

## 자가면역간염과 원발성 경화담관염을 가진 중복증후군 소아 환자에서 발생한 형질세포성 골수염 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실

이지혁 · 이현영 · 김진규 · 이지현 · 최연호

### A Case of Chronic Lymphoplasmacellular Osteomyelitis with Autoimmune Hepatitis/Primary Sclerosing Cholangitis Overlap Syndrome in a Child

Ji Hyuk Lee, M.D., Hyun Young Lee, M.D., Jin Kyu Kim, M.D.,  
Jee Hyun Lee, M.D. and Yon Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University  
School of Medicine, Seoul, Korea

The Overlap syndrome is characterized by a combination of the major hepatobiliary autoimmune diseases such as autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. It is frequently accompanied by inflammatory bowel disease. Chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis is characterized by recurrent episodes of bacterial osteomyelitis and is associated with autoimmune diseases (especially inflammatory bowel disease). We report the case of a girl who was diagnosed with ulcerative colitis and autoimmune hepatitis at 4 years of age and with the overlap syndrome with primary sclerosing cholangitis at 6 years. At 9 years, she was diagnosed with chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 91~97)

**Key Words:** Overlap syndrome, Autoimmune hepatitis, Primary sclerosing cholangitis, Chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis

### 서 론

자가면역간염(autoimmune hepatitis, AIH)과 원발성 경화담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)은 만성면역매개 간질환이다. 그리고 중복증후군(overlap syndrome)은 여러 자가면역 간질환들의 생화학적, 혈

접수 : 2007년 1월 31일, 승인 : 2007년 2월 26일  
책임저자 : 최연호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지  
삼성서울병원 소아과  
Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043  
E-mail: cyh@smc.samsung.co.kr

청학적, 그리고 조직학적 특징들이 중복된 질환군이다. AIH- PSC 중복증후군은 1970년대 첫 보고된 이후<sup>1)</sup> AIH의 6~7%, 원발성 담관 간경화증(primary biliary cirrhosis, PBC)의 1.4~8%까지 보고되고 있으며 진단 기준을 만족하는 AIH 환자가 담도 조영 검사상 전형적인 PSC 소견을 보일 때 진단할 수 있다. 대개 소아나 젊은 성인에서 나타나며 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 양성이거나 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)의 동반이 흔하다<sup>2)</sup>. 하지만 국내 소아에서는 보고된 예가 드물다<sup>3)</sup>.

또한 만성 림프형질세포성 골수염(chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis) 또는 만성 반복성 다초성 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis)은 매우 드문 질환으로 자가면역 질환과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 특히 IBD와 동반된 경우가 흔하고 궁극적인 예후는 대체로 좋은 편이다<sup>4,5)</sup>.

저자들은 4세에 진단된 자가면역간염과 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC) 그리고 6세에 진단된 원발성 경화담관염을 가진 중복증후군 환자에서 9세에 만성 림프형질세포성 골수염(chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis)이 발병한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아:** 김○림, 여아, 11세

**주 소:** 4세 때부터 시작된 혈변과 간종대, 6세 때 관찰된 간비종대, 9세 때 관찰된 무릎통증, 종창

**현병력:** 4세 된 여자 환아가 내원 한 달 전부터 시작되어 점점 심해지는 혈변을 주소로 타 병원을 방문하였고, 간종대, 간기능 수치 증가의 소견을 보여 당원병, 간염, 거대세포바이러스 감염 의심 하에 본원으로 전원되었다.

**과거력 및 가족력:** 약물 복용력은 없었으며 발달장애도 없었고, 환자의 어머니가 당뇨 진단을 받은 것 이외에 특이 사항은 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 환자의 신체 검진 상 창백한 결막, 미약한 피부 황달, 상복부 통증, 3형지 가량의 간종대 소견을 보이고 있었다.

