RESEARCH UPDATE

조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환에서의 악성 종양 발생 위험

김희연^{1,2}

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 의정부성모병원 내과²

Biopsy-proven Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cancer

Hee Yeon Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Seoul; Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital², Uijeongbu, Korea

Article: Cancer Risk in Patients with Biopsy-confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-based Cohort Study (*Hepatology* 2021;74:2410-2423)

요약: 최근 비알코올 지방간질환에서 간세포암종이나 간 외 악성 종양의 발생 빈도가 높아진다는 연구 결과가 많이 보고되고 있다.¹⁻³ 그러나, 연구 대상수가 적거나 비알코올 지방간질환의 중증도를 평가하는 표준이 되는 간 조직 소견이 없는 경우가 많았다. 이에 Simon 등⁴은 스웨덴에서 1966년부터 2016년까지 조직학적으로 진단된 비알코올 지방간질환 환자 8,892명을 대상으로 코호트 연구를 시행하였다. 지방간질환은 조직학적 소견에 따라 단순 지방간(5,959명, 66.8%), 섬유화가 없는 지방간염(1,050명, 11.8%), 간경변증이 없는 섬유화(1,400명, 15.7%), 간경변증(503명, 5.7%)으로 분류하였다. 각각의 비알코올 지방간질환 환자는 연령, 성별, 연도, 주(county)에 따라 비알코올 지방간질환이 없는 일반 인구 대조군 39,907명과 매칭되었다. 13.8년의 중앙 관찰 기간 동안 비알코올 지방간질환 환자에서는 1,691건, 대조군에서는 6,733건의 악성 종양이 발생하였다. 대조군에 비해 비알코올 지방간질환 환자에서 악성 종양 발생 위험도가 유의하게 높았는데(10.9 vs. 13.8/1,000인년; 보정위험비 1.27 [95% 신뢰구간 1.18-1.36]), 주로 간세포암종 발생 위험도가 높았다(보정위험비 17.08 [95% 신뢰구간 11.56-25.25]). 간세포암종 발생 비율은 단순 지방간, 섬유화가 없는 지방간염, 간경

변증이 없는 섬유화, 간경변증 그룹으로 갈수록 증가하였고(각각 0.8/1,000인년, 1.2/1,000인년, 2.3/1,000인년, 6.2/1,000인년; $P_{trend}<0.01$), 당뇨병이 있을 때 발생 위험도가 더욱 높아졌다(각각 1.2/1,000인년, 2.9/1,000인년, 7.2/1,000인년, 15.7/1,000인년). 반면에, 비알코올 지방간질환은 췌장암, 신장 및 방광암, 흑색종의 위험도는 약간이지만 통계적으로 유의하게 증가시키고, 다른 종류의 악성 종양의 위험도는 증가시키지 않았다. 이러한 대규모의 연구로 비알코올 지방간질환의 존재 및 조직학적 중증도에 따른 악성 종양 발생 위험도를 정량적으로 추정할 수 있었다. 결론적으로 조직학적으로 증명된 비알코올 지방간질환 환자는 대조군에 비해 악성 종양 발생 빈도가 유의하게 증가하였는데, 주로 간세포암종 발생 위험이 증가하는 것과 관련되었고, 간 외 악성 종양이 기여한 바는 그리 크지 않았다. 간세포암종의 위험도는 간경변증에서 가장 높았지만, 간경변증이 없는 섬유화와 당뇨병이 동반된 경우에도 상당히 위험도가 높았다. 이러한 내용을 근거로 하여 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종 발생 위험도가 높은 환자군에서는 개별화된 간세포암종 선별 검사가 필요할 것으로 보인다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김희연, 11765, 의정부시 천보로 271, 의정부성모병원 내과

Correspondence to: Hee Yeon Kim, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea. Tel: +82-31-820-5359, Fax: +82-31-821-8306, E-mail: hee82@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9663-132X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

