간암 국가암검진사업에 참여한 만성B형간염 환자에서 간암 발생률 조사

최인승¹ · 오치혁¹ · 박소영¹ · 안성은² · 박성진² · 최현림³ · 김병호¹ · 심재준¹

경희대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²영상의학과학교실, ³직업환경의학과학교실

Incidence of Primary Liver Cancer in Subjects with Chronic Hepatitis B in Korean National Liver Cancer Screening Program

In Seung Choi¹, Chi Hyuck Oh¹, So Young Park¹, Sung Eun Ahn², Seong Jin Park², Hyun Rim Choi³, Byung-Ho Kim¹, Jae-Jun Shim¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology and ³Occupational and Environmental Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: To optimize efficacy of National Liver Cancer Screening Program (NLCSP) for subjects with chronic hepatitis B (CHB), it is needed to know the incidence of liver cancer and its predisposing factors in the program.

Methods: From January 2010 to December 2014, all the hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive participants who received at least two or more abdominal ultrasonography under NLCSP were retrospectively enrolled in a single tertiary hospital. Annual incidence of primary liver cancer was calculated and related clinical factors were investigated.

Results: During 5 years, 541 subjects were enrolled. Mean age was 53 years old and 292 subjects (54%) were receiving antiviral agents. Liver cirrhosis (LC) was diagnosed in 212 (39.2%). Mean follow-up time was 2.36 years and 15 hepatocellular carcinoma and 1 intrahepatic cholangiocarcinoma were diagnosed. Annual incidence of primary liver cancer was 9.8 per 1,000 patient year. Cumulative incidence at 1, 3, and 5 year was 0.6%, 2.6%, and 6.4%, respectively. In multivariate analyses, LC (hazard ratio [HR] 8.74, 95% confidence interval [CI] 1.97–38.71, $P=0.024$), age (HR 1.08, 95% CI 1.01–1.15, $P=0.024$) were significantly associated with cancer development.

Conclusions: Despite of high rate of oral antiviral therapy, incidence of primary liver cancer is not low in CHB patients in Korea. Old age and presence of LC are independently associated with higher risk of cancer development during surveillance. This study could be used as baseline data for quality control of NLCSP. (J Liver Cancer 2017;17:136-143)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B, Chronic; Mass screening

Received Apr. 27, 2017

Revised Jun. 5, 2017

Accepted Jun. 17, 2017

Corresponding author : Jae-Jun Shim

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero-ro, 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>

서론

간암은 폐암에 이어 국내 암사망 2위를 차지하고 있는 암종으로 다른 암종에 비해 발생 연령이 낮고 사망률이 높아 사회적 부담이 매우 큰 질병이다.¹⁻⁴ 원발성 간암은 간세포에서 기원하는 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과 담관세포에서 기원하는 간내담관암종(intrahepatic cholangio-

carcinoma) 등으로 구분되며 그중 간세포암종이 가장 흔하다. 국내에서는 만성 B형간염이 간세포암종 원인의 약 72.3%를 차지하고 있다.^{3,5} 국내 만성 B형간염 환자의 특징으로는 대부분 수직 감염으로 감염 기간이 길고 감염된 B형간염 바이러스(Hepatitis B virus, HBV)가 모두 유전자 C형으로 간경변이나 간암 발생 위험이 다른 유전자형보다 높다는 점이다.^{6,7} 대만인보다 한국인 B형간염 환자에서 간암 발생률이 더 큰 이유 중의 하나도 이런 유전자형 차이로 해석되고 있다.⁸ 다행히 우리나라는 1995년부터 신생아 예방접종 사업이 시작되어 20세 미만 청소년층의 HBV 유병률은 0.1% 이내로 현저히 감소하였지만 이 혜택을 받지 못한 40대 이상의 연령층은 여전히 4% 이상의 높은 B형간염 유병률을 보이고 있다.⁹

