대한내과학회지 : 제 72 권 부록 2 호 2007

자가면역간염과 동반된 전신홍반루푸스 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

박기태 · 김경엽 · 김일영 · 문지윤 · 허 정 · 송근암 · 조 몽

=Abstract=

A case of autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus

Kee Tae Park, M.D., **Kyung Yup Kim,** M.D., **Il Young Kim,** M.D., **Ji Yoon Moon,** M.D., **Jeong Heo,** M.D., **Geun Am Song,** M.D. and **Mong Cho,** M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Autoimmune hepatitis (AIH), which has hypergammaglobulinemia and autoantibodies in blood, is a chronic hepatitis with an unknown etiology. Systemic lupus erythematosus (SLE) is autoimmune disease that involves multiple organs, but hepatic involvement is rare.

A 34-year-old woman who had no history of viral hepatitis, alcoholism and drug use visited our hospital for fatigue. There was no ductal invasion as seen in radiological images. Pathological findings, clinical manifestations and laboratory findings satisfied both of the diagnostic criteria of autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group and SLE.(Korean J Med 72:S160-S163, 2007)

Key Words : Hepatitis, autoimmune; Lupus erythematosus, systemic

서 론

자가면역간염은 혈중 자가 항체와 고감마글로불린혈증을 가지는 원인을 알 수 없는 만성 간염이다. 1950년대부터 서술되어 여러 용어로 불려오다 1993년 International Autoimmune Hepatitis Group에 의하여 자가면역간염으로 불려지기 시작했고, 배점 체계를 통하여 진단을 해왔다. 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 얼굴의 나비 모양의 발진, 원반 모양의 발진, 광과민성, 구강 궤양, 관절염, 장막염, 신장 질환, 신경계 질환, 혈액학적 이상, 면역학적 이상과 자가 항체의 11가지 진단 기준에서 4개 이상을 만족 할 때 진단할 수 있으며, 전신을 침범하는 자가 면역 질환이지만 간 침범은 흔하지 않다[1]. 루푸스 환자에서 자가면역간염이 공존하는 경우는 드물게 보고되고 있는데, 저자들은 자가면역간염과 함께 루푸스가 진단된 1예를 보고하고자 한다.

증 례

34세 여자 환자가 약 1개월 간의 피로감으로 병원에 왔다. 환자는 2달 전부터 오심으로 2차 병원을 방문하여 치료 받았으나 호전이 없었고, 최근 피로감이 심하여 시행한 검사에서 AST, ALT, ALP치가 상승하였다. 환자는 1998년도에 하시모토 갑상선염으로 진단받고 갑상선 호르몬제를 복용 중이었으며, 가족력 및 사회력은 특이소견이 없었다.

진찰 소견에서 환자는 급성 병색과 공막의 황달 소견을

• Received : 2006. 3. 15
• Accepted : 2006. 7. 24
• Correspondence to : Mong Cho, M.D., Digestive Disease Center, Pusan National University Hospital, 1-10 Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea E-mail : mcho@pusan.ac.kr

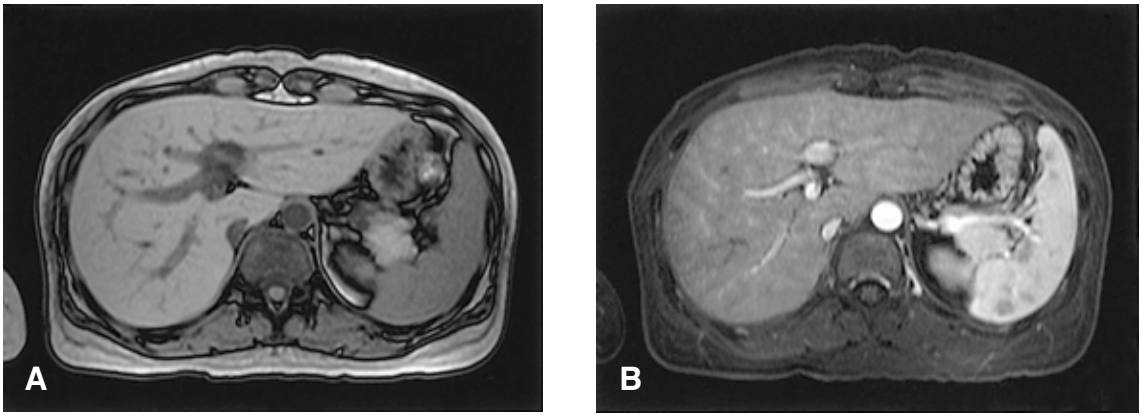

Figure 1. Magnetic resonance image. There is a high signal intensity in the periportal area on the T1 image (A) and heterogeneous enhancement of the liver on the arterial phase (B). Splenomegaly is noted.

