

RESEARCH UPDATE

## 괴사성췌장염 환자의 장기추적관찰에 대한 연구

현종진

고려대학교 안산병원 소화기내과

### Long-Term Follow-Up Study of Necrotizing Pancreatitis

Jong Jin Hyun

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

**Article:** Long-term follow-up study of necrotising pancreatitis: interventions, complications and quality of life. (*Gut* 2024;73:787-796)

**요약:** 급성 괴사성췌장염(acute necrotizing pancreatitis)의 치료에 있어서 무균성 괴사(sterile necrosis)의 경우는 가능하면 보존적 치료(conservative treatment)를 하고 감염성 괴사(infected necrosis)가 있는 경우에는 최소침습치료(minimally invasive treatment)를 시행하는 것이 권유되며 기존 연구들은 이러한 치료들에서 단기적인 좋은 결과를 보고하였다.<sup>18</sup> 그러나 급성 괴사성췌장염에서 회복된 환자들은 췌장염의 재발, 만성췌장염으로의 진행, 그리고 췌장의 외분비 및 내분비 기능부전이 발생할 가능성이 높다. 현재까지 나와 있는 췌장염에 대한 권고안들은 증상이나 췌장염의 합병증 또는 괴사의 감염이 있을 때, 즉 언제 어떤 방식으로 중재시술을 해야 하는지에 대해서는 언급을 하고 있지만 급성 괴사성췌장염 환자를 어떻게 추적관찰을 해야 하고, 장기적인 추적관찰의 결과에 대해서는 거의 명시가 되어있지 않다.<sup>9-14</sup> 장기 추적관찰의 결과를 보고한 연구들이 있지만, 대부분 관찰 기간이 13개월에서 90개월로 비교적 짧다. 또한, 특정 시술을 받은 환자만을 대상으로 하거나, 다양한 시술을 받은 환자들을 하나의 그룹으로 묶어 분석했기 때문에, 해석에 한계가 있다.<sup>7,8,15-18</sup> 특히 급성 괴사성췌장염을 진단받고 보존적 치료만을 받은 환자들의 장기적 추적관찰의 경과와 결과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구는 급성 괴사성

췌장염으로 처음 입원했을 당시(index admission) 받았던 치료(보존적 치료, 내시경/경피적 배액술, 수술적 췌장괴사조직제거)에 따른 장기적 추적의 전반적인 경과와 결과를 알아보고자 진행되었다. 특히 재시술/수술의 필요성, 외분비 췌장기능부전(exocrine pancreatic insufficiency), 내분비 췌장기능부전(endocrine pancreatic insufficiency), 삶의 질, 사망 등에 대해서 알아보았다.

본 연구는 네덜란드의 13개 주요 대학/종합병원에서 2005년에서 2008년 사이에 급성 괴사성췌장염을 진단받고 치료를 받은 총 447명의 환자군 중 장기추적관찰이 가능했던 373명의 환자를 대상으로 진행하였고, 첫 입원 시 받은 치료에 따라 세 군(보존적 치료군 232명, 내시경/경피적 배액술군 43명, 수술적 췌장괴사조직제거군 96명)으로 나누어서 비교분석하였다. 추적관찰 기간의 중앙값(median follow-up)은 13.5년(range 12-15.5년)이었고, 이 기간 중에 26% (97/373)의 환자가 췌장염의 재발(recurrent pancreatitis)로 인하여 입원하였으며, 3군 간 재발률과 입원 횟수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 내시경 또는 경피적 배액은 13% (47/373) 환자에서 필요하였고, 이 중 45% (21/47)는 첫 입원 당시에 보존적 치료만 받은 환자들이었으나, 다른 군에 비해 배액시술을 받

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 현종진, 15355, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 소화기내과

Correspondence to: Jong Jin Hyun, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea. Tel: +82-31-412-4856, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: sean4h@korea.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-7091>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

