

[総 説]

嘔気・嘔吐の薬物療法

武井 大輔^{*1,*2} 成田 年^{*1} 塩川 満^{*1,*3} 余宮きのみ^{*4} 鈴木 勉^{*1}^{*1} 星薬科大学薬品毒性学教室^{*2} 埼玉県立がんセンター薬剤部^{*3} 聖路加国際病院薬剤部^{*4} 埼玉県立がんセンター緩和ケア科

(2009年12月16日受理)

【要旨】 嘔気・嘔吐は患者にとって耐え難い苦痛であり, Quality of Life (QOL) の著しい低下を招く. がん患者の嘔気・嘔吐はさまざまな原因により生じ, 原因や病態により対処法が異なってくる. しかしながら, がん患者の多くは, すでに薬剤を多数服用していることが多く, 漫然とした薬剤追加はさらなる副作用発現のリスクを伴うことになる. そこで, 嘔気・嘔吐の原因や機序に基づいた薬物療法についてまとめた.

キーワード: 嘔気・嘔吐, がん, 制吐剤

がん患者における嘔気・嘔吐 (はじめに)

がん患者の40~70%に嘔気・嘔吐が生じるとされており¹⁾, 原因に応じた対策が必要である. がん患者には嘔気・嘔吐の原因は数多くあるが, おもなものとしては薬剤性, 胃内容物停留, 腸閉塞, 生化学的因子, 頭蓋内圧亢進などがある(表1)²⁾. 嘔気・嘔吐は患者にとって耐え難い苦痛であり, 十分な対応をしないと症状が遷延し, 食欲減退による体力消耗, 鎮痛薬をはじめとする内服薬の拒薬につながり, QOLの著しい低下を招く. 嘔気・嘔吐の原因に応じた治療の有用性は, 56~93%と高いが^{3,4)}, がん患者の多くは, すでに薬剤を多数服用していることが多く, 漫然とした薬剤追加はさらなる副作用発現のリスクを伴うことになる. そこで本稿では, 嘔気・嘔吐の機序に応じた制吐剤の使い方についてまとめた.

嘔気・嘔吐の機序

嘔気とは, 胃の内容物を口から吐出したいという切迫した不快な感覚を咽頭部や心窩部に感じる状態である. 嘔吐とは胃内容が食道・口腔を逆流して勢いよく外へ吐き出される状態をいう. 嘔気・嘔吐には, 顔面蒼白, 冷汗, 唾液分泌, 頻脈, 下痢などの自律神経症状を伴うことが多い. 嘔気・嘔吐の発現は4つの機序に分けられる(図1)⁵⁾.

1. 化学受容器引金帯の刺激など

延髄第四脳室底にある化学受容器引金帯(chemoreceptor trigger zone: CTZ)は, 薬物や代謝異常(高カルシウム血症, 尿毒症, 低ナトリウム血症など)によって刺激され

問合せ先: 武井大輔 〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室818 埼玉県立がんセンター薬剤部

E-mail: takeid@cancer-c.pref.saitama.jp

表1 がん患者の嘔気・嘔吐の原因

原因	例
薬剤性	オピオイド, 抗悪性腫瘍薬, 抗生物質, 抗コリン薬, ジゴキシン, NSAIDs
胃内容物停留	がん性腹膜炎, 肝腫大, 腹水, 腹部腫瘍
腸閉塞	腹部腫瘍, 便秘, 宿便
生化学的因子	高カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 尿毒症, ケトアシドーシス
頭蓋内圧亢進	脳浮腫, 頭蓋内病変
その他	放射線照射, 不安・緊張, 臭い

文献2より引用改変.

