

ORIGINAL ARTICLE

급성 췌장염 환자에서 양성자펌프억제제의 효과 - 예비 연구

유정환, 권창일, 유광호, 윤해리, 김원희, 고광현, 홍성표, 박필원

CHA 의과학대학교 분당차병원 소화기센터

Effect of Proton Pump Inhibitor in Patients with Acute Pancreatitis - Pilot Study

Jeong Hwan Yoo, Chang-Il Kwon, Kwang-Ho Yoo, Harry Yoon, Won Hee Kim, Kwang Hyun Ko, Sung Pyo Hong and Pil Won Park
Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Background/Aims: Oxygen free radicals play an important role in acute pancreatitis. Pantoprazole as a proton pump inhibitor (PPI) has pancreatic anti-secretory effect and a pronounced inhibitory reactivity towards hydroxyl radicals. The objective of the study was to investigate the effect of pantoprazole on the course of acute pancreatitis.

Methods: We conducted a prospective randomized trial involving 40 patients with acute pancreatitis. Patients were divided into two groups. One group received PPI and the other group did not receive PPI. In the PPI group, patients received pantoprazole 40 mg intravenously twice a day for fasting time, and then 40 mg orally twice a day until discharge.

Results: There were no significant differences in baseline characteristics and laboratory markers between two groups. In the pantoprazole group, mean hospital stay was 7.4 days, time to start oral intake was 69.0 hours, and time to pain relief was 59.7 hours. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score was 3.15 at admission day and 2.35 at discharge. On the other hand, in the non-pantoprazole group, mean hospital stay was 7.6 days, time taken to start oral intake was 71.4 hours, and time taken to pain relief was 61.8 hours. APACHE II score was 4.4 at admission and 2.85 at discharge. However, there were no significant differences between two groups.

Conclusions: Treatment with pantoprazole did not have influence on the clinical course of acute pancreatitis. But, considering it was a pilot study, large scale prospective trials will be needed. (Korean J Gastroenterol 2012;60:362-367)

Key Words: Pancreatitis; Proton pump inhibitors; Oxidative stress

서론

급성 췌장염은 담석, 음주, 약물 등의 다양한 원인에 의해 췌장 포상세포의 손상이 발생하고 광범위한 췌장의 부종, 출혈, 괴사 등을 유발하는 췌장의 급성 염증 질환이다. 급성 췌장염의 발생에는 다양한 요인이 관여하고 있는데 첫 단계가 췌장 소화효소에 의한 자가소화(autodigestion)이다. 급성 췌장염의 초기변화는 포상세포에서 시작되며 췌장 소화효소인 trypsinogen이 부적절하게 trypsin으로 조기 활성화되고 trypsin은 다른 췌장 소화효소를 활성화시킨다. 이렇게 활성화

된 췌장효소의 분비로 자가소화가 일어나고 국소적인 염증 반응과 전신적인 합병증이 발생할 수 있다.^{1,2} 이런 이유로 췌장의 소화효소 분비를 직접적 또는 간접적으로 억제시키기 위한 다양한 치료가 시도되었지만 결과는 만족스럽지 못하였다. 또한 췌장에서 분비된 효소에 의한 자가소화를 방지하기 위한 단백분해효소 억제제를 이용한 치료에서도 급성 췌장염의 합병증이나 사망률에 유의한 영향을 주지 못하였다.¹ 아직까지는 급성 췌장염 자체를 치료하는 약물은 없는 상황이며 수액 치료와 통증 조절 등의 보존적 치료가 주로 이용되고 있다.

최근에는 활성산소(oxygen free radical)가 급성 췌장염의

Received September 6, 2012. Revised November 8, 2012. Accepted November 19, 2012.

