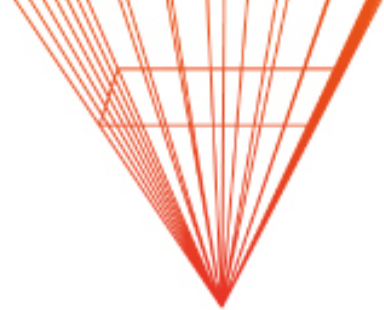


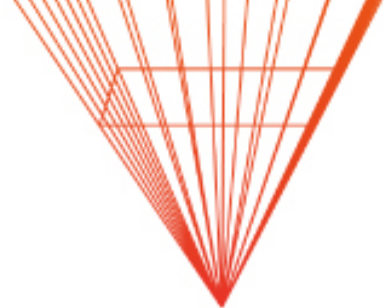
# 消化器症状

緩和ケア勉強会

2018/09/27 緩和医療科 平塚裕介



# 惡心 · 嘔吐



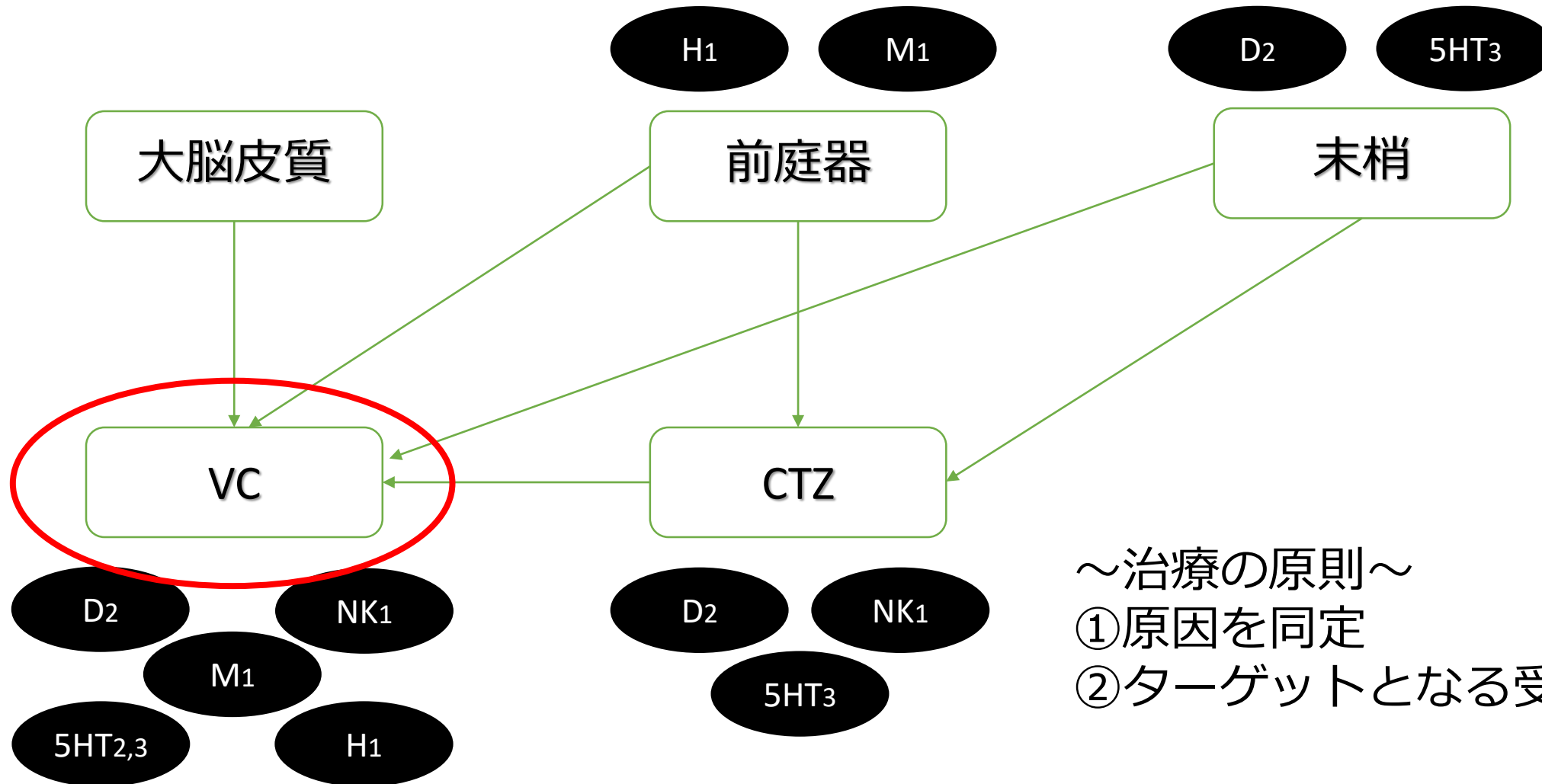
# ①病態生理

# 悪心・嘔吐の定義

- 悪心とは、吐きたくなる切迫した不快な自覚症状である。
- 嘔吐とは、消化管内容物を反射的に口から出すこととである。
- がん患者での頻度は40-70%と報告されている。

