

만성 알코올성 간염에 대한 임상 및 병리학적 검색

부산대학교 의과대학 병리학교실

허 기 영 · 이 선 경

서 론

알코올성 간손상의 분류는 역사적으로 다양한 변천을 겪어 왔으나, 일반적으로 지방간, 알코올성 간염 및 Laennec형 간경변증으로 크게 세 종류로 나누고 있다¹⁻³⁾. 그러나 최근 池上등⁴⁾은 알코올성 간염에서 따로 분류하여 만성 알코올성 간염(chronic alcoholic hepatitis, 이하 CALH라 약기함)라는 용어를 사용하고 그 조직학적 진단 기준을 설정하였으며, 이보다 앞서 Galambos⁵⁾와 Leibach등⁶⁾이 질병단위로 규정지우지는 아니하였지만 유사한 증례들에 대하여 언급한 일이 있었다. 또한 일본 문부성 "알코올과 간" 연구반의 진단기준⁷⁾에 따른 알코올성 섬유증(alcoholic fibrosis)이란 병변도 CALH와 동일한 것으로 생각된다.

池上⁴⁾와 打越⁸⁾의 보고에 의하면 일본인들에게 생기는 알코올성 간염은 임상 및 병리조직학적으로 서구인에서 자주보는 알코올성 간염의 소견과 차이가 있다고 인정된다. 즉 서구형 알코올성 간염에서는 임상적으로 급성경과를 주로 취하며 병리조직학적으로 간실질의 다형핵 백혈구 침윤과 간세포에 Mallory 소체가 비교적 자주 출현하나, 일본인의 알코올성 간염에서는 임상적으로 대부분 만성 경과를 취하며, 간세포의 괴사와 염증세포의 침윤은 적고, 대부분 실질내 섬유 조직 증식만 생기는 것이 특이하다고 하였으며 이러한 증례들에 대해 CALH이라는 진단명을 사용하였다.

한국에 있어서도 도수가 높은 술의 소비량이 많아짐에 따라 알코올성 간 손상의 빈도도 증가되리라고 상정되나, 바이러스성 간염의 높은 빈도 때문에 알코올성 간 손상에 관한 관심이 흐려져 있다. 그리고 간생검 조직에

있어서도 간 상해를 바이러스성 간염으로 부터 감별하는 조직학적 소견들이 아직 잘 확립되어 있지 못하기 때문에 이 질환의 진단에 어려움이 많은 실정이다.

저자는 이런 점에 주목하고, 한국인에 특이하다고 할 만한 CALH의 조직학적 소견의 존재 여부를, 그리고 우리나라에서 비교적 흔히 관찰되는 만성 활동성 바이러스성 간염(chronic active viral hepatitis, 이하 CAVH라 약기함)와 감별 진단에 도움이 될 수 있는 조직학적 소견을 조사하기 위해 이 연구를 계획하였다. 저자는 이 연구에 있어서 바이러스성 간염 또는 기타 독성 물질에 의한 간 상해를 동반하지 아니한 비교적 순수 만성 알코올성 간염만이 생겨있다고 생각되는 증례들을 골라서, 병리조직학적 소견과 아울러 임상소견들의 출현 빈도를 조사하여, CAVH의 소견들과 비교 검토하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

관찰 재료는 1978년 3월부터 1987년 3월까지 만 9년간 부산대학교 의과대학 부속병원 해부병리과에 의뢰된 간생검 조직들중 CALH로 진단된 20예와 CAVH로 진단된 28예이다. CALH 증례들은 병력상 상당한 기간과 양의 음주력이 있고, 혈청 검사상 바이러스성 간염 표지자가 음성이며, 간독성 약물 음복의 병력이 없는 예들이다.

간염 B 바이러스에 의한 CAVH 증례들은 임상적으로 중세와 중후, 그리고 검사실 소견이 이 병의 전형적인 것들이었다.

2. 방 법

재료에서 증례들의 성별 및 연령별 빈도, 중요 임상증상, 그리고 비정상적 검사실 검사소견들의 출현 빈도를

*본 논문의 요지는 1987년 5월 22일 제12차 춘계학술대회에서 발표되었음.

조사하였다.

검사실 검사소견은 내원 당시의 것들이었다. 간 조직들은 파라핀에 포매된 상태로 보관되어 있던 것을 이 연구를 위해 4~6 μ m로 연속절편을 제작하였다. 일반적인 조직소견을 위하여서는 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 실시하였고, 조직화학적 성상을 알기 위해서는 Masson trichrome, reticulin, diastase 소화 후 periodic acid-Schiff (D-PAS), Prussian blue 및 orcein 염색을 시행하여 검경하였다.

3. 성적 처리법

CALH와 CAVH 사이의 비정상적 검사실 검사소견 및 병리조직학적 소견의 출현 빈도를 비교하기 위한 통계적 검정은 각 항목에 대한 빈도수가 5미만인 경우에는 Fisher의 exact probability test를, 5이상인 경우에는 Chi-square test를 이용하였다.

성 적

1. CALH의 성별 및 연령별 빈도

표 1은 CALH 증례의 성별 및 연령별 빈도 분포를 조사한 성적이다. 이 표를 보면 남자가 15예이고, 여자가 5예로서 남녀의 비는 3:1이다. 연령 분포는 20대로부터 60대까지 광범하고, 특별히 빈도가 높은 연령층은 인정되지 아니한다.

2. CALH의 중요 임상증상과 그 빈도 분포

표 2는 CALH 증례에 있어서 중요 임상증상들의 출현 빈도와 그 백분율을 조사한 성적이다. 이 표를 보면 간 비대는 85%, 황달은 75%, 복부둔통은 50%, 발열은 40%, 부종은 30%, 그리고 복수는 20%이다.

Table 1. Frequency distribution of 20 cases of CALH by age and sex

Sex	Age Classes					Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60 \leq	
Male	1	6	2	5	1	15
Female	2	1	0	2	0	5
Total	3	7	2	7	1	20

Abbreviation : CALH = Chronic alcoholic Hepatitis

3. CALH의 중요 검사실 검사소견과 그 빈도 분포

표 3은 CALH 증례들에서 검사된 중요 검사실 소견중 비정상치를 나타낸 항목의 빈도와 그 백분율을 조사한 성적이다. 검사실 소견의 정상범위는 김등⁹⁾의 보고에 따랐다. 이 표를 보면, γ -GTP가 전예에서 비정상치를 나타내었고, SGOT는 95%, SGPT는 75%, alkaline phosphatase 활성치는 65% 그리고 혈청 총 bilirubin치는 60%로 증례의 과반수에서 비정상치를 나타내고 있으며, 혈청 총단백, albumin 및 globulin 농도는 증례의 5~20%에서 비정상치를 나타내고 있다.