© 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: 권창일, 463-712, 성남시 분당구 야탑로 59, CHA 의과학대학교 분당차병원 소화기센터

Correspondence to: Chang-Il Kwon, Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea.
Tel: +82-31-780-5220, Fax: +82-31-780-5219, E-mail: endoscopy@cha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

발생기전에 중요한 역할을 한다고 제안되고 있다. 활성산소는 우리 몸에서 끊임없이 생성되고 있고 대부분 항산화물질에 의해 제거되어 균형을 이루며 산화 환원 항상성(redox homeostasis)을 유지하고 있다. 그러나 활성산소가 과도하게 생성되거나 이에 대한 방어기전의 장애가 발생하면 산화적 스트레스(oxidative stress)가 일어나고 급성 췌장염을 포함한 다양한 질환의 발생에 관여하게 된다. 또한 산화적 스트레스는 급성 췌장염의 진행에도 영향을 주어 급성 췌장염의 중증도와도 관련이 있다고 보고되었다.^{3,6}

Pantoprazole은 양성자펌프억제제로서 강력한 위산 억제 효과로 위식도 역류질환이나 소화성 궤양 등의 위산 관련 질환 치료에 주로 사용되고 있는 약물이다. Pantoprazole은 주된 작용인 위산을 억제하는 효과 외에도 강력한 활성산소인 하이드록시라디칼(hydroxyl radicals)을 억제할 수 있다고 보고되었다.⁷ 급성 췌장염의 동물실험 연구에서도 pantoprazole을 투여한 후 활성산소를 억제하는 항산화효과 외에 급성 췌장염의 발생에 중요한 백혈구 활성화와 다양한 염증성 매개체의 분비를 감소시키는 항염증효과가 있음을 증명하였다.⁸ 이에 이번 연구는 급성 췌장염으로 진단된 환자들 중, 위식도 역류질환이 동반된 환자들을 대상으로 pantoprazole을 투여하였을 때 급성 췌장염의 경과에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 5월부터 2012년 1월까지 급성 췌장염으로 입원하여 치료받은 환자 중 위식도 역류질환이 동반된 40명을 대상으로 전향적 무작위 배정 연구를 진행하였다. 이 중 20명은 pantoprazole 투여군, 나머지 20명은 pantoprazole을 투여하지 않는 군으로 배정하였다. 현재 급성 췌장염을 치료하는데 양성자펌프억제제의 사용이 보험 급여로 인정되고 있지 않아 위식도 역류질환이 동반된 환자를 대상으로 하였고 pantoprazole을 투여하지 않은 군에서도 퇴원 시에는 양성자펌프억제제를 처방하였다. 만 20세 미만인 경우, 역류성 식도염을 진단받지 않았거나 심한 역류성 식도염이 있는 경우, 이전에 주요한 외과적 수술의 경험이 있는 경우, 심각한 심폐질환, 간질환, 신질환 등이 있는 경우, 임신이나 수유 중인 경우, 만성 췌장염의 급성 악화 등은 제외하였다.

2. 연구 방법

이 연구는 본원의 임상시험센터의 임상시험 승인 후 진행하였으며, 모든 대상 환자에게 동의서를 취득하여 진행하였다. 급성 췌장염은 전형적인 복통 증상, 혈청 아밀라아제와

리파아제의 상승, 그리고 급성 췌장염을 시사하는 복부 초음파나 복부 전산화단층촬영 등의 영상검사상에서 두 가지 이상을 만족하는 경우에 진단하였다. 1개 이상의 장기 부전이 있는 경우, 췌장염의 합병증이 발생한 경우, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II 점수가 8점 이상 또는 CT 중증도 지수가 5점 이상인 경우 중증 급성 췌장염으로 고려하였다. 위식도 역류질환은 2006년 발표된 몬트리올에서 정해진 분류에 의거해 '위 내용물의 역류로 인하여 일상생활에 의미있는 지장을 초래할 만한 증상이나 합병증이 발생한 상태'로 정의하고, 내시경 검사 상 미란성 병변이 진단된 미란성 식도염과, 식도 증상 증후군 및 식도 외 증후군으로 진단된 비미란성 식도염을 포함하였다.⁹

