

< 爽秋会グループ 勉強会資料 >

消化管閉塞

参考図書：Oxford Textbook of Palliative Medicine 他

はじめに

- 悪性消化管閉塞（消化管閉塞）は、腹部・骨盤の悪性腫瘍がある進行がん患者でよく知られたされた合併症である。
- 進行期で最も頻繁に発生し、卵巣がんでは 5.5～42%，大腸がん患者 4.4～24%，他の進行がんでは、3～15%にみられる。

消化管閉塞の機序

- 消化管閉塞は、悪性疾患の既往がある患者では、腹腔内の悪性腫瘍、再発病巣やその他の病理的な特徴である可能性がある。
- 手術時、症例の 10～48%が良性であり、癒着や放射線腸炎によって引き起こされ、単一部位、多発性の部位やびまん性の悪性腫瘍の場合もある。
- 原発がん、外科手術、化学療法あるいは放射線療法後の再発、それに関連する病態、またびまん性のがん腫瘍が異なる機序で消化管閉塞の原因となる場合もある。そのような現象は多くの場合併存する。
- 原発腫瘍の増大、腹部腫瘤の再発、繊維症や癒着が内腔の外的な閉塞を生成することもある。
- ポリープ状の病巣や播種による輪状の狭窄や腸管筋肉や炎症の浸潤の併合は内腔の管内閉塞を引き起こす可能性ある。
- 乱れた内臓の外因性の神経性調節による腸運動障害は、腸の通過の遅延を起こし、消化管閉塞と似た臨床像（偽閉塞症）をもたらす可能性がある。
- 糖尿病、腫瘍随伴症候群や過去の胃の手術のような併存する疾患が、このような運動異常に寄与する場合がある。
- 寄与する要因は、疾患や抗コリン作用薬やオピオイドのような薬剤による便秘がある。
- オピオイドによる便秘による痛み、誤って多量のオピオイドを投与した場合には、宿便をもたらす消化管閉塞の徴候を示すようになる可能性がある。
- 腸閉塞はその原因から機械的腸閉塞と機能的腸閉塞に分類される。

機械的腸閉塞

- 血行障害の有無により、単純性（血行障害なし）と複雑性（血行障害あり）に分類される。更に、管腔内または外因性的原因により分類も可能である。
単純性：固い食物や糞石、悪性腫瘍による通過障害も含まれる。
複雑性：腸捻転や腸重積が含まれ、血行障害により壊死を起こす可能性があるため、開腹手術など緊急の治療を要する。
外因性的閉塞：原発腫瘍や再発腫瘍の増大、腸間膜や大網が多量、腹腔内や骨盤内の癒着、照射後の線維化
管腔内閉塞：原発腫瘍や転移によるポリープ様の病巣、輪状の腫瘍の播種、腸管の胃線維炎

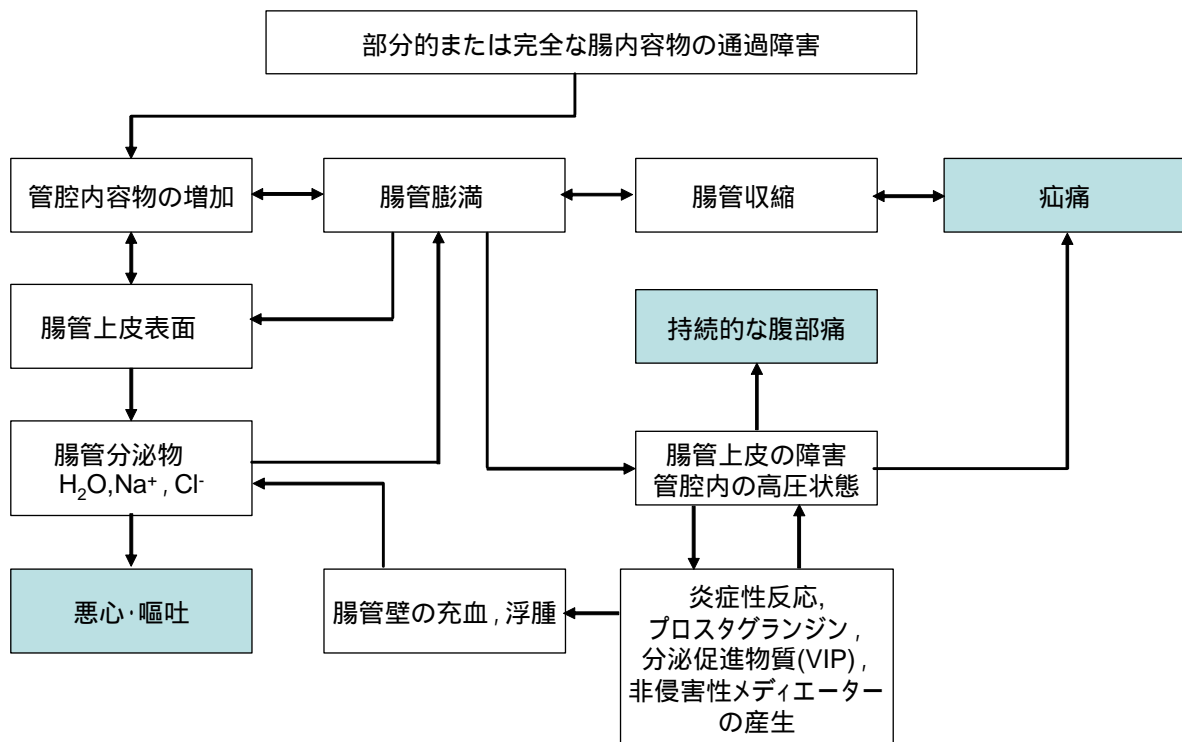
機能的腸閉塞

- 腸管運動障害：腸間膜または腸筋肉や神経の腫瘍浸潤、腹腔神経叢の腫瘍浸潤、腫瘍随伴性の神経障害などの機能的な障害による腸閉塞である。特に肺がん患者、慢性消化管偽閉塞(CIP)、腫瘍随伴性偽閉塞でみられることが多い。
- 麻痺性イレウス：腸管蠕動運動の低下によって起こり、腹膜炎や開腹手術後の腸管麻痺がある。痙攣性イレウスは、逆に腸管に対する何らかの刺激によって持続性に痙攣して通過障害をきたしたもので、腸管の損傷や胆結石・腎結石・虫垂炎により反射的に起こることがある。

