

3

海外他機関によるガイドラインの要約

嘔気・嘔吐に関して、学会またはそれに準じる組織が作成・承認している英文のガイドラインを、ガイドラインプールとした（P90、ガイドラインプールリスト参照）。

海外のガイドラインは化学療法や放射線治療が原因の嘔気・嘔吐が対象となっており、それ以外の原因に関するガイドラインは3編であった。これらのガイドラインは、本ガイドラインの対象である、化学療法および放射線治療に関連しないがん患者の嘔気・嘔吐の記載が不十分であった。したがって、本項では主要な系統的レビューの要約もあわせて掲載した。

また、本ガイドラインでは扱わなかった、化学療法および放射線治療に関連する嘔気・嘔吐に関しては、既存のガイドラインと系統的レビューを参照されたい¹⁻⁶⁾。

1 ガイドライン

1) NCCNの緩和ケアに関するガイドライン（2009、NCCN）⁷⁾

腫瘍学・内科学・血液学・緩和ケアや疼痛管理など、支持療法・麻酔学などの専門家で構成された委員会で作成されたコンセンサスレポートであり、すべて2A以上の推奨事項で構成されている。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）のコンセンサス分類は、「高いエビデンスレベルの報告に基づく推奨」をカテゴリ1、「中等度ないし低いエビデンスレベルの報告（臨床試験など）に基づく推奨」を2A、「低いエビデンスレベルの報告に基づき、NCCNで一致した見解がない推奨」を2Bとしている。

- ・嘔気・嘔吐の病態に応じた介入を行うことが推奨される。化学療法・放射線治療誘発性の嘔気・嘔吐は「NCCN嘔気嘔吐対策ガイドライン」を参照する。消化管運動の低下には、メトクロプラミド10～20mgを6時間毎に投与する。脳・髄膜など中枢神経系の浸潤が疑われる場合は、デキサメタゾン4～8mgを1日3～4回投与や緩和的放射線治療を考慮する。腹腔内腫瘍や肝転移で消化管運動の異常がある場合は、併用禁忌でなければ、コルチコステロイド、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、メトクロプラミドで治療し、消化管ステント留置を考慮する。高カルシウム血症や脱水などの代謝異常の場合は、その補正を行う。薬剤誘発性の場合、不要な薬剤の中止、ジゴキシン、フェニトインなどの血中濃度の測定、薬剤誘発性の胃疾患の治療、オピオイド誘発性の場合にはオピオイドの変更や減量を考える。原因不明の嘔気・嘔吐の場合は、ドパミン受容体拮抗剤（ハロペリドール、メトクロプラミド、プロクロルペラジンなど）を開始する。不安が関係している場合は、ベンゾジアゼピン系薬の追加を考慮する。経口投与が困難な場合は、直腸内、皮下、静脈内投与を考慮する。
- ・悪性消化管閉塞の場合、予測される生命予後が数週から数年の時は、癒着や放射線誘発性狭窄など良性の可逆的な原因をスクリーニングする。さらに、腹腔内腫瘍などの原因を評価する。予測される生命予後が数日から数週の終末期がんの時は、外科治療よりも内科的治療を優先して治療やケアが患者に役立つように（嘔気・嘔吐の軽減、食べられるようになることなど）治療目標を設定する。
- ・持続性の嘔気・嘔吐の場合は、効果と忍容性が最大になるように、ドパミン受容体拮抗剤（プロクロルペラジン、ハロペリドール、メトクロプラミドなど）を漸

増する。症状が持続する場合は、セロトニン5HT₃拮抗薬（オンダンセトロンなど）±抗コリン薬（スコポラミンなど）±ヒスタミンH₁受容体拮抗薬（メクリジンなど）を追加する。さらに症状が持続する場合、コルチコステロイド（デキサメタゾンなど）を追加、制吐薬の持続静注/皮下注投与や、オピオイドの変更を考慮する。さらに症状持続する場合は、代替療法や緩和的な鎮静の適応を考える。

- 悪性消化管閉塞の外科治療は quality of life (QOL) の向上を目的に、死亡・合併症・再閉塞の危険性を患者家族に説明し相談する。ドレナージ目的で経皮的内視鏡的胃瘻造設 (PEG) やステント留置の内視鏡的な処置が有効な場合がある。
- 悪性消化管閉塞の薬物療法は、直腸内・経皮・皮下・静注の投与経路で、侵襲的処置が困難な場合に適応となる。メトクロプラミドのような胃腸運動を亢進させる制吐薬は使用しないが、不完全腸閉塞の場合は有効な場合がある。
- オクトレオチドは高い有効性と忍容性があり、診断早期から考慮する (150 μg を1日2回皮下投与から開始し、300 μg を1日2回もしくは持続皮下投与する)。抗コリン薬、コルチコステロイドも選択薬であり、後者は3~5日使用で効果がなければ中止し、最大量はデキサメタゾン 60 mg/日である。
- 脱水があれば経静脈もしくは経皮下での輸液を行う。留置による苦痛や誤嚥の危険性があるが、経鼻胃管も一つの選択肢である。

