Clinical Question 2018年7月16日
J Hospitalist Network

END-OF-LIFE CAREを受ける悪性腫瘍患者における嘔気・嘔吐のマネジメント

天理よろづ相談所病院　総合診療教育部
シニアレジデント　辻本 絵美
監修　佐田 竜一

分野：緩和ケア
治療（その他）

症例　70代 男性

- 8ヶ月前からの腹痛・盗汗を主訴に受診し、多発骨腫瘤や大動脈近傍軟部腫瘤、両側大腿軟部腫瘤を認めた。生検にて血管肉腫と診断され、best supportive careの方針となった。
- 疼痛にトラマドール塩酸塩を開始後、オキシコドン塩酸塩屯用に変更し、嘔気にプロクロルペラジンを開始した。疼痛が増悪し、オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠20mg 分2を開始した。
- さらに疼痛が増悪し、入院した。オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠30mg 分2に増量したが、疼痛は残存し、動作時の嘔気・嘔吐の訴えも強くなっていった。

進行癌では**40～70**%で嘔気・嘔吐がみられ、
著明なQOL低下につながる→適切な対策が求められる

日本緩和医療学会『がん患者の消化器症状の緩和に関する ガイドライン』2017年版

CLINICAL QUESTION:
悪性腫瘍の患者における
嘔気・嘔吐のマネジメントは？

① 総論：マネジメント 5 steps

② 各論：制吐薬、非薬物療法

悪性腫瘍の患者における嘔気・嘔吐のマネジメント 5 STEPS

① 嘔気・嘔吐の原因を検索する

② 化学療法や放射線治療が原因であれば、その対応をする

③ 治療可能な原因があれば、その治療を行う

④ 治療可能な原因がなければ、
推定される病態に応じた制吐薬を使用する

⑤ 別の作用機序を持つ制吐薬を使用する

嘔気・嘔吐の病態生理①

日本緩和医療学会『がん患者の消化器症状の緩和に関する ガイドライン』2017年版 より改変

大脳皮質

大脳皮質からの刺激

頭蓋内圧亢進、腫瘍、血管病変、
脳室拡大など

心因性：化学療法による予期性嘔吐など

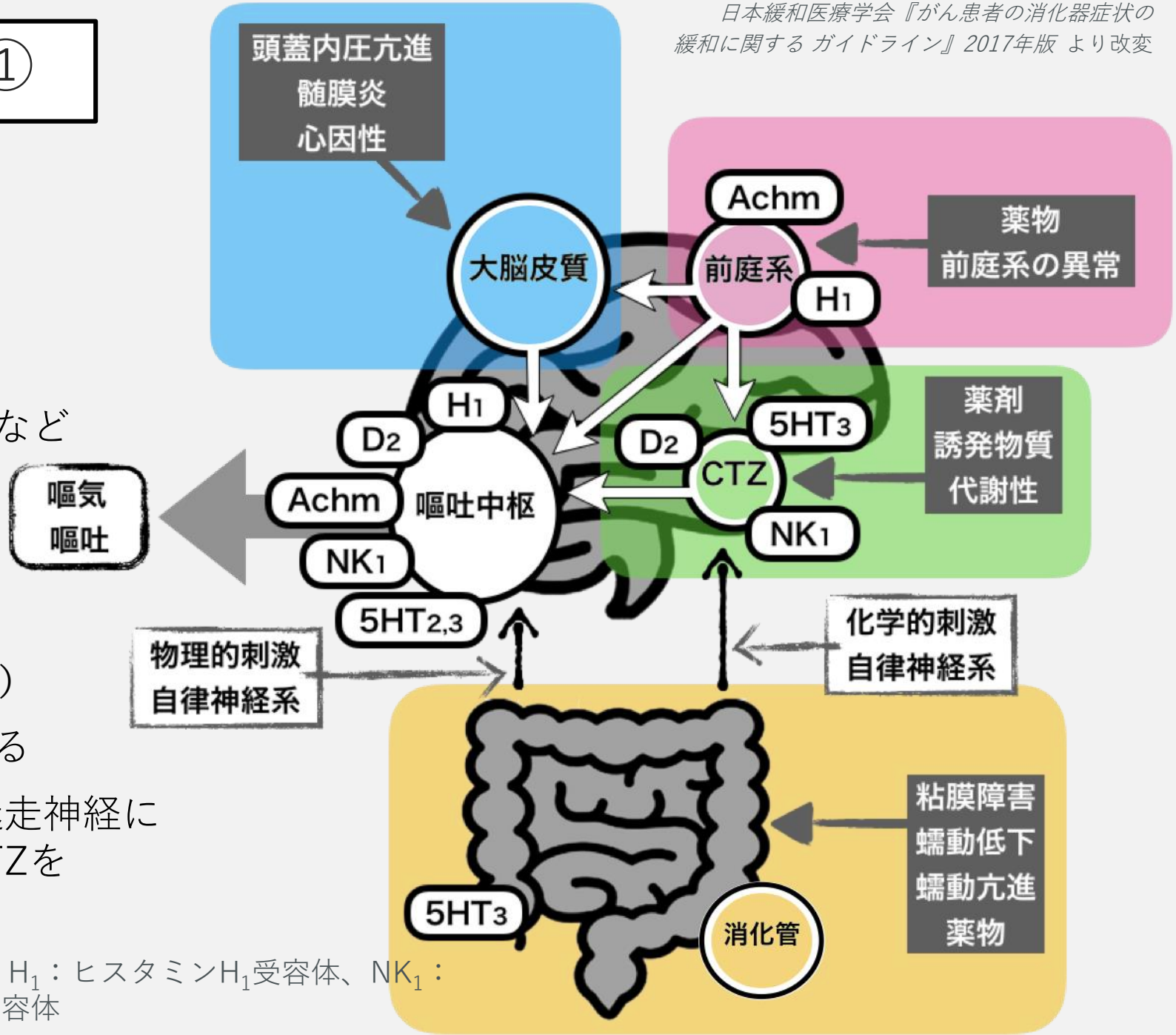
CTZ

化学受容器引金帯からの刺激

（CTZ: chemoreceptor trigger zone）

神経伝達物質や薬剤などが刺激となる

消化管からの$5HT_3$受容体を介した迷走神経による刺激や、前庭からの刺激も、CTZを介して嘔吐中枢に伝えられる



Achm：ムスカリン受容体、D_2：ドパミンD_2受容体、H_1：ヒスタミンH_1受容体、NK_1：ニューロキニン受容体、$5HT_{2,3}$・$5HT_3$:セロトニン受容体

