

総 説

CART の効果と副作用

伊藤 哲也

東京大学医科学研究所附属病院緩和医療科

Efficacy and Safety of Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy (CART)

Tetsuya Ito

Department of Palliative Medicine, Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Summary Various symptoms due to malignant ascites affect patients' activities in daily living, quality of life and motivation for continuing therapy during the whole course of cancer treatment. Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy (CART) has been applied mainly against cirrhotic ascites. CART is now attracting rising attention as one strategy against malignancy-related ascites; however it lacks a widely accepted criterion.

CART caused an increase in urine output, probably due to an elevation in plasma osmolality, suggesting an improvement in diuretics resistance observed often in patients with malignant ascites. Furthermore, symptoms related to ascites accumulation were improved quantitatively in various fields, including fatigue. As fatigue is the key problem occurring frequently in paracentesis, this favorable result may account for the possible competence of CART.

CART caused an elevation of body temperature, decrease in systolic blood pressure after paracentesis and platelet reduction. Our investigation confirmed all of these adverse events were mild and not clinically significant.

The mechanism accounting for these favorable changes of CART is still unclear. More investigation about these phenomena is needed.

Key words: cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), ascites, malignancy, safety, efficacy, symptom relief

1. 腹水貯留とその問題点： 症状コントロールの視点から

日本人の死因のおよそ3割を占める悪性新生物は、出生率の低下に伴う高齢化と相まって今後も重要な課題であり続けることが予想される。医学の進歩はその治療成績や患者の生命予後を飛躍的に向上させているが、同時に患者が苦痛とを感じる様々な症状に対して対応する必要性がさらに増大するだろう。

がんはしばしば様々な兆候を呈するが、腹水の貯留はその代表的なもののひとつで、消化器癌や卵巣癌を始め多くの種類のがんで生じることが知られており、経過中にがん性腹水を認めた症例の約半数で診断時に腹水が存在するとの報告がある¹⁾。腹水の蓄積は腹腔内圧の上昇をきたし、腹部や下背部の疼痛のみならず、呼吸困難、嚥下困難を含めた様々な臓器機能障害を生じる²⁾。高度な腹満感は食思不振や経口摂取量の低下

を招き、背景に存在する悪液質とも関連して低栄養の悪循環へ至る可能性があり、これに伴う体動への影響はADLを低下させる³⁾。さらに、苦痛がその後の治療意欲に与える影響も無視できないものである。腹水は一般にまず塩分制限や利尿剤投与によって対応されるが、それらに反応のない難治性腹水が少なからず存在しており、これが臨床の現場において大きな問題となっている。難治性腹水に対して施行されている方法として表1に示すものがある⁴⁾。腹腔穿刺・排液は広く一般的に施行されているものであるが、Rossらの報告によると、この手法によっておよそ9割の症例において平均10日間程度、腹満による疼痛、嘔気、呼吸苦の低減や食思の改善がみられるという⁵⁾。これは比較的簡便に施行できるという点で有用ではあるが、腹水中のタンパク質をそのまま破棄することとなり、また腹水貯留にあわせて頻回に施行することが求められる欠点がある。また、明確な関連は示されていない

表1 腹水に対する従来の治療法の比較 (文献4) より引用)

治療法	特徴	手技の 簡便さ	適応の病態			主な合併症
			高度の黄疸 (T-Bil>5 mg/dL)	肝細胞癌 の存在	生命予後 3ヶ月未満	
腹水濾過濃縮 再静注法 (CART)	腹水の除去と血中蛋白の補給が同時に行える利点があるが、エンドトキシン血症による合併症に対する注意が必要である。	○	×	○	○	発熱
腹水穿刺排液 + アルブミン静注	腹水穿刺による排液。通常1回1L程度から開始し、腎機能、血清電解質濃度を確認した上で2~3Lまで増量する場合がある。同時に、アルブミン静注 (1Lの腹水排液に対しアルブミン6g) を行う。	○	○	○	○	感染のおそれ
腹膜頸静脈シャント (P-V シャント)	逆流防止弁を用いて腹水を頸静脈内に誘導する。閉塞の頻度が高く、合併症が高率である。	×	×	○	×	DIC, 心不全, 敗血症
経頸静脈の肝内 門脈静脈短絡術 (TIPS)	新しい治療法として注目されているが、合併症として肝性脳症、心不全、肺高血圧、肝機能悪化、肝不全の進行が問題となっている。	×	×	×	×	短絡路狭窄, 肝性脳症

