

博士論文(要約)

論文題目

がん性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法の

生体へ及ぼす影響

氏名 伊藤 哲也

## 論文の内容の要旨

論文題目 がん性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法の生体へ及ぼす影響

氏名 伊藤哲也

### 背景

日本人の死因の約 3 割を占める悪性新生物の治療においては、その分子生物学的な理解や治療法の進歩により飛躍的に治療成績が向上しているが、それと同時に症状をコントロールすることの重要性も増してきている。

がんによってしばしば見られる兆候に腹水貯留があるが、その蓄積は腹腔内圧の上昇を生じ、腹部や下背部の疼痛、呼吸困難、嚥下困難をはじめとして種々の臓器機能障害を生じるだけでなく、経口摂取量の低下から低栄養をきたし、また体動への影響は ADL の低下を招く。また、がん性腹膜炎については、そこでがん細胞に対する免疫応答が生じている可能性もある。

難治性腹水に対する治療として腹腔穿刺排液をはじめ、腹腔静脈シャントや TIPS(経頸静脈性肝内門脈体循環シャント術)などが行われているが、それぞれが長所・短所を有する。腹水濾過濃縮再静注法(CART: Cell-Free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy)は、利尿剤投与抵抗性の難治性腹水に対して行われている治療法であり、1977 年に初めての報告がなされて以後、既に 1981 年に保険収載がされている。主に細胞成分の少ない漏出性の肝性腹水に対して施行されてきたが、近年になって難治性のがん性腹水のコントロールという意味合いで注目を浴びている。しかし、それにも関わらず実際の有効性、適応や安全に関する基準が確立しておらず、これが普及の妨げとなっている。

腹水濾過濃縮再静注法は 3 つの過程 : (i) 腹腔穿刺・腹水排液、(ii) 濾過膜を通すことで腹水から細胞成分を取り除いて濃縮する過程、(iii) 以上の手順で得られた濾過濃縮液を再静注する過程、から構成されている。腹水に関連する症状の軽減に対する貢献を期待されており、腹腔穿刺・排液に伴うアルブミン製剤の投与を必要としない点から未知の病原体への感染リスクを低減させ、医療経済上の利点も有すると言われている。一方で副作用として再静注の際に体温の上昇が懸念されているものの、これらに関してまとまった報告はされていない。腹水濾過濃縮再静注ががん性腹水症例に対して安全に施行できるのか、またどのような副作用が生じるのか、実際に症状の改善に寄与しているのか、包括的な検討を行う必要がある。

また、各種のサイトカインががん細胞に対する免疫反応やがんの進展、また逆にがん細胞に対する免疫応答の抑制に寄与していることは以前から知られている。特にがん性腹膜炎に関連して腹水中においてがん細胞に対する免疫応答が生じている可能性があり、どのような免疫環境が腹水中に存在するのかという観点から、腹水中のサイトカインの発現や産生をさぐることで腹水濾過濃縮再静注法の生体への影響に関する何らかの知見を得ることが出来ると思われる。

## 目的

本研究は、腹水濾過濃縮再静注法を施行した患者において、横断的に安全性や治療効果、副作用、また症状の変化に及ぼす影響を検討すると同時に、腹水中の免疫環境をサイトカインの発現を通して検索し、治療効果や予後に何等かの関連があるのか、理解することを目的としている。

## 方法

2011年4月から2013年3月までに東京大学医学部附属病院にて腹水濾過濃縮再静注法を行ったがん性腹水の患者を対象とし、その初回施行例を検討対象とした。

尿量や血圧などの Vital Sign の推移を観察するほか、腹満感に関する NRS と MDASI-J による症状評価を行った。また腹水中のサイトカイン濃度や腹水細胞中の mRNA 発現を解析し、治療効果や経過との関連を検索した。

## 結果

観察期間中に、43名の悪性疾患に伴う腹水に対し、平均して1人あたり2.9回の腹水濾過濃縮再静注法を施行した。平均およそ3Lの腹水を処理し、1回あたりで平均91.3gのタンパクを還元した。

臨床的效果として、施行後の尿量の増加が確認された。血圧や脈拍については臨床的な意義のある変化は確認できず、わずかに体温の上昇が確認されたものの、これも問題となる程度のもではなかった。採血データでも、炎症所見の上昇やDICを示唆するような所見は確認されなかった。