病態生理

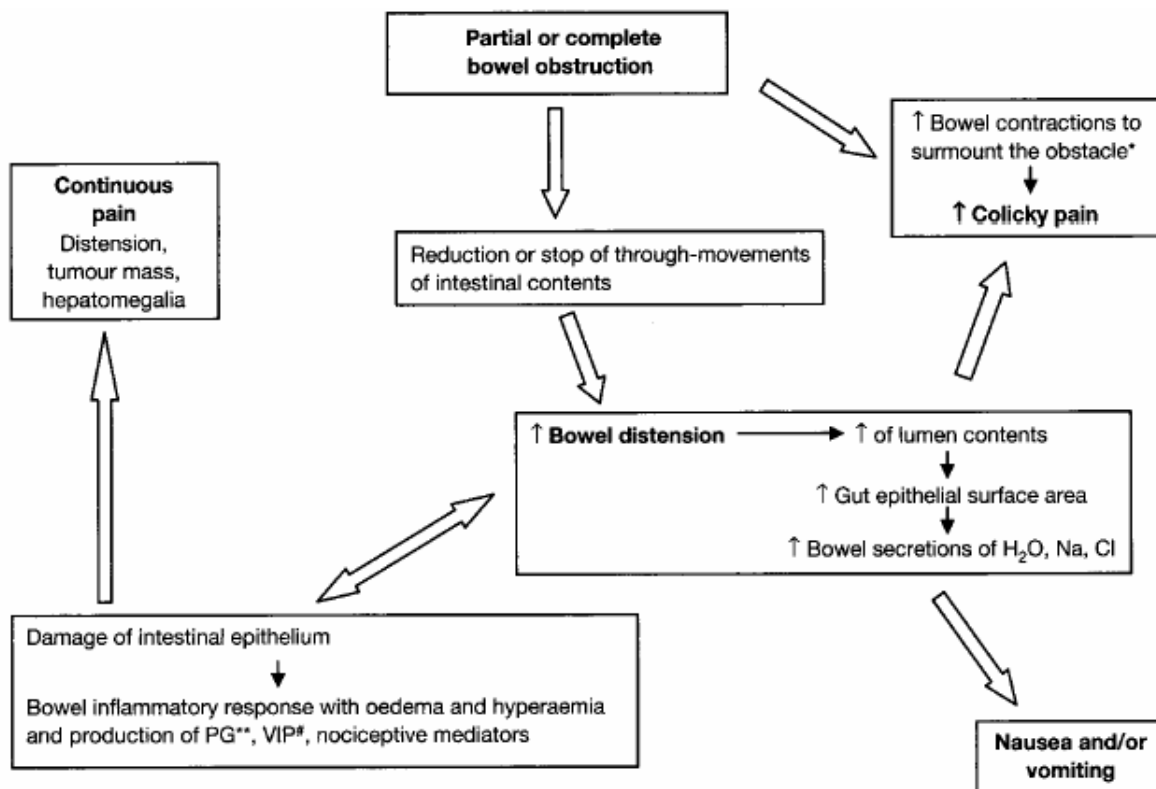
- 管腔の閉塞が、腸の内容物を末梢部（肛門部）へ伝搬を妨げたり、遅延する。
- 吸収されない分泌物の蓄積は、腹部膨満や初期のステージ（不完全な消化管閉塞に相当し、まだ可逆的である可能性がある）の妨害物を越えるための疝痛を引き起こす可能性がある。
- 腸の内容物の全体の運動が僅か、または、なくても、腸は調節されていない蠕動活性の増加に伴い収縮し続ける。結果として、腸は膨張し、腸管の体液分泌を刺激し、そのために、膨満、分泌、腸壁の進展へと悪循環を生み出す。
- さらに、消化管閉塞では、異常に増加した腸内細菌叢が小腸にガスを産生し、膨張に関連する。
- 管腔のこの高圧状態は、結果として生じる炎症反応とともに傷害を引き起こす。
- この炎症反応は、シクロオキシゲナーゼ経路の活性化、プロスタグランジンや腸管細胞や腸の神経反射に対して直接的に作用することによるや強力な分泌促進物質の遊離を含む。
- 血管作用性消化管ポリペプチド(VIP)が門脈や末梢血中に遊離され、腸壁の充血や浮腫のような腸局所や全身の病理生理学的な変調に関わり、管腔内に体液が蓄積することが刺激作用を引き起こす。
- （酸素消費が妨げられている閉塞された部分からの静脈排液の減少により引き起こされる）低酸素症は、管腔内の細菌の過剰増殖と同様にVIP遊離の主な刺激となる。
- 高濃度の門脈VIPは分泌過多や内臓の血管拡張を引き起こすことが知られている。
- 実験的研究で、結腸組織と比較して、より高濃度のVIPが十二指腸組織にみられることが示されている。
- これは、閉塞された部分と遠位の部位間の血流の再分布の所見とも説明される可能性がある。
- 内臓血流の自動調整的な局所、神経-体液制御機構の変化が、一般に消化管閉塞の後期に観察される全身的な低血圧より引き起こされる。または悪化した多臓器不全症候群の基本となる。
- 体液と電解質は消化管壁やその管腔（サードスペース）に移動し、多臓器不全をもたらす低血圧や敗血症に関与し、消化管閉塞患者の死因となる
- 低血液量状態は、腎血液量の減少による機能的な腎不全や結果としての糸球体濾過を引き起こす可能性がある。乏尿、高窒素血症および血液濃縮が脱水に伴う場合がある。
- 消化管閉塞における代謝障害は、閉塞症の部位や閉塞期間に依存し脱水、電解質喪失および酸-塩基バランス異常により引き起こされる。呼吸パターンは、閉塞のレベルに依存する。
- 代謝性アルカローシス、低クロール血症や低カリウム血症は、胃液分泌の喪失による高レベルの閉塞の特徴になる。
- 低レベルの閉塞では、胃液分泌と同様に、胆汁、膵臓、腸の腸内容うっ滞を起因とするクロライド、ナトリウム、カリウム及び重炭酸塩の欠乏を招く。
- 虚血性の病巣や敗血症の合併症によるアシドーシスもある。
- 腹部膨満の増加は静脈還流量を減少し、横隔膜の上昇の結果、肺換気量を障害する可能性がある。
- 細菌作用の結果として、敗血症が消化管閉塞の後期に発現することもある。これは、腸内容物から腸壁を経てリンパ管や全身循環へ通過する毒素の排泄経路になっているためと考えられる。

- この現象は、管腔内圧の上昇、うっ滞、腸管虚血の結果、腸壊疽と穿孔とともに起こり一般に持続する消化管閉塞の後期にみられる。
- この事象の時間的経過はバラツキがあり、悪性の機械的な消化管閉塞で数日間かけて発現する。



診断

- 閉塞のレベルによって症状のパターンは異なる。
- 増悪の早さは、患者の状態、閉塞状況（部分的、完全閉塞）により異なり、症状の強さや最終的なアウトカムも異なる。
- 分泌物の蓄積および産生の増加は主要な症状、すなわち腹痛、膨満、嘔吐、便秘（図1）をもたらす。



*Mechanical obstruction. ** Prostaglandins. #Vasoactive intestinal polypeptide

- しかし,膨満は空腸などや成着した腫瘍が広範囲な小腸への浸潤という状況では少ない可能性がある。
- 胃, 十二指腸, 膵臓や空腸で高度の閉塞の存在は, 早い段階から嘔吐がみられ, 大量の嘔吐がみられる。
- 悪心(吐き気)は持続または嘔吐した後に一時的に収まることが多い。
- 持続痛は, 腸管や圧迫する内臓腫瘍, 消化管の膨張, 肝腫大によるものであり, 小腸や大腸での腸管の閉塞に重度な疝痛が重なる場合には, 苦痛が悪化する可能性がある。
- この活性は閉塞の部位に近い部位の膨張により強度や部位が異なる。
- 大腸の閉塞では, 疼痛はそれほど強くなく, より長期間生じる。
- 口渇は例外なく他の症状に関係し, 抗コリン薬のような薬理的介入と同様に激しい脱水および代謝の変化の結果である。
- 排便がないことや放屁がないことは完全閉塞の典型的な特徴ではない。
- 宿便性下痢の最終的な外観は, 一般に大腸の閉塞で, 糞便埋伏からの流動性の糞が漏れ出ることによって起因する。
- 消化管閉塞の診断は, 臨床的に疑われ, 通常, 腹部のX線撮影で流動性の便を確認することで確認される。
- 造影剤を用いたX線撮影は, 閉塞部位や範囲を決めるのに役立つ場合がある。
- バリウムは吸収されず, その後の診断の研究に妨げることがある。
- ガストログラフィン[®]は, バリウムと同様の放射線学の解像力があり, ある状況では, 可逆的な閉塞に腸の通過を回復するに役立つために好まれて使用される。

- 腹部 CT スキャンは疾病の全体を評価するのに役立つ、その後の治療の意思決定に重要である可能性がある。完全で部分的な消化管閉塞間に区別することが非常に難しい時が多い。

単純 X 線

- 小腸閉塞が疑われる際には、仰臥や立位で腹部 X 線を行う

造影剤を用いる X 線

- 運動異常、部分閉塞の評価や閉塞部位や進展を確認するのに役立つ。
- バリウムは遠位の小腸の閉塞があるときなど X 線による優れた確認法になるが、それらは吸収されないために、完全閉塞や手術不能の腸閉塞がある患者では、内視鏡検査を妨げたり、重篤な宿便の原因となる。
- 経直腸の造影剤使用は、大腸の閉塞を併発する可能性があるので厳重に避ける。

CT

腹部の CT は疾病の全体的な進展程度、病期決定、閉塞の緩和のために外科、内視鏡または単純な緩和的介入薬物療法などの選択に役立つ。

治療

手術

- 手術は終末期の患者にルーチンに行われるべきではなく、機械的な閉塞がある患者にのみ効果がある。
- 緩和的手術が技術的に可能かどうか、患者が手術により利益が受けられるのかどうかを考慮することは重要である。
- 報告されたデータでは、進行がんでは、手術死（手術 30 日以内の死）は 9~40%、合併症の頻度は 9~90%である。しかし、QOL に与える影響に関してはデータがなく、症状コントロールや患者の快適性に関してはほとんどの報告では記載されていない。
- 最近の報告では、手術技術が改善したにも関わらず、生存期間には影響していない。
- がん患者では、腸閉塞の緊急性はまれである。
- 手術の同意に関して、リスク、合併症や代替法についての話し合いを持つべきである。

