

# 원발성 담즙성 간경변증-자가면역성 간염 중복지증후군

연세대학교 의과대학 병리학교실

배 종 업 · 박 영 년 · 박 찬 일

## Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome

Jong Yup Bae, M.D., Young Nyun Park, M.D. and Chanil Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Cases sharing features of both primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis have been reported as a mixed type, overlap syndrome, immunocholangitis and autoimmune cholangiopathy. A primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome is unusual and characterized by overlapping features; cholestasis, high titer of alkaline phosphatase, bile duct damage and granulomas in the liver biopsy, high antinuclear antibody, increased IgG and IgM and intra-acinar hepatitis with piecemeal necrosis. Autoimmune mechanisms are thought to play a major role in the pathogenesis of the overlapping syndrome and the bases of immunosuppressive therapy. A 58-year-old female patient shows overlapping clinical and laboratory findings, chronic active hepatitis in initial liver biopsy which transits to primary biliary cirrhosis with cholangitis and granulomas. This is a case of hepatobiliary lesion showing overlapping features of both primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis over 3-year period. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 87~90)

**Key Words:** Overlap syndrome, Primary biliary cirrhosis, Autoimmune hepatitis

원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis, PBC)은 소엽사이 담관이 파괴되는 면역매개성 질환으로서 혈청 항미토콘드리아 항체의 증가와 간생검 소견상 소엽사이 담관 주위의 육아종 형성등을 특징으로 하며 궁극적으로는 담즙성 간경변증으로 진행한다. 이와는 달리 자가면역성 간염(autoimmune hepatitis, AH)은 간세포의 세포막에 대한 자가항체에 의하여 간세포가 손상되어 발생하는 만성 활동성 간염으로서 다수의 형질세포 침윤을 병리조직학적 특징으로 한다. PBC가 가끔 Sjögren 증후군, 류마토

이드 관절염, 전신성 경화증등의 다른 자가면역성 질환들을 동반한다는 것은 잘 알려진 반면<sup>1</sup> PBC와 AH의 조직학적 소견이 공존할 수 있다는 사실은 생소하다. 그러나 이러한 예들에 관한 보고가 축적되면서 최근 이 두 질환의 상호 관련 가능성이 부각되고 있다. 국내에서는 아직 문헌에 보고된 예가 없으나 외국 문헌에는 PBC와 AH의 혼합형<sup>2</sup>, PBC와 AH의 중복지증후군<sup>3</sup>, 자가면역성 담관염<sup>4,5</sup>등으로 보고되어 있다. 이러한 명칭들은 그 의미가 서로 일치하지는 않더라도 모두 PBC와 AH가 동일한 질환의 다른 표현형일 가능성을 암시하기 때문에<sup>6</sup> 정확한 개념 정립이 필요하다. 따라서 저자들이 경험한 PBC와 AH의 중복지증 예를 통하여 이 두 질환의 상호연관성에 대한 이해를 넓히고자 문헌 고찰과 함께 보

접 수: 1996년 6월 28일, 게재승인: 1996년 7월 30일  
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-750  
연세대학교 의과대학 병리학교실, 배종업

Table. 1 Laboratory findings

	1st admission (May-June 1992)	2nd admission (Nov. 1994)	3rd admission (Oct.-Nov. 1995)
AST(IU/L)	33	37	24
ALT(IU/L)	42	36	22
ALP(IU/L)	402	153	105
$\gamma$ -GT(IU/L)	181	38	18
T-bilirubin(mg/dl)	0.8	0.5	0.5
AMA(1 : 40)	(+)	(+)	(+)
ANA(1 : 40)	(+)	(+)	(+)
Anti SMA(1 : 40)	(-)	(-)	(-)
$\gamma$ -globulin(g/dl)	2.24		
IgG(mg/dl)		2200	
IgM(mg/dl)		428	

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GT;  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, AMA; antimitochondrial antibody, ANA; antinuclear antibody, Anti-SMA; anti-smooth muscle antibody

고한다.

