

내시경적 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 예방에 대한 전처치 약물에 관한 연구 : 무작위, 전향적 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
이 선 영

= Abstract =

Appropriate Premedication for Prevention on Post-ERCP Pancreatitis : A Randomized and Prospective Study

Sun Young Yi

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine

Objectives : Pancreatitis is the most common and serious complication of ERCP. On the basis of several reports, corticosteroid, octreotide, or calcium channel blocker might be effective in this regard. The aim of this study was to determine whether the pharmacologic agents (steroid, variable amount of octreotide, and verapamil) prevent post-ERCP pancreatitis.

Methods : A total of 80 patients were randomized. All patients received intravenously gabexate mesilate (Foy[®]) before endoscopy. Group 1 has been administered nothing, hydrocortisone (100mg) and octreotide (0.2mg bolus) in group 2, high dose of octreotide (0.2mg bolus and 6mg intravenous infusion) in group 3, and verapamil in group 4. Clinical outcomes and risk factors were analysed in each groups. We checked cytokines (IL-1, TNF- α) in group 3 and 4 compared with control and alcohol induced pancreatitis.

Results : The overall frequency of hyperamylasemia and pancreatitis were 35% (28/80) and 13.7% (11/80), respectively. There was no difference among 4 groups with the incidence and severity of pancreatitis. The groups were similar with regard to demographic characteristics, type of procedure performed (diagnostic or therapeutic), the presence of diverticulum, visualization of pancreatic duct. There was no risk factors of ERCP-pancreatitis in all groups. In the cytokine data, TNF- α was markedly decreased on right after ERCP in patients with hyperamylasemia and pancreatitis.

Conclusion : Prophylactic administered corticosteroid, octreotide, or verapamil would not be helpful for prevention in post-ERCP pancreatitis. Also IL-1 and TNF- α may not be useful markers in prediction of ERCP-pancreatitis. But TNF- α would be useful marker as mild form ERCP-pancreatitis and alcoholic pancreatitis.

KEY WORDS : Premedication · Corticosteroid · Octreotide · Verapamil · Post-ERCP pancreatitis.

서 론

내시경적 역행성 담췌관조영술(endoscopic retrograde

cholangiopancreatography ; 이하 ERCP)와 그와 연관된 담도계 및 췌장 질환의 치료 영역은 누구도 부정할 수 없을 만큼 눈부신 발전과 더불어 확고한 자리를 지니게

되었다. 진단적인 면에서는 자기공명 담췌관조영술이나 내시경초음파 등의 검사가 어느 정도 ERCP를 대체하게 되었으나 숙련된 내시경의가 시행하는 ERCP는 진단과 치료를 겸할 수 있는 장점은 내시경 의사로서는 한 번도 전해 볼 만한 영역이다. 그러나 아주 숙련되고 기술이 좋은 의사라 할지라도 ERCP 후에 발생하는 합병증에 대한 위험은 항상 도사리고 있으며 특히, 췌장염의 경우는 일단 중증으로 발생하게 되면 심각한 합병증으로 진행하여 사망도 초래할 수 있으며 이를 예방할 수 있는 방법이나 약물을 찾는 것이 의사들의 희망이다. 그러므로 다양한 전 처치를 통하여 ERCP후 발생하는 췌장염 예방에 관한 연구 보고들이 나오고 있다¹⁻⁶⁾.

본 연구는 전향적으로 ERCP 시행 전에 전 처치를 하지 않은 군, 스테로이드와 octreotide를 투여한 군, 고용량의 octreotide를 투여한 군, 그리고 칼슘채널차단제를 투여한 군에서 고아밀라제혈증과 췌장염의 빈도를 분석하고 염증 매개체인 IL-6과 TNF- α 를 분석함으로써 전 처치의 효과 여부를 판정하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 분석 항목

2001년 10월부터 2003년 3월까지 ERCP를 시행한 환자를 ERCP 전처치의 약물에 따라 4군으로 나누어 각 20예씩 선정하였다. 모든 환자는 Gabexate mesilate(Foy[®]) 1g을 수액에 혼합하여 ERCP전에 투여하였다. 1군은 Foy 이외에 다른 전처치가 없는 20예, 2군은 steroid 100mg과 octreotide 0.2mg을 ERCP전에 투여한 20예, 3군은 octreotide를 0.2mg 한 번에 준 후 25 μ g/hr로 24시간 투여한(6mg) 20예, 그리고 4군은 칼슘채널차단제인 verapamil(Isoptin[®] 1 tablet)을 ERCP당일 아침과 시행 다음 날 복용한 군 20예를 전향적 그리고 무작위로 선정하였다. 4군에서는 시행 전 혈압과 심전도를 기록함으로써 서맥(백박 수 분당 50회 이하) 또는 부정맥이거나 수축기 혈압이 100mmHg이하인 환자는 제외하였다. 각 군의 임상적 특성을 기록하여 분석하였고 고아밀라제혈증이나 임상적 급성 췌장염이 있는 경우를 기록하였다. 모든 환자의 ERCP시행은 한 명의 소화기 의사가 시행하였고 치료의 종류, 배액의 여부, 췌관 및 담관의 삽관 시도 횟수, 계실의 존재 유무, 그리고 시행 도중 통

