level	
≥ 1.5 mg/dl	0.232
< 1.5 mg/dl	
HBeAg	
(+)	0.264
(-)	
Smoking	
Smoker	0.202
Non-smoker	
History of transfusion	
Yes	0.527
No	
Family history of HCC	
Yes	0.972
No	
Family history of other cancer	
Yes	0.726
No	

Chi-square test

### 3. 간암 발생의 위험지수와 유용성

본 연구에서 단변량 분석에서 통계적으로 의미 있었던 위험요인들 중 다변량 분석과정에서 변수들간의 교호작용(interaction)으로 다변량 분석상 의미 없는 변수로 누락된 점을 고려하여, 이러한 단변량 분석상 의미 있었던 위험요인들을 모두 포함시켜 위험지수(risk index) 및 간암 발생확률(probability for development for hepatocellular carcinoma)을 산출하여 이를 토대로 산출 공식을 구축하였다. 위험지수를 산출하는 공식은 logistic regression analysis를 이용하여 결측치를 재점검한 688명을 대상으로 개발하였고, 간암 발생확률을 산출하는 공식은 위험지수를 이용한 산술식으로 계산되며, 공식은 다음과 같다.

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

$$\text{Probability for HCC} = \text{risk Index}/(1+ \text{risk Index})$$

$$\begin{aligned} <\text{단, } A = - 6.0993 + (1.6230 \times \text{남성}) + (1.6463 \times \text{연령}(40\text{세 이상})) \\ &+ (0.1513 \times \text{말초혈액 혈소판수}(150,000/\text{ul 미만})) + (0.1714 \times (\text{혈청} \\ &\text{알부민}(3.5 \text{ g/dl 미만})) + (1.0940 \times \text{AFP}(20 \text{ IU/ml 이상})) + (0.8912 \\ &\times \text{상습적 음주자}) + (1.8374 \times \text{초음파상 에코의 고도이상}) > \end{aligned}$$

각 위험인자의 변수에 해당사항이 있으면 1, 없으면 0을 대입하고 모든 위험인자들이 0일 때에 비해 위험도의 증가비율을 계산하여 결과를 구할 수 있었다. 위에서 수립한 간암발생 예측

모형을 이용하면 간암발생의 위험인자가 전혀 없는 경우 간암 발생확률은 0.22%로 이때의 위험지수를 1로 보았을 때, 모든 위험인자들을 가지고 있는 HBsAg 양성자의 경우 간암 발생확률은 78.84%, 위험지수는 351.96으로 위험인자가 전혀 없는 경우에 비해 351.96배 높은 간암 발생확률을 가지게 되었다. 이 공식에 의해 만약 40세 이상의 남성 B형 간염 보유자가 술을 많이 마셨을 경우에는 간암발생 확률이 12.58%이고, 위험인자가 없는 B형 간염 보유자의 56.15배 간암 발생의 위험이 높음을 알 수 있었다(Table 4).

Table 4. Probability and relative risk of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers

Age	Male	AFP	Albumin	Platelet	DLD	heavy drink	Probability	Relative
≥ 40 years		≥ 20 IU/ml	< 3.5g/dl	< 150,000/ul	_severe		(%)	risk
0	0	0	0	0	0	0	0.22	1.00
1	0	0	0	0	0	0	1.15	5.14
0	1	0	0	0	0	0	1.13	5.02
0	0	1	0	0	0	0	0.67	2.97
0	0	0	1	0	0	0	0.27	1.19
0	0	0	0	1	0	0	0.26	1.16
0	0	0	0	0	1	0	1.39	6.21
0	0	0	0	0	0	1	0.54	2.43
1	1	0	0	0	0	1	12.58	56.15
1	1	1	1	1	1	1	78.84	351.96