2) がん患者の嘔気・嘔吐に対するエビデンスに基づいた推奨 (2008, JCO)⁵⁾

- オクトレオチド・抗コリン薬・コルチコステロイドの3剤以外の薬剤では、メトクロプラミドがプラセボより有効でオンダンセトロンと同等の効果があることが示されている。緩和ケアが対象となるがん患者の嘔気・嘔吐に対するハロペリドールの効果を評価した無作為化比較試験の報告はない。オピオイドに関連する嘔気・嘔吐に関する治療薬では、ドロペリドール、オンダンセトロン、cyclizine がプラセボと比較して有効性が示されている。
- 悪性消化管閉塞は、卵巣がん・直腸がんの進行がんで多い。悪性消化管閉塞で手術とステントの効果を比較した研究で、QOL や症状マネジメントを指標にしたものはない。ステントの効果に関する 606 例の症例報告を集計した結果、ステントの設置は97%が成功して、その89%に症状の改善が得られたとされているが、重篤な合併症が1%、ステントの逸脱が5%、閉塞が18%に観察されている。
- 1999年のCochrane Reviewでは悪性消化管閉塞に対する外科治療の効果は42~80%、再閉塞が10~15%と示されている。
- 2001年のEAPCのガイドラインでは、大量の腹水貯留、performance status (PS) 不良、低栄養状態など厳しい予後が予測される症例には外科治療は薦められず、ガイドラインに引用された24症例の30日死亡率は9~41%とされている。
- PEGによる減圧術は、20~34例の少数例であるがほとんどの症例で留置可能で嘔気・嘔吐の高い改善率を認めたことがEAPCのガイドラインに記されている。
- オクトレオチドは手術不能の消化管閉塞に使用を推奨している。オクトレオチドはブチルスコポラミン臭化物と比べて有意に嘔気・嘔吐が減少したことや薬剤投与後24、48時間後の嘔吐回数と48、72時間後の嘔気が減少したことが無作為化比較試験で示されている。抗コリン薬や輸液の有効性に関する無作為化比較試験は報告されていない。また系統的レビューや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。

3) EAPC ワーキンググループによる Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer (2001, Support Care Cancer)⁸⁾

- 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て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て用いることが推奨されている。
- コルチコステロイドは消化管閉塞による嘔気に対して、制吐作用もしくは腫瘍や神経周囲の浮腫を軽減させて効果を示すかもしれないが、消化管閉塞による嘔吐に対する効果はまだ確立していない。

2 系統的レビュー

1) 化学療法や放射線治療に関連しないがん患者の嘔気・嘔吐に対する系統的レビュー (2010, J Pain Symptom Manage)⁹⁾

Ohio Hospice and Palliative Care Organization Conference により作成された系統的レビュー論文である。

エビデンスの質は、American Thoracic Society のエビデンスの質の評価に基づき、A：無作為化比較試験、B1：単剤の前向き研究か単剤の薬剤活性試験、B2：病態ごとの前向きガイドライン試験もしくは複数の薬剤を組み合わせる薬剤活性が不明な試験、C：コホート試験、後ろ向き試験、症例報告とした。推奨のレベルは、Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence に基づいて、A：無作為化比較試験の系統的レビューもしくは良好なデザインで実施された無作為化比較試験から得られた根拠、B：良好にデザインされて実施されたコホート研究もしくは症例対照研究、質の低い無作為化比較試験から得られた根拠、C：症例報告や質の低いコホートもしくは症例対照研究から得られた根拠、D：専門家の意見、とした。

基準を満たした 93 論文が検討対象になり、エビデンスレベルは A：14 件 (16%)、B1：13 件 (14%) B2：6 件 (6%) C：46 (49%) であった。

- エビデンスレベル A の 14 件のなかで、6 件は盲検化されておらず、ほとんどの研究は、American College of Chest Physicians Anti-thrombotic Consensus conference Guideline の基準でレベル II、Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence のレベルは 2b であった。患者背景の不均一性、薬剤や量の相違、研究デザインの違いから、報告された結果からメタ解析は不可能であった。Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence の基準では、レベルは I a、I b の制吐薬はなかった。

