

달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염에 동반한 심낭삼출액

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 내과

장형하 · 강대환 · 김형욱 · 최철웅 · 박수범 · 송병준 · 김수진

Autoimmune Pancreatitis, Not Otherwise Specified, Accompanied by Pericardial Effusion

Hyung Ha Jang, Dae Hwan Kang, Hyung Wook Kim, Chael Woong Choi, Soo Bum Park, Byung Jun Song, and Su Jin Kim

*Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital,
Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea*

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a form of chronic pancreatitis characterized by an autoimmune inflammatory process. This is the first case report of AIP, not otherwise specified, accompanied by pericardial effusion. A 52-year-old female visited our hospital due to dyspnea. Echocardiography showed a large amount of pericardial thickening. Abdominal computed tomography revealed diffuse enlargement of the pancreas body and tail with a sausage-shaped appearance, surrounded by a thick hypodense rim. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography could not identify the tail portion of the pancreas, despite forceful contrast injection. Serology was positive for antinuclear antibody and IgG4 was normal. Endoscopic ultrasound-guided core biopsy of the pancreas was performed. Histologic examination revealed a fibrous connective tissue with inflammatory infiltration. The patient was treated with steroids. In the follow-up images, abnormal findings of pericardial effusion were improved, although an irregular long stricture of the pancreas tail portion remained. (Korean J Med 2014;86:733-738)

Keywords: Pancreatitis; Pericardial effusion

서 론

자가면역성 췌장염은 만성췌장염의 한 형태로 혈중 IgG4 증가, 췌장 조직 내 림프구와 형질세포의 침윤과 같은 다양한 자가면역성 특징들을 보이는 질환이다[1]. 자가면역성 췌장염은 병리소견 및 임상 양상에 따라 두 개의 아형으로 나눌

수 있다[2]. 2011년에 세계췌장학회에서는 자가면역성 췌장염에 대한 국제진단기준으로 영상 소견, 혈청 소견, 췌장 외장기침법, 췌장의 병리소견, 스테로이드에 대한 반응을 5개의 주요한 특징으로 선정하여 각각에 대해 진단에 대한 신뢰수준을 2단계로 나누고 1형과 2형으로 진단할 수 있도록 하였으며 아형을 구분할 수 없는 경우는 ‘달리 분류되지 않

Received: 2013. 9. 17

Revised: 2013. 10. 23

Accepted: 2013. 12. 6

Correspondence to Dae Hwan Kang, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: +82-51-360-1535, Fax: +82-51-360-1536, E-mail: sulsulpul@naver.com

Copyright © 2014 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.

는 자가면역성 췌장염'으로 진단하도록 하였다[3]. 자가면역성 췌장염은 스테로이드에 대한 치료 반응이 우수하여 올바르게 진단하고 치료하였을 때 좋은 경과를 보이지만 예후가 극히 불량한 췌장암을 자가면역성 췌장염으로 오인하여 스테로이드 반응 여부를 관찰하는 경우, 진단 및 치료가 늦어질 수 있으므로 스테로이드 투여 전에 악성 종양을 배제하기 위한 검사들을 시행하여야 한다. 본 증례의 경우, 총생검술(core biopsy)을 통하여 획득한 조직에서 악성 세포가 보이지 않았고, 복부영상과 역행성 췌담도 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)에서 신뢰수준 1단계(Level 1)의 전형적인 소견을 보였으며 스테로이드에 대한 반응을 보였기에 '달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염'으로 진단하였다. 또한 지금까지 심낭삼출액이 동반된 자가면역성 췌장염의 보고는 드물기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다[4].

증례

6개월 전 당뇨 진단받고 경구 혈당 강하제를 복용 중이던 52세 여자 환자가 호흡곤란을 주소로 순환기내과 외래를 방문하였다. 소화기 증상으로는 오심이 있었고 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 73회/분, 체온 36.3°C였으며 흡연력과 음주력, 가족력에서 특이 소견 없었다. 신체 진찰에서 상복부에 경한 압통이 있었다. 호흡곤란에 대한 평가를 위해 당일 입원하였으며, 말초 혈액 소견은 백혈구 8,150/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 360,000/mm³였다. 혈정 생화학 검사에

