

# 자가면역성 담관염과 원발성 담즙성 간경변증에 대한 임상 및 병리학적 비교분석

서울중앙병원 진단병리과 및 <sup>1</sup>소화기내과

강경훈 · 임소덕 · 유은실 · 김온자 · 이근찬<sup>1</sup> · 박능화<sup>1</sup> · 서동진<sup>1</sup>

## Clinicopathologic Comparison between Autoimmune Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis

Gyeong Hoon Kang, So Dug Lim, Eunsil Yu, On-Ja Kim  
Geun Chan Lee<sup>1</sup>, Neung Hwa Park<sup>1</sup>, and Dong Jin Suh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pathology and Internal Medicine, Asan Medical Center  
College of Medicine, Ulsan University, Seoul 138-040, Korea

Primary biliary cirrhosis (PBC) is characterized by histological findings of an immunoinflammatory destruction of small- and medium-sized bile ducts with progressive portal fibrosis, and the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA) with a laboratory evidence of chronic cholestasis. The term "autoimmune cholangitis" (AIC) is used for a disease with the clinical and pathologic features of primary biliary cirrhosis (PBC) but with negative AMA and positive anti-nuclear antibody (ANA) tests. Eight cases of AIC and ten cases of PBC were reviewed in order to determine whether there was any difference between two diseases in clinico-pathologic aspects. All of the patients were female and the mean ages of AIC and PBC patients were 48 and 47 years, respectively. ANA test was positive in six of ten PBC patients and their mean titer was lower than that of AIC patients. IgM level was significantly higher in PBC group than in AIC group. No significant difference was found between two groups with respect to biochemical and histopathological features. Since the only consistently distinguishing features between these two conditions are the autoantibody profile (AMA vs ANA) and immunoglobulin level (IgM), these two conditions might be part of a spectrum. PBC can be considered to be the same as AMA-positive AIC or alternatively AIC to be the same as AMA-negative PBC. (*Korean J Pathol* 1998; 32: 115~124)

**Key Words:** Autoimmune cholangitis, Anti-mitochondrial antibody, Anti-nuclear antibody, Primary biliary cirrhosis

### 서 론

원발성 담즙성 간경변증 (primary biliary cirrhosis, PBC) 은 간소엽사이 담관의 파괴, 문맥의 염증 및 섬유화, 중국적으로 간경변증 및 간부전을 초래함이 특징인 만성 진행성 담즙정체성 간질환이다. 환자의 임상적, 혈청학적 그리고 조직병리학적 소견들에 근거하여 이 질환을

진단하게 되지만 이 중 가장 중요하고 도움이 되는 것은 항미토콘드리아 항체 (anti-mitochondrial antibody, AMA)의 검사이다. PBC 환자의 95% 이상이 면역형광 검사에서 AMA 양성을 보여 AMA는 PBC에 대해서 높은 민감도와 특이도를 가진다.<sup>1-3</sup> 근자에 들어, PBC와 임상적 및 병리학적 소견으로는 감별이 되지않지만 AMA가 음성이고 항핵 항체 (antinuclear antibody)가 양성인 점이 다른 자가면역성 담관염 (autoimmune cholangitis, AIC)이라는 담즙정체성 간질환이 소개되었고,<sup>4,5</sup> 이 질환은 immunocholangitis,<sup>6</sup> autoimmune cholangiopathy,<sup>7</sup> AMA-negative PBC,<sup>1,8</sup> autoimmune hepatobiliary overlap syndrome 제 1형 (AH-OS, type I)<sup>9</sup>이라는 다양한 이름으

접 수: 1997년 9월 2일, 게재승인: 1997년 12월 9일  
주 소: 서울시 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-040  
서울중앙병원 진단병리과, 강경훈  
ISSN : 0379-1149

로 불리우고 있다.

본 연구에서 저자들은 AIC 8예 및 PBC 10예의 간침생검 표본을 중심으로 조직학적 특성과 환자의 임상적 및 혈청학적 양상을 비교 분석하여 이들 질환에 대한 이해를 넓히고자 하였다.

**재료 및 방법**

**1. 연구재료**

1990년부터 1997년까지 서울중앙병원에서 시행한 간침생검 결과 PBC 또는 AIC로 진단받은 18예를 연구대상으로 하였다.

**2. 임상정보 및 혈청학적 검사결과 검색**

환자의 임상기록검토를 통하여 환자의 연령, 성별, 주된 임상증상이나 동반된 질환, 생화학적 지표 및 혈청학적 검사결과들을 조사하였다. 생화학적 지표로는 alkaline phosphatase (ALP, IU/L), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT, IU/L), total bilirubin (mg/dl), cholesterol (mg/dl), aspartate aminotransferase (IU/L), alanine aminotransferase (IU/L) 등에 대해 조사하였다. 혈청학적 검사로는 방사면역법으로 조사한 간염표면 항원과 3세대 효소면역법에 의한 anti-hepatitis C virus antibody, 형광 항

핵 항체, 혈청 IgM, IgG, 항평활근 항체 (anti-smooth muscle antibody) 검사등이 포함되었다.

또한 초음파검사나 내시경적 역행성 담췌관 조영술 검사결과들을 참조하였다.

**3. 병리조직학적 검색**

간침생검 표본들은 통상적인 방법대로 증성포르말린에 고정하여 파라핀왁스에 포매하였고 이들을 박절하여 헤마톡시린-에오신, Masson's trichrome 및 reticulin 염색을 시행하였다. 현미경적 검색을 통하여 다음 항목들에 대하여 평가하였다: 간소엽사이 담관소실, 담소관 증식, 문맥역 염증, 조각괴사 (piecemeal necrosis), 초점성 괴사 (spotty necrosis), 문맥역 섬유화, 림프구 응집 (lymphoid aggregates), 담즙정체 (cholestasis), 풍선양 또는 깃털양 변화 (ballooning or feathery change), 육아종, Mallory 소체, 황색종성 (pseudoxanthomatous) 변화, 호산성 체 (acidophilic body). 이 중 문맥역 염증 및 조각괴사의 정도는 경도, 중등도, 고도로, 섬유화는 문맥-문맥주위역 (portal-periportal), 가교상 (bridging), 경변증 (cirrhosis)으로 등급화하였고, 초점성 괴사는 Olympus 현미경 100배 시야하에서의 초점성 괴사의 수를 조사하였다. 간소엽사이나 격벽의 담관을 계수하기 위하여 Nakanuma 와 Ohta<sup>10</sup>의 기준을 사용하였다; 문맥역내에서 가장 큰

