

한국인의 만성 간염과 간 경변증에서의 항 평활근 항체 및 항 핵 항체의 출현빈도

고려대학교 임상병리학교실 및 서울대학교 병리학교실*

이 갑 노·백 승 룡·이 상 국*

서 론

만성 간염의 원인은 급성과는 달리 다양한 것으로 알려져 있으며, 대체로 hepatitis B virus, non-A, non-B virus에 의한 것, 자가 면역에 의한 것, 그리고 원인이 밝혀지지 않은 것, 즉 cryptogenic등이 있다¹⁻²⁸).

만성 간염의 병리 기전도 여러가지 학설이 있으며, 바이러스의 작용에 의하여 직접 염증이 발생한다는 설, 바이러스가 내는 물질 또는 바이러스 조각 (fragments of virus)이 이물질로 작용하여 면역기전을 변화시킴에 의하여 발생한다는 등의 설이 있다^{1-2,29-31}).

만성 간염과 관계 있는 자가 면역 항체로는 항 핵 항체 (antinuclear antibody), 항 평활근 항체 (anti-smooth muscle antibody), 항 간세포 항체 (anti-liver-cell antibody) 등과 최근에는 liver-kidney microsomal antibody, liver-pancreas antibody등이 보고되고 있다^{1-8,6-9,18-20,25,32}).

1955년 Joske와 King에 의해 항 핵 항체는 처음으로 만성 간질환에서 발견되었고, 1956년 Mackay등은 그 항체가 발견되는 만성 간염을 자가 면역성 간염 (chronic autoimmune lupoid hepatitis)이란 이름으로 보고하였다. 그후 이 항 핵 항체는 다른 원인의 간염에서도 발견됨을 알게 되었다^{1-7,32-34}).

1966년 Whittingham등에 의해, 만성 간염 환자에서 발견되는, 항평활근 항체는 IgM 혹은 IgG 형태로

존재하는 장기나 종에 비특이성 (non-organ, non-species specific) 항체임을 보고 하였다^{1-2,32-35}).

국내에서는 이러한, 만성 간염의 자가 면역 항체에 대한 연구는 거의 없는 실정이며, 특히 항 평활근 항체 검사는 도입되어 사용된 적이 없다. 이에 연구자는 국내에 많이 발생하는 만성 간염에서 항 평활근 항체와 항 핵 항체의 발생 빈도를 조사해 보고 외국의 경우와 비교해 봄과 동시에 만성 간 질환에서 항 평활근 항체의 의미를 검토해 보고자 본 연구를 시도하게 되었다.

실 험 대 상

경미 내지는 중등도 만성 활동성 간염 환자 21명, 중증 만성 활동성 간염 환자 22명, 만성 지속성 간염 환자 13명, 간 경변증 환자 20명으로 부터의 환자 혈청을 대상으로 하였다. 실험혈청의 대상은 간생검 및 혈청학적, 생화학적 검사로, 만성 간질환이 확진된 1983년 5월 부터 1985년 9월 까지의 고려대학교, 경희대학교 및 한양대학교 병원의 환자들로서 총 76명이었다. 각 실험 혈청은 채혈후 즉시 분리하였고, 영하 섭씨 40도로 동결시킨 후 검사시 실온에 녹여 검사하였다.

간 생검 소견에서의 분류 기준은 다음과 같다. 만성 지속성 간염은 염증이 간 문 부위에 제한되어 있고, 분엽 구조에 이상이 없으며, 섬유화 현상이 경미하거나 없을 때 그리고 약간의 주로 임파구로 구성된 단핵 세포의 침윤이 있고, 문맥주위괴사 (piecemeal necrosis)가 없을 때를, 경미한 만성 활동성 간염은 만

*본 논문은 1986년 4월 18일 월례 집담회에서 발표하였음.

성 비활동성 간염과 유사하고 약간이기는 하나 틀림 없는 문맥주위괴사가 있을 때를, 중등도의 경우는 문맥주위괴사가 좀 더 심하고, 분엽 구조에 이상을 보여주며, 간 문부위의 확장이 심하고 염증 세포의 침윤이 좀 더 심하여 그 아래에 있는 세포의 식별이 어렵고, 섬유화가 간 문 부위에서 시작되어 주위로 퍼져 나갈 때로 하였고, 중증의 만성 활동성 간염의 경우는 염증이 있고, 간 세포의 종창(swelling)이 있고, 로제트현상(rosette formation)을 보이며, 간 세포의 다핵 세포로의 분화가 일어나고, 비교적 작은 소 결절이 있으며 초기의 경미한 간 경변 현상을 보일 때로 하였다.

간 경변증은 간 문 부위와 간 문 부위 사이 또는 간 문 부위와 중심정맥(central vein) 사이에 섬유화 현상이 분명히 존재하고, 재생성 소 결절을 분명히 형성하며, 세포와 세포 사이의 성장의 차이로 인한 세포의 구성이 불규칙적일 때를 기준으로 하였다^{2-5,8,12,28,38,39}.

본 연구에서는 경미한 경우와 중등도는 임상적으로 유사한 경과를 밝기 때문에 함께 묶어 같은 군으로 분류하고 임상 경과가 다른 중증의 경우는 따로 묶었다^{22,28}.

간 질환에서 볼 수 있는 임상 소견은 위의 분류에 따른 어떤 특징적인 소견이 없고, 간 기능 검사 역시 다소의 차이는 있으나 뚜렷한 차이점이 없고, 혈청학적 바이러스의 지표(serological viral marker)도 생검 소견에 따른 분류와 반드시 일치하지 않고 질병의 진행 정도에 따라 차이가 있기 때문에 참고로만 고려하였다.

