

REVIEW ARTICLE

내시경역행담췌관조영술 연관 췌장염의 최신 지견

박창환

전남대학교 의과대학 내과학교실

The Latest Knowledge on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-related Pancreatitis

Chang-Hwan Park

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

ERCP has been established as a golden diagnostic and therapeutic modality in various pancreatobiliary diseases, including gallstones and malignancy. On the other hand, ERCP is a relatively invasive procedure with radiation hazards and major complications. Among the major complications, ERCP-related pancreatitis has been reported in more than 14.7% of high-risk patients, which might lead to extended hospitalization and a substantial burden for both patients and physicians. Recent guidelines have defined the high-risk factors for ERCP-related pancreatitis. In addition, several outstanding studies have shown that rectal non-steroidal anti-inflammatory drugs, aggressive hydration with lactated Ringer's solution, and pancreatic stents can reduce ERCP-related pancreatitis in high-risk patients or all patients. A prevention algorithm for ERCP-related pancreatitis was provided based on advanced research. (*Korean J Gastroenterol* 2022;79:195-198)

Key Words: Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Pancreatitis; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Ringer's lactate; Pancreatic stents

서론

내시경역행담췌관조영술(ERCP)은 1968년에 소개된 이후 다양한 췌장, 담관 질환의 진단과 치료에 근간이 되는 술기가 되었다.¹ 특히 급성 화농성 담석성 담관염 환자에서 ERCP 시술 후 극적인 통증의 완화와 상태 호전은 매우 깊은 인상을 남기는 것이 사실이다. 그러나 ERCP는 다양한 합병증을 동반할 수 있으며 방사선 피폭과 같은 위험성을 수반하는 비교적 침습도가 높은 술기이다.² ERCP와 연관된 합병증으로 급성췌장염, 급성담관염, 출혈, 천공, 심폐기능 장애가 발생할 수 있으며 이 중 심한 급성췌장염은 입원 기간을 지연시키고 의사와 환자에게 큰 부담이 될 수 있다. ERCP와 연관되어 발생하

는 급성췌장염의 빈도는 메타분석에 따르면 약 3.5%에서 9.7%까지 다양하다.^{3,4} ERCP와 연관되어 발생하는 급성췌장염 환자의 대부분은 경증으로 큰 문제없이 호전되지만 약 0.1-0.7%에서는 사망할 수 있다. 한 메타분석에서 ERCP와 연관되어 발생하는 급성췌장염이 고위험군에서 최대 14.7%까지 발생하였다.⁴

본론

1. ERCP 연관 췌장염의 위험인자

오랜 기간 많은 연구자가 ERCP와 연관되어 발생하는 급성췌장염을 예측할 수 있는 위험인자에 관한 연구를 발표하였

Received April 19, 2022. Revised April 29, 2022. Accepted April 30, 2022.

© 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 © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박창환, 61469, 광주시 동구 제봉로 42, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내과

Correspondence to: Chang-Hwan Park, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea. Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-228-1330, E-mail: p1052ccy@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2995-8779>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다. 안타깝게도 연구자마다 조금씩 다른 결과들을 발표하였는데, 이는 연구 대상군의 특성과 연구자의 특성이 달라서 나타난 결과로 생각된다. 최근 유럽소화기내시경학회는 메타분석을 통하여 ERCP와 연관되어 발생하는 급성췌장염을 예측할 수 있는 인자를 환자의 특성에 따른 인자와 시술과 연관된 인자로 분류하고 특히 독립적인 영향이 명확한 확정적 인자(definite factor)와 독립적이지는 못하지만, 연관성이 있을 수 있는 가능한 인자(likely factor)로 분류하였다.⁵ 확정적 인자가 1개라도 있는 경우에는 ERCP와 연관되어 발생하는 급성 췌장염의 고위험군으로 분류하였고 가능한 인자의 경우에는 2개 이상 있는 경우 고위험군으로 분류하였다. 환자의 특성에 따른 확정적 인자는 오디괄약근 기능 이상이 의심되는 경우, 여성, 과거 췌장염의 병력, 과거 ERCP와 연관되어 발생하는 췌장염의 병력이다. 시술과 연관된 확정적 인자는 삽관이 어려운 경우, 췌관에 유도선이 1회 이상 삽입된 경우, 췌관조영을 한 경우이다. 환자의 특성에 따른 가능한 인자는 젊은 나이, 담관 확장이 없는 경우, 만성췌장염의 병력이 없는 경우, 혈중 빌리루빈 농도가 정상인 경우 그리고 말기 신부전증이 있는 경우이다. 마지막으로 시술과 연관된 가능한 인자는 예비 괄약근절개술, 췌관 괄약근절개술, 담관 풍선확장술, 담관 내 초음파 검사이다.

