

췌두부십이지장절제술 후 Synthetic Somatostatin과 췌액의 외부 배액이 합병증 예방에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 외과학교실

이태희 · 권정남 · 박동은 · 소병준 · 채권묵

The Role of External Drainage and Octreotide in Preventing Complications after Pancreaticoduodenectomy

Tae Hee Lee, M.D., Jeong Nam Kwon, M.D., Dong Eun Park, M.D., Byung Jun So, M.D. and Kwon Mook Chae, M.D.

Purpose: A pancreatic fistula is the most dreaded complication following a pancreaticoduodenectomy, and various methods have been used to for its prevention. This study was designed to evaluate the role of external tube drainage of the pancreatic duct, and the use of octreotide in preventing complications following a pancreaticoduodenectomy.

Methods: 137 patients (82 men, 55 women; mean age 63.3 years) diagnosed with either a periampullary cancer (115), chronic pancreatitis (13), or trauma (9) and who had undergone a pancreaticoduodenectomy (classic Whipples' operation (78), PPPD (59)) were evaluated. The patients were divided into 3 groups; Group A (n=31): with externally drained pancreatic juice, but with out the use of octreotide, Group B (n=56): with externally drained pancreatic juice, and the used of octreotide, and Group C (n=50): with the used of octreotide only with no external tube drainage.

Results: The morbidity and mortality were 38/137 (28%) and 2/137 (1.5%), respectively. A pancreatic fistula developed in 7 cases (5%), but no statistically significant differences were shown between the groups. The levels of serum amylase on the 1st, 3rd, 5th and 7th postoperative days were lower in groups B and C, those using octreotide ($P < 0.01$). The level of amylase in the drain fluid were also lower in groups B and C on the 7th day ($P < 0.01$). Group C had the lowest amylase levels in both the serum and drain fluid.

Conclusion: The external drainage of pancreatic juice is considered to be of little significance in preventing complications following a pancreaticoduodenectomy, but the post-operative use of octreotide is helpful in preventing complications due to the prevention of postoperative pancreatic sweating. (J Korean Surg Soc 2003;64:418-422)

Key Words: Pancreatic fistula, Synthetic somatostatin, External tube drainage

중심 단어: 췌장루, 합성 somatostatin, 외부배액

Department of Surgery, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

서 론

췌십이지장절제술은 팽대부주위암, 만성췌장염, 기타 외상에 의한 췌두부손상 등의 치료방법으로 널리 사용되고 있는 수술로 수술 술식이 복잡하고 수술 유병률 및 사망률이 높은 수술이다. 췌십이지장 절제술 후 사망률은 1980년 이전에는 약 20%에 이르렀으나 최근 신중한 환자 선택, 술 전 및 술 후 환자관리의 개선, 수술 기술의 향상 등으로 크게 향상되어 최근의 보고에 의하면 3~5% 정도로 알려져 있다.(1-4) 수술 후 유병률 역시 많이 감소하였으나 최근 조사결과 약 30~40%로 보고되고 있으며 발생하는 합병증의 대부분이 췌공장문합부의 누출과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.(4-8) 췌공장문합부 누출은 췌두부 절제 후 잔여 췌장의 성장과 연관 있는 것으로 알려져 있으며 정상췌장 조직에서 잘 발생하며 췌관의 직경이 작을수록 더 잘 발생하는 것으로 되어 있다.(9) 이에 췌액(pancreatic juice) 누출에 의한 합병증 및 사망률의 감소를 위해 여러 방법들이 시도되고 있으며 그 예로서 polyethylene tube를 이용한 췌관의 체외배액술, 췌관의 internal stent를 이용한 내부배액, 췌관장막문합술, 수술 전후의 synthetic somatostatin 투여 등을 들 수 있다. 1979년 이후로 췌장수술 후 합병증 발생의 주요원인으로 췌장외분비가 관련되어 있으며 췌장외분비

책임저자 : 채권묵, 전북 익산시 신용동 344-2
☎ 570-749, 원광대학교병원 외과학교실
Tel: 063-850-1205, Fax: 063-855-2386
E-mail: chaekm@wonkwang.ac.kr

접수일 : 2003년 2월 6일, 게재승인일 : 2003년 3월 6일
이 논문은 2002년도 원광대학교 교비지원에 의해서 연구됨.

