

한국인에서 자가면역성 간질환의 임상 양상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과, 진단병리과*

표승일 · 이한주 · 서동대 · 신정우 · 류수형
박영환 · 정영화 · 이영상 · 유은실* · 서동진

=Abstract=

Clinical manifestations of autoimmune liver diseases in Korea

Seung Il Pyo, M.D., Han Chu Lee, M.D., Dong Dae Seo, M.D.,
Jung Woo Shin, M.D., Soo Hyung Ryu, M.D., Young Hwan Park, M.D.,
Young-Hwa Chung, M.D., Yung Sang Lee, M.D.,
Eunsil Yu, M.D.* and Dong Jin Suh, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology, University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Background : Autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC), primary biliary cirrhosis (PBC), and autoimmune cholangiopathy (AIC) are major classes of liver diseases currently considered autoimmune. We investigated the clinical, biochemical, and immunologic findings in Korean patients with these disease entities.

Methods : We retrospectively analyzed 47 patients with AIH, 27 with PBC, 3 with Overlap syndrome, 15 with AIC, and 5 with PSC.

Results : About 90% of the patients were women, while 40% in PSC. The mean age of onset ranged from 47 to 57 years, while it was 28 years in PSC. Fatigue and jaundice were the most frequent manifestations at diagnosis. In AIH, 13% of patients had an acute onset and 1 died of fulminant hepatic failure. The serum level of IgG was elevated in 67.5%, and antinuclear antibody and anti-smooth muscle antibody were detected in 95.7% and 43.2%. Fifty eight per cent of the patients who received immunosuppressive therapy showed a complete response. In patients with PBC, the level of IgM was elevated in 75% and all of the patients were positive for anti-mitochondrial antibody. Biochemical remission was observed in 37% on ursodeoxycholic acid therapy. Except for the negative anti-mitochondrial antibody, the clinical and biochemical features in AIC were not different from those in PBC.

Conclusion : Autoimmune liver diseases are not rare in Korea. Considering that these entities are potentially treatable diseases, a high index of suspicion is needed, especially in patients negative for the serologic markers of viral hepatitis.(Korean J Med 64:10-20, 2003)

Key Words : Hepatitis, Autoimmune; Liver Cirrhosis, Biliary; Cholangitis, Sclerosing

• 접수 : 2002년 8월 12일
• 통과 : 2002년 10월 10일
• 교신저자 : 이한주, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 서울아산병원 소화기내과(138-736)
E-mail : hch@amc.seoul.kr

서 론

자가면역성 간염(autoimmune hepatitis, AIH)은 혈청 내 순환 자가항체의 존재, 혈청 글로부린의 증가, 간조직 검사상 조각괴사(piecemeal necrosis)의 소견을 특징으로 하는 만성 간질환으로 1950년대부터 기술되기 시작하였다¹⁾. 이후 A형, B형, C형 간염 바이러스가 발견되고, 이들 바이러스에 의한 간염을 진단할 수 있는 혈청학적 진단법들이 개발되면서, 이들 간질환들과는 구별되는 독립된 형태의 간질환으로서의 AIH의 개념이 확립되었다. 그러나 질병에 특이한 검사법이 없는 관계로 여러 진단 기준이 혼용되어 사용되어오다가, 1992년에 아시아 International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)에 의하여 공통된 진단 기준이 제정되었고, 이후 1999년에 새로운 진단 기준으로 개정되었다²⁻⁴⁾. 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis, PBC), 자가면역성 담관병증(autoimmune cholangiopathy, AIC), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC) 및 일부 약제 유발성 간염도 면역학적 기전에 의해서 발생한다고 알려져 있고, AIH와 더불어 자가면역성 간질환으로 분류된다⁵⁾. 다른 자가면역성 질환과 마찬가지로 원인은 알려져 있지는 않으나 자가면역성 파괴 기전이 존재한다고 알려져 있다⁵⁾.

자가면역성 간질환들은 특징적인 임상적, 병리학적, 면역학적 그리고 방사선학적 특징들에 의해서 구분할 수 있으며, 부신피질호르몬에 대한 반응에도 차이가 있다^{1, 6)}. 그러나 일부 환자에서는 여러 자가면역성 간질환들의 특징이 중복되어 나타나는데, 아직 이러한 중복 증후군들(overlap syndromes)에 대해서는 명확한 진단 기준이 확립된 바 없다⁷⁻⁹⁾.

자가면역성 간질환들은 약물 치료로 호전되는 경우가 많아 그 임상적 중요성을 갖는다. AIH 환자는 부신피질호르몬을 포함한 면역억제요법에 반응하는 경우가 많기 때문에 조기에 진단하여 적절한 치료를 시행함으로써 생존율을 증가시키고, 간이식까지의 기간도 연장시킬 수 있다^{1, 10-12)}. PBC와 AIC 환자에서는 ursodeoxycholic acid (UDCA)를 사용함으로써 비록 생존율을 향상시키지는 못하지만 증상 및 장기능 검사상의 호전을 기대할 수 있으며, PSC의 경우에는 협착된 담관을 확장 시킴으로써 담관염의 빈도를 줄이고 간경변증으로 진행을 줄일 수 있다¹³⁻¹⁸⁾. 그러나 자가면역성 간질환으로 간경변

이 진행된 경우에는 간이식이 필요한 것으로 알려져 있다^{1, 13, 14)}.

한국의 만성 간질환의 원인으로는 B형 간염 바이러스가 약 70%, C형 간염 바이러스가 10~20%라고 알려졌다¹⁹⁾이며, 나머지 10~20%의 환자에서는 그 원인이 명확히 연구되어 있지 않다¹⁹⁾. 외국의 경우에는 만성 간질환의 원인으로 자가면역성 간질환이 자주 보고되고 있으나 아직 국내에서는 소수의 환자들을 대상으로 하였던 임상 연구와 증례 보고에 그치고 있다²⁰⁻³⁰⁾. 따라서 저자들은 한국인에서 자가면역성 간질환들의 임상 양상, 검사 소견 및 치료에 대한 반응을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 1월부터 2001년 2월까지 서울아산병원에서 진단된 AIH 47예, PBC 27예, 중복 증후군 3예, AIC 16예, PSC 5예를 대상으로 하였다. 모든 환자가 혈청 HBsAg, anti-HCV 음성이었고, 만성 음주력이 있는 환자는 제외하였다.

