

腹水は抜くと元気になる! 新開発腹水濾過濃縮再静注法 (KM-CART)による癌性腹水の積極的症状緩和



松崎圭祐

財)防府消化器病センター 防府胃腸病院
研究所長

1981年広島大学医学部卒業。1998年より防府消化器病センター研究所長。2003年高知医科大学臨床教授。現在、高知大学医学部臨床教授。日本臨床外科学会、日本胃癌学会評議員、日本緩和医療学会代議員、CART研究会世話人、山口県緩和ケア研究会代表世話人を務める。

癌性腹水に対する 積極的症状緩和の重要性

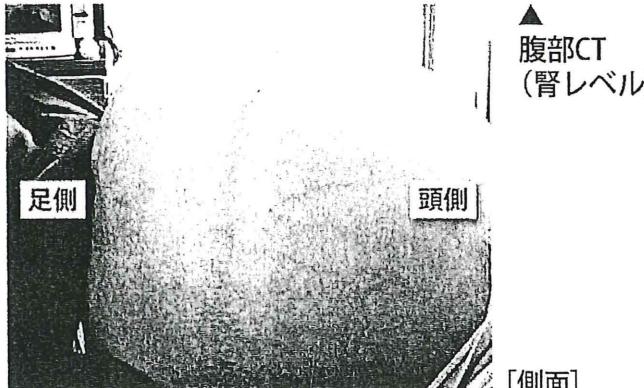
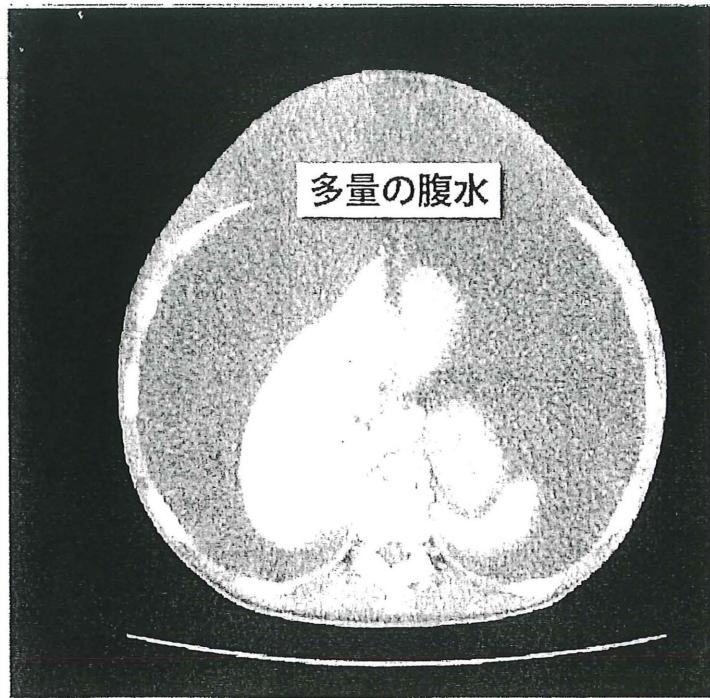
癌性腹膜炎に伴う難治性腹水は、強い腹部膨満感や呼吸苦、食欲不振などを生じて患者のADLを著しく低下させますが、オピオイドなどの薬物療法では、症状緩和が極めて困難です。

一般的治療、薬物療法でも効果がなく、腹水が増量する難治性腹水の場合、腹腔内圧が上昇すると、腹部膨満感や嘔気、嘔吐のみでなく、呼吸困難や循環機能の低下など、重篤な症状が生じます。一般に癌性腹膜炎に大量の腹水貯留を来した場合には、日々急速に全身状態の悪化を招くために、“もう末期で手のほどこしようがない”と考えられ、治療を断念することが多いです。写真1は、“腹水を抜いたら弱る”と担当医に言われて我慢に我慢を重ねた末に、強い呼吸苦にて緊急搬送された20代女性、胃癌症例の腹部写真ならびに腹部CTです。緊急に腹腔穿刺による腹水ドレナージを施行し、症状緩和を行いました。

