

# 알코올성 간염 환자에서 확인된 담즙세관항체 1예

## Case of Bile Canalicular Antibody in a Korean Patient with Alcoholic Hepatitis

김수현<sup>1</sup> · 전래희<sup>1</sup> · 김신규<sup>1</sup> · 최호순<sup>2</sup>

Soo-Hyun Kim, M.D.<sup>1</sup>, La-He Jearn, M.D.<sup>1</sup>, Think-You Kim, M.D.<sup>1</sup>, Ho-Soon Choi, M.D.<sup>2</sup>

한양대학교병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 소화기내과<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Gastroenterology<sup>2</sup>, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Bile canalicular antibody (BCA) was first reported in 1969. Many studies of BCA were performed in the 1970s and 1980s and revealed that BCA has a highly positive rate in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis (PBC). These studies suggested that BCA can be useful in the diagnosis of these liver diseases. However, BCA is almost negative in patients with alcoholic hepatitis. We report a case of BCA in a 50-yr-old woman with a history of heavy alcohol consumption. The patient's serum levels of aspartate transaminase and alanine transaminase were increased, leading to a diagnosis of alcoholic hepatitis. The patient was evaluated for liver disease. Anti-mitochondria antibody, anti-smooth muscle antibody, and anti-liver kidney microsomal antibody tests were conducted, yielding negative results. However, during this testing process, the patient's serum was incidentally found to be positive for BCA at a titer of 1:160. This is the first case report of BCA in Korea.

**Key Words:** Autoantibody, Bile canalicular antibody, Alcoholic hepatitis

### 서론

담즙세관은 간장에 존재하는 지름 약 1  $\mu\text{m}$ 의 매우 가느다란 관으로 간세포들 사이의 홈(groove)에 위치하므로 정형화된 형태는 없으며, 한 사람당 수천 개를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 담즙세관에 대한 항체, 즉 bile canalicular antibody (BCA)는 1969년 Diederichsen에 의해 만성간염 환자에게서 검출되는 것으로 밝혀져[1] 1970년대와 80년대에 활발히 연구가 되었으나, 그 이후로는 크게 다루어진 바가 없다. MacSween 등[2]에 따르면 이 항체는 원발성담즙성간경화나 간염과 밀접한 관계가 있다고 밝혔으며, 각각의 질환에서 양성률은 35%, 38% 정도라고 보고하였다. 이외에 Kurki 등[3]의 보고에서도 원발성담즙성간경화와 만성간염에

서 양성률이 각각 27%, 50%에 달하는 것을 확인할 수 있었다. 이에 따라 BCA는 만성활동성간염의 진단에 있어서 유용한 지표가 된다고 주장하고 있다[3, 4].

Diederichsen 등[4]은 질환을 좀 더 세분화하였고, 이 연구에서는 만성활동성간염의 77%, 그 외 간질환의 11%, 그리고 정상인의 3%에서 항체가 검출되었지만 알코올성간염에 해당하는 12예는 모두 항체 음성으로 확인되었다고 한다. 본 연구는 알코올성간염 환자에서 위의 간 조직을 기질로 한 간접면역형광법으로 간세포 사이에 위치한 담즙세관벽에 강하게 형광반응을 나타내는 BCA가 검출되어 보고하는 바이다.

### 증례

환자는 50세 여성으로 2012년 고혈압을 진단받고 약물치료 중이며, 2015년 3월 타 의원에서 시행한 혈액검사상 간염이 의심된다는 설명을 듣고 자세한 검사 및 치료를 위해 내원하였다. 고혈압 외에 기저질환이나 약물복용력은 없었으나, 1주에 2-3회, 소주 1병의 음주력이 있었다.

본원에 처음 내원한 2015년 4월에 시행한 화학검사는 아스파라진산 아미노전이효소(aspartate transaminase, AST) 16 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(alanine transaminase, ALT) 19 IU/L, 알칼리성 인산가수 분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 72 IU/L, 감마 글루타밀 전이효소(gamma-glutamyl transferase, GGT) 19 IU/L였다.

**Corresponding author:** Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center,  
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea  
Tel: +82-2-2290-8980, Fax: +82-2-2290-9193, Email: tykim@hanyang.ac.kr

Received: March 7, 2016

Revision received: July 13, 2016

Accepted: July 28, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2017, Laboratory Medicine Online

© 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.

