

자가면역 췌장염의 임상특징

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

김미진 · 오초롱 · 이규택

Clinical Characteristics of Autoimmune Pancreatitis

Mi Jin Kim, M.D., Cho Rong Oh, M.D., and Kyu Taek Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Korean autoimmune pancreatitis (AIP) criteria 2007 was aimed to diagnose the wide spectrum of AIP with high sensitivity. The most crucial issue when caring for patients with suspected AIP is to differentiate AIP from pancreatic cancer. Pancreatic cancer can be distinguished from AIP by pancreatic imaging, measurement of serum IgG4 levels, endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration and trucut biopsy, and steroid trial. Autoimmune pancreatitis is a rare systemic fibroinflammatory disease which can affect not only the pancreas, but also a variety of organs such as the bile ducts, salivary glands, retroperitoneum, and lymph nodes. Organs affected by AIP have a lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4-positive cells. This inflammatory process responds dramatically to oral steroid therapy. Granulocytic epithelial lesion (GEL) positive AIP patients differ from GEL negative AIP patients in clinical features such as equal gender ratio, younger mean age, no increase in serum IgG4, no association with extrapancreatic involvement, no relapse, and frequent association with inflammatory bowel disease. Further investigation is needed to clarify the pathogenic mechanisms including more definite serological markers for these two entities. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:276-284**)

Key Words: Autoimmune pancreatitis; Pancreatic cancer; Cholangitis, Sclerosing; Granulocytic epithelial lesion

서론

1995년 Yoshida 등¹이 폐쇄성 황달을 보인 68세 환자에서 췌장의 전반적인 종대와 불규칙하게 좁아진 췌관 소견 및 증가된 혈청 감마글로불린과 자가면역항체 수치를 보이며, 스테로이드 치료에 효과적인 반응을 보인 질환을 자가면역 췌장염으로 처음 소개하였다. 자가면역 췌장염은 자가면역 기전에 의해 유발되는 특이한 만성췌장염의 한 형태로서 영상검사, 실험실검사, 조직 및 임상 소견에서 다른 만성췌장

염과 구별되는 특징적인 양상을 보인다.^{2,3} 아직까지 전 세계적으로 공통된 진단기준이 없는 상태로서, 2002년 일본에서 자가면역 췌장염의 진단기준을 가장 먼저 발표하였고 우리나라도 2007년에 대한췌담도학회에서(Table 1) 진단기준을 제정하였다.⁴ 우리나라의 진단기준은 짧은 기간이지만 그동안 축적된 지식을 기반으로 임상에서 자가면역 췌장염의 진단을 수월하게 하고 가능한 한 진단율을 높이는 방향으로 만들어졌다. 진단기준은 각 나라별로 차이가 있는데 이를 잘 살펴보면 그 나라에서 자가면역 췌장염을 어떻게

연락처: 이규택, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과
Tel: (02) 3410-3409, Fax: (02) 3410-6983
E-mail: happymap@skku.edu

Correspondence to: Kyu Taek Lee, M.D.
Departments of Internal Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University College of Medicine, 50, Irwon-
dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983
E-mail: happymap@skku.edu

Table 1. Korean Criteria for Autoimmune Pancreatitis (Korean Pancreatobiliary Association, 2007)

Definite diagnosis: Criterion I together with any of criterion II to IV
Criterion I. Imaging (Both required)
1. Imaging (CT or MRI) of pancreatic parenchyma; Diffusely/segmentally/focally enlarged gland, occasionally with mass and/or hypoattenuation rim
2. Imaging (ERCP or MRCP) of pancreaticobiliary ducts; Diffuse/segmental/focal pancreatic ductal narrowing, often with the stenosis of bile duct
Criterion II. Serology (One required)
1. Elevated level of serum IgG or IgG4
2. Detected autoantibodies
Criterion III. Histopathology of pancreatic/extrapancreatic Lesions (One required)
1. Lymphoplasmacytic infiltration & fibrosis, often with obliterative phlebitis
2. Presence of abundant (>10 cells/HPF) IgG4-positive plasma cells
Criterion IV. Response to steroids
1. Resolution/marked improvement of pancreatic/extrapancreatic lesion with steroid therapy
Probable diagnosis: Criterion V or VI
Criterion V.
1. Unexplained pancreatic disease but only with characteristic pancreatic histology
Criterion VI. (Both required)
1. Other organ involvement and/or serologic abnormalities
2. Various atypical pancreatic imaging suggesting chronic pancreatitis with negative workup for known etiologies

이해하고 임상에서 응용하고 있는 지를 알 수 있다.

임상에서 가장 중요하고 어려운 점은 췌장암과의 감별 진단이다.⁵ 자가면역 췌장염은 불규칙한 주췌관의 협착이 주로 관찰되는데, 이는 림프형질세포(lymphoplasmocytic cells)로 구성된 경화성 췌장염이 주췌관 주변에 염증을 일으켜 주췌관을 압박함으로써 발생한다. 이런 협착은 임상에서 췌장암과 구분하기 힘들고 유사한 증상을 보이기에 췌장암과의 주의 깊은 감별이 필요하다.

