


がん患者の消化器症状の緩和に関する ガイドライン

2011年版

編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 *JSPM*
緩和医療ガイドライン作成委員会



金原出版株式会社



Clinical Guidelines for Gastrointestinal Symptoms in Cancer Patients

edited by

Japanese Society for Palliative Medicine

©2011

All right reserved.

KANEHARA & Co., Ltd., Tokyo Japan

Printed in Japan

緩和医療ガイドライン作成委員会

委員長	的場 元弘	国立がん研究センター中央病院緩和医療科（2010年8月より）
	志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科（2010年8月まで、前任）
担当委員	池永 昌之	淀川キリスト教病院ホスピス
	新城 拓也	社会保険神戸中央病院内科緩和ケア病棟
	田中 桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
	山本 亮	佐久総合病院総合診療科・緩和ケアチーム
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科

消化器症状ガイドライン作業部会

部会長	新城 拓也	社会保険神戸中央病院内科緩和ケア病棟
副部会長	田中 桂子	がん・感染症センター都立駒込病院緩和ケア科
委員	池垣 淳一	兵庫県立がんセンター麻酔科
	池永 昌之	淀川キリスト教病院ホスピス
	今井 堅吾	聖隷三方原病院ホスピス科
	宇野さつき	新国内科医院
	大坂 巖	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
	川村三希子	北海道医療大学看護福祉学部
	国兼 浩嗣	横浜市立市民病院緩和ケア内科
	小原 弘之	広島県立広島病院緩和ケア科
	高橋 秀徳	セレンクリニック（前 新逗子クリニック，癌研有明病院研究員）
	茅根 義和	東芝病院緩和ケア科
	中島 信久	東札幌病院緩和ケア科
	久永 貴之	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
	松尾 直樹	埼玉県立がんセンター緩和ケア科
	山口 崇	手稲溪仁会病院総合内科
	渡邊 紘章	静岡県立静岡がんセンター緩和医療科
評価委員	井沢 知子	京都大学医学部附属病院看護部
	岡本 禎晃	市立芦屋病院
	岡元るみ子	がん・感染症センター都立駒込病院化学療法科
	沖田 憲司	札幌医科大学第一外科〔外部委員〕
	小山 弘	国立病院機構京都医療センター総合内科〔外部委員〕
	小山富美子	近畿大学医学部附属病院がんセンター看護部
	斉田 芳久	東邦大学医療センター大橋病院外科〔外部委員〕
	四方 哲	蘇生会総合病院外科〔外部委員〕
	志真 泰夫	筑波メディカルセンター病院緩和医療科
	田墨 恵子	大阪大学医学部附属病院看護部
	奈良林 至	埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター緩和医療科
	橋爪 隆弘	市立秋田総合病院外科
	森田 達也	聖隷三方原病院緩和支援診療科
	余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科

発刊にあたって

日本緩和医療学会は1996年に創設され16年目を迎えています。「がんやその他の治癒困難な病気の全過程において、人々のQOLの向上を目指し、緩和医療を発展させるための学際的かつ学術的研究を促進し、その実践と教育を通して社会に貢献する」ことを目的として、さまざまな活動をしてきました。これまでに「がん疼痛」「鎮静」「輸液」「補完代替医療」のガイドラインの刊行、「EPEC-O (Education for Palliative Care and End of Life Care-Oncology) トレーナーズワークショップ」「緩和ケア指導者研修会・緩和ケア研修会」「ELNEC-J (End-of-Life Nursing Education Consortium Japan) 指導者養成プログラム」の開催、専門医・暫定指導医・認定研修施設の認定などに取り組んできました。これらの活動は、多くの会員の方々の献身的な働きによって進められ、緩和医療は普及・啓発の観点から飛躍的な成長を遂げました。今後、緩和医療の普及・啓発だけでなく、緩和医療の専門性を深めることと緩和医療の研究を推進することを目指し、新たな活動を展開していきます。

この度、緩和医療の実践において重要な課題の一つである消化器症状と呼吸器症状の緩和について、適切な診療が行われることを目的として、『がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版』と『がん患者の呼吸器症状の緩和に関するガイドライン 2011年版』を作成し、ここに同時に刊行する運びとなりました。両ガイドラインは、緩和医療ガイドライン作成委員会呼吸器症状、消化器症状ガイドライン作業部会が「診療ガイドラインの作成の手順」に準じて作成しました。エビデンスレベルと推奨の強さに関しては、日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』と同様の手順で行い、AGREE評価法 (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation instrument) に従って評価しています。本ガイドラインが、緩和医療に携わる医療従事者の診療に役立ち、患者・家族のQOLの向上につながることを願っています。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました、緩和医療ガイドライン作成委員会および消化器症状、呼吸器症状ガイドライン作業部会のお一人おひとりをはじめ、関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

2011年6月

特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
理事長 恒藤 暁

目次

I 章 はじめに	
1 ガイドライン作成の経緯	2
2 ガイドラインの使用上の注意	3
1. 使用上の注意	3
2. 構成とインストラクション	4
3. 他の教育プログラムとの関係	4
4. 本ガイドラインの限界と今後の検討課題、 定期的な再検討の必要性	5
3 推奨の強さとエビデンスレベル	6
1. エビデンスレベル	6
2. 推奨の強さ	7
3. 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味	8
4 用語の定義と概念	10
II 章 背景知識	
1 嘔気・嘔吐の病態生理	14
1. 大脳皮質からの入力	15
2. 化学受容器引金帯からの入力	15
3. 前庭器からの入力	15
4. 末梢からの入力	15
2 嘔気・嘔吐の原因	17
1. 頻度	17
2. がん患者における嘔気・嘔吐の原因	17
3 嘔気・嘔吐の評価	19
1. 嘔気と嘔吐	19
2. 嘔気・嘔吐の尺度	19
① 単項目の評価尺度	19
② 嘔気・嘔吐を含む包括的評価尺度	20
③ 嘔気・嘔吐にも使用可能な代理評価尺度	21
4 身体所見と検査	25
1. 問診	25
① 現病歴	25
② 既往歴	26
2. 身体所見	26
① 視診	26
② 触診	26
③ 聴診	26
3. 検査所見	26
① 血液検査	26
② 画像検査	27
5 薬剤の解説	29
1. ドパミンD ₂ 受容体拮抗薬	29
2. ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬	29
3. 抗コリン薬	29
4. セロトニン5HT ₃ 受容体拮抗薬	30
5. セロトニン5HT ₄ 受容体刺激薬	30
6. コルチコステロイド	30
7. オクトレオチド	30
8. ニューロキニンNK ₁ 受容体拮抗薬	30
9. その他	30
III 章 推奨	
● 推奨の概要	34
1 嘔気・嘔吐の薬物療法	37
● 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に、制吐薬は有効か？	37
2 悪性消化管閉塞の薬物療法	45
● 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？	45
IV 章 関連する特定の病態の治療と非薬物療法	
1 特定の病態に対する治療	54
① 悪性腹水	54
1. 定義	54
2. 疫学	54
3. 原因・評価・分類	54

4. 治療	55	② 外科治療の実際	71
① 食事療法	55	2. 消化管閉塞に対する内視鏡による消化管ス テント留置	73
② 輸液の調整	55	① 食道閉塞の場合	74
③ 利尿薬	55	② 胃, 十二指腸閉塞の場合	74
④ 腹腔穿刺	55	③ 結腸, 直腸閉塞の場合	74
⑤ 腹腔静脈シャント	56	3. 消化管閉塞に対するドレナージの方法 (経鼻 胃管, PEG など)	75
⑥ その他の治療法	56		
5. まとめ	56		
2 便秘	58		
1. 定義	58		
2. 疫学	58		
① 頻度	58		
② 便秘による影響	58		
3. 原因	58		
4. 評価	59		
5. 治療	59		
① 予防	59		
② 薬物療法	60		
③ 非薬物療法	61		
6. まとめ	61		
2 非薬物療法	63		
1 看護ケア	63		
1. 看護ケア	63		
① 嘔気・嘔吐がある患者への対応	63		
② 嘔気・嘔吐に影響する因子に対するケア	63		
2. 非薬物療法	64		
3. まとめ	65		
2 食事指導	67		
1. 嘔気・嘔吐のある患者の食事	67		
① 消化管閉塞のない場合	67		
② 消化管閉塞のある場合	68		
2. まとめ	69		
3 外科治療, 内視鏡治療, ドレナージ	71		
1. 外科治療	71		
① 病態 (閉塞部位) からみた消化器がんに対 する緩和手術の術式	71		
		V章 資料	
		1 作成過程	80
		① 概要	80
		② 臨床疑問の設定	80
		③ 系統的文献検索	80
		④ ガイドラインと教科書	81
		⑤ 妥当性の検証	81
		⑥ 日本緩和医療学会の承認	83
		2 文献検索式	84
		3 海外他機関によるガイドラインの要約	86
		1. ガイドライン	86
		2. 系統的レビュー	88
		ガイドラインプールリスト	90
		4 今後の検討課題	92
		① 今回のガイドラインでは, 対応しなかった こと	92
		② 用語の定義, 背景知識	92
		③ 今後の検討や, 新たな研究の必要なこと	92
		索引	95

臨床疑問一覧

1 嘔気・嘔吐の薬物療法

- 化学療法, 放射線治療が原因でない, 嘔気・嘔吐のあるがん患者に, 制吐薬は有効か? ————— 37

【臨床疑問 1】 化学療法, 放射線治療が原因でない, 嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して, 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? ————— 37

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? ————— 45

【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? ————— 45

【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? ————— 47

【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? ————— 49

I 章

はじめに

- 1 ガイドライン作成の経緯
- 2 ガイドラインの使用上の注意
- 3 推奨の強さとエビデンスレベル
- 4 用語の定義と概念

1

ガイドライン作成の経緯

がん患者の消化器症状は種類も多く原因もさまざまである。今回、「消化器症状のガイドライン」を作成するにあたっては、緩和ケア領域においてしばしば問題となる嘔気・嘔吐について病態生理の解説と治療についての推奨を中心にまとめた。一方、悪性腹水自体は「腹部症状」を生じる独立した病態であるが、本ガイドラインにおいては、消化管閉塞やそれに伴う嘔気・嘔吐あるいは腹満感などの消化器症状を合併しやすい病態であることから、関連する特定の病態として治療法を取り上げた。

嘔気・嘔吐の原因には、手術や化学療法あるいは放射線治療などのがん治療に伴うもののほか、がん性疼痛に対するオピオイドなどによるものが比較的多くみられる。早期からの緩和ケアの提供という視点に立てば、がん患者の体験する嘔気・嘔吐すべてに対する診断から治療法についての考え方を網羅している必要があることはいうまでもない。

しかし、本ガイドラインの作成過程において、日本癌治療学会編『制吐薬適正使用ガイドライン』が先行して刊行され、がん治療に起因する悪心・嘔吐についての整理がなされたことや、昨年本学会より刊行された『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』において、オピオイドによる嘔気・嘔吐や便秘について詳細に取り扱われていることから、これらのガイドラインとの重複を避け、今回は本ガイドラインの範囲としないとされた経緯がある。このような症状ガイドラインの編集方針については議論のあるところであるが、早期から終末期までの緩和医療を包括する「消化器症状のガイドライン」として、がん治療やオピオイドによる副作用を含めるべきかどうかについては、次回改訂の課題として引き継いでいきたい。また、症状を取り扱うガイドラインの宿命として、他の領域の病態や治療と大きく重なることは避けられない。独立した学会としてのガイドラインであると同時に、がん治療に関わる領域とのコンセンサスを形成しながらガイドラインを作成していく仕組みづくりが求められていると感じている。

ガイドライン作成作業は、過去における科学的な根拠を検証し、現段階での標準的な治療の合意形成を行っていくものである。今回の作業もその手法に従ったが、消化器症状においても他の症状と同様に科学的根拠は極めて不十分であり、今後の改訂に向けて基礎および臨床研究の積み重ねを進めることは学会としての責務である。この分野に関わるすべての医療者に強く協力を求めたい。

本ガイドラインの作成にあたって、前ガイドライン委員長の志真泰夫先生や執筆を担当していただいた先生方、またデルファイ作業や評価に携わってくださった多くの方々のご協力に深謝したい。原稿の取りまとめに際しては、消化器症状ガイドライン作業部会長の新城拓也先生の大変な努力と工夫によるところが大きい。この場を借りて感謝したい。また、短い時間での編集作業にきめ細かく対応していただいた金原出版株式会社編集部の吉田真美子さん、編集部長の小林一枝さんにも感謝を伝えたい。

(的場 元弘)

2

ガイドラインの使用上の注意

1 使用上の注意

(1) 適用

本ガイドラインでは、がん患者の消化器症状に対する「薬物療法」を中心に扱っている。しかし、これらの症状については、化学療法・外科治療・放射線治療などを含む集学的治療、さらに多職種専門家チームによるケアが重要であることはいうまでもない。症状の原因が、併存する消化器疾患によるものである場合は、それらの成書を参照されたい。がん治療に起因する悪心・嘔吐を対象とする制吐薬の使用については、日本癌治療学会編『制吐薬適正使用ガイドライン』も参照されたい。また、終末期がん患者の難治性の消化器症状に対して、苦痛緩和のための鎮静を検討する場合には、日本緩和医療学会編『苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン 2010年版』を参照されたい。

(2) 対象患者

がんによる消化器症状のある患者を対象とする。

(3) 効果の指標

本ガイドラインでは、消化器の苦痛症状と生活の質 quality of life (QOL) を効果の指標とする。何が生活や生命の質を決定するかは患者・家族の価値観によって異なるため、画一的には決定できない。消化器の苦痛症状に対する治療を行う場合でも、それらの症状以外に患者にとって重要なこと（例えば、眠気が少ない、味わうことを楽しめる、生活に不便でない治療であるなど）が満たされるような方法を考えることが重要である。

(4) 使用者

対象患者を診療する医師、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を使用者とする。

(5) 個別性の尊重

本ガイドラインは、ガイドラインに従った画一的な治療・ケアを勧めるものではない。ガイドラインは臨床的、科学的に満たすべき一般的な水準を示しているが、個々の患者への適用は、対象となる患者の個別性に十分配慮し、医療チームが責任をもって決定すべきものである。

(6) 対象とする薬剤

本ガイドラインでは、原則的に本邦で使用可能な薬剤を評価対象として推奨文で取り扱った。しかし、海外の文献を解説する部分では、本邦で使用不可能な薬剤も記載している。その場合は英語表記とし、本邦で使用できる薬剤（カタカナ・漢字表記）と区別した。また、使用可能であっても保険診療で認められていない使用法を含むため、使用にあたっては注意されたい。

(7) 責任

本ガイドラインの内容については日本緩和医療学会が責任をもつが、個々の患者への適用や対応に関しては、患者を直接担当する医療従事者が責任をもつ。

(8) 利益相反

本ガイドラインの作成にかかる事務・運営費用は、日本緩和医療学会より拠出された。ガイドライン作成に関わる委員の活動・作業はすべて無報酬で行われ、委員

全員の利益相反に関する開示が行われ、日本緩和医療学会で承認された。本ガイドライン作成のどの段階においても、ガイドラインで扱われている内容から利害関係を生じうる団体からの資金提供は受けていない。

2 構成とインストラクション

本ガイドラインでは、がん患者の消化器症状として嘔気・嘔吐を主に取り上げた。本ガイドラインの構成は以下のとおりである。

まず、「I章はじめに」では、「ガイドライン作成の経緯」を簡単にまとめ、「ガイドラインの使用上の注意」として、本ガイドラインの対象とする状況や使用上の注意を説明した。重要であるので使用前に一読されたい。「推奨の強さとエビデンスレベル」では、本ガイドラインで使用されている推奨の強さとエビデンスレベルを決定する過程を記載した。「用語の定義と概念」では、本ガイドラインで使用する用語の定義を明示した。

次に、「II章背景知識」では、消化器症状の緩和ケアを行ううえでの基礎知識をまとめた。「病態生理」「原因」「評価」「身体所見と検査」の項では、消化器症状の病態生理、原因、評価方法を述べた。「薬剤の解説」では、本ガイドラインで言及した薬剤について薬理作用、標準的な投与量や投与方法について概説した。

ガイドラインの主要部分は「推奨」であり、III章で臨床疑問、関連する臨床疑問、推奨文、解説、既存のガイドラインの要約を述べた。推奨では、薬剤の投与量、投与方法については詳細を示さず、背景知識に記載することとした。また、構造化抄録はガイドラインには掲載しなかったが、推奨のなかの解説において個々の論文の概要がわかるように配慮して記載した。

さらに、「IV章関連する特定の病態の治療と非薬物療法」では、対症療法の前に検討すべき特定の病態として悪性腹水・便秘を取り上げ、その治療法を概説した。非薬物療法としては、看護ケア、食事指導、外科治療、内視鏡治療、ドレナージを取り上げ、多職種による対症的アプローチ方法をまとめた。本ガイドラインでは概要についてのコンセンサスを示すにとどめ、詳細なガイドラインの作成は次回に行うこととした。

最後に「V章資料」では、「作成過程」としてガイドラインを開発した経緯を述べ、各臨床疑問で使用した「文献検索式」を掲載した。海外（英語圏）のガイドラインの主要部分を要約したものを「海外他機関によるガイドラインの要約」として示した。最後に、今回のガイドラインでは十分に検討できなかった課題を「今後の検討課題」としてまとめ、今後の改訂、研究計画に役立てるようにした。

3 他の教育プログラムとの関係

本ガイドラインでは、作成作業段階で得られた最新の知見をもとに専門家の合意を得るためのコンセンサス法（P80、V章-1作成過程参照）を用いた。そのため、本ガイドライン作成前に作成された教育資料、「症状の評価とマネジメントを中心とした緩和ケアのための医師の継続教育プログラム」（PEACE：Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical

Education) とは、いくつかの点において相違が認められる。それらの教育資料との整合性については、随時、日本緩和医療学会ホームページなどで情報を提供する。

4 本ガイドラインの限界と今後の検討課題、定期的な再検討の必要性

(1) 本ガイドラインの限界と今後の課題

本ガイドラインで対応できなかった点、今後の検討が必要な点については、「V章-4 今後の検討課題」(P92 参照) に述べた。

(2) 定期的な改訂の必要性

ガイドラインは、医療の進歩に遅れることなく一定期間で再検討し改訂する必要がある。本ガイドラインは、3年後をめぐり、内容の再検討および改訂を行うこととする。改訂責任者は日本緩和医療学会理事長とする。

(新城拓也, 田中桂子)

3

推奨の強さとエビデンスレベル

本ガイドラインは、すでに発表された日本緩和医療学会「緩和医療ガイドライン作成委員会」編集による、『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』で用いたエビデンスレベル、推奨の強さに基づいて作成された。エビデンスレベルと推奨の強さは、臨床疑問ごとに本ガイドライン委員が全員の意見が一致するまで討議を行い決定した。

1 エビデンスレベル

本ガイドラインでは、「エビデンスレベル」を「治療による影響がどれくらいかを推定した時の確実さの程度」と定義した。エビデンスレベルは、委員会の合意に基づき、研究デザイン、研究の質、結果が一致しているか（consistency）、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近い（directness）から総合的に臨床疑問ごとに判断した。エビデンスレベルは、AからCに分けられており、それぞれ、「結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない」「結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す（表1）。

研究デザインは、エビデンスレベルを決定するための出発点として使用し、表2の区別をした。

研究の質は、割り付けのコンシールメント（秘匿）、盲検化、フォローアップ期間など研究そのものの質を指す。

結果が一致しているか（consistency）は、複数の研究がある場合に、研究結果が一致しているかを指す。

研究の対象・介入・アウトカムが想定している状況に近い（directness）は、本ガイドラインの根拠となる研究を評価する際には特に問題となった。すなわち、対象（がん患者を対象としていない、症状の種類が異なるなど）、介入（同じ種類の

表1 エビデンスレベル

A（高い）	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われたとしても結果が大きく変化する可能性は少ない
B（低い）	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が新しく行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C（とても低い）	結果を支持する質の高い研究がない

表2 エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験；無作為化比較試験のメタアナリシス
B	不一致な結果の無作為化比較試験；質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験；非無作為化比較試験*1；多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究*2
C	少数の前後比較試験や観察研究；症例報告；専門家の意見

*1 クロスオーバー比較試験を含む

*2 無作為化比較試験の治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

薬物での試験はあるが同じ薬物での試験はない、投与量が国内で使用される投与量と異なるなど）、アウトカム（症状の改善以外がアウトカムの研究結果を症状緩和の根拠としてよいか）の点について、結果を推奨の直接の根拠とすることができない場合が多かった。特に、対象については、緩和ケアの領域では、嘔気・嘔吐の原因や病態による分類が確立していないため、均一の病態を対象とした研究は非常に限られていた。これらの研究をすべて除外して検討する選択もあるが、本ガイドラインでは、より適切な推奨を行うためには、類似のまたは均一ではない対象から得られた結果を問題に適用できるかを個々に検討することが望ましいと考えた。