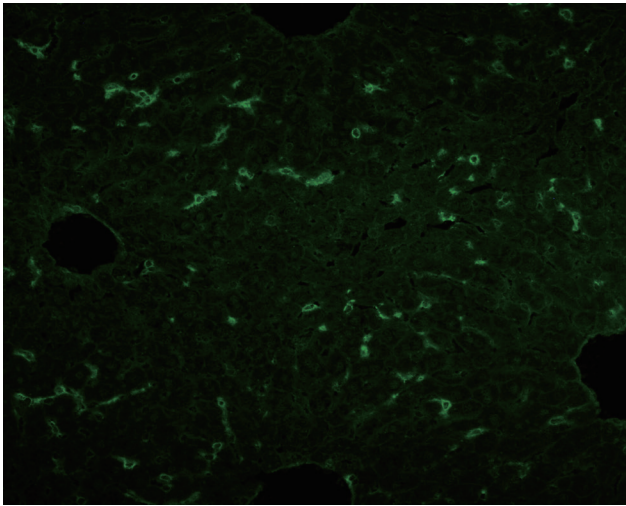


Fig. 1. Immunofluorescent pattern of bile canalicular antibodies (BCAs) on a mouse liver section. BCAs are stained at the wall of bile canaliculi located between hepatocytes (x200, fluorescein isothiocyanate).

B형 간염 바이러스 검사 결과는 B형 간염 표면항원(HBs Ag)은 음성, B형 간염 표면항체(HBs Ab)는 양성, B형 간염 핵심항원에 대한 항체(HBc Ab)는 양성, C형 간염 바이러스에 대한 항체(HCV Ab) 검사 결과는 음성이었으며, 복부 초음파 검사에서는 거친 에코 음영을 보이는 이상소견이 관찰되었다. 추적관찰 중 2016년 1월 소화기센터를 재방문하여 시행한 화학검사에서 AST/ALT 72/103 IU/L로 상승된 소견이 관찰되어 음주력을 토대로 알코올성간질환으로 진단되었다. 그 외 화학검사는 총빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접빌리루빈 0.3 mg/dL로 정상범위였다. 이 당시 시행한 면역학적 검사에서 anti-nuclear antibody (ANA), anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-liver kidney microsomal (LKM) antibody 그리고 anti-smooth muscle antibody (ASMA)는 모두 음성이었으나, 쥐의 간 조직을 기질로 이용한 간접면역형광검사에서 간세포 사이에 밝게 형광반응을 나타내는 BCA가 1:160의 역가로 관찰되었다(Fig. 1). 환자는 금주와 약물치료(Legalon®, Godex®)를 시행하고, 4주 후 시행한 추적검사에서 AST/ALT 20/12 IU/L로 호전된 양상을 보였고, BCA는 1:20의 역가로 관찰되었다.

## 고 찰

BCA는 간조직 내 담즙세관벽에 존재하는 항체로, 만성활동성 간염과 원발성담즙성간경화에서 높은 양성률을 가지는 것으로 알려져 있다. 하지만 BCA가 발병기전에서 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 현재까지도 명확히 밝혀지지 않았다. 다만, 보체와 결합하여 세포막을 용해시키는 작용을 유발하는 것으로 추측되고 있다[5]. 1980년대 이후 학자들의 관심이 점차 줄어들게 됨에 따라 우

리나라에 소개되지는 못한 것으로 여겨진다. 따라서 본 증례가 환자의 혈청에서 BCA가 검출된 국내 첫 번째 보고 사례이다.

앞에서 언급된 선행 연구들의 대상군은 유럽인으로, BCA의 양성률을 한국인에게 적용시키기에는 근거가 부족하다. 본 저자들은 간질환을 앓고 있는 환자를 대상으로 매년 수백 건 이상의 AMA, ASMA, LKM antibody 검사를 시행하고 있으나 해당 항체가 검출된 경우는 처음이기 때문에 양성률이 낮을 것으로 추측하고 있다. 그 원인으로는 인종, 검사방법, 기질 등의 차이가 있을 수 있으며, 향후 흥미로운 연구의 대상이 될 수 있을 것이다.

