

## 慢性 肝疾患의 診斷

釜山大學校 醫科大學 內科教室 教 授

劉 邦 鉉

### Recent Advances in Diagnosis of Chronic Liver Diseases

*Dept of Medicine, Pusan University Hospital*

prof, Bang-Hyun Liu, M. D

肝生檢 Liver Biopsy의 導入, 酵素診斷法 (GOT, GPT, r-GTP)의 開發. 그리고 最近 B型 肝炎 virus의 發見等은 肝臟病學分野의 副期的 發展으로서 virus 肝炎의 全貌가 解明되어 가고 있다고 하겠다.

非A 非B型肝炎은 아직 未解決問題로 남고 있으나 30余年前까지 獨立된 疾患으로 取扱되지 않던 慢性肝炎에 關한 概念이 確立되고 肝硬變症 및 原發性 肝細胞癌과의 關聯이 重要視되고 있음은 注目할만한 事實로서 特記할만한 最近의 發展이라 하겠다.

#### 慢性 肝炎

慢性 肝炎에 關한 定義, 概念 및 分類等에 關해서는 아직도 學者에 따라 見解의 差異를 免치 못하지만 大體的으로 最小限 6個月~ 1年以上 持續되는 肝의 慢性瀰慢性 壞死炎症變化를 보이고 纖維化가 廣範圍하고 結節形成에 따른 肝의 正常構造 變形 等を 同伴하여 肝硬變症을 招來하게 되는 것으로 생각하고 있다.

慢性 肝炎은 無症狀이거나 單只 疲勞感을 呼訴할 따름이며 定例的 檢査로서 異常所見을 보

일 때가 흔하며 重症에서는 肝不全과 門脈壓亢進 等の 合併으로 病勢惡化를 보인다. 그리고 臨床像 및 檢査室的 所見은 肝組織像과 반드시 一致하지는 않고 長期的 豫後判定에 있어도 서로 相異할 때가 있음을 잊어서는 안된다.

慢性 肝炎의 原因으로서는

(1) 慢性 virus感染 (肝炎B,  $\delta$ -agent를 同伴한 肝炎B, 非A 非B 肝炎)

(2) 藥物性 (및 毒素等) (Acetaminophene, Aspirin, Dantrolene, Ethanol, Isoniazid, Methyldopa, Nitrofurantoin, Oxyphenisatin, Sulfonamide 等).

(3) 自家免疫性(또는 Idiopathic ?)이 重要視되고 있으며 이 外에,

(4) 其他群 (miscellaneous CAH)으로서 Wilson氏病 및  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency 등이 列舉되고 있다.

慢性 肝炎은 形態學的 見地에서 慢性持續性 肝炎(CPH)과 活動性 肝炎(CAH)의 二大病型으로 看做되고 있다.

CPH(또는 Unresolved hepatitis)는 豫後가 良好하고 非進行性이며 組織學上 小葉構造가 保

存되며 門脈炎症浸潤等으로 特徵化된다. 肝細胞壞死가 매우 적고 小葉炎症도 적거나 全無하다. 臨床像도 輕微하고 化學的 肝機能 檢査上 aminotransferase 上昇(正常의 2~10倍)을 보일程度다. CAH는 매우 進行的이고 變性後 壞死性 肝硬變症으로 進行한다. CAH는 肝小葉 所見에 따라 輕症 即 硬變症 同伴型 等으로 細分되기도 한다.

CPH와 CAH의 二大病型 以外에 慢性小葉性 肝炎(chronic lobular hepatitis) (CLH)의 存在가 記述되고 있다. 이는 3個月以上 經過를 取하는 急性 virus肝炎을 指稱하며 흔히 볼 수 없는 것으로서 CPH나 CAH와는 다른 經過를 取하고 臨床像 및 組織學的으로 CPH나 CAH와의 區別이 強調되고 있다. 即 이는 CPH보다는 臨床像 및 化學的 檢査所見 異常의 再發이 甚하지만 CAH와는 달리 肝硬變症移行은 없는 것으로 指摘되고 있다.

