자가면역췌장염의 임상 양상

서울대학교 의과대학 내과학교실

류지곤

서론

자가면역췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)은 일반적인 췌장염과 달리 복통은 경미하며 주로 폐쇄성 황달이 주 증상이며, 당뇨병이 흔히 동반되고 췌장 외 장기를 잘 침범하는 특징적인 임상 양상을 보이는 질환으로 과거에는 췌장암으로 오인하여 수술을 하는 경우가 흔했다. 또한 특징적인 조직학적, 영상학적 소견을 보이며 스테로이드 치료에 매우 잘 반응한다. 췌장에 섬유화 염증을 일으킬 뿐 아니라, 전신을 침범하여 담관, 침샘, 후복막, 임파선, 갑상선, 신장, 폐, 간 등에도 섬유화 염증을 유발할 수 있는데 면역글로불린인 IgG4가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지면서 자가면역췌장염을 IgG4 associated systemic disease의 한 종류로 보기도 한다. 우리나라에서는 2002년 처음으로 자가면역췌장염환자가 보고된 이래, 최근까지 환자수가 증가하는 추세에 있다. 우리나라에서 다기관 연구를 통해 조사한 바에 의하면 자가면역췌장염은 만성 췌장염 환자 중 2%를 차지하는 것으로 나타났으며,¹ 일본과 이탈리아의 경우 4.6%, 6.0%로 각각 보고한 바 있다.² 일본의 다기관 연구에 의하면 2002년 10만 명당 0.82명의 유병률을 보고하였고,³ 이후 2007년 조사에서는 총 3,000명의 환자가 있을 것으로 추정하고 있다.⁴ 임상적으로 자가면역췌장염이 중요한 이유는 현재까지도 종종 췌장암으로 오인되어 불필요한 수술을 받는 경우가 있으므로 임상 양상을 잘 이해하고 진단하는 것이 중요하다.

본론

1. 조직학적 특징 및 분류

일본에서 처음 보고되고 동양에서 주로 진단되는 자가면역췌장염은 조직학적으로 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)를 특징으로 하는데 이는 췌관 주위 림프구 및 형질세포 침윤, 섬유화, 그리고 이와 동반된 폐쇄성 정맥염이 있으면 진단이 가능하다. 또한 IgG4 양성 세포의 침윤을 특징으로 한다. 그러나 서양에서는 병리학자를 중심으로 폐쇄성 황달로 발현되는 특발성 만성췌장염의 한 형태로 다른 종류의 자가면역췌장염이 있다고 발표되었는데, idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP)로 부르며 LPSP소견과 IgG4의 침윤이 관찰되지 않고 granulocyte epithelial lesion (GEL)을 특징으로 한다. 일본에서는 후자의 경우는 자가면역췌장염의 범주로 인정하지 않고 있으나 서양에서는 LPSP, IgG4를 특징으로 하는 형태를 1형 자가면역췌장염으로 부르고 GEL을 특징으로 하는 IDCP를 2형 자가면역췌장염으로 부르고 있다.⁵ 임상적으로도 1형은 남자에 호발하며 50~60대에 호발하는 반면, 2형은 남녀 비슷하고 30~40대 젊은 나이에 많고 특징적으로 궤양성 대장염 같은 염증성장질환과 흔히 동반된다고 알려져 있다. 국내의 다기관 연구에서는 평균연령은 56세(16~82세)이고 남녀 비는 2.5 : 1이었

다.⁶ 본 고에서는 동양에서 대부분을 차지하고 있는 전형적인 자가면역췌장염인 1형을 중심으로 임상 양상을 소개하고자 한다.

