

전신성 홍반성 낭창의 간 변화

— 8예에 대한 임상 및 병리학적 분석 —

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실*

박영년 · 박찬일 · 정윤석* · 송시영* · 홍천수*

Liver in Systemic Lupus Erythematosus

— Clinicopathological analysis of 8 cases —

Young Nyun Park, M.D., Chanil Park, M.D., Yoon Sok Chung*, M.D.

Si Young Song*, M.D. and Chein Soo Hong*, M.D.

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

Hepatic changes in eight cases of systemic lupus erythematosus(SLE), were studied to evaluate the nature of hepatic injury of SLE and its relation to lupoid hepatitis. Common histologic changes of the liver in SLE included intralobular necro-inflammatory activities, fatty change, canalicular bile stasis and mild perivenular and Disse space fibrosis. The fatty change and intralobular fibrosis were thought not to be due to SLE itself but associated with steroid administration or chronic alcoholic consumption. The necro-inflammatory changes were usually mild and features of chronic active hepatitis with periportal destruction occurred in one case. Symptoms related to the involvement of many other organs than the liver appeared much frequently in patients with SLE than lupoid hepatitis, suggesting that the SLE involving liver and the lupoid hepatitis are different diseases. (Korean J Pathol 1992; 26: 445~450)

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Liver, Chronic active hepatitis, Lupoid hepatitis, Auto-immune hepatitis

서 론

전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)은 다양한 임상 증상을 나타내며, 특히 신장, 폐 및 중추신경계의 병변에 대해서는 잘 알려져 있다. 그러나 SLE 환자의 70~20%에서 간기능 이상이 수반될에도 불구하고 간에 초래되는 형태학적인 변화에 관한기술은 매우 빈약하다. 관절염, 홍반이나 점막궤양 또는 탈모증, 늑막 또는 심막염, 중추신경계의 이상, 혈관염, 혈뇨, 혈액 검사 이상(LE세포 양성, WBC 4,000/mm이하, 항DNA 항체 양성, C₃ 또는 CH50 감소)의 7항목 중 2가지 이상이 나타나는 소위 활동성인 경우에 간질환의 발생 빈도가 높으나¹⁾,

SLE에 의한 간기능 이상은 대부분 일시적이고 그에 따른 증상발현이 거의 없다. 간세포막에 대한 자가 항체의 생성이 SLE에 의한 간손상의 기전이라고 알려져 있으며²⁾, 간의 조직학적 소견에 관하여는 국소적인 간세포 괴사, 지방변성, 육아종성 염증, 만성지속성 간염, 만성 활동성 간염, 간경변증 등 다양하게 기술되어 있다. 그러나 만성 활동성 간염이나 간경변증과 같은 심각한 간손상을 초래하는지의 여부에 관한 견해는 학자들마다 서로 다르며^{3,4)} 간을 침범한 SLE(lupus hepatitis)가 자가면역성 만성 활동성 간염(lupoid hepatitis)과 동일한 질환인지에 대한 견해도 일치하지 않고 있다^{5,6)}. 그러므로 저자들은 간 생검이 시행된 SLE 환자들을 대상으로 병리학적 소견과 임상소견을 분석하여 SLE의 간침범에 관한 병리학적 지견을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

연구 재료 및 방법

본 연구는 SLE 환자 중 1981년 1월부터 1991년 9월까지 간생검이 시행되었던 8예를 대상으로 하였다.

접 수: 1992년 3월 25일, 게재승인: 1992년 7월 1일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일
본 논문은 연세대학교 의과대학 1992년 과별 project연구비로 이루어 졌음.

