

의 학 강 좌

만성 간염의 새로운 분류법 : 소개와 적용

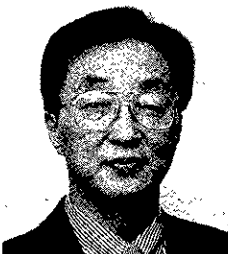
서 론

만성 간염이란 간세포괴사와 염증이 6개월 이상 지속되는 간의 염증성 질환으로서 여러가지 원인에 의해 초래된다. 1953년 Saint 등이 만성 간염을 만성 지속성 간염(chronic persistent hepatitis, CPH)과 만성 공격성 간염(chronic aggressive hepatitis, CAH)으로 분류하였으나(1) 그 당시에는 원인에 대하여 알려진 것이 별로 없었기 때문에 분류도 병변의 정도에 따라 예후가 다를 것이라는 가정에서 비롯하였다.

1968년 De Groot 등은 국제적인 연구진을 구성하여 만성 간염 중 경증인 것을 CPH, 심한 것을 만성 활동성 간염(chronic active hepatitis, CAH)으로 분류하고, 조직학적 변화가 주로 소엽내에 국한된 것을 소엽성 간염(chronic lobular hepatitis, CLH)이라는 이름으로 추가하면서 이를 CPH의 한 변형으로 간주하였으며, 염증이 문맥역에 인접한 간실질로 파급하여 한계판이 불규칙하게 파괴되는 변화, 즉 조각괴사가 CAH 진단에 가장 중요한 변화임을 강조하였다(2). 그 결과 점차적으로 CPH와 CAH가 마치 서로 다른 질환인 것처럼 왜곡되었으며, 만성 간염의 예후와 치료도 조각괴사 유무에 의존하게 되었고, 조각괴사를 일으키는 모든 염증성 간질환을 CAH에 포함시키는 결과를 초래하였다. 특히 병의 진행정도를 결정하는데 있어서 조각괴사에 비하여 섬유화의 중요성이 상대적으로 간과되어 왔다.

뿐만 아니라 만성 간염은 HBV, HCV, HDV 등 간염바이러스, 여러가지 약물 및 간독성 물질, 자가면역기전 등에 의해서 초래될 수 있고, 원인에 따라 치료전략이 다를 수 있다는 점을 감안하면 마땅히 원인의 중요성이 부각되는 분류체계가 있어야 한다.

만성 간염 환자의 상태를 정확하게 알 수 있고 병의 향후 진행에 관하여 예측할 수 있도록 만성 간염의 원인(또는 발병기전), 간염활성의 정도 및 병의 진행정도를 포함하는 보편적인 진단형식을 개발하려는 이유가 여기에 있다.



朴 贊 一

저자는 만성 간염의 원인과 조직학적 변화에 대하여 요약하고, 간염활성(괴사/염증) 정도를 의미하는 'grade'와 섬유화 정도를 나타내는 'stage'에 대하여 소개한 후 대한병리학회 소화기병리연구회가 마련한 진단형식(안)을 제시하고자 한다.

만성 간염의 원인

HBV, HCV 및 HDV에 의한 간염, 약물이나 간독성 물질에 의한 간염, 그리고 자가면역성 간염이 만성 간염의 임상-병리학적 증후를 일으킨다. 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis: PBC), Wilson 병, 알코올성 간질환, 알파-1-항트립신 결핍과 관련된 간질환 등도 조각괴사와 섬유화를 일으킬 수 있으므로 만성 간염의 정의에 포함한다. 그러나 PBC는 기본적으로 소엽사이담관의 질환으로서 간실질의 손상은 없거나 미약하다. Wilson병은, 환자의 6~38%에서 간에 조각괴사가 나타나지만, 간 이외의 조직/장기에도 특유의 병변을 일으키는 유전적 대사장애성 질환이므로 만성 간염에 포함시키는 것이 적절치 않다. 알코올성 간질환의 약 10%에서도 조각괴사를 비롯한 CAH의 모습을 보일 수 있지만 이것은 어디까지나 알코올성 간질환이며 「만성 간염」이 일차적 진단이 될 수는 없다. 그 외에 환자의 병력, 간의 병리조직학적 소견 및 임상검사소견들을 종합하더라도 원인을 알 수 없는 경우가 종종 있다.