증의 유무를 상세히 기록하였다. 3군과 4군에서는 ERCP 시행 당일(시술 직후)과 24시간 후 그리고 48시간 후에 각각 채혈하여 혈청을 분리하였고 -70°C에 보관하였다가 염증 반응 매개물질인 IL-6와 TNF- α 를 측정하였다. 이는 췌장염이 없는 대조군과 알코올성 췌장염환자의 혈청을 같은 시기에 채혈하여 보관하였다가 매개 물질을 측정함으로써 ERCP 시행군과 비교 분석하였다. IL-6와 TNF- α 는 보관하였던 혈청을 녹여 E_{max} precision microplate reader(Precision microplate reader ; Molecular Device USA)를 이용하였고 사용한 kit는 Quantikine HS human IL-6 and TNF- α System, USA)였다.

2. 용어 정의

고아밀라제혈증은 혈청 아밀라제의 상승이 정상의 3배 이상(정상치 <160IU/L)으로 정의 하였고 췌장염은 시술 후 새롭게 시작되었거나 혹은 더 심해진 복통이 24시간 이상 지속되어 그에 대한 치료와 입원기간이 1일 이상을 요구하는 경우로 정의하였다. 췌장염의 정도의 평가는 2~3일 정도의 입원 치료를 요하는 경우를 경증(mild), 4일에서 10일정도의 입원을 요하는 경우를 중등증(moderate), 중증(severe)은 10일 이상의 입원기간이 요구되거나 합병증(출혈성 췌장염, 췌장 괴사, 가성 낭종형성, 또는 수술이나 경피적 배액술이 필요한 경우)이 발생된 경우로 정의하였다. 삽관의 어려움은 담도 삽관 시도 수를 기입하여 쉬운 삽관은 4번 이내의 시도로 삽관에 성공한 경우로 하였고 어려운 삽관은 5번 이상의 시도로 성공한 경우로 정하였다. 또한 췌관의 삽관도 동일하게 정의하였다⁷⁾.

3. 약물의 부작용

스테로이드 및 octreotide 투여 군에서 구역, 구토, 설사, 발한, 주사부위 작열감, 그리고 발진 등을 기록하였고 verapamil 투여군은 서맥, 부정맥, 그리고 혈압저하 등을 관찰하여 기록하였다.

4. 통계적 분석

모든 자료의 통계처리는 SPSS 11.0을 사용하였고 Chi-square test, Fisher's exact test, Student *t*-test 이용하여 *p* value가 0.05 이하인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 임상적 특성

전체 환자의 평균 연령은 63세였고 남녀의 성별 비는 1 : 1.1이었다. ERCP를 시행한 이유는 담석 질환을 포함하여 양성 질환이 69예(86.3%)였으며 악성 질환이 11예(13.8%)였다. 각 군에서의 임상적 특성과 ERCP를 시행한 이유는 Table 1에 나타내었고 네 군 간의 통계적 유의한 차이가 없었다(Table 1, p=ns).

2. ERCP

각 군에서의 ERCP 시행 시 시술의 종류(진단적 혹은 치료적 ERCP), 계실의 존재 유무를 비교하였고 치료적 시술의 종류는 유두부 괄락근 절개술, 담석 제거술, 그리고 담즙배액술 등을 시행한 경우를 비교분석하였다. 담관 삽관의 어려움과 췌관 삽관에 따른 췌장 손상의 여부를

판단하기 위해 담관 및 췌관의 삽관 수를 비교하였다. 또한 배액술(endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) ; 내시경적 경비적 담즙 배액술 또는 endoscopic retrograde biliary drainage (ERBD) ; 내시경적 역행적 담즙 배액술)의 여부도 비교하였다. 각 네 군에서 ERCP 시행 시 췌장염의 위험인자가 될 수 있는 상기의 여러 항목들을 비교 분석하였으나 통계적 유의한 차이가 없었다(Table 2 p=ns).

3. ERCP 후 발생된 고아밀라제혈증과 임상적 췌장염

전체 환자 80명에서 ERCP 시행후 발생된 고아밀라제혈증은 28예(28/80, 35%)에서 발생하였고 췌장염은 11예(11/80, 13.7%)에서 발생하였다. 발생한 췌장염은 모두 경중이었고 괴사가 발생한 경우는 한 예도 없었다. 고아밀라제혈증과 췌장염을 각 군의 발생 빈도를 비교하였으나 통계적 차이가 없었다(Table 3).

