

ORIGINAL ARTICLE

원인 미상 간세포암이 갖는 비알코올 지방간의 임상적 특징

임민영, 권오상, 하민수, 김주승, 고광일, 김동규, 장필규, 한정윤, 박평화, 정영걸, 최덕주, 김연수, 김주현
가천대학교 길병원 내과학교실

Clinical Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Cryptogenic Hepatocellular Carcinoma

Min Young Rim, Oh Sang Kwon, Minsu Ha, Ju Seung Kim, Kwang Il Ko, Dong Kyu Kim, Pil Kyu Jang, Jung Yoon Han, Pyung Hwa Park, Young Kul Jung, Duck Joo Choi, Yun Soo Kim and Ju Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background/Aims: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) may be one of the important causes of cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC). The aim of this study was to evaluate whether patients with cryptogenic HCC share clinical features similar to that of NAFLD.

Methods: Cryptogenic HCC was defined as HCC that occurs in patients with the following conditions: HBsAg(−), anti-HCV(−), and alcohol ingestion of less than 20 g/day. All patients diagnosed with cryptogenic HCC from 2005 to 2012 (cryptogenic HCC group), and all patients diagnosed with HBV associated HCC between 2008 and 2012 (HBV-HCC group) were enrolled in the present study. Clinical features, BMI, lipid profiles, presence of diabetes mellitus, hypertension, and metabolic syndrome were compared between the two groups.

Results: Cryptogenic HCC group was composed of 35 patients (19 males and 16 females) with a mean age of 70 ± 11 years. HBV-HCC group was composed of 406 patients (318 males and 88 females) with a mean age of 56 ± 7 years. Patients in the cryptogenic HCC group were older ($p=0.001$) and female dominant ($p=0.042$) than those in the HBV-HCC group. There were no differences in the laboratory test results including lipid profiles and Child-Turcotte-Pugh class between the two groups. Patients in the cryptogenic HCC group had higher prevalence of diabetes (37% vs. 17%, $p=0.015$), hypertension (49% vs. 27%, $p=0.051$), metabolic syndrome (37% vs. 16%, $p=0.001$), and higher BMI (25.3 kg/m^2 vs. 24.1 kg/m^2 , $p=0.042$) than those in the HBV-HCC group. The tumor stage was more advanced (stage III and IV) at diagnosis in the cryptogenic HCC group than in the HBV-HCC group (60% vs. 37%, $p=0.007$).

Conclusions: Cryptogenic HCC has clinical features similar to that of NAFLD and is diagnosed at a more advanced tumor stage. (Korean J Gastroenterol 2014;63:292-298)

Key Words: Cryptogenic; Hepatocellular carcinoma; Metabolic syndrome; Nonalcoholic fatty liver disease

서론

간세포암은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있는 암 중의 하나이며,¹ 2010년 통계를 살펴보면 우리나라에서도 암종별 사망률 2위를 차지하는 암이다.² 간세포암의 원인은 B형간염

바이러스(HBV), C형간염 바이러스(HCV) 및 알코올에 의한 것이 대다수를 차지하고 있지만, 간세포암으로 진단받은 환자의 5-30% 정도는 원인이 불분명하다.³ 최근 논문들에서는 비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)이 원인 미상 간세포암의 가장 흔한 원인이라고 보고하고 있

Received February 10, 2014. Revised March 8, 2014. Accepted March 13, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 권오상, 405-760, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대 길병원 내과

Correspondence to: Oh Sang Kwon, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: kos@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다.⁴⁵ 그러나 원인 미상 간세포암의 원인이 NAFLD라고 사실 상 조직학적으로나 혈청학적으로 NAFLD의 증거를 찾기란 불가능하다.

