

RESEARCH UPDATE

다중유전자 위험점수를 이용한 비알코올 지방간질환에서 간세포암종 발생 예측 모델

김동윤, 박준용

연세대학교 의과대학 내과학교실

Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Dong Yun Kim and Jun Yong Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University of College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Non-invasive Stratification of Hepatocellular Carcinoma Risk in Non-alcoholic Fatty Liver Using Polygenic Risk Scores (*J Hepatol* 2021;74;775-782)

요약: 비알코올 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 비만 및 당뇨병의 증가와 맞물려 최근 한국을 포함한 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있으며 간세포암종의 주요 원인으로 알려져 있다.^{1,2} 현재 NAFLD 가이드라인에서는 간경변증이나 진행성 간섬유화 등 고위험군에서만 간세포암종 감시를 권고하고 있으나,³ NAFLD 환자에서 간섬유화가 진행되지 않아도 간세포암종이 발생하는 경우도 많아 간섬유화가 심하지 않은 NAFLD 환자들에 대해서도 적절한 간세포암종 감시의 필요성이 제기되고 있다. 이에 Bianco 등⁴은 간내 지방 함량과 연관성이 있다고 알려진 *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*, 그리고 *HSD17B13* 등의 다섯 가지 유전변이들을 이용하여 개발한 다중유전자 위험점수(polygenic risk score, PRS)를 통해 NAFLD 코호트와 일반 인구집단 코호트를 대상으로 간세포암종 발생 위험도 예측 모델을 제시하였다.

저자들은 영국, 이탈리아에서 진단된 2,566명의 NAFLD 환자를 발굴군(discovery group), 독일에서 진단된 427명의 NAFLD 환자를 검증군(validation group)으로 두었고, 예측 모델을 일반 인구에서도 평가하기 위해 2006년에서 2010년

까지 UK Biobank에 등록된 364,048명(간세포암종 202명)을 일반 인구 집단 코호트로 두고 연구를 진행하였다. PRS는 2가지 모델을 사용하였는데, *PNPLA3-TM6SF2-MBOAT7-GCKR*, 네 가지 유전변이에 간내 지방함량 가중치를 두고 개발한 polygenic risk score for hepatic fat content (PRS-HFC) 모델과 PRS-HFC 모델에 추가적으로 *HSD17B13* 유전자에 위치한 유전변이, *rs72613567*를 보정하여 개발한 PRS-5 모델을 구축하여 분석하였다. 먼저 NAFLD 코호트에서 NAFLD와 연관 있는 다섯 가지 유전변이를 이용한 선형회귀분석을 통해 NAFLD와 진행성 간섬유화(F3, F4), 그리고 간세포암종 사이의 연관관계를 각각 분석하였다. 그 결과 NAFLD와 진행성 간섬유화($p = 0.0001$), NAFLD와 간세포암종($p = 0.02$), 진행성 간섬유화와 간세포암종($p = 0.002$) 사이에 모두 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다. 즉, 간세포암종은 간섬유화 정도뿐만 아니라 지방간 자체와도 직접적 인과관계가 있음을 확인하였다. 다음으로 NAFLD 코호트와 일반 인구 코호트에서 진행성 간섬유화와 간세포암 발생과 연관된 요인을 로지스틱 회귀 방법으로 분석하였다. NAFLD 환자만을 대상으로 분석

© 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: 박준용, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jun Yong Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1988, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: DRPJY@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6324-2224>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하였을 때 로지스틱 분석에서 진행성 간섬유화의 경우 PRS-HFC, PRS-5 모두 교차비가 12 이상으로 연관이 있었고 ($p < 10^{-27}$), 간세포암종의 경우에도 PRS-HFC (교차비 9.2, $p = 2.7 \times 10^{-14}$)와 PRS-5 (교차비 9.1, $p = 1.6 \times 10^{-14}$)로 두 예측 모델 모두 통계적으로 유의한 연관이 있었다. 이러한 결과는 나이, 성별, 체질량 지수, 당뇨병 유무 등에 독립적이었다. 일반 인구 집단 코호트를 대상으로 진행한 분석에서도 PRS-HFC, PRS-5 모두 진행성 간섬유화 및 간세포암 발생과 통계적으로 유의한 연관관계가 있었다($p < 10^{-7}$). 이러한 연관성은 간섬유화 상태를 보정한 분석에서도 동일하였다. PRS를 이용한 간세포암종 예측 수행능력은 ROC커브의 밑면적(area under a ROC curve; AUC; AUROC)으로 평가하였는데, NAFLD 코호트에서 PRS-HFC를 이용한 간세포암 예측 AUROC값은 0.64 (민감도 43%, 특이도 80%), PRS-5에서는 AUROC 0.65 (민감도 43%, 특이도 79%)였다. 일반 인구 집단 코호트에 이를 적용하면 예측식의 AUROC값은 PRS-HFC, PRS-5 모두 0.63 (민감도 27%, 특이도 90%)으로 확인되었다. 결론적으로 저자들은 PRS를 통한 예측 모델을 이용하여 고위험군 환자뿐 아니라 일반 인구 집단에서도 간섬유화 정도와 무관하게 간세포암 발생 위험을 예측하고, 이를 이용하여 선별감시에 활용할 수 있을 것으로 주장하였다.