의 억제제가 합병증을 줄이는 데 도움이 된다는 개념이 도입되어 췌장의 외분비를 강력하게 억제하는 것으로 알려진 synthetic somatostatin이 임상에서 널리 이용되고 있다. 저자들은 초기에 polyethylene tube를 이용한 췌액의 체외 배출을 유도하여 췌공장 문합부의 손상을 줄이는 술식을 시행해 왔었는데 최근 수년간은 췌관의 외부배액 없이 synthetic somatostatin을 술 후 투여하여 췌장의 외분비를 직접적으로 억제함으로써 췌두부십이지장절제술 후 발생하는 췌공장 문합부 누출의 방지를 꾀하고 있다. 이에 저자들은 췌액의 외부배액이 췌공장문합부 누출에 어떠한 영향을 미치는지 그리고 synthetic somatostatin의 투여가 췌공장문합부 누출의 예방에 효과적인지 알아보기 위해 췌장액의 체외 배액을 시행한 군과 그렇지 않은 군, 그리고 synthetic somatostatin 투여 군과 투여하지 않은 군 간의 자료를 비교 분석하였다.

방 법

1986년 9월부터 2002년 2월까지 원광대학교병원 외과학교실에서 췌두부십이지장절제술을 시행한 137명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. Polyethylene tube를 이용 췌액의 체외 배액 시행 여부와 synthetic somatostatin 투여 여부에 따라 A, B, C 세 군으로 분류하였다.

A군은 1986년 9월부터 1992년 7월까지의 31명의 환자로 synthetic somatostatin의 투여 없이 polyethylene 튜브를 이용 췌액의 체외배액만을 시행한 환자군이었고, B군은 1992년 8월부터 1996년 7월까지의 56명의 환자로 polyethylene 튜브를 이용하여 췌액의 체외배액 및 synthetic somatostatin을 술 후 투여한 환자군이었으며, C군은 1996년 8월부터 2002년 2월까지의 50명의 환자로 췌액의 외부배액 없이 synthetic somatostatin만을 투여한 환자군으로 분류하였다.

각 군 간의 연령, 성비, 원인질환, 수술방법, 술 후 합병증, 그리고 혈청 및 췌장주위 배액관의 아밀라제 수치의 수술 후 변화를 비교분석하였다. 통계적 분석은 one-way Anova test로 시행하였고 P value가 0.05 이하 시 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 연령 및 성비

평균연령은 63.3세로 각 군 간에 유의한 차이는 없었고 남녀 비는 1.67 : 1이었다. 남자의 경우 50~70대가 90%, 여자의 경우 60대가 80%를 차지하였다(Table 1).

2) 원인 질환

원인이 되는 질환은 원위부 담도암이 43예(31%), 췌두부암이 41예(30%), 팽대부암이 27예(20%), 만성췌장염이 13예(9%), 외상이 9예(7%), 십이지장암이 4예(3%)이었다(Table 1).

3) 수술 방법

췌두부십이지장절제술 후 췌공장 문합방법은 Hunt의 함몰봉합방법(dunking method)을 사용하였고, 체외배액군의 경우 췌관에 polyethylene tube를 삽입하여 외부 배액하였고 복강 배액관은 모든 경우에 사용하였는데 췌장 주위에 유치시켜 closed suction drainage하였다. 수술 방법은 휘플썬 수술이 78예(57%)였고 pylorus preserving pancreaticoduodenectomy가 59예(43%)였다(Table 1).

