

담즙정체성 간염의 임상적 양상

영남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*
최선택 · 은종렬 · 임상우 · 김봉준 · 이현주 · 구미진* · 최준혁*

Clinical Features of Cholestatic Hepatitis

Sun Taek Choi, Jong Ryul Eun, Song Woo Lim, Bong Jun Kim, Heoon Ju Lee
Mi Jin Gu*, Joon Hyuk Choi*

*Departments of Internal Medicine and Pathology**
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

-Abstract-

Background: Cholestatic hepatitis is failure of bile to reach the duodenum with hepatocellular damage and no demonstrable obstruction of the major bile ducts. The prognosis is usually good with recovery in less than 4 weeks after withdrawal of the offending drug. However, a prolonged course lasting over 3 months is possible and, in rare cases, progression to ductopenia with development of a vanishing bile duct syndrome occurs. A differential diagnosis with other causes of Chronic liver disease is needed.

Materials and Methods: From January 1991 through Jaunary 2000, 14 patients diagnosed as cholestatic hepatitis by liver biopsy were included. The possible causative drug, clinical features, laboatory findings, and progression of cholestatic hepatitis were evaluated. The semiquantitative study of liver lesions was performed by two independent observers.

Results: Causes of cholestatic hepatitis are 5 cases of oriental medicine, 3 cases of anti-tuberculosis medication, 1 case of ticlopidine and antibiotics and 4 cases of unknown causes. The clinical features of cholestatic hepatitis were jaundice, itching, urine color change, and general weakness. During 6 to 30 months, LFT of 5 patients showed prolonged elevation. Elevated total cholesterol ≥ 250 mg/dL in 6 patients, peripheral blood eosinophilia in 5 patients, auto-antibody positive in 6 patients were observed respectively. The biopsies showed intralobular bilirubinostasis with a mixed portal inflammatory infiltration.

Conclusion: In cholestatic hepatitis, durations of abnormal LFT are variable regardless of causative drugs. If cholestatic hepatitis progresses toward chronic course, viral hepatitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis should be differentially diagnosed and sequential liver biopsies are needed.

Key Words: Cholestatic hepatitis, Ductopenia

서 론

담즙정체성 간염은 간내 또는 간외의 주담도 폐쇄없이 담즙의 간내정체를 동반한 간염으로서 (Sherlock과 Dooley, 1997), 바이러스성 간염, 약물, 알콜, 세균감염 등 다양한 원인에 의해 발생하며, 임상적으로 원인 추정이 되어있는 약물에 의한 담즙정체성 간염의 경우 원인 약제를 중단할 경우 대부분 4주 내로 회복되나, 3개월 이상 지속되는 경우도 있고, 드물게 담관소실로 진행하는 만성적인 경과를 보이는 경우도 있으므로(Degott 등, 1992). 다른 원인에 의한 만성 간질환과의 감별과 원인 약물을 찾는 것이 필요하다. 저자들은 임상양상 및 간조직생검을 통해 담즙정체성 간염이 확진된 환자를 대상으로 원인약제와 임상양상, 검사실 소견 및 경과 등을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 2000년 1월까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 혈액검사 및 간생검으로 담즙정체성 간염이 확진된 14명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 대상환자들은 과거력상 간이나 담관질환의 병력은 없었고, 복부 초음파검사상 담관의 병변은 없었으며, B형 간염 항원, C형 간염 항체 및 A형, B형 간염의 IgM 항체는 음성이었다. 14명의 대상환자 중

12명에서 antinuclear antibodies(ANA), anti-smooth muscle antibodies(ASM), antibodies to liver/kidney microsome (anti-LKM1), anti-mitochondrial Ab(AMA) 등 자가항체 검사와 IgG를 시행하였으며 간조직 생검은 세침을 이용하여 늑간사이로 생검(intercostal method)을 시행하였으며, 조직학적 등급은 각각 2명의 병리학 검사자에 의해 반정량적인 방법으로 분류하였다. 조직학적 검사상 문맥역 염증 (-): 염증세포의 침윤이 없는 경우, (+): 결합조직내 염증세포 침윤이 30% 미만을 차지할 때, (++) : 결합조직내 염증세포의 침윤이 30-60%를 차지할 때, (+++): 결합조직내 염증세포의 침윤이 60% 이상을 차지할 때), 문맥역 섬유화 (-): 섬유화가 없을 때, (+): 한계판(limiting plate)을 분리시키는 중등도의 섬유화, (++) : 심한 소엽내 섬유화, (+++): 문맥역 사이의 두꺼운 섬유화가 일어나거나, 간경변으로 진행한 경우)를 반정량적으로 분류하였고, 담소관 증식, 간세포 괴사, 담즙정체, 소엽내 염증, 호산구 침윤의 정도는 (-): 없는 경우, (+): 경미한 정도, (++) : 중등도, (+++): 심한 경우로 분류하여 나타내었다.