Davis MP, et al. Support Care Cancer 2000  
Glare P, et al. Support Care Cancer 2004  
Stephenson J, et al. Support Care Cancer 2006

# 基本となる図

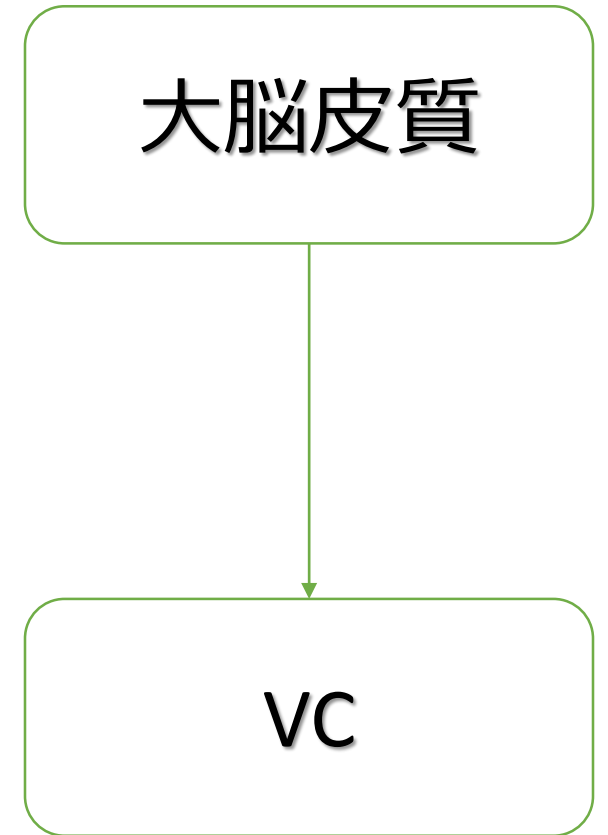


～治療の原則～

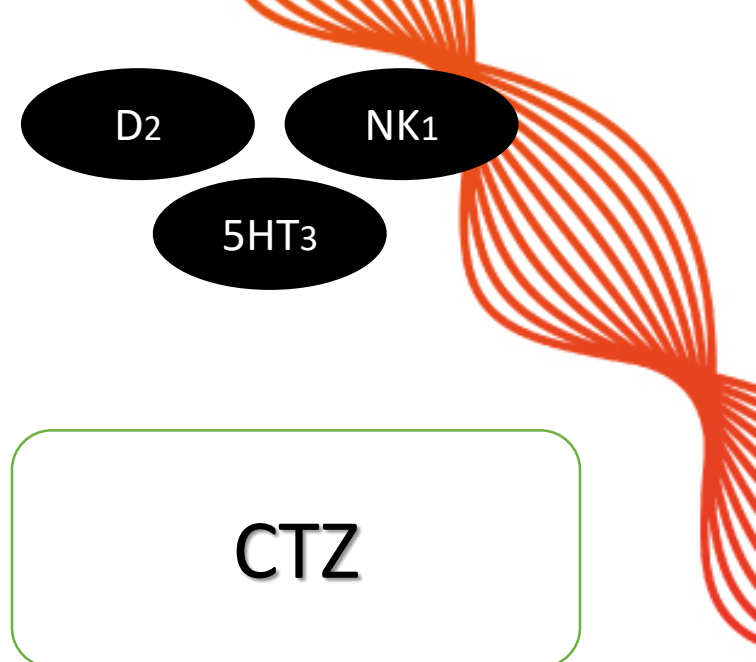
- ①原因を同定
- ②ターゲットとなる受容体を決める

# 1. 大脳皮質からの入力

- 頭蓋内圧亢進
  - 脳腫瘍や脳浮腫
- 中枢神経系の異常
  - 癌性髄膜炎
- 心理的な原因
  - 不安や恐怖（予期性嘔吐）



## 2. 化学受容器引金帯からの入力



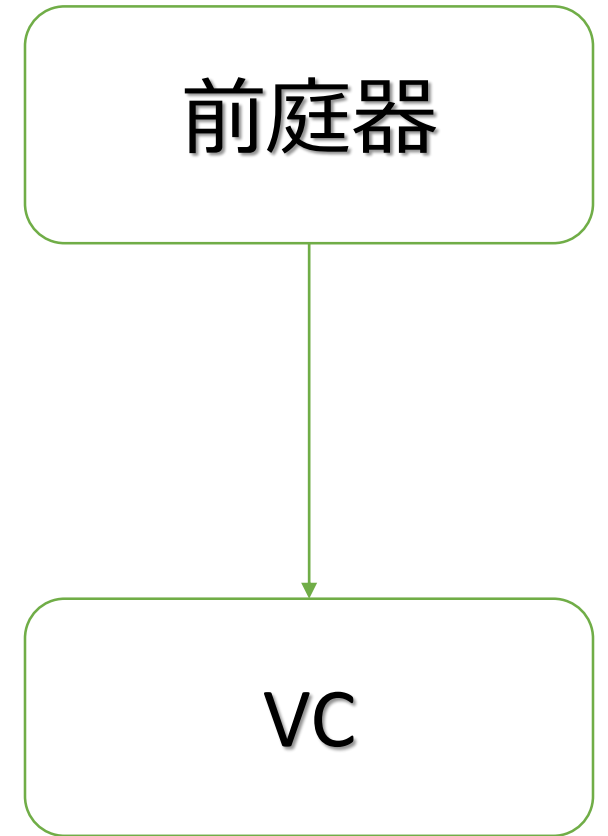
- 神経伝達物質
  - ドパミン・セロトニン・サブスタンスP
- 薬物
  - モルヒネなど
- 神経性
  - 消化管からの迷走神経由来の刺激
  - 前庭からの刺激