또한, 자가면역 췌장염은 췌장에 섬유화 염증을 일으킬 뿐 아니라, 전신을 침범하여 담관, 침샘, 후복막, 임파선, 갑상선, 신장, 폐, 간, 전립선 등에도 섬유화 염증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있는데, 특히, 담관을 침범하는 경우에는 원발 경화성 담관염과의 감별이 중요하다. 췌장 외 타장기 침범에는 면역글로불린인 IgG4가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁹

최근에는 전문가들 사이에 자가면역 췌장염에 대한 활발한 논의가 진행되면서, 조직소견을 기준으로 자가면역 췌장염을 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)와 idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) 두 군으로 구분할 수 있다는 의견이 제시되고 있다.^{10,11} 하나의 질병을 두 군으로 분류할 때는 단지 조직적인 차이뿐 아니라 임상적 특징에 차이가 있기 때문인데, 이에 대한 연구들도 수는 적지만 보고되고 있어 관심을 가질 필요가 있다. 이러한 자가면역 췌장염의 임상적 특징들을 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 우리나라 진단기준의 특징

우리나라와 일본의 진단기준에 가장 기본적인 것은 영상 소견으로, 이는 임상에서 환자를 직접 대하는 의사가 자가면역 췌장염을 먼저 의심하고 진단할 수 있도록 만들어졌다 (Table 1).^{4,12} 이에 반해, 유럽이나 미국에서는 자가면역 췌장염의 연구가 절제된 췌장조직을 기반으로 하여 이뤄졌기 때문에 조직소견에 근거를 두어 진단기준을 만들어졌다.¹³

췌관의 협착을 진단하는데 있어서 일본의 경우는 ERCP를 이용해서만 진단할 수 있도록 한 반면에, 우리나라의 경우 ERCP나 MRCP 중 편하게 이용할 수 있는 영상진단으로 가능하도록 하고 있다. ERCP가 MRCP에 비하여 췌관의 미세하고 작은 변화를 관찰하는데 우월하지만, MRCP로도 이런 변화를 보는게 어느 정도 가능할 경우에는 굳이 ERCP 검사를 하지 않고도 MRCP만으로 진단하여 임상에서 편의성을 높이도록 한 것이다.^{14,15}

영상소견에서 자가면역 췌장염이 의심되나, 혈청검사에서 이를 뒷받침하는 소견이 없을 때 일본의 경우에는 필수적으로 조직소견을 얻어야만 진단할 수 있으나, 우리나라의 경우에는 췌장암과 감별이 안되는 경우를 제외하고는 조직소견 없이 경구용 스테로이드 복용 후에 이에 대한 반응을 확인함으로써 진단할 수 있도록 하였다. 자가면역 췌장염의 임상 특징 중 가장 뚜렷한 것이 스테로이드에 극적인 반응을 나타내는 것으로, 이에겐 불편한 증상의 소실과 영상소

견의 뚜렷한 개선 및 혈청검사 소견의 정상화가 모두 포함된다.^{16,17} 처음 진단 당시 자가면역 췌장염을 감별진단에 고려하지 않고 췌장암으로 오인하여 수술한 경우에는 적절한 영상소견과 혈액소견을 구할 수 없는데, 이때 수술해서 얻은 조직소견만으로도 서구처럼 진단할 수 있고, 췌장의 타장기를 침범하는 질환의 특성을 진단기준에 반영하도록 하였다.¹⁸ 2007년도에 진단기준이 만들어지고 3년이 지나는 동안 새로운 지식과 이해의 증진이 있어서, 이에 맞춰서 추가적인 보완이 필요하다. 진단기준을 만든 목적이 이 질환을 정확히 진단하여 경구용 스테로이드로 치료할 수 있는 췌장 질환을 췌장암으로 오인하여 췌십이지장 절제술과 같은 부담이 큰 수술받는 것을 피하도록 하는 것임을 고려할 때, 각 나라 고유의 진단기준만을 고집해서는 안되고 서로의 장점과 축적된 자료를 참조하여 보다 임상에서 유용한 진단기준을 만들도록 해야 한다.

2. 췌장암과의 감별진단

환자를 보는 임상 의들에게 자가면역 췌장염을 진단하는데 가장 중요한 것은 췌장암과의 감별진단이다. 자가면역 췌장염의 경우, 폐쇄성 황달을 주소로 내원하는 경우가 많으며 고령에서 발생하고 당뇨병이 새로 병발하며 일부에서는 체중감소도 나타나므로 임상양상이 췌장암과 유사하다.^{10,19} 임상 의가 자가면역 췌장염이 이러한 양상으로 나타날 수 있다는 인식이 부족한 상태로 환자를 본다면, 췌십이지장 절제술과 같은 큰 수술을 시행한 후에야 진단이 가능할 수 있다. 실제로 우리나라에서도 자가면역성 췌장염의 개념이 부재했던 2001년까지는 췌장암이 의심되어 수술했으나 수술 후에 염증으로 진단된 경우 중에 이에 해당되는 경우가 상당수 있다. 임상 의가 자가면역 췌장염을 잘 진단할 수 있다면, 환자는 불필요한 큰 수술을 피할 수 있을 뿐만 아니라 경구 스테로이드 치료로 극적인 호전을 볼 수 있게 이에 대한 관심과 진단을 위한 노력이 필요하다.

