

REVIEW ARTICLE

원발담도담관염(Primary Biliary Cholangitis)의 진단 및 치료

김경아

인제대학교 일산백병원 내과

Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis

Kyung-Ah Kim

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

Primary biliary cholangitis (PBC) is an autoimmune disease prevalent in middle-aged women and characterized by chronic cholestasis. PBC is diagnosed when at least two of the following three criteria are met: elevated alkaline phosphatase, presence of PBC-specific autoantibodies such as the anti-mitochondrial antibody or PBC-specific anti-nuclear antibodies, and non-suppurative inflammation of the interlobular bile duct after excluding other causes including drugs and biliary obstruction. The first-line treatment for PBC is ursodeoxycholic acid (UDCA, 13-15 mg/kg/day). The response to UDCA is predictive of long-term prognosis and should be evaluated 6-12 months after the UDCA treatment. The second-line treatments for PBC recommended due to an inadequate response to UDCA include obeticholic acid and fibrates. Symptoms and complications, including pruritus, sicca syndrome, and osteoporosis, should be evaluated and appropriately managed. (**Korean J Gastroenterol 2023;81:86-90**)

Key Words: Liver cirrhosis, biliary; Anti-mitochondrial antibody; Ursodeoxycholic acid; Fibrates; Obeticholic acid

서론

원발담도담관염(primary biliary cholangitis, PBC)은 만성 담즙정체를 특징으로 하는 자가면역 간질환이다. 원발담도 간경변증(primary biliary cirrhosis)으로 명명되었으나 근래에는 조기 진단과 치료의 결과로 간경변증으로 발현하거나 진행되는 환자가 드물어짐에 따라 진단명이 변경되었다. 혈청 항미토콘드리아 항체(AMA) 양성 및 문맥 염증 및 간내 담관 손상의 간조직 소견이 특징적이다.¹ 중년 여성에서 호발하며, 전 세계적 PBC 발생률은 십만 명당 0.23-0.53, 유병률은 1.91-40.2로 지역별로 다양하며 북미에서 높고 아시아태평양 지역에서 낮다.² 2009-2013년에 조사된 국내 발생률과 유병률은 십만 명당 각각 0.85 및 4.8이었으며,³ 국내 발생률 및 유병

률이 증가하는 추세이다.⁴

병태 생리

PBC의 발병 기전은 명확하지 않으나 유전적 소인 및 환경 요인에 유발된 담관상피 세포에 대한 자가면역반응이 관여할 것으로 추정된다. PBC 발병과 연관된 유전적 소인으로는 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen)과 싸이토키인 등 면역반응에 관여하는 유전자들이 보고되고 있다.^{5,6} 몇몇 환자 대조군 연구에서 요로감염, 화학 물질 노출 등이 PBC와 연관된 것으로 보고하였다. 또한, 일부 세균이나 화학 물질이 AMA 표적 항원인 2-oxoacid dehydrogenase (주로 pyruvate dehydrogenase complex) E2 subunit 구조적으로 유사하여

Received January 14, 2023. Revised January 26, 2023. Accepted January 30, 2023.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김경아, 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 일산백병원 내과

Correspondence to: Kyung-Ah Kim, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea. Tel: +82-31-910-7872, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: kakim@paik.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-6407>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

자가면역반응을 유발한다는 연구도 있다.⁷ 여성의 발병률이 압도적으로 높은 점을 고려할 때 에스트로겐이나 X염색체가 발병 기전에 관여할 것으로 추정된다. PBC 환자에서 말초혈액 백혈구의 X염색체가 단일염색체(monosomy)로 존재하는 비율이 높다는 연구가 있으며, X염색체에 위치하는 면역관용 유전자의 소실이 PBC 발병에 기여할 것으로 추정된다.⁷

진 단

원인불명의 담즙정체가 있을 때에는 반드시 PBC를 감별 진단해야 한다. PBC는 담즙정체형 생화학검사 이상, AMA나 PBC 특이 항핵항체(ANA) 양성, 특징적인 간조직 소견 중 두 가지 이상을 만족할 때 진단할 수 있으며 약제에 의한 담즙정체, 침윤성 질환, 간의 담관폐쇄 등을 배제하여야 한다(Fig. 1).⁸

