

RESEARCH UPDATE

## 직장 내 Indomethacin 투여는 내시경역행 담췌관조영술 후 췌장염 발생을 예방할 수 있는 충분한 해결책인가?

최현종

순천향대학교 의과대학 내과학교실

### Is Rectal Indomethacin Sufficient to Prevent Pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography?

Hyun Jong Choi

Digestive Disease Center and Research Institute, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

**Article:** Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients (*Gastroenterology* 2016;150:911-917)

**요약:** 내시경역행 담췌관조영술(ERCP)을 시행 받는 환자가 ERCP 후 췌장염 발생의 고위험군인 경우, 시술 직후 비스테로이드 항염증제(NSAID)의 직장 내 투여가 췌장염 발생을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있어 권고되고 있다. 이번 연구는 ERCP 후 췌장염 발생의 고위험군이 아닌 환자에서 직장 내 indomethacin 투여가 췌장염 발생 예방에 효과적인지 알아보 고자 단일 3차 의료기관에서 시행된 전향적, 무작위, 위약대조, 이중맹검 임상연구이다.<sup>1</sup> 저자들은 ERCP를 시행 받는 모든 환자들을 대상으로 연구대상 여부를 선별하였고, 급성 췌장염 환자, 신기능 저하(혈청 크레아티닌 1.4 mg/dL 이상)나 급성 소화성 궤양으로 NSAID 사용이 금지인 환자, NSAID에 알레르기가 확인된 환자, 그리고 임신부나 수유 중인 환자를 연구대상에서 제외하였다. 연구대상으로 선정된 환자에게 ERCP를 시작하여 삽관을 시도한 후, 무작위 배정에 따라 indomethacin (100 mg)이나 위약을 직장 내로 투여하였다. ERCP를 시행하는 의사와 환자는 치료군 또는 위약군 선정에 대하여 알지 못하였고, 독립적인 감시기관을 두어 대상 환자의 모든 자료와 안정성을 수집, 평가하도록 하였다. 일차적인

평가항목으로 ERCP를 시행 받는 환자에서 직장 내 indomethacin 투여가 위약과 비교하여 ERCP 후 췌장염 발생률을 감소시키는지 알아보 고자 하였고, 이차적인 평가 항목은 양 군에서 ERCP 후 췌장염의 중증도를 평가하고자 하였다. 총 449명의 환자가 이번 연구에 포함되었으며, 직장 내 indomethacin 투여군이 223명, 위약군이 226명이었다. 통계적 검정력을 위해 연구계획에는 각 군당 699명의 환자수를 모집할 예정이었지만, 중간 분석 결과 indomethacin 투여의 효과가 확인되지 않아 연구가 조기에 종료되었다. 환자의 특성은 양 군 간에 차이가 없었고, ERCP 후 췌장염 발생률은 indomethacin군에서 6.0% (27/449), 위약군에서 4.9% (11/226)로 양 군 간에 차이는 없었다( $p=0.33$ ). 중등도 또는 중증의 췌장염은 indomethacin군에서는 발생하지 않았고, 위약군에서 중등도 췌장염 0.4% (1/226), 중증 췌장염 0.4% (1/226)의 발생률을 보여 췌장염 중증도에 있어서도 양 군 간에 차이는 없었다( $p=1.0$ ). 그 외에 위장관 출혈 발생률, 30일 내 재입원율, 그리고 사망률에 있어서 양 군 간에 차이는 없었다. 추가적인 소집단 분석에서는 ERCP 후 췌장염 발생의 위험인자로

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최현종, 14584, 부천시 원미구 조마루로 170, 순천향대학교 부천병원 소화기병센터

Correspondence to: Hyun Jong Choi, Digestive Disease Center, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea. Tel: +82-32-621-5094, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: joseph@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

알려져 있는 각각의 항목별로 양 군 간의 췌장염 발생에 대한 상대위험도 감소 정도를 살펴보고, 유의한 차이는 보이지 않았다. 다만 담관 조작술(manipulation)만 시행된 경우보다 췌관 조작술이 시행된 경우에서 ERCP 후 췌장염 발생이 증가하는 경향을 보였다. 이에 저자들은 예방적인 직장 내 indomethacin 투여가 ERCP를 시행 받는 환자에서 췌장염 발생 빈도 또는 췌장염의 중증도를 감소시키지 못하였다고 결론지었고, ERCP를 시행 받는 모든 환자에서 직장 내 indomethacin 투여가 권고되는 지침은 다시 재고되어야 한다고 주장하였다.

