자연경과에서 비대상성 간경변으로 진행된 IgG4 연관 경화성 담관염

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

한지수 · 전제혁 · 정경화 · 정대현 · 박재철 · 노수민 · 형례창 · 김명환

IgG4-Related Sclerosing Cholangitis Showing Natural Course of Progression to Decompensated Liver Cirrhosis

Jisoo Han, Jae Hyuck Jun, Kyung Hwa Jung, Dae Hyun Jeong, Jae Cheol Park, Soomin Noh, Li Chang Hsing, Myung-Hwan Kim

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is characterized by extensive IgG4-positive plasma cells infiltration resulting in inflammation and fibrosis of the affected organs. Patient with IgG4-RD shows an excellent response to glucocorticoid therapy especially when given at early onset stages. IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is considered biliary manifestation of IgG4-RD. The natural history and long-term prognosis of IgG4-SC is not well defined and most of the previous case series have reported short duration of follow-up. We present the case of development of decompensated liver cirrhosis from IgG4-related sclerosing cholangitis with a 6-year natural clinical course.

Received May. 2, 2017
Revised Jun. 1, 2017
Accepted Jun. 5, 2017

Corresponding author: Myung-Hwan Kim

Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel. +82-2-3010-3183 Fax. +82-2-485-5782
E-mail: mhkim@amc.seoul.kr

Korean J Pancreas Biliary Tract 2017;22(4):179-183

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Immunoglobulin G4, Hepatic cirrhosis, Cholangitis

서론

면역글로불린 G4 연관 질환(immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD)은 질환 명칭에서 알 수 있듯이 혈중에 면역글로불린 G (immunoglobulin G, IgG)의 아형인 IgG4가 증가하거나 침범된 조직 내에 IgG4를 포함하는 형질세포가 다수 발견된다. IgG4-RD는 전신의 여러 기관에 염증과 섬유화를 일으키는 질환으로서 무엇보다도 스테로이드에 잘 반응하는 것이 가장 큰 특징이다.¹

IgG4-RD 중 가장 잘 알려진 질환은 자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)으로, IgG4-RD의 개념이 확립된 이후 AIP는 별개의 독립된 질환이 아니라 IgG4-RD의 췌장 침범으로 이해되고 있다. 마찬가지로 IgG4 연관 경화성 담관염(immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)은 IgG4-RD의 담관 침범으로 이해되고 있으며 영상 검사상 담관 협착과 담관벽의 비후 및 조영 증강 소견이 특징적이다.¹ 따라서 IgG4-SC는 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)이나 담관암과의 감별이 필요하다. IgG4-SC

는 담관 이외에도 전신의 다양한 기관을 담관 침범과 동시에 또는 담관 침범 전후에 시차를 두고 침범할 수 있다. 대부분 IgG4-SC의 경우 AIP가 동반되지만 드물게 췌장을 비롯한 다른 기관의 침범 없이 단독으로 존재하기도 하는데 이 경우 IgG4-SC의 수술 전 진단은 매우 어렵다.

IgG4 연관 경화성 담관염의 장기 예후와 자연경과는 아직 잘 보고되지 않았다. 대부분의 증례 보고는 단기간의 임상 경과만을 보고하였고 이 단기간의 경과와 대부분은 스테로이드 치료 후 담도 협착과 황달의 호전을 보였다. 저자들은 IgG4-SC 환자가 제대로 치료받지 않고 오랜 시간이 지났을 때 자연 경과로서 비대상성 간경변(decompensated liver cirrhosis)으로 진행하고 더 이상 스테로이드에 반응하지 않은 증례를 경험하였고, 국내에서는 아직까지 IgG4-SC 환자가 간경변으로 진행되었다는 보고가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

1. 일차 입원

66세 남자 환자가 상복부 불편감을 주소로 본원을 처음 방문하였다. 당시 검사실 소견으로 일반혈액 검사 결과는 백혈구 $6,900/\text{mm}^3$, 혈색소 16.0 g/dL , 혈소판 $221,000/\text{mm}^3$ 였으며, 일반화학 검사에서는 아스파르트산 아미노전이효소 27 IU/L , 알라닌 아미노전이효소 21 IU/L , 알칼리성 인산분해효소 75

