

## 면역글로불린G4관련안질환의 진단적 기준을 만족하는 전형적인 증례 1예

### A Typical Case of IgG4-related Ophthalmic Disease Satisfying Diagnostic Criteria

정세롬<sup>1</sup> · 이태은<sup>1</sup> · 유인천<sup>1,2,3</sup> · 조남천<sup>1,2,3</sup> · 박호성<sup>2,3,4</sup> · 안 민<sup>1,2,3</sup>

Sae Rom Chung, MD<sup>1</sup>, Tae Eun Lee, MD<sup>1</sup>, In Cheon You, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Nam Chun Cho, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>,  
Ho Sung Park, MD, PhD<sup>2,3,4</sup>, Min Ahn, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실<sup>1</sup>, 전북대학교 임상의학연구소<sup>2</sup>, 전북대학교병원 의생명연구원<sup>3</sup>,  
전북대학교 의학전문대학원 병리학교실<sup>4</sup>

*Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Medical School<sup>1</sup>, Jeonju, Korea*

*Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University<sup>2</sup>, Jeonju, Korea*

*Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Hospital<sup>3</sup>, Jeonju, Korea*

*Department of Pathology, Chonbuk National University Medical School<sup>4</sup>, Jeonju, Korea*

**Purpose:** In the present study, a case of IgG4-related ophthalmic disease which met the 2015 IgG4-related ophthalmic disease diagnostic criteria is reported and literature review performed.

**Case summary:** A 51-year-old female presented with both upper eyelid swelling, redness, and a palpable mass. Eye movements were normal and exophthalmos was not observed. Facial computed tomography showed both lacrimal gland hypertrophy. The patient underwent left anterior orbitotomy with incisional biopsy. Immunostained biopsy showed the ratio of IgG4+ to IgG+ cells was 50% and the mean number of IgG4-positive plasma cells was approximately 150 per high-power field. Hematological examination showed elevated serum IgG4 concentrations of 6,930 mg/dL, however, other organs were not involved. The patient satisfied the diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. The patient was given an oral steroid and immunosuppressant and the symptoms improved.

**Conclusions:** IgG4-related ophthalmic disease is currently receiving increased attention. The authors of the present study report a case of IgG4-related ophthalmic disease which met the 2015 IgG4-related ophthalmic disease diagnostic criteria.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(7):852-856

**Keywords:** Eyelid, IgG4-related disease, IgG4-related ophthalmic disease, Lacrimal gland

면역글로불린G4관련질환(IgG4-related disease)은 혈청

IgG4 농도가 증가되어 있고, IgG4+ 형질세포의 조직침윤을 보이는 임상 질환으로 여러 장기를 침범하며, 병인은 명확하게 알려져 있지 않다. IgG4 연관 경화성 질환, IgG4 연관 자가면역 질환 등 다양한 명칭으로 불려왔지만 2012년 Research Program for Intractable disease of the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW)에서 면역글로불린G4 관련질환이라고 명명하였고, 진단기준을 제시하였다.<sup>1</sup> 면역글로불린G4관련질환은 침범하는 장기에 따라 임상양상과

■ Received: 2016. 10. 13. ■ Revised: 2016. 12. 6.

■ Accepted: 2017. 6. 17.

■ Address reprint requests to **Min Ahn, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Chonbuk National University  
Hospital, #20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea  
Tel: 82-63-250-1960, Fax: 82-63-250-1960  
E-mail: ahnmin@jbnu.ac.kr

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2017 The Korean Ophthalmological Society

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.

병리학적 특징이 다르기 때문에 각 기관의 세분화된 진단 기준이 필요하다. 면역글로불린G4관련질환 중 타 장기 침범 없이 안와에만 국한되는 경우 면역글로불린G4관련안질환(IgG4 related ophthalmic disease)이라고 하는데 2015년에 면역글로불린G4관련안질환의 진단기준이 발표되었다(Table 1).<sup>2</sup> 면역글로불린G4관련질환은 최근에서야 명명되었고, 진단의 어려움으로 인하여 보고가 되지 않는 경향이 있는데 새로운 진단기준의 도입은 질환의 특징과 역학적 이해에 도움이 될 것으로 생각된다. 저자들은 면역글로불린G4관련안질환의 진단기준에 완벽하게 부합하는 환자를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례보고

