



3개월간 지속된 전신 피로감과 체중 감소를 주소로 내원한 62세 남자

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 소화기내과

신숙현 · 유정주 · 김상균 · 김영석

A 62-Year-Old Man with Weakness and Weight Loss for 3 Months

Sook Hyun Shin, Jeong-Ju Yoo, Sang Gyune Kim, and Young Seok Kim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

(Korean J Med 2026;101:189-196)

증례: 62세 남자가 약 3개월간 지속된 전신 피로감과 5 kg의 체중 감소를 주소로 내원하였다. 과거력으로는 제2형 당뇨병과 고혈압이 있었으며 음주는 거의 하지 않는다고 하였다. 내원 당시 키와 몸무게는 170 cm, 105 kg으로 체질량지수(body mass index) 36.3 kg/m^2 로 측정되었고 활력징후는 안정적이었다. 혈액 검사에서 aspartate aminotransferase (AST) 52 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 61 U/L로 경도의 간효소 상승을 보였고 alpha-fetoprotein (AFP)은 38 ng/mL로 증가되어 있었으며 bilirubin을 포함한 다른 혈액 검사 결과에서 특이 사항은 관찰되지 않았다. 복부 초음파에서 간 우엽에 경계가 비교적 명확한 3 cm 크기의 저에코 결절이 확인되었고 이에 대한 평가를 위하여 조영증강 복부 전산화단층촬영(abdomen & pelvic computed tomography [CT]) 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였다. CT 검사 결과 동맥기 조영증강 및 문맥기 조영소실을 보이는 5 cm의 단일 병변이 관찰되었고 MRI에서도 동일 소견이 확인되어 간세포암으로 진단하였다. 간섬유화는 F2 수준으로 간경변증 소견은 없었으며 B형 간염 표면항원 음성, B형 간염 표면항체 양성, B형 간염 코어항체 음성, C형 간염 항체 음성으로 만성 바이러스성 간염은 배제되었다. 비만과 당뇨병을 비롯한 과거력과 영상학적 지방증을 고려할 때 대사기능장애 관련 지방간질환(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 관련 간세포암(MASLD-related hepatocellular carcinoma)의 가능성이 있을 것으로 생각하였다. 해당 환자는 만성 B형 간염, 만성 C형 간염 혹은 간경변증이 동반되지 않은 환자로 간세포암의 고위험군에 해당되지 않아 전형적인 영상 소견에 의한 비침습적 간세포암 진단의 대상에는 해당되지 않았다. 그러나 검사에서 간세포암을 강하게 시사하는 소견을 보였으며 간기능이 보존되어 있는 환자에서 절제 가능한 단일 간 종괴로 확인되어 간세포암 의심하에 근치적 간절제술을 시행하였다. 수술 후 병리 검사를 통해 간세포암으로 최종 진단되었고 현재 정기적인 영상 검사와 AFP 검사를 통해 추적 관찰 중이다.

Received: 2026. 4. 20 Revised: 2026. 6. 30 Accepted: 2026. 7. 21

Correspondence to:

Jeong-Ju Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-5215, Fax: +82-32-621-6079, E-mail: puby17@naver.com

Copyright©2026 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Cardiometabolic risk factors included in the definition of MASLD

Metabolic risk factors	Criteria for adults
Overweight or obesity	BMI ≥ 25 kg/m ² (≥ 23 kg/m ² for Asians) Waist circumference Europeans, ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women South Asians/Chinese, ≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women Japanese, ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women
Dysglycemia or type 2 diabetes mellitus	Impaired fasting glucose/prediabetes HbA1c 39-47 mmol/mol (5.6-6.4%), fasting plasma glucose 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL), or 2-hour plasma glucose during an OGTT 7.8-11.0 mmol/L (140-199 mg/dL) Type 2 diabetes mellitus HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6.5\%$), fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL), 2-hour plasma glucose during an OGTT ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL), or receiving treatment for diabetes
Triglycerides	≥ 1.7 mmol/L (≥ 150 mg/dL) or receiving lipid-lowering treatment
HDL cholesterol	≤ 1.0 mmol/L (≤ 39 mg/dL) in men or ≤ 1.3 mmol/L (≤ 50 mg/dL) in women, or receiving treatment
Blood pressure	$\geq 130/85$ mmHg or receiving antihypertensive treatment

MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; OGTT, oral glucose tolerance test; HDL, high-density lipoprotein.

