RESEARCH UPDATE

내시경역행성담췌관조영술 후 발생하는 급성 췌장염의 예방

조인래^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소¹, 서울대학교병원 소화기내과²

Prophylaxis for Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis

In Rae Cho^{1,2}

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital², Seoul, Korea

Article: Aggressive Fluid Hydration Plus Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Versus Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Alone for Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis (FLUYT): A Multicentre, Open-label, Randomised, Controlled Trial (*Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:350-358)

요약: 내시경역행성담췌관조영술 후 췌장염(post-ERCP pancreatitis, PEP)은 내시경역행성담췌관조영술(ERCP) 후 발생하는 가장 흔한 합병증으로, 고위험군 환자의 약 14.7%에서 PEP가 발생하고, 사망률은 약 0.7%인 것으로 보고되었다.^{1,2} PEP 발생을 예방하기 위한 여러 방법 중 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)의 직장 내 투여, 예방적 췌관 삽입, 대량 수액공급(aggressive hydration)이 효과적인 것으로 알려져 있어 널리 사용되고 있는데, PEP 발생 초기에 췌장 미세관류(pancreatic microcirculatory perfusion)를 보존하여 췌장염의 중증도를 낮출 수 있다는 이론에서 출발한 대량 수액공급은 미국 및 유럽 내시경학회 가이드라인에서 PEP의 위험도를 낮출 수 있는 방법으로 권고되고 있다.^{3,4}

하지만, NSAIDs의 직장 내 투여를 시행한 환자에서 대량 수액공급이 추가적인 예방 효과를 가질 수 있는지에 대해서는 여전히 의문이 남아 있다. 이론적으로는 NSAIDs의 항염증작용에 더해 미세관류를 보존하는 대량 수액공급이 상승작용(synergistic effect)을 일으킬 것으로 생각되지만, 직장 NSAIDs 투여에 더해 적극적인 시술 전후 대량 수액공급을

시행한 연구들에서는 아직 확실한 결론을 제공하지 못하고 있다. 이에 연구자들은 본 연구(FLUYT trial)를 통해 PEP 발생의 중증도 및 고위험군 환자에서 NSAIDs의 직장 내 투여와 Ringer's lactate solution을 통한 대량 수액공급을 결합하였을 때, NSAIDs 직장 투여만을 단독으로 시행하였을 때에 비해 PEP 발생률이 낮아지는지 확인하고자 하였다.

본 연구는 네덜란드의 22개 기관(4개의 대학병원과 18개의 대형 수련병원)에서 ERCP를 시행받은 18세에서 85세 사이의 환자 중 중증도 및 고위험군 환자를 대상으로 한 open-label, 무작위, 대조군 연구이다. 환자들은 1:1로 무작위로 시험군(rectal NSAIDs+aggressive hydration) 및 대조군(rectal NSAIDs alone)에 배정되었으며, 대량 수액공급의 특성상 환자 및 시술자에게는 맹검화 되지 않았다. 시험군 환자에게는 시술 전후 30분에 100 mg의 직장 내 NSAIDs (diclofenac or indomethacin) 투여와 함께 Ringer's lactate solution의 대량공급(첫 60분간 20 mL/kg, 이후 시간당 3 mL/kg의 속도로 8시간)이 이루어졌고, 대조군 환자에게는 NSAID 투여와 함께 normal saline의 제한된 공급(최대 시간당 1.5 mL/kg

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 조인래, 03080, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교병원 소화기내과

Correspondence to: In Rae Cho, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. Tel: +82-2-2072-1489, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: inrae0428@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9874-5526>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

또는 3 L/24시간)이 이루어졌다. Primary endpoint는 PEP의 발생 여부(2일 이상의 추가적인 입원을 요하는 위상복부 통증의 발생 및 정상 참고치 3배 이상의 amylase, lipase의 상승)였고, secondary endpoint는 PEP의 중증도, ERCP 연관 합병증의 발생, 수액공급과 연관된 합병증의 발생, 췌장기능부전 발생 여부 및 재원일수였다.

약 1년의 연구 기간 동안 1,320명의 환자들이 screening 되었으며, 이 중 최종적으로 767명의 환자가 분석되었다(시험군 358명, 대조군 409명). 시험군 환자들과 대조군 환자들에 비해 첫 24시간 동안 유의하게 많은 양의 수액을 공급받았으나(3,562 mL vs. 400 mL; $p < 0.0001$) 연령, 성별, ERCP 난이도, 예방적 췌관 삽입술 시행 여부를 포함한 baseline characteristics에서 양 군 간에 차이는 확인되지 않았다. PEP는 시험군에서 8% (30/358), 대조군에서 9% (39/409)에서 발생하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(RR 0.84, 95% CI 0.53-1.33; $p = 0.53$), 중증도 이상의 PEP 발생률, 췌장기능부전 발생률 및 재원일수에도 양 군 간에 차이는 확인되지 않았다. 또한 양 군 간에 ERCP 연관 합병증 발생률(RR 0.90, 95% CI 0.62-1.32; $p = 0.62$) 수액공급 연관 합병증 발생률(RR 0.99, 95% CI 0.59-1.64; $p = 1.00$), 중환자실 입실률(RR 0.37, 95% CI 0.07-1.80; $p = 0.22$), 30일 내 사망률(RR 0.95, 95% CI 0.50-1.83; $p = 1.00$) 등의 지표에서도 차이가 확인되지 않았다. Subgroup analysis에서도 대량 수액공급이 추가적인 이득을 보이는 subgroup은 확인되지 않았다.

