

IMAGE OF THE MONTH

## 중환자에서 발생하는 이차성 경화성 담관염

박남영, 백우현

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과 및 간연구소

### Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients

Namyoung Park and Woo Hyun Paik

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**증례:** 69세 남자 환자가 하루 전부터 발생한 상복부 통증을 주소로 내원하였다. 내원 수주 전부터 체중 감소, 전신 위약감이 발생하였고, 4일 전부터는 황달이 동반되었다. 타원에서 시행한 복부 전산화단층촬영에서 총담관 확장 및 담석과 함께 기종성 담관염 소견이 관찰되었다(Fig. 1A). 환자는 주 1회의 음주력과 30갑년의 흡연력이 있었으며, 수년 전부터 고혈압으로 암로디핀을 복용하고 있었다.

내원 시 급성 병색으로, 상복부 통증 및 압통 외에 검진상의 특징은 없었으며, 활력징후는 혈압 94/59 mmHg, 맥박수 107회/분, 호흡수 16회/분, 체온은 39.0°C였다. 복부는 평탄하고 부드러웠으며, 상복부의 압통을 보였으나 간비종대 및 촉진되는 종괴는 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 13,910/ $\mu$ L, 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 131,000/ $\mu$ L, 프로트롬빈 시간 14.0초(정상 10.6-12.9)였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 25.0 mg/dL, 크레아티닌 1.15 mg/dL, 알부민 3.3 mg/dL, 총빌리루빈 6.5 mg/dL, 알칼리성 포스파타아제 116 IU/L, 감마글루타밀 트랜스펩티다제 344 U/L, 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 87/79 U/L였다.

이에 급성 담관염 및 동반된 패혈증 쇼크에 대하여 카바페넴 항균제 및 보존적 치료를 진행하였고, 내시경 역행체담관

조영술을 실시하였다. 역행체담관조영술에서 여러 개의 총담관석 및 찌꺼기가 관찰되어 담관배액술 및 스텐트를 삽입하였다(Fig. 1B). 혈액배양 검사에서 동정된 그람 음성균은 광범위 베타락탐 효소 음성 대장균으로 확인되어 항균제를 3세대 세팔로스포린과 메트로니다졸로 변경하였으며, 이후 환자는 호전되어 퇴원하였다.

한 달 후 추적 역행체담관조영술에서 총담관석과 함께 총간관 및 간문부의 협착이 보였으며, 담관 내 다량의 찌꺼기 및 괴사 조직을 제거하였다. 담낭 내 담석도 관찰되어 향후 담관염 재발 방지를 위하여 내시경적 담낭배액술도 함께 시행하였다(Fig. 2). 혈청 CA 19-9가 4,742 IU/L로 상승하였으나, 간문부 협착 부위에서 시행한 조직 검사에서는 악성 세포는 관찰되지 않았고 괴사 조직만 관찰되었다.

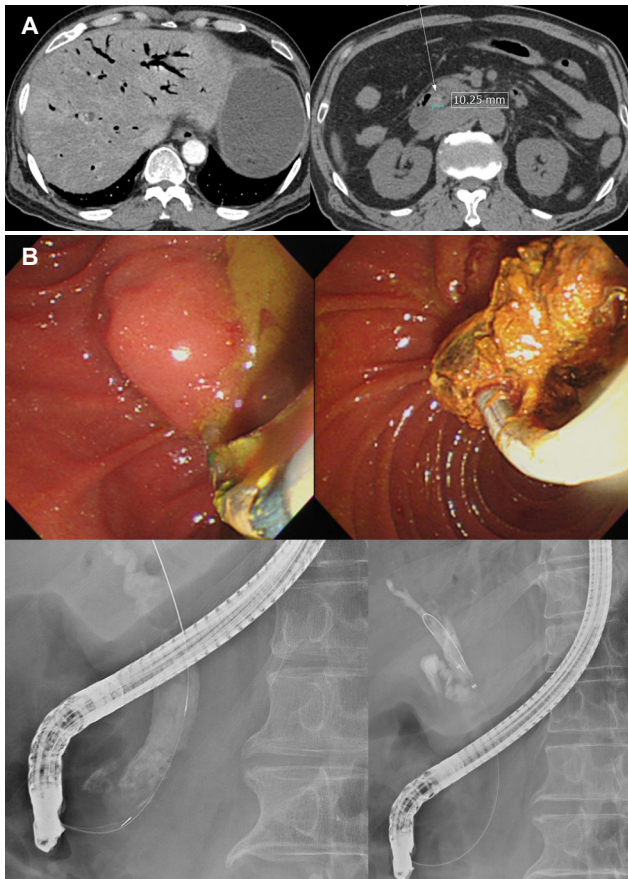
그러나 환자는 이후에도 황달이 호전되지 않고 전신 가려움을 호소하여 3주 후 추적 내시경 역행체담관조영술을 시행하여 총담관 내 캐스트를 제거하였고, 이 때 간내담관의 다발성 협착이 진행된 것이 관찰되었다(Fig. 3A). 간문부 협착에서 담관 생검을 재시행하였고 만성적인 활동성 염증 및 괴사 조직, 상피화 섬유화가 확인되었다. 자기공명영상 체담관조영술을 추가로 시행하였고, 마찬가지로 담관 전체에서 담관벽