### 1. 慢性 活動性 virus 性肝炎(CAVH)

#### 1) B肝炎 virus性 慢性 肝炎

CAVH는 B肝炎 virus가 完全하게 肝으로부터 排除되지 않고 持續感染狀態에 있으며(即 HBsAg陽性을 보이며 HBeAg陽性은 virus增殖과 感染性を 表示한다) 母子間 垂直感染이거나 또는 AVH(急性 B肝炎)으로부터 移行되며 壞死炎症性 反應이 長期間 持續된다. 數年에 걸쳐 徐徐히 進行되어 肝硬變症의 結果를 招來 하며 最惡의 經過로는 原發性 肝癌으로 移行되는 것으로 看做되고 있다. 이는 HBsAg 陽性에서 anti-HBe轉換後에 癌이 出現하기도 하며 HBsAg消失後에라도 癌이 發見되기도 한다. 그리고 어느 時機에는 B肝炎 virus genome이 肝細胞核의 genome과 統合(Integration)되고 나면 治療效果가 없어지는 것으로 생각되고 있다.

組織所見上 淋巴球, 形質細胞浸潤과 肝實質과 門脈域의 結締織 境界部의 肝細胞 壞死로 特徵化되는 所謂 piecemeal necrosis나 bridging

necrosis等은 肝硬變症으로의 移行을 暗示하는 指標이며 持續的인 高 bilirubin血症 同伴도 不吉한 所見이다.

Piecemeal necrosis는 CAVH의 特徵的인 所見이나 CPH뿐 아니라 原發性 膽汁性硬變症, alcohol性 肝疾患, AVH 및 炎症性 腸疾患에서도 共認되므로 piecemeal necrosis所見 만으로는 CAVH와 鑑別이 안되기도 한다.

$\delta$ -agent重複感染(血清 anti- $\delta$ 檢出)은 HBeAg陰性患者에서도 일어나며 이는 疾病이 活性化를 招來하며 慢性 肝炎으로서의 移行을 促進시키는 것으로 推定되고 있다. 또한 血清  $\alpha$ -fetoprotein 陽性, 空間占有病巢를 暗示하는 Im Imaging所見 等의 出現과 體重減少, 肝腫瘤觸診 및 腹痛等은 原發性 肝癌을 示唆하는 所見으로 看做되며 肝炎 B의 長期間 持續性 感染의 結果로 推定되고 있다.

#### 2) 非A 非B 慢性 肝炎

B型肝炎의 診斷이 確立됨에 따라 아직 未解決狀態인 非A 非B型肝炎의 存在에 對하여 學界의 關心이 提高되고 있으며 virus學的 檢討 및 免疫學的 研究가 進行되고 있는 터이다.

이 非A 非B型 慢性肝炎은 非A 非B virus肝炎에 感染된 患者의 20~50%에서 認定됨이 報告되고 있다.

肝炎A도 아니고 肝炎B도 아닌 非A 非B型肝炎은 아직 除外診斷(Exclusive diagnosis)에 依存하고 있는 形便이다. 即 慢性 肝炎을 야기시키는 다른 原因인 肝炎 B virus, cytomegalovirus, 自家免疫 等의 因子를 除外하여야 한다. 非A 非B型肝炎은 virus가 적어도 2種類以上이 存在함이 認定되고 血清 transaminase가 100u以上 變動하는 症例에서는 組織學的 進行例가 指摘되고 있다.

非A 非B型 慢性 肝炎은 比較的 輕症을 보이며 慢性 持續性~慢性 活動性 肝炎이 持續되는데 그 經過의 變動이 甚함이 指摘되고 있다. 非

A非B型 慢性肝炎의 免疫學的 特徵은 自家免疫型보다는 HBV誘發性 肝炎에 類似하여 IgG가 增加되는 肝硬變症에 進行되기 前에는 免疫 globulin이 正常值를 보인다. smooth muscle 및 nuclear 抗體等이 此病型의 慢性活動性 肝炎이나 肝硬變 進行例에서 觀察되나 이 力價는 自家免疫性 活動性肝炎이나 肝硬變症보다 훨씬 低值임이 指摘되고 있다.

