

ORIGINAL ARTICLE

자가면역성 췌장염과 췌담도암 환자에서 혈청 면역글로불린과 종양 표지자에 대한 비교 연구

윤 환, 김명환, 원성현, 박도현, 이상수, 서동완, 이성구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

A Comparative Study on Serum Immunoglobulin and Tumor Marker Levels in the Patients with Autoimmune Pancreatitis and Pancreatobiliary Malignancies

Hwan Yoon, Myung-Hwan Kim, Sung Hyun Won, Do Hyun Park, Sang Soo Lee, Dong Wan Seo and Sung Koo Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Autoimmune pancreatitis (AIP) often occurs with obstructive jaundice in old age in cases of weight loss, mimicking pancreatobiliary cancer. This study aimed to determine the sensitivity and specificity serum IgG, IgG4 and CEA, CA 19-9 levels for the diagnosis of AIP and their ability to distinguish AIP from pancreatobiliary cancer.

Methods: The level of serums IgG, IgG4 and CEA, CA 19-9 were measured in 413 patients including 125 with AIP, 201 with pancreatic cancer, and 87 with cholangiocarcinoma.

Results: Among AIP patients, 43.2% (54/125) showed elevated IgG levels ($\geq 1,800$ mg/dL) and 52% (65/125) showed elevated IgG4 levels (≥ 135 mg/dL). Sensitivity and specificity of elevated serum IgG for diagnosis AIP were 43% and 88% respectively, and 52% and 97%, respectively for elevated serum IgG4. When the cut-off value of serum IgG4 was raised to 270 mg/dL (twice the upper limit of normal), the specificity improved to 100%. About 25% of the AIP patients showed an increased level of CA 19-9 at >37 U/mL and about 12.2% of them showed an increased level of CA 19-9 at >100 U/mL. On the contrary, only 1.8% of the AIP patients showed an increased level of CEA at >6.0 ng/mL.

Conclusions: To avoid unnecessary surgeries resulting from a misdiagnosed pancreatobiliary cancer as opposed to AIP, it is necessary to consider both serum immunoglobulin and tumor marker. In particular, because high level of IgG4 (≥ 270 mg/dL) and CA19-9 (>100 U/mL) are relatively rare in pancreatobiliary cancer and AIP, respectively, they will be helpful in differential diagnosis. (Korean J Gastroenterol 2013;61:327-332)

Key Words: Autoimmune pancreatitis; Immunoglobulins; Immunoglobulin G4; Carcinoembryonic antigen; CA 19-9

서 론

자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)은 자가면역기전에 의해 유발되는 특이한 형태의 만성 췌장염으로, 췌장에 섬유화를 동반하며 현저한 림프구 및 형질세포의 침윤, 스테로이드에 대한 좋은 치료 반응 등이 특징이다.^{1,2} 국내에서는 2002년에 처음으로 보고된 이후 점차 빈도가 늘고 있

으며 진단은 영상, 혈액검사, 조직검사 및 스테로이드 투여에 대한 반응을 종합하여 이루어진다. 현재 일본, 한국과 서구의 여러 나라에서 각각의 실정에 맞는 진단기준이 제시되고 있으며,³⁻⁵ 특히 혈액 검사에서 면역 글로불린 또는 자가 항체의 검출 등이 중요한 진단 기준의 항목으로 사용되고 있다.

자가면역성 췌장염은 폐쇄성 황달을 주소로 내원하는 경우가 많으며, 고령에서 발생하고 일부에서는 체중감소도 동반하

Received November 12, 2012. Revised May 9, 2013. Accepted May 10, 2013.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김명환, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

Correspondence to: Myung-Hwan Kim, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3183, Fax: +82-2-3010-3180, E-mail: mhkim@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None

는 등 임상양상이 췌담도암과 유사하기 때문에 이와 의 감별 진단이 가장 중요하다.⁶⁻⁸ 임상 의 자가면역성 췌장염을 잘 진단할 수 있다면 췌담도암으로 오인되어 시행되는 불필요한 큰 수술을 피할 수 있을 뿐 아니라 경구 스테로이드 치료에 극적인 호전을 볼 수 있기에 이에 대한 관심과 진단을 위한 노력이 필요하다.

