

## CARTの過去・現在・未来



日本医科大学 消化器外科 教授 太田 恵一郎

### はじめに

高度に進行した癌性腹膜炎による大量腹水貯留例や肝硬変に伴う腹水貯留例に対して、近年、単なる腹水穿刺による排液だけではなく、腹水濾過濃縮再静注法（Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy、以下 CART）が注目され、症状緩和のみならず、薬物療法との併用などが行われるようになってきた。本稿では、CARTの過去、現在、そして未来について述べる。

### CARTについて

大量の腹水を一度に急速に排液すると循環血流量が減少し、低血圧、腎血流量の減少、レニン活性の上昇などが起こり、循環不全状態となる。場合によっては、細胞外液の補液や蛋白製剤などの投与が必要となることもある。排液スピードは、通常は1時間に1000ml程度であり、一度の抜水は3000mlまでが限度だと考えられている。

CARTは、濾過膜で腹水中の癌細胞、細菌、血球やフィブリンなどの細胞成分を完全に除去し、濃縮器で除水を行い必要な蛋白濃度に濃縮した「濾過濃縮液」を経静脈的に身体に還元する方法である（図1）。

### CARTの過去

1961年に Britton が肝硬変患者の腹水治療として、濃縮再静注法を行ったのが最初の報告である<sup>1)</sup>。本邦では、1975年に山崎らが癌性腹膜炎症例に対

して、二種の Hollow Fiber を使用した濾過濃縮法を施行し報告している<sup>2, 3)</sup>（図2）。これが現行のCARTの原型であり、「濾過濃縮」は本邦のオリジナルである。1977年に旭メディカル社からCARTシステムが発売され、1981年に保険認可されて現在に至っている。しかし、その後は悪性腫瘍による難治性腹水に対して用いられることがほとんどなかった。その理由として、従来のCARTの濾過方式が内圧式であったために回路や操作が複雑であり、処理するのに時間を要するし、特に癌性腹水のように細胞成分を多く含む腹水では濾過膜が閉塞し大量の腹水処理が困難であったからと考えられる。無理に癌性腹水を処理しようとすると、腹水そのものに物理的負荷がかかり、サイトカインやインターロイキンなどの影響で、濾過濃縮液を身体に還元する際に発熱などの原因になっていた。

### CARTの現在

2008年、松崎は腹水の濾過方式を内圧から外圧に変更することで、濾過膜の閉塞が減り膜面積は広がり、回路の操作が容易になり、処理する腹水への物理的負荷を減らし、さらには濾過膜に洗浄機能を付けることで細胞成分の多い大量の癌性腹水を処理することを可能にした。この改良型CART(KM-CARTシステムとして2013年に特許取得)を使用することで、癌性難治性大量腹水にも対応ができるようになった<sup>4)</sup>。