# 3. 前庭器からの入力

- 体の回転運動
- 前庭の病変
- めまいを伴う嘔吐

H1

M1



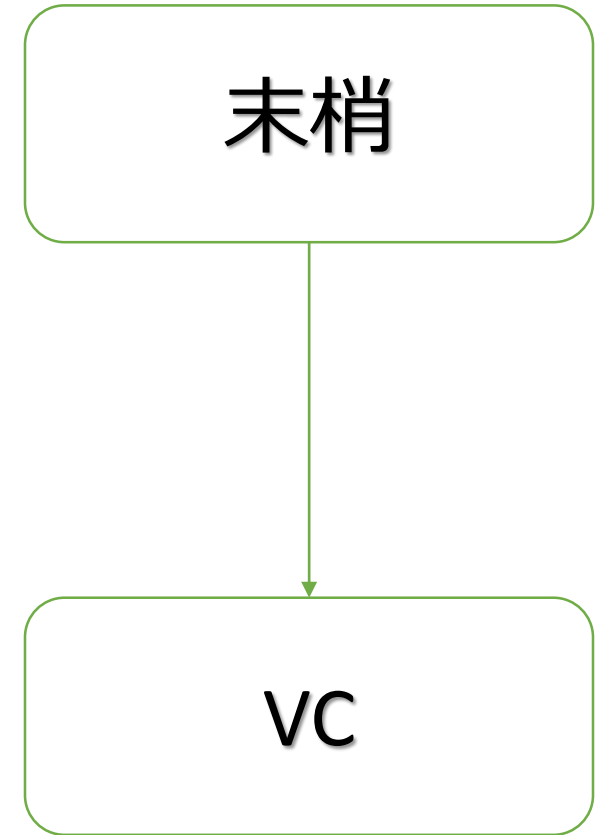


# 4. 末梢からの入力

- 咽頭、心臓、肝臓、消化管、腹膜、腹部・骨盤臓器の受容体の刺激
- 消化管の伸展
  - 消化管運動低下
  - 消化管閉塞
  - 消化管の粘膜障害（化学療法など）

D2

5HT<sub>3</sub>





## ②原因

# 化学的原因

薬物	オピオイド・抗けいれん薬・抗菌薬・ 抗真菌薬・抗うつ薬・化学療法
悪心・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Ca血症・ 低Na血症・ケトアシドーシス

# オピオイドが原因の悪心・嘔吐について

- オピオイド投与患者の40%に認める。
- オピオイド導入時と増量時に生じやすい。
- オピオイドによる消化管運動の低下（便秘）も関与する。
- CTZと前庭系の刺激、消化管運動の低下が原因と考えられる。

Campora E, et al. J Pain Symptom Manage 1991

Hardy J, et al. Support Care Cancer 2002

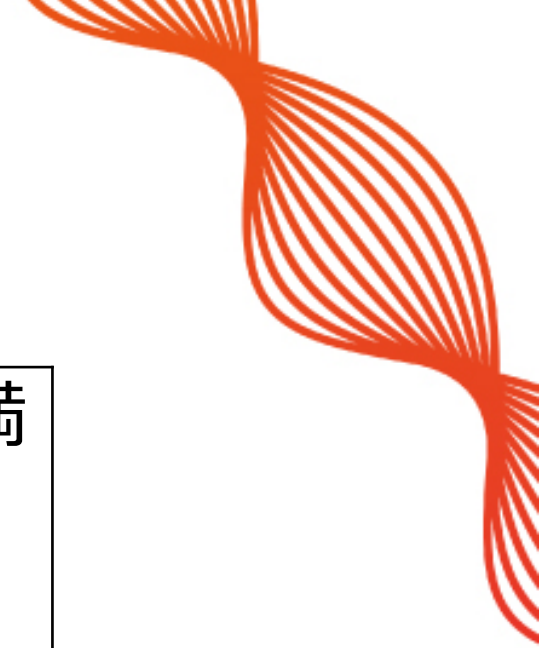
Wood GJ et al. JAMA 2007

# 化学療法が原因の悪心・嘔吐について

- まずCTZが直接刺激を受ける。（5-HT<sub>3</sub>受容体・NK<sub>1</sub>受容体）
- 消化管の粘膜障害により、腸管クロム親和性細胞から、5-HT<sub>3</sub>の放出が生じる。
- 5-HT<sub>3</sub>の刺激は、迷走神経と内臓神経を介して、悪心・嘔吐を誘発する。