2. 정의

AIH의 진단은 IAIHG에서 1999년 제시한 수정된 진단 기준으로 총 진단 점수가 10점 이상인 경우로 하였으며, 치료에 대한 효과도 IAIHG의 판정 기준을 적용하여 완전반응, 부분반응, 재발, 치료실패 및 무반응으로 구분하여 기술하였다. AIH에서 급성 발병의 정의는 간질환의 과거력이 없고, 진단 당시 혈청 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)치가 정상 상한선의 10배 이상(400 IU/L)으로 상승되어 있으면서 혈청 빌리루빈치가 정상의 상한선 이상으로 상승된 경우로 정의하였다. 간경변의 정의는 조직검사서 간경변이 확인된 경우나 임상적으로 복수, 식도 정맥류, 간성훈수 등 문맥압 항진증의 소견이 보인 경우, 또는 복부초음파 검사상 뚜렷한 간경변의 소견이 보인 경우로 하였다. PBC는 1) 혈청 alkaline phosphatase치가 정상 상한선의 2배 이상이거나, gamma-glutamyl transaminase (-GT)치가 정상 상한선의 5배 이상이면서 2) 항미토콘드리아 항체가 양성이고 3) 간조직 검사상 소엽간 담도(interlobular bile duct)에 만성 비화농성 담관염의

Table 1. Clinical features at presentation in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome, autoimmune cholangiopathy, primary sclerosing cholangitis

	AIH (n=47)	PBC (n=27)	Overlap (n=3)	AIC (n=15)	PSC (n=5)
Age (mean±SD)	47±14	52±12	49±6	57±13	28±11*
Female (%)	89.4	96.3	100	73.3	40.0†
Symptoms & signs (%)					
Fatigue	70.2	51.9	66.7	26.7	20.0
Jaundice	48.9	29.5	0	26.7	40.0
Pruritus	19.1	37.1	0	20.0	20.0
Abdominal pain	14.9	29.6	33.3	7.1	40.0
Bleeding	6.4	3.7	0	6.7	0
Asymptomatic	14.9	29.6	33.3	53.5	0
Associated disease (%)	27.7	3.7	33.3	33.3	20
AIH score (mean±SD)	15.5±3.1 18.3 ±3.0*	7.9±1.9	11.3±0.6	11.7±2.3	7.4±4.5

Data are expressed as mean±standard deviation or %.

AIC, autoimmune cholangiopathy; AIH, autoimmune hepatitis; N, number of patients; Overlap, overlap syndrome; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; SD, standard deviation.

*Values significantly different from patients with AIH ($p<0.05$)

† Values significantly different from patients with AIH, PBC, Overlap and AIC ($p<0.05$)

* post treatment score

조건이 보이는 경우로 하였다. 중복 증후군은 Chazouilleres 등⁸⁾의 진단 기준에 따랐으며 1) 혈청 ALT치가 정상 상한선의 5배 이상 증가되어 있고 2) 혈청 IgG가 정상 상한선의 2배 이상 증가하였거나, 항평활근 항체가 양성인 경우 3) 간조직 검사 상 림프구 침윤이 동반된 조각 괴사가 문맥 주변부나 격벽 주변부에 중증도 이상 관찰되는 경우의 세 가지 기준 중 두 가지를 만족하면서, PBC의 진단 기준 중 두 가지를 만족하는 경우로 정의하였다. AIC는 PBC의 진단 기준을 만족하지만, 항미토콘드리아 항체가 음성인면서 항핵 항체가 양성인 경우로 정의하였다. PBC와 AIC 환자에서 치료 후 관해는 Wolfhagon 등³¹⁾의 관해 기준 중에서 생화학적 관해 기준에 따라서 혈청 bilirubin, AST치와 IgM이 정상화되고, 혈청 alkaline phosphatase치가 정상 상한선의 1.5배 이하로 유지될 때로 정의 하였다. PSC는 담관조영술 상 담관에 다발성 협착이 있고, 그 사이에 정상 혹은 확장된 담관을 동반하는 특징적인 염주상의 모양이 관찰되며, 혈청 alkaline phosphatase치가 정상 상한선의 두배 이상 증가되어있고, 조직학적으로 소엽과 중격 담관 주위에 동심성 섬유화(섬유화성 담관염) 소견을 보이며, 경화성 담관염을 일으킬 수 있는 다른 원인들을 배제할

수 있을 때로 정의하였다.

3. 방법

환자의 나이와 성별, 임상 증상, 동반 질환, 생화학적 지표 및 혈청학적 지표, 조직 소견, 치료 방법 및 반응 등을 의무기록지를 이용하여 후향적 방법으로 조사하여, 각 질환에 따라 비교 분석하였다. 통계는 chi-square검사와, one-way ANOVA 등의 방법을 이용하였고, $p<0.05$ 일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 간주 했으며 모든 통계는 SPSS 10.0 version 프로그램을 사용하여 시행하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상 환자들의 평균 연령은 AIH 47세, PBC 52세, 중복 증후군 49세, AIC 57세, PSC 28세로, PSC 환자에서 유의하게 연령이 낮았다($p<0.05$). 남녀 비는 AIH 1:8.4, PBC 1:26, AIC 1:2.7, PSC 1:0.67로 PSC에서 다른 질환 보다 여성의 비율이 낮았다. 중복 증후군 3예는 모두 여성이었다(표 1).

