

범발 담관 침범을 동반한 자가면역 췌장염 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학교실*

이창민 · 노명환 · 정창길 · 원종진 · 백양현 · 이성욱 · 최석렬 · 조진한*

A Case of Autoimmune Pancreatitis Combined with Extensive Involvement of Biliary Tract

Chang Min Lee, M.D., Myung Hwan Roh, M.D., Chang Kil Jung, M.D.,
Jong Jin Won, M.D., Yang Hyun Baek, M.D., Sung Wook Lee, M.D.,
Seok Ryeol Choi, M.D., and Jin Han Cho, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Diagnostic Radiology*, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Autoimmune pancreatitis is a distinct disease characterized by the presence of autoantibodies and hypergammaglobulinemia, inflammation of the pancreatic parenchyma, and irregular stricture of the pancreatic duct. The involvement of distal common bile duct is frequently observed, but intrahepatic bile duct involvement is very rare, which seem to have similar feature to primary sclerosing cholangitis. We report a case of the patient with autoimmune pancreatitis combined with extensive involvement of extrahepatic and intrahepatic bile duct, which had a favorable response to steroid therapy. (Korean J Gastroenterol 2009;53:383-387)

Key Words: Autoimmune pancreatitis; Bile duct

서 론

자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis)은 고면역글로불린혈증, 췌장 조직 내 림프구나 형질세포의 침윤, 췌장의 미만 종대와 주췌관의 불규칙한 협착, 자가면역 질환의 존재, 스테로이드에 대한 좋은 치료 반응 등을 특징으로 하는 만성 췌장염이다. 1995년 일본의 Yoshida 등¹이 췌관의 미만 협착과 췌장의 부종을 동반한 자가면역 췌장염이라는 용어로 보고한 이후 지난 10여 년간 주로 일본에서 자가면역 췌장염의 증례가 보고되었지만 최근 들어 국내에서도 이 질환의 발견이 증가하여 Kim 등²이 자가면역 만성 췌장염 17예의 임상상을 보고한 바 있다.

자가면역 췌장염은 반수 이상의 환자에서 총담관 협착을

동반하며 주로 하부 총담관의 국소적인 협착 소견이 주로 관찰되고 폐쇄 황달을 주요 증상으로 한다.³ 드물지만 간문부나 간내 담관을 침범한 경우가 보고되고 있으며, 이는 원발 경화 담관염(primary sclerosing cholangitis)과 유사한 담관 병변을 나타낸다. 최근 저자 등은 스테로이드 복용으로 호전된 총담관 협착 뿐만 아니라 미만 간내 담관 협착을 동반한 범발 담관 침범을 보였던 자가면역 췌장염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

65세 남자가 내원 4일 전부터 시작된 황달 및 소화불량을 주소로 인근 개인 의원에서 복부 초음파를 시행한 결과 췌

접수: 2009년 1월 30일, 승인: 2009년 1월 31일
연락처: 노명환, 602-103, 부산시 서구 동대신동 3가 1번지
동아대학교병원 소화기내과
Tel: (051) 240-2862, Fax: (051) 242-5852
E-mail: mhnho@dau.ac.kr

Correspondence to: Myung Hwan Roh, M.D.
Department of Gastroenterology, Dong-A University Medical Center, 3-1, Dongdaeshin-dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2862, Fax: +82-51-242-5852
E-mail: mhnho@dau.ac.kr

장의 팽대 소견이 발견되어 세부 검사를 위해 내원하였다. 과거력에서 고혈압이 있어 2년 전부터 항고혈압제를 복용 중이었고, 40년간 월 1-2회 소주 1병 정도의 음주력과 40갑년의 흡연력이 있었다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박은 95회/분, 호흡은 18회/분으로 안정적이었으며, 체온은 36.4°C로 전신 상태는 비교적 양호하였다. 흉부 청진에서 심음 및 폐음은 정상이었으며, 복부 신체 검사에서 복부 팽만은 없었고 장음은 정상적이었으며, 압통이나 종괴는 없었다. 검사

실 소견에서 백혈구 7,430/uL, 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판은 388,000/uL이었다. 생화학 검사에서 AST 141 IU/L, ALT 88 IU/L, 총 빌리루빈 5.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 3.4 mg/dL, 알칼리 포스파타아제 2,342 IU/L, γ -GT 674 IU/L, 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 3.2 g/dL의 소견을 보였다. 아밀라아제 171 IU/L, 리파아제 328 IU/L였고, 간염 바이러스 표식자는 HBsAg/HBsAb 양성/음성이었으며, HCV 항체 음성, VDRL 음성, anti-HIV 음성으로 관찰되었다. 종양표지자는 CEA 2.52 ng/mL (참고치, 0-8 ng/mL), CA 19-9 654 U/mL (참고치,