51세 여자 환자가 2년 전부터 시작된 양측 윗눈꺼풀 부종 및 발적을 주소로 내원하였다. 2년 전부터 호전과 악화를 반복하였으나 완전히 없어지지 않는 양상을 보였으며, 항생제를 1주일 복용하였지만 증상의 호전이 없었고, 경구 스테로이드 치료는 시행한 적이 없었다. 내원 당시 양측 윗눈꺼풀에 약  $2.2 \times 1.5$  cm 크기의 딱딱한 결절이 촉진되었으며(Fig. 1A), 안구운동검사에서 운동장애와 안구돌출은 없었다. 시행한 안과적 검사에서 양안 나안시력 1.0, 안압 20 mmHg 이고, 전안부 검사 및 안저검사에서 특이사항이 없었다. 시행한 안와 전산화단층촬영에서 양측 눈물샘 비대 소견을 보였고, 주위 구조물의 침윤은 없었다(Fig. 1B). 결절에 대

한 진단 및 악성 종양과의 감별을 위해 좌측 앞쪽 안와절개술 및 절개생검을 시행하였다(Fig. 2A). 조직 검사 결과 림프형질세포의 침윤(Fig. 2B-D), 면역화학염색에서 IgG4/IgG 양성 형질세포 비율이 약 50%, 현미경 고배율 관찰 시 IgG 양성 림프형질세포가 약 300개(Fig. 2E), IgG4 양성 형질세포가 약 150개 관찰되었다(Fig. 2F). 혈청단백전기영동검사에서는 IgG4가 6,930 mg/dL로 증가되어 있었다. 눈꺼풀 이외 환자의 호소 병변은 없었으나, 다른 기관 침범 여부를 확인하기 위하여 류마티스 내과에 의뢰하여 흉부 및 복부 전산화단층촬영 시행하였으나 다른 기관 침범은 없었고, 환자의 검사결과를 모두 종합해 보았을 때 면역글로불린G4관련안질환으로 진단하였다. 치료는 methotrexate 10 mg, prednisolone 10 mg 경구복용 2주, methotrexate 12.5 mg, prednisolone 7.5 mg 1달 복용 후 증상의 호전을 보였으며 투약용량을 조절하며 경과관찰 중이다.

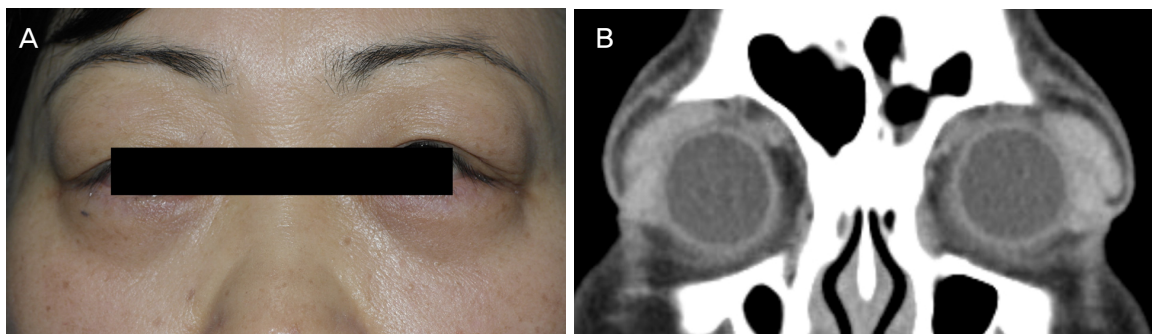
## 고 찰

2012년 MHLW에서 IgG4 연관 경화성 질환, IgG4 연관 자가면역 질환 등 다양한 명칭으로 불리던 질환을 면역글로불린G4관련질환이라고 명명하였고, 진단기준을 제시하였다.<sup>1</sup> 침범 장기마다 임상양상과, 병리학적 특징이 다르기 때문에 면역글로불린G4관련질환 진단기준과 더불어 각각의 기관의 특징에 부합하는 세부적인 진단기준이 필요하고 신장과 췌장에 해당하는 세부 진단기준은 발표된 바 있다. 면역

