내시경역행담췌관조영술 이후 발생하는 급성 췌장염의 약물 예방요법

¹서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소, ²서울대학교병원 내과
최진호^{1,2} · 이상협^{1,2}

Pharmacologic Prophylaxis for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis

Jin Ho Choi^{1,2}, Sang Hyub Lee^{1,2}

¹Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP) is one of the most burdensome adverse events, occurs in about 3 to 15 percent of patients after the procedure. Various and extensive attempts have been made to find proper prophylaxis for PEP. Nowadays, pharmacologic agents consist one of the pivotal axis for prophylaxis for PEP. In this review article, we tried to overview pharmacologic prophylaxis including non-steroidal anti-inflammatory drugs, aggressive hydration, protease inhibitors, exocrine pancreatic secretion inhibitors, and nitrates from recent updated results of randomized controlled studies and key meta-analyses.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2021;26(3):148-167

Keywords: Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Pancreatitis; Pharmacotherapy; Prophylaxis

Received Mar. 9, 2021

Revised Apr. 6, 2021

Accepted Apr. 20, 2021

Corresponding author: Sang Hyub Lee

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel. +82-2-2072-4892 Fax. +82-2-762-9662

E-mail: gidocor@snuh.org

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-9726>

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 © 2021 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

췌장염은 내시경역행담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 시술 후 발생하는 흔한 이상사례(adverse event) 중 하나로 상당한 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)의 가능성을 가지고 있다.^{1,2} 이러한 ERCP 후 췌장염(post-ERCP pancreatitis, PEP)은 3-15% 정도의 발생률(incidence rate)과 0.1-0.7%의 사망률(mortality)이 보고된 바

있는데,³⁻⁶ PEP 발생의 위험인자를 가지는 경우는 더 높은 정도의 발생률이 가능한 것으로 보고되고 있어 적절한 예측과 그에 대한 대응이 필요하다.^{7,8} PEP 발생의 위험인자에는 다수의 환자 연관 인자와 시술 연관 인자들이 보고되어 있고, 여러 개의 위험인자를 가질수록 PEP의 발생 위험이 더 높아진다.⁹ 내시경 시술자들은 PEP의 발생률을 낮추기 위해 다양한 약물적 예방법(pharmacological prophylaxis)과 시술적 예방법(procedural prophylaxis)들을 시도하고 연구해왔다. 본고에서는

PEP 발생을 줄이기 위한 약물적 예방법에 대한 연구 결과를 종합하고, 이에 대한 최신 지견들을 살펴보려 한다.

본 론

1. PEP의 발생 기전 및 위험인자

PEP의 발생을 이해하기 위해서 여러 측면의 발생기전이 제시되었고, 기계적(mechanical) 손상, 열적(thermal) 손상, 정수압(hydrostatic pressure)에 의한 손상, 소화효소(digestive enzymatic)에 의한 손상, 그리고 미생물(microbiologic)에 의한 손상 등이 관여한다고 여겨진다. 이 기전들을 통해 단백분해효소의 활성화, 자가소화(autodigestion), 외분비 기능 저하가 발생하여 췌장염이 유발된다.¹⁰⁻¹² 이러한 췌장염의 유발요인들에 대한 조절이 예방적 치료의 목표가 되고 있다.

PEP의 발생을 예측하기 위해 다양한 연구를 통해 다양한 위험인자들이 보고되었다(Table 1). 위험인자는 환자 관련 요인, 시술 관련 요인으로 나눌 수 있는데, 환자 관련 요인은 대부분 시술 전 확인이 가능하지만 시술 관련 요인은 대부분 시술

중이나 시술 후에 확인이 가능하다.^{13,14} 따라서, 시술자는 PEP의 발생의 위험 정도를 시술 종료 이후에 정확히 평가할 수 있는 경우가 대부분이기에, 실제 임상현장에서 PEP 발생 고위험 환자에 대해 예방적인 조치를 취하는 것이 제한적인 경우가 많다. ERCP 중 어려운 삽관, 의도하지 않은 췌관으로의 기구 삽입 등에 의해 췌관에 기계적 손상이 발생하거나, 내시경 유두괄약근절개술(endoscopic sphincterotomy)과 같은 전기소작과정에 의해 열적 손상이 발생하면 유두부종이 발생하는데, 이는 췌장액의 원활한 배출을 막아 췌장염을 유발한다.^{15,16} 췌관에 조영제나 생리식염수와 같은 액체가 과도하게 주입되어 발생하는 정수압에 의한 손상 또한 PEP의 중요한 유발인자 중 하나이다.¹⁷ ERCP 시술 중 췌관으로의 기구의 삽입에 의한 자극은 단백분해효소의 활성을 유발하며, 시술 과정에서 장액에 포함된 소화효소가 췌관으로 역류하게 되어 췌장염을 유발하는 것에 일조한다.¹⁸ 세균의 전위(translocation)로 인한 염증반응의 유발 역시 PEP의 발생을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁹

Table 1. Patient related and procedure related risk factors for PEP (modified from ASGE Standards of Practice Committee et al.¹³ and Dumonceau et al.¹⁴)

Risk factors	Risk level	Odds ratios
Patient-related risk factors		
Suspected sphincter of Oddi dysfunction	Definite	2.04-4.37
Female sex	Definite	1.40-2.23
Previous pancreatitis	Definite	2.00-2.90
Previous PEP	Definite	3.23-8.7
Younger age*	Likely	1.59-2.87
Nondilated extrahepatic bile ducts	Likely	3.8
Absence of chronic pancreatitis	Likely	1.87
Normal serum bilirubin	Likely	1.89
End-stage renal disease	Likely	1.7
Procedure-related risk factors		
Difficult cannulation (>10 minutes)	Definite	1.76-14.9
Repetitive pancreatic guidewire passages	Definite	2.1-2.77
Pancreatic injection	Definite	1.58-2.72
Precut sphincterotomy	Likely	2.11-3.1
Pancreatic sphincterotomy	Likely	1.23-3.07
Endoscopic papillary large balloon dilatation of an intact sphincter	Likely	4.51

PEP, post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

*Each study has different criteria of younger age.

Table 2. RCTs of NSAIDs use for PEP prophylaxis

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Rectal NSAIDs vs. Placebo					
Murray et al. ⁴⁸ (2003)	(+)	Diclofenac 100 mg, immediately after ERCP Placebo	110 (7) 110 (17)	Effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Khoshbaten et al. ²¹ (2008)	(+)	Diclofenac 100 mg, immediately after ERCP Placebo	50 (2) 50 (13)	Effective	Not allowed
Elmunzer et al. ⁴² (2012)	(+)	Indomethacin 100 mg, immediately after ERCP Placebo	295 (27) 307 (52)	Effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Andrade-Dávila et al. ³⁸ (2015)	(+)	Indomethacin, immediately after ERCP Placebo	82 (4) 84 (17)	Effective	Not allowed
Lua et al. ³⁶ (2015)	(+)	Diclofenac 100 mg after ERCP No intervention	69 (7) 75 (4)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Sotoudehmanesh et al. ⁴⁵ (2007)	(-)	Indomethacin 100 mg, immediately before ERCP Placebo	221 (7) 221 (15)	Tend to reduce PEP	NA
Montaño Loza et al. ⁴⁶ (2007)	(-)	Indomethacin 100 mg, immediately before ERCP Placebo	75 (4) 75 (12)	Effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Döbrönte et al. ³⁹ (2014)	(-)	Indomethacin 100 mg, before ERCP Placebo	347 (20) 318 (22)	Not effective	Antibiotics
Levenick et al. ³² (2016)	(-)	Indomethacin 100 mg, during ERCP Placebo	223 (16) 226 (11)	Not effective	All prophylactic efforts including prophylactic pancreatic ductal stent
Mansour-Ghanaei et al. ³⁰ (2016)	(-)	Naproxen 500 mg before ERCP Placebo	162 (12) 162 (28)	Effective	NA
Rectal NSAIDs regimen					
Lai et al. ²⁴ (2019)	(-)	100 mg indomethacin after ERCP 100 mg indomethacin before and 100 mg indomethacin after ERCP	87 (3) 75 (6)	No difference	NA
Luo et al. ³¹ (2016)	(-)	Indomethacin 100 mg before ERCP for all Indomethacin 100 mg after ERCP for high risk patients	1,297 (47) 1,303 (100)	Universal use of rectal indomethacin was effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Rectal NSAIDs vs. other pharmacologic agent					
Hauser et al. ²⁷ (2017)	(-)	Rectal diclofenac 100 mg before ERCP IV Ceftazidime 1 g before ERCP	129 (11) 143 (21)	Not effective	NA
NSAIDs other than rectal route vs. placebo for patients with risk factors					
Cheon et al. ⁴⁷ (2007)	(+)	PO diclofenac 50 mg before and after ERCP Placebo	105 (17) 102 (17)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent

