

만성 췌장염의 내과적 치료

성균관대학교 ¹의과대학 삼성서울병원 내과, ²SAIHST 임상연구설계평가학과
이 광 혁^{1,2}

Medical Management of Chronic Pancreatitis: What Can Physicians Do?

Kwang Hyuck Lee^{1,2}

¹Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Department of Clinical Research Design and Evaluation, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Chronic pancreatitis is characterized by the progressive inflammation and irreversible fibrosis of pancreas causing pancreatic dysfunctions and various complications. The most common symptom is abdominal pain. In addition various complications such as pseudocyst, biliary or duodenal obstruction, pancreatic ascites, splenic vein thrombosis and pseudoaneurysm can develop according to the degree of inflammation or the progression of disease. So, management of chronic pancreatitis needs multidisciplinary approach in many cases. The treatment method can be divided into life style modifications, medications, endoscopic or radiological interventions and surgeries. In most cases, the specific treatments are recommended not only by the evidence-based guidelines but also by the experts' opinions due to the lack of randomized controlled trials with sufficient number of patients. Life style modifications and medication for the pain and the pancreatic exocrine insufficiency will be addressed in this section.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2017;22(2):72-76

Received Nov. 17, 2016
Revised Dec. 30, 2016
Accepted Jan. 2, 2017

Corresponding author : Kwang Hyuck Lee
Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 81
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel. +82-2-3410-1628 Fax. +82-2-3410-6983
E-mail; lkhyuck@gmail.com

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 © 2017 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Pancreatitis, Chronic, Exocrine insufficiency, Abdominal pain, Life style modification

서 론

만성 췌장염은 지속적으로 췌장에 염증 및 섬유화가 생겨서 비가역적인 췌장의 구조적 변화, 외분비 및 내분비기능의 장애를 일으키는 질환이다. 다양한 원인에 의해서 발생하는데 알코올성 췌장염이 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 대부분의 환자가 지속적인 염증에 의한 만성적인 심한 복통을 호소하고 일부에서는 반복적인 급성 악화에 따른 입원을 반복하게 된다. 이와 더불어서 가성낭, 담관 및 십이지장 폐쇄, 췌장복수, 비장 정맥 혈전증 및 가성 동맥류 등의 합병증이 발생한다.¹

이러한 만성 췌장염의 자연경과는 환자에 따라서 다양하다. 대개 지속적인 통증과 반복적인 악화를 반복하면서 췌장이 점진적으로 손상된다. 이러한 과정을 거치면서 일부에서는 전체적인 기능을 모두 소실하기도 하는데 이 과정 중에 통증이 줄거나 내분비 및 외분비기능장애가 발생한다. 반복적인 급성 췌장염이 발생할 때 다양한 합병증이 발생하며 이 경우에는 합병증에 대한 적절한 치료가 필요하다.

아직까지 만성 췌장염의 염증과 섬유화를 차단하여 자연경과를 중단시킬 수 있는 치료는 없다. 이러한 환자의 치료는 증상 및 발생하는 합병증에 대한 여러 전문 분야적 접근(multi-

disciplinary approach)을 통해서 이루어진다. 환자에게 적합한 약물요법 등의 내과적 치료와 효과적인 내시경 혹은 영상 의학적 중재술 및 적절한 외과적 수술을 통하여 환자의 고통을 덜어 줄 수 있다. 하지만 이러한 치료에 대한 근거 중심의 연구는 많지 않아서 임상적인 궁금증에 대한 결론을 내릴 수는 없는 경우가 많다.

합병증이 발생하거나 약물요법에 의해서 조절되지 않는 통증이 있는 환자의 일부에서 중재술과 수술적 치료가 시행된다. 약물요법 중 내분비기능장애는 주로 당뇨 전문의가 치료를 하며 외분비기능장애와 통증에 대한 치료를 소화기내과의사가 시행하게 된다. 이러한 점을 감안하여 본 연재에서는 만성 췌장염에서 소화기 내과에서 행하는 외분비부전 및 통증에 대한 약물 치료를 중심으로 기술하였다.

본 론

1. 통증의 조절²⁻⁴

복통은 췌장염 환자에서 가장 중요한 증상 중의 하나이다. 췌장염 환자에서 호소하는 통증의 정도는 단순한 식후 불편감에서 오심, 구토 및 체중감소를 동반하며 일상생활을 할 수 없을 정도의 심한 통증까지 다양하다. 이러한 통증은 시간의 경과에 따라서 악화 혹은 완화를 반복한다. 일부에서는 췌장에 염증이 지속되면서 췌장이 모두 소실되고 나면 사라지는 경과를 취하는 경우도 있다.

