

ORIGINAL ARTICLE

건강검진 수진자에서 간세포암종 진단에 관한 혈청 알파태아단백질 측정의 의의

고영선, 배주환, 신동현, 곽금연, 강원석, 백용한, 최문석, 이준혁, 고광철, 백승운
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

The Clinical Significance of Serum Alpha-fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma in a Health Screening Population

Young Sun Ko, Joo Hwan Bae, Dong Hyun Sinn, Geum-Youn Gwak, Wonseok Kang, Yong-Han Paik, Moon Seok Choi, Joon Hyeok Lee, Kwang Cheol Koh and Seung Woon Paik

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Serum alpha-fetoprotein (AFP) measurement is commonly included in a health check-up program in Korea. However, its benefits remain uncertain. We analyzed whether AFP measurement should be included in a general health check-up program to screen for hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: A total of 36,552 adults aged 18 years or older—who participated in a routine health examination including AFP determination between January 2009 and December 2009 at the Health Promotion Center, Samsung Medical Center, South Korea—were analyzed. High risk of HCC was defined as positivity for hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis C virus antibody or having liver cirrhosis.

Results: AFP level >10 ng/mL was observed in 27 participants (0.1%) and primary liver cancer was diagnosed in 9 patients (6 HCC and 3 cholangiocarcinoma). Among 1,619 participants with high risk factors of HCC, AFP level >10 ng/mL was observed in 16 participants, of which, 4 diagnoses were made. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of AFP for HCC was 0.66, 0.99, 0.25 and 0.99, respectively, for high risk participants. Among 34,933 participants without risk factors for HCC, 11 patients (<0.1%) showed elevated AFP levels above 10 ng/mL, and no case was diagnosed with primary liver cancer during a median follow-up period of 36 months (range: 0-48 months).

Conclusions: AFP elevation was rare in participants without risk factors for HCC, and was unable to screen for HCC in this population. We discourage routine AFP measurements for asymptomatic adults without risk factors of HCC. (Korean J Gastroenterol 2017;69:232-238)

Key Words: Alpha-fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis

서론

우리나라의 간암으로 인한 사망은 2012년 인구 10만 명당 11,355명(15.4%)으로, 암 사망률 2위이다.¹ 특히 40대와 50대에서는 가장 높은 사망률을 보이고 있으며, 남자에서는 두 번

째, 여자의 경우 네 번째로 높은 사망률을 보이고 있다.¹ 또한 2012년 한국중앙암등록본부의 암 발생 통계에 의하면 남성의 간암의 조발생률은 인구 10만 명당 48.2명, 여성은 16.3명으로 남성에서 네 번째, 여성에서 여섯 번째로 많이 발생하고 있다.¹ 우리나라 간암 환자의 5년 생존율은 30.1%로, 전체 암

Received October 19, 2016. Revised December 10, 2016. Accepted December 16, 2016.

© 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: 신동현, 06351, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Correspondence to: Dong Hyun Sinn, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: dh.sinn@samsung.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

중 중에서는 폐암 다음으로 생존율이 저조한 암이다.² 진단 당시 병기에 따른 간암의 5년 상대생존율을 보면, 국한(localized) 병기의 생존율은 49.4%에 이르지만, 원격 전이가 있는 경우에는 약 1/10 이하인 2.8%까지 감소한다.¹

알파태아단백질(alpha-fetoprotein, AFP)은 1956년 처음 기술되었으며,³ 추후 추가 연구를 통해 1963년도에 간세포암종과의 연관성이 규명되었고, 후속 연구를 통해 1970년에 AFP로 명명되었다.⁴ AFP는 주로 난황주머니(yolk sac) 및 태아 간세포에서 생성되어 태아기에는 매우 많이 검출되나, 출생 이후에는 AFP 유전자의 전사가 급격히 감소하여 성인에서는 매우 낮은 농도로 유지되는 것이 알려져 있다.⁵ 따라서 성인에서는 혈청 AFP를 측정하여 보면 대부분 혈중 농도가 매우 낮게 확인된다. 이에 반해 간세포암종이 있는 성인에서는 혈청 AFP 농도가 상승된 사람들이 확인되었으며, 특히 1980년도에는 간세포암종 환자들의 혈청 AFP 농도의 반복 측정을 통해, 혈청 AFP의 농도 측정이 간세포암종의 조기진단에 도움이 될 가능성이 시사되었다.⁶ 알래스카에서 시행된 대규모 전향 코호트 연구에서는 B형간염 표면 항원 보유자 1,487명을 대상으로 6개월 간격으로 혈청 AFP를 측정하고, 농도가 상승한 경우에는 초음파검사를 시행하는 방법으로 대상 환자군에게 혈청 AFP 농도를 반복 측정한 결과, 6개월에 한 번 AFP 농도를 측정하는 것이 대부분의 간세포암종을 절제 가능한 병기에서 진단하고, 생존율을 향상시킬 가능성이 있다고 보고되었다.⁷

