

ORIGINAL ARTICLE

Nafamostat나 Gabexate는 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염을 예방할 수 있는가?

권용환, 김지연, 이상직, 장세영, 박현우, 양해민, 정민규, 전성우, 조창민, 탁원영, 권영오, 김성국
경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

Could Nafamostat or Gabexate Prevent the Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis?

Yong Hwan Kwon, Ji Yeon Kim, Sang Jik Lee, Se Young Jang, Hyun Woo Park, Hae Min Yang, Min Kyu Jung, Seong Woo Jeon, Chang Min Cho, Won Young Tak, Young Oh Kweon and Sung Kook Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: ERCP is the most common procedure for the diagnosis and treatment of bile duct and pancreatic disease, but Post-ERCP pancreatitis makes poor outcome in some cases. The protease inhibitors, nafamostat and gabexate, have been used to prevent pancreatitis related to ERCP, but there is some debate. We tried to evaluate the efficacy of gabexate and nafamostat for the prevention of post-ERCP pancreatitis.

Methods: Two hundred forty two patients (73 patients in the gabexate group, 88 patients in the nafamostat group and 81 patients in the placebo group) were included in the study after selective exclusion. The incidence of pancreatitis after ERCP was compared among groups.

Results: The incidence of pancreatitis were 6.8% in the gabexate group, 5.7% in the nafamostat group and 6.2% in the placebo group ($p=0.954$).

Conclusions: There was no meaningful difference among the gabexate, nafamostat and placebo group. (Korean J Gastroenterol 2012;59:232-238)

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Gabexate; Nafamostat

서론

내시경 역행성 담췌관 조영술(ERCP)은 담도 및 췌장의 질환의 진단 및 치료에 있어 중요한 시술이다. 전향적 연구결과에 따르면 내시경 역행성 담췌관 조영술 시행 후 발생하는 췌장염은 유병률 및 사망률에 중요한 관련성이 있다.¹⁻³ 비록 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염은 대부분 양호한 예후를 보이나, 10%는 심각한 췌장염으로 진행하여 장기 입원은 물론 생명을 위협하는 결과까지 초래하기도 한다.³

이에 내시경 역행성 담췌관 조영술 시행 후 췌장염의 발생 및 중증도를 줄이기 위해 많은 내시경 시술자들은 보다 덜 침습적인 내시경적 시술 기법의 연구해 왔고, 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염을 줄이기 위한 예방적 약물요법 (somatostatin, octreotide, diclofenac, indomethacin 및 gabexate mesylate 등)들도 광범위하게 연구되어 왔다.⁴⁻⁷ 비록 췌장염에 관한 병리 기전은 명확하지 않은 상태이나, 현재 알려진 기전으로는 근위 췌담도 또는 췌장 괄약근의 손상, 췌장 괄약근 절제술 및 열에 의한 손상 등으로 인한 췌장 괄약근

Received May 12, 2011. Revised August 30, 2011. Accepted September 27, 2011.

