

급성 및 만성췌장염 합병증. 어떻게 치료하고 추적 관찰하여야 하는가?

중앙대학교 의과대학 내과학교실

도 재 혁

서 론

최근 비만 인구가 늘어나는 것과 함께 급성췌장염의 가장 많은 원인인 담석 발생 위험이 증가하면서 급성췌장염의 발생 빈도도 증가하고 있다.¹ 급성췌장염의 중증도(severity)는 장기 부전(organ failure)의 발생 유무와 지속 기간 그리고 국소 합병증의 발생 유무에 따라 경증(mild), 중등도 중증(moderately severe), 중증(severe) 구분된다. 급성췌장염의 합병증은 전신합병증과 국소합병증으로 구분된다. 전신합병증은 호흡계, 순환계 그리고 신장 부전이 발생하였거나 기존에 가지고 있던 질병이 급성췌장염으로 인해 악화되는 경우로 정의한다. 국소합병증은 췌장 주위 액체 고임(fluid collection)이 발생한 경우나 감염의 여부와 관계없이 췌장 조직 또는 췌장 주위 조직의 괴사가 발생한 경우 또는 대장 괴사, 비장 정맥 혈전, 문맥 혈전, 위 배출 기능 이상이 발생한 경우로 정의한다.² 전반적인 급성췌장염의 사망률은 약 3-5% 정도이나 급성췌장염의 약 10-20%를 차지하는 중증급성췌장염인 경우 사망률이 20% 정도로 매우 높다.³ 그러므로 초기 집중 치료와 합병증에 대한 적절한 치료는 급성췌장염에 의한

사망을 줄이는데 중요하다. 만성췌장염의 중요 합병증으로는 복통, 췌장 효소 분비 장애 따른 외분비 기능 부전, 그리고 췌장 실질의 손상에 의한 내분비 기능 부전과 이에 따른 당뇨병 등이 있다. 본고에서는 급성췌장염의 일반적인 치료 원칙과 국소합병증 발생에 따른 치료에 대해 기술하고 만성췌장염의 합병증에 대한 치료와 추적에 대해 살펴보고자 한다.

급성췌장염

1. 진단과 분류

급성췌장염은 등으로 방사되는 심한 상복부 통증, 혈청 아밀라제 또는 리파제 수치가 정상 상한보다 3배 이상 증가, 영상의학적 검사에서 췌장의 염증이 증명되는 등 3가지 중 2가지 이상 만족하면 진단할 수 있다. 형태학적으로 급성췌장염은 췌장 실시 또는 췌장 주위 조직의 괴사(necrosis) 유무에 따라 간질성부종성췌장염(interstitial edematous pancreatitis)과 괴사성 췌장염(necrotizing pancreatitis)으로 분류한다. 일반적으로 장기부전은 modified Marshall scoring system (Table 1)을 이용하여 2점 이상인 경우로 정의한다. 급성췌장염의 중증도는 장

Table 1. Modified Marshall scoring system

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal (serum Creatinine)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular(Systolic BP, mmHg)	>90	<90, Fluid response	<90, Not fluid response	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
Oxygen (L/min)	FiO ₂				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

Table 2. Degree of severity of acute pancreatitis

Mild acute pancreatitis
Lack of organ failure and local/systemic complications
Moderately severe acute pancreatitis
transit organ failure* – organ failure that resolves within 48 hours and/or local or systemic complications
Severe acute pancreatitis
persistent single or multiple organ failure (>48 hours)

*modified Marshall scoring system ≥ 2

기부전 유무와 지속기간 그리고 국소 또는 전신합병증 발생 유무에 따라 구분한다. 장기부전과 국소, 전신합병증이 없는 경우를 경증, 48시간 이내에 회복되는 장기부전이 있거나 국소 또는 전신합병증이 있는 경우를 중등도중증, 48시간 이상 지속되는 장기부전이 있는 경우에는 중증 급성췌장염으로 구분한다 (Table 2).²