대상 환자는 양성자펌프억제제를 투여하는 집단과 투여하지 않는 집단으로 20명씩 무작위 배분하여 진행하였다. 무작위 배정은 블록 무작위 방법(block randomization)을 이용하였다. 블록 크기는 4로 하였고 A는 투여군, B는 미투여군으로 할당하여 AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB의 6가지 조합 중 무작위로 선택하여 진행하였다. 양성자펌프억제제는 pantoprazole을 사용하였으며 금식 시에는 100 mL의 생리식염수에 혼합하여 정맥 내로 하루 2회 투여하였고, 경구 섭취가 가능해지면 경구 약제로 변경하여 하루 2회 투여하였다. 1회 투여 용량은 40 mg이었다. 두 집단 모두 pantoprazole의 사용 이외에 급성 췌장염에 일반적으로 사용되는 치료는 동일하게 시행되었다.

환자의 성별, 나이, 과거병력, 췌장염의 발병원인, 체질량지수를 조사하였고 말초혈액검사(백혈구수, 헤모글로빈, 적혈구용적률) 및 생화학적 검사(아밀라아제, 리파아제, 혈중요소질소, 크레아티닌, 총빌리루빈, AST/ALT, ALP, LDH, GGT, 알부민, 칼슘, 적혈구 침강속도, C-반응단백)를 시행하였다. 중증도 평가를 위해 APACHE II 점수를 측정하였고 인터넷 상의 APACHE II 점수 계산기(<http://clincalc.com/IcuMortality/APACHEII.aspx>)를 이용하였다. APACHE II 점수는 입원 당시, 48시간 이후, 퇴원 시로 총 3번 측정하였다. 입원 당시 APACHE II 점수에서 48시간 이후 APACHE II 점수를 뺀 점수를 delta I APACHE II 점수라 하고 입원 당시 APACHE II 점수에서 퇴원 시 APACHE II 점수를 뺀 점수를 delta II APACHE II 점수로 정의하였다. 입원한 모든 환자에서 복부 전산화단층촬영을 시행하여 CT 중증도 지수를 구하였다.¹⁰ CT 중증도 지수는 Balthazar 등급과 췌장 괴사의 정도에 따른 점수를 합산하여 측정하였다(Table 1). 임상경과의 호전여부를 비교하기 위해 사망률, 입원기간, 복통의 호전 시간과 경구섭취까지 걸린 시간 및 아밀라아제와 리파아제의 수치가 절반으로 감소될 때까지 걸린 시간을 측정하였다. 복통은 visual analogue scale을 이용하여 측정하였고, 식사는 복통이

호전되고 환자가 공복감을 느끼는 경우 시작하였다. 아밀라아제와 리파아제는 정상화가 되지 않아도 호전이 분명한 경우 퇴원이 가능하기 때문에, 수치가 모두 정상화된 기간을 보는 것이 현실적으로 불가능하다는 판단 하에, 수치가 절반으로 감소한 기간으로 평가하였다. 환자는 식사를 시작한 후에도 복통 등의 증상이 없고 혈액학적으로 호전이 뚜렷한 경우 퇴원하였다.

3. 통계분석

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 각 측정치는 평균±표준

편차와 퍼센트로 기술하였으며, 연속형 변수에 대하여 Student t-test를 시행하였고, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 결과는 p값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

Pantoprazole 투여군은 남자 17명(85%), 여자 3명(15%)이었고 평균 나이는 49.30±16.47세(18-82세)였다. 급성 췌장염의 원인으로는 음주가 12명(60%)으로 가장 많았고 담석은 4

Table 1. CT Severity Index in Acute Pancreatitis

Balthazar grade	Points
Normal pancreas	0
Focal or diffuse enlargement of the pancreas	1
Pancreatic gland abnormalities and peripancreatic inflammation	2
Fluid collection in a single location	3
Two or more collections and/or gas bubbles in or adjacent to pancreas	4
Pancreatic necrosis	Points
No necrosis	0
Necrosis of one third of the pancreas	2
Necrosis of one half of the pancreas	4
Necrosis of more than one half of the pancreas	6

CT severity index was defined as scores for Balthazar grade plus scores for pancreatic necrosis.

