

06

—

간암

—

간암의 국내 현황

간암의 질병 부담

간암의 감시체계와 진단

간암 치료의 현주소

간암 치료의 실제

개선과제와 해결전략

간암이란 간에 생기는 원발성 암을 통칭한다. 간세포에서 기원하는 암을 간세포암종, 담관세포에서 기원하는 암을 담관세포암종이라 하며, 이 외에도 여러 종류의 암이 있다. 간세포암종이 원발성 간암의 대부분(약 80%)을 차지하기 때문에 일반적으로 '간암'은 간세포암종을 의미한다. 따라서 이 장에서 언급하는 '간암'은 별도로 구분하지 않는 한 간세포암종을 의미한다. 그러나 중앙암등록본부의 통계자료에서는 간세포암종(한국표준질병사인분류 C22.0)과 원발성 간암(한국표준질병사인분류 C22.0~C22.9)을 구분하여 제시하였다.

간암의 국내 현황

1. 간암의 발생

1) 발생률은 감소 추세이나 발생자 수는 오히려 증가

간암은 한국인에게 많이 생기는 암종 중 하나다. 연령표준화발생률^{주1)}을 기준으로 살펴보면, 간세포암종^{주2)} 발생건수가 1999년에는 인구 10만명당 21.6명이었으나, 2010년에는 17.6명(남자 29.4명, 여자 7.0명)으로 간세포암종의 발생이 다소 감소하고 있음을 알 수 있다(그림 2-6-1).¹⁾

한편, 간세포암종의 발생자 수를 보면,¹⁾ 2010년 남자에서 9,408명, 여자에서 2,686명이 발생하여 2000년대 초반에 비해 전체 발생자 수는 오히려 증가 추세를 보인다. 이러한 결과는 전체 간암의 경우에서도 마찬가지였다. 연령표준화발생률과 발생자 수의 흐름이 상반되는 것은 최근 연도로 올수록 고령화가 심화되는 우리나라의 인구구조가 주된 원인일 것으로 생각한다. 간세포암종의 발생률이 감소 추세로 들어서기는 했으나, 간세포암종은 여전히 한국인에게 큰 부담을 주는 질병임을 확인할 수 있다.

원발 장기별 암종 발생빈도를 살펴보면, 1999년에는 위암(20.7%)에 이어 간암(간세포암종 및 간내 담관세포암종 등을 포함한 원발성 간암)이 2위(13.2%)였으나 2010년에는 갑상선암(17.8%), 위암(14.9%), 대장암(12.8%), 폐암(10.3%)에 이어 5위(7.9%)를 차지했다(그림 2-6-2).¹⁾ 성별로 구분했을 때 간암은 남자에서 4위(11.5%), 여자에서 6위(4.1%)에 해당되었다.¹⁾

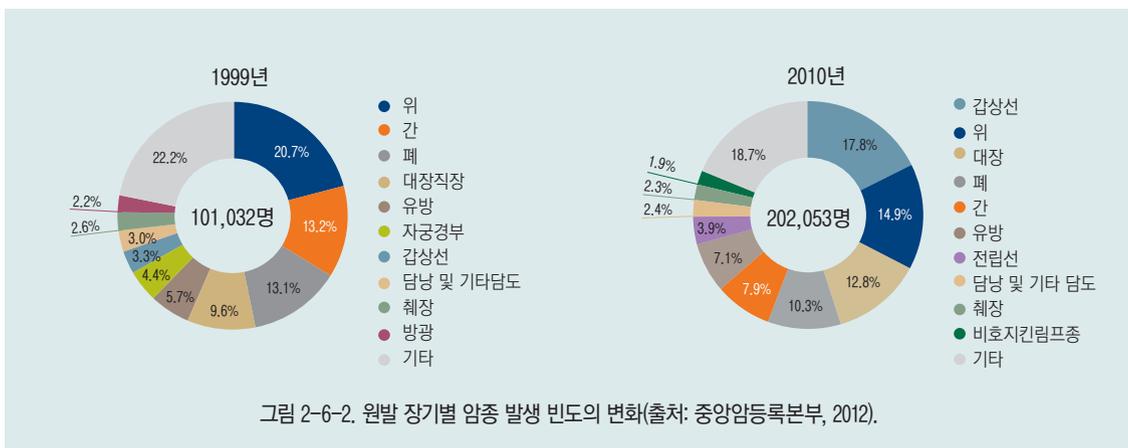
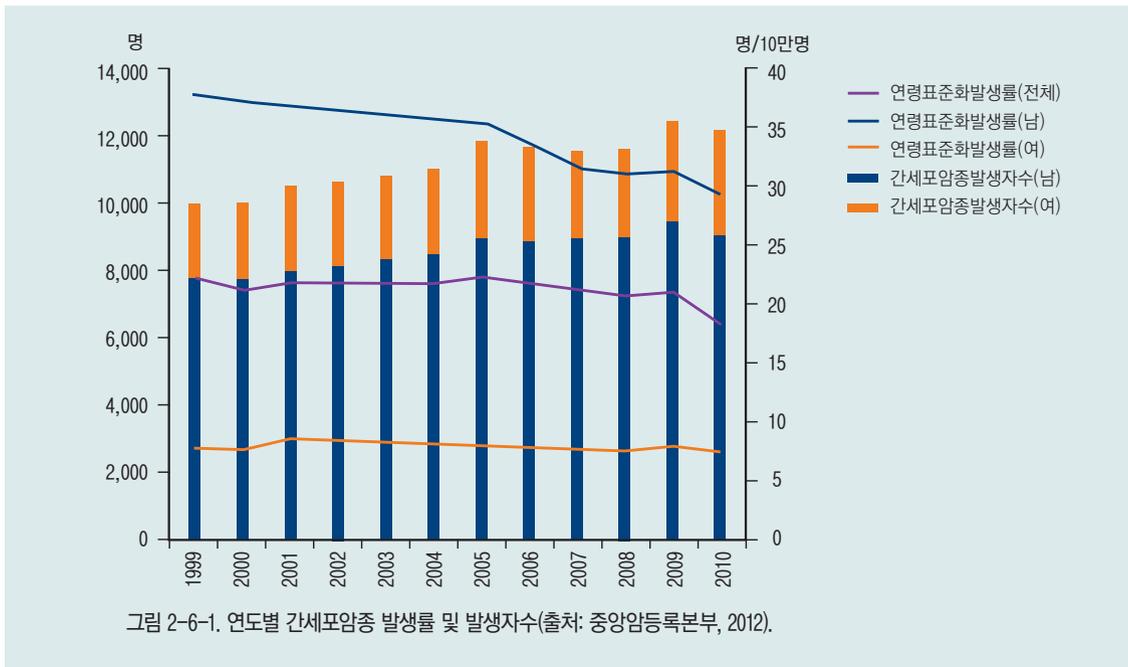
간암 발생이 상대적으로 감소하는 것은 국내 간암의 주 원인이라 할 수 있는 B형간염이 예방접종사업의 영향으로 감소하고 있는데 비해 갑상선암, 대장암 등은 증가한 데 기인하는 것으로 추정된다. 또한, B형간염 및 C형간염에 대한 항바이러스제 치료 등의 효과로 인해 향후 간암 발생률은 더욱 감소할 것으로 예상되나, 비바이러스 간질환의 비중 증가 등이 향후 간암 발생에 어떤 영향을 미치게 될지는 예의 주시할 필요가 있다.

2) 50대 후반 남자에서 가장 많이 발생

연령별 암종 발생자 수를 살펴보면, 전체 암종은 65~74세에 가장 높은 분포를 나타내는데, 간세포암종은 50~59세에 가장 높아

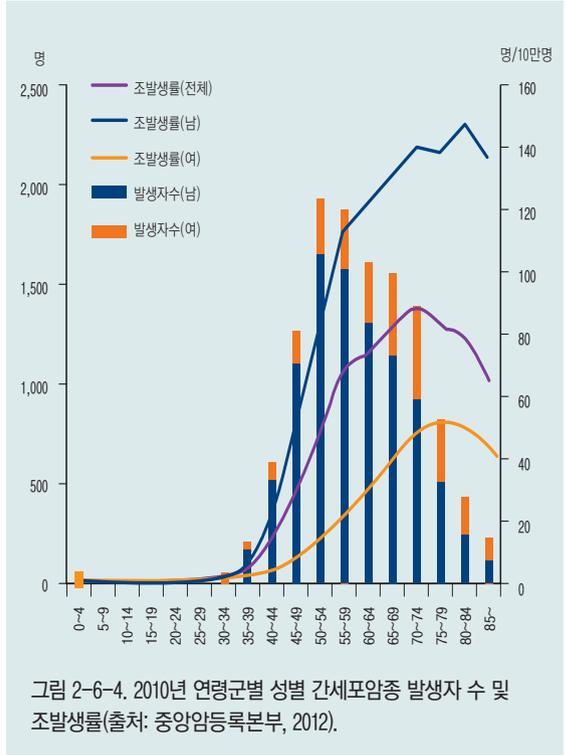
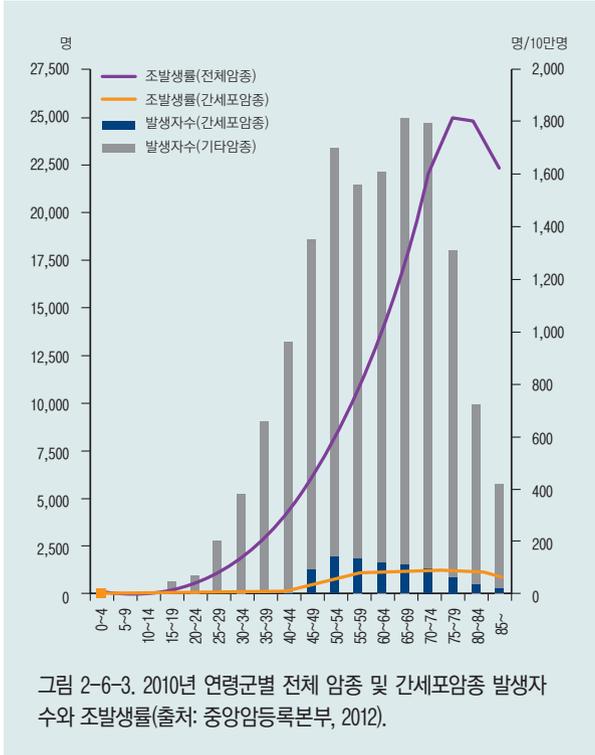
주1) 각 연령군에 표준인구(기간별 또는 지역별 인구의 연령 분포가 다른 것을 보정하기 위한 하나의 표준화된 연령 분포를 가진 인구집단. 이 보고에서는 2000년 주민등록연앙인구를 이용)의 비율을 가중치로 주어 산출한 가중평균발생률.

주2) 중앙암등록본부에서 발간한 2010년 암등록통계의 원발성 간암 중 간세포암종만을 대상으로 재추출한 자료.



상대적으로 젊은 연령에 발생함을 알 수 있다(그림 2-6-3).¹ 조발생률^{주3)}을 연령대별로 비교해보면, 전체 암종은 75~79세에 가장 높으나 간세포암종은 70~74세에 가장 높게 나타났다. 성별 비율을 보면, 1999년이나 2010년 모두 남녀 비율이 약 3:1로 성별 분포에서 큰 변화를 보이지는 않았다(그림 2-6-4).¹

주3) 해당 관찰기간 동안 특정 인구 집단에서 새로 발생한 암환자 수. 일반적으로 인구 10만명당 발생하는 암환자 수를 말함.



3) 항구도시의 간암 발생률 높아

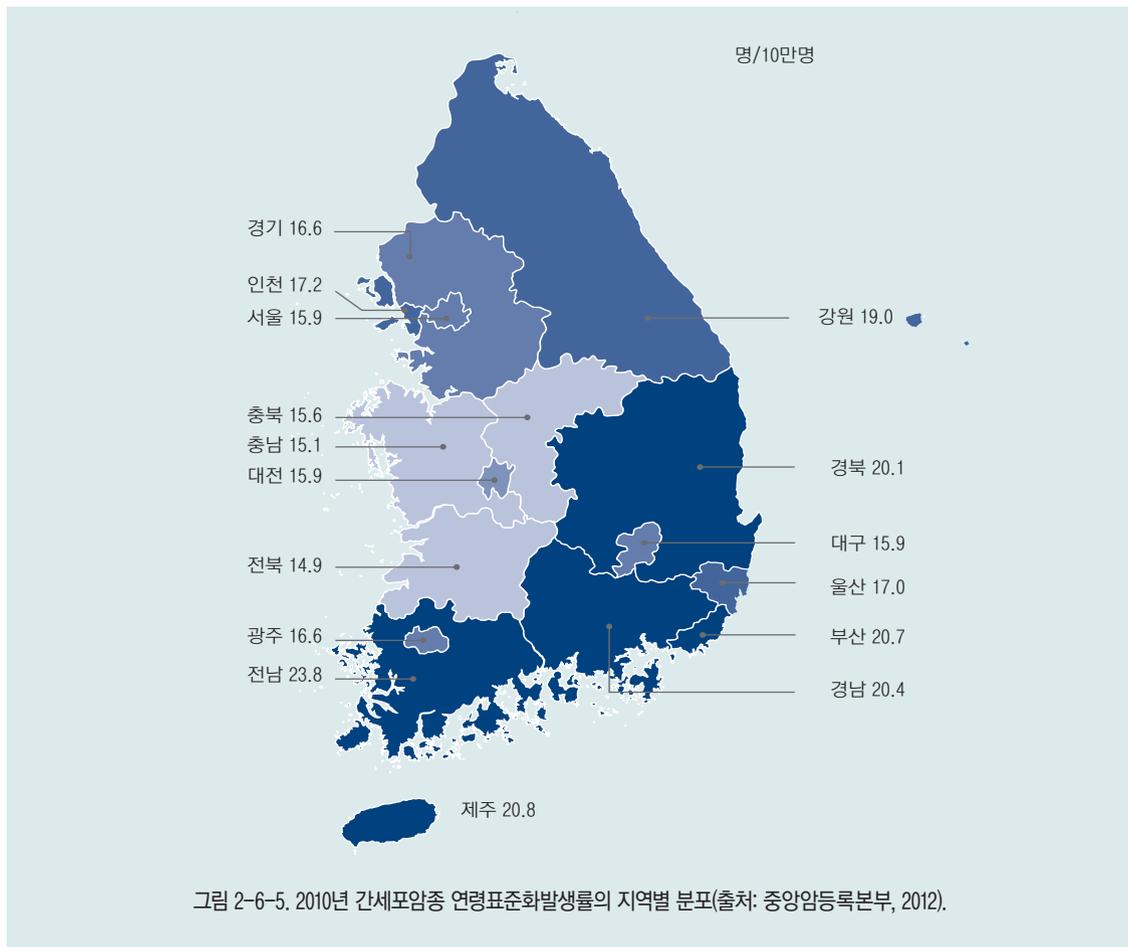
간세포암종 발생의 지역별 분포를 살펴보면, 1999년에는 전남, 경북, 경남에서 연령표준화발생률이 각각 인구 10만명당 28.9, 26.8, 26.4명의 순서로 높았고, 대전의 발생률이 14.8명으로 가장 낮았다. 경기, 서울의 연령표준화발생률은 18.2, 18.7명이 었다. 2010년에 발생률이 높은 지역은 전남(23.8명), 제주(20.8명), 부산(20.7명) 순이었고 전북(14.9명), 충남(15.1명), 충북(15.6명)에서 낮았다(그림 2-6-5).¹ 큰 항구도시가 있는 지역이 발생률이 높은 원인은 인적 교류가 많고 정맥주사 약물남용자가 많은 것일 수 있다고 제시되기도 하나, 이는 더 연구가 필요하다.

2. 간암의 유병 상황

1) 연간 43,351명이 간암으로 투병

2012년 국가암등록사업 연례보고서에 따르면,¹ 전국의 간암 유병자 수는 43,351명(연령표준화유병률 63.4명/10만명)으로 갑상선암, 위암, 대장암, 유방암, 폐암에 이어 6위였다. 발생률이 5위인 것에 비추어보면 간암의 투병기간이 상대적으로 길지 않음을 알 수 있다.

성별 유병률을 살펴보면, 남자에서는 4위(유병자 수 32,542명, 연령표준화유병률 101.8명/10만명), 여자에서는 6위(유병자 수



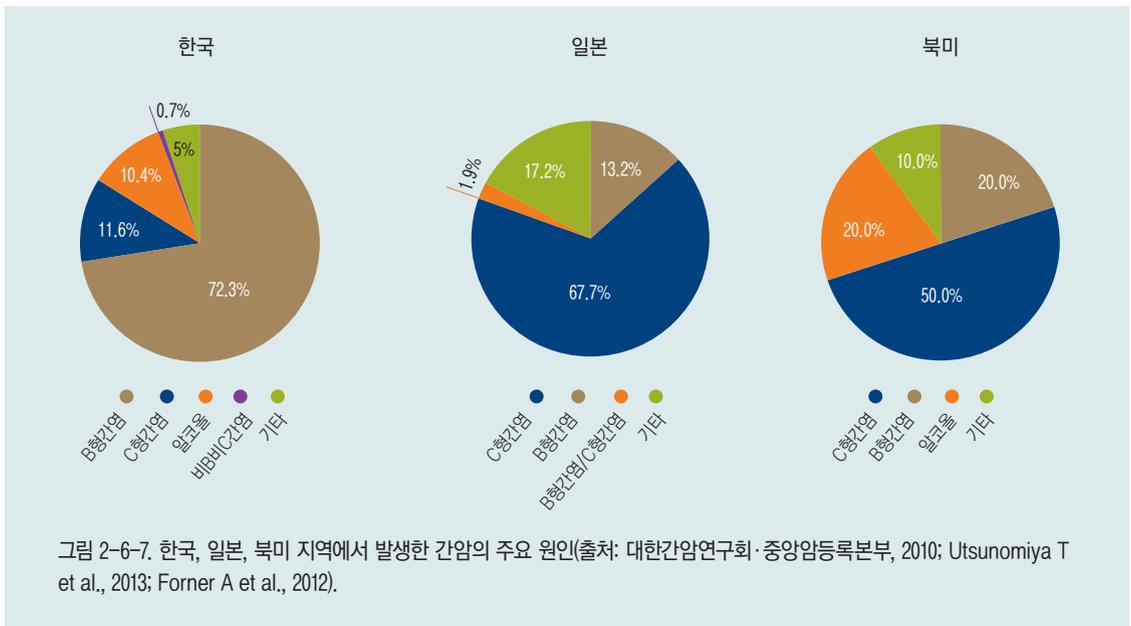
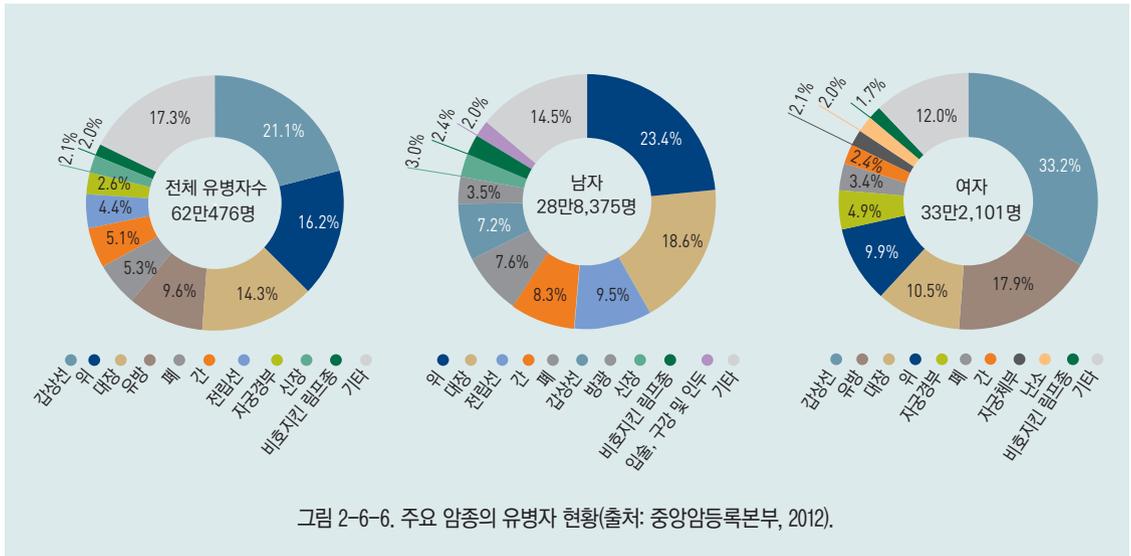
31,854명, 연령표준화유병률 46.6명/10만명)로 유병률의 남녀 비율은 약 2.2:1을 보였다(그림 2-6-6).

2) 전체 인구 내 유병률은 여전히 증가 추세

5년 유병자 수(이전 5년 동안 간암을 진단받은 환자 중 기준연도의 다음해 1월 1일을 기준으로 생존환자 수)를 기준으로 보면, 2007년 간암의 연령표준화유병률은 43.0명이었으며, 2008년 45.1명, 2009년 46.1명, 2010년 46.6명으로 점차 증가하는 양상을 보인다.¹ 간암 발생률은 감소하는데 유병률이 증가하는 양상을 보이는 것은 전반적으로 간암의 생존율이 증가하기 때문인 것으로 추정된다.

3) B형간염이 한국인 간암의 주 원인

2003~2005년 『간세포암 무작위등록사업 보고』^{주4)}에 따르면,² 간세포암종 환자의 기저 간질환은 B형간염 72.3%, C형간염 11.6%, 알코올 간질환 10.4%, 비B비C간염 0.7%이었다(그림 2-6-7). 이후에 나온 각종 통계에서도 B형간염이 간암의 원인



주4) 2003~2005년 전국에서 등록된 간세포암 환자 중 16.5%를 무작위 추출하여 임상 자료를 재수집하여 분석한 자료로, 한국인 간세포암종을 대표하는 통계로서 의미가 있음.

으로 70%대를 유지하여 국내에서는 여전히 간암의 가장 중요한 원인이 되고 있다.

반면에, 일본 지역을 보면 C형간염이 주된 간암의 원인으로 70% 가량을 차지하며,³ 북미 지역에서도 B형간염(20%)보다는 C형간염(50%)이 주요한 원인이다.⁴ 하지만, 북미 지역에서 최근 발표한 한 연구에 의하면, 간암을 진단받은 65세 이상의 환자 6,991명 중 C형간염은 22.9%, B형간염은 6.9%이면서, 비알코올 지방간질환과 밀접한 연관이 있는 당뇨병이나 비만이 동반된 경우가 61.5%에 달하였다. 간암 발생의 위험도를 나타내는 교차비(odds ratio)는 C형간염 39.9, B형간염 11.2, 당뇨병/비만 2.5로 당뇨병/비만이 상대적 위험도는 가장 낮지만 해당 인구 집단이 매우 커서 앞으로 비알코올 지방간질환이 간암의 주요한 원인으로 부각될 가능성이 높음을 간접적으로 보여주고 있다.⁵

우리나라도 B형간염의 유병률이 감소하면서, 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가하고 있는 상황으로 미루어 볼 때 향후 간암 원인의 변화 추세에 관심을 가지고 지켜볼 필요가 있다.

요약

- 간암의 발생률은 서서히 감소하고 있지만, 전체 발생자 수는 한 해 12,000여 명(2010년 기준)으로 감소하지 않고 있으며, 유병률은 오히려 증가하고 있다.
- 간암은 남자, 50대에 많이 발생하며 남자에서 전체 암 중에서 4위, 여자에서 6위의 발생빈도를 보인다.
- 한국인 간암의 주 원인은 여전히 B형간염이지만 향후 점진적인 변화가 예상된다.

참고문헌

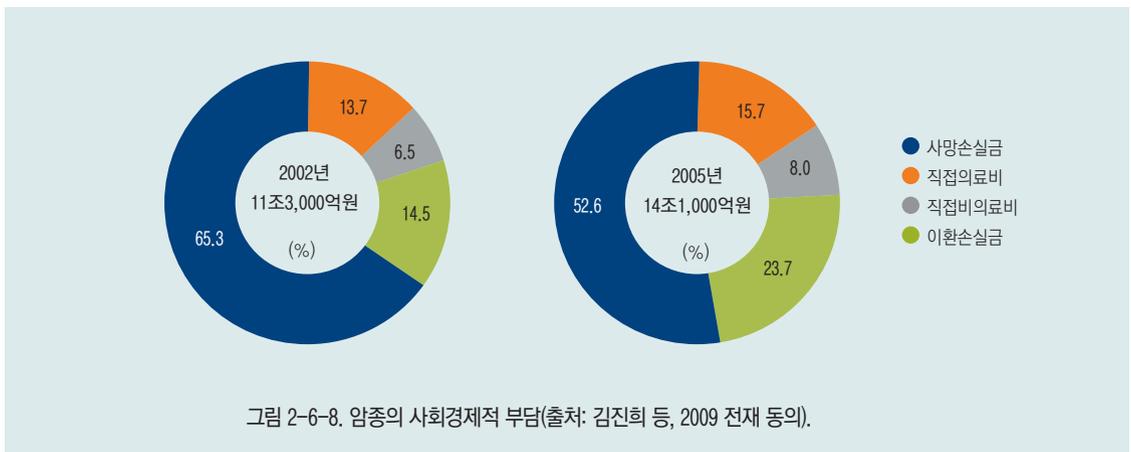
1. 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례보고서(2010년 암등록통계). 보건복지부 2012.
2. 대한간암연구회 · 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
3. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. *Ann Surg* 2014;259:336-345.
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
5. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Seraq HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1314-1321.

간암의 질병 부담

1. 간암으로 인한 사회경제적 부담

1) 국내 전체 암종의 사회경제적 부담 증가

질병으로 인한 사회경제적 부담^{주5)} 중에서 암은 단연 가장 큰 부분을 차지하는데 국내에서 암종으로 인한 사회경제적 부담은 2002년 11조3,000억원에서 2005년 14조1,000억원으로 증가한 것으로 나타났다(그림 2-6-8).¹⁻³



2) 간암의 사회경제적 부담 가장 높아

2002년 암으로 인한 사회경제적 부담을 각 암종별로 나누어 살펴보면, 위암과 간암의 부담 수준이 각각 2조2,000억원으로 가장 높았다. 그 다음 폐암이 1조5,000억원, 대장암이 1조원으로 나타났다. 2005년에는 간암이 2조4,552억원으로 2조3,963억원의 위암을 추월하고 1위를 차지하였다(그림 2-6-9).^{1,2} 향후에도 상당 기간 이 순위는 바뀌지 않을 것으로 판단된다. 위암으

주5) 사망손실금(암으로 사망하지 않았을 경우 69세까지 벌어들일 것으로 예상되는 미래 소득), 직접의료비(암을 치료하는 데 든 비용), 직접비의료비(교통비, 간병비, 보완대체요법), 이환손실금(질병 치료로 인해 발생한 작업일수 손실의 경제적 비용)을 합친 비용으로 사회경제적 부담을 가늠함.

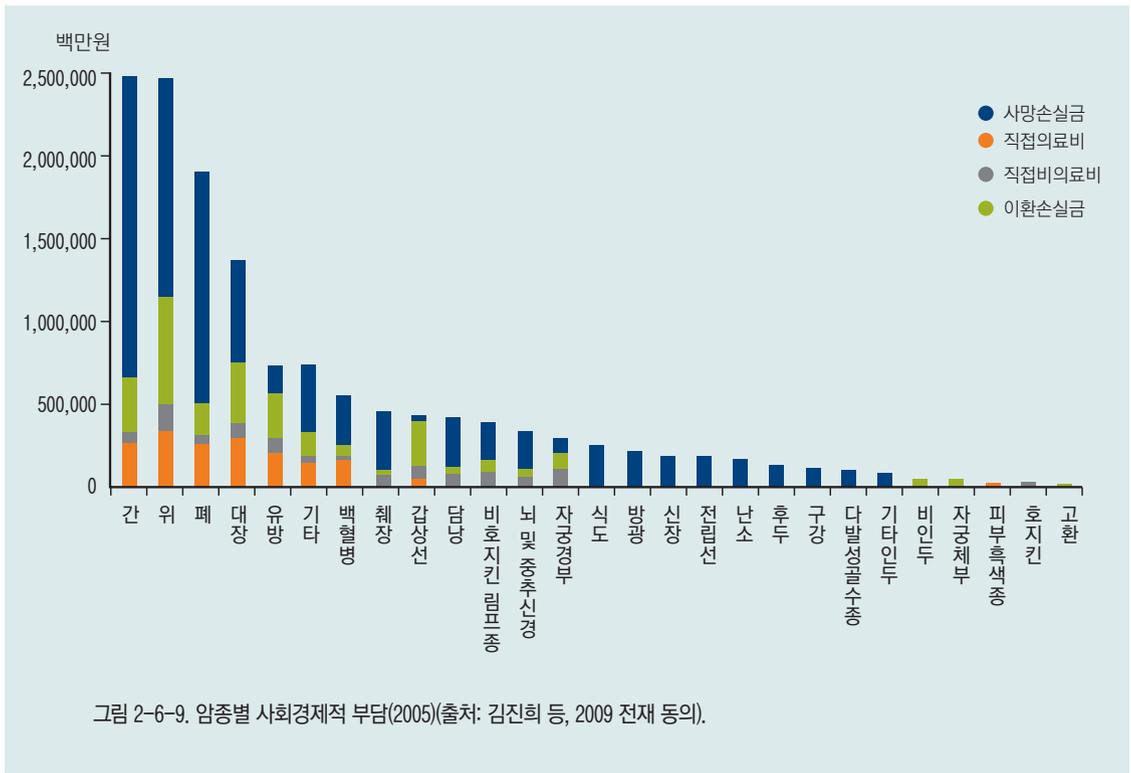


그림 2-6-9. 암종별 사회경제적 부담(2005)(출처: 김진희 등, 2009 전재 동의).

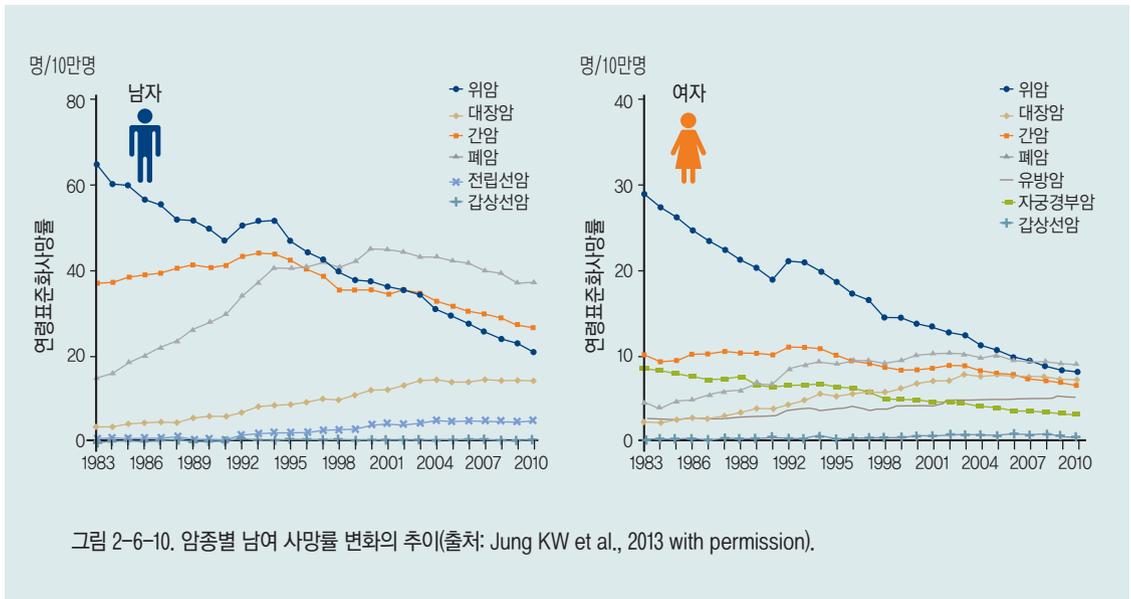
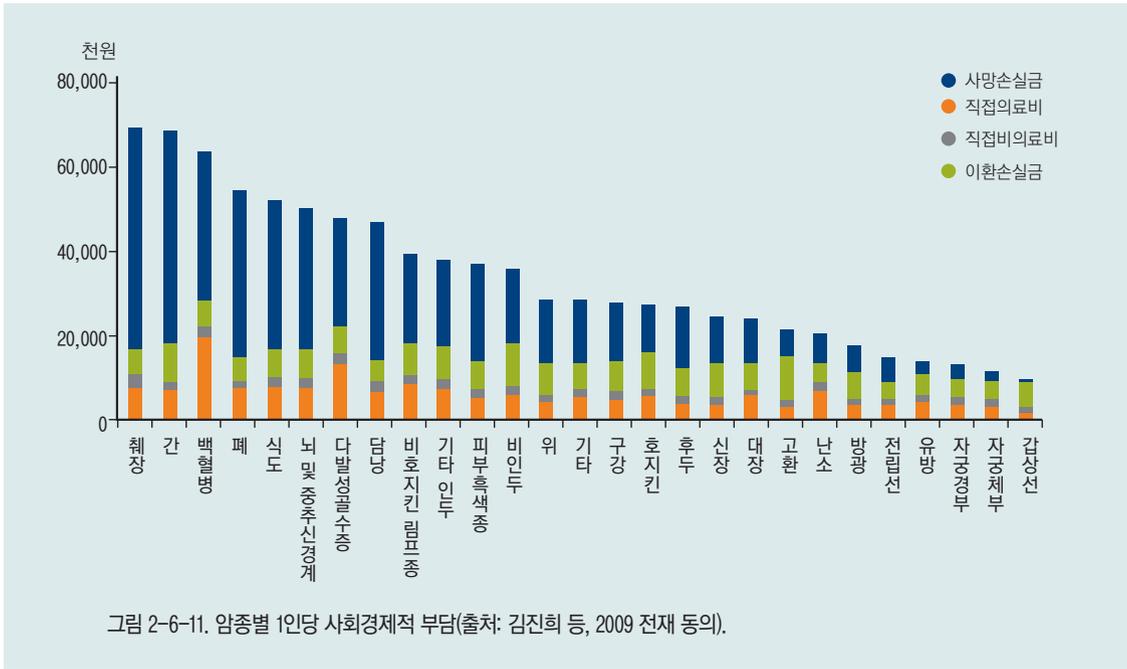


그림 2-6-10. 암종별 남녀 사망률 변화의 추이(출처: Jung KW et al., 2013 with permission).

로 인한 사망률은 지속적으로 감소하고 있으나 간암은 지난 20년간 사망률의 감소가 크지 않기 때문이다(그림 2-6-10).^{4,5}

3) 간암의 1인당 질병 부담, 사망손실금 비중 단연 높아

2002년 암으로 인한 사회경제적 부담을 각 암종별 유병인구 수로 나누어 암환자 1인당 부담을 산출한 결과를 보면, 췌장암의 부담 수준이 9,300만원으로 가장 높았으며 그 다음 간암이 8,400만원, 뇌 및 중추신경계암이 8,300만원으로 나타났다. 2005년에는 2002년과 마찬가지로 췌장암의 부담 수준이 6,800만원으로 가장 높았으며, 간암이 6,700만원, 백혈병이 6,300만원으로 집계되었다(그림 2-6-11).^{1,2}



암의 경제적 비용을 평가할 때는 직접의료비, 직접비의료비, 이환손실금, 사망손실금으로 나누어 평가한다. 비중이 큰 순서대로 보면 사망손실금(1조5,641억원), 이환손실금(6,780억원), 직접의료비(4,650억원) 순이다. 이 중 특히 사망손실금의 비중이 큰데, 직접의료비보다 네 배 이상 많다. 국내에서 많이 발생하는 7대 암 가운데 간암의 직접의료비 지출은 폐암 다음으로 많은 두 번째이지만, 사망손실금은 전체 암 가운데 가장 많다(그림 2-6-12).⁴ 이처럼 다른 암에 비해 간암의 사망손실금이 높은 이유는 다른 암에 비해 사망자가 많고 더 젊은 나이에 사망하기 때문이다(표 2-6-1). 간암 발생률은 전체 암 가운데 5위이지만, 사망률은 2위이다(그림 2-6-13).^{4,5}

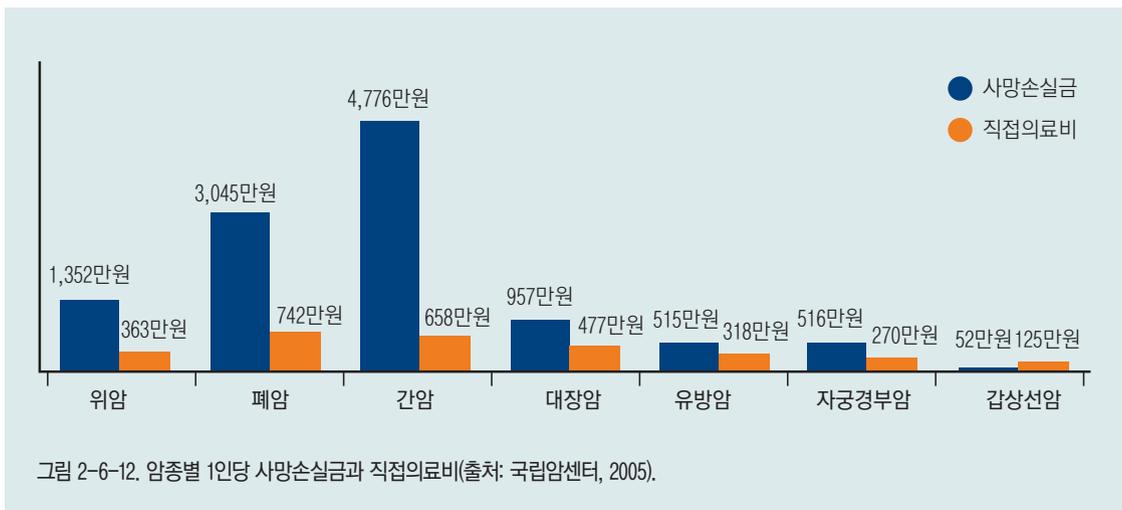
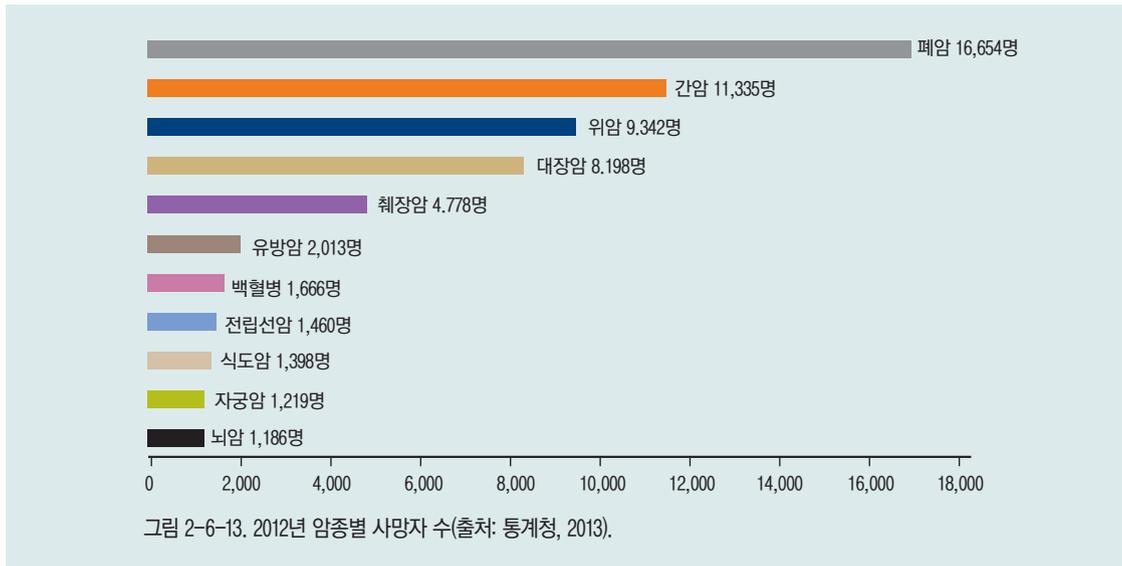


표 2-6-1. 연령별 3대 암 사망 원인(2012)

단위: 인구 10만명당

연령대	1위		2위		3위	
	사망원인	사망률	사망원인	사망률	사망원인	사망률
0세	뇌암	1.3	백혈병	1.1		
1~9세	뇌암	0.9	백혈병	0.9	간암	0.1
10~19세	백혈병	1.2	뇌암	0.8	대장암	0.1
20~29세	백혈병	1.2	뇌암	0.6	위암	0.4
30~39세	위암	2.9	간암	2.1	유방암	1.8
40~49세	간암	12.1	위암	7.8	폐암	5.6
50~59세	간암	36.2	폐암	23.7	위암	19.0
60~69세	폐암	90.2	간암	66.3	위암	42.1
70~79세	폐암	235.8	간암	110.6	위암	104.6
80세 이상	폐암	362.2	대장암	217.3	위암	213.8

출처: 2012 사망원인 통계, 통계청, 2013.



