

원발성 경화성 담관염과 면역글로블린4 연관 간담도 질환: 발병기전과 치료

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 소화기내과

송도선

Primary Sclerosing Cholangitis and IgG4-Related Hepatobiliary Disease: Pathogenesis and Therapeutics

Do Seon Song

Department of Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is chronic cholestatic disorder characterized by inflammation and fibrosis of intrahepatic and extrahepatic bile ducts. To date, no medical treatment has been proven to be of benefit. The cause and pathogenesis of PSC are unclear, although it is generally accepted that both genetic and environmental factors contribute to the development and progression of disease. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary diseases are part of multi-organ fibroinflammatory condition termed IgG4-related disease, and include IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) and IgG4-related hepatopathy. IgG4-SC needs to be discriminated from PSC, cholangiocarcinoma and other secondary sclerosing cholangitis. Treatments with high-dose corticosteroids lead to the rapid and consistent induction of disease remission. Genetic and immunological features of this IgG4-related disease have been identified recently. In this review, we address the diagnosis, pathogenesis and treatment of PSC and IgG4-related hepatobiliary disease.

서론

원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)는 담도와 담관세포의 염증성 손상으로 발생하는 담즙체성 질환이며, 아직까지 병인이 확실하게 밝혀지지 않았고, 효과적인 치료방법이 없어 간경변증으로 진행되는 경우가 흔하다. 면역글로블린4 연관 간담도 질환(IgG4-related hepatobiliary disease, IgG4-HBD)는 전신의 다양한 장기에 나타날 수 있는 IgG4 연관 질환(IgG4-related disease, IgG4-RD)이 간 혹은 담도계에 발현된 질환으로, IgG4 연관 경화성 담관염(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)과 IgG4 연관 간질환(IgG4-related hepatopathy)을 포함한다. IgG4-HBD도 정확한 원인과 병인이 밝혀지지 않았지만, 원발성 경화성 담관염 혹은 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC)과는 다른 발병기전을 가지는 별개의 질환으로 인식되고 있으며, IgG4-HBD는 스테로이드 치료에 반응이 좋다. 이에 비슷한 증상으로 발현되지만 다른 질환인 원발성 경화성 담관염과 IgG4-HBD의 발병기전과 진단, 치료에 대해 정리하고자 한다.

원발성 경화성 담관염(Primary sclerosing cholangitis, PSC)

1. 병태생리

원발성 경화성 담관염(Primary sclerosing cholangitis, PSC)은 담도의 만성적 염증과 섬유화를 특징으로 하는 담즙정체성 간 질환이다.^{1,2} 간내 혹은 간의 담도의 만성적인 염증 과정은 담도의 불규칙한 협착과 확장을 초래하고, 섬유화가 서서히 진행되어 간경변증 및 간부전을 일으키게 된다.

2. 역학

원발성 경화성 담관염은 100,000명 당 0-1.3명의 발생률, 100,000명당 0-16.2명의 유병률을 보이는 매우 드문 질환이다.³ 남녀비는 약 2:1이며, 평균 40세에 진단된다.^{3,4}

3. 진단

원발성 경화성 담관염의 진단은 6개월 이상 혈청 alkaline phosphatase의 상승과 함께, 내시경적 역행성 담췌관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 혹은 자기공명 췌담관 조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)에서 전형적인 담도 소견(담도의 불규칙한 다발성 협착과 확장)을 보일 경우 진단할 수 있다.^{1,2} 경화성 담관염을 일으킬 수 있는 다른 원인을 배제해야 하며, 이차성 경화성 담관염을 일으킬 수 있는 질환은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. 이차성 경화성 담관염의 원인⁵

Cause of Secondary Sclerosing Cholangitis	
Abdominal trauma	AIDS-related cholangiopathy
Amyloidosis	Cholangiocarcinoma
Choledocholithiasis	Eosinophilic cholangiopathy
Graft-versus-host disease	Hepatic inflammatory pseudotumor
Histiocytosis X	Iatrogenic biliary strictures
IgG4-associated cholangitis	Intraarterial chemotherapy
Ischemic cholangiopathy	Mast-cell cholangiopathy
Portal hypertensive biliopathy	Recurrent pyogenic cholangitis
Sarcoidosis	

원발성 경화성 담관염의 조직검사 소견은 periductal concentric (“onion-skin”) fibrosis가 특징적이지만 영상소견이 전형적이라면 진단을 위한 조직검사는 필요치 않다. 그러나 성인 원발성 경화성 담관염 환자의 5%는 췌담도조영술에서 담관은 정상이지만 조직검사서 변화를 보이는 아형(small-duct type)이고,⁶ 5%는 자가면역간염과 동반된 아형(overlap syndrome)⁷이기 때문에, 두 아형의 감별진단을 위해서는 조직검사가 필요하다.

