

만성 간염의 활성 및 섬유화

연세대학교 의과대학 병리학교실

박 찬 일

Hepatitis Activity and Fibrosis of Chronic Hepatitis

Chan Il Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

만성 간염이란 6개월이상 지속되는 간의 염증성 병변을 총칭하는 임상-병리학적 용어이다. 약 반세기전에 이미 바이러스가 만성 간염의 한가지 원인일 것으로 생각하였고,¹ 1950년대 초부터 만성간염의 하나로 자가면역성 간염이 알려지기 시작하였다.² 뿐만 아니라 1953년에는 Saint 등³이 만성 간염을 만성 지속성 간염(chronic persistent hepatitis, CPH)과 만성 공격성 간염(chronic aggressive hepatitis)으로 분류하였으나 그 당시에는 자가면역기전과 바이러스를 원인으로 생각한 것 이외에는 별로 알려진 것이 없었기 때문에 분류도 원인보다는 병변의 정도에 따라 예후가 다를 것이라는 가정으로 부터 비롯하였다.

1968년 De Groote 등⁴은 국제적인 연구진을 구성하여 경한 만성 간염을 CPH, 심한 만성 간염을 만성 활동성 간염(chronic active hepatitis, CAH, <초기에는 chronic aggressive hepatitis로 불리었음>)으로 분류하고, 조직학적 변화가 주로 소엽내에 국한된 것을 소엽성 간염(chronic lobular hepatitis, CLH)이라는 이름으로 추가하면서 이를 CPH의 한 변형이라고 하였다. 한편 그들은 조각괴사, 즉 염증이 문맥역에 연결한 간실질로 파급하여 한계

판이 불규칙하게 파괴되는 현상을 CAH 진단에 가장 중요한 변화라고 강조하였다. 그러나 결과적으로 CPH와 CAH가 마치 서로 다른 질환인 것처럼 왜곡되고⁵ 만성 간염의 예후와 치료도 조각괴사 유무를 위주로 하는 조직학적 소견에 의존하게 되었을 뿐 아니라 CAH의 범위가 조각괴사를 일으키는 모든 염증성 질환까지 확대되는 경향에 이르렀다. 이와 같은 현상으로 말미암아 병의 경과를 예측하고 치료방침을 결정하는데 있어서 간세포 손상 정도보다 더 중요할 것으로 생각되는 섬유화에 대하여 관심을 기울이지 않는 것이 사실이다. 뿐만 아니라 자가면역성 간염과 1965년에 이미 밝혀진 B형 간염바이러스 외에도 C형 및 D형 간염바이러스, 여러가지 약물이나 간독성 물질 등에 의해서도 만성 간염이 초래될 수 있다는 것이 알려지고, 원인에 따라 치료방침이 서로 다르다는 것을 이해하게 됨으로써 원인이나 발병기전의 중요성을 부각시키는 분류체계가 필요하게 되었다.

따라서 이 지면에서는 만성 간염의 원인, 괴사/염증의 정도 및 병의 진행정도를 포괄하는 진단 형식에 관하여 문헌고찰을 하고자 한다.

만성 간염의 원인

만성 간염은 염증과 간실질세포의 괴사를 특징으로 하는 임상-병리학적 증후군으로서 여러 가지 원인에 의해 초래된다. 만성 간염에서 「만성」이란 통상 6개월이상 지속되는 경우를 의미하며 병리학적으로는 섬유화가 있다는 뜻이다. B형, C형 또는 D형 간염바이러스에 의한 간염과 자가면역성 간염, 그리고 여러가지 약물 또는 간독성 물질이 현재까지 알려진 만성 간염의 원인들이지만 임상 및 검사소견들을 종합하여도 원인을 찾을 수 없고 조직학적으로도 각 원인에 독특한 변화를 발견할 수 없는 경우에는 원인불명의 만성 간염이라고 표기한다.

간의 염증성 질환이 6개월이상 지속되고 섬유화가 초래된 질환을 만성 간염이라고 하면 앞에서 열거한 것들 이외에도 만성 간염의 정의에 부합하는 몇몇 간질환이 있다. 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis)이 여기에 속하지만 이것은 기본적으로 소엽사이담관의 질환이며, 흔히 간실질의 변화를 동반하지만 대개 미약하다. Wilson 병과 혈청알파₁-항트립신 결핍시에도 만성 간염의 조직학적 변화를 나타낼 수 있지만 이들은 유전적 결함에 의한 질환이며 간 이외의 장기를 침범하여 특유의 병변을 일으키기 때문에 만성 간염에 포함하는 것은 적절하지 않다. 알코올성 간질환의 일부에서도 조각괴사를 비롯한 CAH의 모습을 보일 수 있지만 이것은 어디까지나 알코올성 간질환이며 「만성 간염」이 일차적 진단이 될 수는 없다.