Table 2. Frequency distribution of major clinical manifestations in CALH

Manifestations	Frequency	
	Number	Percentage
Hepatomegaly	17	85
Jaundice	15	75
Abdominal pain	10	50
Fever	8	40
Edema	6	30
Ascites	4	20

Table 3. Frequency distribution of major laboratory findings in CALH

Laboratory Tests	Frequency	
	Number	Percentage
γ -GTP (> 70IU/L)	20	100
SGOT (> 40IU/L)	19	95
SGPT (> 40IU/L)	15	75
Alkaline phosphatase (>100IU/L)	13	65
Total bilirubin (>1mg/dl)	12	60
Albumin (< 6gm/dl)	4	20
Total protein (<6gm/dl)	3	15
Globulin (> 4gm/dl)	1	5

Table 4. Frequency distribution of major histopathologic findings in CALH

Findings	Frequency	
	Number	Percentage
Parenchyma		
Fatty change	20	100
Ballooning with coagulation	20	100
Delicate fibrosis	17	85
Bile stagnation	7	35
Hemosiderin pigment	5	25
Mallory body	4	20
Bridging necrosis	1	5
Acidophilic body	1	5
Portal and periportal areas		
Mononuclear cell infiltrate	20	100
Fibrosis	15	75
Blurring of limiting plate	12	60
Neutrophil infiltrate	6	30
Central vein and sinusoid		
Mononuclear cell infiltrate	17	85
Neutrophil infiltrate	15	75
Kupffer cell activation	10	50

4. CALH의 병리조직학적 소견

병리조직학적 변화를 크게 세 영역으로 구분하여 관찰하였다.

첫째, 간 실질의 변화로서 간 세포의 지방변성, 과립상 응고를 동반한 수종성 변성, 섬세한 섬유조직의 증식, 담즙의 울적, 혈철소 침착, 그리고 Mallory 소체 등이 관찰되었고, 둘째, 문맥야 및 문맥야 주위 간질의 변화로서 섬유조직 증식, 단핵구와 다형핵 백혈구 침윤, 그리고 한계판의 불명화(blurring of limiting plate) 등이 관찰되었으며, 셋째, 중심정맥 및 간동의 변화로서 Kupffer 세포의 활성화 그리고 단핵구와 다형핵 백혈구 침윤 등이 관찰되었다. 그 성적은 표 4에 요약하였다.

이 표를 보면 CALH 증례들에서 간 실질의 변화중 간 세포의 지방 변성과 과립상 응고를 동반한 수종성 변성은 전 예에서 나타나 있고, 섬세한 섬유 조직의 증식이 17예(85%)에서 나타나 있으며, 다음으로 담즙의 울적이 7예(35%), 혈철소 침착이 5예(25%)에서, 그리고 Mallory 소체는 4예(20%)에서 관찰되었다. 문맥야 및

Table 5. Frequency distribution of 28 cases of CAVH by age and sex

Sex	Age Classes						Total
	≤19	20-29	30-39	40-49	50-59	60≤	
Male	1	6	7	5	0	3	22
Female	0	2	2	2	0	0	6
Total	1	8	9	7	0	3	28

Abbreviation : CAVH = Chronic Active Viral Hepatitis

Table 6. Frequency distribution of major clinical manifestations in CAVH

Manifestations	Frequency	
	Number	Percentage
Jaundice	13	46
Abdominal pain	8	29
Hepatomegaly	7	25
Fever	3	10
Edema	1	4
ascites	0	0

문맥야 주위 간질 조직의 단핵구 침윤은 전 예에서, 그리고 호중구 침윤은 6예(30%)에서 관찰되어 있다. 문맥야의 섬유조직 증식이 15예(75%), 그리고 간세포 괴사를 동반하지 않은 한계판의 불명화가 12예(60%)이다. 중심정맥 및 간동의 변화를 살펴보면 단핵구 침윤은 17예(85%)에서, 호중구 침윤은 15예(75%)에서, 그리고 Kupffer 세포의 활성화 및 증식이 10예(50%)에서 관찰되었다.

5. CAVH의 성별 및 연령별 빈도

표 5는 CAVH 증례의 성별 및 연령별 빈도 분포를 조사한 성적이다. 이 표를 보면 남자가 22예이고, 여자가 3예로서 남녀의 비는 약 3.7 : 1이다. 연령별 분포는 20대에서 40대 사이에 많이 발생하여 있다.

6. CAVH의 중요 임상 증상과 그 빈도 분포

표 6은 CAVH 증례에 있어서 중요 임상증상들의 출현 빈도와 그 백분율을 조사한 성적이다. 이 표를 보면 황달은 46%, 복부둔통은 29%, 간 비대는 25%, 발열은 10%, 그리고 부종은 4%의 순으로 나타나 있다.

Table 7. Frequency distribution of abnormal laboratory findings in CAVH

Laboratory Tests	Frequency	
	Number	Percentage
SGOT (> 40IU/L)	27	96
SGPT (> 40IU/L)	26	93
γ-GTP (> 70IU/L)	12	43
Total bilirubin (> 1mg/dl)	11	39
Alkaline phosphatase (<100IU/L)	8	29
Total protein (< 6gm/dl)	1	4
Albumin (< 3gm/dl)	1	4
Globulin (> 4gm/dl)	1	4

Table 8. Frequency distribution of major histopathologic findings in CAVH

Findings	Frequency	
	Number	Percentage
Parenchyma		
Liver cell change	25	89
Ballooning degeneration	15	24
Ground glass hepatocyte	11	39
Acidophilic body	10	36
Bridging necrosis	12	43
Liver cell rosette	8	29
Fatty change	3	11
Bile stagnation	2	7
Portal and periportal areas		
Piecemeal necrosis	28	100
Mononuclear cell infiltrate	28	100
Fibrosis	23	82
Central vein and sinusoid		
Kupffer cell activation	10	36
Mononuclear cell infiltrate	10	36

7. CAVH의 중요 검사실 검사소견과 그 빈도 분포

표 7은 CAVH 증례들에서 검사된 중요검사실 소견중 비정상치로 나타난 증례의 빈도와 그 백분율을 조사한

Table 9. Comparison of abnormal laboratory findings between CALH and CAVH

Laboratory Tests	CALH	CAVH	Probability
	No. (%)	No. (%)	
Total protein (> 6gm/dl)	3 (15)	1 (4)	NS
Albumin (< 3gm/dl)	4 (20)	1 (4)	NS
Globulin (> 4gm/dl)	1 (5)	1 (4)	NS
Alkaline Phosphatase (>100IU/L)	13 (65)	8 (29)	P < 0.05
Total Bilirubin (> 1mg/dl)	12 (60)	11 (39)	NS
SGOT (> 40IU/L)	19 (95)	27 (96)	NS
SGPT (> 40IU/L)	15 (75)	26 (93)	NS
γ-GTP (> 70IU/L)	20 (100)	12 (43)	P < 0.01
Total	20 (100)	28 (100)	

Note : NS, no significant.