원발성 경화성 담관염 환자의 60-80%는 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)을 동반하고 크론병보다는 궤양성 대장염이 더 많은 비율을 차지하고 있다(86-88%).⁸⁻¹⁰ 따라서 원발성 경화성 담관염이 진단된 환

자는 대장내시경을 통해 염증성 장질환의 동반 유무를 검사해야 한다.

4. 발병 원인

원발성 경화성 담관염은 유전적 요인과 환경적 요인이 담도 내 담관세포의 손상을 일으키면서 염증 반응과 섬유화를 일으키는 것으로 알려져 있지만, 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.⁵

1) 유전적 요인

원발성 경화성 담관염 환자의 형제는 원발성 경화성 담관염을 가질 위험성이 9.1배 높아진다는 연구 결과가 있고, 이는 발병에 유전적 요인이 관여한다는 중요한 증거이다.¹¹ 최근에 전장유전체연관분석연구(genome-wide association study)를 통해 원발성 경화성 담관염의 발생과 연관이 높은 유전자 변이들이 발견되었다.¹²⁻¹⁴

2) 면역학적 요인

원발성 경화성 담관염과 연관된 유전자 변이에는 interleukin (IL)-2와 IL-2 수용체 유전자의 변이를 포함한다. 원발성 경화성 담관염 환자에서 IL-2의 발현 감소, T세포의 반응 감소 및 T세포에 IL-2 수용체의 발현이 감소되어 질환의 발생에 면역반응이 관여함을 알 수 있다.¹⁵

장간막 임파선의 T세포는 표면에 케모카인 수용체인 CCR9과 $\alpha 4\beta 7$ 을 발현하고 CCR9은 CCL25와 $\alpha 4\beta 7$ 은 mucosal addressin-cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1)과 결합하게 된다. CCL25와 MAdCAM-1은 장관내 내피세포에 국한되어 존재하지만 원발성 경화성 담관염 환자는 간내 내피세포에 이상발현이 되고 CCR9과 $\alpha 4\beta 7$ 을 표면에 가진 T세포가 간으로 이동하여 결합하면 면역반응을 일으켜 간손상을 일으킨다.

3) 미생물총(Microbiota)

염증성 장질환과 깊은 연관성이 있다는 점에서 장내 세균총과 원발성 경화성 담관염 발생의 연관성에 대해 많은 연구가 이뤄졌다. 소장세균과다증식 동물 모델에서 원발성 경화성 담관염과 비슷한 담도 협착과 확장이 발생되었고,^{16,17} 세균에 의해 만들어지는 N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine을 직장으로 주입한 동물 모델에서도 원발성 경화성 담관염과 비슷한 담도 손상과 변화가 발생하였다.¹⁸ 또한 원발성 경화성 담관염 환자는 염증성 장질환 환자 및 정상인과 구분되는 장내 세균총을 가지고 있어,^{19,20} 장내 세균총의 변화가 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.

원발성 경화성 담관염의 발생과 연관이 있는 유전자 변이 중에는 Fucosyl transferase 2 (FUT-2)의 변이가 있다. FUT-2의 변이는 Proteobacteria를 감소시키고 Firmicutes를 증가시키는 등 담도 내의 세균 조성을 변화시키는 것으로 알려져,^{20,21} 담관 내 미생물총의 변화 역시 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

4) 담관세포

Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)와 같은 외부 자극에 대해 담관세포는 염증성 cytokine을 합성, 분비하여 T세포, 대식세포, 호중구, 자연살해세포 등과 같은 면역세포를 활성화시켜 면역반응을 일으킨다.²² 또한 노쇠한 담관세포는 다양한 cytokine을 분비하여 염증성 반응을 강화시킨다.²³ 이와 같이 원발성 경화성 담관염의 발생 과정에서 담관세포는 외부 자극에 의해 손상을 받기만 하지 않고 주도적 역할을 하기도 한다.

