

## 간경변증의 원인적 분류와 형태학적 특성

- 간생검 조직을 대상으로 -

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실\*

한 은 경 · 박 찬 일 · 이 상 인\*

### 서 론

간경변증은 만성간질환의 말기상태로 원인과 생성기전 및 형태가 다양하며, 세계보건기구(WHO)는 간경변증을 미만성 간손상과 그 결과 섬유화와 간세포의 재생결절이 초래되는 질환으로 정의하고 있다<sup>1,2</sup>. 그러나 간경변증을 분류함에 있어서 진행된 경우 원인을 추정할 수 있는 조직학적 소견들이 소실되고 다른 검사 방법들을 동원하여도 항상 원인적 진단이 가능하지 않기 때문에 원인적 분류에는 많은 어려움이 따르며, 또한 간경변증은 정적인 병변이 아니라 간실질의 파괴와 재생의 반복적 진행으로 말미암아 일정하지 않기 때문에 결절의 크기에 따른 형태학적 분류는 별 의미를 제공하지 못한다. 따라서 의료기관이나 학자들마다 분류형식이 일정하지 않을 뿐 아니라<sup>3-6</sup> 상술한 바와 같은 문제점이 있음에도 불구하고 국내의 문헌들을 보면 대체로 원인적 또는 형태학적 분류의 어느 한 쪽에 치중된 경향이 있다<sup>7-11</sup>.

알려진 간경변증의 원인으로는 B형 간염바이러스(HBV)성 간염, 만성 lupoid 간염, 간독성 약물에 의한 간염과 같이 만성활동성간염(CAH)을 유발하는 간질환; 만성과다음주, 장관 우회로술등의 영양성 간질환; 원발성 담즙성 간경변증, 선천성 간외담도 폐쇄증, 담관기생충등의 간내외담도 폐쇄성 질환; 원발성 혹은 이차성 혈색소증; 알파-1-항트립신 결핍증, Wilson병, galactosemia 등의 유전적 대사장애성 질환; 만성정맥

유출폐쇄등 여러가지가 있으나, 우리나라에서는 HBV에 의한 피사후성 간경변증이 대부분을 차지하여<sup>8,11</sup> 알코올성 간경변증이 대부분인 서구와는 그 원인이 매우 다르다는 점에서 국내 예를 대상으로 한 원인적 분류의 필요성을 느낀다.

그러므로 저자들은 생검 간조직에서 간경변증으로 진단된 예들을 대상으로 임상적 소견의 검토와 병리조직학적 검사를 통한 원인적 분류를 시행하는 한편 우리나라 간경변증의 대부분을 차지하는 피사후성 경변증을 중심으로 과사-염증 활성과 결절의 크기를 비교함으로써 바람직한 병리학적 진단형식을 모색하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

### 연구재료 및 방법

#### 1. 연구재료

연구재료로는 1980년부터 1988년까지 만 9년동안 연세대학교 의과대학 병리학교실에서 판독한 간생검조직 중 간경변증으로 진단되었던 369예를 대상으로 하였다. 생검 간조직은 모두 복강경검사(300예) 또는 개복술(69예)시에 침생검 또는 췌기생검으로 얻은 것이므로 임상기록지 검토로 간표면의 형태를 알 수 있었다.

#### 2. 연구방법

1) 임상기록 검토 : 환자의 임상기록을 검토하여 원인적 분류에 도움이 되는 수혈, 음주 및 간독성약물 복용 경력, 혈청 HBV 표지자, 자가면역항체, 담도조영술 및 기생충검사소견, 각종 유전적질환의 유무등을 조사하였으며, 형태학적분류에 도움이 되는 복강경 검사 또는 개복술시의 간표면소견을 조사하였다.

2) 조직학적 검색 : 병리조직학적 검색을 위하여는

\* 본 연구의 요지는 1989년 제41차 대한병리학회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

본 연구는 1988년 및 1989년도 연세의료원 의학학술비로 이루어졌음.

10% 중성포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 블록을 이용하였으며, 5 $\mu$  두께의 연속절편을 만들어 일반적인 조직학적 소견을 보기 위한 hematoxylin-eosin 염색, 섬유화를 보기 위한 Masson의 trichrome 염색, 조직내 철분침착을 보기 위한 Prussian blue 염색, 간세포내 HBsAg과 구리결합단백 침착을 보기 위한 Victoria blue 염색을 시행하였으며, 필요에 따라서 Gomori의 망상섬유염색, periodic acid schiff (PAS) 또는 diastase-PAS 염색을 추가하였다.

**3) 결절의 크기에 따른 간경변증의 분류방법 :** WHO의 분류기준에 따라서 거의 모든 결절이 3mm이하로 비교적 균일한 경우를 소결절형으로, 결절의 대부분의 직경 3mm이상인 경우를 대결절형으로 분류하였으며, 크고 작은 결절들이 혼재된 경우 혼합결절형으로 하였다. 복강경검사나 개복술시의 간표면 소견과 현미경하의 결절크기가 상이할 때에는 전자를 우선으로 하였다.

**4) 간경변증의 원인적 분류 방법 :** 간경변증의 원인적 분류를 위하여는 임상기록상의 각종 경력과 임상검사 소견들을 위주로 하였으나, 조직학적 검색상 이들 뒷받침하는 소견이 확실하지 않은 것은 원인불명의 간경변증에 포함시켰다. 알코올성 간경변증에는 만성음주경력(최근 2년이상, 일주일에 5일이상, 하루 평균 45gm이상)이 있는 환자중에서 다음과 같이 조직학적 증거가 있는 경우만 포함시켰다. 즉, 간조직의 조직학적 검색상 지방변성을 1+ (25%미만의 간세포에 지방변성이 있을때)부터 4+ (75%이상의 간세포에 지방변성이 있을때)로, 그리고 소엽내의 교원섬유화를 Brunelli 등<sup>1)</sup>에 따라 0~3 등급으로 나누고, 포말변성, 소엽중심부의 중성백혈구 침윤, Mallory 소체, 거대미토콘드리아 및 철분침착이 있을때 각 1점씩을 부여하여 총 12점중 3점 이상인 경우에 알코올성 간질환의 조직학적 증거가 있는 것으로 간주하였다. 혈청 HBsAg이 음성인 경우에는 다른 B형 간염 바이러스 표지자들의 양성여부에 관계없이 모두 B형 바이러스성 간경변증에서 제외하였다.

