

인진오령산가감이 유효했던 자가면역성 간염의증 환자 1례

A Case of rule-out Autoimmune Hepatitis Using Injinoryung-san gagam

이유진¹, 김수현¹, 양정윤¹, 조기호^{1,2}, 문상관^{1,2*}, 정우상^{1,2}, 권승원^{1,2}, 진철^{1,2}

¹ 경희대학교 대학원 임상한의학과

^{1,2} 경희대학교 한의과대학 순환신경내과학교실

Yu Jin Lee¹, Soo-hyun Kim¹, Jung Yun Yang¹

Ki-Ho Cho^{1,2}, Sang-Kwan Moon^{1,2*}, Woo-Sang Jung^{1,2}, Seungwon Kwon^{1,2}, Chul Jin^{1,2}

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate school, Kyung-Hee University

^{1,2}Dept. of Cardiology and Neurology, College of Korean medicine, Kyung-Hee University

- **Objectives** In this case report, we address a case of a 83-year-old female patient diagnosed with suspicious autoimmune hepatitis.
- **Methods** A patient was treated with herbal medication, Injinoryung-san gagam. We evaluated the improvements of symptoms by AST, ALT, GGT, ALP and total score of Fatigue Severity Scale(FSS).
- **Results** After 4 weeks of taking Injinoryung-san gagam, there were decrease in abnormal liver enzyme levels with improvement of the patient's fatigue.
- **Conclusion** This study suggested that Injinoryung-san gagam might be effective in autoimmune hepatitis patient's liver enzyme levels and fatigue recovery.
- **Key words** Autoimmune Hepatitis, Liver Function Test, Fatigue, Injinoryung-san, Injinoryung-san gagam, Korean medicine.

I. 서론

자가면역성 간염은 계면간염을 특징으로 하는 만성 간염 형태의 조직 소견과 혈청 내 자가 항체의 존재, 고감마글로불린혈증, 그리고 면역억제제 투여 후 호전을 특징으로 하는 만성 간질환이다¹⁾. 자가면

역 간염은 주로 여성에서 호발하고²⁾ 전연령층에서 발병할 수 있다³⁾. 그러나 자가면역 간염에 대한 관심도는 간질환 중 상대적으로 낮은 상태이며, 현재 까지 정확한 국내 발병률도 조사되지 않은 상태이다. 또한, 자가면역 간염은 특이적인 진단 검사법이 없고, 비교적 특징적인 소견으로 알려진 자가 항체가 다른 간질환에서도 발견될 수 있기 때문에 다른 원인의 비알코올성, 비바이러스성 간질환과의 감별이 쉽지 않다⁴⁾.

* 교신저자 : 문상관. 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교 한방병원 순환신경내과학교실
TEL : 02-958-9275 FAX : 02-958-9132
E-mail : skmoon@khu.ac.kr

본 증례보고에서는 83세 여성의 4번째 확인된 간 관련 혈청효소 상승 그리고 식욕저하 및 피로감에 대하여 자가면역 간염의증 하에 간기능 개선효과를 가진 것⁵⁾으로 알려진 인진오령산 및 인진오령산가 감 투여를 통해 혈청학적 수치 감소 및 임상증상의 호전이 관찰된 사례로 이에 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 성별/나이 : F/83

2. 주소증

식욕저하, 피로

3. 발병일

X년 2월 10일

4. 현병력

X-30년 고혈압, X-13년 우측 교뇌경색, X-1년 12월 뇌경색(우측 속섬유막)으로 경구약물 복용 중이었다. X-13년, X-8년, X-1년 12월 3번의 간수치 상승이 확인되어 당시 약인성 간손상 의심 하에 Ur-sodeoxycholic acid, 인진오령산등의 치료 후 호전되었던 자로 X년 2월 10일부터 식욕저하 및 피로감 호소하여 이에 대한 한의치료 위하여 X년 3월 22일 경희대학교 한방병원 입원함.

5. 개인력, 가족력

특이사항 없음

6. 계통적 문진

입원 당시 계통적 문진의 결과는 다음과 같았다.

- 1) 수면 : 잘 자는 편.
- 2) 식욕/소화 : 식욕 없음. 한 끼 1/5공기. 적은양만 먹어도 더부룩함.
- 3) 대변 : 1회/5일, 변비
- 4) 소변 : 주간 2~3회, 야간 0~1회
- 5) 기타 : 입마름. 面赤/舌質紅 苔黃 복진 시 심와부, 늑골 아래 팽만감피로. 많이 움직이면 어지러움.경미한 하지부종

7. 입원 당시 검사결과

1) 혈액 검사

(1) 생화학 검사(X년 3월 23일)(Table 1.)

