

간침생검 조직에서 간세포성 담즙정체를 보인 62예에 대한 병리학적 분석 : 약물과 독소에 의한 간손상

조민선 · 박영년¹ · 김명진² · 채광조¹
박찬일¹

이화여자대학교 의과대학 병리학교실
연세대학교 의과대학 병리학교실 BK21
의과학산업단, ²진단방사선과학교실

접 수 : 2000년 8월 18일
게재승인 : 2001년 2월 12일

책임저자 : 박 영 년
우 120-749 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
전화: 02-361-5663
Fax: 02-362-0862
E-mail: young0608@yumc.yonsei.ac.kr

*본 연구는 2000년도 연세대학교 학술연구
비(2000-1-2029)의 지원으로 이루어졌음.

Pathological Analysis of 62 Liver Biopsy Cases with Hepatocellular Cholestasis: Drug and Toxin Induced Liver Injury

Min Sun Cho, Young Nyun Park¹, Myeong-Jin Kim², Kwang Jo Chae¹
and Chanil Park¹

Department of Pathology, Ewha Womans University College of Medicine, Brain Korea 21 Project for Medical Science; Department of ¹Pathology and ²Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Hepatocellular cholestasis denotes the alteration of bile secretion by hepatocytes. The causes, degree of hepatocyte injury and concomitant bile duct loss are considered to influence the clinical course. **Methods** : The causes and pathological features of hepatocellular cholestasis were analyzed in 62 cases of liver biopsies; and the causes of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and biliary obstruction were not included. **Results** : The mean age of the patients was 42.2 years, and the ratio of male to female was 1.8:1. Fifty-eight cases (94%) showed cholestatic hepatitis, and 4 cases (6%) showed pure cholestasis without hepatitis activity. The majority of the cases (52 cases, 84%), including 19 cases of herbal medicine, was related to drugs. Loss of bile duct was found in 12 cases (19%), which were all cases of chronic cholestasis. All of them had drug histories, including 9 cases of herbal medicine. Clinical follow-up was performed in 9 out of the 12 cases with bile duct loss, and all of them showed elevated total bilirubin and/or alkaline phosphatase levels for more than 6 months. **Conclusions** : Drugs are the major cause of hepatocellular cholestatic hepatitis/cholestasis; and information about drugs, including herbal medicines, should be considered for proper evaluation of liver biopsy with hepatocellular cholestasis. Bile duct loss should be evaluated in the cases of chronic hepatocellular cholestasis, especially in drug induced cases.

Key Words : Cholestasis, Bile ducts, Drugs, Liver

담즙정체는 담즙 분비 경로의 다양한 기전에 의한 이상으로서 원인이나 병리조직학적 소견에 따라서 큰 크기의 담관의 이상, 소담관의 질환, 간세포성 담즙정체로 대별할 수 있다. 큰 크기의 담관 이상에는 담관 폐쇄, 원발성 경화성 담관염 등이 있으며, 소담관 질환에는 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 약물 등이 있다. 간세포성 담즙정체의 원인은 다양하나 그 중 약물이 주요 원인으로 알려져 있다.^{1,2} 한국에서는 한약재의 복용이나 민간 요법에 의한 자가 치료가 비교적 흔하므로, 이로 인한 담즙정체나 담즙정체성 간염의 발생 가능성이 있으나 이에 대한 국내보고는 매우 적다.³ 간세포성 담즙정체는 유발 원 인뿐 아니라 동반된 간세포 손상, 담관의 손상이나 소실에 따라 담즙정체의 정도나 지속 기간에 차이가 있을 수 있으며, 약물

에 의한 담즙정체의 경우 담관의 소실이 보고되었다.^{4,5}

저자들은 간침 생검조직에서 간세포성 담즙정체가 관찰되었던 예를 대상으로 그 원인과 간세포 손상, 담즙정체, 담관 소실 등의 병리학적 특성에 대하여 연구하고자 하였다.