이와 같이 간질환을 진단함에 있어서 원인에 대하여 고려하지 않고 조직학적 변화와 병의 지속기간에만 의존하게 되면 혼란을 초래할 가능성이 많다.

만성 간염의 조직학적 변화

만성 간염의 괴사/염증 정도와 병의 진행정도를 환자상태의 정확한 파악과 정보교환의 수단으로 삼기 위하여 우선 조직학적 변화를 숙지하여야

한다. 만성 간염의 기본적인 변화로는 간세포손상, 염증세포침윤, 간세포재생 및 섬유화가 중요하다.

간세포가 손상되면 풍선모양으로 부풀거나 세포질이 호산성으로 변하는 변성이 초래되며, 이러한 변성된 세포들은 괴사에 빠질 수 있다. 개개의 간세포에 초래되는 괴사에는 Councilman 소체라고 불리는 호산성 괴사와 초점성 괴사가 있다. 호산성 괴사란 세포질이 호산성으로 농축되고 핵이 소실된 간세포로서 염증세포들의 침윤이 없다. 초점성 괴사란 한두개의 간세포가 소실되고 그 부위를 단핵염증세포들이 채우고 있는 것을 말한다. 심한 경우에는 초점성 괴사가 한데 뭉쳐 융합성 괴사로 나타날 수 있다. 이러한 융합성 괴사부위에는 손상받은 세포들의 잔재, 림프구와 대식세포같은 단핵염증세포, 그리고 섬유조직 등이 섞여 있다. 융합성 괴사가 가까운 종말간소정맥(terminal hepatic venule, THV)과 THV 또는 THV와 문맥역 사이를 연결하면 가교상괴사(bridging necrosis)라 한다. 문맥역 또는 섬유격막에 연결한 간세포에 괴사가 초래되어 그 경계가 불규칙하게 된 것을 조각괴사라고 한다. 조각괴사가 심한 경우에는 문맥역과 문맥역을 잇는 가교상괴사가 초래될 수 있다. 병의 진행과 관련하여 볼 때 인근 THV사이 또는 인근 문맥역사이의 가교상괴사보다 THV와 문맥역을 잇는 가교상괴사가 더 중요하다고 생각하고 있다.

바이러스성 간염과 독성 간염에서 침윤하는 염증세포들은 대개 림프구이고 소수의 형질세포와 대식세포가 섞이지만 자가면역성 간염의 경우에는 형질세포가 많다. 이러한 염증세포들은 간소엽과 문맥역에 침윤한다. 간세포가 손상되고 염증세포들이 침윤하는 것을 간염의 활성(hepatitis activity)이라고 하며, 간염활성이 나타난 부위에 따라 소엽내 활성, 문맥주변부 활성 등으로 표현한다.

만성 간염에서 보는 간세포재생에서는 재생된 세포들이 집단을 이룬다. 재생된 세포의 세포질은 창백하고 균질성이며 핵은 정상과 비슷하다. 재생 초기의 간세포들은 정상보다 크기 때문에 동굴모세혈관(sinusoid)이 압박되어 재생된 세포들의

집단이 마치 자갈을 깔아놓은 것처럼 보이며, 주변 간실질을 압박하기 때문에 재생부위를 판별할 수 있다.

섬유화는 간세포손상이 초래된 곳이면 어디에나 일어나는 간염조직성 수복현상이다. 만성 간염에서는 섬유조직이 소엽내 또는 문맥주변부의 간세포손상부위에 축적된다. 특히 가교상괴사가 있는 부위에도 섬유화가 일어나기 때문에 가교상괴사는 간경변증으로의 진행과 밀접한 관계를 갖는다.

그 밖에 담도세관내 담즙정체가 나타날 수 있으나 만성 간염에서는 드물며, 지방변성이 초래될 수 있으나 대개 미약하다. C형 간염바이러스에 의한 경우 소엽사이담관의 손상을 발견할 수 있다. 그러나 이러한 변화들은 만성 간염의 활성이나 진행정도와는 무관하다고 믿고 있다.

만성 간염의 병리학적 등급

만성 간염의 대부분을 차지하는 바이러스성 간염과 자가면역성 간염은 그 경과 중에 간염활성의 높고 낮음이 반복되지만 병은 서서히 진행하여 결국 간경변증에 이르게 된다. 간염활성은 간조직생검에서 관찰되는 간실질의 괴사와 염증을 말하며, 그 정도를 grade라고 하면 병의 진행정도를 일컫는 stage란 만성 간염의 발생에서부터 말기 변화인 간경변증까지의 진행과정 중 어느 시점과 있는지를 말하는 것으로서 이것은 곧 섬유화의 정도이다.