メタルステント挿入

- 自動伸展性のメタルステントは、胃の排出口、腸管、直腸の閉塞のマネジメントへの応用が増加している。
- 多発性の狭窄やがん性腹膜炎があれば、ステントは禁忌となる。

経鼻胃管挿入(NGT)

- NGT の使用は、薬物単独使用により症状がコントロールされれば、手術不能の閉塞があるがん患者の一時的な対応を除き、正当化されない。
- 経鼻胃管のドレナージは、患者にとって邪魔なものであり、苦悩させるものである。
- さらに、鼻や喉頭の刺激などや鼻軟骨のびらんなどの合併症を引き起こす。
- NGT は薬物治療前や治療開始 2~3 日間に分泌量を減少させるために一時的に使用されるものである。長期間の使用は、薬物療法や胃瘻の効果がみられないときに考慮すべきである。

手術不能の悪性消化管閉塞における薬物療法

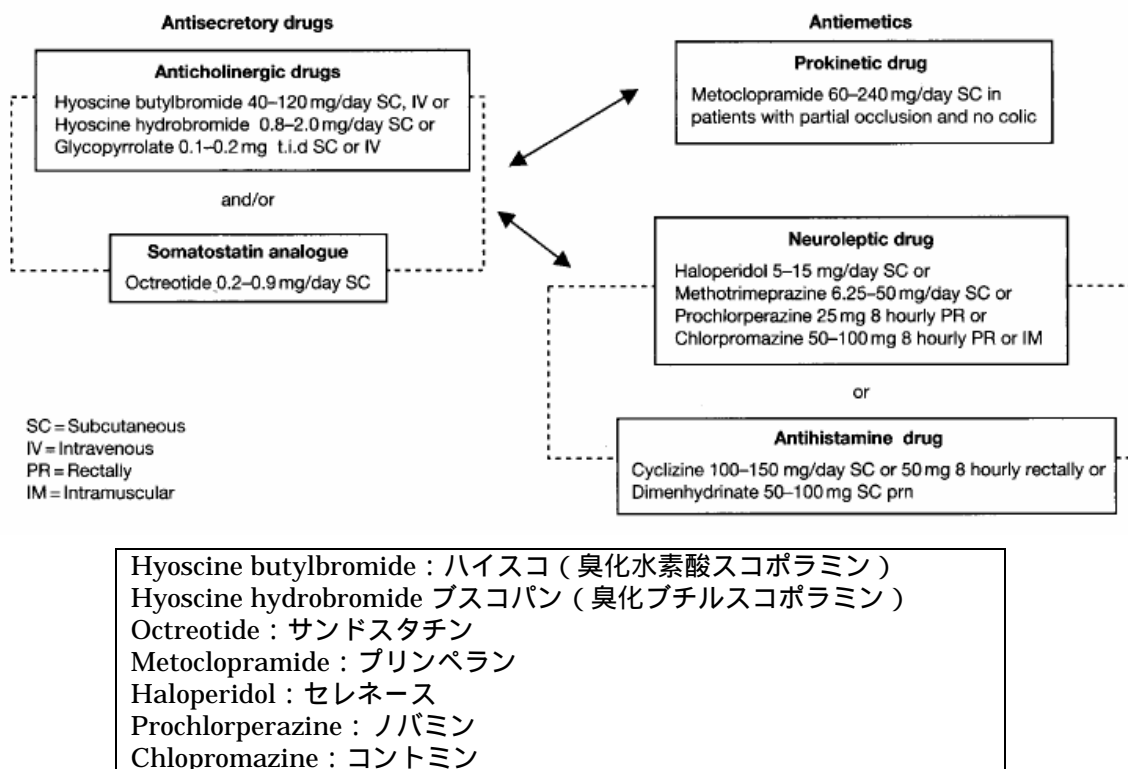
- 切除不能の患者での消化管閉塞の薬物治療は、悪心・嘔吐、疼痛および他の可能性のある苦しい症状の緩和に焦点が絞られる。それには、制吐薬、分泌抑制性の薬剤および鎮痛薬などが関連する。このアプローチは入院患者、外来患者の両方に好結果がみられている。
- 選択の薬剤は、各国、各施設間で大きな差があり、臨床的な経験、薬物の利用可能性（入手可能）、コストや明瞭な治療のガイドラインを与える比較試験などにより決まる。
- 嘔吐は、特定な中枢作用を有する制吐薬や消化管の分泌を抑制する抗コリン剤などの全身的な投与によりコントロールされる可能性がある。
- ステロイドやソマトスタチン類似化合物は、消化管閉塞の病態生理学に関する最新の総説によると、抗分泌の抗炎症の薬剤としてうまく使用されている。
- 終末期がん患者の消化管閉塞のマネジメントのための診療の推奨が、[European Association for Palliative Care](#)により公表されている。

投与経路

- 経口投与は、殆どの患者で悪心や嘔吐があるため、（薬剤が吸収されない）勧められず、消化管閉塞がある状態では、非経口投与となる。
- 持続皮下注入は、患者に対して不快感を最小限にして一定の薬物注入を可能とする。
- 既に静脈内のルートがある状態では、静脈内も選択の一つとなる。
- 持続注入が望ましいが、選択した薬剤の性質によって、定められた間隔で、急速皮下投与することもできる。
- モルヒネ、ハロペリドール、シクリジンやオクトレオチドは各々併用でき、同じ注射器の中で混合可能である。

注：シクリジンとしては、我が国では承認されておらず、塩酸ホモクロルシクリジンとして「ホモクロミン」などが発売されている。

薬剤



制吐薬

- 制吐薬の中で、非経口のメトクロプラミドは、機械的な消化管閉塞ではなく、痙痛がない、主に機能的か不完全な閉塞がある患者によく用いられる。
- デキサメタゾンとともに用いられるメトクロプラミド（皮下，10mg/4 時間）は、不完全消化管閉塞を有する患者に対して選択される。しかし、痙痛と嘔吐を増加するような完全な機械的消化管閉塞には勧められない。
- 他の制吐薬にはハロペリドールとフェノチアジンがある。
- それらの使用は、ほとんどの状況に有効であるが、切除不能の消化管閉塞がある患者で逸話的な経験の報告のみである。
- ハロペリドールは、様々な投与量で投与され、静脈内または皮下注、効果に対する至適投与量の設定がされれば、鎮静が起こることが少ない抗ドパミン薬であり、フェノチアジンを比較して、抗コリン作用が少ない。
- フェノチアジンの中で、メトトリメプラジンなどが一般に用いられる（しかし、我が国では発売されていない）。

抗分泌薬

- 臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）のような抗コリン薬は、抗分泌作用により嘔吐を軽減する可能性がある。
- それらの抗コリン活性は、平滑筋における緊張と蠕動運動やムスカリン受容体の競合的阻害や

神経節の神経性伝達の障害により分泌活性を抑制する。

- 他の薬剤と併用して、切除不能の消化管閉塞における消化器症状のコントロールに有効な場合があることが多くのオープン試験で示されている。
- 臭化水素酸スコポラミン（ハイスコ）と比較して、これらの薬剤は血液-脳関門（BBB）を通過しないため、中枢神経系の有害反応を起こす可能性は少ない。
- 腸管腔のレベルで水と塩類の吸収および分泌に影響がある判明あり、腸管筋のコリン作動性神経終末に作用し、血行動態・体温調節の作用も有する。

オクトレオチド ([医薬品プロファイル](#)) ([総説](#))

