4

# 便秘

## ● 下剤は、がん患者の便秘を改善させるか?

## 関連する臨床疑問

- ▶9-1 浸透圧性下剤(酸化マグネシウム, ラクツロース)は、がん患者の便秘を改善させるか?
- ▶9-2 大腸刺激性下剤(センナ, ピコスルファート)は, がん患者の便秘を改善させるか?
- ▶9-3 ルビプロストンは、がん患者の便秘を改善させるか?

## 推奨

- ▶ 9-1 がん患者の便秘に対して、浸透圧性下剤の投与を行うことを推奨する。 1C (強い推奨、弱い根拠に基づく)
- ▶9-2 がん患者の便秘に対して、大腸刺激性下剤の投与を行うことを推奨する。 1C (強い推奨、弱い根拠に基づく)
- ▶9-3 がん患者の便秘に対して、ルビプロストンの投与を行うことを提案する。 2C (弱い推奨、弱い根拠に基づく)

#### ▶ 臨床疑問 9-1

浸透圧性下剤(酸化マグネシウム, ラクツロース)は, がん患者の便秘を改善させるか?

#### (推奨)

がん患者の便秘に対して、浸透圧性下剤の投与を行うことを推奨する。

1C (強い推奨, 弱い根拠に基づく)

#### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、オピオイドを使用するがん患者を対象とした無作為化比較試験が1件と、非無作為化比較試験が1件、系統的レビューが1件ある。

Agra  $6^{1)}$ は、オピオイドを使用しているがん患者 75 名を対象として、ラクツロース群 (38 名) とセンナ群 (37 名) に無作為に割り付け、試験期間 7 日間のうち 72

時間以上排便が認められない回数を評価した。その結果、ラクツロース群では $0.9\pm1.1$  回、センナ群では $0.9\pm1.0$  回であり、両群間で統計学的に有意差は認めなかった。また、試験期間7日間で排便が認められた日数はラクツロース群で $1.0\pm1.1$  日、センナ群で $0.9\pm1.1$  日であり、両者の治療効果には有意差は認めなかった。有害事象として、下痢、悪心、腹痛などをラクツロース群 3 名、センナ群 3 名に認めた。

Wirz  $6^{20}$ は、外来通院中でオピオイド投与開始前のがん患者のなかから 348 名を抽出し、ラクツロース、ポリエチレングリコール、ピコスルファートナトリウムのいずれかの治療を行った。ラクツロース群 36 名、ポリエチレングリコール群 95 名、ピコスルファート群 32 名、下剤中止群 185 名について、72 時間以上排便が認められなかった患者数を比較した。ラクツロース群では 5 名(15.6%)であったが、その他の群では 37 名(11.7%)であり、統計学的に有意差は認めなかった。有害事象として、下痢はラクツロース群で 3 名(9.3%)、その他の群で 20 名(6.3%)、悪心はラクツロース群で 5 名(16%)、その他の群で 51 名(16%)、嘔吐はラクツロース群で 2 名(6%)、その他の群で 42 名(13%)であった。

また、Candy ら<sup>3)</sup>による系統的レビューでは、ラクツロース、センナや他の本邦では用いることのできない下剤を用いた臨床研究において、いずれの下剤も効果には優劣がなく有害事象にも差はないと結論づけている。

\* \*

以上より、これまでの研究では、がん患者においてオピオイド投与による便秘に対して浸透圧性下剤が他の下剤と比較して有効であるかどうかは明確ではない。さらに、がん患者において、オピオイド以外の要因から生じる便秘に対する浸透圧性下剤の効果に関しても根拠は不十分である。しかしながら、臨床現場においては浸透圧性下剤が長期にわたって広く用いられており、本邦における観察研究<sup>8)</sup>では、オピオイド開始とともに酸化マグネシウムを予防的に投与したほうが便秘は軽度であることも報告されている。本臨床疑問に関しては、質の高いエビデンスはないものの臨床的意義は確立しており、想定される益(便秘に対する臨床的意義は確立)は害(重篤な有害事象はない)を上回っており、その差は大きいと委員会の合意として判断した。