자가면역성 췌장염의 진단에서 유용하게 사용되는 혈액 검사 소견은 IgG나 IgG4의 상승, 자가면역항체의 존재이며, 그 중 특이적인 IgG4의 역할에 대해서 많이 보고되고 있다. 2001년 Hamano 등⁹은 자가면역성 췌장염에서 IgG4가 정상치(≥ 135 mg/dL)의 10배 이상으로 증가한 환자가 20명 중 19명으로, 췌장암과의 감별에서 민감도 95%, 특이도 97%로 보고하였다. 이후 2007년 Ghazale 등¹⁰의 연구에서는 IgG4 값을 140 mg/dL 기준으로 하였을 경우 췌장암과의 감별에서 민감도, 특이도를 각각 76%, 93%로 보고하였으며, 같은 연구에서 췌장암의 종양표지자로 사용되는 CA 19-9을 측정하였을 때 췌장암에서 79%에서 증가하였으나(> 37 U/mL), 자가면역성 췌장염에서도 27%에서 증가되었음을 보고하여 두 질환의 감별에 제한이 있음을 발표하였다. 다만 CA 19-9의 cut-off value를 100 U/mL로 올렸을 때는 췌장암과 자가면역성 췌장염에서 각각 71%, 9%로 보고되어, 췌장암을 더 강하게 시사하는 소견으로 볼 수 있다고 주장하였다. 이에 이번 연구에서는 자가면역성 췌장염 진단의 혈청학적 기준으로 사용되는 IgG, IgG4의 민감도와 특이도를 알아보고 최적의 cut-off 값을 구하며, 췌담도암의 진단에서 사용되는 종양표지자인 CEA 및 CA 19-9를 측정하여 감별 진단의 효용성에 대해 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 11월부터 2011년 8월까지 서울 아산병원에 입원하여 자가면역성 췌장염으로 진단된 125명을 대상으로 하였다. 대조군으로는 2008년 3월부터 2011년 8월까지 최근 3년간 조직학적으로 진단된 췌장암 201명, 담도암 87명을 대상으로 하여, 각각 혈청 IgG와 IgG4 및 종양표지자인 CEA, CA 19-9을 측정하였다. 환자군에서 IgG 및 IgG4는 모두 측정되었으나 종양표지자의 경우 측정되지 않았던 결측값이 있어 이는 제외하고 계산하였다. 췌담도암의 경우 조직검사 결과 없이 임상적으로 진단되었거나, 입원 시 IgG, IgG4 및 종양표지자를 측정하지 않았던 예는 연구대상에서 제외하였다. 또한 환자군 및 대조군에서 혈청면역글로불린 및 종양표지자가 상승할 수 있는 감염증 및 폐질환, 갑상선 질환, 대장암 등의 다른 기저질환이 없음을 확인하였다. 자가면역성 췌장염의 진

Table 1. Korean Criteria for Autoimmune Pancreatitis (by 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/high power field) 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	

단은 2007년 대한췌담도학회에서 제시한 진단기준(Table 1)을 사용하였으며, 그 이전에 진단된 환자의 경우 과거 기록을 확인하여 동일한 진단기준에 해당되는 경우만을 연구대상에 포함하였다.