성적이다. 이 표를 보면 SGOT가 96%, SGPT는 93%, γ-GTP는 43%, 혈청 bilirubin은 39%, alkaline phosphatase는 29%, 그리고 globulin, albumin 농도 및 혈청 총 단백질은 각각 4%에서 비정상치를 나타냈다.

8. CAVH의 병리조직학적 소견

표 8은 CAVH 증례들에서 나타난 중요한 병리조직학적 소견을 관찰하고 그들의 빈도와 백분율을 조사한 성적이다.

이 표를 보면 간 실질의 변화중 간 세포의 손상이 25예 (89%)에서 나타나있다. 그 중 세포질의 수종성 변성 (ballooning degeneration)이 15예 (54%), ground glass hepatocyte는 11예 (39%), 호산성 소체(acidophilic body)는 10예 (36%)이다. 그 다음으로 bridging necrosis가 12예 (43%), 간세포의 rosette 형성이 8예 (29%), 담즙의 울적이 2예 (7%)에서 관찰되어 있으며, 간세포의 지방변성은 단지 3예 (11%)에서만 관찰되어 있다.

문맥야 및 문맥야주위 간질조직의 변화로서 piecemeal necrosis와 단핵구 침윤이 전 예에서, 그리고 문맥야의 섬유조직 증식이 23예 (82%)에서 관찰되었다.

중심정맥 및 간동의 변화로서는 Kupffer 세포의 활성화

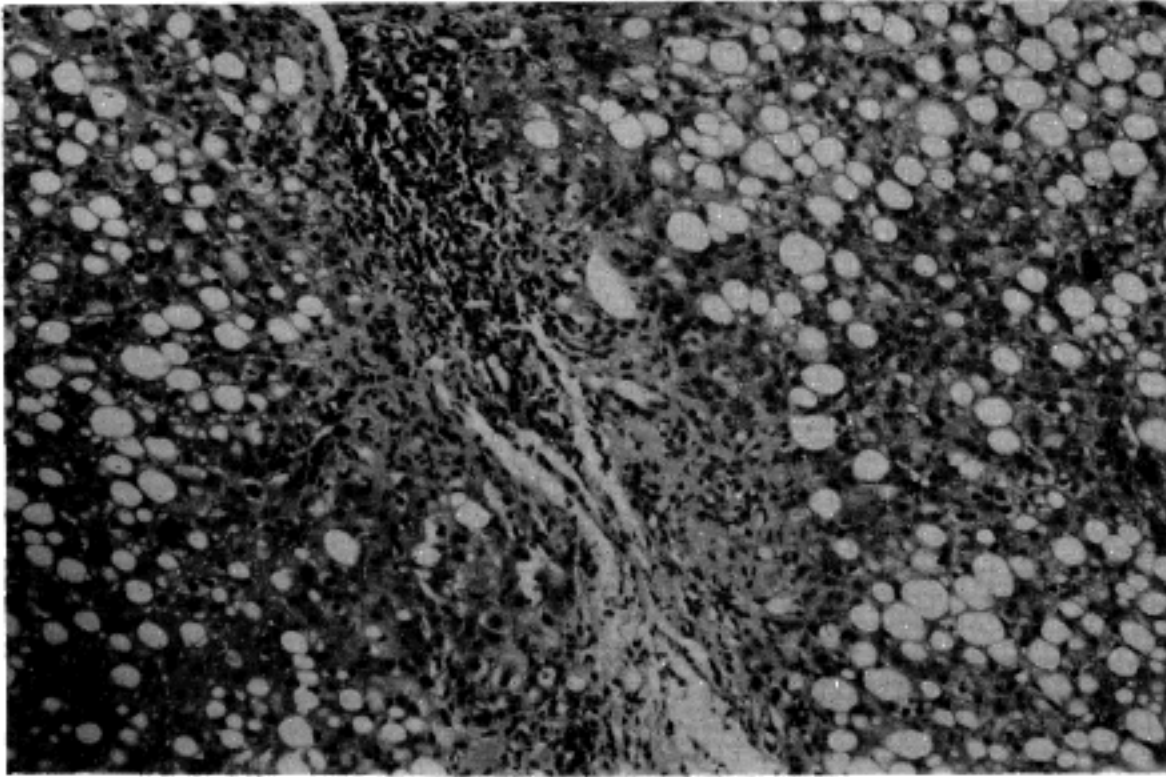


Fig. 1. Section showing fatty change of hepatocytes and blurring of limiting plate in portal area (H & E, X100).