- これは、ソマトスタチンの合成類似化合物で、8-12 時間の作用時間を持ち、消化管閉塞症状のマネジメントに用いられている。
- ソマトスタチンとオクトレオチドは同じ生物学効果があるが、あるホルモンの遊離の抑制ではより特異性がありより強力で、2時間で効果が最大になり12時間持続する(半減期90-120分)。
- ソマトスタチンは多くの臓器に分布するソマトスタチンレセプター (SSTR) に結合し、多彩な生理作用を發揮する。
- SSTR には1から5までのサブタイプがあり、中でも SSTR2 は GH 分泌性ヒト下垂体アデノーマ、中枢神経系、下垂体前葉、網膜、副腎髄質、胃、十二指腸粘膜、小腸、結腸の各組織、及び膵ラ氏島のグルカゴン分泌性 A 細胞に分布することが報告されている。
- オクトレオチドは SSTR2 に対して最も高い親和性を示し、SSTR1 と SSTR4 に対する親和性は極めて低かった。
- 消化管ホルモン産生腫瘍細胞及び GH 産生下垂体腺腫細胞では、ソマトスタチンレセプター (SSTR) の発現が認められ、オクトレオチドはこれらの SSTR に結合して原因ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。
- オクトレオチドの各種消化液の分泌抑制作用、あるいは水・電解質の吸収促進作用は、胃、十二指腸、小腸などの消化器系に発現する SSTR2 を介し發揮されると考えられる。



特性	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5	
G 蛋白との共役	+	+	+	+	+	
エフェクター	アドレナリン受容体活性	抑制	抑制	抑制	抑制	
IC ₅₀ (nM)	ソマトスタチン-14	1.1	1.3	1.6	0.5	0.9
	ソマトスタチン-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
	オクトレオチド	> 1000	2.1	4.4-35 †	> 1000	5.6
正常ヒトの組織分布	脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓	脳、腎臓	脳、膵臓	脳、肺	脳、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋	

† : 4.4 nM ; Patel and Srikant らの報告、31.6nM ; Bruns らの報告、35nM ; Kubota らの報告

* SSTR2 は上記の組織のほかに下垂体¹⁴⁾、消化管¹⁵⁾、膵臓¹⁷⁾にも分布していることが報告されている。

- オクトレオチドは、いくつかの消化管ホルモンの遊離を抑制し、そのために、胃、膵臓、胆汁や消化管の分泌物を低下し、消化管の運動を緩徐にして、内臓血流を減少し、同時に水分や電解質の吸収を増加させる。
- 消化管閉塞の主な病因が、腸管の膨張、電解質喪失および虚血に関係のあるため、多く実験で、ソマトスタチンやオクトレオチドで治療された動物の特徴を評価することが行われた。

•
オクトレオチドの基礎実験から

ホルモン分泌抑制作用、胃酸分泌抑制作用（ソマトスタチンとの比較）（ラット）

Pless, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 21(S119),54-64,1986

オクトレオチド、GH、インスリン、グルカゴン及び胃酸分泌のいずれにおいてもソマトスタチンより強力な抑制作用を示した。

	時間 (分)	ソマトスタチン ID ₅₀ (µg/kg)	オクトレオチド ID ₅₀ (µg/kg)	作用強度比 (ソマトスタチンを1とする)
成長ホルモン	15	5.6	0.08	70
	30	26	0.08	300
	60	759	0.34	2200
インスリン	15	77	26	3
グルカゴン	15	15	0.65	23
胃酸分泌		55	0.69	80

インスリン 1 IU/kg 静注で誘導した。15 分値を比較した場合、オクトレオチドはソマトスタチンに比べ、GH 分泌抑制作用、ブドウ糖誘発インスリン分泌の抑制作用、及びインスリン誘発グルカゴン放出の抑制作用において、70 倍、3 倍及び 23 倍強力であった。

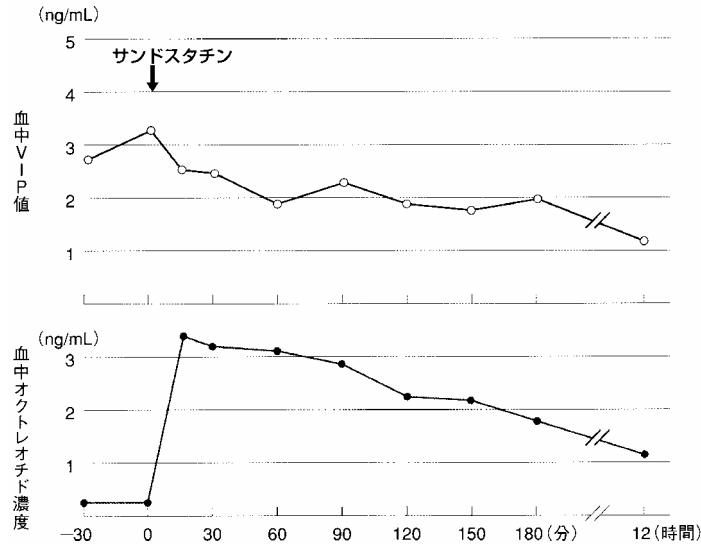
VIP分泌抑制作用

膵頭部VIP産生腫瘍によるWDHA症候群の患者(49歳女性)に対して、サンドスタチン注射液50 μ gを1日2回皮下投与したところ、613.1pg/mLであった血中VIP濃度は、投与後1日目、3日目でそれぞれ357.3pg/mL、118.9pg/mLと著明な低下を示した20)。

肝転移を伴うVIP産生膵腫瘍患者(35歳男性)に対して、サンドスタチン注射液50 μ gを1日3回皮下投与したところ、血中VIP濃度はサンドスタチン注射液投与前に比べて低下した21)。

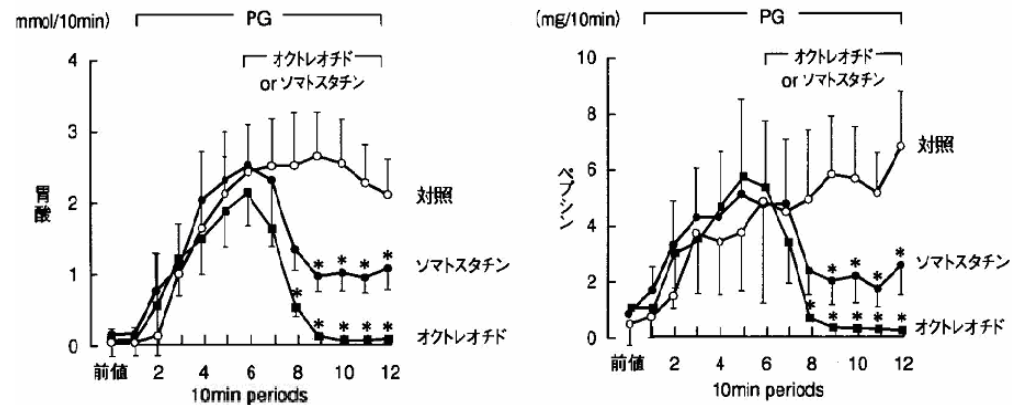
<参考：外国人データ>34)

VIP産生腫瘍患者にサンドスタチン注射液100 μ gを単回皮下投与したところ、血中VIP値は投与30分以内に速やかに低下し、以後12時間にわたって低値を維持した。また、血中オクトレオチド濃度は、投与15分後に最高に達し、以後徐々に低下した。



対象：VIP産生腫瘍患者(65歳・女性)
 方法：サンドスタチン注射液100 μ g、単回皮下投与時の血中VIP値及び血中オクトレオチド濃度を測定した。

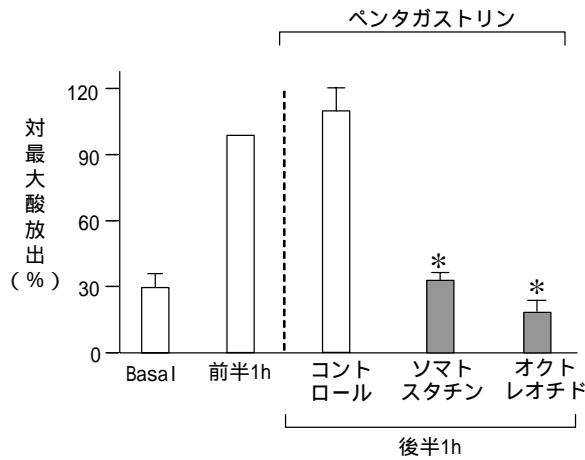
胃酸、ペプシン分泌抑制作用(イヌ)25)
 ペンタガストリン(PG)刺激により、胃酸分泌とペプシン分泌は著明に増加した。オクトレオチドとソマトスタチンは、いずれもPG刺激による胃酸及びペプシン分泌増加を抑制したが、オクトレオチドの効力はソマトスタチンよりも強力であった。



