

자가면역성 간염

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실

최 하 진

Idiopathic Autoimmune Chronic Active Hepatitis

Ha Chin Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Pusan, Korea

서 론

1950년 Waldenstroem은 젊은 사람들, 특히 여성들에게서 가끔 볼 수 있는 자가 면역성간염을 처음 보고하였다. 이후 본질환은 lupoid hepatitis, plasma cell hepatitis, active juvenile cirrhosis, chronic aggressive hepatitis, autoimmune type chronic hepatitis 등 여러가지 병명으로 일컬어져 왔으나, 이들 병명들 가운데 어느 한가지도 이질환의 호발연령이나, 성별 또는 병인론 및 병리조직학적변화등을 만족스럽게 표현한 병명이라고 볼 수 없다. 그러나 현재로는 특발성자가면역성 만성활동성 간염 (idiopathic autoimmune chronic active hepatitis)이 널리 사용되고 있다. 본질환에서는 억제 T세포에 장애가 발생하여 면역조절기능이 순조롭게 진행되지 않아서 자기간세포의 구성성분에 대한 자가항체가 생산된다. 면역조절기능에 처음 결함이 발생하므로써 자기간세포성분에 대한 항체가 나타났는지 혹은 그와 반대로 자가항체가 먼저 출현하여서 면역조절기능에 이상이 생겼는지는 상기 명백하게 연구되어 있지 않다. 그러므로 특발성이라고하고 또 본질환의 특징이라고 볼 수 있는 자가항체가 증명되므로 자가면역성이라고 명명되고 있다.

근대 분자생물학이 발달하여 본질환환자 18명중

12명의 말초임파구에서 홍역 바이러스의 지놈 (genome)의 일부분이 존재하고 있다는 사실이 알려지므로써 홍역바이러스와 본질환의 병인론과의 관계가 있음이 시사되고 있다.

1950년부터 1960년 사이에 본질환의 병인론에 있어서 면역계의 이상이 강조되었고, 그 증거로서 과구로부렁증 hyperglobulinemia, 말초혈액내에 순환하고 있는 자가면역항체 및 간조직에 림파구의 침윤현상등과, 또 다른 종류의 자가면역성질환과의 합병관계라던지 또는 부신피질체제의 투여로 얻을 수 있는 좋은 반응등이 재시되고 있다.

그리고 HLAB8와 DRw3형이 본질환 환자들간에서 발생빈도가 높을뿐 아니라 본질환환자의 혈족들 간에도 비정상적인 항체가 높은 빈도로 증명된다는 사실 등은 유전적소인이 관여되어있음을 의심케 된다.

임상 증상

젊은 여성들에게 잘 발병하여 여성이 전환자수의 약 70%을 차지한다. 환자의 약 반수가 10대와 20대 사이의 연령층이라고 하나, 여성에 있어서 갱년기에도 호발하는 경향이 있다. 太田等이 보고한 15예는 전예가 여성으로서 45세 부터 76세 사이였다.

발병하는 모양은 잠행성으로 뚜렷한 자각증상없이 시작하는데 환자는 특별한 이유없이 몸이 불편하

던지 혹은 황달을 감지하게 된다. 그러나 약 1/4례에서 전형적인 급성간염비슷하게 발병하는 수도 있다. 때로는 황달이 장기간 지속하므로써 만성간질환을 의심케 한다. 본간염이 처음부터 급성간염으로 시작하는지 혹은 만성간염에 이미 이환되어 있는 바탕위에 급성간염같이 발병하는건지는 명확하게 규명되어 있지않다.

자가면역성간염의 전형적인 임상증상은 환자들이 자각하지 못하는 동안에 병세가 상당히 진행되므로 확진이 내려졌을 때는 이미 간장의 병변은 꽤 진전되어 있는 수가 많다. 그러므로 일반 건강진단이나, 혹은 우연한 기회에 본간염이 보다 빨리 발견되는 경우가 있다.

황달이 나타나는 수가 많으나, 때로는 무황달인 환자도 있다. 황달은 일과성으로 출현하기도 하고, 드물게는 담즙정체성 심한 황달을 보이기도 한다. 여성들에게서는 월경이 없어지는 경우가 많으나, 간혹 정상적인 수도 있는데, 이런 환자들은 예후가 좋다.

혈관지주종이 안명, 목 또는 팔에 잘 나타나는데 병세의 상태에 따라, 선명하게도, 혹은 희미하게도 보이게 된다. 자색의 피부선(striae)이 둔부, 복벽의 외측면 또는 심한 경우에는 상박부, 가슴 또는 배부에 나타난다. 부신피질제제인 코티코스테로이드를 투여하기전에 이미 안면이 원형으로 되어 있는 수가 있고 여드름(acne)이 발생하고 조모증(hirsutism)이 증명되는 수도 있다. 복부진찰을 하면 간이 비교적 단단하게 비대되어 있다. 표면에 결절은 잘 촉진되지 않고 병이 악화되면 간은 촉진되지 않는다.