IU/L , 감마글루타밀전달효소 40 IU/L , 총 빌리루빈 0.8 mg/dL 로 황달은 없었고 간 생화학 검사도 정상범위 내에 있었다. 프로트롬빈시간 11초(international normalized ratio [INR] 1.02), 활성화 부분 트롬보프라스틴 시간도 29.9초로 정상범위 내에 있었다. 혈청 면역글로불린 G 및 G4는 각각 $2,180 \text{ mg/dL}$ ($700\text{--}1,600 \text{ mg/dL}$), 51 mg/dL ($< 135 \text{ mg/dL}$)로 혈청 면역글로불린 G4는 증가되어 있지 않았다. 항핵항체 역가는 1:160으로 양성 소견이었으며 종양표지자는 carcinoembryonic antigen 4.3 ng/mL , cancer antigen 19-9 1.1 U/mL 로 정상범위 내에 있었다. Anti-HBs Ab 양성, HBsAg 음성, anti-HCV 음성이었다.

당시 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)과 자기공명 담도췌관조영술(magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)에서 간문부 담관의 협착과 담관벽 비후 소견(Fig. 1)이 있어 경화성 담관염과 간문부 담관암의 감별이 필요한 소견이었다. 당시 영상 소견에서 간경변 소견은 없었고 주췌관 및 췌장 실질은 정상 소견이었다. 내시경역행췌담관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)을 통해 경유두적으로 좁아진 담관에 대해 점자 생검을 시행하였고 담관 점막의 생검 결과 림프형질세포 침착 소견과 함께 IgG4 양성 형질세포가 고배율 시야에서 10개 이상 관찰되었다(Fig. 2).

IgG4-SC를 강력히 의심하여 프레드니솔론(첫 2개월은 프레드니솔론 15 mg/day 그 다음 1개월은 프레드니솔론 10 mg/

Fig. 1. Initial radiological findings of biliary dynamic computed tomography and MRCP. (A) computed tomography scan shows hilar bile duct wall thickening with enhancement (circle). (B) MRCP shows hilar and intrahepatic bile duct narrowing (arrowheads). Extrahepatic bile duct and main pancreatic duct look normal. MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography.

Fig. 2. Endobiliary biopsy findings. (A) The picture shows dense infiltration of lymphoplasmacytic cells (H&E, ×100). (B) Several IgG4-positive cells were found on immunohistochemical staining (IgG4, ×100). IgG4, immunoglobulin G4.

Fig. 3. Computed tomography findings after steroid therapy. Hilar bile duct wall thickening (circle) much improved after steroid therapy for 3 months.

day)을 경구 투약하였고 3개월 뒤 촬영한 영상에서 담관 협착과 담관벽 비후의 호전을 보였으며(Fig. 3) 증상도 호전되었다. 하지만 이후 환자는 더 이상 병원에 내원하지 않았다.

2. 이차 입원

첫 번째 입원 후 약 6년 3개월이 지나서 환자는 2개월간 지속되는 황달을 주소로 다시 내원하였다. 내원 8개월 전 외부 병원에서 담관염을 진단받고 항생제 치료를 받은 적이 있으며

이후 그 동안 한약 등을 포함하여 어떠한 약물 치료도 받지 않았다고 하였다. 이외 당뇨 등의 다른 질환은 없었다. 환자는 키 163.7 cm, 몸무게 59.5 kg이었으며 음주력은 없었다. 내원 당시 의식은 명료하였고 활력 징후는 혈압 114/75 mmHg, 맥박 분당 89회, 호흡 분당 18회, 체온 37.2°C로 안정적이었다.

검사실 소견은 일반혈액 검사에서 백혈구 9,500/mm³, 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 233,000/mm³이었으며, 아스파르트산 아미노전이효소 1,216 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 72 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 356 IU/L, 감마글루타밀전달효소 140 IU/L, 총 빌리루빈 9.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 7.9 mg/dL로 간생화학 검사 소견의 이상이 관찰되었다. 또한 프로트롬빈시간 18.2초(INR 1.57) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간이 37.4초로 연장되어 있었다. 혈청 면역글로불린 G는 4,710 mg/dL, 면역글로불린 G4는 206 mg/dL으로 혈청 IgG와 IgG4가 증가하였다. 혈중 cholesterol 133 mg/dL, 항핵항체 역가는 음성이었으며 일차 입원 때와 마찬가지로 Anti-HBs Ab 양성, HBsAg 음성, anti-HCV 음성이었다.