재료와 방법

연구 재료

1990년부터 1997년까지 연세대학교 세브란스 병원에서 시행한 간침생검 결과 간세포성 담즙정체를 보였던 62예 환자의 63

개의 간생검조직을 연구대상으로 하였다. 이 중 1명의 환자는 3개월 간격으로 2회의 간침생검을 시행받았으며, 2번째 생검된 간조직을 주요한 검색대상으로 하였다. 환자의 평균연령은 42.2세(8-72세)였으며, 남녀의 비는 1.8:1이었다. 근본적으로 담관의 질환에 의한 담즙정체를 유발하는 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 간의 담도 폐쇄가 있는 경우는 제외하였다.

임상상과 간기능검사 소견

환자의 임상기록을 검토하여 연령, 성별, 담즙정체를 유발한 원인, 생화학적 지표, 혈청학적인 검사결과, A형 간염바이러스 항체, B형 간염바이러스 항원과 항체, C형 간염바이러스 항체, 각종 자가항체의 유무를 조사하였다.

추적검사를 통해서 생화학적 수치의 정상화 여부와 기간을 조사하였으며, 그 중 총빌리루빈과 알칼리성 포스파타아제(alkaline phosphatase)가 정상 범위로 회복되는 것을 기준으로 유병 기간을 정하였다.

병리조직학적 연구

간침생검 표본들은 통상적인 방법대로 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매하였고 4 μ m로 박절하여 HE, Masson's trichrome, Victoria blue 염색을 시행하였다. 담관 상피를 표지하기 위하여 cytokeratin AE1 (Zymed, South San Francisco, CA, U.S.A.)에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다.

현미경 검색을 통해 다음 항목들에 대해 평가하였다. 간염 활성도는 간소엽 활성화와 문맥역이나 주변부의 염증 활성도를 각각 최저도, 경도, 중등도, 고도로 나누어 검색 후 그 중 활성도가 높은 것을 선택하였다. 섬유화 정도는 문맥역 섬유화, 문맥주변부 섬유화, 섬유성 격막 형성, 간경변증으로 나누었다.⁶

간세포성 담즙정체는 급성과 만성 담즙정체로 나누어, 담즙이 간세포나 담도세관, Kupffer 세포, 또는 담소관내에 위치하며 담즙으로 인하여 간세포가 풍선양 변화를 보이는 경우를 급성으로 분류하였다. 그리고 담즙산염 정체(cholate stasis)에 의하여 문맥 주변부 간세포가 가성 황색종성 변화(pseudoxanthomatous change)를 보이거나, 문맥주변부 간세포에 구리 축적, Mallory 소체가 보이는 경우 등을 만성 담즙정체로 분류하였다.¹ 담즙정체의 정도는 간세포 내 담즙정체나 담즙 전색의 정도와 간소엽내의 분포를 검토하여 다음과 같이 분류하였다. 경도는 간세포 내에 담즙정체가 있거나 담즙 전색의 수가 적고 간포 3대에 국한된 경우, 중등도는 담즙 전색의 수가 많고 간포 3, 2대에 분포할 경우, 고도는 담즙 전색의 수가 매우 많고 간포 1, 2, 3대에서 모두 관찰되는 경우로 분류하였다.

담관의 소실은 문맥역 내에서 가장 큰 간동맥을 확인한 후 간동맥의 외경 크기의 3배 거리 이내에서 간동맥에 상응할 만한

크기의 담관이 없는 경우로 하였다. 담관 소실의 정도는 정상 간에서는 70%-80%의 간동맥이 담관을 동반하므로, 간동맥의 담관 동반율(간동맥 역수)이 50%-70%인 경우를 저등도, 50%미만인 경우를 고등도의 담관 소실이 있다고 판정하였다.⁴

결 과

병리학적 소견

간침생검 조직에서 간세포성 담즙정체가 있었던 전체 62예 중 담즙정체성 간염이 58예(94%)에서 관찰되었으며, 간염의 활성도는 최저도 7예, 경도 27예, 중등도 12예, 고도 12예였다. 문맥역의 섬유화는 19예에서 관찰되었으며, 문맥 주변부 섬유화 12예, 섬유성 격막 8예였으며, 19예에서는 섬유화가 관찰되지 않았다. 간염의 소견이 없는 단순 담즙정체가 4예(6%)에서 보였다.

간세포성 담즙정체는 급성 담즙정체가 50예, 만성 담즙정체가 12예였으며, 담즙정체의 정도는 경도 28예, 중등도 17예, 고도 17예였다.

