

RESEARCH UPDATE

직장 Indomethacin 투여가 내시경역행담췌관조영술 후 췌장염 발생을 줄일 수 있는가?

차상우

순천향대학교 의과대학 내과학교실 소화기연구소

Could Rectally Administered Indomethacin Reduce the Incidence of Post-ERCP Pancreatitis?

Sang-Woo Cha

Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis (N Engl J Med 2012;366:1414-1422)

요약: 이번 연구는 내시경역행담췌관조영술(ERCP) 후 췌장염 발생의 위험이 높은 환자군에서 직장 indomethacin 투여가 ERCP 후 췌장염의 발생을 낮출 수 있는가를 알아보기 위한 다기관, 무작위, 위약대조, 이중맹검 임상연구이다. 저자들은 ERCP 후 췌장염 발생의 고위험군을 환자 혹은 시술 관련 인자를 바탕으로 결정한 후 이들을 대상으로 시술 직후 직장으로 단일 용량(100 mg)의 indomethacin 혹은 위약을 무작위로 선택하여 투여 후 췌장염 발생의 빈도를 조사하였다. ERCP 후 췌장염 발생률이 높을 것으로 예상한 환자군은 주요 기준들(major criteria) 중 하나 혹은 그 이상(Oddi 괄약근 기능이상)이 의심, ERCP 후 췌장염의 과거력, 췌장 괄약근 절개술, 담관삽입에 실패한 경우 시행한 예비 괄약근 절개술, 8회 이상의 담관삽입 시도, 유두괄약근 확장술, 유두부 절제술, 혹은 부 기준들(minor criteria) 중 둘 혹은 그 이상(50세 이하 여성, 2회 이상의 반복적 췌장염 과거력, 최소한 1회 이상은 췌관 미부까지 조영된 3회 이상의 췌관 조영, 췌실질이 조영된 경우[acinarization], 췌관 세포진검사) 포함되는 경우를 대상으로 하였다. 대상군에서 제외 조건은 현성 췌장염 환자, NSAIDs에 금기인 환자(크레아티닌 1.4 mg/dL 이상, 활

동성 소화성궤양), 이미 NSAIDs를 복용 중인 환자, ERCP 후 췌장염 발생의 위험이 낮은 환자들(만성 석회성 췌장염 혹은 췌장 두부 종양, 통상적인 담도백액관 교체)이었다. 총 602명의 환자들이 포함되어 완료되었다. 이들 중 82%는 Oddi 괄약근 기능 이상이 의심되는 환자들이었다. ERCP 후 발생 췌장염의 진단 기준은 새롭게 발생한 상복부 통증과 시술 24시간 후 췌장 효소의 정상 3배 이상의 상승, 2일 밤 이상의 입원이 필요한 경우로 정의하였다. Indomethacin군에 295명, 위약군에 307명이 포함되었고, 양 군 간 환자 특성의 차이는 없었다. 췌장염은 전체 환자들 중 13.1% (79/602명)에서 발생하였고, indomethacin군에서 9.2% (27/295명), 위약군에서 16.9% (52/307명)로 indomethacin군에서 의미있게 낮았고($p=0.005$), 절대적으로 7.7%의 발생위험의 감소를, 상대적으로 46%의 위험도의 감소를 보고하였다. 중등 혹은 중증(moderate to severe) 췌장염은 40명에서 발생하여 indomethacin군에서 4.4% (13/295명), 위약군에서 8.8% (27/307명)로 역시 indomethacin군에서 의미있게 낮게 발생했다($p=0.03$). 췌장염 발생 환자들의 입원기간 역시 indomethacin군에서 0.5일 짧았다(3.5 vs. 4.0일, $p<0.001$). 이상반응은 13명에서 관찰

© 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: 차상우, 140-743, 서울시 용산구 대سا로 59, 순천향대학교 서울병원 내과학교실, 소화기연구소

Correspondence to: Sang-Woo Cha, Institute for Digestive Research, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59, Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea. Tel: +82-2-709-9202, Fax: +82-2-709-9696, E-mail: swcha@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

되었는데 임상적으로 의미있는 출혈이 11명에서 관찰되었고 (1.8%), 이 중 4명이 indomethacin군, 7명이 위약군이었다 ($p=0.72$). 이들 모두 2 units 이상의 수혈, 혈관조영술 혹은 수술이 필요하지는 않았다. 2명에서 급성 신부전이 발생하였고 모두 위약군에서 관찰되었다. 30일 관찰기간 동안 심근경색, 뇌경색, 사망 등은 발생하지 않았다.

해설: 이번 연구는 ERCP 후 췌장염 발생의 위험이 높은 환자들에서 시술 직후 100 mg의 직장 indomethacin 투여가 췌장염 발생을 의미있게 낮추었고 더욱이 발생 췌장염의 중증도와 입원기간도 줄었음을 보여주었다.¹ 급성췌장염은 ERCP 후 가장 흔히 마주치는 심각한 합병증으로 이를 예방하고 줄이기 위한 다양한 연구가 시도되어 왔다. 최근에는 췌관스텐트 삽입이 고 위험군에서 ERCP 후 췌장염의 발생위험을 낮추는 것으로 받아들여지고 있으며, 최근 메타분석에서 췌관스텐트가 ERCP 후 췌장염 발생을 낮추는 것으로 보고하고 있다.² 그러나 경우에 따라 췌관스텐트 삽입이 기술적으로 어려운 경우가 있고 삽입에 따른 합병증이 발생할 수 있어 대부분의 ERCP 후 췌관스텐트 삽입이 필요하지는 않다. 또한 ERCP 후 췌장염의 발생을 낮추기 위한 다양한 약물을 이용한 전향적 연구가 이루어져 왔으나 많은 경우에서 실망스러운 결과를 보였다. 일부 연구에서 gabexate³나 somatostatin⁴의 투여가 긍정적 결과를 보였고 초기 메타분석에서도 의미있게 췌장염의 위험을 줄인다고 보고하였으나,⁵ 연이은 대규모 다기관 연구에서 위약군과 차이가 없었고⁶ 근래의 메타분석에서는 ERCP 후 췌장염 예방에 효과가 없다고 결론내리고 있다.⁷ 이렇듯 ERCP 후 췌장염 예방에 명백한 효과적 증명된 약물은 없다고 받아들여지고 있다.