상부 위장관 내시경 검사상 염주상 정맥류(적색 징후 음성)가 확인되었다. CT와 MRCP에서는 담관 침범이 간의 담도까지 진행하였으며 담도 협착이 심해졌다. 복수가 새로이 출현하였고 비장 크기 증가가 있어 비대상성 간경변 소견이 확인되었다(Fig. 4). 복수는 복수 천자와 이뇨제로 조절하였으며 황달을 경감시킬 목적으로 악화된 담관 협착에 대해 내시경적 경비담도배액술(endoscopic nasobiliary drainage)을 시행하였다. 이 때 시행한 담도 점막 생검 소견상 IgG4 양성 세포는 관

Fig. 4. Radiological findings after 6 years later. (A) Computed tomography scan shows progression of thickening of the hilar bile duct wall (circle) and newly appeared ascites and splenomegaly. (B) Magnetic resonance cholangiopancreatography findings show that the sites and degree of intrahepatic and hilar bile duct strictures are more extended and aggravated. (C) Endoscopic retrograde cholangiogram demonstrates irregular narrowing (arrows) of extrahepatic bile duct.

찰되지 않았다. IgG4-SC 자체의 치료 목적으로 프레드니솔론 30 mg을 매일 3주간 경구 투여 후 MRCP를 추적 검사한 결과 담도 협착의 호전은 관찰되지 않아 스테로이드에 반응이 없다고 판단하였으며 스테로이드를 천천히 감량하면서 완전히 끊을 예정이다.

고 찰

2012년에 발표된 일본의 IgG4-SC 진단 기준에 따르면 IgG4-SC의 진단은 영상 소견, 혈액 검사 소견(혈청 IgG4), 조직 소견, 스테로이드에 대한 반응 등을 종합하여 진단한다.² 본 증례의 환자는 첫 입원시 췌장을 비롯한 다른 장기 침범이 없었던 IgG4-SC 환자로, 영상검사 소견에서 간문부 담관 협착과 담관벽 비후 소견을 보였고 담관 점막의 생검 결과 림프형질 세포 침착 소견 및 IgG4 양성 형질세포가 다수 관찰되었으며 3개월간 스테로이드 투약 이후 담관 협착 소견 호전이 확인되어 IgG4-SC로 진단되었던 환자이다. 하지만 이후 환자는 증상이 호전되어 병원을 내원하지 않았고, 만 6년 3개월 경과 후 내원 시에는 이미 비대상성 간경변 및 간문맥 고혈압으로 진행된 상태였다. 본 환자는 간경변을 초래할 수 있는 더 흔한 원인들(B형, C형 간염, 알코올성 간염, 비알코올성 지방간질환 등)이 관찰되지 않았으며 담관 협착이 악화되고 담관 침범의 범위가 진행한 점 그리고 이차 입원 당시 일차 때와는 달리 혈중 IgG4가 증가된 소견을 종합하여 간경변 발생의 원인을 IgG4-SC의 진행으로 판단하였다. 혈청 IgG4는 IgG4-SC 환자의 약 30%에서는 음성일 수 있으며 반대로 담관암이나 PSC에서도 혈청

IgG4가 증가할 수 있으므로 해석에 주의를 요한다.¹ 한편, 담관 생검 표본은 조직 크기가 작아 IgG4 면역 염색 소견이 음성으로 나올 수 있고 혈청 IgG4와 마찬가지로 담관암과 PSC의 일부 환자에서 면역 염색 소견이 양성으로 나올 수 있다.

