자가면역성 췌장염의 치료

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

한지민

Treatment of Autoimmune Pancreatitis

Jimin Han

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Autoimmune pancreatitis is a rare type of chronic pancreatitis. Unlike chronic pancreatitis caused by other causes, autoimmune pancreatitis is characterized by a dramatic response to corticosteroid and immunomodulator therapy. Two most widely used drugs for treatment of autoimmune pancreatitis are corticosteroid and immunomodulators. Corticosteroid is the first line drug for autoimmune pancreatitis and used for remission induction. Remission induction rate of corticosteroid therapy is more than 90%, but relapse rate is approximately 30%. Centers in Japan and Republic of Korea prefer low-dose corticosteroid for maintenance. On the other hand, centers in North America and Europe prefer immunomodulators for maintenance. In the future, well-designed studies on methods to decrease relapse rate of autoimmune pancreatitis and effective use of immunomodulators are needed.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2017;22(3):123-126

Received Jun. 14, 2017

Accepted Jul. 7, 2017

Corresponding author: Jimin Han

Department of Internal Medicine Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugonwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel. +82-53-650-3442 Fax. +82-53-621-4487
E-mail; jmhan@cu.ac.kr

Keywords: Pancreatitis, Chronic, Autoimmune diseases, Autoimmune pancreatitis, Drug therapy, Corticosteroids

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서 론

자가면역성 췌장염은 만성 췌장염의 드문 유형으로 다른 원인으로 인한 만성 췌장염과 달리 약물치료에 대한 반응이 비교적 우수하다. 우리나라의 경우 2002년 처음으로 자가면역성 췌장염 증례보고¹가 있는 이후 국내 환자를 대상으로 하는 여러 증례보고 및 원저가 발표되었다.²⁻⁸ 한국에서 자가면역성 췌장염의 진단 전략⁹과 진단기준에서 논란이 있는 부분¹⁰에 대해서 각각 잘 정리된 종설이 이미 2014년 본지에 출간되었다. 이에 본고에서는 자가면역성 췌장염의 약물치료에 관하여 간략히 알아보려고 한다.

본 론

1. 부신 겔질스테로이드(corticosteroids)

1) 용량

부신 겔질스테로이드는 자가면역성 췌장염의 관해를 유도할 수 있어 일차 선택 치료 약제로 사용되고 있다. 투여 용량은 프레드니솔론을 하루 0.6-1.0 mg/kg씩 2-4주 동안 투여하여 매주 5 mg씩 줄이는 것이다. 우리나라와 일본에서는 관해 유도 후 프레드니솔론을 하루 5-7.5 mg씩 투여하여 6개월 이상 유지요법을 시행하고 있다.^{5,11-13} 하지만, 미국과 유럽에서는 관해 유도 후 프레드니솔론을 하루 5-7.5 mg씩 투여하는 유지

요법을 3개월 이내 종료하고 임상경과를 관찰하거나 재발할 경우 면역조절제를 투여하고 있다.^{12,13}

2) 치료 반응 평가

자가면역성 췌장염으로 부신 겔질스테로이드 치료 중 확인해야 하는 항목으로는 치료 후 환자의 증상 소실 여부, 복부 영상검사, 암항원(cancer antigen) 19-9, 간기능검사 및 혈청 면역글로불린 G4가 있다.^{5,14} 검사 간격은 연구마다 다르지만 Hirano 등¹⁵은 혈액검사를 3-6개월마다 시행하고 복부 영상검사(초음파, 복부 전산화단층촬영 또는 자기공명영상)를 6개월마다 시행하였다. 이렇게 검사를 시행한 이유로는 자가면역성 췌장염의 부신 겔질스테로이드 치료에 대한 반응 평가뿐만 아니라 자가면역성 췌장염으로 인하여 발행할 수 있는 합병증과 췌장 외 소견을 발견하기 위해서라고 하였다.¹⁵ Mayo Clinic의 경우는 부신 겔질스테로이드 치료를 시작하고 4-6주 후 혈액검사 및 복부 영상검사를 시행하고 있다.¹⁶

3) 치료 효과

자가면역성 췌장염에서 부신 겔질스테로이드 치료는 이에 대한 금기증이 없다면 조기 투여를 하는 것이 원칙이다. 자가면역성 췌장염 환자에서 부신 겔질스테로이드 치료 후 증상 및 임상소견의 극적인 호전이 관찰되며 췌장 조직검사를 시행해 보면 췌장 섬유화의 퇴행도 관찰할 수 있다.³ 자가면역성 췌장염 환자 42명을 대상으로 한 코호트 연구를 살펴보면 이 중 23명은 부신 겔질스테로이드 치료 없이 경과관찰을 하였고 나머지 19명의 환자는 부신 겔질스테로이드 치료를 받았다. 평균 25개월의 관찰 기간 중 치료를 받지 않았던 환자 중 16명(70%)은 폐쇄성 황달, 췌장 가성 낭종, 간외 담도의 변화 등과 같은 “unfavorable event”가 발생하였다. 반면에 치료를 받았던 환자 중 6명(32%)에서 “unfavorable event”가 발생하였다.

