

EDITORIAL

비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암 조기 진단을 위한 선별 검사가 필요한가?

정재연

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

Is It Necessary for NAFLD Patients to be Screened for Hepatocellular Carcinoma?

Jae Youn Cheong

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Article: Clinical Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Cryptogenic Hepatocellular Carcinoma (Korean J Gastroenterol 2014;63:292-298)

간세포암의 원인은 B형간염 바이러스(HBV), C형간염 바이러스(HCV) 및 알코올에 의한 간질환이 다수를 차지하지만, 5-30%는 원인이 불분명하며,¹ 비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)이 원인 미상 간세포암의 가장 흔한 원인으로 추정된다.^{2,3} 최근 20년간 선진국에서 간세포암 발생이 증가되었는데 이러한 증가의 약 15-50%는 NAFLD에 의한 것으로 추정된다.⁴ 그러나 원인 미상 간세포암이 NAFLD에서 기원했다라도 암이 발생한 시기에는 이미 지방 침윤 자체가 사라져 간생검이나 혈청학적으로 NAFLD의 증거를 찾기는 어렵다.⁵

NAFLD는 단순한 지방간부터 비알코올 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 또는 간경변증과 같이 중대한 만성 간질환까지 다양한 질병을 포함한다.^{2,6} NAFLD 환자의 자연 경과를 살펴보면 NAFLD 환자의 약 10%가 NASH로 진행하고, NASH 환자의 약 25%가 간경변증으로 진행하며, 간경변증 환자의 10-25%가 간세포암으로 진행된다.⁵ 이번 연구에서⁷ 원인 미상 간세포암의 원인이 NAFLD임을 직접적으로 증명할 수는 없었지만 원인 미상 간세포암 환자들에서 NAFLD를 일으키는 위험인자들이 내재되어 있음을 보임으로

써 간접적으로 NAFLD가 암 발생의 원인임을 보였다. 국외의 연구자들도 원인 미상 간경변증 환자에서 간세포암이 발생하며 이중 대다수가 비만, 당뇨, 이상지질혈증 등 NAFLD의 위험인자들을 가지고 있어, NAFLD가 원인 미상 간세포암의 주된 원인일 가능성을 제시하였다.^{8,9}

NAFLD에서 유래한 간세포암 발생 과정에서 비만, 대사 증후군, 당뇨와 연관되어 있는 인슐린 저항성이 중요한 역할을 한다.^{4,10} 인슐린 저항성에 의한 고인슐린혈증은 insulin-like growth factor-1을 증가시키고 insulin receptor substrate-1을 활성화시켜 세포가 증식되며 세포사멸이 억제된다.⁴ 또한 고인슐린혈증은 산화 스트레스를 증가시키고 이에 따른 JNK-1의 활성화는 염증을 증가시켜 세포를 증식시키며 종양 억제 유전자인 p53의 변이를 유발하여 암 발생을 촉진시킨다.^{10,11} 더불어 NAFLD에서 증가된 염증성 사이토카인들의 상호작용에 의해 지방증, 간세포 염증괴사의 반복에 따른 간 섬유화의 진행과 간세포의 대상성 증식에 의해 간세포암이 발생한다.^{4,10}

비만은 간세포암을 포함한 여러 암들의 중요한 위험인자이다. 대만에서 시행된 추적관찰 연구에서 만성 B형 및 C형간염

© 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: 정재연, 443-749, 수원시 영통구 월드컵로 206, 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

Correspondence to: Jae Youn Cheong, Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, 206 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea. Tel: +82-31-219-5119, Fax: +82-31-219-7820, E-mail: jaeyoun620@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

환자에서 비만은 간세포암 발생에 상승적 영향을 미쳤다.¹² 비만한 사람은 만성적으로 경도의 전신성 염증상태를 보이며 과도한 자유지방산의 분비로 인해 지방세포와 여러 면역세포에서 염증성 사이토카인과 adipokine의 증가로 인해 세포 증식 및 세포사멸에 관련된 신호전달 물질의 이상을 초래하여 간세포암 발생의 원인이 된다.¹³ 따라서 비만은 NAFLD 발생과 NASH 진행의 위험인자이면서 간세포암 발생에 독립적인 위험인자이다.⁵ 이처럼 비만과 NAFLD 환자에서의 간세포암 발생 과정에 많은 관련이 있으므로 비만을 동반한 NAFLD 환자에서 간세포암 발생할 위험이 상승됨을 간과하지 말아야 할 것이다.

NAFLD는 연령이 높을수록 증가하며 남녀별로 차이를 보이는데, 연령의 증가에 따른 인슐린 민감도의 감소와 남녀 간의 호르몬 차이가 원인으로 보인다.¹⁴ 여러 연구에서 NAFLD에 의한 간세포암 발생은 일반적으로 다른 원인에 의한 간세포암에 비해 높은 연령대에서 발생하였다.^{4,15} 이번 연구에서도 원인 미상 간세포암 환자의 연령이 HBV에 의한 간세포암에 비해 높았다.