이러한 통증이 발생하는 기전으로 이전에는 췌관 폐쇄가 있을 때 이를 교정하면 통증이 줄어든 환자가 있어서 췌관의 협착과 염증 그리고 이로 인한 췌압의 상승 및 허혈 등이 주요한 원인으로 여겨졌다. 하지만 일부 환자는 췌관의 확장이 없어도 심한 통증을 호소하고 췌석과 협착으로 췌관 폐쇄에 의한 심한 췌관 확장이 있어도 통증이 없으며, 췌관 폐쇄로 통증이 완화되는 경우에도 그 정도가 환자에 따라서 다양하여 다른 이유가 있을 것으로 여겨졌다. 췌장에는 많은 통각 뉴런이 있고 만성 췌장염 환자에서 염증 세포로 둘러싸인 부위에서 그 크기가 커져 있는 경우가 있다. 이러한 뉴런은 허혈, 열 및 염증뿐만 아니라 소화효소인 트립신에도 통증 감각을 느낀다. 이 뉴런에서 발생한 통증 신호는 척수의 2차 뉴런 및 뇌의 3차 뉴런을 통해서 변연계(limbic system) 및 대뇌감각피질(somatosensory cortex)로 연결된다. 만성 췌장염 환자에서는 이런 상위 뉴런들이 과도하게 예민해져 있어서 통증과민증(hyperalgesia) 및 이질통증(allodynia) 등의 반응을 보일 것으로

추측된다. 또한 만성 췌장염 환자의 대뇌는 다른 만성 통증 환자에서 보이는 기능 및 구조의 변화가 관찰된다.^{4,7}

만성 췌장염 환자에서 통증을 치료하는 첫 번째 단계로 췌장염의 원인을 찾고 원인을 교정하여 췌장의 지속적인 손상을 감소시켜서 통증을 조절하려는 노력과 다른 치료 가능한 합병증의 병발 여부를 확인하여야 한다. 만성 췌장염 환자가 심한 통증으로 입원하였다면 반드시 췌장 낭종, 주변 장기의 폐쇄, 췌장암 등의 발생을 확인하기 위하여 영상 검사를 실시하는 것이 좋다.

통증 조절은 단계적으로 시도하게 되는데 일반적으로 생활습관 변화 및 식이조절,^{8,9} 췌장효소의 보충과 진통제의 신중한 사용으로 조절을 하게 된다. 통증을 호소하는 환자에게 일반적으로 권유하는 사항으로 원인이 알코올인 경우에 반드시 지켜야 하는 금주, 지방이 적은 음식을 소량씩 섭취, 급성 악화를 방지하기 위해서 탈수가 되지 않게 충분한 수분 섭취 및 만성 췌장염의 진행^{10,11}과 췌장암의 발생을 줄이기 위한 금연 등이 있다.^{9,12-15} 이외에도 항산화제의 복용,¹⁶ 중간 사슬 중성지방(medium chain triglycerides), octreotide, 기타 다양한 치료 등이 시도되었지만 아직 그 효과는 확실하게 밝혀지지 않았다.

2. 소화제의 복용

췌장효소를 복용하면 췌장 외분비액의 분비를 억제하여 일부 환자에서 통증을 줄일 수 있다고 생각된다. 이러한 통증 완화 효과의 기전으로 CCK에 의한 되먹임 기전의 억제로 인하여 췌장에서 췌장 분비를 감소시키는 것이 주장되었으며¹⁷ 다른 한 편에서는 위약 효과로 통증 완화가 있다고 주장된다. 실제로 췌장효소를 이용한 통증 완화 효과에 대한 임상연구는 연구 설계 즉 대상 환자군, 사용한 약제의 종류, 효과 판정 기준과 더불어 30% 내외로 알려진 위약 효과의 정도에 따라서 췌장효소의 통증 완화 효과에 대해서 상반된 결과가 나왔다.^{3,18-25} 임상에서는 췌장효소가 큰 부작용이 없으며 일부 환자에서는 이러한 약제 투여로 통증 완화 효과가 있으므로 우선적으로 투여하는 것이 고려될 수 있다.