**5) 괴사후성 간경변증의 활성화도 :** 괴사후성 간경변증에 있어서는 괴사-염증의 정도를 기준으로 재생결절의 활성화도와 섬유격막의 활성화도를 조사하였다. 재생결절의 활성화도는 간정맥동의 림프구 증가 및 Kupffer 세포의 증식, 초점괴사, 호산성괴사의 유무 및 정도에 따라 0-4 등급으로 나누었고 섬유격막의 활성화도는 격막과 결절경계부의 염증세포 침윤에 의한 결절변연부의 불규칙화만

있을 때를 1점, 소수의 piecemeal 괴사가 변연부 근처에 있을 때를 2점, 심한 piecemeal 괴사로 인한 bridging이 있는 경우를 3점으로 하였다.

이와같은 방법으로 결정한 섬유격막의 활성화도를 결절의 크기, 혈청 HBeAg 양성여부 및 혈청 AST/ALT 치와 비교하였다.

**기 타 :** 또한 알코올성 간경변증에 있어서 혈청 HBsAg 양성여부에 따른 차이 및 유소아에 발생한 간경변증의 경우 그 주요 원인을 조사하였으며, 간경변증의 중요한 합병증인 상부위장관출혈과 간세포암과 공존 빈도에 대해서도 분석하였다.

## 결 과

### 1. 간경변증의 분류와 환자의 연령 및 성별분포

총 369예의 간경변증 중 원인을 알 수 있었던 것은 모두 311예로 84.3%였으며, 58예(15.7%)에서는 확실한 원인을 파악할 수 없었다. 원인을 알 수 있었던 예중에는 괴사후성 간경변증이 272예(73.8%)로 대부분을 차지하였고 알코올성 간경변증이 25예(6.8%)로서 두번째로 많았다. 그외 드문 원인으로는 담도폐쇄 9예(2.4%), 간정맥유출폐쇄 2예 및 Wilson병 3예가 있었다(Table 1).

괴사후성 간경변증으로 확진된 272예중 270예에서 혈청 HBsAg이 양성으로 나타나 HBV가 원인으로 작용하였을 것으로 생각되었으며, 만성 lupoid 간염이나 약물복용에 의한 경우는 없었다. 괴사후성 간경변증의 나머지 2예는 HBsAg 음성이었으며, 수혈경력이 있어 NANB 바이러스성 간염이 원인으로 작용하였을 것으로 생각하였다. 원인을 알 수 없었던 58예 중에서 일부는 NANB 바이러스에 의해 발병하였을 가능성을 배제할 수 없었다. 담도폐쇄의 원인적 질환으로는 선천성이 6예, 후천성 간의담도폐쇄가 3예였다.

원인에 따른 간경변증의 분류에서 환자의 연령 및 성별과의 관계를 살펴보면 괴사후성 간경변증은 대부분 20세에서 60세 사이에 발생하여 평균연령이 42.1세였고 남녀비는 약 4 : 1로 남자에 많았다. 알코올성 간경변증은 25예중 24예가 남자에 발생하였고 연령은 거의 모든 예가 30세에서 60세로 평균 44.9세였다. 선천성 담도폐쇄증은 1 : 5의 비율로 여자에 많았다.

간경변증의 원인과 재생결절의 크기를 비교하여 본 결

**Table 1.** Etiological classification of cirrhosis and distribution of each type by age and sex

	Post necrotic		Alcoholic		Secondary biliary				Vascular		Wilson's disease		Crypto-genic		Total (%)
					Congen. biliary atresia	Large duct obstruct.									
— 10	1	1	0	0	1	5	0	0	1	0	0	0	1	2	12 ( 3)
11 — 20	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	11 ( 3)
21 — 30	40	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	53 (14)
31 — 40	57	13	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	82 (22)
41 — 50	63	10	10	0	0	0	1	0	0	0	0	0	8	7	99 (27)
51 — 60	39	16	6	1	0	0	1	0	0	1	0	0	16	7	87 (24)
61 — 70	9	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	2	21 ( 6)
71 — 80	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4 ( 1)
Total	219	53	24	1	1	5	2	1	1	1	3	0	38	20	369
(%)	73.8		6.8		2.4				0.5		0.8		15.7		100

Mean age of postnecrotic liver cirrhosis (years) ; 40.4 ± 14.2

Mean age of alcoholic liver cirrhosis (years) ; 44.5 ± 9.4

**Table 2.** Size of the nodules in each etiologic type of cirrhosis

	Macronodular	Micronodular	Mixed	Total
Post—necrotic	174 (64.0%)	57 (21.0%)	41 (15.0%)	272
Alcoholic	4 (16.0%)	16 (64.0%)	5 (20.0%)	25
Secondary biliary				
Congenital biliary atresia	0	1	5	
Large duct obstruction	3	0	0	
Vascular obstruction	1	1	0	2
Wilson's disease	3	0	0	3
Cryptogenic	47 (81.0%)	4 ( 8.3%)	7 (11.7%)	58
Total	232 (62.9%)	79 (21.4%)	58 (15.7%)	369

**Table 3.** Nodular size and serum AST/ALT of post-necrotic cirrhosis according to the necro-inflammatory activity (n=272)

