

급성 췌장염의 내과적 치료: 수액, 영양 그리고 항생제 요법

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 창 환

Medical Management of Acute Pancreatitis: Intravenous Fluid, Nutrition and Antimicrobial Therapy

Chang-Hwan Park

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

Acute pancreatitis is one of the most common diseases of the pancreas. Although the incidence of acute pancreatitis is increasing, the mortality is decreasing. In general, most of fatal cases occur within 2 weeks after admission due to multi-organ failure. Initial medical treatment of acute pancreatitis is important in order to improve the prognosis of the patients with acute pancreatitis. Essential treatment in this early period includes intravenous hydration, pain control, enteral nutrition, and antimicrobial therapy. Although aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution can improve mortality rates and decrease the development of systemic inflammatory response syndrome in the patients with acute pancreatitis, fluid overload can induce pulmonary edema, increase of the extra-pancreatic fluid collection, intra-abdominal compartment syndrome, sepsis, and increase of the mortality. Therefore, goal-directed therapy, utilizing various parameters to guide fluid administration, reduces the risk of persistent single or multiple organ system failure, infected pancreatic necrosis or mortality from acute pancreatitis. Initiation of early oral feeding is recommended, beginning within 24 hours for mild acute pancreatitis. Enteral nutritional support is favored over parental nutrition in severe acute pancreatitis. Recent guidelines do not support the use of prophylactic antibiotics to prevent infection in necrotizing acute pancreatitis and severe acute pancreatitis.

*Korean J Pancreas Biliary Tract 2019;24(1):17-20***Received** Nov. 27, 2018**Revised** Dec. 9, 2018**Accepted** Dec. 17, 2018**Corresponding author : Chang-Hwan Park**

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 42 Jaebong-ro, Dong-Ku, Gwangju 61469, Korea

Tel. +82-62-220-6296 Fax. +82-62-225-8578

E-mail; p1052ccy@hanmail.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2995-8779>

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.

Copyright © 2019 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Acute pancreatitis, Hydration, Nutrition, Antibiotics

서 론

급성 췌장염(acute pancreatitis)은 전형적인 복통과 정상 상한 3배 이상의 췌장효소 증가 그리고 영상 변화를 특징으로 하는 급성 염증성 질환이다. 대부분 환자는 췌장 손상이 경미하여 보존적 치료만으로도 합병증 없이 완전히 회복되지만, 약

5%에서는 사망에 이르게 되고 특히 감염을 동반한 괴사가 발생한 환자 중 30%는 사망에 이르게 되므로 보다 적극적인 치료가 요구된다.¹ 시기별로는 초기 첫 1-2주일 이내는 다발성 장기 부전이 흔한 사망 원인이지만 후기 2주일 이후에는 감염이 주요 사망 원인으로 알려져 있다.¹ 본고에서는 급성 췌장염의 내과 치료에 있어서 1) 수액 요법, 2) 통증 조절, 3) 영양 공급,

4) 항생제 요법에 대하여 최근 이루어진 발전에 대하여 살펴보기로 한다.

본 론

1. 수액 요법

급성 췌장염의 초기 예후에 중요한 인자 중 하나인 췌장괴사는 수액 공급이 불충분할 경우 발생할 가능성이 증가하고 사망률을 증가시키므로,^{2,5} 혈액내 유효 혈액량을 유지하기 위한 적극적인 수액 공급은 급성 췌장염 초기 치료의 근간이 되어 왔다.⁶ Lactated Ringer's solution과 생리식염수가 가장 많이 연구되었는데 250-500 mL/h 대량 수액 요법이 주를 이루었다.⁷ 특히 Wu 등⁸의 연구에서 lactated Ringer's solution이 투여된 경우에 생리식염수에 비하여 전신 염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome)의 발생이 80% 이상 적었던 것으로 나타나 lactated Ringer's solution이 가장 유용한 수액 요법으로 예상되어 왔으나 그 후 후속 연구 결과는 큰 차이가 없어 2013년 International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association (IAP/APA), 2018년 미국 소화기학회 지침 모두 lactated Ringer's solution이 특별히 선호되지 않는다고 제시하였다.⁷ 그렇지만 최근 급성 췌장염의 좋은 모델 중 하나인 ERCP 후 발생하는 급성 췌장염에서 lactated Ringer's solution 20 mL/kg의 수액을 시술 직후 30분 내에 주사한 후 8시간 동안 3 mL/kg/h로 유지한 경우와 단지 시술 후 8시간 동안 1.5 mL/kg/h를 유지한 경우를 비교한 연구들에서 3 mL/kg/h로 유지한 환자들에서 ERCP 후 발생하는 급성 췌장염의 빈도가 현저히 감소하고 중증도도 유의하게 감소한다고 보고하였다. 반면 생리식염수를 3 mL/kg/h로 유지한 경우에는 lactated Ringer's solution을 1.5 mL/kg/h로 유지한 경우와 유의한 급성 췌장염 발생빈도에 차이가 없어 lactated Ringer's solution이 급성 췌장염의 치료에 가장 효과적인 수액 요법임을 제시하고 있다.⁹⁻¹¹ 2013년 IAP/APA 가이드라인에서는 lactated Ringer's solution은 고칼슘혈증이 동반된 환자에서는 투여되어서는 안 된다고 언급되어 있다.¹² 한편 과도한 수액 공급은 폐부종 및 전신 부종과 같은 합병증을 유발할 수 있어 개개인에 따른 맞춤 치료의 필요성이 대두되었다. 경도 급성 췌장염 환자에서 lactated Ringer's solution을 3 mL/kg/h로 급속 투여한 경우, 1.5 mL/kg/h로 서서히 투여한 경우보다 회복이 유의하게 빨라졌다는 보고가 있는 반면, 중증 급성 췌장염 환자에서 급속한 혈액 희석은 패혈증 및 사망률을 증가시킬 수 있다.^{13,14}