Table 2. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Senol et al. ⁴⁴ (2009)	(-)	IM diclofenac 75 mg followed by 5–10 mL/kg per hour isotonic saline over 4 hours after ERCP	7.5%	Not effective	Not allowed
Bhatia et al. ⁴³ (2011)	(-)	Placebo (500 mL isotonic saline) IV 20 mg valdecoxib before ERCP GTN patch (10 mg/hour) Control	17.5% 121 (12) 124 (12) 126 (13)	Not effective	Not allowed
Park et al. ³⁵ (2015)	(-)	IM diclofenac 90 mg	173 (22)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Ishiwatari et al. ³³ (2016)	(-)	Placebo PO diclofenac 50 mg before and after ERCP	170 (20) 205 (20)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
Uçar et al. ²⁹ (2016)	(-)	Placebo IM diclofenac 75 mg before ERCP Rectal diclofenac 100 mg before ERCP Control	202 (19) 50 (1) 50 (1) 50 (7)	IM or rectal both effective	Not allowed
de Quadros Onófrío et al. ²⁸ (2017)	(-)	IV ketoprofen 100 mg before ERCP Control	224 (5) 253 (5)	Not effective	Not allowed
NSAIDs combination with other pharmacologic agent					
Katsinelos et al. ⁴¹ (2012)	(-)	Rectal diclofenac 100 mg before ERCP and somatostatin 0.25 mg/hour for 6 hours before and after ERCP Placebo	255 (12) 260 (27)	Effective	NA
Otsuka et al. ⁴⁰ (2012)	(-)	Rectal diclofenac 50 mg before ERCP and Saline infusion Placebo and Saline infusion	51 (2) 53 (10)	Effective	NA
Hosseini et al. ³⁴ (2016)	(-)	Rectal indomethacin 100 mg before ERCP IV normal saline 1 L over 2 hours before ERCP, 2 L over 16 hours after ERCP Rectal indomethacin 100 mg and IV normal saline Placebo	100 (11) 100 (10) 101 (0) 105 (17)	Effective	Not allowed
Kato et al. ²⁶ (2017)	(-)	PO 400 mg celecoxib before ERCP and IV normal saline IV normal saline	85 (10) 85 (13)	No difference	Antibiotics, others not allowed
Tomoda et al. ²² (2019)	(-)	Diclofenac 50 mg before ERCP and sublingual isosorbide dinitrate 5 mg before ERCP Diclofenac 50 mg after ERCP PO aceclofenac, 100 mg and PO udenafil, 200 mg before ERCP Placebo before ERCP	444 (25) 442 (42) 107 (17) 100 (18)	Combination regimen was more effective Not effective	Ulinastatin 150,000 U after procedure Prophylactic pancreatic ductal stent NA

Table 2. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Mok et al. ²⁵ (2017)	(+)	NS 1 L before ERCP NS 1 L before ERCP and rectal indomethacin 100 mg LR 1 L before ERCP LR 1 L before ERCP and rectal indomethacin 100 mg	48 (10) 48 (6) 48 (9) 48 (3)	LR + indomethacin was effective than NS + placebo.	Prophylactic pancreatic ductal stent
Sotoudehmanesh et al. ²³ (2019)	(+)	Prophylactic pancreatic ductal stent and rectal indomethacin, sublingual isosorbide dinitrate, and intravenous hydration with Ringer's lactate Rectal indomethacin, sublingual isosorbide dinitrate, and intravenous hydration with Ringer's lactate	207 (29) 207 (33)	No difference	NA

RCT, randomized controlled trial; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PEP, post-ERCP; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; LR, lactated Ringer's solution; NS, normal saline.

2. PEP 예방의 약물치료(pharmacologic prophylaxis for PEP)

실제 임상 현장에서 내시경 시술자는 다양한 요인들을 종합적으로 고려하여 PEP의 발생을 최소화하고자 하는데, PEP 예방의 큰 축은 약물적 예방, 예방적 췌관 삽입, 시술의 기술적 측면을 통한 예방, 그리고 위험인자를 고려한 시술의 적합한 환자 및 예방적 조치가 필요한 환자의 선별로 나누어 볼 수 있다. 그중, 가장 중요한 한 축을 담당하는 약물적 예방요법에 대해서는 100개 이상의 무작위 대조군 임상시험(randomized controlled trial, RCT)이 보고되었을 정도로 다양하고 많은 연구 결과가 보고되었고, 현재도 활발히 연구가 진행되고 있다. ERCP 시술의 특성을 고려하였을 때 약물적 예방요법에 적합한 약제는 작용 기간이 짧고, PEP의 발생을 매우 효율적으로 억제할 뿐만 아니라 약제로 인한 부작용이 잘 발생하지 않아 사용이 용이한 특성을 가진 것들이다. 그중 가장 많은 연구가 이루어진 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)의 투약, 대량 수액 공급, 췌장의 단백질분해효소 억제제(protease inhibitors), 췌장의 외분비 기능 억제제, 그리고 질산염(nitrates) 제제 대상으로 한 기존 RCT 및 메타분석 연구들을 살펴보겠다.

1) 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)

우리나라에서는 안타깝게 사용을 할 수 없지만, indomethacin과 diclofenac의 직장 내 투여는 PEP에 대한 예방 효과가 높은 근거 수준의 연구들을 통해 잘 증명되었고, 모든 가이드라인에서 ERCP 전 사용이 추천된다.^{13,14,20} NSAIDs는 급성 췌장염의 발생에 관여하는 염증작용의 핵심적인 매개물질인 프로스타글란딘과 인지질분해효소 A2 (phospholipase A2)를 억제하여 예방 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.²¹ Table 2에 NSAIDs를 사용한 다양한 RCT에 대해 요약하여 제시해보았다.²¹⁻⁴⁸ NSAIDs의 직장 내 투여의 PEP 예방 효과를 증명한 가장 핵심이 된 대규모 RCT가 발표된 후,⁴² 고위험군에서 100 mg의 NSAIDs의 직장 내 투여는 표준 치료로 인정받고 있다.⁴⁹ 하지만 해당 RCT는 고위험군 환자들이 많아 80%에 이르는 환자들이 예방적 췌관 스텐트 삽입을 시행 받았기에 NSAIDs 단독의 효과만으로 보기 어렵다는 우려가 있었는데, 이에 대한 우려에 대해 저자들은 사후분석(post-hoc analysis)을 추가로 하여 NSAIDs의 직장 내 투여를 단독으로 시행 받은 군이 다른 군에 비해 효과적이었으며, 비용 효과