결 과

1. 원인 및 임상양상

14명의 환자에서 급성 황달기에 간생검을 실

Table 1. Clinical details of cholestatic hepatitis

환자	성/나이	원인	간기능검사 이상기간 (Mo)	생검시기 (wk)	약제복용후 증상발현기간 (wk)
1	남/27	한약	3	8	2
2	남/53	인진쑥	1	2	1
3	남/33	한약	18	4	4
4	여/42	한약	2	3	2
5	남/41	한약	1	7	8
6	남/36	결핵약	10	3	1
7	여/60	결핵약	2	4	7
8	남/22	결핵약	5	20	2
9	여/51	항생제	29	2	0.5
10	여/63	건강식품	2	5	4
11	여/39	건강식품	30	18	0.5
12	남/51	Ticlopidine	14	7	2
13	여/21	미상	1	2	-
14	남/32	미상	2	1	-

Table 2. Laboratory findings of cholestatic hepatitis

	ALT ^a	ALP ^a	Bilirubin ^a	GGT ^a	Cholesterol	Eosinophil	AutoAb
1	32	1.5	23	2	250	8%	ASM
2	1	2	35	3	170	2%	-
3	6	12	9	11	367	1%	-
4	20	1.5	14	3	150	3%	ASM
5	25	1.5	22	4.5	169	12%	-
6	2.5	4	17	18	543	8%	-
7	5	1.5	27	3	192	1%	ANA
8	4	5	11	12	184	3%	-
9	10	15	22	32	878	9%	-
10	3	1.5	20	4	153	0%	ASM
11	12	3	13	28	406	2%	ANA
12	10	9.5	17	26	353	0%	ANA
13	3	1	16	2.5	130	1%	ND
14	8	1	22	1	242	13%	ND

ASM: anti-smooth muscle antibodies, ANA: antinuclear antibodies.

ND: autoantibody check not done, (-): negative

Cholesterol (mg/dL)

^a × the upper normal limit.

AutoAb: autoantibody

Table 3. Histological features of liver biopsies

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Biopsy(week)	8	2	4	3	7	3	4	20	2	5	18	7	2	1
Portal inflammation	++	+	+	+	+	+	++	+	++	+++	+	+	+	+
Portal fibrosis	++	+	+	++	+	+	+++	+	++	++	+	+	+	++
Bile ductule proliferation	++	-	+	+	+	+	++	++	+	++	+	-	+	+
Bile duct damage	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	A	A	P	
Hepatocyte necrosis	++	+	+	++	++	+	++	++	+	+++	+	+	+	++
Cholestasis	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+
Intralobular inflammation	++	+	+	++	++	++	++	++	+	+++	+	+	+	++
Eosinophil infiltration	-	+	++	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+

P: present, A: absent

시하였다. 간생검으로 담즙정체성 간염이 확진된 14명의 환자 중 여자는 6명, 남자는 8명이었고 평균 나이는 40.8세였다. 임상증상은 황달 14명(100%), 소양감 8명(57.1%), 뇨색변화 14명(100%), 전신무력감 12명(85.7%)을 보였고, 그 외 우상복부 통통 1명(7.1%), 발열 2명(14.3%), 피부발진 2명(14.3%), 근육통 2명(14.3%)을 나타내었다.

담즙정체성 간염의 추정원인으로는 한약제 5명, 항결핵제(1차약제) 3명, 성분미상의 항생제와 ticlopidine 각 1명, 성분미상의 건강식품 2명이 있었고, 그 외 2명에서는 원인미상이었다(표 1).

2. 검사실 소견

간기능검사상 ALT는 평균 602 U/L(73-1893 U/L), ALP는 1157 U/L(294-4150 U/

L), total bilirubin은 23.0 mg/dL(10.8-41.4 U/L), GGT는 379 U/L(48-1121 U/L)로 나타났다. 총 콜레스테롤은 299 mg/dL(130-878 mg/dL)로 14명 중 6명에서 총 콜레스테롤 수치가 250 mg/dL 이상으로 증가를 보였다. 5명에서 말초혈액에 호산구증가증을 보였고, 14명 중 12명에서 자가항체 검사를 하였고, 이 중 6명에서 ASM나 ANA양성을 보였다(표 2).