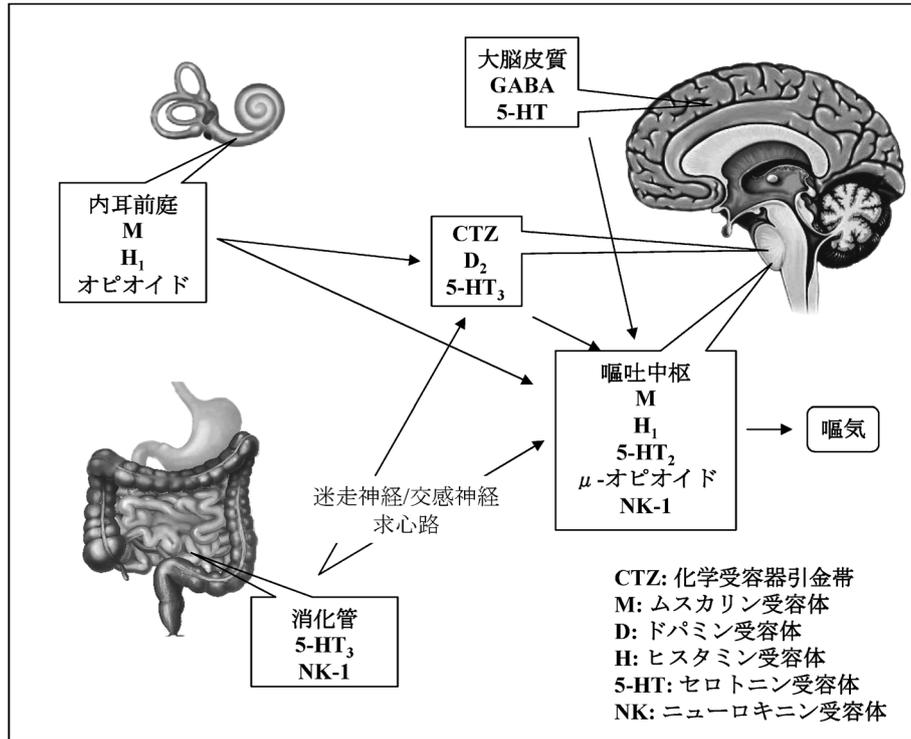
る. この刺激が嘔吐中枢に伝わり嘔気・嘔吐が出現する. CTZにはドパミンD₂, セロトニン5-HT₃受容体, 嘔吐中枢にはムスカリン, ヒスタミンH₁, μ-オピオイド, セロトニン5-HT₂, ニューロキニン-1(NK-1)受容体が分布している.

2. 前庭の刺激など

前庭は, 体動, 内耳障害, 中耳感染症, 迷路の炎症, 聴神経腫瘍によって刺激される. 前庭にはヒスタミンH₁, オピオイド, ムスカリン受容体が分布している. 前庭の受容体が刺激されるとCTZに伝わり, 間接的に嘔吐中枢を刺激し, 嘔気・嘔吐を引き起こす.

3. 末梢性の刺激など(消化管)

消化管の腸クロム親和性細胞がセロトニンを分泌し, これが消化管粘膜のセロトニン5-HT₃受容体を介して迷走神経や交感神経を経て, 直接もしくはCTZを介して嘔吐中枢へ伝わる. また, オピオイド鎮痛薬は胃の前庭部内にある末梢性μ-オピオイド受容体に作用し, 前庭部を緊張させ, 胃内容物の停留を惹起し, 胃内圧を増大させる. これが求心性迷走神経を介しCTZを刺激し, 嘔吐中枢にこ



(文献5より引用改変)

図1 嘔気・嘔吐の機序

の刺激が伝わって嘔気・嘔吐を惹起する。

4. 大脳皮質の刺激など（精神的要因）

過去の抗悪性腫瘍薬やオピオイド鎮痛薬による嘔気の対応が不十分であった場合、不安などの精神的要因により大脳皮質から嘔吐中枢に刺激が伝わり嘔気・嘔吐を引き起こす。

薬物療法

嘔気・嘔吐に対する薬物療法は、7つのステップに分けられる¹⁾。①嘔気・嘔吐の原因を同定する（表2）。②嘔吐反射を伝達する経路を同定する。③嘔吐反射を伝達する経路にかかわる神経伝達物質、受容体を同定する。④同定された受容体を最も効果的に遮断できる薬物を決定する（表3）⁶⁾。⑤薬物の効果が、確実に得られるような投与ルートを選択する（症状が強く経口投与できないときには、持続皮下注射か経静脈投与を行う）。⑥嘔気・嘔吐を頻回に評価しながら、効果が得られるまで投与量を徐々に増量する。制吐剤は定期的に投与する。⑦嘔気・嘔吐が緩和できないときは、再度原因を見直し、制吐剤を追加する。追加する制吐剤は、先行投与の薬物とは異なる受容体に作用する薬物を選択する。

