

2

悪性消化管閉塞

1 消化管ドレナージ

● 消化管ドレナージは、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

関連する臨床疑問

- ▶ 3-1 経鼻胃管による消化管ドレナージは、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 3-2 PEG（経皮内視鏡的胃瘻造設術）/PTEG（経皮経食道胃管挿入術）による消化管ドレナージは、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

- ▶ 3-1 がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、短期間に限り、経鼻胃管を留置することを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 3-2 がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、生命予後が2カ月以上見込める場合を目安として、PEG/PTEGを提案する。
2C（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

▶ 臨床疑問 3-1

経鼻胃管による消化管ドレナージは、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、短期間に限り、経鼻胃管を留置することを提案する。
2D（弱い推奨，とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関して、適格条件を満たす臨床研究はない。

これまでの研究からは、この臨床疑問に答える直接的な研究は存在しない。

Laval⁷⁾は、がん性腹膜炎に対する治療のガイドラインのなかで、経鼻胃管(nasogastric tube; NGT)は、難治性の悪心・嘔吐があり、胃の拡張があって嘔吐や誤嚥の危険がある症例に対し、薬物療法、外科治療、内視鏡治療の適応や治療効果の評価に必要な時間を稼ぐための緊急避難的な手技であり、留置に伴う苦痛が大きく、鼻翼潰瘍、食道びらん、咽頭炎、副鼻腔炎、誤嚥性肺炎などの有害事象を生じることもあり、3日以上留置は困難であるとしている。

Ripamonti⁸⁾は、NGTは合併症や留置の苦痛があるため、薬物療法単独では症状緩和が得られない場合に短期間に限定して用いるとしている。

Issaka⁹⁾は、減圧目的の経皮内視鏡的胃瘻造設術(percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG)の前処置としてNGT留置を施行した。患者評価により36名中32名、89%で症状の寛解が得られたとしている。

以上より、想定される益(悪心・嘔吐に対する治療効果)が害(合併症や留置に伴う苦痛)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が、経鼻胃管はがんに伴う消化管閉塞の治療として有効な可能性が示唆される。また、消化管閉塞の処置として臨床現場では頻用されており、その効果発現は早く評価も容易である。ただし、経鼻胃管の留置については患者の希望や好み^{*1}(経鼻胃管の留置に伴う苦痛と悪心・嘔吐の症状緩和効果のバランスで判断される)を重視する。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、がんに伴う消化管閉塞の治療として、経鼻胃管を留置することを提案する。しかし、難治性の悪心・嘔吐がある症例で、薬物療法の効果が得られない場合、経鼻胃管を留置することで水分などの摂取を希望する場合、または他の治療の効果判定まで暫定的に試みる場合に留置し、3~7日以上長期留置は可能な限り避けることが望ましい。

経鼻胃管留置は、すでに一般的治療として確立しているため経鼻胃管留置を行わない場合と比較した試験を計画することは難しいが、今後、消化管閉塞における悪心・嘔吐に対する薬物療法など、他の治療と比較した有効性やQOLの検証が必要である。

(片山寛次)

▶ 臨床疑問 3-2

PEG(経皮内視鏡的胃瘻造設術)/PTEG(経皮経食道胃管挿入術)による消化管ドレナージは、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、生命予後^{*2}が2カ月以上見込める場合を目安として、PEG/PTEGを提案する。

2C (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

^{*1}: 患者の希望や好み
患者の希望や好みの詳細についてはIV章-1 看護ケアを参照(P 116)。

^{*2}: 生命予後
PIPSモデル(Prognosis in Palliative care Study predictor models)などの客観的予後予測指標を用いることが望ましい¹⁰⁾。

解説

本臨床疑問に関する比較試験はなく、観察研究が6件(PEG 5件, PTEG 1件)

ある。

Zucci ら¹⁾は、消化管減圧を目的とした経皮内視鏡的胃瘻造設術 (percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG) 症例について前向きコホート研究を行った。158 名に PEG を試み 142 名 (89.8%) で留置しえた。胃切除術後症例 14 名では、経皮内視鏡的空腸瘻造設術 (percutaneous endoscopic jejunostomy; PEJ) が施行された。悪心・嘔吐は留置 2 日目に評価され、110 名 (77.4%) で完全寛解が得られ、116 名が経鼻胃管 (NGT) なしで退院した。合併症は、創部感染 20 名 (14.1%)、間欠的閉塞 12 名 (8.4%)、PEG の位置異常 3 名 (2.1%)、胃出血 3 名 (2.1%) など、41 名 (28.8%) に認められたが重篤な合併症はなかった。また、研究期間中最後の 25 名に対して PEG 造設前後の QOL を Symptom Distress Scale (SDS) で評価したところ、16 名 (64%) で改善を認めた。2 名 (8%) で不変、7 名 (28%) で悪化したのが、これらは悪心・嘔吐以外の身体症状の悪化によるものであった。