## 2. 藥物(誘發)性 慢性 活動性 肝炎

相當數의 藥物이 慢性 活動性 肝炎을 일으키는 것으로 알려져 있으며 臨床적으로 自家免疫性 慢性 活動性 症候와 유사하며 高감마 globulin血症을 보이고 LE細胞 및 抗核抗體 等の 自家免疫 marker 等이 檢出되고 있다.

慢性 活動性 肝炎을 일으키는 確實한 藥物로서는 oxyphenisatin, methyldopa, nitrofurantoin, 및 dantrolene 등으로 알려져 있으며 確實성이 적은 藥으로서는 isoniazid, propylthiouracil 등으로 看做되고 있으나 methyldopa나 isoniazid에 의한 bridging necrosis를 同伴한 重症肝炎의 報告도 있다.

또한 慢性肝炎 關連 藥物로서는 sulfonamide, aspirin, halothane, paracetamol, chlorpromazine이며 ethanol은 關連성이 稀薄한 것으로 指摘되고 있다.

診斷에 있어서는 前歷에 藥物服用 留意해야 하며 肝生檢上 藥物이 原因으로 究明되기도한다

慢性 活動性 肝疾患을 일으키는 것으로 看做되고 있는 藥物의 거의 全部에서 急性 virus 肝炎樣의 急性 肝細胞性 疾患을 일으킬 수 있는 可能性이 있음을 注意해야 될 것으로 強調되고 있다.

藥物投與中에 同伴되는 肝疾患은 改善 또는 輕快 및 恢復을 招來하게 되나 corticosteroid 投與에 의한 效果는 期待하지 못한다.

診斷目的의 藥物再投與는 患者에게 매우 有害

하므로 이에 對한 注意가 強調된다.

肝에 對한 藥物反應을 誘發하는 個個人的 因子를 찾아내기 爲하여 患者와 그 家族에 對한 詳細한 遺傳的 因子나 또는 藥物代謝도 研究의 必要性이 強調되고 있다.

## 3. 自家免疫性 慢性 活動性 (Lupoid) 肝炎

自家免疫性 肝炎은 16~30歲 또는 40~60歲의 女性에서 好發하고 이 疾患의 家族中에서 Immunoregulation의 遺傳的 缺陷의 證據가 提示되고 있다. 本 疾患者 家族中에서 循環抗體의 增加頻度를 보이고 이 疾患이 HLA hapotype A<sub>1</sub> 및 B<sub>8</sub>을 同伴하고 있음이 報告되고 있다. 患者는 慢性 肝疾患의 臨床像 및 化學的 肝機能 所見을 呈示하며 初期에는 不顯性(subclinical)인 때도 있다.

自家免疫 標識子中 antinuclear, anti-smooth muscle抗體가 매우 높게 出現되나(70%) LE細胞는 低率로 나타나며(15%), IgG 上昇(2 gm%~)을 보인다. 또한 thyroglobulin, thyromicrosomal抗體, Coomb氏反應, VDRL 및 rheumatoid因子等이 때때로 陽性을 나타낸다.

血清 transaminase上昇이 顯著하고(1,500U/L)이는 活動性인 肝細胞傷害를 暗示한다. 血清 bilirubin上昇, prothrombin time延長, 또한 血清蛋白變化 等은疾患의 時期 또는 重症度에 따라 左右된다. 이 疾患에서는 高  $\gamma$ -globulin血症이 他型의 慢性肝疾患보다 더욱 普偏적으로 顯著하게 出現함이 特徵的이라 하겠다.

患者의 25~30%에서 出現하는 肝外症狀으로서 潰瘍性大腸炎, 皮膚發疹, 關節炎, 甲狀腺炎, Coomb 陽性溶血性貧血, 免疫性血少板減少症, 絲球體腎臟炎, 肺纖維症 및 肺性 高血壓症等을 볼 수 있다.

肝生檢上 piecemeal necrosis, 肝細胞의 rosette形成, 形質細胞浸潤 等の 所見을 보이며 肝硬變症을 同伴한다.