실 험 방 법

만성 활동성 및 지속성 간염 환자 및 간 경변증 환자군에 시행한 항 평활근 항체 및 항 핵 항체 검사는 간접 면역 형광법(Indirect immunofluorescence method)를 사용하여 다음과 같이 시행하였다^{1,23,32-37}.

1) 재 료

(1) 사용한 검사 항원 조직(tissue substrate)의 선택은 2-4 μ m 두께의 가토신장 동결절편(frozen rabbit kidney sections)과 병리조직 검사실에 의뢰된 외과 적출 조직중 정상부위로 판단된 자궁의 근육층과 위 벽

의 근육층을 기초 검사(pilot study)하여, 그중 가장 사용이 편리하고 판독이 용이한 동결 가토 신절편을 본 실험의 검사 항원 조직으로 사용하였다.

(2) 간접 면역 형광법에 사용한 시약은 Behring institute의 "antihuman globulin (IgG/F (ab) 2 fragment) fluorescein-conjugated from rabbit"를 사용하였다.

(3) 희석액과 세척액으로는 pH7.2의 PBS buffer solution을 사용하였다.

(4) Cover slipping을 위하여 1 part의 phosphate buffer solution에 9 part의 glycerol을 섞어 만든 Buffered glycerol을 사용하였다.

2) 검사 항원 조직(tissue substrate)의 선전과 실험 혈청의 적정 농도의 결정^{33,36,37}

어떤 검사 항원 조직을 사용할 것인가를 결정하기 위하여 고대 구로병원 수술실에서 자궁 절제술로 얻어진 신선 자궁의 평활근층 절편과 위 절제술로 얻어진 신선 위 벽 절편과 살아 있는 성숙가토를 ether 마취후 절제해 낸 신장 절편을 보통 동결검사(frozen examination)를 할 때와 동일한 방법으로, OCT compound를 사용하여 즉시 동결(frozen)한 후, 영하 섭시 20도 이하에서 보관하였다. 사용전 절편을 H&E 염색을 한 후 현미경 검사를 통하여 평활근이 가장 잘 보이는 곳을 선정하고 이 부위를 중심으로 가장 작은 크기의 block를 만든 다음 이것으로 충분한 양의 검사 항원 조직(즉 동결 section slide)을 만들었다.

위에서 만든 검사 항원 조직이 있는 slide와 사용하려고 하는 anti-human immunoglobulin에 적합한 검체 혈청의 역가(titer)를 결정하기 위하여 다음과 같은 방법으로 Table 1과 같은 방법으로 시행하였다.

위 방법에 의하여 검사 항원 조직으로는 rabbit kidney section을 선택하였고, 혈청의 희석 농도는 1 : 10으로 결정하였다.

3) 염색 과정^{1,33,36-37}

(1) 필요한 수의 2-4 μ m 두께의 frozen rabbit section을 실온에 방치한다.

(2) PBS buffer를 사용하여, 검체의 혈청을 1 : 10으로 희석한다.

(3) Wet chamber에서 1 : 10으로 희석된 실험 혈청

Table 1. Titers of serum for fluorescent anti-smooth muscle antibody and fluorescent anti-nuclear antibody with different substrate in CAH, CPH, L.C. and negative controls

titer tissue	1 : 5			1 : 10			1 : 20			1 : 40		
	U*	K**	S***	U	K	S	U	K	S	U	K	S
CAH. cont.	2+	3+	3+	1+	3+	3+	1+	2+	2+	+/-	1+	1+
ANA. cont.	3+	3+	3+	2+	3+	3+	1+	3+	2+	-	2+	1+
L.C. cont.	+/-	3+	1+	+/-	3+	+/-	-	3+	+/-	-	3+	-
Neg. cont.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*U: uterine myometrium, **K: rabbit kidney, ***S: stomach muscle layer.

을 떨어뜨린후 30분간 반응(incubate)시킨다.

(4) PBS buffer로 검사 조직 항원과 반응하지 않은 여분의 실험 혈청을 충분히 닦아낸다.

(5) 여과지를 사용하여 slide를 충분히 건조시킨다.

(6) 여기에 FITC labeled antihuman immunoglobulin을 충분한 양을 도포한다.

(7) 다시 wet chamber에서 30분간 반응(incubate)시킨다.

(8) PBS buffer로 충분히 닦아낸다.

(9) 공기중 건조시킨다.

(10) Buffered glycerol을 이용 cover glass를 덮는다.

(11) 형광현미경하에서 판독한다.

4) 판독 과정

신장편의 세동맥(arteriole)에 있는 평활근층에 형광반응(fluorescence)의 유, 무로(Fig. 1, 3), 항 평활근 항체의 양성 반응 및 음성 반응을 결정하고 뇨세관(tubular) 상피세포(epithelial cell) 핵(nucleus)에 반응 유, 무로(Fig. 2, 3), 항 핵 항체의 양성 반응과 음성을 판독하였다.

만일 이때 항 핵 항체가 동시에 양성이면, 그 검체는 다시 1:20희석액을 만들어 항 핵 항체의 양성 반응과 음성을 최종 결정하였다.

