

< 爽秋会グループ 勉強会資料 >

悪心・嘔吐

参考図書：Oxford Textbook of Palliative Medicine

- 終末期のがん患者での悪心・嘔吐の有病率は40%と知られている。
- 悪心・嘔吐は、多くの患者を苦しめる不快な症状であり、制吐剤の開発の大きな進歩があったにもかかわらず、終末期のがん患者では、現在でも悪心・嘔吐の頻度や重症度には大きく改善されていない。
- 悪心・嘔吐には幾つかの原因が関与するため、それらの原因や関与する催吐中枢神経経路を考慮しなければならない。
- モルヒネなどのオピオイド投与患者では、投与初期に約60%の患者でみられるが、この有害反応に対する耐性（慣れて吐き気を示さなくなる）は投与1~2週に生じる。
- がん化学療法による悪心・嘔吐は、急性、遅発性、予測性に分類され、急性に対しては5HT3受容体拮抗薬が奏効するが、遅発性に対してはステロイドの併用が必要になる。
- 治療は、患者の注意深いアセスメント、出現した症状の原因、患者の心配事・不安や患者個人のニーズを考慮する必要がある。

嘔吐の定義と分類

- 悪心(nausea)は吐き気といわれる、「吐きたい」という主観的な感覚であり、不快な感覚である。時に、顔面蒼白、冷や汗、唾液分泌、下痢などの自律神経症状を伴う。

分類	内容
中枢性嘔吐	脳の外傷、脳浮腫など脳圧の亢進による心因性（精神的な要因）
反射性嘔吐	内臓疾患（腸閉塞、胆石、幽門狭管、肝臓疾患など） 心筋梗塞、尿管結石、子宮外妊娠等、激しい痛みがある場合 いやな臭い、嫌いな、特に残酷な物を見た時
化学受容器引金帯を介する嘔吐	体内の有害物質の血中濃度の増加（例、尿毒症、糖尿病昏睡の前駆症状、つわりなど） 動揺病（めまい、船酔いなど）、メニエール病など 抗がん剤、モルヒネ、放射線照射、アルコール等