고아밀라제혈증과 임상적 췌장염의 발생 위험인자인 시

Table 1. Baseline characteristics of the 80 patients

Demographic characteristics	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
Number	20	20	20	20	
Age (mean ± SD)	62 ± 15	66 ± 15	63 ± 15	63 ± 16	ns
Gender (M/F)	8/12	9/11	10/10	11/9	ns
Main indication of ERCP					
Benign	19	19	15	16	ns
Malignant	1	1	5	4	Ns

Table 2. Characteristics of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Factors	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
Type of ERCP					
Diagnostic	2	3	4	3	ns
Therapeutic	18	17	16	17	ns
Presence of diverticulum	5	5	5	4	ns
EST	18	17	16	14	ns
Stone extraction	7	9	7	7	ns
Attempts of biliary cannulation					
≤5	20	20	17	20	ns
>5	0	0	3	0	ns
Attempts of PD cannulation					
0	9	13	10	8	ns
1-4	8	8	4	4	ns
>5	3	2	6	2	ns
ENBD or ERBD	6	4	7	5	ns

PD : pancreatic duct, EST : endoscopic sphincterotomy, ENBD : endoscopic nasobiliary drainage, ERBD : endoscopic retrograde biliary drainage

Table 3. Frequency of hyperamylasemia and clinical pancreatitis in 4 groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
Hyperamylasemia (n=28)	5	10	6	7	ns
Clinical pancreatitis (n=11)					
Mild	2	2	3	4	ns
Moderate	0	0	0	0	ns
Severe	0	0	0	0	ns

Table 4. Risk factors for both hyperamylasemia and clinical pancreatitis

Risk factors	Patients with hyperamylasemia (n=28)	Patients with clinical pancreatitis (n=11)
Cannulation of PD		
0	9	2
1-4	9	5
5≤	10	4
p value	ns	ns
Pain during ERCP		
Yes	13	7
No	15	4
p value	ns	0.09
Attempts of biliary cannulation		
<5	26	11
≥5	2	0
p value	ns	ns
ENBD		
Yes	11	6
No	17	5
p value	ns	ns
EST		
Yes	23	9
No	5	2
p value	ns	ns
Diverticulum		
Yes	8	4
No	20	7
p value	ns	ns

PD : pancreatic duct, ENBD : endoscopic nasobiliary drainage

술 중 통증, 주 췌관의 조영 여부, ERCP시행 중의 치료 종류(유두부 절개술 또는 담즙 배액술), 그리고 십이지장 계설의 유무 등을 분석하였는데 통계적으로 유의한 위험 인자는 없었으나 임상적 췌장염에서 시술 중 통증이 췌장염을 유발을 많이 하였으나 통계적 의미는 없었다(p=0.09, Table 4). 그러나 각 군에 따른 고아밀라제혈중의 위험 인자를 분석에서는 1군과 3군에서 시술 중 통증(각각 p=0.037, p=0.019)이었고, 임상적 췌장염의 위험인자는 1군에서 시술 중 통증(p=0.01)과 ENBD(p=0.023)였고,

2군에서 5번 이상의 췌관조영(p=0.036)이었다.

4. 전처치 약물에 따른 사이토카인의 변화

췌장염 유발에 관련된 사이토카인들 중에 interleukin 1(IL-1)과 tumor necrosis factor- α (TNF- α)을 전 처치를 투여한 3군과 4군에서 ERCP 시행 직후, 첫째, 그리고 둘째 날에 환자의 혈청을 가지고 측정하였다(수치는 평균±표준편차, 단위 pg/mL). 10명의 췌장질환이 없는 대조군과 13명의 알코올성 췌장염 환자를 선정하여 대조군의 경우는 한 번 IL-1과 TNF- α 를 검사하였고 알코

Table 5. Values of IL-1 and TNF- α in patients with control, alcohol-induced pancreatitis, group 3 and group 4

Cytokines	Control	Alcohol-induced	Group 3	Group 4	p value
IL-1 (pg/mL)					
Day 1	10.4±1.7	8.1± 5.2	10.1± 2.7	8.1± 3.4	ns
Day 2		9.3± 3.4	10.2± 3.4	7.0± 4.7	ns
Day 3		7.8± 4.0	9.2± 3.0	9.0± 4.6	ns
TNF- α (pg/mL)					
Day 1	14.5±7.5	4.0± 4.1	14.1±15.9	21.3±18.3	0.016
Day 2		14.5±19.2	12.9±14.6	18.1±17.9	ns
Day 3		15.9±21.2	18.8±16.5	12.3±13.4	ns

Table 6. IL-1 and TNF- α in differentiation of clinical statuses in patients with alcohol-induced pancreatitis, group 3 and group 4

	IL-1			TNF- α		
	post-ERCP	Day 1	Day 2	post-ERCP	Day 1	Day 2
Hyperamylasemia						
Yes	8.1±4.5	9.0±3.9	8.1±3.9	8.5±10.4	14.9±18.6	17.1±18.7
No	9.6±2.7	8.5±4.4	9.4±3.8	19.8±18.8	15.6±15.4	14.4±14.6
p value	ns	ns	ns	0.016	ns	ns
Clinical pancreatitis						
Yes	8.0±4.9	9.0±4.1	8.0±4.0	6.5± 7.9	13.7±17.7	16.0±18.7
No	9.4±2.8	8.6±4.2	9.3±3.7	19.3±18.2	16.3±16.5	15.6±15.4
p value	ns	ns	ns	0.04	ns	ns
ERCP						
Diagnostic	7.5±4.3	7.3±5.3	7.9±5.0	10.1±14.9	11.2±14.7	10.7±15.0
Therapeutic	9.4±2.9	9.2±3.9	9.6±3.3	20.0±17.5	17.0±16.8	17.4±15.2
Alcohol-induced	8.3±5.0	8.7±3.9	7.4±4.2	3.9± 4.0	13.6±18.7	14.8±20.7
p value	ns	ns	ns	0.005	ns	ns