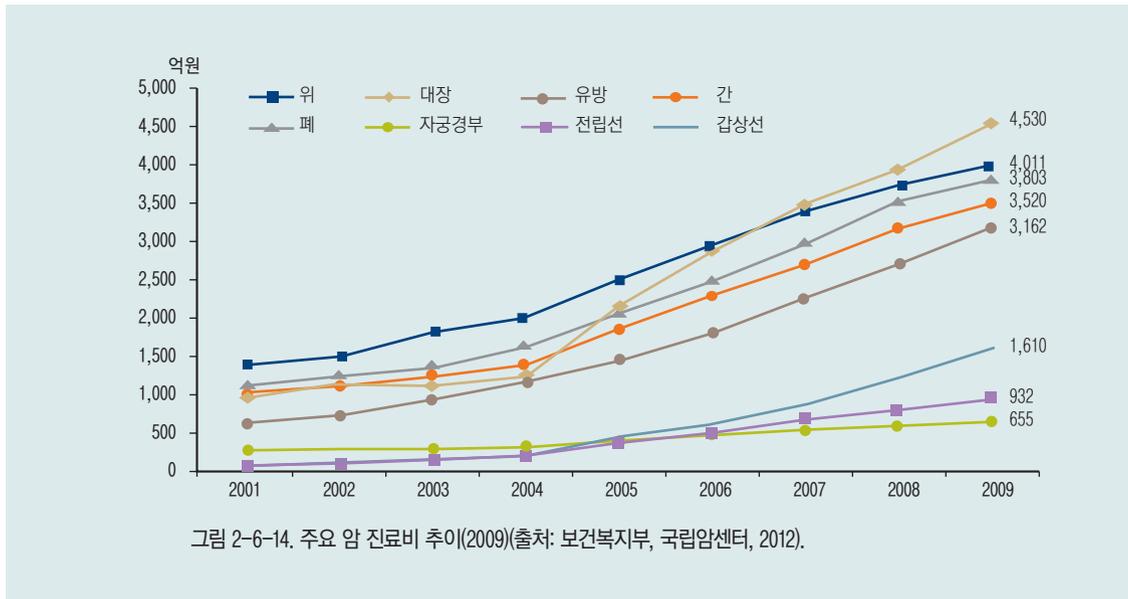
2. 간암 치료의 비용

1) 간암의 건강보험 진료비, 지난 10년간 빠르게 증가

2001~2009년 주요 암종별 진료비 추이를 살펴보면, 전립선암 9.9배(94억원→932억원), 유방암 5배(636억원→3,162억원), 대장암 4.5배(1,010억원→4,530억원)로 크게 증가했으며 간암도 3.5배(1,020억원→3,520억원)로 증가하였다(그림 2-6-14).⁶

2) 상대적으로 높은 간암의 건강보험 진료비

2009년 건강보험으로 진료받고 있는 전체 암환자 62만1,402명의 총 진료비는 비보험(선택진료, 초음파, 병실료 차액 등) 부분을 제외하고도 총 3조2,832억원으로, 이 중 89.1%인 2조9,269억원을 보험급여비에서 지출하였다. 대장암이 4,530억원으로 가장 많은 재정이 소요되었으며 그 다음 위암 4,011억원, 폐암 3,803억원, 간암 3,520억원 순으로 나타났다.



요약

- 간암은 다른 암종과 비교하여 사회경제적 부담이 가장 높은 암이며 간암 사망률의 감소 추세가 완만하여 이러한 부담은 당분간 지속될 것이다.
- 간암은 상대적으로 사망률이 높고 젊은 나이에 사망하기 때문에 사회경제적 부담 중 사망손실금의 비중이 가장 크다.
- 간암의 건강보험 진료비는 다른 암종에 비해 상대적으로 높고, 빠르게 증가하고 있다.

참고문헌

1. 김진희, 함명일, 박은철, 박재현, 박종혁, 김성은 등. 2005년 암의 경제적 비용부담 추계. 예방의학회지 2009;42:190-198.
2. 보건복지부, 국립암센터. 통계로 본 암 현황 Cancer Facts & Figures 2013.
3. Kim SG, Hahm MI, Choi KS, Seung NY, Shin HR, Park EC. The economic burden of cancer in Korea in 2002. Eur J Cancer Care (Engl) 2008 Mar;17:136-144.
4. 국가암정보센터 (<http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/index.jsp>).
5. 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.
6. 보건복지부, 국립암센터. 통계로 본 암 현황 Cancer Facts & Figures 2012.
7. 통계청. 2012년 사망원인통계 (<http://kostat.go.kr>) 2013.

간암의 감시체계와 진단

1. 간암의 감시검사와 국내 현황

1) 고위험군에 대한 간암의 감시검사

암환자의 예후는 진단 시의 병기에 크게 좌우된다. 즉, 조기에 발견하면 근치적 치료가 가능하기 때문에 생존율이 높아지고 반대로 진행된 병기에서는 완치율이 떨어진다. 따라서 증상이 없는 대규모 집단을 대상으로 선별검사(screening)를 실시하여 암을 조기에 진단하고자 한다. 위암, 대장암, 유방암 및 자궁경부암 등이 선별검사를 시행하는 대표적인 암에 속한다. 선별검사는 수년 간격으로 시행하는 데 반해, 감시검사(surveillance)는 특정 암의 발생 가능성이 현저히 높은 고위험군을 대상으로 짧은 간격으로 반복 검사함으로써 암을 조기에 진단하고자 하는 방법이다.

간암은 다른 대부분의 암과 달리 발생 가능성이 높은 고위험군이 뚜렷하게 알려져 있다. B형간염, C형간염, 알코올 간질환 등의 상당수에서 간경변증을 거쳐 간암이 발생한다.^{1,2} 따라서 간경변증이 있거나 B형간염바이러스 또는 C형간염바이러스의 보유자는 간암의 고위험군으로 감시검사의 대상이 된다.

2) 국가검진사업으로서의 간암 감시검사

암 감시검사가 적절함을 인정받기 위해서는 감시검사를 통해 암을 조기에 찾아내어 이를 효과적으로 치료함으로써 생존을 향상시킨다는 근거가 필요하다. 특히 이러한 검사를 대규모 국가사업으로 도입하기 위해서는 다음과 같은 몇 가지 전제 조건이 성립되어야 한다(표 2-6-2).^{3,4}

- 해당 암이 국민들의 건강상 심각한 문제점으로 상당한 질병 부담을 초래하고 있어야 한다.
- 검사 대상이 분명하여 전체 위험군의 70% 이상에 적용 가능해야 한다.
- 감시검사의 방법이 인정할 만한 민감도와 특이도를 얻을 수 있어야 한다.
- 치료 후 생존율을 향상시킬 수 있는 효과적인 치료법이 있어야 하고, 이러한 치료에 국민들이 접근 가능해야 한다.
- 사업의 비용효과적 측면이 국가가 감당할 만한 수준이어야 한다.

간암이 한국인에 가장 심각한 질병 부담을 주는 질병 중 하나임은 이미 앞에서 다루었다(31쪽 참조). 우리나라는 전 국민이 공공보험의 테두리 안에서 의료 혜택을 누리고 있기 때문에 기본 의료에 대한 접근성 문제는 여기서 다루지 않겠다. 아래에서는 어떤

효과적인 감시방법을 활용할 수 있는지, 생존율 향상의 근거는 충분한지, 비용·효과적인 면은 어떠한지에 대해 살펴본다.

표 2-6-2. 감시검사를 국가사업으로 채택하기 위한 조건

국가사업 채택 조건	한국인 간암의 해당 여부
국민 건강상 심각한 질병 부담을 초래하는지의 여부	암 사망 2위
분명한 감시검사 대상이 정의되고 검사 가능한 의료 여건	고위험군이 분명하고 검사 가능한 여건
적절한 검사법을 전국적으로 적용하는 것이 가능한지의 여부	간초음파검사, 혈청 알파태아단백검사 가능
암 발견 시 적절한 치료법에 접근 가능 및 생존율 향상 증명	다양한 간암 치료법 제공 가능
비용·효과적 측면에서 가용 자원 존재	정책적으로 관련 비용 감당 결정

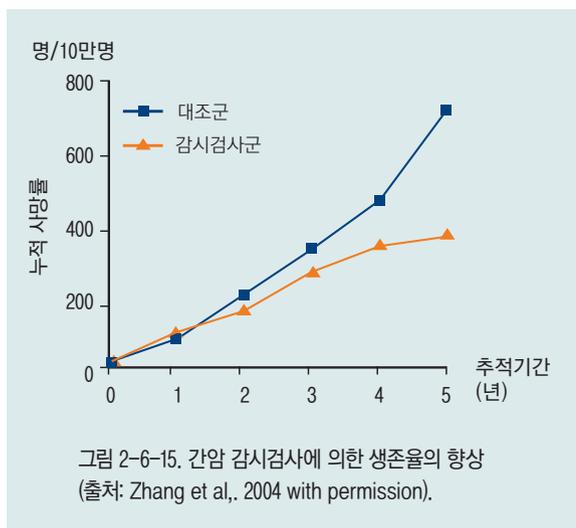
출처: WHO, 2013; Prorok et al., 1999.

(1) 효과적인 감시검사 방법 확립

간암 감시검사의 구체적인 방법은 지역에 따라 차이가 크다. 유럽이나 미국 등에서는 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein: AFP) 검사의 민감도와 특이도가 낮다는 이유로 6개월 간격의 간초음파검사만을 권고하고 있다. 반면, 일본에서는 3개월 간격으로 간초음파검사와 함께 혈청 종양표지자(알파태아단백, DCP, AFP-L3)검사를 할 것을 권한다.

국내에서는 고위험군에 대해 6개월 간격의 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 권고하고 있다.⁵ 혈청 알파태아단백검사가 초음파검사의 높지 않은 민감도를 보완하는 역할을 하기 때문에 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 동시에 시행하는 것이 필요하다는 것이 국내 대다수 간암 전문가들의 공통된 의견이다.

(2) 감시검사를 통한 생존율 향상의 효과 증명



우리나라를 비롯해 일본, 유럽, 미국 등 세계 여러 국가가 간암 발생의 고위험군을 대상으로 감시검사를 권고하고 있다. 실제 감시검사를 통해 진단받은 간암환자의 생존율이 우연히 또는 증상이 생겨 진단된 환자보다 유의하게 높은지에 관해서는 상당수의 직접 또는 간접 증거들을 축적하여 왔다.

중국에서 B형간염으로 인한 만성 간질환 환자 18,000명 이상을 대상으로 시행한 전향적 대조연구에서, 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 받은 환자군이 감시검사를 받지 않은 환자군보다 37% 높은 생존율을 나타냈다(그림 2-6-15).⁶ 간암의 감시검사는 동서양을 막론하고 이미 표준진료 행위로 받아들여지

고 있어 향후 추가적인 전향적 연구를 시행하는 것은 비윤리적인 것으로 평가된다. 굳이 전향적 연구에 의한 결과가 아니더라도 감시검사의 효용성에 관한 많은 연구가 보고되고 있고 국내 연구 결과도 이를 뒷받침하고 있다.⁷

(3) 간암 감시검사의 비용·효과적 고려

통상 선진국에서는 감시검사를 통해 생존기간을 1년 연장시키는 비용이 50,000달러 미만이면 비용·효과적이라고 판정하고 있다.⁸ 2007년 영국에서 발간한 『간암 감시검사의 체계적 문헌 고찰과 경제성 평가』에 의하면 모든 원인의 간질환에서 가장 효과적인 감시검사 방법은 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 병합하는 것이다.⁹ 또한 B형간염에 의한 간경변증에서 알코올간경변증보다 상대적으로 비용·효과가 클 것으로 평가하고 있다.

B형간염이 주된 대상인 국내에서는 비용·효과적인 면에서 타당성이 더 높을 것으로 예상되지만, 아직까지 감시검사의 경제성 평가가 체계적으로 이루어지지 않았다. 한 해에 200억여 원(2011년 기준) 이상이 소요되는 국가간암검진사업(공단 간암검진 포함)에서 검진의 비용·효과가 제대로 분석되지 않고 있음은 문제이며, 향후 이 사업의 효율적 수행을 위해 꼭 필요한 숙제다.

3) 국내 간암 감시검사의 현황

(1) 국가간암검진사업 2003년에 시작

국내에서는 진료 차원에서 수행되던 간암 감시검사를 국가암검진사업의 일환으로 수행해야 할 필요성이 계속 제기되어 왔다. 2001년 대한간학회와 국립암센터가 공동으로 간암검진 권고안을 개발하기 위한 합의도출회의를 개최하였고, 회의 결과를 토대로 우리 실정에 적합한 간암검진 권고안을 도출하였다. 이 권고안은 간암 발생의 고위험군(30세 이상 남성, 40세 이상 여성으로 간경변증이 있거나 B형 또는 C형간염바이러스 보유자)을 대상으로 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 시행할 것을 권하고 있다.⁵ 실제 국가간암검진사업에서는 사업의 효율성을 고려하여 남녀 같이 40세를 적용하기로 하였다. 현재 국가암검진사업의 일환으로 국내에서 발생률이 높은 5대 암에 대해 검진사업을 실시하고 있다(표 2-6-3). 간암검진은 2003년부터 시행하고 있는데, 의료급여 수급자와 건강보험가입자 중 건강보험료 부과기준 하위 50% 해당자는 무료로 간암검진을 받을 수 있다. 건강보험 가입자 중 보험료 부과기준 상위 50%는 국민건강보험공단이 별도로 실시하는 간암검진을 받을 수 있으며 이 경우 검진비의 10%를 본인이 부담한다.

표 2-6-3. 국가5대암 검진사업 중 간암검진의 대상과 주기, 방법

검진대상	검진주기	검진방법
40세 이상으로 간경변증이나 B형간염바이러스 항원 또는 C형간염바이러스 항체 양성으로 확인된 자	6개월 (2012년부터는 1년)	간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사

출처: 국민건강보험공단, 2013.

(2) 간암 감시검사의 수검률, 매우 낮은 수준

2011년 국민건강통계자료를 보면, 간암 감시검사의 수검률이 상당히 저조함을 알 수 있다. 간암으로 진단받은 환자를 대상으로 한 설문조사에서 40세 이상 환자의 54%가 감시검사를 한 번도 받은 적이 없다고 답했다.¹⁰ 남자(59.1%)보다 여자(64.7%)의 미수검률이 더 높고, 연령대별 분석에서 70세 이상의 미수검률(65.9%)이 30세 미만(88.8%) 다음으로 높았다(표 2-6-4). 그러나 이 자료는 체계적인 자료수집을 근거로 한 것이 아니므로 국내 고위험군 감시검사의 수검률을 대표하기는 어렵다.

표 2-6-4. 간암 환자의 진단 전 감시검사 수검률(성별, 만 19세 이상, %)

구분	환자수	6개월 이내	6개월 이상 1년 이내	1년 이상	한 번도 받은 적 없음
		분율(표준오차)	분율(표준오차)	분율(표준오차)	분율(표준오차)
19세 이상	691	12.3 (1.5)	9.9 (1.4)	16.1 (1.6)	61.7 (2.2)
40세 이상	489	14.6 (1.9)	12.1 (1.9)	19.3 (2.1)	54 (2.7)
65세 이상	125	12.2 (3.2)	4.3 (2.1)	21 (4.7)	62.5 (5.3)
성별					
남자	327	12.7 (2)	12.5 (2.2)	15.6 (2.3)	59.1 (3.4)
여자	364	11.8 (2)	6.9 (1.3)	16.6 (2.3)	64.7 (3)
연령(세)					
19~29	50	1.3 (1.3)	3.9 (3)	6 (4)	88.8 (4.8)
30~39	152	11.2 (3)	6.6 (2.4)	11.8 (3.1)	70.4 (4.2)
40~49	160	13.5 (3.3)	12.3 (2.9)	19.3 (3.2)	54.9 (4.4)
50~59	146	16.8 (3.2)	12.7 (3.8)	18.7 (3.5)	51.8 (4.7)
60~69	112	13.1 (3.5)	13 (3.6)	24 (5.1)	49.9 (5.5)
70+	71	14.1 (4.6)	7.3 (3.7)	12.6 (4)	65.9 (6.9)

출처: 국민건강보험공단, 2012.

(3) 국가간암검진사업의 성과

국가간암검진사업은 1차 선별검사로 의료급여 수급자를 대상으로 혈청 ALT치와 B형간염 표면항원 검사를 실시하고, 이때 B형간염 표면항원은 음성이지만 ALT치가 상승한 경우 C형간염 항체검사를 실시한다. 2차 감시검사는 간암 발생 고위험군(1차 검사에서 확인된 의료급여 수급자 중 고위험군 및 건강보험료 하위 50% 해당자 중 고위험군)을 대상으로 연 2회의 간초음파검사와 함께 혈청 알파태아단백검사를 실시한다(2012년부터는 연 1회 검사로 바뀜).

표 2-6-5는 2003년부터 시행한 국가간암검진사업의 성과를 요약한 것으로 연도별 국가간암검진 수검률이 시행 초기인 2003년 15.8%에서 2008년 38.1%로 높아졌다.¹¹ 간암 발견율(양성 판정자 중 간암 발견자/수검자로 정의)은 연간 1,000명당 평균 1.75명이었다.

2013년 1월 현재 국가암검진사업을 시행하는 5,476개 기관 중 간암검진을 시행하는 기관은 4,092개다. 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사의 질 관리 필요성이 제기되어 보건복지부와 국립암센터는 2008년 『간암검진 질 지침서』를 발간하였다.¹² 일

정 수준을 갖춘 검사자가 초음파검사를 시행해야 하며 장비의 질 관리 역시 중요한 부분이다. 검진 결과서의 이상 소견에 따라 수검자가 빠짐없이 적절한 진단 절차를 받을 수 있는 체계를 확립하는 것 역시 암 검진사업이 추구해야 할 중요 과제다.

표 2-6-5. 연도별 국가간암검진사업(공단 간암검진 포함) 수검률과 간암 발견의 성과

연도	대상자 수	수검자 수	수검률(%)	간암 발견율(1,000명당)
2003	271,501	44,990	15.8	2.1
2004	553,580	117,503	21.2	1.4
2005	735,832	144,171	19.6	1.8
2006	766,527	190,690	24.8	1.8
2007	778,855	228,619	29.4	
2008	770,572	293,591	38.1	

출처: 박은철, 2010.

(4) 민간 의료기관의 간암 감시검사 현황

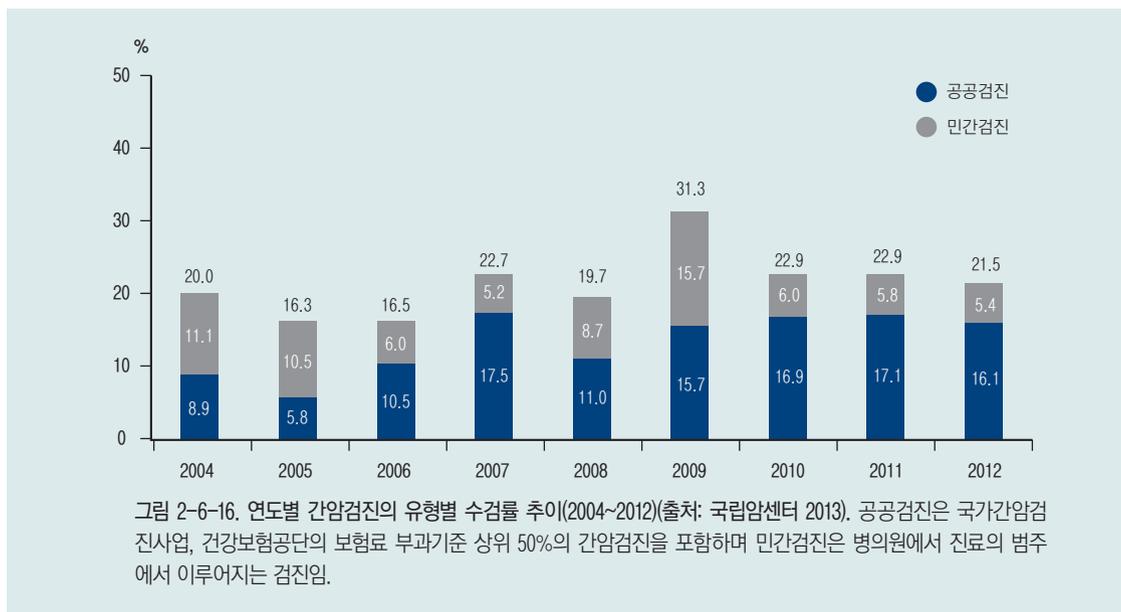
국가간암검진사업과는 별도로 간암 고위험군에 대한 감시검사는 일반 진료를 통해서도 이루어지고 있다. 한 의료기관의 간암 감시검사 결과를 보면, 간암 고위험군에서 15년간의 간암 진단율은 연간 평균 2%를 상회하였다. 진단된 간암의 평균 크기는 3.5cm였으며 58%의 환자에서 3cm 이하의 단일 결절로 발견되었다.⁷ 국가간암검진사업과 일반 진료에서의 감시검사와의 차이는 초음파 장비의 해상도 또는 혈청 알파태아단백검사의 민감도 등에서 비롯되었을 가능성이 있기 때문에 간암검진의 질 관리가 중요함을 시사한다고 할 수 있다. 그러나 병원에서 감시검사를 받는 환자는 국가간암검진사업의 수검자들보다 간암 발생의 위험이 더 높은 간경변증 환자 비율이 높을 가능성이 있어 결과를 단순 비교, 평가하기에는 한계가 있다.

한편, 2004~2012년 국가간암검진사업과 일반 진료에서 시행한 감시검사의 수검 현황을 조사한 결과를 보면, 고위험군에 권고하는 6개월 간격의 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 받은 비율이 2004년의 20%에서 2012년에는 21.5%로 증가했으나 여전히 낮은 수준임을 알 수 있다(그림 2-6-16).¹³ 다만, 전체 간암검진에서 국가간암검진사업의 상대적 비중은 점차 증가하고 있다.

4) 국가간암검진사업의 개선과제 및 방향

(1) 국가간암검진사업의 체계적 평가 필요

우리나라의 국가간암검진사업은 다른 국가에서 유사한 예를 찾기 어려울 만큼 대규모의 의욕적인 사업이다. 국민 건강의 심각한 부담인 간암에 대한 정부의 정책 의지는 높기 평가할 만하며, 이 사업에 대한 학술적 접근 또한 큰 의의를 가진다. 그럼에도 불구하고 간암검진사업이 지난 10년 동안 객관적인 평가와 연구를 통한 보완 없이 진행되어 온 점은 매우 유감스러운 일이며 이제부터라도 독립적, 상시적 평가시스템이 구축되어야 한다.



(2) 고위험군 발견 및 수검률 향상 노력 부족

간암 고위험군은 경제적으로 어려운 형편에 있는 환자들이 많아 조기진단을 위한 국가적 배려가 필요하다. 뿐만 아니라, 한국에서 간암은 경제활동의 주축인 중장년층 남성에서 주로 발생하며 사망률이 매우 높기 때문에 사회경제적 부담이 클 수밖에 없다. 이런 상황을 개선하기 위해서는 B형 및 C형간염바이러스 보유자를 비롯한 간암 고위험군을 찾기 위한 획기적 조치가 필요하다. 정부는 '간염 검사'의 날'을 지정하여 대국민 홍보와 함께 방치되고 있는 간암 고위험군을 찾아내는 체계적이고 지속적인 노력을 해야 한다.

특별한 고위험군이 대상자가 아닌 위암 국가검진의 수검률이 60% 정도인 반면, 간암검진 수검률은 38%에 불과한 것도 큰 문제다. 2011년 국립암센터의 조사에 의하면 간암검진을 받지 않은 대부분의 고위험군 환자들은 시간적으로 여유가 없어서(45.6%), 특별한 증상이 없기 때문에(27.3%) 검진을 받지 않았다. 이는 간암검진의 중요성에 대한 인식 부족이 심각함을 나타내며, 고위험군에게 정기적인 감시검사가 얼마나 중요하며, 왜 필요한지를 적극적으로 알리는 정부 차원의 조치가 필요하다.

(3) 검진 대상자 선정 시 정확성과 적극성 개선 필요

현재 국가간암검진사업 대상자를 선정하는 과정은 개선이 필요하다. 한 검진기관이 분석한 바에 의하면 실제 수검자 중 45.9%가 간암 발생의 위험요인인 B형간염, C형간염, 간경변증 중 하나도 가지고 있지 않았다는 사실이 이를 뒷받침한다.¹⁴ 현재 질병코드를 위주로 이루어지는 선정 작업이 문제가 많은 점에 유의하여 개선책을 마련해야 한다. 또한 숨어 있는 고위험군을 찾는 노력도 필요하다. 매년 77만명 정도가 국가간암검진사업 대상자로 통보되는데 국내 40세 이상 인구에서 B형간염바이러스와 C형간염바이러스 보유율 각각 4%, 1% 정도로 추정해보면, 현재 누락된 고위험군이 많을 것으로 추계된다. 간암의 위험요인이 있

라도 병원에 내원한 적이 없으면 대상자 선정에서 누락되는 현 시스템만으로는 한계가 있으며 보다 적극적으로 대상자를 파악, 등록하여 이들에게 간암검진을 독려하는 시스템으로 가야 한다.

(4) 검진 방법 개선 위한 연구의 활성화

현재 간암 감시검사 방법인 6개월 간격의 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사에 대해 많은 한계점이 지적되고 있다. 즉, 초음파검사와 알파태아단백검사의 낮은 민감도로 인해 만족스러운 간암 조기진단이 이루어지지 않기 때문에 다른 감시검사 방법의 개발이 필요하다. 가령, 간경변증이 심하여 초음파검사로 제대로 검사가 이루어질 수 없는 환자의 경우 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상촬영(MRI)을 초음파검사와 교대로 검사하는 것이 실제 진료실에서 이루어지고 있다. 이런 방법의 유효성이나 비용·효과를 검증하는 것이 필요하다. 또한 혈청 알파태아단백검사를 보완하거나 대체할 수 있는 새로운 종양표지자의 발굴과 검증을 위한 연구가 실험실과 임상 현장에서 활발히 이루어지도록 국가적 지원책이 마련되어야 한다.

요약

- 간암은 고위험군이 뚜렷하여 감시검사의 유용성이 인정되며, 우리 사회에서의 심각성, 국내 의료환경, 국민적 공감 형성 등의 측면에서 국가검진사업으로서의 타당성이 인정되고 있다.
- 2003년에 시작된 국가간암검진사업은 그 비중이 점차 증가하고 있으나 검진 대상자의 발굴 부진, 아직도 낮은 수검률, 사업 수행의 효율성 부족, 평가시스템 부재 등의 측면에서 개선되어야 할 숙제가 많다.
- 국내에서 간암으로 진단받은 환자 중에서 검진에 의해 발견하는 경우가 50%에 미치지 못하고 있으므로 이에 대한 특단의 대책이 필요하다.

참고문헌

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
2. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1851-1856.
3. WHO. Cancer Control Knowledge into Action WHO Guide for Effective Programmes : Early Detection. 2007.
4. Prolok PC, Kramer BS, Gohagan JK. Screening Theory and Study Design: The Basics. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prolok PC, eds. *Cancer Screening*. New York · Basel: Marcel Dekker, Inc. 1999:29-53.
5. 대한간학회, 국립암센터. 간암 조기검진 권고안. 대한간학회 웹사이트(<http://www.kasl.org>) : 의학정보> 가이드라인. <http://www.kasl.org/down_guide/2001_guideline01.pdf>. Accessed 2013.
6. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
7. Han KH, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:538-544.
8. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473-481.
9. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1-206.
10. 국민건강보험공단. 2011년 국민건강통계. 2012.
11. 박은철. 국가 암 검진사업의 평가와 발전방향 제시. 국립암센터 2010.
12. 보건복지부, 국립암센터. 간암검진 질 지침 - 혈청알파태아단백검사 및 간초음파검사. 2008.
13. 국립암센터. 국가암관리사업의 지원 및 평가보고서. 2004-2012. 2013.
14. 심재준, 박현진, 김정욱, 황은정, 이창균, 장재영 등. 2011년도 단일 병원에서 경험한 간암 국가암검진사업. *대한내과학회지* 2013;84:672-680.

2. 간암의 진단

1) 간암 진단의 특성: 임상적 진단 허용

조직검사를 통한 진단이 절대적이라 할 수 있는 다른 암종과 비교해볼 때 간암의 진단은 간조직 생검에 의존하지 않고 대부분 임상적으로 이루어진다는 점이 특이하다. 즉, 간암 발생 고위험군에서 간암에 합당한 영상학적 소견을 보이면 혈청 알파태아단백 검사 결과와 종합하여 임상적 진단을 내릴 수 있다.

영상검사를 통한 비침습적 진단의 근거는 역동적 조영증강 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI) 검사가 매우 높은 양성 예측도를 가지고 있기 때문이다. 간조직 생검을 시행하면 간암의 분화도나 세포 유형을 파악할 수 있지만, 출혈이나 통증 등 부작용이 생길 수 있고, 생검 부위가 부정확하면 위음성이 나타날 수 있다. 따라서 병리학적 소견이 환자의 예후 예측 등 여러 장점이 있음에도 불구하고 대상 환자가 간암 고위험군이 아니거나 전형적인 영상학적 소견을 보이지 않는 경우에만 간조직 생검을 시행하는 것이 일반적이다.

그러나, 조직검사를 필수적으로 요구하지 않는다는 점이 간암 진단의 특성이라 할지라도 영상검사를 이용한 비침습적 진단의 기준 적용에 있어 매우 엄격할 필요가 있다. 간세포암종과 담관세포암종이 동시에 발생하는 경우가 드물지 않고 림프종, 신경내분비종양, 국소결절성과형성, 결핵, 국소호산구농양 등 조직검사를 통해 확진해야 하는 간암 유사 병변이 간암 고위험군에서 동반될 수 있음에 유의해야 한다. 따라서 조직검사를 통한 확진이 필요한 경우 이를 회피하지 않아야 한다.

2) 간암의 병리학적 진단

(1) 주요 병리학적 소견

간암은 육안으로는 대부분 주변 간조직과 경계가 지어지는 결절성 병변이며(그림 2-6-17 A), 종괴 크기와 주변 간의 경변성 변화 유무에 따라 육안 형태가 다양하게 나타난다. 종괴의 크기 및 개수, 주변 혈관 및 담관으로의 침습, 또는 간을 둘러싸고 있는 피막 및 그 주변 복막으로의 침습, 림프절이나 다른 장기로의 원격 전이 모두 간암의 병기를 결정하고 환자의 예후를 판정하는 데 중요한 정보를 제공한다.

현미경상에서 간암은 종양 세포들이 간세포를 닮았으나 핵 크기가 증가하고 모양이 불규칙해지며 육주형, 거짓샘형 혹은 치밀형 등 다양한 모습으로 배열되어 있다(그림 2-6-17 B).¹ 정상 간조직과는 달리 동양 구조의 모세혈관화가 두드러지며 종괴 내에 비정상적인 동맥이 발달하는 것이 특징인데, 이러한 신생 혈관의 증식으로 인한 혈류역학의 변화가 영상학적으로도 잘 나타나기 때문에 전형적인 간세포암종의 경우에는 침습적인 진단 방법인 간조직 생검을 생략하고 임상 소견 및 영상의학 검사 결과를 근거로 간암을 진단한다.

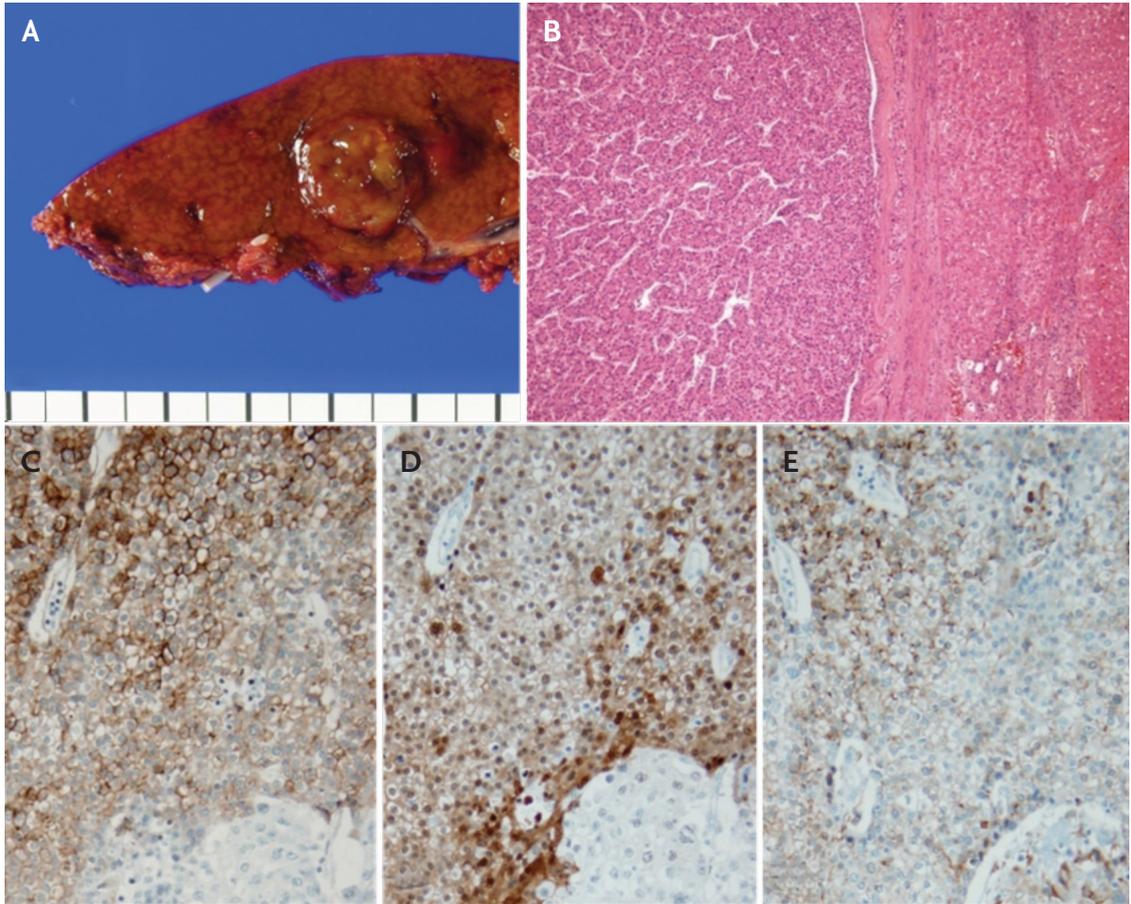


그림 2-6-17. 간암의 병리학적 소견: 육안 소견(A), 현미경 소견(B) 및 면역조직화학적 소견(C: glypican-3, D: heat shock protein 70, E: glutamine synthetase).

(2) 간암 진단을 위한 조직 생검의 필요성

① 영상검사에서 발견된 소결절의 생검 빈도 증가

최근 전형적인 간암에서의 조직검사 시행빈도가 과거에 비해 감소한 반면, 영상검사서 발견된 조기 간암 및 전구 병변의 조직검사는 증가했다. 이는 만성 간염 및 간경변증 환자가 초음파검사와 같은 영상검사를 주기적으로 받고, CT나 MRI 등의 기술적 발전으로 인하여 영상검사의 민감도가 매우 높아지면서 작은 크기의 병변을 많이 발견하고 있기 때문이다. 특히 조기 간암 및 형성 이상 결절 등 간암의 전구/조기 병변은 영상 소견만으로 확진하기 어렵기 때문에 병리학적 진단이 필요하다.

대한간암연구회와 국립암센터가 발간한 『2009 간세포암종 진료 가이드라인』에서는 임상적 진단기준(211쪽 참조)에 부합되지 않으면 조직검사를 시행할 것을 권고하고 있다.² 미국간학회의 『간암 진료 가이드라인』에서도 1cm 이상의 결절이 영상학적으로 전형적인 간세포암종의 소견을 보이지 않는 경우에는 조직검사를 시행하도록 권장하고 있다.

② 조기 간암은 병리학적 진단 필요

조기 간암의 개념 및 병리학적 진단기준에 대해 오랫동안 이견을 보여오던 동서양의 병리학자들이 최근에 합의 도출에 성공하였다.³ 조기 간암은 섬유성 피막의 형성 없이 암세포가 주위 간조직으로 치환성 성장을 하여 그 경계가 뚜렷하지 않으며, 크기는 대부분 2cm 미만으로 작고 분화가 매우 좋은 것이 특징이다.

최근 조기 간암과 형성 이상 결절을 포함한 간암의 전구 병변의 병리학적 진단 방법에 대한 관심이 높아지고 있으며, 종양세포의 문맥역 기질 침윤과 같은 조직학적 소견들과 glypican-3, heat shock protein 70, glutamine synthetase 등에 대한 면역조직화학적 검사(그림 2-6-17 C-E)가 조기 간암과 형성 이상 결절을 감별하는 데 도움을 줄 수 있는 객관적인 지표로 알려져 있으므로 간암의 조기 병변을 감별하고 진단하는 데 유용하게 이용될 것으로 전망된다.

3) 간암의 영상학적 진단

(1) 영상학적 진단과 병기 결정

간암의 영상학적 병기 결정이란 영상검사를 바탕으로 병변 수와 크기, 혈관 침윤, 간외 전이 유무를 판단하는 것이다. 영상 진단은 간암의 임상적 진단뿐만 아니라 간암치료 방침의 최적화, 간이식 가능 여부와 우선순위 결정 등에 중요한 역할을 한다. 또한, 영상 진단은 종양과 중요 간혈관의 관계를 포함한 해부학적 위치를 결정하여 수술이나 중재적 치료를 계획하는 데 중요하다.

① 진단과 병기 결정을 위한 영상 방법

『2009 간세포암종 진료 가이드라인』에서는 기본적인 영상 방법으로 역동적 조영증강 CT나 MRI를 추천하고 있다. 간암의 진단을 위해 현재까지 표준화된 촬영조건은 없으나 일반적으로 최소한 5mm 이하의 절편 두께와 적절한 동맥기의 시기를 찾기 위해 덩어리 추적방법(bolus tracking method)을 사용해야 한다. 또한, 조영전 검사, 동맥기, 문맥기 및 지연기를 포함하는 다중시기 역동적 조영증강 CT나 MRI가 권장된다. 이들 영상 기법은 2cm 이상의 병변을 진단하는 데 매우 높은 민감도를 가졌고 1~2cm 크기의 병변을 진단하는 데는 중등도의 정확도를 가지며, 1cm 이하의 병변을 진단하는 데는 제한이 있다.

조영증강 초음파검사는 미국간학회나 유럽간학회의 비침습적 진단기준에 포함되지는 않았으나 2cm 이하 크기의 간암 진단에 도움이 될 수 있다.⁴ 이는 미세공기를 포함하는 초음파 조영제와 하모닉 초음파 영상을 이용한 조영증강 초음파검사가 간의 결절 내 미세혈류를 찾는 데 매우 민감하기 때문이며, 일본간학회는 역동적 조영증강 CT, MRI와 함께 간암의 비침습적 진단 검사의 하나로 인정하고 있다. 조영증강 초음파검사는 선별 검사에서 발견된 결절의 특성화나 고주파열치료술, 경동맥화색전술 등의 치료 후에 국소 재발 여부를 진단하는 데 도움을 줄 수 있으므로 향후 진단적 가치에 관한 연구가 필요할 것이다.

② 간암의 전형적 영상 소견

간암의 전형적인 CT, MRI 영상 소견은 동맥기의 조영증강과 문맥기/지연기의 씻김(washout)의 소견으로 95~100%에 이르는 높은 특이도를 보인다. 간암이 이러한 소견을 보이는 이유는 간암은 동맥혈의 공급을 받지만 간실질은 동맥혈과 문맥혈의 공급을 받기 때문이다. 그림 2-6-18, 2-6-19는 조영증강 CT와 MRI에서의 전형적인 간암 소견을 보여준다.

