

자가면역성 만성 췌장염으로 진단된 소아 1예

전주 예수병원 소아과, *울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

최인영 · 진소희 · 최경단 · 김경모*

A Case of Autoimmune Chronic Pancreatitis in a Child

In Young Choi, M.D., So Hee Jin, M.D., Kyung Dan Choi, M.D. and Kyung Mo Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea,

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

We present a case of autoimmune chronic pancreatitis in a previously healthy child without any history of autoimmune disease. A 12-year-old boy was admitted to the hospital with abdominal pain. The serum amylase, lipase, and IgG levels were elevated and autoantibodies (antinuclear antibody, antineutrophil antibody) were detected. An abdominal CT (computed tomographic) scan revealed diffuse enlargement of the pancreas. ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) demonstrated an irregular stricture of the main pancreatic duct in the pancreas tail. After two years of oral steroid and immunosuppressive drug therapy, the clinical, laboratory and radiological findings were improved. The patient has been symptom-free for 18 months after the discontinuation of medication. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 215~220)

Key Words: Autoimmune pancreatitis, Child

서 론

자가면역성 만성 췌장염은 주로 중년 이후의 성인에서 자가면역 이상과 관련되어 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이는 만성 췌장염으로 보고되고 있으며 1961년 Sarles 등¹⁾이 처음으로 고감마글로불린혈증을 동반한 만성 췌장염을 보고하였고 1995년 Yoshida 등²⁾은 자

가면역성 만성 췌장염(autoimmune chronic pancreatitis)이라는 용어를 사용하였다.

최근 국내에서도 성인에서 자가면역성 만성 췌장염의 특징을 보이는 환자들이 산발적으로 보고되고 있으며^{3,4)} 김 등⁵⁾이 17예의 자가면역성 만성 췌장염을 보고하였으나 소아에서 보고된 증례는 아직 없다.

저자들은 급성 복통을 주소로 내원한 건강한 소아에서 자가면역성 만성 췌장염으로 최종 진단되어 치료 후 임상 증상, 혈청학적 소견, 방사선 소견의 호전을 보였던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례 보고하고자 한다.

접수 : 2007년 7월 30일, 승인 : 2007년 8월 30일
책임저자 : 최경단, 560-750, 전북 전주시 중화산동 1가 300
예수병원 소아과
Tel: 063-230-8924, Fax: 063-230-8463
E-mail: ccaedan@yahoo.co.kr

증례

환자: 김○○, 12세, 남아

주소: 내원 전날부터 시작된 복통

과거력 및 가족력: 환아는 만삭에 자연 분만으로 건강하게 출생 후 자가 면역 질환을 비롯한 특이한 질병력은 없었다. 내원 3주전 구토와 복통으로 본원에서 시행한 상부위장관내시경에서 급성 십이지장궤양이 발견되어 omeprazole을 복용한 이외에 다른 약물 복용 기왕력은 없었고, 췌장염의 병력이나 유사 증상을 보인 가족력도 없었다.

현병력: 평소 건강하게 지내던 환아로 최근 복부 외상의 기왕력은 없었으며 내원 3주전 급성 십이지장궤양으로 omeprazole을 복용하면서 복통은 없었으나 내원 하루 전부터 시작된 발열과 지속적으로 찌르는 듯한 양상의 상복부 통증을 주소로 내원하였다.

진찰 소견: 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 심박수는 90회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 39°C였으며, 입원 당시 급성 병색을 보였다. 공막 황달은 없었고 양 폐에 고른 호흡음을 보였으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드러우나 팽만 되어 있었고, 복부 전체에서 압통과 반발통이 있었으며 간이나 비장은 촉진되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구 수 24,600/mm³ (중성구 92%, 림프구 2%), 혈소판

수 283,000/mm³이었다. 혈청 전해질 농도는 Na 137 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 102 mEq/L이었으며, 생화학 검사에서 AST/ALT 17/15 U/L, 총 빌리루빈/간접 빌리루빈 0.4/0.1 mg/dL, 총 단백/알부민 6.9/4.3 g/dL, BUN/Creatinine 12/0.6 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.5 mg/dL, amylase 683 U/L (정상범위 28~100 U/L), lipase 676 U/L (정상범위 20~60 U/L), 혈당 117 mg/dL이었고, PT/aPTT 12초/30초를 보였다. C-반응 단백 3.2 mg/dL이었고 그 외 소변검사는 정상이었다. 면역 혈청 검사에서 anti-nuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF), anti-smooth muscle antibody (ASMA), anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-SS (Ro) antibody, anti-SS (La) antibody는 모두 음성이었으며 IgG는 1,700 mg/dL로 증가되어 있었다.