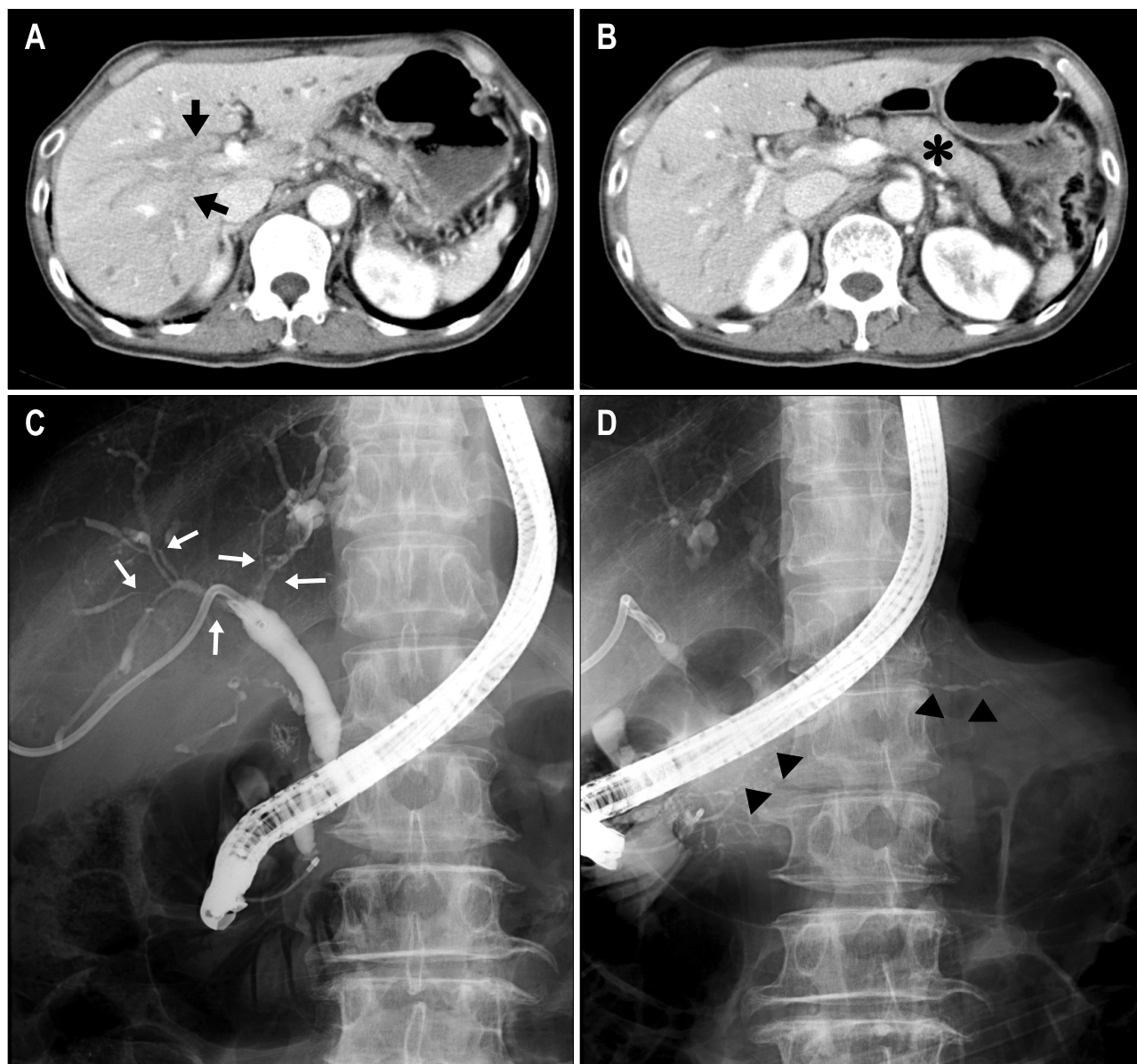


Fig. 1. CT and ERCP findings before steroid treatment. (A) CT scan demonstrated intrahepatic biliary dilatation secondary to diffuse stricturing of the biliary system and bile duct wall thickening at hilar portion (black arrows). (B) CT showed diffuse pancreatic enlargement (asterisk) with homogenous texture and without calcification or stone. (C) Cholangiogram showed a complex hilar stricture and diffusely irregular intrahepatic biliary strictures (white arrows). (D) Pancreatogram showed diffuse and irregular narrowing of the entire main pancreatic duct (head arrows).