간세포암종의 조기진단을 위하여 혈청 AFP 수치를 검사하는 것은 여러 나라에서 각 나라의 실정에 따라 다양한 프로토콜로 활용되고 있다. 우리나라에서는 간세포암종 고위험군인 B형, C형간염 바이러스 보유자 및 간경변증 환자들을 대상으로 간 초음파와 함께 혈청 AFP 농도 측정을 6개월 간격으로 검사할 것이 권고되고 있다.¹ 간세포암종의 고위험군이 아닌 무증상 성인의 경우에 간세포암종의 조기진단을 위한 혈청 AFP 검사는 권고되고 있지 않지만, 많은 국내 건강검진센터에서 간세포암종 고위험군 여부와 무관하게 혈청 AFP를 시행하고 있다. 본 연구에서는 건강검진 수진자를 대상으로 간세포암종 고위험군 여부와 무관하게 시행된 혈청 AFP 측정의 임상적 유용성에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2009년 1월부터 2009년 12월까지 삼성서울병원 건강의학센터에 내원했던 18세 이상 건강검진 수진자 중 암의 병력이 없고, 혈청 AFP 측정과 복부 초음파를 시행 받았던 36,552명을 대상으로 후향적 방법으로 의무기록을 조사하였다. 본 연

구는 이미 수집된 자료를 이용한 후향적 연구 분석으로, 삼성서울병원 임상시험심사위원회에서 동의면제를 취득한 후 연구를 진행하였다(IRB No. 2016-10-010-002).

2. 연구항목 및 측정방법

건강검진 수검자는 검진 전 음주, 흡연, 약물사용 및 암 진단력 등을 확인하는 설문지를 자가 기입하였다. 키, 체중이 측정되었으며, cm 및 kg 단위로 기록되었다. 8시간 이상 금식 후 혈액검사를 시행 받았으며, 복부 초음파검사가 시행되었다. 복부 초음파검사는 건강의학센터의 영상의학과 전문의들에 의해 시행되었다. 혈청 AFP는 ADVIA Centaur XP immunoassay system (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Bayern, Germany)으로 측정하였고, B형간염 표면항원 및 C형간염 항체 검사는 Modular E170 (Roche Diagnostics, Basel, Basel-Stadt, Switzerland)에 의해 시행되었다. 연구 분석을 위해 건강검진 당일 시행된 혈청 AFP 농도, 복부 초음파 결과 및 나이, 성별, 키, 체중, 음주력, B형간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg), C형간염 항체(anti-hepatitis C virus, anti-HCV), 알라닌아미노기전달효소, 아스파르트산아미노기전달효소, 알카리성인산염분해효소, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간, 혈소판 수치를 수집하였다. 간경변증 여부는 복부 초음파 소견에 기초하여 임상적으로 진단하였다. 간세포암종의 고위험군은 HBsAg 양성이거나, anti-HCV 양성이거나, 간경변증이 있는 경우로 정의하였다. 간세포암종 진단 여부는 조직학적 확진 또는 국내 간암진단지침에 따른 임상진단이 된 경우를 의무기록을 조사하여 확인하였다. 혈청 AFP 농도가 상승된 사람들은 건진 이후의 임상경과를 의무기록을 통해 확인하였다.

3. 통계 분석

연속형 변수는 평균 및 표준편차로, 명목형 변수는 수 및 비율로 표기하였다. AFP의 농도를 결정점(cut-off point)에 따라 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 확인하였으며, HBsAg 및 anti-HCV 양성여부에 따라 세분하여 살펴보았다. 통계 분석 시 p-value가 0.05 미만인 경우를 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 대상자의 특성 및 혈청 AFP 농도 분포

분석 대상 36,552명의 평균 연령은 51.6±10.5세였으며, 남자가 20,050명(54.9%)이었다. HBsAg 양성인 1,299명(3.6%), anti-HCV 양성인 311명(0.9%)에서 확인되었고, 둘 다 양성인