SLE의 진단은 미국 류마치즘학회(American Rheumatism Association, 1982)의 규정⁷⁾에 따라 Table 1에 표시한 11개 항목중 4개 이상을 갖는 경우로 하였다. 환자들의 임상 기록을 검토하여 ① 관절염, ② 홍반, 점막궤양 또는 탈모증, ③ 늑막염 또는 심낭염, ④ 중추신경계 증상, ⑤ 혈관염, ⑥ 혈뇨, ⑦ 혈액검사 이상(LE세포검사 양성, WBC 4,000/mm 이하, 항 DNA 항체 양성, C₃나 CH50감소)의 7가지 항목 중 2가지 이상이 나타난 경우를 활동성 SLE로 구분하였다⁸⁾. 그 밖에 혈청 간기능검사치를 조사하고 수혈, 음주 및 간독성 약물복용의 경력, 혈청 B형 및 C형 간염 바이러스 표지자 등의 간손상 또는 간기능검사 이상을 초래할 수 있는 SLE이외의 원인들에 대하여 검토하였다.

SLE환자중 간생검이 시행되었던 예들의 수가 적어 SLE에 의한 간손상의 발생 정도를 파악하고자 참고로 1987년 7월부터 1990년 6월까지 만 3년 동안 SLE로 진단받고 본원에 입원하였던 98명에 대하여 혈청 간기능 검사치를 조사하였으며, 그 밖에 간손상 또는 간기능 검사 이상을 초래할 수 있는 SLE이외의 원인

들에 대해서도 검토하였다.

생검 간조직의 검색은 통상적인 조직표본 제작과정을 거쳐 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 한 후 광학 현미경하에서 시행하였다. 간소엽내의 괴사-염증활성에 관하여는 동양구조내의 염증 세포침윤만 보이는 경우를 경도(+), 소수의 국소괴사 또는 호산소체가 있는 경우를 중등도(++), 융합성 또는 교괴사가 있는 경우를 고도(+++)로 나타내고, 문맥역 주변부 간세포들의 파괴여부(-/+)를 검사하였다. 지방변성이 있는 경우에는 +-++++로 그 정도를 표시하였다. 그외에 담즙정체의 여부와 간소엽내 섬유화 유무 등을 조사하였다.

결 과

1. 대상 환자에 관한 임상적 소견

SLE의 활성을 결정하는 Urowits등⁹⁾의 기준에 따르면 간생검이 시행되었던 SLE환자 8명은 모두 활동성 SLE였다. 관절염이 있는 경우는 1에 뿐이었으나 홍반이 4예에서 관찰되었고 장막염이 4예, 혈뇨 및 중

Table 1. Clinical features of systemic lupus erythematosus

Case No.	Malar rash	Disc Rash	Photo	Oral ulcer	Arthritis	Ser-sitis	Renal disorder	Neuro disorder	Hema disorder	Immune disorder	ANA
1	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+
2	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
4	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+
5	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
6	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
7	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
8	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+

Disc: discoid, photo: photosensitivity, Hema: hematologic, ANA: antinuclear antibody

Table 2. Clinical features related to active systemic lupus erythematosus

Case No.	Arthritis	Rash, ulcer or alopecia	Pleuritis or pericarditis	CNS abnormality	Vasculitis	Hematuria	Hematologic disorder
1	-	-	+	-	-	+	+
2	-	-	-	-	-	+	+
3	-	-	+	+	-	-	+
4	-	+	+	-	-	-	+
5	+	+	-	-	-	+	+
6	-	+	-	+	-	-	+
7	-	+	-	-	-	-	+
8	-	-	+	+	-	+	+

CNS: central nervous system

Table 3. Laboratory findings and drug history of the patients with systemic lupus erythematosus

Case No.	Age* /Sex	AST [#] /ALT [#] (IU/L)	ALP (IU/L)	T. bil (mg/dl)	HBsAg	HCV	Alcohol	Drug
1	27/F	27/15 34/49	158 350	0.8 0.9	- -	NT NT	- -	- Corticosteroid
2	7/M	509/364	365	29.0	-	NT	-	Corticosteroid
3	34/M	41/32	120	0.5	-	NT	+	-
4	32/M	74/122	146	1.0	-	-	-	Corticosteroid
5	23/F	757/188	215	2.5	-	-	-	-
6	27/F	159/75	781	0.4	-	-	-	Corticosteroid
7	34/M	1331/1257	563	8.3	-	-	+	-
8	17/F	18/12	136	0.4	+	NT	-	Corticosteroid