1. 中枢性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬

ハロペリドール（セレネース[®]）やプロクロルペラジン

（ノバミン[®]）といった中枢性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬は、CTZにおけるドパミン D₂ 受容体を拮抗して制吐作用を示す。中枢性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬は、オピオイド鎮痛薬などの薬剤による嘔気・嘔吐のほかに、代謝異常、放射線治療時の嘔気・嘔吐の予防に有効である。しかしながら、中枢性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬は代表的な副作用として振戦、無動、筋固縮、アカシジア、ジスキネジアなどの錐体外路症状を引き起こす。なかでもアカシジアは中枢性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬服用中の患者の25～75%に出現し⁷⁻⁹⁾、症状として静座不能、下肢の異常感、不安焦燥、睡眠障害などを呈する¹⁰⁾。アカシジアは、原因薬剤投与後12時間から6週間以内に発現する急性のものや、3カ月以上を経て出現する遅発性の場合もある^{7, 11)}。患者の苦痛は強く、時に自殺願望を抱くこともあり、アカシジアを早期に発見して対策を講じることは患者のQOL向上の観点からきわめて重要である¹²⁾。最近ではこうした副作用が少ない非定型抗精神病薬の Serotonin-Dopamine Antagonist (SDA) や Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics (MARTA) などの使用も試みられてきている^{13, 14)}。SDAに代表されるペロスピロン（ルーラン[®]）はセロトニン 5-HT_{2A} 受容体やドパミン D₂ 受容体拮抗作用のほかに、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用や不安・抑うつ・認知機能改善に関与しているといわれているセロトニン 5-HT_{1A} 部

表2 病態に基づいた薬物療法

	原因	機序	薬物療法	
薬剤性	オピオイド鎮痛薬	CTZ, 前庭, 末梢性	中枢性D ₂ 受容体拮抗薬±抗ヒスタミン薬	
	抗悪性腫瘍薬	急性嘔気・嘔吐	CTZ, 末梢性	5-HT ₃ 受容体拮抗薬+コルチコステロイド (+アプレピタント)
		遅発性嘔気・嘔吐	CTZ, 末梢性	コルチコステロイド (+アプレピタント)
		予期性嘔気・嘔吐	大脳皮質	ベンゾジアゼピン系
胃内容物停留	がん性腹膜炎, 腹部腫瘍など	末梢性	消化管運動改善薬, コルチコステロイド	
腸閉塞	腹部腫瘍	末梢性	オクトレオチド, ムスカリン受容体拮抗薬, コルチコステロイド	
	便秘, 宿便	末梢性	下剤	
生化学的因子	高カルシウム血症	CTZ	ビスホスホネート製剤, コルチコステロイド, 中枢性D ₂ 受容体拮抗薬	
頭蓋内圧亢進	脳浮腫, 頭蓋内病変	前庭, 大脳皮質	抗ヒスタミン薬, コルチコステロイド	
その他	放射線治療	末梢性	5-HT ₃ 受容体拮抗薬±コルチコステロイド, 中枢性D ₂ 受容体拮抗薬	

＋：併用，±：病態にあわせ併用。
文献1より引用改変。

分作動作用を併せもっている。また、オランザピン（ジブレキサ[®]）と比較して薬価が安価である点、糖尿病に対する禁忌がない点、眠気の問題も少ないといった利点がある。実際、ペロスピロンがオピオイド鎮痛薬による嘔気対策として有効かつ安全であることは報告されている¹⁵⁾。MARTAに代表されるオランザピンはセロトニン受容体や、ドパミン受容体拮抗作用のほかに、多くの受容体に対する拮抗作用を有しており、臨床において嘔気・嘔吐に対しての有用性が報告されている^{16, 17)}。また、口腔内崩壊錠があるため内服が困難な患者にも比較的使用しやすい。その反面、オランザピン投与においては糖尿病の悪化や発症、ケトアシドーシスに対する注意が必要である^{18, 19)}。新規統合失調症治療薬として、アリピプラゾール（エビリファイ[®]）が次世代の抗精神病薬として注目されている。アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なり、ドパミンD₂受容体の部分作動薬であることから、ドパミン作動性神経伝達が過剰な場合には、ドパミンD₂受容体の拮抗薬として作用し、また、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミンD₂受容体の作動薬として作用するドパミン・システム・スタビライザーとして働く²⁰⁾。基礎実験において、アリピプラゾールはモルヒネによる嘔気・嘔吐に対して抑制作用を示し、さらには、錐体外路症状、高プロラクチン血症、そして糖代謝異常といった副作用を起こさない、新たな制吐薬として有用である可能性が

