

# 스테로이드에 반응하지 않은 비강에 발생한 면역글로불린 G4 연관 경화성 질환 1례

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

고석화 · 윤형준 · 정타오 · 정진혁

## A Case of Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease not Responded to Steroid in Nasal Cavity

Seok Hwa Ko, MD, Hyung Joon Yoon, MD, Tao Zheng, MD and Jin Hyeok Jeong, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

IgG4-related sclerosing disease was first discovered when researching autoimmune pancreatitis. It is an autoimmune disease that causes fibrosis on the pancreas, bile duct, gall bladder, salivary glands, and lungs. It is rarely reported in the nasal cavity. The diagnosis of IgG4-related sclerosing disease is based on biopsy findings demonstrating the characteristic histopathologic findings and immunohistochemical staining. IgG4-related sclerosing disease shows good response to high-dose steroid therapy. However, some patients do not respond to this treatment. Azathioprine or rituximab can be helpful in such case. We report our experience with IgG4-related sclerosing disease treated with azathioprine for 2 years, along with a related literature review.

**KEY WORDS:** IgG4-related sclerosing disease · Plasma cell · Nasal cavity · Paranasal sinus.

## 서론

IgG4 연관 경화성 질환(IgG4 related sclerosing disease)은 자가면역성 췌장염의 연구과정에서 처음 알려진 질환으로 주로 췌장, 담관, 담낭, 침샘 및 폐에 섬유화를 일으키는 자가면역 질환으로 알려져 있으며 두경부 영역에서 발생하는 경우 침샘, 눈물샘, 뇌하수체에 주로 발생하고 비강 및 부비동에서 발생하는 경우는 극히 드물다.<sup>1)</sup> 따라서 비강내의 염증에 대하여 IgG4 연관 경화성 질환을 처음부터 의심하기는 쉬운 일이 아니며 단순 염증성 질환이나 Wegener 육아종(Wegener's granulomatosis) 또는 NK-T 세포 악성 임파종 등을 감별진단하기 위해 조직검사 과정에서 발견될 수 있다.

본 저자들도 안장코를 주소로 내원한 환자에서 비중격 및 비강 내 염증성 병변을 감별진단하기 위해 시행한 조직검사에서 IgG4 연관 경화성 질환이 진단되었고 일반적 치료인 스테로이드에 잘 반응하지 않아 면역억제제를 2년 동안 장기 투약하여 호전 되었기에 치료 경험을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

40세 여자 환자가 내원 1년 전부터 반복적으로 발생하는 비출혈, 통증 그리고 내원 2주 전 발생한 안장코 소견으로 내원하였다. 신체 진찰상 명백한 안장코 소견 관찰되었으며

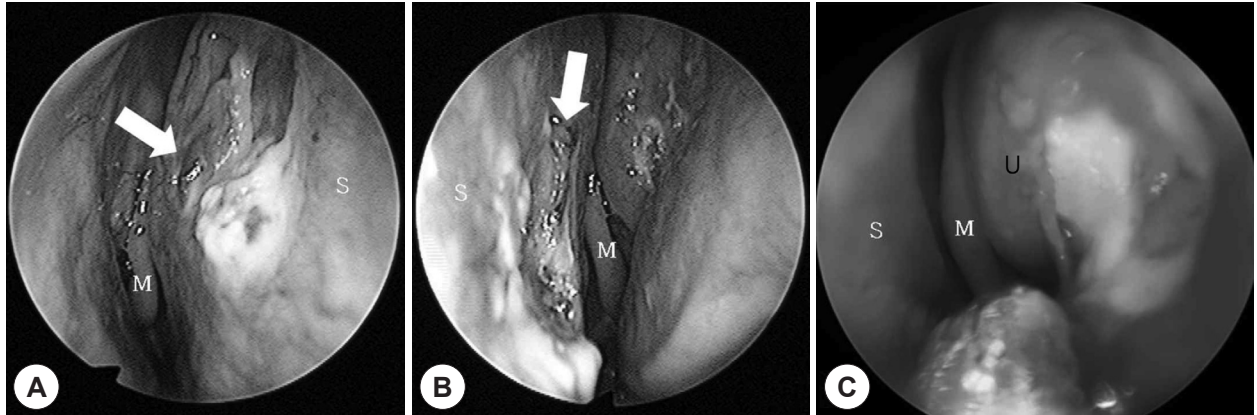
논문접수일: 2017년 3월 13일 / 수정완료일: 2017년 4월 6일 / 심사완료일: 2017년 4월 22일

