

자가면역성 간염과 담관병증의 중복증후군 (Autoimmune Overlap Syndrome) 1예

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 울산대학교 의과대학 *소아과학교실, † 병리학교실

정지아 · 곽인근 · 이해란 · 장수희* · 김경모* · 유은실†

A Case of Overlap Syndrome with Autoimmune Hepatitis and Cholangiopathy in a Child

Ji A Jung, M.D., In Keun Kwak, M.D., Hae Ran Lee, M.D.,
Soo Hee Jang, M.D.*, Kyung Mo Kim, M.D.* and Eun Sil Yoo, M.D.†

Department of Pediatrics, Hallym University College of Medicine, Departments of *Pediatrics and
† Pathology, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Although autoimmune liver diseases are common in Western countries, only sporadic cases have been reported in Korean children. Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune cholangiopathy and primary sclerosing cholangitis are major classes of liver diseases currently considered autoimmune. The overlap syndrome has features associated with both autoimmune hepatitis and other liver diseases. We treated a case of the overlap syndrome that included autoimmune hepatitis and cholangiopathy in a 12 year-old boy. Considering that these entities, autoimmune liver diseases or overlap syndromes, are potentially treatable diseases in children, a high index of suspicion is needed for the appropriate diagnosis. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 269~275**)

Key Words: Autoimmune overlap syndrome, Autoimmune hepatitis, Autoimmune cholangiopathy, Children

서 론

자가면역성 간질환은 우리나라를 포함한 동양권에서 드문 것으로 알려져 있으나 성인에서의 보고가 증가하면서¹⁾ 이에 대한 인식의 변화로, 최근 소아에서도 진단이 증가되는 추세이다²⁾. 자가면역성 간질환에는 자가면역성 간염(autoimmune hepatitis, AIH), 원발성 담관성 간경화증(primary biliary cirrhosis, PBC), 자가면역성 담관병증(autoimmune cholangiopathy, AIC), 원발성 경화쓸개관염(primary sclerosing cholangitis, PSC) 등이 있다³⁾. 자가면역성 간

접수 : 2006년 7월 31일, 승인 : 2006년 8월 25일

책임저자 : 정지아, 134-701 서울시 강동구 길동 445

한림대학교 의과대학 강동성심병원 소아과

Tel: 02-2224-2254, Fax: 02-482-8334

E-mail: asonsum@hallym.or.kr

본 증례는 제53차 대한소아과학회 추계학술대회 우수포스터상을 수상함.

질환들은 임상적, 병리학적, 면역학적, 방사선학적 특징, 약물에 대한 반응 등으로 구분할 수 있다. 하지만 드물게 여러 자가면역성 간질환의 특징이 중복되어 나타나는 중복증후군(overlap syndrome)이 있으며^{4,5)} 국내 소아에서는 아직 보고된 바가 없다. 사춘기 연령에서 급성 또는 전격성 간염의 감별진단 질환으로서 자가면역성 간질환 및 중복증후군에 대한 인식이 있어야 할 것이다. 이에 저자들은 12세 남아에서 자가면역성 간염과 자가면역성 담관병증의 중복증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 홍○○, 남아, 12년 9개월

주 소: 1일 전 인식된 황달

현병력: 내원 1주 전부터 약간의 발열과 기침, 오심으로 개인병원에서 간헐적으로 감기약을 복용하던 중에 내원 전날에 황달, 식욕부진이 발생하여 입원하였다.

과거력 및 가족력: 과거력에는 특이 소견이 없었으며, 어머니가 B형 간염 보균자였다.

진찰 소견: 급성 병색이었으며 활력징후는 정상이었다. 안면에 황달이 있었고 결막은 붉었으며 공막은 황색이었다. 인두 발적과 편도비대 소견은 없었

다. 흉곽은 대칭적으로 팽창되었고, 호흡음은 깨끗하였다. 심음은 정상이었다. 복부는 부드럽고 편평했으며 장음은 정상이었으며, 우상복부 압통이 있었으며 간은 우측 늑골 아래에서 1 cm 정도 만져졌고 비장은 만져지지 않았다. 사지에서 부종은 없었다.

