

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
	オンダンセトロン	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