항 평활근 항체가 양성일 때는 다시 그 반응 정도에 따라 판독의 편리를 위하여 연구자 임의로 1, 2, 3, 으로 grading을 하였는데, grade 1은 주변의 음성 부분보다 약하지만 반응을 할 때, grade 2는 뚜렷이 구분이 될 때, grade 3는 강하게 반응 할때로 분류하여 반정량(Semiquantitation)을 시도하였고, 이의 판독

은 매 slide당 2~3초 이내로 완료하도록 하여 광원에 장기간 노출로 인한 형광의 소멸(fading) 영향을 최대한 배제하도록 하였다.

이와같이 grading한 후 각각의 grade에서 임의로 5 검체를 선정 희석(titration)을 시행하여 역가와의 상관 관계를 관찰하였는데 그 결과는 table 2에서 보는 바와 같다. grade 1은 혈청이 1:20과 1:40으로 희석되면, 벌써 음성을 나타냈고, grade 2와 3은 혈청이 1:40이상 1:160까지도 양성을 나타내었으나 그 반응 양상(pattern)은 일정치 않았다. 형광은 광원(light source)에도 영향을 받기 때문에 본실험과 같은 반정량은 주의를 하여 시행해야 하고, 판독자의 주관에 영향을 받을 수 있기 때문에 개관성과 임상적인 연관성을 최대한으로 줄 수 있는 형광의 발색 강도를 결정 언제나 같은 강도에서(cutoff point)에서 판독하도록 주의하여야 한다. 본 연구에서는 전혀 형광을 발하지 않는 것을 음성, 그리고 약간이라도 형광을 발하는 grade 1 이상을 양성으로 판정하여 결과를 정리하였다.

결 과

경미 또는 중등도의 만성 활동성 간염 환자군에서는 Table 5에서 보는 바와 같이 21명 중 18명에서 항 평활근 항체 양성으로 4명에서 항 핵 항체 양성으로 관찰되었다.

중증 만성 활동성 간염 환자 군에서는 Table 4에서 보는 바와 같이 22명 중 모두에서 항 평활근 항체 양성으로 4명에서는 항 핵 항체 양성으로 관찰되었고, 간 경변증 환자군에서는 Table 3에서 보는 바와 같이 22명 중 16명에서 항 평활근 항체 양성으로 1명에서

Table 2. Fluorescence grading and titer

Titer grade	Patient	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160
G. 1	1	1+	—	—	—
	8	+/-	—	—	—
	15	+/-	—	—	—
	37	+/-	—	—	—
	56	—	—	—	—
G. 2	4	2+	1+3	+/-	—
	20	2+	1+	+/-	+/-
	36	2+	1+	—	—
	49	2+	1+	+/-	—
	58	2+	1+	—	—
	23	2+	1+	1+	+/-
G. 3	26	2+	1+	—	—
	33	1+	+/-	—	—
	35	2+	1+	+/-	—
	46	2+	1-	1+	+/-

Table 3. Results of ASA* & ANA** in liver cirrhosis

Patient	ASA	ANA
01(52/F)	1+	—
02(50/M)	—	—
03(70/M)	—	1+
04(/M)	2+	—
05(55/M)	—	—
06(57/F)	1+	—
07(51/M)	—	—
08(55/M)	1+	—
09(/M)	1+	—
10(48/M)	2+	—
11(46/F)	2+	—
12(55/F)	2+	—
13(70/F)	1+	—
14(62/F)	2+	—
15(41/M)	1+	—
16(47/M)	1+	—
17(53/F)	2+	—
18(37/M)	2+	—
19(43/M)	1+	—
20(40/M)	2+	—

* ASA: anti-smooth muscle antibody

**ANA: anti-nuclear antibody (이하 동일함)

Table 4. Results of ASA & ANA in severe CAH patients

Patient	ASA	ANA
21(50/M)	2+	—
22(27/F)	2+	—
23(40/M)	3+	1-
24(37/M)	2+	2-
25(33/M)	2+	—
26(32/M)	3+	—
27(33/F)	1+	—
28(30/M)	3+	—
29(26/F)	3+	—
30(34/M)	2+	—
31(48/M)	3+	—
32(46/M)	2+	—
33(56/M)	3+	1-
34(40/F)	3+	2-
35(43/M)	3+	—
36(/M)	2+	—
37(29/M)	2+	—
38(38/F)	+	—
39(/F)	2+	—
40(/M)	2+	—
41(30/M)	3+	—
42(21/F)	2+	—

* CAH: Chronic active hepatitis
(이하 동일함)

Table 5. Results of ASA & ANA in mild/moderate CAH patients

Patient	ASA	ANA
43(28/F)	1+	-
44(43/M)	1+	-
45(33/M)	1+	-
46(17/M)	2+	-
47(35/F)	2+	-
48(27/M)	-	-
49(20/M)	1+	-
50(/M)	2+	-
51(37/M)	2+	-
52(22/F)	3+	3+
53(32/M)	1+	-
54(25/M)	-	-
55(32/M)	+	-
56(50/M)	-	-
57(34/M)	1+	1+
58(27/M)	1+	-
59(24/M)	3+	3+
60(/M)	3+	3+
61(33/M)	1+	-
62(/M)	2+	-
63(21/F)	1+	-

Table 6. Results of ASA & ANA in CAH* patients

Patient	ASA	ANA
64(33/M)	1+	1+
65(32/M)	-	-
66(34/M)	-	-
67(31/M)	-	-
68(39/F)	1+	1+
69(42/M)	1+	-
70(30/M)	2+	-
71(27/M)	1+	1+
72(32/M)	2+	-
73(35/M)	2+	-
74(43/M)	-	-
75(42/M)	1+	-
76(49/F)	1+	-

* CPH: Chronic persistent hepatitis(이하 동일함)

