

総 説

腹水濾過濃縮再静注法の婦人科適応疾患と 婦人科癌患者における有効性と安全性について

寺 尾 泰 久

順天堂大学医学部産婦人科

Efficacy and Safety of CART (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy) in Gynecological Cancer Patients

Yasuhisa Terao

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Faculty of Medicine

Summary Malignant ascites is a frequent problem for gynecologic cancer patients. Typical symptoms such as abdominal distention, nausea, vomiting, anorexia, dyspnea and limb edema reduce quality of life (QOL). It is important to control ascites to improve QOL. The methods of management for ascites include diuretics, restricted intake of sodium, paracentesis, an intraperitoneal chemotherapy.

CART (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy) is one approach to paracentesis, but the removed ascites is not discarded and is reused. CART is to remove cell components (such as red blood cells, cancer cells, and bacteria) from collected ascites, to perform filtration and concentration, and then to return only essential nutrients, such as albumin, intravenously.

We started CART in 2009, and performed 64 procedures in 31 patients. The indication for CART in our department is uncontrollable massive ascites patients without DIC or bleeding. The clinical effect of CART was observable the improvement of abdominal distention in all patients, and decrease in weight and abdominal circumference.

The total protein, albumin, and electrolytes were not decreased after CART therapy. Although transient fever was observed, it had improved by the next day. Hypotension or other adverse effects were not observed.

CART was safe and is expected to improve the subjective symptoms and general condition of the patients.

Key words: CART, gynecological cancer, malignant ascites

1. 婦人科疾患と腹水・胸水の貯留

婦人科の場合、卵巣癌や子宮体癌のような悪性疾患ばかりでなく、良性卵巣腫瘍や不妊治療における卵巣刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) でも腹水・胸水が貯留することがある。腹水の治療法は原因疾患により異なるので、病態を把握し、適切な治療法を選択する必要がある。

良性卵巣腫瘍に腹水・胸水の貯留を合併し、卵巣腫瘍の摘出により腹水・胸水が消失する症候群を Meigs 症候群と呼んでいる。その代表的腫瘍は線維腫であり、卵巣腫瘍全体の 4% を占め、卵巣性索間質腫瘍の中で最も多い。基本的に腹水・胸水は卵巣腫瘍の摘出により速やかに消失するので、この場合は CART の適応にはならない。

OHSS は排卵誘発により過剰に刺激された卵巣が腫大し、さまざまな症状を呈してくる医原性疾患である。OHSS の病態は、卵巣腫大に伴う血管透過性の亢進により腹水・胸水の貯留と、その結果生じる循環血液量の減少および血液濃縮である。病態が進行すると、尿量の減少を来して腎不全を招き、腹水・胸水による呼吸困難、さらに重症化すると、血栓形成傾向も出現し、生命の危険も生じてくることがある。OHSS の重症度分類 (表 1) の軽症例と中等症例の大半は安静で軽快するが、重症に分類される場合は、原則入院管理を行う¹⁾。血圧、尿量、血液生化学検査、動脈血ガス分析、胸部 X-P などの検査を適時行い管理する。重症例の治療方法の基本は血管内脱水の補正と尿量の確保であり、補液、デキストラン製剤の投与、高張アルブミン製剤の点滴投与、塩酸ドパミンなどを使用し管理する。

表1 OHSS 重症度分類

軽症		中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感、嘔気・嘔吐	腹部膨満感、嘔気・嘔吐、腹痛、呼吸困難
胸 腹 水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水を伴う場合
卵巣腫大*	≥6 cm	≥8 cm	≥12 cm
血液所見	血算・生化学検査がすべて正常	血算・生化学検査が増悪傾向	Ht≥45% WBC≥15,000/mm ³ TP<6.0 g/dl または Alb<3.5 g/dl

* 左右いずれかの卵巣の最大径を示す。

** ひとつでも該当する所見があれば、より重症な方に分類する。

日本産婦人科学会生殖内分泌委員会報告（卵巣過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項 2009）より引用。

腹水・胸水貯留による疼痛や呼吸困難が生じている場合は、穿刺による腹水除去を行うが、腹水中への蛋白漏出による低蛋白血症があるため、単なる輸液や腹水穿刺だけでは状態の改善は望めず、しかも頻回に腹水穿刺を行うことにより腹水中の蛋白質が失われ、さらに低蛋白血症を助長し血液濃縮が進行するといった悪循環に陥る。そこで、腹水穿刺により腹水を除去し、その腹水中の蛋白を利用し、膠質浸透圧を上昇させ循環血液量を確保する腹水濾過濃縮再静注法^{2,3)}は非常に良い方法であり、保険適応にもなっている。