담즙정체의 원인 분석

간침생검 조직에서 간세포성 담즙정체가 있었던 전체 62예 중에서 52예(84%)가 약물과 연관이 있었다. B형간염 표지자는 10예에서 관찰되었는데, 그 중 6예는 약물 복용력이 있었다. 그 밖에 전신성 홍반성 낭창 1예, 자가면역성 간염 1예, 만성 음주 경력이 있는 경우가 2예였으며, 원인 불명이 2예였다.

약물을 사용한 경우 대부분 여러 약물을 복합 사용하였고, 이를 종류별로 분석해 보면 한약 15예, 항결핵제 6예, 항혈전제 5예, 민간 요법으로 약초를 복용한 경우 4예, 항생제 3예, 항고혈압제 2예, 항생제와 xanthine제제 2예, 항생제와 위궤양 치료제 1예, 항생제와 enflurane 1예, 비스테로이드성 항염증제 1예, 항경련제 1예, 위궤양 치료제 1예, 항암제 1예, 약물의 종류를 알 수 없었던 경우 9예이다. 복용한 약물을 정확히 알 수 있는 경우는 20예로 다음과 같다. Isoniazid와 rifampicin 6예, augmentin과 micromycin 1예, cephalosporin계와 tobramycin 1예, cefadroxil과 ranitidine 1예, cefaclor, aminophylline과 carboxymethylcysteine 1예, cefazolin, cefaclor, theophylline 1예, nifedipine, diazepam, ticlopidine, terfenadine 1예, nitroglycerin, aspirin, propranolol, diltiazem 1예, aspirin, captopril, ticlopidine 1예, aspirin, ticlopidine, misoprostol 1예, enoxacin, fenoprofen, cisapride 1예, phenytoin과 phenobarbital 1예, verapamil, cisapride, thenothiola 1예, pancreatic sulfomucopolysaccharides complex와 amlodipine 1예, roxatidine, rebamipide, misoprostol 1예였다.

원인에 따른 병리조직학적 소견의 분석

약물을 복용한 예의 병리학적 소견

약물을 복용한 52예 중 담즙정체와 함께 다양한 정도의 간염 활성을 보이는 담즙정체성 간염이 48예(92%)였으며, 간염의 소견이 없는 단순 담즙정체는 4예(8%)였다.

이를 중요한 원인별로 살펴보면 다음과 같다.

담즙정체성 간염을 일으킨 원인 중 결핵약에 의한 경우는 모두 6예로서 3예는 isoniazid, ethambutol, rifampicin, pyrazinamide (HERZ), 1예는 isoniazid, ethambutol, rifampicin, streptomycin, 1예는 isoniazid, ethambutol, rifampicin, 1예는 isoniazid, rifampicin을 복용한 경우였다. 전체 6예 중 4예는 결핵약만을 복용한 경우였고, 1예는 담석증이 있는 환자로 penicillamine을 같이 복용한 경우였고, 1예는 알코올성 소결절성 간경변이 동반된 경우였다. 간염 활성도는 경도 1예, 중등도 3예, 고도 2예였다. 고도의 간염 활성을 보였던 2예는 모두 HERZ 용법을 사용하였다. 3예에서 섬유화를 관찰할 수 있었는데, 문맥 주변부 섬유화가 1예, 경변증이 2예였다. 경변증이 있는 2예 중 1예는 알코올성 소결절성 간경변이었고, 1예는 결핵약 이외에 다른 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우이었다. 담즙정체의 정도는 3예는 경도, 3예는 고도였다. 전체 6예 중 4예에서 추적 검사가 이루어졌고 1예는 6개월 이내에 회복되었지만 3예는 12개월 이상 비정상적인 생화학 수치가 지속되었다.

