

# 제1형 자가면역성 췌장염에 동반된 진행성 위암 양상의 면역글로블린 G4 연관 위궤양

울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>계명대학교 동산의료원 내과

박정하<sup>1</sup> · 노진희<sup>1</sup> · 이장호<sup>1</sup> · 이고은<sup>2</sup> · 홍승모<sup>2</sup> · 조광범<sup>3</sup> · 김명환<sup>1</sup>

## Immunoglobulin G4-Related Gastric Ulcer Mimicking Advanced Stomach Cancer in a Patient with Type I Autoimmune Pancreatitis

Joung Ha Park<sup>1</sup>, Jin Hee Noh<sup>1</sup>, Jang ho Lee<sup>1</sup>, Goeun Lee<sup>2</sup>, Seung-Mo Hong<sup>2</sup>, Kwang Bum Cho<sup>3</sup>, and Myung-Hwan Kim<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul;

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Type I autoimmune pancreatitis (AIP), a form of chronic pancreatitis, is included within the spectrum of immunoglobulin G4-related diseases (IgG4-RD). IgG4-RD can involve the salivary glands, bile ducts, kidneys and retroperitoneum, and the pancreas, and responds well to corticosteroid treatment. However, gastric involvement in IgG4-RD has been rarely reported. Here we report the case of a 56-year-old man with type I autoimmune pancreatitis who presented with a giant gastric ulcer mimicking advanced gastric cancer, which was subsequently determined to be IgG4-RD. Both the patient's symptoms and his ulcerative lesions in the stomach responded to steroid treatment, which obviated the need for major surgery such as gastrectomy. Our case demonstrates the importance of recognizing potential gastric involvement in IgG4-RD, especially in a patient with concurrent AIP/IgG4-RD or a history of the disease, who is evaluated for an intractable and/or atypical gastric ulcer. A prompt diagnosis and proper management will avoid unnecessary surgery. (Korean J Med 2019;94:287-293)

**Keywords:** Gastric ulcer; Pancreatitis; IgG4-related disease

### 서 론

자가면역성 췌장염은 만성췌장염 중 하나로 국내에서도 점점 보고 빈도가 늘어나고 있고 이는 제1형과 제2형으로 구분되는데 제1형, 제2형 모두 영상 소견과 스테로이드 치료에

대한 반응에는 큰 차이가 없지만 역학, 임상양상, 조직 소견, 혈청 검사 소견에서 차이를 보인다[1]. 제1형 자가면역성 췌장염은 혈중 면역글로블린 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 증가 및 담관, 침샘, 콩팥, 후복막 침범 등이 동반될 수 있다. 이러한 이유로 제1형 자가면역성 췌장염은 단순히 췌장에

Received: 2018. 3. 10  
Revised: 2018. 4. 3  
Accepted: 2018. 4. 8

Correspondence to Myung-Hwan Kim, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea  
Tel: +82-2-3010-3186, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: mhkim@amc.seoul.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine  
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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

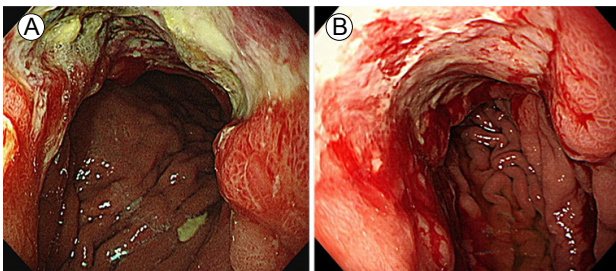
국한된 질환이라기보다는 IgG4 연관 질환의 다양한 임상상 중 하나로 여겨지며, 침범된 조직에서 다수의 IgG4 양성 형질세포 침윤이 관찰되고 이 병변들 역시 췌장과 마찬가지로 스테로이드 치료에 잘 반응한다[2]. 이와 달리 제2형 자가면역성 췌장염은 혈중 IgG4 증가가 없고 제1형에서 관찰되는 췌장 외 타 장기 침범이 관찰되지 않으나 대신에 염증성 장 질환이 일부 환자에서 동반된다.

