

종 설(Review)

재발성 특발성 췌장염의 진단 접근

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 소화기내과

차 상 우

Diagnostic Approach to Recurrent Idiopathic Pancreatitis

Sang-Woo Cha

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Acute recurrent pancreatitis (ARP) most commonly results from alcohol abuse or gallstone disease. Nevertheless, the initial evaluation fails to detect the cause of ARP in 20% to 30% of patients, who are thus diagnosed with idiopathic pancreatitis. Further evaluation is indicated in patients with a severe initial attack of acute pancreatitis or those with two or more attacks. This evaluation might include one or more of the following procedures: specialized laboratory studies, endoscopic ultrasonography (EUS), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Based on our experience, the initial step in this evaluation should be MRCP or EUS because of the high safety and diagnostic yield of these techniques. If MRCP or EUS is negative, then ERCP with sphincter of Oddi manometry, intraductal ultrasonography (IDUS), or bile analysis should be considered. (Korean J Med 2015;88:387-392)

Keywords: Recurrent; Idiopathic; Pancreatitis; Diagnosis

서 론

급성 췌장염은 특징적인 복통, 혈청 아밀라제 혹은 리파제의 정상 3배 이상의 상승, 영상학적 검사에서 특징적인 췌장염의 소견 중 2가지 이상이 존재하는 경우 진단할 수 있다. 급성 췌장염의 가장 흔한 원인은 담석과 알코올이며 그 외 고중성지방혈증, 고칼슘혈증, 약물, 췌담도 기형, 오디괄약근 기능 이상 등과 같은 다양한 원인에 의해 발생이 가능하다. 그러나 급성 췌장염 환자의 약 20-30%는 면밀한 병력 청취,

신체검사와 간기능 검사, 중성지방이나 칼슘을 포함한 검사실 소견, 복부 초음파와 computed tomography (CT)의 영상학적 검사 등 초기 검사에서 뚜렷한 원인을 찾지 못하는 경우 특발성 급성 췌장염(idiopathic acute pancreatitis)이라 하며 이러한 특발성 췌장염이 재발하는 경우를 재발성 특발성 췌장염(recurrent idiopathic pancreatitis)이라 한다[1]. 재발성 특발성 췌장염의 원인 규명은 적절한 치료 계획 수립에 도움이 되고 재발을 방지할 수 있어 장기적으로 예후의 호전을 얻을 수 있다. 그러나 원인 규명을 위한 검사를 어디까지 시행

Correspondence to Sang-Woo Cha, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: +82-2-709-9202, Fax: +82-2-709-9696, E-mail: swcha@schmc.ac.kr

Copyright © 2015 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.

할 것인가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 여기에서는 재발성 특발성 췌장염의 원인을 찾기 위한 진단학적 접근에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

재발성 특발성 췌장염의 정의

췌장염 발병 시 원인을 규명하기 위해 시행하는 검사의 범위가 명확히 규정되어 있지 않아 “특발성 췌장염(idiopathic pancreatitis)”이라 진단함에 기관마다 차이가 있고 빈도에서도 차이를 보일 수 있다. 그러나 보편적으로 급성 췌장염 발병 시 특정 약물 복용력과 췌장염의 가족력을 포함하는 면밀한 병력 청취, 신체검사, 간기능 검사, 중성지방 및 칼슘을 포함하는 대사성 검사를 포함하는 검사실 소견, 그리고 복부 초음파 및 CT 검사에서 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않을 때 특발성 췌장염이라 칭한다. 이러한 특발성 췌장염이 재발하는 경우 재발성 특발성 췌장염(recurrent idiopathic pancreatitis)이라 정의한다. 즉 재발하는 급성 췌장염의 원인을 일차적 검사로 규명되지 않는 경우를 재발성 특발성 췌장염이라 할 수 있겠다[1].

