대 한 간 학 회
The Korean Association for the Study of the Liver

대한간학회 임상교육증례 (69)
- 비특이적 증상을 동반한 간기능검사 이상으로 내원한 환자(2) -

58세 여자가 간기능검사 이상으로 내원하였습니다. 3주 전부터 피로감이 심하고 소화가 잘 되지 않았다고 합니다. 과거력으로는 10년 전 고혈압, 5년 전 갑상선기능저하증 진단받아 약물치료 중이었고, 3개월 전 단백뇨로 신장내과에 내원한 후 이상지질혈증이 확인되어 약물치료를 시작하였다고 합니다. 복용하던 약은 fimasartan 120 mg qd, diltiazem 90 mg qd, levothyroxine 0.075 mg qd, atorvastatin 20 mg qd 이었습니다. 3개월 전에는 간기능검사 이상 소견은 없었습니다. 음주는 하지 않았고, 한약이나 건강기능식품도 복용하지 않았습니다. 키는 157 cm, 몸무게는 60 kg (체질량지수: 24.3 kg/m^2) 이었습니다. 복부 진찰에서 우상복부 압통은 없었습니다. 혈액검사 결과와 복부 전산화단층촬영 결과는 다음과 같습니다.

Hb 11.7 g/dL, WBC 6,350/mm^3, platelet 318×10^3/mm^3
aspartate aminotransferase (AST) 156 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 227 IU/L
alkaline phosphatase (ALP) 131 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) 239 IU/L
total bilirubin 1.9 mg/dL, direct bilirubin 1.3 mg/dL, albumin 3.7 g/dL
creatinine 1.16 mg/dL, prothrombin time (INR) 0.92
total cholesterol 184 mg/dL, triglyceride 156 mg/dL, HDL cholesterol 48 mg/dL, hemoglobin A1c 5.7%
IgM anti-HAV (-), HBsAg (-), IgM anti-HBc (-), anti-HCV (-)

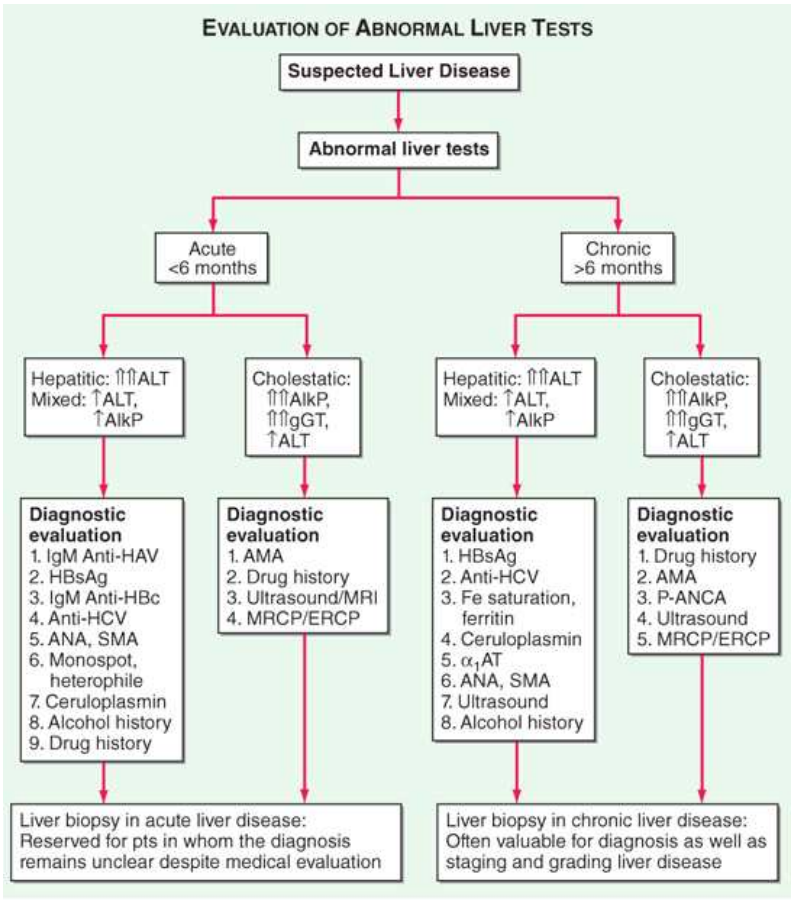
Quiz 1. 다음 조치로 가장 적절한 것은 무엇일까요?