**증례:** 58세 여자 환자가 3년전 만성 활동성 간염으로 진단받고 추적검사를 받던 중 간 좌엽의 종괴를 주소로 입원하였다. 환자는 3년전 체중감소(5 kg/2 yrs)와 전신 쇠약감을 주소로 내원하였으며 그 당시 소양증이나 황달은 없었다. 심한 간손상을 초래할 만한 음주력이나 간독성 약물을 복용한 과거력도 없었다. 당시 시행한 검사실 검사 결과는 alanine aminotransferase(ALT) 42 IU/L(normal:8-28), aspartate aminotransferase(AST) 33 IU/L(normal:8-28), alkaline phosphatase(ALP) 402 IU/L(normal:30-115),  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase( $\gamma$ -GT) 181 IU/L(normal:0-25)이었다(Table. 1). 항핵 항원(antinuclear antibody, ANA) screening test에서 1 : 40으로 양성(speckled type)이었고 항미토콘드리아 항체(anti-mitochondrial antibody, AMA)가 양성이었으나 항평활근항체(anti-smooth muscle antibody)는 음성이었다. 단백 전기영동검사에서는  $\gamma$ -globulin 2.24 g/dl(normal:0.5-1.6)로 증가된 소견이었다. 혈청 간염 바이러스 표지자는 HBsAg(-), anti-HBs(+), anti-HBc(-), anti-HCV(-)이었다. 간생검 소견상 문맥역 조각괴사 뿐만아니라 소엽내에도 간세포 손상과 함께 심한염증을 보였다(Fig. 1).

내원 1년 전에는 식도 정맥류가 병발하여 입원 치료하였으며 그동안에도 지속적인 ALT, AST, ALP의 증가와 항미토콘드리아, 항핵 항체의 양성소견을

보였다. 단백 전기영동검사에서 IgG 2200 mg/dl(normal:1014-1949), IgM 428 mg/dl(normal:50-271)이었다.

이번 내원 당시 시행한 간기능 검사 소견에서 ALT 24 IU/L, AST 22 IU/L, ALP 105 IU/L,  $\gamma$ -GT 18 IU/L 였고, AMA와 ANA는 여전히 양성이었다(Table. 1). 간 초음파 검사와 전산화단층촬영에서 악성종양의 진화에 간의 4번 구역 절제술을 시행하였다. 절제된 간은 대결절형 경변증을 보였으며 육안소견상 뚜렷한 종괴 형성은 없었다. 조직소견상 대부분의 문맥역은 섬유화와 염증 세포의 침윤으로 확장되어 있었고 문맥끼리 가교를 형성한 간경변증의 소견이었다. 침윤된 염증세포는 임파구와 형질세포가 대부분 이었고 일부에는 림프여포를 형성하기도 하였다. 다수의 문맥역내 담관들이 염증세포의 침윤에 의해 부분손상을 보이거나 소실되어 있었다(Fig. 2A). 손상된 담관 주변에는 다수의 포말성 조직구의 침윤과 함께 육아종을 형성하기도 하였다(Fig. 2B). 로다닌 염색에서 문맥주변 간세포내에 구리 결합단백의 침착을 확인할 수 있었다. 방사선 영상에서 보였던 종괴는 국소적 지방변성이었다.

**고찰:** PBC는 주로 중년 여성에서 10~15년에 걸쳐 간 소엽사이 담관을 파괴하고 문맥염과 섬유화를 특징으로 하는 질환으로 결국에는 담즙성 간경변증으로 진행된다. 그 병인론적 기전은 면역매개성으로 보고 있으며 그 증거들은 다음과 같다. PBC가