© 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: 정민규, 700-021, 대구시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Min Kyu Jung, Department of Gastroenterology, Kyungpook National University Hospital, 50 Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-021, Korea. Tel: +82-53-420-5515, Fax: +82-53-426-8773, E-mail: minky1973@Kornet.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 부종과, 팔락근의 고혈압을 동반한 환자에서 췌장 팔락근의 지속적인 연축에 의해 췌장액의 장내 분비가 막히는 기계적 폐색, 그리고 조영제 투여 및 기타 시술 중 발생하는 췌도내 정수압의 증가와 시술에 의한 감염 등이 췌장염을 유발한다고 알려져 있다. 동물 실험에서 췌장 외 효소 분비들이 급성 췌장염과 관련이 있다는 것은 증명된 바 있다.⁸ 단백분해효소의 세포 내 활성도는 자체 소화, 선방 분비의 저하 및 국소 염증반응 등을 일으킨다.⁹ 급성 췌장염의 치료에 현재 사용되고 있는 nafamostat mesilate와 gabexate mesilate는 단백분해효소 억제제로 선방 세포 내에서 트립시노겐이 트립신으로 활성화되는 것을 막을 뿐만 아니라, 차후 염증 단계를 억제하는 것으로 알려져 있다. 이 중 gabexate는 트립신, kallikrein과 plasmin, thrombin, phospholipase A2와 C1 esterase에 영향을 준다. 일본에서 행해진 동물 및 인체 실험에서 내시경 역행성 담췌관 조영술 전 예방적 gabexate의 투여는 췌장염 및 고아밀라제증의 예방에 있어 유용하다는 보고가 있었으나¹⁰ 아직은 논란의 여지가 있기 때문에 널리 사용되고 있지는 않다.¹¹ Nafamostat는 트립신, C1r과 C1s, 보체 활성화, thrombin, 섬유소용해효소(plasmin), kalikrein 등을 억제하는 것으로 알려진 분자량 539D의 단백분해효소제인데,¹² 그 역가가 다른 단백분해효소 억제제인 gabexate mesilate의 10-100배에 이르는 것으로 알려져 있다.¹³ 하지만 급성 췌장염의 예방에 있어서는 성공적인 동물 실험의 결과에도 불구하고 현재까지 임상 실험에서 뚜렷한 치료 효과는 입증되지 못하였다.¹⁴⁻¹⁶ 이번 연구는 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염에 있어 nafamostat군과 gabexate군, 그리고 대조군에서 비교한 예방적 약물요법의 예방효과와 그 외 환자의 특성 및 내시경 역행성 담췌관 조영술의 시술기법과 관련된 위험인자에 관하여 단순 맹검법과 무작위대조군을 이용한 전향적 연구를 통해 알아보았다.

대상 및 방법

1. 환자군

2009년 7월부터 2010년 2월까지 내시경 역행성 담췌관 조영술을 시행한 환자 274명을 대상으로 하였으며, 18세 미만의 환자 및 내원 당시 혈중 아밀라제 농도나 리파제 농도가 정상 상한치 이상으로 증가되어 있는 환자, 내원 당시 급성 및 만성 췌장염을 진단받은 환자, 과거 내시경 유두 팔락근 절개술(endoscopic biliary sphincterotomy)을 시행받은 경우, 심한 전신질환이 동반된 경우, nafamostat 또는 gabexate 투약에 금기가 되는 경우는 제외하였다. 이 결과 총 242명의 환자가 연구에 포함되었으며, 남자가 137명(56.6%), 여자가 105명(43.4%)이었다. 대상환자들의 평균 연령은 66.14 ± 12.9 세(22-89세)였으며 단순 맹검 및 무작위 배정에 따라 gabexate군 73명, nafamostat군 88명, 대조군 81명이었다(Fig. 1). 설문조사 및 의무기록 등을 통하여 췌담도 조영술 후 급성 췌장염, 장출혈 및 기타 합병증(담도염, 복막염) 등의 빈도를 조사하였다.

2. 방법

실험 약물 투여에 있어 gabexate 및 nafamostat는 경북대학교병원 임상시험 연구 위원회의 승인을 받았으며, 환자 혹은 환자의 보호자(의식 저하, 고령 등으로 인해 설명이 어렵거나 불가능한 경우)에게 약물학적 예방 요법의 효능성 및 각 약물의 부작용 등을 설명한 후 동의서 작성을 시행하였다. 이번 연구에서 gabexate, nafamostat 및 대조군은 단순 맹검과 무작위 배정으로 진행하였다. Gabexate (Foy, Dong-A Pharm., Seoul, Korea) 600 mg 또는 nafamostat (Futhan, SK Life Science, Seoul, Korea) 50 mg을 5% 포도당 용액에 섞어 내시경 역행성 담췌관 조영술 시술 30분 전부터 정맥 내 지속 투여하였으며, 시술 후에도 12시간 동안 약물 투입을 유지하였다. 대조군에게는 5% 포도당 용액을 동일 시간 동안 투여하였다. 내시경 역행성 담췌관 조영술 시술 전 치료로