例えば、介入に関しては、化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬を投与することは、一律に同一の制吐薬を投与することと比較して、嘔気・嘔吐を緩和させる可能性があるとする、複数の結果が一致した前後比較試験がある（エビデンスレベル B）が、それぞれの試験で投与されている薬物が、国内で使用できない薬物を含んでいること、それぞれの想定される病態での治療成績が明らかでないこと、対象となった試験をすべて含む複数の系統的レビューでの結果の非一貫性（inconsistency）があることから、エビデンスレベルは C とした。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というメタアナリシスがある（エビデンスレベル A）が、同じ介入を対象とした系統的レビューでは、各試験の適格基準などの方法論に問題があると結論し結果の非一貫性（inconsistency）を指摘した。さらに、それぞれの試験では、胃管非挿入例に限定したサブグループを対象とした場合においてのみ効果が示されているため、データの不精確さ（imprecision）からエビデンスレベルは C とした。

以上のように、本ガイドラインでは、エビデンスレベルを研究デザインだけでなく、研究の質、結果が一致しているか、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に近いかを含めて総合的に判断した。

2 推奨の強さ

本ガイドラインでは、「推奨の強さ」を、「推奨に従って治療を行った場合に患者の受ける利益が害や負担を上回ると考えられる確実さの程度」と定義した。推奨は、エビデンスレベルや臨床経験をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した。治療によって生じる「負担」には、全国のすべての施設で容易に利用可能かどうか（利用可能性、availability）も含めて検討した。

デルファイの過程において、ガイドライン委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについての集計後、不一致が生じた際には討議を行った。推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。しかし、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、ガイドライン委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回る

表3 推奨の強さ

1：強い推奨 (recommend)	推奨した治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じる害や負担を上回ると考えられる
2：弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる

と考えられることを指す(表3)。この場合、医師は、患者の多くが推奨された治療を希望することを想定し、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、推奨された治療を行うことが望ましい。

「弱い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさが不確実であるか、または、治療によって生じる害や負担と利益とが拮抗していると考えられることを指す(表3)。この場合、医師は、推奨された治療を行うかどうか、患者の価値観や好み、意向もふまえたうえで、患者とよく相談する必要がある。

例えば、「化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に、制吐薬による薬物療法を行う」ことは、エビデンスレベルとしては、プラセボ用いた無作為化比較試験はほとんどないが、複数の前後比較試験を含む観察研究がある。「治療によって得られる利益」として、制吐薬の投与を受けることで嘔気・嘔吐の緩和が見込まれる。一方、「治療によって生じる害や負担」としては、副作用が発現することがあるが、一過性であるか、あるいは制吐薬の中止によりコントロールすることができると考えられる。以上から、「治療によって得られる利益は大きく、生じる害や負担を上回る」と考えられるため、推奨度を「1」とした(「行う」、強い推奨)。

3 推奨の強さとエビデンスレベルの臨床的意味

本ガイドラインでは、「行う」推奨と「行わない」推奨に対して、それぞれ「強い推奨」と「弱い推奨」を組み合わせた。さらに、英語圏では、強い推奨を「recommend; 推奨する」、弱い推奨を「suggest; 提案する」と表現するが日本語翻訳により本質的な意味が損なわれる可能性がある。したがって、推奨文の表記を本ガイドライン委員会で討論後決定した文言を、外部のガイドライン作成の方法論の専門家に評価を依頼し、さらに評価をふまえて再度ガイドライン委員で討論した後に確定した。

すなわち、「行う」強い推奨を「(介入を) 行うことを推奨する」、弱い推奨を「(介入を) 行うとよいだろう」とした。「行わない」強い推奨を「(介入を) 行わないことを推奨する」、弱い推奨を「(介入を) 行わないほうがよいだろう」と表記した。

推奨の強さとエビデンスレベルから、表4に示すような組み合わせの推奨文がある。それぞれの推奨文の臨床的解釈についても表5にまとめた。

(新城拓也)

表 4 推奨度，記号，表現の対応

推奨度	記号	表現
強い推奨 (recommend)	1	「実施する」 行うことを推奨する 「実施しない」 行わないことを推奨する
弱い推奨 (suggest)	2	「実施する」 行うとよいだろう 「実施しない」 行わないほうがよいだろう

表 5 推奨度とエビデンスレベルによる臨床的意味

	臨床的意味
1A	根拠のレベルが高く，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い（B），または，とても低い（C）が，治療によって得られる利益は大きく，かつ，生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって，医師は，根拠が十分ではないことを理解したうえで，推奨した治療を行う（または行わない）ことが勧められる
2A 2B 2C	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である，または，治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる。根拠のレベルは，高い（A），低い（B），とても低い（C） したがって，医師は，治療を選択肢として呈示し，患者と治療を行う（または行わない）か相談することが勧められる

【参考文献】

- 1) Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ; 133(6 Suppl) : 123S-31S (Erratum in: Chest 2008 ; 134 : 473)
- 2) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 ; 336(7650) : 924-6
- 3) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版, 東京, 金原出版, 2010

4 用語の定義と概念

はじめに

この項では、本ガイドラインのケア、治療を考えるうえで、整理しておくべき用語の定義について本文から抜粋してまとめた。特に、国際的に定義が定まっていないものや、学会により異なる定義を採用しているものについて取り上げた。定義や日本語訳が概ね定まっているものは取り上げていないため、本文中のすべての用語の定義を抜粋したわけではない。用語の定義は MeSH (medical subject headings)、関連学会の定義に準じ、本ガイドライン委員会ですべて再検討した。

ここに挙げた用語（日本語訳）や定義は、今後、日本緩和医療学会のみならず関連団体を含めて、用語の統一を行っていく過程で変更される可能性がある。

嘔気

消化管の内容物を口から吐出したいという切迫した不快な感覚。nausea

[注] Nausea の日本語訳として、「嘔気」または「悪心」が用いられている。医学中央雑誌の医学用語シソーラスおよび日本癌治療学会の『制吐薬適正使用ガイドライン』では、「悪心」を採択している。本ガイドラインでは、緩和ケア領域では、「嘔気」が慣習的に頻用されていることから、nausea の日本語訳として「嘔気」を用いた。

嘔吐

消化管の内容物が口から強制的に排出されること。vomiting

悪性腹水

腹膜播種や腫瘍の浸潤など、がん、悪性腫瘍が原因となって腹腔内に液体が貯留した状態。

malignant ascites

便秘

腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態。constipation

[注] 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」の定義を引用した。

看護ケア

健康の保持増進、回復に関するケアを意味する。nursing care

[注] 本ガイドラインでは、非薬物療法のうち看護師が関わる可能性がある介入を看護ケアとした。

補完代替医療

現段階では通常医療の一部であると考えられていないさまざまな医学、健康管理システム、施術、生成物質などの一群。complementary and alternative medicine (CAM)

[注] 本ガイドラインでは、NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine: 米国の国立補完代替医療センター) の定義を翻訳引用した。

食事指導

がん患者に対する、食事、栄養に関する教育、サポート（人工的な栄養補給を含む）に関する介入を食事指導とした。

[注] 本ガイドラインでの定義。

緩和手術

原疾患の治癒を目的とせず、症状を軽減する目的で行われる手術。palliative surgery

内視鏡治療

内視鏡を用いて行う治療。endoscopic surgery

[注] 本ガイドラインでは、胸腔鏡 (thoracoscope)、腹腔鏡 (laparoscope) を用いる治療は内視鏡治療から除外した。

ドレナージ

病的に貯留した液体や分泌物を取り除くこと。
drainage

制吐薬

嘔気・嘔吐を予防、軽減するための薬剤。
antiemetics

消化管閉塞

器質的な異常により、口腔から肛門に至る消化管の正常な流れが妨げられること。イレウス (ileus) のうち、機械性イレウス、単純性イレウス (閉塞性イレウス) と同義。intestinal obstructions

悪性消化管閉塞

悪性腫瘍が原因で発生する消化管閉塞のこと。
malignant bowel obstructions (MBO)

上部消化管

食道、胃、十二指腸が含まれる消化管。
upper gastrointestinal tract

下部消化管

十二指腸より肛門側の小腸と大腸が含まれる消化管。lower gastrointestinal tract

オピオイド

麻薬性鎮痛薬やその関連合成鎮痛薬などのアルカロイドおよびモルヒネ様活性を有する内因性または合成ペプチド類の総称。opioid

[注] 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」の定義を引用した。

(新城拓也)

II章

背景知識

- 1 嘔気・嘔吐の病態生理
- 2 嘔気・嘔吐の原因
- 3 嘔気・嘔吐の評価
- 4 身体所見と検査
- 5 薬剤の解説

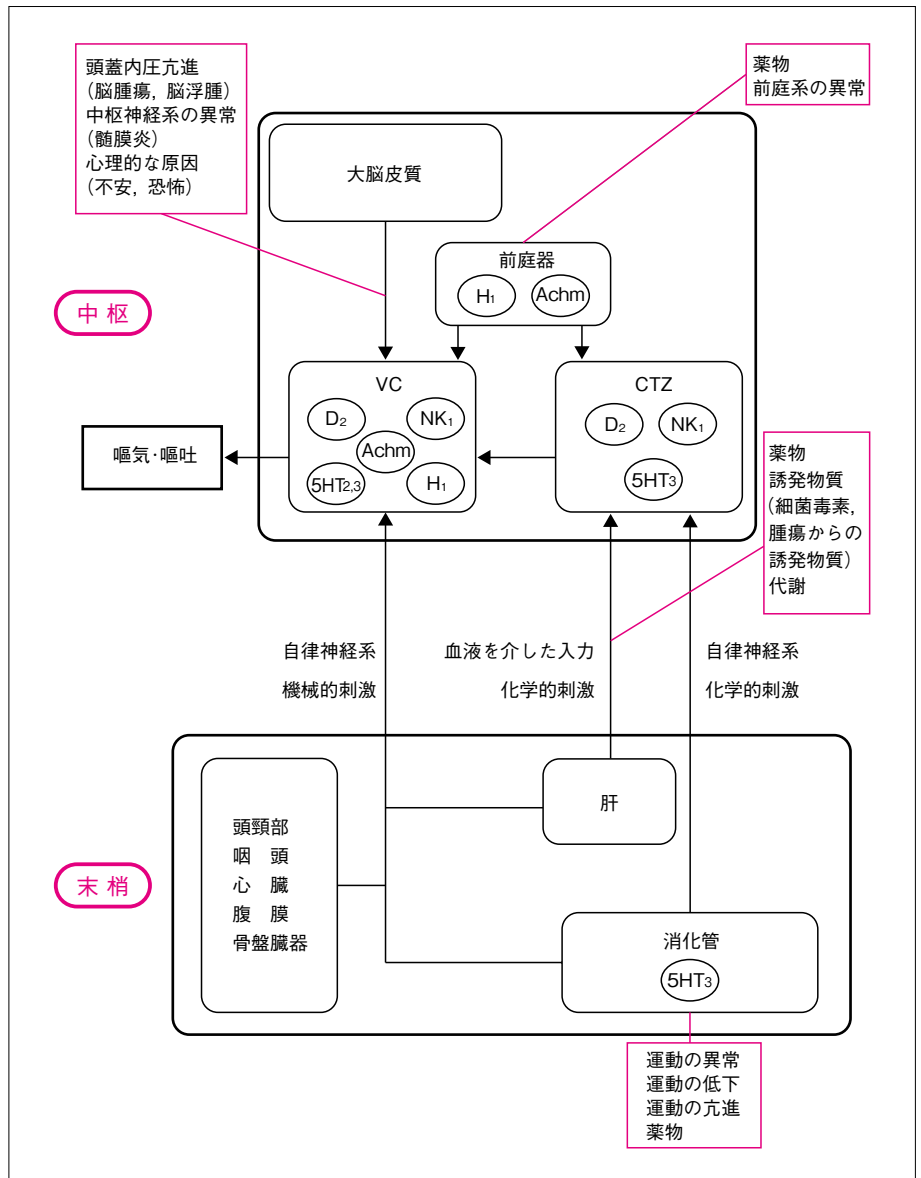
1

嘔気・嘔吐の病態生理

嘔吐は何らかの原因により嘔吐中枢が刺激されると迷走神経，交感神経，体性運動神経を介して起こる。幽門が閉ざされ，食道括約筋がゆるみ，胃に逆流運動が起こり，それとともに横隔膜や腹筋が収縮して胃を圧迫し，胃の内容物が排出される。唾液分泌亢進，冷汗，顔面蒼白，めまい，徐脈，頻脈，血圧低下などの自律神経症状を伴うことがある。嘔気は同様な刺激により起こり，嘔吐運動に至らないものと考えられるが，嘔気を伴わない嘔吐もあり不明な点も多い。

嘔吐中枢は局在性のはっきりしたものではなく，一連の嘔吐運動を引き起こす

図1 嘔気・嘔吐の神経伝達



H_1 : ヒスタミン受容体, $Achm$: ムスカリン受容体, $5HT_{2,3}$: セロトニン受容体, D_2 : ドパミン受容体, NK_1 : ニューロキニン受容体, VC : 嘔吐中枢, CTZ : 化学受容体引金帯

ネットワークであると考えられており、入力された刺激は孤束核、迷走神経背側核、疑核、唾液核などを介し嘔吐運動を起こし、また上位中枢へ伝えられ嘔気として認識される。この部位は血液脳関門に覆われているので、直接催吐性の物質には反応しないが、神経を介した入力を受ける。神経伝達に關与する受容体としてはドパミン D_2 受容体、ムスカリン (AChm) 受容体、ヒスタミン H_1 受容体、セロトニン $5HT_{2,3}$ 受容体、ニューロキニン NK_1 受容体などがある (図 1)。いわゆる嘔吐中枢への入力には4つの経路があると考えられている。

1 大脳皮質からの入力

精神的あるいは感情的な要因によっても嘔吐は起こる。化学療法における予期性嘔吐はよく知られているが、どのような経路で嘔吐中枢に至るのかは明らかにされていない。頭蓋内圧亢進や腫瘍、血管病変などが直接または間接的に嘔吐中枢を刺激する。脳圧が高くななくても脳室の拡大、伸展があると機械的受容体が刺激され、嘔吐中枢への入力となる。

2 化学受容器引金帯からの入力

最後野 (area postrema) は第4脳室底にあり、血管が豊富で血液脳関門がないので、血液や脳脊髄液中の代謝物、ホルモン、薬物、細菌の毒素など、さまざまな催吐性刺激を受けるため化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone; CTZ) と呼ばれる。神経伝達物質ではドパミン、セロトニン、サブスタンス P などが、薬物ではモルヒネ、ジギタリスなどが刺激となることがよく知られている。一方、最後野へは神経性の入力もある。消化管から $5HT_3$ 受容体が關与する迷走神経による刺激や、前庭からの刺激がこの部を介して嘔吐中枢に伝えられる。

3 前庭器からの入力

体の回轉運動や前庭の病変により前庭が刺激されると、AChm 受容体や H_1 受容体の關与するコリン作動性ニューロン、ヒスタミン作動性ニューロンにより、直接または最後野を介して嘔吐中枢が刺激される。

4 末梢からの入力

咽頭、心臓、肝臓、消化管、腹膜、腹部・骨盤臓器の機械的受容体あるいは肝、消化管の化学受容体が刺激されると迷走神経、交感神経、舌咽神経を介し、嘔吐中枢が刺激される。消化管の伸展は嘔吐刺激となりうる。ドパミン刺激により消化管の運動は低下し、内容物が停滞することで、消化管の伸展を引き起し、機械的受容体が刺激され、迷走神経、内臓神経を介して嘔吐刺激が伝えられる。ここにおいて、 D_2 受容体拮抗作用や $5HT_4$ 受容体刺激はアセチルコリンを放出させ、消化管運動が改善することで消化管の伸展は緩和され、嘔吐刺激は改善する。消化管閉塞があると、消化管運動により消化管は過伸展を引き起し、嘔吐刺激が惹起される。また消

化液の分泌増加が加わると、消化管がさらに伸展し、嘔吐刺激は悪化すると考えられる。化学療法などで消化管の粘膜障害が起こると、セロトニンが腸管クロム親和性細胞より放出され、求心性の迷走神経、内臓神経を介して刺激が嘔吐中枢に伝えられる。

(池垣淳一)

【参考文献】

- 1) Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* 2008 ; 50 : 430-4
- 2) Carpenter DO, Briggs DB, Knox AP, Strominger N. Excitation of area postrema neurons by transmitters, peptides, and cyclic nucleotides. *J Neurophysiol* 1988 ; 59 : 358-69
- 3) Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994 ; 15 : 301-20
- 4) Morrow GR, Arseneau JC, Asbury RF, et al. Anticipatory nausea and vomiting with chemotherapy. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 431-2
- 5) Takeda N, Morita M, Horii A, et al. Neural mechanisms of motion sickness. *J Med Invest* 2001 ; 48 : 44-59
- 6) Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990 ; 68 : 230-6
- 7) Abrahamsson H. Severe gastroparesis: new treatment alternatives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21 : 645-55
- 8) Cubeddu LX. Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncology* 1996 ; 53(Suppl 1) : 18S-25S

2 嘔気・嘔吐の原因

1 頻度

嘔気・嘔吐は、がん患者には一般的な症状で、その頻度は40～70%と報告されている。

2 がん患者における嘔気・嘔吐の原因

嘔気・嘔吐の症状緩和は、その原因を同定し、対応した治療薬物の選択をすることが複数の臨床研究で検証されている。がん患者に発症しうる、嘔気・嘔吐の主要な原因の分類を表1に要約した。原因は必ずしも1つではなく、複数が同時に存在することも多い。

また、治療に関連した嘔気・嘔吐のうち、化学療法、放射線治療が原因の時には、既存のガイドラインを参照のこと。

(新城拓也)

表1 がん患者における嘔気・嘔吐の原因

	原因	
化学的	薬物	オピオイド、ジゴキシン、抗けいれん薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗うつ薬（SSRI、三環系抗うつ薬）、化学療法
	嘔気・嘔吐の誘発物質	感染（エンドトキシン）、腫瘍からの誘発物質
	代謝異常（電解質異常）	腎不全、肝不全、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、ケトアシドーシス
消化器系	消化管運動の異常	腹水、肝腫大、腫瘍による圧迫、腹部膨満、がん性腹膜炎、肝皮膜の伸展、尿閉、後腹膜腫瘍、放射線治療、早期満腹感
	消化管運動の低下	便秘、消化管閉塞
	消化管運動の亢進	下痢、消化管閉塞
	薬物による消化管への影響	消化管を刺激する薬物（アスピリン、NSAIDs）抗菌薬、アルコール、鉄剤、去痰薬
中枢神経（前庭系を含む）、心理的	頭蓋内圧亢進	脳腫瘍、脳浮腫
	中枢神経系の異常	細菌性髄膜炎、がん性髄膜炎、放射線治療、脳幹の疾患
	心理的な原因	不安、恐怖
	薬物による前庭系への影響	オピオイド、アスピリン
	前庭系の異常	頭位変換による誘発（メニエール症候群、前庭炎）、頭蓋底への骨転移、聴神経腫瘍
その他	原因不明	

【参考文献】

- 1) 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
- 2) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat Care* 1993 ; 9 : 19-21
- 3) Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 247-53
- 4) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 348-53
- 5) Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time... nothing was working". *JAMA* 2007 ; 298 : 1196-207
- 6) 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
- 7) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (version 3. 2008)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- 8) 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
- 9) 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>
- 10) 日本癌治療学会 編. 制吐薬適正使用ガイドライン, 東京, 金原出版, 2010

3 嘔気・嘔吐の評価

現時点では、積極的抗がん治療の副作用評価として臨床腫瘍学/支持療法の領域で開発された嘔気・嘔吐の標準的な評価尺度はあるが、終末期がん患者での標準的な評価尺度はない。よって、終末期において嘔気・嘔吐を評価するためには、現在までに報告されている臨床研究で用いられている尺度を用途に応じて使い分けるのが現実的である。

1 嘔気と嘔吐

嘔気と嘔吐は別の症状として、各々を評価する。嘔気は主観的な感覚であり、他覚的な評価よりも主観的な評価を優先する。一方、嘔吐はある程度他覚的な定量が可能な症状であるため、嘔吐により患者が感じる苦痛の程度と嘔吐の回数や嘔吐の量の他覚的な評価が可能である。

2 嘔気・嘔吐の尺度

現在までの臨床研究で嘔気・嘔吐を単独で評価する尺度には、量的な評価尺度として、Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS), カテゴリースケールがある。また、嘔気・嘔吐以外の症状も同時に測定する包括的評価尺度として、本邦で使用可能なものは、M. D. Anderson Symptom Inventory 日本語版 (MDASI-J), 嘔気・嘔吐を含む quality of life (QOL) 評価の質問票として European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 日本語版, Functional Assessment of Cancer Therapy-general scale (FACT-G) 日本語版がある。嘔気・嘔吐にも使用可能な代理評価尺度として Support Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J) がある。

1 単項目の評価尺度

1) Visual Analogue Scale (VAS) (図 1)

痛みなど、他の主観的な症状に対する尺度として使用されている。「左端：全く吐き気（嘔吐）がない」から「右端：予測されるなかで最も吐き気（嘔吐）が強い」を両端とする 100 mm の水平な直線上に患者自身の嘔気のレベルに印を付けてもらい、0 mm からの長さを測定する。化学療法による嘔気に対していくつかの臨床研究で用いられており、妥当性が検証され、カテゴリースケールと良好な一致がみられる。また、言語による影響が少ないと考えられるため、世界各国で共通した尺度として用いる場合にはよい。比較的簡便ではあるが、終末期がん患者においては、筆記することが不可能、認知機能障害のために使用できない患者もいるため、実施前に患者の状態の評価と、スケールの記録方法の十分な説明が必要である。