측면에서도 우수함을 보고한 바 있다.⁵⁰ 한편, 다른 많은 RCT들과 다른 결과를 보고한 연구가 있었는데, PEP 발생의 위험수준이 일반적인 환자들이 70% 정도 포함되어 예방적 췌관 스텐트를 15% 정도의 환자에서 시행한 이 RCT에서는 NSAIDs의 직장 내 투여가 PEP 발생빈도를 낮추지 못한다고 보고하였다.³² 따라서 ERCP를 시행하는 모든 환자들에게 NSAIDs의 직장 내 투여를 일률적으로 시행하는 것이 효과적이지 못하다는 비판도 있었다. 하지만 NSAIDs의 효과를 플라시보군과 비교한 21개의 RCT를 모아 분석한 최근의 메타분석에서, 상대위험도(relative risk, RR)는 0.61 (95% CI 0.52-0.72, $p<0.001$)로 확인되어 NSAIDs는 매우 효과적인 예방법임을 부정할 수 없고,⁵¹ 잘 디자인된 대규모 RCT 연구에서 환자의 위험도에 따른 투약보다는 ERCP 시행 환자에서 NSAIDs의 직장 내 투여를 일률적으로 시행하는 것이 효과적이라는 연구 결과가 있다.⁵¹ 이러한 NSAIDs의 직장 내 투여에서 확인되는 최소 치료환자수(number need to treat)는 중증도와 상관없는 PEP에 대해서는 8-21 정도로 보고되고 있으며, 중등도 이상의 중증도를 가지는 PEP의 발생을 예방하는 측면에서는 33-39 정도로 보고되고 있다.^{52,53}

NSAIDs의 예방적 투약에 관해 약제의 종류, 투약의 대상, 투약의 경로, 투약 용량 등에 대해 다양한 연구들이 고안되어 그 결과가 보고되었다. 약제의 투약 시점은 ERCP 시행 전이나 시행 후 모두 효과적이라는 것이 메타분석들에서 확인되었다.⁵¹⁻⁵³ 한편, 약제의 종류에 따른 세부 하위분석을 시행한 한 메타분석에서 indomethacin의 경우 환자의 투약 시점이나 환자의 PEP 발생 위험 수준에 따른 효과의 차이를 보이지 않았는데, diclofenac은 ERCP 후에 투약하게 되면 예방 효과가 없고 고위험 환자에서는 예방 효과가 없다는 결과가 보고된 바 있으나, 이는 메타분석의 결과이므로 최대한 보수적으로 해석할 필요가 있겠다.⁵¹ 예방 목적의 NSAIDs의 직장 내 투여의 최적화된 방법을 확인하기 위해 2,600명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구의 결과에 따르면 환자의 위험도를 평가하여 indomethacin을 직장 내 투여 여부를 결정하는 것보다 모든 환자에게 투약하는 것이 PEP 발생률을 현저히 낮출 수 있다는 것이 증명되었고(RR=0.47, 95% CI 0.34-0.66, $p<0.0001$), 이는 PEP의 발생 위험 요인을 가지는지 여부와 관계없이 효과가 확인되면서도(RR for high risk group=0.47, 95% CI 0.27-0.82, $p=0.0057$; RR for average risk group=0.46, 95% CI 0.30-0.71, $p=0.0003$), 양 군에 발생한 부작용은 차이를 보이지 않았다.³¹ 따라서 이 중심 연구를 근거로 모든 환자에게 ERCP 직전

indomethacin을 직장 내 투여하는 것을 가이드라인들에서 추천하고 있다.^{13,14} 고용량의 indomethacin을 투약하는 것으로는 추가적인 이득은 확인되지 않았다.²⁴ 근육주사 혹은 경구 투약을 통해 NSAID의 PEP 예방 효과는 증명되지 않았고,^{35,37,47} 최근의 메타분석에서 약제의 투약경로에 따른 하위그룹 분석에서, 직장 내 투여는 큰 효과를 나타냈으나(RR 0.53, 95% CI 0.44-0.63, $p<0.00001$), 근육주사(RR 0.74, 95% CI 0.47-1.17, $p=0.20$), 정맥주사(RR 0.97, 95% CI 0.51-1.83, $p=0.93$), 혹은 경구 투약(RR=0.88, 95% CI 0.55-0.1.43, $p=0.62$)과 같이 다른 경로를 통해서는 예방 효과가 없었다.⁵¹

NSAIDs와 다른 예방법의 조합에 대해서도 다양한 연구들이 진행된 바 있다.^{22,23,25,26,34,37,40,41} 최근 ERCP 시행 전 diclofenac 50 mg의 직장 내 투여와 이소소르비드 이질산염(isosorbide dinitrate) 5 mg의 설하 투약을 함께 하는 것이 diclofenac 단독에 비해 우월한 PEP 예방 효과가 있음이 확인되었으나, 일시적인 저혈압과 같은 부작용은 잘 발생하는 것으로 알려졌다(RR=0.59, 95% CI 0.37-0.95, $p=0.03$).²² ERCP 시행 중 예방적 췌관 스텐트 삽입에 대해서 가이드라인에서는 PEP 발생의 고위험 환자에 대해서 선택적으로 시행할 것을 추천하고 있으나, 해당 시술에 내재된 위험성이 있기 때문에 삽입 여부를 결정하는 것이 실제 임상현장에서는 매우 까다롭다.^{13,14} 한 메타분석에서는 NSAIDs의 직장 내 투여가 예방적 췌관 스텐트 삽입에 비해 우월한 예방 효과를 보인다는 의견을 제시하기도 하였다.⁵⁴ 이에 관련하여, PEP에 대한 약물적 예방방법만을 사용하더라도 약물적 예방방법에 예방적 췌관 스텐트 삽입을 병합한 환자들에 비해 PEP의 발생이 증가하지 않음을 보이고자 하는 시도가 있었고 양 군에서 위험차(risk difference)는 0.33 (95% CI -0.03 to 0.10)으로 차이가 없음이 보고되었다.²³ 이 연구에서 약물적 예방요법은 indomethacin 100 mg의 직장 내 투여, 이소소르비드 이질산염 5 mg의 설하 투약, 그리고 링거젯산용액의 대량 공급(시술 중 6 mL/kg/hour, 시술 후 20 mL/kg 단회 투약 및 3 mL/kg/hour로 8시간 유지)과 같이 증명된 최대의 예방요법을 사용한 경우였음을 고려해 임상 현장에 적용해야 할 것이며, ERCP 시술 전 PEP에 대한 예방이 충분히 시행되지 못한 경우와 췌관 스텐트의 예방적 삽입이 용이한 환자에 대해서는 예방적 췌관 스텐트 삽입을 적극 시행하는 것이 좋겠다. ERCP 시행 전 indomethacin의 직장 내 투여와 생리식염수 총 3 L를 시술 전후에 걸쳐 투약하는 경우, 각각의 단독요법에 비해 더 효과적으로 PEP를 예방할 수 있다는 보고가 있다.³⁴ 한편, indomethacin의 직장 내 투여에 수액 1 L의

Table 3. Results from RCTs of aggressive hydration for PEP prophylaxis

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Park et al. ⁵⁹ (2018)	(+)	Aggressive intravenous hydration with LR during and after ERCP	132 (4)	- Aggressive LR was more effective than standard LR	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Standard intravenous hydration with LR during and after ERCP	129 (15)	- No difference between aggressive NS and standard LR	
		Aggressive intravenous hydration with NS during and after ERCP	134 (9)		
Choi et al. ⁶⁰ (2017)	(-)	Vigorous intravenous hydration with LR during and after ERCP	255 (11)	Vigorous hydration was effective regardless of the risk level of PEP	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Standard intravenous hydration with LR during and after ERCP	255 (25)		
Shaygan-Nejad et al. ⁶¹ (2015)	(-)	Aggressive intravenous hydration with LR during and after ERCP	75 (4)	Aggressive LR was more effective than standard LR	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Standard intravenous hydration with LR during and after ERCP	75 (17)		
Buxbaum et al. ⁶² (2014)	(-)	Aggressive intravenous hydration with LR during and after ERCP	39 (0)	Aggressive LR was more effective than standard LR	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Standard intravenous hydration with LR during and after ERCP	23 (4)		

RCT, randomized controlled trial; PEP, post-ERCP pancreatitis; endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; LR, lactated Ringer's solution; NS, normal saline.