서 총 빌리루빈 0.6 mm/dL, alkaline phosphatase 167 IU/dL, AST 14 IU/dL, ALT 13 IU/dL, 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 혈액요소질소 10.2 mg/dL, 크레아티닌 0.79 mg/dL, 아밀라아제 63 IU/L, 리파아제 26 U/L로 정상이었다. 심장 초음파에서 심장을 둘러싸는 다량의 심낭 삼출액과 자기공명영상에서 두꺼워진 심막이 관찰되었고 복부 컴퓨터 단층촬영에서는 췌장의 체부 및 미부가 소시지 모양으로 미만성 비대를 보였으며 그 주위로 두꺼운 저음영이 동반되어 있었다(Fig. 1). 영상학적으로 자가면역성 췌장염이 의심되어 진단과 치료를 위해 소화기내과로 의뢰되었고 다음날 심낭천자술을 시행하였으며 800 cc 가량 배액되고 나서 호흡곤란은 호전되었으

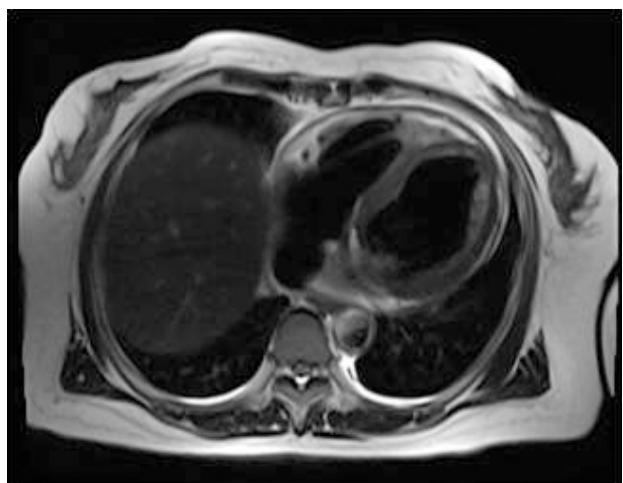


Figure 1. Magnetic resonance imaging demonstrating pericardial thickening.

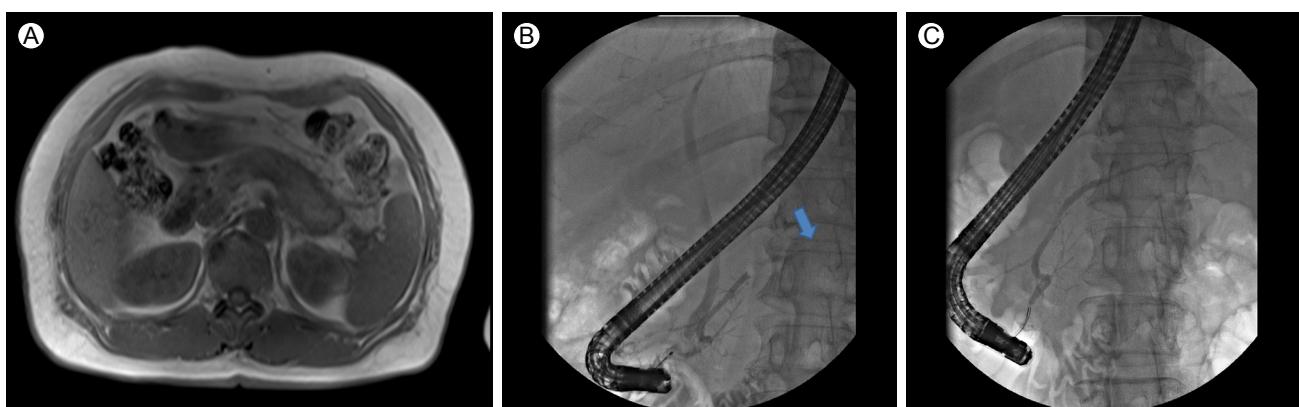


Figure 2. Parenchymal and ductal imaging. (A) A magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) image shows low signal intensity of the rim around the pancreas body and tail. (B) An endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) image could not identify the tail portion, despite forceful contrast injection. (C) A follow-up ERCP image three months after the start of steroid therapy revealed an irregular long stricture of a portion of the pancreas tail.

다. 심낭삼출액은 혈성이었고 세포 수 6,760개 중 림프구가 90%, 중성구는 5%, pH 7.5, 총 단백 6.2 g/dL, LDH 757 IU/L, 포도당은 101 gm/dL, 아밀라아제 35 IU/L, ADA 41 IU/L로 원인을 알 수 없는 삼출액이었다. AFB 염색 음성이었고 세균 배양과 결핵균 배양에서 자라는 균도 없었지만 결핵균 항원 자극검사에서 양성 소견이어서 2013년 1월 29일부터 7월 28일 까지 6개월간 경험적으로 결핵에 대한 약물 치료를 하였다.

