

2주간의 스테로이드 치료가 담관암과의 감별에 도움이 된 담관 단독 침범 IgG4 연관 경화성 담관염

¹동안산병원 내과, ²한림대학교 의과대학 한림대학교 성심병원 ²내과, ³병리과
이보현¹ · 문성훈² · 민경환³ · 박지원² · 임 현² · 김성은² · 강호석² · 김종혁²

A 2-Week Steroid Trial for Differentiating Isolated IgG4-Related Sclerosing Cholangitis from Cholangiocarcinoma

Bho Hyeon Lee¹, Sung-Hoon Moon², Kyueng-Whan Min³, Ji Won Park², Hyun Lim², Sung Eun Kim², Ho Suk Kang², Jong Hyeok Kim²

¹Department of Internal Medicine, Dongansan Hospital, Ansan; Departments of ²Internal Medicine and ³Pathology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is rare disease which is steroid-responsive and often associated with IgG4 related systemic disease such as autoimmune pancreatitis. It is characterized by increased serum IgG4 and IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltration in bile ducts. It is often difficult to distinguish IgG4-SC to hilar cholangiocarcinoma if it manifests as an isolated bile duct. We report a case of 79-year-old woman with IgG4-SC which was difficult to distinguish hilar cholangiocarcinoma due to similar clinical and radiologic findings, showing good therapeutic effect after a 2-week steroid trial.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2018;23(3):127-133

Received Apr. 19, 2018
Revised Jun. 3, 2018
Accepted Jun. 22, 2018

Corresponding author : Sung-Hoon Moon
Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel. +82-31-380-3789 Fax. +82-31-380-5912
E-mail; endomoon@naver.com

Keywords: Immunoglobulin G4, Sclerosing cholangitis, Steroid, Cholangiocarcinoma

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 © 2018 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서 론

면역글로불린 G4 연관 질환(IgG4-related disease)은 비교적 드문 질환으로, 전신의 장기를 침범할 수 있고 주로 자가면역 췌장염과의 연관성이 높다고 알려져 있다.¹ 면역글로불린 G4 연관 경화성 담관염(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC) 역시 자가면역 췌장염과 연관되어 발현하는 경우가 많으며 침범한 담관의 부위와 범위에 따라 담관암과의 감별이

필요하다.¹ 특히 담관에만 단독으로 발현한 IgG4-SC는 암과의 감별이 매우 어려울 수 있다. IgG4-SC가 담관암으로 오인된다면 스테로이드 치료가 가능한 양성 질환에 대하여 수술을 시행할 수 있어서 수술 전 진단이 매우 중요하다.

IgG4-SC의 수술 전 진단을 위해서는 현재 혈중 IgG4나 조직의 IgG4 양성세포 침윤을 보는 것이 이용되지만,² 담관암 환자에서도 혈중 IgG4가 증가할 수 있으며 조직내 IgG4 양성세포 침윤이 보고되고 있다.³ 임상 소견 및 영상 검사에서

담관암과 IgG4-SC의 감별이 필요한 경우 단기간의 스테로이드 치료가 도움이 될 수 있지만 아직까지 어느 정도 기간의 스테로이드 치료 후 반응을 평가하여야 할지 결정되지는 않았다. 저자들은 최근 영상의학적으로 간문부 담관암과 IgG4-SC의 감별이 필요하였던 환자에서 2주간의 스테로이드 치료가 감별진단에 도움이 되었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

79세 여자 환자가 전신 위약감 및 내원 2주 전부터 진행되는 소변색과 공막 황달을 주소로 내원하였다. 환자는 수년 전 고혈압을 진단받았으나 항고혈압제는 복용하고 있지 않았으며 그 이외의 질환은 없었다. 가족 중 특이병력을 가진 사람은 없었고 음주, 흡연은 하지 않았다. 내원시 의식은 명료하였고 활력 징후는 혈압 130/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.7°C였다. 복부 청진시 장음은 정상이었고 복부 촉진에서 간 및 비장종대는 없었으며 압통이나 반발통은 관찰되지 않았다.