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics between the Non-pantoprazole Group and Pantoprazole Group

	Non-pantoprazole (n=20)	Pantoprazole (n=20)	p-value
Age (year)	47.75±18.26	49.30±16.47	0.780
Male	15 (75)	17 (85)	0.695
Etiology			0.270
Alcohol	12 (60)	12 (60)	
Biliary	1 (5)	4 (20)	
Others	7 (35)	4 (20)	
Body mass index (kg/m ²)	24.45±3.90	24.27±4.36	0.892
Hypertension	3 (15)	5 (25)	0.695
Diabetes mellitus	6 (30)	7 (35)	0.736

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

Table 3. Comparison of Laboratory Characteristics between the Non-pantoprazole Group and Pantoprazole Group at Admission

	Non-pantoprazole (n=20)	Pantoprazole (n=20)	p-value
WBC (/mm ³)	12,492.00±6,123.48	12,420.00±4,682.82	0.967
Hemoglobin (g/dL)	15.15±1.50	14.52±1.53	0.195
Hematocrit (%)	42.68±4.21	41.65±3.47	0.401
Amylase (U/L)	742.85±605.35	1,219.35±1,587.54	0.222
Lipase (U/L)	1,605.05±925.44	1,449.75±1,172.78	0.645
BUN (mg/dL)	15.36±7.99	15.99±9.33	0.821
Creatinine (mg/dL)	1.07±0.23	1.01±0.51	0.640
Total bilirubin (mg/dL)	1.21±0.77	1.29±1.09	0.792
AST (IU/L)	100.00±114.86	90.20±116.16	0.790
ALT (IU/L)	64.75±75.66	75.65±103.92	0.707
Albumin (g/dL)	4.27±0.43	4.11±0.43	0.260
Calcium (mg/L)	8.85±0.54	8.84±0.57	0.932
CRP (mg/L)	4.26±5.57	8.91±23.67	0.398
Glucose (mg/dL)	169.60±89.47	166.55±63.28	0.901
LDH (U/L)	518.60±166.37	473.10±171.95	0.400
CPK (U/L)	124.54±96.47	98.92±63.28	0.445
CT index	3.30±2.00	2.65±1.23	0.223
APACHE II score	4.40±4.04	3.15±3.41	0.297

Values are presented as mean±SD.

WBC, white blood cell; CPK, creatine phosphokinase; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

명(20%), 원인이 밝혀지지 않은 경우가 4명(20%)이었다. Pantoprazole 미투여군은 남자 15명(75%), 여자 5명(25%)이었고 평균 나이는 47.75 ± 18.26 세(18-78세)였다. 급성 췌장염의 원인으로서는 역시 음주가 12명(60%)으로 가장 많았고 담석 1명(5%), 고지혈증 1명(5%), 원인이 밝혀지지 않은 경우가 6명(30%)이었다(Table 2). 중증 급성 췌장염은 pantoprazole 투여군에서 2명(10%)이었고 미투여군에서 4명(20%)이었다. 그러나 대상군이 적어 통계학적 유의성은 없었다. Pantoprazole 투여군과 미투여군 간에 연령, 성별, 췌장염의 원인 및 당뇨병의 유무 등은 유의한 차이가 없었고 말초혈액 검사(백혈구 수, 헤모글로빈, 적혈구 용적률) 및 생화학적 검사(아밀라아제, 리파아제, 혈중요소질소, 크레아티닌, 총빌리루빈, AST/ALT, ALP, LDH, GGT, 알부민, 칼슘, 적혈구 침강속도, C-반응단백)에서도 차이를 보이지 않았다. APACHE II 점수는 pantoprazole 투여군에서 3.15 ± 3.41 점, 미투여군에서는 4.40 ± 4.04 점이었고 CT 중증도 지수는 pantoprazole 투여군에서 2.65 ± 1.23 점, 미투여군에서는 3.30 ± 2.00 점이었다. 양 군에서 APACHE II 점수와 CT 중증도 지수에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