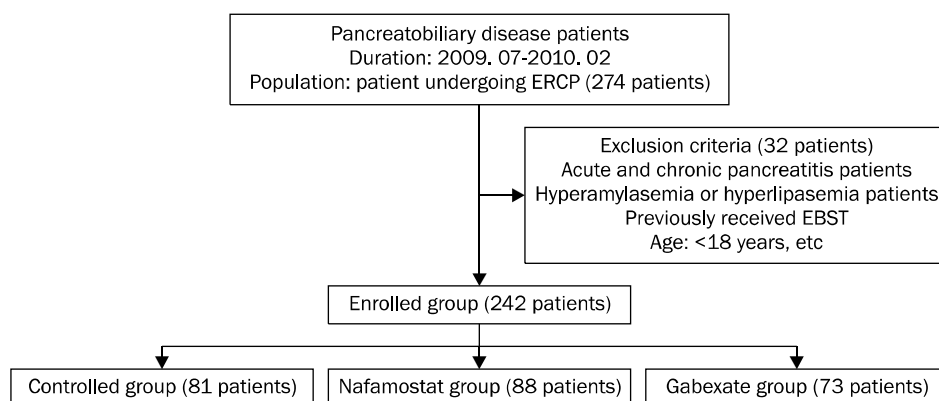


Fig. 1. The flow chart of patients in the gabexate, nafamostat and placebo group. EBST, endoscopic biliary sphincterotomy.

midazolam (Dormicum, Roshe, Seoul, Korea)과 pethidine (Pethidine, Mmpfarm, Seoul, Korea)을 정맥 주사하였으며 시술 중 조영제로는 ioxitalamate (Telebrix, Guerbet, Seoul, Korea)를 사용하였다. 담관 삽관(bile duct cannulation)과 췌관 삽관(pancreatic duct cannulation)의 정의는 삽관 후 조영제를 주입한 경우로 하였으며, 삽관의 어려움 정도는 구분을 하지 않았다. 이들에게서 성별, 나이, nafamostat와 gabexate 예방적 약물 투여 여부, 담관 삽관과 췌관 삽관 시행 여부, 유두 절제술(papillectomy) 및 누두 절제술의 시행 여부, 내시경 유두 괄약근 절개술과 내시경 췌관 괄약근 절개술(endoscopic pancreatic sphincterotomy) 시행 여부, 담석 제거술의 여부와 금속 및 플라스틱 스텐트 삽입 여부 등의 변수들이 내시경 역행성 담체관 조영술 후 급성 췌장염의 발생 여부에 영향을 미치는지에 대하여 전향적 연구를 시행하였다.

3. 정의

내시경 역행성 담체관 조영술 후 췌장염은 다음과 같은 합의된 기준에 의해 정의되었다.¹⁷ 내시경 역행성 담체관 조영술 후 24시간 내 새롭게 발생되거나 증가하는 양상으로 진통제가 요구될 정도의 복통을 동반하며, 시술 후 18시간 내 정상 아밀라제치의 적어도 3배 이상의 증가치를 보이고 하룻밤 이상의 입원 기간이 필요한 경우로 정의하였다. 췌장염의 구분에 있어서는 2-3일 간의 입원이 필요한 경우는 경증, 4-10일의 입원이 필요한 경우는 중등증, 그리고 10일 이상의 입원 기간 및 출혈성 췌장염, 췌장 괴사 및 췌장 가성낭종 등의 발생으로 수술 및 다른 시술이 필요한 경우를 중증으로 분류하였다. 내시경 역행성 담체관 조영술 후 췌장염의 진단을 위해 시술 2시간 전과 시술 후 4시간, 12시간, 24시간 후 혈중 아밀라제와 리파제의 농도를 측정하였으며, 또한 췌장과 관계되는 복통은 문진 및 촉진과 진통제의 사용 여부를 확인하였다. 환자 중 혈중 아밀라제와 리파제의 농도가 3배 이상 증가되었으나 복통이 동반되지 않은 환자는 고아밀라제증으로 정의하였으며,¹⁰ 이는 시술 후 췌장염의 결과에서 제외하였다.

