

<해설논문 (Review Article)>

## 원발담즙간경변증

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소

전재윤 · 박준용

*Abstract*

### Primary Biliary Cirrhosis

Chae Yoon Chon, M.D., and Jun Yong Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic autoimmune liver disease that predominantly affects middle-aged women. It is characterized by slowly progressive destruction of the small intrahepatic bile ducts together with portal inflammation, and this initially leads to fibrosis and later to cirrhosis. It is currently accepted that the pathogenesis of PBC is multifactorial with genetic and environmental factors interplaying to determine the disease onset and progression. In addition to antimitochondrial antibody (AMA), which is the hallmark of PBC and is detected in at least 90% of the patients, other autoantibodies (antinuclear antibody, anti-smooth muscle antibody and rheumatoid factor, etc.) may also be found in the patients. There is no correlation between the titer of AMAs and the disease severity. Most patients are diagnosed either during the asymptomatic phase of PBC or after presenting with non-specific symptoms. Pruritus and fatigue are the most common symptoms of PBC. The prognosis of PBC has improved significantly during the last few decades. Patients are now diagnosed earlier in its clinical course, they are more likely to be asymptomatic at diagnosis and they are more likely to receive medical treatment. A wide variety of drugs have been assessed for the treatment of this condition: such immunosuppressive agents as corticosteroids, cyclosporine and azathioprine have a weak effect on the disease's natural history. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the only currently approved medical treatment. For PBC patients with end-stage liver disease or an unacceptable quality of life, liver transplantation is the only accepted therapeutic option. Early diagnosis and treatment of PBC are important because effective treatment with UDCA has been shown to delay disease progression and improve rate survival in the early stage. (*Korean J Hepatol* 2006;12:364-372)

**Key Words** : Primary biliary cirrhosis; Prevalence; Diagnosis; Therapeutics

### 서 론

원발담즙간경변증은 간내 담관의 점진적인 파괴, 문맥 내 염증 및 섬유화를 유발하여 결국은 간경변증과 간부전을 일으키는 만성 진행성 담즙정체

질환이다.<sup>1</sup> 병인은 아직 확실하지 않으나 면역조절 기전의 이상에 의한 것으로 추정하고 있고, 주로 중년 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 역사적으로는 1826년에 Mann에 의해 황색종 및 황색 판종에 대한 기술이 있는 후, 1851년 이들 중 일부

는 간질환과 연관이 있음이 Addison과 Gull<sup>2</sup>에 의해 처음 보고가 되었으며 이를 만성 가려움비후 간경변증(chronic icteric hypertrophic cirrhosis) 또는 황색종모양담즙 간경변증(xanthomatous biliary cirrhosis)이라고 하였다. 1950년 Ahren 등<sup>3</sup>에 의해, 소엽사이담관의 파괴로 인하여 간경변증이 발생한다고 하여 원발담즙간경변증으로 처음 명명되었으며, 그 이후 전세계적으로 다수의 보고가 있었다.

국내에서는 1986년 김 등<sup>4</sup>이 첫 사례를 보고한 이후 산발적인 사례 보고 및 단일기관 보고가 있었으며, 2004년에 대한간학회 국내 희귀 간질환 연구사업의 일환으로 총 228명의 원발담즙간경변증의 다기관 연구가 이루어졌다.<sup>5</sup> 드문 질환임에도 불구하고 최근에는 특징적인 임상양상과 병태생리 및 진단법의 발전으로 인하여 과거에 비해 조기에 진단되는 경우가 증가하고 있다.

### 역학 및 병인론

원발담즙간경변증은 거의 모든 인종에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 주로 북유럽이나 북미에서 많이 보고되고 있다.<sup>6</sup> 지역마다 차이가 있으나 유병률은 인구 10만 명당 40-400명으로 알려져 있으며, 90% 이상이 여성에서 발생되고 호발 연령은 35-75세 사이이다.<sup>6-8</sup> 위험요인으로는 가족력, 다른 자가면역질환 동반, 흡연, 요로감염, 에스트로겐 사용 등이 알려져 있다.<sup>7,9,10</sup>

이 질환의 병인은 현재까지 정확히 알려져 있지 않으나 면역조절기능이상, 유전요인, 환경요인 및 성호르몬 등이 관여하는 것으로 추측하고 있다.<sup>11</sup>

