

3 疼痛対策

【薬物治療（1）】

クリニカルクエスチョン

CQ3-05 どのような鎮痛・鎮痙薬が慢性膵炎の腹痛に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-05 どのような鎮痛・鎮痙薬が慢性膵炎の腹痛に有効か？				
非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs), COMT 阻害薬, 抗コリン薬が一般的に有効とされている.	C1	VI	VI	可
NSAIDs が無効な腹痛には, 麻薬など中枢性鎮痛薬が有効である	B	II	なし	不可

解 説

慢性膵炎の頑固な腹痛には NSAIDs の座薬の頓用が一般的に有効とされている。この他、Oddi 筋の緊張を除くために catechol-O-methyl transferase (COMT) 阻害薬などの鎮痙薬、迷走神経を介する膵外分泌刺激を抑制するために抗コリン薬、コレシストキニン (CCK) を介する膵外分泌を抑制するために消化酵素薬 (CQ3-06 参照)、膵炎による痛みを抑制するために蛋白分解酵素阻害薬 (CQ3-07 参照) が用いられる (フローチャート 2, 3 参照)。麻薬および中枢性鎮痛薬であるペンタゾシンは依存症が生じやすいので高度の腹痛時に限り最小限の使用とされる¹⁾。米国消化器病学会の慢性膵炎の腹痛治療に関するガイドライン²⁾ (図 11) では、具体的な対策が段階的に示されている。また、ドイツでは、WHO の癌性疼痛への対応に準じて慢性膵炎の疼痛に対する段階的治療法³⁾ が発表されている (レベル VI)。しかし、このような治療の効果が系統的に検討されたことはない。

慢性膵炎患者の頑固な腹痛にはしばしばモルヒネなどの麻薬が必要になることがあるが、薬物依存や消化管運動に対する副作用が問題となる。少なくとも 2 週間の NSAIDs 投与で腹痛が改善しなかった慢性石灰化膵炎症例を対象とした海外の RCT では、コデインの誘導体トラマドール (中枢作用性鎮痛薬) は有意に疼痛スコアを減少させ、両者の効果に差はなかったと報告されている (レベル II)⁴⁾。トラマドールはペンタゾシンに比べて薬物乱用の危険性が少ないとされているが、経口薬は日本では未承認である。

ロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカスト⁵⁾、抗酸化作用のあるクルクミンとピペリンの組み合わせ⁶⁾ で、腹痛に対する効果が検討されたが、どちらも効果はみられていない (レベル II)。

文 献

- 1) 早川哲夫, 真辺忠夫, 竹田喜信, ほか. 慢性膵炎の治療指針の改定について. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班昭和 62 年度研究報告書, p23-27, 1988 (レベル VI) (検索式外文献)
- 2) American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement : treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998 ; **115** : 763-764 (レベル VI) (検索式外文献)
- 3) Mössner J, Keim J, Niederau C, et al. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis : Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Halle 21-23 November 1996. *Z Gastroenterol (in German)* 1998 ; **36** : 359-367 (レベル VI) (検索式外文献)
- 4) Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999 ; **44** : 1107-1116 (レベル II)
- 5) Cartmell MT, O'Reilly DA, Porter C, et al. A double-blind placebo-controlled trial of a

3 治療

- leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004 ; **11** : 255-259 (レベルⅡ)
- 6) Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. Indian J Med Res 2005 ; **122** : 315-318 (レベルⅡ)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された，2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：65件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：pain

#3：Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OR Cholinergic Antagonists OR analgesics OR parasympatholytics

#4：#1 AND #2 AND #3

【医中誌】（検索結果：16件）

#1：慢性膵炎/AL OR ((膵炎/TH OR 膵炎/AL) AND (慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL)) AND (PT=会議録除く)

#2：(副交感神経遮断剤/TH OR 鎮痙剤/AL) OR (副交感神経遮断剤/TH OR 鎮痙薬/AL) OR (鎮痛剤/TH OR 鎮痛剤/AL) OR (鎮痛剤/TH OR 鎮痛薬/AL) AND (PT=会議録除く)

