

## Prednisolone에 치료반응을 보인 경화담관염 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학과교실\*, 병리학교실†

신요식 · 장용석 · 강민경 · 장병국 · 박경식 · 황재석 · 권중혁\* · 강유나†

### A Case of Sclerosing Cholangitis Showing Response to Prednisolone

Yo Sig Shin, M.D., Yong Seok Jang, M.D., Min Kyoung Kang, M.D.,  
Byoung Kuk Jang, M.D., Kyung Sik Park, M.D., Jae Seok Hwang, M.D.,  
Jung Hyeok Kwon, M.D.\*, and Yu Na Kang, M.D.†

Departments of Internal Medicine, Diagnostic Radiology\*, and Pathology†,  
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by progressive fibrosis and destruction of intra- and extrahepatic bile ducts resulting in hepatic failure and death. Only the liver transplantation is the possible treatment for patients to survive. There has been a few reports that steroid is an effective treatment in autoimmune variant sclerosing cholangitis, which is thought to be a familial diseases with different etiology, and steroid responsive biliary strictures be named as immunoglobulin G4 (IgG4)-associated cholangitis (IAC). There is no reliable data regarding effective steroid treatment in autoimmune variant sclerosing cholangitis in Korea. We report a case of 32-year-old male with sclerosing cholangitis, who was diagnosed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and liver biopsy, showing favorable response to prednisolone therapy. (**Korean J Gastroenterol 2007;50:402-406**)

**Key Words:** Sclerosing cholangitis; Immunoglobulin G4 associated cholangitis; Prednisolone

#### 서 론

원발 경화담관염은 간내 담관과 간외 담관의 섬유화 염증으로 담관 협착을 초래하는 만성 질환으로, 자연 경과는 다양하지만 만성 담즙 정체, 담즙 간경변을 거쳐 결국 간부전으로 사망하는 질환이다. 현재까지 여러 약물 치료법들이 시도되었지만 대부분 효과가 만족스럽지 못하고 간이식만이 유일한 치료이다.<sup>1</sup> 자가면역 변형으로 생각되는 경화담관염 환자에서 스테로이드를 사용하여 치료 효과가 있고,<sup>2</sup> 스테로이드에 반응을 보이는 경화담관염을 IgG4 연관 담관염 (IAC)이라 명명한 외국 보고가 있으나<sup>3</sup> 국내에는 아직까

지 스테로이드에 반응을 보인 경화담관염의 증례 보고가 없다. 저자들은 황달을 주소로 내원한 32세 남자 환자에서 내시경역행담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)과 간조직검사 등으로 경화담관염을 진단하였고, prednisolone 치료에 좋은 반응을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

#### 증 례

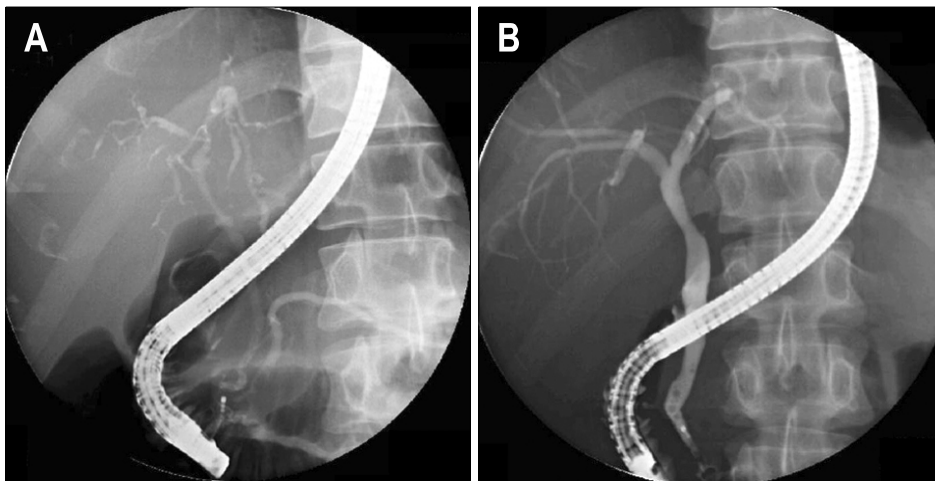
32세 남자 환자가 평소에 건강하게 지내오다가 내원 2주 전 황달이 발생해 개인병원에서 치료했으나 황달이 악화되