#### IV. 고찰

간암은 국내에서 40, 50대 성인, 특히 남자의 주 사망원인으로 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있으나 조기에 간암으로 진단되어 수술적 치료가 가능한 경우에는 장기 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.<sup>1</sup> 외과적 절제가 불가능한 환자에서도 경동맥 화학색전술이 고려될 수 있고, 이 외에 경피적 에탄올 주입 치료, 고주파 열치료 등이 비수술적 치료법으로 이용되고 있으나 3cm 이하의 소간암에서만 가능하여 대상이 한정되어 있다.<sup>19</sup> 이와 같이 진단당시 간암의 진행 정도는 그 예후에 절대적인 영향을 미치므로 간암에 대한 생존률을 높이기 위해서는 선별검사를 통해 조기 진단을 하여 수술적 치료를 하는 것이 중요하다고 할 수 있다.<sup>20</sup> 실제 이전에 제시된 간암 선별검사는 그 결과가 매우 보고에 따라 다양하였다. Collier 등<sup>21</sup>은 간암의 선별검사의 효용성과 경제성이 확인되지 않은 상태로 이의 확대적용에 대하여 충분한 연구조사가 선행되어야 함을 지적한 바 있으며, Pateron 등<sup>22</sup>은 간암발생이 낮은 서양인에서 정기검진제가 효과적이지 못하였다는 보고를 하였다. 그러나, 최근의 여러 연구를 통해 간암 선별검사는 만성 간질환 환자에서 간암을 조기에 진단하고 간암으로 인한 사망률을 낮춘다는 결과들이 나오고 있다. Curley 등<sup>23</sup>은 416명의 만성 바이러스 간염 환자들을 대상으로 한 연구 결과 61.6%에서 조기 간암을 진단하고 치료할 수 있었다고 보고하였고, Yuen 등<sup>20</sup>은 306명의 간암 환자들을 진단당시 무증상의 간암 환자군과 선별검사없이 진단된 증상 발현 간암 환자로 나누어 연구한 결과 선별검사가 간암 조기진단 뿐만 아니라, 치료 성적과 생존율도 향상시킨다고 보고하였다.

B형 간염 바이러스가 간암과 깊은 관련이 있다는 것은 이미 여러 역학적 연구 및 분자생물학적 연구 등을 통해 잘 알려져 있다. 지역적으로 간암의 발생율과 HBV 감염의 유병율에는 높은 상관관계가 있어 간암의 발생빈도가 높은 아시아 일부 지역, 아프리카 등은 HBV의 만연지역으로, 이들 지역에서는 간암 환자의 HBsAg 양성율이 48-80%까지 높게 보고되고 있으며,<sup>24,25</sup> 우리나라에서도 간암환자의 약 65% 이상이 B형 간염과 약 16.6%가 C형 간염의 감염과 관련이 있음이 확인되었다.<sup>26</sup> 최근 이탈리아의 Simonetti 등<sup>27</sup>은 환자 대조군 연구를 통해 간경변증 환자에서 HBsAg 양성과 anti-HCV 양성이 각각 독립적으로 간암발생의 호발인자임을 증명하였으며, 이에 HBsAg 양성자에서 간암 선별검사의 필요성이 대두되었다. McMahon 등<sup>18</sup>은 16년간 1,487명의 HBsAg 양성의 알래스카 원주민들을 대상으로 정기적으로 AFP를 시행하여 만성 B형 간염의 유병률이 높은 지역에서 간암 선별검사가 조기 진단율 및 생존율을 높일 수 있다고 보고하였고, Sherman 등<sup>6</sup>도 1,069명의 북아메리카 지역의 HBsAg 양성자들을 대상으로 정기적으로 혈청 AFP 또는 혈청 AFP와 복부 초음파를 시행하여 선별검사를 시행하였고 그 결과 HBsAg 양성자의 간암 선별검사의 필요성과 또한 기존 검사의 한계점에 대해 보고하였다. 또한 최근 Zhang 등<sup>28</sup>은 중국 상하이의 HBsAg 양성자와 만성 간질환의 과거력이 있는 18,816명의 환자를 대상으로 선별검사를 받지 않은 군과 6개월마다 혈청 AFP와 복부 초음파로 선별검사를 받은 군으로 무작위로 추출, 대조하여 시행한 연구에서 선별검사군에서 간암에 의한 사망률이 유의하게 감소하는 것을 확인하였다.