多量腹水貯留に伴う強い腹部膨満感や嘔気は、オピオイドなどの薬物療法では症状緩和が困難で、緊急に腹腔内圧の減圧が必要になります。

腹水ドレナージは、これらの腹腔内圧上昇に伴う諸症状を短時間で改善することができます。腹水ドレナージによる腹腔内圧の低下により、腹部膨満感や嘔気、嘔吐、呼吸困難などの諸症状が改善、消失すると同時に、腹部臓器の血流も改善します。また、腎血流の改善により尿量が増加し、利尿剤の効果も回復して腹水が再貯留にくくなります。そして、腸管の血流改善により腸管運動が改善し、嘔気の消失や食欲の改善が望めます。肝血流量の改善は肝機能の改善や血漿タンパクの上昇につながり、横隔膜の挙上が解消されることにより、呼吸、循環機能も改善します。

腹腔穿刺による腹水ドレナージは、1980年代以降、大量腹水の治療法としてその有用性が確立されました。しかしながら、大量腹水のドレナージ後に循環不全が生じるという問題点があります。腹水ドレナージ後には有効循環血液量が減少し、低血压、腎血液量減少、レニン活性上昇などの循環不全状態に陥ります。したがって、一度に4ℓ以上の腹水をドレナージする場合には、輸液に加えてアルブミン製剤の投与が必要となりますが、血液製剤が安易に使用できないのが現状です。



“腹水を抜いたら弱る！”と言われ、我慢を重ねた上、呼吸苦で緊急入院。



20代、女性、胃癌症例の腹部写真と腹部CT写真

したがって、反復する腹水ドレナージは、患者の血中アルブミン濃度の低下を招き、さらに短期間で腹水の再貯留を来し、ドレナージのたびに急速に全身状態の悪化を来します。これが、医療者も含めて一般に“腹水は抜くと弱る”と考えられているゆえんです。そのために、“弱りたくない！”の一心で我慢を重ねて苦しんでいる患者が多数存在するのが現状です。

腹水濾過濃縮再静注法システム

腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and concentrated Ascites Reinfusion Therapy : CART) は、局所麻酔下に側孔を加えた14G程度の中心靜

脈用カテーテルを穿刺挿入するのみで侵襲は極めて小さく、腹水中の癌細胞はもちろんのこと、血球、細菌など細胞成分と余分な水分を除去して静脈内に返すために全身状態の不良な患者においても安全に施行可能であり、腹腔・静脈シャント術¹⁾のようにDICや癌細胞散布の危険性もありません。また、多量の腹水を積極的にドレナージしてタンパク成分を回収の上、静注することで、症状緩和のみでなく、全身ならびに腹腔内臓器の循環動態も改善することができ、利尿剤の効果増強、食欲の改善、血中アルブミン濃度の維持などにより、腹水も再貯留にくくなります。