담즙정체성 간염 중 한약을 복용한 후 발생한 경우는 15예였으며, 이 중 9예는 한약만 복용하였고 6예는 한약과 함께 약물명을 알 수 없는 다른 약물 또는 약초 등을 복용하였다. 15예 중 1예는 만성 음주력이 있었고, 4예는 혈청 HBsAg 양성이었다. 한약만 사용한 9예의 간염 활성도는 경도 5예, 중등도 4예였다. 그 중 7예에서 섬유화가 관찰되었는데 문맥역 섬유화가 5예, 문맥주변부 섬유화가 1예, 간경변증이 1예였다. 담즙정체는 경도 3예, 중등도 5예, 고도 1예였다. 담관 소실은 4예에서 관찰되었다. 추적 검사는 9예 중 5예에서 이루어졌는데 2예는 6개월 이내에 회복되었고 담관 소실이 있는 3예는 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치를 보였다. 한약과 함께 다른 약물이나 약초(쑥 등)를 복용한 6예의 경우 간염 활성도는 경도 3예, 중등도 2예, 고도 1예였다. 섬유화는 3예에서 관찰되었고, 그 중 문맥역 섬유화가 2예, 문맥주변부 섬유화가 1예였다. 담즙정체의 정도는 경도 1예, 중등도 3예, 고도 2예였다. 담관 소실은 2예가 관찰되었으며, 모두 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치를 보였다.

담즙정체성 간염 중 민간 요법을 한 경우는 4예로 돌미나리를 섭취한 경우가 2예, 이름을 알 수 없는 약초를 복용한 경우가 2예였다. 간염 활성도는 경도 1예, 중등도 2예, 고도 1예였다. 문맥주변부 섬유화가 1예에서 관찰되었다. 담즙정체의 정도는 3예는 경도, 1예는 중등도였다. 담관 소실 고등도는 1예가 있었으며 돌미나리를 섭취하였던 경우였다. 추적 검사는 4예 중 3예에서 이루어졌으며 2예는 6개월 이내에 회복되었고, 담관 소실이 있

었던 1예는 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치가 지속되었다.

B형 바이러스성 간염이 동반된 예의 병리학적 소견

B형 간염 바이러스 표지자는 모두 10예에서 관찰되었으며, 그중 6예에서는 약물 복용 후 간세포성 담즙정체가 발생되었으며, 1예에서는 담석증이 동반되었다. B형 간염바이러스 간염 중 약물을 복용한 6예의 간염 활성도는 최저도 1예, 경도 1예, 중등도 4예였다. 3예에서는 문맥역의 섬유화가 없었으나 3예는 문맥 주변부 섬유화를 보였다. 담즙정체는 경도 4예, 중등도 2예였다. 2예에서 담관 소실 고등도가 관찰되었고 모두 한약을 복용한 경우였다. 추적 검사는 2예에서 이루어졌으며, 1예는 6개월 내에 회복되었고, 담관 소실이 동반된 1예에서 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치가 지속되었다.

약물 복용력이 없었던 4예의 간염 활성도는 경도 1예, 중등도 2예, 고도 1예였다. 문맥 주변부 섬유화가 1예, 섬유성 격막 형성이 1예였으며, 2예에서는 문맥역의 섬유화가 관찰되지 않았다. 담즙정체는 경도가 3예, 고도가 1예였다. 전체 4예 중 2예에서 추적 조사가 이루어졌으며 모두 6개월 이내에 담즙정체가 회복되었다.

담관 소실을 보이는 예에 대한 분석

전체 62예 중 12예(19%)에서 담관 감소가 관찰되었다. 고등도의 담관 감소는 7예(11%)에서, 저등도의 담관 감소는 5예(9%)에서 관찰되었다(Table 1). 담관 감소를 보인 전 예에서 약물 복용이 관련되었으며, 혈청에서 항미토콘드리아 항체는 관찰되지 않았다.

고등도의 담관의 감소가 있었던 7예 중 2예는 한약을 복용하였고, 2예는 B형 간염이 있는 상태에서 한약을 복용한 경우였으며, 2예는 종류를 알 수 없는 약물을 복용한 경우였고, 1예는 민간 요법으로 돌미나리 즙을 복용한 경우였다. 간염 활성도는 경

Table 1. Hepatocellular cholestatic hepatitis with bile duct loss

Case No.	Age/Sex	Causes	Hepatitis activity	Cholestasis	Bile duct to portal tract ratio (%)
1	45/F	Herb	Mild	Mild	40
2	44/M	Herb, U	Mild	Moderate	33
3	72/M	Herb, U, HBV	Mild	Severe	0
4	34/M	Herb, HBV, Gallstone	Mild	Severe	50
5	28/M	Plant	Moderate	Moderate	40
6	37/M	U	Mild	Severe	33
7	45/M	U	Mild	Severe	44
8	44/M	Captopril, ticlopidine, aspirin	Mild	Moderate	55
9	37/F	Herb	Moderate	Moderate	55
10	42/M	Herb	Moderate	Moderate	60
11	8/M	U	Severe	Mild	60
12	24/M	U	Mild	Mild	67

U: unknown drug, M: male, F: female.

