국내 간암 연구 현황

심재준

경희대학교 의과대학 내과학교실

Current Status of Research on Liver Cancer in Korea

Jae-Jun Shim

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Received Dec. 16, 2016

Revised Jan. 12, 2017

Accepted Jan. 13, 2017

Liver cancer is one of the leading causes of cancer-related death in Korea. Liver cancer imposes a considerable societal burden due to its high incidence and high mortality rate in younger patients, as compared to other cancers. However, interest in liver cancer among researchers and health-policy makers is low. In this review, recent trends in the number of published articles on liver cancer in Korea and internationally were analyzed. The key finding is that the rate of growth in the number of published articles on liver cancer is slowly decreasing and financial investment for research into liver cancer is very limited, despite the increasing research and development investment budget in Korea. Meanwhile, the rate of growth of research into liver cancer in China has recently increased markedly. Therefore, the scale and rate of growth of research into liver cancer in Korea should be enhanced.

(J Liver Cancer 2017;17:105-110)

Keywords: Neoplasms, Liver; Hepatocellular carcinoma; Trends, Research; Korea

서론

2016년 발표된 국내 암등록 통계자료에 따르면 간암은 갑상샘암을 제외하고 위, 대장, 폐, 유방에 이어 5번째로 흔하게 발생하는 암종이다.¹ 사망률은 폐암에 이어 두 번째로 높아 2015년 한 해 동안 11,311명이 간암으로 사망하였다.² 간암은 상대적으로 젊은 나이에 사망하기 때문에 사망 손실비용이 높아 다른 암종에 비해 사회경제적 부담이 높다. 2005년 기준으로 간암의 사회경제적 비용은 2조 4,552억 원이었

다.^{3,4} 이렇게 높은 사회적 부담에도 불구하고 간암에 대한 연구는 다른 암종에 비해 상대적으로 부족한 느낌이다. 간암은 대부분 수술이나 조직검사 없이 치료하는 경우가 많아 조직 샘플을 얻기가 쉽지 않고 만성간염과 간경변이 동반되어 있어서 고려해야 할 임상 데이터가 다른 암종에 비해 많아 기초나 임상 연구가 쉽지 않기 때문이다. 이런 환경에서도 국내 연구자들은 지난 수십 년간 세계적으로 매우 훌륭한 연구 성과를 이루어 왔다. 간암의 예방과 적절한 치료를 위해서는 임상 의사의 노력뿐만 아니라, 기초의학자, 예방의학자 및 관련 정책 입안자 등 국내외의 다양한 전문가의 관심과 참여가 필요하다. 이를 위해 국내 간암 연구의 현황을 정리하여 대한간암학회 차원에서 개선 방향을 모색해 보고자 하였다.

Corresponding author : Jae-Jun Shim

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine,
23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel. +82-2-958-8155, Fax. +82-2-968-1848
E-mail: joyshim@khu.ac.kr
<http://orcid.org/0000-0003-2497-8663>

국내 및 해외 간암 연구 현황 - 연간 출간 논문 수를 기준으로

간암의 가장 대표적인 암종인 간세포암종(hepatocellular carcinoma)을 검색어로 PubMed에서 1995년부터 2015년까지 출간된 논문 수를 조사하였다.⁵ 1995년 전 세계적으로 1,367편의 간암 관련 논문이 출간되었으며 연간 약 100여 편씩 증가하던 논문 수는 2000년대에 연 200편씩 증가하였고 2010년을 기점으로 연간 500편 이상씩 가파르게 증가하였다. 국내 연구자에 의해 발표된 논문 수는 1995년 당시 연간 16편(전체 1.2%)에 불과하였지만 2000년대에 진입하며 연간 100편을 넘어섰고 전 세계 간세포암종 관련 논문에서 국내 논문이 6% 이상 차지할 정도로 세계적인 추세보다 더 빠르게 논문 수가 증가하였다. 그러나 2011년을 기점으로 글로벌 논문 수의 증가 속도가 더 가파르게 상승하면서 국내 연구의 비중은 5% 대로 감소하였다(Fig. 1).

간암 발생이 높은 동아시아 국가 중 우리나라, 중국, 그리고 일본의 간암 관련 출간 논문 추세는 Fig. 2와 같다. 최근 20년간 완만하게 상승한 일본에 비해 중국의 성장이 눈에 띈다. 특히 2010년 이후 중국의 폭발적인 신장세가 뚜렷하여 1995-1996년에 비해 2014-2015년에 무려 88배의 성장을 보였다. 이는 같은 기간 2배 미만의 성장을 보인 일본과 대비된다. 전 세계적으로 간암 관련 논문 수가 2010년 이후로 폭증한 것은 중국의 성장에 기인한 것임을 알 수 있다(Fig. 2A). 우리나라도 같은 기간 약 15배의 괄목할 만한 양적 성장을 이루었다.