**검사실 소견:** 입원 후 시행한 혈액 검사에서 백혈구

15,960/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판 490×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 총빌리루빈 0.7 mg/dL (0.2~1.5 mg/dL), ALP 856 U/L (42~98 U/L), GGT 214 U/L (7~32 U/L), AST 775 U/L (0~40 U/L), ALT 454 U/L (0~40 U/L), PT/aPTT 13.6 (INR 1.1)/61.6초, IgG 2470 mg/dL (694~1,618 mg/dL)였다.

바이러스성 간염 감별을 위해 시행한 검사상, HBsAg (-), Anti-HBs Ab (+), Anti-HCV Ab (-), cytomegalovirus (CMV) Ab IgG (+), IgM (-), herpes simplex virus (HSV) type 2 IgG (+), HSV type 1 & 2 IgM (-)이었으며, EB-VCA IgG (+), IgM (±), EBV-EA (-), EBNA (+)이었다.

자가항체에 대한 검사에서 antinuclear antibody (ANA)는 양성(titer 1 : 80), fluorescent antinuclear antibody (FANA) 양상은 homogeneous였고, ANCA는 양성(C-type)이었다. 그리고 ceruloplasmin 71 mg/dL (25~63 mg/dL), alpha fetoprotein (AFP) 1 ng/mL (0~20 ng/mL), HCG-beta 0.3 mIU/L (0~5 mIU/mL)였다.

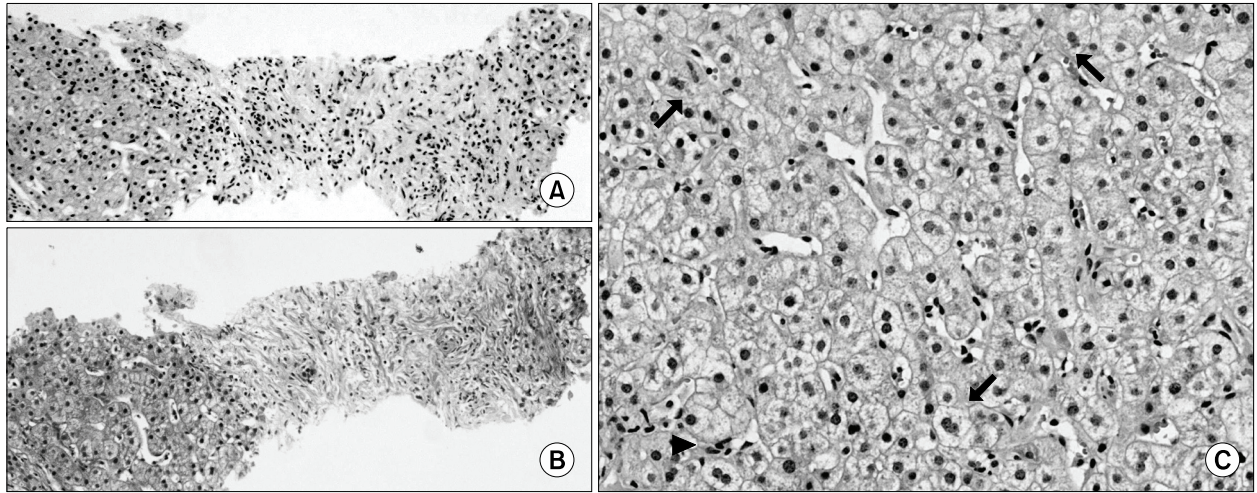
**방사선 소견:** 복부 초음파 검사에서 중등도의 간비종대 소견이 있으며 간내 및 간외 담관은 약간 늘어난 소견이 관찰되었다.