**해설:** 다양한 췌담도 질환의 치료에 있어서 ERCP는 매우 유용한 검사로 널리 시행되고 있지만 합병증 발생의 위험이 있는 침습적인 검사로 합병증 발생을 최소화하기 위한 노력이 항상 필요하다. 췌장염은 ERCP 후 발생할 수 있는 합병증 중에서 가장 흔하고, 때로는 심각한 이환(morbidity) 또는 드물게 사망(mortality)을 초래할 수 있다.<sup>2,3</sup> 따라서 지난 수십 년 동안 ERCP 후 췌장염 발생을 줄일 수 있는 방안에 대한 연구가 계속되고 있다. 내시경 시술의 기술적인 측면에서 또는 약물을 통한 췌장염 예방에 대하여 많은 연구들이 있어왔지만, 여러 전향적 연구와 메타분석을 통해 ERCP 후의 췌장염 발생에 대한 효과가 증명된 방법은 고위험군 환자에서 일시적인 췌관 스텐트를 삽입하는 것이다.<sup>4,6</sup> 약물을 통한 ERCP 후 췌장염 예방에 대한 연구들에서는 만족스러운 결과를 지속적으로 보이는 약물이 없었으나, 2012년 Elmunzer 등<sup>7</sup>이 전향적, 다기관, 무작위, 위약대조, 이중맹검 연구에서 직장 내 indomethacin 투여가 ERCP 후 췌장염 발생을 줄일 수 있음을 보고한 이후(16.9% vs. 9.2%,  $p=0.005$ ), NSAID의 직장 내 투여가 근거를 갖는 효과적인 ERCP 후 췌장염 예방책이 대두되었다. 이후 여러 메타분석에서 NSAID의 직장 내 투여가 ERCP 후 췌장염 예방에 효과적임을 보고하였고,<sup>8-11</sup> 2014년 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)에서는 ERCP를 시행 받는 모든 환자에 대하여 NSAID 사용에 금기만 없다면 직장 NSAID 투여를 하도록 권고하였다.<sup>12</sup>

Levenick 등<sup>1</sup>에 의한 이번 연구는 최근 직장 NSAID 투여의 ERCP 후 췌장염 발생 예방에 대한 긍정적인 연구결과들과 이에 반하는 결과를 보고하고 있어 매우 주목된다. 다기관이 아닌 단일기관에서 시행된 연구라는 점이 이번 연구의 제한점이 될 수 있으나, 연구계획부터 실행까지 전반적으로 잘 시행된 전향적인 중재적 비교연구로서, 임상적 수행에 상당한 근거를 제시하는 연구라고 생각된다. 이번 연구는 2012년 Elmunzer 등<sup>7</sup>의 연구와 비교하여 몇 가지 차이점을 보인다. 먼저 기존의 연구는 ERCP 후 췌장염 발생의 위험이 높은 고위험군 환자들을 대상으로 연구가 진행된 반면, 이번 연구는