접수: 2006년 12월 27일, 승인: 2007년 10월 1일  
연락처: 박경식, 700-712, 대구광역시 중구 동산동 194번지  
계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과  
Tel: (053) 250-7088, Fax: (053) 250-7088  
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

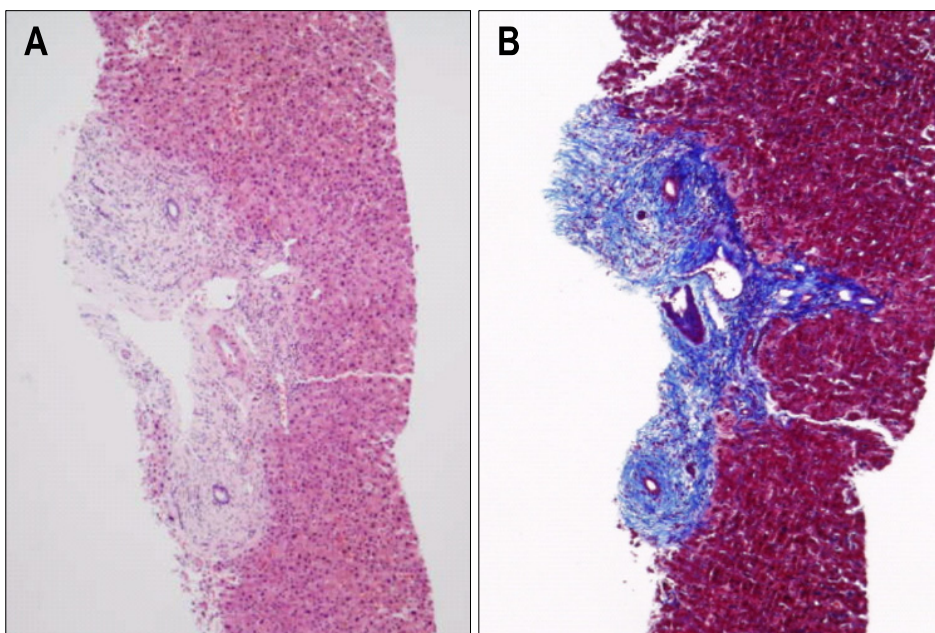
Correspondence to: Kyung Sik Park, M.D.  
Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center,  
194, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea  
Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7088  
E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

면서 우상복부 통증, 피로감, 소양증, 식욕부진, 오심이 동반되어 본원 소화기내과에 입원하였다. 과거력 및 가족력에서 특이사항은 없었다. 신체검사에서 의식은 명료하였고, 급성 병색 및 전신 황달을 보였으며 복부진찰에서 간은 촉진되지 않았고 압통도 없었다. 활력징후는 혈압 130/80 mm/Hg, 체온 36.8°C, 맥박수 60회/분, 호흡수 18회/분이었다. 말초혈액검사에서 백혈구 6,460/mm<sup>3</sup>, 혈색소 15.5 g/dL, 혈소판 255,000/m<sup>3</sup>였고, 생화학검사에서 혈당 80 mg/dL, 콜레스테롤 239 mg/dL, 총 단백 및 알부민 7.8 g/dL 및 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈 34.7 mg/dL 및 13.3 mg/dL, 알칼리 포스파타제 298 IU/L, AST 118 IU/L, ALT 157 IU/L,  $\gamma$ -GT 19 IU/L이었으며, 프로트롬빈시간은 11.4초(INR: 1.01)였다. 간염 표지자 검사에서 anti-HAV IgM (-), HBs Ag (-), anti-HBs (+),