부신 겔질스테로이드 치료요법을 정립하기 위하여 시행한 다기관 후향적 연구에서는 치료를 받은 459명의 환자 중 451명(98%)이 관해에 도달하였으나 치료를 받지 않은 104명 중 77명(74%)이 관해에 도달하였다($p < 0.0001$).¹⁷ 이와 같이 부신 겔질스테로이드의 관해유도율은 매우 높지만 부신 겔질스테로이드를 중단한 후 자가면역성 췌장염이 재발할 수 있다. 앞서 언급한 다기관 후향적 연구에서 조사한 바에 따르면 부신 겔질스테로이드 치료를 받은 환자 451명 중 110명(24%)에서 재발이 있었으나 치료를 받지 않은 77명 중 32명(42%)에서 재발이 있었다($p < 0.003$).¹⁷ 그리고 재발률과 부신 겔질스테로이드 초기 용량(40 mg vs. 30 mg)은 유의한 상관 관계가 없었다.¹⁷ 대규모의

다국적 연구 결과를 통하여 부신 겔질스테로이드 치료에 대한 장기 성적을 살펴 보면 제1형 자가면역성 췌장염의 관해유도율이 99%에 달하였고 제2형 자가면역성 췌장염의 관해유도율도 92%였다. 제1형 자가면역성 췌장염의 재발률은 31%였고 제2형 자가면역성 췌장염의 재발률은 9%였다.¹³ 재발은 대부분 부신 겔질스테로이드 치료를 중단한 후 발생하였고(67%) 면역글로불린 G4 관련 경화성 담관염에서 보다 흔히 발생하였다.¹⁸ 부신 겔질스테로이드 용량을 줄이는 중 재발한 경우가 15%에 서 있었고 유지요법 중에 발생한 경우도 18%나 있었다.¹⁸ 다른 연구에서도 이와 비슷하게 관해유도율은 100%였으나 재발률이 27%에 달하였다.¹⁹ 재발을 예측할 수 있는 인자들로는 높은 혈청 면역 글로불린 G4, 주 증상이 복통인 경우, 췌장 외 다른 장기 침범이 있었다.¹⁹

4) 부작용

자가면역성 췌장염의 부신 겔질스테로이드 치료로 인한 부작용은 일반적으로 알려진 부작용과 크게 다르지 않으며 대부분 보존적 치료로 잘 조절되었다. 부신 겔질스테로이드 치료요법을 정립하기 위하여 시행한 다기관 후향적 연구에서는 치료를 받은 459명의 환자 중에서 혈당 불내증이 발생한 경우가 있었으나 모두 혈당강하제 또는 인슐린치료로 잘 조절이 되었다.¹⁷ 골다공증이 10명에서 발생하였고 이 중 5명은 요추의 압박골절이 발생하였고 3명은 대퇴골 골두 무혈관 괴사가 있었다.¹⁷ 이로 인하여 부신 겔질스테로이드의 용량 조절 또는 중단을 하였다.¹⁷ 그리고 폐렴이 3명에서 발생하여 항생제 치료를 하였다.¹⁷ 하지만 부신 겔질스테로이드 치료의 부작용으로 인한 사망은 없었다.¹⁷

2. 면역조절제(immunomodulators)

1) 종류와 용량

앞서 언급한 바와 같이 우리나라 및 일본에서는 부신 겔질스테로이드로 관해 유도를 한 후 저용량 유지요법을 하는 것을 선호하지만 미국 및 유럽에서는 관해 유도 후 유지요법을 3개월 이내 종료하고 임상경과를 관찰하거나 재발할 경우 면역조절제를 투여하고 있다.¹³ 주로 선호하는 면역조절제는 아자티오프린으로 하루 2 mg/kg씩 1-3년 동안 투여하고 있다.¹³ 그 외에도 부신 겔질스테로이드 치료에도 불구하고 반응이 없거나 재발한 경우, 부작용으로 인하여 부신 겔질스테로이드 치료를 계속할 수 없는 경우, 다른 자가면역성 질환과 동반한 경우에서 6-머캅토포린, mycophenolate mofetil, rituximab, 시클로

