

간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사(Screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²의학통계학과, ³예방의학교실

한광협¹ · 안상훈¹ · 김동기² · 송기준² · 정정일¹ · 이관식¹
정재복¹ · 전재윤¹ · 문영명¹ · 서 일³ · 남정모³

Establishment of a Screenig Test System for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Patients and the Evaluation of Its Effectiveness

Kwang-Hyub Han, M.D.¹, Sang Hoon Ahn, M.D.¹, Dong Ki Kim, PhD.²
Ki Joon Song², Jung Il Jeong, M.D.¹, Kwan Sik Lee, M.D.¹
Jae Bock Chung, M.D.¹, Chae Yoon Chon, M.D.¹, Young Myoung Moon, M.D.¹
Il Suh, M.D.³ and Jung Mo Nam, M.D.³

Departments of ¹Internal Medicine, ²Biostatistics, and ³Preventive Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the effectiveness of clinic-based screening program for early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) and to assess the risk factors of HCC in Korea.

Materials and Methods: The data of 14,259 patients who had ultrasonography (US) due to chronic liver diseases were collected into a data base program from 1990 to 1998.

Results: A total of 4,339 patients were enrolled who had repeated US. 237 patients were diagnosed as HCC during follow-up (mean 33 months). The tumor size detected by screening within a 6-months interval was significantly smaller than that of a longer interval (2.7 cm vs 3.9 cm, P<0.01). The smaller the tumor was at detection, the longer the survival time was. Only 29.9% of HCC patients had an elevated serum alpha-fetoprotein (α FP) level above 400 ng/ml. Multivariate analysis showed liver cirrhosis, chronic hepatitis B or C and old age over 40 years to be significantly associated with an increased risk of HCC.

Conclusion: The US screening within a 6-months interval is beneficial to high-risk patients over 40 years old through the early detection of HCC and prolonged survival. According to the risk factors, the necessity for screening test and proper interval should be reconsidered.

Key Words: Ultrasonograpshy, Screening, Hepatocellular carcinoma, Risk factors

책임저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 120-752

Tel: 02-361-5433, Fax: 02-393-6884, E-mail: gihankhs@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 1996년부터 1998년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임.

본 논문의 요지는 2000년도 대한암학회 춘계학술대회에서 구연발표되었음.

접수일 : 2000년 7월 18일, 개재승인일 : 2000년 12월 7일

서 론

원발성 간세포암(이하 간암)은 진행된 상태에서 발견한 경우 효과적인 치료가 어려우며 예후가 불량하기 때문에 간암의 조기진단이 현재로서는 간암의 생존율을 높일 수 있는 가장 효과적인 방법이라고 볼 수 있다. 근자에 여러 나라에서 혈청 alpha-fetoprotein (이하 α FP로 약함)검사와 복부 초음파 검사가 간암 조기진단의 선별검사로 활용되고 있으며 이를 정기적으로 간암의 발생위험이 높은 집단을 대상으로 실시하여 많은 간암 환자들을 조기에 발견할 수 있게 되었다(1~7).

현재 우리나라에서도 정기적 검진을 권하여 시행하여 오고 있으나 이러한 검사법의 유용성을 충분한 대상을 토대로 확인한 바 없으며 대상과 각 대상에 따른 검사시기 등의 표준화가 이루어지지 않고 있다. 따라서 우리나라 간암의 발생률과 발병 인자, 우리나라 경제적 환경을 고려한 우리 현실에 맞는 정기검진의 선정이 필요하리라 생각된다.

본 연구의 목표는 우리나라에서 간암발생 고위험군에서 간암조기 진단을 위한 선별검사의 유용성을 평가하고자 하였으며 이를 통하여 우리나라 실정에 부합하는 선별검사를 수립하고자 하였다. 이를 위해 그동안 선별검사를 정기적으로 받아온 간암발생 위험군의 자료를 입력 분석하여 조기간암의 진단성과를 분석하고자 하였으며 동기간중 선별검사를 받지 않은 상태에서 간암이 진단된 환자군을 대조군으로 하여 생존율과 생존기간을 비교분석 검토하여 현재 실시하고 있는 조기간암진단을 위한 검사법의 실효성을 확인하고자 하였다. 아울러 우리나라에서 간암발생에 영향을 줄 수 있는 위험요인을 조사하여 간암발생의 상대적 위험도를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1990년 1월 1일부터 1998년 12월 31일까지 연

