

当院における婦人科癌に対するCARTを施行した症例に関する検討

塩田さあや・山本 寄人・若槻 真也・難波 孝臣・上野 晃子
渡邊 理史・川瀬 史愛・小松 淳子・林 和俊

高知医療センター 産婦人科

Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for gynecologic cancer

Saaya Shiota・Yorito Yamamoto・Wakatsuki Shinya・Takaomi Nanba・Akiko Ueno
Takafumi Watanabe・Fumie Kawase・Junko Komatsu・Kazutoshi Hayashi

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

婦人科進行癌における癌性腹水は患者のQuality of life (QOL) を損なう症状である。通常の腹水穿刺では除去後に短期間で再貯留するため、頻回の腹水穿刺が必要となる場合があるが、その際には低蛋白血症の進行、血管内脱水による腎機能低下のリスクとなる。近年、癌性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注 (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; CART) が低蛋白血症の予防に有効とされる¹⁾。当院において癌性腹水に対しCARTを施行した症例について報告する。2018年4月から2024年3月までに婦人科癌における腹水貯留に対しCARTを施行した21名を対象とし後方視的に検討した。21名の内訳は卵巣癌13例 (61.9%)、卵管癌4例 (19.4%)、腹膜癌2例 (9.5%)、子宮体癌1例 (4.8%)、子宮頸癌1例 (4.8%) で、年齢は中央値70歳 (39-80歳) であった。CART施行回数は中央値2回 (1-5回) で、総数35回実施した。症例21名のうち、初回CARTの目的として、再発症例の腹水貯留に対しCARTを行った症例が3例 (14.3%)、終末期の緩和療法として行った症例が10例 (47.6%)、婦人科癌の診断時に腹水貯留があり、治療前の症状緩和目的に行った症例が8例 (38.1%) であった。パフォーマンスステータス (PS) を、CART前日と翌日で評価を行い、腹部膨満感や倦怠感、食思不振などの症状緩和に有用であり、実施した総数35例中、26例 (74.3%) でPSが改善した。再静注後に38℃以上の発熱が起こった症例は2例 (5.7%) で、いずれも対症療法で軽快した。その他にも、中止が必要になるような有害事象は認めなかった。CARTは婦人科癌に対する癌性腹水に対し、有用な治療方法であり、自己蛋白の回収に有効で、安全性も高いと考えられる。

The management of malignant ascites is difficult in patients with advanced gynecological cancer. Cell-free concentrated ascites reinfusion therapy (CART) is an effective approach for reducing the symptoms associated with malignant ascites. Conventional paracentesis often requires frequent procedures because ascitic fluid rapidly reaccumulates after its removal. In recent years, CART has been considered effective in preventing hypoalbuminemia in cancer-associated ascites. We retrospectively reviewed 21 patients who underwent CART for ascites due to gynecological cancers between April 2018 and March 2024. The primary diagnosis included ovarian cancer (13 patients, 61.9%), fallopian tube cancer (four patients, 19.4%), peritoneal cancer (two patients, 9.5%), endometrial cancer (one patient, 4.8%), and cervical cancer (one patient, 4.8%). The purpose of the initial CART was as follows: 3 (14.3%) for ascites accumulation in recurrent cases, 10 (47.6%) for palliative therapy for end-stage disease, and 8 (38.1%) for symptom relief prior to treatment in patients with ascites at the time of diagnosis. Performance status (PS) was assessed before and after CART. Among 35 patients, PS improved in 26 (74.3%). Fever occurred after reinfusion in two cases (5.7%), both of which resolved with symptomatic treatment. CART is considered a safe and useful treatment for malignant ascites in patients with gynecologic cancer, and is effective for autologous protein recovery, controlling malignant ascites, and maintaining independent ADL.

