

간암 선별검사

울산대학교 의과대학 서울아산병원

김 영 식

간암의 역학

1. 사망률

한국인의 원발성 간암에 의한 사망률은 세계적으로 가장 높아 인구 10만 명당 21.3명(남자 32.5, 여자 10.0)으로, 폐암과 위암에 이어 암사망 중 3위(남자 2위, 여자 3위)를 차지하고 있다.¹⁾ 연령별 사망률은 40~44세에 10만 명당 14.9명이고, 이후 연령 증가에 따라 급격히 상승하여 75~79세에 10만 명당 127.1명으로 정점을 이룬다. 성별로는, 남자의 경우 40~44세에 10만 명당 24.8명으로 나타나고 이후 급격히 증가하여 75~79세에 10만 명당 232.6명으로 정점을 이룬다. 여자는 50~54세에 10만 명당 16.2명으로 나타나고 이후 급격히 증가하여 80~84세에 10만 명당 83.9명으로 정점을 이룬다.

2. 유병률

1992년 보건복지부 자료에 의하면 10만 명당 전체 암환자의 유병률은 230.7명으로 나타나고 있으며, 간암은 10만 명당 22.0명(남자 33.1명, 여자 10.8명)으로 나타났다.²⁾

3. 발생률

2000년 중앙암등록본부에 등록된 간암은 등록된 암환자 중 12.2%로서 위암 20.8%에 이어 폐암(12.2%)과 공동으로 2위를 차지하고 있다.³⁾ 남자에서는 위암(24.5%)에 이어 16.3%로 폐암과 함께 공동 2위이며, 여자에서는 6.7%로 7위를 차지하고 있다. 연령별로는 서울지역 남자 40~44세에서 10만 명당 38.0명으로 나타나고 이후 급격히 증가하여 70~74세에

10만 명당 286.7명으로 정점을 이룬다. 여자는 50~54세에서 25.4명으로 나타나고 이후 급격히 증가하여 70~74세에 10만 명당 91.9명으로 정점을 이룬다.

4. 시간에 따른 변화 양상

간암의 사망률은 1990년 10만 명당 24.1명으로 정점을 이룬 이후 점차 감소내지 정체를 이루고 있다.¹⁾ 반면에 등록된 암환자 중 간암의 분율은 1990년 11.1%에서 2000년 12.2%로 다소 증가내지 정체를 이루고 있다.³⁾

선별검사의 효능

1. 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)

우리나라 간암환자에서 알파태아단백의 상승률은 64~82%로 나타나고 있다.⁴⁾ 알파태아단백의 역치를 올리면 민감도는 감소하나 특이도는 증가하게 된다. 실제 국내에서 조사된 민감도는 40~60%, 특이도 96~99%, 양성예측도 8~13%를 보이고 있으며^{5,6)}, 외국에서도 민감도 39~64%, 특이도 76~91%, 양성예측도 9~32%로 유사하게 보고되고 있다.⁷⁾ 소간암의 경우 반수에서 음성으로 나타나고⁸⁾, 만성간염이나 간경변증에서도 비특이적으로 증가한다. 간암의 조기발견을 위한 알파태아단백 단독검사는 효용성이 낮아서 정상인에서는 검사가 필요하지 않으며 고위험군에서만 선택적으로 권장된다.⁶⁾

2. 간초음파

간초음파가 알파태아단백보다 전체적인 진단율이 높은 것으로 나타나고 있다. 초음파검사의 민감도는 73~76%, 특이도 91%, 양성예측도 33%로 나타나고

있으며^{5,9)}, 알파태아단백과 병행시 민감도가 93%로 상승하였다.⁵⁾ 반면에 진행된 간경변증에서 오히려 민감도가 38%로 낮고, 이형성 결절을 발견하기 어렵다는 보고도 있다.¹⁰⁾

외국의 경우, 간경변이 없는 환자에서 초음파검사의 민감도 71%, 특이도 93%, 양성예측도 14%로 나타났으며^{7,11)}, 간경변이 있는 환자에서는 민감도 78%, 특이도 93%, 양성예측도 73%로 다소 진단율이 높았다.^{7,12)}