세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에 내원하여 간암발생 위험군으로 분류되어 정기적으로 혈청 α FP검사와 복부 초음파 검사를 시행하여온 환자를 대상으로 하였다. 간암발생 위험군이란 만성 B형 또는 C형 바이러스 간질환과 그 이외의 만성 간질환자로서, 만성 B형 또는 C형 바이러스 간질환 환자란 만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염 환자, 간경변 환자를 포함하며 그 이외 만성 간질환자로는 알코올성 간질환, 비알코올성 지방간 환자 등을 포함하였다. 이중에서 선별검사에 의한 간암진단 환자는 상기 질환으로 진단된 후 적어도 1년 이상의 기간에 3~12개월 간격으로 혈청 α FP검사, 간기능 검사 및 복부 초음파 검사를 정기적으로 반복하여 일정기간 동안 세브란스 병원에서 받아온 환자를 대상으로 하였으며 처음 내원하여 3개월 이내에 간암으로 진단 받은 환자는 대상에서 제외하였다. 그 이유는 3개월 이내에 진단된 환자는 처음 내원 당시 초음파검사상 간암이 이미 있었으나 진단하지 못했을 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 그러나 환자가 중간에 검사를 받지 않았으나 최종 간암 진단을 받은 날로부터 6개월 이내에 검사를 받았으면 대상에 포함하였으며 다른 악성 종양이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

진단은 조직 생검 또는 수술로 간암이 확진된 경우, 영상 진단에서 간내 공간 점유성 병소가 있으며 혈청 α FP치가 400 ng/ml 이상으로 상승한 경우 또는 추적 영상 진단상에 종괴의 증식을 관찰할 수 있거나 새로운 병소의 출현과 혈관 조영술상에 간암에 합당한 소견을 보여 임상적으로 간암으로 판단된 환자들을 대상으로 하였다.

2) 방법

간암 선별검사를 목적으로 정기적으로 검진을 받은 환자들에 관련된 기초자료인 성명, 진찰권번호, 성별, 나이, 검사목적, 초음파 검사결과 등을 1990년 1월부터 1998년 12월까지 세브란스병원에 내원하여 초음파 검사를 받아 온 환자들의 초음파 장부자료를 기초로 하여 자료입력용으로 자체

개발한 soft program에 입력하였다. 이들의 자료를 data base program에서 분석하여 최종 초음파 검사 결과에서 점유성 공간병변이나 간암으로 진단된 환자의 자료를 확인하여 이들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 간암진단 여부를 상기 기준에 맞추어 판정하였다. 또한 간암발생 위험요인 분석을 위하여 최초 초음파 검사 시기를 기준으로 환자의 나이, 성별, 음주력, 흡연력 등의 과거력과 간암발생이나 간질환 등의 가족력을 조사하고 간질환의 정도와 원인을 의무기록과 설문지 작성, 환자 인터뷰, 서신 및 전화문의 등의 방법으로 조사하여 상세자료용 data base program에 입력하였다.

초음파 추적기간은 처음 초음파검사를 시행한 날로부터 최종 검사를 시행한 날까지의 기간을 계산하였으며 간암발견기간은 처음 초음파 검사를 시행한 날로부터 초음파 검사에서 종괴가 발견된 시점까지나 초음파 검사에서 발견되지 못한 경우는 다른 방법에 의해 진단된 날까지로 하였으며 대상 환자들을 최종 초음파 검사 간격에 따라 6개월 이하군과 6~12개월군, 12개월 초과군으로 나누어 이에 따른 환자군의 임상적 특성을 분석하였다. 또한 발견당시 종양 장경이 3 cm 이하의 소간암군을 조기간암군으로 판정하였으며 종양크기에 따라 3 cm 이하의 소간암군과 3 cm 초과군으로 구분하였다(8,9). 간암이 진단된 환자의 생존기간은 간암을 진단 받은 날로부터 산정하였고, 사망례는 사망일까지, 중도 탈락예는 최종 수진일까지로 계산하여 생존 여부를 조사하였다.

입력된 자료는 SAS program을 사용하여 분석하였고 임상적 특성에 대한 통계학적 검정은 카이제곱(χ^2)검정, Student's T test, One-way ANOVA 검정법을 사용하였고, 누적생존율과 중앙생존기간의 산출은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며 다변량 분석에 의한 예후인자의 비교는 Cox's proportional hazard regression model을 이용하였다. 생존율의 비교는 로그 순위 검정을 사용하였으며 p 값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 이상의 모든 통계적 분석은

Windows-SPSS release 7.0을 사용하여 수행하였다.