CARTの基本システム（図1）は、まず濾過膜

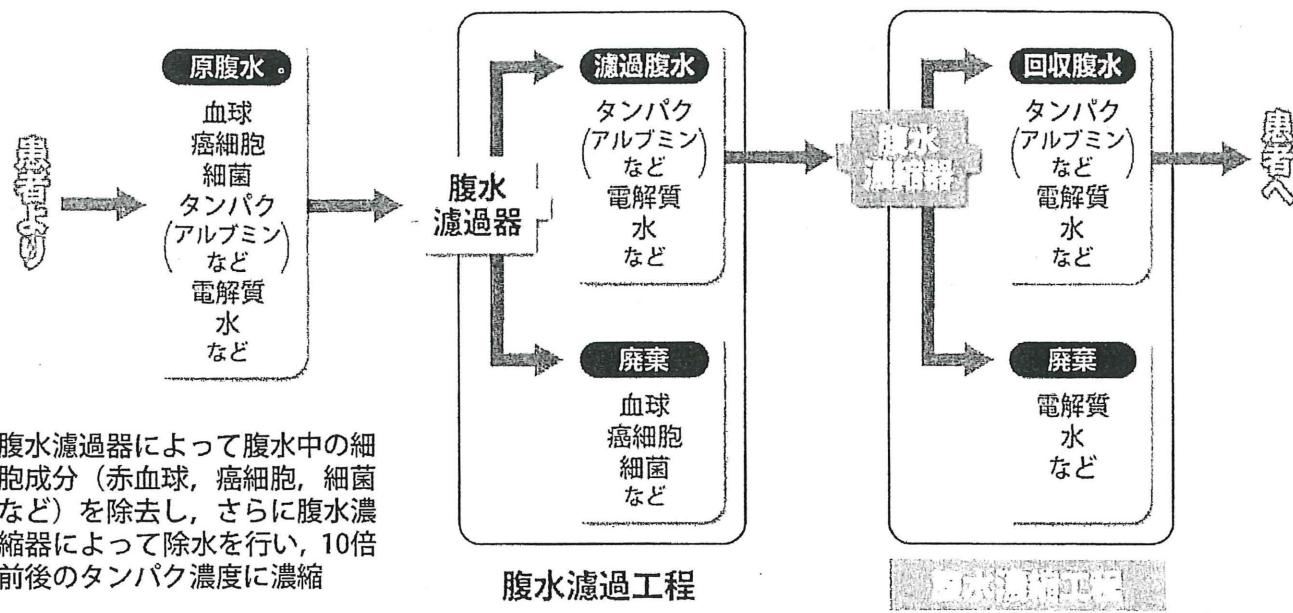


図1 CARTシステムの概要

にて原腹水から血球、癌細胞、細菌などを分離・除去した後に濃縮膜で余分な水分、電解質を除去します。最終的には総量が10分の1前後のアルブミン、グロブリン濃縮液が完成します。

CARTは1977年に旭メディカルから現在の形のCARTシステムが発売され、1981年に保険認可されているものの、癌性腹水治療法として一般に普及していないのが現状です。この原因として、従来のCARTシステムの濾過方式上の欠点が挙げられ、それは、腹水を最初に処理する濾過膜が血液透析システムと同様に内圧濾過方式（腹水をファイバーの内腔に押し込み、外腔に向かって濾過する方式）であることです。細胞成分の少ない肝性腹水では問題が少ないものの、癌細胞や白血球、フィブリリンなどの細胞成分の多い癌性腹水では、狭いファイバー内腔に詰まるために、2ℓ前後で膜閉塞を生じて、以後の腹水処理が不能となります。特に粘液成分の多い卵巣癌では、より早期に膜閉塞を生じるために適応外とされてきました。

また、腹水をローラーポンプで機械的に圧迫することに加えて、無理に濾過処理を続けようと濾過圧を上げると、腹水に過度な圧ストレス

がかかります。そのため、白血球からインターロイキンなどの炎症物質が生じ、さらに濃縮膜にて濃縮されて点滴静注されるために、高熱を引き起こす原因となります^{2,3)}。

