

비특이적 간질성 폐렴의 양상으로 발생한 IgG4 연관 폐 질환의 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²영상의학과, ³병리과

조동희¹ · 안지환¹ · 강유미¹ · 채은진² · 송준선³ · 송진우¹

A Case of IgG4-Related Lung Disease Mimicking Non-Specific Interstitial Pneumonia

Dong Hui Cho¹, Ji Hwan An¹, Yu Mi Kang¹, Eun Jin Chae², Joon Seon Song³, and Jin Woo Song¹

*Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology and ³Pathology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Immunoglobulin (Ig) G4-related disease is a recently described systemic inflammatory disease characterized by high serum IgG4 concentrations and sclerosing inflammation of numerous IgG4-positive plasma cells that responds favorably to steroid treatment. Although initial description of this disorder focused on its pancreatic presentation, it has become apparent that it is a systemic disease. In this report, we describe a case of IgG4-related lung disease presenting as non-specific interstitial pneumonia in a 78-year-old male with interstitial lung disease. Pathological examination through video-assisted thoracic surgery showed a non-specific interstitial pneumonia pattern and numerous (> 50/high-power field) infiltrating IgG4-positive plasma cells. Laboratory tests also revealed a high serum IgG4 concentration. Prednisolone therapy was initiated and his symptoms and reticular opacity improved after two months of treatment. (Korean J Med 2015;88:308-312)

Keywords: IgG4 related disease; Lung involvement; Interstitial lung diseases

서 론

IgG4 연관 질환(IgG4 related disease)은 전신을 침범하는 염증성 질환으로 침범된 장기에 IgG4 positive plasma cell과 T lymphocyte의 침윤을 보이는 것을 특징으로 한다. 처음에

는 1995년 Yoshida 등[1]에 의해 자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis)으로 보고되었으나 이후 이 질환이 폐를 포함한 전신의 장기들에 다양한 침범을 동반할 수 있음이 알려진 후 현재는 IgG4의 증가를 특징으로 하는 전신 질환으로 이해되고 있다[2].

Received: 2014. 5. 13
Revised: 2014. 7. 22
Accepted: 2014. 8. 5

Correspondence to Jin Woo Song, M.D.
Department of Pulmonology and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3993, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jwsong@amc.seoul.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine
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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다양한 폐 침범 소견 중 최근에는 간질성 폐 질환(interstitial lung disease)의 형태로 발현한 IgG4 연관 질환의 증례들이 보고되었으나[3-5] 현재까지 국내에서 보고된 바는 없다.

저자들은 간질성 폐 질환 중 비특이적 간질성 폐렴(non-specific interstitial pneumonia)으로 확인된 환자의 조직 및 혈액 검사 소견에서 IgG4 연관 질환으로 확인된 증례를 경험