결 과

본 연구를 위한 기본자료의 구축을 위하여 1990년 1월부터 1998년도 12월말까지 총 42,661건의 초음파 자료입력을 완료하였고, 구축한 자료를 SAS program을 이용하여 분석한 결과 총 28,719명의 환자가 초음파 검사를 받았으며 이중 13,297명이 간암선별검사 목적으로 1,232명은 지방간으로 검사를 받아 간종양을 제외한 간질환으로 총 14,529명이 초음파 검사를 받았다. 이들의 남녀비는 약 1.9 : 1이며 검사의 빈도는 여자와 남자 모두에서 40대와 50대가 가장 많았다. 동기간중 6개월 이상 추적이 가능하였으며 2회 이상 정기적으로 초음파 선별검사를 시행받은 환자는 총 4,339명(지방간 261명(6%) 포함)이 총 18,389회의 초음파검사를 시행 받았으며 평균 4.2회(2~18회)로 평균 2년 9개월(1004+768일) 간격의 추적관찰을 받았다.

동기간중 간암으로 진단된 환자는 237명이었고 초음파에 의해 진단된 간암은 198명이었다. 간암의 연간 발생률은 약 2.0%이었고 초음파에 의한

Table 1. Clinical characteristics of the 237 HCC patients

Variabiles	No. of patients
Sex (M : F)	2.7 : 1
Mean age	57 (34~85)
Viral markers	
HBV	171 (72.1%)
HCV	48 (20.3%)
BC	2 (0.8%)
Non-BC	16 (6.8%)
Diagnosis	
Liver cirrhosis	173 (73.0%)
Chronic hepatitis	64 (27.0%)
α FP > 400 ng/ml	71 (29.9%)
Tumor size 3 cm	146* (66.4%)

*among 220 patients whose data is available

Table 2. Annual HCC detection by US

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
HCC (No)	4	7	14	15	21	24	42	39	32
US (No)	559	689	773	1090	1016	1021	1357	1567	1389
ADR* (%)	0.716	1.016	1.811	1.376	2.067	2.351	3.095	2.489	2.304

*annual detection rate

연간 간암발견율은 약 1.66%이었다. 간암 237명 중 30대가 9명(3.8%), 40대 28명(11.8%), 50대 102명(43.0%), 60대 77명(32.5%), 70세 이상이 18명(8.9%)으로 대부분분이 50대에서 60대였다. 여자에서는 60대의 빈도가 가장 많았으며 남자는 50대가 가장 많았다. 남녀 비는 약 2.7 : 1이며 평균연령은 각각 56.6세, 59.9세이었다. 대상자 중 30세 이하인 경우와 35세 이하의 여자에서는 간암발생이 없었다. 원인별로는 B형 간염과 관련이 있는 경우가 72.1%, C형 간염과 관련이 있는 경우가 20.3%이었으며 B, C형 간염과 관련이 없는 경우(이하 non-BC군으로 약함)는 6.8%에 불과하였다(Table 1). C형의 경우는 40세 이하에서 간암발생률이 전무하였으며 non-BC군의 경우 50세 이하에서 간암발생이 없었고 지방간 환자에서는 간암이 발생하지 않았다. 복부 초음파 선별검사에 의해 간암이 발견되는 건수는 90년에 비해 해가 거듭 할수록 늘어나는 추세로 간암선별검사를 적극적으로 적용하면서 발견건수가 늘어나는 경향을 확인하였다(Table 2).

간암 조기진단방법 중 초음파 검사법은 예민도는 76.3% (간암 237명 중 초음파에 의한 진단), 특이도 91.0% (총 4,339명 중 간암 237명을 제외한 사람에서 초음파로 간암을 배제할 수 있었던 경우), positive predictive value 32.9%, negative predictive value 98.5%의 진단율을 보였다.

