

재발성 급성 췌장염의 진단과 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

조동희 · 송태준

Evaluation and Treatment of Recurrent Acute Pancreatitis

Dong Hui Cho, Tae Jun Song

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

Acute recurrent pancreatitis (ARP) refers to a clinical condition characterized by repeated episodes of acute pancreatitis, diagnosed retrospectively after at least the second episode of acute pancreatitis. It is still controversial that acute pancreatitis can progress to chronic pancreatitis, and acute, acute recurrent and chronic pancreatitis is a continuum of disease. The causes of ARP can be divided into mechanical, hereditary and metabolic factor. Despite recent advances in diagnostic technologies, the etiology of ARP still remains unknown in up to 30% of cases. Especially in recurrent episode of idiopathic pancreatitis, a clinician should be considered not only the common causes of ARP, such as gallstone disease and alcohol, but also rare causes of ARP. The common causes of 'idiopathic' recurrent pancreatitis are microlithiasis, sludge, sphincter of oddi dysfunction, pancreas divisum and hereditary pancreatitis. Various treatment options, such as cholecystectomy, endoscopic sphincterotomy, medical and surgery can be applied according to the identified etiology of ARP and treatment should be individualized. Currently, endoscopic treatment is increasingly performed and served as a curative treatment strategy. The medical treatment can be an option in microlithiasis and sludge, but it has limitation in terms of systemic side effect, efficacy and lack of long term outcome. Endoscopic treatment should be considered in selected patients with identifiable cause, and post procedural complication should be considered before endoscopic treatment.

Korean J Pancreatobiliary 2016;21(1):1-10

Received Sep. 29, 2015
Revised Dec. 18, 2015
Accepted Dec. 28, 2015

Corresponding author: Tae Jun Song

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gill, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel. +82-2-3010-3914 Fax. +82-2-476-0824
E-mail; drsong@amc.seoul.kr

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 © 2016 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Acute pancreatitis, Recurrent, Idiopathic, Diagnosis, Treatment

서론

일반적으로 재발성 급성 췌장염은 급성 췌장염이 한번 이상 반복되는 경우로 정의하며, 대개 최소 두 번째의 급성 췌장염을 겪은 경우 후향적으로 진단된다.^{1,2} 재발성 급성 췌장염은 최초로 Marseille 췌장염 분류³에서 언급되었으나, 이후 정상 췌장에서 발생하는 급성 췌장염과 만성 췌장염에서 발

생하는 급성 악화와의 구분이 어렵다는 점에서 개정된 분류에서는 사라지게 되었다. 아직까지도 재발성 급성 췌장염과 만성 췌장염의 급성 악화 사이에 구분이 모호한 점이 있으며, 급성, 급성 재발성, 만성 췌장염이 췌장염이라는 카테고리의 연속선상에 있는지에 대해서도 논란이 있다. 최근의 메타 분석에서는 급성 췌장염이 한차례만 있었던 경우와 재발성 급성 췌장염이 있었던 경우를 비교했을 때, 각각 10%와

36%에서 만성 췌장염으로 진행함을 보이기도 했다.⁴

재발성 급성 췌장염에서는 그 원인을 확인하는 것이 무엇보다도 중요하다. 아직 논란은 있으나 원인을 교정함으로써 재발을 줄이고, 만성 췌장염으로의 진행을 막을 수 있기 때문이다. 그러나 아직까지도 재발성 급성 췌장염에서 주의 깊은 진단 과정을 거쳐도 약 30%에서는 원인을 밝힐 수 없었다고 보고되고 있다.⁵

본고에서는 최근의 문헌 보고들을 토대로 원인과 진단, 치료에 대해 살펴봄으로써, 재발성 급성 췌장염의 진료에 도움이 되고자 한다.

재발성 급성 췌장염의 원인

1. 담석

서구에서 재발성 급성 췌장염의 가장 흔한 원인은 담석(gallstone disease)이다. 담관 담석 혹은 오니(Fig. 1)는 주췌관의 바터 팽대부 위치에서 담관과 췌관의 폐쇄를 유발하기도 하고, 담관석이 빠져나간 후 팽대부의 부종에 의해 췌장액의 흐름을 방해하거나 팽대부 괄약근의 이완에 의해 십이지장 내용물이 췌관으로 역류하면서 췌장염을 유발한다고 생각되고 있다. 췌관의 압력이 통상적으로 담관의 압력에 비해 높지만 바터 팽대부의 일시적인 폐쇄가 생기면 담즙이 췌장으로 역류하게 되는 경우가 생길 수 있고, 공통관의 길이가 긴 경우 담즙의 역류가 보다 잘 일어나는 것으로 알려져 있다. 담석성 췌장염 환자들 중 약 36-70%에서는 명확한 담

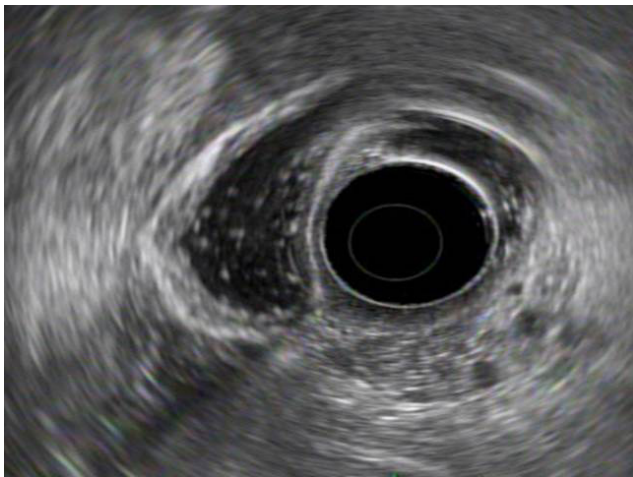


Fig. 1. Endosonographic finding of biliary sludge. Radial endoscopic ultrasonography shows echogenic materials with hyperechoic spots in the gallbladder.