Kawata ら²⁾は、10 年間の減圧 PEG * 症例を集積した。PEG 留置を試みた悪心・嘔吐のあった 76 名のうち 71 名 (93.4%) で留置しえた。44 名に腹水を認めた。このうち 55 名は PEG 以前に経鼻経管ドレナージ (37 名で経鼻胃管、18 名でイレウス管) が行われていた。PEG の留置により悪心・嘔吐が寛解し NGT が不要になったのは 53 名 (96.4%) であった。53 名中もともとイレウス管が留置されていた 16 名には経胃瘻的空腸カテーテル、PEG-J が留置された。合併症は、消化管の漏れ (11%)、創部感染 (8%) など 21% に認めたが、重篤な合併症は認めなかった。大量腹水例を含む PEG 不能 5 名のうち 4 名には経皮経食道胃管挿入術 (percutaneous trans-esophageal gastro-tubing; PTEG) が留置され、症状は緩和された。

Issaka ら³⁾は、13 年間で 96 名に減圧 PEG を試み、89 名 (92.7%) で留置しえた。不成功 7 名のうち 6 名は放射線透視下、および外科的に胃瘻が造設された。なお、96 名中 65 名ですでに NGT が留置されていた。悪心・嘔吐の完全寛解は 81 名 (91.0%) で得られた。合併症は 9 名で認められ、感染 5 名、カテーテル閉塞 5 名 (1 名で重複) であった。PEG 留置 89 名中 41 名で腹水を認め、感染性合併症の発生率は腹水合併症例で 12.2% だが、腹水なし症例ではなかった。腹水症例のうち PEG 前に腹水ドレナージを施行した 14 名では感染の合併は 1 名 (7.1%) であったが、ドレナージしなかった 27 名では 4 名 (14.8%) に感染を合併し、1 名で死亡した。

竹田ら⁴⁾は、5 年間単施設での PEG 造設症例 619 名のなかから減圧 PEG 43 名を集積した。悪心・嘔吐が評価可能だった 40 名のうち、39 名 (97.5%)、35 名は PEG 単独、4 名は経胃瘻イレウス管に変更) で有効だった。合併症は、1 名で肝外側区域を貫通して留置されたが無症状で 104 日間使用できた。感染性合併症はなかった。

Vashi ら⁵⁾は、単施設で減圧 PEG 73 名を集積し、全例で留置しえた。7 日目には全例で悪心・嘔吐がなくなり、PEG チューブが 28 Fr. と大口径であったため、飲料だけでなくある程度の固形物の摂取も可能であった。

Aramaki ら⁶⁾は、悪性消化管閉塞に対して経鼻胃管またはイレウス管が留置されている症例に減圧 PTEG を留置する、多施設前向きコホート研究を行った。33 名中、18 名は胃がんで、26 名で腹水やがん性腹膜炎を合併していた。2 週間後の評価では、悪心・嘔吐が 30 名 (90.9%) で寛解した。留置後の安楽さを経鼻チューブ留置時と比較した結果、全例で NGT 留置時より良好と回答された。合併症は、1 名 (3.0%) で気管支穿刺による食道気管支瘻から肺炎を合併したが保存的に治癒した。

*** : 減圧 PEG**

減圧目的では ventilation PEG (vPEG), decompression PEG (dPEG) とも呼称される。本ガイドラインでは減圧 PEG・PTEG と記載する。

以上の観察研究での PEG/PTEG の有効率は 89.4%，QOL の改善率は 84.5% であった。合併症は 17.0% に認められたが、重篤な合併症は 0.2% であった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では質の高い研究はなく、その根拠は不十分である。想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果や経鼻チューブと比較した場合の安楽さ）が害（合併症の頻度は高いが重篤な合併症は稀であった）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が、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、PEG/PTEG が有効である可能性が示唆される。ただし、その適応については臨床的予後予測や全身状態などを考慮して慎重に判断する必要がある。Zucchi ら¹⁾の研究においても 30 日未満の予後と予測される場合には禁忌とされている。