ものの、倦怠感が生じる可能性が危惧されている。その他、腹腔静脈シャントや TIPS (経頸静脈性肝内門脈体循環シャント術) といった選択肢もある。しかし、いずれも比較的長期間のコントロールを可能とするものの、合併症のリスクが存在することから容易に選択しづらいという現状がある^{6~10)}。そのため、比較的簡便で安全に腹水とそれによる症状をコントロールする手法が現場において求められている。

腹水濾過濃縮再静注法 (CART: Cell-Free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy) は 1977 年に初めての報告がされ¹¹⁾、既に 1981 年に保険収載がされている。従来は細胞成分の少ない漏出性の肝性腹水に対して主に施行されてきたが、近年は難治性のがん性腹水に対しても施行されるようになってきている。実際の有効性や適応、安全に関する明確な基準は確立されていないものの、特に悪性疾患に伴う難治性腹水への新たなアプローチとして期待が高まっている。

以下、がん患者を主な対象とした自験例を中心として、CART の臨床的有効性、安全性と副作用について解説を加えたい。

2. CART の臨床的有効性

2.1 タンパクの補充と利尿剤抵抗性の改善

腹水濾過濃縮再静注法は、通常の腹腔穿刺排液で喪失する腹水中のタンパク質、特にアルブミンを保持することで、血漿膠質浸透圧の維持を期待できるとされる。また、腹腔穿刺・排液に伴うアルブミン製剤の投与を必要としない点から未知の病原体への感染リスク

の低減、医療経済上の利点も有する¹²⁾。平均 3,200 ml の腹水を処理した 43 例の自験例では、平均 91 g のタンパク質を再静注にて補充していた。腹水濾過濃縮再静注法は特に利尿剤抵抗性の難治性腹水に対して行われることが多いが、施行前後で尿量の推移に変化が確認された¹²⁾。また、この変化は再静注タンパク量との弱い相関を認めており、恐らくはタンパク補充に伴う血漿浸透圧の上昇に関わるものと思われる (図 1)。これは翌々日には元のレベルへ戻ってしまっており、また補液量や利尿剤の使用との関連が把握し切れていないものの、利尿剤抵抗性を改善する可能性という意味合いで注目すべき結果である。一方で、Bruno らは腹腔穿刺・排液と排液 1L あたり 4~6 g のアルブミン静注による尿量の変化を検討しており、投与されるタンパク質が少ないものの、施行後の尿量低下を認めた¹³⁾。このことから、利尿剤抵抗性の腹水に対して腹水濾過濃縮再静注法を施行する意義があるといえる。

2.2 腹水濾過濃縮再静注法による症状コントロールの評価と実際

先にも述べたように腹水の貯留は様々な苦痛症状をもたらし、それによって ADL の低下、QOL の障害をもたらすだけでなく、その後の治療意欲への影響も生じうる可能性がある。腹水によって実際にどのような症状が出現しており、それらが腹水濾過濃縮再静注法によってどう変化するのか検討することは、腹水濾過濃縮再静注法の評価にとって避けては通れない。