경우가 한 명이었다. 간경변증은 총 80명에서 확인되었는데, HBsAg 양성인 53명, anti-HCV 양성인 6명, 둘 다 양성인 경우가 1명이었다. HBsAg이 음성인 반면에 동시에 anti-HCV도 양성인 경우는 20명이었는데, 이 중 알코올성 간경변증은 5명이었고, 1명은 버드키아리 증후군, 1명은 일차성 담즙성 담관염, 1명은 심부전으로 인한 심인성 간경변증, 1명은 자가면역 간염이었고, 11명은 원인을 확인하기 어려운 특발성이

었다(Table 1). HBsAg 양성인 1,299명 중 82명(6.3%)이 항바이러스제 치료를 받고 있었다. 간세포암을 진단받은 환자 중 항바이러스제를 복용 중에 진단받은 사람은 없었으며, 담관암을 진단받은 환자 중 한 명은 항바이러스제 복용 중이었다(Table 2).

전체 건진 수진자 중 99.9%에서 AFP 수치가 10 ng/mL 이하였다. 총 27명에서 AFP 수치가 11 ng/mL 이상이었으며, 11-20 ng/mL 사이가 12명, 21 ng/mL 이상은 15명이었다(Table 3). 간세포암종 고위험군 여부에 따라 살펴보면, 간세포암종 고위험군인 1,619명 중 16명에서 AFP 농도가 11 ng/mL 이상 상승되어 있었고, 간세포암종 고위험군이 아닌 34,933명 중에서는 11명에서 AFP 농도가 11 ng/mL 이상 상승되어 있었다.

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristics	N=36,552
Age (years, mean±SD)	51.6±10.5
Male, n (%)	20,050 (54.9)
Body mass index (kg/m ²)	23.7±3.1
HBsAg positive ^a	1,299 (3.6)
Anti-HCV positive	311 (0.9)
Cirrhosis	80 (0.2)
HBsAg positive ^a	54 (67.5) ^b
Anti-HCV positive	6 (7.5)
Alcohol-related	5 (6.3)
Cryptogenic	11 (13.7)
Primary biliary cholangitis	1 (1.3)
Autoimmune hepatitis	1 (1.3)
Budd-Chiari syndrome	1 (1.3)
Cardiac cirrhosis	1 (1.3)
Laboratory results (mean±SD)	
Aspartate aminotransferase, U/L	24.5±13.6
Alanine aminotransferase, U/L	24.6±20.1
Platelet, ×1,000/mm ³	232.6±51.6
Bilirubin, g/dL	0.9±0.4
Prothrombin time, INR	1.00±0.13
Primary liver cancer, n (%)	9 (0.02)
Hepatocellular carcinoma	6 (0.02)
Cholangiocarcinoma	3 (0.01)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus.

^aIncluding one patient with hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection; ^bPercent among individual with cirrhosis.

2. 원발성 간암이 진단된 환자들에서의 AFP 농도

수검자 중 6명이 간세포암종, 3명이 담관암을 진단받았다

Table 3. Distribution of Serum Alpha-fetoprotein Level

	Values
All participants (n=36,552)	1.0 (0.1-498.0)
≤ 10 ng/mL	36,525 (99.9)
11-20 ng/mL	12 (0.03)
>20 ng/mL	15 (0.04)
High risk participants (n=1,619) ^a	1.0 (0.1-498.0)
≤ 10 ng/mL	1,603 (99.0)
11-20 ng/mL	6 (0.4)
>20 ng/mL	10 (0.6)
Participants without high risk (n=34,933)	1.0 (0.1-83.0)
≤ 10 ng/mL	34,922 (99.9)
11-20 ng/mL	6 (0.02)
>20 ng/mL	5 (0.01)

Values are presented as mean (range) or number (%).

^aHigh risk was defined for patients with hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody or liver cirrhosis.