2. 婦人科悪性疾患の腹水・胸水の治療法

悪性腹水は、悪性腫瘍の影響によって生じた腹腔内の異常な体液貯留と定義されており、その約8割は上皮性悪性腫瘍であり、なかでも卵巣癌、子宮内膜癌は腹水貯留を来す代表的な疾患である。一般的に、悪性腹水を合併した場合の予後は平均4か月未満とされているが、化学療法が有効な卵巣癌ではその限りではない。婦人科腫瘍における主な腹水の成因は、腫瘍細胞から産生される血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）が引き起こす腹膜血管新生や透過性亢進による滲出性腹水や、腫瘍によるリンパ管閉塞による乳び腹水と考えられている。

腹水は1,000 ml以上貯留しなければ、身体所見のみで検出することは困難であり、呼吸困難、腹痛、倦怠感、食欲不振、腹部膨満感、疲れやすさなどの症状が出現してから治療を開始することになる。これらの症状は患者のQOLを著しく低下させるものであり、適切に対処する必要がある。

悪性腹水の治療法は、食事制限、輸液の調整、利尿薬の投与、腹水穿刺排液、腹腔静脈シャント、腹水濾過濃縮再静注法などがある。腹水貯留の症状改善には厳格な塩分と水分制限が必要であり、悪性腫瘍患者に

は現実的には難しい。輸液は死亡前3週間の輸液量が1日1,000 ml以上の群と未満の群では、1,000 ml以上の群で腹水による苦痛が有意に悪化したことから⁴⁾、輸液量は1,000 ml/日以下にすることが勧められており、また、生命予後が1～2か月と考えられ、経口水分摂取が500 ml/日程度可能な終末期癌患者において、癌性腹水による苦痛がある場合、腹水による苦痛を悪化させないことを目的として、輸液は行わないと勧められている⁵⁾。

利尿薬の投与は腹水や浮腫の完全消失が目的でなく、症状改善につながる水分排除が目標である。症状が出現してからの投与では効果発現には時間がかかるので、症状が出始める前から投与開始することも効果的である。

腹水穿刺排液はすぐに症状の緩和を得られるので患者満足度が高く有効な治療法であるが、穿刺により蛋白やアルブミンが損失し栄養状態が低下する。数日で腹水の再貯留が起こることから頻回の穿刺が必要となることで、蛋白損失→低栄養→腹水貯留の悪循環に陥る。また、頻回の穿刺は感染、腸管穿孔、血腫形成などのリスクとなる。

3. 婦人科癌患者における CART の有効性と安全性

CARTの原理やシステムについては他稿を参考にさせていただくこととする。当科では婦人科腫瘍患者の悪性腹水に対してCARTを2009年から開始し、2013年までに31例（卵巣癌23例、子宮体癌6例、子宮頸癌2例）にのべ64回施行してきた。当科で施行した悪性腹水に対するCARTの有効性・安全性について述べたい。

当科で行うCARTの適応と禁忌を表2に示す。DICや重篤な心疾患、出血性素因を有する者を禁忌とし、腹水が貯留し症状を有している場合が適応とな

表2 CARTの適応と禁忌

適応

- 1) 大量腹水を有する悪性腫瘍患者（化学療法抵抗性がん患者）
- 2) 術前・術中・術後は問わない
- 3) 一般状態（ECOG Performance Status）は問わない（PS：0～4）
- 4) CARTの同意が得られている患者
- 5) 心不全兆候のない患者
- 6) OHSSなどの良性疾患患者