2. 방법

자가면역성 췌장염 환자군의 연령, 성별 및 IgG, IgG4의 면역글로불린과 CEA, CA 19-9의 종양표지자를 지난 10년간의 환자 기록을 통하여 후향적으로 조사하였고, 대조군에서도 상기 항목에 대한 최근 3년간의 기록을 전향적으로 측정하여 비교 연구하였다. 혈청 IgG는 immunoturbidimetric assay를, 혈청 IgG4는 radial immunodiffusion method를 이용하여 측정하였다. 또한 혈청 IgG, IgG4값에 따른 자가면역성 췌장염 진단에 있어 최적의 민감도와 특이도를 확인하기 위하여 receiver operating characteristics (ROC)를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 자가면역성 췌장염 환자군 125명과 췌장암

201명, 담도암 87명으로 분류하였다. 각 군의 연령을 비교하였을 때 평균 연령은 각각 56세, 61세, 63세로 췌담도암에서 더 고령인 경향을 보였다. 성별은 자가면역성 췌장염 환자에서 남자 105명, 여자 20명으로 남녀 비는 5.3:1이었고, 췌장암과 담도암에서 남녀 비는 각각 1.5:1, 1.4:1이었다. 세 군 모두 남자가 더 많았는데, 자가면역성 췌장염군에서 췌담도암군보다 유의하게($p=0.004$) 더 남자가 많은 경향을 보였다. 혈청 IgG의 중앙값은 자가면역성 췌장염 군에서 1,970 mg/dL (범위, 781-6,990 mg/dL)였으며, 췌장암과 담도암에서는 1,306 mg/dL (범위, 780-2,650 mg/dL), 1,536 mg/dL (범위, 839-3,850 mg/dL)였다(Fig. 1). 또한 혈청 IgG4의 중앙값은 자가면역성 췌장염과 췌장암, 담도암이 각각 274 mg/dL (범위, 2-3,200 mg/dL), 42 mg/dL (범위, 1-253 mg/dL), 44 mg/dL (범위, 1-153 mg/dL)였다(Fig. 2). IgG 및 IgG4 모두 자가면역성 췌장염군에서 췌담도암군에 비해 유의하게 높았으며, 반대로 종양표지자인 CEA와 CA 19-9값은 췌담도암에서 더 높았다(Table 2).

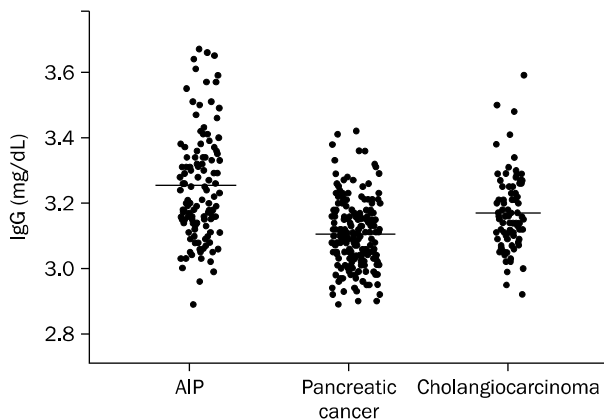


Fig. 1. Distribution of serum IgG level. There was a significant difference in the serum IgG levels among the 3 groups (Kruskal-Wallis after logarithmic transformation, $p < 0.001$). AIP, autoimmune pancreatitis.

2. 혈청 IgG와 IgG4 값의 자가면역성 췌장염 진단에 대한 민감도와 특이도

125명의 자가면역성 췌장염 환자 중 54명(43.2%)에서 IgG 값이 일본췌장학회에서 제안한 기준인 1,800 mg/dL 이상으로 증가하였고, IgG4는 65명(52.0%)에서 135 mg/dL 이상으로 증가하였다. 201명의 췌장암 환자군에서 15명(7.5%)이 IgG 상승을 보였으며, 6명(3%)에서 IgG4의 상승을 보였다. 마찬가지로 87명의 담도암에서도 IgG, IgG4 상승은 각각 19명(21.8%), 2명(2.3%)에서 관찰되었다. 따라서 자가면역성 췌장염의 진단에 혈청 IgG 민감도는 43%, 특이도는 88%였으며, 혈청 IgG4는 민감도 52%, 특이도 97%였다. 또한 혈청 IgG4 기준을 2배(≥ 270 mg/dL)로 올렸을 때 민감도는 34.4%로 감소하였지만 특이도는 100%로 향상되었다(Table 3). 혈청 IgG의 상승 없이 IgG4만 단독으로 상승한 경우가 31명(24.8%)에서 나타난 반면, 정상 IgG4를 보이면서 단독으로 IgG가 상승한 경우는 20명(16%)에서 관찰되었다. 따라서 AIP 진단에 IgG와 IgG4를 함께 고려할 경우, 민감도는 68%까지 상승하였다(Table 4).