4) 수술 후 합병증

창상감염, 위배출지연, 출혈, 당뇨, 담즙 누출, 복강내 농양, 췌장루(pancreatic fistula) 등이 발생하였으며 이 중 췌장루는 A군 2예, B군 2예, C군 3예로 총 7예(5%)에서 발생하

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Group A (n=31)	Group B (n=56)	Group C (n=50)	Total (n=137)
Mean age (year)	63.1±9.5	62.2±7.1	65.4±6.9	63.5±9.3
Sex (M : F)	1.73 : 1	1.8 : 1	1.5 : 1	1.67 : 1
Final diagnosis				
Distal CBD Ca.	12	16	15	43 (31%)
Pancreas head Ca.	7	10	24	41 (30%)
Ampulla of Vater Ca.	8	13	6	27 (20%)
Chronica pancreatitis	2	9	2	13 (9%)
Trauma	1	7	1	9 (7%)
Duodenal Ca.	1	1	2	4 (3%)
Op name				
Whipple	20	31	27	78 (57%)
PPPD	11	25	23	59 (43%)

Table 2. Postoperative morbidity and mortality according to the groups

Complication	Group A (n=31)	Group B (n=56)	Group C (n=50)	Total (n=137)
Wound infection	3	3	2	8
Delayed gastric emptying	1	2	2	5
Pulmonary problem	2	3	2	7
Bleeding	0	2	2	4
DM	0	1	0	1
Bile duct leakage	0	1	1	2
Intraabdominal abscess	1	2	1	4
Pancreatic fistula	2	2	3	7 (5%)
Morbidity	9 (29%)	16 (38%)	1 (26%)	38 (28%)
Mortality	1	0	1	2 (1.5%)

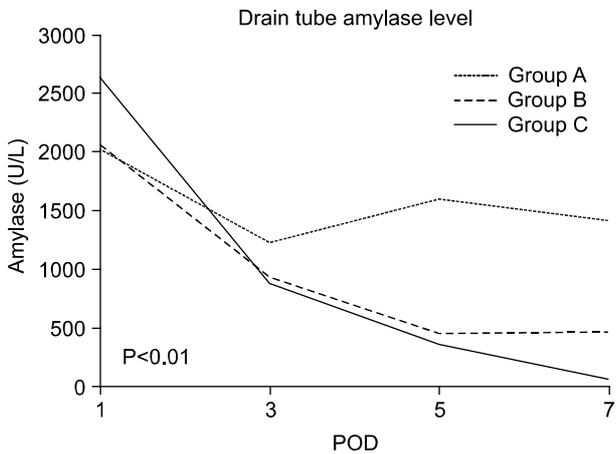


Fig. 1. Change of drain tube amylase level. The level of amylase in drain fluid were lower in group using octreotide at postoperative 7th day ($P < 0.01$). Group A: only externally drained pancreatic juice, Group B: externally drained pancreatic juice and used octreotide, Group C: only used octreotide.

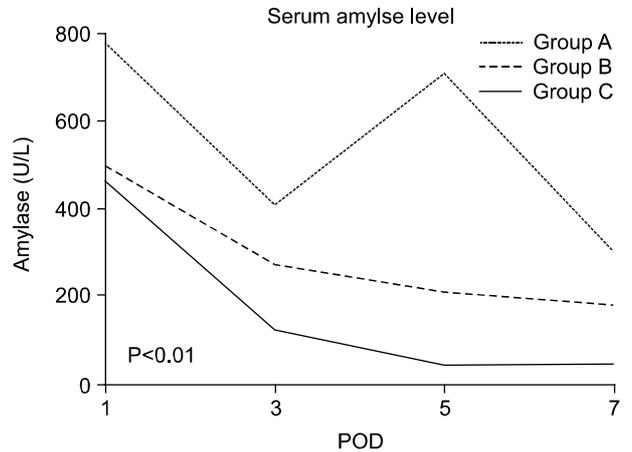


Fig. 2. Change of serum amylase level. The levels of serum amylase on postoperative 1st day, 3rd day, 5th day and 7th day were lowest in group using octreotide (Group C) ($P < 0.01$).

였는데 각 군 간의 통계적 차이는 없었다. 각 군의 유병률은 A군 9예(29%), B군 16예(28%), C군 13예(26%)이었으며 총 38예(28%)에서 발생하였으며 유의 있는 차이는 없었다. 사망한 경우는 A군과 C군에서 각각 1예씩 있었다(Table 2).