1) 임상증상

가장 흔하고 중요한 증상은 통증이 없는 황달로서 보고에 따라 65-86%에서 관찰된다. 황달은 대부분 복통을 동반하지 않아서 심한 복통을 호소하는 경우는 드물고 1/3 정도에서 복부 불쾌감이나 체중감소를 호소한다. 폐쇄성 황달은 담도의 협착과 췌장의 국소적 종괴나 미만성 종괴와 동반되는 경우가 많아서 췌장암이나 담도암으로 오인하기 쉽다. 또한, 당뇨병이 새롭게 발견되거나 기존 당뇨병의 악화 혹은 지방변이 반수에서 관찰된다. 다른 만성췌장염과는 달리 전형적인 심한 복통이나 급성췌장염의 병발은 드물다.¹²

2) 영상소견

자가면역 췌장염이 미만성으로 나타나지 않고 췌장 두부에 국소적인 종괴를 보이거나 종물을 이루는 형태(mass forming type)로 발현하면 췌장암과의 감별이 어렵다. 췌관조영술에서 췌장암은 췌관을 감싸거나 막아서 췌관의 갑작스런 절단이나 국소적인 협착을 보이는데, 협착이 있는 상부쪽으로는 췌액이 배액되지 않아 심한 확장을 보이는 것이 일반적 소견이다.²⁰ 이에 반해서, 자가면역 췌장염에서는 주췌관의 불규칙한 협착이 여러 곳에서 관찰되나, 그 협착의 상부는 췌관의 확장이 거의 없거나 경미한 확장이 있는 것이 췌관조영술에서의 감별점이다.²¹ 따라서 췌장암과 자가면역 췌장염과의 감별이 필요할 때는 ERCP나 MRCP를 이용하여 췌관조영을 얻어야 한다. 췌장주변의 림프절 종괴와 혈관침범은 양 군에서 모두 나타날 수 있으나, 신장병변이나 후복막 섬유화증을 동반하면 자가면역 췌장염을 더 시사하는 소견이다.^{22,23}

3) 혈액 검사

췌장암 환자에서 특이적으로 증가하는 것으로 알려진 혈청 CA 19-9의 측정은 자가면역 췌장염 환자에서도 증가되어 있는 경우가 많아서 감별하는데 큰 도움이 되지 않는다. 자가면역 췌장염의 혈청학적 진단에서 현재까지 알려진 표지자 중 가장 주목받고 있는 것은 IgG4로서, 이는 일반적으로 순환하고 있는 혈청 IgG 중 약 4%를 차지하고 있다. 자가면역 췌장염 환자의 경우에는 혈청 IgG4가 정상치의 10배 이상으로 증가(>140 mg/dL)함으로써 이 질환에 특이적으로 높은 발현율을 보이고 있다.^{24,25} 그러나, 췌장암 환자의 10% 정도에서도 정상보다 2배 정도 비특이적으로 상승할 수 있어 해석에 주의를 요한다.²⁶ 혈청 IgG4의 기준을 140 mg/dL로 했을 때 췌장암과의 감별에 있어서 민감도 76%, 특이도 93%였으나 양성 예측률은 36%로 낮았고, 기준을 280 mg/dL로 했을 때 특이도 99%, 양성 예측률은 75%로 증가했으나 민감도는 53%로 감소했다.²⁶

4) 경구 스테로이드에 대한 반응

우리나라와 미국의 자가면역 췌장염 진단기준에는 스테로이드 치료에 대한 반응여부가 포함되어 있다. 스테로이드 치료에 대한 반응여부는 임상증상의 호전, 혈청검사상에서 발견되었던 자가항체의 소실, 증가되었던 IgG와 IgG4 수치의 정상화, 비정상적인 췌장영상의 정상화로 판단할 수 있다. 일본의 진단기준에는 스테로이드 반응여부가 빠져있는데, 이는 췌장암과의 감별진단을 위해 스테로이드 반응여부를 관찰함으로써 췌장암의 진단 및 치료가 늦어지는 것과 스테로이드를 사용하면 췌장암에 의한 췌장의 종괴소견이 호전됨으로 이를 자가면역 췌장염으로 오진하는 것을 막기 위해

