

REVIEW ARTICLE

급성 췌장염 치료의 최신 지견

이준규

동국대학교 의과대학 내과학교실, 동국대학교일산병원 내과

Recent Advances in Management of Acute Pancreatitis

Jun Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Acute pancreatitis is common but remains a condition with significant morbidity and mortality. Despite a better understanding of the pathophysiology of acute pancreatitis achieved during the past few decades, there is no specific pharmacologic entity available. Therefore, supportive care is still the mainstay of treatment. Recently, novel interventions for increasing survival and minimizing morbidity have been investigated, which are highlighted in this review. (**Korean J Gastroenterol 2015;66:135-143**)

Key Words: Acute pancreatitis; Fluid therapy; Nutrition; Infected necrosis; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde

서론

급성 췌장염(acute pancreatitis)은 선방 세포(acinar cell) 내에서 비정상적으로 조기에 활성화된 소화효소에 의하여 췌장이 자가 소화(autodigestion)되어 발생하는 염증성 질환이다. 대부분의 환자는 췌장 손상이 경미하여 보존적 치료만으로도 합병증 없이 완전히 회복되지만, 약 15-20%에서는 여러 가지 국소적 및 전신적 합병증이 동반되며, 이 중 15-30%는 사망에 이르게 되므로 보다 적극적인 치료가 요구된다. 본 고에서는 급성 췌장염의 치료에 있어서 최근 이루어진 발전과 아직 해결되지 않고 있는 쟁점에 대하여 살펴보기로 한다.

본론

1. 통증 조절

급성 췌장염 환자의 주증상이 복통이고, 심한 통증은 복벽의 운동을 제한하여 호흡 기능을 저하시킬 수 있으므로 통증은 적극적으로 조절하여야 한다. 하지만 실제로는 많은 연구

가 이루어지지 않아, 2013년 시도되었던 체계적 문헌고찰(systematic review)에서는 진통제 간의 효과를 비교하였던 무작위 대조 연구의 질이 낮아 결론을 도출할 수 없다고 하였다.¹ 이론적으로는 모르핀(morphine)을 투여할 경우 오디 괄약근(sphincter of Oddi)의 압력을 높여 증상을 악화시킬 수 있지만, 그 근거는 희박하다.² 현 상황에서는 수술 전후 급성 통증 관리 지침을 따르는 것이 합리적일 것으로 보인다.³

2. 초기 수액 요법

급성 췌장염의 초기에 수액 공급이 불충분할 경우에는 괴사의 발생이나 사망률이 증가하므로,^{4,7} 혈액 내 유효혈액량을 유지하기 위한 적극적인 수액 공급은 급성 췌장염의 초기 치료에 있어서 매우 중요하게 인식되어 왔다.⁸ 하지만 최근 들어 수액 공급이 과도한 경우에는 오히려 폐 부종과 같은 합병증이 발생할 수 있다는 결과들이 잇달아 발표되어,⁹⁻¹¹ 환자별 최적화 전략의 필요성이 강조되고 있다.¹² 이와 관련하여 Wu 등¹³은 초기에 20 mL/kg의 수액을 일시에 투여한 후 3 mL/kg/hr를 유지 용량으로 투여하면서 임상 상태를 확인하고

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이준규, 10326, 고양시 일산동구 동국로 27, 동국대학교 의과대학 내과학교실, 동국대학교일산병원 내과

Correspondence to: Jun Kyu Lee, Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang 10326, Korea.
Tel: +82-31-961-7750, Fax: +82-31-961-9390, E-mail: jeromee1971@yahoo.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

혈중요소농도(BUN)를 추적하여 감소하지 않는 경우에는 일시 투여량을 반복 투여, 감소하는 경우에는 유지 용량을 1.5 mL/kg/hr로 감소시키는 목적지향수액요법(goal-directed fluid resuscitation)이 안전하고 타당하다고 주장하였다. 이러한 접근은 BUN이 중증의 질환을 예측할 수 있는 신뢰성 높으며 경제적인 인자로서, 입원 시 BUN이 20 mg (또는 7.14 mmol/L) 이상인 경우에 사망률의 교차비(OR)가 4.6, 절대치와 관계 없이 입원 24시간 이내에 BUN이 상승한 경우에는 사망률의 교차비가 4.3에 이르렀다는 국제적 타당성 연구의 결과에 근거한다.¹⁴ 2013년 발표된 International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association (IAP/APA) 가이드라인에서는 심박수(분당 120회 이하), 소변량(0.5-1.0 mL/kg/hr 이상), 헤마토크리트(35-44%) 등이 목표에 도달할 때까지 5-10 mL/kg/hr의 속도로 수액을 투여하도록 권고하였는데, 대개의 환자에서 첫 24시간 이내에 2,500-4,000 mL면 충분하다고 언급하였다.¹⁵