서론

간세포암(hepatocellular carcinoma)은 전 세계적으로 여섯 번째로 흔한 암이며 암 관련 사망의 원인 중 세 번째를 차지하는 질환이다[1]. 전통적으로 간세포암의 주요 원인은 만성 B형 및 C형 간염을 비롯한 바이러스성 간염과 알코올성 간질환이었으나 최근 항바이러스 치료의 발전으로 이러한 원인의 비중은 점차 감소하고 있다. 이에 반해 비만, 제2형 당뇨병, 대사증후군의 증가와 함께 MASLD가 만성 간질환의 중요한 원인으로 부상하고 있으며, 이에 따라 MASLD 관련 간세포암의 발생 또한 빠르게 증가하고 있다.

MASLD는 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)을 대체하여 최근 미국 및 유럽 간학회 전문가 합의에서 제시된 단어로, 영상 검사 또는 간 생검에서 지방증이 확인되고 최소 한 가지 이상의 심혈관 대사 위험 요인(Table 1)이 존재하는 경우로 정의한다[2]. 또한 지방간염이 동반되어 있는 경우 대사이상 지방간염(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)으로 진단한다.

최근 연구에 따르면 MASLD는 향후 수십 년간 간세포암 발생률 증가의 가장 주요한 원인이 될 것으로 예상되고 있다[3]. 그러나 약 25-50%의 MASLD 관련 간세포암이 간경변증이 동반되어 있지 않은 상태에서 발생하는 것으로 보고되고 있어[2]

이러한 특성이 위험군 선별과 감시 검사를 어렵게 만드는 중요한 임상적 문제로 작용한다.

이에 본고에서는 MASLD 관련 간세포암의 역학, 병태생리, 임상적 특징, 위험도 평가 방법 및 감시 검사에 대한 최근의 견해에 대해서 정리해 보고자 한다.

본론

역학

1975년 이후 비만 유병률이 3배 가까이 증가하였고, 세계보건기구에 따르면 2016년 기준 전 세계 성인의 약 39%가 과체중 또는 비만인 것으로 추정된다. 이러한 비만 유병률의 증가 추세와 더불어 MASLD의 유병률 또한 지속적으로 증가하고 있다. 최근의 메타 분석에서는 MASLD의 전 세계 유병률이 약 30%에 달하며 1990년부터 2019년 사이 50% 증가한 것으로 보고하였다[4].

이러한 높은 유병률은 MASLD 관련 간세포암의 유병률 증가로 이어져 일부 연구에서는 2004년부터 2009년까지 연간 9%의 상승률을 보였고[5], 8개 국가를 대상으로 한 분석에서는 2030년까지 MASLD 관련 간세포암의 발생률이 122% 증가할 것으로 예측하였다[6].

MASLD 관련 간세포암 발생의 주요 위험 인자로는 고령, 남성, 진행된 간섬유화 혹은 간경변증이 있다[5]. 대사증후군은 MASLD의 발생과 밀접한 연관이 있으며 대사증후군을 구성하는 요소들은 간세포암의 독립적인 위험 인자로도 작용하는데, 특히 비만과 당뇨병은 간세포암의 발생과 강하게 연관된 것으로 보고되었다[7].