자가면역성 췌장염에 대한 진단을 위해 시행한 추가 검사에서 IgG 1355 mg/dL, IgG4 9.16 mg/dL, CA 19-9 2.52 U/mL로 정상이었고 항핵항체는 1:80으로 양성이면서 균일한 패턴을 보였고 류마티스 인자와 ANCA는 음성이었다. 자기공명영상에서도 역시 췌장의 체부 및 미부가 소시지 모양으로 미만성 비대를 보였으며 그 주위로 두꺼운 저음영이 동반되어 있었다(Fig. 2A). 내시경 역행성 담췌관조영술에서는 췌장 미

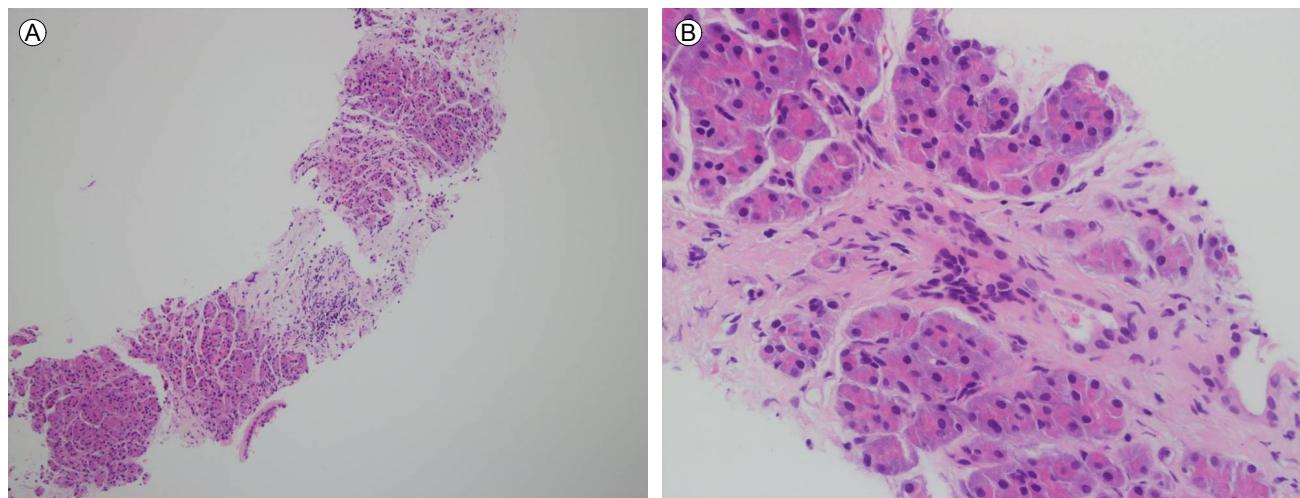


Figure 3. Histologic findings following hematoxylin and eosin staining. (A) A biopsy shows fibrous connective tissue with inflammatory infiltration ($\times 100$). (B) A higher magnification shows diffuse infiltration of neutrophils in the parenchyma of the pancreas ($\times 100$).