NAFLD는 유의한 알코올 섭취가 없는데도 불구하고 알코올 간염과 유사한 조직 소견을 보이는 질환으로 양호한 예후를 갖는 비알코올 지방간도 있지만, 비알코올 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 또는 간경변증과 같이 중대한 만성 간질환으로 진행되는 경우도 있다.^{6,9} NAFLD는 비만 및 당뇨 인구 증가와 함께 모든 나라에서 유병률이 급격하게 증가하고 있는데, 최근 미국에서는 비만 환자의 증가로 인해 인구의 약 30%가 NAFLD라고 추정하고 있으며 이 중 10%가 NASH로 진행한다고 한다.¹⁰ 이 NASH 환자의 약 25%가 간경변증으로 진행하며 이 간경변증의 10-25%가 간세포암으로 진행되어 대략 200,000명에서 500,000명이 잠재적인 간세포암 발생의 위험에 노출되어 있다.¹⁰

NAFLD는 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 대사 증후군 등과 밀접한 연관성을 보인다. NAFLD 환자의 90%에서 대사 증후군의 요소 중 한 가지 이상을 가지며 1/3에서 대사 증후군을 동반한다.¹¹ 체질량지수 25 kg/m² 이상인 과체중은 NAFLD의 위험인자이지만 특히 중심성 비만이 강력한 위험인자이다.¹⁰ 제2형 당뇨병 환자에서도 NAFLD는 높은 유병률을 보인다.¹⁰ 이런 입증된 위험인자 외에도 다낭성 난소 증후군, 갑상선 기능 저하증, 수면 무호흡증, 뇌하수체 기능 저하증, 생식선 기능 저하증, 췌-십이지장 절제술을 받은 기왕력 등이 가능성 있는 인자로 대두되고 있다.¹¹⁻¹³

이 연구에서는 원인 미상 간세포암의 원인이 NAFLD임을 직접적으로는 증명할 수는 없지만 원인 미상 간세포암 환자에서 NAFLD를 일으키는 위험 인자들이 내재되어 있음을 알아봄으로써 간접적으로 NAFLD가 원인 미상 간세포암의 원인임을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본원 소화기내과에서 2005년 1월부터 2012년 12월까지 원인 미상 간세포암으로 진단받은 환자와 2008년 1월부터 2012년 12월까지 HBV에 의한 간세포암으로 진단받은 환자들을 대상으로 하였다.

간세포암의 진단 기준은 2009년에 개정된 “간세포암종 진료 가이드라인”을 따랐다.¹⁴ 원인 미상에 의한 간세포암은 HBs-Ag 음성, anti-HCV 음성, 하루 20 g 이하의 알코올 섭취, 혈색소증, 자가면역 간염, 원발 담즙 간경변, 원발 경화 담도염, 월슨병 등이 모두 배제된 환자에서 간세포암이 발생한 경우로 정의하였다. HBV에 의한 간세포암은 환자의 혈청에서

HBsAg이 검출되며 anti-HCV 음성인 경우로 하였다. 간경변증의 진단 기준은 2011년에 개정된 “간경변증 진료 가이드라인”을 따랐다.¹⁵ CT, 복부 초음파검사, MRI를 통하여 결절성 간표면, 비장종대, 문맥압 항진을 나타내는 복강내 측부혈관의 존재 등 전형적인 소견을 보이거나 상부위장관 내시경검사에서 식도 또는 위 정맥류가 있으면서 간경변증의 임상 소견이 동반될 때로 하였다. 더불어 혈액 검사 중 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈소판치를 종합하여 간경변증 여부에 대하여 조사하였다.¹⁵

2. 방법

1) 임상 특성과 간세포암의 병기 설정

환자들의 임상 특성은 간세포암 진단 당시의 임상 기록을 통해 후향적이고 단면적으로 분석하였다. 간세포암의 병기 설정은 American Joint Committee on Cancer의 TNM 병기를 따랐다.¹⁶

2) NAFLD의 위험인자 조사

제2형 당뇨병은 간세포암으로 진단받기 전에 인슐린 혹은 혈당 강하제를 복용하던 경우로 정의하였고 고혈압은 환자가 간세포암 진단 전부터 항 고혈압제를 복용하던 경우로 정의하였다. 지질 관련 자료는 공복 시 채취한 혈액에서 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백(LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤을 측정하였다. 고중성지방산혈증은 공복시 중성지방산이 150 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다. 비만은 체질량지수 25 kg/m² 이상을 기준으로 삼았으며, 이는 아시아 성인의 경우 World Health Organization western pacific region에서 체질량지수 25 kg/m² 이상을 비만 등급 1로 권유한 바에 따랐다.¹⁷

