

간암 조기검진 권고안

국립암센터 간암센터

김 창 민

서 론

암과 같은 악성, 진행성 질환의 예후는 질환의 진행 과정 중 어느 단계에서 진단과 치료를 시작하는가에 크게 좌우된다. 보다 나은 치료가 가능한 조기 진단을 위해 각종 암에서는 선별검사(screening) 혹은 예방감시검사(surveillance)를 시행하고 있으나 간세포암종(이하 간암)의 경우 이러한 검사의 타당성과 유용성이 무작위, 대조군 연구를 통해 충분히 검증되지 못했다는 이유로 일부 연구자들에 의해 부정되는 경우까지 있었다. 1988년 미국 NIH 주도로 간암의 검진에 대한 지침이 만들어졌으나 그다지 보편적으로 적용되어 활용되지는 못하였다.^{1,2}

암 검진이란 암발생 위험이 높은 대상자에서 정기적인 검사를 시행함으로써 조기 발견과 적절한 치료의 기회를 높여 암으로 인한 사망률을 감소시키고 생존기간을 연장시키는 것을 목표로 한다. 이러한 목적아래 검진프로그램이 타당성을 가지기 위해서는 1) 질병이 흔하고 중요한 건강상의 문제이면서 고위험군을 쉽게 찾아낼 수 있어야 하며 2) 질병의 자연 경과상 증세가 발현되기 이전의 전임상 단계가 존재하고 3) 적절한 검진 방법이 있어야 하며 4) 조기 진단된 질병에 대해 효과적인 치료가 가능해야 하며 5) 비용 효과적인 측면에서 타당성을 확보해야 하는 다섯 가지의 전제 조건들을 만족시켜야 한다. 그동안 간암의 검진이 부진했던 것은 나중 세 조건들이 만족되는지에 대한 학술적 증거가 부족한 때문이었다.³

간암에서 상기 조건들이 어떻게 평가되고 있는지를 검토해보고, 지난 2001년 10월 15일, 대한간학회와 국립암센터가 공동 주관하여 마련한 간암조기진단 권고안을 살펴보도록 한다.

간암이 심각한 질환으로 우리나라에서 중요한 건강상의 문제가 되는가

간암의 가장 중요한 원인인 B형 간염바이러스에 대한 백신이 개발되어 1980년대 초반부터 본격적으로 접종이 시작되면서 간암은 현저히 줄어들 것으로 기대되고 있고 일부 그러한 징후가 나타나고 있다. 대만의 소아간암연구그룹의 보고에 의하면 1980년대에 비해 1990년대에 소아 간암 환자가 반정도로 줄었고 우리나라의 간암 사망률도 1990년 인구 10만 명당 24.1명에서 2000년에는 21.3명으로 약간 줄어드는 경향을 보이고 있다.⁴

그러나, 최근 3년 간의 우리나라 간암 사망률을 보면 1998년 인구 10만 명당 20.0명, 1999년 20.7명, 2000년 21.3명으로 소폭이나마 증가하고 있으며 중앙암등록통계에서도 전체 암 발생 중 간암이 차지하는 비율이 1992년 10.6%에서 1999년에는 12.0%로 증가하는 경향이 있다.⁵ 또한 일본에서는 B

형 간염바이러스에 의한 간암이 현저히 줄어들었음에도 불구하고 전체 간암 발생은 계속 증가하고 있으며 미국의 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 데이터베이스 분석에 의하면 미국의 간암 발생이 1970년대 말에 비해 1990년대 초의 시점에서 계속 증가하고 있다. 이러한 간암 증가 추세는 C형 간염바이러스에 의한 간암 발생이 증가하고 있는 것에 기인하는 것으로 분석되고 있으며 B형 간염백신 때문에 간암이 단기간 내에 현저히 감소할 것이라는 낙관적인 전망을 하기에는 아직 이르다는 것을 말해주고 있다. 이러한 역학적 배경은 간암이 우리나라에서 흔하고 중요한 질병이며 고위험군을 쉽게 찾아낼 수 있다는 점을 충분히 만족시키고 있다고 판단된다.