**Table 1.** Clinical data of eight patients with autoimmune cholangitis and ten patients with primary biliary cirrhosis (PBC)

Case no.	Gender	Age	Symptoms	Associated disease
Patients with autoimmune cholangitis				
1	F	57	Itching, fatigue	
2	F	51	Itching, jaundice	
3	F	44	Abdominal discomfort	
4	F	40	Fatigue, Itching	Hypothyroidism
5	F	46	Asymptomatic	Hyperthyroidism
6	F	51	Itching, fatigue	Sicca syndrome
7	F	55	Asymptomatic	
8	F	50	Jaundice	
Patients with PBC				
1	F	47	Jaundice, fatigue	
2	F	56	Itching, jaundice	
3	F	42	Itching, jaundice	Sicca syndrome, Behcet's disease
4	F	68	Itching, weakness	
5	F	36	Asymptomatic	
6	F	39	Itching	
7	F	54	Asymptomatic	
8	F	50	Fatigue	
9	F	36	Asymptomatic	
10	F	46	Jaundice	

간동맥을 확인하고 이 동맥의 외경 크기의 세배 거리 이내에 간동맥과 평행하게 달리는 상응할 만한 크기의 담관이 없을 때 담관의 소실이 있다고 인정하였다. 이 방법대로 하면 정상간의 문맥역에서는 70 내지 80%의 간동맥이 담관을 동반한다. 간동맥의 담관 동반율(간동맥이 확인되는 총문맥역수 중에서 간담관이 동반된 문맥역수)을 70%초과, 50~70% (1+), 25~49% (2+), 25% 미만 (3+)으로 나누어 등급화하였다.

4. 통 계

통계처리를 위해 windows용 PC-SAS version 6.1을 이용하였다. 양군간 임상검사치들의 비교는 wilcoxon's rank sum test를 사용하고 병리학적 소견들의 비교는 Fisher에 의한 직접확률계산법과 Ridit 분석법을 사용하여 p값이 0.05이하인 것을 유의있는 것으로 판정하였다.

결 과

AIC 환자 및 PBC 환자 모두 여자이었고, AIC 환자 8예의 평균 연령은 48.2세 (40~57세)이었고 PBC 환자 10예의 평균연령은 47.4세 (35~68세)이었다. Table 1은 이들 환자의 임상증상 및 동반된 질환을 나타낸 것이다. AIC 환자와 PBC 환자의 주된 임상증상과 징후는 소양감과 황달이었다. AIC 환자 8예 중 3예에서 각각

갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, Sicca 증후군이 동반되었고 PBC 환자 1예에서 Sicca 증후군과 Bechet 병이 동반되었다.

Table 2는 이들 환자들의 혈청학적 검사 결과들을 정리한 것이다. AIC 환자의 항핵 항체치는 1예 (1:80)를 제외한 나머지 7예가 1:160이상이었다. 이에 반해 PBC 환자 10예중 6예가 형광 항핵 항체 검사에서 양성하였고 이중 4예가 1:160 이상이었다. 항평활근 항체는 검사한 예중 AIC 환자 6예중 1예, PBC 환자 8예중 1예에서 양성이었다. 혈청 IgG 검사를 시행한 AIC 환자 5예의 평균치는 1345 mg/dl이었고, PBC 환자 7예는 2176 mg/dl이었다 (p>0.05). IgM의 평균치는 AIC 환자 4예에서 232 mg/dl이고, PBC 환자 9예의 평균치는 479 mg/dl이었다 (p<0.05).

Table 3은 환자들의 생화학적 검사결과를 요약한 것이다. 양군의 환자들에서 alkaline phosphatase, GGT, 콜레스테롤, 총 빌리루빈, transaminase 등의 평균치가 모두 정상보다 높았고 transaminases의 상승에 비해 alkaline phosphatase, GGT, 총 빌리루빈의 상승이 더 현저하였으나, 통계학적으로 양군간에 유의한 차이가 없었다 (p>0.05).

조직학적으로 AIC와 PBC 양군에서 관찰할 수 있는 소견은 담관손상과 관련된 것과 간세포자체의 손상이었다. 전자로는 담관소실이나 담관손상, 담즙정체, 이에

Table 2. Autoantibodies in patients with autoimmune cholangitis or PBC

Case No.	FANA (titer)	FANA (pattern)	AMA	SMA	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Patients with autoimmune cholangitis						
1	1:640	Speckled	-	-	1120	99
2	1:640	Speckled	-	+		
3	1:640	Homogenous	-	-		
4	1:80	Homogeneous	-	-		
5	1:640	Speckled	-		1300	240
6	1:320	Speckled	-	-	2000	254
7	1:640	Homogeneous	-			
8	1:160	Homogeneous	-	-	960	336
Patients with PBC						
1	-	-	+	-	2290	323
2	1:80	Homogeneous	+	-		
3	-	-	+		2580	597
4	1:160	Speckled	+	-		563
5	1:320	Speckled	+	-		516
6	-	-	+	+	1550	157
7	1:640	Speckled	+	-	1340	279
8	1:640	Homogeneous	+	-	1700	788
9	1:20	Homogeneous	+		2590	437
10	-	-	+	-	3180	449

Table 3. Laboratory findings in patients of autoimmune cholangitis and PBC

	Autoimmune cholangitis		PBC		p-value
	Mean	Range	Mean	Range	
Albumin	3.93	(3.2~4.5)	3.88	(3.2~4.6)	NS
Alkaline phosphatase (IU/L)	700	(367~1613)	736	(137~1262)	NS
Alanine aminotransferase (IU/L)	91	(52~207)	116	(20~420)	NS
Aspartate aminotransferase (IU/L)	79	(36~153)	159	(34~446)	NS
Bilirubin, total (mg/dl)	3.6	(0.5~11.4)	2.7	(0.4~7.9)	NS
Cholesterol (mg/dl)	251	(146~423)	197	(147~267)	NS
Gamma glutamyltranspeptidase (IU/L)	218	(46~649)	254	(13~417)	NS
Globulin (gm/dl)	3.3	(2.5~3.9)	3.3	(1.5~4.6)	NS

NS; not significant

Table 4. Histologic features of biopsies from patients of autoimmune cholangitis and PBC