가족성이 있어 가족 내 환자가 있는 경우 1-6% 정도로 유병률이 증가하는 것으로 알려져 있다. 특히, 모녀간에 가장 흔하나 자매, 사촌 등 모든 친척 관계에서 나타날 수 있다. 어머니가 원발담즙간경변증인 경우 그 자녀에서 발병할 확률은 1.2% 정도이며, 특히 딸에서는 2.3%로 증가하게 된다.<sup>12</sup> 또한, 일란성 쌍둥이에서 원발담즙간경변증 발병은

63%의 일치율을 보인다는 보고도 있으며,<sup>13</sup> 최근에는 대조군에 비하여 원발담즙간경변증 여자 환자에서 monosomy X가 유의하게 빈도가 높다고 보고되고 있다.<sup>14,15</sup> 자가면역질환과 연관되어 HLA class II에 위치하는 HLA-DR8, HLA-DPB1\*0402, HLA-DQA1\*0102 등 특정 HLA 유형과 관련이 있다는 보고는 있으나 연구자마다 차이가 있다.<sup>16,17</sup> 최근 연구기법의 발달에 따라 single nucleotide polymorphisms (SNPs)과의 관계에 대한 연구가 활발한 가운데, vitamin D receptor, IL-1 등이 관련이 있다고 알려져 있다.<sup>18,19</sup> 이와 같은 결과들은 원발담즙간경변증이 가족성 및 유전 관련성이 있음을 강력하게 뒷받침한다.

원발담즙간경변증의 30-70%에서는 Sjögren 증후군, CREST 증후군, Raynaud 현상, 신세뇨관 산증 등과 같은 자가면역질환이 함께 동반되는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 또한, 문맥역 내 담관의 염증성 파괴가 graft-versus-host disease에서의 조직소견과 유사한데 이와 같은 사실은 담관의 파괴가 면역중재에 의한 것임을 시사한다.<sup>20</sup> 원발담즙간경변증에서 자가면역을 유도하는 기전으로는 항원 유사성(mimicry)이 가장 널리 받아들여지고 있는데,<sup>21-23</sup> 세균 또는 화합물 등과 같은 물질이 자가항원과 교차반응을 일으켜 자가항원이 면역관용을 잃고 직접 면역세포의 목표가 되는 것이다. 원인으로서는 *Escherichia coli*, *Lactobacilli* spp. *Chlamydia pneumoniae*, *Novosphingobium aromaticivorans*, 산업화합물 등이 제기되고 있다.<sup>23-25</sup>

자가면역항체들인 형광항핵항체, 류마티드 인자, 항평활근항체, 항갑상선항체 및 항미토콘드리아 항체(anti-mitochondrial antibody: AMA) 등이 발견되는 경우가 많으며 특히, AMA는 90-95% 이상의 환자에서 양성을 보인다.<sup>27-29</sup> AMA는 원발담즙간경변증의 특이 자가면역항체로 질병의 병태생리에 관여하리라 추측할 수 있다. AMA는 하나의 항체가 아니라 미토콘드리아의 여러 항원들을 인지하는 일군의 항체들이며 M1에서 M9까지 9종류가 알려져 있고, 이 중 M2 항체가 이 질환에 특이하게 나타난다.<sup>29</sup> AMA는 장기나 종에 관하여 비