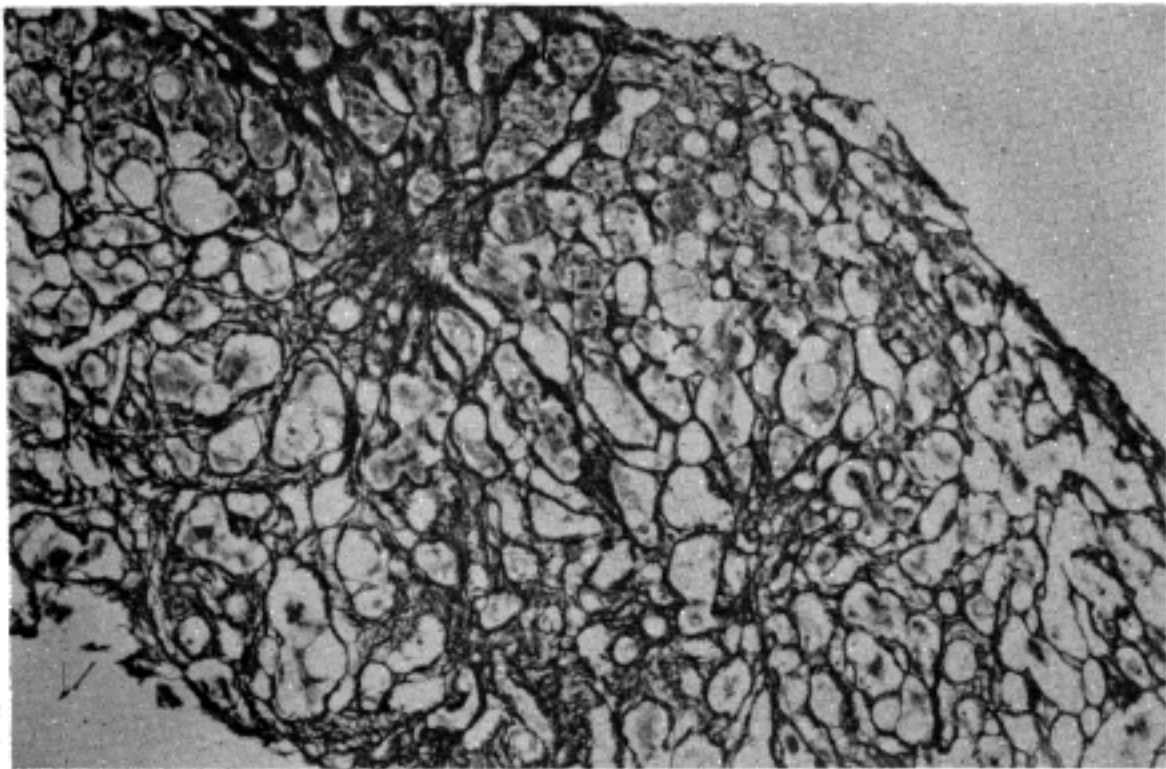


Fig. 2. Section showing delicate parenchymal fibrosis (Reticulin, x 200).

화와 단핵구 침윤이 각각 10예(36%)에서 관찰되어 있다.

9. CALH와 CAVH의 비정상 검사실 소견의 출현 빈도 비교

양 질환들 사이의 비정상 검사실 소견의 빈도비교는 표 9에서 제시되어 있다.

이 표를 보면 8가지 검사항목 중 유의적 차가 인정된 것은 혈청 alkaline phosphatase 활성치와 혈청 r-GTP 활성치이다.

혈청 alkaline phosphatase 활성치 이상은 CALH에서 20예중 13예(65%), CAVH에서는 총 28예중 8예(29%)로서 CALH에서 다소 유의있게 높다($p < 0.05$). 혈청 r-GTP 활성치 이상은 CALH에서 20예중 전 예(100%), 그리고 CAVH에서 28예중 12예(43%)로서 역시 CALH에 매우 유의있게 높은 빈도를 보인다($p < 0.01$).

10. CALH와 CAVH의 병리조직 소견의 비교

양 질환들에서 관찰된 중요 병리조직 소견들의 빈도를 비교한 성적은 표 10에 제시하였다.

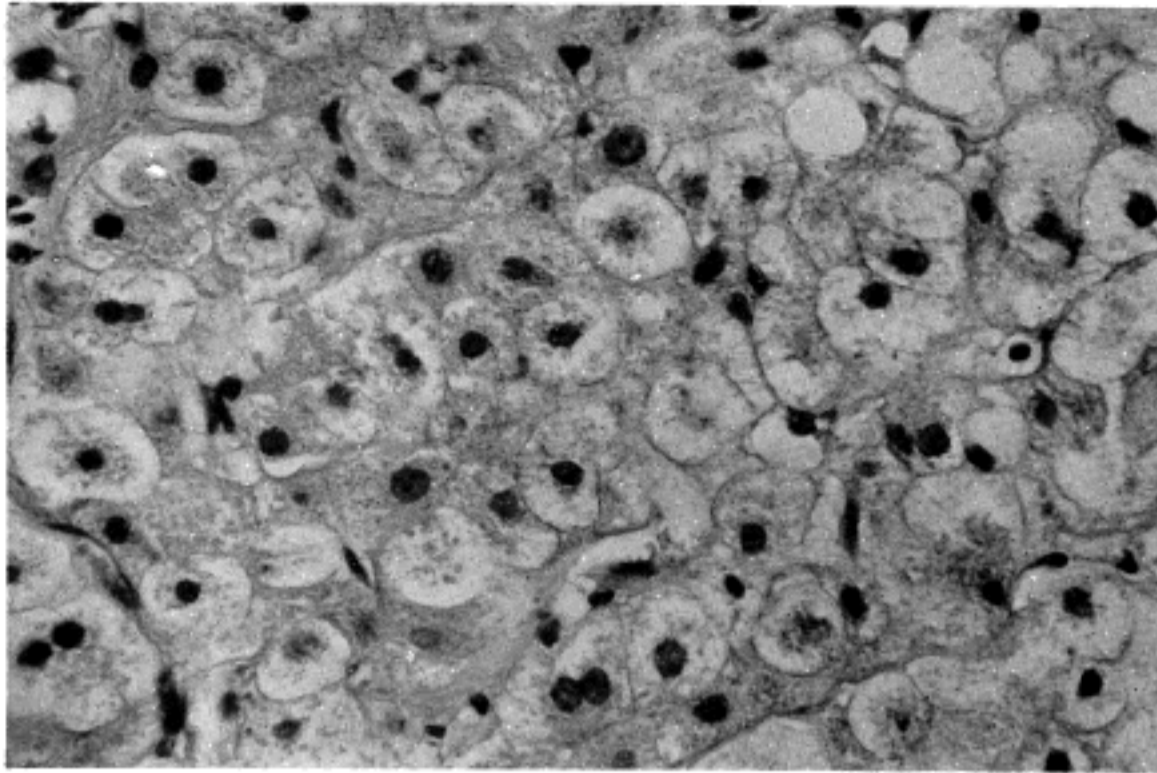


Fig. 3. Section showing cytoplasmic ballooning and coagulation of hepatocytes (H & E, x 400).