은 비율은 오히려 더 낮았다. 그리고 8% (31/373)에서는 췌장 괴사조직제거 수술 또는 췌장과 연관된 수술을 받아야 했고, 수술이 필요했던 환자의 숫자는 세 군에서 통계적으로 서로 다르지 않았다. 내분비 췌장기능부전은 34% (126/373)에서 나타났고, 외분비 췌장기능부전은 64% (239/373)에서 발견되었으나 fecal elastase가 <200  $\mu\text{g/g}$ 인 임상적으로 의미 있는 외분비 췌장기능부전 환자는 38% (90/239)였다. 그리고 내분비 및 외분비 췌장기능부전은 처음 입원 당시에 보존적 치료를 받았던 환자군에서 다른 군에 비해 그 빈도가 의미 있게 낮았다. Short-Form 36 및 EuroQol-5D 설문으로 평가한 삶의 질은 세 군에서 특별한 차이를 보이지는 않았다. 그리고 처음 입원 당시 췌장의 >50%가 괴사되었던 환자들에서 장기 추적 기간 동안 내시경 또는 경피적 배액술이 더 필요하였고 (OR 4.3, 95% CI 1.5–12.2), 췌장관련 수술이 더 요구되었으며 (OR 3.2, 95% CI 1.1–9.5), 내분비 췌장기능부전 (OR 13.1, 95% CI 5.3–32.0)과 외분비 췌장기능부전 (OR 6.1, 95% CI 2.4–15.5) 또한 더 많이 발생하였다. 추적관찰 기간동안 총 26% (96/373)의 환자가 사망하였는데, 이 중 췌장의 문제로 사망한 환자는 7명이었다.

**해설:** 본 연구는 괴사성췌장염에 대해서 지금까지 보고되었던 여러 연구 중에서 가장 환자 수가 많고 가장 오랜 기간 동안 추적관찰을 한 연구이다. 이 연구는 처음 급성 괴사성췌장염 진단 당시에 받았던 치료에 따라서 그 후에 어떤 후기 합병증과 임상적인 결과가 발생하였는지에 대해서 포괄적이고 전반적인 안목을 갖게 해주는 연구이다. 특히 주목할 만한 것은 췌장괴사의 정도가 내분비/외분비 췌장기능부전 발생과 큰 연관이 있었다는 것이다. Atlanta classification은 급성췌장염을 경증(mild), 중등도 중증(moderately severe), 중증(severe)으로 분류하는데, 이는 국소 합병증(local complication)과 전신 합병증(systemic complication)의 발생 여부, 그리고 장기기능부전(organ failure)의 여부와 장기기능부전이 지속되는 기간을 바탕으로 분류된다.<sup>19</sup> 그러나 이 분류는 추후에 내분비/외분비 췌장기능부전의 발생 여부에 대해서 예측하기는 힘들고, 오히려 본 연구에서 사용한 CT상 관찰되는 췌장의 괴사정도로 점수를 매기는 CTSI (CT Severity Index)가 더 유용함을 보여주었다.<sup>20</sup> 또 다른 주목할 만한 것은 외분비 췌장기능부전이 있는 환자 중 fecal elastase가 <200  $\mu\text{g/g}$ 였던 임상적으로 의미 있는 외분비 기능장애가 있는 환자의 49% (44/90)가 췌장효소제를 복용하고 있지 않았다는 점이다. 더욱이 25% (11/44)의 환자는 복통도 호소하고 있었기에 외분비 췌장기능부전이 있는 환자에게서 췌장효소제의 처방이 필요함을 보여주었다.