말초혈액 검사에서 백혈구 6,300/mm³, 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 296,000/mm³, 혈청 생화학 검사에서 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 222 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(alanine amino-transferase, ALT) 213 IU/L, 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 466 IU/L, 감마 글루타밀 전이효소(gamma glutamyl transferase, GGT) 559 IU/L, 총 빌리루빈 1.54 mg/dL, 직접 빌리루빈

1.0 mg/dL로 증가되어 있었고, 아밀라제 80 IU/L, 리파아제 76 IU/L는 정상 범위였다. 종양표지자 중 혈청 carbohydrate antigen 19-9는 52.07 U/mL로 증가하였으나 carcinoembryonic antigen는 1.61 ng/mL로 정상 범주였다. 혈청 총 IgG는 1,535 mg/dL (700-1,600 mg/dL)로 정상 범위였으나 그중 IgG4는 136.3 mg/dL (<135 mg/dL)로 증가되었다.

복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 간의 담관에 약 3.7 cm 길이의 담관벽의 일부 불규칙한 비후가 관찰되었으며(Fig. 1) 관찰 가능한 범위에서 다른 장기의

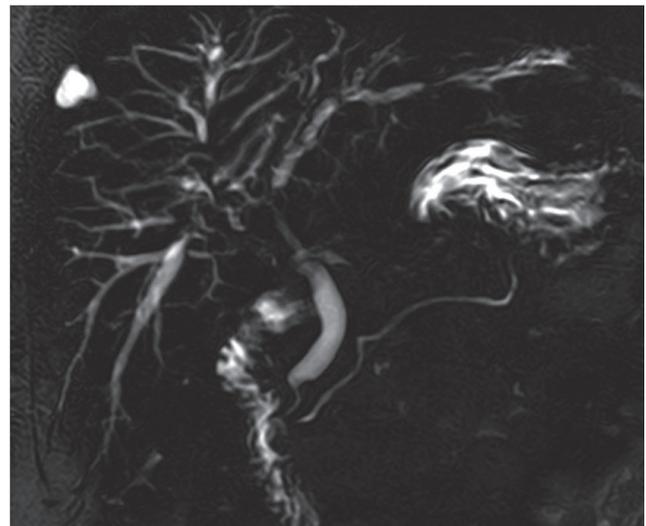


Fig. 2. Initial magnetic resonance cholangiopancreatography image. Mild irregular wall thickening of hilar and extrahepatic duct and dilation with narrowing beyond the second order of the Both intrahepatic duct are seen.