비교적 소량을 추가 투약하여 그 효과를 확인해보고자 하는 시도가 있었고, 링거젯산용액(lactated Ringer's solution, LR)을 병합 투여하는 경우는 생리식염수 단독 투여하는 경우에 비해 우월한 성적을 보였으나, 다른 병합 혹은 단독 용법들의 차이는 없었다.²⁵ 직장 내 투여경로가 아닌 경우는 조합을 통해서도 효과가 확인되지 않았다.^{26,37} 유럽내시경학회 가이드라인에서는 현재로서 NSAIDs의 직장 내 투여와 어떠한 병용요법도 추천하고 있지는 않다.¹⁴ 저자들이 현재까지 보고된 다양한 PEP의 예방법에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 시행한 결과로는 췌관 스텐트의 예방적 삽입과 NSAIDs의 직장 내 투여는 PEP 예방에 비슷한 효과를 보이며, 이 둘의 병합요법을 시행한 경우에도 더 뛰어난 예방 효과를 보이지는 않았다.⁵⁵

2) 대량 수액 공급(aggressive hydration)

급성 췌장염 환자에서 초기에 LR을 충분히 공급하는 것은 초기 염증 억제 효과를 가지며 치료의 근간이 되며, 생리식염수 (0.9% normal saline, NS)에 비해 염증 억제 효과가 더 뛰어나다고 알려져 있다.⁵⁶⁻⁵⁸ 대량 수액 공급은 입원 환자를 대상으로 사용가능한 PEP 예방법인데, PEP의 예방 효과에 대한 수액 공급에 대한 RCT는 대부분이 시술 전후로 LR을 주입한 경우의 효과를 본 연구들이며, 연구마다 프로토콜은 조금씩 상이하지만, 대량의 LR 주입은 시술 후 정맥 내 단회 주입(10-20 mL/kg)을 포함하고 시술 중 및 시술 후 지속 주입(3 mL/kg/hr or 10 mL/kg)을 8-10시간 정도 하며, 일반적인 LR 주입은 단회 주입 없이 시술 중 지속 주입(1.5 mL/kg/hour)을 8시간 정도 하는 것이다(Table 3).⁵⁹⁻⁶² 초록이나 미출판 연구를 포함시키지 않고 3개의 RCT의 결과를 분석한 메타분석에서, LR의 대량 공급은 PEP의 발생을 낮추고(OR=0.29, 95% CI 0.16-0.53), 중등도 이상의 PEP 발생도 낮추었으며(OR=0.16, 95% CI 0.03-0.96), 이러한 효과는 PEP 발생의 고위험군 환자보다는 위험인자를 가지지 않은 환자에서 더 뚜렷하게 확인됨을 보고하였다.⁶³ 이후 최근 발표된 대규모의 RCT를 통해서 대량 수액 공급 방식으로 PEP를 예방할 때, LR이 NS에 비해 더 효과적인 것으로 보고되었는데, 대량의 LR 주입은 일반적인 LR 주입에 비해 PEP의 예방 효과가 뚜렷하였으나 (3.0% vs. 11.6%, $p=0.008$), 대량의 NS 주입은 일반적인 LR 주입에 비해 뛰어난 예방 효과를 보이지 못하였다(6.7% vs. 11.0%, $p=0.167$). 대량의 수액 공급으로 인한 체액과다(volume overload)가 우려되는 환자들을 제외한 연구에서도 대량의 수액

Table 4. Results from RCTs of protease Inhibitors and exocrine pancreatic secretion inhibitors for PEP prophylaxis

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Comparison between protease inhibitors or exocrine pancreatic secretion inhibitors					
Park et al. ⁶⁵ (2014)	(-)	Ulinastatin 150,000 U intravenous periprocedural continuous infusion	53 (1)	- Ulinastatin was effective than placebo, but nafamostat was not.	NA
		Nafamostat 20 mg intravenous periprocedural continuous infusion	53 (2)	- No differences between ulinastatin and nafamostat	
Yoo et al. ⁶⁶ (2012)					
	(-)	5 DW 1,000 mL intravenous periprocedural continuous infusion	53 (7)		
		Gabexate 400 mg intravenous periprocedural continuous infusion	593 (21)	- Gabexate was more effective than ulinastatin and control	NA
		Ulinastatin 150,000 U intravenous periprocedural continuous infusion	229 (16)	- Ulinastatin was not effective than placebo	
Ueki et al. ⁶⁷ (2007)					
	(-)	NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	658 (48)		
		Ulinastatin 150,000 U intravenous periprocedural continuous infusion	34 (1)	No differences between groups	Glucagon administration routinely
		Gabexate 600 mg intravenous periprocedural continuous infusion	34 (1)		Antibiotics
Fujishiro et al. ⁷⁰ (2006)					
	(-)	Gabexate 300 mg intravenous periprocedural continuous infusion	46(2)	No differences between groups	Not allowed
Andriulli et al. ⁷¹ (2004)					
	(-)	Ulinastatin 150,000 U intravenous periprocedural continuous infusion	46(3)		
		Ulinastatin 50,000 U intravenous periprocedural continuous infusion	47(4)		
	(-)	Gabexate 500 mg intravenous periprocedural continuous infusion	381 (22)	No difference between groups	Antibiotics
Andriulli et al. ⁷³ (2002)					
	(+)	Somatostatin 750 ug intravenous periprocedural continuous infusion	351 (22)		
		500 mL of NS intravenous periprocedural continuous infusion	395 (19)		
		Gabexate 500 mg intravenous periprocedural continuous infusion	197 (16)	No difference between groups	Antibiotics
		Somatostatin 750 µg intravenous periprocedural continuous infusion	183 (21)		
		NS 250 mL intravenous periprocedural continuous infusion	199 (13)		

Table 4. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Protease inhibitor: Nafamostat mesilate					
Matsumoto et al. ⁷⁸ (2021)	(-)	Nafamostat 20 mg intravenous periprocedural continuous infusion	144 (17)	- Not effective - No differences between groups	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Nafamostat 20 mg intravenous post-procedural continuous infusion	148 (8)		
		5DW 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	149 (15)		
		Nafamostat 20 mg intravenous periprocedural continuous infusion for 24 hours	179 (5)	No difference according to maintaining duration	
Kim et al. ⁷⁹ (2016)	(-)	Nafamostat 20 mg intravenous periprocedural continuous infusion for 6 hours	192 (4)		Prophylactic pancreatic ductal stent
		Nafamostat 20 mg intravenous continuous infusion from procedure	405 (14)	Effective	
Ohuchida et al. ⁸⁰ (2015)	(-)	5DW 500 mL intravenous continuous infusion from procedure	404 (27)		Prophylactic pancreatic ductal stent
		5DW 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	200 (26)	-Effective for lower risk patients, but not in high risk patients - No dose-dependency was observed	
Park et al. ⁸² (2011)	(-)	Nafamostat 20 mg intravenous periprocedural continuous infusion	198 (8)		Prophylactic pancreatic ductal stent
		Nafamostat 50 mg intravenous periprocedural continuous infusion	197 (10)		
Yoo et al. ⁸¹ (2011)	(-)	Nafamostat 50 mg intravenous periprocedural continuous infusion	143 (4)	Effective for lower risk patients, but not in high risk patients	No prophylactic pancreatic ductal stent
		5DW 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	143 (13)		
Choi et al. ⁸³ (2009)	(-)	Nafamostat 20 mg periprocedural continuous infusion	354 (12)	Effective for lower risk patients, but not for high risk patients	No prophylactic pancreatic ductal stent
		5DW 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	350 (26)		
Protease inhibitor: Ulinastatin					
Yoo et al. ⁷⁶ (2008)	(+)	Ulinastatin 100,000 U intravenous after procedure	119 (8)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
		NS 500 mL	108 (6)		
Tsujino et al. ⁷⁷ (2005)	(-)	Ulinastatin 150,000 U intravenous after procedure	204 (6)	Effective	No prophylactic pancreatic ductal stent
		NS 100 mL intravenous after procedure	202 (15)		