**병리 소견:** 간 조직 검사에서 문맥 주변으로 단핵구와 호산구 등 염증세포의 침윤을 동반한 경계면 간염 소견이 보였고, 문맥 공간의 확장과 문맥 주변의 섬유화 소견이 보였다(Fig. 1).

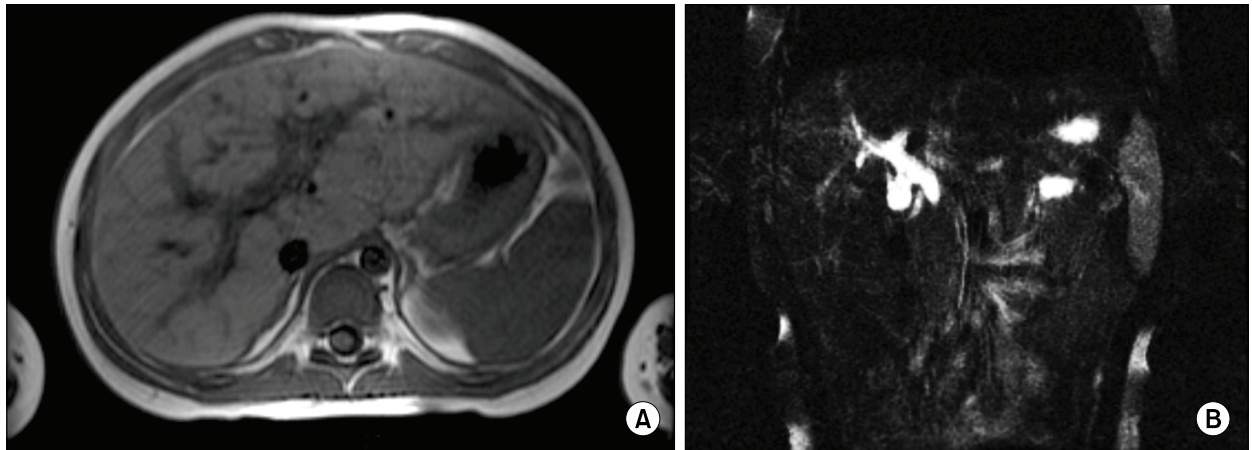
**내시경 소견:** 대장내시경 검사에서 림프성 결절성 증식 소견이 보였고, 대장 조직 검사에서 염증성 장염 소견이 보였다. S자 결장경 검사 및 조직 검사에서 장샘의 파괴 소견이 관찰되었다.

**치료 및 경과:** 이상의 결과에서 AST, ALT 증가, 통상적인 간염 바이러스 표지자는 음성, 특별한 약제 사용의 증거가 없고, 혈청 감마 글로불린(특히 IgG)의 상승, 항핵항체, ANCA 등 자가항체가 양성인 점, 그리고 간 조직 검사에서 다른 간질환을 시사하는 소견이 없이 간염과 심한 림프구 및 형질세포 침윤의 소견 등을 종합하여 AIH으로 진단하였고, 내시경 및 조직 검사를 통해 UC를 진단하였다.

환아는 mesalazine (45 mg/kg/day)과 prednisolone (1 mg/kg/day)으로 투약을 시작하였고, 2개월 뒤 달덩이얼굴, 들소혹 변형 등의 합병증 때문에 prednisolone



**Fig. 1.** Liver biopsy (A) Interface hepatitis: infiltration of mononuclear cells and few eosinophils is seen (H&E,  $\times 100$ ). (B) Portal spaces are widened by fibrous expansion (Masson's trichrome,  $\times 100$ ). (C) Hepatocytes with occasional double nucleoli (arrows), spotty necrosis (triangles) are seen (H&E,  $\times 400$ ).