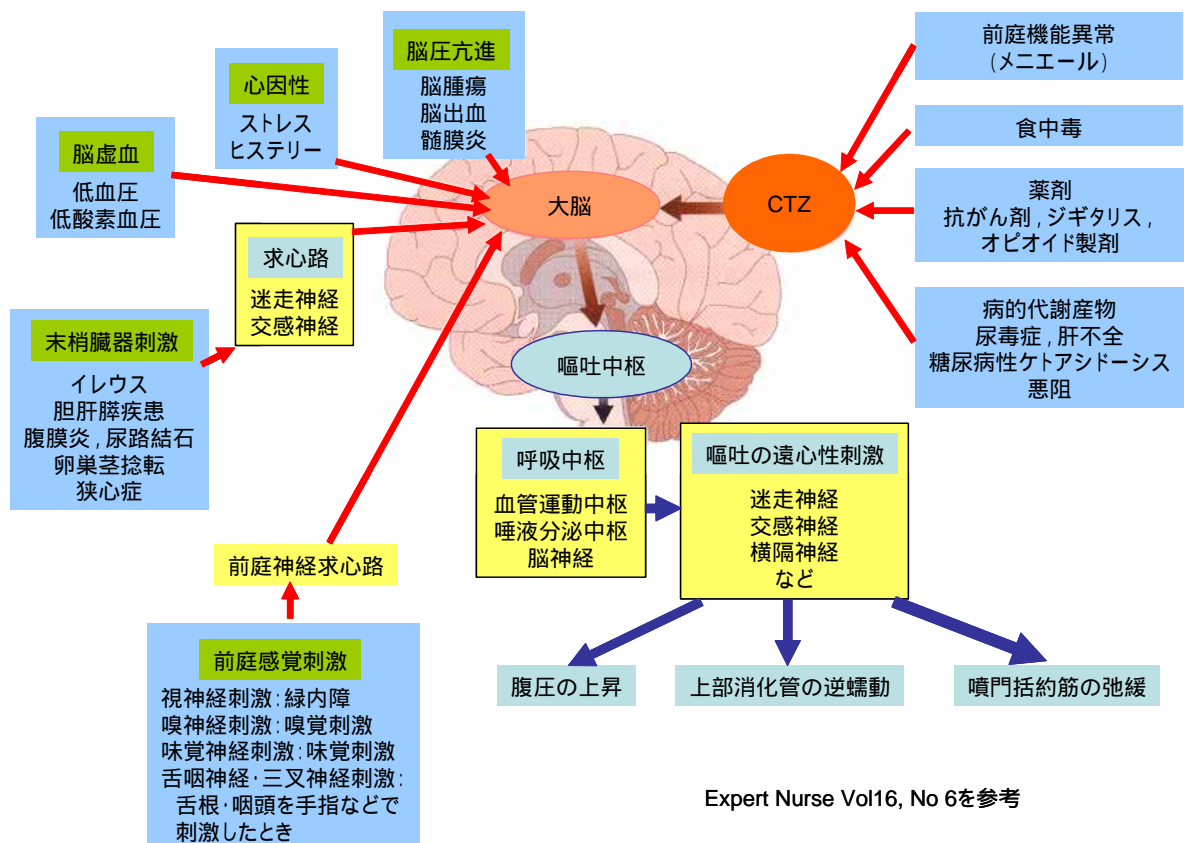
嘔吐の機序

中枢神経経路

- 嘔吐は主に二つの中枢を介している。
- 催吐刺激を生み出すために副交感神経や遠心性の運動活性と相互に関連しながら催吐刺激を統合する嘔吐中枢が存在すると意見も多いが、嘔吐中枢というものはなく、脳幹の孤束核、迷走神経背側核、横隔神経核、呼吸を調節する延髄核、咽頭、顔面、舌の運動をコントロールする核など、幾つかの核が嘔吐を起こすという意見も強くなってきた（ハリソン内科学）。しかし、嘔吐中枢という考え方は、悪心・嘔吐の機序を考える上で役立つ考え方であるので、ここでは嘔吐に関わる核などを総称して嘔吐中枢と呼ぶ。
- 延髄第四脳室の最後野に存在する化学受容体引き金帯（CTZ）には、血液-脳関門はな

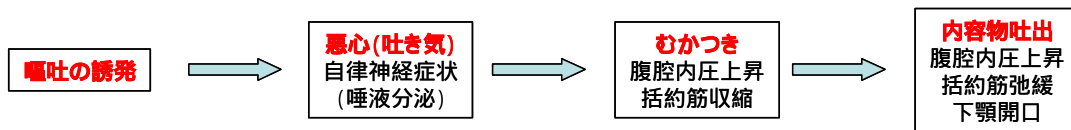
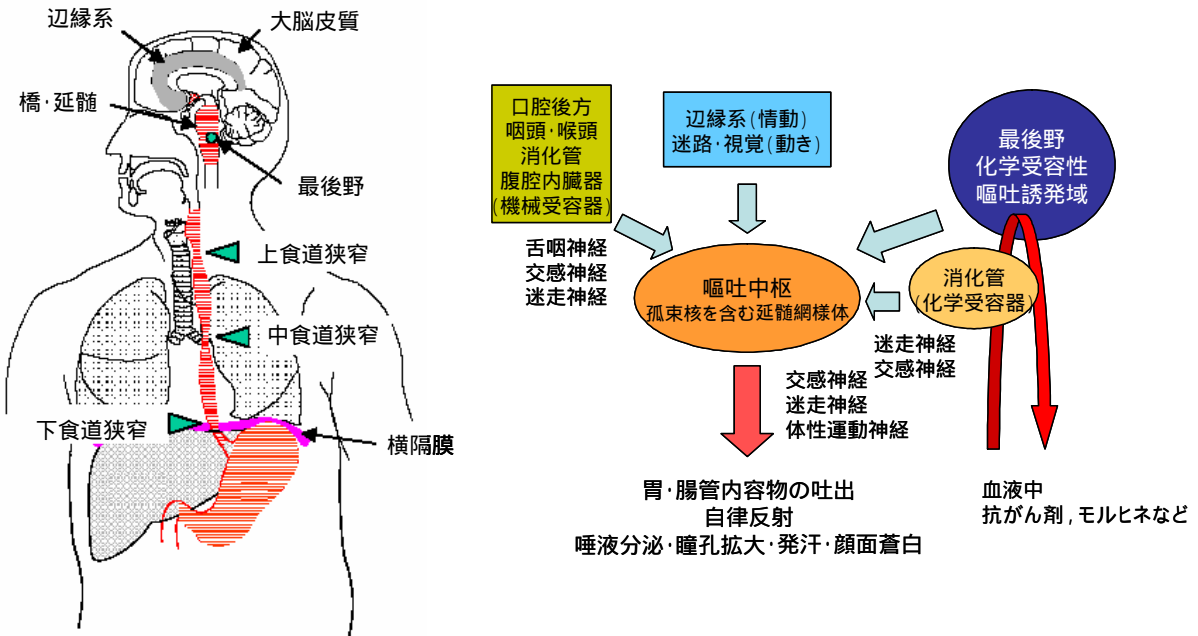
く、化学物質に感受性がある神経細胞の突起は脳脊髄液に浸され、末梢血管中の化学物質の濃度は同等となっている。

- そのため、カルシウムイオン，モルヒネ，ジゴキシン，尿素，抗がん剤など催吐作用のある物質が末梢血中で濃度が高まると悪心・嘔吐を催す。
- 神経学的刺激はCTZから延髄最後野の深層に位置する孤束核はや延髄網様体に伝わる。
- CTZや孤束核にドパミン，セロトニン，ヒスタミン，オピオイド，カンナビノイドやニューロキニン受容体を含むなどの神経伝達物質や受容体が存在する。
- CTZでの中心となる受容体は，ドパミン2(D2)型，ムスカリン性コリン作働性(ムスカリン性アセチルコリン受容体 AChm)，ヒスタミン1型(H1)である。
- CTZや孤束核にはセロトニン3型(5HT3)受容体やセロトニン2型(5HT2)受容体もあり，嘔吐中枢で重要な作用を示す。ニューロキニン1型(NK1)受容体は中枢神経系に広く分布され，特に脳幹のこの領域で嘔吐に関与する。
- 悪心(吐き気)は自律神経が刺激を受けた結果出現し，むかつきや嘔吐は体性神経を介して起こる。
- 吐き気は嘔吐によって改善するとは限らない。これは，中枢の嘔吐経路の持続的な興奮を示す。
- 吐き気感覚に関して，ヒト大脳皮質の下前頭回を含む領域が関与することも知られている。
- 嘔吐は，消化管，横隔膜，腹筋などが強調した複雑な運動反射であり，胃，下部食道括約筋，幽門の弛緩に関連し，逆蠕動が起きる。吐き出す力は，呼吸筋，呼吸補助筋，腹筋により生み出される。