IL-1 : interleukin 1, TNF- α : tumor necrosis factor-alpha

울성 췌장염 환자에서는 환자 군과 같은 방법으로 3번 측정하여 비교하였다. IL-1은 각 군의 통계적 유의성을 확인할 수 없었으나 TNF- α 는 알코올성 췌장염의 경우 직후에 측정치가 다른 군에 비해 현저히 저하되었다(Table 5, $p=0.016$). 사이토카인의 평균 수치를 고아밀라제혈증의 여부에 따라, 임상적 췌장염 여부, 그리고 ERCP의 종류(진단 및 치료)에 따라 비교 분석하였다. IL-1은 각 군에 따른 통계학적 유의한 차이성을 발견할 수 없었으나 역시 TNF- α 는 시술 직후의 수치가 고아밀라제혈증이 있을수록($p=0.016$) 그리고 임상적 췌장염이 있을수록($p=0.04$) 현저히 낮은 수치를 보였고 알코올성과 ERCP후 췌장염을 비교하였을 때 알코올성인 경우가 현저히 낮았다($p=0.05$).

5. 투여약물의 부작용

투여한 스테로이드, octreotide, 그리고 verapamil 등의

의한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

치료적 ERCP에서 유두부 괄약근절개술(endoscopic sphincterotomy : 이하 EST)과 담관의 stent 삽입은 현재는 췌담도 질환의 진단과 치료에서는 필수적인 술기가 되었다. 그러나 이는 시술자의 높은 숙련도가 요구될 뿐만 아니라 숙련된 시술자라 하더라도 시술에 대한 합병증이 있는 것이 사실이다. ERCP에서 가장 중요한 합병증은 급성 췌장염이며 빈도는 보고자나 대상마다 다르지만 많게는 30%까지 보고된다. 내시경 시술의사들이 한결 같은 바람은 진단적이나 치료적 목적에서 시행하는 ERCP에서 어떤 복잡한 시술을 하더라도 합병증이 없이 시행될 수 있기를 바라며 생길 경우에도 미리 발견하고 진단

하여 중증의 합병증이나 후유증 없이 회복되기를 원한다. 이미 수많은 논문이나 보고에서 시행되어왔던 약물들은 대표적으로 스테로이드⁶⁻⁹⁾, proteinase inhibitor(gabexate)³⁾, 소화기계 억제호르몬(somatostatin)³⁾¹⁰⁾ 등이 있으며 이외에도 염증과 관련되어 비스테로이드성 소염제¹¹⁾, 칼슘 채널 차단제¹²⁾, 또는 항 염증성 사이토카인¹²⁻¹⁵⁾ 등을 열거할 수 있다.

스테로이드는 가장 잘 알려진 항 염증작용을 하는 약물로 몇 가지의 기전을 통해 염증 반응을 차단하는데 시작 단계에서는 단백질분해효소가 활성화 유도단계에서 작용하여 세포내의 트립신 활성화를 막아 췌장을 보호할 수 있다고 생각한다. 또한 일단 활성화된 트립신이 더욱 강력한 단백질분해효소인 kallikrein, phospholipase A2, 그리고 elastase의 활성화를 유도하여 췌장세포의 강한 독성을 보인다. 이 단계에서도 스테로이드는 작용한다고 보이며 C1-elastase 억제제의 역할로 특히, EST로 인한 고아밀라제혈증에 효과가 보고된 바 있다¹⁶⁾. 스테로이드의 또 하나의 작용은 항 알러지 효과이다. ERCP 후 발생하는 췌장염 발생의 또 하나의 기전은 조영제에 들어있는 iodine에 대한 과민반응을 들 수 있어 이에 대한 보호 작용도 가능하다. 그러나 스테로이드를 사용한 여러 보고들이 몇 개를 제외하고는 췌장염을 줄일 수 있다는 보고는 사실상 드물다⁶⁾⁸⁾¹⁷⁾.