(2) 영상학적 진단에 주의를 요하는 경우

간암 진단을 위해 영상학적 소견을 이용할 때 경계불명료형 간암(vaguely nodular type HCC), 저혈관성 간암, 간내 담관암을 진단할 때는 주의해야 한다. 경계불명료형 간암은 조기 간암으로 알려져 있는데 동맥혈 공급이 발달하지 않아 전형적 조영증강을 보이지 않는다. 간담도 조영제를 사용한 MRI가 이런 조기 병변을 진단하는 데 도움을 준다고 알려져 있다. 저혈관성 간암의 경우 전형적인 간암의 조영증강을 보이지 않으므로 조직검사가 필요하다. 간경변증과 동반된 간내 담관암은 간세포암종과 치료 방법이 다르므로 구별이 필요하다. 크기가 작은 간내 담관암은 조영증강되어 간세포암종과 유사한 조영증강 형태를 보일 수 있으므로 진단에 주의를 요하고 조직검사가 필요하다. 간문맥 침범이 있는 경우에도 병변의 범위를 평가하기 어려운 경우가 흔하므로 이에 유의해야 한다.

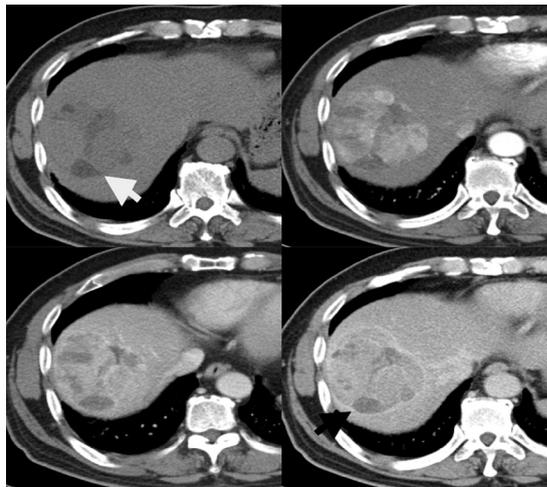


그림 2-6-18. 간암의 전산화단층촬영(CT) 영상. 조영 전 CT(왼쪽 위)에서 저음영의 종괴가 보이고 지방 성분이 더 낮은 음영으로 보임(흰색 화살표). 동맥기(오른쪽 위)에 비균질한 과혈관성의 종괴가 있고 문맥기(왼쪽 아래)에 씻김(washout)을 보임. 지연기(오른쪽 아래)에 종양 바깥에 고음영의 피막이 보임(검은 화살표). 지방변성과 피막을 가진 전형적인 간세포암의 CT 영상임.

4) 간암의 임상적 진단기준

간암의 진단은 병리학적 조직검사를 필수적으로 요구하는 다른 암종의 진단 원칙과는 달리 임상적 진단을 인정하고 있다. 그러나 아래에서 요구하는 임상 진단기준에 미치지 못할 때는 임상적 진단에 매우 신중해야 한다.

(1) 한국의 임상적 진단기준

『2009 간세포암종 진료 가이드라인』에 의하면 간경변증이 있는 환자에서 발견된 2cm 이상의 결절은 종양표지자인 알파태아단백치와 무관하게 CT 혹은 MRI에서 간암에 합당한 소견이 있는 경우 임상적으로 간암으로 진단할 수 있다. 2cm 미만의 결절은 혈청 알파태아단백치 $\geq 200\text{ng/ml}$ 인 경우 한 가지 영상검사서에서 전형적 소견을 보이면 진단할 수 있다.² 결절 크기가 2cm 미만이고 혈청 알파태아단백치 $< 200\text{ng/ml}$ 이면 두 가지 영상검사서에서 모두 간암에 합당한

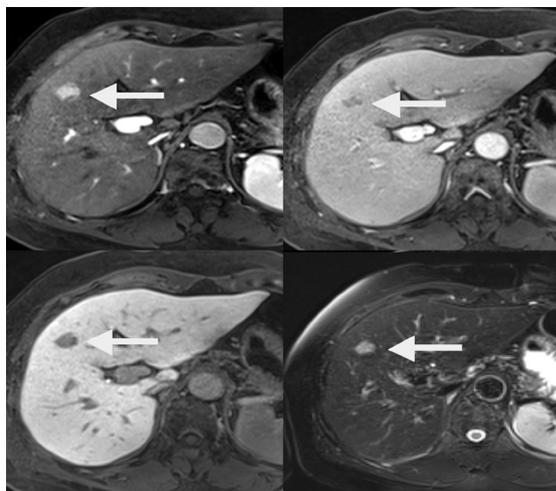
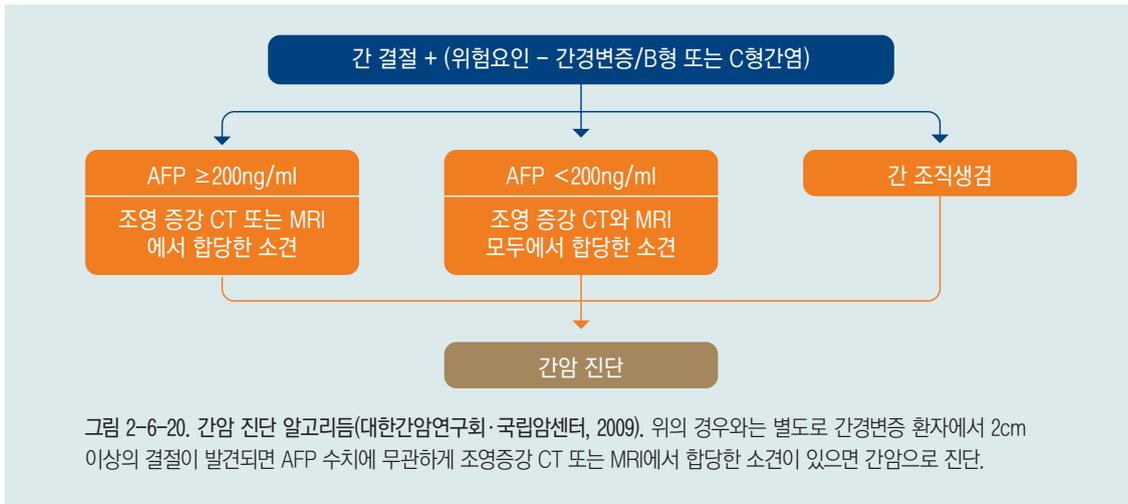


그림 2-6-19. 간암의 자기공명영상(MRI) 사진. 약 1.5cm 크기의 작은 간세포암으로 역동적 조영증강 MRI에서 동맥기(왼쪽 위)에 과혈관성이 고문맥기(오른쪽 위)에 씻김을 보이며 간담도기(왼쪽 아래)에 저신호 강도임(화살표). T2 강조영상(오른쪽 아래)에서 고신호 강도를 보임. MRI는 높은 대조도를 가지므로 작은 크기의 간세포암도 발견하기 쉽고 병변 특성화에 도움을 줌.



소견을 보여야 진단할 수 있다(그림 2-6-20). 우리나라를 비롯한 동양권에서의 간암 임상기준은 서구와 달리 간암의 진단 또는 감시검사에서 혈청 종양표지자인 알파태아단백검사의 역할을 인정하고 있다.

(2) 미국 및 유럽의 임상적 진단기준

미국간학회와 유럽간학회의 진료 가이드라인에 따르면 간경변증(유럽, 미국)이나 만성 바이러스간염(유럽)을 가진 환자에서 조영증강 CT 또는 MRI에서 전형적 소견을 보이는 1cm 이상의 결절이 있으면 간암으로 진단할 수 있다. 1cm 이하의 결절은 CT 나 MRI에서 정확도가 높지 않고 조직검사 역시 시행하기 어려운 경우가 많으므로 수개월 간격으로 추적 검사하도록 권고한다. 1~2cm 크기의 결절이 영상검사에서 비전형적 조영증강을 보이는 경우에는 조직검사를 권고하고 있다.

5) 간암 진단의 발전 전망

최근 병리학 분야에서는 조기 간암과 형성 이상 결절을 포함한 전구 병변의 진단 방법에 대한 관심이 높아지면서, 앞으로 이들의 형태학적 및 분자생물학적 특징에 대해 활발한 연구 및 조기 병변의 병리학적 진단기준의 표준화 작업이 추진될 전망이다. 영상검사는 특이도가 높은 검사법이지만 작은 간암이나 조기 간암은 비특이적 소견을 보이는 경우가 많다. 이를 보완하기 위해 간담도 조영제를 사용한 MRI나 확산강조영상(Diffusion Weighted Imaging) 등의 검사법이 적용되고 있으며, 기존 진단기준에 비해 민감도를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 향후 비침습적 영상검사법의 민감도와 특이도를 향상시키기 위한 연구가 지속될 것으로 전망된다.

요약

- 간암은 조직 생검을 통해 병리학적으로 진단하거나 고위험군에서 종양표지자인 혈청 알파태아단백과 CT, MRI 등 영상학적 검사를 이용해 임상적으로 진단한다.
- 영상검사가 발달하여 간암 진단의 특이도가 상승함에 따라 간조직 생검의 빈도는 줄었으나 간암 전구 병변의 감별을 위한 생검 빈도는 높아지고 있다.
- 조영 증강 시 특징적인 CT, MRI 영상검사 소견을 통해 높은 정확도로 임상적 진단을 할 수 있으며 영상검사에서 전형적인 간암의 조영 증강이 보이지 않는 경우, 조직검사를 고려한다.
- 현재 한국의 임상적 진단기준은 서구와 달리 혈청 알파태아단백검사의 역할을 인정하고 있다.

참고문헌

1. 대한간암연구학회, 간암의 병리소견 기재법. 원발성 간암 규약집 제4판, 2010:30-40.
2. 대한간암연구회·국립암센터. 2009 간세포암종 진료 가이드라인. 대한간학회지 2009;15:391-423.
3. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Hepatology 2009;49:658-664.
4. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. Abdom Imaging 2011;36:244-263.

간암 치료의 현주소

1. 간암 치료의 특성

1) 동반 간질환의 존재 및 치료 항상 고려

간암 환자는 대부분 만성 간염이나 간경변증을 동반한다. 따라서 간암 환자의 치료는 다른 암종과 달리 동반된 간질환을 동시에 치료해야 하는 특성을 갖는다. 특히 C형간염이나 알코올간염은 간경변증으로 진행된 이후 간암으로 진행하는 것이 전형적이다.¹⁻³ B형간염의 경우도 간경변증으로 진행된 이후 간암 발생의 위험이 더 증가하지만 간경변증으로 진행하지 않은 만성 간염 시기에도 매년 0.5% 정도에서 간암이 발생한다.⁴

따라서 간암을 치료할 때는 간기능 손상을 최소화하여 동반 간질환의 악화를 초래하지 않는 동시에 간암을 치료해야 하는 두 가지 과제를 모두 해결해야 한다. 이런 이유로 주로 암 진행 정도에 따라 치료 방법을 선택하는 다른 고형암과 달리 간암 치료는 환자의 간기능 상태에 따라 치료 선택의 방향이 달라지는 경우가 많다.

2) 통일된 병기시스템의 부재

간암 환자 개개인에게 가장 적절하고 효과적인 치료 방법을 제시하기 위해서는 간기능 상태와 간암의 진행 정도를 모두 고려하여 병기를 설정하고 그에 따른 치료 방침을 정하는 것이 바람직하다. 그동안 많은 병기시스템들이 제안되었으나 현재 모든 전문가들이 동의하는 병기시스템은 없는 실정이다.

주로 서구를 중심으로 상당수의 국가들이 바르셀로나 병기시스템을 사용하고 있으나 국내에서는 2000년 대한간암연구회가 제정한 『간암 규약집』에서 채택한 modified UICC 병기시스템이 널리 사용되고 있다. 2009년 개정된 대한간암연구회·국립암센터의 『2009 간세포암종 진료 가이드라인』에서도 이를 채용하였다.⁵

국내 연구에서 바르셀로나 병기시스템의 비교적 병기가 낮은 환자(병기 0, A)의 67%, 병기 C에 해당하는 환자의 81%가 바르셀로나 병기시스템의 제안에 따른 초치료를 선택할 수 없었다고 보고하고 있다.⁶ 국내 간암에서는 일본의 JIS 시스템이 간암 환자의 예후 예측능력이 우수하다는 보고도 있으며 국내 현실에 바르셀로나 시스템을 적용하는 데는 문제가 있는 게 사실이다.^{7,8}

3) 간암 치료에서 완치의 의미

모든 암의 치료는 완치를 목적으로 한다. 완치라는 용어는 암의 재발이나 증상, 치료의 부작용 등이 없이 장기 생존하여 동일 암

이 아닌 다른 이유로 사망할 수 있을 때 사용하는 단어라고 할 수 있다.⁹ 그렇다면 완치는 실제 어떤 환자에게 정의할 수 있을까? 현재까지 이에 대한 명확하고 이론의 여지가 없는 정의는 없다. 하지만 암 전문의 조사에 따르면 완치라는 말을 사용하려면 적어도 재발 가능성이 5% 이하이고 5년 이상 재발 없이 생존해야 한다고 보는 의사가 60%를 넘었다.⁹

하지만 간암은 현재까지 가장 좋은 효과를 기대할 수 있는 간이식이나 간절제술에서도 5년 재발률이 각각 10%와 50%에 이른다.² 뿐만 아니라 간암은 간경변증을 동반하므로 간암의 진행뿐 아니라 기저 간질환으로 인해 사망하는 경우도 상당하다는 점을 고려해야 한다.¹⁰ 이러한 여건에서 일반적으로 간암 환자에서 5년 생존율이 50%를 넘는 치료법을 완치적 치료로 보고 있으며 그 외에는 완화적 치료로 분류한다.¹¹

그러나 완화적 치료로 구분되는 경동맥화학색전술 등도 완치적 효과를 보이는 경우도 있어 완치적 치료와 완화적 치료가 확실한 경계로 구분되는 것은 아니다. 다만 완치를 기대할 수 있는 가능성이 높은 기준으로 보면 간이식, 간절제술, 국소치료술, 경동맥화학색전술, 방사선치료와 전신항암화학요법 등의 순서라고 할 수 있다(표 2-6-6).

표 2-6-6. 간암의 치료법과 완치 기대 가능성

	치료법	완치 기대 가능성
수술적 치료	간이식 간절제술	높음
비수술적 치료	국소치료술 경동맥화학색전술 방사선치료, 전신항암화학요법	낮음

2. 국내 간암 치료의 현황

2000년대 초반 WHO 보고서는 간암의 치료 방법에 대한 평가에서 수술이 일부 도움이 될 수 있으나 대부분의 치료 시도는 완화적 의미로 이루어진다고 했을 정도로 간암의 치료 성과는 열악하였다.¹² 하지만 최근 높은 사망률을 보이던 간절제술의 성적이 향상되고, 간암에서 간이식의 적정 기준이 제시됨으로써 간암에서 완치를 기대할 수 있는 치료의 영역은 점차 확대되고 있다.¹³ 또한 국소치료술이 도입되고, 경동맥화학색전술의 생존율 향상이 입증되면서^{14,15} 이들 치료가 간암에서 더욱 광범위하게 시행되는 근거가 되었다. 그동안 금기시되던 방사선치료도 고선량을 안전하게 사용할 수 있게 되면서 간암에서의 적응증이 늘어나고 있고, 생존율 향상을 기대할 수 있는 표적치료제인 소라페닙(sorafenib)이 도입되면서 항암화학요법 분야에서도 새로운 전기를 맞았다.^{16,17}

1) 간암 초치료의 국내 동향

다양한 치료기술의 진보에 힘입어 현재 간암 치료에는 다양한 방법이 사용되고 있으며, 때로는 두 가지 이상의 치료법이 복합적으로 또는 순차적으로 적용되기도 하는 등 매우 복잡한 양상을 보인다. 간암 환자의 예후를 결정하는 중요 변수 중 하나는 진단

후 최초 치료로 어떤 방법을 선택했는지다. 그러나 위에 열거한 간암 치료법의 국내 도입 시기가 모두 다르고 담당 의사의 개인적 선호도 다양하여 간암 환자의 초치료 양상의 변화를 고찰하는 데 어려움이 있다.

국내에서 간절제술은 1960년대 초반에 시작되었으며, 경동맥화학색전술이나 국소치료술은 1980년 중후반에 도입되었다. 간암에서 간이식은 1990년대 중반부터 본격적으로 시행되었다. 방사선치료는 1990년대 이전에는 금기시하던 치료법이었으나 2000년 이후 점차적으로 활용되기 시작하였다. 전신항암화학요법 중 세포독성 항암제는 1970년대 이후로 꾸준히 시행되었으나 생존율 향상의 근거가 높지 않아 유용성에 대한 논란이 계속되고 있고, 분자표적 치료제는 2007년 국내에 도입되었다.

국내 간암 초치료의 양상을 살펴보면, 2000년대 전에는 간절제술이 10~20%, 경동맥화학색전술이 25~45%의 환자에서 시행되었으며 많은 환자들이 보존적 치료만을 받았다(표 2-6-7).^{18,19} 2000년 초반의 한 보고에 따르면 경동맥화학색전술이 57.4%의 환자에서 초치료로 적용되었으며 간절제술이 13.4%로 큰 변화는 없으나 보존적 치료만을 받은 환자가 15.9%로 감소하는 모습을 보였다.²⁰ 이는 감시검사와 진단, 치료 기술의 발전으로 적극적으로 치료하는 방향으로 변화가 시작되었음을 의미한다.

2003년부터 2005년 사이의 자료를 분석한 대한간암연구회의 국내 간암등록사업 보고에서도 경동맥화학색전술이 50% 가까이 시행되어 가장 많은 초치료법임을 확인했고 간이식을 포함한 수술은 15% 정도를 차지하였다.²¹

최근 변화를 알아볼 수 있는 기간별 대규모 코호트 연구가 없어 시기에 따른 정확한 비교는 어렵지만 단일 기관의 2000~2003년과 2004~2007년 코호트를 비교해보면 간절제술이 13.4%에서 18.6%로 증가했음을 알 수 있다. 국소치료술도 1.8%에서 3.5%로 증가하고 있음을 확인할 수 있으며, 보존적 치료는 15.9%에서 7.4%로 감소했음을 알 수 있다. 경동맥화학색전술은 별다른 변화가 없지만 항암치료가 5.7%에서 시행되어, 임 등의 보고의 0.6%에 비해 증가 양상을 보여 최근 분자표적치료제의 도입으로 항암제 치료가 증가하는 것을 반영한다.^{20,22}

2000년도에 접어들면서 본격적으로 시행되기 시작한 간암에서의 간이식은 현재 간암의 중요한 치료 방법으로 확고히 자리잡

표 2-6-7. 국내 간암의 초치료 방법의 동향

연구	간절제술	간이식	경동맥화학색전술	국소치료술	방사선치료	항암화학요법	보존적 치료
김 등 ¹⁸ (1973-1993) n=1149	234 (20.4%) [*]	-	290 (25.2%) [†]	-	-	360 (31.3%)	265 (23%)
엄 등 ¹⁹ (1986-1995) n=487	48 (9.9%)	-	217 (44.5%)	42 (8.6%) [†]	-	-	180 (37%)
박 등 ²⁰ (2000-2003) n=904	121 (13.4%)	-	519 (57.4%)	16 (1.8%)	23 (2.5%)	-	144 (15.9%)
임 등 ²¹ (2003-2005) n=3877	545 (14.1%)	8 (0.2%)	1,776 (45.8%)	261 (6.8%)	30 (0.8%)	25 (0.6%)	1,215 (31.3%)
곽 등 ²² (2004-2007) n= 1972	367 (18.6%)	30 (1.5%)	1,149 (58.3%)	70 (3.5%)	99 (5%)	111 (5.7%)	146 (7.4%)

^{*}171명의 환자는 간절제술 후 항암화학요법 치료를 추가로 받았음.

[†]207명의 환자는 경동맥화학색전술 후 항암화학요법치료를 추가로 받았음.

^{*}해당 환자는 경동맥화학색전술을 병행하였음.

았다. 단일 대형 기관의 보고에서²³ 지난 10년간 생체 간이식 중 간암의 경우가 18.7%에서 50.3%로 상당한 증가를 보이고 있고 2011년 한 해에만 150명의 간암 환자에서 생체 간이식을 시행했다고 보고하고 있다. 이들 중 상당수가 초치료가 아닌 구제요법으로 간이식을 받았을 것이라는 것을 감안하더라도 간암 치료에서 간이식의 증가세가 뚜렷함을 보여준다.

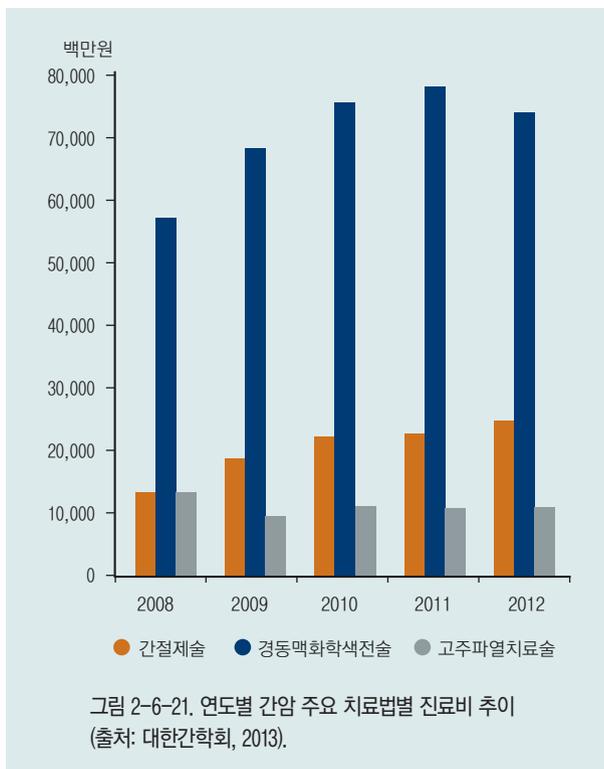
2) 간암 진료비 분석으로 살펴본 간암 치료 현황

앞서 간암의 질병 부담(194쪽 참조)에서 살펴본 바와 같이 간암으로 인한 사회경제적 비용은 간암 발병으로 인해 생기는 모든 사회경제적 경비를 포함하기 때문에 실제 간암 치료를 위해 지출되는 의료비를 훨씬 상회한다. 따라서 간암 치료에 지출되는 의료비만을 분석하여 국내 간암 환자의 치료 현황을 살펴보는 것도 중요한 의미를 지닌다.

이를 위해 대한간학회는 건강보험심사평가원의 협조를 얻어 2008년부터 2012년까지 매해 지출된 간암 진료비를 치료방법별, 의료기관 종별, 지역별로 분석하였다.²⁴ 모든 치료방법을 자세히 조사하기는 어려워 주요 치료법인 간절제술, 경동맥화학색전술, 고주파열치료술 진료비를 우선 분석하였다.

간암 환자의 전체 진료비 지출은 2008년 697억원에서 2011년 1,097억원으로 해마다 증가 추세이며 2012년에는 전년과 비슷한 1,079억원이었다(그림 2-6-21). 전체 진료비에 서 경동맥화학색전술은 5개년 평균 72%를 차지하였고, 간절제술이 20%, 고주파열치료술이 7.9%를 차지하였다.

연도별로 보았을 때 간절제술은 2008년 18%에서 2012년 22%로 꾸준히 증가하는 양상인 반면 경동맥화학색전술은 2008년 80%를 상회했으나 2012년 67%로 계속 감소하는 양상을 보였다. 고주파열치료술은 2008년 0.8%였으나 2009년 보험 적용을 받으면서 9.5%로 상승하고 2012년 9.8%로 이어가는 추세였다. 진료비 지출로 본 간암 치료의 양상은 간절제술과 고주파열치료술의 시행이 증가하고 있음을 다시 한 번 확인해주고 있다. 또한, 제한적이기는 하나 2012년부터 보험 적용을 받고 있는 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술이 2012년 치료비의 0.5%를 차지하며 증가하고 있다.



3) 간암환자의 생존율

(1) 5년 관찰생존율 10.7%에서 28.6%까지 향상

2013년 중앙암등록본부의²⁵ 보고에 따르면, 국내 간암의 발생연도를 기준으로 1993~1995년 발생한 간암환자의 5년 관찰생존율은 10.7%에 불과했으나, 1996~2000년, 2001~2005년 및 2007~2011년의 간암환자의 5년 관찰생존율은 13.2%, 20.2% 및 28.6%로 계속 증가하는 추세를 보인다(표 2-6-8).

외국의 간암 생존율 보고에서 미국은 2003~2009년 16.1%, 캐나다는 2006~2008년 20%로 보고하여, 국내 간암 생존율이 뚜렷한 우위를 보인다 할 수 있다. 간암의 조기진단을 위한 노력과 진료 기술의 발전으로 생존율이 비교적 빠른 속도로 향상되고 있다.

표 2-6-8. 간암, 위암, 대장암, 폐암의 5년 생존율 국제 비교

	한국(96~00)	한국(01~05)	한국(07~11)	미국(03~09)	캐나다(06~08)	일본(03~05)
간암	13.2	20.2	28.6	16.1	20	27.9
위암	46.6	57.7	69.4	27.7	25	63.3
대장암	58.0	66.6	73.8	64.9	65	69.2
폐암	12.7	16.2	20.7	16.6	17	29.7

출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2013.

(2) 병기별 생존율: 1, 2기와 3, 4기가 큰 격차 보여

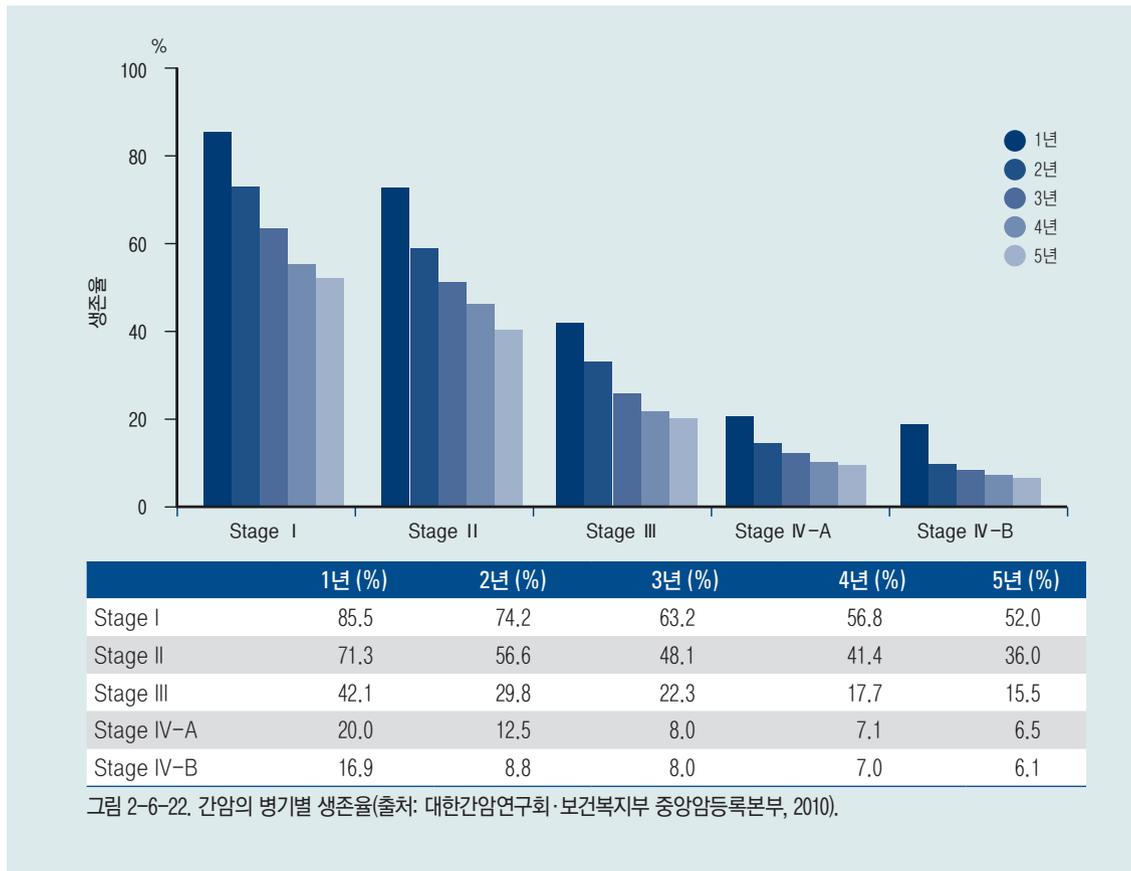
『2003~2005년 간세포암 무작위등록사업 보고』에서²¹ 한국인 간암의 5년 생존율은 1기(modified TNM Stage by LCSGJ (2000, 4th edition)) 52.0%, 2기 36.0%로 초기에는 상당한 생존율을 보이거나 3기에서는 15.0%에 불과하고 4기로 진행되면 6%대로 급격한 감소를 보였다(그림 2-6-22). 간암 환자의 예후 향상을 위해서는 무엇보다 조기 진단이 매우 중요함을 알 수 있다.

3. 간암 치료의 향후 전망

1) 다학제적 치료가 대세

간암은 환자마다 원인, 종양의 진행 정도, 잔존 간기능 등이 상이하며, 이러한 이질적인 양상은 치료 결과에서도 어느 한 치료에 균일하게 반응하지 않음으로 이어진다. 또한, 여러 가지 치료가 순차적으로 또는 복합적으로 이루어지는 경우가 많아 다학제적^{주6)}인 접근이 이루어지고 있다. 이러한 다학제적 접근을 통해 보다 높은 완치율을 얻는 치료전략 수립이 추구될 것이다.

주6) 의학의 발전으로 학문적 영역이 전문화되면서 많은 전공영역으로 세분화되고 있으나, 한 환자를 위한 최선의 진료를 위해서는 여러 영역이 모여 협력적으로 접근하게 되는 흐름을 보임.



2) 맞춤치료가 미래의 발전 방향

간암을 비롯한 암치료는 최근 개개인의 특성에 대처하는 맞춤치료(tailored or personalized medicine)로 발전해가고 있다. 맞춤치료를 위해 간암과 관련된 개인의 위험인자를 찾는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 암 생성에 관여하는 인자나 암의 존재를 조기에 확인할 수 있는 인자, 암의 재발이나 예후에 관여하는 인자를 찾는 연구가 이에 해당한다.

간암은 타 암종에 비해 이러한 연구가 뒤쳐진 편이었으나 최근 관심이 높아지면서 많은 연구와 발전이 이루어지고 있다.²⁶ 간암과 관련된 유전자 연구로 특정 유전자의 변이, 삽입 및 삭제, 재배열, 유전자 복제 수 증가에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 후성적 변화로도 메틸화, 아세틸화 등의 특징적 변화가 간암과 연관된다는 보고가 있으며 전사체 연구의 발전으로 유전자의 RNA 발현 양상이나 microRNA나 조절 RNA의 발현의 연관성에 대한 보고도 있다. 또한 단백질체학 및 대사체학의 발전으로 특정 단백질과 대사체의 간암 관련성도 연이어 보고되고 있다. 이들 연구를 통해 많은 간암 관련 인자가 밝혀지면서 궁극적으로는 환자 개개인의 간암 특성에 따른 맞춤치료를 적용할 수 있는 방향으로 발전할 것으로 기대한다.

요약

- 간암은 일반 고형암과 달리 간경변증을 비롯한 간의 동반 질환을 고려하여 치료해야 하므로 상황에 따라 다양한 치료법이 적용되어 매우 전문적인 진료가 요구된다.
- 아직 통일된 간암 병기시스템은 없으며 국내에서는 modified UICC 병기시스템이 가장 널리 쓰이고 있다.
- 간암의 특성상 치료법에 따른 완치적 및 완화적 치료의 구분은 명확하지 않은 부분이 많으며 환자 개개인의 상황에 적합한 치료를 선택하게 된다.
- 국내 간암 환자의 초치료는 과거의 보존적 치료 위주에서 선택 가능한 최선의 치료법으로 적극적인 치료를 추구하는 흐름으로 바뀌고 있다.
- 간암의 진료비는 간동맥화학색전술, 간절제술, 고주파열치료술의 순으로 지출되고 있으며 간절제술과 고주파열치료술의 비중이 증가하고 있다.
- 국내 간암의 5년 관찰생존율은 28.6%로 과거에 비해 크게 향상되고 있으며 병기별 생존율에서는 1, 2기에 비해 3, 4기의 예후가 큰 차이로 나뉘게 나타났다.

참고문헌

1. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
2. Bruix J, Sherman M: American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
5. 대한간암연구회, 국립암센터. 2009 간세포암종 진료 가이드라인. *대한간학회* 2009;15:391-423.
6. Kim SE, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Applicability of the BCLC staging system to patients with hepatocellular carcinoma in Korea: analysis at a single center with a liver transplant center. *Korean J Hepatol* 2011;17:113-119.
7. Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Park MS, et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012;32:1120-1127.
8. Park KW, Park JW, Choi JI, Kim TH, Kim SH, Park HS, et al. Survival analysis of 904 patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:467-473.
9. Miller K, Abraham JH, Rhodes L, Roberts R. Use of the Word "Cure" in Oncology. *J Oncol Pract* 2013;9:e136-e140.
10. 김정룡, 김진옥, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성간염 및 간경변환자의 자연경과와 생존율에 관한 연구 -20년간의 자료 분석. *대한내*

- 과학회지 1994;46:168-180.
11. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524.
 12. WHO. National cancer control programmes : policies and managerial guidelines. 2nd ed. WHO web site (<http://www.who.int/>) : Programmes and projects > National cancer control programmes > Related publications. (<http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>). Accessed 2013.
 13. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
 14. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
 15. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
 16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
 17. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
 18. 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성 등. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구 - 과거 20년간의 경험을 토대로. *대한내과학회지* 1993;45:141-153.
 19. 엄순호, 류호상, 박미라, 이재원, 이성준, 이구 등. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1998;32:757-772.
 20. 박경우, 박종원, 김태현, 최준일, 김성훈, 박홍석 등. 간세포암종 환자의 5년 생존율 - 단일기관의 904명 코호트 연구. *대한간학회지* 2007;13:530-542.
 21. 대한간암연구회. 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
 22. Kwak HW, Park JW, Nam BH, Yu A, Woo SM, Kim TH, et al. Clinical outcomes of a cohort series of patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2013. [Epub ahead of print]
 23. Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Ha TY, et al. Toward more than 400 liver transplantations a year at a single center. *Transplant Proc* 2013;45:1937-1941.
 24. 대한간학회. 건강보험심사평가원 자료 분석. 2013.
 25. 보건복지부, 중앙암등록본부. 2011년 국가암등록통계 발표. 2013.
 26. Lee JS, Kim JH, Park YY, Mills GB. Systems biology approaches to decoding the genome of liver cancer. *Cancer Res Treat* 2011;43:205-211.

간암 치료의 실제

1. 간절제술

간절제술은 간기능이 양호하고 종양이 한쪽에 국한되어 있어 수술이 가능한 상태라면 우선적으로 고려해야 하는 우수한 간암 치료법이다.

1) 간절제술의 전개

(1) 간절제술의 시작

세계적으로 보면 간암의 간절제술은 1888년 랑겐박(Carl Langenbuch) 박사가 처음 실시하였고 해부학적 대량 간절제술인 우 간절제술은 1952년에 처음 성공하였다. 국내에서는 비슷한 시기인 1959년에 장기려 박사가 50대 여성 간암 환자의 우간절제술을 성공적으로 시행하였다.¹

(2) 간절제술의 역할 증대: 수술 후 사망률의 획기적 감소로 가능

1970년대 간절제술은 대량 간절제술이 많은 부분을 차지하였고 수술 후 사망률이 6.3~48.3%로 상당히 높았다.²⁻⁴ 1980년대 초반부터 간 해부학에 대한 이해가 깊어지고, 수술 중 초음파검사를 이용해 간경변증이 동반된 환자에서 간실질을 보존하면서 간암을 제거할 수 있는 계통적 간절제술을 시행할 수 있게 되면서 수술 후 사망률은 현저히 줄어들었다. 1989년 이 등의 보고에 의하면 수술 중 초음파검사를 이용한 제한된 간절제술을 성공적으로 적용함으로써 전체 30명의 간절제술 환자에서 수술 후 사망률을 2.2%로 현저히 감소시킬 수 있었다.⁵ 수술 후 사망률의 감소는 자연히 간암 치료에 있어 간절제술의 역할을 증대시키게 되었다.

2) 간절제술의 적응증 및 확대

(1) 조기 간암에서 일차 치료로 적용

간절제술은 과거에 비해 단기 및 장기 성적이 급속히 향상되었으며 간기능이 보존되어 있을 때 조기 간암에서 다른 비수술적 치료 방법과 비교해 가장 좋은 성적을 보이고 있다. 하지만 국내 간암 환자의 일차 치료로 아직도 경동맥화학색전술이 가장 많이

시행되고 있는 상황으로 수술적 적응증이 되는 환자에서는 적극적으로 수술을 시행하는 것이 간암 환자의 생존율을 보다 향상시킬 수 있는 바람직한 전략이라 할 수 있다.

(2) 일부 진행 간암에서도 확대 시행

간절제술의 수술 성적이 향상되면서 진행 간암 환자의 일부에서도 간절제술을 확대 시행하여 장기 생존을 보고하고 있으나 아직 자료가 부족한 실정이다. 진행된 간암 환자의 경우 수술적 치료 단독보다는 다른 비수술적 방법과의 병합요법을 통해 좋은 성적을 기대할 수 있을 가능성이 있으므로 이에 대한 연구를 보다 활발히 진행해야 한다.

3) 간절제술의 종류 및 방법

간절제술을 해부학적 구조에 따라 시행하는지의 여부에 따라 해부학적 간절제술과 비해부학적 간절제술로 분류되고 절제 범위에 따라 대량 간절제술과 소량 간절제술로 분류된다(그림 2-6-23).

(1) 해부학적 관점에서의 분류

간은 그림 2-6-23과 같이 일차로 우간과 좌간으로 분리되고 우간은 우전구역과 우후구역 그리고 좌간은 좌내구역과 좌외구역으로 각각 분리된다. 마지막으로 미상엽(분절 1)을 포함해 8개 분절로 분리된다. 이렇게 8개 분절을 기준으로 간을 절제하는 것을 해부학적 간절제술이라 한다. 비해부학적 간절제술은 한 개의 분절에 미치지 못하는 절제로 뼈기상 절제술이라 한다.

또한, 간절제의 범위에 따라 대량 간절제술과 소량 간절제술로 분류된다. 대량 간절제술은 3개 분절 이상의 간절제가 시행되는 경우이고 소량 간절제술은 2개 분절 이하의 간절제가 시행되는 경우이다.

(2) 수술 방법에 따른 분류

수술 방법에 따라 개복하여 시행하는 개복 간절제술과 복강경 카메라가 제공하는 2차원 영상에서 복강경기구를 삽입하여 수술을 시행하는 복강경 간절제술로 분류된다. 복강경 수술은 개복술에 비해 상처가 적어 미용적이고 수술 후 통증이 적고 회복이 빠르다는 장점이 있다. 하지만 간 위쪽과 뒤쪽 분절은 복강경으로 접근하기 어렵고 복강경 대량 간절제술은 고난이도의 기술이 요구된다. 따라서 현재 간암에서 복강경 간절제술은 5cm 이하의 단일 간암에 대해 좌외구역 절제술이나 우하 좌외구역의 간 표면에 있는 간암의 경우에 권고되고 있다(그림 2-6-24).⁶

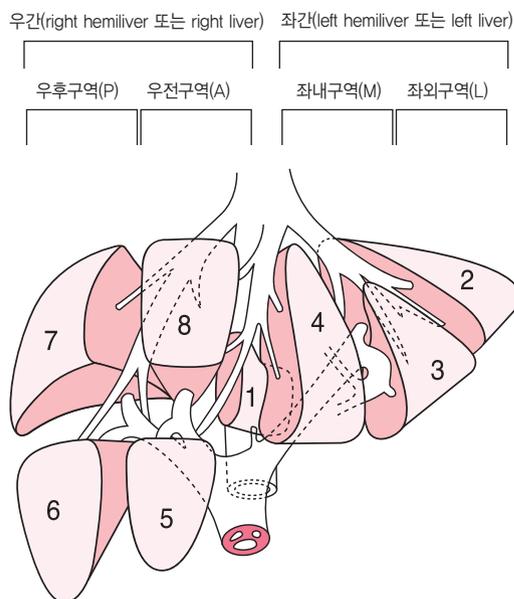


그림 2-6-23. 간 분절의 해부학적 구분.