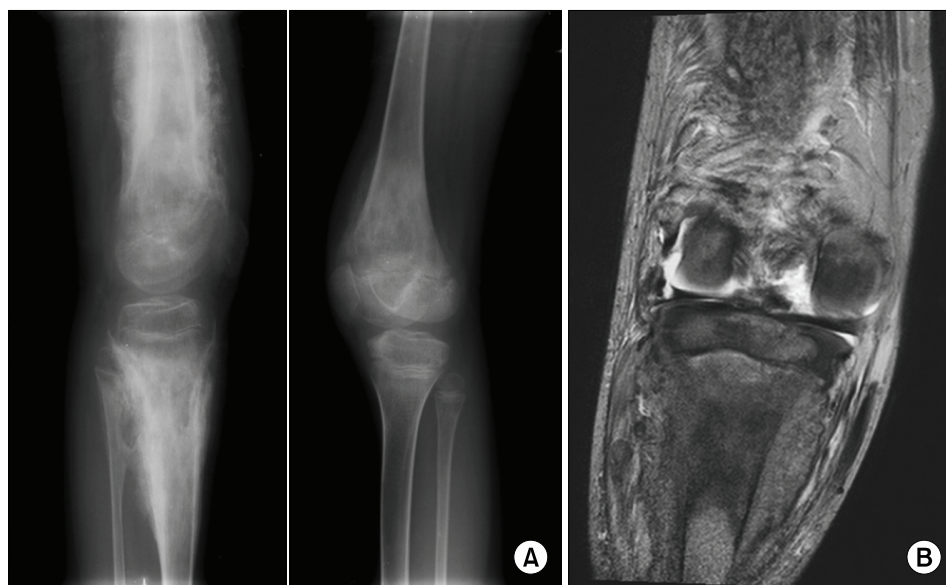
**Fig. 2.** (A) MRI: no abnormal liver parenchymal lesion except hepatosplenomegaly is seen. (B) MRCP shows diffuse dilatation of the intrahepatic ducts (IHD) and common bile duct (CBD). No stone or abnormal mass at distal portion of IHD and CBD is noted. Pancreatic duct, GB and cystic duct are normal.

을 deflazacort로 약제를 교체 투약하면서 용량을 0.3 mg/kg/day로 감량하였다.

이후 지속적으로 투약하면서 외래 추적 관찰하던 중, 환아 6세경 시행한 복부 초음파 추적 검사에서 경도의 간비종대, 간내담도와 총담관의 확장 소견을 보여 경화담관염을 의심하고 혈액 검사 및 자기공명을 이용한 담췌관 조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)을 시행하였다. 혈액 검사에서 총빌리루빈 1.4 mg/dL, ALP 856 U/L, AST/ALT 94/179 U/L,

GGT 360 U/L, IgG 720 mg/dL으로 증가하였고, MRCP 검사에서 광범위한 총담관과 간내 담관의 확장, 비종대의 소견을 보여(Fig. 2) PSC로 진단하였다. AIH와 UC, 그리고 PSC가 동반된 중복증후군(overlap syndrome) 진단 하에 azathioprine (3.5 mg/kg/day), prednisolone (1.5 mg/kg/day)으로 약물을 변경하여 투약하였으며 이후 azathioprine 단독요법으로 유지하였다.

환아가 6세 경 지속적인 양측 손, 발목의 통증으로 시행한 검사에서 간성 구루병 소견이 있어 비타민 D를



**Fig. 3.** (A) Knee X-rays show severe osteosclerotic, osteolytic lesions and periosteal reaction on both distal femurs and right proximal tibia. (B) Knee MRI shows an abundant periosteal reaction involving distal femur and proximal tibia associated with marrow change including proximal fibula.

복용하면서 증상이 호전되어 관찰하던 중, 9세 경부터 다시 양쪽 무릎의 통증을 호소하여 양측 무릎 X-ray와 MRI 검사를 시행하였다. X-ray 검사에서 광범위 골막 반응이 양측 말단 대퇴부와 경골 근위부 등에서 관찰되고 MRI 검사에서 골수의 변화를 동반한 골막 반응 소견을 보여(Fig. 3) 골 조직 검사를 시행하였다. 골 조직 검사상 피질골과 해면골의 경화성 소견이 보이면서 골수의 섬유화와 형질세포 침투 소견을 동반하여 만성 림프형질세포성 골수염(chronic lymphoplasmacellular osteomyelitis)으로 진단하였다. 환아는 azathioprine (2 mg/kg/day)과 prednisolone (1 mg/kg/day)으로 투약을 변경하여 외래에서 지속적으로 복용하였으나 골다공증이 계속 진행되고 임상 양상의 호전이 보이지 않아 10세 경 azathioprine에서 cyclosporine (5.5 mg/kg/day)으로 변경하였다.