嘔気・嘔吐の病態生理②

日本緩和医療学会『がん患者の消化器症状の緩和に関する ガイドライン』2017年版 より改変

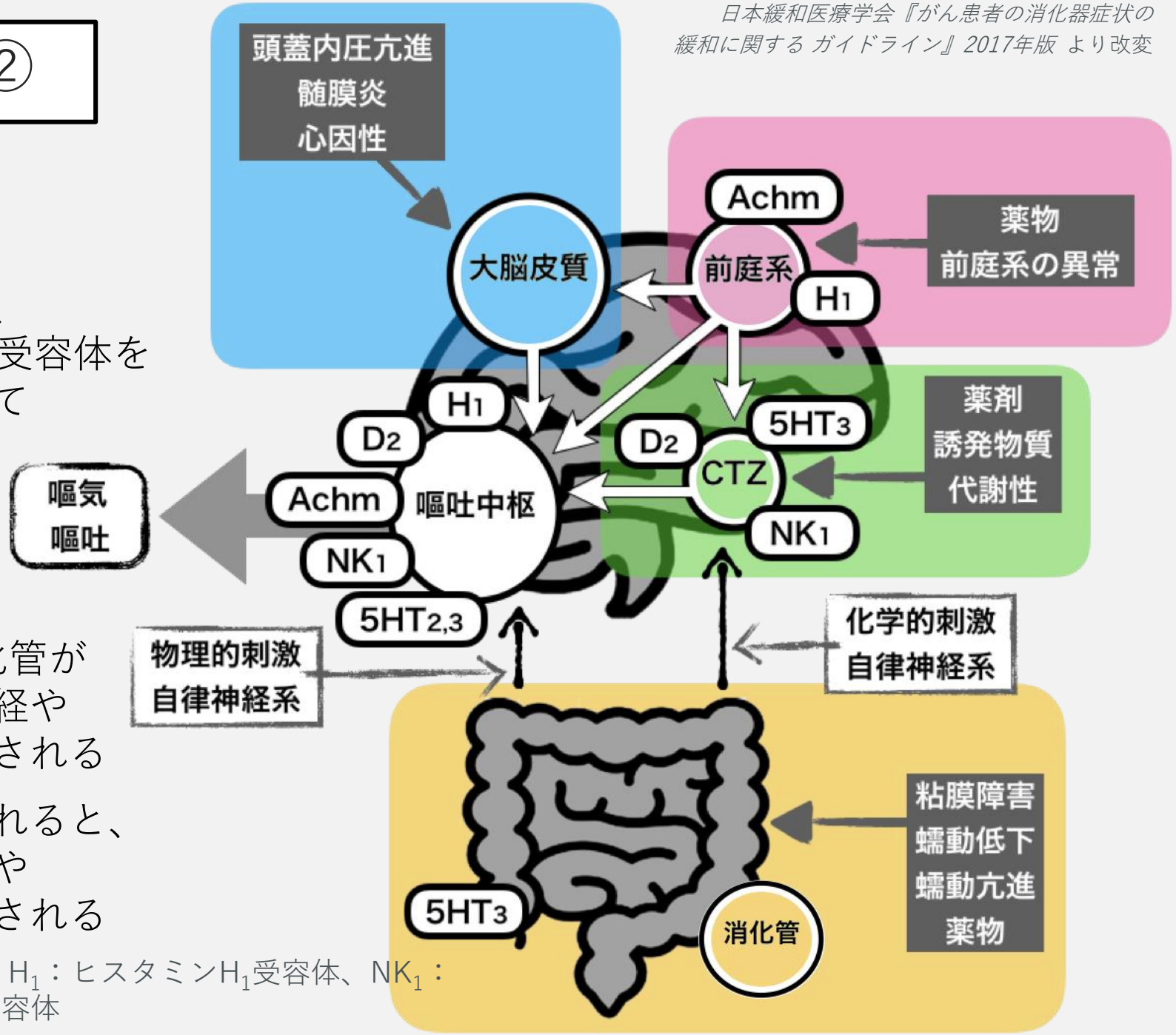
前庭系　前庭系からの刺激

体の回転運動や前庭の病変により、
ムスカリン受容体やヒスタミンH_1受容体を
介して、直接あるいは最後野を経て
嘔吐中枢が刺激される

消化管　消化管からの刺激

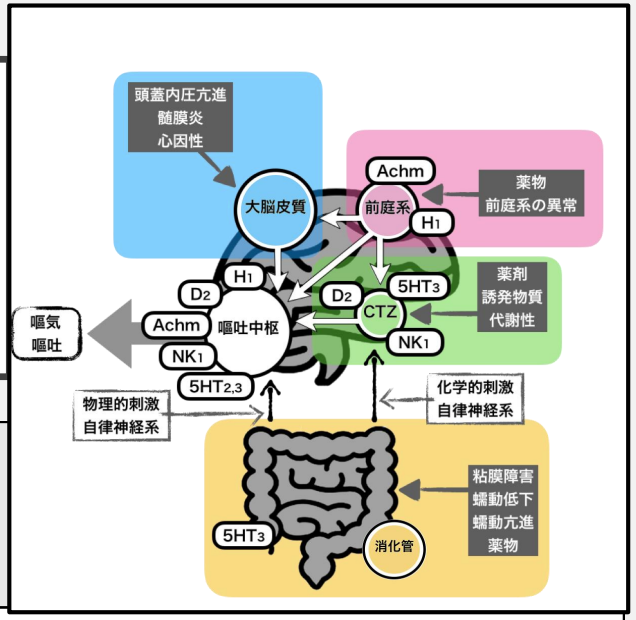
腸管蠕動の低下/亢進によって消化管が
伸展し、機械的受容体から迷走神経や
内臓神経を介して嘔吐中枢が刺激される