남자가 여자보다 간세포암 발생 위험이 높다는 것은 잘 알려져 있으며, NASH에서 간세포암이 발생한 경우도 여러 보고에서 남성이 여성보다 간세포암 발생이 많았다.^{4,16} 남자가 여자보다 간세포암 발생 위험이 높은 것은 알코올 복용, 흡연 등 간세포암 발생의 위험인자에 보다 많이 노출되며 에스트로젠 등 호르몬의 차이에 의한 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서는 원인 미상 간세포암 환자군에서 여성이 많았는데 동일한 조건의 NAFLD 환자에서 간세포암 발생을 비교한 것이 아니므로 남녀 비율의 차이는 신중한 해석이 필요하며, 대상 환자 수가 적고 엄격한 기준으로 알코올성 간질환을 배제한 결과로 생각된다. 상대적으로 HBV나 알코올성 간질환에 의한 간세포암 발생이 남자에서 높으므로 HBV 혹은 HCV, 알코올성 간질환에 의한 간세포암을 제외한 경우는 여성이 다수를 차지할 수 있다.

간경변증이 간세포암 발생의 중요한 위험인자임은 잘 알려져 있으나, NAFLD 환자에서는 간경변증을 거치지 않고 간암이 발생하는 경우가 드물지 않다. 최근 연구에 의하면 NAFLD 혹은 NASH와 연관된 간세포암 환자에서 46%만이 간경변증을 동반하였다.¹⁷ 또한 간경변증을 동반하지 않은 고도의 지방증도 간세포암 발생과의 연관성이 보고되었다.¹⁸ 이번 연구에서도 원인 미상 간세포암 환자 중 66%만이 간경변증을 동반하였는데, 비록 조직검사를 시행하여 간경변증을 확인한 것은 아니지만 국내 환자에서도 간경변증 없이 간세포암이 발생함을 보여, 간경변증이 없는 NAFLD 환자에서도 간세포암의 조기진단을 위한 선별 검사가 필요함을 보여주는 귀중한 자료이다. 이 연구에서 원인 미상 간세포암 환자군에서 HBV에 의한

경우보다 더 진행된 상태에서 발견되었는데, 이는 HBV 보유자의 상당수에서 정기적인 혈액 검사와 영상학적 검사를 시행하여 간세포암 발생 여부를 조사한 반면, 원인 미상 간세포암 환자의 경우 특이 증상이 없고 적절한 선별 검사를 시행하지 않아 진단이 늦어진 것으로 생각된다.

HBV 만연 지역인 국내에서 HBsAg 음성, anti-HCV 음성 이면서 anti-HBc 양성인 간세포암 환자를 종종 경험하게 된다. HBV 잠재감염은 원인 미상 간세포암 원인 중 하나로 알려져 있으며,¹⁹ 이는 HBV를 오랜 기간 동안 보유하다가 HBsAg가 자연 소실된 경우에서 볼 수 있는데, 특히 간경변증까지 진행된 경우라면 간세포암의 발생 가능성은 높다.²⁰ HBsAg 음성, anti-HCV 음성, anti-HBc 양성인 HBV 과거 감염자에서 간세포암 발생은 음주력, 지방간염 동반 등과 밀접하게 관련된다. 국내 연구에서도 HBsAg 음성, anti-HCV 음성, anti-HBc 양성인 간세포암 환자들은 HBV 양성인 간세포암 환자보다 고령이고, 상승적 음주자가 많았으나 NAFLD의 위험인자들을 분석하지는 않았다.²⁰ 이번 연구에서는 혈청 anti-HBc 검사 자료가 있었던 원인 미상 간세포암 환자의 62%에서 anti-HBc 양성이었다. 이는 비슷한 연령대의 검진자에서 보고된 anti-HBc 양성률과 유사했지만 HBV 잠재 감염이 간세포암 발생에 미친 영향을 배제할 수 없다. 향후 HBV 만연 지역인 국내에서 원인 미상의 간세포암 발생의 원인으로 anti-HBc 양성 여부, 음주력, NAFLD 위험인자 등을 통합적으로 분석한 연구들이 필요하다.

결론으로 한국인에게서 비만, 당뇨, 고혈압과 대사 증후군의 유병률이 높아지고 있으며 이에 따라 NAFLD 환자도 점차 늘어나리라 예상된다. 이번 연구는 원인 미상 간세포암의 원인이 NALFD임을 간접적으로 증명하였고, 최근의 다른 보고들을 종합해 볼 때 NAFLD가 간세포암 발생의 위험인자임은 명확하다. NAFLD 환자에서 간세포암 발생의 위험성에 초점을 맞추어 연령, 성별, 비만 및 당뇨 동반, anti-HBc 양성 여부, 간경변증 동반 여부 등 위험인자에 대한 지속적인 탐색이 필요하며, 향후 NAFLD 환자에서 선별 검사로 간세포암을 조기 진단할 수 있는 적절한 가이드라인을 세우기 위한 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Bhala N, Usherwood T, George J. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2009;339:b2474.
3. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cir-

- rhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54:1208-1216.
4. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-1832.
 5. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-5661.
 6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-1354.
 10. Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009;13: 631-647.
 11. Sakurai T, Maeda S, Chang L, et al. 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.
 12. 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.
 13. Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012;56:704-713.
 14. 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.
 15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
 16. Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:827-834.
 17. Sanyal A, Poklepovic A, Moynour E, et al. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2183-2191.
 18. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, et al. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:848-854.
 19. Lee JJ, Kwon OS. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:160-164.
 20. Shim J, Kim BH, Kim NH, et al. Clinical features of HBsAg-negative but anti-HBc-positive hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:746-751.