복강경 간절제술은 전통적인 복강경 간절제술과 로봇 간절제술로 나뉜다. 로봇은 기존 복강경 수술의 가장 큰 단점인 2차원 영상과 기구의 제한된 움직임을 극복하여 실제 개복술에서처럼 3차원 수술 영상을 제공하고 사람의 손처럼 7도의 자유도를 가진 기구를 제공한다. 현재 로봇 간절제술은 적용 가능성과 안전성을 증명하는 단계로 전통적 복강경 간절제술에 비교하였을 때의 실질적인 장점은 향후 증명될 것으로 기대한다.⁷

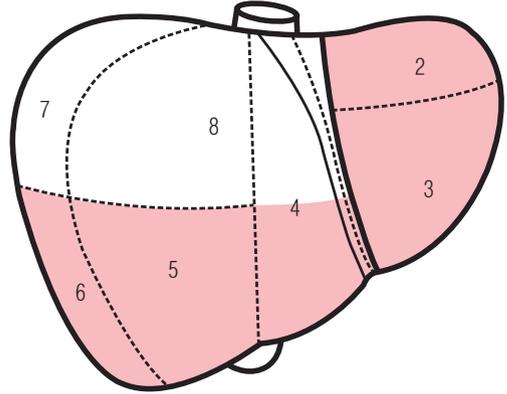


그림 2-6-24. 복강경 간절제가 쉬운 분절(2~6분절).

4) 국내 간절제술의 성적 및 향상 전략

(I) 간절제술 성적의 향상

① 간암 수술 후 사망률, 지속적 감소 추세

간암 수술 후 사망률을 보고 연도별로 살펴보면 1980년 이전의 경우 6.3~48.3%, 1980년대에는 2.2~13.5%, 1990년 이후에는 0.2~4.7%로 지속적으로 감소하고 있다.^{2-5,8-20} 연도별로 실제 보고된 수술환자와 사망환자 수로 분석하면 1980년대 이전, 1980년대 그리고 1990년대 이후 수술 사망률은 각각 16.9%, 15.6%, 1.6%이다(그림 2-6-25). 기관별로 분석하더라도 한 기관의 경우 1980년대 13.3%, 1980년대에는 2.2~13.3%, 1990년 이후에는 1.1%로 감소하였다.^{3,5,20}

2012년 심평원 보고에 의하면 2010년 간절제술 후 수술 사망률은 1.88%로 보고되었다. 이러한 수술 사망률의 감소는 수술 기법의 발전뿐만 아니라 적절한 수술 대상 환자를 선정하고 수술 직후 환자 관리가 향상된 데 기인한다.

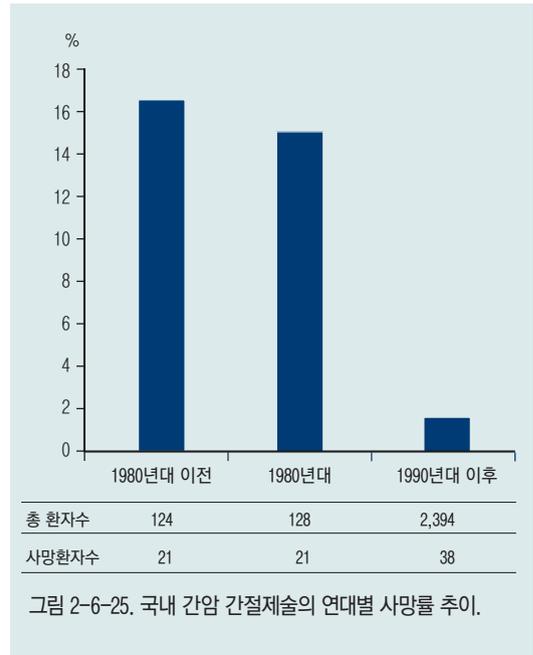


그림 2-6-25. 국내 간암 간절제술의 연대별 사망률 추이.

② 간암 절제 후 장기 생존율, 지속적 향상

간암 절제 후의 장기 생존율을 보면 1980년 이전에는 5년 생존율이 10.4%, 1980년대에는 3년 생존율이 11.2~31%, 1990년대 이후에는 5년 생존율이 28~56.3%로 지속적으로 향상되고 있다.^{2-5,8-20}

(2) 최근 5년간 국내 간절제술 현황: 점진적 증가 추세

국내 간절제술은 2008년 2,592건에서 2012년 3,834건으로 최근 5년 사이 67.4% 증가하였다(표 2-6-9). 소량 간절제술과 대량 간절제술의 비율은 5.5:4.5 정도로 큰 변화 없이 유지되고 있다.

표 2-6-9. 최근 5년간 국내 간절제술 통계

	2008년(%)	2009년(%)	2010년(%)	2011년(%)	2012년(%)
소량 간절제술	1,405 (54.2)	1,612 (57.1)	1,920 (58.6)	2,026 (55.5)	2,162 (56.4)
대량 간절제술	1,187 (45.8)	1,209 (42.9)	1,355 (41.4)	1,535 (44.5)	1,672 (43.6)
합계	2,592	2,821	3,275	3,651	3,834

출처: 건강보험심사평가원 자료 분석.

(3) 간절제술 후 성적과 수술 후 장기 생존율 향상을 위한 전략

간절제 술기의 발전과 수술 후 환자 관리방법이 발전함으로써 수술 후 합병증과 사망률이 급격히 감소하여 단기 성적이 향상되었다. 수술 후 장기 성적은 간암의 진행 정도, 수술 전 간기능 상태, 수술 중 출혈량과 수혈 여부 및 수술 전 간기능과 연관하여 절제 범위와 수술 후 잔존 간 용적 등에 의해 결정된다.¹⁹⁾ 이러한 단기 및 장기 예후와 연관된 수술적 요소를 개선해 나가야 함은 물론이며 아울러 장기 생존의 향상을 위한 추가 전략도 고려할 필요가 있다.

① 환자 맞춤형 간절제술 및 정교한 수술 시행

간암 환자의 80% 정도가 간경변증을 동반한다. 따라서 환자 개개인의 간기능 상태에 따라 수술 후 합병증 및 사망률을 최소화 하면서 간암을 완전히 제거할 수 있는 환자 맞춤형 간절제술을 시행해야 한다. 간절제술은 해부학적 절제를 우선적으로 권고하지만 간기능이 떨어진 환자의 경우 절제를 최소화하는 부분 절제술을 시행할 수 있다. 또한 수술을 정교하게 시행하여 출혈 등 합병증을 최소화해야 한다.

② 간암 재발 억제를 위한 보조항암요법 개발

수술 후 간암의 재발은 혈관 침범, 위성결절 동반, 암세포의 분화도 및 혈청 알파태아단백치와 관련성이 높다. 하지만 이런 위험 인자를 가진 환자에서 재발을 줄일 수 있는 보조항암요법은 아직 확립되지 않았다. 진행 간암에서 생존 연장 효과가 입증된 소라페닙을 이용한 보조요법이 수술 후 재발을 방지할 수 있는지에 대한 다국적 연구(STORM 연구)가 현재 임상 결과를 기다리고 있다.

③ 적극적인 바이러스간염 치료로 재발 방지 가능

수술 전후 B형간염바이러스의 증식이 활발한 경우 간내 재발이 더 많으며 간기능 악화에도 영향을 준다고 보고되고 있다. 수술 후 적극적으로 항바이러스제를 치료하여 간암의 재발을 낮출 수 있다는 근거들이 최근 많이 추가되고 있으므로 수술 후에도 지속적이고 적극적인 항바이러스제 치료가 필요하다.

④ 재발 간암의 조기 발견 및 적극적 치료 노력

간절제술 후 5년 동안 60% 이상의 환자에서 간암이 재발하며, 재발 간암의 80% 이상이 간내에 발생한다. 아직 이러한 높은 재발률을 낮출 수 있는 보조치료법이 확립되지 않았기 때문에 재발 간암을 조기에 진단하여 적극적으로 치료하는 것이 장기 생존율 성적을 향상시키는 가장 실질적인 방법이다. 간내 재발암의 1/3 정도는 수술 당시의 암이 전이되어 발생하기보다 남아 있는 간에서 다중심성 발암 과정(multicentric carcinogenesis)에 의해 새롭게 발생하는 것으로 보고 있다. 이 경우 적극적으로 치료할 경우 일차 암과 동일한 치료 결과를 기대할 수 있다. 일차 암이 간내 전이되어 발생하는 재발암의 경우에도 조기에 발견하여 고주파열치료술, 경동맥화학색전술 등 비수술적 치료뿐 아니라 간절제술, 간이식 등 수술적 치료까지 다양한 방법으로 적극적으로 대처할 경우 생존율 향상을 기대할 수 있다.

5) 국내 간절제술의 개선과제 및 향후 전망

(1) 진행 간암에서 간절제술의 치료효과 연구 필요

최근 간암 환자에서 가능한 수술적 절제 범위가 확대되어 10cm 이상 거대 간암,^{20,21} 다발 간암,²² 주요 혈관을 침범한 간암,²³ 황달을 동반한 간암²⁴ 및 파열 간암²⁵ 환자에서도 간절제술이 적극 시행되고 있다. 일부 환자에서 수술 후 장기 생존을 기대할 수 있지만 전반적으로 수술 후 예후가 불량하고 다른 비수술적 치료와의 비교 연구가 거의 없는 상태이므로 간기능이 잘 보존된 환자에서 조심스럽게 시행하는 것이 바람직하다. 향후 이러한 진행 간암에서 가장 효과적인 치료법이 무엇인지 정답을 찾는 연구가 필요하다.

(2) 간절제술, 수도권 병원 편중 현상

2007년 심평원 통계 발표에 의하면 전체 간암 수술 1,621건 중 57%인 924건이 수도권 5개 병원에서 시행되었다. 2004년 5대 병원의 수술 점유율이 49.9%이던 것에 비해 쏠림 현상이 심화되었다. 또한, 간암의 5대 병원 수술 점유율이 폐암 45%, 유방암 35%, 위암 및 대장암 30%와 비교해볼 때 가장 높았다.

수도권 편중 현상의 문제점은 간절제술을 감당할 수 있는 능력을 갖추고도 합당한 기회를 가지지 못하는 지역거점 병원이 있을 수 있다는 것과 이는 국가적으로 의료 자원의 효율적 운용에 부정적으로 작용할 가능성을 시사한다. 수술 받을 병원을 선택하는 것은 전적으로 환자의 개인적인 권리이지만 의료 자원을 효율적으로 운영하고 환자 편의성을 제고하기 위한 관리적 측면에서의 고민이 필요하다고 할 수 있다.

(3) 합리적 수가 산정 및 필수적 비용의 인정 시급

현재 간절제술의 수가는 부분 절제(wedge resection), 구역 절제(segmentectomy), 간엽 절제(lobectomy)와 3구역 절제(trisegmentectomy)로 구분하여 산정된다. 앞서 간의 해부학적 절제에 대해 기술했듯이 다양한 해부학적 절제가 가능하다. 또한, 같은 분할이지만 절제되는 분절에 따라 수술 난이도가 다르다. 예를 들면 같은 이차 분할이지만 좌외구역 절제술은 비교적 간단히 시행할 수 있고 우전구역 절제술과 우후구역 절제술은 간엽 절제술에 버금가는 난이도가 요구된다. 또한, 분절 절제술 중

8번과 7번의 해부학적 절제는 상당한 기술과 숙련도가 요구된다. 따라서 현재 4개의 절제술로 구분된 수가 산정을 해부학적 절제에 따라 세분화해야 하고 각 절제술은 수술 난이도에 따라 수가를 차등화해야 한다.

초음파분쇄흡입기(CUSA)는 간절제술의 안전성 및 정교함을 향상시키는 데 반드시 필요한 기구다. 대부분의 외과 술기에 장비의 감가상각비 및 가격이 수술비용에 포함되어 있으나 초음파분쇄흡입기 비용은 포함되지 않고 있다. 초음파분쇄흡입기는 장비 가격이 2억원 이상이고 일회용으로 사용되는 튜브와 일정 기간 사용하면 마모되어 교체해야 하는 팁의 구입 및 유지에 필요한 비용이 상당하다. 이를 현재 수가에 반영해주지 않고 있어 일부 병원에서는 고가 장비 구입에 대한 부담으로 인해 초음파분쇄흡입기가 없는 상태에서 간절제술을 시행하고 있다. 따라서 장비 구입 및 유지 비용을 수술비에 포함하면 병원 차원에서는 고가 장비 구입에 대한 부담이 줄어들고 환자에게는 수술의 안전성을 증가시킬 수 있을 것이다.

(4) 간절제술의 향후 전망

국내 간절제술은 세계적인 수준으로 간절제술의 사망률과 합병증은 향후 계속 감소할 것이다. 간기능이 잘 보존된 초기 간암에서 간절제술은 가장 효과적인 치료 방법으로 확립되었으며 수술 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 미세집중수술인 복강경 수술이 확대될 것으로 예상된다. 첨단기술의 발전이 의료영역에서도 적용되고 있는데 로봇 수술과 환자 개인의 수술 전 영상을 3차원으로 합성하여 수술 시야에 접합하는 기술(augmented reality) 등 첨단기술의 의료영역 적용은 간절제술의 안전성과 수월성을 보다 향상시킬 것으로 전망한다.

요약

- 국내 간절제술은 간의 해부학적 이해, 수술 중 초음파검사 도입, 계통적 간절제술 등 수술 기법의 발달과 적절한 수술 대상 환자의 선정 및 수술 후 환자 관리의 향상에 의해 간암 치료의 중심 전략으로 자리잡고 있다.
- 간절제술은 2012년 한 해 동안 3,834건 시행되었고, 수술 사망률은 1.88%였다. 1990년대 이전 수술 사망률이 20%대에 육박하던 데 비하면 매우 안전하게 시행되고 있으며 대부분의 기관이 50~60%의 5년 생존율을 보고하였다.
- 향후 간절제술은 복강경 및 로봇 수술이 확대되고 첨단 영상기술이 접합되면서 안전성이 더욱 향상되고 진행 간암 등으로 적용 범위도 확대될 것으로 예상된다.
- 향후 국내 간절제술의 발전을 위해서는 수술 수가 산정의 합리화, 장기 성적 개선을 위한 보조치료의 연구개발, 수도권 병원 편중 현상 해소 등이 해결해야 할 숙제다.

참고문헌

1. 장기려, 정우영, 유성연. 간장의 원발성암에 대한 간우엽절제술의 일례. 최신의학 1960;3:85-88.
2. 허영태, 심문섭, 서진근, 문상은, 백태운. 간암에 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1972;14:35-41.
3. 양정현, 김수태. 간암의 임상분석 및 고찰. 대한외과학회지 1976;18:49-56.
4. 이충한, 최경현, 이승도, 서재관, 박영훈, 장기려. 원발성 간암의 간절제에 관한 임상연구. 대한외과학회지 1985;29:239-251.
5. 이건욱. 원발성 간암에 대한 간절제술. 대한외과학회지 1989;36:16-27.

6. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The louisville statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250:825-830.
7. Choi GH, Choi SH, Kim SH, Hwang HK, Kang CM, Choi JS, et al. Robotic liver resection: technique and results of 30 consecutive procedures. *Surg Endosc* 2012;26:2247-2258.
8. 김수태, 홍순찬. 경변간에 시행한 원발성 간암 절제술에 관한 임상분석 (최근 5년간). *대한외과학회지* 1985;29:138-148.
9. 김영진. 원발성 간암 44예. *대한외과학회지* 1985;28:588-597.
10. 김화열, 홍성화, 주홍재. 원발성 간암에 대한 간절제술 - 24예에 대한 비교관찰. *대한외과학회지* 1986;31:679-685.
11. 김경석, 노정호, 조철균, 김현중. 간세포암의 근치적 간절제술 후 장기 생존율 및 예후 인자. *대한외과학회지* 1999;57:715-727.
12. 김기훈, 이승규, 이영주, 박광민, 황신, 최동락, 등. 5 cm 이하 간세포암에서 대량 간절제와 제한 간절제의 예후 비교. *대한외과학회지* 1999;57:541-549.
13. 윤현조, 유희철, 조백환. 원발성 간세포암의 절제 후 예후에 영향을 주는 인자에 관한 연구. *대한외과학회지* 2000;59:633-642.
14. 배태석, 김상범, 박선후, 최동욱. 간세포암 환자에서 간절제술의 효과. *대한외과학회지* 2003;64:480-486.
15. 장수근, 황윤진, 김양일, 이종원. B형간염과 C형 간염 간세포암 환자들의 간절제 전후의 임상적 특성의 비교. *한국간담체외과학회지* 2003;7:32-36.
16. 윤해란, 이광웅, 허진석, 최성호, 김성주, 김용일 등. 간세포암에서 간절제 후 전체 생존율과 무병생존율에 관련된 요소에 대한 분석. *대한외과학회지* 2005;68:479-486.
17. 신기석, 강구정, 김용훈, 장영호, 임태진. 간암환자의 간절제술 후 합병증 발생의 위험인자. *한국간담체외과학회지* 2007;11:37-45.
18. 서형일, 박상재, 김성훈, 이우진, 안민, 박홍석 등. 간세포암종에 대한 연속된 간절제술 200예 예후인자 분석. *한국간담체외과학회지* 2006;10:21-28.
19. 한대훈, 최기홍, 김동현, 최새별, 강창무, 김경식 등. 10년간 단일 기관에서 간세포암의 수술적 절제의 경험 - 수술 후 장기 성적을 향상시킬 수 있는 전략. *한국간담체외과학회지* 2008;12:245-253.
20. 이건욱. 간세포암의 외과적 치료. *한국간담체외과학회지* 2010;14:125-131.
21. Lee SG, Hwang S, Jung JP, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS. Outcome of patients with huge hepatocellular carcinoma after primary resection and treatment of recurrent lesions. *Br J Surg* 2007;94:320-326.
22. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, Lee PH, Chen DS, Sheu JC, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:848-855.
23. 정성민, 안철수, 이승규, 이영주, 박광민, 황신 등. 간문맥 혈전이 동반된 간세포암에서의 간절제술. *한국간담체외과학회지* 2011;15:19-27.
24. Moon DB, Hwang S, Wang HJ, Yun SS, Kim KS, Lee YJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. *World J Surg* 2013;37:443-451.
25. 배재형, 홍성우, 허태길, 이혁상. 간절제술로 치료한 파열 간세포암의 특징과 예후. *한국간담체외과학회지* 2006;10:37-41.

2. 간이식

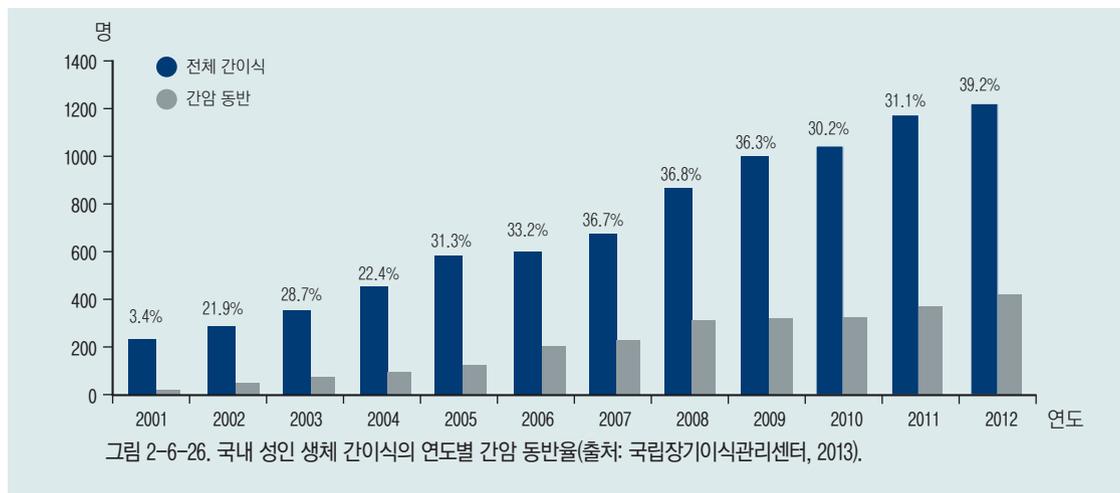
일반적으로 장기 이식을 시행함에 있어 암의 동반은 절대적인 금기사항으로 여겨진다. 그러나 예외적으로 간암은 간이식의 금기 사항이 아니라 간이식을 시행하는 이유가 되기도 한다. 물론 간이식에서는 면역억제요법과 관련한 암세포의 증식 및 파급에 대한 우려가 존재하지만 말기 간질환에 동반된 간암이나 다른 완치적 목적의 치료가 가능하지 않은 경우 간이식은 간암 치료의 주요한 적응증이 된다.

1) 간이식의 현황과 역할

(1) 전체 간이식 환자의 약 40%가 간암 동반

1960년대 초반 해도 간암은 말기 간질환 및 선천성 간질환과 함께 간이식의 주요한 적응증이 될 것으로 예상했으나 1970~80년대를 거치면서 이식 후 높은 재발률이 확인되었고 전체 간이식 대상 질환의 약 2%만을 차지할 정도로 중요도가 낮아졌다.¹ 그러나, 최근 간이식 성적의 전반적인 향상과 간암에 대한 간이식의 적절한 적응증 적용을 통해 간암 치료로서 간이식의 성적은 현저히 향상되었다. 전 세계적으로 최근 5년간 각 지역의 등록 현황을 살펴보면 간암이 전체 간이식의 25~48%를 차지하고 있다.²⁻⁴

국내에서는 1992년부터 2002년까지 국내 4개 기관이 시행한 1,085명의 간이식 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 약 30%의 환자가 간암을 동반하는 것으로 파악되었으며 최근에는 약 40%에 육박하는 것으로 보고되었다.⁵ 국립장기이식관리센터(Korean Network of Organ Sharing, KONOS) 자료에 따르면, 매년 간암으로 인한 간이식의 증례가 늘고 있다. 특히 2002년을 기점으로 급격한 증가 폭을 보였고 2005년 이후부터는 전체 생체 간이식 환자의 30% 이상이 간암을 동반하는 것으로 나타났다(그림 2-6-26).



(2) 간암 치료로서 간이식의 역할

한국을 포함한 아시아 지역 환자에서 발생하는 간암은 80% 이상이 바이러스간염 혹은 알코올 간질환 등과 같은 만성 간질환과 관련이 있다. 따라서 간암뿐만 아니라 전암병소인 잔존 간을 완전히 제거하고 기능적으로 우수한 새로운 간을 환자에게 제공하는 간이식은 간암의 매력적인 치료법이라고 할 수 있다.

국내에서는 B형간염의 유병률 감소 및 새로운 항바이러스제 개발로 인해 간이식의 적응증이 되는 간경변증 환자는 감소 추세를 보이지만 간암이 동반된 환자에서 간이식의 역할은 보다 확대되고 있음에 주목해야 한다.

2) 간암 환자의 간이식 적응증

(1) 초기 간이식, 높은 간암 재발률로 제한적 적용

간암에 대한 간이식의 초기 경험에서는 그 결과가 그리 만족스럽지 못해 1990년대 중반까지는 60~80%의 높은 재발률과 20~30%의 3년 생존율이 보고되었다.⁶ 이러한 불량한 결과는 대상자를 선정하는 데 적절한 기준 없이 간암의 진행 병기를 감안하지 않고 간이식을 시행했기 때문으로 보인다. 따라서 간이식 후 재발 가능성을 최소화하고 일정 기준 이상의 무병생존율 및 환자생존율을 확보할 수 있는 간이식 대상자 선정 기준을 마련하기 위한 연구가 활발히 진행되었다.

(2) 밀라노 기준 적용으로 획기적 전기 마련

마자페로(Mazzaferro) 등이 1996년 밀라노(Milan) 기준을 제안하였다. 밀라노 기준은 간이식 전에 간외 전이 또는 혈관 침범이 없고 직경 5cm 이하인 단일 결절이거나 또는 다발성일 경우 개수가 3개 이하이면서 각 결절의 직경이 3cm 이하인 경우로 정의한다. 이 기준에 부합하는 환자의 경우 간이식 후 4년 누적생존율 75% 및 무병생존율 83%라는 매우 우수한 성적이 보고되었다.⁷

이후 밀라노 기준은 대부분의 이식센터에서 간암의 간이식 대상자 선정 기준의 표준으로 사용하고 있고, 뇌사자 간이식에 있어 장기 할당 시 정책 기준으로도 이용되고 있다. 그러나 밀라노 기준은 간이식 시 뇌사자가 기증한 장기를 사회적 자원으로 보고 장기이용 효율을 최대화하기 위한 목적으로 사용되어 왔기 때문에, 좀 더 진행된 간암 환자에서는 치료 혜택이 제한된다는 비판을 받고 있다.

(3) UCSF (University of California, San Francisco) 기준

UCSF 그룹은 밀라노 기준의 한계를 극복하고 간암 환자에서 간이식 대상의 폭을 좀 더 확대하고자 외식편(explant)의 조직병리학적 검사 결과를 토대로 후향적 연구를 진행하였다. 그 결과 종양의 직경이 6.5cm 이하인 단일 결절 또는 다발성일 경우 개수가 3개 이하이면서 최대 직경이 4.5cm 이하이고 각 직경의 합이 8cm 이하일 경우를 적절한 간이식의 적응 대상으로 설정했다. UCSF 기준에 부합될 경우 간이식 후 1년 및 5년 누적생존율이 90% 및 75%로 밀라노 기준을 적용한 결과와 대등한 성적을 보인다고 보고하였다.⁸

이후 연구에서는 UCSF 기준을 이식 대상자 선정 기준으로 적용할 경우 이전의 밀라노 기준에 비해 10~20% 정도 이식 대상자

의 범위가 확대될 수 있는 것으로 보고하였다.⁹

그러나 간암에 대한 간이식 대상자 선정 기준을 정하는 목적이 이식 전 예후를 예측하고 적절한 수혜자를 선정하기 위한 것임을 고려한다면 UCSF 기준은 이식 후 외식편의 조직학적 소견을 기반으로 연구가 진행되었다는 태생적 단점이 있다. 다만 이후 연구에서 UCSF 기준을 이식 전 영상의학적 소견으로 전환하여 적용한 연구에서 UCSF 기준의 적정성을 보여주고 있으나 조직학적 소견과 영상의학적 소견의 불일치율을 감안해야 한다.¹⁰

(4) 생체 간이식에서 적용되는 확대 기준

밀라노 기준 및 UCSF 기준의 경우 C형간염 환자 및 뇌사자 간이식이 대부분인 서구의 경험을 바탕으로 한 연구이기 때문에 생체 간이식에 그대로 적용할 경우 지나치게 치료 기회를 제한한다는 비판을 피하기 어렵다. 특히 한국을 비롯한 아시아 대부분의 국가에서 주로 시행되고 있는 생체 간이식에서는 공여 장기가 가족 간 유대에 따른 기증이기 때문에 사회적 공유 자원이라는 개념을 적용받지 않고, 기증자 안전을 담보한다는 전제하에서는 기증의 제한이 없기 때문에 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준을 그대로 적용하기에는 부적절한 면이 있다.

따라서 한국, 일본, 대만, 홍콩 등 대부분의 아시아 국가에서는 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준보다는 완화된 기준을 적용하여 간암에 대한 간이식 적응증을 확대하고자 노력해 왔다. 형태학적 인자들만을 고려한 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준과 달리 혈청 알파태아단백 혹은 PIVKA-II와 같은 종양표지자를 기준에 이용하고 있다(표 2-6-10).

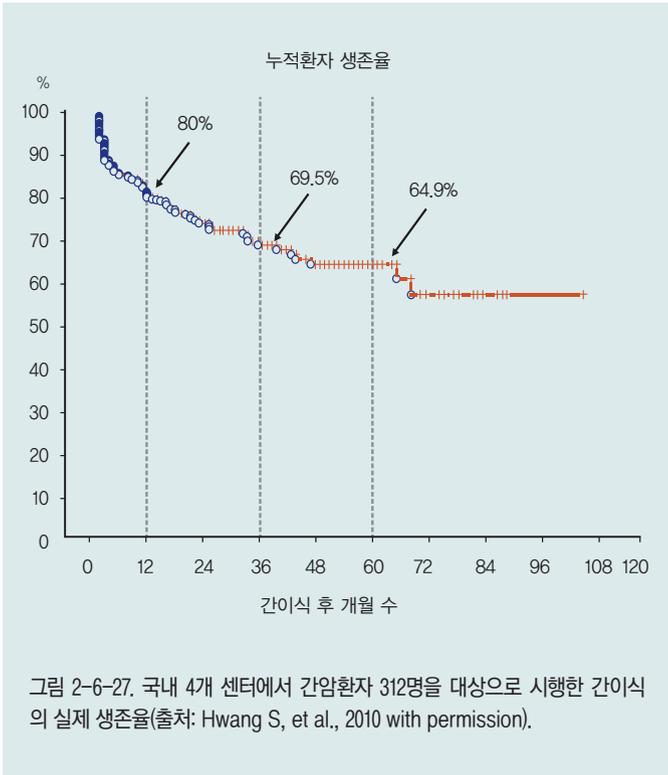
다양한 확대 기준을 적용하여 대부분 밀라노 기준을 적용했을 때와 유사한 성적을 보고하고 있는데, 간암 환자에서 간이식 대상의 범위를 5~54%까지 확대시키는 것으로 보고하고 있다.¹¹

다만 대부분의 확대 기준이 개별 센터의 경험 및 자료만을 토대로 만들어졌고 환자 다수를 대상으로 한 광범위 연구 혹은 다기관 연구를 통한 검증을 거치지 않은 단계여서 해당 센터에서만 주로 사용되고 있는 현실임을 감안해야 한다.

간암에 대해 생체 간이식을 적용하고자 할 때는 생체 간이식에서는 기증자 사망률이 0.15~1%이고 합병증 발생률이 5~66%로 불가피한 수술 위험도가 동반됨을 반드시 고려해야 한다. 또한 생체 간이식을 간암에 대한 완치적 치료로 받아들일 수 있는 5년 생존율의 적정선에 대해서는 논란의 여지가 있으나 생체 기증자의 수술 위험도를 감안할 때 용납될 수 있는 수혜자의 5년 생존율을 최소 50% 이상으로 설정하자는 것이 많은 전문가들의 의견이다.¹²

표 2-6-10. 간암에 대한 생체 간이식에서 적용되는 확대 적응증

기관명	적응증
서울아산병원(한국)	종양 최대 직경 5cm 이하 종양 개수 6개 이하 육안상(macroscopic) 혈관 침범이 없어야 함
서울대학병원(한국)	종양 최대 직경 5cm 이하 종양 개수 10개 이하 PIVKA-II ≤400mAU/mL
홍콩대학병원(중국)	종양 최대 직경 5cm 이하 종양의 개수는 상관없으나 미만성의 다발성 간암은 제외 육안상 혈관 침범이 없어야 함
교토대학병원(일본)	종양 최대 직경 5cm 이하 종양 개수 10개 이하 PIVKA-II ≤400mAU/mL
도쿄대학병원(일본)	종양 최대 직경 5cm 이하 종양 개수 5개 이하 PIVKA-II ≤ 400mAU/mL



3) 간이식 후 생존 성과 관리

(1) 3년 누적생존율, 밀라노 기준에 부합되면 80% 상회

간이식 후 필연적으로 사용해야 하는 면역억제제가 수혜자의 암 발생에 대한 감시 능력을 저하시킨다는 점 때문에 간이식 후 간암 재발률이 간절제술 후 재발률에 비해 현저히 높을 것이라고 우려되어 왔다.

국내 연구에서는 전국적인 통계자료를 대상으로 한 생존율 분석은 알려져 있지 않으나 2005년 보고된 국내 4개 센터의 간이식 312례를 대상으로 한 다기관 연구에서는 뇌사자 간이식 및 생체 간이식 후 3년 누적생존율이 각각 61.1%, 73.2%였으며 2년 무병생존율은 각각 79.7%, 81.6%였다(그림 2-6-27).¹¹

각 기관별로 시행한 단일 센터의 후향적 연구결과를 보면 우리나라는 서구에 비해 생체 간이식의 비중이 월등히 높고 보다 확대된 간암 적응증을 적용하고 있지만, 생존율은 서구의 보고와 대등하거나 양호한 결과를 보인다. 다만 국내 각 센터의 경험에서도 밀라노 기준에 부합될 경우 3년 생존율이 78~91%이고 부합되지 않을 경우 42~66%로 현저한 차이를 보여 생체 간이식에서도 무분별한 확대 기준을 적용하는 것은 경계해야 하며 향후 최근 자료를 포함한 전국적인 다기관 연구로 국내 환자 및 간암의 특성을 고려한 적용 기준을 마련하는 것이 필요하다.

(2) 간이식 후 추적 관찰

간이식 후 간암 재발을 발견하기 위한 추적 관찰은 아직까지 표준화된 방법은 없으며 대부분의 기관이 간절제술 후 재발을 발견하기 위한 추적검사 방법을 준용하고 있다.

혈청 알파태아단백 및 PIVKA-II 등과 같은 종양표지자와 CT, MRI 등과 같은 영상검사가 추적 검사법의 기본이지만 기관별로 방법 및 간격은 차이가 크다. 다만, 대부분 간암의 발생 시기가 이식 후 첫 2년 이내에 집중적으로 발생한다는 점과 3~5년 이후 재발률이 급감한다는 점을 감안하여 추적 관찰 간격 및 방법을 달리하고 있다.¹⁴

(3) 간암 재발의 양상 및 치료

① 간암 재발의 양상

최근 향상된 치료 성적에도 불구하고 간이식 후 간암의 재발 빈도는 밀라노 기준에 부합되는 경우 5년 내 10~20%, 부합되지 않는 경우 3년 내 30~50% 빈도를 보인다고 보고되고 있다. 간이식 후 간암의 재발 양상은 간절제술과는 다른 양상을 보인다. 간절제술 후에는 주로 국소 재발이 흔한 반면, 간이식 후에는 혈행성 파급을 통한 간외 재발이 더 흔히 나타난다. 간외 전이가 단독으로 발생한 경우가 53%로 가장 많고, 간외 및 간내 재발을 동반한 경우가 31%, 간내 재발이 16%의 순이다. 간외 전이 장소로는 폐(43%)와 뼈(33%)가 흔하다. 그 외 주위 림프절, 부신, 뇌 등에도 전이된다.¹²

간이식 후 재발된 간암은 대부분 진행 경과가 빠르고 예후가 매우 불량하다. 이식 후 재발까지의 기간은 평균 4.5~12.3개월로 대부분 이식 후 3년 이내에 발생하며 재발 후 평균 생존기간은 6.1~12개월인 것으로 보고되었다.¹³

② 재발 간암의 치료

간이식 후 간암 재발의 경우 아직 효과적인 항암요법이 정립되지 않았으며 주목할 만한 결과를 보여주지도 못하고 있는 실정이다. 따라서 재발 병소의 치료효과는 제한적인 국소 치료로서의 효과 정도로 기대할 수 있다. 치료 방법은 재발 위치와 범위에 따라 사안별로 결정한다.

(4) 재발 방지를 위한 고려

간이식 후 면역억제제의 사용은 간암 재발의 촉진인자가 될 수 있다. 따라서 간암으로 간이식을 시행한 이후에는 거부반응의 위험과 간암 재발의 위험 사이 균형을 매우 조심스럽게 유지하면서 면역억제제를 사용해야 한다. 그러나 아직까지 간이식 후 특정 면역억제제의 선택이 간암 재발의 위험을 낮추고 환자 생존율을 향상시킨다는 결과를 보여준 확증적인 연구는 없다.

항증식 효과를 가지는 mTOR(Mammalian Target of Rapamycin) 억제제 사용이 간암 환자의 간이식 후 재발률을 감소시켜 높은 환자 생존율을 보인다는 보고가 있었으나 대규모 집단을 대상으로 한 전향적 비교 연구는 시행된 바 없다.¹⁵ 간이식 후 효과적인 보조 항암화학요법(adjunct chemotherapy) 또한, 현재까지는 일부 소규모 연구에서만 효과가 있는 것으로 보고되어 권고할 만한 방법은 없다.¹⁶

4) 간이식 대기 중 관리와 병기 감소

(1) 간이식 대기 중 환자 관리

간이식 대기자 중 간암을 동반한 환자의 경우 등록 후 간이식까지의 대기 기간이 문제가 된다. 미국의 경우 간암 환자가 UNOS(United Network for Organ Sharing)에 간이식 대기자로 등록하면 T2 병기 이내에 한해 MELD(Model-for-end Stage Liver Disease) 점수 22를 부여하고 대기 기간이 매 3개월 경과할 때마다 10%의 가산점을 주어 간암 환자의 대기 기간을 줄여 대기 중 탈락률(drop-out rate)을 줄이고자 노력하였다.¹⁷

국내에서는 뇌사자 장기의 배분 시스템이 미국과는 달리 MELD 점수에 근거하지 않고 차일드-퓨(Child-Turcott-Pugh, CTP)

점수를 기반으로 한 KONOS 등급제로 관리되고 있기 때문에 간암 환자에 대한 가산점이 없다. 환자의 CTP 점수가 7점이면서 밀라노 기준에 부합되는 환자를 KONOS 등급 2B로 분류하고 있어 뇌사 기증자의 숫자가 상대적으로 적은 국내 현실에서는 단 기간에 간이식을 받을 가능성은 매우 낮다.

따라서 적절한 생체 간 기증자가 없는 간암 환자의 이식 대기 중 이탈률을 줄이기 위해서는 장기배분 시스템의 개선이 필요하다. 또한, 적어도 3개월 간격으로 영상검사를 시행하여 간암의 진행 여부를 파악해야 하며 종양의 진행을 막기 위한 치료를 시도해야 한다.¹⁸

현재까지의 연구 결과로는 이식 대기기간이 적어도 6개월 이상이며 주로 UNOS T2(단일 결절, 직경 2~5cm 혹은 3개 이하의 결절, 최대 직경 3cm 이하)인 경우에 한해서 이식 대기 중 교락치료(bridging therapy)를 권고하고 있으며 UNOS T1(단일 결절, 직경 2cm 이하)의 경우에는 교락치료의 효과가 입증되지 않았다.¹⁹ 치료 방법으로는 주로 경동맥화학색전술, 고주파열치료를 사용하지만 아직 명확한 근거를가지고 우선적으로 추천할 만한 방법은 없다.

(2) 간이식 전 병기 감소

간이식 전 간암의 병기가 밀라노 혹은 UCSF 기준에서 벗어나는 경우 다양한 국소치료를 이용하여 병기 감소를 시도할 수 있다. 병기 감소의 일차 목적은 간이식을 시행하기에 적절하지 않은 간암을 간이식 전에 치료함으로써 병소의 크기 혹은 개수를 경감시켜 간이식을 시행하기에 적합한 병기로 전환시키는 데 있다. 이식 대기 중 재발 여부를 관찰할 수 있어 좋은 예후를 보일 환자를 선정하는 의미도 있다.

대부분의 연구가 경동맥화학색전술 혹은 고주파열치료를 적용하였으며 23~90%의 환자에서 간암의 병기 감소가 있었던 것으로 보고되었다. 치료 방법에 따른 적용의 한계는 있으나 일반적으로 종양 크기가 8cm보다 작거나 종양 개수가 5개 이하인 경우 병기 감소가 효과적인 것으로 알려져 있다.²⁰ 대부분의 연구가 밀라노 기준을 채택하고 있으며 병기 감소 후 최소한 3개월 이상 추적 관찰 기간을 가지도록 권고한다.^{19, 20}

그러나, 간이식 전 병기 감소의 효과는 아직 논란이 많다. 실제로 병기를 감소시켜 간이식 후 예후를 향상시킨다기보다는 이식 전 다양한 치료 반응을 보고 종양의 생물학적 동태(biologic behavior)를 간접적으로 평가함으로써 간이식 후 좋은 예후를 보일 환자를 선정하는 의미가 더 크다는 의견이 지배적이다. 또한 모든 연구가 뇌사자 간이식을 대상으로 하고 있기 때문에 비교적 이식 전 대기 기간은 짧고 대상자 선정에 있어 보다 확대된 적응증을 적용하고 있는 생체 간이식에서는 병기 감소의 역할에 대한 별도 연구가 필요한 상황이다.

(3) 구제 간이식(salvage liver transplantation)

간암의 이식 전 치료로서 간절제술을 우선 시행하고 간이식은 이후 잔기능의 악화나 간암의 재발 시점으로 미뤄두는 경우는 구제요법(salvage treatment)으로서의 의미를 가지기 때문에, 간절제술 후 시행되는 간이식을 구제 간이식이라고 한다. 간이식 전 간절제술은 당장 기증자가 없어 생체 간이식 혹은 뇌사자 간이식을 시행할 만한 조건이 되지 않는 경우 교락치료로서 의미가 있다. 절제 후 조직학적 검사를 통해 수술 전 영상검사보다 더 정확하게 종양 범위 및 진행 정도를 파악할 수 있고 조직학적인 특성이 불량한 환자들은 일정 기간 관찰 후 조기 재발 등의 이유로 이식 대상자에서 제외하는 여과 효과(filtration effect)가 있을 수 있다.^{21,22}

그러나, 이식 전 간절제술이 수술로 인한 해부학적인 구조의 파괴와 복강 내 유착 등으로 인해 이후 간이식의 기술적인 난이도를 높여 이식을 불가능하게 하거나 이식 후 수술합병증의 발생을 높일 수 있다는 우려도 있다. 최근 보고들에 따르면 기존 우려와는 달리 수술적 환경이 이식 전 비수술적인 치료를 받은 환자들과 크게 다르지 않고 수술 후 합병증 발생률 또한 크게 다르지 않은 것으로 보고되고 있다.²³ 다만 절제를 받은 환자의 이식 가능 여부에 대한 판단 기준과 적절한 이식 시점은 통일된 기준이 마련되지 않아 후속 연구가 필요하다.