0-37 U/mL)였다. IgG는 7,403 mg/dL (참고치, 700-1,600 mg/dL), IgG4는 3.37 g/L (참고치, 0.06-1.21 g/dL)로 상승되어 있었다. 면역학 검사 결과 항핵항체, 류마티드 인자는 음성이었다.

복부 전산화단층촬영에서 간문부 담관의 비후 및 경미한 말초 담관의 확장과 췌장의 미만 종대가 관찰되었으며 췌장 내에 석회화나 췌석은 없었다(Fig. 1A, B). 내시경 역행 췌담관조영술에서 간내 담관 및 간문부의 미만 협착과 원위부 총담관의 국소 협착이 관찰되었으며 주췌관은 전체적으로

불규칙하게 가늘어지고 다수의 부분적인 협착과 췌장 내 총담관의 협착이 관찰되었다(Fig. 1C, D).

이상의 검사 결과 2007년 대한췌담도학회의 진단기준⁴ 및 2006년 일본 췌장학회의 진단기준⁵ 부합되어 자가면역 췌장염으로 최종 진단하고, 프레드니솔론 40 mg/day을 경구 투여하기 시작했다. 치료 시작 2주 후 시행한 내시경 역행 췌담관조영술에서 주췌관에서 보였던 미만 협착소견의 뚜렷한 호전이 관찰되었고, 혈청 생화학 검사에서 AST 27 IU/L, ALT 30 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 직접 빌리루빈