해설: NAFLD의 유전적 구성 요소(heritable component)는 35-61% 정도로 알려져 있다.⁵ NAFLD 관련 유전적 감수성(genetic susceptibility)은 여러 연구를 통해 밝혀졌지만, 대표적으로 전장유전체 상관분석 연구(genome-wide association study)를 통해 NAFLD와 연관된 수많은 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)들이 밝혀졌다. 수백 개의 밝혀진 SNP 중 *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* 그리고 최근에 *HSD17B13* 유전자에 위치한 유전 변이까지 총 다섯 개의 SNP들이 NAFLD와 재현성 높게 확인된 대표적인 유전변이들이다.⁶ NAFLD의 초기 단계는 가역적이고 임상적으로 예후가 양호한 양성 질환이나, 염증이 동반된 비알코올 지방간염은 진행성 간질환으로 간경변증이나 간세포암종을 유발하는 전구 질환으로 알려져 있다.^{7,8} 상당수의 간세포암종은 간경변증에서 발생하는 경우가 많아 현재 가이드라인상 NAFLD 환자에서 간세포암종 선별감시는 간경변증 등의 진행성 간섬유화가 확인된 환자에서만 권고되고 있다.³ 하지만 간세포암 환자의 20%는 경미한 섬유화 혹은 섬유화가 진행되지 않는 상태에서도 발병하고 있고, 그 유병률이 증가하고 있어 섬유화가 진행되지 않은 NAFLD 환자들에 대한 간세포암종 감시 역시 중요성이 제기되고 있다. 이에 저자들은 본 연구를 통하여 기존 NAFLD와 연관 있다고 알려진 다섯 가지 유전 정보를 통해 간섬유화 여부와 관계없이 간세포

암종 발생을 예측할 수 있는 PRS 모델식을 개발하였다. 저자들이 개발한 PRS 모델식은 NAFLD 코호트와 일반 인구 집단 코호트에서 모두 섬유화 단계와 무관하게 간세포암종과 통계적으로 유의한 연관관계가 있음을 확인하였다.

유전 정보는 질병 발현 이전부터 활용이 가능하고, 시간이 지남에 따라 변하지 않는다. 또한 밝혀진 유전 정보 분석을 통해 질병 기전 분석에 도움을 주어 질병 병태생리를 이해하는데 도움이 되기도 하며 치료 타겟으로 활용될 가능성도 있다. 이러한 장점을 기반으로 다수의 SNP들로 구성된 PRS를 통해 질병 위험 예측식에 활용하는 것은 여러 질병을 대상으로 개발 중에 있으며,⁹ 이미 허혈성 심혈관 질환에서는 실제로 활용되고 있다.¹⁰ 또한, PRS를 이용한 예측 모델식은 회귀 모델을 통해 질병이 얼마나 진행될 것으로 기대되는지 위험도를 계산할 수 있다. 회귀계수는 유전 정보들의 위험비가 된다. 저자들이 제시한 모델은 유전 정보만 얻으면 활용할 수 있고, 대다수의 섬유화가 심하지 않은 NAFLD 환자에서도 비침습적으로 간세포암 위험도를 예측할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 하지만 PRS 예측식의 ROC 커브 내 cut-off 값에서의 AUROC가 0.65 미만(PRS-HFC: 0.532, PRS-5: 0.495)으로 아직은 높은 수준의 임상적 유용성을 지니기에는 한계가 있다. 이는 아마도 본 연구에서 활용한 다섯 가지 유전인자 이외 밝혀지지 않은 간세포암종 위험도를 결정하는 유전인자들이 추가로 존재하기 때문일 것으로 생각되며, 향후 더 많은 유전 정보를 확인하여 보완해야 할 필요가 있을 것으로 보인다. 또한 본 연구에서 활용한 PRS 예측식은 단면 연구 기반으로 개발되었는데, 추후 종단 연구를 기반으로 예측식이 개발된다면 임상적 의의가 클 것으로 기대된다. 더불어 본 연구에서 개발된 연구식은 유럽 인종을 기반으로 개발되어, 인종간 대립형질 침투도(allele penetrance)가 다른 점을 고려한다면 다른 인종에게 적용 시 추가적인 검증 과정이 반드시 필요하다. 장차 이러한 점들이 보완 및 개선되어 강력한 예측식들이 개발된다면 초기 단계의 NAFLD 환자들도 환자 개별적인 유전 정보를 통해 간세포암종 위험도가 높을 것으로 예측되는 환자들을 선별하는 데 도움이 될 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:411-428.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-209.
3. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert

- review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-1830.
4. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 2021;74:775-782.
 5. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol* 2018;68:268-279.
 6. Kim DY, Park JY. Genetic risk factors associated with NAFLD. *Hepatoma Res* 2020;6:85.
 7. Younossi ZM. Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1144-1147.
 8. 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.
 9. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;19:581-590.
 10. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-1224.