2) Numerical Rating Scale (NRS) (図 1)

「0：吐き気（嘔吐）がない」から「10：最悪な吐き気（嘔吐）」の 11 段階で、患者自身の嘔気（嘔吐）のレベルの数字に印をつけてもらう。嘔気・嘔吐についての信頼性・妥当性は検証されていないが、がん患者での介入研究にはよく用いられて

いる。痛みの NRS は VAS に比較して、患者が使用しやすいことがわかっており、嘔気（嘔吐）を日常的あるいは臨床研究を目的として評価するには有用である。

3) カテゴリースケール（表 1）

3段階から5段階の嘔気・嘔吐の程度を表す言葉を数字の順に並べ、最もふさわしい嘔気・嘔吐の程度を表している番号を選ぶ順序尺度である。嘔気の強度を評価するものと、嘔気・嘔吐の頻度を評価するものがある。この尺度は、患者にとっては質問項目が少なく簡単であり、特に高齢者では VAS に比較して使用しやすいため、日常的な使用には有用である。しかし、薬効などを経時的に観察するためには VAS に比較して変化に対する感度が劣るため、臨床研究にはあまり向かない。化学療法に伴う嘔気についての妥当性は検証されており、VAS との良好な一致がみられる。しかし、海外で実施された臨床研究で用いられたカテゴリースケールの日本語訳でのスケールの信頼性・妥当性の検証は、現時点では行われていない。

図 1 VAS と NRS

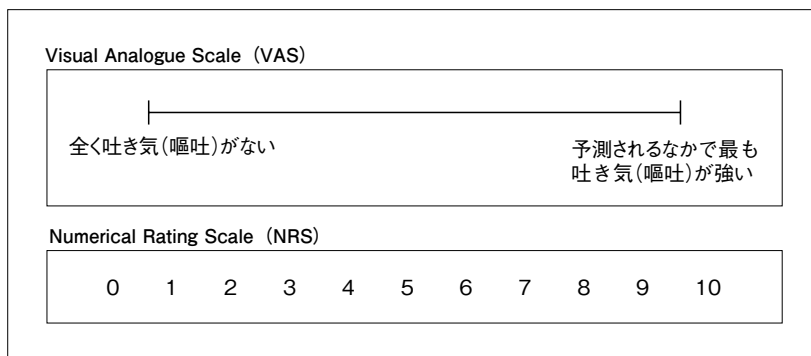


表 1 カテゴリースケールの例

頻度	原文	日本語訳	強度	原文	日本語訳
1	not at all	全くない	1	not at all	全くない
2	occasionally	たまに	2	slight	少し
3	some of the time	ときどき	3	moderate	中等度
4	most of the time	ほとんど	4	severe	重度
5	all of the time	いつも	5	overwhelming	非常に重度

[Stephenson J, et al. Support Care Cancer 2006 ; 14 : 348-53 より引用]

2 嘔気・嘔吐を含む包括的評価尺度

包括的評価尺度は嘔気・嘔吐以外の症状も同時に測定するため、複数の症状のスクリーニングとしては有用である。しかし、臨床的な嘔気・嘔吐の評価のためには、より詳細な強度や頻度についての評価も必要になる。また、包括的評価尺度を用いる場合は、各々の尺度には時間枠（MDASI では 24 時間以内、EORTC QLQ-C30 では過去 1 週間）があるため、どの時点での症状なのかに留意する必要がある。

1) M.D. Anderson Symptom Inventory 日本語版 (MDASI-J)

MDASI はがんに関連した症状の重症度と日常生活への支障の程度を包括的に評価する尺度として開発されたもので、日本語版の妥当性・信頼性が確認されている。他にも海外ではいくつかの包括的評価尺度があるが、日本語版の妥当性・信頼性が検証されていない。MDASI-J は、24 時間以内の症状について 0~10 の 11 段階の Numerical Rating Scale (NRS) を用いて、最も症状が強かった時の程度で評価する。症状に関する 13 項目と日常生活への支障に関する 6 項目からなり、「吐き気」(項目 3) と「嘔吐」(項目 12) が別々の項目としてある。全項目に 5 分以内で完了するとされているが、全身状態の悪い患者では完了するのが難しいことが多い。

2) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 日本語版

最も世界で頻用されているがん領域の QOL 質問票の一つであり、日本語版が開発されている。30 項目で構成され、過去 1 週間の症状を「全くない」から「とても多い」の 4 点リッカート尺度*で評価する。嘔気 (項目 14) 「吐き気がありましたか」と嘔吐 (項目 15) 「吐きましたか」の項目が含まれるが、嘔気・嘔吐の再検査法での信頼性 (test-retest reliability) は低いことがわかっている。緩和ケアを受けている患者用に 15 項目に質問項目を減じた EORTC QLQ-C15-PAL も開発されており、嘔気 (項目 9) のみが含まれている。

*:リッカート (Likert) 尺度
順序カテゴリカル尺度で、1 段階ごとにスコアが上がる。例えば、EORTC QLQ-C30 の項目は、「全くない」「少しある」「多い」「非常に多い」という 4 段階の分類カテゴリをもつが、これらを順にスコア化する形式をリッカート尺度と呼ぶ。各段階の差が等しいという根拠 (等間隔性) はないが、対象の平均を測定するような場合には、意味ある有益な要約を提供するといわれている。

3) Functional Assessment of Cancer Therapy-general scale (FACT-G) 日本語版

EORTC QLQ とともに、欧米を中心とした臨床試験で頻用されており、日本語版がある。28 項目で構成され、過去 7 日間の症状を「全くない」から「とても多い」の 5 点リッカート尺度で評価する。嘔気の項目があるが、嘔吐の項目はない。

3 嘔気・嘔吐にも使用可能な代理評価尺度

1) Support Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J)

STAS は英国で開発されたホスピス・緩和ケアにおける評価尺度である。医師、看護師などによる「代理評価」であり、患者に負担を与えないという利点がある。緩和ケアの領域では、患者の状態によっては主観的な評価が難しいこともあるため、その場合は代理評価が適切なこともある。各項目は 0~4 の 5 段階からなり、各段階につけられた説明文を見て、最も近いものを選ぶ。0 が症状が最も軽いことを、4 が症状が最も重いことを意味する説明文となっている。すなわち、STAS はカテゴリースケールの一つである。日本語版は信頼性・妥当性の検証が行われている。2 項目目 (item 2: 症状が患者に及ぼす影響) を用いて、嘔気・嘔吐を評価することが可能である。また、「嘔気」「嘔吐」を含む 20 の症状を評価する SATS-J 症状版が本邦独自に開発されており、各症状の評価者間 (医師と看護師) 信頼度は嘔気、嘔吐ともに良好な信頼度が得られている。

表 2 に嘔気・嘔吐のさまざまな評価尺度を目的により分類した。また、表 3 に過去の主な臨床試験の評価尺度をまとめた。図 2 は嘔気・嘔吐の評価項目と、治療の反応を包括的に評価できるシートである。初診時や治療経過とともに使用することで、嘔気・嘔吐の評価をもれなく行うことができる。

(松尾直樹)

表2 目的による評価尺度の推奨

	日常的な評価	臨床研究のための評価
単項目の評価尺度	カテゴリースケール, NRS, STAS	VAS, NRS
包括的評価尺度	EORTC QLQ-C30	MDASI, EORTC QLQ-C30, FACT-G

表3 嘔気・嘔吐に関する主な臨床試験と評価尺度

著者名 (年)	臨床試験	評価尺度
Bruera E (1994)	徐放性と速放性メトクロプラミドの効果, 安全性の無作為化比較試験	嘔気: カテゴリースケール (0=症状なし~3=重度の症状), VAS 嘔吐回数: カテゴリースケール (0=なし, 1=1~2回, 2=3~5回, 3=6~10回, 4=11回以上)
Corli O (1995)	レボスルピリドとメトクロプラミドの二重盲検無作為化比較試験	嘔気: 有/無, 持続時間, 強さ (0=なし~4=最も強い嘔気) 嘔吐: 有/無, 頻度
Bruera E (1996)	制吐薬治療プログラムの後ろ向き評価	嘔気: VAS
Mystakidou K (1998)	トロピセトロン, メトクロプラミド, クロルプロマジンの無作為化比較試験	嘔気: total (24時間で嘔気なし), major (4時間より少ない), minor (4時間より多く8時間より少ない), no control (8時間以上続く嘔気) 嘔吐: total (24時間で嘔吐やむかつぎがない), major (1回の症状出現), minor (2回), no control (3回以上)
Mystakidou K (1998)	トロピセトロンとクロルプロマジン併用の無作為化比較試験	嘔気: 持続時間 (total control=嘔気なし, major control=4時間未満/日, minor control=4~8時間/日, no control=8時間/日以上) 嘔吐: 回数 (total control=嘔吐なし, major control=1回/日, minor control=2回/日, no control=3回/日以上)
Hardy J (1998)	悪性消化管閉塞に対するデキサメタゾン: プラセボ無作為化比較試験	嘔吐の消失, 軽食が可能, 排ガスあるいは蠕動の存在により消化管閉塞の改善を評価。評価尺度なし
Bruera E (2000)	徐放性メトクロプラミドとプラセボの二重盲検無作為化比較試験	嘔気: VAS
Laval G (2000)	悪性消化管閉塞に対するステロイド: 無作為化比較試験	症状の改善を認めたものを有効と定義。嘔気の評価尺度なし
Mercadante S (2000)	オクトレオチドとブチルスコポラミン臭化物の無作為化比較試験	嘔気: 4段階のカテゴリースケール (0=なし~3=重度) 嘔吐: 回数 (エピソード ^注)
Ripamonti C (2000)	オクトレオチドとブチルスコポラミン臭化物の前向き無作為化比較試験	嘔気: 4段階のカテゴリースケール (0=全くない~3=ひどい)
Mystakidou K (2002)	オクトレオチドとブチルスコポラミン臭化物との二重盲検無作為化比較試験	嘔気: 時間。評価尺度なし 嘔吐: 回数
Bruera E (2004)	メトクロプラミドとデキサメタゾン併用の無作為化比較試験	嘔気: NRS (0~10), カテゴリースケール (1=最も良い~4=最も悪い)
Kennett A (2004)	メトリメプラジンのオープン試験	嘔気: 5段階のカテゴリースケール (0=なし~4=重度)
Eisenchias J (2005)	低用量レボメプロマジン: オープンラベル試験	嘔気: NRS (0~10)

注: 「1 エピソード」とは, 1回嘔吐したことをさすのではなく, 嘔吐発作の一連の経過をさす。すなわち, 短時間に連続して2~3回の嘔吐があったとしても, それは「1 エピソード」としてカウントされる。

図2 嘔気・嘔吐の評価シート の例

嘔気・嘔吐の評価シート																																																								
氏名 _____ ID _____																																																								
記入日 年 月 日 記入者 ()																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">嘔気 (吐き気)</td> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">←</td> <td colspan="5"></td> <td style="text-align: center;">→</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: center;">全く なかった</td> <td colspan="5"></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">これ以上 考えられないほど ひどかった</td> </tr> <tr> <td colspan="11">嘔吐 () 回/日</td> </tr> </table>											嘔気 (吐き気)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			←						→						全く なかった						これ以上 考えられないほど ひどかった			嘔吐 () 回/日										
嘔気 (吐き気)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																													
		←						→																																																
		全く なかった						これ以上 考えられないほど ひどかった																																																
嘔吐 () 回/日																																																								
症 状																																																								
0: なし	1: 時折, 断続的。 患者は今以上の 治療を必要としない	2: 中等度。 時に悪い日もあり, 日常生活動作に 支障を来すことがある	3: 重度, しばしば。 しばしばひどい症状があり, 日常生活動作や集中力に 著しく支障を来す	4: 重度, 持続的。 ひどい症状が持続的 にある																																																				
*: 評価不能																																																								
どちらか使用しやすいほうを用いる																																																								
○嘔 吐																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">回数 () 回/日</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td style="width: 15%;">1. 食物残渣</td> <td style="width: 15%;">4. 便汁・便臭</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. 血液混じり</td> <td>5. その他</td> <td colspan="8"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>3. 黄緑色</td> <td>()</td> <td colspan="8"></td> </tr> </table>											回数 () 回/日											性状	1. 食物残渣	4. 便汁・便臭										2. 血液混じり	5. その他										3. 黄緑色	()										
回数 () 回/日																																																								
性状	1. 食物残渣	4. 便汁・便臭																																																						
	2. 血液混じり	5. その他																																																						
	3. 黄緑色	()																																																						
○使用薬剤 (嘔気・嘔吐の原因となり得るもの)																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. NSAIDs</td> <td style="width: 50%;">2. オピオイド</td> </tr> <tr> <td>3. 抗うつ薬</td> <td>4. ジギタリス</td> </tr> </table>											1. NSAIDs	2. オピオイド	3. 抗うつ薬	4. ジギタリス																																										
1. NSAIDs	2. オピオイド																																																							
3. 抗うつ薬	4. ジギタリス																																																							
○治療の反応																																																								
●定期薬剤																																																								
1. なし あり — 2. ()																																																								
○副作用																																																								
・眠気 1. なし 2. あり (不快ではない) 3. あり (不快)																																																								
・パーキンソニズム / 錐体外路症状 (EPS) 1. なし 2. あり																																																								
・口内乾燥 1. なし 2. あり																																																								
●頓服薬使用																																																								
1. なし あり — 2. ()																																																								
() 回/日																																																								
○効果																																																								
1. 完全によくなった ◎																																																								
2. だいたいよくなった ○																																																								
3. 少しよくなった △																																																								
4. わからない —																																																								
5. 悪くなった ×																																																								
○副作用																																																								
・眠気 1. なし 2. あり (不快ではない) 3. あり (不快)																																																								
○腹部膨満																																																								
1. なし あり																																																								
└ 2. 腹水 3. 空気・ガス																																																								
○腸蠕動																																																								
1. 良好 2. 低下 3. 亢進																																																								
○排 便																																																								
1. なし あり																																																								
└ 2. 硬い 3. 普通 4. やわらかい																																																								
○増悪因子																																																								
1. 体動																																																								
2. 食事																																																								
3. におい																																																								
4. 薬物																																																								
5. 口腔内汚染																																																								
6. その他 ()																																																								
○軽快因子																																																								
1. 安静																																																								
2. 体位																																																								
3. 薬物																																																								
4. 口腔ケア																																																								
5. その他 ()																																																								

【参考文献】

- 1) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al. Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 25 : 106-17
- 2) Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 810-5
- 3) Fumimoto H, Kobayashi K, Chang CH, et al. Cross-cultural validation of an international questionnaire, the General Measure of the Functional Assessment of Cancer Therapy scale (FACT-G), for Japanese. *Qual Life Res* 2001 ; 10 : 701-9
- 4) Miyashita M, Matoba K, Sasahara T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule (STAS-J). *Palliat Support Care* 2004 ; 2 : 379-85
- 5) Del Favero A, Roila F, Basurto C, et al. Assessment of nausea. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 38 : 115-20
- 6) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974 ; 2(7889) : 1127-31
- 7) Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983 ; 17 : 45-56
- 8) Eisenclas J, Garrigue N, Junin M, et al. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat Med* 2005 ; 19 : 71-5
- 9) Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986 ; 27 : 117-26
- 10) Lewis FM, Firsich SC, Parcell S. Clinical tool development for adult chemotherapy patients: process and content. *Cancer Nurs* 1979 ; 2 : 99-108
- 11) Franklin HR, Simonetti GPC, Dubbelman AC, et al. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 113-7
- 12) Börjeson S, Hursti TJ, Peterson C, et al. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. *Cancer Nurs* 1997 ; 20 : 260-6
- 13) Del Favero A, Roila F, Basurto C. Assessment of nausea. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; 38 : 115-20
- 14) Melzack R. Measurement of nausea. *J Pain Symptom Manage* 1989 ; 4 : 157-60
- 15) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 348-53
- 16) Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000 ; 89 : 1634-46
- 17) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 570-9
- 18) Higginson IJ, McCarthy M. Validity of the support team assessment schedule: do staffs' ratings reflect those made by patients or their families? *Palliat Med* 1993 ; 7 : 219-28
- 19) Saxby C, Ackroyd R, Callin S, et al. How should we measure emesis in palliative care? *Palliat Med* 2007 ; 21 : 369-83
- 20) Edmonds PM, Stuttaford JM, Penny J, et al. Do hospital palliative care teams improve symptom control? Use of a modified STAS as an evaluation tool. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 345-51
- 21) Miyashita M, Yasuda M, Baba R, et al. Inter-rater reliability of proxy simple symptom assessment scale between physician and nurse: a hospital-based palliative care team setting. *Eur J Cancer Care* 2010 ; 19 : 124-30

4 身体所見と検査

嘔気・嘔吐をはじめとする腹部症状をもつがん患者に対して、どのような病歴聴取、身体所見、検査が原因の診断に必要で、有効であるかを述べる。

1 問診

1 現病歴

嘔気・嘔吐が、いつから、どのような時に発現するのか（表1）、軽快因子、増悪

表1 がん患者における嘔気・嘔吐の病歴、身体所見とその病因

病歴、身体所見	嘔気・嘔吐の予測しうる病因
パターン	
大量、高頻度、嘔吐後に嘔気が軽減	消化管閉塞
少量	上部消化管疾患
関連症状	
体動、頭位変換で増悪	前庭系
朝に増悪、認知機能の変化	中枢神経、頭蓋内占拠病変
頻尿、口内乾燥	高血糖、高カルシウム血症
精神状態の変化	尿毒症、低ナトリウム血症、頭蓋内圧亢進、転移性脳腫瘍
項部硬直	髄膜炎（感染、がん性）
失神、早期満腹感	自律神経異常
腹部蠕動音の低下、腹部膨満、硬便、しぶり腹	便秘
便秘、疝痛	消化管閉塞
腹部膨満、早期満腹感	上部消化管疾患、肝腫瘍による上部消化管の圧迫、がんによる十二指腸狭窄
胸焼け、臥床で症状が増悪、口腔内で酸っぱいような味、慢性咳嗽	逆流性食道炎
右季肋部痛	胆嚢、肝疾患
心窩部痛、背部痛	膵炎
発熱、下痢	胃腸炎
心配、不安	感情的な原因
参考となる身体所見	
起立性の血圧、脈拍の変動。Valsalva手技で心拍数が変化しない	自律神経異常
乳頭浮腫、神経徴候	中枢神経、頭蓋内圧亢進
口腔カンジタ、ヘルペス	口腔咽頭、食道の炎症
腹部膨満、腸音異常	消化管閉塞、便秘、腹水、がん性腹膜炎
腹部聴診で、水のはねるような音	幽門狭窄、閉塞
腹部腫瘍、腹水	消化管運動低下、消化管閉塞
著明な脾腫大	脾臓による消化管圧迫
直腸診で、便塊を触れる	便秘

因子、症状の程度（評価尺度を用いるとよい）、食事との関係などを問診する。原発部位と転移部位を、過去の治療歴、検査所見、画像所見から確認することで、腹部症状の原因を類推することができる。また、過去にがんに対する手術歴がある場合には、その手術所見と、転移部位を確認する。所見は術者とともに検討するとよい。

投与中の薬剤を、市販薬を含めて確認する。腹部症状を増悪させる可能性がある薬剤を検討する。今までの化学療法、放射線治療の実施を確認し、腹部症状と治療との関連を検討する。

合併する症状として、食欲不振、痛み（腹痛）、めまい、不安、不眠を確認する。また腹部症状として、嘔気・嘔吐、便秘、腹部膨満をそれぞれ再確認する。

2 既往歴

消化性潰瘍、逆流性食道炎の既往を確認することで、がんに関連しない腹部症状の可能性を検討する。糖尿病、アルコール依存症、慢性腎不全、自己免疫疾患、アミロイドーシス、パーキンソン病は、自律神経異常を合併することで消化管運動低下を来す。消化管運動低下は嘔気・嘔吐の原因となることがある。

これまでの排便パターンと便秘に対する治療の有無を確認することで、便秘を治療の対象とするかどうかの参考となる。

既往の外科治療、特に腹部手術歴の既往を確認することで、良性の消化管閉塞の危険性、すなわち腸管癒着による腹部症状の可能性を検討する。

2 身体所見

1 視診

腹部膨満の有無を確認する。

2 触診

腹部全体の圧痛を確認する。圧痛がある場合には、腹膜炎の可能性を検討する。

肝腫大の有無を確認し、嘔気・嘔吐の原因として上部消化管の肝による圧迫を検討する。腹部膨満がある場合、波動の有無から腹水の存在を推測する。腹部膨満の原因として、腹水、便秘、がん性腹膜炎を鑑別する目的に、画像検査を行う。

腹部の触診で、下腹部に便を触れるかを確認する。大腸内に停滞する便を触知することがある。必要に応じて直腸診を行い、腫瘤の有無、残留便の有無を確認する。

3 聴診

腹部の蠕動音を聴取し、減弱、亢進、消失を確認する。聴診は同一部位で数分以上連続して聴取する。

3 検査所見

1 血液検査

嘔気・嘔吐の原因として推測される異常と関連した検査を以下に述べる。

- ・電解質（特にナトリウム，カルシウム）
- ・血糖値
- ・腎機能（尿素窒素，クレアチニン）
- ・肝機能（特に肝酵素，胆道系酵素，アンモニア）
- ・炎症反応
- ・ジゴキシン，テオフィリン，抗けいれん薬を投与中の場合には，その血中濃度を
確認する。
- ・便検査：便潜血，便培養（他消化器疾患の鑑別を目的）

