

Methotrexate 복용에 의한 만성 활동성 간염

—2예 보고—

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실*

한지영 · 박영년 · 박찬일 · 전재윤*

Methotrexate Induced Chronic Active Hepatitis

— A report of two cases —

Jee Young Han, M.D., Young Nyun Park, M.D., Chanil Park, M.D. and Chae Yoon Chon, M.D.*

Department of Pathology and Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine*

Although methotrexate(MTX) has been known to have many side effects, especially toxicity on the hemopoietic cells and the liver, it has been used as a potent anticancer drug and for the treatment of psoriasis or rheumatoid arthritis. The severity of hepatotoxicity varies from mild fatty change to chronic active hepatitis(CAH) and cirrhosis. We experienced two cases of MTX-induced CAH in patients with psoriasis, which prompted us to report in view of the absence of biopsy proven MTX hepatotoxicity in the Korean literature.

Microscopically, the liver showed a distorted lobular architecture with portal fibrous expansion, piecemeal necrosis and bridging necrosis/fibrosis. The hepatic lobules revealed fatty changes of hepatocyte, focal hepatocytolysis, delicate collagen deposits along the space of Disse and the characteristically marked polyploid nuclear change of hepatocytes. (**Korean J Pathol 1994; 28: 168~172**)

Key Words: Methotrexate, Hepatotoxicity, Chronic active hepatitis, Cirrhosis, Psoriasis

서 론

Methotrexate(MTX)는 folate나 dihydrofolate 환원효소를 차단하여 thymidine monophosphate 합성을 억제함으로써 DNA 합성을 방해하는 folate 길항제이기 때문에 항암제로 사용되기도 하고 건선이나 류마티스 관절염 치료에 널리 쓰이고 있다. 그러나 MTX는 조혈세포에 심한 독성을 일으킬 수 있고 드물게는 간손상을 초래하기도 한다¹⁾. 조직학적인 간손상의 양상은 지방변성, 소엽내 섬유화, 만성 지속성 간염이나 만성 활동성 간염의 형태에 이르기까지 매우

다양하며 심한 경우에는 간경변증으로 진행되기도 한다²⁾. MTX가 만성 활동성 간염을 유발하는 중요한 약물 중 하나라는 사실은 이미 잘 알려져 있음에도 불구하고 국내문헌에는 아직 간생검으로 확인된 예가 없었다. 이에 저자들은 장기간 MTX를 복용한 2명의 환자에서 간세포의 심한 못배수성 염색체 변화를 동반한 만성 활동성 간염의 발생을 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

1. 병 력

증례 1: 환자는 43세 남자로서 40일간의 복부 동통을 주소로 내원하였다. 과거력상 15년전 건선이 발생하여 MTX를 부정기적으로 복용하였으며 약 3년전부터는 매주 10 mg의 MTX를 지속적으로 복용하였

접 수: 1993년 6월 30일, 게재승인: 1993년 12월 14일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

다. MTX이외의 약물 복용이나 비만 또는 당뇨병의 과거력은 없었으며, 약 2~3개월에 한번씩 폭음을 한 경력이 있었다. 진찰결과 다양한 크기의 원형 혹은 난

원형의 갈색 반점이 전신의 피부에서 관찰되어 치료되지 않은 전선이 남아있는 것으로 생각되었다. 혈청 간염바이러스 표지자 중 HBsAg과 anti-HCV는 음성