대사 증후군은 체질량지수가 25 kg/m² 이상이면서 아래에서 3가지 이상을 만족하였을 경우로 정의하였다. 1) 고중성지방산혈증 여부; 2) HDL 콜레스테롤이 남자의 경우 40 mg/dL 미만, 여자의 경우 50 mg/dL 미만인 경우, 또는 낮은 고밀도 지질혈증으로 치료를 받았던 경우; 3) 고혈압으로 치료를 받고 있거나 수축기 혈압이 130 mmHg 이상, 이완기 혈압이 85 mmHg인 경우; 4) 제2형 당뇨병으로 진단받은 경우 또는 공복 혈당이 100 mg/dL 이상인 경우; 5)허리 둘레가 남자의 경우 90 cm 초과, 여자의 경우 80 cm를 초과할 경우이다.¹⁸ 이번 연구가 후향적 연구인 관계로 대부분의 환자에서 허리둘레를 측정하지 못하였지만 대사 증후군의 정의를 그대로 사용하였다.

이 연구는 가천대학교 연구윤리위원회의 승인을 통과하였다(GCIRB 2013-209).

3. 통계처리

모든 통계 분석은 SPSS 프로그램 ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 결과는 평균±표준 편차 및 백분율로 기술하였다. 연속 변수는 Student's t-test 검정을 통해 비교 분석하였고 비연속 변수는 Pearson's chi-square 검정을 이용하였다. 분석 결과 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 원인 미상 간세포암군과 HBV에 의한 간세포암군 간의 임상적 특징

원인 미상 간세포암으로 진단받은 환자는 35명이었고, HBV에 의해 간세포암으로 진단받은 환자는 406명이었다. 원인 미상 간세포암 환자군의 평균 나이는 70±11세였고 남성 비율은 54%였다. HBV에 의한 간세포암 환자군의 평균 나이는 56±7세였으며 남성 비율은 78%였다. 원인 미상 간세포암 환자군은 HBV에 의한 간세포암 환자군에 비해 연령이 높았고(p=0.001), 여성 비율이 높았다(p=0.042). 두 군 간 혈청 AST, ALT, 총 빌리루빈, 그리고 알부민 수치 등은 차이를 보이지 않았다. 혈소판 수치는 원인 미상 간세포암 환자군에서 188,000±94,000/mm³으로 HBV에 의한 간세포암 환자군 153,000±86,000/mm³보다 높았다(p=0.032). 간경변증의 유병률과 Child-Pugh class의 분포는 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics between Cryptogenic and HBV-associated HCC

	Cryptogenic HCC (n=35)	HBV-associated HCC (n=406)	p-value
Age (yr) ^a	70±11	56±9	0.001
Sex, male ^b	19 (54)	318 (78)	0.042
AST (IU/mL) ^a	104±114	85±128	0.435
ALT (IU/mL) ^a	77±128	63±88	0.546
Total bilirubin (mg/dL) ^a	1.9±3.6	1.6±2.5	0.615
Albumin (g/dL) ^a	3.5±0.7	3.5±0.7	0.722
INR ^a	1.19±0.21	1.21±0.27	0.700
Platelet (×10 ³ /mm ³) ^a	188±94	153±86	0.032
Liver cirrhosis ^b	23 (66)	318 (78)	0.087
CTP class, A/B/C ^b	15/7/1	210/96/12	0.989

Values are presented as mean±SD, n (%), or n only.

HCC, hepatocellular carcinoma; CTP class, Child-Turcotte-Pugh class.

^aStudent's t-test, ^bPearson's chi-square test.

2. 원인 미상 간세포암군과 HBV에 의한 간세포암군 간의 NAFLD의 특징적 위험 인자 비교

원인 미상 간세포암군에서 HBV에 의한 간세포암군보다 제2형 당뇨병의 유병률이 높았다(37% vs. 19%, p=0.015). 고혈압의 유병률도 원인 미상 간세포암 환자군에서 높은 경향을 보였다(49% vs. 27%, p=0.051). 대사 증후군(37% vs. 16%, p=0.001)의 유병률과 체질량지수(25.3 kg/m² vs. 24.1 kg/m², p=0.042)도 원인 미상 간세포암 환자군에서 HBV에 의한 간세포암군보다 높았다. 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 수치는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 원인 미상 간세포암군과 HBV에 의한 간세포암군 간의 종양학적 특징