정부는 2003년부터 간암을 국가암검진사업에 포함시켜 간암의 조기 발견과 근치적 치료율을 높이기 위해 노력하고 있다. 2016년 1월부터는 검진 주기를 1년에서 6개월로 단축시켜 간암 검진의 효과를 높이고자 하였다. 간암 검진 대상자는 40세 이상 국민으로 최근 2년간 의료기관을 이용하여 간경변, 만성 B형 혹은 C형 간염 등 만성 간질환 질병코드로 등록된 사람이다.⁴ 저자들은 이렇게 질병코드로 간암 고위험군을 선별하는 과정에서 과잉 진단이 발생할 수 있고 한 번도 의료기관을 방문하지 않는 환자들은 오히려 검진 대상자에서 누락될 수 있음을 보고한 바 있다.¹⁰ 또한 검진 대상자를 보다 합리적으로 선정한다면 다른 암종에 비해 매우 적은 비용으로 조기 진단이 가능함을 보고하였다. 그러나 당시 연구는 간암 검진을 1회 받은 수검자 가운데 간암 발견율을 분석한 것으로 시간에 따른 연속적인 검사 결과를 반영하지 못하는 단점이 있었다. 특히 국내에 가장 많은 만성 B형간염이 동반된 간암 검진 대상자 중에서 간암 발생률을 조사한 연구는 거의 없었다. 저자들은 먼저 후향적으로 수집된 만성 B형간염 간암검진 수검자 코호트를 이용하여 국가암검진사업의 간암 발생률을 단일병원 차원에서 조사하고 간암 발생과 연관된 인자를 함께 분석하여 향후 암검진사업 평가와 관리를 위한 기초 자료를 구축하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상자

2010년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 총 5년간 간암

국가암검진사업에 참여한 40세 이상 70세 미만의 만성 B형간염 수검자를 대상으로 하였다. 경희대학교병원에서 국가암검진사업을 담당하는 직업환경의학과에 등록된 간암 수검자 중에 만성 B형간염이 확인되고 연구 기간 동안 초음파 검사를 시행 받은 총 680명을 검색하였다. 이 중 암검진을 단 1회만 받은 136명의 수검자는 추적이 불가능하여 연구에서 제외하였다. 간암 검진을 처음 시작한 날짜를 기준일로 정하였고 기준일 이전에 이미 간암을 진단받은 3명은 연구에서 제외하여 총 541명을 연구 대상자로 선정하였다. 대상자는 2016년 1월 1일까지 추적하였고 총 추적 기간은 기준일부터 마지막 영상검사일 혹은 간암 진단일까지로 산정하였다. 총 추적 기간 동안 시행된 간암 검진 검사 횟수를 추적 기간으로 나눠서 연간 평균 간암 검진 횟수를 산출하였다. 매년 동일한 달에 검진을 받는 것이 아니기 때문에 연 평균 0.9회 이상 수검하였을 때를 권고안 기준으로 매년 검진한 것으로 판단하였고 연 1.8회 이상일 때 학회 권고안 대로 연 2회를 준수한 것으로 판단하였다. 기준일 당시의 기초 정보와 혈액검사, 영상검사 소견을 기록하였다.

2. 간암 검진 방법

간암 검진은 1년에 1회 간초음파검사와 혈청 알파태아단백 검사를 동일한 날짜에 시행하였다. 초음파 검사는 숙련된 영상의학과 전문의 3인에 의해 시행되었고 사용된 초음파 검사 장비와 혈청 알파태아단백 검사 방법은 기존에 기술한 것과 동일하였다.¹⁰ 초음파 검사에서 이상 결절이나 종양이 발견되거나 또는 혈청 알파태아단백 수치가 병원 기준치인 8 ng/mL 이상이면 정밀 검사를 시행하였다. 소화기내과 전문의 진료 후 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명영상검사(magnetic resonance imaging, MRI)를 바로 시행하거나 임상 판단에 따라 3~6개월 간격으로 정밀 감시검사(Enhanced surveillance), 즉 추적 초음파검사, CT 혹은 MRI 검사를 시행하였다.

3. 간경변 및 간암의 진단

간경변은 특징적인 영상학적 소견이나 내시경검사에서 식도나 위 정맥류 소견이 관찰될 때 진단하였다.¹¹ 간세포암종 진단은 최근 개정된 간세포암종 진단 기준에 따랐다.¹² 1 cm 이상이고 역동적 조영증강 CT 혹은 역동적 조영증강 MRI에서 동맥기 조영증강과 문맥 또는 지연기 조영감소를

보이면 조직검사 없이 간세포암종을 진단하였다. 1 cm 미만이라도 간염이 조절되고 있는 상황에서 혈청 알파태아단백 수치가 지속적으로 상승하면서 상기한 영상검사 모두에서 합당한 소견을 보이면 간세포암종으로 진단하였다. 만약 위 조건으로 진단이 되지 않는 경우에는 정밀 감시검사 혹은 조직검사를 시행하였다. 2014년 이전에 발견된 간종양에 대해서도 동일한 기준을 적용하여 간암을 진단하였다. 간암 진단을 받은 환자에서는 진단 당시 임상 양상, 검사 결과, 간암 병기, 치료 방법 및 추후 임상 경과를 조사하였다.

