

개에서 발생한 만성 췌장염에 대한 코르티코스테로이드 적용 증례

김태훈 · 박형진 · 최호정 · 김덕환 · 송근호*

충남대학교 수의과대학 동물외과학연구소

Application of Corticosteroid for Chronic Pancreatitis in a Dog

Tae-Hoon Kim, Hyung-Jin Park, Ho-Jung Choi, Duck-Hwan Kim and Kun-Ho Song*

Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine,
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract : A 7-year-old, male, Yorkshire terrier was admitted to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University with a history of anorexia, depression and lameness. On physical examination, he had patella luxation on the right and left legs. A complete blood count indicated leukocytosis with left shift. Results from a serum biochemical profile demonstrated an elevation in alkaline phosphatase, cholesterol, calcium, amylase and lipase activities. Abdominal radiographs revealed no significant abnormality. Abdominal ultrasonograph showed sludge in the gall bladder and increased echogenicity of pancreatic region. cPL (SNAP cPL: IDEXX Lab.) test was positive. Fluid was given intravenously and food was withheld. All medications such as antibiotics, antacids and antioxidant were administered parenterally. The patient's symptoms have not been controlled, and the patient was suspected chronic pancreatitis. Clinical signs of the dog were disappeared after prednisolone treatment.

Key words: chronic pancreatitis, corticosteroid, dog

서 론

췌장은 십이지장과 밀접하게 관련한 작은 선조직으로 복강의 등쪽 부분에 위치하며 외분비기능과 내분비기능을 함께 갖고 있다². 췌장염이란 조기 활

성된 효소원들 (zymogens)에 의해 발생한 자가소화에 의한 췌장의 염증을 말하며, 개의 외분비 췌장에서 가장 흔히 발생하는 질환이다¹⁵. 급성 췌장염은 유발원인이 제거된 뒤에 완전히 회복되는 췌장의 염증을 말한다³. 반면 만성췌장염은 섬유화와 위축과 같은 변화와 같은 비가역적인 조직병리학적 변화를 초래하는 췌장조직에 오래 지속되는 염증을

*Corresponding author: 042-821-6789, songkh@cnu.ac.kr

말한다³. 급성 췌장염과 만성 췌장염은 임상적으로는 감별할 수 없으며 경증이거나 중증일 수 있다. 그러나 만성증례는 흔히 좀 더 경증이고 급성 증례는 좀 더 중증이다. 또한 주로 침윤되는 염증세포도 화농성과 림프구성으로 췌장염을 기술하는데 종종 이용되며, 림프구성 침윤은 만성형 화농성 염증을 급성형의 구성요소로 본다¹⁴.

보통 대부분의 췌장염 증례에서 원인이 알려져 있지 않지만, 췌장염과 관련한 위험인자들을 고려해야 한다. 지방 함량이 높은 식이를 하는 동물과 비만인 동물에서 췌장염이 더 많이 발생하는 경향이 있다^{10,15}. 고지방혈증은 종종 육안적으로 분명하게 나타나는데 급성 췌장염인 개에서 흔히 볼 수 있으며, 복부지방괴사의 결과이거나 일부 증례에서는 췌장염의 원인이 되기도 한다¹⁵. 미니어처 슈나우저나 테리어종과 같은 개의 특정품종에서 췌장염의 소인이 있으며 미니어처 슈나우저에서 췌장염이 높은 빈도로 관찰되는 것은 특발성 고지방혈증과 관련이 있는 것으로 보인다^{10,15}. 췌장염의 다른 원인이나 위험인자로는 전갈독, 아연중독, 고칼슘혈증, 췌장도관계의 선천적 이상, 십이지장에서 췌장도관으로의 역류, 수술적 조작, 췌장의 허혈 그리고 내분비병증 (갑상선기능저하증, 당뇨 및 부신피질기능항진증)이 있다^{4,15}.

정상 췌장에서 일련의 단계적 과정의 최종 결과이지만, 궁극적으로는 췌장의 자가소화에 의해 발생한다¹¹. 최근 연구에서 이 과정의 시작은 해로운 자극에 대한 반응으로서 췌장효소의 분비가 감소되는 것이라고 제안되었다¹¹. 분비활동이 감소되면 라이소좀과 효소원 과립이 비정상적으로 유합하여 트립시노겐의 췌장내 조기 활성이 초래된다^{11,15}. 트립시노겐의 자발적인 췌장내 활성화가 일어나면, 최소한 두 가지의 기전이 다른 효소원들의 활성화를 제한하는데 도움을 준다¹⁵. 트립신은 자신을 가수분해하는데 상당히 효과적이어서 적은 양의 트립신이 활성화되는 것은 그리 심각하지 않은 경향이 있다¹⁵. 그러나 활성이 현저하면, 선세포가 갖고 있는 트립신 특이적 억제제인 췌장 분비 트립신 억제제 (pancreatic secretory trypsin inhibitor)가 합성, 분리, 저장되어 소화효소와 함께 분비된다¹⁸. 또한 혈장내에도 프로테아제 억제제인 알파-마크로글로불