재발성 특발성 췌장염의 원인

특발성 췌장염의 가능한 원인들은 미세 담석(microlithaia-

sis), 담도오니(biliary sludge), 오디괄약근 기능 이상(sphincter of Oddi dysfunction, SOD), 분할췌(pancreas divisum) 등이 있다. 드물게 췌담도 합류이상(anomalous union of pancreatobiliary duct, AUPBD), 췌장암, 만성췌장염, 유두부 종양, 췌관 내 유두상 점액성 종양(intraductal papillary mucinous tumor, IPMN), 유전성 췌장염, 자가면역성 췌장염 등도 중요한 원인이다[1,2].

재발성 특발성 췌장염의 진단적 접근

급성 췌장염 발생 후 초기 진단적 접근에서 뚜렷한 원인을 찾지 못해 특발성 췌장염으로 진단된 후에도 재차 췌장염이 발생하는 경우에 반복성 특발성 췌장염의 원인을 규명하기 위한 검사는 각각의 환자의 상황에 맞춰 적절히 진행되어야 하지만 좀 더 공격적이고 정밀한 추가적 검사를 고려해야 한다. 검사들로는 내시경초음파(endoscopic ultrasonography, EUS), 역행성췌담관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), 오디괄약근 압력 검사(sphincter of Oddi manometry, SOM), 의심 상황에 따라 특별한 혈액 검사 등이 있다. 시행할 검사 선택은 우선적으로 비침습적 검사를 시행하고 추가적 침습적 검사의 시행은 검사를 통한 이득과 위험을 고려하여 적절히 선택하여야 한다. 최근의 다양한 새로운 검사들과 기술의 발달로

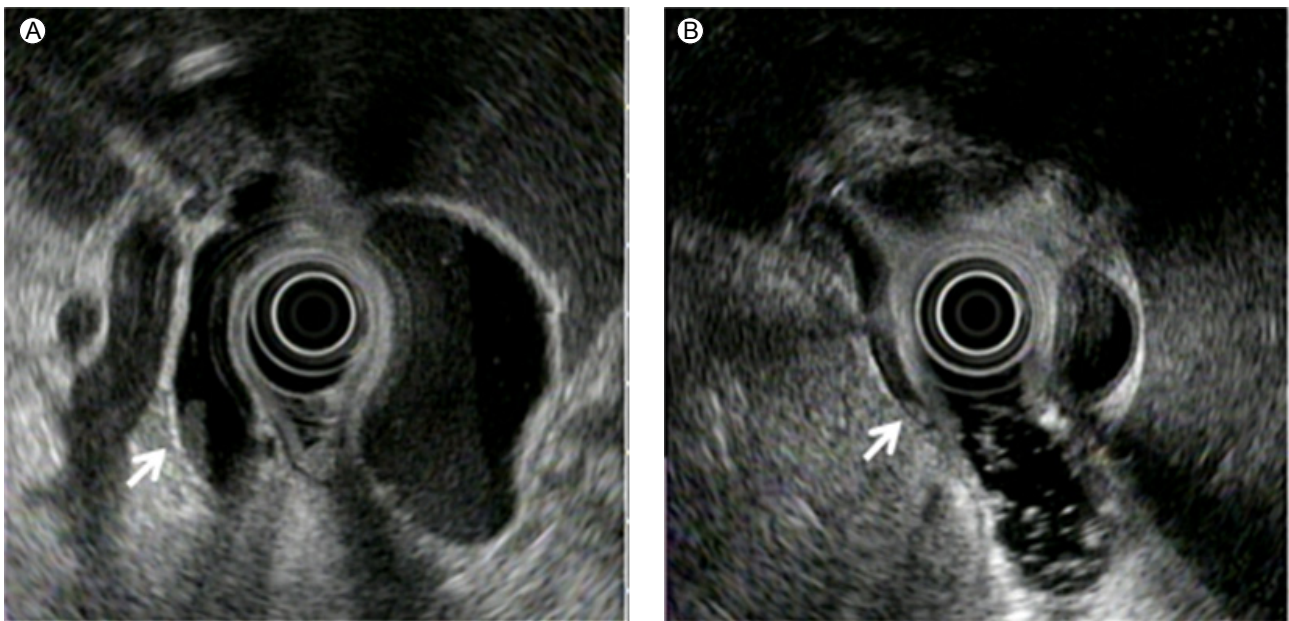


Figure 1. (A, B) EUS images of common bile duct (CBD) sludge (white arrow). EUS, endoscopic ultrasonography.

