

원발성 간암 111예에 대한 임상적 고찰 - 생존기간 및 예후인자를 중심으로 -

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
심기남 · 김도영 · 문일환

= Abstract =

Clinical Studies on 111 Cases of Primary Hepatocellular Carcinoma - The Study for Survival Period and Prognostic Factors -

Ki Nam Shim · Do Young Kim · Il Whan Moon

Department of Internal Medicine, College of Meicine, Ewha Womans University

Hepatocellular carcinoma(HCC), a highly malignant tumor with a poor prognosis, is one of the common cancers in Korea like other Asian and African countries. Despite of recent advances in diagnostic and surgical techniques, early diagnosis of HCC is difficult and chance of surgical resection is still very low due to the multiplicity of tumor and associated liver cirrhosis. Transcatheter arterial chemoembolization(TAE) is a proven effective method of treating HCC regardless of operability.

The current study was undertaken on 111 cases to evaluate the survival period of the patients with HCC and to find their prognostic factors.

The results were as follows :

1) The mean age of the patients was 54.8 years, with a range from 33 to 79 years. The highest incidence of age was in the 6th decade and the male to female ratio was 4.6 : 1.

2) The survival period of the patients was significantly related to serum albumin, SGOT, bilirubin and treatment(TAE).

3) The survival period was not significantly related to size and type of tumor.

4) The revised staging systems by Primack and Okuda were not significantly related to the survival period. But Child's classification was significantly related to the survival period.

5) The median survival period of TAE group was 11 months while non-TAE group was 0.5 month($p=0.0023$).

6) Multivariate Cox regression analysis showed that the treatment modality(TAE or non-TAE group) was the factor with the greatest relative risk and an independent prognostic value.

Accordingly, it is suggested that TAE is an effective method for treating unresectable HCC, and the more prospective investigations on TAE are needed.

서 론

원발성 간세포암(이하 원발성 간암으로 약함)은 발생 빈도에 있어서 인종적 또는 지역적 차이가 현저하여 미국이나 서유럽에서는 비교적 드문 질환이나 아프리카 및 동남아시아에서는 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다(Sherlock, 1975; Aoki, 1978). 우리나라의 원발성 간암의 발생 빈도는 남자에서 위암 및 폐암 다음으로 제3위이고 여자에서는 자궁암, 위암, 유방암, 대장암, 폐암에 이어 제6위로 비교적 흔하다.

원발성 간암의 원인으로는 B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, Aflatoxin B₁, 화학적 발암물질, 알코올, 흡연, 간흡충증 등의 간내 기생충 감염, alpha₁-antitrypsin 결핍, androgenic-anabolic steroid 등이 추정되고 있으며(Beasley 1982; Iwama 등 1982; Okuda 등 1982; Enwonwu 1984; Wogen 1976; Hardell 등 1984; Yu 등 1983), 이 중 B형 간염 바이러스는 우리나라에서 간암 발병 요인으로 매우 중요하다(Shin 등 1992). 또한 급성 간질환의 과거력이나 가족력도 우리나라에서는 간암 발병요인의 하나이다(Kim 등 1994).

원발성 간암의 임상상은 매우 다양하기 때문에 각종 진단방법이 개발되고 있으나 최종 진단은 간생검에 의한 조직병리학적 진단이 가장 중요하며, 치료는 대증요법, 항암제를 이용한 전신적 또는 국소적 화학요법(Falson 등 1987; Lin 등 1988), 방사선치료(Hatano 등 1989), 외과적 간절제술, 간동맥 결찰술, 간동맥 색전술(Transcatheter arterial chemoembolization, 이하 TAE로 약함)(Okuda 등 1985; Hirai 등 1989; Vetter 등 1991), 간이식 등의 여러 방법이 있으나 간암의 진단시 이미 광범위하게 간암이 침범되어 잔여 간기능의 부족으로 인해 간절제가 불가능한 경우가 많다(Okuda 등 1985; Bismuth 등 1986).

이에 저자는 본 연구를 통해 절제 불가능한 간암 환자들에 대한 임상적, 생화학적 요인 및 기존 병기체제에 따른 생존기간과 예후인자 등을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1991년 1월부터 1995년 8월까지 이화여자대학교 의

과대학부속 동대문병원에 입원하여 혈청 alpha-feto-protein(AFP), 간 초음파, 복부 전산화단층촬영, 간동맥조영술 또는 경피간침생검 등으로 진단된 원발성 간암 환자 111명을 대상으로 연령 및 성별 분포, 주요 임상 증상, 생화학적 소견, 간염 바이러스의 혈청학적 표지자 및 AFP의 발현 빈도와 생존기간 및 예후인자 등을 후향적으로 조사하였다.

2. 연구 방법

혈청 AFP 및 간염 바이러스의 혈청학적 표지자(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe)의 검출은 각각 alpha-feto RIABEAD kits(Abbott Lab, North Chicago, IL)를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였고, anti-HCV는 INNOTEST HCV3.0 kit(녹십자, 서울, 대한민국)를 이용해 효소결합면역흡착법(Enzyme linked immunosorbent assay)으로 측정하였다. 간경변증의 동반 유무는 특징적인 임상적, 생화학적 소견과 초음파 또는 전산화단층촬영 등에 의하여 임상적으로 결정하였다.

