

安全で効果的な 腹水治療

KM-CART[®]を活用した
大量腹水ドレナージ

著

松崎圭祐 要町病院腹水治療センター センター長



2 システムの特徴

KM-CART® 開発における筆者のポリシーを**表1**に示す。

副作用の軽減のためには癌細胞、白血球、粘液などを含む腹水にできるだけ機械的ストレスをかけないこと、処理速度と処理量の向上のためには膜を効率的に活用し、迅速に濾過膜閉塞を回復させること、普及促進のためには高価な専用装置が不要で、どの医療施設にもある汎用品の活用が可能であること、回路・操作が簡便であり医療者が容易に操作技術を習得できることなどをポイントとして改良を加えた。このシステムの改良に伴って、腹水ドレナージ法の変更も必要になった(**表2**)。

表1 KM-CART®システム開発(2008年)のポリシー

ポリシー	具体策	ポイント
1. 副作用の軽減	・内圧・陽圧濾過方式を外圧・陰圧濾過方式に変更	・癌細胞、白血球を含む腹水に直接機械的ストレスを与えない
2. 処理速度・処理量の向上	・定速濾過方式を定圧濾過方式に変更 ・濾過膜逆洗浄機能の追加	・大量腹水が安全にドレナージ可能 ・膜の効率的活用 ・濾過膜閉塞の回復
3. KM-CART®の普及促進	・複雑な手技と高価な専用装置をシンプルな回路・操作と汎用品の活用に変更	・医療者が容易に操作技術を習得できる

安全な全量ドレナージから点滴静注までの循環管理技術+回収癌細胞・リンパ球の活用により、ポリシー1~3の機能を兼ね備えたのがKM-CART®システムである。

表2 KM-CART®の技術とシステム開発におけるポイント

	従来型	改良型
腹水ドレナージ	①腹水はゆっくり抜く(1L/時) ②腹水を抜くのは3Lまで	①速く抜く(最大10L/時) ②腹水は全量抜く(最大40.1L)
濾過濃縮手技	①内圧(内腔→外腔)濾過 ②ポンプによる強制・陽圧濾過 ③圧センサー付きの高価なポンプ装置	①外圧(外腔→内腔)濾過 ②吸引装置による定圧・陰圧濾過 ③汎用の吸引器と輸液ポンプなど

KM-CART®は、従来の医療の常識とはまったく真逆の発想である。

1 改良点

KM-CART®システム(図2)における主な改良点は以下の3点である。

- 1) 一次膜である濾過膜を内圧濾過方式(中空糸の内側から外側に腹水を濾過:透析膜と同じ方式)から外圧濾過方式(中空糸の外側から内側に腹水を濾過)に変更(図2①)
- 2) どの医療施設にもある輸液ポンプ、痰などの吸引や内視鏡検査などに使う吸引装置が利用可能であり、従来の高価な圧センサー付き専用ポンプ装置は不要(図2②,⑤)
- 3) 濾過膜の閉塞を簡単・迅速に回復させる濾過膜逆洗浄機能を追加
 ⇒多数の癌細胞の回収が可能(図2③,④)