석의 형태가 아닌 미세담석(2 mm 이하의 담석), 담낭오니 혹은 탄산칼슘(calcium carbonate), cholesterol monohydrate, 빌리루빈산 칼슘 결정(calcium bilirubinate crystal)이 원인이 되기도 한다.⁶⁻¹¹ 현미경적 담즙 결정은 그 자체로 췌장염을 유발하기보다는 숨겨진 담석이 있음을 시사한다. 특발성 췌장염 환자들에서 뚜렷한 담석의 증거가 없는 경우에도 장기간의 ursodeoxycholic acid (UDCA) 혹은 내시경유두괄약근절개술 후에 재발이 줄어들다는 사실은 재발성 췌장염에서 숨겨진 담석증이 기저 원인인 경우가 많다는 것을 보여준다.^{12,13}

2. 오디 괄약근 기능 장애

다음으로 흔한 원인은 오디 괄약근 기능 장애(sphincter of oddi dysfunction)이다. 흔히 ‘특발성’이라고 부르는 재발성 췌장염의 많은 경우에서 오디 괄약근 기능 장애가 그 원인일 가능성이 높다고 알려져 있다. 오디 괄약근 기능 장애는 오디 괄약근의 기저 압력이 높아져 있는 경우와 오디 괄약근의 기능이상으로 크게 나누어 볼 수 있다. 전자의 경우 구조적인 변화를 동반하는 경우가 많고, 대개 오래 지속된 염증으로 인한 섬유화가 있는 것으로 여겨지고, 후자는 원발성 운동 장애(primary motor abnormality)로서 괄약근이 높은 압력을 보이는 경우이다. 오디 괄약근 기능 장애 환자의 수술 검체를 통한 한 연구에서는 60%의 환자들에서는 바터 팽대부에 구조적 이상이 있었고, 나머지 40%의 환자들은 정상 조직 소견을 보여 원발성 운동 장애가 그 원인이었음을 보인 바 있었다.¹⁴ 오디 괄약근 기능 장애는 임상적, 형태적 특징을 기반으로 하여 크게 세 가지 형태로 구분하고 있다. 비록 논란의 여지는 있지만, 이러한 분류는 괄약근 절개술의 효과를 예측하고 환자를 분류하는 데에 있어 아직 그 유용성이 인정된다. 제1형은 췌장기원의 복통이 있으면서 췌관의 확장과 내시경 역행 췌담도조영술상 배출 지연을 보이는 경우이고, 제2형은 췌장기원의 복통과 함께 제1형의 특성을 한가지 혹은 두 가지가 있는 경우, 제3형은 췌장기원 통증 양상만 있는 경우이다. 오디 괄약근 기능 장애는 담관 괄약근과 췌관 괄약근 모두에 영향을 미칠 수 있다. 문헌들을 살펴보면 제1형에서는 담관 괄약근에 이상이 있는 경우가 65-92%, 췌관 괄약근에 이상이 있는 경우가 85-100%, 제2형에서는 각각 58-65%, 55-67%이고, 제3형에서는 28-59% 정도이다.^{15,16}

3. 기타 폐쇄성 원인

담석 및 오디 괄약근 기능 장애 외에도 췌관의 기계적 폐쇄와 관련된 기전으로 팽대부 주위 계실, 바터 팽대부의 양성 혹은 악성 협착, 낭성 신생물 등이 있을 수 있다.

4. 해부학적 변이

1) 분리췌장

해부학적 변이에 기인한 췌장염에서 가장 흔한 원인은 분리췌장(Fig. 2)이다. 분리췌장은 복측 췌관과 배측 췌관의 partial fusion에 의해서 발생하며 배측 췌관이 교통가지(communicating branch)를 통해 주유두로 개구한다. 교통가지는 일반적으로 직경이 좁아 효과적인 배액이 되지 않고, 부유두 또한 식사 등의 자극으로 증가된 췌장 분비에 대해 효과적으로 적응하지 못하기 때문에 췌관내 압력 상승을 유발하게 된다. 이로 인해 재발성 급성 췌장염이 생기기도 하고, 식사 후에 반복되는 통증이나 다른 증상 없이 췌장 효소 수치만 증가되어 있는 경우도 있을 수 있다. 이전의 한 연구에서는 분리췌장과 재발성 급성 췌장염 사이에 유의한 연관성이 없다고 보고하기도 하였으나,¹⁷ 대다수의 연구들에서는 재발성 급성 췌장염 환자들에서 분리췌장의 빈도가 유의하게 높다고 보고하고 있다.¹⁸⁻²² 최근에 발표된 또 다른 연구에