これらの重大な欠点により、CARTは癌性腹水には適応できないと認識され、一般に普及せずに現在に至っています。

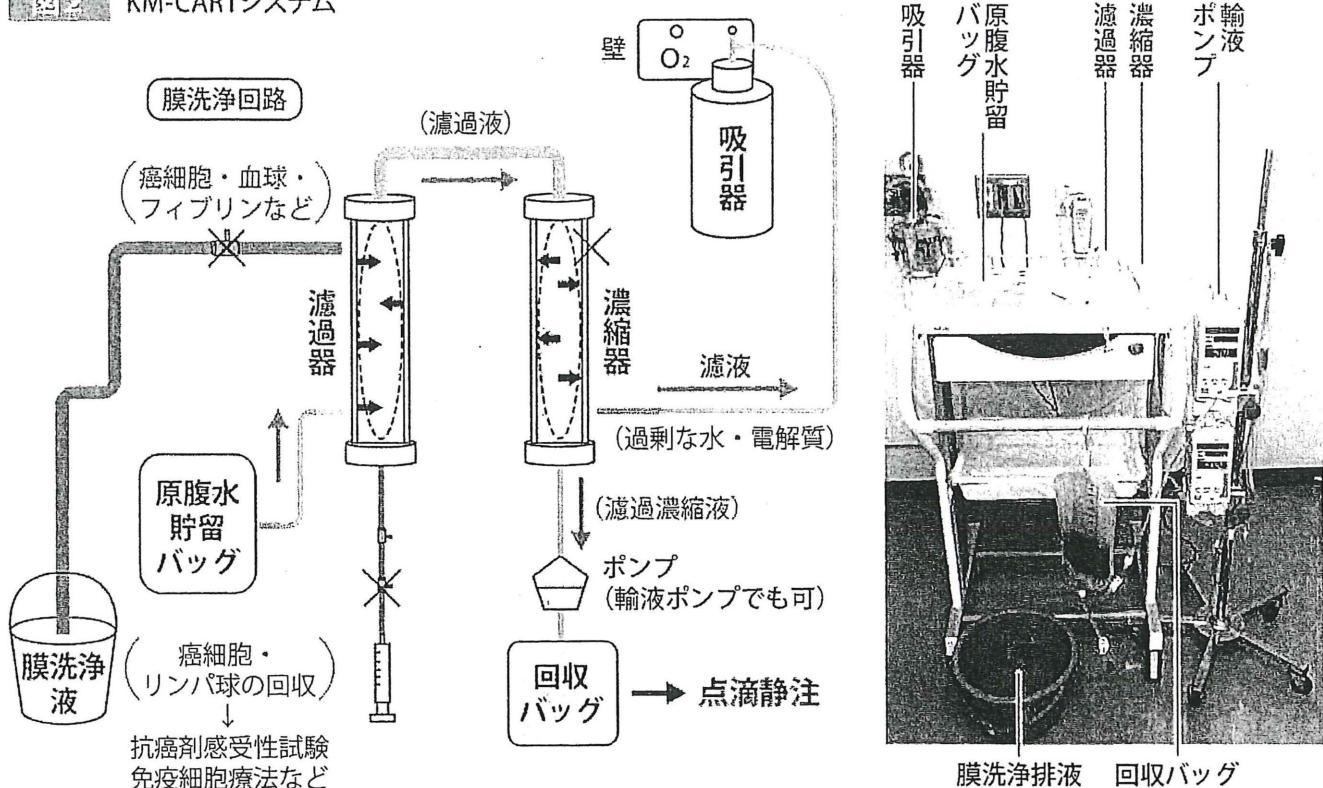
KM-CARTシステムによる 腹水濾過濃縮再静注法

そこで筆者は、先述の欠点を解消した改良型CART (KM-CART: 2008年に特許申請(図2))を考案しました。改良点は、次の3点です。

- ①一次膜である濾過膜をファイバーの内腔から外腔に濾過する内圧濾過方式を、外腔から内腔に濾過する外圧濾過方式に変更
- ②輸液ポンプと吸引装置が利用可能で、専用のローラーポンプ装置が不要
- ③膜閉塞を解消する濾過膜洗浄機能を追加

これらの改良により、装置、回路ともに極めてシンプルとなり、操作も簡便で、輸液ポンプと吸引装置があればどこの医療機関でも施行で

図2 KM-CARTシステム



き、短時間で多量の癌性腹水も無駄にすることなく全量処理することができるようになりました。そして、在宅緩和医療の現場においても、輸液ポンプと携帯用の吸引器を用いて、患者宅で安全にCARTが施行可能になりました。

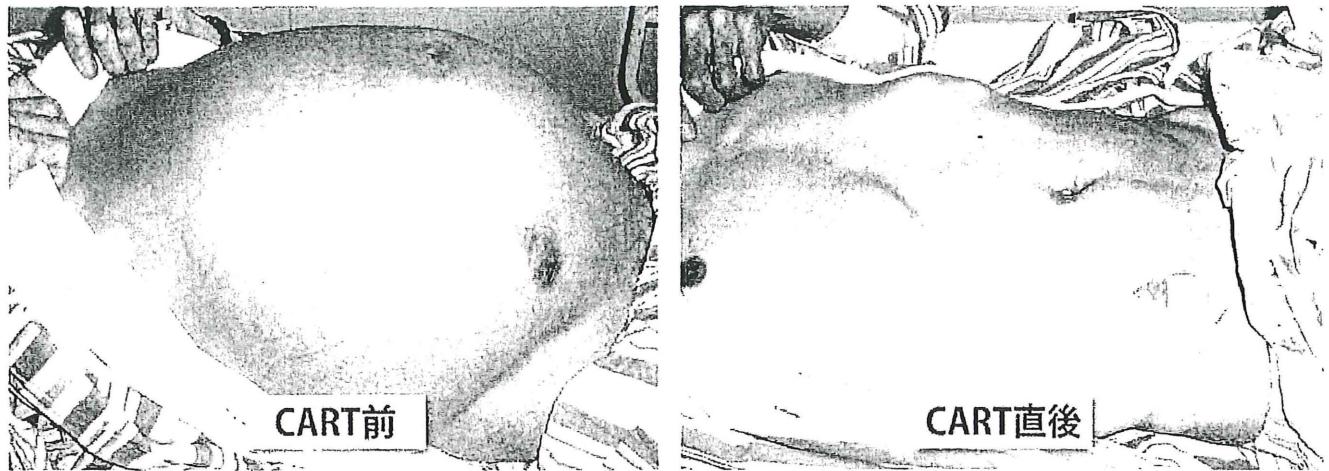
外圧濾過方式へ変更したことと、ローラーポンプの代わりに吸引装置を使用することで、腹水にかかる物理的ストレスを軽減でき、その結果、従来のCARTで必発であった高い発熱もほとんど認められなくなりました。たとえ発熱しても一時的であり、翌朝には自然に解熱するため、下熱剤の1回投与で十分対処することが可能です。また、濾過濃縮液の点滴速度を1時間当たり100～150mlと緩徐にし、点滴前に少量のステロイド投与（プレドニゾロン20mg程度）を行えば、発熱の心配はありません。現在、150例を超えるKM-CARTを施行しましたが、軽度の発熱以外の合併症は経験していません。

