

1

特定の病態に対する治療

1 悪性腹水

1 定義

悪性腹水 (malignant ascites) に関して、これまでに合意が得られた定義はないが、一般的に「悪性腫瘍の影響によって生じた腹腔内の異常な液体貯留」と考えられている¹⁾。

2 疫学

全腹水患者の10%程度が悪性腹水と報告されている²⁾。悪性腹水の原因となるがん種としては、卵巣がんが多く、子宮体がん、乳がん、大腸がん、胃がん、膵臓がん、原発不明がんなどでもしばしば悪性腹水を合併する³⁾。悪性腹水を合併した場合、平均予後は4カ月未満といわれているが、卵巣がんやリンパ腫が原因である場合には、化学療法が効果的な可能性があり、より長い予後となる場合がある⁴⁾。

3 原因・評価・分類

悪性腹水に関連する病態生理的機序として、腫瘍細胞から産生される増殖因子〔血管内皮増殖因子 (VEGF) など〕による腹膜血管新生や透過性亢進、肝転移や合併する肝硬変による門脈圧亢進、腫瘍によるリンパ管閉塞が挙げられている⁵⁾。腹膜血管新生や透過性亢進による腹水では滲出性腹水が、門脈圧亢進の場合は漏出性腹水が、リンパ管閉塞による腹水では乳び腹水がそれぞれ認められる。Runyon らによると、原因病態の頻度は、腹膜播種 (53%)、多発肝転移 (13%)、腹膜播種 + 多発肝転移 (13%)、乳び腹水 (6.7%) と報告されている⁶⁾。

悪性腹水の存在診断は、一般に病歴 (腹囲増加、腹部膨満感、早期腹満感など) と身体所見 (濁音界の移動・波動など) によって可能であるが、1,000~1,500 mL 程度腹水貯留がなければ、身体所見での検出は困難である。一方、腹部超音波やCTでは100 mL程度の液体貯留も検出可能である⁴⁾。

腹水貯留を認めた場合、診断的腹腔穿刺が原因の診断に有用である。その際、腹水細胞診、細胞数 (分画を含む)、腹水中のアルブミン値、総蛋白値を検査する。感染症が疑われる場合は、腹水のグラム染色および培養 (血液培養ボトルに採取) も行う。腹水細胞診は腹膜播種による悪性腹水の診断に対する感度は約97%であるが、他の病態による悪性腹水の診断には有用ではない⁴⁾。血清腹水アルブミン勾配 (serum-ascites albumin gradient; SAAG)*は門脈圧亢進に伴う腹水か否かを診断するのに有用であり、SAAG \geq 1.1 g/dLでは門脈圧亢進が存在を示唆し、一方SAAG $<$ 1.1 g/dLでは否定的である (診断精度97%)⁷⁾。

* : SAAG (serum-ascites albumin gradient)

SAAG (g/dL)

= 血中アルブミン濃度 (g/dL)

- 腹水アルブミン濃度 (g/dL)

4 治療

1 食事療法

一般に、肝硬変による腹水の管理では減塩食が推奨されるが、悪性腹水に対する減塩の効果を検討した研究はこれまでのところない。病態生理からSAAGが高値である例では、腹水の減少もしくは増悪予防に有効な可能性がある⁴⁾。

2 輸液の調整

腹水患者では過剰な輸液により腹水が増悪する場合があります、逆に輸液を減量することにより腹水が減少する場合もある。したがって、個々の症例に合わせた適切な輸液治療を行うことが推奨される。詳しくは、日本緩和医療学会編『終末期がん患者に対する輸液治療のガイドライン』（2006, Web）を参照にされたい。

3 利尿薬

悪性腹水に対して利尿薬を使用している医師は61～86%と報告されている^{8,9)}。しかしながら、医療者が臨床的効果を実感しているのは45%のみであると報告されている⁸⁾。現在までに、悪性腹水に対する利尿薬の効果を検討した比較試験はないが、観察研究などの結果から利尿薬の効果は平均43%で認められている¹⁾。また過去の研究から、SAAG高値や血清レニン活性高値の例では有効である傾向がみられるが、腹膜播種や乳び腹水の場合は効果が低いことが示されている¹⁵⁾。

使用する利尿薬は抗アルドステロン薬であるスピロラク톤の使用頻度が高く、しばしばフロセミドなどのループ利尿薬が併用される⁹⁾。

4 腹腔穿刺

カナダにおける調査では、悪性腹水に対して治療的腹腔穿刺を行っている医師は98%であり、効果を実感しているのは89%であった⁸⁾。現在までに、悪性腹水に対する腹腔穿刺の効果を検討した比較研究はないが、観察研究などの結果から腹腔穿刺の効果は平均94%で認められている¹⁾。