2. 급성췌장염의 초기 치료

급성췌장염 치료에 있어 근간이 되고 가장 중요한 것은 적절한 수액 공급이다. 급성췌장염 발생 첫 24시간 동안의 적절한 수액 공급은 사망률과 합병증 감소에 밀접한 관련이 있다.⁴ 일반적으로 급성췌장염에서 발생하는 체액량 감소는 체액이 신장이나 위장관을 통해 체외로 배출되어 발생하는 것이 아니고 체액의 재배치에 의해 발생하는 것이다. 그러므로 적정량을 넘어선 과도한 수액 공급은 오히려 좋지 않은 결과가 초래될 수 있다. 과거에는 급성췌장염 초기 24시간 동안 평균 4.5L 정도로 다량의 수액을 공급한 경우에 입원 기간과 사망률을 낮춘다고 하여 다량의 수액 공급이 일반적 으로 시행되었다.⁵ 그러나 최근 연구에 의하면 급성췌장염 발병 초기 24시간 동안 4.1L 이상 다량으로 수액을 공급한 경우 호흡부전, 신부전 등의 장기 부전 발생이 높았다.⁶ 또한 과도한 수액 공급을 실시하여 헤마토크리트 수치를 빠르게 감소시킨 경우 폐혈증 발생이 높았고 입원기간 중 사망률도 높았다.⁷ 그러므로 현재 급성췌장염 초기 24시간 동안 수액은 2.5~4L 정도 투여하거나 소변이 0.5 mL/kg/hr 이상 유지 되게 공급하는 것이 권유되고 있다.⁸ 수액의 종류는 Ringer's lactate 이용한 경우에 생리식염수를 투여한 경우와 비교하여 24시간 후 C-반응단백 감소가 유의하게 높았고 전신염증성 반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)의 빈도도 낮았다.⁹ 이러한 결과는 생리식염수 투여는 고염소 대사 산증(hyperchloremic metabolic acidosis)을 유발할 수 있고 대사성산증은 췌장염을 유발하고 악화시키며 중증급성췌장

염의 진행과 연관이 있다.^{10,11} Ringer's lactate는 생리식염수 에 비해 산염기균형이 좋은 수액(pH-balanced solution)이므로 대사성산증이 발생할 위험이 적기 때문에 초기 수액으로 생 리식염수보다 효과적이다. 급성췌장염 발병 초기 수액 공급 에 대해 정리하면 수액 종류는 생리식염수보다는 Ringer's lactate를 5~10 mL/kg/h 속도로 주입하여 맥박수가 분당 120 회 미만, 평균동맥압은 65~85 mmHg, 소변량이 0.5~1 mL/kg/h 이상 또는 헤마토크리트가 35~44% 중 4가지 중 1가 지 이상 만족할 수 있도록 투여한다. 이후 순환 혈액량을 재 확인 하여 적절한 수액의 투여량과 속도를 재조절한다.⁸ 금 식은 현재도 중요하게 여겨지고 있는 급성췌장염의 치료 원 칙 중 하나로 “췌장 휴식”을 실시 하자는 것이 이론적 배경 이다. 금식이 치료에 중요하다고 제시된 근거로는 십이지장 내 음식물은 췌장 효소 분비를 자극하고 이에 따라 췌장 내 에서 단백분해효소(protease)가 활성화되어 급성췌장염의 발 병 기전인 선방세포의 “자가소화(autodigestion)”가 유발되어 췌장염이 악화되는 악순환이 발생한다는 것이다. 그러나 실 제 급성췌장염에서 췌장효소 분비는 췌장의 무반응으로 인 해 감소된다. 또한 장기간의 금식은 장점막의 위축을 유발하 여 장 장벽(gut barrier)의 기능을 저하시켜 대장으로부터 세 균전사(bacterial translocation)가 유발되어 감염의 합병증을 증가시킨다.^{12,13} 그러므로 최근에는 가능한 조기에 장관을 통 한 영양 공급이 추천되고 있다. 경구를 통한 영양 공급은 진 통제를 복용하지 않고도 복통, 압통 등이 없고 구토와 장마 비가 없는 경우에는 혈청 아밀라제, 리파제 수치와 관계없이 실시할 수 있다.

감염성췌장괴사가 있는 경우에 사망률은 매우 높다. 괴사 성 급성췌장염에서 ciprofloxacin, metronidazole, meropenem과 같은 예방적 항생제 사용에 대한 대규모 연구에서 예방적으 로 항생제를 사용한 경우와 사용하지 않은 경우를 비교한 결 과 장기 부전, 감염성췌장괴사 발생과 사망률에 있어 두 군 간에 차이가 없어 현재는 감염이 확인되지 않은 중증급성췌

Table 3. Terms used in the new classification based on contrast-enhanced computed tomography

Interstitial edematous pancreatitis: “inflammation” or stranding in the pancreatic and/or peripancreatic tissues without tissue necrosis CECT criteria – pancreatic parenchyma enhances with the contrast agent – lack of peripancreatic necrosis
necrotizing pancreatitis: pancreatic parenchymal necrosis and/or peripancreatic necrosis CECT criteria – pancreatic parenchymal areas without enhancement by intravenous contrast agent and/or – peripancreatic necrosis (see below – acute necrotic collection and walled-off necrosis)
acute peripancreatic fluid collection: peripancreatic fluid occurring in the setting of interstitial edematous pancreatitis; this peripancreatic fluid occurs within the first 4 weeks of interstitial edematous pancreatitis CECT criteria – homogeneous fluid adjacent to pancreas confined by peripancreatic fascial planes – no recognizable wall
pancreatic pseudocyst: an encapsulated, well-defined collection of fluid but no or minimal solid components which occurs >4 weeks after onset of interstitial edematous pancreatitis. CECT criteria – well-circumscribed, homogeneous, round or oval fluid collection – no solid component – well-defined wall – occurs only in interstitial edematous pancreatitis
acute necrotic collection: a collection of both fluid and solid components (necrosis) occurring during necrotizing pancreatitis. This collection can involve the pancreatic and/or the peripancreatic tissues CECT criteria – heterogeneous, varying of non-liquid density – no encapsulating wall – intrapancreatic and/or extrapancreatic
walled-off necrosis: a mature, encapsulated acute necrotic collection with a well-defined inflammatory wall; these tend to mature >4 weeks after onset of necrotizing pancreatitis CECT criteria – heterogenous liquid and non-liquid density – well-defined wall – intrapancreatic and/or extrapancreatic