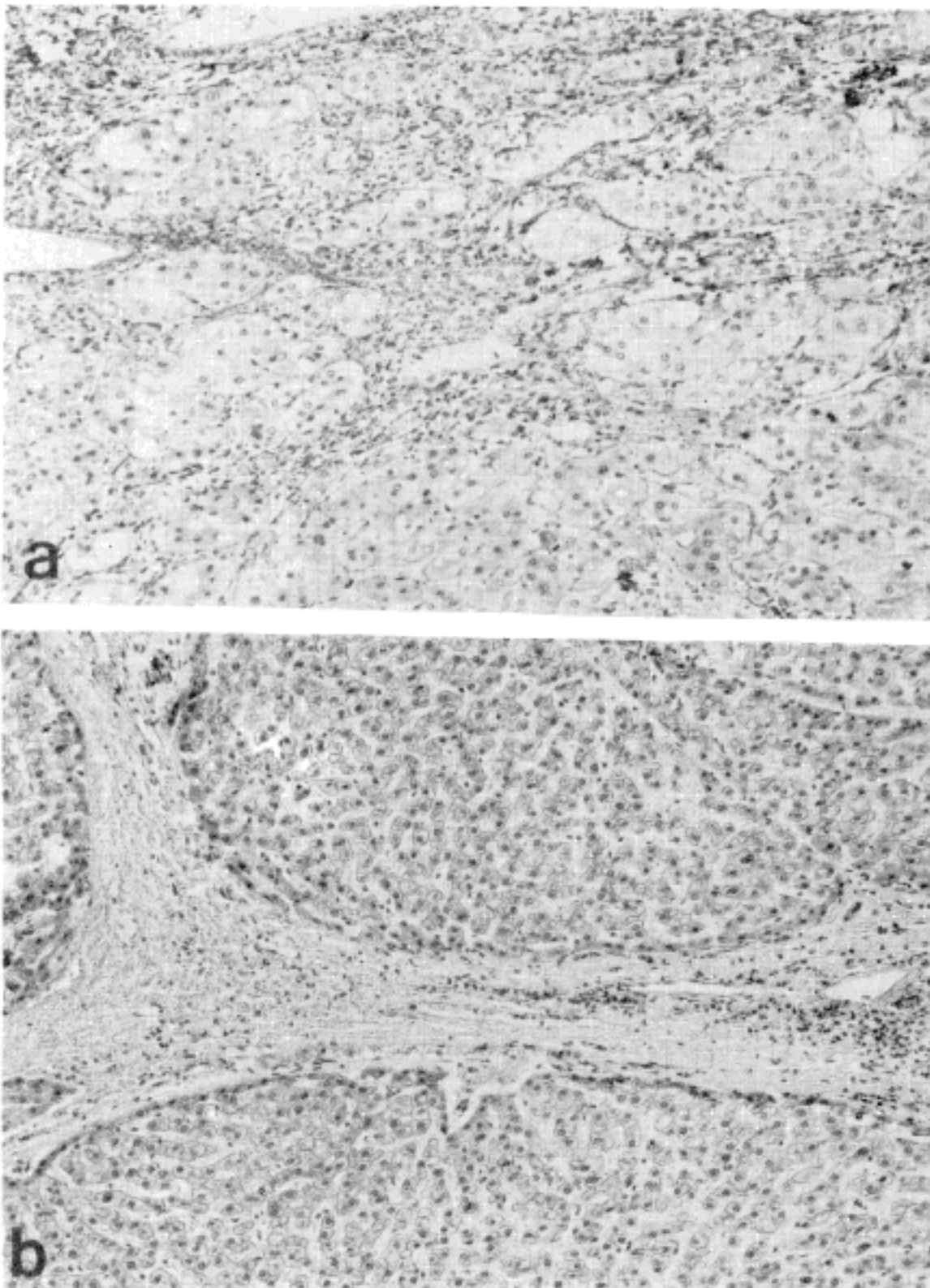
	Septal		Nodular	
	0 — 1	2 — 3	0 — 2	3 — 4
Number of case	92 (34%)	180 (66%)	79 (29%)	193 (71%)
Mean age (years)*	41.3 ± 12.37	39.8 ± 13.64	40.8 ± 2.43	39.6 ± 14.3
Nodular size (%)				
Micro	4	30	8	31
Mixed	12	19	5	20
Macro	84	51	87	49
AST/ALT (IU/L)	50.3 / 49.5	96.4 / 131.6	47.2 / 42.3	90.8 / 115.5

\* Values are mean ± standard deviation.

과는 괴사후성 간경변증 272예중 172예(63%)가 대결절형인 반면 알코올성에서는 25예중 16예(64%)가 소결절형이었고 담즙성에는 혼합결절형이 많았다. 간경변증 전체에서는 대결절형이 63%, 소결절형이 21%, 혼합결절형이 16%로 나타나 간경변증의 대부분을 차지하는 괴사후성 간경변증에서의 결절크기의 분포와 비슷한 양상을 보였다(Table 2). 원인불명인 58예에서는 81%가 대결절형이었다.

## 2. 괴사후성 간경변증의 활성도

괴사후성 간경변증의 섬유격막 및 결절내 활성도를 Table 3과 같이 나누어 재생결절의 크기 및 혈청 AST/ALT 치와 비교한 결과 활성도가 낮은 경우에는 대결절형이 약 85%, 소결절형이 8%이하인 반면, 활성도가 높은 경우에는 소결절형이 약 30%를 차지하고 대결절형은 50% 정도를 차지하였다. 혈청 AST 및 ALT 치도 조직학적인 활성도가 높은 경우는 낮은 경우보다 각각 약 2배 및 3배 높았다. 섬유격막의 활성도와 결절내 활성도



**Fig. 1.** Posthepatic cirrhosis a) active, there is heavy lymphocytic infiltrate of the fibrous septa with piecemeal necrosis (H&E  $\times 200$ ), b) Inactive (H&E  $\times 100$ ).

**Table 4.** Nodular size and necro-inflammatory activity of post-necrotic cirrhosis according to serum HBeAg status (n=100)

	Number of case	Nodular size			Activity				AST/ALT (IU/L)
		Micro	Mixed	Macro	Septal		Nodular*		
					0-1	2-3	0-2	3-4	
HBeAg [ + ]	73	37%	22%	41%	22%	78%	14%	86%	95.2/117.9
HBeAg [ - ]	27	11%	19%	70%	52%	48%	44%	56%	70.2/ 90.0

\* The difference is significant by X<sup>2</sup> test.

**Table 5.** Differences according to the serum HBsAg status in alcoholic cirrhosis (n=25)

	HBsAg [ - ]	HBsAg [ + ]
Number of case	20	5
Mean age (years)	46.6 ± 9.2	43.2 ± 6.5
Nodular size		
Micro	14 (70%)	2 (40%)
Mixed	4 (20%)	1 (20%)
Macro	2 (10%)	2 (40%)
AST/ALT (IU/L)	86.7/56.4	107/91.4

**Table 6.** Histological evidences of alcoholic etiology in alcoholic cirrhosis (n=18)

	HBsAg [ - ] (n=13)	HBsAg [ + ] (n=5)	Total (n=18)
Fatty change	10 (76.9%)	4 (80.0%)	14 (77.8%)
Foamy degeneration	3 (23.1%)	2 (40.0%)	5 (27.8%)
Mallory body	3 (23.1%)	1 (40.0%)	4 (22.2%)
Megamitochondria	4 (30.8%)	0 ( 0.0%)	4 (22.2%)
Iron deposition	3 (23.1%)	2 (40.0%)	5 (27.8%)
Intranodular fibrosis	12 (92.3%)	5 ( 100%)	17 (94.4%)

사이에는 뚜렷한 차이가 없었다.

혈청 HBeAg 양성여부에 따라 결절크기와 조직학적 활성도를 비교한 결과는 Table 4와 같다. 혈청 HBeAg 검사가 시행되었던 경우는 모두 100예였으며, 그 중 73예에서 양성반응을 나타내었다. 혈청 HBeAg양성인 경우 소결절형 37%, 대결절형 41%인 반면 음성일때에는 소결절형 11%, 대결절형 70%였다. 또한 혈청 HBeAg 양성군에서는 조직학적 활성도가 높은 예가 많은 것(섬유격막 활성도가 높은 예 78%, 결절내 활성도가 높은 예 86%)을 알 수 있었고 혈청 AST/ALT 치도 HBeAg 이 양성인군에서 높았다.