5. 치료

1) Ursodeoxycholic Acid (UDCA)

UDCA는 내인성 담즙산의 3%를 차지하는 물질로 원발성 담즙성 담관염의 치료에 이용되고 있으며, 원발성 경화성 담관염의 치료에서도 UDCA에 대한 연구가 다양하게 이뤄졌다.

Lindor 등이 UDCA 13-15 mg/kg의 용량을 사용한 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 혈청 내 효소 수치는 감소되었지만 사망률의 감소는 보이지 못했다.²⁴ UDCA 17-23 mg/kg의 용량을 사용한 스칸디나비아 연구는 가장 많은 환자를 대상으로(n = 219) 연구가 이뤄졌고, 생존률을 향상시키는 경향은 보였지만 통계적 유의성은 보이지 않았다.²⁵ 이후 UDCA 28-30 mg/kg의 고용량으로 이뤄진 연구에서는 오히려 치료군에서 사망률 및 이식률이 더 높게 나타났다(약 2.3배).²⁶ 이처럼 UDCA는 사망률의 감소를 보이지 못하고 고용량에서는 오히려 위험성이 높아지기 때문에 미국 간학회 가이드라인(2010년)에서는 UDCA 치료를 권장하지 않고, 최근 Tabibian과 Lindor는 UDCA 17-23 mg/kg의 용량을 사용하는 알고리즘을 제시하기도 하였지만²⁷ 추가 연구를 통해 확인이 필요하겠다.

2) 면역억제제

원발성 경화성 담관염의 발병에 면역 기전이 작용하기 때문에 면역억제제의 사용에 관한 연구가 있었으나, 효과를 보이지 못했으며,²⁸⁻³² 자가면역 간염의 특성을 같이 보이는 overlap syndrome에서만 corticosteroid의 치료가 권장된다.^{1,2}

3) Obeticholic acid (OCA)

OCA는 내인성 담즙산인 chenodeoxycholic acid (CDCA)의 반합성 유사체로 farnesoid X receptor (FXR)를 CDCA보다 100배 강하게 활성화시키는 ligand이다. FXR의 활성화는 간세포에서 담즙으로 담즙산을 배출시키고, 콜레스테롤에서 담즙산의 합성을 억제하고, 간세포 안으로 담즙산의 흡수를 억제시킨다. 동물실험에서 OCA는 항섬유화 효과가 있었고,³³ 원발성 담즙성 담관염 환자에서 효과를 보여^{34,35} 미국 FDA의 승인을 받았다. 현재 원발성 경화성 담관염에서 OCA의 치료는 임상연구 중에 있다(ClinicalTrials.gov number NCT02177136).

4) Loxl Oxidase-Like 2 (Loxl2) inhibitor

Loxl2는 콜라겐 섬유의 교차결합(cross linking)을 촉진하여 세포외 기질(extracellular matrix) 합성과 보수(repair)에 중요한 역할을 한다. 원발성 경화성 담관염의 동물 모델로 이용되는 Mdr2(-/-) mice에서 Loxl2의 증가를 발견하였으며,³⁶ Loxl2가 다른 원인의 간질환에서도 간섬유화에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀져 현재 Loxl2의 monoclonal antibody인 simtuzumab이 원발성 경화성 담관염의 치료로 임상연구 중에 있다(NCT01672853).

5) Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitor

ASBT는 회장 장세포(enterocyte)의 내강 쪽에 위치해서 담즙산의 흡수에 관여한다. ASBT 억제제는 회장에서 독성 담즙산의 흡수를 억제하여 담도 상피세포가 독성 담즙산에 노출되는 것을 줄여줄 수 있다. 동물 모델에서 ASBT 치료는 섬유화 관련 유전자의 발현 감소, 항염증 및 항섬유화 관련 유전자의 발현 증가와 함께 간조직 내 염증과 섬유화 소견의 호전을 보여,³⁷ 현재 원발성 경화성 담관염 환자에서 임상연구가 진행 중에 있다(NCT02061540).

6) Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α agonists

PPAR α 는 multidrug resistance 3 (MDR3) 유전자의 발현을 증가시키고 소담도에 P-glycoprotein의 농도를 높여 준다. P-glycoprotein은 담즙 내 인지질의 농도를 높이고 인지질은 독성 담즙산과 함께 micelles을 만들어 독성 담즙산에 의한 담도 손상을 막아준다. PPAR α 억제제인 fibrate는 UDCA치료에 효과가 없는 원발성 담즙성 담관염에서 치료 효과를 보였다.^{38,39} 원발성 경화성 담관염에서도 fibrate를 사용하여 간 효소 수치와 증상의 감소를 보인 후향적 연구들이 있었고,^{40,41} 최근에 소규모 전향적 연구에서도 생화학적 지표의 개선을 보여주었다.⁴²

7) Vascular adhesion protein (VAP) 1 inhibitor

CCL25와 MAdCAM-1은 장관 내피세포에서만 발현되어야 하지만 간에 이상 발현이 될 경우 장관에 작용해야 할 T세포가 간에서 염증 반응을 일으킬 수 있다 (gut lymphocyte homing). 간에서 이러한 염증 반응이 일어날 때 간 내 내피세포에 VAP-1의 발현이 증가되고 VAP-1은 T세포의 recruitment에 관여하게 된다. 현재 VAP-1의 monoclonal antibody인 BTT1023이 원발성 경화성 담관염 환자에서 임상연구 중에 있다(NCT02239211).

8) 항생제

장관의 변화된 미생물총이 문맥을 통해 간으로 이동하여 담관세포 손상을 일으킨다는 “leaky gut” 이론에 따라 항생제를 치료에 이용하는 연구들이 이뤄졌다. 핀란드에서 이뤄진 무작위 대조군 연구에서는 metronidazole과 UDCA 병합치료를 한 군에서 UDCA 단독 치료에 비해 생화학적 지표, Mayo risk score, 조직학적 소견이 의미있게 개선됐다.⁴³ Tabibian 등은 vancomycin 또는 metronidazole 치료가 생화학적 지표와 Mayo risk score가 호전됨을 보였다.⁴⁴ 하지만 rifaximin을 이용한 연구에서는 치료 효과를 보이지 못했다.⁴⁵

9) 내시경적 치료

원발성 경화성 담관염은 질병 경과 중 약 10-50% 환자에서 총담관 ≤ 1.5 mm 혹은 간내 담도(우측과 좌측 합류지점에서 2 cm 이내) ≤ 1.0 mm 로 정의되는 dominant stricture가 발생된다.¹ 유럽 간학회 가이드라인에서는 ① 황달, 담관염, 소양감 등이 점차 악화될 경우, ② 담즙정체성 효소 수치의 빠른 상승, ③ 새로 발생한 dominant stricture 혹은 기존 dominant stricture의 진행 등과 같은 경우에는 ERCP를 시행하고 담관 내에서 검체(brush cytology 혹은 endobiliary biopsy) 채취를 할 것을 권장하고 있다.⁴⁶

면역글로불린4 연관 간담도 질환(IgG4-related hepatobiliary disease)

1. 병태생리

IgG4 연관 질환(IgG4-related disease, IgG4-RD)은 다양한 장기에 섬유화 염증을 일으키는 질환이며, IgG4 연관 간담도 질환(IgG4-related hepatobiliary disease, IgG4-HBD)은 간과 담도계를 침범한 IgG4-RD의 일부이다.

2. 역학

남녀 비는 4:1로 남자에서 흔하게 발생하며, 60대가 호발연령이다.^{47,48} 일본에서 이뤄진 연구에 따르면 2011년에 IgG4 연관 자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)의 발생률은 100,000명 당 1.4명이며, 유병률은

100,000명 당 4.6명이었다.⁴⁹ AIP 환자의 약 74%는 IgG4 연관 경화성 담관염(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)를 동반하는 반면, IgG4-SC만 보이는 환자는 8%에 불과하다.⁴⁸ IgG4 연관 간질환(IgG4-related hepatopathy)은 소규모의 증례 위주로만 보고되어 유병률이 알려져 있지 않다.

3. 임상양상

IgG4-SC 환자는 대부분 폐쇄성 황달이 증상으로 나타난다. IgG4-RD가 가장 흔하게 발생하는 장기는 췌장이며(60%),⁴⁷ IgG4 연관 자가면역 췌장염에서는 췌장 내 담관도 같이 손상을 받아 IgG4-SC를 동반하는 경우가 많다. 따라서 IgG4-SC는 근위부의 협착을 보이는 경우보다는 췌장염을 동반한 원위부 담관의 협착을 보이는 경우가 더 흔하다.⁴⁷

약 20%의 환자들은 기관지 천식, 아토피, 만성 부비동염, 약물 알러지 등과 같은 알러지 질환의 과거력을 가지며, 약 15%의 환자에서 하시모토 갑상선염을 동반한다.⁵⁰