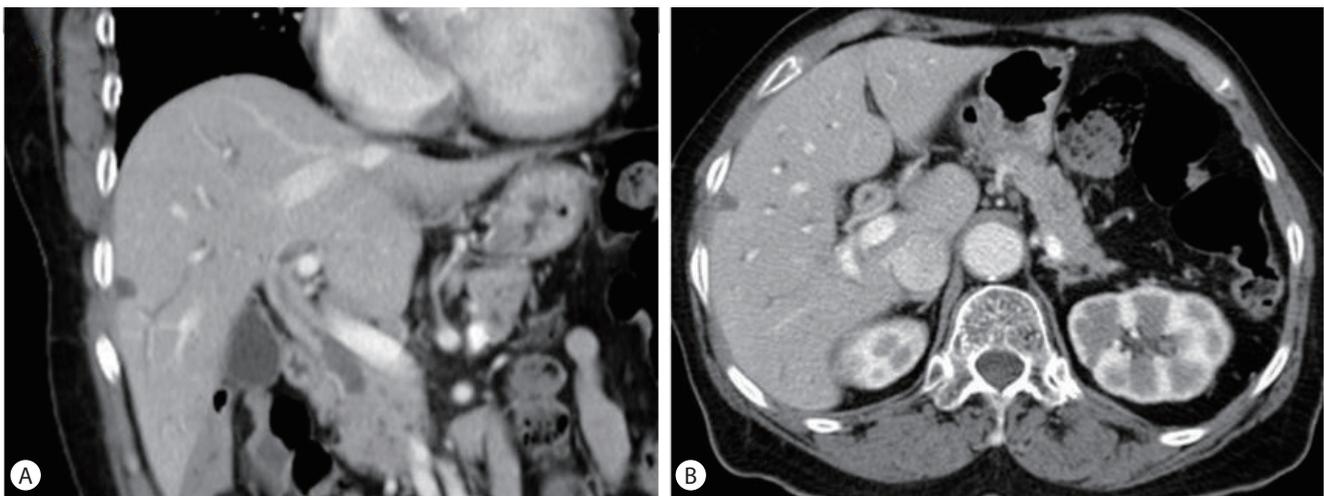


Fig. 1. (A, B) Initial computed tomography images. Enhancing wall thickening with mild irregularity of extrahepatic and hilar bile duct are seen.

이상소견은 보이지 않았다. 자기공명 담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography)에서도 CT에서 보였던 간문부 및 간 외 담관벽의 불규칙한 비후가 있었고 좌우 간내 담관의 제2분지까지 확장 및 협착이 관찰되었다(Fig. 2).

환자의 간문부 담관벽의 불규칙한 비후 및 양측 간내 담관의



Fig. 3. Swelling of major duodenal papilla is seen on duodenoscopy. Biopsy was done for IgG4 immunostaining.

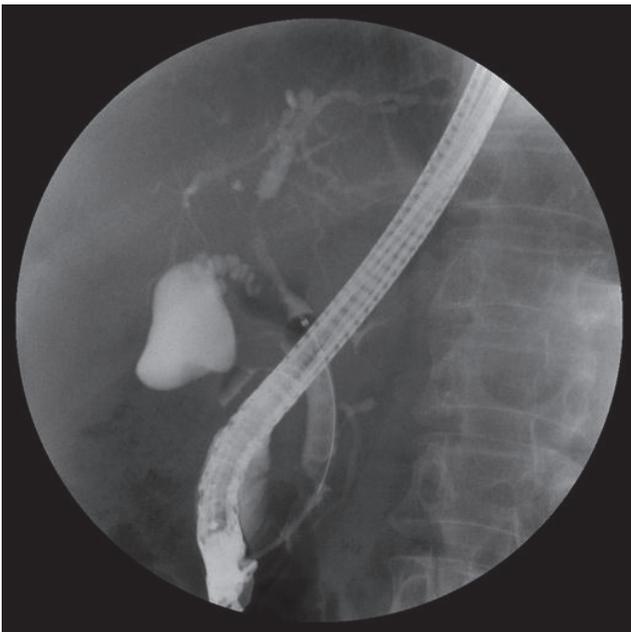


Fig. 4. Hilar bile duct is narrowed and right intrahepatic bile duct is not seen on initial balloon occluded cholangiogram.

제2분지까지의 확장 및 협착으로 보아 Bismuth type IV의 간문부 담관암을 먼저 생각해 보았고, 간문부 협착에 비하여 상대적으로 협착부 상부 담관 확장은 심하지 않다는 점과 일부 간내 담관벽의 비후를 보인다는 점에서 IgG4-SC도 감별이 필요하다고 생각되어 내시경 역행 담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 시행하였다.

십이지장경으로 십이지장 주유두를 관찰하였을 때 주유두의 팽대소견이 보여 생검을 시행하였다(Fig. 3). ERCP에서는 간문부의 협착이 관찰되었으며 풍선 폐쇄 담관조영술(balloon occluded cholangiogram)에서 좌측 간내 담관은 조영되었으나 우측 간내 담관은 조영되지 않았다(Fig. 4). 담관암의 배제 및 IgG4 면역염색을 위하여 간문부 담관에서 생검 및 담즙 배액을 위해 내시경 경비 담관 배액술(Endoscopic nasobiliary

