

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염의 원인 평가

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

한 지 민

Evaluation of Recurrent or Idiopathic Pancreatitis

Jimin Han

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

Recurrent acute pancreatitis (RAP) is defined as two or more true episodes of acute pancreatitis and about 20% of patients with acute pancreatitis experience at least one episode of recurrence. In about 10% of RAP, no definite etiology is found despite extensive evaluation. This entity is called idiopathic acute pancreatitis (IAP). Toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent and severe acute pancreatitis, obstructive (TIGAR-O) classification is commonly used to identify risk factors for RAP. Modalities employed to find causes of RAP and IAP include meticulous history taking, blood tests, diagnostic imaging, genetic testing, bile crystal analysis, endoscopic ultrasonography, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with/without sphincter of Oddi manometry. Each modality is briefly reviewed in this review.

Received Oct. 22, 2018

Revised Nov. 26, 2018

Accepted Nov. 27, 2018

Corresponding author : Jimin Han

Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel. +82-53-650-3442 Fax. +82-53-621-4487
E-mail: jmhan@cu.ac.kr
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8674-370X

Korean J Pancreas Biliary Tract 2019;24(1):1-5

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.

Keywords: Acute pancreatitis, Recurrent acute pancreatitis, Idiopathic pancreatitis, Diagnosis, Etiology

Copyright © 2019 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서 론

재발급성췌장염(recurrent acute pancreatitis)의 전통적인 정의는 2회 이상의 분명히 증명된 급성 췌장염이 발생하고 2회의 급성 췌장염 발병 사이 증상이 완전히 소실되고 3개월 이상의 간격이 있는 경우이다.¹⁻³ 2018년 국제모임에서 발표한 재발급성 췌장염의 새로운 기계론적 정의(mechanistic definition)는 급성 췌장염의 위험인자가 있는 사람에서 2회 이상의 분명히 증명된 급성 췌장염이 적어도 3개월 이상의 간격을 두고 발생하는 급성 염증반응 증후군이다.⁴ 특발급성췌장염(idiopathic acute pancreatitis)은 재발급성췌장염의 10-15%를 차지하며 일선

검사(first-line testing)를 시행한 후에도 원인이 불분명한 급성 췌장염으로 정의한다.^{5,6} 일선 검사는 병력 청취, 혈액 검사 및 일반적인 영상 검사(conventional imaging)를 포함한다.^{5,6} 급성 췌장염에서 시행하는 일반적인 영상 검사는 복부 X선 검사, 복부 초음파 그리고 복부 컴퓨터단층촬영을 포함한다.^{5,6} 본 종설에서는 재발급성췌장염과 특발급성췌장염에서 원인 규명을 하기 위하여 시행하는 평가 방법에 대하여 알아보려고 한다.

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염에서 원인 평가의 중요성

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염에서 원인 평가가 중요한 이유는 원인을 밝혀서 급성 췌장염의 재발을 줄이거나 없애기 위한 것이다. 첫 췌장염 발생 이후 재발급성췌장염이 발생할 위험은 약 20%로 알려져 있다.⁴ 그리고 재발급성췌장염은 만성 췌장염으로 진행되는 가장 중요한 위험인자이기도 하다.⁴ 뿐만 아니라 급성 췌장염을 한번 앓을 때마다 상당한 이환율과 비용이 발생한다. 2016년 대한민국 통계청 자료에 의하면 급성 췌장염은 우리나라에서 다빈도 상병 중 468위를 차지하고 있다.⁷ 2016년 한 해 동안 진료실 인원이 35,332명이었고 내원일수는 296,682일로 급성 췌장염 환자 한 명당 평균 8.3일 병원을 방문하였다.⁷ 진료비는 524여억 원, 급여비는 384여억 원이 발생하였다.⁷ 이는 2015년 통계에 비하여 진료 수 인원, 내원일수, 진료비, 급여비가 모두 증가한 것이다.

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염의 가능한 원인들

현재까지 알려진 재발급성췌장염 및 특발급성췌장염의 원인들은 매우 다양하다. 대표적인 원인으로는 담석, 오디 괄약근 기능 장애, 주유두부의 양성 혹은 악성 협착, 주유두부 주위 계실 등의 췌관 기계적 폐쇄, 분리췌장, 고리췌장, 긴 췌담관 공통관 등의 해부학적 변이, 유전변이, 음주, 고중성지방혈증, 고칼슘혈증, 흡연 등의 대사이상이다.⁸ 연구들마다 재발급성 췌장염 원인의 빈도가 달라 정확히 알기 어려우나 영국의 국민건강보험(National Health Service) 자료에 의하면 음주가 45.4%로 제일 흔하였고 담석 30.8%, 원인불명 12.3%, 기타 9.2%, 약제 2.3% 순이었다.⁹ Toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent and severe acute pancreatitis, obstructive (TIGAR-O) 분류는 만성 췌장염의 원인 및 위험인자를 정리한 것으로 재발급성췌장염의 원인 및 위험인자를 정리하는 데에도 널리 사용하고 있다.^{10,11}