혈청 IgG4는 65-80%의 환자에서 증가되어 있으나(> 140 mg/dL),^{48,51} IgG4는 다른 염증성 질환, 자가면역 질환 환자의 5-25%에서도 증가되어 있고, 건강한 사람에서도 5%에서는 증가될 수 있다.⁵²

IgG4-RD의 간내 질환은 염증성 가성종양(inflammatory pseudotumor)의 형태를 보일 수 있으며, 원발성 간종양과 감별이 필요하다.⁵³ 일부 환자에서는 IgG4 연관 자가면역성 간염의 형태로 나타나는 경우도 있다.⁵⁴

4. 진단

IgG4-SC의 진단에는 HISORt 기준이 가장 많이 이용되고 있다. HISORt 기준은 자가면역성 췌장염의 진단을 목적으로 만들어진 것이지만 IgG4-SC까지 확장된 기준으로 병리검사(histology), 영상검사(imaging), 혈청 IgG4(serology), 타기관 침범여부(other organ involvement), 치료에 대한 반응(response to steroid therapy)를 포함하고 있다(Table 2).⁴⁸ 일본 연구자들에 의해 만들어진 진단기준도 자주 쓰이는 기준이며, HISORt 기준과 약간의 차이만 있을 뿐 병리검사, 영상검사, 혈청 검사, 타기관 침범을 종합해 진단하는 방법은 유사하다(Table 3).⁵⁵

감별해야 할 질환으로는 원발성 경화성 담관염, 이차성 경화성 담관염, 담관암, 췌장암 등이 있다.

Table 2. HISORt Criteria for IgG4-SC⁴⁸

Feature	Characteristics
Histology of bile duct	Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis on resection specimens lymphoplasmacytic infiltrate with >10 IgG4-positive cells/hpf within and around bile ducts with associated obliterative phlebitis and storiform fibrosis)
Imaging of bile duct	One or more strictures involving intrahepatic, proximal extrahepatic, or intrapancreatic bile ducts Fleeting/migrating biliary strictures
Serology	Increased levels of serum IgG4
Other organ involvement	Pancreas: classic features of AIP on imaging or histology; suggestive pancreatic imaging findings: focal pancreatic mass/enlargement without pancreatic duct dilatation, multiple pancreatic masses, focal pancreatic duct stricture without upstream dilatation, pancreatic atrophy Retroperitoneal fibrosis Renal lesions: single or multiple parenchymal low-attenuation lesions (round, wedge-shaped, or diffuse patchy) Salivary/lacrimal gland enlargement
Response to steroid therapy	Normalization of liver enzyme levels or resolution of stricture

Table 3. Japanese clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis⁵⁵

Diagnostic items
(1) Biliary tract imaging reveals diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the thickening of bile duct wall
(2) Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl)
(3) Coexistence of autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis
(4) Histopathological examination shows: <ul style="list-style-type: none"> a. Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis b. Infiltration of IgG4-positive plasma cells:≥ 10 IgG4-positive plasma cells/HPF c. Storiform fibrosis d. Obliterative phlebitis
Option: effectiveness of steroid therapy
A specialized facility, in which detailed examinations such as endoscopic biliary biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) can be administered, may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or biliary cancers have been ruled out.
Diagnosis
Definite diagnosis <ul style="list-style-type: none"> (1) + (3) (1) + (2) + (4) a, b (4) a, b, c (4) a, b, d
Probable diagnosis <ul style="list-style-type: none"> (1) + (2) + option
Possible diagnosis <ul style="list-style-type: none"> (1) + (2)
It is necessary to exclude PSC, malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers, and secondary sclerosing cholangitis caused by the diseases with obvious pathogenesis. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, a patient must not be treated with facile steroid therapy but should be referred to a specialized medical facility

5. 발병 원인

1) 유전적 요인

일본 연구에서는 HLA-DRB1*0405 와 HLA-DQB1*0401의 haplotype이 자가면역성 췌장염에서 높은 빈도로 보였고,⁵⁶ 한국의 연구에서는 HLA-DQB1*57의 변이가 자가면역성 췌장염의 재발 빈도를 높인다는 연구가 있었다.⁵⁷ HLA와 관계 없이 cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA 4), tumor necrosis factor (TNF) α , Fc receptor-like 3 (FCRL3), trypsin 1 (PRSS1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 유전자에 발생한 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphism)이 IgG4-RD의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다.⁵⁸