IgG4 연관 질환은 전신을 침범할 수 있는데 그중에서 위 장관 침범은 다른 기관에 비하여 상대적으로 매우 드물게 보고되고 있으며 특히 궤양성 병변으로 나타나는 경우는 더욱 드물다[3,4]. 저자들은 자가면역성 췌장염 환자에서 내시경 소견상 위암과 감별하기 어려웠던 IgG4 연관 위궤양 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

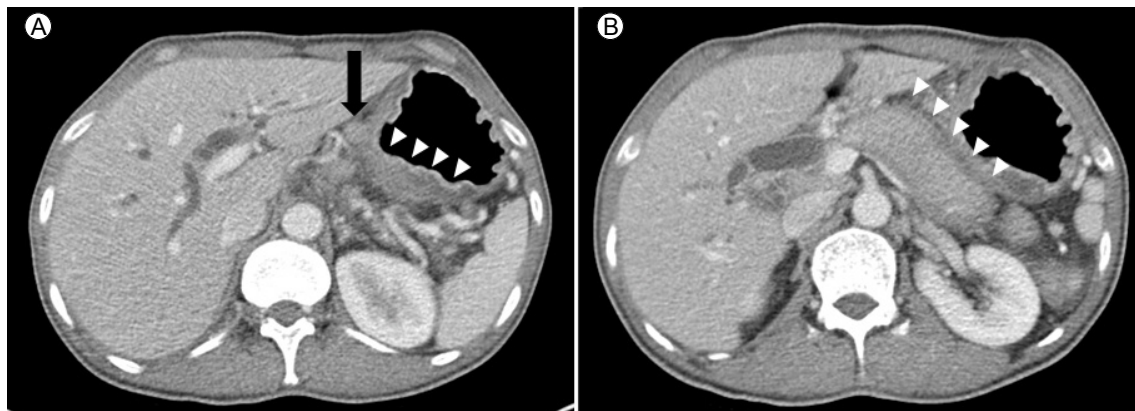
## 증 례

56세 남자가 식후에 특히 악화되는 상복부 불편감 및 3개월간 5 kg 체중 감소로 타원에서 위내시경 검사를 받았다. 내시경 소견상 궤양저가 고르지 않고 궤양 변연이 불규칙하며(moth-eaten appearance) 점막 주름의 중심이 한 점에서 모이지 않고 합쳐지며 갑작스러운 단절을 보여 양성 위궤양보다는 진행성 위암이 강력히 의심되어 위 생검을 시행받았다(Fig. 1). 조영증강 복부 computed tomography (CT)에서도 전반적인 위벽 비후, 좌위동맥 주변의 1 cm가 넘는 림프절 종대 소견이 있어(Fig. 2A) 위암 및 전이성 림프절이 가장 의심되었다. 그러나 타원에서 위내시경을 이용한 생검을 두 차례 반복하였음에도 위궤양 병변에서 장상피화생 소견 외에 악성세포가 발견되지 않았다. 당시 복부 CT에서 전반적인 췌장부종, 캡슐 모양의 저음영 띠가 췌장 가장자리에 관찰되며 담관이 췌장두부로 진입하는 총담관 부위에서 좁아진 소견이 확인되어 자가면역성 췌장염을 의심할 수 있었다(Fig. 2B).

