

## 혈청 면역글로불린과 종양표지자가 자가면역췌장염과 췌담도암의 감별에 도움이 되는가?

이종균

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

### Are Serum Immunoglobulin and Tumor Marker Helpful in Differentiating Autoimmune Pancreatitis from Pancreatobiliary Malignancies?

Jong Kyun Lee

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

**Article:** A Comparative Study on Serum Immunoglobulin and Tumor Marker Levels in the Patients with Autoimmune Pancreatitis and Pancreatobiliary Malignancies (Korean J Gastroenterol 2013;61:327-332)

자가면역췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)은 황달, 체중감소, 당뇨 등의 임상적 특징이나 췌장 종괴, 담관 협착 등의 영상적 특징이 췌담도암과 유사하여 항상 감별을 필요로 한다.<sup>1-3</sup> AIP를 췌담도암으로 오인하면 불필요한 수술을 시행하게 되고, 췌담도암을 AIP로 오인하면 치료 기회를 놓치고 질병을 악화시키는 문제가 발생한다. 따라서 이 두 질환을 비침습적이고 쉬운 방법으로 감별할 수 있다면 임상적으로 큰 도움이 될 수 있다. AIP는 면역글로불린 G4 (IgG4)와 연관된 전신적 질환의 일환으로 혈청 IgG와 IgG4의 상승은 각국의 AIP 진단 기준에도 포함된다. IgG보다는 IgG4의 민감도와 특이도가 높아 정상 상한치의 10배인 135 mg/dL를 기준으로 했을 때의 민감도는 50-92%, 특이도는 92-97% 가량 된다.<sup>4,5</sup> 한편 췌담도암의 대표적인 종양표지자인 CA 19-9 (>37 U/mL)은 췌장암이 의심되는 환자군에서는 민감도가 70-85%, 특이도가 90% 정도이다. 그러나 폐쇄성 황달, 담도염, 만성 췌장염을 비롯한 양성 췌담도 질환에서도 상승되며 건강한 일반인에서도 비특이적으로 상승된 경우가 많아 주의가 필요하다.<sup>6</sup>

이 연구에서 Yoon 등<sup>7</sup>은 단일 기관으로서는 많은 수의 AIP

환자와 췌담도암 환자 간의 혈청 IgG, IgG4와 종양표지자인 CEA, CA 19-9을 비교하여 비침습적으로 감별 진단에 유용한 지표가 됨을 보고하였다. AIP의 일반적인 진단 기준에 사용되는 혈청 IgG4 > 135 mg/dL의 특이도가 97%로 상당히 높고, 특히 기준을 IgG4 > 270 mg/dL으로 올릴 경우에는 특이도가 100%에 이르러 감별에 매우 유용한 결과를 나타냈다. 그러나 Mayo Clinic의 보고에서는 담도암의 13.5%에서 IgG4 > 140 mg/였고 IgG4 > 280 mg/dL인 경우도 3%가 있어서, 기준을 두 배로 올려도 AIP의 특이도는 97%였다.<sup>8</sup> 이런 차이는 인종 간의 차이일 수도 있고, Mayo 보고에서는 primary sclerosing cholangitis (PSC)에 동반된 담도암이 전체 담도암의 25%로 많았으며, PSC가 동반된 담도암에서는 IgG4 > 140 mg/dL, IgG4 > 280 mg/dL인 경우가 각각 22.6%, 6.6%인 반면, PSC가 동반되지 않은 담도암에서는 각각 10.5%, 2.1%여서 PSC가 IgG4 상승과 관련이 있음을 시사하였다. 이와 같이 서양에 비해 한국에서는 PSC가 드문 것이 외국과 이 연구와의 차이를 나타내는 하나의 원인일 수 있다. 또한 Mayo 보고에서는 PSC가 동반된 담도암에서 혈청뿐만

© 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: 이종균, 135-710, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Jong Kyun Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: jongk.lee@samsung.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

아니라 조직에서도 IgG4 면역염색 양성인 경우가 많았는데 PSC와 IgG4-associated cholangitis (IAC)가 혼합된 경우이거나 과거 PSC로 오인된 IAC가 포함되어 있을 가능성도 배제할 수 없겠다.