腹腔穿刺の排液時間と排液量に関して、合意の得られた標準的な方法はない。過去の報告では、排液時間は30～90分から24時間持続排液まで幅があり、0.8～15 L（平均5.3 L、中央値4.9 L）の腹腔穿刺で症状は軽快している¹⁵⁾。また、腹腔穿刺の合併症として、血圧低下や腎機能障害が挙げられるが、Stephensonらの報告によると5 L以下の腹腔穿刺30件のうち、あわせて輸液もしくは血液製剤の輸注が行われたのは6件のみで、30件すべてにおいて血圧低下は起こらなかった¹⁰⁾。以上より、1回の穿刺腹水量は5 L以下であれば比較的安全に施行できることが示唆される。

また、頻回の腹腔穿刺に伴う苦痛、合併症を避ける目的で腹腔内カテーテル留置による腹水排液を行う報告もある（表1）¹¹⁻¹⁶⁾。腹腔内カテーテル留置に関連する合併症としては、カテーテル関連感染症、カテーテル閉塞、カテーテル挿入部からの腹水の漏れ、被包化腹水などが報告されている。

表1 悪性腹水にカテーテル留置を施行した研究の一覧

著者	症例数	排液方法	平均排液量 (範囲)	カテーテル留置期間
Fleming ND ¹¹⁾	19	10例：24時間持続 7例：間欠排液 2例：記録なし	400 mL/日 (50~6,300)	36日 ^注 (範囲 4~660)
Mercadante S ¹⁶⁾	40	24時間持続排液	初日：2,850 mL/日 (300~4,200)	39日 ^注 (範囲 1~120)
Bernett TD ¹⁴⁾	29	間欠排液	500~2,000 mL/回	51日 ^注 (範囲 9~218)
Lee A ¹²⁾	38	24時間持続排液	539.5 mL/日 (18~4,000)	37日 (95%CI：14.4~59.6)
Richard HM ¹³⁾	10	間欠排液	500~3,000 mL/回	70日 (範囲 1~100)
Ozkan O ¹⁵⁾	7	間欠排液	3,000 mL/回以下	148日 (範囲 8~550)

注：カテーテル留置から死亡までの期間。ほとんどの症例は死亡までカテーテル留置していた。

5 腹腔静脈シャント

腹腔静脈シャント（以下、PV シャント）の主なものには Le Veen シャントと Denver シャントの2つがある。PV シャントの主な目的は、頻回の腹腔穿刺に伴う苦痛と蛋白・水分の喪失を回避することである⁵⁾。現在までに、PV シャントと他の治療法の効果を比較した研究はないが、これまでのケースシリーズの結果では、PV シャントの効果は平均78%で認められている¹⁾。

合併症の発生率は25~50%と報告されており、最も頻度の高い合併症はシャント閉塞で、その他として播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）、血栓塞栓症、心不全、肝性脳症、腹膜炎などが報告されている^{3,4)}。血性腹水や総蛋白>4.5 g/Lの腹水はシャント閉塞の危険性が高く、PV シャントは禁忌とされる。また、被包化腹水、門脈圧亢進、凝固異常、進行期の心・腎不全の合併例も禁忌とされている¹⁾。

6 その他の治療法

腫瘍細胞から産生される成長因子などの影響を制御する目的として、さまざまな免疫製剤（インターフェロン α 、TNF α など）や抗VEGF治療、メタロプロテアーゼ阻害薬などが試みられている⁵⁾。現時点では動物実験や少数のケースシリーズの報告のみであり、今後さらなる研究結果の蓄積が必要である。

5 まとめ

悪性腹水は、進行がん患者においてしばしばみられる合併症である。背景にある病態は複雑であり、個々の患者において異なることが多いため標準的な治療法は確立されておらず、コントロールが難しい場合も多い。しかしながら、悪性腹水はがん患者の quality of life (QOL) を下げる重要な合併症であり、個々の患者における最善の治療法を的確な評価のもと選択して行くことが重要である。

(山口 崇)