병태생리

MASLD 관련 간세포암의 발생 기전은 복잡적이며, 완전히 규명되지는 않았지만 만성 염증을 중심으로 한 여러 병태생리적 과정이 상호작용하여 종양 발생을 유도하는 것으로 보인다(Fig. 1). MASLD의 초기 단계에서는 인슐린 저항성 및 대사 이상에 의해 간세포 내 지질이 축적되고, 이러한 지질 축적은

간세포 스트레스와 지질 독성을 유발한다. 그 결과 쿠퍼세포(Kupffer cell)를 비롯한 간 내 면역세포가 활성화되며 TNF- α , IL-6 등의 염증성 사이토카인이 분비되어 지속적인 저등급 만성 염증 상태가 형성된다[8]. 이러한 염증 환경은 추가적인 면역세포 유입을 촉진하여 간세포 손상을 지속시키고 질환의 진행을 가속화한다.

또한 만성 염증은 활성산소종(reactive oxygen species) 및 활성질소종(reactive nitrogen species)의 생성을 통해 간 내 산화 스트레스를 유발한다. 이는 지질 과산화, 미토콘드리아 기능 이상, DNA 손상을 초래하여 결과적으로 유전체 불안정성을 증가시켜 간세포의 종양화 가능성을 높인다[9].

MASLD 관련 간세포암의 발생에는 대사 이상을 비롯한 만성 염증 외에도 유전적 요인과 장내 미생물군이 기여하는 것으로 알려져 있는데, 유전적 요인 중 가장 잘 알려진 것은 patatin-like

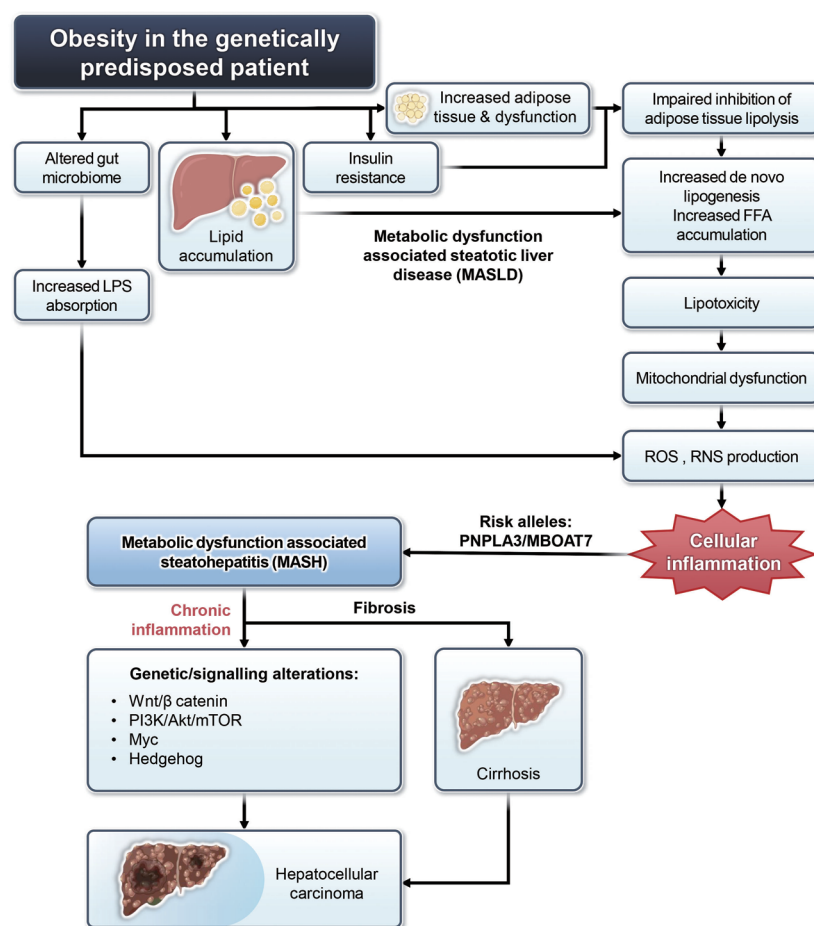


Figure 1. Pathogenesis of MASLD-related hepatocellular carcinoma. LPS, lipopolysaccharide; FFA, free fatty acid; ROS, reactive oxygen species; RNS, reactive nitrogen species.