キーワード：CART, 癌性腹水, 婦人科悪性腫瘍

Key words: CART, Cancerous ascies, Gynecologic cancer

緒 言

婦人科進行癌における癌性腹水は患者のQuality of life (QOL) を損なう症状であり、かつ治療困難な症状の一つである。腹水穿刺では除去後に短期間で再貯留するため、頻回の腹水穿刺が必要となる場合があるが、その際には低蛋白血症の進行、血管内脱水による腎機能低下

のリスクとなる。近年、癌性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注 (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; CART) が低蛋白血症の予防に有効とされる¹⁾。

CARTは、排液した腹水を、濾過膜を用いて腹水から癌細胞などの細胞成分や細菌などの不要な物質を除去し、濃縮膜を用いて蛋白などの必要な物質を濃縮した

後、腹水を患者の静脈内に点滴投与する治療である。従来のCARTは高熱やショック症状などの副作用も強く、排液量も限られていたが、2008年に松崎らが改良型腹水濾過濃縮再静注法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy Modified by Keisuke Matsusaki: KM-CART）を考案した²⁾。当院では2013年より改良型CART（KM-CART）を実施している。

今回、当院において婦人科癌における癌性腹水に対し、KM-CARTを施行した症例について、原疾患や合併症などについて後方視的に検討を行ったため報告する。

対象と方法

当院で2018年4月から2024年3月までにCARTを実施した他のがん腫も含めた全体の94名のうち、婦人科癌における腹水貯留に対しKM-CARTを施行した21名を対象とした。総計35回KM-CARTを実施している。患者背景、原疾患、合併症などの項目を後方視的に検討した。統計学的処理には χ^2 検定を用い、 $P<0.05$ の場合に有意差ありと判定した。尚、本研究は高知医療センター臨床研究審査委員会の承認を得ている（承認番号251064）。

当院は放射線科によって前日、もしくは当日に腹水ドレナージチューブ留置を行った後、KM-CARTを実施している。ArgyleTM Fukuroi SMAC プラス シングルルーメン[®]（16G 30cm）を用いて、可能な限りで腹水を回収する。クリニカルパスによって運用を行い、全例KM-CART施行前後の腹水蛋白濃度、腎機能などを評価

している。血液検査は、CARTの実施前日もしくは当日朝、KM-CART後は実施翌日と前後で行っている。全例入院病棟にて腹水採取し、ヘパリンを加えた採取バッグを使用している。当日濃縮が可能であれば当日濃縮液の投与を行い、もしくは当日の濃縮が困難であれば腹水を冷蔵保存し、翌日に腹水を濃縮し、濃縮液の投与を行っている。KM-CART当日にプレドニゾロンの30mgを副作用予防目的で点滴静注し、1,500mlの補液を実施し、濃縮液は120ml/hで再静注を行っている。腹水中、濃縮液中のアルブミン濃度をそれぞれ評価しており、蛋白回収率については、全症例の腹水量、濃縮液量、それぞれのアルブミン濃度を用いて計算した。

結 果

当院では2018年4月から2024年3月までににおいて、94名に対し、総計147回CARTを実施していた。内訳は癌性腹水が107件（卵巣癌、胃癌、膵癌など）、その他肝性腹水18件（肝硬変など）、その他22件（結核性腹膜炎など）であった。

婦人科癌に対するCARTは、21名に対し、総計35回実施した。最大で5回実施した症例が1例あり、複数回実施した症例が11名（52.4%）であった（表1）。

症例21例の内訳は卵巣癌13例（61.9%）、卵管癌4例（19.4%）、腹膜癌2例（9.5%）、子宮体癌1例（4.8%）、子宮頸癌1例（4.8%）で、年齢は中央値70歳（39–80歳）であった。CART施行回数は中央値2回（1–5