したがって、本ガイドラインでは、委員会の合意により、がんに伴う消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、生命予後が 2 カ月以上見込める場合を目安として、経鼻胃管またはイレウス管が挿入されている患者で、今後もドレナージが必要な場合に PEG/PTEG を行うことを提案する。ただし、留置前後の腹水の管理や胃壁腹壁固定、PTEG の選択など、安全かつ有効な留置には経験と技術が必要であり、それらには施設間で差があることを考慮する。また、患者の希望や好み（手技に伴う苦痛と負担、QOL の効果のバランスで判断される）を重視すること。

（片山寛次）

【文献】

臨床疑問 3-2

- 1) Zucchi E, Fornasarig M, Martella L, et al. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective: a large prospective study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2877-82
- 2) Kawata N, Kakushima N, Tanaka M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of malignant bowel obstruction. *Dig Endosc* 2014; 26: 208-13
- 3) Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014; 28: 1668-73
- 4) 竹田 晃, 齋藤義修, 田中聡司, 他. 終末期がん性消化管閉塞に対する経皮内視鏡的胃瘻造設術による症状マネージメント. *在宅医療と内視鏡治療* 2011; 15: 28-34
- 5) Vashi PG, Dahlk S, Vashi RP, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube occlusion in malignant peritoneal carcinomatosis-induced bowel obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1069-73
- 6) Aramaki T, Arai Y, Inaba Y, et al. Phase II study of percutaneous transesophageal gastrostomy for patients with malignant gastrointestinal obstruction; JIVROSG-0205. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1011-7

【参考文献】

臨床疑問 3-1

- 7) Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al; French Society for Palliative Care; French Society for Digestive Surgery; French Society for Gastroenterology; French Association for Supportive Care in Oncology; French Society for Digestive Cancer. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 75-91
- 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) Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014; 28: 1668-73

臨床疑問 3-2

10) Glare P. Predicting and communicating prognosis in palliative care. *BMJ* 2011; 343: d4920

2 薬物療法

● 薬物療法は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

関連する臨床疑問

- ▶ 4-1 コルチコステロイドは、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 4-2 オクトレオチドは、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 4-3 プチルスコポラミン臭化物は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 4-4 ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？
- ▶ 4-5 制吐薬は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

- ▶ 4-1 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、コルチコステロイド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)
- ▶ 4-2 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、オクトレオチド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)
- ▶ 4-3 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、プチルスコポラミン臭化物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)
- ▶ 4-4 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の投与を行うことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
- ▶ 4-5 がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、制吐薬 (臨床疑問 1 参照) の投与を行うことを提案する。
2D (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)

▶ 臨床疑問 4-1

コルチコステロイドは、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、コルチコステロイド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

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が2件ある。

Hardy ら¹⁾は、手術不可能な悪性消化管閉塞患者 39 名を、デキサメタゾン群（静脈内投与 4 mg を 6 時間毎に 1 日 4 回）とプラセボ群に無作為に割り付け、5 日目の消化管閉塞の改善を評価した。その後、無効と判定された参加者のみをクロスオーバーして、さらに 5 日間試験を継続し 10 日目に評価した。消化管閉塞の改善は、嘔吐消失・少量の経口摂取・腸管運動再開と定義した。全症例の結果は、デキサメタゾン群 21 名中 13 名 (61.9%)、プラセボ群 14 名中 8 名 (57.1%) で、統計学的に有意に改善したとしている。参加者数が少なく、かつ募集遅延により研究が途中で打ち切られており、両群間で直接比較されていない。参加者はすべて女性であり、ほとんどが卵巣がん患者だった。悪性消化管閉塞を発症してからの生存期間中央値は 2.5 カ月だった。

Laval ら²⁾は、手術不可能な悪性消化管閉塞患者 58 名を、静脈内投与のメチルプレドニゾロン 240 mg 群（高用量群）、40 mg 群（低用量群）、プラセボ群に無作為に割り付け、3 日間投与し消化管閉塞症状の消失を評価した。消化管閉塞症状は、2 回/日以上嘔吐、腹部疝痛、12 時間以上の排ガスの消失、最低 4 日間の排便停止、腸管拡張、X 線写真上の鏡面像または大腸ガス消失のうち、3 つ以上を認めるものとした。症状消失率はメチルプレドニゾロン高用量群、低用量群をあわせたコルチコステロイド群では 59.5%、プラセボ群 33.3% であり有意差を認めなかった。しかし、経鼻胃管が挿入されていない患者 40 名に限れば、症状消失率はコルチコステロイド群 67.9%、プラセボ群 33.5% であり、コルチコステロイド群が有意に改善した。なお、メチルプレドニゾロン高用量群と低用量群の症状消失率の差は、参加者数が少ないため比較されていない。全参加者の治療開始後の生存期間中央値は 41 日間だった。