투여 수액의 종류에 대해서는 연구가 비교적 많이 이루어지지 않았다. 앞서 언급한 Wu 등¹³의 연구에서 lactated Ringer's solution이 투여된 경우에 생리식염수에 비해 전신 염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 발생이 80% 이상 적었던 것으로 나타났는데, 이는 산-염기 불균형의 교정 등의 부가적 효과에 기인한 것으로 여겨진다.¹⁶ 또 다른 연구에서는 생리식염수, hydroxyethyl starch (HES), 글루타민(glutamine)의 병합 투여가 염증 반응을 완화하는 것으로 나타났다.¹⁷ 2013년 발표된 American College of Gastroenterology (ACG) 가이드라인에서는 lactated Ringer's solution이 등장성정질용액(isotonic crystalloid fluid)보다 선호될 수 있다고 기술하였고,¹⁸ IAP/APA 가이드라인에서는 lactated Ringer's solution은 고칼슘혈증이 동반된 환자에서는 투여되어서는 안 된다고 언급되어 있다. 최근 중국에서 시행된 비교적 대규모의 무작위 연구에서는 200명의 환자를 3군으로 나누어 중증의 급성 췌장염 환자에 있어서 신선동결혈장 투여의 효과를 연구하였다.¹⁹ 모든 환자는 증상 발현 24시간 이내에 중환자실에 입원하였으며, 생리식염수와 HES를 투여 받았는데, 한 치료군에서는 하루 2단위의 신선동결혈장이 3일간 추가로 투여되었다. 투여 속도는 대조군에 있어서는 첫 24시간 동안의 생체징후, 요량, 헤마토크리트에 의해 결정되었고, 다른 두 군에서는 이외에도 중심정맥압이나 동맥압 측정 등의 침습적 감시가 시행되었다. 침습적 감시를 시행한 두 군에서는 대조군에 비하여 인공호흡기 사용이나 중환자실 재원일수 및 복부구획증후군(abdominal compartment syndrome), 장기 부전, 사망률 등의 감소 효과가 나타났으며, 특히 신선동결혈장 투여군에서 가장 좋은 성적이 보고되었다.

3. 영양공급

전통적으로 췌장의 안정을 위한 금식은 급성 췌장염에 있어서 필수적 치료라고 여겨져 왔지만 그 근거는 희박하다. 오히려 금식은 장점막을 위축시키고 이로 인하여 장내 세균의 췌장 전위(translocation)을 조장하여 감염성 합병증을 유발할 수 있다.²⁰ 또한 함께 시행되는 총정맥영양법(total parenteral nutrition, TPN)은 그 자체가 염증 반응을 악화시킬 가능성이 있으며,²¹ 추가적 비용 및 카테터 감염증 등도 문제가 될 수 있다. 2010년 발표된 중증의 급성 췌장염 환자에서 시행된 8개의 무작위 대조 연구를 대상으로 한 Cochrane 메타분석(Cochrane meta-analysis)에서 경장영양법(enteral nutrition, EN)은 TPN에 비하여 사망률, 다장기 부전, 감염성 합병증, 수술의 필요성을 낮추고, 재원일수를 감소시키는 것으로 나타났다.²² 또한 Sun 등²³은 입원 후 48시간 이내 EN을 시작한 경우에 후속되는 면역 억제 없이 과도한 면역 반응을 조절할 수 있다고 하였다. 하지만 최근 네덜란드에서 진행되었던 PYTHON (Pancreatitis, verY early compared wITH selective delayed start Of eNteral feeding) trial에서는 합병증의 발생이 예상되는 급성 췌장염 환자에 있어서 입원 24시간 이내에 시작되었던 조기 비강관(nasoenteric) 영양법이 72시간 이후 환자의 요청으로 진행되었던 경구영양에 비하여 감염이나 사망률을 줄이지 못하는 것으로 나타났다.²⁴ 한편 경구섭취가 불가능한 환자에 있어서 전통적으로 비공장관(nasojunal tube)이 비위관(nasogastric tube)보다 우선시 되어 왔지만 두 군을 비교한 무작위 대조 연구에서 차이가 발견되지 않아, 현재는 더 간편한 비위관 삽입이 추천되고 있다.²⁵⁻²⁷ 20개의 무작위 연구를 대상으로 한 메타분석에서 EN의 성분은 급성 췌장염의 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.²⁸ 완전한 영양공급이 되지 않더라도 경구섭취를 지속하여 소화관 통합성(integrity)을 유지하는 것이 중요하다.

