

자가면역성 간염 1예

이화여자대학교 의과대학교 내과학교실
박진아 · 문일환 · 김도영

= Abstract =

A Case of Autoimmune Hepatitis

Jin Ah Park · Il Hwan Moon · Doe Young Kim

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

Autoimmune hepatitis is a rare cause of chronic hepatitis in Korea. The cause of autoimmune hepatitis is unknown. A loss of tolerance to autologous liver tissue is regarded as the primary pathogenetic mechanism. The clinical course of this disease is slowly progressive. The clinical picture of autoimmune hepatitis is also often associated with extrahepatic disease, many of which have a presumed autoimmune origin. Untreated patients have a poor prognosis, however immunosuppressive treatment prolongs survival.

In this report, we describe a 59-year-old female who had a history of hemolytic anemia. She was admitted to the hospital due to the jaundice, her liver function test had been known to be abnormal. Laboratory test showed hypergammaglobulinemia and autoantibody.

KEY WORD : Autoimmune hepatitis.

서 론

자가면역성 간염은 자기 간세포에 대한 내성의 손실이 주된 병인 기전이 되어 간조직 내로 형질세포와 임파구가 침윤되어 나타나는 질환을 말한다¹⁾.

자가면역성 간염은 1951년 Waldenstrom이 처음 기술하였으나²⁾, 그 진단 기준에 대해서는 1993년에 와서야 체계적으로 기술되었다^{3,4)}. 자가면역성 간염은 백인에서는 만성간염의 약 20%를 차지한다고 보고되었으나⁵⁾, 정확한 역학 조사는 아직까지 이루어지지 않았으며 최근 Boberg등은 Norwegian에서의 자가면역성 간염의 빈도와 유병율에 관한 연구에서 연평균 발병빈도를 인

구 10만명당 1.9명으로 발표한 바 있다⁶⁾. 우리나라에서는 만성간염의 대부분이 B형 간염 바이러스에 의한 것으로 알려지고 있고, 자가면역성 간염의 경우는 1986년 김 등이 보고한 1예⁶⁾와 1995년 임 등이 보고한 1예⁷⁾가 있을 뿐이다.

본 증례에서는 자가면역성 간염환자에서 드물게 동반되는 간의 임상발현⁸⁾으로서 우리 나라에서는 보고된 바 없는 용혈성 빈혈의 과거력이 있으며, 용혈성 빈혈 진단 당시 시행한 간 생검에서는 지방간 소견을 보였으나⁹⁾, 이후 간독성 물질에 노출된 적 없고 간염 바이러스 표지자에 대한 검사에서는 모두 음성을 보이면서 만성간염의 경과를 보이며 고감마글로불린혈증과 자가항체 양성 소견을 보여 자가면역성 간염으로 진단되어 이

를 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○규, 59세, 여자.

주 소 : 다갈색 소변, 전신 무력감.

현병력 : 간독성 물질에 노출된 적 없이, 내원 3개월 전부터 소변색깔이 다갈색으로 진해지고, 전신 무력감이 있어 타병원에서 검사 시행한 결과 간기능에 이상있다는 얘기 듣고, 20여일간 치료받았으나 증상 호전 없어 본원 소화기 내과에 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 8년 전 본원 혈액 내과에서 용혈성 빈혈 진단받고 비장 적출술받은 과거력있다. 당시 만성 간질환으로 인한 혈액학적 이상을 제외하기 위하여 시행한 간생검결과(Fig. 1)는 지방간에 합당한 소견이었고, 복부 초음파(Fig. 2)에서는 간실질에 전반적으로 증가된 에코 음영을 보여 지방간으로 생각되었다. 2년 전 만성 활동성 간염, 자가면역성 간염의증 진단하

에 입원하여 6일간 prednisolone투여 후 증상 및 검사 소견 호전되어 퇴원하였다(Table 1).

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 150/90mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5℃이었고, 신체 검사상 공막 황달이 있었고 복부 진찰 시 8년 전 비장 적출술과 담낭절제술을 받은 흔적이 보였으며, 간은 촉진되지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사는 혈색소 9.4 g/dl, 적혈구 용적 26.7%, 백혈구 수 10,100/mm³, 혈소판 수 92,000/mm³이었고, 혈액 검사에서 혈중 총단백 8.2g/dl, 알부민 2.6g/dl, 혈중 요소 질소 6.6mg/dl, 혈청 크레아티닌 0.4mg/dl, 총 빌리루빈 9.7mg/dl, 직접 빌리루빈 6.3mg/dl, aspartate aminotransferase 465U/L, alanine aminotransferase 148U/L, alkaline phosphatase 214U/L, γGT 170U/L 이었다. 혈청 보체치는 C3 25.8mg/dl, C4 10.0mg/dl로 저하되어 있었고, 혈청 감마글로블린 치는 IgG 3570mg/dl, IgA 52mg/dl, IgM 105mg/dl로 IgM을 제외하고는 증