方法：イヌにエーテル麻酔下で胃瘻を作製し、術後3週間の回復期間後に18時間の絶食条件下で実験を行った。PG(1nmol/kg/h)を2時間持続静注し、オクトレオチド(0.5nmol/kg/h i.v.)とソマトスタチン(0.5nmol/kg/h i.v.)をPGと同時に静脈内投与した。

胃酸分泌抑制作用（ラット）26)

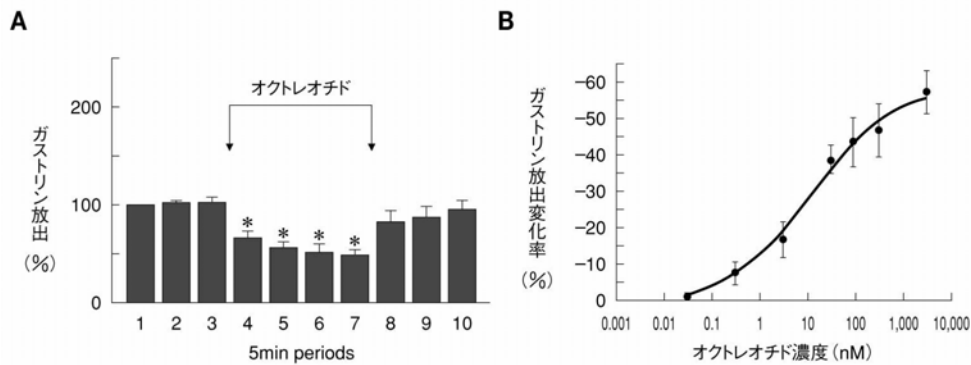
基礎胃酸分泌量はペンタガストリン(PG)刺激で著明に増加し(68.0±7.9μmol/30分;この値を100%とする)、オクトレオチド投与後の胃酸分泌は19%まで減少した。



方法：24時間絶食SDラットの幽門部を結紮した後、胃内にカニューレを固定し、流出液中の胃酸量を測定した。基礎胃酸分泌が安定したところで、PG(24μg/kg/h)を2時間持続静注した。オクトレオチド(10.2μg/kg/h)及びソマトスタチンは、PGとともに後半の1時間持続的に静脈内投与した。

ガストリン基礎分泌抑制作用（ラット）27)

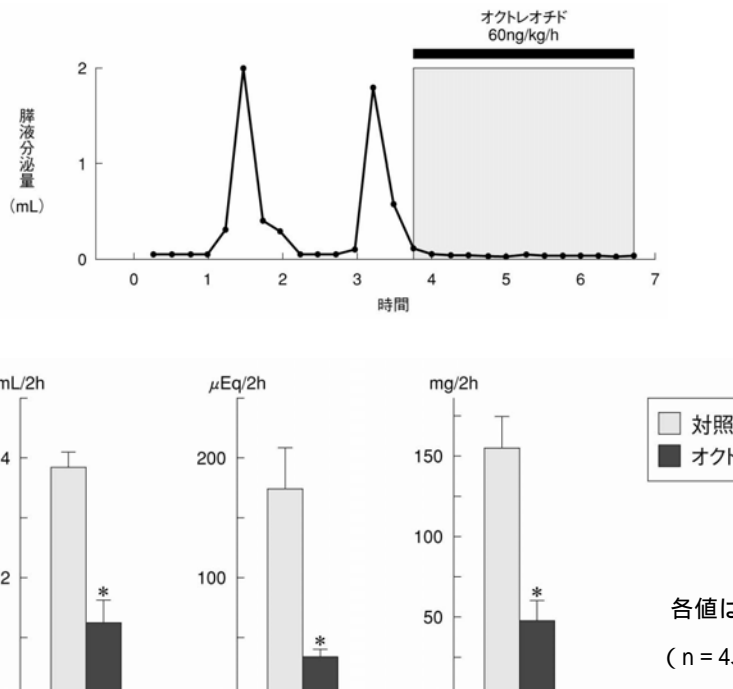
オクトレオチドの灌流直後よりガストリン基礎分泌は減少し、オクトレオチド灌流時の20分間(period4~7)は減少が持続した(A)。また、ガストリン基礎分泌はオクトレオチド0.01~1,000nMの範囲で濃度依存的に抑制された(B)。



方法：Wistarラットの腹大動脈と門脈にカニューレを挿入した。はじめkrebs液を15分(period1~3)灌流後、オクトレオチド(94nM)を腹大動脈側より3mL/minで20分間(period4~7)灌流し、門脈側から流出液を5分ごとに採取した(A)。濃度依存性の検討に際しては、同実験系にて0.01~1000nMのオクトレオチドを用いた(ガストリンの基礎分泌(111.1±13pg/min)に対する割合(%))、各値は平均±標準誤差

膵液分泌抑制作用（イヌ）28)

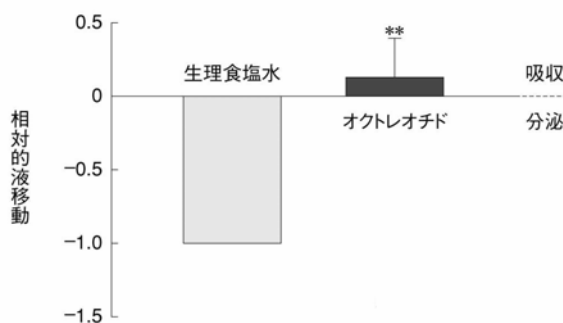
オクトレオチドは絶食下の周期的膵液分泌を完全に消失させ、このときの膵液量とそこに含まれる重炭酸塩量及び蛋白質量は、それぞれ $3.79 \pm 0.28\text{mL}$ から $1.15 \pm 0.40\text{mL}$ に、 $173.60 \pm 34.62\mu\text{Eq}$ から $29.55 \pm 8.80\mu\text{Eq}$ に、 $156.30 \pm 17.83\text{mg}$ から $48.18 \pm 11.34\text{mg}$ まで有意に減少した。



方法：イヌ (n = 4) の主膵管へ膵液採取用のカニューレを挿管し、術後少なくとも3週間経過したのち、絶食下で膵液採取を開始した。0.15M食塩液にて対照実験を行った後、オクトレオチド (60ng/kg/h i.v.) を3~5時間持続的に静注し、2時間分の試料より膵液量、重炭酸塩量、蛋白質量を測定した。

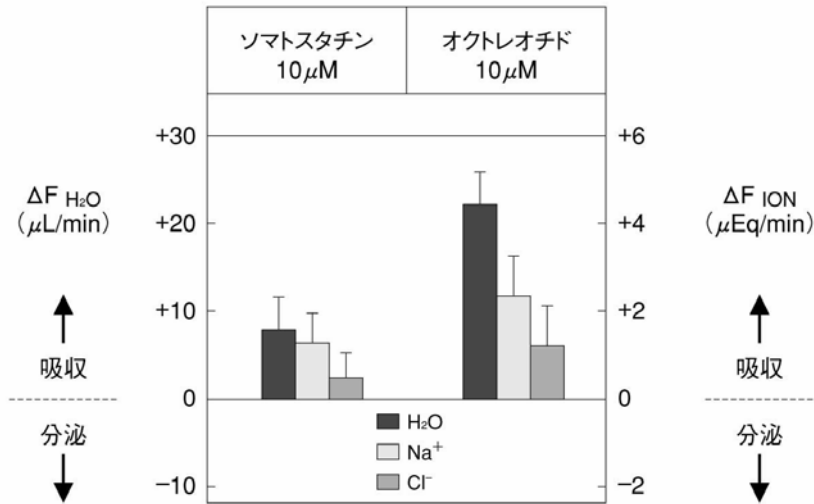
腸液分泌抑制作用（ラット）29)

オクトレオチド投与により、空腸からの腸液分泌抑制が認められたとともに、腸液の吸収促進作用も示唆された。



方法：SDラットの空腸部を結紮した後、カテーテルを大腿静脈に挿入した。空腸セグメントの重量を測定し、この変化を相対的液移動とした。重量が安定したところで、オクトレオチド (4μg/kg) もしくは生理的食塩液を静脈内投与し、相対的液移動を150分間測定した。(相対的液移動の値が負の場合は空腸から内腔への腸液分泌を、正の場合は腸液の吸収を意味する。)