세 국가 간 간암 외에 다른 암종에서 지난 20년간 연도별 출간 논문 수 패턴은 서로 유사한 경향을 보였다. 중국에서 출간된 유방암 관련 논문 수를 조사해 보면 20년 전과 비교

하여 무려 86배가 증가하였고 현재 연간 2,000편 이상의 논문이 출간되고 있다(Fig. 2B). 대장암은 같은 기간 논문 수가 47배가 증가하였고, 위암은 63배가 증가하였다(Fig. 2C, D). 지난 20년간 중국에서 양적이나 수적으로 가장 빠르게 성장한 암종은 간암과 유방암이었다. 이에 비해 국내에서 가장 빠르게 성장한 암종은 아쉽게도 간암이 아니라 유방암으로 나왔다. 1995년 10편이 채 안 되었던 논문 수가 2015년 822편으로 일본을 근소한 차이로 앞서고 있다. 대장암과 위암 관련 연구 수도 연 400편 이상으로 꾸준히 증가하여 연 300편대 후반인 간암보다 많았다. 국내의 간암 관련 논문 수는 다른 소화기암종이나 유방암에 비해 다소 적은 편이며 중국과 비교하여도 적은 것을 알 수 있다. 논문 수만으로 관련 연구를 모두 평가하기는 어려우나 다른 암종에 비해 상대적으로 간암 연구의 인프라가 크지 않다는 것을 추정해 볼 수 있겠다. 특히 국내의 간암 관련 출간 논문 수의 증가 속도가 다른 암종에 비해 낮아지고 있어(Fig. 2A) 일본처럼 완만한 성장기로 진입하고 있는 것이 아닌가 우려가 된다. 새로운 연구 주제나, 인력 충원, 연구비 증액 등 추가되는 연구 동력이 부족하다면 국내 간암 관련 논문 수가 앞으로 증가하기는 쉽지 않을 것으로 판단된다.

간암의 임상연구 등록 현황

최근 여러 암종에서 다양한 표적치료제를 이용한 항암요법과 면역치료 등이 소개되면서 관련된 임상연구 또한 증가하고 있다. 2016년 7월까지 미국 National Institutes of Health (NIH)의 ClinicalTrials.gov에 암종별로 등록된 임상 연구 수를 보면 유방암이 총 7,583건, 폐암이 6,676건이었고, 간암은 2,914건이었다. 간암은 전립선암(3,560건), 대장암(3,355건)보다는 적었으나 췌장암(2,191건), 위암(1,989건)보다는 등록된 연구 수가 많았다. 선진국에서 더 흔하고 관심도가 높은 폐암, 유방암, 전립선암, 대장암 등에서 임상연구가 활발한 것을 알 수 있다. 연도별 추이를 보면 모든 암종에서 전반적으로 임상 연구 수가 증가하고 있는데 그중 유방암과 폐암이 2013년 이후 뚜렷하게 증가하고 있다(Fig. 3). 간암 관련 임상 연구 수는 2005년 당시 유방암 임상 연구의 10% 수준이었지만 2015년에는 유방암 783개의 20% 수준인 157개까지 증가하였다.

최근 10년간 PubMed에 임상연구로 출간된 간암 관련 연구 수를 조사해 보면 실제로 2005년부터 2009년까지 128건에서 92건까지 감소하였다가 이후 2013년 168건으로 증가하

Figure 1. Recent trends in the number of published articles on hepatocellular carcinoma internationally and in Korea from 1995 to 2015 (Data from PubMed [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]).⁵

Figure 2. Trends in the number of published articles from 1995 to 2015. Liver cancer (A), breast cancer (B), colon cancer (C), stomach cancer (D) (Data from PubMed [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]).⁵

Figure 3. Trends in the number of registered clinical trials related to the indicated malignant tumors from 2005 to 2015 according to ClinicalTrials.gov. (https://clinicaltrials.gov/).⁶

였다. 등록된 임상연구 수와 출간된 연구 수 차이는 여러 가지 원인이 있겠지만 아마도 임상 연구 등록률의 향상과 등록 후 출간되기까지 시간 차이가 반영된 결과로 해석된다

(Fig. 4). 최근 간암 임상연구 출간 수가 다소 감소해 보이는 것은 소라페닙 연구 이후 진행되었던 다양한 표적치료제 연구들에서 유의한 결과를 얻지 못하였기 때문이 아닌가로 추정된다. 국내 임상연구는 2000년대 초반에 비해 2012년 이후 연간 20건 정도로 다소 증가하는 경향이다(Fig. 4). 일본은 10년간 평균 연 21건 정도로 큰 변동이 없고 중국은 2012년 이후 연 40건 이상의 임상연구를 출간하고 있다. 앞으로 중국의 의료 인프라가 개선되고 임상연구를 수행하기에 유리한 제도적 환경이 조성된다면 자국의 많은 환자들을 대상으로 한 다양한 임상연구가 활발히 진행될 것으로 예상된다.