복수, 부종, 간성혼수등은 말기의 현상이다.

동반되는 질환들

면역조절기능의 이상으로 말미암아 발병하였거나, 혹은 이와 연관성이 의심되는 여러질환들이 본간염과 합병되어 발병하는 수가 있다. 많은 자가면역성간염환자들을 관찰한 결과 63%에서 간장이외의 타장기에도 자가면역성질환이 인정되었다고 한

다. 쇼그렌씨병(Sjörgren) 즉 건성각막결막염(kerato-conjunctivitis sicca)이 35%, 신세노관산독증이 24%에서 증명되었으며, 10%에서는 말초신경염을 호소하였다.

그 외의 질환으로는 폐성확산장애(pulmonary diffusion defects), 근육질환, 관절장애, 피부질환등과 갑상선염등이 있다. 또한 혼합성결재조직증후군(mixed connective tissue syndrome)도 동반되는 경우도 있다고 한다.

Mayo 클리닉에서 126명의 자가면역간염환자를 자세히 진찰한 결과, 17%에서 타장기에 발생된 자가면역성질환을 증명할 수 있었다고 하였다. 이들 자가면역성질환들중에서 갑상선염이 7%에서, 괴양성대장염이 4%, 류마치성관절염이 2%를 차지하였다. 치료에 대한 반응은 타장기의 자가면역성질환의 합병유무에 따라 차이가 없었다.

진단적포지자로서의 자가항체

혈청학적으로 세가지 서로 상이한 자가면역간염의 감별이 가능한 자가면역항체를 증명할 수 있다. 첫번째로 반핵항체(ANA), 평활근항체(SMA)와 간세포막항체(LMA)등이 양성으로 나타나는 전형적 자가면역간염이며, 두번째로 간장 및 신장의 세포과립체에 대한 항체(LKM antibody)가 증명되는 형이고, 세번째는 용해성 간항원(soluble liver antigen)에 대한 항체(anti-SLA)을 나타내는 형이다. 원발성담즙성간경변증에서는 특이적으로 항마이트콘드리아항체(antimitochondrial antibody)가 출현한다. 그리고 이들 자가면역항체들은 방사선면역분석법(radioimmunoassay)과 효소면역분석법(enzyme-immunoassay)을 이용하여 증명할 수 있지만은 면역현광법(immunofluorescence)으로는 증명이 불가능하다. 또한 평활근에 대한 항체가 월등히 높은치를 나타내는 제사의 형이 별도로 존재하는 지는 아직 명확하게 규명되어 있지 않다.

자가면역성간염과 HCV 항체

Chiron사에서 개발된 C형 간염바이러스의 비구성단백질의 편절인 C100-3에 대한 항체 소위 HCV 항체가 자가면역성간염에서 상당한 율로 양성반응을 나타낸다고 한다. 이 사실은 자가면역성간염의 진단에 매우 중요할 뿐아니라, 본간염의 발병기전의 연구에도 깊은 관련이 있을 것으로 사료된다. C형간염바이러스의 항체검사법에는 방사선면역분석법(RIA)과 효소면역분석법(EIA)등이 이용되는바, 효소면역분석법에 의하면, 양성율이 비교적 높아서 13예중 8예(62%)에서 양성반응을 보이나, 방사선면역법에 의하면, 12예중 3예(25%)에서만 양성이었다고 한다. 효소면역법으로 양성임에도 불구하고 방사선면역법으로는 음성인 경우는 효소면역법의 흡광도를 1.0이상으로 하였다고 하였다. 반면 정확하게 C형 간염으로 진단된 예에서는 흡광도가 거진 전례에서 2.0 이상이었다고 하므로 효소면역분석법을 이용할 때 흡광도와 양성율간에 관련성이 있음을 시사해주고 있다. 또한 C형간염항체의 흡광도와 면역구로부링의 양이 정비례하였다고 하였다. 그리고 현재 널리 이용되고 있는 Chiron사의 키트로는 C100~3에 대한 항체외에 superoxide dismutase에 대한 항체를 측정하였을 가능성도 배제할 수 없다고 한다.

자가면역성간염에서 C100~3 항체가 양성반응을 보이는 의의는 명확하게 설명되어 있지 않으나, 위 양성 또는 교차반응등이 개재되어 있을 가능성을 고려하여야 한다.