그러나 만성 간염을 CPH와 CAH로 분류했던 것은 grade를 나타내기 위함이었으며, 간내 어느 부위에 간염활성이 우월한지에 따라 CPH, CAH 및 CLH로 분류했던 것도 결코 서로 다른 질환을 뜻하거나 stage를 의미하는 것은 아니었다.⁶⁻⁸ 그러므로 원인과 grade 및 stage를 복합적으로 나타내는 분류체계를 정립해야 한다는데 많은 사람들이 공감하고 있으며, 1994년 International Hepatitis Informatics Group⁹은 이러한 분류를 표준화하려는 의도하에 International Association for the Study of the Liver(IASL)의 지원을 받은

Desmet 등¹⁰의 연구결과를 토대로 하여 아래와 같은 표준화 원칙을 결정하였다.

- 1) 가능한 한 원인적 진단을 한다.
- 2) Wilson병과 같이 널리 쓰이는 질환명은 그대로 쓴다.
- 3) 간염이 6개월이상 지속하는 경우에만 "만성"이란 용어를 쓰며, 자가면역성 간염과 같이 처음부터 만성으로 나타나는 경우에는 "만성"이란 단어를 쓰지 않는다.
- 4) CPH, CAH 및 CLH란 용어는 더이상 사용하지 않는다.
- 5) 가능한 한 간염활성과 병의 진행정도를 등급화한다.
- 6) 코드화를 위해 노력한다.

1. 간염활성의 등급(Grade)

만성 간염의 정도를 등급화한 것으로는 1981년 Knodell¹¹등의 보고가 처음이다. Knodell등은 문맥주변부의 간세포괴사와 간소엽내 간세포괴사, 문맥염증, 그리고 섬유화를 각각 정도에 따라 등급화하면서 그 합계인 간염활성지수(hepatitis activity index, HAI)로 만성간염의 정도를 표기하였다.(Table 1) 그러나 HAI는 몇가지 문제점을 안고 있다.¹⁰ 첫째, 병의 진행정도, 즉 stage를 의미하는 섬유화를 간염활성의 한 성분으로 취급하였다. 둘째, 간염활성의 정도, 즉 grade에 해당하는

Table 1. Components of the HAI¹¹

Component	Grade
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

변화들을 총 18등급으로 나눈 반면 섬유화를 4 등급으로 나눔으로써 섬유화의 의미를 소홀히 다루었다. 셋째, 각 성분사이에 반드시 연관성이 있다고 볼 수는 없음에도 불구하고 총 점수로 표기하는 것은 논리에 맞지 않는다. 넷째, 조각괴사와 가교상괴사를 같은 성분으로 묶음으로써 만성 간염의 stage와 관련하여 이들의 비중에 차이를 두지 않았다.

이와 같은 문제점들은 새로운 등급체계의 개발을 촉구하고 있다. Knodell 등의 HAI 이후 여러 학자들이 만성 간염의 등급체계를 발표하였는데 이들은 모두 grade와 stage를 별도의 항목으로 취급하였다는 공통점을 갖고 있으며, 그 중 대표적인 것 2가지를 소개한다.

Ishak 등¹²은 조각괴사, 문맥역염증, 간실질의 초점성 괴사를 각각 4등급으로 나누고 융합성/가교상괴사를 6등급으로 나눔으로써 HAI가 갖고 있는 문제점의 대부분을 보완한 동시에 가교상괴사의 중요성을 부각시켰다. 이 등급체계는 등급 기준을 상세하게 설명함으로써 높은 재현성을 기대할 수 있으나 지나치게 복잡하여 상용수단으로서는 적합하지 않은 감이 있다.

일상의 진단병리분야에서는 대부분의 병리의사들이 아직 소엽내 활성, 문맥주변부 활성 및 문맥역염증의 정도를 종합하여 4개의 서술형 등급으로 나누고 있는데 이것을 HAI의 점수(4항을 제외한 총점수 18점)와 비교하면 대체로 아래와 같다.(Table 2)

Table 3은 1991년 Scheuer¹³가 제시한 grading 방법으로서 필자에게는 이 방법이 비교적 간단하

면서도 합리적이고 높은 재현성을 보일 것으로 보일 것으로 생각되었다.

2. 만성 간염의 진행정도(Stage)

병의 진행정도 즉 섬유화의 정도를 나타내는 stage도 예후를 추정하고 치료방침을 결정하는 지표로서 대단히 중요하다. 만성 간염에서 섬유 조직은 주로 문맥주변부의 괴사/염증 활성과 관계가 있다. 따라서 조각괴사가 심하여 가까운 문맥역끼리 조각괴사로 연결되면 문맥역과 문맥역을 잇는 섬유격막이 생긴다. 심하면 문맥역과 THV를 잇는 섬유격막이 형성될 수도 있는데 이러한 격막은 심한 소엽내 활성에 의한 가교상괴사의 결과일 가능성이 많다. 문맥역과 THV를 잇는 격막은 간경변증으로의 진행에 있어서 문맥역과 문맥역을 잇는 격막보다 더 중요하다고 생각하고 있다. 그러므로 만성 간염을 staging할 때에도 문맥역-THV사이의 격막이 있는 경우에 더 높은 등급을 부여하는 경향이 있다.