린과 알파1-프로테네이즈 억제제가 있다¹⁵. 그러나 일단 억제기전이 압도되면 더 많은 효소원들이 활성화되고, 염증매개물과 자유기가 방출되며 췌장염이 발생한다¹⁵.

만성 췌장염 중 자가면역성 췌장염이 있다. 이는 면역조직화학적으로 관과 정맥 중심에 CD3⁺ 림프구가 다수 관찰된다. 자가면역 췌장염에 이환된 개에서 적어도 50%에서 췌장염의 결과로 당뇨나 췌장외분비기능부전증 혹은 두 질환 모두에서 발생된다. 자가면역성 췌장염은 다른 급성 췌장염이나 만성 췌장염과는 다르게 스테로이드제에 반응한다^{6,7,8}.

자가면역성 췌장염의 경우 명확한 치료 프로토콜이나 진단 방법이 확립되어 있지 않지만 인의의 경우를 보면, 혈청의 감마글로불린 또는 IgG가 증가가 보이며 주췌관 (main pancreatic duct)이 불규칙적으로 좁아진다. 또한 자가항체를 확인 할 수 있으며 다른 자가면역 질병과 병발 하기도 하며 마지막으로 치료이자 진단 방법으로 스테로이드제에 반응을 나타낸다⁸.

본 증례는 개에서 발생한 만성 췌장염에 대하여 c코르티코스테로이드제제를 적용하여 양호한 치료반응을 나타낸 증례로 이를 보고한다.

증례

병력 및 임상증상

7세의 수컷 요크셔테리어견이 10일 전부터 우측 전지 파행과 통증이 있었으며 7일 전부터 증상이 더 심해졌으며 활력 저하 및 식욕 감퇴를 보였으며 구토와 설사는 없었다.

신체검사

신체검사 결과 파행이 나타나지 않았으며, 앞다리와 뒷다리의 통증이 없었고 오른쪽과 왼쪽 모두에 슬개골 탈구가 확인되었다.

혈액 및 혈청화학검사

혈액검사결과 총백혈구 수가 21.03 (정상범위 6.00-17.00 $\times 10^3/\mu\text{g}$)으로 증가되어 있었고, 혈청화학검사결과 ALP 368 (정상범위 14-224 U/L),

cholesterol이 448 (정상범위 <330 U/L), calcium이 12.0 (정상범위 7.7-11.0 mg/dl)로 증가 되어 있었고, 혈청 아밀라제와 리파아제 활성은 각각 5,715 (정상범위 224-1,114 U/L), 4,464 (정상범위 200-1,800 U/L)로 증가되어 있었다. 혈청 아밀라제와 리파아제 활성이 증가 되어 췌장 리파아제 면역반응검사 (SNPA cPL; IDEXX Lab.)를 한 결과 비정상 소견을 확인하였다.

복부방사선 검사

복부 방사선 검사상 간 비대와 비장 종대를 확인하였다 (Fig 1).

복부 초음파 검사

복부 초음파 검사상 담낭 내에 침전물 (sludge)이 발견 되었고 췌장부위의 에코가 증가된 것을 확인할 수 있었다 (Fig 2).

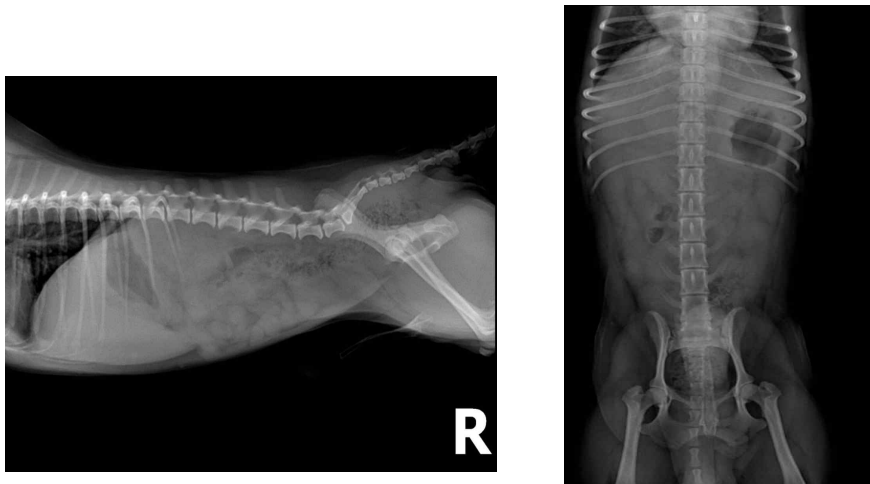


Fig 1. Abdominal radiographs revealed splenomegaly and hepatomegaly on right-lateral view (left) and ventrodorsal view (right).