요약

- 간암 치료법으로서의 간이식은 한때 재발률이 높아 포기하다시피 했으나, 밀라노 기준이나 UCSF 기준을 적용하여 70% 이상의 5년 생존율을 얻음에 따라 간암에서 간이식이 다시 활성화되었다. 근래 간암을 동반하는 경우가 전체 간이식의 40% 정도를 차지하며 계속 증가세를 나타내고 있다.
- 한국을 비롯하여 생체 간이식이 활발한 국가에서는 밀라노 기준보다 확장된 선정 기준을 적용하고 있으나, 보편화를 위해서는 보다 근거 수준이 높은 임상연구 결과가 필요하다.
- 국내 경험에서는 밀라노 기준에 부합될 경우 3년 생존율이 78~91%이고 부합되지 않을 경우 42~66%로 현저한 차이를 보이고 있다. 따라서 전국적인 다기관 연구로 국내 환자 및 간암의 특성을 고려한 적용 기준을 마련하는 것이 필요하다.
- 간이식 후 재발 위험을 경감시키는 요법이나 재발 후 치료 방법은 아직 효과적인 방안이 마련되지 않아 보다 객관적이고 전향적인 연구가 필요하다.
- 간이식 대기 중 병기감소 및 교락치료 효과는 아직 논란의 여지가 있으며, 특히 생체 간이식에서의 역할은 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-734.
2. UNOS. 1996 Annual Report of U. S. Scientific Registry of Transplant Recipients and OPTN. Virginia; United Network for Organ Sharing. 1996.
3. Nathan H, Segev DL, Mayo SC, Choti MA, Cameron AM, Wolfgang CL, et al. National trends in surgical procedures for hepatocellular carcinoma: 1998-2008. *Cancer* 2012;118:1838-1844.
4. Furukawa H, Shimamura T, Suzuki T, Taniguchi M, Nakanishi K, Yamashita K, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:533-538.
5. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2005;11:1265-1272.
6. van der Putten AB, Bijleveld CM, Slooff MJ, Wesenhagen H, Gips CH. Selection criteria and decisions in 375 pa-

- tients with liver disease, considered for liver transplantation during 1977–1985. *Liver* 1987;7:84–90.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
 8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Waston JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
 9. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873–883.
 10. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006;12:1761–1769.
 11. Hwang S, Lee SG, Belghiti J. Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:443–448.
 12. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G, et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:29–34.
 13. Yokoyama I, Carr B, Saito H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991;68:2095–2100.
 14. Roberts JP. Tumor surveillance—what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(Suppl 2):S45–S46.
 15. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1834–1842.
 16. Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR, Imagawa DK, Farmer DG, Northcross P, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:734–741.
 17. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology* 2012;56:149–156.
 18. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D, et al. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 2):S98–S108.
 19. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
 20. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocel-

- lular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557.
21. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238:508-519.
 22. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885-893.
 23. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:741-746.

3. 국소치료술

국소치료술은 심한 간기능 부전이나 혈액응고장애가 없으면서 간절제술이나 간이식을 하지 않기로 결정하는 상황에서 주로 시행하는 치료법이다. 간암 크기가 대개 3cm 이하, 개수가 3개 이하인 경우에 시행하는 것이 일반적이나, 단일 종양인 경우에는 5cm까지도 치료하기도 한다. 최근에는 경험과 성적이 향상되어 간절제술을 대신하는 개념으로 사용하는 경우가 증가하고 있다.

국소치료법의 종류는 고주파, 마이크로웨이브, 레이저와 같이 국소적으로 열을 발생시켜 고온으로 종양을 치료하는 방법과 냉동요법(cryotherapy)과 같이 극저온을 유발시켜 치료하는 방법이 있다. 그 외에 에탄올이나 아세트산과 같은 화학물질을 국소적으로 주입하여 치료하는 방법이 있다. 현재 국내에서는 고주파를 이용한 국소치료술이 유용성과 안전성이 입증되어 임상에서 가장 널리 사용하고 있다.

1) 고주파열치료술

간암의 국소치료술 중 가장 널리 사용하는 방법으로 1990년대 초 간암 치료에 도입되었고 국내에는 1999년부터 임상적으로 이용되었다. 고주파열치료술을 이용하기 이전에는 에탄올을 이용한 국소치료술을 많이 이용했는데 치료 가능한 종양 크기가 작고 여러 번 시술해야 하는 단점이 있었다. 이에 비해 고주파열치료술은 에탄올주입술보다 치료할 수 있는 종양 크기가 크고 한 번의 시술로 마칠 수 있어 에탄올주입술을 대체하는 대표적인 국소치료술로 자리잡고 있다.

(1) 치료 방법

고주파열치료술은 초음파로 종괴를 확인하고 그 부위에 전기전극을 천자한 후 매우 빠른 고주파 교류 전류를 흘려 넣음으로써 종양 내 분자 사이의 마찰을 유도하여 종양과 그 주변 조직이 가열되어 응고성 괴사를 일으키는 치료법이다(그림 2-6-28).

국내에서는 대부분 진정제 및 수면유도제를 환자에게 투여하여 의식진정(conscious sedation)을 유도한 후에 천자침이 들어갈 자리를 국소마취 후 초음파 유도하에서 시행하지만 외국에서는 전신 마취하여 CT 유도로 시행하는 경우도 많다. 치료를 하고자 하는 종양에 정확히 전기전극을 위치시키는 것이 매우 중요하고, 이를 위해 실시간 모니터링이 가능한 초음파를 주로 이용하며, 최근에는 CT/MRI와 초음파 영상을 융합하는 다영상매체 융합초음파기기(multimodality US fusion)를 이용한 시술이 증가하고 있다. 필요에 따라서는 개복한 후 천자를 시행하기도 하며 복강경으로 고주파열치료술을 시행하기도 한다. 간의 양엽에 종양이 있는 경우에는 개복한 후 한쪽 엽은 절제술을 하고 나머지 엽의 종양은 국소치료술을 이용하여 치료하기도 한다.

(2) 치료 적응증

대부분 최대 직경 3cm 이하, 3개 이하의 간암을 치료 대상으로 하지만 절대적인 적응증은 아니다. 시술자에 따라 여러 개의 천자침을 삽입하거나 경동맥화학색전술 등의 다른 치료법과 병합 등으로 더 큰 종양을 치료하기도 한다. 비적응증은 영상 유도가 되지 않을 경우, 출혈 소인이 상당한 경우, 심한 간기능 저하 등이다. 간암이 횡격막, 대장 등 인접 장기와 맞닿아 있어 손상이 우

려되는 경우 인위적으로 복수를 만들어 안전하게 치료하기도 한다.

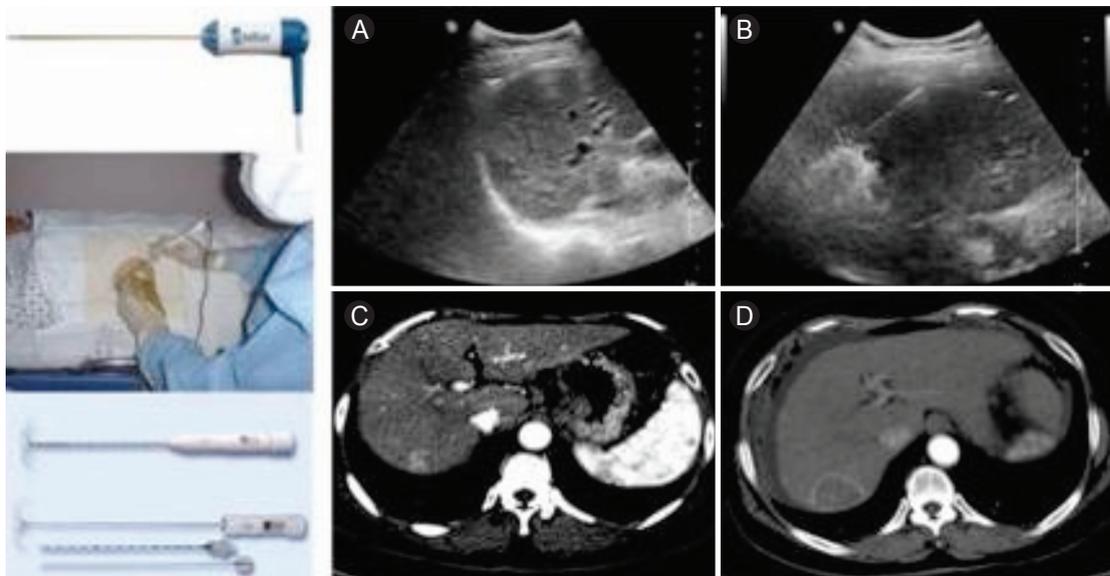


그림 2-6-28. 고주파열치료술의 실례. 국소 마취 후 전극을 천자하며(왼쪽), 치료하기 전의 초음파 영상 및 CT 영상(A, C)과 치료 과정 중의 초음파 영상(B) 및 치료 후의 CT 영상(D).

(3) 간절제술에 버금가는 치료 성적

2007년 환자 674명을 대상으로 한 보고에서 고주파열치료술 시행 후 3년 생존율은 69.5%, 5년 생존율은 58%, 완전 괴사율은 97.7%였다(그림 2-6-29).¹ 2013년 1,305명을 대상으로 한 연구에서는 3년 생존율 77.9%, 5년 생존율 59.7%, 완전 괴사율은 94.8%로 간절제술에 버금가는 성적을 보고하고 있다.² 대한간암연구회와 중앙암등록본부의 『간세포암 무작위등록사업 보고』에서는³ 고주파열치료술을 초치료로 시행받은 환자 261명의 생존율이 3년 77.4%, 5년 58.2%로 나타나 간암의 효과적인 완치적 치료법임을 보여주고 있다. 외국의 한 최근 연구도 1,170명 환자의 3년, 5년 생존율이 각각 80.5%, 60.2%로 보고되어 우수한 성적을 보이고 있다.⁴

고주파열치료술의 치료 성적이 자주 간절제술의 성적에 비견되지만 고주파열치료술이 간절제술을 대체할 수 있는지에 대한 연구는 많지 않다. 최근까지 두 개의 무작위 연구에서 간절제술과 고주파열치료술의 생존율과 재발률은 별 차이가 없다고 보고되었으나,^{5,6} 한 연구에서는 생존율과 재발 모두 간절제술이 우월하다고 상반되게 보고되어⁷ 앞으로 추가 연구가 필요하다.

고주파열치료술의 합병증은, 2,320명을 대상으로 한 대규모 연구에서 사망률 0.3%, 주요 합병증 발생률 2.2%로 보고하였으며⁸ 1,305명을 대상으로 한 최근 국내 연구에서도 사망률 0%, 주요 합병증 발생률 2%로 보고하여 비교적 안전한 치료 방법임을 증명하였다.²

(4) 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병합요법

고주파열치료술은 국소 치료로 효과적인 방법이지만 아직 간절제술을 대체할 수 있는 치료법으로 자리매김하기에는 근거가 부



족하다. 하지만 경동맥화학색전술과 병합하여 고주파치료술의 효과를 증대시킬 수 있다면 수술적인 방법을 대체할 수 있는 방법으로 자리잡을 것으로 기대한다.

경동맥화학색전술과의 병합요법은 고주파열치료술 단독보다 유의하게 큰 응고범위(coagulation diameter)를 보이며 고주파열치료술에서는 종양이 혈관 주위에 있는 경우 주위 혈관에 의한 열감쇄 효과(heat sink effect)에 의해 찌그러진 모양의 응고가 발생하는 데 비해 병합요법에서는 열감쇄 효과가 없는 완전한 타원형 또는 구형에 가까운 일정한 모양의 응고범위를 만들 수 있어 더 효과적인 치료효과를 기대할 수 있다.⁹ 3cm 이하, 3개 이하 또는 5cm 이하 1개의 간암에 대한 간절제술과의 비교 연구에서 5년 국소 재발률이 5%이며 수술과 비교하여 전체 생존율 및 무재발생존율에 차이가 없는 것으로 보고되었으며¹⁰ 최근 보고된 7cm 이하의

간암을 대상으로 한 전향적 무작위 연구에서 병합요법을 받은 환자 94명은 고주파열치료술만 받은 95명에 비해 4년 생존율(각 61.8%, 45%), 무병생존율(각 54.8%, 38.9%) 모두에서 우월한 효과가 있다고 하였다.¹¹

(5) 저평가된 고주파열치료술 수가

고주파열치료술은 국내에서 1999년부터 시행되었지만 10여 년간 건강보험 적용을 받지 못하다가 2009년에야 적용받기 시작하였다. 하지만 현재 고주파열치료술의 보험 수가는 다른 주요 간암 치료법의 수가에 비해 매우 저평가된 상황이다(표 2-6-11). 또한, 초음파 유도하에서 고주파열치료술을 시행하는 경우 시술 전후에 초음파 조영제를 사용하는 것이 도움이 되지만 현재는 보험 적용을 받지 못하여 시술에 어려움이 있다.

2) 에탄올주입술

에탄올주입술은 간편하고 합병증이 적으며 시술 위치에 따른 제한이 적다는 장점이 있다. 그럼에도 불구하고 여러 번 시행해야 하는 번거로움과 내부에 격막이 있는 경우 충분한 괴사를 유도하기 어렵고, 고주파열치료술의 성적 향상 등으로 인해 최근에는 시술이 많이 줄어들었다. 간내 담관 주위에 근접하여 담관 손상이 우려되는 경우 등 고주파열치료술을 시행하기 어려운 경우에 대안으로 사용하기도 한다.

표 2-6-11. 간암 주요 치료의 종류별 수가

치료 종류	1회 치료 완료 수가 (단위: 원)
간이식 [*]	6,226,240
간절제술 [†]	1,009,660
고주파열치료술 [‡]	121,950
경동맥화학색전술 [§]	1,973,670
3차원입체조형치료 [§]	2,992,200

^{*}생체 우엽 수혜자 수술비.

[†]엽 절제술(lobectomy) 수술비.

[‡]3cm 이하, 유도료 및 시술 후 CT 비용 제외.

[§]첫 번째 시술 시, [§] 20회 기준.

출처: 건강보험 요양급여 비용, 대한병원협회 2013년 1월 현재.

(1) 치료 방법

에탄올주입술은 초음파 유도하에 간암의 위치를 파악하고 측면에 여러 개 구멍이 있는 바늘을 이용하여 종괴를 직접 천자한 후 99% 순수 알코올을 주입하여 간암의 용해 및 괴사를 유도하는 치료법이다. 대체로 1회 주입량은 10 ml 정도로 제한하므로 종양 크기에 따라 1~2일 간격으로 수 차례 반복, 시행된다.

(2) 치료 성적: 2cm 이하 종양에서 고주파열치료술과 견줄 만해

1995년 이전 한 단일 기관의 에탄올주입술 치료 성적이 3년 생존율 57%로 보고되었다.¹² 2003년 환자 100명을 대상으로 한 연구에서는 3년 생존율 88%를 보고하였으며¹³ 2007년 68명을 대상으로 한 연구에서는 3년 생존율 71%, 5년 생존율 39%로 보고하였다.¹⁴ 특히, 4개의 고주파열치료술과 무작위 비교한 연구들의 메타 분석에서 에탄올주입술은 2cm 이하의 종양에서는 고주파열치료술과 견줄 만한 효과를 보였다.¹⁵

3) 국소치료술의 동향 및 전망

현재 국소치료술은 간암 치료의 효과적인 방법의 하나로 널리 사용되고 있으며, 보다 안정적이면서 효과적인 국소치료술의 개발, 다른 치료 방법과 병합치료 등을 이용한 치료효과 극대화를 위한 많은 연구가 이루어지고 있다.

과거 초음파로 보이지 않던 종양은 국소치료술을 적용하기 어려웠으나 최근 CT나 MRI 영상을 초음파 영상과 융합하는 영상융합기술을 이용하거나 초음파 조영제를 주입하여 위치를 확인한 후 국소치료술을 시행하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한, 비가역적 전기천공법(irreversible electroporation)은 치료한 부위 주변 장기의 손상이 적은 것으로 알려져 있어 정상 조직과 인접한 종양을 안전하게 치료할 수 있는 방법으로 기대된다.

기존 고주파열치료술의 결정적인 단점은 주변 혈류가 있는 경우에는 열감쇄 효과에 의해 효과가 떨어지는 경향이 있다는 것이다. 극초단파(microwave) 치료는 주위 혈류에 의한 영향을 덜 받고, 폐나 뼈와 같은 전기전도가 좋지 않은 조직에도 효과적인 것으로 알려져 향후 연구가 기대되는 치료 방법이다.

다양한 국소치료술의 발전과 더불어 앞으로 간암의 국소치료 성적은 점점 좋아질 것으로 기대되며, 간암의 초치료법으로서 간

절제술을 대체할 수 있을지에 대해서는 향후 체계적인 추가 연구가 필요하다.

요약

- 고주파열치료술은 간암 크기가 3cm 이하, 3개 이하인 경우가 일반적인 적응증이며 간절제술에 버금가는 생존율을 나타내고 있으나 두 치료 간의 우월성에 관한 비교연구 결과는 아직 결론을 내리기 충분하지 않다.
- 국내 고주파열치료술의 적응증과 치료효과를 제고하기 위한 연구가 필요하다. 특히, 간기능이 보존된 간경변증 환자에서 발생한 비교적 작은 크기(< 3cm)의 간암에서 고주파열치료술과 간절제술 간 비교 연구가 필요하다.
- 에탄올주입법은 최근 고주파열치료술로 대체되는 경향이나 간편하고 합병증이 적으며 시술 부위의 제한이 적다는 장점도 있다. 특히, 2cm 이하 크기의 종양은 치료 성적이 고주파열치료술과 비등하다.
- 고주파열치료술의 적정 보험수가 산정이 필요하며 초음파 조영제 및 융합 영상에 대한 보험급여 적용을 검토할 필요가 있다.

참고문헌

1. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
2. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89-97.
3. 대한간암연구회, 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
4. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577;quiz 578.
5. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
6. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
7. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912.
8. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with per-

- cutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451.
9. Sugimori K, Nozawa A, Morimoto M, Shirato K, Kokawa A, Saito T, et al. Extension of radiofrequency ablation of the liver by transcatheter arterial embolization with iodized oil and gelatin sponge: results in a pig model. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:849-856.
 10. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266.
 11. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-432.
 12. 엄순호, 류호상, 박미라, 이재원, 이성준, 이구 등. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1998;32:757-772.
 13. 강현우, 김윤준, 김강모, 강정목, 김수환, 김진현 등. 한국인 간세포암 환자에서 경피적 에탄올주입술의 치료 효과. *대한소화기학회지* 2003;42:502-509.
 14. Sung YM, Choi D, Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Radiol* 2006;7:187-192.
 15. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.

4. 경동맥화학색전술

1) 경동맥화학색전술의 전개

(1) 임상 도입에서 생존율 개선 입증까지

경동맥화학색전술의 역사는 1977년 일본의 야마다(Yamada Ryusaku) 박사가 간암 환자에서 간동맥을 통해 색전물질인 젤폼에 항암제를 섞어 투여하면서 시작되었고, 1980년대에 접어들면서 리피오돌에 항암제를 섞어 투여하고 간동맥색전술을 추가로 시행하는 것이 보편화되면서 경동맥화학색전술이라는 이름으로 정립되었다.¹

국내에서는 1987년에 처음 시술된 이후 간암의 중요한 치료법으로 자리잡아 왔으며 1992년부터 미세도관을 이용한 경동맥색전술이 이루어지면서 종양에 최대한 근접하여 치료하기 시작하였다. 경동맥화학색전술이 간암 환자의 중요한 치료법임에도 불구하고 서구에서는 2000년대 초까지 의미 있는 치료로 받아들이지 않았다. 2002년에 경동맥화학색전술이 간암 환자의 생존율을 향상시킬 수 있다는 연구가 발표되면서 경동맥화학색전술의 효과가 세계적으로 확고히 인정받기에 이르렀다.^{2,3}

(2) 넓은 적응증을 가진 치료법

경동맥화학색전술은 심한 간기능 부전을 동반하지 않고 간외 전이가 없으면서 간절제술이나 국소치료가 어려운 환자에게 일반적으로 적용되는 간암 치료법이다. 국내에서 가장 많은 환자에 적용하고 있는 치료법으로 작은 간암부터 혈관 침범 등을 동반한 진행된 간암까지를 대상으로 광범위하게 이루어지고 있다. 크기가 작은 종양에서는 4년 생존율이 67%에 이른다는 보고도 있어 간절제술이나 국소치료가 어려운 환자에서 완치적 효과를 나타내기도 한다.⁴ 혈관 침범이나 간외 전이가 있는 경우에도 효과적인 완화적 치료로 적용되기도 한다.

경동맥화학색전술은 보존적 치료만을 받는 환자에 비해 분명한 생존율 향상을 기대할 수 있는 치료법이지만 구체적인 대상 환자에 대해서는 논란이 있다.^{2,3} 미국과 유럽지역에서는 종양이 매우 크거나 다발성이면서 혈관을 침범한 증거가 없고 간기능이 잘 보존된 환자만을 적응 대상으로 본다. 하지만 국내를 비롯한 아시아지역에서는 주문맥의 광범위한 혈관 침범이 있거나 간기능 저하가 심하지 않다면 큰 제약 없이 광범위하게 시행할 수 있는 치료법으로 간주되고 있다. 국내에서는 기관에 따라 주간문맥의 침범이 있더라도 간기능이 좋은 일부 환자에서 적극적으로 치료하기도 한다.

2) 경동맥화학색전술의 실제

(1) 기본 원리와 치료 방법

경동맥화학색전술은 간실질이 주로 간문맥으로부터 혈류를 공급받지만 간암 조직은 간동맥으로부터 주로 혈류를 공급받는 특성을 이용하는 치료법으로 동맥의 색전 효과와 항암제의 항암 효과를 동시에 추구한다. 종양에 혈류를 공급하는 동맥을 선택적으로 차단하면 직접적으로 종양의 허혈성 괴사를 일으킬 뿐 아니라, 종양 조직의 혈류가 감소됨으로써 주입된 항암제가 종양 조

직에 고농도로 더 오래 머물게 되고 허혈로 인해 종양 세포막의 펌프 기능이 저하되어 더 많은 양의 항암제가 종양 세포 내로 유입되는 효과가 나타난다.

경동맥화학색전술에는 다양한 종류의 색전물질 및 항암제가 사용되고 있는데, 그 중 가장 널리 시행되는 색전물질은 리피오돌과 젤폼이다. 리피오돌은 항암제를 운반하는 역할을 하며 젤폼은 항암제 주입 후에 혈관을 색전하는 용도로 사용된다. 시술 방법은 사타구니 부근의 대퇴동맥을 통해 가느다란 도관(catheter)을 삽입하여 간암으로 가는 동맥 혈류를 찾는 것이 기본이다. 이후 그 원위부에 선택적으로 항암제를 섞은 리피오돌을 주입하여 항암약물 치료를 하고 그 영양동맥의 혈류를 젤폼으로 차단하여 간암의 괴사를 유도한다(그림 2-6-30).

(2) 시술 중 영상검사

경동맥화학색전술을 개발한 일본에서는 혈관조영 장비와 CT를 융합한 형태의 IVR-CT(Interventional Radiology-CT) 장비를 이용하여 시술 전 CTHA(CT Hepaticarteriography)와 CTAP(CT Arteriopography), 간동맥 분지의 선택적 CTHA, 리피오돌 투여 후 CT 등을 시행한다. 혈관조영술이나 3 phase CT에서 보이지 않는 결절을 추가로 찾거나, 결절의 혈류 양상을 분석하여 진단과 치료에 활용하거나, 영양 공급 혈관을 정확하게 찾고 치료의 완전성을 평가하여 효과적인 화학색전술을 시행하는데 이용하고 있다.

국내에는 2007년부터 C-arm CT를 도입하여 경동맥화학색전술에 사용하고 있다. 이는 IVR-CT처럼 CT와 혈관조영 장비를 융합한 형태가 아니라 혈관조영 장비에 있는 X-ray 튜브-디텍터 유닛을 회전시켜 CT보다 공간 해상도가 뛰어난 단면 영상을 얻는 방법이다. CT 영상보다 잡음이 많지만 동맥에 조영제를 직접 주입하면서 고해상도의 영상을 얻을 수 있어, 1cm 이하의 과혈관성 종양을 CT보다 민감하게 찾을 수 있고, 영양 동맥을 삼차원적으로 표현하고, 미세도관으로 영양 동맥을 초선택할 때 유도반

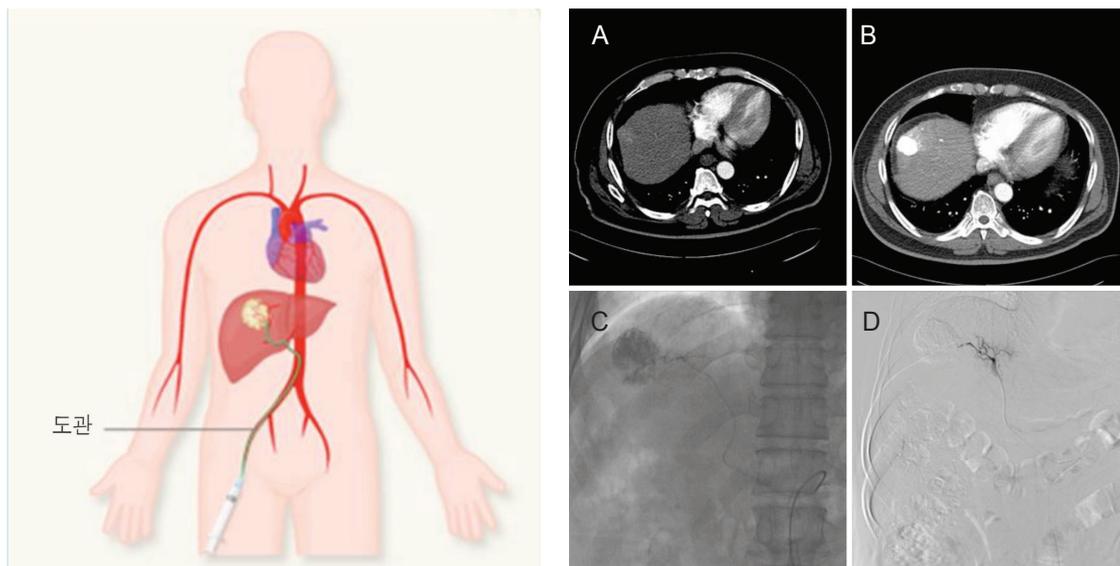


그림 2-6-30. 경동맥화학색전술 방법과 치료 실례. 우측 사타구니 부근의 대퇴동맥을 통해 도관을 삽입하여 간암으로 가는 혈류를 찾음(왼쪽). 치료하기 전의 CT 영상과 혈관 촬영 영상(A, C) 및 치료 후의 CT 영상과 혈관 촬영 영상(B, D).

을 수 있어 초선택적 화학색전술의 정확성을 높이는 데 기여하고 있다.

(3) 치료 성적

① 계속되는 생존율 개선

경동맥화학색전술은 매우 광범위한 환자에서 다양하게 사용되므로 전체 환자를 대상으로 한 환자군의 치료효과와 세부 환자군의 치료효과를 구분하여 기술해야 한다. 이는 경동맥화학색전술의 치료효과를 이해하는 데 필수적이다.

전체 대상 환자의 치료효과를 보면 국내 초기 경동맥화학색전술 보고에서는 1988년 24명의 보고에서 6개월 생존율이 57.6%⁵ 정도로 보고했으나 1996년 1,067명의 보고에서는 1년 생존율 60.6%, 3년 생존율 29.1%였고,⁶ 2008년 512명의 보고에서 1년 생존율 78%, 3년 생존율 47%로 보고하였다(그림 2-6-31).⁷ 단일 기관의 전체 코호트 성적은 1995년 이전에는 1년 생존율 31~64.5%, 3년 생존율 9~13.9%로

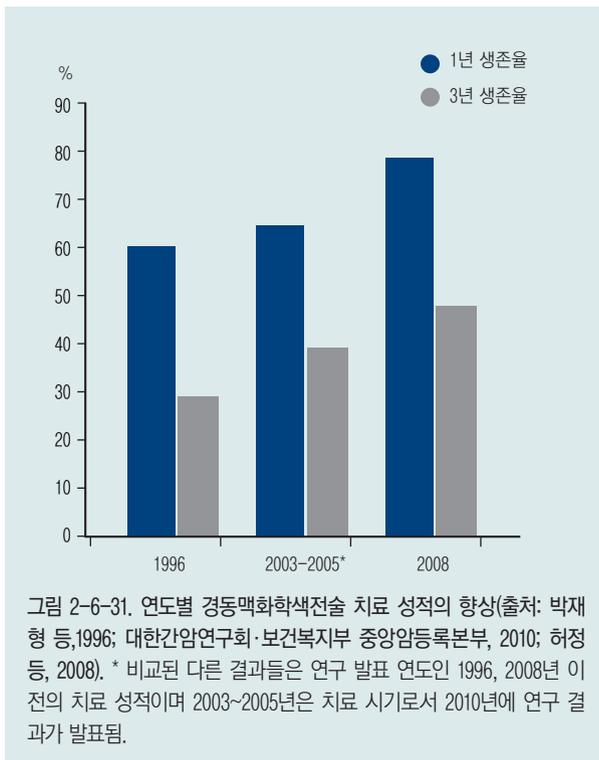
보고되었으며,^{8,9} 『간세포암 무작위등록사업 보고』에서는 1,776명의 경동맥화학색전술을 초치료로 시행받은 환자에서 3년 생존율 39.3%로 나타나 경동맥화학색전술의 치료 성적이 계속 향상되고 있음을 보여준다.¹⁰

② 완치적 치료로서의 가능성

국소성 간암의 치료효과는 비교적 좋은 편이어서 4cm 이하의 결절형 간암에서 분엽성 또는 세분엽성 경동맥화학색전술을 시행한 경우 4년 국소재발률 및 생존율은 각각 33% 및 67%로 보고되었다. 이는 경동맥화학색전술이 일부 환자에서 완치적 개념으로 사용될 수 있음을 보여주었다.⁴

수술적 치료가 가능하였으나 최초로 경동맥화학색전술을 받은 환자를 대상으로 한 국내 코호트 연구에서 추후 간절제술을 받은 환자와 경동맥화학색전술만을 지속적으로 받은 환자군을 비교했는데 UICC 병기 T3N0M0 또는 CLIP 병기 1-2의 간암에서는 경동맥화학색전술만 시행한 군에서 간절제술을 받은 군과 비슷한 치료효과를 보였다. UICC 병기 T1-2N0M0 간암에서도 리피오돌이 충전된 경우에는 간절제술군과 비슷한 치료효과를 관찰하였다.¹¹

경동맥화학색전술의 좋은 예후 인자가 작은 종양, 결절형, 과혈관성 종양, 세분엽성 색전술, 리피오돌의 지속적 축적이 있는 경우이므로 과혈관성의 작은 종양에서 세분엽 색전술을 통해 리피오돌의 충만을 달성할 수 있는 경우는 간절제술의 효과와 비슷한 성적을 기대할 수 있다.



③ 적용 범위의 확대: 간문맥을 침범한 간암

간문맥을 침범한 간암의 치료 성적은, 국내 보고에서 전체 환자를 대상으로 한 경우는 중앙 생존기간이 6개월이었지만 간실질 내 중앙 분포가 두 개 이내의 분엽에 국한된 경우에는 중앙 생존기간이 22개월, 두 개 분엽 이상의 분포를 가지는 중앙은 5개월로 큰 차이를 보여 간문맥 침범과 함께 동반된 중앙의 개수가 적은 경우에는 좀 더 좋은 효과를 기대할 수 있다.¹²

주간문맥을 침범한 간암은 일반적으로 경동맥화학색전술의 금기로 알려져 있지만 국내에서는 간기능이 보전된 환자를 대상으로 시행하여 좋은 치료효과를 거두었음을 보고하고 있다. 최근 125명을 대상으로 한 경동맥화학색전술과 보존치료의 비교 연구에서 경동맥화학색전술군의 중앙 생존기간이 7.4개월로 보존 치료군의 2.6개월에 비교하여 의미 있는 차이가 있다고 보고했으며 경동맥화학색전술군에서 4주 내에 시술과 관계된 사망은 없었다.¹³ 아직까지는 제한적인 환자군에서의 결과이지만 경동맥화학색전술이 주간문맥 침범이 있는 간암환자에서도 성공적으로 시행될 수 있고 환자의 생존을 연장시킬 가능성에 기대를 걸어볼 만하다고 하겠다.

3) 경동맥화학색전술 시술의 문제점

(1) 시술의 표준화 작업 필요

경동맥화학색전술은 오랫동안 간암 환자의 치료에 사용되어 왔지만 아직 사용 항암제, 시술법, 시술 간격 등이 표준화되지 않아 각 병원마다 시술 내용이 상이하며 치료 반응의 평가 방법과 시기도 일관된 기준이 없다.^{14, 15} 경동맥화학색전술의 적절한 시술 대상 선정, 사용 항암제, 시술법, 시술 간격, 반응 평가를 표준화하기 위한 전국 규모의 다기관 공동 연구가 절실히 필요하다.

(2) 보험 급여 기준 확대

현재 경동맥화학색전술 시 사용되는 항암제에 대해 건강보험에서는 한 가지 약제만 급여를 인정하고 있다. 미국 등에서는 경동맥화학색전술 시 삼제 요법이 통상적으로 사용되고, 최근 삼제 요법을 이용한 경동맥화학색전술이 생존율을 향상시킨다는 규모가 큰 무작위 대조군 연구가 보고된 점을 고려할 때 다약제 사용에 대한 급여가 요구된다.¹⁶ 또한 보다 안전하고 효율적으로 경동맥화학색전술을 시행하기 위해 사용되는 C-arm CT, IVR-CT의 운용을 위한 수가 산정도 이루어지지 않고 있어 개선이 필요하다.

4) 새로운 형태의 경동맥색전술

(1) 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술

경동맥화학색전술에 사용되는 리피오돌과 수용성 항암제의 현탁액은 물리적으로 불안정하여 체내에서 초기에 항암제가 분리되어 전신으로 유입되는 문제점을 가지고 있다. 이 점을 보완하기 위해 중앙 혈관의 색전을 유발하는 미세구(microsphere)에 항암제를 안정적으로 부착하여 중앙 내에서 서서히 고농도의 항암제를 방출할 수 있는 약물방출미세구가 개발되었다.

약물방출미세구의 이론적 장점은 항암제가 중앙 혈관 내에서 서서히 방출됨으로써 중앙 조직의 항암제 농도는 지속적으로 높게

유지되는 반면 혈장 약물 농도는 낮게 유지되어 전신 부작용이 적다는 점이다.¹⁷ 현재로서는 적절한 세부 적응증을 정하긴 어려우나 경동맥화학색전술의 적응이 되는 모든 환자, 특히 간기능이 나쁘거나 더 진행된 환자에서 유용할 것으로 기대되는 치료법이다.

① 치료 방법

경동맥색전술의 치료 방법은 기존의 경동맥화학색전술과 유사하다. 항암제를 부착할 수 있는 폴리비닐 알코올로 만들어진 미세구를 이용하여 종양에 직접적으로 항암제를 전달하며 미세구가 영양동맥의 영구 색전 효과를 가지므로 경동맥화학색전술에서와 같은 색전 물질을 추가적으로 사용하지 않는 것이 차이점이다. 시술의 과정과 재료가 일원화되고 단순하여 색전 종료 시점만 일정하게 하면 기존 경동맥화학색전술보다 훨씬 표준화된 치료가 가능하다.

② 치료 성적

약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술은 아직 보고된 예가 많지 않다. 2010년 2상 연구에서 환자 102명에 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술을 시행한 경우 6개월 반응률이 52%로, 기존의 경동맥화학색전술을 받은 100명의 44%보다 다소 높게 나타났으나 통계적 의의는 없었다.¹⁸ 하지만 상대적으로 간기능이 저하되거나 양쪽 간에 모두 침범하는 등 다소 진행된 환자에서는 유의한 반응을 증가를 보였다.

2012년 보고된 국내 연구에 의하면 60명의 약물방출미세구 경동맥화학색전술을 받은 환자와 69명의 기존 경동맥화학색전술을 받은 환자에서 반응률이 81.6%와 49.4%로 약물방출미세구를 사용한 경우가 높았고 생존기간도 각각 32.2개월과 24.7개월로 약물방출미세구를 이용한 경우가 높게 나타났다.¹⁹ 두 그룹간에 간 독성에 의한 합병증의 차이는 관찰되지 않았다. 이 연구는 단일기관의 후향적 연구라는 한계는 있지만 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술이 객관적 반응률을 높이고 생존율을 향상시킬 가능성을 보이고 있다.

③ 개선과제

약물방출미세구는 기존 경동맥화학색전술보다 가격이 높고 항암제 중에는 아드리아마이신(adriamycin)과 이리노테칸(irinotecan)만이 사용 가능하다. 시술 전 약물방출미세구에 항암제를 부착하는 시간이 30~60분 걸리는 등 기존 경동맥색전술보다 사용하기 불편하다. 일반적으로 색전후증후군은 기존 경동맥화학색전술보다 적지만 담낭동맥 등 원치 않는 혈관으로의 색전이 발생하는 경우에는 기존 경동맥화학색전술보다 합병증이 크게 생길 가능성이 높다.

색전후증후군과 전신 부작용이 적어 시술 후 입원기간이 단축되고 보다 표준화된 치료를 할 수 있는 장점이 있으나 현재 국내에서는 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술이 극히 제한된 경우에만 보험급여가 인정되고 있어 보험급여 내 시술보다 보험급여 외 시술이 더 많이 시행되고 있는 실정이다. 2013년 현재 국내 보험급여는 65세 이상, 10cm 이하, 간기능 B등급, 혈관 침범 없음 등을 모두 만족하는 사람에게 평생 4개만을 인정하고 있다.

(2) 이트륨-90 간동맥방사선색전술

이트륨-90 간동맥방사선색전술은 미세구에 순수한 베타선 방출 동위원소인 이트륨-90(Yttrium-90)을 부착하여 간동맥에 주

입하는 치료 방법으로 공급 혈관의 색전 효과는 최소화하면서 주로 체내 방사선 조사를 통해 치료하는 방사선치료의 일종이다. 현재 세계적으로는 레진 유형(resin type)과 글래스 유형(glass type)의 두 종류 미세구가 사용되고 있으나 국내에는 레진 유형의 미세구가 사용되고 있다.

① 치료 방법

이트륨-90 간동맥방사선색전술은 방사선동위원소를 사용하는 치료법이기에 때문에 두 단계로 시행된다. 1단계는 대동맥을 통해 복강동맥의 혈관조영술로 주변 장기로의 이상 혈류를 확인하고 동위원소 검사를 통해 혈관 단락에 의한 폐로의 침착 정도를 확인하여 방사선색전술이 가능한 환자인지를 먼저 검증한다. 방사선색전술이 가능하다고 판단된 환자는 2단계에서 경동맥화학색전술에서처럼 간동맥을 통해 이트륨-90 미세구를 주입하게 된다.

② 치료 성적

이트륨-90 간동맥방사선색전술 연구는 대부분 후향적 보고로 그 효과를 미루어 짐작하기 어려우나 최근 첫 2상 연구가 발표되었다. 52명의 바르셀로나 병기 B와 C 환자 각 17명과 35명을 포함한 연구에서 중간 생존기간은 15개월이었고 3명의 완전 반응을 포함, 40.4%의 환자가 객관적 반응을 보였으며 치료 부위에 질병의 진행은 없었다고 보고하였다.²⁰ 최근 발표된 국내 다기관 전향적 연구에서는 42명의 바르셀로나 병기 B와 C 환자를 대상으로 하였다. 치료 후 중앙 생존기간이 18개월이었고, 치료 후 3개월 시점에서 4명(10%)이 완전 반응, 19명(47.5%)이 부분 반응, 15명(37.5%)에서 안정 상태를 보여 국내에서의 성적도 대체로 양호하였다.²¹ 기존 경동맥화학색전술과의 비교를 위해서는 향후 더 체계적인 연구가 필요하다.