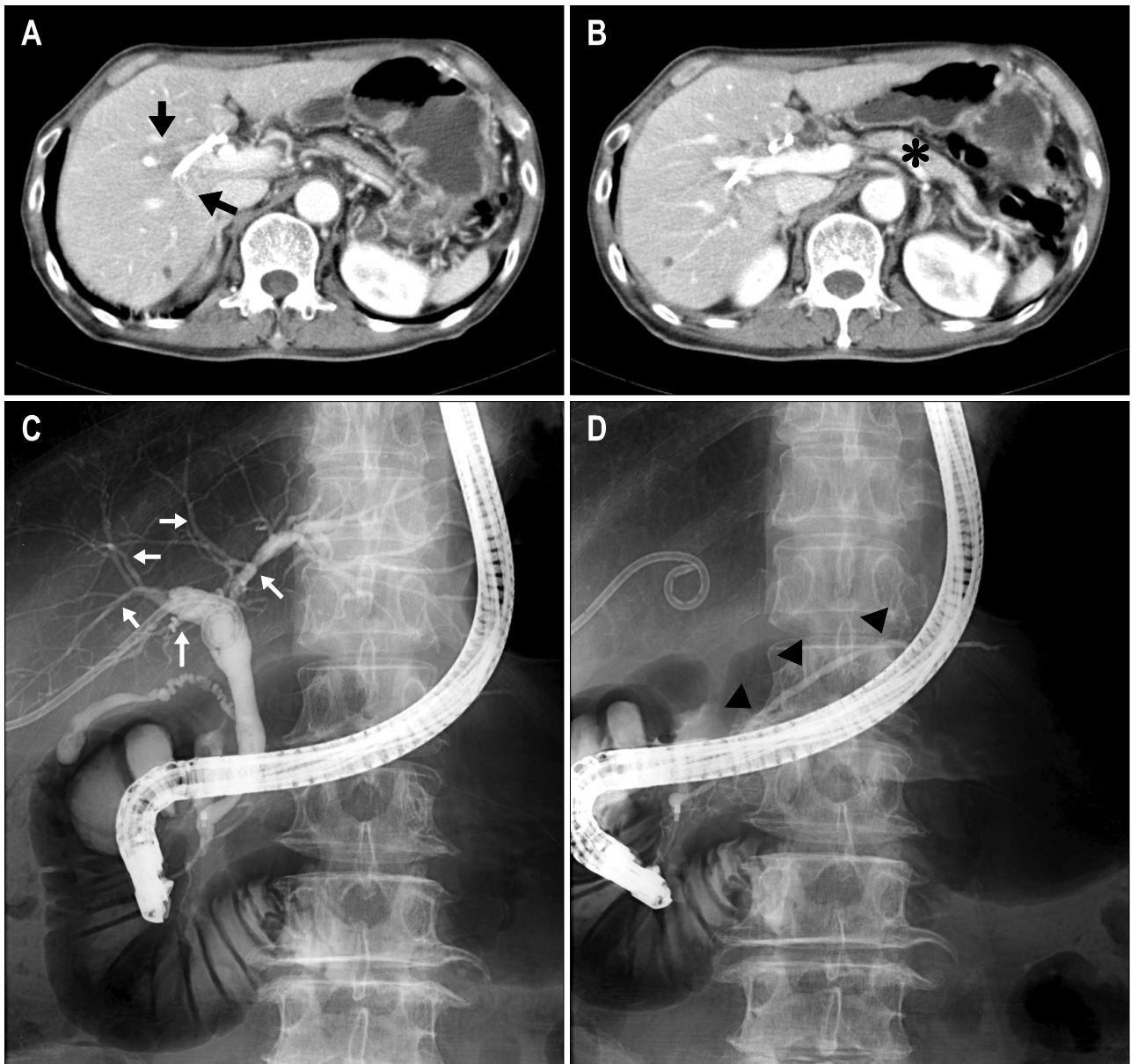


Fig. 2. CT and ERCP findings after 4 weeks of steroid treatment. CT scan demonstrated (A) the appearance of intrahepatic biliary tree was significantly improved (black arrows) and (B) the size of pancreas markedly decreased and returned to normal (asterisk). ERCP shows (C) dramatic resolution of the stricture of the intrahepatic duct and hilar portion (white arrows) and (D) normalized main pancreatic duct (head arrows) were observed.

0.8 mg/dL, 알칼리 포스파타아제 425 IU/L, 아밀라아제 56 IU/L, 리파아제 13 IU/L로 호전된 소견을 보여 퇴원하였다. 경구 프레드니솔론은 첫 4주간 40 mg/day을 투여하였으며 1주일에 5 mg/day씩 감량하여 총 12주에 걸쳐 투여하였다. 프레드니솔론 첫 투여 4주 후에 실시한 혈청 검사에서는 IgG 1,817 mg/dL, IgG4 1.3 g/L로 치료 전과 비교하여 호전되었고, 복부 전산화단층촬영술에서는 간내 담관 및 간문부의 담관 비후 및 담관 확장 그리고 췌장 종대의 뚜렷한 호전 소견을 보였다(Fig. 2A, B). 내시경 역행 췌담관조영술에서도 췌장 내의 총담관과 간내 담관의 협착이 호전되었고 주췌관의 전체적인 협착은 완전히 소실되었다(Fig. 2C, D). 스테로이드를 투여한 지 12주 후에 추적한 내시경 역행성 췌담관조영술에서는 병변이 더욱 호전된 모습을 보였고 혈청 생화학 검사도 모두 정상 수치로 호전되었다. 현재 환자는 프레드니솔론을 중단한 채 외래를 통해 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

우리나라에서 2002년 Kim 등⁶이 처음으로 자가면역 췌장염 환자를 보고한 이래 최근에 많은 수의 증례가 보고되고 있는 추세이다. Ryu 등⁷에 의하면 국내의 자가면역 췌장염 환자는 총 814명의 만성 췌장염 환자 중 2%를 차지하는 것으로 나타났다. 이는 이 질환에 대한 관심과 지식이 증가하면서 췌장암이나 다른 종류의 췌장염으로 분류될 수 있었던 증례들이 새롭게 진단되는 경우가 증가하였기 때문으로 추정된다. 2002년 일본 췌장학회에서 처음으로 자가면역 췌장염의 진단기준을 발표하였고 이후 2006년에는 일부 수정한 개정된 진단기준을 제시하였다.⁵ 이번 증례도 2006년 개정된 일본 췌장학회 진단기준 및 2007년 대한췌담도학회 진단기준에 의하여 진단되었다.

자가면역 췌장염에서 담관 침범은 비교적 흔하며 국내의 한 보고에서는 83.9%에서 담관 병변이 동반된 것을 보고하였다.⁸ 이전에 발표된 일본의 보고에서는 담관 침범을 4가지 형태로 분류한 바 있다.^{9,10} 이 분류는 제1형은 하부 총담관에만 협착이 있는 경우, 제2형은 간내 담관과 간외 담관 모두에 걸쳐 광범위하게 협착이 분포하는 경우, 제3형은 하부 총담관과 간문부에 협착이 있는 경우, 제4형은 간문부에만 협착이 있는 경우로 나누었으며, 전체 20예⁹ 중 하부 총담관에만 협착이 있는 제1형이 9예로 가장 많았으며, 간내 담관 및 간외 담관 모두에 협착이 있는 제2형이 7예, 하부 총담관과 간문부에 협착이 있는 제3형과 간문부에만 협착이 있는 제4형이 각각 2예씩으로 보고하였다. Kim 등⁸이 보고한 국내 보고에서는 전체 26예 중 25예가 제1형에 해당하였고 나머지 1예가 제3형에 해당하였으며 이번 증례에 해당

