

RESEARCH UPDATE

급성 담석성 췌장염에서 내시경역행담췌관조영술 조기 시행은 효과적인 치료 방법인가?

조재희

관동대학교 의과대학 내과학교실, 명지병원 소화기내과

Is an Early Routine Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Strategy Beneficial for Acute Gallstone Pancreatitis?

Jae Hee Cho

Division of Gastroenterology, Myongji Hospital, Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

Article: Early Routine Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Strategy versus Early Conservative Management Strategy in Acute Gallstone Pancreatitis (Cochrane Database Syst Rev 2012;May 16;5:CD009779)

요약: 급성 담석성 췌장염에서 내시경역행담췌관조영술(ERCP)의 적절한 시기와 유용성에 대한 연구는 현재까지 상반된 결과가 보고되고 있다. 이에 Tse 등¹은 급성 담석성 췌장염에서 조기 ERCP의 유용성을 평가하고자 하였으며, 2012년까지 Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE와 LILACS database를 검색하여 급성 담석성 췌장염의 조기 ERCP 치료 방법과 보존적 단독 치료(추후 ERCP 시행 여부와 상관없음)를 비교한 무작위 대조군 연구를 메타 분석하였다. 상기 내용에 관한 7개의 무작위 대조군 연구에는 총 757명의 환자가 포함되었다. 사망률은 통계적으로 유의한 연구간 heterogeneity가 있었으나 그 외 다른 종속 변수에 대한 분석에서는 차이가 없었다. 급성 담석성 췌장염의 비선택적(unselected) 환자 분석에서 조기 ERCP 치료 방법과 보존적 치료간의 사망률(RR 0.74, 95% CI 0.18 to 3.03), Atlanta 분류상의 국소/전신 합병증 발생률(RR 0.86, 95% CI 0.52 to 1.43; and RR 0.59, 95% CI 0.31 to 1.11, respectively), 연구자 각각의 분류 방법을 통한 국소/전신 합병증 발생률(RR 0.80, 95% CI

0.51 to 1.26; and RR 0.76, 95% CI 0.53 to 1.09, respectively)은 통계적 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 담관염을 동반한 환자의 비교 분석에서는 조기 ERCP 치료방법에서 사망률의 유의한 감소(RR 0.20, 95% CI 0.06 to 0.68), Atlanta 분류상의 국소/전신 합병증의 유의한 감소(RR 0.45, 95% CI 0.20 to 0.99; and RR 0.37, 95% CI 0.18 to 0.78, respectively), 각 연구 분류법 상의 국소/전신 합병증의 유의한 감소(RR 0.50, 95% CI 0.29 to 0.87; and RR 0.41, 95% CI 0.21 to 0.82, respectively)가 확인되었다. 또한 담관 폐색을 동반한 급성 담석성 췌장염의 경우, 조기 ERCP 치료방법은 각 연구 분류법 상의 국소 합병증의 유의한 감소(RR 0.54, 95% CI 0.32 to 0.91)가 확인되었으나, Atlanta 분류상의 국소/전신 합병증 감소(RR 0.53, 95% CI 0.26 to 1.07; and RR 0.56, 95% CI 0.30 to 1.02, respectively) 및 각 연구 분류법에서의 전신 합병증 감소(RR 0.59, 95% CI 0.35 to 1.01)는 의미있는 통계적 차이가 관찰되지 않았다. 전체적인 대상 환자에 대한 조기 ERCP 치료법과 관련된 합병증의 빈도는

© 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.

교신저자: 조재희, 412-270, 경기도 고양시 덕양구 화정동 697-24, 관동대학교 의과대학 내과학교실, 명지병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Hee Cho, Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Division of Gastroenterology, Myongji Hospital, 697-24 Hwajung-dong, Deuokyang-gu, Goyang 412-270, Korea. Tel: +82-31-810-5431, Fax: +82-31-810-7002, E-mail: jhcho9328@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적게 관찰되었다. 결론으로, 급성 담석성 췌장염에서 조기 ERCP 치료 방법은 보존적 치료 방법과 비교하여 사망률과 국소/전신성 합병증의 발생에 차이를 보이지 않으나, 담관염 또는 담관 폐쇄가 동반된 급성 담석성 췌장염의 경우는 조기 ERCP 치료 방법을 이용하여 사망률 및 합병증의 감소를 기대할 수 있다.