癌性腹水のCART処理前後の検査値を表1に示したが、血球成分は完全に除去され、蛋白が約5倍

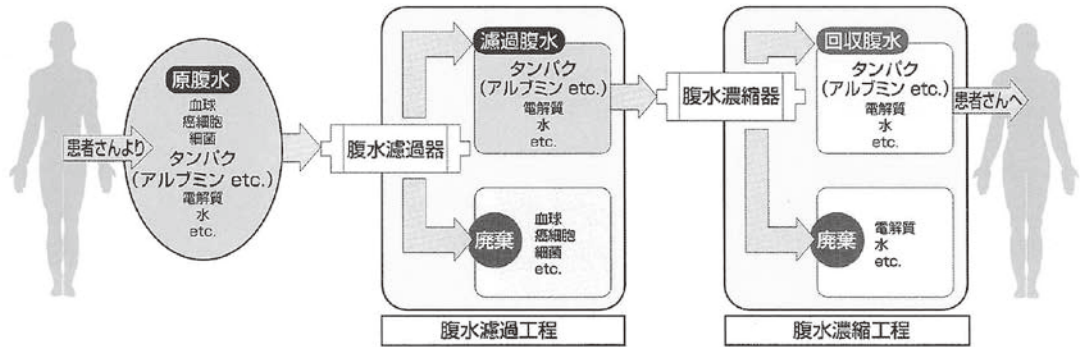


図1 腹水濾過濃縮再静注法 (CART) システムの概要

まず、腹水濾過器によって腹水中の血球、癌細胞、細菌などの細胞成分を除去し、次に腹水濃縮器によって余分な水分の除水を行って濃縮蛋白液を作成し、点滴静注



図2 第115回日本外科学会総会で、山崎善弥先生(写真右)と

表1 癌性腹水の濃縮前後データ

検査項目	原腹水	濾過濃縮腹水
WBC	1140 L	0
RBC	6 L	0
Hb	0.1 L	0
Ht	0.6 L	0
Plat	0	0
TP	3.6 L	16.8 H
ALB	1.9 L	9.4 H
T-BIL	0.7	3.1 H
T-CHO	95 L	397 H
AST(GOT)	15	52 H
ALT(GPT)	4 L	12
γ-GT	134 H	63
CHE	78 L	361
BUN	23.7 H	21.3 H
CRE	1.3 H	1.1 H
UA	5.5	5.6
Na	137	137
K	4.5	4.2
Cl	105	89

に濃縮されている。その他の電解質などに変化は見られないが、ビリルビンが約3倍に濃縮されていた。実临床上黄疸症例でCART施行後に血清ビリルビン値が異常に上昇した例は経験していないが、慎重に施行することが望ましいと思われる。

2009年2月から2015年12月までに共同研究者である松崎が経験した腹水症例に対する改良型CART 3345例の内訳を表2に示した。癌性腹水症例の原発臓器をみると卵巣癌が最も多く、次いで膵癌、胃癌、結腸・直腸癌などの順になっていた。表3に示

すように、平均6.5lの癌性腹水が抜水され、約10分の1弱の560mlの濾過濃縮液が身体に還元されていた。11当たりの処理速度は平均10.4分であり、回収蛋白量(アルブミンおよびグロブリン)は平均63gであった。私自身の経験でも、20l以上の大量癌性腹水の抜水処理をしても、CART施行前後の循環管理を適正に行うことで安全に施行できた。

現在CART研究会では、年に数回、臨床研修会を開催し、改良型CARTの適性普及に努めている(図3、4)。

表2 改良型 CART：3345例の内訳  
(要町病院腹水治療センター 2009.2～2015.12)

○ 卵巣癌	447	
○ 肺癌	411	
○ 胃癌	394	
○ 大腸癌	323	
○ 肝細胞癌	310	
○ 乳癌	163	
○ 子宮癌	119	
○ その他	556	2723例
○ 肝硬変		591例
○ 腎不全、心不全など		31例
合計	3345例	

表3 癌性腹水に対する改良型 CART (2009.2～2015.12)

症例数	癌性腹水
	2723例
採取腹水 (ℓ)	6.5±3.0 (27.0～1.0)
濃縮液 (ℓ)	0.56±0.3 (2.5～0.1)
所要時間 (分)	67±39 (402～5)
洗浄回数 (回)	3.3±3.2 (24～0)
処理速度 (分/ℓ) (洗浄を含む)	10.4±4.4 (59.6～0.8)

平均回収蛋白量 (Alb+Glb) : 62.9±37.1g (420～4)



図3 第10回 CART 臨床研修会の模様①



図4 第10回 CART 臨床研修会の模様②

## CARTの未来

大量癌性腹水貯留症例では、著しいQOLの低下でPSが悪くなり、薬物療法の開始や継続が困難になることが多いが、完全放水し腫瘍量を減少した状態で改良型CARTを施行し、全身状態や栄養状態が改善されて薬物療法ができるようになった。

癌性腹膜炎に対する標準的な薬物療法は、現在のところ全身化学療法であるが、今後、腹腔内化学療法の有用性が明らかになれば、大量癌性腹水貯留症例の場合、CARTを併用した腹腔内化学療法が施行されることになるであろう<sup>5)</sup>。

現在、腹水を濾過した後、濾過膜を洗浄した際に

生じる洗浄液は破棄されるが、この濾過膜洗浄液には多くの癌細胞、リンパ球、その他の細胞成分が大量に含まれている(図5)。これらを臨床応用することが可能となる。すなわち、癌細胞やリンパ球を用いたオーダーメイドの免疫細胞療法や抗癌剤感受性試験が考えられている。

癌性腹水を有する胃癌9症例で、CARTの洗浄液から回収されたCD326陽性細胞数を数えたところ、9例とも樹状細胞ワクチン療法に用いる癌抗原蛋白量は十分であった(図6)。他の腹水陽性癌種について測定した癌細胞数も、ライセート処理後に樹状細胞ワクチン療法の抗原として活用可能であることが分かった(図7)。

