

抄読会

2021.7.28

栃木県保健医療生活協同組合 宇都宮協立診療所
後期研修医 池田裕介

1

なぜこの論文を選んだのか

- 訪問診療で慢性吃逆に苦しむ膵癌末期の66歳男性に出会った。
- 吃逆により呼吸が止まりそうになる恐怖を感じていた。
- 前医から退院時にクロルプロマジン屯用の処方があったが、本人は使用意図を理解せず使用していなかった。
- 慢性吃逆に対して治療経験がなく、また同症例におけるクロルプロマジンの使用経験もなかったため、文献検索を行った。

2

文献の検索方法

- 電子データベースであるPubMedで検索を行った。
- 初めに検索式を("Cancer"AND"Hiccup"AND"Therapy")と検索したが、自らの環境で閲覧可能な関連性の高い文献は得られなかった。
- 検索式を("Hiccup"AND"Drug Therapy")とし、1件のシステマティックレビュー(the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups PMID: 26307025)を認めた。

3

Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups

M. Steger*, M. Schneemann* & M. Fox
Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2015; 42: 1037–1050

4

研究の背景と目的

- 慢性的に継続する吃逆は苦痛があり、難治性である。
- 薬物療法の有効性と安全性の系統的レビューを含め、吃逆の管理について検討する。

5

研究デザインと用いたデータ

- 観察研究
- 3つの電子データベース(Cochrane Library, Embase, PubMed)を用いて、利用可能な論文を検索した。
- さらに、関連するレビューや含まれる研究の参考文献リストを手作業で検索し、さらなる関連論文を特定した。
- 最後の検索は2015年6月28日に行われた。

6

研究デザインと用いたデータ

- 最初のレビューでは、積極的な治療をプラセボまたは標準治療と比較した無作為化比較は2件のみだった。
- そこで、ケースシリーズの治療結果や、対照群のない患者の治療に関するその他の報告も含めるように検索を拡張した。
- 患者数が4人未満の症例報告は、結果のメインテーブルには記載せず、本文では、その知見が今後の診療に役立つ可能性があると考えられる場合にのみ記載した。
- エビデンスレベルと推奨度は、Oxford Center for Evidence Based Medicine (cebm.net)が提唱するものに基づいた。

7

ZhangらのRCT 研究対象集団

ZhangらのRCT

- 脳卒中後に吃逆が持続する(48時間以上1か月未満)こと。
- 試験開始前の15日以内にバクロフェンを服用していない。
- 147人のうち、34人の被験者は以下の疾患のために除外。
癌(8人の患者)、多発性硬化症(11人の患者)、脊髄病変(4人の患者)、外傷性脳損傷(8人の患者)、および髄膜炎(3人の患者)
- 残りの113人のうち、65人は研究基準を満たしておらず(34人の患者は急性しゃっくりがあり、31人の患者は難治性のしゃっくりがありました)、18人は参加を拒否。
- したがって、30人が研究にランダム化された。

8

ZhangらのRCT 研究対象集団

ZhangらのRCT 参加者のベースラインの特徴

- 【年齢の標準偏差】バクロフェン:60歳 プラセボ:58歳
- 【男女比】バクロフェン:男8女7 プラセボ:男9女6
- 【吃逆の持続時間】バクロフェン:59時間 プラセボ:61時間
- 【脳血管障害の分類】バクロフェン:虚血10出血5
プラセボ:虚血9出血6

9

ZhangらのRCTの結果

Author (year) Study type	Participants	Medication (dose × frequency)	Endpoints	Success (%)	Adverse events	Notes
Zhang ²¹ Double-blind randomised, controlled, parallel group study	Secondary to cerebrovascular disease with persistent hiccups (n = 30)	Baclofen (B) 3 × 10 mg/day, or Placebo (P) 3 × day for 5 days	Cessation	Cessation B: 14/15 (93) P: 2/15 (13) RR 7.00; 95% CI: 1.9–25.6, P < 0.01	Transient Drowsiness (1), Dizziness (1)	Pilot study relatively small sample Restricted to stroke patients Intractable hiccups excluded

バクロフェン経口投与による
・主要評価項目: 症状の消失

脳血管障害による二次性の吃逆

サンプル数が少ない
・脳血管障害患者に限定されている
・難治性の吃逆が除外されている

10

WangらのRCT 研究対象集団

WangらのRCT

- 元の論文は閲覧できなかったため、詳細が不明
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069531/>

11

WangらのRCTの結果

Author (year) Study type	Participants	Medication (dose × frequency)	Endpoints	Success (%)	Adverse events	Notes
Wang ²⁰ Multicenter, double-blind, randomised, controlled parallel group trial	Hiccups secondary to cancer, cerebrovascular disease (n = 36)	Metoclopramide (M) 3 × 10 mg/day or Placebo (P), Duration 15 days	Primary – Overall efficacy Secondary Cessation Improvement (reduction in frequency and severity)	Overall efficacy M: 11/17 (65) P: 4/17 (24). RR 2.8 95% CI: 1.1 . . . 6.9, P = 0.03 Cessation M: 2/17 (12) P: 0/17 (0) Improvement M: 9/17 (53) P: 4/17 (24)	Fatigue (47%), Mood disturbance (35%), Dizziness (29%), Constipation (18%)	Pilot study relatively small sample Primary endpoint includes subjective assessment Few participants achieve cessation