また、従来のCARTで処理不能とされていた血性腹水や卵巣癌の粘液腹水に対しても、膜洗

浄を繰り返すことによって全量の処理が可能となり、十分に対応できるようになりました。現在、KM-CARTにより、15lまでの腹水は全量抜水して一度に処理を行っており、腹水が多い方が1回の処理で多量のタンパク成分が回収できるために、より効果的です（写真2）。

写真3は、呼吸苦で緊急入院し、KM-CARTを施行した卵巣癌症例ですが、11lの血性腹水から70gのアルブミンと50gのグロブリンが回収可能でした。また、洗浄回収液内には多量の癌細胞が含まれていることから、今後免疫療法や抗癌剤感受性試験などに利用できる可能性があり、多施設での検討が開始されたところです。

近年、胃癌の癌性腹膜炎に対して腹腔内化学療法が試みられ、高い奏効率が報告されています^{4, 5)}。しかし、ドレナージされた多量の腹水は全量破棄されているのが現状です。この腹水からKM-CARTにより、自己のアルブミン、グロブリンを回収して静脈内に返すことで血液製剤の使用が不要になると共に、患者の栄養、免



頑固な腹部膨満感が軽快し、食欲も回復

写真2 KM-CARTにより腹水を全量抜水した症例

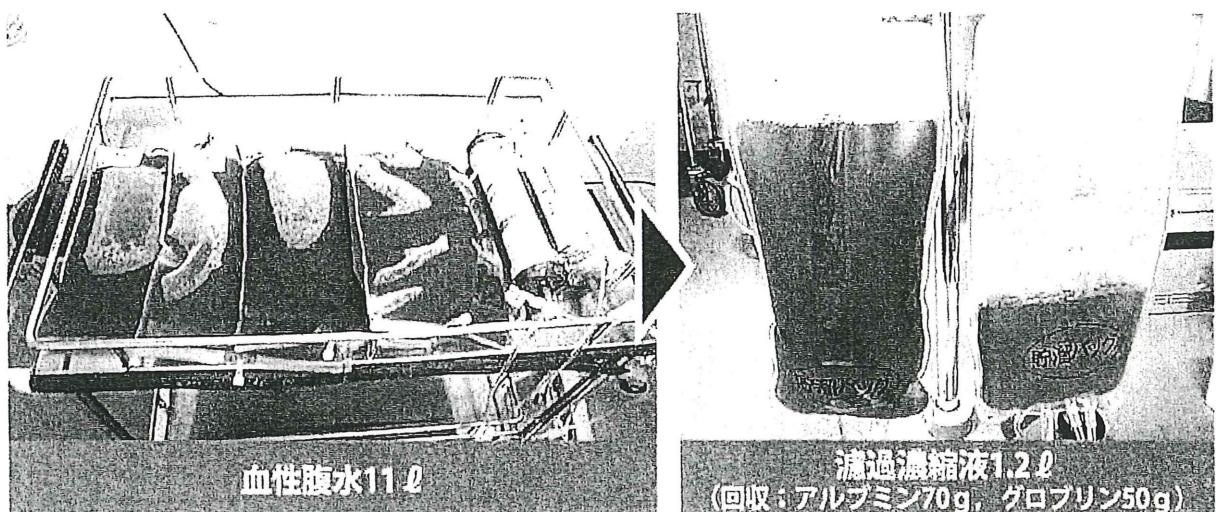


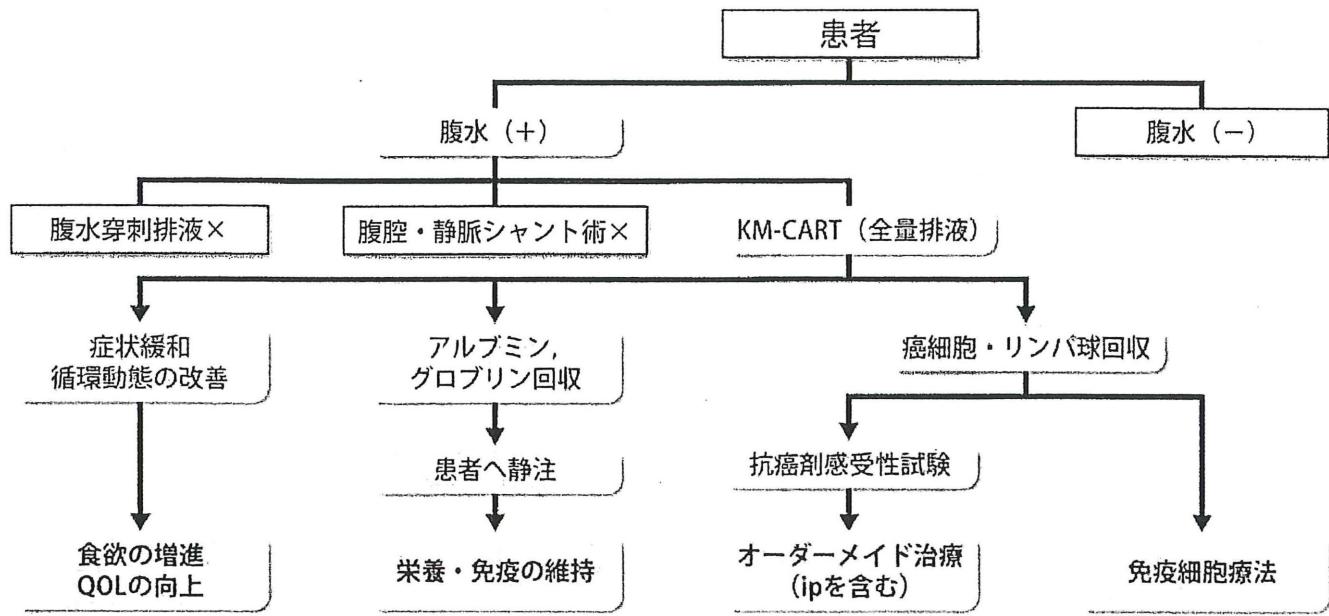
写真3 KM-CARTによる血性腹水からアルブミンとグロブリンを回収した卵巣癌の症例