이 연구가 전향적인 추적관찰 연구임에도 불구하고 몇 가

지 제한점들이 있다. 첫 번째는 환자들이 등록된 2005년에서 2008년 사이에는 지금처럼 최소 침습성 괴사조직제거술이 시도는 되고 있었으나 여전히 수술적 췌장괴사조직제거가 표준적인 치료였던 시기이기 때문에, 환자들이 지금과 같이 step-up approach (감염성 췌장괴사 환자에 대해 초기 단계에서 내과적 치료 및 내시경/경피적 배액술 등을 시행한 후 임상 경과의 호전이 없을 경우 최소 침습 후복막 괴사 제거술을 시행하고, 그래도 안 되면 개복술을 통한 수술적 괴사조직제거술을 시행하는 것)를 시행한다면 조금은 다른 결과를 보여주었을 가능성도 있다. 두 번째로는 모든 환자에게서 혈액검사나 복부 CT 촬영이 정기적으로 되지는 않았기 때문에 당뇨의 발생이나 췌장의 합병증을 모두 발견하지 못했을 가능성이 높다는 것이다. 당뇨를 진단함에 있어서 혈액검사가 없을 때에는 당뇨약의 복용 또는 인슐린의 투여 여부로 당뇨를 진단하였기에 당뇨가 있음에도 불구하고 포함이 되지 않은 환자도 있을 가능성이 높다. 이와 더불어 모든 환자에서 fecal elastase도 검사가 되지 않았기에 실제로 외분비 췌장기능부전이 있는 환자의 수는 더 높을 가능성이 있다. 삶의 질에 대한 설문지도 일정한 간격으로 시행된 것이 아니기에 환자의 진정한 삶의 질을 평가하는 데에는 제한이 있을 가능성이 높다. 특히 세 군 간 삶의 질에 차이가 없었던 점에 대해서는, 실제로 불편한 증상이 있었더라도 환자들이 그 증상에 익숙해져 불편하지 않다고 답했을 가능성도 고려되어야 한다. 세 번째로는 본 연구에 포함된 환자가 처음 진단을 받았던 환자의 65% 정도 되기 때문에 본 연구에 포함되지 못한 35%의 환자에 대한 정보가 없기에 의도하지 않은 선택편견(selection bias)이 발생하였을 가능성도 배제하지 못한다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 급성 괴사성췌장염이 장기적으로 췌장염의 재발, 추가적 치료의 필요성, 내분비/외분비 췌장기능부전의 발생 등의 측면에서 환자에게 많은 부담을 줄 수 있다는 것을 보여주었고, 췌장괴사의 정도, 특히 >50% 이상의 괴사가 장기적 추적관찰 시 추가적인 치료의 필요성과 합병증 발생의 중요한 예측인자임을 보여주었다.

따라서 향후에는 급성 괴사성췌장염의 발생 후 재발의 예방과 적절한 내분비/외분비 췌장기능부전의 치료에 대한 추적관찰 프로토콜의 개발이 필요하다.

## REFERENCES

- Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2016; 263:992-1001.
- Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-1263.

3. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.
4. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018;391:51-58.
5. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut* 2018;67:697-706.
6. Onnekink AM, Boxhoorn L, Timmerhuis HC, et al. Endoscopic versus surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis (ExTENSION): long-term follow-up of a randomized trial. *Gastroenterology* 2022;163:712-722.
7. Boxhoorn L, Fritzsche JA, Fockens P, et al. Clinical outcome of endoscopic treatment for symptomatic sterile walled-off necrosis. *Endoscopy* 2021;53:136-144.
8. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:1016-1026.
9. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:532-543.
10. Takada T, Isaji S, Mayumi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29:1057-1083.
11. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
12. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;4(Suppl 2):e1-e15.
13. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50:524-546.
14. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67-75.
15. Zheng Z, Lu JD, Ding YX, et al. Comparison of safety, efficacy, and long-term follow-up between “one-step” and “step-up” approaches for infected Pancreatic necrosis. *World J Gastrointest Surg* 2021;13:1372-1389.
16. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009;58:1260-1266.
17. Beck WC, Bhutani MS, Raju GS, Nealon WH. Surgical management of late sequelae in survivors of an episode of acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2012;214:682-688.
18. Castoldi L, De Rai P, Zerbi A, et al. Long term outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a multicentre study. *Dig Liver Dis* 2013;45:827-832.
19. 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.
20. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.