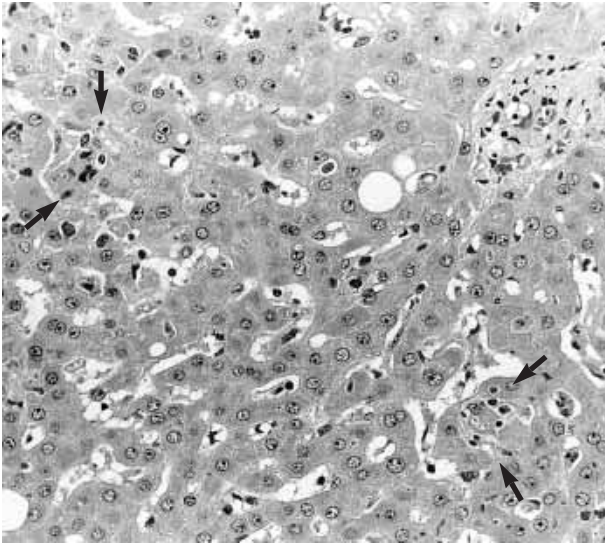


Fig. 1. Cholestatic hepatitis with bile duct loss. Hepatocellular cholestasis and several foci of focal necrosis (arrows) are seen.

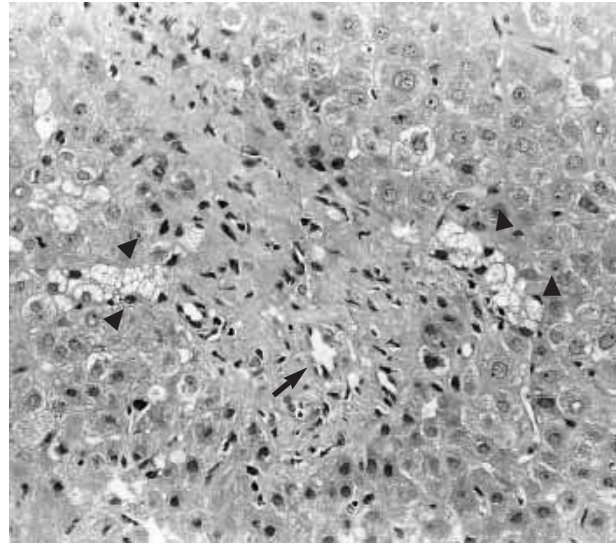


Fig. 2. Loss of bile duct and periportal cholestasis. There is no bile duct accompanying the hepatic artery (arrow). The periportal hepatocytes show pseudoxanthomatous change (arrow heads).

도 6예, 중등도 1예였다. 5예에서는 문맥역의 섬유화가 관찰되지 않았고 2예는 문맥 섬유화를 보였다. 담즙정체는 경도 1예, 중등도 2예, 고도 4예였다(Fig. 1). 모두 만성 담즙정체에 의한 변화를 보였다(Fig. 2). 7예 중 5예에서 추적 검사가 이루어졌는데 모두 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치의 증가가 있었다. 저등도의 담관의 감소를 보였던 5예(8.6%) 중 한약의 경우가 2예, aspirin, captopril, ticlopidine을 복용한 경우가 1예, 약물명을 알 수 없는 약물을 복용한 경우가 2예였다. 모두 담즙정체성 간염의 소견을 보였으며, 간염 활성도는 경도 2예, 중등도 2예, 고도 1예였다. 문맥역에서 섬유화가 관찰되지 않는 경우가 1예, 문맥역 섬유화가 2예, 문맥 주변부 섬유화가 2예였다. 담즙정체는 경도 2예, 중등도 3예였다. 5예 모두 만성 담즙정체의 소견을 보였다. 4예에서 추적 검사가 되었는데 모두 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치의 증가가 있었다.