Table 2. Associated disease in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome, autoimmune cholangiopathy, and primary sclerosing cholangitis

	Disease	Number of patients
AIH	Systemic lupus erythematosus	3
	Hashimoto's thyroiditis	2
	Sjogren syndrome	2
	Glomerulonephritis	2
	Sicca syndrome	1
	Arthropathy	1
	Thrombotic thrombocytopenic purpura	1
	Antiphospholipid antibody syndrome	1
PBC	Hashimoto's thyroiditis	1
Overlap	Sjogren syndrome	1
AIC	Graves' disease	4
	Raynaud phenomenon	1
PSC	Ulcerative colitis	1

내원 당시 환자들의 증상과 징후로는 피로감, 황달, 소양증, 복통 등이 있었고, 각 질환별로 구별되는 특징적인 소견은 없었다. AIH 환자의 14.9%, PBC 29.6%, 중복 증후군 33.3%, AIC 환자의 53.5%에서는 무증상의 간기능 검사 이상으로 내원하였다(표 1). 간세포암이나 담도암이 발생한 증례는 없었다. AIH 환자 중 12.8%는 급성 간염의 형태로 발병하였고, 이 중 1예의 환자는 전격성 간염으로 사망하였으며, 31.9%의 환자는 진단 당시 간경변으로 진행되어 있었다.

AIH 환자의 27.7%, PBC 3.7%, 중복 증후군 33.3%, AIC 33.3%, PSC 환자의 20%에서 다른 자가면역성 질환이 동반되어 있었다(표 1). 동반된 자가면역성 질환 중에서는 갑상선 질환이 가장 많았다(표 2).

AIH 환자에서 IAIHG 진단 점수의 평균은 치료 전 평균 15.5점, 치료 후에는 18.3점이었다. 기타 질환에서의 평균 IAIHG 진단 점수는 중복 증후군 11.3점, AIC 11.7점, PBC 7.9점, PSC 7.4점으로 중복 증후군과 AIC에서는 평균 10점 이상이였다(표 1).

1990년부터 1995년까지 AIH 4예(8.5%), PBC 3예(11.1%) 및 PSC 1예(20%)가 진단되었으며, 나머지 증례는 모두 1996년 이후에 진단되었다. 특히, AIH 31예(66%), PBC 11예(40.7%), 중복 증후군 2예(66.7%), AIC 9예(60%) 및 PSC 2예(40%)는 1999년 이후에 진단되었다.

2. 생화학 검사 및 혈청학적 검사 소견

혈청 ALT치는 AIH 264.5 IU/L, PBC 100.3 IU/L, 중복 증후군 294.3 IU/L, AIC 80.8 IU/L, PSC 147.6 IU/L로 AIH 및 중복 증후군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 차이는 없었다. 마찬가지로, 혈청 AST치는 AIH에서는 345.2 IU/L로 PBC 138.1 IU/L, AIC 94.5 IU/L에 비하여 높았으나 통계적 차이는 관찰되지 않았다($p=0.06$). 혈청 alkaline phosphatase치는 PBC 681 IU/L, AIC 595.2 IU/L로 AIH 274.5 IU/L에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.01$). 혈청 콜레스테롤치도 PBC 226.5 mg/dL, AIC 236.7 mg/dL로 AIH의 159.3 mg/dL보다 통계적으로 유의하게 높았다(표 3).

항핵 항체는 AIH에서 95.7%(45/47), PBC 77.8%(21/27), 중복 증후군 66.7%(2/3), AIC 100%(15/15), PSC 40%(2/5)에서 양성이었으며, 반점(speckled) 양상이 가장 많았다. 항핵 항체의 역가는 질환별로 차이가 없었다. 항핵 항체의 역가가 1:80 이상 증가된 경우는 AIH 85.1%(40/47), PBC 26%(7/27), 중복 증후군 100%(3/3), AIC 33.3%(5/15) PSC 20%(1/5)였다. 항평활근 항체는 AIH 43.2%(19/44), PBC 8%(2/25), AIC의 7.1%(1/14)에서 관찰되었다. 항미토콘드리아 항체는 PBC 환자의 100%에서 관찰되었고, 중복 증후군의 100%(5/5), AIH의 12.8%(6/47)에서도 관찰되었다(표 4). Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 검사는 AIH 환자의 4예, PSC 환자 중 1예에서 시행하였는데 각 1예씩 양성이었다.

Table 3. Biochemical findings at presentation in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome, autoimmune cholangiopathy, and primary sclerosing cholangitis

	AIH	PBC	Overlap	AIC	PSC
Albumin (mg/dL)	3.6±0.7	3.8±0.5	4.2±0.06	3.6±0.7	4.0±0.5
AST (IU/L)	345.2±485.6	138.1±204.7	300.7±172.0	94.5±38.5	100.8±64.9
ALT (IU/L)	264.5±401.5	100.3±152.4	294.3±217.7	80.8±67.4	147.6±146.0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	274.5±173.2*	681.0±408.9	742.0±646.4	595.2±239.5	629.4±269.5
r-GT (IU/L)	129.4±129.9†	157.3±18.9	86.5±26.2	439.6±604.8	352.5±222.0
Bilirubin (mg/dL)	4.8±6.8	5.8±10.6	0.5±0.2	3.0±4.0	5.1±6.6
Cholesterol (mg/dL)	159.3±45.5‡	226.5±82.6	205.3±35.0	236.7±145.0	229.6±110.2

Data are expressed as mean±standard deviation.

*Values significantly different from patients with PBC and AIC ($p<0.05$)

† Values significantly different from patients with AIC ($p<0.05$)

‡ Values significantly different from patients with AIC ($p<0.05$)

Table 4. Reactivity of autoantibody in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome, autoimmune cholangiopathy, and primary sclerosing cholangitis

	AIH (n=47)	PBC (n=27)	Overlap (n=3)	AIC (n=15)	PSC (n=5)
ANA reactivity	45 (95.7)	21 (77.8)	2 (66.7)	15 (100)	2 (40)
SMA reactivity	19 (43.2)	2 (8.0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
AMA reactivity	6 (12.8)	27 (100)	3 (100)	0 (0)	0 (0)

Data are expressed as number (%).

Table 5. Serum concentration of immunoglobulins in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, overlap syndrome, autoimmune cholangitis, and primary sclerosing cholangitis.

	AIH	PBC	Overlap	AIC	PSC
Ig G (mg/dL)	2381.8±1174.5	1749.3±298.9	1923.3±271.5	1585.2±439.6	1130.0±141.4
Ig A (mg/dL)	402.1±228.6	324.0±115.9	367.0±253.1	473.0±299.9	347.5±146.4
IgM (mg/dL)	232.7±173.9	401.6±134.2	152.0±9.9	487.2±254.6	167.5±37.5

Data are expressed as mean±standard deviation.