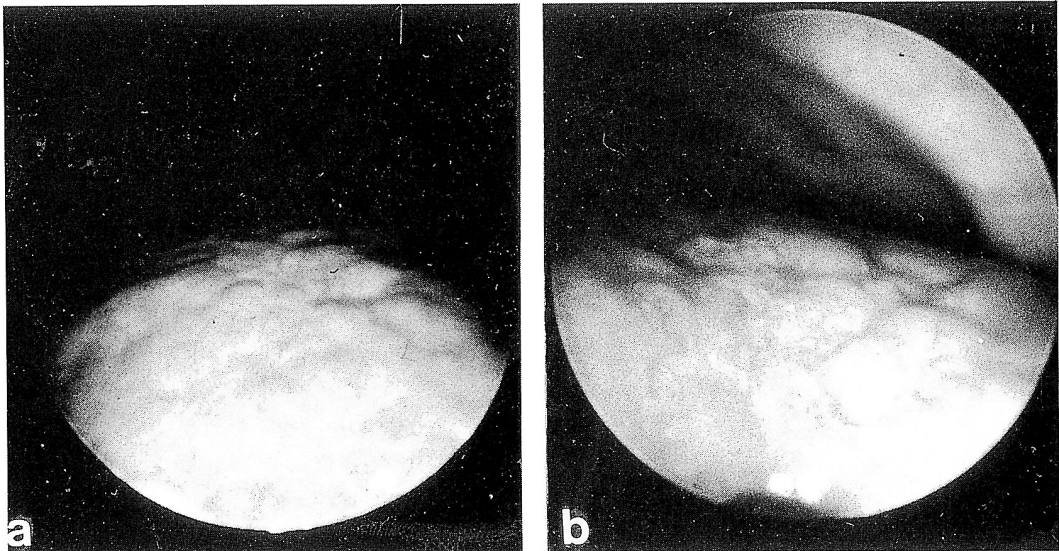


Fig. 1. Peritoneoscopic findings of case 1(a) and case 2(b). The liver surfaces of both cases show irregular dimpling and granular to nodular elevation suggesting severe CAH or early cirrhosis.

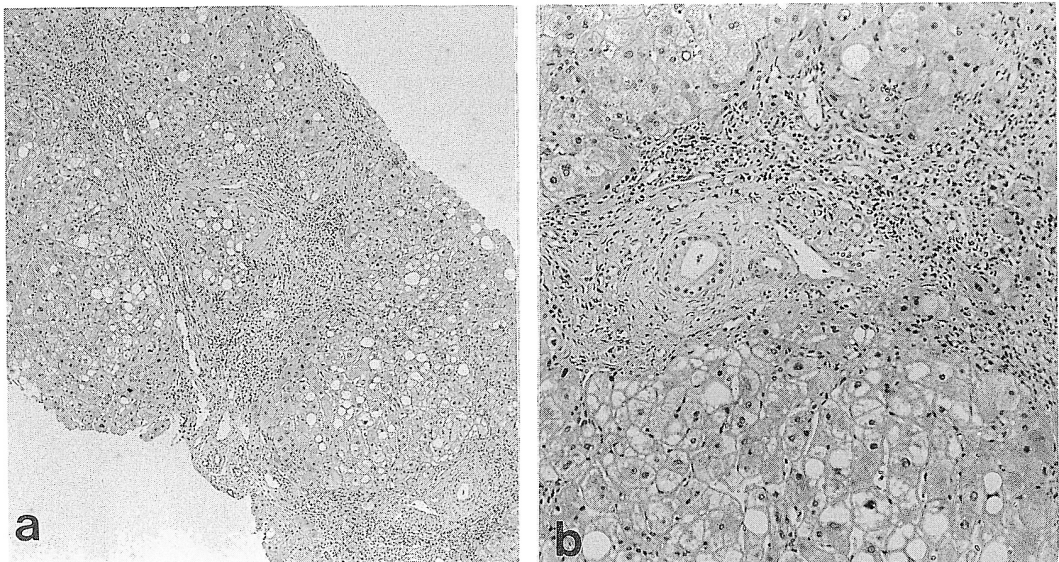


Fig. 2. In this low magnification of case 1(a), the core of liver shows the lobular architecture distorted by extensive fibrosis and periportal inflammatory infiltration which lead to bridging necrosis and fibrosis. (b) High power view of porto-periportal area showing irregular destruction of the interface by fibrosis and inflammatory cell infiltration accompanying piecemeal necrosis and bridging.

