대한내과학회지: 제 93 권 제 2 호 2018 https://doi.org/10.3904/kjm.2018.93.2.206

급성췌장염 양상을 보였던 궤양성대장염을 동반한 2형 자가면역췌장염

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

김하일 · 정혜민 · 이정환 · 노수민 · 형례창 · 김명환

Type 2 Autoimmune Pancreatitis with Ulcerative Colitis Manifesting as Acute Pancreatitis

Ha Il Kim, Hye Min Chung, Jung Hwan Lee, Soo Min Noh, Li Chang Hsing, and Myung-Hwan Kim

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

Autoimmune pancreatitis (AIP) occurs in two forms. Type 1 AIP is an IgG4-related systemic fibro-inflammatory disease. Type 2 AIP is not associated with altered levels of IgG4, and involves only the pancreas. Here, we report a case of type 2 AIP manifesting as acute pancreatitis in a 20-year-old male with ulcerative colitis. The patient was definitely diagnosed with type 2 AIP based on typical pancreatic imaging, supportive histology, history of ulcerative colitis, and steroid responsiveness. (Korean J Med 2018;93:206-210)

Keywords: Type 2 autoimmune pancreatitis; Glucocorticoid; Ulcerative colitis

서 론

자가면역췌장염(autoimmune pancreatitis)은 국내에서는 2002년 첫 증례가 보고되었고, 이후로 이에 대한 지식과 관심이 높아지며 진단 증례들이 증가하고 있으나 매우 드문 췌장 질환이다[1]. 자가면역췌장염은 1형과 2형으로 구분되는데, 1형과 2형은 영상 소견과 스테로이드 치료에 대한 반응은 큰 차이가 없지만, 역학이나, 임상 양상, 조직 소견, 혈청학적 검사에서 차이를 보인다[2].

우리나라와 일본을 포함한 아시아 지역에서는 대부분 1형이 보고되고 있고 상대적으로 2형은 드문 반면에, 미국이나 유럽에서는 많게는 전체 자가면역췌장염의 약 40%가 2형으로 보고되고 있다[3]. 2형 자가면역췌장염은 1형과 달리 혈중 면역글로불린 G4 증가가 없고, 담도나 침샘, 신장, 후복막 침범 소견이 없다. 따라서 확진을 위해서는 조직 소견이 꼭 필요한데, 췌장 생검은 본 증례와 같이 급성췌장염의 임상양상을 보이는 경우에는 거의 시행되지 않은 검사는 아니어서, 2형 자가면역췌장염의 비수술적 진단은 매우 어렵다. 실제로 서양에서 진단된 2형 자가면역췌장염의 대부분은 췌장 절제까지 이루어진 이후 진단된 경우였다[3].

Received: 2017. 5. 30
Revised: 2017. 6. 15
Accepted: 2017. 6. 28

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 © 2018 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.

이전 국내 문헌상 1예의 2형 자가면역췌장염 보고가 있지만, 복통 없이 황달을 주소로 내원 후 췌장 종괴에 대해 복강경 조직 검사 이후 진단된 경우이다[4]. 이와 달리, 저자들은 궤양성대장염을 앓고 있던 환자에서, 급성췌장염 양상을 보였던 2형 자가면역췌장염 환자를 경험하였다. 이 환자에게 시행된 영상 검사와 췌장 조직 검사, 스테로이드 치료 반응을 종합하여 2형 자가면역췌장염을 수술 없이 진단하고, 효과적으로 치료하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 금번 보고는 임상 양상이 급성췌장염으로 발현한, 그리고 궤양성대장염이 동반된 2형 자가면역췌장염의 국내 문헌상 첫 보고이다.

증 례

20세 남자가 식후 발생 후 지속되는 심한 상복부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 3개월 전 혈변으로 타원에서 대장내시경 시행 및 조직 검사를 시행한 후 궤양성대장염으로 진단받았다(Fig. 1). 이후 증상이 호전되어 사용 중이던 경구 프레드니솔론은 2개월 전 중단한 상태였다. 이외 다른 외상 병력 및 약물 복용력 없었으며, 음주나 흡연한 적 없었고, 가족력상 특이 사항은 없었다.