만성 간염의 조직학적 변화

만성 간염의 기본적 변화는 간세포 손상, 염증세포 침윤, 간세포 재생 및 섬유화이다. 간세포가 손상을 받으면 풍선모양으로 부풀거나 세포질이 호산성으로 변하는 등의 변성이 초래되며, 변성된 세포들은 괴사에 빠질 수 있다. 간세포 괴사에는 Councilman 소체라고 불리는 호산성 괴사, 초점성 괴사 및 조각괴사가 있다. 호산성 괴사란 소엽내 간세포의 세포질이 호산성으로 농축되고 핵이 소실되

는 것을 말하며, 염증세포침윤을 동반하지 않기 때문에 세포사멸(apoptosis)로 취급한다. 초점성 괴사란 한두개의 간세포가 소실되고 그 부위를 단핵염증세포들이 채우고 있는 것을 말한다. 소엽내에 괴사가 광범위하게 일어난 것을 융합성 괴사라고 부르는데 이때에는 괴사부위에 손상받은 세포들의 조각과 염증세포 및 성근 섬유조직들이 섞여있다. 융합성 괴사가 가까운 말단간소정맥(terminal hepatic venule: THV)과 THV 사이, 또는 THV와 문맥역 사이를 연결하면 가교상괴사(bridging necrosis)라고 한다. 문맥주변부 간세포가 파괴되는 조각괴사도 그 정도가 심하면 문맥역과 문맥역을 잇는 가교상괴사를 초래할 수 있다. 조각괴사는 필연적으로 섬유화로 이어지기 때문에 만성화와 관련하여 볼 때 문맥역과 문맥역을 잇는 가교상괴사 또는 문맥역과 THV를 잇는 가교상괴사가 THV 사이 가교상괴사보다 훨씬 큰 의미를 갖는다. 혈청 AST/ALT치는 간소염의 괴사정도를 반영하지만 조각괴사 정도와의 상관성은 아주 적다.

염증세포들은 간염의 원인에 따라 다소 차이가 있지만 주로 림프구, 대식세포 및 형질세포이며 문맥역, 동모양혈관 및 괴사가 일어난 부위에 침윤한다. 간세포가 손상되고 염증세포가 침윤하는 것을 간염활성(hepatitis activity)이라고 하며, 간염활성이 나타나는 부위에 따라 소엽내 활성, 문맥주변부 활성 등으로 표현한다.

만성 간염에서는 재생된 간세포들이 군락을 이루면서 나타난다. 세포질은 창백하고 균질성이며 핵은 정상과 비슷하다. 재생 초기에는 동모양혈관들의 발달이 저조하고 재생된 세포들의 군락이 자갈을 깔아놓은 것처럼 보이며 주변간실질을 압박하기 때문에 재생부위를 식별할 수 있다.

만성 간염에서는 섬유조직이 소엽내 또는 문맥주변부의 간세포 손상부위에 축적된다. 특히 가교상괴사가 있는 부위에도 섬유화가 일어나기 때문에 가교상괴사는 간경변증으로의 진행과 밀접한 관계를 갖는다.

그밖에 담모세관내 담즙정체가 나타날 수 있으나 만성 간염에서는 드물며, 지방변성이 초래될 수 있으나 대개 미약하다. HCV에 의한 간염의 경우 소엽사이담관의 손상이 발견되기도 하나 이러한 변화들은 만성 간염의 활성이나 진행정도와는 무관하다.

만성 간염의 병리학적 등급

만성 간염에서는 병의 경과중 간염활성의 정도가 일정치 않지만 병이 서서히 진행하여 결국 간경변증에 이르게 된다. 간염활성은 간조직 생검에서 관찰되는 간세포의 괴사와 염증을 말하며 혈청검사상 그 정도를 대변할 수 있는 지표는 AST 및 ALT치이다. 조직학적인 간염활성의 정도를 「grade」라고 한다면 만성 간염의 발생에서부터 말기변화인 간경변증까지의 진행과정중 어느 시점에 있는지를 의미하는 것이 「stage」로서 이는 곧 섬유화의 정도라고 할 수 있다.