#3：(頭痛/TH OR 頭痛/AL) OR (疼痛/TH OR 痛み/AL) OR (腹痛/TH OR 腹痛/AL) AND (PT=会議録除く)

#4：#1 AND #2 AND #3

【薬物治療 (2)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-06 消化酵素薬の大量投与は慢性膵炎の腹痛に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-06 消化酵素薬の大量投与は慢性膵炎の腹痛に有効か？				
消化酵素薬（非腸溶製剤 non-enteric coated enzymes）は慢性膵炎の腹痛に有効性を示す可能性がある。	C1	I	なし	可
常用量の消化酵素薬（腸溶製剤 enteric coated enzymes）には腹痛軽減効果がないが、大量では効果を有する可能性がある。	C2 (常用量) C1 (大量)	II	なし	可

ステートメント

ラットやブタでは、十二指腸内に蛋白質分解酵素（トリプシンやキモトリプシン）を投与すると膵外分泌が抑制される。このネガティブフィードバック機構による慢性膵炎患者の疼痛改善作用を期待して消化酵素薬の投与が行われてきた。消化酵素薬の慢性膵炎患者の疼痛改善効果に関して、海外ではこれまでに9件のRCTが行われている。

海外の5文献と1学会抄録のデータを用いたメタアナリシスの結果¹⁾、消化酵素薬の投与には慢性膵炎の腹痛改善効果を認めなかった（レベルI）。消化酵素薬には酵素の胃内での失活を防ぐため、胃の中では溶けないようにコーティングされた腸溶製剤（enteric coated enzymes）と非腸溶製剤（non-enteric coated enzymes）がある。解析に用いられた論文の

中で、軽症から中等症の膵障害がある慢性膵炎を対象に非腸溶製剤を使用した場合、75%に有効性が認められている(レベルⅡ)²⁾。同様に、19例に非腸溶製剤を投与したところ15例(79%)に腹痛軽減作用を認めたという報告³⁾がある(レベルⅡ)。一方、腸溶製剤を使用した研究⁴⁻⁸⁾では、いずれも消化酵素薬による腹痛改善効果を認めていない(レベルⅡ)。

しかし、服薬量を常用量ではなく症状に応じて自分で決めた(ad lib)群では、常用量群に比べ有意に腹痛改善効果を認めたという報告がある(レベルⅡ)⁹⁾。最近、慢性膵炎患者70例において膵外分泌機能不全に対応して消化酵素薬の投与量を調整したところ、22~24%の症例に腹痛緩和効果を認めたとする報告もみられる(レベルⅡ)¹⁰⁾。

日本では慢性膵炎の腹痛に対する消化酵素薬の効果は検討されていない。海外の研究でも消化酵素薬の大量投与が慢性膵炎の腹痛を改善するか否かについて結論は得られていない。しかし、腹痛軽減効果は非腸溶製剤に認められる可能性が高く、常用量の腸溶製剤では効果は低い(フローチャート2, 3参照)。今後、十二指腸内に十分量の酵素活性が存在する条件で、消化酵素薬の腹痛改善効果を評価する必要がある。

文 献

- 1) Brown A, Hughes M, Tenner S, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; **92** : 2032-2035 (レベルⅠ)
- 2) Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984 ; **87** : 44-52 (レベルⅡ)
- 3) Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983 ; **28** : 97-102 (レベルⅡ)
- 4) Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986 ; **21** : 104-108 (レベルⅡ)
- 5) Mössner J, Secknus R, Meyer J, et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis : results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992 ; **53** : 54-66 (レベルⅡ)
- 6) 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 (レベルⅡ)
- 7) Larvin M, McMahon MJ, Thomas WEG, et al. Creon (Enteric coated microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis : a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Gastroenterology* 1991 ; **10** : A283 (abstract) (レベルⅡ)
- 8) Armbrecht U, Svanvik J, Stockbrugger. Enzyme substitution in chronic pancreatitis : effects on clinical and functional parameters and on the hydrogen (H₂) breath test. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986 ; **126** : 55-59 (レベルⅡ)
- 9) Ramo OJ, Puolakkainen PA, Seppala K, et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1989 ; **24** : 688-692 (レベルⅡ)