Expert Nurse Vol16, No 6を参考

- 延髄ニューロンには、CTZの機能増強の阻害作用や持続する嘔吐の抑制機能がある可能性がある。これにはエンケファリンが関与している可能性があり、化学療法によるエンケファリン合成阻害、これらの受容体でナロキソンやオピオイドがエンケファリンに置換することが、嘔吐抑制機能を減弱させる可能性がある。



求心性神経経路

- 身体から中枢組織への主要な求心性の神経経路は、迷走神経であり、これらは、内臓神経、交感神経節を介する追加インプットを伴う。
- 迷走神経は、機械的受容器（機械的圧力やひずみに対応する受容器で、例えば頸動脈洞や皮膚の触覚受容器）や消化管、漿膜や内臓の化学受容体を介して刺激される。
- 嘔吐を介在する前庭神経核からの投射路は完全には理解されていない。
- D2拮抗薬は、CTXには関与するが、乗り物酔いなどには効果はない。
- H1やAChm拮抗薬はより強力であり、これらは最初に前庭部ニューロンに作用すると考えられている。オピオイドは前庭部の感受性を増強する可能性がある。

悪心・嘔吐のアセスメントと診断

- 悪心・嘔吐の原因は多岐多彩であり、がん患者ではなくても起こる一般的な症状である。
- 進行がん患者の場合には、がんの進展に伴う機械的な刺激や機能的刺激により、悪心・嘔吐を催すこともある。
- 表のように悪心・嘔吐の原因が知られており、適切な悪心・嘔吐の予防・治療には患者のアセスメントや鑑別診断が必須となる。

悪心・嘔吐の原因

腹腔内	腹腔外	薬物と代謝性疾患
閉塞性疾患	心臓疾患	薬物
幽門閉塞	心筋症	抗がん剤
小腸閉塞	心筋梗塞	抗生物質
大腸閉塞	迷路疾患	抗不整脈剤
上腸間膜動脈症候群	乗り物酔い（動揺病）	ジゴキシン
腸内感染症	迷路炎	経口血糖降下剤
ウイルス性	メニエール病	経口避妊薬
細菌性	悪性腫瘍	内分泌・代謝性疾患
炎症性疾患	頭蓋内疾患	妊娠
胆嚢炎	悪性腫瘍	尿毒症
膵炎	出血	ケトアシドーシス
虫垂炎	膿瘍	甲状腺疾患
肝炎	水頭症	副甲状腺疾患
消化管運動機能障害	精神疾患	副腎不全
胃不全麻痺	神経性食欲不振症	中毒
腸管仮性閉塞症（偽腸閉塞）	神経性過食症	肝不全
機能性消化不良	うつ病	エタノール
胃食道逆流症	心因性嘔吐症	
胆石	術後性嘔吐症	
腹部放射線照射	周期性嘔吐症	

進行がん患者における悪心・嘔吐の原因

がん	全身衰弱	治療	合併症
内臓神経障害	便秘	放射線照射	機能性消化不良
胃に貯留した血液	咳	抗がん剤	アルコール性胃炎
便秘（宿便）	感染	オピオイド	腎不全
腸閉塞		抗生物質	ケトーシス
肝腫大		アスピリン	
腹水貯留		NSAIDs	
脳転移		カルバマゼピン	
頭蓋内圧亢進		コルチコステロイド	
咳		ジゴキシン	
痛み		鉄剤	
不安		刺激性粘液溶解剤	
高カルシウム血症		リチウム	
低ナトリウム血症		エストロゲン	
腎不全		テオフィリン	

悪心・嘔吐のアセスメントのポイント

発症および進展様式
 嘔吐に先立って悪心があったか？
 食事の内容と食物摂取から症状発現までの時間的關係
 嘔吐の回数，量，内容（成分，色調）
 既往歴（とくに手術歴，入院歴）
 海外渡航の有無
 薬物服用の有無…抗がん剤（シスプラチンなど）
 随伴症状の有無，
 消化器疾患（腹痛），頭頸部疾患（頭痛），心臓・呼吸器疾患（胸痛）
 代謝性疾患（多飲，多尿，痩せ，発汗，低血糖症状）
 妊娠と婦人科疾患（月経，性器出血）など。

鑑別診断

- 薬剤（抗がん剤，モルヒネなど）などの化学物質は急性嘔吐症の原因となる。
- 胃不全麻痺では食後数分以内に悪心が生じるが，重篤な症例では数時間から数日前に消化され残留している食物が吐き出されることなる。
- 食後時間が経過してからの悪心は小腸閉塞で見られる。
- 嘔吐によって腹痛が軽減するのは，小腸閉塞の特徴である。
- 膵炎や胆嚢炎の場合は，嘔吐と腹痛との関連はみられない。
- 著しい体重減少があれば消化管閉塞が考えられる。
- 発熱は炎症性疾患を示唆し，頭痛や視野異常がみられる場合は頭蓋内疾患を考えるべきである。めまいや耳鳴りは迷路疾患を示す。