장염에서 예방적 항생제 사용은 권유되고 있지 않다. 대장으로부터 세균전사를 줄이기 위해 실시하는 선택적 대장 정결의 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하며 프로바이오틱스(probiotics) 사용 역시 권유되고 있지 않다.^{8,14-16}

3. 급성췌장염의 국소합병증과 치료

급성췌장염 초기 체액이 혈관 외부로 유출되어 췌장 내부 또는 위부에 액체가 고이는 경우를 액체 고임(pancreatic and/or peripancreatic fluid collection, PFC)이라고 정의한다. PFC는 괴사 조직 포함 여부에 따른 액체의 성상, 발생 시기와 지속 기간에 따라 급성 췌장주위 액체 고임(acute peripancreatic fluid collection, APFC), 급성괴사고임(acute necrotic collection, ANC), 가성낭종(pancreatic pseudocyst, PP), 벽괴사(walled-off necrosis, WON)로 구분한다 (Table 3).²

APFC는 급성간질성췌장염의 초기에 발생하며 액체 고임이 벽에 싸여 있지 않고 후복강내 정상 근막면과의 구분이 가능하고 액체의 성상이 균질하고 무균성이다. APFC는 특별한 증상이 없는 경우가 대부분으로 치료를 위해 중재적 시술은 필요하지 않다. PP는 급성간질성췌장염 발생 후 최소 4주 이상 경과하여 췌관으로부터 유출된 췌장 효소를 포함한 고형괴사조직이 없는 췌장액 또는 췌장주위 액체 고임이 얇은 섬유성막으로 싸인 경우로 정의되며 급성췌장염의 약 6~20%정도에서 발생하고 췌관 손상에 의해 내용물이 췌장효소로만 구성되어 있는 경우를 진성가성낭종(true pseudocyst)이라 한다.^{2,17} 과거 PP의 치료는 6 cm 이상 크기이거나 크기가 증가하는 경우 중재적 시술의 적응증이 되었다.¹⁸ 그러나 현재는 증상이 없는 PP의 경우에는 크기에 상관 없이 중재적 시술은 필요하지 않고 3~6개월 간격으로 초음파검사를 통

해 추적 관찰을 실시한다. 그러나 복통, 감염, 출혈 등의 증상이나 합병증이 발생한 PP는 영상의학적 중재술, 내시경시술 또는 수술적 배액이 필요하다.^{19,20} 급성괴사성췌장염 발생 첫 4주 기간 동안 췌장 내부 또는 췌장 외부에 괴사된 조직이 고여있는 경우를 ANC로 정의한다. WON은 ANC가 발생 최소 4주 이상 경과 후 ANC 외부에 염증성 벽이 형성된 것으로 괴사 조직에 의한 액체와 고형 물질들로 구성되어 있다.² 감염이 없는 ANC는 특별한 치료가 필요하지 않다. 그러나 발열, 복통의 악화, 백혈구 증가, 조영 증강 복부CT에서 괴사 부위에 가스가 관찰되거나 가스/액체층(gas/fluid level)이 보이는 등 감염이 의심되는 경우에는 먼저 광범위 항생제를 사용하여 감염을 완화시키고 최소 4주 정도 경과하여 벽이 형성되는 WON이 되어 괴사 조직과 정상 조직의 구분이 가능하고 괴사 조직이 부드럽게 액화된 후 중재적 시술을 실시하는 것이 합병증의 위험을 줄일 수 있다. 그러나 환자 상태가 항생제 투여 만으로는 효과가 없을 것으로 판단되면 경피적 배액술을 실시한 후 4주 정도 경과하여 벽이 형성된 후 중재적 시술을 실시한다. 즉, 감염성 괴사가 발생한 경우에는 항생제만 투여하거나 또는 항생제 투여와 함께 경피적 배액술을 실시한 후 수주일 정도 시간 경과 후 벽이 형성되면 경피적 괴사제거술 또는 내시경적 괴사제거술을 실시하고 경우에 따라 복강경을 통한 최소한의 침습적 괴사조직 제거술을 실시한다. 즉, 치료는 최소침습적(minimal invasive) 방법을 통한 시술을 먼저 실시하고 단계적으로 침습적시술로 올리는 접근 방법(step-up)이 합병증과 사망률을 감소시킨다.^{21,22} 최근 많이 사용되고 있는 내시경적 배액술은 경피적 배액술과 비교하여 경피누공형성, 감염의 위험성이 적고 입원기간을 단축할 수 있는 장점이 있다.²³