미국에서 53명의 IgG4-SC 환자를 대상으로 임상 경과 및 치료 반응을 보고한 문헌에 따르면 53명 중 4명(8%)이 간문맥 고혈압과 간경변으로 진행되었으며 이들 중 3명은 간경변 진단 당시 치료를 한번도 받지 않았던 환자이며 나머지 1명은 스테로이드 치료에 반응이 없었던 환자였다. 첫 진단 후 간경변 진단을 받기까지의 시간은 치료를 한번도 받지 않은 환자에서는 각각 62, 36, 9개월이었으며 스테로이드 치료에 반응이 없었던 환자는 26개월이었다.³ 본 증례의 환자는 일단 스테로이드에 처음 반응하였지만 불충분한 치료로 완전 관해는 이르지 못하고 약 6년 3개월간 방치된 채 질병이 진행되어 간경변으로 진행된 경우이다. 영국에서도 IgG4-SC 환자들을 대상으로 전향적 코호트 연구를 시행하였는데, 115명의 환자 중 6명(5%)의 환자가 간경변으로 진행하였으며 이 중 1명의 환자가 간이식을 받았다.⁴

자가면역성 췌장염과 마찬가지로 IgG4-SC는 스테로이드에 잘 반응하며, 담관 협착과 담관벽 비후 소견이 스테로이드 치료 후 현저히 호전되거나 완전 해소되는 것이 IgG4-SC의 중요한 특징으로 알려져 있다. 하지만 치료를 한번도 받지 않은 IgG4-SC 환자가 7년 후 담도 협착이 진행하여 스테로이드 치료를 하였지만 반응이 없어 치료를 중단하였다는 보고가 있다.⁵ IgG4-SC는 기본적으로 염증과 섬유화를 초래하는 질환으로서 질병 초기에는 조직 소견상 염증성 반응이 우세하고 병

이 진행할수록 후반기에는 섬유화가 염증 반응보다 우세해지는 것으로 알려져 있다. 치료가 잘 안된 상태로 오랜 시간이 경과하는 경우 섬유화가 현저히 발생하여 이 경우 더 이상 스테로이드에 반응하지 않을 수 있다. 따라서 IgG4 연관 경화성 담관염은 가능한 빨리 정확한 진단을 하고 조기에 치료를 시작하는 것이 중요하다. 본 증례에서도 간경변이 발생한 시점에서 스테로이드를 3주간 경구 투약하였으나 추적한 영상 검사 소견에서 담관 협착의 호전이 관찰되지 않아서 스테로이드에 반응이 없는 것으로 판단하였다.

최근 스테로이드에 반응하지 않거나 빈번하게 재발하는 IgG4-RD 환자에서 rituximab 치료가 효과적이라는 보고가 있다.^{6,7} Rituximab은 B 임파구 표면 항원 CD 20에 대한 단클론 항체이다. 향후 rituximab의 IgG4-SC에 대한 적절한 적응증에 대한 연구가 필요하다.

요약

IgG4 연관 질환은 다양한 조직의 섬유 경화성 반응과 연관되어 IgG4 양성의 형질세포와 임파구가 침착되는 염증 반응을 특징으로 하는 전신 침범 자가면역 질환이다. 이 중 IgG4 연관 경화성 담관염은 IgG4 연관 질환의 담관 침범을 말한다. IgG4 연관 경화성 담관염에 대한 대부분의 증례 보고는 단기간의 임상 경과만을 보고하였고 이 단기간의 경과의 대부분은 스테로이드 치료 후 담도 협착과 황달의 호전을 보였다. IgG4 연관 경화성 담관염의 장기적 예후와 자연 경과에 아직 잘 보고되지 않았으며 국내에서는 아직까지 IgG4-SC 환자가 간경변으로 진행되었다는 보고는 없다. 저자들은 IgG4-SC 환자가 제대로 치료를 받지 않고 오랜 시간 지났을 때 자연 경과로서 비대

상성 간경변으로 진행하고 더 이상 스테로이드에 반응하지 않은 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

국문 색인: 면역글로불린 G4, 간경변, 담관염

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
2. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:536-542.
3. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.
4. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extra-pancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1675-1683.
5. Nakazawa T, Naitoh I, Ando T, et al. A case of advanced-stage sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis not responsive to steroid therapy. *JOP* 2010;11:58-60.
6. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:364-366.
7. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-1615.