**Table 1.** Diagnostic criteria for IgG4 related ophthalmic disease, 2014<sup>2</sup>

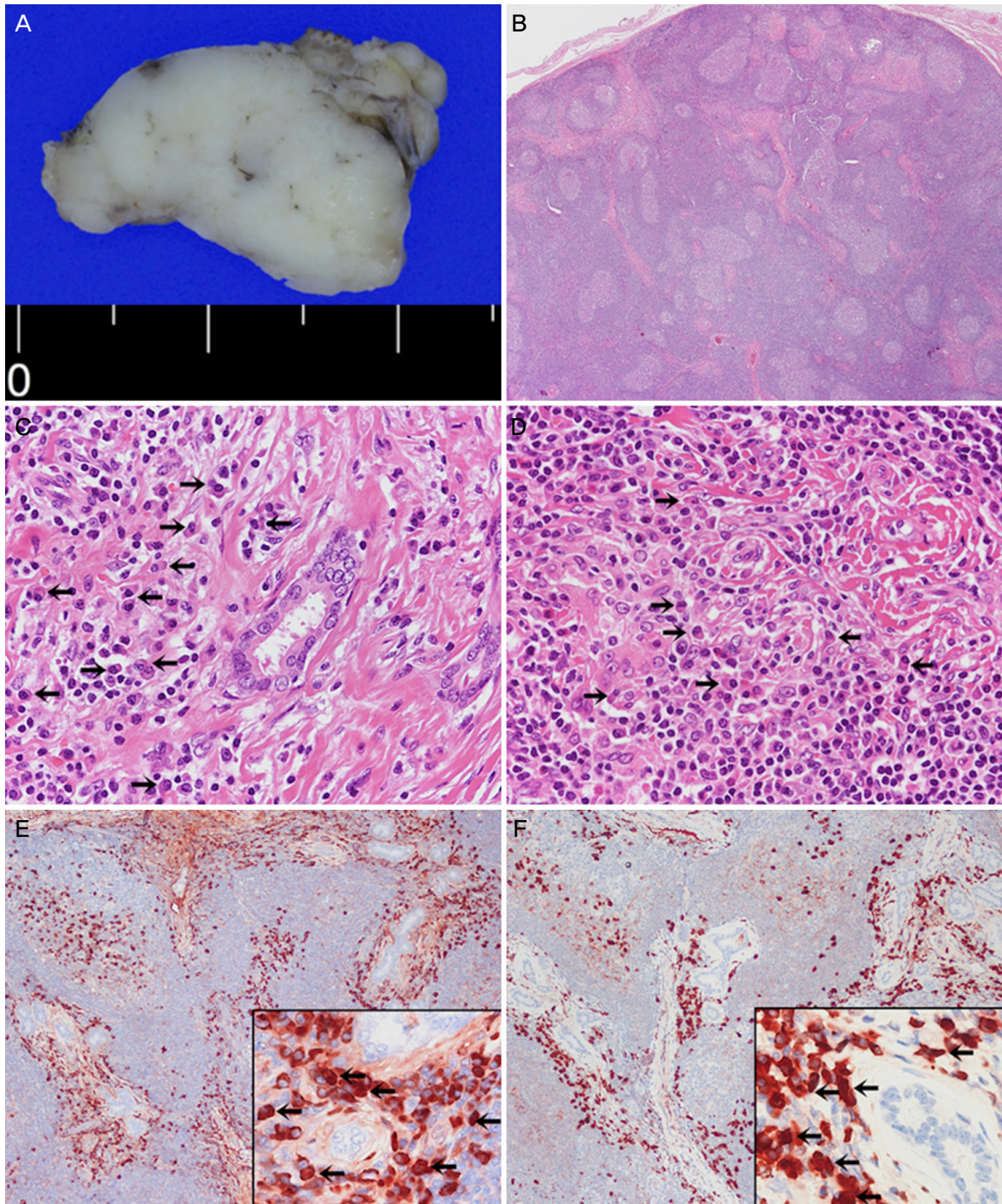
- (1) Imaging studies show enlargement of the lacrimal gland, trigeminal nerve, or extraocular muscle as well as masses, enlargement, or hypertrophic lesions in various ophthalmic tissues
- (2) Histopathologic examination shows marked lymphocyte and plasmacyte infiltration, and sometimes fibrosis. A germinal center is frequently observed. IgG4+ plasmacytes are found and satisfy the following criteria: ratio of IgG4+ cells to IgG+ cells of 40% or above, or more than 50 IgG4+ cells per high-power field ( $\times 400$ )
- (3) Blood test shows elevated serum IgG4 ( $\geq 135$  mg/dL)

Diagnosis is classified as “definitive” when (1), (2), and (3) are satisfied; “probable” when (1) and (2) are satisfied; and “possible” when (1) and (3) are satisfied.



**Figure 1.** Photograph and orbital computed tomography of the patient. (A) Both upper eyelid swelling was observed at the first visit. (B) Orbital computed tomography revealed bilaterally enlarged lacrimal glands.