*: Age (years) at diagnosis of systemic lupus erythematosus

#: Peak serum values

NT: not tested

Table 4. Histologic changes of the liver biopsied from the patient with systemic lupus erythematosus

Case No.	Lobular activity*	Periportal destruction	Steatosis*	Bile cast	PV & SD fibrosis	Granuloma
1	+	-	-	-	-	-
	+	-	+	-	-	-
2	++	-	-	+	-	-
3	+	-	++	-	+	-
4	+++	+	+	-	+	-
5	++	-	-	+	-	-
6	+	-	+	-	-	-
7	++	-	-	+	+	-
8	-	-	+	-	-	-

PV: Perivenular, SD: Space of Disse

*: see text for grades of the changes.

추신경계 이상이 각각 4예 및 3예에서 나타났다. 혈관염이 있는 예는 없었으며, 혈액검사 이상은 전례에서 볼 수 있었다(Table 2).

남자와 여자가 각각 4명씩이었으며, SLE로 진단될 당시 환자의 연령범위는 7~34세로서 평균연령이 21.5세였다. 간기능검사상 혈청 aspartate aminotransferase(AST)/alanine aminotransferase(ALT)치는 7예에서 35 IU/L 이상으로 증가하였고 그 중 5예에서는 정상치의 2배(60 IU/L) 이상 증가하였다(Table 3). 참고로 SLE로 진단받고 본원에 입원하였던 98명의 혈청 AST/ALT치를 조사한 결과 SLE 또는 그 치료를 위한 steroid투여외의 다른 원인 없이 AST/ALT치가 35 IU/L 이상 증가된 것이 26.5%였고 특히 7.1%에서는 60 IU/L 이상 증가하였다.

대상 환자 8명 중 2예에서는 만성 음주경력이 있었고, 1예에서는 혈청 HBsAg이 양성이었으며, C형 간

염바이러스 표지자는 혈청 항 HCV항체검사가 시행되었던 4예 모두 음성이었다. 5예에서는 SLE의 치료를 위해 간생검 전에 corticosteroid를 투여받았으나 간손상을 일으킬 만한 다른 약물사용의 경력을 가진 예는 없었다.

2. 대상 환자의 간생검 소견

증례 8의 경우에는 혈청 HBsAg이 양성이기 때문에 B형 바이러스성 간염에 관한 정보를 얻고자 간생검을 시행하였으며, 다른 예들에서는 혈청 AST/ALT의 증가가 간생검의 중요 이유였다.

각 증례의 간에서 관찰된 조직학적 변화는 Table 4와 같다. 증례 8을 제외한 7예에는 소엽내에 다소의 염증반응을 보였으나 국소괴사나 호산소체가 관찰된 경우는 4예(증례 2, 4, 5 및 7) 뿐이었다(Fig. 1). 대부분의 예에서 문맥역은 특별한 변화를 보이지 않았으