- 10) Czako L, Takacs T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003 ; 17 : 597-603 (レベルⅡ)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された、2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：30件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：pain

#3：digestive enzyme OR enzyme substitution* OR enzyme replacement*

#4：#1 AND #2 AND #3

【医中誌】（検索結果：22件）

#1：慢性膵炎/AL OR ((膵炎/TH OR 膵炎/AL) AND (慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL)) AND (PT =会議録除く)

#2：(疼痛/TH OR 痛み/AL OR 疼痛/AL) OR (腹痛/TH OR 腹痛/AL) AND (PT =会議録除く)

#3：(消化酵素/TH OR 消化酵素/AL) AND (PT =会議録除く)

#4：#1 AND #2 AND #3

【薬物治療 (3)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-07 蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎の腹痛に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-07 蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎の腹痛に有効か？				
蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎の腹痛に有効とされているが、さらなる科学的根拠を要する。	C1	なし	IVb	可

解説

蛋白分解酵素阻害薬は、膵酵素の活性化抑制作用により膵の炎症を抑制する可能性がある。蛋白分解酵素阻害薬（メシル酸カモスタット）は慢性膵炎の腹痛に有効との報告¹⁾がある。慢性膵炎 50 例において、メシル酸カモスタット 1 日 600 mg 内服後、2 週間～3 カ月の間に 20 例 (54%) で腹痛が消失、13 例 (35%) で軽減、4 例 (11%) で無効であった。この研究では対照（非投与）群が設定されていないので、腹痛に対する効果がどこまでメシル酸カモスタットによるものか不明である（**レベルV**）。これ以後、慢性膵炎確診群を対象とした蛋白分解酵素阻害薬の研究報告はない。

腹部の不定愁訴があり、慢性膵炎の診断基準を満たさないが、慢性膵炎が疑われる症例を対象とした研究²⁾では、メシル酸カモスタット 1 日 600 mg、4 週間服用群 (8 例) では心窩部痛の消失は 57% であった。一方、非投与群 (9 例) でも消失率は 33% と有意差はなかった。しかし、背部痛に関しては非投与群では消失しなかったのに対し、投与群では消失率は 87% と有意な効果を認めた（**レベルIVb**）。慢性膵炎疑診例に対し、同様の研究³⁻⁵⁾が繰り返されているが、いずれも対照群もしくは比較薬が設定されていない（**レベルV**）。機能

性ディスぺプシアの患者において、メシル酸カモスタット(1日600mg, 4週間)はファモチジン(1日40mg, 4週間)に比べ、有意に腹痛を軽減させた(レベルIV b)⁶⁾。これらの研究の対象患者に慢性膵炎が含まれている可能性はあるが、効果があった症例が慢性膵炎患者である証拠はない。

海外ではカモスタットに関する研究はない。現時点では本設問に関する適切なRCTならびに対照研究がないため、慢性膵炎の腹痛に対する蛋白分解酵素阻害薬の有効性は今後の課題である(フローチャート2, 3参照)。