2. ERCP 연관 췌장염의 예방법

ERCP와 연관되어 발생하는 췌장염을 예방하기 위한 연구는 크게 두 가지 방향으로 나누어 볼 수 있다. 하나는 전반적인 췌장염 발생의 위험도를 낮추기 위한 연구이고, 또 다른 하나는 다양한 ERCP 시술 방법과 췌장염 발생의 연관성을 분석하여 췌장염 발생의 위험도를 낮추거나 췌장염을 예방할 수 있는 시술 방법을 찾아내기 위한 연구이다.

ERCP와 연관되어 발생하는 췌장염 발생의 위험도를 낮추기 위한 전반적인 방법으로 다양한 약물이 연구되었다. 이들 약물은 작용 기전에 따라 크게 3가지로 분류해 볼 수 있다(Table 1). 첫째, 염증 반응을 억제하는 약물, 둘째, 기관 관류를 유지하게 하는 약물, 셋째, 오디괄약근을 이완시켜 췌관 폐쇄를 예방하는 약물이다. 첫째, 염증 반응을 억제하여 ERCP 연관된 췌장염을 예방하기 위해 다양한 약물이 연구되

었지만 대부분 큰 효과를 입증하지 못하였다. 그러나 직장 NSAIDs (indomethacin & diclofenac)는 고위험군 및 저위험군을 포함한 모든 환자에서 ERCP 연관 췌장염을 예방하는 효과가 있음이 메타분석에서 확인되었다.⁶⁻⁸ 그러나 안타깝게도 직장 NSAIDs는 우리나라에 수입이 되지 않아 사용할 수 없다는 단점이 있다. 다음으로 기관 관류를 유지하는 방법으로 다양한 수액 요법이 연구되었다. 급성췌장염 환자에서 초기에 기관 관류를 유지하기 위해 짧은 시간에 대량의 수액을 목표에 맞추어 공급하는 치료 방법에 근간을 두고 8시간 동안 대량의 수액을 공급하는 방법이 예방 방법으로 연구되었다. 다양한 수액 투여 방법이 연구되었으며 최근 메타분석에 따르면 생리식염수보다는 lactated Ringer's solution을 사용하고, 시술 전보다는 시술 중에 투여를 시작하며, 마지막으로 일반적인 투여 속도보다는 단시간에 대량을 투여하는 경우 ERCP 연관 췌장염을 예방하는 효과가 있음이 확인되었다.⁹⁻¹³ 마지막으로 오디괄약근을 이완시켜 췌관 폐쇄를 예방하는 방법으로 혀 밑 nitrate를 투여하였을 때 ERCP 연관 췌장염을 예방하는 효과가 있음이 확인되었다. 최근 연구에 따르면 직장 NSAIDs 단독 치료와 혀 밑 nitrate를 병합한 치료에 대한 전향 연구에서 직장 NSAIDs와 혀 밑 nitrate를 병합한 경우에 ERCP와 연관된 췌장염의 예방 효과가 더 큰 것으로 확인되었다.¹⁴ 이 외에도 국내에서 다양한 protease inhibitor가 단백질가수분해효소의 활동을 저해하는 기전을 바탕으로 ERCP 연관 췌장염을 예방하기 위하여 사용되고 있지만 안타깝게도 대규모 무작위 대조 연구 및 메타분석에서 그 효과가 입증되지 않고 있다.¹⁵⁻¹⁷

췌장염 발생의 위험도를 낮추거나 췌장염을 예방할 수 있는 시술 방법으로 가장 효과적인 방법은 고위험군에서 췌장 스텐트를 삽입하는 방법이다.^{18,19} 췌장 스텐트를 삽입하는 방법은 과거에는 췌장염의 위험도를 증가시킬 것으로 예상되었으나 최근 많은 연구는 췌장 스텐트 삽입이 확실한 췌장염 예방 효과가 있음을 보여주었다. 그렇지만 선택적 췌관 삽관이 어려운 경우, 무리하게 췌장 스텐트 삽입을 시도하는 경우 오히려 췌장염의 위험도를 증가시킬 수 있다. 선택적 담관 삽관이 어려운 경우 췌장염의 위험도를 증가시키는 인자로 시술 시간, 췌관조영, 유도선 췌관 삽관의 횟수가 잘 알려져 있다.

Table 1. Preventive Methods for Post-ERCP Pancreatitis

	Mechanism	Method	Effect
Rectal NSAIDs	Anti-inflammatory reaction	Intra-rectal suppository (indomethacin, diclofenac)	Effective
Aggressive hydration	Organ perfusion	Lactated Ringer's solution: bolus, 10 mL/kg during ERCP maintain, 3 mL/kg/hour for 8 hours during and after ERCP	Effective
Nitrate	Relaxation of the sphincter of Oddi	Sublingual supply	Effective
Protease inhibitor	Inhibit the function of protease	Intravenous supply with various regimen	Inconclusive