이었고, 간기능 검사상 AST/ALT치는 27/23 IU/L, alkaline phosphatase 186 IU/L, γ -GT 61 IU/L였

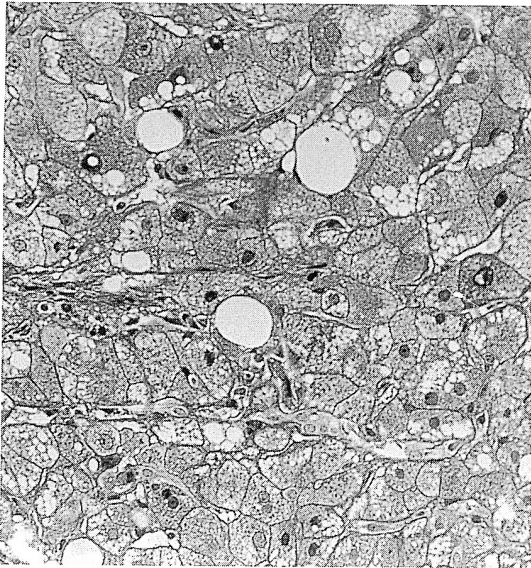


Fig. 3. A few large fat globules as well as the microvesicular fatty change are seen in this microphotograph from case 1.

으며 prothrombin time은 정상 58%였다. 상부소화관 내시경 검사상 위기저부에 정맥류가 심하였고 복부 초음파 검사결과 간경변증이 의심되었다. 복강경 검사상 간표면은 작고 불완전한 결절과 불규칙한 함몰로 이루어져 있었으며, 붉은 반점과 혈관이 증가한 소견도 관찰되었다(Fig. 1-a).

증례 2: 환자는 49세 여자로서 2주간의 복부 팽창과 7일간의 경부 동통 및 경직을 주소로 내원하였다. 환자는 약 10년전 건선으로 진단받고 간헐적인 치료를 받아왔으나 호전이 없어 내원 약 1년전부터 매주 10 mg의 MTX를 복용하였다. MTX이외의 약물복용이나 음주, 당뇨병 등의 과거력은 없었다. 진찰결과 전신의 피부에 인설을 동반한 다양한 크기의 홍반성 구진이 있었고 공막은 황색이었으며, 비장이 우측 늑골하연에서 약 8 cm 정도로 촉진되었고 복수가 차 있었다. 혈청 HBsAg과 anti-HCV는 음성이었으며 혈청 AST-ALT치는 25/13 IU/L로 정상이었으며 alkaline phosphatase는 240 IU/L였으며 prothrombin time은 정상 49%였다. 복강경 검사 소견은 증례 1과 유사하였다(Fig. 1-b).

2. 병리학적 소견

증례 1과 2의 환자에서 채취된 침생검 간조직의 병리학적 소견은 문맥역의 섬유성 확장과 조각괴사에 의한 간소엽구조의 파괴 및 간세포의 못배수성 염색체변화를 특징으로 하였다. 이러한 변화의 유형은 두 증례

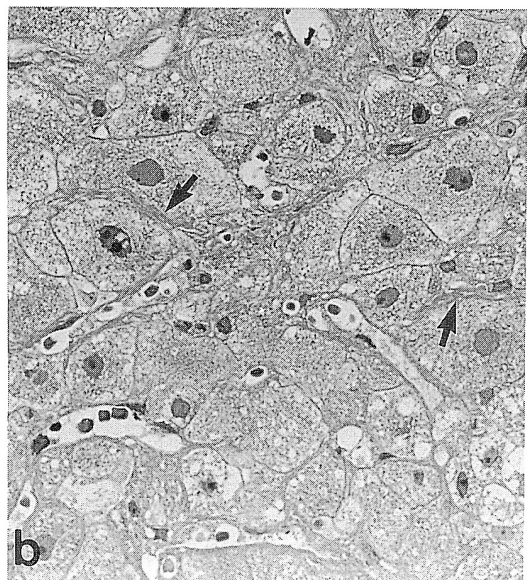
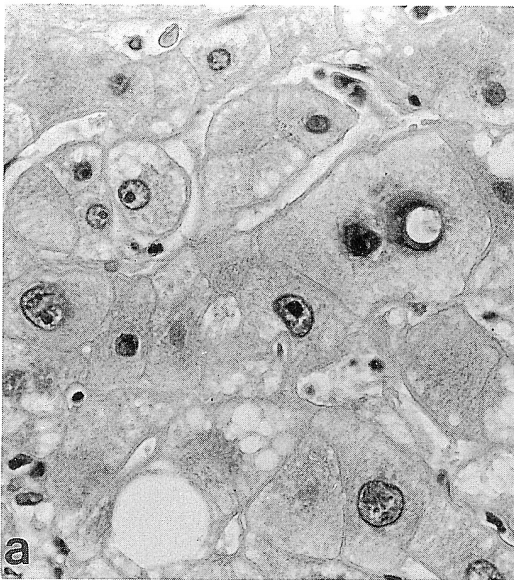