한약을 복용한 1예에서는 2회의 생검이 시행되었다. 첫번째 생검은 증상 발현 후 4주째에 시행하였는데, 담관의 감소와 함께 급성 담즙정체의 소견이 있었다. 두번째 생검은 16주에 시행하였는데 담관의 소실과 함께 만성 담즙정체의 소견이 관찰되었다.

고 찰

약물에 의한 급성 간손상은 약물투여 후 3개월 이내에 약물로 인한 간 손상이 생화학적으로 증명되어야 하며, 합당한 임상증상과 간질환에 대한 다른 원인이 배제되어야 한다. 또한 약물의 투여를 중단하였을 때 호전되고 다시 투여하였을 때 다시 임상증상이 나타나야 한다. 본 연구에서 담즙 정체를 보였던 전체

62예 중에서 52예(84%)가 약물 복용력이 있었으며, 약물 투여 후 3개월 이내에 황달이 발생되었으므로 담즙정체가 있는 경우 복용한 약물에 대한 병력을 조사하는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에서 약물명을 정확히 알 수 있는 경우가 절반 이하였으며 여러 약물을 동시에 복용한 경우가 대부분이어서 담즙정체를 유발했을 가능성은 의심되지만 특정 약물로 인하여 담즙정체성 간 질환이 발생했다고 결론 내리기는 어려웠다. 약물 중 한약을 복용한 경우는 15예였으나 한약 자체가 여러 종류의 동식물을 다양한 용량으로 복합 조제할 것이기 때문에 간세포성 담즙정체나 간염과의 연관을 밝혀내는 데에 한계가 있었다.^{2,3} 또한 민간 처방으로 간질환에 효과가 있다고 알려진 돌미나리 등의 약초를 복용한 경우가 4예 있었는데, 이 경우도 담즙정체성 간염의 발생이 과민성 반응인지 간독성이 있는 것인지 아니면 간독성이 있는 화학물질에 오염된 것을 복용하였기 때문인지 결론을 내릴 수가 없었다. 또한 대부분의 환자에서 약물투여를 중단한 후 임상증상이 호전되었으나, 약물을 다시 투여하여 임상증상이 유발된 경우를 확인한 예는 없었다.

결핵약의 성분 중에서 주로 isoniazid, rifampin, pyrazinamide가 간 손상을 일으킨다고 알려져 있으며, ethambutol과 streptomycin은 아주 드물게 간 손상을 일으킨다고 한다.^{7,8} Isoniazid는 약 1% 정도에서 간손상을 일으키고 주로 바이러스성 간염과 유사한 급성 간세포 손상을 유발하지만 드물게는 급성 혼합성 간세포성-담즙정체성 손상, 아전격성 또는 전격성 괴사, 만성 활동성 간염, 간경변증까지 유발할 수 있다.⁹ Rifampicin은 단독으로도 경한 간세포 손상과 담즙정체를 유발할 수 있지만 isoniazid와 병용하는 경우 두 약물 모두 간세포의 효소를 유도하여 isoniazid의 독성 대사물의 생산을 촉진함으로써 더 흔하게

간 손상을 유발한다.^{8,10} Pyrazinamide도 드물게 간염을 유발하며 치사성 간괴사를 유발한 경우도 보고된 바 있으며,^{11,12} rifampicin과 마찬가지로 isoniazid에 의한 간 손상을 증가시킨다.^{12,13} 본 연구에서 결핵약을 복용한 경우가 6예 있었다. 간세포성 담즙정체가 있는 예만을 대상으로 하였으므로 바이러스성 간염과 유사한 급성 간세포손상을 보인 예는 없었으나, 급성 혼합성 간세포성-담즙정체성 간염, 아전격성 괴사, 만성 활동성 간염과 함께 담즙정체가 동반된 예를 관찰할 수 있었다. 아전격성 괴사가 발생했던 예는 모두 HERZ 용법을 사용한 경우였다. 결핵약 투여시 간독성은 고령, 임신부, 영양결핍, 흑인, 만성적인 음주, slow acetylator phenotype인 경우일수록 흔하게 발생한다.^{7,13,14} 본 연구에서는 1예가 만성 음주로 인한 간경변증이 있는 상태에서 약을 복용한 경우였다.