만성췌장염

1. 정의와 발생 기전

만성췌장염은 유전, 환경적 요인 등 여러 위험 인자들에 의해 유발되는 지속적인 병리학적 반응으로 인해 췌장 실질 손상이 발생하는 병리학적 섬유-염증 증후군으로 조직학적, 기능적으로 췌장에 비가역적인 변화가 발생한 상태이다.²⁴ 만성췌장염의 발생 기전에 대해서는 몇가지 가설들이 제기되어 있다. 산화손상 가설(oxidative stress theory)은 간세포 내에서 독성물질 해독 과정 중에 발생한 자유기(free radical)와 같은 산화부산물과 malondialdehyde, glutathione 같은 지질

과산화(lipid peroxidation)부산물들이 담즙을 통해 담관으로 배출되어 췌관으로 역류하여 췌관과 선방세포에 산화손상이 발생하여 섬유화가 초래된다는 가설이다. 독성-대사 가설(Toxic-Metabolic theory)은 알코올이 세포 내 대사 과정의 변화를 초래하여 직접 선방세포에 손상을 준다는 것으로 알코올이 선방세포 세포질 내 지질(lipid)의 축적을 유발하여 지방 변성을 초래하여 세포괴사를 통해 섬유화를 초래한다는 가설이다. 췌석-췌관 폐쇄 가설(stone and ductal obstruction theory)은 알코올이 췌장의 외분비기능을 변화시켜 췌장액의 결석형성능을 증가시켜 췌관 내에 췌석이 형성된 후 이 췌석의 자극에 의해 췌관 폐쇄와 함께 췌관상피세포에 괴양과 반흔 발생하여 췌장 위축과 섬유화가 발생한다는 가설이다. 괴사-섬유화 가설(necrosis-fibrosis theory)은 반복적인 급성췌장염에 의한 염증과 괴사에 의해 췌장 세관 주위(periductular area)에 반흔이 형성되고 이로 인해 췌장액의 정체가 발생하여 췌석이 형성되어 췌관 폐쇄가 일어나 췌장 위축과 섬유화가 발생한다는 것이다. 원발성 췌관 가설(primary duct theory)은 비알코올성 만성췌장염에서 췌관 상피세포에 가해진 면역학적인 자극에 의해 췌관상피세포에 염증과 반흔이 발생한다는 것으로 만성췌장염도 원발경화성담관염(primary sclerosing cholangitis)과 같이 자가면역 질환이라는 가설이다.²⁵ 최근에 제기된 sentinel acute pancreatitis event (SAPE) 가설은 현재까지 밝혀진 분자생물학적 세포학적 지식을 기반으로 산화스트레스 가설, 독성-대사 가설, 괴사-섬유화 가설을 합친 것이다. SAPE 가설은 여러 자극에 의해 선방세포 내에서 트립신이 활성화되어 최초의 급성췌장염(sentinel event)이 발생한다. 최초의 급성췌장염 즉, sentinel event는 췌장염에 따른 초기와 후기 염증성 반응 모두에 관여한다. 초기 염증성 반응은 중성구, 림프구와 같은 염증성세포들에 의해 이루어지며 초기 염증성 반응 동안 분비된 여러 사이토카인들은 항염증세포의 침윤을 유도한다. 급성췌장염의 후기 염증성 반응은 성상세포(stellate cells)를 포함한 섬유화유도 세포들로 구성되어 췌장의 섬유화가 발생할 수 있는 상태의 단계에 놓이게 된다. 이 단계에서 알코올이나 산화 스트레스 같은 급성췌장염을 유발 요인들의 자극이 더 이상 없으면 췌장은 정상으로 회복되나 급성췌장염을 유발할 수 있는 자극들이 다시 가해지면 지속적으로 사이토카인이 분비되고 성상세포의 활성화가 지속되어 췌장의 섬유화가 진행된다는 가설이다.²⁶ 급성췌장염에서 만성췌장염으로 진행되는 빈도는 처음 급성췌장염이 발생한 환자에서는 10%, 그리고 재발성 급성췌장염 환