症状の変化を評価するツールとして、MDASI

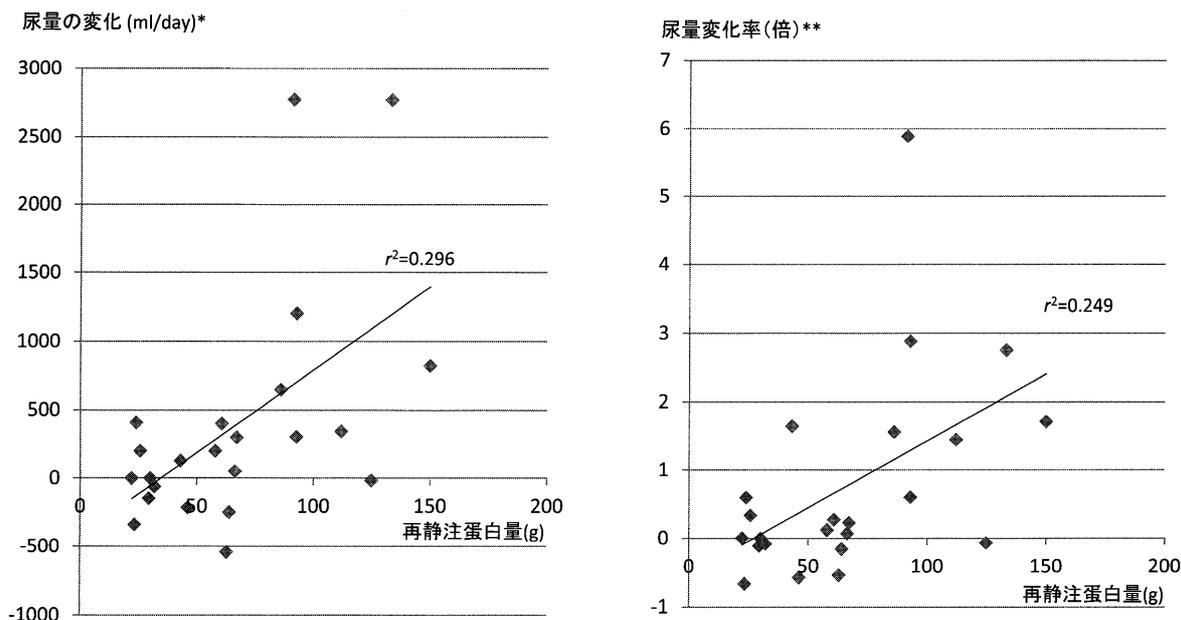


図1 再静注タンパク量と尿量の変化との関連 (文献12) より改変引用

再静注されたタンパク量と施行翌日にみられた尿量の増加との間には弱い相関がみられた (尿量の変化： $r^2=0.296$, 尿量の変化率： $r^2=0.249$)。

*：施行翌日尿量-施行前尿量, **：(施行翌日尿量-施行前尿量)/施行前尿量。

表2 MDASI-Jの概略¹⁴⁻¹⁷⁾ (M.D. Anderson Symptom Inventory 日本語版)

痛患者を対象とした症状評価スケール	
症状スコア 症状の強さ	
消化器症状	嘔気・嘔吐・食思不振 ⇒消化器症状スコア
一般症状	疼痛・倦怠感・睡眠障害・ストレス・息切れ・物忘れ・眠気 口渇・悲しい気持ち・しびれ ⇒一般症状スコア
支障スコア 日常生活の障害	日常生活の全般的活動・気持ち (情緒)・仕事 (家事を含む) 対人関係・歩行・生活を楽しむこと

24時間の症状をそれぞれ10点法のNRSを用いて評価し、平均点にて比較する。

(M.D. Anderson Symptom Inventory) の日本語版を使った43例の検討を行った。MDASIはがん患者の症状評価のためのツールとして信頼性が確立しており、日本語を含めて様々な言語に翻訳されて幅広く使用されている¹⁴⁻¹⁷⁾。また、24時間という比較的短期間の症状変化を観察できる特徴があることから、腹水濾過濃縮再静注による症状の変化を客観的に評価するには適していると考えられる。MDASIは大きく分けて合計19項目の症状を、消化器症状と一般症状から構成される症状スコア、また日常生活への障害を示す支障スコアの2つに分類し、NRSの平均点にて評価するものである (表2)^{14,15)}。