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 백우현, 03080, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과 및 간연구소

**Correspondence to:** Woo Hyun Paik, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. Tel: +82-2-2072-3536, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: whpaik@snuh.org, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8708-3280>

Financial support: None. Conflict of interest: None.



**Fig. 1.** (A) Computed tomography scan shows diffuse pneumobilia with distal CBD stone (white arrow). (B) ERCP findings. The major papilla was naïve, and after endoscopic sphincterotomy, brown muddy stones and sludge were removed with stone retrieval balloon catheter. CBD, common bile duct; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

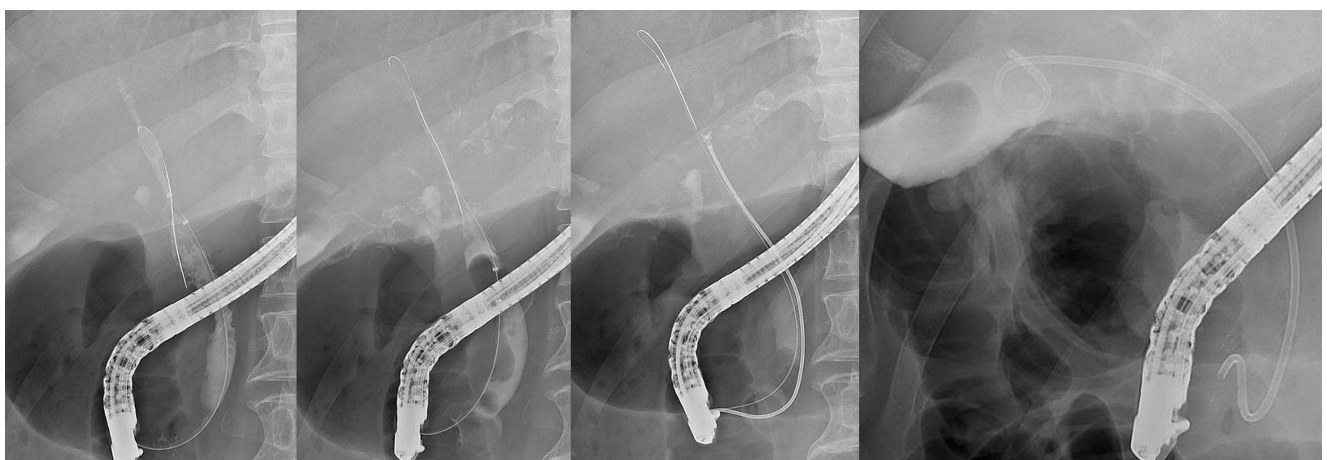
비후 및 다발성 협착 소견이 확인되었다(Fig. 3B).

담관 협착이 진행되고 혈청 IgG4가 158.5 mg/dL로 상승된 소견이 있어 IgG4 연관 경화성 담관염 등을 고려하여 스테로이드를 투여하였고 우르소데옥시콜산도 함께 처방하였으나, 담관의 협착은 진행하였고 황달 및 전신 가려움도 심해졌다. 담관 조직 검사에서도 IgG4 양성 형질 세포 침윤 등은 보이지 않았다. 기타 항호중구세포질항체, 항핵항체, 항미토콘드리아항체, 항 LKM-1항체 및 B형, C형 간염바이러스도 모두 음성이었다.