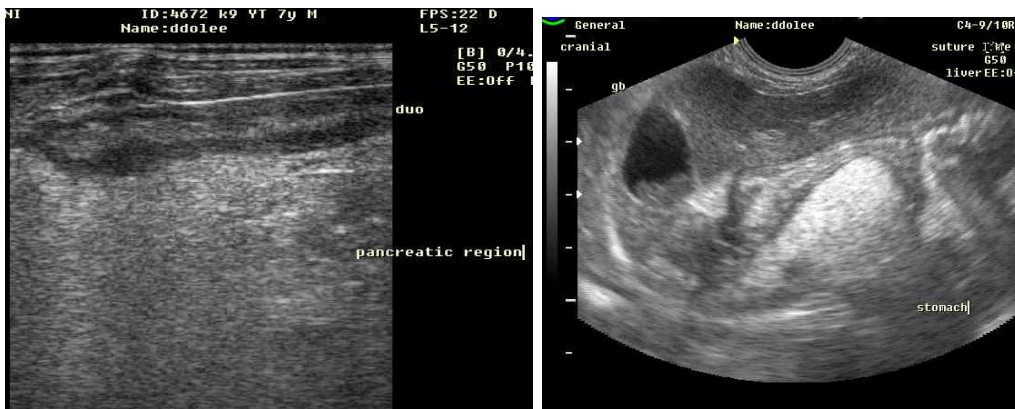


Fig 2. Abdominal ultrasonographs showed increased echogenicity on pancreatic region (left) and sludge in the gall bladder (right).

진 단

임상증상, 혈액 및 혈액화학적검사, 췌장 리파아제 면역반응검사(cPL) 및 복부 초음파 검사를 근거로 췌장염으로 진단 하였다.

치료 및 예후

모든 경구섭취를 제한하고 수액요법으로는 5% 포도당과 생리식염수 합제를 하루에 체중당 60 ml로 정맥 투여하였다. 이와 함께 약물 요법으로서 cefazolin (20 mg/kg)과 ranitidine (1 mg/kg)을 하루 2회 정맥 투여하였다.

입원 1일째 총 백혈구 수는 21.03 (정상범위 6.00-17.00 $\times 10^3$)로 약간 높은 상태였다. 그 후 수치는 계속 높은 상태로 유지 되어 입원 6일째 imipenem-clastatin (10 mg/kg)으로 처방을 변경한 결과, 수치가 다소 감소하는 경향을 나타내었다.

혈청 리파아제 활성과 아밀라제 활성은 입원 1일째 매우 높은 수치를 나타내었으나 입원 후 절식을 하면서 수치가 감소하였다. 입원 5일째까지 구도가 관찰되지 않아 소량의 물과 음식을 주었는데 다음날 혈청 리파아제 와 아밀라제 활성의 증가가 나타나 다시 절식 하였다. 입원 7일째 혈장 40ml를 수혈 하였고 그 후 혈청 리파아제 활성이 감소하다가 다시 증가 하였다.

입원 14일째 임상증상과 혈액 및 혈액화학적 검사 호전되지 않아 보호자의 요청으로 퇴원 후 집에서 관리하기로 하였다. 퇴원 당시 췌장 리파아제 면역반응검사 (SNAP cPL: IDEXX Lab.)를 한 결과 비정상 소견을 확인하였으며 cefixime (10 mg/kg), silymarin (10 mg/kg), glutachion (1 mg/kg), lefotil (1/4T/head), famotidine (0.5 mg/kg)등을 하루 두 번 6일동안 경구처방하고 보호자에게 저지방 고탄수화물 식이를 할 것을 교육 후 퇴원 하였다.