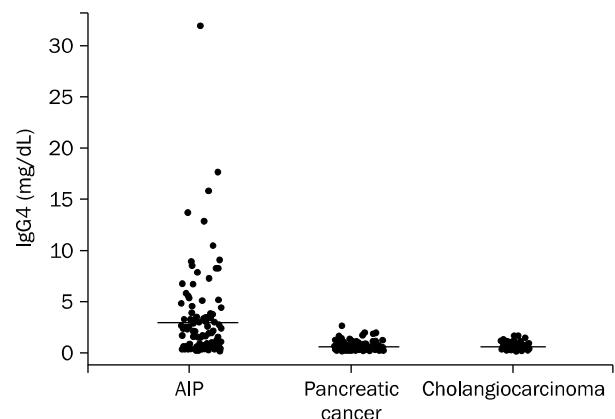


Fig. 2. Distribution of serum IgG4 level. There was a significant difference in the serum IgG4 levels among the 3 groups (Kruskal-Wallis after logarithmic transformation, $p < 0.001$). AIP, autoimmune pancreatitis.

Table 2. Comparison of Patients with AIP and Pancreatobiliary Malignancies

Group	AIP (n=125)	Pancreatic cancer (n=201)	Cholangiocarcinoma (n=87)	p-value
Age (yr)	56.4±15.1	61.2±11.1	63.4±11.5	0.003
Male to female ratio	5.3:1	1.5:1	1.4:1	0.004
IgG level (mg/dL)	1,970.4±1,011.9 (781-6,990)	1,306.0±325.4 (780-2,650)	1,536.3±482.8 (839-3,850)	<0.001
IgG4 level (mg/dL)	274.1±420.6 (2-3,200)	42.1±37.1 (1-253)	43.9±40.0 (1-153)	<0.001
CEA level (ng/mL)	1.94±1.56 (0.1-32.0)	16.9±83.5 (0.4-771.0)	29.6±213.3 (0.5-1,970.0)	<0.001
CA 19-9 level (mg/dL)	49.1±112.7 (0.6-783)	957.1±3,997.0 (0.6-51,600.0)	2,004.1±482.8 (0.6-50,600.0)	<0.001

Values are presented as mean±SD, median (range), or number only.
AIP, autoimmune pancreatitis.

Table 3. Sensitivity and Specificity of IgG4 in the Diagnosis of AIP

Immunoglobulin (mg/dL)	AIP (n=125)	PC (n=201)	CCC (n=87)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
IgG \geq 1,800	54/125 (43.2)	15/201 (7.5)	19/87 (21.8)	43.2	88.2
IgG4 \geq 135	65/125 (52.0)	6/201 (3.0)	2/87 (2.3)	52.0	97.2
IgG4 \geq 270	43/125 (34.4)	0/201 (0)	0/87 (0)	34.4	100

Values are presented as n (%) or percent only.

AIP, autoimmune pancreatitis; PC, pancreatic cancer; CCC, cholangiocarcinoma.

Table 4. The Elevation of Serum IgG and IgG4 in Patients with Autoimmune Pancreatitis (n=125)

		IgG4 elevation (> 135 mg/dL)	
		Yes	No
IgG elevation (\geq 1,800 mg/dL)	Yes	34 (27.2)	20 (16)
	No	31 (24.8)	40 (32)

Values are presented as n (%).