疫状態が維持されることにより、化学療法の効果増強と長期継続に貢献できるものと考えられます。現在、多施設で腹腔内化学療法+CARTの試みが始まっています。KM-CARTの普及により、今後、癌性腹膜炎の治療は大きく変わると考えられます。図3が筆者らの考える癌性腹水の新たな治療戦略です。

冒頭で述べたとおり、一般に癌性腹膜炎に大量の腹水貯留を来たした場合には、日々急速に全身状態の悪化を招くために“もう末期で手のほどこしようがない”と考えられ、治療を断念されることがあります。さらに腹部膨満感や

呼吸苦が強くなれば、最後の緩和手段としてセデーションの対象になることもあります。

KM-CARTは低侵襲かつ短時間で症状緩和が得られることより、在宅も含めたあらゆる緩和医療の現場で積極的に施行すべき療法です。我々は患者、家族の希望があれば、余命1週間以内と考えられる患者に対しても、積極的にKM-CARTを施行しています。腹部の膨隆がなくなり、症状が緩和できた状態で看取りを迎えることは、その後の遺族ケアにもつながります。



図E 癌性腹膜炎患者に対する治療戦略

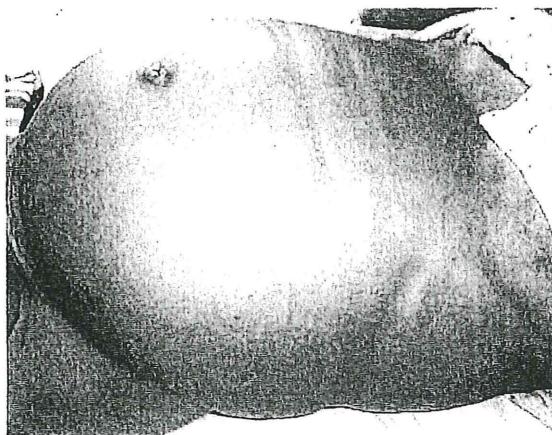


写真4 KM-CARTにより腹部膨満感が消失し、ゴルフを楽しめるようになった乳癌の症例



するも、腹部膨満感は徐々に増強し、全身状態、栄養状態が急速に悪化したために、担当医に緩和ケア施設への転院を勧められる。

2010年6月、インターネットにて当センターのCARTを知り、当センター受診。翌日に9.2ℓの腹水をドレナージし、KM-CART施行。夕方には腹部膨満感は消失し、翌日退院。退院3日後には長らくあきらめていたゴルフ（18ホール）を友人と楽しむ。