연구조사 기간 중에 선별검사에 의하여 간암이 발견된 환자들의 발견당시 종양의 크기가 장경이 3 cm 이하가 66.4%, 평균 장경은 3.1 cm이었다. 초음파 검사기간이 6개월을 기준으로 6개월 이하군에서 6개월 초과군보다 소간암의 발견빈도가

Table 3. Tumor size according to the US interval

US interval (months)	No. of patients (%)	Tumor size (cm)
≤6	101 (45.9)	2.7 ± 1.5 [†]
≤3	23 (10.4)	3.4 ± 1.9
4~6	78 (35.5)	2.5 ± 1.3
>6	119 (54.1)	3.4 ± 2.0
7~12	80 (36.4)	3.1 ± 1.9
>12	39 (17.7)	3.9 ± 2.2
Total	220 (100)	3.1 ± 1.8

*ultrasonography, [†]p < 0.01 vs 6 months group

높고 발견당시 종양의 평균 장경이 유의하게 작아 초음파 검사기간의 간격이 6개월 이하가 적당하다고 판단된다(2.7 cm vs 3.4 cm, p < 0.01). 또한 동기간에 정기적으로 12개월 간격 이내로 추적 받지 않고 진단된 환자군에서는 발견당시 종양의 평균 장경이 3.9 cm으로 조기간암의 진단율이 유의하게 낮았다(Table 3). 그러나 간암으로 진단당시 혈청 αFP가 400 ng/ml 이상인 환자는 237명 중 71명(29.9%)에 불과하여 혈청 αFP검사 단독만으로 선별검사를 실시하는 것은 조기진단에 도움이 되지 않는다는 사실을 확인하였다(Table 4).

간암의 크기가 2 cm 이하군, 2~3 cm군, 3~5 cm군, 5 cm 초과군에서의 평균생존기간은 각각 31.4개월, 23.9개월, 21.4개월, 9.9개월로 진단시 간암의 크기가 작을수록 생존율이 높았다. 정기적 초음파 선별검사 기간에 따른 비교시 6개월 이하의 선별검사군과 6개월 초과의 선별검사군의 종양생존기간은 각각 24.0개월, 20.0개월로 6개월 이내의 선별검사시 생존율이 높았으나 양군간에 통

Table 4. Serum FP level at detection of HCC

α FP level	No. of patients (%)
≤ 20 ng/ml	90 (38.0)
20~400 ng/ml	76 (32.1)
> 400 ng/ml	71 (29.9)
Total	237 (100)

계적 차이는 없었다. 그러나 정기적 초음파 선별 검사를 받지 않은 12개월 이상의 기간으로 받은 군의 16.5개월에 비해 생존기간이 길었다. 6개월 이내의 정기적 초음파 선별검사시 종양의 크기가 작았을 때 발견되는 경우가 많았고 종양의 크기가 작을수록 높은 생존율을 보여 간암발생의 고위험군에서 초음파선별검사로 조기간암의 진단율을 높여 생존기간을 연장시킬 수 있음을 확인하였다(Fig. 1).

간암 발생의 상대적 위험요인을 분석하기 위하여 4,339명 중 총 2,020명 환자의 상세자료를 database program에 구축하였고 이들 중 117명이 간암으로 진단되었다. 총 2,020명 중 연간 간암발견율(annual detection rate)은 1.66%였으며, 간경변증에서 4.85%, 만성간염 1.90%, 간염바이러스 보유자 0.70%였다. B형 간염에서는 2.20%, C형간염 3.82%, non-BC군은 1.07%로 간경변증과 C형 간염에서 간암발생빈도가 높았다. 또, 간암발생의 상대적 위험도가 간염바이러스 보유자보다 간경변증은 5.9배, 만성간염은 2.9배로 높은 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

이들의 간암발생의 위험요인을 분석한 결과 초음파 검사상 간실질의 음영의 형태나 비장종대로 간질환이 진행된 것으로 판단된 환자, 간질환의 진행정도(만성간염, 간경변증), 음주력, 바이러스 간염 유형, 초기 혈청 α FP치, 40세 이상의 연령 등이 간암 발생에 영향을 주었다. 간경변증환자 503명 중 61명(12.13%)에서 간암이 발생하였고 이는 만성간염 5.2%, 간염바이러스 보유자 1.65% 보다 유의하게 발생률이 높았다($p < 0.001$). 간염