症状へ及ぼす影響として腹満感はもちろんのこと、広範囲において苦痛となる症状を軽減していることが分かった。特に腹腔穿刺・排液で問題となるとされる倦怠感についても改善が確認された。症状の改善する度合と排液量や蛋白還元量との間に相関はなかった。

腹水中のサイトカイン濃度に関して、IL-6、IL-8、IL-10が比較的高濃度で検出された。体温の上昇に関して炎症性サイトカインとして知られるIL-6、IL-8の濃度と相関は確認できなかった。また、IL-10を腹水中に確認できた症例ではより長期の生命予後が期待できることが示された。症状への影響とサイトカインとの関連を検索したところ、MDASI-Jの一般症状平均と倦怠感の項目の改善に腹水中IL-6濃度との相関を認めた。腹水中細胞のサイトカイン mRNA 検出も行ったところ、IL-8に関しては発現のある群で特に腹水中の濃度が高いという結果は得られず、一方でIL-6とIL-10に関してはmRNA発現のある群で腹水中濃度が高い可能性がある。また、血清中のサイトカイン濃度と腹水中のサイトカイン濃度に相関はなかった。

## 結論と考察

腹水濾過濃縮再静注法は、がん性腹水に対しても大きなトラブルはなく安全に施行できることが示された。臨床的効果として尿量の増加が確認されたが、これは利尿剤抵抗性の難治性腹水に対して施行される機会の多いことも踏まえると臨床的な意義の深いものと考えられる。

症状の改善については、多くの項目で有意差を確認しており、様々な苦痛症状を呈するがん性腹水に対して施行する意義があるものと思われる。特に倦怠感・腹痛は腹腔穿刺・排液で問題とされるものであり、この改善は腹水濾過濃縮再静注法を施行する一つの利点となるであろう。これらの症状改善に腹水の排液量と、腹水濾過濃縮再静注の特徴的な過程であるタンパク還元量が症状の改善に関与していないか探索を行ったものの、有意な相関は確認できなかった。

腹水中のサイトカイン濃度に関して、炎症性サイトカインである IL-6、IL-8 と体温の上昇との間に相関を認めなかった一方で、MDASI-J で評価される一般症状の平均と倦怠感の改善に腹水中の IL-6 濃度との相関を認めている。また、抑制性サイトカインである IL-10 の発現を確認できた群ではより長期の生命予後を期待できることが示された。さらに、腹水の貯留したがん患者の中で特に予後がよいとされる卵巣癌の症例を除いたところ、有意差はより強いものとなった。がんの特徴的な病態に悪液質がある。悪液質は著しい筋肉減少と体重減少を主な特徴とする代謝異常であり、同時に栄養管理や治療に抵抗する栄養障害であるとも理解されており、体重減少・全身衰弱・倦怠感を呈し、生命予後や Quality of life に影響を及ぼすことが知られている。悪液質の機序は明確には判明していないものの、IL-6 を含めた炎症性サイトカインが関与している可能性が報告されている。IL-6 は腹水濾過濃縮再静注の回路における 2 次膜で濃縮を受けずに除去されていることが想定されることも踏まえると、腹水濾過濃縮再静注法が悪液質の発生や進行、またそれに伴う症状に関与していることも考えられる。IL-10 は様々な報告で予後不良の予測因子として、またがんの進展や病勢の指標となることが示されている。今回の結果はこれら既存の報告に反するものである。抑制性サイトカインである IL-10 の発現は、がん細胞に対する免疫応答がより強く生じていることを示すものかもしれない。しかしその一方で、その発生に炎症が関与しているとされる悪液質の進行が抑制されていることを示している可能性もある。

腹水中サイトカイン濃度と血清中サイトカイン濃度との間に相関はなく、腹水中サイトカインの由来が血清にあることを示す根拠とはならない。腹水中細胞の mRNA の発現に関して、IL-8 に関しては発現のある群で特に腹水中サイトカインの濃度が高いという結果は示されなかったが、IL-6 と IL-10 に関しては発現のある群で腹水中濃度が高い可能性がある。しかし、これも直ちに血清から由来する IL-10 が腹水中に存在しないことを意味するものではない。現時点で腹水中サイトカインの由来がどこにあるのか、明確に示す根拠は得られていない。今後、フローサイトメーターを使用した細胞レベルでの解析が必要となるであろう。

腹水濾過濃縮再静注法はがん性腹水においても安全に施行することが可能で、腹水に伴う苦痛症状を多岐に渡って緩和していることが示された。何らかの免疫機構が治療に影響を及ぼしている可能性があり、今後の検討が必要である。