化学療法などで腸管粘膜が障害されると、
セロトニンが放出され、迷走神経や
内臓神経を介して嘔吐中枢が刺激される



Achm：ムスカリン受容体、D_2：ドパミンD_2受容体、H_1：ヒスタミンH_1受容体、NK_1：ニューロキニン受容体、$5HT_{2,3}$・$5HT_3$:セロトニン受容体

発症機序別
嘔気・嘔吐の原因



大脳皮質

脳圧亢進：脳腫瘍、脳浮腫
中枢神経：癌性髄膜炎、放射線治療、心因性

CTZ

薬剤：オピオイドやアスピリン
その他：頭蓋底転移、BPPV、前庭神経炎、聴神経腫瘍など

前庭系

薬剤：オピオイド、ジゴキシン、抗けいれん薬、抗菌薬、抗真菌薬、
シクロフォスファミド、抗うつ薬、化学療法など
その他：腫瘍産生物質、腎不全、肝不全、電解質異常など

消化管

腸蠕動音亢進：下痢、消化管閉塞
腸蠕動音低下：便秘
他の刺激：腹水、腫瘍圧迫、がん性腹膜炎、尿閉、放射線治療
薬剤：アスピリン、NSAIDs、抗菌薬、アルコール、鉄剤、去痰薬,etc

確認すべき診察・検査

問診	いつからか 症状の経過（波がある、増悪傾向など） 増悪因子：体動、頭位変換、朝に増悪、食事など 寛解因子：嘔吐後軽減するか、体位で変わるかなど 程度：NRS (numerical rating scale)やVAS (visual analogue scale)で評価 随伴症状：意識障害、頭痛、失神、便秘、下痢、腹痛、腹部膨満感、胸焼け、呑酸、発熱、不安など
身体診察	圧痛、腹膜刺激徴候、腹部膨満・波動、直腸診、腸蠕動音の聴診
血液検査	電解質、血糖値、腎機能、肝機能、炎症反応、薬剤血中濃度
画像検査	腹部単純レントゲン写真、腹部超音波検査、CT検査
内視鏡検査	※全身状態の悪化した患者での適応は慎重に判断する

化学療法あるいは放射線療法が原因の場合

- **化学療法**が原因→抗がん剤の催吐性リスク分類に応じて対応
  - *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Antiemesis-ver. 1, 2015*
  - *日本癌治療学会編『制吐薬適正使用ガイドライン』*
- **放射線療法**が原因→放射線照射部位によるリスク分類に応じて対応
  - *MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2013*

※本稿は、主に薬物療法や放射線療法を受けていない患者の嘔気・嘔吐を対象とするため、これらの対応策は成書に従うこと

原因の治療が可能なら原因の治療を優先

大脳皮質	脳転移/癌性髄膜炎	手術、放射線治療、髄腔内化学療法
	頭蓋内圧亢進	コルチコステロイド、D-マンニトール、濃グリセリンなどの投与
CTZ	薬剤	薬剤中止：主にオピオイドやアスピリンの中止
	BPPV	Epley法など
前庭系	薬剤	薬剤中止：主にオピオイド、ジゴキシン、抗けいれん薬、抗菌薬、抗真菌薬など
	電解質異常	電解質補正
消化管	消化管閉塞	処置：手術、消化管ステント、経鼻胃管、PEG 薬剤治療：オクトレオチド、ブチルスコポラミン臭化物、コルチコステロイド等の中止
	便秘	緩下剤投与