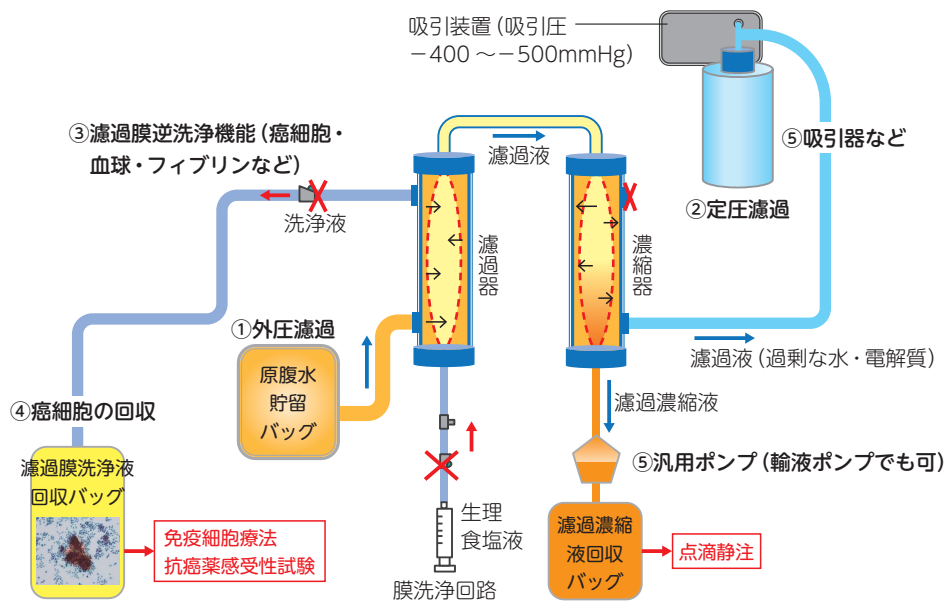


図2 KM-CART®システム図

①～⑤:改良点。濾過膜逆洗浄時には濾過濃縮回路をクランプし、膜洗浄回路のクランプを解除する。

これらの改良により、装置・回路ともにシンプルになり、操作も簡単で、一般的な輸液ポンプと吸引器があればどの医療施設でも施行可能になった(図3)。また、簡単な濾過膜逆洗浄操作により大量の癌性腹水も無駄にすることなく、簡便かつ短時間で全量の処理が可能である(図4)。さらに、

- 胸水：中等量以上であれば、腹水に続いてドレナージしてCARTを施行する。
- イレウスの有無，腸管ガス・糞便の貯留程度：高度のイレウスの場合には、腹水ドレナージによりイレウス症状が悪化することがあり、まずイレウス管などにて腸管内を減圧したのちにCARTを施行する。腸管ガス・糞便貯留が多量の場合には、腹水ドレナージ後に腸蠕動による腹痛に注意する。CART施行翌日に浣腸，下剤を投与する。

4 胸・腹部エコー検査，CT検査

腫瘍の浸潤状態，腹水の貯留状態，腸管ガス・糞便の貯留状態（腸管通過障害，イレウスの有無），術後の腸管の癒着状態などをチェックした上で，CARTの適応や安全に穿刺可能な部位の決定などを行う。

腹腔内の異常・変化が疑われる際には必ずCT検査を行い，胸腔内・腹腔内の状態を確認することが安全な腹水全量ドレナージにつながる。

3 全身循環管理と補液

大量腹水や癌，特に消化器癌進行期の患者では，経口摂取が困難なため脱水状態となり手指冷感や低血圧などの末梢循環不全に陥っている症例が多くみられる。また，癌による出血や化学療法の影響による貧血を伴う患者も多いため，輸血・輸液などによる術前からの循環管理は安全なCART施行においてきわめて重要である。

1 補液

入院前の摂食状況，身体診察・胸部X線写真所見（心胸比）などより，細胞外液250～500mLを点滴静注する。癌性腹水症例には，サイトカイン対策も兼ねてプレドニゾロン（プレドニン[®]）20～30mgを混注する。

心不全，透析患者では前日補液は行わず，CART施行当日の補液量も減量する。

当日の補液には，癌性・肝性ともにプレドニゾロン20～30mgを追加する。

また、肝硬変患者で血中アンモニア値が高い場合には、細胞外液を分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid ; BCAA) 製剤 (アミノレバン® など) に変更して点滴する (表7)。