2 画像検査

画像検査については，診断的所見より，腹部症状の原因を検討するうえで重要と思われる所見について述べる。

1) 腹部単純X線

便秘を伴う患者の大腸内の糞便の量と分布を確認できる。

消化管閉塞（イレウス），腸管のガスの貯留，鏡面像（air-fluid level，ニボー）の形成を確認できる。腸管内にガスがない場合には，単純X線のみでは，消化管閉塞は診断できない。このような症例には，超音波検査を診断的に用い，さらにCT（computed tomography）検査を行うことで，閉塞部位を含めた質の高い所見を得ることが可能である。

2) 腹部超音波

肝腫大を確認する。

消化管閉塞では，腸管内の液貯留により超音波で小腸の拡張が確認できる（pseudo-kidney sign, keyboard sign）。腸管内にガスが貯留した場合には，超音波では画像が得られない。

腹部膨満を伴う患者は，腹水の有無を確認する。腹水穿刺を行う時には，超音波検査を事前に行うことが望ましい。腹水以外の腹部膨満を除外するとともに，穿刺部位の検討，腹膜に癒着した腸管の確認，巨大な腫瘤の内容物との鑑別も可能となる。

腹部膨満を伴う患者に腹水を超音波で認めない時は，便秘，がん性腹膜炎を検討する。これらの鑑別にはCTが有用である。

3) CT検査

頭部：頭蓋内病変の有無を確認する。頭蓋内占拠病変，脳浮腫，頭蓋内圧亢進の有無を確認する。頭蓋内病変の精密検査やがん性髄膜炎の診断には，造影剤を用いたMRI（magnetic resonance imaging）検査がより有用である。

腹部：消化管閉塞の診断には有用で，閉塞部位も診断できることが多い。主な所見としては腸管拡張，腸管内容物貯留，腸壁浮腫，がん性腹膜炎を確認する。腹部膨満の原因について，診断が可能となる。治療を決定していくうえで重要な鑑別となる。

4) 消化管造影

小腸造影で消化管閉塞の閉塞部位を診断できる。イレウス管を留置し施行する小腸造影は、ヘルニア、癒着など、治療しうる良性の消化管閉塞の場合にはより有用な検査となる。

悪性腫瘍に伴う消化管閉塞の場合、その原因の多くはがん性腹膜炎で、閉塞部位が複数であることが多い。したがって、小腸造影検査の苦痛とイレウス管による治癒が困難であることを考慮すると、閉塞部位の同定はCTなど他の画像検査で行うことが望ましい。

5) 消化管内視鏡検査

上部消化管内視鏡では、食道、胃、十二指腸の観察が可能で、胃、十二指腸潰瘍をはじめとした他疾患の鑑別も可能である。がんによる上部消化管の閉塞も診断可能で、消化管ステント留置など内視鏡処置を前提とした詳細な診断も可能である。

下部消化管内視鏡では、大腸と回腸の一部が観察可能である。また、大腸がんの診断が可能である。外科手術や、消化管ステント留置など内視鏡処置を前提とした詳細な診断も可能である。

内視鏡検査は、その前処置も含めると苦痛を伴う処置である。全身状態の悪化した患者では、内視鏡検査の適応は慎重に判断し行うことが望ましい。特に、がん性腹膜炎が合併している患者では、下部消化管内視鏡検査は挿入がしばしば困難で、検査に伴う苦痛が強い可能性がある。

最後に、消化管内視鏡検査やCTをはじめとする画像検査で消化管の異常が指摘できなくても、がん患者には嘔気・嘔吐は起こりうることに留意されたい。

(新城拓也)

【参考文献】

- 1) Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time... nothing was working". JAMA 2007 ; 298 : 1196-207

5 薬剤の解説

嘔気・嘔吐に関わる神経伝達物質，神経伝達物質受容体は複数ある。一方，薬剤も単一の神経伝達物質受容体に作用するものから，複数の神経伝達物質受容体に作用するものまでさまざまである。がん患者にみられる嘔気・嘔吐の病態も多様であるが，この項では，化学療法，放射線治療に伴う嘔気・嘔吐に使う薬剤については省いた。ただし，一部のセロトニン5HT₃受容体拮抗薬は，化学療法，放射線治療以外の嘔気・嘔吐に対する研究があり，本ガイドラインでも推奨薬としたので掲載している。本ガイドラインでの推奨薬を表1に示す（P32）。

1 ドパミン D₂受容体拮抗薬

ドパミン D₂受容体拮抗作用をもつ抗精神病薬は，がん患者に対して制吐を目的にしばしば使用される。プロクロロールペラジンは D₂受容体の他にヒスタミン H₁受容体に拮抗する作用をもつ。レボメプロマジンはさらに多くの受容体に作用し，セロトニン 5HT₂，H₁受容体にも拮抗する。リスペリドンは D₂の他に 5HT₂，H₁受容体に拮抗し，その結果制吐作用を発揮する。一方，消化管の D₂受容体に対してはメトクロプラミド，ドンペリドンが拮抗作用をもち，アセチルコリンが放出され，その結果消化管の運動は改善される。

D₂受容体拮抗薬は，副作用として錐体外路症状*が発現することがある。殊にアカシジアに注意が必要である。

2 ヒスタミン H₁受容体拮抗薬

ヒスタミン H₁受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）は，嘔吐中枢と前庭器に作用する。本邦ではジフェンヒドラミン，クロルフェニラミンマレイン酸塩などがある。トラベルミン®はジフェンヒドラミンとキササンチン誘導体ジプロフィリンとの合剤である。副作用としては眠気がある。抗コリン作用をあわせもつ薬剤が多いので，緑内障や，前立腺肥大などの疾患のある患者には処方避ける。ヒスタミン H₂受容体拮抗薬は胃液の分泌を抑え胃の拡張による嘔吐刺激を改善するが，直接的な制吐作用はない。また気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎に適応の抗アレルギー薬（第2世代のヒスタミン H₁受容体拮抗薬）の制吐作用については現時点で報告はなく，血液脳関門を通過しにくいので制吐作用は期待できない。

3 抗コリン薬

ブチルスコポラミン臭化物はムスカリン（AChm）受容体に拮抗するが，血液脳関門を通過せず，中枢作用をもたない。一方，スコポラミン臭化水素酸塩は血液脳関門を通過し鎮静，制吐作用をもつと同時にせん妄も生じやすいので注意が必要である。狭隅角性緑内障患者には禁忌，高齢者，前立腺肥大，けいれんの既往や腎機能低下のある患者では注意が必要である。

*：錐体外路症状

抗精神病薬による副作用のうち錐体外路の機能障害の早期症状としてパーキンソンズム，ジストニア，アカシジア，ジスキネジアなどの錐体外路症状がある。このうちアカシジアの症状は静座不能ともいわれ，じっとしてられない症状を呈する。

***1：クロム親和性細胞**

腸クロム親和性細胞は消化管の粘膜にあり、粘膜障害時にセロトニンを放出する。抗悪性腫瘍薬は、セロトニンの放出を引き起こし嘔気を誘発する。

***2：早期嘔吐 (acute/early emesis)**

化学療法剤投与後 1～2 時間から 24 時間以内に起きる嘔吐。

(参考) 遅発性嘔吐 (delayed/late emesis)

化学療法投与後 24 時間以上経過してからの嘔吐にはセロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬の作用は不明である。

4 セロトニン5HT₃受容体拮抗薬

腸粘膜のクロム親和性細胞^{*1} から放出されるセロトニンに反応する、迷走神経末端にあるセロトニン 5HT₃ 受容体、嘔吐中枢と化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone : CTZ) における 5HT₃ 受容体に拮抗する。化学療法における制吐作用は早期嘔吐^{*2} に関するエビデンスが報告されている。本邦で使用できるものはトロピセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロンの 7 種類である。化学療法、放射線治療以外の原因の進行がん患者にも 5HT₃ 受容体拮抗薬が有効であるとの報告がある。メトクロプラミドも高用量では 5HT₃ 受容体拮抗作用をもつとされる。

5 セロトニン5HT₄受容体刺激薬

セロトニン 5HT₄ 受容体刺激により消化管運動は促進される。したがって消化管の停滞を伴う場合には、この作用が有効であると考えられる。かつてシサプリドが有用とされたが、QT 延長を来すため発売中止となった。メトクロプラミドは、D₂ 受容体拮抗作用に加えて 5HT₄ 受容体刺激作用をあわせもつ。現在、モサプリドが使用できる。

6 コルチコステロイド

嘔吐に対する作用機序は不明であるが、延髄における GABA の枯渇、血液脳関門の透過性の減少、脳幹におけるエンケファリンの放出抑制、中枢性プロスタグランジンの産生抑制、セロトニンの産生放出抑制が推察されている。

7 オクトレオチド

オクトレオチドはソマトスタチンの誘導体で消化管の内分泌、外分泌を抑える。消化管の蠕動を抑え、腸液の吸収を促進し、結果として嘔気・嘔吐を減ずる。消化管閉塞時の嘔気・嘔吐に有効である。

8 ニューロキニン NK₁受容体拮抗薬

サブスタンス P をリガンドとする NK₁ 受容体は CTZ や嘔吐中枢に存在し、嘔吐に関連する。アプレピタントは NK₁ 受容体拮抗薬である。化学療法時の嘔気以外にも術後の嘔気・嘔吐に有効であるとの報告がある。

9 その他

オランザピンは、5HT₂、5HT₃、H₁、D₂、Achm など多くの受容体に拮抗作用をもつため MARTA (multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics) とも呼ばれ、

制吐作用を発揮すると考えられている。錐体外路症状はハロペリドールと比較して少ないが、眠気、高血糖、肥満に注意が必要である。複数のケースシリーズで制吐作用の報告がある。クエチアピンもオランザピンと同様 MARTA で、同様に高血糖、肥満の副作用がある。臨床的な制吐作用はほとんど報告されていない。MARTA は本邦では糖尿病の患者には禁忌である。ペロスピロンにも、5HT₂、D₂ 受容体に拮抗作用があるが、臨床的な制吐作用は報告されていない。

(池垣淳一)

表1 本ガイドラインでの推奨薬と関連薬

分類	一般名	推奨される使用量	剤形	作用する受容体
ドパミンD ₂ 拮抗薬	ハロペリドール	0.75 mg/日を1日1回就寝前で経口投与を開始し、1.5 mg/日1日1回就寝前まで増量。嘔気時には0.75 mgを追加で内服。内服が困難な時は、注射剤2.5 mg/日を持続静注/皮下注で開始し、5 mg/日まで増量。嘔気時には注射剤1.5~2.5 mgを追加で点滴静注/皮下投与	経口 注射	D ₂
	メトクロプラミド	20 mg/日を1日4回毎食前、就寝前で経口投与を開始し、40 mg/日まで増量。嘔気時には内服1回分を追加で内服。内服が困難な時は、注射剤20 mg/日を持続静注/皮下注で開始し、60 mg/日まで増量。嘔気時には注射剤10 mgを静注/皮下投与	経口 注射	D ₂ , 5HT ₃ (高用量), 5HT ₄
	ドンペリドン	30 mg/日を1日3回毎食前で経口投与を開始。嘔気時には内服1回分を追加で内服。薬剤120 mg/日を1日2回投与し、嘔気時は30 mgを追加投与	経口 坐剤	D ₂
複数レセプターの拮抗薬	プロクロルペラジン	15 mg/日を1日3回経口投与で開始。嘔気時には内服1回分を追加で内服。内服が困難な時は、注射剤5 mg/日を持続静注で開始し、10 mg/日まで増量。嘔気時は5 mgを点滴静注	経口 注射	D ₂ , H ₁ , Achm
	リスペリドン	1 mg/日を1日1回就寝前で経口投与を開始。嘔気時には0.5 mgを追加で内服	経口	D ₂ , H ₁ , 5HT ₂
	レボメプロマジン	5 mg/日を1日1回就寝前で経口投与を開始し、10 mg/日まで増量する。嘔気時には内服1回分を追加で内服	経口	D ₂ , H ₁ , Achm, 5HT ₂
	オランザピン	2.5 mg/日を1日1回経口投与で開始し、7.5 mg/日まで増量する。嘔気時には内服1回分を追加で内服	経口	5HT ₂ , 5HT ₃ , H ₁ , D ₂ , Achm
抗コリン薬	ブチルスコポラミン臭化物	40 mg/日を1日4回で経口投与し、80 mg/日まで増量する。嘔気時には内服1回分を追加で内服する。内服が困難な時は、注射剤40 mg/日を持続静注または持続皮下注で開始し、120 mg/日まで増量。嘔気時には注射剤20 mgを静注または皮下投与	経口 注射	Achm
	スコポラミン臭化水素酸塩	嘔気時に1回0.15~0.25 mgを舌下または皮下投与	注射	Achm
抗ヒスタミン薬	ジメンヒドリナート	150 mg/日を1日3回で経口投与する。嘔気時には内服1回分を追加で内服	経口	H ₁ , Achm
	ジフェンヒドラミン	120 mg/日を1日3回で経口投与する。嘔気時には内服1回分を追加で内服	経口	H ₁ , Achm
	d-ククロルフェニラミンマレイン酸塩	6 mg/日を1日3回で経口投与する。嘔気時には内服1回分を追加で内服。内服が困難な時は、注射剤10 mg/日を持続静注/皮下注で開始し、20 mg/日まで増量する。嘔気時には注射剤5 mgを静注/皮下投与	経口 注射	H ₁ , Achm
ステロイド	デキサメタゾン	4 mg/日を1日1回経口または静注で追加する	経口 注射	——
	ベタメタゾン	4 mg/日を1日1回経口または静注で追加する	経口 注射	——
セロトニン5HT ₃ 拮抗薬	トロピセトロン	5 mg/日を1日1回経口投与	経口	5HT ₃
	グラニセトロン	2 mg/日を1日1回経口投与	経口 注射	5HT ₃
	オندانセトロン	4 mg/日を1日1回経口投与。内服が困難な時は、注射剤4 mgを1日1回静脈内投与	経口 注射	5HT ₃
	アザセトロン	本ガイドラインでの推奨なし	経口 注射	5HT ₃
	ラモセトロン	本ガイドラインでの推奨なし	経口 注射	5HT ₃
	インジセトロン	本ガイドラインでの推奨なし	経口	5HT ₃
	パロノセトロン	本ガイドラインでの推奨なし	注射	5HT ₃
その他	オクトレオチド	300 μg/日を持続皮下注で開始	注射	——
	プロメタジン	本ガイドラインでの推奨なし	経口	H ₁ , Achm
	クエチアピン	本ガイドラインでの推奨なし	経口	5HT ₂ , H ₁ , D ₂ , Achm
	モサプリド	本ガイドラインでの推奨なし	経口	5HT ₄

5HT₂₋₄: セロトニン受容体, H₁: ヒスタミン受容体, D₂: ドパミン受容体, Achm: ムスカリン受容体

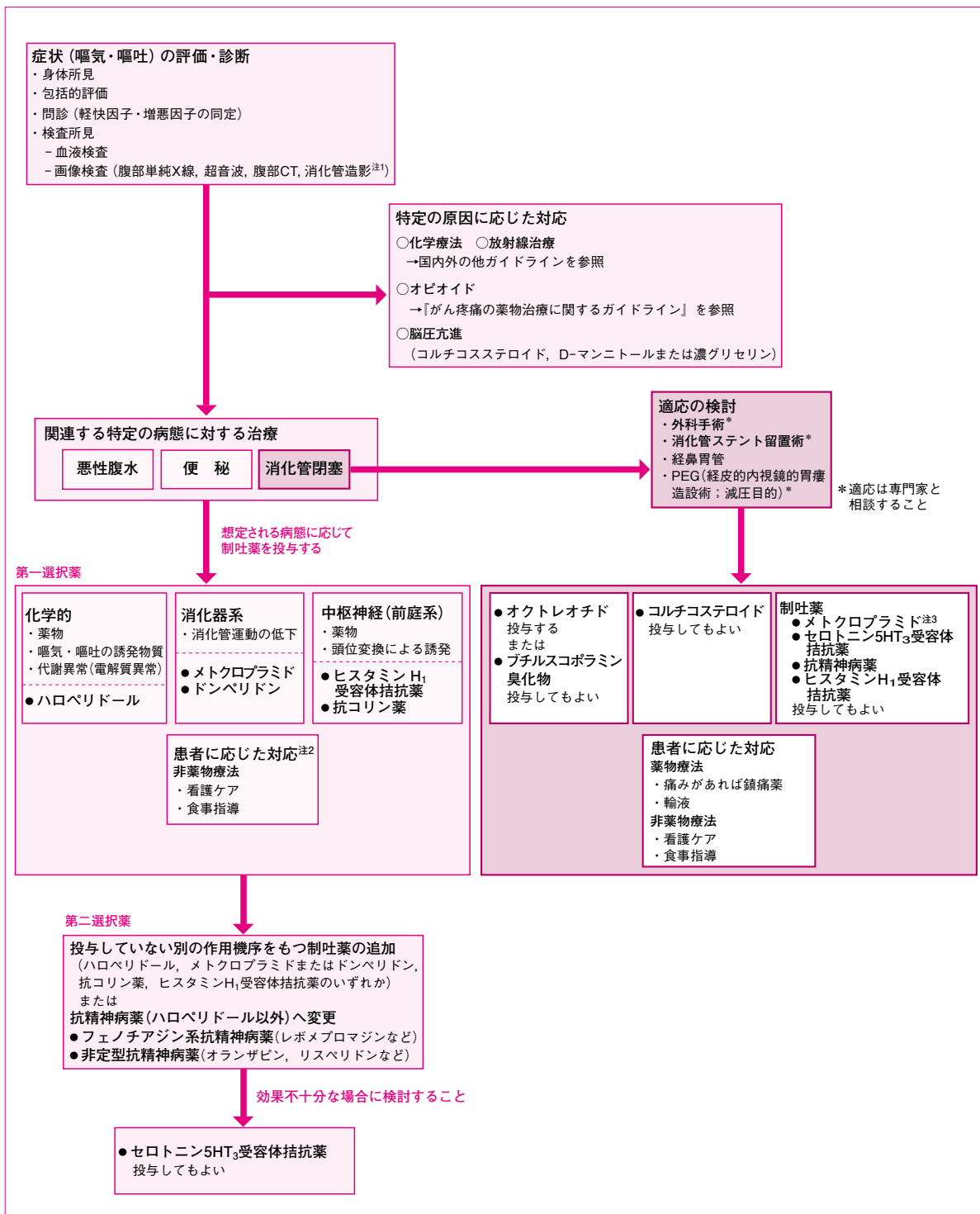
Ⅲ章

推奨

- 推奨の概要
- 1 嘔気・嘔吐の薬物療法
- 2 悪性消化管閉塞の薬物療法

●推奨の概要●

OVERVIEW



注1：消化管閉塞の診断に行う。ただし、悪性腫瘍に伴う消化管閉塞の場合は実施しないことが望ましい。

注2：それぞれの施設で、リソースに応じて提供可能な非薬物療法を実施する。

注3：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。

1 嘔気・嘔吐の評価・診断と原因・病態に応じた対応

1) 嘔気・嘔吐の評価

嘔気・嘔吐の症状を訴える患者には、まず身体所見を確認し、症状の評価を行う。また問診で、軽快因子、増悪因子を評価する。さらに必要に応じて血液検査、画像検査を行い、嘔気・嘔吐の原因となりうる病態や関連する特定の病態を総合的に診断する。画像検査では、腹部単純X線、超音波、腹部CT、消化管造影を患者の状態や想定される病態に応じて行う。ただし、消化管造影は検査の苦痛が強いため、悪性腫瘍に伴う消化管閉塞の場合は実施しないことが望ましい。

2) 特定の原因に応じた対応

嘔気・嘔吐の原因が、化学療法や放射線治療の場合は、国内外の他ガイドラインを参照し治療を行う。オピオイドが原因の場合は、日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』を参照し治療を行う。脳圧亢進の場合は、コルチコステロイド、D-マンニトールまたは濃グリセリンを投与する。

3) 関連する特定の病態に対する治療

嘔気・嘔吐の原因が、化学療法や放射線治療、オピオイド、脳圧亢進に該当しない場合は、次に関連する特定の病態に対する治療を検討する。嘔気・嘔吐に関連する悪性腹水、便秘の合併を確認し、それぞれに応じた治療を行う（P54, IV章-1特定の病態に対する治療参照）。また、消化管閉塞が原因の場合には、**3 消化管閉塞に対する治療**（P36）を参照する。

2 嘔気・嘔吐に対する治療

1) 薬物療法

嘔気・嘔吐の想定される病態に応じて制吐薬を投与する（「行う」、強い推奨）（P37, 臨床疑問1嘔気・嘔吐の薬物療法参照）。

【第一選択薬】 化学的な原因の場合はハロペリドール、消化管運動の低下が原因の場合はメトクロプラミドまたはドンペリドン、中枢神経あるいは体動で増悪する前庭系が原因の場合はヒスタミン H_1 受容体拮抗薬もしくは抗コリン薬を投与する。

【第二選択薬】 第一選択薬の最大投与量でも嘔気・嘔吐の緩和が得られない場合に開始する。投与していない別の作用機序をもつ制吐薬（ハロペリドール、メトクロプラミドまたはドンペリドン、抗コリン薬、 H_1 受容体拮抗薬のいずれか）を追加併用するか、フェノチアジン系精神病薬（レボメプロマジンなど）、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスベリドンなど）に変更する。

