

REVIEW ARTICLE

## 비알코올 지방간 질환에서 간세포암종의 발생

권오상, 김준환, 김주현

가천대학교 길병원 내과

### The Development of Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Oh Sang Kwon, Joon Hwan Kim and Ju Hyun Kim

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may be one of the important causes of cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD-related HCCs (NAFLD-HCCs) have the following clinical features: high body mass index, deranged lipid profiles, diabetes mellitus, hypertension, and metabolic syndrome. Among them, obesity, diabetes mellitus, and high Fe contents in the liver are risk factors of developing HCC in patients with NAFLD. Inflammatory cytokines, adipokines, insulin like growth factor-I, and lipotoxicity are intermingled and may cross react with each other to develop HCC. Because there is no guideline for early detection of HCC in patients with NAFLD, NAFLD-HCCs tend to be greater in size and in advanced stages when detected compared with hepatitis virus-related HCCs. Therefore, there is an urgent need of a surveillance program for the early detection of HCC. Treatment of NAFLD-HCCs is not different from other causes-related HCCs. However, patients with NAFLD-HCCs have cardiovascular disease and other metabolic problems, which may complicate treatment. (*Korean J Gastroenterol* 2017;69:348-352)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Non-alcoholic fatty liver disease

## 서론

간세포암종은 개발도상국에서는 그 원인이 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV), C형간염 바이러스(hepatitis C virus) 및 알코올에 의한 것이 대다수를 차지하고 있다. 그러나 선진국에서는 새로 발생하는 간세포암종의 반은 C형간염 바이러스와 연관이 있지만 15-50% 정도는 원인이 불분명하다.<sup>1</sup> 최근 논문들에서는 비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)이 원인미상 간세포암종의 가장 흔한 원인이라고 보고하고 있다.<sup>2,3</sup>

NAFLD가 만성 간 질환의 흔한 원인으로 새로이 자리매김을 하고 있는 이 시점에서 향후 NAFLD와 연관된 간염유화, 간경변증 그리고 간세포암종의 증가가 예견되고 있다. NAFLD

는 비만 및 당뇨 인구 증가와 함께 많은 나라에서 유병률이 급격하게 증가하고 있는데, 미국에서는 비만 환자의 증가로 인해 인구의 약 30%가 NAFLD라고 추정하고 있으며, 이 중 10%가 non-alcoholic steatohepatitis (NASH)로 진행된다고 한다.<sup>4</sup> NASH 환자의 약 25%가 간경변증으로 진행하며, 이 간경변증의 10-25%가 간세포암종으로 진행되어 대략 200,000명에서 500,000명이 잠재적인 간세포암종 발생의 위험에 노출되어 있다(Fig. 1).<sup>4</sup> 따라서 본 종설에서는 NAFLD에서 간세포암종 발생의 위험인자, 기전 그리고 종양적 특징에 대해 알아보려고 한다.

Received April 17, 2017. Revised May 4, 2017. Accepted May 8, 2017.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김주현, 21565, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대학교 길병원 내과

Correspondence to: Ju Hyun Kim, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: jhkim@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. NAFLD에서 간세포암종 발생의 위험인자

#### 1) 비만

비만은 간세포암종을 포함한 많은 암 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Oh 등은 체질량 지수가 30 kg/m<sup>2</sup>인 환자들이 정상 체질량 지수 환자에 비해 암 발생률이 26% 증가한다고 하였다.<sup>5</sup> 비만은 사이토카인의 분비를 통해 낮은 정도이긴 하지만 만성 염증성 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 이러한 사이토카인이나 인슐린과 같은 호르몬들은 nuclear factor (NF)-kB, c-Jun N-terminal kinase, mammalian target of rapamycin, extracellular signal-regulated kinases 등을 통해 전암성 경로를 활성화한다.<sup>6</sup> 비만이 간세포암종의 발생과 연관이 있다는 사실은 여러 연구를 통해서 알려져 있고,<sup>7-9</sup> 그중에서도 과도한 내장지방이 연관이 높다고 보고되고 있다.<sup>10,11</sup>