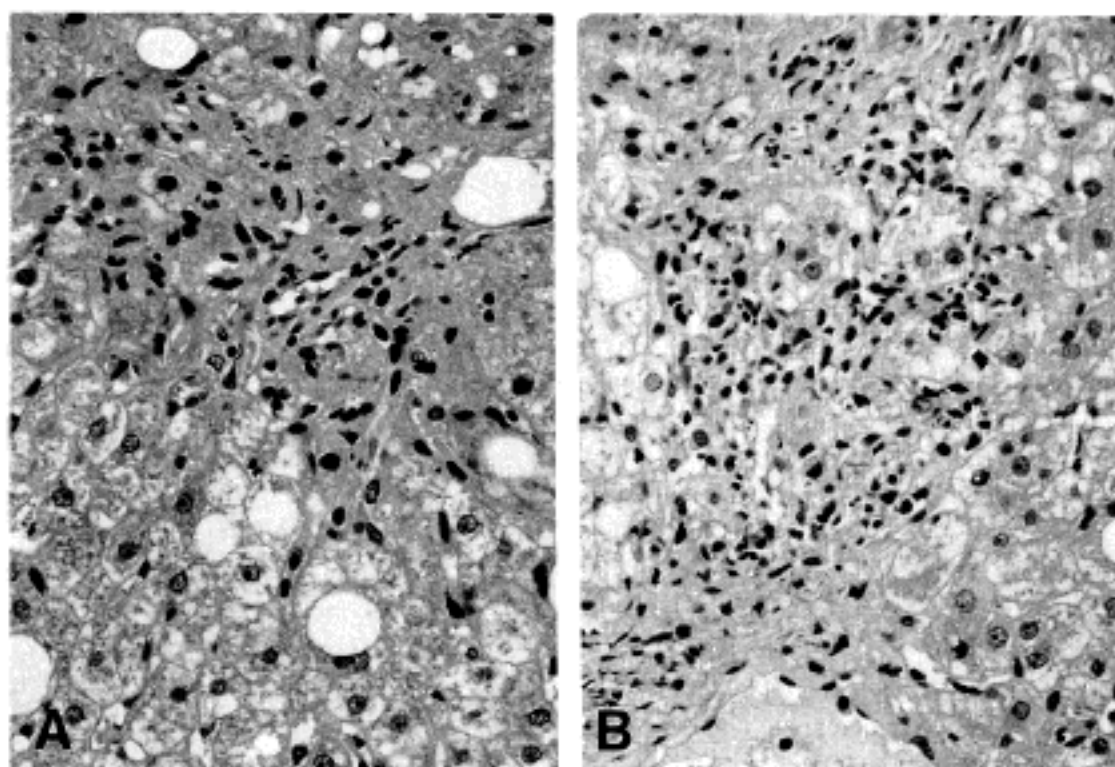


Fig. 1. A) Centrilobular necro-inflammatory activity of moderate degree and grade 1 fatty change B) Severe necro-inflammatory activity.