특이적이며, 미토콘드리아 내막에 존재하는 항원에 대해 반응을 한다. 그러나 이후 연구에서 미토콘드리아 내막뿐만 아니라 담도 상피세포에서도 동일한 항원이 발견되는 것이 밝혀졌다. 목표항원은 pyruvate dehydrogenase complex의 E2 subunit (PDC-E2), branched-chain 2-oxo-acid dehydrogenase의 E2 subunit (BCOADC-E2), oxoglutarate dehydrogenase complex의 E2 subunit (OGDC-E2), dihydrolipoamide dehydrogenase-binding protein (E3BP)로 구성된 2-oxo-acid dehydrogenase complex (2-OADC)이며, 이 4가지 자가항원은 상당 부분 상동성 (homology)을 갖는다.<sup>30</sup> 이들 중 원발담즙간경변증 환자의 95% 정도에서 AMA가 PDC-E2와 가장 흔하게 반응하는 것으로 알려져 있으며, 그 외에도 BCOADC-E2, OGDC-E2와는 50-70% 환자의 AMA가 반응을 한다.<sup>30,31</sup> 그러나 간이식 후 AMA가 계속 양성임에도 불구하고 재발이 적은 점, AMA의 역가와 질환의 중증도 사이에는 연관성이 없다는 점, AMA 음성 원발담즙간경변증 환자가 존재하며, AMA 유무에 따른 임상경과에 차이가 없다는 점, 그리고 동물실험에서 PDC-E2에 대한 항체를 유도하여도 원발담즙간경변증을 유발하지 못한다는 점 등은 AMA 자체가 병을 유발하는 것은 아님을 시사한다.<sup>1</sup> 즉, AMA보다는 PDC-E2를 인지하는 T-cell을 포함한 면역세포에 의한 담관 손상이 중요한 역할을 할 것이라는 것이 우세한 견해이다. 특히, 원발담즙간경변증에서, 정상 담도 상피세포에서는 매우 낮게 발견이 되는 PDC-E2와 E3BP의 발견이 증가되어 있어 이와 같은 자가항원이 병인론의 중요한 열쇠가 되리라 생각된다. 이런 자가항원에 대하여 특이 T세포, B세포 반응이 일어나게 되며, 문맥 세포 주변으로 CD4+ 세포, CD8+ 세포, NK 세포, B세포의 증가를 관찰할 수 있다.<sup>31,32</sup> T세포에 의한 자가면역에 의하여 담관 상피세포가 파괴되며, 담관 상피세포에 T세포가 부착되는 과정에는 담관 상피 표면의 세포 내 접착분자-1(ICAM-1)을 매개로 T세포에 부착하게 된다.<sup>33</sup>

대부분의 자가면역질환과는 달리, 원발담즙간경

변증의 자가항원인 PDC-E2는 담도 상피세포 이외에 신체의 어느 곳이나 존재하는 미토콘드리아 단백질에도 불구하고 조직 손상은 담관 상피세포에만 국한되어 있다. 이와 관련하여 다른 세포의 아포프토시스(apoptosis) 과정에서는 미토콘드리아 단백질의 항원 결정기(epitope)가 모두 파괴가 되지만, 담관 상피세포의 아포프토시스 과정에서는 PDC-E2가 손상을 받지 않은 상태로 남아 있는 것 등이 연관이 있을 것이라는 보고가 있어 주목을 받고 있다.<sup>35</sup> 그러나 이와 같은 면역기전이 아직 분명하게 밝혀진 것은 아닌 상태이며 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

### 증상 및 진단

90% 이상이 여성에서 발생되고 호발 연령은 35-75세 사이이며 25세 이하는 드문 것으로 알려져 있다.<sup>6-8</sup> 환자의 50-60%에서는 특별한 증상이 없이 우연히 시행한 간기능검사 이상으로 발견되며 최근 건강검진에 대한 관심이 높아지면서 과거에 비하여 조기에 발견되는 경우가 많아지고 있다.<sup>1,36,37</sup> 가장 흔한 초기 증상은 만성 피로감과 가려움증인데 환자의 20-80%에서 나타난다. 피로감의 정도와 질병의 진행 상태는 관련이 없으며 효과적인 치료방법은 아직 알려져 있는 것이 없다. 가려움증은 주로 밤에 악화되는 양상이며 대부분의 환자에서 서서히 감소하기도 하나, 약물치료에 반응하지 않고 그 정도가 심해지는 경우 그 자체로 간이식의 적응증이 되기도 한다. 가려움증도 질병의 진행 상태와는 무관하며 alkaline phosphatase (ALP) 증가와 Mayo risk score가 독립적인 위험인자로 알려져 있다.<sup>38</sup> 이외에도 황색종, 황색판종이 흔하게 나타나며 우측상복부 동통, 체중감소, 고지혈증, 갑상선기능저하증 등이 생길 수 있다. 담즙정체로 인하여 지용성 비타민 흡수 장애에 따른 질환(예: 야맹증, 골다공증, 골절, 출혈성 경향), 지방변증, 흡수 장애가 일어날 수 있으나 대개는 질병의 후기에 나타나는 소견이다. 황달은 대부분 가려움증이 생긴 지 수개월에서 수년 이내에 나타

나게 되며, 황달이 가려움증에 선행하는 경우는 매우 드물고 가려움증 없이 황달이 생기는 경우도 거의 없다. 병이 진행됨에 따라 간종대, 비장종대가 생기고 문맥압항진증이 동반되어 결국에는 간경변증으로 이행하며, 합병증으로 상부위장관 출혈, 복수, 간흔수, 원발간암 등이 생기는데 원발간암은 매우 드문 편이다.