진행성 위암이 강력히 의심되나 반복적인 위 생검에도 암세포가 관찰되지 않은 위궤양 병변과, 자가면역성 췌장염 의심 소견에 대한 추가적인 검사 및 치료를 위하여 환자가 본원 소화기내과를 방문하였다. 내원 당시 혈액 검사상 백혈구 8,800/uL, 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 293,000/uL, aspartate aminotransferase (AST) 70 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 254 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 156 IU/L, 총빌리루빈 1.3 mg/dL였다. 본원에서 다시 위내시경 검사를 시행하였고 이전

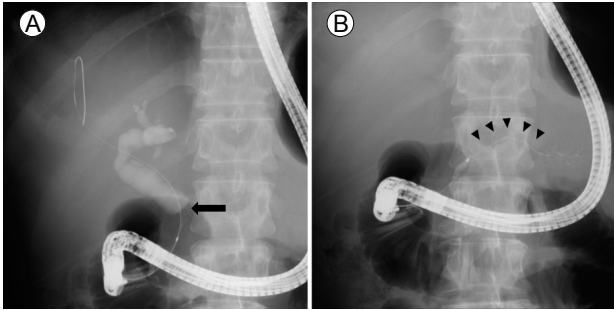


**Figure 1.** Gastroscopic findings. (A, B) A huge and deep ulceroinfiltrative lesion was observed in midbody, posterior wall of stomach.



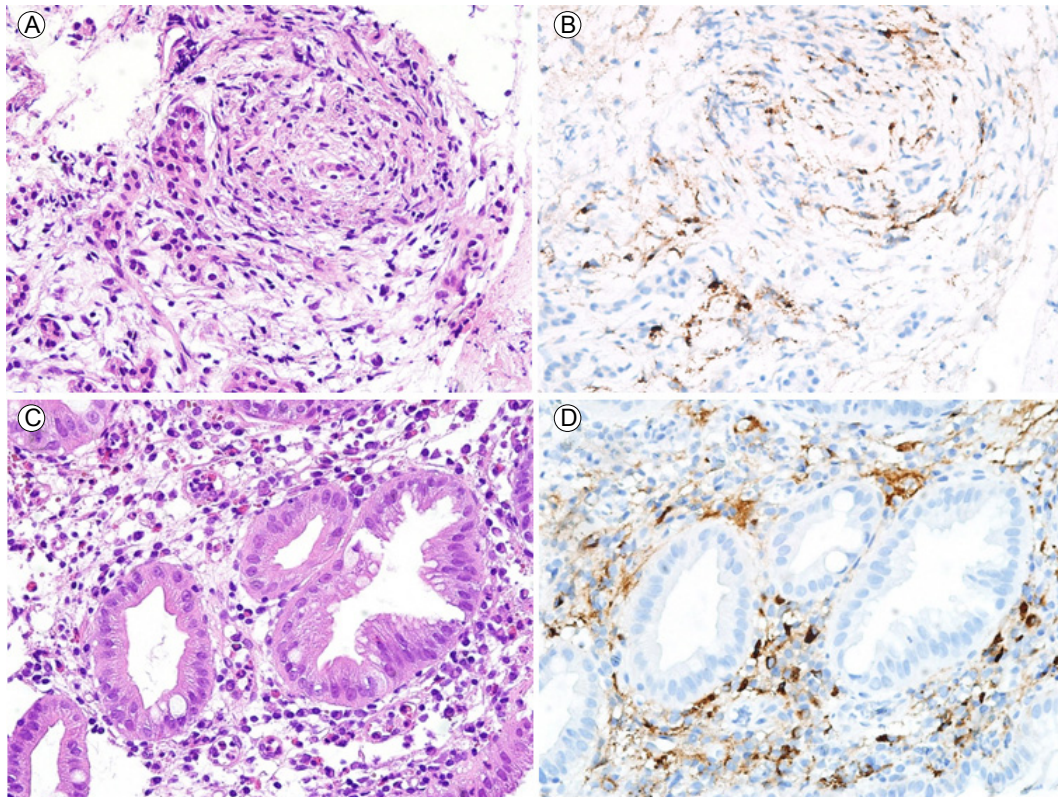
**Figure 2.** Abdominopelvic computed tomography (CT) images. (A) CT shows diffuse gastric wall thickening (white arrowheads) from gastric cardia to antrum and lymph node enlargement (black arrow) around left gastric artery. (B) Diffuse pancreatic swelling with capsule-like low density rim (white arrowheads) and bile duct dilatation were noted.