原因別の治療：オピオイド関連の場合

- **オピオイドスイッチング**

  嘔気の頻度はモルヒネ≧オキシコドン＞フェンタニル
  モルヒネまたはオキシコドン使用時に嘔気があれば、フェンタニルへ変更

  Jpn J Clin Oncol. 2008 Apr;38(4):296-304

  Cancer Treat Rev. 2006 Jun;32(4):304-15

  ターミナルケア、13(1):11,2003

- **投与経路の変更**

  ・モルヒネの経口から経静脈・経皮投与へ変更
  ・フェンタニルの経皮からモルヒネやフェンタニルの経静脈・経皮投与へ変更

  J Pain Symptom Manage. 1999 Aug;18(2):111-9.

- **予防的な制吐薬投与を推奨する明らかな根拠はない**

  ・オピオイド開始時の予防的制吐薬投与に関するランダム化比較試験より

  Emerg Med J. 2006 Mar;23(3):210-3.

オピオイドスイッチング時の投与量調整

新版 がん緩和ケアガイドブック 日本医師会、医療用麻薬 適正使用ガイダンス 厚生労働省

1. **オピオイドの力価表（次ページ）**に従って、現在のオピオイドと等力価の新しいオピオイドの投与量を求める。痛みのない状況では、換算量より20～30%減を考慮する
2. レスキューも必要に応じて変更する
3. 変更後は、疼痛と副作用（眠気など）の観察を行う

   痛みが増強→20～30％増量。副作用→20～30%減量
4. 経口モルヒネ換算で60mg/日以上の場合

   変更によって疼痛・副作用が増強する可能性があるので、一度に増量せずに30～50%ずつ徐々に置き換える。変更過程で、変更の目的が達成されたら２つのオピオイドを併用してもOK

オピオイドの投与量調整のための表

オピオイドの力価表					
モルヒネ経口（mg/日）	30	60	120	240	360
モルヒネ座薬（mg/日）	-	40	80	160	240
オキシコドン経口（mg/日）	20	40	80	160	240
デュロテップパッチMT®（mg/72h）	2.1	4.2	8.4	16.8	25.2
ワンデュロパッチ®（mg/24h）	0.84	1.7	3.4	6.8	11.2
フェントステープ（mg/24h）	1	2	4	8	12
モルヒネ注（mg/h）	0.625	1.25	2.5	5	7.5
オキシコドン注（mg/h）	0.625	1.25	2.5	5	7.5
フェンタニル注（mg/h）	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.15

新版 がん緩和ケアガイドブック 日本医師会

オピオイドの投与量調整のための表

医療用麻薬適正使用ガイダンス～がん疼痛及び慢性疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス～平成29年4月版

オピオイドの投与経路（製剤）の変更例		
先行薬	変更薬	変更方法
12時間徐放性経口薬	24時間徐放性経口薬	先行薬の**最終投与12h後**に変更薬を開始
	注射薬	先行薬の**最終投与12h後**に変更薬を開始
	貼付薬	先行薬と**同時に貼付薬を貼付**し、次回より貼付薬のみ
24時間徐放性経口薬	12時間徐放性経口薬	先行薬の**最終投与24h後**に変更薬を開始
	注射薬	先行薬の**最終投与24h後**に変更薬を開始
	貼付薬	先行薬の**最終投与12h後**に貼付薬を貼付し、次回より貼付薬のみ
注射薬	12時間徐放性経口薬	変更薬の**開始2h後を目安に先行薬の減量～中止**
	24時間徐放性経口薬	変更薬の**開始2h後を目安に先行薬の減量～中止**
	貼付薬	**貼付6～12h後に先行薬の減量～中止**
フェンタニル貼付薬	12時間徐放性経口薬	先行貼付薬を**剥がして12h後**に変更薬を開始
	24時間徐放性経口薬	先行貼付薬を**剥がすと同時に**変更薬を開始
	貼付薬	先行貼付薬を**剥がして12h後**に変更薬を開始