表1 症例

症例	初回時年齢	疾患	組織型	初発時進行期	施行目的	施行回数	
1	74	卵巣癌	漿液性腺癌	III B期	初回	2	初診時腹水ありCART後化学療法実施。再発となり5年後原病死
2	39	卵巣癌	漿液性腺癌	III C期	終末期	2	CART後症状改善するも化学療法実施できず、4か月後原病死
3	56	卵巣癌	明細胞癌	III B期	再発	5	CART後化学療法実施可能となるも、6か月後原病死
4	70	卵巣癌	漿液性腺癌	IV期	終末期	1	CART後化学療法実施可能となるも、3か月後原病死
5	59	卵巣癌	漿液性腺癌	IV期	初回	1	初診時腹水ありCART後化学療法実施。寛解となった。
6	73	腹膜癌	明細胞癌	III C期	初回	2	初診時腹水ありCART後化学療法実施。再発となり2年後原病死
7	70	卵巣癌	漿液性腺癌	IV期	初回	1	初診時腹水ありCART後化学療法実施。再発となり5年後原病死
8	72	卵管癌	漿液性腺癌	III C期	終末期	2	CART後症状改善するもPS保てず、BSCとなり転院
9	85	子宮体癌	混合癌	I A期	終末期	1	CART後症状改善するも化学療法実施できず、4か月後原病死
10	76	卵巣癌	漿液性腺癌	IV B期	終末期	2	CART後症状改善。4か月後原病死
11	76	卵巣癌	粘液性癌	IC期	初回	1	初診時腹水ありCART後化学療法実施し、寛解維持。
12	55	卵巣癌	漿液性腺癌	III A期	終末期	2	CART後症状改善。2か月後原病死
13	71	卵管癌	漿液性腺癌	III B期	再発	2	CART後化学療法実施可能となるも、1年3か月後原病死
14	44	卵巣癌	漿液性腺癌	IV B期	初回	2	初診時腹水ありCART後化学療法実施。再発となり3年後BSC目的に転院
15	60	卵管癌	漿液性腺癌	III C期	終末期	2	CART後症状改善。1か月後原病死
16	77	卵管癌	漿液性腺癌	III C期	終末期	1	CART後症状改善。2か月後原病死
17	80	卵巣癌	漿液性腺癌	III B	終末期	1	CART後症状改善。1か月後原病死
18	53	子宮頸癌	粘液癌	I 期	終末期	2	再発に対しCART後症状改善。2か月後原病死
19	68	卵巣癌	漿液性腺癌	III C期	初回	1	初診時腹水ありCART後化学療法実施。再発となり7か月後原病死
20	53	腹膜癌	明細胞癌	III C期	初回	1	初診時腹水ありCART後化学療法実施。寛解維持
21	49	卵巣癌	漿液性腺癌	III A期	再発	1	CART後化学療法実施。再発に対し化学療法

回)であった(表1)。症例21例のうち、初回のCARTの目的として、再発症例の腹水貯留に対しCARTを行った症例が3例(14.3%)、終末期の緩和療法として行った症例が10例(47.6%)、婦人科癌の診断時に腹水貯留があり、治療前の症状緩和目的に行った症例が8例(38.1%)であった(表1)。

パフォーマンスステータス(PS)を、CART前日と翌日で評価を行い、腹部膨満感や倦怠感、食思不振などの症状緩和に有用であり、実施した総数35例中、26例(74.3%)でPSが改善した。PSは改善しなかった例はいずれも終末期の症例であったが、腹部膨満感など自覚症状はすべての症例で改善を認めた(図1)。