입원 후 시행한 생화학 검사 상 알카리성 포스파타제 정상 상한치 2배이상, 간효소 수치(AST, ALT)의 정상 상한치 10배 이상으로 상승.

(2) 내분비 검사(X년 3월 26일)(Table 2.)

T3, T4, TSH 모두 정상치에 속함.

(3) 단백면역진단검사(X년 3월 26일)(Table 3.)

HBs Ag, anti HCV Ab negative. ANA 1:40 및 IgG 2040으로 상승.

3) 영상의학 검사

(1) Upper Abdomen Sonography(X년 3월 25일)

간 실질의 에코발생도 정상. 간 특이병변 없음. 담도의 확장 없음. 담, 췌장, 비장 이상 없음.

(2) Abdomen Computer Tomography(X년 3월 23일)

좌측 신장 하단에 작은 결석 확인되나 시간에 따

Table 1. The Result of Biochemical Test of Blood

Total bilirubin (0.3~1.2mg/dL)	Direct bilirubin (~0.2mg/dL)	ALP (30~120 IU/L)	AST (~35 U/L)	ALT (~35 U/L)	GGT (9~64 U/L)
1.61	0.51	273	353	451	118
Total cholesterol (~200mg/dL)	Protein (6.6~8.3g/dL)	Albumin (3.5~5.2g/dL)			
117	7.6	3.1			

Table 2. The Result of Endocrine Function Test of Blood

T3 (81~197 ng/dL)	Free-T4 (0.89~1.79 ng/uL)	TSH (0.3~4.0 uU/mL)
92	1.31	2.69

Table 3. The Result of Immunoprotein Diagnostic Test of Blood

HBs Ag	anti-HCV Ab	Anti mitochondria Ab	Ig G (694~1618 mg/dL)	Ig M (60~263mg/dL)	ANA
Negative	Negative	Negative	2040	272	Mitochondrial (1:40)

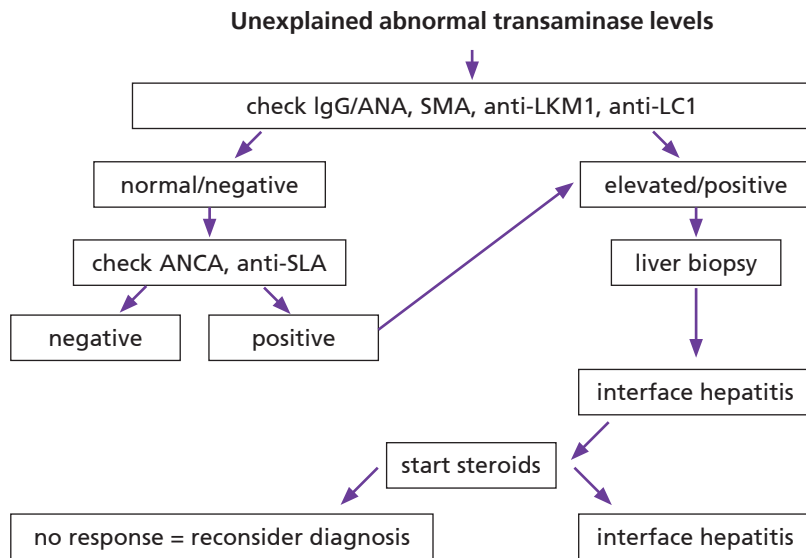


Fig. 1. Diagnostic algorithm for Autoimmune Hepatitis (AIH)⁶⁾

른 변화 확인되지 않음. 좌측 신장 상단에 작은 낭종 확인되나 시간에 따른 변화 확인되지 않음.

8. 진단

본 환자는 혈액검사 및 과거력 확인을 통해 갑상선질환, 기저 염증성 질환에 의한 간염, 바이러스성 간염 배제가 되었다. 12월부터 지속적으로 복용하던 약 제외하고 추가 약물 없었다는 점에서 약인성 간염의 가능성이 적으며, 단백면역 검사 상 자가면역성 간염의 가능성이 확인되었다. 자가면역성 간염의 정확한 진단을 위해서는 간생검 진행해야 하나(Fig. 1.)⁶⁾, 본 환자는 치료 경과상 간기능의 호전을 보여

진행하지 않았다.