1. 생화학검사 이상

PBC에서 가장 전형적인 생화학 검사 이상 소견은 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase)와 감마글루타미드 전이효소(gamma-glutamyl transferase)의 상승이다. 아미노전이효소(aminotransferase)의 경미한 상승과 면역글로불린 M (immunoglobulin M) 상승이 동반될 수 있다. 간경변증이 없는 환자에서 알칼리인산분해효소 상승 정도는 조직학적 염증 및 담관 손상의 정도와 비례한다. 질병이 진행하면 빌리루빈 상승, 알부민 저하, 혈소판감소 등이 발생할 수 있다. 담즙정체로 인하여 혈중 콜레스테롤이 상승할 수 있다.⁸⁻¹⁰

2. 자가 항체

AMA는 PBC 진단 특이도가 높아 PBC의 95%에서 AMA가 양성인 반면, 정상인에서 양성률은 1% 미만이다. AMA의 표적 항원은 미토콘드리아 내막에 존재하는 2-oxoacid dehydronase의 E2 subunit이다.⁶ 대체로 간접면역형광법으로

검사하나 표적 항원에 대한 ELISA 검사도 시행할 수 있다. PBC의 약 5-10%에서는 AMA가 음성이며 AMA 유무에 따라 질환의 특성이 다르지 않다.

PBC 환자의 30-50%에서 ANA가 검출될 수 있는데, 그 중 anti-gp210 및 anti-sp100은 PBC 특이 항체이다.¹¹ 면역형광 검사에서 anti-gp210은 핵주위 가장자리(perinuclear rims)에 anti-sp100은 nuclear dots 양상으로 염색된다. PBC 특이 ANA가 존재할 경우에는 예후가 나쁜 것을 알려져 있다.¹² PBC 특이 ANA는 ELISA나 면역블롯법으로 검사할 수 있으나, 아직 국내에서는 PBC 특이 ANA 검사를 임상에서 이용할 수 없다.

3. 간조직 소견

PBC의 조직학적 특징은 주로 소엽사이(interlobular) 담관을 침범하는 만성 비화농성 담관염이다. 조직학적 진행에 따라 4단계로 구분할 수 있다. 병변이 문맥내에 국한된 경우를 1기, 문맥주위로 파급되어 경계면 간염(interface hepatitis)을 보이면 2기, 격막섬유화(septal fibrosis) 소견이 존재하면 3기, 간경변증으로 발전하면 4기로 정의한다.⁸⁻¹⁰

특징적인 생화학검사 및 AMA 양성 소견으로 PBC 진단이 가능하기 때문에 조직 검사의 역할이 줄어들고 있다. 그러나, 조직 소견을 통하여 병기에 대한 정보를 얻음으로써 예후를 예측할 수 있고, 자가면역간염과의 중복 중후군이나 비알콜지방간염 등과 감별할 수 있다.

치 료

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 PBC의 일차 치료제이다(Fig. 2). UDCA는 인체 담즙산의 약 2%를 차지하며, 담즙 분비를 촉진하고, 염증 및 세포자살(apoptosis)을 억제한다. 적정 치료용량은 13-15 mg/kg/day이며, 부작용이 드문 안전한 약제로 평생 투여해야 한다. 간기능이나 신기능 저하에 따른 UDCA 용량 조절이 필요하지 않다.⁸⁻¹⁰

치료 효과는 대부분의 예에서 6-9개월 내에 나타난다. 투약 6개월에서 1년째 생화학 검사의 호전(알칼리인산효소, 빌리루빈 등)으로 치료 효과를 판정하며,¹³⁻¹⁹ UDCA 치료 전후 생화학검사 등을 이용하여 치료 반응과 예후를 예측하는 점수 체계도 개발되어 있다(Table 1).^{20,21} 치료 효과가 있는 예에서는 장기 예후가 우수하여, UDCA 치료는 생존율을 향상시키고 간이식의 필요성을 감소시키며 정맥류 발생을 억제한다. 그러나, PBC 환자의 약 40%는 UDCA 투여 후 불충분한 치료 반응을 보인다.