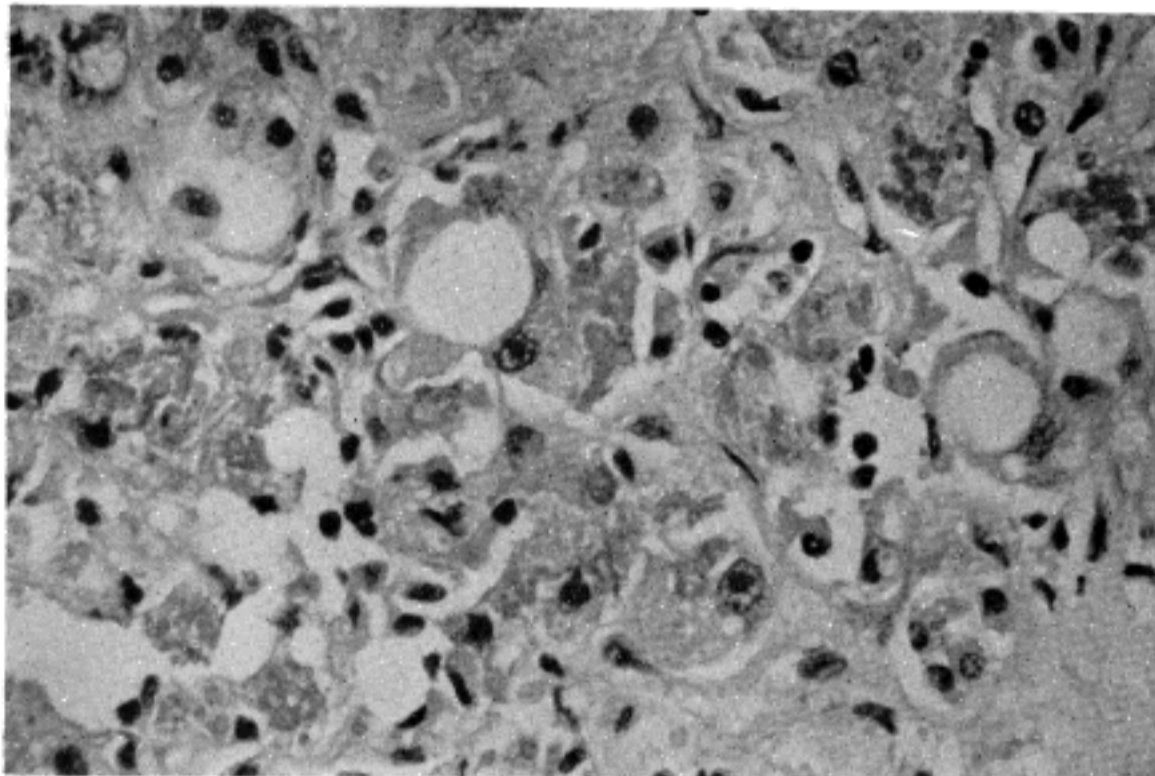


Fig 4. Section showing Mallory bodies in hepatocytes (H & E, x400).

이 표본 보면 간실질의 변화중 간세포의 지방변성과 과립상 응고를 동반한 수종성 변성의 출현 빈도는 CALH에서 각각 100%이고, CAVH에서 각각 11%와 54%로서 CALH에서 매우 의의있게 높고($p < 0.01$), 섬세한 섬유조직 증식의 출현 빈도는 CALH에서 85%, CAVH에서 전혀 나타나지 않아서 역시 매우 뚜렷한 차이를 보인다($p < 0.01$). 담즙 울적과 Mallory 소체의 빈도는 CALH에서 각각 35%와 20%, CAVH에서 7%와 0%로서 CALH에서 의의있게 높다($p < 0.05$).

한편 간세포의 rosette 형성, ground glass hepato-

cyte, bridging necrosis 및 acidophilic body의 빈도는 CAVH에서 각각 43%, 29%, 36% 및 36%로서 CALH보다 통계적으로 의의있게 높다($p < 0.05$ 혹은 $p < 0.01$). 문맥야 및 문맥야 주위 간질의 변화중 한계판의 불명화 빈도는 CALH에서만 60%, 그리고 piecemeal necrosis의 출현 빈도는 CAVH에서만 100%로서 매우 뚜렷한 차이를 보인다($p < 0.01$).

중심정맥 및 간동에서 관찰된 소견중 백혈구 침윤의 빈도는 CALH에서 85%, CAVH에서 36%로서 CALH에서 의의있게 높다($p < 0.05$).

Table 10. Comparison of histopathologic findings between CALH and CAVH

Findings	CALH	CAVH	Probability
	No. (%)	No. (%)	
Parenchyma			
Fatty change	20 (100)	3 (11)	P < 0.01
Ballooning with coagulation	20 (100)	15 (54)	P < 0.01
Delicate fibrosis	17 (85)	0 (0)	P < 0.01
Mallory body	4 (20)	0 (0)	P < 0.05
Bile stagnation	7 (35)	2 (7)	P < 0.05
Bridging necrosis	1 (5)	12 (43)	P < 0.01
Liver cell rosette	0 (0)	8 (29)	P < 0.01
Acidophilic body	1 (5)	10 (36)	P < 0.05
ground glass hepatocyte	0 (0)	10 (36)	P < 0.01
Hemosiderin pigment	5 (25)	4 (14)	NS
Portal and periportal areas			
Leukocyte infiltrate	20 (100)	28 (100)	NS
Fibrosis	15 (75)	23 (82)	NS
Blurring of limiting plate	12 (60)	0 (0)	P < 0.01
Piecemeal necrosis	0 (0)	28 (100)	P < 0.01
Central vein and sinusoid			
Leukocyte infiltrate	17 (85)	10 (36)	P < 0.01
Kupffer cell activation	10 (50)	10 (36)	NS
Total	20 (100)	28 (100)	

Table 11. Significant histopathologic findings and laboratory tests in CALH or CAVH

Histologic Findings	CALH	CAH
	Parenchyma	
Fatty change		Bridging necrosis
Ballooning with coagulation		Liver cell rosette
Delicate fibrosis		Acidophilic body
Mallory body		Ground glass hepatocyte
Bile stagnation		
Portal and periportal areas		
Blurring of limiting plate		Piecemeal necrosis
Central vein and sinusoid		
Leukocyte infiltrate		—
Laboratory tests		
γ-GTP		—
Alkaline phosphatase		—

11. CALH 또는 CAVH의 진단에 있어서 유의적 소견들

이상에서 기술한 성적들 중 의의가 있다고 판정된 것들을 간추려 보면 표 11에서 보는 바와 같다. 표 11을 보면 CALH의 진단에 유의하다고 판정된 것들은 간실질의 변화로서 간세포의 지방변성, 과립상 응고를 동반한 수종성 변성, 섬세한 섬유조직 증식, 담즙의 울적, 그리고 Mallory 소체의 출현이고, 문맥야 및 문맥야 주위 간질조직의 변화로서는 한계판의 불명화이며, 중심정맥 및 간동의 변화로서는 백혈구 침윤이다. CAVH를 진단하는 데 유의하다고 판정된 소견들은 실질의 변화로서 bridging necrosis, 간세포의 rosette 형성, acidophilic body의 출현, 그리고 ground glass hepatocyte의 출현이며, 문맥야 및 문맥야 주위 간질의 변화로서는 piecemeal necrosis이다. 그리고 검사실 검사요목들 중 CALH의 진단에 중요한 것은 혈청 r-GTP 및 alkaline phosphatase 활성치 검사이다.