オピオイドの投与量調整のための表

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2010年版） 日本緩和医療学会 表より改変

主要なオピオイド製剤（速放性経口薬、坐薬、舌下錠を除く）			
一般名	投与経路	投与間隔	商品名
モルヒネ硫酸塩	経口	12時間	MSコンチン®、MSツワイスロン®、モルペス
	経口	24時間	カディアン®、ビーガード®
モルヒネ塩酸塩	経口	24時間	パシーフ®
	皮下、静脈内	単回、持続	モルヒネ塩酸塩®、アンペック®、プレペノン®
オキシコドン	経口	12時間	オキシコンチン®
	皮下、静脈内	単回、持続	オキファスト®
フェンタニル	経皮	72時間	デュロテップ®MT
	経皮	24時間	ワンデュロパッチ®、フェントステープ®
	皮下、静脈内	単回、持続	フェンタニル

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

特定の単一制吐薬の使用 と 想定される病態に応じた制吐薬の使用を比較して、有効性に有意差を認めなかった

J Pain Symptom Manage. 2010 Apr;39(4):756-67.　Support Care Cancer. 2004 Jun;12(6):432-40.

実は「想定される病態に応じた制吐剤の選択」を推奨する明確なエビデンスはない…

※本稿では、expert opinionも踏まえた各種ガイドラインでの推奨に従い「原因の治療が困難なれば、**推奨される病態に応じた制吐薬を選択する**」というスタンスをとる。

原因の治療が困難な場合は
病態に応じた制吐薬を使用する

大脳皮質	対応する制吐薬なし。 頭蓋内圧亢進やがん性髄膜炎などに対する原因治療を行う。
CTZ	**ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、抗コリン薬**
前庭系	**ハロペリドール**
消化管	腸蠕動音亢進：**抗コリン薬**
	腸蠕動音低下：**メトクロプラミド**

各論①：メトクロプラミド

- 慢性的に嘔気のあるがん患者を対象とし、メトクロプラミドとプラセボで比較した無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、嘔気がメトクロプラミドで有意に改善し、副作用の頻度や強さ、死亡との関連には有意差を認めなかった。
  J Pain Symptom Manage. 2000 Jun;19(6):427-35.
- がん性疼痛へのオピオイド投与による嘔気・嘔吐のある進行がん患者を対象として、メトクロプラミド、オンダンセトロン、プラセボ群でランダム化・二重盲検試験を実施した。有効性、副作用ともに有意差を認めなかった。
  Support Care Cancer. 2002 Apr;10(3):231-6
- 有害事象：遅発性ジスキネジア、アカシジア、頭痛、腹痛、振戦、めまい、眠気、ふらつき、不眠など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論②：ヒスタミンH_1受容体拮抗薬

- データベースを用いた観察研究で、化学療法を受けていない大腸がん・肺がん・膵がん患者で、制吐薬の使用前後での嘔気・嘔吐スコアを比較したところ、プロメタジンを第一選択として使用した際にスコアの有意な改善が見られた。
  Int J Pharm Compd. 2006 Mar-Apr;10(2):147-53.
- 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がある。
  J Pain Symptom Manage. 2004 May;27(5):388-90.
- 有害事象：眠気、めまい、口渇、動悸、尿閉など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論③：ハロペリドール