활력 징후는 혈압 124/76 mmHg, 심박수 87/min, 호흡수 16/min, 체온 36.5℃였고, 체중 46 kg, 신장 173 cm였다. 식후 발생한 심와부 통증 이외 호소하는 다른 증상은 없었다. 신체 진찰상 심와부 압통이 있었으나, 반발 압통은 없었으며, 장음은 다소 감소한 상태였고, 이외 특이 소견은 없었다. 혈액 검사상 백혈구 10,260/mm³, 아스파르테이트 아미노전이효소 14 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 18 IU/L, 알칼라인 포스포타아제 73 IU/L, 아밀라아제 313 U/L, 리파아제 529 U/L, C-반응단백질은 1.65 mg/dL로 췌장효소의 증가가 관찰되었

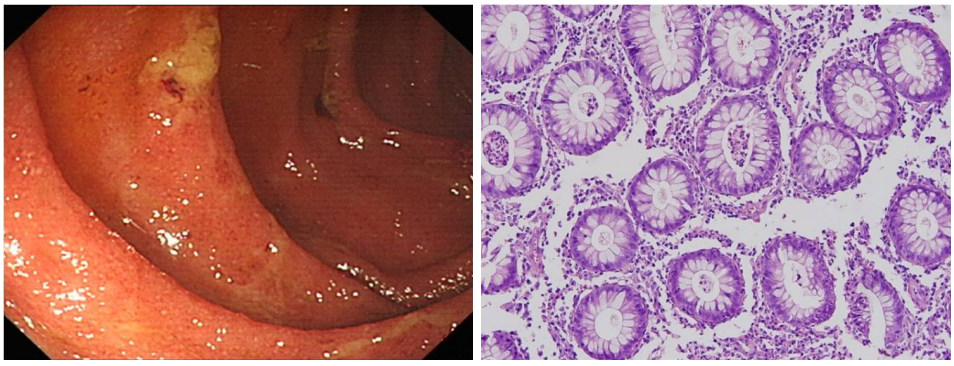

Figure 1. The colonoscopy image shows coarse mucosa with scattered shallow ulcers, and the biopsy result shows chronic active colitis with crypt distortion and crypt abscess (haemotoxylin and eosin [H&E] stain, ×400). These results are indicative of ulcerative colitis.

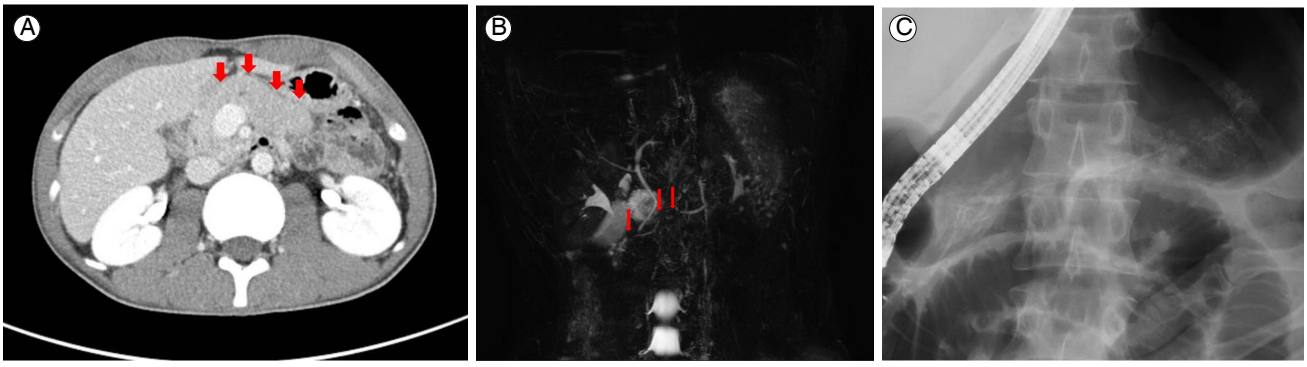

Figure 2. (A) Initial abdominal computed tomography imaging. Diffuse enlargement (sausage-like appearance, arrows) of the pancreas without peripancreatic stranding is seen. (B) The initial magnetic resonance cholangiopancreatography image shows non-visualization of the main pancreatic duct (arrows). (C) The initial endoscopic retrograde pancreatography image shows diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct.