했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정○○, 78세 남자

주 소: 내원 2년 전부터 노작성 호흡 곤란으로 타원에서

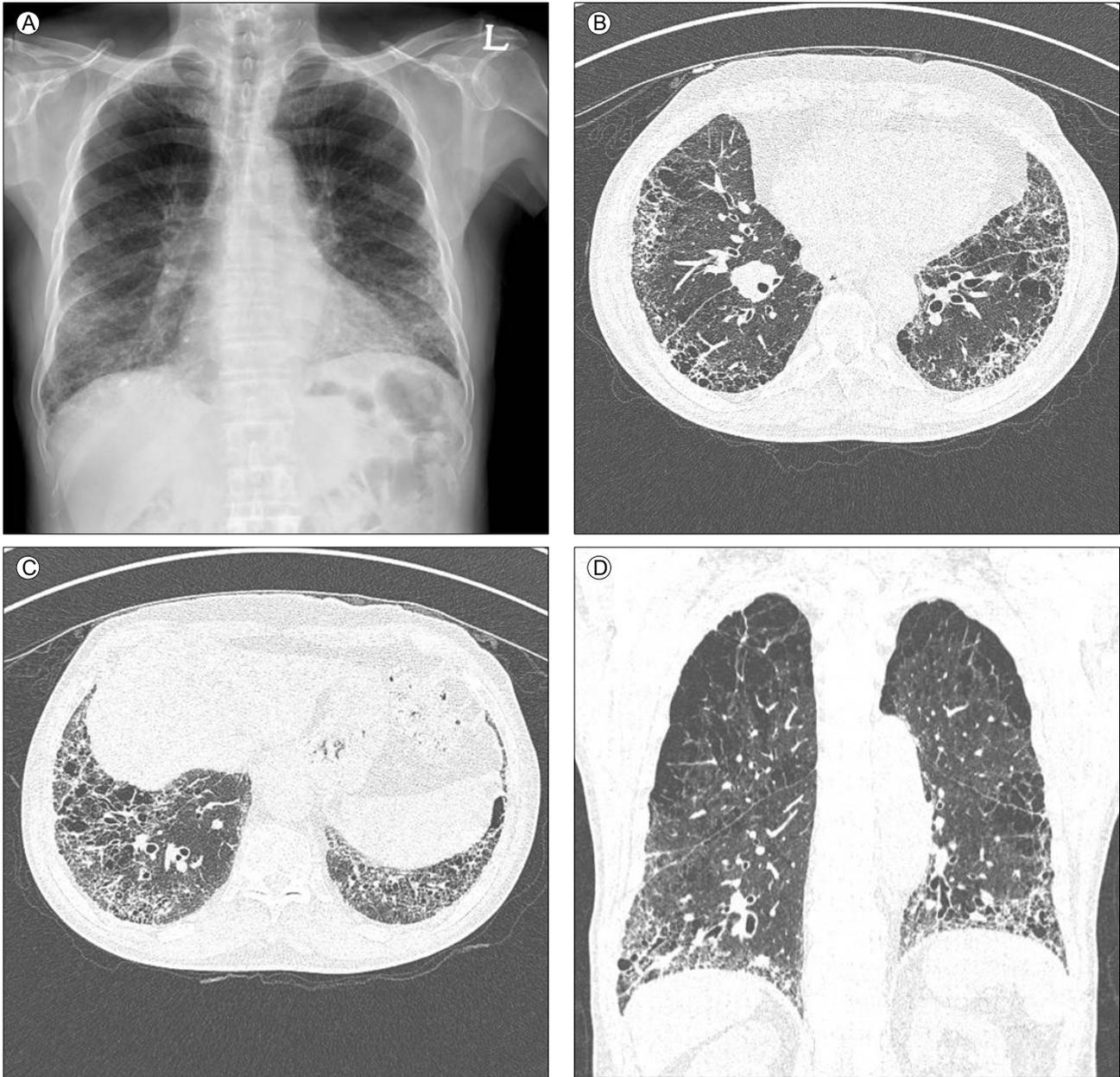


Figure 1. Chest radiography and computed tomography findings. (A) Chest radiograph showing diffusely increased opacity along the periphery of both lower lung zones and decreased volume in both lower lungs. Chest CT revealed diffuse areas of (B) irregular interstitial thickening, (C) reticulation, and (D) traction bronchiectasis with air cysts in the subpleural zone of both lower lungs. Fissural thickening and emphysematous change were also noted. CT, computed tomography.

치료를 받아 오던 중 내원 3개월 전 호흡 곤란 악화로 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 양측 하엽의 간유리 음영(ground glass opacities)의 증가와 임파선 비대가 관찰되어 임파선 조직 검사를 시행했으나 특이소견이 없었다. 내원 3주 전 추적 검사에서 폐 병변의 악화가 확인되어 본원으로 의뢰되었다.

과거력: 전립선 비대 이외에 특이 병력은 없었다.

개인력: 100갑년의 흡연력이 있었으나 3년 전부터 금연 중이었고 음주는 하지 않았다.

가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 환자는 신장 162 cm, 체중 62.5 kg이었고 혈압 114/58 mmHg, 체온 36.2°C, 맥박 84회/min, 호흡수 22회/min이었으며 만성 병색을 보이고 있었다. 흉부 청진에서는

양측 흉부 아래쪽에서 악설음(crackle)이 청진되었다.