Table 5. Serum CEA and CA 19-9 Levels of AIP and Pancreatobiliary Malignancies

	AIP (n=125)	PC (n=201)	CCC (n=87)	p-value
CEA elevation				
> 6 ng/mL	2/112 (1.8)	39/201 (19.4)	21/87 (24.1)	0.004
CA 19-9 elevation				
> 37 mg/dL	29/115 (25.2)	142/201 (70.6)	57/87 (65.5)	< 0.001
> 100 mg/dL	14/115 (12.2)	105/201 (52.2)	39/87 (44.8)	< 0.001

Values are presented as n (%).

AIP, autoimmune pancreatitis; PC, pancreatic cancer; CCC, cholangiocarcinoma.

3. 자가면역성 췌장염과 췌담도암에서 혈청 CEA와 CA 19-9 값의 비교

췌장암과 담도암에서 종양표지자 CA 19-9의 상승(> 37 U/mL)은 각각 71%, 67.1%에서 관찰되었으며, CEA는 각각 19.5%, 24.7%에서 증가(> 6.0 ng/mL)하였다. 자가면역성 췌장염 군에서 종양표지자 CA 19-9의 상승은 약 25%에서 관찰되었고, 100 U/mL 이상으로 증가한 예는 12.2%에서 관찰되었다. 반면에 CEA는 1.8%에서만 증가하였다(Table 5). 또한 CA 19-9이 증가한 자가면역성 췌장염 환자 중 폐쇄성 황달이 동반된 경우는 72%로, 황달 해소 이후 CA 19-9은 83%에서 cut off인 37 mg/dL 미만으로 정상화되었다.

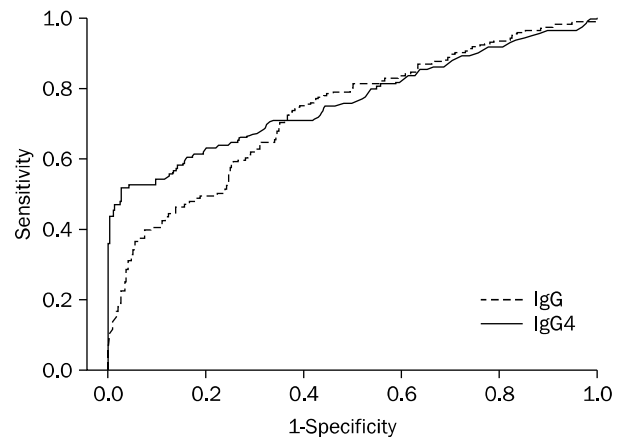


Fig. 3. Receiver operating characteristics (ROC) curve of serum IgG and IgG4 in patients with autoimmune pancreatitis (AIP). The sensitivity and specificity of IgG4 at 133 mg/dL was 52% and 97%, respectively, in the differentiation of AIP from pancreatobiliary malignancies (area under the ROC curve [AUC], 0.77). The sensitivity and specificity of IgG at 1,335 mg/dL was 78.4% and 55.6%, respectively (AUC, 0.73).

4. ROC curve를 이용한 혈청 IgG와 IgG4값의 민감도와 특이도

ROC curve를 이용하여 구한, 최적의 민감도와 특이도를 가지는 IgG의 cut-off 값은 1,335 mg/dL였고 이 때 민감도와 특이도는 각각 78.4%와 55.6%였다(area under the ROC curve [AUC], 0.77). 같은 방법으로 구한 IgG4의 cut-off값은 133 mg/dL였고 민감도, 특이도는 각각 52%, 97%였다(AUC, 0.73). 자가면역성 췌장염 진단에 있어 민감도는 IgG가 높았으나, 특이도는 IgG4가 더 높았다(Fig. 3).