表7 KM-CART® における補液例

CART 前日	細胞外液 (ヴェーン® F500mL) 点滴静注 <ul style="list-style-type: none"> ・循環動態にて調節 (心不全, 腎不全 : 点滴なし) ・癌性腹水の場合はプレドニゾロンを 20~30mg 追加 ・胸水ドレナージの場合はブロムヘキシシ (ビソルボン®) 4mg・2mL × 2回静注
CART 当日	細胞外液 (ヴェーン® F500mL) + プレドニゾロン 20~30mg 点滴静注 <ul style="list-style-type: none"> ・心不全・腎不全では 250mL, 高度の場合には 50mL に減量 ・胸水ドレナージ開始前にメチルプレドニゾロンコハク酸エステル (ソル・メドロール®) 250~500mg 静注
<ul style="list-style-type: none"> ・患者の血圧, 脈拍などに応じて投与速度を調節する ・貧血 (Hb : 10g/dL 未満) の場合は輸血を検討する (9g/dL 未満では輸血が必要) ・低アルブミン血症 (2g/dL 未満) の場合は 20% アルブミン製剤 10g/50mL × 2本 点滴静注 	

入院時の摂食状況, 診察, 胸部X線検査などより, 循環動態を把握することが重要。

2 輸血, アルブミン製剤投与

術前血液検査の結果と全身状態に応じて, 術前あるいはドレナージ中に施行する。

CART では, 処理腹水が多くなればなるほど, 処理前腹水蛋白濃度が高いほど濾過濃縮液の量が多くなり, 回収蛋白量の増加により膠質浸透圧が上昇し third space から水分が血管内移動する。以上より, 効果的な (回収蛋白量の多い) CART 施行後には希釈性による Hb 値低下が生じることを頭に入れておく。

術前の脱水が強い場合には, 見かけ上 Hb 値が高く出るので注意する (10L を超える大量腹水の場合は Hb で 2g/dL 前後低下する)。

以上を考慮した上で, Hb 10g/dL 未満で輸血を検討する (9g/dL 未満では輸血が必要)。

ポイント

術前補液と同様に、患者の循環動態と病態(脱水、心不全、腎不全など)に合わせた濾過濃縮が重要であり、臨床工学技士はベッドサイドの担当医師、看護師との密な連携が必須である。

7 腹水性状別(図18)の濾過濃縮処理上の注意点



図18 様々な色調の腹水(ある日のKM-CART®症例)

1 血性腹水

新鮮出血による血性腹水では、赤血球は濾過膜にて完全に除去できるが、赤血球が濾過膜の膜孔を閉塞するため頻回の濾過膜逆洗浄が必要になる。腹水中の弱った赤血球は軽度の機械的ストレスでも容易に溶血を起こして遊離ヘモグロビンの産生につながるので、濾過圧を下げるなど腹水へのストレスをできるだけ避けるように工夫が必要である。

出血後時間を経た溶血性腹水では多量の遊離ヘモグロビンが濾過濃縮されるため、濾過濃縮液の点滴静注にて腎不全を引き起こす可能性があり、投与速度の調節(50mL/時前後に下げる)や腎機能低下症例ではハプトグロビン製剤の投与を考慮する。ハプトグロビンは1バイアル2000単位が約4万5千円であり、回収グロブリン5g相当である。ハプトグロビン投与をためらって高価な回収蛋白を廃棄してはならない。当センターの経験では、血中ハプトグロビンによる遊離ヘモグロビン処理において50mL/時前後の緩徐な投与でCART後の腎障害は1例も経験していない。

高度溶血性腹水の胃癌症例では、黒褐色の濾過濃縮液を50mL/時で点滴静注することで腎機能も改善し、多量の自己蛋白も回収できている(表10, 11, 図19)。また、濾過膜洗浄操作でも新たな溶血を生じており(原腹水:10.2g→濾過濃縮液:4.5g+洗浄液:8.4g=12.9g↑, 洗浄液の遊離ヘモグロビンが増加)、血性腹水にはできるだけストレスを与えないことが重要である(表12)。

メモ: 遊離ヘモグロビン (free-hemoglobin ; F-Hb)