스포린, 사이클로포스파마이드를 사용할 수 있다.^{14,20,21}

2) 치료 효과

부신 겔질스테로이드 치료와는 달리 대규모 연구가 없어 제한이 있으나 단일기관 연구에 의하면 제1형 자가면역성 췌장염 환자 116명 중 52명이 76차례의 재발이 있어 이 중 24명은 부신 겔질스테로이드 재치료를 받았고 나머지 27명은 면역조절제 치료를 받았다. 면역조절제 치료 실패 또는 못건담이 17명(45%)에서 있었다. 이 17명 중 12명은 rituximab 치료를 받았고 10명(83%)에서 완전 관해가 왔다. Rituximab을 이용한 유지요법에서 재발은 없었다.²¹ 대규모 다국적 다기관 연구에서 제1형 자가면역성 췌장염의 재발에 아자티오프린 유지요법을 시행한 경우가 68명(32%)에서 있었고 그 외 18명에서는 mycophenolate mofetil (8명), 시클로스포린(3명), 메토크레이트, 6-머캅토피린, rituximab, 사이클로포스파마이드를 투여 받았다. 이 중 12명(86%)에서 관해가 왔다.¹³

3) 부작용

한 연구 결과에 의하면 아자티오프린 또는 6-머캅토피린을 투여받은 환자의 22%가 부작용으로 인하여 약제를 중단하였다.²¹ 보고된 부작용으로는 구역 또는 구토, 간기능검사의 이상, 균혈증, 약발진, 골수억제가 있었다.²¹ Rituximab을 투여받은 12명 중 3명이 부작용을 경험하였다. Rituximab의 부작용으로는 주입 반응, 호중구감소증, 비감염성 세기관지염이 있었다. 모두 적절한 치료 후 호전되었다.²¹

결론

자가면역성 췌장염의 약물치료는 부신 겔질스테로이드가 일차 선택 약제이고 면역조절제가 보조적인 역할을 하고 있다. 부신 겔질스테로이드 치료 후 관해유도율은 90% 이상으로 우수하나 재발률이 30% 내외이다. 재발률을 낮출 수 있는 치료 방법의 연구가 필요하다. 부신 겔질스테로이드 치료에도 불구하고 반응이 없거나 재발한 경우, 부작용으로 인하여 부신 겔질스테로이드 치료를 계속할 수 없는 경우, 다른 자가면역성 질환과 동반한 경우에서 면역조절제를 사용하고 있으나 대규모 연구가 없고 사용하는 면역조절제가 다양하여 추후 연구가 필요하다.

요약

자가면역성 췌장염은 만성 췌장염의 드문 유형으로 다른 원인으로 인한 만성 췌장염과 달리 약물치료에 대한 반응이 극적이다. 자가면역성 췌장염에서 사용할 수 있는 약물로는 부신 겔질스테로이드와 면역조절제가 있다. 이 중 부신 겔질스테로이드가 일차 선택 약제로 관해유도율이 90% 이상이다. 하지만 30% 내외의 높은 재발률로 인하여 이를 극복하고자 하는 많은 노력이 있었다. 우리나라와 일본에서는 저용량의 부신 겔질스테로이드 유지요법을 시행하고 있고 미국과 유럽에서는 면역조절제를 이용하고 있다. 추후 자가면역성 췌장염의 재발률을 좀 더 낮출 수 있는 방법과 좀 더 효과적인 면역조절제의 종류 및 투여 방법에 대한 연구가 필요하다.

국문 색인: 만성 췌장염, 자가면역성 질환, 자가면역성 췌장염, 약물치료, 부신 겔질스테로이드

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

- 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.
- Song MH, Kim MH, Jang SJ, et al. Comparison of histology and extracellular matrix between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:272-278.
- Song MH, Kim MH, Lee SK, et al. Regression of pancreatic fibrosis after steroid therapy in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:83-86.
- Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008;57:1704-1712.
- Moon SH, Kim MH, Park DH. Treatment and relapse of autoimmune pancreatitis. *Gut Liver* 2008;2:1-7.
- Song MH. Incidentally detected autoimmune pancreatitis in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:271-273.
- Kim MJ, Han JH, Park WR, et al. A case of IgG4-related autoimmune pancreatitis and retroperitoneal fibrosis. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2012;17:23-28.
- Song JE, Han J, Kim HG, Kim MH, Hong SM. Type 1 autoimmune pancreatitis with histologically proven granulocytic epithelial lesions.

- Pancreatology 2015;15:305-307.
9. Lee JK. Diagnostic algorithm for autoimmune pancreatitis in Korea. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2014;19:7-12.
10. Ryu JK. Controversial issues of recent diagnostic criteria of type 1 autoimmune pancreatitis. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2014;19:1-6.
11. Ryu JK, Chung JB, Park SW, et al. Review of 67 patients with autoimmune pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Pancreas* 2008;37:377-385.
12. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune pancreatitis: the past, present, and future. *Pancreas* 2015;44:1006-1016.
13. Hart P, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62:1771-1776.
14. Madhani K, Farrell J. Autoimmune pancreatitis: an update on diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45:29-43.
15. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-1724.
16. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007;56:1650-1652.
17. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-1507.
18. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51.
19. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:151-156.
20. Rueda J, Duarte-Rey C, Casas N. Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjögren's syndrome with rituximab: report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009;29:1481-1485.
21. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-1615.