영상 의학 소견: 입원 당일 복부 전산화단층촬영 상 췌장의 전반적인 종대를 보였고, 췌장 기형이나 췌석, 췌장 석회화는 없었으며 간 실질 및 간내담관 등은 정상 소견을 보였다(Fig. 1).

치료 및 경과: 급성 췌장염으로 진단하고 금식과 총정맥 영양을 하면서 경비위관 삽관을 통한 감압과 항생제를 투여하였다. 입원 5병일째부터 복통은 소실되고 혈청 amylase 153 U/L, lipase 440 U/L로 감소하여 입원 6병일째 섭식을 시도하였으나 복통 없이 혈청 췌장효

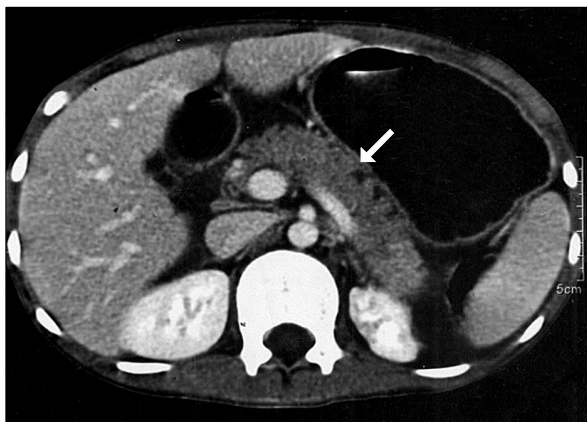


Fig. 1. Abdominal CT finding on admission. The pancreas is diffusely swollen without any calcification or stones.

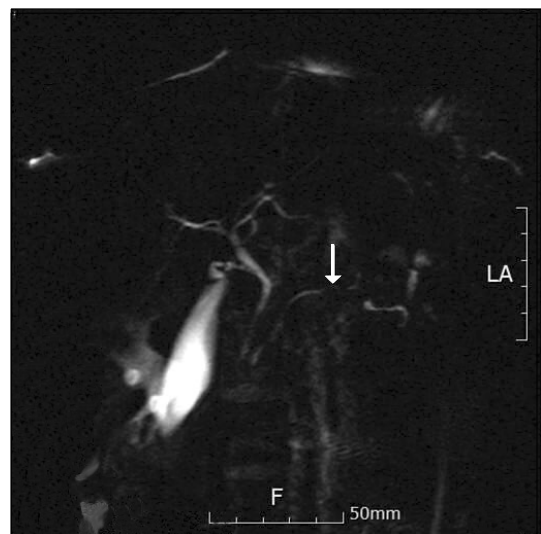


Fig. 2. MRCP (Magnetic resonance cholangiopancreatography) finding shows focal strictures of the main pancreatic duct in the pancreas tail.



Fig. 3. ERCP shows segmental irregular narrowing of the main pancreatic duct in the pancreas tail.



Fig. 4. Abdominal CT finding, two months after the steroid therapy. The diffusely enlarged pancreas has returned almost normal size, but a pancreatic pseudocyst is seen (arrow).

소의 상승이 반복되었고 입원 21병일에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 여전히 췌장 미부의 부종이 남아 있었다. 입원 25병일에 시행한 자기 공명 췌담관조영술에서 췌장 미부 주췌관의 부분적인 협착이 관찰되었으나 (Fig. 2) 복통 없고 혈청 amylase 190 U/L, lipase 322 U/L로 감소하여 입원 49병일에 퇴원하였다. 그러나 외래 경과 관찰 중 복통 없이 혈청 amylase 317 U/L, lipase 633 U/L로 다시 상승하고 혈청 IgG의 증가와 췌장의 방사선 영상소견을 종합하여 자가면역성 만성 췌장염을 의심하던 중 보호자가 원하여 타병원으로 전원하였다. 전원한 병원의 혈액 검사에서 혈청 amylase 341 U/L (정상범위 30~110 U/L), lipase 684 U/L (정상범위 22~51 U/L)이고 ANA 양성(1 : 40 희석), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)가 168 AAU로 양성이었으며 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 췌장 미부 주췌관의 협착이 관찰되었다(Fig. 3). 복부 전산화단층촬영에서는 췌장 미부의 부종과 췌장 가성 낭종이 관찰되었다. 자가면역성 만성 췌장염으로 최종 진단하고 경구 스테로이드(1 mg/kg/day)를 투여하였다. 치료 두 달 후 복부 전산화단층촬영에서 췌장 실질 종대는 소실되었으나 혈청 amylase 133 U/L, lipase 90 U/L 보이고, 췌장 가성 낭종은 크기 변화 없이 여전히 관찰되어(Fig. 4) 스테로이드 치료 4개월 째 azathioprine (1 mg/kg/day)을

