

하시모토 갑상선염 환자에서 간 생검으로 진단된 자가면역성 간염 1예

가천의과학대학교 의학전문대학원 내과학교실

이영준 · 성지윤 · 김세현 · 이현승 · 김연수 · 이시훈 · 박이병

A Case of Hashimoto's Thyroiditis Accompanied by Autoimmune Hepatitis Diagnosed with Liver Biopsy

Young Jun Lee, Ji Yoon Sung, Sei Hyun Kim, Hyon Seung Yi, Yun Soo Kim, Sihoon Lee, Ie Byung Park

Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science

ABSTRACT

Autoimmune thyroid diseases, including Hashimoto's thyroiditis (HT), are common organ-specific autoimmune disorders that often occur in conjunction with other autoimmune diseases. Autoimmune hepatitis (AIH) is a relatively rare disease of unknown etiology. In this condition, progressive destruction of the liver parenchyma occurs. Without proper treatment with immunosuppressive agents, such as prednisone and azathioprine, this condition leads to cirrhosis and liver failure. Timely detection and appropriate treatment of the AIH is prerequisite for the long-term survival of affected patients. We report here a case of HT accompanied by AIH confirmed by liver biopsy. On the basis of this case report, we suggest that, a sustained elevation of aminotransferases refractory to thyroid dysfunction correction should result in a liver biopsy to differentiate AIH from other forms of liver dysfunction or secondary to thyroid disorders. Treatment should commence promptly. (*J Korean Endocr Soc* 24:287~292, 2009)

Key Words: autoimmune hepatitis, Hashimoto's thyroiditis, liver biopsy

서 론

하시모토 갑상선염을 비롯한 자가면역성 갑상선질환은 기관 특이적인 자가면역질환으로 유전적 요인과 환경적 요인이 발병에 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다[1,2]. 자가면역성 갑상선질환에 이환된 환자는 다른 자가면역성 질환이 동반되어 발병할 가능성이 높은 것으로 알려져 있는데, 자가면역성 간염도 그 중 하나이다[3]. 그러나, 하시모토 갑상선염 환자에서 자가면역성 간염이 동반되어 발생하는 기전과 유병률에 대해서는 충분한 연구가 부족한 상태이다[1]. 자가면역성 간염은 60여 년 전 Waldenström에 의해 처음 보고된 질환으로, 바이러스 감염이나 약물에 의한 간손상의 증거가 없고, 고감마글로불린혈증, 자가항체 출현을 보이며

간 조직 내의 림프구의 침윤으로 만성 간염 및 간경변을 유발하는 질환이다[4]. 간세포에 대한 숙주 면역체계의 면역관용(self tolerance)의 기전이 상실되어 자신의 간세포를 외부에서 들어온 항원으로 판단하여 면역세포에 의하여 간세포가 파괴되어 발생하는 것으로 생각되고 있다[5]. 간세포에 발현되는 항원과 비슷한 외부항원의 자극에 의하여 세포면역체계의 혼란이 발생되고 림프구가 과다하게 생성되어 간세포를 파괴함으로써 발병되며 여기에 유전적인 소인이 함께 작용할 것으로 생각되고 있다[6]. 자가면역성 간염은 진단 당시 이미 간경변증으로 진행되어 있거나 장기간 치료해도 재발이 많고 간경변증으로 잘 진행되는 질환이지만, 조기 발견 시 적절한 치료를 통해 장기생존율을 향상시킬 수 있기 때문에 조기에 진단하는 것이 매우 중요하다[7]. 저자들은 하시모토 갑상선염으로 진단받은 46세 여자에서 간 생검을 통해 자가면역성 간염을 진단하고 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2009년 8월 7일

통과일자: 2009년 10월 14일

책임저자: 이시훈, 가천의과학대학교 의학전문대학원 내과학교실

증 례

환 자: 박 O 자, 46세 여자

주 소: 2개월동안 지속된 식욕부진 및 극심한 피로감

현병력: 1년 전, 건강 검진에서 우연히 혈청 갑상선자극호르몬의 상승이 발견되어 시행한 갑상선 기능검사와 자가 항체검사서 하시모토 갑상선염에 의한 갑상선 기능저하증으로 진단받고 Levothyroxine (Synthyroid®) 0.15 mg/day를 복용하고 있던 중 2개월 전부터 극심한 피로감과 식욕부진을 호소하며 내원하였다.