### 3. 알코올성 간경변증

알코올성 간경변증 25예중 20예는 혈청 HBsAg 음성이었으며, 그 중 14예(70%)가 소결절형, 2예(10%)가 대결절형이었던 반면에 HBsAg 양성이었던 5예중 2예(40%)가 대결절형이었다(Table 5). 알코올성 간경변증 중 18예에 대해서 알코올성 간질환의 조직학적 증거들을 검색한 결과 77.8%에서 다소간의 지방변성이,

94.4%에서 결절내 섬유화가 관찰되었다. 또한 포말성 변성 및 철분 침착이 각 27.8%에서, Mallory 소체 및 거대미토콘드리아도 각 22.2%에서 관찰되었다(Table 6).

혈청 HBsAg 양성인 5예에서 간경변증의 원인으로 HBV와 만성음주를 구별할 수는 없었으나 앞서 밝힌 알코올성 간질환의 증거들 중 3점 이상이 존재하는 것은 알코올성 간경변증으로 분류하였다.

### 4. 담즙성 간경변증

담도폐쇄에 따른 간경변증은 모두 9예였다. 그 중 6예는 선천성 간외담도폐쇄에 의한 것이었고 2예는 간외담도결석에 의한 폐쇄, 1예는 결석과 기생충에 의한 폐쇄였다. 관찰기간동안 본 병원에서 경험한 간디스토마 환자들중에는 간세포의 재생결절형성과 섬유격막 형성이 불완전하여 간경변증으로 간주할 수 있는 경우가 없었으므로 본 연구대상에서 제외되었다.

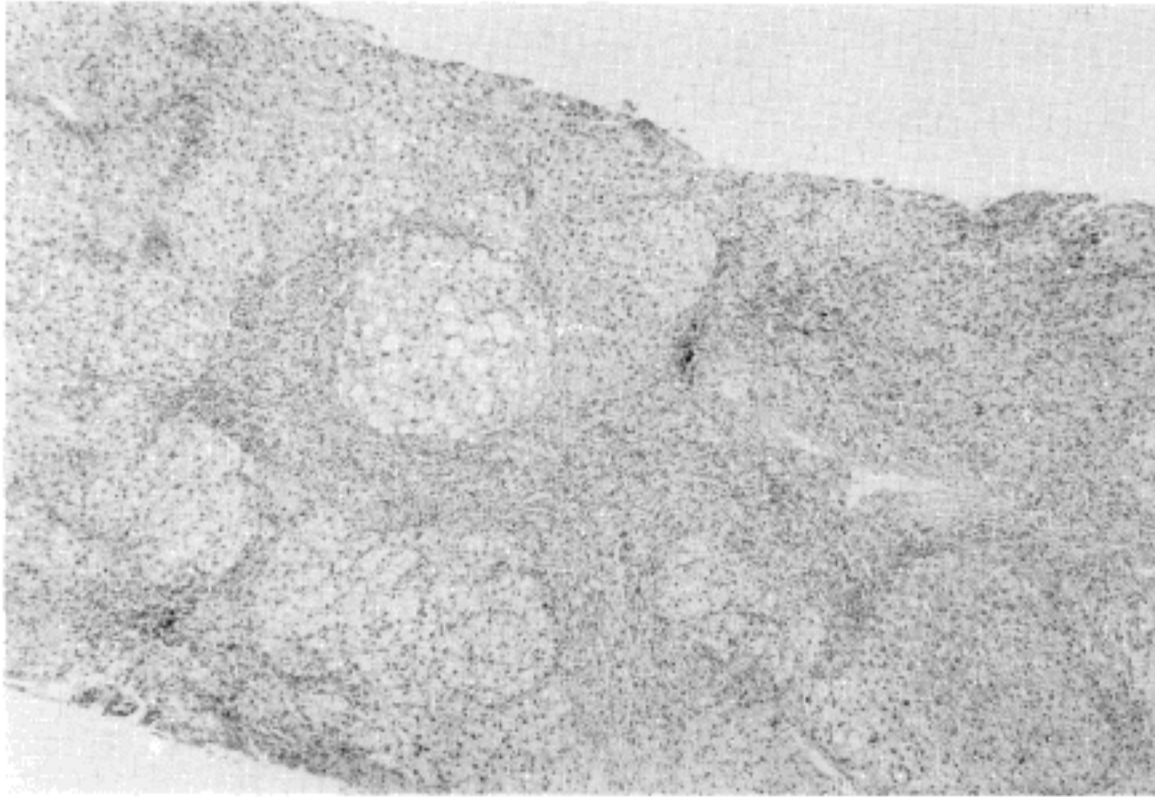
### 5. 유소아 간경변증의 원인

총 369예의 간경변증 중 10세 이전에 발생한 경우는 12예였다. 그 중 6예는 선천성 담도폐쇄에 의한 담즙성 간경변증이었고, 2예는 HBV 감염에 의한 것이었다. 그 외 choledochal cyst와 관련된 간경변증 1예와 외상에 의한 간열상후 하대정맥폐쇄에 의한 경우가 1예 있었다(Table 1). 또한 11세에서 20세 사이에 발생한 간경변증은 11예였으며, 그 중 8예는 HBV에 의한 과사후성 간경변증이었고 3예는 Wilson 병에 의한 것이었다.

Wilson 병은 3예 모두 대결절형이었으며, 그 중 1예는 조직 검사상 지방변성, Mallory 소체 출현 및 구리 축적을 보였다.

### 6. 개복술에 의한 생검예에 동반된 질환

개복술로 생검한 경우는 모두 69예였는데, 그 중 31예는 간문맥압항진을 조절하기 위하여 shunt 술을 위해 개복한 경우였고, 38예는 다른 질환을 치료하기 위해 개복하였다가 간표면에 이상이 발견되어 생검을 시행한 경우였다(Table 8). 간문맥압항진이 없었던 38예에 동반된