嘔吐の状況		可能性の高い以上
悪心を伴わない，噴出するような嘔吐		頭蓋内圧亢進
食事と無関係		頭蓋内圧亢進や代謝性疾患
食事の時間	食直後	急性胃炎，膵炎，肝炎，消化性潰瘍，神経性嘔吐
	食後 1～4 時間	幽門前庭部の痙攣，幽門部潰瘍にもとづく浮腫や悪性病変による幽門狭窄
	食後 12～24 時間	幽門狭窄
	夜間	十二指腸潰瘍を有する副交感神経緊張症

- 吐物の性状からもいろいろな情報が得られるので，内容(異物・薬物・血液の混入)，臭気(酸臭・糞臭の有無)，色調(唾液のみ，透明水様，黄色胆汁様)など性状を観察する。

観察項目	可能性の高い異常
臭気	薬物および毒素による中毒をするのに重要。アルコール臭，糞便臭があるときにはイレウスや胃結腸痙を考慮する。尿臭は尿毒症にみられる。
食物残渣	食物残渣を大量に含む場合はZenker憩室，幽門狭窄，アカラシアのように咽頭から食道までの過程に原因がある。食道の通過障害による吐物はまったく消化されていない。食後8時間以上たっても食物残渣がみられるときには幽門狭窄。
血液	血液が混入するときには，暗赤色，コーヒー残渣状を示すことが多い。なお，鮮紅色の血液を混ずることもある。この場合には胃潰瘍，胃がんが疑われる。コーヒー残渣様の場合は胃がん，消化性潰瘍
胆汁	胆汁が逆流する場合には吐物が黄褐色となる。幽門狭窄では胆汁の混入はない。大量の胆汁を吐出するときには Vater 乳頭部以下の十二指腸狭窄が疑われる。
粘液	早朝の嘔吐には少量の粘液がみられる。多量の粘液の混入は胃内容物の停滞，炎症などの存在を示す。
胃液	多量の胃液の吐出は過酸症及び幽門狭窄症にみられる。極端に多量の胃液を吐出し続ける場合には急性胃不全麻痺が考えられる。

その他

< 画像診断 >

- 腸閉塞(イレウス)が疑われる場合は，立位と臥位の腹部X線写真で小腸のニボー像(液面形成)および大腸ガスの減少がみられる。

- 腸閉塞は、ガスによりびまん性に拡張した腸管ループが特徴である。
- 小腸造影：小腸の閉塞部分
- 腹部超音波検査やCTでは腹腔内の炎症性変化をみることができ、頭部CTやMRIは悪心や嘔吐の原因となる頭蓋内病変を抽出できる。
- 腸管仮性閉塞症(偽腸閉塞)は、小腸造影検査により診断されることが多い。

< 腹部聴診 >

- 腸雑音の消失：イレウス
- 金属音(高調な腸雑音の亢進)：腸管閉塞
- 連続する水の跳ね返り音(患者が急に側臥位になった際)：胃不全麻痺や幽門閉塞。

< 腹部触診 >

- 圧痛や無意識の筋性防御(腹壁緊張)があれば炎症の可能性あり

< その他 >

- 血便：潰瘍、虚血、腫瘍による粘膜損傷を示唆する。
- 起立性低血圧を伴う失神や皮膚の緊満度低下は血管内脱水を意味する。
- 頻回の嘔吐に伴う吐血は、食道胃接合部の裂傷であるMallory-Weiss症候群を示唆する。
- 低カリウム血症や代謝性アルカローシスがある場合には、電解質補正を行うべきである。
- 鉄欠乏性貧血がみられる場合は消化管粘膜障害を検索しなければならない。

制吐剤の選択

- 適切な制吐剤の選択には、次の7ステップがある。

-
1. 吐き気や嘔吐の可能性のある原因を確認する。
 2. 各原因が嘔吐反射の引き金となる経路を確認する。
 3. 特定化された経路に関与する神経伝達物質の受容体を確認する。
 4. 特定化された受容体に対する最も可能性のある拮抗薬を選択する。
 5. 薬剤が作用部位へ到達する投与経路を選択する - 時に経口を除くことがある。
 6. 注意深く投与量を調整し、患者を頻回に再評価し、定期的に制吐剤を投与する。
 7. 症状が持続すれば、可能性のある原因について再検討する。見逃している原因に対して追加の治療が必要になるかもしれないし、明らかになった異なる原因があれば他の治療が示唆される可能性がある。
-

- 幾つかの受容体が関与していれば、それらの受容体に拮抗(弱い遮断効果)作用がある薬剤の一つを使用する。NK1 受容体は幾つかの部位で作用するが、商品化はまだされていない(米国ではNK1 受容体拮抗薬である Emend がすでに発売されている)。
- 種々の制吐剤が利用可能である薬剤の有効性及び副作用は特定な受容体に対する結合親和性で決まる。