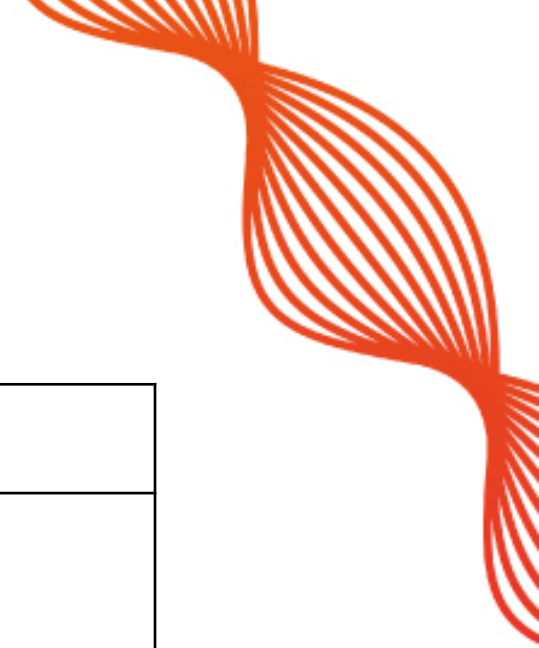
# 消化器系

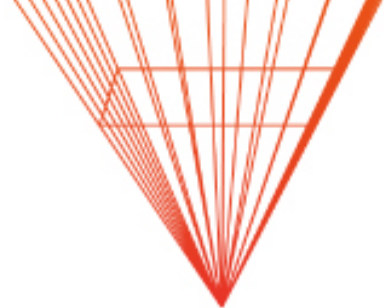
消化管運動の異常	腹水・肝腫大・腫瘍による圧迫・腹部膨満 ・がん性腹膜炎・肝被膜の伸展・尿閉 ・後腹膜腫瘍・放射線治療・早期腹満感
消化管運動の低下	<b>便秘</b> ・消化管閉塞
消化管運動の亢進	下痢・消化管閉塞
薬剤性	NSAIDs・抗菌薬・アルコール・鉄剤・ 去痰薬・抗うつ薬



# 中枢神経・心理的要因

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
心理的要因	不安・恐怖・ <b>予期性嘔吐</b>
薬物による 前庭系への異常	<b>オピオイド</b> ・アスピリン
前庭系の異常	頭位変換による誘発（メニエール病・ 前庭炎）・頭蓋骨への骨転移 ・聴神経腫瘍





# ③身体所見と検査



# 問診：現病歴・既往歴・生活歴

- 現病歴
  - パターン・症状の程度・投薬歴など
- 既往歴
  - 消化性潰瘍・逆流性食道炎
  - 自律神経異常に伴う消化管運動低下
- 手術歴：女性の方であれば帝王切開
- 便秘：普段の便通の状況



# 血液検査・画像検査

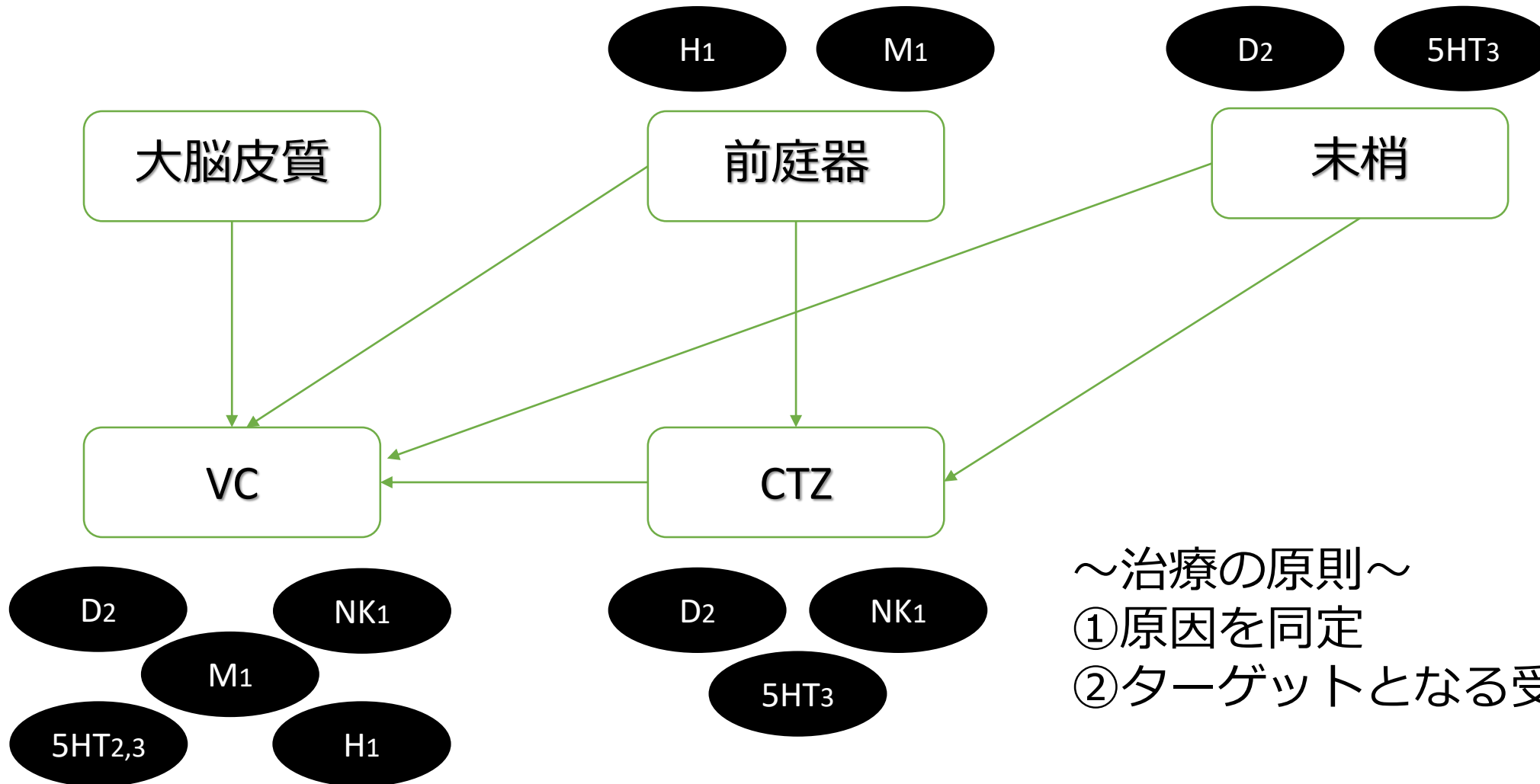
- 血液検査
  - 電解質（特にNaとCa）・血糖値・腎機能（BUNとCr）  
肝機能（AST・ALT・ALP・ $\gamma$ -GTP・NH<sub>3</sub>）・炎症反応・薬物血中濃度
- 画像検査
  - 腹部単純X線写真
  - 腹部超音波検査
  - CT検査