禁忌

- 1) 重篤な合併症を有する患者
DIC、重篤な疾患または脳血管障害、出血性疾患を有するものは除外する
- 2) 抗生剤を必要とする活動性の感染症患者

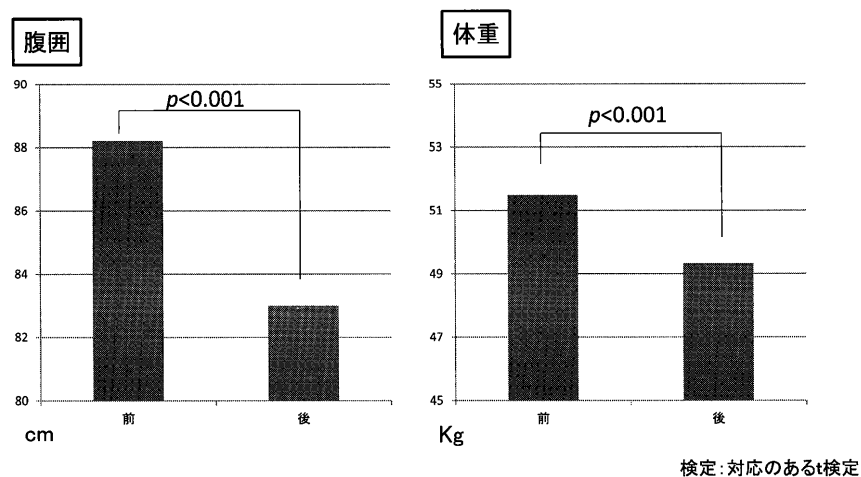
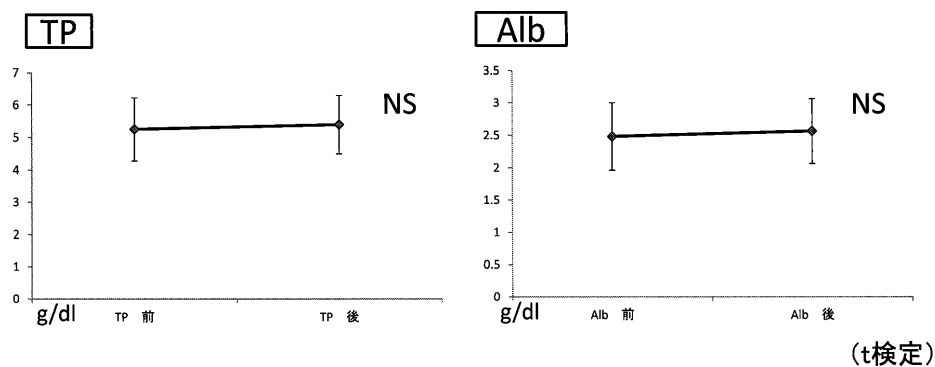


図1 CART前後の腹囲・体重変化



	血清TP濃度(g/dl)	
	前	後
平均 ±S.D.	5.3±0.9	5.4±0.9

	血清Alb濃度(g/dl)	
	前	後
平均 ±S.D.	2.5±0.5	2.6±0.5

図2 CART前後の血清総蛋白・Alb変化

る。CART 施行前に患者に対し、CART の合併症、副作用：①発熱，②ショック，アナフィラキシー様症状，③血栓塞栓症についても十分に説明し，同意を得てから行っている⁶⁾。

CART を施行した患者の平均年齢は 57.9 歳，一人

あたりの平均施行回数は 2.1 回であり，1 回の腹水穿刺吸引量は平均 2,851 mL で，濾過濃縮後の腹水容量は平均 603 mL であった。図 1 に示すように腹囲と体重は，CART 前後で有意に減少し，自覚症状の改善も認めた。腹水中の総蛋白量は CART 前が 101 g，

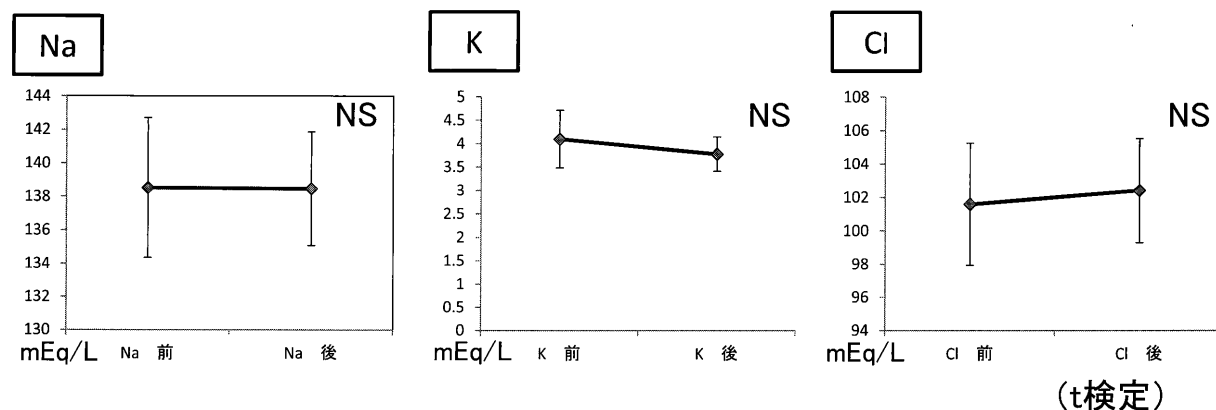


図3 CART 前後の電解質変化

CART 後が 79.7 g で、回収率は約 80% であった。この総蛋白約 80 g を点滴静注で体内に戻すことにより、CART 前後の総蛋白濃度、アルブミン濃度に有意な変化は認められず (図 2)、CART 後にも血漿蛋白濃度を維持することができた。また、CART 前後での電解質異常は認めなかった (図 3)。