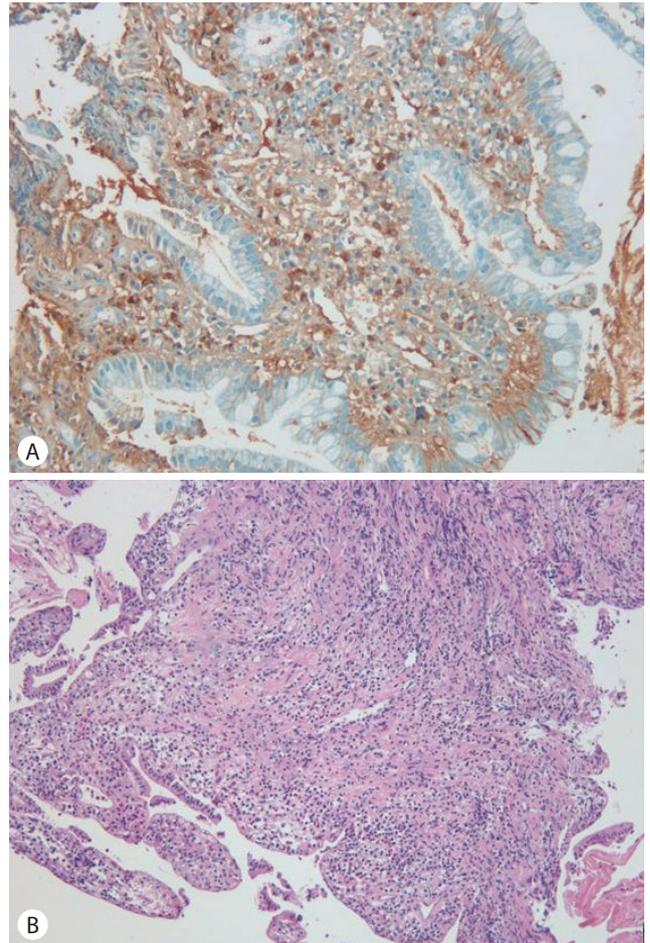


Fig. 5. Histopathological immunohistochemical findings of endobiliary biopsy specimen from hilar bile duct. (A) Dense infiltration of lymphoplasmacytic cells and fibrosis are seen (H&E stain, $\times 100$). (B) Diffuse IgG4-positive cells (>10 /HPF) is seen (IgG4 immunostaining, $\times 200$).

drainage)을 시행하였다.

담관의 조직 검사에서 암세포는 관찰되지 않았으며, 십이지장 주유두부와 담관 모두에서 경도의 경화를 동반한 밀집된 림프구와 형질세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 5). 면역조직 화학염색 결과 IgG4 양성인 형질세포가 관찰되었다(>10/HPF).

이상의 소견으로 IgG4-SC의 가능성이 높지만 담관암을 완전히 배제하지는 못한 상태에서 스테로이드(prednisolone 30 mg/day, 0.5-0.6 mg/kg/day) 투여를 시작하였다. 스테로이드 치료 시작 당시 혈청 생화학 검사는 AST 91 IU/L, ALT 89 IU/L, ALP 382 IU/L, GGT 406 IU/L, 총 빌리루빈 1.17 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.79 mg/dL였다.