Table 2. Clinical Characteristics of Participants Who were Diagnosed with Primary Liver Cancer

No	Age	Sex	HBsAg	Anti-HCV antibody	Cirrhosis	Antiviral therapy	ALT level (U/L)	AFP level (ng/mL)	Diagnosis	Stage ^a
HCC 1	55	M	-	-	-	N/A	23	4	HCC	II (T2N0M0)
HCC 2	51	M	+	-	-	No	60	3	HCC	III (T3N0M0)
HCC 3	58	M	+	-	+	No	41	31	HCC	I (T1N0M0)
HCC 4	59	M	+	-	+	No	78	50	HCC	IVA (T4N1M0)
HCC 5	75	M	-	+	+	No	81	52	HCC	III (T3N0M0)
HCC 6	53	M	+	-	-	No	48	57	HCC	III (T3N0M0)
CCC 1	72	M	+	-	-	No	18	1	CCC	IVB (T2bN1M1)
CCC 2	74	F	-	-	-	N/A	64	3	CCC	III (T3N0M0)
CCC 3	66	M	+	-	+	Yes	277	109	CCC	IVA (T2N1M0)

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; ALT, alanine aminotransferase; AFP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; CCC, cholangiocarcinoma; M, male; F, female; N/A, not applicable.

^aModified International Union Against Cancer (UICC) stage for HCC and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage for CCC.

(Table 2). 암을 진단받은 9명은 모두 과거에 진단병력 없이, 검진을 통해 처음 진단받은 경우였다. 담관암은 모두 조직검사를 통해 확진되었다. 진단된 9명 중 7명은 초음파에서 종괴가 관찰되었다. 두 명은 초음파에서 종괴가 확인되지 않았지만, AFP 농도 상승으로 인해 computed tomography (CT)검사가 검진 후 추가로 시행되었고, CT에서 종괴가 확인되었으며, 간세포암종으로 확인되었다(Table 2, HCC4, HCC5).

간세포암종 진단된 환자 6명 중 5명은 간세포암종의 고위험 환자군으로, 5명 중 4명이 HBsAg 양성이고, 1명은 anti-HCV 양성이었다. 간세포암종의 위험인자가 없었으나 간세포암종으로 진단된 환자는 55세 남성으로 조직검사를 통해 확진되었다. 상기 남성은 고위험 음주력이나 당뇨병, 고혈압 등은 없었고, 신체질량지수는 25.7 kg/m²이었으며 초음파에서 지방간 소견은 없었다. 만성 간질환의 과거력이 있었고, B형간염핵심항원(hepatitis B core antigen) 양성이어서, 과거 B형간염에 노출되었던 B형간염 표면 항원 혈청전환자로 추정되었다. AFP 농도는 간세포암종 진단 환자 6명 중 4명에서 11 ng/mL 이상의 소견을 보였다. 담관암을 진단받은 3명

의 환자 중 2명은 HBsAg 양성이었으며, 이 중 1명에서 AFP 농도가 109 ng/mL로 상승된 소견을 보였으며, 당시 알려진 아미노기전달효소 농도도 277 U/L로 상승된 소견을 보이고 있었다.

3. AFP 농도가 상승된 사람들의 임상경과

AFP 농도가 상승된 27명의 경과를 Table 4에 요약하였다. 27명 중 9명이 추가적으로 CT를 시행하였고 이 중 5명은 초음파에서 간종괴가 없었으나 AFP 상승소견으로 추가적으로 CT가 시행되었으며, 두 명에서 간세포암이 진단되었다(Table 4, H4, H5).

간세포암종의 위험인자가 있는 사람들 중 혈청 AFP가 11 ng/mL 이상이었던 16명의 임상경과는 Table 4에 요약하였다. HBsAg 및 anti-HCV 모두 음성인 피검자는 한 명이었으며(H14), 자가면역간염과 연관된 간경변증 환자였다. 간세포암종은 4명, 담관암은 1명에서 진단되었다. 원발성 간암이 진단되지 않은 피검자 중 2명은 추적관찰이 이루어지지 않았고, 나머지 8명은 중앙값 36개월(범위, 3-38개월)동안 추적한 결

Table 4. Clinical Characteristics of Participants with Elevated Serum Alpha-fetoprotein Levels