퇴원 6일 후 다시 본원에 내원하였다. 내원 하루 전에 11번 구토를 하였고 혈액 검사상 백혈구 수치가 22.27 (6.0 - 17.0 $\times 10^3$) 가 높은 상태였다. 전날 많은 구토로 인해 활력저하가 심하여 입원 한 후, 절식 및 생리식염수를 65 ml/kg/day로 정맥주사 하였으며 cefotaxim (30 mg/kg), ranitidine (1

mg/kg), tachion (1 mg/kg)을 정맥 주사하였다. 입원 기간 중 혈액 수치의 큰 변화는 보이지 않았지만 지속적인 식욕의 저하와 활력의 저하로 인해 만성 췌장염으로 가진단 한 후, 코르티코스테로이드제제인 dexamethasone (1 mg/kg)을 하루 두 번 정맥 주사 하였다. 이 후, 소량의 음식과 물을 급여 하였지만 구토를 보이지 않았으며 식욕과 활력도 점차 좋아졌다. 지속적인 급여에도 구토가 나타나지 않았으며 활력도 좋아져서 보호자와 상담 후 퇴원을 결정하고 dexamethasone을 경구용 인 prednisolone으로 처방을 변경하고 퇴원시 보호자에게 저지방식이와 약물요법으로 조절할 것을 권장하였다. 이후 특별한 임상증상 없이 양호한 상태로 유지하였다.

고 찰

췌장염의 정확한 진단을 위해서는 병력, 신체검사 그리고 상례적인 임상병리학적 소견에 대한 주의 깊은 평가와 함께 췌장 리파아제 면역반응, 초음파 및 조직병리학적 검사등과 같은 특이적이고 민감도 높은 검사들의 결과가 필수적이다³.

췌장염은 모든 연령과 신체상태에서 발생할 수 있지만, 이환 된 동물은 보통 중년령 또는 노령이며 종종 비만과 관련이 있다¹⁵. 급성 췌장염인 개에서 흔한 임상증상은 식욕부진 (91%), 구토 (90%), 쇠약 (79%), 복통 (58%), 탈수 (46%), 그리고 설사 (33%) 등 이다^{5,15}. 다른 전신적 합병증으로는 황달, 호흡곤란, 출혈장애 및 부정맥이 있을 수 있다^{10,14,15}. 개에서 만성 췌장염의 임상증상은 불충분하게 입증되어 있지만, 다양하며 비특이적이다¹⁵. 이 질병은 임상적으로 전혀 나타나지 않을 수도 있어 경증인 경우 많은 증례가 진단되지 않는다¹⁵.

복부초음파검사는 엄격한 기준이 적용되었을 때에 한하여 췌장염에 매우 특이적이며, 개에서 약 70%정도의 민감도를 갖고 있다¹⁵. 개의 췌장염에 대한 한 회고연구에서 조직병리학적 소견을 근거로 췌장염을 확정 진단한 34증례의 68%에서 췌장염 진단과 일치하는 초음파검사상 변화가 확인되었다⁵.

혈청 아밀라아제와 리파아제의 활성을 측정할 수는 있지만, 이 효소들은 오로지 췌장에서만 유래되

는 것은 아니며 유래에 관계없이 아밀라아제와 리파아제의 전반적인 기능은 각각 동일하기 때문에 효소활성의 증가가 필연적으로 췌장기능이상을 의미하는 것은 아니다¹¹. 과거에는 이 효소들이 췌장염의 진단에 이용되어 왔지만, 최근에는 아밀라아제와 리파아제의 민감도는 각각 62%와 73%, 특이도는 각각 57%와 55%로 낮은 것으로 보고되고 있다¹¹. 일반적으로 혈청 아밀라아제, 리아파제 또는 두 가지 모두의 활성이 증가한 환자의 약 50%는 췌장염을 갖고 있지 않다¹⁵. 개에서 아밀라아제와 리아파제의 활성이 정상 상한치의 3배를 초과하면 췌장염을 고려해야 한다고 생각되어 왔다¹.

Steiner 등¹³은 250 $\mu\text{g/L}$ 의 한계수치를 이용한 개의 췌장염 진단에서 81.8%의 췌장 리파아제 민감도를 보고하였다. 혈청 리파아제와 대조적으로, 췌장 리파아제 농도는 사구체여과율의 감소나 위염에 의해 영향을 받지 않는다¹¹. 그러므로 췌장 리파아제 면역반응검사가 개의 췌장염 진단에 현재 이용 가능한 실험실적 검사 중 가장 민감하고 특이적이다¹⁵.

본 증례의 경우 췌장염의 가장 흔한 임상증상인 구도가 나타나지 않았지만 실험실 적인 검사에서 췌장 효소의 현저한 증가가 보여 추가 적인 검사인 초음파 검사상에서 고에코성의 췌장지역이 관찰 되었으며, 이런 고 에코성의 췌장은 섬유화 (fibrosis) 를 시사하고 이는 만성 췌장염의 일반적인 형태인 것으로 보인다. 췌장 리파아제 면역반응검사 시 양성을 나타내어 최종적으로 췌장염을 진단하고 치료를 한 증례였다.