두 군 간 혈청 알파태아단백 수치는 차이를 보이지 않았다. 간세포암 진단 당시의 종양 병기를 살펴보면 원인 미상 간세포암 환자군에서는 TNM 병기 1과 2의 비율은 40%였고 병기 3과 4는 60%였다. HBV에 의한 간세포암군에서는 TNM 병기 1과 2의 비율은 63%였고 병기 3과 4는 37%였다. 원인 미상 간세포암 환자군에서 HBV에 의한 간세포암군에 비해 간세포암이 더 진행된 상태에서 발견되었다(p=0.007, Table 3).

4. 체질량지수 25 kg/m² 이상인 원인 미상 간세포암 환자군의 특징

일반적으로 비만은 NAFLD의 중요한 원인이고 대사 증후군의 진단 기준에도 기본적으로 포함되므로 원인 미상 간세포암 환자군에서 체질량지수가 25 kg/m² 이상인 비만으로 정의되는 환자들만 구별하여 그 특징을 살펴보았다. 원인 미상 간세포암으로 진단받은 환자군 35명에서 체질량지수가 25

Table 2. Comparison of Risk Factors of NAFLD between Cryptogenic and HBV-associated HCC

	Cryptogenic HCC (n=35)	HBV-associated HCC (n=406)	p-value
BMI (kg/m ²) ^a	25.3±3.2	24.1±3.3	0.042
DM ^b	13 (37)	77 (19)	0.015
HTN ^b	17 (49)	112 (27)	0.051
Total cholesterol (mg/dL) ^a	137±44	149±42	0.134
HDL cholesterol (mg/dL) ^a	38±15	40±15	0.336
Triglyceride (mg/dL) ^a	93±50	94±56	0.914
LDL cholesterol (mg/dL) ^a	81±34	90±36	0.191
Metabolic syndrome ^b	13 (37)	66 (16)	0.001

Values are presented as mean±SD or n (%).

HCC, hepatocellular carcinoma; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension.

^aStudent's t-test, ^bPearson's chi-square test.

Table 3. Comparisons of Tumor Characteristics between Cryptogenic and HBV-associated HCC

	Cryptogenic HCC (n=35)	HBV-associated HCC (n=406)	p-value
AFP (ng/mL) ^a	14,639±49,073	6,063±25,687	0.336
TNM stage ^c			0.065
1	11 (31)	192 (47)	
2	3 (9)	64 (16)	
3	12 (34)	101 (25)	
4	9 (26)	49 (12)	
1 and 2 ^b	14 (40)	256 (63)	0.007
3 and 4 ^b	21 (60)	150 (37)	

Values are presented as mean±SD or n (%).

HCC, hepatocellular carcinoma.

^aStudent's t-test, ^bPearson's chi-square test.

^cTNM staging system of HCC was followed the American Joint Committee on Cancer TNM classification.

kg/m² 이상인 비만으로 정의되는 환자군은 20명으로 57%였다. 평균 나이는 69±12세였으며 여성이 13명으로 65%를 차지하였다. 평균 총 콜레스테롤 수치는 103±57 mg/dL, 평균 HDL 콜레스테롤 수치는 39±12 mg/dL, 평균 LDL 콜레스테롤 수치는 81±31 mg/dL, 그리고 평균 중성 지방 수치는 103±57 mg/dL였다. 평균 체질량지수는 27.1±2.2 kg/m², 제2형 당뇨병의 유병률은 9명으로 45%, 고혈압의 유병률은 10명으로 50%, 그리고 대사 증후군의 유병률은 9명으로 45%였다. 20명 중 16명(80%)의 환자가 체질량지수를 제외한 1가지 이상의 NAFLD의 위험인자를 갖고 있었다. 진단 당시 중앙 병기는 TNM 병기 1과 2의 비율이 8명으로 40%, 3과 4의 비율이 12명으로 60%였다.