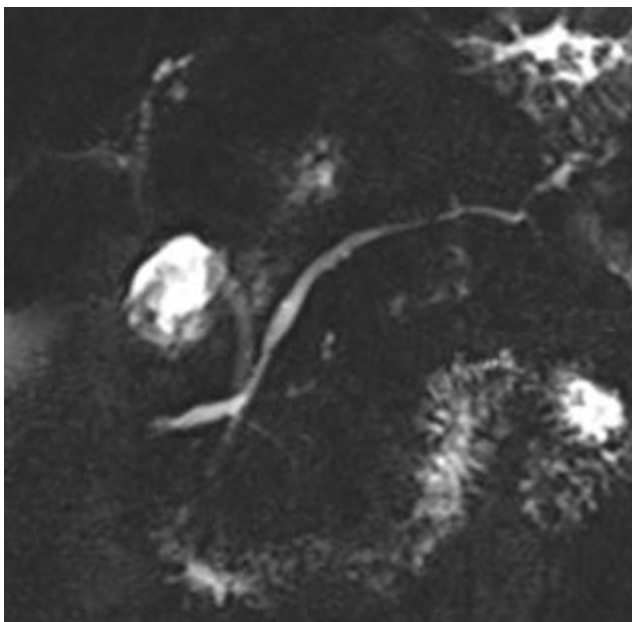


Fig. 2. Magnetic resonance cholangiopancreatographic findings of pancreas divisum. Prominent dorsal pancreatic duct is crossing the common bile duct. Also, ventral duct is atrophic.

서는 분리췌장은 그 자체보다는 CFTR mutation과 동반 인자로 작용해서 췌장염을 유발한다고 보고하기도 했다.²³

배측 췌관이 확장되어 있는 경우는 부유두에서 폐쇄가 있음을 시사하며 괄약근 절개술 혹은 부유두를 통한 스텐트 삽입술이 효과적일 수 있다.

2) 고리췌장

비교적 드문 해부학적 변이인 고리췌장은 췌장 선 조직이 윤상으로 증식하면서 십이지장과 총담관을 둘러싸기(entrapment) 때문에 종종 십이지장이나 담도에 폐쇄증상을 일으키게 된다. 고리췌장의 약 1/3에서 분리췌장이 동반되지만 이들의 췌장염 증상이 고리췌장 자체 때문인지, 분리췌장에 기인한 것인지는 확실하지 않다.²⁴

3) 긴 췌담관 공통관

공통관(Fig. 3)이 비정상적으로 길고 담관과 췌관을 분리해주는 괄약근이 없는 경우에도 역류가 일어날 수 있다. 긴 공통관(long common channel)의 존재는 자기공명담췌관촬영술과 내시경 역행 췌담관조영술을 통해 진단할 수 있으며, 총담관낭이 종종 동반된다.²⁵

4) 기타 해부학적 변이들

주췌관이 고리형 혹은 sigmoid 형태인 경우 췌장액의 분비에 장애가 발생할 수 있으며, 다른 원인이 없다면 췌장기원



Fig. 3. Endoscopic retrograde cholangiographic findings of long common channel. Common channel, which is longer than 15 mm, is seen with dilated common bile duct.

의 원인으로 고려해 볼 수 있다.

5. 유전적 요인

재발성 급성 췌장염과 만성 췌장염에 있어서 유전적인 요소 또한 중요하다. 현재까지 재발성 급성 췌장염을 일으킨다고 알려진 유전적 요소에는 protease serine 1-gene (PRSS1-gene), serine protease inhibitor, Kazal type1 gene (SPINK1 gene) 그리고 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-gene (CFTR-gene)의 변이가 있다.

1) PRSS1 유전자변이

1996년 Whitcomb 등에 의해 유전성 췌장염 가계에서 cationic trypsinogen을 만들어내는 PRSS1 유전자에 변이가 발견되었고, 이후 동일 유전자내에 다양한 변이가 보고되었다.^{26,27} 정상적으로 췌장에서 만들어진 트립시노겐은 십이지장으로 분비된 후 트립신으로 변환되어 활성화된다. 췌장내에서 트립신이 비정상적으로 활성화되면 다른 트립신에 의해 분해되어 비활성화됨으로서 췌장의 손상을 막는 기전을 가지고 있다. Cationic trypsinogen 유전자에 변이가 생기게 되면 분해에 저항성을 갖는 비정상적인 트립신이 형성되게 되며, 이 비정상적인 트립신이 한번 활성화가 되면 분해가 되지 않고 계속해서 췌장염을 유발하게 된다.²⁸ 또 한가지 주목할 점은 이렇게 활성화된 트립신이 팽대부를 지나면서 만성적인 염증을 초래하여 오디 괄약근 기능 장애가 병발할 수 있다는 것이다. 이 경우 괄약근 절개술이 증상 호전에는 도움이 되는 것으로 알려져 있으나, 만성 췌장염으로의 진행을 늦추거나 막을 수 있을지에 대해서는 불확실하다.