혈청 IgG는 AIH 2381.8 mg/dL, PBC 1749.3 mg/dL, 중복 증후군 1923.3 mg/dL, AIC 1585.2 mg/dL, PSC 1130 mg/dL였고, AIH 환자의 67.6%(23/34)에서 정상의 상한선 이상으로 상승되어 있었다. 혈청 IgM은 PBC 환자의 75%(12/16), AIC 환자의 70%(7/10)에서 정상의 상한선 이상으로 상승되어 있었다(표 5).

3. 조직학적 특성

AIH 환자 32예에서 간조직 검사를 시행하였는데, 96.9%(31/32)의 환자에서 조각괴사가 관찰되었고, 형질 세포의 침윤은 34.4%(11/32)에서, 가교형 섬유화는 43.8%

(14/32)에서 관찰되었고, 15.6%(5/32)의 환자에서는 조직학적으로 간경변으로 진행되어 있었다. 또, 18.8%(6/32)의 환자에서는 담관파괴가 관찰되었다. PBC 환자 19예, AIC 환자 11예에서 간 조직 검사를 시행하였는데, 모든 예에서 소엽간 담도(interlobular bile duct)의 소실 및 만성 염증 세포의 침윤을 동반한 담관 파괴가 관찰되었고, 조각괴사는 26.3%(5/19)와 27.3%(3/11)에서 관찰되었다. Ludwig 및 Scheuer의 분류법 상 PBC에서는 2기가 63.2%로 가장 많았고, AIC에서는 1기가 45.5%로 가장 많았다(표 6). PSC 환자에서는 3예에서 간 조직 검사를 시행하였고, 모든 예에서 소엽과 중격 담관 주위에 동심성

Table 6. Histologic stages in patients with PBC and AIC

	PBC (n=19)	AIC (n=11)
Stage I	3 (15.8)	5 (45.5)
Stage II	12 (63.1)	1 (9.1)
Stage III	3 (15.8)	3 (27.3)
Stage IV	1 (5.3)	2 (18.2)

Data are expressed as number (%).

섬유화(섬유화성 담관염)의 소견이 관찰되었다.

4. 방사선학적 소견

PSC 환자의 전 예에서 내시경적 역행성 담관조영술을 시행하였으며, 담관의 다발성 협착과 그 사이에 존재하는 정상 혹은 확장된 담관으로 이루어진 특징적인 염주상 모양의 담관을 관찰할 수 있었다. PBC나 AIC의 경우에는 복부초음파 검사나 내시경적 역행성 담관조영술상 담관의 이상 소견을 보인 경우는 없었다.

5. 치료 및 반응

AIH 환자 33예에서 부신피질호르몬이 포함된 면역억제치료를 시행하였고, 이들 중 5예에서는 azathioprine과의 병합치료를 시행하였다. 면역억제요법을 시행한 환자들 중 57.6%(19/33)에서 완전반응, 6%(2/33)에서 부분반응을 보였고, 27.3%(9/33)에서는 초기 반응 후 재발하였으며, 치료실패 2예 및 무반응이 1예 나타났다. 치료를 시행하지 않았던 14예 중에서 3예(21.4%)에서는 자연관해가 나타났으며, 10예에서는 질환이 경하여 치료를 시행하지 않았고, 1예는 치료 전 사망하였다.

PBC 19예, AIC 11예에서 UDCA를 투여하였고, 각각 36.8%(7/19), 36.4%(4/11)에서 관해를 관찰 할 수 있었다.

중복 증후군 환자 1예에서는 부신피질호르몬 단독으로 치료를 시행하였고, 2예에서는 부신피질호르몬제제와 UDCA 병합치료를 시행하여 외래에서 추적 관찰 중이다.

PSC 환자는 5예 모두에서 UDCA를 투여하였고, 내시경적 역행성 담관조영술을 시행하여 뚜렷한 담관의 협착이 있었던 3예에서 내시경을 이용한 풍선확장술을 시행하였다.

고 찰

이번 연구는 AIH 47예, PBC 27예, 중복 증후군 3예, AIC 16예, PSC 5예 등 총 97예의 환자들을 대상으로 임상적, 생화학적, 혈청학적, 병리학적 소견을 비교, 분석한 국내에서는 가장 많은 환자를 대상으로 한 연구이다. 이들 질환을 대상으로 한 연구는 아직 국내에서는 대부분 증례 보고에 그치고 있었고, 소수의 환자들을 대상으로 하였던 몇 개의 임상 연구가 있었을 뿐이었다²⁰⁻³⁰.

전술한 바와 같이 AIH, PBC, AIC, PSC 등의 질환은 면역학적 기전, 특히 자가면역학적 기전에 의해서 발생된다고 생각되고 있다. 그러나 이들 질환의 분류에는 통일된 의견이 아직 없고, 임상 소견이나 혈청학적 검사 소견, 병리학적 소견이 중첩되는 경우가 존재하며, 연구자에 따라 다양한 용어가 혼용되어 혼선을 초래하여 왔다. 이번 연구에서는 편의상 AIH, PBC, AIC, PSC 등의 질환을 Bylund 등⁵⁾이 사용한 자가면역성 간질환(auto-immune liver diseases)이라는 용어의 범주로 포함하였으나, 이는 아직 공인된 분류법은 아니며, 특히 PBC와 AIC가 서로 다른 질환인지는 논란이 많은 실정이다.