고찰

일반적으로 알코올에 의한 간경변들은 알코올을 과음하는 사람에게 생기며, 이미 Rubin과 Lieber¹⁰⁾는 baboon과 같은 영장류에 실험적으로 알코올을 음복시킴으로서 사람에게 나타나는 병변과 매우 유사한 병변이 일어나는 것을 관찰하였으나, 그 발생기전은 밝히지 못하였다.

보통 알코올성 간손상은 음주량과 기간, 음주의 방식 및 유전적 인자가 관여 한다고 생각되고 있으며, 이 질환의 발병 기전은 영양장애에 기인한다는 설과 알코올의 간독성에 기인한다는 설등 서로 상이한 두 학설이 있으나, 동물실험^{10,11)}, 임상적 관찰^{12,13)}에서 알코올은 간세포에 대하여 직접적으로 독작용이 있다는 설이 더 유력하다.

알코올성 간 손상이 나타나는 연령분포를 보면 한국에 있어서 차 및 정¹⁴⁾의 보고에 따르면 30대부터 70대까지 다양하며 40대에서 높은 빈도를 나타낸다고 보고하였고, 일본에 있어서 藤澤¹⁵⁾의 보고에 따르면 CALH의 평균연령은 40대 중반 이라고 보고하였다.

저자의 성적 1을 보면 20대부터 60대까지 걸쳐 발생하고 있으며, 30대와 50대 사이에 약간 빈발하나 특별히 빈도가 높은 연령층은 인정되지 아니하였다.

알코올성 간손상에 있어서 성별 분포를 보면 대부분이 남자에서 발생한다는 사실은 일반적으로 공통적인 소견인 것 같다. 그러나 Edmondson등¹⁶⁾의 보고에 의하면 알코올성 간상해의 한 조직소견인 경화성 초자양 괴사 (sclerosing hyaline necrosis)을 보여준 부검 및 생검예의 남녀비는 1.4 : 1로서 여자에 있어서도 상당한 비율을 차지하였다. Krasner등¹⁷⁾은 술을 같은 양, 같은 기간동안 마셔도 자가 면역성이 강한 여자에서 더 흔히 발생한다고 하면서, 알코올성 간손상에 면역반응의 관련성을 강하게 시사 하였다.

저자의 성적 10에서도 남녀의 비는 3 : 1로서 여자에 있어서도 빈도는 낮지만 발생한다는 사실은 위에 기술한 이유 외에, 최근 여성 음주자가 증가하는 것으로 추측된다.

CALH의 중요 임상증상에 관한 보고¹⁸⁾를 보면 CALH의 임상증상은 virus 혹은 toxin에 의한 간염과 유사하나, 압통을 동반한 간비대와 발열이 의미있고, 藤澤¹⁵⁾

澤¹⁵⁾가 관찰한 CALH 증례들의 임상증상 중 간비대가 90%, 황달이 46% 그리고 복수가 18%에서 나타나 저자의 성적과 거의 일치하였다.

저자의 성적 3을 보면 CALH의 검사실 검사소견들 중 과반수의 환자에서 비정상치를 나타낸 항목들은 r-GTP, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase 및 총 bilirubin치 등이었다. CALH의 검사실 검사 소견에 관한 문헌들^{15,18)}에서도 저자가 지적한 검사 항목들이 CALH를 진단하는데 도움이 된다고 보고되어 있다. 저자의 성적 9를 보면 CAVH와 비교해서 통계적으로 유의적 차가 인정된 CALH의 검사실 검사항목은 r-GTP 활성치와 혈청 alkaline phosphatase 활성치였다. 따라서 CALH의 진단에 있어서 이 두 검사 항목이 중요하다고 인정된다. r-GTP 및 alkaline phosphatase 활성치들의 변동은 간내 담관계의 질환과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다^{19,21-23)}. 특히 r-GTP는 간세포암, 간경화증, 간내 담관 증식, 그리고 알코올 중독과 phenobarbital 등의 투여 후에도 상승한다¹⁹⁻²¹⁾. 그래서 이 물질은 간의 여러가지 질환시에 상승되는 것으로 이해되며, 또한 alkaline phosphatase 활성치는 세담관 주위 간세포 및 섬유 아세포에서 합성되며, 담즙 유출로의 폐쇄 정도와 비례하여 상승한다고 알려져 있다^{19,21-23)}. 이런 보고들과 저자의 성적을 아울러 생각하면 r-GTP와 alkaline phosphatase 활성치의 변동은 다 같이 담관증식, 담즙의 울적 또는 알콜 중독을 감별 진단하는데 유의한 것으로 생각된다.

저자의 성적 10과 11에서 CALH의 비교적 특징이라고 할 만한 병리학적 소견들은 실질의 변화로서 간세포의 지방변성, 과립상 응고를 동반한 수종성 변성, 간세포 주위 섬세한 섬유조직증식, 담즙의 울적, 그리고 Mallory 소체등이었고, 문맥야 및 문맥야 주위 간질 조직의 변화로서는 한계판의 불명화였으며, 중심정맥 및 간동의 변화로서는 백혈구 침윤이었다.

Lieber와 Rubin¹²⁾는 ethanol의 간에 대한 영향을 연구 하기 위해 비음주자들에게 동질성의 충분한 식사를 제공하면서 ethanol을 음복시킨 결과 전 예에서 지방간이 관찰 되었고, 상당한 양의 단백질 및 choline을 동시에 투여해도 지방간이 생기는 것을 관찰하고 알코올성 간상해의 기전은 ethanol의 직접적인 간 독성이라고 주장 하였다. 지방 변성이 생긴 간세포들에서는 전자현미경적으로 mitochondria의 종대와 myelin 변성이 관찰