4. 통계 방법

두 집단 간의 연속형 변수는 Student's t-test로, 범주형 변수는 카이제곱 검정(chi-square test)으로 비교하였다. 총 추적 기간과 발생 건수를 이용하여 총 집단과 관심 집단의 간암 발생률을 구하였다. 두 집단 간의 간암 발생률은 Kaplan-Meier 방법의 log-rank 법으로 비교하였다. 간암 발생과 연관된 인자는 Cox 비례 위험 모형(Cox proportional hazard method)으로 단변량 혹은 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석 시 전진 및 후진 변수 선택법을 모두 사용하여 유의한 변수를 검색하였다. 통계 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 변수 간 차이의 유의성은 P 값이 0.05 미만을 기준으로 판정하였다.

결 과

총 541명의 만성 B형간염 수검자가 연구 대상이 되었다. 이들의 평균 연령은 53세였고 남성이 310명(57.3%)으로 여성보다 많았다. 수검자의 86.5%가 이미 본원에 등록된 환자였으며 73명(13.5%)만이 간암검진을 위해 내원한 신환이었다. 수검자 중 292명(54%)이 만성 B형간염에 대한 항바이러스제를 투여 중이었다. 항바이러스제로는 엔테카비르(62.7%)와 테노포비르(17.1%)가 가장 많이 사용되고 있었다. 국가 간암검진 권고안 대로 연 1회 검사를 받은 자는 총 391명(72.3%)이었고 국가암검진 초음파검사만으로 추적한 사람은 147명(27.2%)이었다. 대부분의 수검자들은 국가암검진 외에 본인 부담으로 간암 감시검사를 받고 있었는데 394명(72.8%)은 추가로 간암 감시검사를 적어도 1회 이상 받았다. 결국 본인 부담 검사와 국가암검사를 포함하여 평균 연 1회 이상 간암검진을 받은 사람은 총 517명(95%)이었

고, 연 2회 이상 검진을 받은 사람은 총 294명(54.3%)이었다. 추적 기간 동안 국가암검진 간초음파검사는 총 1,633건이 진행되었고 본인 부담 초음파검사는 686건이 시행되어 총 2,319건의 검사가 시행되었다. 초음파검사에서 이상 결절이 발견되어 정밀 검사나 정밀 감시검사로 시행된 CT 혹은 MRI 검사 건수는 총 352건이었다.

전체 대상자 중에 212명(39.2%)이 간경변이 동반되어 있었고 내시경검사가 가능하였던 총 427명 중 63명(14.8%)에서 식도 혹은 위 정맥류가 발견되었다. 간암검진을 처음 시작할 당시 혈액검사결과는 Table 1과 같다. 혈청 HBV DNA 수치는 447명에서 확인이 가능하였는데 $4\log_{10}$ copies/mL 미만이 356명(79.6%)으로 가장 많았다. 바이러스 수치가 $5\log_{10}$ copies/mL 이상으로 높았던 수검자는 14.4%에 불과

Table 1. Baseline characteristics of the enrolled subjects who participated in the Korean National Liver Cancer Surveillance Program

Variables	Values (n=541)
Age	53 (47–59)
Male, n (%)	310 (57.3)
Newly registered patients, n (%)	73 (13.5)
Patients who had registered in the hospital, n (%)	468 (86.5)
Patients receiving antiviral therapy, n (%)	292 (54.0)
HBsAg (+/-), n (%)	162 (39.1)/252 (60.9)
Liver cirrhosis, n (%)	212 (39.2)
Esophagogastric varices*, n (%)	63 (14.8)
Follow-up, years	2.36 (1.18–4.25)
AST, IU/L	30 (23–37)
ALT, IU/L	25 (18–37)
Total bilirubin, mg/dL	0.8 (0.62–1.05)
Albumin, g/dL	4.3 (4.1–4.5)
PLT count, $\times 1,000/\text{mm}^3$	184 (146–234)
AFP, ng/mL	2.5 (1.7–3.5)
HBV DNA level, $\log_{10}$, copies/mL [†]	
<4	356 (79.6)
4–5	27 (6.0)
5–6	18 (4.0)
≥ 6	46 (10.4)

Values are expressed as median (interquartile) or n (%).

HBsAg, hepatitis B envelope antigen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PLT, platelets; AFP, alpha-fetoprotein; HBV, hepatitis B virus.