4. 통계학적 분석

자료의 통계 분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 각 군에 대한 통계는 ANOVA 통계법을 사용하였으며, 연속 변수에 대해서는 독립 표본 t 검증을, 범주형 변수는 카이 제곱 검증을 시행하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

내시경 역행성 담체관 조영술을 시행한 적응증은 총담관 담석이 101예(41.7%), 담석 외의 원인(종양, 양성 폐색)에 의한 폐쇄성 황달이 62예(25.6%), 담석이나 종양에 의한 급성 담도염이 45예(18.6%), 복부 통증이 15예(6.2%), 기타가 19예(7.9%)였다(Table 1). 각 군의 질병 분포에 있어 gabexate군에서는 췌장암 7명, 바터 팽대부암 3명, 관내유두상 점액성 종양 4명, 담석증 2명, 담낭암 1명, 총담관 담석 36명, 담즙찌꺼기 6명, 담관암 4명, 팽대부 주위 게실 3명, 췌장 가성낭종 1명, 그리고 특이 질병이 없는 경우가 6명이었다. Nafamostat군에서는 췌장암 5명, 담낭암 2명, 담관암 13명, 총담관 담석 33명, 담즙찌꺼기 9명, 팽대부 주위 게실 5명, 총수담관-십이지장누 1명, 유두종 3명, 바터 팽대부암 3명, 담석증 1명, 관내유두상 점액성 종양 1명 외 특이 질병이 발견되지 않은 환자가 6명이었다. 대조군에서는 췌장암 6명, 담관암 11명, 총담관 담석 32명, 담즙찌꺼기 12명, 관내유두상 점액성 종양 2명, 유두종 4명, 팽대부 주위 게실 4명과 그 외 특이 질병 없는 경우는 10명이었다. 내시경 역행성 담체관 조영술 후 췌장염의 발생 유무를 단변량 분석을 시행하였을 때 평균 연령 및 성별에서 세 군은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Nafamostat와 gabexate 등의 예방적 약물요법을 시행한 군과 대조군에 있어서도 내시경 역행성 담체관 조영술 시행 후 췌장염 발생에서는 의미가 없었으며(Table 2), 시술 방법에 있어서는 췌유두 괄약근 절개술을 시행한 51명의 환자 중 10명의 환자에서 췌장염이 발생하였는데, 이는 내시경 역행성 담체관 조영술 후 췌장염 발생의 의미 있는 위험인자로 확인되었다($p=0.017$). 내시경 역행성 담체관 조영술 시행 후 합병증에 있어서 출혈은 총 10명(4.1%)으로, 경증 출혈 6명(2.4%) 및 중증 출혈 3명(1.7%)이었다. 각 군의 내시경 역행성 담체관 조영술 후 출혈의 연관성은 차이가 없었다. 췌장염은 총 15명(6%)에서 발병하였는데, gabexate군에서 내시경 역행성

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Variables	Patients (n=242)
Gender (M : F)	137 (56.6) : 195 (43.4)
Age (yr)	66.14±12.9
Indication of ERCP	
CBD stone	101 (41.7)
Obstructive Jaundice	62 (25.6)
Acute cholangitis	45 (18.6)
Abdominal pain	15 (6.2)
Others	19 (7.9)
Post-ERCP pancreatitis	15 (6.2)

Values are presented as n (%) or mean±SD.
M, male; F, female; CBD, common bile duct.

Table 2. Baseline Characteristics of Patients according to Groups

Variables		Groups			p-value
		Gabexate (n=73)	Nafamostat (n=88)	Placebo (n=81)	
Age		67.6±11.8	66.6±12.8	64.4±13.8	0.268
Gender	Male	35 (48.0)	39 (44.3)	31 (38.3)	0.735
	Female	38 (52.0)	49 (55.7)	50 (61.7)	
Cannulation	Bile duct	68 (93.2)	83 (94.3)	68 (84.0)	0.135
	Pancreatic duct	26 (35.6)	32 (36.4)	39 (48.1)	
Papillectomy		0 (0)	4 (4.5)	2 (2.5)	0.182
Infundibulotomy		5 (6.8)	8 (9.1)	7 (8.6)	0.866
EBST		44 (60.3)	57 (64.8)	50 (61.7)	0.832
EPST		9 (12.3)	17 (19.3)	25 (30.7)	0.017
Stone extraction		28 (38.4)	30 (34.1)	30 (37.0)	0.845
Metal stenting		5 (6.8)	9 (10.2)	3 (3.7)	0.252
Plastic stenting		7 (9.6)	6 (6.8)	5 (6.2)	0.695