선별검사로 인한 손해나 추가 비용도 고려해야 한다. 알파태아단백과 간초음파로 간암 선별검사를 수행하는 경우 혈관종이나 이형성결절에서 의양성이 흔하여^{10,11)} CT나 MRI와 같은 고가의 불필요한 검사를 초래하기도 하고⁷⁾, 의음성으로 인하여 진단의 시기를 6~30개월 늦추게 할 수도 있다.¹³⁾ 간암 선별검사를 위해 정기적으로 간초음파검사를 하는 경우 추가 비용이 많이 들뿐만 아니라¹⁴⁾ 초음파검사를 위한 장비보급과 시설 및 이를 담당할 전문인력을 양성하는데 추가 비용이 소요된다.

조기 발견의 효과

1. 조기 발견이 가능한가

이 등에 의하면⁵⁾, 간암환자를 후향적으로 조사한 결과 진단 전 1년 이내 선별검사를 받은 추적군에서 장경 3 cm 이하 소간암의 발견율은 37%인데 반해, 비추적군에서 5%로 유의한 차이가 있었으며, 장경의 평균치도 추적군은 3.4+/-2.3 cm, 비추적군은 9.0+/-5.0 cm으로 유의한 차이가 있다고 하였다. 한 등⁹⁾도 검사간격이 6개월 이하, 7~12개월, 12개월 이상으로 증가할수록 평균 종양크기도 2.7+/-1.5cm, 3.1+/-1.9 cm, 3.9+/-2.2 cm로 증가하였고, 조기간암의 진단율도 유의하게 낮았다고 보고하여 조기발견의 가능성을 시사하였다.

외국의 보고에 의하면 선별검사에 의한 간암 조기 발견율이 보고자에 따라 다양하였다. 즉, 간부분절제술이 가능한 환자의 분율이 아시아와^{15,16)} 이태리에서는¹⁷⁾ 50% 이상이었으나, 미국과¹⁸⁾ 프랑스에서는 15% 이하로 낮아서 지역간에 차이가 있었다.

2. 조기발견을 하면 사망률이나 이환율을 줄일 수 있는가

정 등¹⁹⁾은 만성간질환 및 간염바이러스 보유자를 대상으로 간암 선별검사의 효과에 대한 후향적 조사 결과 선별검사군에서 생존기간의 중앙치가 28개월 이고 비검사군에서 7개월로 차이가 있다고 하였으나 시간단축비뮌림이 고려되지 않았다. 초음파간격이 6개월 이하와 6~12개월간에 비교시 종양의 평균치가 2.7 cm와 3.3 cm으로 유의한 차이가 있다고 하였으나, 생존율에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 한 등⁹⁾ 간초음파 검사간격에 따른 생존기간을 비교한 결과 6개월 미만의 간격은 생존기간이 24.0개월, 7~12개월 간격은 20.0개월, 12개월 이상의 간격은 16.5개월로 간격이 증가할수록 생존기간은 감소하는 경향이었으나 6개월 미만과 6~12개월간에는 유의한 차이가 없었다. 즉, 국내의 경우 후향적조사에 의하면 선별검사로 인해 간암의 조기발견과 생존기간을 다소 연장할 가능성은 있으나 사망률을 낮추었다는 근거는 미약하다.

외국의 경우 Yang 등²⁰⁾은 중국 상해에서 HBV감염자 및 만성간질환을 대상으로 6개월 간격으로 알파태아단백과 간초음파검사를 전향적으로 시행하고 평균 1.2년 후 추적조사한 결과 간암의 조기발견율, 수술율, 생존율을 늘였다고 하였으나 추적기간이 너무 짧아서 적절한 평가는 곤란하다. Sarasin 등은¹⁴⁾ 간경변환자에서 6개월 간격의 알파태아단백과 간초음파는 수명연장(3개월 미만)에 별로 도움이 안되고, 고비용이 든다고 하였다. Chen 등²¹⁾은 만성간질환과 간경변환자에서 정기적인 알파태아단백과 간초음파를 시행하고 7년간 추적조사한 결과 비검사군과 비교시 사망률을 유의하게 낮추지는 못하였다. Sherman 등¹¹⁾은 HBsAg 보유자에서 6개월 간격의 알파태아단백과 간초음파는 의양성과 의음성으로 인하여 비용-효과적이지 않다고 하였다.