소견과 마찬가지로 중재부 후벽부에 침윤성 궤양이 관찰되었고 진행성 위암이 의심되어 생검을 재시행하였다. 그러나 생검 결과에서 여전히 악성세포는 관찰되지 않았다.



**Figure 3.** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography images. (A, B) Common bile duct stricture (black arrow) and diffuse irregular narrowing of main pancreatic duct (black arrowheads) were observed.

2주 후 외래 재내원시 공막 황달 소견이 새롭게 관찰되었고 혈액 검사상 백혈구 8,400/uL, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 361,000/uL, AST 48 IU/L, ALT 57 IU/L, ALP 387 IU/L, r-GT 114 IU/L, 총빌리루빈 7.4 mg/dL, 직접빌리루빈 6.5 mg/dL로 이전 외래 내원시 혈액 검사와 비교하였을 때 빌리루빈 수치 상승을 보여 입원하였다. 활력 징후는 혈압 107/75 mmHg, 심박수 78회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였다. 폐쇄성 황달의 치료와 복부 CT에서 의심된 자가면역성 췌장염의 정확한 진단을 위하여 내시경 초음파를 이용한 췌장 생검 및 내시경적 역행성 담췌관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 시행하였다. ERCP상 총담관 협착과 주췌관의 전반적인 협착 소견이 확인되었고(Fig. 3), 간기능 호전 목적으로 담도배액관을 삽입하였다. 췌장 생검 결과 소엽 위축, 림프구 및 형질세포 침윤과 간질성 섬유화 소견을 보였고 현미경 고배율 시야의 면역조직화학 염색에서 IgG4 양성



**Figure 4.** Histopathologic and immunohistochemical findings of pancreas and stomach using biopsy specimens. (A) Pancreas biopsy specimen shows lobular atrophy, lymphoplasmacytic infiltration and interstitial fibrosis (H&E staining, ×400). (B) Up to 39 IgG4 positive plasma cell infiltrations are observed by IgG4 immunohistochemical labeling (IgG4 staining, ×400). (C) Stomach biopsy specimen shows mixed lymphoplasmacytic and eosinophilic infiltration with intestinal metaplasia (H&E staining, ×400). (D) Up to 50 IgG4 positive plasma cell infiltrations are observed by IgG4 immunohistochemical labeling (IgG4 staining, ×400). IgG4, immunoglobulin G4.