2. 췌장 관련 증상

LPSP가 전형적인 조직학적 소견이므로 췌장의 종대가 특징이며 가장 흔하고 중요한 증상은 황달로 보고에 따라 35~80%에서 관찰된다. 국내의 보고에서는 황달은 52%에서 나타났는데,⁶ 황달의 동반 여부는 소위 소시지 모양의 췌장이라 불리는 전형적인 췌실질의 전반적인 종대가 있는 미만형의 비율이 높을수록 높고, 췌장 체-미부의 국소 종괴로 발현되는 비전형적 자가면역췌장염의 비율이 높을수록 황달의 동반은 낮을 수 있다. 체-미부 국소 종괴로 발현되는 경우는 대개 증상이 없어 건강진단 또는 다른 질병으로 검사 도중 우연히 발견되는 경우도 흔하며 일본의 통계에서는 15%는 무증상으로 발견된다고 하였다.⁷ 복통은 동반하지 않는 경우가 더 많고 35%이하에서 동반되는데 췌장염이나 췌장암과 같이 심한 복통을 호소하는 경우는 드물다. 미국의 연구에 의하면 급성 또는 만성 췌장염으로 발현된 178명의 환자 중 자가면역췌장염으로 진단된 환자는 7명(3.9%)으로 매우 드물다고 발표 되었다.⁸ 복통의 기간은 다양하여 수주에서 수개월 지속되기도 한다. 15%에서는 체중감소가 있고 당뇨병은 42~78%에서 동반되며 외분비 장애도 동반된다고 알려져 있다.⁹ 국내의 연구에서도 당뇨병은 45~51%에서 동반되었으며 발병 6개월 이내에 당뇨병이 발생한 경우가 57%로 더 많았다.^{6,10} 췌장의 내분비 또는 외분비 기능장애는 25~50%에서는 가역적으로 스테로이드 치료 후 췌장의 염증이 소실되면 호전된다고 알려져 있다.⁹

Table 1. Extrapancreatic Lesions Complicated with Autoimmune Pancreatitis

Close association
Lachrymal gland inflammation
Sialoadenitis
Hilar lymphadenopathy
Interstitial pneumonitis
Sclerosing cholangitis
Retroperitoneal fibrosis
Tubulointerstitial nephritis
Possible association
Hypophysitis
Autoimmune neurosensory hearing loss
Uveitis
Chronic thyroiditis
Pseudotumor (breast, lung, liver)
Gastric ulcer
Swelling of papilla of Vater
IgG4 hepatopathy
Aortitis
Prostatitis
Schonlein-Henoch purpura
Autoimmune thrombocytopenia

3. 췌장 외 장기 침범

자가면역췌장염에서 췌장 외 장기 침범은 흔히 동반된다고 알려져 있으며 국내의 보고에서도 21~44%까지 보고된 바 있다.^{6,10} 흔히 동반되는 병변은 lachrymal gland inflammation, sialoadenitis, hilar lymphadenopathy, interstitial pneumonitis, sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis 등으로 알려져 있다(Table 1).¹¹ 기타 드물게 hypophysitis, autoimmune neurosensory hearing loss, uveitis, chronic thyroiditis, pseudotumor (breast, lung, liver, kidney) 등이 보고되고 있다.

국내의 보고에서도 sialoadenitis, sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis 등이 가장 흔히 동반되는 병변이었다. 이탈리아의 보고에서는 췌장 외 장기 침범이 53%에서 있었고 가장 흔한 질환은 궤양성 대장염으로 30%를 차지한다고 하여,¹² 역시 2형 자가면역췌장염의 비율이 높음을 알 수 있다. 흥미로운 사실은 췌장 외 병변이 나타나는 시기는 매우 다양하여 자가면역췌장염과 동시에 발견되는 경우도 있지만 췌장 외 병변이 먼저 나타나 자가면역질환으로 또는 원인 불명의 질병으로 치료 또는 추적 관찰을 받다가 자가면역췌장염이 발병하여 진단되는 경우도 있고 반대로 자가면역췌장염으로 진단받고 추적 관찰 도중 췌장 외 장기 질환으로 재발하는 경우도 있다. 자가면역췌장염에 동반된 췌장 외 병변은 IgG4와 연관된 것으로 인정되고 있으며 유사한 병리소견을 보이고 스테로이드 치료에 반응을 잘 하는 것이 특징이다. 즉 lachrymal gland inflammation, sialoadenitis을 특징으로 하는 쇼그렌 증후군, 원발성경화성담관염, 특발성 후복막염유화외는 다른 임상양상을 보인다. 쇼그렌 증후군은 안구 및 구강 건조증이 심하고 주로 귀밑샘(parotid gland)를 침범하는 반면, 자가면역췌장염에 동반된 경우는 건조증은 경미하고 주로 턱밑샘(submandibular gland)을 침범한다. 원발성경화성담관염은 젊은 연령에 발생하고 궤양성대장염과 흔히 동반되지만 자가면역췌장염에 동반된 경우는 50~60대 남자에 흔하며 악성 담도 폐쇄처럼 황달이 갑자기 발생하는 특징이 있다. 담관조영술 소견에서도 두 질환은 차이를 보여서 원발성경화성담관염은 band like short stricture, pruned tree appearance가 특징인 반면, 자가면역췌장염에 동반된 경우는 하부 담관의 협착이 주로 있고, 간문부에서 간내담관까지 비교적 긴 협착을 특징으로 한다.¹¹ 최근에는 원발성경화성담관염과 임상 경과와 치료가 상이한 IgG4 associated cholangitis (IAG)라는 새로운 질병이 있다고 알려졌는데,¹³ 이것이 자가면역췌장염과 흔히 동반되면서 같은 질병으로 생각되고 있다.¹⁴