CART の副作用は、濾過濃縮後の点滴静注中の体温上昇が挙げられるが、これは腹水の濾過過程で生じる IL-6 などの炎症性サイトカインが濾過濃縮され静脈投与されるため発熱が引き起こされるとの報告があり、腹水处理速度を速めて濾過濃縮するとマクロファージがより強く刺激されて IL-6 などの炎症性サイトカインが処理後に多く発生すると想定される^{7,8)}。我々の検討でも腹水处理速度を 1,000 mL/h 以下に調整することにより発熱反応は軽減されることが示された⁶⁾。全例において翌日には経過観察で解熱しているが、静注前のステロイド投与や発熱時の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 投与などで発熱は管理可能である。また、血栓塞栓症は重篤な合併症の 1 つであるが、現在のところ CART 施行中、施行後に血栓塞栓症は認めていない。しかし、CART 前後に D-dimer の測定を行ったところ、有意に CART 施行後に D-dimer は上昇していた (図 4)。これは分子量 23 万の D-dimer はフィルターを潜り抜けて、さらに濃縮され血中に戻されることで、D-dimer が上昇していると考えられた。

これまで穿刺吸引した腹水は廃棄していたが、CART により腹水中に含まれている自己のアルブミンやγグロブリンなどの必要な蛋白を再利用できるのは CART の利点であり、当量のアルブミンやγグロブリンを血液製剤で補うことよりもコスト的な利点が得られる。

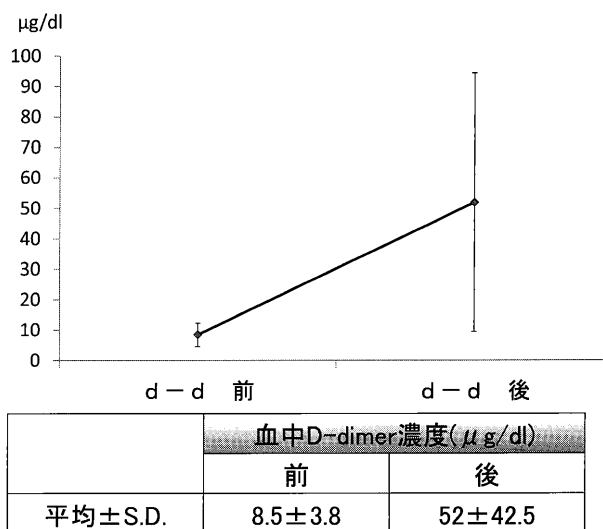


図4 CART 前後の D-dimer の変化

4. ま と め

CART は悪性腹水患者に安全かつ簡便に行うことができ、自覚症状の軽減、栄養状態の維持に有用であり、最終的には QOL の改善につながると思われる。現在、全国で CART 可能施設は約 300 施設 (旭化成メディカルのホームページから <http://www.cart-info.jp/cart/about.html>, ホームページ掲載可能施設のみ平成 26 年 5 月 30 日現在) であり、今後さらに CART 可能施設が増加し、この治療が普及することが望まれる。

今回のデータ集積にご協力いただいた順天堂大学産婦人科・金田容秀、木村美葵、楠木総司、須賀 新、順天堂大学臨床工学室・山路健室長、丸山和紀、二木志乃、森藤友介、高木さやか、瓜田拓也、中村昭也の諸先生に感謝申し上げます。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 生殖内分泌委員会報告: 卵巣過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項. 日産婦誌 2009; **61**: 1138-45
- 2) Fukaya T, Chida S, Terada Y, et al: Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascetic fluid. Fertil Steril 1994; **61**: 561-4
- 3) Koike T, Araki S, Minakami H, et al: Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2000; **15** (1): 113-7
- 4) Morita T: Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Ann Oncol 2005; **16** (4): 640-7
- 5) 日本緩和医療学: 終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン 2013 年版, 金原出版株式会社, 東京, 2013, pp. 73-5
- 6) 須賀 新, 寺尾泰久, 竹田 省: 難治性癌性腹水への対応 腹水濾過濃縮再静注法 (CART 法), OGS NOW 14, メジカルビュー社, 東京, 2013, pp. 154-61
- 7) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現況. 肝胆膵 2003; **46**: 663-9
- 8) 福井 博, 辻田重信, 北野浩行, 他: 腹水濾過濃縮再静注法における腹水 IL-6 濃度と発熱との関係. 透析会誌 2001; **34** (5): 335-8