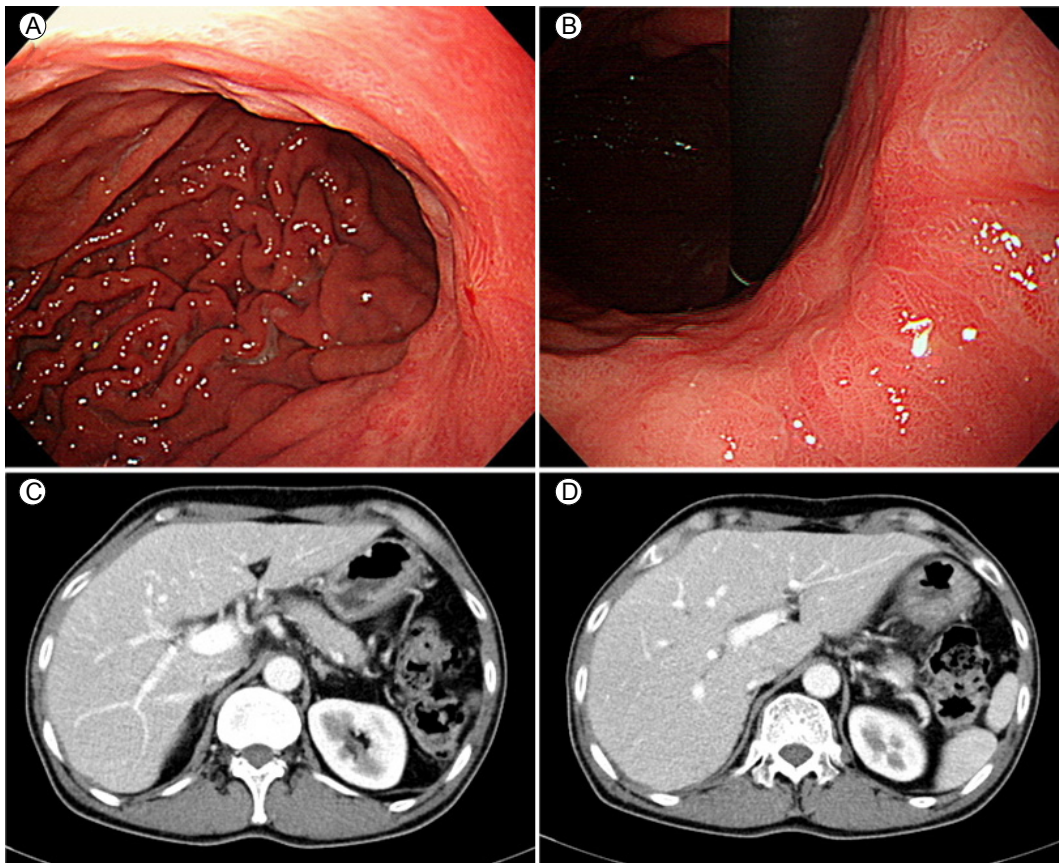
형질세포가 최대 39개 관찰되었다(Fig. 4A and 4B) [5]. 혈액 검사상 혈청 IgG4가 270 mg/dL (정상치 < 135 mg/dL)로 상승되어 있었고 앞서 언급한 생검 결과 및 복부 CT 소견을 근거로 제1형 자가면역성 췌장염으로 진단할 수 있었다.

진행성 위암이 의심되는 위궤양에 대하여 반복적인 생검을 하였음에도 악성세포가 관찰되지 않았던 환자에서 위궤양 병변이 IgG4 연관 질환일 가능성을 고려하여 이전 위궤양 생검 조직을 이용하여 IgG4 면역조직화학 염색을 시행하였다. 그 결과 위 조직에서도 현미경 고배율 시야에서 최대 50개의 IgG4 양성 형질세포가 관찰되었다(Fig. 4C and 4D). 이에 궤양성 위 병변이 자가면역성 췌장염을 동반한 IgG4 연관 질환의 위 침범일 가능성을 가장 높게 생각하였다. 이에 프레드니솔론 30 mg을 하루 한 번 경구 복용시켰고, 동시에 양성프로톤펌프 억제제(esomeprazole 40 mg을 하루 2회 4주 투약 후 하루 1회로 감량)를 복용시켰다. 이후 4주마다 5 mg씩 스테로이드 용량을

줄이면서 외래에서 경과 관찰하였다. 삼입하였던 담도 배액관은 간기능 호전 소견을 보여 4주 후 제거하였다. 치료 3개월 후 외래에서 위내시경 검사를 재시행하였고 이전에 중체부 후벽부에서 관찰되던 궤양 병변은 반흔만 남고 호전되었다(Fig. 5A and 5B). 혈액 검사에서도 AST 20 IU/L, ALT 23 IU/L, ALP 74 IU/L, r-GT 32 IU/L, 총빌리루빈 0.5 mg/dL로 폐쇄성 황달 소견도 호전되었으며 복부 조영증강 CT에서도 위벽 비후, 림프절 종대, 전반적인 췌장 부종, 담관 확장이 현저히 호전됨을 확인할 수 있었다(Fig. 5C and 5D).