Table 7. Antinuclear antibody (ANA)

	total	positivity	% pos
liver cirrhosis	20	1	5.0
CAH, severe	22	4	18.1
CAH, mild/moderate	21	4	19.0
CAH	13	2	15.4

Table 8. Anti smooth muscle antibody

	total	positivity	% pos
liver cirrhosis	20	16	80.0
CAH, severe	22	22	100
CAH, mild/moderate	21	18	85.7
CAH	13	9	69.2

Table 9. Efficiency of ASA to differentiate CAH from L.C. and CPH

	CAH	L.C./CPH
Positive	40	25
Negative	3	10

*Predictive value of positive test of CAH=61.5%
 Predictive value of negative test of CAH=76.5%
 Efficiency of ASA to differentiate CAH from L.C. and CPH=48.7%

항 핵 항체 양성으로 관찰되었다.

항 핵 항체의 양성률은 Table 7에서 보는 바와 같이 간 경변증의 경우 50%이고, 중증 만성 활동성 간염의 경우 18.1%이며, 경증 또는 중등도 만성 활동성 간염의 경우 19.0%이었고, 만성 지속성 간염의 경우는 15.4%이었다. 전체적인 만성 활동성 간염의 경우는 18.6%의 양성률을 나타내었다.

항 평활근 항체의 양성률은 Table 8에서 보는 바와 같이 간 경변증의 경우 80.0%이고, 중증 활동성 간염의 경우는 100%이며 경증 및 중등도의 만성 활동성 간염의 경우는 85.7%이었으며, 만성 지속성 간염의 경우는 69.2%이었다. 전체적인 만성 활동성 간염의 양성률은 93.0%였다.

항 핵 항체가 양성인 11명의 환자 모두에서 항 평활근 항체 양성으로 관찰되었다.

고 안

1964년 1979년의 Prince등의⁴⁰⁾ 보고한 바에 의하면 한국의 만성 간염은 Hepatitis B virus에 의한 것이 주원인이며, 박등과 곽등의 보고에 의하면 남, 여 비율은 5:1로, 남성에서 많이 발생한다고 한다^{11,12,14)}. 그 외의 여러 다른 연구자들에 의한 생화학 검사, 혈액 및 혈청학검사 연구결과는 외국과 유사하다^{15-16, 19-20, 26-27,30,41,42)}.

항 핵 항체는 systemic lupus erythematosus나 collagen vascular disease등의 자가 면역 질환에서 흔히 발견되는 자가 면역 항체로 세포의 핵에 존재하는 항원들 즉, particular or soluble nucleoprotein, DNA, Sm antigen, Nuclear ribonucleoprotein, low molecular weight RNA(4~6S), histones등에 대한 항체를 총괄 지칭한다.

항 핵 항체의 가장 좋은 screening검사 방법은 간접형광법으로 알려져 있으며 이를 판독하는데는 반응 양상과 역가의 측정을 겸하는 것이 보통이나 본 연구에서는 비교적 작은 핵을 가지고 있는 rabbit kidney section을 사용하였고, 만성 활동성 및 지속성 간염과 간 경변증에 있어서의 발생 빈도에 중점을 두었기 때문에 정성적인 양성과 음성의 판독으로 만족하였다^{1,33,37)}.

한국인 만성 활동성 간염 환자군에서 항 핵 항체의 양성률은 18.6%로 외국의 60%보다 훨씬 낮았으며, 만성 지속성 간염 환자군에서는 15.4%로 외국의 15~30%의 양성률과 비교해 역시 낮은 듯했다. 간 경변증 환자 군에서는 5%였다.

항 평활근 항체는 원인이 어떠한지 간 세포의 괴사가 동반될 때 발생하는 면역학적으로 근육의 actomycin과 유사한 물질인 간세포의 근육 성분들, 현재까지 알려진 바로는 actin이라고 생각되는 단백질에 대한 항체라고 생각되고 있으며, 인체에 무해하다고 믿어지는 자가 면역 항체이며, 특히 IgG 형은 만성 활동성 간 질환에서 높은 역가(titer)로 발견되는 것으로 알려져 있다. 반면 IgM 형은 간 질환 이외의 여러 질환에서도 많이 발견되고 있다. 이 항 평활근 항체의 임상적 의의는 확실치 않다^{1-3,33-34)}.

한국인 경증내지는 중등도 및 중증울 포함한 만성

활동성 간염 환자군에서 항 평활근 항체의 양성률은 93.0%로, 만성 지속성 간염 환자군의 동 항체 양성률은 60.0%로 관찰되었으며, 외국의 각각 79~90%와 45%보다 높았고, 간 경변증의 경우도 80%의 양성률을 보여주고 있다. 그리고 만성 활동성 간염 특히 중증 군에서는 100%의 양성률을 보여주고, 경미하거나 중등도 만성 활동성 간염 환자 군이 만성 지속성 간염 환자군보다 높은 양성률을 보여주며, 간 경변증군이 만성 활동성 간염군보다 낮은 양성률을 나타내 증을 볼때, 간 세포의 괴사가 만성 활동성 간염에서 가장 심하고, 만성 활동성 간염이 중증일 때 더욱 심하며, 만성 비활동성 간염과 간 경변증에서 덜 심하다고 표현될 수 있지 않겠는가 사료되며, 이는 간 생검 소견에서 관찰 되는 바와 일치하는 듯하여, 항 평활근 항체 검사의 간 세포 괴사 또는 간 세포 손상의 지표로서의 임상적인 응용 가능성을 시사한다.