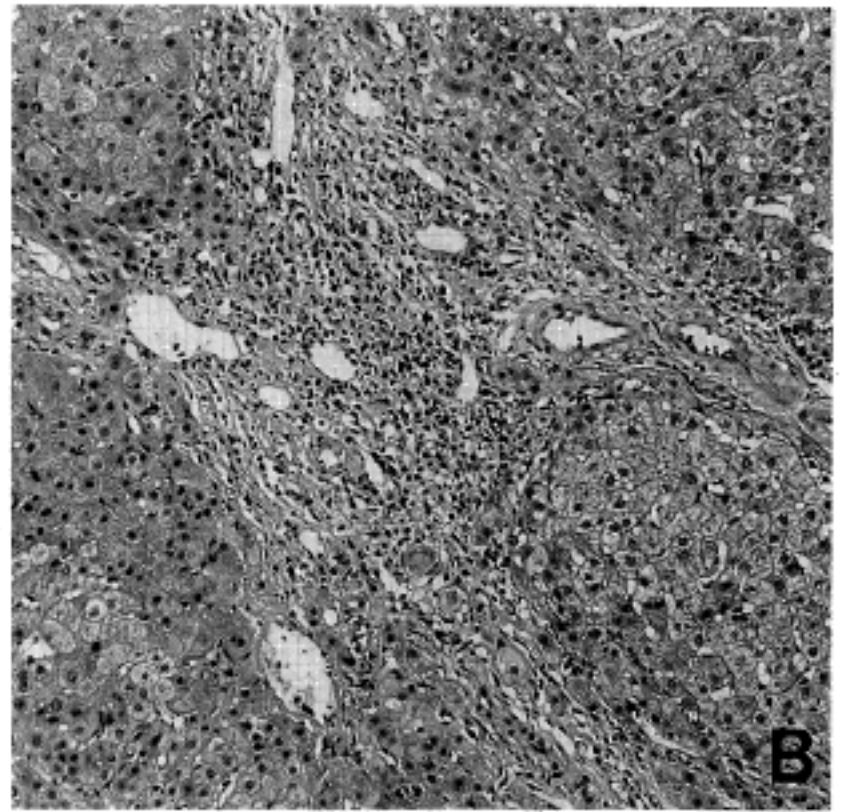
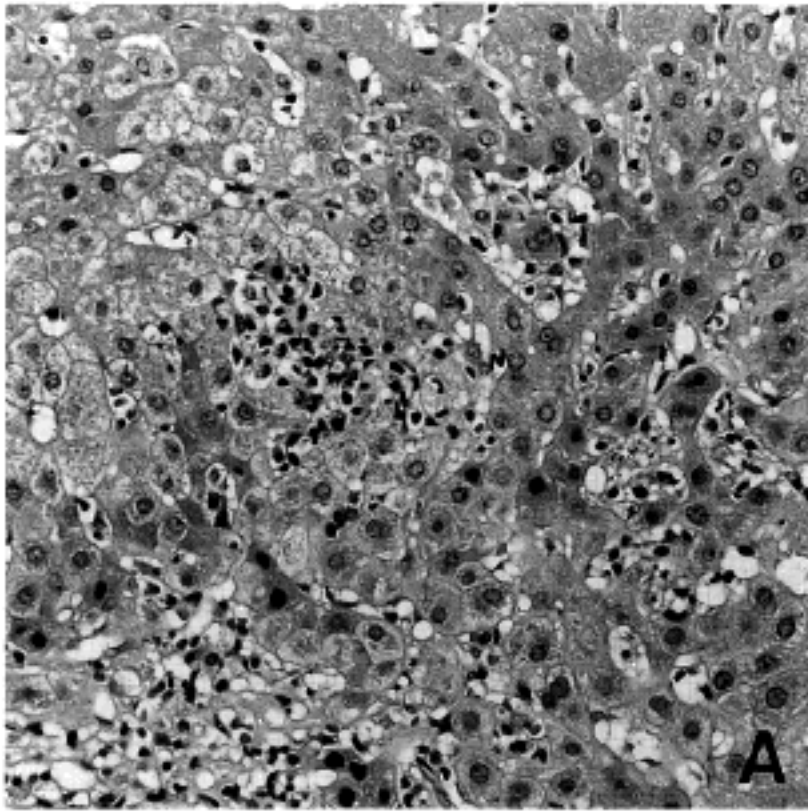


Fig. 1. Initial liver biopsy shows lobular(A) and periportal inflammatory infiltration with piecemeal necrosis(B).