2. 급성 췌장염의 임상경과 비교

Pantoprazole 투여군에서 평균 입원일은 7.40 ± 5.49 일, 경구 섭취까지 걸린 시간은 69.00 ± 45.55 시간, 복통이 호전될 때까지 걸린 시간은 59.65 ± 36.02 시간이었다. APACHE II 점수는 입원 당시에는 3.15 ± 3.41 점이었고 퇴원 시에는 2.35 ± 2.58 점이었다. Delta I APACHE II 점수는 0.95 ± 1.43 점이었으며 delta II APACHE II 점수는 1.55 ± 2.04 점이었다. 아밀라아제와 리파아제의 수치가 절반으로 감소될 때까지 걸린 시간은 각각 45.33 ± 19.98 시간, 46.74 ± 20.36 시간이었다. Panto-

prazole 미투여군에서는 평균 입원일은 7.55 ± 4.06 일, 경구 섭취까지 걸린 시간은 71.40 ± 40.36 시간, 복통이 호전될 때까지 걸린 시간은 61.80 ± 31.46 시간이었다. APACHE II 점수는 입원 당시에는 4.40 ± 4.04 점이었고 퇴원 시에는 2.85 ± 3.17 점이었다. Delta I APACHE II 점수는 0.35 ± 1.14 점이었으며 delta II APACHE II 점수는 0.70 ± 1.50 점이었다. 아밀라아제와 리파아제의 수치가 절반으로 감소될 때까지 걸린 시간은 각각 45.33 ± 19.98 시간, 46.74 ± 20.36 시간이었다. 모든 변수에서 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 이번 연구에서 사망한 환자는 없었고 급성 췌장염에 의한 합병증은 pantoprazole 투여군과 미투여군에서 각각 1명이 발생했으며 모두 가성낭종이었다.

고 찰

급성 췌장염은 다양한 원인에 의해 발생하는 췌장의 급성 염증 질환이다. 대부분 임상양상이 경미하여 보존적 치료로 수일 내 회복되는 경과를 보이지만 15-20%에서는 췌장의 괴사, 출혈, 패혈증, 다발성 장기부전 등의 합병증을 동반하는 중증 췌장염으로 진행하여 높은 사망률을 보인다. 이러한 급성 췌장염에 관한 많은 연구들이 있었지만 아직 발생기전을 명확히 규명하지 못하고 있고 급성 췌장염에 대한 구체적인 치료도 없는 상황이다.

과거에는 췌장의 자가소화가 급성 췌장염의 발생에 중요한 역할을 하는 것이 증명되면서 췌장의 비정상적인 외분비 기능을 억제하고 분비된 소화효소에 의한 손상을 방지하기 위한 다양한 치료들이 시도되었다. 비위관에 의한 흡입, 췌장 소화효소의 분비를 억제하는 H_2 수용체 차단제, atropine, glucagon, calcitonin, somatostatin 등의 사용, 단백분해효소 억

Table 4. Comparison of Clinical Outcome between the Non-pantoprazole Group and Pantoprazole Group