採取した腹水量は1,000–8,865ml(中央値4,400ml)。

PS

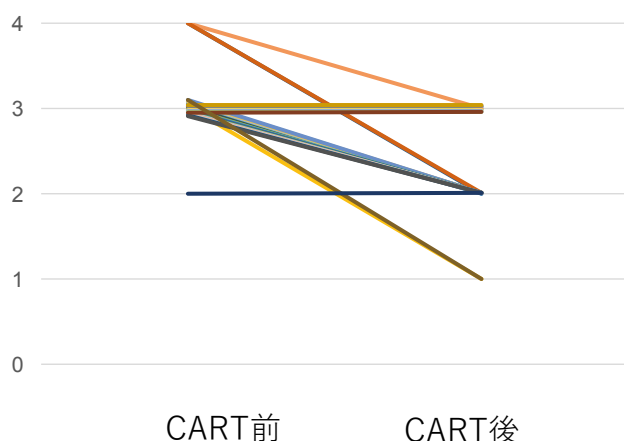


図1 パフォーマンスステータス(PS)の変化

血中アルブミン
濃度

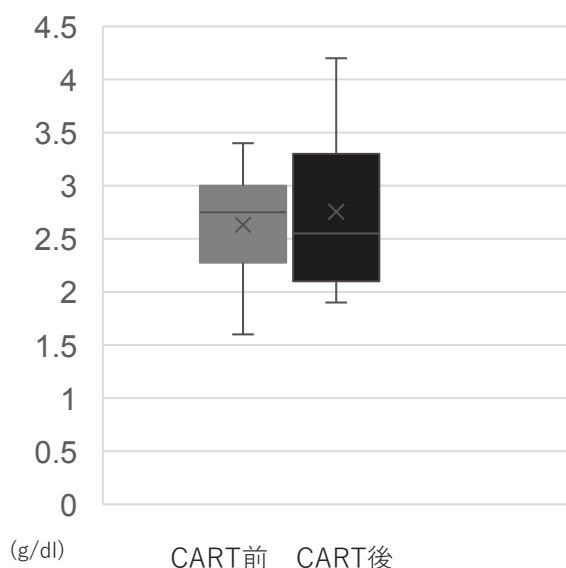


図2 血中アルブミン濃度の変化

濃縮液は180–830ml(中央値600ml)であった。

CART前後の低アルブミン(Alb)血症の有無の評価、蛋白回収量の評価を行った。治療前のAlbの中央値は2.7g/dl(1.6–3.5g/dl)、治療後のAlbの中央値は2.7g/dl(1.9–4.2g/dl)と治療前後でのAlb血症の明らかな増悪は認めなかった(図2)。腹水アルブミン濃度の中央値は2.2g/dl(1.5–2.9g/dl)、濃縮液アルブミン濃度の中央値は9.5g/dl(5.5–15.1mg/dl)であった。

腎機能についても、治療前のクレアチニン(CRE)の中央値は0.67mg/dl(0.46–2.18mg/dl)、治療後のCREの中央値は0.64mg/dl(0.44–1.22mg/dl)と治療前後での腎機能の明らかな増悪は認めなかった(図3)。

蛋白回収率の中央値は59.3%(30–93.3%)であった。蛋白回収量の中央値は51.3g(7.38–153g)であった。

CART施行による副作用、合併症について、腹水除去時には、低血圧など認めた症例はなかった。再投与時の副作用、合併症として発熱(体温38℃以上)を2例(5.7%)認めた。いずれも、中止が必要となるほどの有害事象は認めなかった。

考 案

婦人科癌において、特に進行・再発卵巣癌・卵管癌・腹膜癌における腹水貯留は発生頻度が高く、腹部膨満感、嘔気・嘔吐、食思不振、倦怠感などの患者のQOLを低下させる症状を来し得る。治療としては利尿剤、腹水穿刺などが挙げられるが、腹水穿刺は大量の腹水除去による血圧低下、頻回の腹水穿刺による低蛋白血症の進行・腎機能低下、電解質異常が起こる可能性があり、症状緩和による効果のほか、合併症による影響が懸念される³⁾。

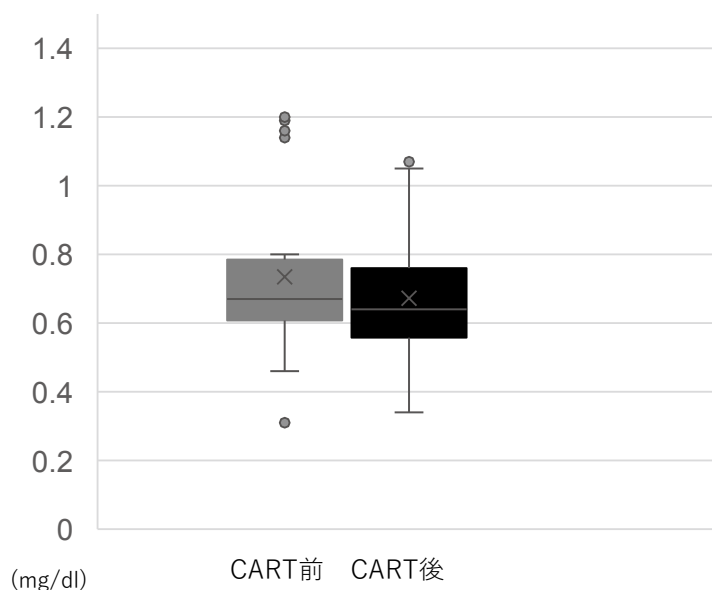


図3 血中クレアチニン値の変化

卵巣癌・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン（2020年版）でも、利尿剤や、腹水ドレナージに加えてCARTが腹水に対する加療として勧められており⁴⁾、症状緩和にCARTが有用であったとの報告がある⁵⁾。