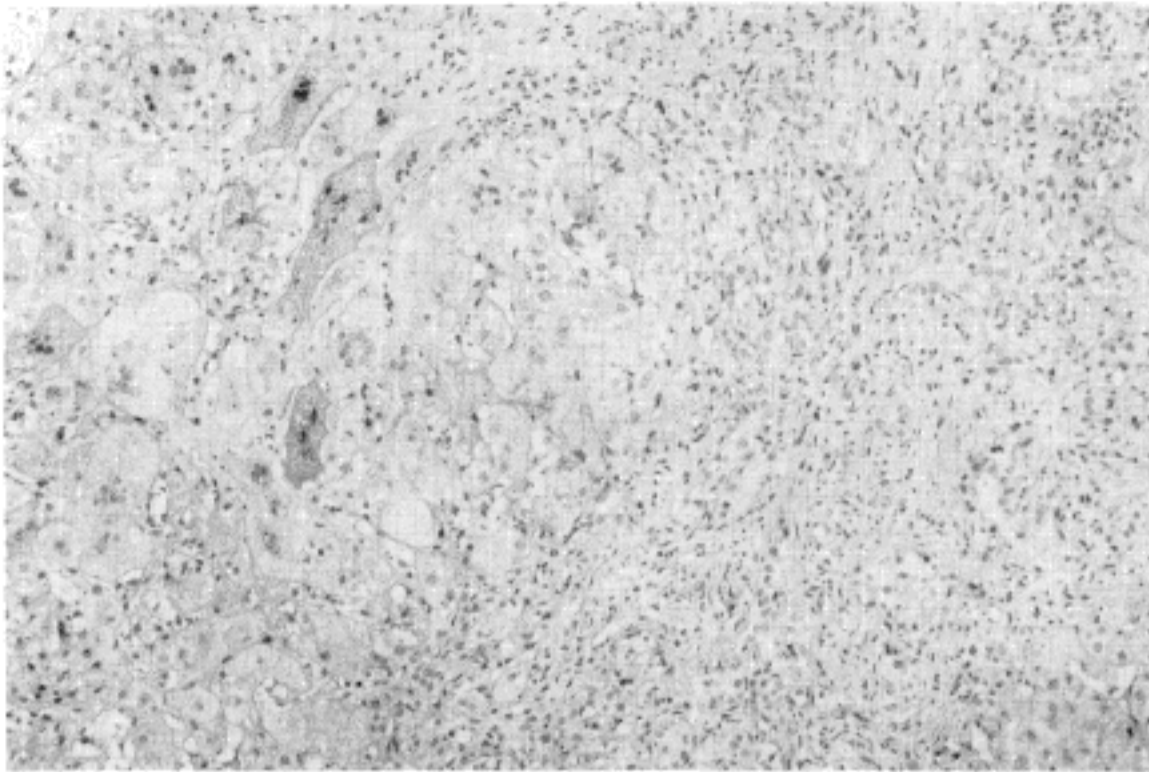


**Fig. 2.** Alcoholic cirrhosis. Micronodular cirrhosis with fatty change and intercellular fibrosis (H&E ×40).

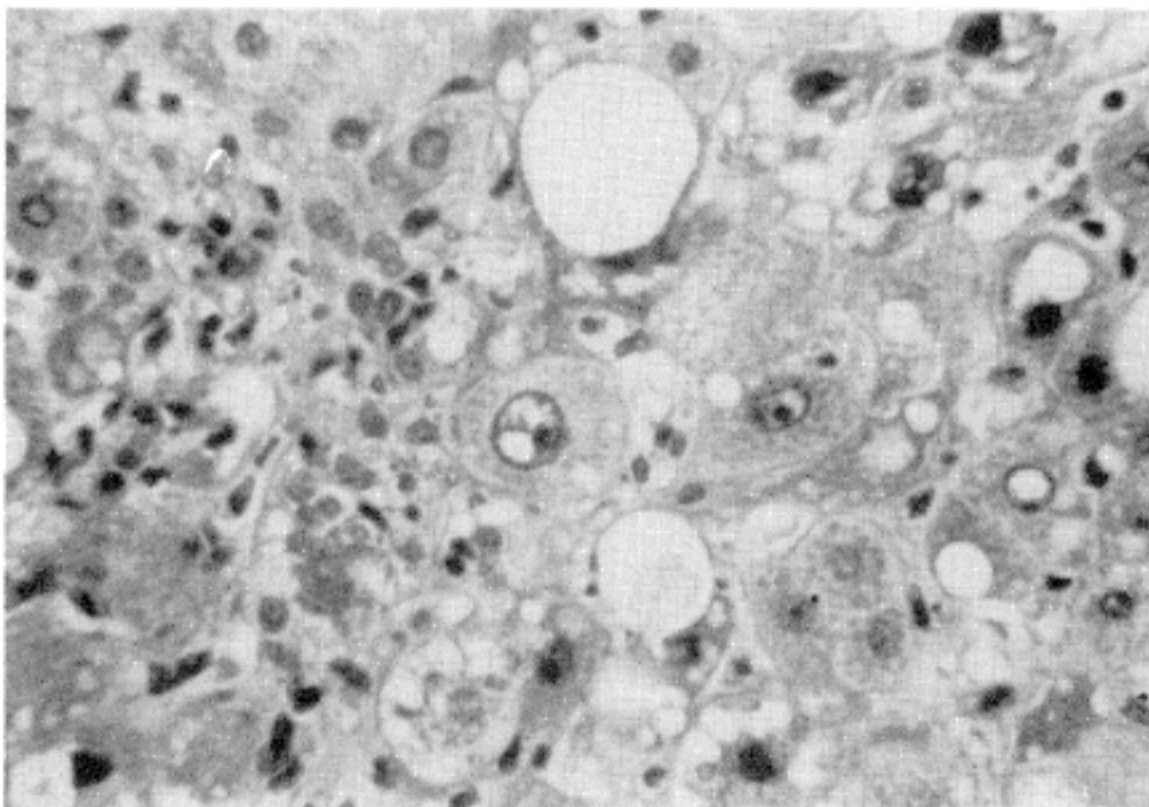
**Table 7.** Etiology of cirrhosis in patients less than 10 years of age

Cases	Age	Sex	Etiology	HBsAg	Anti-HBs
1	2/12	f	Congenital biliary atresis	-	-
2	2/12	f	Choledochal cyst	-	-
3	2/12	f	Congenital biliary atresis	-	-
4	4/12	f	Congenital biliary atresis	ND	ND
5	6/12	f	Congenital biliary atresis	-	+
6	7/12	m	Congenital biliary atresis	-	+
7	4	f	Viral Hepatitis type B	+	-
8	6	f	Cryptogenic	ND	ND
9	6	m	Secondary to IVC obstruction	-	-
10	7	f	Cryptogenic	-	-
11	9	m	Viral Hepatitis type B	+	-
12	10	m	Cryptogenic	-	+

IVC : Inferior Vena Cava  
ND : Not Done



**Fig. 3.** Secondary biliary cirrhosis with congenital biliary atresia showing septal fibrosis with bile duct proliferation and multinucleated giant liver cell (H&E×200).