メトクロプラミド経口投与による
・主要評価項目: 全体的な有効性
・副次的評価項目: 消失、頻度や重症度の改善

癌、脳血管障害による二次性の吃逆

サンプル数が少ない
・主要評価項目に主観的な評価を含んでいる
・症状消失に至ったものが少ない

12

結果まとめ 【クロルプロマジン】

- 持続的なしゃっくりに対するクロルプロマジンの静脈内投与の有効性が記録されていた(1950年代)。現在の診療では、この薬は維持療法として経口投与されるが、今回の検索では経口投与の有効性は報告されていない。
- 発表されたエビデンスが限られているにもかかわらず、クロルプロマジンの経口投与が標準治療となり、その後の研究では「(経口)クロルプロマジンに反応しなかった」ことが、他の薬理学的薬剤の治療試験を試みる理由とされることが多かった。
- 最近まで米国食品医薬品局(FDA)から持続性しゃっくりへの使用が推奨されていたが、長期的な神経障害などの副作用が懸念されたため、承認が取り消された。

13

結果まとめ 【メクロプラミド】

- メクロプラミドはドーパミン(D3アンタゴニスト)およびセロチン(5-HT4アゴニスト)受容体に重要な作用を示し、中枢性制吐作用と末梢性運動促進作用の両方を有する。後者は、胃排出を促進することで胃拡張とGERDの両方を軽減するため、しゃっくりに有用であると考えられる。
- WangらのRCTでしゃっくりの「終止または改善」という点で投薬の有益性を示した。急性の副作用はあるが、重篤なものは少なく、治療の妨げにはならなかった。

14

結果まとめ 【バクロフェン】

- バクロフェンは、神経疾患における骨格筋の痙攣収縮の抑制に広く用いられている。
- ZhangらのRCTでは、脳血管障害に関連する持続性しゃっくり患者の「終止」という点で投薬の有益性を示した。
- 主に高齢者や腎不全の患者で眠気・めまいなどの副作用が懸念されるが、ほとんどの患者では副作用は軽度で一過性のものが多く、治療を中止する必要はあまりない。

15

結果まとめ 【抗てんかん薬】

- 抗てんかん薬は持続的な吃逆の第二選択薬として使用される。
- ガバペンチンは、持続的な吃逆を認める多くのケースシリーズで成功したことが報告された。
- レビューアーは、特に脳腫瘍などのCNS病理に関連した吃逆を持つ患者に、単独または他の薬剤との併用での使用を推奨している。

16

考察(Discussion)

- 持続性の吃逆への治療は、可能な限り、その根本的な原因を追求すべきである。(例: PPIによる逆流性疾患の治療など)
- 特定の病理が特定されていない場合や、決定的な治療法がない場合には、吃逆の治療のための様々な経験的な医学的治療法が記述されている。
- しかし、文献検索の結果、無作為化臨床試験は2件しかなく、ほとんどの薬理学的治療の「エビデンス」はケースシリーズに基づくものである。

17

研究限界(Limitation)

- すべての研究に含まれる患者が治療前に48時間以上吃逆が継続していたかどうかを明らかにすることはできなかった。
- また、常に吃逆をしているわけではないが、数日、数週間、あるいはそれ以上の期間、頻繁に吃逆を繰り返す患者を治療対象とした研究も含まれていることに注意が必要である。
- 吃逆の原因は様々であり、多くの研究では、著者の専門性を反映した条件に関連した吃逆を持つ患者を限定して採用している。

18

研究限界(Limitation)

- 患者の選択(定義が不明確、不均質)、研究デザイン(多くはレトロスペクティブなケースシリーズ、多くは対照介入なし)、薬理学的およびその他の介入の報告が含まれる。
- このため、正式なメタアナリシスは行えず、データのシステムティック・レビューを行った。
- 持続性・難治性のしゃっくりに対する薬物療法を支持するエビデンスベースには限界がある。

19

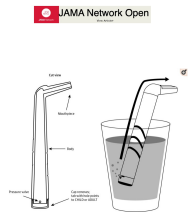
論文を踏まえての振り返り

- クロルプロマジンを経口投与の研究の有効性が確認されていない上に、長期投与に伴う神経障害などの副作用が懸念される。
- バクロフェンについては、脳血管障害後の吃逆患者に限定される、ため今回の症例とは状況が異なる。
- 実際の症例では、上記の通り薬物療法の効果が望めないと考え、本人と相談し、経鼻胃管→胃内容物減量を行ったところ、症状発現頻度の改善を認めた。

20

最近ではこんな論文も発表された

- 一過性のしゃっくりを解消するための家庭療法として、強制吸気吸引・嚥下ツール（FISST）は、横隔膜の収縮と喉頭蓋の閉鎖をそれぞれ誘発することで、振戦神経と迷走神経を刺激する。



FISSTは、約92%の症例でしゃっくりを止め、人口統計学的特性、しゃっくりの頻度、しゃっくりの持続時間のすべてにおいて、家庭療法と比較して好意的に評価された。

James Alvarez, et al : Evaluation of the Forced Inspiratory Suction and Swallow Tool to Stop Hiccups.
JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2113933. PMID: 34143196