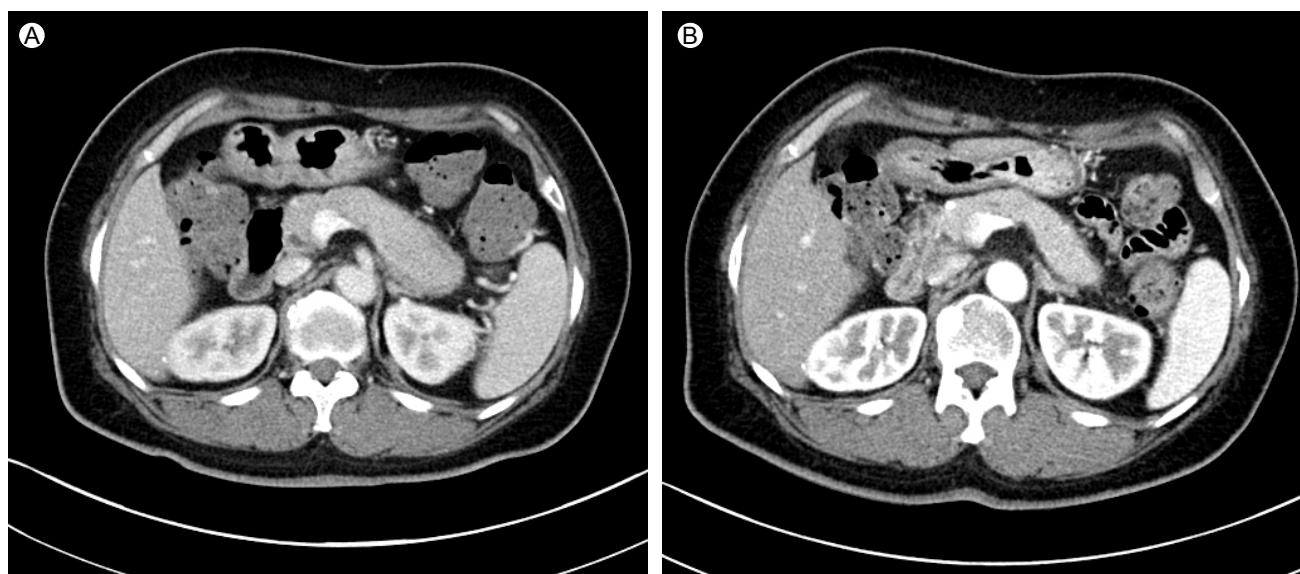


Figure 4. Abdominal computed tomography (CT) findings. (A) A CT image shows focal enlargement of the pancreas body and tail with a sausage-shaped appearance. (B) A follow-up CT image 3 months after the start of steroid therapy shows a marked decrease in pancreas swelling.

부에서 췌관은 더 이상 조영되지 않았다(Fig. 2B). 동시에 유두부 조직 검사를 시행하여 IgG4 면역염색을 하였으나 음성 이었다. 자가면역성 췌장염 의심하에 정확한 진단과 악성 종양을 배제하기 위한 목적으로 내시경 초음파 유도하에서 총생검술을 실시하였다. 조직 소견은 중성구와 림프구의 침윤은 많지 않았으며 섬유화가 두드러진 소견이었다(Fig. 3). 췌장 실질의 영상 소견과 췌관 소견, 스테로이드에 대한 반응 등을 종합하여 국제진단기준에 따라 ‘달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염’으로 진단하였으며 2013년 3월 9일부터 Prednisolone 하루 40 mg을 2주간 경구 투여한 이후, 2주마다 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 7.5 mg으로 차차 감량하였고 최종적으로 하루 5 mg을 6월 초부터 현재까지 유지요법으로 사용 중이다. Prednisolone 경구 투여 2주와 6주 뒤 촬영한 복부 컴퓨터 단층촬영에서는 치료 전과 비교하여 변화가 없었으나 3달 뒤 영상에서 이전의 췌장의 비대는 감소하였다 (Fig. 4). 내시경적 역행성 담체관조영술 소견상 이전에 관찰되지 않던 췌관 미부는 조영되었으며 불규칙한 협착의 소견이 관찰되었다(Fig. 2C).

고 찰

자가면역성 췌장염은 1961년에 Sarles 등[5]이 고감마글로불린혈증을 동반한 원인 미상의 췌장염을 보고하면서 면역기전 이상과 관련한 췌장염 발생 가능성을 처음 언급하였다. 1995년 Yoshida 등[1]이 자가면역성 췌장염이라는 용어를 처음 사용하기 시작한 이후 많은 보고가 있었다. 기존의 자가면역성 췌장염에 대한 진단기준은 1형 자가면역성 췌장염에 대한 내용을 중심으로 하고 있었으나 2003년 메이오 클리닉 연구진은 이전에 보고되던 자가면역성 췌장염과 다른 양상의 조직소견을 보이는 증례를 보고하면서 췌장의 염증 변화를 림프형질세포 침윤 경화성 췌장염과 특발성 췌관 중심 췌장염으로 기술하였다[6]. 2004년 Zamboni 등[7]은 과립구 상피병변을 동반한 자가면역성 췌장염의 전형적인 조직 소견을 보고하였다. 과립구 상피 병변은 주로 중성 백혈구가 침범하면서 중간 크기나 작은 크기의 췌관 상피세포를 손상시키고 파괴하는 것이 특징적으로 메이오 클리닉에서 기술한 특발성 췌관 중심 췌장염과 조직적으로 매우 유사하였다. 그리고 이러한 특징을 가진 자가면역성 췌장염이 전통적인 자가면역성 췌장염의 임상적인 특징과는 차이가 있음이 알려졌다.