이전에 특발성 췌장염으로 진단되었던 환자들 중 약 80%에서 광범위한 평가를 통해 원인의 규명이 가능하다고 생각된다[3,4].

EUS

일반적인 복부초음파 검사에 비해 높은 주파수를 사용하여 해상도가 높고 장관 가스의 영향을 적게 받아 작은 총담관결석을 찾는 데 매우 높은 민감도를 보인다[5]. 그리고 췌실질을 관찰하여 췌장 종괴를 찾아내거나 만성 췌장염을 진단할 수 있다. 특발성 재발성 췌장염 환자에서 원인 평가를 위해 시행한 EUS에 대한 연구 결과를 종합하면[6-10] EUS를 통해 미세 담석, 만성췌장염, 분할췌, 췌장암, 췌담도 합류이상 등을 찾아 진단이 가능했던 경우를 약 40-87%까지 보고하고 있고 가장 흔한 원인은 담석증, 담낭오니, 만성췌장염이었다(Fig. 1).

특발성 췌장염이 처음 발생한 14예와 2회 이상 재발한 17예에서 EUS 진단율을 분석한 연구에서[6] 첫 발병의 경우 EUS를 통하여 7명(50%, 7/14)에서 진단이 가능했고 추적 기간 중 5명(36%, 5/14)에서 재발하였으나 EUS로 추정된 진단이 바뀐 경우는 1명(7%, 1/14)이었다. 2회 이상 재발한 특발성 췌장염 17예에서는 EUS를 통해 14명(82%, 14/17)에서 원인을 추정 진단하였으나 이들 중 4명(24%)에서 추적 중 재발했고 최종 진단 역시 각각 IPMN, 췌석, 분할췌, 오디괄약

근 기능 이상으로 바뀌었다. 이에 특발성 췌장염의 첫 발병 시 EUS를 통한 원인 진단은 최종 진단의 변경 비율이 적고 합병증 발생 가능성이 낮아 처음 췌장염을 진단 후 일반적 검사로 원인을 찾지 못한 경우 EUS 시행을 권고하였다. 그러나 특발성 췌장염이 재발한 경우 EUS를 통한 처음의 진단이 24%에서 바뀌어 오진의 가능성이 있었다. 이러한 재발의 경우 원인 진단의 정확도가 떨어지는 이유는 오디괄약근 기능 이상을 EUS로는 진단할 수 없고 분할췌장의 경우 EUS가 ERCP에 비해 진단 정확도가 떨어지기 때문이다.

즉 EUS는 담석증, 담낭오니, 췌장암, 만성췌장염의 진단에 매우 예민한 검사법으로 원인 불명의 췌장염 환자에서 매우 진단적인 검사법이다. EUS는 특발성 췌장염의 원인 규명에 있어 비침습적이고 효과적이어서 특발성 췌장염 환자에서 원인을 찾기 위한 내시경 검사 중 우선적으로 고려해야 할 것으로 생각된다. 특히 처음 발생한 특발성 췌장염 환자에서 유용할 것으로 생각된다. 그러나 EUS를 통한 충분한 검사와 정확한 원인 평가를 위해서는 시술의 숙련도가 반드시 필요하고 원인 진단 시 ERCP를 이용한 이차적 치료가 필요할 수 있다(Fig. 2).