このツールを使用した自験例での検討では、腹水濾過濃縮再静注法は施行前後24時間の症状を多岐に渡

って改善していることが明らかとなった (図2, 3)。一方、難治性腹水に対してしばしば施行される腹腔穿刺・排液に関しては、その機序も判明しておらず明確なエビデンスもないものの、倦怠感が生じることが問題とされている。しかし、腹水濾過濃縮再静注法を行うことにより倦怠感が改善した。原因は明らかではないが、腹水濾過濃縮再静注法に特有の何らかの機序が関与している可能性がある。我々は、発熱予防のため、再静注時にヒドロコルチゾン投与を行っている。このため、症状の改善に関してこのステロイド製剤の影響を完全に否定しきることはできないことには留意すべきである。しかし、従来のステロイドによる症状改善に関する報告と比べると期間や投与量がより少ないものである¹⁸⁾。なお、MDASIは比較的簡便に症状を評

価できるツールではあるが、直前・直後の24時間の症状しか評価できず、長期的な効果の継続については確認できていない。さらに症状評価そのものが身体的な負担となることが懸念され、全身状態のよい症例でしか評価が出来ないという限界点についても言及しておくべきであろう。

腹水排液の指標である排液量と、腹水濾過濃縮再静注法の指標であるタンパク補充量に関して検討しているが、いずれも症状の改善とは相関が認められなかった(表3)。以上のことから、腹水濾過濃縮再静注法による症状改善機序については、現状では明らかにな

っておらず、今後の解明が待たれる。

このように、腹水濾過濃縮再静注法はタンパク補充効果とともに利尿剤抵抗性を改善する可能性がある。また、難治性腹水に伴う症状を多岐に渡って改善しており、特に腹腔穿刺・排液で問題となる倦怠感についても改善を認めた。しかし、その機序ははまだ解明されておらず、今後の検索が必要である。

3. CART 施行の実際：安全性と副作用

腹水濾過濃縮再静注法を施行するにあたり、留意すべき点が挙げられる。まず、高度な静脈瘤を生じているケースでは、腹水濾過濃縮再静注法に伴う循環動態の変化が静脈瘤破裂をきたす可能性が指摘されている。その他、エンドトキシンや遊離ヘモグロビン、ビリルビン、濾過濃縮に使われたヘパリンは濾過濃縮液中に残存するため、十分な留意を求められる。これらの事

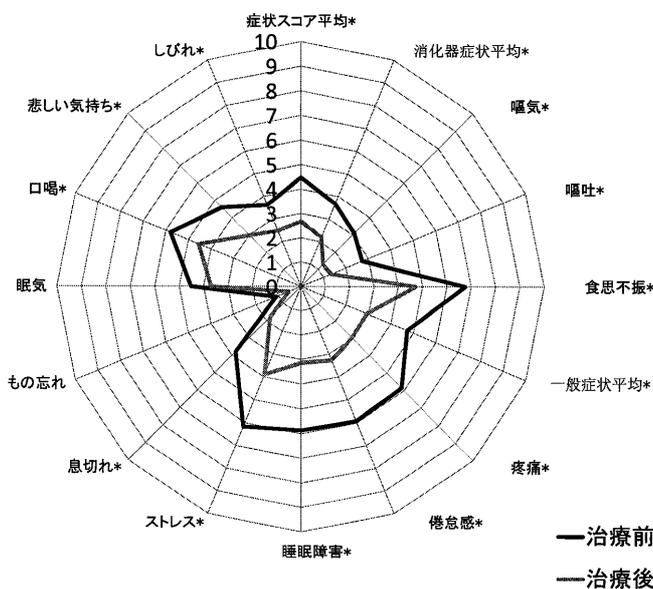


図2 MDASI-J 症状スコアへの影響

腹水濾過濃縮再静注法により、MDASI-J 症状スコアの多くの評価項目にて有意な改善を認めている。消化器症状平均、一般症状平均における改善の他、詳細な項目では腹腔穿刺・排液でしばしば問題となる倦怠感についても改善を認めている。