담관이 소실되는 담관소실증후군(vanishing bile duct syndrome)은 약물이나 독소 등의 여러 가지 원인에 의하여 일부 간소엽내 담관이 점진적으로 소실되어 3개월 내지 6개월 이상 황달이 지속되거나, 황달은 없더라도 1년 이상 혈액 내 생화학적 지표(알칼리성 포스파타아제, gamma-glutamyl transferase) 등이 상승되어 있는 상태를 말한다.^{4,5} 현재까지 약 30 종류의 유발 약물이 알려져 있으며, 발생기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 면역학적인 기전이나 독성을 갖는 대사 부산물에 의하여 담관의 손상이나 소실이 생기는 것으로 알려져 있다.^{15,16} 본 연구에서 12예(19%)에서 담관의 소실이 관찰되었다. 모두 약물의 복용과 연관되어 발생되었으며, 그 중 6예는 한약을 복용한 경우이다. 1예에서만 복용한 약물을 정확히 알 수 있었는데 그것은 aspirin, captopril, ticlopidine이었다. 이 중 Captopril은 담관 감소를 유발할 수 있다고 보고된 바 있다.⁵

담관소실증후군에서 황달과 상승된 생화학적인 지표는 담관 소실이 지속됨에도 불구하고 대부분 호전되는데, 이것은 담소관 증식이나^{17,18} 담즙 대사의 변화에 의하여 일어나는 것으로 생각하고 있다.¹⁹ 주된 형태는 급성 담즙정체 후에도 증상이 지속되거나 악화되고 심한 생화학적 지표들의 이상이 동반된다. 원발성 담즙성 경화증보다는 예후가 좋아서 대부분 6개월에서 수년 내에 회복되지만 소수에서 담즙정체성 간경변증이 발생한다고 한다. 부수적인 형태는 주된 형태보다는 흔하게 발생하며 황달과 가려움증은 급속히 소실되지만 생화학적인 지표는 지속적으로 상승되어 있는 경우인데, 예후는 좋으며 점진적으로 정상 상태로 회복된다.^{13,14} 본 연구에서는 담관 소실이나 감소가 있었던 12예 모두에서 만성 담즙정체의 소견을 보였으며, 추적 검사가 시행된 5예에서 6개월 이상 비정상적인 생화학 수치의 증가를 보였다. 따라서 간세포성 담즙정체에서 담즙산염 정체, 황색증성 변화, 구리침착 등의 만성 담즙정체의 소견을 보이는 경우 간문맥의 담관 소실 유무를 자세히 관찰할 필요가 있다.

간염바이러스성 간염에서의 담즙정체는 주로 A형 바이러스성,²⁰⁻²² E형 바이러스성 간염²³에서 나타나며 C형 바이러스성 간염에서도²⁴ 드물게 보일 수 있다. B형 바이러스성 간염에서는

드물게 담즙정체가 동반되며, 이 경우는 대개 간이식 후 B형 간염바이러스에 재감염된 경우이다.^{25,26} 급성 바이러스성 간염의 약 1/3에서 다양한 정도의 담즙정체가 동반될 수 있으며,²⁷ 대부분 임상증상이 나타난 후 4주 이내에 생겼던 경우에서 찾아볼 수 있다.²⁸ 심한 담즙정체가 있을 경우 이것을 담즙정체성 바이러스성 간염이라 하여 전형적인 급성 바이러스성 간염과 구별하기도 하나, 형태학적인 유사점이 많아서 변형의 하나로 생각하고 있다.^{27,29} 또한 만성 바이러스성 간염의 경우에도 드물지만 담즙정체가 있을 수 있다.³⁰ 바이러스성 간염에서 담즙정체가 나타나는 기전은 정확히 밝혀지지 않았으나, 섬유화에 의한 담즙 분비 경로의 폐쇄, 재생성 결절로 인한 압력, Hering씨 관을 구성하는 세포의 공포 변화, 한계판의 파괴로 인한 담관계의 손상이나 비정상적인 담관상피세포 등이 거론되고 있다.³⁰ 본 연구에서 담즙정체를 보인 B형 간염 10예 중에서 6예는 약물을 복용한 후 발생하였다. 따라서 B형 간염에서 담즙정체는 매우 드물며, B형 간염에서 담즙정체가 관찰될 때 약물 복용력을 알아보는 것이 중요할 것으로 생각한다.