phospholipase domain-containing 3 (*PNPLA3*) 유전자 다형성으로 간세포 내 중성지방 이동을 저해하여 간 내 지질 축적을 증가시킨다. 이를 통해 MASLD, MASH의 발생 위험의 증가 및 섬유화 진행을 촉진시킬 뿐만 아니라[10] 비만, 당뇨, 간 섬유화와 같은 다른 위험 인자와 독립적으로 간세포암의 발생 위험을 약 3배 증가시키는 것으로 보고되어 MASLD 관련 간세포암 발생의 중요한 유전적 위험 인자로 여겨진다[11]. Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7 (*MBOAT7*) 유전자 변이는 인지질 리모델링 과정의 이상과 관련되어 간 내 지방 축적을 증가시키고 MASLD 및 MASH의 발생과 진행에 기여하며 간세포암 발생 위험의 증가와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[12]. 이외에도 transmembrane 6 superfamily member 2 (*TM6SF2*) 유전자 변이 및 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 (*HSD17B13*) 유전자 변이 등이 MASLD 및 간세포암과 관련이 있다[13]. 또한 세포 증식, 세포 자멸사, 대사와 관련된 신호전달 경로(signaling pathway)의 조절 이상이 간세포암의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있고 현재 주로 알려진 신호전달 경로는 Wnt/ β -catenin signaling, phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), Myc, Hedgehog signaling 등이 있어 이러한 조절 이상이 MASH에서 간세포암의 발생과 연관되어 있을 것으로 여겨진다[2].

장내 미생물은 영양소 대사와 에너지 균형을 조절할 뿐 아니라 담즙산, 염증 매개물질 등 다양한 대사산물을 생성하여 간 대사와 면역 반응에 영향을 미친다. 이러한 장내 미생물 조성의 변화(dysbiosis)는 MASLD, 알코올성 간질환, 간경변증 및 그 합병증을 포함한 다양한 대사성 및 염증성 질환에서 보고되고 있으며, 이를 통해 간세포암의 발생 위험을 증가시키는 것으로 보인다[13]. 장내 미생물군의 변화는 장 투과성의 증가를 통해 지질다당류(lipopolysaccharide) 흡수의 증가로 이어져 간세포의 염증을 유발하고 MASLD의 진행을 가속화한다[2]. 한 연구에서는 건강 대조군과 비교하여 MASH, 간경변증을 동반한 MASH, MASH 관련 간세포암 환자에서 *Lactobacillus*의 증가와 질환 진행, 혈청 담즙산 농도, 간경직도 및 간 손상 지표 간의 양의 상관 관계를 보고하였다. 반면 *Bacteroi-*

*des*는 MASH 및 MASH 관련 간세포암 환자에서 감소하는 경향을 보였는데, 이는 담즙산 대사 및 조성의 변화와 연관되어 있을 것으로 여겨지나 *Lactobacillus* strain이 유익한 효과를 보였다는 연구 또한 보고되어 생물학적인 인과 관계는 아직 명확하지 않다[14]. 최근 연구에서는 동물 실험을 통해 장내 미생물군의 조절이 간세포암 발생 위험을 감소시킬 가능성을 제시하였으며[15] MASLD 관련 간세포암뿐 아니라 바이러스성 간염 관련 간세포암에서도 장내 미생물군 조절이 잠재적인 치료 전략으로 고려되고 있다.