	Non-pantoprazole (n=20)	Pantoprazole (n=20)	p-value
Mean hospital stay (day)	7.55 ± 4.06	7.40 ± 5.48	0.922
Time to start oral intake (hour)	71.40 ± 40.36	69.00 ± 45.55	0.861
Time to pain relief (hour)	61.80 ± 31.46	59.65 ± 36.02	0.842
APACHE II score			
At admission	4.40 ± 4.04	3.15 ± 3.41	0.297
After 48 hours	3.45 ± 3.97	2.80 ± 2.78	0.552
At discharge	2.85 ± 3.17	2.35 ± 2.58	0.587
Delta I APACHE II score	0.95 ± 1.43	0.35 ± 1.14	0.150
Delta II APACHE II score	1.55 ± 2.04	0.70 ± 1.50	0.140
Time to amylase decrease by half (hour)	49.20 ± 39.30	45.33 ± 19.98	0.709
Time to lipase decrease by half (hour)	40.80 ± 20.75	46.74 ± 20.36	0.373

Values are presented as mean \pm SD.

Delta I APACHE II score was defined as scores of APACHE II score at admission minus scores of APACHE II score after 48 hours.

Delta II APACHE II score was defined as scores of APACHE II score at admission minus scores of APACHE II score at discharge.

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

제제인 gabexate mesilate, aprotinin 등을 이용한 많은 연구들이 있었지만 모두 만족스러운 결과를 나타내지 못하였다.¹

급성 췌장염의 발생기전에는 췌장의 자가소화 외에도 미세순환계의 장애, 백혈구의 활성화, 염증성 사이토카인의 분비, 보체의 활성화, 활성산소에 의한 산화적 스트레스와 세균 전위 등의 여러 요인들이 관련되어 있다.² 이 중에서 활성산소는 강한 살균작용으로 인체를 보호하는 작용도 하지만 다양한 질병의 원인이 되며 급성 췌장염의 발생과도 밀접하게 연관되어 있다. 활성산소는 반응성이 강한 물질이며 지방의 과산화작용을 통하여 직접적으로 세포막의 손상을 주고 중요한 단백질과 효소들을 변성시킬 수 있다. 또한 arachidonic acid의 대사를 간접적으로 자극하여 결과적으로 미세순환계의 변화와 세포손상을 유발한다.^{4,6} 여러 연구에서 활성산소가 급성 췌장염의 발생과 진행에 연관되어 있고 활성산소를 제거하는 항산화제가 감소되어 있음을 보고하였다.³⁻⁶ 그러나 급성 췌장염 환자를 대상으로 항산화제를 이용한 임상 연구에서는 합병증이나 사망률에 유의한 차이를 보이지 않았다.¹¹

Pantoprazole은 강력한 위산 억제제로서 간접적으로 췌장 소화효소의 분비를 감소시킬 수 있다. 그러나 이전에 위산 억제제인 H₂수용체 차단제를 이용한 많은 임상 연구에서 대조군과 유의한 차이를 보이지 못했고 메타분석 연구에서도 H₂수용체 차단제의 사용이 급성 췌장염 관련 합병증이나 통증을 감소시키지 못했고 경증 급성 췌장염 환자에서는 오히려 더 악화시킬 수 있다는 결과를 보고하였다.¹² 게다가 급성 췌장염은 여러 가지 약물에 의해 발생할 수 있는데 H₂수용체 차단제와 함께 양성자펌프억제제도 급성 췌장염의 위험을 증가시키는 약물로 보고되었다.^{13,14} 그러나, 보고된 연구들이 혼란변수로 인한 바이어스(bias)를 가지고 있었고, 위궤양 같은 원인 질환이 있었던 경우 급성 췌장염의 위험이 더 크게 나타났다. 따라서, 양성자펌프억제제를 복용하는 환자들의 원인 질환 자체가 급성 췌장염의 발생에 영향을 주었을 가능성이 높고, 양성자펌프억제제에 의한 급성 췌장염의 발생은 약물의 드문 부작용으로 고려해야 하겠다.^{14,15}