軽微な有害事象は、肛門周囲不快感を 1 名に認めた。重篤な有害事象は認めなかったとしている。

以上より、これまでの研究は小規模な無作為化比較試験であり、コルチコステロイドの種類、投与量、アウトカムが異なっており、根拠は不十分である。また系統的レビューにおいても、有効な可能性はあるものの、弱い根拠しか認めないという結論である。想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果が不確実）が害（有害事

象は重篤でないものが多く、医療従事者による十分な観察を行うことで許容される)を上回っているが、その差は小さいと委員会の合意として判断した。コルチコステロイドの投与は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善する可能性が示唆される。

また、本ガイドラインで採用した2件の臨床試験は、生命予後が1~2カ月以上の患者に対し、治療開始後3~10日後に効果を判定しており、生命予後が1カ月未満の場合や、長期投与の有効性は不明である。また、一般的にコルチコステロイドの有害事象として高血糖や消化性潰瘍、せん妄などの精神症状などを認め、全身状態が悪化している悪性消化管閉塞の患者への投与は、生活の質の低下をもたらす可能性がある。

Glareら²⁰⁾による系統的レビューでは、悪性消化管閉塞に対するコルチコステロイドの効果について、本ガイドラインで採用した2件の無作為化比較研究およびFeuerら²¹⁾による系統的レビューが検討された。悪性消化管閉塞の早期の改善にコルチコステロイドは有用と思われるが、制吐作用については不明であるとしている。また、特に悪性消化管閉塞に対するコルチコステロイドの治療は、エビデンスレベルとしては高いが、効果量は小さく、統計学的な差を認めなかったとしている。なお、Feuer²¹⁾による系統的レビューは、検討に加えるべき新規の研究を認めないことを理由として2015年に取り下げられている。

したがって、本ガイドラインでは、予測される生命予後や全身状態など患者の個別性を投与前に十分検討したうえで、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、コルチコステロイド投与を行うことを提案する。加えて、投与開始後3~10日以内に評価し、有効性と継続の必要性について検討することを委員会合意として提案する。

(本間英之)

▶ 臨床疑問 4-2

オクトレオチドは、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、オクトレオチド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

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が6件と、系統的レビューが1件ある。

Currowら³⁾は、手術不可能な悪性消化管閉塞患者87名を、オクトレオチド群(600μg/日)とプラセボ群に無作為に割り付け、試験開始後3日間に嘔吐を認めなかつ

た日数を評価した。両群ともに、デキサメタゾン（8 mg/日，非経口投与）およびラニチジン（200 mg/日，持続投与），補液（10～20 mL/kg/日）が実施された。嘔吐を認めなかった平均日数はオクトレオチド群が1.87日，プラセボ群が1.69日であり，統計学的に有意差を認めなかった。また，3日間全く嘔吐しなかった参加者は，オクトレオチド群で37.8%，プラセボ群で33.3%であり，有意差を認めなかった。

Lavalら⁴⁾は，手術不可能な悪性消化管閉塞患者64名を，オクトレオチド群（持続性オクトレオチド徐放性製剤30 mgを1，29，57日目に筋肉内投与，およびオクトレオチド600 μ g/日を1日目から6日目に投与）とプラセボ群に無作為に割り付けた。両群とも，メチルプレドニゾロン3～4 mg/kgを1日目から6日目まで連続投与された。10～13日目の平均嘔吐回数が2回未満かつ経鼻胃管が挿入されていないこと，および14日までに抗コリン薬が使用されていないことを有効とした。有効率は，オクトレオチド群が37.5%，プラセボ群が28.1%であり有意差を認めなかった。もともと，この試験は治療法の優位性を比較する意図で計画しなかったと筆者らはしているが，患者募集の遅延により早期試験中止となっており，治療群間の差を検出する十分な参加者数ではなかった。