文 献

- 1) Kanoh M, Iyata H, Miyagawa M, et al. Clinical effects of camostat in chronic pancreatitis. Biomed Res 1989; 10 (Suppl 1): 145-150 (レベルV) (検索式外文献)
- 2) 堀江義則, 加藤眞三, 山岸由幸, ほか. 腹部不定愁訴に対するメシル酸カモスタット(フォイパン錠)の効果についての検討—潜在性慢性膵炎についての考察. 新薬と臨 2003; 52: 1061-1067 (レベルIV b)
- 3) 刈屋憲次, 土田 明, 佐々木民人, ほか. 慢性膵炎に対するメシル酸カモスタットの有用性の検討. 現代医療 2002; 34: 487-497 (レベルV)
- 4) 村上晶彦, 鈴木一幸, 中村光男, ほか. 腹部不定愁訴の実態調査と慢性膵炎に対するメシル酸カモスタット(フォイパン錠)の効果の検討—東北地区におけるアンケート集計結果より. 現代医療 2002; 34: 1274-1283 (レベルV)
- 5) 伊藤敏文, 鎌田武信. 潜在的慢性膵炎患者の臨床的検討. 消化器科 2003; 36: 515-522 (レベルV)
- 6) Ashizawa N, Hashimoto T, Miyake T, et al. Efficacy of camostat mesilate compared with famotidine for treatment of functional dyspepsia : is camostat mesilate effective? J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 767-771 (レベルIV b)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年(出版分)～2007年(2007年12月31日までにデータベースに登録された, 2007年出版分)

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】(検索結果：7件)

#1 : chronic pancreatitis Limits : English, Japanese, Humans

#2 : pain

#3 : protease inhibitors [MeSH Terms] OR protease inhibitors [Pharmacological Action] OR protease inhibitors[Text Word] OR protease inhibitor[Text Word] OR proteolytic enzyme inhibitor

#4 : #1 AND #2 AND #3

【医中誌】(検索結果：34件)

#1 : ((慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL) AND (膵炎/TH OR 膵炎/AL)) OR 慢性膵炎/AL

#2 : 疼痛/TH OR 疼痛/AL OR 痛み/AL

#3 : 蛋白分解酵素阻害薬/AL OR (Protease Inhibitors"/TH OR 蛋白分解酵素阻害剤/AL)

#4 : #1 AND #2 AND #3

【薬物治療（4）】

クリニカルクエスチョン

CQ3-08 膵石（蛋白栓）溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-08 膵石（蛋白栓）溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効か？				
石灰化膵石や蛋白栓に対する溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効とするだけの根拠に乏しい。	C1	V	IVb	不可

解説

数施設から石灰化膵石や蛋白栓に対する溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効とする報告がみられる（**レベルIV b, V**）¹⁻⁷⁾。膵石の溶解目的にはトリメタジオンまたはクエン酸が用いられ、多くの報告はトリメタジオンに関するものである。トリメタジオンはてんかん小発作の治療薬であり、その脱メチル化物質のジメタジオンは有機弱酸のため、石灰化膵石の主成分である炭酸カルシウムを溶解する作用を有する。30例の膵石症に0.9～1.5g/日のトリメタジオンの内服治療を行った報告では、平均観察期間32ヵ月の間に21例において膵石の消失または減少効果が得られ、腹痛の消失を73%に認めている（**レベルIV b**）¹⁾。8～260ヵ月とさらに長期間の観察でも、膵石の溶解効果を41例中29例（71%）、疼痛の消失を81%に認め、溶解療法を施行しなかった41例の膵石症と比べ、①膵石の消失、②腹痛の消失、③外分泌機能の改善の3項目において溶解療法を行った症例において有意に良好な結果を得たとしている（**レベルIV b**）²⁾。また、体外衝撃波結石破碎療法（ESWL）や内視鏡的治療が不成功であった5例でも、全例に膵石溶解を、4例に腹痛の消失を認め、単独

療法のみならず ESWL や内視鏡的治療との併用療法としても有用であったと述べている (レベルⅣ b)²⁾。クエン酸による溶解療法に関しては、2例の石灰化特発性慢性膵炎症例に内視鏡的に膵管内に留置した経鼻的カテーテルから、クエン酸溶液を持続的に注入し、それぞれ48時間後、120時間後に膵石は全て溶解、消失し、2症例とも慢性の腹痛が消失したとの報告がみられる (レベルⅤ)⁵⁾。