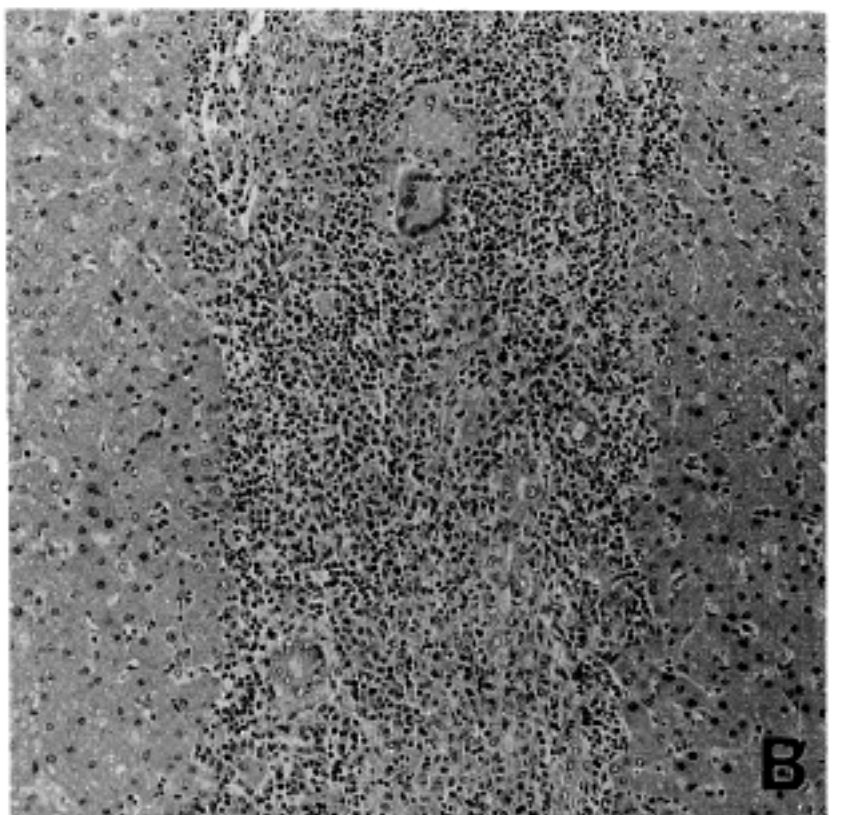
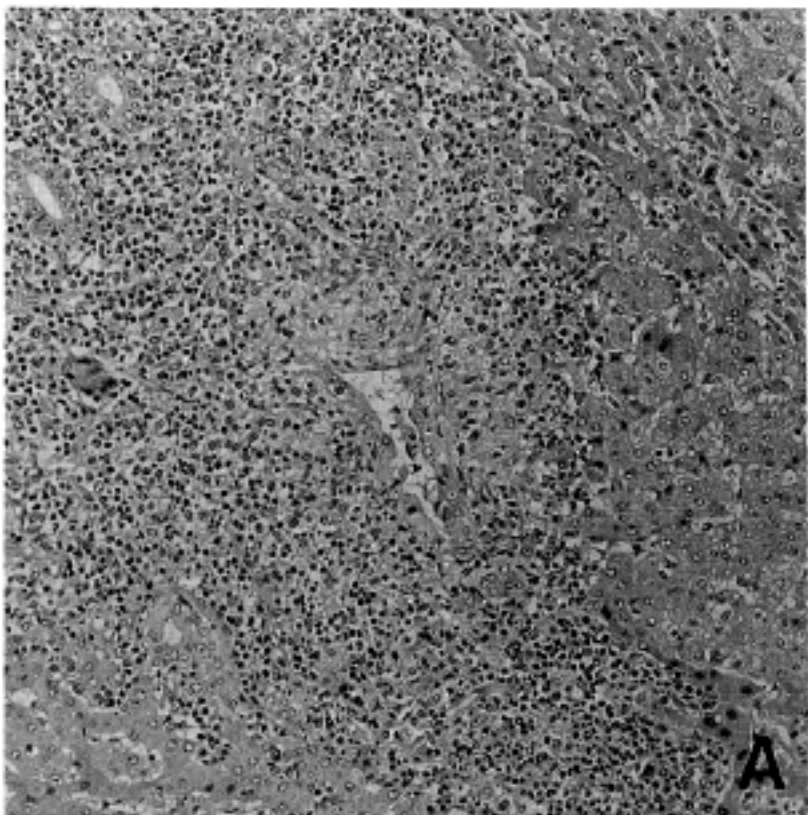


Fig. 2. Degenerated bile duct involved by epithelioid and foamy histiocytes(A). Note portal granulomatous inflammation(B).

면역매개성 질환임을 시사하는 체액성 또는 세포성 면역 기능의 이상 소견은 많이 기술되어 있다<sup>7</sup>. 많은 예들에서 IgM치의 현저한 증가를 보이는데 이는 T suppressor cell의 기능장애로 B cell이 IgM을 과잉 생산하는데 기인한다. PBC에서 검색 되는 혈청 자가 항체에는 AMA, ANA, 항갑상선 항체(antithyroid

antibody), 림과구 독성 항체(lymphocytotoxic antibody), 혈소판 결합 항혈소판 항체(platelet bound antiplatelet antibody) 등이며 특히 AMA는 환자의 90~95%에서 양성이다. 약 84% 정도에서 류마티드 관절염, Hashimoto 병, Sjögren 병 등의 자가 면역성 질환들이 자주 병발한다. 또 간이나 간으로부터 유입되는



림프절에 육아종을 보이며, 간의 조직 소견은 세포면역매개성 질환인 이식편대 숙주병과 이식간의 거부반응의 그것과 유사한 점이 많다. 간기능 검사상 ALP가 현저히 증가하고 담즙 정체에 해당하는 소견을 보이며 ALT나 AST는 정상이거나 약간 증가한다. AH는 젊거나 중년 여성에 호발하며 혈청 ANA와 항평활근 항체의 출현 및 혈청 IgG치의 증가를 보인다. AH의 조직 소견은 형질 세포 침윤에 의한 조각괴사와 소엽내의 염증이 특징이다.