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

이를 바탕으로 췌장염의 위험도를 감소시키기 위하여 어려운 담관 삽관의 시간 정의를 5분으로 짧게 하고 췌관 삽관의 횟수를 2회로 제한하였다.^{20,21} 선택적 담관 삽관이 5분 이내에 또는 5회 시도 안에 성공하지 못하면 예비 절개술 또는 췌관 괄약근 절개술을 통한 담관 삽관을 시도하도록 하였다. 또한, 의도하지 않은 췌관 삽관이 2번 발생하였을 때 즉시 췌관 스텐트를 삽입하여 췌장염을 예방하고 선택적 담관 삽관을 위한 예비 절개술이 쉽게 한다. 즉시 췌장 스텐트를 삽입하지 않고 이중 유도선 방법을 선택하였으면 먼저 췌관에 삽관된 유도선을 유지하면서 새로운 유도선을 이용하여 선택적 담관 삽관을 시도한다. 선택적 담관 삽관에 성공한 후 췌관에 삽관된 유도선을 이용하여 췌장 스텐트를 삽입한다.²²

3. ERCP 연관 췌장염의 예방 알고리즘

현재까지 입증된 ERCP 연관 췌장염의 예방 방법을 중심으로 한 예방 알고리즘은 다음과 같다. 먼저, 직장 NSAIDs를 사용해서는 안 되는 환자가 아니라면 모든 ERCP 시술 전에 직장 NSAIDs를 사용한다. 다음으로 직장 NSAIDs를 사용해서는 안 되는 환자 또는 우리나라와 같이 직장 NSAIDs를 사용할 수 없는 경우에는 lactated Ringer's solution을 시술 중 또는 시술 직후 고용량 요법으로 주입한다. Lactated Ringer's solution을 고용량으로 줄 수 없는 환자는 혀 밑 nitrate를 고려한다. 시술 중 선택적 삽관이 어렵거나 췌관조영을 한 경우 또는 췌관에 유도선이 2번 이상 들어간 시술 고위험군에서 췌장 스텐트를 삽입한다. 그러나 췌관 삽관이 되지 않아 췌장 스텐트를 삽입하기 어려운 경우에는 무리한 췌장 스텐트 삽입은 추천되지 않는다. ERCP 시술 중 췌장 스텐트를 넣었으면 lactated Ringer's solution 고용량 요법은 중단할 수 있다.⁵

결 론

ERCP와 연관되어 발생하는 급성췌장염은 대부분 경증으로 큰 문제없이 호전되지만 매우 심각한 경우 사망할 수 있다. 따라서 ERCP와 연관되어 발생하는 매우 심한 급성췌장염은 환자와 보호자뿐만 아니라 시술자에게도 매우 심한 충격을 준다. 다행히 최근 많은 연구를 근거로 ERCP와 연관되어 발생하는 췌장염의 예방법이 정립되어가고 있다. 그렇지만 가장 확실한 예방법으로 여겨지고 있는 직장 NSAIDs의 경우 우리나라에서는 사용할 수 없다는 단점이 있다. 앞으로 학회 차원에서 그리고 국가 차원에서 직장 NSAIDs의 국내 도입이 강력히 요구된다.

REFERENCES

1. Cotton PB. ERCP. Gut 1977;18:316-341.
2. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications and their management strategies: a "scoping" literature review. Dig Dis Sci 2020;65:361-375.
3. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. Am J Gastroenterol 2007;102:1781-1788.
4. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. Gastrointest Endosc 2015;81:143-149.e9.
5. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2020;52:127-149.
6. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. Gut 2008;57:1262-1267.
7. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:778-783.
8. Akshintala VS, Sperna Weiland CJ, Bhullar FA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:733-742.
9. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:303-307.e1.
10. Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous periprocedural hydration with lactated Ringer's solution reduces the risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:86-92.e1.
11. Park CH, Paik WH, Park ET, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. Endoscopy 2018;50:378-385.
12. Wu M, Jiang S, Lu X, et al. Aggressive hydration with lactated ring-er solution in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2021;100:e25598.
13. Wang RC, Jiang ZK, Xie YK, Chen JS. Aggressive hydration compared to standard hydration with lactated ringer's solution for prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Surg Endosc 2021;35:1126-1137.
14. Tomoda T, Kato H, Ueki T, et al. Combination of diclofenac and sublingual nitrates is superior to diclofenac alone in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastroenterology 2019;156:1753-1760.e1.

15. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:700-706.e7062.
16. 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.
17. 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.
18. Radadiya D, Brahmbhatt B, Reddy C, Devani K. Efficacy of combining aggressive hydration with rectal indomethacin in preventing post-ERCP pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:e239-e249.
19. Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:842-853.
20. Lee YS, Cho CM, Cho KB, et al. Difficult biliary cannulation from the perspective of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: identifying the optimal timing for the rescue cannulation technique. *Gut Liver* 2021;15:459-465.
21. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2016;48:657-683.
22. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI, Barkun AN. Double-guide-wire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017;49:15-26.