TAE 시행시에 사용된 약제는 adriamycin(40mg/m²) 또는 adriamycin과 mitomycin C(10mg/m²)의 혼합 용액 및 lipiodol의 혼합 용액이었으며, lipiodol은 종양의 직경에 따라 각각 6, 8, 또는 10cc를 사용하였다.

생존기간의 추적은 치료중 병원내에서 사망 확인이 가능했던 경우를 제외하고는 전화 및 서신을 통해서 이루어졌으며 중앙추적기간(median follow-up period)은 5개월이었다.

생존율의 통계처리는 Kaplan-Meier method(Kaplan 등 1958) 및 Log-rank analysis를 이용하였다. 생존에 영향을 미칠 것으로 추정되는 다중 변수들을 동시에 비교하여 독립적 예후인자로서의 가능성 여부를 알기 위하여 BMDP Statistical Software package(University of California, Los Angeles)(Dixon, 1981)의 Cox-proportional hazard regression analysis(Cox, 1972)를 이용하여 조사하였다.

결 과

1. 임상적 소견

1) 연령 및 성별 분포

연령별 분포는 33세부터 79세까지로 평균 연령은 54.

8세였으며, 50대가 47예(42.3%)로 가장 많았으며, 남녀 비는 4.6 : 1로 남자가 많았다(Table 1).

2) 주요 임상증상 및 이학적 소견

입원 당시 주요 임상증상은 총 111예 중 복통이 34예(30.6%)로 가장 많았고, 체중감소 24예(26.1%), 복부 팽만 19예(17.1%), 전신쇠약감 15예(13.5%), 심와부 불쾌감 14예(12.6%) 등의 순이었으며, 이학적 소견상 간종대가 74예(66.7%)로 가장 많았고 그 외 복수 20예(18.0%), 황달 9예(8.1%), 상복부 압통 9예(8.1%) 등의 순이었다.

2. 검사 소견

1) 말초혈액 소견

혈색소가 10g/dl 미만으로 빈혈 소견을 보인 예는 16예(14.7%)였고 나머지의 예에서는 정상 범위였으며, 36예(33.6%)에서 백혈구 감소증(5,000/mm³미만)을 볼 수 있었고 나머지의 예(54.2%)에서 백혈구 수는 정상 범위에 속하였다(Table 2).

2) 간기능 검사소견

혈청 albumin이 3.5g/dl 미만인 경우가 47예(43.1%), 혈청 globulin이 2.5g/dl 이상인 경우가 101예(92.7%), SGOT가 100U/L 이상인 경우가 95예(87.2%), SGPT가 100U/L 이상인 경우가 80예(73.4%), alkaline phosphatase가 117U/L 이상인 경우가 71예(65.1%), γ -GT가 70U/L 이상인 경우가 83예(82.2%), 총 bilirubin이 1.2mg/dl 이상인 경우가 47예(43.1%)였다(Table 2).

3) 간염 바이러스의 혈청학적 표지자

B형 간염 바이러스의 혈청학적 표지자에 대한 검사

Table 1. Age and sex distribution of the patients with HCC*

| Age/Sex | Male | Female | Total(%) |
|---------|------|--------|------------|
| -39 | 5 | 0 | 5(4.5) |
| 40-49 | 26 | 1 | 27(24.4) |
| 50-59 | 37 | 9 | 47(42.4) |
| 60-69 | 18 | 7 | 25(22.5) |
| 70- | 5 | 3 | 8(7.2) |
| Total | 91 | 20 | 111(100.0) |

* : Hepatocellular carcinoma

결과 HBsAg은 총 94예 중 82예(87.2%)에서 양성이었으며, anti-HBs는 99예 중 15예(15.2%), anti-HBc는 90예 중 75예(85.6%), HBeAg은 39예 중 15예(38.5%), 그리고 anti-HBe는 36예 중 12예(33.3%)에서 양성을 나타내었다.

혈청 HBsAg, anti-HBs 및 anti-HBc의 3가지 간염 바이러스의 혈청학적 표지자를 동시에 검사한 90예에 있어서 혈청학적 표지자의 분포양상에 따른 각군의 양성율은 HBsAg과 anti-HBc가 양성인 군이 64예로 71.1%, anti-HBs과 anti-HBc가 양성인 군이 6예로 6.7%, anti-HBc만 양성인 군이 5예로 5.6%였다(Table 3).

HBsAg과 anti-HCV를 동시에 측정한 총 58예 중 HBsAg 양성이나 anti-HCV 음성인 환자가 43예(74.1%)로 가장 많았고 HBsAg 음성이나 anti-HCV 양성인

Table 2. Laboratory findings of the patients with HCC*

| Lab. finding | | No.(%) |
|------------------------|--------------|---------------|
| Hb(g/dl) | < 10.0 | 16/109(14.7) |
| | 10-18 | 93/109(85.3) |
| | > 18 | |
| WBC(/mm ³) | < 5,000 | 36/107(33.6) |
| | 5,000-10,000 | 58/107(54.2) |
| | > 10,000 | 13/107(12.1) |
| total protein | < 6.0g/dl | 10/109(9.2) |
| albumin | < 3.5g/dl | 47/109(43.1) |
| globulin | > 2.5g/dl | 101/109(92.7) |
| SGOT | > 40U/L | 95/109(87.2) |
| SGPT | > 40U/L | 80/109(73.4) |
| alkaline phosphatase | > 117U/L | 71/109(65.1) |
| γ -GT | > 70U/L | 83/101(82.2) |
| total bilirubin | > 1.2mg/dl | 47/109(43.1) |