MRCP

EUS와 함께 비침습적 검사로 비교적 작은 담석을 인지하는 데 비교적 정확한 정보를 제공해주고 분할췌, 총담관류

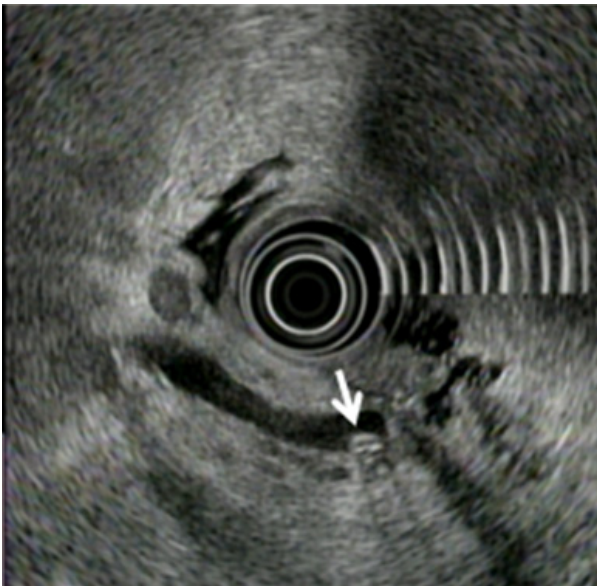


Figure 2. EUS images of a CBD stone (white arrow). EUS, endoscopic ultrasonography; CBD, common bile duct.



Figure 3. IDUS images of bile duct sludge and microlithiasis (echogenic spots). IDUS, intraductal ultrasonography.

(choledochocoele), 담췌도 합류이상 등을 인지할 수 있어 우선적 시행을 고려해 볼 수 있다. 최근에는 췌관의 영상뿐 아니라 췌관의 기능적 상태까지 평가하는 secretin-MRCP (S-MRCP)를 SOD 진단에 이용하기도 한다. S-MRCP는 MRCP 검사 중 secretin을 투여하면 췌장액의 분비가 증가해 췌관이 일시적으로 확장되는 것을 이용하여 secretin 투여 전후로 췌관의 직경을 분석하여 췌관의 기능을 보는 방법이다. secretin 투여 후 1 mm 이상의 췌관 확장이 10-15분 이상 지속되면 췌액의 배출 장애를 시사하고 이 경우 SOD로 진단한다. 특발성 췌장염에서 S-MRCP와 ERCP의 정확도를 비교한 조사[11]에서 담석의 진단율은 MRCP가 ERCP에 비해 떨어지지만 췌관의 형태학적 이상이나 SOD 발견율은 ERCP보다 MRCP가 우수함을 보여주고 있다. 그러나 국내에서 secretin의 사용은 불가하여 시행이 불가능한 현실이다.

ERCP

ERCP는 재발성 특발성 췌장염의 주요 원인인 미세 담석, SOD, 분할췌 진단에 결정적 역할을 할 수 있고 또한 흔하지 않은 원인인 유두부 종양, 십이지장계실, 췌관협착, 총담관류, 췌담도 합류이상과 선천성 기형 등을 진단할 수 있어 과거 수십 년간 특발성 췌장염 진단에 필수 검사로 인식되어 왔다. 하지만 ERCP의 가장 중요한 제한점은 시술 후 환자에서 췌장염이 발생할 수 있다는 것인데 특히 단순 진단 목적 및 SOD에서 시행한 경우 시술 후 췌장염 발생이 약 20% 정도로 알려져 있어[12] ERCP를 특발성 췌장염의 일차 검사로

보편화하기에는 무리가 있고 합당한 적응증과 수기에 대한 숙련도를 갖고 시행하여야 한다. 이에 우선적으로 비침습적 검사인 MRCP 또는 EUS를 먼저 시행할 것을 많이들 권고하고 있다. 하지만 ERCP가 여전히 재발성 특발성 췌장염의 원인 평가에서 진단적 가치가 유지되는 이유는 유두를 직접 관찰하고 조직 검사가 가능하며 미세 담석 분석을 위한 담즙의 채취가 가능하고 SOD가 의심되면 오디괄약근 압력 검사, 관강내 세경초음파(intraductal ultrasonography, IDUS)를 바로 적용할 수 있으며 더욱이 담석의 제거, 담도의 배액, 괄약근절개술 등 치료적 시술을 시행할 수 있는 장점이 있기 때문이다. 126명의 재발성 특발성 췌장염 환자를 대상으로 한 연구[4]에서 ERCP에서 정상 소견을 보이면 오디괄약근 압력 검사, 담즙 분석을 통해 원인 규명을 시도했고 ERCP 단독으로는 47명(37%)에서 원인을 찾았으며 오디괄약근 압력 검사, 담즙 분석을 통해 100명(79%)까지 원인을 찾을 수 있었다고 하였다.