현재 환아는 cyclosporine (5.5 mg/kg/day), prednisolone (0.4 mg/kg/day), ursodeoxycholic acid (UDCA) (22 mg/kg/day), calcitriol (0.5 mcg qd), alendronate (10 mg qd) 복용 중이며, 약물치료에도 불구하고 최근 시행한 혈액 검사상 총 빌리루빈 17.7 mg/dL, ALP 655 U/L, GGT 1,148 U/L, AST 254 U/L, ALT 655 U/L 등 지속적으로 간기능이 악화되는 양상을 보여 간이식을 준비하며 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

자가면역 간질환은 만성 염증 질환으로 면역매개체가 간세포, 소담도관, 그리고 전체 담도계를 공격하는 일련의 질환군이다. 이들은 임상적으로 AIH, PBC, 그리고 PSC로 구분할 수 있다. AIH-PBC 중복증후군 환자는 성인 AIH 환자나 PBC 환자의 약 10%에서 관찰되나 AIH-PSC 중복증후군은 소아 및 젊은 성인 AIH 환자나 PSC 환자의 6~8%를 차지하고 있다<sup>6)</sup>. 대부분의 경우 AIH가 PSC 보다 먼저 선행하는 것으로 알려져 있다. 중복증후군 환자들은 간염과 담즙정체의 특징을 같이 가지고 있으며 이들 대부분은 진행되는 경과를 가진다. 적절한 치료를 하지 않을 경우 간경화나 간부전으로 진행하게 된다<sup>2)</sup>.

AIH는 조직 소견에서 문맥주위 염증을 특징으로 하는 지속적인 간 손상과, 고감마글로불린혈증, 자가항체 출현, 그리고 부신피질 호르몬을 포함한 면역억제요법에 좋은 반응을 보이는 등 자가면역질환의 임상상을 보이는 전형적인 만성 질환이다. 여성에서 약 4배 정도 호발하는 것으로 되어 있으며 원인은 아직 정확히 알려져 있지 않으나 유전적 배경과 나이, 성별, 면역기전의 부적절한 조절, 그리고 환경적 요인(HAV, EBV 감염 등) 등 여러 원인이 복합적으로 작용하는 것으로 생



각되고 있다. 최근 연구에서는 HLA-DRB1\*1301과 DQB1\*0201 haplotype들이 각각 제1형과 제2형 AIH와 연관되어 있다고 알려졌다<sup>7)</sup>. AIH의 조직학적 소견상 가교성 괴사(bridging necrosis)나 다세포괴사(multifocal necrosis) 양상을 보일 때에는 간경변증으로 진행할 확률이 높다<sup>8)</sup>.

AIH는 출현하는 자가항체의 종류에 따라 제1형과 제2형으로 분류된다. 제1형 AIH는 자가항체가 항핵항체와 평활근항체(smooth-muscle antibody, SMA)를 주로 가지며, 제2형 AIH는 anti-LMK1 (antibody against liver-kidney microsome 1)과 anti-LC1 (antibody against liver cytosol type 1 antigen)을 주로 갖는다. 제2형은 제1형에 비해 젊은 여성(2~14세, 90% 이상이 여성)에 많고 임상적으로 심한 경과를 취하며 진단될 때 이미 간 조직의 손상이 심하여 치료에 대한 반응도 떨어지는 등 경과가 좋지 않아 이른 시기에 간경변으로 진행되는 것으로 알려져 있다<sup>9,10)</sup>. 이 외에도 anti-SLA (antibody against soluble liver antigen)나 anti-LP (antibody against liver-pancreas antigen)를 갖는 제3형 AIH가 있으나 아직까지 널리 인정되는 개념은 아니며 제1형 AIH의 아형으로 간주되고 있다<sup>11)</sup>.