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염의 원인 평가 방법

원인 평가 방법은 다음과 같이 정리할 수 있다(Table 1).^{4,8}

1. 병력 청취

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염에서 자세한 병력 청취는 중요하다. 상복부의 급성 통증과 압통 등 임상 증상을 확인하는 것이 필수적이다. 그 외에도 재발급성췌장염 및 특발급성췌장염 환자에서 병력 청취를 할 때 반드시 포함해야 하는 내용은 음주, 흡연, 약제 그리고 가족력이다.^{4,12-14} 재발급성췌장염 환자 중 하루 5잔 이상 음주를 하는 이들의 비율은 췌장질환이 없는 대조군보다 높다(10.7 vs. 5.9%).¹⁴ 그리고 흡연은 재발급성 췌장염의 독립적이며 용량 의존적인 위험인자이다.^{4,14} 약제로 인한 급성 췌장염은 흔하지 않으나 복용하는 약제를 확인할 필요가 있다.¹² 적어도 1예 이상의 재투여 후 급성 췌장염이 발생한 증례 보고가 있고 급성 췌장염을 유발할 수 있는 다른 원인들을 모두 배제한 약제로는 메살라민(mesalamine), 대마초제제(cannabis), 코데인(codeine), 메트로니다졸(metronidazole), 심바스타틴(simvastatin), 테트라사이클린(tetracycline), 발프로산(valproic acid) 등이 있다.¹² 혈연 관계 중 췌장질환 존재 여부를 확인하여 유전 췌장염의 가능성이 있는지

Table 1. Recommended diagnostic work-up for recurrent and idiopathic pancreatitis

History
Alcohol consumption
Smoking
Medication review
Family history of pancreatic disease
Blood tests
Aspartate aminotransferase
Alanine aminotransferase
Gamma-glutamyltransferase
Total bilirubin (with direct bilirubin if total is elevated)
Fasting lipids
Total serum calcium
Imaging
Transabdominal ultrasound
Contrast-enhanced computed tomography
Magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography
Genetic testing
Cationic trypsinogen gene (<i>PRSS</i>)
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (<i>CFTR</i>)
Serine protease inhibitor Kazal type 1 gene (<i>SPINK1</i>)
Chymotrypsin C gene (<i>CTRC</i>)
Bile crystal analysis
Endoscopic ultrasound
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography ± sphincter of Oddi manometry

알아볼 필요가 있다.¹³ 급성 췌장염의 가족력이 있다면 가계도를 작성하고 췌장암 발생 여부도 확인하는 것이 도움이 될 수 있다.¹³

2. 혈액 검사

재발급성췌장염 및 특발급성췌장염에서 원인을 찾기 위하여 우선 시행하는 혈액 검사는 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate transaminase), 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase), 감마글루타밀전달효소(gamma-glutamyl transpeptidase), 총 빌리루빈(total bilirubin), 직접 빌리루빈(총 빌리루빈이 상승되어 있는 경우), 급식 후 혈중 지질 검사 그리고 총 혈청 칼슘이다.¹⁵ 아스파르테이트아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소, 감마글루타밀전달효소, 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈은 담석, 주유두부 종양과 같이 폐쇄성 원인을 찾는 데 도움이 된다.¹⁵ 혈중 중성지방이 1,000 mg/dL인 경우 재발성 췌장염의 잘 알려진 위험인자이다.¹⁵ 원발성 부갑상선항진증이 있는 환자에서 고칼슘혈증으로 인한 재발성 췌장염이 발생할 수 있다.¹⁵ 면역글로불린G4 (immunoglobulin G4)는 앞서 언급한 혈액 검사와는 달리 통상적으로 시행하지 않는다. 자가면역 췌장염과 합당한 영상 검사 소견이 있을 경우에 한하여 시행할 것을 추천하고 있다.⁴

3. 영상 검사

조영증강 복부 컴퓨터단층촬영(contrast-enhanced computed tomography of the abdomen)은 재발급성췌장염 및 특발급성 췌장염에서 일선으로 시행하는 영상 검사이다.⁴ 자기공명영상/자기공명담췌관촬영(magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography)은 재발급성췌장염을 유발할 수 있는 또는 이로 인하여 발생한 췌관 이상을 발견할 수 있는 가장 정확한 영상 검사이다.⁴ 세크레틴(secretin) 사용이 가능한 미국 및 유럽에서는 이를 정맥 투여한 후 자기공명담췌관 촬영을 시행하여 췌관 이상 진단율을 높이고 있다.^{4,16} 현재 우리나라에서 세크레틴 사용이 불가능하다.