③ 개선과제

이트륨-90 간동맥방사선색전술은 최근 국내에서 시술하는 병원이 증가하고 있지만 치료비가 높고 기존 경동맥화학색전술보다 시술 과정이 복잡하다. 경동맥화학색전술과 비교하여 영양동맥에 선택적으로 주입하는 것이 쉽지 않은 경우가 많으며, 원치 않는 혈관으로 미세구가 색전되는 경우에는 심한 합병증이 발생할 수 있다. 또한, 2상 연구에서 16%의 대상 환자가 1차 적응 가능 확인을 위한 침습적 시술을 하고도 치료할 수 없는 환자로 확인되어 기존 치료를 받아야 하는 것으로 보고되어 좀 더 많은 연구가 필요하다.

5) 경동맥화학색전술의 향후 발전 전망

기존 경동맥화학색전술의 단점을 극복하기 위해 다양한 종류의 색전술이 개발되고 있다. 하지만 간암의 색전술 치료 적응증이 완치적 목적의 치료부터 보존적 치료의 목적까지 매우 다양한 환자군이 대상이며 환자의 간기능에 따른 영향도 있어 치료효과에 대한 비교 우위를 검증하는 연구가 쉽지 않은 상황이다.

현재까지는 기존 경동맥화학색전술의 효과를 뛰어넘는 확실한 증거를 제시할 수 있는 새로운 색전술이 있다고 할 수는 없다. 일부에서 더 우수한 효과를 보고하는 연구들이 있지만 근거 수준이 낮다. 앞으로 보다 체계적인 연구를 통해 기존 경동맥화학색전술을 보완하고 대체하는 새로운 요법으로 발전하기를 기대할 수 있을 것이다.

요약

- 경동맥화학색전술은 1987년부터 국내에서 시행되기 시작했고 2000년 초부터 간암 환자의 생존기간 연장에 도움이 되는 것으로 확인되어 현재 간암의 치료법 중 가장 많이 선택되는 방법이다.
- 시술과 환자 관리의 발전에 힘입어 경동맥화학색전술 후의 생존율은 꾸준히 개선되고 있으며 완치적 목적의 시술, 주 문맥 침범 간암에서의 적용 등 경동맥화학색전술은 그 영역을 확장해가고 있다.
- 국내 경동맥화학색전술의 개선을 위해서는 시술의 표준화, 반응평가 연구가 필요하며 사용 항암제에 대한 보험 적용 범위 확대가 요구된다.
- 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술과 이트륨-90 간동맥방사선색전술이 새로운 경동맥색전술로 국내에 도입되어 시도되고 있으며 전향적 다기관연구 등 추가 연구에 대한 지원과 보험 급여 기준의 완화가 요망된다.

참고문헌

1. Guan YS, He Q, Wang MQ. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol* 2012;2012:480-650.
2. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
3. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
4. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
5. 권영오, 박재용, 김은영, 김호각, 이관호, 박규식 등. 원발성 간암환자에서의 간동맥색전술의 효과. *대한내과학회지* 1988;35:791-798.
6. 박재형, 정진욱, 이선규, 한준구, 이효석, 김정룡 등. 간세포암의 화학색전요법: 장기생존율과 예후인자. *대한방사선의학회지* 1996;35:315-323.
7. 허정, 김창원, 김광하, 강대환, 송근암, 조몽 등. 간동맥화학색전술을 시행한 간세포암종 환자 521명의 예후인자 분석[Abstract]. *대한간학회지* 2008;14(Suppl 3):S181.
8. 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성 등. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구-과거 20년간의 경험을 토대로. *대한내과학회지* 1993;45:141-153.
9. 엄순호, 류호상, 박미라, 이재원, 이성준, 이구 등. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1998;32:757-772.

10. 대한간암연구회, 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
11. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus–endemic area: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:4459–4465.
12. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:315–321.
13. Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011;258:627–634.
14. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2013;58:1181–1187.
15. Shim JH, Lee HC, Won HJ, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. Maximum number of target lesions required to measure responses to transarterial chemoembolization using the enhancement criteria in patients with intrahepatic hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:406–411.
16. Shi M, Lu LG, Fang WQ, Guo RP, Chen MS, Li Y, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: single–blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:59–68.
17. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
18. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin–eluting–bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
19. Song MJ, Chun HJ, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin–eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:1244–1250.
20. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium–90 radioembolization for intermediate–advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826–1837.
21. Kim DY, Park BJ, Kim YH, Han KH, Cho SB, Cho KR, et al. Radioembolization with yttrium–90 resin microspheres in hepatocellular carcinoma: a multicenter prospective study. *Am J Clin Oncol* 2013. [Epub ahead of print]

5. 전신적 항암제

1) 간암의 전신적 항암제 치료 개요

(1) 전신적 항암제 치료 대상으로서 진행된 간암의 정의

진행 간암(advanced HCC)은 통상 간문맥 등 주요 혈관으로 종양의 침범이 있거나 간외 전이가 동반된 경우이다.¹ 단, 간기능이 나 전신 상태가 비교적 양호하여 추가 치료를 적극 고려할 수 있는 상태로 간기능 혹은 전신 상태가 불량한 말기암 상태와는 구분된다.

(2) 전신적 항암제 치료의 종류

① 세포독성 항암화학요법(cytotoxic anticancer chemotherapy)

전신적 세포독성 항암화학요법(systemic cytotoxic chemotherapy)은 항암제를 전신적으로 투여하는 방식으로 과거부터 시도해온 방법이다² 많은 세포독성 항암화학요법제가 새로 개발되어 간암 환자에서 다양한 종양 반응을 보여주고 있으나 아직 뚜렷한 생존 개선 효과가 보고되지는 않았다.

간동맥 주입식 항암화학요법(hepatic artery infusion chemotherapy)은 전신적 세포독성항암화학요법에 쓰이는 항암제를 간동맥을 통해 주입하는 방법이다. 주로 간문맥 혈전이 동반된 간암을 대상으로 시도되는 방법으로 대부분의 근거 논문이 후향적 혹은 작은 규모의 연구 결과이기는 하나 보존적 치료에 비해 나은 효과가 보고되기도 하였다.

② 분자표적 치료제(molecular target therapy)

최근 새롭게 개발된 약제로 암세포가 가지고 있는 분자생물학적인 표적을 겨냥하여 치료효과를 노리는 이론적 배경으로 개발되었다. 간암의 경우 진행된 간암환자에서 생존 개선 효과가 보고된 소라페닙(sorafenib)이 대표적인 분자표적 치료제이다.³

2) 세포독성 항암화학요법

(1) 전신적 세포독성 항암화학요법

① 전신적 세포독성 항암화학요법의 현황 및 국내 성적

간암의 전신적 항암요법은 독소루비신(doxorubicin)과 시스플라틴(cisplatin) 등이 많이 사용되었지만 현재까지 여러 임상 연구에서 임상적 이득이 크지는 않았다.⁴⁻⁶ 특히 독소루비신 정주 요법은 각종 임상 연구를 통해 상당수의 환자에게 시행되었는데 대개 10%대의 부분 반응만이 관찰되었다.⁴

근래 새로 나온 항암제인 카페시타빈(capecitabine)은 간암 및 담낭암 등 소화기암에 효과가 있을 것으로 보고되었고 젬시타빈(gemcitabine)은 시스플라틴 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin) 등과 함께 투여하여 좋은 반응률이 관찰된 바 있다.^{7,8} 근래 보고된

국내 전신적 항암요법의 성적을 정리하면 그림 2-6-32와 같다.⁹⁻¹³

② 전신적 세포독성 항암화학요법의 문제점

현재까지 시도된 여러 약제는 아직까지 3상 연구를 통해 뚜렷한 생존율 향상을 증명하지 못했다. 간암에 흔히 동반되는 만성 간염, 간경변증이 전신항암요법에 따른 부작용을 증대시키는 것도 하나의 원인일 것으로 짐작된다. 따라서 이러한 약제의 부작용을 최소화하고 생존을 증가시킬 수 있는 효과적인 항암제 개발이 필요하다.

(2) 간동맥 주입식 항암화학요법

① 간동맥 주입식 항암화학요법 현황

- **치료 대상:** 간암 치료 시 널리 사용되는 경동맥화학색전술은 주간문맥에 종양 혈전이 동반될 경우 간부전 위험이 높아 대개 추천하지 않는다. 이러한 환자의 치료법이 마땅치 않으므로 색전 물질을 사용하지 않고 간동맥을 통해 시스플라틴 등의 항암 약물을 주입하는 방식으로 치료하게 되었다.¹⁴

• 치료 방법

- 단순 간동맥 내 주입 방식: 주간문맥 혈전이 있거나 전이가 동반된 간암 치료에 시스플라틴을 간동맥 내에 주입하고 색전 물질을 투여하지 않는다.¹⁵
- 주입 장치의 고정 삽입 방식: 간동맥 내 약제 주입을 보다 쉽게 하기 위해 케모포트(chemoport, 약물주입장치)를 대퇴부에 삽입하고 저용량의 시스플라틴과 5-플루오로우라실(fluorouracil) 등을 3~5일간 지속적으로 주입하는 방식이다.¹⁶

- **치료 효과:** 간동맥 주입식 항암화학요법은 간문맥 혈전이 동반된 간암에서 색전물질을 사용함으로써 발생할 수 있는 간부전의 위험성을 줄이고 전신적 항암제를 투여함으로써 발생하는 전신 부작용을 완화시켰으며 5~6개월의 중앙 생존기간을 나타냈다.

② 문제점 및 한계

간동맥 주입식 항암화학요법 관련 자료는 대부분 일본 혹은 우리나라의 치료 성적이며 대규모의 전향적 연구로 충분히 객관적인 효과를 입증했다고 보기 어려워 아직 서구 등에서는 인정하지 않는 방법이다.

이 방법은 동맥에 도관을 상당기간 유지해야 하는 약물주입장치 문제로 인해 불편이 많다. 특히 케모포트 삽입 부

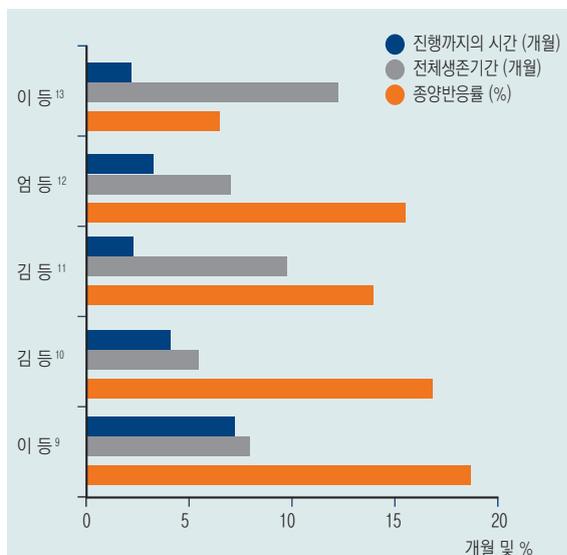


그림 2-6-32. 국내에서 시행된 진행 간암의 전신항암요법 성적 (2상 연구).

위의 감염, 도관 이탈 등의 부작용이 있을 수 있어 이에 대한 적절한 대처 방법을 마련해야 한다.

3) 분자표적 치료제

(1) 분자표적 치료제의 개념

기존 세포독성 항암화학요법제의 경우 암세포에 특이적이지 못하여 많은 부작용이 발생할 수 있다. 분자표적 치료제는 최근 밝혀진 암세포의 여러 특성을 이용하여 특정 표적만을 선택 공격함으로써 부작용이 적고 보다 효과적인 결과를 낼 것을 기대하면서 개발된 약제이다. 분자표적 치료제의 작용 기전은 성장수용체, 혈관신생인자, 암세포발생 신호전달 경로 등과 관련된 특정 표적에 작용한다.

(2) 소라페닙, 진행된 간암 환자의 생존 연장 효과

소라페닙은 여러 가지 종양 발생 관련 신호전달 경로와 혈관 신생인자 관련 수용체를 차단하는 다중 키나제 저해제로, 진행 간암의 치료에 획기적인 전기를 마련하였다.

서구를 중심으로 한 글로벌 3상 연구에서 소라페닙을 투여받은 간암 환자의 중앙 생존기간은 10.7개월로 투여받지 않은 환자의 7.9개월에 비해 유의한 차이를 보였다.³ 대부분의 환자에서 부작용은 경미했으나 일부 환자에서 설사, 손발증후군 등을 보였다. 우리나라를 포함한 아시아·태평양지역에서 행해진 3상 연구에서도 비슷한 경향을 보여 치료군 6.5개월, 비치료군 4.2개월로 유의한 차이가 있었다.¹⁷ 그러나 비록 유의한 생존 개선 효과가 있었다고는 하지만 개선 정도가 불과 2~3개월에 불과하여 임상에서의 기대수준에 크게 못 미치는 것으로 보인다.

국내에서 후향적으로 분석된 한 연구에서 소라페닙의 효과는 진행된 간암 환자의 전체 생존기간이 8.4개월로 경동맥화학색전술, 방사선치료, 세포독성 항암제 치료 등 소라페닙 이외의 치료를 받은 경우의 8.2개월과 유의한 차이를 보이지 못했다.¹⁸

일단 생존 연장 효과가 입증된 소라페닙의 효과와 용도를 증대시키기 위해 경동맥화학색전술 등 기존 치료법을 추가하거나 새로운 약제를 병합하는 방법을 국내외에서 연구하고 있다(표 2-6-12).¹⁹

(3) 개발 중인 분자표적 치료제: 아직 소라페닙의 벽 넘지 못해

현재 개발되고 있는 새로운 분자표적 치료제로는 신호전달 저해제(signaling pathway inhibitor), 종양성장인자 저해제(tumor growth factor inhibitor), 신생혈관 억제제(anti-angiogenic agent) 등의 계열이 있다. 지금까지 아래와 같은 다수의 약제가 3상 임상시험까지 진행되었지만 만족할 만한 결과를 보이지는 못했다(표 2-6-12).

브리바닙(brivanib)은 2상 연구에서 치료받은 환자의 전체 생존기간이 10개월로 보고되어 고무적인 약제로 생각되었으나, 3상 연구에서 초치료 환자를 대상으로 소라페닙과 비교했을 때 전체 생존기간에서 각 9.5개월과 9.9개월로 나와 목표했던 비열등성 기준에 부합하지 못했다.²⁰ 과거에 소라페닙에 불응하거나 견디지 못하는 환자를 대상으로 했던 연구에서도 브리바닙군의 전체 생존기간이 9.4개월로 대조군 8.2개월에 비해 생존율 향상을 보이지 못하였다.²¹

리니파닙(linifanib)은 부작용 등의 문제가 발생해 임상 시험을 조기에 중단하였으며 수니티닙(sunitinib)과 소라페닙을 비교한 연

구에서 수니티닙은 전체 생존기간이 7.9개월로 나타나 소라페닙 10.2개월에 비해 열등하였다.¹⁹⁾

표 2-6-12. 대표적인 간암 분자표적 치료제 3상 임상시험

1차 치료제	결과
· Sorafenib	생존 향상 입증
· Sorafenib과 다른 분자표적 치료제 간 비교	
Sunitinib	Sorafenib 대비 전체 생존 열등*
Brivanib	Sorafenib 대비 전체 생존의 비열등성 입증 실패
Linifanib (ABT-869)	전체 생존은 sorafenib과 유사하나 부작용 빈번*
2차 치료제(Sorafenib 실패자에 시도)	
· Brivanib	위약에 비해 생존향상이 유의하지 않음
· Everolimus (RAD001), Ramucirumab, Axitinib 등	3상시험 진행 중
다른 치료법과 Sorafenib의 병합	
· 근치적 치료 후 재발 예방: STORM 연구	3상시험 결과 분석 중
· 간동맥색전술과 병합	진행까지의 시간 연장 실패

* 임상시험이 조기 종료됨.

출처: 서상준 등, 2013.

(4) 분자표적 치료제와 사회적 비용

분자표적 치료제의 약제비는 2013년 현재 하루 복용분이 10만원에 가까울 정도로 상당히 높다. 따라서 건강보험에서 급여되지 않는 경우 환자들이 자비로 감당하기에는 엄청난 경제적 부담이 될 수밖에 없다. 현재 개발 중인 약제도 효과가 입증되어 사용 가능해지면 약제의 높은 비용이 사회적인 부담으로 작용할 것으로 전망한다.

소라페닙도 이러한 비용 문제 때문에 한동안 많은 논란이 있었다. 예를 들면 같은 소라페닙이라 하더라도 신장암에 사용되면 환자 본인의 부담이 10%에 불과한 것이 간암에 사용되면 전혀 인정되지 않거나 50%까지 부담해야 되는 등 비합리적인 상황이 한동안 계속되었던 것이다.

현재는 이런 문제가 어느 정도 시정되고 보험 혜택을 받을 수 있는 기간도 연장되었으나 B등급의 CTP 점수 환자나 다학제 치료를 받는 환자의 경우 여전히 제한적으로 급여가 적용된다. 이러한 제한을 완화하기 위해서는 이들 환자에서 소라페닙의 역할에 대한 근거를 창출하는 연구와 함께 고가 항암제 사용의 비용 타당성에 대한 사회적인 논의와 합의가 필요하다고 판단된다.

(5) 새로운 실험적 치료법

최근 소라페닙 치료에 실패한 진행된 간암 환자를 대상으로 우두바이러스를 이용한 간암 치료가 주목받고 있다.²²⁾ 그러나 임상 활용을 위해서는 후속 연구 결과를 확인할 필요가 있다.

4) 전신적 항암제 치료의 개선과제

현재 간암의 전신적 항암치료에 쓰이는 세포독성 항암제나 분자표적 치료제의 치료 효과는 만족스럽지 못하므로 새로운 항암제

개발 및 기존 항암제의 효과를 증대시킬 수 있는 다양한 접근이 모색되어야 한다. 그러기 위해서는 국내에서 근거 수준이 높은 항암제 임상시험을 할 수 있는 여건이 마련되어야 하는데 특히 간암 임상시험을 위한 주변 환경은 매우 열악하다.

임상연구 지원을 위한 인프라 구축, 최소한 진료 가이드라인 개발을 위한 근거 확보 차원의 연구가 가능한 건강보험 체제, 임상 연구방법론의 교육 지원, 임상연구를 원활히 수행할 수 있는 기본적인 연구 환경의 조성 등 개선되어야 할 과제들이 산적해 있다. 이런 문제들이 일시에 해결되기는 어렵겠지만 정부, 학회 및 환자 등 관련 당사자들의 이해와 개선 의지가 필요하며, 우선 공감대 형성을 위한 노력부터 시작해야 할 것으로 생각한다.

요약

- 간암의 전신적 세포독성 항암화학요법은 20%에 미치지 못하는 반응률을 근거로 사용되고 있으나 생존 개선 효과가 뚜렷이 입증되지 못하였다.
- 분자표적 치료제 중 소라페닙은 간암 환자의 생존기간을 연장시킬 수 있음이 입증되어 간암 항암제 치료의 기본이 되고 있으나 상당한 부작용과 치료 효과의 미진함 때문에 보다 새롭고 강력한 항암제의 개발이 기대되고 있다.
- 새로운 항암제와 치료 전략 개발을 위한 임상연구의 활성화가 절실히 요망되며 제반 연구 여건을 개선하기 위해 우선 관련 당사자들의 공감대를 형성해야 한다.

참고문헌

1. European Association for the Study of the Liver, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-943.
2. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? Ann Oncol 2006;17(Suppl 10):x308-x314.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:3783-3790.
4. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 1988;62:479-483.
5. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1532-1538.
6. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? Oncologist 2006;11:790-800.
7. Guan Z, Wang Y, Maoleekoonpaioj S, Chen Z, Kim WS, Ratanatharathorn V, et al. Prospective randomised phase

- II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:1865-1869.
8. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101:578-586.
 9. Lee J, Park JO, Kim WS, Park SH, Park KW, Choi MS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:385-390.
 10. Kim SJ, Seo HY, Choi JG, Sul HR, Sung HJ, Park KH, et al. Phase II study with a combination of epirubicin, cisplatin, UFT, and leucovorin in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:436-442.
 11. Keam B, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, et al. A Phase II study of 5-fluorouracil and cisplatin systemic chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma with alpha fetoprotein as a predictive and prognostic marker. *Mol Med Rep* 2008;1:415-422.
 12. Uhm JE, Park JO, Lee J, Park YS, Park SH, Yoo BC, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with doxorubicin as first-line systemic chemotherapy in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:929-935.
 13. Lee JO, Lee KW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Kim TY, et al. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:1402-1407.
 14. Yoon HJ, Kim JH, Kim KA, Lee IS, Ko GY, Song HY, et al. Transcatheter arterial chemo-lipiodol infusion for unresectable hepatocellular carcinoma in 96 high-risk patients. *Clin Radiol* 2010;65:271-277.
 15. Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000;88:1986-1991.
 16. Cheong JY, Lee KM, Cho SW, Won JH, Kim JK, Wang HJ, et al. Survival benefits of intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Hepatol Res* 2005;32:127-133.
 17. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
 18. Kim HY, Park JW, Nam BH, Kim HK, Choi JI, Kim TH, et al. Survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib versus other treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1612-1618.
 19. 서상준, 임형준. 간세포암에서 분자표적치료제의 현황. *대한소화기학회지* 2013;61:136-146.
 20. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL

study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517–3524.

21. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31:3509–3516.
22. Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbart CJ, Rose S, Bloomston M, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med* 2013;19:329–336.

6. 방사선치료

1) 국내 방사선치료의 발전

국내에 방사선치료용 X선 발생장치가 처음 설치된 것은 1923년으로 알려져 있으나, 본격적인 원격치료는 1963년 방사선의학 연구소부속병원(원자력병원)에 Cobalt-60 원격치료기가 도입되면서 시작되었다고 할 수 있다. 현재와 같은 선형가속기를 이용한 방사선치료는 1972년 세브란스병원이 13MV 선형가속기(Toshiba, LMR-13)를 도입하면서 시작되었다.¹ 1970년 이후 종양학의 발전을 위한 집중 연구와 투자가 세계적인 추세였으며 국내에서도 암환자 수 증가에 따라 종양학의 연구 및 치료에 중요한 역할을 담당하는 방사선치료에 대한 관심이 높아졌다.¹

컴퓨터와 소프트웨어가 발전하면서 국내 방사선치료 기술도 더욱 발전해왔다. 치료계획용 전산화단층촬영(CT) 영상을 3차원으로 재구성하여 종양 및 정상 장기의 형태를 그려 방사선치료 계획을 수립하는 3차원입체조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy)가 1994년 국내에 도입되었고, 2001년에는 종양에 보다 많은 선량을 집중할 수 있는 세기조절방사선치료(intensity-modulated radiotherapy)가 시행되었다. 2007년에는 양성자치료(proton therapy)기가 도입되었고, 이후 영상유도방사선치료(image-guided radiotherapy) 및 호흡으로 인한 움직임의 영향을 줄일 수 있는 호흡연동방사선치료(respiratory-gated radiotherapy) 등의 최신 방사선치료 기법이 국내에 도입되었다. 또한, 고정밀 방사선치료 기법을 이용하여 고선량의 방사선을 단기간 조사하여 높은 국소제어율을 얻을 수 있는 체부정위방사선치료(stereotactic body radiotherapy)도 국내 여러 기관에서 시행되고 있다.

이와 같은 발전은 국내 방사선 치료 장비 추이에서도 확인되는데, 10여 년 동안 선형가속기가 약 2배 증가하였고 고정밀 특수장비 도입도 함께 증가하였다(표 2-6-13).¹

표 2-6-13. 국내 방사선치료 장비의 연도별 추이

방사선치료 장비	2000	2006	2012
선형가속기(Linear Accelerator)	74	99	144
모의치료기(Simulator)	50	54	50
CT 모의치료기(CT-simulator)	5	23	71
근접치료기(HDR Brachytherapy)	33	39	38
기타 특수장비(Special Machine)*	-	8	27

* 토모테라피(Tomotherapy) (16), 사이버나이프 방사선수술시스템(Cyberknife Radiosurgery System) (8), 양성자치료기(Proton Therapy)(3)^(주7). 출처: 대한방사선종양학회 30년 사사, 2012.

주7) 국립암센터에 양성자치료기 3대가 설치되어 있음.



2) 간암의 방사선치료

(1) 간암 방사선치료의 적용 배경

과거에는 방사선치료의 기술적 한계와 전체 간이 방사선에 취약하다는 점 등을 이유로 방사선치료가 간암 치료에 거의 이용되지 않았고, 저선량에서 간암의 반응률이 낮아 간암은 방사선 저항성(radioreistance) 종양으로 알려졌다. 그러나 CT를 이용하여 간의 일부분에만 방사선을 조사하는 부분간 조사 개념이 도입되고, 기술적으로 보다 정밀한 방사선치료법을 통해 안전한 고선량 방사선 조사가 가능하게 되자 간암 치료를 위한 방사선치료가 선택 가능한 방법 중 하나로 여겨졌다.² 또한, 간암이 방사선량 반응관계^{주8)}를 보여 고선량의 방사선치료를 통해 높은 치료반응을 얻을 수 있음을 알게 되었고, 간암은 방사선 저항성 종양이라는 기존 개념도 바뀌게 되었다.³

(2) 간암 방사선치료의 저변 확대

국내 10개 기관이 참여한 후향적 코호트 연구는, 약 2년간 방사선치료를 받은 간암 환자 398명에 대한 임상 결과를 분석하여 방사선 치료의 국내 저변이 확대되고 있다고 보고하였다.⁴ 대한간암연구회와 국립암센터가 제정한 『2003년 간세포암종 진료 가이드라인』에서 선택 가능한 치료법 중 하나로 방사선치료가 처음 언급되었고, 2009년 개정판에서는 구체적인 임상 적응증이 제시되기도 했다.⁵ 이러한 저변 확대를 통해, 과거에 근치적 치료가 어려운 환자를 대상으로 증상 완화 목적으로 주로 사용되던 방사선치료가 좀 더 적극적인 치료 목적으로 적용될 수 있는 치료법으로 자리하고 있다.

(3) 간암 방사선치료의 국내 현황

2012년 대한방사선종양학회는 국내 기관별 치료 통계를 조사하였다.⁶ 이 통계 분석에서 간암에 대한 방사선치료 환자 수(간 외 전이성 병변에 대한 치료 제외)는 그림 2-6-33과 같이 증가했고 최근 3년간 연간 1,700여 명의 간암환자가 다양한 목적으로 방사선치료를 받았다.

주8) 방사선 조사량의 증가에 따라 종양의 반응 및 치료효과도 향상되는 상관관계를 의미함.

3) 간암 방사선치료의 임상적 적용

(1) 주요 혈관 침범이 있는 국소 진행된 간암

간내 주요 혈관 침범은 국소 진행된 간암에서 흔히 보이는 임상 양상이지만 혈관 침범의 범위, 종양 크기 및 간기능 등에 따라 다양한 치료법이 적용될 수 있다. 경동맥화학색전술이 우선 고려되거나 혈관 침범이 광범위한 경우 항암화학요법이 적용되기도 하지만 방사선치료의 효능과 안전성이 점차 인정받게 됨에 따라 최근에는 방사선치료가 간내 주요 혈관 침범이 있는 경우에 널리 사용되고 있다.⁷⁻¹⁰ 국내 여러 연구 결과에서 방사선치료 후 종양 혈전의 반응률은 40~50%로 보고되었고 생존율의 중앙값도 10~13개월로 나타나고 있다(표 2-6-14).

표 2-6-14. 주요 혈관 침범된 간암에서 방사선치료 결과

저자	연도	환자 수	치료 방법	방사선량	치료 반응률	중앙 생존값
한 등 ⁷	2008	40	CCRT [†] (IA [†] -chemotherapy)	45Gy	45%	13.1개월
구 등 ⁸	2010	42	TACE [‡] +RT [§]	28~50Gy	42.9%	11.7개월
유 등 ¹⁰	2011	281	TACE+RT	30~54Gy	53.9%	11.6개월
윤 등 ⁹	2012	412	TACE+RT	21~60Gy	39.6%	10.7개월

[†] 동시항암화학방사선치료(concurrent chemoradiotherapy).

[‡] 동맥내 주입(intra-arterial).

[§] 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization).

[§] 방사선치료(radiotherapy).

(2) 경동맥화학색전술을 포함한 비수술적 치료 후 잔존하거나 재발한 간암

경동맥화학색전술은 간암에서 가장 널리 쓰이는 치료법이지만 시술 후 완전 반응을 보이지 않는 경우가 자주 있다. 또한 국소치료술, 경동맥화학색전술 등의 치료 후 종양 주변부에서 여러 가지 이유로 간암이 재발되는 경우도 있다. 방사선치료는 이와 같이 경동맥화학색전술 후 남아 있는 종양에 대한 항암 효과를 증대시킬 수 있는 치료법 또는 초치료 후 재발한 종양 치료법으로도 사용해 왔다.¹¹⁻¹⁴ 잔존 병소에 대한 방사선치료 반응률은 약 60%대로 보고되어 구제치료^{주9)}로서 유용성을 확인할 수 있었다(표 2-6-15).

표 2-6-15. 경동맥화학색전술과 방사선치료의 구제치료 결과

저자	연도	환자 수	대상 병변	방사선량	치료 반응률	생존율
성 등 ¹³	2003	158	Incomplete TACE [*]	25.5~50Gy	67.1%	30.5% (2년)
심 등 ¹⁴	2005	35	Incomplete TACE	36~59.4Gy	65.8%	36.8% (2년)
김 등 ¹¹	2006	70	Incomplete TACE	44~54Gy	54.3%	10.8개월(중앙생존기간)
오 등 ¹²	2010	40	Incomplete TACE	54Gy(중앙값)	62.8%	45.6% (2년)

* 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization).

주9) 기존 치료 후 재발한 암에 대한 치료

(3) 크기가 작은 간암의 초치료

통상 크기가 5cm 이내로 작은 간암에 대한 근치적 치료로는 간절제술, 간이식 및 고주파열치료술 등이 고려된다. 하지만 간절제술 및 간이식이 시행되기 어렵고 종양 위치가 고주파열치료술을 시행하기 어려운 경우에 체부정위 방사선치료와 같은 고정밀 방사선치료법을 통해 높은 국소 제어율^{주10)}을 얻을 수 있었다(표 2-6-16).¹⁵⁻¹⁷ 이런 경험을 통해 근치적 치료로서의 방사선치료 적용에 대한 기대를 가질 수 있게 되었지만 이는 향후 보다 철저히 계획된 전향적 연구로 그 결과가 입증되어야 임상적으로 널리 쓰일 것으로 판단된다.

표 2-6-16. 크기가 작은 간암에서 고선량 방사선치료의 결과

저자	연도	환자 수	치료 방법	방사선량	국소 제어율
권 등 ¹⁶	2010	42	SBRT [†]	30~39 Gy/3 fractions	67.5% (3년)
강 등 ¹⁵	2012	47	SBRT	42~60 Gy/3 fractions	94.6% (2년)
임 등 ¹⁷	2013	61	3D-CRT [†]	36~55Gy/2.5~5Gy fractions	86.9% (3년)

[†] 체부정위방사선치료(stereotactic body radiotherapy).

[†] 3차원입체조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy).

(4) 증상이 있는 간외 전이 병변

간암의 경과 중 간외로 전이가 발생하여 통증 등 증상 완화 치료^{주11)}가 필요하게 되는 경우가 있다. 간암의 흔한 전이 병변인 림프절 전이에 대한 방사선치료로 65~80%의 반응률이 보고되었고,¹⁸ 간암의 뼈 전이에 대한 방사선치료 후 통증 완화는 75~84% 정도에서 효과적인 것으로 보고되었다.¹⁹ 그 외에도 뇌 전이, 척추 전이로 인한 주요 신경 압박, 부신 전이 등의 다양한 상황에서 방사선치료가 완화 치료로서의 역할을 담당하고 있다.

4) 간암 방사선치료의 개선과제

(1) 임상 적용 확대의 필요성

① 간암 방사선치료의 임상 적용률 확대

대한간암연구회와 중앙암등록본부의 『간세포암 무작위 등록사업 보고』에 따르면 2003~2005년에 치료한 환자 중 초치료로 방사선치료로 시행한 환자는 총 4,522명 중 49명으로 1.1%에 그치고 있다. 이는 10여 년 전 데이터이고 초치료만 분석했으므로 현재의 방사선치료 현황을 나타내는 자료로 보기는 어렵지만, 앞서 언급했던 대한방사선종양학회 통계에서도 2011년에 방사선

주10) 국소 치료 후 치료 부위에 재발이 없는 상태를 나타내는 확률

주11) 암에 의한 통증이나 증상을 감소시켜주는 치료

치료를 시행받은 전체 환자(47,866명) 중 3.4%(1,671명)의 환자만이 간암에 대한 방사선치료를 받은 것으로 나타났고,⁶ 이 또한 몇몇 대형병원을 중심으로 시행됨을 생각해 볼때, 방사선치료의 임상적 효과에도 불구하고 아직 실제 이용은 매우 낮은 수준인 것으로 판단된다.

임상 적용례를 확대하기 위해서는 우선 지금까지의 방사선치료 경험을 간암을 치료하는 전문가들에게 제대로 알려야 한다. 간암 치료를 주제로 하는 각종 학술모임에서 간암 방사선치료의 유용성에 대한 전문가들의 공감대를 넓히는 노력이 우선되어야 한다고 생각한다.

② 간암 전문 방사선종양학 전문의 확충

최근 대형병원을 중심으로 방사선종양학 전문의가 늘면서 전문 진료분야가 세분화되긴 했지만 대부분의 방사선종양학 전문의는 특정 전공분야 없이 여러 분야의 종양 치료를 시행하고 있다. 간암은 만성간염 및 간경변증이 동반되어 있고 방사선에 민감한 장기로 둘러싸여 있는 특수성뿐 아니라 호흡에 의한 장기 움직임 등 치료의 복잡성을 감안할 때, 이에 대한 전문지식과 임상 경험이 치료에 중요한 영향을 미친다고 생각한다.

최근 간암의 방사선치료에 관심을 가지는 방사선종양학 전문의가 늘고 있음에도 불구하고 여전히 양질의 방사선치료를 제공하기 위한 충분한 여건이 마련되었다고 보기 어렵다. 방사선종양학 전문의를 중심으로 한 세부 전공 연구회를 활성화해 학회 내에서 간암에 대한 관심을 높이고 임상적 노하우를 공유하는 것이 좋은 인력을 확충하는 방안이 될 것이다.

(2) 방사선치료에 대한 보장성 강화 및 수가제도 개선

여러 방사선치료법 중 간암의 치료효과를 향상시키고 부작용을 최소화할 수 있는 치료법으로 세기조절 방사선치료를 고려할 수 있다. 하지만 현재 건강보험이 적용되지 않아 환자가 고가의 치료비를 직접 부담해야 한다(표 2-6-17). 최근 보건복지부에서 4대 중증질환에 대한 건강보험 수혜 확대 계획을 발표하면서 2015년부터 세기조절 방사선치료에 대한 급여 기준을 확대한다고 언급했으나 구체적 적용증은 거론하지 않았다. 여기에 간암이 당연히 포함되어야 할 것이다. 또한, 임상적 효과를 향상시키기 위해 영상유도 방사선치료 및 4차원 호흡연동 방사선치료 등의 고정밀 치료법이 도입되어 적용되고 있으나 이에 대한 수가도 제대로 반영되지 않았다. 새로운 치료법에 대한 적절한 치료수가 산정이 절실히 필요하다.

표 2-6-17. 간암 방사선치료의 종류별 수가 및 건강보험 적용 현황

방사선치료 종류	일일 치료수가(단위: 천원)	건강보험 적용 여부
3차원입체조형치료	150	급여
세기조절방사선치료	450~600	비급여
체부정위방사선치료	530	급여
양성자치료	345~691	비급여
영상유도방사선치료	-	-
호흡연동방사선치료	-	-

출처: 대한방사선종양학회 보험위원회 자료, 2013년 현재.

(3) 지속적인 임상연구 및 방사선치료 기술의 발전 노력

① 간암 방사선치료의 근거 수준을 높이기 위한 임상연구 필요

『2009 간세포암종 진료 가이드라인』에서 방사선치료에 대한 구체적 임상 적응증을 제시하긴 했지만 아직 서구나 다른 아시아 지역의 가이드라인에서는 방사선치료가 언급되지 않는다. 이는 효과적인 결과를 보고한 연구가 대부분 후향적 연구로 근거 수준이 낮기 때문이다. 간암 방사선치료가 보다 비중 있는 치료법으로 폭넓게 인정받기 위해서는 앞서 언급된 주요 적응증을 잘 계획한 전향적 임상연구가 필요하다. 방사선치료가 주된 역할을 할 수 있을 것으로 기대되는 ‘국소 진행된 간암’과 ‘다른 근치적 치료가 어려운 작은 크기의 간암’에 대한 전향적 연구가 좋은 연구 대상이 될 것이다. 또한, 같은 간암의 병기 내에 다양한 임상 양상과 예후가 혼재된 현 상황에서 방사선치료의 적응증을 보다 세분화하여 각각의 유형에 따른 연구 디자인을 계획하는 것 또한 필요할 것으로 보인다.

국내 방사선치료 수준은 세계적으로 선도적인 역할을 하고 있으나 방사선치료에 대한 임상연구 시행에는 연구비 확보의 어려움 등 여러 난관이 있는 것이 현실이다.

② 간암 방사선치료 기술의 발전 추구

방사선치료 기술은 최근 급속하게 발전하였고 이를 통해 간암 방사선치료의 임상 적용도도 확대되고 있다. 하지만 최적의 최신 치료법 적용, 조사선량 계획 및 부작용에 대한 선량 기준 등 중요 치료기술의 표준화 연구가 임상연구와 함께 동반되지 않으면 안 된다. 여러 최신 치료기술이 치료효과를 어떻게 향상시키는지, 간암의 다른 치료법과 방사선치료를 병행할 때 적절한 처방 선량은 어떻게 정해야 할지, 또한 방사선 민감 장기의 부작용을 정확히 예측하는 모델을 어떻게 개발할지 등의 기술적 주제 연구가 필요하다. 이를 위해 대한방사선종양학 임상연구회(KROG, Korean Radiation Oncology Group) 등을 통한 여러 기관의 공동연구 협력을 추진해야 할 것이다.

요약

- 과거에는 방사선치료 기술의 한계로 간암에 대한 방사선치료의 임상적 적용이 어려웠으나 최근에는 방사선치료 기술과 장비가 획기적으로 발전하여 간암에서 방사선치료가 효과적으로 적용되고 있다.
- 국내에서 연간 1,700여 건의 간암 방사선치료가 다양한 임상 조건에서 이루어지고 있으나 아직 근거 수준이 낮아 보편적으로 적용되지는 못하고 있다.
- 향후 간암 방사선치료의 과학적 근거 수준을 향상시키기 위한 임상연구와 치료기술 개선을 위한 지속적 노력이 필요하다.

참고문헌

1. 대한방사선종양학회. 대한방사선종양학회 30년사. 2012.
2. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic

- irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–122.
3. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose–response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:150–155.
 4. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, Lim do H, Kim TH, Kim JH, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147–152.
 5. 대한간암연구회, 국립암센터. 2009 간세포암종 진료 가이드라인. *대한간학회지* 2009;15:391–423.
 6. 대한방사선종양학회. *대한방사선종양학회 연간통계*. 2012.
 7. Han KH, Seong J, Kim JK, Ahn SH, Lee do Y, Chon CY. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2008;113:995–1003.
 8. Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three–dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:180–187.
 9. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long–term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2004–2011.
 10. Yu JI, Park HC, Lim do H, Park W, Yoo BC, Paik SW, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. *J Korean Med Sci* 2011;26:1014–1022.
 11. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim YI, Kim SH, Park HS, et al. Three–dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006;29:568–575.
 12. Oh D, Lim do H, Park HC, Paik SW, Koh KC, Lee JH, et al. Early three–dimensional conformal radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after incomplete transcatheter arterial chemoembolization: a prospective evaluation of efficacy and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2010;33:370–375.
 13. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:329–336.
 14. Shim SJ, Seong J, Han KH, Chon CY, Suh CO, Lee JT. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:1189–1196.
 15. Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012;118:5424–5431.
 16. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long–term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer* 2010;10:475.

17. Lim do H, Lee H, Park HC, Lee JA, Kim SW, Yoo BC, et al. The efficacy of high-dose 3-dimensional conformal radiation therapy in patients with small hepatocellular carcinoma not eligible for other local modalities. *Am J Clin Oncol* 2013;36:162-166.
18. Kim K, Chie EK, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, et al. Absence of symptom and intact liver function are positive prognosticators for patients undergoing radiotherapy for lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:729-734.
19. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:261-265.

개선과제와 해결전략

우리나라는 세계 어느 나라보다 간암의 문제가 심각한 국가다. 이러한 문제는 진료실 안에서의 대응만으로는 해결되지 않으며 정부의 정책적 의지와 개입, 일반 국민들과 환자들의 인식 개선, 의료진들의 연구와 사회 참여 등 여러 방면에 걸친 노력이 잘 조화될 때 해결의 문이 열릴 수 있다.