Somatostatin은 췌장의 외분비 기능의 강력한 억제제로 외부에서 투여한 경우 반감기가 2~3분 정도로 매우 짧다. Octreotide는 somatostatin의 합성 유사체제로 반감기가 2시간 이상이며 피하주사 후 6~12시간 지속 효과가 있어 유용하며 somatostatin에 비해 췌장의 외분비 기능에 특이 억제작용을 한다. 또한 소화관의 점막의 분비를 억제하고 재흡수를 촉진하여 체액 소실을 막는 작용이 있고 면역 조절기능이 있어 chemotaxis와 cytokine의 분비를 억제하며 섬망 내피계의 기능을 자극하는 역할을 한다. 이 약물에 대한 급성 췌장염의 효과는 아직도 논란의 여지가 있으나 중증 췌장염의 경우에서 국소 합병증의 발생, 통증 지속 시간, 금식 기간, 그리고 재원 기간을 줄일 수 있다¹⁰⁾.

주로 고혈압 치료제로 쓰이는 칼슘채널차단제는 세포에서 칼슘의 정상적인 유입을 막음으로 평활근의 이완을 유도한다. 이는 유두부 괄약근을 이완함으로써 수축을 감소시켜 삼판을 용이하게 할 뿐만 아니라 췌장염의 예방의 가능성이 있음을 시사하였다. 즉, 유두부 괄약근의 운동성을 감소시키고 췌장염을 발생을 유발하는 허혈변화를 막

을 수 있어 ERCP후에 발생하는 췌장염 예방 가능성이 있다. 이미 보고된 몇몇의 보고에서는¹⁾²⁾¹⁸⁾ ERCP후 발생하는 통증은 감소가 있었으나 췌장염의 발생빈도는 줄일 수 없다는 보고들과 유두부 괄약근 운동장애에서는 효과가 있다는 보고가 있다. 칼슘채널차단제중의 하나인 Verapamil은 심장, 신장, 그리고 위 등의 다양한 장기의 허혈성 손상을 방어할 수 있는 약물이고 평활근 이완작용은 ERCP 시행 시 삼판을 용이하게 하였다는 임상보고가 있다¹⁹⁾.

본 연구에서는 위에 기술한 약물로 다양한 전처치를 시행하여 ERCP 후의 췌장염 발생에 관한 임상 양상을 비교하였으나 임상적 양상이나 ERCP의 시술에 차이가 없었고 고아밀라제혈증과 임상적 췌장염의 발생에 있어서도 전혀 차이가 없었다. 특히, 췌장염의 발생은 모두 경증 췌장염만 발생하였다. 또한 본 교실에서 이미 발표하였던 보고에서²⁰⁾ 전처치를 전혀 하지 않은 ERCP시행 군의(131예) 고아밀라제혈증(30%)이나 췌장염의 발생(7.2%)과도 차이가 없었다. 그러므로 ERCP 전에 투여하는 항염증 작용을 하는 스테로이드나 췌장의 외분비 기능을 강력히 억제하는 octetide의 투여, 그리고 칼슘채널 차단제가 ERCP 후 발생하는 고아밀라제혈증이나 췌장염의 발생 억제에는 큰 효과를 기대하기는 힘들다는 결론을 얻었다.

췌장염의 발생에 있어서 시술자의 숙련도나 시술의 종류에 대한 언급은 머리 한 바 있다. 시술자의 숙련도의 객관적인 평가는 ERCP의 횡수정도를 평가하는 것만이 가능하므로 이를 객관적으로 분석하기는 어렵다. 숙련도에 관련된 췌장염이나 합병증의 발생은 연구자의 보고마다 약간의 차이가 있으나²¹⁾²²⁾ 숙련도에 따른 합병증 발생은 의미가 있다고 생각하지만 본 연구는 1인의 내시경 의사가 시술한 ERCP를 평가 하였으므로 이에 대한 객관적인 증거를 보일 수는 없었다. 중증의 급성 췌장염은 시술 후 보통 2시간에 발생하며 그 이후까지 문제가 없으면 안전하다²³⁾. 보통 유두부 절개나 담석의 제거 등의 치료 내시경을 시행하면 시술 후 췌장염이 더 많이 발생하는 것으로 생각하였지만 대부분 췌장염의 발생에는 진단적 또는 치료적 ERCP는 차이가 없다. ERCP 도중에 시행하는 췌장염 발생의 위험 발생 빈도가 높은 시술은 담관이나 췌관의 삼판의 시도가 많을수록 또는 췌관의 brushing같은 조작이 많을수록 많이 발생할 수 있다. 대규모 연구에 의하면 somatostatin과 gabexate, 그리고 위약(placebo)을 ERCP 전 30분에 시작하여 24시간 동안 투여한 연구에서 고아밀라제혈증의 발생에는 차이가

없었으며 ERCP 후 췌장염의 위험인자는 2cm 이상의 EST, 3번 이상의 췌장조영주사, 그리고 삽관의 실패로 보고하였고 예방적인 약물의 투여나 환자의 특성은 췌장염의 발생에 위험인자가 아니며 췌장 손상을 일으킬 수 있는 시술이 ERCP 후 발생하는 췌장염의 원인이라고 하였다³⁾. 본 연구에서는 고아밀라제혈증이 생긴 예와 임상적 췌장염이 발생한 예를 각 군에서 각각 분류하여 췌관의 삽관 여부, ERCP 도중의 통증 여부, 담관의 삽관 시도 횟수, 치료내시경의 종류(ENBD 또는 EST), 그리고 유두부 입구에 게실의 유무에 따른 발생을 분석하였다. 고아밀라제혈증의 발생에는 어떤 ERCP의 시술도 영향을 미치지 않았으나 임상적 췌장염 발생에서는 ERCP 도중의 통증 있었던 경우 췌장염의 발생 빈도가 조금 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.09$).