ERCP 중 손쉽게 추가 시행이 가능한 IDUS는 담도 내 작은 담석이나 병변을 발견할 수 있고 담도조영으로 발견이 어려운 미세 담석과 담관오니, 공기 방울의 감별에도 도움이 된다. Ultrasonography (US), CT, MRCP, 심지어 ERCP에서도 원인을 찾지 못한 재발성 특발성 췌장염 환자를 대상으로 IDUS를 통해 원인 규명을 한 전향적 연구에서 31명 중 10명(42%, 10/31)에서 원인을 찾을 수 있었고 원인들로는 작은 담석 5예, 담도오니 3예, 만성췌장염 3예, 췌관 입구 근처의

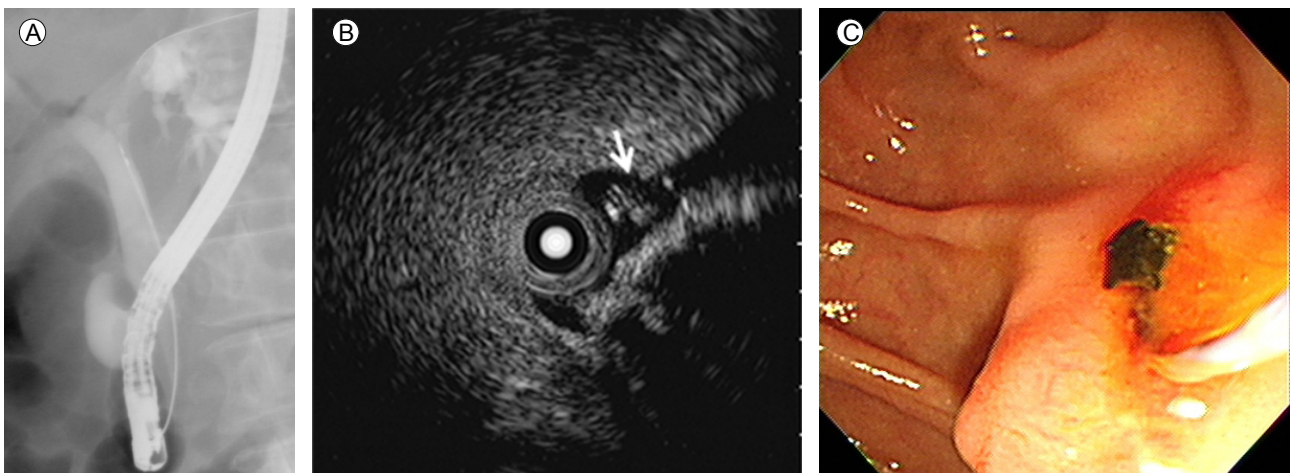


Figure 4. Multiple small CBD stones. (A) ERCP showing mild CBD dilatation and no obvious stone. (B) IDUS showing a 2-mm stone in the bile duct with an acoustic shadow (white arrow). (C) Endoscopy showing the extracted bile duct stone. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; CBD, common bile duct; IDUS, intraductal ultrasonography.

작은 용종성 병변이 2예였다. 특히 담도가 10 mm 이상 확장된 경우 그 진단의 효과가 높았다고 보고하고 있다[13]. 그러나 EUS와의 직접적인 비교가 없었고 오디팔약근 압력 검사를 시행하지 않은 한계가 있다. 하지만 IDUS를 함께 시행하는 ERCP는 특발성 췌장염의 원인을 찾고 재발을 줄이며 담도 결석 및 오니가 의심되는 경우에는 유두 괄약근 절개술을 통한 치료가 효과적이라 하였다. 그러나 재발성 특발성 췌장염이 의심되는 환자에서 ERCP와 IDUS를 일차적 검사로 시행하기에는 여전히 무리가 있지만 ERCP를 시행하는 경우 함께 IDUS를 시행함은 다른 검사에서 관찰되지 않는 담도 미세 병변을 관찰할 수 있고 동시에 치료 내시경술의 시행이 가능해 효과적이라 하겠다(Fig. 3 and 4).