*Evaluation of esophagogastric varices was available in 427 subjects;

[†]Data were missing in 94 (17.4%) subjects.

하였다. 대부분의 수검자에서 바이러스 수치와 간기능 수치가 양호하였던 이유는 검진 당시 이미 많은 사람들이 항바이러스제를 복용하고 있었기 때문인 것으로 판단되었다.

541명의 수검자들에서 간암 발생률을 조사하였다. 총 추적 기간 1,632.8년(평균 추적 기간 2.4년) 동안 16명에서 간암(간세포암종 15명, 간내담관암종 1명)이 발생하여 100인년(person-year)당 0.98명이 발생하는 것으로 계산되었다(연간 발생률 0.98%). 이는 만성 B형간염 수검자 1,000명당 연 9.8명에서 간암이 발견되는 수치였다. 1년, 3년, 5년 누적 발생률은 각각 0.6%, 2.6%, 6.4%였다(Fig. 1). 암종별로 구분하면 간세포암종의 연간 발생률은 만성 B형간염 1,000명당 9.2명, 간내담관암종은 1,000명당 연 0.6명이었다.

단변량 분석에서 나이, 알부민, 혈소판, 간경변 여부가 간암 발생과 유의하게 연관되어 있었다. 그러나 성별, e항원 양성 여부, 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase [ALT]) 수치, 총 빌리루빈, 알파태아단백 및 HBV DNA 수치는 간암 발생과 유의한 연관성을 보이지 않았다(Table 2). 간암이 발견된 16명과 나머지 수검자들의 기초 검사 소견은 Table 3에 비교 정리하였다.

다변량 분석에서는 간암검진 항목이 아닌 알부민이나 빌리루빈 같은 혈액검사들은 결측치가 많아 분석에 포함시키지 않았고 나머지 항목들을 전진(forward) 혹은 후진(back-

ward) 단계적 선택 모델을 적용하여 분석하였을 때, 나이(hazard ratio [HR] 1.08, 95% confidence interval [CI] 1.01–1.15, $P=0.024$)와 간경변(HR 8.74, 95% CI 1.97–38.71, $P=0.004$)이 두 모델 모두에서 독립적인 유의한 인자로 나타났다(Table 2). 성별이나 항바이러스제 사용 여부는 간암 발

Figure 1. Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in 541 patients with chronic hepatitis B who participated in the Korean National Liver Cancer Screening Program.

Table 2. Univariate and multivariate analyses showing significant predictors for hepatocellular carcinoma development during the surveillance program

Patients characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age	1.091 (1.028–1.159)	0.004	1.076 (1.010–1.147)	0.024
Gender, males vs. females	2.387 (0.769–7.405)	0.132		
HBeAg (in 414 patients), positive vs. negative	0.664 (0.199–2.210)	0.504		
Alanine aminotransferase (per IU/L)	1.001 (0.993–1.009)	0.771		
Total bilirubin (in 435 patients), mg/dL	1.040 (0.768–1.409)	0.800		
Albumin (in 435 patients), g/dL	0.223 (0.069–0.717)	0.012		
Alpha-fetoprotein (in 540 patients), ng/mL	1.006 (0.979–1.003)	0.664		
HBV DNA (in 447 patients), log10 copies/mL	0.980 (0.794–1.209)	0.850		
Platelets (in 512 patients) ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	0.988 (0.980–0.996)	0.003		
Oral antiviral therapy, yes vs. no	2.327 (0.844–6.420)	0.103		
Liver cirrhosis, yes vs. no	10.610 (2.410–46.698)	0.002	8.738 (1.972–38.711)	0.004
Liver disease status (in 417 patients), CHB only	1			
LC, stage 1 (no varix)	8.627 (1.831–40.658)	0.006		
LC, stage 2 (with varix)	12.007 (2.329–61.911)	0.003		

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HBeAg, hepatitis B envelope antigen; HBV, hepatitis B virus; CHB, chronic hepatitis B; LC, liver cirrhosis.