다. 혈청 칼슘 8.8 mg/dL, 중성지방 70 mg/dL로 정상 범위였다.

복부 단층촬영(computed tomography, CT)상 췌장 실질의 전반적인 부종과 특히 동맥기에 췌장 체부, 미부에서 조영증강이 감소되는 양상이 관찰되었으며, 문맥기에 동일 부위에서 비교적 균일하게 조영증강되는 양상을 보였다. 한편, 췌장주변 지방조직의 염증침윤 소견이나, 체액저류는 관찰되지 않았다. 이는 급성췌장염 중증도 CT 분류기준상 경도의 급성췌장염에 해당하였다(Fig. 2A). 복부 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)과 내시경역행성췌담관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)상 다발성 주췌관 협착이 확인되었다(Fig. 2B and 2C). 1형 자가면역췌장염에서 흔히 동반되는 타 기관(담도, 신장, 침샘, 후복막) 침범은 관찰되지 않았다. 혈청 면역글로불린 G 및 G4는 각각 1,200 mg/dL (700-1,600 mg/dL), 44.8 mg/dL (<135 mg/dL)로 정상 범위였다.

내시경 초음파 검사에서 췌장의 전반적인 종대가 관찰되었고, 췌장 체부에서 20G 굵기의 미세침을 이용하여 중심부 바늘생검을 시행하였다. 조직 검체에서 헤마토실린-에오신 염색상 소엽의 위축, 미만성 간질섬유화 그리고 호중구와 림프구형질세포의 선방 침윤 소견이 확인되었고(Fig. 3A), 면역글로불린 G4 면역 염색은 음성이었다(Fig. 3B).

이상에서 췌장 영상 소견과 생검 조직 소견, 궤양성대장염의 병력을 바탕으로 2011년 발표된 국제 진단기준상, 2형 자가면역췌장염을 의심하였으며, 확진 및 치료를 위해 매일 프레드니솔린 30 mg을 경구 투약하였다. 치료 시작 후 2개월

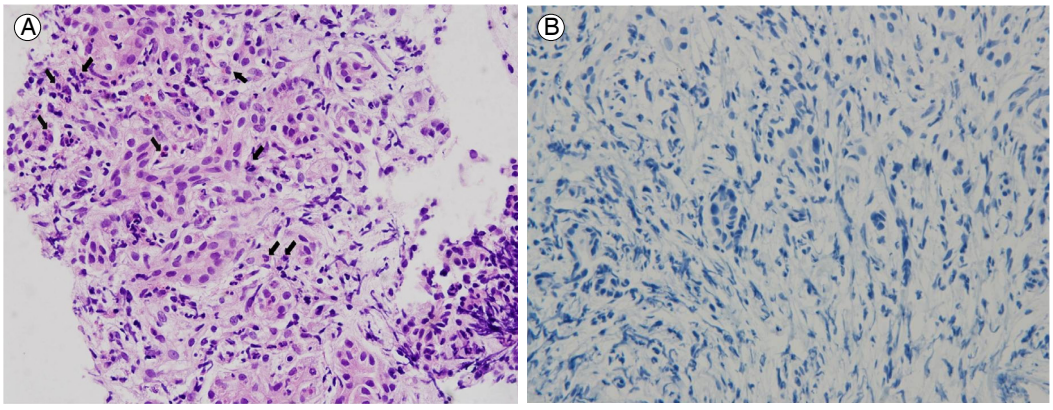

Figure 3. (A) Pancreatic core biopsy findings. Lobular atrophy, diffuse interstitial fibrosis, and granulocytic & lymphoplasmatic acinar infiltration are observed (arrows indicate neutrophils; H&E stain, ×400). (B) IgG4 immunohistochemistry shows no staining of IgG4 postivie plasma cells (IgG4 immunostain, ×400).