해설: 급성 췌장염의 가장 흔한 원인은 담석증으로, 약 35-60%의 경우가 담석성 췌장염이다. 일반적으로 급성 췌장염의 대부분은 보존적 치료로 자연적으로 회복되나, 약 25%의 경우에는 중증 급성 췌장염으로 발병하고 국소 및 전신 합병증이 발생할 수 있다.²⁻⁵ 급성 췌장염은 비교적 양호한 경과를 보이는 것이 대부분이지만 때에 따라서는 중증으로 진행되는 경우가 있으며, 중증 괴사성 췌장염의 경우는 20-30%의 사망률이 보고되고 있다.¹ 일반적으로 급성 담석성 췌장염은 담석에 의한 유두부(ampulla) 폐쇄가 췌관 및 담관의 배액 장애를 일으키고, 이러한 장애가 담즙 및 십이지장 내용물의 췌관내 역류, 췌관압의 상승을 유발시켜 발병하는 것으로 추정된다. 그렇기 때문에 췌장염의 일반적인 치료 요법(수액 요법, 산소 공급, 전해질 및 대사성 이상 교정, 통증 조절, 영양 공급 등)과 병행하여 원인 제거를 위한 총담관결석(common bile duct stone) 제거가 필요하다. 그러나 많은 경우에서 일시적인 담석의 유두부 배액 장애가 췌장염을 일으키고, 이후 담석의 자발성 배출이 일어나기 때문에 추가적인 ERCP 치료가 불필요한 경우가 있다. 급성 담석성 췌장염 진단 당시 ERCP를 언제, 어떻게 시행할지 결정하는 것은 임상적으로 매우 중요한 문제이지만, 실제 잔존 담석의 가능성을 정확하게 예측하는 것이 어렵기 때문에, ERCP 조기 치료법의 유용성에 대한 상반된 견해가 존재한다. 이러한 이유로 상기 연구는 급성 담석성 췌장염에서 입원 후 72시간 내에 ERCP를 시행하여 담석을 제거하는 조기 ERCP 치료 방법의 유용성을 메타 분석을 통하여 검증하고자 하였다.

담석에 의한 담관 폐쇄가 급성 췌장염의 원인이라면, 췌장염의 중증 진행을 막기 위한 방법으로 총담관결석의 제거는 필수적일 수 있다. Rünzi 등⁶의 동물 실험에서는 총담관의 폐쇄 기간이 길수록 중증 급성췌장염의 발생 가능성이 증가함을 보고하였으며, Acosta 등⁷은 중증 급성 췌장염의 중요 원인인자로 유두부 폐쇄 시간을 제시하여, 내시경 또는 수술적 총담관결석 제거술을 통한 담즙 및 췌장액의 즉각적인 배액을 주장하였다. 그러나 이에 대한 반론도 있으며, 조기 ERCP 시술을 시행할 당시 이미 총담관결석이 자연적으로 배출된 상태가 흔하고, ERCP 시술 자체가 췌장염의 예후를 호전시킬 수 있는지 불분명하며, 급성 췌장염 초기에는 십이지장 벽 및 유두부 부종, 환자의 심한 통증 등의 여러 기술적 제한 사항이 존재하기 때문에 조기 ERCP 치료법이 큰 도움이 되지 않는다

는 의견도 존재한다. 불필요한 ERCP를 줄이기 위한 방법으로 담관의 확장 정도와 AST/ALT, GGT, ALP 등을 이용하여 잔류 총담관결석의 예측을 시도하는 방법이 사용되어 왔으나, 정확도가 낮은 방법이기 때문에 최근에는 내시경초음파, MRCP 등의 정확한 비침습적 영상 검사 방법을 이용해 잔존 담석을 직접 확인하고 선택적 ERCP 시술 여부를 결정하는 경우도 있다.⁸

상기 연구는 기존의 메타 분석 결과 등과 달리 대상 연구 각각의 편견 위험(risk of bias)을 계산하고 가중치를 두어 급성 담석성 췌장염 치료에 대한 7개의 무작위 대조군 연구⁹⁻¹⁴를 분석, 조기 ERCP 치료법과 조기 보존적 치료군 간에 사망률 및 국소/전신성 합병증의 메타 분석을 진행하였고, intention-to-treat (ITT) 분석을 사용하였다. 또한 사망률 외에도 Atlanta 분류와 각 저자들이 제시하는 국소 및 전신 합병증 각각을 종속 변수로 하여, 기존의 연구 결과와 비교하여 보다 객관적인 자료를 제시하였다. Tse 등¹은 급성 담석성 췌장염에서 조기 ERCP 치료방법이 조기 보존적 치료 방법과 비교하여 사망률, 국소/전신성 합병증 발생에 유의한 차이가 없음을 확인하였으며, 특징적인 담관염 또는 담관 폐쇄가 동반된 급성 담석성 췌장염의 경우 조기 ERCP 치료방법이 보다 효과적인 치료 방법임을 제시하였다. 다양한 외국의 급성 담석성 췌장염의 치료지침¹⁵⁻¹⁸에서도 유사한 결론을 제시하는데, 조기 ERCP 치료법은 경증 급성 담석성 췌장염에서는 도움이 되지 않으며, 담관염 또는 담관 폐쇄가 동반된 급성 담석성 췌장염의 경우 필요하다는 공통된 제안 사항이 있다. 그러나 담관염 또는 담관 폐쇄가 동반되지 않은 중증 급성 췌장염의 경우는 ERCP 유용성에 대한 다양한 치료지침이 제시되고 있다. American College of Gastroenterology의 경우는 24시간 이내의 ERCP 시술을, 영국 치료지침의 경우 72시간 내의 ERCP 시술을 추천한다.^{15,19} 반면 미국소화기학회(American Gastroenterology Association)의 경우는 불충분한 증거로 인해 중증 급성 담석성 췌장염에서 조기 ERCP에 대한 구체적인 지침을 제시하지 않는다.¹⁶ 본 메타 분석에서도 담관염 및 담관 폐쇄가 동반되지 않은 중증 급성 담석성 췌장염의 조기 ERCP 치료법은 유용성이 확인되지 못하였기 때문에, 추가적인 연구를 통하여 기존 치료 지침의 개정이 필요할 것이다.