가족력: 자가면역성 갑상선질환을 포함한 자가면역질환의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 신장 164 cm, 체중은 66.4 kg였고, 혈압은 118/69 mmHg, 맥박 65회/분, 체온은 36.6℃였다. 급성 병색을 보였고, 결막은 창백하지 않았다. 전경부의 갑상선은 단단하였으나 특별히 촉진되는 종물은 없었다. 정맥의 울혈이나 림프절 비대 소견은 없었고, 흉부의 진찰 소견은 정상이었으며, 복부에 간 비대, 비장 비대의 소견은 없었고, 종물은 촉진되지 않았다. 하지의 함몰부종은 없었고 기타 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 13.9 g/dL, 헤마토크릿 41.7%, 백혈구 5,660/mm³, 혈소판 309,000/mm³였고, 혈청 생화학검사에서 혈액요소질소 16.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 아스파르트산아미노전이효소 769 IU/L (0~40 IU/L), 알라닌아미노전이효소 302 IU/L (5~40 IU/L), 감마글루타밀전달효소 218 IU/L (0~45 IU/L), 알칼리인산분해효소 118 IU/L (35~123 IU/L), 총단백 7.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 1.6 mg/dL (0.2~1.2 mg/dL), 감마글로불린 G 1,299 mg/dL (680~1,620 mg/dL), 감마글로불린 A 159 mg/dL (84~438 mg/dL), 감마글로불린 M 131 mg/dL (57~288 mg/dL)이었으며, 혈청 전해질검사에서 나트륨, 칼륨, 염소가 각각 148 mEq/L, 3.9 mEq/L, 106 mEq/L였고, 칼슘 8.2

mg/dL, 인 3.9 mg/dL였다. 소변검사는 이상 소견이 없었다.

갑상선 기능검사 소견: 혈청 갑상선자극호르몬 0.19 micIU/mL (0.17~4.05 micIU/mL), 유리 T4 1.62 ng/dL (0.89~1.78 ng/dL), 총 T3 190.13 ng/dL (80~200 ng/dL), 항갑상선글로불린항체 14.14 unit/mL (0~0.3 unit/mL), 항미크로솜항체 Ab 0.22 unit/mL (0~0.3 unit/mL)이었다.

면역혈청학적 검사 소견: 혈청 바이러스 표지자 검사, 즉 A형 간염항체, B형 간염항원과 항체, C형 간염항체는 음성이었으며, 항핵항체(1:80), 항 이중 DNA 항체(7.42 IU/mL)는 양성이었으나, 항사립체항체(anti-mitochondrial antibody, AMA), 항간-신미크로솜항체(anti liver-kidney microsomal antibody, LKM-1)는 음성이었다.

방사선검사 소견: 갑상선 초음파검사에서 표면이 거칠고, 불규칙한 저에코의 영상으로 하시모토 갑상선염에 합당한 소견을 보이고 있었고(Fig. 1), 복부 초음파검사에서 전반적인 간음영의 증가 및 경도의 지방간 소견을 보였다(Fig. 2).

병리학적 소견: 조직학적 확진을 위해 초음파 유도 하 간

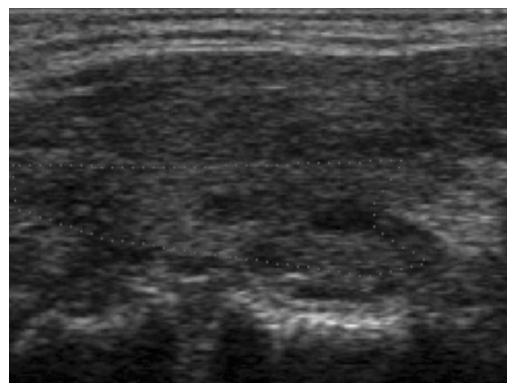


Fig. 1. Ultrasonography of patient's thyroid gland. Irregular and hypoechoic lesions were compatible with Hashimoto's thyroiditis.