검사실 소견: 혈색소 14.1 g/dL, 백혈구 8,950/mm³ (poly 43, lympho 41, mono 10, eosino 1), 혈소판 261,000/mm³, 총단백 7.1 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총빌리루빈 7.0 mg/dL, 직접빌리루빈 5.6 mg/dL, AST/ALT 1091/977 IU/L, ALP 1347 IU/L, γ-GT 14 IU/L, PT/aPTT 13.5 (INR 1.20)/33.2, 암모니아 44μmol/L이었다. 바이러스에 대한 혈청검사는 전부 음성이었으며, 세룰로플라스민은 85.7 mg/dL, 항핵항체 1 : 40 speckled 양성, 항平滑근항체 음성, 항미토콘드리아항체 음성, IgG 896.0 mg/dL, IgA 140.0 mg/dL, IgM <18.3 mg/dL, C₃ 126.0 mg/dL, C₄ 32.0 mg/dL, CH50 57.9 U/mL이었다. 소변 검사는 SG 1.025, pH 5.0, albumin 1+, bilirubin 2+였다.

방사선 소견: 복부 초음파에서는 위축된 담낭과 비후된 담낭벽, 경도의 간비종대가 있었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서도 간에 미만성의 문맥주위 음영의 감소가 보였다(Fig. 1). 원발성 경화성 담도염을 감별하기 위해 시행한 내시경역행체담관조영술은 정상이었다(Fig. 2). DISIDA scan에서는 간의 방

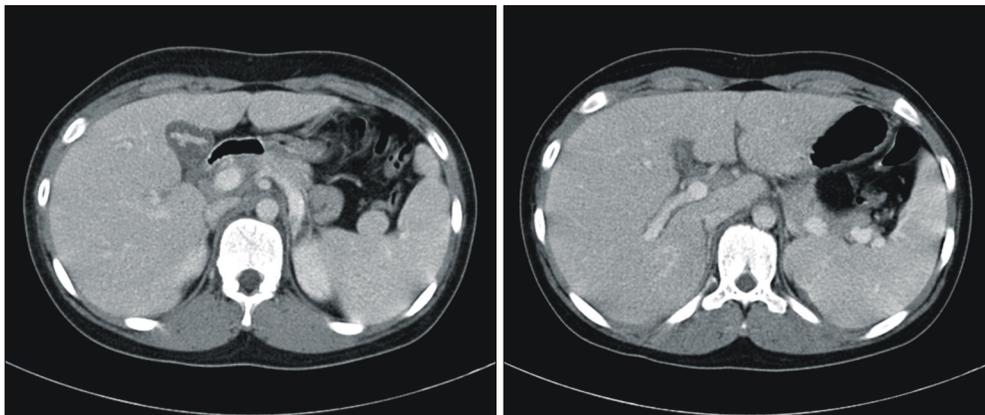


Fig. 1. Abdominal CT findings show diffuse periportal low density in the liver, wall thickening and mucosal thickening with enhancement of collapsed gall bladder.



Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the exclusion of obstructive jaundice (primary sclerosing cholangitis). It shows no abnormality in intra- and extra-hepatic bile ducts and gall bladder.

사선 섭취 상태가 심하게 감소되어 있고 담낭은 2시간까지 채워지지 않으며 총담관과 담도 및 장내의 배출은 간의 방사선 섭취 상태가 나빠서 평가하기가 어려웠다.

병리 소견: 간생검에서 경계면 간염(interface hepatitis), 형질세포의 침윤, 간세포의 풍선양 변형, 간세포 내와 소관의 담즙정체, 담관의 증식을 보였다 (Fig. 3).