간세포암 스크리닝 전략

MASLD/MASH 환자 및 이와 연관된 간세포암의 발생률이 지속적으로 증가함에 따라 해당 환자군에 대한 위험도 분류 및 간세포암 스크리닝 전략에 대한 명확한 권고가 필요하다. 간경변증이 동반된 MASLD 환자에서 간세포암의 발생률은 연간 1.5% 이상으로 알려져 있으며[16], 이에 따라 대한간학회를 포함한 여러 학회에서 복부초음파 검사를 통한 감시 검사를 권고하고 있다. 간경변증을 동반하지 않은 MASLD 환자의 경우 현재 논쟁의 여지가 있다. 한 후향적 코호트 연구에 따르면 MASLD 환자에서 간세포암의 발병률이 0.21/1,000 PYs로 대조군의 0.02/1,000 PYs에 비하여 10배 정도 높은 것으로 알려져 있고[17], Ertle 등[18]은 단일 기관에서 수행한 후향적 역학 연구에서 MASLD/MASH 관련 간세포암 환자의 42%가 진단 당시 간경변증이 없었다고 보고하고 있어 간경변증을 동반하지 않은 MASLD 환자에 대한 스크리닝 전략의 수립이 필요하다. 그러나 MASLD 환자군의 규모가 매우 크고 질환의 병태생리가 복잡하여 진행 속도를 예측하기 어렵기 때문에 현재 이에 대한 국제 가이드라인 간 통일된 합의는 없는 상황이다. 현재 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 가이드라인에서는 MASLD 단독 환자에서는 감시 검사를 권고하지 않고 간경변증이 동반된 경우에만 6개월 간격의 초음파 검사($\pm$ AFP 측정)를 시행하도록 권고하고 있다. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 가이드라인에서는 간경변증이 동반된 경우에 6개월 간격의 초음파 검사와 AFP 측정을 권고하고 있으나 간경변증이 동반되

지 않은 경우에는 감시 검사를 권고하지 않고 있다. European Association for the Study of the Liver (EASL) 가이드라인에서는 간경변증이 동반되지 않은 MASH에서 간세포암에 대한 감시 검사는 권고하지 않으나 진행성 섬유화(F3) 환자에서는 개별 위험도에 따라 감시를 고려할 수 있다고 제시하고 있으며, 대한간학회에서는 초기 간섬유화(F0-2)를 보이는 MASLD 환자에서 비만, 대사증후군, 당뇨병 등 간세포암의 위험 인자 여부에 따라 개별화하여 복부초음파를 통한 감시 검사를 시행할 것을 권고하고 있다(Table 2).

진단 바이오마커 및 위험도 분류 검사

최근 MASLD 환자, 특히 간경변증을 동반하지 않은 MASLD 환자에서 간세포암 조기 진단을 위한 바이오마커 및 간세포암 발생의 위험군 분류 검사에 대한 연구가 진행되고 있다. 혈청 바이오마커인 osteopontin (OPN), glypican-3 (GPC-3), Golgi protein 73, squamous cell carcinoma antigen (SCCA) 등은 area under curve (AUC) 0.78-0.82 범위의 양호한 성능을 보였으며 microRNA와 같은 후성유전학적 바이오마커는 AUC가 최대 0.92까지 보고되었다[19]. 그러나 해당 바이오마커에 대한 대부분의 연구는 주로 바이러스성 간질환 환자를 대상으로 수행되었고 MASLD 환자에서의 데이터는 주로 2상 검증 연구에 기반하고 있으며 측정 방법의 표준화가 부족하다는 점으로 인해 MASLD 환자에 대한 임상 적용에는 어려움이 있다.

성별, 연령을 비롯하여 AFP, AFP isoform L3 (AFP-L3), des-γ-carboxy-prothrombin (DCP)을 포함한 바이오마커를 결합한 GALAD 점수는 후향적 환자-대조군 연구에서 간 생검과 비교하여 우수한 진단 성능을 보였으며[20] 간세포암 진단에 대해 민감도 91%, 특이도 85%의 결과를 나타냈다[21]. 또한 MASLD 관련 간경변증 환자를 대상으로 한 다기관 환자-대조군 연구에서 간세포암이 있는 환자와 없는 환자를 구별하는 데 있어 매우 우수한 진단 성능(AUC, 0.93)을 보였고, 같은 연구에서 GALAD 점수가 -0.63을 초과하는 경우 MASH 환자에서 간세포암 진단 약 200일 전에 해당 환자들을 식별할 수 있었던 것으로 관찰되었다[20]. 그러나 현재까지 연구 대상 집단에서 초음파 기반 감시 전략과의 직접적인 비교가 이루어지지 않아 향후 전향적인 연구에서 초음파 단독과 GALAD 점수를 병합한 감시 전략 간의 성능 비교에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다[13]. 이외에도 ASAP 점수는 나이, 성별, AFP, protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II)를 결합한 보다 최근의 진단 모델로 248명의 간세포암 환자와 722명의 만성 간질환 환자를 대상으로 한 연구에서 간질환의 원인과 관계없이 GALAD 점수보다 더 우수한 성능을 보여주었다(AUC, 0.886 vs. 0.853; $p < 0.0001$) [22].