4. 췌장암과의 감별진단

폐쇄성 황달은 담도의 협착과 췌장의 국소적 종괴나 미만성 종대와 동반되는 경우가 많아서 췌장암이나 담도암으로 오인하기 쉬워 실제 임상에서 외과적 절제를 하는 경우도 종종 있다. 후향적 연구에 의하면 실제 미국에서 췌장암으로 수술 받은 환자의 2.5%가 자가면역췌장염으로 판정되었다.¹⁵ 국내의 다기관 연구에서도 67명의 자가면역췌장염 환자 중 14명(21%)에서,⁶ 단일 기관 55명의 환자 중에서 8명(15%)에서 악성 종양으로 오인 또는 가능성 때문에 수술을 시행하였다.¹⁰ 과거에는 자가면역췌장염에 대한 인식이 부족하여 미만성 췌장종대가 있는 전형적인 경우에도 수술을 시행하였지만, 최근에는 미만성 종대, capsule like rim, 미만성 췌관 협착 등 전형적인 소견이 있는 환자에서 수술을 시행한 경우는 없고 영상 소견이 비전형적인 국소형 자가면역췌장염에서 감별이 어려워 수술하는 경우가 대부분이다. 문제는 국소 췌장 종괴로 발견되는 경우가 30% 정도를 차지한다는 사실이다.⁴ 국내의 연구에서도 미만형 종대를 보인 경우는 81%이었고 나머지는 국소형 또는 비전형적인 형태이었고 이탈리아의 보고에서는 63%가 국소형으로 더 많았다.¹²

임상적으로 폐쇄성 황달을 주소로 내원하는 경우가 많고 고령에서 발생하고 당뇨병이 새로 병발하고 일부에서는 체중감소도 나타나므로 췌장암과 매우 유사하여 임상 양상으로 감별한다는 것은 매우 어렵다. 그러나 간내담관 협착, sialoadenitis, 후복막섬유화증 등 췌장 외 장기의 침범이 있던지 나이가 40세 이전이라면 자가면역췌장염을 의심하는 것이 필요하다. 일단 의심이 되면 IgG, IgG4 등의 혈청학적 검사가 필요하다. IgG4의 예민도와 특이도는 처음 보고에서는 90%, 98%로 보고 되었으나 최근 우리나라 및 미국의 보고에서 예민도는 52.5~81.3%로 발표되었다.¹⁶ 또한 췌장암 환자의 10%에서도 대부분 2배 이내이지만 IgG4의 상승이 관찰되어 IgG4 상승만 갖고 진단하기는 매우 어렵다.¹⁷ 영상학적 소견에서도 국소형의 경우 췌장암과의 감별이 매우 어려운데 자가면역췌장염을 시사하는 소견이 여러 연구에서 제시된바 있다. 즉 췌관 협착의 길이, 췌관 협착의 upstream dilatation의 정도, 종괴 위위부 췌실질의 위축 여부, 담관벽의 비후 동반 여부 등이다.^{18,19} 그러나 영상학적 소견으로 췌장암과의 감별이 안 되면 내시경초음파유도하(EUS) 조직생검(trucut biopsy)이 추천된다. 물론 EUS-trucut biopsy로 자가면역췌장염의 전형적인 소견이 나올 확률은 50% 정도로 높지는 않지만 췌장암의 가능성을 배제할 수 있는 장점이 있다.²⁰ 또한 췌장 종괴의 위치가 두부일 경우는 EUS-trucut biopsy가 기술적으로 불가능하여 세침흡인술을 시행할 수 밖에 없는데 물론 세침흡인술을 시행하여 자가면역췌장염을 진단하는 것은 어렵지만 췌장암의 가능성을 배제하는데 의의가 있다. 내시경초음파를 통한 trucut biopsy 또는 세침흡인술로 일단 췌장암의 가능성이 희박하다고 판단되면 진단 및 치료 목적으로 스테로이드를 사용해 볼 수 있다. 자가면역췌장염은 스테로이드에 매우 잘 반응하므로 2주간의 치료 후 추적 검사를 시행하면 자가면역췌장염과 췌장암의 감별에 용이하고 췌장암 수술 경과에도 영향을 미치지 못한다는 전향적인 연구 결과가 있어 조심스럽게 시행할 수 있다.²¹ 그러나 췌장암 환자를 자가면역췌장염으로 오진하는 것이 더 큰 문제이므로 항상 췌장암의 가능성을 염두에 두고 여러 가지 가능성을 고려해야 한다. 자가면역췌장염 진단 기준 중 하나인 HISORt criteria를 만든 미국 Mayo clinic에서는 자가면역췌장염의 오진을 피하기 위한 임상적 가이드라인을 제시하였다(Table 2).²²