3. 진통제의 투여^{4,26}

통증을 호소하는 환자 중 일부는 진통제를 투여하여 조절할 수밖에 없는 경우가 있다. 장기간의 마약성 진통제의 투여는 내성 및 의존성을 유발할 수 있으므로 피할 수 있으면 피하는 것이 좋다. 이러한 통증의 치료는 만성 통증에 대한 3단계

WHO 가이드라인을 따르면 된다. 즉 비마약성 진통제와 보조적인 통증 완화제를 투여하고 통증이 조절되지 않으면 마약성 진통제를 효과가 낮은 것부터 투여하는 것이 추천된다. 이렇게 마약성 진통제의 사용을 줄이기 위하여 삼환계 항우울제, gabapentin, pregabalin, 선택적 세로토닌 억제제 등이 사용되고 있다. 이러한 약제의 사용은 다른 만성 통증 질환에서의 효과가 증명되었으며 췌장염에서 통증의 일부는 신경병적 통증이 기여하기에 효과가 있는 것으로 여겨진다. 이 중 전향적 연구가 수행된 pregabalin^{27,28}의 경우 3주간의 단기요법에서 통증 완화의 효과를 보였지만 그 결과에 대한 장기간의 효과 및 환자의 삶에 질과 생존과의 연관성에 대한 효과는 밝혀지지 않았으며 약제를 투여한 군에서 더 많은 부작용(가벼운 두통과 술 취한 느낌)이 관찰되었다. 마약성 진통제 중 어떤 진통제가 효과가 있는지에 대해서는 거의 연구가 없고 1999년에 시행된 소규모 연구에 의하면 morphine에 비해서 tramadol이 다른 진통제에 비해서 위장관 부작용을 덜 일으킨다²⁹는 보고가 있고 2000년에 morphine과 fentanyl patch를 비교한 연구에 의하면 효과는 비슷하지만 fentanyl patch 사용시 피부 부작용이 더 많다는 보고가 있다.³⁰ 만성 췌장염에서 통증을 조절하기 위해서 진통제를 투여할 때 마약성 진통제가 필요한 경우가 많다. 이 경우에 통증은 조절되지만 마약성 진통제에 대한 의존성과 중독성이 나타날 수 있으므로 적절한 용량을 선택하는 것이 중요하다. 또한, 가능하면 마약성 진통제 용량을 줄이기 위해서 다른 보조적 통증 완화제, 비마약성 진통제 및 중재술을 포함한 다른 치료 방법을 항상 고려해야 한다.

4. 외분비 기능 부전에 대한 치료^{7,26}

외분비기능부전은 만성 췌장염을 수년간 앓고 있는 환자에서 기능 부전의 임상상 혹은 검사 결과가 있을 때 의심해야 한다. 췌장의 외분비 기능이 90% 이상 감소했을 때^{31,32} 주로 지방 흡수 장애로 인한 설사, 지방변, 체중감소, 대사성 골질환, 지용성 비타민 및 미세원소의 부족 등이 나타난다. 진단을 위한 검사로 십이지장에서 소화효소를 직접 측정하는 직접적인 검사와 간접적인 검사로 정량적 지방변의 측정, 동위원소 호기 검사, 대변 elastase 측정 및 혈청 trypsin 측정 등이 있다. 대개 임상적으로 의심이 되는 환자에서 대변 elastase가 200 µg/g stool보다 낮거나 혈청 trypsin이 20 ng/mL보다 낮으면 진단할 수 있다.

지방변을 줄이기 위해서는 지방의 섭취를 줄이는 방법만으로도 증상을 완화시킬 수 있다. 하지만 영양 공급을 충분히 하

고 필요한 소화를 하기 위해서는 적절한 췌장효소 공급이 필요하다. 정상적으로 공급되는 췌장 리파제의 10%만 있어도 충분하다는 것이 알려져 있다. 이 양은 대략 1끼 식사에 90,000 USP 또는 30,000 IU 리파제이다. 일반적으로 만성 췌장염 환자에서 췌장에서 분비되는 효소가 일부 남아 있는 경우가 많고 위 및 소장 리파제가 유도되어 기능을 하기 때문에 실제 요구량은 이보다 더 적을 수 있다. 정상적으로 섭취한 소화 효소가 그 역할을 하기 위해서는 정상인에게서 일어나는 것과 같이 소화 및 흡수가 일어나는 장소와 적절한 소화 환경에서 음식과 소화 효소가 적절히 섞여야 한다. 이러한 과정이 충분히 일어나지 않으면 소화제 공급에도 원하는 효과를 얻을 수 없다.