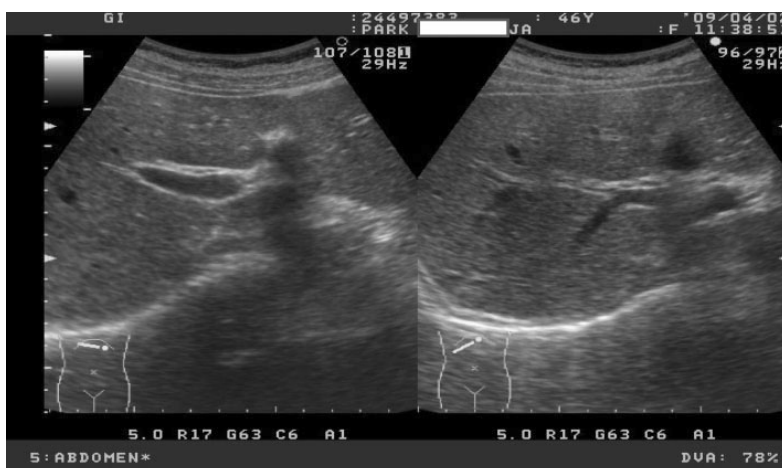


Fig. 2. Ultrasonography of patient's liver. Increased echogenicity was indicative of diffuse liver parenchymal disease.

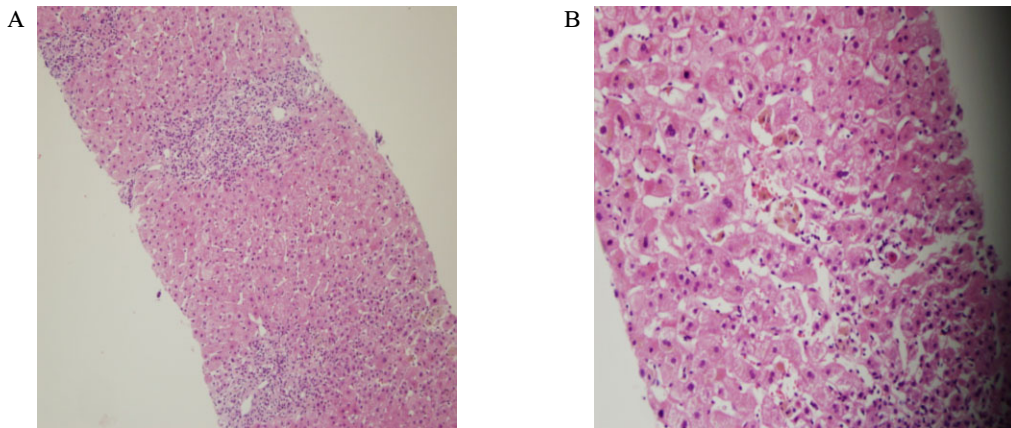


Fig. 3. Pathologic findings of liver biopsy. A. Marked infiltrations of portal and periportal lymphocytes and macrophages were noted, which is a typical finding of chronic hepatic inflammation ($\times 100$). B. Periportal necrosis and portal fibrosis with plasma cell reaction were seen, which is compatible with autoimmune hepatitis ($\times 400$).

생검을 시행하였으며 masson's trichrome, reticulin 염색을 시행하였다. 조직검사에서 문맥, 문맥주변 그리고 간소엽에 중등도 이상의 단핵구 침윤을 나타내는 활동성 만성 간염의 소견을 보이고 있었고, 침윤하는 단핵구의 대부분은 림프구였으며 호산구도 종종 관찰되었으나, 형질세포는 드문 소견이었다. 간소포에서는 초점성 괴사와 호산성체가 관찰되었으며 문맥역에서는 염증세포 침윤 및 세담관의 증식, 변형, 섬유화의 소견이 보였다. 조직검사에서 자가면역성 간염에 합당한 소견으로 자가면역성 간염으로 진단되었다 (Fig. 3).