자에서는 36%정도이다. 만성췌장염 발생의 위험인자는 흡연, 음주였고 남자가 여자보다 만성췌장염으로 이행되는 경우가 많다.²⁷

2. 만성췌장염의 합병증과 치료

1) 복통

복통은 만성췌장염의 중요한 합병증이다. 췌장의 통각 수용 신호는 세포의 후근 신경절에 있는 일차 통각 구심 경로를 통해 전파되어 척수의 후각을 통해 중추신경계로 전해진다. 만성췌장염에서 복통 발생 기전은 염증과 섬유화로 인해 췌장신경의 비후가 일어나 통각 구심 신경에 대한 반응이 증가하고 말초신경계과 중추신경계의 과민반응으로 인한 통각 과민(hyperalgesia)이 발생하거나 정상적인 자극에 대해서도 통증을 느끼는 무해자극통증(allodynia)발생하기 때문이다.²⁸ 복통 완화를 위해 사용하는 진통제는 세계보건기구에서 제안한 “3단계 사다리(three-step ladder)”의 원칙이 표준 진료 지침으로 이용된다. 이 지침은 통증이 완화될때까지 단계적으로 진통제의 종류와 용량을 증량하여 통증을 조절하는 것을 원칙으로 한다. 그러나 복통이 매우 심한 경우에는 처음부터 마약성 진통제를 포함한 강력한 진통제를 이용하여 통증을 조절한 이후 약의 강도를 낮추는 방법도 고려되어야 한다.^{29,30} 진통제 사용의 첫 단계는 비스테로이드성항염증제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 사용하여 효과 여부를 확인 한다. NSAIDs는 근골격계 통증 조절에는

효과적이나 위장관과 심혈관계 부작용으로 내장 통증 조절 효과는 크지 않다. 코데인(codeine)은 약한 마약성 진통제로 다른 마약성 진통제와 같이 오심, 변비, 소화 불량 등의 부작용이 발생할 수 있다. 트라마돌(tramadol)은 약한 아편유사작용과 함께 척수에서 serotonin 섭취 효과가 있어 코데인 보다 통증 조절에 효과적이며 중추신경계에 작용하는 강력한 마약성 진통제인 모르핀(morphine)과 비교해서 위장관 부작용은 작다. 사람의 위장관에는 μ , δ - 그리고 κ -수용체 등 3가지 종류의 마약수용체(opioid receptor)가 존재하며 마약성진통제의 효과는 이 수용체들을 통해 이루어 진다. 대부분의 마약성 진통제는 μ -수용체의 활성화를 통해 작용하는데 위장관에서 기인하는 통증의 조절은 κ -수용체를 활성화시키는 것이 더 효과적이다.^{31,32} 옥시코돈(oxycodone)은 μ , δ - 그리고 κ -수용체 모두에 작용함으로 만성췌장염에서 모르핀 보다 내장통증을 완화시키는데 효과적이다.³³ 마약성진통제는 경구 또는 첩포(patch) 형태로 사용할 수 있다. 경구와 첩포 두 군 간의 진통 효과는 차이가 없고 첩포의 경우 44%에서 피부 부작용이 발생하여 첩포는 만성췌장염의 통증 조절을 위한 1차 약제로는 권유되고 있지 않다.³⁴ 항불안제, 항우울제 등도 통증 조절을 위한 보조제로 사용할 수 있다. 최근에는 α -2- δ 리간드(ligand)인 pregabalin이 만성췌장염 통증 조절에 효과적이라고 알려졌다. pregabalin의 기전은 칼슘 채널인 α -2- δ 에 작용하여 칼슘이 시냅스전 신경말단(pre-synaptic nerve terminal)으로 유입되는 것을 차단하고 glutamate, noradrenalin,