水・電解質吸収促進作用（ウサギ）30)
 オクトレオチドを灌流した時の ΔF_{H_2O} 、 ΔF_{Na^+} 、及び ΔF_{Cl^-} はそれぞれ $+21.4 \pm 4.2 \mu\text{L}/\text{min}$ 、 $+2.2 \pm 0.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 、及び $+1.1 \pm 0.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$ であり、オクトレオチドは回腸において水・電解質吸収を促進することが示された。
 また、その効力はソマトスタチン以上であった。



方法：ウサギより分離した空腸側回腸の両端に回腸灌流用カニューレを挿入し、同試料の腸間膜動脈に血管灌流用カニューレをそれぞれ挿入した。
 腸間膜動脈は赤血球を含むkrebs緩衝液にて灌流し、ソマトスタチンまたはオクトレオチド（10 μM ）を腸間膜動脈側枝より20分間注入した。空腸側カニューレからは Na^+ 、 Cl^- 、及び ^{14}C -ポリエチレングリコールを各々灌流し、盲腸側カニューレより流出液を回収した。（薬物投与前と投与中の水、 Na^+ 、 Cl^- の流動量の差（ ΔF_{H_2O} 、 ΔF_{Na^+} 、 ΔF_{Cl^-} ）が正のとき回腸から水あるいは電解質の吸収を意味する。）

- 幾つかの実験により，消化管閉塞での体液分泌の主な機序は VIP に誘導された炎症に依存していることが示唆されている。VIP は，虚血が存在する腸壁で局所的に遊離される。
- オクトレオチドは，強力な抗 VIP 作用があり，その結果，腸管分泌の抑制をもたらす。
- ウサギ回腸を用いた実験で，オクトレオチドの吸収前の効果が血管抵抗の変化なしに起こり，全身性のホルモン相互作用に無関係にみられ，その結果として，消化管のイオンの輸送に対するオクトレオチドの直接効果を示唆している。
- 臨床研究は，異なる臨床症状におけるオクトレオチドの有益性を示している。
- 管腔の外因性の閉塞によって起きた消化管閉塞の手術を受けるがん患者で 2-5 日間，0.3mg/日のオクトレオチドの術前投与は一般に手術中にみられる管腔への体液蓄積による閉塞部の上の腸管の浮腫，血管うっ血や壊死のような典型的な解剖学的変化を予防する。さらに，閉塞の上部や下部の腸管は正常な解剖学的生化学的パターンを示した。
- 閉塞を繰り返すようながん患者でのオクトレオチドの予防的な使用は，延長している腸管の通過時間を維持または回復に好結果を示している。
- これらの予備的な結果は，機械的消化管閉塞がある連続する 54 例で行われたランダム化，二重盲検試験で確認された。
- 術前にソマトスタチンを投与された患者は，薬剤投与しなかった患者に比較して，手術を必要とする例が少なかった。ソマトスタチンを手術前に投与されなかった患者と比較して，閉塞の領域へ近位の腸の重症な膨張および壊死は，有意に頻度が低かった。
- これらの経験に基づいて，オクトレオチドは，初期の段階，間欠的な閉塞状態，または術前に手術の状態を改善し，術後の合併症を予防すると考えられる。
- 多くのオープン試験で，オクトレオチドが，臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）が無効である消化管閉塞の消化器症状の緩和に有効であることを報告されている。
- 手術不能の消化管閉塞による消化気象上の薬理学的治療の関する公表された 2 つランダム化試験は，オクトレオチド 0.3mg/日の投与は，臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）の 60mg/日の投与に比較して，作用時間が早く，悪心の強さ，嘔吐の回数，消化管分泌量の減少に有効であり，以前に挿入した経鼻胃管の取り外しが可能となった。

[Mercadante S et al. Support Care Cancer 8: 188-191, 2000 \(Full Paper \)](#)

手術不能の消化管閉塞患者 18 名を対象に，オクトレオチド 0.3mg/日持続皮下注入と臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）60mg/日持続皮下注入をランダム化比較試験で比較。

症状	群	治療前	24 時間後	48 時間後	72 時間後
嘔吐	オクトレオチド	5.5 ± 0.9	1.3 ± 0.5	0.4 ± 0.2	1.0 ± 0.6
	ブスコパン	5.3 ± 0.9	4.3 ± 0.8	2.8 ± 0.7	2.4 ± 0.7
悪心	オクトレオチド	1.5 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2
	ブスコパン	2.0 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4
持続痛	オクトレオチド	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2
	ブスコパン	1.8 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.4

嘔吐：嘔吐回数/日，他の症状は 0～3 の Likert scale で評価。

口渇，眠気，疝痛に関しては両群に有意差なし

コメント：持続痛に治療前に有意差があることは，両群の患者の病態に差があることを示していると思われるが・・・

- [Ripanmonti C et al. J Pain Symptom Manage. 19:23-34, 2000\(Full Paper\)](#)

経鼻胃管をつけている手術不能の消化管閉塞患者 17 名を対象にオクトレオチド 0.3mg/日持続皮下注入と臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）60mg/日を各々3 日間持続皮下注入の効果をランダム化比較試験で比較

< 結果 >

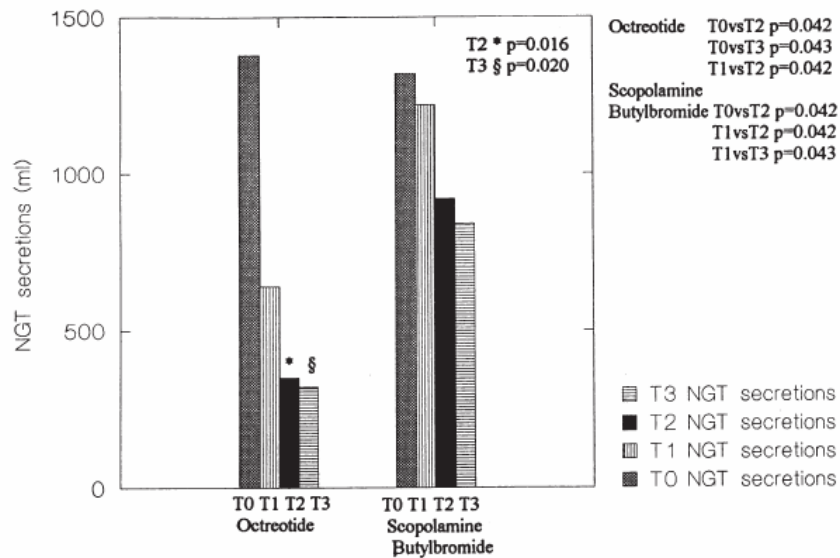


Fig. 1. Trend of the quantity of NGT secretions in respect to T0 in Palermo patients treated with OCT (5 patients) and in Palermo patients treated with SB (5 patients).

Table 4
Pain Relief

Patients (No.)	Symptoms	T0 (mean) ^a	T1 (mean) ^a	T2 (mean) ^a	T3 (mean) ^a	P ^b
17	Continuous pain ^c	1.41	0.65	0.47	0.35	T0 vs. T1 P = 0.006
8 (treated with SB)		1.37	0.50	0.50	0.37	T0 vs. T2 P = 0.001
9 (treated with OCT)		1.44	0.78	0.44	0.33	T0 vs. T3 P = 0.003
						T0 vs. T2 P = 0.034
17	Colicky pain ^d	0.76	0.29	0.25	0.12	T0 vs. T3 P = 0.039
8 (treated with SB)		0.87	0.37	0.28	0.14	T0 vs. T1 P = 0.034
9 (treated with OCT)		0.67	0.22	0.22	0.11	T0 vs. T2 P = 0.014
						T0 vs. T3 P = 0.023

^aMean daily intensity of pain (t-test was not calculated).

^bP was evaluated between assessment times through the Mann-Whitney test.

^cNo difference between treatment groups at T0, T1, T2, and T3 (P > 0.05).

^dNo difference between treatment groups at T0, T1, T2, and T3 (P > 0.005).

Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiatives; CCOPGI

これらの結果などから，カナダのオンタリオ州のガイドライン(Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiatives; CCOPGI)では，オクトレオチドのガイドラインを公表し，その中で，終末期がん患者の消化管閉塞に伴う悪心・嘔吐，疼痛の緩和の目的に 300 μ g/日の皮下注を勧めている。但し，経鼻胃管の効果も認めている。(CCOPGI Guideline report #12-7)(Full Guideline)

ASCO カリキュラム

- がん患者における消化管閉塞へのオクトレオチドの用法・用量は十分に確立されていない。静脈内注入または皮下注入で 10 μ g/時間から投与を開始し，悪心・嘔吐がコントロールするまで，24 時間毎にタイトレーションを行う。
- 8 時間毎 50 μ g ずつ間欠的皮下投与で 24 時間毎にタイトレーションする方法もある。
- 経鼻胃管が留置されている場合には，排液量が 100ml 以下になったところで管を鉗子で止める。その後，悪心・嘔吐がみられなかったり，患者の希望があれば管を抜去することが出来る。
- 間欠的皮下投与へ変更し，可及的長期 (until death) 投与する。

- オクトレオチドは高価な薬物である。また，その費用便益比率は特長期にわたる治療では慎重に考慮されるべきである。

オクトレオチド(Brief Information)

< 作用機序 >

腸管壁からの電解質、水分の分泌を抑制、吸収を促進。 腸液を減少
胃内容排泄時間や小腸通過時間を延長する。
胆嚢平滑筋の収縮を抑制し、胆汁排泄を減少
下部食道括約筋の異常な圧上昇を抑制
オピオイドリセプターに一部結合し、鎮痛効果を生じる(Maurer R et al. 1982)。

< 薬理作用 >

ソマトスタチンは半減期が 4 分，臨床効果を期待できない。
オクトレオチドは皮下注で急速に吸収され、2 時間後に効果は最大となり 12 時間持続する(半減期は 100 分)。
投与は 12 時間毎か持続注入

< 副作用 >

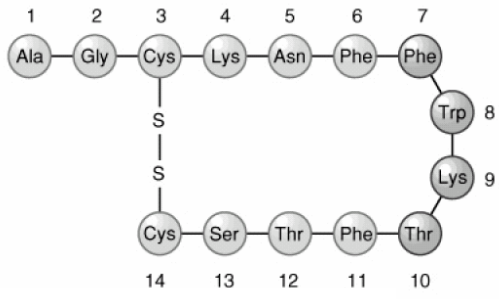
唾液分泌抑制のため，口渴が出現するが，24 時間後には消失する。
インスリンの分泌を抑制するため食後の高血糖がおこることがある。(イレウス患者では経口摂取が少ないため問題にはなりにくい、耐糖能異常のある人では注意) オクトレオチド中止後の低血糖にも注意。
注入時痛(室温に温めてから投与、または持続皮下注)
長期間投与で胆石が生じることがある。

< 緩和ケアにおける適応? >

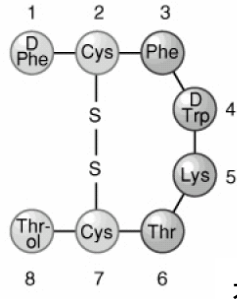
- 1) 腫瘍による消化管閉塞(イレウス)
- 2) コントロール不良な下痢(化学療法、放射線療法、腫瘍によるものなど)
- 3) 鎮痛効果

< 実際の投与方法 >

150 μ g を 12 時間毎に投与あるいは 300 μ g/日(持続投与) 600 μ g まで増量可



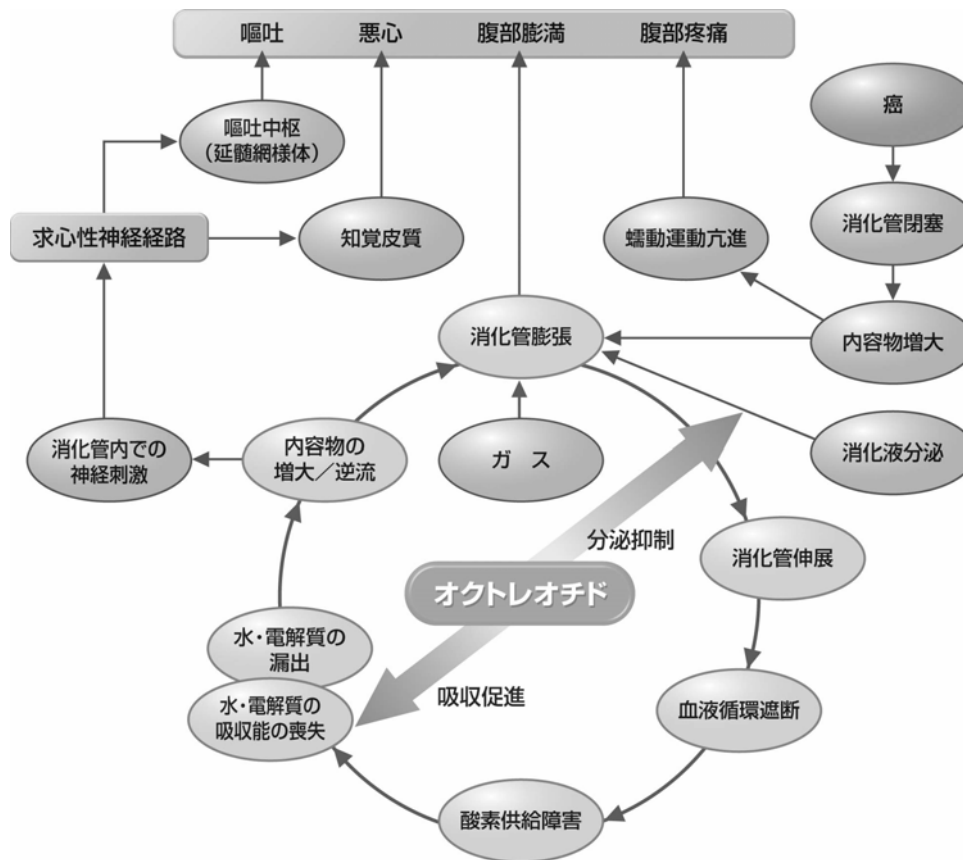
ソマトスタチン



オクトレオチド

消化管閉塞における悪性サイクルの形成とオクトレオチドの作用機序（ノバルティス資料）

- 消化管閉塞を発症すると、消化管内の通過障害により内容量が増大し消化管が膨張・伸展する。この結果、血液循環が遮断されて酸素供給障害が生じ、消化管からの電解質や水の吸収能が低下する。
- さらに消化管が拡張するという「悪性サイクル」が形成され、悪心・嘔吐、腹痛、腹部膨満等の消化器症状を呈するようになる。オクトレオチドの作用機序は、消化器系に発現するSSTR2を介する各種消化液の分泌抑制作用、あるいは水・電解質の吸収促進により消化管内容物を減少させ、悪性サイクルを阻止するためと考えられる。



ステロイド

- ステロイドの抗炎症活性は、腫瘍周辺の浮腫を軽減し、それによって、閉塞を改善し、結果として症状を軽減する。
- ステロイドは水分および塩類の吸収を増加させると示されており、それにより、消化管内容物の水分および電解質の全体のバランスを減少するため、このクラスの薬剤は抗分泌薬として考えられる。
- ステロイドは一連の研究での消化管閉塞に有効であることが認められている。
- これらの研究の最近のメタ分析は、統計的有意性を達しなかったが、6~16mg/日にコルチコステロイド、デキサメタゾン静脈内で消化管閉塞の改善傾向を認めている ([Cochrane Systematic Review](#))。

鎮痛薬

- 消化管閉塞の症状を示す殆どの患者は、診断時、強いオピオイド、モルヒネを使用している。
- オピオイドの投与量は、WHOのガイドラインに従って、至適量を決定し、通常は非経口的に投与されるべきである。
- モルヒネは、局所オピオイド受容体と相互に作用して、腸の組織に蓄積する傾向がある。
- メタドンとフェンタニルのような、より脂肪親和性の強い薬剤は、オピオイドの消化管受容体での存在に限界がある可能性があることが報告されている。
- 実験研究は、モルヒネに対して、フェンタニルは便秘がすくなく除痛が可能であることを示している。フェンタニルの脂肪親和性の強い特性を反映していると思われる？
- いくつかの報告は、メタドンと同様に経皮的なフェンタニルもより少ない便秘作用があるまたはモルヒネと比較してより少量の緩下薬しか必要としないことを示していると思われる。
- 一方、NSAIDsの使用は、オピオイドによって引き起こされた便秘の減少を可能にする可能性があり、オピオイドの腸症候群の改善をもたらす可能性がある。