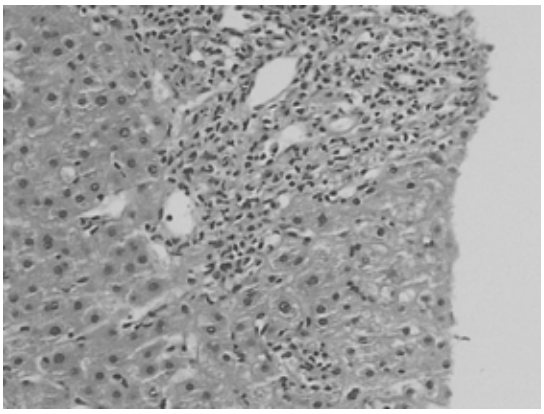

Figure 2. Ultrasound guided needle biopsy of the liver. Mild piecemeal necrosis, lobular activity and portal fibrosis (stage I) are noted. There are some plasma cells in the portal tracts and no evidence of interlobular bile duct damage (H&E, ×400).

보였으나 두경부, 흉부, 복부 진찰에서는 특이소견이 없었다.

검사소견에서 백혈구 3,750/uL, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 243,000/uL, AST 401 IU/L (10-40), ALT 55 IU/L (6-40), ALP 1292 IU/L (95-280), total bilirubin 1.75 mg/dL (0.3-1.3), T3 93 ng/dL (80-170), Free T4 0.876 ng/dL (0.93-1.7), HBs Ag 음성, anti-HBs Ab 양성, anti-HCV Ab 음성, anti-HAV IgM 음성, IgG 2701.7 mg/dL (700-1600), IgA 399.8 mg/dL (70-400), IgM 54 mg/dL (40-230), 항핵항체 양성(1:640, homogenous type), AMA 음성, anti-dsDNA 항체 양성 (202 IU/mL), anti-Smith 항체 양성, anti-Ro 항체 양성, anti-La 항체 양성, C3/C4 31/1.8 mg/dL (90-180/ 10-40), anti-RNP 항체 양성, lupus anticoagulant 음성, 24시간 소변 단백 563.5 mg/day를 나타냈다.

영상 소견은 자기공명영상의 T1 강조 영상에서 간의 문맥 주위에 고신호강도를 보였고 조영 증강 영상의 동맥기에서 비균질한 조영 증강을 보였다. 그리고 담낭의 허탈, 담낭벽의 비후와 지라의 비대가 관찰되었다(그림 1).

간 생검에서 경도의 조각괴사, 소엽의 염증 및 1기 정도의 문맥 섬유화와 간 문맥 주위에 형질 세포의 침윤이 관찰되었고, 간 내 담도의 손상은 없었다(그림 2).

상기 환자는 99년 개정된 International Autoimmune Hepatitis Group의 배점이 20점으로 자가면역간염으로 진단할 수 있었고, 루푸스 진단 기준 11개 항목 중에서 얼굴의 발진, 항핵항체 양성, 백혈구 감소증, anti-dsDNA 항체 양성, 단백뇨를(5개) 만족하여 루푸스로 진단하였다(표 1).

환자는 prednisolone 40 mg/day을 복용 후 증상이 호전되고 AST 21 IU/L, ALT 33 IU/L, ALP 162 IU/L, total bilirubin 0.37 mg/dL로 검사실 소견도 호전되어 퇴원하였다. 외래에서 더 이상의 증상 악화 없이 스테로이드 감량 중이다.

고 찰

1956년 Mackay 등은 LE 세포 양성이면서 루푸스의 임상양상을 보이는 만성활동간염을 '루푸스양 간염(lupoid hepatitis)'이라는 용어로 정의하였고, 60년대 이

Table 1. Clinical and laboratory features of the patient.