前述した研究のなかでは、重篤な有害事象は報告されていないが、酸化マグネシウムは高マグネシウム血症を生じる可能性があるため注意が必要である。Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) $^{9)}$ では、これらの下剤を用いる際には、効果が得られるまで用量の調整を行うことが重要であると述べられている。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の便秘に対して、浸透圧性下剤の投 与を行うことを推奨する。

(大坂 巌)

### ▶ 臨床疑問 9-2

大腸刺激性下剤(センナ、ピコスルファート)は、がん患者の便秘を改善させるか?

## 推奨

がん患者の便秘に対して、大腸刺激性下剤の投与を行うことを推奨する。

1C (強い推奨、弱い根拠に基づく)

#### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、オピオイドを使用するがん患者を対象とした無作為化比較試験が1件と、非無作為化比較試験が1件、系統的レビューが1件ある。

Agra  $6^{1}$ は、オピオイドを使用しているがん患者 75 名を対象として、センナ群 (43名) とラクツロース群 (48名) に無作為に割り付け、試験期間 7 日間のうち 72 時間以上排便が認められない回数を評価した。その結果、センナ群では  $0.9\pm1.0$  回、ラクツロース群では  $0.9\pm1.1$  回であり、両群間で統計学的に有意差は認めなかった。また、試験期間 7 日間で排便が認められた日数はセンナ群で  $0.9\pm1.1$  日、ラクツロース群で  $1.0\pm1.1$  日であり、両者の治療効果には有意差は認めなかった。有害事象として下痢、悪心、腹痛などを、センナ群 3 名、ラクツロース群 3 名に認めた。

Wirz  $6^{20}$ は、外来通院中でオピオイド投与開始前のがん患者のなかから 348 名を抽出し、ピコスルファート、ラクツロース、ポリエチレングリコールナトリウムのいずれかの治療を行った。ピコスルファート群 36 名、ラクツロース群 32 名、ポリエチレングリコール群 95 名、下剤中止群 185 名について、72 時間以上排便が認められなかった患者数を比較した。ピコスルファート群では 4 名(11.1%)であったが、その他の群では 38 名(12.2%)であり、統計学的に有意差は認めなかった。有害事象として、下痢はピコスルファート群で 2 名(5.6%)、その他の群で 31 名(6.7%)、悪心はピコスルファート群で 2 名(5.6%)、その他の群で 54 名(17.3%)、嘔吐はピコスルファート群で 5 名(13.9%)、その他の群で 39 名(12.5%)であった。

また、Candy ら<sup>3)</sup>による系統的レビューでは、センナ、ラクツロース、水酸化マグネシウムなどの下剤を用いた臨床研究において、いずれの下剤も効果には優劣がなく有害事象にも差はないと結論づけている。

\* \*

以上より、これまでの研究では、がん患者においてオピオイド投与による便秘に対して大腸刺激性下剤が他の下剤と比較して有効であるかどうかは明確ではない。さらに、がん患者において、オピオイド以外の要因から生じる便秘に対する大腸刺激性下剤の効果に関しても根拠は不十分である。しかしながら、本邦の臨床現場においては大腸刺激性下剤は長期にわたって広く用いられている。本臨床疑問に関しては、質の高いエビデンスはないものの臨床的意義は確立しており、想定される益(便秘に対する臨床的意義は確立)は害(重篤な有害事象はない)を上回っており、その差は大きいと委員会の合意として判断した。

Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.)<sup>9)</sup>では、大腸刺激性下剤に浸透 圧性下剤を追加することの意義は不明であり、緩和ケアを受ける患者において単剤 のみを用いるのであれば大腸刺激性下剤を投与することを推奨している。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の便秘に対して、大腸刺激性下剤の 投与を行うことを推奨する。

(大坂 巌)

#### ▶ 臨床疑問 9-3

ルビプロストンは、がん患者の便秘を改善させるか?