본 연구에서 연구자 임의로 1, 2, 3의 grade를 정하였는데 이는 형광 현미경 하에서의 판단 기준의 통일성 있는, 가능한 한 주관성이 배제된 판독을 하기 위해서였다. 형광은 광원(light source)에 영향을 받기 때문에 언제나 일정한 광원에서 판독함이 중요하며 또 광원에 장시간 노출시 소멸(fading)되므로 단 시간에 판독함이 필요하다 하겠다.

자가 면역이란 자기에서 생성되는 어느 물질(항원)에 대해 자기 것인지 아닌지 식별하는 능력을 상실하는 것을 의미하나, 자가 면역성 그 자체가 반드시 질병을 유발하는 것은 아니다. 자가 면역과 질병과의 연관성을 증명하고자 할 때, 많은 연구자들이 사용하는 방법은 Koch가 제안한 가설로, 어떤 특정한 조직의 항원이나, 그것의 변화된 항원(altered antigen)에 대한 면역학적 반응을 확인하거나, 동물 실험을 통하여, 그 항원에 대한 면역학적 반응을 유발하여 비슷한 증세를 나타내게 하거나, 실험으로 얻어진 자가 면역학적 반응 물질을 가지고, 그 질병을 정상체에 전이시킬 수 있을 때 자가 면역성 질환이라고 할 수 있다는 것이다¹⁻³⁾.

자가 면역 항체의 병리학적 의미는 대부분 알려져 있지 않으나, 현재까지 알려져 있는 사실은 자가 면역 항체가 질병의 원인이라기 보다는 조직의 변이 내지는 파괴됨에 의하여 생성되는 물질 즉 항원을 제거하기 위한 방어 기전으로 생기는 것이 아닌가 생각되

고 있다¹⁻³⁾.

어떤 질병의 발병시 자가 면역 항체가 대부분의 경우 또는 항상 발견되고 그것이 그 자가 항원에 대한 면역조절기능의 이상(disturbance of immune response)으로 인한 현상이 아니라, 즉 정상적인 반응이라고 가정했을때 만일 그 자가 면역 항체가 그 질병에서 발견되지 않는다면, 그것은 그 질병의 면역 조절기능에 이상이 있음을 의미한다고 할 수 있을 것이다. 다시 말하면, 어떤 질병에서 정상적인 면역 반응 산물인 어떤 항체가 발견되어야 하는데 그 항체가 발견되지 않는다면, 그 항체가 발견되지 않는 기전을 밝히는 것이 그 질병을 면역학적으로 이해하는 즉, 면역 조절기능(immune regulatory function)의 이상을 증명하는 또 하나의 방법이라고 생각된다.

현재까지 알려진 바로는 항 평활근 항체가 질병을 유발하거나 유해하다는 증거는 없으며, 만성 간염에서 polyclonal hypergammaglobulinemia가 관찰되는데 이는 여러 종류의 B형 임파구의 증식으로 생기는 현상으로 알려져 있다. 이 B형 임파구들 중에는 정상적으로 소량이지만, 조직의 정상적인 파괴(catabolism)에 의하여 생성되는 항원에 면역학적으로 반응하는 임파구들이 있다는 증거들이 있다고 보고되고 있다¹⁻³⁾.

본 연구에서 관찰된 바로는 IgG형의 평활근 항체가 대부분의 만성 활동성 간염(또는 간세포의 괴사가 관찰되는 만성 간질환)에서 발견되는데, 만성 활동성 간염 환자에서 오히려 IgG형의 평활근 항체가 음성이면 그 환자의 면역 조절 기능(immune regulatour function)에 이상(disturbance)이 있을 가능성이, 더욱 의심된다. 따라서, 항 평활근 항체 양성인 만성 간염 환자군과 항 평활근 항체 음성 만성 간염 환자군에서 면역 조절 기능의 이상 유, 무를 조사 연구해 보는 것이, 항 평활근 항체의 역할을 이해하고 만성 간염의 자가 면역학적 기전을 이해하는데 도움이 되지 않을까 추측된다.

결 론

1983년 5월부터 만 2년 4개월 간 수집된 한국인 만성 활동성 간염 환자 43명, 만성 지속성 간염 환자 13명과 간 경변증 환자 20명에서 항 평활근 항체의 양

성률을 조사하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 항 평활근 항체의 양성률은 만성 활동성 간염군에서 93.0%였고, 만성 지속성 간염군에서 60.0%, 간 경변증에서는 80.0%이었다.

2) 항 핵 항체의 양성률은 만성 활동성 간염 군에서 18.6%, 만성 지속성 간염에서 15.4%, 간 경변증 환자군에서 5%였다.

3) 항 핵 항체가 양성인 11명 모두에서는 항 평활근 항체가 양성이었다.

4) 만성 활동성 간염과 만성 지속성 간염, 간 경변증을 항 평활근 검사로 감별하기 위한 효용성은 48.7%였다.

이상의 결과로 미루어 항 평활근 항체는 간 세포 손상과의 관련을 시사하며 자가항체의 출현과 면역조절 기능 이상과의 상관관계에 대해서는 더욱 연구되어야 한다고 사료된다.