각 군에 따른 고 아밀라제혈증의 위험인자를 분석에서는 1군과 3군에서 시술 중 통증(각각 $p=0.037$, $p=0.019$) 이었고, 임상적 췌장염의 위험인자는 1군에서 시술 중 통증($p=0.01$)과 ENBD($p=0.023$)였고, 2군에서 5번 이상의 췌관조영($p=0.036$)이었다. 고아밀라제혈증이나 췌장염의 발생에 있어서 ERCP도중의 통증과 여러 번의 췌장조영이 위험인자임을 알 수는 있었으나 그 어떤 전 처치로도 합병증을 유의하게 줄일 수는 없는 것을 알 수 있었다.

급성 췌장염의 합병증 발생에 관여하는 염증 전단계 사이토카인(proinflammatory cytokine)은 TNF- α 와 IL-1 β 로 생각하며 이들이 다른 mediator인 IL-6와 IL-8을 생산하여 특히, 중증 췌장염 유발에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다¹¹⁾. 이중 IL-6는 TNF- α 보다 경증이나 중증의 췌장염 환자에서 대조군에 비해 현저히 올라가 예민도가 무척 높은 표지자로 사용할 수 있다. 이상적인 표지자는 다발성 기관 부전이 생기기 전 중증 췌장염을 인지할 수 있는 것이어야 함으로 다른 cytokine을 활성화시키는 촉매 cytokine을 측정하는 것이 중요하다고 하겠다. 사이토카인이 활성화되면 전신적인 증상들, 즉 발열, 저혈압, 범발성 혈액응고장애 등의 증상들을 유발하는데 IL-6과 IL-8이 췌장염의 중증 정도와 다기관 기능 부전의 여부, 입원기간의 단축여부, 사망률의 좋은 예측인자이다. 특히, IL-1과 IL-6는 급성 염증의 가장 확실한 매개체이고 단핵구로부터 분비되며 중증의 염증에서 현저히 상승한다. 폐기능부전 시 중요한 매개체 역할을 하며²⁴⁾, 급성 췌장염에서 IL-6는 cut off value를 3.7 $\mu\text{g/L}$ 로 할 때의 예민도 100%, 특이도 83%정도이며 TNF- α 는 거

식세포에서 분비되는 cytokine으로 주로 중증의 경우에 나타나며 췌장 실질을 공격하여 다기관 기능 부전을 예측하는 좋은 표지자로 보고되었다²⁵⁾. 그러나 이 매개체의 단점은 짧은 시간동안만 분비되며, 높은 간의 제거율(clearance), 측정 자체의 다양성으로 일관성이 있는 측정에 어려움이 있다. 이와는 반대로 염증을 방해하는 사이토카인들은 IL-10, IL-11, 그리고 TGF- β 등이 있는데 임상적으로 IL-10을 ERCP시작 전 투여하여 췌장염의 빈도를 줄였다는 보고와²⁶⁾ anti-cytokine(pentoxifylline)을 투여하여 혈청 cytokine의 수치가 줄었고 병의 경과를 호전시켰다는 보고가²⁷⁾ 있다. 그러나 이 보고와는 상반되어 전혀 치료의 효과나 예측인자로서 실효성이 없는 상반된 보고도¹⁵⁾ 있으며 예측이 가능하고 치료 효과가 있다는 보고들도 ERCP 후에 발생하는 췌장염의 수가 너무 작고 모두 경증의 췌장염으로 예측의 자체가 큰 의미를 지닌다고 할 수가 없다고 생각되며 또한 고아밀라제혈증이나 임상적 췌장염이 없었던 예에서도 최소한 50%이상 사이토카인의 상승을 보여 표지자로서의 의미를 상실한 것으로 보인다.

본 연구에서는 중증 질환의 예민한 cytokine인 IL-1과 TNF- α 를 고용량의 octreotide 투여 군과 칼슘채널 차단제 투여 군에서 첫째 날부터 3일간 측정하였고 대조군으로 췌장질환이 없는 대조군에서 한 번을 측정하여 비교하였고, 그리고 알코올에 의한 췌장염 환자에서는 3번을 3군과 4군과 같은 방법으로 측정하였다. 고아밀라제혈증이나 임상적인 췌장염은 없더라도 사이토카인의 측정이 이러한 합병증을 예측할 수 있는지를 알고자 하였다. 그러나 IL-1은 대조군과 질환군의 환자에서 수치의 전혀 차이가 없었고 질환 군에서도 알코올성이나 ERCP에 의한 췌장염에서 차이가 없었다. 또한 날짜별로도 차이가 없었다. 고아밀라제혈증의 유무, 임상적 췌장염 발생의 여부, 피사여부의 종류, 그리고 ERCP의 종류에 따른 차이가 없었다. 그러나 TNF- α 는 직후의 수치가 알코올에 의한 췌장염에서는 대조군이나 3군 또는 4군에 비해 통계적으로 유의하게 저하가 관찰되었고($p=0.016$) 위에 언급한 고아밀라제 혈증의 유무($p=0.016$), 임상적 췌장염 발생의 여부($p=0.04$), 그리고 ERCP의 종류에 따른 차이에서 알코올성 일수록($p=0.005$) 그리고 임상적 경과가 나쁠 수록 TNF- α 수치가 낮았다. 이는 기존의 보고들에서 중증일수록 또 다기관장애들이 포함될수록 상승한다는 것과 상반되는 결과이다. 위에서 언급한 대로 TNF- α 측정