검사실 소견: 전체 혈구 검사에서 백혈구 8,500/mm³ (호중구 67.1%), 혈색소 15.2 g/dL, 혈소판 226,000/uL였고 혈청 생화학 검사에서 총 단백 7.8 mg/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, alkaline phosphatase 74 IU/L, AST 21 IU/L, ALT 10 IU/L, 혈중 요소 질소 9 mg/dL, 크레아티닌 0.94 mg/dL, C-reactive protein은 1.94 mg/dL였다. 결체조직 질환 동반 여부를 확인하기 위해 자가면역항체 검사를 시행했고 모두 음성이었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH는 7.423, 이산화탄소 분압 33.6 mmHg, 산소 분압 77.5 mmHg, bicarbonate 22.2 mmEq/L, 산소 포화도 95.8%였다.

폐기능 검사 소견: 폐활량 검사에서 노력성 폐활량(forced

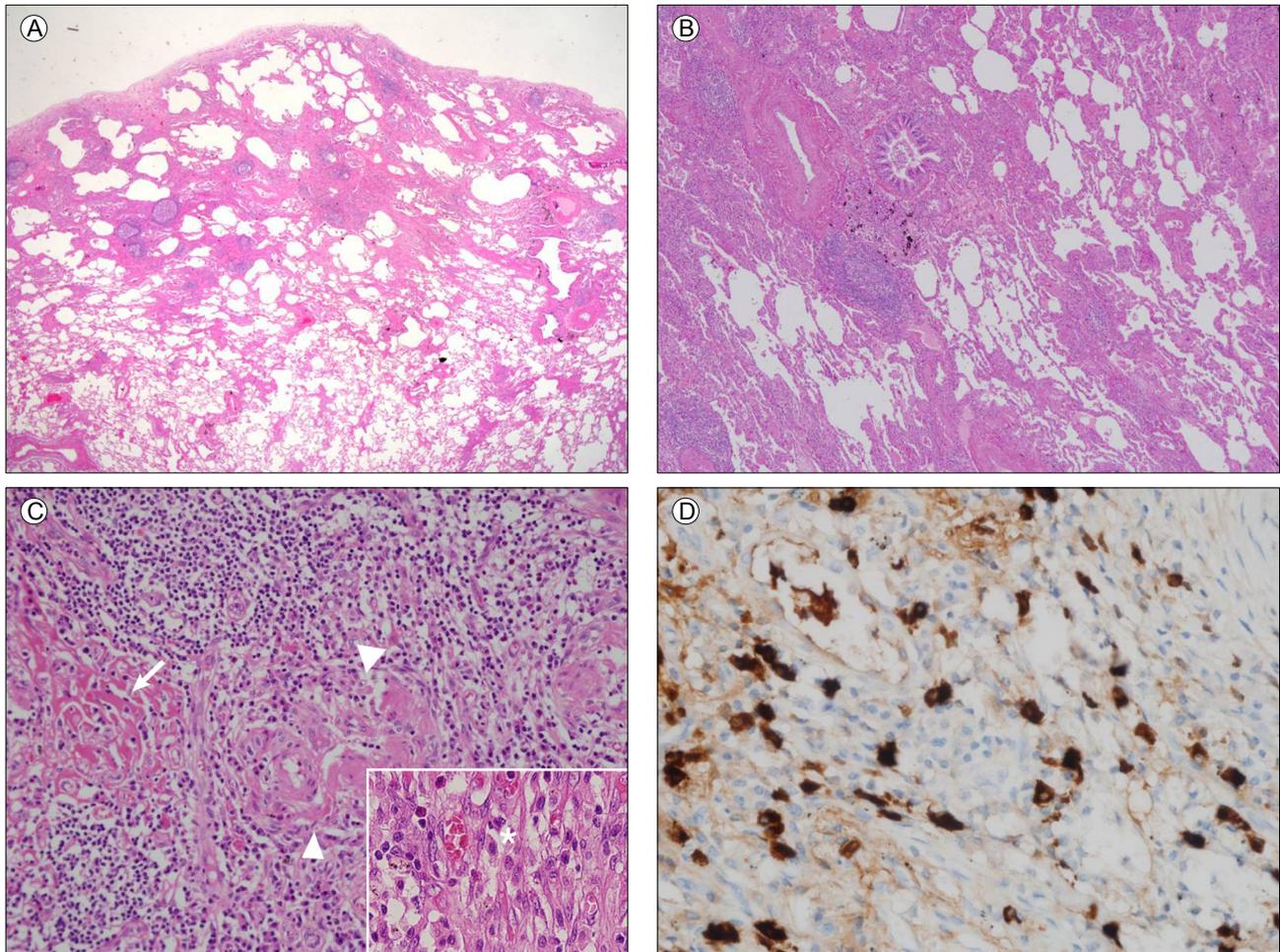


Figure 2. Histopathological findings of the lung. (A) A wedge resection specimen shows subpleural and septal thickening with lymphoid follicles (hematoxylin and eosin [H&E], $\times 10$). (B) Interstitial inflammation and fibrosis were identified and these changes were temporally uniform, suggestive of non-specific interstitial pneumonia with a mixed pattern (H&E, $\times 40$). (C) Plasma cell infiltration (asterisks; H&E, $\times 400$), storiform fibrosis (arrow) and obliterative phlebitis (arrow heads; H&E, $\times 200$) are indicated. (D) IgG4 immunostaining reveals > 50 IgG4-positive plasma cells per high power field (H&E, $\times 400$).

vital capacity)은 정상 예측치의 68% (2.60 L), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second)은 정상 예측치의 65% (1.59 L), FEV₁/FVC 0.61로 폐쇄성 환기장애를 보였고 폐 용적 검사에서 총 폐 용적(total lung capacity)은 정상 예측치의 81% (4.70 L), 폐 확산능(diffusing capacity)은 예측치의 42% (6.9 mL/mmHg/min)로 감소되어 있었다.