* : Hepatocellular carcinoma

Table 3. Distribution patterns of HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc of the patients with HCC*

| Group | HBsAg | Anti - HBs | Anti - HBc | No(%) |
|-------|-------|------------|------------|-----------|
| A | + | - | - | 4(4.5) |
| B | + | - | + | 64(71.1) |
| C | - | - | + | 5(5.6) |
| D | - | + | + | 6(6.7) |
| E | - | + | - | 4(4.4) |
| F | + | + | + | 2(2.3) |
| G | + | + | - | 1(1.1) |
| H | - | - | - | 4(4.4) |
| Total | | | | 90(100.0) |

* : Hepatocellular carcinoma

환자는 3예(5.2%)였으며 HBsAg과 anti-HCV가 동시에 양성인 경우는 1예(1.7%), HBsAg과 anti-HCV가 모두 음성인 경우는 11예(19.0%)였다(Table 4).

4) 연령 및 HBsAg 결과에 따른 혈청 AFP 양성율

AFP의 검사를 시행하였던 총 103예 중 AFP치가 20 ng/ml 이상으로 양성되었던 경우는 86예로 83.5%였다. 연령에 따른 AFP의 양성율은 30대가 80%, 40대가 88%, 50대가 83%, 60대가 88%, 70대가 57%로 40대와 60대에서 가장 높은 양성율을 보였다(Table 5).

HBsAg과 AFP를 동시에 측정하였던 98예 중 HBsAg 양성되었던 79예의 AFP 양성율은 83.5%, HBsAg 음성이었던 19예에서 68.4%로 HBsAg 음성군보다 HBsAg 양성군에서 AFP 양성율이 높았다(Table 6).

3. 간암의 크기, 형태 및 발생 부위

종양의 소견을 고립형(solitary), 다결절형(multi-nodular), 다발형(multiple), 그리고 미만형(diffuse)으로 분류하였을 때(Inamoto 등 1981), 분류가 가능하였던 99예 중 고립형이 44예(44.4%), 다결절형이 27예(27.3%), 다발형이 23예(23.2%), 그리고 미만형이 5예(5.1%)였다. 간암의 발생 부위를 알 수 있었던 108예 중 우측에 발생하였던 경우가 80예(74.1%), 좌측이 8예(7.4%), 양측 모두에서 발생한 경우는 20예(18.5%)였다.

종양의 직경이 5cm 이하인 경우는 15예(23.5%)였고,

Table 4. Prevalence of HBsAg and Anti-HCV of the patients with HCC*

| Subject | HBsAg | | Total No.(%) |
|------------|-------|----|--------------|
| | + | - | |
| anti-HCV - | 43 | 11 | 54(93.1) |
| anti-HCV + | 1 | 3 | 4(6.9) |
| Total | 44 | 14 | 58(100.0) |

* : Hepatocellular carcinoma

Table 5. Serum AFP levels according to age of the patients with HCC*

| Age | AFP(ng/ml) < 20 | 20 - 400 | > 400 | Positive No./Total No.(%) |
|---------|-----------------|----------|-------|---------------------------|
| - 39 | 1 | 1 | 3 | 4/ 5(80.0) |
| 40 - 49 | 3 | 3 | 19 | 22/ 25(88.0) |
| 50 - 59 | 7 | 11 | 23 | 34/ 41(82.9) |
| 60 - 69 | 3 | 12 | 10 | 22/ 25(88.0) |
| 70 - | 3 | 1 | 3 | 4/ 7(57.1) |
| Total | 17 | 28 | 58 | 86/103(83.5) |

* : Hepatocellular carcinoma

5cm에서 9.9cm이 14예(21.9%), 10cm에서 14.9cm이 9예(14.1%), 그리고 15cm 이상인 경우가 26예(40.6%)였다.

간동맥 색전술 및 간암 진단을 위하여 간동맥조영술을 시행한 총 72예에서 과혈관성(hypervascular type)이 69예로 95.8%였으며, 저혈관성(hypovascular type)이 2예로 2.8%, 그리고 혈관성을 보이지 않은 경우가 1예로 1.4%였다.

4. 생존기간

1) 전체 생존기간

원발성 간암 환자 111명 중 추적이 가능했던 95명에 대한 중앙생존기간(median survival period)은 7개월이었으며, 6개월 생존율은 53.9%, 1년 생존율은 33.9%였다.

2) 임상 및 생화학적 인자에 따른 생존기간

연령에 따른 중앙생존기간은 45세 이전에 발병한 군 11예(11.8%)에서 4.2개월, 45세 이후에 발병한 군 82예(88.2%)에서 7.4개월로 45세 이전에 발병한 군이 45세 이후에 발병한 군보다 조기에 사망하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 성별에 따른 생존기간에도 큰 차이가 없었다.

원발성 간암으로 진단된 당시의 생화학적 검사 결과에 따른 중앙생존기간을 비교할 때 SGPT, alkaline phosphatase, γ -GT, HBsAg, AFP 등은 검사 결과에 따른 차이를 보이지 않았으나, albumin, SGOT, bilirubin은 차이를 보여 albumin이 3.0g/dl 이상인 군, SGOT가 100U/L 미만인 군 및 bilirubin치가 3.0mg/dl 미만인 군에서 각각 albumin 3.0g/dl 미만인 군, SGOT 100U/L 이상인 군, bilirubin 3.0mg/dl 이상인 군에 비해 통계학적으로 유의하게 중앙생존기간이 길었다(Table 7).