【文献】

- 1) Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 589-97
- 2) Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 337-42
- 3) Keen J. Jaundice, ascites, and encephalopathy. Hanks G, Cherney NI, Christakis NA, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010 ; pp863-87
- 4) Thomas JR, von Gunten CF. Diagnosis and management of ascites. Berger AM, Shuster Jr JL, von Roenn JH eds. *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*, 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007 ; pp185-91
- 5) Saif MW, Siddiqui IAP, Sohail MA. Management of ascities due to gastrointestinal malignancy. *Ann Saudi Med* 2009 ; 29 : 369-77
- 6) Runyon BA, Hoefs J, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988 ; 8 : 1104-9
- 7) Runyon BA, Montano AA, Akriciandis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 215-20
- 8) Lee CW, Bociek G, Faught W. A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 16 : 96-101
- 9) Newman G, Pudney D. A survey of current practice in the management of recurrent malignant ascites among oncologists and palliative-care physicians in the UK. *Clin Oncol* 2006 ; 18 : 154
- 10) Stephenson J, Gilbert J. The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 213-8
- 11) Fleming ND, Alvarez-Secord A, Von Gruenigen V, et al. Indwelling catheters for the management of refractory malignant ascites: a systematic literature overview and retrospective chart review. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 38 : 341-9
- 12) Lee A, Lau TN, Yeong KY. Indwelling catheters for the management of malignant ascites. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 493-9
- 13) Richard HM 3rd, Coldwell DM, Boyd-Kranis RL, et al. Pleurx tunneled catheter in the management of malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2001 ; 12 : 373-5
- 14) Barnett TD, Rubins J. Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: a simplified percutaneous approach. *J Vasc Interv Radiol* 2002 ; 13 : 379-83
- 15) Ozkan O, Akinci D, Gocmen R, et al. Percutaneous placement of peritoneal port-catheter in patients with malignant ascites. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007 ; 30 : 232-6
- 16) Mercadante S, Intravaia G, Ferrera P, et al. Peritoneal catheter for continuous drainage of ascites in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2008 ; 16 : 975-8

2 便秘

1 定義

便秘に関する定義はいくつかあるが、日本内科学会は「3日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」と定義している。また、積極的抗がん治療を受けていないがん患者に関するものとしては欧州ワーキンググループによる定義があり、便秘とは「少量の硬い便がまれにかつ困難感を伴って通過すること」とされている¹⁾。本ガイドラインでは、日本緩和医療学会「緩和医療ガイドライン作成委員会がん疼痛ガイドライン」作業部会の定義と同じく、「腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態」と定義する。しかし、明確にコンセンサスの得られた便秘の定義は存在しないため、ここでは便秘を主観的な症状の観点から述べる。

2 疫学

1 頻度

米国国民健康栄養調査では一般男性の8%、一般女性の21%が便秘であり、英国では一般人口の10%が便秘であるとされている。入院中の高齢者においては63%が便秘であるのに対して、在宅の高齢者では22%であった。緩和ケアを受けているがん患者の便秘の頻度は32~87%とされているが、英国ホスピスに入院している終末期がん患者においては約50%が便秘であったと報告されている。疾患ごとに検討した系統的レビューでは便秘の頻度は異なり、がん23~65%、後天性免疫不全症候群(AIDS)34~35%、心疾患38~42%、慢性閉塞性肺疾患(COPD)27~44%、腎疾患29~70%であった¹⁾。

2 便秘による影響

便秘が患者に与える影響は過小評価されがちである。困難な排便における不安や苦痛に加えて、腹痛や肛門痛、腹部膨満感、食思不振、嘔気・嘔吐、排尿困難、頭痛、混乱、口臭などが生じ、これらは患者のQOLにも大きく影響するものである。さらに便秘が治療されない場合には、経口薬の吸収不良、宿便、肛門裂傷、痔瘻、腸閉塞や消化管穿孔なども発現する可能性がある。また、ケアを行う看護師の負担も大きいとされており、英国の訪問看護師の80%は1週間のうち半日を便秘への対応に費やしているとの報告がある¹⁻³⁾。

3 原因

便秘は個人の生活様式や食習慣にも大きく関連するが、緩和ケアにおける便秘の原因としては主として、①がんによるもの、②薬剤性、③併存疾患の3つに大別される(表2)。がん患者の場合には、これらの要因が複合的に便秘の原因となることが多いこと、および長期化する可能性が高いことに注意が必要である³⁾。

表2 便秘の原因

がんによるもの (直接の影響)	消化管閉塞（腸管内の腫瘍，腹部・骨盤腫瘍からの外圧迫）， 脊髄損傷，高カルシウム血症
がんによるもの (二次的な影響)	経口摂取不良，低繊維食，脱水，虚弱，活動性の低下，混乱， 抑うつ，排便環境の不整備
薬剤性	オピオイド，スコポラミン臭化水素酸塩，フェノチアジン系抗 精神病薬，三環系抗うつ薬，制酸薬（カルシウム，アルミニウ ム含有），利尿薬，抗けいれん薬，鉄剤，降圧薬，抗がん剤
併存疾患	糖尿病，甲状腺機能低下症，低カリウム血症，腸ヘルニア，憩 室，直腸ヘルニア，裂肛，肛門狭窄，脱肛，痔瘻，腸炎