2) SPINK1 유전자변이

SPINK1은 pancreatic secretory trypsin inhibitor로도 불리며, 트립신에 대한 되먹임 저해제(feedback inhibitor)로 작용함으로써 췌장을 보호하는 역할을 한다.²⁹ 따라서 이 유전자에 이상이 있으면, 다른 유전적 혹은 환경적 요인이 있을 때 췌장염이 발병할 확률이 증가하게 된다.³⁰ SPINK1-gene mutation의 빈도는 일반인구에서 2%인데 반해, 특발성 췌장염 환자에서는 16-23%로 높다고 보고되어 있다.³¹

3) CFTR 유전자변이

CFTR gene mutation은 apical membrane chloride channel에 이상을 초래하여 췌장에서는 외분비 장애를 유발하게 된다.³² 비정상적으로 점도가 높은 췌장 분비액이 분비됨으로써 췌관내 압력이 높아지게 되고, 장기간 지속되면 이차적

으로 만성적인 췌관 변화(ductal change)를 유발하는 것으로 알려져 있다. CFTR gene mutation에 따라서 외분비 기능장애, 재발성 급성 췌장염 혹은 무증상 고효소혈증에 이르기까지 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 비교적 경한 변이의 경우에서도 췌장염의 위험이 일반인구에 비해 40-80배 증가하며, 이형접합체(heterozygote)에서도 일반인구에 비해 췌장염의 위험이 3-4배 높은 것으로 알려져 있다.³³

6. 대사이상

1) 음주

음주는 췌장 외분비 기능을 일시적으로 자극하게 되고 췌장의 샘파리세포(acinar cell)을 콜레시스토키닌(cholecystokinin)에 감작시키며, 그 자체로 샘파리세포에 독성을 나타내기도 한다. 서구에서는 전체 급성 췌장염의 30%가 음주에 의한 것으로 알려져 있다. 알코올에 의한 급성 췌장염은 대개 5-10년 이상 장기간 과량의 음주를 한 사람들에서 발생하며, 알코올에 의한 급성 췌장염 삽화가 반복되는 경우는 대개 만성 췌장염이 있는 상태에서 발생하는 경우가 많다.³⁴ 최근의 메타 분석에서는 소집단 분석(subgroup analysis)을 통해 알코올성 췌장염 환자들에서 재발성 급성 췌장염이 만성으로 진행할 가능성이 높음을 보이기도 했다.⁴

2) 고중성지방혈증, 고칼슘혈증

재발성 급성 췌장염의 다른 대사성 원인으로서 고중성지방혈증과 고칼슘혈증이 잘 알려져 있다. 고칼슘혈증의 다양한 원인 중 부갑상선기능항진증이 주로 재발성 급성 췌장염을 유발한다고 알려져 있다. 고중성지방혈증은 서구뿐 아니라 국내에서도 유병률이 증가하고 있으며, 재발성 급성 췌장염을 유발하는 경우는 대개 혈중 중성지방이 1,000 mg/dL를 넘는 경우가 많다.

3) 흡연

흡연 역시 오래 전부터 급성 췌장염의 연관성에 대해 연구가 되어 왔으며, 금연을 하게 되면 췌장염의 위험이 줄어든다고 알려져 있다.³⁵ 최근에는 흡연이 만성 췌장염이나 췌장암뿐 아니라 재발성 급성 췌장염의 위험인자라고 보고되고 있다. 특히 12 갑년 이상 흡연을 한 경우 이러한 위험성이 증가하게 된다.^{5,36}

재발성 급성 췌장염의 진단

재발성 급성 췌장염의 진단에 있어 그 원인을 파악하기 위한 노력은 아무리 강조하여도 지나치지 않다. 원인을 확인하고 제거함으로써 향후 재발과 만성 췌장염으로의 진행을 막을 수 있기 때문이다. 환자의 병력을 포함하여 혈액검사, 복부 초음파, 자기공명담췌관촬영술, 전산화 단층촬영을 통해서 재발성 췌장염의 약 70%에서 그 원인을 확인할 수 있다고 알려져 있다. 상기 검사들에서도 원인을 찾지 못한 경우에는 초음파 내시경(endoscopic ultrasound), 내시경 역행 췌담관조영술, 오디 괄약근 운동 검사(sphincter of oddi manometry), 유전자 검사 등의 추가적인 검사를 선별적으로 시행해 볼 수 있다.

1. 초음파 내시경

초음파 내시경은 복부초음파에 비해 높은 주파수를 사용하여 해상도가 높고 장관 가스의 영향을 적게 받기 때문에 총담관 질환의 진단에 있어 매우 높은 민감도를 보이는 것으로 알려져 있다.³⁷ 또한 췌실질의 변화나, 췌관의 변화, 작은 낭성 병변에 대한 관찰에 유용하기 때문에, 재발성 급성 췌장염 환자들에서 초음파 내시경을 이용한 연구들에서는 특발성 재발성 췌장염 환자의 10-30%에서 초음파 내시경상 만성 췌장염 소견을 보이는 것으로 나타났다.^{38,39} 비교적 덜 침습적인 검사이므로, 처음 발생한 특발성 췌장염 환자에서 원인 확인을 위해서 유용할 것으로 보인다.

2. 내시경 역행 췌담관조영술

내시경 역행 췌담관조영술은 재발성 급성 췌장염의 원인 중 미세담석, 오디 괄약근 기능 장애, 분리췌장 진단에 유용하며, 그 외 유두부 종양, 십이지장 계실, 췌관 협착, 췌담도 합류 이상을 진단할 수 있어, 재발성 췌장염의 진단 및 치료에 있어 매우 중요한 검사이다. 진단적 목적의 내시경 역행 췌담관조영술은 시술 후 췌장염 위험이 있기 때문에 모든 환자에서 보편적으로 시행하기에는 무리가 있으나, 유두의 직접적인 관찰 및 조직 검사가 가능하고, 필요시 치료를 동시에 진행할 수 있다는 점에서 진단으로서도 가치가 있다. 또한 내시경 역행 췌담관조영술 검사 중 오디 괄약근 운동 검사와 관내 초음파(intraductal ultrasonography)를 병행할 수 있어 다른 검사들에서 원인이 모호한 재발성 췌장염에서 원인 진단에 도움이 될 수 있다.