4. 유전 검사

유전 검사는 재발급성췌장염 및 특발급성췌장염과 관련 있는 유전자 변이를 검사하는 것이다. 지금까지 알려진 대표적인 유전자로는 cationic trypsinogen gene (*PRSSI*), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*), serine protease inhibitor Kazal type 1 gene (*SPINK1*), chymotrypsin C gene (*CTRC*) 등이 있다.^{4,17} 2018년 발표한 국제모임 보고서에서는

35세 미만의 젊은 환자에서 담낭절제술 또는 주유두부괄약근 절개술을 시행하여 담석으로 인한 췌장염을 배제하였을 때 그리고 하루 5잔 미만 음주력이 있거나 폭음자가 아닌 경우 시행하도록 권고하였다.⁴ 유전 검사를 통하여 발견될 수 있는 유전증후군으로는 유전췌장염과 *CFTR* 관련 질환이 있다.⁴ 유전자 변이가 증명될 경우 건강한 생활습관에 대한 교육, 합병증 발생에 대한 감시 및 치료제 투여가 필요하다.⁴

5. 담즙결정분석

담즙결정분석은 담낭내 담즙을 채취한 후 바로 현미경으로 보거나 원심 분리하여 냉동 후 현미경으로 관찰하는 검사이다.^{4,18} 담즙결정을 진단하는 데 있어 65-95%의 민감도를 보이나 특발급성췌장염의 원인인 미세담석(microlithiasis)을 발견하는 데 있어서는 간접적인 검사에 불과하다.⁴ 미세담석이란 직경 3 mm 미만의 작은 담석으로 특발급성췌장염의 원인 중 하나이며 6-16%를 차지한다.⁴ 미세담석과 담즙오니(biliary sludge)는 많은 연구에서 혼용하여 사용하고 있다.⁴ 담즙을 채취하는 과정이 번거롭고 시간이 소요되며 담즙결정분석을 하기 위한 설비를 갖추고 있는 곳이 많지 않다.

6. 내시경초음파

내시경초음파는 복부 초음파에서 발견하지 못한 담석 및 미세담석을 진단하는 데 있어 가장 예민한 검사로 민감도는 96%에 달한다.⁴ 그리고 담낭 및 담도계 외에도 췌장을 관찰할 수 있어 재발급성췌장염의 원인이 될 수 있는 작은 종양을 진단하는 데 있어 가장 예민한 검사이기도 하다.⁴

따라서 복부 컴퓨터단층촬영 및 복부 초음파에서도 재발급성 췌장염의 원인을 발견하기 어려울 경우 내시경초음파를 우선 시행하는 것을 권유하고 있다.⁴ 급성 췌장염이 발생한 후 내시경초음파를 시행하는 시점에 대해서는 아직까지 논란이 있다.¹⁹ 첫 췌장염 발생 후 시행할 것인지 아니면 재발이 있을 후 시행할 것인지 연구마다 다르게 접근하였다.¹⁹ 특발급성췌장염 환자 201명을 대상으로 10년 동안 전향적으로 추적관찰한 연구에서 내시경초음파 결과에서 특이 소견이 없었던 이는 60명이었다.²⁰ 해당 연구에서는 모든 환자들에서 내시경초음파를 시행하였다. 이 들 60명 중 43명은 첫 췌장염 발생 후 내시경 초음파를 시행하였고 이 중 9명(35%)에서 추적기간 중 재발급 성췌장염이 발생하였다.²⁰ 나머지 17명은 여러 차례 재발이 있을 후 내시경초음파를 시행하였고 이 중 8명(52%)에서 추적기간 중 재발급성췌장염이 발생하였다.²⁰ 통계학적으로 유의한 성향만

있었으나($p=0.0643$) 첫 췌장염 발생 후 시행한 내시경초음파 결과에서 특이 소견이 없었던 경우 재발이 적었다.²⁰

7. 내시경 역행 담췌관 조영술

내시경 역행 담췌관 조영술은 영상 검사에서 이상이 없는 재발급성췌장염 및 주유두부 종양, 3형 담관낭종, 선천성 췌담관 연결 이상(anomalous pancreatobiliary junction)과 같이 재발급성췌장염의 드문 원인을 진단하는 데 유용하다.^{4,8} 그리고 오디괄약근 기능장애가 의심될 경우 오디괄약근 계측 검사(sphincter of Oddi manometry), 내시경 조임근절개술(endoscopic sphincterotomy) 등을 시행하여 적극적인 치료에도 기여할 수 있다.^{4,8} 하지만 앞서 설명한 다른 검사들과 달리 내시경 역행 담췌관 조영술과 관련한 합병증의 발생 가능성이 20-30%에 달하므로 이를 염두에 두고 신중하게 시행할 필요가 있다.^{4,8}