고 찰

1961년에 Sarles 등¹¹이 고감마글로불린혈증을 동반한 췌장염을 보고하면서 면역기전 이상에 의한 췌장염 발생 가능성이 처음 제시되었으며, Yoshida 등²은 '자가면역성 췌장염'이라는 용어를 사용하기 시작하였고, 국내에서는 2002년에 처음으로 문헌에 보고되었다.¹² 자가면역성 췌장염은 아직까지 전 세계적으로 공통된 진단기준이 없는 상태로서, 2002년 일본에서 진단기준을 가장 먼저 발표하였고 우리나라도 2007년에 대한췌담도학회에서 진단기준을 제정하였다. 이는 일본의 2006년판 진단기준에 스테로이드에 대한 반응효과와 췌장 이외의 타 장기 침범 소견을 포함시켜, 특징적인 조직소견만으로도 진단이 가능하도록 함으로써 자가면역성 췌장염의 진단에 대한 민감도를 높인 진단기준이다. 혈청 진단 기준은 자가항체가 검출되거나 IgG, IgG4의 증가가 관찰되는 소견으로 일본과 동일하다. 특히 자가항체가 검출되는 것 외에 혈청 면역글로불린 중 IgG, 특히 IgG4의 증가는 진단에 매우 중요한

항목으로 보고되고 있다.

혈청 IgG4는 일반적으로 순환하고 있는 전체 혈청 IgG 아형 중의 약 4%를 차지하고 있으며, 자가면역성 췌장염 환자의 경우에는 혈청 IgG4가 정상치(> 135 mg/dL)의 10배 이상으로 증가함으로써 이 질환에 특이적으로 높은 발현율을 보이고 있다.⁹ 과거 국내 연구들에서는^{13,14} 자가면역성 췌장염의 진단에 있어 IgG4의 민감도는 약 73-91%인 것으로 보고하였다. 이번 연구에서는 IgG와 IgG4의 민감도는 각각 43%, 52%로 서구의 보고보다는 상대적으로 낮았으나, IgG가 정상이면서 IgG4가 증가된 경우와, IgG4는 정상인데 IgG가 증가된 경우가 있어서 이를 상호 보완적으로 같이 고려하면 민감도는 약 68%까지 올라간다. 이는 IgG4 단독에 비해 IgG와 IgG4를 같이 측정하는 것이 특이도를 유지하면서 민감도를 높일 수 있다는 이전 연구와¹⁵ 유사한 결과라고 할 수 있다. 2007년 서구의 보고에서 췌장암 환자의 10% 정도에서도 정상보다 2배 정도 비특이적으로 IgG4가 상승할 수 있다고 발표하였으며, 이번 연구에서도 췌장암 및 담도암 환자의 각각 2-3% 정도에서 IgG4의 경한 상승이 관찰되어 해석에 주의가 필요하다. 또한 IgG4 기준을 정상 상한선의 2배로 올릴 경우 췌담도암에서는 정상 상한선 이상으로 상승된 경우(≥ 135 mg/dL)가 한 명도 발견되지 않았고, 이는 1% 정도로 나타난 서구의 보고와 비슷한 연구 결과로 감별 진단에 있어 높은 특이도를 보여주었다.

