

REVIEW ARTICLE

만성 췌장염 치료의 최신 지견

박선미

충북대학교 의과대학 내과학교실

Recent Advances in Management of Chronic Pancreatitis

Seon Mee Park

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Treatment for chronic pancreatitis (CP) should be started early to prevent further pancreatic fibrosis and managed with a multidisciplinary approach to prevent complications and to maintain a good quality of life. The management strategies of CP can be divided into medical, endoscopic, and surgical treatment. The role of pancreatic enzymes and antioxidants for pain relief is not clearly defined, but their role in maintaining nutritional support by correcting exocrine insufficiency is well established. Endoscopic treatment is applied for resolution of pancreatic or bile duct strictures, clearance of pancreatic duct stones, and pseudocyst drainage. Endosonography-guided celiac plexus or celiac ganglia block for pain relief are known to be safe procedures but evidence for their effectiveness is still lacking. Surgery is commonly recommended when endoscopic therapy fails or there is suspicion of malignancy. New evidence-based guidelines for the management of CP are needed. (Korean J Gastroenterol 2015;66:144-149)

Key Words: Pancreatitis, chronic; Enzyme replacement therapy; Antioxidants; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endosonography

서론

만성 췌장염의 치료 목표는 복부 통증을 완화하고 내·외 분비 기능 부전과 합병증을 조절하는 것이다. 만성 췌장염의 합병증으로는 가성낭종, 담관 및 췌관 폐쇄, 췌장 복수, 비정맥 혈전, 가성동맥류 등이 있다. 이 중에서 가장 치료하기가 어려운 것은 복부 통증으로 약물, 내시경 및 수술적 치료에 대해 많은 연구들이 이루어지고 있으나 아직까지 만족할 만한 성과를 보이지 못하고 있다.^{1,2} 만성 췌장염에서의 내시경 치료에 대해 2006년 미국소화기내시경학회(American Society for Gastrointestinal Endoscopy)에서 진료지침을 발표하였고,³ 2012년에는 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)에서 연구 결과를 근

거로 새로운 진료지침을 발표하였다.⁴ 이 글에서는 만성 췌장염에서 복부 통증 및 합병증을 조절하기 위한 약물 및 내시경 치료 분야에서 제기되는 문제들을 ESGE의 진료지침과 최근의 연구 결과를 중심으로 알아보고자 한다.

본론

1. 만성 췌장염의 약물 치료

1) 소화제

식후 지방과 단백질에 의해 분비된 cholecystokinin (CCK)-releasing factor (RF)는 CCK의 분비를 촉진하고 serine protease에 의해 소실된다. 만성 췌장염에서는 CCK-RF를 분해하는 단백질분해효소가 부족하여 CCK-RF가 지속적으로 CCK

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박선미, 28644, 청주시 서원구 충대로 1, 충북대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Seon Mee Park, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea. Tel: +82-43-269-6019, Fax: +82-43-273-3252, E-mail: smpark@chungbuk.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

분비를 자극하여 복통을 유발한다고 알려져 있다.⁵ 비 장용제 피(non-enteric coated) 췌장 효소제는 근위부 십이지장에서 작용하여 CCK-RF 대사를 정상화하므로 복통을 완화시킬 것으로 판단하여 만성 췌장염의 복통 치료에 사용하여 왔다.⁶ 그러나 소화제의 복통 완화 효과는 소규모 연구에서는 효과가 있는 것으로 보고하였으나,^{7,8} 메타분석에서 효과가 없었다.⁹ 연구에 포함된 환자수가 적고 환자의 특성, 투여한 소화제 종류 및 용량, 효과 판정 기준 등이 달라서 효과를 판정하기 어렵기 때문으로 생각된다.¹⁰ 향후 새로운 연구 성과가 나올 때까지 잘 조절되지 않은 통증성 만성 췌장염에서 비 장용제피 소화제를 추가적으로 투여해볼 것을 추천하고 있다.¹