No	AFP level (ng/mL)	Age	Sex	HBsAg	Anti-HCV antibody	Cirrhosis	ALT level (U/L)	Mass on US ^a	CT ^a	Follow-up (months)	Diagnosis of cancer
H1	498	52	M	+	-	+	346	-	NP	12	No
H2 (CCC3)	109	66	M	+	-	+	277	+	P/D	-	CCC
H3 (HCC6)	57	53	M	+	-	-	48	+	P/D	-	HCC
H4 (HCC5)	52	75	M	-	+	+	81	-	P/D	-	HCC
H5 (HCC4)	50	59	M	+	-	+	78	-	P/D	-	HCC
H6	41	48	F	+	-	-	140	-	NP	36	No
H7	35	55	F	+	-	+	51	-	P/N	38	No
H8 (HCC3)	31	58	M	+	-	+	41	+	P/D	-	HCC
H9	24	48	M	-	+	+	98	-	NP	24	No
H10	23	45	F	+	-	+	21	-	NP	FU loss	-
H11	16	52	M	+	-	-	62	-	NP	36	No
H12	15	57	M	+	-	+	63	-	P/N	30	No
H13	14	35	M	+	-	-	62	-	NP	38	No
H14	13	55	F	-	-	+	62	-	NP	3	No
H15	12	49	M	-	+	-	400	-	NP	FU loss	-
H16	11	51	M	+	-	-	48	-	NP	6	No
N1	42	52	F	-	-	-	501	-	NP	40	No
N2	35	43	M	-	-	-	28	-	NP	FU loss	-
N3	34	54	M	-	-	-	12	-	NP	36	No
N4	25	57	F	-	-	-	16	-	NP	48	No
N5	21	75	F	-	-	-	18	-	NP	30	No
N6	20	45	F	-	-	-	24	-	NP	34	No
N7	18	67	M	-	-	-	24	-	P/N	36	No
N8	18	46	F	-	-	-	8	-	NP	36	No
N9	14	41	M	-	-	-	25	-	P/N	3	No
N10	11	48	F	-	-	-	21	-	NP	34	No
N11	11	45	F	-	-	-	17	-	NP	36	No

AFP, alpha-fetoprotein; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C; ALT, alanine aminotransferase; CT, computed tomography; CCC, cholangiocarcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; H, high risk group; N, low risk group; M, male; F, Female; NP, not-performed; P, performed; D, detected tumor; N, no tumor; FU, follow-up.

^aUS is performed for all participants, while additional CT evaluation was performed for nine patients.

Table 5. Diagnostic Performance of Elevated Alpha-fetoprotein Levels for Hepatocellular Carcinoma

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
All participants				
>10 ng/mL	0.66	0.99	0.14	0.99
>20 ng/mL	0.66	0.99	0.26	0.99
High risk participants				
>10 ng/mL	0.80	0.99	0.25	0.99
> 20 ng/mL	0.80	0.99	0.40	0.99
Participants without risk				
>10 ng/mL	0	0.99	0	0.99
> 20 ng/mL	0	0.99	0	0.99

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

과 비뇨기암 등을 포함한 악성 종양은 확인되지 않았다.

간세포암종의 위험인자가 없지만 혈청 AFP 농도가 11 ng/mL 이상 상승된 11명의 임상경과 또한 Table 4에 요약하였다. 이 중 한 명(N1)은 알라닌아미노기전달효소 농도가 501 U/L로 상승되어 있었고, 약물유발간염으로 확인되었으며, 약물중단 후 AFP 농도도 낮아졌다. 나머지 10명에서는 상승의 원인이 명확하지 않았으나, 추적관찰이 되지 않은 1명을 제외한 9명에서는 중앙값 36개월(범위, 3-48개월) 동안 추적한 결과 비뇨기암 등을 포함한 악성암이 확인된 사람은 없었다.

4. AFP 농도의 진단적 수행능력

AFP 농도 11 ng/mL 이상 및 21 ng/mL 이상 상승을 기준으로 하였을 때 간세포암종에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 Table 5에 정리하였다. 간세포암종의 위험인자가 없는 사람들 중 한 명에서 간세포암종이 진단되었으며, 혈청 AFP 농도는 상승되어 있지 않았다. 간세포암종의 위험인자에 따라 세분하여 보았을 때, 간세포암종의 위험인자가 없는 사람들에서의 AFP 농도 상승의 민감도 및 양성예측도는 0이었다.

고찰

간세포암종 검진이 생존율을 향상시킬 수 있는지 확인하기 위해 시행된 무작위배정 비교임상시험결과에 따르면, 간세포암종 고위험군인 만성 바이러스성 간염 환자들을 대상으로 6개월마다 시행한 혈청 AFP 검사 및 간 초음파검사는 검사를 시행 받지 않은 사람들에 비해 간세포암종으로 인한 사망률을 37% 감소시키는 것으로 보고되었다.⁸ 또한 관찰연구 결과에서도 간세포암종 고위험군을 대상으로 하는 간세포암종 검진은 간세포암종 사망 위험을 낮춘다는 일관된 연구 결과들을 보였다.^{1,2} 또한 일부 논란의 여지가 있지만 혈청 AFP는 간세포암종검진의 민감도를 높이고, 사망률을 낮출 수 있음이 시사된 바 있다.^{7,9} 따라서 우리나라에서는 간세포암종 검진 시

