

3

悪性腹水

● 薬物療法・処置は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

関連する臨床疑問

- ▶ 5 利尿薬は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？
- ▶ 6 腹腔穿刺ドレナージは、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？
- ▶ 7 CART（腹水濾過濃縮再静注法）は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？
- ▶ 8 腹腔静脈シャント（Denver シャント）は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

推奨

- ▶ 5 がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、利尿薬（スピロノラクトン、フロセミド）の投与を行うことを提案する。
2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 6 がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、腹腔穿刺ドレナージを行い、穿刺が頻回になるならば、カテーテル留置を検討することを提案する。
2C（弱い推奨、弱い根拠に基づく）
- ▶ 7 がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、CART を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。
- ▶ 8 がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、腹腔静脈シャント（Denver シャント）を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

▶ 臨床疑問 5

利尿薬は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

推奨

がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、利尿薬（スピロノラクトン、フロセミド）の投与を行うことを提案する。

2D（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究（症例集積研究）が3件ある。

Greenway ら¹⁾は、悪性腹水のあるがん患者 15 名に対して、スピロノラクトンを 150～450 mg の範囲で投与した。腹水コントロールと腹部症状の改善が 13 名で認められた。

Pockros ら²⁾は、悪性腹水のあるがん患者 16 名に対して、ナトリウム制限食とスピロノラクトン単独あるいはフロセミドを体重の増減にあわせて併用した。腹水の主たる原因はがん性腹膜炎が 4 名、巨大肝転移が 3 名、肝硬変が 9 名であった。巨大肝転移のある 3 名の症例すべてに腹水の減少 (0.23 ± 0.13 L/日) と体重減少 (1.06 ± 0.15 kg/日) の効果が認められた。

Mitsunishi ら³⁾は、悪性腹水のあるがん患者 10 名に対してトルバプタンを投与した。腹部膨満感の 5 段階のカテゴリースケールでは、投与前と比較し、投与前平均 3.8 から投与後 2 週で平均 2.0 と有意な軽減を認めた。

有害事象としては、トルバプタンで電解質異常と尿素窒素、血清クレアチニン値の増加を、スピロノラクトン、フロセミドで腎機能低下あるいは症状を有する血圧低下を認めた。

*** ***

以上より、これまでの研究では、がん患者の悪性腹水に対する利尿薬の効果について質の高い研究は存在しない。想定される益（腹部膨満感に対する治療効果）が害（電解質異常や血圧低下）を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断したが、利尿薬の投与はがん患者の腹水による腹部膨満感を緩和する可能性が示唆される。また、非がん患者を含め臨床現場では腹水に対して利尿薬が広く使用されており、各利尿薬についてはスピロノラクトンとループ利尿薬についての報告が多いが、どの薬剤がより有効であるかについてははっきりしていない。しかし、トルバプタンについては、重大な副作用として腎不全、血栓塞栓症、高ナトリウム血症（橋中心髄鞘崩壊症候群）、肝機能障害などがあり、投与には十分な注意が必要で、また現状でがん患者の腹水に対して広く使用されてはいない。今後は悪性腹水による腹部膨満感に対して個々の利尿薬の効果について検証が必要である。

悪性腹水に対する利尿薬の使用はナトリウムやカリウム等の電解質異常、腎機能低下、血圧低下などの有害事象発生の可能性もあり、個々の患者の全身状態を勘案したうえで投与するべきである。

したがって、本ガイドラインでは、委員会の合意により、がん患者の腹水による腹部膨満感に対して、利尿薬（スピロノラクトン、フロセミド）の投与を行うことを提案する。

（金石圭祐）

▶ 臨床疑問 6

腹腔穿刺ドレナージは、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

推奨

がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、腹腔穿刺ドレナージを行い、穿刺が頻回になるならば、カテーテル留置を検討することを提案する。