특별한 혈액 검사, 유전학적 검사

자가면역성 췌장염(autoimmune pancreatitis, AIP)은 특이한 형태의 만성 췌장염으로 반복적인 원인 미상 췌장염의 원인이 될 수 있고 췌장염의 진단은 영상, 혈액 검사, 조직 검사 및 스테로이드 투여에 대한 반응을 종합하여 이루어진다. ERCP는 췌담관을 조영하여 특징적인 췌관이나 담관의 협착 유무, 협착 정도를 보여줄 뿐 아니라 췌관 내 조직 검사 및 유두부 조직 검사까지 시행할 수 있다는 장점이 있다. 혈청 IgG4의 상승은 이 질환의 강력한 표지자로 알려져 있다.

유전 소인에 의한 만성췌장염인 유전성 췌장염과 연관성이 있다고 알려진 유전자는 cationic trypsinogen (PRSS1), anionic trypsinogen (PRSS2), serine protease inhibitor Kazal 1 (SPINK1), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), chymotrypsinogen C (CTRC)와 calcium-sensing receptor (CASR) 등이다. 원인이 명확하지 않은 특발성 췌장염에 있어서도 이러한 유전적인 요인이 연관될 가능성이 제시되었고 이에 대한 많은 연구들이 이루어졌으나 구체적인 발병기전에서 유전자의 역할에 대해서는 아직 명확하지 않고 여러 기전이 복잡하게 작용하는 것으로 생각된다. 그러나 다른 검사에서 구조적 원인을 찾기 못하는 경우 유전학적 검사의 시행도 고려해 볼 수도 있겠다.

결 론

급성 췌장염의 초기 진단적 접근으로 약 70% 이상에서는 발병 원인을 찾을 수 있다. 그러나 원인 규명을 위한 초기

평가에서 모든 환자에서 높은 의료 비용이 드는 검사나 침습적인 검사를 모두 시행할 수는 없다. 하지만 재발성 특발성 췌장염에서는 반복되는 원인을 없애 췌장염의 재발을 예방하기 위해서 추가적인 정밀 검사를 권할 수 있고 필요하다. 이에 비침습적 검사인 MRCP 또는 EUS를 먼저 시행하는 것이 좋겠다. 특히 EUS는 담석증, 담낭오니, 췌장암, 만성췌장염의 진단에 매우 예민한 검사법으로 원인 불명의 췌장염 환자에서 매우 진단적인 검사법으로 ERCP의 진단적 역할을 상당 부분 대체할 수 있고 불필요한 ERCP를 피할 수 있어 특발성 췌장염 환자에서 원인을 찾기 위한 내시경 검사 중 우선적으로 고려해야 할 것으로 생각한다. ERCP는 EUS를 시행한 후에도 증상이 재발하는 경우나 오디팔약근 기능 이상이 의심되는 경우, 오디팔약근 압력 검사 또는 IDUS를 함께 시행하고 내시경 치료가 필요한 경우에 시행하는 것이 바람직하다.

중심 단어: 재발성; 특발성; 췌장염; 진단

REFERENCES

1. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2540-2555.
2. Khalid A, Slivka A. Approach to idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:695-716, x.
3. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002;34:617-623.
4. Kaw M, Brodmerkel GJ Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:157-162.
5. Napoléon B, Dumortier J, Keriven-Souquet O, Pujol B, Ponchon T, Souquet JC. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. *Endoscopy* 2003;35:411-415.
6. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:705-709.
7. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis. *Am J Med* 2000;109:196-200.
8. Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. A prospective comparison

- of the yield of EUS in primary vs. recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:673-678.
9. Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:28-32.
 10. Norton SA, Alderson D. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87:1650-1655.
 11. Ortega AR, Gómez-Rodríguez R, Romero M, Fernández-Zapardiel S, Céspedes Mdel M, Carrobbles JM. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of “idiopathic” acute pancreatitis. *Pancreas* 2011;40: 289-294.
 12. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59: 845-864.
 13. Kim HS, Moon JH, Choi HJ, et al. The role of intraductal US in the management of idiopathic recurrent pancreatitis without a definite cause on ERCP. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1148-1154.