최근 종양 세포와 관련된 바이오마커를 혈청에서 분석하는 진단 검사인 액체 생검(liquid biopsy) 또한 연구되고 있다. 주요 표지자로는 순환 종양 세포(circulating tumor cells, CTCs)와 순환 종양 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)

Table 2. Guideline recommendations for hepatocellular carcinoma surveillance in MASLD

Guideline	MASLD with cirrhosis	Non-cirrhotic MASLD	Remarks
AASLD	Abdominal ultrasonography every 6 months ± AFP	Not recommended	
APASL	Abdominal ultrasonography every 6 months ± AFP	Not recommended	Similar approach to the AASLD
EASL	Abdominal ultrasonography every 6 months ± AFP	Generally not recommended	May be considered in patients with advanced fibrosis (F3) based on individual risk
KASL	Abdominal ultrasonography every 6 months	Individualized surveillance may be considered even in patients with F0-2 fibrosis according to risk factors, such as obesity, metabolic syndrome, and diabetes	Relatively proactive strategy

MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; AFP, alpha-fetoprotein; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL, European Association for the Study of the Liver; KASL, Korean Association for the Study of the Liver.

가 있으며, 특히 간세포암에서는 종양 조직의 동맥성 과관류(arterial hyperperfusion)로 인하여 이러한 표지자들이 말초 혈액으로 방출될 가능성이 높을 것으로 여겨지고 있다[13]. CTCs는 원발 종양에서 분리해져서 나온 종양 세포로 epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) 및 CK8/18/19의 발현 혹은 CD45의 부재와 같은 특정 단백질을 통해 확인할 수 있다. 그러나 초기 암에서는 혈액 내 CTCs의 수가 매우 적고 반감기가 짧다는 점이 주요 한계점이다. ctDNA는 종양 세포의 자멸사 과정에서 방출되는 DNA 조각으로 메틸화와 같은 DNA 변형 및 p53, Wnt, β -catenin 등과 관련된 유전자 변이나 증폭 등을 확인할 수 있어 추후 특정 DNA 변화에 따라 치료 전략을 결정하는 개인 맞춤형 의학으로 이어질 가능성이 있다. 그러나 정상 세포의 세포 자멸사로부터 방출되는 DNA가 함께 존재하며 이로 인한 희석 효과가 발생하여 현재까지 특정 돌연변이나 메틸화 패턴을 표적으로 하지 않는 이상 이를 구분하여 분리하기는 어려운 것으로 알려져 있다[23].

다만 GALAD 점수를 비롯한 이러한 바이오마커들은 간세포암을 조기 진단 혹은 조기 발견하기 위한 진단 도구이며 GALAD 점수 및 ASAP 점수에서 보고된 높은 AUC는 환자-대조군 연구 또는 만성 간질환 코호트에서 도출된 진단 성능에 해당되므로 이를 근거로 간경변증을 동반하지 않은 MASLD 환자에서 독립적인 감시 검사 도구로 적용할 수 있는지는 아직 확립되어 있지 않다. 이를 실제 감시 검사에 통합하기 위해서는 간경변증을 동반하지 않은 MASLD 환자를 대상으로 한 전향적 검증과 초음파 기반 감시 전략과의 직접 비교 연구가 필요하다.