① Statin 중단
② Metformin 투여
③ A형간염 예방접종
④ Tenofovir disoproxil 투여
⑤ ERCP 통한 biliary drainage

증례 해설

고혈압, 이상지질혈증, 단백뇨로 신장내과에서 추적 관찰하던 환자로 3개월 전 statin 투여를 시작하였고, 이후 혈액검사에서 total bilirubin 및 AST, ALT, GGT 상승이 확인되어 소화기내과로 의뢰되었습니다. 혈액검사 결과 급성 A형, B형, C형간염은 배제되었고, 복부 CT 결과 담도 확장 소견은 없었습니다. 최근 statin이 추가되었기 때문에 drug-induced liver injury의 가능성을 배제할 수 없으며, 우선 약제를 중단해 보는 것이 좋겠습니다. Metformin은 당뇨에 대한 경구 혈당강하제인데, HbA1c 6.5% 미만으로 당뇨는 없는 환자입니다. IgG anti-HAV는 검사하지 않았으므로 A형간염 예방접종의 필요성은 알 수 없고, tenofovir disoproxil은 B형간염에 대한 항바이러스제로 본 증례에는 해당 사항 없습니다. 담도 폐쇄도 확인되지 않았으므로 ERCP를 통한 biliary drainage도 적절한 조치가 아닙니다.

간기능검사 이상이 발생한 경우 감별진단을 위하여 시행하는 검사는 다음과 같습니다.



Source: J.L Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Manual of Medicine, Twentieth Edition.
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

간기능검사 이상의 원인 감별을 위하여 추가 혈액검사를 시행하였고 결과는 다음과 같습니다. 환자는 statin 복용을 중단하였으나 간기능검사 이상이 더욱 악화되는 경과를 보였습니다.

HEV IgM (-), HCV RNA not detected
antinuclear antibody (+) 1:80, antimitochondrial Ab (-), anti-smooth muscle Ab (-), anti-LKM Ab (-)
Immunoglobulin G 1722 mg/dL, immunoglobulin A 386 mg/dL, immunoglobulin M 187 mg/dL
AST 272 IU/L, ALT 360 IU/L, ALP 147 IU/L, GGT 285 IU/L
total bilirubin 2.3 mg/dL, direct bilirubin 1.8 mg/dL, albumin 3.6 g/dL, prothrombin time (INR) 1.25

Quiz 2. 다음 검사로 가장 적절한 것은 무엇일까요?

① Liver ultrasonography
② Transient elastography
③ Hepatobiliary scan
④ Liver magnetic resonance imaging
⑤ Liver biopsy

증례 해설

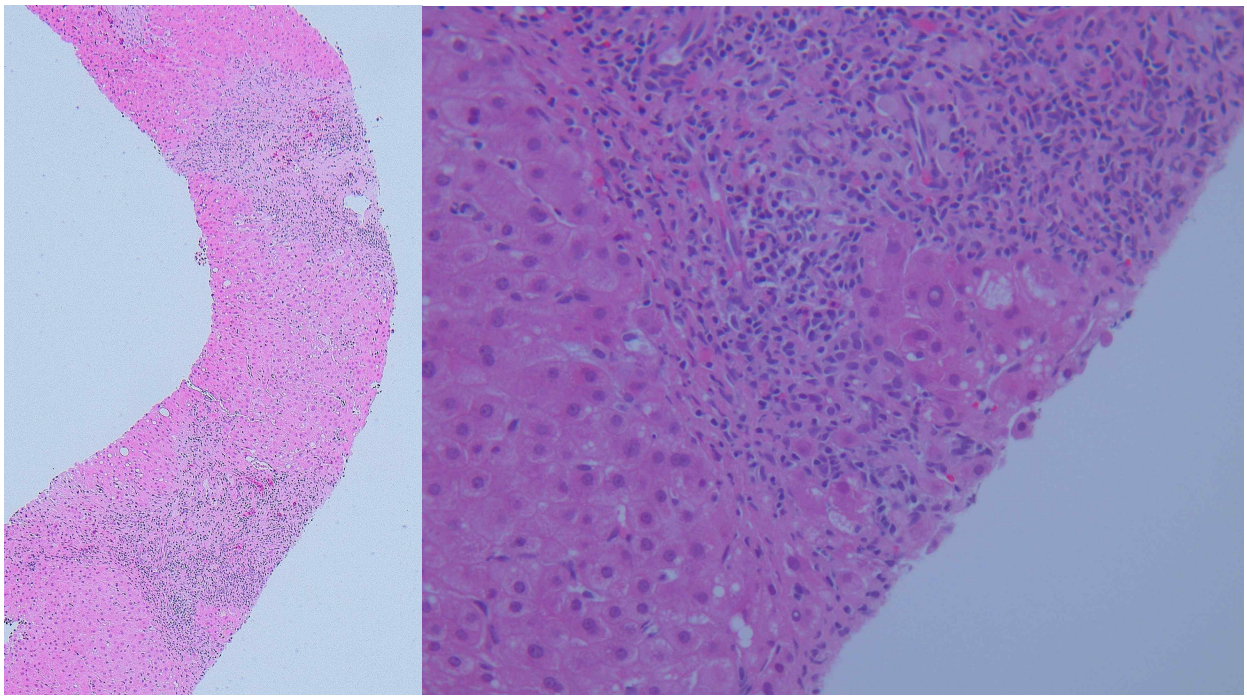
약제 중단 후에도 간기능검사 이상이 더욱 악화되었고, antinuclear antibody 양성, immunoglobulin G 상승이 확인되어 자가면역간염이 의심됩니다. 자가면역간염의 진단에 사용되는 점수 체계(simplified diagnostic criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group)는 다음과 같으며, 이 환자도 자가면역간염의 진단을 위해서 간 조직검사가 필요합니다.

Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	≥1:40	+1*
ANA or SMA+	≥1:80	+2*
or LKM+	≥1:40	+2*
or SLA/LP+	Any titer	+2*
IgG or γ-globulins level	>upper limit of normal >1.1x upper limit	+1 +2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH Typical of AIH Atypical	+1 +2 0
Absence of viral hepatitis	No Yes	0 +2

Definite autoimmune hepatitis: ⩾7; Probable autoimmune hepatitis: ⩾6.
*Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, two points).
Typical liver histology for autoimmune hepatitis = each of the following features had to be present namely, interface hepatitis, lymphocytic/lymphoplasmacytic infiltrates in portal tracts and extending into the lobule, emperipolesis (active penetration by one cell into and through a larger cell), and hepatic rosette formation. Compatible liver histology for autoimmune hepatitis = chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical. Atypical = showing signs of another diagnosis, like steatohepatitis.

2019년 개정된 AASLD practice guideline에서는 자가면역간염을 조직학적 소견 및 (1) 혈청 aminotransferase의 상승; (2) 감마글로불린 수치 상승 ± 혈청 마커의 양성; (3) 바이러스성, 유전성, 대사성, 담즙정체성, 그리고 약물로 인한 간염의 원인 배제를 통해 진단한다고 하였고, 점수 체계는 진단이 어려운 경우에 보조적으로 사용하거나 임상 연구에서 코호트를 정의하는 경우에만 유용한 방법으로서 사용하는 것을 제안하였습니다.

초음파 유도하 간 조직검사를 시행하였습니다. 조직검사 결과 interface hepatitis with moderate infiltration of lymphocytes and plasma cells, mild lobular activity, periportal fibrosis를 보여 자가면역간염으로 진단하였습니다. 추가로 이 환자에서 갑상선기능저하증의 원인은 자가면역성 갑상선염이었으며, 이와 같이 자가면역간염은 약 40% 정도에서 다른 자가면역질환이 동반된다고 알려져 있습니다.



자가면역간염에 대해 prednisolone 30 mg과 azathioprine 50 mg 병합요법을 시작하였고, 이후 prednisolone은 점차 감량하여 10 mg, azathioprine 50 mg을 병합하여 치료 중입니다. 혈청 aminotransferase와 immunoglobulin G 수치는 정상화되었고, 약물치료 유지하면서 외래에서 추적 관찰 중입니다.

참고자료

1. HARISSON's Internal Medicine 20th edition. Chapter 329.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72:671-722.
(가이드라인 업데이트 [AASLD practice guidelines : Autoimmune hepatitis Guidance 2019 Update])
https://www.kasl.org/bbs/index.html?code=academy&category=&gubun=&idx=&page=1&number=4179&mode=view&order=&sort=&keyfield=&key=&atype=4&sch=
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63:971-1004.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70:1222-1261.

Key message

1. 간기능검사 이상을 보일 때 바이러스성, 대사성, 담즙정체성, 알코올, 약물로 인한 간염의 원인이 배제된다면, 자가면역간염을 고려해야 한다.
2. 자가면역간염은 중년 여성에서 호발하며, interface hepatitis, 문맥주위 lymphocyte와 plasma cell의 침윤, 고감마글로불린혈증과 함께 자가면역항체 출현을 특징으로 하는 질환이다.

소속: 대한간학회 교육위원

성명: 집필: 조 혜 기
감수: 김 희 언, 류 우 선, 조 주 연