이후 간경변이 진행하면서 간기능 검사치가 악화되었고, 총빌리루빈 12.4 mg/dL, 알칼리성 포스파타아제 400 IU/L, 프로트롬빈 시간 20.7초였다. 내원 7개월 후 복수가 발생하였고, 복수천자 시 혈청-복수 알부민 경사가 1.6으로 여출액 양상이었다. 이후 간경변이 진행하면서 복수가 조절되지 않아 내원 11개월째 생체간이식술을 받았고, 제거된 간의 병리 소견에서 다발성 간세포 및 관내 담즙 정체(multifocal hepatocellular and canalicular cholestasis), 불규칙하게 확장된 담관, 담관 주위 염증 및 섬유화 소견이 관찰되었다. 간이식 후 간기능은 정상으로 회복되었다.

**진단:** 중환자에서 발생하는 이차성 경화성 담관염(secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients, SSC-CIP)

경화성 담관염은 간내외의 담관을 침범하여 만성적인 담즙 정체를 유발하는 질환군으로 대개 진행하여 결국 간경변이나 간부전을 유발한다.<sup>1-4</sup> 잘 알려진 원발성 경화성 담관염 외에도 반복적인 감염증, 항암제 등의 약물, 독소, 허혈성 손상 등이 이차성 경화성 담관염의 흔한 원인들이며, 최근에는 IgG4 연관 경화성 담관염의 증례도 많이 보고되고 있다.<sup>5</sup> 본 증례는 이러한 이차성 경화성 담관염 중에서 매우 드문 원인인 중환자



**Fig. 2.** Second ERCP findings. Multiple biliary strictures developed at the hilum and common hepatic duct, and endobiliary biopsy was done at the stricture site. Since gallbladder stone was noted, endoscopic gallbladder drainage was performed to prevent recurrent cholangitis. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

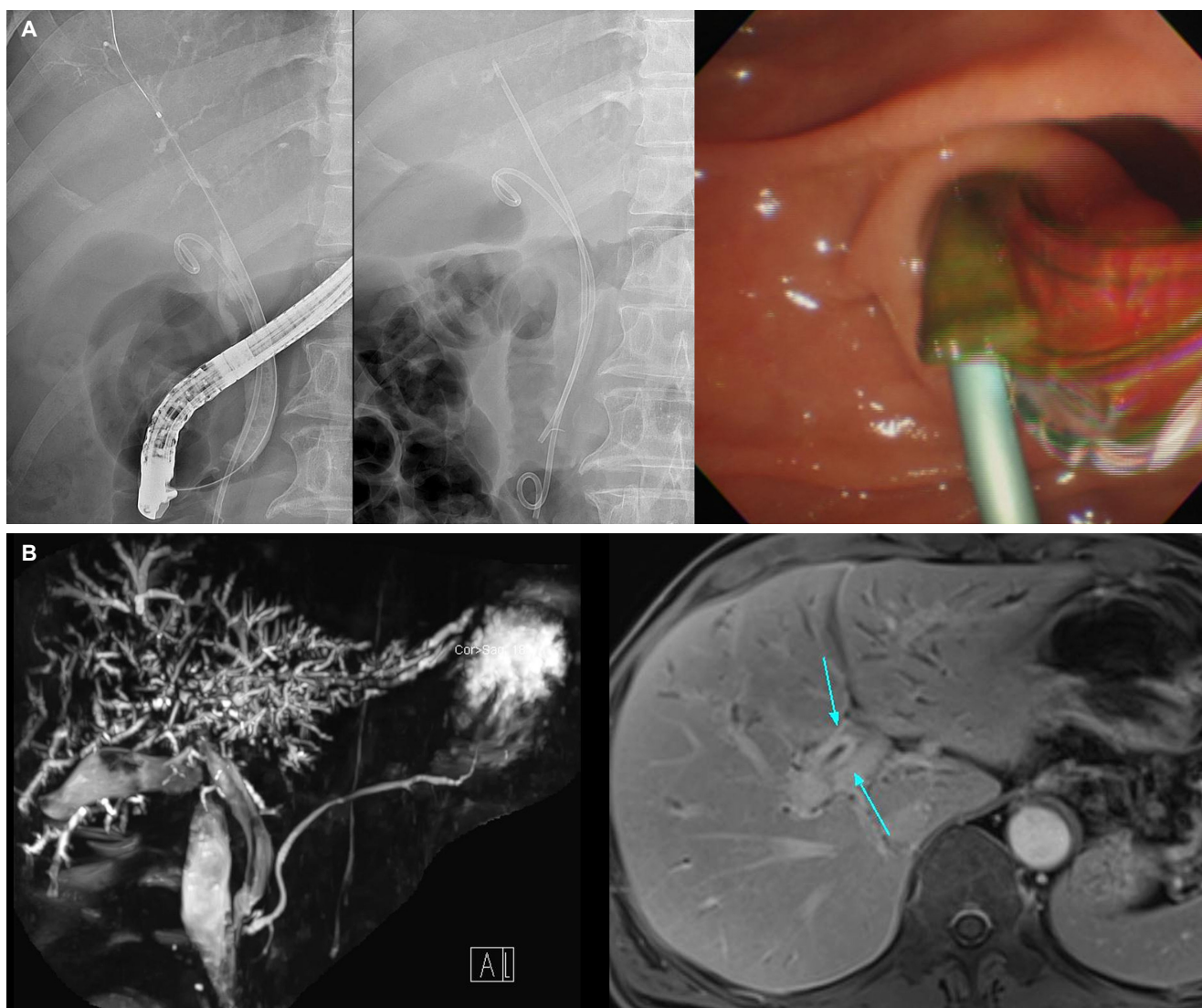
에서 발생하는 이차성 경화성 담관염(SSC-CIP)을 소개하였다.