#### 2) 대사증후군, 당뇨병, 인슐린

NAFLD는 대사증후군의 간 표현형이라 알려져 있으며, 대사증후군의 진단기준이 NAFLD의 위험인자를 많이 내포하고 있다. 이러한 대사증후군이 간세포암종의 발생을 증가시킨다고 보고되어 있다.<sup>12,13</sup> 실제로 국내연구에서도 NAFLD가 원인이라고 생각되는 원인미상의 간세포암종 환자 중 체질량 지수가 25 kg/m<sup>2</sup> 이상인 환자에서 대사증후군이 있었던 환자는 45%였으며, 80%의 환자는 대사증후군의 위험인자 중 적어도 한 가지를 가지고 있었다.<sup>14</sup>

이러한 대사증후군의 주요한 병인인 인슐린 저항성으로 고인슐린혈증이 유발되고, 이는 insulin-like growth factor 1 (IGF-1)을 증가시킨다.<sup>1</sup> IGF-1은 세포의 분열을 촉진시키고 세포자멸(apoptosis)을 억제하여 결국 암세포의 발생과 성장을

을 촉진시키게 된다.<sup>15</sup>

당뇨는 대사증후군과 인슐린 저항성과 밀접한 관계가 있는데, 당뇨 환자에서 간세포암종의 발생이 증가한다는 것은 여러 연구들에서도 증명되었을 뿐만 아니라, 간세포암종의 다른 위험인자들을 배제하고도 독립적으로 간세포암종의 발생에 기여한다고 알려져 있다.<sup>16</sup>

#### 3) 간 내 철분

NASH와 연관된 간경변증 환자에서 과량의 간 내 철분이 간세포암종을 유발시키는 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup> 철분은 산화 스트레스를 증가시켜 염증, 섬유화, 암 발생에 중요한 역할을 하는데, NASH 환자에서 iron-induced oxidative DNA damage가 현저히 증가해 있음이 알려져 있다.<sup>18</sup>

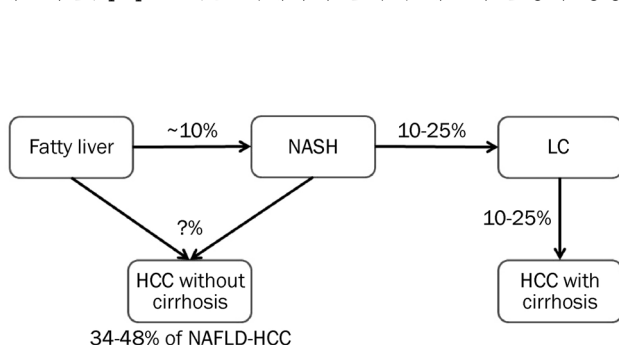
### 2. NAFLD에서 간세포암종의 발생과 간경변증과의 관계

#### 1) 간섬유화나 간경변증에서 간세포암종의 발생(Fig. 1)

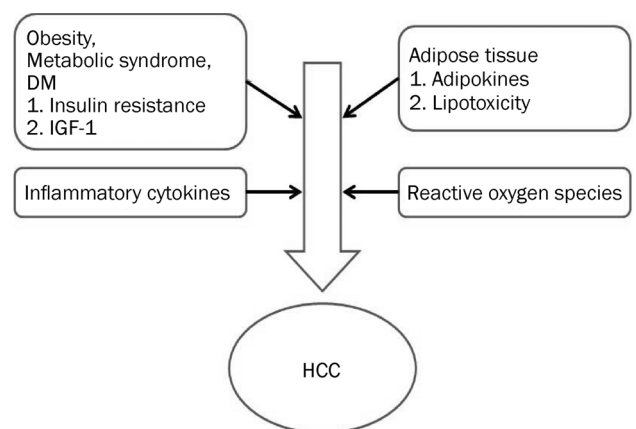
원인미상의 간경변증은 모든 간경변증의 약 30%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 이러한 원인미상 간경변증은 NAFLD가 원인으로 생각되고 있으며, 실제로 NASH의 상당수가 간경변증으로 진행되는 것은 널리 알려진 사실이다. 따라서 NAFLD와 동반하여 진행된 간섬유화나 간경변증은 간세포암종 발생의 중요한 위험인자이다.<sup>15</sup>