	Autoimmune cholangitis	PBC	p-value
Bile duct lesions (%)	38	60	NS
Bile duct loss (%)			NS
absent	14	10	
mild	14	10	
moderate	0	30	
marked	72	50	
Cholestasis (%)	25	40	NS
Granulomas (%)	25	20	NS
Ductular proliferation (%)	100	100	NS
Pseudoxanthomatous change (%)	63	50	NS
Ballooning or feathery change (%)	38	20	NS
Portal inflammation (%)			NS
Mild	50	60	
Moderate	50	30	
Marked	0	10	
Piecemeal necrosis (%)			NS
Absent	0	0	
Mild	50	30	
Moderate	50	40	
Marked	0	30	
Parenchymal injury (%)			NS
Absent	0	30	
Mild	62	60	
Moderate	38	10	
Marked	0	0	

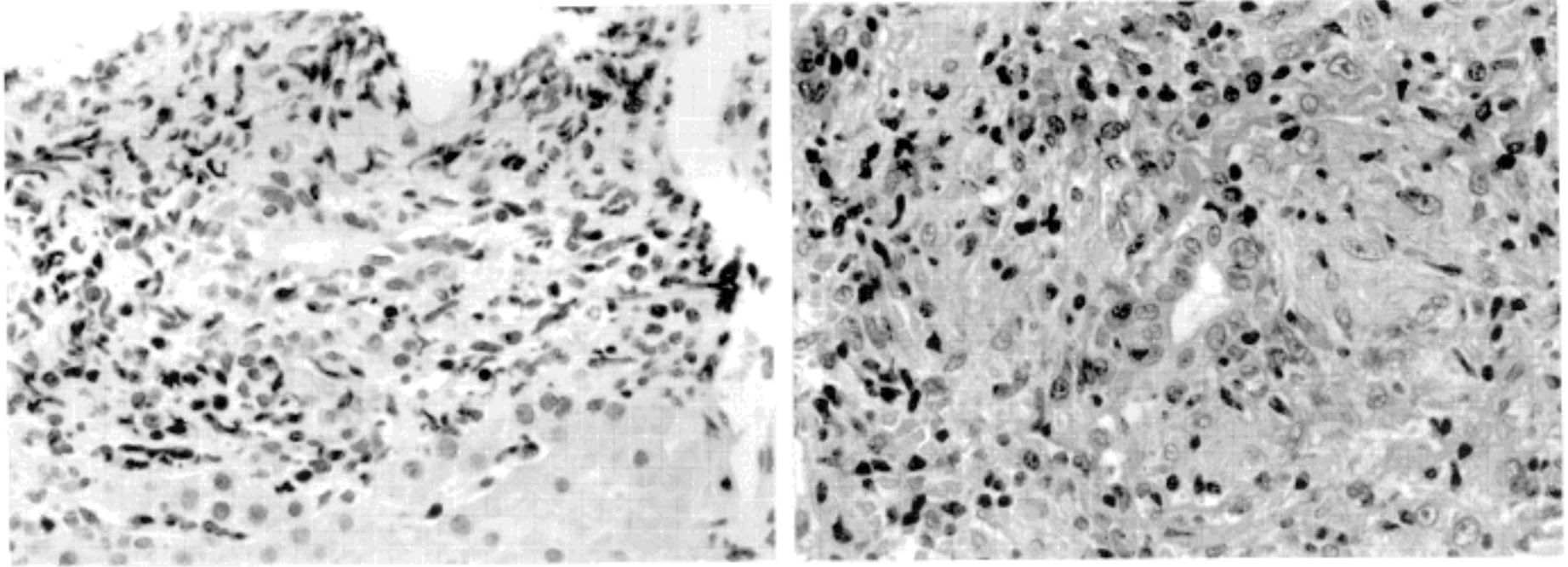
NS; not significant

의한 이차적인 간세포의 변화, 그리고 국소적인 담소관 증식 등을 볼 수 있었고, 후자로는 간소엽내 초점성 괴사, 호산성 소체, 그리고 한계판 (limiting plate)에서의

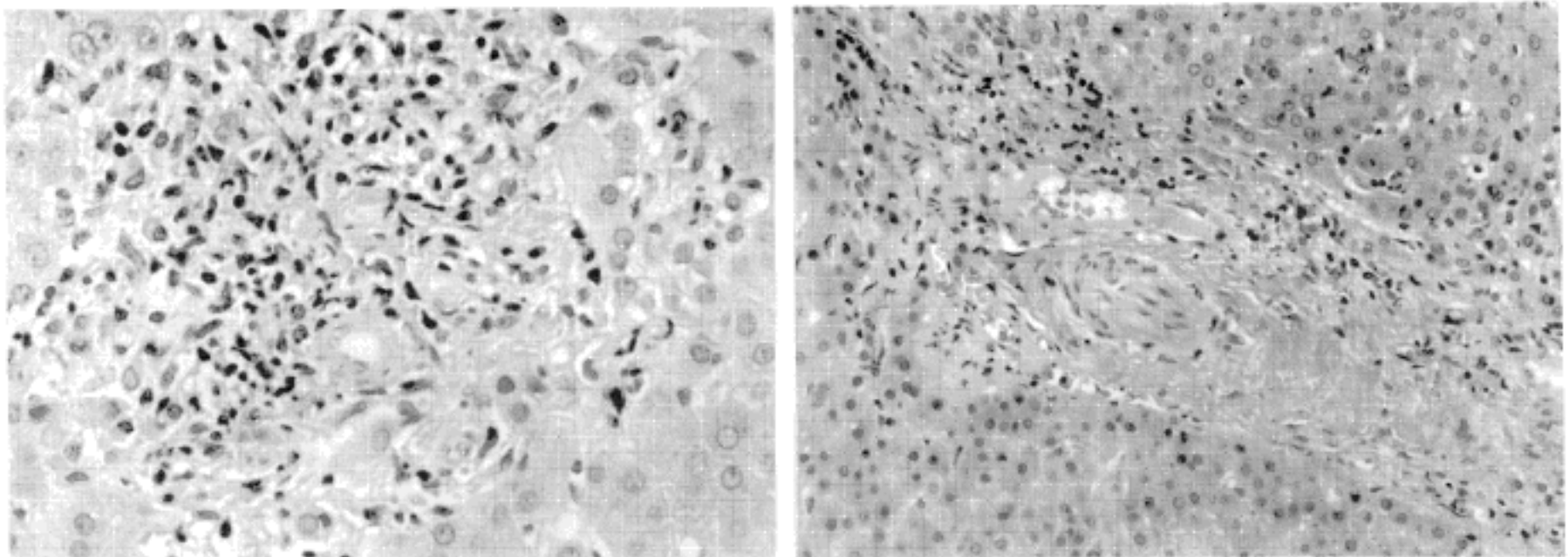
조각괴사 및 가교성 섬유화였다.