【第一選択薬、第二選択薬を投与しても効果不十分の場合】 さらにセロトニン $5HT_3$ 受容体拮抗薬を追加投与してもよい。

2) 患者に応じた対応, 非薬物療法

薬物療法とあわせて, 患者の病態や好みに応じて, 非薬物療法を検討する。患者の症状評価, 軽快因子, 増悪因子, 好み, 全身状態, 予後の見通しを総合的に判断し, 看護ケア, 食事指導を, それぞれの施設で, リソースに応じて提供可能な非薬物療法を実施する (P63, IV章-2 非薬物療法参照)。

3 消化管閉塞に対する治療

1) 適応の検討

外科手術, 消化管ステント留置術の適応を専門家と相談する。さらに, 減圧を目的とした経鼻胃管や経皮的内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の適応を検討する。

2) 消化管閉塞に対する治療

(1) 薬物療法

薬物療法としては, オクトレオチド (「行う」, 強い推奨) またはブチルスコポリミン臭化物 (「行う」, 弱い推奨), コルチコステロイド (「行う」, 弱い推奨), 制吐薬 (「行う」, 弱い推奨) を患者の症状と状態により組み合わせて投与する (P45, 臨床疑問 2~4 悪性消化管閉塞の薬物療法参照)。制吐薬には, メトクロプラミド, セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬, 抗精神病薬, ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬のいずれかを投与する。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。

(2) 患者に応じた対応

薬物療法: その他に, 痛みがあれば鎮痛薬の投与, 輸液の調整についても検討する (それぞれ日本緩和医療学会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版』, 『終末期がん患者に対する輸液治療のガイドライン』(2006, web) を参照のこと)。

非薬物療法: 薬物療法とあわせて, 患者の病態や好みに応じて, 非薬物療法を検討する。患者の症状評価, 軽快因子, 増悪因子, 好み, 全身状態, 予後の見通しを総合的に判断し, 看護ケア, 食事指導を, それぞれの施設で, リソースに応じて提供可能な非薬物療法を実施する (P63, IV章-2 非薬物療法参照)。

(今井堅吾, 久永貴之)

1

嘔気・嘔吐の薬物療法

- 化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に，制吐薬は有効か？

臨床疑問 1

化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して，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

化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して，制吐薬の投与は，プラセボと比較して嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がある。しかし，想定される病態に応じて制吐薬を投与することは，一律に同一の制吐薬を投与することと比較して，嘔気・嘔吐を緩和させる根拠がない。

化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して，想定される病態に応じて制吐薬の投与を行うことを推奨する。**1C**（「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，想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビューが2件と，系統的レビューに含まれる前後比較試験が3件ある。それぞれの制吐薬に関する臨床研究としては，ハロペリドールに関する系統的レビューが2件，無作為化比較試験が5件，前後比較試験が4件，ケースシリーズが2件ある。

1) 想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビューと臨床試験

Glare¹⁾による，がん患者における嘔気の治療のための制吐薬の効果の系統的レビューは，無作為化比較試験と無作為化されていない研究21件が含まれる。2件は系統的レビュー，7件は無作為化比較試験，12件は無作為化されていない研究またはケースシリーズが含まれる。それによると，進行がん患者の嘔気に対して，「想定される病態に応じて制吐薬を使用すること」と，「一律に同一の制吐薬を投与すること」はともに有用である。メトクロプラミドはプラセボより有効であることが明らかにされているが，どのような病態の嘔気に対しても一律に投与した研究での有効率が30%であったのに対し，想定される病態が消化管運動の低下である場合に投与した研究での有効率が75%であり，想定される病態に応じて制吐薬を使用するほうがより有用であることを支持していると報告している。どちらがより有益であるか直接比較した研究はないが，過去の研究からも，嘔吐中枢を含む神経薬理学的な機序をふまえて，病態に応じて第一選択の制吐薬を投与することを推奨している。

Davis²⁾による，化学療法，放射線治療，手術後と関連したもの以外で，がんに関連した嘔気・嘔吐に対する治療を評価した系統的レビューは，93件の研究が含まれ，そのうち14件の無作為化比較試験が含まれる。それによると，想定される病

態に応じて制吐薬を投与する試験が3件あり、50%を超える大部分の患者で嘔気・嘔吐の改善を認めたが、ある1つの制吐薬を有効量で使用することと比べて、想定される病態に応じて制吐薬を投与するほうが、より有効であることは示されていないと述べている。また、制吐薬を補足的に追加することが有効であるという根拠はなく、臨床的によく行われる制吐薬の変更に関しても、有効である根拠はほとんどないと述べている。

Bentleyら³⁾による、ホスピス・緩和ケア病棟に入院している37例のがん患者に対する病態に応じた制吐薬を投与した前後比較試験がある。嘔気1~5(1=全くなし, 5=常に嘔気あり), 嘔吐1~5(1=全くなし, 5=24時間で6回以上)でそれぞれスコアをつけ、スコア1が24時間以上継続した場合を臨床的に改善として評価したところ、嘔気は82%, 嘔吐は84%で改善した。本研究では、第一選択薬として、消化管運動の低下/閉塞が原因の場合はメトクロプラミド(13例), ドンペリドン(1例), 化学的な原因(オピオイドを含む薬物, 腫瘍関連症状, 尿毒症, 高カルシウム血症)の場合はハロペリドール(10例), レボメプロマジン(1例), cyclizine(ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, 本邦未発売)(1例), 嚥下困難が原因の場合はメトクロプラミド(2例), ハロペリドール(1例), レボメプロマジン(1例), 中枢神経, 脳疾患が原因の場合はcyclizine(1例), 原因不明/多数の原因の場合はハロペリドール(2例), cyclizine(1例), レボメプロマジン(1例)がそれぞれ投与された。病態ごとの治療効果や, 薬物単独の治療効果については記載されていない。

Lichterら⁴⁾による, 87例(100症例)のがん患者に対する病態に応じた嘔気・嘔吐のマネジメントを行った前後比較試験がある。病態に応じて選択した制吐薬により24時間後に70%で嘔気・嘔吐がコントロールされた。最初の選択薬が不適切であると考えられた場合は薬剤を変更し, 調査開始から48時間後に嘔気・嘔吐のコントロールの程度を再評価したところ, 93%で嘔気・嘔吐が臨床的に改善した。本研究では, 第一選択薬として, 消化管運動の低下が原因の場合はメトクロプラミドまたはドンペリドン, 化学的な原因(薬物, 電解質異常)の場合はハロペリドール, 中枢神経/脳疾患が原因の嘔気・嘔吐の場合はcyclizine, 体動に伴う嘔気・嘔吐の場合はブチルスコポラミン臭化物がそれぞれ投与された。それぞれの薬物が投与された患者数, 薬物単独の治療効果については記載されていない。

Stephensonら⁵⁾による, ホスピス・緩和ケア病棟に入院している61例のがん患者に対する病態に応じた嘔気・嘔吐のマネジメントを行った前後比較試験がある。嘔気・嘔吐の強さに関して, verbal rating scale(not at all:全くない, slight:わずかに, moderate:中程度, severe:重度, overwhelming:非常に重度), 頻度に関して, 嘔気は別のverbal rating scale(not at all:全く, occasionally:時折, some of the time:時々, most of the time:ほとんど, all of the time:常に), 嘔吐は24時間の嘔吐回数で評価した。症状が全くない場合をコントロールされたと評価したところ, 1週間以内に嘔気の56%, 嘔吐の89%がコントロールされた。本研究では, 第一選択薬として, 消化管運動の低下が原因の場合はメトクロプラミド, 化学的な原因(代謝, 薬物, 感染症)の場合はハロペリドール, 中枢神経/前庭系/腹部内臓の刺激が原因の場合はcyclizine, 原因が不明の場合はレボメプロマジンが投与された。第一選択薬が無効な時は, 原因が不明の場合以外は第二選択薬としてレボメプロマジンが投与された。薬物単独の治療効果については記載されていない。そ

それぞれの薬物が投与された患者数、薬物単独の治療効果については記載されていない。

＊ ＊

以上より、化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬を投与することは、一律に同一の制吐薬を投与することと比較して、嘔気・嘔吐を緩和させるか現時点では結論できない。

したがって本ガイドラインでは、専門家の合意から、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対しては、まず最も関与していると思われる病態 (etiology) を同定し (P17, II章-2 嘔気・嘔吐の原因参照)、その原因・病因の治療が可能であればまずその治療を行う。もし原因・病因の治療が困難であれば、病態に応じて制吐薬を投与することが有効であると結論した。

2) 単独の制吐薬に関する系統的レビュー、臨床研究、ケースシリーズ

(1) ハロペリドール

Critchley ら⁶⁾ による、がん患者または難治性疾患患者の嘔気・嘔吐の治療に対するハロペリドールの効果に関する系統的レビューは、6件のケースシリーズまたはケースレポートのみを含んだものであった。対照群が設定された臨床研究がないことから、何ら結論できないと述べている。

Perkins ら⁷⁾ による、がん患者または難治性疾患患者の嘔気・嘔吐の治療に対するハロペリドールに関する系統的レビューでは、該当する質の高い臨床研究は同定されなかった。したがって、これらの患者の嘔気・嘔吐に、ハロペリドールの投与を推奨する根拠がないと結論している。

＊ ＊

以上より、ハロペリドールの投与が、がん患者の化学的な原因の嘔気・嘔吐を緩和させる根拠は不十分であるが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果より、化学的な原因の嘔気に対して投与することで、有効な可能性がある。

(2) メトクロプラミド

Bruera ら (2000)⁸⁾ による、慢性的嘔気のあるがん患者 26 例を対象とし、徐放性メトクロプラミド 40 mg あるいはプラセボを 4 日間投与し 5 日目にクロスオーバーさせ、さらに 4 日間投与した無作為化二重盲検クロスオーバー試験がある。嘔気は VAS* (0~100) で徐放性メトクロプラミド投与時 12±10、プラセボ投与時 17±12 で、徐放性メトクロプラミドを投与している期間のほうが有意に低かった (p=0.04)。嘔気スコアはプラセボ投与後に日ごとに増加し、徐放性メトクロプラミド投与後に日ごとに低下する傾向であった。嘔吐のスコアは徐放性メトクロプラミドで改善傾向であった。副作用の頻度や強さは、徐放性メトクロプラミドとプラセボで差を認めず、死亡に関連した副作用は認めなかった。

＊ ＊

以上より、メトクロプラミドの投与が、がん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる根拠が十分ある。想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果より、消化管運動の低下が原因の嘔気・嘔吐の場合に、特に有効である可能性がある。また根拠は不十分だが、ドンペリドン薬理学的にメトクロプラミドとほぼ同様の治療効果が得

* : VAS (visual analogue scale)

100 mm の線の左端を「吐き気 (嘔気) なし」、右端を「最もひどい吐き気 (嘔気)」とした場合、患者の吐き気 (嘔気) の程度を表すところに印を付けてもらうもの。P19 参照。

られると考えられるので、消化管運動の低下が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(3) 抗コリン薬

Ferris ら⁹⁾による、スコポラミン臭化水素酸塩の貼付剤を使用したがん患者 13 例を対象とした前後比較試験がある。オピオイド（モルヒネ）を初回投与後、体動に伴う嘔気・嘔吐がある 6 例、他の制吐薬で嘔気・嘔吐が緩和されない 6 例、それ以外 1 例の患者に対して、スコポラミン臭化水素酸塩の貼付剤を投与したところ、85%は速やかに嘔気・嘔吐が改善した。69%は本剤以外の薬物に変更がないことから本剤が有効であり、15%は本剤よりもオピオイドの投与経路の変更（経口から皮下投与）が有効であると推測された。副作用として 15%の患者に混乱を認めた。

＊ ＊

以上より、根拠は不十分だが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果を合わせると、抗コリン薬は、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐に有効である可能性がある。

(4) ヒスタミン H₁受容体拮抗薬

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、H₁受容体拮抗薬に関する臨床研究は、想定される病態に基づく薬物投与に関する前後比較試験で cyclizine が使用されている以外なかった³⁻⁵⁾。本邦で使用可能な薬物では、がん性腹膜炎と、体動で増悪する嘔気に対して、クロルフェニラミンマレイン酸塩を投与して嘔気の改善が得られた症例報告のみであった¹⁰⁾。

＊ ＊

以上より、根拠は不十分であるが、想定される病態に基づく薬物投与に関する研究結果を合わせると、H₁受容体拮抗薬の投与は、中枢神経、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン塩酸塩などの H₁受容体拮抗薬の投与は、がん患者の中枢神経、体動で増悪する前庭系が原因の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(5) 抗精神病薬（ハロペリドール以外）：フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど）、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスベリドンなど）

Eisenchias ら¹¹⁾による、第一選択の治療に抵抗性の嘔吐のあるがん患者 70 例を対象とした、レボメプロマジンの前後比較試験がある。開始時と 2 日後の嘔気 NRS * (0~10) の中央値は、それぞれ 8 と 1 であり有意に低下 (p<0.0001) し、86%の患者で嘔気 NRS が 6 以上低下した。嘔吐は 92%の患者で減少した。経鼻胃管は、留置していた 11 例全員において抜去できた。副作用は、99%の患者で眠気の訴えを認め、眠気の NRS 中央値は 2 で、7 以上の強い眠気を 9%の患者で認めた。眠気以外は重篤な副作用を認めなかった。

Kennett ら²⁾による、嘔気のあるがん患者のうち、放射線治療、化学療法、高カルシウム血症、便秘など嘔気・嘔吐が原因ではない 65 例を対象とした、メトトリメプラジン (=レボメプロマジン) の前後比較試験がある。42 例は 6.25 mg 1 回/日

＊ : NRS (numerical rating scale)

吐き気（嘔気）を 0~10 の 11 段階に分け、吐き気（嘔気）が全くないのを 0、考えられるなかで最悪の吐き気（嘔気）を 10 として、吐き気（嘔気）の点数を問うもの。

P19 参照。

を経口投与、20例は6.25 mg 2回/日を経口投与または6.25 mg 24時間皮下投与、3例は12.5 mg 2回/日を経口投与または12.5 mg 24時間皮下投与で開始し、21例は経皮下投与、44例は経口投与で開始した。嘔気・嘔吐の評価を4点スケール（0=なし、3=最も強い）で行い、2日目の全体の反応〔complete response (CR): 消失=嘔気スコア、嘔吐スコアともに0、または partial response (PR): 部分消失=嘔気スコア、嘔吐スコアともに低下〕は62%、5日目の全体の反応は59%であった。副作用は、眠気、口内乾燥、集中力低下を多く認めたが、投与前と変化なく病状進行に伴う症状悪化との鑑別が困難であった。1例はめまい、6例は眠気により治療を中止したが、そのうち3例は原疾患によると考えられた。

Passikら¹³⁾による、がん疼痛に対してオピオイドの投与を受けており痛みが安定しているがん患者15例を対象とした、オランザピンの前後比較試験がある。最初の2日間はプラセボを投与し、その後2日間ずつオランザピン2.5 mg、5.0 mg、10 mgを順番に投与して8日間観察し、嘔気スコア0~4（0=全くなし、4=最も強い）で評価した。投与前に嘔気スコア4が27%、嘔気スコア3が33%であり、2.5 mg投与後は、嘔気スコア4が6.7%、嘔気スコア3が20%へ減少し、5 mg投与後と10 mg投与後はともに嘔気スコア4が0%、嘔気スコア3が6.7%へ減少した。錐体外路症状は認めず、精神状態の変化を認めなかった。

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、リスペリドンに関する、質の高い臨床研究は同定されなかった。オピオイドによる嘔気に対して、リスペリドンの投与により嘔気の改善が得られたケースシリーズのみであった¹⁴⁾。

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、プロクロペラジンに関する臨床研究は同定されなかった。

以上より、フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど）、非定型抗精神病薬（オランザピン、リスペリドンなど）は、標準的治療に不応性のがん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。ただし、レボメプロマジンの副作用として高率に眠気を認めている。

(6) セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬

Mystakidouら（1998a）¹⁵⁾による、嘔気・嘔吐を生じたがん患者160例を対象とした、クロルプロマジン、トロピセトロンを比較した無作為化比較試験がある。24時間嘔気/嘔吐なしの total control で評価したところ、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用で、嘔気の total control 18%/嘔吐の total control 33%であったのとは比べて、トロピセトロンを含む治療のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた（ $p < 0.0001$ ）。トロピセトロンを含む治療結果の詳細は、トロピセトロン単剤は66%/79%、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用は74%/85%、トロピセトロン、クロルプロマジン、テキサメタゾンの併用は85%/93%であった。副作用は、治療による差は認めず、副作用による治療中止や死亡は認めなかった。

Mystakidouら（1998b）¹⁶⁾による、メトクロプラミドあるいはクロルプロマジン投与を受けているにもかかわらず不十分な嘔吐コントロールであるがん患者280例を対象としたトロピセトロン、メトクロプラミド、クロルプロマジンと比較した無

作為化比較試験がある。15日目までの、24時間嘔気/嘔吐なしの total control で評価したところ、メトクロプラミド、デキサメタゾンの併用で、嘔気/嘔吐の total control 18%/嘔吐の total control 24%であったのと比べて、トロピセトロンを含む治療のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた ($p < 0.001$)。トロピセトロンを含む治療結果の詳細は、トロピセトロン単剤は 66%/79%、トロピセトロン、メトクロプラミドの併用は 74%/84%、トロピセトロン、メトクロプラミド、デキサメタゾンの併用は 87%/92%、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用は 74%/85%、トロピセトロン、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用は 85%/93%であった。また、クロルプロマジン、デキサメタゾンの併用で 18%/33%であったのと比べて、トロピセトロン、クロルプロマジンの併用、トロピセトロン、クロルプロマジン、デキサメタゾン併用のほうが有意に嘔気/嘔吐を改善させた ($p < 0.001$)。重大な副作用はどの治療においても認めなかった。

Hardy ら¹⁷⁾による、オピオイドによる嘔気または嘔吐のあるがん患者 92 例を対象としたオンダンセトロン、プラセボ、メトクロプラミドを比較した無作為化試験がある。24 時間での完全な嘔吐のコントロールは、プラセボで 33%、オンダンセトロン 24 mg で 48%、メトクロプラミド 10 mg で 52%であり、どの群も投与前後を比較すると症状を改善したが、群間に統計学的有意差を認めなかった。8 時間での完全な嘔吐のコントロールはプラセボで 53%、オンダンセトロンで 55%、メトクロプラミドで 64%であり、群間に統計学的有意差を認めなかった。完全な嘔気/嘔吐のコントロールはプラセボで 23%、オンダンセトロンで 17%、メトクロプラミドで 36%であり、群間に統計学的有意差を認めなかった。メトクロプラミドで 2 例、オンダンセトロンで 2 例、プラセボで 1 例に副作用を認めたが(具体的内容の記載なし)、副作用による治療中止や死亡に関連した副作用は認めなかった。

＊ ＊

以上より、セロトニン 5HT₃ 受容体拮抗薬の投与は、がん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる可能性がある。

(7) コルチコステロイド

Bruera ら (2004)¹⁸⁾による、メトクロプラミド治療抵抗性の慢性的嘔気のあるがん患者 51 例を対象とし、デキサメタゾンとプラセボを比較した無作為化試験がある。Numerical rating scale (0=症状なし, 10=最も強い症状)で、ベースラインの嘔気の平均はデキサメタゾン 8.0、プラセボ 7.4 で、8 日目はそれぞれ 2.1、2.0 であった。嘔気の強さのベースラインとの差の平均は、デキサメタゾンとプラセボで、それぞれ 3 日目 4.5 と 2.9 ($p = 0.16$)、8 日目 5.9 と 5.7 ($p = 0.85$)であり、両者に統計学的有意差を認めなかった。

＊ ＊

以上より、コルチコステロイドの投与は、プラセボと比較してがん患者の嘔気・嘔吐を緩和させる効果に差はないと結論した。

3) 本ガイドラインでの推奨と選択薬

以上の、想定される病態に基づく薬物投与に関する系統的レビュー、前後比較試験からは、質の高いエビデンスは得られなかった。制吐薬に関する系統的レビュー、

臨床研究，ケースシリーズからは，質の高いエビデンスが一部の制吐薬で得られた。

したがって本ガイドラインでは，専門家の合意から，化学療法，放射線治療が原因でない，嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して，制吐薬による薬物療法を行うことを推奨する（「行う」，強い推奨）。薬物の選択は想定される病態に基づいて行う。その根拠は，①制吐薬の投与によって，嘔気・嘔吐が軽減する望ましい効果が，薬物による副作用などの望ましくない効果を上回ると考えられること，②病態に対し有効と考えられる薬物を投与することは，より有効性が高い可能性があること，③病態に対し有効と考えられる薬物を投与することにより生じる負担は少ないことである。

薬剤の選択は下記の方針で行う。

【第一選択薬】

- ・薬物，嘔気・嘔吐の誘発物質，代謝異常（電解質異常）といった化学的な原因の場合は，ハロペリドール。
- ・消化管運動の低下が原因の場合は，メトクロプラミドまたはドンペリドン。
- ・脳圧亢進のない中枢神経，あるいは体動で増悪する前庭系が原因の場合は，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬もしくは抗コリン薬。