- 分子量65,000 (Alb: 68,000)。
- 溶血により生じ、腎濾過時に糸球体障害を生じる。
- ハプトグロビンと結合して肝臓でビリルビンに代謝する。
- ハプトグロビンのF-Hb結合能: 100~140mg/dL (1gがF-Hb 600mgと結合)。
- F-Hbの血中濃度上昇→腎糸球体濾過→糸球体障害(尿潜血検査でチェック)→ハプトグロビン投与を考慮する。
- 輸血用血液には大量のF-Hbが含まれている。

表10 高度溶血性腹水症例におけるKM-CART® 施行前後の結果(67歳, 男性, 胃癌)

KM-CART®	腹水量	濾過濃縮液	蛋白濃度 (g/dL)		回収蛋白量 (Alb + Glb)
			腹水	濾過濃縮液	
1回目 • 236分 • 洗浄回数14回 • 回収蛋白量206g	11.3L	1,650mL	6.4	12.5	206g
2回目(2カ月後) • 160分 • 洗浄回数11回 • 回収蛋白量135g	9.2L	1,200mL	5.5	11.7	140g

胃癌+癌性腹膜炎による大量腹水で受診。

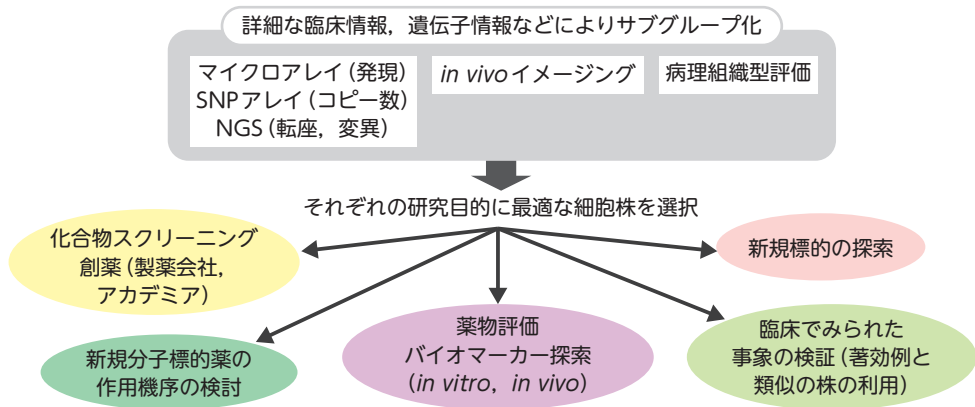


図6 作製した癌細胞株の創薬研究への活用

2024年時点において、胃癌細胞株は80株樹立され、3社で6新規分子標的薬について共同研究が進行中である。

SNP：一塩基多型, NGS：次世代シーケンサー