Values are presented as mean±SD or n (%).

EBST, endoscopic biliary sphincterotomy; EPST, endoscopic pancreatic sphincterotomy.

Table 3. Immediate Post-ERCP Complications

Variables		Groups			p-value
		Gabexate (n=73)	Nafamostat (n=88)	Placebo (n=81)	
Bleeding	Mild	1 (1.4)	3 (3.4)	2 (2.5)	0.66
	Moderate	0	0	0	
	Severe	0	2 (2.3)	1 (1.1)	
Pancreatitis	Mild	2 (2.7)	1 (1.1)	0	0.486
	Moderate	0	2 (2.3)	3 (3.7)	
	Severe	3 (4.1)	2 (2.3)	2 (2.5)	
Cholangitis		0	1 (1.1)	3 (3.7)	0.239
Peritonitis		0	0	1 (1.1)	

Values are presented as n (%).

Table 4. Univariate Analysis for Risk of Post-ERCP Pancreatitis

Variables		No	Pancreatitis	p-value
Age (yr)		65.9±12.9	70.3±11.2	0.193
Gender	Male	137 (56.6)	8 (5.8)	0.791
	Female	105 (43.4)	7 (6.7)	
Premedication	Gabexate	73 (30.2)	5 (6.8)	0.954
	Nafamostat	88 (36.4)	5 (5.7)	
	Placebo	81 (33.4)	5 (6.1)	
Cannulation	Bile duct	Yes	207 (94.5)	0.152
		No	20 (87.0)	
	Pancreatic duct	Yes	85 (87.6)	0.001
		No	142 (97.9)	
Papillectomy		6/6 (100.0)	0/6 (0.0)	0.678
Infundibulotomy	Yes	16 (80.0)	4 (20.0)	0.008
	No	211 (95.0)	11 (5.0)	
EBST		141 (93.4)	10 (6.4)	0.791
EPST	Yes	41 (80.4)	10 (19.6)	< 0.001
	No	186 (97.4)	5 (2.6)	
Stone extraction		86/88 (97.7)	2/88 (2.3)	0.056
Metal stenting		16/17 (94.1)	1/17 (5.9)	0.955
Plastic stenting		16/18 (88.9)	2/18 (11.1)	0.369

Values are presented as mean±SD or n (%).

EBST, endoscopic biliary sphincterotomy; EPST, endoscopic pancreatic sphincterotomy.

담췌관 조영술 후 췌장염은 총 5명(6.8%), nafamostat군에서 총 5명(5.7%), 대조군에서 총 5명(6.2%)이 발병하였으며, 시술 후 췌장염의 발생 및 그 중증도에 있어서도 각 군에 있어 연관성은 없었다. 그 외 합병증인 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 담도염 및 복막염에 있어서도 각 군에 있어 차이가 없었다(Table 3). 단변량 분석에 있어 시술 후 췌장염의 각 유발인자(나이, 성별, 담관 및 췌관 삽입, 누두부 절제술, 내시경 췌유두 괄약근 절개술, 내시경 췌관 괄약근 절개술, 담석 제거, 췌담도 금속관 및 플라스틱관의 삽입) 중에서 췌유두 괄약근 절개술($p < 0.001$; OR, 9.073; 95% CI, 2.944-27.962), 누두부 절제술($p = 0.008$; OR, 4.795; 95% CI, 1.371-16.774)과 췌도 삽관($p = 0.001$; OR, 6.682; 95% CI, 1.833-24.358) 등이 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염 발생에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