# ④治療

# 基本となる図（再掲）



～治療の原則～

- ①原因を同定
- ②ターゲットとなる受容体を決める

# 受容体遮断による効果

- D<sub>2</sub> : 抗精神病作用・**錐体外路症状**
- 5-HT<sub>2</sub> : 錐体外路症状軽減・情動の安定・抗不安・食欲増進・肥満
- α<sub>1</sub> : 起立性低血圧・過鎮静
- H<sub>1</sub> : **眠気**・過鎮静・体重増加
- M<sub>1</sub> : **抗コリン作用**・錐体外路症状軽減・認知障害



# メトクロプラミド（プリンペラン®）



- 上部消化管のD<sub>2</sub>受容体に作用してAchの遊離を促進  
⇒胃・十二指腸の運動を促進する。
- CTZのD<sub>2</sub>受容体にも作用して制吐作用を示す。
- 食後の早期満腹感（early satiety）にも有用である。

D<sub>2</sub>>5-HT<sub>3</sub>

# メトクロプラミドの使用例

- 肺がんの肝転移で肝腫大が著明な患者さん。
- 食欲はあるが、食べると戻してしまうため、恐怖がある。
- 病態：肝腫大による胃・十二指腸の圧迫⇒胃の排出障害
- プリンペラン錠(5)3T3x 毎食前

# プロクラルペラジン（ノバミン®）



- CTZのD<sub>2</sub>受容体に作用して制吐作用を示す。
- 錐体外路症状が出現しやすいので注意が必要である。

D<sub>2</sub>>>>5-HT<sub>2</sub>>α<sub>1</sub>



# プロクロロールペラジンの使用例

- がん性疼痛に対してオキシコドンを導入後、悪心が出現。
- メトクロプラミドでは緩和されない。
- 病態：オピオイド由来のCTZの刺激
- ノバミン錠(5)3T3x 毎食後



# ハロペリドール（セレネース®）



- CTZのD<sub>2</sub>受容体に作用して制吐作用を示す。
- H<sub>1</sub>作用は弱く、睡眠導入薬としては力不足である。
- 錐体外路症状が出現しやすいので注意が必要である。

D<sub>2</sub>>>α<sub>1</sub>>5-HT<sub>2</sub>

# ハロペリドールの使用例

- がん性疼痛に対してオキファストを導入後、悪心が出現。
- 経口摂取量は少なく、内服は無理にはできない。
- 病態：オピオイド由来のCTZの刺激
- セレネース注(5)1/4A+生食50mL 夕方に投与

# クロルプロマジン（コントミン®）



- CTZのD<sub>2</sub>受容体に作用して制吐作用を示す。
- D<sub>2</sub>受容体以外の各受容体の拮抗作用も強く、様々な副作用を生じる。
- 抗コリン作用（M<sub>1</sub>）、鎮静作用（H<sub>1</sub>）が強い。
- 錐体外路症状が出現しやすい。

$D_2 \gg \gg M_1 \doteq H_1 \doteq \alpha_1 > 5-HT_2$

# クロルプロマジンの使用例

- メトクロプラミドやハロペリドールでも緩和されない、**原因不明の嘔吐**を呈する患者さん。
- 症状も強く、内服は難しそうである。
- **夜間もあまり眠れていない。**
- コントミン注(10)1A+生食50mL 1日1回就寝前

# 定型抗精神病薬の有害事象の出やすさ

	眠気	抗コリン作用	錐体外路症状
プロクラルペラジン	++	+	+++
ハロペリドール	+	+	+++
クロルプロマジン	+++	+++	++

抗コリン作用：口渇、便秘、尿閉など。

錐体外路症状：動作緩慢、筋強剛、アカシジアなど

# ペロスピロン (ルーラン®)



- 定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状が少ない。
- 抗コリン作用はほとんどない。
- 副作用が少なく使用しやすい。