방사선학적 소견: 외부 병원에서 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서는 이전에 비해 양측 폐의 중·하엽에 간유리 음영 증가를 보였고 종격동, 폐문부 임파선도 크기가 증가했다.

치료 및 임상경과: 조직 검사를 위해 흉강경하 폐 췌기 절제술(video-assisted thoracoscopic surgery)을 시행했고 현미경 소견에서 비특이적 간질성 폐렴 양상으로 생각되는 간질의 미만성 염증 침윤이 관찰되었으나 다수의 lymphoplasmacytic infiltration과 storiform fibrosis, obliterative phlebitis도 관찰되었다. IgG4 연관 질환의 가능성을 고려하여 IgG4 염색(anti-IgG4 antibody 1:1,600, Binding site, Bermingham, UK)을 시행했고 고배율 소견에서 50개 이상의 IgG4 양성 형질 세포가 관찰되었다.

또한 혈청 IgG는 2,990.0 mg/dL (정상 범위: 700-1,600 mg/dL), IgG4 255 mg/dL (정상 범위: 6.1-121.4 mg/dL)로 증가되어 최종적으로는 비특이적 간질성 폐렴의 양상을 보이는 IgG4 연관 질환의 폐 침범으로 판단했다. 타 장기 침범 여부를 확인하기 위해 복부 전산화 단층촬영을 시행했으나 췌장 및 다른 복부 장기에 이상소견은 관찰되지 않았다. 이후 스테로이드 치료(prednisolone 30 mg/day)를 시작했고 2개월에 걸쳐 서서히 감량했으며 환자는 증상의 호전을 보였다. 치료 2개월째에 시행한 폐활량 검사에서 노력성 폐활량은 정상 예측치의 74% (2.81 L), 1초간 노력성 호기량은 정상 예측치의 74% (1.77 L), FEV₁/FVC 0.63, 폐 확산능은 예측치의 44% (7.1 mL/mmHg/min)로 호전된 소견을 보였고 치료 6개월째 시행한 단순 흉부 방사선 사진에서 이전에 비해 망상 음영과 간유리 음영의 호전이 관찰되었다.

고 찰

1995년 Yoshida 등[1]이 처음으로 자가면역성 췌장염의 개념을 제안한 이후 많은 증례 보고들을 통해 이 질환이 다른 장기의 침범을 동반함이 알려졌고 결국 현재는 IgG4의 증가를 특징으로 하는 전신 염증성 질환으로 이해되고 있다. 대

표적인 침범 부위로는 췌장, 담도, 침샘, 눈물샘, 간, 신장, 폐 및 후복막강 등이 알려져 있다[2]. 병인에 대해서는 잘 알려지지 않았으나 T-helper 2 cytokines, regulatory T-cell, interleukin-10, transforming growth factor-β 등이 IgG4 양성 형질 세포의 침윤과 섬유화 과정에 관여할 것이라 여겨지고 있다[6].