1993년 IAIHG(International Autoimmune Hepatitis Group)은 자가면역 간염의 진단을 위해 최소 필요 지표와 조직 검사 결과 및 치료 후 반응에 따른 추가 지표를 이용한 점수체계를 발표하였다⁷⁾. 그러나 지나치게 번거로운 임상에서의 적용이 쉽지 않으며 진단을 위해 조직검사 결과와 치료 반응이 모두 포함되어야 하는 한계를 가지고 있어, 이를 보완하기 위해 2008년 Hennes 등⁸⁾은 자가항체소견, 면역글로불린 G (Immunoglobulin G, IgG), 간 조직검사소견, 바이러스성 간염 여부의 네 가지 기준만으로 구성된 simplified scoring criteria을 제시하였다

Table 4. Simplified Criteria for the Diagnosis of AIH*A score ≥ 6 indicates probable AIH; a score ≥ 7 indicates definite AIH.

Item	Case	Score
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
IgG	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	미진행	(0~2)
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total Score		5+(0~2)

(Table 4.).

본환자는 단순화된 점수제로 하면 5+(0~2)로 측정되었다. 간 조직검사가 진행되지 않았으나 5점이 상으로 확인되어 probable AIH의 진단이 가능함이 확인된다.

9. 치료 내용

1) 입원 기간 : X년 3월 22일 ~ X년 4월 17일

2) 치료방법

(1) 한약치료

간효소수치 및 간기능 개선을 목적으로 탕약茵陳五苓散 X년 3월 22일부터 29일까지 복용하였다. 구성 약재는 1일茵陳蒿32g, 澤瀉10g, 白茯苓 豬苓 蒼朮6g, 桂枝4g이며, 탕전시간은 1시간 30분으로 1회 80cc씩 1일 3회 매 식후 2시간에 복용하였다.

이후 변증을 통해 肝脾不和로 판단 하 茵陳五苓散에 加減胃苓湯을 가미한 茵陳五苓散加減을 X년 4월 1일부터 17일까지 복용하였다. 구성 약재는 茵陳蒿40g, 澤瀉30g, 山查 白朮 麥芽16g, 生薑12g, 木香 白茯苓 厚朴 藿香 豬苓 陳皮8g, 萊菔子 砂仁 甘草 三稜 義朮 枳實 青皮6g이며, 탕전시간은 1시간 30분으로 1회 80cc씩 1일 3회 매 식후 2시간에 복용하였다.

(2) 양약치료

환자의 뇌경색 과거력과 관련된 약물은 입원전과

동일하게 유지하여, 아래의 약물은 지속적으로 복용하였다.

- ① rivaroxaban 10mg 1Tab 아침 식후 30분(항응고제)
- ② amlodipine 5mg 1Tab 아침 식후 30분(혈압강하제)
- ③ atorvastatin 20mg 1Tab 저녁 식후 30분(항고지혈증제)
- ④ rebamipide 100mg 1Tab 아침 식후 30분(소화제)

10. 평가방법

1) AST, ALT, GGT, ALP

입원 기간 중 주 2-3회 생화학 검사를 통하여 간효소수치 변화를 관찰하였다.

2) Fatigue Severity Scale(FSS)

SS는 총 9문항이며, 지난 1주일 동안의 피로 정도를 1~7점까지의 척도로 평가하여 총합 9~63점, 혹은 그 평균 1~9점으로 피로도를 평가하며 점수가 높을수록 피로도가 높은 것으로 평가된다⁹⁾.

환자의 주관적인 피로 정도를 확인하기 위하여 입원 시와 퇴원 시로 나누어 FSS를 시행하였다. 환자의 의식 및 인지가 명료하여 직접 설문에 응하도록 하였으며 FSS 총합으로 비교하였다.