상기 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 메타 분석임에도 각각의 무작위 대조군연구 자체가 적은 규모이기 때문에 전체 대상 환자수가 적은 편이며, 특히 subgroup 분석의 경우 각 연구의 제한된 자료만 이용할 수 있어 대상 환자수가 더욱 적은 문제점이 있다. 둘째, 실제 임상에서 췌장염에 동반된 담관염 및 담관 확장은 췌장염 단독의 경우와 감별 진단이 어렵고, 메타 분석의 대상 연구 각각에 있어서도

담관염에 대한 공통된 진단 기준이 사용되지 않아 분류 오류 (misclassification)의 가능성이 있다. 셋째, 조기 ERCP 시술은 입원 후 24시간 또는 72시간 등의 다양한 기간 내에 시행되었으나, 대상 연구 간의 시간 변수에 대한 고려가 불충분하였다는 문제점이 있다. 넷째, 실제 급성 췌장염 초기 ERCP 시술은 환자의 통증도 심하고, 기술적으로 어려움이 있으나, 상기 연구에서는 ERCP와 연관된 합병증으로 적은 수의 ERCP 후 출혈만 보고하였기 때문에 실제 임상에서는 추가적인 합병증 발생의 우려가 있다. 이번 연구 결과에서 또 다른 흥미로운 내용은 동양인을 대상으로 진행된 4개의 연구를 메타 분석할 경우 조기 ERCP 치료법이 조기 보존적 치료법과 비교해 급성 담석성 췌장염의 사망률이 감소하였다는 점이다. 비록 이들 연구는 선택 치우침(selection bias)이 있어 메타 분석의 결과를 일반화하여 적용할 수 없으나, 동양인은 총담관결석의 발생기전이 다르고 췌장염에 대한 감수성도 인종적 특성에 따라 차이가 있기 때문에 추가적인 연구를 통해 동양인에서 조기 ERCP 치료법의 가치를 확인해 볼 필요가 있을 것이다.

급성 췌장염은 다양한 원인으로 발생하는 비교적 흔한 소화기질환이며, 대부분은 경증 췌장염으로 보존적 치료만으로도 호전되나, 일부의 경우 중증 췌장염으로 사망까지 초래할 수 있는 다양한 경과를 보이는 질병이다. 외국의 경우 이에 대한 다양한 진단 및 치료지침이 있으나 국내는 정립된 지침이 없는 실정으로, 다양한 기존 국내 연구 결과 및 추후 진행되는 급성 췌장염에 대한 다양한 연구를 토대로 급성 췌장염 진단 및 치료지침의 제정이 필요하다.

REFERENCES

1. 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.
2. Kim CD. Pancreatitis—etiology and pathogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:321-332.
3. Kim YT. Medical management of acute pancreatitis and complications. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:339-344.
4. Lee HS. Diagnosis and predicting severity in acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:333-338.
5. Ryu JK. Evaluation of severity in acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:205-211.
6. 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.
7. Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, Chinellato AV, Pellegrini CA. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1997;184:499-505.
8. Cho JH, Jeon TJ, Choi JS, et al. EUS finding of geographic hypoechoic area is an early predictor for severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:495-501.
9. Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010;39:398-402.
10. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228-232.
11. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237-242.
12. 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.
13. 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;245:10-7.
14. Zhou MQ, Li NP, Lu RD. Duodenoscopy in treatment of acute gallstone pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:608-610.
15. 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.
16. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-2021.
17. Kimura Y, Arata S, Takada T, et al. Gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:60-69.
18. 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. *Pancreatology* 2010;10:523-535.
19. 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.