

CASE REPORT

## 급성 A형 바이러스 간염 후 발생한 자가면역 간염 1예

김영두, 김경아, 류우선, 이준성, 송태준, 배원기, 김남훈

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실

### A Case of Autoimmune Hepatitis Following Acute Hepatitis A

Young Doo Kim, Kyung-Ah Kim, Woo Sun Rou, June Sung Lee, Tae June Song, Won Ki Bae and Nam-Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

The pathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) is unclear, but viral infections have been proposed as a potential trigger in patients with genetic predisposition. We report a case of AIH following acute hepatitis A (AHA). A 57-year-old woman presented with fatigue and pitting edema for last 3 months. She had been diagnosed as an AHA 15 months ago based on clinical features, biochemical tests and positive HAV IgM antibody at a local clinic. Her biochemical tests was normalized one month after AHA diagnosis, but the serum levels of aminotransferase started to rise four months after AHA diagnosis. Antinuclear antibody was positive at a titer of 1:40, and anti-smooth muscle antibody was also positive. Hypergammaglobulinemia and liver pathology were typical for AIH. The patients had a score of 17 according to the International Autoimmune Hepatitis Group's system. She was given prednisolone and azathioprine and showed complete response to immunosuppressive therapy. The present case is the first report on AIH triggered by AHA in Korea. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:315-318)

**Key Words:** Hepatitis A; Autoimmune hepatitis

## 서론

자가면역간염(autoimmune hepatitis)은 원인 미상의 지속적 인 간 염증으로 계면 간염(interface hepatitis), 문맥주위형질세포(plasma cell) 침윤, 고감마글로불린혈증, 자가면역 항체 출현 등을 특징으로 한다. 부신피질호르몬을 비롯한 면역억제요법에 좋은 반응을 보이지만, 간경변증, 간부전으로 진행할 수 있는 만성 간질환이다.<sup>1</sup> 발병 기전은 정확히 알려져 있지 않으나, 간세포에 대한 세포 매개성 면역의 공격(cell-mediated cytotoxicity)으로 자가면역간염이 발생하며, 유전적 감수성을 가진 사람에서 바이러스나 약물 등의 환경적 요소에 의해 간세포 특이 자가면역 반응이 유도되는 것으로 추정된다.<sup>2</sup> 바이러스 감염 후 자가면역간염이 유발되는 연구 및 증례 보고가 있으며, 그 중 A형간염 바이러스<sup>3-7</sup>와 Epstein-

Barr 바이러스<sup>8</sup>가 사례는 적으나 설득력 있게 받아들여지고 있다. 외국에서는 A형간염 이후 발생한 자가면역간염이 몇 예 보고되었으나,<sup>3-7</sup> 국내에서는 아직 이에 대한 사례 보고는 없다.

저자들은 국내에서 급성 A형간염 이후 발생한 자가면역간염 1예를 보고하며, 급성 A형 간염이 자가면역간염의 유발 인자로 작용할 가능성을 제시한다.

## 증례

57세 여자가 3개월 간 지속된 피로감과 위약감을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 15개월 전 발열, 오심, 황달 등의 증상으로 인근 병원에서 급성 A형간염으로 진단받았다. 당시 아스파라진산 아미노전이효소(AST)/알라닌 아미노 전이효소