담관병변은 AIC 3예 (3/8), PBC 6예 (6/10)에서 볼 수 있었다 (Fig. 1). 양군에서 관찰되는 담관병변의 조직학





**Fig. 1.** Bile duct lesions in autoimmune cholangitis (left) and PBC (right). The picture on the left demonstrates multilayered, reticulated biliary epithelium with vacuolization and lymphocytic infiltration. In the picture on the right, interlobular bile duct shows single-layered epithelium with vacuolar degeneration and focally blurred basement membrane. Note arrosion of bile ducts by lymphocytes and histiocytes.



**Fig. 2.** Ductopenia in autoimmune cholangitis (left) and PBC (right). An hepatic artery is not accompanied by a corresponding bile duct.

적 소견의 차이는 없었다. 기저막이 끊어지거나 파열된 소견을 보이고 흔히 담관세포의 세포질이 공포화 또는 과립성으로 변화되었으며 이런 부위에 림프구의 담관 내 침윤이 동반되었다. 간소엽사이 담관의 병변이 있는 곳에 육아종이 관찰되었다 (Fig. 2). 간문맥역에서 육아종을 보인 예는 AIC 2예 (2/8), PBC 2예 (2/10)이었다. 간소엽사이 담관소실은 AIC 7예 (7/8), PBC 9예 (9/10)에서 볼 수 있었다 (Fig. 3). 담관소실의 정도를 등급화하여 양군을 비교해 보았으나 유의한 차이는 없었다. 담소관증식은 AIC 7예 (7/8), PBC 9예 (9/10)에서 있었고 담관성 또는 림프구성 조각괴사는 AIC 8예 전부, PBC 10예 전부에서 보였다. 림프구성 조각괴사는 담모세관 (bile canaliculi) 담즙정체가 없는 예에서 있는 예보다 그 정도가 더 심했다 (Fig. 4). AIC와 PBC 전체 예에

서 문맥역내의 염증은 경미하거나 중등도로 있었지만 전반적으로 문맥마다 다양한 정도의 염증을 보였다. 또한 섬유화로 넓어진 문맥역에서는 염증세포의 침윤이 고르게 분포되어 있지 않았고 한 문맥역내에서도 염증세포 침윤 정도의 다양성이 있었다 (Fig. 5). 침윤된 세포는 대부분 림프구였으나 때로는 형질세포나 호산구의 침윤이 관찰되었고 이런 경향은 AIC와 PBC의 공통된 것이었다. 림프구응집은 AIC 5예 (5/8), PBC 5예 (5/10)에서 볼 수 있었지만 대부분 하나 또는 두 개 정도의 문맥역에서만 있었다. 문맥역의 섬유화 정도는 양군에서 유의한 차이가 없었고 가교성 섬유화를 보인 것은 AIC에서 3예 (3/8), PBC에서 5예 (5/10)이었고 PBC 1예는 간경변증까지 진행되어 소결절형 간경변증이였다. 담모세관 담즙정체는 AIC 2예 (2/8), PBC 4예 (4/10)에서 있

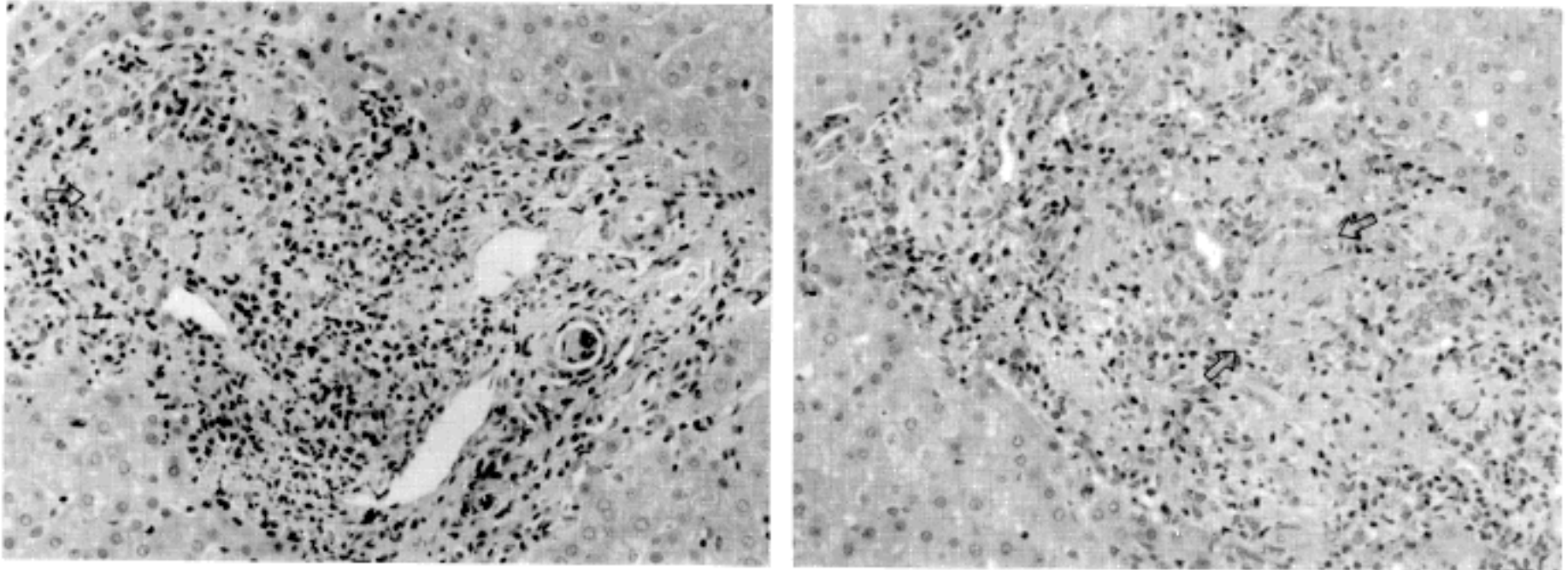


Fig. 3. Granuloma in portal space in a patient with autoimmune cholangitis (left) and another patient with PBC (right). The picture on the left shows loose aggregates of epithelioid cells (arrow) in portal space and that on the right demonstrates compactly arranged epithelioid cells (arrow) adjacent to an injured bile duct.