**Figure 2.** Biopsied specimens from lacrimal gland. (A) Gross finding of the eyelid mass. (B) Low-power view of the mass showed diffuse lymphoid proliferation consisting of hyperplastic follicles of variable size and intervening sclerotic area (H-E stain,  $\times 20$ ). (C, D) High-power view of the mass showed entrapped epithelial glands in the sclerotic stroma and a lot of plasma cells (arrows) (H-E stain,  $\times 400$ ). (E) There were many plasma cells with IgG immunoreactivity (IgG,  $\times 100$ , Inset:  $\times 400$ ). The mean number of IgG-positive plasma cells (arrows) was about 300 per a high-power field. (F) There were many plasma cells with IgG4 immunoreactivity (IgG4,  $\times 100$ , Inset:  $\times 400$ ). The mean number of IgG4-positive plasma cells (arrows) was about 150 per a high-power field.

글로불린G4관련질환 중 타 기관의 침범 없이 안와만 침범한 경우를 면역글로불린G4관련안질환이라 명명하며, 2015년 안와 침범만 있는 경우에 한하여 적용할 수 있는 면역글

로불린G4관련안질환 진단기준을 Goto et al<sup>2</sup>이 제시하였고, 이는 질환을 더 잘 이해할 수 있는 기회가 될 것으로 생각한다.

Goto et al<sup>2</sup>은 세 가지 진단기준을 제시하였고, 만족하는 정도에 따라 definitive, probable, possible로 분류하여 진단했다. 첫 번째 진단기준은 영상검사에서 눈물샘, 삼차신경, 외안근을 포함한 다양한 안와조직에서 종양이나 비대 소견을 보이는 것이다. 두 번째는 병리조직학적 검사에서 저명한 림프구와 형질세포의 침윤이나 경화를 보이고 종자중심이 관찰되기도 하고, IgG4+/IgG+ 세포 비율 40% 이상 또는 고배율 현미경 관찰 시 IgG4+ 세포가 50개 이상 보이는 것이다. 세 번째는 혈액검사에서 혈청 IgG4 135 mg/dL 이상인 것이다. 3가지 모두를 만족하면 definitive, 첫 번째와 두 번째 조건 만족 시 probable, 첫 번째와 세 번째 조건 만족 시 possible 면역글로불린G4관련안질환으로 진단한다.<sup>2</sup>

면역글로불린G4관련안질환의 진단기준은 2011년 comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease 2011을 바탕으로 하였지만 안질환의 특성에 맞추어 바꾸었다. 눈물샘, 삼차신경, 외안근뿐만 아니라 다양한 안와 조직에 대한 기술이 추가되었으며, 조직병리학적인 경화소견이 진단의 필수 사항이 아니라고 하였다. IgG4/IgG 양성 형질세포의 비율이 40% 이상이거나, 현미경 고배율에서 IgG4 양성 형질세포가 50개 이상 관찰된다는 점이 면역글로불린G4관련질환의 진단기준과 다르다.<sup>2</sup>

앞서 대한안과학회지에 2010년 hyper-IgG4 증후군 3예,<sup>3</sup> 2012년 시신경을 침범한 IgG4 연관 경화성 질환 1예,<sup>4</sup> 2013년 특발성 경화성 외안근염 환자에서 발생한 눈꺼풀 IgG4 연관경화병증 1예<sup>5</sup>가 보고된 바 있으나 hyper-IgG4, IgG4 연관 경화성 질환으로 진단명이 혼용되어 사용되었고 발표된 5 증례 중 여러 장기를 침범한 경우 면역글로불린G4관련질환, 또는 안조직에만 침범한 경우에 해당하는 면역글로불린G4관련안질환의 진단기준 중 definitive에 부합하는 환자는 없었다. 본원 환자의 경우 영상학적 검사에서 눈물샘 비대를 확인하였고, 조직병리학적 검사에서 IgG4/IgG 양성 형질세포 비율이 50%, 고배율 관찰 시 IgG4 양성 형질세포가 150 개이며, 혈청 IgG4 6,930 mg/dL로 2015년 발표된 면역글로불린G4관련안질환의 definitive 진단기준에 해당한다.

IgG4 양성 형질세포의 침윤은 면역글로불린G4관련질환 뿐만 아니라 류마티스 활막염, 피부의 염증 병변, 암종의 종양부근의 염증 반응에서와 같이 다양한 질환에서 보고되기 때문에 면역글로불린G4관련질환의 진단기준에 있어 병리학적 소견은 엄격하며, 그 결과 민감도가 낮고 특이도가 높은 경향을 보인다. 오래된 병변 같은 경우 IgG4 양성 형질세포가 적게 측정될 수 있기 때문에 다양한 상황을 고려해야 하고, 조직병리학적과 임상병리학적인 연관성을 고려해야 한다.<sup>6</sup>

점막연관림프조직(Mucosa associated lymphoid tissue) 림프

종의 경우 IgG4 양성 소견을 보일 수 있어 감별에 주의해야 한다. 림프종의 경우 양안 침범은 드물며, 눈물샘보다는 연부조직이나 결막 침범이 흔하며, 조직병리학적 검사를 통해 감별할 수 있다.<sup>6</sup> 본원 환자의 경우 림프종에 특징적인 림프상피성 병변을 보이지 않고 bcl-2가 발현되지 않는 반응성 증식 소견을 보여 림프종과 감별할 수 있었다.