약물에 의한 담즙정체성 간염의 경우 추정약물 중단 후 최고 ALT 및 최고 총 빌리루빈 수치에 도달하는 평균 시간은 각각 3.1일과 12.9일 이었다. 간기능검사상 이상을 보였던 평균 기간은 8.9개월이었고, 5명의 환자에서는 ALP 또는 bilirubin의 비정상적 증가가 6개월부터 30개월까지 지속되었다. ALT/ALP ratio(R)는 11예에서는 2미만이었으나, 3예(환자 1,4,5)에서는 R값이 2~5 사이였다.



Fig. 1. Photomicrograph shows mild to moderate cholestasis having bile plugs in the bile canaliculi and hepatocyte(H&E, $\times 200$).

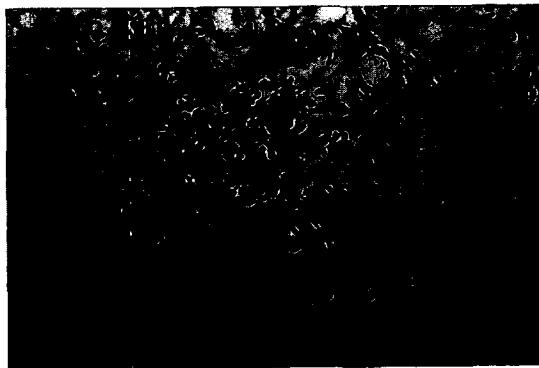


Fig. 2. Photomicrograph shows moderate bile ductules proliferation and bile duct damage(H&E, $\times 200$).

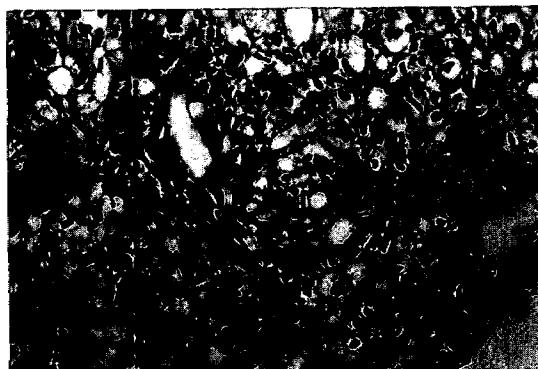


Fig. 3. Photomicrograph shows severe portal inflammation and moderate portal fibrosis(H&E, $\times 200$).

3. 병리학적 검사소견

간조직 생검상 모든 예에서 담모세관에 담즙 정체를 보였고 간세포들의 괴사, 변성 및 염증 세포들의 침윤이 관찰되었다(표 3, 그림 1-3).

고 찰

담즙정체성 간염은 바이러스성 간염, 약물, 알콜, 세균감염 등 다양한 원인에 의해 발생하며, 담즙정체성 간염의 발병기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나, immunoallergic mechanism (Zimmerman 1978; Stricker와 Spoelstra 1985; Pessayre와 Larrey 1988)과 cytokines (Crawford와 Boyer, 1998)에 의해 발생한다고 알려져 있다.

담즙정체성 간염의 빈도는 현재 국내 보고된 논문은 없지만 최근 대전 지역 급성 간염의 원인 조사결과 B형 간염은 60%에서 30%로 감소하였고(유재명과 서동진, 1987), 약제나 식물, 화학물질, 중금속 등의 약인성 및 독성 간염의 예가 급성간염으로 입원한 환자의 20% 이상을 차지한다고 보고되고 있다(백종태 등, 1999). 이로 미루어볼 때 외국의 경우 바이러스성 간염보다 약물에 의한 담즙정체성 간염이 더 흔한 것으로 보고되고 있고(Farrel, 1994), 식물요법제의 사용빈도가 미국의 3%(Eisenberg 등, 1993)에 비해 아주 흔히 사용되고 있으므로 국내에는 바이러스성 간염보다 약물 및 식물에 의한 담즙정체성 간염이 훨씬 더 많을 것으로 보인다.

약제로 초래되는 만성 담즙정체는 원발성 담즙성 간경변증과 유사한 임상경과를 보이는 경우가 있는데 처음에 보고된 증례들은 유기 비소 화합물(organic arsenicals) (Stolzer 등, 1950)과 chlorpromazine(Walker와 Combes, 1966)

에 의해 급성 담즙정체가 생긴 후 만성화로 진행한 예로서 그 후 다른 약제들에서도 보고되었다 (Zimmerman, 1978; Larry와 Erlinger, 1988). 거의 모든 약제들이 담즙정체를 일으킬 수 있지만 흔히 사용되는 약제들 중에는 amoxicillin, erythromycin, ethambutol, ketoconazole, β -blocker, ACE inhibitors, ticlopidine, warfarin, sulfonylureas, tamoxifen, estrogens, H2 blockers, NSAIDs, tricyclic antidepressants, benzodiazepines 등이 보고되고 있다 (McGill과 Kwiatkowski, 1998).