薬剤	受容体	部位	適応	副作用	備考
ブチルフェノン ハロペリドール (セレネース)	D2	-CTZ	オピオイド誘発悪心,化学物質/代謝性悪心	ジストニー,運動異常,静座不能	低用量では副作用はまれ
消化管運動改善薬 メトクロプラミド (プリンペラン)	D2 D2 5HT4	-CTZ -GIT -GIT	・胃内容物滞留:イレウス ・化学療法	ジストニー,静座不能,食道痙攣,消化管閉塞の疝痛 高用量時高頻度	腎不全時の半減期の延長 5HT3拮抗薬に換わった錐体外路の副作用はまれ
ドンペリドン (ナウゼリン)	5HT3 5HT3 D2 D2	-CTZ -GIT -CTZ -GIT	胃内容物滞留:イレウス	腸閉塞があれば疝痛,食道痛	日常使用は勧められない
フェノチアジン プロクロルペラジン (ノバミン) クロルプロマジン (コントミンなど)	D2 D2	-CTZ -GIT		受容体の遮断によりばらつく	
レボメプロマジン (ヒルナミン)	H1 Ach 1Ad	-VC -CNS -GIT -CVS		高用量で傾眠	長い半減期:1日1回の注射で十分
抗ヒスタミン シクリジン(塩酸ホモクロルシクリジン製剤として,ホモクロミン) ヒドロキシジン(アタラックス) プロメタジン(ヒルベナ) ジフェンヒドラミン合剤(トラベルミン)	5HT2 H1 D2 1Ad H1	-VC -VC -CTZ -GIT -CVS -CNS -VC -前庭部の求心性神経-脳の基質	・消化管閉塞 ・腹膜刺激 ・原因不明の吐き気 ・前庭部の原因 ・頭蓋内圧の上昇	口渇:視野のぼやけ まれに鎮静,眠気	
抗コリン剤 臭化ブチルスコパミン (ブスコパン)	AChm	-VC -GIT	・消化管閉塞 ・腹膜刺激 ・頭蓋内圧の上昇 ・過剰な分泌物	口渇,イレウス,尿閉,視野のぼやけ,時に興奮	疝痛を伴う悪心・嘔吐であれば有用性がある
5HT3拮抗薬 グラニセトロン オンダンセトロン トロピセトロン	5HT3	-GIT -CTZ -(VC)	・化学療法,腹部への放射線照射,術後悪心・嘔吐	頭痛 30%,便秘,下痢	デキサメタゾンとの併用で有効性増強

ドパミン(D2)拮抗薬

- ドパミン(D2)拮抗薬の中で,ハロペリドール(セレネース)がCTZで最も可能性がある。
- メトクロプラミド(プリンペラン)やドンペリドン(ナウゼリン)は,制吐作用と消化管運動機能調節作用を併せ持つ薬剤であるが,ドンペリドンは脳移行性が少ないため錐体外路症状などの中枢神経系に対する有害反応が少ない。
- 高用量で,メトクロプラミド(プリンペラン)はCTZや消化管の5HT3受容体を遮断する(がん化学療法による嘔吐に対して5HT3特異的拮抗剤に置き換わっている)。
- 一般的に錐体外路の副作用はみられ,この目的の使用は,消化管運動活性がある薬剤は閉塞された腸管で疝痛を誘導する可能性がある。

フェノチアジン

- フェノチアジン類には,プロクロルペラジン(ノバミン)やクロルプロマジン(コントミンなど)が含まれる。

- フェノチアジン類は汎用性の高い薬剤であり，CTZにおけるD2拮抗作用を有し，メトクロプラミド（プリンペラン）や5-HT₃受容体拮抗薬とは異なり，がん化学療法による嘔吐には無効。
- これらの薬剤は，抗ヒスタミン作用や抗コリン作用を有するので，乗り物酔い（動揺病）にも効果的である。
- レボメプロマジン（ヒルナミン）は高用量で幅広く受容体を遮断し，鎮静や低血圧を引き起こすが，低用量では有用な制吐剤である可能性がある。

抗ヒスタミン剤と抗コリン剤

- 抗ヒスタミン剤はVCのH₁受容体と前庭の求心性神経に作用する。
- 我が国では，シクリジン（塩酸ホモクロルシクリジン製剤として，ホモクロミン），ヒドロキシジン（アタラックス），プロメタジン（ヒルベナ），ジフェンヒドラミン合剤（トラベルミン）などがあるが，抗アレルギー作用の適応しか得られていないものが多い。
- 抗ヒスタミン剤の有害反応は，口渇，視野のぼやけ，眠気，鎮静などがある。
- 臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）は中枢の制吐作用はないが，その抗コリン作用により，消化管で蠕動運動の抑制，外分泌を阻害し，消化管閉塞における痙攣や吐き気を緩和することに役立つ。

5HT₃受容体拮抗薬（参照：がん化学療法による嘔吐の支持療法）

- 遅延型嘔吐に関してはまだ問題があるが，1980年代のこの分類の薬剤は急性嘔吐に対して良好な結果をもたらした。
- がん化学療法による嘔吐に対しては極めて有効であり，放射線による嘔吐に対しては確立しつつあるが，他の原因から来る悪心・嘔吐のマネジメントには5HT₃拮抗薬の効果は認められていない。
- ドパミン経路を介する吐き気（例；オピオイド誘発）には効果はない。
- 5HT₃受容体は中枢的にはCTZやVCや末梢的には消化管の迷走神経末端に認められる。
- ヒト・セロトニンの大部分は消化管壁の腸クロム親和細胞に存在し，このセロトニンは腹部への直接照射や催吐能が高い化学療法などにより局所的に遊離され，代謝される。
- 遊離は活発な分泌により明らかになるが，オクトレオチドによっては遮断されない。
- 腸クロム親和細胞由来のセロトニンの催吐活性は局所迷走神経の5HT₃受容体の直接刺激によって明かとなった。
- 5HT₃拮抗薬は迷走神経の求心性活性を遮断する。迷走神経の遠心性活性の反射の増加も原因となる可能性があり，これらの薬剤を繰り返す投与を受けた患者では一時的な徐脈型不整脈がみられるが，健常人では認められない。