치료 및 경과: Prednisolone 30 mg/day으로 치료를 시작하였으며 용량을 감량하면서 치료 4주 만에 아스파르트산아미노전이효소 769 IU/L, 알라니아미노전이효소 302 IU/L에서 아스파르트산아미노전이효소 22 IU/L, 알라니아미노전이효소 32 IU/L로 정상화되었고 식욕부진 및 극심한 피로감 등의 증상도 호전되어 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

자가면역성 간염은 1950년 스웨덴 의사 Waldenström에 의해 처음 보고된 질환으로, 바이러스 감염이나 약물에 의한 간손상의 증거가 없고, 고감마글로불린혈증, 자가항체 출현을 보이며 간조직 내의 림프구의 침윤으로 만성 간염 및 간경변을 유발하는 질환이다[4]. 간세포에 대한 숙주 면역체계의 면역관용의 기전이 상실되어 자신의 간세포를 외부에서 들어온 항원으로 판단하여 면역세포에 의하여 간세포가 파괴되어 발생하는 질환으로, 간세포에 발현되는 항원과 비슷한 외부항원의 자극에 의하여 세포면역체계의 혼란이 발생되고 림프구가 과다하게 생성되어 간세포를 파괴함으로써 발병되는 것으로 생각되고 있다[5]. 다른 자가면역질환과 마찬가지로 유전적 배경이 매우 중요한 병인으로 알려져 있는

데, 특정 제2형 주요조직적합복합체를 보유하고 있는 환자에서 자가면역성 간염에 잘 이환되는 것으로 보고되고 있으며 흔히 알려진 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) 형태는 HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQ 등이 있다[8]. 펩타이드계 항원은 제2형 주요조직적합복합체와 연관된 CD4+ T세포에 의해 인지되기 때문에 제2형 주요조직적합복합체는 항원 제공에 중요한 역할을 한다. 외부항원에 노출된 후에 특정 제2형 주요조직적합복합체를 보유하고 있는 환자에서는 자가항원과 분자적으로 유사한 특정 펩타이드를 제공하기 때문에 이 경우 자가항원에 대한 자가면역 반응이 촉발되는 것으로 이해된다[9]. 진단은 각 나라별로 진단 기준이 마련되어 있기도 하지만 우리 나라의 경우 국제 자가면역성 간염 연구회(International Autoimmune Hepatitis Group, IAHG)에서 제정된 스코어링 시스템을 이용하여 진단하는데[10], 최근 간단한 진단 스코어링 시스템이 개발되었다[11](Table 1). 40~60세가 호발 연령으로 대부분 서서히 발병하나 급성 발병 예도 적지 않다. 혈액검사에서 혈청 아스파르트산아미노전이효소와 알라니아미노전이효소가 주로 상승하며, 심한 경우 빌리루빈이 상승하나, 알칼리인산분해효소는 정상이거나 경도의 상승을 보인다[12]. 통상적인 간염바이러스 표지자는 음성이고 혈청 감마글로불린(특히 감마글로불린 G)이 상승하고, 항핵항체, 항平滑근항체, 항간-신미크로솜항체 등 자가항체가 양성이다[13]. 다른 자가면역질환과 동반되어 발생할 수 있고[3](Table 2), 간조직검사에서 다른 간질환을 시사하는 소견이 없이 계면간염과 심한 림프구 및 형질세포 침윤을 관찰할 수 있으나 형질세포 침윤이 드문 경우도 있다[14,15].