anti-HBc IgM (-), anti-HCV (-)였고, 자가항체 검사에서 FANA 1 : 20 weakly positive, anti-dsDNA (-), anti-microsomal Ab (-), AMA (-), pANCA (-)였으며, IgG 2082.6 mg/dL (정상: 800~1,700 mg/dL), IgE >1,050 IU/mL (정상: <100 IU/mL)이었다. 복부전산화촬영에서 간내 담관의 경미한 확장과 담낭의 확장 및 담석이 관찰되었다. ERCP에서 담낭은 관찰되지 않았고, 간내 담관의 다발 협착 및 확장의 염주 모양(beaded appearance)을 보였다(Fig. 1A). 초음파 유도하 간조직 생검을 시행하였고, 조직 소견에서 담관 주위의 섬유화, 담관의 위축, 세담도관 주변의 증식, 림프형질세포의 미만 침윤 등 섬유 폐쇄담관염의 특징적인 소견을 보여 경화담관염으로 진단하였다(Fig. 2). 대장내시경 검사를 시행했으나 특이소견은 없었다. Ursodeoxycholic acid (UDCA)를



**Fig. 1.** ERCP findings before (A) and after (B) prednisolone treatment. (A) ERCP shows multiple strictures and dilatation of the intrahepatic ducts, producing beaded appearance. (B) ERCP shows complete disappearance of biliary tree stricture, producing smooth appearance. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.



**Fig. 2.** Microscopic findings show periductal fibrosis, atrophic bile ducts, peripheral proliferation of bile ductules, and diffuse lymphoplasmacytic infiltration. (A) H & E stain,  $\times 40$ . (B) Trichrome stain,  $\times 40$ .

하루에 400 mg 3회 경구 투여하였으며, UDCA 복용 10일째 시행한 생화학검사에서 총 단백 및 알부민 6.7 g/dL 및 3.4 g/dL, 총 빌리루빈 및 간접 빌리루빈 20.4 mg/dL 및 12.0 mg/dL, 알칼리 포스파타제 300 IU/L, AST 94 U/L, ALT 124 IU/L 등으로 입원 때에 비해 빌리루빈 수치가 감소하였지만 여전히 높은 상태였고, UDCA 복용 20일째 시행한 생화학 검사에서는 총 단백 및 알부민 7.0 g/dL 및 3.7 g/dL, 총 빌리루빈 및 간접 빌리루빈 20.5 mg/dL 및 11.9 mg/dL, 알칼리 포스파타제 275 IU/L, AST 70 U/L, ALT 73 IU/L로 더 이상의 호전을 보이지 않았다. UDCA에 대한 반응이 더 이상 없는 것으로 판단하고, UDCA 복용 22일째 기존의 UDCA와 함께 prednisolone 20 mg/day을 경구 투여하였다. prednisolone 투여 20일 후 시행한 생화학검사에서 총 단백 및 알부민 7.6 g/dL 및 4.5 g/dL, 총 빌리루빈 및 간접 빌리루빈 2.2 mg/dL 및 0.9 mg/dL, 알칼리 포스파타제 153.9 IU/L, AST 31.7 U/L, ALT 28.6 IU/L 등으로 UDCA 투여시에 비해 빌리루빈과 알칼리 포스파타제 수치가 감소하고 환자의 자각 증상이 호전되었으며 ERCP 추적검사서 간내 담관 협착과 확장 소견이 호전된 양상을 보였다(Fig. 1B). 이후 유지용량으로 prednisolone 10 mg/day을 1달간 경구 투여 후 중단했다. 현재 환자는 전신 상태는 양호하고 생화학검사서 정상 소견을 보이고 있으며 15개월째 외래에서 경과 관찰 중에 있다.