コルチコステロイド

- コルチコステロイドの作用機序は不明であるが，制吐作用を有し，他の制吐剤の効果を増強することが知られている。
- 次のような事実からコルチコステロイドが延髄の嘔吐を抑える機能を増強する可能性も指摘されている。

-
1. 化学療法剤などのような延髄の嘔吐を抑える機能に拮抗する化学物質の血液-脳関門の浸透性を低下する。
 2. 延髄の嘔吐を抑制するニューロンで抑制性アミンのγ-アミノ酪酸(GABA)を減少する。
 3. 脳幹でリウエンケファリンの遊離を低下する。
- 加えて，コルチコステロイドの抗炎症効果が腫瘍塊を縮小し，それによって，末梢自律神経の伸張受容器または頭蓋内の腫瘍からの刺激を減少する。
-

オクトレオチド（サンドスタチン）

- オクトレオチドは、内分泌や外分泌の分泌を幅広く協調的に抑制し、消化管で電解質の再吸収を推進する長時間作用型のソマトスタチン類である。
- 正常の消化管輸送の抑制や回復に関する成績が得られている。
- 腸閉塞による嘔吐の緩和には有用である可能性があり、消化管における外分泌の抑制は膨満（拡張）を減少し、そのため、吐き気や痙痛の刺激を減少する可能性がある。
- 皮下注入は有効投与量を確立するために調整する間は有用であり、長期間の予後が期待できる患者に対しては、長期作用型のデポ注射がその代わりになるかもしれない。

サブスタンス P

- サブスタンス P は CTZ や VC で高濃度に認められ、特異的な受容体、ニューロキニン 1(NK1)に結合する。
- NK1 受容体拮抗薬は、化学療法を受ける患者の急性嘔吐やより問題となる遅延性嘔吐にも有効性が示され、利用可能な薬剤として加えられた（訳者注；米国ではメルク社がアプレピタント（商品名エメンド）の承認を得て、発売している）。
- 術後悪心・嘔吐に対する有効性も示唆されている。

非薬物療法的対応

心理学的な技術

嘔吐の緩和に関する心理学的な技術の信頼すべき研究のほとんどが化学療法の患者で行われ、化学療法がうけることがない疾病で吐き気がある患者の状況とは同じとはいえない。しかし、これらの研究は、患者が積極的な筋肉の弛緩や誘導される精神的なイメージなどの技術を習得することができ、化学療法のストレスの期間、良好な効果を伴うものとして使用されることが示された。認知療法は進行ガンの身体的症状からくる心理学的な病的状態を緩和するのに役立つとして使用される。吐き気がある進行例に対してこれらの技術を適応する可能性は更なる研究で正当化される。

経皮的電気神経刺激法

経皮的電気神経刺激法（TENS）は制吐剤の効果を増強することが示されており、TENSの効果はナロキソンによって遮断されることから、内因性のオピオイドペプチドによる介在作用であることが示唆されている。

鍼灸と指圧

鍼灸と指圧は化学療法期間中の制吐剤の効果を増強し、術後悪心・嘔吐も幻覚することが示されている。一般的な麻酔剤の投与を行った場合には鍼灸の効果は失われる。指圧は鍼灸の効果を持続させ、P6の鍼灸のポイントで伝統的な鍼灸針のかわりのTENSの使用は、患者が自分で使用できる実際的な方法であるが、伝統的な鍼灸針よりも効果はわずかしかない。P6 (Neiguan)鍼灸ポイントは各手のひらの正中にあり、手掌線（およそ中手指節関節より近位に屈曲の結果として手掌にみられる数条のしわ）から約3cmのところにある。

悪心・嘔吐に関連する臨床的症候

- 表 2 に緩和ケアにおける患者の一般的または重要な悪心・嘔吐の原因を要約した。これらは嘔吐を介在する経路に従ってグループ化された。
- しかし、進行例において、悪心・嘔吐は複数の原因があり、複数の経路を介して症状が刺激され、時に、明確に適切な治療が症状緩和に失敗した場合には、他の原因を探す必要がある。
- 時に、原因は特定化できない場合があり、その分類ではがんに関連する自律性不全とすることがある。
- 成長因子や腫瘍の産生物は催吐性を示す可能性があり、これらの作用は部分的にしか理解されていないが、これらの因子は CTZ を介して作用する可能性がある。
- この領域の外側での腫瘍の進展は同じ経路を介して嘔吐を引き起こす可能性がある。例えば、頭頸部がんは VC への自律神経的な伝達を引き起こす圧効果を誘引する。
- 悪心・嘔吐のよいマネジメントの重要なことは、疑いを高め、関連する経路を理解し、現実的な目標を設定することである。