서이다. 그러나, 경구 스테로이드 치료에 대한 자가면역 췌장염의 반응은 종대되었던 췌장이 정상 크기로 돌아올 뿐만 아니라, 췌관조영을 해보면 췌관의 협착이 2주 정도의 스테로이드 치료로도 소실되어 정상 췌관의 모습을 보이는데 이는 췌장암에서는 관찰할 수 없는 소견이다.¹⁶ 또한, 자가면역 췌장염이 의심되는 췌관조영 소견을 보이는 경우 중 일부에서는 병의 활성도에 따라 혈청학적 지표나 조직소견에서 진단기준에 합당한 소견을 보이지 않는 경우가 있다. 이러한 경우에 스테로이드 반응여부가 포함되어 있지 않은 일본의 진단기준에 따르면 수술적 치료를 받아야만 한다. 반면 우리나라의 진단기준은 경구 스테로이드의 2주 간 시험적 치료를 하고 그 반응여부를 판단하기를 권고한다. 다만 스테로이드 치료를 시작하기 전에 가능하다면 내시경초음파를 이용한 세침흡입검사를 실시하여 췌장암이 없음을 증명하도록 한다. 2주 간의 치료 후에는 영상검사를 다시 시행하여 관찰되었던 췌장 종괴의 소실이나 췌관 협착의 소실 여부를 평가한 후에 스테로이드 치료를 지속할 것인지 수술적인 치료를 할 것인지를 결정해야 한다. 스테로이드 치료에 반응이 없어 췌장암을 의심하여 수술적 치료를 결정해서 2주 동안 수술적 치료의 지연이 발생하더라도 췌장암의 치료에 대한 자연경과에는 중요한 영향을 미치지 않는다고 생각하기에 우리나라의 진단기준에는 자가면역 췌장염이 의심될 경우에 경구스테로이드 치료에 대한 반응을 살필 것을 권고하고 있다.

5) 내시경 초음파를 이용한 조직소견

내시경 초음파는 작은 크기의 췌장 종괴를 발견하는데 있어서 기존의 CT, MRI, ERCP보다 더 우수한 것으로 알려져 있다.^{27,28} 현재 임상에서도 수술이 불가능한 경우 췌장암의 확진을 위한 조직 소견을 얻는데 안전하고 효율적인 방법으로 이용되고 있으며, 임상에서 췌장암과 자가면역 췌장염 사이에 감별이 어려울 경우에 도움이 된다. 내시경 초음파로 종괴여부를 살필 수 있고, 종괴가 의심되는 부위에서 내시경 초음파 유도 세침흡입검사를 실시하여 악성세포의 존재 여부를 알 수 있다. 자가면역 췌장염을 진단하기 위해서는 세침흡입검사 소견만으로는 불충분하고, 최소한 trucut을 이용하여 검체를 얻어야 경우에 따라서 어느 정도 가능하기 때문에, 췌장암과의 감별이 우선인 경우에는 스테로이드 투여에 대한 반응을 보기 전 세침흡입검사를 먼저 실시하여 악성세포의 존재가 없음을 확인하는데 사용하고 있다.^{29,30}

3. 췌장 외 장기침범

자가면역 췌장염이 타 장기를 침범하는 기전이 알려지기 전까지는 원발 경화성 담관염, Sjögren's syndrome, 후복막 섬유화증과 같은 자가면역 질환과 잘 동반하는 것으로 알려

졌으나, 이런 동반은 실제 이들 질환과 유사한 자가면역 췌장염의 전신양상으로 이들 질환과는 다른 것으로 밝혀지고 있다. Kamisawa 등^{6,31}의 보고에 따르면, 자가면역 췌장염이 systemic IgG4 related sclerosing disease의 한 일부로서 췌장에서 보이는 소견이고, IgG4의 활성도에 따라서 췌장 외 다른 장기인 담관, 침샘, 후복막, 림프절, 갑상선, 신장, 폐, 간, 전립선 등에도 섬유화 염증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

1) 담관

자가면역 췌장염 환자의 많은 수에서 원위부 담관의 협착과 그 상부 담관의 확장이 관찰되는데, 담관의 경화성 변화는 원발 경화성 담관염과 유사하다.³² 그러나 자가면역 췌장염에서는 조직 소견에서 IgG4 양성 형질세포들이 담관주변에 침범해 있고, 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보인다는 점에서 원발 경화성 담관염과는 구분된다.^{6,31} 자가면역 췌장염에서 담관 병변이 발생하는 기전은 전형적인 원발 경화성 담관염과는 달리, IgG4 양성 형질세포들이 췌장과 담도를 동시에 침범해 경화성 췌장염과 경화성 담관염을 유발하는 것으로 생각된다.³³

자가면역 췌장염이 소개되고 진단기준이 설립된 것이 최근이기에, 이전에는 자가면역 췌장염에 의한 담관 침범소견을 원발 경화성 담관염의 한 형태로 혼동되어 분류하기도 하였다.³⁴ 일본의 Nakazawa 등³⁵은 원발 경화성 담관염과 유사한 담도 조영소견을 보이면서 좋은 임상경과를 나타내는 환자들을 모아서 보고하였는데, 모든 환자에서 주췌관의 미만성 협착이 동반되어 있어 담도와 췌장을 동시에 침범하는 공통된 원인이 있을 것으로 생각했다. 그 이후 자가면역 췌장염 환자에서 담관을 침범하는 증례의 경험이 축적되면서 위의 증례들이 이에 해당된다는 것을 알고 원발 경화성 담관염과 구분하여 임상적 특징과 그 감별에 대하여 보고하였다.³⁶