당초 만성 간염을 CPH와 CAH로 분류했던 것도 간염활성의 정도를 나타내기 위함이었으며, 간염활성이 어느 부위에 우월한 지에 따라 CPH, CAH 및 CLH로 분류했던 것도 stage를 의미하는 것은 아니었다(3). 많은 병리의사들이 CAH 진단의 기준으로 삼고 있는 조각괴사의 정도도 문맥주변부 간실질의 손상정도를 나타내는 것으로서 병의 만성화 및 진행가능성이 높음을 의미하며, 생검당시 병의 진행정도를 뜻하는 것은 아니다(4). 그러므로 많은 학자들이 만성 간염의 분류에 있어서 원인과 간염활성 외에 병의 진행정도도 함께 표기해야 한다는데 공감하고 있다. 이를 구체화하기 위한 기초작업으로서 International Hepatitis Informatics Group은 국제간연구회(International Association for the Study of the Liver, IASL)의 지원을 받은 Desmet 등(1994)의 연구결과를 토대로 다음과 같은 표준화 원칙을 정하였다(5, 6). 첫째, 가능한한 원인적 진단을 한다. 둘째, Wilson병과 같이 널리 쓰이는 질환

명은 그대로 쓴다. 셋째, 간염이 6개월 이상 지속한 경우에만 「만성」이란 용어를 쓰며, 자가면역성 간염과 같이 처음부터 만성으로 나타나는 경우에는 「만성」이란 단어를 붙이지 않는다. 넷째, CPH, CAH 및 CLH라는 용어는 더 이상 사용하지 않는다. 다섯째, 가능한한 간염활성과 병의 진행정도를 등급화한다.

1. 만성 간염의 간염활성 등급(Grade)

만성 간염의 등급화를 처음 시도한 이는 Knodell 등(1981)이다(7). Knodell 등은 첫째, 문맥주변부 간세포의 괴사, 둘째, 간소엽내 간세포 괴사, 셋째, 문맥역 염증, 넷째, 섬유화 등 4가지 부문을 대상으로 각각 정도에 따라 등급화하고, 그 합계가 만성 간염의 정도를 나타내는 간염활성지수(hepatitis activity index, HAI)라 하였다(표 1). 간경변증으로의 진행과 관련하여 문맥주변부 변화에 높은 비중을 둔 것은 HAI의 장점으로 볼 수 있으나 전반적으로는 몇가지 문제점을 안고 있다. 첫째, 간염활성에 해당하는 각 부분들의 활성이 반드시 비례하는 것은 아님에도 불구하고 총 점수로 표기하고 있다. 극단적으로 문맥주변부 간세포괴사가 8점이면서 소엽이나 문맥역 변화가 전혀 없는 경우와, 그 반대로 소엽 및 문맥역 활성이 각각 4점이면서 문맥주변부 활성이 0점인 경우가 모두 HAI 8점으로 표기된다는 것이다. 둘째, 섬유화정도를 간염활성의 한 부분으로 가볍게(총 4점)

표 1. 간염활성지수(평가 부문별 점수)

Components	Range of Score
1. Periportal necrosis with or without bridging necrosis	0~10
2. Intralobular degeneration and focal necrosis	0~4
3. Portal inflammation	0~4
4. Fibrosis	0~4

Knodell 등, 1981

표 2. 서술형 등급과 간염활성지수의 비교

Brief description	HAI
Minimal chronic hepatitis	1~3
Mild chronic hepatitis	4~8
Moderate chronic hepatitis	9~12
Severe chronic hepatitis	13~18

취급하였다. 셋째, 너무 복잡하기 때문에 일상 진단 병리업무에는 적합하지 않다.

병리의사들이 일상의 진단병리분야에서 보편적으로 쓰는 방법은 소염내 활성, 문맥주변부 활성 및 문맥역 염증의 정도를 종합하여 4개의 서술형 등급으로 나누는 것이다. 이것을 HAI의 점수(4항을 제외한 총점수 18점)와 비교하면 표 2와 같다.

Knodell 등의 HAI에서 나타난 문제점들은 이후 여러 학자들에 의해 수정 보완되어 왔으며, 이들은 공통적으로 간염활성과 섬유화를 별도의 항목으로 취급하고 있다.