질병의 자연경과에서 전임상 단계가 있는가

간암의 자연경과는 매우 다양한 양상을 보이는데 이는 치료하지 않은 간암의 종양 배가시간(doubling time)을 추적한 연구에서 잘 알아볼 수 있다. 종양 배가시간이 연구자에 따라 1-19개월로 다양하게 보고되고 있으나 평균 4-6개월로 보아 무난할 것이며 크기가 작을수록 배가시간은 길어질 것이다. 크기가 0.5 cm인 종양이 2 cm가 되려면 8개월 정도가 걸리고 이후에도 2년 정도는 무증상기간을 가질 것으로 판단되므로 조기 진단을 위한 전략에 합당한 종양 생물학적 특성을 가진다.

백 등에 의한 우리나라에서의 연구결과를 보면 간암으로 진단받은 환자를 정기적인 추적검사를 받은 군과 정기검사 없이 진단된 군으로 나누어 양군의 특성을 비교하였을 때 간암 진단 당시 종양의 크기는 정기검진군(2.6 ± 2.0 cm)이 비정기검진군(5.7 ± 4.1 cm)에 비하여 유의하게 작았고, 3 cm 이하 소간암의 비율도 정기검진군(75.9%)이 비정기검진군(37.8%)에 비하여 유의하게 높았다.⁶ 정기검진군의 1년 생존율은 86.9%로 비정기검진군(76.9%)에 비하여 유의하게 높았다. 특히 Child-Pugh A등급 환자의 생존율은 정기검진군의 경우 1년 91.4%, 2년 87.3%로 비정기검진군의 1년 79.7%, 2년 65.9%보다 유의하게 높았다. 이러한 근거들은 간암의 자연 경과에서 조기 진단을 통해 생존율의 향상을 도모할 수 있는 시기가 있음을 제시해주고 있다.

적절한 검진 방법이 있는가

그동안의 연구에서 간암의 검진 방법으로 복부 초음파검사와 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein)의 측정이 최선의 방법임이 인정되어 있다. 복부 초음파검사는 간경변이 없는 환자에서 민감도 71%, 특이도 93%, 양성 예측치 14%이고 간경변 환자에서는 민감도 78%, 특이도 93%, 양성 예측치 73%로서 고위험군에서 좋은 검진 방법으로서의 역할을 할 수 있음을 알 수 있다. 혈청 알파태아단백의 경우 민감도 39-64%, 특이도 76-91%, 양성 예측치는 9-32%로서 비교적 좋은 방법이기는 하나 간암의 40% 정도에서 정상치를 보일 수 있고 간암이 아닌 만성 간염, 간경변에서도 수치가 상승하는 경우가 드물지 않다는 한계점들을 가지고 있다. 그러나 알래스카에서 이루어진 한 코호트 연구에서 1,500여 명의 HBsAg 양성자를 대상으로 6개월마다 혈청 알파태아단백을 측정하여 간암을 조기 진단할 수 있었고 생존율의 향상도 관찰할 수 있었다는 보고가 있다.⁷ 우리나라에서 이루어진 연구에서도 한 등은 간암발생 고위험군에서 6개월 간격의 초음파검사와 혈청 알파태아단백 검사가 간암 조기진단에 유용

합을 확인하였다.⁸

조기 진단된 질병에 대해 효과적인 치료가 가능한가

간암 검진의 효용성에 대한 일부의 부정적 의견의 가장 중심이 되는 것은 조기 진단이 되더라도 효과적인 치료에 의해 생존율을 향상시킬 수 없다는 것이 그 이유였다. 소간암으로 진단되더라도 간경변으로 인한 간기능 보유력의 저하로 간절제술을 받을 수 있는 환자가 적어 조기 진단이 치료 성적의 향상으로 연결되지 않는다는 것이다. 이러한 지적은 현실적 타당성을 가지고 있었으나 최근 간절제술 이외의 국소적 치료법이 개발되어 임상에 적용됨으로써 상황이 많이 달라지게 되었다.