輸液と栄養

- 非経口的栄養法の主なゴールは、患者の栄養状態の維持または回復、そして、栄養障害およびその関連する症状を是正し、予防することである。
- 切除不能の消化管閉塞がある患者のマネジメントにおける非経口的栄養法の役割は、いくつかの要因に基づいて注意深く考慮されるべきである。
- 疑問は、それがQOLを向上させるのか、単なる延命行為であるのかという点である。
- 非経口的栄養法は生存を延長する場合があるが、合併症をもたらす、更なる苦痛を加え、必要とする入院期間を延長する可能性もある。
- 消化管閉塞が一時的であり、自然に改善できる状況では、輸液は治療の効果が発現するまで、適切な栄養摂取を維持するという価値があるが、ほとんどの場合、これらは不必要で、患者の負担を悪化させる可能性がある。
- ほとんどの例では、非経口的栄養法は、短い予後および有益性を示すエビデンスがないことを適切な説明した後中止される。

- したがって、単独で生命を延長することを目指している場合、ルーチンの使用は回避されるべきである。非経口的栄養法は、患者と家族との十分な議論なしでは試みられるべきではない。
- 消化管閉塞があるほとんどの患者は、消化管レベルや水分の経口摂取不足での水分や電解質の体液症候のために、脱水状態にある。
- これらの症状の強さは、経口、または非経口による水分の補給量と関係なく、この状況の是正は口渴と渇きに効果がない。
- 高濃度の輸液はより多くの腸分泌をもたらす可能性がある。
- 一方、悪心の強さは、適量の水(>500 ml/day)で治療した患者で有意に少なく、重症な脱水に関連した代謝性の変化の予防、および化学受容器引金帯の刺激の減少によるものと思われる。
- 電解質とグルコースを含む溶液の 1~1.5 l/日の投与は代謝性の変化による症状を予防するのに役立つ。
- 皮下輸液は、脆弱な静脈や中心静脈カテーテルの設置のない患者に対する静脈輸液の有効な代替法である。
- 一口の経口水分補給、口腔ケアへの頻繁な注意や角氷を含むことは、口渴を改善するために重要である。

結論

- 消化管閉塞は、経験を積んだ医師によって注意深く評価されるべきであり、予後と同様に、個人および予後因子も考慮すべきである。
- 疫学・予後の視点から多くの患者のさらなる比較試験が必要となる。
- 消化管閉塞の異なる病期での比較試験は、重要である。
- 特に、切除不能の消化管閉塞では、ステロイドの使用、オクトレオチドとステロイドの併用、ステロイドと臭化ブチルスコポラミンの併用などが消化器症状を改善するか検討されなければならない。

Vasoactive Intestinal Peptide (From:UpToDate)

- 血管作用性消化管ポリペプチド (VIP) は消化管生理に重要な神経修飾物質である。
- 強力な血管拡張剤であり, 消化管で, 平滑筋活性, 上皮細胞分泌物や血流を調節する。
- 化学的メッセンジャーとして, 神経終末から遊離され, 受容体保有細胞で局所的に作用する神経ホルモンとパラクリンの伝達物質として機能する。
- VIP は, 構造的に関連があるセクレチンやグルカゴンなどの消化管ペプチドのファミリーに属する。50%以上のアミノ酸配列の相同性がある。
- VIP 受容体 (VIPr) は, クラス II として分類される G 蛋白結合受容体 (GPCR) のクラスの一つである。

分子

- 他の消化管ペプチドのように, VIP は, 22 のアミノ酸を含んでいるシグナル・ペプチドを前駆体分子として合成され, その後, 28 のアミノ酸の活性なペプチドに切られる。
- このペプチドをコードする遺伝子は, 染色体 6 上に存在する。
- VIP mRNA のような VIP 遺伝子発現の局所制御がペプチドの産生に必ずしも平行せず, 転写後の段階での調整が正常な VIP 分泌に不可欠である可能性がある。
- VIP ペプチド生成物や生物活性は, 人間, 雌牛, ブタ, ラット, 犬やヤギなど種を越えても同じである。
- VIP 遺伝子由来の他の生成物は PHI (ペプチド・ヒスチジン・イソロイシン), PHM (ペプチド・ヒスチジン・メチオニン) および PHV (ペプチド・ヒスチジン・バリン) があり, これらの機能的な意義は不明であるが, PHI は腸管の水分分泌を刺激すると知られている。

組織分布

- VIP は, 末梢/腸や中枢神経系に発現され, 他の細胞タイプによっても産生されるが, 主にニューロンに局在する。
- 免疫学的局在決定研究では, 消化管管腔, 気道, 脾臓, 感覚器および生殖器など多くの臓器にある神経繊維で VIP が示されている。

受容体

- G 蛋白結合性受容体 (GPCR) は, それらのアミノ酸配列に基づいたサブファミリーに分類されている。
- セクレチン/VIP ファミリー (VIP, セクレチン, グルカゴン, カルシトニン, 副甲状腺ホルモン, 下垂体アデニリルシクラーゼを性化ペプチド(PACAP)など) は, 構造的に独特である。
- VIP および PACAP 受容体の作働性結合にオーバーラップがみられ, 低い親和性ではあるが, PACAP 受容体も VIP に結合する。

VIP の遊離

- VIP は、もとは消化管で確認され、強力な血管拡張効果のためにそのように名付けられ、続いて、中枢や末梢神経系で神経伝達物質として認識された。
- VIP がニューロンから遊離されるため、血清で殆どの測定可能な VIP はニューロンオリジンである可能性が高い。
- 血清 VIP 濃度は低く、食事ではあまり変化がない。
- 瘧性コレラ（水様便低カリウム血症無酸症 WDHA やヴァーナー - モリソン症候群）のような病態では、VIP レベルは非常に高くなる。
- VIP が前駆ペプチドに由来するので、PHI や PHM などの他のペプチドと共に遊離される。
- 一酸化窒素 (NO) 合成カスケード酵素 (特に筋層間神経叢のニューロンにある NO 合成酵素) とともに遊離される。この意義はまだ不明である。

VIP の生理

- VIP は、中枢・末梢神経系の全体にわたる重要な神経伝達物質である。その広い分布のため、VIP は多くの臓器系に作用する。
 - 消化管上皮の分泌や吸収を刺激する
 - 胆管細胞からの水分や重炭酸塩分泌を促進する
 - 下部食道括約筋と結腸などの平滑筋の強力な弛緩物質である
 - ある特定の腺がんの増殖を促す
- VIP は、一酸化窒素と共に、消化管で非アドレナリン非コリン作動性の神経伝達の主な成分となる。
- 消化管の平滑筋は基本的なトーン、徐波と呼ばれるリズム的な平滑筋膜の脱分極により生成される緊張の維持を示す。
- カルシウムチャネルを通してカルシウム流入の閾値に達したときに徐波が起こる。
- VIP は、この律動的活動の抑制性伝達物質として作用し、その結果消化管の平滑筋の膜の過分極や引き続く弛緩を引き起こす。
- VIP は、下部食道括約筋とオッジ括約筋を含む消化管の括約筋の重要な神経修飾物質である。
- アカラジアとヒルシュスプルング病のようなある病態では、VIP 神経刺激の不足は、食道の弛緩の不足と腸の運動障害に大きな役割を果たしていると考えられている。

臨床的な関連性

- VIP 産生腫瘍患者は、一般に多量の下痢（つまり瘧性コレラ）がみられるが、少量の数少ない下痢がある患者では、VIP 産生腫瘍を有する可能性が少ない。
- VIP 分泌腫瘍や種々の膵臓腺がんやカルチノイド腫瘍は VIP 受容体を発現している。
- したがって、核医学画像診断は、腫瘍の発見が難しい腫瘍の部位や切除をガイドするために用いられている。種々の腫瘍により発現されている受容体についての理解を深めることは、外科切除や化学療法の位置確認を向上することになるであろう。
- 可能な役割は、勃起障害患者で海綿体への VIP 注入が症状を改善することが確認されている。