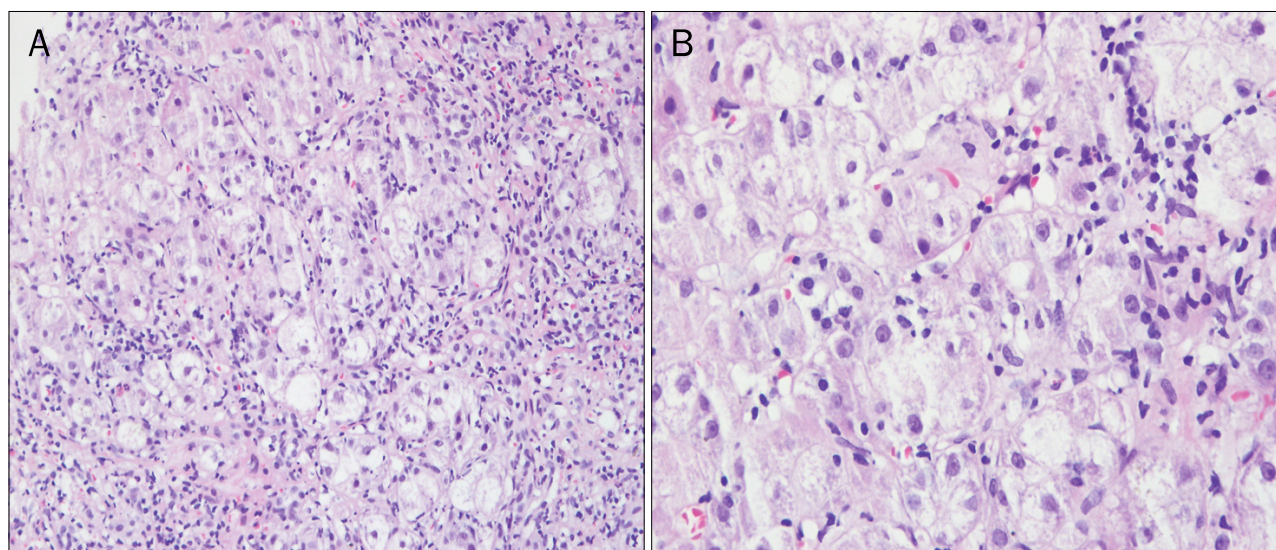
Received May 4, 2010. Revised June 17, 2010. Accepted June 17, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김경아, 411-706, 고양시 일산구 대화동 2240번지, 인제대학교 일산백병원 내과

Correspondence to: Kyung-Ah Kim, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 2240, Daehwa-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea. Tel: +82-31-910-7200, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: kakim@paik.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** Pathologic findings of liver biopsy specimen. (A) Interface hepatitis with bridging fibrosis was observed (H&E stain,  $\times 100$ ). (B) Lymphoplasmacytic infiltration was also noted (H&E stain,  $\times 400$ ).

**Table 1.** Clinical Course of the Patient

Months since AHA diagnosis	0	1	4	15 (AIH diagnosis)	21
AST/ALT (IU/L)	954/909	19/16	189/255	114/57	55/39
Total bilirubin (mg/dL)	6.2	1.2	2.1	2.4	0.9
Protein/albumin (g/dL)	7.5/4.2	N/C	7.1/4.0	7.5/2.7	7.0/3.8
Platelet ( $\times 1,000/\mu\text{L}$ )	119	170	120	67	60
HAV IgM	Positive	N/C	Borderline	Borderline	N/C

AHA, acute hepatitis A; AIH, autoimmune hepatitis; N/C, not checked.

(ALT)가 954/909 IU/L이고 HAV IgM 항체가 양성이었다. 보존적 치료 후 증상이 소실되고 한달 후 간기능 검사가 정상으로 회복되었다. 내원 11개월 전부터 특별한 증상은 없었으나 AST, ALT가 상승하기 시작하였으나 보존적 치료만 받았다. 내원 3개월 전부터 황달과 피로감, 위약감 등이 증가하여 인근 병원에서 간조직 검사 시행 후 전원되었다. 환자는 음주와 흡연력이 없었고, 약물복용력도 없었다. 과거력에서 특이 병력이 없었으며, 내원 3년 전 본원에서 시행한 간기능검사 및 혈액검사 및 복부초음파검사서 특이 소견은 없었다. 가족력에서도 특이 사항이 없었다. 환자는 소화불량, 피로감과 전신부종을 호소하였다. 환자의 신장 145 cm, 체중 50 kg이었고, 내원 시 혈압은 125/64 mmHg, 맥박수 57회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 신체검진에서 공복에 황달이 있었으며, 거미모양혈관종은 관찰되지 않았다. 간비종대 및 이동탁은 없었으나, 양측하지에 함요부종이 있었다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 8.9 g/dL, 백혈구 3,190/mm<sup>3</sup>, 혈소판 67,000/mm<sup>3</sup>였으며, 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간은 20.9초(44%)였다. 생화학검사에서 총 단백 7.5 g/dL, 알부