Pantoprazole은 위산 억제 효과 외에도 활성산소에 대한 항산화효과와 항염증효과를 가지고 있다. 여러 연구에서 pantoprazole이 항산화효과를 바탕으로 백혈구의 활성화를 억제하는 항염증효과가 있음을 보고하였다.^{7,8,16,17} 또한 양성자펌프억제제는 항균효과가 있어 clarithromycin, amoxicillin과 병용하여 *Helicobacter pylori*의 제균 치료에도 사용되고 있다. 이는 양성자펌프억제제가 *Helicobacter pylori*에 효과적인 항생제들과 구조적으로 유사하기 때문이다.¹⁸ 세균 전위는 특히 중증 급성 췌장염의 진행과 관련되어 있기 때문에 pantoprazole의 항균효과가 부가적인 영향을 줄 수 있을 것이다.

이번 연구는 pantoprazole이 가지는 여러 작용에 의해 급

성 췌장염의 임상 경과에 영향을 미칠 수 있을 것이라는 가정 하에 시작하였지만 결과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 이유로는, 연구에 참여한 대상 환자수가 적어 통계학적으로 차이를 보이지 않았을 수 있다. 또한 대상 환자들의 구성이 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 이번 연구에서는 급성 췌장염의 원인으로 음주에 의한 경우가 60%로 가장 많았고 담석에 의한 경우는 별로 없었다. 국내의 다른 연구들에서는 중증의 급성 췌장염의 원인으로 음주가 약 60%로 높게 보고되었지만 경증의 급성 췌장염을 포함하였을 때는 담석과 음주가 20-30%로 비슷한 비율로 보고되어 이번 연구와는 차이가 있었다.¹⁹⁻²¹ 다음으로 대상 환자들의 중증도가 낮았기 때문으로 생각된다. 대상환자의 대부분이 경증 급성 췌장염 환자였고 중증 급성 췌장염 환자는 별로 포함되어 있지 않았다. APACHE II 점수가 8점 이상인 경우는 pantoprazole 투여군은 2명이었고 미투여군은 4명이었으며 CT 중증도 지수가 5점 이상인 경우는 pantoprazole 미투여군에서 1명이 있었다. 경증 급성 췌장염은 보존적 치료로도 대부분 호전되기 때문에 pantoprazole의 효과가 크게 나타나지 않았을 가능성이 있다. 실험적 연구에서도 pantoprazole 투여 후 경증과 중증 급성 췌장염 모두에서 항산화효과와 항염증효과가 있었지만 경증 급성 췌장염보다는 중증 급성 췌장염에서 더 크게 나타났다.⁸

이번 연구는 전향적 무작위 배정으로 진행하였다는 데 의의가 있지만 예비 연구로서 소규모의 환자를 대상으로 연구하였다는 단점이 있다. 대부분이 경증 급성 췌장염 환자였고 합병증도 양 군에서 각각 1명에게만 발생하였다. 급성 췌장염에 관한 연구는 단일 기관에서 대상 환자를 단기간에 많이 참여시키기에는 어려움이 있고 중증 급성 췌장염 환자의 빈도도 지역마다 차이가 있기 때문에 정확한 효과를 규명하기 위해서는 더 큰 규모의 다기관에서 시행되는 전향적 무작위 연구가 필요하겠다.

결론으로, 급성 췌장염으로 진단된 환자들 중 위식도 역류 질환이 동반된 환자들을 대상으로 pantoprazole을 투여하였을 때 급성 췌장염의 경과에 어떤 개선도 보이지 못했다. 그러나 예비 연구라는 점을 고려했을 때, 중증 급성 췌장염 환자를 대상으로 더 큰 규모의 전향적 무작위 배정 임상시험으로 검증이 필요하겠다.