간경변증을 동반한 간암 55예(59.1%)의 중앙생존기

Table 6. Relationship between AFP and HBsAg of the patients with HCC*

| Subject | HBsAg | | Total No. |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| | + | - | |
| AFP + | 66(83.5) | 13(68.4) | 79 |
| AFP - | 13(16.5) | 6(31.6) | 19 |
| Total | 79(100.0) | 19(100.0) | 98 |

* : Hepatocellular carcinoma () %

Table 7. Laboratory characteristics and median survival period of the patients with HCC*

| Lab. | No. | median survival period(mon.) | P value | |
|-----------------------|----------|------------------------------|---------|---------|
| albumin(g/dl) | ≥3.0 | 76 | 8.25 | 0.0046* |
| | < 3.0 | 16 | 1.00 | |
| SGOT(U/L) | ≥100 | 34 | 3.50 | 0.0132* |
| | <100 | 58 | 10.64 | |
| SGPT(U/L) | ≥100 | 26 | 5.00 | 0.5409 |
| | <100 | 66 | 7.63 | |
| bilirubin(mg/dl) | ≥3.0 | 9 | 0.25 | 0.0005* |
| | <3.0 | 82 | 7.89 | |
| alk. phosphatase(U/L) | ≥117 | 58 | 5.85 | 0.0990 |
| | < 117 | 34 | 11.13 | |
| γ-GT(U/L) | ≥ 70 | 68 | 5.36 | 0.2427 |
| | < 70 | 18 | 11.64 | |
| HBsAg positive | positive | 74 | 7.00 | 0.2718 |
| | negative | 14 | 13.14 | |
| AFP(ng/ml) | ≥ 20 | 49 | 5.65 | 0.0618 |
| | < 20 | 39 | 11.12 | |

* : Hepatocellular carcinoma * : significant

Table 8. Median survival period according to Primack's staging system of the patients with HCC*

| Stage | Median survival period(month) |
|--------------|-------------------------------|
| I (n = 47) | 8.00 |
| II (n = 31) | 5.01 |
| III (n = 10) | 1.75 |

* : Hepatocellular carcinoma

간은 5.2개월로 간경변증을 동반하지 않은 38예(40.9%)의 중앙생존기간 17.6개월과 비교시 통계학적으로 유의하게 짧았다($p < 0.01$).

3) 종양의 형태 및 크기에 따른 생존기간

종양의 형태에 따라 고립형의 중앙생존기간은 13개월, 다결절형 5개월, 다발형 4개월 및 미만형 0.3개월이었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

종양의 크기별로도 각 군 간의 생존기간의 차이는 통계학적인 유의성이 없었다.

4) 병기체계에 따른 생존기간

Primack 등(1975)의 개정된 병기체계에 따라 제1병기 47예(53.4%)의 중앙생존기간은 8개월, 제2병기 31예(35.2%)는 5개월, 제3병기 10예(11.4%)는 1.8개월로 병기가 진행할수록 생존기간이 감소하는 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 8).

Table 9. Median survival period according to Okuda's staging system of the patients with HCC*

| Stage | Median survival period(month) |
|-------------|-------------------------------|
| I (n = 40) | 8.17 |
| II (n = 44) | 5.15 |
| III (n = 4) | 0.13 |

* : Hepatocellular carcinoma

Okuda 등(1985)의 병기체계에 따라 제1병기 40예(45.5%)의 중앙생존기간은 8개월, 제2병기 44예(50.0%)는 5개월, 제3병기 4예(4.5%)는 0.1개월로 병기가 진행할수록 생존기간이 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 9).

그러나 Child 분류에 따르면 A군 67예(74.4%)의 중앙생존기간은 8.7개월, B군 18예(20.0%)는 2개월, C군 5예(5.6%)는 0.2개월로 A군에서 C군으로 갈수록 중앙생존기간이 유의하게 감소하였다($p=0.0033$)(Table 10).

5) TAE 시행 여부에 따른 중앙생존기간

치료 유무를 알 수 있었던 총 109명의 환자 중 보존적 치료만을 시행한 경우가 33예(30.2%)였고, TAE를 시행한 경우가 75예(68.8%), 그 중 TAE와 전신적 화학요법의 병합 요법이 5예, TAE와 국소적 알코올 주입법의 병합 요법이 1예였으며, 전신적 화학요법만이 시행

된 경우가 1예였다. TAE 시행군의 평균 TAE 횟수는 2.4회였다.

TAE 시행군의 중앙생존기간은 11개월이었고 보존적 치료군의 중앙생존기간은 0.5개월로 TAE 시행군에서 중앙생존기간이 유의하게 길었다($p=0.0023$) (Table 11).

6) 각 변수들의 상대위험도

전체 환자의 각 변수들 즉 임상적, 생화학적 인자, 병기 및 TAE 시행 여부 등의 항목을 Cox-regression analysis로 분석한 상대위험도는 TAE를 시행 받지 않은 군이 TAE 시행군에 비해 2.34배로 독립적 위험변수였다($p=0.019$) (Table 12).