Ishak 등(1995)은 간염활성을 4개 부문으로 나누었으며, 그 중 조각괴사, 문맥역염증 및 간실질의 초점성 괴사/호산성 괴사는 각각 4등급으로, 그리고 융합괴사/가교상괴사를 6등급으로 나누었다(8). 그러나 이 등급체계에서는 문맥주변부의 조각괴사 및 가교상괴사보다 acinar zone 3의 괴사 및 융합괴사에 더 많은 비중을 두고 있어서 간경변증으로의 진행 가능성과 관련하여 비논리적이라고 생각된다. 또한 HAI와 마찬가지로 너무 상세한 등급기준을 제시하고 있어 진단병리에서 일상적으로 적용하기에는 마땅치 않다.

1991년 Scheuer가 제시한 간염활성 등급방법(9)과 1995년 Batts 및 Ludwig가 제시한 방법(10)은 서로 유사하며, 이들은 간염활성을 기본적으로 간소염 활성과 문맥/문맥주변부 활성의 두가지 부문으로 나누어 각각 4등급으로 점수화하고 있다(표 3, 4).

이 두가지 간염활성 등급방법들은 비교적 간단하면서도 합리적이고 또 재현성도 높을 것으로

표 3. 간소염의 간염활성 등급체계

Score	Scheuer(1991)	Batts and Ludwig(1995)	Descriptive Dx
0	None	None	
1	Inflam. without N.	Occasional spotty N.	Minimal
2	Focal N./Acidophilic bodies	Little hepatocellular damage	Mild
3	Severe focal N.	Noticeable hepatocellular change	Moderate
4	Bridging N.	Prominent diffuse hepatocellular damage	Severe

N: 괴사

표 4. 문맥/문맥주변부의 간염활성 등급체계

Score	Scheuer(1991)	Batts and Ludwig(1995)	Descriptive Dx
0	None or minimal portal inflam.	None(No piecemeal N.)	
1	Portal Inflammation	Patchy piecemeal N.	Minimal
2	Mild piecemeal N.	Mild piecemeal N. involving all portal tracts	Mild
3	Mod. piecemeal N.	Mod. piecemeal N. involving all portal tracts	Moderate
4	Severe piecemeal N.	Severe piecemeal N.(may have bridging fibrosis)	Severe

N: 괴사

보인다.

이상을 종합하면 만성 간염의 활성 등급이란 : ① 간소염에 일어나는 초점성 괴사, 호산성 괴사, 융합괴사 및 THV에서 시작한 가교상괴사의 정도와 ② 문맥/문맥주변부의 염증, 조각괴사 및 문맥주변부에서 시작한 가교상괴사의 정도이다. 제1항은 조직검사 당시의 간세포 손상정도를 나타내는 것으로서 혈청 AST/ALT치와 비례하며, 이것만으로는 급성 간손상과 구별되지 않는다. 제2항은 섬유화 또는 간경변증으로의 진행을 예측하는 지표가 될 수 있으며, 혈청 AST/ALT치의 증가와는 일치하지 않는다. 그러므로 간염활성은 마땅히 소염내 간염활성과 문맥/문맥주변부 간염활성으로 구분해야 한다.

2. 만성 간염의 섬유화 정도(Stage)

만성 간염에서 섬유조직은 주로 문맥주변부의 피사/염증활성과 관계가 깊다. 따라서 가까운 문맥역끼리 조각피사로 연결되면 문맥역과 문맥역을 잇는 섬유격막이 생기며, 조각피사가 더 심하면 문맥역과 THV를 잇는 섬유격막이 형성될 수도 있다. 일반적으로 문맥역과 THV를 잇는 격막(septal fibrosis)은 간경변증으로의 진행에 있어서 문맥역과 문맥역을 잇는 격막보다 더 중요한 것으로 생각하고 있다.