약물에 의한 급성 담즙정체는 지속적인 황달을 나타내는 major form과 황달은 없어지지만 지속적인 간기능 검사상 이상을 보이는 minor form이 있다. Major form인 경우 황달, 소양증이 급성기에 나타나고, 황색종이나 황색판증 (xanthelasma), 간비증대, 피부 발진, 호산구증가증, 콜레스테롤 증가를 보이는 경우도 있다 (Larry와 Erlinger, 1988). 본 연구에서는 14명의 환자 중 11명에서 지속적인 황달 및 소양증을 보인 major form의 형태로 나타났고, 이중 5명은 피부발진을 보였는데 이들은 모두 5개월에서 2년 5개월 동안 ALP 또는 ALT의 지속적인 상승을 보였다.

14명의 담즙 정체성 간염환자의 생화학검사상 ALT, ALP, bilirubin, GGT 등이 정상의 수 배에서 수십 배 까지 증가하는 경향을 보였는데, 이들 검사수치의 상승은 심하지 않았지만 지속적인 ALT, ALP의 상승을 보인 예(환자 6, 8)로 미루어 보아서 생화학검사 이상 정도와 지속기간과는 관련이 없는 것으로 보인다. 14명 중 6명(환자 1, 3, 6, 9, 11, 12)에서는 콜레스테롤 수치가 250 mg/dL 이상으로 증가하였는데 이 중 3명은(6, 9, 11) 콜레스테롤 수

치가 400 mg/dL 이상으로 심하게 상승하였고, 경과상 각각 10, 29, 30개월간의 지속적인 ALT, ALP의 이상을 나타내었지만, 담즙정체성 간염이 호전된 후 콜레스테롤수치는 정상화되었다. 약물에 의한 간손상은 ALT/ALP ratio(R)에 따라 ALT가 증가된 간세포형($R > 5$), ALP가 증가되어 있는 담즙정체성($R < 2$), ALT와 ALP가 증가되어 있는 혼합형($2 < R < 5$)으로 분류하는데 (Mcintyre 등, 1991), 본 연구에서는 14명의 환자 중 11명에서는 R값이 2 미만의 담즙정체형을 나타내었고, 3명에서는 2~5사이의 혼합형의 형태로 나타내었다.

약물에 의한 간염은 그 발생기전에 따라 4군으로 세분하기도 하는데, 이 중 제 1군은 clometacin, methyldopa, minocycline, nitrofurantoin, oxyphenysatin의 5가지 약제가 대표적으로 1형 자가면역성 간염과 일상양상이 유사하고, 2군은 dihydralazine, ticrynahen, halothane, iproniazid의 4가지 약제로서 간과 신장의 microsomal protein에 대한 항체(anti-LKM antibody)가 나타나는 2형 자가면역성 간염과 유사한 소견을 보여 감별이 어렵다 (안병민, 2001). 그러나, 국내의 자가면역성 간염은 아직 드문 질환으로, Type 1이 대부분을 차지하며 (이영상, 1999), 자가항체검사를 시행한 12명 중 6명에서 ANA나 ASM 양성을 보였지만, 임상양상과 조직소견 및 원인약제 중단 후 간염의 호전 등으로 감별이 가능하였다.

담즙정체성 간염의 병리학적 양상은 급성기 때 간소엽에 담즙정체와 문맥역에 염증세포의 침윤이 나타나고, 만성기 때 담관소실과 다양한 문맥역 섬유화나 심한 경우 간경변을 나타낸다 (Degott 등, 1992). 그러나, 어떤 예에서는 황달 시작 10일째 담관소실이 나타나는 경우도 있다

(Altraif 등, 1994). 담관소실의 정도 및 담즙 정체의 만성화 정도는 초기에 담관 손상의 심한 정도와 연관있다는 보고가 있지만(Degott 등, 1992), 본 연구에서는 지속적인 간기능검사 이상을 나타낸 5명의 간생검상 문맥역 염증, 문맥역 섬유화, 담관손상 및 담즙정체는 심하지 않았다. 이는 초기 간생검 양상이 임상경과를 확실히 예측할 수 있는 것은 아니고(Hautkeete 등, 1995), 같은 때에 시행한 생검이라도 서로 다르게 나타날 수 있으며(Desmet 등, 1997), 담소관 증식이 생길 경우 담즙 분비가 호전되어 황달과 담즙정체의 호전을 보일 수 있다(Yamada 등, 1987; Alpini 등, 1988). 간생검상 초기에 문맥역에 염증과 섬유화, 간세포파사, 소엽내 염증이 심했던 3명(환자1, 7, 10)의 경우 비교적 ALT, ALP의 이상 기간이 짧았고, 임상 호전이 빨랐는데 이는 소엽내 담관의 손상은 심했지만 담소관의 증식으로 담즙 분비가 호전되어 임상 경과가 좋았던 것으로 추측된다.