원발 경화성 담관염 환자는 무증상으로 간기능검사에서 이상이 발견되어 진단되는 경우가 많은 반면에, 자가면역 췌장염 환자는 주로 갑작스런 폐쇄성 황달로 나타나서 진단되고 원발 경화성 담관염 환자보다 훨씬 고령에서 발생한다.³⁵ 자가면역 췌장염 환자는 IgG4 수치가 특징적으로 증가되어 있으며 췌장의 미만성 종대와 주췌관의 협착소견을 보이는데 반하여, 원발 경화성 담관염 환자는 주췌관을 침범하지 않고 염증성 장질환 동반율이 높아서 대장내시경검사를 시행하는 것이 진단에 유용하다. 자가면역 췌장염에 동반된 담관 침범은 특징적으로 췌장 내에 위치하는 하부 총 담관의 국소적인 협착 소견이 주로 관찰되고 간문부나 간내 담관의 침범은 드문 반면에, 원발 경화성 담관염은 간내 및 간외 담관을 모두 침범하는 경우가 흔하며 다발성 협착

이 특징적이다.^{37,38} 또한, 담관 침범을 동반한 자가면역 췌장염 환자는 스테로이드 투여 후 담관 협착 증상 및 영상 소견이 호전되는 반면에 원발 경화성 담관염은 각종 치료에도 불구하고 결국 간경변 및 간부전으로 진행된다.

과거에 원발 경화성 담관염으로 진단된 증례들 중 원위부 담관과 췌관을 침범한 경우를 자가면역 췌장염 진단기준에 따라서 재분류하면 이에 해당되는 증례를 발견하게 되고, 이 경우 스테로이드 치료에 좋은 반응을 나타냈음을 역으로 알 수 있다.³⁹ 이런 임상적 지식이 축적되면서 자가면역 췌장염이 단순한 췌장의 질병만이 아니라 대부분에서 담관을 침범하는 전신성 질환으로 경화성 췌담관염(sclerosing pancreatocholangitis)을 야기하는 것을 이해할 수 있게 되었다.

2) 침샘

자가면역 췌장염에서 나타나는 침샘의 염증은 전형적인 Sjögren's syndrome과는 달리 Mikulicz's disease나 Kuttner's tumor와 유사한 경화성 타액선염으로 생각된다.^{31,40} 자가면역 췌장염과 동반되는 타액선염 환자에서는 혈청에서 anti-SSA 또는 anti-SSB와 같은 자가항체는 거의 발견되지 않는 대신에 혈청 IgG4의 증가와 조직소견에서 IgG4 양성 형질세포의 침윤이 관찰된다는 점에서 췌장 병변과 같은 기전임을 알 수 있다.

3) 후복막 섬유화증(retroperitoneal fibrosis)

경화성 췌담관염과 동반하는 후복막 섬유화증은 스테로이드 치료에 극적으로 반응한다.⁴¹ 림프구와 IgG4 양성 형질세포의 침윤을 동반한 섬유화 소견이 관찰되는데, 이는 췌장, 담관, 침샘에서 관찰되는 소견과 같아서 역시 같은 기전으로 생각한다.

4) 기타 장기 침범

자가면역 췌장염은 폐를 침범해서 결절을 형성하거나 림프절 종대를 유발할 수 있고, 신장을 침범해서 경미한 신부전이나 신장염을 나타내기도 한다.⁴² 이들 병변의 조직소견에서도 역시 IgG4 양성 형질세포를 함유하고 있는 림프구와 형질세포의 침윤이 관찰된다. 그 외, 갑상선, 위, 비터씨샘, 방대부, 장, 간, 전립선 등을 침범할 수 있는데 위장관을 침범하는 경우에는 섬유화가 관찰되지 않는 점이 타장기를 침범한 경우와의 차이점이다.

자가면역 췌장염에서 나타나는 타장기 침범의 소견은 췌장 병변과 같이 발생할 수 있으나, 췌장 병변 전에 나타날 수도 있고 췌장 병변이 나타난지 수 주에서 수 개월 지난 후에 발생할 수도 있다.^{13,43}

4. 조직소견 분류(LPSP & IDCP)에 따른 임상 특징

우리나라와 일본의 경우는 임상에서 유용한 영상소견을 기본으로 자가면역 췌장염의 진단기준을 만들고 연구가 이뤄졌으나,^{4,12,44} 일부 유럽과 미국의 경우에는 절제된 췌장의 조직소견을 바탕으로 진단 기준이 만들어졌으며, 동반된 논문들에서 아시아 지역과의 임상적 차이점을 보고하였다.^{13,45,46}