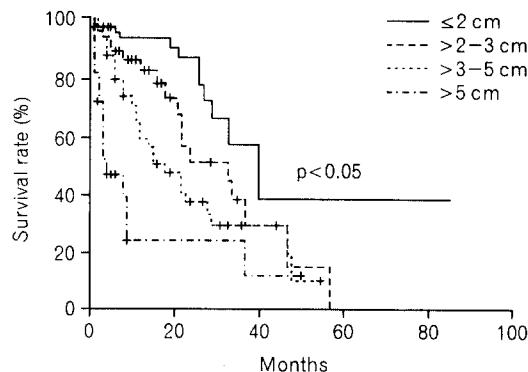


Fig. 1. Survival curves according to tumor size

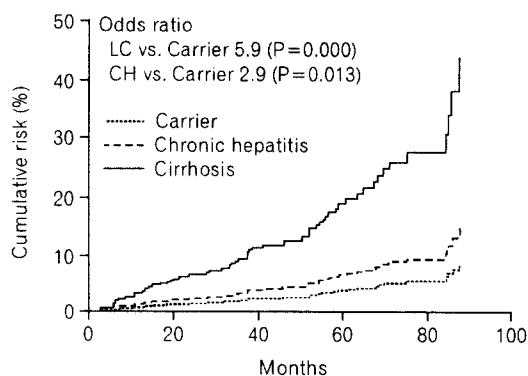


Fig. 2. Cumulative risk for HCC development according to initial disease status

바이러스 유형별 간암발생률을 비교하였을 때, C형 간염에서 208명 중 21명(10.1%)에서 간암이 발생하여 B형 간질환 1,354명 중 83명(6.12%)과 non-BC군 2.84%보다 유의하게 높았다($p < 0.001$). 그러나 40세 이상 환자만을 대상으로 보면 B형과 C형 간질환에서 간암발생률에 유의한 차이가 없었다. 복부초음파 검사상 간실질의 에코형태를 정상과 비정상으로 구별하고 비정상을 3등분하여 판별하여 명백하게 이상이 확인된 경우가 정상 또는 경찰 때에 비해 약 2.8배의 높은 간암발생률을 보였다($p < 0.001$). 음주력은 상습적 음주자(소주 하루 1홉 이상, 5년 이상) 213명 중 21명(8.97%)에서 간암이 발생하여 술을 마시지 않거나 일반 음주자

(4.5%) 보다 2.1배의 높은 간암 발생률을 보였고($p < 0.005$), 상습적 음주자를 제외한 일반 음주자는 간암 발생에 큰 영향을 미치지 못하였다. 더욱이 나이가 40세 미만에서는 음주가 간암 발생에 약 4.3배나 더 영향을 미쳤다($p < 0.05$). 그러나 흡연력은 간암 발생에 영향을 주지 못했다. 과거력상 수혈, 식이요법, 약물복용, 과거 인터페론 치료유무, 간질환 이외의 다른 질환 동반 여부 등은 간암발생의 직접적 위험요인으로 밝혀지지 않았으며 가족력상 가족중 간암발생, 간질환, 암발생 여부도 본 연구에서 간암 발생과 유의성이 없는 것으로 조사되었다.

검사초기 혈청 α FP가 20 IU/ml 이상일 때가 20 IU/ml 미만보다 약 2.1배의 높은 간암 발생률을 보여 주었다($p < 0.001$). 혈청 ALT 치의 이상 여부는 이상이 있는 환자에서 간암 발생의 빈도가 약간 높았으며 만성 B형 간염에서는 ALT치와 유의한 관련이 없는 것으로 조사되었으나 C형 간염에서는 상대적 위험빈도가 높았다. 그러나 혈소판

수, prothrombin time, 혈청 bilirubin, albumin 수치는 간암발생의 위험요인과 직접적 상관관계가 없는 것으로 조사되었다.

단변량분석시 만성간염, 간경변증, B 또는 C형 간염, 혈청 α FP 20 IU/ml 이상, ALT수치 정상범위 이상 상승, 남성, 40세 이상, 초음파검사상 간실질 에코유형의 고도이상, 상습적 음주자가 간암 발생에 영향을 미쳤던 위험요인들로 판명되었으며 다변량분석을 시행한 결과, 만성간염, 간경변증, B형 간염, C형 간염, 40세 이상의 연령에서 간암 발생위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었고(Table 5), 이중 간경변증의 경우는 상대적 위험도가 5.9배로 가장 높았으며 만성 간염과 C형 간염시 2.9배, 40세 이상인 경우 2.8배였다.