Table 3. Comparison of baseline characteristics between subjects with or without HCC development during the surveillance program

Variables	No HCC (n=525)	HCC (n=16)	P-value
Age	53.1	58.4	0.008
Male, n (%)	298 (56.8)	12 (75.0)	0.146
Female	227 (43.2)	4 (25.0)	
Newly registered patients, n (%)	70 (13.3)	3 (18.8)	0.532
Oral antiviral therapy, n (%)	283 (53.9)	9 (56.3)	0.853
HBeAg (+), n (%) [*]	158 (39.3)	4 (33.3)	0.676
Liver cirrhosis, n (%)	198 (37.7)	14 (87.5)	<0.0001
Esophagogastric varices [†] , n (%)	58 (14.1)	5 (33.3)	0.039
Follow-up, years	3.02	2.85	0.757
AST, IU/L	36.2	37.9	0.867
ALT, IU/L	35.0	39.9	0.741
Total bilirubin, mg/dL	0.93	1.00	0.758
Albumin, g/dL	4.3	4.0	<0.0001
PLT count, ×1,000/mm ³	190	142	0.004
AFP, ng/mL	3.5	5.5	0.344
HBV DNA level, log ₁₀ copies/mL [‡]			0.222
<4	347 (80.0)	9 (69.2)	
4-5	27 (6.2)	0 (0)	
5-6	17 (3.9)	1 (7.7)	
≥6	43 (9.9)	3 (23.1)	

Values are expressed as median (interquartile) or n (%).

HCC, hepatocellular carcinoma; HBeAg, hepatitis B envelope antigen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PLT, platelets; AFP, alpha-fetoprotein; HBV, hepatitis B virus.

^{*}HBeAg was available in 414 subjects; [†]Evaluation of esophagogastric varices was available in 427 subjects; [‡]Data were missing in 94 subjects.

생과 유의한 연관성을 보이지 않았다.

감시 검사를 통해 간암 진단을 받은 총 16명의 임상 소견과 경과를 정리해 보면, 진단 당시 중위 연령(median age)은 62세였고, 남성이 12명, 여성이 4명이었다. 간암을 처음 발견한 검사는 국가암검진 초음파검사(9명), 본인 부담 초음파검사(2명), CT나 MRI 검사(5명)였다. 간 결절 등 이상 소견으로 정밀 간암 감시검사 중 간암이 발견된 사람은 총 4명이었다. 단일 종양이 13명에서, 두 개의 종양이 3명에서 발견되어 총 19개의 종양을 확인하였다. 우간(right hemiliver)에서 14개, 좌간(left hemiliver)에서 5개가 발견되었고 2 cm 미만의 종양이 총 10개였다. 평균 종양 크기는 2.1 cm였다. 간세

포암종 15명 환자 중 5명에서 혈청 알파태아단백 수치가 12 ng/mL보다 상승되어 있었다. 이들 5명 중 4명은 경구 항바이러스제로 간염이 조절되고 있는 상태였고 나머지 1명은 비활동성 만성 B형간염 상태였다. 알파태아단백 수치가 상승하였음에도 초음파검사에서 발견하지 못한 경우가 1예 있었고 6개월 후 초음파검사에서 4.3 cm 단일 종괴로 발견되어 수술적 절제를 시행하였다. 간세포암종 환자 15명의 병기를 보면 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기 0 (very early stage)은 5명, 병기 A (early stage)는 10명으로 모두 초기 병기에서 발견되었다. 대한간암학회가 채택한 modified Union for International Cancer Control (modified UICC) 병기로는 간내담관암종을 포함하여 1기(T1N0M0) 5명, 2기(T2N0M0) 10명, 3기(T3N0M0) 1명이었다. 고령으로 치료를 거부한 1명을 제외하고 15명 중 9명(60%)에서 초치료로 근치적 간절제술 혹은 고주파열치료술을 시행하였고 나머지 6명은 경동맥화색전술을 시행하였다. 이들의 임상 결과는 Table 4에 정리하였다. 1명의 간세포암종 환자가 58개월째 재발과 악화로 사망하였을 뿐, 나머지 15명은 평균 35개월의 추적 기간 동안 모두 생존하고 있었다.

고 찰

암검진 수검자에서 암 발생률 혹은 발견율은 검진사업을 시행하는 의료기관의 적정성 평가와 질관리를 위해 꼭 필요한 기초 자료 중 하나이다. 저자들은 국가암검진사업에 참여한 만성 B형간염 환자에서 간암 발생률을 단일 병원 규모에서 조사해 보았다. 비록 일차 의료기관이 포함되지 않았고 단일 상급종합병원을 통해 분석이 이루어졌지만 아직까지 국가암검진사업의 타당성을 체계적으로 분석한 연구가 부족하였고 일차 의료기관을 중심으로 한 다기관 연구의 예비 연구로서 이번 연구의 의미가 있다고 생각한다. 이번 연구 결과 간기능 검사가 양호하고 항바이러스제 치료자와 간경변을 일부 포함한 평균 53세의 만성 B형간염 수검자 중 간암 발생률은 연 0.98%로 나왔다. 100명의 B형간염 환자 중에 연간 약 1명의 간암이 발생하는 것으로 결코 적지 않은 수치임을 알 수 있다. 이 수치는 간암 수검자를 일정 기간 관찰한 코호트 연구를 통해 얻은 것으로 유병률만 파악이 가능하였던 기존의 단면 조사 연구와 차별된다는 특징이 있다. 또한 감시검사를 통해 진단된 간암이 모두 초기 병기에 발견되어 60% 환자에서 근치적 절제술이나 고주파열치료술을 시행 받을 수 있었다는 점은 간암감시검사의 유용성