자가면역성 간염은 서양에서는 흔한 질환이지만 국내에서는 산발적인 보고만 있고 체계적인 연구는 없는 실정이다. 우리나라는 만성 간질환의 만연 지역으로서 만성 간질환 및 간염에 의한 사망이 총 사망 원인의 약 10%를 차지한다. 그

Table 1. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	1: 40	1
ANA or SMA	1: 80	
or LKM	1: 40	2*
or SLA	Positive	
IgG	Upper normal limit	1
	> 1.10 times upper normal limit	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
(evidence of hepatitis is a necessary condition)	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		> 6: probable AIH
		> 7: definite AIH

* Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points). ANA, anti-nuclear antibody; SMA, smooth muscle antibody; LKM, anti liver-kidney microsomal antibody; SLA, soluble liver antigen; AIH, autoimmune hepatitis.

Table 2. Autoimmune diseases frequently associated with autoimmune thyroid disease

Organ-specific	Non-organ-specific
Autoimmune hepatitis	Systemic lupus erythematus
Celiac disease	Rheumatoid arthritis
Addison's disease	Systemic sclerosis
Vitiligo	Sjogren's syndrome
Type 1 diabetes mellitus	Juvenile chronic arthritis
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	
Pernicious anemia	
Alopecia areata	
Premature ovarian failure	
Multiple sclerosis	
Myasthenia gravis	
Primary biliary cirrhosis	
Goodpasture's syndrome	

러나 우리나라 만성 간질환의 원인으로는 B형 간염 바이러스가 약 70%로 대다수를 차지하고 있고, 약 10~20%는 C형 간염 바이러스에 의한 것이며, 나머지 약 10~20%는 그 원인이 밝혀지지 않고 있다. 현 등[12]은 원인 불명 만성 간질환 환자 197명을 대상으로 한 임상 연구에서 이러한 원인 불명 만성 간질환 환자의 약 6% (여자의 경우는 약 11%)가 자가면역성 간염이 그 원인일 것으로 추정해 볼 수 있으며, 우리나라에서도 원인 불명 만성 간질환의 감별진단에 반드시 자가면역성 간염이 포함되어야 할 것으로 주장하였다.

자가면역성 간염의 38%에서 다른 면역질환이 동반될 수 있으며[16], 원발성 담즙성 경화증이나 원발성 경화성 담관염을 제외하면 자가면역질환 중 하시모토 갑상선염이 가장 빈번하게(10%) 동반될 수 있는 것으로 알려져 있으나[17] 아직 하시모토 갑상선염 환자에서 발생한 자가면역성 간염에 대한 유병률과 기전에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않고 있다. 터키에서 시행한 연구에 따르면, 하시모토 갑상선염으로 진단받은 46명의 환자(남자 44명, 여자 2명) 중

4명(8.69%)에서 자가면역성 간염이 동반된 것으로 조사되어 하시모토 갑상선염 환자의 적지 않은 수에서 자가면역성 간염이 동반되어 있었다[18]. Fas ligand는 활성화된 T 세포에서 발현되며 Fas를 함유하는 세포의 자연사를 유도하는 역할을 하고 있는데, B형 간염항원 유전자 도입 쥐를 대상으로 시행한 실험을 통해 Fas ligand가 간염의 발생에 중요한 역할을 담당하고 있는 사실을 알게 되었다[19]. 한편, 갑상선세포에도 Fas가 발현되며 하시모토 갑상선염에 이환된 갑상선세포의 선택적인 괴사에도 관여하는 것으로 연구되어 자가면역성 간염과 하시모토 갑상선염이 동반될 수 있는 분자생물학적 근거를 제시하고 있다[4].

치료하지 않은 자가면역성 간염의 예후는 매우 다양하여, 스테로이드 등의 면역억제제에 반응을 하는 정도가 예후를 좌우하며, 치료에 반응을 하는 경우 건강한 사람과 다름이 없으나 반응을 하지 않고 심한 경우 40%가 6개월 내에 사망하며, 생존자 중 최소 40%가 간경변증으로 진행하는 것으로 알려져 있다. 지속적으로 혈청 알라닌아미노전이 효소 치가 정상 상한의 10배를 초과하거나, 혈청 감마글로