## 고 찰

Delbet 등<sup>4</sup>에 의해 1924년에 처음으로 보고된 원발 경화담관염은 원인불명의 만성 담즙 정체 간질환으로, 담관의 지속적인 섬유화로 담관이 폐쇄되어 종국에는 간경변증을 거쳐 담관암이나 간부전에 이르는 질환이다. 원발 경화담관염으로 진단받고 사망이나 간이식에 도달하는 평균기간은 약 18년이며, 우리나라 보고에 의하면 진단 시 평균 연령이 47세로 서양보다 약간 높았고 남녀 비는 1.6 : 1이었으며 호발 연령군이 20-30세와 50-70세 두 군데이다.<sup>5</sup> 원발 경화담관염의 주증상으로는 황달, 소양감, 복통, 체중감소 등이 흔하고 무증상인 경우도 20-44%를 차지하고 있으며 췌양성 대장염의 증상을 첫 증상으로 보이는 경우도 있다.<sup>6</sup> 신체 검사 소견에서는 환자의 50% 이상에서 황달, 간비대, 비장비대를 보이고, 염증성 장질환, 특히 췌양성 대장염과 관련이 있다고 알려져 있지만 동반 질환이 없는 경우도 많으며 췌양성 대장염 환자에서 원발 경화담관염의 유병률은 2.4%이다.<sup>7</sup> 이번 증례는 32세 남자 환자로 연령대는 호발 연령군에 속했으나 간비대, 비장비대, 췌양성 대장염 등은 관찰되지 않았다.

원발 경화담관염은 ERCP에서 특징적인 이상소견이 있고

염증성 장질환의 병력이나 담즙정체 증상의 임상 특징이 있거나 혈청 알칼리 포스파타제가 6개월 이상 3배 이상 상승된 혈청학적인 소견이 있으며, 담관계 수술이나 종양 혹은 기형, 담관 결석 등의 이차 경화담관염을 일으킬 수 있는 원인이 배제될 경우 진단하며, 이 중 ERCP 소견이 필수적이다. ERCP의 특징적인 소견으로는 간내외 담관의 전반적인 또는 국소 협착, 협착과 확장이 교차되어 담관 윤곽이 울퉁불퉁해지는 소견(beaded appearance), 간내 담관의 가는 가지가 협착을 초래하여 담관 조영상 담관 가지가 소실되는 것(pruned tree appearance), 담관 협착 소견에 비해 근위부 담관 확장이 뚜렷하지 않는 점 등이 있다. 이번 증례에서도 간내 담관의 여러 군데에서 협착과 확장 소견을 보이는 염주 모양을 보였다. 최근 자기공명담체관조영술(MRCP)이 임상에서 활발히 이용됨에 따라 원발 경화담관염에서도 ERCP를 대체할 중요한 진단수단으로 기대한다.<sup>8</sup> 간조직 검사는 질환의 병기를 결정하고 담관 이형성을 찾는 데 유용하나 진단을 위한 조직학적인 변화는 원발 경화담관염 환자의 단 1/3에서만 관찰된다. 이번 증례에서는 조직 소견에서 담관 주위의 섬유화, 담관 위축, 세담도관의 주변 증식, 림프형질 세포의 미만 침윤 등 섬유 폐쇄담관염의 특징적인 소견을 보여 경화담관염으로 진단하였다. 원발 경화담관염의 병인은 아직까지 확실하지 않으며 그 치료법도 만족스럽지 못한 실정이다. 크게 나누면 담즙 정체 간질환에 대한 치료, 질병의 진행을 억제시키는 치료, 원발 경화담관염의 합병증에 대한 치료, 간이식 등이 있다. 원발 경화담관염에 cholestyramine, UDCA, rifampin, phenobarbital, penicillamin, colchicine, pentoxifylline, cyclosporine, tacrolimus, methotrexate 등 여러 약제들이 시도되었으나 아직 만족스럽지 못하다.<sup>9</sup> 현재 UDCA를 원발 경화담관염 치료에서 널리 사용하고 있고<sup>10</sup> 고용량(22-25 mg/kg)의 UDCA가 질병 진행을 느리게 한다는 보고가 있으나<sup>11</sup> Mayo Clinic의 연구에서는 UDCA 복용군과 대조군간에 별 차이가 없어 UDCA가 원발 경화담관염에서 임상적인 이익이 없었다.<sup>12</sup> 원발 경화담관염의 궁극적인 치료는 간이식이며, 적응증으로는 재발 담관염과 난치 복수, 황달, 식도 정맥류 출혈, 그리고 간기능 부전 등이며 최근 약물 요법 및 수술 수기의 발달로 간이식의 성적이 점점 좋아지고 있는 현실이다. 그러나 간이식 후에 적어도 30%에서 재발하고 간이식 후 재발된 원발 경화담관염의 주요 사망원인은 대장암으로 보고되고 있다.<sup>13</sup> 원발 경화담관염 원인으로 면역 기전들이 거론되고 있는데 적어도 이론적으로는 스테로이드가 치료효과가 있을 것으로 생각된다.<sup>14</sup> 염증성 장질환과 atypical perinuclear neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA)의 존재,<sup>15</sup> 그리고 HLA B8, DR3, DR52a genotype의 증가 등은 자가 면역 기전을 시사하고<sup>16</sup> p-ANCA는 원발 경화담관염 환자에서 33-88%에서 관찰된다