2) Immunoglobulin G4 (IgG4)

IgG4-RD에서는 IgG4의 조직 내 침윤이 특징적 소견으로 IgG4가 발병에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. IgG4는 IgG의 4가지 subclass 중에서 가장 적은 양을 차지한다(3 - 6%). IgG4 항체는 보체계를 활성화시키는 능력이 작고, Fc 수용체에 결합하는 능력도 낮아 염증반응을 일으키지 못한다.^{58,59} 반면에 다른 IgG 분자의 Fc 부위에 결합하여 항염증 작용을 일으킨다.⁵² 따라서 IgG4-RD에서 IgG4는 과도한 면역반응을 감소시키기 위해 2차적으로 증가된 것으로 생각된다.

3) T 세포

IgG4-SC에서는 T-helper (Th) 2 림프구와 조절 T 세포(Regulatory T cells, T_{reg})이 활성화된다. 혈액과 담즙에서 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 Th2 cytokine이 증가되고,⁶⁰ follicular helper T (T_{fh}) 세포가 활성화되어 B세포의 증식과 분화에 중요한 역할을 하는 IL-21을 분비해 IgG4를 만드는 B 세포의 증식이 일어난다.⁶¹

다른 자가면역질환들에서 T_{reg}이 억제되어 있는 반면에 IgG4-RD에서는 T_{reg}이 활성화되어 있다. 활성화된 T_{reg}은 IL-10와 transforming growth factor (TGF)- β 를 분비하고, IL-10은 IgG4를 분비하는 B세포를 활성화시키고, TGF- β 는 섬유화에 중요한 역할을 하게된다.^{52,58}

4) 케모카인과 케모카인 수용체

IgG4-SC에서는 담관의 상피세포와 내피세포에는 CCL-1이 발현이 증가되어 있고, CCL-1에 결합하는 CCR-8 양성 림프구가 담관 내에 증가되어 염증반응을 일으킨다.⁶²

5) B세포

IgG4-SC에서는 IgG4 기억 B 세포(memory B cell)과 형질아세포(plasmablast)가 증가되어 있다.^{52,63}

6. 치료

International consensus guidance에서는 30 - 40 mg의 prednisolone 치료를 4주간 유지하고 치료 반응에 따라 감량하도록 권장한다.⁶⁴ Corticosteroid에 반응이 없어 용량을 줄일 수 없는 환자에서는 steroid-sparing을 위해 azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate, tacrolimus, cyclophosphamide 등과 같은 약제들을 사용해볼 수 있다. 그리고 재발의 위험성이 높은 환자(높은 IgG4 농도, 근위부 담관 침범, 이전 재발 과거력)에서는 낮은 용량의 스테로이드 혹은 다른 면역억제제를 사용하여 유지요법을 하도록 권장하고 있다.⁶⁴

약 30-50%의 환자는 스테로이드를 줄이는 과정이나 중단된 후에 재발을 하게 된다.⁶⁵ 재발한 환자에서는 다시 고용량의 스테로이드를 사용하여 관해유도를 한다. 재발한 환자 혹은 스테로이드에 효과가 적은 환자를 대상으로 rituximab을 사용한 연구에서 높은 관해유도율을 보여^{66,67} rituximab이 steroid 저항성 환자의 좋은 치료 방법이 될 수 있겠다.

결론

원발성 경화성 담관염의 정확한 병인은 아직 밝혀지지 않았고, 질환의 진행을 억제할 수 있는 효과적인 치료가 아직 없다. 하지만 최근 여러 연구들을 통해 원발성 경화성 담관염 발병과 연관성이 높은 요인들(유전적 요인 및 환경적 요인)이 밝혀졌고, 다양한 약제들의 임상연구가 진행되고 있어 결과를 기대해본다.