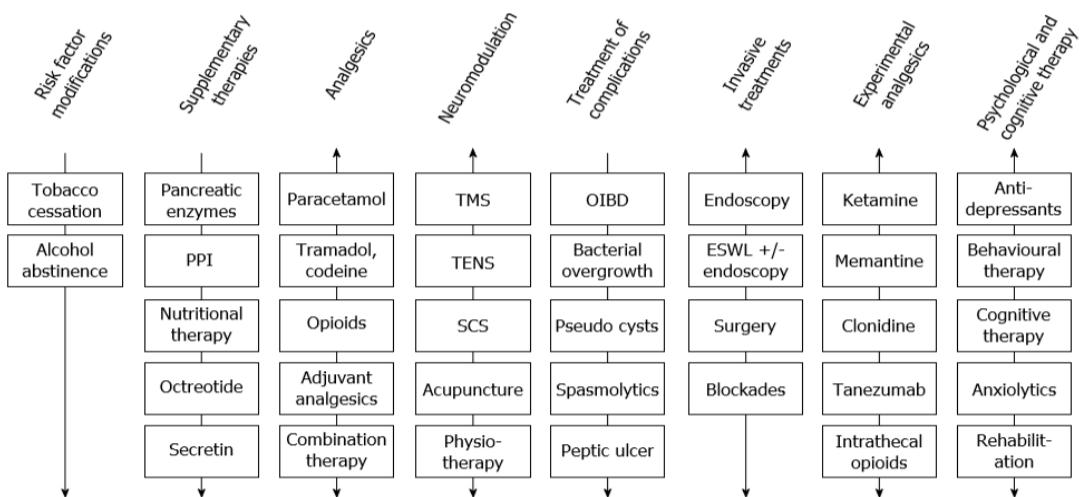


Fig 1. An illustration of the multidisciplinary approach recommended for managing pain in chronic pancreatitis. PPI: Proton pump inhibitor; TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation; SCS: Spinal cord stimulation; OIBD: Opioid-induced bowel dysfunction; TMS: Transcranial magnetic stimulation; ESWL: Extracorporeal shock wave lithotripsy.

substance P와 같은 흥분성신경전달 물질의 배출을 줄여 통증 전달을 줄인다.³⁵ cholecystokinin (CCK)는 췌관 압력을 올리고 직접적으로 중추신경계의 통각경로를 활성화 시켜 통증을 유발한다. 췌장효소제는 CCK의 분비를 감소시켜 통증을 감소시킬 수 있을 것으로 기대하였으나 메타 연구에서 췌장효소제는 만성췌장염의 통증 조절에는 효과가 없었다.³⁶ 만성췌장염에서는 미량영양소의 결핍으로 인해 산화손상이 발생하고 산화손상에 의해 생성된 자유기에 의해 췌장에 손상이 발생하고 염증이 유도된다. 항산화제 사용이 통증을 감소시키는 도움이 되는 지에 대해서는 논란의 여지가 있으나 일부 환자에서만 도움이 된다. 또한 금주, 금연 그리고 하루 20g 미만의 저지방 식이는 통증의 빈도를 줄이는데 도움이 된다.³⁷ 만성췌장염에서 복통은 췌장 자체의 원인으로 발생하는 경우가 많으나 가성낭종, 십이지장, 담도폐쇄, 소화성궤양, 비장정맥혈전 등으로 통증이 발생하는 경우도 있기 때문에 통증의 원인을 파악하고 치료하는 것이 중요하다(Fig. 1).³⁸

2) 외분비 기능 부전(exocrine dysfunction)

설사, 지방변, 체중 감소 등이 주 증상인 외분비 기능 부전은 췌장 효소 분비가 정상 10% 미만으로 감소되면 발생한다. 지방 흡수 장애가 단백질 흡수 장애 보다 먼저 발생하는데 그 이유는 췌장 기능 저하에 따라 리파제 분비가 단백질 분해효소에 비해 더 빨리 감소하며 단백질분해효소는 췌장 이외에도 위와 소장에서도 분비되며 리파제에 비해 변성에 강하기 때문이다.^{39,40} 췌장 효소 분비는 식사 후 공복에서보다 6배까지 빠르게 상승하여 식후 20분에서 60분 내에 최대치에 도달 한 후 감소하여 3~4배 수준으로 3~4시간 지속되었다가 공복 수준으로 회복된다. 정상 성인에서 리파제는 식후 평균 2,000~4,000 IU/min, 최대 3,000~6,000 IU/min 분비된다.⁴¹ 정상적으로 식사 후 총 360,000 IU 이상의 리파제가 십이지장으로 분비되며 일반적으로 총 리파제의 약 10% 정도만 십이지장에 있어도 지방변을 교정할 수 있다. 그러므로 최소 30,000 IU 정도의 리파제가 식사와 함께 십이지장에 도달되면 지방변을 예방할 수 있다.³⁹ 그러나, 위산에 의한 분해와

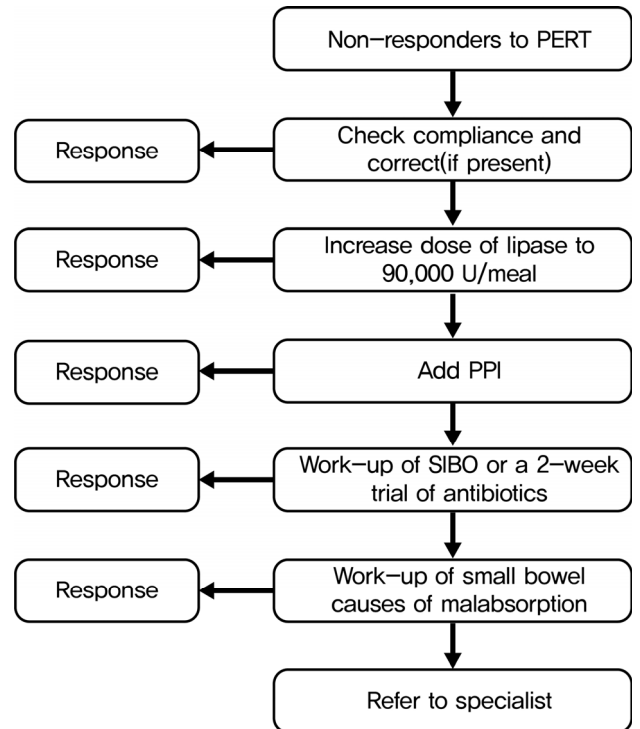


Fig 2. Algorithm of the management of pancreatic enzyme non-responders. PERT, pancreatic enzyme replacement therapy; PPI, proton pump inhibitor; SIBD, small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