중증의 경우보다 임상적 중요성이 떨어지므로 많은 연구가 이루어지지 않은 경증의 경우에도 조기에 EN을 시작한 경우에 회복이 빠른 것으로 보고되었으며,^{29,30} 저지방 고형식(low fat solid diet)이 맑은 유동식(clear liquid diet)에 비하여 더 나은 임상 경과를 보이는 것으로 나타났다.^{31,32} 또 다른 연구에서 담석이 있는 경우, 금식 시간이 긴 경우, 정상 식사로 빨리 진행한 경우에 복통의 재발이 흔한 것으로 보고되었다.³³

4. 감염성 합병증의 예방

급성 췌장염에 있어서 감염성 합병증의 발생은 사망률에 큰 영향을 미치며, 균혈증(bacteremia)은 사망률의 독립적 위험인자로서 감염성 괴사의 위험성을 증가시킨다.³⁴ 따라서 예방적 항생제 투여에 대한 많은 무작위 연구들이 시행되었지

만, 선정 기준, 투여 항생제의 종류 등이 상이하여 그 효과에 대해서는 아직까지 일관된 결론에 이르지 못하고 있다. 비교적 최근 발표된 2편의 메타분석은 예방적 항생제의 사용을 추천하지 않고 있다.^{35,36} 7개의 무작위 대조 연구의 404명을 대상으로 한 Cochrane 메타분석에서 imipenem의 췌장 감염 예방을 제외한 다른 효과는 관찰되지 않았다.³⁵ 14개 연구의 841명을 대상으로 한 또 다른 메타분석에서도 사망률이나 감염성 합병증의 예방 효과는 관찰되지 않았다.³⁶ 예방적 항생제를 투여할 경우 진균^{37,38}이나 *Clostridium difficile*³⁹ 감염의 위험성이 증가할 가능성도 제기되고 있다.

급성 췌장염이 아닌 일반적인 중환자실 환자에 있어서 선택적소화관살균(selective decontamination of digestive tract)은 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ Luiten 등⁴¹은 급성 췌장염에도 이러한 원리를 적용하여 중증의 환자에서 norfloxacin, colistin, amphotericin 등을 투여하여 선택적소화관살균을 시행한 경우에 감염성 합병증과 사망률을 줄일 수 있었다고 보고하였다. 하지만 선택적 살균과 함께 소화관 통합성을 유지하기 위하여 EN을 함께 시행한 Sawa 등⁴²의 연구에서는 효과가 확인되지 않았다. 선택적소화관살균법은 항생제에 대한 내성의 발생을 조장할 수 있고, 그람 양성균이나 진균에 의한 감염의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 주의하여야 한다.

4개의 무작위 대조 연구의 428명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 프로바이오틱스 예방(probiotics prophylaxis)은 감염성 합병증과 사망률을 감소시키지 못하는 것으로 나타났다.⁴³ 특히 중증이 예측되는 환자를 대상으로 네덜란드에서 대규모로 진행되었던 PROPATRIA (PRObiotic ProphylAxis in paTients with pRedIcted severe Acute pancreatitis) trial에서는 오히려 장관 허혈 및 사망률을 증가시키는 것으로 보고되어, 급성 췌장염 환자에서 프로바이오틱스는 추천되지 않는다.⁴⁴

한편 췌장 이외 기관의 감염성 합병증도 급성 췌장염 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다. 네덜란드에서 731명의 처음 진단된 급성 췌장염 환자를 대상으로 시행된 연구에서 약 25%가 입원기간 중 균혈증이나 폐렴을 경험하는 것으로 나타났는데, 감염성 췌장괴사의 경우 특징적으로 발병 4주 이후에 발생하는 반면 이러한 감염증은 대부분 2주 이내에 나타났다.³⁴ 미국에서 시행되었던 또 다른 연구에서는 급성 췌장염 환자에서 병원 내 감염이 발생할 경우 질환의 중증도를 보정하더라도 사망의 위험성이 2배가량 증가하는 것으로 조사되었다.⁴⁵ 따라서 일반적으로 예방적 항생제의 투여는 추천되지 않더라도 췌장 이외의 장기에서 발생하는 감염증에 대하여 철저히 감시하고 필요한 경우에는 적극적으로 치료하여야 한다.