IAIHG의 진단 기준을 적용할 경우에 치료 전 점수는 AIH 15.5점, PBC 7.9점, AIC 11.3점, PSC 7.4점으로 AIH와 AIC에서 10점 이상이였다. 이는 AIC의 경우 질병의 정의상 항핵 항체가 양성이고 항미토콘드리아 항체가 음성이기 때문에 초래된 현상으로 생각된다. 즉, IAIHG의 진단 기준은 AIH와 PBC를 감별에는 유용하지만, AIH와 AIC의 감별에는 충분하지 못하여 결국 생화학적 소견, 조직학적 소견, 치료에 대한 반응을 종합적으로 고려하여야 하며, 이는 최근의 외국 보고와도 일치하는 소견이다³²⁾. 그리고 이들 질환들 사이에는 각 질환의 특징이 중첩되어 명확히 구분되지 않는 중복 증후군들이 존재하며, 이러한 중복 증후군의 명확한 정의, 분류법이 아직 없어 보고자마다 발생 빈도의 차이를 보이는 문제점이 있다. Lohse 등⁷⁾은 조직학적기준(같은 조직표본에서 조각괴사와 담관괴괴가 같이 관찰되는 경우) 또는 생화학적 및 혈청학적 검사 기준(항미토콘드리아 항체가 양성이고, 혈청 ALT치가 정상의 2배 이상 증가하거나 항핵 항체나 항평활근 항체가 높은 역가로 증가되어 있는 경우)을 만족하는 경우 중복 증후군이라고 정의하였다. 또 Czaja 등⁹⁾은 AIH로 진단 받았던 환자 중 항미토콘드리아 항체가 양성이거나, PBC로 진단 받았던 환

자 중 IAIHG의 진단 기준을 적용한 치료 전 점수가 10 점 이상인 경우를 중복 증후군이라고 정의하였으며, 162 명의 AIH 환자와 37명의 PBC 환자들을 대상으로 하였을 때 15예(7.5%)에서 AIH와 PBC의 중복 증후군으로 진단하였다. 본 연구에서 이용하였던 Chazouilleres 등⁸⁾의 진단 기준은 보다 엄격한 진단기준으로서 AIH와 PBC에 대한 생화학적 진단기준, 혈청학적 진단기준 및 조직학적 진단기준 중 각각 2개씩을 만족시키는 경우에 중복 증후군을 진단하였는데, 원저자의 연구에서는 130 명의 PBC 환자 중 12예(9.2%)에서 중복 증후군을 진단하였다⁸⁾. 본 연구에서 대상이 되었던 AIH 환자 중 6예(12.8%)에서 혈청 alkaline phosphatase치가 정상의 2배 이상 증가 되어 있었고, 6예(12.8%)에서 항미토콘드리아 항체가 양성이었으며, 6예(12.8%)에서 조직 검사상 담관 파괴가 증명되어 이 환자들 중 일부가 PBC와의 중복 증후군일 가능성이 있다고 볼 수 있다. 또 PBC 환자 중에서 2예에서 혈청 ALT치가 정상의 5배 이상 증가 되어 있었고, 7예에서 항핵 항체가 1:80 이상 증가되어 있었으며, 5예에서 조직 검사상 조각괴사가 관찰되어 이 환자들 중 일부가 AIH와의 중복 증후군일 가능성이 있다고 할 수 있다. 실제로 Lohse 등⁷⁾의 진단기준을 적용할 경우 AIH 환자 중 8예와 PBC 환자 중 6예가 AIH와 PBC의 중복 증후군으로 진단될 수 있다. 또 Czaja 등⁹⁾의 진단기준을 적용할 경우 AIH 환자 중 6예와 PBC 환자 중 4예가 AIH와 PBC의 중복 증후군으로 진단될 수 있다. 그러나 본 연구에서 시행한 항미토콘드리아 항체의 검사법은 PBC 환자들에서 특이적으로 나타나는 M2 항미토콘드리아 항체를 선별적으로 검사하지 못하는 간접 면역 형광법이기 때문에 일부 환자에서의 위양성의 가능성 및 항체의 역가가 낮게 존재하는 환자들도 포함될 가능성이 있다. 실제로 항미토콘드리아 항체의 역가가 낮게 존재하는 AIH 환자의 경우에는 전형적인 AIH 환자들과 예후 및 치료에 있어서 차이가 없음을 보고된 바 있다³⁵⁾. 또, 본 연구에 포함되어 있는 환자 중에는 조직검사를 시행하지 못한 환자가 일부 포함되어 있어 일부 환자의 진단에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다. Talwalkar 등³⁴⁾은 최근에 개정된 IAIHG의 진단 기준을 137명의 조직검사를 시행하여 증명된 PBC 환자들에게 적용하였을 때 26예(19%)에서 AIH로 진단할 수 있었는데, 이 숫자는 개정되기 이전의 IAIHG 진단 기준을 적용하였을 때의 88명(64.2%)보다 감소한 것이라고

보고한 바 있다. 따라서 개정된 IAIHG의 진단 기준이 AIH의 진단에 특이도를 향상시킨 것으로 판단되나, PBC 환자들 중 20% 정도를 중복 증후군으로 진단해야 하는 지에 대해서는 아직 이견이 있는 실정이다. 또 국내의 한 보고에서 IAHG 점수 평가법으로 AIH와 원인이 불명확한 non-B, non-C 만성간염을 구분하는 것이 어렵다고 보고 된바 있다³³⁾. 따라서 앞으로 IAHG 점수 평가법에 대한 개선의 필요성이 있는 것으로 판단된다. 중복증후군의 치료에 대해서도 진단기준 자체가 불명확함으로서 아직까지 확립된 바가 없다. 일부 보고자들은 부신피질호르몬 단독치료, 또는 부신피질호르몬과 UDCA의 병합치료가 효과가 있었다고 보고하고 있으나 각 보고자들 마다 진단기준 및 치료약제가 다르기 때문에 일반적으로 받아들이기는 어렵다고 볼 수 있다⁷⁻⁹⁾. 실제로 Czaja 등⁹⁾은 혈청 alkaline phosphatase치가 정상의 2 배 이하인 것이 부신피질호르몬치료에 반응이 있을 것으로 예측 할 수 있는 인자라고 보고 하였으나, 이 대상 환자 중에 AIH 환자들이 일부 포함되었을 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 자가면역성 간염에서와 같이 중복 증후군에 대한 국제적인 진단기준이 필요하다고 생각된다. 최근에는 PSC와 AIH의 중복 증후군도 보고 되고 있는데, Czaja 등⁹⁾은 방사선학적으로 PSC의 특징을 보이면서 IAIHG 진단 기준을 만족하는 경우로 정의하여 26 명의 PSC 환자들 중 14예에서 PSC와 AIH의 중복 증후군으로 진단하였다. 본 연구에서는 진단 할 수 있는 예가 없었는데, 이는 PSC 증례가 적었기 때문으로 판단되며, 추후 계속적인 임상관찰이 필요할 것으로 판단된다.