스테로이드 투여 2주 후 IgG4는 89.1 mg/dL로 감소하였고,

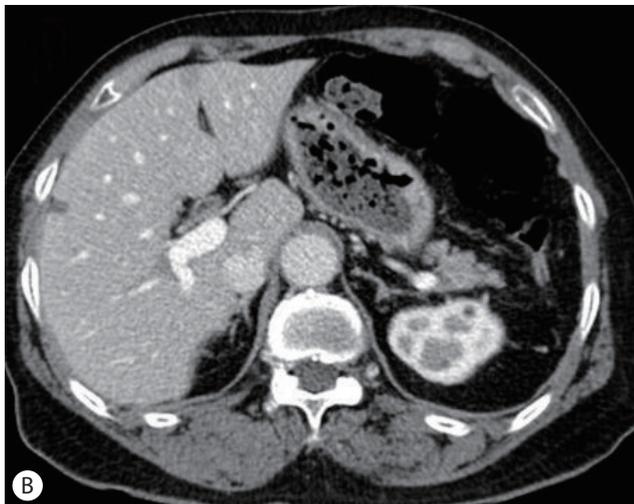
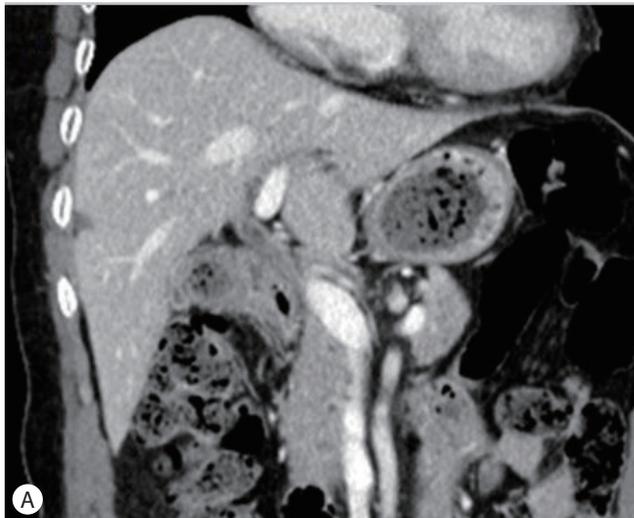


Fig. 6. (A, B) Computed tomography findings after steroid treatment. Wall thickenings with stricture of hilar, proximal common bile duct are improved after 2-week steroid trial.

복부 CT 및 MRCP에서 간 내 담관과 췌장상방의 총담관 확장소견과 근위 총담관벽 비후 및 조영증강은 호전을 보였다(Fig. 6, 7). ERCP에서도 이전과 비교하여 간문부 협착이 뚜렷하게 호전되어 IgG4-SC로 확진할 수 있었다(Fig. 8).

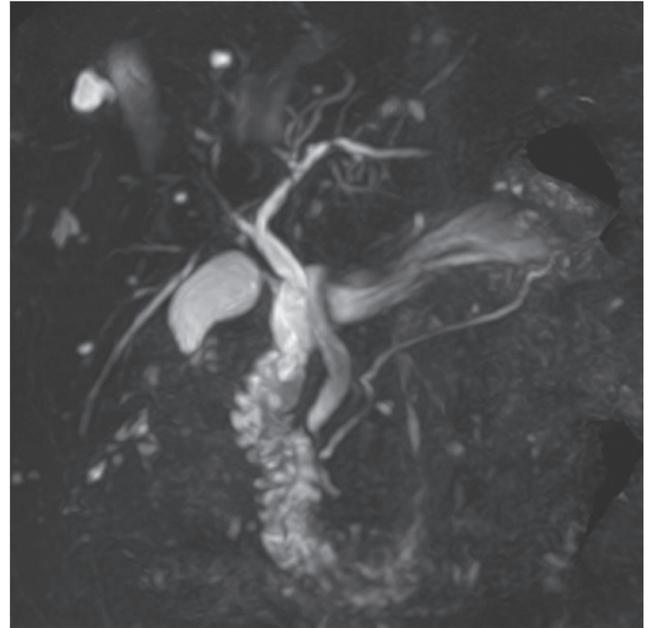


Fig. 7. Magnetic resonance cholangiopancreatography findings after steroid treatment. Strictures and wall thickening of hilum are improved after 2-week steroid trial.