경동맥화학색전술(이하 색전술), 알코올 주입법, 고주파 치료법 등 효과적인 치료기술이 적용되어 특히 소간암에서의 생존율을 향상시킬 수 있다는 보고들이 많다. 색전술에 대한 무작위, 대조군 임상 연구에서 생존율의 향상이 증명되지 않고 있으나 조기 진단되어 종괴의 크기가 2-3 cm 정도로 작은 경우 색전술이나 알코올 주입법, 고주파 치료법에 의한 치료 효과에 대해서는 대부분의 전문가들이 인정하고 있다. 따라서 간암 전문가들은 조기 진단된 간암이 간절제술을 위시한 적절한 치료방법의 선택을 통해 확실한 도움을 받을 수 있다고 판단하고 있다.

비용-효과적인 면에서 이익이 있는가

사라신 등의 연구에서 간경변환자에 대해 연 2회 초음파검사와 알파태아단백 검사를 실시하여 간암 진단시 부분절제술을 한다고 하였을 때 어떤 조건하에서 생존기간의 연장이 이루어지는지 분석하였다.⁹ 그 결과 간경변증의 5년 생존율이 80% 이상 기대되는 환자에서만 3개월 이상의 생존기간 연장이 기대되었으며 1년의 생존기간 연장을 위해 26,000-55,000달러가 드는 것으로 추계하였다.

우리나라에서는 아직 체계적 연구가 없으나 현재의 의료수가제도 하에서 다음과 같이 추산해 볼 수 있다. 30세 이상의 인구에서 B형 및 C형 간염바이러스를 검색하면 6% 정도가 양성일 것으로 예상하고 일 년에 2회의 복부 초음파검사와 혈청 태아단백 검사를 실시하는 비용을 계산해 보면 1,140억 원이 산출된다. 이러한 검진을 통해 7,500명 정도의 조기 간암을 찾아낸다고 보면 조기 간암 1명을 찾아내는데 1,500만 원이 소요된다는 계산이다. 이러한 상황을 비용-효과적인 이익이 있다고 판정할지는 그 사회가 담당할 몫이라고 생각한다.

『간암 조기진단을 위한 권고안』의 마련

지난 10월 15일, 대한간학회와 국립암센터는 ‘제1회 간암 조기검진 권고안 개발 심포지엄’을 개최하여 국내외의 연구 결과를 검토하여 『간암 조기진단을 위한 권고안』을 마련하였다(별첨).

우선 검진 대상은 남자 30세, 여자 40세 이상으로 B형 또는 C형 간염바이러스에 의한 만성 간질환 환자이거나 B형 간염바이러스 표면항원과 C형 간염바이러스 항체가 모두 음성인 간경변 및 기타 간

암 발생 고위험군으로 하였다. 나이는 우리나라에서 발생하는 간암의 성별, 나이별 분포를 근거로 하여 간암의 발생이 뚜렷이 증가하기 시작하는 시점으로 하였으며 실제 임상에서 이 범위에 들지 않는다 하더라도 고위험군으로 판단되면 나이에 제한없이 검진을 권고할 수 있도록 하였다. 또한 환자의 연령, 건강상태를 고려하여 조기 간암이 발견된다하더라도 효과적인 치료가 어려운 상황에서는 의사의 판단에 따라 검진대상에서 제외할 수 있도록 하였다.