그러나 이러한 기존의 연구의 경우 간암발생의 주요한 원인으로 알려져 있는 간경변증이 혼재되어 있다는 한계가 있다. HBV 자체가

발암 능력이 있는지 혹은 간경변증을 통하여 간접적으로 발생 하는지는 아직 불분명한 실정이며,<sup>29</sup> 간암의 약 80%에서 간경변증이 동반되어 있으며,<sup>30</sup> 간경변증의 원인에 관계없이 간암이 호발한다는 점<sup>31</sup>등으로 간경변증은 그 자체가 간암 발생의 가장 중요한 인자임을 시사한다. 이에 본 연구에서는 간경변증을 제외한 HBsAg 양성자를 대상으로 함으로써 간경변증까지 진행하지 않은 환자에서 간암 발생에 영향을 미치는 위험인자들이 무엇인지 알아보려고 하였고, 이를 위해 상세 자료를 data base system에 입력하고 이를 토대로 간암 발생의 상대적 위험인자들을 분석하였다. 전체 만성 간질환을 대상으로 한 안 등<sup>9</sup>의 연구에서는 9년 동안 간암 발생 위험군으로 판단되어 정기적으로 복부 초음파검사를 포함한 검진을 받아온 2,020명을 대상으로 간암 발생의 위험인자들을 분석하고 이를 토대로 상대적 위험도를 산출하는 공식을 구축하였다. 본 연구에서는 2회 이상 정기적으로 복부 초음파 검사를 포함한 검진을 받아온 HBsAg 양성자 688명을 대상으로 하여 진행되었고 그 결과 단변량 분석시 간암 발생의 위험인자에는 40세 이상의 연령, 남성, 혈청 AFP 20 IU/ml 이상, 혈청 알부민 3.5 g/dl 미만, 말초 혈액 혈소판수 150,000 /ul 미만, 초음파 검사상 간 실질 에코 유형의 고도이상, 상습적 음주력들이 있었으며 다변량 분석을 시행한 결과, 40세 이상의 연령( $p=0.009$ ), 남성( $p=0.012$ ), AFP 20 IU/ml 이상( $p=0.012$ ), 초음파 검사상 간 실질 에코 유형의 고도 이상( $p=0.000$ ), 상습적 음주력 ( $p=0.043$ )에서 간암발생 위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었다. 단독적으로 간암 발생에 영향을 주는 여러 위험인자들이 복합되었을 때에는 간암 발생의 위험이 더욱더 증가하는 모습을 보여, 간암 발생의 위험인자가 전혀 없는 경우 간암 발생확률은 0.22%로 이때의 위험지수를

1로 보았을 때, 모든 위험인자들을 가지고 있는 HBsAg 양성자의 경우 간암 발생확률은 78.84%, 위험지수는 351.96으로 위험인자가 전혀 없는 경우에 비해 351.96배 높은 간암 발생확률을 가지게 되었다. 최근 일부 보고에서는 간암발생 위험인자들이 많을수록 진행된 형태의 간암으로 나타나는 경우가 많은 점으로<sup>32</sup> 위험인자들이 많은 경우 간암발생 뿐만 아니라 빠른 진행에도 관여하는지에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

이상의 결과로, HBsAg 양성자에서 간암발생 위험인자의 분석을 통해 개인별 간암발생 예측모형을 통해 상대적인 간암발생 위험도를 알아볼 수 있었다. 이것은 환자별로 개인의 상대적인 위험도를 예측하여 간암발생 선별검사의 차별적용을 실현할 수 있게 해 줄 것으로 기대된다.

## V. 결론

HBsAg 양성자 중 이미 간암 발생의 강력한 위험인자로 밝혀진 간경변증을 제외한 688명을 대상으로 한국인의 간암 발생에 영향을 미치는 위험인자들에 대해서 분석하였다.

1. 단변량 분석시 간암 발생에 영향을 미쳤던 인자들로 40세 이상의 연령, 남성, 혈청 AFP 20 IU/ml 이상, 혈청 알부민 3.5 g/dl 미만, 말초혈액 혈소판수 150,000 /ul 미만, 초음파 검사상 간실질 에코 유형의 고도이상, 상습적 음주력이 있었다.
2. 단변량 분석시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 40세 이상의 연령( $p=0.009$ ), 남성( $p=0.012$ ), AFP 20 IU/ml 이상( $p=0.012$ ), 초음파 검사상 간실질 에코유형의 고도이상( $p=0.000$ ), 상습적 음주력 ( $p=0.043$ )에서 간암발생 위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명 되었다.

본 연구는 우리나라에서 간경변증이 확인되지 않았던 HBsAg 양성자에서 간암 발생의 위험인자를 분석하여 개인별 간암발생 예측모형을 구축하였고, 이는 맞춤형 간암 조기검진에 도움이 될 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
2. Lau WY, Leow CK, Li AK. Hepatocellular carcinoma [Review]. *Br J Hosp Med* 1997;57:101-104.
3. Haydon GH, Hayes PC. Screening for hepatocellular carcinoma [Review]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ;8:856-860.
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* 1996;78:977-985.
5. 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* 1994;19:61-66.
6. 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* 1995;22:432-438.
7. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.