Acknowledgement

본 연구를 위하여 물심양면으로 큰 도움을 주신 고려대학교 내과학교실 이창홍교수님과 서울대학교 병리학교실 김용일교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Henry John B: *Autoantibodies: Statistics clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 17th ED, 939, 1984
- 2) Kissane, JM: *Immunopathology and Liver, Anderson's Pathology, The C. V. Mosby company, St. Louis, 1985*
- 3) Robins: *Pathologic Basis of Disease, 2nd Edition, Saunders Company, Philadelphia, 1979*
- 4) Scheuer PJ: *Liver biopsy interpretation, Third Edition: A Bailliere Tindall, London, 1980*
- 5) Brugnera M, Bordas JM, Rode's J: *Atlas of laparoscopy and biopsy of the liver, WB Saunders Co., Philadelphia, 1979*
- 6) Bueshenfelde KMZ and Manns M: *Mechanisms of autoimmune liver disease. Seminars in liver disease, 4(1):26-33, 1984*
- 7) Thomas HC, Lok ASF: *The immunopathology of autoimmune and hepatitis B virus-induced Chronic hepatitis. Seminars in liver disease 4(1):36-45, 1984*
- 8) Ishak KG: *Light microscopic morphology of viral*

- hepatitis. *AJCP* 65: 787-824, May, 1976
- 9) Czaja AJ, Davis GS, Ludwig J, Baggenstoss AH and Taswell HF: *Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of Uncertain Etiology. Gastroenterology* 85: 713-7, 1983
 - 10) 김정환, 최동영, 박진영, 정명희: *Active chronic hepatitis 1예. 대한내과학회잡지* 14(6):413-419, 1971
 - 11) 박종일, 김원기, 정태중, 이창수, 최병재: *만성 간염의 임상적 고찰. 대한내과학회지* 19(1):57-60, 1976
 - 12) 박찬일, 이유복, 김동식: *간 생검조직의 임상 및 병리조직학적 연구. 대한병리학회지* 6(1):135-148, 1972
 - 13) 지정희: *한국인 간장질환의 병리조직학적 검색. 대한병리학회지* 5(2):143-147, 1971
 - 14) 콰락오, 김정룡: *만성 활동성 간염례에 있어서의 신병 발증에 관한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지* 19(5): 429-443, 1976
 - 15) 김정만, 이은염, 김순호: *HBsAg 양성 간질환과 HBsAg 음성 간질환에 있어서 일부 혈청 효소 활성에 관한 연구. 대한병리학회지* 16(2):157-164, 1982
 - 16) 이필우: *한국인 virus성 간염례에 있어서의 이형 입과 구 출현에 관한 연구. 대한내과학회지* 17(12):912-916, 1974
 - 17) 김성규, 박상희, 양용석, 유방현: *HBsAg 양성 공혈자의 가족내 간염 바이러스 표식자의 분포에 관한 연구. 대한내과학회지* 26(9):884-890, 1983
 - 18) Bernstein RM, Neubérger JM, Bunn CC, Callender ME, Hughes GRV and Williams: *R:Diversity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic hepatitis. Clinical Experimental Immunology* 55: 553-560, 1984
 - 19) Kronborg IJ, Frazer IH and Mackay IR: *Autoantibodies to liver antigens in chronic liver disease. Journal of Clinical Laboratory Immunology* 9: 207-211, 1982
 - 20) Teugel M, Niessen KH, Berg PA: *Chronic active hepatitis—in childhood—with detection of liver-pancreas specific autoantibodies pediatrics. 140: 30-33, 1983*
 - 21) Baenkler: *Comparative immunology of hepatitis A and B. Acta Hepato-Gastroenterol.* 26:78-83, 1979
 - 22) Scheuer PJ: *Chronic hepatitis; a problem for the pathologist. Histopathology* 1, 5-19
 - 23) Caruana A, Andre C, Zafrani ES, et al: *Serum antibodies against double-stranded DNA in chronic active hepatitis an index of drug induced liver disease?. Lancet* 776, Apr. 12, 1983
 - 24) Cheuer PJ: *Liver biopsy in chronic hepatitis. 1968-78:Gut* 1978, 19, 554-557
 - 25) 서동진, 김정룡: *한국인 급만성 간질환에서의 Immue Adherence Hemagglutination법에 의한 ant-HBs의 양성상. 대한내과학회잡지* 20(5):439-456, 1977
 - 26) 강영민, 김정룡: *한국인 급성 virus성 간염례에 있어서의 Hepatitis-Associated Antigen에 관한 임상 고찰. 대한내과학회잡지* 15(6):335-343, 1972
 - 27) 오세룡, 김정룡: *Hepatitis B antigen(HB Ag)의 침강속도 및 HBsAg-IgM Immune Complex에 관한 연구. 대한내과학회잡지* 17(3):193-200, 1974
 - 28) 김영철, 김장섭, 김시환, 이승모, 심원보, 문한규: *HBsAg 양성 공혈자의 간기능 검사 소결 및 역학적 조사에 관한 연구. 대한내과학회잡지* 28, 1, 1-6, 1984
 - 29) 김신규, 정화순, 김춘원, 박승합, 김기용: *HBs 항원 및 HBs 항체 공존 예와 그 임상적 의의. 대한 병리학회지* 16(3):417-425, 1982
 - 30) Shelton LL, Lee WM, Curtis GM, Arnaud P and Gallbraith RM: *Membrane antigens in chronic Active hepatitis. Clinical Immunology and immunopathology* 28: 135-141, 1983
 - 31) Ballardini G, Ballardini Busachi CA, Bianchi FB and Pisi E: *HBsAg-induced hypertrophic smooth endoplasmic reticulum as a target for liver-kidney microsomal (LKM) antibodies. Clinical Experimental Immunology* 43: 599-604, 1981
 - 32) Husby G, Skrede J and Blomoff JP: *Serum and organ non-specific antibodies in disease of the liver. Scand. J Gastroenterology* 12 : 297, 1977
 - 33) Cherry WB: *Immunofluorescence techniques: (IN Lennette EH Spaulding Etc): Manual of clinical microbiology, 2nd ED, Washington DC, American Society of Microbiology, 1974*
 - 34) Nakamura RM: *Immunopathology. Clinical Laboratory concepts and Methods Boston Little Brown and Co., 1974*
 - 35) Wittingham MB, Irwin J, Mackay IR and Smalley M: *Smooth muscle autoantibody in autoimmune hepatitis. Gastroenterology* 51:409, 1966
 - 36) Deegan MJ, Walker SE, Lovell SE: *Antibodies to double stranded DNA. AJCP* 69: 599-604, 1978
 - 37) Kozin F, Fowler M, Koethe SM: *A comparison of the sensitivities and specificities of different substrates for the fluorescent antinuclear antibody test. AJCP* 74: 785-790, 1980
 - 38) Anthony PP, Ishak KG, Nayak HE, Poulsen HE, Sheuer PH and Sobin LH: *The morphology of cirrhosis. Journal of Clinical Pathology* 31: 395-414, 1978