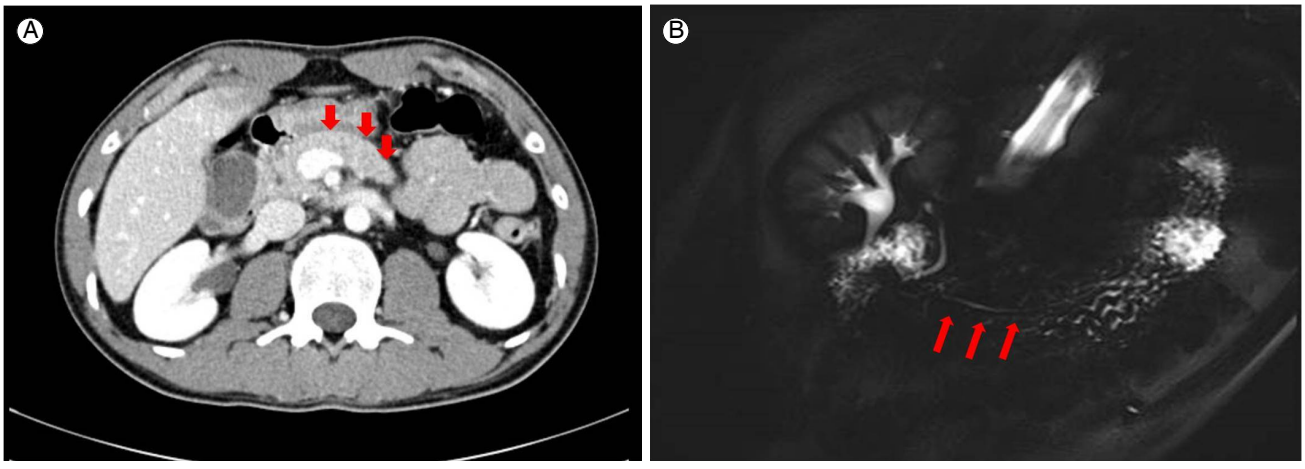

Figure 4. Follow-up pancreas imaging after steroid therapy. The computed tomography (CT) image (A) shows improved pancreatic enlargement, and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) image (B) shows relief of pancreatic ductal narrowing (arrows).

뒤 시행한 췌장 영상 검사 소견상(Fig. 4) 명확한 호전을 확인할 수 있어, 2형 자가면역췌장염을 확진하였다. 프레드니솔론은 점차 감량 중으로 6개월 내 완전히 중단할 예정이다.

고 찰

1형 자가면역췌장염과 2형 자가면역췌장염은 조직 소견뿐만 아니라, 임상 양상 및 혈청 검사 그리고 치료시 재발률에 차이가 있다고 보고되고 있다. 2형 자가면역췌장염의 경우 아시아보다는 유럽이나 북미지역에서 유병률이 높으며, 1형의 경우 남자에서 발생 비율이 높은데 반해, 2형에서는 남녀 간 발생 비율이 비슷하다[5]. 서양 연구에 따르면[6], 발생 연령 평균값은 1형에서 60.5세(± 15.3), 2형에서는 47.4세(± 18.8)로 젊은 연령에서 2형 자가면역췌장염의 비율이 높았다. 2형에서 급성췌장염이 동반된 경우는 30% 정도였는데, 1형 자가면역췌장염에서 급성췌장염이 동반된 경우는 10%에 불과하였다. 반면 폐쇄성 황달을 보이는 경우는 1형에서 90%였으나, 2형에서는 60% 정도였다. 2형의 경우 1형 자가면역췌장염과 달리 혈액 내 면역글로불린 G4는 상승하지 않으며 침샘이나 신장, 후복막 등 면역글로불린 G4 침윤과 연관된 장기 침범 소견도 발견되지 않는 것으로 알려져 있다. 2형에서 많게는 30% 정도까지 궤양성대장염이 동반되지만, 1형에서는 4% 미만으로 거의 동반되지 않는다는 보고도 있다[3,6]. 두 군은 모두 스테로이드 치료에 잘 반응하지만, 2형의 경우 1형 자가면역췌장염에 비해 재발이 드문 것으로 알려져 있다[7].