1. 효율적 간암 관리를 위한 정책적 전략

1) 전국 단위의 안정적인 간암 데이터 생산 시스템 확보

우리나라의 국가암등록사업은 국가 단위의 정확한 암통계를 지속적으로 생산한다는 측면에서 유례를 찾기 어려운 자랑거리다. 그러나 현재 국가암등록사업은 기본적인 암 발생 데이터 범주에 머물러 있어 간암의 검진, 진단과 치료 발전에 따른 국내 간암 치료 현황과 병기에 따른 치료 성적 등 전국 단위의 중요 데이터를 지속적으로 생산하는 역할은 하지 못하고 있다.¹ 현재 단일 기관별로 간암의 병기별 생존율을 보고한 연구가 있지만, 각 기관별로 환자 분포가 다양하여 직접 비교하기에는 어려움이 많다. 따라서 전국 단위로 병기별 생존율을 알 수 있는 데이터를 축적하는 등 한국인의 간암 정복을 위한 기초자료를 안정적으로 생산하는 시스템을 우선 구축해야 한다.

2) 환자 중심의 의료전달시스템 구축

수도권 대형병원에 간절제술 환자가 집중되는 현상은 앞서 지적한 바 있다. 대한간학회의 건강보험심사평가원 자료 분석에서도 간암 치료의 수도권 및 대형병원 집중 현상이 두드러지게 나타났다.

(1) 간암 치료의 70% 이상 수도권 병원 집중

전체 간암 치료비를 8개 권역으로 구분했을 때 서울과 인천, 경기 지역이 압도적으로 높다. 이 지역이 2005년부터 꾸준히 전체 간암 치료비의 75% 정도를 차지했으며 2012년에는 72%로 다소 감소되는 양상이었다(그림 2-6-34). 그 뒤를 부산, 경남과 대구, 경북 그리고 광주, 전남, 제주 지역 순으로 나타나 간암 치료가 수도권에 집중되어 있음을 확인할 수 있다.

정부는 국가 의료자원의 효율성이나 능력을 충분히 갖춘 지역 의료기관의 활성화, 무엇보다 환자의 편의성 측면에서 주거지 근처에서 만족스러운 치료를 받을 수 있는 의료전달시스템을 갖추는 일에 더 큰 관심과 지원을 해야 한다. 물론 환자들이 우선적으로 찾는 병원을 만들고자 하는 지역 중심 병원의 자체 노력이 가장 중요한 개선 전략일 것이다.

(2) 상급 종합병원이 74% 차지

의료기관종별로 구분했을 때, 상급 종합병원이 전체 간암 치료비의 평균 74%를 차지하여 대부분의 간암 치료가 대학병원을 비롯한 상급 종합병원에서 이루어짐을 보여주며 종합병원 25%, 병의원 0.8% 정도를 차지하였다. 병원에서 이루어지는 간암 치료는 전체 경동맥화학색전술의 0.14%, 고주파열치료술의 0.24%였으며 간절제술은 없었다.

2. 간암에 대한 일반인과 환자들의 인식 제고

간암에 효율적으로 대처하기 위해서는 근본적인 원인인 간염바이러스 감염의 예방 및 치료, 고위험군의 검진·치료 과정의 올바른 관리 등 일반인, 환자 및 가족들이 제대로 알고

대처해야 하는 부분이 많다. 그러나 안타깝게도 주요 간암 정보에 대한 인지도가 그리 높지 않은 것이 현실이다.

대한간학회가 실시한 '2013 대한간학회 일반인 간질환 인식 조사'²와 '2013 대한간학회 환자 간질환 인식 조사'³ 결과 중 간암에 대한 인식을 살펴보았다. 일반인 조사는 국내 일반 성인 남녀 3,000명을 대상으로 온라인 설문 (95% 신뢰 수준에서 표본 오차 +/- 1.79%)으로 실시하였다.¹ 간암 환자의 인식 조사는 국내 간암 환자 206명을 개별 면접, 설문조사하였다.³

1) 일반인의 간암 인식

(1) 간암의 원인에 대한 인식

“우리나라 간암 발생의 가장 흔한 원인은 술이다”라는 항목에 응답자의 73.5%가 그렇다고 답하였다(그림 2-6-35). 국내 간암의 가장 중요한 원인이 B형간염바이러스 감염으로 60~70%의 간암이 이에 기인하고 술이 주원인인 경우는 10% 정도인 점을 고려할 때 간암의 원인에 대한 정확한 홍보가 무엇보다 필요함을 시사한다.

(2) 간암 진단에 대한 인식

간암의 조기진단에 대한 인식도를 확인하기 위한 “간암은 증상이나 피검사만으로 조기진단할 수 있다”라는 항목에 과반수가 넘

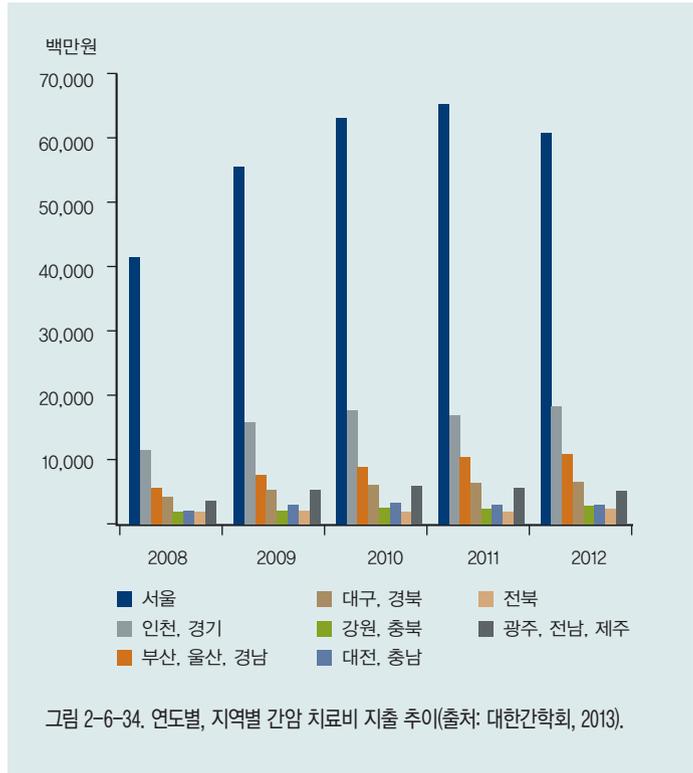
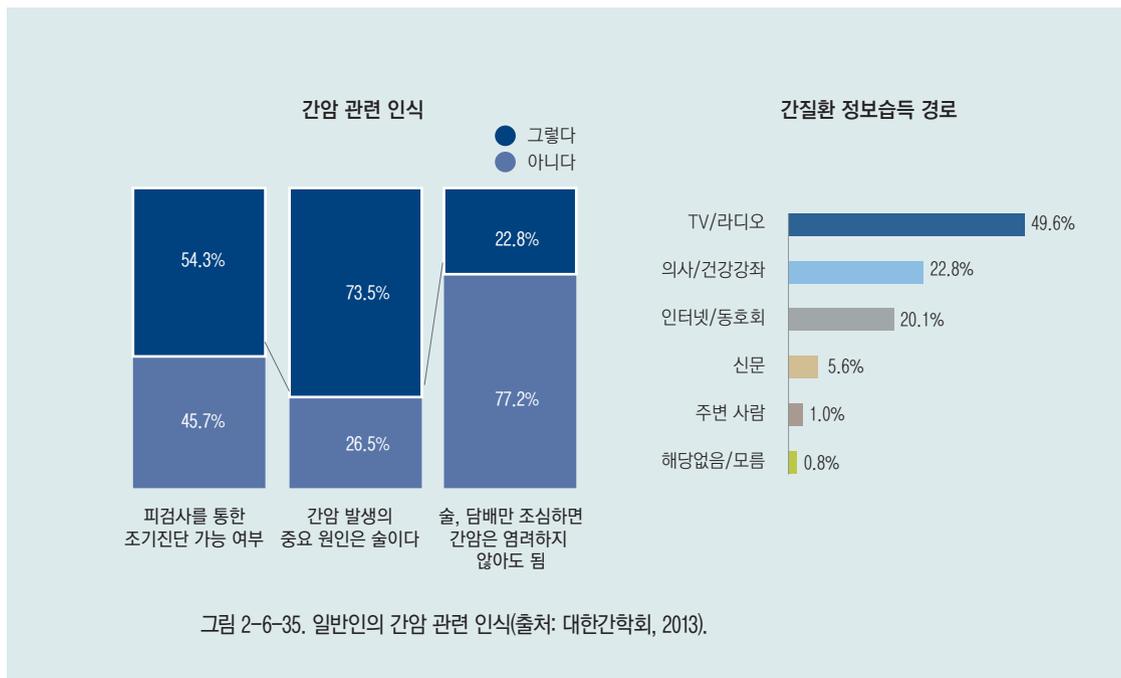


그림 2-6-34. 연도별, 지역별 간암 치료비 지출 추이(출처: 대한간학회, 2013).



는 54.3%가 그렇다고 대답하였다. 간암의 조기진단을 위해서는 고위험군에서 6개월 간격으로 알파태아단백검사와 초음파검사를 시행하도록 권장하고 있으나 과반수 이상이 증상이나 혈액검사만으로 간암을 조기진단할 수 있다고 잘못 이해하고 있다.

2) 간암 환자의 인식

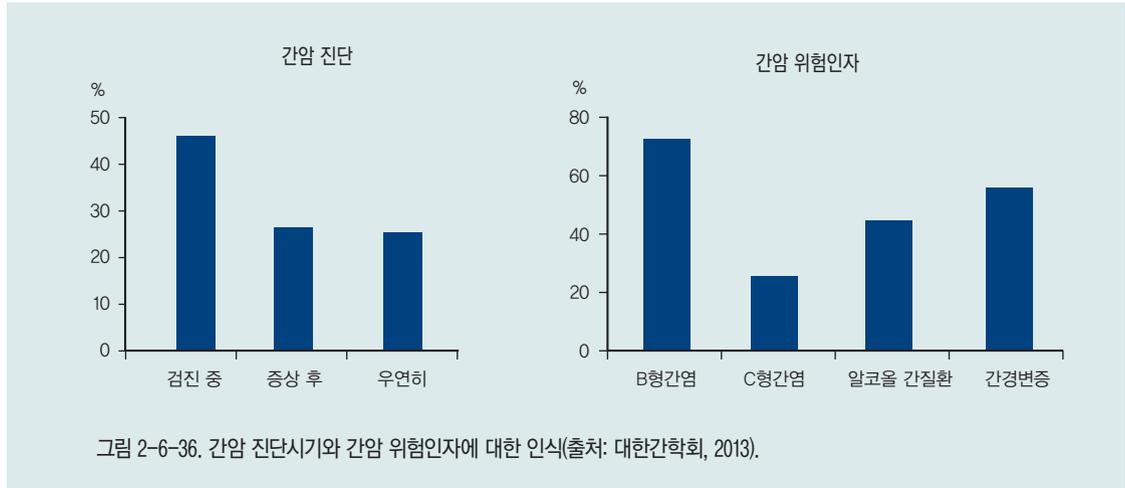
(1) 간암환자의 일반 관리

간암 환자의 치료와 예후 향상을 위해 환자의 24.8%가 여전히 음주를 하고 있으며 그들의 65.7%가 한 번에 3~4잔 이상을 마시는 것으로 나타났다. 계속 흡연 중인 환자도 18%로 나타났다. 금주, 금연, 운동에 관한 교육과 인식도 개선을 위한 노력이 간암 환자의 치료와 예후 향상을 위해 필요할 것으로 보인다.

(2) 간암의 진단

간암의 고위험군에 대한 질문에서는 72.4%가 B형간염을 간암의 고위험군이라고 대답하였다(그림 2-6-36). 하지만 알코올 간질환은 44.2%만이, 간경변증은 55.8% 정도만이 고위험군이라고 인식하고 C형간염은 25.7%만이 고위험군이라고 인식하였다.

간암검진 대상은 B형간염, C형간염, 간경변증이 있는 30세 이상 성인이 대상이라는 응답이 56.8%이었다. 혈액검사만으로 검진이 된다는 응답도 일반인 54.3%에 비해 낮은 하지만 23.3%에 이르렀다. 20.9%의 환자가 1년에 한 번 정도 초음파와 혈액



검사를 하면 검진이 이루어진다고 응답하여 실제 요구되는 검진 요건에 미치지 못하는 인식을 가지고 있었다. 간암을 진단받은 경위가 정기검진이었다는 경우는 46.1%에 불과하였고 26.7%가 증상이 있는 후, 25.5%가 우연히 진단되었다고 응답하였다. 따라서 고위험군의 인지와 검진 방법에 관한 정확한 내용을 환자들이 숙지하도록 적극 교육할 필요가 있다.

(3) 간암의 치료

환자의 58.7%가 민간요법이 간암 치료에 약간이라도 도움이 된다고 응답하였으며 월 10만원 이상 민간요법에 돈을 쓰는 환자가 34.5%에 이르렀다. 반면 환자의 69.4%가 민간요법이 간에 해로울 수 있다는 인식도 같이 하고 있다. 그러므로 환자의 치료 욕구를 고려하여 민간요법에 의한 효과 및 부작용 등에 대한 실상을 확실히 알려야 한다.

3. 간암 관련 보험정책

1) 항암제 급여의 적정성 및 형평성

간암 항암제 사용에 대한 상대적 차별은 심각하다. 다수의 임상연구 자료를 보면, 간암과 신장암에서 소라페닙을 썼을 때 생존 기간 연장효과가 있음이 검증되어, 대한간암연구학회 진료 가이드라인에서도 소라페닙을 간암의 비근치적 치료법으로 추천하였다. 그러나, 2007년부터 보험급여를 받은 신장암과는 달리 간암에서는 본인 부담 100%(월 300만원), 50%를 거쳐 2013년 초에 가서야 약가의 5% 본인 부담으로 투약할 수 있게 되었다.

현재 적응증에 있어 '수술 또는 국소치료가 불가능한 진행성 간세포암종'이라는 단서조항 때문에 보험급여가 적용되는 환자군이 매우 제한되고 있다. 현재 임상연구가 진행되고 있는 국소치료와 소라페닙 병합요법의 치료 효과에 대한 연구결과에 따라서 향후 보험급여 기준의 변경에 반영되기를 기대한다.

2) 만성간질환 및 간암환자의 항바이러스제 치료 제한 완화

간암의 사망손실금이 높은 이유는 다른 암에 비해 사망자가 많고 더 젊은 나이에 사망하기 때문이다. 따라서 간경변증 및 간암으로의 진행을 억제하는 것으로 이미 검증된 항바이러스제의 사용을 전문가들이 권고하는 수준에 맞추어 보험급여 기준을 개선하고 확대할 필요가 있다.

4. 간암 정복을 위한 연구 활성화

간암의 새로운 진단, 치료술 개발을 위한 이행성 연구(translational research)의 활성화 조치가 필요하다. 암 정복을 위한 연구 분야 중 특히 간암 분야는 전 세계적인 이슈인 동시에, 한국이 앞서갈 수 있는 경쟁력을 갖추고 있다. 국내 연구 성과는 간암 발생이 많은 중국, 몽고 등에 우리의 경험을 전파하고 의료산업으로 발전시킬 수 있다. 세계 최초 간염백신 상용화의 기회를 놓친 과거의 아픈 경험을 되돌아볼 필요가 있다.

요약

- 질병 부담이 매우 큰 간암의 효율적 관리를 위해 우선 기본 데이터 생산시스템을 구축해야 한다.
- 일반인과 간암 환자들을 대상으로 한 간질환 인지도 조사에서 간암의 원인과 조기진단, 치료에 대한 이해가 부족하며 잘못 알고 있는 부분이 많은 것으로 드러났다. 간암 극복을 위해서는 이들에게 정확한 간암 관련 정보를 알리는 체계적인 노력이 필요하다.
- 간암 진료에서 드러나는 건강보험상의 문제점을 해결하고 우리나라가 앞서고 있는 간암 진료 기술을 세계에 파급시키기 위해서는 정부의 적극적인 관심과 정책적인 지원이 절실히 요망된다.

참고문헌

1. 국립암센터. 통계로 본 암 현황 2012. 국립암센터 웹사이트 (<http://ncc.re.kr/>) : 사이버홍보센터 > 출판물 > 도서. <http://ncc.re.kr/pr/issue_list.jsp>. Accessed 2013.
2. 대한간학회. 일반인 간질환 인식 조사. 2013.
3. 대한간학회. 환자 간질환 인식 조사. 2013.
4. 국민건강보험공단. 의료급여 통계. 국가통계포털 웹사이트 (<http://kosis.kr/>): 국내통계 > 기관별 통계 > 공사/공단 > 국민건강보험공단 > 건강보험통계 > 질병통계. <http://stat.kosis.kr/nsieu/view/tree.do?task=branchView&id=350_35001_6*MT_OTITLE&hOrg=350>. Accessed 2013.
5. 김진희, 함명일, 박은철, 박재현, 박종혁, 김성은 등. 2005년 암의 경제적 비용부담 추계. 예방의학회지 2009;42:190-198.
6. Kim SG, Hahm MI, Choi KS, Seung NY, Shin HR, Park EC. The economic burden of cancer in Korea in 2002. Eur J Cancer Care (Engl) 2008;17:136-144.

07

간이식

- 간이식의 도입과 현황
- 간이식의 적응증과 금기
- 뇌사자 장기분배 원칙
- 간이식의 종류
- 간이식 전후의 검사와 처치
- 간이식의 성적
- 개선과제와 해결전략

간이식은 급성 또는 만성 간부전이 있는 환자의 간을 사망한 사람의 간 전부나 일부, 혹은 살아있는 사람의 간 일부로 대체하는 것을 말한다. 간이식은 간질환을 근본적으로 교정할 수 있는 장점이 있으며, 간부전 상태가 여타의 치료법에 반응하지 않을 때 시행한다.

간이식의 도입과 현황

간이식은 1963년 미국의 토마스 스타즐(Thomas E. Starzl) 박사에 의해 선천성 담도폐쇄증 환아에게 처음으로 시행되었다. 이후 20여 년간 여러 난관을 극복하고 1983년 간부전 환자의 표준치료법으로 인정받았다. 국내 도입은 많은 어려움이 있었지만 1988년 뇌사 간이식으로 첫 간이식이 시행되었고, 그 후 생체 간이식의 정착과 발전, 장기 이식에 대한 법적 관리제도 수립과 관리기구 설립 등이 이어지면서 간질환의 주요 치료법으로 자리를 잡았다.

1. 간이식의 단계적 국내 정착

1) 간이식 태동기(1988~1995)

국내 간이식은 1988년 서울대학교병원 김수태 교수가 월슨병 환아의 첫 간이식에 성공하면서 시작되었다. 뇌사 기증자의 장기를 이용한 이 첫 사례 이후 1995년까지 6개 병원 누적 수가 50건이 되지 않을 정도로 국내에서 간이식은 활발하게 시행되지는 않았다.

2) 생체 간이식 도입과 간이식 프로그램의 활성화(1996~2000)

국내 간이식이 눈에 띄게 발전한 데에는 다음 두 가지 원인에 기인한다. 첫째로, 뇌사 기증자가 부족한 현실에서 1994년 이후 생체 간이식이 가능해지면서 간이식이 지속적으로 증가하고 있기 때문이다. 둘째로, 국내 간경변증 및 간암 환자의 대다수를 차지하는 B형간염의 이식 후 치료성적이 향상되었기 때문이다.

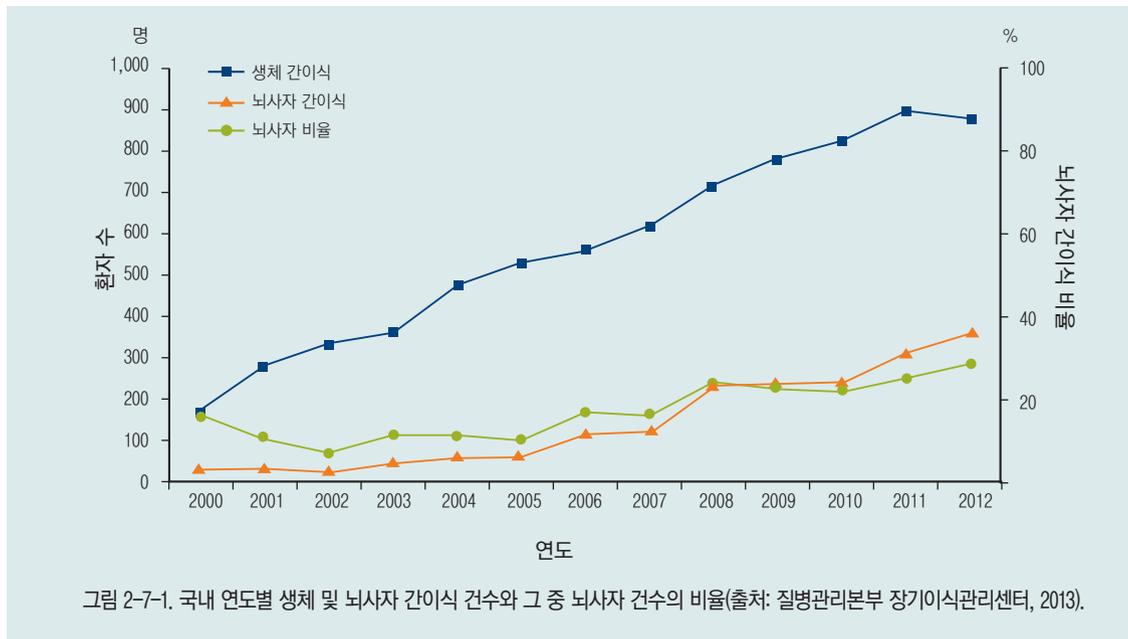
1990년 초까지만 하더라도 B형간염에 의한 간부전은 이식 후 B형간염의 재발을 제대로 치료하지 못하여 1년 생존율이 50% 정도밖에 되지 않을 정도로 예후가 좋지 않았다. 그러나 고용량의 B형간염 면역글로불린(Hepatitis B Immunoglobulin, HBIG)과 함께 항바이러스제를 병합 치료하는 등 적절한 B형간염의 재발 예방법이 개발되면서 간이식 후의 성적이 획기적으로 향상되었다.

3) 법적 제도 마련과 장기이식관리센터 설립(2000~2009)

1999년 「장기 등 이식에 관한 법률」이 제정되기 이전에는 법적 규정 없이 각 병원이 자체적으로 마련한 기준에 따라 뇌사자를 발굴하여 간이식을 시행하였다. 「장기 등 이식에 관한 법률」은 장기매매 금지, 의료의 질 유지 및 장기의 공정분배에 초점이 맞추어졌다. 보건복지부 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KNOS)가 이러한 업무를 수행하는

국가기관으로 정해졌다.

그러나 「장기 등 이식에 관한 법률」 도입 이후, 적극적인 뇌사자 발굴과 효율적인 관리체계는 도입되지 못하고 오히려 법적인 규제가 증가하면서 1999년 162명까지 증가했던 뇌사 기증자가 2002년 36명으로 감소하는 역효과를 초래하였다. 이로 인하여 국내에서는 뇌사 기증자보다 생체 기증자를 이용한 간이식이 주를 이루었고, 성인 간 생체 간이식이 질적으로 성장하게 되었다 (그림 2-7-1).¹⁾



4) 「장기 등 이식에 관한 법률」 개정 및 한국장기기증원의 등장(2010~현재)

최근 들어 장기기증에 대한 사회적 인식이 변화하고 있으며, 장기기증 활성화를 위해 여러 차례에 걸쳐 법률이 개정되었고, 또한 한국장기기증원이 설립되었다. 한국장기기증원은 시범적인 비영리독립 장기구득기관이다. 국내에서는 그간 국가승인을 받은 개별 병원(장기이식기관) 단위에서 뇌사자 발굴 및 관리, 장기구득을 해 왔으며, 개별 병원 단위의 뇌사자 발굴을 활성화하기 위해 뇌사자를 발굴한 개별 병원에 장기이식에 관련된 인센티브를 주어 왔다.

한국장기기증원은 개별 병원 단위로 시행되는 뇌사자 발굴 및 관리에서 발생하는 이식 의료비용을 절감하고, 뇌사자 추정자 발굴을 활성화하며, 뇌사 기증자 관리와 생명자원의 사회 순환의 존엄성, 윤리성, 효율성 및 전문성을 극대화하고자 설립되었다. 보건복지부, 대한이식학회 및 관계 의료인이 같이 연구한 결과 독립 장기구득기관의 형태로 추진하게 되었고 1차, 2차 시범사업을 통해 기반을 다진 후 한국장기기증원으로 발전하였다. 한국장기기증원은 외국에서 시행하고 있는 독립 장기구득기관과 비슷한 역할을 하고 있으며, 현재 국내에서는 개별 병원 단위의 뇌사 관리 및 장기구득과 병행하여 시행되고 있다.

이러한 최근 변화에 힘입어 국내 뇌사자 장기 기증 건수와 간이식 건수가 점차 증가하고 있다. 2012년 한 해 동안 1,244건의 간이식이 시행되었고, 그 중 881건이 생체 간이식이었으며, 나머지 363건이 뇌사자 간이식이었다. 이는 뇌사자 간이식이 전체 간이식 건수 중 29%로, 10% 수준에 머물던 2000년대 초·중반보다 현저히 증가하였음을 알 수 있다(그림 2-7-1).¹⁾

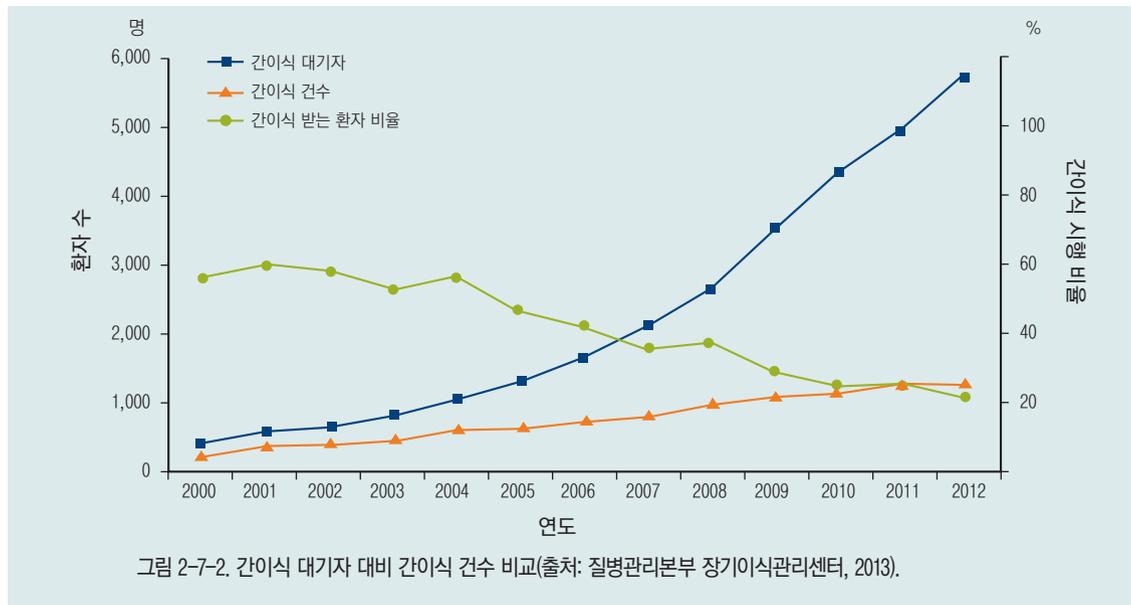
2. 장기구득체계의 변화와 향후 과제

1) 장기구득체계 개선

「장기 등 이식에 관한 법률」은 제정 이후 4차례에 걸쳐 개정되면서 장기 인센티브,^{주1)} 한국장기기증원 설립, 뇌사판정위원회의 참석요건 완화 및 뇌사추정 환자의 통보 의무화 등의 변화를 가져왔다. 이러한 체계는 아시아권에서 중국을 제외한다면 가장 많은 뇌사 장기기증 프로그램을 운영하는 것으로 여러 아시아권 나라에서 모델로 삼고 있다. 2013년부터 적극적인 뇌사자 발굴 프로그램(Donor Action Program)이 시작되어 향후 더 많은 뇌사자가 장기를 기증할 것으로 예상하고 있다.

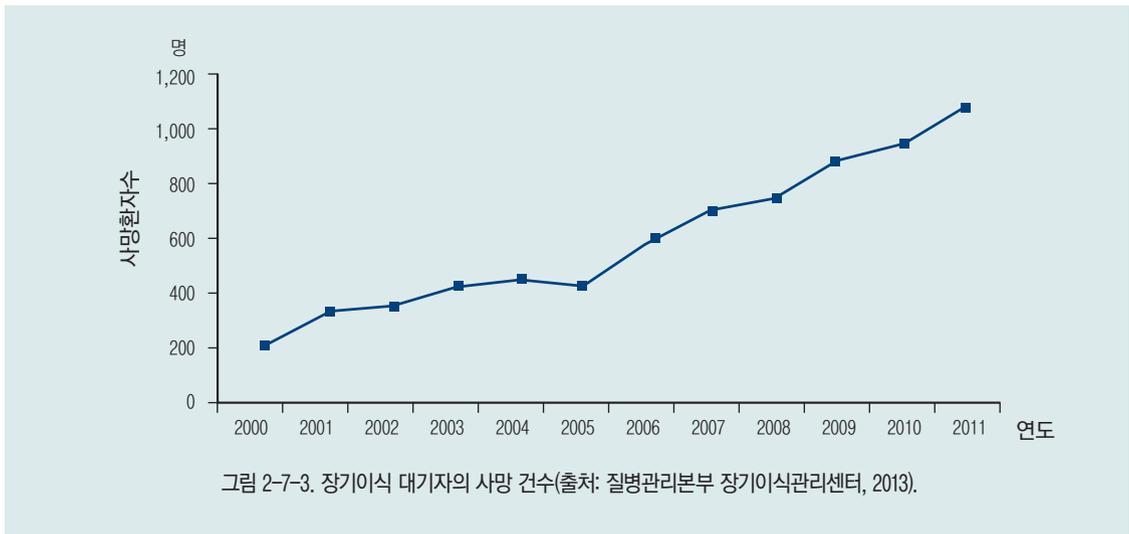
2) 공여간 부족

장기기득체계의 개선에도 불구하고 간이식을 희망하는 환자 수는 더욱 증가하여 오히려 대기자 대비 간이식을 받는 환자의 비



주1) 뇌사자를 관리하는 병원에서 신장 하나를 사용할 수 있는 권한을 부여함.

율은 감소하는 추세이며(그림 2-7-2), 대기 중 간이식을 받지 못하고 사망하는 비율은 계속 증가하고 있다(그림 2-7-3).¹ 따라서 보다 적극적으로 뇌사 장기기증자를 발굴하고, 기증장기 분배시스템을 효율적으로 운용하면서 심장사 기증자의 장기 활용 등에 관한 사회적인 인식과 법제도의 개선 등의 노력을 계속해 나가야 하겠다.



간이식의 적응증과 금기

급성 혹은 만성 간질환에 의해 간기능 저하가 심각하고, 여타 치료에 반응하지 않으며 간이식으로 치료가 가능한 경우가 간이식의 일반적인 적응증이다. 수술 술기 및 간이식 전후 환자 관리가 발전하여 간이식의 대상이 많이 증가하였으나 심한 감염이나 폐·심부전증, 전이암의 경우에는 금기가 되고 있다.

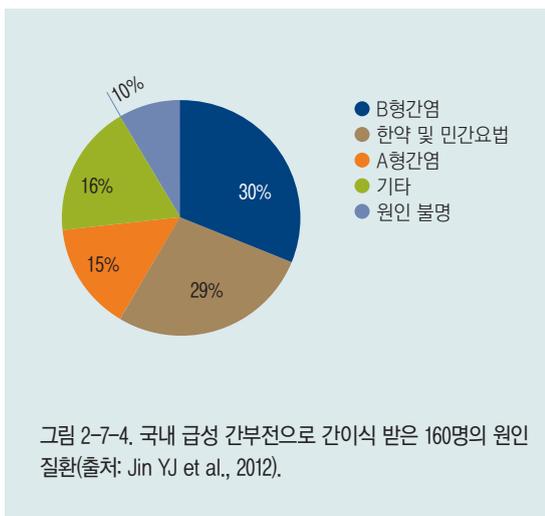
1. 간이식의 적응증

1) 간부전 진행 속도에 따른 분류

(1) 급성 간부전

특정 원인으로 인하여 간이 빠르게 손상되어 수일에서 수주 이내에 간이식을 받지 않으면 생명을 유지할 수 없는 경우를 급성 간부전 혹은 전격성 간부전이라고 한다. 실제 나타나는 임상 소견은 간성혼수, 간신증후군(간부전에 의해 신부전이 진행되는 질환), 식도정맥류 또는 문맥압 항진증에 의한 위출혈, 난치성 복수 및 간-홍수증 등이다. 국내에서 경험하는 급성 간부전의 원인은

B형간염과 한약 및 민간요법이 가장 흔하다(그림 2-7-4).²



(2) 만성 간부전

바이러스간염(B형 또는 C형간염)에 의한 진행성 간경변증, 만성적인 과도한 알코올 섭취, 자가면역성 간염, 일차성 경화성 담도염, 선천성 담도폐쇄증(소아), 윌슨병, Budd-Chiari 증후군(선천성 또는 후천적으로 간정맥 또는 하대정맥 폐쇄), 심부전에 의한 2차 간경변증, 만성 간질환에서 발생한 간세포암종 등의 만성 질환이 만성 간부전의 원인이므로 간이식의 대상이 된다(그림 2-7-5). 간부전 정도를 계속하는 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 점수에 의하면 7점 이상이면서 간질환에 의한 합병증(간성 혼수, 홍수/복수, 정맥류, 자발성 복막염, 간암)이 발생한 경우들이 간이식의 적응증이 된다.

2) 원인 질환에 따른 현황

(1) A형간염

2000년 이전까지 급성 A형간염의 발생률은 감소하는 추세였으나 이후에는 30세 이하의 젊은 연령군에서 A형간염 항체 양성률이 낮아지면서 A형간염에 의한 전격성 간부전 환자가 증가하였다(111쪽 참조). 다른 보존적 치료로서 간부전이 호전되지 않을 때 간이식의 적응증이 된다.

(2) B형간염

국내 성인 간이식 수혜자의 70% 이상이 B형간염에 의한 급만성 간부전이 발생하였거나 간암이 동반된 간경변증의 경우이다. B형간염은 이식 후 B형간염의 예방 치료를 효율적으로 시행하면서 이식 후 5년 재발률이 5~10%로 낮아졌다. 그러나 이식 전 활동성 B형간염이거나, 항바이러스제 돌연변이종이 발견되는 경우에는 이식 후에 B형간염 재발률이 증가한다.

(3) C형간염

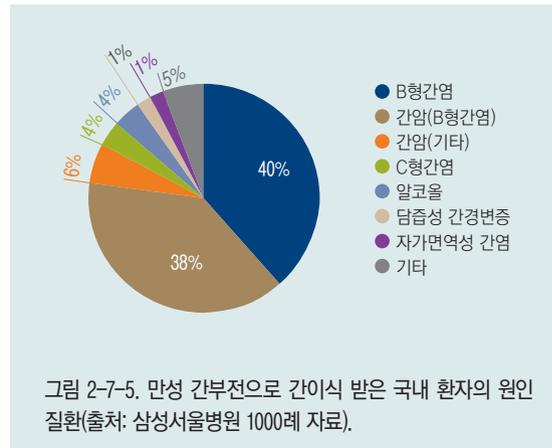
최근 국내에서도 C형간염에 의한 간경변증 또는 간암으로 간이식을 받는 환자의 비율이 증가하는 추세이다(그림 2-7-6).³ C형간염은 이식 후 대부분의 환자가 재감염되며, 그 중 약 50%는 5년 내에 활동성 C형간염에 의해 간경변증으로 진행한다. 이런 특성 때문에 C형간염으로 간이식을 받은 환자는 다른 원인의 경우보다 생존율이 낮다. 현재 이식 후 C형간염의 예후를 향상시킬 수 있는 연구가 진행되고 있다.

(4) 독성 물질에 의한 간염

효과와 부작용이 제대로 검증되지 않은 민간요법은 국내 급성 간부전의 가장 흔한 원인 중 하나다.² 이러한 사고를 예방하기 위해서는 검증되지 않고, 위험할 수 있는 민간요법의 사용을 제한하고, 일반 약제와 마찬가지로 간독성 우려가 있는 물질에 간독성 발생에 대한 위험성 표기를 의무화하는 조치가 필요하겠다.

(5) 알코올간염

알코올에 의한 지방간염이 악화되어 급만성 간부전에 이르게 된 경우나 간암이 동반된 알코올간경변증이 간이식의 대상이 될 수



있다. 일반적으로 알코올간경변증은 간이식 후 성적이 좋은 적응증에 속하지만 동반된 전신질환, 알코올사용장애의 재발이 문제가 된다. 이식 전에는 적절한 금주 교육이, 이식 후에는 재활 치료가 필요하다.

(6) 간암

만성 간질환으로 인한 합병증의 하나로 발생하는 간암에서는 간외 전이가 없고, 비교적 조기의 암인 경우에 간이식이 효과적인 1차 치료법이다. 간암의 발병 원인인 동반된 만성 간질환을 동시에 치료할 수 있으므로 근본적인 치료법이 될 수 있기 때문이다. 간암환자에서 간이식의 대표적인 적응 기준은 밀라노 기준으로 간외 전이나 혈관 침범이 없고, 직경이 5cm 이하의 단일 결절이거나 다발성인 경우에는 개수가 3개 이하이면서 각 결절의 직경이 3cm 이하인 경우이다. 그러나 최근 밀라노 기준을 확대하려는 시도가 있는데(231쪽 참조), 특히 주혈관(major vessel)의 침범은 여전히 금기로 여겨지지만 분절 또는 그 이하의 혈관 침범이 발견된 경우나 주혈관 혈전이 다른 치료에 잘 반응한 경우에는 간이식 후에 좋은 성적을 보고한 증례들이 있다. 하지만 아직까지 간이식의 적응으로 인정하기에 증거가 충분하지 않아 보다 근거 수준이 높은 연구결과를 기다리고 있다.

(7) 소아 간이식의 적응 질환

성인과 달리 소아는 선천성 및 대사성 질환(선천성 담도폐쇄증, 윌슨병, 선천성 간섬유화증 등)이 간이식 대상 질환의 80%를 차지한다. 이외에 전격성 간부전이 10% 내외, 기타 소아 간종양 등이 간이식 대상 질환이다. 소아는 성인과 달리 간부전의 원인과 관계없이 영양 결핍과 성장 지체가 특유의 적응증이 된다. 이는 간질환과 연관된 영양과 성장 장애를 간이식으로 함께 교정할 수 있기 때문이다. 1세 미만의 담도폐쇄증 소아에서 간이식을 받는 경우에는 그렇지 않은 환아와 비교하여 의미 있게 정상 성장-발달 곡선을 따라갈 수 있다는 사실이 이를 뒷받침한다.

(8) 기타

지방간염, 자가면역성 간염 및 담즙정체성 질환 역시 급만성 간부전 합병증과 간암이 동반된 간경변증으로 진행하면 간이식의 대상이 될 수 있다.

2. 간이식의 금기

간이식은 적절한 장기의 공급, 복잡한 술기, 수술 중 허혈과 재관류에 의한 손상의 고비, 이식 직후 이식편의 기능 회복 등 이식 직후 집중 관리가 필요할 수밖에 없는 어려운 과정이다. 더구나 이러한 단기간의 고비를 넘긴 이후에도 평생 동안 면역억제제를 사용하는 등 관리가 어려운 치료법이다. 따라서 이러한 일련의 과정을 미리 평가하여 이식에 부적절하다고 판단되는 상황이 생길 때 간이식의 금기로 구분하게 된다. 즉 중증의 심·폐질환 환자, 간외 악성 종양 환자, 치료를 받지 않은 활동성 패혈증, 현존하는 알코올이나 정맥주사 약물남용자 및 간이식이 불가능한 해부학적 이상을 가진 환자에는 이식이 불가능하다.

뇌사자 장기분배 원칙

간이식은 다른 장기이식과 마찬가지로 기증자로부터의 받는 적절한 이식편, 즉 공여간 확보 문제가 절대적인 요건이다. 공여 장기가 절대적으로 부족하여 대기 중 사망률이 증가하고 있는 상황에서 불특정한 수혜자에게 주어지는 뇌사자의 간을 받는 우선 순위를 결정하는 것은 매우 어려운 과정이다. 뇌사 공여 장기, 뇌사 간이식의 우선 분배 순위에는 몇 가지 원칙이 있으며 각 국가 별로 다양한 사회상을 반영하여 법으로 정하고 있다. 국내에서는 「장기 등 이식에 관한 법률」에 의한 뇌사 간이식 장기분배의 원칙을 가지고 있다. 다음에서는 국내 장기배분 원칙을 미국에서 사용하고 있는 MELD (Model of End Stage Liver Disease), PELD (Pediatric End-stage Liver Disease)와 비교하였다.