병용 투여하였다. 치료 기간 내내 복통은 없었으며 스테로이드 치료 7개월 후부터 혈청 amylase 73 U/L, lipase 31 U/L로 정상화되어 감량하기 시작하였다. 15개월 뒤 췌장 가성 낭종은 소실되었고 치료 2년 후에 시행한 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 췌장 미부 주췌관의 협착이 지속적으로 관찰되어 풍선 확장술을 시행하였다. 당시 자가 항체 추적 검사에서 ANA와 ANCA는 모두 음성이었고 스테로이드와 azathioprine 투약을 종료하였다.

현재 환아는 치료 종료 후 18개월 동안의 추적 관찰 동안 자각 증상 없고 진찰 소견, 검사실 소견 상 특이 사항 없이 건강하게 일상생활을 하고 있다.

고 찰

만성 췌장염은 췌장의 만성 진행성 염증성 질환으로 췌장 조직의 영구적, 비가역적 손상으로 인해 형태학적으로 췌장의 석회화 및 섬유화, 췌관의 협착 및 확장 등의 변화를 보이며 당뇨병 및 흡수 장애의 내외분비 기능 부전을 초래하는 질환이다. 소아의 만성 췌장염은 드문 질환으로 그 원인으로는 특발성, 복부 둔상이나 수술 등의 췌장 손상, 대사 장애, 유전자 이상, 췌담도계 선천성 기형, 약물 및 중독 등과 전신 질환에 이차적

으로 발생하는 경우도 있으며 자가면역성 만성 췌장염도 보고되고 있다.

자가면역성 만성 췌장염의 임상적 특징은 (I) 혈청 감마글로불린 또는 IgG의 증가; (II) 자가 항체의 존재; (III) 방사선 영상 검사에서 췌장의 전반적 종대; (IV) 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 주췌관의 전반적 또는 불규칙적 협착; (V) 조직 검사 상 췌장 실질의 림프구 침윤과 섬유화 변성; (VI) 무증상 혹은 경미한 정도의 복통; (VII) 드문 췌장의 석회화나 낭종; (VIII) 종종 다른 자가면역 질환의 동반; (IX) 스테로이드 치료에 반응이 좋은 점 등이다^{2~12)}.

자가면역성 만성 췌장염은 드문 질환으로 정확한 유병률은 알려지지 않았고 소아에서 보고된 증례는 드물다. 주로 중년 이후의 남자에서 많았고 진단 당시 한 개 이상의 다른 자가면역 질환을 동반하는 경우도 있었다. Okazaki¹²⁾가 보고한 30명의 환자에서 18명이 남자였고 평균 나이 58세로 중년 이후의 연령이 많았으며 이들 중 11명은 동반 질환이 없는 일차성, 나머지 19명은 당뇨병, 원발성 경화성 담도염, 류마티스 관절염, 침샘염, 신기능 부진, 후복막의 섬유화 등 자가면역 질환을 동반하고 있는 이차성 자가면역성 만성 췌장염이었다.

병태 생리는 아직 명확히 밝혀지지는 않았지만 체액성 면역과 세포성 면역반응으로 설명하고 있다^{7,8,12)}. 이 질환에서 다른 자가면역 질환이 동반되는 점으로 미루어 췌장과 침샘, 담도, 신장, 췌관 등의 외분비 기관에 공통으로 분포하는 표적 항원에 대한 자가 항체의 면역반응으로 이해하고 있으며 특히 anti-carbonic anhydrase II antibody (ACA-II), anti-lactoferrin antibody (ALF), ANA, ASMA, AMA 등이 자주 검출된다. 그 중 ACA-II와 ALF가 혼하여 carbonic anhydrase II와 lactoferrin이 표적 항원으로 여겨지고 있다. 그러나 이들 자가 항체는 전신성 홍반성 루푸스나 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염에서도 검출되어 진단에 특이적이지는 않다. 또 자가면역성 만성 췌장염 환자의 췌장과 말초 혈액 림프구에서 활성화 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포가 증가하며 CD4+ T 세포 중 Th1 세포는 이 질환의 발생에 관여하고 Th2 세포는 병의 진행에 관여하는 것으로 생각되어지고 있다.

