

RESEARCH UPDATE

급성췌장염의 치료를 위한 초기 수액주입속도의 결정

문성훈

한림대학교성심병원 내과

Fluid Resuscitation in Early Phase of Acute Pancreatitis

Sung-Hoon Moon

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Article: Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis (N Engl J Med 2022;387:989-1000)

요약: 급성 췌장염 환자의 약 35%에서 중등도(moderate) 또는 중증(severe)의 중증도(severity)를 가지게 되는데 이 경우 예후가 불량할 수 있다. 급성 췌장염의 동물모델에 의하면 췌장의 국소적인 저관류(hypoperfusion)는 췌장실질의 괴사를 유발할 수 있는데, 이러한 저관류는 수액 주입에 의해 호전될 수 있다. 또한, 초기의 관찰연구에 따르면 전신의 혈량저하(hypovolemia)를 보여주는 혈액농축(hemoconcentration)은 췌장의 괴사와 연관이 있었다. 그래서 이러한 혈량저하를 치료하기 위하여 췌장염 발병 후 처음 24시간 동안의 수액요법의 중요성이 강조되어 왔다. 여러가지 후속 연구들에서 초기의 적극적인 수액 공급으로 생존율이 증가한 연구들이 있지만, 사망률이 증가한 연구들도 공존하여, 초기의 적극적인 수액요법이 예후에 미치는 영향에 대하여 상반된 결과를 보여주었다.

본 연구는 다양한 중증도를 가지는 급성 췌장염 환자에서 목표 지향적(goal-directed)으로 시행된 매우 적극적인(aggressive) 수액요법과 중등도(moderate) 수액요법의 안전성과 효과를 비교하고자 하였다.¹ 18개 센터에서 급성 췌장염을 보이는 환자는 젯산 링거액(lactated Ringer's solution)에 의한 매우 적극적 또는 중등도 수액치료를 목표 지향적으로 받도록 무작위로

1:1 배정되었다. 매우 적극적인 수액요법은 체중 1 kg 당 20 mL의 볼루스(bolus) 투여에 이어 시간당 3 mL/kg의 수액주입으로 구성되었다. 중등도 수액요법은 (1) 혈량저하(hypovolemia) 환자에서는 10 mL/kg의 볼루스 투여 후 시간당 1.5 mL/kg의 수액 주입, 그리고 (2) 혈량저하가 없는 환자에서는 볼루스 투여 없이 시간당 1.5 mL/kg의 수액 주입이 계속되었다. 이후 양군 환자는 3시간 뒤 체액 과잉(fluid overload) 평가를 위한 신체검사가 시행되었고, 이후 12, 24, 48시간 및 72시간 뒤에 신체검사와 혈액검사가 시행되었다. 이러한 평가시점에서 목표 지향적으로 수액 투여량이 환자의 상태(hypovolemia, normovolemia, or fluid overload)에 따라 조정되었다. 체액 과잉이 있는 경우 환자의 상태에 따라서 수액량을 줄이거나 멈추도록 하였다. 경구 식이는 복통의 정도에 따라서 발병 12시간에 시작하도록 하였다. 경구 식사가 8시간 이상 가능한 경우 수액요법의 중단이 가능하도록 하였다.

일차 결과(primary outcome)는 입원 중 중등도 또는 중증 췌장염(개정된 아틀란타 분류)의 발병이었다. 이차 결과(secondary outcome)는 무작위 배정 이후 입원 중 장기부전(organ failure)과 국소합병증(local complications)의 발생, 입원기간, 중환자실 치료, 중환자실 입원기간, 영양공급, 침습적

© 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 © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문성훈, 14068, 안양시 동안구 관평로 170번길 22, 한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 내과

Correspondence to: Sung-Hoon Moon, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Anyang 14068, Korea. Tel: +82-31-380-3710, Fax: +82-31-386-2269, E-mail: endomoon@hallym.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7879-3114>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

치료, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), 지속적인 SIRS, C반응 단백수치, 사망, 지속적인 장기부전, 감염 과사성 췌장염의 발생 등이었다. 주요 안전성 결과(main safety outcome)는 체액 과잉(fluid overload)이었다. 체액과잉은 증상, 신체징후, 혈량과다의 영상소견 중 2개 이상이 존재하는 경우로 정의되었다. 계획된 샘플 크기는 744명이었으며, 248명의 환자를 등록한 후 초기 중간 분석이 계획되었다.

총 249명의 환자가 중간 분석에 포함되었다. 중등도 또는 중증의 췌장염 발생률에 유의미한 차이가 없었으나, 안전성 결과에 그룹 간의 차이가 있었기 때문에 연구가 중단되었다. 중등도 또는 중증의 췌장염 발생률은 매우 적극적인 수액요법군에서 22.1%, 중등도 수액요법군에서 17.3%였다(조정 상대 위험 [adjusted relative risk], 1.30; 95% 신뢰구간[confidence interval, CI], 0.78-2.18; $p=0.32$). 체액과잉은 매우 적극적인 수액요법군 환자의 20.5%와 중등도 수액요법을 받은 환자의 6.3%에서 체액 과잉이 발생했다(조정 상대 위험, 2.85; 95% CI, 1.36-5.94, $p=0.004$). 입원 기간의 중간값은 매우 적극적인 수액요법군에서 6일(사분위 범위, 4-8일), 중등도 수액요법군에서는 5일(사분위 범위, 3-7일)이었다.

결론적으로 급성 췌장염 환자들의 무작위 배정 시험에서 초기 매우 적극적인 수액요법은 중등도 수액요법과 비교할 때 임상 결과의 개선 없이 체액 과잉의 발생률을 높였다.