Fig. 4. Microphotograph from case 1 (a) showing the prominent polyploid change of hepatocytes. Microphotography from case 2 (b) showing linear collagenous fibrosis (arrow) along the space of Disse, which obliterates the sinusoids in some areas (Masson trichrome stain).

가 서로 비슷하였으나 괴사-염증의 정도는 증례 1에서 좀 더 심하였다.

문맥역은 심한 섬유화에 의해 확장되면서 인근 문맥 역 또는 인근 소엽중심부와 연결되고 상대적으로 간소엽의 많은 부분이 소실되어 있었다(Fig. 2-a). 확장된 문맥역과 섬유조직띠에는 염증세포들이 침윤하고 있었는데 간소엽과 인접한 부위에서 특히 심하였다. 이와 같은 섬유화와 염증세포침윤에 의해 소엽가장자리가 불규칙하게 파괴되고 소수의 간세포들이 부풀거나 위축된 채 섬유조직내에 날개로 격리되어 곳곳에서 조각괴사를 일으키고 있었다(Fig. 2-b). 염증세포들의 대부분은 림프구였으며 소수의 형질세포가 섞여 있었다. 소엽사이담관, 간동맥 및 간문맥분지에는 특별한 변화가 없었다. 간소엽에서는 가끔 국소괴사가 관찰되었고, 증례 1에서는 간세포들 중 일부가 크고 작은 지방방울을 함유하고 있었다(Fig. 3). 간세포들의 핵은 특징적으로 크고 불규칙하며 질계 염색되는 못배수성 염색체변화를 자주 보였으며, 못배수성 염색체변화가 심한 경우에는 핵내에서 공포가 관찰되기도 하였다(Fig. 4-a). Disse강을 따라 약간의 교원섬유가 침착한 것을 볼 수 있었으나(Fig. 4-b) Mallory 소체와 철분침착은 없었다. 동양혈관에는 림프구의 침윤이 있었으나 젖빛유리모양의 간세포는 없었다.

고 찰

MTX는 folate나 dihydrofolate 환원효소를 차단하여 thymidine monophosphate 합성을 방해함으로써 DNA 합성과 세포증식을 억제한다. 그러므로 MTX는 항암제로도 쓰이며 포피세포 증식성 질환인 건선을 치료하는 데에도 사용된다. 뿐만 아니라 MTX는 염증세포의 화학주성, C5a에 의한 피부반응, LTB₄에 의한 파립구의 포피 침입등을 억제하는 작용을 갖고 있어서 PUVA로 치료되지 않는 건선에도 강력한 치료효과를 보인다³⁾.

MTX로 건선을 치료하는 경우 치료기간이 적게 걸리고 투여가 간편하다는 장점이 있으나 오심, 구토, 복통 등의 부작용이 자주 발생하며, 때로는 간 및 조혈계에 미치는 독작용이 심각하다³⁾. MTX에 의한 간손상의 정도는 복용기간 및 총 용량에 따라 다르다. 비만이나 당뇨병이 있는 환자 또는 만성 음주자에서는 간손상이 더 심하기 때문에 이러한 위험인자를 가진 환자에는 MTX투여를 삼가하도록 권장하고 있다⁴⁾. 본 증례보고 중 증례 1에서 관찰된 지방변성이 부분적으로 소포성(작은 지방방울)이었던 것은 환자의 잦은 폭음경력과 유관함을 암시하는 것으로 여겨진다. 그러나 다른 조직학적 변화가 증례 2보다 다소 심하였던 것까지 음주경력 때문이라고 단정하기는 어렵다고 생각한다.