- 39) 이부성, 최덕현, 송호경, 백승진, 이대연, 이증달 : 간 생검의 진단적 가치. 대한내과학회잡지 21(7): 574-580, 1978
- 40) Prince AM, Gershon R: *The etiology of chronic active hepatitis in Korea. The Yale Journal of Biology and Medicine* 52:159-167, 1979

— Abstract —

Study on the Anti-Smooth Muscle Antibody and Anti-Nuclear Antibody of Chronic Active Hepatitis, Chronic Persistent Hepatitis and Liver Cirrhosis in Korea

Kap No Lee, M.D., Seung Yong Paik, M.D. and Sang Kook Lee, M.D.*

*Department of Pathology and Laboratory Medicine, Korea University and Department of Pathology Seoul National University**

In Korea chronic liver diseases are the important medical issues because of their high incidence, poor prognosis and no available therapeutic resume. It is believed that the etiologic agent of most of chronic liver

diseases in Korea is hepatitis B virus.

To find out the incidence of positivity and to understand the autoantibodies in some of the chronic liver diseases in Korea, anti-smooth muscle antibody and anti-nuclear antibody tests were performed on 43 patient serum with chronic active hepatitis, 13 patient serum with chronic persistent hepatitis and 20 patient serum with liver cirrhosis, who diagnosed by liver biopsies.

The results of the study are summarized as follows:

1) The positivity of anti-smooth muscle antibody in chronic active hepatitis was 93.0%, that in chronic persistent hepatitis 60.0% and that in liver cirrhosis 80.0%.

2) The positivity of anti-nuclear antibody in chronic active hepatitis was 18.6%, that in chronic persistent hepatitis 15.4%, that in liver cirrhosis 5.0%.

3) The test efficiency of anti-smooth muscle antibody to differentiate chronic active hepatitis from chronic persistent hepatitis and liver cirrhosis was 48.7%

The above results suggest that the antismooth muscle antibody may be related to the "necrosis of liver cells", and further studies are needed to fine out any relationship between the autoantibody and the disturbance of immune regulatory function if there is, as this study suggested.

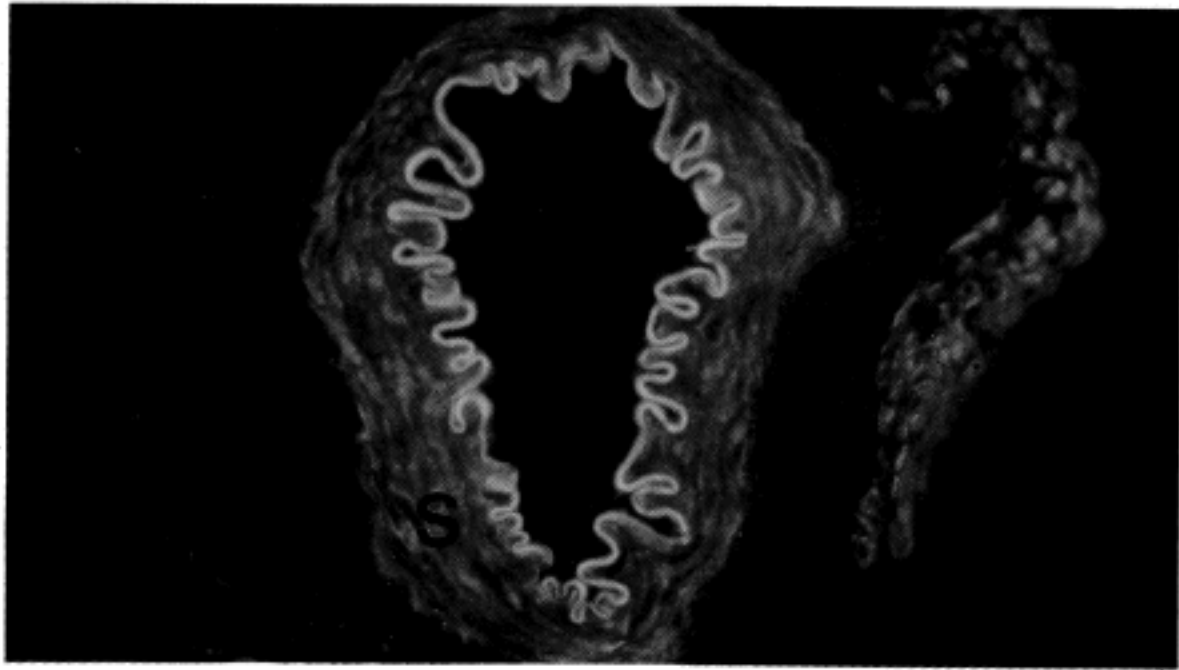


Fig. 1. ASA positive (S) & ANA negative.