5. 감염성 췌장괴사의 치료

전통적으로 감염성 췌장괴사는 일단 진단되면 응급 수술을 통해 제거해야 한다고 여겨져 왔다. 하지만 많은 수의 환자가 SIRS나 다장기 부전에 이환되어 전신 마취에 적합하지 않은 상태이고, 실제로 수술을 시행하더라도 감염된 조직과 그렇지 않은 조직을 명확하게 구별하여 절제하는 것이 쉽지 않으며, 감염되지 않은 조직에 오히려 감염이 유발되는 등의 문제점이 지속적으로 제기되었다. 이에 수술은 가급적 발병 4주 이후로 미루는 대신 내과적 치료 및 중재적 시술을 적극적으로 시행하는 데 관한 많은 연구가 진행되었다.⁴⁶⁻⁴⁹ 2013년 발표된 8개 연구 324명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 64%의 환자가 보존적 치료로 회복되었는데, 사망률은 12%로 낮았으며, 수술적 치료는 26%에서만 필요하였던 것으로 나타났다.⁵⁰ 최근 네덜란드에서 다기관으로 시행되었던 PANTER (PANcreatitis, Necrosectomy versus a minimally invasive sTEp up appRoach) trial에서는 감염성 췌장괴사의 치료에 있어 단계적 접근(step-up approach)과 개복 괴사조직 절제술을 무작위적으로 비교하였다.⁵¹ 단계적 접근군에 있어서는 항생제 투여와 함께 경피적 배액관을 삽입하여 관류 세척하며 필요한 경우에는 구경을 증가시켰는데, 72시간 내에 상태가 호전되지 않는 경우에는 후복막강으로 접근하여 최소침습조직제거술(minimally invasive debridement)이 시행되었다. 단계적 접근군에서 35%는 경피적 배액술만으로 치료되었으며, 수술군에 비하여 중증의 합병증이나 사망률이 29% 낮게 나타났다. 감염성 췌장괴사에서 이러한 단계적 접근 전략은 여러 치료 지침에서도 우선적으로 추천되고 있으며,^{48,15} 현재 네덜란드에서 내시경적 단계적 접근과 수술적 단계적 접근을 비교하는 TENSION (Transluminal ENdoscopic Step-up approach versus minimally Invasive surgical step-up approach in patients with Infected pancreatic Necrosis) trial도 진행 중이다(ISRCTN09186711).⁵²

내시경적 괴사조직 절제술은 일종의 자연개구내시경수술(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)로서, 최소 침습적임과 동시에 전신 마취 없이 시행할 수 있는 장점이 있다. 네덜란드에서 시행되었던 PENGUIN (Pancreatitis ENdoscopic transGastric versUs primary necrosectomy in patients with Infected pancreatic Necrosis) trial에서는 감염성 구역성 괴사(walled-off necrosis, WON) 환자에 대한 괴사조직 제거술에 있어서 내시경과 수술을 비교하였다.⁵³ 이 연구에서 내시경 치료는 interleukin (IL)-6 등 염증 표지자의 혈중 농도, 다장기 부전의 발생, 복강내 출혈, 누공의 형성, 사망률 등을 60%가량 감소시키는 것으로 나타났다. 이러한 내시경적 배액술은 경피적 배액술과 비교하였을 때에도 췌장

루를 형성할 가능성이 낮은 장점이 있으나, 일차적 배액 방법에 대해서는 더 많은 연구가 필요한 상황이다.

한편 외과적 영역에서도 기존의 개복 수술을 대신하여 비디오후복막강괴사조직절제술(video-assisted retroperitoneal debridement)이나 최소접근후복막강췌장괴사조직절제술(minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy)과 같은 최소 침습 수술이 발전하고 있다.⁵⁴⁻⁵⁷ 이러한 여러 가지 치료 방법은 실제 환자의 치료에 있어서는 서로 경쟁적이지 않으며, 각 기관의 경험 및 숙련도에 따라 상호보완적으로 적용되어야 한다.

6. 복부구획증후군

복부구획증후군은 원인 질환 자체 또는 과도한 수액 투여에 의한 부종에 의해 복강내 압력 상승(intra-abdominal hypertension)이 발생하고, 이에 따라 심장의 전부하 감소 및 후부하 증가가 유발되어 심박출량이 떨어지며, 주요 장기의 혈액 공급에 장애가 발생하는 경우를 말한다. 여러 가지 내외과적 질환에 의하여 유발될 수 있는데, 일단 발생하면 중환자실 입원 환자의 사망률이 급격히 높아지는 것으로 알려져 있다. Chen 등⁵⁸은 74명의 중증의 급성 췌장염 환자 중 44명(59.5%)에서 도뇨관으로 측정된 복강내 압력이 12 mmHg 이상으로 상승하였다고 보고하였으며, De Waele와 Leppäniemi⁵⁹도 44명 중 21명(78%)에서 복강내 압력이 15 mmHg 이상으로 상승하였다고 하였다. Bezmarevic 등⁶⁰은 복강내 압력 상승이 혈청 procalcitonin 농도와 상관 관계가 있으며, 중증도 예측인자로 사용될 수 있다고 하였다.