되며²⁴⁾, 보통 이러한 지방변성이 생긴 간세포들은 큰 지방세포를 형성하여 자주 염증 반응을 동반하기도 한다²⁵⁾. Miquel등²⁶⁾은 알코올성 간질환에서 간세포의 세포질 과립상 응고는 Mallory 소체의 출현 빈도보다 높아서 진단적 가치가 있다고 하였다. Mallooy 소체는 1911년 최초로 기술되어 알코올성 간 손상의 특이한 소견이라고 알려졌으나, 최근 다른 질환에서도 관찰되기 때문에 알코올성 간손상을 지적하는 특이 소견은 아니라고 알려지게 되었다^{27,28)}. 그러나 이 소체의 출현 부위와 수반된 주위 조직의 변화를 고려하면 매우 진단적인 가치가 있다고 할 수 있다. 간소엽의 중심대, 특히 중심 정맥 주위에 있는 간세포에 이 소체가 나타나고 이런 세포의 주위에 백혈구의 침윤 및 섬유조직의 증식이 나타나는 경우에는 알코올성 간상해일 가능성이 높다²⁹⁾. 알코올성 간염에서 Mallory 소체의 출현 빈도는 연구자에 따라 12%에서 100%까지 광범위하며^{30,31)} 저자의 관찰에서는 20%의 출현 빈도를 보였다. Mallory 소체와 환자의 예후 관계는 학자에 따라 견해가 다른데, 이 소체의 출현은 불량한 예후를 지적 한다는 견해³²⁾가 있는 반면, 환자의 예후와는 무관하다는 견해³³⁾도 있다. CALH의 특징적인 소견이라고 지적된 간 실질내의 섬유조직 증식은 奥乎등³⁴⁾이 제안한 알코올성 간장애의 진단 기준에 따르면 3가지의 형태가 있다. 즉 중심정맥 주위성 섬유조직 증식(pericentral fibrosis), 간세포 주위성 섬유조직 증식(pericellular fibrosis), 그리고 Glisson 초로부터 실질내로 파급되는 성상 섬유조직 증식(stellate fibrosis) 등이다. 저자가 관찰한 바에 의하면 대부분의 경우 섬유조직 증식은 간소엽 중심대에 나타나 중심정맥으로부터 방사상으로 뻗어 나가는 형태를 취하며, 때로는 문맥야와 연결되기도 하였다. 심한 경우에는 간소엽을 분할하기도 하였다.

Popper와 Lieber³⁵⁾도 영장동물에 실험적으로 알코올을 대량 장시간 음복시켜 이러한 섬유조직 증식을 증명할 바 있다. 이러한 섬유조직 증식이 생기는 기전에 관한 연구가 많이 있다. 그 중 유력시 되는 것은 Kent등³⁶⁾의 연구인데, 그들의 주장에 의하면 간동주위에 있는 lipocyte 혹은 Ito 세포가 자극을 받아 섬유조직 증식을 일으킨다. 저자의 관찰 성적에서도 간 실질내 섬유조직 증식이 85%의 출현빈도를 나타내어 CAVH의 성적과 비교하여 볼때 높은 진단 가치가 있다고 판정되었다.

저자의 관찰에서 문맥야 및 문맥야 주위 간질의 변화

중 중요한 것은 한계판의 불명화, 단핵구 침윤 및 섬유성 확대를 들 수 있다. 打越³⁷⁾도 세망섬유의 증식에 의한 한계판의 불명화를 CALH의 최대의 특징이라고 주장하였다. 이 변화는 CAVH의 특징적 소견인 piecemeal necrosis와는 간세포의 괴사 및 심한 염증 반응을 동반하지 않는 점에서 구분된다.

이상에 소개한 문헌과 저자의 관찰 성적에 의거하면, CAVH와의 감별점에 중점을 둔 CALH의 중요한 병리조직학적 변화는 간 실질의 변화로서는 간세포의 지방변성, 과립상 응고를 동반하는 수종성 변성, 섬세한 섬유조직 증식, 그리고 Mallory 소체 등이고, 문맥야 및 문맥야 주위 간질 조직의 변화로는 한계판의 불명화이며, 중심정맥 및 간동의 변화로서는 백혈구 침윤이라고 판정되었다.

요 약

저자는 만성 알코올성 간염에서 관찰된 임상 및 병리조직학적 소견들 중 이 질환의 진단에 유의성이 있는 것들을 조사하기 위하여 본 연구를 시도하였다. 저자는 과거 9년간 부산대학교 의과대학 부속병원 해부병리과에서 진단된 CALH 20예 및 CAVH 28예를 대상으로 성별 및 연령별 빈도, 중요 임상증상, 검사실 소견 및 병리조직학적 소견들을 비교분석 하였다. 이렇게 하여 얻은 성적을 다음과 같이 요약한다.

CALH는 남자가 15예, 여자가 5예로서 남녀비는 3:1이었고, 연령분포는 20대로 부터 60대까지 광범 하였으며, CAVH의 성별 및 연령별 빈도에 비교하여 특이한 점이 인정되지 아니하였다. CALH의 중요 임상증상은 간비대(85%), 황달(75%) 및 복부둔통(50%) 이었는데, CAVH의 임상증상과 비교하여 특이한 점이 발견되지 아니하였다.

첫 진단시 CALH의 비 정상치를 나타낸 중요 검사실 소견은 혈청 r-GTP 활성치(100%), SGOT(95%), SGPT(75%), 혈청 alkaline phosphatase 활성치(60%) 및 혈청 총 bilirubin 농도(60%)였다. CAVH의 검사실 소견과 비교하여 이 질환의 진단에 도움이 된다고 인정된 항목은 혈청 r-GTP 및 alkaline phosphatase 활성치였다. CALH 예들의 간실질에서 관찰된 병리조직학적 소견들 중 CAVH의 소견들과 비교하여 유의적이라고 판정된 것들은 간세포의 지방변성(100%), 과립

상 응고를 동반한 수종성 변성(100%), 섬세한 섬유조직 증식(85%), 담즙의 울적(35%), 그리고 Mallory 소체의 출현(20%)이었으며, 문맥야 및 문맥야 주위 간질조직에서 관찰된 유의적인 병리조직학적 소견은 한계판의 불명화(60%)이었다.