- 抗がん治療と関連のない嘔気・嘔吐のあるがん患者42名を対象として、ハロペリドールを投与した前向き観察研究では、完全改善8名、部分改善12名であった。試験期間中、眠気、ふらつき、口渇、便秘の悪化、振戦の悪化が出現した。
  J Pain Symptom Manage. 2010 Jul;40(1):111-6.
- 系統的レビューでは、質の高い研究がないと結論している。
  Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 2;(11):CD006271.
- 有害事象：錐体外路症状、悪性症候群、不整脈など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論④：フェノチアジン系抗精神病薬
（レボメプロマジンなど）

- 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では、開始2日後の嘔気は有意に改善（NRS 8 vs 1）したが、99%で眠気の副作用を認め、9%でNRS 7以上の強い眠気認めた。
  Palliat Med. 2005 Jan;19(1):71-5.
- 嘔気のあるがん患者（放射線治療、化学療法、高Ca血症、便秘などを除く）65例でのレボメプロマジンの前後比較試験では、開始2日目に嘔気スコアや嘔吐スコアが消失もしくは軽減した症例が62%、開始5日目では59％と有効であった。
  J Pain Symptom Manage. 2010 Apr;39(4):756-67.
- 有害事象：錐体外路症状、眠気、口渇、集中力低下、ふらつき、便秘、排尿困難、霧視、循環抑制など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論⑤：非定型抗精神病薬
（ペロスピロン、リスペリドン、オランザピンなど）

- オピオイドを投与されたがん性疼痛のある進行がん患者5名に対してペロスピロンを投与したところ、全例でcomplete responseを認めた。
  J Palliat Med. 2015 Oct;18(10):823-4.
- オピオイドが投与されたがん性疼痛のある進行がん患者20名に対して制吐薬投与中にリスペリドンを併用したところ、50%で嘔気が、64%で嘔吐が緩和された。
  J Pain Symptom Manage. 2007 Aug;34(2):217-22.
- オピオイド投与中のがん患者を対象としたオランザピンの前後比較試験では、嘔気が有意に改善した。錐体外路症状は認めず、精神状態にも変化を認めなかった。
  J Pain Symptom Manage. 2002 Jun;23(6):526-32.
- 有害事象：錐体外路症状、高血糖、悪性症候群、眠気など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論⑥：抗コリン薬

- 抗がん治療と関連のない嘔気のある進行がん患者26名を対象としたスコポラミン臭化水素酸塩（スコポラミン注射液の舌下投与）を行った前向き研究では、嘔気のNRS（0～5）の中央値が3から1.5に有意に低下した。
  Support Care Cancer. 2013 Oct;21(10):2777-81.
- 嘔気を生じたがん患者13名を対象として、スコポラミン貼付剤を使用したがん患者を対象とした前後比較試験がある。オピオイド初回投与後の嘔気・嘔吐について、85%で速やかに改善し、69%は本剤以外の薬物への変更もないことから有効であると考えられ、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)が有効であったと推測された。副作用として15%の患者に混乱を認めた。
  J Pain Symptom Manage. 1991 Aug;6(6):389-93.
- 有害事象：眠気、混乱、認知機能低下、不穏など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論⑦：コルチコステロイド

- がんによる倦怠感に関連した症状が3つ以上ある進行がん患者84名を、デキサメタゾン4mg投与群とプラセボ投与群とでランダム化二重盲検試験を実施された。
  その副次的調査項目に嘔気が含まれており、両群間の結果に有意差は認めなかった。
  J Clin Oncol. 2013 Sep 1;31(25):3076-82.
- メトクロプラミドが無効で2週間以上嘔気が続いている進行がん患者51名を、デキサメタゾン20mg投与群またはプラセボ投与群に割りつけ、ランダム化二重盲検試験を実施されところ、両群間の結果に有意差を認めなかった。
  J Pain Symptom Manage. 2004 Oct;28(4):381-8.
- 有害事象：易感染、血糖上昇、不眠、気分障害など

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論⑧：その他の制吐薬

- ドンペリドン
  エビデンスが不足しているため結論できない
- セロトニン5HT$_3$受容体拮抗薬
  トロピセトロンを用いた報告があるが、本邦では販売中止となっている
- ミルタザピン
  エビデンスが不足しているため結論できない