은 여러 제한점이 있어 검사의 확실성이 결여된 것이거나 본 연구에서 발생한 췌장염의 환자가 모두 경증으로 중증염증의 표지자인 TNF- α 수치가 적게 나온 것으로 생각한다. 향후로 많은 환자를 대상으로 또 중증의 췌장염 환자에서의 TNF- α 결과 수치를 측정함으로써 알코올성과의 차이점을 확인하도 중증의 경우와 비교하여 저하의 경우가 있는 지 확인해 볼 필요가 있겠다.

본 연구는 대상을 전향적, 무작위로 선정하였으나 대상의 수가 작은 것과 중증의 췌장염이 한 예도 없었다는 것이어서 향후의 연구에서는 전향적인 대규모 연구로 다양한 다른 약물의 전 처치 후 췌장염 발생의 예방효과가 있는지에 대해 연구가 필요하다고 생각한다.

결론적으로 진단이나 치료를 목적으로 숙련된 내시경 의사가 ERCP를 시도한다면 중증의 췌장염 발생은 매우 드물다. ERCP전에 췌장염의 발생을 줄이기 위해 전 처치로서 스테로이드와 다양한 용량의 octreotide, 또는 칼슘채널 차단제 투여는 췌장염 예방에 효과가 없으며 ERCP 후 발생하는 췌장염에서 경증의 경우는 TNF- α 의 저하가 시술 직후에 확인되어 경증의 ERCP 췌장염의 표지자로 유용성을 시사하였다. ERCP는 숙련된 의사가 시술 중에 통증의 발생을 줄이고 췌관의 십관과 조영을 조심스럽게 시도한다면 췌장염이나 고아밀라제혈증은 예방할 수 있다.

요 약

목 적 :

진단적 또는 치료적 ERCP 후에 발생되는 췌장염은 가장 흔하기도 하지만 심각한 합병증이 될 수 있다. 몇몇의 보고에 의하면 스테로이드, octreotide, 칼슘채널 차단제가 효과적이라는 보고가 있었다. 본 연구의 목적은 ERCP 후 발생하는 췌장염을 시술 전 약물의 투여로 예방할 수 있는가를 알아보는 전향적, 무작위 연구이다.

방 법 :

모든 ERCP를 시행하는 환자 80예는 Gabexate mesilate(Foy[®]) 1g을 수액에 혼합하여 ERCP전에 투여하였다. 환자는 4군으로 나누어 1군은 Foy 이외에 다른 전 처치가 없는 20예, 2군은 steroid 100mg과 octreotide 0.2mg을 ERCP전에 투여한 20예, 3군은 octreotide를 0.2mg bolus로 준 후 25 μ g/hr로 24시간 투여한(6mg) 20예, 그리고 4군은 칼슘채널차단제인 verapamil(Isop[®] 1 tablet)을 ERCP당일 아침과 시행 다음 날 복용한

군 20예를 무작위로 선정하였다. 환자는 80예였고 남자 38예, 여자 42예였으며 평균 연령은 63.5세였다. 각 군의 임상적양상을 비교분석하였고 염증발생 매개체인 IL-1과 TNF- α 를 3군과 4군에서 3일 동안 측정하여 대조군과(대조군과 알코올성 췌장염) 비교하였다.

결 과 :

전체 환자 80명에서 ERCP 시행후 발생한 고아밀라제혈증은 28예(28/80, 35%)에서 발생하였고 췌장염은 11예(11/80, 13.7%)에서 발생하였다. 고아밀라제혈증과 췌장염을 각 군의 발생 빈도를 비교하였으나 차이가 없었다. 고아밀라제혈증과 임상적 췌장염의 발생 위험인자인 시술 중 통증, 주 췌관의 조영 여부, ERCP시행 중의 치료 종류(유두부 절개술 또는 담즙 배액술), 그리고 십이지장 계설의 유무 등을 분석하였는데 통계적으로 유의한 위험 인자는 없었다. 그러나 각 군에 따른 고아밀라제혈증의 위험인자를 분석에서는 1군과 3군에서 시술 중 통증(각각 p=0.037, p=0.019)이었고, 임상적 췌장염의 위험인자는 1군에서 시술 중 통증(p=0.01)과 ENBD(p=0.023)였고, 2군에서 5번 이상의 췌관조영(p=0.036)이었다. TNF- α 수치측정에서 경증의 ERCP 췌장염에서 다른 군에 비해 현저히 낮은 수치를 보였다(p<0.05).