민 2.7 g/dL, AST/ALT 114/57 IU/L, 총 빌리루빈 2.4 mg/dL, 알칼리포스파타제는 116 U/L (참고범위 30-120), 감마글루타르미딜전이효소(gamma-glutamyl transpeptidase) 89 U/L (참고범위 9-64)이었다. B형간염 바이러스 표면항원 및 항체는 각각 음성과 양성하였고, C형간염 바이러스 항체는 음성이었다. 항핵항체(ANA)는 양성(1:40), 항미토콘드리아항체(AMA) 음성, 항평활근항체(anti-smooth muscle antibody, ASMA)는 양성, 면역글로블린 G (Immunoglobulin G)는 2,688 mg/dL (참고범위 700-1,600)이었다. 외부에서 시행한 간생검을 검토한 결과, 중등도의 형질세포침윤 및 계면간염 소견을 보였다(Fig. 1). 국제 자가면역간염 그룹(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)의 점수제 진단에 근거하여, 여성, ALT 상승, 감마 글로블린 증가, ANA 양성, ASMA 양성, AMA 음성, 약물, 음주력 없음, 계면간염과 형질세포 침윤 등의 특징적인 조직 소견 등을 점수화하여 17점으로 확진하였다. Prednisone 30 mg/일, azathioprine 50 mg/일로 치료를 시작하여, 4주에 걸쳐 감량하여 prednisolone 5 mg, azathioprine 50 mg으로 유지 중이다. 환

자는 치료 시작 2주째부터 소화불량, 위약감, 하지 부종 등의 증상이 호전되었으며, 간기능 검사도 호전되었다. 환자의 임상경과를 Table 1로 정리하였다.

## 고 찰

우리나라에서 만성 간질환의 70%는 B형간염 바이러스 감염이, 약 10-20%는 C형간염 바이러스 감염이 그 원인이며, 나머지 10-20%는 알코올이나 원인 미상에 의한다. 원인 불명 만성 간질환 환자 197명을 대상으로 국내 연구에서, 대상 환자의 약 6% (여자의 경우는 약 11%)에서 자가면역성 간염이 그 원인으로 원인 불명 만성 간질환의 감별진단에 반드시 자가면역성간염을 포함할 것을 주장하였다.<sup>9</sup>

자가면역간염은 대부분 서서히 발병하나 약 40%는 급성 발병을 보이며, 전격간염으로 발현할 수도 있다. 치료하지 않으면, 2-4년 안에 사망률이 50%에 이르며, 중단한 후에는 재발 및 악화가 흔하다.<sup>10</sup>

자가면역간염의 발병 기전은 명확하지 않다. 간세포에 대한 세포 매개성 면역의 공격으로 인하며, 유전적 성향이 있던 사람에서 바이러스나 약물 등의 환경적 요소에 의해 자가면역 반응이 유발된다는 주장이 가장 설득력있다. 바이러스 감염 중에는 A형간염 바이러스 및 Epstein-Barr 바이러스와의 연관성이 가장 강하게 의심된다.<sup>2</sup>

자가면역 간염 환자의 친척 58명을 4년 간 추적 관찰한 한 연구에서, 관찰 기간 중 A형간염을 앓은 3명 중 2명에서 A형간염 발병 5개월 이내에 자가면역간염이 발생하였다고 하였다. A형간염 바이러스 감염 후 3명 모두에서 간에 특이한 자가항체인 asialoglycoprotein receptor (anti-ASGPR)가 혈청에서 상승하였다. 자가면역간염이 발생하지 않은 1명에서는 A형간염이 회복됨에 따라 anti-ASGPR이 혈청에서 검출되지 않았으나, 자가면역간염이 발생한 2명에서는 anti-ASGPR 상승이 지속되었다. 이 환자들에서는 ASGPR에 반응하는 억제 T 림프구(suppressor T lymphocyte)의 결함이 증명되었으며, 따라서 저자들은 유전적으로 감수성이 있는 사람에서 A형바이러스 감염이 자가면역간염의 발생을 촉진할 가능성이 있다고 주장하였다.<sup>3</sup>

A형간염 바이러스 그 자체는 세포독성이 없으나, 감염 후 간세포 표면에 발현되는 바이러스 항원에 대한 면역반응에 의해 간 손상이 유발된다.<sup>11</sup> 실제로 A형간염에서의 병리소견은 섬유화 등의 만성 간염의 특징을 제외하면, 자가면역간염과 유사하여, 두 질환에서 공통적으로 문맥주위 형질세포침윤 및 조각괴사(piecemeal necrosis) 등이 관찰된다. 또한 A형간염 환자에서는 항액틴항체(anti-actin antibody), 항핵항체, 항平滑근항체, ASGPR 항체 등의 자가항체가 일시적으로 검출된

다.<sup>12</sup> A형간염의 이러한 특성들이 자가면역간염 유발과 연관될 것으로 추정된다.