국내 연구개발비 현황과 문제점

2015년 미래창조과학부와 한국과학기술기획평가원에서 발표된 우리나라의 연구개발활동 현황을 보면 총 연구개발비는 2014년 63조 7,341억으로 2005년에 24조 1,554억에 비해 10년간 40조 가까이 증가하였다.⁷ 우리나라 국내총생산(gross domestic product, GDP) 대비 연구개발비 비중은 4.29%로 Organization for Economic Cooperation and Devel-

Figure 4. Trend in the number of published or registered clinical trials related to hepatocellular carcinoma from 2005 to 2015 (Data from ClinicalTrials.gov. [https://clinicaltrials.gov/]).⁶

opment (OECD) 국가 중 가장 높은 수준이었고 지난 3년간 이 부분 세계 1위를 놓치지 않았다. 총액 기준으로 보면 영국, 프랑스와 비슷한 수준으로 세계 6위권이었다.

그러나 이렇게 활발한 연구개발비 투자에 비해 학문적 성과는 다른 국가에 비해 아쉽게도 저조한 편이다. 앞서 언급 하였던 대로 연간 총 출간 논문 수는 타 선진국에 비해 월등히 높은 수준이 아니며 메이저 저널로 한정하면 그 수는 더욱 감소한다. 이것은 다양한 원인이 있겠지만 그중 한 가지를 꼽는다면 우리나라 총 연구개발비 재원에서 정부 및 공공재원의 비중이 낮은 것을 들 수 있다. 국내 총 연구개발비에서 민간재원이 차지하는 비율은 75.3% (2014년 기준)로 정부 및 공공재원이 차지하는 비율은 불과 24%에 지나지 않는다.⁷ 미국(34.6%)이나 유럽(35.5%) 등 다른 선진국에 비해 낮은 수치이다. 2016년 기준 정부 및 공공재원의 연구개발예산은 전체 정부 예산의 5%가 안 되는 19.1조 원이었다.⁸ 대학이나 연구소는 연구비의 80%를 정부나 공공재원을 통해 조달하고 있기 때문에 공공재원의 규모나 운용 방식에 매우 큰 영향을 받고 있다. 문제는 정부나 공공재원의 연구비의 단위 규모가 적고 성과 위주의 단기 연구에 치우쳐 있어서 연구자들의 자유로운 연구나 협업이 쉽지 않다는 점이다. 2018년 이후 정부 및 공공재원은 20조를 초과할 것으로 예상하고 있는데 연구비 증액 못지 않게 적절한 연구비의 집행 또한 더욱 신경 써야 할 부분으로 생각한다. 안정적인 연구나 당장의 성과를 내는 응용연구도 중요하지만 새롭고 진취적인 기초 연구에 장기간 투자할 수 있는 연구비 지원 제도가 마련되어야 하겠다.

Figure 5. Trends in the total and health-related national research and development budget in Korea (Data from OECD RnD Statistics [http://www.oecd.org]).¹⁰

중국의 성장과 기회

앞서 소개하였던 대로 간암을 포함한 의과학 연구분야뿐만 아니라 과학기술 전 분야에 걸쳐 뚜렷한 성장을 보이고 있는 중국을 눈여겨 볼 필요가 있다. 과학계 3대 저널인 *Nature*, *Science*, *Cell*에 게재한 논문 수만 보더라도 최근 우리나라보다 약 4배 이상의 논문을 게재하고 있다. 총 연구개발비 규모에서도 2013년 기준으로 1,912억 달러로 우리나라보다 3.2배 많았고 일본의 1,709억 달러를 이미 앞섰다. 2017년 말에는 미국의 4,570억 달러 수준을 앞질러 세계 1위의 연구개발투자국이 될 것으로 전망하고 있다.⁸ 중국의 이와 같은 발전은 우리나라에게 동반 성장의 기회가 될 수 있기 때문에 주목할 필요가 있겠다.