## 推奨

がん患者の便秘に対して、ルビプロストンの投与を行うことを提案する。

2C (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

#### 解説

本臨床疑問に直接関係する臨床研究はないが、関連する研究としてオピオイドを 使用する非がん患者を対象とした無作為化比較試験が4件ある。

Cryer ら<sup>4)</sup>は、慢性疼痛に対してオピオイドを服用している非がん患者 413 名を、ルビプロストン群とプラセボ群に無作為に割り付け、便秘の改善度を評価した。評価項目である下剤の追加を行わない自然排便(spontaneous bowel movement:SBM)は、ルビプロストン群において統計学的に有意に増加していた。

Marciniak ら<sup>5)</sup>は、整形外科手術の術後痛に対してオピオイドを投与されている 非がん患者 56 名を、ルビプロストン群とセンナ群に無作為に割り付け、便秘の改善 度を評価した。患者による便秘の評価ツールである patient assessment of constipation (PAC)-symptoms (PAC-SYM) を用いて便秘の改善度は、両群において統計 学的に有意差は認めなかった。また、PAC-quality of life (PAC-QOL) による生活 の質(QOL)評価では、両群に有意差は認めなかった。

Jamal  $6^{6}$ は、慢性の非がん疼痛に対してオピオイド使用中の患者 431 名を、ルビプロストン群とプラセボ群に無作為に割り付け、SBM の改善度を評価した。その結果、ルビプロストン群はプラセボ群に比較して統計学的に有意に便秘を改善させた。PAC-QOL による QOL 評価では、両群に有意差は認めなかった。

Fukudo ら<sup>7)</sup>は、特発性の便意を有する日本人患者 124 名を、ルビプロストン群とプラセボ群に無作為に割り付け、便秘の改善度を評価した。評価項目の SBM はルビプロストン群において統計学的に有意に便秘の改善を示した。健康関連 QOL 評価 (SF-36) では、ルビプロストン群はプラセボ群に比較して有意に QOL を向上させた。

有害事象に関しては、プラセボと比較すると、悪心、下痢、腹部膨満などの有害 事象が多かったが、センナとの比較において統計学的に有意差は認めなかった。 以上より、がん患者の便秘に対するルビプロストンの効果の有無は検討されておらず根拠は不十分である。がん患者においても、非がん患者と同様にプラセボと比較してオピオイドによる便秘を改善させる可能性はあるが、浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤と比較して、有効であるとする根拠はない。一方、ルビプロストンは浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤と比較すると高価である。以上より、想定される益(がん患者の便秘に対する治療効果は不確実)が害(有害事象)を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断した。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の便秘に対してルビプロストンを投与することを提案する。

(大坂 巌)

#### 【文献】

臨床疑問 9-1. 9-2

- 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
- Wirz S, Nadstawek J, Elsen C, et al. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. Eur J Cancer Care 2012; 21: 131-40
- 3) Candy B, Jones L, Larkin PJ, et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2015; (5): CD003448

#### 臨床疑問 9-3

- 4) Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. Pain Med 2014; 15: 1825–34
- Marciniak CM, Toledo S, Lee J, et al. Lubiprostone vs Senna in postoperative orthopedic surgery patients with opioid-induced constipation: a double-blind, active-comparator trial. World J Gastroenterol 2014; 20: 16323-33
- Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, et al. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. Am J Gastroenterol 2015; 110: 725–32
- Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 294–301

### 【参考文献】

臨床疑問 9-1. 9-2

- 8) Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al; Japanese Study Group for the Relief of Opioid-induced Gastrointestinal Dysfunction. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. Clin J Pain 2012; 28: 373–81
- Sykes NP. Section 10. Constipation and diarrhea. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th ed, New York, Oxford University Press, 2015, pp678-9