5) 원인 질환에 따른 췌장루 발생 빈도

췌장루 발생은 총 7예 중 십이지장암에서 1예, 팽대부암에서 2예, 허부담관암에서 2예, 외상에 의한 경우에서 3예가 발생하였으며 만성췌장염이나 췌장암의 경우에는 발생하지 않았다.

6) 췌장주위 배액관 아밀라제 농도

수술 후 1, 3, 5, 7일에 측정하였으며 수술 후 1, 3, 5일째에는 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 술 후 7일째 A군에서 1408 U/L (B군 471, C군 70 U/L)로 다른 군과 비교하여 통계적으로 유의한 높은 수치를 보였다(Fig. 1).

7) 혈청 아밀라제 농도

혈청 아밀라제 농도(정상 110 U/L 이하) 역시 수술 후 1, 3, 5, 7일에 각각 측정하였으며 수술 후 1, 3, 5, 7일 모든 수치에서 synthetic somatostatin을 투여하지 않은 A군에서 높은 수치(779, 401, 706, 295 U/L)를 보였으며, somatostatin만을 투여한 C군(460, 123, 39, 44 U/L)에서 가장 낮은 수치를 보였다(Fig. 2).

고 찰

췌두부십이지장절제술 후 발생할 수 있는 췌장문합부의 누출은 수술 후 사망률과 유병률에 관련된 가장 큰 원인인 자이다. 이를 예방하기 위해 여러 가지 술식이 시행되고 있고 그 세부 술식도 논의가 계속되고 있다. 그럼에도 불구하고 봉합 부전의 빈도는 5~25% 정도로 보고되고 있는데 이는 타 장관 문합에 비해 높은 편이다.(10)

봉합부전에 관련된 중요한 요인으로는 잔여췌장의 성상 및 크기 그리고 췌관의 직경이 밀접한 연관이 있다고 알려져 있고 아울러 수술의 숙련도와도 관련이 있다고 보고되고 있다.(11) 췌장이 부드럽고 잘 부서지며 크기가 정상 크기일 때, 그리고 췌관의 직경이 작을수록 췌장누공의 발생이 증가한다는 것이며, 이는 췌장 조직이 부드러운 정상 조직일수록 문합부 처리가 기술적으로 어려워지고 또한 잔여췌장의 단백질해효소 생산량이 많기 때문에 수술부의 손상을 가져올 가능성이 증가한다는 것이다.(12) Al-Sharaf 등(13)은 잔여췌장이 5 cm 이상일 때 췌장루 발생이 26%인 반면 잔여췌장이 5 cm 이하였을 때는 췌장루의 발생이 7%에 그쳤으며 일본의 Hamanaka 등(7)은 수술 전 방사선을 조사하여 수술 후 췌장누공의 발생률 감소에 효과가 있었다고 하였다. Bartoli 등(14)의 연구에서 원인질환별 췌장루 발생률이 만성췌장염 5%, 췌장암 12%, 췌대부암 15%, 담관암 33%였다. 본 연구에서도 총 7예의 췌장루 중 췌대부암이 2예(29%), 십이지장암이 1예(14%), 하부담관암이 2예(29%), 외상에 의한 경우가 2예(29%)로 비교적 췌장조직이 연하고 췌관의 확장이 없는 경우에 주로 발생하였다. 이는 잔여췌장의 병리조직학적 소견과 외분비 기능이 췌두부절제술 후 합병증의 발생과 밀접한 관계가 있음을 뒷받침해준다. 여러 연구의 결과에서 볼 때 잔여췌장이 정상췌조직에 가까울수록 췌외분비가 정상적으로 이루어져 합병증 발생이 증가하는 것으로 생각된다.(15) 이러한 이론적, 경험적 배경에서 췌장외분비의 강력한 억제제인 somatostatin이 췌장루의 예방을 위해 사용되기 시작하였다. 인체 내에서 생성된 somatostatin은 cyclic tetradecapeptide로서 생체 내에서는 아미노산 서열에 따라 두 가지(somatostatin-14, somatostatin-28) 형태로 존재하며 중추신경계, 위장관, 췌장, 심장, 갑상선, 타액선 등의 여러 장기에 존재한다. 췌장에서의 작용은 첫째 췌장분비를 자극하는 gastrointestinal hormone의 분비를 억제하고, 둘째 acinus cells에 있는 somatostatin receptor에 직접 작용한다.(16) 하지만 반감기가 2분으로 짧고 지속적인 정맥 내 투여 및 췌장의 인슐린 분비억제에 따른 당불내성과 비싼 가격으로 인하여 임상적 응용에 제약이 있었다. 이에 최근에는 약리작용이 더욱 강하고 반감기가 30배 정도(100분) 길어진 somatostatin의 합성 동족체인 octreotide가 현재 임상에서 사용되고 있다.(17-19)