수술 전 췌장암이 의심되어 수술을 시행했던 환자 중 약 5%는 수술 후 자가면역성 췌장염을 포함한 만성 췌장염으로 진단된다.¹⁶ 췌담도암은 조기진단이 어렵고 예후가 불량하여 CEA 및 CA 19-9 등의 종양표지자가 널리 사용되어 왔으며, 특히 CA 19-9은 진단 및 추적검사에 유용성이 있다고 인정되고 있다. 외국의 보고에 의하면 CA 19-9의 수치가 췌장암에서 민감도와 특이도가 각각 86%와 92%로 보고된 바 있으며,¹⁷ 국내에서도 그 유용성에 대해 다양한 보고들이 있다.^{18,19} 그러나 실제로 담도와 췌장질환의 경우 악성질환 뿐만 아니라 양성질환, 특히 췌장염, 담석증, 간염 등에서도 CA 19-9의 혈청 내 농도가 상승되어 있는 경우가 있어 이러한 경우에 임상적으로 중요한 악성질환과 양성질환의 감별 진단 시 유용성이 문제가 된다. 2007년 Ghazale 등¹⁰은 췌장암과 자가면역성 췌장염 환자에서 CA 19-9의 상승(> 37 U/mL)이 각각 79%, 27%로 두 질환의 감별에 특이적이지 않아 제한이 있으나, 100 U/mL 이상으로 증가한 예는 각각 71%, 9%로 이 때는 악성을 더 시사한다고 주장하였다. 이번 연구에서는 췌담도암과 자가면역성 췌장염에서 CA 19-9의 상승(> 37 U/mL)이 각각 66-71%, 25%에서 관찰되었고, 100 U/mL 이상으로 증가한 예는 45-52%, 12.2%에서 관찰되었다. 또한 CEA도 췌담도암에서 특이적이지는 않지만 약 20% 이상에서 상승된 것

에 비하여 자가면역성 췌장염에서는 1.8%만 증가하였다. 따라서 임상에서 자가면역성 췌장염을 진단할 때 종양표지자를 같이 측정하여, CA 19-9이 100 U/mL 이상으로 높게 상승되는 경우나 CEA의 상승이 보이는 경우는 자가면역성 췌장염보다는 췌담도암과 같은 악성질환을 더 강하게 시사하는 소견으로 생각해 볼 수 있겠다. 특히 CA 19-9이 증가한 자가면역성 췌장염 환자에서는 폐쇄성 황달이 동반된 경우가 많았고, 황달 해소 이후 CA 19-9이 대부분 정상화되는 경향을 보였다. 이 같은 결과는 양성질환에서 담즙정체나 이로 인한 이차적인 담도염이 동반될 경우 CA 19-9의 상승이 동반될 수 있음을 시사하며, 치료 과정에서 담즙정체가 해소되면 정상범위로 감소하는 것으로 생각해 볼 수 있다. 국내 및 서구의 보고에서도 담즙정체가 동반된 양성 담도 질환에서 담즙정체를 해소하면 즉시 정상범위로 감소하였다는 결과가 있으며, 아직 이에 대한 기전에 관해서는 잘 알려지지 않은 상태이다. 향후 췌담도암 환자들에서 폐쇄성 황달이 동반된 비율과, 황달 해소 치료 전후의 CA 19-9의 변화에 대한 연구를 하여 자가면역성 췌장염 환자들과 비교하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서 최적의 민감도와 특이도를 가지는 IgG4의 값은 133 mg/dL였고 이때 민감도는 52%, 특이도는 97%로, 이는 현재 일본 및 한국의 자가면역성 췌장염 진단의 cut-off 값으로 사용되는 135 mg/dL과 유사한 결과라고 할 수 있다. IgG4의 민감도와 특이도가 여러 연구보고마다 서로 차이가 있는 것은 대상으로 했던 자가면역성 췌장염 환자군을 어떤 진단기준에 따라 포함했는지와 검사대상군의 크기 및 인종, 유전학적 특성 등의 이유를 생각해 볼 수 있다. 가장 이상적인 방법은 전세계적으로 합의를 이룬 진단기준을 만드는 것이다. 이에 의하여 진단된 자가면역성 췌장염의 자료를 모아서 분석한다면, 가장 신뢰성이 높은 IgG4의 민감도와 특이도에 대한 자료를 얻을 수 있을 것이다.

이번 연구의 제한점으로는 대조군(study population)으로 설정한 췌장암 및 담도암 환자군의 수가 처음 황달 및 복통 등을 주소로 본원 외래 및 응급실로 내원한 환자군인 source population에 비해 적어 선택 비뮴림(selection bias)이 발생할 수 있다는 점, 환자군과 대조군을 설정한 기간과 방법이 다르고, 연구 기간 중 발생한 결측값이 있어 연구 결과를 그대로 적용하기 어렵다는 점 등이 있다. 그러나 단일 병원에서 많은 수의 자가면역성 췌장염 환자를 치료하고 추적관찰한 임상자료로서의 의미가 있다고 하겠다.