5-HT<sub>2</sub>>D<sub>2</sub>>H<sub>1</sub>>α<sub>1</sub>

# ペロスピロンの使用例

- 仕事と並行して緩和医療を受けている患者さん。
- オピオイド導入に伴い悪心が出現し、副作用の少ないメトクロプラミドを内服したが、改善なし。
- 仕事に支障のない（**副作用の少ない**）薬剤を求めている。
- 病態：オピオイド由来のCTZの刺激
- ルーラン錠(4)1T1x 夕食後



# オランザピン (ジブレキサ®)



- 定型抗精神病薬と比較して、錐体外路症状は少ない。
- **糖尿病患者には禁忌**である。
- 抗コリン作用が強い。(M1)
- 眠気も無視はできない。
- ジブレキサザイデイス錠(2.5)1T1x 就寝前

$M_1 > 5-HT_2 \gg H_1 > \alpha_1 > D_2$

# オランザピンの使用例

- メトクロプラミドやハロペリドールでも緩和されない、**原因不明の嘔吐**を呈する患者さん。
- 内服は可能な状態。
- 糖尿病は有していない。
- ジプレキサザイディス錠(2.5)1T1x 就寝前

# ヒドロキシジン（アタラックスP®）



- H<sub>1</sub>受容体拮抗作用をもち、内耳の前庭と嘔吐中枢のH<sub>1</sub>受容体に作用する。
- 副作用として、眠気がある。
- 抗コリン作用を有するので、緑内障や前立腺肥大の患者には注意。

H<sub>1</sub>

# ヒドロキシジンの使用例

- **体動に伴い吐き気**が出現する患者さん。
- 同時に**めまい**も伴う。
- 病態：前庭系の刺激
- アタラックスP注（25） 1A 1日3回



# デキサメタゾン（デカドロン®）



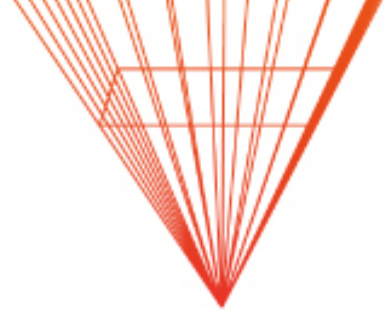
- 制吐作用の機序は不明である。
- 消化管閉塞に対しては、再開通効果が期待でき、症状改善につながることもある。
- 消化性潰瘍、耐糖能異常、不眠、せん妄に注意。
- デカドロン錠(4)1-2T1x 朝食後

# 制吐薬のまとめ

- 病態を考えて制吐薬を選択する。
- 病態が不明な場合でも、最も考えられる病態を推測して選択する。
- 第一選択薬が無効な場合、第二選択薬に変更する。
- 制吐薬は基本的に「抗精神病薬」である。
- 副作用には十分注意して投与する。（漫然と長期投与しない）



**便秘**



# ① 概要



# 定義と疫学

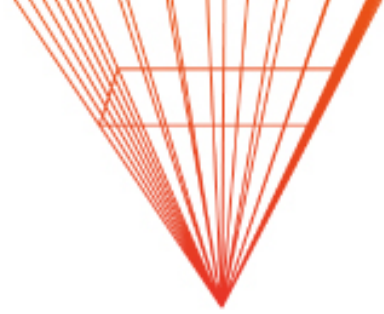
- 腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態である。
- 緩和ケアを受けているがん患者の便秘の頻度は32-87%である。
- 医療者及び患者自身も軽視されやすく、見過ごされやすい。
- 看護ケアを含めたチーム医療が求められる。



## ②原因

# 便秘の原因

がんによるもの (直接の影響)	消化管閉塞・脊髄腫瘍・高Ca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・ ADL低下・混乱・抑うつ・排便環境の不整備
薬剤性	オピオイド・抗コリン作用を有する薬剤・ 利尿薬・抗てんかん薬・鉄剤・降圧薬・抗がん剤
併存疾患	DM・甲状腺機能低下症・低K血症・腸ヘルニア・ 大腸憩室・裂肛・肛門狭窄・脱肛・痔瘻・腸炎