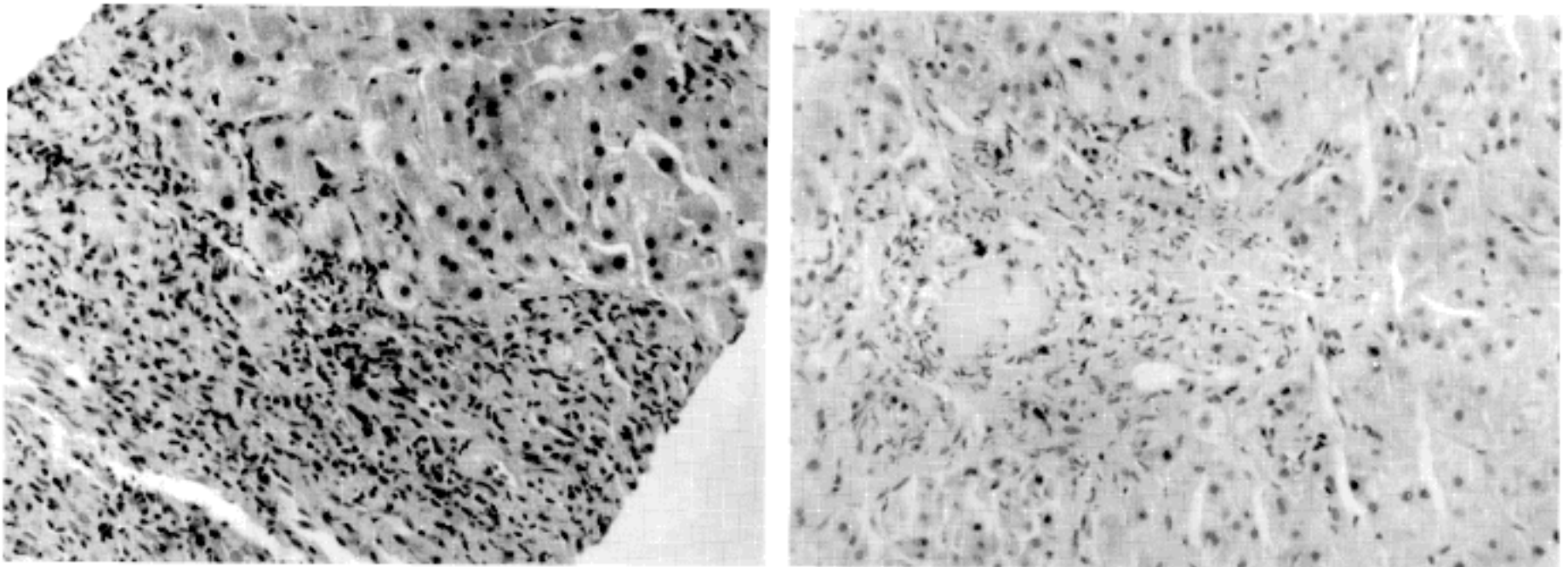


Fig. 4. In both autoimmune cholangitis and PBC, picemeal necrosis is more severe in cases without canalicular cholestasis (left) than in those with canalicular cholestasis (right).

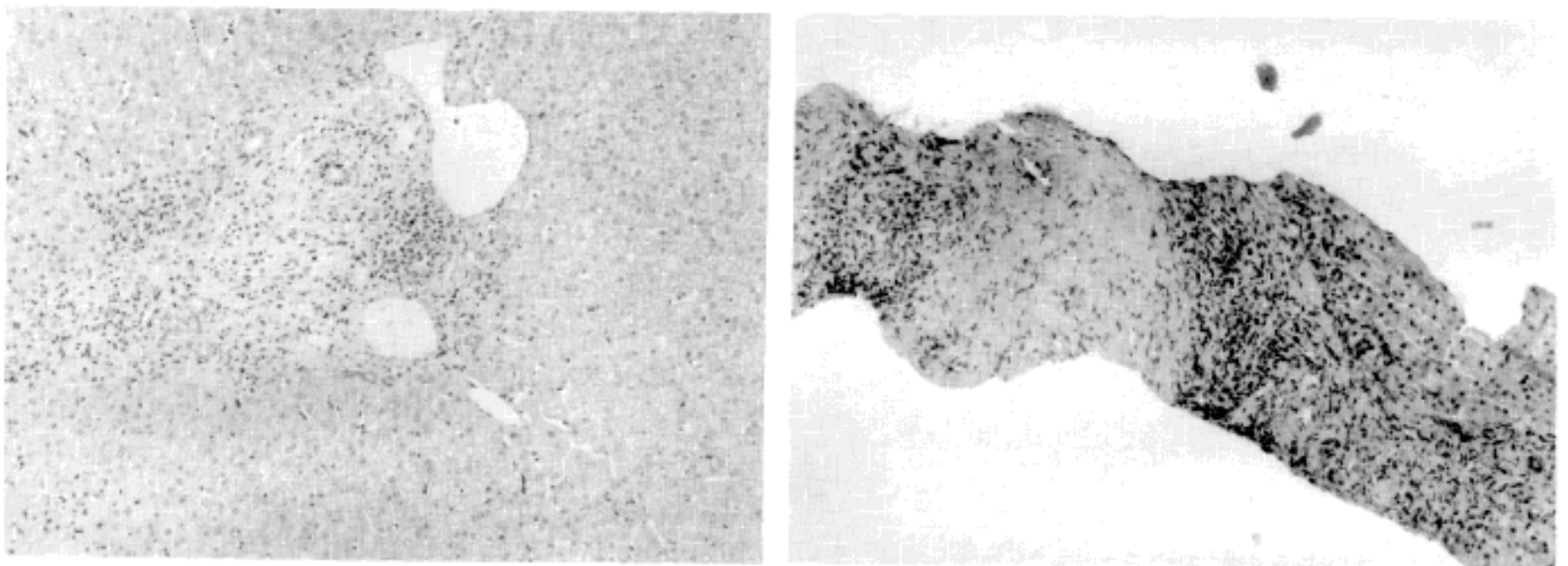


Fig. 5. Within a portal space, regional variation in density of inflammatory cell infiltrates and fibrosis is seen in some cases of autoimmune cholangitis and PBC. Autoimmune cholangitis (left) and PBC (right).