3. 세크레틴 주사 후 자기공명담췌관촬영술

세크레틴 주사 후 자기공명담췌관촬영술은 췌담관의 형태와, 오디 괄약근의 운동을 관찰할 수 있어, 침습적인 검사인 오디 괄약근 운동검사에 대한 대안이 될 수 있다. 세크레틴을 주사하면 췌장 분비가 자극되어 췌관의 형태를 좀 더 잘 알 수 있으며, 세크레틴 주사 전후 주췌관의 직경을 측정함으로써 췌관의 기능을 평가할 수 있다. 일반적으로 세크레틴 주사 전 주췌관의 직경은 3 mm 이하를 정상으로 보고 있으며, 세크레틴 주사 후 15분여까지 직경 변화가 1 mm 이상 지속되면 주췌관의 배출 장애, 즉 오디 괄약근 기능 장애를 시사하는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ 세크레틴 주사 후 자기공명담췌관촬영술을 오디 괄약근 기능 장애의 진단에 이용한 연구들에서 한 연구에서는 유의한 결과가 없었고,⁴⁰ 다른 두 연구에서는 민감도 37-85%, 특이도 62.5-100%로 보고하였다.^{41,42} 국내에서는 세크레틴 사용이 불가능하며 세크레틴 주사 후 자기공명담췌관촬영술의 임상적 이용에 대해서는 좀 더 임상 자료의 축적이 필요할 것으로 보인다.

4. 오디 괄약근 운동 검사(Sphincter of oddi manometry)

오디 괄약근 운동 검사는 여전히 오디 괄약근 기능 장애 진단에 있어서 표준적인 검사법으로 여겨지고 있다. 오디 괄약근 운동 검사는 내시경 역행 췌담관조영술 중에, 담관 혹은 췌관을 선택적 삽관하고, 5 Fr 압력측정도관(manometry catheter)을 삽관하여 시행한다. 괄약근의 기저 압력은 대개 35 mmHg를 넘지 않으며, 40 mmHg 이상인 경우 비정상적인 것으로 간주한다. 오디 괄약근의 협착이 있는 경우 대개 오디 괄약근 운동 검사는 재현성이 있으며, 근육 이완제 투여에도 검사 결과에 있어 변화가 없다. 오디 괄약근 기능이 상이 있는 경우에는 운동파의 전파(wave propagation) 혹은 진동수(frequency) 등에서 다양한 이상을 보이게 되며, 근육 이완제 등의 약물 투여시 변화를 보이게 된다. 오디 괄약근 기능 장애 제1형에서는 대개 오디 괄약근 운동 검사가 굳이 필요하지 않은 경우가 많다. 오디 괄약근 기능 장애 제2형에서 췌관의 확장이 없는 경우에는 진단에 도움이 될 수 있겠으나, 시술과 관련된 부작용, 특히 내시경 역행 췌담관조영술 후 췌장염에 대한 고려가 필요하다. 이전의 연구들에서 오디 괄약근 기능 장애 중 오디 괄약근 운동 검사상 이상 소견을 보이는 경우는 담관 형에서 15-50%, 췌관형에서 35-

49%로 보고하고 있다.^{15,43}

재발성 급성 췌장염의 치료

재발성 급성 췌장염의 치료에 있어서는 정상적인 췌장에서 발생한 급성 췌장염인지 만성 췌장염에서 발생한 급성 악화인지에 대한 고려와 밝혀진 원인이 있는지에 대한 고려가 필요하다.

1. 담도계 원인으로 인한 재발성 급성 췌장염의 치료적 접근

재발성 급성 췌장염 환자에서 담석이나 담낭오니가 발견된 경우 담낭절제술을 통해 재발을 막을 수 있다. 하지만 담낭오니에 대해서는 담낭절제술의 이득이 다소 모호한 상태이다. 담석 없이 오니만 관찰되는 경우, 수술의 위험성에 대한 고려가 필요하며, 담낭절제술이 필수적이지는 않다. 내시경적 괄약근절개술 이후에 내과적 치료로서 UDCA (대개 12 mg/kg)의 장기간 투약하는 것이 그 대안이 될 수 있다. 이전의 연구들에서 UDCA를 장기간 투약한 경우 재발성 췌장염이 감소하는 것이 밝혀졌지만,^{13,44} 담낭절제술과 UDCA 치료 간의 비교 연구는 부족한 상태이다.

담낭절제술을 시행한 후 15년 이내에 4-24%의 환자들에서 담관 담석이 발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이미 담낭절제술을 시행받은 환자에서 반복적으로 췌장염이 반복되고 간기능 검사의 이상 혹은 담도성 동통 등의 담도 기원을 의심할 만한 증상이 동반되는 경우, 검사상 담석 혹은 오니의 증거가 없더라도 내시경적 괄약근절개술을 시행하는 것이 도움이 된다. 더불어 이미 담낭절제술을 시행받았고, 오디 괄약근 기능 장애가 없는 상태에서는 오니는 거의 발생하지 않기 때문에 이 경우 담석의 증거가 없는 상태에서 UDCA는 도움이 되지 않는다.