以上いずれかを，想定される病態に基づいて投与することを推奨する。消化管閉塞が原因の場合は，Ⅲ章-2 悪性消化管閉塞の薬物療法（P45）を参照のこと。

【第二選択薬】

原因に対する第一選択薬の最大投与量でも嘔気・嘔吐の緩和が得られない場合に第二選択薬を開始することを推奨する。

投与していない別の作用機序をもつ制吐薬（ハロペリドール，メトクロプラミドまたはドンペリドン，抗コリン薬，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬のいずれか）を追加併用するか，フェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジンなど），非定型抗精神病薬（オランザピン，リスペリドンなど）に変更する。ただし，レボメプロマジンやオランザピンは，副作用として高頻度で眠気を認めるため注意が必要である。

第一選択薬，第二選択薬を投与しても難治性の嘔気・嘔吐の場合には，さらにセロトニン $5HT_3$ 受容体拮抗薬を追加投与してもよい。

既存のガイドラインの要約

NCCN ガイドラインでは，原因のはっきりしない嘔気・嘔吐に対して，まず D_2 受容体拮抗薬（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）を投与，次にセロトニン $5HT_3$ 受容体拮抗薬（オンダンセトロンなど）の追加，必要に応じて抗コリン薬やヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の追加，症状が続けばコルチコステロイド（デキサメタゾンなど）の追加，それでも症状が続けば制吐薬の持続静注/皮下注を推奨している。

（今井堅吾，池永昌之）

【文献】

臨床疑問 1

- 1) 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
- 2) 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
 - 3) Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med* 2001 ; 15 : 247-53
 - 4) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. *J Palliat Care* 1993 ; 9 : 19-21
 - 5) Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 348-53
 - 6) Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 631-4
 - 7) Perkins P, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006271
 - 8) Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 19 : 427-35
 - 9) Ferris FD, Kerr IG, Sone M, et al. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 389-93
 - 10) Morita T, Tei Y, Shishido H, et al. Chlorpheniramine maleate as an alternative to antiemetic cyclizine. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 27 : 388-90
 - 11) Eisenchias J, Garrigue N, Junin M, et al. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat Med* 2005 ; 19 : 71-5
 - 12) Kennett A, Hardy J, Shah S, et al. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2005 ; 13 : 715-21
 - 13) Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 526-32
 - 14) Okamoto Y, Tsuneto S, Matsuda Y, et al. A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 217-22
 - 15) Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting of patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 15 : 176-84
 - 16) Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998 ; 83 : 1214-23
 - 17) Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 231-6
 - 18) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 28 : 381-8

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、クロル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3mgとデキサメタゾン8mg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的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

IV章

関連する特定の病態の治療と非薬物療法

1 特定の病態に対する治療

- 1 悪性腹水
- 2 便秘

2 非薬物療法

- 1 看護ケア
- 2 食事指導
- 3 外科治療、内視鏡治療、ドレナージ

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ノラクトンの使用頻度が高く、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, González 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

2 非薬物療法

1 看護ケア

嘔気・嘔吐がある患者に、原因を検討し薬物療法を適応するのみでは、症状緩和が得られないこともある。患者には個別の増悪、軽快因子があることもある。まずこのような、嘔気・嘔吐の増悪因子（体動、食事、におい、薬物、口腔内汚染など）、嘔気・嘔吐の軽快因子（安静、体位、薬物、口腔ケア後など）を明らかにする。また、嘔気・嘔吐による睡眠や食事など、日常生活への影響をアセスメントし、より個別的な看護ケアに活用する（P23、II章-3 嘔気・嘔吐の評価、「嘔気・嘔吐の評価シートの例」参照）。現在までに、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して行われている看護ケアと、看護師が関わる可能性がある非薬物療法について述べる。

1 看護ケア

1 嘔気・嘔吐がある患者への対応

嘔吐物のおいが、さらに症状を悪化させることに配慮し、速やかに処置できる方法を検討する。また嘔吐物による誤嚥、呼吸器感染症のリスクを軽減することも重要である。

【具体的な対応例】

1. 洗面器やガーグルベースン、ゴミ箱、ティッシュ、ナースコールなどを患者の手の届きやすいところに置いておく。
2. 嘔吐時に家族、医療者は、側にいて背中をさすったり、ゆっくりと声をかけ、不安や苦痛の軽減を図る。
3. 嘔吐後は冷水やレモン水でのうがいを促す。
4. 嘔吐物や汚染した衣類などを速やかに片付け、換気をする。
5. 嘔吐物による誤嚥を防ぐため、座位や側臥位、または顔を横に向け、安楽な姿勢で安静を促す。

【排便管理】

便秘が嘔気・嘔吐に関与している場合は、積極的に排便管理を行う¹⁾。患者の通常の排便パターンや投与されている薬剤による副作用の有無を把握し、下剤の調整、腹部マッサージ、必要に応じて浣腸や摘便などを行う。

【食事、口腔ケア】

P67、IV章-2-2 食事指導を参照。

2 嘔気・嘔吐に影響する因子に対するケア

1) におい

Bernhardsonら²⁾が化学療法を受けた21例のがん患者にインタビューを行ったところ、患者らは治療後約3.5カ月に及び嗅覚と味覚の変化を自覚しており、それは食欲不振や嘔気などにも影響していた。においが嘔気・嘔吐の増悪因子であることは以前から指摘されている^{3,4)}。

【具体的な対応例】

1. においの強い食事や薬剤、香水、芳香剤を避ける。

2. 嘔吐物などの排泄物や汚れた衣類やリネンは早めに片付ける。
3. 換気を良くし、部屋のにおいをできるだけ少なくする。
4. 症状を増悪させるにおいが室内に入らないよう、患者の部屋の周囲の環境を見直す。
5. 食事のにおいが症状を増悪させる場合、他の患者や同居の家族との食事時間や食事場所を調整する。

2) 衣類, 体位

腫瘍による肝腫大のため、胃の幽門から十二指腸にかけて圧迫されている時には、右側臥位が嘔気・嘔吐を軽減する時がある (squashed stomach syndrome : 肝腫大のため胃の拡張が妨げられること⁴⁾)。

【具体的な対応例】

1. 腹部や胸部を締め付けるような衣類は避ける。
2. 安楽な体位 (症状が軽減する体位) が保持できるようにする。

2 非薬物療法

1) マッサージ

Grealish ら⁶⁾ は、痛みと嘔気・嘔吐のある 87 例のがん患者に対して、3 日間 (1 日間コントロール, 2 日間マッサージ), 10 分間の足のマッサージを行い、マッサージ前と終了後 10~20 分で症状を測定した。結果は、疼痛前 VAS 25 ± 22 , 後 15 ± 19 mm ($p=0.19$), 嘔気前 VAS 18 ± 24 , 後 11 ± 19 mm ($p=0.001$) が軽減した。

2) 指 圧

嘔吐の軽減に関連する経穴 (つぼ) の「内関 (ないかん)」^{*1} に行われることが多い。術後や化学療法を受ける患者を対象に、その有用性についていくつかの研究報告がされている⁴⁾。緩和ケア領域での報告としては現在までに 3 つの報告がある。

嘔気・嘔吐のある患者 (6 つのホスピス, 9 例) に対して行われた P6 を刺激する指圧リストバンドとプラセボのリストバンドを用いた N of 1 試験^{*2} では、全く症状は緩和されなかった⁷⁾。一方で、単施設のホスピスで 33 例を対象に、体動で増悪する嘔気に対して、P6 を刺激するリストバンドを前後比較した研究では、29/33 例の患者で効果を認めた⁸⁾。さらに、嘔気・嘔吐のある終末期がん患者 10 例の患者に P6 への指圧のリストバンドとプラセボバンドを用いた無作為化比較試験では、指圧のリストバンド使用した患者は、プラセボのリストバンドを使用した患者に比較して VAS で測定した嘔気と、臨時投与の制吐薬の使用量が減少したことで、効果があると評価した⁹⁾。よって、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対する、P6 指圧による症状緩和作用は、現時点で不明である。

3) TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation : 経皮的末梢神経電気刺激)

皮膚に電気刺激を行うことで、症状緩和を得る方法。指圧と同様に P6 に電極を設置し、妊娠悪阻、術後の嘔気・嘔吐が軽減することが知られている^{10,11)}。シスプ

*1 : 内関 (ないかん)
P6 または PC6, pericardium 6。手関節掌側中央の上 3 横指の位置にある経穴。

*2 : N of 1 試験
1 症例に対して実治療とプラセボを無作為に行う試験。

ラチンを含む化学療法の投与を受けている 22 例の患者を対象に、P6 に電極を設置し、プラセボとして偽治療のリストバンドを用いて行われた無作為化比較試験では、4 段階の嘔気スケールで、メトクロプラミドと TENS 併用群では、嘔気 (n : none : 4, mild : 3, moderate : 2, strong : 2), 嘔吐回数 1.3 回, メトクロプラミドとプラセボ群では、嘔気 (n : none : 0, mild : 3, moderate : 4, strong : 4), 嘔吐回数 5.1 回で、TENS 併用群のほうが嘔気・嘔吐ともに軽度であった¹²⁾。

4) ショウガ (ginger)*

ショウガが嘔気・嘔吐の軽減に有効であるか検討された系統的レビューによると、3 つの外科治療後の患者を対象とした試験では、2 つの試験でプラセボより有意に嘔気・嘔吐を軽減し、メトクロプラミドと同等であった。また 1 つの試験では、プラセボとの効果に差はなかった。乗り物酔い、妊娠悪阻の患者を対象とした研究、化学療法による嘔気・嘔吐の研究でも、プラセボに比して嘔気・嘔吐の軽減が有意に認められた¹³⁾。ショウガの投与量は過去の主な研究では 1 g/日であった。

* : ショウガ成分は、動物モデルで消化管運動を促進し、セロトニン受容体拮抗作用があることが知られている。また消化管のみではなく、中枢神経で薬理作用を発揮することがわかっている。この薬理作用が、制吐作用の根拠と考えられている¹³⁾。

5) その他

以下に述べる方法はすべて化学療法に伴う嘔気・嘔吐の患者に対しての研究である¹²⁾。これらの介入は、患者をリラックスさせることによって症状が緩和され、単独や組み合わせ、または薬物療法の補助療法としても使うことができ、薬剤の使用量や回数を減らすことが期待できる。また、これらの多くは非侵襲的であり、何回も患者が単独で練習できることで、自己コントロール感を高めることが可能である⁴⁾。

(1) 漸進的筋弛緩法 (progressive muscle relaxation training ; PMRT)¹³⁾

体のさまざまな筋肉群を緊張させたり、弛緩させたりしながら、体の動きに集中する。結果として、有効なリラクセーションを得る¹⁴⁾。しかし、緩和ケア領域での報告はない⁴⁾。

(2) イメージ療法 (guided imagery)^{4,15)}

好ましいイメージを連想することで、リラクセーションを得る方法。音楽とともに行われることもある¹²⁾。

(3) 音楽療法

音楽を用いて、リラクセーションを得る方法¹⁵⁾。嘔気・嘔吐に伴う不安の軽減を目標とする。制吐に対する薬物療法と併用される。

(4) 心理教育的介入 (psychoeducational interventions)¹²⁾

症状への対処法や、投与されている薬物の使用方法、セルフケアの方法を患者や家族に対して、医療者が面談、カウンセリングで説明、教育を行う介入方法。テープ、コンピューター、電話、ビデオ、パンフレットといった媒体を使用して行うこともある。緩和ケア領域の患者に特化した教育ツールはない。

3 まとめ

以上のように、主に化学療法に関する嘔気・嘔吐に関する知見であるが、その一部は今後の研究で、さまざまな原因で嘔気・嘔吐に苦しむ患者に適応できる可能性

もある。嘔気・嘔吐に対する看護ケアや非薬物療法の可能性は今後研究される必要がある。

(宇野さつき)

【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) Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 403-12
- 3) Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time... nothing was working". *JAMA* 2007 ; 298 : 1196-207
- 4) Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin* 2001 ; 51 : 232-48
- 5) Ripamonti C, Rodriguez C. Gastrointestinal motility disorders in patients with advanced cancer. Portenoy RK, Bruera E eds. *Topics in Palliative Care*, Oxford University Press, 1997 ; pp61-95
- 6) Grealish L, Lomasney A, Whiteman B. Foot massage. A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer Nurs* 2000 ; 23 : 237-43
- 7) Brown S, North D, Marvel MK, Fons R. Acupressure wrist bands to relieve nausea and vomiting in hospice patients: do they work? *Am J Hosp Palliat Care* 1992 ; 9(4) : 26-9
- 8) Wright L. The use of motion sickness bands to control nausea and vomiting in a group of hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2005 ; 1 : 49-53
- 9) Perkins P, Vowler SL. Does acupressure help reduce nausea and vomiting in palliative care patients? Pilot study. *Palliat Med* 2008 ; 22 : 193-4
- 10) Lee A, Fan LTY. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003281
- 11) Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000145
- 12) Saller R, Hellenbrecht D, Bühring M, Hess H. Enhancement of the antiemetic action of metoclopramide against cisplatin-induced emesis by transdermal electrical nerve stimulation. *J Clin Pharmacol* 1986 ; 26 : 115-9
- 13) Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 367-71
- 14) Molassiotis A, Yung HP, Yam BM, et al. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: a randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 237-46
- 15) Oncology Nursing Society ONS Putting Evidence into Practice (PEP). Nausea and vomiting definition list.
<http://www.ons.org/Research/PEP/Nausea>

2 食事指導

がん患者に対する、食事、栄養サポート（人工的な栄養補給）、栄養相談について現在までの知見は、外科治療との併用¹⁾、化学療法、放射線治療との併用²⁾が報告されている。しかし、これらは特定の病期における研究であり、嘔気・嘔吐を含める特定の身体症状と関連した食事指導に関する実証研究はない。

一方で、嘔気・嘔吐と食事・栄養との関連については、化学療法の合併症（有害事象）を伴う患者を対象にいくつかの研究がある²⁻⁵⁾。化学療法中の患者を対象とした研究では、46～77%の患者に味覚の変化があり、35～87%の患者に嗅覚の変化があるとの報告があり²⁾、これらは食欲低下と関連する。しかし、このような嗅覚、味覚障害を伴う患者に対する有効な食事、栄養サポート、非薬物療法を含むケアに関する研究は、現時点でも進行中である。

がんの治療に伴う栄養サポートは、がん治療のすべての病期に不可欠であり治療的な戦略となる。栄養サポートは、がんに関連した症状のコントロールに役立ち、術後合併症と感染率を減少させることで入院日数を短縮させる。また、合併症を予防するので治療に対して患者が耐えることができ、患者の免疫代謝反応を向上させる。さらに栄養相談は、がん患者のQOLの向上に関連する⁶⁾。

進行・終末期がん患者にとって、食欲低下は身体的問題にとどまらず、心理的、社会的、実存的な問いにも影響する問題である⁴⁾。つまり食事が摂取できないことは、栄養面だけでなく、食べる喜びや楽しみを奪い、生きる意欲を失うことにもつながる^{6,7)}。一方で、ホスピス・緩和ケア病棟に入院する患者の約半数は空腹感を感じないという報告⁸⁾もあり、進行・終末期がん患者にとって、食べることを周囲から強く勧められること自体が苦痛となることもある。したがって、嘔気・嘔吐を含む何らかの症状や、病期の進行により食事が困難となった患者に対して画一的な対応は難しく、個々の患者に個別の対応が望まれる⁶⁾。

また、食事に関連した心配は、進行・終末期がん患者の半数以上に認められるが、約8割の遺族が食欲低下についての体験を想起し、23%の遺族はそれをととても辛い体験だったと回答しており⁹⁾、患者・家族間の関係性の悪化にも及ぶ場合がある⁷⁾。このように、進行・終末期がん患者の食事に関連した心配は患者だけではなく、家族や遺族の心理社会面へも影響を及ぼすことを認識する必要がある¹⁰⁾。したがって、家族への指導も介入に含まれる。

そこで本項では、食欲不振の患者や、化学療法中の患者に対する研究を参考に、経験的に有効とされる対応も含めて、嘔気・嘔吐のある患者に対する食事、栄養指導について述べる。

1 嘔気・嘔吐のある患者の食事

1 消化管閉塞のない場合

苦痛の程度や影響は個別的で多様である。嘔気・嘔吐だけでなく食事に影響する味覚や嗅覚の異常にも関心を示し、患者の体験を患者の言葉で表現し、そのことについて話し合う必要がある。医療者には患者がどのような物であれば食べられるのかを患者とともに探すという役割がある。

1) 食事指導

以下の推奨は、化学療法中の患者や、食欲不振のあるがん患者に対する経験的な方法である。

1. 冷たいもの、炭酸飲料、のど越しのよいもの、やわらかいものを適温の室内で準備する（麺類、すし飯、柑橘系の果物、茶碗蒸し、豆腐、ゼリー、シャーベットなど）。
2. 甘い物、脂肪分の多いもの、塩味の強いもの、香辛料の強いものは避けたほうがよいが、味覚の変化に応じて食物を選ぶようにする。
3. においの強いものを避け、少しずつ回数を分けて食べる。激しい嘔吐がある間は、経口摂取を控えたほうがよい¹¹⁾。
4. レモンのような酸味のある食物、サワーキャンディ、酢の物もよい。
5. 薄味に調理する。複雑な調味料やソースは避けたほうがよい。または、マヨネーズ、醤油、ソース、ドレッシングなどの調味料は好みに合わせて食べる時に調整できるよう別添とする。
6. 盛り付けは小分けにしたほうが食べやすい。盛り付け・彩り・食器を工夫するなどもよい。
7. 進行・終末期がん患者の場合は悪液質に関連した代謝変化により、蛋白質と脂質を過剰に摂取をすることで嘔気・嘔吐を誘発させることもある。
8. 少量の炭水化物や水を回数を分けて摂取することが、患者にとって最適の食事療法となる場合がある⁸⁾。

2 消化管閉塞のある場合

消化管閉塞のある場合でも、適切な薬剤を使用しながら一定期間、限られた食物を摂取できる場合がある。まず、患者の食事に対する価値観や希望を確認する（例：「吐くかもしれないのなら食べない」のか、「吐いてもよいから食べたい」のか）。どのような食物なら摂取が可能かを、栄養士を含めた多職種チームで検討することが望ましい。

1) 一時的に食事が摂取できる場合の食事指導

消化管閉塞が治療により軽快した患者は、消化管の部分閉塞が存在するため、不適切な食物を摂取すれば再び消化管閉塞が再発する。よって、消化管に負担のかからない低残渣で低刺激の食物を選択する。表1に挙げたような食物は避けることが望ましい。

これらの食物を避けながら、患者の好みに合わせて腹部症状や痛みを観察しながら、少しずつよく咀嚼して摂取するよう指導する。

表1 避けることが望ましい食物

高残渣の食物	生野菜、生果物、さつまいも、海草、きのこ、繊維の多い野菜（ごぼう、たけのこ、れんこん、ふき）、香りの強い野菜（セロリ、にら、うど）、スルメなど
高脂肪の食物	植物油、バター、マーガリン、ハム、ベーコン、ソーセージなど
高刺激性の食物	コーヒー、からし、わさび、カレー粉、炭酸飲料、アルコールなど

2) 完全閉塞がある場合の食事指導

完全閉塞があるが、患者が食べることを望んだ場合は、食事を嚙んで味わう食物（ガム、グミ、スルメ、塩昆布など）がよい。また、味わった後に飲み込まずに吐き出す方法（食物は吐き出すのであれば何でもよい）を本人の希望と好みに合わせて選択する。

経鼻胃管が挿入されている場合は、液状の食物か咀嚼により経鼻胃管の通過ができるくらいに細かく碎かれるもの（かき氷、ゼリー、コンソメスープ、味噌汁の汁のみなど）がよい。食物を飲み込んだ後に、食物による経鼻胃管の閉塞を予防するために、水分を多めに注入してから、経鼻胃管からの吸引を行う工夫もある。

3) 口腔ケア

唾液の分泌低下や口腔内の不衛生は味覚の感受性に影響するため、口腔内を乾燥させないように含嗽を勧める。レモン水とハチミツで氷片を作り口に含ませることもよい。

嘔気・嘔吐がある場合は、歯磨きだけでなく歯磨き粉、含嗽水だけでも嘔気を誘発するので口腔ケアの方法を工夫する。経口摂取ができない期間が長くなると舌運動・唾液分泌の低下により口腔内汚染を来しやすいため、口腔内の観察を行いながらケアを頻回に行う。

2 まとめ

嘔気・嘔吐の患者の食事、栄養相談は、単に栄養学的な見地のみならず、患者のQOL向上を目標に行うことが重要である⁴⁾。適切な薬物療法により症状をマネジメントし、さらに食事に対する患者・家族の価値観を考慮しながら、個別的に看護ケアを行うことで、患者のQOLを向上することが可能になると考えられる。

(川村三希子)

【文 献】

- 1) Senesse P, Assenat E, Schneider S, et al. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: Who could benefit? *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 568-75
- 2) Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LK. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *J Pain Symptom Manage* 2007 ; 34 : 403-12
- 3) Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, et al. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 2043-9
- 4) Read JA, Beale PJ, Volker DH, et al. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Cancer Care* 2007 ; 15 : 301-7
- 5) Bender CM, McDaniel RW, Murphy Ende K, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs* 2002 ; 6 : 94-102
- 6) Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition* 2007 ; 26 : 289-301
- 7) McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients: The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994 ; 272 : 1263-6