또한 만성 췌장염에서 영양상태를 개선하고 지방변 등의 외분비 기능을 개선하기 위해서는 정상 췌장에서 식사마다 분비되는 리파제(700,000-1,000,000단위)의¹¹ 10%가 음식과 혼합되어 위를 통과하여 십이지장 및 공장에 도달하여야 한다. 이러한 조건은 위산에 의해 불활성화되지 않고 위를 쉽게 통과하고 복용 후 30분 이내에 소화제가 배출될 수 있는 미니마이크로스피어(minimicrosphere)형 장용제피(enteric-coated) 제제가 가장 효과적으로 작용할 것으로 생각하고 있다.¹² 최근에 충분한 양의 음식물과 혼합된 리파제를 십이지장에 공급하기 위해서 음식물과 잘 혼합되는 비 장용제피를 위산분비 억제제와 함께 식사 초기에 투여하고 위산에 의해 불활성화되지 않는 장용제피형을 식사 전과 식사 도중에 투여하는 방법으로 소화제의 효율성을 개선하였다는 연구 결과도 보고되고 있다.¹³

복통 완화 혹은 외분비 기능을 해소하기 위해서 효과적인 소화제를 선택하여 식사와의 관련성을 고려하여 복용하는 것이 치료 효과를 높이는 데 중요하다. 또한 소화제는 위산에 의해 불활성화되지 않도록 위산 분비 억제제와 함께 투여하는 것을 추천하고 있다.¹⁴

2) 항산화제

복부 통증과 흡수장애로 인해 만성 췌장염 환자들은 항산화제의 양이 적고 산화물질에 의해서 염증반응이 지속되어 만성 췌장염을 악화시킨다고 알려져 있다. 그러므로 셀레늄, 베타 카로틴, 비타민 C와 E, 메티오닌 등의 항산화 물질을 투여하면 췌장염의 진행을 막고 복통을 완화시킬 것으로 생각하여 왔다. 항산화제가 복통을 완화하여 진통제의 양과 통증 발생일을 줄이는 데 효과적이라는 초기 연구 결과와는 다르게,¹⁵ 최근의 연구 결과는 항산화제를 투여한 환자군에서 혈중 항산화제의 양은 증가하였지만 통증 완화는 위약과 차이를 보이지 않았다.¹⁶ 메타분석에서도 항산화제의 복통 완화 효과를 일부 감소시키는 효과는 있지만,¹⁷⁻¹⁹ 진통제의 양을 줄이거나 췌장염의 급성 악화를 줄이거나 삶의 질을 향상시키는 효과는 없다고 하였다.^{18,20} 이렇게 상반된 연구 결과를 보이는

것은 연구에 포함된 환자군의 연령, 영양상태, 흡연율, 만성 췌장염의 원인 및 투여하는 항산화제의 종류가 다르기 때문일 것으로 생각된다. 또한 항산화제를 투여하면 경미하지만 복통을 중단할 정도의 두통, 위장관 불편감 등이 발생하였다.^{17,18} 향후 대단위 전향적 연구를 통해서 항산화제의 복통 완화 효과를 평가하고 효과적인 대상을 선별하여 선택적으로 투여하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