외국에서는 소아와 성인 모두에서 A형간염과 연관된 자가면역간염 발생이 보고되었으며, 성인에서 보고된 예들은 대부분이 중년 여성에서 발생하였다. 발생 시기는 다양하여, 동시에 진단된 경우도 있었으며, 회복기에 발생한 예, A형간염 회복 후 수개월 이내에 발생하기도 하였다.<sup>3-7</sup> 또한 A형간염 백신 접종 후 자가면역간염 발생이 보고되기도 하였다.<sup>13</sup>

국내에서는 아직 A형간염 후 병발한 자가면역간염에 관한 사례 보고가 없어 유전적 소인의 차이인지 낮은 A형간염 발병률 때문인지 명확하지 않았다. 이번 증례를 통하여 유전적 감수성이 서양인과는 다른 한국인에서도 A형간염이 자가면역간염의 유발 요인으로 작용할 가능성을 확인하였다.

이번 증례에서 환자는 전형적인 임상 증상 및 간기능 검사, 혈청학적 검사로 급성 A형간염으로 확진되었다. 환자는 급성 A형간염으로 진단받고 보존적 치료 1개월째 간기능 검사가 정상화되었으나, A형간염 발병 4개월 후부터 간기능 검사 이상이 지속되었고, 처음에는 증상이 없었으나 A형간염 발병 15개월째인 본원 방문시에는 쇠약감, 부종 등을 호소하며 임상적으로 간경변의 소견을 보였다. 치료 전 IAHG 점수 17점이었고, 면역억제치료 효과가 우수하여 치료 후 점수 19점으로 자가면역간염으로 확인할 수 있었다. 환자는 과거에 간질환의 병력이 없고, A형간염 발병 2년 전 본원에서 시행한 간기능 검사와 복부초음파에서 이상 소견이 없어 기존에 무증상의 자가면역간염이 존재하였을 가능성은 낮을 것으로 생각한다.

결론으로 저자들은 급성 A형간염 이후 발생한 자가면역간염 예를 국내 최초로 보고하여 한국인에서도 A형간염 바이러스 감염이 자가면역간염의 유발 요인으로 작용할 수 가능성을 제시한다. 최근 국내에서 급성 A형간염이 급증하고 있어<sup>14</sup> 비슷한 사례의 발생 가능성이 드물지만, 있을 것으로 추정되며 임상적으로 의심되는 환자에서 진단을 위한 적극적인 노력이 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995;40:435-456.
2. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61-69.
3. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991;337:1183-1187.
4. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994;

- 89:106-108.
5. Huppertz HI, Treichel U, Gassel AM, Jeschke R, Meyer zum Büschenfelde KH. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:204-208.
6. Tanaka H, Tujioka H, Ueda H, Hamagami H, Kida Y, Ichinose M. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World J Gastroenterol* 2005;11:6069-6071.
7. Grünhage F, Spengler U, Fischer HP, Sauerbruch T. Autoimmune hepatitis—sequel of a relapsing hepatitis A in a 75-year-old woman. *Digestion* 2004;70:187-191.
8. Vento S, Guella L, Mirandola F, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995;346:608-609.
9. Hyun JG, Paik SW, Lee JH, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:653-661.
10. Lee YS. Autoimmune hepatitis: recent update on diagnosis and treatment. *Korean J Hepatol* 2006;12:318-332.
11. Vallbracht A, Maier K, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Fleischer B. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1989;160:209-217.
12. Vento S, McFarlane BM, McSorley CG, et al. Liver autoreactivity in acute virus A, B and non-A, non-B hepatitis. *J Clin Lab Immunol* 1988;25:1-7.
13. Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2238-2239.
14. Jung YK, Kim JH. Epidemiology and clinical features of acute hepatitis A: from the domestic perspective. *Korean J Hepatol* 2009;15:438-445.