一方、蛋白栓の溶解には塩酸プロムヘキシンの内服が行われている。飲酒を中止できないアルコール性慢性膵炎12例に6ヵ月間塩酸プロムヘキシンの内服を行ったところ、12例中8例(67%)に症状の改善がみられ、全例において血清膵酵素値の改善が認められている (レベルⅣ b)⁶⁾、レベルⅤ⁷⁾。また、蛋白栓が膵管内に充満した慢性膵炎患者では、膵管内の蛋白栓は消失し、臨床症状、血清膵酵素値および膵外分泌機能の改善が得られている (レベルⅤ)⁷⁾。他にも蛋白栓を伴う慢性膵炎4例中3例に、塩酸プロムヘキシンの有効性を認めた報告がある。

以上のように、石灰化膵石や蛋白栓に対する溶解療法は慢性膵炎の腹痛に有効とする報告が散見されるが、限られた数施設からの報告のみであり、推奨するには根拠に乏しいものと考えられる。今後、多施設での検討が待たれる。

文 献

- 1) Noda A, Okuyama M, Murayama H, et al. Dissolution of pancreatic stones by oral trimethadione in patients with chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 9 : 478-485 (レベルⅣ b)
- 2) 濱野浩一, 野田愛司, 伊吹恵里, ほか. 経口膵石溶解療法単独および combination therapy. 胆と膵 2005 ; 26 : 889-896 (レベルⅣ b)
- 3) 野田愛司, 伊吹恵里, 竹内一浩. トリメタジオンを用いる経口膵石溶解療法の効果的施行方法—内服の一時的中断ないし完全中止とその後の経過からみた検討. 膵臓 1997 ; 12 : 265-272 (レベルⅣ b)
- 4) 山本真紀子, 野田愛司, 伊吹恵里, ほか. 石灰化膵石症及び蛋白栓や粘調膵液に対する経口膵石溶解療法の効果. 愛知医大医学会誌 2001 ; 30 : 209-221 (レベルⅣ b)
- 5) Guitron A, Loya HG, Barinagarrementeria R, et al. Dissolution of pancreatic lithiasis by direct citrate application into the pancreatic duct in two patients with chronic idiopathic pancreatitis. Dig Dis 1997 ; 15 : 120-123 (レベルⅤ)
- 6) Tsujimoto T, Tsuruzono T, Hoppo K, et al. Effect of bromhexine hydrochloride therapy for alcoholic chronic pancreatitis. Alcohol Clin Exp Res 2005 ; 29 : 272S-276S (レベルⅣ b)
- 7) Tsujimoto T, Tnakano T, Tsuruzono T, et al. Mediastinal pancreatic pseudocyst caused by obstruction of the pancreatic duct was eliminated by bromhexine hydrochloride. Intern Med 2004 ; 43 : 1034-1038 (レベルⅤ)

3 治療

[検索方法・検索日]

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された、2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

[PubMed]（検索結果：24件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：Lithostathine

#3：#1 AND #2

[医中誌]（検索結果：4件）

#1：慢性膵炎/AL OR ((膵炎/TH OR 膵炎/AL) AND (慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL)) AND (PT=会議録除く)

#2：(膵石/TH OR 膵石/AL) AND ((結石溶解法/TH OR 結石溶解法/AL) OR (溶解/TH OR 溶解/AL))

#3：#1 AND #2

【薬物治療 (5)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-09 麻薬は慢性膵炎の腹痛治療に必要なか？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-09 麻薬は慢性膵炎の腹痛治療に必要なか？				
慢性膵炎の頑固な腹痛には麻薬が必要なことがある。	C1	II	VI	不可