교신저자: 정진혁, 04763 서울 성동구 왕십리로 222 한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

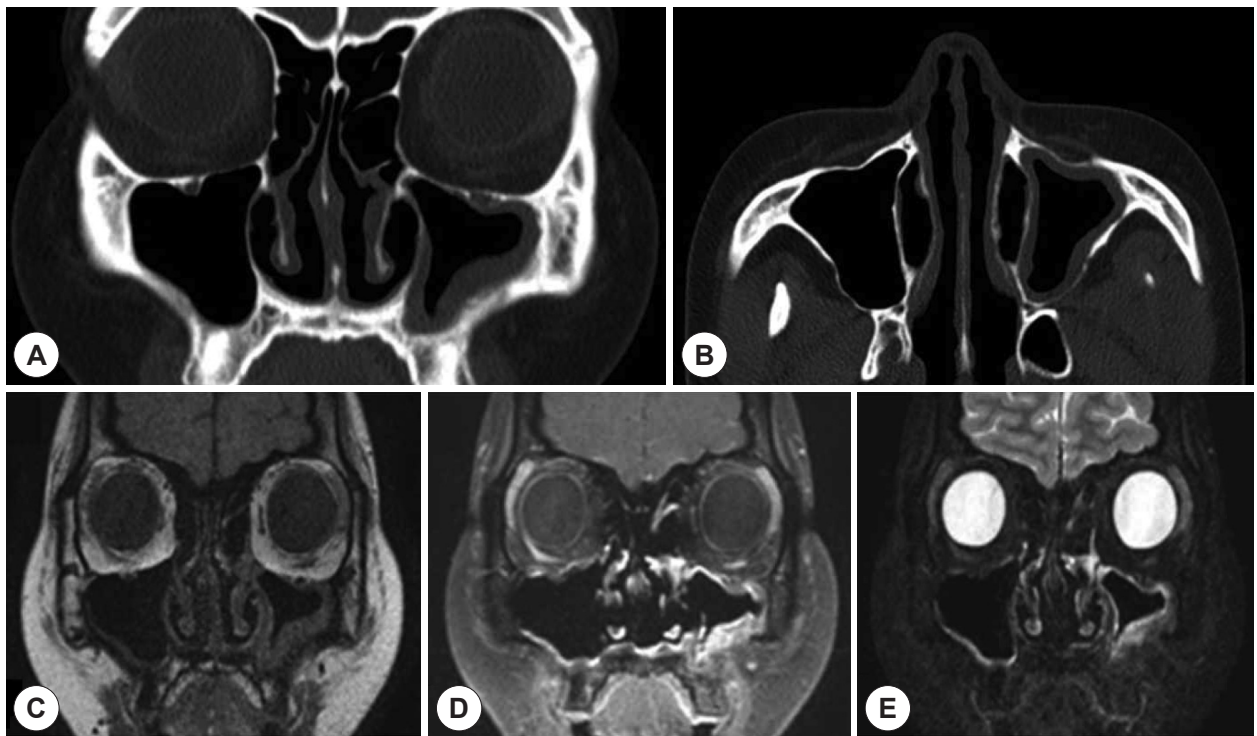
Tel: +82-31-560-2296, Fax: +82-31-566-4884, E-mail: ent@hanyang.ac.kr

내시경 소견상 비중격에 큰 천공과 심한 가피를 동반한 염증 소견과 양측 구상돌기(uncinate process) 주위에 유사한 궤양성 염증 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 타원에서 시행한 전산화단층촬영 및 본원에서 시행한 자기공명 영상에서 좌측 상악동 및 비강 측벽의 점막 비후 소견이 관찰 되었다(Fig. 2). 이에 NK-T 세포 림프종 또는 Wegener 육아종 등의 심한 점막 병변을 의심하여 비중격 천공 주위 및 좌측 구상돌기