Table 4. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Protease inhibitor: Gabexate					
Manes et al. ⁶⁸ (2007)	(-)	Gabexate 500 mg intravenous periprocedural continuous infusion	203 (8)	Effective	NA
		Gabexate 500 mg intravenous continuous infusion after procedure	203 (7)		
Xiong et al. ⁶⁹ (2006)	(-)	NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	202 (19)		
		Gabexate 300 mg intravenous periprocedural continuous infusion	98 (3)	Effective	Antibiotics
		Ringer's solution intravenous periprocedural continuous infusion	95 (10)		
Masci et al. ⁷² (2003)	(-)	Gabexate 1 g intravenous periprocedural continuous infusion	214 (3)	No differences	Antibiotics
		Gabexate 500 mg intravenous periprocedural continuous infusion	220 (5)		
Cavallini et al. ⁷⁴ (1996)	(-)	Gabexate 1 g intravenous periprocedural continuous infusion	208 (5)	Effective	Antibiotics
		Mannitol and NS 1g intravenous periprocedural continuous infusion	210 (16)		
Exocrine pancreatic secretion inhibitor: Somatostatin					
Bai et al. ⁸⁵ (2015)	(-)	Somatostatin 250 µg intravenous periprocedural continuous infusion	445 (18)	Effective	NA
		No prophylactic treatment	455 (34)		
Zhao et al. ⁸⁶ (2014)	(-)	Somatostatin intravenous periprocedural continuous infusion (0.25 mg/hour)	81 (4)	Pre-procedural regimen was effective, but post-procedural regimen was not	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Somatostatin intravenous continuous infusion (0.25 mg/hour) after procedure	126 (19)		
		No prophylactic treatment	97 (16)		
Concepción-Martín et al. ⁸⁷ (2014)	(-)	Somatostatin 250 µg bolus followed by 1,000 µg intravenous continuous infusion	255 (19)	Not effective	NA
		Same volume placebo	255 (17)		

Table 4. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Wang et al. ⁸⁸ (2013)	(-)	Somatostatin intravenous continuous infusion 12 mg, pre-procedure starting	36 (6)	- Not effective - No differences between groups	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Somatostatin intravenous continuous infusion 12 mg, post-procedure starting	47 (5)		
Chan et al. ⁹⁰ (2008)	(-)	NS intravenous continuous infusion, pre-procedure starting	41 (6)		
		Somatostatin 250 µg, pre-procedure, followed by continuous infusion 3 mg	44 (3)	- Not effective - Early termination of study in order to prevent morbidity	NA
		Somatostatin 250 µg, pre-procedure	40 (1)		
		No prophylactic treatment	49 (2)		
Lee et al. ⁸⁹ (2008)	(+)	Somatostatin 3 mg intravenous periprocedural continuous infusion	193 (7)	Effective	NA
Arvanitidis et al. ⁹¹ (2004)	(-)	NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	198 (19)		
		Somatostatin (4 µg/kg) bolus intravenous injection followed by NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	118 (2)	Effective both	Antibiotics
		Somatostatin 3 mg intravenous periprocedural continuous infusion and NS bolus intravenous injection	116 (2)		
		NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion and NS bolus intravenous injection	122 (12)		
Poon et al. ⁹² (2003)	(+)	Somatostatin 250 µg bolus intravenous injection after procedure	135 (6)	Effective	Antibiotics
		NS bolus intravenous injection after procedure	135 (18)		
Poon et al. ⁹³ (1999)	(-)	Somatostatin 3 mg intravenous periprocedural continuous infusion	109 (3)	Effective	Antibiotics
		NS 500 mL intravenous periprocedural continuous infusion	111 (11)		
Bordas et al. ⁹⁴ (1998)	(-)	Somatostatin (4 µg/kg) intravenous injection	80 (2)	Effective	Antibiotics
		NS intravenous injection	80 (8)		
Exocrine pancreatic secretion inhibitor: Octreotide					
Li et al. ⁹⁵ (2007)	(-)	Octreotide 0.3 mg intravenous periprocedural continuous infusion followed by 0.1 mg octreotide subcutaneous injection twice after intravenous injection	414 (10)	Effective	Prophylactic pancreatic ductal stent Antibiotics
		NS 0.9% intravenous periprocedural continuous infusion	418 (22)		

Table 4. Continued

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Thomopoulos et al. ⁹⁷ (2006)	(-)	Octreotide 500 µg subcutaneous injection for 4 times before procedure, and 1 time after procedure	100 (2)	Effective	Antibiotics
Manolakopoulos et al. ⁹⁸ (2002)	(-)	NS subcutaneous injection same schedule Octreotide 100 µg subcutaneous injection before procedure Hydrocortisone 100 mg intravenously infusion NS 1 ml intravenously infusion	101 (9) 112 (11) 113 (8) 115 (15)	No differences between groups	NA
Testoni et al. ⁹⁹ (2001)	(-)	Octreotide 200 µg subcutaneous injection four times before procedure	58 (7)	Not effective	No prophylactic pancreatic ductal stent
Ardiacono et al. ¹⁰⁰ (1994)	(-)	No prophylactic treatment Octreotide 0.1 mg subcutaneous injection twice before procedure and one after procedure Placebo same schedule	56 (8) NA (5) NA (5)	Not effective	NA
Sternlieb et al. ¹⁰¹ (1992)	(-)	Octreotide 100 µg intravenous injection before procedure and subcutaneous injection after procedure Placebo same schedule	40 (14) 44 (5)	Worsen in octreotide treatment	NA
Binmoeller et al. ¹⁰² (1992)	(-)	Octreotide 100 µg intravenous injection before procedure and subcutaneous injection after procedure Placebo same schedule	121 (3) 124 (2)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent Antibiotics

RCT, randomized controlled trial; PEP, post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

공급으로 인한 체액과다는 1% 정도가 발생하였기 때문에 심장이나 신장 기능의 저하가 우려되는 고령의 환자에서는 특히 주의를 기울여 사용해야 할 것이다.⁵⁹ 유럽내시경학회 가이드라인의 추천사항처럼 NSAIDs의 금기에 해당하거나 NSAIDs를 사용할 수 없는 환자들을 대상으로 이러한 예방법을 사용하는 것이 도움이 될 것으로 보이나, PEP 발생의 저위험군에서는 불필요한 입원을 하게 될 것이며, 예방요법 시행에 따른 위험성 및 비용 효과에 대한 타당성에 대한 고려를 통해 시행 여부를 결정해야 할 것이다.¹⁴

3) 단백분해효소 억제제(protease inhibitors) 및 췌장의 외분비 억제제(exocrine pancreatic secretion inhibitors)