현재까지 개발된 다양한 소화효소제는 비장제피형, 장제피형, 장제피형 마이크로스피어 제제 등으로 구별할 수 있다. 비장제피형(non-enteric coated)은 위산에 의해 불활성화되어 비교적 많은 양을 섭취해야 소장서 원하는 효과를 볼 수 있다. 효소의 파괴를 억제하기 위해서는 위산 분비 억제제와 함께 투여한다. 장제피형(enteric coated)은 위산으로 인한 불활성화를 방지하기 위해 개발되었다. 문제는 효소의 방출이 일관성이 없고 용해가 늦어 소장 말단에서 분비되거나 혹은 정체가 커서 음식물과 같이 움직이지 않고 위에 남아서 효과를 나타내지 못하는 경우가 있다. 장제피형 마이크로스피어(enteric coated microsphere) 제제는 위산에 대한 저항성이 크고 산도 pH 5.0-5.5에서 효소가 방출되기 시작하는 특성을 가지고 있다. 이런 이유로 산 분비 억제제가 항상 필요하지는 않고, 크기가 작아 음식물과 같이 이동하면서 소장서 적절하게 소화를 시킬 수 있다.

이러한 소화효소제를 사용하는데 있어서 주의해야 할 점을 간략히 기술하였다. 전술한 바와 같이 비장제피형(non-enteric coated) 제제의 경구 복용시 위의 pH가 낮은 환경에서 리파제가 불활성화된다. 따라서, 이런 제제는 수술적 치료로 위가 없는 환자가 아니라면 대부분에서는 위의 산도를 낮추는 약제를 같이 투여해야 원하는 효과를 볼 수 있다. 장제피형 제제는 분해되는 시기와 정도가 균일하지 못하였다. 이런 이유로 소화 효소가 음식과 섞이지 않은 채 원위부 소장으로 내려가서 효과를 보지 못하는 경우가 있다. 또한, 췌장염 환자에서 장 운동의 변화가 있을 수 있기 때문에 이렇게 소화효소와 음식물이 섞이지 못하여 원하는 효과를 보지 못할 수 있다. 최근에 개발된 장제피형 마이크로스피어 제제는 흡수가 가능한 pH가 될 때 약이 분해되어 방출된 소화효소가 활성화된다. 이 장제

피형 마이크로스피어 제제를 위의 산도를 낮추는 H2 억제제 혹은 양성자 펌프 억제제와 같이 사용할 때는 그 효과가 환자의 위 상태에 따라서 다르게 나타날 수 있다. 위 산이 많이 분비되는 환자에서는 십이지장으로 위산이 많이 넘어가고 이로 인해서 십이지장 및 근위부 소장에서 pH가 낮아서 소화제가 활성화되지 않다가 원위부 소장에서 pH가 높아져 활성화될 수 있다. 이렇게 되면 오히려 소화제의 효과가 충분하지 못하게 된다. 이 경우에는 H2 억제제 혹은 양성자펌프억제제와 같이 사용하면 효과를 볼 수 있다. 이와는 반대로 위의 배출 능이 저하되고 위산 분비가 적은 환자에서 H2 억제제 혹은 양성자 펌프억제제와 같이 사용하면 위 내 pH가 올라가서 오히려 위에서 소화제가 활성화되어 원하는 효과를 못 얻을 수 있다.

소화효소 투여에도 효과가 없을 때 가장 흔한 원인은 환자의 순응도 문제로 인하여 충분한 소화효소 투여가 되지 않는 경우이다. 그 외에도 불활성화 및 적절한 소장 부위에서 적절한 환경 속에서 소화효소와 음식이 섞일 수 있는 조건이었는지 여부를 고려해야 한다. 다른 합병증이 같이 있는지 및 만성 췌장염의 진단이 틀렸거나 다른 질환이 병발했는지 여부도 확인해야 한다. 소화효소의 효과를 올리는 방법으로는 원인을 파악하고 소화효소의 용량을 올리는 방법, 다른 제형으로 바꾸는 방법 및 소화효소 복용 시간 및 시기(식전 복용을 식전 및 음식 중간에 나눠서 복용)를 조절하고 위산 억제제를 같이 투여하는 방법 등이 있다.