Knodell 등은 섬유화를 HAI의 한 부분으로 취급하는 오류를 범하였으나(7), 섬유화 등급의 기본 틀은 Scheuer나 Batts 및 Ludwig의 방법(9,10)과 비슷하다(표 5). 이들 모두 4등급으로 나누고 있으며, 특히 Batts 및 Ludwig은 4등급을 문맥역 섬유화(portal fibrosis), 문맥주변부 섬유화(periportal fibrosis), 섬유성 격막(septal fibrosis) 및 간경변증이라고 해설함으로써 어느 부위의 섬유화가 경년성 변화에 근접한 섬유화인지를 쉽게 이해할 수 있도록 하고 있다(10).

표 5. 만성 간염의 섬유화 등급체계

Score	Knodell et al(1981)	Scheuer(1991)	Batts and Ludwig(1995)
0	No fibrosis	None	No fibrosis
1	Mild portal expansion	Enlarged fibrotic portal tracts	Fibrous portal expansion
2	Moderate fibrous portal expansion	Periportal or porto-portal septa, but intact architecture	Periportal or rare porto-portal septa
3	Bridging fibrosis (porto-portal or porto-central)	Fibrosis with architectural distortion but no obvious cirrhosis	Fibrous septa with architectural distortion but no obvious cirrhosis
4	Cirrhosis	Probable or definite cirrhosis	Cirrhosis

Ishak 등은 섬유화 정도를 6개의 등급으로 좀 더 세분화하여(8) 섬유화에 비중을 두고 있으나 조직검사 판독인 간의 높은 일치율을 기대하기 어려워 상

표 6. Inuyama분류의 섬유화 등급

Score	Definition	Descriptive Dx
0	No fibrosis	No fibrosis
1	Enlarged fibrous portal tracts	Fibrous portal expansion
2	Short fibrous septa extending into lobules	Bridging fibrosis
3	Fibrous septa reaching adjacent portal tracts and THV, but no obvious cirrhosis	Bridging fibrosis with architectural distortion
4	Fibrous septa surrounding parenchymal nodules, distorted architecture	Cirrhosis

용수단으로는 적합치 않다고 본다.

1994년 일본의 Omata는 Desmet, Gerber 및 Manns를 초청하여 만성 간염의 새로운 분류법에 관한 심포지엄을 개최한 바 있다(11). 이 심포지엄에서는 만성 간염의 조직학적 진단시에 원인, 간염활성 및 섬유화 정도를 표기하지는 것과 섬유화 정도를 어떻게 등급화할 것인지에 대하여 완전한 합의를 이루었으며, 1년후에는 일본 병리의사들이 Inuyama에 모여 "Inuyama 분류법"을 발표하기에 이른다(11)(표 6).

대한병리학회 소화기병리연구회의 제안

대한병리학회 소화기병리연구회는 1996~1997년에 걸쳐 만성 간염 30예의 간생검 조직표본을 3가지 기존 등급체계(Knodell 등, Ishak 등, Batts 및 Ludwig)에 따라 1차 검색토록 의뢰하여 판독자 간의 일치율을 평가한 바 수준 이상(Kappa 값 > 0.4)의 일치율을 보이는 등급법이 하나도 없었다. 다만 섬유화 등급에 있어서는 Kappa 값이 0.3을 상회하였기 때문에 각 등급에 대한 해설과 등급간 차이점을 좀 더 분명하게 한다면 훨씬 높은 일치율을 기대할 수 있다고 생각한다.

1차 슬라이드 검색 및 일치를 평가후 소화기병리 연구회는 다음과 같은 결정을 하였다.

(1) 만성 간염의 병리학적 진단시 원인과 함께 간염활성 등급과 섬유화 등급을 표기한다.

(2) 간염활성 중 소엽내 활성과 문맥/문맥주변부 활성을 별도로 취급한다.