일반적인 경우에 일단 복강내 압력 상승 또는 복부구획증후군으로 진단되면 즉시 비위관을 삽입하고 하제와 근육이완제 등을 투여하여 압력을 낮추어야 하며, 반응이 없을 경우 수술까지 고려하여야 한다. 현재 세르비아에서 급성 췌장염 환자에서 복부구획증후군이 발생한 경우에 있어서 개복 감압술과 배액관 삽입을 비교하는 DECOMPRESS (Decompressive laparotomy with tEmporary abdominal Closure versus percutaneOus puncture with placement of abdoMinal catheter in Patients with abdominal compaRtmEnt Syndrome during acute pancreatitiS) trial이 진행 중이다(NCT00793715).⁶¹

7. 급성 담석성 췌장염에서 ERCP의 역할

담석에 의한 담췌공동관(biliopancreatic duct)의 폐쇄는 췌장염을 유발하며, 폐쇄 기간이 길어질 경우 질병의 경과를 악화시킬 수 있음은 여러 동물실험 및 임상 연구에서 잘 알려져 있다.⁶²⁻⁶⁵ 따라서 담석을 제거하거나 담관을 감압할 수 있는 내시경적역행성담췌관조영술(ERCP)은 급성 담석성 췌장

염의 치료에 있어서 매우 중요한 역할을 차지한다. 하지만 췌장염을 유발하는 담석은 대개 크기가 작아 저절로 빠져나가기 쉬운 반면 ERCP는 시술 관련 합병증의 빈도가 낮지 않은 침습적 시술이므로 실제 시행 여부는 신중히 결정되어야 한다.

일단 담관염이 동반된 경우가 발병 24-72시간 내에 시행하는 응급 ERCP의 적응증에 해당한다는 데에서는 이견이 없는 것으로 보인다.^{66,67} 하지만 급성 담석성 췌장염 환자에서 담관염 동반 여부의 구체적 진단 기준에 있어서는 논의의 여지가 있다. 연구에 따라서 Charcot 삼징후⁶⁸나 전문가 의견⁶⁹ 등이 적용되었으며, 아예 언급이 없는 경우도 있다.^{65,70} 최근 개정된 Tokyo 가이드라인(TG-13)에서는 전신적 염증 반응이 있고 간기능 이상이 동반된 경우를 담관염의 의심 진단(suspected diagnosis)으로 정의하고 있는데,⁶⁷ 이러한 기준이 적용된다면 실제로 불필요한 ERCP가 너무 많이 시행될 우려가 있다. 현재 네덜란드에서는 중증이 예측되지만 담관염이 동반되지 않은 환자들을 대상으로 하는 다기관 무작위 연구 APEC (Acute biliary Pancreatitis: early Endoscopic retrograde cholangiography plus sphincterotomy versus Conservative treatment) trial이 진행 중이다(ISRCTN97372133).⁷¹ 마찬가지로 여러 연구에서 담관 폐쇄가 지속되는 경우(persistent biliary obstruction)도 응급 ERCP의 적응증으로 제시되고 있는데,⁷²⁻⁷⁵ 이에 대해서도 재고가 필요하다. 흔히 생화학적 검사에서 담즙정체(cholestasis)가 있거나 영상의학적 검사에서 담석이 보이는 경우가 그 기준으로 사용되고 있지만 급성 담석성 췌장염의 초기에는 이러한 검사의 정확도에 있어서 제한이 있으므로 주의해서 해석하여야 한다.^{76,77}

중증의 급성 담석성 췌장염 환자에서 응급 ERCP가 도움이 되지 않는다는 것은 여러 지침에서 공통적으로 제시되고 있지만,^{72,73,75} 중증의 질환에 있어서는 의견의 통일이 이루어지지 않고 있다. 영국 가이드라인에서는 중증의 급성 담석성 췌장염이 예상되는 경우에는 응급 ERCP의 시행을 추천하고 있지만,⁷⁵ 미국소화기학회(American Gastroenterological Association) 및 이탈리아 가이드라인에서는 논란의 여지가 있다고 하였으며,^{73,74} IAP/APA 가이드라인에서는 적응증에 해당하지 않는다고 기술하고 있다.¹⁵ 이는 근거가 되는 연구들에 있어서 참여 기준, 중증도 예측 시스템, ERCP 시행 시점 및 시술자의 숙련도 등이 상이한 데 기인한다고 보인다. 가장 최근의 Cochrane 메타분석에서는 급성 담석성 췌장염 환자에 있어서 예상되는 중증도와 관계 없이 일률적인 조기(early routine) ERCP가 사망률이나 국소 및 전신적 합병증의 감소에 있어 효과가 없다고 하였다.⁶⁶