〔Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2010 より引用〕

4 評価

排便の習慣は患者個人によって異なるため，最近と現在の排便に関する十分な問診が重要である。最後の排便の時期，便の性状，回数，量，排便時の感覚（緊張，痛み，困難感），便中の血液や粘液の有無などを聴取する。さらに，腹痛，鼓腸，ガスの貯留，嘔気，不快感，頭痛，口臭，下痢などの症状の有無も確認する¹⁾。

便秘の主観的評価ツールとしては，通常の症状評価と同様の Visual Analogue Scale (VAS) 以外に，Constipation Assessment Scale (CAS) 日本語版を用いることも可能である⁴⁻⁶⁾。本評価尺度はモルヒネの副作用による便秘患者のケアを目的として開発された尺度であるが⁵⁾，日本語版 CAS はモルヒネを投与していない健常者においても妥当性が確認されている。質問項目は，①お腹が張った感じ，ふくれた感じ，②排ガス量，③便の回数，④直腸に内容が充満している感じ，⑤排便時の肛門の痛み，⑥便の量，⑦便の排泄状態，⑧下痢または水様便などの8項目について，各々3段階にて評価を行う方法である。各項目は「大いに問題あり」「いくらか問題あり」「まったく問題なし」の2点から0点で得点化され，最高点は16点となる⁴⁻⁶⁾。

腹部の診察では便塊の有無，蠕動の状態，圧痛の有無などを，直腸診では便の有無の確認，狭窄や痔核の有無や肛門括約筋の緊張状態などを確認する³⁾。便秘の重症度や原因病態の診断のための客観的な評価方法としては，便通の頻度，腹部単純X線写真による腸閉塞の有無や便塊の確認などがある。また，特殊な方法としてX線不透過性マーカーなどを用いる消化管通過時間の測定，ラクツロース内服後の呼気中水素ガス測定法による小腸通過時間の測定がある。

5 治療

1 予防

便秘の原因は複数ありかつ長期化することから，継続的な評価が重要となる。便秘に対する治療の有無にかかわらず，排便パターンおよび排便に関する自覚症状が改善しているのか悪化しているのかを観察することは必要である。ある薬剤が便秘の原因と考えられるのであれば，他の薬剤へ変更することや投与経路を変更するこ

とで便秘が改善することもある¹⁾。

便秘を予防するために、患者が生活習慣を積極的に変えていくようにするための患者教育が中心的役割を果たす。具体的には、①通常の排便がしやすいようなプライバシーと快適さの確保、②水分や繊維質の積極的な摂取、③身体活動を促すこと、④オピオイドなどの薬剤による便秘の予測と予防的な緩下薬の処方などが挙げられる²⁾。

2 薬物療法

便秘に対する治療薬は、便を軟化させる薬剤と蠕動を刺激する薬剤の2つに大別される(表3)¹⁻³⁾。積極的抗がん治療を受けていないがん患者において、オピオイドによる便秘に対する治療の有効性と安全性を評価した臨床試験は3件ある。

Sykesら⁷⁾による無作為化比較クロスオーバー試験では、オピオイド投与中で便秘を有するがん患者51例に対して、センナとラクツロースの併用療法と蠕動刺激薬 danthron と軟化剤 poloxamer の併用療法とを比較したが、前者の併用療法のほうが排便頻度は高かった ($p < 0.01$)。

Agraら⁸⁾は、オピオイド投与を受けている終末期がん患者75例を対象としたセンナとラクツロースの効果に関する無作為化比較試験を行った。7日間のうち72時間以上排便を認めない回数は、センナ群およびラクツロース群において 0.9 ± 1.0 , 0.9 ± 1.1 ($p = 0.85$, 95%信頼区間: $-0.5 \sim 0.5$) であり、排便が認められた日数は 0.9 ± 1.1 , 1.0 ± 1.1 ($p = 0.72$, 95%信頼区間: $-0.6 \sim 0.4$) であり、両者の治療効果には統計学的有意差は認められなかった。