의 염증성 병변에 대하여 국소마취 하에 절제 생검을 실시 하였다. 술 전 시행한 흉부 영상은 정상이었고 백혈구 10,100, 혈색소 11.9이었고 Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)는 음성이었다. 병리 조직학적 검사상 H&E(Hematoxylin and eosin)검사에서 다량의 림프구형질세포성(lymphoplasmacytic) 염증소견을 동반한 섬유경화성(fibrosclerotic) 변화를 보여서 시행한 면역조직화학검사에서 IgG4 양



**Fig. 1.** Endoscopic findings of nasal cavity (2014.11.13). A : Large sized perforation (arrow) with very thin mucosal membrane and severe inflammation in right nasal cavity after crust removal. B : Left Nasal cavity before crust removal. White material is a Merocel packing to protect blood aspiration during deep biopsy. C : Ulcerative lesion (arrow) around left lateral nasal wall. U: Uncinate process, M: Middle turbinate, S: Septum.

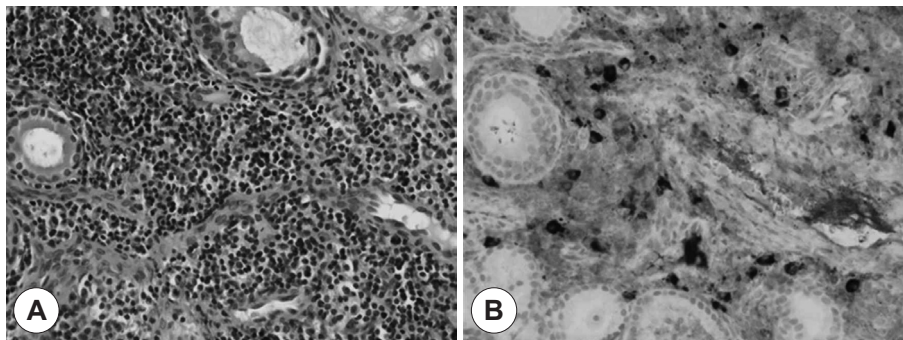


**Fig. 2.** Radiologic findings. CT image showing mucosal thickening of left maxillary sinus, Coronal view (A). Axial view (B). Coronal MR image showing mucosal thickening of supero-anterior portion of left lateral nasal wall with left maxillary mucosal thickening, T1-weighted image (C). T1-weighted with gadolinium enhancement (D). T2-weighted image (E).

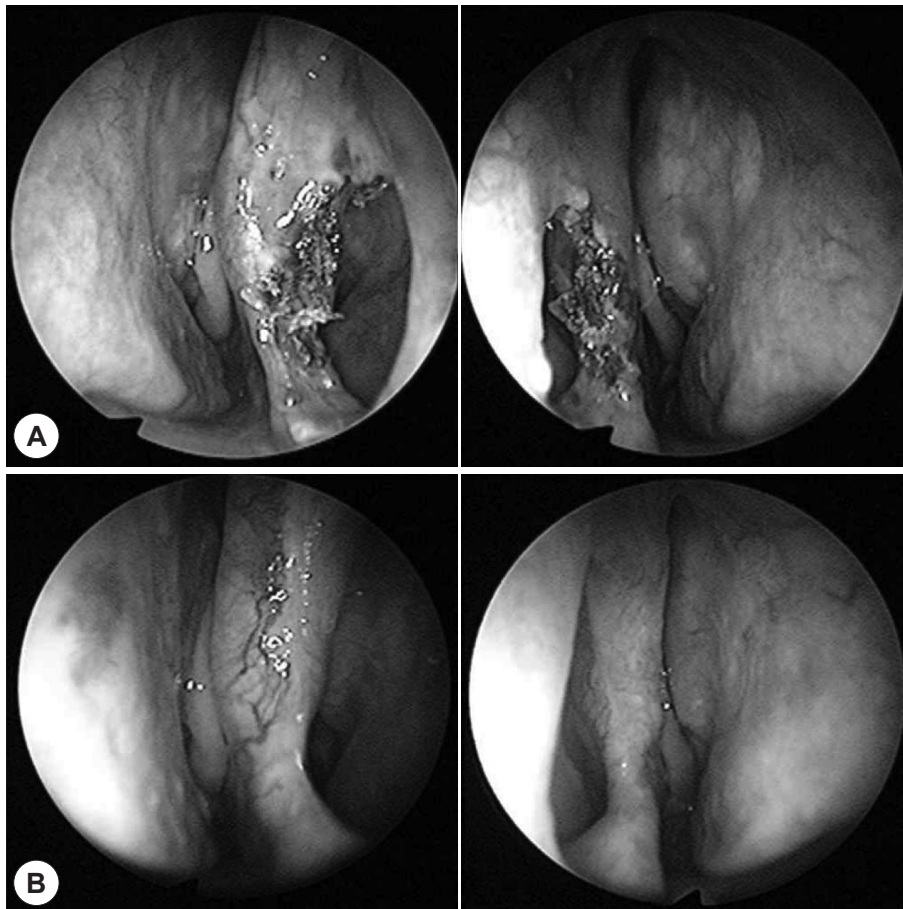
성을 보이는 형질 세포(plasma cell)가 고배율 시야에서 35개 관찰되었고(35/HPF), IgG4/IgG 비율이 약 40%로 측정되어 IgG4 연관 경화성 질환으로 진단되었다(Fig. 3). 이에 취장의 병변 여부 확인을 위해 복부 전산화 단층촬영을 시행하였고 특이소견은 없었고, 혈액검사상 혈중 IgG는 1,750 mg/dL로 약간 높게 측정되었으나 혈중 IgG4는 37.5 mg/dL로 정상 범위에 있었다.