8. 혈액여과 및 복막투석

중증의 급성 췌장염에 있어서는 췌장 및 주위 조직에서 국

소적으로 유래한 각종 사이토카인(cytokine) 등의 염증 매개 물질이 체순환으로 흡수되어 전신적인 다장기 부전을 유발하므로 혈액여과(hemofiltration) 및 복막투석 등을 통해 이러한 염증 매개 물질을 효과적으로 제거한다면 염증의 진행을 차단할 수 있을 것으로 여겨진다. 중국을 중심으로 이러한 연구가 진행되었는데, 비록 크지 않은 규모였지만 혈액여과 단독 또는 복막투석 병합 치료를 통해 혈중 사이토카인 농도, 장기 부전 및 감염성 괴사의 발생, 사망률 등을 낮출 수 있는 것으로 보고되었다.⁷⁸⁻⁸⁰ 하지만 혈액학적으로 불안정한 환자에 있어서 혈액여과 자체가 효과적으로 시행되지 않았던 비율이나 시술 관련 합병증 등에 대한 세부 정보가 부족하여 향후 추가적인 검증이 필요하다.

9. 약물 치료

1) 단백분해효소 억제제

비정상적으로 활성화된 소화효소에 의한 자가 소화의 진행을 막고 혈액응고인자를 억제하여 미세순환을 회복시키기 위하여 aprotinin, gabexate, ulinastatin 등의 다양한 단백분해효소 억제제(protease inhibitor) 치료가 시도되어 왔다. 하지만 치료 성적은 기대에 미치지 못하였는데, 이는 단백분해효소 억제제가 효과를 발휘하기 위해서는 질병 경과의 극초기에 투여되어야 하지만 현장에서는 환자가 내원하여 투약되기까지 상당한 시간이 지체되고, 실제로 투여된 이후에도 미세순환의 장애로 인하여 충분한 췌장내 농도에 도달하지 못하기 때문으로 이해되고 있다.^{81,82} 이러한 문제점을 타개하기 위하여 일본을 중심으로 단백분해효소 억제제의 지속적 국소적 동맥내 주입(continuous regional intra-arterial infusion, CRAI)이 시도되고 있는데, 여러 소규모 연구에서 복통의 강도, 혈중 C-반응단백 및 IL-6/IL-10의 비율, SIRS 및 감염성 췌장괴사의 발생, 입원기간, 사망률 등을 감소시키는 것으로 보고되었다.⁸³⁻⁸⁶ 또한 Takeda 등⁸³은 증상 발생 48시간 이내에 항생제 투여와 함께 CRAI를 시작한 경우에 감염성 췌장괴사 및 사망률을 감소시킨다고 하였다. 하지만 전국적으로 1,000명 이상의 환자가 등록되었던 경향분석 연구(propensity score analysis)에서는 긍정적 효과 없이 입원기간 및 비용의 증가가 나타났다.⁸⁷ 또한 현실적으로 췌장을 공급한 혈류가 감소되어 있는 상황에서 도관의 적절한 삽입은 기술적으로 용이하지 않아, 약 1/5의 환자에서는 실패하는 것으로 보고되었다.⁸⁶

2) 항산화제

산화스트레스(oxidative stress)가 급성 췌장염의 발병 이전에 중요한 역할을 한다는 사실은 여러 동물실험을 통해 잘 알려져 있다.⁸² 이에 셀레늄(selenium), 비타민 C, N-acetyl cysteine, 알파토코페롤(α -tocopherol), 베타카로틴(β -carotene), 카르니틴(carnitine), caffeic acid phenethyl ester 등

각종 항산화제의 단독 혹은 복합 투여가 시도되었으나, 일부 지표에 있어서의 긍정적 영향이 관찰되었을 뿐 전반적인 예후 향상에 미치는 효과는 입증되지 않았다.⁸⁸⁻⁹⁰ 단, 글루타민은 예외적인데, 여러 가지 항산화제를 시험하였던 11개의 무작위 대조 연구를 대상으로 한 최근의 메타분석은 글루타민만이 뚜렷한 합병증과 사망률 개선 효과를 나타내었다고 언급하였다.⁹¹ 글루타민을 시험하였던 12개의 무작위 대조 연구의 505명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서도 글루타민의 정맥 투여는 입원 기간을 단축시키지는 못하였지만 사망률과 감염성 합병증의 발생을 감소시키는 것으로 나타났다.⁹² 하지만 장관 투여의 경우에는 이러한 효과가 관찰되지 않았는데, 이는 글루타민이 장관 및 간에서 분해되어 정맥 투여한 경우보다 혈중 농도가 낮기 때문으로 보인다.⁹³