치료 및 경과: 급성 간염의 보존적인 치료에도 전신 쇠약감, 체중 감소, 식욕부진, 하루 2차례의 코피와 황달이 점점 심해져 입원 14일째 보호자의 요청으로 인근병원으로 전원하였다. 당시 혈색소 14.3 g/dL, 백혈구 6,300/mm³, 혈소판 356,000/mm³, AST/ALT 1,069/957 IU/L, TB/DB 27.7/16.9 mg/dL, γ -GT 61 mg/dL, PT/aPTT 77.3 (INR 1.22)/46.0, protein/

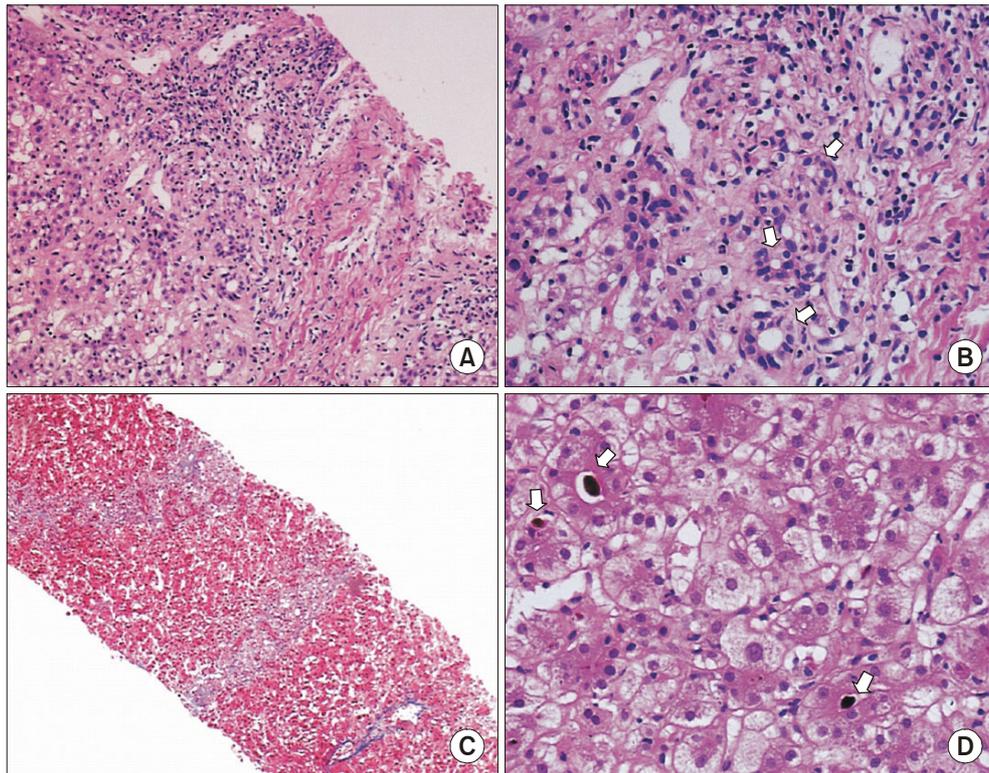


Fig. 3. (A) Liver biopsy shows interface hepatitis, portal space widening and predominant lymphoplasmacytic infiltration (H&E, $\times 100$). (B) Multiple bile duct injury, suggestive of cholangiopathy (arrows, H&E, $\times 200$). (C) Liver biopsy shows minimal periportal fibrosis (Masson's trichrome, $\times 40$). (D) Liver biopsy shows multiple bile pigmentation, representing cholestasis (arrows, H&E, $\times 400$).

Table 1. 1999 International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Revision Criteria of Autoimmune Hepatitis