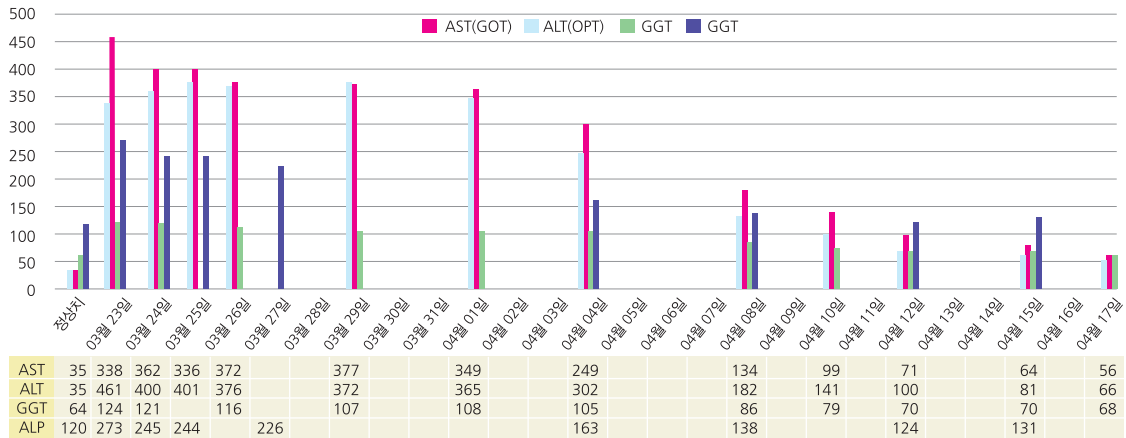


Fig. 2. Change of AST, ALT, GGT, ALP

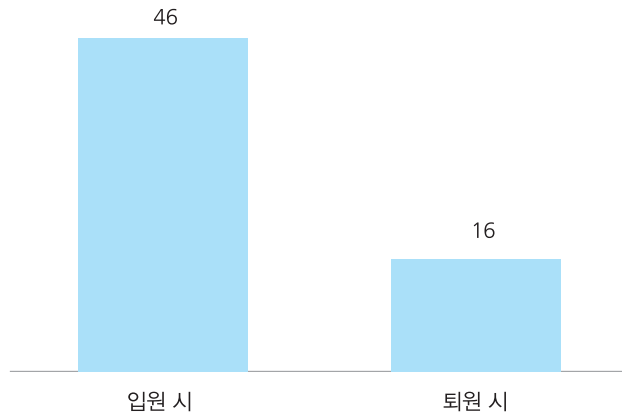


Fig. 3. Change of Fatigue Severity Scale(FSS) score

III. 치료결과

1) AST, ALT, GGT, ALP(Fig. 2.)

정상 상한치 10배 이상이었던 AST, ALT는 각각 AST 56, ALT 66으로 정상 상한치 2배 이하로 하강하였다.

정상 상한치 2배 이상이었던 GGT, ALP는 각각 68, 131로 거의 정상화되었다.

2) Fatigue Severity Scale(FSS)(Fig. 3.)

치료이전 46점에서 치료이후 16점으로 하강하였다.

IV. 고찰

증상이 없거나 경미한 환자 및 가벼운 혈액학적/조직학적 병증소견이 있는 환자에서의 자가 면역성 간염의 자연 병력은 불확실하다. 이 환자들을 대상으로 한 전향적, 무작위적, 통제된 연구가 진행된 바 없으며, 치료에 대한 적응증은 불확실하고 이에 개별화되어 있다. 비경화성 간경변증이 있는 무증상 환자는 스테로이드 치료 없이 경과관찰이 가능하며, 간 경변이 없는 무증상 환자는 역시 치료가 진행되지 않을 수 있다. 그러나 치료가 필요 없는 경우를 식별 할 수 있는 지침은 없으며, 이에 치료 결정

을 내릴 때 치료약물 관련 합병증의 빈도와 균형을 이루어야 한다. 스테로이드제제가 가장 주요한 치료 약물이며, 스테로이드 단독 치료에 반응이 없거나 약한 경우에는 아자치오프린(Azathioprine)이라는 면역억제제를 함께 사용한다. 자가 면역성 간염의 치료 대상에 대해서는 아직 정립된 바가 없으나 본 증례와 같이 AST 10배 이상 상승의 경우 치료의 고려가 권고된다¹⁰⁾. 그러나 스테로이드 치료는 감염의 위험, 골다공증, 당뇨병, 동맥경화, moon face, 소화성 궤양 등의 부작용의 발생률이 높고 약물을 끊을 시 재발하는 경우가 많아 평생 복용이 필요할 수 있다는 한계점이 있다¹¹⁾.

자가 면역성 간염에 대한 한방치료 연구는 증례 보고를 중심으로 진행되었다. 김 등¹²⁾은 스테로이드 치료를 포함한 양약치료와 더불어 4개월간의 인진청간탕 투여가 LFT 수치 및 증상 호전시킴을 확인하였고, 양 등¹³⁾은 9개월간 지속하는 양약치료와 더불어 소시호탕 및 육군자탕의 투여가 LFT 수치 호전시킴을 확인하였다. 그러나 이는 모두 이미 스테로이드 치료가 진행되고 있는 환자에게 추가 한약 치료를 적용한 증례보고에 그친다.