**Fig. 4.** Liver cirrhosis in Wilson's disease showing fatty change, anisonucleosis, nuclear glycogenosis of hepatocyte and a Mallory body (H&E ×400).

**Table 8.** Reasons of open biopsy

Reasons	Case
Shunt operation due to portal hypertension	31
Hepatoma	16
Duodenal and gastric ulcer	8
Pancreas & G-I tract cancer	6
Gallbladder stone	7
Intestinal obstruction	1
<b>Total</b>	<b>69</b>

질환을 보면 16예는 간암, 8예는 위-십이지장 궤양, 7예는 담낭결석, 6예는 위장관 또는 췌장암이었으며 1예는 장폐쇄였다.

### 7. 간경변증의 중요 합병증

간문맥압 상승으로 인한 상부위장관 출혈로 개복하여 shunt 술을 시행하였던 31예중 14예는 괴사후성 간경변증이었고 3예는 알코올성, 1예는 Wilson병, 나머지 13예는 원인불명의 간경변증이었다. 간세포암종이 동반된

Table 9. Major complication of cirrhosis according to Etiology

		UGI bleeding	Hepatoma
Postnecrotic		14	21
septal	0-1	9 (64%)	19 (84.2%)
	2-3	5 (36%)	2 (16.2%)
nodular	0-2	8 (57%)	14 (66.7%)
	2-3	6 (43%)	7 (33.3%)
Alcoholic		3	1
Wilson's disease		1	1
Cryptogenic		13	4
Total		31	26

경우는 개복 생검하였던 16예를 포함하여 모두 25예였으며, 그 중 21예(84%)는 괴사후성, 1예는 알코올성, 4예는 원인불명의 간경변증이었다. 괴사후성 간경변증에 간세포암종이 동반된 21예에서 섬유격막 및 결절의 활성도가 낮은 경우가 각각 19예(90.5%) 및 14예(66.7%)로 활성도가 낮을때 간세포암종의 합병이 현저하게 많았다(Table 9).

## 고 찰

간경변증은 간세포괴사에 따른 섬유화 및 간세포 재생 결절의 형성으로 이루어지는 간질환의 말기 병변이며, 간세포괴사는 무산소증<sup>12)</sup>, 바이러스나 약물과 같은 간독성물질<sup>13)</sup>, 면역이상<sup>14,15)</sup>, 유전적 대사장애등 여러기전에 의하여 초래될 수 있다. 그러므로 간경변증의 원인은 매우 다양하지만 형태학적으로는 비교적 단순하여 원인을 규명하는데 어려움이 많다<sup>16)</sup>. 또한 괴사-염증의 활성도에 따라 결절의 크기가 변할 수 있어서 형태학적인 분류가 원인을 추정하는데 도움이 되지 못하는 예가 허다하다<sup>4,17)</sup>. 따라서 상세한 병력과 검사 결과가 간경변증의 진단에 대단히 중요하다는 것은 아무리 강조해도 지나치지 않는다. 미국에서는 원인불명인 간경변증이 15~60%로서<sup>18)</sup> 본 연구결과를 비롯한 국내보고들<sup>9,11)</sup>의 7.4~18.8%보다 훨씬 많은데, 이것은 미국의 경우 원인규명이 불가능하였던 NANB 바이러스성 간염과 이질적인 인종간의 혼혈로 인한 유전적 대사장애성질환들이 보다 많기 때문인 것 같다.

우리나라와 서구의 간경변증을 비교할때 가장 큰 차이

점은 우리나라의 경우 괴사후성이 70%이상을 차지하는 것으로서<sup>9,11)</sup> 본 연구에서도 이러한 사실을 확인할 수 있었으며, 반대로 알코올성은 6.8%에 불과하였다. 괴사후성 간경변증은 HBV, NANB 바이러스등의 바이러스 간염<sup>17)</sup>, alphas-methyl dopa, oxyphenysatin, isoniazid, mehtotrexzate<sup>19)</sup>등의 간독성약물, 만성 lupoid 간염등 CAH를 유발할 수 있는 간질환에 의해 초래된다. 본 연구에서는 간독성약물이나 혈청자가항체에 관한 검사소견이 완전하지는 않았지만 괴사후성 간경변증 272예중 270예가 혈청 HBsAg 양성이어서 HBV에 의한 CAH로부터 진행된 것으로 분류할 수 있었다. 나머지 2예에서는 HBsAg이 음성이고 반복수혈의 경력이 있어서 NANB 바이러스성 간염에 의한 것으로 추정되었으며, 원인불명인 간경변증중의 일부도 NANB 바이러스성일 가능성을 배제할 수 없다고 생각하였다.

HBV 간질환은 일반적으로 HBeAg 양성일때 괴사-염증의 활성도와 혈청 AST/ALT 치가 높다<sup>20,21)</sup>. 본 연구에서도 HBsAg이 양성인 괴사후성 간경변증 중 HBeAg이 양성일때 활성도가 높고 결절의 크기가 작은 경향이었던 반면, 문맥압항진이나 간세포암종이 합병된 진행된 예들은 대개 비활동성의 대결절형이었다. 이러한 사실들을 종합해 보면 HBV에 의한 CAH에서는 괴사-염증활성과 간세포재생이 반복하여 결국 괴사후성 간경변증이 초래되고, 특히 HBeAg이 소실되면 괴사-염증 활성도의 감소와 더불어 간세포증식이 우월하여 결국 간세포암종으로 진행한다고 추정할 수 있다<sup>22)</sup>.

알코올성 간질환의 빈도가 지역이나 인종에 따라 다른 것<sup>23-27)</sup>은 간세포의 알데히드 탈수소효소 활성<sup>28)</sup> 및 HLA B8, B13, B14<sup>29-31)</sup>과 관계가 있기 때문에 유전적 소인이 관여하는 것으로 생각되고 있다. 그러나 발생추이를 볼때 우리나라에서도 알코올 총소모량의 증가와 더불어 최근 알코올성 간질환의 빈도가 증가하는 것으로 보아 음주량이나 음주습성이 중요하다는 것을 짐작할 수 있다. 또한 과거 우리나라에 알코올성 간질환이 적었던 것은 HBV 질환의 높은 유병률때문에 알코올성 간질환의 임상 및 조직학적 특징들이 변형 또는 왜곡되었기 때문일 수도 있다<sup>27)</sup>.