#### 2) 간경변증이 없는 간세포암종 발생(Fig. 1)

대부분의 간세포암종은 간경변증 상태에서 발생된다고 알려져 있으나 NAFLD와 연관된 간세포암종은 간경변증이 없는 상태에서도 발생이 보고되고 있다.<sup>20,21</sup> 국내연구에서도 비록 조직검사를 시행하지는 못하였으나 NAFLD가 원인이라고



**Fig. 1.** Natural course of NAFLD. HCC can develop not only from cirrhotic liver, but also from non-cirrhotic liver. The prevalence of HCC without cirrhosis in NAFLD-related HCC was 34-48%. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; LC, liver cirrhosis; NAFLD-HCC, NAFLD related HCC.



**Fig. 2.** Mechanism of HCC development in NAFLD. HCC, hepatocellular carcinoma; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; DM, diabetes mellitus; IGF-1, insulin-like growth factor 1.

생각되는 원인미상 간세포암종 환자 중 66%만이 임상적 간경변증을 보였고, 나머지 34%는 임상적 간경변증이 없었다.<sup>14</sup>

간경변증이 없는 상태에서 발생하는 간세포암종은 활성화한 성상세포(stellate cell)의 기여가 낮을 것으로 생각된다. 활성화한 성상세포는 여러 종류의 성장 사이토카인을 분비함으로써 간세포의 발생과 성장에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>22</sup> 그러나 간경변증이 없는 상태에서 발생하는 간세포암종은 간성상세포에 의한 섬유화 증격(fibrosis septa)이나 캡슐화 등이 이루어지지 않아 더 큰 크기로 성장할 수 있다.<sup>23,24</sup>

### 3) 발생기전(Fig. 2)

NAFLD 환자에서 간세포암종의 발생기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나 일반적으로 만성 바이러스성 간염에 의한 간경변증 환자에서 간세포암종이 발생하는 기전과 유사하다고 생각된다. 그러나 NAFLD 환자에서 특이한 기전으로 생각되는 것은 비만, 대사증후군, 당뇨와 연관된 인슐린 저항성이다.<sup>25,26</sup> 인슐린 저항성에 의한 고인슐린혈증은 IGF-1을 증가시키고, 이는 세포의 증식을 촉진시키며 세포의 자멸사를 억제하게 된다.<sup>26</sup> 또한 NAFLD 환자에서 산화 스트레스가 증가하고, 이에 따른 활성화 산소의 생산은 염증을 증가시켜 세포의 증식을 유발하고, 암 발생에 관여하는 유전자의 변이를 유발하게 된다.<sup>1</sup> 뿐만 아니라 NAFLD에서 증가되어 있는 염증 사이토카인들(tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, NF- $\kappa$ B)의 상호작용에 의한 간세포의 사멸, 대상성 증식에 의한 간세포의 무한 증식이 일어나게 되어 간세포암종이 발생한다.<sup>27,28</sup>

지방조직의 증가는 지방유래 호르몬 혹은 adipokine들의 변화를 유발한다. Adiponectin은 항염증 효과를 갖고 있는 사이토카인으로 비만, 당뇨, NAFLD에서 그 양이 감소한다. 이러한 낮은 adiponectin은 쿠퍼세포나 대식세포의 내독소에 의한 염증 신호전달을 차단하지 못하여 이로 인한 종양의 생성과 혈관의 발달을 유발시키게 된다.<sup>24</sup> 반면 염증과 섬유화 작용이 있는 leptin은 NAFLD에서 그 양이 증가하여 종양의 발생에 기여하게 된다.<sup>24</sup> 또한 지방조직의 증가는 지방독성을 야기하는데, 지방산(fatty acid)의 과다한 침착은 세포의 신호전달체계를 어지럽히고, 유전자의 전사에 영향을 주어 종양의 발생을 촉진시킨다.<sup>24,29</sup> 결과적으로 이러한 지방조직의 증가에 의한 염증 사이토카인의 증가, 지방독성은 결국 인슐린 저항성을 증가시켜 고인슐린혈증을 유발하여 종양 발생을 촉진시킨다.<sup>24</sup>