췌두부십이지장 절제술 중 가장 중요한 것은 잔여췌장을 처리하는 방법인데 봉합폐쇄하는 방법과 췌관 문합술이 있다. 췌관 문합술에는 췌공장문합술과 췌위장문합술이 있는데 술자에 따라 다르나 대부분에서 췌공장문합술을 사용하고 있고 이 방법은 다시 단단문합이나 단측문합으로 나누어 진다. 췌관의 처리는 stent를 이용한 방법과 췌관 장점막문합술이 있는데 stent를 이용한 방법에는 완전배액방법과 부분 배액방법이 있다. 저자들은 모든 경우에서 췌공장문합술과 단단문합술을 시행하였는데 1986년부터 1996년 7월까지의 polyethylene tube를 이용하여 췌액의 완전외부배액을 시도하였고 1996년 8월 이후로는 췌액의 외부배액없이 internal stent를 이용한 내부배액만을 시도하고 있다. 또한 1992년 8월부터는 잔여췌장의 외분비 기능을 억제하기 위해 octreotide를 사용하고 있다.

저자들은 췌두부십이지장절제술 후 췌액의 외부배액이 합병증 발생에 어떤 영향을 미치는지 그리고 octreotide의 투여가 합병증 예방에 효과적인지 알아보기 위해 췌액의 외부배액만을 시행한 군과 외부배액과 함께 octreotide를 투여한 군, 그리고 췌액의 외부배액없이 octreotide만을 투여한 군으로 나누어 임상결과를 비교 분석하였다. 췌장누출은 Midema 등(20)이 삽입된 배액관을 통해 나온 배액의 아밀라제수치가 정상 혈청수치의 5배 이상으로 1주일 이상 지속되는 경우 또는 방사선 검사 결과 누출이 증명된 경우로 정의하였고 이 등(21)은 50 ml/일 이상의 췌액이 1주 이상 누출되거나 경피적 천자를 통하여 복강내 췌액 저류가 확인된 경우로 정의하였는데 이들의 경우를 따랐다.

유병률은 28%였고 사망률은 1.5%로 대부분의 보고와 큰 차이를 보이지 않았다. 췌공장문합부의 누출은 5%에서 발생하였는데 위에서 언급한 것처럼 정상췌조직에서 대부분 발생하였다. 췌액의 외부배액과 합병증, 특히 췌장루 발생에 있어서는 췌액의 외부배액군과 비배액군 간에 특이한 차이를 발견하지 못하였다. 또한 octreotide의 사용과 유병률에 있어서도 차이를 발견하지 못하였다. 그러나 혈청 아밀라제수치와 췌장주위 배액관의 아밀라제수치는 유의한 차이를 보여 주었다. 수술 후 1, 3, 5, 7일에 검사한 췌장주위 배액관의 아밀라제 농도가 술 후 7일째에 octreotide투여 없이 췌액의 외부배액만을 시행한 군에서 유의하게 높았다(A군 1408, B군 471, C군 70 U/L). 혈청 아밀라제 농도에 있어서는 검사기간 내내 췌액의 외부배액만을 시행한 군에서 가장 높았고 외부배액 없이 octreotide만을 투여한 군에서 가장 낮았다($P < 0.01$). 배액관의 아밀라제 농도가 췌장루로 진단될 정도의 수치는 아니었고 또한 임상적으로 췌장루 발생에 있어서도 큰 연관성은 발견되지 않았으나 수술 후 초기에 발생하는 잔여췌장의 표면을 통한 췌장액의 삼출(pancreatic sweating)이 외부배액을 시행하는 군에서 더 많이 발생한다는 것을 시사해 준다고 생각된다. 저자의 생각으로는 췌액을 외부배액하는 경우에는 직경이 작고 길이