해설: 급성췌장염 환자가 응급실로 내원하였을 때 첫 24시간은 골든타임이라고 불릴만큼 중요한데 이 시기에는 중증도 예측이 필요하고 적절한 수액 치료가 환자의 예후에 큰 영향을 미치기 때문이다.² 또한, 췌장염이 담석에 의해 발생하였고 담관염이 심해진다면 내시경 역행성 담췌관조영술이 필요하다.

2022년 대한췌장담도학회에서 발표한 개정된 급성췌장염 임상진료지침에 따르면 초기 수액 공급은 목표 지향적 치료(goal-directed therapy)를 권장한다.³ 그 지표로는 평균 동맥압이 65 mmHg 이상과 소변량이 0.5 mg/kg/h 이상에 도달하면 급속 수액 주입을 중단하고 수액 주입 속도를 줄여야 한다. 이 임상진료지침은 초기 수액 주입 속도로 시간당 120-500 mL를 권장하는데 그 범위가 너무 넓어서 임상 의사가 환자를 치료할 때 초기 수액 주입 속도의 결정에 도움이 별로 되지 않는다. 실제 임상에서 적극적인 수액요법을 시행하였을 때 초기 수액 주입이 과도하여 체액 과잉에 의한 폐울혈(pulmonary congestion)이 발생하는 경우를 종종 보게 된다. 다른 국제 가이드라인에서도 목표 지향적 치료를 권장하지만, 권장 초기 수액 주입 속도를 기술하지 않거나 가이드라인에 따라서 시간당 ≥ 3 mL/kg 또는 5-10 mL/kg과 같이 범위가 매우 넓어서 실제 임상에서는 임상 의사의 경험에 따라서 치료가 이루어졌다.⁴

또한, 이전 연구들에서도 급속하고 과도한 수액 공급(10-15 mL/kg/h 또는 48시간 내에 헤마토크리트 35% 미만까지 감소)은 감염률, 복부구획증후군(abdominal compartment syndrome), 기계적 환기의 필요성 및 사망률을 유의하게 증가시켰다.³

초기 수액의 종류에 대해서는 아직까지 급성췌장염에서 무작위 대조시험은 부족한 편이지만 대부분 국가 또는 국제적인 임상진료지침에서 초기 수액의 종류로 젖산 링거액을 포함한 결정질 용액(crystalloid solution)의 사용을 권장하고 있다.^{3,4}

본 연구는 급성췌장염 환자를 무작위 배정하여 목표 지향적인 매우 적극적인 수액요법과 중등도 수액요법의 효과와 안전성을 비교하였는데 매우 시기적절 하고 중요한 연구로 판단된다. 매우 적극적인 수액요법은 체중 1 kg 당 20 mL의 볼루스 투여에 이어 시간당 3 mL/kg의 수액주입으로 구성되었다. 중등도 수액요법은 (1) 혈량저하가 있는 환자에서는 10 mL/kg의 볼루스 투여 후 시간당 1.5 mL/kg의 수액 주입, 그리고 (2) 혈량저하가 없는 환자에서는 볼루스 투여 없이 시간당 1.5 mL/kg의 수액 주입이 계속되었다. 중등도 수액요법은 대부분의 임상진료지침보다는 약간 적게 결정되었지만, 실제 임상에서는 환자의 상태에 따라서 많이 사용되는 용량이다.

두 종류의 수액요법의 효과를 비교하였을 때 중등증 또는 중증 췌장염의 발생, 과사성 췌장염 및 국소 합병증의 발생, 지속적인 SIRS, 침습적 치료, persistent organ failure 및 사망까지 차이가 없었다. 그렇지만 안전성 결과에서는 매우 적극적인 수액요법을 시행한 환자군에서 fluid overload, pulmonary rales가 많이 발생하여 안전성에 문제가 있음을 보여주었다. 그러므로 매우 적극적인 수액요법은 중환자에서 더 나쁜 치료결과와 관련이 있을 수 있다. 췌장염은 복강 내압의 증가와 관련이 있으며 과도한 정맥 내 수액으로 인해 악화될 수 있을 것이다.¹

본 연구의 첫 번째 제한점은 윤리적 의사결정 때문에 중간 분석 단계에서 종료되어서 결과의 효능을 평가하는 통계적 파워가 약하다는 것이다. 다른 제한점은 공개 라벨 연구여서 바이어스가 존재할 수 있다는 것이다. 급성 췌장염 환자는 체액 과부하 또는 저혈량증을 순차적으로 평가해서 수액 속도를 조절해야 하므로 수액 요법에 대한 이중 맹검 시험은 어려운 경우가 많다.

정리하면, 본 연구는 급성췌장염의 초기에 중등도 수액 요법(1.5 mL/kg/h)의 효과와 안전성을 보여주었다. 이는 대부분의 급성췌장염 가이드라인에서 추천하는 매우 적극적인 수액요법이 실제로는 체액 과부하의 위험만 높이고 중증도를 낮추지는 못했다는 결과이다. 이 연구 결과는 우리들의 실제 임상에서 빨리 적용되어야 한다고 판단된다. 본 연구결과를 통해서 급성췌장염의 초기치료로 혈량저하가 있는 환자에서는

10 mL/kg의 볼루스 투여 후 1.5 mL/kg/h의 수액으로 치료하고, 혈량저하가 없는 환자에서는 볼루스 투여없이 1.5 mL/kg/h의 수액으로 치료하는 것을 추천한다.

REFERENCES

1. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al.; ERICA Consortium. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2022;387:989-1000.
2. Fisher JM, Gardner TB. The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1146-1150.
3. Kim EJ, Lee JM, Lee TH. Revised clinical practice guideline of Korean Pancreatobiliary Association for Acute Pancreatitis: initial treatment, nutritional support, convalescent treatment. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2022;27:22-31.
4. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review. *JAMA* 2021;325:382-390.