는 보고가 있다.<sup>17</sup> 스테로이드에 반응을 보인 경화담관염은 일반적인 원발 경화담관염과는 다소 차이가 있으며 오히려 경화 자가면역 변형 담관염 또는 경화담관염과 자가면역 간염의 중복 증후군(overlap syndrome)으로 생각하는 보고도 있다.<sup>18</sup> Sekhon 등<sup>2</sup>은 ERCP와 간조직검사로 경화담관염을 진단 후 prednisolone에 치료반응을 보인 경화담관염 6예를 보고했는데 모두 남자였고 평균 연령은 26.5세였으며 3명에서 췌양성 대장염이, 나머지 3명에서 췌장염이 관찰되었다. 4명에서는 간내 담관과 간의 담관 모두 침범하였고, 2명에서는 간내 담관만 침범하였다. Prednisolone 치료 후 6명 모두 증상의 호전과 빌리루빈과 알칼리 포스파타제의 감소 소견을 보였고, 2명에서는 ERCP와 간조직검사에서 명확한 호전 소견이 관찰되고, 6명 모두에서 재발은 관찰되지 않았다. Sekhon 등<sup>2</sup>은 international autoimmune hepatitis group의 자가면역 간염의 진단기준에는 부합하지 않고, 기존의 원발담관염의 원인과 다른 원인을 가지면서 스테로이드에 치료 반응을 보인 경화담관염을 자가면역 변형 담관염이라고 가정하였고, 면역억제제 치료에 반응을 보인 경화담관염의 원인으로 자가면역 기전이 관여하는 것으로 생각했다. 이번 증례는 32세 남자로서 간내 담관만 침범하였고 췌양성 대장염이나 췌장염은 관찰되지 않았고 prednisolone 투여 후 증상의 호전과 생화학검사 및 ERCP 추적검사에서 정상 소견을 보였으며 현재까지 재발은 관찰되고 있지 않다. 경화담관염과 자가면역 간염이 중복되는 증후군은 경화담관염과 자가면역 간염의 특성을 동시에 가지는 림프구성, 다형태성, 또는 섬유화 담관염으로 생화학적 검사에서 담즙 정체 양상을 보이고 염증성 장질환을 동반하기도 하고 경화담관염 환자의 54%에서 자가면역 간염을 가진다는 보고도 있다.<sup>19</sup> 이번 증례에서는 과도한 음주력, 약물 복용력, 바이러스성 간염의 병력이 없었고, international autoimmune hepatitis group에 의해 제안된 점수에 의하면 7점으로 자가면역 간염의 진단 기준에는 부합하지 않아 원발 경화담관염과 동반된 자가면역 간염은 아니었으며, 염증성 장질환이나 pANCA, AMA 등은 관찰되지 않았지만 ANA 약양성, IgG와 IgE가 증가된 소견 보였다. 또한 ERCP와 간조직검사 등으로 경화담관염을 진단 후 고용량의 UDCA를 사용해서 입원 시에 비해서는 빌리루빈 수치가 감소하였지만 총 빌리루빈이 20.1 mg/dL로 여전히 높은 상태를 보여 prednisolone을 사용 후 환자의 자각 증상이 호전되었고 혈청 생화학검사 및 ERCP 추적검사에서 정상소견을 보였다. Prednisolone 사용 후 치료 반응 지표로서의 간조직 검사는 환자가 거절하여 시행하지 못했다. 현재 환자의 전신 상태는 양호하고 혈청 생화학 검사에서 정상 소견을 보이고 있으며 15개월째 외래에서 경과관찰 중에 있다. 최근 밝혀지고 있는 자가면역 췌장염에서도 이번 증례처럼 자가항체 양성, IgG 증가, 조직검사에