이와 더불어 간섬유화의 진행 정도에 따라 간세포암의 발생 위험이 증가하므로 간섬유화를 예측하기 위한 비침습적 검사(non-invasive tests) 및 이를 통한 간세포암 발생 위험군 분류에 대한 연구가 지속되고 있으며, 그중 Fibrosis-4 (FIB-4)가 가장 유망한 결과를 보인 지표이다[19]. MASLD 관련 간경변증 환자 122명을 대상으로 한 코호트 연구에서 기저 FIB-4 측정치(< 1.45 , $1.45\text{--}3.25$, > 3.25)는 간세포암의 발생 위험과 유의미하게 연관되어 있었으며(hazard ratio [HR], 6.40; 95% confidence interval [CI], 1.71–24.00; $p = 0.006$) FIB-4가 3.25 초과인 경우 가장 높은 위험을 보

였다[24]. 또한 FIB-4의 시간에 따른 변화는 더욱 중요한 정보를 제공하는 것으로 보이는데 MASLD의 전체 조직학적 스펙트럼을 포함한 환자군에서 시작 시점 및 3년 후 시점 모두에서 FIB-4가 높은 경우(> 2.67)는 지속적으로 낮은 측정치(< 1.45)를 유지한 군에 비해 간세포암 발생 위험이 50배 이상 높은 것으로 나타났다[25].

최근에는 이러한 FIB-4에 vibration-controlled transient elastography (VCTE)를 결합한 단계적 알고리즘이 개발되어 MASLD 환자의 위험도 층화에 중요한 전략으로 자리 잡고 있다. 대한간학회에서 MASLD 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면 FIB-4 측정치에 따라 1.30 미만을 저위험군, 1.30–2.67을 중간 위험군, 2.67 초과를 고위험군으로 분류한 후 중간 위험군 환자를 대상으로 VCTE를 시행하였고 간경직도를 측정하여 8 kPa 미만인 환자군을 중간-저위험군, 8 kPa 이상인 환자군을 중간-고위험군으로 추가적으로 분류하였다. 이후 3년, 5년, 7년 후 간세포암의 발생률을 비교하였을 때 저위험군과 중간-저위험군, 중간-고위험군, 고위험군 간의 유의한 차이를 보여 이러한 단계적 알고리즘이 MASLD 환자에서 간세포암 발생 고위험군 분류에 유용함을 보여주었다[26].

간세포암 감시 검사

간세포암에 대한 감시 검사에 있어 모든 가이드라인에서 6개월마다 복부초음파를 시행할 것을 권고하고 있지만 MASLD 환자에서 초음파 검사 시 과체중이나 비만 등으로 인하여 정확한 검사가 어려운 경우가 많다. 초음파 단독 사용 시 간세포암 진단에 대한 민감도는 45%로 낮은 수준이며 위양성이나 불확실한(indeterminate) 결과의 가능성도 증가하는 것으로 알려져 있다. 복부초음파와 AFP를 병합하여 검사하는 경우 초기 간세포암의 진단에 대한 민감도는 63%로 증가하는 것으로 알려져 있어 필요시 AFP 검사를 추가할 것을 권고하고 있다[27]. 또한 초기 간세포암의 진단에 있어 MRI 검사의 민감도가 86%, 특이도 94%로 좋은 성능을 보여주고 있어[28] 복부초음파를 통한 감시 검사가 어려울 경우 사용하도록 권고하고 있다.

결론

MASLD는 전 세계적인 비만 및 대사 질환의 증가와 함께 간세포암의 주요 원인으로 빠르게 부상하고 있으며 MASLD 관련 간세포암의 발생은 인슐린 저항성, 만성 염증, 산화 스트레스, 유전적 요인 및 장내 미생물군의 변화 등 다양한 병태생리적 기전이 복합적으로 작용한 결과로 이해되고 있다.

임상적으로 간경변증이 동반된 환자에서 간세포암에 대한 감시 검사의 중요성이 확립되어 있으나 간경변증이 동반되지 않은 MASLD 환자에 대한 감시 전략은 아직 논란의 여지가 있다. 따라서 개별 환자의 위험 인자를 고려한 맞춤형 접근이 요구되며 향후 효과적인 예방과 조기 진단을 위해서 병태생리에 기반한 바이오마커 및 위험도 평가 모델의 개발과 전향적 연구를 통한 감시 전략의 정립이 필요하다.

