

2

悪性消化管閉塞の薬物療法

● 消化管閉塞が原因である、嘔気・嘔吐のあるがん患者に、薬物療法は有効か？

関連する臨床疑問

- 2 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？
- 3 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、消化管分泌抑制薬（ブチルスコポラミン臭化物，オクトレオチド）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？
- 4 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の薬物（制吐薬）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？

推奨

- 2 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与を行うとよいだろう。 **2C**（「行う」，弱い推奨）
- 3-1 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、ブチルスコポラミン臭化物の投与を行うとよいだろう。 **2C**（「行う」，弱い推奨）
- 3-2 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチドの投与を行うことを推奨する。 **1B**（「行う」，強い推奨）
- 4 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の薬物（制吐薬）の投与を行うとよいだろう。 **2C**（「行う」，弱い推奨）

臨床疑問 2

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与を行うとよいだろう。 **2C**（「行う」，弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究として、系統的レビュー 2 件とそれに含まれる無作為化比較試験 2 件がある。

Feuer ら¹⁾ による系統的レビューでは、2 つの無作為化比較試験のがんによる消化管閉塞患者 97 例を対象とし、コルチコステロイドとプラセボの効果を比較したメ

* : NNT (number needed to treat)

1例の効果を得るためにその治療を何人の患者に用いなければならないかを示す指標。

タアナリシスを行った。結論として、消化管閉塞再開通のNNT*は6(95%信頼区間:3~∞)であり、副作用も少ないことから、デキサメタゾン6~16mgの静脈内投与は有益な可能性が示唆されると述べている。

Mercadanteら(2007)²⁾による系統的レビューでは、同じ2つの無作為化比較試験を対象としている。結論として、方法論に問題があり、現時点でコルチコステロイドの効果についてはより選択された患者に対して研究を行う必要があると述べている。

Hardyら³⁾による、がんによる消化管閉塞患者39例を対象とし、デキサメタゾン16mg/日とプラセボの効果を比較した無作為化比較試験では、消化管閉塞の再開通(嘔吐の消失、軽食の摂取が可能、排ガスあるいは蠕動の存在と定義)がデキサメタゾン群で62%、プラセボ群で57%であり、統計学的有意差はなかった($p>0.05$)。副作用は1例が胃腸障害で脱落、数例で肛門周囲の不快感が生じたが、死亡に関連した副作用はなかった。

Laval⁴⁾らによる、がんによる消化管閉塞患者58例を対象とし、メチルプレドニゾン40mgまたは240mg/日経静脈投与とプラセボの効果を比較した無作為化比較試験では、消化管閉塞再開通(4日目に嘔吐や蠕動痛などの症状の改善と定義)がコルチコステロイド使用群で59%、プラセボ群で33%であったが統計学的有意差はなかった($p=0.080$)。胃管非挿入例に限定するとそれぞれ68%、33%の再開通率となり群間での統計学的有意差が明らかとなった($p=0.047$)。用量による効果の差はみられなかった。副作用はなかった。

**

以上より、2件の無作為化比較試験の主要評価項目では症例数が少なかったこともあり、プラセボと比較して統計学的有意差は認めなかったが、胃管非挿入例に限定したサブグループでは統計学的有意差が示された。そのため根拠は不十分であるが、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与は、消化管閉塞を再開通させる可能性がある。消化管閉塞再開通の結果、嘔気・嘔吐を緩和させる可能性があると考えられる。

したがって本ガイドラインでは、専門家の合意により、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、コルチコステロイドの投与を行うとよいだろうとした(「行う」, 弱い推奨)。

既存のガイドラインの要約

NCCNのガイドラインでは、デキサメタゾン60mg/日までを単独あるいはオピオイドやその他の制吐薬と組み合わせて用いること、3~5日で効果がなければ中止することを推奨している。