Table 2. Clinical Pearls to Help Avoid Misdiagnosis of Autoimmune Pancreatitis (AIP)

1. Use the Mayo HISORt, Japan Pancreas Society, or Korean guidelines to help diagnose AIP and differentiate it from malignant disease.
2. Remember that AIP is a rare disease that is much less common than pancreatic adenocarcinoma or cholangiocarcinoma.
3. Serum IgG4 levels are elevated in 5% of patients without pancreatic disease, 10% of those with pancreatic cancer, and 6% of those with chronic pancreatitis-an increased IgG4 level is not specific for AIP.
4. Elevated serum IgG4 levels can decrease in patients with pancreatic cancer who are inappropriately treated with corticosteroids.
5. Before initiating corticosteroids, make sure a marker is identified to follow for an objective response during treatment.
6. Corticosteroid response in AIP is generally seen within 2~4 weeks. If no objective response is documented within 4 weeks, the diagnosis is unlikely to be AIP.
7. Corticosteroids often cause subjective improvement in symptoms even in patients without AIP.
8. All focal pancreatic masses should be sampled before initiation of corticosteroids.

결론

자가면역췌장염은 췌장의 미만성 또는 국소 종대를 특징으로 하는 질환으로 폐쇄성 황달이 주요 증상이며 당뇨, 체중 감소가 동반되기도 하여 국소형의 경우 췌장암과의 감별이 매우 어렵다. 그러나 IgG4의 증가가 특징적이고 sialoadenitis, sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis 등 췌장 외 장기 침범이 흔히 동반되고 스테로이드에 잘 반응한다는 사실이 췌장암과의 큰 차이점이다. 자가면역췌장염의 진단기준과 임상양상을 잘 이해하고 있어야 오진과 불필요한 수술을 피할 수 있으므로 임상의로써 이를 잘 이해하고 기억하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Ryu JK, Lee JK, Kim YT, et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion* 2005;72:207-11.
2. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003;27:1-13.
3. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007;42[Suppl 18]:6-8.
4. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol* 2009;44:503-17.
5. Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1680-9.
6. Ryu JK, Chung JB, Park SW, et al. Review of 67 Patients with Autoimmune Pancreatitis in Korea: A Multicenter Nationwide Study. *Pancreas* 2008;37:377-85.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010 Jan 20.[Epub ahead of print]
8. Sah RP, Pannala R, Chari ST, et al. Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:91-6.
9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009;38:849-66.
10. Park SJ, Kim MH, Moon SH, et al. Clinical characteristics, recurrence features, and treatment outcomes of 55 patients with autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:230-46.
11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010 Feb 2.[Epub ahead of print]
12. Frulloni L, Scattoni C, Falconi M, et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2288-94.
13. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
14. 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.
15. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-9.
16. 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* [Epub ahead of print]

17. 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;102:1646-53.
18. Chang WI, Kim BJ, Lee JK, et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas* 2009;38:401-8.
19. Kamisawa T, Imai M, Yui Chen P, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas* 2008;37:e62-7.
20. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUSFNA. *J Gastroenterol* 2009;44:742-50.
21. Moon S-H, Kim M-H, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008;57:1704-12.
22. Gardner TB, Levy MJ, Takahashi N, Smyrk TC, Chari ST. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1620-3.