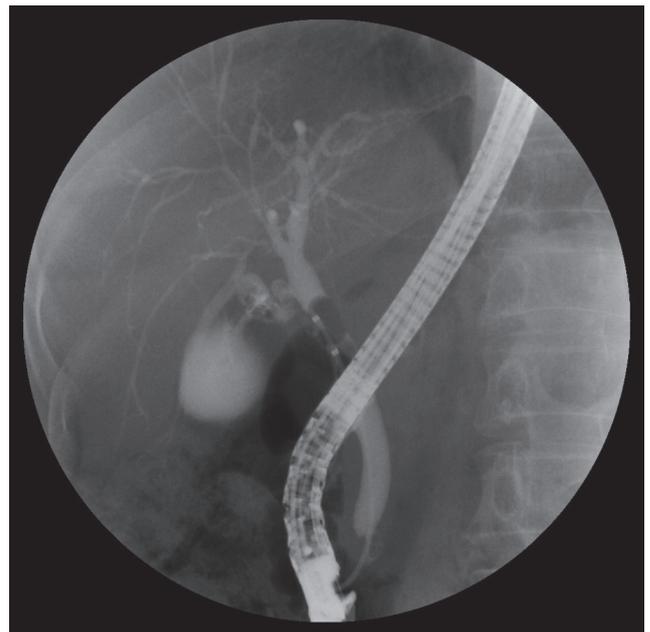


Fig. 8. Balloon occluded cholangiogram after steroid treatment. Bile duct narrowing is markedly improved.

Table 1. Value of serum IgG4 to differentiate IgG4-sclerosing cholangitis from cholangiocarcinoma

Study	Cutoff value of sIgG4 (mg/dL)	Ratio of elevated sIgG4 in IgG4-SC (%)	sIgG4 level in IgG4-SC(mg/dL)	Ratio of elevated sIgG4 in CCA (%)	sIgG4 level in CCA (mg/dL)
Oseini et al (2011) ²	140	T: 39/50 (76%)	Median: 261.0	T: 17/126 (13.5%)	Median: 37.5
	140	V: 30/47 (63.8%)	Median: 191.0	V: 20/161 (12.4%)	Median: 45.1
Oh et al (2010) ¹³	135	12/16 (75%)	Mean: 386.4	0/25 (0%)	Mean: 40.5
Tabata et al (2013) ⁴	135	5/5 (100%)	Median: 903.0	1/18 (6%)	Median: 25.7
Ohara et al (2013) ^{15,*}	135	89.80%	Mean: 646	8.10%	Mean: 52.3

IgG4, immunoglobulin G4; T, test cohort, V, validation cohort.

*Number of patient is not specified.

환자는 스테로이드를 prednisolone 30 mg/day, 0.5-0.6 mg/kg/day로 4주간 유지하였고, 점진적으로 5 mg씩 줄여가며 총 7개월 치료 후 중단하였다. 이후 추적 CT에서 담관 종양의 발생이나 IgG4-SC의 재발 없이 외래에서 3년째 추적 중이다.

고 찰

IgG4-SC는 IgG4 연관 질환 중 담관을 침범한 것을 일컬으며 혈중 IgG4의 상승과 함께 담관 내 IgG4 양성 형질 세포와 림프구의 침윤을 특징으로 한다.^{4,5} 종종 자가면역 췌장염과 연관되어 본 증례에서처럼 담관만 단독으로 침범하는 경우는 매우 드물며 스테로이드 반응을 보기 전에 확진이 어려운 경우가 많다.

IgG4-SC는 50-60대 이상의 남성에서 주로 병발하며 주요 증상은 폐쇄성 황달, 체중 감소, 경증에서 중등도의 복통, 지방변, 새롭게 발견된 당뇨병 등이 있다.⁴ 병인은 아직 확실히 밝혀진 것은 없으나 유전, 자가면역 또는 감염 등에 의해서 비정상적 면역반응이 시작되고, type 2 보조 T세포 및 조절 T세포의 활동과 관련되어 여러 사이토카인이 과발현되면서 혈중 IgG4가 증가되어 전신에 걸친 여러 장기가 침범될 수 있는 것으로 추정된다.⁶