표 7. 만성 간염의 간염활성 등급

Lobular activity	Porto-periportal activity	Descriptive Dx
No necrosis	< mild portal inflammation	None
Sinusoidal lymphocytosis +/- or less necrosis per 10x objective field	> mild portal inflammation +/- focal PMN in few portal tracts	Minimal
2-5 necrosis per 10x objective field	PMN, focal in some or most portal tracts, or PMN around <50% of a few portal tracts	Mild
6-20 necrosis per 10x objective field	PMN around <50% of most portal tracts	Moderate
More than 20 necrosis per 10x objective field or confluent necrosis (Zone 3)	PMN around >50% of most portal tracts or septal surfaces, or bridging necrosis	Severe

PMN : 조각괴사, +/- : with or without

표 8. 만성 간염의 섬유화 등급

Definition	Descriptive Dx
Normal connective tissue	No fibrosis
Fibrous portal expansion	Portal fibrosis
Periportal fibrosis with short septa extending into lobules or rare porto-portal septa (intact architecture)	Periportal fibrosis
Fibrous septa reaching adjacent portal tracts and THV (architectural distortion but no obvious cirrhosis)	Septal fibrosis
Diffuse nodular formation	Cirrhosis

(3) 소엽내 활성 및 문맥/문맥주변부 활성의 정도와 섬유화 정도를 각각 4등급으로 나눈다.

(4) 등급표기는 점수(score)보다 서술형으로 한다.

(5) 기존 등급체계들의 등급 해설을 종합하여 각 등급에 세밀하고 명확한 해설을 붙임으로써(표 7, 8) 판독자간의 일치율을 높이도록 노력한다.

(6) 섬유화 등급을 간염활성 등급과 차별화하기 위해 섬유화가 일어난 모습을 반영하는 서술형으로 표기한다(표 8).

이와 같은 원칙하에 만성 간염을 표 9와 같은 형식으로 진단하면 생검당시 병의 상태를 알 수 있을뿐 아니라 향후 병의 진행가능성을 짐작하기에 충분하다고 생각한다.

표 9. 만성 간염의 병리학적 진단(예)

Pathological Diagnosis	Significance
Chronic hepatitis, HBV with mild lobular activity	생검당시 소엽내 간염활성
with severe periportal activity	① 생검당시 문맥주변부 간염활성
	② 문맥주변부 섬유화
	(병의 진행) 가능성
with septal fibrosis	생검당시 섬유화(병의 진행) 정도

결 론

만성 간염은 원인이나 괴사/염증 및 섬유화의 정도에 따라 치료와 예후에 차이가 있기 때문에 만성 간염을 진단함에 있어서 간염활성과 섬유화의 등급을 분명하게 표기해야 한다. 등급체계를 정하는 데 있어서는 판독자간의 일치율이 높은 체계를 추구해야 하며, 한편 환자를 치료하고 환자에 관한 정확한 정보교환을 하는 수단이 될 수 있어야 한다. 대한병리학회 소화기병리연구회가 제시한 시안은 관련 의사들을 대상으로 한 교육과 홍보를 통하여 위의 조건을 무리없이 충족시킬 것으로 기대된다. 물

른 이 등급체계가 충분히 과학적인지를 검증하는 과정이 있어야 하겠다. 이를 위해 상기 연구회는 앞으로 지속적인 모임을 갖고 주어진 간 생검조직들의 간염활성 및 섬유화를 결정하고 추적검사를 통하여 간경변증으로의 진행에 있어서 소엽내 간염활성, 문맥주변부 간염활성 및 섬유화의 등급이 각각 어느정도 영향을 미치는지를 조사할 계획이어서 기대하는 바 크다.

참 고 문 헌

1. Saint EG, King WE, Joske RA, Finkh ES : The course of infectious hepatitis with special reference to prognosis and the chronic stage. *Aus Ann Med* 1953;2 : 113-127
2. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al : A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2 : 626-628
3. Zetterman RK : Chronic hepatitis : Is it persistent, active or just chronic. *Am J Gastroenterol* 1993;88 : 1-2
4. Popper H : Changing concepts of the evolution of chronic hepatitis and the role of piecemeal necrosis. *Hepatology* 1983;3 : 758-762
5. International Hepatology Informatics Group : Diseases of the liver and biliary tract : Nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York : Raven Press, 1994
6. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ : classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19 : 1513-1520
7. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al : Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1 : 431-435
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al : Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22 : 696-699
9. Scheuer PJ : Classification of chronic viral hepatitis : a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13 : 372-374
10. Batts KP, Ludwig J : chronic hepatitis : An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19 : 1409-1417
11. Omata M : Live discussion on new classification of chronic hepatitis. Tokyo, New York, London : Churchill-Livingstone, 1996;1-79