IgG4 연관 경화성 질환에 대하여 고용량 스테로이드(Prednisolone 60 mg/day)를 5주 정도 투여하였음에도 호전되지

않아 스테로이드의 용량을 감량하면서 Methotrexate(7.5 mg/day)를 스테로이드와 같이 투여 시작하였다(Table 1). 4주간의 Methotrexate와 저용량 스테로이드 복합 투여 후에도 반응을 보이지 않아 면역억제제를 Azathioprine(100 mg/day)으로 변경하여 저용량의 스테로이드와 함께 투여 하였으며 이후 비중격 및 비강 내 염증은 점차 호전되었다(Fig. 4). 총 11개월간의 저용량 스테로이드 투여를 유지하고 스테로이드는 중단 하였고 Azathioprine은 2년간 사용하고 중단 하였고 현재 어떤 투약도 없이 2개월째 추적 관찰 중이다.



**Fig. 3.** Pathologic findings. It reveals fibrosclerotic change with marked lymphoplasmacytic inflammation (H&E,  $\times 400$ ) (A). It shows large Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell in fibrosclerotic stroma, measuring 35/HPF and the ratio of IgG4 with IgG is about 40% (IgG4 immunoperoxidase stain,  $\times 400$ ) (B).



**Fig. 4.** Endoscopic findings during treatment. Septal perforation with crust and ulcerative mucosal lesion was seen during treatment (After using azathioprine 1 month, 14.3.31) (A). Well healed mucosa of nasal septum was seen after stop medication (16.2.14) (B).

Table 1. Treatment protocol and laboratory finding during follow-up

		14.11.21	12.12	12.3	15.1.6	1.9	1.27	2.24	3.24	3.31	4.7
Medication	PDS (mg/day)	30	60	50	50	45	35	30	25	25	20
	MTX (mg/day)				7.5	10	12.5				
	AZA (mg/day)							50	50	100	100
Lab (blood)	WBC ( $10^3/\text{mm}$ )	10.100	17.200				11.800	22.100	18.600		
	Ig G (mg/dL)	1,750						1,030			
	Ig G4 (mg/dL)	35.7						10.3			
		15.4.21	5.12	6.23	9.1	10.6	10.27	11.24	16.1.19	17.1.17	2.14
Medication	PD S (mg/day)	15	10	5	5	5	Stop				
	MTX (mg/day)										
	AZA (mg/day)	100	100	100	100	100	100	100	100	50	Stop
Lab (blood)	WBC ( $10^3/\text{mm}$ )	14.500	13.600	9.700	10.600	8.800		7.300	6.900	5.600	
	ESR				21	28		38	20	28	
	CRP				0.1	0.1		0.1			