있다.

담관의 소실이나 파괴가 동반된 성인의 만성 담즙정체성 간질환에는 PBC, 원발성 경화성 담관염, chronic graft-vs.-host disease, 동종간이식거부 (allograft rejection), 약물에 의한 간손상, 특발성 성인 무담관 (idiopathic adulthood ductopenia) 등을 들 수 있다. 조직학적으로 PBC와 원발성 경화성 담관염의 감별이 어려우나 담관 주위 동심원성 섬유화가 있거나 담관이 섬유성 물질로 대체되어 있으면 후자의 가능성이 높고, 육아종은 PBC에서 주로 관찰된다. 혈청학적으로 원발성 경화성 담관염은 AMA 음성이고 혈청 IgM의 상승이 현격하지 않으며, 65%에서 antineutrophil cytoplasmic antibody가 양성이며<sup>26</sup> 담도조영술상 담도의 염주알 모양의 불규칙한 변화를 보인다. 특발성 성인 무담관은 AMA가 음성이고 담도조영술상 정상으로, 궤양성 대장염이 동반되지 않는다. 또한 환자들의 연령이 PBC환자들의 하한 연령보다 어리며 성별의 차이가 두드러지지 않고, 조직학적으로 육아종이 관찰되지 않기에 AMA 음성 PBC와 감별된다.<sup>27-29</sup>

비건락성 상피세포양 육아종 또는 다소 느슨하게 형성된 상피세포양 세포들의 군집들은 흔히 손상된 담관 옆에서 주로 발견되지만 때로는 간소엽내에서도 발견된다. 본 연구대상에서 2예의 AIC와 2예의 PBC에서 육아종을 볼 수 있었는데, 이 중 AIC 1예에서는 간소엽내에 잘 형성되지 못한 육아종을 볼 수 있었다. 이러한 육아종 형성은 AMA 양성 PBC의 경우 초기단계에서 잘 관찰되며,<sup>30</sup> 육아종의 수는 PBC 간의 담관 수와 상관관계가 있어서 광범위한 담관소실이 있는 PBC에서는 육아종이 거의 보이지 않는다.<sup>3</sup> 또한 육아종을 볼 수 있는 PBC 환자가 육아종이 없는 PBC 환자보다 예후가 좋다는 보고가 있는데,<sup>31</sup> 이는 상기에서 언급한 바와 같이 PBC의 병기와 관련이 있다. 본 연구에서도 상피세포양 육아종이 관찰되는 문맥역에는 담관소실은 없고 대신 담관손상이 있었다.

AIC와 PBC 양군에서 담즙정체와 관련된 소견과는 별도로 한계판의 조각괴사, 간소엽내 초점성 괴사 그리고 호산성 소체들을 볼 수 있어서 PBC와 자가면역성 간염의 중복증후군에서 보이는 조직학적 소견과의 감별이 용이치 않았다. Nakanuma<sup>32</sup>는 간소엽내의 괴사염증성 변화는 PBC의 내재적인 특성이며 특히 PBC의 초기 단계에서 쉽게 관찰된다고 하였고 아울러 담관세포 뿐만 아니라 간세포 또한 PBC를 특징지우는 면역매개성 손상의 표적물이 된다고 주장하였다. AIC와 자가면역성 간염의 경우, 둘다 AMA 음성이고 항핵 항체 또는 항평활근 항체, IgG의 증가를 보이지만, 차이점은 전자는 주로 담관손상이나 담관소실과 관련된 소견을, 후자는 형질세포 침윤에 의한 조각괴사와 소엽내의 염증을 주로 보인다. 간기능검사상, 전자는 ALP, gamma-GT의 증가 등 담즙정체와 관련된 소견을, 후자는 ALT와 AST의 상승과 같은 간세포 손상과 관련된 소견을 보인다.

그러나 전술한 바와 같이 AMA 양성 PBC나 AIC에서도 정도는 심하지 않지만 조각괴사, 초점성 괴사, 호산성 소체등 간세포 손상의 소견을 보이고 또한 자가면역성 간염에서도 드물게 담관손상을 보이기 때문에<sup>33</sup> 이들 질환들이 전혀 관련이 없는 질환은 아니다. 자가면역성 간염과 PBC나 AIC가 양극에 위치해 있고 그 중간에 PBC와 자가면역성 간염의 중복증후군<sup>34</sup>이 있는 하나의 스펙트럼을 생각할 수 있고 이 네가지 면역매개성 질환에 대해 통일된 개념을 적용시킬 수 있다.<sup>35</sup> 중복증후군 환자들이 추적검사중 PBC나 자가면역성 간염으로 진행한 예라든지,<sup>36</sup> 자가면역성 간염 환자가 3년 뒤에 PBC의 형태로 진행한 예<sup>37</sup>에서 위 개념의 타당성을 찾을 수 있다.

## 결 론

1990년부터 1997년까지 서울중앙병원에서 경험한 AIC 8예와 PBC 10예에 대해 임상적 및 병리조직학적 소견을 비교해 본 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) AIC 환자 및 PBC 환자 모두 여자였고 평균 연령은 AIC 환자의 경우 49세, PBC 환자의 경우 47세이었다.

2) 양군의 주된 증상 및 징후는 소양감과 황달 및 만성 피로감이었고, 생화학적 검사상 양군 모두 담즙정체와 관련된 효소와 콜레스테롤, 총 빌리루빈의 상승이 두드러졌으며, 임상상 및 생화학적 검사상 양군 간의 의미있는 차이는 없었다.

3) 혈청학적 검사상, AIC 환자들은 100%에서 항핵 항체가 양성이고 AMA가 음성인 반면, PBC 환자들은 60%에서 항핵 항체 양성이고 100%에서 AMA가 양성이었다. 항핵 항체의 치는 AIC 환자들이 PBC 환자들보다 높았다 ( $p > 0.05$ ). 또한 PBC 환자들의 IgM의 혈청치는 AIC 환자들의 것보다 훨씬 높았다 ( $p < 0.05$ ).