검진방법은 복부 초음파검사와 혈청 알파태아단백 측정을 6개월마다 받을 것을 권고하였으며 대상자의 나이, 성, 간경변의 진행정도, 음주 습관, 가족력, 기왕의 검진 결과 등을 고려하여 위험도가 높다고 판단될 때는 검진 간격을 단축하거나 복부 전산화단층촬영을 검진 방법에 추가할 수 있도록 하였다. 필요시에 복부 전산화단층촬영을 포함할 수 있도록 하자는 원칙에는 쉽게 의견을 모을 수 있었으나 복부 전산화단층촬영을 주기적으로 실시하도록 명시하자는 의견에 대해서는 아직 복부 전산화단층촬영을 검진 방법으로 사용하는 프로그램에 대한 연구가 부족하다는 이유와 비용면에서의 부담을 고려하여 이번에는 포함시키지 않았다.

고려사항 1.에 대해서는 이미 전문가들 사이에서 인식을 같이하고 있는 부분인데 굳이 명문화할 필요가 있느냐는 지적도 있었으나 간암의 조기 진단을 위한 검진은 이미 만성 간염, 간경변이라는 질병을 앓고 있는 환자를 대상으로 하고 있는 진료의 범주에서 이루어지고 있는 만큼 향후 불필요한 분쟁의 소지를 없애기 위해서는 필요한 조항이라는 데에 의견을 모았다.

이렇게 만들어진 『간암 조기진단을 위한 권고안』은 앞으로 지속적인 연구를 통해 보완되어야 할 부분이 많지만 그동안 우리나라의 간암 검진과 관련된 합의가 없었던 상황에서 관련 연구자들이 합의 도출회의를 통해 권고안을 만들어 낼 수 있었던 점은 큰 의의가 있다 할 것이다. 아울러 정부는 본 권고안을 바탕으로 우리나라에서 간암발생 고위험군으로 존재하는 150만 명 정도를 대상으로 국가적 검진 체제의 구축을 시달려야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Duscheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1988;108:390-401.
2. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
3. Brown RS, Scharschmidt BF. Liver cancer. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. eds. *Cancer Screening*. New York: Marcel Dekker. 1999:299-326.
4. 통계청. 2000년 사망원인 통계연보. 2001.
5. 한국중앙암등록본부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서(1999.1-1999.12). 2001.
6. 백승운. 간암의 선별검사. 대한복부방사선과학연구회 2001년 정기학술대회 14-21.
7. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-846.
8. 한광협, 안상훈, 김동기 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사(screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구. *대한암학회지* 2000;32:1084-10923.
9. Sarasin FP, Giopstra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;171:422-434.

<별첨 자료>

간암 조기 진단을 위한 권고안

목 표

간세포암종(이하 간암) 발생 위험이 높은 대상자에서 정기적인 검진을 시행함으로써 조기 발견과 적절한 치료의 기회를 높여 간암으로 인한 사망률을 감소시키고 생존기간을 연장시키는 것을 목표로 한다.

검진대상

남자 30세, 여자 40세 이상으로 아래의 위험인자를 가지고 있는 대상자에게 검진을 권고한다.

- B형 또는 C형 간염바이러스에 의한 만성 간질환 환자
- B형 간염바이러스 표면항원과 C형 간염바이러스 항체가 모두 음성인 간경변 및 기타 간암 발생 고위험군

검진방법

복부 초음파검사와 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein) 측정을 6개월마다 받을 것을 권고한다.

고려사항

1. 상기 검진대상에 기재된 이외에도 간암발생의 위험이 높다고 판단되는 경우, 나이에 제한없이 검진을 권고할 수 있으며 환자의 연령, 건강상태를 고려하여 검진이 불필요하다고 판단되는 경우 검진대상에서 제외할 수 있다.
2. 대상자의 나이, 성별, 간경변의 진행정도, 음주 습관, 가족력, 기왕의 검진 결과 등을 고려하여 위험도가 높다고 판단될 때는 검진 간격을 단축하거나 복부 전산화단층촬영을 검진 방법에 추가할 수 있다.

2001년 10월 20일

대한간학회 · 국립암센터