NSAIDs는 강력한 phospholipase A2, cyclooxygenase, neutrophil-endothelial interaction을 억제하여 급성췌장염의 병리생태에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{8,9} 또한 NSAIDs는 상대적으로 저렴하고 투여가 쉽고 비교적 심각한 부작용이 적어 단일 투여를 통한 ERCP 후 췌장염 예방을 위한 매력적인 약물이다. 과거의 diclofenac이나 indomethacin의 직장 투여를 통한 4개의 전향적, 무작위, 위약 대조 연구들¹⁰⁻¹³을 바탕으로 한 메타분석에서 의미있게 췌장염 발생을 줄인다고 보고하였으나,¹⁴ 이들 전향적 연구들이 대상군이 적었고 위약군에서 상대적으로 췌장염의 발생이 다른 연구들에 비해 높아 저자들도 잘 계획된 전향적 대규모 연구의 필요성을 제시하였다. 또한 ERCP 후 췌장염 발생 고위험군을 대상으로 시술 전후의 경구 diclofenac 혹은 위약을 투여한 전향적 무작위 대조연구에서 양 군 간의 췌장염 발생의 차이를 보이지 않았다.¹⁵ 이러한 이유들로 ERCP 후 췌장염 예방에 대한 NSAIDs 투여 효과는 결론적으로 받아들여지지 않고,

임상에서도 적용이 거의 이루어지지 못하는 상황이다. 그러므로 이 연구는 ERCP 후 췌장염 발생 고위험군을 대상으로 한, 잘 계획된 대규모의 연구라는 의미가 있다. 더욱이 췌관스텐트를 삽입한 경우에도 추가적 직장 indomethacin 투여에 대한 효과를 보고하고 있으므로 그 의의를 더 할 수 있을 것이다. 이 연구에서 대상군 중 80% 이상이 임상적으로 Oddi 괄약근 기능이상 의심되는 환자들이어서 이러한 환자군에서의 indomethacin 투여가 더욱 효과적이지 않을까 생각되었으나 결과는 indomethacin 투여군 중 췌장염의 발생이 Oddi 괄약근 기능이상 의심되지 않은 환자들에서 낮은 경향을 보였다(8.5% vs. 20.0%, $p=0.11$). 더욱이 ERCP 후 췌장염 발생의 위험도 점수(주요 인자 2점, 부 인자 1점)가 낮은 군에서 indomethacin 투여가 더 효과적으로 나왔다. 그러므로 직장 indomethacin 투여의 효과를 좀더 명확히 확인하기 위해서는 대상군을 ERCP 후 췌장염 발생의 위험도가 낮은 환자군이나 다양한 환자군으로 확대한 연구를 시행할 필요가 있다. 또한 이 연구에서 대상 환자들 중 80% 이상에서 시술 후 췌장염의 위험을 고려하여 췌관스텐트가 삽입되었는데 스텐트 삽입군들에서도 직장 indomethacin 투여가 췌장염 발생의 위험도를 16.1%에서 9.7%로 낮추었고($p=0.04$), 스텐트를 삽입하지 않은 환자들에서도 20.6%에서 6.3%로 위험도를 낮추었다($p=0.049$). 그러므로 췌관스텐트 삽입이 직장 indomethacin 투여 효과를 판정하는데 영향을 미쳤다고 여겨지지는 않고 췌관스텐트를 삽입한 경우에도 직장 indomethacin의 투여가 효과가 있다고 생각할 수 있겠다. 비록 이 연구에서 NSAIDs가 금기인 환자들은 제외되었으나, 과거의 유두괄약근 절개술 시 통상적인 NSAIDs의 투여가 출혈 위험을 증가시키지 않는다는 보고와 동일하게 직장 indomethacin의 투여가 출혈의 빈도나 중증도를 높이지 않아 투여의 안정성을 입증하였다고 여겨진다.

ERCP 후 췌장염은 여러 요인이 복잡하게 작용하여 발생하는 질환으로 시술자는 위험인자를 사전에 숙지하고 수기적 혹은 약물적 예방법을 시행하는 것이 좋겠다. 아직까지 ERCP 후 췌장염 발생을 예방하기 위해 모든 환자에 대하여 예방적 약물을 투여하는 것은 시기 상조이다. 그러나 연구 결과들을 바탕으로 임상에서 선택적으로 직장 NSAIDs 투여나 예방적 췌관스텐트 삽입을 시행할 수 있겠다. 하지만 국내의 현실은 ERCP 후 예방적 췌관스텐트 삽입이 의료보험으로 보장되지 않고 직장으로 투여가 가능한 indomethacin이나 diclofenac 제제는 국내에 없는 아쉬움이 있다.

REFERENCES

1. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al; U.S. Cooperative

- for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-1422.
2. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:275-282.
3. 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.
4. Arvanitidis D, Anagnostopoulos GK, Giannopoulos D, et al. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:278-282.
5. Andriulli A, Leandro G, Niro G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
6. 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.
7. 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.
8. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993;40:522-530.
9. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:401-407.
10. 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.
11. 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.
12. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-e16.
13. Montañó Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:330-336.
14. 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.
15. 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.