示唆されている²¹⁻²³⁾。また、アリピプラゾールもペロスピロンと同様にセロトニン5-HT_{1A}受容体部分作動性を有していることから、不安・抑うつ・認知機能改善にも効果がある可能性が考えられる。

2. 消化管機能改善薬

末梢性ドパミンD₂受容体拮抗薬で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、末梢（消化管）に存在するドパミンD₂受容体を拮抗することにより副交感神経からアセチルコリンを遊離し、平滑筋のムスカリンM₃受容体に作用することにより消化管運動を亢進させる。また、選択的セロトニン5-HT₄受容体作動薬であるモサプリド（ガスモチン[®]）は、腸管壁内神経叢に存在するセロトニン5-HT₄受容体を刺激することによりアセチルコリン遊離を増大させて消化管運動促進作用および胃排泄促進作用を示す。消化管機能改善薬は肝腫大、腹水、腹部腫瘍、がん性腹膜炎などによる胃内容物停留のときに有効であるが、消化管の完全閉塞の場合には使用を避ける⁶⁾。副作用として、末梢性ドパミンD₂受容体拮抗薬は中枢性ドパミンD₂受容体拮抗薬より頻度は低いものの錐体外路症状を起こすことがあるので注意する。

3. 抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬であるヒドロキシジン（アタラックスP[®]）やジフェンヒドラミン（トラベルミン[®]）は前庭や嘔吐中枢に分布しているヒスタミンH₁受容体に作用し、

表3 薬物療法

分類		一般名	商品名	剤形	1回投与量	投与間隔
中枢性 D ₂ 受容体拮抗薬	定型抗精神病薬	プロクロルペラジン	ノバミン	経口注	5mg	8時間持続
		ハロペリドール	セレネース	経口注	0.75mg 2.5～5mg	12～24時間持続
	SDA	ペロスピロン	ルーラン	経口	4～8mg	24時間
	MARTA	オランザピン	ジプレキサ	経口	2.5mg	24時間
消化管運動改善薬	末梢性 D ₂ 受容体拮抗薬	メトクロプラミド	プリンペラン	経口注	5～10mg	8～12時間持続
		ドンペリドン	ナウゼリン	経口坐	5～10mg 60mg	8～12時間
	5-HT ₄ 受容体作動薬	モサプリド	ガスモチン	経口	5mg	8時間
抗ヒスタミン薬		ヒドロキシジン	アタラックス P	経口注	25～50mg 20～40mg	6～8時間持続
		ジフェンヒドラミン	トラベルミン	経口注	1～2錠 1～3A	8時間頓用
ムスカリン受容体拮抗薬	中枢	スコポラミン	ハイスコ	注	0.5～2mg	持続皮下
	末梢	ブチルスコポラミン	ブスコパン	注	30～100mg	持続
5-HT ₃ 受容体拮抗薬		グラニセトロン	カイトリル	経口注	2～3mg	12～24時間
		オンダンセトロン	ゾフラン	経口注	4～8mg	12～24時間
ソマトスタチン類似体		オクトレオチド	サンドスタチン	注	200～600μg	持続皮下
コルチコステロイド		デキサメタゾン	デカドロン	経口注	4～20mg	12～24時間
		ベタメタゾン	リンデロン	経口注	2～8mg	12～24時間
ベンゾジアゼピン系抗不安薬		ロラゼパム	ワイパックス	経口	0.5～1mg	8～12時間

文献6より引用改変.

おもに体動時における嘔気・嘔吐に対し有効である。また、オピオイド鎮痛薬持続投与時における嘔気予防に対し、ハロペリドールとヒドロキシジンとの併用は、ハロペリドール単独投与に比較して、嘔気の出現を減少させるといわれている²⁴⁾。副作用として、眠気がみられることが多い。

4. ムスカリン受容体拮抗薬

ムスカリン受容体拮抗薬は、唾液、腸液の分泌減少ならびに腸蠕動を抑制するため、機械的な腸閉塞で、腸蠕動の亢進を伴う嘔気、痙攣に有効である²⁵⁾。スコポラミン臭化水素酸塩水和物（ハイスコ[®]）は、嘔吐中枢や前庭神経に直接作用して制吐作用をもたらす。その反面、鎮静作用があるので少量から開始する。また、ブチルスコポラミン臭化物（ブスコパン[®]）は、中枢移行性がほとんどないため嘔吐中枢には作用しないが、末梢（消化管）への作用が強