## 고 찰

제1형 자가면역성 췌장염은 췌장에 국한된 질환이라기보다는 IgG4 연관 질환의 하나의 임상상으로 여겨진다[2]. IgG4 연관 질환은 췌장을 가장 흔하게 침범하며 이외에도 담



**Figure 5.** (A, B) Gastroscopic findings and (C, D) abdominopelvic computed tomography images 3 months after steroid therapy. (A, B) After 3 months with steroid therapy, previous ulceroinfiltrative lesion of the stomach was much improved with scar change. Pancreatic swelling and biliary dilatation were improved. (C, D) Also, gastric wall thickening was improved and enlarged lymph node was disappeared.

관, 침샘, 콩팥, 후복막 등의 다양한 장기를 침범할 수 있다고 알려져 있다. IgG4 연관 질환의 진단은 영상 소견상 단일 혹은 다발성 장기의 부종이나 종괴 형성, 혈청 IgG4 수치의 상승(135 mg/dL 이상), IgG4 연관 질환에 합당한 조직 소견(림프형질세포 침윤, 많은 수의 IgG4 양성 형질세포 침윤, 나선형 섬유화[storiform fibrosis], 폐쇄성 정맥염[obliterative phlebitis])을 종합하여 이루어지며 스테로이드 반응을 관찰함으로써 확진할 수 있다[5,6].

이전의 몇몇 문헌들에서 IgG4 연관 질환의 위 침범으로 위용종, 위벽 비후, 위 주변 림프절 비대 등의 임상상을 보고 하였으나 타 장기에 비하여 위장관 침범은 매우 드물다. 국내 문헌에서 IgG4 연관 질환의 위 침범 사례를 살펴보면 용종이나 점막하 종양의 양상으로 나타났다[6-9]. 한 보고에서는 자가면역성 췌장염이 진단된 환자에서 위 체부에 유경성 용종이 여러 개 보여 올가미를 이용한 용종절제술을 시행하였고 제거된 용종 조직에서 다수의 림프구와 형질세포의 침윤, 나선형 섬유화가 관찰되었으며 현미경 고배율 시야의 면역조직화학 염색에서 50개 이상의 IgG4 양성 형질세포가 관찰되어 IgG4 연관 질환의 위장관 침범으로 진단하였다[6]. 본 증례 환자처럼 악성 위궤양의 내시경 소견으로 나타난 사례는 국내에서 아직까지 보고된 바 없다. 외국 문헌에서 궤양성 위 병변이 IgG4 연관 질환의 임상상으로 나타난 증례보고들이 드물게 있었는데, 이 증례들에서는 모두 췌장 침범은

동반되지 않았고 위내시경 검사 소견에서 본 증례와 유사하게 위암이 강하게 의심되어 위절제술을 시행받았으며 수술 후 조직 검사에서 암세포는 발견되지 않고 대신에 나선형 섬유화 소견 및 IgG4 양성 형질세포가 고배율 시야의 면역조직화학 염색에서 최대 100개 이상 관찰되거나[3] 나선형 섬유화, 폐쇄성 정맥염이 관찰되고 IgG4 양성 형질세포가 고배율 시야의 면역조직화학 염색에서 최대 60개 확인되어[4] IgG4 연관 질환으로 진단받았던 경우였다(Table 1).