2C (弱い推奨、弱い根拠に基づく)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究が8件ある。内訳は、単回穿刺（単回の穿刺で腹水を抜いたのちに抜針する方法）の研究が1件と、カテーテル留置の研究が7件であった。アウトカムに対する効果の差異は小さいと考え、単回穿刺とカテーテル留置の報告、日本で用いることのできない留置カテーテルのデバイスについて、一律に扱った。

McNamara ら⁴⁾は、悪性腹水患者 40 名に対して、単回穿刺を施行する観察研究を行った。腹水穿刺前と 2 時間後の腹水による症状（腹部不快感、悪心・嘔吐、呼吸困難）をペインスケール（BS-11）で評価したところ、平均 5.3 L（0.8～13 L）を処理し、平均 5.7 から 3.6（37%）にペインスケールが減少したとしている。

Wong ら⁵⁾は、悪性腹水患者 13 名に対して、PleurX[®] * を留置して持続ドレナージを施行する観察研究を行った。最初のドレナージで平均 5 L を穿刺破棄し、前後の EORTC QLQ-C30 スケールを比較し 61% の改善がみられた。

Mercadante ら⁶⁾は、悪性腹水患者 34 名に対して、腹腔に 14 ゲージの中心静脈カテーテルを留置して持続ドレナージの報告をしている。カテーテルの留置期間は平均 5.5 日、総腹水量は 800～20,700 mL であり、最初の 24 時間での平均腹水量が 2,850 mL（300～4,200 mL）であった。前後の腹部症状（悪心・嘔吐 14 名、呼吸困難 9 名、便秘 11 名、四肢浮腫 10 名）を 4 段階のスケールで評価したところ 22 名（64.7%）で改善がみられた（前後のスケール値は不明）としている。

Courtney ら⁷⁾は、悪性腹水患者 34 名に対して、PleurX[®] を利用して腹水の間欠的ドレナージを行った（1 日 1,200～2,000 mL、ほとんどが隔日で一部のケースが毎日の破棄）。2 週後と 8 週後の Memorial Symptom Assessment Survey の腹部膨満感のスコアが有意に改善し、患者評価においても 83～100% で症状が改善した。

Ross ら⁸⁾は、5 Fr. Sacks one step fluid drain kit を使用して悪性腹水患者 104 名の持続ドレナージを行い、最初の 24 時間で平均 3.5 L（0.1～9 L）の腹水を穿刺破棄し、37.5% で腹部症状（腹部膨満による腹痛、悪心、食欲低下、呼吸困難感）が緩和された。

O'Neill ら⁹⁾は、Hickman[®] catheter（BARD）を用いて腹水の間欠的ドレナージを行い（量の記載なし）、すべての症例で腹水による症状（腹部膨満感、呼吸困難、早期満腹感）の緩和と下肢浮腫や倦怠感が徐々に改善したと報告している。

Belfort ら¹⁰⁾は、腹腔に留置したカテーテル（種類記載なし）で 1 日約 500 mL の

* : PleurX[®]

日本では 2017 年 2 月現在、使用できないが、カテーテルと陰圧吸引ボトルを組み合わせた胸腹水の持続ドレナージを行うデバイスの一つである。本邦で使用可能なデバイスとしてトロッカーアスピレーションキット[®]があり、治療効果に対する差異は少ないと考えられる。

ドレナージを行い、腹部膨満感や圧迫などの腹水による症状がすぐに全員で改善したとしている。

Savin ら¹¹⁾は、腹腔にポート (PORT-A-CATH[®] peritoneal implantable access system, Smiths Medical) を留置してそれぞれ持続ドレナージを行い (量は不明)、100%で症状が改善した (症状の詳細は不明) と報告している。

今回集めた臨床研究に報告されている重篤な有害事象は、全体で 294 名中 6 名 (2.0%) であった。内訳は、腹部の激痛、肺梗塞による死亡、輸血が必要な貧血、代謝性アシドーシス、重篤な低血圧、感染性腹膜炎などで、死亡もしくは重度の有害事象であった。重篤ではない有害事象は 20.4%に発生し、内訳は痛み、嘔吐、感染、塞栓、自殺、カテーテル迷入、腹水の漏れ、めまい、脱力感、カテーテルの閉塞、腹膜炎、軽度の血圧低下などであった。

