

## 만성 췌장염 환자의 통증 감소를 위한 항산화제의 효과에 대한 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구

### (A Randomized Controlled Trial of Antioxidant Supplementation for Pain Relief in Patients with Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 2009;136:149-159)

**요약:** 만성 췌장염은 췌장 실질을 서서히 파괴시키고 결국 섬유화시키는 점진적인 염증 질환이다. 임상적으로 만성 췌장염을 가진 환자는 초기에는 복통을 호소하며, 후기에는 결과적으로 내분비, 외분비 장애 때문에 당뇨병이나 소화불량을 호소한다. 통증은 만성 췌장염을 가진 환자의 90%에서 나타나는 주된 문제이다. 복통의 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 췌관 고혈압, 췌장 염증 그리고 면역세포의 췌장 신경 주위로의 침윤 등이 만성 췌장염 환자에서 복통의 가장 중요한 원인으로 생각되고 있다. 최근 산화스트레스가 만성 췌장염의 기전으로 중요하다는 의견이 나왔으며,<sup>1-3</sup> 산화스트레스가 세포막을 파괴시키고, 항산화세포를 고갈시키면서 세포의 손상을 입힌다고 제시되고 있다. 이런 연구 결과는 알코올성 췌장염이나 특발 만성 췌장염에서 산화스트레스가 증가했다는 연구 결과가 뒷받침 해줄 수 있으며, 적은 수였으나 항산화제가 만성 췌장염에 효과가 있다는 연구 결과도 나왔다.<sup>4,5</sup> 이런 결과를 바탕으로 정말 항산화제(600  $\mu$ g의 selenium과 0.54 g의 ascorbic acid, 9,000 IU의  $\beta$ -carotene, 270 IU의  $\alpha$ -tocopherol, 2 g의 methionine이 들어 있는 betamore G)가 만성 췌장염의 통증에 효과가 있는지에 대해서 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구를 시행하였다. 연구 기간 동안 총 333명이 만성 췌장염으로 진단되었으며, 이 중 151명이 기준에 부합하였으나 4명의 환자가 연구에 포함되는 것을 거절하여 147명이 무작위로 71명은 위약군으로 76명은 항산화제군으로 포함되었다. 1개월째 127명의 환자가 추적관찰 되었으며, 마지막 분석 시까지 추적 관찰되었다. 일차 결과를 보면, 양 군에서 기준점에서 매달 통증이 있는 날의 수에 있어서 비슷하였으나 치료가 진행되면서 항산화제군(1.68 $\pm$ 2.80)이 위약군 (3.36 $\pm$ 4.35)에 비해 6개월 추적 관찰 시 p=0.012로 유의하게 통증이 있는 날의 수가 감소되었으며, 게다가 통증이 있는 날의 감소 역시 항산화제군(7.37 $\pm$ 6.75)에서 위약군(3.21 $\pm$ 3.99)에 비해서 현저히 많은 것으로 나타났다. 하지만 알코올 췌장염에서 위약군과 항산화제군 간의 통증 차이는 특발 췌장염에서 위약군과 항산화제군 간의 통증 차이와의 차이는 유의하지 않았다. 이차적인 결과를 보면, 진통제 필요량은 기준점에서

는 항산화제군과 위약군에서 비슷하였으나, 경구 진통제의 사용량 감소에 있어서 항산화제(10.5 $\pm$ 11.8)가 위약군(4.4 $\pm$ 5.8)보다 더 많이 감소한 것으로 나타났다(p=0.001). 비경구용 진통제 역시 기준점에서는 항산화제군과 위약군에서 비슷하게 사용되었으나, 6개월 추적 관찰 시 항산화제군에서 유의하게 위약군보다 감소한 것으로 나타났다(p=0.026). 입원의 필요 역시 양 군에서 기준점에서는 비슷한 소견을 보였으며, 6개월이 된 시점에서는 두 군에서 모두 감소된 소견을 보이고 있다. 하지만 양 군에서의 입원 감소는 차이가 없는 것으로 나타났다(p=0.220). 6개월째 통증이 사라진 환자의 비율은 항산화제군에서 71명 중 23명이 통증이 사라져서 56명 중 7명이 사라진 위약군에 비해서 유의하게 늘어난 것으로 나타났다(p=0.009). 산화스트레스를 나타내는 지표로는 serum superoxide dismutase (S-SOD), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)가 사용되었으며, 항산화상태를 나타내는 지표로는 비타민 A, C, E와 total antioxidant capacity (ferric reducing ability of plasma, FRAP), total glutathione (T-GSH), erythrocyte SOD (e-SOD)가 사용되었다. 기준점에서 만성 췌장염을 가진 환자들이 73명의 남성과 31명의 여성으로 구성된 평균 연령 33.04세의 대조군과 비교하여 산화스트레스를 나타내는 지표는 높은 수치를 보였으며, 항산화상태를 나타내는 지표는 낮은 수치를 보였다. 하지만 6개월간 치료 후 항산화제군에서 위약군에 비해서 산화스트레스를 나타내는 지표인 TBARS (p=0.001)와 S-SOD (p<0.001)가 유의하게 낮아진 소견을 보였다. 항산화상태 지표인 비타민 A, C, E는 항산화제군에서 위약군보다 유의하게 상승된 소견을 보였다(p<0.001). FRAP로 측정되는 총 항산화수용력 역시 항산화제군에서 위약군보다 더 상승된 소견을 보였다(p=0.038). 총 15환자에서 부작용이 나타났는데, 위약군에서 3명, 항산화제군에서 12명이 발생하였으며, 치료 첫 달에 나타났다. 가장 흔한 부작용은 위약군에서 3명, 항산화제군에서 8명이 나타난 두통이었으며, 다른 부작용으로는 항산화제군 4명에서 나타난 변비였다. 약제를 끊어야 할 정도의 심한 부작용은 없었으며, 이 연구기간 중에 사망한 환자는 없었다. 또한 어떤 환자도 연구 기간 동안 내시경 치료나 수