병리조직학 소견

본간염의 병리조직학적소견은 거의 전례에서 간소엽주위를 괴사성병변이 침범하는 소위 조각난 괴사현상 및 교량성괴사를 나타낸다. 임상적으로 발병한지가 얼마 되지 않았음에도 불구하고 병리조직학으로는 염증성변화가 의외로 상당히 진행되어 있는 수가 있다. Mayo 클리닉에서 180예를 검사한 결

과 29%에는 문맥야 또는 문맥주위 영역에 간세포들의 괴사현상이 보였으며 경계판이 단절되어 있는 부분들이 있었다. 19%에는 교량성괴사현상이 보였고, 21%에서는 여러 소엽들에 걸쳐서 괴사현상이 나타나 있었다. 여기에서 염증성변화에 나타나는 혈구는 대부분이 임파구와 형질세포들이고 이들 세포들은 문맥야와 때로는 간장영역전반에 걸쳐서 침착하게 된다. 이들 염증성세포들은 문맥야주위에서 간세포들을 둘러싸서 소위 “로제트형”을 이루고 또 경계판이 단절되어 간세포군들을 포위하고 있는 경우가 흔히 있다.

자가면역성간염에 있어서 간의 병변을 논할 때 교량성괴사가 동반된 만성활동성간염이라고 명명하기를 선호하는 학자들은 염증성변화를 강조하는 경향을 가진 분들이고, 또 한편 활동성경변증이라고 부르는 학자들은 섬유화와 결절형성에 중점을 두고 있는 것 같다. 그러므로 비록 용어는 서로 상이하더라도 동일한 간의 병변을 칭하는 것이라고 하겠다. 특수한 면역형광염색법을 이용하여 간에 침윤한 형질세포를 관찰하면 자가면역성간염에서는 주로 igG을 분비하고 있고, 원발성담즙성간경변증에 침윤한 형질세포에서는 igM을 분비하고 있다.

치 료

치료의 목표는 염증성변화를 감소시켜 경변증으로 이행하는 것을 방지하는 데 있다. 현재 이용되고 있는 약제 가운데 이러한 목적에 전적으로 합당하는 것은 없는 것 같다. 임상적으로 심한 자가면역성간염에서 아미노트랜스퍼레이스(aminotransferase)치와 구로부린치가 현저히 상승되어 있을 경우에 코티코스테로이드 단독요법으로나, 혹은 아자자이오프린(azathioprine)과의 겸용요법이 일반적으로 이용되고 있다. 코티코스테로이드단독요법을 택할 것인가 또는 아자자이오프린과의 병용요법에 의할 것인가를 결정할 경우에 환자의 일반상태와 검사소견 및 조직학적검사소견과, 코티코스테로이드에 의한 부작용등을 고려하여 결정할 것이다.

증상이 경한 간염에서 치료를 할 것인지 또는 경

과를 관찰만 할 것인지를 결정하기가 매우 곤란한 환자, 예컨대 트란스아미네이스치가 중등도로 상승되어 있고, 과구로부린치와 병리조직학적소견이 심하지 않은 경우에는 3개월간 시험적으로 코티코스 테로이드를 사용하면서 트란스아미네이스치와 조직학적 소견 및 임상증상을 종합적으로 검토하여 결정하는 것이 바람직하겠다.

REFERENCES

- 1) M. Manns: Autoantibodies and antigens in liver diseases—updated. *Journal of Hepatology* 9:272-280, 1989
- 2) T.H. Hütterroth, T. Poralla und K.-H. Meyer zum Buschenfelde: Immunomechanismen bei entzündlichen Lebererkrankungen. *Der Internist* 26:607-613, 1985
- 3) Dame Sheila Scherlock: *Diseases of the liver and Biliary System*. 7ed. p. 287 Blackwell Scientific Publications. Oxford London Edingburgh Boston Palo alto Melbourne 1985
- 4) Willis C. Maddrey: Chronic Hepatitis. In: Dawid Zakim, Thomas D. Boyer eds. *Hepatology vol 2. A textbook of liver disease 2 ed.* P 1032 W.B. Saunders Company Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1990
- 5) 太田泰, 幸思地森一: ウイルス 肝炎と 鑑別すべま疾患, 自己免疫性肝疾患と. *治療* vol. 72 No. 10, 1990
- 6) 月宮地清芝外: 抗 liver kidney microsome 抗體陽性の 慢性活動性肝炎の 1例 肝臓 vol 32, No. 2 1991, p 51:175~55:179
- 7) 西脇雅子外: 多發性筋炎, 肝細胞癌 胃癌を 合併した ルポイド肝炎の 1例 肝臓 vol 32, No. 2 1991 p 56:180~61:185