이 疾患의 經過는 매우 多樣하여 變動이 甚하고 惡化와 輕快를 反覆함을 認볼 수 있다.

慢性 自家免疫性 活動性 肝炎과 慢性活動性 B 型 肝炎을 比較하면 다음과 같다.

### 肝硬變症

肝硬變症의 定義 및 概念에 關하여는 非硬變肝으로부터 硬變肝으로 移行함이 連續性이 있음으로 그 사이에 明白한 境界線을 긋기가 어렵고 그 境界線의 位置가 반드시 明確하지 않은 關係로 學者에 따라 見解差異를 免치 못한다고 하겠다.

CVH와 肝硬變症과의 關係는 DeGroote (1968) 와 International group (1977) 의 見解가 반드시 一致되는것 같지는 않다.

Virus肝炎 罹患後 不規則한 壞死性炎症과 再生活動 및 纖維化로서 小葉構造가 破壞된 程度로 進行하여 硬變症으로 移行하므로 virus性 肝硬變症에는 CAVH의 存在가 認定됨은 當然하다고 하겠다.

肝硬變症의 組織學的 診斷에 關하여는 小葉構造 即 門脈域과 中心靜脈의 立體的 位置關係 (spatial relationship)가 纖維化나 再生結節의 形成等으로 因하여 거의 宗全히 消失된 것을 指稱하는 것으로 強調되고 있다. 아무리 纖維化가 強하고 脈管系를 相互連結하는 架橋纖維化 (bridging necrosis)가 있어도 門脈域—中心靜脈關係 (立體的 位置關係)가 保存되고 있는 限 肝硬變으로 呼稱되지 않음이 主張되고 있다.

肝硬變症은 慢性持續性 virus感染以外에도 代謝障礙, 膽道閉塞 等으로 招來되므로 이에 對한 留意가 所要된다.

上述한 肝組織學的 診斷以外에도 最近 登場되고 있는 Imaging diagnosis는 不顯性 症例 또는 肝生檢等을 施行할 수 없는 肝硬變症의 病態 診斷에 도움이 되는 關係로 近來 盛行되고 있는

形便이다.

### 映像診斷 (Imaging Diagnosis)

腹部電算化 斷層攝影 (CT) 과 腹部超音波 (US) 는 腹部臟器의 病巢診斷에 있어서 새로운 診斷方法으로 登場되어 現在 臨床에서 널리 使用되어 가고 있다.

從前의 放射性 同位元素를 利用한 肝走査法은 比較的 오래된 映像法의 하나인 바 감마카메라의 開發後에도 肝의 空間占有病巢診斷에 主로 使用되어 왔어 왔다.

이들 세 映像攝影法은 肝의 空間占有病巢 뿐 아니라 瀰漫性 肝疾患 診斷에도 利用되어 가고 있는 傾向이라 하겠다.

放射性 同位元素 肝走査 (Radioisotope scan) : 同位元素 肝走査는 肝의 크기, 型, 그리고 어느 程度의 機能을 評價하는데 있어서 單純하고 安全한 方法으로서  $^{99m}\text{Tc}$  sulfur colloid,  $^{99m}\text{Tc}$  phytate,  $^{198}\text{Au}$  등이 흔히 利用되고 있다. 이들은 網內系 (RES) 에 攝取되는데 이로서 肝의 크기와 位置, 그리고 均質性의 肝像이 描寫된다. 또한 이 肝走査로 脾의 크기나 網內系 活動性이 表示되기도 한다. 肝은 three dimensional한 臟器로서 그 型의 一定한 變形이 있는 故로 肝크기의 正確한 測定이 어려울 때도 있다.

肝硬變症에서는 一般的으로 放射性 同位元素의 攝取低下와 肝像萎縮을 보이고 脾攝取增加 (高度脾像出現) 및 骨髓攝取 등이 나타난다.