혈청 IgG4 900 mg/dL 이상일 경우 안와 이외의 기관 침범 가능성이 높다.<sup>7</sup> 본원 환자는 IgG4 6,930 mg/dL로 전신 침범 여부 검사를 시행하였지만 안와 이외 침범 소견은 보이지 않았다. 면역글로불린G4관련질환의 장기침범은 동시성 또는 이시성으로 일어날 수 있기 때문에<sup>6</sup> 적절한 치료 및 지속적인 경과관찰이 필요할 것으로 보인다.

사르코이드증, 랑거한스 조직구증과 같은 전신 질환과의 관련성이 없고, 바이러스, 세균, 진균 감염에 의한 염증이 아닌 비특이, 특발로 발생한 안와의 염증을 특발안와염이라 정의하는데, 특발안와염의 경우 조직검사를 하지 않고 스테로이드 치료를 시행하는 경우가 많고, 그동안 면역글로불린G4 관련질환에 대한 이해가 부족했기에 특발안와염증으로 진단하고 치료한 증례들의 일부가 면역글로불린G4관련질환이었을 것으로 생각된다.<sup>6</sup> 눈꺼풀 부종 및 염증이 있는 환자를 진단할 때 안와종양, 안와 자가면역 질환, 특발안와염과 더불어 면역글로불린G4관련질환을 감별질환에 포함하고 진단기준에 부합하는지를 고려한다면 안와 질환의 이해가 높아질 것이다.

면역글로불린G4관련안질환은 스테로이드에 반응을 잘 하며, 전신면역질환이므로 종양 전체의 절제가 필요하지 않기 때문에 정확한 진단이 필요하다. 본 증례는 면역글로불린G4관련안질환 definite 진단기준에 완벽하게 부합하는 첫 증례이며, 면역글로불린G4관련질환과 면역글로불린G4 관련안질환의 명칭과 진단 기준을 상기할 수 있는 교육적인 자료가 될 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
- 2) Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:1-7.
- 3) Kim KE, Lee MJ, Kim NJ, et al. Three cases of Hyper-IgG4 syndrome involving ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51:1133-8.
- 4) Cho HS, Choi JY, Yum JH. A case of IgG4-related sclerosing disease involving the optic nerve. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53: 1879-84.
- 5) Yoon JH, Jung JW, Chi MJ. A case of IgG4-related sclerosing dis-

ease involving the eyelid in an idiopathic sclerosing myositis patient. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:160-4.  
6) Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature

review. Semin Arthritis Rheum 2014;43:806-17.  
7) Kubota T, Katayama M, Moritani S, Yoshino T. Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment. Am J Ophthalmol 2013;155:373-9.e1.

---

= 국문초록 =

## 면역글로불린G4관련안질환의 진단적 기준을 만족하는 전형적인 증례 1예

**목적:** 2015년 발표된 면역글로불린G4관련안질환 진단기준을 완벽하게 만족하는 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**증례요약:** 51세 여자 환자가 2년 전부터 시작된 양안 윗눈꺼풀 부종 및 발적을 주소로 내원하였다. 내원 당시 양측 윗눈꺼풀 결절이 촉진되었으며, 안구운동장애, 안구돌출은 없었다. 안와 전산화단층촬영에서 양측 눈물샘 비대 소견을 보였고, 좌측 앞쪽 안와절개술 및 절개생검을 시행한 결과 면역화학염색에서 IgG4/IgG 양성 형질세포 비율이 약 50%, 현미경 고배율 관찰 시 IgG4 양성 형질세포가 약 150개 관찰되며, 혈청단백전기영동검사에서는 IgG4가 6,930 mg/dL로 증가되었고 다른 기관의 침범이 없어 면역글로불린G4관련 안질환으로 확진하였다. 경구 면역억제제와 스테로이드 치료를 시행하였고 호전 양상을 보여 경과관찰 중이다.

**결론:** 면역글로불린G4관련안질환은 최근 가장 주목 받고 있는 안과적 질환의 하나로, 면역글로불린G4관련안질환 진단기준을 완벽하게 만족하는 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

〈대한안과학회지 2017;58(7):852-856〉

---