대부분 간기능검사상 ALP가 상승(2-10 X upper limit of normal)되어 있으며, 동시에 5'-nucleotidase, gamma-glutamyl transpeptidase가 상승되어 있다. 처음 진단 시 ALP의 상승 정도와 환자의 예후 사이에는 연관성이 없는 것으로 알려져 있다. 혈청 aminotransferase는 정상이거나 약간 상승되어 있는 정도로 100-200 IU/L를 초과하지 않는다. 혈청 빌리루빈은 초기에는 정상이지만 질병이 진행함에 따라 상승하게 된다. 이외에도 환자의 85% 정도에서 진단 당시 혈중 지질 및 콜레스테롤이 증가되어 있는 상태이며, 알부민은 대부분 정상이나 감마 글로블린, IgM의 상승이 흔히 관찰된다.<sup>39</sup> 그러나 이와 같은 소견들은 진단에 도움이 되기는 하지만 진단에 결정적인 역할을 하지는 못한다.

혈청검사로는 앞서서도 언급하였듯이 AMA가 특징적이며 환자의 90-95%에서 양성이다.<sup>27-29</sup> 그러나 AMA가 음성인 원발담즙간경변증 환자도 있어 AMA는 민감도는 높지만 특이도는 낮은 검사방법이다. 면역형광염색법을 이용한 검사에서 역가가 1:40 이하이거나 위음성인 경우 최근 개발된 ELISA나 immunoblotting 등이 진단에 도움이 될 수 있으며 AMA 양성 유무에 관계없이 질환의 임상경과는 동일한 것으로 알려져 있다. 형광항핵항체, 항평활근항체, 항갑상선항체 등도 관찰할 수 있는데, 각각 35%, 65%, 70% 정도에서 양성이다.<sup>1</sup>

간조직검사는 원발담즙간경변증의 확진과 병기 결정, 그리고 치료 효과를 판정하는 데 매우 유용하므로 진단 및 예후 판정에 있어서 중요한 검사이다.<sup>40</sup> 병리소견으로 '만성 비화농 파괴담관염'이 특징인데 초기에는 주로 약 100  $\mu$ m 이하의 직경을 갖는 담관이 손상을 받으며, 담관 주변으로 만성

염증세포의 침윤이 생긴다. 염증 및 섬유화의 정도에 따라 4단계로 구분하는데, 시간이 경과함에 따라 병변이 진행하게 되고 병리 병기가 예후와 밀접한 연관이 있다. 그러나 여러 단계의 병리소견이 동시에 혼재할 수도 있으며 이와 같은 경우에는 가장 진행된 병기로 최종 진단한다. Stage I은 간내담관의 파괴 및 염증세포의 침윤이 있으나, 간세동이(portal triad)에 국한되어 있는 경우, stage II는 정상 담관 수의 감소와 이에 대한 보상 반응인 비정형 담관의 증가가 나타나며, 염증세포의 침윤이 간세동이를 넘어 간세포의 괴사를 동반한다. Stage III에는 가교섬유화가 형성되고 결절 형성을 볼 수 있고, stage IV는 간 전체가 광범위한 결절과 증격으로 대체되는 전형적인 간경변증 상태이다.<sup>41</sup>

원발담즙간경변증은 환자의 임상소견, 생화학, 혈청 그리고 병리소견들을 종합하여 진단하게 된다. 주로 중년 여성에서 담즙 정체성 간기능이상 소견이 나타나면서 복부초음파나 내시경 역행 채담관조영술 영상에 담관폐쇄의 증거가 없고 AMA 양성이면 일단 의심할 수 있다.

대한간학회에서 2002년부터 2004년까지 시행한 전국 규모의 다기관 조사 자료에 의하면<sup>5</sup> ① 총 20개의 병원이 참여하여 228명의 환자가 등록, 남녀비는 26:202로 여자 환자가 88.6%를 차지하였다. ② 연령 분포는 50대가 가장 많아 32%였으며, 평균연령은 55.4세(31-84세)였다. ③ 진단 당시 자각 증상 없이 간기능검사 이상 소견만 있었던 환자가 80명(38.1%)으로 가장 많았고, 그 다음은 가려움증 51명(24.3%), 피로감 41명(19.5%) 순이었다. ④ 진찰에서 특이 소견이 없었던 환자가 52명(40.6%)으로 가장 많았고, 그 다음은 황달 38명(29.7%), 간종대 12명(9.4%), 비장종대 12명(9.4%) 등이었다. ⑤ 61명에서 동반된 자가면역질환이 있었으며 골다공증, 자가면역간염, Sicca 증후군, 자가면역갑상선질환 등이 동반되었다. ⑥ AMA는 88.1%에서 양성이었다. ⑦ 형광항핵항체는 65.2%, 류마티드 인자 35.3%, 항갑상선항체 25.0% 항평활근항체 5.3%에서 양성 반응을 보였다. ⑧ 150명의 환자에서 간조직검사를 시행하였는데, stage I,