혈청 AFP를 간 초음파와 함께 활용할 것을 권고하고 있다.¹

간세포암종 검진은 잠재적 이득이 있지만, 잠재적 위해도 있으며, 비용-효과를 고려해야 한다. 간세포암종 발생의 고위험군은 만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경화증의 세 가지 질환이 대표적으로 잘 알려져 있으며, 이들 환자들의 원발성간세포암 환자의 대부분을 차지하고 있다.² 간세포암종 검진은 이러한 고위험군이 잘 알려져 있어, 고위험군을 대상으로 시행할 것이 권고되고 있다.¹ 그러나 우리나라에서는 건강검진이라는 특수 상황에서 AFP 농도 측정이 고위험군 여부와 무관하게 시행되는 경우가 많다. 따라서, 드물긴 하지만 AFP 농도 상승이 우연히 발견되어 내원하는 사람들이 왕왕 있어, 혈청 AFP 농도 상승의 임상적 의의를 간세포암종 고위험군 여부에 따라 확인해 보고자 하였다. 그 결과, 고위험군을 B형간염, C형간염 및 간경변으로 정의하였을 때 간세포암종 고위험군 1,603명 중에서 간세포암종은 5명에서 발견되었으며, 이 중 4명에서 혈청 AFP 농도가 11 ng/mL 이상 상승한 것을 확인할 수 있었다. 반면 고위험군이 아닌 34,993명의 사람들에서는 간세포암종이 1명에서 발견되었는데, 상기 환자의 경우 혈청 AFP 농도는 진단 당시 4.0 ng/mL로 매우 낮아, 혈청 AFP 검사의 간세포암종 진단의 민감도 및 양성예측도는 0%로, 간세포암종 고위험군이 아닌 환자에서의 혈청 AFP 농도 상승은 간세포암종 확인에 이득이 없는 것으로 확인되었다.

본 연구에서는 총 27명에서 AFP가 11 ng/mL 이상으로 상승되어 있었으며, 이 중 16명은 고위험군 환자들이었고, 11명은 위험인자가 없었다. 고위험군이면서 혈청 AFP 농도가 상승된 사람 16명 중 4명에서 원발성 간세포암이 확인되었다. 고위험군에서 AFP 농도에 따른 간세포암종의 민감도 및 특이도에 대한 많은 연구들이 있으며, 고위험군에서는 간세포암종이 없지만 간염이 동반된 경우에는 농도가 상승할 수 있음이 알려져 있고, 간염유화 정도나 아미노기전달효소 농도 등이 AFP 농도와 연관이 있음이 보고되고 있다.¹⁰ 본 증례에서도 간세포암종이 확인되지 않았으나 AFP 농도가 상승된 증례들이 확인되었다. 간세포암종의 조기진단을 위하여 혈청

AFP 수치를 검사하는 것이 필요한지는 여러 논쟁이 있으며,¹¹ 각 나라의 실정을 고려해서 시행되어야 하겠다. 단면연구로 해석에 여러 제한점이 있으나, 본 연구에서도 고위험군 환자들 중 간세포암종을 진단받은 환자들의 상당수가 AFP 농도 상승이 동반되어 있었고, 민감도 및 특이도는 0.80, 0.99로 비교적 높은 수치를 보였다.

간세포암종의 위험인자(B형간염, C형간염, 간경변증)가 없는 사람들 중 간세포암종은 1명에서 진단되었는데, AFP는 상승되어 있지 않았다. 반면 AFP 농도가 11 ng/mL 이상 상승된 사람은 총 11명 확인되었는데, 간세포암종은 아무에게서도 확인되지 않았다. AFP의 상승은 급성 간염 환자들에서도 관찰되는 것으로 보고되고 있는데,¹² 고위험군이 아니었던 11명 중 한 명의 경우에는 독성 간염이 동반된 환자였고, 나머지 10명은 급성 간염의 증거도 없었다. 혈청 AFP 농도의 상승은 간세포형 분화를 보이는 샘암종(hepatoid adenocarcinoma) 등을 포함한 여러 다른 암종에서도 관찰될 수 있으며, 이러한 경우 위, 대장 등 간 외 다른 장기에서 악성암종이 발견되는 경우도 있다.¹³ 또한 고환암과 같은 비뇨기암, 임신과 같은 생리적 상황에서도 농도가 상승할 수 있다.^{14,15} 본 연구에서 추적관찰이 소실된 1명에서는 암종의 발견을 확인할 수 없었으나, 그 외 나머지 10명에서는 비교적 오랜 추적관찰 기간 동안(중양값 36개월) 원발성 간암이나 기타 다른 부위에 악성종양이 진단된 증례는 없었다. 본 연구에 포함된 환자들에서는 임신한 사람도 없었다. 혈청 AFP 농도가 높을 수 있는 드문 이유로는 임상경과는 양호하지만, 혈청 AFP가 지속적으로 상승되어 있는 유전적 알파태아단백 상승 증후군(hereditary persistence of alpha-fetoprotein)이 있으며,¹⁶ 갑상선기능저하증,¹⁷ 신경변성 질환⁵ 등이 있을 수 있다. 본 연구는 후향적 분석으로 이러한 원인들이 모두 조사되지 않았으며, 혈청 AFP 농도가 높은 이유는 확인할 수 없었다.