1) LPSP와 IDCP의 조직소견

2003년 메이오 클리닉 연구진은 림프형질세포의 침윤이 동반된 원인불명의 만성췌장염 35증례를 보고하면서 췌장의 염증 변화를 LPSP와 IDCP로 기술하였다.⁴⁷ LPSP는 일본의 절제된 자가면역 췌장염에서 기술된 조직소견과 유사하고,⁴⁸ IDCP는 유럽에서 보고된 췌관 손상형 췌장염(duct destructive pancreatitis)과 유사하여 두 군 사이에는 서로 공통되는 조직소견이 있음을 관찰하였다.⁴⁹ 2004년 Zamboni 등⁴⁵은 유럽의 자가면역 췌장염 환자 53명의 절제된 조직소견을 기술하면서, 췌관 주변의 섬유화와 동반된 림프형질세포의 침윤과 침범된 췌관의 협착 소견은 공통적으로 보이는 반면에, 40%에서는 granulocytic epithelial lesion (GEL)이라 불리는 특징적인 소견이 관찰된다고 보고하였다. GEL은 주로 중성 백혈구가 침범하면서 중간 크기나 작은 크기의 췌관 상피세포를 손상시키고 파괴하는 것이 특징적이다. 이 변화는 췌양성 대장암 환자에서 관찰되는 특징적인 소견인 crypt abscess와 매우 유사하며, GEL 병변의 개수와 심한 정도는 환자별로 차이가 있다. 이 GEL 병변이 있는 자가면역 췌장염은 메이오 클리닉에서 기술한 IDCP 소견과 조직적으로 매우 유사하고, GEL 병변이 없는 자가면역 췌장염은 LPSP 소견과 매우 유사하다. 그래서, 최근에는 IDCP와 GEL 양성 자가면역 췌장염을 동일어로 취급하여 혼용하고 있다. LPSP와 IDCP의 조직적인 유사점과 차이점은 Table 2에 정리되어 있다. 영상소견을 진단기준의 근본으로 하는 우리나라나 일본의 경우에는 육안으로는 LPSP와 IDCP를 구분할 수 없다. 절제된 췌장조직에서 자가면역 췌장염으로 진단된 경우의 대부분은 췌장암과 구분이 되지 않아 수술을 받은 경우이다. 이들 중 80%는 췌장 두부에 종괴 형태로 나타나고, 췌장 두부와 원위부 담관의 염증이 주췌관과 원위부 담관의 협착을 유발하여 췌장의 선암과 매우 유사하다.⁴⁵ GEL 음성 자가면역 췌장염인 LPSP의 전형적인 조직소견은 중간 크기와 작은 크기의 췌관 주변으로 림프형질세포의 강한 침착과 storiform (swirling) fibrosis, 주변 림프형질세포가 동맥보다는 정맥을 침윤하는 obliterative phlebitis, IgG4 면역염색에 강양성 소견 등인 반면에 백혈구침윤에 의한 췌관과 선방세포의 손상은 관찰되지 않는다.⁵⁰ GEL 양성 자가면역 췌장염인 IDCP의 조직소견은 여러 크기의 췌관과 선방세포에

Table 2. Clinicopathological Differences between LPSP and IDCP

	LPSP	IDCP
Age	Elderly	Relatively young
Gender	Male preponderance	No gender preponderance
Associated diseases		
Sclerosing extrapancreatic lesions	Frequent	Rare
Acute pancreatitis	Rare	20-30%
Ulcerative colitis	Rare	20-30%
Elevation of serum IgG4 levels	Frequent	Rare
Relapse after therapy	20-40%	Rare
Pathologic findings		
Ductal lesion		
Epithelium	Intact	Often regenerative
Neutrophilic infiltration	Rare	Common within lumen and/or epithelium
Lymphoplasmacytic infiltration around the epithelium	Common; sometimes with storiform fibrosis	Common; no storiform fibrosis
Lobular lesion		
Size of lobules	Normal to enlarged	Atrophic
Inflammatory cells	Lymphocytes and plasma cells	Neutrophils, lymphocytes and plasma cells
Abscess	Absent	Sometimes present
Interlobular lesion	Fibrotic tissue with lymphoplasmacytic infiltration	Loosely fibrotic tissue with fibroblasts and scarce inflammatory cells
Involvement of peripancreatic adipose tissue	Common; often like a sheath covering the pancreatic parenchyma	Usually minimal
Obliterative phlebitis	Common	Rare
IgG4-positive plasma cells	Numerous	Usually scarce

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; IDCP, idiopathic duct centric pancreatitis.

* This table was adopted from reference 55.

neutrophilic granulocyte가 침범한다는 점이 가장 뚜렷한 차이점이고, 면역염색에서 IgG4 양성 형질세포가 거의 나타나지 않는다는 점이 특징이다.^{45,47,50}

2) LPSP와 IDCP의 임상적 특성

조직소견을 근거하여 GEL 음성인 LPSP와 GEL 양성인 IDCP로 구분하였을 때 양 군 간에 여러 차이점을 보인다.^{51,52}

(1) LPSP와 IDCP의 역학: LPSP와 IDCP의 진단은 조직소견에 의해서만 가능하나, 자가면역 췌장염 환자에서 임상적으로 조직검사를 시행하고 있는 것은 아니기 때문에 정확한 파악은 어렵다. 메이오 클리닉의 경우 조직으로 확진한 자가면역 췌장염 환자 78예 중 19예인 37%에서 IDCP가 관찰되고,⁵³ 유럽에서도 절제된 조직의 45%에서 GEL 양성 소견이 발견되었다.⁵⁴ 반면에, 500예 이상의 가장 많은 자가면역 췌장염 증례를 보고하고 있는 일본의 경우에는 대부분 LPSP 조직소견을 보이고 IDCP 조직소견으로 진단된 경우는 몇 개의 증례에 불과할 정도로 매우 드물다.¹¹ 이와 같이 지역별로 IDCP의 발견율에 차이가 존재하며, 우리나라의 경우도 자가면역 췌장염으로 확진된 조직소견을 모두 재검토하여 찾아봐야 하겠지만 일본과 비슷할 것으로 생각된다.