Table 4. Summary of 16 patients who were detected as liver cancer during cancer surveillance

Case	Age (yr)	Sex	Detected by	Enhanced screening	Liver cancer	No	Size (cm)	Lo	AFP (ng/mL)	CTP score	BCLC stage	mUICC stage	Initial Tx	Status	Follow-up (months)	Outcome
1	46	M	CT	Yes	HCC	2	1.8/1.7	S2/S6	37.9	5	A	T2N0M0 (II)	TACE	Expired	58	Repeated TACE due to recurrent HCC
2	47	M	US	No	HCC	1	1.9	S3	74.1	5	0	T1N0M0 (I)	TACE + HR	Alive	72	No recurrence
3	49	M	US	No	HCC	1	2.5	S4	3.4	5	A	T2N0M0 (II)	HR	Alive	59	No recurrence
4	50	M	US	No	HCC	1	1.6	S8	1.9	5	0	T1N0M0 (I)	RFA	Alive	84	No recurrence
5	54	M	US	No	ICC	1	2.8	S5	1.7	5	NA	T2N0M0 (II)	HR	Alive	28	No recurrence
6	55	F	US	No	HCC	1	1.6	S6/7	4.4	5	0	T1N0M0 (I)	TACE	Alive	41	Repeated TACE due to recurrent HCC
7	60	M	MRI	Yes	HCC	2	1.3/1.4	S3/S8	8.9	5	A	T2N0M0 (II)	TACE	Alive	19	No recurrence
8	62	M	CT	No	HCC	1	2.5	S7/8	4.1	5	A	T2N0M0 (II)	TACE	Alive	3	Follow-up loss
9	62	M	MRI	Yes	HCC	1	1.1	S6	5.1	5	0	T1N0M0 (I)	TACE + HR	Alive	84	No recurrence
10	64	F	CT	No	HCC	1	1.5	S8	3.5	7	0	T1N0M0 (I)	TACE	Alive	20	Repeated TACE due to recurrent HCC
11	65	M	US	No	HCC	1	3	S5	50.8	5	A	T2N0M0 (II)	HR	Alive	18	No recurrence
12	67	F	US	No	HCC	1	4.3	S6	43.6	5	A	T3N0M0 (III)	HR	Alive	9	TACE due to recurrence
13	68	M	US	No	HCC	1	2.4	S5	35.2	5	A	T2N0M0 (II)	HR	Alive	14	No recurrence
14	70	F	US	No	HCC	1	2.8	S3	2.3	5	A	T2N0M0 (II)	HR	Alive	16	No recurrence
15	72	M	US	Yes	HCC	2	2.0/1.0	S7/S6	4.9	5	A	T2N0M0 (II)	TACE	Alive	11	Sorafenib due to aggravation
16	77	M	US	No	HCC	1	2.3	S5	1.7	5	A	T2N0M0 (II)	Refuse	Alive	21	Refused to treat

M, male; F, female; Lo, location; AFP, alpha-fetoprotein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; mUICC, modified Union for International Cancer Control; Tx, treatment; CT, computed tomography; HCC, hepatocellular carcinoma; US, ultrasonography; MRI, magnetic resonance imaging; TACE, transarterial chemoembolization; HR, hepatic resection; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma; RFA, radiofrequency ablation; NA, not applicable.