1968년 McCune 등¹⁸이 처음으로 내시경적 역행성 담췌관 조영술을 시행한 이래, 이 검사법은 담도와 췌장질환의 진단과 치료에 사용되고 있다. 그러나 십이지장 유두의 조작은 70%의 환자에서 췌장효소의 증가를 초래하고, 때때로 치명적인 급성 췌장염을 일으킨다.¹⁹⁻²¹ 이러한 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 예방을 위해 약물학적 예방요법의 효과성에 관한 연구가 행해졌으나 그 결과는 여전히 논란이 있다. ERCP 후 1-40%의 췌장염이 보고되고 있다고 하나, 전향적 연구의 결과에 따르면 5% 이상 보고되는 상태이다. 환자에 있어 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 유발 인자로는 젊은 환자일 때, Oddi 괄약근에 이상이 있을 때, 과거 췌장염 병력이 있을 때, 정상 빌리루빈 수치일 때 및 여자 환자일 때 그 위험도가 증가된다고 알려져 있다. 다수의 위험인자를 가진 환자에 있어 췌장염의 발생위험을 증강시키기도 하며, 내시경 시술적 요소에서 풍선 확장술, 유두부 절제술 및 췌담도 내 약물 투여 등이 역시 시술 후 췌장염을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 시술적 요소에 있어 시술자의 경험이나 시술 후 췌장염의 발생에 있어 중요한 역할로 여겨진다.²² 최근 많은 내시경 시술자들이 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 발생하는 췌장염 예방을 위한 약물요법 및 시술방법들을 고안해왔으나 아직까지 그 연관성은 의문점으로 남아있다. 약물학적 예방요법은 췌장 내 효소의 양을 줄이거나 염증 반응을 활성화시키는 효소를 억제하는 것을 주된 목표로 하는 방법이다. Gabexate mesilate, nafamostat를 비롯하여, somatostatin, octreotide, steroids, allopurinol, nifedipine 및 최근 Interleukin-10 등에 관한 연구들이 이루어졌으나 아직 그 효용성에서는 의문스러운 상태이다. 가장 이상적인 약물학적 예

방요법은 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염이 발병할 위험이 높은 환자에서 효과가 증명되며, 약물 투여에 장시간이 소요되지 않고, 비용 대 효과 면에서 우수해야 할 것이다.

급성 췌장염은 3단계의 과정을 거쳐 중증 급성 췌장염으로 진행되는 것으로 알려지고 있다. 초기 췌장염에서 췌장의 선방세포의 손상과 트립신과 같은 단백분해효소의 비정상적인 활성화가 시작되는 시기로 cathepsin B가 췌장효소인 zymogen들의 활성화에 중요한 역할을 한다. 이 후 췌장의 염증성 반응 등으로 분비 또는 활성화된 chemo- 및 pro-inflammatory cytokines 등으로 인해 트립시노젠을 트립신으로 활성화하는 데 기여하게 된다. 이러한 과정으로 vasoactive peptide bradykinin이 분비되면서 췌장염의 염증 반응이 진행되는 데, 이 모든 과정은 매우 짧은 시간 내 이루어지며 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 발생 원인으로 생각되고 있다. 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염을 예방하기 위한 약물은 트립시노젠에서 트립신으로 활성화되는 과정을 막거나, 중증 췌장염으로 진행되는 단계를 막을 수 있어야 한다. 이에 약물학적 예방요법은 주로 췌장 내 효소의 양을 감소시키거나, 효소와 lysosomal hydrolase의 공동 과정을 방지하거나, 또는 효소와 연관된 염증 반응의 단계를 막는 데 중점을 두었다.²³ 몇몇 연구는 gabexate가 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 발병 빈도를 감소시킨다는 결과를 증명하였으나,^{1,10} 다른 연구에서는 약물 주입 후에도 췌장염 발생 빈도 감소에 효과가 있다는 것을 입증하지 못하였다.^{24,25} Nafamostat는 실험실 내 실험에서 gabexate보다 10-100배 이상의 효능을 보였으며,¹³ 쥐를 대상으로 한 동물 실험에서 궤사성 췌장염을 치료하는데 있어 보다 효과적인 것으로 알려져 있다.²⁶ Nafamostat는 중증 췌장염이나 내시경 시술 후 췌장염에 대해 예방적으로 사용되었으며, 이전까지 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 그러나 내시경적 췌담도 조영술 후 췌장염에 대한 예방적 효과에 대해서 gabexate에 비해 그 우수성을 나타내는 보고가 거의 없었다.²⁷ 이번 연구의 결과로 볼 때, gabexate나 nafamostat는 대조군에 비해 췌장염을 비롯한 합병증의 예방에 효과가 없었다. 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 급성 췌장염의 발생률은 여러 연구에서 다양하게 보고되고 있는데, 이번 연구에서는 gabexate군에서는 6.8%, nafamostat군에서는 5.7%, 대조군에서는 6.2%로 각 군에 있어 췌장염 발생률에 의미있는 차이가 없었으며, 다른 연구결과들에서 보고된 2-9%와 비슷한 결과를 보였다.^{20,21} 급성 췌장염의 치료로 단백분해효소 억제제를 사용한 경우에 있어서 그 치료성적은 각 연구마다 서로 다른 결과를 보이고 있는데, 이는 생체 내에서 단백분해효소 억제제의 반감기가 짧고 안정성이 감소할 뿐 아니라, 급성 염증 과정에 의한 미세 순환의 장애 및 혈관 투과성 저하로 인하여 단백분해효소 억제제가 췌