혈청학적 진단에서 가장 주목받고 있는 IgG와 IgG4의 상승은 자가면역성 췌장염의 특징적인 소견으로, 진단에 있어 상호보완적인 의미를 갖는다. 또한 췌장암 환자에서 특이적으로 증가하는 것으로 알려진 혈청 CA 19-9은 자가면역성 췌장

염 환자에서도 증가되어 있는 경우가 많아서 단독으로 진단에 사용하는 것은 제한적이나, CEA 등의 종양표지자와 함께 측정한다면 감별 진단에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적: 자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)은 종종 고령에서 폐쇄성 황달을 보이며, 일부는 체중감소를 동반하는 등 췌담도암과 유사한 임상양상을 가지고 있다. 이번 연구는 AIP의 진단 및 췌담도암과의 감별 진단에 있어 IgG, IgG4 및 CEA 및 CA 19-9의 민감도와 특이도를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** AIP 125명, 췌장암 201명, 담도암 87명을 대상으로 각각의 혈청 IgG와 IgG4 level, 종양표지자인 CEA, CA 19-9 level을 측정하였다.

결과: AIP 125명 중 IgG는 43.2% (54/125)에서 증가($\geq 1,800$ mg/dL), IgG4는 52.0% (65/125)에서 증가(≥ 135 mg/dL)하였다. 췌담도암과의 감별에 있어 혈청 IgG 민감도는 43%, 특이도는 88%였으며, 혈청 IgG4는 민감도 52%, 특이도 97%였다. 혈청 IgG4 기준을 2배(≥ 270 mg/dL)로 올렸을 때 특이도는 100%였다. CA 19-9이 증가(> 37 U/mL)한 예는 AIP 환자의 약 25%에서 관찰되었고, 100 U/mL 이상으로 증가한 예는 12.2%에서 관찰되었다. 반면에 CEA는 1.8%에서만 증가(> 6.0 ng/mL)하였다.

결론: 자가면역성 췌장염을 췌담도암으로 오인하여 불필요한 수술을 하지 않기 위해 혈청 면역글로불린 및 종양표지자 등을 함께 고려하는 것이 필요하다. 특히 췌담도암 환자는 IgG4의 높은 상승(≥ 270 mg/dL)이 관찰되지 않았으며, 자가면역성 췌장염에서 CA 19-9의 높은 상승(> 100 U/mL)은 상대적으로 드문 소견으로, 감별 진단에 도움이 될 수 있다.

색인단어: 자가면역성 췌장염; 혈청 IgG; IgG4; Carcinoembryonic antigen; CA 19-9

REFERENCES

- Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605-1616.
- 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.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-1016; quiz 1934.
- Kim MH, Kwon S. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 18):42-49.
- Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-631.
- 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.
- Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129-137; discussion 137-139.
- Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-1689.
- 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.
- 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.
- Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-698.
- Kim JY, Chang HS, Kim MH, et al. A case of autoimmune chronic pancreatitis improved with oral steroid therapy. *Korean J Gastroenterol* 2002;39:304-308.
- Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007;35:156-161.
- Kang P, Lee KT, Sinn DH, et al. Clinical usefulness of serum immunoglobulin G and G4 level in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:304-309.
- Song TJ, Kim MH, Moon SH, et al. The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1655-1660.
- van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 1997;46:417-423.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-355.
- Kim HK, Lee CH, Ryoo BL, et al. The significance of serum CA 19-9 level change after biliary drainage procedures in pancreatic and biliary tract cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27:929-935.
- Chae YS, Kim KS, Lee HS, Lee WJ, Kim BR. Clinical analysis of CA19-9 positive rate of hepatobiliary pancreas disease. *J Korean Surg Soc* 2002;63:227-232.