본 증례에서는 전형적인 췌장 영상 소견(전반적인 췌장 부종, 췌장 주변의 저음영 띠, 주체관 협착), 혈청 IgG4 상승, 췌장 생검 조직 소견에서 섬유화, 림프형질세포 및 다수의 IgG4 양성 형질세포 침윤을 근거로 자가면역성 췌장염을 진단하였다(Figs. 2-4). 동반된 궤양성 위 병변은 총 세 차례의 생검에도 악성세포가 관찰되지 않아 위암의 가능성은 높지 않을 것이라고 판단하였다. 대신에 자가면역성 췌장염이 진단되었고 소화성 위궤양을 유발할 만한 다른 위험요인이 뚜렷하지 않아, IgG4 연관 질환의 위장관 침범 가능성을 고려하여 확보하고 있던 위 병변 생검 조직에서 IgG4 염색을 추가로 시행하였다. 그 결과 림프형질세포 침윤과 함께 IgG4 양성 형질세포가 고배율에서 최대 50개까지 관찰되었다(Fig. 4). IgG4 양성 형질세포의 침윤과 함께 나선형 섬유화와 폐쇄성 정맥염이 같이 관찰되었다면 조직 소견만으로 IgG4 연관 질환을 확진할 수 있겠으나, 획득한 조직 크기가 상대적으로

**Table 1. Case reports of gastric involvement of IgG4-related disease**

Study	Age/sex	Gastroscopic findings	Size (mm)	Serum IgG4 (mg/dL)	Tissue, IgG4 stain (/HPF)	Treatment	Extragastric involvement
Baek et al. [6] (2011)	53/M	Polyps	10-15	25	> 50	Endoscopic polypectomy, oral corticosteroid	Pancreas
Kim et al. [7] (2012)	59/F	Subepithelial mass	33 × 14	NA	> 50	Surgical wedge resection	No
Kim et al. [7] (2012)	54/F	Subepithelial mass	21 × 15	NA	> 50	Surgical wedge resection	No
Na et al. [8] (2012)	56/M	Nodular lesion	8	NA	102	Endoscopic submucosal dissection	No
Bateman et al. [3] (2012)	73/F	Ulcer	30	NA	100	Partial gastrectomy	No
Urban et al. [4] (2014)	73/M	Ulcer	50	53	60	Partial gastrectomy	Lymph node
Woo et al. [9] (2016)	48/F	Mural mass	36 × 22	NA	210	Surgical wedge resection	No

IgG4, immunoglobulin G4; HPF, high-power field; M, male; F, female; NA, not available.

작다는 위 생검의 한계 때문에 본 증례에서는 이러한 조직 소견(나선형 섬유화, 폐쇄성 정맥염)을 관찰할 수 없었다. 자가면역성 췌장염 진단 경험이 많은, 국제적으로 저명한 병리 과 의사들의 합의에 의하면 생검 조직에서 IgG4 양성 형질세포가 고배율 현미경 시야에서 10개가 넘으면 IgG4 연관 질환을 의심할 수 있고, 50개 정도 보이면 그 가능성이 매우 높다고 한다[5]. 또한 일반적인 소화성 위궤양에서 관찰되지 않는 저명한 위벽 비후와 림프절 종대를 동반한 거대 침윤성 위궤양(Figs. 1 and 2)이 단기간의 스테로이드 투여로 크게 호전됨(Fig. 5)은 비록 양성프로톤펌프제제를 같이 경구 복용하였지만 위궤양 병변이 스테로이드에 반응한 것으로 (steroid responsiveness) 판단하였다.

본 증례의 환자는 소화성 위궤양의 흔한 원인인 *Helicobacter pylori* 감염 유무를 알아보기 위하여 시행한 CLO™ 검사가 음성이었고 이 외에 비스테로이드성소염제, 아스피린 등의 위궤양 발생 위험 요인이 없었다. 또한 일부 문헌에서는 거대 활동성 소화성 위궤양의 경우 고용량 스테로이드 투약시 오히려 궤양의 치유를 지연시키거나 출혈, 천공 등의 위험성을 증가시킬 수 있다고 보고하고 있다[10]. 추가로 본 논문 저자 (M.H.K.)의 개인적 임상연구 경험에서 50예에 가까운 일반 소화성 위궤양 환자의 위생검 조직 소견상 IgG4 양성 형질세포가 고배율 현미경 시야에서 10개 넘게 관찰된 경우는 아직까지 경험하지 못하였다(unpublished observation). 따라서 위에서 열거한 사항들을 모두 종합하였을 때 위궤양 병변을 양성 위궤양이나 위암이 아닌 IgG4 연관 질환의 위장관 침범으로 판단하였다.