く、腸蠕動亢進による嘔気・嘔吐や、蠕動痛に有効である。副作用として、抗コリン作用に基づく口渇、眠気、目のかすみ、排尿遅延、錯乱、せん妄や呼吸・循環抑制がみられることがある。

5. セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬

セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるグラニセトロン（カイトリル[®]）やオンダンセトロン（ゾフラン[®]）は、末梢の求心神経上のセロトニン 5-HT₃ 受容体に作用し、シスプラチン、ドキシソルピシン、シクロフォスファミドなどの抗悪性腫瘍薬ならびに放射線治療によって誘発される嘔気・嘔吐に対して著明な制吐効果を示すことが明らかとなっている。抗悪性腫瘍薬によって引き起こされる嘔気・嘔吐は発現時期によって3つに分類される。抗悪性腫瘍薬投与後24時間以内に発現する嘔気・嘔吐を急性嘔気・嘔吐、抗悪性腫瘍投与後24時間以降よりはじまり2～5

日程度続く嘔気・嘔吐を遅発性嘔気・嘔吐，過去に経験した抗悪性腫瘍薬による嘔気・嘔吐が原因で起こる精神的要因の嘔気・嘔吐を予期性嘔気・嘔吐という。グラニセトロン，オンダンセトロンはおもに急性嘔気・嘔吐に有効であるが，パラノセトロンは半減期が約40時間と長くセロトニン5-HT₃受容体を強く拮抗することにより，急性のみならず遅発性の嘔気・嘔吐に対しても有効であるといわれており²⁶⁾，わが国においても現在治験中である。さらに，オンダンセトロンがオピオイド鎮痛薬で誘発される嘔気・嘔吐に対し有効であったという報告もある²⁷⁾。剤形には注射剤や口腔内崩壊錠があり，内服が困難な患者にも使いやすいが，薬価が高い。副作用として，頭痛，便秘，下痢，倦怠感などがある。

また，セロトニン5-HT₃受容体阻害作用を有するノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬であるミルタザピン（レメロン[®]）は，抗悪性腫瘍薬による嘔気・嘔吐に有効である可能性が報告されている²⁸⁾。ミルタザピンはグラニセトロンやオンダンセトロンに比べ半減期が長く，他の抗うつ薬と比較して肝代謝酵素に対する影響が少ないという特長を有している²⁹⁾。副作用として，鎮静，眠気，口渇，食欲亢進，体重増加，眩暈などがある。

6. ソマトスタチン類似体

ソマトスタチンの合成類似物質であるオクトレオチド（サンドスタチン[®]）が，進行がんや末期がん患者の腸閉塞の症状緩和に有効である^{30, 31)}。ソマトスタチンは，視床下部から分泌されるペプチドホルモンであり，胃から直腸までの全腸管に分泌細胞が存在する。ソマトスタチンは，消化管の腸管壁から電解質や水の分泌を抑制し，逆に吸収を促進させる。また，腸管壁の神経細胞に働いて，腸蠕動を抑制する。オクトレオチドは，消化液の分泌抑制作用，水・電解質の吸収促進により消化管内容物を減少させ，嘔気・嘔吐，腹痛，腹部膨満などの消化器症状を緩和する。

7. コルチコステロイド

コルチコステロイドは，抗悪性腫瘍薬，放射線治療による嘔気・嘔吐ならびに消化管閉塞による嘔吐に対し有効である³²⁻³⁴⁾。また，米国臨床腫瘍学会（ASCO：American Society of Clinical Oncology）ガイドラインにおいて催吐性の高い抗悪性腫瘍薬の開始前にはコルチコステロイドであるデキサメタゾン（デカドロン[®]）とセロトニン5-HT₃受容体拮抗薬ならびにアプレピタントの3剤併用投与が推奨されている³⁵⁾。作用機序は，アラキドン酸の生合成抑制，酵素誘導によるセロトニン量の減少，催吐物質の血液脳関門通過抑制などが考えられているが，詳細は不明である。コルチコステロイドは炎症性浮腫を減少させることで，脳浮腫（頭蓋内圧亢進症）や腫瘍による腸閉塞の解除に有効なことがある。副作用として，口腔カンジダ症，消化性潰瘍，糖尿病，精神症状，ミオパチーなどがあるが，