5. 사망 원인

추적 관찰이 가능했던 95예 중 59예가 사망하였으며 사망 원인을 알 수 있었던 43예 중에서, 간기능 부전으로 사망한 경우가 32예(74.4%), 위장관 출혈이 5예(11.6%), 종양으로 인한 악액질이 3예(7.0%)였으며 간암의 자연 파열이 3예(7.0%)였다.

고 찰

이 연구에서 원발성 간암의 연령별 분포는 50대가 42.3%로 가장 많았으며 그 다음이 40대로 24.3%였고, 평균 연령은 54.8세로 다른 국내 보고자들(손영배 등 1986; 이영민 등 1986)과 비슷하였으나 중국의 59.5세와 일본의 61.8세(International Agency for Research on Cancer, 1992)에 비하여 5~7년이 젊었다. 남녀비는 4.6 : 1로 다른 국내 보고자들의 2.8~6.9 : 1, 일

Table 10. Median survival period according to Child's classification of the patients with HCC*

| Stage | Median Survival period(month) |
|------------|-------------------------------|
| A (n = 67) | 8.74 |
| B (n = 18) | 2.00 |
| C (n = 5) | 0.19 |

* : Hepatocellular carcinoma

**P = 0.0033 by log-rank test

Table 11. Median survival period of TAE group and non-TAE group of the patients with HCC*

| Group | Median survival period(month) |
|------------------------|-------------------------------|
| TAE group (n = 66) | 11.0 |
| non-TAE group (n = 27) | 0.5 |

* : Hepatocellular carcinoma

**TAE vs. non-TAE group P = 0.0023 by log-rank test

본의 6.7 : 1(Nakashima 등 1983)과 같이 남자에서 월등히 많은 발생 빈도를 보였다.

B형 간염, C형 간염은 우리나라 및 일본에서 원발성 간암의 가장 중요한 발병 요인으로 밝혀지고 있다. 서울과 부산에서 각각 시행된 환자-대조군 연구(Shin 등 1992)에서 HBsAg의 간암에 대한 상대위험도는 60~70배였고 간암 발병의 원인 점유율(proportional attributable risk)은 65~70%로 추정되었다. 저자의 경우에서도 간암 환자의 HBsAg 양성율이 87.2%로 높아 우리나라의 간암에서 B형 간염 바이러스의 중요성을 재확인할 수 있었다. 그러나 일본에서는 HBsAg의 간암 발병에 대한 원인 점유율이 20% 전후이며, C형 간염이 B형 간염보다 더 중요한 간암의 발병 요인으로 작용한다고 보고하였다(Yu 등 1983).

Choo 등(1989)은 수혈 후에 간염을 일으키는 NANB형 간염 바이러스의 구조를 밝혀 C형 간염 바이러스(HCV)라 명명한 이래, anti-HCV의 검사법의 개발로 NANB형 간염의 진단에 획기적인 전기가 마련되었으며, 간암의 원인으로서 HCV의 중요성이 강조되고 있다

Table 12. Multivariate analysis of variables related to overall survival of the patients with HCC*

| Variable | Relative risk | P value |
|--------------------------------|---------------|---------|
| albumin < 3.0 g/dl | 0.925 | 0.358 |
| SGOT > 100 U/L | 0.586 | 0.555 |
| SGPT > 100 U/L | 0.535 | 0.596 |
| alkaline phosphatase > 117 U/L | 1.120 | 0.263 |
| γ-GT > 70 U/L | 0.115 | 0.912 |
| bilirubin > 3.0 mg/dl | 0.604 | 0.549 |
| AFP positive | 1.603 | 0.110 |
| HBsAg positive | 1.833 | 0.067 |
| Okuda' stage | | |
| I | - | |
| II | 0.159 | 0.873 |
| III | 1.152 | 0.131 |
| Primack's stage | | |
| I | - | |
| II | 0.941 | 0.347 |
| III | 1.036 | 0.298 |
| Child's classification | | |
| A | - | |
| B | 0.682 | 0.497 |
| C | 1.134 | 0.254 |
| non-TAE group | 2.342 | 0.019* |

* : Hepatocellular carcinoma

* : significant

(Ruiz 등 1992). 국내에서의 anti-HCV 양성율은 건강한 성인 헌혈자에서 1.3% 정도로 보고되고 있고(박영민 등 1991) 간암 환자들에서 anti-HCV 양성율은 17~19%로 보고된 바 있으며(심상군 등 1992), 저자들의 경우에는 anti-HCV의 양성율이 6.9%로 HCV도 단독 또는 HBV와 공동으로 간암의 원인 인자로 작용할 가능성이 있다고 생각한다.

AFP는 Tatarinov(1964)가 원발성 간암 환자의 혈청에서 검출한 이래 간암의 선별검사 및 진단에 널리 이용되고 있으며 방사면역 측정법 또는 효소면역 측정법으로 측정된 혈청 AFP의 농도가 400ng/ml 이상일 때 원발성 간암을 의심할 수 있다(Chen 등 1977). 원발성 간암에서 혈청 AFP치는 임상적 경과, 생화학적 검사소견, 원발성 간암의 크기 및 병기, 그리고 환자의 생존기간 등과 아무런 관련이 없다고 보고되었다(Kew 1975). 그러나 간암 발생의 위험률이 높은 만성 간질환 환자, 특히 B형 간염 바이러스 표지자가 양성인 환자들을 대상으로 2내지 3개월 간격으로 혈청 AFP 측정과 복부 초음파를 하여 지속적인 추적검사를 함으로써 간암의 조기진단 및 생존율의 향상을 기대할 수 있다(김병호 등 1987).