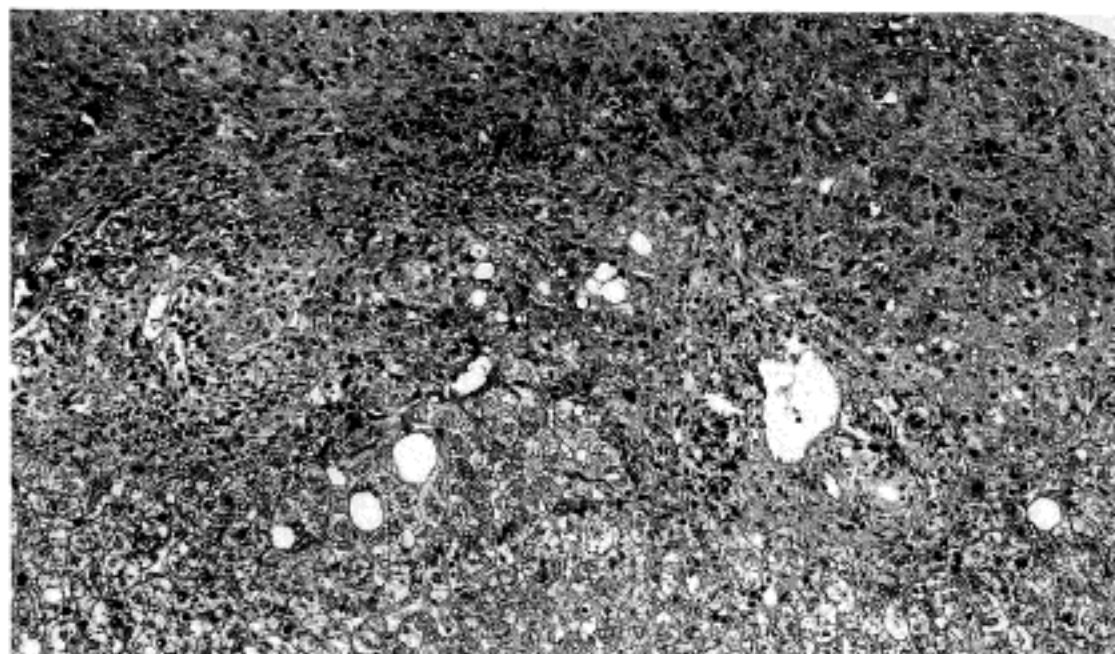


Fig. 2. Chronic active hepatitis showing periportal destruction and bridging necrosis.

나 증례 4는 소엽내의 심한 괴사-염증 활성과 더불어 문맥역 주변부 간세포들의 파괴에 따른 조각괴사와 교괴사의 소견을 보여 만성 활동성 간염으로 진단되었다 (Fig. 2).

간 지방 변성이 5예에서 관찰되었는데 그 중 4예 (증례 1, 4, 6 및 8)는 간생검 전에 corticosteroid를 투여받았으며 다른 1예(증례 3)는 장기간의 음주 경력을 갖고 있었다. 특히 steroid투여 전후에 간생검이 시행된 증례 1을 보면 steroid투여 후에 지방변성이 추가되었으며 다른 소견에는 차이가 없었다. Steroid를 투여받은 5예중 지방변성이 없었던 경우는 1예(증례 2) 뿐이었다.

간소엽의 괴사-염증 활성이 중등도 이상이었던 4예 중 3예(증례 2, 5 및 7)에서는 담모세관의 담즙정체가 뚜렷하였는데(Fig. 3) 이들은 모두 혈청 빌리루빈치의

증가를 동반하였으며, 그 중 steroid를 투여받은 것은 1예(증례 2) 뿐이었다.

증례 3, 4 및 7에서는 증말간세정맥 주변의 섬유화를 볼 수 있었으며, 그 중 만성 활동성 간염의 소견을 보인 증례 4를 제외한 2예는 장기간의 음주 경력을 갖고 있었다.

고 찰

SLE는 인체의 여러장기를 침범하여 다양한 증상을 일으키는 자가면역성 질환이지만 주로 신장, 폐, 중추신경계 등에 나타나는 병변들이 강조되고, 간에 미치는 영향은 간과되어 왔다. 본 연구에서 참고로 삼은 98명의 SLE환자중 SLE와 그 치료를 위한 steroid투여외의 다른 원인 없이 혈청 AST/ALT치가 35 IU/L이상 증가된것이 26.5%나 되고 7.1%에서는