Mercadanteら⁵⁾は，手術不可能な悪性消化管閉塞患者18名を，オクトレオチド群（300 μ g/日）とブチルスコポラミン臭化物（以下，ブチルスコポラミン）群（60 mg/日）に無作為に割り付け，投与前，1，2，3日目の嘔吐回数，4件法による悪心の程度などを比較した。両群とも鎮痛薬，抗炎症薬，モルヒネ，ハロペリドール5 mg/日が投与されたが，その他の制吐薬は使用が制限された。死亡した3名を除いた15名で比較した。平均嘔吐回数はオクトレオチド群，ブチルスコポラミン群ともに投与前に比較して有意に改善を認めた。また1，2日目において，オクトレオチド群はブチルスコポラミン群より有意に改善を認めた。悪心の程度の平均は，オクトレオチド群のみ有意に改善し，ブチルスコポラミン群では有意差を認めなかった。両群間の比較でも，2，3日目はオクトレオチド群が有意に改善を認めた。

Mystakidouら⁶⁾は，消化管閉塞と診断された積極的治療が困難な進行がん患者68名を，オクトレオチド群（600～800 μ g/日）とブチルスコポラミン群（60～80 mg/日）に無作為に割り付け，投与前，3，6日目および死亡前日に，嘔吐回数，悪心の持続時間などを評価した。両群ともに，クロルプロマジン（15～25 mg/日），必要に応じてモルヒネ，フェンタニル貼付剤を投与した。平均嘔吐回数は両群ともに投与後に有意に改善した。両群間では，オクトレオチド群が，ブチルスコポラミン群よりも，3日目のみ有意に改善を認めたが，6日目，死亡前日は有意差を認めなかった。悪心も両群ともに有意に改善した。両群間では，オクトレオチド群がブチルスコポラミン群よりも，3日目のみ有意に改善したが，6日目，死亡前日は有意差を認めなかった。

Pengら⁷⁾は，手術不可能と診断された悪性消化管閉塞患者97名を，オクトレオチド群（300 μ g/日）とブチルスコポラミン群（60 mg/日）に無作為に割り付け，投与前，1，2，3日目に4件法による悪心の程度，嘔吐回数などを評価した。患者は全員が女性かつ再発卵巣がん患者だった。両群の全員に，経鼻胃管挿入，補液，WHOガイドラインに則った鎮痛処置が施行されたが，ステロイド，制吐薬，抗コリン薬，ヒスタミンH₂受容体拮抗薬やオメプラゾールは投与が制限された。嘔吐回数は，両群ともに投与後に有意に改善したが，オクトレオチド群は1～3日目すべて

で改善したのに対し、ブチルスコポラミン群では3日目のみ減少した。両群間の比較では、1, 2日目でオクトレオチド群はブチルスコポラミン群より有意に改善した。また悪心の程度の平均は、オクトレオチド群では2, 3日目で有意に改善したのに対し、ブチルスコポラミン群は有意差を認めなかった。両群間の比較では、2, 3日目でオクトレオチド群がブチルスコポラミン群より有意に改善を認めた。

Ripamonti ら⁸⁾は、手術不可能と診断された悪性消化管閉塞患者17名を、オクトレオチド群(300 µg/日)とブチルスコポラミン群(60 mg/日)に無作為に割り付け、投与前、1, 2, 3日目に4件法による悪心の程度などを評価した。患者は7名が入院、10名が在宅緩和ケアを受けた。両群ともに、補液、WHOガイドラインに則った鎮痛処置が施行された。悪心の程度を、在宅緩和ケアを受けた10名で比較した場合、2日目でオクトレオチド群がブチルスコポラミン群に比較して改善したが、入院患者では差を認めなかったとしている。実測値は示されていない。

軽微な有害事象は、明記されている比較試験で0~11.8%であり、対照群の0~8.8%との差は明らかではなかった。主な有害事象は、高血糖、注射部位の発赤、注射部位の局所炎症だった。生命を脅かす重篤な有害事象は認めなかった。

Davis ら⁹⁾による系統的レビューでは、化学療法、放射線治療に関係しない、悪性消化管閉塞患者の悪心・嘔吐に対するオクトレオチドの効果に関して、本ガイドラインでは採用しなかった3件の比較的小規模の観察研究をもとに有用の可能性があるとしている。しかし、全般的に研究間で手法、アウトカム設定などの差異が大きく研究法に問題があると指摘している。

以上より、これまでの研究は結果が一致せず、各試験の間でアウトカムの設定や評価方法が大きく異なり、根拠は不十分である。想定される益(すべての試験でオクトレオチド投与群、対照群いずれも悪心・嘔吐が改善しているが、対照群との差は小さく治療効果は不確実)が害(重篤な有害事象を認めない)を上回るが、その差は小さいと委員会の合意として判断した。オクトレオチドの投与は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善する可能性が示唆される。