술을 받지 않았다.

**해설:** 만성 췌장염의 가장 흔한 증상인 복통은 치료하기 힘들고, 진통제는 단지 일시적인 효과만 있으며, 중독의 위험성을 가지고 있다. 초기 연구에서는 만성 췌장염을 가지고 있는 환자에서 고용량의 췌장효소 보충이 복통을 감소시키는 데 효과가 있다는 연구 결과가 있었으나 무작위 대조 연구와 6개의 무작위 대조 연구를 포함한 메타분석에서는 만성 췌장염의 복통에 췌장효소가 효과가 있다는 것을 증명하지 못하였다.<sup>6</sup>

하지만 이번 실험에서 항산화제를 이용한 약물치료에서 만성 췌장염을 가진 환자에서 유의하게 복통이 감소한 결과를 얻었다. 통증이 주관적인 증상이기 때문에 이것의 평가는 bias가 있을 수 있다. 그래서 연구자들은 한 달 동안 통증이 있었던 날의 수, 진통제나 입원의 필요, 통증이 없게 변한 환자의 비율 등 통증에 가장 객관적인 치료를 사용하였다. 그리고 항산화제군에서 통증의 모든 지표에서 현저한 호전을 보였다. 항산화제의 통증 감소 효과는 초기 3개월에 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 연구자들은 특별 만성 췌장염 뿐만 아니라 알코올 중독 환자도 포함시켰으나 치료 효과에 있어서 만성 췌장염의 원인이나 알코올 섭취의 중단 등의 가능한 변수들이 어떠한 영향도 끼치지 못하는 것으로 나타났다.

이 연구에는 만성 췌장염의 병리생리에서나 만성 췌장염 통증 치료에 있어서 중요한 의미를 가진다. 초기에 산화스트레스의 지표가 상승하였다가 항산화제를 사용한 후 산화스트레스 지표가 감소하였다는 것은 만성 췌장염이 free radical과 연관된 손상이라는 것을 강조하며, 또한 이 손상이 가역적이라는 것을 의미한다. 산화스트레스가 췌장염을 유발시키는 유일한 요소는 아니지만 췌장염증을 유발하고 지속하는 데 중요한 요소를 하는 것처럼 보인다.

이 연구에서 만성 췌장염을 가진 환자에서 항산화제가 통증 감소에 효과가 있는 결과를 보였으나 항산화제의 효과가 얼마나 지속되는지와 얼마나 항산화제를 유지해야 하는지에 대해서는 한계점을 보인다. 비교적 단기 경과(6개월)에 항산화제의 효과를 관찰하여 만성적이고 장기적인 통증 관리가 필요한 만성 췌장염 환자의 통증 치료 지침에 있어서

는 항산화제의 만성 췌장염에 대한 효과는 좀 더 장기간의 경과 관찰이 필요할 것으로 보인다. 대상 환자에서 췌관 협착에 대한 내시경 시술이 필요한 환자 등의 중증 만성 췌장염 환자를 제외하여 이러한 대상군에서 항산화제의 효과를 파악할 수 없다는 제한점도 있다. 또한 위약군에서 더 많은 환자가 추적관찰에 실패하였고(20명 vs. 13명) 이 환자들에서 결과를 얻을 수 없었던 것은 이 연구의 문제점이라고 하겠다.

결론으로 만성 췌장염 환자에서 항산화제의 보충은 복통 및 산화스트레스를 감소시킬 수 있을 것으로 보이며, 이것은 만성 췌장염의 발생에 산화스트레스가 원인일 것이라는 가설을 뒷받침한다.

(정리: 울산대학교 의과대학 내과학교실 박도현)

## 참고문헌

1. Uden S, Acheson DW, Reeves J, et al. Antioxidants, enzyme induction, and chronic pancreatitis: a reappraisal following studies in patients on anticonvulsants. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:561.
2. Schoenberg MH, Buchler M, Pietrzyk C, et al. Lipid peroxidation and glutathione metabolism in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995;10:36-43.
3. Van Gossum A, Closset P, Noel E, et al. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1225-1231.
4. Uden S, Schofield D, Miller PF, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:229-240.
5. Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:499-503.
6. Brown A, Hughes M, Tenner S, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032-2035.