- 8) Shragge JE, Wismer WV, Olson KL. The management of anorexia by patients with advanced cancer: a critical review of the literature. *Palliat Med* 2006 ; 20 : 623-9
- 9) Addington-Hall J, McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based investigation. *Palliat Med* 1995 ; 9 : 295-305
- 10) Strasser F, Binswanger J, Cerny T, et al. Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study. *Palliat Med* 2007 ; 21 : 129-37
- 11) Wood GJ, Shega JW, Lynch B, Von Roenn JH Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time...nothing was working". *JAMA* 2007 ; 298 : 1196-207
- 12) Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin* 2001 ; 51 : 232-48

3 外科治療，内視鏡治療，ドレナージ

1 外科治療

がん患者に対して，外科治療で消化管閉塞に伴う嘔気・嘔吐，腹部膨満感，腹痛をはじめとした苦痛の緩和を図ることを緩和手術ともいう。こうした緩和手術が適応となる患者の選択については，いまだ標準的な見解は得られておらず，現時点ではそれぞれの医療施設で提供できる治療をふまえて，個々の患者ごとに適応を判断する。

1 病態（閉塞部位）からみた消化器がんに対する緩和手術の術式

緩和手術が適用となる場合，切除，バイパス術，人工肛門造設術などの術式があり，病変の部位や腫瘍の進展状況などをもとに決定される。

「切除」は，閉塞部位が単一で，これにより患者の予後の延長が期待でき，死亡や合併症の発現のリスクが低い場合に適用される。予後が不良で，死亡や合併症の発現のリスクが高い場合には，侵襲の少ない「バイパス術」や「人工肛門造設術」が選択される。しかし腹膜播種を伴って，閉塞部位が複数であることが多く，手術以外の方法による症状緩和を目指すことが望ましい場合も多い。表2に閉塞部位からみた緩和手術の術式の一覧を示す。

表2 病態（閉塞部位）からみた緩和手術の術式

閉塞部位	術式
胃	胃切除術，胃空腸バイパス術
十二指腸 ～小腸起始部	胃空腸バイパス術
小腸	小腸部分切除術，小腸-小腸バイパス術， 小腸-結腸バイパス術（上行結腸，横行結腸）
結腸	結腸部分切除術，小腸（結腸）-結腸バイパス術， 人工肛門造設術
直腸	直腸切除術，ハルトマン手術，人工肛門造設術

これらのほかに，開腹所見により胃瘻・腸瘻造設術が選択されることもある。

2 外科治療の実際

Feuerら¹⁾によるメタアナリシスによれば，外科治療を行うことで，主として消化器がんや婦人科がんに起因する消化管閉塞による症状のうち，42～80%をコントロールすることが可能であったが，術後に再閉塞を来した症例が10～15%あった。また，外科治療を行った過半数の症例で術後60日以上生存したが，その一方で，4割強の患者において死亡時まで消化管閉塞による症状が持続したとの報告がある²⁾。過去の報告においても，外科治療に伴う死亡率は9～40%，合併症の発現頻度は30～50%程度とする報告が多い^{2,3)}。

外科治療の適応を考えるにあたり，患者因子，疾患因子，手術因子に分けて検討する²⁾。

【患者因子】 予後不良（治療効果，術後合併症）に関連する患者因子としては，年齢，栄養状態（悪液質の有無，体重減少，低アルブミン血症など），腹水の有無，performance status (PS)，併存疾患，抗がん治療（化学療法，放射線治療），精神状態，社会的サポート，最近行われた外科治療などがある²⁾。

【疾患因子】 病因や初発から消化管閉塞発症までの期間，腫瘍の進展度は，外科治療の効果や治療後の予後に影響する。

腸管の複数の箇所では閉塞を来している広範な腹膜播種を伴う消化管閉塞の場合は，外科的にそれらを取り除くことは困難である。このような患者に対して手術を行っても結果は不良で，30日生存は21～40%，合併症の発現は20～40%であり，多くの場合，短期間のうちに再発する⁴⁾。それゆえ，こうした場合は外科治療ではなく薬物療法の適応となる²⁾。

【手術因子】 施行される手術術式については，閉塞の原因が局所に限局していれば，その責任病巣の切除が可能な場合もある⁵⁾。死亡率や合併症発現のリスクが低いと考えられる場合には手術の実施を検討する。

切除不能な場合は，消化管バイパス手術や，閉塞が遠位側腸管である場合には人工肛門造設術が適応となる。人工肛門を造設する場合には，それより近位の腸管が1 m以上あることが望ましく，上部小腸で人工肛門を造設する際にはこの点に配慮する。また，これらの術式が適応とならない場合には，胃瘻造設術が適応となる場合がある。

表3 消化管閉塞に対する緩和手術の適応 (Twycross)⁶⁾

- ・全身状態が良好で，手術に耐えうる状態である
- ・治療により症状の改善が十分に期待される
- ・症状が改善され，2～3カ月以上の生存が期待できる
- ・治療抵抗性の大量の腹水がない
- ・がんによる腹膜播種が広範に存在しない
- ・閉塞箇所が1～2つ以内である

[Introducing Palliative Care, 4th ed, Radcliff Medical Press, 2002より引用, 改変]

表4 消化管閉塞に対する緩和手術の絶対/相対禁忌 (Ripamonti ら)^{3,7)}

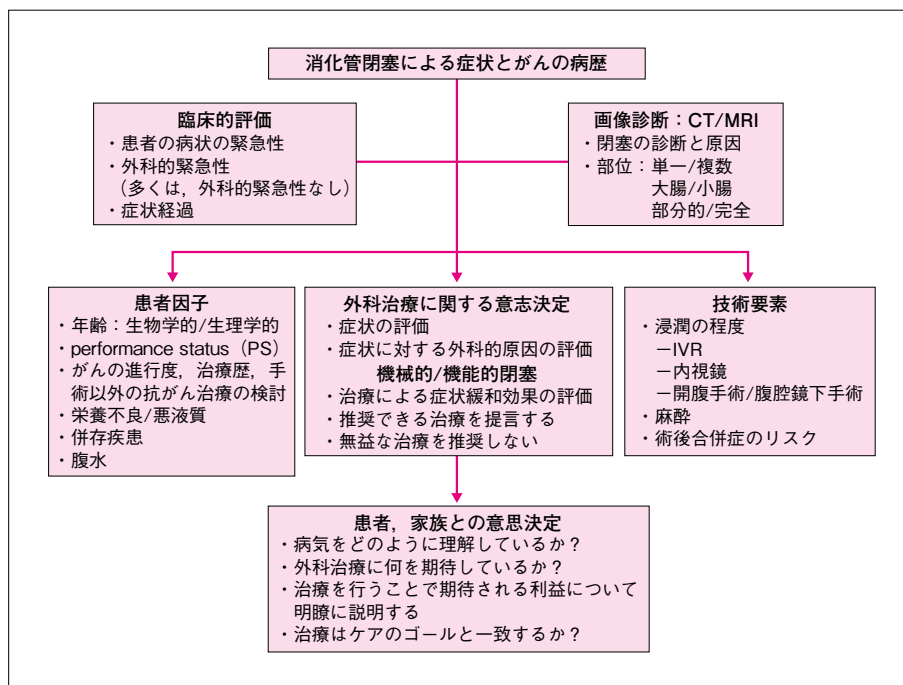
【絶対禁忌】

- ・前回手術で広範囲な腹腔内転移を認めた
- ・胃の近くまで病巣が及んでいる
- ・腹腔内の広範囲な浸潤・転移のために消化管の蠕動障害を認める
- ・広範囲に腹腔内の腫瘍を触れる
- ・急速に貯留する大量腹水を認める
- ・閉塞箇所が複数である

【相対禁忌】

- ・高齢で悪液質がある
- ・腹部・骨盤への放射線治療歴がある
- ・栄養状態が悪い
- ・肝転移，遠隔転移がある
- ・胸水あるいは肺転移により呼吸困難がある
- ・全身状態が悪い [PS (ECOG) \geq 3]
- ・短期間での再閉塞

[Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, Oxford University Press, 2004 & The Textbook of Palliative Medicine, Hodder Arnold, 2006より引用]

図1 消化管閉塞患者に対する緩和手術の評価と管理のアルゴリズム (Helyer ら)²⁾

(Helyer L, et al. J Support Oncol 2008 ; 6 : 105-13 より引用)

以上述べた、患者因子、疾患因子、手術因子をもとに外科治療の適応や具体的な方法について検討していくことになるが、参考となる指針がいくつか存在する。代表的なものとして、Twycross, Ripamonti が示す指針を示す^{3,6,7)} (表 3, 4)。

身体所見、画像診断 (単純 X 線, CT, 超音波検査) などを加味して、これらの点について検討し、そのうえで「外科治療に対する患者、家族の希望があり、両者による同意が得られている」場合に外科治療の適応があると判断する。

Helyer ら²⁾ は、こうした考え方を具体的にアルゴリズムとして示している (図 1)。

2 消化管閉塞に対する内視鏡による消化管ステント留置

外科治療を行っても症状の緩和を期待しがたい場合や、この治療を行うことで高い死亡率が予想される場合、消化管ステント (self-expandable metallic stent) の留置やチューブによる消化管の減圧が適応となることがある^{2,3)}。

近年、食道、胃の幽門、上部十二指腸、結腸、直腸などにおける閉塞に対して、消化管ステント留置が行われることがある。消化管ステントと外科手術とを比較した報告が複数あるが、アウトカムとして QOL や長期にわたる症状コントロールを用いたものは皆無であり⁸⁾、ステントの適応を示す明確な基準は現在のところ存在しない。それゆえ、患者因子、疾患因子、手術などの治療歴をもとに、個々の症例において、これらの治療の適応や禁忌、成功の見込みなどを考慮に入れて方針を決定していく。なお、消化管ステント留置を施行する際には、術者の技術的な問題や施設の体制が強く影響するので、これらの点に配慮する必要がある⁹⁾。以下、閉塞

*：プロテーゼ

現在用いられている金属ステントの普及以前に使用されていた、プラスチック、合成樹脂系の器具。

部位別に解説する。

1 食道閉塞の場合

食道がん患者の50～60%は根治的手術が困難である¹⁰⁾。よって嚥下困難に対する症状緩和が重要で、放射線治療、消化管ステントなどがある。放射線治療は約40%の症状緩和が得られるが治療期間が長い¹¹⁾。また、プロテーゼ*よりも消化管ステントの治療効果はすぐれており¹⁰⁾、現在も頻用される。ケースシリーズではステント留置の成功率は100%、83～100%の症例で嚥下困難の緩和が認められた¹²⁾。内視鏡によるステント留置に伴う医原性の穿孔も指摘されているが、医原性の穿孔に対しては、さらにカバー付きステントを留置する方法も提案されている^{13,14)}。また頸部食道がんに対しては、ステント留置後の合併症を考慮すると、その実施にあたっては、慎重に判断することが望ましい¹⁵⁾。

2 胃、十二指腸閉塞の場合

がんの浸潤や膵頭部の腫瘍、腫大したリンパ節による壁外からの圧迫などによって閉塞が生じる。胃の幽門や、十二指腸の閉塞を、胃流出路閉塞 (gastric outlet obstruction) ともいう。手術や全身麻酔の適応とならない場合や、腹水貯留や腹膜播種などのために経皮的内視鏡的胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy: PEG) の適応とならない場合に本法の実施を検討する。ステント留置後、嘔吐が消失し、少量の経口摂取が可能となることもある。

Dormann ら¹⁶⁾による系統的レビュー (32のケースシリーズ、合計606症例、1例のみの症例報告は除外)によれば、胃、十二指腸閉塞に対するステント留置の成功率は97% (589/606)で、そのうちの89% (526/606)で症状の緩和が得られた。重篤な合併症が1.2% (7/606)に、ステントの逸脱が5% (31/606)に発生し、また、再閉塞を来したのは18% (104/606)であった。症状緩和が得られた526例のうち、術前には、61%が経口摂取不可能、34%が水分のみの摂取であったが、術後は48%が完全に、39%がやわらかい食品なら経口摂取可能となった。複数の10～21例を対象としたケースシリーズにおいて、本法施行後1～5カ月間の追跡にて、幽門部で再閉塞を来した症例は皆無であった¹⁷⁻¹⁹⁾。合併症としては、胃潰瘍、消化管穿孔、ステントの逸脱などが挙げられ、その発生率は40～53%である²⁰⁻²²⁾。

本法の施行にあたり問題となることの一つに、閉塞部位が複数ある場合が挙げられる。近位側の狭窄のために、それより遠位側の狭窄や閉塞を事前に診断することは通常困難である。治療を進めていきながら、こうした問題が判明した時点で、追加のステント留置の適否などを検討する³⁾。

3 結腸、直腸閉塞の場合

大腸ステントの留置は、閉塞箇所が単一で、部位が左側結腸の場合に行われることが多いが、最近では閉塞箇所が複数の場合にもステント留置が可能であり、また、鉗子孔通過型スコープを活用することで、右側結腸への留置も可能となってきた。こうした場合の適応を判断する際には、専門家に相談することが望ましい²⁾。

Canon ら²³⁾は、消化管ステントの適応を考えるにあたり、以下の3つの項目、すなわち結腸内における閉塞部位の把握、腫瘍の長径、同時性の腫瘍の存在の有無に

ついて慎重に評価し、適切なステント留置を心がけることが肝要であると述べている。

系統的レビューにおける（15の比較試験，73のケースシリーズ）大腸の self-expandable metallic stent の効果は，1,785 症例（1,845 ステント留置）のうち平均 96%（67～100%）に成功し，臨床的に平均 92%の（46～100%）消化管閉塞の再開通が認められた。ステントの開存率は，平均 106 日（60～288 日，14 の研究より分析）であった。ステントの逸脱は 11%（0～50%）（54 の研究より分析，部位別の比較は不可能），穿孔は 4.5%（0～83%）（50 の研究より分析）であった²⁴⁾。

大腸ステント留置後は，晩期の合併症の早期発見のため，定期的な経過観察や画像検査の必要がある。専門家の意見として，大腸ステント留置後の化学療法施行の安全性は現時点で確立してるとはいいがたい。がんの退縮に伴う穿孔の可能性を指摘する意見もあり，ステント留置後の化学療法導入に関しては適応を慎重に判断し，施行した場合には慎重な経過観察が勧められる²⁵⁾。大腸ステント留置後の長期予後に関しては，ステントと手術の 2 群で差がないとの報告がある²⁶⁾。

なお，現時点で，胃，大腸すべて食道用のステントを使用しているが，現在それぞれの部位に適したステントが開発中である。

3 消化管閉塞に対するドレナージの方法（経鼻胃管，PEG など）

消化管閉塞による嘔気・嘔吐，腹部膨満感，腹痛といった症状に対して，経鼻胃管を留置すると，速やかに症状緩和が得られる。しかし，経鼻胃管の留置が長期間に及ぶと，患者の苦痛が増大する可能性がある。それゆえ，薬物療法で症状が緩和されない場合や，減圧を目的とした胃瘻造設が不適応の場合，薬物療法を開始する前に大量の消化管内容物をドレナージする必要がある場合などが適応となる²⁷⁾。

消化管の減圧を目的にイレウス管（long decompression tube）の留置が行われることもある。消化管閉塞の原因が腸管癒着をはじめとした可逆性で良性的場合は，イレウス管がよく使用されている。しかし過去の研究では，イレウス管と経鼻胃管（short tube）とを比較して手術回避率などの点において統計学的有意差はなく，また抜去困難になる場合もあり，最近では用いられる機会が減少しているという報告もある^{28,29)}。同様に手術不適応と判断された消化管閉塞の症例においても，症状緩和の観点からイレウス管が経鼻胃管より臨床的に優れた処置であるという根拠はないと考えられる。

外科手術や消化管ステントが不適応な症例に，中～長期にわたる消化管減圧を目的として，胃瘻造設が適応となることがある。胃瘻を用いて間欠的に減圧することで症状緩和が得られ，経鼻胃管なしに日常生活を送ることが可能となる。また，精神面での満足度が向上し，さらには在宅療養への移行が可能となる場合もある³⁾。処置の成功率は 94～95% であり，症状の改善は 84～100% で得られたとの報告がある^{30,31)}。

胃瘻の造設は，外科手術と PEG とがあるが，最近では後者が一般的である。PEG を行うことにより，消化管閉塞による嘔気・嘔吐の 83～93% がコントロールされる³²⁻³⁴⁾。外科的胃瘻造設と同様に PEG を行う際にも，患者に相応の侵襲が生じる。したがって適応は，薬物療法による症状の改善が得られず，かつ死が差し迫ってい

ない患者である。

PEGの適応に関しては、腹水貯留がある場合は相対的禁忌であるが、留置前に腹水のコントロールを行っておくことで、合併症の発現を抑えることができる²⁾。しかし、大量の腹水貯留を伴う時や胃切除術をはじめとした腹部手術の既往がある場合などには実施困難なことがあり、そうした場合、PEGの代わりに経皮経食道的胃瘻造設術 (percutaneous transesophageal gastrostomy ; PTEG) が適応となることがある³⁵⁾。PTEGに関しては、今後の保険収載の可能性に期待したい。

以上、消化管閉塞に対する薬物療法以外の治療方法として、①外科治療 (緩和手術)、②消化管ステント、③消化管ドレナージについて解説した。これまでのところ、これらの治療法による症状緩和効果を比較し、患者のQOLの視点から治療効果を検討した前向き研究はない²⁾。それゆえ現時点では、患者、家族、医療者の間で治療の目標を明確にし、医療者はそれぞれの治療法による症状緩和の見込みやリスクについて明らかにし、苦痛の緩和やQOLの改善を目指すという立場で、患者の希望や予後を考慮して適切な治療方法を選択する必要がある。

(中島信久)

【文 献】

- 1) Feuer DJ, Broardley KE, Shepherd JH, et al. Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancer. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 313-22
- 2) Helyer L, Easson AM. Surgical approaches to malignant bowel obstruction. *J Support Oncol* 2008 ; 6 : 105-13
- 3) Ripamonti C, Mercadante S. Pathophysiology and management of malignant bowel obstruction. Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004 ; pp496-507
- 4) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al. Surgery as a bridge to palliative chemotherapy in patients with malignant bowel obstruction from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 1264-71
- 5) Krouse RS. Surgical palliation of bowel obstruction. *Gastroenterol Clin North Am* 2006 ; 35 : 143-51
- 6) Twycross R ed. *Introducing Palliative Care*, 4th ed, Oxford and New York, Radcliff Medical Press, 2002 ; pp120-2
- 7) Ripamonti C. Bowel obstruction. Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, et al eds. *The Textbook of Palliative Medicine*, UK, Hodder Arnold, 2006 ; pp588-600
- 8) Tilney HS, Loveglobe RE, Purkayastha S, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007 ; 21 : 225-33
- 9) Mosler P, Mergener K, Brandabur J, et al. Palliation of gastric outlet obstruction and proximal small bowel obstruction with self-expandable metal stents: a single center series. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 124-8
- 10) Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1302-7
- 11) Albertsson M, Ewers SB, Widmark H, et al. Evaluation of the palliative effect of radiotherapy for esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1989 ; 28 : 267-70
- 12) Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Moschandrea I, et al. Natural course of inoperable esophageal cancer treated with metallic expandable stents: quality of life and costeffectiveness analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 : 1397-402
- 13) Freeman RK, Van Woerkom JM, Ascoti AJ. Esophageal stent placement for the treatment of iatrogenic intrathoracic esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : 2003-7
- 14) White RE, Mungatana C, Topazian M. Expandable stents for iatrogenic perforation of esophageal malignancies. *J Gastrointest Surg* 2003 ; 7 : 715-20

- 15) Profili S, Meloni GB, Feo CF, et al. Self-expandable metal stents in the management of cervical oesophageal and/or hypopharyngeal strictures. *Clin Radiol* 2002 ; 57 : 1028-33
- 16) Dormann A, Meisner S, Verin N, et al. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004 ; 36 : 543-50
- 17) Park HS, Do YS, Suh SW, et al. Upper gastrointestinal tract malignant obstruction : initial results of palliation with a flexible covered stent. *Radiology* 1999 ; 210 : 865-70
- 18) Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C, et al. Duodenal obstruction caused by pancreatic head carcinoma: palliation with self-expandable endoprosthesis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997 ; 46 : 161-5
- 19) de Baere T, Harry G, Ducreux M, et al. Self-expanding metallic stents as palliative treatment of malignant gastroduodenal stenosis. *Am J Roentgenology* 1997 ; 169 : 1079-83
- 20) Song HY, Do YS, Han YM, et al. Covered, expandable esophageal metallic stent tubes: experiences in 119 patients. *Radiology* 1994 ; 193 : 689-95
- 21) Saxon RR, Barton RE, Katon RM, et al. Treatment of malignant esophageal obstructions with covered metallic Z stents : long-term results in 52 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1995 ; 6 : 747-54
- 22) Feins RH, Johnstone DW, Baronos ES, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma with the Wallstent endprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 1603-7
- 23) Canon CL, Baron TH, Morgan DE, et al. Treatment of colonic obstruction with expandable metal stents : radiologic features. *Am J Roentgenol* 1997 ; 168 : 199-205
- 24) Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, et al. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007 ; 246 : 24-30
- 25) Khot UP, Lang AW, Murali K, et al. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 1096-102
- 26) Carne PW, Frye JN, Robertson GM, et al. Stents or open operation for palliation of colorectal cancer: a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 1455-61
- 27) Ripamonti C, Gemlo BT, Bozzetti F, et al. Role of enteral nutrition in advanced cancer patients : indications and contraindications of the different techniques employed. *Tumori* 1996 ; 82 : 302-8
- 28) Brolin RE, Kransa MJ, Mast BA. Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1987 ; 206 : 126-33
- 29) Fleshner PR, Siegman MG, Slater GI, et al. A prospective, randomized trial of short versus long tubes in adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995 ; 170 : 366-70
- 30) Cannizzaro R, Bortoluzzi F, Valentini M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy as a decompressive technique in bowel obstruction due to an abdominal carcinomatosis. *Endoscopy* 1995 ; 27 : 317-20
- 31) Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, et al. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy: The usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 103-5
- 32) Herman LL, Hoskins WJ, Shike M. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of the stomach and small bowel. *Gastrointest Endosc* 1992 ; 38 : 314-8
- 33) Marks WH, Perkal MF, Schwartz PE. Percutaneous endoscopic gastrostomy for gastric decompression in metastatic gynecologic malignancies. *Surg Gynecol Obstet* 1993 ; 177 : 573-6
- 34) Brooksbank MA, Game PA, Ashby MA. Palliative venting gastrostomy in malignant intestinal obstruction. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 520-6
- 35) Udomsawaengsap S, Brethauer S, Kroh M, et al. Percutaneous transesophageal gastrostomy (PTEG) : a safe and effective technique for gastrointestinal decompression in malignant obstruction and massive ascites. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 2314-8