췌장염 치료의 목표는 가능하다면 유발원인을 제거하고, 혈관내용적과 췌장 관류를 회복시키고 유지하며, 췌장분비를 감소시키고, 통증을 경감시키며 완전한 회복을 지연시키는 합병증을 관리하고 충분한 영양을 공급하는 것이다⁹. 췌장염 치료의 중심은 수액요법을 실시하고 구강을 통한 음식물의 섭취를 완전히 제한하는 것이다⁹. 탈수와 지속적인 상실량을 교정하고 절식기간 동안 필요한 유지용량을 공급하기 위해 충분한 양의 균형전해질용액을 투여하고 구도가 멈춘 후에 투여량을 조절한다⁹. 음식과 물을 완전히 제한하고 모든 약물은 장관외로 투여하여, 췌장분비를 유발하는 위자극을 방지한다⁹. 절식은 최소한 48-72시간 동안 실시하며, 마지막 구도

가 있는 후 최소한 24시간 후에 소량의 물로 시작하여 유동식을 급여한 뒤 점진적으로 양을 늘려간다⁹. 절식기간이 총 5일을 초과하는 경우, 비경구영양법 (total parenteral nutrition)을 실시하거나 수술적으로 십이지장이나 공장을 통해 튜브를 이용한 영양공급을 실시해야 한다⁹. 만성 췌장염 중 자가면역성 췌장염이 있는데 이는 스테로이드제에 반응한다^{6,7,8}. 그러나 그에 대한 명확한 기전과 프로토콜은 정립되어 있지 않다. 인의의 치료 프로토콜을 보면 처음 prednisone (0.6 mg/kg)을 사용하고 그 후 용량을 줄여서 5 mg/head로 유지 용량으로 정하고 적어도 3~6개월 치료를 계속한다⁶.

본 증례의 경우 일반적인 췌장염의 치료를 계속 하였음에도 불구하고 임상증상의 개선이 없었으며 식욕과 활력도 감소되어 있었다. 이에 자가면역성 만성 췌장염을 의심하여 코르티코스테로이드제인 dexamethasone을 정맥 주사한 후 식욕과 활력이 좋아졌으며 퇴원 시에는 경구용 prednisolone으로 처방을 변경하였으며 그 후 지금까지 특별한 임상 증상 없이 췌장염이 잘 조절 되고 있다. 아직 수의 영역에서는 만성 췌장염의 한 형태인 자가면역성 췌장염에 대한 연구가 많이 이루어지지 않았다. 따라서 진단과 치료 프로토콜이 명확히 확립되어 있지 않아 본 증례에서도 치료시 코르티코스테로이드제제의 적용이 늦어 졌다. 만성 췌장염은 명확한 진단 방법과 치료 프로토콜이 확립되어 있지 않지만 코르티코스테로이드제제의 적용연구가 진행된다면 앞으로 췌장염의 치료에 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

결 론

본 증례는 혈액 및 혈액화학적 검사, 췌장 리파아제 면역반응검사 및 초음파 검사를 이용해 만성 췌장염으로 진단하여 코르티코스테로이드제제의 치료에 양호한 반응을 나타낸 증례이다. 앞으로 저지방식이요법과 약물요법으로 관리와 정기적인 검사가 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
2. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. *Textbook of veterinary anatomy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co, 2002: 138-140.
3. Ferreri JA, Hardam E, Kimmel SE et al. Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 469-474.
4. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J* 2000; 41: 555-558.
5. Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 665-670.
6. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504 - 1507.
7. Kim KP, Kim MH, Kim JC et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World Gastroenterol* 2006; 12: 2487-2496.
8. Pannala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1438-1439.
9. Susan EB. The exocrine pancreas. In: Nelson RW, Couto CG, ed. *Small animal internal medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2003: 552-560.
10. Simpson KW. Diseases of the pancreas. In Tams T, ed. *Handbook of small animal gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co, 2003: 353-365.
11. Steiner JM. Diagnosis of acute pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33: 1181-1195.
12. Birchard SJ. *Saunders manual of small animal practice*. 3 ed. Philadelphia: Saunders Co, 2006: 819-827.
13. Steiner JM, Broussard J, Mansfield CS, et al. Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 274 (abstract).
14. Williams DA. The Pancreas. In: Strombeck DR et al., ed. *Small animal gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co, 1996: 381-410.
15. Williams DA, Steiner JM. Canine exocrine pancreatic disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, ed.: *Textbook of veterinary internal medicine, Diseases of the dog and cat*, 6th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2005: 1482-1487.