고 츠

간암은 우리나라 40, 50대 성인, 특히 남자의 주 사망원인으로 예후가 매우 불량하여 생존기간을 향상시킬 수 있는 대비책이 필요하다. 현재로서는 간암의 조기진단으로 근치적 치료가 가능하여 간암의 생존율을 높이기 위하여 간암발생 고위험군을 선정하여 간암의 조기진단을 위한 선별검사를 실시하는 것이 중요하다(6,10~12). Tang등(13)은 간암이 임상증상이 없는 상태에서 진단된 경우 수술가능성과 생존율이 월등히 높아 임상증상이 없는 시기에 정기검진을 통한 조기진단의 중요성을 재확인하였다. 우리나라 간암환자에서 간염 바이러스 감염양상 및 임상상을 연구 조사한 결과 약 65% 이상이 B형 간염과 약 16.6%가 C형 간염의 감염과 관련이 있음을 확인하였다(10). 또한 만성 B형 간질환자를 장기간 자연경과를 관찰한 결과 약 6년 뒤에 147명 중 7명(4.8%)에서 간암이 발생되었으며(14) 간질환의 진행정도가 심할수록 발생위험이 높다는 사실을 확인한 바 있다(15).

간암의 조기진단을 위해 일본 및 대만에서는 1980년대 초반부터 간암발생위험이 높다고 판단된 환자를 대상으로 정기적으로 복부 초음파 검사와 혈청 α FP검사를 시행하여 간암의 조기진단

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for HCC

	Multivariate		
	OR* (95%CI†)	p-value	
Status of disease			
Liver cirrhosis (n=503)	5.9 (2.51~14.03)	0.000 [†]	
Chronic hepatitis (n=943)	2.9 (1.24~6.80)	0.014 [§]	
Type of hepatitis			
HCV (n=208)	2.9 (1.33~6.20)	0.007 [†]	
HBV (n=1354)	1.9 (1.00~3.55)	0.049 [§]	
Age (years) >40			
(n=1278)	2.8 (1.70~4.76)	0.000 [†]	
Severe liver parenchymal echogenic pattern (n=367)	1.6 (0.95~2.65)	0.078	
Initial ALT >40 IU/L (n=1041)	1.5 (0.99~2.37)	0.054	
Initial FP >20 ng/mL (n=239)	1.5 (0.92~2.42)	0.104	
Heavy drinker (n=234)	1.4 (0.83~2.40)	0.210	
Male sex (n=1295)	1.1 (0.71~1.68)	0.686	

*Odds ratio, †Confidence interval, [†] $p < 0.01$, [§] $p < 0.05$

에 실효성을 거두고 있으며 국내에서도 간암의 조기진단을 위한 검사를 정기적으로 시행하여 오고 있다. 그러나 Collier 등(9)은 간암의 선별검사에 대하여 선별검사의 효용성과 경제성이 확인되지 않은 상태로 이의 확대적용에 대하여 충분한 연구조사가 선행되어야 함을 지적한 바 있다. Inagaki 등(16)은 무증상 시기(subclinical stage)의 간경변증환자를 screening하여 이들로 하여금 정기적 검진을 받도록 유도하는 것이 필요하다고 강조하였으나 Pateron 등(4)은 간암발생이 낮은 서양인에서는 정기검진제가 효과적이지 못하였다는 보고를 하였다. 지금까지 보고는 대부분 간암 고위험군에 대한 지속적 선별검사의 대상자군이 1,000예 미만으로 대부분 간경변증을 주 선별검사 대상자로 포함하였으며 연간 간암발견율이 약 0.8~5.8%로 다양하다. 또한 임상질환을 갖고 있지 않은 HBsAg 양성인 대상자를 위주로 실시한 선별검사에서는 간암발견율이 0.23~1%로 보다 낮게 보고되었다(9,17,18).

간암은 우리나라에서 암으로 인한 사망원인의 세 번째에 해당된다. 본 연구에서는 간암발생의 위험이 있는 대상을 포함하여 전향적으로 초음파 선별검사를 실시한 자료를 data base system에 구축하였고 대상자들은 선별검사에 대한 호응도와 순응도가 매우 높았다.

초음파 선별검사는 간편하고 예민한 검사로 본 연구조사 결과 장경 3 cm 이하의 소간암의 조기진단 실적이 약 66.4%였으며 예민도가 76.3%, 특이도가 91.0%로 다른 보고에 비해 양호한 편이었다. 그러나 간암으로 진단 당시 혈청 α FP가 400 ng/ml 이상 상승한 경우는 29.9%에 불과하였으며 38.0%는 20 ng/ml 이하로 간암조기진단에 불충분하였다. Imberti 등(19)은 혈청 α FP검사는 21%에서 만 상승되었다고 보고하였다. 따라서 혈청 α FP 검사는 단독으로는 간암조기진단에 예민도가 낮아 이를 보완할 새로운 종양표지자 검사법의 개발이 요구된다. 선별검사의 기간을 종양의 doubling time을 고려하여 대부분 6개월 간격을 권하고 있으며(20) 본 연구에서도 초음파 검사 기간이 6

개월 이내가 평균 장경이 2.7 cm로 6개월 초과군의 평균 장경 3.4 cm에 비해 작은 점으로 조기진단 효과가 높았다.