참 고 문 헌

- 1) Robbins SL, Kumar V: *Basic pathology*. 4th edition. Philadelphia, WB Saunders 1987, p 584
- 2) Roderick NMM, Peter PA, Peter JS: *Pathology of liver*. Edinburg London and New York, Churchill livingstone, 1979, p 232
- 3) Peter JS: *Liver biopsy interpretation*. 3rd edition. London Balliere Tindall, 1980, p 75
- 4) 池上文昭, 打越敏 : 慢性アルコール性肝炎. *Medicina* 17:888, 1980
- 5) Galambos JF: *Alcoholic hepatitis; Its therapy and prognosis*. In *progress in liver disease*, Vol. IV, New York, Grune and Straton, 1972, p 567
- 6) Leibach WK: *Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis*. In *Alcoholic Liver Pathology*, editor Khama JM, Israel Y, Kalant H, 1975, p 1
- 7) 式内重五郎他 : わが國における アルコール性肝炎障害の實態 —全國集計の成績から—. *日消誌* 76:2178, 1979
- 8) 打越敏之 : 肝生檢における 慢性 アルコール性 肝障害の診断とその 鑑別(I). *病理と臨床* 3:520, 1985
- 9) 김성률, 손한철, 김순호 : 임상검사실 성적으로 부터 여러가지 통계적 방법들에 의하여 정한 몇가지 중요한 임상 간 기능 검사의 정상치들. *대한병리학회지* 18: 57, 1984
- 10) Rubin E, Lieber CS: *Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcoholic in primates*. *N Engl J Med* 290:128, 1974
- 11) Rubin E, Bacchin P, Gang H, et al: *Introduction and inhibition of hepatic microsomal and mitochondrial enzymes by ethanol*. *Lab Invest* 22:569, 1970
- 12) Lieber CS, Rubin E: *Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet*. *Am J Med* 44:200, 1968
- 13) Rubin E, Lieber CS: *Alcohol-induced hepatic injury in non-alcoholic volunteers*. *N Engl J Med* 278:869, 1968
- 14) 차상복, 정환국 : 한국인의 alcohol성 간질환. *카톨릭 대학 의학부 논문집* 31:85, 1978
- 15) 藤澤測 : アルコールによる 肝障害—臨床, 病理と臨床 5(8):853, 1987
- 16) Edmondson HA, Peter RL, Reynolds TB: *Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic: A recognizable clinical syndrome*. *Ann Intern Med* 59:646, 1963
- 17) Krasner N, Davis M, Portmann B, Williams R: *Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain: relation to sex and sign of autoimmunity*. *British Medical Journal* 2:1497, 1977
- 18) Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th edition. New York, McGraw-Hill book company, 1987, p 1341
- 19) Tietz NW: *Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 717
- 20) 안용모, 이귀남, 이삼열 : Gamma-Glutamyl Transpeptidase 활성도의 임상진단적 의의에 관한 연구. *대한병리학회지* 13:179, 1979
- 21) 김경선, 전동석, 김재승, 김재식, 김종명 : 간담도 질환의 진단에 있어서 GGT, ALPI 및 LDH의 가치. *경북의대잡지* 23(2):325, 1982
- 22) 정상건 : 백서에 있어서 총수담관 결찰후 혈청 및 간조직 r-GTP 활성도의 변동에 관한 연구. *부산의대학술지* 26(3):109, 1986
- 23) 이철, 이선경 : 속발성 담즙성 간경변증 백서에 있어서 담도계 효소의 조직화학적 연구(인쇄중).
- 24) Svoboda DJ, Manning RT: *Chronic alcoholism with fatty metamorphosis of the liver: mitochondrial alterations in hepatic cells*. *Am J Pathol* 44:645, 1964
- 25) Christoffersen P, Braendstrup O, Juhl E, Poulsen H: *Lipogranulomas in human liver biopsies with fatty change*. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Section A* 79:150, 1971
- 26) Miquel B, Antoni B, Josep AB, Joan R: *Giant mitochondria in hepatocytes: a diagnostic hint for alcoholic liver disease*. *Gastroenterology* 73:1383, 1977
- 27) Reppar JT, Peters RL, Edmondson HA: *Electron and light microscopy of sclerosing hyaline necrosis of the liver. The development of alcoholic hyaline bodies*. *Lab Invest* 12:1138, 1963
- 28) Peters RL, Reynolds TB: *Hepatic changes simulating alcoholic liver disease, post-jejunal bypass*. *Gastroenterology* 65:564, 1973
- 29) Edmondson HA, Peters RL, Franke I HH: *The early stage of liver injury in the alcoholic*. *Medicine*

46:119, 1967

- 30) Popper H, Szanto PB: *Fatty liver with hepatic failure in alcoholics. J Mt Sinai Hosp* 24:1121, 1957
- 31) Christoffersen P, Nielsen K: *The frequency of Mallory bodies in liver biopsies from chronic alcoholic. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Section A.* 79:274, 1971
- 32) Kern WH, Mikkelsen WP, Turrill FL: *The significance of hyaline necrosis in liver biopsies. Surg Gynec Obstet* 128:749, 1969
- 33) Harinasuta U, Zimmerman HJ: *Alcoholic steatonecrosis: Relationship between severity of hepatic disease and presence of Mallory bodies in the liver. Gastroenterology* 60:1036, 1971
- 34) 奥平 雅彦, 涉谷 明陸: *アルコールによる 肝障害—病理, 病理と臨床* 5(8):861, 1987
- 35) Popper H, Lieber CS: *Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the Baboon. Am J Pathol* 98:695, 1980
- 36) Kent G, Gay S, Inouye T, Bahu R, Minick OT, Popper H: *Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. Proceedings of the National Academy of Sciences* 73:3719, 1976

— Abstract —

A Clinicopathologic Study on Chronic Alcoholic Hepatitis

Gi Yeong Huh, M.D. and Sun Kyung Lee, M.D.

Department of Pathology,

College of Medicine, Pusan National University

This study was undertaken to evaluate the significant diagnostic points of chronic alcoholic hepatitis (CALH)

among clinicopathologic findings observed. The specimens used in this study were 20 cases of CALH and 28 cases of chronic active viral hepatitis (CAVH), which were diagnosed at our University Hospital during 9 years period from 1978 to 1987.

In these cases, comparative analysis of age and sex distribution, major clinical manifestations, and laboratory and histopathologic findings was performed.

The results obtained were summarized as follows:

Among 20 cases of CALH, the sex distribution was 15 in male and 5 in female with a ratio of 3:1. The range of age distribution was wide from third to seventh decade. There was no recognizable special point about the age and sex distribution of CALH, compared with cases of CAVH. Major clinical manifestations of CALH were hepatomegaly (85%), jaundice (75%) and abdominal pain (50%). Also there was no recognizable special point about the major clinical manifestations of CALH, compared with cases of CAVH.

Abnormal values of major laboratory items in CALH were observed in activities of serum r-GTP (100%), SGOT (95%), SGPT (75%) and serum alkaline phosphatase (60%), and total serum bilirubin (60%).

Compared with CAVH in major laboratory findings, the significant diagnostic items of CALH were the activities of serum r-GTP and alkaline phosphatase.

The characteristic histopathologic findings of CALH, which were compared with CAVH and observed in liver parenchyma, were fatty change (100%), cytoplasmic ballooning and coagulation (100%), delicate fibrosis (85%), bile stagnation (35%), and Mallory bodies (20%), and that observed blurring of limiting plate (60%) in portal and periportal areas.

Key Words: Chronic alcoholic hepatitis, chronic active viral hepatitis