腹部超音波 (US) 診斷 : 腹部超音波는 非浸襲的 手技로서 肝膽道系 疾患의 重要한 診斷法의 하나로 普及되고 있는 바 現在의 方法으로 膽石 및 膽囊炎 등의 診斷에 利用되고 있으나 肝硬變의 診斷的 價値에는 制限에는 免치 못하며 門脈壓 亢進을 同伴한 進行된 硬變症에서 擴大된 蛇行性 門脈으로 나타남을 볼 수 있다.

腹部電算化 (CT) 診斷은 肝의 크기, 型 및 density 등을 더욱 正確하게 表示하고 US 보다 正

確한 解剖學的 映寫를 보이기는 하지만 肝硬變 症의 診斷的 意義는 制限되고 있으며 이는 그의 所要經費가 비싸고 比較的 高度의 放射線 被爆 量에 起因한다고 하겠다.

### 참 고 문 헌

- 1) Freiman J, Eckstein, R et al.: Significance of serum and hepatic markers of hepatitis B viral infection in HBsAg-positive and HBsAg-negative chronic hepatitis. *Hepatology* 5:1, 50-53, 1985.
- 2) Sherlock D. S.: Diseases of the liver and biliary system. 7th ed., Blackwell Co., London 1985
- 3) Popper H : Changing concepts of the evolution of chronic hepatitis and the role of piecemeal necrosis. *Hepatology*, 3: 35, 758-762, 1983
- 4) Mackay IR: Immunological aspects of chronic active hepatitis *sHepatology* 3:5, 724-728, 1983
- 5) Boyer JL, Miller DJ: Chronic hepatitis, Disease of the liver (Schiff's), 771, 5th ed, J. B. L. Lippincott Co., Philadelphia 1982.
- 6) Scheuer PJ: Pathology of the liver. Churchill Livingstone, London 1979.
- 7) Liu BH: Epidemiology of viral hepatitis in Korea. International Symposia on hepatitis. Abstract, 51, Matsuyama, Japan 1985.
- 8) Liu BH : Studies on HBV markers and chronicity of acute icteric viral hepatitis and anicteric types. IASL Congress, Bern, Smiss, Abstract 85, 1984.
- 9) Liu BH : Clinical studies on idiopathic portal hypertension in Korea. Japanese Congress for Hepatology (Western patr), Special lecture, Abstract, 19, Osaka Japan 1985.
- 10) Liu BH: Clinical and scintigraphic studies on fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 79:1114 Elsevier Chicago 1980
- 11) Liu BH: Imaging diagnosis (scintigraphy, sonography and CT) of hepatocellular carcinoma. Symposia on hepatocellular carcinoma in Asia, 215, Kobe Japan 1985.
- 12) Takashi S : Illustrated computer tomography Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1983
- 13) Bolondi L : Diagnostic ultrasound in gastroenterology. Fotocromo Emiliana Bologna, Italy 1984
- 14) Harbert J, Rocha DA : Textbook of nuclear medicine, vol II, Clinical applications, 2nd ed, Lea & Febiger, Philadelphia 1984
- 15) 유방현 : 만성간염의 임상 부산시 의사회지 16: 1, 1980
- 16) 김호균, 유방현 외 : 만성활동성 간염의 HBsAg 양성율과 임상적 고찰, 대한소화기병학회 잡지 14 : 133, 1982
- 17) 원진식, 유방현 : 만성간염의 간 Scintigram에 관한 연구. 부산의대잡지 10 : 47, 1970
- 18) 김유철, 유방현 : 약물유발성 간 상해의 임상 및 간 Scintigram에 관한 연구. 부산의대잡지 22 : 1, 1982
- 19) 정환국 외 : 만성간염중 HBsAg 양성군과 음성군간의 임상적, 생화학적, 조직학적, 면역학적 차이 및 Anti-HBs의 양성상. 대한내과학회 잡지 21 : 123, 1987
- 20) 김정용 외 : 한국인 만성 활동성 간염의 자연병사(초록). 대한내과학회잡지 22 : 817, 1979
- 21) 김종환, 유방현 : Colloidal <sup>198</sup>Au 肝 Scanning에 의한 간경변증 진단에 관한 연구. 대한내과학회잡지 12 : 29, 1968