2. 만성 췌장염의 내시경 치료

1) 췌관 협착

주췌관의 협착은 협착 부위 상방의 주췌관이 6 mm 이상으로 확장되거나 6 Fr 췌관 스텐트를 삽입했을 때 스텐트 주위로 조영제가 흘러나오지 않거나 경비 췌관 배액관을 통해 협착 상부에서 12-24시간에 걸쳐 1 L의 식염수를 주입할 때 복통을 느낄 때로 정의하고 있다.⁴ ESGE에서는 주췌관 협착에 대한 치료로 주췌관에 10 Fr의 단일 스텐트를 삽입하고 1년 이내로 유지할 것을 권고하고 있다. 췌관 스텐트는 3개월마다,²¹ 혹은 복통 등의 증상이 있을 때 교체할 것을 추천하고 있다.²² 이후에도 협착이 해소되지 않으면 다학제팀에서 논의해서 다수의 플라스틱 스텐트를 유지하거나 수술 등을 시행할 것을 추천하고 있다. 단일 플라스틱 스텐트의 치료 성적을 살펴보면 60%에서 협착이 완전히 호전되었고 22-30%에서는 추가적인 내시경 시술을 시행하였고 4-26%에서는 협착을 해소하기 위한 수술이 필요하였다.⁴ 다수의 플라스틱 스텐트 삽입은 8.5-11.5 Fr의 스텐트를 평균 3개를 삽입한 후 7개월 만에 제거하였으며 95%에서 협착이 해소되고 84%에서 통증이 완화되는 등 우수한 성적을 보였다.²³ 또한 피막형 자가팽창형 금속스텐트(self-expandable metallic stents, SEMS)를 2-3개월간 단기간 유지하였을 때 협착을 완화하는 효과가 우수하다는 연구 결과가 보고되었다.²⁴ 그러나 피막형 SEMS의 장기 효과에 대해 알려져 있지 않으므로 ESGE에서는 연구 목적으로만 시행할 것을 권고하고 있다.⁴ 또한 이동을 방지하는 피막형 SEMS의 개발로 합병증이 감소하였다는 연구 결과를 보여주고 있으므로,²⁵ 향후 연구 성과에 따라 치료 방침을 결정하여야 할 것으로 생각된다. 또한 췌관 협착 환자에서 위장관 수술이나 심한 췌관 협착 등으로 내시경 시술이 실패하였을 때 내시경초음파 유도하에 주췌관 배액술을 시행하고 있다.²⁶ 이 시술은 효과적이며 합병증이 드물기 때문에 추천할 만하나 아직까지 표준화되어 있지 않으므로 전문가에 의해서 시행할 것을 권고하고 있다.⁴

2) 췌석

합병증이 없는 만성 췌장염의 췌석은 체외충격파쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)과 필요 시 내시경 치료를 병행하며 치료 6-8주 뒤에 재평가하여 추가적

인 치료 방침을 결정할 것을 추천하고 있다.⁴ 협착이 없는 경우에는 ESWL 단독 치료만으로도 췌석이 70-88%에서 제거되었고 78%에서 복통이 해소되는 등 우수한 치료 성적을 보였다.²⁷ 그러나 ESWL 후에도 증상이 호전되지 않거나, 췌관의 협착으로 췌석 배출이 어려운 경우에는 협착 확장술이나 스텐트 삽입 등의 내시경 병합 치료로 췌석을 제거할 수 있다. 한편 췌석의 크기가 5 mm 미만으로 작고 개수가 3개 이하이고 주췌관의 두부 혹은 체부에 있을 때는 ESWL을 하지 않고 내시경 치료만으로 췌석을 제거할 수 있다.²⁸ 내시경 치료는 췌관 괄약근 절개술 후 췌관 입구를 풍선 확장술을 시행한 후 balloon(balloon), 바스켓(basket), rat tooth forceps, 스텐트 유치, 기계적 쇄석 등의 방법들을 사용하여 췌석을 제거하고 있다.²⁹ 내시경 시술만으로 72%에서 췌석을 제거하였다는 우수한 성적을 보고하고 있으나³⁰ ESWL을 추가하면 치료성적이 향상된다고 하였다.³¹ ESGE에서는 췌관 내 내시경적 쇄석술은 단독으로 시행하는 것보다 ESWL 후 추가적으로 시행할 것을 권고하고 있다.⁴ ESWL은 응고장애, 임신, 심박동기 및 제세동기, 충격파의 진행 중에 빠, 동맥류, 폐조직이 끼어있으면 시행하지 않을 것을 권고하고 있다.