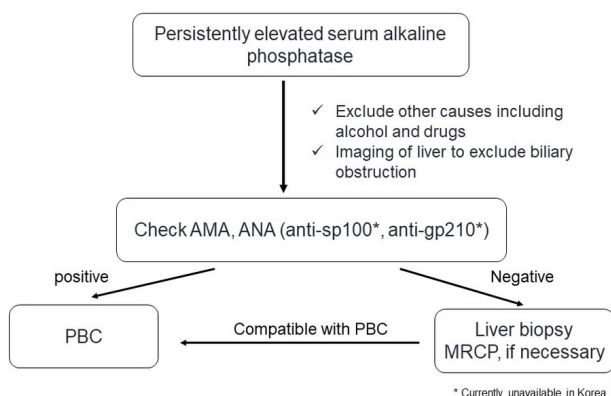


Fig. 1. Diagnostic algorithm for primary biliary cholangitis (PBC). MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography.

2. Fibrate

Fibrate는 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) 유도체로 고중성지혈증 치료제로 승인되어 사용되고 있다. PPAR은 α , δ , γ 의 세 가지 이성질체가 존재하는데 bezafibrate는 범 PPAR 유도체(pan-PPAR agonists)이고 fenofibrate는 PPAR- α 유도체이다. PPAR- α 는 담즙산 합성 및 대사, 인지질 분비, 염증조절에 관여하며 PPAR은 δ , γ 는 항염증 작용뿐 아니라 지질과 당대사에 관여한다.

UDCA에 불완전한 치료 반응을 보인 PBC 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 위약군+UDCA 투여군에 비해 bezafibrate (400 mg)+UDCA 투여군은 치료 24개월째 유의하게 높은 생화학 반응을 보였으며, 가려움증도 호전되었다.²² PBC 환자에서 fenofibrate의 효과를 평가한 메타분석에서 UDCA에 불충분한 반응을 보인 PBC 환자에서 fenofibrate를 추가하였을 때 69%에서 완전 생화학 반응에 도달한다고 보고하였다.²³ 그러나, fibrate 제제는 국내외에서 아직 PBC 치료제로 정식 허가를 받지 못한 상태이다. Fibrate의 부작용으로 혈청 creatinine 상승, 간기능 이상, 근육통 등이 보고되어 있으며¹⁰ 비대칭성 간경변증 환자에서 임상 연구가 부족하므로 금기이다.⁸

3. Obeticholic acid

Obeticholic acid는 인체 내 존재하는 ethyl-chenodeoxycholic acid의 활성 유도체로 간 및 소화관에 풍부하게 존재하는 핵수용체인 farnesoid X receptor를 활성화시킨다. Farnesoid X receptor는 담즙 생성 억제, 염증 조절 및 간섬유화 억제 작용을 한다.²⁴

UDCA에 불완전한 반응을 보인 PBC 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 obeticholic acid+UDCA 군은 위약+UDCA군에 비해 유의하게 높은 생화학 반응을 보였다 (45% vs. 10%).²⁵ 가장 흔한 부작용은 용량의존성 가려움증이며 비

대칭성 간경변증 환자에서는 금기이다. 미국과 유럽에서는 obeticholic acid가 UDCA에 불충분한 반응을 보이는 PBC의 2차 치료제로 승인되었으나 국내에는 출시되지 않아 현재 사용할 수 없다.

4. Budesonide

Budesonide를 추가 투여하면 PBC 환자의 간조직 소견과 생화학 검사가 호전된다는 소규모 연구가 있었으나,²⁶ 최근 시행된 UDCA에 불충분한 반응을 보인 PBC 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구에서 budesonide를 UDCA와 함께 사용하였을 때 위약군에 비해 생화학 검사는 유의하게 호전되었으나 조직 소견 호전은 없다고 보고하였다.²⁷

간경변 환자에서는 초회 통과 효과(first-pass effect)로 인해 budesonide의 혈중 농도가 증가하고 부작용의 위험이 커지므로 일반적으로 권고되지 않는다.

