

## 最新の特ピックス

TOPICS

難治性腹水症治療における CART  
(Cell-free and Concentrated ascites reinfusion Therapy) の現状

信州大学医学部附属病院腎臓内科

山田洋輔 橋本幸始 上條祐司

## I はじめに

腹水濾過濃縮再静注法 (CART: Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy) は、濾過膜を用いて腹水から細胞や細菌などの不要な成分を除去し蛋白などの必要な物質を濃縮した後に、その濃縮腹水を再静注する血液浄化療法である。しかし、腹水大量排液に対する抵抗感、濾過膜閉塞による濃縮困難、再静注時の発熱などの問題により一時は敬遠された方法でもある。近年、一連の CART 治療法が改良され、良好な成績が得られるようになったため、再度注目されている。

## II 難治性腹水症と CART

悪性腫瘍や肝硬変などによる難治性腹水に対する治療は、利尿薬などの薬物治療のみでは難渋するケースが多く、その場合は腹水排液を行うことになる。腹水排液の単独治療は低血圧・低蛋白血症・腎前性腎不全の原因になるため、排液量は 3L 程度に留めるとするのが医療界の常識である。そのため、症状改善は軽度に留まり、再貯留腹水の少量排液も頻回となり、徐々に患者は衰弱していく。

1981年に日本肝臓学会が要望書を提出し、難治性腹水症に対する治療として CART が保険収載された。しかし、当初は多量腹水や細胞・蛋白成分の多い腹水は濾過膜が容易に閉塞したため濃縮処理が完遂できないことが多かった。結局、既存の CART では蛋白成分の少ない腹水を少量濃縮処理することが主流であったため、治療効果としては腹水排液+アルブミン製剤の投与と大して変わらなかった。また、再静注後の発熱などの有害事象も起きやすかったことから限定的な施行にとどまっていた。

2008年に松崎らが低圧外圧濾過方式の CART (KM-CART) を考案した<sup>1)</sup>。濾過膜閉塞対策として濾過膜洗浄が容易となり、多量腹水や細胞・蛋白成分の多い

腹水でも短時間で全量処理が可能となった。腹水処理量に制限がなく、腹水量に比例した多量の蛋白質を速やかに血中に返すことができるため、腹水を全量排液しても CART 後の循環状態の維持が可能となり、低蛋白血症や腎前性腎不全の発症リスクも低くなった。腹水完全除去により自覚症状の著明な改善が得られること、また処理方法や前処置の検討が進んだため発熱などの CART 後の有害事象の発生も抑えられるようになったことなどから、近年非常に注目されるようになった。当院でも2012年から難治性腹水に対し、低圧外圧濾過方式 CART を行い良好な成績を得ている。

## III 当院での低圧外圧濾過方式 CART の実際

## A 適応基準

癌性腹水や血性腹水であっても細胞成分を完全に除去できるため施行可能である。感染性腹水のみ、腹水中のエンドトキシンが濃縮液に移行しショックの原因になる可能性があるため禁忌としている。

## B 腹水排液、濃縮腹水投与法

腹水処理量に限界がないため腹水は全量排液を目指している。穿刺はアーガイルトロッカーアスピレーションキット®を用いてなるべくダグラス窩に近いところにカテーテルの先端を落とし腹水を全量排液する。当院のデータでは1回の CART あたり平均約 5L、最大20Lの腹水を処理している。腹水排液中の低血圧対策としては生食を投与しながら行い、なるべく早めに濃縮腹水の再静注を行う。濃縮腹水の投与には輸血用の点滴ルートを使用し、多くは100-150 ml/h の速度で投与するが、心不全がある患者ではより時間をかけて投与している。この対策により、ショックなどの危険な合併症を経験したことはない。血小板や凝固能の低下が認められる場合は穿刺部位出血に注意が必要である。

## C 腹水濃縮法

当院では濾過膜での腹水濾過・細胞成分除去に際し、

濾過膜の外から内に腹水が進み、かつ濾過膜前にローラポンプを使用しない落差式低圧外圧濾過方式を採用している。この方法は、ローラポンプによる腹水中の細胞破壊による溶血やサイトカイン増加を起こさないとされている。濾過膜通過後、濃縮膜で濃縮した腹水を患者に再静注する。濃縮は一般的には元腹水量の1/10を目指すことが多いが、当院では腎臓内科医師の指示により負荷水分量を調整するために、透析患者や浮腫が強い患者では濃く、逆に元腹水量が少ない患者や食思不振で脱水が強い患者では薄く濃縮している。

#### D CARTによる治療効果, 有害事象

腹水に伴う苦痛は腹水全量排液に伴い著明に改善し、食事摂取量や精神状態が改善する。再静注蛋白量は元腹水によって大きく異なるが、当院のデータでは平均約80 gの蛋白をCARTにより投与できる。これは25%アルブミン製剤であれば320 mlに相当する量である。血管内膠質浸透圧の上昇と血管内脱水の解除により、血圧が安定し利尿が良好となり、各種検査値が改善する。腹水による悪循環を断つことで、次第に腹水貯留が改善することもある。

一方、CARTの最大の有害事象は再静注時の発熱である。しかし、これはほとんどが腹水の投与を終了すれば治まる（持続する場合は感染症など他原因を検索すべきである）。当科では腹水投与前に、糖尿病や感染症がなければ発熱予防にプレドニン30 mgもしくはソルコーテフ200 mgを静脈内投与している。

濃縮腹水の再静注による影響としては、血管内液が増加する影響でHb・PLT低下が起きることがある。施行前に貧血がある例はHb 9 g/dL以上を目標に輸血を行っておくとよい。その他、T-bilやLDHなど、腹水中に多量に含まれている物質はCARTにより血中濃度が上昇することがある。

#### E 保険上の注意点

CARTは手術手技であり材料価格と手技量が請求できるが、2週間の間隔を空けずに複数回行うと2回目以降材料価格のみしか算定できない（2016年1月現在）。治療開始前には腎臓内科に相談し計画的にCARTを行うのが望ましい。

#### IV 最後

CARTは様々な施設で独自の方法が行われているのが現状であり、今後その適応や方法についてさらなる検討が待たれ、当科も研究を進めている。

現在CARTはあくまで難治性腹水症に対する緩和ケアの一方法とされているが、近年CARTと樹状細胞療法や抗癌剤治療を組み合わせ積極的治療に応用する研究が進んでいる<sup>2)3)</sup>。多くの場合腹水は原疾患コントロール不良の証として扱われているが、今後CARTがそういった積極的治療へ応用されることによって、「腹水が溜まるとむしろ治療選択肢が増える」ということが常識になる日が来るのかもしれない。

#### 文 献

- 1) Japanese CART Study Group, Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A, Gyoda Y: 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
- 2) Kimura Y, Harada Y, Yasuda N, Ishidao T, Yusa S, Matsusaki K, Yonemitsu Y: Effective recovery of highly purified CD326(+) tumor cells from lavage fluid of patients treated with a novel cell-free and concentrated reinfusion therapy (KM-CART). *Springerplus* 4: 780, 2015
- 3) Yamaguchi H, Kitayama J, Emoto S, Ito T, Hanafusa N, Watanabe T: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur J Surg Oncol* 41: 875-880, 2015