また、いずれの試験も投与開始後3日目から14日目の間に有効性の評価を行い、有効と結論している試験は3日以内に対照群との差を認め⁵⁻⁸⁾、それ以後は差を認めなかったとする報告もある⁶⁾。さらに、本邦での悪性消化管閉塞に対してのオクトレオチド投与は、24時間持続皮下投与のみが保険適用であり、投与経路により活動が制限されやすいことへ配慮が必要である。また、ブチルスコポラミンやデキサメタゾンと比較すると高価である。なお、どのような症例に対してのオクトレオチド投与がより適切かについてのエビデンスは、本ガイドラインでは提示できなかった。

したがって、本ガイドラインでは、患者・家族ごとの医学的・社会的個別性を十分に検討したうえで、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対してオクトレオチドの投与を行うことを提案する。加えて、投与開始後3~7日以内に評価し、有効性と投与中止の是非について検討することを委員会合意として提案する。

(本間英之)

▶ 臨床疑問 4-3

ブチルスコポラミン臭化物は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、ブチルスコポラミン臭化物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

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が4件、系統的レビューが1件ある。

Mercadante ら¹⁰⁾は、手術不可能な悪性消化管閉塞患者18名を、ブチルスコポラミン臭化物(以下、ブチルスコポラミン)群(60 mg/日)とオクトレオチド群(300 μg/日)に無作為に割り付け、投与前、1, 2, 3日目の嘔吐回数、4件法による悪心の程度などを比較した。両群とも鎮痛薬、抗炎症薬、モルヒネ、ハロペリドール5 mg/日が投与されたが、その他の制吐薬は使用が制限された。死亡した3名を除いた15名で比較した。嘔吐回数の平均はブチルスコポラミン群、オクトレオチド群ともに投与前に比較して統計学的に有意に改善を認めたが、ブチルスコポラミン群は1日目では有意差を認めず、2, 3日目のみ改善した。また1, 2日目において、ブチルスコポラミン群はオクトレオチド群より有意に不良だった。悪心の程度の平均は、ブチルスコポラミン群では前後の比較で有意差を認めず、オクトレオチド群との比較でも、2, 3日目はブチルスコポラミン群が有意に不良だった。

Mystakidou ら¹¹⁾は、消化管閉塞と診断された積極的治療が困難な進行がん患者68名を、ブチルスコポラミン群(60~80 mg/日)とオクトレオチド群(600~800 μg/日)に無作為に割り付け、投与前、3, 6日目および死亡前日に、嘔吐回数、悪心の持続時間などを評価した。両群ともに、クロルプロマジン(15~25 mg/日)、必要に応じてモルヒネ、フェンタニル貼付剤を投与した。嘔吐回数の平均はブチルスコポラミン群、オクトレオチド群ともに投与後に有意に改善した。両群間の比較では、ブチルスコポラミン群は、オクトレオチド群よりも、3日目のみ有意に不良だったが、6日目、死亡前日は有意差を認めなかった。悪心も、ブチルスコポラミン群、オクトレオチド群ともに有意に改善し、ブチルスコポラミン群はオクトレオチド群よりも、3日目のみ有意に不良だったが、6日目、死亡前日は有意差を認めなかった。

Peng ら¹²⁾は、手術不可能と診断された悪性消化管閉塞の患者97名を、ブチルスコポラミン群(60 mg/日)とオクトレオチド群(300 μg/日)に無作為に割り付け、投与前、1, 2, 3日目に4件法による悪心の程度、嘔吐回数などを評価した。患者は全員が女性かつ再発卵巣がん患者だった。両群の全員に、経鼻胃管挿入、補液、WHOガイドラインに則った鎮痛治療が施行されたが、ステロイド、制吐薬、抗コリン薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬やオメプラゾールは投与が制限された。嘔吐回

数はブチルスコポラミン群、オクトレオチド群ともに投与後に有意に改善したが、ブチルスコポラミン群では3日目のみ減少したのに対し、オクトレオチド群は1~3日目すべてで改善した。両群間の比較では、1, 2日目でブチルスコポラミン群はオクトレオチド群より有意に不良だった。また悪心の程度の平均は、ブチルスコポラミン群は、前後で有意差を認めなかったのに対し、オクトレオチド群では2, 3日目で有意に改善し、両群間の比較では、2, 3日目でブチルスコポラミン群が有意に不良だった。