IgG4-HBD는 간 또는 담도 조직에 IgG4 침윤을 특징으로 하는 질환이며, IgG4를 분비하는 다양한 면역기전이 관여한다. 하지만 IgG4-HBD에서 IgG4의 정확한 역할에 대한 연구가 필요하고, 치료는 전문가들의 합의에 따른 가이드만 있어 이에 대한 무작위 대조연구 혹은 다기관 코호트 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
3. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-1188.
4. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:1590-1599.
5. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-1170.
6. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
7. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
8. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
9. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-877.
10. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
11. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:939-943.
12. Ellinghaus D, Folseraas T, Holm K, Ellinghaus E, Melum E, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4. *Hepatology* 2013;58:1074-1083.
13. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010;138:1102-1111.
14. Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet* 2013;45:670-675.
15. Bo X, Broome U, Remberger M, Sumitran-Holgersson S. Tumour necrosis factor alpha impairs function of liver derived T lymphocytes and natural killer cells in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001;49:131-141.
16. Lichtman SN, Keku J, Clark RL, Schwab JH, Sartor RB. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology* 1991;13:766-772.
17. Lichtman SN, Wang J, Clark RL. A microcholangiographic study of liver disease models in rats. *Acad Radiol* 1995;2:515-521.
18. Yamada S, Ishii M, Liang LS, Yamamoto T, Toyota T. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994;29:631-636.
19. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65:1681-1689.
20. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, Nygard S, Vesterhus M, Hoivik ML, et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017;66:611-619.
21. Folseraas T, Melum E, Rausch P, Juran BD, Ellinghaus E, Shiryaev A, et al. Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci. *J Hepatol* 2012;57:366-375.
22. O'Hara SP, Tabibian JH, Splinter PL, LaRusso NF. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease. *J Hepatol* 2013;58:575-582.
23. Tabibian JH, O'Hara SP, Splinter PL, Trussoni CE, LaRusso NF. Cholangiocyte senescence by way of N-ras activation is a characteristic of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;59:2263-2275.

24. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-695.
25. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464-1472.
26. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
27. Tabibian JH, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?). *Hepatology* 2014;60:785-788.
28. Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med* 1999;131:943-946.
29. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:494-499.
30. Talwalkar JA, Gossard AA, Keach JC, Jorgensen RA, Petz JL, Lindor RN. Tacrolimus for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2007;27:451-453.
31. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL, Beaver SJ, Zinsmeister AR. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988;95:1036-1042.
32. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:522-526.
33. Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, et al. A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloproteinase expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:584-595.
34. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751-761.e758.
35. Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:920-928.
36. Nakken KE, Nygard S, Haaland T, Berge KE, Arnkvaern K, Odegaard A, et al. Multiple inflammatory-, tissue remodelling- and fibrosis genes are differentially transcribed in the livers of Abcb4 (-/-) mice harbouring chronic cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1245-1255.
37. Miethke AG, Zhang W, Simmons J, Taylor AE, Shi T, Shanmukhappa SK, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice. *Hepatology* 2016;63:512-523.
38. Takeuchi Y, Ikeda F, Fujioka S, Takaki T, Osawa T, Yasunaka T, et al. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1395-1401.
39. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HL, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:283-293.
40. Kurihara T, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K, Kamatani N. Efficacy of bezafibrate in a patient with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2003;38:300-301.
41. Mizuno S, Hirano K, Tada M, Yamamoto K, Yashima Y, Yagioka H, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2010;45:758-762.
42. Mizuno S, Hirano K, Isayama H, Watanabe T, Yamamoto N, Nakai Y, et al. Prospective study of bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:766-770.
43. Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H, Nuutinen H, Taavitsainen M, Pikkarainen P, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004;40:1379-1386.
44. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:604-612.

45. Tabibian JH, Gossard A, El-Youssef M, Eaton JE, Petz J, Jorgensen R, et al. Prospective Clinical Trial of Rifaximin Therapy for Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Ther* 2017;24:e56-e63.
46. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. LID - S0168-8278(17)30108-3 [pii] LID - 10.1016/j.jhep.2017.02.013 [doi].
47. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e680.
48. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-715.
49. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015;44:535-539.
50. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1052-1057.
51. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-948.
52. Culver EL, Chapman RW. IgG4-related hepatobiliary disease: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:601-612.
53. Joshi D, Webster GJ. Biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1251-1261.
54. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:222-231.
55. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:536-542.
56. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-1269.
57. Park DH, Kim MH, Oh HB, Kwon OJ, Choi YJ, Lee SS, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134:440-446.
58. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016;51:295-312.
59. 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.
60. 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;45:1538-1546.
61. Ettinger R, Kuchen S, Lipsky PE. Interleukin 21 as a target of intervention in autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl 3:iii83-86.
62. Zen Y, Liberal R, Nakanuma Y, Heaton N, Portmann B. Possible involvement of CCL1-CCR8 interaction in lymphocytic recruitment in IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;59:1059-1064.
63. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:679-687.
64. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688-1699.
65. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51.
66. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:1755-1762.
67. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171-1177.