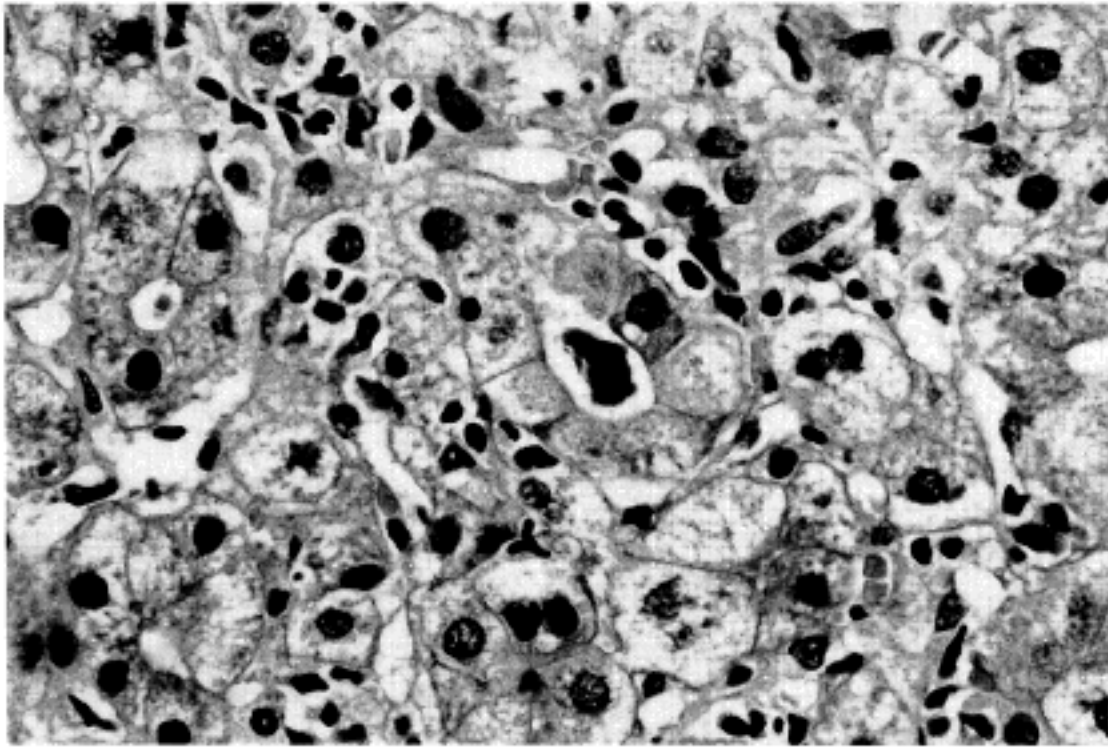


Fig. 3. Canalicular bile cast and sinusoidal lymphocytosis.

60 IU/L 이상 증가하였으며, Miller 등¹⁾도 260명의 SLE 환자들에 대한 전향적인 연구를 통해 23%에서 간효소치의 증가가 관찰되었으며, 그중 8%에서는 SLE 이외의 다른 요인을 찾을 수 없었다고 보고하고 있어 SLE에 의한 간손상이 적지 않음을 알 수 있다. 간생검이 시행되었던 8예는 모두 활동성 SLE였고 그 중 5예에서 혈청 AST/ALT치가 60 IU/L 이상이었으나 참고 예들도 대개 활동성 SLE면서 간효소치가 60 IU/L 이상 증가한 경우가 7.1%뿐인 것으로 보아 활동성 SLE에서 간손상이 특별히 흔하지는 않은 것 같다.

SLE에 의한 간손상은 대개 준임상적이고 경미하다. 간세포 괴사, 담즙정체, 육아종, 만성 지속성 간염 등이 자주 거론되는 조직학적 변화이지만^{2,4)} 만성 활동성 간염 또는 간경변증 같은 심각한 간손상을 일으킬 수 있다는 견해도 강력하다³⁾. 본 연구에서도 가장 빈번하게 관찰된 소견이 소엽중심대 간세포의 괴사-염증성 변화였으나 실제로 간세포괴사가 발견된 것은 4예(50%)에 불과하였고 그 중 1예만 만성 활동성 간염과 같은 문맥역 주변부 파괴의 소견을 보였다. 이 중례는 혈청 HBsAg 및 항HCV 항체 모두 음성이고 장기간의 음주경력도 없었으며, 다만 SLE 치료를 위해서 steroid를 투여받았다. Steroid는 CAH를 일으키지 않기 때문에 본 환자에 발생한 CAH의 원인은 SLE일 것으로 여겨진다.

SLE에서 가장 흔한 변화의 하나로 지적되고 있는 간지방변성은 본 연구대상 중 5예에서 관찰되었는데 그 중 4예에서는 SLE 치료를 위한 steroid를 투여 받은 후에 생겼하였고 1예는 장기간의 음주경력을 갖고 있다. 특히 1예에서는 간생검을 steroid투여 전후에 걸쳐 2회 시행하였던 결과 steroid투여 후에만 지방

변성이 관찰되어 SLE 환자에 초래되는 간지방변성은 steroid에 의한 변화로 간주된다. 종말간세정맥 주변과 Disse강의 섬유화가 3예에서 발견되었으나 그 중 2예는 만성 음주자였기 때문에 소엽내 섬유화도 SLE 단독에 의한 변화가 아닐 가능성이 많다.