2. 오디 괄약근 기능 장애로 인한 재발성 급성 췌장염의 치료적 접근

오디 괄약근 기능 장애는 특발성 재발성 췌장염의 원인 중 1/3 정도를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 오디 괄약근 기능 장애가 발생하는 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 오디 괄약근 기능 장애에 의한 재발성 급성 췌장염 환자에서의 치료는 췌관액 흐름의 저항을 줄여주는 것으로 오디 괄약근 기능 장애 진단이 명확한 상태라면 내시경적 괄약근

절개술이 표준적인 치료이다. 그 외의 담즙산, 칼슘통로차단제, 질산염제제, 항콜린제와 같은 내과적 치료는 그 효용성에 제한이 있고, 특히 오디 괄약근 기능 장애 제1형과 같이 기질적 협착이 있는 경우는 도움이 되지 않는다.

오디 괄약근 기능 장애 환자에서 괄약근절개술의 효용성에 대해서 여러 연구가 시행되었으며, 오디 괄약근 기능 장애 형태에 따라서 30-90.5%의 환자에서 임상적인 호전을 보이는 것으로 나타났다.¹⁵ 형태에 따른 시술의 효과는 상기한 바와 같이 제1형에서 가장 높았고, 제3형에서 가장 낮게 나타났다. 담도괄약근절개술(biliary sphincterotomy)과 담도 및 췌관괄약근절개술(dual sphincterotomy)에 대해서는 이전의 연구들에서 담도 및 췌관괄약근절개술에서 좀 더 임상적 호전을 기대할 수 있다고 알려져 있었으나, 최근의 한 연구에서는 효과에 있어 차이가 없다고 보고하기도 하였다.⁴⁵

오디 괄약근 기능 장애 환자에서는 내시경 역행 췌담관조영술과 연관된 합병증의 위험이 높기 때문에,⁴⁶ 만약 진단이 불확실한 경우에는 내시경유두괄약근절개술의 시행에 있어 신중한 고려가 필요하다. 한 후향적 연구에서는 오디 괄약근 운동 검사상 정상인 오디 괄약근 기능 장애 환자에서 괄약근절개술시 췌관의 스텐트 삽입술 혹은 경비췌관 배액술이 괄약근절개술 후의 췌장염을 줄이는 것으로 나타났으며,⁴⁷ 최근의 전향적 연구에서는 직경은 췌장염의 예방과 관련이 없는 것으로 보여졌다.⁴⁸

오디 괄약근 기능 장애 환자에서 괄약근절개술에 호전이 없는 경우는 절개가 부족했거나, 재협착이 생기거나, 담도괄약근절개술 후에도 췌관괄약근 압력(pancreatic sphincter tone)은 여전히 높은 경우, 기저에 만성 췌장염이 있었던 경우 등이 있을 수 있다.

오디 괄약근 기능 장애 환자에서 괄약근내 보툴린 독소 주입술(intrasphincteric botulin toxin injection)에 대한 연구도 있었는데, 일시적으로 기능 검사의 호전을 보이는 것으로 나타났다으며, 보툴린 독소가 가지는 특성상 장기적인 효과를 기대하기는 어려우나, 내시경괄약근절개술의 효과를 짐작하는 데는 유용하리라 여겨진다.^{49,50}

오디 괄약근 기능 장애에 대한 내과적 치료에 대한 연구들을 살펴보면, 대개 평활근을 이완시키는 약물들을 대상으로 작은 규모의 연구들이 이루어져 왔다. 오디 괄약근 기능 장애에서 내과적 치료의 효용성을 전향적으로 연구한 한 연구에서 평균적으로 51%의 환자에서 증상의 호전을 보였던 결과가 있었고,⁵¹ 이후에도 여러 연구가 시도되었으나, 대조군

이 없었다는 점과 위약 효과가 검토되지 않은 점 등의 제한점이 있어 그 효용성은 아직 명확하지 않은 실정이다. 내과적 치료의 단점은 약제에 의한 전신 부작용과 속성내성(tachyphylaxis), 장기 예후에 대한 자료가 거의 없다는 점 등이 있다.

수술적인 치료로는 경십이지장 담도괄약근성형술(transduodenal biliary sphincteroplasty)과 경팽대부 중격성혈술(transampullary septoplasty)이 있으나, 내시경 치료와 비교하여 효과는 비슷하지만 합병증과 비용이 상대적으로 높아, 현재는 시행되지 않고 있다.

3. 분리췌장으로 인한 재발성 급성 췌장염의 치료적 접근

분리췌장에 의한 재발성 급성 췌장염은 전체 특발성 재발성 췌장염의 약 20% 정도를 차지하며 내시경 치료의 효과가 70-90% 정도로서 수술적 치료와 유사하여,^{52,53} 현재는 내시경적 치료가 선호된다.

내시경 치료는 부유두괄약근절개술과 스텐트삽입술 그리고 도관 확장술(catheter dilatation)이 있다. 배측 췌관이 확장되어 있으나 협착이 관찰되지 않는 경우, 부유두괄약근절개술이 우선적인 치료이며 괄약근절개술 이후에는 시술 후 재협착과 시술과 연관된 합병증을 예방하기 위해 단기간 스텐트를 유지하는 것이 추천된다. 배측 췌관의 확장이 없고, 기능 검사가 정상인 경우는 일시적으로 스텐트를 삽입하여 괄약근절개술이 도움이 될지 유추해 볼 수 있다. 배측 췌관의 확장이 없는 경우 세크레틴 주사 후 자기공명담췌관촬영술이 부유두 기능장애(minor papilla malfunction)의 확인과, 시술 환자 선별에 도움이 될 수 있다. 괄약근절개술 이후 췌장염이 재발하는 경우 췌장관 스텐트삽입술이 추가적인 재발과 증상 호전에 도움이 될 수 있으며, 협착이 있는 경우는 catheter를 이용한 확장을 시도해 볼 수 있다.