최근 일본의 9개 기관에서 모은 344명의 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)와 췌장암, 담도암, PSC와의 혈청 IgG4 비교 분석에서는, IgG4-SC의 진단에 IgG4 > 135 mg/dL의 민감도는 89.8%였고 췌장암의 6.9%, 담도암의 8.1%, PSC의 11.5%에서도 혈청 IgG4의 상승이 있었다.<sup>9</sup> IgG4 > 270 mg/dL으로 기준을 두 배 올렸을 때의 IgG4-SC 진단의 민감도는 68.4%였고 췌장암의 1.6%, 담도암의 0%, PSC의 3.5%에서 기준 이상이어서, 적지만 췌장암이 완전히 배제되지는 않았다. 일본의 연구에서는 IgG4-SC의 형태에 따라 최적의 민감도와 특이도를 보이는 혈청 IgG4의 기준을 다르게 제시하였는데 이에 대해서는 추가 검증이 필요하겠다.

여기서 우리가 간과해서 안 될 점은 AIP보다 췌담도암의 유병률이 적어도 20배 이상 높다는 점이다.<sup>10</sup> 따라서 IgG4의 민감도가 50%, 특이도가 97%인 경우를 가정한다면, 혈청 IgG4가 높은 환자에서도 AIP보다 췌담도암의 가능성이 더 높다. 따라서 혈청 IgG4가 높다고 해서 AIP라고 단정할 수 없으며 임상적, 영상적 특징을 잘 살펴보고 필요한 경우 조직학적 검증이 필요하다. 특이도 100%를 위해서 이번 연구에서는 IgG4 > 270 mg/dL를 기준으로 할 수 있으나 민감도가 34.4%로 떨어지며, 외국의 두 연구에서는 특이도 100%가 되기 위해서 IgG4 > 540 mg/dL를 기준으로 해야 하고 이 때 민감도는 26% 및 39.8%로 떨어지는 희생이 따른다.

이 연구에서 종양 표지자인 CA 19-9이 100 U/mL 이상 상승한 경우가 AIP에서 12.2%로 적어 감별에 유용한 것으로 보고하였다. 그러나 CA 19-9이 상승한 경우는 황달이 동반된 경우가 많았고 AIP 환자 중 황달이 동반된 경우가 췌담도암과의 감별이 더 필요하다는 점을 고려한다면 이 역시 감별에 한계가 있다고 할 수 있다. CEA의 상승도 AIP에서는 1.8%에서만 상승하였으나 췌담도암에서도 20.8%에서만 상승하여 임상적으로 유용한 경우는 많지 않다고 할 수 있다.

결론으로 이 연구는 AIP와 췌담도암의 감별 진단에 혈청 IgG, IgG4와 종양표지자 CEA, CA 19-9이 유용한 것을 보여

주었고 이를 임상에 이용하면 많은 도움이 될 것이다. 그러나 혈청 검사만으로는 양 질환군을 완전히 감별할 수는 없으며 오히려 선입관으로 오진을 할 수 있다는 점도 유념해야 한다. 따라서 임상적, 영상적 특징과 혈청 검사 소견을 같이 고려해야 하고 필요한 경우 조직학적 확인이 필요하겠다.

## REFERENCES

- Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2005;44:1215-1223.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2006;53:953-956.
- Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1831-1837.
- 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.
- Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-3955.
- Kim JE, Lee JK, Lee SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:182-186.
- Yoon H, Kim MH, Won SH, et al. A comparative study on serum immunoglobulin and tumor marker levels in the patients with autoimmune pancreatitis and pancreatic malignancies. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:327-332.
- Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940-948.
- Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis-A Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013. [Epub ahead of print]
- Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al; Research Committee on Intractable Diseases of Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012;41:835-839.