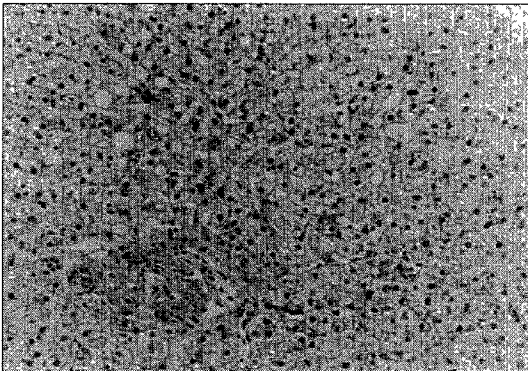


Fig. 1. Fat droplets are found in hepatocytes.

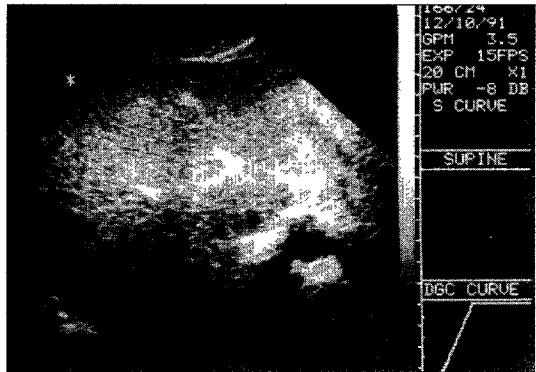


Fig. 2. Increased parenchymal echoes of the liver suggest fatty change.

Table 1. Liver function tests

Date (day/month/year)	Laboratory tests			
	TB/DB(mg/dl)	AST/ALT(U/L)	ALP/γGT(U/L)	Hb/Hct/Plt(g/dl/%/ /mm ³)
• /12/91	2.4/ 0.6	39/ 31	134/152	10.5/28.6/143×10 ³
• / 1/92	2.0/ •	33/ 13	158/179	10.0/29.0/199×10 ³
13/ 6/96	4.9/ 3.5	682/ 79	118/210	13.5/37.4/128×10 ³
3/ 7/96	5.4/ 3.7	176/ 46	125/189	12.9/37.9/210×10 ³
26/ 3/98	9.7/ 6.3	465/148	214/170	9.7/26.7/ 92×10 ³
17/ 4/98	3.7/ 2.4	137/ 90	176/205	10.5/29.2/106×10 ³
3/ 6/98	15.2/10.4	35/ 47	223/145	9.9/28.3/ 63×10 ³
29/ 6/98	5.5/ 3.9	75/ 19	203/164	9.9/28.0/ 76×10 ³

*TB : Total Bilirubin, DB : Direct Bilirubin, AST : Aspartate aminotransferase, ALT : Alanine aminotransferase, ALP : Alkaline Phosphatase, Hb : Hemoglobin, Hct : Hematocrit, Plt : Platelet.

가된 소견을 보였다. 혈청 protein immunoelectrophoresis상 polyclonal gammopathy소견을 보였다. 2년 전 입원 당시 시행한 바이러스 검사에서 HBs Ag 음성, Anti HBs 음성, IgG-HBc Ab 양성, Anti HCV는 음성이었다고, 금번 시행한 IgM-anti HAV는 음성이었다. 자가 항체로는 Anti Smooth muscle Ab는 음성, Anti mitochondrial Ab는 음성, Antinuclear Ab는 양성이었다. 복부 초음파(Fig. 3)에서 비장과 담낭은 적출 후 상태로 보이지 않았고, 간실질의 echo가 더욱 증가되어 만성 간질환의 양상을 보였다. 간 생검을 시행하려 하였으나, 내원 6병일 째 말초 혈액 검사상 혈소판 수가 47,000/mm³까지 저하되어 시행하지 못하였다.

치료 및 경과 : 제 6병일부터 prednisolone 30mg부터 쓰기 시작하여 총 빌리루빈 3.7mg/dl, 직접 빌리루빈 2.4mg/dl, aspartate aminotransferase 137U/L,

alanine aminotransferase 90U/L, alkaline phosphatase 176U/L, γ GT 205U/L의 상태로 간기능 검사가 호전되는 추세보여 저용량의 prednisolone 유지하며 외래 추적관찰하던 중 42일만에 다시 황달이 심해져 재입원하였다. 입원 후 시행한 혈액 검사에서, 총 빌리루빈 15.2mg/dl, 직접 빌리루빈 10.4mg/dl, aspartate aminotransferase 35U/L, alanine aminotransferase 47U/L이었고, 복부 초음파 검사(Fig. 4)에서 복수를 동반한 간경화로 악화된 소견 보여 hydrocortisone sodium succinate 200mg 2일, prednisolone 20mg 4일, 15mg 9일, 10mg 12일 투여한 후 총 빌리루빈 5.5mg/dl, 직접 빌리루빈 2.7mg/dl, aspartate aminotransferase 75U/L, alanine aminotransferase 19U/L로 검사소견과 임상소견 호전되어 경과관찰중이다.