コルチコステロイドを長期投与にならないよう注意すれば臨床で大きな問題とはならない。

8. アプレピタント（NK-1受容体拮抗薬）

アプレピタント（イメンド[®]）は新しい作用機序をもつ制吐剤である。アプレピタントは嘔気・嘔吐，痛み，不安，喘息，膀胱炎，片頭痛などに関与しているといわれている神経伝達物質であるサブスタンスPの受容体であるニューロキニン-1（NK-1）受容体に対する拮抗薬である。近年，フェレットを用いた動物実験において，このサブスタンスPが迷走神経求心路の脳幹における中枢側終末や，末梢の迷走神経求心路に存在するNK-1受容体に結合し，嘔吐を誘発することが明らかとなり，その拮抗薬であるNK-1受容体拮抗薬がシスプラチンによる嘔気・嘔吐を強力に抑制することが明らかとなった³⁶⁾。さらに，アプレピタントはアポモルヒネやニコチンといった中枢作用薬物による嘔吐を抑制したことからも，末梢性に作用するセロトニン5-HT₃受容体拮抗薬に対し，NK-1受容体拮抗薬は末梢性だけではなく，中枢性にも作用することが示唆されている³⁷⁾。

9. ベンゾジアゼピン系抗不安薬

ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロラゼパム（ワイパックス[®]）は精神的要因によって引き起こされる嘔気・嘔吐に対し有効である³⁸⁾。ベンゾジアゼピン系抗不安薬だけで嘔気・嘔吐に対し使用されることは少ない。他の制吐剤でコントロールできず，精神的要素が疑われる場合に使用される。副作用として眠気，ふらつき，めまい，口渇，倦怠感などがある。

10. 高カルシウム血症治療薬

高カルシウム血症は，症状として嘔気・嘔吐，傾眠，口渇，多飲，多尿，全身倦怠感，食欲不振，便秘，せん妄などがある。がん患者の10～20%に起こるといわれており^{39, 40)}，オピオイド鎮痛薬の副作用と類似しているため，オピオイド鎮痛薬による副作用なのか，高カルシウム血症によるものなのかを適切に鑑別する必要がある。高カルシウム血症にはビスホスホネート製剤などが有効である。副作用として腎障害，顎骨壊死などがある。

おわりに

がん患者の嘔気・嘔吐の原因は多岐にわたり，その原因に応じた薬剤の使い分けを行うことが早期の症状緩和につながる。嘔気・嘔吐の原因がCTZ，前庭，末梢性，大脳皮質のいずれの機序で生じているのか同定できれば，おのずと適切な薬剤選択ができる。しかし，がん患者の嘔気・嘔吐は複数の原因が重複していることが多く，制吐剤も多剤併用となることが多い。また，嘔気・嘔吐がある患者にとって経口投与は苦痛となることがあり，制吐剤の投与経路も念頭にいれなければならない。だからこそ，われわれ