선별검사의 유용성을 확인하는 중요한 평가항목으로 본 연구에서 선별검사를 받은 환자군이 간암의 조기진단의 성적이 높고 발견당시에 종양의 장경이 작을수록 생존율이 높은 것이 확인되었다. 조기진단시 효과적인 치료법으로 치료효과가 높아 생존기간을 연장시킬 수 있다(21). 그러나 조기진단이 실질적으로 생존기간을 연장시킬 수 있다는 것을 확인하기 위해서는 lead-time bias 문제를 해결하여야 하며 앞으로의 연구과제이다.

간암의 조기진단을 위한 선별검사의 적용에서 대상자 선정이 중요하며 이를 위해서는 간암발생의 상대적 위험요인을 알아보는 것이 중요하다. 본 연구에서는 상세자료를 data base system에 충분히 구축하여 간암발생의 상대적 위험요인을 분석하였다. 연구결과 단변량분석시 만성간염, 간경변증, B 또는 C형 간염, 혈청 α FP 20 IU/ml 이상, ALT수치 정상범위 이상 상승, 남성, 40세 이상, 초음파 검사상 간실질 에코유형의 고도이상, 상습적 음주자가 간암 발생에 영향을 미쳤던 위험요인들로 판명되었으며 다변량분석을 시행한 결과, 만성간염, 간경변증, B형 간염, C형 간염, 40세 이상의 연령에서 간암 발생위험이 상대적으로 유의하게 높은 것으로 판명되었고(Table 4), 이중 간경변증의 경우는 상대적 위험도가 5.9배로 가장 높았다. Tsukuma 등(22)의 연구에서도 본 연구와 유사한 연구결과를 보고하였다. Yamaguchi 등(23)은 간암의 가족력을 갖고 있는 경우가 간암발생위험이 높다고 보고하였으나 본 연구에서는 통계적 유의성이 없었다. Takano 등은 C형 간염환자가 B형 간염환자보다 간암발생률이 2.7배 높다고 보고하였고(24) 본 연구에서도 C형 간염이 상대적으로 B형 간염보다 간암발생률이 높은 것으로 조사되었다. 그러나 40세 이상에서는 발생률에 유의한 차이가 없었다. Imberti 등(19)은 간경변증환자에서 연간 5.1% 간암이 발생하였고 간경변증이 심할수록 간암 발생률이 높다고 보고하였고 본 연구에

서도 간경변증환자에서 연간 간암발견율은 4.85%, 만성간염 1.90%, 간염바이러스 보유자 0.70%로 간경변증환자에서 간암발생 위험이 가장 높았다 (Fig. 3). 음주가 간암발생과 관련성이 있다는 보고가 있었으며(25) 본 연구에서 습관적 음주자에서 간암발생 위험이 상대적으로 높아 만성 간질환에서 습관적 음주를 막는 것이 간암 예방에 중요할 수 있다.

이상의 결과로 보아 간암 고위험군에서 6개월 간격의 초음파 검사와 혈청 α FP 선별검사가 간암 조기진단에 유용하며 초기에 진단될수록 생존 기간이 연장됨을 확인함으로써 선별검사의 유용성을 확인할 수 있었다. 간암발생 위험요인을 분석한 결과, 간경변증으로 진행시, B 또는 C형 간염으로 40세 이상의 남성, 상습적 음주자, 혈청 α FP가 20 ng/ml 이상인 환자에서 상대적으로 간암발생이 높은 점으로 이러한 대상자에서 선별검사의 적극적 권유가 필요하나 30세 미만의 남성 또는 40세 미만의 여성이나 B 또는 C형 간염과 관련이 없는 50세 미만의 환자, 지방간 환자에서는 간암의 발생빈도가 본 연구에서 확인되지 않아 앞으로 간암 발생의 상대적 위험도에 따른 선별검사의 차별 적용이 필요하다. 본 연구결과를 토대로 상대적 간암발생 위험군을 계층화하여 간암조기진단을 위한 선별검사의 대상자 선정의 재조정을 통하여 효율적 관리가 가능할 수 있게 되어 향후 우리나라 현실에 맞는 간암 선별검사법의 지표를 제시할 수 있으며 간암의 조기진단을 위한 표준화된 선별검사의 확립은 앞으로 불필요한 의료비의 지출을 줄이고 합리적 관리가 가능할 것으로 기대된다.