婦人科癌のうち、特に卵巣癌・腹膜癌は進行期での診断も多く、腹水貯留による腹部膨満感を契機に診断されることも少なくない。診断から手術、化学療法開始までには少なからずタイムラグが生じるが、そうした治療の開始に先んじてCARTを行うことで症状緩和が得られ、全身状態を改善することが可能であるとの報告もある⁶⁾。CARTは実施までの時間を要さず、実施後速やかに症状緩和が得られる。治療効果を待つ間にも腹水貯留による倦怠感、食思不振などは持続するため、CARTの実施は治療導入前にも有用な症状緩和のための手段といえる。診断時に腹水貯留を認めた症例は8例（38.1%）認め、CARTにて症状緩和を行ったのちに初回治療として化学療法、手術療法を行った（表1）。

癌の再発時でも腹水貯留による腹部膨満感や呼吸苦症状が起こると、全身状態が低下することで治療の中止に繋がる可能性がある。全身状態が低下することで化学療法が困難な状態であっても、CARTを実施することでPSの改善を図ることができる³⁾。化学療法が実施可能な全身状態にする、という側面としても、CARTは有用な方法である。悪性腫瘍による腹水貯留に対しCARTを実施した症例の17%でPSが改善したとの報告もあるが⁶⁾、本検討においてPSが改善した症例は35例の実施例のうち、27例（77.1%）認めた（図2）。再発時含め複数回CARTを実施した症例についても、CART実施後には全身状態が改善し、治療の継続が可能となっている。

加えて、CARTは緩和ケアとしても推奨される手技であり、終末期におけるQOLの改善、という側面でもCARTは有用である⁴⁾。KM-CARTでPSが増悪した症例は認めなかったが、改善しなかった症例は8例（22.9%）認め、いずれも終末期であり、PSは改善しなかったが腹部膨満感などの症状の改善を認めた（図1）。当院の運用では入院は必要とするものの、短期間での退院が可能であり、生活を維持する、という面でも有効と考えられる。症状緩和は腹水の採取のみで得られる可能性があるが、濃縮液の再注入による効果は20.7日間持続する可能性があり、腹水除去のみの効果は10–14日の効果よりも高い可能性があると考えられている⁶⁾。

有害事象としては、再静注時の発熱が挙げられる⁶⁾。CART時の発熱は腹水中のサイトカインが濃縮されて血中投与されることが原因として考えられており、ステロイドの投与が有効とされている⁵⁾。当院では、腹水採取開始前にプレドニゾロン30mgの静注を行っている。再静注後には平均で0.4℃の体温上昇を認めたとの報告があり⁵⁾、38℃以上の発熱が起こった症例は2例（5.7%）

で認め対症療法で軽快した。排液時には血圧低下が起こることがあるが^{6, 7)}、全症例で補液を実施しており、血圧低下を認めた症例はなかった。その他にも、中止が必要になるような有害事象は認めなかった。

濃縮液再静注後に、アルブミン濃度、腎機能が有意に増加したとの報告はあるが⁵⁾、本検討では低アルブミン血症については、CARTの前後で血清Alb値は大きな差を認めなかった。CART前後での腎機能についても、大きな差は認めなかった。

KM-CARTは低圧の陰圧濾過に変更することで、従来のCARTに比べ腹水に機械的なストレスがかかりにくいシステムである⁸⁾。腹水に加わる機械的ストレスがないことで細胞成分を挫滅せず、強制濾過をしないために副作用が少なく、発熱などの副作用の深度も少ないとされている⁸⁾。なおかつ定圧濾過を行うことで処理速度が速く、濾過膜逆流洗浄機能によって濾過膜の閉塞の回復が可能となることで、大量腹水も破棄することなく全量の処理が可能である⁸⁾。さらに、輸液ポンプなどの活用が可能であり、回路も簡略化された。そうした改良によりKM-CARTは簡便な操作で、短い時間での処理が可能となった⁸⁾。本検討において、腹水中の蛋白回収については、濃縮による蛋白濃度は2–6倍に上昇しており、高濃度の蛋白含有液として濃縮液の再投与が可能であった。当院の症例においても7.38–153g（中央値64.3g）のアルブミンが回収され、回収率47–81%を得られたとの報告もあるが⁹⁾、当院では腹水中の30–93.3%（中央値62.8%）がCARTにより回収されていた。