は嘔気・嘔吐の原因や患者の病態に基づいた薬物療法を行うことが重要なのである。

文 献

- 1) Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. *In* Doyle D, Hanks G, Cherny NI, et al. (ed.), **Oxford textbook of palliative medicine**, 3rd ed., Oxford University Press, New York, 2004; p. 459-468.
- 2) Lichter I. Results of antiemetic management in terminal illness. *J. Palliat. Care* 1993; 9: 19-21.
- 3) Bentley A and Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: A prospective audit. *Palliat. Med.* 2001; 15: 247-253.
- 4) Stephenson J and Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 348-353.
- 5) Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. **Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time... nothing was working."** *JAMA* 2007; 298: 1196-1207.
- 6) 恒藤 晁. 身体的苦痛の緩和. 最新緩和医療学, 最新医学社出版, 大阪, 1999; p. 93-117.
- 7) Braude WM, Barnes TR, and Gore SM. **Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions.** *Br. J. Psychiatry* 1983; 143: 139-150.
- 8) Sachdev P and Kruk J. **Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia.** *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 963-974.
- 9) Van Putten T, May PR, and Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 1036-1039.
- 10) 白川知泰, 廣瀬源二郎. アカシジア. *Clin. Neurosci.* 2002; 12: 1360-1362.
- 11) Sachdev P. **Akathisia and restless legs**, Cambridge University Press, New York, 1995; p. 118-291.
- 12) 上村 誠. 薬原性急性アカシジアの病態. *臨床精神薬理* 2002; 5: 39-45.
- 13) Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 379-390.
- 14) Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. **A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain.** *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 526-532.
- 15) 余宮きのみ, 松尾直樹, 奥山慎一郎. Opioid投与時の嘔気予防としてのPerospironeの有効性. *癌と化療* 2008; 35: 625-628.
- 16) Jackson WC and Tavernier L. Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients. *J. Palliat. Med.* 2003; 6: 251-255.
- 17) 新城拓也, 岡田正邦. がん患者の難治性嘔吐に対するolanzapineの使用経験. *Jpn. J. Chemother.* 2006; 33: 349-352.
- 18) Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin 2, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors *in vitro*. *Schizophr. Res.* 1999; 37: 107-122.
- 19) Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- 20) Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 381-389.
- 21) Shiokawa M, Narita M, Nakamura A, et al. Usefulness of the dopamine system-stabilizer aripiprazole for reducing morphine-induced emesis. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 570: 108-110.
- 22) Narita M, Takei D, Shiokawa M, et al. Suppression of dopamine-related side effects of morphine by aripiprazole, a dopamine system stabilizer. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 600: 105-109.
- 23) 塩川 満, 成田 年, 武井大輔, 他. モルヒネの副作用対策における新規抗精神病薬アリピプラゾールの有用性. *日緩和医療誌* 2008; 1: 83-94.
- 24) 金石圭祐, 松尾直樹, 余宮きのみ. オピオイド投与時の嘔気予防としてのハロペリドール, 塩酸ヒドロキシジン併用の有用性. *Palliat. Care Res.* 2006; 1: 101-108.
- 25) 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.
- 26) Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. **Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron.** *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1570-1577.
- 27) Rung GW, Claybon L, Hord A, et al. **Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting.** S3A-255 Study Group. *Anesth. Analg.* 1997; 84: 832-838.
- 28) Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. **Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression.** *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 62: 75-83.
- 29) DeVane CL. **Differential pharmacology of newer antidepressants.** *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 Suppl. 20: 85-93.
- 30) Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, et al. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat. Med.* 1993; 7: 295-299.
- 31) Khoo D, Hall E, Motson R, et al. Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide. *Eur. J. Cancer* 1994; 30A: 28-30.
- 32) Ioannidis JP, Hesketh PJ, and Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3409-3422.
- 33) Kirkbride P, Bezjak A, Pater J, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced emesis: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1960-1966.
- 34) Laval G, Girardier J, Lassauniere JM, 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.
- 35) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2932-2947.
- 36) Rudd JA, Jordan CC, and Naylor RJ. The action of the NK1 tachykinin receptor antagonist, CP 99,994, in antagonizing the acute and delayed emesis induced by cisplatin in the ferret. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 119: 931-936.
- 37) Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets.

- Neuropharmacology 1996; 35: 1121-1129.
- 38) Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, et al. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: A drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 864-869.
- 39) Chisholm MA, Mulloy AL, and Taylor AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30: 507-513.
- 40) Bower M and Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. In Doyle D, Hanks G, Cherny NI, et al. (ed.), *Oxford textbook of palliative medicine*, 3rd ed., Oxford University Press, New York, 2004; p. 687-690.

Drug Therapy for Nausea and Vomiting

Daisuke TAKEI^{*1, *2}, Minoru NARITA^{*1}, Mitsuru SHIOKAWA^{*1, *3},
Kinomi YOMIYA^{*4}, and Tsutomu SUZUKI^{*1}

^{*1}Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,
2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, Saitama Cancer Center,
818 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

^{*3}Department of Pharmacy, St. Luke's International Hospital,
9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

^{*4}Department of Palliative Care, Saitama Cancer Center,
818 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

Abstract: Nausea and vomiting are common complications of multiple conditions, procedures, and therapies, and adversely affect the quality of life of many cancer patients. Cancer patients already take medicine frequently, and the use of additional medicines to reduce nausea may lead to a risk of further side effects. A better understanding of the pathophysiology of nausea and vomiting and the mechanisms of antiemetics could promote the efficacy of drug therapy.

Key words: nausea and vomiting, cancer, antiemetics