본 환자는 20세로 젊은 연령이었고, 궤양성대장염을 최근에 진단받은 환자였다. 내원 당시 심한 복통 및 혈중 췌장효소의 증가를 보였는데, 성인에서 흔한 급성췌장염의 원인인 담석이나 음주력이 없었고, 대사 원인을 감별하기 위해 시행한 혈청 칼슘과 중성지방 역시 정상 범위였다. 궤양성대장염의 조절을 위해 투약 가능한 약제 중 5-ASA 제재나 스테로이드는 췌장염을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으나, 본 환자는 내원 전 2개월간 5-ASA 제재나 스테로이드를 포함해서 다른 약물 투약력이 전혀 없었다. CT 소견에서는 췌장이 소시지 모양으로 전반적 종대가 있었으나, 췌장주변 염증 침윤 소견이나, 체액저류는 관찰되지 않았다. 동맥기에서 췌장 실질의 조영증강이 감소되었으며, 문맥기에 조영증강이 이루어지는지는 양상을 보였다. 젊은 연령에서 췌장염 발생 원인이 될 가능성이 있는 선천성 기형 등 해부학적 이상을 감별하기 위해 MRCP를 시행하게 되었다. MRCP상 주췌관내 다발성 협착을 의심할 수 있었고, ERCP 시행 후 주췌관 전반에 걸쳐 불규칙한 협착을 확인하였다(Fig. 2). 일반적인 급성췌장염 환자의 경우 CT상 단순히 전반적인 췌장부종을 보일 때는 주췌관이 거의 정상 소견을 보인다는 점에서, 이와 같은 CT와 MRCP 소견은 자가면역췌장염을 강력히 시사하는 소견이다[8]. 혈청 면역글로불린 G4 검사를 시행하였으나 정상 범위 내에 있고, 영상 소견상 1형에서 보이는 타 기관 침범이 관찰되지 않는 점, 젊은 성인에서 급성췌장염의 양상을 보였다는 점 등에서 1형보다는 2형 자가면역췌장염을 의심하였고, 확진을 위해서는 조직 검사가 반드시 필요한 상황이었으나, 급성췌장염의 임상 양상을 보이는 환자라면 의심만으로 바로 췌장 조직 검사를 시행하는 것은 위험하다고 판단하였다. 자가면역췌장염이라면, MRCP가 ERCP에 비해서 주췌관 평가시 해상도(resolution)가 떨어질 가능성도 고려하여[9], 이에 추가로 ERCP를 시행하였다. ERCP를 통해 주췌관 전반에 걸쳐 불규칙한 협착이 존재함을 확인하였고, 이후 2형 자가면역췌장염의 확진을 위해 초음파 내시경 유도하 중심부바늘생검을 시행하였다.

국제적 합의에 의한 진단 기준(International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, ICDC)에 따르면 조직 소견의 차이가 자가면역췌장염 아형 분류의 근간이다[8]. 2형 자가면역췌장염의 확진군은 크게 두 군인데, 첫 번째 군은 췌장 영상 소견과 함께 췌장 조직에서 level I 조직 소견으로 정의된 췌관내 호중구 침윤(granulocytic epithelial lesion, GEL)을 관찰함으로서 확진할 수 있다. 두 번째 군은 췌장영상 소견과 함께 췌장 조직에서 level II 조직 소견으로 정의된 호중구와 림프구형질세포의 선방 침윤(granulocytic and lymphoplastic acinar infiltration)과 면역글로불린 G4 면역염색 음성, 염증성 장 질환의 동반 그리고 스테로이드 치료 반응을 종합하여 확진할 수 있다. ICDC의 조직 소견 분류 그리고 진단 알고리즘을 근거로 할 때, 이 환자는 두 번째 확진군에 해당한다. 서양 연구에서 자가면역췌장염이 수술 전 진단이 이루어지지 않아 수술을 시행한 경우의 비율을 비교하였을 때, 1형 자가면역췌장염의 경우 50명 중 26명으로 절반 정도였으나, 2형 자가면역췌장염의 경우 19명 중 13명으로 2/3 이상이었다[3]. 이와 같이, 2형 자가면역췌장염의 경우 수술 전 진단되는 경우가 1형에 비해 적은 이유 중 하나는 확진 소견인 GEL이 중심부 바늘 생검을 시행한다고 하더라도, 실제로 발견될 확률이 낮다. 왜냐하면 중심 생검을 시행하는 경우 조