Features of AIH	Score*
Female sex	+2
ALP:AST ratio: 2.2 AST 401 IU/L (UNL: 40) ALP 1292 IU/L (UNL: 280)	+2
IgG above normal: 1.6 IgG 2701.7 mg/dL (UNL: 1600)	+2
ANA: 1:640	+3
AMA: Negative	0
Hepatitis viral markers: Negative	+3
Drug history: Negative	+1
Average alcohol intake: <25 g/day	+2
Liver histology: Interface hepatitis Lymphoplasmacytic infiltrate	+3
Other autoimmune disease (s): Hashimoto's thyroiditis	+2
Total	20
Features of SLE	
Malar rash	
Proteinuria: 563.5 mg/day	
Leukopenia: 3,750/uL	
Anti-dsDNA antibody: Positive	
Anti-Smith antibody: Positive	
ANA: Positive	

*Scoring system of International Autoimmune Hepatitis Group. AIH, autoimmune hepatitis; ANA, antinuclear antibody; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; SLE, systemic lupus erythematosus; UNL, upper normal limits.

후로는 LE 세포와 항핵항체 양성인 만성활동간염 환자가 많이 보고되면서 보다 넓은 의미인 'autoimmune chronic active hepatitis'라는 용어를 흔하게 사용하게 되었다[2]. 이후 1993년 International Autoimmune Hepatitis Group에서 'autoimmune hepatitis'란 용어를 배점 체계를 통한 진단 기준을 마련하여 사용하였다[3]. 99년 개정판에서는 임상 적용이 편리하도록 연령에 따른 기준의 통일과 치료 반응에 대한 평가가 간소화되었다. 배점 기준에는 성별, 혈청 ALP와 AST 혹은 ALT의 비, 혈청 글로불린의 역가, 자가 항체의 역가, 바이러스 표지자의 양성 유무, 약물 복용 병력의 유무, 평균 음주력, 간 조직 검사 소견, 다른 자가 면역 질환 동반 유무, 다른 자가 항체의 유무, HLA DR3 혹은 DR4 관련성, 치료에 대한 반응이 포함되며, 점수가 10점에서 15점이면 자가면역간염 가능성이 높으며, 16점 이상이면 자가면역간염으로 진단 할 수 있게 되어 있다[4].

루푸스는 조직 결합 자가 항체와 면역 복합체에 의하여 매개되는 세포, 조직 및 장기의 손상이 있는 자가 면역 질환으로 대부분의 장기를 침범할 수 있다. 루푸스에 의한 간 침범은 드물지만, Runyon 등은 SLE 환자의 1.7%에서 만성활동간염 혹은 간경화가 있었음을 보고하였고, Matsumoto 등은 SLE 환자의 1.1%에서 간경변이 있음을 보고하였다[5, 6]. 루푸스에서 간기능의 악화는 치료 약물이나 간염 바이러스에 의한 간염에 의해서 흔히 나타나지만, 질환이 심하거나 진행하는 경우에도 관찰된다. 황달도 드물게 발생하는데, 간질환 보다는 용혈에 의한 반응으로 생각된다.

자가면역간염은 간 외 양상으로 용혈빈혈, 특발혈소판감소자색반병, 제1형 당뇨, 갑상선염, 궤양결장염 등을 보일 수가 있는데, 이들 양상과 고감마글로빈혈증, 자가항체 등은 루푸스에서도 보이는 특징이다. 따라서 자가면역간염 환자에서 루푸스 진단 기준을 만족하는 경우가 있는데, Oka는 162명의 자가 면역간염환자 중 3명이 루푸스의 진단 기준을 만족하였고, Tamai 등은 21명의 환자 중 2명이 루푸스 진단 기준을 만족하였다고 보고하였다[7, 8].