을 잘 보여준 사례라고 생각한다. 국내 간암 환자에서 근치적 치료를 받는 환자의 비율이 20%에 미치지 못하고 있는 현실을 감안할 때 이번 연구 결과는 향후 국가 간암검진사업을 보다 적극적으로 전개할 수 있는 중요한 근거 자료가 될 것으로 기대한다.⁵

이번 연구는 국가 간암검진 대상자 중에서 국내에 가장 흔하고 진단 기준이 명확한 만성B형간염 환자를 대상으로 하여 이들에게서 간암 발생과 연관된 인자들을 조사하였다. 최근의 연구들을 종합해 보면 고령, 남성, 간경변, 가족력, 음주, 비만 등 다양한 임상적 인자들이 간암 발생과 연관되어 있었다.¹³⁻¹⁶ 이번 연구 결과도 기존 연구와 유사하게 나이와 간경변이 유의한 독립 인자로 나타났다. 간경변이 동반된 경우 간암 발생률은 연간 2.2%였고 50세 이상에서 발생률은 연 1.2%였다. 간경변이 없는 B형간염바이러스 양성자에서 간암 발생률은 0.2%였다. 일반적으로 만성간염에서 간암 발생률이 0.2% 이상이면 간암 검진이 비용효과적인 것으로 알려져 있다.¹⁷ 물론 앞으로 더 자세한 비용효과 분석이 필요하겠지만 이번 연구 결과를 보면 현재 국내의 간암검진이 비용 효과적 측면에서도 유용한 사업임을 알 수 있다.

마지막으로 간암감시검사의 효과를 높이기 위해 간암 감시검사의 정확도를 주목할 필요가 있다. 다른 암종과 마찬가지로 간암은 얼마나 초기에 발견해 내는가가 환자의 예후와 크게 연관되어 있다. 2 cm 미만의 단일 종양인 modified UICC 병기 I이나 BCLC 병기 0에서 발견하는 것이 현재 간암 감시검사의 주요한 목표이다. 이번 연구는 국가암검진사업을 중심으로 하였으나 상당수 환자들이 국가에서 제공하는 초음파검사 외에 본인 부담 초음파검사와 CT나 MRI를 이용한 정밀 감시검사를 시행 받았다. 그러나 이러한 정밀한 검사와 노력에도 불구하고 16명 중 5명만이 목표로 하는 초기 병기에서 발견되었다. 앞으로 조기 발견을 위한 더 효과적인 검진 방법도 지속적으로 연구할 필요가 있다. 현재 널리 사용되고 있는 검진 검사인 초음파검사는 장비의 영상 질과 검사자의 숙련도에 크게 영향을 받는 검사이다. 암검진 의료기관은 초음파검사 장비와 검사자의 질 관리에 더욱 관심을 가져야 하며 관계 당국 또한 적절한 검진이 이루어질 수 있도록 최선의 지원과 관리에 힘써야 한다. 최근 간암 발생률이 높은 간경변 환자만을 대상으로 한 MRI와 초음파검사를 비교한 연구를 보면 초음파검사의 간암 발견율은 27.9%로 MRI의 86%에 비해 유의하게 낮았다.¹⁸ 이와 같은 초음파검사의 한계를 극복하기 위해 검사 간격을 3-4 개월로 단축하거나 혈청 알파태아단백 검사를 포함한 다양

한 바이오마커를 추가하는 방법이 연구되고 있다. 특히 만성 B형간염 환자 중에 항바이러스제 등으로 간염이 조절되는 상태에서 혈청 알파태아단백 수치의 변화는 매우 정확하게 간암 발생을 예측할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 이번 연구에서도 간염이 조절되는 상태에서 혈청 알파태아단백 수치가 12 ng/mL보다 상승한 환자 5명은 모두 간세포암종이 진단되었고 그중 1명은 초음파검사보다 먼저 발견되었다. 간결절이 동반된 간경변 환자에서 초음파검사만으로 2 cm 미만의 간암을 발견하기가 쉽지 않기 때문에 국내 만성 B형간염 환자에서 알파태아단백검사를 추가하는 것은 필요하다고 판단된다.²⁰

이 연구는 비록 대규모 코호트 연구이지만 단일기관의 후향적 연구라는 한계가 있다. 대부분 상급의료기관에 등록된 환자들로 구성되어 있으며 적어도 2회 이상 국가암검진을 시행 받은 사람들만 포함하였기 때문에 선택오류(selection bias)의 영향에서 자유로울 수 없다. 따라서 이 연구 결과를 가지고 지역 사회 전체를 대변하기에는 분명한 한계가 있다. 이런 제한점에도 불구하고 만성 B형간염 바이러스 양성자에서 최선의 장비와 인력으로 간암 발생률을 도출한 상당히 큰 규모의 국가 암검진사업 조사였다는 점에 의의가 있겠다.