결 론

대부분의 만성 췌장염 환자에서 통증을 호소하는데 이러한 통증은 소화제, 진통제 및 통증 완화제를 적절하게 투여하면 조절된다. 통증을 호소하는 환자에 대한 치료를 시행할 때 통증을 유발하는 다른 원인을 찾고 적절한 중재술을 시행할 수 있는지 여부를 확인하며 장기간 약을 투여해야 하므로 마약성 진통제의 중독 가능성을 항상 고려하여야 한다. 다른 원인 없는 외분비기능장애는 적절한 소화제 투여로 충분히 조절할 수 있으므로 이렇게 조절이 되지 않을 때는 다른 원인 및 적절한 투여 방법을 환자가 잘 따르고 있는지 여부를 확인해야 한다. 이와 더불어서 만성 췌장염은 장기간 다양한 분야의 의사가 같이 치료해야 효과적으로 환자의 삶의 질과 생존을 향상시킬 수 있는 질환으로 인식하고 접근하는 것이 좋다.

요 약

췌장염은 췌장에 지속적인 염증 및 섬유화로 인한 비가역적인 췌장기능의 장애와 다양한 합병증을 일으키는 질환이다. 대부분의 환자에서 통증이 발생하며 염증의 진행 정도에 따라서 가성낭, 담관 및 십이지장 폐쇄, 췌장 복수, 비장 정맥 혈전, 가성 동맥류 등이 다양한 합병증이 발생하기도 한다. 이러한 만성 췌장염 치료는 여러 전문 분야적 접근(multidisciplinary approach)이 필요한 경우가 많다. 이러한 치료는 방법에 따라서 약물치료, 내시경 혹은 영상의학과적 중재술 및 수술적 치료 등으로 나눌 수 있다. 치료 방법에 대해서 현재까지 근거 중심의 치료를 제시할 수 있을 정도로 연구가 많지 않아서 치료의 선택 및 적용에 있어서 많은 경우에 경험적으로 결정된다. 본고에서는 내과적 치료 중 내시경적 중재술을 제외한 소화기 내과에서 시행하는 약물치료, 즉 통증 및 외분비기능부전에 대해서 진통제 및 췌장효소제제를 어떻게 투여하는지에 대해서 기술하였다.

국문 색인: 만성 췌장염, 외분비장애, 복통, 생활습관교정

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43:1143-1162.
2. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016;387:1957-1966.
3. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:765-776.
4. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282-1291.e3.
5. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:140-151.
6. Zhu Y, Colak T, Shenoy M, et al. Transforming growth factor beta induces sensory neuronal hyperexcitability, and contributes to pancreatic pain and hyperalgesia in rats with chronic pancreatitis. *Mol Pain* 2012;8:65.
7. Zhu Y, Mehta K, Li C, et al. Systemic administration of anti-NGF increases A-type potassium currents and decreases pancreatic nociceptor

- excitability in a rat model of chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G176-G181.
8. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, Masamune A, Shimosegawa T. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas* 2014;43:451-457.
 9. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. Beneficial effect of low-fat elemental diet therapy on pain in chronic pancreatitis. *Int J Chronic Dis* 2014;2014:862091.
 10. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:196-197.
 11. Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:266-273; quiz e27.
 12. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54:510-514.
 13. Shea JC, Bishop MD, Parker EM, Gelrud A, Freedman SD. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:36-40.
 14. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482-1490.
 15. Pasca di Magliano M, Forsmark C, Freedman S, et al. Advances in acute and chronic pancreatitis: from development to inflammation and repair. *Gastroenterology* 2013;144:e1-e4.
 16. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD008945.
 17. Owyang C. Negative feedback control of exocrine pancreatic secretion: role of cholecystokinin and cholinergic pathway. *J Nutr* 1994;124(8 Suppl):1321S-1326S.
 18. Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:110-116.
 19. 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.
 20. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:392-398.
 21. Mossner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992;53:54-66.
 22. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:104-108.
 23. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87:44-52.
 24. Leung JW, Bowen-Wright M, Aveling W, Shorvon PJ, Cotton PB. Coeliac plexus block for pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1983;70:730-732.
 25. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97-102.
 26. Lee DK. Natural course and medical treatment of chronic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:345-351.
 27. Olesen SS, Graversen C, Olesen AE, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:878-887.
 28. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-543.
 29. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-1116.
 30. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-240.
 31. Layer P, Go VL, DiMagno EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986;251(4 Pt 1):G475-G480.
 32. Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* 1986;35:175-181.