Ripamonti ら¹³⁾は、手術不可能と診断された悪性消化管閉塞の患者17名を、ブチルスコポラミン群(60 mg/日)とオクトレオチド群(300 µg/日)に無作為に割り付け、投与前、1, 2, 3日目に4件法による悪心の程度などを評価した。患者は7名が入院、10名が在宅緩和ケアを受けた。両群ともに、補液、WHOガイドラインに則った鎮痛処置が施行された。悪心の程度を、在宅緩和ケアを受けた10名で比較した場合、2日目でブチルスコポラミン群がオクトレオチド群に比較して不良だったが、入院患者では差を認めなかったとしている。実測値は示されていない。

有害事象については、すべての研究で生命を脅かす重篤な有害事象、軽微な有害事象いずれも認めなかった。

Davis ら¹⁴⁾による系統的レビューでは、化学療法、放射線治療に関係しない、悪性消化管閉塞患者の悪心・嘔吐に対するブチルスコポラミンの効果に関して、本ガイドラインでは採用しなかった2件の観察研究、1件の症例報告で検討している。消化管閉塞の症状緩和に抗コリン薬、ハロペリドール、オピオイドの組み合わせは有効と報告されているが、ブチルスコポラミン単独のエビデンスは明記されていない。

以上より、これまでの研究はオクトレオチドの対照群として設定され、ブチルスコポラミン群の効果を示すために計画されていない研究であり、各試験の間でアウトカムの設定や評価方法が大きく異なるため根拠は不十分である。また、想定される益(治療効果は前後比較では有益性は認めるが対照群との比較では劣る)が害(重篤な有害事象は報告されていないが、一般的な有害事象として、抗コリン作用による心拍数増加や精神症状、口渇などを認め、患者の生活の質を下げる可能性がある)を上回っているが、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、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対してブチルスコポラミンの投与を行うことを提案する。ただし、悪心・嘔吐のある消化管閉塞の患者に痙攣(colic pain)が合併している場合^{22,23)}、オクトレオチドの代替薬とする場合に投与を検討する。なお、ブチルスコポラミンは麻痺性イレウスの患者には投与禁忌であり、投与に際して慎重な適応の検討を要する。

(本間英之)

▶ 臨床疑問 4-4

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の投与を行うことを提案する。

2D (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)

解説

本臨床疑問に関して、適格条件を満たす臨床研究はない。

参考となる研究として、Clarkら²⁴⁾はヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬を手術中の患者等に投与した7つの研究をまとめ、使用前後で胃液分泌量が減ったと報告している。それらの研究では、ラニチジンで胃液分泌量を減少する効果が最も高かった。胃液分泌量が減少すれば、間接的に悪心・嘔吐を改善させる可能性はあるが、それを直接的に評価した研究は存在しない。また、これらの研究は短時間(数時間)の効果をみたもので、短期的にはヒスタミンH₂受容体拮抗薬の効果がより高いが、長期的なヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の優劣については明確になっていない。

Currowら²⁵⁾はヒスタミンH₂受容体拮抗薬を、Marianiら²⁶⁾はプロトンポンプ阻害薬を消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、他の薬剤との共治療として使用している。

また臨床現場では、悪性消化管閉塞の悪心・嘔吐を含めた症状緩和目的に頻用されている。今後、消化管閉塞における悪心・嘔吐に対するヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の有効性の検証が必要である。

想定される益(悪心・嘔吐に対する治療効果)が害(消化管閉塞の病態における害は少ない)を上回っており、その差は小さいと委員会の合意で判断したが、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の投与は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善する可能性が示唆される。

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による悪心・嘔吐に対して、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の投与を行うことを提案する。

(金石圭祐)

▶ 臨床疑問 4-5

制吐薬は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善させるか？

推奨

がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐に対して、制吐薬（臨床疑問 1 参照）の投与を行うことを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関連する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究が5件（前後比較研究1件、症例集積研究4件）ある。

Tuca^ら¹⁵⁾による、種々の制吐薬（ハロペリドール、デキサメタゾン、メトクロプラミド、ブチルスコポラミン臭化物、オンダンセトロンなど）が無効だった手術不可能な進行がんによる消化管閉塞の患者24名を対象とした、グラニセトロン3mgとデキサメタゾン8mgの併用の効果をみた前後比較試験では、4日後に悪心NRSは6.9から0.8へ、嘔吐回数は5.3回/日から1.0回/日へ減少し、いずれも改善した。悪心NRSが4以上、嘔吐回数が2回/日以上、制吐薬レスキュー（ハロペリドール5mg/日以上）を投与した場合は無効と定義し、有効率は87%であった。