본 증례 환자에서 처음에는 위궤양이 IgG4 연관 질환의 임상양상일 수 있다는 생각을 하지 못하였고 진행성 위암과 자가면역성 췌장염이 동반된 것으로 생각하였다. 그러나 반복적인 위생검 조직에서 악성세포가 관찰되지 않았고, 외래에서 경과 관찰하던 중 폐쇄성 황달이 발생하여 시행한 추가 영상 검사와 췌장 생검 조직 소견상 자가면역성 췌장염을 확립함으로써 위궤양 생검 조직에서 IgG4 염색을 추가로 시행하였다. 위 생검 조직에서 풍부한 IgG4 양성 형질세포 침윤을 관찰할 수 있었고 이후 스테로이드 복용으로 악성 위궤양을 의심하였던 위 병변이 3개월 후 위내시경에서 회복됨으로써 IgG4 연관 질환의 위 침범으로 진단할 수 있었다. 치료 3개월 후 내시경 검사를 시행하였는데 외부 병원에서 이미 두 차례 위 생검을 시행하였으며 본원에서도 추가로 한 차례 위생검을 시행하여 악성 위궤양은 어느 정도 배제되었다고 판단하였다. 따라서 충분한 기간의 스테로이드 투여 후 위

병변의 호전 여부를 명확히 판정하기 위하여 자가면역성 췌장염에서 일반적으로 추적 검사하는 시기보다 연기하여 시행하였다. 이전 외부 증례들에서는 위궤양 병변을 위암으로 의심하여 위절제술을 시행하였고(Table 1) 절제된 위 조직 소견으로 IgG4 연관 질환을 후향적으로 진단하였던 것과 비교하였을 때, 본 증례는 위절제술을 시행하지 않고 진단하여 스테로이드 치료를 통하여 병변을 호전시킨 증례로 의미가 있다[2].

## 요 약

제1형 자가면역성 췌장염은 그 보고 빈도가 국내에서 점차 증가하는 추세이며 췌장에 국한된 질환이라기보다는 IgG4 연관 질환의 일환으로 이해되고 있다. IgG4 연관 질환은 췌장 외에도 담관, 침샘, 콩팥, 후복막 등의 다양한 장기를 침범할 수 있다. 저자들은 자가면역성 췌장염 환자에서 동반된 악성 위궤양 모양의 위 병변을 IgG4 연관 질환의 임상상으로 진단하고 스테로이드 치료 후 췌장과 위 병변 모두 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 위궤양; 췌장염; IgG4 연관 질환

## REFERENCES

1. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-1507.
2. Vaglio A, Zwerina J. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:1646.
3. Bateman AC, Sommerlad M, Underwood TJ. Chronic gastric ulceration: a novel manifestation of IgG4-related disease? *J Clin Pathol* 2012;65:569-570.
4. Urban S, Manz M, Zettl A, Peters T, Baumann K, Markus von Flüe. Gastric ulcer: an old disease - a new cause. *J Gastrointest Dig Syst* 2014;4:241-243.
5. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-1192.
6. Baek SD, Kim MH, Kim YK, et al. Gastric involvement in autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2011;42:201-205.
7. Kim DH, Kim J, Park DH, et al. Immunoglobulin G4-related inflammatory pseudotumor of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2012;76:451-452.

8. Na KY, Sung JY, Jang JY, et al. Gastric nodular lesion caused by IgG4-related disease. *Pathol Int* 2012;62:716-718.
9. Woo CG, Yook JH, Kim AY, Kim J. IgG4-related disease presented as a mural mass in the stomach. *J Pathol Transl Med* 2016;50:67-70.
10. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1089-1093.