Parameters/features	Score	
Female sex	+2	
ALP : AST (or ALT) ratio		
<1.5	+2	✓
1.5~3.0	0	
>3.0	-2	
Serum globulins or IgG above normal		
>2.0	+3	
1.5~2.0	+2	
1.0~1.5	+1	
<1.0	0	✓
ANA, SMA or LKM-1		
>1 : 80	+3	
1 : 80	+2	
1 : 40	+1	✓
<1 : 40	0	
AMA positive	-4	
Hepatitis viral markers		
Positive	-3	
Negative	+3	✓
Drug history		
Positive	-4	
Negative	+1	✓
Average alcohol intake		
<25 g/day	+2	✓
>60 g/day	-2	
Liver histology		
Interface hepatitis	+3	✓
Predominantly lymphoplasmacytic infiltrate	+1	✓
Rosetting of liver cells	+1	
None of the above	-5	
Biliary changes	-3	✓
Other changes	-3	
Other autoimmune disease (s)	+2	
Optional additional parameters		
Seropositivity for other defined autoantibodies	+2	
HLA DR3 or DR4	+1	
Response to therapy		
Complete	+2	✓
Relapse	+3	
Interpretation of aggregate of scores		
Pre-treatment		
Definite AIH	> 15	
Probable AIH	10~15	✓
Post-treatment		
Definite AIH	> 17	
Probable AIH	12~17	✓

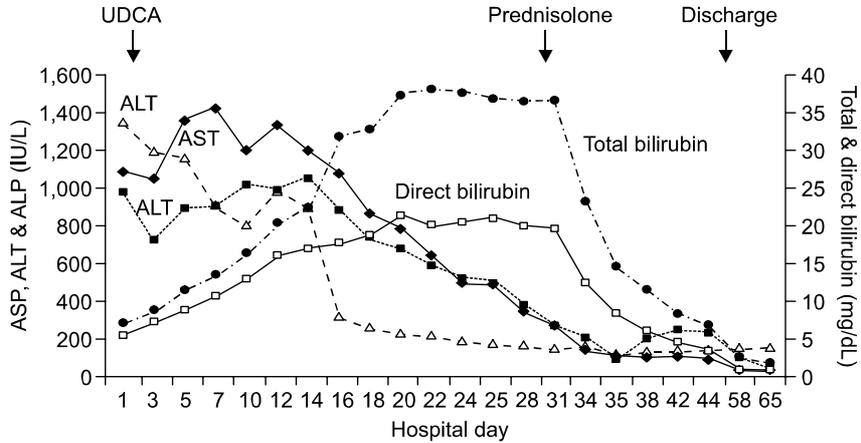


Fig. 4. The changes of liver function tests.

albumin 6.5/3.5 mg/dL, glucose 103 mg/dL, cholesterol 153 mg/dL이었으며 소변 검사는 bilirubin 3+, urobilinogen 1+이었다. 입원 19일째(전원 5일째)에 간생검을 시행하였다. 입원 21일째에 음식 섭취는 약간 증가하였고, AST/ALT 786/675 IU/L로 감소 추세이며, TB/DB 37.4/21.4 mg/dL로 증가하였고, 코피가 동반되었다.

심한 황달을 동반한 급성 간염 소견, 항핵항체 양성, 혈청 면역글로불린 M 저하, 간생검 소견을 종합하여 International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)의 probable AIH (Table 1)과 자가면역성 담관병증의 중복증후군으로 생각되어 내원 시부터 투여한 ursodeoxycholic acid (20 mg/kg)에 입원 32일째에 prednisolone (60 mg/kg/d)을 추가하자 황달과 검사소견의 급격한 호전을 보이기 시작하였다. 스테로이드 치료 2주만에 총빌리루빈이 36 mg/dL에서 6.6 mg/dL까지 감소하여 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 2주에는 간기능이 정상화되었고(Fig. 4), 현재 추적관찰 3년에 ursodeoxycholic acid (400 mg b.i.d.), prednisolone (15 mg q.o.d.)를 투여하고 있으며 재발이나 부작용은 관찰되지 않고 있다.

고 찰

자가면역성 간염, 원발성 담관성 간경화증, 자가

면역성 담관병증, 원발성 경화쓸개관염 등은 자가면역성 파괴 기전이 존재하는 자가면역성 간질환으로 분류된다³⁾. 임상 소견이나 혈청학적 검사 소견, 병리학적 소견이 중복되는 경우가 존재하며, 연구자에 따라 다양한 용어가 혼용되어 논란의 여지가 있다.