Ventafri^ら¹⁶⁾は、手術適応のない消化管閉塞のため嘔吐したがん患者15名（うち10名は4回/日以上嘔吐）に対しハロペリドールを投与し、2日後には8名で嘔吐が消失、4名は1回/日まで嘔吐回数が減少した。効果は死亡するまで維持された。

Kaneishi^ら¹⁷⁾は、手術適応のない不完全な消化管閉塞による悪心のあるがん患者20名に対し、オランザピンを投与した。悪心のカテゴリースケール（0～3）は平均2.4から0.2に減少、18名にカテゴリースケールの減少を認めた。また、嘔吐の平均回数は1.1回/日から0.3回/日に減少、嘔吐を認めた10名では4名で嘔吐が消失、4名に嘔吐回数の減少を認めた。

Baines^ら¹⁸⁾は、手術適応のない消化管閉塞による悪心・嘔吐があったがん患者38名（うち中等度から高度の悪心は33名）に対し、抗精神病薬（フェノチアジン系、ブチロフェノン系）を投与し、29名で嘔吐が1回/日以下あるいは悪心が軽度な状態まで改善、5名は嘔吐が消失した。

Fainsinger^ら¹⁹⁾は、手術適応のない消化管閉塞による悪心があった15名のがん患者に対し、メトクロプラミド、ハロペリドール、ブチルスコポラミンなどをステロイドと併用しながら投与した。VAS（0～100mm）による評価を行ったところ、全例において25前後で死亡直前まで推移し、良好なコントロールが得られた。

有害事象としては、抗精神病薬の投与では眠気の報告がある。オランザピンを投与した20名のうち2名に眠気があったが、その他の薬剤による頻度は不明である。メトクロプラミドによる痙攣発作の報告（頻度不明）もある。また、グラニセトロンを投与した24名のうち1名に頭痛を認めた。重篤な有害事象の報告は認めなかった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究は質の高い研究はなく、共治療であるコルチコステロイドの影響を除外できない研究も含まれた結果であり、根拠は不十分である。想定される益（悪心・嘔吐に対する治療効果）が害（薬剤によっては眠気などがある）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が、制吐薬の投与は、がんに伴う手術不可能な消化管閉塞による悪心・嘔吐を改善する可能性が示唆される。Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.)においても投与を推奨されているが、明確な根拠は示されていない。

どの制吐薬が最も有効かは示すことができない。各薬剤の主な注意点は、抗精神病薬は有害事象として眠気があること、グラニセトロンは薬価が他の制吐薬に比較し高いこと、メトクロプラミドでは完全消化管閉塞の場合、痙攣や穿孔を引き起こす可能性があり禁忌であることなどである。なお、オランザピン注射薬の制吐作用はエビデンスも実践の知見もないため、本ガイドラインでは推奨の判断から除外した。

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による悪心・嘔吐に対して、制吐薬（臨床疑問1参照）の投与を行うことを提案する。

（本間英之）

【文 献】

臨床疑問 4-1

- 1) 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
- 2) Laval G, Girardier J, Lassaunière J, 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

臨床疑問 4-2

- 3) Currow DC, Quinn S, Agar M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 814-21
- 4) Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S, et al; SALTO Study Group. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. *Bull Cancer* 2012; 99: E1-9
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Peng X, Wang P, Li S, et al. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 50
- 8) 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
- 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

臨床疑問 4-3

- 10) 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
- 11) 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
- 12) Peng X, Wang P, Li S, et al. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 50
- 13) 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
- 14) 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

臨床疑問 4-5

- 15) 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
- 16) Ventafridda V, Ripamonti C, Caraceni A, et al. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori* 1990; 76: 389-93
- 17) Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 604-7
- 18) Baines M, Oliver DJ, Carter RL. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. A clinical and pathological study. *Lancet* 1985; 2: 990-3
- 19) Fainsinger RL, Spachynski K, Hanson J, et al. Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 12-8

【参考文献】

臨床疑問 4-1

- 20) 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
- 21) Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001219

臨床疑問 4-3

- 22) 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
- 23) 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, 第2版, 東京, 金原出版, 2014

臨床疑問 4-4

- 24) Clark K, Lam L, Currow D. Reducing gastric secretions—a role for histamine 2 antagonists or proton pump inhibitors in malignant bowel obstruction? *Support Care Cancer* 2009; 17: 1463-8
- 25) Currow DC, Quinn S, Agar M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 814-21
- 26) Mariani P, Blumberg J, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4337-43