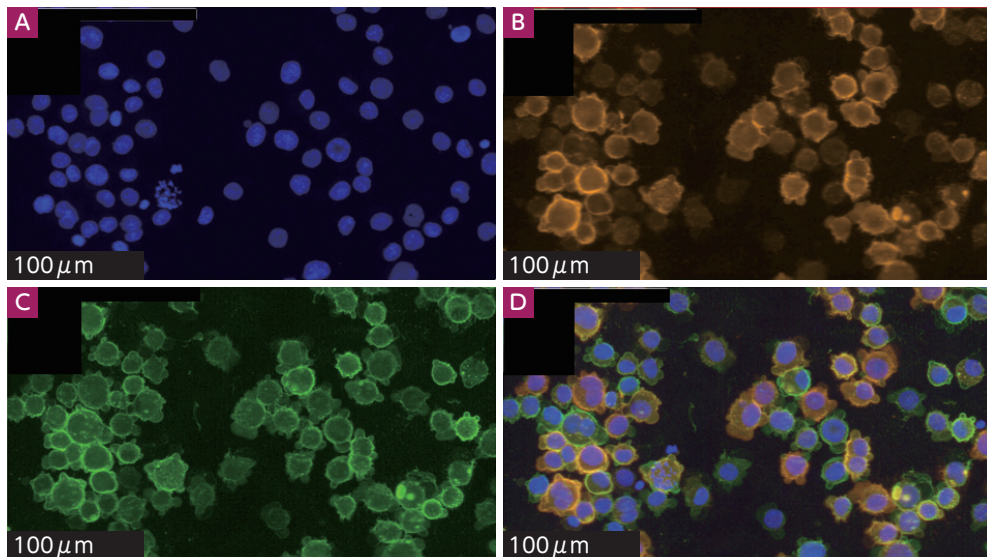


図7 胃癌腹水の蛍光二重染色 (低倍率)

A: 核染色 (Blue)

B: EpCAM (Red)

C: ターゲット蛋白 (Green)

D: A~Cを重ねた画像

スライドスキャナーによりスキャンした画像である。

EpCAM: 上皮細胞接着分子

4 癌性腹水への有効症例

症例①乳癌(60歳代, 女性)

大量の腹水に対して週3回, 1.5L/回の定期的な腹水ドレナージを繰り返し施行していたが, 腹水増量による強い腹部膨満感で食事がまったくとれなくなり, 「これ以上の腹水ドレナージはできない」と言われ車いすにて当センター受診。

8.6LのKM-CART®を施行し, 翌日には独歩にて退院可能となった。KM-CART®の4日後には, 長らく諦めていた趣味のゴルフを18ホールラウンド回ることができたという笑顔の報告に, 非常に驚かされた症例である(図8)。

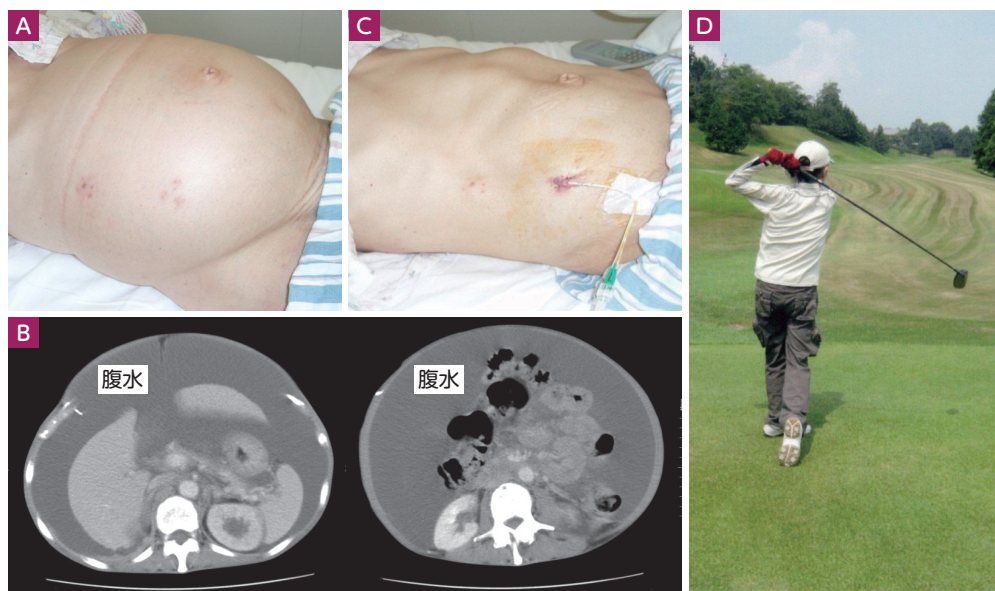


図8 症例①乳癌(60歳代, 女性)

- A: KM-CART®施行前。腹部外観所見
- B: KM-CART®施行前。腹部CT。大量腹水の貯留がみられる。
- C: KM-CART®(8.6L)施行直後。腹部外観所見
- D: KM-CART®4日後。ゴルフを楽しむ患者