解 説

慢性膵炎の腹痛治療における麻薬の必要性を検証した研究はないが、しばしば麻薬性の鎮痛薬を必要とすることがある。日本の慢性膵炎における麻薬の使用頻度は不明であるが、デンマークでは癌性疼痛以外に使用されるオピオイドの7%は慢性膵炎の腹痛コントロールに用いられていた(レベルIV b)¹⁾。またコペンハーゲンの慢性膵炎患者(1979年の有病率13.0/人口10万)の20%が麻薬を使用していたが(レベルIV a)²⁾、27%は腹痛に対して一度も鎮痛薬を使用していなかった。慢性膵炎の腹痛は個人差も大きく、腹痛の程度は病期により異なり、多くは自然消失する(レベルIV a)³⁾が、一部に持続する症例もある。したがって、腹痛の原因、程度、他の治療法の効果および病期を無視して麻薬の必要性を決めることはできない。

日本の慢性膵炎治療指針⁴⁾では急性再燃時の鎮痛薬としてオピオイドの使用が適応とされている(レベルVI)。しかし、同時に連用による薬物依存の危険性も指摘されており、使用にあたって注意が必要である。米国消化器病学会の慢性膵炎の腹痛治療に関するガイドライン(表6)⁵⁾では、①低脂肪食、禁酒、非麻薬性鎮痛薬、②高力価膵酵素薬と制酸薬、③内

視鏡的治療，に次いで，④麻薬性鎮痛薬があげられている（レベルⅥ）。麻薬の使用にあたっては，その効果と薬物依存のリスクおよび外科的治療の効果とそのリスクを患者と議論することを推奨している。また，ドイツのガイドライン⁶⁾では癌性疼痛に対するWHOの3段階除痛ラダーに準じて，①禁酒，食事指導，②アセトアミノフェン，③+中枢作用性鎮痛薬（トラマドールなど），④+抗うつ薬あるいは精神安定薬と段階的に上げ，最後に⑤麻薬を用いるとされている（レベルⅥ）。

慢性膵炎の腹痛治療における麻薬の役割を系統的かつ前向きに検討した報告はない。少なくとも2週間以上の非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）および弱オピオイドにより疼痛改善の認められない30人の患者を対象としたRCT⁷⁾では，トラマドールの鎮痛効果はモルヒネと同等であったと報告されている（レベルⅡ）。トラマドールの消化管運動に対する副作用はモルヒネより少なく，乱用の危険性がペンタゾシンに比べて少ないとされているが，経口薬は日本では未承認である。フェンタニルの経皮的投与はモルヒネに比べて鎮痛効果は同等であるが，副作用の皮膚炎と即効性モルヒネによるレスキューが必要なことがあるため，モルヒネ徐放剤より有効とはいえない⁸⁾（レベルⅡ）。

現時点のコンセンサスとしては，禁酒や低脂肪食などの生活指導のうえ（CQ3-02，3-04参照），膵消化酵素薬，制酸薬，抗コリン薬，抗蛋白分解酵素阻害薬に加え，十分な量のNSAIDs（CQ3-04～3-06参照）が無効な腹痛の場合，内視鏡的治療（CQ3-10参照）や外科的治療（CQ3-14，3-15，3-17参照）の適応と薬物依存の危険性を十分配慮したうえで，麻薬を使用することが望ましい（フローチャート2参照）。

文 献

- 1) Sorensen HT, Rasmussen HH, Moller-Petersen JF, et al. Epidemiology of pain requiring strong analgesics outside hospital in a geographically defined population in Denmark. *Dan Med Bull* 1992 ; **39** : 464-467 (レベルⅣ b) (検索式外文献)
- 2) Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multi-centre study. *Scand J Gastroenterol* 1981 ; **16** : 305-312 (レベルⅣ a) (検索式外文献)
- 3) Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999 ; **116** : 1132-1140 (レベルⅣ a) (検索式外文献)
- 4) 早川哲夫, 真辺忠夫, 竹田喜信, ほか. 慢性膵炎の治療指針の改定について. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班昭和62年度研究報告書, p23-27, 1988 (レベルⅥ) (検索式外文献)
- 5) American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement : Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998 ; **115** : 763-764 (レベルⅥ) (検索式外文献)
- 6) Mössner J, Keim J, Niederau C, et al. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis. Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Halle 21-23 November 1996. *Z Gastroenterol (in German)* 1998 ; **36** : 359-367 (レベルⅥ) (検索式外文献)
- 7) Niemann T, Madsen LG, Larsen S, et al. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int*