결 론

재발급성췌장염의 전통적인 정의를 정비한 새로운 기계론적 정의가 2018년 발표되었다.⁴ 반면에 특발급성췌장염의 정의는 크게 바뀐 내용이 없었다. 재발급성췌장염 및 특발급성췌장염의 원인을 찾기 위한 검사는 20%에 달하는 췌장염의 재발을 줄이거나 없애고 만성 췌장염으로 진행을 막을 수 있기 때문에 임상적으로 중요하다. 원인을 찾기 위한 철저한 검사는 일선 검사와 추가 검사로 구성된다. 일선 검사로는 병력청취, 혈액 검사, 복부 X선 검사, 초음파 및 조영증강 복부 컴퓨터단층촬영이 있다. 추가 검사는 일선 검사 결과를 토대로 각 기관에서 시행 가능 여부에 따라 선별적으로 시행하도록 한다. 이들 검사로는 면역글로불린G4, 자기공명영상/자기공명담췌관촬영, 유전 검사, 담즙결정검사, 내시경초음파 및 내시경 역행 담췌관 조영술이 있다. 내시경초음파의 경우 췌장염의 재발을 줄이거나 없애기 위해서는 첫 췌장염 발생 후 검사를 하는 것을 권유한다.

요 약

재발급성췌장염(recurrent acute pancreatitis, RAP)은 두 차례 이상 급성 췌장염이 발생한 경우 진단할 수 있다. 급성 췌장염 환자의 약 20%는 한 차례 이상 재발을 겪는다. 특발급성췌장염(idiopathic acute pancreatitis, IAP)은 RAP의 10% 정도를 차지하며 자세한 검사에도 불구하고 원인을 찾을 수 없는 경우이다. Toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune,

recurrent and severe acute pancreatitis, obstructive (TIGAR-O) 분류는 만성 췌장염의 원인 및 위험인자를 정리한 것으로 RAP의 원인 및 위험인자를 정리하는 데도 사용하고 있다. RAP 또는 IAP의 원인규명을 하기 위한 평가방법으로는 자세한 병력 청취, 혈액 검사, 영상 검사, 유전자 검사, 담즙결정분석, 내시경초음파, 내시경 역행 담췌관 조영술, 오디괄약근 계측 검사 등이 있다. 본 종설에서는 각 평가방법에 대하여 간략히 알아보하고자 한다.

국문 색인: 급성 췌장염, 재발급성췌장염, 원인불명 급성 췌장염, 진단, 원인

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Takuma K, Kamisawa T, Hara S, et al. Etiology of recurrent acute pancreatitis, with special emphasis on pancreaticobiliary malformation. *Adv Med Sci* 2012;57:244-250.
4. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, et al. Recurrent acute pancreatitis: international state-of-the-science conference with recommendations. *Pancreas* 2018;47:653-666.
5. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987;74:398-401.
6. Venu RP, Geenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK, Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989;34:56-60.
7. National Health Insurance Corporation. National Health Insurance Statistics 2016 [Internet]. National Health Insurance Corporation; 2018 Jan 24. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_35001_A077311&conn_path=12.
8. Cho DH, Song TJ. Evaluation and treatment of recurrent acute pancreatitis. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2016;21:1-10.
9. O'Reilly DA, McPherson SJ, Sinclair MT, Smith N. Lessons from a national audit of acute pancreatitis: a summary of the NCEPOD report 'treat the cause'. *Pancreatology* 2017;17:329-333.
10. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.

11. Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML. Recurrent and relapsing pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:140-149.
12. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-661; quiz 644.
13. Howes N, Greenhalf W, Rutherford S, et al. A new polymorphism for the R122H mutation in hereditary pancreatitis. *Gut* 2001;48:247-250.
14. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Int Med* 2009;169:1035-1045.
15. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: consensus from the IN-SPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:95-103.
16. Sandrasegaran K, Tahir B, Barad U, et al. The value of secretin-enhanced MRCP in patients with recurrent acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:315-321.
17. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, et al. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1320-1329.
18. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Int Med* 1999;130(4 Pt 1):301-311.
19. Somani P, Sunkara T, Sharma M. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:6952-6961.
20. Wilcox CM, Seay T, Kim H, Varadarajulu S. Prospective endoscopic ultrasound-based approach to the evaluation of idiopathic pancreatitis: causes, response to therapy, and long-term outcome. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1339-1348.