고 찰

선진국에서 최근 20년간 간세포암의 발생이 증가되었는데 이러한 간세포암의 증가 원인은 50% 정도가 HCV에 의한 것이다.¹⁹ 그러나 나머지 15-50%의 간세포암 증가 원인은 뚜렷하지가 않은데 아마도 NAFLD에 의한 것으로 생각된다.²⁰ 사실 선진국에서 가장 흔한 만성 간질환은 이제 NAFLD로 그 중에서 한 형태인 NASH는 간경변과 간세포암을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서도 대상 환자들이 비만, 당뇨병, 고혈압 등 NAFLD의 위험요소를 가지고 있어 원인 미상 간세포암의 원인이 NAFLD가 많음을 간접적으로 추측할 수 있었다.

국외에서도 유사한 연구가 시행되었는데, 원인 미상 간경변에서 간세포암이 발생하는 것을 연구한 논문들이 있다. 이들 원인 미상 간경변의 대다수가 비만, 당뇨병, 이상지질혈증 등의 NAFLD의 위험인자들을 가지고 있어, 원인 미상 간세포

암의 원인이 NAFLD임을 보고하였다.^{5,21} 또한, 대사 증후군은 NAFLD를 포함하고 있는 질환군으로, 간세포암의 관련성에 대한 논문들도 최근 많이 발표되고 있다.^{10,22} 이러한 사실들로 NAFLD가 원인 미상 간세포암의 주원인이라는 것을 알 수 있었고 이번 연구에서도 94%의 환자가 적어도 1개 이상의 NAFLD의 위험인자를 갖고 있어 원인 미상 간세포암의 주원인이 NAFLD임을 추정할 수 있었다.

NAFLD 환자에서 간세포암의 발생기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나 일반적으로 만성 바이러스성 감염에 의한 간경변 환자에서 간세포암이 발생하는 기전과 유사하다고 생각된다. 그러나 NAFLD 환자에서 특이한 기전으로 생각되는 것은 비만, 대사 증후군, 당뇨와 연관되어 있는 인슐린 저항성이 중요한 역할을 한다는 점이다.^{20,23} 인슐린 저항성에 의한 고인슐린 혈증은 insulin-like growth factor-1을 증가시키고 이는 세포의 증식을 촉진시키고 세포의 자멸사를 억제하게 된다.²³ 또한 NAFLD 환자에서 산화 스트레스가 증가하고 이에 따른 활성화 산소의 생산은 염증을 증가시켜 세포의 증식을 유발하고 암 발생에 관여하는 유전자의 변이를 유발하게 된다.²⁴ 또한 NAFLD에서 증가되어 있는 염증 사이토카인들(tumor necrosis factor- α , interleukin-6, nuclear factor- κ B)의 상호작용에 의해 간세포의 사멸, 대상성 증식에 의해 간세포의 무한 증식이 일어나게 되어 간세포암이 발생한다.^{25,26}

NAFLD는 나이에 따라 증가하는 양상을 보이는데, 특히 남녀별로 차이가 있는 것으로 생각되며 이는 나이 증가에 따른 인슐린 민감도의 감소와 호르몬 변화가 원인일 것으로 생각된다.²⁷ 또한 여러 연구에서도 NAFLD에 의한 간세포암의 발생은 일반적으로 다른 원인에 의한 간세포암에 비해 높은 연령대에서 발생한다.^{20,28,29} 이번 연구에서도 원인 미상 간세포암 환자의 연령이 HBV에 의한 간세포암에 비해 높아, NAFLD에 의한 간세포암은 나이가 많은 환자에서 발생함을 간접적으로 알 수 있었다. 원인 미상 간세포암 환자군의 평균 나이는 70세로 당뇨와 비만 발생 빈도가 나이가 증가함에 따라 증가한다고 생각할 수도 있는데 2012년 발표된 국민 영양 조사 자료³⁰를 참고해 보면 70세 이상 한국 성인 남녀 중 당뇨의 유병률은 남자의 경우 22.8%, 여자의 경우 21.5%로 이번 연구의 원인 미상 간세포암 환자 당뇨 유병률인 37%보다 낮았다.³⁰ 체질량지수 25 kg/m² 이상인 비만의 유병률도 70세 이상 성인 남자의 경우 23.0%, 70세 이상 성인 여자의 경우 36.1%로 이번 연구의 원인 미상 간세포암 환자 비만 유병률인 57%보다 낮았음을 확인할 수 있다.³⁰ 즉, 일반 인구에 비해 원인 미상 간세포암 환자의 당뇨와 비만 유병률이 높은 것으로 미루어, 이 두 인자들이 위험 인자임을 추론할 수 있었다.