2004년 자가면역성 췌장염이 있는 63세의 남자 환자에서 처음으로 폐 침범이 보고된 후[7] 폐 침범에 대한 몇몇 보고들이 있었는데 Zen 등[8]은 IgG4 연관 질환 환자 114명 중 16명(14%)에서 폐 침범을 동반함을 보여 주었다. 또한 Inoue 등[9]은 IgG4 연관 폐 질환의 방사선학적 형태를 종괴를 포함한 단독 결절형(solitary nodular type), 원형의 간유리 음영(round-shaped ground glass opacity), 폐포 간질 음영(alveolar interstitial), 그리고 기관지 혈관성(bronchovascular) 등 크게 네 가지로 분류하여 폐 침범이 다양한 양상으로 나타날 수 있음을 보고하였다. 국내에서는 2009년 Yoo 등[10]이 최초로 폐 내 다발성 결절을 동반한 2명의 환자에서 조직 검사를 통해 IgG4 연관 폐 질환으로 보고하였으나 아직까지 간질성 폐 질환 양상으로 발현한 보고는 없었고 외국에서도 세 증례만이 보고되었다.

Takato 등[3]은 영상 및 병리 검사상 비특이적 간질성 폐렴 양상을 보인 59세 남자 환자에서 IgG4 양성 형질 세포 침윤이 있었던 증례를 보고했고, Tanaka 등[4] 역시 비특이적 간질성 폐렴 양상을 보인 75세 남자 환자에서 조직 검사 결과 IgG4 연관 폐 질환으로 진단한 증례를 보고했으며 두 증례 모두 스테로이드 치료 후 환자의 임상경과는 호전되었다. 한편 Wibmer 등[5]은 통상형 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia) 양상으로 발현한 IgG4 연관 폐 질환을 보고하기도 했는데 역시 스테로이드 치료 후 임상경과가 호전되었다.

본 증례에서는 흉부 전산화 단층촬영 및 병리 소견상 비특이적 간질성 폐렴 양상을 보인 환자에서 IgG4 면역 염색 결과 고배율 소견상 50개 이상의 IgG4 양성 형질 세포가 관찰되었고 IgG4/IgG ratio는 80%에 달했으며 혈청 IgG4 농도 또한 증가되어 최종적으로는 IgG4 질환의 폐 침범으로 진단했으나 기타 다른 장기의 침범은 관찰되지 않았다. 또한 본 증례에서는 이전에 보고되었던 nonspecific interstitial pneumonia 양상으로 발현한 IgG4 related lung disease의 증례들과 달리 storiform fibrosis, obliterative phlebitis 등 다른 장기의 IgG4 related disease에서 흔히 보이는 소견들도 관찰되었다.

요 약

특발성 비특이적 간질성 폐 질환과 IgG4 related lung disease는 증상, 폐기능 검사, 영상의학 소견만으로는 감별이 어려운 질환이다. 하지만 IgG4 related lung disease는 steroid 치료에 좋은 치료 반응을 보이는 것으로 알려져 있어 이들의 감별은 매우 중요하다고 할 수 있다. 본 증례는 특발성 간질성 폐 질환, 특히 비특이적 간질성 폐렴에서 혈청 IgG4의 증가 혹은 조직 소견상 lymphoplasmacytic infiltration이 다수 관찰되고 obliterative phlebitis, storiform fibrosis 등이 관찰된다면 IgG4 연관 질환의 폐 침범 가능성을 고려해야 함을 시사해 준다.

중심 단어: IgG4 연관 질환; 폐 침범; 간질성 폐 질환

REFERENCES

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-1568.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984.
3. Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008;47:291-294.
4. Tanaka K, Nagata K, Tomii K, Imai Y. A case of isolated IgG4-related interstitial pneumonia: a new consideration for the cause of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Chest* 2012;142:228-230.
5. Wibmer T, Kropf-Sanchen C, Rüdiger S, et al. Isolated IgG4-related interstitial lung disease: unusual histological and radiological features of a pathologically proven case. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:22.
6. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:119-124.
7. Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004;53:770; author reply 770-771.
8. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812-1819.
9. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009;251:260-270.
10. Yoo JW, Roh JH, Lim CM, et al. Two cases of pulmonary involvement of immunoglobulin G4 related autoimmune disease. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:359-363.