PDS: Prednisolone, MTX: Methotrexate, AZA: Azathioprine

## 고 찰

IgG4 연관 경화성 질환은 전신에 걸쳐 분포하는 다양한 외분비샘에 IgG4 양성 형질세포 및 T 림프구의 광범위한 침범에 의해 전신적으로 증상이 나타나는 자가면역질환이다.<sup>1)</sup> 자가면역성 경화성 췌장염에 대한 연구에서 처음 보고되었으나 최근 담관, 간, 후복막 및 폐, 대동맥 등 췌장 이외 기관에도 발생하는 것으로 보고되고 있는데 둘 이상의 장기를 침범한 경우가 69%이고 단일 장기의 침범은 31%로 2~3개 기관을 침범한 경우가 가장 흔했다는 보고가 있다.<sup>2)</sup> 이 질환의 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않으나, helper T2 세포(Th2)와 싸이토카인의 과분비와 관련되어 있다고 보고된 바 있다.<sup>3)</sup> 이와 더불어 대부분의 병변이 침샘, 눈물샘 및 담도 등의 외분비 기관에 국한되어 나타나기 때문에, 췌장 및 기타 다른 외분비 기관에 공통적으로 존재하는 자가면역 표적 항원의 가능성이 제기되고 있다.<sup>4)</sup>

두경부 영역에서는 광범위한 IgG4 양성 형질세포의 침윤이 주로 하악샘 조직에서 일어나는 만성 경화성 침샘염(Küttner tumor), 눈물샘 및 이하선에 일어나는 Mikulicz병, 눈물샘 조직에 침윤되는 경화성 눈물샘염, 뇌하수체에 침윤되는 림프구성 형질구성 뇌하수체염 등이 보고되었다.<sup>5,6)</sup> 그러나 본 증례와 같이 IgG4 양성 형질세포의 비인두강 및 비강 점막 내 침윤으로 인해 병변이 나타나는 경우는 극히 드물다고 알려져 있다.<sup>7)</sup> 또한 비강 및 부비동에 발생한 경우, 비폐색, 비강 내 가피 및 점막의 염증 소견 같은 비특이적 증상이 나타나므로,<sup>8)</sup> 초기에는 신체적 진찰만으로 병변을 처음부터 의심하기는 쉬운 일이 아니다. 본 증례에서는 단순 염증성 질환이나 Wegener 육아종 또는 NK-T 세포 악성 임파종 등을

감별진단하기 위해 시행한 조직검사 과정에서 진단되었다.

최근 제시된 IgG4 연관 경화성 질환의 진단 기준에서 실험실적 기준으로 혈청에서 IgG4 농도가 135 mg/dL 이상으로 증가되었을 때나 조직 검사 소견에서 (a) 호중구의 침윤 없이 뚜렷한 림프구 및 섬유화를 동반한 형질세포의 침윤이 보일 때, (b) IgG4 양성 세포와 IgG 양성 세포의 비율이 40% 이상 이거나 고배율 현미경 시야상 IgG4 양성 형질세포가 10개 이상 보일 때로 제시되었다.<sup>9)</sup> 본 증례에서는, 혈청 IgG4 농도가 37.5 mg/dL로 정상 범위로 측정되었으나, 조직 검사상 섬유화를 동반한 IgG4 양성 형질세포의 침윤이 보였고, 면역검사상 IgG4 양성 세포와 IgG 양성 세포 비율이 40%였고, 고배율 현미경 시야상 IgG4 양성 형질세포가 35개가 관찰되어 진단할 수 있었다.

IgG4 연관 경화성 질환이 비강 및 부비동에 발병하는 경우는 극히 드물며 치료로는 스테로이드 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 비강 및 부비동에 발생한 경우 prednisolone에 반응하는 경우 6개월에서 18개월까지 사용하여 치료 되었다고 보고 되고 있으며<sup>5)10)11)</sup> 국내에서도 경구 스테로이드를 통한 치료 사례에 대하여 보고된 바가 있다.<sup>12)</sup> 스테로이드는 임상 증상을 호전시킬 뿐 아니라, 혈청내 IgG4 농도와 IgG4 양성 형질세포 수를 감소 시키며,<sup>13)</sup> 장기간의 염증으로 인해 비가역적인 변화로 인해 발생하였다고 알려진 섬유화 또는 경화성 병변을 호전시킬 수 있다고 알려져 있다.<sup>14)</sup> 그러나 고용량의 스테로이드 치료 중단 이후 30~40% 정도의 재발률이 보여, 저용량의 스테로이드를 지속적으로 유지해야 한다는 보고도 있다.<sup>14)</sup> 한편, 스테로이드에 대한 반응이 좋지 않은 경우들도 보고되고 있는데 2주간의 스테로이드 치료에도 충분한 반응을 보이지 않을 경우 악성종양, 림