SSC-CIP는 질병의 심한 이환 이후에 관찰되는 진행성 담즙 정체성 간질환으로, 담관상피의 괴사 및 간내담관의 소실을 그 특징으로 한다. 연관된 질환은 심한 외상, 대수술, 화상, 두개내 출혈이나 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 심한 감염증 등으로 다양하다.<sup>5,6</sup> 이는 심한 저혈압(70 mmHg 이하의 수축기 혈압), 고용량의 승압제 사용 등이 연관되는 것으로 생각되고 있다.<sup>7,8</sup>

SSC-CIP의 병태생리에 대해서는 허혈성 손상과 담관의 방어기제 손상 두 가지가 제시되고 있다. 담도계는 간동맥에서 분지되는 담관주위총에서만 혈류를 공급받고 있어 간동맥과 간문맥에서 이중으로 혈액을 공급받는 간실질에 비하여 비교적 허혈성 손상에 취약하다.<sup>8,9</sup> 간동맥 혈전 등에 의

하여 발생할 수 있는 허혈성 담관염 등을 통하여 볼 때, 중환자대에서 흔히 관찰되는 심한 저혈압이나 승압제 사용에 의한 허혈성 손상이 충분히 SSC-CIP를 유발할 수 있을 것으로 생각된다.<sup>10</sup> 또한 전신적인 염증이나 허혈 상태에 의하여 담관의 방어기제가 손상되는 것으로 생각되는데, 이 기전에는 지질 방출 펌프인 Multidrug Resistance Protein 3의 연관성이 제시되고 있다.<sup>5,11</sup>

질병의 초기에는 특별한 증상은 없고 담즙 정체성의 혈액 검사 이상만 관찰되나 혈청 총 콜레스테롤이 높게 측정된다는 보고도 있다. 그러나 진단에 있어 가장 중요한 검사는 내시경 역행체담관조영술로 질병의 경과에 따라 다른 모습을 보인다.<sup>12</sup> 질병의 초기에는 담즙원주에 의하여 수많은 리본 모양의 담도 내 조영 결손이 관찰된다. 이후 간내담관의 지속적인 파



**Fig. 3.** (A) Third ERCP findings. Barrel-shaped biliary cast was removed with basket catheter. Since multifocal biliary strictures were aggravated at the intrahepatics, a biliary stent was inserted into the right intrahepatic duct. (B) Magnetic resonance imaging shows diffuse wall thickening of the bile duct (sky blue arrows). ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

괴로 인하여 다발성의 간내담도의 불규칙한 협착, 소실, 확장 소견이 관찰되며, 더욱 진행하면 간내담관의 2차분지를 제외한 간내담도의 구조가 내시경 역행체담관조영술에서 관찰되지 않아 마치 가지치기된 나무와 같은 형태를 보인다.