4) 조직학적으로 양군에서 공통적으로 관찰되는 소견은 소엽사이 담관의 손상과 소실에 따른 이차적인 조직의 변화와 조각괴사, 간세포의 초점성 괴사, 호산성 소체등으로 나타나는 간세포 자체의 손상이었다. 양군사이 조직학적 여러 항목에 대한 비교결과 유의한 차이는 없었다.

결론적으로 AIC와 PBC 간에는 자가항체 및 면역글로블린의 차이외에는 나이, 성별, 임상증상, 생화학적 검사, 조직병리학적 소견등에서 유의한 차이를 볼 수 없었다. 이는 많은 연구자들에 의한 연구결과와 일치하며 AIC가 AMA 음성인 PBC 또는 PBC가 AMA 양성인 AIC임을 시사한다.

## 참 고 문 헌

1. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Auto-immune cholangitis: A variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases.

었다. 담즙정체로 말미암아 문맥역주위의 1대 (zone 1)에서 Kupffer 세포의 황색종성 변화, 간세포의 풍선양 (ballooning) 및 깃털양 (feathery) 변성등이 관찰되었다. Kupffer 세포의 황색종성 변화는 담모세관 담즙정체가 있는 대부분의 예에서 관찰되었고 또한 담모세관 담즙정체가 없는 AIC 4예 (4/6), PBC 4예 (4/6)에서도 볼 수 있었다. 간세포의 풍선양이나 깃털양 변화는 담모세관 담즙정체가 있는 대부분의 예에서 볼 수 있었으나 담모세관 담즙정체가 없는 경우에는 1예(AIC)에서만 간세포의 깃털양 변화를 볼 수 있었다. 양군의 거의 대부분의 예에서 간소엽내에 경도의 초점성 괴사가 보였고 AIC 3예 및 PBC 1예에서는 중등도의 초점성 괴사가 있었다. 이러한 간실질내의 괴사성 염증 소견은 간실질내에 담즙정체가 두드러지지 않은 예에서도 관찰되었고 전형적인 자가면역성 만성 간염에서 보듯이 심한 정도의 조각괴사와 1대 (zone 1) 간세포의 로제트형성 (rosette formation)은 보이지 않았다.

## 고 찰

PBC의 진단은 생화학적 검사상 만성 담즙정체의 소견과 간침생검상 만성 비화농성 파괴성 담관염 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis)의 조직학적 소견을 보이고 자가항체 검사상 AMA 양성인 경우 주어지게 된다. PBC 환자들은 흔히 감마 글로블린, IgM, 그리고 콜레스테롤의 상승을 보인다. 한편 간생화학적 검사 소견이나 조직학적 특성이 PBC에 합당함에도 불구하고 약 5%에서는 AMA 음성인 환자들이 있다.<sup>8</sup> 이러한 AMA 음성 환자들의 약 90%에서 항핵 항체 양성이거나 항平滑근 항체에 양성이다.<sup>1</sup> 1987년 Brunner 등<sup>6</sup>이 PBC의 임상적, 생화학적, 그리고 간조직학적 특성들을 보이지만 AMA 음성이고 항핵 항체에 양성인 세명의 여자환자를 기술하고 이 질환을 처음으로 면역담관염 (immunocholangitis)이라고 명명했다. Ben-Ari 등<sup>7</sup>은 이와 같은 항핵 항체 양성, AMA 음성이면서 조직학적으로 PBC의 소견을 보이는 환자들을 자가면역성 담관병증 (autoimmune cholangiopathy)이라고 명명하면서 그들은 이 질환을 자가면역성 만성 활동성 간염의 한 스펙트럼으로 이해하였다. Taylor 등<sup>4</sup>과 Micheletti 등<sup>5</sup>은 이 질환을 AIC라고 불렀다. Lacerda 등<sup>8</sup>은 임상적 및 병리조직학적으로는 PBC의 소견을 보이면서 AMA 양성이거나 음성인 간질환 모두를 AIC로 부를 것을 제창하였고, Goodman 등<sup>1</sup>도 다음과 같은 이유를 들며 이 주장에 동의하였다: 간경변증은 PBC 환자의 말기에서만 볼 수 있기 때문에 PBC는 본질적으로 잘못된 용어이며; 이를 대체하기 위해 제안된 만성 비화농성 파괴성 담관염이라는 질환명은 부르기에 너무 길고; 그러나 AIC라는 용어는 이 질환들의 병인기전과 질병과정의 특성을 잘 대변해 주며 이 질환들의 공통된 소견은 담관손상과 여러 가능한 혈청 자가항체들중 하나 이상의 존재이다.

AMA는 오랫동안 PBC 진단의 임상적 지표로서 활용되어 왔으며 1:80을 초과한 AMA 치는 PBC 진단에 높은 특이도를 가진다. AMA는 하나의 항체가 아니라 미토콘드리아의 여러 다른 항원들을 인지하는 일군의 항체들이다. 현재 아홉 종류가 알려져 있고 이 중 M2, M4, M8, 그리고 M9이 PBC와 밀접한 연관이 있는데 PBC에서 가장 흔히 발견되는 것은 M2 항체이다.<sup>11-14</sup> 이것은 미토콘드리아 내막에 있는 45~80 kD에 이르는 다양한 크기의 항원들을 인지한다. 이러한 M2 항원에는 pyruvate dehydrogenase complex의 E2 subunit (PDC-E2), branched-chain keto acid dehydrogenase complex의 E2 subunit (BCKD-E2), 2-oxo-glutaric dehydrogenase complex (OGDC-E2) 등이 포함되어 있다.<sup>13-15</sup> PBC환자들의 AMA는 95%이상의 환자들에서 PDC-E2에 반응하며, 대략 50~70%의 환자들에서 OGDC-E2 및 BCKD-E2에 대해 반응한다.<sup>16-18</sup> PBC 환자의 담관세포의 내강하측 세포질에서 PDC-E2가 높게 발현되는 것이 여러 연구자들에 의해 보고된 바 있다.<sup>19-21</sup> 그러나 PDC-E2에 대한 단클론 항체인 C355-1을 사용하여 염색해 보면, C355-1에 반응하는 물질이 PBC뿐만 아니라 간외담도폐쇄와 AMA 음성인 AIC의 손상된 담관에서도 보인다. AMA가 PBC의 담관손상에 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 아직도 논란이 있다. Krams 등<sup>22</sup>이 실험적으로 PDC-E2를 영양류를 포함한 여러 종류의 실험동물에 투여하여 항체를 형성시켰지만 간담도의 손상은 없었다. AMA보다는 PDC-E2를 인지하는 T세포가 담관손상에 있어서 중요한 역할을 할 것이라는 것이 우세한 견해이다.<sup>23,24</sup>