Wu 등⁸은 급성 췌장염 환자 초기에 20 mL/kg의 수액을 30분 내에 주사한 후 3 mL/kg/h를 유지하면서 임상 상태를 확인하고 혈중요소소농도(blood urea nitrogen, BUN)를 추적하여 감소하지 않는 경우에는 8시간 간격으로 일시 투여량을 반복 투여, 감소하는 경우에는 유지 용량을 1.5 mL/kg/h로 감소시키는 목적 지향 수액 요법(goal-directed fluid resuscitation)이 안전하고 타당하다고 주장하였다. BUN 외에도 심박수(분당 120회 이하), 소변량(0.5-1.0 mL/kg/h 이상), 헤마토크리트(35-44%) 등이 목적 지향 수액 요법의 목표로 제시되고 있다.^{7,12}

2. 통증 조절

급성 췌장염 환자의 주된 증상이 복통이지만 아직까지 많은 연구가 이루어지지 않아 통증 조절에 대한 지침이 마련되어 있지 않다. 최근까지 발표된 연구들을 살펴 보면 Gülen 등¹⁵은 20 mg dexketoprofen trometamol, 1 g paracetamol, 1 mg/kg tramadol 정맥 주사를 이용한 세 군 간 무작위 대조 연구를 진행하였는데 세 가지 약제 간 통증 조절 효과에는 차이가 없었다고 보고하였다. 2013년 시도되었던 Cochrane 문헌고찰(systematic review)에서는 마약과 비마약성 진통제 간의 효과를 비교하였는데 무작위 대조 연구의 질이 낮지만 마약을 사용할 경우 추가적으로 진통제가 필요한 경우가 유의하게 낮았음(relative risk 0.41, 0.29-0.57)을 보고하였다.¹⁶ 그러나 마약 진통제는 비마약성 진통제보다 위장관 운동장애를 더 유발한다는 단점이 있다.¹⁷ 통증 조절에서는 아직까지 무작위 전향 대조 연구들의 질이 떨어져 어느 약제가 우수한지 결론 내리기 어렵다.^{16,18,19}

3. 영양 공급

최근 급성 췌장염 치료 방침의 변화에서 가장 큰 이슈는 빠른 식이 시작이다. 전통적으로 식이는 급성 췌장염을 악화시킬 수 있어서 일정기간 췌장의 안정을 위한 금식이 필수라고 여겨져 왔다. 그러나 2018년 미국 소화기학회 지침에서는 입원 24시간 이내에 식이를 시작할 것을 권유하고 있다. 또한 자발 식이가 불가능한 환자에서 총 정맥 영양법보다는 경장 영양법을 추천하고 있다.¹ 이는 중증 급성 췌장염 환자에서 시행된 무작위 대조 연구들을 대상으로 한 메타분석에서 경장 영양법은 총 정맥 영양법보다 사망률, 다장기 부전, 감염성 합병증, 수술의 필요성을 낮추고, 재원일수를 감소시키는 것으로 나타났기 때문이다.²⁰ 금식은 장점막을 위축시키고 이로 인하여 장내 세균 및 독소들의 전위를 조장하여 감염성 합병증 및 다발성 장기

부전을 유발할 수 있다.²¹ 반면 식이는 장점막 통합성을 건강하게 유지시켜 장내 세균 및 독소들의 전위가 감소하여 감염성 합병증 및 다발성 장기 부전을 예방할 수 있어서 최근에는 “gut rousing not gut resting”이 중요하다고 여겨지고 있다. 급성 췌장염 환자에서 소장 세균 과증식이 있는 환자에서 장기 부전이 유의하게 높게 발생하며(30 vs. 12.5%), 총 정맥 영양법 환자에 비하여 경장 영양법 환자에서 혈중 endotoxin 농도가 낮아 진다는 최근 연구 결과들은 이를 잘 증명하고 있다.^{22,23} 경구 섭취가 불가능한 환자에 있어서 전통적으로 비공장관(nasojunal tube)이 비위관(nasogastric tube)보다 우선시되어 왔지만 두 군을 비교한 무작위 대조 연구에서 차이가 발견되지 않아, 현재는 더 간편한 비위관 삽입이 추천되고 있다.²⁴⁻²⁶