AIH의 진단 시 혈액학적 검사 소견은 혈청 transaminase가 주로 상승하며, 혈청 ALP는 정상이거나 경도의 상승을 보이게 된다. 통상적인 간염 바이러스 표지자는 음성이고, 특별한 약물 섭취나 알코올 섭취 등의 증거가 없어야 한다<sup>12)</sup>.

치료는 corticosteroid 단독요법, 혹은 corticosteroid와 azathioprine 병합요법이 기본 치료이다. 이외에도 cyclosporine이나 mycophenolate mofetil 등이 치료에 이용될 수 있다. 대부분의 환자에서 면역억제치료를 통해 80% 이상에서 완전 관해 또는 유지 상태에 도달할 수 있다. 하지만 약 10%에서는 간이식이 필요하게 되며 이들은 대부분 이식 후 거부반응 또는 재발의 고위험군이 된다<sup>13)</sup>.

PSC는 간내, 간외 담관에 발생하는 염증성 질환으로 국소적 팽창, 협착, 폐쇄를 일으키며 담관 주위에 섬유화를 일으킨다. 이 질환은 특히 만성 IBD와 연관이 많으며 AIH와 중복되는 경우가 흔하다. PSC의 진단은 임상적 소견, 실험실 결과, 그리고 조직학적 소견과 더불어 담관계의 영상학적 소견을 같이 고려해야 한다<sup>14)</sup>.

PSC는 T 림프구에 의해 매개되는 염증성 질환이며 HLA haplotypes에 따른 유전적 배경을 가지고 있다. 진단 시 평균 연령은 13세이며 남성에서 더 호발한다. 약 80% 이상에서 IBD와 연관되어 있으며 대부분 UC로 알려져 있다. PSC로 진단된 소아 환자의 85%는 진단 당시 이미 IBD를 가지고 있거나 거의 동시에 진단되게 된다.

하지만 그 외 다른 간외 자가면역질환의 발생 빈도는 5% 미만으로 알려져 있다. 흔한 증상으로는 복부 통증(40%)과 피로감(25%)이며 구역과 체중 감소도 동반될 수 있다<sup>15)</sup>. 영상학적으로 융합성 협착, 불규칙한 담관 벽, 불규칙한 담관 확장, 염주구슬 모양의 담관 등 담도계의 이상 소견을 관찰할 수 있는데 이전에는 내시경역행 채담관 조영술(endoscopic retrograde choangiopancreatography, ERCP)이 진단의 가장 좋은 방법이었으나 침습적이며 합병증을 일으킬 수 있는 단점이 있었다. 최근에는 이를 대신해서 자기공명을 이용한 MRCP를 이용하는 경우가 늘어나고 있다. 이는 ERCP에 비해 덜 침습적이고 안전하며 조기 진단에 이용될 수 있어 특히 소아과 영역에서 유용한 진단 방법이다<sup>16)</sup>.

조직학적으로는 간 조직 검사상 소엽과 중격 담관 주변에 국소적 동심성 부종과 섬유화가 흔하게 관찰된다. 검사실 소견상 담관의 손상을 의미하는 GTT의 상승을 볼 수 있다. 하지만 총빌리루빈은 대부분 정상이며 ALP도 진단에 크게 유용하지 않다. IgG는 소아 PSC의 70%에서 상승된다. PSC의 치료는 항염증제와 면역억제제가 중심이 되며 UDCA를 사용할 경우 증상을 완화시키고 검사실 소견의 호전을 볼 수는 있으나 생존율을 향상시키지는 못한다<sup>17)</sup>. PCS를 가진 소아에서 간이식을 받지 못한 환자의 평균 생존기간은 12년 정도였으며 결국 근본적인 PCS의 치료는 간이식이다<sup>18)</sup>.