3) 췌장 가성낭종

만성 췌장염에서 가성낭종은 20-40%에서 발생하며 복부 통증, 위배출 장애, 조기 포만, 체중 감소, 황달 등의 증상이 있거나, 감염 혹은 크기가 증가하는 가성낭종은 치료의 대상이 된다.³² 가성낭종에 대한 치료는 내시경으로 접근이 가능한 곳에 있는 경우 경유두 혹은 경벽을 통한 내시경 배액술을 우선적으로 시행할 것을 권고하고 있다.⁴ 내시경 치료는 수술에 비해 비용이 적고, 입원기간이 짧으며 치료 후 삶의 질이 높고 시술 연관 합병증이 낮으므로 우선적으로 시행하고 있다.³³ 주췌관과 교통하는 작은 가성낭종은 경유두 배액을 우선적으로 추천하고 있다.³⁴ 경벽을 통한 배액은 십이지장으로 배액하는 것이 위벽을 통한 접근보다 치료 성적이 우수하다.³⁵ 단일 스텐트보다 다발성 스텐트가 효과적이며 직선 플라스틱 스텐트는 심한 합병증을 일으키므로 사용하지 않으며 2개 이상의 double-pigtail 플라스틱 스텐트를 삽입할 것을 권고하고 있다.⁴ 치료 효과는 2개월 이후 추적 영상검사를 통해 판정하며 2개월 이내에 스텐트를 제거하면 가성낭종이 재발할 가능성이 높으므로 보다 장기간 유지하여야 한다. 가성낭종 근처에 가성동맥류가 있으면 출혈과 연관된 사망률이 높으므로 동맥색전술을 시행한 후에 경벽 배액술을 시행할 것을 권고하고 있다.³⁶ 주췌관의 파열이 있을 때는 경유두를 통해서 플라스틱 스텐트가 가교 역할을 하도록 유지하는 것이 좋으며 불가능할 경우 췌장액의 누출이 소실될 때까지 경벽 스텐트를 유지하여야 한다.³⁷ 예방적 항생제는 배액술을 시행하기 직전부터 가성낭종의 배액이 적절히 이루어지고 괴사가 소실될 때

까지 투여한다.³⁸

4) 담관 협착

만성 췌장염에서 담관 협착은 이차성 담경변증 혹은 담석이 있거나 협착이 진행하거나 혈청 빌리루빈 수치가 1개월 이상 상승하거나 alkaline phosphatase 수치가 정상의 2-3배 이상으로 높을 때 치료 적응증이 된다.³⁹ 내시경 치료는 여러 개의 플라스틱 담관 스텐트를 추천하며 치료기간은 약 12개월이며 그동안 평균 4회의 ERCP가 필요하다.⁴ 협착 해소율은 60-80%로 우수하지만 20-60%에서 스텐트 기능장애가 발생하며 환자의 순응도가 좋지 않은 경우 치명적인 담관염을 일으킬 수 있다.⁴⁰ 최근에 다수의 플라스틱 스텐트보다 피막형 SEMS가 만성 췌장염의 담관 협착에 대한 치료 효과가 우수하다는 결과가 발표되었다.⁴¹ ESGE에서는 비피막형 SEMS는 추천하지 않으며 피막형 SEMS는 연구 대상에 한해 시행할 것을 권고하고 있다.⁴ 담관 협착에 대해서는 각 병원의 사정에 따라 환자의 순응도 및 동반 질환을 고려해서 수술 혹은 내시경 치료를 우선적으로 선택할 것을 권고하고 있다.⁴

5) 내시경초음파 유도하 celiac plexus block 혹은 celiac ganglia block

복부 통증을 완화하기 위해서 celiac plexus 주변에 마취제(bupivacaine)와 스테로이드(triamcinolone)를 투여하는 celiac plexus block (CPB)과 마취제와 알코올을 투여하는 celiac plexus neurolysis (CPN)을 시행하고 있다. 일반적으로 CPB는 만성 췌장염에서 시행하고 CPN은 췌장암에서 시행하고 있다. 만성 췌장염에서 CPB의 효과를 조사한 메타분석에서 보통은 51-59%에서 완화되었으나⁴² 12주와 24주에 추적 조사한 결과는 각각 26%와 10%로 낮아서 아직까지 널리 권장하지 않고 있다.⁴³ CPB는 복부 CT보다 내시경초음파 유도하에서 시행하는 것이 치료 성적이 우수하였다.⁴⁴