嘔吐の化学的原因

- 薬剤により誘発される吐き気は CTZ の化学反応や消化管の刺激や胃内容物の停滞やこれらが合わさり、消化管でセロトニンが遊離することにより起こる可能性がある。
- CTZ を介在する一時的な吐き気はモルヒネの導入または増量によりこれらの約 1/3 の患者に認められ、これらの患者は、これらの期間、中枢の D2 拮抗薬であるハロペリドールにて効果がみられる。
- 英国やニュージーランドでは、ハロペリドールが良好な効果で使用され、北米では、より弱い抗 D2 作用であるが代替薬としてメトクロプラミドが多く使用されている。
- モルヒネの同じ投与量で既に耐性が獲得されたモルヒネ服用患者での他のオピオイドの毒性（縮瞳、傾眠、ミオクローヌス性痙攣）の出現とともにみられる吐き気は腎機能不全の発症を示すものであり、オピオイドの投与量や投与回数を減じるべきである。活性代謝物が腎排泄ではない他のオピオイドを同等の効果のある用量を処方してもよい（オピオイドローテーション）。
- ある患者ではオピオイドにより胃内容物の停滞を経験する。これらの投与量に対する耐性は生じなく、他のオピオイドへの変更の効果はなく、不可能な場合には、消化管運動改善薬、時に高用量が必要となる。
- 化学療法により誘発される吐き気は、CTZ や消化管の求心性迷走神経にある 5HT₃ 受容体により介在される。消化管の 5HT₃ 受容体選択的遮断は急性嘔吐に高い効果を示し、CTZ の受容体にも作用する可能性がある。他の部位に働く制吐剤の追加は、特に遅延性嘔吐などの、治療の効果を高める。5HT₃ 拮抗薬とコルチコステロイドやベンゾジアゼピンの併用は特に有効でシスプラチン投与患者の症状を 65～89%コントロールする。
- 吐き気の代謝性原因には、臓器不全や低カルシウム血症が含まれ、潜在的に進行する。
- 吐き気は中枢性の D2 遮断薬の使用でコントロールでき、ハロペリドールの高用量が必要となるが高用量になるにつれて、錐体外路症状の副作用の頻度が増加する。これらは、プロシクリジンやベンズトロピンのような抗ムスカリン性薬剤に反応し、急性ジストニ

一の緩和には緩徐な静脈内注射により投与しても良い。

嘔吐の消化管の原因

- 咽頭の刺激は、むかつき、吐き気や咳により誘発される嘔吐を引き起こす可能性がある。
- 口腔咽頭部は、舌と咽頭の神経や迷走神経に富み、接触に対して過敏である。
- 頑強な痰や咽頭粘膜にあるカンジダはこれらの求心性神経を介してVCを刺激する可能性があり、エイズ患者ではサイトメガロウイルスや単純疱疹の粘膜病変をももっている可能性もある。この場合には、適切な抗菌治療が口腔、咽頭、食道や気管支の感染に適応となる。
- 粘着性のある痰は吸入により消失することがあり、むかつきや睡眠障害の原因となる。いらいらする夜間の咳は咽頭に対する局所麻酔のスプレーにより緩和する可能性がある（数時間、飲食時には適切な注意が必要）。
- 胃排出時間の遅れは、生理学的な以上や排出に対する腹水、肝肥大、幽門前の炎症、十二指腸潰瘍や腫瘍、膵癌などの機械的な抵抗によって出現する。
- 抵抗は部分的であるかもしれないし、完全な閉塞かもしれない。
- 生理学的異常はオピオイドや自律神経障害を含む薬剤の抗コリン作用を含み、これらは全て起こるわけではなく、診断は間違えやすい。
- 完全な胃の幽門部の閉塞は腸閉塞として治療される。排出時間の遅延の他の原因は次のようなことに留意することでマネージされる。

不安：心配事に耳を傾け、嘔吐の原因や治療計画について説明する。

胃排出時間の最適化：消化管運動改善薬メトクロプラミドやドンペリドンは胃や上部消化管の蠕動運動の速度を正常化し、下部食道の緊張を増加し（反射を減少）、幽門部を弛緩する。その結果、胃や上部消化管の通過時間は短縮される。消化管運動改善薬シザプリド（心臓毒性の懸念のために発売中止、代替薬としてモサプリド：ガスマチンがある）は消化管全体の蠕動運動の速度を増加する。

胃の伸展に対する刺激の減弱：食事や飲み物の量を少なくすることやH₂遮断薬、プロトンポンプ阻害薬やオクトレオチドを用いて胃の分泌を抑制することは胃の伸展を少なくし、しゃっくりをもたらす横隔膜神経刺激や吐き気や痛みを引き起こす迷走神経の刺激をも減少する。

- 次の場合には、消化管運動改善薬の顕著な有害反応がみられる。
- 部分的に閉塞された腸管では、消化管運動改善薬は疝痛を誘導する。
- 胃の疝痛は長期間周期的にみられ、胃潰瘍や腫瘍関連疼痛のように見える。下部食道における消化管運動改善薬の作用は食道の攣縮を引き起こす可能性があり、典型的には胸骨後方であり、狭心症と似ている可能性がある。食道の攣縮はニトログリセリンの舌下投与で改善する可能性がある。
- 消化管の伸展やゆがみは腸管壁の機械的受容体を活性化し、同様な受容体は内臓腔や壁の漿膜表面に存在する。これらの求心性インプットは迷走神経や内臓神経を介してVCに入る。機械的受容体は臓器をゆがめる腫瘍、伸展、直接的な漿膜や腸間膜への浸潤、