4. 항생제 요법

초기 급성 췌장염의 사망 원인의 대부분은 다발성 장기 부전이지만 1-2주 이후에 발생하는 후기 사망에는 감염이 가장 중요한 인자로 작용한다.²⁷ 따라서 중증 급성 췌장염의 후기 사망을 예방하고 예후를 호전시키기 위하여 감염을 유발하는 세균에 특이적이고, 췌장조직내 침투력이 높은 예방 항생제 투여에 대한 많은 연구들이 시행되었으나 최근 발표된 메타분석들은 예방 항생제의 사용을 추천하지 않고 있다.^{28,29} 감염된 췌장괴사 배양 연구에 따르면 배양된 균주 대부분이 주로 사용되는 항생제인 ampicillin, erythromycin, amoxicillin 등에 내성을 보인 반면 vancomycin, meropenem, ertapenem 등에 내성은 낮다고 보고하여 균주가 규명되지 않은 상태에서 항생제 사용은 효과가 매우 낮음을 보여 주고 있다.³⁰ 따라서 급성 췌장염 환자에서 항생제는 감염이 의심되는 경우 감염이 확실히 밝혀진 경우에 사용하는 것이 원칙이며 임상적으로 패혈증이 의심되는 경우, 급성 화농성 담관염이 의심되는 경우 또는 췌장이외 기관에 분명한 감염성 합병증이 확인된 경우에만 사용할 필요가 있겠다.

결론

급성 췌장염의 치료에 대한 최신 지견에는 많은 변화는 없으나 수액 치료에 있어서 목적 지향 요법과 lactated Ringer's solution이 가장 효과적인 수액 요법임이 제시되고 있다. 통증 조절에 있어서는 향후 많은 연구가 필요한 실정이며, 급성 췌장염 치료 중 가장 큰 변화인 빠른 식이 시작은 장점막 통합성을 건강하게 유지시켜 감염성 합병증 및 다발성 장기 부전 예방에 도움이

된다. 예방 항생제 사용은 추천되지 않으나 임상적으로 패혈증이 의심되는 경우와 분명한 감염성 합병증이 확인된 경우 사용이 필요하다.

요약

급성 췌장염은 가장 흔한 췌장 질환 중 하나이다. 최근 급성 췌장염의 발생률은 증가하고 있지만 다행하게도 사망률은 감소하고 있다. 급성 췌장염으로 인한 사망은 대부분 초기에 발생하는데 입원 후 7-14일 이내에 발생하며 급격하게 장기 부전을 일으키면서 발생한다. 따라서 급성 췌장염 예후를 호전시키기 위해서는 초기 치료가 가장 중요하다. 초기 치료는 수액 요법, 통증 치료, 국소 및 전신적 합병증 치료, 영양 요법 등이 근간을 이룬다. 수액 치료는 증상 발생 후 첫 12에서 24시간 내에 3-4 L의 lactated Ringer's solution을 대량 공급하는 것이 적절하지만 과도한 수액 공급은 오히려 폐부종, 췌장 주위 저류액 증가, 복부 분획증후군, 패혈증, 사망률 증가 등을 조장할 수 있기에 순환 혈액량을 관찰하면서 수액 투여 용량을 적절하게 조절해야 한다. 중증 급성 췌장염 환자에서 내원 24-48시간 이내 경장 영양법을 시작하면 혈당 조절, 세균 감염 예방, 다발성 장기 부전 및 사망률 감소에 도움이 되며 경공장 또는 경위 영양법 모두 가능하다. 급성 췌장염에서 예방적 항생제는 예후를 호전시키지 못하지만 안정된 감염성 췌장 괴사의 경우에는 항생제 치료가 중요하다.

국문 색인: 급성 췌장염, 수액 요법, 영양, 항생제

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review. *Gastroenterology* 2018;154:1103-1139.
2. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2130-2134.
3. Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011;40:547-550.

4. 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.
5. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009;9:770-776.
6. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1070-1076.
7. Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:425-438.
8. 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.e1.
9. 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.
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. 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.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2):e1-e15.
13. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:797-803.
14. 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 (Engl)* 2010;123:1639-1644.
15. Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcioglu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:192-196.
16. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD009179.
17. Wu LM, Pendharkar SA, Asrani VM, Windsor JA, Petrov MS. Effect of intravenous fluids and analgesia on dysmotility in patients with acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Pancreas* 2017;46:858-866.
18. Meng W, Yuan J, Zhang C, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201-206.
19. Van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-2032.
20. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002837.
21. Gardiner KR, Kirk SJ, Rowlands BJ. Novel substrates to maintain gut integrity. *Nutr Res Rev* 1995;8:43-66.
22. Zhang M, Zhu HM, He F, Li BY, Li XC. Association between acute pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth assessed by hydrogen breath test. *World J Gastroenterol* 2017;23:8591-8596.
23. Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:2764-2768.
24. Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-159.
25. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439.
26. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431-434.
27. Mallédant Y, Malbrain ML, Reuter DA. What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Med* 2015;41:1957-1960.
28. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD002941.
29. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:261-270.
30. Mowbray NG, Ben-Ismael B, Hammada M, Shingler G, Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:456-460.