## 3. NAFLD에서 발생하는 간세포암종의 특징

### 1) 임상적 특징

NAFLD에서 발생하는 간세포암종은 다른 원인에 의한 간

세포암종에 비해 발병 연령대가 높으며, 남성의 비율이 상대적으로 낮고, 대사증후군을 갖고 있는 경우가 많으며, 분화도는 좋고, 간문맥 침범이 상대적으로 적다고 알려져 있다.<sup>15</sup> 또 다른 분석에 따르면 NASH와 관련된 간세포암종의 경우 95%의 환자가 체질량 지수  $>25 \text{ kg/m}^2$ , 64%의 환자가 당뇨, 70%의 환자가 고혈압, 50%의 환자가 이상지질혈증, 30.6%의 환자가 관상동맥 질환이나 심부전 같은 심 질환을 갖고 있었다.<sup>30</sup>

국내 연구에서도 NAFLD가 원인이라 생각되는 원인미상 간세포암종 환자군의 평균 나이는  $70 \pm 11$ 세였고, 남성 비율은 54%였다. 이 연구에서 대조군으로 사용된 HBV에 의한 간세포암종 환자군의 평균 나이는  $56 \pm 7$ 세였으며, 남성 비율은 78%였다. NAFLD에 의한 간세포암종 환자군은 HBV에 의한 간세포암종 환자군에 비해 연령이 높았고, 여성 비율이 높았다. NAFLD에 의한 간세포암종군에서 HBV에 의한 간세포암종군보다 제2형 당뇨의 유병률이 높았다(37% vs. 19%). 고혈압의 유병률(49% vs. 27%), 대사증후군(37% vs. 16%)의 유병률 그리고 체질량 지수(25.3 vs. 24.1)도 HBV에 의한 간세포암종군보다 높았다.<sup>14</sup>

### 2) 종양적 특징과 예후

NAFLD에 의한 간세포암종 환자군에서 진단 당시 종양 병기가 바이러스 간염에 의한 간세포암종 환자군들보다 더 높았다.<sup>14,31</sup> 즉 종양의 크기 및 숫자가 더 많아 간세포암종이 더 진행된 상태에서 발견되었는데, 이는 바이러스 간염 환자의 경우 정기적인 혈액 검사와 영상학적 검사 등의 감시검사를 시행하는 반면, NAFLD 환자의 경우 특이 증상이 없고 적절한 감시검사 방법이 없어 진단이 늦어지기 때문인 것으로 사료된다.

또한 NAFLD에 의한 간세포암종의 경우 간염 바이러스에 의한 간세포암종에 비해 생존기간이 짧아 더 나쁜 예후를 보였다.<sup>31</sup> 그러나 이는 NAFLD에 의한 간세포암종이 더 나쁜 예후를 뜻하는 것은 아니며, NAFLD에 의한 간세포암종의 진단이 늦어서 발생한 lead-time bias로서 propensity score matching을 통해서는 간염 바이러스에 의한 간세포암종과 생존율에 차이가 없었다.<sup>31</sup> 오히려 NAFLD에 의한 간세포암종군에서 심혈관계와 연관된 문제로 사망하는 예가 많았다.<sup>31</sup>