장 내에 유효한 치료농도에 도달하지 못하는 점, 급성 췌장염이 발생한 후 환자가 단백분해효소 억제제를 투여받을 때까지의 시간이 지연되거나 일단 췌장염이 발생하면 이에 관련된 cytokine cascade를 억제하기 어려운 점 등이 그 원인으로 생각된다.²⁸⁻³⁰ 시술과 관련된 위험인자로, 이전 연구에서³¹⁻³⁴ 알려진 췌유두 괄약근 절개술($p < 0.001$), 췌도 삽관($p = 0.001$), 누두부 절제술($p = 0.008$)이 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염의 발생 빈도의 증가에 있어 통계학적 유의성을 나타내었다. 이번 연구의 제한점은 내시경 역행성 담췌관 조영술 전 환자군의 선별에서 기존 질환의 중증도를 고려하지 못하였던 점과 고위험군을 구분하여 예방효과를 분석하지 않은 점, 시술 시 삽관의 난이도를 구분하지 않았다는 점, 그리고 환자수가 242명으로 연구대상이 적었다는 점 등을 들 수 있겠지만, 내시경 역행성 담췌관 조영술에서 예방적 약물 사용은 시술 후 췌장염의 발생에 있어 효과가 없음을 보여주었다. 결론적으로 내시경 역행성 담췌관 조영술 시행 전 대조군에 비해 gabexate를 투여한 군 및 nafamostat를 투여한 군에 있어 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염 및 출혈, 담도염 등을 포함한 합병증을 예방하는 데 있어 효과를 입증하지 못하였다.

요 약

목적: 내시경 역행성 담췌관 조영술(ERCP)은 담도 및 췌장 질환의 진단 및 치료에 있어 중요한 시술이나, 시술 후 발생하는 합병증 중 췌장염의 빈도를 줄이기 위해 약물학적 예방요법 및 시술 기법 등에 대한 많은 연구가 이루어져왔다. 예방적 약물요법에 있어 많은 약물들이 거론되지만 그 효과에 대해서는 아직 논쟁 중이며, 이번 연구에서는 많은 연구에서 효과가 있다고 알려진 gabexate, nafamostat를 택해 대조군을 통해 그 효과를 비교하였다.

대상 및 방법: 2009년 7월부터 2010년 2월까지 내시경 역행성 담췌관 조영술을 시행한 환자 242명을 대상으로, 단순 맹검법과 무작위 대조군으로 나누어 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염 발생 여부에 관해 분석하였다.