EAPCのガイドラインでは、制吐効果そのものや腫瘍・神経周囲の浮腫軽減効果により有益な可能性が示唆されているが、結論は出ていないとしている。

JCOの推奨では、2件の系統的レビューや2件の無作為化比較試験の結果からコルチコステロイドは治療選択肢としては推奨されないとしている。

臨床疑問 3

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、消化管分泌抑制薬（ブチルスコポラミン臭化物、オクトレオチド）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？

推奨

3-1

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、ブチルスコポラミン臭化物の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、ブチルスコポラミン臭化物の投与を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）

3-2

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチドの投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がある。

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチドの投与を行うことを推奨する。1B（「行う」、強い推奨）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究としては、系統的レビューが1件、オクトレオチドと抗コリン薬の治療効果について検討した無作為化比較試験が3件、ブチルスコポラミン臭化物の治療効果について検討した1件の前後比較試験と1件のケースシリーズがある。プラセボとの効果を比較した研究はない。

Mercadanteら（2007）²⁾による系統的レビューでは、3件の無作為化比較試験を対象としている。結論として、抗コリン薬よりオクトレオチドが手術不適応な、消化管閉塞に伴う症状の緩和には有効であると述べている。

Mystakidou⁵⁾らによる、手術不可能ながんによる消化管閉塞患者68例を対象に、オクトレオチド0.6～0.8 mg/日とブチルスコポラミン臭化物60～80 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では、試験開始前の嘔吐回数はオクトレオチド群で3.8、ブチルスコポラミン群で4.9であったが、3日後にはそれぞれ0.8（ $p < 0.0005$ ）、1.9（ $p < 0.0005$ ）と改善し、オクトレオチド群のほうがより改善を認めた（ $p = 0.007$ ）。嘔気の24時間中での持続時間はオクトレオチド群で18.1、ブチルスコポラミン群で22.5であったが、3日後にはそれぞれ1.7（ $p < 0.0005$ ）、3.9（ $p < 0.0005$ ）と改善し、オクトレオチド群のほうがより改善を認めた（ $p = 0.003$ ）。全身性の副作用はなかった。いずれの群もオピオイド、クロロプロマジンなどが併用された。

Ripamonti⁶⁾らによる、手術不可能な胃管の挿入されたがんによる消化管閉塞患者17例を対象に、オクトレオチド0.3 mg/日とブチルスコポラミン臭化物60 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では、試験開始前の排液量はオクトレオチド群で1,380 mL、ブチルスコポラミン群で1,320 mLであったが、2日後にそれぞれ350 mL

($p=0.042$), 910 mL ($p=0.042$) と改善し, オクトレオチド群のほうがより改善を認めた ($p=0.016$)。副作用についての記載はなかった。

Mercadante (2000)⁷⁾ らによる, 手術不可能ながんによる消化管閉塞患者 18 例を対象に, オクトレオチド 0.3 mg/日とブチルスコポラミン臭化物 60 mg/日の効果を比較した無作為化比較試験では, 試験開始前の嘔吐回数はオクトレオチド群で 5.5, ブチルスコポラミン群で 5.3 であったが, 2 日後にそれぞれ 0.4 ($p=0.007$), 2.8 ($p>0.05$) であり, オクトレオチド群のみが改善を認めた ($p=0.004$)。嘔気の 4 段階 Verbal Rating Scale (0~3) はオクトレオチド群で 1.5, ブチルスコポラミン群で 2.0 であったが, 2 日後にそれぞれ 0.4 ($p<0.01$), 1.7 ($p>0.05$) であり, オクトレオチド群のみが改善を認めた ($p<0.05$)。患者死亡およびデータ欠損による脱落症例が 3 例 (17%) あった。副作用についての記載はなかった。