AIH의 발생 연령은 서구의 경우 10~20대와 폐경기에 호발하는 이 중 분포를 보인다고 보고 되었는데, 일본에서는 주로 50대에 발병한다고 보고 되었다^{2, 12)}. 국내에서는 40대 후반에서 50대 후반에 주로 발병한다는 보고와 50세 이후에 주로 발병한다고 보고가 있었다^{20, 21)}. 본 연구에서도 50대 이후에 가장 많은 20예(47.6%)가 발병하였지만, 20대 8예(17%), 30대에서도 7예(14.9%)가 발병하여 젊은 연령에서도 발생함을 확인할 수 있었다. 특히, 본 연구에서는 내과 환자를 대상으로 하여 10대 환자들도 제외되었던 점을 고려한다면 한국에서의 AIH 발생 연령은 서구의 보고와 비슷한 양상을 보인다 할 수 있다. 이전의 국내 보고와의 차이는 지금까지 국내에서는 AIH에 대한 인식 부족으로 발견이 늦었으나, 최근 조기에 진단되는 경우가 증가하였기 때문이라 생각된다.

실제로 본 연구에서 AIH 증례 중 31예(66%)가 1999년 이후에 진단되었고, PBC 증례 중 11예(40.7%), 중복증후군 증례 중 2예(66.7%) AIC 증례 중 9예(60%), PSC 증례 중 2예(40%)가 1999년 이후에 진단되어 앞으로 외국에 비해서 상대적으로 적었던 이들 질환의 보고가 증가할 것으로 판단된다. 또한, 이번 보고에서는 남녀비가 1:8.4로 서구의 1:4에 비하여 높은 경향을 보였는데, 이는 국내의 다른 보고와도 일치한다. 그러나 이러한 현상은 국내에서는 비바이러스성 만성 간질환에 대한 원인에 대한 검사로 자가항체에 대한 검사를 남성에서는 일반적으로 시행하지 않아서 발생한 뻘뻘림(bias)일 가능성도 있다.

AIH 환자 중 12.8%(6/47)에서는 급성 간염의 형태로 발병하였고, 48.9%의 환자에서 황달이 관찰되었다. 1예의 환자는 전격성 간염으로 치료 전 사망하였다. 외국에서는 25~40%까지 급성 간염의 형태로 발생한다고 보고한 경우가 있어 국내환자들의 급성간염으로의 발병이 적었다^{2, 17)}. AIH에서는 다른 자가 항체의 존재에 따라서 세 가지 군으로 분류하기도 하는데, 이 자가항체 중에서 LKM 항체(liver/kidney microsome antibody type 1) 이외에는 임상적으로 이용하기 어렵다^{15, 17)}. 본 연구에서도 AIH 환자 중에서 8명의 환자에서 LKM 항체를 검사하였지만 양성인 경우는 없었다. 또 최근 AIH에서 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)가 양성인 예가 보고 되고 있으며, 본 연구에서는 4명의 환자들 중에서 1명에서 양성인 나와서 앞으로 AIH의 진단 및 자가면역성 간질환들의 감별에 유용할 것으로 판단된다³⁶⁻³⁸⁾. 면역억제치료를 시행 받았던 환자들 중에서 57.6%가 완전반응을 보였고, 27.3%에서 재발이 관찰되었는데, 이는 외국의 보고에 비해서 완전반응의 비율이 높다고 할 수 있겠으나, 치료 시작 후 2년 내에 70%의 환자에서 완전반응에 도달 할 수 있으나, 치료 종료 후 6개월 이내에 50%의 환자에서 재발된다는 외국의 보고를 고려해볼 때 장기적으로 추적 관찰 하였을 경우에는 재발의 빈도가 높아 지리라고 생각된다^{1, 4, 12)}. 면역억제 치료를 시행하지 않았던 14명 중 3명의 환자에서 자연관해가 관찰되었고 이는 외국의 보고와 일치한다¹⁾.

PBC의 경우 90% 이상이 여성이라고 알려져 있으나, 국내의 보고들에서는 외국에 비해서 남자의 발생률이 비교적 많은 것으로 보고 되고 있었다^{13, 22-24)}. 본 연구에서는 27명의 환자 중 26명(96.3%)의 환자가 여성으로 외

국의 보고들과 일치하며, 국내의 보고들은 소수 증례에 의한 연구결과로 판단된다. 내원 시에 피로감(51.9%)과 소양증(37.1%)이 가장 흔한 증세였고, 이 또한 외국의 보고와 차이가 없었다. PBC의 특징적 소견을 관찰할 수 있었던 43명의 환자들 중에서 항미토콘드리아 항체가 음성인 PBC 환자가 16명이 있었으며, 이들 모두에서 항핵 항체나 항平滑근 항체가 양성으로 나타나 AIC으로 분류하였다. 그러나 PBC와 AIC 두 질환간에 유의한 임상적, 생화학 및 혈청학적, 조직학적 특성의 차이가 발견되지는 않았고, 치료에 대한 반응도 차이가 없었다. 또 이전에 AIC로 진단되어 보고되었던 환자들 중에서 2명이 이후 추적 검사에서 항미토콘드리아 항체가 양성으로 나타나 PBC로 분류되었다. 따라서 두 질환이 동일한 질환임을 시사하는 소견이라고 할 수 있다^{9, 32)}. PBC 및 AIC 환자에서는 UDCA 사용으로 간기능 검사상의 호전이나 증세의 호전은 기대할 수 있으나, 생존율을 높이지는 못하는 것으로 알려져 있고, 궁극적으로는 간이식을 시행하는 것이 완치의 방법으로 알려져 있다^{10, 13-16)}. 본 연구에서는 PBC 환자를 UDCA로 치료하며 추적 관찰 하였을 때 36.8%(7/19)의 환자에서 생화학적 관해를 관찰 할 수 있었고, 1명의 환자에서 간이식을 실행하였으나 감염으로 사망하였다. 현재 국내에도 간이식이 활발히 시행되고 있어 자가면역성 간질환 환자에서도 생존율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

PSC 환자에서는 75%에서 염증성 장질환과 연관된다고 보고하고 있으며, 본 연구에서는 1명이 궤양성 대장염이 동반되었다¹⁴⁾. 이는 최근에 일본의 보고에서 PSC 환자 21%에서 염증성 장질환이 동반되어, 동양인에서 염증성 장질환과 PSC와의 연관이 많지 않다는 결과와 일치한다고 할 수 있고, 이는 아마도 HLA 등의 유전적인 요인이 관여하리라 생각된다³⁹⁾.