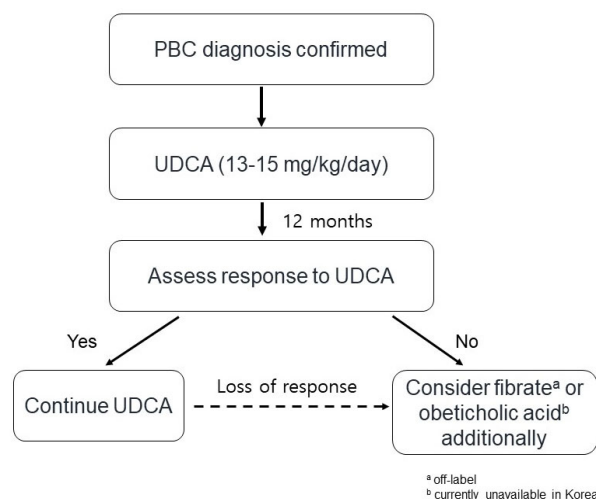


Fig. 2. Treatment algorithm for primary biliary cholangitis (PBC). UDCA, ursodeoxycholic acid.

Table 1. Definition of Biochemical Response to UDCA

Criteria	Time (mo)	Definition
Rochester ¹³	6	ALP < 2 × ULN
Ehime ¹⁴	6	Decrease in GGT ≥ 70% of pretreatment level or GGT ≤ 1 × ULN
Paris I ¹⁵	12	ALP < 3 × ULN, AST < 2 × ULN and bilirubin ≤ 1 mg/dL
Barcelona ¹⁶	12	Reduction in ALP 40% from baseline value or normalization of ALP
Rotterdam ¹⁷	12	Normalization of bilirubin and albumin concentrations
Paris II ¹⁸	12	ALP and AST ≤ 1.5 × ULN and normal total bilirubin
Toronto ¹⁹	24	ALP < 1.67 times ULN
Continuous scoring system		
GLOBE ²⁰	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 months. Age at baseline
UK-PBC ²¹	12	Bilirubin, ALP, and AST or ALT at 12 months. Albumin and platelet count at baseline

UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal.

5. 간이식

간이식은 비대상성 간경변증이나 간부전 환자에서 유일하게 효과적인 치료법이다. PBC에서 간이식의 성적은 매우 우수하여 5년 이식편 생존율이 85%로 보고된다. 5년 및 10년 이식 후 재발률은 각각 22%와 36%였고,²⁸ UDCA 투여가 이식 후 PBC 재발을 낮출 수 있다는 보고가 있다.²⁹

동반 증상 및 합병증의 치료

1. 동반 증상

PBC 환자의 20-70%에서 가려움증이 동반된다. UDCA는 대체로 소양증을 완화시키지 못한다. Cholestyramine 등의 담즙산제거제가 일차 약제이며 UDCA와 동시 투여하면 흡수를 저해할 수 있으므로 4시간 정도의 간격을 두고 투여한다. 담즙산제거제 투여 후에도 가려움증이 지속되면, rifampicin이나 opiate 길항제인 naltrexone을 사용할 수 있다. 이상의 치료가 효과적이지 않을 경우에는 sertraline 등의 항우울제를 사용할 수 있다.⁶ 최근 임상 연구에서 fibrates도 가려움증을 호전시키는 것으로 보고되었다.²²

PBC 환자의 다수에서 안구구강건조증(sicca syndrome)이 동반되므로 이에 대한 평가 및 대증적 치료가 필요하다.