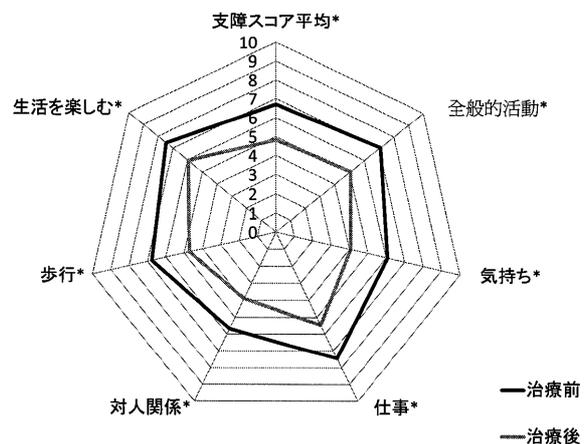


図3 MDASI-J 支障スコアへの影響

腹水濾過濃縮再静注により、支障スコアのすべての項目で有意な改善を認めていることが示された。

表3 MDASI-J 症状スコアと排液量・タンパク補充量との関連

	排液量：相関係数/p 値		蛋白補充量：相関係数/p 値	
症状スコア平均	-0.193	0.326	-0.223	0.254
消化器症状平均	-0.238	0.263	0.051	0.812
嘔気	0.072	0.775	0.392	0.108
嘔吐	0.258	0.354	0.505	0.055
食欲不振	-0.203	0.354	0.099	0.652
一般症状平均	-0.261	0.671	-0.199	0.301
疼痛	0.182	0.385	0.057	0.785
倦怠感	0.055	0.787	-0.195	0.329
睡眠障害	-0.022	0.978	-0.183	0.779
ストレス	-0.227	0.265	0.213	0.296
息切れ	0.191	0.419	0.013	0.958
口渇	0.096	0.649	0.057	0.788
悲しい気持ち	-0.261	0.228	-0.040	0.857
しびれ	0.310	0.243	0.523	0.038

排液量、補充タンパク量とも、各症状の改善とは関連がみられなかった。

項と関連して、顕性黄疸を伴う肝障害症例、肝性脳症を合併している症例、消化管出血のある症例、出血傾向がある症例、血性腹水症例、重篤な心不全・腎不全症例、腹水中に多量の遊離ヘモグロビンのある症例、細菌性腹膜炎を生じている症例などはCARTの適応から外す必要がある。

腹水濾過濃縮再静注法を施行するにあたって、一般に発熱や循環動態などの副反応が懸念される¹⁹⁾。また、腹水濾過濃縮再静注法としばしば比較検討される腹腔静脈シャントは発熱や敗血症、肺水腫だけではなく、凝固異常を合併する可能性が報告されている⁶⁾。これらに関して自験例を交えて記述する。

3.1 発熱

腹水濾過濃縮再静注法に関わる発熱の可能性に関して、高松らは平均0.8℃の体温上昇を報告している¹⁹⁾。また我々の自験例ではあるが、平均しておよそ2.6Lの腹水を処理した合計24例の実施に関してすでに報告している¹²⁾。この検討においてはおよそ7割でステロイドの使用があるものの、懸念されていた体温の上昇は平均0.44℃にとどまっていた¹²⁾。腹水の処理速度と体温の上昇の関連に関してもしばしば言及されるが、我々の検討でも、より処理速度の高い群で体温の上昇が大きいという結果が確認された(50または60 ml/h: 0.63±0.09℃, 30 ml/h: 0.21±0.10℃, $p=0.003$)¹²⁾が、臨床的な意義はない程度であった。

3.2 循環動態の変化

循環動態の変化は特に腹水の排液に関連して生じる可能性がある。腹水排液後・再静注前に収縮期血圧に平均して4 mmHgというわずかな低下が認められたものの、最終的に循環動態に臨床的な意義のある変化はみられなかった¹²⁾。ただし、Stephensonらの報告では、適宜補液を追加した場合に5L程度までの腹水穿刺・排液では有意な症候性の循環動態の変調はないとしている²⁰⁾。

3.3 血小板数の低下—凝固系の異常

腹腔静脈シャントでは、凝固異常をしばしば認めるため、我々は腹水濾過濃縮再静注法の施行にあたり、血小板値の変化を検討した。その結果、施行前後に有意に血小板数の低下がみられた(施行前: 30.79±16.83×10⁴/μl, 施行後: 28.14±14.58×10⁴/μl, $p=0.027$)ものの¹²⁾、これは臨床的にDICを示唆する程度の変化ではなかった。