본 증례에서 사용된 인진오령산가감은 인진오령산 합 가감위령탕으로 청열리습, 활혈화어, 소적건비 효과가 있어 각종 간염 및 간질환에 폭넓게 활용되고 있다. 정 등¹⁴⁾은 B형 간염, 권 등¹⁵⁾, 최 등¹⁶⁾, 백 등¹⁷⁾은 약인성 간염, 서 등¹⁸⁾은 알콜성 간염, 심 등¹⁹⁾은 간경화, 박 등²⁰⁾은 간암에 인진오령산 및 인진오령산가감을 투여한 증례를 보고하였다. 또한, 김 등²¹⁾은 동물실험 모델을 통해 인진오령산가감 투여가 간세포의 핵 파괴 억제 및 간조직의 부활을 증가시킴을 전자현미경적 확인하였고, 김²²⁾ 등은 인진오령산가감이 세포의 생존력을 증가 시킴을 보고하였다. 특히 인진오령산의 주요 약재인 인진호는 장 등²³⁾의 문헌연구에서 간질환에 대해 항지방증, 항산화, 항염증, 항바이러스, 항종양에 효과가 있는 것을 보고하였다. 또한 Han²⁴⁾ 등은 인진호의 물추출물은 catalase 등의 효소 분비 증가로 항산화 효과 및 염증 전달 물질의 억제를 통해 간손상을 억제효과 등이 있음이 보고하였다. 많은 용량이 들어가는 택사의

경우도, 택사의 성분 중 Alisol F 및 25-anhydroalisol F는 NF- κ B 등의 활성 억제를 통해 항염증 작용을 나타내며 간 손상을 예방함이 보고²⁵⁾된 바 있다.

본 환자는 기존에 세 번의 간효소 수치 이상에 대해, 당시 약 복용력이 있었고 보존적 치료로 호전되는 양상을 보여 약인성 간손상으로 판단되었으나 네 번째 간기능 검사상 이상으로 입원하여 자가면역성 간염의증으로 진단된 자이다. 환자는 간효소 수치 상승의 검사소견과 더불어 식욕부진, 대변불통, 소변불리, 구갈, 복부불편감, 피로감 증상으로 호소하였다. 이에 濕熱內鬱로 인한 肝脾不和로 변증되어, 濕熱의 제거, 利尿작용, 消積작용을 통해 간세포를 보호하고자 인진오령산가감을 투여하였다.

환자의 입원 당시에 시행하였던 혈청 AST, ALT 수치는 각각 338 U/L, 461 U/L이었으며 인진오령산가감을 약 4주간 복용한 후 퇴원 직전 4월 17일에 시행한 간기능 평가 상 혈청 AST, ALT 수치는 각각 56 U/L, 66 U/L로 15% 정도로 감소하였음이 확인되었다. 또한 GGT, ALP 수치는 각각 124 U/L, 273 IU/L이었으며 이후 각각 68 U/L, 131 IU/L로 50%로 감소한 것 확인된다. 이는 사이에 다른 약물의 중단 없이 지속하던 중 인진오령산가감을 투여 하여 나타난 결과로 투약이 주효하였다고 보여진다. 또한 FSS를 통해 수치화 시킨 피로도의 완화 외에도 식욕상승 및 소화기능 역시 호전되었다.

인진오령산의 구성 약재 중 가장 많은 비율을 차지한 인진호²⁴⁾와 택사²⁵⁾에서 보고된 간조직의 염증 완화, 간세포 보호 효과 등을 통해서 상승된 간기능 검사의 정상화를 일으킨 것으로 추정된다.

본 증례는 의의는 다음과 같다. 첫째, 자가면역성 간염의 정확한 진단을 위해서는 진행되어야 하는 침습적인 조직검사 전에 진행해 볼 수 있는 치료의 가능성이 확인되었다. 둘째, 인진오령산가감을 활용한 자가면역성 간염 의증 환자의 첫 치험례이다. 셋째, 이를 통해 스테로이드 치료 진행의 필요성이 없어져 예상될 수 있는 부작용의 발생을 예방할 수 있는 가능성이 확인 되었다.

그러나 이는 증례보고 1례로 정확한 결론 도출에 어려움이 있으며 추후 여러 증례의 같은 양상의 간

기능 이상 보이는 환자에게 적용을 통한 확인이 필요하다. 또한 환자의 연고지 문제로 갑작스런 퇴원으로 치료가 완료되지 않은 상태에서 중단되어 이후 경과에 대한 확인이 필요하다.