알코올성 간질환에서 관찰되는 조직학적 소견으로는 지방변성(1+ - 4+), 중성백혈구 침윤, 포말성 변성, Mallory 소체 및 거대미토콘드리아의 출현, 철분 침착 그리고 0부터 3등급의 간소엽내 섬유화<sup>32)</sup>등이 있다. 만



성 음주경력이 있고 조직학적인 소견이 3점이상인 경우를 알코올성 간질환의 증거라고 정의한 바, 알코올성 간경변증은 모두 25예였으며, 지방 변성과 결절내 섬유화는 각각 알코올성 간경변증의 77.8% 및 94.4%에서 관찰되었고 다른 소견들은 약 25%에서 관찰되었다. 알코올성 간경변증 중 혈청 HBsAg이 양성일때 음성인 경우보다 대결절형이 많고 환자의 평균 연령이 다소 낮았던 것은 HBV의 존재하에서 간경변증의 진행이 좀 더 빠른 것을 의미하는 소견으로 사료되었다<sup>33)</sup>.

담즙성 간경변증에는 간내담관상피에 대한 자가면역성 질환인 원발성 담즙성 간경변증과 간외담도폐쇄에 의하여 초래되는 이차적인 것이 있다. 본 연구에서는 담즙성 간경변증이 9예였으며 모두 이차적인 것이었다. 간외담도폐쇄의 원인으로는 수술에 의한 담도협착, 담도-담관 결석 및 종양, 담도주변의 악성종양에 의한 협착, 선천성 담도 폐쇄등이 있으나 본 연구에서는 모두 선천성 담도폐쇄증이나 결석에 의한 것이었다. 선천성 간외담도폐쇄시에 김<sup>34)</sup>은 생후 3개월이상 경과할때 간경변증이 초래된다고 하였고 Foulk 및 Baggenstoss<sup>35)</sup>도 5개월가량 소요된다고 하였으나 본 연구에서는 생후 2개월만에 발생한 예가 많았다.

유소아에 발생하는 간경변증 중 10세 이전에는 선천성 담도폐쇄가 6/12으로 가장 많고 HBV에 의한 것이 2/12였으며, 11세~20세 사이에 발생한 간경변증의 원인으로는 HBV 감염이 대부분이고 Wilson 병도 소아 간경변증의 중요원인이었다. 국내문헌에 1987년까지 보고된 21예의 Wilson 병 중 간경변증의 소견을 보인 것은 5예로서<sup>36)</sup> 여기에는 본 연구의 3예 중 1예가 포함되어 있었다.

원인을 확인할 수 없었던 예들 중 81%에 해당하는 47예는 대결절형이었고 4예는 소결절형, 7예는 혼합결절형이었다. 원인을 알 수 있었던 간경변증 311예 중 대부분인 270예가 HBV에 의한 피사후성 간경변증이고 피사후성 간경변증의 64%가 대결절형이었던 점과 원인 불명인 예들 중에 HBV 표지자가 검사되지 않은 예가 많았던 점을 고려하면 원인불명의 대결절형 간경변증의 상당부분은 HBV CAH에 의한 것일 가능성이 있다. 또한 20세 이전의 간경변증 23예 중 10예가 HBV CAH에 의한 것임을 볼때 HBV 태아 감염의 중요성이 강조되어야 할 것으로 생각하며, 10대의 간경변증 원인으로 Wilson 병이 반드시 고려되어야 할 것 같다. NANB 바

이러스에 의한 피사후성 간경변증과 알코올성 간경변증은 일반적으로 소결절형이고<sup>37)</sup>, NANB 바이러스성 간질환에서도 다소의 지방변성과 소엽내 섬유화가 초래되기 때문에 알코올성 간질환을 뒷받침할만한 음주경력과 알코올성 간질환의 다른 조직학적 소견이 없는 경우에는 원인적 진단을 할 수 없다. 그러므로 상세한 임상적검사와 조직학적검색이 이루어진다면 대부분의 간경변증에서 원인적진단이 가능하다고 생각되며, 간경변증이 정적인 병변이 아닌 점을 고려할때 바람직한 병리학적 진단형식을 원인 또는 추정원인과 생검당시의 피사-염증 활성 및 결절의 크기를 표기하는 것이라고 사료된다.

## 결 론

간경변증의 원인별 분류를 추구하고 바람직한 병리학적 진단형식을 모색하기 위하여 간경변증으로 진단되었던 생검 간조직 369예를 원인에 따라 분류하고 각 원인별 간경변증의 형태학적 특성을 검색한 바 다음과 같은 결과를 얻었다. 간경변증의 원인을 알 수 있었던 것은 약 85%였으며, 2대 원인은 HBV 감염에 의한 피사후성(약73%)과 알코올성(6.8%)으로서 우리나라에서는 알코올성 경변증의 상대적 빈도가 낮은 것을 확인할 수 있었다. 생검 간조직을 대상으로 한 경우 영아의 선천성 간외담도폐쇄증을 제외하면 담즙성 간경변증은 매우 드물었다. 혈청 HBeAg 양성인 피사후성 간경변증에서는 피사-염증의 활성도가 높고 소결절형이 많은 반면 HBeAg 음성인 경우와 간세포암종이 있는 경우에는 대결절형이 많은 것으로 보아 HBeAg이 소실되면 활성의 감소와 더불어 재생성증식이 활발해지고 마침내 간세포암종으로 진행되는 것으로 추측할 수 있었다. 알코올성 간경변증에서는 소결절형이 많으며(64%), 대부분의 예에서 알코올성 간질환의 증거가 관찰되었다.