SSC-CIP는 지속적으로 진행되는 질병으로, 담즙 정체가 확인되면 그 진행이 대단히 빨라 수개월 내에 대부분 간경변으로 진행한다.<sup>13</sup> 또한, 다른 이차성 경화성 담관염이나 일차성 경화성 담관염에 비하여 진행도 빨라 평균 생존율이 13개월에 불과하다.<sup>14</sup> IgG4 연관 경화성 담관염과는 달리 스테로이드에 반응이 거의 없으며, 내시경 역행체담관조영술 등을 통한 담즙배액술이나 세척술, 비담도배액술 등이 알칼리성 포스파타아제나 빌리루빈의 호전과 연관이 있다는 보고는 있으나 질병의 진행을 막지는 못하는 것으로 보인다.<sup>5,14</sup> 우르소테옥시콜산 등의 투여도 사망률의 감소를 입증하지 못하였다.<sup>15</sup> SSC-CIP에서 효과적인 치료는 간이식이 유일하며 이식 후에는 1년 생존율이 85%로 알코올성 간경변에 대한 간이식 성적과 비견된다.<sup>12,16</sup> 간경변 외에도 세균성 담관염, 무결석담낭염 등이 동반되며, 이는 적절한 배액술과 항균제 사용이 필수적이다. 담관 협착이 심하여 적절한 배액술이 어려운 경우에는 그 사망률은 매우 높아지는 것으로 보고되었다.<sup>12</sup>

SSC-CIP는 중환자 의학의 발달로 중환자들의 생존율이 증가하고 있어 그 빈도가 증가할 것으로 생각된다. SSC-CIP에 특징적인 혈액 검사는 없으며, 복부 초음파나 조직 검사의 정확도도 높지 않다. 그러나 그 진행이 빠르고 예후가 좋지 않으며, 치료가 상당히 제한적이고 간이식만이 유일한 치료법이다. 따라서 중증 병력이 있는 환자에게서 회복 후 잘 설명되지 않는 진행성의 담즙 정체성 간질환이 있을 경우 SSC-CIP를 의심하고 내시경 역행체담관조영술 등의 적극적인 검사를 고려해야 하겠다.

## REFERENCES

1. Imam MH, Talwalkar JA, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Liver Dis* 2013;17:269-277.
2. Forbes A, Blanshard C, Gazzard B. Natural history of AIDS related sclerosing cholangitis: a study of 20 cases. *Gut* 1993;34:116-121.
3. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
4. Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y, et al. Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005;11:4199-4205.
5. Gudnason HO, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:105-111.
6. Voigtländer T, Negm AA, Schneider AS, et al. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome. *Endoscopy* 2012;44:1055-1058.
7. Ben-Ari Z, Livingston D, Weitzman E, et al. Secondary sclerosing cholangitis following major burn. *Ann Hepatol* 2015;14:695-701.
8. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care* 2015;19:131.
9. Cheon YK. Malignant masquerade at the bile duct. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;41(Suppl 1):120-123.
10. Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:713-723.
11. Popov Y, Patsenker E, Fickert P, Trauner M, Schuppan D. Mdr2 (Abcb4)-/- mice spontaneously develop severe biliary fibrosis via massive dysregulation of pro- and antifibrogenic genes. *J Hepatol* 2005;43:1045-1054.
12. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: clinical presentation, cholangiographic features, natural history, and outcome: a series of 16 cases. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2188.
13. Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1330-1333.
14. Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, Theilmann L, Stremmel W, Stiehl A. Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut* 2003;52:688-693.
15. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy* 2008;40:214-218.
16. Kirchner G, Scherer MN, Obed A, et al. Outcome of patients with ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:471-478.