가 긴 polyethylene tube로 인해 혈액의 흐름에 저항이 생겨 원활한 배출이 잘 이루어지지 않아 pancreatic sweating이 더 많이 발생하는 것으로 생각된다. 결론적으로 혈액의 외부 배액관유치는 술 후 유지와 제거에 있어 어려움이 따르고 또한 합병증 예방에 큰 도움이 없으므로 생략해도 안전하리라 생각된다. 또한 octreotide만을 사용한 군에서 배액관의 아밀라제농도와 혈청 아밀라제 농도가 가장 낮은 것으로 볼 때 octreotide의 사용은 술 후 초기의 pancreatic sweating을 줄이므로써 어느 정도 합병증 예방에 기여하리라 시사된다. 추후 배액관의 아밀라제 농도와 합병증 발생에 관한 연구가 더 필요하다고 생각된다.

결 론

혈액의 외부배액은 합병증 예방에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 나타났고 수술 후 유지와 제거에 어려움이 따르므로 생략해도 안전하리라 생각되며 synthetic somatostatin의 사용은 수술 후 초기 발생 할 수 있는 pancreatic sweating을 줄이는 데 보조적 역할을 하는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Whipple AO, Parsons WB, Mullines CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-79.
- Harken AH. Presidential address: Natural selection in university surgery. *Surgery* 1986;100:129-33.
- Stuart GM, Henry C, John HC, Ranson BM. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;221:635-45.
- Howard, JM. Pancreatico-duodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1968;168:629-40.
- Trede M. The surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Surgery* 1985;97:28-35.
- Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995;75:913-24.
- Hamanaka Y, Nishihara K, Hamsaki T, Kawabata A, Yamamoto S, Tsurumi M, et al. Pancreatic juice output after pancreaticoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage. *Surgery* 1996;119:281-7.
- Brodsky JT, Turnbull AM. Arterial hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991; 126:1037-40.
- Carter DC. Surgery for pancreatic cancer. *Br Med J* 1980; 280:744-6.
- Trede M, Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* 1986;204:411-8.
- Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-92.
- Longmire WP. Cancer of the pancreas:palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy? *World J Surg* 1984;8:872-9.
- Al-Sharaf KI, Dawiskiba S, Andren-Sandberg A. Characteristics of the gland remnant predict complications after subtotal pancreatectomy. *Dig Surg* 1997;14:101-6.
- Bartoli FG, Amone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991;11:1831-48.
- Friess H, Malfertheiner P, Isenmann R, Kuhne H, Beger HG, Buchler MW. The risk of pancreaticointestinal anastomosis can be predicted preoperatively. *Pancreas* 1996;13:202-8.
- Taparel D, Susini C, Esteve JP, Diaz J, Cazaubon C, Vaysse N, et al. Somatostatin analogs:correlation of receptor affinity with inhibition of cyclic AMP formation in pancreatic acinar cells. *Peptides* 1985;6:109-14.
- Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et al. SMS201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Science* 1982;31:1133-40.
- Spiliotis J, Vagenas K, Panagopoulos K, Kalfarentzo SF. Treatment of enterocutaneous fistulas with TPN and somatostatin, compared with patients who received TPN only. *BJCP* 1990;44:616.
- Chae GH, So BJ, Chae KM. Effect of synthetic somatostatin on exocrine pancreatic function after pancreatic head resection. *Korean J HBP Surg* 1999.
- Miedema BW, Sarr MG, Van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy: current management. *Arch Surg* 1992;127: 945-50.
- Kim SW, Park SJ, Jang JY, Park YC, Lee KU, Choe KJ, et al. Forty-year experience with the pancreaticoduodenectomy. *J Korean Surg Soc* 2000;59:643-50.