stage II, stage III, stage IV가 각각 23.0%, 26.6%, 47.0%, 9.4%였다. ⑨ 추적기간 동안 발생한 합병증으로는 정맥류가 40.5%로 가장 많고, 이외에도 복수, 간뇌증, 원발간암 순으로 보고되었다. 이와 같은 결과는 외국에서의 보고와 크게 다르지는 않으나, 우리나라 현실에 맞는 가이드 라인을 제시하기 위하여는 전국적인 규모의 역학조사가 시급히 필요할 것으로 생각된다.

### 자연경과

예후는 매우 다양하여 처음 진단에 따른 질병의 유병기간, 임상증상 유무, 진단 당시 질병의 단계에 따라 차이가 크다. 과거에 비하여 조기에 진단되는 경우가 많아 조기에 약물치료를 시작할 수 있게 되었고 과거에 비하여 예후가 양호해지고 있다.<sup>36,42</sup> 무증상인 환자에서 어떤 환자는 증상이 발현되지 않고 정상 수명을 보이는 반면, 다른 환자에서는 증상이 발현되어 진행되는 양상을 보이는 경우도 있다. 치료를 하지 않는 경우 대개 진단 후 2-4년 이내에 증상이 나타난다는 보고가 있는 반면,<sup>43</sup> 최근 연구에서는 무증상의 환자가 증상을 발현할 확률을 Kaplan-Meier method로 예측하였을 때 5년에 50%, 30년에 95% 정도로 제시하고 있고, 대상 환자 중 45%가 증상 발현 없이 원발담즙간경변증과는 무관한 사인으로 사망하였다고 보고하였다.<sup>44</sup> 한 연구에서는 증상이 없는 환자의 평균 수명은 약 16년으로 증상이 있는 환자의 평균 수명 7.5년보다는 의미 있게 길지만 일단 증상이 생기면 생존율은 양군 간에 차이가 없다고 보고하였다.<sup>45</sup> 이와 같이 무증상 환자의 수명이 증상이 있는 환자보다 길다는 다른 보고도 있는 반면,<sup>36,46</sup> Prince 등<sup>44</sup>은 양군 사이에 의미 있는 차이가 없었다고 보고하였다.

증상 완화 치료만을 하던 시대에 자연경과를 관찰하였을 때 간조직검사상 stage I 또는 stage II 소견을 보이는 환자가 간경변증까지 진행하는 데 평균 3년 정도이었으며, 1.5년마다 1기씩 병리소견이 악화되었고 호전되는 경우는 거의 없었다는 보

고도 있다.<sup>48</sup> 일단 간경변증 단계까지 진행된 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 5 mg/dL까지 상승하는데 대략 5년 정도 걸리는 것으로 알려져 있다. 평균 5.6년 동안 환자를 관찰하였을 경우, 31%에서 식도정맥류가 발생하였고, 식도정맥류가 생기면 1년, 3년 생존율이 각각 83%, 59% 정도이고, 출혈을 동반하는 경우 그 생존율이 65%, 46%로 감소한다는 보고도 있다.<sup>49</sup> 최근에는 무증상 환자에서 식도정맥류가 있는 경우 보통 3년 이내에 증상을 발현한다는 연구 결과도 있다.<sup>50</sup>

증상이 있는 환자에 있어서 예후는 간이식의 최적 시기를 결정하는 데 중요하므로 예후인자에 대해서는 많은 보고가 있는데,<sup>1,36,47</sup> 고연령, 높은 혈청 빌리루빈 수치, 낮은 혈청 알부민 수치, 프로트롬빈 시간의 연장, 부종, 간비종대 동반, 간조직검사상 병기 상태, 다른 자가면역질환 동반 시 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

### 치 료

원발담즙간경변증의 치료는 증상 해소 및 합병증에 대한 치료와 질병의 경과를 변화시키는 치료로 대별할 수 있다.