리파제의 불활성화에 의해 적절한 양의 리파제가 십이지장으로 도달하기 위해서는 정상 식사에서는 식사 당 40,000~50,000 IU, 간식을 섭취하는 경우에는 10,000~25,000 IU의 리파제가 필요하다 (Table 4).^{42,43} 투여 시기는 췌장 효소가 위 내부에서 1차적으로 소화된 음식물과 함께 십이지장으로 배출되어야 소화와 흡수 효과가 증가함으로 투여할 전체 용량의 1/2은 식사를 시작할 때 나머지 1/2은 식사 중간에 투여한다.⁴⁴ 췌장 효소제 투여에 따른 효과 판정은 증상 호전, 체중 증가, 영양지표들의 호전 등을 기준으로 한다.⁴⁵ 췌장 효소제 효과가 충분하지 않은 경우에는 정확하게 복용하였는지, 투여하는 효소제의 용량이 적절한지, 위와 십이지장 내 산도가 낮은지, 세균의 과증식이 있는지 등을 확인하고 교정해

Table 4. Key points of pancreatic enzyme replacement

Individual dosing (severity of disease, composition of food, body weight)
~2,000(1,000~4,000 U/g) lipase unit digest 1 g of fat
Adult at least 40,000 (20,000~75,000) U of lipase per main meal, 10,000~25,000 U/snack
Administration
- with every meal or snack
- in individual portions during the meal, or short time after starting the meal

Table 5. Currently available pancreatic enzyme products in Korea

Brand name	Preparation	Ingredients	Enzyme activity (USP unit)		
			Lipase	Protease	Amylase
Bearse [®]	Tablet, enteric-coated granule	Lipase 15 mg Pancreatin 78.6 mg	24,000	4,200	36,000
Beszyme [®]	Tablet	Pancreatin 400 mg Bromelain 30 mg	10,000	33,000	31,000
Creon [®]	Delayed-release capsule Enteric-coated microsphere	Pancrelipase			
		Creon 24000	24,000	76,000	120,000
		Creon 40000	40,000	100,000	103,600
Dages [®]	Capsule, enteric-coated	Pancreatin 50 mg Pancrelipase 13 mg	14,500	4,000	6,500
Festal plus [®]	Tablet	Pancreatin 315 mg	9,660	25,000	31,000
Gesterin [®]	Dragee	Pancreatin 200 mg Bromelain 7,500 U	6,133	23,000	20,000
Norzyme [®]	Enteric-coated microsphere	Norzyme 10000	10,000	28,125	31,125
		Norzyme 25000	25,000	78,125	93,375
		Norzyme 40000	40,000	93,750	103,750
Pancron [®]	Enteric-coated tablet	Pancreatin 175 mg	5,366	22,000	31,000

주어야 한다(Fig. 2).⁴⁶ 현재 국내에서 시판 되고 있는 췌장효소제(Table 5)를 정리하면 판크레아틴(pancreatin)은 돼지나 소의 췌장에서 분리된 비장제피형(non-enteric coated)제제로 가격이 저렴한 장점이 있으나 위산에 의해 쉽게 파괴되어 위산 분비 억제제와 같이 투여하여야 하고 필요량 보다 많은 양을 복용하여야 하는 단점이 있다. 장제피형(enteric coated)제제는 위산에 의한 불활성화를 방지할 수 있으나 효소 방출이 일정하지 않고 십이지장에서 분비되지 않는 경우가 있다. 장제피형 마이크로스피어(enteric coated microsphere)제제는 위산에 대한 저항성이 크고 산도가 pH 5.0~5.5에서 효소가 방출되는 특성이 있어 위산 분비 억제제가 항상 필요하지는 않으며 크기가 작아 음식물과 같이 이동하면서 십이지장에서 적절하게 작용할 수 있는 장점이 있다.⁴⁷

3) 내분비 기능 부전(Endocrine dysfunction)