서 섬유화 및 림프형질세포 침윤, 스테로이드에 치료반응 등이 나타나고 췌장 침범 이전에 경화담관염이 먼저 올 수 있다는 보고가 있어<sup>20</sup> 추후 자가면역 췌장염의 담관침범에 대한 감별 진단이 필요하다고 생각한다. 또한 Björnsson 등<sup>3</sup>은 스테로이드에 반응을 보이는 경화담관염을 IgG4 연관 담관염(IAC)이라 명명하였고, 경화담관염과 비교해서 IAC는 폐쇄 황달이 현저하고 대부분에서 췌장침범을 보이며 혈청 IgG4 증가와 담도의 IgG4 양성 형질세포 침윤의 조직소견을 보이고 스테로이드에 임상, 생화학, 영상 호전을 보인다고 보고했다.

경화담관염 환자에서 지나친 음주력, 약물 복용력, 바이러스 간염이 없으면서 AMA 음성, ANA 양성, IgG 증가소견이 보이면 자가면역 변형 담관염을 반드시 의심하고 prednisolone 등의 스테로이드를 사용을 고려해야 할 것이다. 이번 증례에서는 IgG4 검사를 시행하지 않았지만, 경화담관염이 의심된다면 반드시 IgG4를 측정해서 IgG4 연관 담관염을 확인한 후 스테로이드 사용을 고려해야 할 것으로 사료된다.

저자들은 황달을 주소로 내원한 32세 남자 환자에게서 ERCP와 간조직검사 등으로 경화담관염을 진단하였고 prednisolone 치료에 좋은 반응을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

## 참고문헌

1. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325-332.
2. Sekhon JS, Chung RT, Epstein M, Kaplan MM. Steroid-responsive (autoimmune?) sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1839-1843.
3. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
4. Delbet P. Retrecissement du choledoque: cholecystoduodenosomie. *Bull Mem Soc Nat Chir* 1924;50:1144.
5. Kim JY, Kim MH, Kim SD, et al. 28 cases of primary sclerosing cholangitis. *Korean J Internal Med* 2004;66:127-134.
6. Lindor KD, Wiesner RH, MacCarty RL, Ludwig J, LaRusso NF. Advances in primary sclerosing cholangitis. *Am J Med* 1990;89:73-80.
7. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL. Current concept. Primary sclerosing cholangitis. *N engl J Med* 1984;310:899-903.
8. Vitellas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, et al. MR Cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing chol-

- angitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2002;179:399-407.
9. Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:933-948.
  10. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-714.
  11. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558-1562.
  12. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
  13. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050-1056
  14. Mitchell S, Chapman RW. The pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, ed. *Autoimmune liver disease*. Volume 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1998:71-101.
  15. Bansal DS, Bauducci M, Berqvist A, et al. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis: a comparison of the alkaline phosphatase and immunofluorescent techniques. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:575-580.
  16. Mehal WZ, Lo YM, Wordsworth BP, et al. HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:160-167.
  17. Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CG. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993;17:411-417.
  18. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699-705.
  19. Albert JC. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2006:1875.
  20. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria. *J Gastroenterol* 2007;42:39-41.