(2) LPSP와 IDCP 임상양상과 검사실 소견: LPSP는 여자보다는 남자에서 2배 정도 많이 발생하며 62세의 비교적 고령에서 호발하는 반면에 IDCP는 이보다 평균연령이 10년 이상 낮은 비교적 젊은 연령에서 관찰되고 남녀 발생 비율에 차이가 없다.^{45,47,53}

췌장염의 발생은 IDCP에서 좀 더 흔하게 관찰되나, 황달이나 체중감소 등의 임상증상 발현에서는 서로 차이가 없다. 검사실 소견에서 LPSP는 IgG4가 특징적으로 증가되어 있는 소견을 보이나, IDCP에서는 IgG4가 증가되어 있지 않고 특징적인 혈청검사는 아직 발견되지 않았다(Table 2).

IgG4와 연관되어 췌장외 타장기의 침범으로 나타나는 소견은 LPSP에서 관찰되는 소견으로 담관에 가장 흔하게 발생하고 침샘, 후복막, 신장, 갑상선, 폐 등에서도 관찰된다.^{6,7} 반면에 IDCP에서는 이런 췌장 외 타장기 침범소견을 보이지 않는다. 한편, LPSP는 췌양성 대장염이나 크론씨 병과 같은 염증성 장질환과 동반되는 경우가 거의 없는 반면에, IDCP는 20-30%에서 염증성 장질환과 동반된다.^{52,53}

자가면역 췌장염에서 스테로이드 치료는 LPSP와 IDCP 모두에서 좋은 반응을 보이는데, 췌장종괴와 국소병변의 소실 및 췌관협착의 회복뿐 아니라 담관, 후복막, 신장, 폐 등

의 병변에도 탁월한 효과를 나타낸다.^{50,53}

자가면역 췌장염의 재발 및 예후에 관한 흥미있는 보고가 최근에 있었다.⁵³ 메이오 클리닉에서 조직으로 확진한 LPSP 50예와 IDCP 28예를 비교하여 재발률을 분석한 결과, LPSP는 평균 42개월 동안 추적관찰하는 중에 47%에서 재발을 한 반면에, 평균 29개월 동안 추적관찰했던 IDCP에서는 단 한 예의 재발도 없어서 조직소견의 분류가 자가면역 췌장염 환자의 재발유무를 예측하는데 유용하다고 보고하였다. 또한 LPSP에서 근위부 담관을 침범하고 췌장에 미만성 종대를 동반하는 것이 재발을 예측하는 독립적인 예측인자임을 보고하였다.⁵³ 그러나, 장기간 생존율을 분석했을 때 LPSP와 IDCP 사이에 차이가 없을 뿐 아니라 대조군인 일반인과의 별 차이가 없었다.

3) LPSP (type 1 AIP)와 IDCP (type 2 AIP)의 분류의 임상 유용성

우리나라와 일본에서 IDCP의 발생률에 대한 정확한 자료는 없으나 서구에 비해서는 현저히 적게 나타나는 것으로 파악되고 있다.⁵⁵ 이를 위해서는 자가면역 췌장염 환자에서 반드시 조직을 얻어야 하는데 이에 대한 임상적인 당위성이 부족하다. 췌장암과의 감별이 어려워 내시경초음파 유도하 조직검사가 필요한 경우 외에 영상소견과 혈청소견으로 진단이 가능할 때는 조직검사가 필요치 않다. LPSP와 IDCP로 구분하는 것이 치료방법에 차이가 있지 않고 양 군 모두 스테로이드에 좋은 반응을 나타내므로 굳이 치료 전에 구분이 필요하지 않다. 최근 메이오 클리닉의 연구결과에서 LPSP는 재발을 잘하고 IDCP는 재발이 없으므로 그 예후 예측에 도움을 주는 것으로 나왔지만, 자가면역 췌장염의 경우 스테로이드 치료 후 환자를 추적 관찰하는 것이 일반적이고, 재발하였다고 해서 사망률이 증가하는 치명적인 질환이 아니라 스테로이드 재치료나 면역억제제에 잘 반응하므로 재발위험에 대한 부담도 적다. 그래서 아직까지는 자가면역 췌장염 환자에서 이의 구분을 위하여 적극적으로 조직검사를 시행하는 것은 임상적인 유용성이 떨어진다. 그러나, 췌장암과의 감별이 안되어 수술 후 얻은 조직을 이용한 후향적 및 전향적 연구목적의 유용성은 있을 것으로 생각한다.