閉塞部位へ通じる近位内臓,例えば子宮や結腸,のくぼみ?(a hollow viscus proximal)
の経壁圧の上昇が引き金となる。

- そのため,進行する腹腔内,後腹膜や骨盤内の腫瘍では一般的である。
- 局所の炎症は消化管の求心性神経の受容体を亢進し,エイズ患者でクリプトスポリジウム症のような腸管感染では嘔吐を誘発する。
- 嘔吐の原因を戻すことが出来なければ,吐き気は VC に有効な制吐剤の使用で緩和される可能性がある。
- 消化管の閉塞があれば嘔吐のコントロールは難しい。
- 便秘は,結果として結腸の伸展生じ,進行例では吐き気や食欲不振の一般的な原因となる。がこれに関する試験は少ない。
- VC に作用する制吐剤は吐き気を抑制するのに有用であるが,便秘対策も必要になる。
- コリン薬は便秘を増悪させるため,避けるべきである。

嘔吐の頭蓋内の原因

- 頭蓋内圧の上昇は,頭痛が明らかになる前に悪心・嘔吐とともに出現する可能性がある。
- 髄膜刺激も嘔吐を引き起こす可能性がある。脳内の腫瘍(原発や転移)との,頭蓋骨への骨転移(頭蓋骨転移は頭蓋内の神経症状や徴候を引き起こす可能性がある),頭蓋内出血,脳浮腫などとの臨床的な関連性がみられる。
- 高用量のコルチコステロイドが選択される治療であり,加えて VC に作用する制吐剤が必要になる可能性がある。緩和的放射線療法も考慮されるべきである。

嘔吐の他の原因

- 動きに関連する嘔吐は,動きの間,腸間膜への牽引力が増加させる内臓のゆがみや膨張により引き起こる可能性がある。
- 動きに関連する吐き気はオピオイドの副作用としても出現する可能性があり,前庭の感受性の増加に関連する。この中枢神経が介在する嘔吐は,通常胃麻痺に関連する終末期患者の動いている間の受身的な胃内容物の逆流とは区別しなければならない。胃内の液やガスを経鼻胃管から吸飲することはこの症状緩和に必要な可能性がある。
- 不安による嘔吐は健常人でも一般に経験する。進行例の患者は吐き気のきっかけとして不安が特定化でき,介護者は症状とストレスフルな状況や会話との関連性に気がつく可能性がある。不安が悪心・嘔吐の原因とする前に可能な限り嘔吐の他の原因を除外しなければならない。きっかけとしての不安を特定化することにより,治療は患者とともにリラクゼーションを向上し,不安を取り去る考え方を確認・対応,可能なコーピング方策を確立することになる。
- ベンゾジアゼピンは短期間の補助薬として有用である。単剤として,より長い半減期を有するベンゾジアゼピンが必要とされる抗不安薬の使用として,有用性がある可能性は低いが夕方に投与されることが好まれている。ある患者では,二次的な抗不安作用を有する三環系抗うつ薬,例えば,アミトリプチリンで効果が得られる。これらの薬剤は全て患者の集中力を低下させ,そのために心理学的治療の技術の学習や実践する能力を低下する可能性がある。

- 予測性嘔吐はがん化学療法で悪心・嘔吐を経験したことがある患者にみられる条件反射的な反応である。これら過去の経験の思い出は嘔吐を引き起こす可能性があり、病院のTV、病院の臭い、病院の職員の訪問などがそれに含まれる。この嘔吐は難治性であり、化学療法の最初のサイクルから嘔吐をコントロールするのが最良の回避となる。マネージメントは不安により誘発される嘔吐に対するものと同じである。体系的な脱感作もまたこれらの患者に成功する可能性がある。

難治性の吐き気

- 疼痛と同じように、嘔吐の経路はおそらく完全には理解されていない。引き金の特定化や受容体特異的な制吐剤の投与はよく計画化された試験で93%良好な結果が得られているが、嘔吐が引き続く患者も残されている。
- これらの患者に関する公表されたデータは少ない。慢性嘔吐がある悪液質の患者で、Brueraのグループは自律神経障害が高頻度であることを確認した。
- 適切な目標の設定は重要である。悪心・嘔吐の完全な緩和を期待し、約束することは愚かなことである。殆どの患者では多くの吐き気を緩和できるが、間欠的な嘔吐は続き、可能なアウトカムとしてこれらの改善を期待するようになる。
- 治療に対する反応性をアセスメントするために、嘔吐の強さや変化を測定するツールを使用することは有用である可能性がある。
- 患者の認識は、ナースの観察したものとなり、悪心・嘔吐を測定するための合意されたツールが必要になる。
- 明らかに適切な対策が症状の緩和に失敗したときには、異なる受容体を指向した制吐剤の併用は効果がなく、レボメプロマジン（ヒルナミン）の経験的な使用がある患者では緩和する可能性がある。
- このような患者に対する臨床試験が必要となる。

将来の開発

- 悪心と嘔吐とは別々に評価しなければならない重要な症状として認識することが重要となる。
- がん化学療法に関連する嘔吐や術後悪心・嘔吐の研究から質のよいデータがみられている。
- 患者による症状の自己評価のためのツールの開発や嘔吐の生物学的マーカーの確認が制吐治療の評価を向上させる。先の研究を格差いさせる受容体に基づく処方に関するアウトカムスタディなどの、良い比較試験が待たれる。
- 幅広いスペクトラムを有する制吐剤の開発、特にレボメプロマジン（ヒルナミン）やNK1受容体拮抗薬は興味を持たれる。