BCA의 검출 방법으로는 동물의 간 조직을 기질로 사용한 간접면역형광법, 단클론항체를 이용한 면역화학염색법, 면역혼탁법 등이 있다. 본 저자들은 환자의 혈청을 쥐의 간 조직을 기질로 사용한 간접면역형광법으로 AMA, ASMA, LKM antibody 검사를 시행하던 중 우연히 발견한 사례이다.

본 증례에서 환자는 HBs Ag은 음성, HBs Ab는 양성, 그리고 HBc Ab는 양성을 보여 과거에 HBV 감염 후 회복된 지가 오래된 상태인 것을 알 수 있다. 금주 후 BCA의 역가가 줄어든 것을 토대로 판단해 보았을 때, 본 증례에서 관찰된 BCA는 HBV 감염보다는 알코올로 인해 유발된 것으로 보는 것이 타당하다. 알코올을 섭취하면 대부분 간으로 흡수되며, 탈수소효소에 의해 대사되어 아세트알데히드가 생성된다. 이러한 아세트알데히드는 대사되면서 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 발생하거나 여러 단백질 및 microtubules 등과 결합해 부가물을 만들어 물질 흡수나 단백질작용을 방해하고 새로운 항체를 형성하여 면역반응을 일으켜 간손상을 유발한다[6]. BCA 형성 과정은 정확히 알려진 바가 없지만, 이에 대해 잠재력을 가지고 있는 특징인에서 알코올 섭취로 인해 활성산소 형성 등으로 자극되어 생성되는 것으로 추측할 수 있다.

담즙세관 내에는 물질교환을 위한 여러 통로들이 존재한다. 이중 가장 잘 알려진 bile salt export pump (BSEP)는 세관과 간세포 간의 담즙이동에 이용되는 통로로[7], 이에 대한 항체가 존재할 경우 본 증례와 마찬가지로 간접면역형광법에서 담즙세관벽에 형광반응을 띄게 된다[8]. 형광양상의 유사성으로 보았을 때 BSEP에 대한 항체는 BCA의 한 종류로 볼 수 있다. 이러한 BSEP에 대한 항체가 존재할 경우 담즙정체성 질환의 위험도가 높아지며, 특히 간이식을 받을 경우 심한 BSEP 결핍이 발생하여 결국엔 말기간질환(end-stage liver disease)에 빠질 위험이 있다[8]. BSEP에 대한 항체와 관련된 질환으로는 담즙정체성 질환인 원발성담즙성간경화, 원발성경화성담관염, 그리고 진행성가족성간담즙정체증 제2형 등이 대표적인 질환이지만[7-9], 급·만성 간염이나 알코올성간염과의 연관성에 대해서는 잘 알려지지 않았다. 본 증례 환자의 경우 황달과 가려움 등의 증상은 보이지 않았고, 총빌리루빈과 직접빌리루빈은 각각 0.7 mg/dL, 0.3 mg/dL로 정상범위 내에 있으므로 담즙정체의

가능성은 희박하다. 하지만 담즙세관에 존재하는 통로는 비단 BSEP 뿐만 아니라 여러 개가 존재한다. 그들 중 multidrug-resistance protein 3는 담즙뿐만 아니라 유기음이온(organic anion)의 운반체 역할도 수행하여 해독작용을 담당한다[10]. 여기에 이상이 있을 경우 간장에 인지질(phospholipid)의 축적이 발생할 수 있으며[11], 담즙 정체에 관련된 증상이나 빌리루빈의 상승은 잘 나타나지 않는다. 이러한 경우 담즙세관보다는 인접한 간세포에 위해를 끼칠 수 있으며, 본 증례의 경우도 담즙정체성 질환이 아닌 점을 고려해 보았을 때, BCA의 발병기전에서 역할을 밝히기 위해 알코올성간염, 급만성간염 등 다각도의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

알코올성간염의 진단은 열, 피로, 복수 등의 특징적인 증상이나 음주력, 그리고 AST, ALT, 빌리루빈 등의 검사실 소견을 토대로 이루어진다. 진단을 위한 간생검이 추천되지만 침습적인 방법이기 때문에 실제 임상에서 시행되기 어려우며, 간생검 없이 검사수치들만으로 진단을 하였을 경우 오진율이 30%에 이른다[12]. 정확한 진단과 예후판정을 위해 alcohol-non-alcohol index (ANI)가 사용되기도 하며[13], 조직학적으로 scoring system이 개발되었고[14], 이 외에 비만도, 인슐린내성 등의 정보도 이용하고 있다[15]. 질환의 예후판정에 있어서는 Maddrey's discriminant function, The Model for End-Stage Liver Disease (MELD), the age-bilirubin-INR-creatinine (ABIC) score, the Lille model 등 여러 모델들이 개발되었다[16-19]. 이렇듯 여러 모델들이 사용되고 있지만 한계가 있어, 현재로서는 확정된 진단기준과 알고리즘이 요구되는 실정이다[12].