한편 이번 증례에서 진단된 만성 림프형질세포성 골수염 또는 만성 반복성 다소성 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis)은 1972년 Giedion 등이 처음 기술하였으며<sup>19)</sup> 매우 드문 질환으로, 급성 골수염과 비슷한 뼈의 염증이 반복되지만 배양 검사에서 동정되는 균은 없으며 자가면역 질환과 관련이 있다. 조직학적으로 장골의 골간단 부위에 골융해성 병변이 있으며 경화 소견과 연부 조직 종창이 동반되고 림프형질세포의 침착이 관찰된다. 이 질환은 소아, 청소년 그리고

성인에서 발생할 수 있으나 신생아나 영아에서는 관찰되지 않는다. 증상기와 비증상기의 만성 경과가 특징적이다. 증상은 통증과 종창이 주요 증상이며 소아와 청소년기에는 쇄골이나 장골의 골간단 부위가 특징적인 골수염 부위이다<sup>20)</sup>. 대부분 우리의 예와 같이 IBD와 동반된 경우가 흔하고, 또한 IBD를 치료하면 대부분의 뼈 증상은 호전되는 것이 관찰된다<sup>4)</sup>. 궁극적인 예후는 대체로 좋으며 영구적인 뼈의 장애는 남기지 않는다<sup>5)</sup>. 하지만 이처럼 중복증후군과 만성 림프형질세포성 골수염이 같은 환자에서 발병한 예는 거의 찾아볼 수 없었다.

AIH와 PCS의 중복증후군으로 진단된 본 증례는 UC와 만성 림프형질세포성 골수염까지 동반된 경우로서 국내 처음 보고되는 사례이다. 최근 들어 이러한 자가면역 간질환에 대한 인식이 높아지면서 새로이 진단되는 경우가 늘고 있고 향후 진단 시 다른 자가면역질환의 동반 여부를 염두에 두었을 때 더 많은 진단과 치료, 그리고 예후의 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

## 요 약

저자들은 4세에 진단된 자가면역간염과 궤양성 대장염 그리고 6세에 진단된 원발성 경화담관염을 가진 중복증후군 환자에서 9세에 만성 림프형질세포성 골수염이 발병한 뒤 면역억제 치료에 잘 반응하지 않는 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Geubel AP, Baggenstoss AH, Summerskill WH. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology* 1976;71: 444-9.
- 2) Beuers U, Rust C. Overlap syndrome. *Semin Liver Dis* 2005;25:311-20.
- 3) 정지아, 광인근, 이혜란, 장수희, 김경모, 유은실. 자가면역성 간염과 담관병증의 중복증후군 1예. *대한소아소화기영양학회지* 2006;9:269-75.
- 4) Bognar M, Blake W, Agudelo C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. *Am J Med Sci* 1998;315:133-5.
- 5) Carr AJ, Cole WG, Robertson DM, Chow CW. Chronic multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75: 582-91.
- 6) Strassburg CP. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95:1363-81.
- 7) Alvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:89-107.
- 8) Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;1:735-7.
- 9) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:313-33.
- 10) Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-81.
- 11) Zachou K, Riqopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004;1:2.
- 12) McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassification, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6:605-21.
- 13) Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:311-33.
- 14) Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53.
- 15) Lee WS, Saw CB, Sarju SA. Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in a child: diagnostic usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:225-7.
- 16) Vitellas KM, EI-Dieb A, Vaswani KK, Bennett WF, Tzalonikou M, Mabee C, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing cholangitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:399-407.
- 17) Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1995;332:924-33.
- 18) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrho-

- sis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000;31: 1005-13.
- 19) Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Sub-acute and chronic “symmetrical osteomyelitis.” Ann Radiol (Paris) 1972;15:329-42.
- 20) Krauspe R, Girschick H, Huppertz HI. Lymphoplasma-cellular osteomyelitis. orthopade 1997;26:894-901.
-