항암제로 사용할 경우와 같이 다량을 투여할 때에는

MTX로 유발되는 간독성이 급성으로 나타나고 조직학적으로도 간세포괴사가 가장 현저한 변화인 반면⁵⁾ 건선을 치료할 때와 같이 10~15 mg 정도의 소량을 장기간 사용한 경우에는 조직학적 변화의 정도가 다양하며 만성 간질환의 성격을 띤다. Roenigk등¹⁾은 건선을 치료하기 위해 장기간 소량의 MTX를 투여할 때의 간변화를 정상(등급 1), 지방변성(등급 2), 섬유화(등급 3), 그리고 간경변증(등급 4)의 4등급으로 나누었다. 그러나 간변화를 좀 더 구체적으로 보면 지방변성, 만성 지속성 간염, 만성 활동성 간염 및 간경변증 등의 형태로 나타날 수 있으며, 간소엽내 국소괴사, 간세포의 못배수성 염색체변화, Disse강 섬유화 등이 첨가될 수 있다²⁾. 본 증례보고의 2예는 모두 국소괴사, 못배수성 염색체변화 및 Disse강 교원섬유화를 보이는 만성 활동성 간염으로서 간경변증에 접근한 모습을 취하고 있었다.

증례 1이 보였던 지방변성이 부분적으로 소포성이고 소엽내에서 섬유화가 관찰된 점이 알코올성 간질환의 가능성을 시사한다. 그러나 환자의 음주 성향이 지속적인지 아닐 뿐더러 알코올성 간질환에서는 심한 못배수성 염색체변화를 좀처럼 볼 수 없다. 그러므로 증례 1은 MTX에 의한 만성 간질환에 폭음에 의한 소포성 지방변성이 중복된 것으로 생각할 수 있다. 만성 B형 간염은 간세포의 못배수성 염색체변화를 자주 보이지만 대개의 경우 지방변성이나 Disse강의 교원섬유침착이 없고 혈청 HBsAg이 양성이기 때문에 감별진단에 어려움이 없다. MTX 간손상이라는 것을 확인하기 위해서는 조직학적 변화도 중요하지만 철저한 병력조사를 통하여 유사한 조직학적 소견을 보일 수 있는 다른 질환들을 감별해야 한다. 본 증례보고에서는 모두 MTX를 복용한 경력과 함께 그에 상응하는 조직학적 변화가 관찰되었고 혈청 HBsAg과 anti-HCV가 음성이었다.

MTX에 의한 간손상에 있어서는 조직학적 변화의 정도가 간효소치의 증가와 일치하지 않는 예가 많아서 조직학적으로 간섬유화나 간경변증의 소견을 보일 경우에도 1/3 정도에서는 혈청 간기능검사 결과가 정상이다^{4,6,7)}. 저자들의 증례에서도 조직학적인 간손상의 정도는 심하였으나 혈청 AST/ALT치는 정상이었다. 그러므로 MTX를 장기간 복용한 환자에서는 통상적인 간기능검사와 함께 MTX 총 복용량이 1.5 g 이상인 경우 특히 환자가 비만, 당뇨, 음주 등의 위험요소를 갖고 있는 경우에는 반드시 간생검을 시행하여^{1,3)} 간의 병리학적인 상태를 확인하여야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. *Methotrexate in psoriasis: revised*

- guidlines. J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 145-56.
- 2) 이유훈, 김호근. 약물 및 독소에 의한 간손상. In: 박찬일, 김호근, 이유훈, 공저. 간질환의 병리. 서울: 고려의학, 1992; 143-53.
- 3) Zachariae H. *Methotrexate side effects. Br J Dermatol* 1990; 122, suppl 36: 127-33.
- 4) Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. *Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. Am J Med* 1991; 90: 711-6.
- 5) Hall P de LM, Jenner MA, Ahern MJ. *Hepatotoxicity in a rat model caused by orally administered methotrexate. Hepatology* 1991; 14: 906-10.
- 6) Robinson JK, Baughman RD, Auerbach R, Cimisi RJ. *Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. Arch Dermatol* 1980; 116: 413-5.
- 7) Roenigk HH. *Methotrexate and liver biopsies: It is really necessary? Arch Intern Med* 1990; 150: 733-4.
-