다른 단체의 추천

국립암센터와 대한간학회에서는 간경변증과 HBsAg 또는 anti-HCV 보유자를 대상으로 남성은 30세부터,

여성은 40세부터 6개월 간격으로 알파태아단백과 간초음파검사를 권장하고 있다.

미국질병예방위원회(USTF), 캐나다질병예방위원회(CTF), 미국가정의학회에서는 간암선별검사에 대해서 어떠한 검토나 추천도 없다. 미국암협회에서는 간암 발생률이 높은 일부 지역에서 알파태아단백과 간초음파가 간암의 선별검사로 사용되고 있다고 언급하고 있으나 구체적인 검사대상과 검사간격은 제시하지 않고 있다. Bottelli 등은²²⁾ 간암의 위험정도에 따라 선별검사의 간격을 다양하게 제시하고 있는데, 간경변증이 없는 환자는 12개월 간격으로, 간경변증 환자는 6개월 간격으로, 간경변증환자중 알파태아단백이 증가한 경우는 3개월 간격으로 알파태아단백과 간초음파검사를 권장하고 있다. 일본의 한 연구에서는²³⁾ 만성간염과 간경변증환자를 대상으로 선별검사를 하되, 남자는 40세 이상, 여자는 50세 이상에서 권장하고 있다. 현재 전세계적으로 간전문가에 의해서 간암선별검사가 시행되고 있으나 아직까지 무작위 대조임상시험결과 사망률을 낮추었다는 근거는 없다.^{7,24)}

토 론

1995년 초판에서는²⁵⁾ 고위험군을 대상으로 알파태아단백과 간초음파검사를 3~6개월 간격으로 권고하였는데, 당시에는 국내외의 문헌이 거의 없었기 때문에 임상진료에 활용되는 지침을 그대로 제시한 것이었다. 국립암센터에서는 간암선별검사를 6개월 간격으로 할 것을 권고하고 있으나 국내문헌의 경우 6개월과 6~12개월간에 효능에 차이가 없었으며,^{9,19)} 국외문헌의 경우 간경변증과 단순 보유자간에 간암 발생률이 다르기 때문에 검사간격에도 차이를 두자는 권고도 있다.^{7,9,22)} 따라서 검사간격은 주치의가 판단하여 위험군에 따라 6~12개월 간격으로 적절하게 조절하여 선별검사를 시행한다면 비용-효과적인 뿐만 아니라 환자들의 순응도도 높일 수 있을 것이다.

위험요인

위험요인	내용
간경변증	간염바이러스보유자에 비해 간암의 위험이 5.9배(2.5~14.0). ²⁶⁾ 연간 간암발생률은 1.0~4.9%. ^{7,9)}
B형 간염 바이러스감염	HBsAg양성자는 음성대조군에 비해 간암의 위험이 14.4배, ²⁷⁾ HBcAb 단독 양성은 2.4배. ²⁷⁾ 만성간염에서 연간 간암 발생률 0.8~1.9%. ^{7,9)} 보유자에서 연간 간암발생률 0.2~0.7%. ^{7,9)}
C형 간염 바이러스감염	Anti-HCV양성자는 음성대조군에 비해 간암의 위험이 10.7배, ²⁷⁾ HBsAg과 anti-HCV 모두 양성자는 간암의 위험이 27.3배. ²⁷⁾
연령	40세 이상에서 발생률이 높다는 연구가 대부분이나, ^{9,26,28)} 50세 이상이 위험요인이라는 보고도 있다. ²⁹⁾
성별	간암의 유병률이 남성에서 3배 이상 높고, ²⁾ 대부분의 연구에서도 남성에서 간암의 위험이 높다. ^{28,29)}
기타	알콜성간질환, 혈색소증, 아플라톡신

권 고

무증상 건강인을 대상으로 간암의 선별검사는 권장되지 않는다(등급 D). 간암의 고위험군에 해당되는 간경변증과 B형 또는 C형 간염바이러스 보유자를 대상으로 남성은 40세, 여성은 50세부터 6~12개월 간격으로 알파태아단백과 간초음파검사를 권장한다(등급 C).