만성췌장염에 의한 당뇨병은 췌장암, 췌장 수술 또는 외상, 혈색소증, 낭성섬유증과 같이 췌장의 외분비 기능 부전에 의해 발생하므로 미국당뇨병학회의 분류 기준에서 III. Other specific types의 C.항목 Disease of exocrine pancreas에 해당되어 type 3c DM (T3cDM)라고 한다.⁴⁸ 만성췌장염 환자에서는 매년 공복혈당과 당화혈색소를 측정하여 당뇨병 발생 여부를 확인해야 한다. T3cDM는 다른 형태의 당뇨병과 비교하여 저혈당과 췌장암 발생 빈도가 높은 특징이 있다.⁴⁹

치료는 당화혈색소가 8% 미만인 경한 당뇨병인 경우에는 metformin 단독 치료를 실시하는데 metformin은 인슐린 주사와 비교하여 저혈당 발생이 적고 이론적으로는 췌장암 예방에 도움이 될 수 있다. 인슐린 주사는 인슐린 감수성이 높은 만성췌장염 환자에서 사용하면 저혈당 위험이 증가함으로 주의하여 사용하여야 한다. 최근 개발된 GLP-1 유사체와 경구 DPP-4 억제제와 같은 인크레틴(cretin) 기반 항당뇨병제제는 급성췌장염과 췌장암 발생의 위험이 증가할 수 있으므로 가급적 사용을 피해야 한다.^{50,51}

결론

급성췌장염은 대부분 경증으로 보존적 치료로 특별한 합병증 없이 완치 되나 장기부전 또는 합병증이 동반된 중등도 중증 이상의 급성췌장염은 사망률이 높아 적극적인 초기 치료가 예후와 합병증 발생에 중요한 영향을 미친다. 급성췌장염에 의해 발생한 급성 췌장주위 액체 고임, 급성괴사고임, 가성낭종, 벽괴사 등의 국소 합병증들은 감염과 증상이 없는 경우에는 배액 등 침습적 시술은 필요하지 않고 주기적으로 추적 관찰을 실시한다. 급성췌장염 초기에 급성 췌장주위 액체 고임, 급성괴사고임 등의 국소합병증이 있으면서 감염이 있으나 환자의 전신 상태가 안정된 경우에는 즉각적으로 침습적 시술을 실시하기 보다는 항생제 등을 투여하고 보

존적인 치료를 실시하면서 급성 췌장주위 액체 고임이나 급성괴사고임 주위에 벽이 형성되는 4주 이후에 영상의학적 또는 내시경적으로 침습적 시술을 실시한다. 만성췌장염에 의한 복통, 외분비, 내분비 기능 부전 등의 합병증이 발생한 경우에는 환자 상태에 따른 맞춤형 치료를 실시하며 당뇨병과 췌장암 발생에 대해 주기적으로 추적 관찰을 실시하여야 한다.

참고문헌

1. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis. 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007;17:491-497.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute pancreatitis classification working group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2012;62:102-111.
3. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330.
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
5. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705-709.
6. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1843-1850.
7. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 2010;123:1639-1644.
8. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13(Suppl. 2):e1-15.
9. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-717.
10. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-816.
11. Noble MD, Romac J, Vigna SR, et al. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1566-1571.
12. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-284.
13. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD0028372.
14. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245:674-683.
15. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
16. Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:R57.
17. Braha J, Tenner S. Fluid Collections and Pseudocysts as a Complication of Acute Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:123-130.
18. Maringhini A, Uomo G, Patti R, et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999;44:1669-1673.
19. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992;111:123-130.
20. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
21. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-263.
22. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016;375:1972-1981.
23. Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic pseudocysts: advances in endoscopic management. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45:9-27.
24. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060.
25. Stevens T, Conwel DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence-Based Review of Past Theories and Recent Developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 2256-2270.
26. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-322.
27. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*

- 2015;149:1490-1500.
28. Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1721-1728.
29. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-1873.
30. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization;1986.
31. De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:383-394.
32. Sengupta JN, Su X, Gebhart GF. Kappa, but not mu or delta, opioids attenuate responses to distention of afferent fibers innervating the rat colon. *Gastroenterology* 1996;111:968-980.
33. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-390.
34. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-240.
35. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e42096.
36. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032-2035.
37. Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015;44:812-818.
38. Olesen SS, Juel J, Graversen C, Kolesnikov Y, Wilder-Smith O, Drewes AM. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7292-7301.
39. Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* 1986;35:175-181.
40. Layer PH, DiMagno EP. Natural histories of alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:318-320.
41. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54(Suppl. 6):1-28.
42. Domínguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:541-546.
43. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis* 2010;28:339-343.
44. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
45. Tooouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010;193:461-467.
46. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28(Suppl. 4):99-102.
47. Lebenthal E, Rolston DD, Holsclaw DS, Jr. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: present status and future needs. *Pancreas* 1994;9:1-12.
48. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes. *Diab Care* 2011;34(Suppl. 1):S62-S69.
49. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:F9-F26.
50. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:226-237.
51. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff ZR, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-56.