혈청 AFP 양성율과 HBsAg 양성율과의 관계가 유의성이 없다는 보고(Tong 등 1971)도 있으나 Vogel 등(1974), 이 등(1986)은 원발성 간암 환자에서 혈청 AFP의 양성율이 HBsAg 음성군에서 보다 HBsAg 양성군에서 유의하게 높다고 하며, 특히 불활성의 간경변증을 동반한 간암에서 AFP와 HBsAg 양성율간에 유의한 관계가 있다고 한다(Masami 등, 1975). 저자의 경우에서도 AFP 양성율이 HBsAg 음성군(68.4%)보다 HBsAg 양성군(83.5%)에서 높았다.

원발성 간암 환자에서 간경변증을 동반한 예는 저자의 경우 59.1%로 Sherlock 등의 61.3%와 유사하였고, Okuda 등의 83.5%, 이(1974)의 80% 보다는 낮았다. 또한 간경변증을 동반한 군은 동반하지 않은 군에 비해 중앙생존기간이 유의하게 짧았다. Fisher 등(1976)은 간경변증이 동반된 경우에서 예후가 나쁘다고 하였고, Primack 등(1975)과 Nagasue 등(1984)은 예후와 관계가 없다고 하여 간경변증 동반 여부가 간암의 직접적인 예후인자로 작용하는지 논란이 있으나, 이 연구에서는 간경변증을 동반하지 않은 경우보다는 동반한 경우에 생존기간이 짧았고, Child 분류에 따라서도 A군보다는 C군으로 갈수록 생존기간이 짧아 간경변증 동반 유무가

예후와 관련될 것으로 생각한다. 그러나 이 연구의 경우 간경변증의 동반 유무를 수술이나 조직학적으로 확인한 것이 아니므로 명확한 결론을 내리기는 어렵다. 1971년 Uganda에서 개최된 간암에 대한 국제 심포지움(Vogel 등 1972)에서 복수, 체중감소, 문맥압 항진, bilirubin치, 종양의 침범 부위와 간경변증의 동반 유무 등으로 Kampala 병기체계를 정하였으나 예후와 상관관계가 없음을 확인한 Primack 등(1975)은 종양의 침범 부위와 간경변증 동반 여부 등 예후와 관계 없는 해부학적 변수는 제외하고 기능적인 변수 즉 복수, 체중 감소 및 문맥압 항진과 bilirubin치 만을 묶은 개정된 병기체계를 개발하였다. 그 후 Okuda 등(1982)은 일본의 간암에서 간경변증의 동반율이 높은 점을 감안하여 문맥압 항진이 예후에 큰 영향을 미치지 못한다고 가정하고 간 전체에 대한 종양의 상대적인 크기, 복수, bilirubin 그리고 albumin치 등을 사용하여 새로운 병기체계를 개발하여 생존기간을 평가한 결과 의미있는 차이가 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 Primack과 Okuda의 병기체계에 따라 생존기간을 분석한 결과 낮은 병기일수록 더 긴 생존기간을 보여주었으나 통계학적인 유의성은 없었다.

원발성 간암의 치료는 여러 가지 방법이 있으나, 조기에 진단하여 수술의 적응증이 될 경우에 근치적으로 간암을 절제하는 것이 가장 효과적이다. 간절제가 불가능한 환자들의 치료법 중에서 그 효과가 인정되고 가장 광범위하게 적용할 수 있는 치료법은 TAE로, 이는 간암 부위에 혈액 공급을 하는 간동맥에 선택적으로 항암제를 투여하는 동시에 간동맥을 색전화시키는 방법이다. 이 치료법을 이용하여 치료한 환자들의 1년 생존율은 40~70%, 중앙생존기간은 약 9개월로 보고되었다(Lin 등 1988; Hirai 등 1989; Vetter 등 1991). 저자들의 경우도 TAE를 시행한 경우가 75예(68.8%)로 1년 생존율은 37.8%, 중앙생존기간은 11개월로 이전의 보고와 유사한 결과를 나타냈으며, TAE를 시행하지 않은 경우는 33예(30.2%)로 1년 생존율은 24.2%, 중앙생존기간은 0.5개월로 TAE 시행군과 비교시 통계학적으로 뚜렷하게 생존율이 감소하였다($p=0.0023$). 또한 예후에 영향을 미칠 것으로 기대되는 변수들의 상대 위험도를 조사한 결과 TAE의 시행 여부가 가장 큰 상대 위험도(2.3배)를 보여 독립적 예후 인자로 생각한다.

TAE의 치료 효과를 검토하기 위해서는 아직도 해결

해야 할 과제들이 많다. TAE를 시행할 경우 정상인 간에도 어느 정도의 허혈성 및 약물 독성에 의한 손상이 수반되므로 이에 대한 고려가 필요하다. 즉 어떤 환자를 대상으로 TAE를 시행하는 것이 환자의 생존율을 향상시킬 수 있으며, 어떠한 방법이 잔여 간기능에 대한 손상이 적은지에 대한 검토가 필요하다. 한편 간증양의 크기, 유형 및 잔여 간기능의 정도에 따른 치료 효과의 비교, gelfoam 등을 이용한 색전화 유무에 따른 치료 효과의 비교 및 적절한 치료 간격에 대한 연구도 필요하며 항암제의 종류 및 투여량, 그리고 lipiodol의 투여량에 대한 연구 역시 이루어져야 한다.