되는 제2형은 관찰되지 않았다. 자가면역 췌장염 환자에서 간문부나 간내 담관을 침범한 경우는 원발 경화 담관염과의 감별이 쉽지 않은데, 자가면역 췌장염 환자에서는 췌장 내 총담관의 국소 협착이 동반되는 것이 특징적이며 췌장 종대 유무 및 스테로이드 치료에 대한 반응 유무를 살피는 것이 감별 진단에 도움이 될 수도 있다.^{9,10} 감별에 필요한 또 다른 지표로 면역글로불린 IgG의 상승이 중요한데, IgG는 자가면역 췌장염과 원발 경화 담관염 모두에서 상승할 수 있으나 이 중 IgG4의 상승은 자가면역 췌장염에서 특징적으로 관찰할 수 있는 중요한 검사실 소견이다.

이는 자가면역 췌장염의 담관 침범이 췌장 내의 총담관 협착 뿐만 아니라 간문부나 간내 담관의 협착으로 발생하는 것은 자가면역 반응을 야기시키는 공통 항원이 췌장뿐만 아니라 담관 내에도 존재하기 때문으로 추측된다.² 또한 재발하는 예에서 췌장의 침범이 없이 담관 병변 단독으로 나타나는 예가 보고되고 있어¹¹ 자가면역 췌장염이 전신 질환일 가능성이 높을 것으로 추측되고 있다.

진단에 있어 병리조직 소견은 아주 중요하나 실제 임상에서 쉽게 시행하기 어려운 한계점이 있다. 특징적인 림프구 및 형질세포의 침윤을 동반한 경화 췌장염(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP)의 소견을 관찰하기 위해서는 종종 개복술을 요하는 췌기생검(wedge biopsy) 크기 이상의 조직이 필요하다고 Weber 등¹²은 주장하였으며, Chari 등¹³도 비수술적인 생검 조직만으로 LPSP의 발견 가능성을 44% 정도로 낮게 보고하고 있다.

원발 경화 담관염에서는 스테로이드를 비롯한 특별한 약물 치료에 반응을 잘 하지 않는 것과는 달리 담관 침범을 동반한 자가면역 췌장염의 경우에는 스테로이드 치료로 담관의 병변을 호전시킬 수 있었다.^{2,3,9,10,14,15} 국내 연구에 의하면 스테로이드를 사용한 후, 담관 협착에 의한 폐쇄 황달을 치료하기 위해 실시했던 경피경간담관배액술은 평균적으로 2.4-2.8개월 후에 제거했으며,^{8,16} 이번 증례에서도 3개월간 담관배액관을 유지한 후 제거할 수 있었다. 환자는 첫 4주간 프레드니솔론 40 mg/day 투여 후 1주마다 5 mg/day씩 감량하여 총 8주에 걸쳐 감량하다가¹⁷ 현재는 스테로이드 치료를 중단한 채 외래에서 추적 관찰 중이다. 아직 스테로이드의 치료 기간에 대한 충분한 연구가 없어 치료 기간에 대한 다양한 의견이 많으며, 일부에서는 재발을 우려하여 소량의 스테로이드를 평생 복용하는 것을 권하기도 한다.¹⁸

저자 등은 간내외 담관을 침범한 범발 담관 협착을 동반한 자가면역 췌장염을 스테로이드로 치료하여 호전된 임상 경과를 보였던 증례를 경험하였으며, 국내에서는 원발 경화 담관염과 유사하게 간외 담관을 비롯한 간문부, 간내 담관의 협착을 동반한 증례가 아주 드물어 임상적으로 의의가 있다고 판단되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. 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.
2. Kim KP, Kim MH, Lee YJ, et al. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:112-119.
3. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1605-1616.
4. Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12:2487-2496.
5. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-631.
6. 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.
7. Ryu JK, Lee JK, Kim YT, et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion* 2005;72:207-211.
8. Kim JY, Kim MH, Jung JH, et al. Comparison of clinical findings between autoimmune pancreatitis with bile duct involvement and primary sclerosing cholangitis. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:104-111.
9. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:20-25.
10. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:937-944.
11. Yoon WJ, Kim YT, Yoon YB, et al. Three cases of autoimmune pancreatitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;28: 52-59.
12. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129-137.
13. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the mayo clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010-1016.
14. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:76-82.
15. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:453-464.
16. Choi EK, Kim MH, Kim JC, et al. The long-term follow-up results after steroid treatment in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:440-448.
17. Chari ST. Current concepts in the treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP* 2007;8:1-3.
18. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-499.