건강검진센터에서 측정된 AFP의 유용성을 보고한 논문들은 극히 드물다. Chun 등은 2012년 3월부터 2013년 8월까지 시행된 건강검진센터 수검자들을 대상으로 AFP 농도 검사의 유용성을 분석하여 보고한 바 있다.¹⁸ 상기 보고에서 Chun 등은 B형간염 및 C형간염이 없는 사람들에서 14.6 ng/mL을 AFP 상승의 결정점으로 제시하였고, 상기 결정점을 이용하면, B형간염 및 C형간염이 없는 사람들에서도 AFP 측정이 유용할 수 있다고 보고하였다.¹⁸ 상기 연구에서 Chun 등이 B형간염 및 C형간염이 없지만 원발성 간세포암 환자가 5명 진단되었고, 이들 중 혈청 AFP 농도가 14.6 ng/mL 이상 상승을 보인 사람이 4명이어서 민감도 80%, 양성예측도 3.45%로 B형간염 및 C형간염이 없는 사람들에서도 AFP 측정이 유용할 수 있을 수 있다고 제시하였다.¹⁸ 하지만, B형간염 및 C형간염뿐 아니라, 간세포암의 고위험인자에는 간경변증이

포함되는데, 간경변증에 대한 조사가 이루어지지 않아 결과 해석에 유의할 필요가 있다. 본 연구에서는 간세포암종의 위험인자가 없는 환자들에서는 AFP 농도가 상승되는 경우가 매우 낮았으며, 간세포암종이 확인된 증례가 있었다. 하지만 AFP 농도가 상승된 환자 중 간세포암종이 진단된 증례는 없었다. 간세포암종 위험인자가 없는 무증상 성인에서 혈청 AFP 농도를 통해 간세포암종을 선별하는 것은 임상에서 유용하지 않은 것으로 판단된다.

본 연구의 해석에는 추가적으로 고려할 사항이 있다. C형간염 항체 양성인 환자들 중에서는 위양성이 있으며 C형간염 RNA검사를 통해 확인해야 하지만 이러한 조사가 되어 있지 않았다. 또한 간경변증을 초음파 소견을 기반으로 하여 임상적으로 진단하였는데, 초음파를 통한 간경변증 진단은 관찰자 간 일치도의 문제가 있을 수 있으며, 간경변증이 조직학적으로 확인된 것이 아니라는 제한점이 있다. 본 연구는 후향적 분석으로, 후향적 분석에 따른 선별 치우침(bias), 측정 치우침 등이 발생할 수 있다. 특히 건강검진 수검자는 선택 치우침이 발생할 수 있는 집단으로, 지역사회나 병원 집단에 바로 적용하는 데에는 주의를 요한다. 본 연구는 연구의 목적상 복부 초음파 및 AFP를 측정된 사람들을 대상으로 하였으며, CT는 모두 복부 초음파 또는 혈청검사에 이상이 있는 경우에 임상상의 판단에 의해 2차적으로 시행되었다. 따라서 이러한 과정에서 추가적인 치우침이 발생할 수 있다. 검진은 비용-효과, 잠재적 위해 등을 종합적으로 고려해야 하며, 본 연구에는 비용-효과, 잠재적 위해 등이 종합적으로 고려되지 않았다. 따라서 간세포암종의 고위험군이 아닌 집단에서 AFP 농도 측정을 통한 간세포암종 검진의 유용성을 종합적으로 평가하는 데는 제한이 있다.