De Conno⁸⁾ らによる卵巣がんによる消化管閉塞患者 3 例にブチルスコポラミン臭化物を投与したケースシリーズでは, 全例で胃管からの排液量が減少し抜去することができたとされ, Ventafridda⁹⁾ らによる 22 例の手術不可能な消化管閉塞患者にブチルスコポラミン臭化物 (18 例で投与) とモルヒネやハロペリドールが併用された前後比較試験の結果では, 嘔吐回数が減少したとされている。

以上より, がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して, オクトレオチドとプラセボを直接比較した臨床研究はないが, 3 件の無作為化比較試験の一致した結果より, オクトレオチドは抗コリン薬 (ブチルスコポラミン臭化物) と比較して, 嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がある。

また, がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して, ブチルスコポラミン臭化物とプラセボを直接比較した臨床研究はないが, 3 件の無作為化比較試験からブチルスコポラミン群のみを介入の前後で比較すると, 嘔気の改善, 嘔吐回数・胃管からの排液量の減少を有意に認め, 根拠は不十分であるが嘔気・嘔吐を緩和させる可能性があると考えられる。

したがって本ガイドラインでは, 専門家の合意により, がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して, ブチルスコポラミン臭化物の投与を行うとよいだろうとした (「行う」, 弱い推奨)。

上記のように, 抗コリン薬は消化管閉塞による嘔気・嘔吐を緩和させる可能性があり, 少なくともプラセボと比較して同等以上の効果が期待される。そのため, 抗コリン薬より優位であるオクトレオチドは, プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させると考えられる。しかし, 非直接的な比較であるため, エビデンスレベルを B とした。

したがって本ガイドラインでは, 専門家の合意により, がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対してオクトレオチドの投与を行うことを推奨する (「行う」, 強い推奨)。

既存のガイドラインの要約

NCCN ガイドラインでは, 高い有効性と忍容性から消化管閉塞の診断が確定すれば早期よりオクトレオチド (300~600 $\mu\text{g}/\text{日}$) を投与することを推奨している。

EAPC ガイドラインでは、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬または抗精神病薬、蠕動促進薬（腸管部分閉塞で痙痛がない患者に対して）の制吐薬と、40～120 mg/日のブチルスコポラミン臭化物などの抗コリン薬またはオクトレオチド 200～900 μg/日の分泌抑制薬を単独あるいは組み合わせて用いることが推奨されている。

JCO ガイドラインでは、オクトレオチドは抗コリン薬と比較しての優位性が3件の無作為化比較試験で示されており、手術・ステント・減圧目的の胃瘻・経鼻胃管とともに治療選択肢の一つとされ、いずれかの治療開始から48時間以内に効果について評価をすることが推奨されている。抗コリン薬に関する無作為化比較試験は報告がなく、推奨のなかには記載されていない。

臨床疑問 4

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の薬物（制吐薬）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の薬物（制吐薬）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の薬物（制吐薬）の投与を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）

ただし、メトクロプラミドは不完全閉塞または麻痺性で、かつ、痙痛がない時のみ投与することとし、症状（痛み・嘔気・嘔吐）が増悪する場合には速やかに中止する。

解説

本臨床疑問に関連する、前後比較試験が2件、ケースシリーズが1件ある。

Tuca¹⁰⁾による、他の制吐薬（ハロペリドール13例、デキサメタゾン9例、メトクロプラミド8例、ブチルスコポラミン臭化物3例、オンダンセトロン3例、その他3例：重複使用あり）が有効でなかった手術不可能な進行がんによる消化管閉塞患者24例を対象とした、グラニセトロン3 mgとデキサメタゾン8 mg併用の効果をみた前後比較試験では、4日後に嘔気NRSは6.9から0.8 ($p < 0.001$)、嘔吐回数/日は5.3から1.0 ($p < 0.001$)、持続痛NRSは4.4から1.2 ($p < 0.001$)、蠕動痛NRSは3.3から0.4 ($p < 0.001$)といずれも改善を認めた。嘔気NRSが4以上、嘔吐回数が2回/日以上、制吐薬レスキュー・ドーズ2回以上使用したものを無効と定義したところ、有効率は87%であった。副作用は1例に頭痛を認めた。グラニセトロンをデキサメタゾンに併用して投与することで消化管閉塞に伴う嘔気に有用な可能性が示唆された。