국내외 연구개발 예산의 투자 방향

중국 외에 다른 선진국의 연구투자 분야를 분석한 OECD 자료를 보면 우리나라는 50% 이상의 예산을 경제 발전 분야(컴퓨터, 전자, 광학 산업)에 투입하고 있는 반면 미국 정부는 건강/환경 프로그램에 55.9%의 예산을 투입하고 있다. 민간자본 영역에서는 영국, 미국, 프랑스, 일본 등의 선진국은 10% 이상의 연구개발(R&D) 자본이 제약산업에 집중되어 있다.^{9,10} 2014년 국내 연구개발예산 중 건강 부분 예산은 11.8%인 7조 5천억 원 수준으로 2006년 9.4%에서 완만한 증가를 보이고 있다(Fig. 5).^{9,10} 전자 정보 산업에 집중된 국내 연구개발투자도 향후 바이오, 헬스 분야로 투자 방향이 확대될 가능성이 있으므로 국내 의료계에서도 선도적인 연구 인프라 구축을 고려해야 하겠다.

Figure 6. Trend in the registered number of research related to liver cancer in Korea. (Data from National Research Foundation of Korea [<https://www.kri.go.kr/kri2>]).¹³

2016년 국가주도 연구개발사업예산에서 간암 관련 연구자들이 참여할 수 있는 분야로 보건의료, 생명공학 및 과학기술 분야의 사업을 Supplementary Table 1에 정리해 보았다.¹¹ 미래창조과학부의 자유공모주제를 포함하여 보건의료, 생명과학 분야를 합산하면 1조 4,300억 원의 예산이 책정되어 있다. 이 중 보건복지부 예산은 약 3,000억 수준이었다. 식품의약품안전처나 산업통상자원부 예산도 적지 않아서 관심 있는 연구자들은 지원해 볼 수 있는 분야이다. 각 부처별 및 범부처 연구개발사업의 전담기관에서 공모하는 다양한 과제들은 해당 홈페이지에서 직접 확인해 볼 수 있다. 관심 있는 연구자들을 위해 해당 홈페이지를 Supplementary Table 2에 정리해 보았다.

4년제 대학의 연구현황

주요한 연구 주체의 하나인 4년제 대학의 총 연구비 규모를 살펴보면 2011년 4조 8,479억에서 2015년 5조 5,817억으로 지속적으로 증가하고 있다.¹² 앞서 언급하였던 대로 대학의 연구개발비 중 정부 및 공공재원의 비중은 78.8% 정도로 상당히 높은 편으로 안정적인 연구 환경 조성을 위해 교내 연구비나 민간 연구비의 비중이 높아질 필요가 있다. 2015년 대학의 각 연구 분야별로 연구비 규모를 살펴보면 공학이 2조 4,489억으로 가장 많았고 의약학 분야는 두 번째로 많은 1조 1,450억 원(전체 연구비 규모의 20.5%)을 차지

하고 있었다. 교원 1인당 평균 1.05개의 과제를 수행하고 있었고 1인당 연구비는 7,200만 원 수준으로 자연과학 1억 2,600만 원, 공학 1억 5,500만 원, 농수산해양학 1억 6,300만 원에 비해 다소 낮은 편이었다. 이는 많은 수의 임상 교원이 합산된 결과로 생각된다.

국내 간암 관련 연구비 수주 현황

2006년부터 2015년까지 10년간 한국연구정보센터를 통해 등록된 연구비 지원 현황을 비교해 보면 간암 관련 연구 수는 총 458건이 등록되어 유방암 682건에 이어 두 번째로 높았다.¹³ 폐암 관련 연구 수는 445건, 위암은 437건, 대장암은 334건 순이었다. 연도별로 보면 간암 관련 연구비 지원은 연간 40-60건 수준이며(Fig. 6) 등록된 연구비의 총 금액은 2013년 43억, 2014년 55억, 2015년 47억에 불과하였다. 그 외 교내 연구비나 민간 재원을 통한 지원은 분석할 자료가 없어서 알 수 없으나 국내 총 건강관련 연구비 7조 5천억 원과 대학 연구비 중 의약학 분야 1조 1,450억 원 규모를 고려하면 간암 관련 연구비의 규모가 매우 적은 것을 알 수 있다. 국내에서 사회경제적인 부담이 가장 높은 암종임에도 20조 가까운 정부 및 공공재원의 연구개발비 예산에서 간암 관련 연구에 집행되는 연구비 규모가 50억 원 수준이라는 점은 간암을 연구하는 의학자로서 부끄러운 일이며 무엇보다 정부나 민간 차원에서 간암 관련 연구 인프라의 인적 및 물적 확충을 위해 더 많은 관심과 지원이 필요하다는 것을 잘 보여준다고 하겠다.