이상의 결과를 종합해 보면 대부분의 간경변증에서 그 원인을 알 수 있으나 NANB 바이러스성 감염, 유전적 대사장애성 질환의 관여 여부등을 상세히 검사함으로써 원인불명의 예들 더욱 줄일 수 있을 것으로 기대되며, 간경변증의 병리학적 진단에는 결절의 크기, 피사-염증의 활성 및 원인 또는 추정원인을 포함하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Pousen HE, Scheuer PJ, Sobin LH: *The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. Bull WHO 55:521-540, 1977*
- 2) Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH: *The morphology of cirrhosis. J Clin Pathol 31:395-414, 1978*
- 3) Popper H: *General Pathology of the liver. Light microscopic aspects serving diagnosis and interpretation. Semin Liver Dis 6:175-184, 1986*
- 4) Scheuer PJ: *Liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. Gut 11:275-278, 1970*
- 5) Galambos JT: *Classification of cirrhosis. Am J Gastroenterol 64:437-451, 1975*
- 6) Popper H: *Pathologic aspects of cirrhosis. Am J Pathol 87:228-258, 1977*
- 7) 지정희 : 한국인 간장질환의 병리조직학적 검색. 대한병리학회지 5:143-148, 1971
- 8) 박찬일, 이유복, 김동식 : 간생검 조직의 임상 및 병리조직학적 연구. 대한병리학회지 5:135-148, 1972
- 9) 이태웅, 김노남, 허진득 : 간경변증의 조직병리학적 분류에 의한 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 19:473-480, 1976
- 10) 장공현, 이 순, 김상호 : 간생검조직의 조직학적 및 임상적 고찰. 전북의대논문집, 8:141-150, 1984
- 11) 금주섭, 공 구, 홍은경, 고영혜, 박찬금, 박문향, 김종만, 이종달 : 간경변증의 형태학적 및 원인적 분류. 대한병리학회지 19:420-426, 1985
- 12) Judah JD, McLean AEM, McLean EK: *Biochemical mechanisms of liver injury. New Engl J Med 288: 888-890, 1978*
- 13) Mondelli M, Eddleston ALW: *Mechanism of liver cell injury in acute and chronic hepatitis B. Sem Liver Dis 4:47-58, 1984*
- 14) MacSween RNM, Scott AR: *Hepatic cirrhosis: A clinicopathological review of 520 cases. J Clin Path 26:936-942, 1973*
- 15) Thomas HC, Lok ASF: *The immunopathology of autoimmune and hepatitis B induced chronic hepatitis. Sem Liv Dis 4:36-46, 1984*
- 16) Soloway RD, Baggenstosis AH, Schoenfield LJ, Summerskill WHJ: *Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. Am J Dig Dis 16:1082-1087, 1971*
- 17) Realdi G, Alberti A, Rugge M, Rigoli AM, Tremolada F, Schivazappa L, Ruel A: *Long-term followed-up of acute and chronic non-A, non-B, post transfusion hepatitis. Evidence of progression to liver cirrhosis. Gut 23:270-276, 1982*
- 18) Robbins SL, Cotran RS, Krmar V: *Pathologic basis of disease, 3rd Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1984 pp 915-934*
- 19) Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE: *Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference in liver fibrosis. J Inv Derma 79:229-232, 1982*
- 20) Liaw YF, Tai DI, Chu CM: *Acute exacerbation in chronic type B hepatitis. Comparison between HBeAg and antibody positive patients. Hepatology 7:20-26, 1987*
- 21) Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ: *The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. Hepatology 8:493-496, 1988*
- 22) Bannasch P: *Cytology and cytogenesis of neoplastic (hyperplastic) hepatic nodules. Cancer Res 36:2555-2562, 1976*
- 23) Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A: *A 20-year prospective study of cirrhosis. Brit Med J 282: 263-266, 1981*
- 24) Takada A, Nei J, Matsuda Y, Kanayama R: *Clinicopathological study of alcoholic fibrosis. Am J Gastroenterol 77:660-666, 1982*
- 25) Sugimoto M, Hatori T, Ito T, Furube M, Abei T: *Characteristic feature of liver disease in Japanese alcoholics. Am J Gastroenterol 80:993-998, 1985*
- 26) 박병엽, 이강희, 나산균, 정주섭, 유방현 : 알코올성 간상해에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 18:153-158, 1986
- 27) 박찬일, 김호근, 진소영, 이미경, 이유복 : 한국인 알코올성 간질환의 조직학적 양상. 대한병리학회지 23: 292-304, 1989
- 28) Palmer KR, Jenkins WJ: *Aldehyde dehydrogenase in alcoholic subjects. Hepatology 5:260-264, 1985*
- 29) Bell H, Nordhagen R: *HLA antigen in alcoholics with special reference to alcoholic cirrhosis. Scand J Gastroenterol 15:453-460, 1980*
- 30) Saunders JB, Wodak ADD, Haines A, Powell-Jackson PR, Portmann B, Davis M, Williams R: *Accelerated development of alcoholic cirrhosis in patients with HLA B8. Lancet 2:1381-1384, 1982*
- 31) Borson WF, Li TK: *Genetic polymorphism of human*

*liver alcohol and aldehyde dehydrogenases and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. Hepatology 6:502-506, 1986*

- 32) Brunelli E, Macarri G, Jezequel AM, Orlandi F: *Diagnostic value of the fibrosis of the terminal hepatic venule in fatty liver and chronic hepatitis due to ethanol or other etiology. Liver 5:261-265, 1985*
- 33) Villa E, Rubbian L, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, Manenti F: *Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol induced hepatic damage. Lancet 11:1243-1244, 1982*
- 34) 김철우 : 간의담관폐쇄증과 신생아 간염, *인간과학 9: 47-51, 1985*
- 35) Foulk WT, Baggenstoss AH: *Disease of the liver, 4th ed JB Lippincott Company, Philadelphia, 1975, pp 940-948*
- 36) 이미경, 박찬일 : *Wilson's disease* 감염으로 확진된 1예보고 및 국내보고 예의 임상적 및 조직학적 분석, *대한병리학회지 21:278-284, 1987*
- 37) Edmondson HA, Peters RL: *Liver in Anderson's Pathology Edited by Kissane JM, 8th ed, Vol 2, CV Mosby Company, 1985, p 1135-1148*

= Abstract =

### Liver Cirrhosis

—Etiological diagnosis and morphological characteristics of 369 biopsy-proven cases—

Eun Kyung Han, M.D., Chanil Park, M.D.  
and Sang In Lee\* M.D.

*Department of Pathology and Internal Medicine\*,  
Yonsei University College of Medicine*

To pursue a desirable format for the pathological

diagnosis of liver cirrhosis, the authors attempted to classify 369 biopsy-proven cirrhosis on the basis of etiology and made effort to find out the morphological characteristics of each category. About 73% of total cases were HBsAg seropositive postnecrotic cirrhosis. Alcoholic cirrhosis was the second most frequent type, although accounted only 6.8%. In about 15%, the etiology was not known. Excluding the congenital biliary atresia, chronic biliary obstruction appeared to be a rare cause of cirrhosis among these biopsied cases. Of the HBsAg positive postnecrotic cirrhosis, the eAg seropositive cases tended to be micronodular and to show a higher necroinflammatory activity, in contrast to eAg seronegative cases and those complicated by hepatocellular carcinoma (HCC), suggesting that the loss of eAg is followed by a decrease of the destructive activity, active regeneration of hepatocytes and finally the development of HCC. alcoholic cirrhosis was micronodular in 64% and revealed histologic evidences of alcoholic liver disease in most cases. The results indicate that etiological diagnosis can be made in most cases of cirrhosis by the morphological characteristics and the precise clinical informations, including those on the NANB virus and the inborn error of metabolism, and that the pathological diagnosis should be more comprehensive, implicating the etiology, the nodular size and the necroinflammatory activity.

**Key Words:** Liver cirrhosis, Postnecrotic cirrhosis, Alcoholic cirrhosis, Biliary cirrhosis