3) 췌장분비억제제

각종 위장관 호르몬이나 펩티드의 작용을 억제하는 소마토스타틴(somatostatin)과 합성 유도체인 옥트레오타이드(octreotide) 치료가 시도되었지만 2개의 메타분석에서 뚜렷한 효과는 입증되지 않았다.^{94,95} 하지만 최근 중국에서 236명의 중증 질환이 예측되는 환자와 136명의 중증 급성 췌장염을 대상으로 시행된 무작위 대조 연구에서 고용량(3일간 50 μ g/hr+4일간 25 μ g/hr) 옥트레오타이드 투여군은 저용량(7일간 25 μ g/hr)군 또는 대조군에 비하여 중증으로의 진행을 억제하거나 부분적으로 중증 질환을 완화시키는 것으로 나타났다.⁹⁶ 이러한 고용량 투여의 효과는 다른 연구에서도 관찰되었는데, Wang 등⁹⁷은 306명의 환자를 대상으로 대조군, 소마토스타틴(10일간 250 μ g/hr) 단독 투여군, 소마토스타틴 및 단삼(丹蔘, *Salvia miltiorrhiza*) 병용 투여군으로 나누어 시행된 무작위 대조 연구에서 소마토스타틴이 투여된 환자는 tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, IL-10, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II 점수, 패혈증 및 다장기 부전의 발생, 사망률 등이 유의하게 낮았다고 보고하였다. 또한 Yang 등⁹⁸은 161명의 비만한 경증의 급성 췌장염 환자를 대상으로 한 연구에서 3일간 50 μ g/hr의 옥트레오타이드 투여는 TNF- α 및 IL-6의 혈중 농도를 낮추고 중증으로의 진행을 예방하였다고 하였다. 하지만 Wang 등⁹⁷과 Yang 등⁹⁸의 연구의 경우 중증 질환의 정의가 모호하고 대상 환자군이 균질하지 않아 소마토스타틴이나 옥트레오타이드 치료의 확실한 근거로 제시되기에는 부족할 것으로 보인다.⁸²

4) 기타 약물

이외에도 비스테로이드성 소염진통제(NSAID),⁹⁹ platelet activation factor (PAF) 억제제,¹⁰⁰ activated protein C¹⁰¹ 등도 시도되었으나 뚜렷한 효과는 입증되지 않았다. 최근에 pentoxifylline을 투여하여 다장기 부전의 발생에 있어 가장 중요한 사이토카인 중 하나인 TNF- α 를 억제하여 중증의 급

성 췌장염 환자의 중환자실 및 전체 재원일수를 감소시킬 수 있었다는 파일럿 연구 결과가 발표되어 향후 대규모 연구에 대한 추시가 필요하다.¹⁰²

결 론

통증 조절, 수액 요법, 영양공급 등 보존적 치료가 급성 췌장염 치료의 기본이다. 특히 높은 사망률을 보이는 중증의 경우에는 초기 사망을 막기 위한 다장기 부전에 대한 집중적 치료와 함께 후기 사망을 예방하기 위하여 감염 등 합병증의 발생 여부를 집중적으로 관찰하고 필요한 경우에는 적절한 조치를 취하여야 한다. 담석성 급성 췌장염의 경우에는 ERCP를 통해 환자의 상태를 극적으로 회복시킬 수 있는데, 적응증 등 구체적 사항에 대해서는 추가적 논의가 필요하다. 병태생리학에 기반한 여러 가지 시도가 있었지만 아직까지 효과가 입증된 약물 치료는 없으므로 향후 지속적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Meng W, Yuan J, Zhang C, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201-206.
- Johnson CD, Bessellink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ* 2014;349:g4859.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116:248-273.
- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2130-2134.
- Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011;40:547-550.
- Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705-709.
- Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009;9:770-776.
- Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070-1076.
- de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843-1850.
- Zhang W, Kim D, Philip E, et al; Gluco VIP study. A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study. *Clin Drug Investig* 2013;33:263-274.
- Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1639-1644.
- Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013;257:182-188.
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-717.
- Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med* 2011;171:669-676.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2):e1-e15.
- Phillips CR, Vincore K, Hagg DS, et al. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. *Crit Care* 2009;13:R30.
- Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2044-2052.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
- Wang MD, Ji Y, Xu J, Jiang DH, Luo L, Huang SW. Early goal-directed fluid therapy with fresh frozen plasma reduces severe acute pancreatitis mortality in the intensive care unit. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1987-1988.
- Gardiner KR, Kirk SJ, Rowlands BJ. Novel substrates to maintain gut integrity. *Nutr Res Rev* 1995;8:43-66.
- Versleijen MW, Oyen WJ, Roelofs HM, et al. Immune function and leukocyte sequestration under the influence of parenteral lipid emulsions in healthy humans: a placebo-controlled crossover study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:539-547.
- Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002837.
- Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013;19:917-922.
- Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasogastric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-1993.
- Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-159.
- Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute

- pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439.
27. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431-434.
 28. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:1243-1252.
 29. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14-20.
 30. Li J, Xue GJ, Liu YL, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:88-91.
 31. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:946-951.
 32. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery: a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007;26:758-763.
 33. Francisco M, Valentín F, Cubiella J, et al. Factors associated with intolerance after refeeding in mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:1325-1330.
 34. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267-273.
 35. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD002941.
 36. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:261-270.
 37. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:743-747.
 38. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002;26:372-376.
 39. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1272-1281.
 40. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
 41. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
 42. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, et al. Treatment outcome of selective digestive decontamination and enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:503-508.
 43. Sun S, Yang K, He X, Tian J, Ma B, Jiang L. Probiotics in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:171-177.
 44. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-659.
 45. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;135:816-820.
 46. Lee JK, Kwak KK, Park JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 2007;34:399-404.
 47. Donald G, Donahue T, Reber HA, Hines OJ. The evolving management of infected pancreatic necrosis. *Am Surg* 2012;78:1151-1155.
 48. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, et al; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;41:1176-1194.
 49. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005;54:426-436.
 50. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:333-340.
 51. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.
 52. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol* 2013;13:161.
 53. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1053-1061.
 54. Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010;251:787-793.
 55. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000;232:175-180.
 56. Horvath K, Freeny P, Escallon J, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg* 2010;145:817-825.
 57. van Santvoort HC, Besselink MG, Horvath KD, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2007;9:156-159.

58. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008;14:3541-3548.
59. De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg* 2009;33:1128-1133.
60. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2012;12:337-343.
61. Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomized, controlled study. *BMC Surg* 2010;10:22.
62. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, Dawra R, Nishino H, Steer ML. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993;105:157-164.
63. Senninger N, Moody FG, Coelho JC, Van Buren DH. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery* 1986;99:688-693.
64. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980;88:118-125.
65. Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33-40.
66. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779.
67. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:24-34.
68. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;245:10-17.
69. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979-983.
70. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W; The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237-242.
71. ISRCTN Registry; ISRCTN97372133. [Internet]. London: BioMed Central; 2012 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN97372133>
72. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
73. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:257-285.
74. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF; Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatol* 2010;10:523-535.
75. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-iii9.
76. van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:8-13.
77. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Early management of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:727-743.
78. Guo J, Huang W, Yang XN, et al. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:250-254.
79. Yang C, Guanghua F, Wei Z, et al. Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:16-19.
80. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:4815-4821.
81. Seta T, Noguchi Y, Shikata S, Nakayama T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:102.
82. Bi Y, Atwal T, Vege SS. Drug therapy for acute pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13:354-368.
83. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996;171:394-398.
84. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004;28:369-373.
85. Ino Y, Arita Y, Akashi T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:6382-6387.
86. Płaścik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* 2010;39:863-867.
87. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care* 2013;17:R214.
88. Du WD, Yuan ZR, Sun J, et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:2565-2569.

89. Lindner D, Lindner J, Baumann G, Dawczynski H, Bauch K. Investigation of antioxidant therapy with sodium selenite in acute pancreatitis. A prospective randomized blind trial. *Med Klin (Munich)* 2004;99:708-712.
90. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007;56:1439-1444.
91. Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2015;15:203-208.
92. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013;13:468-474.
93. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386:85-96.
94. Xu W, Zhou YF, Xia SH. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1504-1508.
95. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237-245.
96. Wang R, Yang F, Wu H, et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Peptides* 2013;40:57-64.
97. Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and *Salvia miltiorrhiza* on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013;346:371-376.
98. Yang F, Wu H, Li Y, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with octreotide in obese patients: a prospective multi-center randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:1206-1212.
99. Ebbelhøj N, Friis J, Svendsen LB, Bülow S, Madsen P. Indomethacin treatment of acute pancreatitis: a controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:798-800.
100. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:62-69.
101. Kyhälä L, Mentula P, Kylänpää L, et al. Activated protein C does not alleviate the course of systemic inflammation in the APCAP trial. *Int J Inflam* 2012;2012:712739.
102. Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT. Pentoxifylline treatment in severe acute pancreatitis: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Gastroenterology* 2015;149:318-320.