으며, 이를 2형 자가면역 췌장염으로 분류하게 되었다.

1형과 2형은 임상 양상과 검사실 소견에서 여러 차이점을 보이는데, 우선 발생 연령과 성비에서 1형 자가면역성 췌장염은 50대의 남성에서 주로 발생하는 반면에 2형 자가면역성 췌장염은 30대의 연령에서 많이 관찰되고 남녀 발생 비율에 차이가 없다[7]. 췌장염의 발생은 2형 자가면역성 췌장염에서 좀 더 흔하게 관찰되나 황달이나 체중감소 등의 임상증상 발현에서는 서로 차이가 없다. 검사실 소견에서는 2형 자가면역성 췌장염은 IgG4의 증가가 뚜렷하지 않고 다른 장기의 침범 소견을 보이지 않는다. 다만 20-30%에서는 궤양성 대장염이나 크론씨 병과 같은 염증성 장 질환을 동반할 수 있다고 보고되었다[2]. 그에 반해 1형 자가면역성 췌장염은 IgG4가 특징적으로 증가되어 있으며, IgG4와 연관되어 췌장 외 타 장기 침범이 관찰되며 가장 흔하게 담관에서 발생하고 침샘, 후복막, 신장 등에서도 흔히 관찰된다. 그 외 드물게 폐, 심낭, 전립선, 갑상선 등 전신의 대부분 장기를 침범할 수 있다. 하지만 현재까지 자가면역성 췌장염 환자에서 심낭삼출액만 병발한 보고는 드물었다[4].

국제진단기준에서는 자가면역성 췌장염의 진단을 위한 기준으로 5개의 주요한 특징을 선정하여 각각에 대해 진단에 대한 신뢰수준을 2단계로 나누었다. (1) 췌장실질 및 췌관의 영상소견과 (2) 스테로이드에 대한 반응은 1형과 2형 자가면역성 췌장염에서 똑같으며, (3) 혈청소견, (4) 췌장 외 장기침범, (5) 췌장의 병리소견은 진단기준을 따로 마련하여 각각을 구분하여 진단할 수 있도록 하였으며 아형을 구분할 수 없는 경우는 ‘달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염’으로 진단하도록 하였다[3]. 이미 국내에서도 조직학적, 면역 혈청학적 음성으로 기존의 자가면역성 췌장염의 진단기준에 부합되지 않거나 방사선학적으로 자가면역성 췌장염이 의심되는 경우에 단기간의 스테로이드 사용을 자가면역성 췌장염의 진단기준으로 유용할 것이라는 제안이 있었다.

본 증례는 복부 전산화 단층촬영과 자기공명영상에서 저음영 띠가 췌장 가장자리에 관찰되면서 균일한 조영증강을 보이는 췌장의 미만성 종대를 보여 신뢰수준 1단계의 췌장실질 영상소견과 역행성 췌담도 조영술에서 미부 주췌관의 긴 협착(3 cm 이상)과 협착 상류 주췌관의 확장을 보이지 않는 신뢰수준 1단계의 췌관 영상 소견, 스테로이드 사용 후 췌장의 미만성 종대의 감소를 보여 스테로이드에 대한 반응이 있었다. 스테로이드 사용 후 반응에 대해 국제진단기준에

서는 2주를 기준으로 삼고 있으며 본 증례에서는 3개월 후 췌장의 종대는 호전된 반면 췌관의 이상의 호전은 뚜렷하지 않아 전형적인 임상 경과를 보이지는 않았지만 종종 스테로이드에 대한 반응이 2주 이상으로 걸릴 수 있다는 점을 고려해야 하겠다.

병리소견에서는 만성염증세포의 침윤 및 섬유화만 동반되어 있어 췌장염을 의심할 수 있으나 아형을 구분할 만한 특징 소견을 보이지 않아 ‘달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염’을 진단할 수 있었다.

자가면역성 췌장염의 치료는 아직 무작위 대조연구는 없으며 관측자료(observational data)를 기초로 하여 초치료로 경구용 스테로이드를 사용하며 구체적인 투여 방법은 확립되어 있지 않다. 기존에는 40 mg/day 또는 30 mg/day를 초기 용량으로 주로 사용하였으며 2009년 개정된 일본의 가이드라인에서는 초기용량으로 0.6 mg/kg/day로 2-4주간 사용 후 1-2주 간격으로 5 mg씩 감량하는 것을 추천하였다[8]. 본 증례는 기존의 치료대로 Prednisolone 하루 40 mg을 2주간 경구 투여하고 이후 2주마다 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 7.5 mg 으로 차차 감량하여 최종적으로 하루 5 mg으로 유지 중이며 치료 시작 3달 뒤 영상에서 췌장의 종대의 호전을 보였다.