이상의 결과로써 원발성 간암의 예후인자로 혈청 albumin, SGOT, bilirubin치 그리고 TAE 시행 여부 등의 변수가 중요함을 알 수 있었으며, Child 분류를 제외한 기존의 병기체계는 생존기간을 평가함에 있어서 통계적인 유의성을 보이지 않았다. 따라서 더 많은 임상례를 통한 포괄적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 TAE는 수술이 불가능한 간암에 대해 유용한 치료 방법으로 생각하며, 간암의 생존율을 향상시키기 위하여 TAE 시술 방법의 개선을 위한 전향적 연구가 요망된다.

요 약

이화여자대학교 의과대학부속 동대문병원에 입원하여 원발성 간암으로 진단받은 111예를 대상으로 후향적 조사로써 임상적, 생화학적 요인 및 기존 병기체계에 따른 생존기간을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 원발성 간암 환자의 연령 분포는 33세 부터 79세 까지로 평균 연령은 54.8세였고, 50대가 47예(42.3%)로 가장 많았다. 남녀비는 4.6 : 1로 남자가 많았다.

2) 원발성 간암의 예후에 관한 인자로 혈청 albumin, SGOT, bilirubin치 및 치료(TAE) 시행 여부 등에 따른 중앙생존기간은 albumin 3.0g/dl 이상인 군, SGOT 100U/L 미만인 군, bilirubin 3.0mg/dl 미만인 군 및 TAE 시행군에서 albumin 3.0g/dl 미만인 군, SGOT 100U/L 이상인 군, bilirubin 3.0mg/dl 이상인 군 및 TAE를 시행하지 않은 군에 비해 통계학적으로 유의하게 길었다.

3) 증양의 크기와 형태에 따른 생존기간은 유의한 차이가 없었다.

4) Primack과 Okuda의 병기체계에 따른 생존기간

에는 유의한 차이가 없었으나, Child 분류에 따른 생존기간은 유의한 차이를 보여 A군에서 C군으로 갈수록 생존기간이 짧았다.

5) TAE 시행군의 중앙생존기간은 11개월이었고 보존적 치료군의 중앙생존기간은 0.5개월로 TAE 시행군에서 중앙생존기간이 유의하게 길었다($p=0.0023$).

6) 예후인자들의 상대위험도를 조사한 결과 간암의 TAE 시행 여부가 가장 큰 상대 위험도(2.3배)를 보여 독립적 예후인자였다.

이상의 결과로 TAE는 수술이 불가능한 간암에 대해 유용한 치료 방법으로 생각하며, 간암의 생존율을 더 향상시키기 위하여 TAE 시술 방법의 개선을 위한 전향적인 연구가 요망된다.

References

- 1) Sherlock S : *Hepatic tumor*, In : *Disease of the liver and biliary system*. 5th ed. philadelphia, Blackwell, 1975 : p665
- 2) Aoki K : *Cancer of the liver : International mortality trends*. World Health Statistics Reports 1978 ; 31 : 28
- 3) Beasley RP : *Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic considerations*. Hepatology 1982 ; 2 : 215
- 4) Iwama S, Ohnishi K, Nakajima Y, Ohtsuki T, Khono K, Tsuchiya S, Hiyamn Y, Nakayama T, Omata M, Okuda K : *A clinical study of hepatocellular carcinoma(HCC) in relation to hepatitis B seromarkers : Implications of non-A, non-B hepatitis (NANB)*. Hepatology 1982 ; 2 : 117
- 5) Okuda H, Obata H, Motolke Y, Hisamitsu T, Fujino N, Takeda K, Hashimoto E, Sujino H, Gaito A, Muto H, Takasaki T, Watayou T, Akimoto S, Kobayashi S : *A clinical study of hepatocellular carcinoma(HCC) presumably associated with non-B hepatitis virus infection : clinical and pathological observations*. Hepatology 1982 ; 2 : 113
- 6) Enwonwu Co : *The role of dietary aflatoxin in the genesis of hepatocellular cancer in developing countries*. Lancet 1984 ; ii : 956
- 7) Wogen GN : *The incidence of liver cell cancer by chemicals*. In : *Carmeron HM, et al, des, Liver cell cancer*, p 121, Amsterdam, Elsevier. 1976
- 8) Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG : *Aetiological aspects of primary liver*

- cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria-an epidemiological investigation. *Br J Cancer* 1984 ; 50 : 389-397
- 9) Yu MC, Mack T, Hanisch R, Peters RL, Henderson BE, Pike MC : *Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking, and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. Cancer Res* 1983 ; 43 : 6077-6079
 - 10) Shin HR, Lee CU, and Ahn YO, et al : *Case-control studies on hepatocellular carcinoma among Koreans in Seoul and Pusan : In : Kim CY and Shigematsu T(Ed), Comparative Features of Liver Cancer between Korea and Japan, Epidemiology, Pathology, and Etiology. Proceedings of the Korea-Japan Liver Cancer Symposium. Seoul, 1992, January : p36*
 - 11) 김동현 · 박병주 · 유근영 · 안윤옥 · 이효석 · 김정룡 · 이상일 · 이무송 · 안형식 · 김 현 · 박태수 : 간 질환력과 원발성 간암에 관한 환자 - 대조군 연구. *예방의학잡지* 1994 ; 27 : 217-225
 - 12) Falson G, Ryan CA, Johnson LA, Simsons IW, Coetzer BJ, Carbone PP, Creech RH : *A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma, An ECOG study. Cancer* 1987 ; 60 : 2141-2145
 - 13) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM : *Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, A randomized controlled trial. Gastroenterol* 1988 ; 94 : 453-456
 - 14) Hatano K, Mikuriya S, Oda T, Makino M, Hada Y : *Hepatic irradiation in primary and metastatic liver cancer. Cancer chemother Pharmacol* 1989 ; 23(suppl) : 49-53
 - 15) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K : *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment, Study of 850 patients. Cancer* 1985 ; 56 : 918-928
 - 16) Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, Aoki Y, Fujimoto T, Sakae T, Majima Y, Abe M, Tanikawa K : *Arterial chemotherapy and transcatheter arterial embolization therapy for non-resectable hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol* 1989 ; 23(suppl) : 37-41
 - 17) Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, Doffoel M, Bockel R : *Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis : Results of a Western comparative study in 60 patients. Hepatology* 1991 ; 13 : 427-433
 - 18) Okuda K, Nakashima T : *Primary carcinoma of the liver, In : Berk, Haubrich, Kalsner, Roth and Schaffner, Bockus Gastroenterology 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1985 : p3329*
 - 19) Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F : *Liver resections in cirrhotic patients : A western experience. World J Surg* 1986 ; 10 : 311-317
 - 20) Kaplan EL, Meier P : *Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc* 1958 ; 53 : 457
 - 21) Dixon WJ(ed) : *BMDP Statistical Software Berkeley, University of California. 1981*
 - 22) Cox DR : *Regression models and life tables. J R Statist Soc* 1981 ; 34 : 187
 - 23) Inamoto K, Sugiki K, Yamasaki H : *Computed Tomography and Angiography of Hepatocellular Carcinoma. Radiology* 1981 ; 140 : 280
 - 24) Primack A, Vogel CL, Kyalwazi SK, Ziegler JL, Simon R, Anthony PP : *A staging system for hepatocellular carcinoma, Prognostic factors in ugandan patients. Cancer* 1975 ; 35 : 1357-1364
 - 25) 손영배 · 박창우 · 이영철 · 김영재 · 오용구 · 박인조 : 원발성 간암 119 예에 대한 임상적 관찰. *대한 소화기병학회잡지* 1985 ; 17 : 199-206
 - 26) 이영민 · 박향근 · 이종수 · 김승원 · 이성환 : 원발성 간암 140예에 대한 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* 1986 ; 31 : 472-479
 - 27) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, Ikara T : *Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan-23 consecutive cases autopsied in 10 years. Cancer* 1983 ; 51 : 863-877
 - 28) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : *Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborn non-A, non-B viral hepatitis genome. Science* 1989 ; 244 : 359-362
 - 29) Ruiz J, Sangro B, Cuende JL, Belogui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J : *Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology* 1992 ; 16 : 637-641
 - 30) 박영민 · 조철수 · 한남익 · 김인식 · 김용수 · 임계순 · 정진우 · 윤영석 · 이창돈 · 김호연 · 방병기 · 김부성 : 한국인의 각종 간질환에서 anti-HCV의 검출 양상. *대한내과학회잡지* 1992 ; 41 : 153-163
 - 31) 심상근 · 이재구 · 신원호 · 최진현 · 이상철 · 김영채 · 최진학 : 각종 간질환에서 C형 간염바이러스 항체 양성율에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1992 ; 42 : 458-466
 - 32) Tatarinov YS : *Detection of embryo-specific al-*

- phaglobulin in the blood sera of patient with primary liver tumor. Vopr Med Khim 1964 ; 10 : 90*
- 33) Chen DS, Sung JL : *Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Cancer 1977 ; 40 : 779-783*
- 34) Kew MC : *Alfafetoprotein, In : Read. A.E.(ed) : Modern trends in Gastroenterology Vol. 5 London, Butterworths, 1975 : p91*
- 35) 김병호 · 이정일 · 장윤영 · 장 린 · 민영일 : 미소 간암의 조기 진단을 위한 임상적 경험 보고 대한 내과학회잡지 1987 ; 32 : 812-820
- 36) Tong MJ, Sun SC, Schaeffer BT, Chang NK, Peters RL : *Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Ann Intern Med 1971 ; 75 : 687-691*
- 37) Vogel CL, Primack A, McInte KR, Carbone PP, Antony PP : *Serum alpha-fetoprotein in 184 Ugandan patients with hepatocellular carcinoma : Clinical, Laboratory and Histopathologic correlations. Cancer 1974 ; 33 : 959-964*
- 38) Masami S, Toru M : *Alpha-fetoprotein and hepatitis B antigen in hepatocarcinogenesis. Ann NY Acad Sci 1975 ; 259 : 156-167*
- 39) 이호선 : 간경변과 원발성 간암과의 병태학적 비교 관찰. 대한내과학회잡지 1974 ; 17 : 47-53
- 40) Fisher RL, Scheurer PJ, Sherlock S : *Primary liver cell carcinoma in the presence or absence of hepatitis B antigen. Cancer 1976 ; 38 : 901-905*
- 41) Vogel CL, Linsell CA : *International symposium on Hepatocellular carcinoma, Kampala, Uganda(July 1971). J Natl Cancer Inst 1972 ; 48 : 567-571*