프중, Castleman병, 유육종증 등 다른 질환에 대한 감별을 위한 추가적인 검사를 하여야 한다. 이에 다른 질환이 배제되고, 스테로이드 치료에 반응을 보이지 않는 IgG4 연관 경화성 질환으로 판단 되었을 경우, Azathioprine, Cyclophosphamide, Methotrexate, Mizoribine, Rituximab 또는 Bortezomib 등의 면역억제제를 사용했을 경우 효과가 있다고 보고된 바 있다.<sup>4)</sup> Lindau 등<sup>15)</sup>은 우측 안구 운동 저하를 동반한 부비동 병변에서 스테로이드에 반응이 없어 rituximab 및 dexamethasone 병행 요법으로 호전되었다고 보고하였다. 본 증례에서는 감별진단 및 조직검사에서 IgG4 연관 경화성 질환이 진단되어, 1달간의 고용량 스테로이드 치료에도 반응을 보이지 않아 Methotrexate 및 Azathioprine 등의 면역억제제를 2년간 장기 투약 하여 증상이 호전되었고 현재 비중격 천공은 있으나 가피나 출혈 소견 없고 재발 없이 관찰 중이다.

이비인후과 영역에서 IgG4 연관 경화성 질환은 주로 침샘 및 눈물샘 등의 외분비 기관에서 발생하지만, 본 증례와 같이 비강 및 부비동에서도 발생할 수 있음을 고려해야 하며 IgG4 연관 경화성 질환으로 진단되었을 경우 초기 스테로이드 치료에 반응이 없을 경우 면역억제제 장기 사용을 고려해야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : IgG4 연관 경화성 질환 · 형질세포 · 비강 · 부비동.

## REFERENCES

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeiki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30.
- 2) Chen Y, Zhao JZ, Feng RE, Shi JH, Li XM, Fei YY, et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(13):1525-32.
- 3) Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45(6):1538-46.
- 4) Ishida M, Hotta M, Kushima R, Shibayama M, Shimizu T, Okabe H. Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland and nasal septum. *Pathol Int* 2009;59(9):670-5.
- 5) Sasaki T, Takahashi K, Mineta M, Fujita T, Aburano T. Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease Mimicking Invasive Tumor in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *AJNR Am J neuroradiol* 2012;33(2):E19-E20.
- 6) Lee KK, Cho HP, Lee YM, Park JH. A case of immunoglobulin G4-related sialadenitis and dacryoadenitis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(7):444-7.
- 7) Yoon HJ, Park WS, Ji YB, Lee SH. Two Cases of Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease Mimicking Nasopharyngeal Carcinoma. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2016;59(4):304-8.
- 8) Suzuki M, Nakamaru Y, Akazawa S, Mizumachi T, Maeda M, Takagi D, et al. Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope* 2013;123(4):829-34.
- 9) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(2):126-38.
- 10) Ikeda R, Awataguchi T, Shoji F, Oshima T. A case of paranasal sinus lesions in IgG4-related sclerosing disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(3):458-9.
- 11) Pace C, Ward S. A rare case of IgG4-related sclerosing disease of the maxillary sinus associated with bone destruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(10):2591-3.
- 12) Lee JR, Lee BJ, Chung YS. Three Cases of IgG4-Related Sclerosing Disease in Nasal Cavity. *J Rhinol* 2016;23(1):44-8.
- 13) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *The American Journal of Surgical Pathology* 2005;29(6):783-91.
- 14) Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51(1):13-20.
- 15) Lindau RH, Su YB, Kobayashi R, Smith RB. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck* 2013;35(10):E321-4.