결론적으로 간세포성 담즙정체는 약물에 의한 경우가 가장 많았으며, 특히 약물에 의한 간세포성 만성 담즙정체의 소견을 보이는 경우에 담관 감소를 동반하는 경우가 적지 않으므로 간생검 조직 검색시 담관을 주의 깊게 관찰하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Lee GR. Diagnostic liver pathology. 1st ed. St. Louis, Mosby: 1994; 81-108.
2. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. J Hepatol 1997; 26: 47-51.
3. Kim YM, Lee DY, Lee JS, et al. Seventeen cases with herbal medicine-induced hepatitis. Korean J Gastroenterol 1998; 32: 69-74.
4. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. J Hepatology 1997; 26: 31-5.
5. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. J Hepatol 1997; 26 (suppl. 1): 1-4.
6. Park YN, Kim H, Chon CY, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Standardized guideline proposed by the Korean study group for the pathology of digestive diseases. Korean J Pathol 1999; 33: 337-46.
7. Thompson, NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J 1995; 8: 1384-8.
8. Reddy KR, Schiff ER. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 923-36.
9. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology 1975; 69: 289-302.

10. Scheuer PJ, Lal S, Summerfield JA, *et al.* Rifampicin hepatitis: a clinical histological study. *Lancet* 1974; 1: 421-5.
11. Danan G, Pessayre D, Larrey D, Benhammou JP. Pyrazinamide fulminant hepatitis: an old hepatotoxin strikes again. *Lancet* 1981; 2: 1057-8.
12. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, *et al.* Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995; 21: 929-32.
13. Singh J, Arora A, Garg PK, Thakur VS, Pande JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J* 1995; 71: 359-62.
14. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
15. Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1230-4.
16. King PB, Blitzer BL. Drug-induced cholestasis: pathogenesis and clinical features. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 316-21.
17. Yamada S, Howe S, Scheuer PJ. Three-dimensional reconstruction of biliary pathways in primary biliary cirrosis: a computer-assisted study. *J Pathol* 1987; 152: 317-23.
18. Alpini G, Lenzi R, Sarkozi L, Tavoloni N. Biliary physiology in rats with bile ductular cell hyperplasia. Evidence for a secretory function of proliferated bile ductules. *J Clin Invest* 1988; 81: 569-78.
19. Campbell CB, McGuffie C, Weedon AP, Powell LW. Cholestatic liver disease associated with diaphenylhydantoin therapy: possible pathogenetic importance of altered bile salt metabolism. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 255-62.
20. Sciot R, Van Damme B, Desmet VJ. Cholestatic features in hepatitis. *Am J Hepatol* 1986; 3: 172-81.
21. Gordon Sc, Reddy KR, Schiff L. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; 101: 635-7.
22. Huang GT, Chen DS, Lai MY. Cholestatic viral hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1984; 1: 186-91.
23. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993; 17: 932-41.
24. Bamber M, Murray A, Arborgh BA, *et al.* Short incubation non-A, non-B hepatitis transmitted by factor VIII concentrates in patients with congenital coagulation. *Gut* 1981; 22: 854-9.
25. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, *et al.* Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150-7.
26. Lau JYN, Bain VG, Davies SE, *et al.* High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 956-62.
27. Klaskin G, Conn HO. *Histopathology of the liver*. 1st ed. New York: Oxford university, 1993; 79-110.
28. Dubin IN, Sullivan BH, Legolvan PC, Murphy LC. The cholestatic form of viral hepatitis: experiences with viral hepatitis at Brooke army hospital during the years 1951 to 1953. *Am J Med* 1960; 29: 55-72.
29. Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 1067-145.
30. Shouval D, Levij IS, Eliakim M. Chronic active hepatitis with cholestatic features: a clinical and immunological study. *Am J Gastroenterol* 1979; 72: 542-50.