Starley 등²⁰은 NASH에서 간세포암이 발생한 문헌들을 조사하여 발표하였는데 남성이 주를 이루었고, Hashizume 등³¹

은 NASH에서 간세포암이 발생한 9명의 환자들을 분석하였는데 대부분이 남성이었다. 그러나 Chen 등³²은 남성과 여성의 비율이 비슷하다고 발표하였다. 이번 연구에서는 원인 미상 간세포암 환자군에서 여성이 주를 이루었는데 이러한 차이점을 보이는 이유는 본 연구의 대상 환자수가 적은 것이 원인일 수도 있겠으나 NASH가 남성보다는 여성에서 보다 빈발한다는 점, 따라서 여성에서 간경변이나 간세포암의 빈도가 더 증가할 가능성도 있다. 그리고 또 하나 이번 연구가 엄격하게 알코올성 간질환을 배제하였기 때문에 상대적으로 음주가 빈번한 남성들이 많이 제외되었다는 사실이 남성보다는 여성에서 원인 미상의 간세포암이 많이 발생한다는 결과로 이어진 것으로 생각된다. 향후 이에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

지방간을 가진 환자에서 NASH를 동반하는 경우는 약 10% 정도로 알려져 있으며, NASH를 가진 환자는 약 20-30%가 간경변이나 간세포암으로 진행할 수 있다고 알려져 있다.³³ 또한 간세포암으로의 진행에서, 간경변을 거치는 경우와 거치지 않고 발생하는 경우가 있다.^{34,35} Kawada 등³⁴은 NASH에서 발생한 간세포암 환자 8명 중 6명의 환자들이 간경변 없이 간세포암이 발생하였다고 발표하였다. 비록 조직검사를 시행하지는 못하였으나 이번 연구에서도 원인 미상 간세포암 환자 중 66%만이 임상적 간경변을 보였고 나머지 34%는 임상적 간경변이 없었다. 물론 이 임상적 간경변이 없는 34%의 간세포암 환자가 모두 NAFLD가 원인이라고 단정하기는 어렵지만 간경변 없이 간세포암이 발생할 수 있는 가능성도 염두에 두어야 한다.

비만은 간세포암을 포함한 여러 암들의 중요한 위험 인자이다. Oh 등³⁶은 체질량지수가 30 kg/m² 환자들이 정상 체질량지수 환자들에 비해 암 발생률이 26% 증가한다고 하였다. Ohki 등³⁷은 완치 목적의 치료적 고주파 치료술을 실시한 원인 미상 간세포암 환자 62명을 분석한 결과 높은 내장 지방이 간세포암 재발의 위험도를 높인다고 하였다. 따라서 비만은 NAFLD 발생과 NASH로의 진행에 있어서 위험인자이기도 하지만 간세포암 발생에 있어서도 독립적인 위험인자로 생각된다.¹⁰ 이번 연구에서도 원인 미상 간세포암 환자군들이 HBV에 의한 간세포암 환자군들보다 체질량지수가 높았다. 또한 이번 연구에서 체질량지수가 25 kg/m² 이상인 환자들만을 따로 뽑아서 분석하였는데, 이 분석에서도 대부분의 원인 미상 간세포암 환자가 NAFLD의 위험인자를 갖고 있었다.

NAFLD는 대사 증후군의 간 표현형이라 알려져 있으며 대사 증후군의 진단기준이 NAFLD의 위험인자를 많이 내포하고 있다. 이번 연구에서는 대사 증후군의 정의 중의 하나인 허리 둘레를 측정하지 못하였는데, 그럼에도 불구하고 원인 미상 간세포암 환자군에서 대사 증후군의 유병률이 높은 것을 미루어 볼 때 허리 둘레를 측정했을 경우 대사 증후군의 유병

률이 더 높아졌을 것으로 생각된다.