요 약

담즙정체성 간염의 원인과 임상양상, 검사실 소견 및 경과를 알아보고자 1991년에서 2000년 까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 혈액검사 및 간생검으로 담즙정체성 간염이 확진된 14명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 담즙정체성 간염에서 비정상 간기능검사의 기간은 1개월에서 30개월까지 다양하게 나타났고, 항결핵제, 항생제에 의한 담즙정체성 간염이외에도 한약제, 건강식품에 의한 경우 검사실 소견과 임상경과가 중하게 나타나는 경우가 있으므로, 이들 약물을 사용한 병력이 있는 경우 정기적인 간기능 검사

가 필요하다. 담즙정체성 간염이 만성 간내 담즙정체를 보이는 경우 바이러스에 의한 담즙정체성 간염과 담관소멸 증후군으로의 진행 유무, 원발성 담즙성 간경변증, 자가면역성 간염과의 감별이 필요하며, 지속적인 간기능 검사이상을 보일 경우에는 연속적인 간생검이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 백종태, 김명숙, 강상범, 이숙경, 장영의, 이강문, 이동수 등: 지난 5년간 대전지역의 성인 급성 간염의 원인적 동향. 대한내과학회지 57(II): S352, 1999.
- 안병민: 악인성 간손상의 진단과 치료. 대한간학회지 Vol(7) Sup(1): 45-63, 2001.
- 유재명, 서동진: 한국인 급성 바이러스성 간염의 원인. 대한내과학회지 33: 203-210, 1987.
- 이영상: 한국에서 자가면역성 간염의 현황 및 진단. 대한간학회지(춘계연수강좌) S15-23, 1999.
- Alpini G, Lenzi R, Sarkozi L, Tavoloni N: Biliary physiology in rats with bile ductular cell hyperplasia. Evidence for a secretory function of proliferated bile ductules. J Clin Invest 81: 569-578, 1988.
- Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J: Cholestatic liver disease with ductopenia(vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Gastroenterol 89: 1230-1234, 1994.
- Crawford JM, Boyer JL: Clinicopathology conferences: inflammation-induced choles-

- tasis. *Hepatology* 28: 253-260, 1998.
- Degott C, Feldmann G, Larrey D, Durand-schneider AM, Grange D, Machayekhi JP, Moreau A, et al.: Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 15: 244-251, 1992.
- Desmet VJ: Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 26: 31-35, 1997.
- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL: Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs and pattern of use. *N Engl J Med* 328: 246-252, 1993.
- Farrel GC: Drug-induced liver disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994, pp 1-673.
- Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, Henrion J, Verbist L, Derue G, Druez P, et al.: Liver injury related to amoxycillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 22(1): 71-77, 1995.
- Larrey D, Erlinger S: Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2(2): 423-452, 1988.
- McGill JM, Kwiatkowski AP: Cholestatic liver diseases in adults. *Am J Gastroenterol* 93: 684-691, 1998.
- Mcintyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J: Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press, Oxford, 1991, pp 1527-1529.
- Pessayre D, Larrey D: Mechanisms of drug-induced hepatitis. In Guillouzo A: Liver cells and drugs. Vol. 164, INSERM/Hohn Libbey, Paris, 1988, pp 129-142.
- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Blackwell science, Massachusetts, 1997, p 221.
- Stolzer BL, Miller C, White WA: Postarsenical obstructive jaundice complicated by xanthomatosis and diabetes mellitus. *Am J Med* 9: 124, 1950.
- Stricker BHCh, Spoelstra P: Drug-induced hepatic injury: a comprehensive survey of the literature on adverse drug reactions up to January 1985. In Dukes MNG: Drug-induced disorders. Vol. 1. Elsevier, Amsterdam, 1985, pp 11-20.
- Walker CO, Combes B: Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine. *Gastroenterology* 51(5): 631-640, 1966.
- Yamada S, Howe S, Scheuer PJ: Three-dimensional reconstruction of biliary pathways in primary biliary cirrhosis: a computer-assisted study. *J Pathol* 152: 317-323, 1987.
- Zimmerman HJ: Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978, pp 395-411.