자가면역성 간염은 조직학적으로 문맥 주위 염증 소견과 자가항체의 존재, 고감마글로불린혈증이 있으며, 바이러스, 알코올, 약물, 수혈 등 간 손상의 유발인자들을 배제할 수 있어야 하며, 조직 소견에서 담도 손상이 없어야 한다. 자가면역성 간염은 1992년에 IAIHG에 의하여 공통된 진단 기준이 제정되었고⁶⁾, 1999년에 개정되었다⁷⁾. 자가면역성 간염은 북미에서 성인 만성 간질환의 10~20%를 차지할 정도로 흔한 질환이나, 우리나라를 비롯한 동양권에서는 상대적으로 빈도가 낮은 것으로 알려져 왔다. 소아에서의 자가면역성 간염의 발생빈도는 성인보다 낮다^{2,8)}. 자가면역성 간염은 자가항체에 의해 제1형, 제2형, 제3형으로 분류한다⁹⁾. 제1형은 항핵항체 혹은 항平滑근항체 양성이며 자가면역성 간염의 60~70%이고 어느 연령에서나 발생할 수 있으나 10세에서 20세 사이와 45세에서 70세 사이의 두 연령군에서 높은 발생 비율을 보인다. 제2형은 간-신장 미세소체 항체(anti-liver/kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM1)의 존재를 특징으로 하며 자가면역성

간염의 5%를 차지하고 소아에서 주로 발생하며 간부전이나 간경변으로의 진행이 빠르다. 제3형은 혈청 내에 anti-soluble liver antigen/antibodies to liver-pancreas (anti-SLA/LP)를 특징으로 한다. 다른 자가항체는 모두 음성이고 항평활근항체만 양성인 경우를 제4형 자가면역성 간염으로 분류하기도 한다. 자가면역성 간염의 임상 증상은 피로감이 가장 흔하게 나타나며 상복부 불편감, 소양감, 식욕부진, 근육통, 설사, 쿠싱양 모습, 발열 등이며, 간종대, 황달, 비종대, 거미모반, 복수 등이 관찰된다. 조직학적으로 문맥주위 염증, 형질 세포의 침윤, 초점성 괴사, 간세포의 로제트 형성, 소엽 내 괴사, 간경변 등이 특징적이거나 이러한 조직학적 소견은 자가면역성 간염에서만 나타나는 것은 아니며 다른 만성 바이러스 간염 혹은 약제에 의한 만성 간염에서도 나타날 수 있으므로 진단에 주의를 요한다.

원발성 담관성 간경화증은 혈청 alkaline phosphatase치가 정상 상한선의 2배 이상이거나 gamma-glutamyl transferase치가 정상 상한선의 5배 이상이면서 항미토콘드리아 항체가 양성이고 간조직 검사상 소엽간담도(interlobular bile duct)에 만성 비화농성 담관염의 소견이 보이는 경우로 주로 정의한다^{3,10}. 자가면역성 담관병증은 원발성 담관성 간경화증의 진단 기준을 만족하지만, 항미토콘드리아 항체가 음성이면서 항핵항체가 양성인 경우이다^{3,11}.

경화 쓸개관염은 담관조영술에서 담관에 다발성 협착이 있고, 그 사이에 정상 혹은 확장된 담관을 동반하는 특징적인 염주상의 모양이 관찰되며, 혈청 alkaline phosphatase치가 정상 상한선의 2배 이상 증가되어있고, 조직학적으로 소엽과 중격 담관 주위에 동심성 섬유화(섬유화성 담관염) 소견을 보이며, 경화 쓸개관염을 일으킬 수 있는 다른 원인들을 배제할 수 있을 때이다¹².