8. Chalasani N, Horlander JC, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Stockberger SM, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2988-2993.
9. 안상훈, 한광협, 윤영훈, 홍성필, 백용한, 전재윤, 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. *대한내과학회지* 2000;60:123-130.
10. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-1028.
11. Hellerbrand C, Hartmann A, Richter G, Knoll A, Wiest R, Scholmerich J, et al. Hepatocellular carcinoma in Southern Germany: Epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Dig Dis* 2001;19:345-351.
12. Beasley RP. Hepatitis B-virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-1956.
13. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1995;15:64-69.
14. 한광협, 안상훈, 김동기, 송기준, 정정일, 이관식, 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사 방안 수립 및 효과 평가 연구. *대한암학회지* 2000;32:084-1092.
15. 정재연, 한광협, 김동기, 안상훈, 송기준, 백용한, 등. 한국인에서 간세포암종 발생의 위험요인 및 개인별 간세포암종 발생 예측모형. *대한간학회지* 2001;7:449-458.

16. 이효석, 류지곤, 정숙향, 김정룡. 우리나라 간경변증 환자에서 원발성 간암 발생률 및 이에 영향을 미치는 인자들에 대한 전향적 연구. 대한소화기병학회지 1993;25:116-122.
17. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS: hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus 9a prospective study of 2,707 men in Taiwan), Lancet 1981;21:1129-1133. .
18. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology 2000;32:842-846.
19. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaks T, Yamasaki S, Ueno H, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparision of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology 2001;34:707-713
20. Yeun MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong Experience. Hepatology 2000;31:330-335.
21. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994;20(1):65-71.



22. Curley SA, Izzo F, Gallipoli A, de Bellis M, Cremona F, Parisi V. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 1995;222:375-383.
23. Muchmore E, Popper H, Peterson DA, Miller MF, Lieberman HM: Non-A, non-B hepatitis related hepatocellular carcinoma in a chimpanzee. *J Meo Primatol* 1988;17:235-246.
24. Kiyosawa K, Akahane Y, Nagata A, Koike Y, Furuta S. The significance of blood transfusion in non-A, non-B chronic liver disease in Japan. *Vox sang* 1982;43(1):45-52.
25. 신현승, 한광협, 박상진, 안신기, 전재윤, 문영명, 등. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염양상 및 임상상. *대한내과학회지* 1994;46(4):467-476.
26. Simmonetti RG, Camma C, Fiollero F. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992;116:97-102.
27. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 ;Mar 20: 1335-1432(Online).
28. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson P, Williams R: Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis; Prospective study of 613 patients. *Lancet* 1985;1:1357-1360.

29. Kew MC, Popper H: Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1984;4:136-146.
30. Johnson PJ, Williams R: Cirrhosis and etiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 1987;4:140-147.
31. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999 ;29(6):1704-7.

## Abstract

### Establishment of Individual Prediction Model According to Risk Factors for Development of Hepatocellular Carcinoma in HBsAg Positive Carriers

Chang Mo Moon

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hyub Kwang Han)

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with poor prognosis. In case of early diagnosed HCC, however, the treatment outcome is relatively satisfactory, which emphasizes the importance of screening for early diagnosis. We herein establish the individual prediction model for efficient early diagnosis of HCC by analyzing risk factors in chronic HBsAg-positive carriers constituting 60–70% of HCC in Korea.

We studied 688 chronic HBsAg-positive carriers without liver cirrhosis who had participated in the screening program for HCC from Jan. 1990 to Dec. 1999. The risk factors for development of HCC were evaluated with self-exploited data base system prospectively. We analyzed the risk factors and established the individual prediction model using logistic regression analysis.

HCC developed in 46 patients among total 688 patients during mean 50 months follow-up. Mean age of patients with HCC was 53.5 years, mean interval of ultrasonography was 13.7 months, mean HCC size was at diagnosis 2.5 cm, and mean annual prevalence of HCC was 0.8%. The independent risk factors by univariate analysis ( $p$ -value $<0.05$ ) were old age (over 40 years old), male patients, initial level of serum AFP ( $\geq 20$  ng/ml), platelet count ( $<150,000$ /ul), albumin ( $<3.5$ g/dl) at enrollment, severe liver parenchymal echogenic pattern in ultrasonography and heavy alcoholics. Multivariate analysis showed age (over 40 years old,  $p=0.009$ ), male ( $p=0.012$ ), AFP ( $\geq 20$  ng/ml,  $p=0.012$ ), severe liver parenchymal echogenic pattern in ultrasonography ( $p=0.000$ ) and heavy alcoholics ( $p=0.043$ ) to be significant risk factors for HCC. We also found that the more risk factors, the higher HCC development.

We found the risk factors of HCC using data from follow-up patients. According to the risk factors, we can propose the new individual prediction model for screening of HCC among chronic HBsAg-positive carriers without liver cirrhosis.

---

Key words : Hepatitis B Surface Antigens , Hepatocellular carcinoma, Screening