임상 증상은 일반적인 췌장염과 달리 무증상 또는 상

복부나 등 쪽의 경미한 동통을 호소하거나 비특이적인 소화기 증상, 동통을 동반하지 않는 황달과 췌장 종대로 인해 췌담도 부위의 악성 질환이 의심되는 경우도 있으며 간내 총담관의 협착으로 인한 폐쇄성 황달을 보이기도 한다. 본 증례의 환아는 황달 없이 상복부 통증을 호소하였고 대증적 치료로 복통은 곧 소실되었으며 치료 기간 내내 복통은 재발하지 않았다.

검사실 소견에서는 혈청 amylase, lipase의 상승, 혈청 IgG의 증가, 자가 항체의 양성을 보이며 주로 검출되는 자가 항체로는 ACA-II, ALF, ANA, RF 등이다^{8,12)}. 그러나 자가면역성 만성 췌장염으로 진단된 환자에서 혈청 IgG의 상승이 없거나 자가 항체가 검출되지 않은 경우도 있었다^{5,9)}. 본 증례에서는 혈청 amylase, lipase의 상승, 혈청 IgG의 증가, 자가 항체(ANA, ANCA)의 양성을 보였다.

방사선 영상소견으로는 초음파나 복부 전산화단층촬영에서 췌장의 전반적인 종대를 보이고 췌장의 석회화나 가성 낭종은 드물게 관찰된다. 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 주췌관의 전반적 또는 분절성 불규칙적 협착이 존재하면서도 주췌관의 확장은 뚜렷하지 않다. 그러나 췌장의 전반적 종대 대신에 췌두부나 체부 또는 췌미부 어느 한 곳의 국소적 부종, 주췌관의 다발성 협착 대신 국소적 협착과 이에 동반하여 상부 췌관의 확장을 보이는 자가면역성 만성 췌장염이 보고되기도 하였다^{13,14)}. 또 원발성 경화성 담도염과 유사한 췌장과 총담관의 경화성 협착이 관찰되기도 한다⁹⁾. 본 증례는 복부 전산화단층촬영에서 췌장의 석회화는 없이 췌장의 전반적인 종대를 보였고 췌장 가성 낭종의 합병증이 발생하였다가 치료 후 소실되었으며 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 췌장 미부 주췌관의 불규칙한 협착을 보였다.

조직 검사를 시행하면 췌관 주위로 림프구 및 형질세포의 침윤과 섬유화를 보이고 췌관과 포상 세포(acinar cell)에서 HLA-DR 항원이 표현된다⁸⁾. 또 림프구 및 형질세포 대신 호산구 침윤을 보인 예도 보고되고 있다⁵⁾. 그러나 실제로 췌장 조직 생검이 쉽지 않고 진단에 필수 요건은 아니다.

자가면역성 만성 췌장염에 대한 통일된 진단기준은 아직 없으나 현재까지 많이 쓰이고 있는 2002년 일본 췌장학회에서 추천하는 기준¹²⁾은 복부 전산화단층촬영

상 췌장의 전반적인 종대, 내시경적 역행성 췌담도조영술에서 주췌관의 전반적 또는 분절성 불규칙적 협착, 혈청 IgG의 상승이나 자가 항체 양성 그리고 췌장 내 섬유화와 림프구 및 형질세포 침윤 등의 조직 소견 중 방사선 영상소견을 필수 항목으로 하였고 검사실 소견과 조직 소견 중 한 개 이상의 항목이 부합하면 자가면역성 만성 췌장염으로 진단한다고 하였다. 한국에서 김 등¹⁵⁾은 일본 췌장학회 진단기준에 스테로이드에 치료 반응을 보이는 경우를 포함하였고 역시 방사선 영상소견을 필수 항목으로 하고 검사실 소견, 조직 소견 또는 스테로이드에 대한 치료 반응 항목 중 한 개 이상이 부합하면 진단한다고 하였다. 저자들이 경험한 증례에서는 췌장 실질의 전반적인 종대 및 췌장 미부 주췌관의 협착을 보이는 방사선 소견과 IgG 증가, 자가 항체(ANA, ANCA) 양성의 검사실 소견을 보여 자가면역성 만성 췌장염으로 진단할 수 있었다.