Knodell 등¹¹과 Scheuer¹³는 stage를 4등급으로 나눈 반면(Table 4) Ishak 등¹²은 6개의 등급으로 나누어 섬유화에 좀더 높은 비중을 두고 있다.(Table 5)

Table 3. Scoring System for Necroinflammatory Activity¹³

Table 2. Approximate Correlation between HAI and Descriptive Grading

맺 음 말

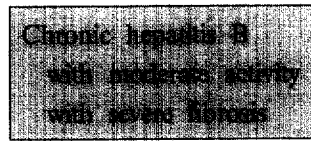
만성 간염은 B형, C형 및 D형 바이러스, 자가 면역성 간염, 간독성 약물 등에 의해 초래되는 임상-병리학적 증후군이다. 그러므로 그 분류는 기본적으로 원인적 분류이어야 하며, 병리학사는 가능한한 간염의 grade와 stage를 제시하므로써

환자를 치료하고 예후를 추정하는데 필요한 최대의 정보를 임상 의사에게 제공해야 한다. 한편 이를 위하여 임상 의사는 임상 소견과 검사실 소견에 관한 충분한 자료를 병리 의사에게 제공함으로써 원인적 진단을 하는데 협조할 의무가 있다.

이미 제시된 등급 체계들은 대개 grade와 stage를 점수로 표기하고 있으나 완벽한 등급 체계가 개발되고 그것에 대하여 충분한 공감대가 형성되지 않는 한 Desmet 등¹⁰이 권장하는 바와 같은

Table 4. Scoring Systems for Staging of Chronic Hepatitis

Score	Stage	Comment
0	No fibrosis	None
1	Mild fibrous portal expansion	Enlarged fibrotic portal tracts
2	Moderate fibrous portal expansion	Periportal or porto-portal expansion, but intact architecture
3	Bridging fibrosis (porto-portal or porto-central linkage)	Fibrosis with architectural distortion but no cirrhosis obvious
4	Cirrhosis	Probable or definite cirrhosis



등의 서술형 표기가 더 바람직하다고 생각한다.

만성 간염의 원인이 국가간에 차이가 있기 때문에 국가마다 그 나라에 가장 많은 원인을 대상으로 하는 등급 체계가 필요할런지 모른다. 예컨대 C형 간염 바이러스에 의한 만성 간염은 소염제 활성화와 문맥역염증이 심한 경우에도 오래동안 문맥주변부 활성화가 미약한 경향을 보이므로 B형 간염 바이러스에 의한 것과 동일한 등급 체계를 그대로 적용할 경우 잘못된 정보가 될 수 있다. 대한 병리학회 산하 소화기병리 연구회가 만성 간염의 등급 체계를 개발하려는 움직임을 보여 우리나라 실정에 알맞는 등급 체계에 대한 기대가 크며 그 결과가 주목된다.

Table 5. Scoring System for Fibrosis and Cirrhosis¹²

Change	Score
No fibrosis	0
Fibrosis in some portal tracts with or without short septa	1
Fibrosis in most portal tracts with or without short septa	2
Fibrosis in most portal tracts with occasional porto-portal bridging	3
Marked porto-portal as well as porto-central bridging	4
Marked bridging with occasional nodule formation	5
Cirrhosis	6

참 고 문 헌

1. Caps RB. Clinical aspects sequelae of acute hepatitis. Gastroenterology 1948;11:680-684.
2. Kunkel HG, Ahrens EH Jr, Eisenmenger EJ, Bongiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology (abstr). J Clin Invest 1951;30:654.
3. Saint EG, King WE, Joske RA, Finkh ES. The course of infectious hepatitis with special reference to progress and the chronic stage. Aus Ann Med

- 1953;2:113-127.
4. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-628.
 5. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis :an obituary. *Gastroenterology* 1993;105:274-278.
 6. Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971;284:1154-1157.
 7. Popper H. Changing concepts of the evolution of chronic hepatitis and the role of piecemeal necrosis. *Hepatology* 1983;3:758-762.
 8. Zetterman RK. Chronic hepatitis :Is it persistent, active or just chronic. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1-2.
 9. International Hepatology Informatics Group. Diseases of the liver and biliary tract :Nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York :Raven Press, 1994.
 10. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis :diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
 11. 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.
 12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
 13. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis :a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372-374.