하지만, 분리췌장에 대한 내시경적 치료의 적응증이 아직 명확하지 않으며, 내시경적 치료가 만성 췌장염으로의 진행을 막을 수 있을지에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 실정이다.

4. 다른 원인에 의한 췌관 폐쇄로 발생한 재발성 급성 췌장염의 치료적 접근

유두부 선종 혹은 유두부암에 의한 췌관의 폐쇄에서도 췌장염이 발생할 수 있으며, 병변이 점막근판에 국한되어 있고, 담췌관을 침범하지 않은 경우 내시경 절제를 시도해 볼 수 있고, 그 이상인 경우는 수술적 절제가 추천된다.

비정상적으로 긴 공통관이 있는 경우 괄약근이 담관과 췌관 서로 간의 역류를 막아주지 못하기 때문에 담즙이 췌관으로 유입되어 췌장염을 유발할 수 있다. 이 경우에는 담도괄약근절제를 통해 담즙이 췌관으로 유입되는 것을 막고 췌장염의 재발을 줄일 수 있다.

재발성 급성 췌장염 환자의 약 5-10%에서는 주췌관에 분절형 협착이 관찰되는 경우가 있고, 이는 만성 췌장염 혹은 외상, 심한 급성 췌장염 후의 반흔, 신생물 등에 의한 것으로 여겨진다.⁵⁴ 분절 협착이 있는 경우 치료에 앞서 양성 협착인지 악성 협착인지 감별하는 것이 중요하며, 초음파 내시경 및 초음파 내시경 유도하 세침 흡입술이 도움이 된다. 협착에 대한 치료는 내시경 역행 췌담관조영술을 통한 협착의 확장과 스텐트삽입술이 주로 시행되며, 양성 협착에 대해서는 3개월 간격으로 1-2년간 스텐트를 유지하여 췌관의 영구적인 확장을 시도해 볼 수 있다.

췌장의 양성 종양 역시 재발성 급성 췌장염을 유발할 수 있으며, 그 예로 장액낭샘종(serous cystadenoma), 점액낭샘종(mucinous cystadenoma), 관내유두상점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm) 등이 있다. 장액낭샘종은 양성 병변이며 악성화하지 않고, 점액낭샘종과 관내유두상점액종양은 악성화 할 수 있어 주의가 필요하다. 관내유두상점액종양에서는 비정상적인 점액소(mucin)를 분비하기 때문에 췌장액이 점도가 높아지게 되고 이로 인해 췌관내 압력 증가가 유발되어 재발성 췌장염이 발생하게 되므로, 괄약근 절개술이 재발 방지와 증상 완화에 도움이 된다.

결론

재발성 급성 췌장염은 최근의 의학 발전과 임상 자료의 축적에도 불구하고 여전히 30%에서는 그 원인을 알 수 없는 경우가 있다. 처음 진단 과정에서부터 여러 가지 원인을 염두에 두고 세심한 주의를 기울이는 것이 추가적인 재발을 막는 첫 단계라고 생각한다.

재발성 급성 췌장염이 만성 췌장염으로의 진행과정인지, 만성 췌장염의 급성 악화 삽화인지에 대해서도 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요약

재발성 급성 췌장염은 급성 췌장염이 한번 이상 반복되는

것을 말하며, 대개 재발시에 후향적으로 진단된다. 급성 췌장염이 반복되면 만성 췌장염이 되는지에 대해서는 아직 명확하지 않으며, 또한 재발성 급성 췌장염과 만성 췌장염의 급성 악화가 반복되는 것 사이의 경계도 모호한 상태이다. 재발성 급성 췌장염의 원인은 크게 췌장액의 흐름을 방해하는 기계적 요소, 유전적 원인, 대사성 원인 등으로 나누어 볼 수 있다. 최근의 발전된 진단 기법에도 불구하고 여전히 10-30%에서는 그 원인을 알 수 없는 경우가 있다. 전통적으로 가장 흔한 원인으로 여겨지던 담석증, 알코올 외에도 여러 가지 요소를 고려해야 하며, 특히 증상이 반복되는 경우에는 초음파 내시경, 내시경 역행 췌담관조영술, 세크레틴 주사후 자기공명담췌관촬영술, 오디 괄약근 운동 검사, 유전자 검사 등 추가적인 정밀 검사를 통해 원인을 찾으려는 노력이 필요할 것이다. ‘특발성’이라고 여겨지는 경우에는 미세담석, 담낭오니, 오디 괄약근 기능 장애, 분리췌장, 유전성 췌장염 등을 고려해야 한다. 발견된 원인에 따라 담낭 절제술, 내시경 치료, 약물 치료, 담낭절제술 이외의 수술적 치료 등 개별화된 치료적 접근이 필요하다. 현재는 내시경 치료의 발전으로 많은 원인들에서 수술 없이도 근치적인 치료가 가능해진 상태이다. 약물 치료는 미세담석, 담낭오니 등에서 그 효과를 기대할 수 있으나, 다른 원인들에서는 전신적인 부작용 및 효용성, 장기 효과면에서 여전히 제한점이 있다. 내시경유두 괄약근절제술 등 내시경 치료에 있어서는 시술 후의 췌장염에 대한 고려가 반드시 필요하며, 시술의 효용성을 평가하여 제한된 경우에 한해 시행할 것이 권유된다.