해설: 비알코올 지방간질환은 만성 간질환의 주요 원인으로 국내에서도 그 빈도가 증가하고 있다. 비알코올 지방간질환의 스펙트럼은 단순 지방간, 비알코올 지방간염, 섬유화, 간경변증에 이르기까지 다양하다. 비알코올 지방간질환은 간세포암종의 위험인자 중 하나로 대두되고 있다.³ 이렇듯 비알코올 지방간질환 연관 간세포암종에 대한 우려는 증가하고 있지만, 비알코올 지방간질환의 존재 및 중등도에 따른 간세포암종의 위험도는 정확히 알려져 있지 않았다. Simon 등은⁴ 대규모 집단 코호트 연구를 통해 비알코올 지방간질환의 조직학적 스펙트럼에 따른 악성 종양의 위험도를 추정하였다. 비알코올 지방간질환에서 악성 종양의 발생 위험이 유의하게 증가되었는데, 주로 간세포암종의 발생 위험 증가와 관련되었다. 비알코올 지방간질환은 일반 인구집단에 비해 간세포암종 발생 위험도가 17배가 높았고, 조직학적 중등도가 심해질수록 간세포암종의 발생률이 계단식으로 증가하였다. 이 논문은 조직학적 소견에 기초한 국가 규모의 집단 코호트 연구로 이전의 대규모 후향적 코호트 연구⁵에 비해 비알코올 지방간질환에서 조직학적 소견의 중등도에 따른 간세포암종 발생 위험도를 정확하게 평가한 것이 장점이라고 볼 수 있다. 특히, 간경변증이 없는 비알코올 지방간질환에서의 간세포암종 발생 위험도를 알아볼 수 있었다. 비알코올 지방간질환의 가장 흔한 형태인 단순 지방간은 매칭된 일반 인구집단에 비해 간세포암종 발생 위험이 약 9배 높았다. 그러나 간경변증이 없는 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종의 발생 위험도는 간세포암종 선별 검사를 적용하기에는 비용-효과적이지 않을 정도로 낮았다. 비알코올 지방간질환 연관 간경변증에서 간세포암종의 연간 발생률은 0.62%였는데, 이것은 간세포암종 감시검사의 비용-효과 측면에서 볼 때 기준이 되는 연간 간세포암종 발생률인 1.5%보다 낮다. 따라서 비알코올 지방간질환 연관 간경변증에서 간세포암종 발생 위험도가 높은 환자를 선별해 낼 필요가 있는데, 이 연구 결과에서는 간경변증과 당뇨가 동반되어 있는 환자에서 연간 간세포암종의 발생 위험도가 1.57%로 증가함을 보여 당뇨병이 있는 비알코올 지방간질환 연관

간경변증은 간세포암종의 발생 위험이 높은 군으로 분류할 수 있다. 추후에는 당뇨병 이외의 다른 임상적인 지표나 유전적 요인에 대한 연구를 통해 비알코올 지방간질환 연관 간경변증에서 간세포암종 발생 위험도를 분류하는 데 도움을 줄 것이라고 본다. 비알코올 지방간질환에서 간 외 악성 종양이 주요 사망 원인의 하나인데,⁶ 이 연구에서는 췌장암, 신장 및 방광암, 흑색종의 위험도가 약간이지만 통계적으로 유의하게 증가함을 보였다. 그러나 다양한 혼란변수에 대한 통제가 부족하여 이러한 연관성에 대해서는 타당도 검증이 필요하다. 이러한 연구를 토대로 하여 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종/간경변증 및 당뇨병 유무에 따른 간세포암종 발생 위험도에 대한 분류가 이루어지고 이로써 간세포암종 선별 검사에 대한 개별화를 이루는 데 도움이 될 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - a longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71:1229-1236.
2. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2017 Nov 2. [Epub ahead of print]
3. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-1730.
4. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer risk in patients with biopsy-confirmed non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2021;74:2410-2423.
5. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837.e2.
6. Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:387-401.