※各制吐薬のエビデンスはいずれも弱いか、エビデンスが不足しており有効かどうか結論がつけられないかであり、今後の集積が望まれる。

各論⑨：非薬物治療その１

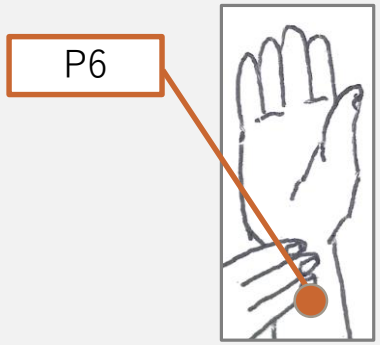
- **においへのケア**
  においの強い食事や香水などを避ける。嘔吐物で汚れた時はすみやかに片付ける。換気をよくする
  JAMA. 2008 Apr 16;299(15):1826.
- **Squashed stomach syndrome**
  腫瘍による肝腫大が胃の幽門から十二指腸にかけて圧迫することで生じ、右側臥位で軽減する
  CA Cancer J Clin. 2001 Jul-Aug;51(4):232-48;
- **マッサージ**
  3日間、10分間の足へのマッサージを行い、マッサージ前とマッサージ終了後10～20分で比較して、有意に嘔気が軽減した
  Cancer Nurs. 2000 Jun;23(3):237-43.

各論⑨：非薬物治療その２

化学療法や術後、悪阻の嘔気・嘔吐に対して有用だったという報告はあるが、**<u>緩和ケア領域においてはエビデンスが不十分</u>**な治療

J Clin Pharmacol. 1986 Feb;26(2):115-9.
CA Cancer J Clin. 2001 Jul-Aug;51(4):232-48;
Br J Anaesth. 2000 Mar;84(3):367-71.

- ショウガの投与（1 g/日）
- 漸進的筋弛緩法 (progressive muscle relaxation training; PMRT)
- イメージ療法（好ましいイメージを連想する）、音楽療法、心理教育的介入
- P6への刺激
  P6 (pericardium 6)とは、手関節掌側中央の近位3横指にある経穴のこと。
  妊娠悪阻や術後の嘔気嘔吐に対して、P6への指圧や経皮的末梢神経電気刺激が有用であったという報告がある



本症例の対応：マネジメント 5 STEPS

1. 原因検索
   脳転移や消化管病変は否定的で、オピオイドによるCTZ/前庭神経障害と捉えた。
2. 化学療法や照射線治療が原因であればその対応
   胸部や骨転移部への照射は行なったが、催吐リスクは低いと判断した。
3. 他に治療可能な原因があればその治療
   オピオイド使用中で、オキシコドンの投与経路を経口から経静脈に変更したが効果なく、プロクロルペラジンやメトクロプラミドの屯用も効果は乏しかった。
4. 治療可能な原因がなければ、推定される病態に応じた制吐薬を使用
   動作で誘発されることから前庭系の関与を疑い、ジメンヒドリナートを開始したが、症状は改善しなかった。
5. 上記無効時は、別の作用機序を持つ制吐薬を使用
   食欲増進効果も期待しオランザピンを開始したところ、嘔気・嘔吐が改善した。

・・・＞ その後、ホスピスに転院し、3週間後に死亡した。

TAKE HOME MESSAGE

悪性腫瘍患者における嘔気・嘔吐について

・マネジメント 5 stepsを網羅する

1. まずは原因検索
2. 化学療法や照射線治療が原因であればその対応
3. 他に治療可能な原因があればその治療
4. 治療可能な原因がなければ、推定される病態に応じた制吐薬を使用
5. 上記無効時は、別の作用機序を持つ制吐薬を使用

・非薬物療法も考慮する

・制吐薬や非薬物療法のエビデンスは不十分であり、今後の蓄積に期待