본 연구에서 저자들은 자가면역성 간질환으로 진단된 97명의 환자의 임상적, 혈청학적, 조직학적 특성을 분석하여 질환들의 특성을 비교하고, 또 외국의 보고들과 비교하였는데, 국내에서도 자가면역성 간질환은 드물지 않으며 이 질환들의 임상 양상 또한 외국의 보고와 크게 다르지 않음을 알 수 있었다. 따라서 만성 간질환의 감별진단에 자가면역성 간질환이 꼭 포함 되어야 하고, 앞으로 다기관 공동연구를 통해서 좀더 많은 환자를 분석하여 한국인에서의 자가면역성 간질환의 특성 및 원인을 밝혀내고, 또 유병률을 조사하는 것이 필요하다. 또,

연구에서 중복증후군으로 분류된 3명의 환자에서는 AIH와 PBC의 임상적, 생화학 및 혈청학적, 조직학적 특성을 가지고 있었는데 아직 이 질환의 진단기준에 대해서는 국제적으로 합의가 도출된 바는 없다. 따라서 AIH에서와 같이 국제적인 진단기준이 필요하다고 생각된다⁷⁻⁹⁾.

요 약

목적 : 자가 면역성 간질환에는 AIH, PBC, 중복 증후군, AIC, PSC 등이 있으며, 면역학적 기전에 의해서 발생한다고 알려졌고, 약물 치료로 호전되는 경우가 많아 임상적 중요성을 갖는다. 저자 등은 한국인에서 자가 면역성 간질환들의 임상 양상 및 치료에 대한 반응을 알아보고, 질환들 간에 임상양상, 생화학적지표, 혈청학적 지표 및 조직소견을 비교해보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1990년 1월부터 2001년 3월까지 서울아산병원에서, AIH, PBC, 중복 증후군, AIC, PSC로 진단 받았던 97예의 환자를 대상으로 하였다. 각 질환의 임상상, 동반 질환, 생화학적 지표 및 혈청학적 지표, 조직 소견, 치료에 대한 반응을 의무기록지를 이용하여 후향적 방법으로 조사하였으며 이를 자가면역성 간질환들간에 비교분석 하였다.

결과 : 1) 전체 대상 환자 97예 중 AIH 47예(48.4%), PBC 27예(28%), 중복 증후군 3예(3.1%), AIC 15예(15.4%) 그리고 PSC 5예(5.1%)였다. 2) 평균연령은 AIH 47세, PBC 52세, 중복 증후군 49세, AIC 57세, PSC 28세로 나타났다. 3) 여성 환자의 비율은 AIH 89.4%, PBC 96.3%, 중복 증후군 100%, AIC 73.3%, PSC 40%였다. 4) 내원 시의 증상 및 징후는 피로감이 가장 많았으나, PSC에서는 황달과 복부동통이 많았다. 5) AIH 환자 중 13예(27.7%), PBC 환자 중 1예(3.7%), 중복 증후군 환자 중 1예(33.3%), AIC 환자 중 5예(33.3%)와 PSC 환자 중 1예에서 다른 자가면역성 질환이 동반되어 있었으며, 동반되었던 자가 면역성 질환 중에서는 갑상선 질환이 가장 많았다. 6) AIH 환자에서 International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)의 총진단 점수는 치료 전 평균 15.5점이었고, 치료 후에는 18.3이었다. 기타 중복 증후군 11.3점, AIC 11.7점, PBC 7.9점, PSC 7.4점이었다. 7) 혈청 IgG는 AIH 환자들 중 23예(67.6%)에서 증가되어 있었고, IgM의 경우는 PBC 환자들 중 12예(75%), AIC 환자들 중 7예(70%)에서 증가되어 있었다. 8) 항핵 항체는 AIH 45예(95.7%), PBC 21예(77.8%), 중복 증후

군 2예(66.7%) AIC 15예(100%), PSC 2예(40%)에서 관찰되었고, 항平滑근 항체는 AIH 19예(43.2%), PBC 2예(8.0%), AIC 2예(7.1%)에서 관찰되었다. 항미토콘드리아 항체는 PBC 환자의 100%에서 관찰되었으며, 중복 증후군 2예(66.6%) 및 AIH 6예(12.8%)에서도 관찰되었다. 9) 면역억제제 투여 시 AIH 19예(57.6%)에서는 완전 반응, 2예(6%)에서는 부분반응이 관찰되었다. 10) PBC 19예, AIC 11예에서 UDCA를 투여하였고, 각각 7예(36.8%), 4예(36.4%)에서 관해를 관찰 할 수 있었다.

결론 : 국내에서도 자가면역성 간질환들이 적지 않으며, 특히 최근 진단되는 환자의 비율이 늘고 있어 이 질환들에 대한 관심이 요구된다. 국내 환자들의 임상양상은 외국의 보고와 크게 다르지 않았으며, 특히 AIH의 경우 54.5%의 환자가 면역억제제 치료에 완전 반응을 보여 non-B, non-C 만성 간질환의 감별 진단에 반드시 포함되어야 한다.