본 증례는 자가 면역성 간염 의증의 치료를 위해 기존 약물 유지하며 인진오령산가감을 투약한 사례로, 간질환이 확인된 환자에서의 한약 투약이 특이 부작용 없이 안전함을 확인하였고, 또한 혈청학적인 검사 및 증상 상 호전이 관찰된 바 이에 보고하는 바

이다.

V. 결론

자가 면역성 간염으로 인한 간혈청 효소 수치 이상과 피로를 호소하던 환자에게 인진오령산가감 투여를 통하여 검사 상 및 증상 상의 유의미한 개선이 나타났다.

참고문헌

- McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6:605-21
- Czaja AJ, Santos RM, Porto A, et al. Immune phenotype of chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2149-55.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-47.
- Czaja AJ. Auto-immune chronic active hepatitis: a specific entity? the negative argument. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5:343-51.
- 추홍민, 신혜령, 문연주 등. 인진오령산 투여가 상승된 간화학 수치에 미치는 영향:후향적 차트 리뷰. *대한한방내과학회지*. 2019;40(3):478-90
- Vergani D., Mieli - Vergani G. Autoimmune Hepatitis: Diagnostic Criteria and Serological Testing. *Clinical Liver Disease*. 2014;3(2):38-41
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
- Chung KI, Song CH. Clinical Usefulness of Fatigue Severity Scale for Patients with Fatigue, and Anxiety or Depression. *Korean J Psychosomatic Medicine*. 2001;9(2):164-73.
- Michael PM, Albert JC, James DG, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1-31
- Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(7):1119-24.
- 김하연, 배정환, 최은솔 등. 인진청간탕으로 호전된 스테로이드 부작용을 동반한 자가면역성 간염-원발성 담즙성 간경변증 증복증후군 1례. *대한한방내과학회지* 2016;37(3):560-67.
- 양주노, 심범상, 최승훈 등. 한양방결합요법에 의한 자가면역성 만성 활동성 간염, 고빌리루빈혈증 1례 보고. *대한암한의학회지* 2005;10(1):99-106
- 정우상, 박정미. 만성 활동성 B형 간염에서 生肝健脾湯으로 혈청 aminotransferase 수치가 저화된 1례. *대한한방내과학회지*. 2000;21(2):337-39
- 권정연, 김영지, 박장경 등. Atorvastatin이 주요 원인으로 추정되는 간 기능 장애에 대한 생간건비탕 가미방 치험 1례. *대한한방내과학회지*. 2017;38(5):548-54
- 최홍식, 정태영. 생간건비탕을 이용한 급성 약인성 간손상 치험 1례. *대한한방내과학회지*. 2004;25(4):207-11
- 백종우, 하유균, 박종형 등. 뇌경색 양방치료중 동반된 약인성 간손상의 생간건비탕 치험1례. *경원한의학연구소논문집*. 2009;13(1):21-32
- 서영호, 김종대, 최혜운 등. 생간건비탕 및 공진단을 병용 투여한 알콜성 간염 추정환자 치험 1례. 2011;36(4):83-9
- 심정섭, 김경수, 강대근 등. 간경화환자에서 발생

- 한 간결증을 생간건비탕으로 치료한례. 대한한방내과학회지. 2002;23(4):695-701
20. 박수완, 김대준, 곽민아 등. 황달, 복수, 부종을 주소로 하는 간암 환자에 인진오령산가미 투여로 호전된 1례. 제한동의학술원논문집. 2014;12(1):17-26
21. 김병운, 김정제. 생간건비탕이 간장의 대사와 재생기능에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1982;5:19-40
22. 김재용, 김영철, 이장훈 등. 생간건비탕이 HepG2 cell의 증식, 세포사멸 및 활성조절 신호전달계에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(1):149-65
23. Jang EY, Kim BJ, Lee KT, et al A Survey of Therapeutic Effects of *Artemisia capillaris* in Liver Diseases. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2015:1-10
24. Han KH, Jeon YJ, Athukorala Y, et al A water extract of *Artemisia capillaris* prevents 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride-induced liver damage in rats. J Med Food. 2006;9(3):342-7.
25. Bi X, Wang P, Ma Q, et al Anti-Inflammatory Activities and Liver Protection of Alisol F and 25-Anhydroalisol F through the Inhibition of MAPK, STAT3, and NF- κ B Activation In Vitro and In Vivo. Molecules. 2017;8;22(6)