#### 1. 증상 해소 및 합병증에 대한 치료

가려움증: 담즙정체로 인한 가려움증을 감소시키기 위하여 일반적으로 경구용 nonabsorbable ammonium resin인 cholestyramine을 먼저 투여한다.<sup>51</sup> 조식 전후에 하루에 8-16 g 복용하며, 다른 약제에 영향을 주지 않기 위해서 적어도 4시간 이상의 시간 간격을 두고 투여하여야 한다. Cholestyramine에 반응이 없는 경우 간기능에 따라 rifampin 150 mg을 하루에 두세 번 투여했을 때 효과적일 수도 있다. 그 기전은 아직 밝혀져 있지 않으며 간독성에 유의하여 투여하여야 한다. Cholestyramine이나 rifampin에도 효과가 없는 경우 가려움증 유발의 병태생리를 고려하여 아편길항제제(opioid antagonist)인 주사제 naloxone이나 경구용 naltrexone을 투여해 볼 수도 있다.

어떤 치료에도 반응이 없는 경우에는 간이식을 고려해 볼 수 있으며, 혈장분리반출술(plasmapheresis)도 시행해 볼 수 있다.<sup>52</sup> 항히스타민제는 증상 호진에는 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있으나 증상이 심하지 않는 경우 밤에 진정작용으로 수면을 유도하여 도움을 줄 수 있다.

고지혈증: 환자의 85% 정도에서 동반되며 혈중 지질과 콜레스테롤이 모두 상승한다.<sup>1,53</sup> 처음에는 LDL-콜레스테롤에 비하여 HDL-콜레스테롤이 더 증가되고 병이 진행함에 따라 역전하게 된다. 원발담즙간경변증 환자에서는 고지혈증으로 인해 죽상경화증에 의한 심혈관계 질환의 빈도가 증가하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>53,54</sup> 치료로는 일반적으로 항고지혈제를 투여할 필요는 없고, ursodeoxycholic acid (UDCA)를 투여하며<sup>55</sup> 만약 반응이 없는 경우 cholestyramine도 투여해 볼 수 있다.

골다공증: 골형성의 장애로 인하여 서서히 유발되며 20% 정도에서 동반되는 것으로 알려져 있으며 이는 일반인보다 위험도가 30배 정도 높은 것이다.<sup>54</sup> 병이 진행될 수록 악화되는 경우가 많으며 간이식 이외에 뚜렷한 치료 방법이 없다. 또한, 간이식 후 6-12개월 정도까지는 오히려 골밀도가 20% 이상 감소하게 되어 골절의 위험성에 주의하여야 한다. 원발담즙간경변증에서 골다공증의 치료는 우선은 비타민 D, 경구용 칼슘보조제와 함께 운동요법을 병행할 것을 고려한다. 폐경기 여성에서 에스트로겐보충요법(raloxifene)을 시행할 수 있으며, bisphosphonate 중 alendronate가 골밀도를 증가시킨다는 보고도 있다.

지용성 비타민 흡수장애: 주로 병이 진행되어 있는 경우에 나타나게 되는데 대개 증상이 나타나지 않는다. 비타민 A 부족증이 33.5%에서, 비타민 D 부족증이 13.2%에서 동반된다고 보고한 연구도 있다.<sup>56</sup> 치료로는 지용성 비타민 A, D, E, K를 보충해주는 것이며, 너무 과다하게 투여되지 않도록 정기적인 검사가 필요하다.

## 2. 원발담즙간경변증에 대한 특이 치료

원발담즙간경변증 치료로 확립된 치료법으로는 ursodeoxycholic acid (Ursodiol, UDCA) 투여와 간이식이 인정받고 있다.<sup>1</sup>