고 찰

자가면역성 간염은 원인 미상의 간 내 염증 반응이며 이는 조직학 검사상에서 문맥 주위의 혹은 좀 더 넓은 범위에 간염이 있으면서 고감마글로불린혈증과 혈청내의 자가 항체를 가진 경우를 말한다^{10,11)}. 최근 수년에 들어와서야 이 질환의 진단 기준에 대한 표준화가 이루어졌으며¹²⁻¹⁴⁾, 정확한 진단을 위해서는 몇가지 검사 소견과 조직 검사 소견등³⁾이 요구된다. 1997년 Tajiri등은 본 증례의 경우와 같이 조직학적 검사소견은 지방간이었으나, 병인이 자가면역성으로 간주되는 2예⁹⁾를 발표한 바도 있다.

자가면역성 간염의 발병기전은 정확히 알려져 있지 않으나, 근원적인 병인은 자가 간세포에 대한 면역 관용의 손실이라고 보고 있다. 간의 asialoglycoprotein 수용기에 대한 항체나 간 특이 세포막에 대한 항체가 형성되어 간손상을 일으킨다고 알려져 있다¹⁵⁾ 그외에 바이러스성 감염 후에 발생하였다는 보고가 있어 감염이 자가면역성 간염의 원인으로 작용한다는 설도 있으며, 면역유전학적인 요인이 작용한다는 보고도 있다¹⁶⁻¹⁸⁾.

자가면역성 간염은 여자가 환자의 70%를 차지하며, 주로 15~25세와 폐경기시기에 호발한다. 자가면역성 간염의 역학적 측면에 대한 연구는 아직 부족한 실정이며, 백인에서는 만성간염 원인의 약 20% 정도가 자가면역성 간염으로 추정되고 있으나¹⁾, 우리나라에서는 대

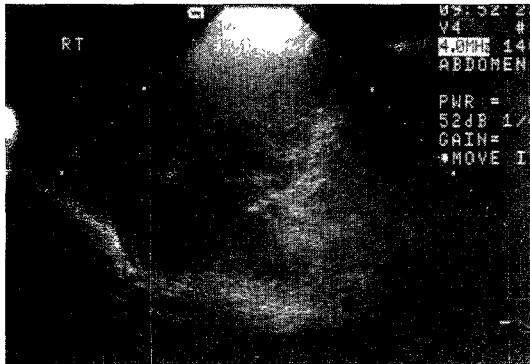


Fig. 3. The echotexture of the liver is coarse, but the size of the liver is normal.

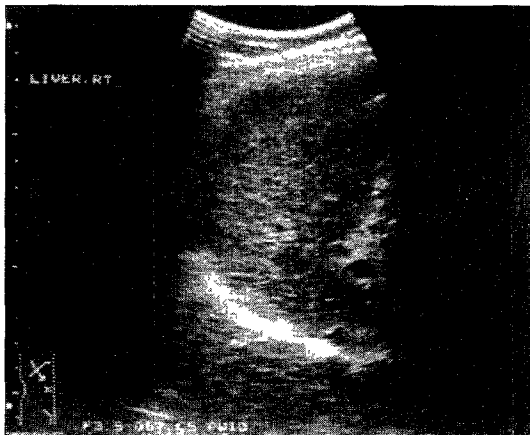


Fig. 4. More increased echotexture of the liver with surface nodularity is noted. Anechoic fluid collection is also seen.

부분의 만성 활동성 간염의 원인이 B형 간염으로 생각되고 있으며 현재까지 보고된 자가면역성 간염은 1986년 김 등이 보고한 1예⁶⁾와 1995년 임 등이 보고한 1예⁷⁾로 2예가 있을 뿐이다.

자가면역성 간염은 대부분이 만성적이며 서서히 진행되는 경우가 많아 자가면역성 만성 활동성 간염으로 불리우기도 하며, 전형적인 임상증상은 환자들이 자각하지 못하는 사이에 병세가 상당히 진행되므로 확진이 내려졌을 때에는 이미 간장의 병변은 꽤 진전되어 있는 수가 많다. 증상으로는 피로, 복통, 관절염, 소양증, 발열, 황달, 무월경, 여드름등이 나타나고, 이학적 소견으로는 간종대, 거미상 혈관종, 간성 복수 등이 나타날 수 있다. 간외의 질환으로는 피부 백반, 갑상선 질환, 제1형 당뇨병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 악성 빈혈, 류마티스성 관절염, 췌양성 대장염, 만성 사구체 신염, 섬유성 폐포염, 다기관 혈관 이형성, 조갑이영양증, 원형 탈모증등이 있다.