AFP 농도의 측정은 비록 간단하게 혈액으로 확인할 수 있고, 비교적 비침습적인 검사이나, 고위험군이 아닌 사람들에게 AFP를 시행하는 것은 매우 신중한 접근이 필요하겠다. 본 연구에서는 간세포암종 선별을 위해 혈청 AFP검사를 간세포암종의 위험인자가 없는 무증상 성인에게 시행하는 것에 대한 임상적 유용성을 확인할 수 없었다.

요 약

목적: 우리나라에서는 간세포암종 고위험군인 B형, C형간염 바이러스 보유자 및 간경변증 환자들을 대상으로 간 초음파와 함께 혈청 AFP 농도 측정을 6개월 간격으로 검사하는 것이 권고되고 있다. 간세포암종의 고위험군이 아닌 무증상 성인의 경우에도 간세포암종의 조기진단을 위한 혈청 AFP 검사가 많은 건강검진센터에서 시행되고 있어 본 연구에서는 건강검진 수검자를 대상으로 간세포암종 고위험군 여부와 무관하게

시행된 혈청 AFP 측정의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 이번 연구는 2009년 1월부터 2009년 12월까지 삼성서울병원 건강의학센터에 내원했던 18세 이상 건강검진 수진자 중 압의 병력이 없고 혈청 AFP 측정과 복부 초음파를 시행 받았던 36,552명을 대상으로 후향적 방법으로 의무기록을 조사하였다. AFP의 농도를 결정점에 따라 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 확인하였으며 B형간염 항원 및 C형간염 항체 양성여부에 따라 세분하여 살펴보았다.

결과: 총 대상자 36,552명 중 간세포암종의 고위험군은 1,619명이었으며, 이 중 혈청 AFP 11 ng/mL 이상은 16명이었고, 4명이 간세포암종을 진단받았다. 고위험군에서 혈청 AFP의 간세포암종에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 0.66, 0.99, 0.25, 0.99였다. 간세포암종의 위험인자가 없는 사람들 중 11명에서 혈청 농도가 11 ng/mL 이상 상승되어 있었으며, 관찰기간(중앙값: 36개월) 중 간세포암종이 진단된 사람은 없었다.

결론: 간세포암종의 위험인자가 없는 무증상 성인에게서 혈청 AFP 농도 측정을 통해 원발성 간암이 진단된 사람은 없었다. 간세포암종의 위험인자가 없는 무증상 성인에서 혈청 AFP 농도 측정은 간세포암종의 조기진단 측면에서 임상적 의의는 거의 없다.

색인단어: 알파태아단백질, 간세포암종, 진단

REFERENCES

- Kim DY, Kim HJ, Jeong SE, et al. The Korean guideline for hepatocellular carcinoma surveillance. *J Korean Med Assoc* 2015; 58:385-397.
- 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.
- Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8:174.
- Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumour Biol* 2013;34:2075-2091.
- Schieving JH, de Vries M, van Vugt JM, et al. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:243-248.
- Johnson PJ, Williams R. Serum alpha-fetoprotein estimations and doubling time in hepatocellular carcinoma: influence of therapy and possible value in early detection. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1329-1332.
- McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):842-846.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
- Sinn DH, Yi J, Choi MS, et al. Serum alpha-fetoprotein may have a significant role in the surveillance of hepatocellular carcinoma in hepatitis B endemic areas. *Hepatogastroenterology* 2015;62: 327-332.
- Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004;99:860-865.
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- Seo SI, Kim SS, Choi BY, et al. Clinical significance of elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) level in acute viral hepatitis A (AHA). *Hepatogastroenterology* 2013;60:1592-1596.
- Ahn JS, Jeon JR, Yoo HS, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: an unusual case of elevated alpha-fetoprotein with prior treatment for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:173-178.
- Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:804-826.
- Mann K. Tumor markers in testicular cancer. *Urologe A* 1990; 29:77-86.
- Houwert AC, Giltay JC, Lentjes EG, Lock MT. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein (HPAF P): review of the literature. *Neth J Med* 2010;68:354-358.
- Ball D, Rose E, Alpert E. Alpha-fetoprotein levels in normal adults. *Am J Med Sci* 1992;303:157-159.
- Chun S, Rhie SY, Ki CS, Kim JE, Park HD. Evaluation of alpha-fetoprotein as a screening marker for hepatocellular carcinoma in hepatitis prevalent areas. *Ann Hepatol* 2015;14:882-888.