V章

資料

- 1 作成過程
- 2 文献検索式
- 3 海外他機関によるガイドラインの要約
- 4 今後の検討課題

1

作成過程

本ガイドラインは、日本緩和医療学会の「緩和医療ガイドライン作成委員会呼吸器、消化器症状ガイドライン作業部会」（以下、委員会）が、2001年に発行され、2007年に改訂された『診療ガイドラインの作成の手順』（福井次矢、丹後俊郎）に準じて作成した。推奨の強さとエビデンスレベルに関しては、日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会編『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版』と同様の手順で定めた。作成後 AGREE 評価法 (2001) による評価に従った。

1 概要

日本緩和医療学会において、呼吸器症状ガイドライン作業部会、消化器症状ガイドライン作業部会を組織し、ガイドライン作成のための手順を合同で作成した。次に各委員から臨床疑問案を収集し、両作業部会において臨床疑問を作成した。続いて委員が分担して系統的文献検索を行い、該当文献を収集し、基準を満たす論文を抽出し、臨床疑問に対する原案を作成した。原案は、作業部会によりデルファイ法に従って合意が得られるまで修正した。さらに外部委員の評価を得た後に、再びデルファイ法を行い最終版を作成した。最終版を完成後に、外部委員による評価を得た (AGREE 評価法)。そして呼吸器症状、消化器症状ガイドラインそれぞれに分割することを理事会で決定し、最終版の内容に変更を加えず編集作業を行った。

2 臨床疑問の設定

収集した臨床疑問案を PECO 形式 (P: 患者, E: 曝露, C: 比較, O: 結果) に定式化した。定式化された臨床疑問を解決できる臨床研究が存在しなかった場合には、より包括的な臨床疑問を作成した。合計 4 の臨床疑問をおいた。

3 系統的文献検索

臨床疑問ごとに行った。文献のソースは、①PUBMED を用いた系統的文献検索とその related article, ②1990年1月1日～2010年6月30日までの Journal of Pain and Symptom Management, Supportive Care in Cancer, Palliative Medicine, Journal of Palliative Medicine の hand search, ③Cochrane Database の PaPaS category (Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care) の該当項目, ④委員会で参考資料として選択したガイドラインと教科書に引用されている文献, および作成委員のデータベースとそれらの引用文献とした。これらから、各委員が適格基準 (表 1) に満たすものをすべて選択した。原則として、基準に該当しない研究は参考文献とした。

表 1 文献の適格基準

- ・成人を対象としている
- ・英語または日本語で記載されている
- ・対象患者はがん患者である
- ・国内で利用できる方法・薬物である
- ・系統的レビュー, メタアナリシス, 無作為化比較試験, または前向き観察研究, 前後比較試験である
- ・抗がん治療 (外科治療, 化学療法, 放射線治療) に伴う嘔気・嘔吐を対象としているものは除外

4 ガイドラインと教科書

1) ガイドライン

- NCCN ガイドライン

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

- JCO ガイドライン

Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3903-10

- EAPC ガイドライン

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

2) 教科書

- Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, New York, Oxford University Press, 2004

- Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010

5 妥当性の検証

推奨の項目に関する妥当性の検証は、呼吸器症状、消化器症状ガイドライン作業部会から12名のガイドライン委員を選抜し、合計3回の検証をデルファイ法で行った。ガイドライン委員は「呼吸器症状ガイドライン」と「消化器症状ガイドライン」の両者を検証した。デルファイ法による検証は匿名で調査票を用いて行った後にガイドライン委員の事務担当が回収し、集計した評価をガイドライン委員に公表した。

用語の定義、背景知識、関連する特定の病態の治療と非薬物療法、海外他機関によるガイドラインの要約の章・項についてもガイドライン委員が、査読 (peer review) を合計3回行い、合意が得られるまで修正を行った。

1) 1 回目のデルファイ法

「推奨」の10項目（呼吸器症状6項目、消化器症状4項目）それぞれについて妥当性を1（適切でない）から9（適切である）の9件法で評価を求めた。その結果、中央値8以上の項目が2項目（最小と最大の差が5以上なし）、中央値が7以上8未満の項目が6項目であり、中央値が7未満の2項目であった。項目ごとに中央値、最小値、最大値を各委員に公開し、会議によって相違点を議論した。議論の議事録をガイドライン委員に配布し原稿の修正を行った。

2) 2 回目のデルファイ法

会議以降、呼吸器症状に対する介入の全体像を示す図と解説を追加した。推奨の11項目（呼吸器症状7項目、消化器症状4項目）について、妥当性を1（適切でない

い) から9 (適切である) の9件法で評価を求めた。その結果、中央値が8以上の項目が9項目 (最小と最大の差が5以上:なし)、中央値が7以上8未満の項目が2項目、中央値が、7未満の項目が0項目であった。項目ごとに中央値、最小値、最大値を各ガイドライン委員に公開し、会議によって相違点を議論した。議論の議事録を委員に配布し原稿の修正を行った。修正後の原稿を再度ガイドライン委員がすべての内容に合意したことをデルファイ法で確認し、修正原稿をガイドライン委員会の暫定稿とした。

3) 評価委員による評価

ガイドライン委員会の暫定稿に対して、評価委員として本ガイドラインの作成に関与していなかった医師10名、看護師3名、薬剤師1名、日本緩和医療学会以外の委員3名を含む計14名に、自由記述による評価を依頼した。評価の結果をガイドライン委員に配布した。

4) 3回目のデルファイ法

評価委員の評価をふまえて、再び修正したガイドライン原稿の妥当性の評価を求めた。その結果、推奨の11項目 (呼吸器症状7項目、消化器症状4項目) すべての項目で中央値が8以上、かつ、最小と最大の差が5以下であった。主要な意見の相違を認めないと考え、小修正を加えたものをガイドライン委員会の決定稿とした。

5) AGREE 評価法による評価

ガイドライン委員会の決定稿について、本ガイドラインの作成に関わっていない小山 弘、四方 哲により、AGREE 評価法 (2001) による評価を行った [ガイドラインの研究・評価用チェックリスト Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument, <http://www.mnc.toho-u.ac.jp/mmc/guideline/AGREE-final.pdf>]。

AGREE 評価法に基づきガイドラインを評価したところ、対象と目的に関しては、ガイドラインで取り扱う臨床上的問題が具体的に記載されていないこと、利害関係者の参加に関しては、患者の価値観や好みが十分に考慮されていないこと、ガイドラインの想定する利用者ですでに試行されたことがないこと、作成の厳密さに関しては問題がないこと、明確さと提示の仕方に関しては、どれが重要な推奨が容易に見分けにくいこと、適用可能性に関しては、ガイドラインにモニタリング・監査のための主要な基準が示されていないこと、編集の独立性に関しては問題がないことが指摘された。

このうち、ガイドラインで取り扱う臨床上的問題が具体的に記載されていないことについては、薬物の投与用量、用法が具体的に示されていないことが指摘された。本ガイドラインではエビデンスが不十分なため、投与用量、用法について具体的に記載できなかったが、今後の臨床研究の結果をふまえて、改訂時に検討するよう指摘された。さらに、患者の価値観や好みを反映するには、ガイドラインの作成に患者が参加することや質的研究の結果を反映するよう指摘された。また、本ガイドラインを試行した臨床研究を反映すること、嘔気・嘔吐以外の症状について明確な推奨を記載することも改訂時に検討するよう指摘された。ガイドラインを遵守するこ

とに関するモニタリング・監査のための方法を提案することも、次回の改訂時に検討するよう指摘された。

6 日本緩和医療学会の承認

本ガイドラインは、日本緩和医療学会理事会により承認された。

2

文献検索式

系統的文献検索は、下記の方法で行った。

(1) PUBMED で 1990 年 1 月 1 日より 2010 年 8 月 1 日まで

[適格基準]

- ・ Human
- ・ English or Japanese
- ・ All adult 19+ years
- ・ Clinical trial, Practical guideline, Meta-analysis
- ・ 薬物療法
- ・ 症状の程度と、治療効果の測定が明確であるもの

[除外基準]

- ・ 化学療法、放射線治療に伴う嘔気・嘔吐を扱っているもの
- ・ 健常者、小児、動物を対象としたもの
- ・ 薬理学的研究

(2) Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group

[<http://papas.cochrane.org/>]

コクランレビューの Pain, Palliative and Supportive Care Group によるレビューのうち、すでに発表されたもの

(3) Hand search

[緩和ケア主要雑誌]

Palliative Medicine, Journal of Pain and Symptom Management, Journal of Palliative Care, Journal of Palliative Medicine, Supportive Care in Cancer

[主要ながん関連雑誌]

Journal of Clinical Oncology, Cancer, British Journal of Cancer

[日本語文献]

医学中央雑誌で 1990 年より現在まで

1 嘔気・嘔吐の薬物療法

- 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に、制吐薬は有効か？

[臨床疑問 1] (P37)

化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、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？

#1 neoplasms OR neoplasm* OR cancer OR cancers OR malignan* OR metastati* OR metastas*

#2 nausea* OR vomit* OR emetic* OR emesis OR emetogen* OR antiemetic* OR anti-emetic* OR antiemetic*

#3 chemotherapy OR anticancer drug OR anticancer therapy

#4 radiotherapy OR radiosurgery

#1 AND #2 NOT #4 NOT #5

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した 253 編の論文のうち、該当した 14 編の論文と、さらに該当する系統的レビューより 1 編、hand search より 2 編の論文を検討した。

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？

[臨床疑問 2] (P45)

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？

[臨床疑問 3] (P47)

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？

[臨床疑問 4] (P49)

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？

#5 gastrointestinal neoplasms OR (esophagus OR esophageal OR gastric OR intestin* OR small bowel OR duodenal OR duodenum OR jejunum OR colorectal) AND (neoplasms OR neoplasm*[tiab] OR cancer OR cancers OR malignan* OR metastati* OR metastas*)

#6 (intestinal obstruct* OR bowel obstruct* OR malignant bowel obstruct* OR ileus)

#7 steroid OR steroids OR steroidal

#8 octreotide* OR hyoscine OR scopolamine OR antimuscarinic* OR anticholinergic* OR cholinergic antagonists OR muscarinic antagonists

#9 serotonin antagonists OR 5-HT3 antagonist OR granisetron OR ondansetron OR tropisetron OR indisetron OR azasetron OR ramosetron OR dolasetron OR palonosetron

#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6 AND (#7 OR #8 OR #9)

Limits : Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, Japanese, All Adult : 19+ years

該当した 12 編の論文のうち、以下の基準にあてはまる 10 編の論文と、さらに該当する系統的レビューより 1 編を検討した。

(新城拓也)

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、メトクロプラミド、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

4

今後の検討課題

以下の案件については、今回のガイドライン作成過程において議論したが収束できなかったためか、取り上げたが十分な検討、議論を行う時間がなかったため、次回改訂の際に再度検討することとした。「用語の定義」「背景知識」では、用語の統一に関する議論が不十分であった。関係学会と協力したうえで用語の整理を行う必要がある。「推奨」では、エビデンスが不十分であったため詳細かつ具体的な記載ができなかった項目があった。今後、この領域の臨床研究を推進する必要がある。「関連する特定の病態の治療と非薬物療法」では、適切な臨床疑問を作成し、系統的文献検索を行い、推奨度とエビデンスレベルを決定し、治療の推奨を呈示することができなかった。これらはすべて今後の改訂で再度検討する必要がある。

1 今回のガイドラインでは、対応しなかったこと

- ダイジェスト版など、より簡便な普及のためのツールを作成すること
- 腹水、便秘の推奨を明確に記載すること
- 腹水、便秘以外の消化器症状として、腹部膨満感のケア、治療について記載すること
- 脳腫瘍による嘔気・嘔吐に対するケア、治療についての記載を検討すること

2 用語の定義、背景知識

- 「嘔気」と「嘔吐」の臨床的な定義について明確にすること
- 「悪心」と「嘔気」の用語使用の差異について明確にすること
- Retching（むかつき、からえずき）の臨床的な状態について明確にすること
- 意識障害や認知機能障害のあるがん患者の嘔気・嘔吐の評価方法について記載すること
- 「食事」と「栄養」に関する教育、介入の定義について明確にすること

3 今後の検討や、新たな研究の必要なこと

- 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、想定される病態に応じて制吐薬を投与することは、一律に同一の制吐薬を投与することと比較して、嘔気・嘔吐を緩和させる検討すること
- 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対して、ハロペリドール、ヒスタミン_{H1}受容体拮抗薬、抗コリン薬、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬の単独投与、コルチコステロイドの投与が症状を緩和させる検討すること
- 化学療法、放射線治療が原因でない、嘔気・嘔吐のあるがん患者に対する、制吐薬の投与方法を具体的に記載すること
- 悪性消化管閉塞の患者の嘔気・嘔吐に対する、分泌抑制薬、コルチコステロイド、制吐薬を使用する順番や組み合わせ方といった具体的な投与方法について検討すること
- 悪性消化管閉塞のある患者に対して、セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬、ハロペリドール、ヒスタミン_{H1}受容体拮抗薬、抗精神病薬が、嘔気・嘔吐を緩和させる検討すること
- 嘔気・嘔吐に対する非薬物療法（看護ケア、補完代替療法、食事指導）の臨床研

究を検討すること

- 悪性消化管閉塞のある患者に対する，外科治療，内視鏡治療の適応について検討すること
- 悪性消化管閉塞のある患者に対する，ドレナージの適応について詳細に記載すること

(新城拓也)

索引

(太字は主要ページ)

◆和文◆

あ

アカシジア 29
アザセトロン 30, 32
アプレピタント 30
悪性消化管閉塞 11, **45**
悪性腹水 10, **54**

い

イメージ療法 65
イレウス管 75
インジセトロン 30, 32
衣類 64
胃流出路閉塞 74

え

エビデンスレベル **6**
——, 定義 6
栄養サポート 67
栄養相談 67

お

オクトレオチド **30, 32, 34, 47**
オピオイド 11
オランザピン 30, 32, 34, 40
オンダンセトロン 30, 32, 42, 49
嘔気 10
嘔気・嘔吐 **14**
——の原因 **17**
——の尺度 19
——の評価 **19**
——の評価シート 23
——の頻度 17
嘔吐 10
嘔吐中枢 14, 15
音楽療法 65

か

カテーテル留置 55

カテゴリースケール **20**
がん性髄膜炎 27
下部消化管 11
——内視鏡 28
化学受容器引金帯 15
化学的(原因) 43
画像検査 **27**
肝硬変 55
看護ケア 10, **63**
緩和手術 10, **71**
——の適応 72

き

鏡面像 27

く

クエチアピン 31, 32
クエン酸マグネシウム 60
グラニセトロン 30, 32, 49
グリセリン 60
クロム親和性細胞 30
クロルフェニラミンマレイン酸塩 29, 32, 40
クロルプロマジン 41

け

外科治療 **71**
経皮経食道的胃瘻造設術 (PTEG) 76
経皮的内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) **75**
経鼻胃管 75
血液検査 26
血管内皮増殖因子 54
血清腹水アルブミン勾配 54
研究デザイン 6
検査所見 26

こ

コルチコステロイド **30, 32, 34, 42, 45**
口腔ケア 69
交感神経 15
抗アルドステロン薬 55

抗アレルギー薬 29
抗コリン薬 29, 34, 40
抗精神病薬 34, 40

さ

サブスタンス P 30
酸化マグネシウム 60

し

シサプリド 30
ジフェンヒドラミン 29, 32, 40
ジメンヒドリナート 32, 40
ショウガ 65
指圧 64
小腸造影 28
消化管運動の低下 43
消化管ステント 73
消化管閉塞 11, 45
上部消化管 11
——内視鏡 28
食事指導 10, 67
心理教育的介入 65
身体所見 26
人工肛門造設術 71

す

スコポラミン臭化水素酸塩 29, 32, 40
スピロノラクトン 55
推奨度 9
推奨の強さ 7

せ

セロトニン 5HT₂受容体 15
セロトニン 5HT₃受容体 15
セロトニン 5HT₃受容体拮抗薬 30, 32, 34, 41, 50
セロトニン 5HT₄受容体 15
セロトニン 5HT₄受容体刺激薬 30
センナ 60
センノシド 60
制吐薬 11, 37
舌咽神経 15
前庭器 15
前庭系 43
漸進的筋弛緩法 65

た

体位 64

ち

中枢神経 43
腸管クロム親和性細胞 16

て

デキサメタゾン 32, 42, 46
デルファイ法 81

と

ドパミン D₂受容体 15
ドパミン D₂受容体拮抗薬 29
トラベルミン 29
ドレナージ 11, 75
トロピセトロン 30, 32, 41
ドンペリドン 29, 32, 34

な

内関 64
内視鏡治療 11, 73
内臓神経 15

に

ニポー 27
ニューロキニン NK₁受容体 15
ニューロキニン NK₁受容体拮抗薬 30
におい 63

の

濃グリセリン 34

は

バイパス術 71
パロノセトロン 30, 32
ハロペリドール 32, 34, 39

ひ

ピコスルファートナトリウム 60
ビスコジル 60
ヒスタミン H₁受容体 15
ヒスタミン H₁受容体拮抗薬 29, 34, 40
ヒドロキシジン塩酸塩 40
非定型抗精神病薬 40
評価シート 23

ふ

フェノチアジン系抗精神病薬 40
ブチルスコポラミン臭化物 29, 32, 34, 47

プロクロルペラジン 29, 32
フロセミド 55
プロテアーゼ 74
プロメタジン 32
腹腔静脈シャント 56
腹水細胞診 54

へ

ベタメタゾン 32
ペロスピロン 31
便秘 10, **58**

ほ

補完代替医療 10

ま

マッサージ 64

む

ムスカリン受容体 15, 29

め

メチルセルロース 61
メチルプレドニゾロン 46
メトクロプラミド 29, 32, 34, **39**
迷走神経 15

も

モサプリド 30, 32

や

薬草 61

ゆ

輸液 55

ら

ラクツロース 60
ラモセトロン 30, 32

り

リスベリドン 29, 32, 34, 40
利尿薬 **55**

る

ループ利尿薬 55

れ

レボメプロマジン 29, 32, 34, 40

◆欧文◆

A

Achm 受容体 15, 29
AGREE 評価法 **82**
air-fluid level 27
area postrema 15

C

chemoreceptor trigger zone (CTZ) 15
complementary and alternative medicine (CAM) **10**
Constipation Assessment Scale (CAS) 日本語版 59

D

D-マンニトール 34
Denver シャント 56

E

EAPC ガイドライン **88**
European Organization for Research and Treatment of
Cancer (EORTC) QLQ-C30 日本語版 21

F

Functional Assessment of Cancer Therapy-general
scale (FACT-G) 日本語版 21

G

ginger 65

J

JCO ガイドライン **87**

K

keyboard sign 27

L

Le Veen シャント 56

M

malignant ascites **54**
MARTA 30
M.D. Anderson Symptom Inventory 日本語版
(MDASI-J) 21

N

NCCN ガイドライン 86

Numerical Rating Scale (NRS) 19

P

percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) 75

percutaneous transesophageal gastrostomy
(PTEG) 76

pseudo-kidney sign 27

Q

quality of life (QOL) 3

S

self-expandable metallic stent 73

serum-ascites albumin gradient (SAAG) 54

Support Team Assessment Schedule 日本語版
(STAS-J) 21

T

TENS 64

V

VEGF 54

Visual Analogue Scale (VAS) 19

がん患者の消化器症状の緩和に関する
ガイドライン 2011 年版 定価(本体 1,800 円+税)

2011 年 7 月 27 日 第 1 版第 1 刷発行
2011 年 9 月 10 日 第 2 刷発行

編 集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会
緩和医療ガイドライン作成委員会

発行者 古谷 純朗

発行所 金原出版株式会社

〒113-8687 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

© 2011

検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-10157-8

印刷・製本／三報社印刷㈱

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。