UDCA: 원발담즙간경변증에서는 간내 담관의 점진적인 파괴로 인해 담즙이 간세포내에 정체됨으로써 간기능이 서서히 악화되게 된다. UDCA는 1차 담즙산인 chenodeoxycholic acid (CDCA)의 입체 이성체로 1902년 Hammersten에 의하여 처음 분리되었다. 친수성 담즙산인 UDCA는 간조직 내 담즙산 분비를 촉진하고 간세포의 음이온 교환을 증가시킬 뿐만 아니라 간세포막을 보호하는 간세포 보호작용이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>57</sup> 원발담즙간경변증에서 UDCA의 작용기전으로서는 상지에서 언급한 기전 이외에도 CDCA와는 달리 간세포에서 면역세포의 목표가 되는 비정상적인 HLA class I의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>58</sup> 또한, IgM, IgG, IgA를 포함하는 면역글로블린과 IL-2, IL-4의 생성을 억제하여 담관 손상을 억제한다.<sup>59</sup> UDCA는 원발담즙간경변증 치료에 있어서 미국 식약청에서 승인 받은 유일한 약제로서 12-15 mg/kg/day의 용량을 투여한다.<sup>37,60</sup> UDCA는 혈청 빌리루빈, 콜레스테롤, IgM, ALP를 포함하는 생화학검사소견을 개선시키고, 병리소견을 호전시켜 병의 진행을 늦추며 간이식 없이도 수명을 연장시킨다고 알려져 있다. 많은 논란이 있지만 원발담즙간경변증 환자에서 UDCA를 투여하였을 때 stage I, stage II에서는 간경변증으로의 진행을 억제하고 수명을 연장시킬 수 있는 효과가 있지만 병이 이미 진행되어 있는 상태에서는 UDCA가 효과가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>37,61,62</sup>

간이식: 원발담즙간경변증으로 인해 유발된 간부전증, 약물치료로 조절이 불가능한 가려움증이 동반되거나 심한 골다공증이 있는 경우, 피로감의 정도가 심한 경우 등에서 고려해 볼 수 있다.<sup>63</sup> 간이식 후 5년 생존율은 80% 정도로 보고하고 있으며 약 10% 정도의 환자에서는 재이식이 필요하며, 간이식 후 10년간 30%의 환자에서 재발하는 것으로 알려져 있다. AMA는 간이식 직후에는 감소하면서 소실되다가 질병의 재발과 상관없이 재출현

하게 된다.

그 외의 약제: UDCA에 반응이 없는 경우 colchicine이나 methotrexate를 투여해 볼 수 있으나 장기적인 효과는 뚜렷하지 않다.<sup>1,60</sup> 이외에도 원발담즙간경변증이 자가면역질환으로 생각되므로 corticosteroid, cyclosporine, azathioprine 등 면역억제제를 투여해 보기도 하고, 성호르몬과의 관련성으로 tamoxifen을 투여해 보기도 하였으나 임상경과에 도움을 준다는 뚜렷한 증거는 없다.

### 결 론

원발담즙간경변증의 병태생리, 임상증상 및 치료에 관하여 정리해 보았다. 원발담즙간경변증은 자가면역반응에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있지만 아직 확실한 원인이나 병태생리가 밝혀져 있지 않으며 동물 모델이 없어 연구에 큰 걸림돌이 되고 있다.

우리나라에서는 희귀 질환으로 알려져 있으나 원인 미상의 간기능이상 환자에서 보다 많은 관심을 갖고 의심하고 진단을 위한 적극적인 노력을 하면 보다 많은 환자를 찾고 또 조기에 발견하여 도움을 줄 수 있을 것이라 생각된다.

**색인단어:** 원발담즙간경변증, 역학, 진단, 치료

### 참 고 문 헌

1. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362:53-61.
2. Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin-vitiligoidea-a plana  $\beta$  tuberosa. *Guy's Hosp Rep* 1851;7:265-276.
3. Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. 1950. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:264-278.
4. Kim JJ, Kim HR, Lee HS, Yoon YB, Song IS, Kim CY, et al. A case of primary biliary cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 1986;18:343-350.
5. Chon CY. Primary biliary cirrhosis in Korea. *Korean J Hepatol* 2004;10:S3-S4.
6. Prince MI, Chetwynd A, Diggle P, Jarner M, Metcalf JV, Jamnes OF. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well-defined cohort. *Hepatology* 2001;

- 34:1083-1088.
7. Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology* 2001;33:16-21.
8. Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology* 2004;127:470-475.
9. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194-1202.
10. Butler P, Valle F, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Baum H, Burroughs AK. M2 mitochondrial antibodies and urinary rough mutant bacteria in patients with primary biliary cirrhosis and in patients with recurrent bacteriuria. *J Hepatol* 1993;17:408-414.
11. Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005;25:265-280.
12. Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, Bassendine MF, James OF. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol* 1999;30:402-407.
13. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004;127:485-492.
14. Selmi C, Invernizzi P, Miozzo M, Podda M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: does X mark the spot? *Autoimmun Rev* 2004;3:493-499.
15. Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-535.
16. Begovich AB, Klitz W, Moonsamy PV, Van de Water J, Peltz G, Gershwin ME. Genes within the HLA class II region confer both predisposition and resistance to primary biliary cirrhosis. *Tissue Antigens* 1994;43:71-77.
17. Underhill J, Donaldson P, Bray G, Doherty D, Portmann B, Williams R. Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with the HLA-DR8-DQB1\*0402 haplotype. *Hepatology* 1992;16:1404-1408.
18. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:126-131.
19. Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, Craig W, James O, Jones D. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001;48:397-402.
20. Culp KS, Fleming CR, Daffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune association in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365-370.
21. Selmi C, Gershwin ME. Bacteria and human

- autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:406-410.
22. Burroughs AK, Butler P, Sternberg MJ, Baum H. Molecular mimicry in liver disease. *Nature* 1992;358:377-378.
  23. Butler P, Hamilton-Miller J, Baum H, Burroughs AK. Detection of M2 antibodies in patients with recurrent urinary tract infection using an ELISA and purified PBC specific antigens. Evidence for a molecular mimicry mechanism in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis? *Biochem Mol Biol Int* 1995;35:473-485.
  24. Abdulkarim AS, Petrovic LM, Kim WR, Angulo P, Lloyd RV, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? *J Hepatol* 2004; 40:380-384.
  25. Padgett KA, Selmi C, Kenny TP, Leung PS, Balkwill DL, Ansari AA, et al. Phylogenetic and immunological definition of four lipoylated proteins from *Novosphingobium aromaticivorans*, implications for primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005;24:209-219.
  26. Long SA, Quan C, Van de Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Barsky D, et al. Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001;167:2956-2963.
  27. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965; 39:827-831.
  28. Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodes J, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236-246.
  29. Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986;2:123-131.
  30. Joplin R, Wallace LL, Johnson GD, Lindsay JG, Yeaman SJ, Palmer JM, et al. Subcellular localization of pyruvate dehydrogenase dihydrolipoamide acetyltransferase in human intrahepatic biliary epithelial cells. *J Pathol* 1995; 176:381-390.
  31. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000;174:210-225.
  32. Kita H, Matsumura S, He XS, Ansari AA, Lian ZX, Van de Water J, et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest* 2002;109:1231-1240.
  33. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, Dickson ER, Czaja AJ, Wiesner RH, Ludwig J. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1049-1055.
  34. Lim AG, Jazrawi RP, Ahmed HA, Levy JH, Zuin M, Douds AC, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in primary biliary cirrhosis: relationship with disease stage, immune activity and cholestasis. *Hepatology* 1994;20:882-888.
  35. Odin JA, Huebert RC, Casciola-Rosen L, LaRusso NF, Rosen A. Bcl-2-dependent oxidation of pyruvate dehydrogenase-E2, a primary biliary cirrhosis autoantigen, during apoptosis. *J Clin Invest* 2001;108:223-232.
  36. Pares A, Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:779-794.
  37. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005;25:321-326.
  38. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:297-302.
  39. Nouri-Aria KT, Hegarty JE, Neuberger J, Eddleston AL, Williams R. In vitro studies on the mechanism of increased serum IgM levels in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1985;61:297-304.
  40. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:705-711.
  41. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.
  42. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:795-819.
  43. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis: A prospective study. *Gastroenterology* 1990;98:1567-1571.
  44. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865-870.
  45. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707-713.
  46. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:47-53.
  47. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7.
  48. Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, Dickson ER, Lindor KD. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:52-56.
  49. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552-1559.
  50. Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, Abe M, Furukawa S, Ikeda Y, et al. Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38:

- 1060-1065.
51. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43:1078-1088.
  52. Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, Field SP, Schaffner F. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:291-294.
  53. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, Kottke BA, Harrison JM, Murtaugh PA, Dickson ER. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? *Hepatology* 1992;15:858-862.
  54. Levy C, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:901-910.
  55. Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effects of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:923-929.
  56. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745-2750.
  57. Heuman DM, Bajaj R. Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts. *Gastroenterology* 1994;106:1333-1341.
  58. Hillaire S, Boucher E, Calmus Y, Gane P, Ballet F, Franco D, et al. Effects of bile acids and cholestasis on major histocompatibility complex class I in human and rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1994;107:781-788.
  59. Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K, Yamao J, Matsumura Y, Kubo R, et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology* 1992;16:358-364.
  60. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-1273.
  61. Lindor KD, Thorneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110:1515-1518.
  62. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.
  63. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:1-7.