ERCP 적응증이나 시술의 종류에 따라 분류하거나 췌장염 발생의 위험성에 따라 분류하지 않고 ERCP를 시행 받는 모든 환자들을 대상으로 연구를 시행하였다. 이는 ERCP를 시행하는 일반적인 임상 상황과 부합될 수 있다. 따라서 ESGE의 권고사항과 같이 ERCP를 시행하는 모든 환자에게 직장 NSAID를 투여하는 것이 정말 ERCP 후 췌장염 발생을 효과적으로 줄일 수 있는지 더욱 반영할 수 있을 것이다. Elmunzer 등<sup>7</sup>의 연구에서는 대상 환자의 80% 이상이 임상적으로 오디조임근 기능장애(sphincter of Oddi dysfunction)가 의심되는 환자들 이었고,<sup>7</sup> 이번 연구에서는 일반적인 임상상황과 유사한 급성 담관염, 담관 담석증, 악성 담도 협착 등의 다양한 환자들이 대상이 되었다. 따라서 이번 연구는 일부 특정 상황의 환자가 아닌 ERCP를 시행 받는 일반적인 모든 환자에서 직장 내 indomethacin 투여가 실제적으로 얼마나 췌장염 예방에 효과가 있는지를 보여 주고 있다. 오디조임근 기능장애 환자 비율이 매우 적은 국내 상황과 유사한 임상 상황에서 시행된 연구이므로 국내 상황에 적용하기에는 기존의 Elmunzer 등<sup>7</sup>의 연구보다 더욱 부합된다고 할 수 있겠다.

이번 연구의 결과에서 직장 내 indomethacin 투여가 이전의 연구들에서와 달리 ERCP 후 췌장염 발생을 줄이지 못함을 보여주고 있어, 최근까지 각광을 받아오던 직장 NSAID의 투여 효과와 권고사항에 대한 새로운 고찰이 필요할 것으로 생각한다. 이는 ERCP 후 췌장염 예방을 위한 직장 NSAID 투여에 대한 향후 연구방향에 새로운 전기를 마련할 것으로 기대된다. 현재까지는 여러 전향적 연구와 메타분석에서 그 효과가 인정되고 있기 때문에 향후 추가적인 연구에서 그 효과와 제한점이 좀 더 확인되어야 할 것이다. 직장 내 NSAID 투여는 췌관 스텐트 삽입과 같이 특별한 기술을 익혀야 할 필요가 없고 비용-효과면에서도 우수하며, 비교적 안전하게 시행될 수 있는 장점이 있는 매우 유용한 방법이다. 하지만 ERCP 후 췌장염 발생에는 여러 가지 요인들이 복합적으로 영향을 미칠 수 있으며, 이번 연구는 직장 NSAID 투여가 ERCP 후 췌장염 예방에 어느 정도 역할을 할 수 있지만 충분할 수는 없음을 보여주고 있다.<sup>13</sup> 적절한 적응증 기준을 가지고 꼭 필요한 환자에서만 ERCP를 시행하여 가능한 불필요한 시술을 줄이고, 가능한 유두부와 췌장 및 췌관에 손상을 줄이도록 조심스럽게 시술하며, 만약 췌장염 발생의 위험이 있다고 판단된다면 췌관 스텐트를 삽입하고 직장 NSAID 투여를 함께 시행하는 것이 ERCP 후 췌장염 발생을 줄일 수 있는 최선의 방안으로 생각된다.<sup>14</sup> ERCP 후 췌장염과 같은 의인성 손상을 줄이기 위한 임상 의사들의 노력은 지속되어야 한다. 향후 직장 내 NSAID 투여의 ERCP 후 췌장염 예방 효능에 대한 더욱 활발한 연구들이 진행될 것을 기대하며 그 귀추가 주목된다.

## REFERENCES

1. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016;150:911-917.
2. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Sofuni A, Maguchi H, Mukai T, et al. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:851-858.
7. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-1422.
8. Ahmad D, Lopez KT, Esmadi MA, et al. The effect of indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2014;43:338-342.
9. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Garud S, Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:190-197.
10. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Shimosegawa T, Mine T. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014;49:388-399.
11. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1231-1239.
12. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799-815.
13. Freeman ML, Kozarek RA. Take 2 indomethacin (suppositories) and call me in the morning? The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in protection against post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterology* 2016;150:805-808.
14. Arain MA, Freeman ML. Pancreatic stent placement remains a cornerstone of prevention of post-ERCP pancreatitis, but it requires specialized techniques. *Gastrointest Endosc* 2015;81:156-158.