치료로는 corticosteroid 단독 치료 혹은 azathioprine 병합 요법으로 면역 억제 치료를 하게 되는데, 치료 종료후 약 60%에서 재발하는 것으로 알려져 있다. 자연 관해는 드물며, 대부분의 환자가 간경변으로 진행하게되며, 2년 생존율이 50%로 보고된 예가 있다.

본환자의 경우는 간염의 임상증상이 나타나기 8년 전 본원 내과에서 용혈성 빈혈을 진단 받았으나, 당시 간염의 징후는 없었으며, 급변 입원하기 2년전 부터 혈청 transaminase, bilirubin 수치의 변동이 보였으며, 약독성의 증거는 없이 간염 바이러스 표지자는 음성 소견이었다. 자가면역성 간염의증으로 prednisolone 30mg 4일, 20mg 2일 투약 후 임상 증상과 검사상의 호전보여 퇴원 후, 2년 만에 악화되어 시행한 검사에서 고감마글로불린혈증과 Antinuclear Ab 양성 소견 보여 자가면역성 간염으로 진단할 수 있었다. 환자는 저용량의 prednisolone을 투여 후 임상 증상과 검사 소견의 호전을 보였으나, 퇴원 후 약 40여일만에 임상 증상과 혈액검사 및 복부 초음파 소견에서 악화되는 소견보여 corticosteroid의 증량 투여 후 다시 호전되는 중이며, 현재 입원 중으로 경과 관찰 중이다.

결 론

저자들은 용혈성 빈혈이 선행하여 발생한 뒤 만성 간

염의 경과를 보이며 발현된 자가면역성 간염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) William S Haubrich, Fenton Schaffner, J Edward Berk : *Gastroenterology*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1995 : 2151-2157
- 2) Waldenstrom J. Leber : *Blutproteine und Nahrungswissenschaft. Dtsch Ges Verdau Stoffwechselkr* 1951 ; 15 : 113-121
- 3) Johnson PJ, McFarlane IG, Meeting Report : *International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology* 1993 ; 18 : 998-1005
- 4) Czaja AJ : *The variant forms of autoimmune hepatitis. Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 588-598
- 5) Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Parknerud N, Stiris M, Bell H : *Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in Norwegian population. Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998 ; 33(1) : 99-103
- 6) 김효수 · 이계희 · 정형배 · 이효석 · 윤영범 · 송인성 등 : 자가면역성 만성 간염 1예 보고. *대한소화기병학회잡지* 1986 ; 18 : 337-342
- 7) 임창영 · 김대현 · 박상현 · 경쾌수 · 전영빈 · 유 권 등 : 자가면역성 만성간염 1예. *대한소화기학회지* 1995 ; 27 : 739-743
- 8) Sheila Sherlock & James Dooley : *Disease of the Liver and Biliary System*, 9th ed, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993 : 299-306
- 9) Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K, Yamane M, Marumo F, Sato C : *Nonalcoholic steatohepatitis : Masquerading as autoimmune hepatitis. Journal of Clinical Gastroenterology* 1997 ; 25(3) : 538-540
- 10) Czaja AJ : *Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. Liver Dis* 1984 ; 4 : 1-12
- 11) Czaja AJ : *Autoimmune hepatitis : Evolving concepts and treatment strategies. Dig Dis Sci* 1996 ; 40 : 434-456
- 12) Terminology of Chronic Hepatitis, Hepatic Allograft Rejection, and Nodular Lesions of the Liver : *Summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. Am J Gastroenterol* 1994 ; 89(8 Suppl) : S 177-181

- 13) Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ : *Classification of chronic hepatitis : Diagnosis, grading and staging. Hepatology* 1994 ; 19 : 1513-1520
- 14) Terminology of Chronic Hepatitis : *International Working Party. Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 181-189
- 15) Robertson DAF, Zhang SL, Guy EC, Wright R : *Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. Lancet* 1987 ; 2 : 9-11
- 16) Tait B, Mackay IR, Board P, Coggan M, Emery P, Eckardt G : *HLA A1, B8, DR3 extended haplotypes in autoimmune chronic active hepatitis. Gastroenterology* 1989 ; 97 : 479-481
- 17) Donaldson PT, Doherty DG, Hayler KM : *Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis : Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology* 1991 ; 13 : 701-706
- 18) Vergani D, Wells L, Larcher VF, Nasaruddin BA, Davies ET, Vergani GM : *Genetically determined low C4 : A predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. Lancet* 1985 ; 2 : 294-298