따라서, 저자들은 본 연구를 통해 PEP 예방을 위해 NSAIDs의 직장 내 투여가 이루어진 환자에서 ERCP 전후의 대량 수액공급은 추가적인 효과가 없음을 확인하였고, 시간과 노력을 많이 요하는 대량 수액공급이 합당하지 않다고 결론지었다.

해설: PEP는 ERCP 후 발생하는 가장 중요한 합병증이다. PEP 발생의 기전으로는 췌장의 기계적(mechanical), 열적(thermal) 손상과 함께 정수압(hydrostatic pressure)에 의한 손상, 소화효소(digestive enzymatic)에 의한 손상 그리고 미생물(microbiologic)에 의한 손상 등이 알려져 있으며, 다양한 연구를 통해 환자 관련 및 시술 관련 위험인자들이 보고되었다. 여성, pancreatitis 및 PEP의 기왕력, 오디팔락근의 기능부전은 대표적으로 알려진 환자 관련 위험인자로, 시술자는 ERCP 시행 전 이러한 위험요소를 가진 환자들을 선별하고, 시술 이후 확인 가능한 시술 관련 위험요인을 고려하여 PEP를 예방하기 위한 조치를 적극적으로 시행해야 한다.

PEP를 예방하기 위해 다양한 방법들이 연구되어 왔으며, 크게 약물적 예방법(pharmacological prophylaxis)과 시술적 예방법(procedural prophylaxis)으로 나눌 수 있다. 약물적

예방법으로 가장 널리 연구된 약제는 NSAIDs인데, NSAIDs는 급성 췌장염의 발생에 관여하는 염증작용의 핵심적인 매개물질인 prostaglandin과 phospholipase A2를 억제하여 예방 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.⁵ Elmunzer 등⁶에 의해 NSAIDs의 직장 내 투여의 PEP 예방 효과를 증명한 대규모 RCT가 발표된 후, 고위험군에서 100 mg의 NSAIDs 직장 내 투여는 표준 치료로 인정받았으며 Luo 등⁷은 환자의 위험도에 따른 선별적 투약보다는 ERCP를 시행하는 모든 환자에서 일률적으로 직장 내 NSAIDs를 예방적으로 투여하는 것이 효과적이라고 발표하였다.

하지만 rectal NSAIDs 제제는 국내에서 사용이 불가능하여, 국내 시술자들은 대개 대량 수액공급(aggressive hydration), 단백분해효소 억제제(protease inhibitors) 및 췌장 외분비 억제제(exocrine pancreatic secretion inhibitors)를 PEP의 약물적 예방법으로 사용하고 있다. 특히 대량 수액공급은 국내 연구진들에 의해 대규모 전향적 연구가 이루어진 바가 있는데, 해당 연구들에서 Ringer's lactate solution을 통해 대량 수액공급을 시행한 경우 PEP 발생의 예방에 도움이 된다는 것이 확인되었다.^{8,9} 하지만 대량 수액공급의 경우 체액과다로 인한 폐부종 등의 합병증이 발생할 수 있어 심장이나 신장 기능의 저하가 우려되는 고령의 환자에서는 사용에 주의를 요하며, 위험성 및 비용 효과에 대한 타당성에 대한 고려가 필요하다. Gabexate, ulinastatin, nefamostatate mesylate 등의 단백분해효소 억제제나 somatostatin, octreotide의 경우 연구마다 결과가 상이하여 아직 미국이나 유럽 가이드라인에서 PEP 예방 목적으로 사용이 권고되지는 않는 실정이다.

미국 및 유럽내시경학회 가이드라인에서는 금기가 없는 한 PEP의 예방 목적으로 NSAIDs의 직장 내 투여를 시행할 것을 권고하고 있다. NSAIDs 사용에 금기가 있는 경우 대량 수액공급을 시행할 것을 권고하고 있고, 유럽 가이드라인에서는 두 가지 방법에 모두 금기인 환자에게 nitrate 설하정의 사용을 권고하고 있다.⁴ NSAIDs와 다른 예방법의 조합에 대해서도 다양한 연구들이 진행된 바 있으나, 현재 유럽내시경학회 가이드라인에서는 NSAIDs 투여와 다른 약물적 예방요법의 병용을 통상적으로 병합하는(routine combination) 것을 추천하지 않고 있다.⁴

본 연구 결과와 현재 가이드라인을 참고하였을 때, 직장 내 NSAIDs 투여를 시행한 환자들에게는 일괄적으로 대량의 수액을 공급하는 것의 이점은 크지 않을 것으로 판단된다. 하지만, 현재 국내에서는 rectal NSAIDs 사용이 불가능하므로 시술 전 환자 관련 위험요인이 있는 경우 대량 수액공급을 적극 고려하며, 시술 관련 위험요인이 확인되는 경우 예방적 췌관 삽입술, 단백분해효소 억제제 및 췌장의 외분비 억제제, 질산

염 제제 등의 다른 예방법을 적절히 병용하는 것에 대한 고민이 필요하겠다. 향후 rectal NSAIDs의 국내 사용이 가능해질 경우, 우리나라 인구집단을 대상으로 기존 예방법들과의 비교나 병용에 대한 추가적인 연구도 수행해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-149.e9.
2. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
3. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
4. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-149.
5. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-e16.
6. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-1422.
7. Luo H, Zhao L, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2293-2301.
8. Park CH, Paik WH, Park ET, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018;50:378-385.
9. Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous periprocedural hydration with lactated Ringer's solution reduces the risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:86-92.e1.