悪性腹水のドレナージについてのコクランレビューが発表されているが²¹⁾、クライテリアを満たす質の高い研究がなかったと結論している。

留置カテーテルのデバイスは、最近では PleurX[®] を使用した報告が散見され、英国国立医療技術評価機構 (NICE) も PleurX[®] に関するガイダンスを出している²²⁾。本邦ではデバイスは標準化されておらず、治療効果や有害事象の評価にも影響する可能性がある。

* *

以上より、これまでの研究では、腹腔穿刺ドレナージは単回穿刺、カテーテル留置ともに、質の高い研究はなく、その根拠は不十分である。またカテーテル留置については、それぞれの研究で使用されたデバイス、アウトカム評価の方式が異なり、治療効果の大きさも、37.5~100%と報告によって差が大きく、腹水穿刺、ドレナージによる症状緩和の評価は困難であった。また、重篤な有害事象の報告や手技に伴う苦痛や負担もあるため、想定される益 (速やかな腹部膨満感に対する治療効果) と害 (有害事象や手技に伴う苦痛や負担) の差は小さい。

しかしながら、薬物療法が無効の場合に腹水による症状を緩和する代替手段は限られており、デバイスを用いない単回穿刺の場合にはコストは低く、患者を拘束する時間も短い。Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed.) では、利尿薬と比較して速やかに症状緩和が得られる可能性があるとしている。

また、ドレナージする量は 3~6 L の報告が多いが、日本人への安全な量は明らかになっていない。経験的には 1~3 L 程度で行われることが多く、委員会の合意として 1~3 L については安全に施行できると判断した。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、腹腔穿刺ドレナージを行い、穿刺が頻回になるならば、カテーテル留置を検討することを提案する。ただし、利尿薬など薬物に不応性、速やかな症状緩和が必要、腹部膨満の原因が腹水であると画像診断で確認できているときに行うこととする。有害事象や手技に伴う苦痛や負担も考慮し、患者の意向を確認し、十分な説明のうえでの施行が必要である。

今後の腹腔穿刺に対する研究として、国内の実態調査 (ドレナージ量、カテーテル留置、有害事象) が必要である。

(高垣伸匡)

▶ 臨床疑問 7

CART（腹水濾過濃縮再静注法）は、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、CART を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、比較試験はなく、観察研究が3件〔前向きコホート研究1件、症例集積（単施設）2件〕ある。

Ito ら¹²⁾は、悪性腹水患者37名に対して腹水濾過濃縮再静注法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy；CART）を施行する前向き観察研究を行った。治療後24時間以内の腹部膨満感のNRSは7.19から3.81、MDASI-J^{*1}症状スコアは4.73から2.75、MDASI-J生活支障のスコアは7.05から5.12にいずれも有意に改善した。

加藤ら¹³⁾は、悪性腹水患者27名にKM-CART（KM；Keisuke Matsusaki）を施行し、患者評価による食欲不振の改善を96%で認めた。

植田ら¹⁴⁾は、婦人科がんによる悪性腹水患者20名（延べ51回）にCARTを施行し、患者評価による腹部膨満感の改善を84.3%で認めた。また、CARTを併用することで1週間以内に腹腔穿刺が必要となる症例は全体の25.5%だった。

重篤な有害事象は報告がなかった。重篤ではない有害事象として、白血球減少（CTCAE^{*2}のGrade2が3例、Grade3が1例）¹²⁾、Grade2の発熱（35%）、悪寒戦慄（19%）、心窩部痛（6%）、口渇（2%）、血腫（2%）、頭痛（2%）、全身倦怠感（2%）と、全体の49%で何らかの有害事象が発生した¹³⁾。

＊ ＊

以上より、これまでの研究で質の高い研究はなく、その根拠は不十分であり、想定される益（腹部膨満感や食欲不振に対する治療効果）と害（発熱、悪寒戦慄、白血球減少などの有害事象）の差について判断できない。すべての研究において、腹腔穿刺ドレナージを行った後に、CARTを実施しているため、腹部膨満感や食欲不振の改善は、CARTの治療のみの益として判定できない。