불린이가 정상 상한의 2배 이상 유지되고 혈청 알라닌아미노 전이효소 치가 5배 이상 유지된다면 조기 사망할 가능성이 있으며, 조직소견에서 가교성 괴사(bridging necrosis)나 다포성 괴사(multiacinar necrosis)가 존재할 때 5년 내에 82%가 간경변증으로 진행하고, 45%가 사망하는 것으로 알려져 있다. 치료하지 않은 경우 5년 및 10년 생존율이 각각 50%, 10%이었으나, 적절한 치료로 10년 생존율을 80~93%까지 개선시킬 수 있었다[20]. 따라서, 자가면역성 간염을 초기에 발견하고 적절한 치료를 시작하는 것이 매우 중요한데, 본 증례와 같이 하시모토 갑상선염 등 자가면역성 갑상선 질환에 이환된 환자에서 갑상선 기능이 정상화되었음에도 간기능 수치가 높은 경우에는 자가면역성 간질환이 병발했을 가능성이 높으므로 간조직검사 등 적극적인 방법을 통해 자가면역성 간염을 진단하고 적절한 치료를 시행함으로써 장기 생존율이나 치료 효과를 극대화할 수 있을 것으로 사료된다.

앞으로 우리나라에서의 하시모토 갑상선염과 동반된 자가면역성 간염의 유병률 및 기전을 규명하는 연구가 더 필요하리라 생각되며, 본 증례와 같이 간조직검사로 조기진단 및 치료를 받게 된 환자군들을 대상으로 하시모토 갑상선염과 동반된 자가면역성 간염과 동반되지 않은 자가면역성 간염의 생존율을 비교해 볼 필요도 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Nobili V, Liaskos C, Luigi G, Guidi R, Francalanci P, Marcellini M: Autoimmune thyroiditis associated with autoimmune hepatitis. *Thyroid* 15:1193-1195, 2005
- Tomer Y, Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 24:694-717, 2003
- Jenkins RC, Weetman AP: Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 12:977-988, 2002
- French LE, Tschopp J: Thyroiditis and hepatitis: Fas on the road to disease. *Nat Med* 3:387-388, 1997
- Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 354:54-66, 2006
- McFarlane IG: Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 22:317-324, 2002
- Czaja AJ: Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 22:365-378, 2002
- Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M, Trabattoni D, Lazzaroni M, Ardizzone S, Colombo R, Rossi E, Porro GB: HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 104:195-217, 2009
- Miyake Y, Yamamoto K: Current status of autoimmune hepatitis in Japan. *Acta Med Okayama* 62:217-226, 2008
- Alvarez 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 J-C, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde K-H, Mieli-Vergani G, 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, 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
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW: International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48:169-176, 2008
- Hyun JG, Paik SW, Lee JH, Koh KC, Kim JE, Choi MS, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi KW, Oh YL, Park CK: Clinical features of autoimmune hepatitis in Korea. *Korean J Gastroenterol* 33:653-661, 1999
- Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K: Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 31:861-865, 2008
- Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW: Autoimmune liver disease: diagnosis and therapy. *Z Gastroenterol* 42:19-30, 2004
- Washington MK: Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Mod Pathol* 20:S15-S30, 2007
- Amenduni T, Bellitti P, Carbone A, De Sanctis D, Santospirito EV, Colucci R, Minnaja G, Bruno R: Unusual association of Hashimoto's thyroiditis with autoimmune hepatitis. *Thyroid* 17:1307-1308, 2007
- Teufel A, Galle PR, Kanzler S: Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 15:1035-1041, 2009
- Cindoruk M, Yetkin I, Karakan T, Kandilci U: The prevalence of autoimmune hepatitis in Hashimoto's thyroiditis in a Turkish population. *Acta Gastroenterol*

- Belg 65:143-145, 2002
19. Kondo T, Suda T, Fukuyama H, Adachi M, Nagata S: Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. Nat Med 3:409-413, 1997
20. Lee YS: Autoimmune hepatitis: recent update on diagnosis and treatment. Korean J Hepatol 12:318-332, 2006