국문 색인: 급성 췌장염, 재발성, 특발성, 진단, 치료

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Romagnuolo J, Guda N, Freeman M, Durkalski V. Preferred designs, outcomes, and analysis strategies for treatment trials in idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:966-974.
- Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic and recurrent pancreatitis, what should be done? *World J Gastroenterol* 2008;14:1007-1010.
- Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965;6:545-559.
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:1490-1500. e1491.
- Yadav D, O’Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096-1103.
- Buscail L, Escourrou J, Delvaux M, et al. Microscopic examination of bile directly collected during endoscopic cannulation of the papilla. Utility in patients with suspected microlithiasis. *Dig Dis Sci* 1992;37:116-120.
- Wilkinson LS, Levine TS, Smith D, Chadwick SJ. Biliary sludge: can ultrasound reliably detect the presence of crystals in bile? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:999-1001.
- Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH. Biliary sludge: a risk factor for ‘idiopathic’ pancreatitis? *Can J Gastroenterol* 1996;10:385-388.
- Marks JW, Bonorris G. Intermittency of cholesterol crystals in duodenal bile from gallstone patients. *Gastroenterology* 1984;87:622-627.
- Delchier JC, Benfredj P, Preaux AM, Metreau JM, Dhumeaux D. The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis: a prospective evaluation. *Hepatology* 1986;6:118-122.
- Rubin M, Pakula R, Konikoff FM. Microstructural analysis of bile: relevance to cholesterol gallstone pathogenesis. *Histol Histopathol* 2000;15:761-770.
- Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in ‘idiopathic’ acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101:1701-1709.
- Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1702-1707.
- Anderson TM, Pitt HA, Longmire WP, Jr. Experience with sphincteroplasty and sphincterotomy in pancreatobiliary surgery. *Ann Surg* 1985;201:399-406.
- Eversman D, Fogel EL, Rusche M, Sherman S, Lehman GA. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1999;50:637-641.
- Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:16891-16901.
- Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology* 1985;89:951-958.
- Richter JM, Schapiro RH, Mulley AG, Warshaw AL. Association of pancreas divisum and pancreatitis, and its treatment by sphincteroplasty of the accessory ampulla. *Gastroenterology* 1981;81:1104-1110.
- Morgan DE, Logan K, Baron TH, Koehler RE, Smith JK. Pancreas di-

- visum: implications for diagnostic and therapeutic pancreatography. *Am J Roentgenol* 1999;173:193-198.
20. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut* 1980;21:105-114.
 21. Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990;5:248-254.
 22. Brenner P, Duncombe V, Ham JM. Pancreatitis and pancreas divisum: aetiological and surgical considerations. *Aust N Z J Surg* 1990;60:899-903.
 23. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:311-317.
 24. Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL, Zyromski NJ, Pitt HA. Annular pancreas in adults. *Am J Roentgenol* 2009;193:455-460.
 25. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, Tsuruta K. Diagnosis and clinical implications of pancreatobiliary reflux. *World J Gastroenterol* 2008;14:6622-6626.
 26. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-145.
 27. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-322.
 28. Sahin-Toth M, Toth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:286-289.
 29. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PST1 polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615-623.
 30. Chen JM, Ferec C. Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:63-87.
 31. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213-216.
 32. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology* 1988;95:349-355.
 33. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:467-474.
 34. Migliori M, Manca M, Santini D, Pezilli R, Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:272-275.
 35. Sadr-Azodi O, Andren-Sandberg A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 2012;61:262-267.
 36. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009;169:1035-1045.
 37. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:235-244.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Pereira SP, Gillams A, Sgouros SN, Webster GJ, Hatfield AR. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III. *Gut* 2007;56:809-813.
 41. Gillams AR, Lees WR. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. *Eur Radiol* 2007;17:2984-2990.
 42. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, Zanello A, Masci E. MRCP-secretin test-guided management of idiopathic recurrent pancreatitis: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1028-1034.
 43. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1991;86:586-590.
 44. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589-593.
 45. Cote GA, Imperiale TF, Schmidt SE, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;143:1502-1509.
 46. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830-834.
 47. Saad AM, Fogel EL, McHenry L, et al. Pancreatic duct stent placement prevents post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction but normal manometry results. *Gastrointest Endosc* 2008;67:255-261.
 48. Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015;47:884-890.
 49. Murray W, Kong S. Botulinum toxin may predict the outcome of endoscopic sphincterotomy in episodic functional post-cholecystectomy biliary pain. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:623-627.
 50. Wehrmann T, Seifert H, Seipp M, Lembcke B, Caspary WF. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 1998;30:702-707.
 51. Kalaitzakis E, Ambrose T, Phillips-Hughes J, Collier J, Chapman RW. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder with-

- out sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol* 2010;10:124. doi:10.1186/1471-230X-10-124.
52. Lans JJ, Geenen JE, Johanson JF, Hogan WJ. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 1992;38:430-434.
53. Liao Z, Gao R, Wang W, et al. A systematic review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. *Endoscopy* 2009;41:439-444.
54. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2540-2555.