1. 국내 간이식 장기배분 원칙

국내에서 뇌사자 간이식 시 장기배분은 우리 실정에 맞는 법률로 규정한 KONOS 간이식 응급도 규정을 따른다.⁴ 응급도 1은 예측 생존이 7일 미만인 중증인 경우(CTP 점수 10점 이상이면서 심각한 간부전 합병증이 동반된 경우)로 정의하여 뇌사 대기자 중 우선순위를 1주간 부여한다. 그 이하의 응급도는 CTP 점수가 7점 이상으로 합병증 유무에 따라 등록하여 대기할 수 있다. 응급도 1 이외의 등급에서는 이식대기자의 나이, 대기시간, 과거에 장기를 기증한 사실, 기증자와 혈액형이 동일한 경우, 장기기증자와 지리적 근접도가 우선 분배의 고려 사항이 된다.

2. MELD 점수

간부전 환자의 생존기간 및 생존확률을 예측하는 모델로서, 중증도에 따라 점수를 부여하고 장기배분 순위를 정한다. MELD 점수를 계산하는 지표로는 총빌리루빈, 혈청 크레아티닌과 프로트롬빈 시간이 있다. 지표들을 이용하여 계산된 MELD 점수가 40 이상이면 3개월 사망률이 71.3%, 30~39: 52.6%, 20~29: 19.6%, 10~19: 6.0%, 9 이하이면 1.9%로 예상하게 된다. MELD 점수는 2002년부터 미국 및 유럽을 포함한 여러 나라에서 장기분배의 기준으로 사용하고 있다. 간암환자의 경우에는 생존기간을 예측하는 데 한계가 있어 미국은 간암 환자에게 간암의 진행 정도에 따라 별도 가산점을 부여한다. 최근에는 MELD 점수의 항목으로 대기자의 중증도를 반영할 수 있는 혈중 나트륨을 포함하는 등의 연구가 진행되고 있다.^{5,6}

3. PELD 점수

PELD 점수는 성인의 MELD 점수와 마찬가지로 간이식 대기자의 우선순위를 세분화한 12세 이하 소아의 장기배분 순위를 정하는 기준이다. PELD 점수는 MELD 점수의 혈청 크레아티닌 대신에 혈청 알부민을 이용한다. 더불어, 환아가 1세 이하인지의 여부, 상장 지체가 동반되고 있는지의 여부를 함께 고려하여 점수를 산출하게 된다. 미국 등 서구의 경우에는 PELD 제도 도입 후 대기 중 사망률이 줄었고, 이식 건수는 증가하였다.⁶

4. 국내 실정에 맞는 분배기준 개선 필요

KONOS 간이식 응급도 규정에 따르면, 응급도 1을 제외한 대기자는 상기한 체중, 혈액형, 대기기간, 권역 및 나이 등 비의학적 기준에 의해 장기배분 순서가 배정된다. 최근 국내 뇌사 기증자 수가 증가하고 있음을 염두에 둔다면, 환자의 중증도가 세분화되어 반영되지 못하는 이러한 제도에서는 대기기간 중 사망률이 증가하고 생체 간이식에 의존하는 비율을 증가시키는 결과를 초래하게 된다. 또한 CTP 점수가 7점 이하로 간기능이 보존되어 있으나 간이식 외 다른 방법으로 치료할 수 없는 간암 환자의 경우에는 간이식 후 다른 질환에 비하여 좋은 생존율을 보이게 되지만 간기능 부전이 있는 환자와의 경쟁에서는 단기간에는 뇌사 장기를 받을 기회가 없으며, 대기기간이 길어짐에 따라 간암이 진행되어 이식 대상자에서 탈락하게 된다.

MELD 및 PELD 점수제는 KONOS 간이식 응급도 규정과 비교하여 환자들의 중증도를 연속변수로 세분화하여 반영하여, 미국 등 서구의 경우에는 MELD 점수제 도입 후에 대기 중 사망률이 줄었고 이식 건수는 증가하였다. 국내에서도 KONOS 간이식 응급도가 1등급이면서 MELD 점수가 낮은 경우보다 KONOS 응급도가 2등급일지라도 MELD 점수가 높은 경우가 대기 중 사망률이 증가한다는 보고가 있어 향후 국내 장기분배기준의 재검토가 필요함이 제기되었다.⁷ 이식 후의 성적이 좋은 간암 환자의 간이식에도 서구와 같은 MELD 점수제를 도입할 때 가산점 제도가 필요한지를 검토해야 한다.

간이식의 종류

간이식은 크게 기증자가 누구냐에 따라 뇌사자 간이식과 생체 간이식으로 나누며, 이식편의 크기에 의해 전체간 및 부분간으로 구분한다(그림 2-7-7).^{8,9}

1. 기증자에 따른 분류

1) 뇌사자 간이식

뇌사란 소위 식물인간과는 달리 뇌기능의 회복이 불가능하고 이로 인해 멀지 않은 기간 내에 심폐기능이 정지되어 사망이나 심장에 이르게 되는 경우를 말한다.¹ 뇌사는 법률로 정해놓은 엄격한 기준과 절차를 밟아 진단할 수 있다. 이러한 뇌사는 심장사와 구분되어 사망으로 인정하게 되는데 이러한 사체로부터 간을 기증받은 것을 뇌사자 간이식이라 한다.

고전적으로 뇌사자 간이식은 1명의 뇌사 기증자로부터 간 전체를 적출하여 1명의 수혜자에게 간 전체를 온전히 이식하게 되는데 이를 '전 간이식'이라고 한다. 뇌사 기증장기의 부족을 보완하는 방법으로 1명의 뇌사 기증자의 간을 2개로 분할하여 2명의 수혜자에게 이식하는 방법을 '분할 간이식'이라고 한다. 분할 간이식은 주로 성인 기증자의 간을 3:1로 분할하여 큰 이식편을 성인 수혜자에게, 작은 이식편을 체구가 작은 소아 수혜자를 짝지어 나누어주게 된다. 경우에 따라서는 2명의 성인 수혜자에게 나눠줄 수도 있다.

2) 생체 간이식

뇌사 기증자의 부족을 보완하는 방법으로 살아있는 사람의 간 일부분만 사용하여 기증하는 형태를 생체 간이식이라 한다. 생체 기증자는 간 기증 후에도 간기능에 이상을 초래하지 않는 범위에서 기증 여부와 기증 방법을 결정할 수 있다. 이상적인 기증자는 만 20세 이상으로 자발성과 순수성이 입증되어야 하고, 건강하며, 체중과 혈액형이 적합하고, 간의 구조와 기능이 정상이어야 한다.⁸

부분 간을 이용하는 생체 간이식의 경우에는 적절한 용적을 받아야만 수혜자에서 기능을 보존할 수 있기 때문에, 수혜자 입장에서는 가능한 많은 용적의 이식편을 받는 것이 유리하고, 생체 기증자 입장에서는 가능한 적은 용적의 이식편을 할애하는 것이 안전하다. 일반적으로 알려진 안전한 이식편의 용적은 수혜자의 정상 간 용적의 40~50% 이상이며, 안전한 공여자자의 잔존 간의 용적은 공여자 정상 간 용적의 30% 이상이다. 일반적인 간의 용적은 우측 간(우간)이 전체 간 용적의 60~70%, 좌측 간(좌간)이 30~40%이므로 성인 대 성인 생체 간이식에서는 보통 기증자의 우측 간(우간)을 사용하여 성인 수혜자에게 이식하며, 성인

기증자가 소아 수혜자에게 주는 경우에는 좌간 또는 좌외측 구역(전체 간 용적의 20% 내외)을 주로 사용한다.

2. 이식편의 위치와 종류, 크기에 따른 분류

이식편을 취하는 원래의 위치와 간이식 후 이식편이 자리 잡는 위치에 따라 분류하는 방법이 있다.

1) 이식편 위치에 따른 분류

이식편의 위치가 원래 수혜자의 정상적인 간 위치에 놓이는지(동소성 간이식) 혹은 다른 부위에 놓이게 되는지(이소성 간이식)에 따라 분류하게 된다. 이소성 간이식은 이식편으로의 혈류 공급 문제, 용적문제, 비틀림 등의 문제로 최근에는 잘 이용하지 않는다.

2) 이식편의 크기에 따른 분류

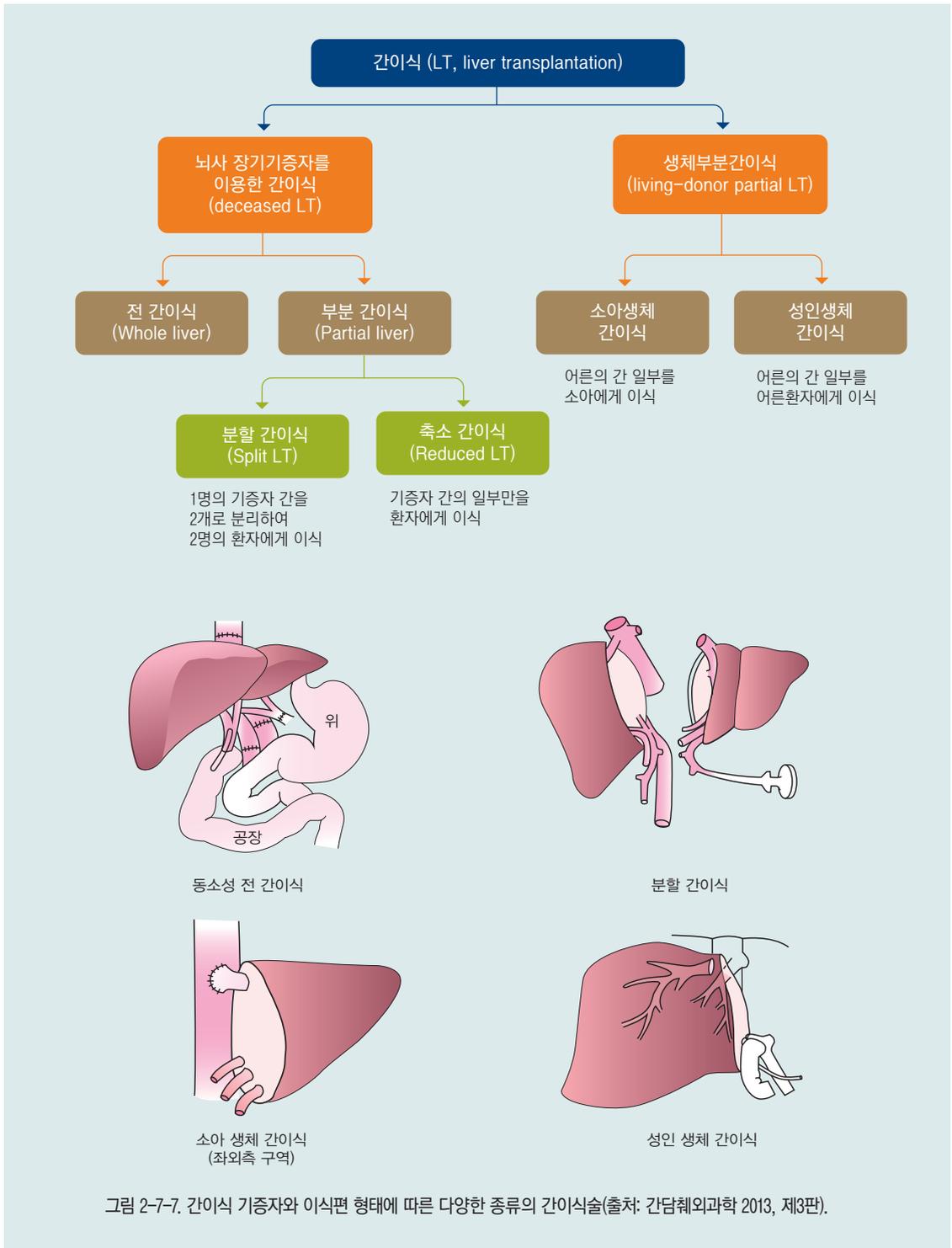
이식편을 온전하게 다 이용하는 경우는 전 간이식, 간의 일부분만 이용하는 경우는 부분 간이식이라 칭한다. 생체 간이식, 분할 간이식은 부분 간이식의 일종이다.

3) 이식편의 해부학적인 구역에 따른 분류

간은 해부학적으로 좌우측 2개의 큰 구역으로 구분하게 된다. 좌측 간(좌간)의 일부 혹은 좌측 간 전체를 이용하는 경우는 크기 정도에 따라 단구역, 좌외측구역, 좌간, 확대좌간 이식 등으로 분류한다. 앞서 언급한 것처럼 좌간은 우간에 비하여 크기가 작으므로 수혜자의 체구가 기증자의 체구보다 작을 때 주로 이용한다. 대표적인 좌간 이용은 성인 좌간의 일부인 좌외측구역을 소아 수혜자에게 이식하는 것이다. 분할 간이식의 경우에도 소아 수혜자에게는 좌외측구역을, 성인 수혜자에게는 확대우간을 이식한다. 우측 간(우간)의 일부 혹은 우측 간 전체를 이용하는 경우는 크기와 해부학적인 구역에 따라서 우후구역, 우간, 변형우간, 확대우간 이식 등으로 분류한다. 수혜자가 성인인 경우에 주로 우간 혹은 변형우간을 이식한다.

4) 이식편의 개수에 따른 분류

일반적으로 1명의 수혜자에게는 1개의 이식편을 이식한다. 그러나 부분간을 이식받는 경우에 이식편의 용적인 상대적으로 체구가 큰 수혜자에서 부족한 경우, 2명의 기증자로부터 부분간을 기증받아 1명의 수혜자에게 동시에 이식하는 방법을 사용하기도 한다(듀얼간이식).



3. 공여 장기 부족을 극복하기 위한 특수 상황

1) 확장범주 뇌사 기증자(expanded criteria donor)

성공적인 간이식을 위해서는 뇌사 기증자의 전신 상태와 간의 상태가 건강한 것이 중요하다. 그러나 최근 수술 전후 관리 기술 및 수술 술기의 발전으로 간이식 성적이 향상되었기 때문에 일반적인 뇌사 기증자보다 상태가 온전하지 못한 확장범주 뇌사 기증자의 경우에도 전문가의 판단에 따라 기증을 허용하고 있다. 이는 뇌사 기증 장기 부족을 극복하기 위한 노력의 일환으로 시행되고 있으며, 최근 그 성적도 향상되고 있다.

확장범주 뇌사 기증자는 뇌사상태에 이르기 전 심폐소생술을 오래 시행하여 타 장기의 손상이 의심되는 경우, 뇌사기증자의 혈액이 유지되지 않거나 승압제를 다량 사용하는 경우, 전해질 불균형이 동반된 경우, 뇌사 기증자의 나이가 많은 경우, B형 또는 C형 간염바이러스 보유자이지만 간기능이 유지되는 경우, 지방간이 있는 경우 등이 있다.

2) 심장사후 기증자(non-heart beating donor, donation after cardiac death)

심장사후 장기기증은 뇌사 기증장기의 부족으로 시작되었으며, 세계적으로 사체 장기기증이 가장 활성화된 스페인의 경우에는 전체 사체 장기기증의 20%가 넘는다. 국내에서는 2009년 처음으로 심장사후 기증 간이식이 성공하였다. 그러나 국내법에 의하면 뇌사 판정이 진행된 장기기증자에서만 심장사후 기증이 가능하기 때문에, 현재는 심장사후 장기기증의 법적, 제도적인 뒷받침이 없어 심장사후 기증 장기를 제대로 활용하지 못하고 있다.

3) 혈액형 부적합 간이식

혈액형이 맞지 않으면 급성 거부 반응 때문에 장기가 손상될 수 있다. 따라서 전통적으로 모든 장기이식에 혈액 적합성은 이식 성공률의 중요한 인자로 여겨 왔으며, 혈액형 부적합 간이식은 비교적 면역체계가 발달하지 않은 2세 미만의 소아 수혜자에게만 선택적으로 시행되어 왔다.

그러나, 최근 혈액형이 적합하지 않더라도 적절한 처치로 거부반응을 예방할 수 있는 방법이 고안되면서 성인간 생체 간이식에서도 혈액형 부적합 간이식이 시행되었다. 국내에서는 2007년 처음으로 성인간 혈액형 부적합 간이식이 성공을 거두었고, 최근 혈액형 부적합 간이식 성적이 꾸준히 향상되고 있다.

혈액형 부적합 간이식을 위한 전후 처치로는, 공여자와 수혜자의 상태에 따라 혈장교환술, 약물 투여(리툽시맵), 비장절제술, 감마글로불린 투여 및 면역억제제 용량 증강 등이 있으며 이들의 조합을 선별적으로 사용하게 된다. 하지만 국내에서는 혈액형 부적합 간이식을 위한 전후 처치 중 비용이 많이 드는 혈장투석, 약물투여에 보험이 적용되지 않는다. 이에 따라 혈액형 부적합 간이식을 받은 환자는 물론, 전처치 등에 반응하지 않아 이식으로 연계되지 않는 환자는 경제적으로 많은 부담을 안고 있는 실정이다.

간이식 전후 검사와 주요 치료

1. 간이식 전후 검사

1) 간이식 전 검사

간이식 자체가 복잡한 술기를 필요로 하고, 이식 수술을 할 때 새로운 장기로 바꾸어 넣는 과정에서 재관류 손상이 발생하여 심장이나 폐에 부담을 주게 되며, 이식 이후에는 평생 면역억제제를 사용하게 된다. 이식 중 재관류 손상은 수술 중 사망 위험을 증가시키게 되므로 심폐기능이 부적절한 경우에는 간이식 금기증으로 분류된다. 이식 후 면역억제제의 사용은 감염성 합병증이나 종양의 급격한 성장에 영향을 미치게 되므로, 이러한 위험인자를 가지고 있는지에 관한 적절한 평가와 이에 따른 이식 전 중재가 필요하게 되며, 경우에 따라서는 이식 부적합으로 판정할 수 있다.

이러한 이식에 금기가 되는 연관 질환을 이식 전에 확인하여 중재하거나 이식 후 심각한 합병증을 예방하기 위하여 간이식 전에 다양한 검사를 시행한다. 즉 영상검사를 통하여 수술과 연관된 간의 해부학적인 변형을 파악하는 것은 물론이고 간 이외의 장기, 특히 심폐질환 유무를 감별해야 하며, 감염병과 간의 종양의 평가를 시행한다. 간이식 전 필요한 검사는 아래와 같다.

- 해부학적 검사: 간영상검사(복부단층촬영, 복부초음파 등)
- 심폐기능 평가: 심전도, 심초음파, 심장스캔, 심도자술, 폐기능검사, 동맥혈가스분석 등
- 감염병 평가: 흉부촬영, 간염바이러스, 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 헤르페스바이러스(herpes virus), 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus), 배양검사
- 간외 종양 평가: 5대 성인암 검진, 종양표지자 검사
- 기타 검사: 뇌손상 평가, 신기능 측정, 빈혈검사

2) 간암 환자의 이식 전 검사

간암 환자의 경우에 간이식의 적응증이 되려면 무엇보다도 간외 전이가 없어야 한다. 따라서 간이식 전 평가에서 폐, 뼈 및 복강 내 전이 여부를 파악하기 위한 다양한 영상검사를 시행한다.

3) 간이식 후 검사

간이식 이후에는 이식수술과 연관된 합병증, 이식편의 기능 및 거부반응에 대한 평가, 이식 후 원질환의 재발 등을 모니터링하고 조기에 문제점을 발견하여 적절히 관리해야 한다. 따라서 아래와 같은 검사를 시행하게 되는데 혈액 검사는 퇴원 후 1년간은 보통 1~2개월에 1회, 1년 이후에는 3~6개월에 1회 시행하고, 영상 검사는 6~12개월에 1회 시행하는데, 이는 개별 환자의 원질환 및 상태, 이식 후 기간, 동반질환 및 합병증 유무에 따라 조정한다.

- 면역억제제 농도 검사: 복용하고 있는 약물의 적정 농도를 방문할 때마다 측정한다.
- 이식편 영상 검사: 변형된 복강내 혈관 및 담도 이상 여부를 파악한다.
- 감염병 평가: 이식 후 6개월 이내에는 세균 및 진균 감염, 거대세포바이러스에 대해서, 1년 이내에는 바이러스간염에 대한 모니터링을 시행한다. 성인 수혜자에서는 1년 이후에는 증상이 발생하기 전에는 별다른 감염병 평가는 하지 않는다.
- 원래 질환 재발에 관한 모니터: B형간염 환자는 5년에 5% 내외에서 B형간염이 재발하는데, 이를 모니터링하기 위해 B형간염 혈청검사를 시행한다. C형간염은 혈중 바이러스 농도를 측정하며 필요에 따라 간조직 생검으로 평가한다. 그 외 질환에서는 특별한 혈청 지표가 없기 때문에 간기능 검사로 대처한다.
- 거부 반응 평가: 일반적으로 혈중 간기능 검사를 통해 예측하며, 필요한 경우 간조직 생검으로 확진한다.

4) 간암환자의 이식 후 검사

간이식 후 간암의 재발은 대개 2년 이내에 발생하며, 간내 재발보다는 간외 재발이 흔하다. 따라서 간암의 종양표지자 검사와 필요 시에 이식간에 대한 영상검사 이외에 흔한 재발 장소인 폐, 뼈 및 복강내 영상 검사를 시행한다.

2. 간이식 후 주요 치료

1) 면역억제제 투여

간이식 후에는 다른 장기이식과 마찬가지로 이식편 보존을 위해 면역억제제를 투여한다. 현재 많이 사용하는 면역억제제로는 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor, tacrolimus 또는 cyclosporin)와 스테로이드 제제의 이제 요법이다. 이외에도 개별 환자의 상태에 따라 면역유도제와 보조 유지면역제를 사용할 수 있다. 간암 환자에서의 면역억제제로 mammalian target of rapamycin 억제제(mTOR inhibitor)를 추가 사용하여 간암의 재발을 줄인다는 보고가 있으나 간이식 환자에서는 보험 적용이 되지 않고 있다.

2) 간염 재발의 예방

(1) B형간염

B형간염으로 간이식을 받은 수혜자에서 B형간염의 예방법은 경구용 항바이러스제와 정주용(혹은 근육용) HBIG-병합요법이 가장 널리 쓰이고 있다. 현재 국내에서는 고용량 HBIG와 항바이러스제를 건강보험의 급여로 사용할 수 있으나, 외국에서는 HBIG 의료비 지출이 높아져 항바이러스제 단독요법으로 전환하려는 노력이 활발하다. 이러한 예방법으로 B형간염 환자에서의 5년 생존율이 75%이며, 5년 재발률은 5% 정도이다. B형간염 핵항체 양성 기증자로부터 B형간염 환자가 아니며, 핵항체도 음성인 수혜자에게 간이식편이 수여되었을 때에는 추적 기간 중 B형간염의 발생 위험이 증가한다. 이러한 수혜자에서는 HBIG 혹은 항바이러스제의 예방요법이 필요하지만, 항바이러스제의 사용에는 보험 적용 제한이 있다.

(2) C형간염

C형간염은 이식 후 대부분 재발하지만 항바이러스제 투약으로 조절이 쉽지 않기 때문에 예방적 사용보다는 바이러스 종류, 혈중 농도, 간조직 생검 및 혈중 간기능 모니터 등의 정보를 종합하여 치료한다.

(3) A형간염

A형간염의 예방은 IgG 항체가 없는 경우에 예방접종을 추가할 수 있다.

(4) 기타 간염

알코올의 재섭취는 이식 전 금주 기간 설정 및 교육, 이식 직후 교육으로 예방하는 것이 중요하다. 자가면역성 간염은 면역억제제를 사용하는 경우에도 재발할 수 있으며, 거부반응과 감별하기 어렵다. 따라서 자가면역성 간염 환자에서는 면역억제제의 감량에 신중해야 하며, 이를 위해서는 정기적인 이식편 생검이 필요하다.

3) 기타 감염 예방

진균 감염은 수술 직후 4~6주간 예방하고 이후에는 임상 증상에 따른다. 거대세포바이러스는 이식 직후부터 모니터링하여 고위험군은 수술 후 항바이러스제를 사용한다. 소아는 엡스타인-바바이러스 혈중 농도를 모니터링하여 고위험군에서 면역억제제의 양을 조절한다.

4) 재발 질환의 치료

(1) B형간염의 재발

만성 B형간염 환자의 치료법에 준한다. 이미 사용했던 경구용 항바이러스제에 대한 내성 변이종이나 HBIG 장기 사용으로 인한 변이종으로 생각하고 대처한다. B형간염 재발이 정기적인 혈청검사로 초기에 발견된 경우에는 적절한 경구용 항바이러스제제와 고용량 HBIG의 사용을 병합하여 B형간염바이러스의 혈청음전을 시도할 수 있다. 간이식 후 간암이 재발한 경우 약 1/3 환자에서 B형간염의 재발이 동반될 수 있는데, 이러한 경우에는 재발 간암에서 발생하는 간염바이러스에 의한 것인지, 항바이러스제나 HBIG 변이종에 의한 것인지 감별하기 어려우므로 간암의 치료와 항바이러스제 치료를 병행한다. 재발 간암이 근치적으로 치료되는 경우에는 혈청 음전을 기대할 수 있다.

(2) C형간염의 재발

만성 C형간염 환자의 치료법에 준한다. 그러나 단백질해효소 억제제를 사용할 때는 칼시뉴린억제제와의 상호작용으로 칼시뉴린 억제제의 약물 독성을 유발할 수 있어 주의를 요한다.

(3) 기타 간염의 재발

알코올 재섭취로 인한 간염 재발은 장기적인 손상 이전에 초기 단계에 인지하여 치료하는 것이 중요하다. 자가면역성 간염의 경우에는 만성 자가면역성 간염 환자의 치료법에 준한다.

(4) 간암의 재발

간암의 치료를 위한 간절제술이나 국소치료술 후에는 주로 간내 재발이 흔한 반면, 간이식 후에는 혈행성 파종을 통한 간외 재발이 더 흔히 나타난다. 간외 재발 장소는 폐와 뼈, 부신, 복강 파종, 뇌 등이다. 특히 간이식 후 초기에 재발된 간암은 대부분 진행 경과가 빠르며 예후가 매우 불량하다. 다만 제한적인 환자에서 국소 재발이 일어났을 때 전이병소의 절제술 후에 장기 생존한 경우도 일부 보고되고 있다.

5) 성인 5대암 검진 및 대사증후군 치료

암 발생에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 장기간 투여하는 생존자가 늘어남에 따라 주요 암에 대한 검진의 필요성이 강조되고 있다. 성인 5대암에 대한 검진은 일반적인 암검진 프로그램에 의해 일반인과 같이 시행한다. 면역억제제를 사용하는 장기이식환자에서는 피부암, 이식후 림프계 증식 질환, 카포시육종 등의 발생이 일반인에 비해 높은 것으로 알려져 있으므로 이에 대한 감시가 필요하다.

일반적인 성인병, 면역억제제와 관련된 대사증후군(고지혈증, 당뇨병, 고혈압 등), 골다공증, 신부전 등에 대한 적절한 모니터링과 치료도 삶의 질 관리와 장기 생존율을 증가시키는 데 중요하다.

간이식의 성적

1. 우수한 간이식 생존율

1) 5% 이내의 수술사망률

간이식의 성적을 평가하는 중요한 항목으로 수술사망률(수술 후 30일 이내의 사망을 의미)을 들 수 있다. 국내에서는 간이식 정도 관리 및 성적이 향상되면서 수술사망률이 5% 내외로 향상되었다.

국내 간이식 1년 이식편 생존율은 1998년 당시 뇌사자 간이식의 경우 62%, 생체 간이식은 80%였다. 술기 및 환자 관리의 향상, 다양한 면역억제제의 적절한 사용 및 관리로 2009년에는 뇌사자 간이식 시의 이식편 생존율이 76%였고, 생체 간이식 시에는 90%로 향상되었다.^{1,9} 이는 외국의 우수한 대학병원 사례에 비취볼 때 우수한 성적이다.¹⁰ 단기사망률은 이식받는 환자의 중증도와 직결되므로 적절한 시기에 이식을 준비하는 것이 중요하다.¹¹

2) 간이식 환자 10년 생존율 70%

국내 간이식 후의 장기 생존율도 우수하여 이식 후 10년 생존율은 70%에 이르러⁹ 외국 우수 병원의 성적인^{10,11} 10년 환자 및 이식편 생존율 63%와 54%, 20년 환자 및 이식편생존율 52%와 43%와 견줄 만하다. 특히 술식이 까다로운 생체 간이식을 많이 시행하고 있다는 점을 고려한다면 매우 우수한 성적이다.

3) 간암 환자에서 가장 우수한 생존율

간암 환자의 간이식 생존율은 종양의 크기와 개수, 종양의 성질 및 생태학적 변수에 따라 다양할 수 있지만, 일반적으로 밀라노 기준을 적용했을 때는 5년 생존율이 75%를 상회하며 이는 무병생존율과 같다(232쪽 참조).

4) 소아 간이식 환자, 20년 생존율 70%

소아 간이식 생존율은 성인보다 우수하다. 미국의 한 대학병원이 소아 환자 823명을 간이식한 후 10년 생존율이 77%, 20년 생존율은 69%에 달했다.¹¹ 일본간이식학회(Japanese Liver Transplantation Society)의 보고에 의하면 소아 2,224명의 간이식 후 환자 생존율은 10년에 83%, 20년에 80%에 이른다.¹² 최근 국내 다기관 연구조사에 의하면¹³ 소아 환자 502명을 간이식

한 후 10년 생존율은 78%로 우수한 성적을 나타냈다.

2. 이식 후 합병증

간이식은 수술 전 환자 상태가 위중하고, 수술 후에는 면역억제제를 투여한다. 따라서 수혜자는 수술 관련 합병증 외에도 환자의 중증도와 연관된 다양한 합병증을 겪는다. 간이식 후 장기 생존자가 늘면서 면역억제제의 장기간 투여 및 대사성 질환, 성인병, 원래 질환의 재발 등 장기적으로 합병증이 발생하므로 이에 관한 관리가 필요하다.

1) 초기 합병증

간이식 후 1년 이내에 5~10%의 수혜자가 합병증으로 사망한다. 일차성 이식편 기능부전, 감염(폐렴, 요도염, 복막염, 진균 감염, 바이러스 감염 등), 거부반응, 출혈, 창상문제, 혈관 및 담도계 합병증 등이 있다.

2) 후기 합병증

이식 1년 이후에 발생하는 합병증으로 10~20%의 수혜자가 사망한다. 원인 질환의 재발(간암, 바이러스간염, 알코올 재섭취 및 자가면역성 간염), 후기 담도 및 혈관 합병증 등 이식 관련 질환과 당뇨병 및 고혈압, 심혈관질환, 신부전, 고지혈증, 비만, 대사증후군, 골다공증 등 성인병 발생률이 일반인보다 증가한다. 피부암, 고형장기암 및 이식후 림프계 증식질환 등 종양 발생이 일반인보다 높다고 보고되었다.¹⁴

3. 소아 간이식 후의 제반 문제점

소아 간이식의 성적은 10년 생존율이 70% 이상으로 성인 간이식에 비해 우수하다. 그러나 소아는 이식 후 성장과 발달이 지속되고, 학교와 사회에 적응해야 하며, 결혼과 출산, 면역억제제의 장기 복용으로 인한 대사증후군 및 감염증, 종양 발생 등의 문제가 속제로 남는다.^{15,16} 소아에서 빈발하는 합병증으로는 급성 거부반응과 거대세포바이러스 감염증, 엡스타인-바바이러스 감염증이 있다.¹³

4. 생체 기증자의 합병증

1) 수술 후의 합병증

생체 기증자의 간절제술은 고도의 수술적 슬기가 요구되는 수술로서 외국의 경우 사망률이 1/300~1/600인 어려운 수술이다. 국내에서는 약 7,000례의 기증자 중 1례의 사망이 보고되었다. 수술 후 추가 시술이 요구되거나 재수술이 필요한 중대한 합병증이 5% 이내에서 발생할 수 있으나 합병증이 해결된 이후에는 대부분 일상생활을 유지하는 데 문제가 없다.¹⁷⁾

2) 기증자의 사회심리적 및 사회 복귀상의 문제점

생체 기증자에 관한 연구에서는 기증자는 신체적 결함이 발생함에도 불구하고 일반인에 비해서 자존감이 높다고 보고하였다. 그러나 기증 수술로 인한 회복기를 거친 이후에 사회 복귀에 간혹 문제점이 따른다. 기증자는 기증 수술 후의 일상생활에 문제가 없고 다른 질환이 발생할 위험이 없음에도 불구하고 다수의 보험회사가 가입을 거절한다. 이에 대한 사회의 인식 변화가 필요하며 기증자를 보호하는 제도적 장치를 보완해야 한다.

개선과제 및 해결전략

현재 우리나라는 간이식 대기자 10명 중 1명 정도만이 1년 내에 뇌사자 장기를 받을 수 있는 상황이다. 이로 인하여 생체 간이식 이 대안으로 활성화되어 세계적으로 단위 인구당 가장 많은 생체 간이식을 시행하고 있으며, 국내 생체 간이식 프로그램은 아시아는 물론 세계적으로도 선도적인 역할을 하고 있다. 그러나 생체 간이식 기증자의 합병증이나 사망의 가능성까지 고려한다면 뇌사자 장기 기증의 부족이 생체 간이식으로 대체되는 것은 이론적으로도 부적절하다. 따라서 뇌사자 발굴을 활성화하면서 동시에 현재의 장기분배 시스템을 개선하며, 심장사후 기증의 법적 근거를 마련하려는 노력을 기울여야 하겠다.

1. 뇌사자 장기기증 확대를 위한 법률 및 제도적 장치 보완

현재 「장기 등 이식에 관한 법률 시행령」이 개정되어 뇌사자 장기기증 확대를 위한 장기뇌사판정위원회 구성 간소화, 뇌사추정자 신고제, 뇌사자 기증 가능 확대 등이 시행되고 있다. 그러나 뇌사 기증자의 지원 확대 일환에서 뇌사 기증자를 추모할 수 있는 제도적 장치, 뇌사자 장기기증에 관한 가족의 동의 요건 완화 등이 계속하여 보완되어야 한다.

2. 뇌사자 발굴 전담하는 전문 국가기구 설치 및 인력 양성

한국장기기증원과 같은 뇌사추정자 발굴, 관리를 전담하는 독립 장기구득기관과 인력을 양성하여, 의학적 전문성을 확보하고, 잠재 뇌사자의 발굴을 늘려야 한다. 뇌사자 장기기증 및 장기이식에 관한 의료인과 국민을 대상으로 한 인식 개선과 홍보에도 노력해야 한다.

3. 장기 등 기증자에 대한 차별대우 금지 확대

현재 「장기 등 이식에 관한 법률 시행령」에 따라서 장기 등 기증자에 대한 차별대우 금지를 위반한 자는 국가 등이 시정을 요구할 수 있다. 이에 따른 과태료를 부과할 수 있도록 하고 있으나 구체적인 처벌 조항이 없기 때문에 기증자들이 직장 및 사회로 온전하게 복귀하거나 보험을 가입하는 등 일상적인 사회생활에 여전히 어려움을 겪고 있는 실정이다. 보다 현실성 있는 기증자 보호 및 차별대우 금지 대책이 더 마련되어야 하겠다.

4. 간이식 후 관리프로그램의 활성화

간이식 후의 장기 생존자들이 늘어남에 따라 이식 후 관리프로그램의 확대 및 활성화 요구가 늘어나고 있다. 또한 특화된 이식센터 외에도 접근하기 쉬운 지역 의료기관에서도 간이식 수혜자에 관한 이해와 함께 성인병 검진, 암검진 등 건강을 증진시키고 관리할 수 있는 정형화된 프로그램의 개발이 필요하다. 그러나 국내에서는 이러한 지역의료사회에서 이식환자를 관리할 수 있는 교육 프로그램이 없고, 특화된 이식센터에서의 장기적인 관리프로그램은 포화 상태여서 이식 환자들의 어려움이 있다. 또한 생체 기증자의 누적수가 점차 증가함에 따라 생체 기증자에서의 문제점을 이해하고 이들의 건강을 돌볼 수 있는 관리프로그램의 개발도 요구되고 있다.

요약

- 간이식은 말기 간질환과 간암 환자의 생명 연장뿐 아니라 질병의 완치와 삶의 질 개선을 가져올 수 있는 이상적인 간질환 치료법이다.
- 국내 간이식의 주된 적응증은 주로 B형간염에 의한 간경변증과 간암이며, 장기 환자 생존율은 10년에 70%로 세계적으로도 우수하다. 간암은 최근 간이식으로 좋은 성적을 나타내고 있으며 간기능 저하로 간절제술이 불가능한 조기 간암(밀라노 기준 이내)에서 1차 치료법으로 고려한다.
- 「장기 등 이식에 관한 법률」 개정과 다방면의 장기기증 활성화 노력으로 매년 뇌사자 장기이식이 증가하고 있다. 하지만 상대적으로 대기자 수도 증가하여 간이식 대기 중 사망률은 해마다 증가하고 있다.
- 국내 간이식의 생체 간이식 편중 현상을 해소하기 위해서는 뇌사 및 심장사에 관한 인식과 사체(뇌사 및 심장사) 장기 기증에 관한 인식 개선을 위한 대국민 교육과 홍보가 뒷받침되어야 한다. 아울러 근래의 여건 변화를 반영한 장기배분 기준의 개선이 필요하다.
- 세계 정상 수준의 국내 간이식 분야를 지속적으로 발전시키려면 정부가 관련 전문가들의 의견을 취합하여 주도적 조정자 역할을 해야 하며 아울러 전향적 연구에 대한 지원 등 적극적인 지원책을 펼쳐야 한다.
- 간이식 후의 장기 생존자들과 생체 기증자들이 늘어남에 따라 간이식 수혜자와 기증자에 대한 사회 복귀 지원 및 사후 관리프로그램의 활성화가 요구된다. 이러한 관리프로그램에서 지역 의료기관의 역할 증대도 요망된다.

참고문헌

1. 질병관리본부 장기이식관리센터(KNOS). 생명나눔통계. 질병관리본부 장기이식관리센터 웹사이트(<http://www.konos.go.kr/>): 생명나눔통계. Accessed 2013.
2. Jin YJ, Lim YS, Han S, Lee HC, Hwang S, Lee SG. Predicting survival after living and deceased donor liver transplantation in adult patients with acute liver failure. J Gastroenterol 2012;47:1115-1124.
3. Lee HW, Lee KW, Kim BW, Song GW, Han YS, Kwon CH, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus-related liver disease in Korea. J Korean Soc Transplant 2012;26:269-276.

4. 질병관리본부 장기이식관리센터(KNOS). 2013년 장기이식관리 업무안내. 질병관리본부 장기이식관리센터 웹사이트(<http://www.konos.go.kr/>): 생명나눔 자료실 > 장기이식업무 규정 및 지침. Accessed 2013.
5. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
6. Lim YS, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol* 2010;52:523-528.
7. Hong G, Lee KW, Suh S, Yoo T, Kim H, Park MS, et al. The model for end-stage liver disease score-based system predicts short term mortality better than the current Child-Turcotte-Pugh score-based allocation system during waiting for deceased liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2013;28:1207-1212.
8. 서경석. 생체 부분 간이식. In: 김선희, 서경석, eds. *간담체외과학 제3판*. 서울:의학문화사, 2013:595-603.
9. 이승규, 황신. 간이식의 개요 및 현황. In: 김선희, 서경석, eds. *간담체외과학 제3판*. 서울:의학문화사, 2013:574-581.
10. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:434-440.
11. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258:409-421.
12. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S: Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant* 2013;13:1830-1839.
13. Kim JM, Kim KM, Yi NJ, Choe YH, Kim MS, Suh KS, et al. Pediatric liver transplantation outcomes in Korea. *J Korean Med Sci* 2013;28:42-47.
14. 이광웅. 간이식후 환자 관리. In: 김선희, 서경석, eds. *간담체외과학 제3판*. 서울:의학문화사, 2013:615-628.
15. Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation at a single institution. *Pediatr Transplant* 2010;14:870-878.
16. 이남준. 소아간이식. In: 김선희, 서경석, eds. *간담체외과학 제3판*. 서울:의학문화사, 2013:604-614.
17. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Lee HW, Cho EH, Yang SH, et al. Three-quarters of right liver donors experienced post-operative complications. *Liver Transpl* 2007;13:797-806.