REFERENCES

- 1) Krawitt EL. *Autoimmune hepatitis. N Engl J Med* 334:897-903, 1996
- 2) Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, Mori I, Furukawa R, Tanioka H, Tajima H, Koga M, Yano M, Kohno S. *Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. J Gastroenterol* 34:221-226, 1999
- 3) Johnson PJ, McFarlane IG. *Meeting report: international autoimmune hepatitis group. Hepatology* 18:998-1005, 1993
- 4) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksely WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Buschenfelde KH, Vergani GM, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrupf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tytgstrup N, Vergani D, Zeniya M. *International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for autoimmune hepatitis. J Hepatol* 31:929-938, 1999
- 5) Bylund DJ, McHutchison J. *Autoimmune liver disease. Clin Lab Med* 17:483-497, 1997
- 6) Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. *Incidence and prevalence of primary*

- biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol* 33:99-103, 1998
- 7) Lohse A, zum Buschenfelde KM, Franz B, Kazler S, Gerken G, Dienes HP. *Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Hepatology* 29:1078-1084, 1999
 - 8) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. *Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepatology* 28:296-301, 1998
 - 9) Czaja AJ. *Frequency and nature of the variant syndrome of autoimmune liver disease. Hepatology* 28:360-365, 1998
 - 10) Zeniya M, Toda G. *Autoimmune liver disease: current therapy. Intern Med* 39:346-347, 2000
 - 11) Czaja AJ. *Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. Med Clin North Am* 80:973-994, 1996
 - 12) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T, Omata M. *Present status of autoimmune hepatitis in Japan. J Hepatol* 26:1207-1212, 1997
 - 13) Kaplan MM. *Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med* 335:1570-1580, 1996
 - 14) Lee YM, Kaplan MM. *Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med* 332:924-933, 1995
 - 15) Kim WR, Ludwig J, Linder KD. *Variant form of cholestatic diseases involving small bile duct in adults. Am J Gastroenterol* 95:1130-1138, 2000
 - 16) Heathcote EJ. *Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology* 31:1005-1013, 2000
 - 17) Broome U, Bergquist A. *Management of primary sclerosing cholangitis in adults. J Hepatol* 32(Suppl 2):21-22, 2000
 - 18) Lee YM, Kaplan MM. *Medical treatment of primary sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6:361-365, 1999
 - 19) Kim CY, Lee HS, Han CJ. *Relative etiologic role of hepatitis B virus and hepatitis C virus in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma among age-specific groups in Korea: the possible presence of non-B, non-C agents. Seoul J Med* 34:28-33, 1993
 - 20) 현재근, 백승운, 이준혁, 고광철, 김지은, 최무석, 이풍렬, 김재준, 이종철, 최규완, 오영륜, 박철근. 한국 성인에서 발생한 자가면역성 만성 간염의 임상적 고찰. 대한소화기학회지 33:653-661, 1999
 - 21) 정성훈, 김병호, 동석호, 김효종, 장영운, 이정일, 장린. 1991년 이후 진단된 한국인 자가면역성 간염 환자의 임상적 특징. 대한소화기학회지 37:362-369, 2001
 - 22) 서정민, 심규식, 양영상, 윤승규, 한준열, 안병민, 이창돈, 정규원, 설희식, 박두호, 김부성. 한국에서의 원발성 담즙성 간경변증. 대한내과학회지 50:201-205, 1996
 - 23) 서경덕, 이재승, 이창훈, 송경하, 이종훈, 이성욱, 신우원, 박희승, 강대환, 송근암, 조몽, 양웅석. 원발성 담즙성 간경변증의 임상 및 병리학적 고찰. 대한소화기학회지 36:775-781, 2000
 - 24) 박동일, 고광철, 이준혁, 최문석, 강태욱, 문원, 류민규, 이용욱, 김지은, 현재근, 장재권, 백승운, 이종철, 최규완, 박철근. 원발성 담즙성 경변증 16예의 임상상: 단일센터 경험. 대한내과학회지 59:643-640, 2000
 - 25) 박능화, 이근찬, 김형건, 강경훈, 유은실, 정영화, 이영상, 서동진. 자가면역성 담관염의 임상상. 대한소화기학회지 30:786-794, 1997
 - 26) 강경훈, 임소덕, 유은실, 김은자, 이근찬, 박능화, 서동진. 자가면역성 담관염과 원발성 담즙성 간경변증에 대한 임상 및 병리학적 비교분석. 대한병리학회지 32:115-124, 1998
 - 27) 박능화, 이근찬, 양수현, 강경훈, 유은실, 정영화, 이영상, 서동진. 자가면역성 담관염과 원발성 담즙성 간경변증의 임상상 및 ursodeoxycholic acid 치료효과의 비교. 대한소화기학회지 33:548-556, 1999
 - 28) 서정건, 정준표, 조현근, 이귀순, 이관식, 전재운, 강진경, 박인서, 김기황, 김호근. 원발성 경화성 담관염: 증례보고 및 국내문헌고찰. 대한내과학회지 53:93-101, 1997
 - 29) 배종엽, 박영년, 박찬일. 원발성 담즙성 간경변증: 자가면역성 간염 중복증후군. 대한병리학회지 31:87-90, 1997
 - 30) 박수영, 정성애, 정혜경, 이한주, 이선영, 김도영, 문일환, 성순희. 자가면역성 간염과 원발성 담즙성 간경변증의 중복 증후군 1예. 대한소화기학회지 33:148-152, 1999
 - 31) Wolfhagen FH, van Buuren HR, Schalm SW, ten Kate FJ, van Hattum J, Eskens FA, den Ouden Muller JW, de Vries RA, Fewerda J, van der Hoek EW, Scherpenisse J, Henegouwen GP. *Can ursodeoxycholic acid induce disease remission in primary biliary cirrhosis? J Hepatol* 22:381, 1995
 - 32) Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. *Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. Hepatology* 31:1231-1238, 2000
 - 33) 정세라, 이한주, 박영환, 이상수, 송희곤, 표승일, 송병철, 정영화, 이영상, 서동진. 한국에서 제 1형 자가면역성 간염의 진단에 있어 International Autoimmune Hepatitis Group 점수체계의 적정성. 대한간학회지 8:35-43, 2002
 - 34) Talwalker JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. *Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. Am J Gastroenterol* 97:1191-1197, 2002
 - 35) Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER.

- Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. Dig Dis Sci 31:705-711, 1986*
- 36) Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, Muratori L, Bianchi FB. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. Hepatology 25:1105-1107, 1997*
- 37) Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. *Clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in autoimmune liver disease. J Hepatol 32:734-741, 2000*
- 38) Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Verbaan H, Wieslander J. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver disease. J Gastroentero Hepatol 15:437-442, 2000*
- 39) Takikawa H. *Recent status of primary sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6:352-355, 1999*
-