요 약

목적: 급성 췌장염의 발생에는 다양한 기전이 관여하고 있고 활성산소가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 널리 사용되고 있는 양성자펌프억제제인 pantoprazole은 췌장의 소화효소의 분비를 간접적으로 억제하는 작용 외에도 활성산소에 대한 항산화효과와 항염증효과를 가지고 있다. 이번 연구는 이

런 pantoprazole의 사용이 급성 췌장염의 임상 경과에 어떤 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2011년 3월부터 2012년 5월까지 급성 췌장염으로 입원한 환자 중 위식도 역류질환이 동반된 40명을 대상으로 전향적 무작위 배정으로 연구하였다. 20명씩 두 군으로 나누어 한 군에서는 pantoprazole을 투여하였고 다른 군에서는 사용하지 않았다. Pantoprazole은 금식기간 동안에는 하루 2번 40 mg을 정맥 내로 투여하였고 식사 시작 후에는 하루 2번 40 mg을 퇴원할 때까지 경구 투여하였다. 다른 급성 췌장염의 치료는 양 군에서 동일하게 사용되었다. 혈청 amylase, lipase 등의 혈액학적 검사와 APACHE II 점수를 연속적으로 측정하였고 입원 당시 복부 전산화단층촬영을 시행하여 CT 중증도 지수를 측정하였다.

결과: 양 군 간에 기준 특성, 혈액검사, APACHE II 점수, CT 중증도 지수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. Pantoprazole 투여군에서 평균 입원일은 7.4일, 경구 섭취까지 걸린 시간은 69.0시간, 복통이 호전될 때까지 걸린 시간은 59.7시간이었다. APACHE II 점수는 입원 당시에는 3.15이었고 퇴원 시에는 2.35이었다. Pantoprazole을 투여하지 않은 군에서는 평균 입원일은 7.6일, 경구 섭취까지 걸린 시간은 71.4시간, 복통이 호전될 때까지 걸린 시간은 61.8시간이었다. APACHE II 점수는 입원 당시에는 4.4이었고 퇴원 시에는 2.85이었다. 모두 양 군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: Pantoprazole을 이용한 치료가 급성 췌장염의 경과에 어떤 개선도 보이지 못했다. 그러나 예비 연구라는 점을 고려했을 때, 더 큰 규모의 전향적 무작위 배정 임상연구로 검증이 필요하겠다.

색인단어: 췌장염; 양성자펌프억제제; 산화 스트레스

REFERENCES

- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210.
- Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol* 2001;1:356-362.
- Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, et al. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;31:1138-1143.
- Tsai K, Wang SS, Chen TS, et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:850-855.
- Rau B, Poch B, Gansauge F, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 2000;231:352-360.
- Park BK, Chung JB, Lee JH, et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2266-2269.
- Simon WA, Sturm E, Hartmann HJ, Weser U. Hydroxyl radical scavenging reactivity of proton pump inhibitors. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1337-1341.
- Hackert T, Tudor S, Felix K, et al. Effects of pantoprazole in experimental acute pancreatitis. *Life Sci* 2010;87:551-557.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-336.
- 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.
- Morimoto T, Noguchi Y, Sakai T, Shimbo T, Fukui T. Acute pancreatitis and the role of histamine-2 receptor antagonists: a meta-analysis of randomized controlled trials of cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:679-686.
- Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, Rodríguez LA. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:473-478.
- Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, Genell S, Sjöstedt S, Wiholm BE. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity—acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:275-283.
- Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:887-893.
- Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut* 1992;33:617-621.
- Fornai M, Natale G, Colucci R, et al. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2005;372: 79-87.
- Dattilo M, Figura N. *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 1998;27 (Suppl 1):S163-S169.
- Lim YS, Ryu JK, Lee HC, Kim YT, Yoon YB, Kim CY. Comparison of etiological and prognostic factors in acute necrotizing pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:667-676.
- Ahn SK, Kim WH, Chung JP, et al. Early prediction of the severity in patient with acute pancreatitis by stepwise discriminant analysis. *Korean J Med* 1994;47:493-502.
- Lee BJ, Kim CD, Jung SW, et al. Analysis of the factors that affect the mortality rate in severe acute pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:25-33.