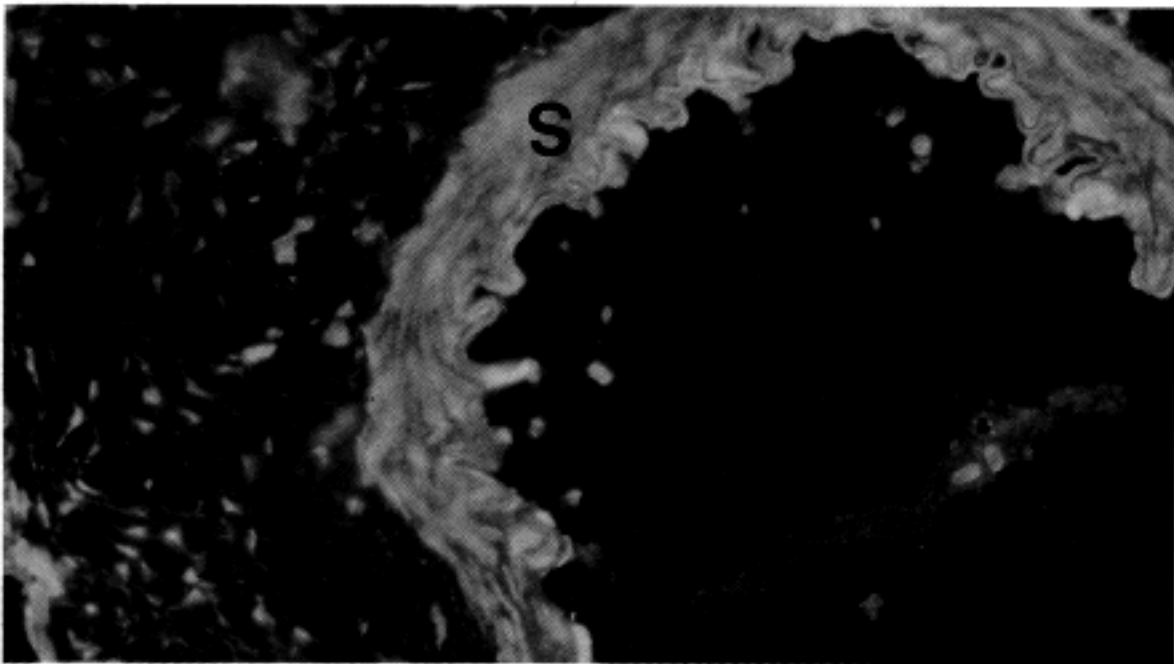


Fig. 2. Both ASA positive (S) & ANA positive (N).

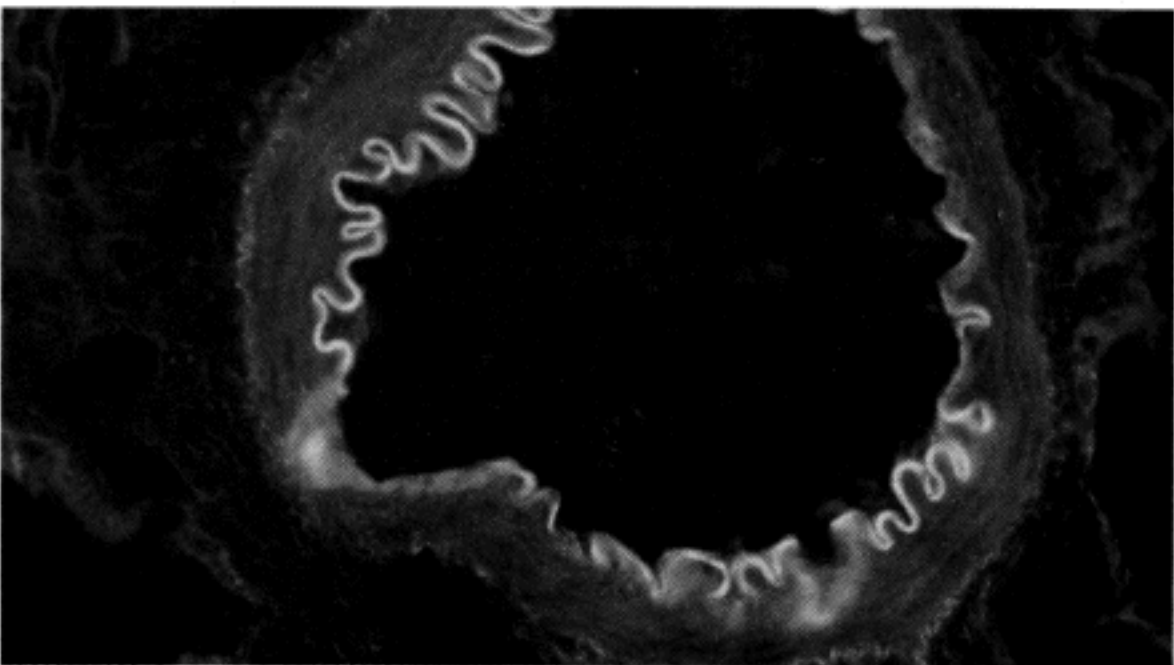


Fig. 3. Both ASA & ANA Negative.