단백분해효소 억제제는 단백분해효소의 활성을 억제하여 PEP 발생기전을 효과적으로 억제할 수 있으리라 생각해왔고, 대표적으로 gabexate, nafamostat, ulinastatin과 같은 약제가 사용되어 왔다. Table 4에 이러한 단백분해효소 억제제에 대한 RCT의 결과들을 제시해보았다. 전체 단백분해효소 억제제의 효과에 대해 18개의 연구를 모아서 시행한 메타분석 결과 PEP에 대한 예방 효과는 매우 제한적이었는데,⁶⁴ 각각의 약제의 종류를 구분해서 더 다수의 연구를 포함하여 분석한 메타분석 연구의 결과를 살펴볼 필요가 있다. Gabexate의 경우 RCT 각각의 연구 결과는 PEP의 예방 효과에 일관성이 없으나,⁶⁵⁻⁷⁴ 용량에 따른 효과의 영향은 없어 보이며,^{69,72} 7개의 RCT를 모아 분석한 최근 메타분석에 따르면 유의미한 효과가 확인된 바 있다(OR 0.61, 95% CI 0.39-0.98).⁷⁵ Ulinastatin은 RCT 각각의 연구 결과에 따르면 PEP 예방 효과에 일관성이 없고,^{65-67,70,76,77} 6개의 RCT를 모아 분석한 최근 메타분석에서 유의미한 예방 효과가 확인되지 않았다(OR 0.72, 95% CI 0.50-1.04).⁷⁵ Ulinastatin의 용량에 따른 효과 역시 연구별로 다른 효과를 보이고 있으나, 일반적으로 사용하는 150,000 U에 비해 고용량(500,000 U)이 더 도움이 되지는 않았고, 저용량(100,000 U)에서 효과를 보이지도 않았다.^{70,76} 비교적 최근 사용되기 시작한 nafamostat mesylate는 5개의 RCT를 모아 분석한 최근 메타분석에서는 PEP 예방 효과가 확인되는데(OR 0.47, 95% CI 0.33-0.67), 개개의 연구를 살펴보면 저위험군에서는 효과가 있으나 고위험군에서는 그 효과가 명확하지 않다.^{65,78-83} 최근 저자들이 속한 기관에서 시행한 다수의 환자를 포함한 후향적 연구에서는 nafamostat의 투약이 PEP 발생의 고위험군에서 예방 효과를 보이지는 못하지만, PEP의 중증도를 감소시키는 것으로 확인되었다.⁸⁴ 이러한 연구를 종합하여 유럽내시경학회 가이드라인은

단백분해효소 억제제를 추천하지 않고 있으며, 일본내시경학회가 가이드라인은 단백분해효소 억제제의 PEP 예방 효과를 인정하기 어려워 추천하지 않으며, nafamostat의 경우는 추가 연구의 결과가 필요하다고 한다.^{14,20}

급성 췌장염의 병태생리에 중요한 축을 담당하는 췌장의 외분비에 의한 자가소화작용을 억제하고자 췌장외분비 억제제가 급성 췌장염의 치료에 사용되어 왔는데, somatostatin이 대표적이고, 짧은 반감기를 개선한 합성체인 octreotide도 사용되어 왔다. Table 4에 췌장외분비 억제제에 관한 RCT들이 제시되어 있다. Somatostatin의 효과 확인을 위한 RCT의 연구 결과들도 일관되지 않다.^{71,73,85-94} RCT 15개를 포함한 최근의 메타분석에 따르면 somatostatin 사용은 위험요인 여부와 상관없이 PEP 예방에 효과가 있는데(OR 0.60, 95% CI 0.41-0.89), 장기간 주입은 PEP 예방에 효과가 있으며(OR 0.68, 95% CI 0.47-0.98), 단기간 주입은 PEP 예방에 효과가 없다(OR 0.44, 95% CI 0.16-1.18).⁹⁵ Somatostatin의 고용량의 장기간 투약(3 mg over 10-12 hours) 혹은 단회 투약(250 µg)이 PEP 예방에 효과적으로 알려져 있다. Octreotide에 대한 다양한 연구에서도 일관적인 효과를 확인하기 어려웠는데, 과거 초기 연구들이 octreotide의 예방 효과를 증명하지 못하였던 반면, 최근의 연구에서는 octreotide의 효과가 증명된 바 있다.⁹⁶⁻¹⁰² 17개의 RCT를 분석한 대표적인 메타분석에서 전체적으로는 PEP 예방에 효과가 없었으나(OR 0.77, 95% CI 0.56-1.05), octreotide 용량을 0.5 mg 이상 사용한 6개의 RCT만을 대상으로 하위집단 분석하였을 때는 PEP의 예방 효과가 뚜렷하게 확인되었다(OR 0.45, 95% CI 0.28-0.73).¹⁰³ 최근의 유럽내시경학회 가이드라인에서는 somatostatin의 효과가 의미 있는 수준으로 판단되지 않는다고 하여 그 사용을 추천하고 있지 않다.¹⁴

4) 질산염(nitrates) 제제

Nitrate 제제는 세포 내에서 작용기전을 통해 일산화질소를 형성하고 이를 통해 오디팔락근의 수축을 억제하지만, 동시에 저혈압, 두통이 유발된다. Nitrate 제제에 관한 기존의 연구들은 그 효과가 일관되지 않게 나타나는데, 니트로글리세린에 대한 11개의 RCT를 통한 메타분석에서는 전체 PEP의 예방 효과가 확인되었고, (OR 0.67, 95% CI 0.52-0.87) 설하 투약하는 것이 경피 투약이나 국소 투여(topical)에 비해서 우월한 효과를 보였다.¹⁰⁴ NSAIDs의 직장 내 투여와 함께 설하 이소소르비드 이질산염을 ERCP 전에 사용하는 것이 NSAIDs 단독에 비해

Table 5. RCTs of sublingual nitrates for PEP prophylaxis

Study	Selection criteria including risk factors for PEP	Prophylaxis regimen	Number of patients (PEP)	Result of study	Other allowed prophylaxis
Tomoda et al. ²² (2019)	(-)	Diclofenac 50 mg transrectal after procedure and Isosorbide dinitrate 5 mg sublingual before procedure	444 (25)	Combination regimen was more effective	Ulinastatin 150,000 U after procedure Prophylactic pancreatic ductal stent
		Diclofenac 50 mg transrectal after procedure	442 (42)		
Katsinelos et al. ¹⁰⁶ (2017)	(-)	Nitroglycerin 2.4 mg sublingually and glucagon 1 mg intravenously injection before procedure	227 (7)	Effective	NA
		Sterile water sublingually and hyoscinen butylbromide 20mg intravenously injection	228 (17)		
Sotoudehmanesh et al. ¹⁰⁵ (2014)	(+)	Indomethacin 100 mg transrectal and isosorbide dinitrate 5 mg sublingual before procedure	150 (10)	Combination regimen was effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Indomethacin 100 mg transrectal and sublingual placebo tablet before procedure	150 (23)		
Bhatia et al. ⁴³ (2011)	(-)	Valdecoxib 20 mg bolus intravenous at the start of procedure	121 (12)	No differences between groups	No prophylactic pancreatic ductal stent
		Glyceryl trinitrate 10 mg peri-procedural transdermal apply	124 (12)		
		No prophylactic treatment	126 (13)		
Nøjgaard et al. ¹⁰⁷ (2009)	(-)	Glyceryl trinitrate 15 mg peri-procedural transdermal apply	401 (18)	Not effective	Prophylactic pancreatic ductal stent
		Placebo same schedule	405 (29)		Glucagon
Hao et al. ¹⁰⁸ (2009)	(-)	Glyceryl trinitrate 5 mg sublingual before procedure	38 (3)	Effective	NA
		vitamin C 100 mg sublingual before procedure	36 (9)		
Beauchant et al. ¹⁰⁹ (2008)	(-)	Glyceryl trinitrate 0.1 mg intravenous bolus before procedure and followed 35 µg/kg/min after procedure	105 (10)	Not effective	Not allowed any
		Placebo same schedule	103 (15)		
Kaffes et al. ¹¹⁰ (2006)	(-)	Glyceryl trinitrate 5 mg transdermal before procedure	155 (11)	Not effective	NA
		Placebo same schedule	163 (10)		
Moretó et al. ¹¹¹ (2003)	(-)	Glyceryl trinitrate 15 mg transdermal before procedure	71 (3)	Effective	NA
		No prophylactic treatment	73 (11)		
Wehrmann et al. ¹¹² (2001)	(-)	Glyceryl trinitrate 10 mg topical at procedure	40 (3)	Not effective	NA
		Physiological saline	40 (4)		
Suchindran et al. ¹¹³ (2001)	(-)	Glyceryl trinitrate 2 mg sublingual before procedure	90 (7)	Effective	Antibiotics
		Placebo same schedule	96 (17)		