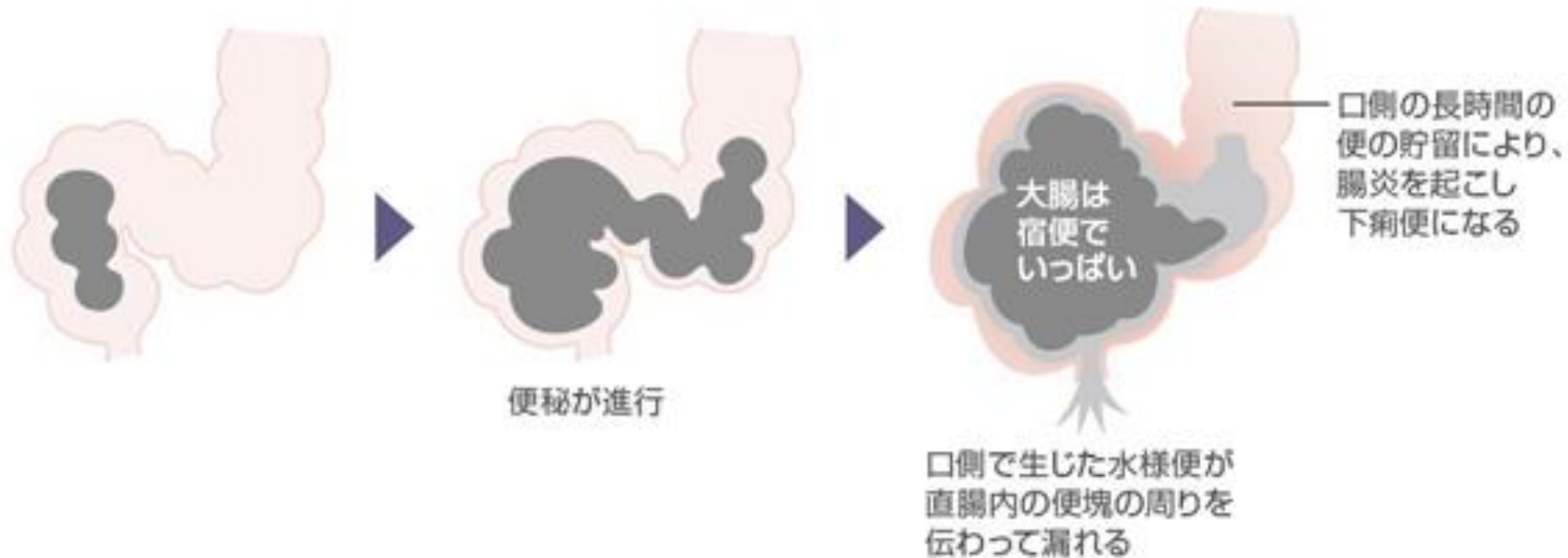
A red geometric graphic consisting of a series of lines that converge to a point at the bottom, forming a downward-pointing triangle. The lines are thin and light red, while the central vertical line is thicker and a darker red.

## ③ 評価

# 身体診察と画像検査

- 腹部診察:便塊の有無・蠕動の状態・圧痛の有無
- 直腸診:便塊の有無・狭窄・痔核・肛門括約筋の緊張状態
- 必要時は、腹部単純X線写真を撮影する。
- 悪性消化管閉塞の可能性は常に念頭に置く。

# 溢流性便秘



# オピオイド誘発性便秘症： OIC（Opioid Induced Constipation）

- オピオイド開始時に以下の変化が現れることと定義される。
  - 排便頻度の低下
  - いきみを伴うようになる・より強いいきみを伴うようになる
  - 残便感
  - 排便習慣に苦痛を感じる
- OICに特化した下剤がある。（末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬：  
PAMORA; Peripherally-Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist）



# ④治療



# 下剤のエビデンス

- 特定の下剤、あるいは特定の下剤の組み合わせが、他の治療法より有効というエビデンスはない。
- 浸透圧性下剤と大腸刺激性下剤（古典的下剤）の組み合わせは、各下剤単独投与よりも有効で、有害事象も少ない。
- 古典的下剤もOICに有効である。

Sykes NP J Pain Symptom Manage 1996  
Agra Y, et al. J Pain Symptom Manage 1998  
Miles CL, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006  
Twycross RG, et al. Palliat Med 2006

# 浸透圧性下剤



- 酸化マグネシウム（酸化マグネシウム®）
  - 胃酸と反応して効果を発揮するため、制酸剤との併用では効果が低下する。
  - ニューキノロン系抗生剤やセレコキシブとの併用で、併用薬の効果が低下する可能性がある。
  - 腎機能障害、高齢者では高Mg血症に注意が必要である。

酸化マグネシウム錠(330)6T3x 毎食後（適宜調整可）

# 浸透圧性下剤



- ラクツロース（ラクツロースシロップ®・カロリールゼリー®）
  - 未変化体のまま大腸に達し、腸管内浸透圧を高める。
  - 腸内細菌により分解され、有機酸が蠕動運動を亢進させる。
  - 肝性脳症の患者に頻用される。
  - 内用液・ゼリーなので微調整しやすい。

ラクツロースシロップ 30mL3x 毎食後（適宜調整可）

# 大腸刺激性下剤



- センノシド (センノシド®)
  - 腸内細菌による代謝物が大腸・アウエルバッハ神経叢を刺激して、蠕動運動を亢進する。
  - 長期使用で耐性が生じる。
  - 非常に安価である。

センノシド錠(12)2T1x 就寝前

# 大腸刺激性下剤



- ピコスルファート（ピコスルファートNa®）
  - 腸内細菌由来の酵素で分解され、大腸刺激と水分吸収阻害をもたらす。
  - ピコスルファート6滴≒センノシド1錠である。
  - 調整がしやすい。

ピコスルファートNa 10-20滴 就寝前

# ルビプロストン（アミティーザ®）



- 小腸内腔側に存在するClC-2クロライドチャネルを活性化する。
- 腸管内への水分分泌を促進して便を軟らかくする。
- 腸管内の輸送を高めて排便を促進する。
- 副作用として悪心を比較的多く認める。
- 古典的下剤と比べて高価である。（123円/T）