최근에 celiac plexus보다 celiac ganglia에 neurolysis (CGN)나 block (CGB)을 하는 것이 좀 더 효과적이라는 임상 결과들이 발표되었다.⁴⁵ 만성통증에서 CGN이 CPN보다 통증 소실률이 높고 시술 성공률이 높으며 중증 합병증 발생률이 낮으므로 향후 연구가 필요한 분야로 생각한다.⁴⁵ CPN 혹은 CPB와 연관된 합병증은 무증상 저혈압(CPN), 후복강 농양 및 시술 후 일시적인 심한 통증(CPB) 등이 보고되었다. Celiac plexus는 복부 내장의 감각신경과 내장신경의 교감신경으로 이루어져 있으므로 약제로 차단하면 복부 내장에서 유래하는 구심성 신경섬유를 차단하여 통증을 완화하지만 교감신경이 차단되어 설사 및 저혈압 등이 발생할 수 있다. CPB 혹은 CGB는 만성 췌장염에서 장기 효과가 입증되지 않았지만 합병증이 적으므로 마약성 진통제로 통증이 완화되지 않을 때 이차적 치료로 시도해볼 수 있다.

3. 만성 췌장염에서 외과적 수술 적응증

폐쇄성 만성 췌장염에서 내시경 치료 후 장기간 추적하였을 때 60%는 증상이 소실되었고 13-20%는 추가적인 내시경 치료로 증상이 호전되었고 약 20%에서는 수술이 필요하였다.⁴ 이러한 결과를 바탕으로 만성 췌장염에서 비가역적인 수술보다 내시경 치료를 우선적으로 시행하며 6-8주 후에 내과의, 외과의 및 영상의학의로 구성된 다학제팀에서 치료 효과를 평가하여 수술 등의 후속 치료 방법을 선택할 것을 권고하고 있다. 즉, 수술은 내시경 치료가 실패하였거나 췌장암이 의심될 때 배액/감압술, 췌장절제, 신경절단술 등을 단독 혹은 결합한 방법으로 시행하고 있다.⁴⁶ 그러나 만성 췌장염에서 외과적 수술이 내시경 시술보다 복부 통증을 완화하는 데 효과적이며(75% vs. 32%),⁴⁷ 추가적인 시술이 필요한 경우가 적고(68% vs. 5%),⁴⁸ 내시경 치료를 시행한 환자의 47%는 결국 수술을 하기 때문에 만성 췌장염의 초기에 수술을 시행해야 한다는 주장들이 있다.⁴⁸ 수술 방법 및 적응증도 만성 췌장염의 원인과 형태에 따라 차이를 보여서 알코올성 만성 췌장염에서 대췌관 협착이 있으면 수술을 우선적으로 시행하는 것이 통증 완화와 삶의 질을 향상시킨다는 연구 결과들이 있다.^{49,50} 수술 전에 췌관 스텐트를 삽입해서 통증이 완화되는 것을 확인하는 것은 수술 적응증을 판단하는 데 유용하다. 또한 소췌관 질환에서 복통이 지속되고 수술 후 내분비 기능이 저하한 경우에는 휘플씨 수술이나 전췌장절제술을 시행하고 islet cell 자가이식이 효과적이다.⁵¹

4. 만성 췌장염에 대한 단계적 상향치료

만성 췌장염에 대한 치료는 추가적인 췌장의 섬유화를 방지하기 위해서 금연, 금주 등의 생활습관 개선과 적절한 식이요법 등의 내과적 치료를 우선적으로 시행한다. 또한 내분비 혹은 외분비 부족증이 있으면 소화제 혹은 인슐린 등으로 치료한다. 다음으로 통증을 완화할 수 있는 약제를 투여하는데, 역가가 낮은 tramadol을 하루에 200-400 mg을 투여하고 효과가 없으면 점차 증량하다가 마약성 진통제를 투여한다. 그 외에도 항우울제(tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors 등) 및 gabapentoids가 통증을 완화하고 마약성 진통제의 용량을 줄이는 효과가 있으므로 함께 투여하는 것을 권장하고 있다.¹ 췌장효소제와 항산화제의 복용을 완화하는 효과는 규명되지 않은 상태로 향후 연구 결과를 바탕으로 이에 대한 치료 방침을 결정하여야 한다. 또한 만성 췌장염에 동반된 췌석, 췌관 및 담관 협착, 가성낭종에 대해서는 내시경 치료를 우선적으로 시행하며 다학제팀에 의해 치료 효과를 평가하여 향후 치료 방침을 결정할 것을 권장하고 있다. 내시경 치료에 실패한 경우 수술을 선택하며 환자의 상태에 맞게 절제/배액 및 전췌장절제 및 islet cell 자가이식 등의 수술 방법을 결정한다. 또한 복통에 대한 CPB 혹은 CGB는 마약성 진통제로 완화되지 않는 복통에 한해서 전문가 집단에 의하여 시행할 것을 권장하고 있다(Fig. 1).