AMA 특히 M2 항체가 PBC에 특이성을 갖는 반면, carbonic anhydrase II에 대한 항체는 AIC 환자에 특이성을 갖는 것으로 보고되어 있다. Gordon 등<sup>25</sup>의 보고에 따르면, 인체 carbonic anhydrase II에 대한 항체가 AIC 환자의 혈청에서 흔히 검출되는 것과는 달리, AMA 양성 PBC와 자가면역성 만성 간염에서는 아주 드물게 검출되었고, 그리고 원발성 경화성 담관염 (primary sclerosing cholangitis)에서는 검출되지 않았다. 이 결과는 AIC와 PBC가 각각 독특한 양상의 면역반응성을 갖는 질환임을 시사한다.

자가항체가 특정 간질환을 일으키는 주요 원인인자로서 작용한다면 PBC와 AIC는 뚜렷이 구별해야 될 것이나, 자가항체가 병의 진행과정 중에 이차적으로 생겨난 것으로 해석된다면 이러한 자가항체의 유무에 의존하여 질환을 정의할 수는 없다. AMA는 담관의 파괴와 소실때 동반되고 항핵 항체는 간세포 손상이나 담관 손상에 동반될 수 있을 것이다. 그러나 AIC와 AMA 양성 PBC사이 지속적으로 확인되는 임상적 또는 조직병리학적인 차이가 없다는 사실이 반드시 이 두 질환간에 본질적인 차이가 없다는 것을 의미하는 게 아니라 단지 이 질환들에 대한 원인이나 기전에 대한 연구자들이나 임상치의 이해 수준이 낮음을 반영하고 있는 것일 수



- Dig Dis Sci 1995; 40: 1232-42.
2. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 521-8.
  3. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Gershwin ME, Yasoshima M. Pathology and immunopathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on bile duct lesions: recent progress. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 313-28.
  4. Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis: An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 91-9.
  5. Michieletti P, Wanless IR, Scheuer PJ, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35: 260-5.
  7. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-5.
  8. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-9.
  9. Garcia-Buey L, Mateos FG, Garcia-Monzon C, Garcia-Sanchez A, Pajares JM, Moreno-Otero R. Subtypes of autoimmune hepatobiliary-overlap syndrome (AH-OS). *Hepatology* 1995; 22: 419A.
  10. Nakanuma Y, Ohta G. Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 1326-32.
  11. Berg PA, Wiedmann K-H, Sayers TJ. Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. *Lancet* 1980; 2: 1329-32.
  12. Berg PA, Klein R, Linderbern-Fotinos J. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 2: 123-31.
  13. Gershwin ME, Coppel RL, Mackay IR. Primary biliary cirrhosis and mitochondrial autoantigens. Insights from molecular biology. *Hepatology* 1988; 8: 147-51.
  14. Van der Water J, Surch CD, Leung PSC, et al. Molecular definitions, autoepitopes, and enzymatic activities of the mitochondrial autoantigens of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 132-7.
  15. Fussey SP, Guest JR, James OF, et al. Identification and analysis of the major M2 autoantigen of primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8654-8.
  16. Gershwin ME, Mackay ER. Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity. *Gastroenterology* 1991; 100: 822-33.
  17. Iwayama T, Leung PSC, Rowley M, et al. Comparative immunoreactive profiles of Japanese and American patients with primary biliary cirrhosis against mitochondrial autoantigens. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 28-33.
  18. Multimer DJ, Fussey SPM, Yeaman SJ, et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific Me mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 403-7.
  19. Van der Water J, Turchany J, Leung PSC, et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex E2. *J Clin Invest* 1993; 92: 2653-64.
  20. Joplin R, Lindsay JG, Hubscher SG, et al. Distribution of dihydrolipoamide acetyl transferase (E2) in the liver and portal lymph nodes of patients with primary biliary cirrhosis: An immunohistochemical study. *Hepatology* 1991; 14: 442-7.
  21. Joplin RE, Johnson GD, Matthews JB, et al. Distribution of pyruvate dehydrogenase dihydrolipoamide acetyltransferase (PDC-E2) and another mitochondrial marker in salivary gland and biliary epithelium from patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1375-80.
  22. Krams SM, Surch CD, Coppel RL, et al. Immunization of experimental animals with dihydrolipoamide acetyltransferase as a possible purified recombinant polypeptide generates mitochondrial antibodies but not primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 9: 411-6.
  23. Van der Oord JJ, Fevery J, De Grotte J, et al. Immunohistochemical characterization of inflammatory infiltrates in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984; 4: 264-7.
  24. Van der Water J, Ansari A, Prindiville T, et al. Heterogeneity of autoreactive T cell clones specific for the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 1995; 181: 723-33.
  25. Gordon SC, Quattrociochi-Longe TM, Khan BA et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1802-9.
  26. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1385-91.
  27. Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia: a cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7: 193-9.
  28. Faa G, Van Eyken P, Demelia L, Vallebona E, Costa V, Desmet VJ. Idiopathic adulthood ductopenia presenting with chronic recurrent cholestasis. *J Hepatol* 1991; 12: 14-20.
  29. Zafrani ES, Metreau J-M, Douvin C, et al. Idiopathic biliary ductopenia in adults: a report of five cases. *Gastroenterology* 1990; 99: 1823-8.
  30. Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a progress report on long-term follow-up and natural history. *Gastroenterology* 1985; 89: 267-71.
  31. Lee RG, Epstein O, Jauregui H, Sherlock S, Scheuer PJ. Granuloma in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature.

- Gastroenterology 1981; 81: 983-6.
32. Nakanuma Y. Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes. *Hum Pathol* 1993; 24: 378-83.
  33. Guebel AP, Baggenstoss AH, Summerskill WHJ. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology* 1976; 71: 444-9.
  34. 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.
  35. Doniach D, Walker JD. A unified concept of autoimmune hepatitis. *Lancet* 1960; 1: 813-5.
  36. 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.
  37. 배종업, 박영년, 박찬일. 원발성 담즙성 간경변증-자가면역성 간염 중복지증후군. *대한병리학회지* 1997; 31: 87-90.
-