다른 만성 췌장염과 달리 자가면역성 만성 췌장염에서는 경구 스테로이드의 복용으로 임상 증상과 방사선학적 그리고 검사실 소견의 회복을 보이고 췌담도 협착의 호전 또는 소실을 보인다는 점이 특징이며^{3~5,14~17)}, 어떤 환자에서는 치료 없이 자연 호전된 경우도 보고된 바 있다^{9,12)}. 그러나 치료 용량이나 치료 기간이 아직 확립되어 있지는 않고 스테로이드를 끊고 나서 재발한 예가 보고 되고 있어 이러한 재발을 예방하기 위하여 성인에서는 유지용량으로 하루 5~10 mg을 계속 투여하기도 한다⁵⁾. 대부분 급성 췌장염에 준한 집중 치료는 필요하지 않으며 세균 감염이 합병된 폐쇄성 황달이 있는 경우에는 배액관 삽입이 필요하다⁸⁾. 본 증례는 다른 성인 증례와 달리 경구 스테로이드 치료를 하였으나 지속적인 혈청 amylase, lipase의 상승과 췌장 가성 낭종의 합병증이 발생하는 등 치료 반응이 좋지 않아 면역 억제제를 병용 투여하여 호전을 보였고 치료 2년 후에도 췌관 협착의 호전이 없어 풍선 확장술을 시행하였다. 이는 성인에서의 일반적인 치료 성적과 다른 점인데 앞으로 더 많은 소아 증례의 자료가 필요할 것으로 생각된다.

자가면역성 만성 췌장염의 장기 예후는 아직 명확하지 않지만 대개 스테로이드 치료 1개월 이내에 췌장 종대의 호전을 보이나 어떤 환자에서는 치료 후 현저한 위축을 보이는 경우도 있고 일부에서는 췌장의 형태학

적 호전을 보이는데 더 많은 시간이 걸리는 경우 등 다양하다¹⁰⁾. 또한 치료 후 췌장의 내외분비 기능부전이 회복되고 동반된 면역질환의 호전을 보이는 경우가 많으며^{5,11,16)} 장기 추적 기간 동안 재발하는 경우는 문헌마다 조금씩 다르지만 대략 17% (6~26%)였다¹⁰⁾. 또 이 질환에서는 췌석이 드물게 동반되지만 추적 기간 동안 췌석이 형성되기도 하며 이 중 55%에서 자가면역성 만성 췌장염이 재발한 경우였다¹⁰⁾. 악성 종양의 발병 여부에 관하여 Nishino 등¹⁶⁾이 2예를 보고한 바 있으며 자가면역성 만성 췌장염이 중년 이후에서 주로 발병되는 점을 볼 때 임상 의사들의 주의가 요구되고 철저한 장기 추적이 필요하다.

성인에서는 자가면역성 만성 췌장염 사례가 증가하고 있으나 소아에서는 보고된 증례가 없어 소아에서의 진단 기준과 치료 방침, 장기 예후에 관하여 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 자가면역 질환이 없는 건강한 소아가 황달을 동반하지 않는 급성 복통으로 내원하여 혈청 amylase, lipase의 지속적인 상승과 혈청 IgG 증가, 자가 항체(ANA, ANCA) 양성, 방사선 영상에서 췌장 실질 종대와 췌장 미부 주췌관의 불규칙적 협착으로 자가면역성 만성 췌장염으로 진단받고 스테로이드와 azathioprine을 경구 복용하였으며 미부 주췌관 협착의 풍선 확장술을 시행하고 회복된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961;6:688-98.
- 2) 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;40:1561-8.
- 3) 김진영, 장혜숙, 김명환, 최귀숙, 김 인, 강호형 등. 스테로이드 복용으로 호전된 자가면역성 만성 췌장염 1예. 대한소화기학회지 2002;39:304-8.
- 4) 이운선, 김명환, 최귀숙, 김진영, 김대겸, 김형수 등. 폐

- 쇄성 황달을 주소로 한 자가면역성 만성 췌장염 1예. 대한소화기학회지 2003;41:234-8.
- 5) 김규표, 김명환, 이윤정, 송문희, 박도현, 이상수 등. 자가면역성 만성 췌장염 17예의 임상상. 대한소화기학회지 2004;43:112-9.
- 6) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003;27:1-13.
- 7) Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001;36:293-302.
- 8) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002;51:1-4.
- 9) Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2788-94.
- 10) Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42 Suppl 18:59-62.
- 11) Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* 2000;356:910-1.
- 12) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *Pancreas* 2005;6 Suppl 1:89-96.
- 13) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Fujii T, Motoo Y, Okai T, et al. Clinical study of chronic pancreatitis with focal irregular narrowing of the main pancreatic duct and mass formation: comparison with chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Pancreas* 2002;25:283-9.
- 14) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-9.
- 15) Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12:2487-96.
- 16) Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006;45:497-501.
- 17) Czako L, Hegyközi É, Pálkás A, Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. *World J Gastroenterol* 2006;12:1810-2.