이번 연구에서 HBV에 의한 간세포암 환자군들과 원인 미상 간세포암 환자군들에서 총 콜레스테롤, 중성 지방, LDL, HDL 수치 등은 차이를 보이지 않았다. NASH에서 간경변이 발생하면 지방 침윤 자체가 사라지게 되어 조직 검사를 통해 구별하기가 매우 어려워진다.¹⁰ 즉, NAFLD 또는 NASH에서 발생한 간세포암은 간세포 내에 지방 침윤이 사라지게 되어 조직학적으로 확인할 수 없게 되며 혈청학적으로도 콜레스테롤 수치가 높지 않다. Page와 Harrison²³은 이를 “burned out”이라는 개념으로 설명하였다. 이번 연구에서 환자들의 혈액 검사 수치는 NAFLD 또는 NASH가 진행하는 상태에서 이루어진 것이 아니라 간세포암 발생 당시의 혈액 검사 수치이기 때문에 두 군 간에 지질 관련 수치가 차이가 없음을 설명할 수 있다.

HBV 잠재감염은 원인 미상 간세포암 원인 중 하나로 생각된다.³⁸ 따라서 원인 미상의 간암의 원인을 연구할 때에는 HBV 잠재감염 여부를 조사해야 한다. 물론 HBV 잠재감염을 진단할 때에는 간 내 HBV DNA를 측정해야 하지만,³⁹ 검사가 용이하지 않고 이번 연구가 후향적 연구이기에 HBV 잠재 감염의 대리 표지자(surrogate marker)로 혈청 anti-HBc를 조사하였다(데이터는 제시되지 않음). 원인 미상 간세포암 환자 35명 중 26명만 anti-HBc 검사 자료가 있었고 이 중 16명의 환자가 양성(62%)이었다. 이 양성률은 비슷한 연령대의 검진자에 대해 국내 보고된 anti-HBc 양성률과 크게 다르지 않았다.^{40,41} 따라서 HBV 잠재 감염이 간세포암 발생에 별다른 역할을 하지 않았음을 반증한다. 그러나 이 결과는 전술한 바와 같은 한계가 있어, 향후 이러한 한계를 감안한 연구가 필요하다.

원인 미상 간세포암 환자군에서 진단 당시 종양 병기가 HBV에 의한 간세포암 환자군들보다 더 높았다. 즉 간세포암이 더 진행된 상태에서 발견되었는데, 이는 HBV 보유자인 경우 다수에서 정기적인 혈액 검사와 영상학적 검사를 시행하여 간세포암 발생 여부를 조사하는 반면, 원인 미상 간세포암 환자의 경우 특이 증상이 없고 적절한 선별 검사 방법이 없어 진단이 늦어지기 때문인 것으로 생각된다. 향후 NAFLD 환자에서 선별 검사로 간세포암을 조기 진단할 수 있는 적절한 가이드라인에 대한 연구가 있어야 할 것이다.

이번 연구의 제한점은 첫째, 비록 장시간에 걸쳐 원인 미상의 간세포암을 모아 분석하였으나 여전히 자료가 충분히 많지 않은 점이다. 그러나 이번 연구는 기존 연구에 비해 알코올 간질환을 제외시킨 연구로는 상당히 많은 증례를 모아 분석하였다. 둘째, 이러한 환자들에서 간세포암 발생의 위험 요소를 결정하고 원인 관계를 규명하기 위해서는 전향적인 연구가 필요하다. 그러나 간세포암 발생을 보기 위한 전향 연구는 너무 오랜 시간이 필요하고 그 희소성으로 말미암아 대단히 많은

수의 NAFLD 환자를 추적 관찰해야 하는 문제가 있다.

결론으로, 한국인에게서 점차 비만, 당뇨, 고혈압과 대사 증후군의 유병률이 높아지고 있으며 이에 따라 NAFLD의 발생률도 점차 높아지고 이에 따른 합병증도 많아지리라 예상된다. 이번 연구는 원인 미상 간세포암이 NALFD와 연관이 있을 수 있음을 간접적으로 증명하였다. 따라서 NAFLD 환자들에게서의 간세포암 발생 가능성에 초점을 맞추어 향후 적절한 위험인자의 탐색과 선별 검사 방법에 대한 연구가 필요하다.