アミティーザカプセル(24)2C2x 朝夕食後

# リナクロチド（リンゼス®）



- 小腸・大腸の粘膜上皮のグアニル酸シクラーゼ受容体を活性化する。
- 腸管腔内への腸液分泌が亢進し、腸管輸送能が促進される。
- IBSの治療薬として開発された。
- 副作用として下痢が多い。
- 古典的下剤と比べて高価である。（89.9円/T）

リンゼス錠(0.25)1T1x 朝食後

# エロビキシバット (グーフイス®)

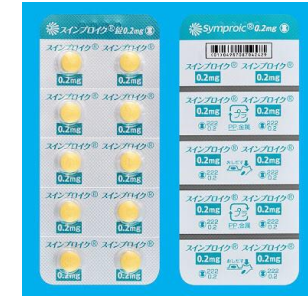


- 回腸末端部の上皮細胞の胆汁酸トランスポーターを阻害する。
- 胆汁酸の再吸収を抑制し、大腸管腔内に水分と電解質を分泌させ、消化管運動を亢進させる。
- 副作用としては腹痛と下痢が多い。
- 古典的下剤と比べて高価である。(105.8円/T)

グーフイス錠(5)2T1x 朝食後



# ナルデメジン（スインプロイク®）



- 末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬であり、OICの治療薬である。
- 血液脳関門は透過せず、オピオイドの鎮痛効果は低下しない。
- 「通常の」便秘に対しては効果はない。
- 血液脳関門が破壊されている患者での安全性は保証されていない。
- 副作用としては下痢が多い。

スインプロイク錠(0.2)1T1x 朝食後

# 下剤の薬価

	一般名	商品名	1日薬価
浸透圧性下剤	酸化マグネシウム	マグラックス®	30円
	ラクツロース	ピアーレシロップ®	100円
大腸刺激性下剤	センノシド	プルゼニド®	10円
	ピコスルファート	ラキソベロン®	1円
分泌促進剤	ルビプロストン	アミティーザ®	246円
	リナクロチド	リンゼス®	180円
	エロビキシバット	グーフィス®	211円
PAMORA	ナルデメジン	スインプロイク®	270円

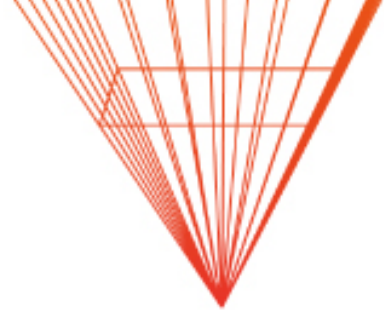
# OICの治療戦略

- まずは浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤を優先して用いる。
- 生活習慣の指導も含めた患者教育も並行して行う。
- 上記で改善しない場合にナルデメジンの投与を行う。
- さらに不十分であれば他の下剤を用いる。
- 可能であればオピオイドスイッチを行う。  
(モルヒネ/オキシコドン⇒フェンタニル)



# 経肛門的下剤・処置

- 宿便を認める場合や、経口下剤で効果不十分な際に行う。
- 硬い便の場合は摘便を行う。
- ホスピスでは40%以上の患者で定期的に行われている。
- ピサコジル坐薬（テレミンソフト®）、炭酸水素ナトリウム坐薬（新レシカルボン®）、グリセリン浣腸（グリセリン®）が頻用される。



# Case Study ～現場での対応～



# 症例1 悪心

# 症例1

- 乳がんの骨転移の疼痛コントロールのために入院している患者。
- 腰椎転移があり、PS4の状態である。
- 放射線照射（30Gy/10fr）にて疼痛コントロールは改善した。
- 放射線終了後、嘔吐が出現したため、メトクロプラミド、オランザピンと用いたが、改善しない。
- 遠隔転移は骨のみ、高Ca血症も否定的である。

# 症例1

- 病態：腸管運動低下による便秘に伴う悪心
- 経過表、Axpを確認し、高度便秘であることを確認した。
- 下剤の調整にて、排便が得られ、悪心も消失した。

悪心・嘔吐の鑑別として便秘は忘れてはならない





# 病例2 下痢

## 症例2

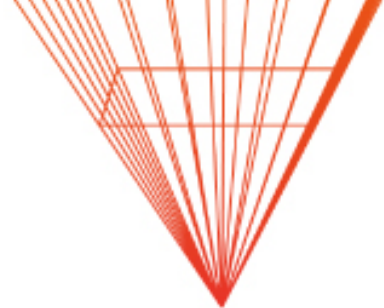
- 歯肉がんに対して緩和照射を行うために入院中の患者。
- 照射（30Gy/10fr）が終了する頃より、下痢を訴えている。
- 整腸剤が処方され、下剤の投薬が中止された。
- その後より、さらに下痢が頻回になったと訴える。



## 症例2

- 病態：溢流性便秘による下痢
- 問診では、「少量の下痢が頻回」とのことであった。
- Axpでも大量の便貯留を認めた。
- 摘便⇒浣腸で症状は消失した。

下痢が続いている場合は溢流性便秘も鑑別として忘れない



**ご清聴ありがとうございました**