결 론

간암발생 고위험군에서 6개월간격의 초음파 검사와 혈청 α FP 선별검사가 간암 조기진단에 유용함을 확인할 수 있었다. 우리나라 간암발생 위험요인을 분석한 결과, 간경변증으로 진행시, B 또는 C형 간염으로 40세 이상의 남성, 상습적 음

주자, 혈청 α FP가 20 ng/ml 이상인 환자에서 상대적으로 간암발생이 높은 점으로 이러한 대상자에서 선별검사의 적극적 권유가 필요하다. 그러나 간암의 발생이 확인되지 않는 대상자군에서는 선별검사의 적용에 대한 재고가 필요하며 앞으로 간암 발생의 상대적 위험도에 따른 선별검사의 차별 적용이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. Serum alpha fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86:1404-1409.
- Liaw Y-F, Tai D-I, Chu C-M, Lin D-Y, Sheen I-S, Chen T-J, Pao CC. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1986;90:263-266.
- Lok ASF, Lai C-L. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-115.
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Auroousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboulet P, Beaugrand M. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20(1):65-71.
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, Virdone R, Fusco G, Grasso R, Simonetti RG. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Childs A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. *J Hepatol* 1994;21(6):1029-1034.
- Tanaka S, Kitamura T, Nakanishi K, Okuda S, Yamazaki H, Hiyama T, Fujimoto I. Effectiveness of periodic check up by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990; 66:2110-2214.
- Oka H, Tamori A, Juroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-66.
- 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* 1998;4(4):330-345.

9. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
10. Shin HS, Han K-H, Park SJ, Ahn SK, Chon CY, Moon YM, Kang KJ, Park IS, Kim SH, Kwoun OW. The prevalence of hepatitis virus infection and clinical characteristics in patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 1994;46(4):467-476.
11. Song KH, Han K-H, Moon YM, Chon CY, Choi W, Lee KS, Park IS, Kim BR, Lee JT. Treatment outcome of the patients with small hepatoma (<5 cm in diameter) in relation to treatment modalities and underlying liver function. *Korean J Hepatol* 1996; 2(2):198-208.
12. Moon HY, Moon YM, Han K-H, Chon CY, Kang JK, Park IS. Clinical course and prognosis according to type of hepatitis virus in hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* (in press).
13. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Yang BH, Ma ZC, Lin ZY. Subclinical hepatocellular carcinomea: an analysis of 391 patients. *J Surg Oncol* 1993;3(suppl):55-58.
14. Lee KJ, Han K-H, Chun CY, Moon YM, Lee SI, Park IS, Kim HG, Park CI, Oh HC. Natural History of Chronic Hepatitis Type B throughout Long-term Follow-up. *Korean J Gastroenterol* 1997;29(3):343-351.
15. Lee HS, Ryu JK, Jung SH. A prospective study on the incidence and the risk factors of the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1993;25(1): 116-122.
16. Inagaki Y, Unoura M, Kobayashi K. Clinical Features and diagnosis of primary liver cancer. In: Tobe, eds. Primary Liver Cancer in Japan Springer-Verlag. 1992: 93-104.
17. Sherman M, Peltekain 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.
18. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen-positive alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051-1054.
19. Imberti D, Fornari F, Sbolli G, Buscarini E, Squassante L, Buscarini L. Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study. *Scan J Gastro* 1993;28:540-544.
20. 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* 1985;89(2):259-266.
21. Cho JY, Choi JH, Yoo NC, Lim HY, Kim JH, Roh JK, Lee JT, Kim BS. Therapeutic effect of hepatic arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. *J Korean Cancer Assoc* 1993;25(6):865-872.
22. Tsukuma H, Tomohiko H, Sachiko T, 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 Eng J Med* 1993;328:1797-1801.
23. Yamaguchi G. Hepatocellular carcinoma and its risk factors-their annual changes and effects on the age at onset. *Kurume Med J* 1993;40(1):33-40.
24. 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* 1995;21:650-655.
25. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H, Kawanishi M. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47-53.