Table 6. Comparison of recommendations according to guidelines for PEP

	ESGE 2020 ¹⁴	JSGE 2017 ²⁰	ASGE 2017 ¹³
Rectal NSAIDs (indomethacin, diclofenac)	Recommended but not for pregnant women at ≥ 30 -week gestation and patients as well as first-degree relatives with a history of Stevens–Johnson or Lyell's syndromes attributed to NSAIDs	Recommended but not available in Japan by health insurance	Recommended rectal administration of NSAIDs has the most robust data for significantly reducing the incidence and severity of PEP
Aggressive hydration	Aggressive hydration with lactated Ringer's solution (3 mL/kg/hour during ERCP, 20 mL/kg bolus after ERCP, 3 mL/kg/hour for 8 hours after ERCP) in patients with contraindication to NSAIDs, provided that they are not at risk of fluid overload and that a prophylactic pancreatic duct stent is not placed.	Aggressive hydration were recommended for treatment of PEP	The use of LR solution for the prevention of PEP appears promising and warrants additional investigation
Protease inhibitor	Not recommended	Not recommendation, further study needed to nafamostat mesylate	NA
Pancreatic exocrine inhibitor	No recommendation	Use only in research setting	NA
Sublingual nitrate	Recommended 5mg sublingual glyceryl trinitrate before ERCP in patients with a contraindication to NSAIDs or to aggressive hydration for the prevention of PEP	NA	NA
Steroid	NA	Not recommended	NA
Combination of drugs	Not recommended the routine combination of rectal NSAIDs with other measures to prevent PEP.	NA	NA

PEP, post-ERCP pancreatitis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; LR, lactated Ringer's solution.

Fig. 1. Suggested strategies for preventing post-ERCP pancreatitis. ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

더욱 효과적임은 PEP의 고위험 여부에 관계없이 효과가 좋았으나 일시적인 저혈압과 같은 부작용이 잘 발생함이 보고되었다(Table 5).^{22,105} 이와 같은 근거를 토대로 유럽내시경학회 가이드라인에서는 NSAIDs나 대량의 수액 공급에 금기가 있는 환자에게 PEP 예방 목적으로 ERCP 시술 전 니트로글리세린(glyceryl trinitrate) 5 mg의 설하 투약을 추천하고 있다.¹⁴

지금까지 알아본 PEP의 약물적 예방법의 내용에 대해 가이드라인 별로 Table 6에 정리해두었고, ERCP 시술과 관련된 전반적인 내용을 고려하여 Fig. 1과 같은 PEP의 예방전략을 임상에 적용해볼 수 있겠다.

결론

ERCP를 시행하는 의사에게 PEP의 예방은 아주 중요한 임상적 의미를 가진다. 시술 전 확인 가능한 환자 관련 위험요인과 시술 이후 확인 가능한 시술 관련 위험요인을 통해 PEP의 적극적 예방이 필요한 대상을 잘 선별하는 것은 중요하다. 약물적 예방요법은 PEP의 예방에 중요한 한 축을 담당하고 있어 필요한 환자에게 적절히 사용하는 것이 중요한데, 가장 효과가 잘 알려져 있으면서 연구가 많이 된 NSAIDs의 직장 내 투여는 현재 우리나라 실정에서 사용이 불가능한 상태로, 예방적 췌관 스텐트의 적절한 삽입이 여전히 매우 중요하다. 더불어 대량 수액 공급, 단백분해효소 억제제 및 췌장의 외분비 억제제, 질산염 제제를 포함한 다양한 약물요법들에 대한 득과 실을 고려한 적극적인 활용과 적절한 병합요법에 대한 고민이 필요하겠으며, 효과적인 새로운 약제에 대한 모색이 필요하겠다. 향후 예방법에 따른 정확한 대상자 선정과 예방법의 세부적인 용법에 대한 정립이 향후 주요 연구 주제가 될 것이다.

요약

췌장염은 내시경역행담췌관조영술 후 발생하는 흔한 이상사례 중 하나로 상당한 임상적 부담이 발생한다. 따라서 시술 후 췌장염의 발생을 예방하기 위한 다양한 노력이 있어 왔고, 다양한 약물적 예방법이 시도되었다. 비스테로이드성 항염증제의 직장 내 투여는 대부분의 가이드라인이 채택하고 있는 예방법으로 내시경역행담췌관조영술 전 범용 투약이 추천된다. 링거젓산용액을 이용한 대량의 수액 공급은 비스테로이드성 항염증제의 직장 내 투여가 불가능한 상황에서

유용한 예방법이지만 그에 따른 위험성 및 비용 효과에 대한 타당성을 따져 시행 여부를 결정해야겠다. 비스테로이드성 항염증제의 직장 내 투여나 링거젓산용액을 통한 수액의 대량 공급이 어려운 환자에게는 질산염제제의 설하 투약을 사용해볼 수 있겠으나 이 역시 일시적인 저혈압과 같은 부작용이 잘 발생함을 고려해야겠다. 췌장의 단백질분해효소 억제제나 췌장의 외분비기능 억제제는 그 효과가 연구마다 일정하지 않고, 효과가 제한적이어서 널리 추천되지는 않고 있다. 우리나라의 경우 가장 중요한 약물적 예방요법인 비스테로이드성 항염증제의 직장 내 투여가 제한적이므로, 예방적 췌관 스텐트의 적절한 삽입이 여전히 매우 중요하다. 향후 다양한 약물요법들의 적절한 병합요법, 예방법에 따른 정확한 대상자 선정과 예방법의 세부적인 용법에 대한 정립이 중요하겠다.

국문 색인: 내시경역행담췌관조영술; 췌장염; 약물요법; 예방

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-423.
2. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
3. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc* 2007;65:385-393.
4. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-88.
5. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
7. 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.e9.
8. Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015;13:218-229.
9. Parekh PJ, Majithia R, Sikka SK, Baron TH. The "scope" of post-ercp

- pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:434-448.
10. Ohshio G, Saluja A, Steer ML. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology* 1991;100:196-202.
 11. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993;104:853-861.
 12. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-434.
 13. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
 14. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-149.
 15. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845-864.
 16. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:43-52.
 17. Lee TH, Park DH. Endoscopic prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16582-16595.
 18. Pezzilli R, Romboli E, Campana D, Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2002;3:162-168.
 19. Szary NM, Al-Kawas FH. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: how to avoid and manage them. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9:496-504.
 20. Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017;52:1013-1022.
 21. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-e16.
 22. Tomoda T, Kato H, Ueki T, et al. Combination of diclofenac and sublingual nitrates is superior to diclofenac alone in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2019;156:1753-1760.e1.
 23. Sotoudehmanesh R, Ali-Asgari A, Khatibian M, et al. Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial. *Endoscopy* 2019;51:915-921.
 24. Lai JH, Hung CY, Chu CH, et al. A randomized trial comparing the efficacy of single-dose and double-dose administration of rectal indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15742.
 25. Mok SRS, Ho HC, Shah P, Patel M, Gaughan JP, Elfant AB. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1005-1013.
 26. Kato K, Shiba M, Kakiya Y, et al. Celecoxib oral administration for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized prospective trial. *Pancreas* 2017;46:880-886.
 27. Hauser G, Blažević I, Salkić N, et al. Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:602-610.
 28. de Quadros Onófrio F, Lima JCP, Watte G, et al. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:2317-2324.
 29. Uçar R, Biyik M, Uçar E, et al. Rectal or intramuscular diclofenac reduces the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Turk J Med Sci* 2016;46:1059-1063.
 30. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2016;22:5114-5121.
 31. Luo H, Zhao L, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indomethacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2293-2301.
 32. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016;150:911-e19.
 33. Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, et al. No benefit of oral diclofenac on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3292-3301.
 34. Hosseini M, Shalchiantabrizi P, Yektaroudy K, Dadgarmoghaddam M, Salari M. Prophylactic effect of rectal indomethacin administration, with and without intravenous hydration, on development of endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis episodes: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2016;19:538-543.
 35. Park SW, Chung MJ, Oh TG, et al. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. *Endoscopy* 2015;47:33-39.
 36. Lua GW, Muthukaruppan R, Menon J. Can rectal diclofenac prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis?. *Dig Dis Sci* 2015;60:3118-3123.
 37. Lee TY, Choi JS, Oh HC, Song TJ, Do JH, Cheon YK. Oral udenafil and aceclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a randomized multicenter study. *Korean J Intern Med* 2015;30:602-609.
 38. Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pan-

- creatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2015;15:85.
39. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, et al. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014;20:10151-10157.
 40. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012;47:912-917.
 41. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012;44:53-59.
 42. 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.
 43. Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:170-176.
 44. Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:3999-4004.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Elmunzer BJ, Higgins PD, Saini SD, et al. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2013;108:410-415.
 51. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018;18:106.
 52. Liu L, Li C, Huang Y, Jin H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for endoscopic retrograde cholangiopancreatography postoperative pancreatitis prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2019;23:1991-2001.
 53. Hou YC, Hu Q, Huang J, Fang JY, Xiong H. Efficacy and safety of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:46650.
 54. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:778-783.
 55. Choi JH, Lee SH, Huh G, et al. Comparative effectiveness of prophylaxis for post-ERCP pancreatitis among high risk patients: a network meta-analysis [Internet]. Kuala Lumpur: Asian Pacific Digestive Week 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.apdwkl2021.org/virtual/programme-20>.
 56. 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.
 57. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
 58. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2018;19:335-341.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghojzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2015;20:838-843.
 62. 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.
 63. Wu D, Wan J, Xia L, Chen J, Zhu Y, Lu N. The efficiency of aggressive hydration with lactated ringer solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:e68-e76.

64. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:700-706.e7062.
65. Park JY, Jeon TJ, Hwang MW, et al. Comparison between ulinastatin and nafamostat for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: a prospective, randomized trial. *Pancreatol* 2014;14:263-267.
66. Yoo YW, Cha SW, Kim A, et al. The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gut Liver* 2012;6:256-261.
67. Ueki T, Otani K, Kawamoto K, et al. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2007;42:161-167.
68. Manes G, Ardizzone S, Lombardi G, Uomo G, Pieramico O, Porro GB. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007;65:982-987.
69. Xiong GS, Wu SM, Zhang XW, Ge ZZ. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:85-90.
70. Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1065-1069.
71. Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:713-718.
72. Masci E, Cavallini G, Mariani A, et al. Comparison of two dosing regimens of gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2182-2186.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Yoo JW, Ryu JK, Lee SH, et al. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2008;37:366-370.
77. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:376-383.
78. Matsumoto T, Okuwaki K, Imaizumi H, et al. Nafamostat mesylate is not effective in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2021 Jan 25. [Epub ahead of print]
79. Kim SJ, Kang DH, Kim HW, et al. A randomized comparative study of 24- and 6-hour infusion of nafamostat mesilate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective randomized comparison trial. *Pancreas* 2016;45:1179-1183.
80. Ohuchida J, Chijiwa K, Imamura N, Nagano M, Hiyoshi M. Randomized controlled trial for efficacy of nafamostat mesilate in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2015;44:415-421.
81. Yoo KS, Huh KR, Kim YJ, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Pancreas* 2011;40:181-186.
82. Park KT, Kang DH, Choi CW, et al. Is high-dose nafamostat mesilate effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis, especially in high-risk patients? *Pancreas* 2011;40:1215-1219.
83. Choi CW, Kang DH, Kim GH, et al. Nafamostat mesilate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:e11-e18.
84. Kim JS, Lee SH, Park N, et al. The effect of nafamostat mesilate infusion after ERCP for post-ERCP pancreatitis [Internet]. Seoul: International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2020 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <http://www.ic-kpba.org/file/ep20.pdf>.
85. Bai Y, Ren X, Zhang XF, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2015;47:415-420.
86. Zhao LN, Yu T, Li CQ, Lai Y, Chen QK. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Exp Ther Med* 2014;8:509-514.
87. Concepción-Martin M, Gómez-Oliva C, Juanes A, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014;46:851-856.
88. Wang ZK, Yang YS, Cai FC, et al. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2403-2408.
89. Lee KT, Lee DH, Yoo BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial. *Pancreas* 2008;37:445-448.
90. Chan HH, Lai KH, Lin CK, et al. Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Chin Med Assoc* 2008;71:605-609.

91. 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.
92. Poon RT, Yeung C, Liu CL, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:1768-1773.
93. Poon RT, Yeung C, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;49:593-598.
94. Borda JM, Toledo-Pimentel V, Llach J, et al. Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: results of a randomized study. *Gastrointest Endosc* 1998;47:230-234.
95. Wang G, Xiao G, Xu L, et al. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018;18:370-378.
96. Li ZS, Pan X, Zhang WJ, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:46-51.
97. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:726-731.
98. Manolakopoulos S, Avgerinos A, Vlachogiannakos J, et al. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:470-475.
99. Testoni PA, Bagnolo F, Andriulli A, et al. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:965-972.
100. Arcidiacono R, Gambitta P, Rossi A, Grosso C, Bini M, Zanasi G. The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1994;26:715-718.
101. Sternlieb JM, Aronchick CA, Retig JN, et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1561-1566.
102. Binmoeller KF, Harris AG, Dumas R, Grimaldi C, Delmont JP. Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Gut* 1992;33:1129-1133.
103. Zhang Y, Chen QB, Gao ZY, Xie WF. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1155-1164.
104. Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e75645.
105. Sotoudehmanesh R, Eloubeidi MA, Asgari AA, Farsinejad M, Khatibian M. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:903-909.
106. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Impact of nitroglycerin and glucagon administration on selective common bile duct cannulation and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:50-55.
107. Nøjgaard C, Hornum M, Elkjaer M, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2009;69:e31-e37.
108. Hao JY, Wu DF, Wang YZ, Gao YX, Lang HP, Zhou WZ. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:366-368.
109. Beauchant M, Ingrand P, Favriel JM, et al. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Endoscopy* 2008;40:631-636.
110. Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, Alrubai A, Kwan V, Williams SJ. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:351-357.
111. Moretó M, Zaballa M, Casado I, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc* 2003;57:1-7.
112. Wehrmann T, Schmitt T, Stergiou N, Caspary WF, Seifert H. Topical application of nitrates onto the papilla of Vater: manometric and clinical results. *Endoscopy* 2001;33:323-328.
113. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:1178-1182.