以後、約3週間ごとに当センターに入院し、計4回のKM-CARTを施行しながら、友とのゴルフを楽しんでいる。KM-CART開始前と4回施行翌日の血液検査を比較してみると、TP: 5.2→5.4 g/dl, Alb: 2.3→2.5 g/dlと、アルブミン製剤を全く使用しなくても改善を認めている。

●症例1:60代、女性(写真4)

1993年、両側乳癌に対して手術施行。2008年、乳癌再発による癌性腹膜炎の診断で化学療法開始。2010年3月から徐々に腹水貯留が増加し、腹部膨満感出現。4月30日に腹腔穿刺による腹水ドレナージを1.5ℓ施行。以後6月7日まで、週3回、1回当たり1.5ℓの腹水ドレナージを繰り返し施行（計17回、約25ℓ）

●症例2:50代、女性(写真5)

2008年末より頸部リンパ節腫大。2009年6月、大学病院にて卵巣癌+大動脈周囲リンパ節、

頸部リンパ節転移と診断。その5日後より免疫療法を開始。7月に入り、腹部膨満感、呼吸苦が出現し、徐々に増強。7月末、強い呼吸苦にて近医に緊急入院。癌性胸膜炎、癌性腹膜炎による胸水、腹水と診断される。腹部膨満感、呼吸苦が増強して全身状態が急速に悪化したために、担当医から予後1~2日と告知され、インターネットにて探し当てた当センターに緊急転院した。

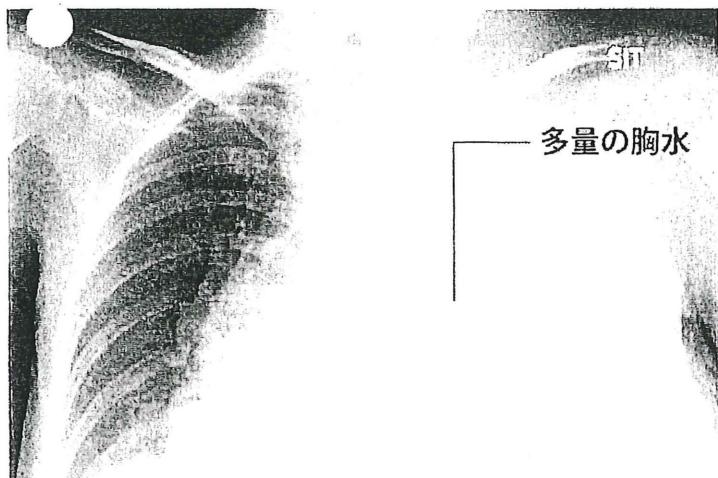
緊急に2ℓの胸水ドレナージを行って呼吸・

循環動態を改善した後に、残りの胸水2ℓと腹水の合計11ℓに対してKM-CARTを施行。翌日には経口摂取が可能となり、7日後には歩行可能となって退院した。

1週間後に再度腹水貯留にて入院し、2回目のKM-CART施行。その後、呼吸苦、腹部膨満感の消失、経口摂取の改善から闘病意欲が回復し、化学療法を施行。2カ月後には胸・腹水の貯留がない元気な姿で退院となり、長期の在宅療養が可能になった。