간소엽내 괴사-염증성 변화가 비교적 심한 경우 혈청 빌리루빈치의 증가와 더불어 담모세관의 담즙정체가 뚜렷하였다. 이는 혈청 담즙산의 증가가 SLE에 의한 간손상의 지표라는 주장⁵⁾이나 SLE에 의한 간경변증시 특징적으로 담모세관의 담즙정체가 발생한다는 보고⁶⁾와 부합되는 소견이다. 그러나 본 연구의 대상중 담즙정체가 있었던 것은 3예 뿐이었으며, 그 중 1예는 또 다른 담즙정체의 원인일 가능성이 있는 음주경력의 소지자였기 때문에 담모세관의 담즙정체가 SLE의 특징적인 소견이라고 단정하기는 어렵다.

이와 같이 SLE의 조직학적인 간손상은 대개 경미하며, 특히 문맥역에 림프구 침윤이 없거나 경미한 점은 luoid간염과의 감별점으로 제의 되어 왔다^{2,10)}. 그러나 본 연구대상이었던 8예 중 1예에서 다른 특별한 요인 없이 CAH의 조직학적 변화가 초래된 것으로 보아 SLE도 드물게는 심한 간손상을 일으킬 수 있다고 판단되며, 이러한 관점에서 볼 때 CAH의 변화를 나타내는 SLE와 lupoid간염과의 관계에 대한 재검토가 필요하다. SLE와 lupoid간염 사이에는 간의외의 장기를 침범하는 데에 따른 임상증상 및 혈액학적 검사 소견상의 유사점이 많다. Lupoid간염의 간손상은 간세포막의 지질단백에 대한 항체(liver membrane autoantibody, LMA)에 의한 면역기전 때문이라고 알려져 있으며, 실제로 환자의 40~70% 정도에서 LMA가 양성으로 나타날 뿐 아니라 LMA의 수치가 lupoid간염의 활성과 비례한다는 보고도 있다¹¹⁾. 한편

SLE에서도 활동성인 경우 LMA가 발견되고^{2,12)} 특히 간손상이 있을 때 그 수치도 높고 발견율도 높아²⁾ LMA의 출현은 lupoid간염과 간손상을 동반한 SLE의 공통적인 소견이지만 이들 두가지 질환의 LMA의 표적항원도 동일한 것인지는 아직 밝혀진 바 없다. 또한 SLE시 중요한 병인기전의 하나로 지적되고 있는 세망내피계의 면역복합체 제거기능의 감소가 lupoid간염 환자에서도 발견되기 때문에⁵⁾ 두 질환이 동일한 질환의 다른 표현일 가능성도 배제할 수 없다.

한편 lupoid간염 환자의 혈청에서도 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)가 흔히 관찰되고 double-stranded DNA에 대한 항체도 57~65%에서 양성이다^{13,14)}. 그러나 lupoid간염의 경우에는 혈청 ANA가 양성인 환자의 약 10%에서만 신장이나 신경계증상, 뱀의 발적과 같은 간의외의 장기침범에 따른 증상들이 나타나고 심낭염은 2% 이하에서만 관찰된다⁶⁾. 이에 비하여 본연구에서는 8명의 SLE환자 중 혈청 ANA가 모두 양성이었고 신장 및 신경계증상과 뱀의 발적이 각각 6, 3 및 4예들에서 발현하였다. 특히 CAH의 소견을 보인 1예를 포함하여 간손상이 비교적 심하였던 예들의 대부분에서 간의외의 장기침범에 따른 임상증상이 동반되어 SLE와 lupoid간염이 서로 다른 질환일 가능성을 강력히 시사한다. 이와 같이 SLE와 lupoid간염의 발생기전의 차이 및 진단적 가치가 있는 병리조직학적 차이가 확실하지 않은 점을 고려할 때 SLE에서 발생한 심한 간손상이 lupoid간염으로 분류됨으로써 오는 SLE의 심한 간손상에 대한 중요성 및 발생빈도가 실제보다 낮게 평가³⁾ 되지 않도록 해야 한다는 것이 저자들의 생각이다.