결론적으로 많은 환자들이 항바이러스제 치료를 받고 있음에도 불구하고 국내 B형간염에 의한 간암 발생률은 결코 낮지 않으며 특히 고령자와 간경변이 동반된 B형간염에서 간암 발생 위험이 유의하게 높게 나타났다. 국내 40세 이상 인구에서 만성 B형간염 유병률은 여전히 높고 무엇보다 본인인 인지하지 못하고 있는 B형간염 및 간경변 환자들이 많아 국내 간암 사망자 수는 당분간 감소하지 않을 것으로 예상된다. 지금까지 알려진 적극적인 항바이러스제 치료, 절주, 적절한 체중 관리 등으로 간암 발생을 일부 감소시킬 수 있겠지만 간암을 완벽하게 차단할 수 없기 때문에 간암검진은 앞으로 상당한 기간 동안 지속될 필요가 있다. 국내에서 시행되고 있는 국가암검진사업은 세계적으로도 유례가 없는 매우 큰 규모의 검진 사업이다. 국내 간암 검진사업이 모든 국민의 염원대로 초기에 효과적으로 간암을 발견하여 간암 생존율을 크게 향상시키는 데 중요한 역할을 담당할 수 있기를 기대한다. 이를 위해 간암 검진대상자를 발굴하고 수검률을 높이며 정밀한 검진 검사로 조기 발견율을 더욱 향상시킬 필요가 있다. 이번 연구가 향후 간암 국가암검진사업의 제도 개선과 관리 사업에 유용하게 사용되기를 기대한다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

연구기획: 심재준, 김병호

초음파검사 및 데이터 정리: 안성은, 박성진, 최현림

통계분석: 오치혁, 심재준, 박소영

일차원고작성: 심재준, 최인승

원고 리뷰 및 승인은 모든 저자가 참여하였음.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45:1-14.
2. Ministry of Health and Welfare, Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2012 [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Center; [cited 2015 Mar 31]. Available from: <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=316&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>.
3. Kim KS, Kim SH, Kim IH, Park SH, Lee BS, Yim YS, et al., Report of Primary Liver Cancer Randomised Registration in Korea, The Korean Liver Cancer Association [Internet]. Seoul (KR): The Korean Liver Cancer Association; [2010 Jun 25]. Available from: http://klcsg.or.kr/file/%EA%B0%84%EC%84%B8%ED%8F%AC%EC%95%94_%EB%AC%B4%EC%9E%91%EC%9C%84_%EB%93%B1%EB%A1%9D%EC%82%AC%EC%97%85_%EA%B2%B0%EA%B3%BC_20100625%5B1%5D-%20%EC%B5%9C%EC%A2%85.pdf.
4. Korean Association for the Study of the Liver. White Paper on Liver Diseases in Korea - Part 2 Chapter 3, 2013 [Internet]. Seoul (KR): Korean Association for the Study of the Liver; [cited 2013 Nov. 21]. Available from: <http://www.kasl.org/bbs/index.html?code=ency&category=&gubun=&idx=&page=1&number=55&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=>.
5. Lim YS, Sinn DH, Hyung KS, Korea Central Cancer Registry, Hwang JS, Han KH. Characteristics and survival of Korean patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide random sample study. *J Liver Cancer* 2014;14:97-107.
6. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-1457.
7. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirol* 2007;50:52-57.
8. Shim JJ, Kim JW, Kim BH. Risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development is much higher in Koreans than in Taiwanese. *Korean J Intern Med* 2017;32:940-942.
9. Kim H, Shin AR, Chung HH, Kim MK, Lee JS, Shim JJ, et al. Recent trends in hepatitis B virus infection in the general Korean population. *Korean J Intern Med* 2013;28:413-419.
10. Shim JJ, Park HJ, Kim JW, Hwang EJ, Lee CK, Jang JY, et al. The Korean National Liver Cancer Surveillance Program: experience of a single healthcare center in 2011. *Korean J Intern Med* 2013;28:672-680.
11. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zucconi E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection-analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
12. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015;9:267-317.
13. Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. *Gut Liver* 2015;9:395-404.
14. Idilman R, Gunsar F, Koruk M, Keskin O, Meral CE, Gulsen M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat* 2015;22:504-510.
15. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:98-106.
16. Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014;147:152-161.
17. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
18. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456-463.
19. Shim JJ, Kim JW, Lee CK, Jang JY, Kim BH. Oral antiviral therapy improves the diagnostic accuracy of alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1699-1705.
20. Shim JJ, Kim H, Lee CK, Jang JY, Kim BH. Alpha-fetoprotein testing is still necessary for the detection of small hepatocellular carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:384-385.