当院のCARTでは落差式で実施しており、ポンプ式と落差式ではポンプ式の方が回収率が優れているが、発熱の発生率が高いとの報告もある¹⁰⁾。当院では発熱などの有害事象は多くないが、粘度の高い腹水、血性腹水など、癌細胞や血球成分、粘液フィブリンなどの多い腹水では一次膜の濾過膜において閉塞を起こし、回収が不十分となる例もあり¹⁰⁾、回収率という点ではポンプ式の導入についても検討する必要があると考えられる。

CART実施に関して、保険算定において2週間間隔を開けずに行うと算定が1回目のみになってしまうため⁷⁾、婦人科癌による癌性腹水に対する当院の対応としては、腹水貯留とそれによる腹部膨満感などの症状があれば、前回の実施から2週間以上経過していればCARTについて検討、実施を行っている。しかし、採取可能であった腹水量が1,000ml以下であった症例が総数35回のうち1例あり、いずれもPSの改善は得られたものの、症例の選択においてはさらなる検討が必要と考えられる。

CARTは、婦人科癌に対する癌性腹水に対して症状緩和が期待できる治療方法であり、有効性は高い。しかし、腹水除去による症状緩和だけでなく、濃縮液の再静

注による効果をいずれも十分に得るためには、実施するタイミングや、症例についての検討を重ねることが必要と考えられる。

利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 岩城隆二, 進藤喜予, 河原肇, 難波展代, 倉本裕太, 別府拓哉, 上杉友章, 田中佑樹, 上杉裕子. 当院での改良型腹水濾過濃縮再静注法 (KM-CART) の検討. 癌と化療 2018; 45(13): 2165-2167.
- 2) 松崎圭祐. 難治性腹水の治療. 全量ドレナージと KM-CART による積極的アプローチ. 肝臓クリニカルアップデート 2020; 6(2): 143-149.
- 3) Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A, Gyoda Y. Novel cell-free and nonconcentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for ascites associated with cancerous peritonitis: its effect and future perspectives. Int J Clin Oncol 2011; 16: 395-400.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版. 東京: 金原出版; 154-155.
- 5) Yamamoto K, Nagao S, Tsu T, Matsusima T, Ishido Y, Narita M, Suzuki K, Nakazawa H, Shibutani T, Jimi T, Yano H, Kitai M, Shiozaki T, Matsuoka K, Yamaguchi S. Quality of life assessment of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy during initial treatment for advanced ovarian cancer: A prospective cohort study. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47(4): 1536-1543.
- 6) Chen H, Ishihara M, Horita N, Tanzawa S, Kazahari H, Ochiai R, Sakamoto T, Honda T, Ichikawa Y, Watanabe K, Seki N. Effectiveness of Cell-Free and Nonconcentrated Ascites Reinfusion Therapy in the Treatment of Malignancy-Related Ascites: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers 2021; 13: 4873.
- 7) 日本アフェレシス学会編. 日本アフェレシス学会診療ガイドライン2021. 日アフェレシス会誌; 40(2): 182-183.
- 8) Matsusaki K, Orihashi K. Feasibility, efficacy and safety of cell-free and concentrated ascites infusion therapy (KM-CART) for malignant ascites. Artif Organs 2020; 44: 1090-1097.
- 9) 松尾愛理, 河原俊介, 泉有希子, 三瀬有香, 頼裕佳子, 川島直逸, 長野英香, 吉岡信也. 婦人科癌による難治性癌腹水に対して腹水濾過濃縮再静注法 (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; CART) を施行した7症例. 産婦の進歩 2014; 66(2): 169-176.
- 10) 松崎圭祐. CARTの基本的理解が臨床の役に立つ! ~安全で効果的な患者ファーストのCARTを目指して~. 日血浄化技会誌 2021; 29(2): 272-274.

【連絡先】

塩田さあや
高知医療センター産婦人科
〒781-8555 高知県高知市池 2125-1
電話: 088-837-3000 FAX: 088-837-6701
E-mail: saaya.s0404@gmail.com