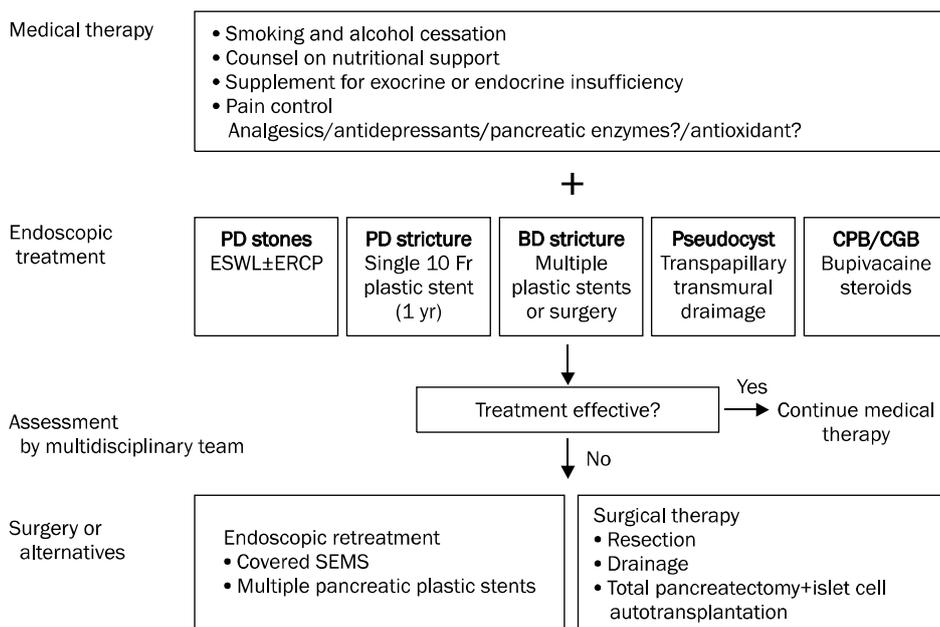


Fig. 1. Step-up approach for management of chronic pancreatitis. ESWL, extracorporeal shock wave lithotripsy; PD, pancreatic duct; BD, bile duct; CPB, celiac plexus block; CGB, celiac ganglia block; SEMS, self-expandable metal stents.