중심 단어: 대사기능장애 관련 지방간질환; 간세포암; 비간경변 간암; 위험도 분류; 암 조기 진단

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is emerging as a major cause of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide, driven by the increasing prevalence of obesity and metabolic disorders. The pathogenesis of MASLD-related HCC is multifactorial, involving insulin resistance, chronic inflammation, oxidative stress, genetic susceptibility, and alterations in the gut microbiome. While surveillance is well established for patients with cirrhosis, optimal strategies for non-cirrhotic MASLD remain unclear despite a substantial proportion of HCC arising in this population. Non-invasive tests, biomarkers, and novel approaches such as liquid biopsy may improve risk stratification and early detection. Further prospective studies are needed to establish effective, cost-efficient surveillance strategies.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Carcinoma, hepatocellular; Non-cirrhotic

hepatocellular carcinoma; Risk assessment; Early detection of cancer

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Conceptualization, Jeong-Ju Yoo; Original draft, Sook Hyun Shin; Review and editing: Sang Gyune Kim and Young Seok Kim.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Soonchunhyang University Research Fund.

REFERENCES

1. Nakamura T, Masuda A, Nakano D, et al. Pathogenic mechanisms of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)-associated hepatocellular carcinoma. *Cells* 2025;14:428.
2. Phoolchund AGS, Khakoo SI. MASLD and the development of HCC: pathogenesis and therapeutic challenges. *Cancers (Basel)* 2024;16:259.
3. Balakrishnan M, El-Serag HB. Editorial: NAFLD-related hepatocellular carcinoma - increasing or not? With or without cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:437-438.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-1347.
5. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62:1723-1730.
6. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018;69:896-904.
7. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*

- Res Rev 2012;28:109-122.
8. Taru V, Szabo G, Mehal W, Reiberger T. Inflammasomes in chronic liver disease: hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation. *J Hepatol* 2024;81:895-910.
9. Karin M, Kim JY. MASH as an emerging cause of hepatocellular carcinoma: current knowledge and future perspectives. *Mol Oncol* 2025;19:275-294.
10. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:9284.
11. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75-81.
12. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016;150:1219-1230.e6.
13. Leyh C, Coombes JD, Schmidt HH, Canbay A, Manka PP, Best J. MASLD-related HCC-update on pathogenesis and current treatment options. *J Pers Med* 2024;14:370.
14. Sydor S, Best J, Messerschmidt I, et al. Altered microbiota diversity and bile acid signaling in cirrhotic and noncirrhotic NASH-HCC. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00131.
15. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012;21:504-516.
16. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
17. 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.
18. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-2443.
19. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Bugianesi E. An updated overview on hepatocellular carcinoma in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: trends, pathophysiology and risk-based surveillance. *Metabolism* 2025;162:156080.
20. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:728-735.e4.
21. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:531-538.
22. Sun LY, Wang NY, Diao YK, et al. Comparison between models for detecting hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases of various etiologies: ASAP score versus GALAD score. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2025;24:412-422.
23. Dang DK, Park BH. Circulating tumor DNA: current challenges for clinical utility. *J Clin Invest* 2022;132:e154941.
24. Armandi A, Caviglia GP, Abdulle A, et al. Prognostic value of simple non-invasive tests for the risk stratification of incident hepatocellular carcinoma in cirrhotic individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Cancers (Basel)* 2023;15:1659.
25. Cholanteril G, Kramer JR, Chu J, et al. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2023;78:493-500.
26. Lee HW, Lee JS, Kim MN, et al. Risk stratification by noninvasive tests in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2025;31:1018-1031.
27. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718.e1.
28. Soundararajan R, Pooja AB, Gupta P, et al. Diagnostic performance of abbreviated MRI for HCC detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2024;14:101276.