참 고 문 헌

1. 통계청. 2000년 사망원인 통계연보, 서울, 2001.
2. 보건복지부. 1992년도 암환자 조사보고서, 1996.
3. 보건복지부 한국중양암등록본부. 한국중양암등록사업 연례보고서(2000. 1~2000. 12), 서울, 2002
4. 정규원, 선희식, 유재영, 이안기, 차상복, 박두호 등. 원발성간암에 있어서 간경변 합병여부에 따른 임상적, 조직학적 및 면역학적 차이, 특히 B형 간염바이러스포식자의 빈도에 대한 연구. 대한내과학회지 1983;26:687-96.
5. 이정환, 엄준호, 류호상, 강창돈, 허병원, 진윤태 등. 간세포암 선별검사로써 정기적 초음파 및 alpha-fetoprotein검사의 유용성. 대한소화기학회지 2000;36:81-92.
6. 전종득, 선우성, 김영식. 원발성 간암에 대한 선별검사로써 알파태아단백검사의 타당성. 대한가정의학회지 1999;20:1209-15.
7. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;27(1):273-8.
8. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570-5.
9. 한광협, 안상훈, 김동기, 송기준, 정정일, 이관식 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사방안 수립 및 효과평가 연구. 대한암학회지 2000;32(6):1084-92.
10. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhotic liver. J Ultrasound Med 2001;20:99-104.
11. 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;22:432-8.
12. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Arousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994;20:65-71.
13. Tanaka S, Kitamura T, Ohshima A, Umeda K, Okuda S, Ohtani T, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography for hepatocellular carcinoma. Cancer 1986;58:344-7.
14. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western Patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med 1996;171:422-34.
15. Tanaka S, Kitamura T, Nakanishi K, Okuda S, Yamazaki H, Hiyama T, et al. Effectiveness of periodic checkup by ultrasonography for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 1990;66:2210-4.
16. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Lai MY, Wang TH, Yu JY, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography-A prospective study. Cancer 1985;56:660-6.
17. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with child's a cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. J Hepatol 1994;21:1029-34.
18. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Chronic liver diseases: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment-Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:553-9.
19. 정정일, 한광협, 최병현, 안상훈, 김동기, 남정모 등. 고위험군에서 간세포암의 조기진단을 위한 정기적인 초음파검사의 의의. 대한간학회지 1998;4:330-45.
20. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 1997;123:357-60.
21. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. Int J Cancer 2002;98:257-61.
22. Bottelli R, Tibballs J, Hochhauser D, Watkinson A, Dick R, Burroughs A. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the evidence for an established clinical practice. Clin Radiol. 1998;53:713-6.
23. 津態秀明, 藪内喬子, 仲尾美穂, 福田順子, 田中辛子, 井上敦雄. 肝癌高危険群 フォロアシブの實際. 肝膽膵 1999;39:787-94.
24. Haydon GH, Hayes PC. Screening for hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:

- 856-60.
25. 대한가정의학회 한국인의 평생건강관리. 서울: 고려의학; 1995. p63-7.
26. 안상훈, 한광협, 윤영훈, 홍성필, 백용한, 전재윤 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. 대한내과학회지 2001;60:123-30.
27. 안형식, 김민호, 김영식, 김정순. B형간염바이러스 및 C형간염바이러스의 표식자 양성율과 원발성 간세포암의 연관성에 대한 환자-대조군 연구. 예방의학회지 1997;30:1-15.
28. 박병규, 박영년, 한광협, 안상훈, 이관식, 전재윤 등. 만성 간염의 새로운 등급체계에 따른 만성 B형 간염의 장기간 추적결과. 대한간학회지 2000;6:287-300.
29. 이효석, 류지근, 정숙향, 김정룡. 우리나라 간경변증 환자에서 원발성 간암 발생률 및 이에 영향을 미치는 인자들에 관한 전향적 연구. 대한소화기병학회지 1993; 25:116-22.