자가면역성 췌장염을 진단하는 데 가장 중요한 것은 비슷한 임상양상을 보이지만 예후가 불량한 췌장암과의 감별진단이다. 췌장암을 감별하기 위해 현재 가장 좋은 검사는 내시경 초음파 유도하 세침세포흡인 검사로 악성세포를 확인하는 것이나 세포진 검사로는 자가면역성 췌장염을 진단할 수는 없다. 자가면역성 췌장염의 병리진단을 위해서는 총생검술을 통하여 조직을 획득하여야 한다. 특히 특이한 혈청소견이나 췌장 외 장기침범이 없으나 자가면역성 췌장염이 의심되면 췌장에 대한 총생검술을 먼저 시행하는 것이 추천된다. 총생검술의 자가면역성 췌장염의 진단에 대한 민감도는 60-85% 정도로 아주 높지는 않아 악성 세포가 없다는 것만 확인이 될 경우 스테로이드를 시험적으로 투여할 수 있고 이에 대한 반응이 없거나 미약하다면 수술을 시행하여야 한다. 또한 자가면역성 췌장염이 췌장암에 비하여 훨씬 드문 질환이라는 사실을 인지하고 있어야 한다.

이번 증례의 제한점은 심낭삼출액과 자가면역성 췌장염과의 연관성을 확인하기 위해서는 조직 검사가 필요했으나 심막조직 검사의 난이도와 민감도를 고려할 때 스테로이드에 대한 치료 반응을 통해 그 연관성을 추정할 수 있다고 생

각된다.

저자들은 심낭 삼출액으로 인한 호흡곤란과 췌장의 미만성 종대 및 상류의 확장이 없는 주췌관의 긴 협착을 보인 52세 여자 환자에서 최근 활발히 시행되는 내시경 초음파 유도하 총생검술을 통해 악성 종양을 배제하고 스테로이드 치료로 호전을 보여 ‘달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염’을 진단하였기에 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

자가면역성 췌장염은 자가 면역기전의 이상에 의한 만성 췌장염의 한 형태이다. 자가면역성 췌장염 두 가지 아형으로 나뉘진다. 1형 자가면역성 췌장염은 림프형질세포 침윤 경화성 췌장염이라고도 불리며 IgG4 연관 질환의 스펙트럼에 속한다. 2형 자가면역성 췌장염은 특발성 췌관 중심 췌장염이라고도 하며 전신 IgG4 연관 질환의 스펙트럼에 속하지 않는다. 이번 증례는 ‘달리 분류되지 않는 자가면역성 췌장염’과 병발한 심낭 삼출액에 대한 첫 보고이다. 52세 여자 환자가 호흡곤란을 주소로 내원하여 시행한 심초음파에 다량의 심낭삼출액이 관찰되었다. 복부 전산화 단층촬영에서 소시지 모양으로 췌장 실질의 종대와 췌장 가장자리에 저음 영의 띠가 관찰되었고 내시경 역행성 담췌관조영술에서는 췌장 미부에서 췌관은 더 이상 조영되지 않았다. 혈청 검사에서 항핵항체는 양성이었으며 IgG4 수치는 정상이었다. 내시경 초음파 유도하 총생검술을 통한 병리 소견은 중성구와 림프구의 침윤은 많지 않았으며 섬유화가 두드러진 소견이었다. 환자는 스테로이드로 치료 후 추적 영상 검사에서 췌장의 종대는 호전을 보이고 내시경적 역행성 담췌관조영술 소견상 이전에 관찰되지 않던 췌관 미부는 조영되었으며 불규칙한 협착의 소견이 관찰된 증례이다.

중심 단어: 췌장염; 심낭삼출액

REFERENCES

- 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.
- 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.
3. 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.
 4. Nayar M, Charnley R, Scott J, Haugk B, Oppong K. Autoimmune pancreatitis with multiorgan involvement: a case of pericardial involvement. *JOP* 2009;10:539-542.
 5. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-698.
 6. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-1127.
 7. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:552-563.
 8. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-1724.