治療の益として腹腔穿刺の回数を減らす可能性やQOLを改善させられる可能性が示唆されるが、腹腔穿刺ドレナージのみと腹腔穿刺ドレナージ+CARTの2つの治療群を比較した研究がないため、治療の益を判断できない。

CARTはいずれの方式も保険適用の治療手技であるが、治療コストが高く、実施可能施設は限定される。

CARTは現在日本でのみ行われており、海外の臨床研究がほとんどないためエビデンスが不足している。

したがって、本ガイドラインでは、がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して、CARTを行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。今後、CARTの推奨を判断するには、対象患者（がん腫、がん性腹膜炎・肝硬変の合併）、

*1：MDASI-J(M.D. Anderson Symptom Inventory 日本語版)

がんに関連した症状の重症度と日常生活への支障の程度を包括的に評価する尺度。24時間以内の症状について0～10の11段階のNRSを用いて、最も症状が強かったときの程度で評価する。症状に関する13項目と日常生活への支障に関する6項目からなる。日本語版においても妥当性・信頼性が確認されている。

*2：CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

有害事象共通用語基準。治療・手技の実施に関連した可能性のある好ましくない、意図しない徴候を1～5の5段階(grade)の重症度に分類した基準であり、最新のバージョンは4.0である。

評価項目（症状，身体所見，血液所見，腹水所見，次回穿刺までの日数，QOL），介入内容（腹水穿刺ドレナージ vs 腹水穿刺ドレナージ+CART）をあらかじめ設定した比較試験が必要である。

（新城拓也）

▶ 臨床疑問 8

腹腔静脈シャント*（Denver シャント）は，がん患者の悪性腹水による腹部膨満感を改善させるか？

がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対して，腹腔静脈シャント（Denver シャント）を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

*：腹腔静脈シャント

腹腔静脈シャントは，1974年にLeVeenらによって報告された難治性腹水に対する外科治療である。歴史的にLeVeenシャントの報告が多いが，現在では手技の簡便性などによりDenverシャントが用いられており，本邦でも使用可能である。そのためLeVeenシャントなど現在使用されていないデバイスを使用した研究は除外した。

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては，比較試験はなく，観察研究6件がある。対象とした6件¹⁵⁻²⁰⁾の研究全体では，悪性腹水患者285名を対象とし，68.4%で腹部症状の改善がみられたが，37.5～100%まで報告によって効果の差が大きかった。

Sugawaraら¹⁵⁾は，最多の症例数である133名を対象にシャント術を施行し，71.8%で腹部膨満感が改善した。

Zanonら¹⁸⁾は，42名中41名(97.6%)で腹腔穿刺が不要になったと報告している。

Wonら¹⁹⁾も，55名中54名(98.2%)で追加の腹腔穿刺が不要であったと報告している。

重篤な有害事象は，研究全体で20.3%に報告された。内訳は急性心不全，肺水腫，食道静脈瘤破裂，播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）などであった。これら重篤な有害事象の発生率は研究ごとに4.7～58.3%と非一貫性がみられた。また，腹腔穿刺やCARTなど他の腹水に対する侵襲的な治療と比較した場合でも，重篤な合併症の発症率は最も高い結果となった。

重篤ではない有害事象は全体で304名のうち，14.8%でみられた。内訳は発熱，臨床的に問題ではないDIC，皮下出血，感染症，腹痛などであった。

有害事象ではないが，シャント不全は以前から指摘されている問題の一つである。Sugawaraら¹⁵⁾によると，シャント留置を行った113名中，60名(53.1%)でシャント不全が発生し，このうちシャントが開存しているのが42名，シャントの閉塞が18名であった。60名のうち何らかの処置を行ったのは10名（シャント交換，切断，ポンピング，ヘパリン等の注入など）で，50名は経過観察であった。