결과: 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염 발생 빈도는 gabexate군 6.8%, nafamostat군 5.7%, 대조군은 6.2%로, 각 군에 있어 췌장염의 발생빈도는 차이가 나지 않았다($p = 0.486$). 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 급성 췌장염의 발생빈도에 대해서 성별, 연령 등에서도 의미있는 차이점을 발견하지 못하였으나, 시술시 췌유두 괄약근 절개술, 췌관 삽관과 유두부 절제술은 췌담도 조영술 후 췌장염 발생 위험인자로 다시 한번 확인되었다.

결론: 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 급성 췌장염의 발생빈

도를 낮추기 위해 사용된 gabexate 및 nafamostat는 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다.

색인단어: 내시경 역행성 담췌관 조영술 후 췌장염; Gabexate; Nafamostat

REFERENCES

- Manes G, Ardizzone S, Lombardi G, Uomo G, Pieramico O, Porro GB. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesilate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007;65: 982-987.
- Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1126-1132.
- Zheng M, Chen Y, Yang X, Li J, Zhang Y, Zeng Q. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2007;7:6.
- Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003;124:1786-1791.
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraei M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007;102:978-983.
- Andriulli A, Caruso N, Quitadamo M, et al. Antisecretory vs. anti-proteasic drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study. *JOP* 2003;4:41-48.
- Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007;65:624-632.
- Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2002;3: 162-168.
- Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-864.
- Cavallini G, Tittobello A, Frulloni L, Masci E, Mariana A, Di Francesco V. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy-Italian Group. *N Engl J Med* 1996;335:919-923.
- Jeen YT, Chun HJ, Lee JW, et al. Effects of gabexate mesilate for the prevention of pancreatic damage related to ERCP. *Korean J Gastrointest Endosc* 2000;21:534-542.
- Fujii S, Hitomi Y. New synthetic inhibitors of C1r, C1 esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. *Biochim Biophys Acta* 1981;661:342-345.
- Iwaki M, Ino Y, Motoyoshi A, et al. Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate. V. Effects on the pancreatic en-

- zymes and experimental acute pancreatitis in rats. *Jpn J Pharmacol* 1986;41:155-162.
14. Singh VP, Chari ST. Protease inhibitors in acute pancreatitis: lessons from the bench and failed clinical trials. *Gastroenterology* 2005;128:2172-2174.
15. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1287-1293.
16. 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.
17. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37:383-393.
18. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-756.
19. Skude G, Wehlin L, Maruyama T, Ariyama J. Hyperamylasaemia after duodenoscopy and retrograde cholangiopancreatography. *Gut* 1976;17:127-132.
20. Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen MJ. Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1994;89:327-333.
21. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:87-114.
22. Freeman ML. Post-ERCP pancreatitis: patient and technique-related risk factors. *JOP* 2002;3:169-176.
23. Testoni PA. Preventing post-ERCP pancreatitis: where are we? *JOP* 2003;4:22-32.
24. Andriulli A, Clemente R, Solmi L, 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.
25. Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:713-718.
26. Keck T, Balcom JH, Antoniu BA, et al. Regional effects of nafamostat, a novel potent protease and complement inhibitor, on severe necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2001;130:175-181.
27. Chang JH, Lee IS, Kim HK, et al. Nafamostat for prophylaxis against post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis compared with gabexate. *Gut Liver* 2009;3:205-210.
28. Cortesi R, Ascenzi P, Colasanti M, et al. Cross-enzyme inhibition by gabexate mesylate: formulation and reactivity study. *J Pharm Sci* 1998;87:1335-1340.
29. Pitkäranta P, Kivisaari L, Nordling S, Nuutinen P, Schröder T. Vascular changes of pancreatic ducts and vessels in acute necrotizing, and in chronic pancreatitis in humans. *Int J Pancreatol* 1991;8:13-22.
30. Nuutinen P, Kivisaari L, Schröder T. Contrast-enhanced computed tomography and microangiography of the pancreas in acute human hemorrhagic/necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1988;3:53-60.
31. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
32. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-434.
33. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
34. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:652-656.