요 약

목적: 비알코올 지방간질환은 원인 미상 간세포암의 중요한 원인중의 하나이다. 이번 연구에서는 원인 미상 간세포암이 비알코올 지방간 질환의 임상적 특징을 가지고 있는지 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년부터 2012년까지 HBsAg(-), anti-HCV(-) 그리고 하루 알코올 섭취량이 20 g 미만인 경우를 원인 미상 간세포암군으로 하였다. 2008년부터 2012년까지 B형간염 바이러스(HBV)에 의한 간세포암으로 진단받은 환자 들을 HBV-간세포암군으로 하였다. 두 군 간의 임상상과 비만 척도, 이상지질혈증, 당뇨, 고혈압, 대사 증후군 유무 등을 비 교하였다.

결과: 원인 미상 간세포암군은 총 35명(남/녀: 19/16명)이었으 며 평균 나이는 70 ± 11 세였다. HBV-간세포암군은 총 406명 (남/녀: 318/88명)이었으며 평균 나이는 56 ± 7 세였다. 원인 미 상 간세포암군은 HBV-간세포암군에 비해 나이가 많았고 ($p=0.001$), 여자가 많았다($p=0.042$). 두 군의 혈액 검사, 이 상지질혈증 유무, 그리고 Child-Turcotte-Pugh class는 차이 가 없었다. 원인 미상 간세포암군에서 HBV-간세포암군보다 당뇨(37% vs. 17%, $p=0.015$)의 유병률이 높았으며, 고혈압 (49% vs. 27%, $p=0.051$)의 유병률과 대사 증후군(37% vs. 16%, $p=0.001$)의 유병률, 그리고 체질량지수(25.3 kg/m^2 vs. 24.1 kg/m^2 , $p=0.042$)도 높았다. 간세포암 진단 당시의 TNM 3와 4병기 비율은 원인 미상 간세포암군이 HBV-간세포암군보다 높 아(60% vs. 37%, $p=0.007$), 더 진행된 상태에서 발견되었다.

결론: 원인 미상 간세포암은 HBV에 의한 간세포암에 비해 비알코올 지방간질환의 임상상을 많이 가지고 있었으며 간세 포암의 진단이 늦어지는 경우가 많았다.

색인단어: 원인 미상, 간세포암, 대사 증후군, 비알코올 지방 간 질환

REFERENCES

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survival statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220-241.
2. 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.
3. Oh KC, Park SH, Park JC, et al. Is the prevalence of cryptogenic hepatocellular carcinoma increasing in Korea? *Korean J Gastroenterol* 2005;45:45-51.
4. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54:1208-1216.
5. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
7. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883-889.
8. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:511-531.
9. Bhala N, Usherwood T, George J. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2009;339:b2474.
10. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-5661.
11. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
12. Baranova A, Tran TP, Biredinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:801-814.
13. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57: 150-156.
14. Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
15. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012; 18:1-21.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
17. Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *World Rev Nutr Diet* 2005;94:1-12.
18. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl 7):S120-S126.
19. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E; European Concerted Action on Viral Hepatitis

- (EUROHEP). Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
20. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-1832.
 21. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-1354.
 22. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54:463-471.
 23. Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009;13:631-647.
 24. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207, x-xi.
 25. Ogata H, Kobayashi T, Chinen T, et al. Deletion of the SOCS3 gene in liver parenchymal cells promotes hepatitis-induced hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2006;131:179-193.
 26. Sakurai T, Maeda S, Chang L, Karin M. Loss of hepatic NF-kappa B activity enhances chemical hepatocarcinogenesis through sustained c-Jun N-terminal kinase 1 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10544-10551.
 27. Choi SY, Kim D, Kim HJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1953-1960.
 28. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-859.
 29. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
 30. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea health statistics 2012: Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES V-3). Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2013.
 31. Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:827-834.
 32. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-121.
 33. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
 34. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1190-1194.
 35. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and non-cirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32:30-38.
 36. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4742-4754.
 37. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut* 2009;58:839-844.
 38. Lee JJ, Kwon OS. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:160-164.
 39. Kim YS. Definition, diagnosis, and prevalence of occult hepatitis B virus infection. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:143-147.
 40. Kim SM, Lee KS, Park CJ, et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. *J Infect* 2007;54:185-191.
 41. Joo KR, Bang SJ, Song BC, et al. Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s: survey data of 70,347 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:642-652.