맺음말: 연구 활성화를 위한 제언

그동안 대한간암학회에서는 전신인 대한간암연구회, 대한간암연구학회를 포함하여 간암 관련 연구의 활성화를 위해 회원들의 관심과 참여를 높일 수 있도록 다양한 방면으로 노력해 왔다. 앞으로도 학회 활동을 더욱 내실화하고 새롭고 다양한 시도를 지속해야 할 이유가 이번 연구를 통해 더욱 분명해졌다. 정기적인 학술 집담회와 학술대회에 새롭고 가치 있는 연구를 선도적으로 소개하고 무엇보다 다양한 연구자들이 참여하여 활발한 소통을 통해 연구 동기를 고취시킬 수 있는 환경을 조성할 수 있어야 하겠다. 간암과 관련된 다양한 전문가들이 참여할 수 있도록 문호를 더욱 개방하고 적극적으로 회원 가입을 독려하는 것도 중요하다. 자유로운 소그룹 연구자 모임을 통해 연구 동기를 제공하고

관련된 회원들 간의 네트워크를 형성할 수 있도록 돕는 역할도 마다하지 않아야 한다. 대한간암학회에서는 이를 위해 2015년부터 기초 융합 소연구회를 지원하고 있다. 간암 관련 연구비를 모금하거나 정부 및 공공재원에서 간암 관련 연구예산을 증액할 수 있도록 학회 차원의 노력 또한 필요하다. 정부의 해당 부처에 시의 적절한 연구과제를 공모할 수 있도록 제안하는 방법도 있겠다. 매년 증가하는 국내 연구개발예산에서 간암 관련 연구를 증진시킬 수 있도록 많은 회원 여러분들의 지혜와 참여가 필요하다.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary data can be found with this article online <http://www.e-jlc.org/html/>.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Ministry of Health & Welfare, Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2013, 2015 [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center; [cited 2016 May 6]. Available from: <http://www.ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=358&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>.
2. National Cancer Information Center. Rate of cancer-related death among major cancers, 2016 [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center; [cited 2017 Jan 11]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040201000000.
3. Kim J, Hahm MI, Park EC, Park JH, Park JH, Kim SE, et al. Economic burden of cancer in South Korea for the year 2005. *J Prev Med Public Health* 2009;42:190-198.
4. Korean Association for the Study of the Liver. White Paper on Liver Diseases in Korea, 1st ed. Seoul (KR): Korean Association for the Study of the Liver, 2013:194-199.
5. Medicine UNLo, Health NLo. Pubmed, 2016 [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine; [cited 2016 Jun 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
6. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov, 2016 [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Institutes of Health; [cited 2016 Jun 01]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
7. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning. Comparison of R & D investment between Korea and major countries, 2016 [Internet]. Seoul (KR): Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; [cited 2016 Dec 19]. Available from: http://www.kistep.re.kr/getFileDown.jsp?fileIdx=6998&contentIdx=10749&tblIdx=BRD_BOARD.
8. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning. Government R & D Investment Direction and Key Features in 2017, 2016 [Internet]. Seoul (KR): Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; [cited 2016 Dec 01]. Available from: http://www.kistep.re.kr/getFileDown.jsp?fileIdx=6340&contentIdx=10084&tblIdx=BRD_BOARD.
9. Kang HJ. Statistical summary of Changes in R & D investment among major nations. *Science and Technology Policy* 2014;24:108-114.
10. Organisation for Economic Co-operation and Development. Research and Development Statistics (RDS), 2016 [Internet]. Paris (FR): Organisation for Economic Co-operation and Development; [cited 2016 Apr]. Available from: <http://www.oecd.org/innovation/inno/researchanddevelopmentstatisticsrds.htm>.
11. Korea Council of R&D Funding Agencies. Guidebook of government research and development in 2016, 2016 [Internet]. Seoul (KR): Korea Council of R&D Funding Agencies; [cited 2016 Jun 30]. Available from: http://corfa.or.kr/modules/board/bd_view.html?no=1&id=data_totalinfo&p=1&or=bd_order&al=asc.
12. Noh YJ, Kim YB, Lee KH, Jang KS. Report on the Actual Condition of University Research Activities in 2016, 2016 [Internet]. Seoul (KR): National Research Foundation in Korea; [cited 2016 Dec 01]. Available from: https://www.nrf.re.kr/cms/board/general/view?nts_no=84411&menu_no=318&nts_no=&search_type=ALL&search_keyword=&page=2.
13. National Research Foundation of Korea. Korean Researcher Information, 2016 [Internet]. Daejeon (KR): National Research Foundation of Korea; [cited 2016 Dec 01]. Available from: <https://www.kri.go.kr/kri2>.