결 론

만성 췌장염에서 복통과 합병증은 식이요법, 금연, 금주 등의 생활습관 변화, 약물 치료 등의 보존적 요법과 췌담관내시경이나 내시경초음파를 이용한 내시경 치료가 우선적으로 추천되고 있다. 이후 다학제팀에서 치료 효과를 판정한 뒤 수술 등의 방법을 적용할 것을 권고하고 있다. 그러나 단계적 상향 치료가 초기에 수술을 하는 것보다 효과적이라는 근거는 불충분한 상태이다. 현재 네덜란드 췌장연구팀에서 진행하고 있는 ‘ESCAPE (early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis)’의 연구 결과는 수술과 내시경 치료의 우선적 선택에 중요한 근거를 제공할 것으로 생각한다.⁵² 또한 아직까지 내시경 및 수술적 치료의 적응증과 시기에 대해서도 진료지침에 따르기보다는 의료기관에 따라, 내과 및 외과 의사에 따라 다르게 적용하고 있다. 향후 근거에 기반한 치료 가이드라인을 설정하고 내과의, 외과의 및 영상 의학의로 구성된 다학제팀에서 치료 방침을 결정하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Olesen SS, Juel J, Graversen C, Kolesnikov Y, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7292-7301.
- Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282-1291.
- Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006;63:933-937.
- Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012;44:784-800.
- Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:706-719.
- Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-776.
- Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97-102.
- Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87:44-52.
- Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2032-2035.
- Somogyi L, Toskes PP. Can a meta-analysis that mixes apples with oranges be used to demonstrate that pancreatic enzymes do not decrease abdominal pain in patients with chronic pancreatitis? *Am J Gastroenterol* 1998;93:1396-1398.
- Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 Suppl 6:vi1-vi28.
- Löhr JM, Hummel FM, Pirilis KT, Steinkamp G, Körner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1024-1031.
- Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J Gastroenterol* 2014;20:11467-11485.
- Yoo KS. Medical treatment of chronic pancreatitis. *Korean J Med* 2012;83:18-28.
- Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136:149-159.
- Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012;143:655-663.
- Cai GH, Huang J, Zhao Y, et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16:521-532.
- Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD008945.
- Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015;44:812-818.
- Pezzilli R. Antioxidants are not useful in reducing both pain and inflammation in chronic pancreatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2014;8:19-23.
- Vitale GC, Cothron K, Vitale EA, et al. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2004;18:1431-1434.
- Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2005;37:223-230.
- Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006;38:254-259.
- Park do H, Kim MH, Moon SH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self-expandable metal stent for refractory benign pancreatic ductal strictures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;68:1182-1189.
- Moon SH, Kim MH, Park do H, et al. Modified fully covered self-expandable metal stents with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration. *Gastrointest Endosc* 2010;72:86-91.
- Brauer BC, Chen YK, Fukami N, Shah RJ. Single-operator EUS-guided cholangiopancreatography for difficult pancreaticobiliary access (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:471-479.

27. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, et al. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. *Pancreas* 2005;30:26-30.
28. Kozarek RA, Brandabur JJ, Ball TJ, et al. Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:496-500.
29. Kim YH, Jang SI, Rhee K, Lee DK. Endoscopic treatment of pancreatic calculi. *Clin Endosc* 2014;47:227-235.
30. Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, et al. Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. *Gastrointest Endosc* 1991;37:511-517.
31. Brand B, Kahl M, Sidhu S, et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shock-wave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3428-3438.
32. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;61:363-370.
33. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg* 2003;20:397-406.
34. Binmoeller KF, Seifert H, Walter A, Soehendra N. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1995;42:219-224.
35. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1997;84:1638-1645.
36. Balachandra S, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2005;190:489-495.
37. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, et al. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008;67:673-679.
38. Banerjee S, Shen B, Baron HT, et al; Asge Standards of Practice Committee. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:791-798.
39. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg* 1990;14:59-69.
40. Pozsár J, Sahin P, László F, Forró G, Topa L. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:118-123.
41. Siiki A, Helminen M, Sand J, Laukkarinen J. Covered self-expanding metal stents may be preferable to plastic stents in the treatment of chronic pancreatitis-related biliary strictures: a systematic review comparing 2 methods of stent therapy in benign biliary strictures. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:635-643.
42. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:127-134.
43. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96:409-416.
44. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:979-984.
45. Doi S, Yasuda I, Kawakami H, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013;45:362-369.
46. Choi D. Surgical treatment of chronic pancreatitis. *Korean J Med* 2012;83:40-49.
47. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356:676-684.
48. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-1695.
49. Hirota M, Asakura T, Kanno A, et al. Long-period pancreatic stenting for painful chronic calcified pancreatitis required higher medical costs and frequent hospitalizations compared with surgery. *Pancreas* 2011;40:946-950.
50. Laramée P, Wonderling D, Cahen DL, et al. Trial-based cost-effectiveness analysis comparing surgical and endoscopic drainage in patients with obstructive chronic pancreatitis. *BMJ Open* 2013;3:e003676.
51. Witkowski P, Savari O, Matthews JB. Islet autotransplantation and total pancreatectomy. *Adv Surg* 2014;48:223-233.
52. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2013;13:49.