胸水、腹水による腹部膨満感と呼吸苦で緊急入院した症例



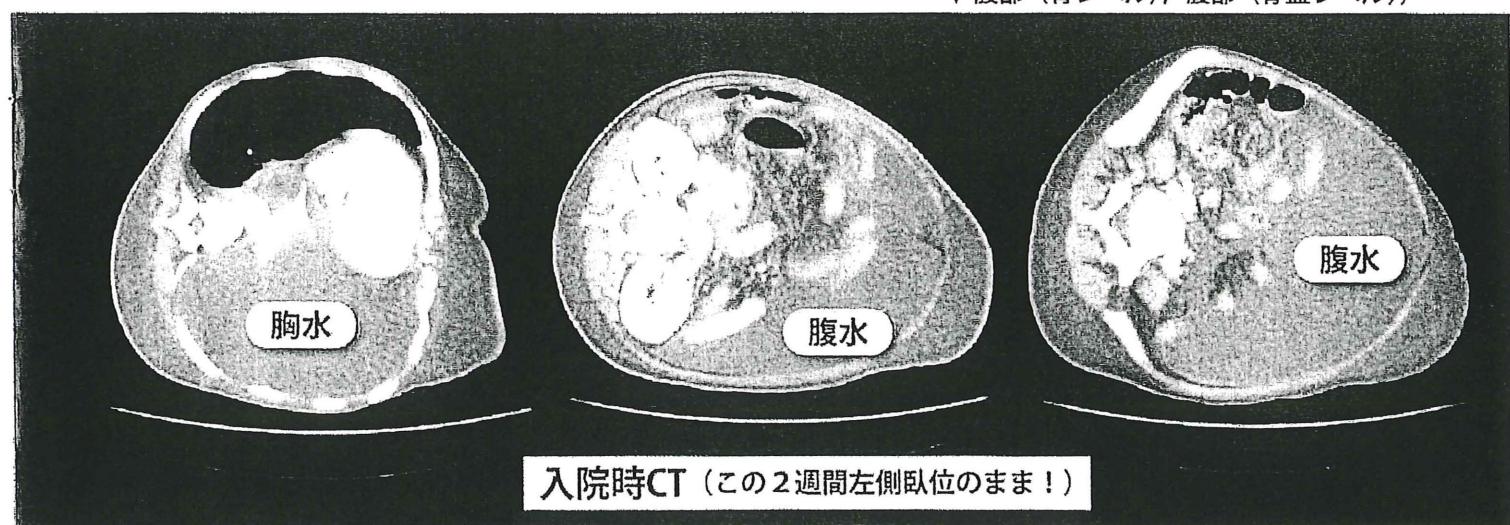
胸水1ℓドレナージ後の胸部X-P

実施上の留意点

我々は可能な限り腹水を全量抜水するために、14G、30cmの中心静脈カテーテルに側孔を追加して使用しています。まず、腹部CT検査にて腹水の貯留状態、腸管などの癒着の有無など、腹腔内の状況を十分に把握した後に、腹部エコー装置で穿刺部位を決定します。難治性腹水患者は食欲不振、大量の利尿剤投与により血管内脱水を生じていることが多く、細胞外液などの輸液を適宜行い、血圧などのバイタルサイン

◀胸水1ℓドレナージ後、やっと仰臥位が可能となり撮影

胸腹部CT（左より胸部（心臓レベル）、
▼腹部（腎レベル）、腹部（骨盤レベル））



をチェックしながら、1時間当たり1～1.5ℓの速度で落差による腹水ドレナージを行います。循環状態が大きく変化することから、ドレナージ当日のみ利尿剤の内服を休止しています。

作成された濾過濃縮液は輸血と同じ取り扱いで、輸血用の点滴セットを用いて、1時間当たり100～150mlの速度で点滴静注します。一般的に点滴速度を早くすると発熱を生じやすいのですが、点滴前にステロイド投与をしているため、発熱はほとんど認めません。発熱があっても一過性であり、解熱剤を1回投与すれば、翌日には発熱は認めません。また、腹圧の軽減による循環動態の改善、循環血漿量の増量に伴って翌朝の利尿剤再開後は尿量が増量し、下肢の浮腫も改善してきます。

まとめ

新開発のKM-CARTは操作が簡便で多量の癌性腹水にも対応が可能な上に安全性が高く、自覚症状と全身状態の早期改善が期待できるため、“腹水は抜くと元気になる”ことになります。

したがって、腹水による腹部膨満感が出現したたら、早期から積極的に腹水の全量をドレナージし、CARTによる症状緩和を図らなければなりません。症状緩和により、全身状態の改善と闘病意欲の回復ができれば、化学療法など抗癌治療の開始や再開につながり、さらに長期の症状緩和につながる可能性があります。

また、医療者にもCARTそのものがまだまだ認知されていないのが現状であり、1日も早く腹水で苦しむ患者をなくすためにも、KM-CARTの普及は大変重要です。

引用・参考文献

- 1) 福岡正人他：難治性腹水に対するDenver腹腔一静脈シャント術の検討、日本臨床外科学会雑誌、Vol.67, No.3, P.575～582, 2006.
- 2) Kao WJ : Evaluation of leukocyte adhesion on polyurethanes : the effects of shear stress and blood proteins. Biomat, 21 (22) : 2295-2303, 2000.
- 3) 高松正剛他：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、Vol.46, No.5, P.663～669, 2003.
- 4) 伏田幸夫他：腹腔内化学療法、消化器がん化学療法 2008, 13, P.276～282, 2008.
- 5) 石神浩徳他：胃癌の化学療法—腹膜播種に対する腹腔内投与を中心に、外科、Vol.71, No.10, P.1033～1036, 2009.