IgG4-SC의 진단기준은 2008년 미국에서 발표한 HISORt 진단기준과 2012년 일본에서 발표한 임상 진단기준이 있는데 자가면역 췌장염의 진단기준과 유사하며 영상 소견, 혈청학적 검사, 조직 소견, 기타 장기 침범, 치료에 대한 반응 등을 종합하여 진단하도록 하고 있다.^{4,5,7} 담관암이나 원발성 경화성 담관염, 혹은 다른 췌담관 종양 등과 임상 증상이 비슷하게 나타날 수 있으며 치료 방법 및 예후가 다르므로 감별진단하는 것이 중요하다. 본 증례는 HISORt 진단기준에 따르면 Group C Probable IgG4-SC에 해당되어 스테로이드

Table 2. IgG4 immunostaining positivity of endoscopic bile duct biopsy specimens in patients with IgG4-SC vs. cholangiocarcinoma

Study	Positive IgG4 immunostaining IgG4-SC	Positive IgG4 immunostaining CCA
Naitoh et al (2009) ³	3/17 (18%)	1/11 (3.7%)
Oh et al (2010) ¹³	11/16 (68%)	0/13 (0%)
Kawakami et al (2010) ¹⁶	15/29 (52%)	3/27 (11%)*

Positive IgG4 immunostaining is defined as >10 IgG4-positive cells in 1 HPF at a magnification of ×400.

IgG4; immunoglobulin G4, IgG4-SC; immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, CCA; Cholangiocarcinoma.

*Pancreatobiliary carcinoma.

치료의 적응증이 된다.

Hamano 등⁸의 경화성 췌장염 연구에서는 혈청 IgG4 값이 침범 장기의 수, 질병의 활성도와 비례하는 경향을 보였고, IgG4-SC에 관한 국내외 몇몇 연구에서도 담관암보다는 IgG4-SC에서 혈청 IgG4 수치가 높아 임상적으로 유용한 경우가 많았다(Table 1). 본 증례에서 혈청 IgG4가 136 mg/dL로 증가되어 있었던 점 역시 IgG4-SC를 시사하지만 이것만으로는 담관암이 배제되지 않아서 ERCP를 통한 생검을 하였다.

담관 협착이 있으며 췌담관암이 의심되어 병리학적 진단이 요구되는 상황에서, 일부 연구에서 ERCP를 이용한 담관내 생검(endobiliary biopsy)이 담관의 양성 질환과 담관암을 감별하는데 약 63%의 민감도를 보인다고 보고한 바 있다.⁹ 특히 폐쇄성 황달 등이 동반되어 있는 경우 본 증례와 같이 ERCP를 통한 생검을 하면서 배액술을 시행한다면 진단뿐 아니라 황달에 대한 치료도 같이 기대할 수 있다.

2012년 개정된 IgG4-SC 진단기준 중 병리조직 소견 세부 항목에 담관 조직 내 IgG4 양성 형질세포 침윤 여부(>10HPF)가

포함된다. IgG4-SC 환자 중 상당수에서 조직 내 IgG4 양성 형질세포가 10/HPF 이상 관찰되었으며 담관암 환자에서도 보인 경우가 있었지만 매우 드물었다(Table 2). 본 증례의 조직검사에서 악성 세포는 보이지 않았고 섬유화를 동반한 밀집된 림프구와 형질세포의 침윤, IgG4 양성 형질세포(>10/HPF)를 확인하였다.

일본의 임상 진단기준에 의하면 영상소견, 혈청소견 및 담관 생검소견을 종합하여 스테로이드 치료 이전에도 IgG4-SC로 진단할 수 있지만 환자가 IgG4-SC 호발 연령보다 고령이고 자가면역 췌장염 등의 다른 장기 침범이 없으며 혈청 IgG4가 경미한 정도로 상승을 보이며 일부 간문부 간 외 담관벽의 불규칙한 비후가 있었던 점을 근거로 담관암을 최종 감별할 필요가 있다고 판단하여 스테로이드 치료 후 단기간에 추적 검사를 하며 반응을 평가하였다.