以上のことから、腹水濾過濃縮再静注の実施にあたり、がん性の腹水に対して施行した場合でも発熱や循

環動態の変化、凝固異常を含めて現時点で目立った副反応は確認されず、安全に施行可能であることが示された。

4. ま と め

難治性腹水は様々な症状を呈することで臨床の現場で大きな問題となる。これに対して、腹水濾過濃縮再静注法は、実施にあたって明確な基準がないものの、一つの治療法として近年になって脚光を浴びている。

我々の検討からは、恐らく血漿浸透圧の上昇によるものと思われる尿量の増加が確認され、利尿剤抵抗性の改善が示唆された。また、自覚症状についても、腹水による症状が多岐に渡って改善されることが定量的に示された。特に、腹腔穿刺・排液で問題とされる倦怠感についても改善を認めたことは特筆に値する。何らかの特有の機序が作用している可能性はあるが、これらの改善がどのような因子によっているのかは解明されておらず、今後の検討が必要である。一方で、腹水濾過濃縮再静注法による、発熱や循環動態の変化、凝固異常はいずれも軽微であり、臨床上問題となる副反応は認められなかった。

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

- Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS: Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986; **203**: 644-51
- Gotlieb WH, Feldman B, Feldman-Moran O, et al: Intraperitoneal pressures and clinical parameters of total paracentesis for palliation of symptomatic ascites in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; **71**: 381-5
- Crawford B, Piau E, Gotlieb W, Joulain F: Development and validation of the self-completed ascites impact measure to understand patient motivation for requesting a paracentesis. *Patient Related Outcome Measures* 2012; **3**: 21-30
- 日本肝臓学会編: 慢性肝炎の治療ガイド 2008, 文光堂, 東京, 2008, p. 54
- Ross GJ, Kessler HB, Clair MR, et al: Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 1989; **153**: 1309-11
- Greig PD, Langer B, Blendis LM, et al: Complications after peritoneovenous shunting for ascites. *Am J Surg* 1980; **139**: 125-31
- D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al: Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; **129**: 1282-93
- Lebrech D, Giuly N, Hadengue A, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with para-

- centesis in patients with cirrhosis and refractory ascites : a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996 ; **25** : 135-44
- 9) Conn HO : Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts : the state of the art. *Hepatology* 1993 ; **17** : 148-58
 - 10) Lake JR : The role of transjugular shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000 ; **342** : 1745-7
 - 11) Inoue N, Yamazaki Z, Oda T, et al : Treatment of intractable ascites by continuous reinfusion of the sterilized, cell-free and concentrated ascitic fluid. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977 ; **23** : 699-702
 - 12) Ito T, Hanafusa N, Fukui M, et al : Single center experience of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in malignancy related ascites. *Ther Apher Dial* 2014 ; **18** : 87-92
 - 13) Bruno S, Borzio M, Romagnoni M, et al : Comparison of spontaneous ascites filtration and reinfusion with total paracentesis with intravenous albumin infusion in cirrhotic patients with tense ascites. *BMJ* 1992 ; **304** : 1655-8
 - 14) Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al : Assessing symptom distress in cancer patients : the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000 ; **89** : 1634-46
 - 15) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al : Japanese version of the MD Anderson Symptom Inventory : a validation study. *J Pain Symptom Management* 2003 ; **26** : 1093-104
 - 16) Guirimand F, Buyck JF, Lauwers-Allot E, et al : Cancer-related symptom assessment in France : validation of the French M.D. Anderson Symptom Inventory. *J Pain Symptom Management* 2010 ; **39** : 721-33
 - 17) Campagnaro E, Saliba R, Giralt S, et al : Symptom burden after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2008 ; **112** : 1617-24
 - 18) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al : Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer : a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Management* 2004 ; **28** : 381-8
 - 19) 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—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. *肝胆膵* 2003 ; **46** : 663-9
 - 20) Stephenson J, Gilbert J : The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliative Medicine* 2002 ; **16** : 213-8