자가면역간염과 루푸스에 의한 간 침범을 구별하기는 힘드나, 간생검 소견과 임상양상으로 구별하는 것이 도움이 된다. 간생검에서 자가면역간염은 문맥 주위의 조각괴사와 소엽의 염증, 장미모양 간세포, 현저한 형질림프구의 침윤을 보이지만, 루푸스에 의한 간 침범은 간의 조각괴사가 거의 관찰되지 않고 경미한 염증 반응을 보인다고 한다[9, 10]. 그리고 얼굴의 나비 모양 홍반, 흉수, 구강 궤양, 백혈구 감소증, 단백뇨, 저보체혈증은 루푸스에서 특징적으로 보이는 임상 및 검사 소견이다. 루프스에 의한 간 침범은 ribosomal P protein과 연관이 있다는 보고가 있었다. 간 침범이 있었던 루푸스 환자 6명 모두에서 ribosomal P protein에 대한 항체가 양성이었던 반면, 간 침범이 없었던 20명의 루푸스 환자 중 2명만 양성을 나타냈다[11]. Ohira 등은 60명의 루푸스 환자와 20명의 자가면역간염 환자를 대상으로 항 ribosomal P 항체를 검사하였는데, 루푸스의 간침범이 있는 환자에서는

68.8%의 높은 양성률을 보였고 루푸스와 자가면역간염이 있는 환자에서는 20%, 자가면역간염만 있는 환자에서는 0%의 양성률을 보였다[12].

본 증례에서는 바이러스와 술, 약물에 의한 간염은 없었고 영상 소견에서 담도를 침범하는 병변은 관찰되지 않았으며, 하시모토 갑상선염, 항핵항체의 양성과 고감마글로불린혈증이 있어 자가면역간염을 의심하여 조직검사를 시행 하였다. 조직 검사에서 조각괴사, 소엽의 염증 및 문맥의 섬유화와 형질 세포의 침윤이 있어 International Autoimmune Hepatitis Group의 진단 기준을 만족하여 자가면역간염으로 진단할 수 있었다. 그리고 환자의 병력에서 얼굴의 발진, 고역가의 ds-DNA 항체, 백혈구 감소, 항핵항체의 양성, 단백뇨를 보여 루푸스로 진단할 수 있었다.

저자들이 경험한 증례는 자가면역간염과 루푸스가 같이 진단된 경우이지만, 자가면역간염을 가진 환자에서 루푸스에 특징적인 증상을 보인다면 루푸스를 진단 할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 임상에서 드물지만 이런 질환이 공존할 수 있음을 인식하고 경과관찰 중에 증상의 확인과 적절한 검사 및 치료가 필요하리라 생각된다. 그리고 루푸스에서 간기능의 악화가 있을 때 간조직검사를 시행하고 임상양상을 주의 깊게 관찰하여 자가면역간염의 동반 여부에 대한 검토가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 피로감을 호소하는 34세 여자에서 자가면역간염과 전신홍반루푸스를 동시에 진단한 1예를 보고하고자 한다.

중심 단어 : 자가면역간염, 전신홍반루푸스

REFERENCES

1) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982*
2) Cowling DC, MacKay IR, Taft LI. *Lupoid Hepatitis. Lancet 271:1323-1326, 1956*
3) Johnson PJ, McFarlane IG. *Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 18: 998-1005, 1993*
4) Alvaretz F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley 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, Meyer zum Buschenfelde KH, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed WD, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrumpf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniya M. *International Autoimmune hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31:929-938, 1999*
5) Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. *The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Am J Med 69:187-194, 1980*
6) Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, Shiotu H, Kuwabara N, Fukuda Y, Hoshi T. *The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. Hum Pathol 23:1151-1158, 1992*
7) Oka H. *The survey of autoimmune hepatitis in Japan: annual report of the Study Group on Severe Hepatitis. Japanese Ministry of Health and Welfare. 235-241, 1988*
8) Tamai Y, Ito K, Kin F, Fukase M. *American rheumatism association(ARA) preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis. Rheumachi 14:88-94, 1974*
9) Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. *Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet 1:65-69, 1959*
10) Kooy A, de Heide LJ, Engelkens HJ, Mulder AH, van Hagen M, Schalm SW. *How to diagnose autoimmune hepatitis in systemic lupus erythematosus? Hepatology 23:936-938, 1996*
11) Arnett FC, Reichlin M. *Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. Am J Med 99:465-472, 1995*
12) Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y, Takeda I, Kanno T. *High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. Hepatol Res 28:137-139, 2004*