중복 증후군은 명확한 정의, 분류법이 아직 없으나 Lohse 등¹³은 조직학적 기준(같은 조직표본에서 조각 괴사와 담관 파괴가 같이 관찰되는 경우) 또는 생화학적 및 혈청학적 검사 기준(항미토콘드리아 항체가 양성이고, 혈청 ALT치가 정상의 2배 이상 증가하거나 항핵항체나 항평활근 항체가 높은 역가

로 증가되어 있는 경우)을 만족하는 경우 중복 증후군이라고 정의하였다. Czaja 등¹⁴은 자가면역성 간염으로 진단 받았던 환자 중 항미토콘드리아 항체가 양성이거나, 원발성 담관성 간경화증으로 진단 받았던 환자 중 IAIHG의 진단 기준을 적용한 치료 전 점수가 10점 이상인 경우를 중복 증후군이라고 정의하였다. Chazouilleres 등⁴은 자가면역성 간염과 원발성 담관성 간경화증에 대한 생화학적 진단기준, 혈청학적 진단기준 및 조직학적 진단기준 중 각각 2개씩을 만족시키는 경우에 중복 증후군으로 진단한다.

자가면역성 간질환은 약물 치료로 호전되는 경우가 많아 그 임상적 중요성을 갖는다. 자가면역성 간염은 부신피질호르몬 단독이나 azathioprine의 병합 요법 등의 면역억제요법에 호전되므로 조기에 진단하여 적절한 치료를 시행함으로써 생존율을 증가시키고, 간이식까지의 기간도 연장시킬 수 있다^{15,16}. 원발성 담관성 간경화증과 자가면역성 담관병증은 ursodeoxycholic acid로 생존율을 향상시키지는 못하지만 증상 및 간기능의 호전을 기대할 수 있다¹⁷. 경화 쓸개관염은 협착된 담관을 확장시킴으로써 담관염의 빈도를 줄이고 간경변증으로 진행을 줄일 수 있다¹⁸.

본 증례는 심한 황달을 동반한 급성 간염 소견, 항핵항체 양성, 혈청 면역글로블린 M 저하, 간생검 소견을 종합하여 IAIHG의 probable AIH와 자가면역성 담관병증의 중복증후군으로 진단하였다. 사춘기 연령에서 급성 또는 전격성 간염의 감별진단 질환으로서 자가면역성 간염을 염두에 두어야 하며 최근에 보고되는 중복증후군에 대한 개념이 소아과 영역에서 새로이 인식이 되어야 진단과 치료, 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

자가면역성 간질환은 우리나라를 포함한 동양권에서 드문 것으로 알려져 있으나 최근 성인에서의 보고가 증가하면서 소아에서도 증가되는 추세이다. 자가면역성 간질환에는 자가면역성 간염, 원발성

담즙성 간경변증, 자가면역성 담관병증, 원발성 경화성 담관염 등이 있다. 이들은 감별해야 하는 질환 이면서 동시에 드물게는 중복되어 나타나는 경우가 있다. 저자들은 자가면역성 간염과 자가면역성 담관병증의 중복증후군을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 앞으로 사춘기 연령에서 급성 또는 전격성 간염의 감별진단 질환으로서 자가면역성 간질환 및 중복증후군을 염두에 둔다면 진단 및 치료에 도움이 되리라 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) 표승일, 이한주, 서동대, 신정우, 류수형, 박영환 등. 한국인에서 자가면역성 간질환의 임상 양상. 대한내과학회지 2003;64:10-20.
- 2) 정대립, 서정기, 양혜란, 고재성, 박성혜. 소아 자가면역성 간염: 임상적 특징, 조직 소견 및 예후. 대한소아소화기영양학회지 2004;7:186-96.
- 3) Bylund DJ, McHutchison J. Autoimmune liver disease. Clin Lab Med 1997;17:483-97.
- 4) Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28:296-301.
- 5) Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001;33:544-53.
- 6) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.
- 7) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.
- 8) Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:1297-302.
- 9) Czaja AJ. Autoimmune liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:234-40.
- 10) Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1996;335:1570-80.
- 11) Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. Gut 2001;49:589-94.
- 12) Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995;332:924-33.
- 13) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. Hepatology 1999;29:1078-84.
- 14) Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. Hepatology 1998;28:360-5.
- 15) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
- 16) Zeniya M, Toda G. Autoimmune liver disease: current therapy. Intern Med 2000;39:346-7.
- 17) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000;31:1005-13.
- 18) Lee YM, Kaplan MM. Medical treatment of primary sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999;6:361-5.