2. 간 외 합병증

PBC 환자에서는 골감소증, 골다공증 발생 및 골절 위험이 증가하며, 담즙정체가 심하거나 진행된 간질환이 동반된 경우 및 폐경기 여성에서 위험이 더욱 증가한다. 따라서 PBC 진단 시 골밀도검사를 시행하고 골밀도 감소 정도 및 골다공증 위험 요인에 따라 정기적으로 골밀도검사를 추적해야 한다. 모든 PBC 환자에서 칼슘 및 비타민D 투여가 권장된다. 골다공증이 동반된 PBC 환자는 bisphosphonate로 치료한다.⁸⁻¹⁰

황달이 있는 환자에서는 지용성 비타민 A, D, K를 측정하고 부족할 경우 적절히 보충해야 한다.^{8,9}

3. 문맥압 항진증 및 간세포암

간경변증이 의심되는 예에서는 정맥류 선별을 위하여 상부 위장관 내시경을 1-3년 주기로 시행하며 내시경 주기는 정맥류의 중증도에 따라 조절한다.

PBC 환자의 간세포암 발생률은 1,000인년당 2.4-6.6명으로 보고되었으며, 남성과 진행된 간질환이 간세포암 발병의 위험요인이었다. 따라서 간경변증을 동반한 PBC 환자에서는 다른 원인의 간경변증과 동일하게 복부초음파와 알파태아단백으로 간암 선별검사를 시행한다.^{9,10}

결론

PBC는 중년 여성에 호발하는 만성담즙정체를 보이는 자가면역간질환이다. 약물이나 담관 폐쇄 등의 다른 원인 없이 알칼리인산분해효소가 상승하는 담즙정체형 간기능 검사 이상을 보일 경우에는 PBC를 감별 진단해야 한다. 대부분의 환자에서 항미토콘드리아 항체 양성으로 확진할 수 있으며, 항미토콘드리아 항체 음성이거나 중복증후군이 의심되면 간생검을 통한 조직 진단이 필요하다. UDCA (13-15 mg/kg/day)가 일차 치료이다. UDCA 치료 6-12개월째 치료 반응을 평가하여 불충분한 반응을 보일 경우 2차 치료제 추가를 고려해야 한다.

REFERENCES

- Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335:1570-1580.
- Lu T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1423-1434.
- Kim KA, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong SH. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:154-162.
- Kim KA, Choi HY, Jang ES, Ki M, Jeong SH. Population-based epidemiology and outcomes of primary biliary cholangitis in South Korea from 2009 to 2019. *Hepatol Int* 2022;16(Suppl 1):S300. Abstract no. PP-1060
- Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al.; PBC Consortia; Canadian PBC Consortium; Chinese PBC Consortium; Italian PBC Study Group; Japan-PBC-GWAS Consortium; US PBC Consortium; UK-PBC Consortium. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: Novel risk loci and candidate drugs. *J Hepatol* 2021;75:572-581. Erratum in: *J Hepatol* 2022;76:489. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Jan 11. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.001.
- Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:48-63.
- Chen R, Tang R, Ma X, Gershwin ME. Immunologic responses and the pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis* 2022;26:583-611.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
- Chen S, Duan WJ, You H, Ma X, Jia JD. [Recommendations of APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022;30:196-198. Chinese.

11. Granito A, Muratori P, Muratori L, et al. Antinuclear antibodies giving the 'multiple nuclear dots' or the 'rim-like/membranous' patterns: diagnostic accuracy for primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1575-1583.
12. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118-127.
13. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999;19:115-121.
14. Azemoto N, Abe M, Murata Y, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009;44:630-634.
15. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
16. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720.
17. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al.; Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-1287.
18. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-1367.
19. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-2194.
20. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al.; Global PBC Study Group. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812.e4.
21. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al.; UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-950.
22. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
23. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, Poupon R, Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:296-306.
24. Laschtowitz A, de Veer RC, Van der Meer AJ, Schramm C. Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *United European Gastroenterol J* 2020;8:667-674.
25. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al.; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
26. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
27. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinkas L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* 2021;74:321-329.
28. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al.; Global PBC Study Group. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology* 2019;156:96-107.e1. Erratum in: *Gastroenterology* 2020;158:288.
29. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-1458.