PBC와 AH는 서로 감별해야 하는 질환인 동시에 드물게 임상 및 병리 조직 소견상 이 두 질환의 소견이 중복되는 예들이 PBC와 AH의 혼합형<sup>2</sup>, PBC와 AH의 중복 증후군<sup>3</sup> 등으로 보고되어 있다. 또한 자가면역성 담관염<sup>4,5</sup>은 임상 및 병리조직 소견은 PBC에 해당하나 고역가의 ANA와, IgG의 증가를 보이며 AMA가 음성인 질환으로 정의 하고 있다. 또 PBC에 AH가 중복된 경우는 AH와같이 스테로이드 등의 면역 억제제 치료에 잘 반응한다<sup>6</sup>. 본 예의 경우 AH를 시사하는 소견으로는 ANA와 혈청 IgG의 증가 등의 임상소견과 첫 생검 당시부터 세번째 입원 전까지 음주, 간독성 약물 복용, 바이러스 등의 간손상을 줄만한 위험인자 없이 지속적인 ALT, AST의 상승, 첫 생검당시 조각괴사를 동반한 심한 소엽내 염증소견과 후에 절제된 조직에서 괴사후 간경변증을 시사하는 대결절형이라는 점 등은 PBC 외에 다른 간손상의 원인이 중복된 것을 시사한다. PBC에 합당한 소견들로는 ALP의 현저한 증가, AMA 양성과 조직 소견에서 담관 손상 및 소실, 담관 중심의 림프구와 형질세포의 침윤과 대식 세포에 의한 육아종의 형성, 구리결합단백의 저류 등이다. 따라서 본 예는 자가 면역성 담관염이라기 보다는 중복 증후군에 해당하며 단독형보다 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>.

Doniach등<sup>10</sup>은 PBC와 AH의 중복 증후군의 병인론적 관점에서 임상적으로나 병리학적으로 중복되는 소견을 보이는 간염들의 단일 자가 면역성 가설을 주장하고 있다. 즉 동일 면역 기전에 의해서 주로 손상 받는 부위가 간세포 인지 담관계 인지에 따라서 만성 활동성 간염이나 PBC의 형태로 표현될 뿐이라는 설이다. Johnson과 Lindor등<sup>11</sup>이 보고한 중복된 소견을 보인 예들에서 후에 PBC나 AH로 진행된 경우들은 위의 가설을 뒷받침하고 있다.

결론적으로 본 예도 처음 조직 소견은 만성 활동성 간염의 소견을 보이다가 약 3년에 걸쳐 뚜렷한

담관 손상을 동반한 PBC의 형태로 진행된 예로 자가 면역성 만성 활동성 간염과 PBC가 동일한 기전 선상에서 간담도 손상 표현형의 이행일 가능성을 시사하는 예라고 할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365-70.
2. Kloppel G, Seifert G, Lindner H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373: 143-60.
3. Duclos-vallee JC, Hadengue A, Ganne-carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1069-73.
4. Ben-ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-5.
5. Colombato LA, Alvarez F, Cote J, Huet PM. Autoimmune cholangiopathy: The result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1994; 107: 1839-43.
6. Doniach D, Walker JD. A unified concept of autoimmune hepatitis. *Lancet* 1960; 1: 813-5.
7. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 521-8.
8. Carrouger JG, Shaffer RT, Canales LI, Coodman ZD. A 33-year-old woman with an autoimmune syndrome. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 256-62.
9. Geubel AP, Baggenstoss AH, Summerskill WHJ. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1976; 71: 444-9.
10. Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston ALWF. The natural course and heterogeneity of autoimmune type chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 187-96.
11. Lindor K, Wiesner RH, LaRusso NF, Dickson ER. Chronic active hepatitis: overlap with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. In: Czaja AJ, Dickson E, eds. *The Mayo Clinic experience*. New York: Marcel Dekker, 1986; 171-87.