J Pancreatol 2000 ; 27 : 235-240 (レベルⅡ)

- 8) Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1999 ; 44 : 1107-1116 (レベルⅡ)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された，2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：49件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：pain

#3：narcotic OR opium OR morphinans

#4：#1 AND #2 AND #3

【医中誌】（検索結果：7件）

#1：((慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL) AND (膵炎/TH OR 膵炎/AL)) OR 慢性膵炎/AL AND (PT = 会議録除く)

#2：疼痛/TH OR 疼痛/AL OR 痛み/AL AND (PT = 会議録除く)

#3：麻薬性鎮痛剤/TH OR 麻薬性鎮痛剤/AL OR 麻薬性鎮痛薬/AL OR オピオイド/AL OR 麻薬/TH OR 麻薬/AL OR opioid/AL AND (PT = 会議録除く)

#4：#1 AND #2 AND #3

【薬物治療 (6)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-10 抗うつ薬は慢性膵炎の腹痛に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-10 抗うつ薬は慢性膵炎の腹痛に有効か？				
抗うつ薬の慢性膵炎の腹痛に対する有効性は低いと考えられる。	C2	VI	VI	不可

解説

慢性膵炎疑診例や準確診例では、軽症うつ病・うつ状態を合併している場合がある。うつ状態では、耐糖能の異常やアミラーゼの異常が多く、このような場合には抗うつ薬によって痛みのコントロールが可能になると報告されている(レベルVI)^{1,2)}。

一般的に三環系抗うつ薬は慢性疼痛の補助治療薬として用いられている。ドイツの慢性膵炎の腹痛治療に関するガイドライン³⁾では、アセトアミノフェンにトラマドールなど中枢作用性鎮痛薬を加えても効果のない腹痛に対し、麻薬を用いる前に、抗うつ薬あるいは精神安定薬を加えるとされている(レベルVI)。しかし、最近開発された選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を含め、慢性膵炎の腹痛に対するRCTは国内、海外ともに行われておらず、推奨されるだけの根拠がない(レベルVI)⁴⁾。

文 献

- 1) 神原憲治, 福永幹彦, 中井吉英. 内科臨床における“こころ”と“からだ”—臓器・疾患別にみた心身医療—機能性腹痛, 慢性膵炎. *Medicina* 2002; **39**: 2112-2114 (レベルVI)
- 2) 谷口功一, 中井吉英. 知っておきたい心療内科の対応—慢性膵炎. *レジデントノート* 2002; **4**: 109-111 (レベルVI)
- 3) Mössner J, Keim J, Niederau C, et al. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis : Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Halle 21-23 November 1996. *Z Gastroenterol (in German)* 1998; **36**: 359-367 (レベルVI) (検索式外文献)
- 4) Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; **5**: 110-116 (レベルVI)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された，2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：3件）

#1 : chronic pancreatitis Limits : English, Japanese, Humans

#2 : pain

#3 : Antidepressive Agents OR antidepressant* OR depression

#4 : #1 AND #2 AND #3

【医中誌】（検索結果：1件）

#1 : 慢性膵炎/AL OR ((膵炎/TH OR 膵炎/AL) AND (慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL)) AND (PT = 会議録除く)

#2 : (疼痛/TH OR 痛み/AL OR 疼痛/AL) OR (腹痛/TH OR 腹痛/AL) AND (PT = 会議録除く)

#3 : (抗うつ剤/TH OR 抗うつ剤/AL OR 抗鬱剤/AL OR 抗うつ薬/AL OR 抗鬱薬/AL) OR うつ/AL OR 鬱*/AL AND (PT = 会議録除く)

#4 : #1 AND #2 AND #3