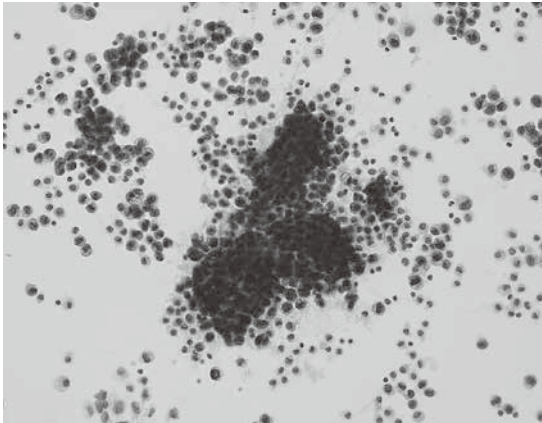


図5 胃癌症例 濾過膜洗浄液細胞診

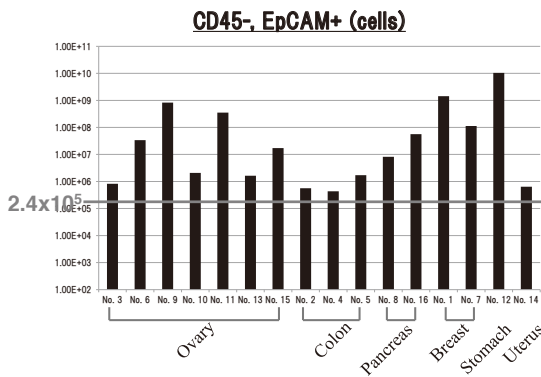


図7 改良型 CART 回収癌細胞数

濾過膜洗浄液に含まれる癌細胞は培養が可能であり、創薬や液性成分を基礎研究に利用するなど、今後の CART は癌性腹水による症状緩和にとどまらず、多くの癌治療や研究の将来性をも有した施術と言っても過言ではない。癌性腹膜炎に対する治療戦略を図8に示した。CART の臨床研究が進むにつれて、診療ガイドラインへの記載も行われることになるであろう。

## おわりに

CART について概説し、その過去、現在、そして未来のあり方について述べた。まずは改良型 CART

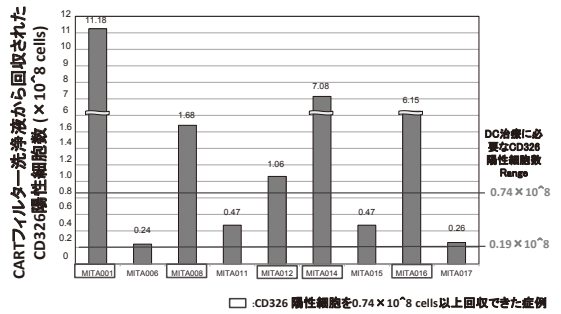


図6 樹状細胞ワクチン療法に用いるがん抗原蛋白 (胃癌症例)

Cell Loading System を用いた DC 治療 (アフェレーシス) に必要な CD326 陽性細胞数を回収できた胃癌症例は、9 例中 9 例、適用率 100% であった。

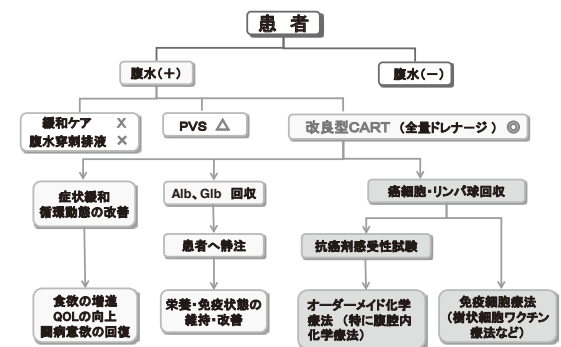


図8 癌性腹膜炎に対する治療戦略

PVS (peritoneovenous shunt) : 腹腔・静脈シャント術

が適正に普及することが望まれる。

## 文献

- 1) Britton RC: A new technique for rapid control of cirrhotic ascites. Arch Surg 83:364-369, 1961
- 2) 山崎善弥: 腹水の濾過・除菌除癌細胞、濃縮腹水再静注法。外科37:1628-1629, 1975
- 3) Inoue N, Yamazaki Z, Sugiyama M, et al: Treatment of intractable ascites by continuous reinfusion of the sterilized, csll-free and concentrated ascetic fluid. Trans Am Soc Artif Intern Organs 23:699-702, 1977
- 4) Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A et al: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis: its effect and future perspectives. Int J Clin Oncol. 16:395-400, 2011
- 5) 太田恵一朗、松崎圭祐: 癌性腹水に対する CART と薬物療法。臨床外科70:1487-1492, 2015