### 3) 간세포암종 발생 감시검사

간경변증이 발생한 경우 복부 초음파나 알파 태아 단백을 이용한 주기적 감시검사를 다른 원인에 의한 경우와 같이 진행하면 되지만, 간경변증 없이 발생하는 간세포암종도 상당수에서 있기 때문에 이런 경우 어떻게 감시검사를 해야 할지 아직 정해진 지침이 없다. 따라서 간세포암종 발생의 위험이 높은 군을 찾아낼 수 있는 방법을 모색하여 위험이 높은 군은

주기적인 감시검사를 시행하고, 그렇지 않은 군은 감시검사를 시행하지 않음으로써 비용 대비 효율을 증가시킬 수 있을 것이다.<sup>15</sup> 아직 고위험군을 선별하는 방법이 개발되어 있지는 않지만 PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism과 같은 유전적 검사가 간세포암종의 고위험군을 찾는 데 도움이 될 수도 있다.<sup>15</sup>

#### 4) 간세포암의 치료

일반적으로 NAFLD와 연관된 간세포암종의 경우, 다른 원인보다 간절제술 후 이환율(morbidity)과 사망률이 높다고 알려져 있다.<sup>32</sup> 그 이유는 NAFLD 환자의 경우 동반된 대사 질환이 많아 수술 후 합병증에 이환될 확률이 더 높고, 간 내 지방의 침착은 수술 후 허혈성 손상이나 재생에도 불리할 뿐만 아니라 수술부위 감염에도 취약하다.<sup>15,33</sup> 또한 간이식 후에도 암의 재발 때문이 아니라 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 높다.<sup>15</sup> 따라서 NAFLD로 인한 간세포암종의 치료에 있어서는 연령, 비만 정도, 동반된 질환 등을 고려하여 신중히 결정을 해야 한다.

## 결 론

우리나라에서도 점차 비만, 당뇨, 고혈압과 대사증후군의 유병률이 높아지고 있으며, 이에 따라 NAFLD의 발생률도 점차 높아지고 있다. 과거에는 원인미상의 간세포암종으로 여겨지던 질환이 사실은 NAFLD라는 사실들이 밝혀지면서 현재 줄어들고 있는 간염 바이러스에 의한 간세포암종에 비해 향후 NAFLD에 의한 간세포암종은 그 발생이 더 증가하리라 생각된다. 따라서 NAFLD에서 간세포암종 발생의 위험인자를 파악하여 적극적으로 예방적 대책을 마련하고 바이러스성 간염에서와 같은 적절한 간세포암종 감시체계 프로그램의 개발이 요구된다.

## REFERENCES

1. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007;11:191-207, x-xi.
2. 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.
3. 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.
4. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-5661.
5. 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.
6. 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.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
8. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-1008.
9. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.
10. 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.
11. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013;132:645-657.
12. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-117.
13. 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.
14. Rim MY, Kwon OS, Ha M, et al. Clinical features of non-alcoholic fatty liver disease in cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:292-298.
15. Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a problem of growing magnitude. *Semin Liver Dis* 2015;35:304-317.
16. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-380.
17. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol* 2009;50:351-357.
18. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:424-432.
19. Greeve M, Ferrell L, Kim M, et al. Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown viruses or autoimmune processes. *Hepatology* 1993;17:593-598.
20. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1190-1194.
21. Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1761-1766.
22. Kwon OS, Choi SH, Kim JH. Inflammation and hepatic fibrosis, then hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2015; 66:320-324.

23. Hytioglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND. Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:867-887, vii.
24. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-1391.
25. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-1832.
26. Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009;13: 631-647.
27. 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.
28. 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 U S A* 2006;103:10544-10551.
29. Vinciguerra M, Carrozzino F, Peyrou M, et al. Unsaturated fatty acids promote hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN. *J Hepatol* 2009;50:1132-1141.
30. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-2443.
31. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838.
32. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Korita PV, Ajioka Y, Hatakeyama K. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1450-1458.
33. Kurmann A, Wanner B, Martens F, et al. Hepatic steatosis is associated with surgical-site infection after hepatic and colorectal surgery. *Surgery* 2014;156:109-116.