- エビデンスレベル B1 の 15 件では、フェノチアジン系（クロルプロマジン、メトトリメプラジン、オランザピン、プロクロルペラジン、チエチルペラジン）とメトクロプラミドは、主観的な嘔気・嘔吐を改善させる。また悪性消化管閉塞に対して、コルチコステロイドもしくはオクトレオチドは有効である。
- エビデンスレベル B2 の 5 件の研究では、病態に応じた（Etiology-based antiemetic trials；EBAT）治療法のガイドラインは、治療を受ける症例の 50% 以上で有効であるが、単剤で有効量の制吐薬を使用した時と比較して有利な点は示されていない。また、抗コリン薬（ヒオスチンブチルプロマイド、ブチルスコポラミン臭化物）、ハロペリドール、モルヒネを組み合わせた治療は、消化管閉塞の症状の緩和に有効である。
- エビデンスレベル C の 44 件の研究から、無作為化比較試験もしくは前向き単剤の試験でクロルプロマジン・オランザピン・メトクロプラミド・オクトレオチド・レボメプロマジン・消化管閉塞症例でのコルチコステロイドは、制吐薬として低いエビデンスレベルが示されている。他の薬剤では、カンナビノイド・オンダンセトロン・ミルタザピン・ペルフェナジン・プロポフォール・がん性髄膜炎による嘔気に対するカルバマゼピンが、単剤もしくは組み合わせた場合に低いエビデンスレベルが示されている。
- がん患者でモルヒネに関連する嘔気に対してオンダンセトロンとメトクロプラミドを組み合わせた場合、がん患者の嘔気・嘔吐に対する指圧プレスレットを使用した場合、がんに関連する嘔気・嘔吐に対してメトクロプラミドもしくはクロルプロマジンにコルチコステロイドを追加した場合の有効性は、無作為化比較試験ではまだ示されていない。
- 現在得られている根拠から、進行がん患者に対する嘔気・嘔吐の治療のガイドラインを作成することはできない。限られた結果からは、第一選択はメトクロプラミドが考えられる。質の低い無作為化試験や複数の前向き研究の結果から、フェノチアジン系薬もしくはセロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬も考慮される。第二選択はフェノチアジン系薬の変更、非定型抗精神病薬、2 種類の同クラスの薬剤をセロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬に変更、薬剤の増量、相補的な受容体活性をもつ制吐薬の追加を考慮する。

2) 進行がん患者の嘔気に対する治療の有効性の系統的レビュー(2004, Support Care Cancer)¹⁰⁾

Clinical Guideline Repository や Cochrane Library の guideline, Medline や EmBase のデータベース, Oxford Textbook of Palliative Medicine (2nd ed), 緩和医療学や腫瘍学領域の主要な 8 つの医学誌のハンドサーチから文献を集積した。提唱されているメタアナリシスの標準的な方法とオーストラリアの National Health and Medical Research Council (NHMRC) が提示した Clinical Practice Guideline (CPG) の基準に従って、エビデンスレベル, 結果の妥当性, 効果量を評価した。基準に沿って系統的レビュー 2 件, 無作為化比較試験 7 件, 非対照試験 12 件の計 21 論文を評価した。

推奨レベルは、質が高く整合性が保たれた文献から得られた推奨で 1 つ以上の無作為化比較試験がある場合を A, 質の高い臨床試験があるが、無作為化比較試験が

ないものをB, 専門家委員会や専門家の意見から得られた結果で質の高いエビデンスがないものをCとして3段階で推奨レベルを示した。

- 進行がんの嘔気に対して, 推測されている“emetic pathway”(嘔吐の経路)の神経薬理学に基づいて行う治療アプローチは, 嘔気治療の第一選択薬を決めるうえで基本となる(推奨レベルB)。
- メトクロプラミドは無作為化比較試験での有効性が報告され, 進行がんの嘔気に対して有効である(推奨レベルA)。ハロペリドールの進行がんの嘔気に対する効果は, 系統的レビューで有効性が報告されており, 有効と考えられる(推奨レベルC)。
- cyclizine, コルチコステロイド, methotrimeprazine は進行がんの嘔気に対して有効と考えられる(推奨レベルB)。
- セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬は, 2件の無作為化比較試験やケースシリーズでがん患者の嘔気・嘔吐に対する有効性が報告されているが相反する結果の報告もある。メトクロプラミドやクロルプロマジンと比較して有効と考えられている(推奨レベルA)。
- オランザピンは質の低い研究デザインで有効性が報告されており, 進行がんの嘔気に対して有効と考えられる(推奨レベルB)。
- 消化管閉塞に対するコルチコステロイドは系統的レビューで有効性が報告されており, 有効である(推奨レベルA)。

(小原弘之)

■ ガイドラインプールリスト

- 1) American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006; 24: 2932-47
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (version 3. 2008)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 3) Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 2006; 17: 20-8
- 4) Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Perugia International Cancer Conference VII: antiemetic guidelines (latest update: March 2008).
<http://www.mascc.org/mc/page.do?sitePageId=112260&orgId=mascc>
- 5) Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol 2008; 26: 3903-10
- 6) 日本癌治療学会 編. 制吐薬適正使用ガイドライン, 第1版, 東京, 金原出版, 2010
- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care (version 1. 2009)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- 8) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al; Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2001; 9: 223-33
- 9) Davis MP, Hallerberg G; Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting

- in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. J Pain Symptom Manage 2010 ; 39 : 756-67
- 10) Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer 2004 ; 12 : 432-40