결 론

우리나라의 자가면역 췌장염에 대한 진단기준은 임상에서 간편하고 유용하게 사용할 수 있고, 민감도를 높이면서 췌장암과의 감별에 도움을 주도록 만들었으나, 새로운 지식의 축적에 따른 개정이 필요하다. 자가면역 췌장염은 통증이 없는 폐쇄성 황달 및 경미한 복부불쾌감, 새로 생기거나 악화되는 당뇨병, 체중감소 등과 동반하는 경우가 많아 임

상에서 췌장암과의 감별이 중요하다. 췌관조영술에서 주췌관의 불규칙한 협착이 있고 그 상부의 췌관은 정상이거나 상대적으로 경미한 확장을 보이는 소견이 있으면 자가면역성 췌장염을 의심하고 혈청검사서 IgG와 IgG4 수치를 측정하며, 경우에 따라서는 2주 간의 경구 스테로이드 치료에 대한 반응을 살펴으로써 진단을 할 수 있다. IgG4가 자가면역 췌장염의 병리기전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 이는 췌장뿐 아니라 담관, 침샘, 후복막, 신장, 림프절, 폐 등 췌장 외의 타장기에도 유사한 병변 소견을 보이는 전신성 질환으로 생각되고 있다. GEL 양성인 IDCP 소견을 보이는 경우에 GEL 음성인 LPSP에 비하여 남녀에서 비슷한 비율로 보다 젊은 연령에서 발생하고 혈청소견에서 IgG4 증가율 및 자가면역 항체 양성률이 낮으며 췌장 외 장기 침범은 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 또한, IDCP의 경우는 일부에서 염증성 장질환과 동반하며, 재발을 잘하지 않는 것이 특징적이다. 그러나, 아직까지 IDCP 구분에 유용한 혈청검사가 없어 이의 구분을 위해서는 조직소견이 필수적인데, 이를 구분하기 위한 조직검사 시행의 임상적 당위성이 떨어지기에 현실적으로 모든 환자에서 이를 시행하기에는 어려움이 많고 앞으로 이에 대한 더 많은 연구와 지식의 축적이 필요하다.

참고문헌

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. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-2676.
3. Pickartz T, Mayerle J, Lerch MM. Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:314-323.
4. Park SW, Chung JB, Otsuki M, et al. Conference report: Korea-Japan symposium on autoimmune pancreatitis. *Gut Liver* 2008;2:81-87.
5. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2694-2699.
6. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984.
7. Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 2005;31:28-31.
8. Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specif-

- icity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007;35:156-161.
9. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is a pancreatic lesion of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1114.
 10. Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-1689.
 11. Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39:549-554.
 12. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-631.
 13. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-1016.
 14. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis? *Abdom Imaging* 2009;34:381-384.
 15. Carbognin G, Giradi V, Biasiutti C, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging findings on contrast-enhanced MR, MRCP and dynamic secretin-enhanced MRCP. *Radiol Med* 2009;114:1214-1231.
 16. Choi EK, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. The Japanese diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: is it completely satisfactory? *Pancreas* 2006;33:13-19.
 17. Kamisawa T, Satake K. Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis. *Adv Med Sci* 2008;53:145-148.
 18. Ryu JK, Chung JB, Park SW, et al. Review of 67 patients with autoimmune pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Pancreas* 2008;37:377-385.
 19. Buscarini E, Frulloni L, De Lisi S, Falconi M, Testoni PA, Zambelli A. Autoimmune pancreatitis: a challenging diagnostic puzzle for clinicians. *Dig Liver Dis* 2010;42:92-98.
 20. Shemesh E, Czerniak A, Nass S, Klein E. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in differentiating pancreatic cancer coexisting with chronic pancreatitis. *Cancer* 1990; 65:893-896.
 21. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-499.
 22. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:280-286.
 23. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345-352.
 24. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738.
 25. Kawa S, Hamano H. Assessment of serological markers for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Jpn Pancreas Soc* 2002;17:607-610.
 26. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646-1653.
 27. Voss M, Hammel P, Molas G, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46:244-249.
 28. Buscarini E, De Angelis C, Arcidiacono PG, et al. Multicentre retrospective study on endoscopic ultrasound complications. *Dig Liver Dis* 2006;38:762-767.
 29. Levy MJ, Reddy RP, Wiersma MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005;61:467-472.
 30. Bang SJ, Kim MH, Kim DH, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008;36:84-89.
 31. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2004;29: 167-168.
 32. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:76-82.
 33. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28:1193-1203.
 34. Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:625-630.
 35. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:20-25.
 36. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51:398-402.
 37. Nakazawa T, Ohara T, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*

- 2004;60:937-944.
38. Kim JY, Kim MH, Jung JH, et al. Comparison of clinical findings between autoimmune pancreatitis with bile duct involvement and primary sclerosing cholangitis. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:104-111.
39. Børkje B, Vetvik K, Odegaard S, Schrumpf E, Larssen TB, Kolmannskog F. Chronic pancreatitis in patients with sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:539-542.
40. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev* 2005;4:195-200.
41. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003;52:683-687.
42. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:474-476.
43. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;31:232-237.
44. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:403-408.
45. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:552-563.
46. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2288-2294.
47. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-1127.
48. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991;22:387-395.
49. Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997;41:263-268.
50. Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST, Longnecker DS, Zamboni G. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010;45:787-793.
51. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol* 2009;44:503-517.
52. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2308-2310.
53. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140-148.
54. Kojima M, Sipos B, Klapper W, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007;31:521-528.
55. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010;139:22-25.