결 론 :

ERCP전에 췌장염의 발생을 줄이기 위해 전 처치로서 스테로이드, octreotide 또는 칼슘채널차단제 투여는 임상적으로 생성되는 췌장염 예방에 효과가 없었고 TNF- α 수치는 경증의 췌장염에서 표지자로 유용성을 시사하였다. ERCP는 숙련된 의사가 시술 중에 통증의 발생을 줄이고 췌관의 십관과 조영을 조심스럽게 시도한다면 췌장염이나 고아밀라제혈증은 예방할 수 있다.

중심 단어 : 전처치 · 스테로이드 · 옥트레오타이드 · 베라파밀 · ERCP후 췌장염.

References

- 1) Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Ranirez L, Barkin J : Effect of nifedifine on sphincter of Oddi motor activity : studies in Healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 1050-1055
- 2) Prat F, Amaris J, Ducot B, Bocquentin M, Fritsch J, Choury AD, et al : Nifedifine for prevention of post ERCP pancreatitis : a prospective, double-blind randomized

- study. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 202-208
- 3) Andriulli A, Clemente R, Solmi L, Terruzzi V, Suriani R, Siglito A, et al : *Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis : a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 488-495
 - 4) Pasricha P : *Prevention of ERCP-induced pancreatitis : success at alst. Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1415-1417
 - 5) Harber GB : *Prevention of post-ERCP pancreatitis. Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 100-103
 - 6) De Palma G, Catanzano C : *Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis : Results of a controlled prospective study. Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 982-985
 - 7) Freeman ML : *Post-ERCP Pancreatitis : Patient and Technique-Related Risk Factors. JOP J Pancreas (Online)* 2002 ; 3 (6) : 169-176
 - 8) Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Larsen CG, Jensen SL : *Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis. Dig Surg* 1999 ; 16 : 214-221
 - 9) Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freemann M, Geenen J, et al : *Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis : a randomized, prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc* 2003 ; 58 : 23-29
 - 10) 김명환 · 배종석 : 급성 췌장염에서 Octreotide의 효과와 적응. 대한췌담도연구회지 2003 ; 8 : 42-48
 - 11) Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain : *Diclofenac reduced in incidence of acute pancreatitis after ERCP. Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1786-1791
 - 12) Pooran M, Indaram A, Singh P, Bank S : *Cytokines (IL-6, IL-8, TNF) Early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol* 2003 ; 37 : 263-266
 - 13) Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD : *Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. Gut* 1999 ; 45 : 895-899
 - 14) Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Elsendrath P, Ghilain A, Severs N, et al : *Interleukin 10 reduced the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology* 2001 ; 120 : 498-505
 - 15) Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, et al : *A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2098-2102
 - 16) Testoni PA, Cicardi M, Bergamaschini L, Guzzoni S, Cugno M, Buizza M et al : *Infusion of C1-inhibitor plasma concentrate prevents hyperamylasemia induced by endoscopic sphincterotomy. Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 301-305
 - 17) Budzynska A, Marek A, Kaezor NR, Dulawa EN : *A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. Endoscopy* 2001 ; 33 : 766-772
 - 18) Sand J, Nordback I : *Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiography. Digestion* 1993 ; 54 : 105-111
 - 19) Leahy AL, Darzi A, Grace P, Qureshi A, Redmond P, Leader M, et al : *Verapamil is beneficial in a model of post-ERCP pancreatitis. European J Gastroenterol Hepatol* 1993 ; 5 : 467-469
 - 20) 이선영 · 이경은 : ERCP후에 발생하는 췌장염의 예방적 치료의 평가. 이화의대지 2003 ; 26 : 71-76
 - 21) Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, Motes H, Tham T, Carr-Locke DL : *Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. Endoscopy* 2002 ; 34 : 483-488
 - 22) Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA : *Risk factors following endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a meta-analysis. Endoscopy* 2003 ; 35 : 830-834
 - 23) Vandervoort J, Soetikno RM, Tham K, Wong RCK, Ferrato AP, Montes H, et al : *Risk factors for complications after performance of ERCP. Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 652-656
 - 24) Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG : *Inflammatory mediator in human acute pancreatitis : clinical and pathophysiological gut. Gut* 2000 ; 47 : 546-554
 - 25) Chen CC, Wang SS, Lu RH, Lu CC, Chang FY, Lee SD : *Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Pancreas* 2003 ; 26:375-380
 - 26) Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Elsendrath P, Ghilain A, Severs N : *Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology* 2001 ; 120 : 498-505
 - 27) Saenko VF, Lupal'tsove VI, Babenkov GF, Kopchak VM, Volzhanskii AP : *The use of anti-cytokines in the treatment of acute pancreatitis. Killin Khir* 1999 ; 11 : 6-8