IgG4 연관 질환은 통상적으로 스테로이드에 좋은 치료 반응을 보이며 미국의 IgG4-SC HISORt 진단기준 및 일본의 임상 진단기준에 스테로이드 치료에 대한 반응 여부도 포함되어 있고, 이것은 영상학적 담관 협착의 관해(resolution)로 정의하고 있다.^{4,5} 그러나 반응을 기다리는 동안 악성 종양의 진단 및 치료가 늦어질 수 있으므로 충분히 췌담관암을 배제하기 위한 각종 검사를 한 후 암세포가 보이지 않을 때 스테로이드 치료를 시도하여야 한다. 특히 2012년 일본 임상 진단기준에서는 악성을 배제하기 어려운 경우 스테로이드 치료를 쉽게 시도하는 것을 경계하고 있다.⁵ 일단 치료를 하게 되면 영상학적 검사로 스테로이드 반응에 대한 평가를 하여 반응이 없거나 그 수준이 미미하다면 수술을 고려하여 조직학적 확진을 해야 한다.¹⁰

본 증례의 환자는 치료 2주 후 추적한 영상 검사에서 현저한 호전을 보여 최종적으로 IgG4-SC로 확진할 수 있었다. 국내에서도 자가면역 췌장염의 증상 없이 담관암과 유사한 소견을 보인 IgG4-SC에 관한 증례에서 영상 검사와 혈청 IgG4 및 조직내 IgG4 양성 형질세포 침윤(>10/HPF) 여부, 스테로이드 치료를 통하여 진단한 바 있으나¹¹ 적절한 시험 치료 기간에 대해서 아직까지 정립된 것은 없었다.

IgG4-SC 환자에서 스테로이드 투여 시작 1-2주 후 MRCP 그리고/혹은 내시경 역행 담관 조영술(endoscopic retrograde cholangiography)을 시행하는 것이 반응 평가에 도움이 된다고 알려져 있으며¹² IgG4 연관 질환 중 하나인 자가면역 췌장염과 췌장암의 감별진단을 위하여 2주간의 스테로이드 치료를 사용한 바 있었다. 2주 치료 후 영상 검사에서 반응을 보였던

균은 모두 자가면역 췌장염으로, 반응을 보이지 않았던 균은 수술에서 췌장암으로 최종 진단되었으며 절제가 가능한 상태였다.¹⁰

종합해 보면, 본 증례처럼 2주간의 스테로이드 치료가 영상학적 호전을 보여주었다는 점을 고려하였을 때 IgG4-SC와 담관암과의 감별에도 2주간의 스테로이드 치료를 시도할 수 있고 다소 수술의 지연이 있더라도 악성 종양의 경과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 생각되나 향후 여기에 대한 연구가 필요하다.⁹

요 약

자가면역 췌장염 없이 발생하는 IgG4-SC는 임상 양상이나 영상 검사에서 간문부 담관암과 구별이 쉽지 않으며 치료 방법과 예후도 다르므로 불필요한 수술을 피하려면 감별진단이 중요하다. 저자들은 자가면역 췌장염 없이 담관 협착을 보여 간문부 담관암과 감별이 어려웠던 IgG4-SC 환자에서 혈청 IgG4 및 담관 조직내 IgG4 양성 형질 세포 침윤 여부 이외에도 약 2주 동안 스테로이드에 대한 치료 반응을 확인 후 확진 하였던 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

국문 색인: 면역글로불린 G4, 경화성 담관염, 스테로이드, 간문부 담관암

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460-1471.
2. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-948.
3. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1147-1155.
4. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.
5. 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.
6. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
 7. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-1106; quiz 934.
 8. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738.
 9. Tamada K, Ushio J, Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2:203-216.
 10. Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008;57:1704-1712.
 11. Chun SW, Choi JS, Kang BD, et al. A case of IgG4 associated sclerosing cholangitis without clinical manifestations of autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:69-74.
 12. Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, et al. Assessment in steroid trial for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Adv Med Sci* 2015;60:211-215.
 13. Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1831-1837.
 14. Tabata T, Kamisawa T, Hara S, et al. Differentiating immunoglobulin g4-related sclerosing cholangitis from hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2013;7:234-238.
 15. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;26:1247-1251.
 16. Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1648-1655.