表3 便秘の治療薬

分類	一般名	用量・用法	作用機序	効果発現時間	副作用	
経口薬	浸透圧性下剤	ラクツロース	15~60 mL (分2~3)	腸管内水分移行 蠕動亢進	1~2日	腹部不快感, 鼓腸, 腹痛
		酸化マグネシウム	1.0~2.0 g (分2~3)	腸管内水分移行 軟化作用	8~10時間	下痢
		クエン酸マグネシウム	34 g	腸管内水分移行	8~10時間	腹部膨満感, 腹痛, 嘔気
	大腸刺激性下剤	センナ	1~3 g (分2~3)	腸管筋神経への刺激	8~12時間	腹部不快感, 下痢, 腹痛
		センノシド	12~48 mg (分1~2)		8~12時間	
		ピサコジル	10~20 mg (頓用)		6~12時間	
ピコスルファートナトリウム		2.5~15 mg (頓用)	6~12時間			
経直腸薬	大腸刺激性下剤	ピサコジル	腸管筋神経への刺激	15~60分	腹部不快感, 下痢, 腹痛	
	その他	グリセリン	便の滑剤軟化作用	直後		

(Miles C. Cochrane Database Syst Rev, 2006²⁾ & Larkin PJ. Palliat Med, 2008¹⁾ より引用改変)

Ramesh ら⁹⁾ は、モルヒネ使用中の進行がん患者 36 例を対象とし、アールヴエーダで用いられる薬草 misrakasneham とセンナの効果に関する無作為化比較試験を行った。患者の便通に関する満足度を 0～3 の 4 段階で評価したところ、misrakasneham では 85%、センナでは 69% の患者が満足したと答えたが、治療効果の差は認められなかった ($p=0.2$)。

欧州ワーキンググループでは、これらの研究をふまえたうえで、がん患者においては、便秘に対する治療として便を軟化させる薬剤と蠕動を刺激する薬剤の併用を推奨している¹⁾。一方、Miles ら²⁾ の系統的レビューにおいては、ある治療法が別のある治療法より優れているということを示す根拠はないと結論づけている。非がん患者の慢性便秘に対する系統的レビューでは、メチルセルロースなどの膨張性下剤が第一選択薬とされているが¹⁰⁾、膨張性下剤は十分な水分摂取が必要なこと、水分が不十分な場合には粘稠な塊が腸閉塞を悪化させる可能性があること、重度の便秘に対する有効性が確立されていないことなどから、全身状態の悪化した患者などには有用ではないと考えられている³⁾。

以上より、特定の薬物の有効性を示す質の高い研究はないが、便が硬い場合には浸透圧性下剤を、蠕動が低下している場合には大腸刺激性下剤を用いることが推奨される。また、効果が不十分であれば両者を併用して用いる。

3 非薬物療法

看護師は、便秘のマネジメントにおいて重要な役割を担っている。患者が便秘になるリスクを察知し、便秘の予防と治療の効果を評価することが重要である。特に、便の性状と量、排便に要する時間、下痢や溢流性便秘、便失禁の有無、下剤の効果、補完代替医療の使用の有無、食事や水分摂取の程度、環境（快適さやプライバシー）に対する患者の満足度、蠕動を促すための腹部マッサージの必要性などの点について定期的な評価を行う¹⁾。

6 まとめ

便秘はがんの患者においても高頻度に認められ、QOL を低下させる症状であるにもかかわらず、医療者からは過小評価されがちである。患者の元々の生活習慣や食習慣にも左右されることや、がん患者においては複数の要因が長期間にわたって便秘に影響しやすいことに注意が必要である。便秘のマネジメントのためには十分な問診とアセスメント、予防対策と指導、薬物療法の効果の評価が必須であり、医師は看護師と協働で治療を行うことが重要である。

(大坂 巖)

【文献】

- 1) Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008 ; 22 : 796-807
- 2) Miles C, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson SSM. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003448

- 3) Sykes NP. Constipation and diarrhea. Hanks G, Cherney NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010 ; pp833-43
- 4) McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. Cancer Nurs 1989 ; 12 : 183-8
- 5) 深井喜代子, 杉田明子, 田中美穂. 日本語版便秘評価尺度の検討. 看護研究 1995 ; 28 : 201-8
- 6) 深井喜代子, 塚原貴子, 人見裕江. 日本語版便秘評価尺度を用いた高齢者の便秘評価. 看護研究 1995 ; 28 : 209-16
- 7) Sykes NP. A clinical comparison of laxatives in a hospice. Palliat Med 1991 ; 5 : 307-14
- 8) Agra Y, Sacristán A, Gonzáles M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage 1998 ; 15 : 1-7
- 9) Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR, et al. Managing morphine-induced constipation: a controlled comparison of an Ayurvedic formulation and senna. J Pain Symptom Manage 1998 ; 16 : 240-4
- 10) Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, et al. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. Drug Aging 2004 ; 21 : 911-30