결 론

SLE에 의한 간손상의 병리학적 특성을 파악하기 위해 간생검이 이루어진 8예의 SLE를 대상으로 임상 및 조직학적 분석을 시행하였다. SLE환자의 간에서 자주 관찰되는 변화로는 소엽내의 괴사-염증성 변화, 지방변성, 담모세관의 담즙정체, 그리고 종말간세정맥 주변 및 Disse강의 섬유화이다. 그 중 지방변성과 소엽내 섬유화는 거의 모두 SLE치료를 위한 steroid사용 후 또는 장기간의 음주와 관련하여 초래된 것으로 보아 SLE 고유의 변화가 아니라고 생각된다. 괴사-염증성 변화는 대개의 경우 심하지 않았으나 1예는 만성 활동성 간염과 같이 문맥역 주변부 파괴를 수반하였다. 간을 침범한 SLE환자에서는 lupoid간염환자보다 간의외의 장기침범이 훨씬 많은 것으로 보아 SLE시의 만성 활동성 간염과 lupoid간염이 서로 다른 질환일 가능성을 배제할 수 없을 것 같다.

참 고 문 헌

1) Miller MH, Urowits MB, Gladman DD, Blendis

LM. *The liver in systemic lupus erythematosus. Quart J Med* 1984; 211: 401-9.
2) Kushimoto K, Nagasawa K, Ueda A, et al. *Liver abnormalitise and liver membrane autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis* 1989; 48: 946-52.
3) Runyon BA, La Brecque DR, Anuras S. *The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. Am J Med* 1980; 69: 187-94.
4) Gibson T, Myers AR. *Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol* 1981; 8: 752-9.
5) Lin RY, Green LJ, Winny AD, Ramaswamy G. *Immunological abnormalities in autoimmune chronic active hepatitis. J Rheumatol* 1989; 16: 1489-93.
6) Hall S, Czaja A, Kaufman DK, Harold M, Ginsburg WW. *How lupoid is lupus hepatitis? J Rheumatol* 1986; 13: 95-8.
7) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
8) Urowits MB, Gladman DD, Goldsmith C, Trozman ES. *Lupus activity criteria count. Arthritis Rheum* 1982; 25: S78.
9) Altomonte L, Sommella Z, Palumbo P, Greco AV, Magaro M. *Concentration of serum bile acids as an index of hepatic damage in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol* 1984; 3: 209-12.
10) Chawlinska-Sadowska H, Milewski B, Maldyk H. *Diagnostic troubles connected with differentiation of systemic lupus erythematosus against chronic active hepatitis. Materia Medica Polona* 1977; 1: 60-4.
11) Frazer IH, Kronborg IJ, Mackay IR. *Antibodies to liver membrane antigens in chronic active hepatitis(CAH), specificity for autoimmune CAH. Clin Exp Immunol* 1983; 54: 213-8.
12) Hopf U, Jahn H-U, Moller B, et al. *Liver membrane antibodies(LMA) recognized a 26-KD protein on the hepatocellular surface. Clin Exp Immunol* 1990; 79: 54-61.
13) Wood JR, Czaja AJ, Beaver SJ, et al. *Frequency and significance of antibody to double-stranded DNA in chronic active hepatitis. Hepatology* 1986; 6: 976-80.
14) Davis P, Read A. *Antibodies to double stranded(native) DNA in active chronic hepatitis. Gut* 1975; 16: 413-15.