본 증례는 알코올성간염 환자에서 위의 간 조직을 기질로 한 간 접면역형광법으로 BCA의 검출을 국내 최초로 보고한 증례이다. BCA는 AMA, ASMA, LKM antibody 검사를 위한 키트에서 우연히 발견할 수 있는 항체이다. 하지만 정식검사항목이 아니며, 검사자들의 관심도 미미하여 이를 발견하기가 수월하지는 않다. 앞으로 BCA에 관심을 가지고 신중하게 관찰한다면 더 많은 증례를 확인할 수 있을 것이고, 이를 토대로 특정 질환군의 연관성도 살펴볼 수 있으며, 더 나아가 정식검사항목으로 채택될 수도 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

담즙세관항체(Bile canalicular antibody, BCA)는 1969년에 처음 소개되었다. 1970년대와 80년대에 시행된 많은 연구들은 이 항체가 만성활동성간염과 원발성담즙성간경화 환자에서 높은 양성을 보인다고 밝혔다. 이를 근거로 BCA가 여러 간질환의 진단에 유용할 것으로 주장하였다. 그러나, BCA는 알코올성간염 환자에서는 흔히 관찰되지 않는다. 저자들은 알코올성간염 환자에서 관찰된 한국에서의 BCA양성인 첫 사례를 보고하고자 한다. 환자는

주 3회, 소주 1병의 음주력이 있는 50세 여성으로 AST, ALT가 상승하여 음주력을 토대로 알코올성 간염으로 진단되었다. 면역학적 검사에서 AMA, ASMA, LKM antibody는 모두 음성을 보였으나, 검사를 시행하던 중 우연히 BCA가 1:160의 역가로 관찰되었다. 본 사례를 시작으로 앞으로 신중히 BCA를 검출하고자 하는 시도가 이뤄진다면, 더 많은 증례를 발견할 수 있는 계기가 되어 특정 질환군과의 연관성 등을 연구할 수 있을 것으로 기대할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

1. Diederichsen H. Hetero-antibody against bile canaliculi in patients with chronic, clinically active hepatitis. *Acta Med Scand* 1969;186:299-302.
2. MacSween RN, Armstrong EM, Gray KG, Mason M. Bile canalicular antibody in primary biliary cirrhosis and in other liver diseases. *Lancet* 1973;1:1419-21.
3. Kurki P, Miettinen A, Linder E, Pikkarainen P, Vuoristo M, Salaspuuro MP. Different types of smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis: their diagnostic and prognostic significance. *Gut* 1980;21:878-84.
4. Diederichsen H, Riisom K, Andersen I, Hage E. Antibodies to isolated hepatocytes in chronic active liver disease. Identification and diagnostic significance of bile canalicular antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:146-50.
5. Fischer JT, Petz LD, Garratty G, Cooper NR. Correlations between quantitative assay of red cell-bound C3, serologic reactions, and hemolytic anemia. *Blood* 1974;44:359-73.
6. Tuma DJ and Klassen LW. Immune responses to acetaldehyde-protein adducts: Role in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;103:1969-73.
7. Stieger B, Meier Y, Meier PJ. The bile salt export pump. *Pflugers Arch* 2007;453:611-20.
8. Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Doforno R, Yáñez F, Diaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:1359-67.
9. Pauli-Magnus C and Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S103-10.
10. Borst P, de Wolf C, van de Wetering K. Multidrug resistance-associated proteins 3, 4, and 5. *Pflugers Arch* 2007;453:661-73.
11. Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, Groen AK, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile

- and to liver disease. *Cell* 1993;75:451-62.
12. Torok NJ. Update on alcoholic hepatitis. *Biomolecules* 2015;5:2978-86.
13. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:1057-63.
14. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abralles JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231-9.
15. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
16. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-90.
17. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
18. Dominguez M, Rincón D, Abralles JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
19. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.