Mercadante (2004)¹¹⁾らによる、消化管閉塞患者15例を対象として、オクトレ

オチド 0.3 mg/日、メトクロプラミド 60 mg/日、デキサメタゾン 12 mg 静脈内投与と amidotrizoato (ガストログラフィン[®] 類似薬) 経口投与の消化管閉塞再開通効果をみたケースシリーズでは、14 例で5日以内に再開通が得られたとし、便塊や浮腫で不可逆の閉塞に移行する前に開始することで、上記薬物を併用した積極的な薬物療法の相乗効果により、蠕動痛の増悪なく、悪性消化管閉塞の再開通を早期にはかれる可能性が示唆された。

Ventafriidda ら⁹⁾によるケースシリーズでは、手術適応のない消化管閉塞のため嘔吐した 15 例のがん患者に対し、ハロペリドール 0.05 mg/kg を開始量として皮下あるいは静脈内投与したところ、12 例で嘔吐がコントロールされた。

＊ ＊

以上より、共治療としてデキサメタゾン、オクトレオチド、amidotrizoato の影響を除外することのできない研究の結果であるが、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の制吐薬（メトクロプラミド、セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬、ハロペリドール）の投与は、プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。また、ハロペリドール以外の抗精神病薬、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬に関しては質の高い臨床研究がないが、エキスパートオピニオンによる既存のガイドラインで投与を推奨されている。

したがって本ガイドラインでは、専門家の合意により、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞の患者に対して、オクトレオチド・コルチコステロイド以外の制吐薬の投与を行うとよいだろうとした（「行う」、弱い推奨）。

その他の薬剤としてはメトクロプラミド、セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬、ハロペリドール、抗精神病薬（ハロペリドール以外）、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を投与してもよい。ただし、メトクロプラミドは不完全閉塞または麻痺性で、かつ、痙痛がない時のみ投与することとし、症状（痛み・嘔気・嘔吐）が増悪する場合には速やかに中止する。

既存のガイドラインの要約

EAPC のガイドラインでは、制吐薬と分泌抑制薬、鎮痛薬を必要に応じ組み合わせることで用いることが推奨されている。制吐薬としては原因が主に麻痺性と考えられる場合にはメトクロプラミドを投与するが、器質的に完全閉塞となってしまう場合には、嘔気・嘔吐や蠕動痛を悪化させる恐れがあり推奨されないとしている。その他の場合には、ハロペリドールなどのブチロフェノン系抗精神病薬、プロクロルペラジン、クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬、cyclizine などのヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬を単剤あるいは組み合わせることで用いることが推奨されている。

(久永貴之)

【文献】

臨床疑問 2~4

- 1) Feuer DDJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. Art. No.: CD001219

- 2) Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 33 : 217-23
- 3) Hardy J, Ling J, Mansi J, et al. Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care: dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 437-42
- 4) Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, et al. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: do they remove the obstruction? *Palliat Med* 2000 ; 14 : 3-10
- 5) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002 ; 22 : 1187-92
- 6) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 23-34
- 7) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 188-91
- 8) De Conno F, Caraceni A, Zecca E, et al. Continuous subcutaneous infusion of hyoscine butylbromide reduces secretions in patients with gastrointestinal obstruction. *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 484-6
- 9) Ventafridda V, Ripamonti C, Caraceni A, et al. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori* 1990 ; 76 : 389-93
- 10) Tuca A, Roca R, Sala C, et al. Efficacy of granisetron in the antiemetic control of nonsurgical intestinal obstruction in advanced cancer: a phase II clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 37 : 259-70
- 11) Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Marrazzo A. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 28 : 412-6