＊ ＊

以上より，これまでの研究では，腹腔静脈シャントは腹腔穿刺が不要となる可能性はあるものの，研究ごとに効果に差があり，質の高い研究はなく，その根拠は不十分である。一方で，重篤な合併症や，術後のシャント不全が高率に発生する可能性がある。

したがって，本ガイドラインでは，がん患者の悪性腹水による腹部膨満感に対し

て、腹腔静脈シャントを行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

また、施行可能な施設も限られており、適応に関しては患者と家族、十分な施行経験のある専門家の意見もふまえて慎重に検討することが必要と考えられた。

今後、腹腔静脈シャントの推奨を判断するには、腹腔穿刺との比較試験、シャントによって得られる益（腹水穿刺が必要なくなること、QOLの改善）と害（有害事象）を評価対象とした研究、難治性の悪性腹水患者のなかでの適用条件（どのような病態で有効か）に関する研究が必要である。

（高垣伸匡）

【文 献】

臨床疑問 5

- 1) Greenway B, Johnson PJ, Williams R. Control of malignant ascites with spironolactone. *Br J Surg* 1982; 69: 441-2
- 2) Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, et al. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1302-6
- 3) Mitsuhashi N, Nemoto S, Satoh Y, et al. Effect of tolcapton on ascites due to malignancy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 201-5

臨床疑問 6

- 4) McNamara P. Paracentesis—an effective method of symptom control in the palliative care setting? *Palliat Med* 2000; 14: 62-4
- 5) Wong BC, Cake L, Kachuik L, et al. Indwelling peritoneal catheters for managing malignancy-associated ascites. *J Palliat Care* 2015; 31: 243-9
- 6) Mercadante S, Intravaia G, Ferrera P, et al. Peritoneal catheter for continuous drainage of ascites in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2008; 16: 975-8
- 7) Courtney A, Nemcek AA Jr, Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1723-31
- 8) Ross GJ, Kessler HB, Clair MR, et al. Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 1309-11
- 9) O'Neill MJ, Weissleder R, Gervais DA, et al. Tunneled peritoneal catheter placement under sonographic and fluoroscopic guidance in the palliative treatment of malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 615-8
- 10) Belfort MA, Stevens PJ, DeHaek K, et al. A new approach to the management of malignant ascites; a permanently implanted abdominal drain. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 47-53
- 11) Savin MA, Kirsch MJ, Romano WJ, et al. Peritoneal ports for treatment of intractable ascites. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 363-8

臨床疑問 7

- 12) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, et al. Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 623-8
- 13) 加藤千尋, 川原玲子, 三木和美. 進行がんに伴う難治性腹水に対する KM-CART 療法の臨床的検討. *日生病院医学雑誌* 2014; 42: 12-5
- 14) 植田多恵子, 宮本新吾. 婦人科悪性腫瘍による腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の臨床的意義の検討. *産婦人科の実践* 2012; 61: 909-12

臨床疑問 8

- 15) Sugawara S, Sone M, Arai Y, et al. Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites: a retrospective multicenter study (JIVROSG-0809). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 980-8
- 16) 小竹優範, 高柳智保, 村田智美. 癌性腹膜炎に伴う腹水に対する腹腔—静脈シャント留置術の経験. *石川県立中央病院医学誌* 2009; 31: 5-8
- 17) 福岡正人, 橘 史朗, 木許健生. 難治性腹水に対する Denver 腹腔—静脈シャント術の検討.

日本臨床外科学会雑誌 2006; 67: 575-82

- 18) Zanon C, Grosso M, Aprà F, et al. Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. Tumori 2002; 88: 123-7
- 19) Won JY, Choi SY, Ko HK, et al. Percutaneous peritoneovenous shunt for treatment of refractory ascites. J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 1717-22
- 20) Wickremesekera SK, Stubbs RS. Peritoneovenous shunting for malignant ascites. N Z Med J 1997; 110: 33-5

【参考文献】

臨床疑問 6

- 21) Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, et al. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD007794
- 22) White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. Appl Health Econ Health Policy 2012; 10: 299-308