직 크기가 제한되어 췌관 구조가 생검 조직상에 포함되지 않을 수 있고, 위 음성으로 판단되기 때문으로 추정된다[10].

본 증례와 같이 급성췌장염의 임상 양상을 보이는 2형 자가면역췌장염은 종괴를 형성하는 경우보다 더 진단하기 어려운데, 이는 급성췌장염의 임상 양상을 보일 때 췌장 종괴가 동반된 경우가 아니면 췌장 조직 검사를 거의 시행하지 않으며, 따라서 흔히 원인 미상의 췌장염으로 분류되어버리기 때문이다. 이런 이유로 2형 자가면역췌장염의 수술 전 진단을 위해서는 췌장 영상 소견에 익숙해져 있어야 한다. 특히 급성췌장염과 감별되는 양상, 즉 주변 염증 침윤 소견이 거의 없고. MRCP에서 주췌관의 협착이 보이면 이것을 통해 자가면역췌장염을 강하게 의심해 볼 수 있어야 하겠다. 우리나라에서도 과거 문헌상 2형 자가면역췌장염 1예가 보고된 바가 있으나, 복통 없이 황달을 주소로 내원 후, 영상 소견상 췌장 종괴가 확인되었던 경우로, 복강경을 이용한 췌장 조직검사로 췌관내 중성구 침윤을 관찰함으로써 2형 자가면역췌장염을 진단하였던 경우이다[4]. 이상을 요약하면, 본 증례는 급성췌장염의 임상 양상과 더불어 염증성 장 질환 동반력, 자가면역췌장염의 영상 소견과 췌장생검 조직 소견 그리고 스테로이드 치료 반응을 종합하여 수술을 시행하지 않고 2형 자가면역췌장염을 확진한 경우이다.

요 약

2형 자가면역췌장염은 급성췌장염의 임상 양상으로 발현할 수 있다. 특히 젊은 환자에서 원인미상의 췌장염으로 확인된 경우, 췌장 영상 소견을 특히 주의 깊게 관찰하여 이미 알려진 자가면역췌장염 소견과 합당한지 따져보는 것이 중요하다. 특히 궤양성대장염 환자에서 췌장염이 동반되는 경우, 한 번쯤은 2형 자가면역췌장염의 동반 유무를 감별해 보아야 할 것이다. 이와 같은 경우라면 췌장 조직 검사를 적극적으로 시행함으로서 자가면역췌장염을 진단할 수 있겠고, 스테로이드 투여를 통해 효과적으로 치료를 기대해 볼 수 있겠다.

중심 단어: 2형 자가면역췌장염; 궤양성대장염; 당질코르티코이드

REFERENCES

1. 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.
2. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009;58:1504-1507.
3. Sugumar A, Kloppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. Am J Gastroenterol 2009;104:2308-2310; quiz 2311.
4. Chun YJ, Chang JH, Lee IS, et al. Steroid responsive pancreatic mass-forming type 2 autoimmune pancreatitis. Korean J Gastroenterol 2011;58:53-57.
5. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. Gut 2013;62:1373-1380.
6. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010;139:140-148; quiz e12-13.
7. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut 2013;62:1771-1776.
8. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-358.
9. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Can MRCP replace ERCP for the diagnosis of autoimmune pancreatitis? Abdom Imaging 2008;34:381-384.
10. Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2012;76:645-656.