

総 説

劇症肝不全に対する直並列回路 PE+CHDF

中 永 士師明*¹・浅 沼 義 博*²秋田大学医学部統合医学講座救急・集中治療医学分野*¹, 同保健学科*²

Series-Parallel Circuit on Plasma Exchange with Continuous Hemodiafiltration for Fulminant Hepatic Failure

Hajime Nakae*¹ and Yoshihiro Asanuma*²*¹Department of Emergency and Critical Care Medicine and *²School of Health Sciences, Akita University School of Medicine

Summary Plasma exchange (PE) is a well-established blood purification therapy for treating fulminant hepatic failure. However, we previously reported that cytokines are not removed by PE alone, and combining PE and continuous hemodiafiltration (CHDF) is an effective modality for suppressing the elevation of blood citrate levels and for removing inflammatory cytokines. We devised a series-parallel method to raise the removal efficiency. In the series-parallel method, total bilirubin was significantly removed after treatment in comparison with the reverse-parallel method. Interleukin-18, which plays an important role in the pathophysiology of hepatic failure, was also significantly removed by the series-parallel method. The series-parallel method, which combines both advantages of the parallel and series methods, is a valuable therapy for the treatment of fulminant hepatic failure.

Key words: plasma exchange, continuous hemodiafiltration, fulminant hepatic failure, series-parallel circuit, interleukin-18

1. はじめに

劇症肝不全に対する血液浄化法として、病因物質を含んだ血漿成分、特に蛋白結合物質や免疫複合体などの高分子物質なども非選択的に全て除去交換する血漿交換 (PE) が確実な方法と考えられている。サイトカインは主に糖鎖蛋白質 (分子量 80 kDa 以下) でできており、肝不全では過剰に産生される¹⁻⁴⁾。これらサイトカインを含むケミカルメディエーターの多くは分子量 20 kDa~40 kDa に存在しているため、過剰なサイトカインを血液浄化法にて除去、制御しようとの考えもみられる^{5,6)}。しかし、PE だけでは新鮮凍結血漿 (FFP) の大量投与に伴うクエン酸中毒などの副作用も報告されており^{7,8)}、我々は PE だけではサイトカインは除去できないと考えている²⁾。近年、PE と持続的血液濾過透析 (CHDF) を組み合わせる方法が報告されるようになった⁹⁾。この方法でも直列法では PE か CHDF の回路が不良になると両回路を一時的に中止しなければならず、また、並列法では流量が十分に確保できない可能性がある。

これまでに、我々は急性肝不全患者に対して PE と CHDF を組み合わせる回路を作成し、それぞれの回路の血流を逆方向に行う逆並列法について報告してきた¹⁰⁻¹²⁾。

最近ではさらに除去効率を高めるために直並列法とも呼ぶべき回路を作成して劇症肝炎の治療に当たっており、逆並列法との比較のもと、その概要について解説する。

2. 逆並列法

従来行われていた短時間に行う PE では、抗凝固剤で薄まった FFP を大量に投与するために、血漿膠質浸透圧が低下し、間質の浮腫を増悪させ、肺水腫や脳浮腫などの重篤な合併症を引き起こす危険性がある。さらに抗凝固剤として含まれているクエン酸が大量に輸注されるため、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシスの発症も問題であった^{7,8)}。肝障害のある患者は血中クエン酸濃度が上昇しやすく、特に劇症肝炎では PE を低流量で施行しても血中クエン酸濃度が上昇し、低カルシウムに伴う知覚異常が高

頻度に出現するという報告がある¹³⁾。そこで、PEとCHDFを組み合わせる回路を作成し、それぞれの回路の血流を逆方向にした(図1)。逆並列法では単独群より有意にクエン酸の上昇を抑制することができ、FFP大量投与によるクエン酸中毒の危険性を制御することができる^{10,11)}。

肝不全では過剰に産生されるサイトカインをPEにて除去できるという報告がみられる⁴⁾。しかし、我々のこれまでの検討ではPEだけでは炎症性サイトカインは有意に減少しない²⁾。また、PEを約6時間かけて行う緩徐PEでもTNF- α 、IL-6、IL-8はいずれもPEによって減少しなかった。それどころか、IL-6、IL-8に関してはPE後に上昇していた¹¹⁾。一般にPEで施行されている交換量は3~5L/日で、これだけでは十分な炎症性サイトカインの除去は不可能であると考えられる。すなわち、PEで除去されたサイトカインが、生体でのサイトカイン産生量に比べて少なかった可能性や、PE膜でサイトカインが新たに産生された可能性がある。さらに、肝不全という過大な侵襲ですでに過剰に産生された炎症性サイトカインが、クエ

ン酸負荷によってさらに産生された可能性もある。一方、逆並列法ではTNF- α 、IL-8は有意に低下しており、IL-6も低下しなかったものの有意な上昇もなかった^{11,12)}。すなわち、逆並列法では炎症性サイトカインを除去できる可能性が示唆される。

直列法では一方の回路やカラムが閉塞したり、中止するときには両方の回路全体を交換する必要がある。我々が作成した回路ではPEが終了してもPE部分の接続を外すだけでCHDFの回路を組み直す必要がない。また、PEとCHDFを逆方向に回すため、ビリルビンの除去率が単独群に比べて劣る傾向にあるが、流量は十分にとれる(表1)。

持続的血液浄化法で問題となるのは、抗凝固剤の長期投与による出血性合併症である。我々は出血性合併症の少ないメシル酸ナファモスタットを用いている¹⁴⁾。順並列法ではそれぞれの回路に抗凝固剤の投与が必要であるが、逆並列法ではPE回路内に抗凝固剤を新たに使用する必要がなく、CHDFに使用する通常の抗凝固剤投与量で済むという利点がある。

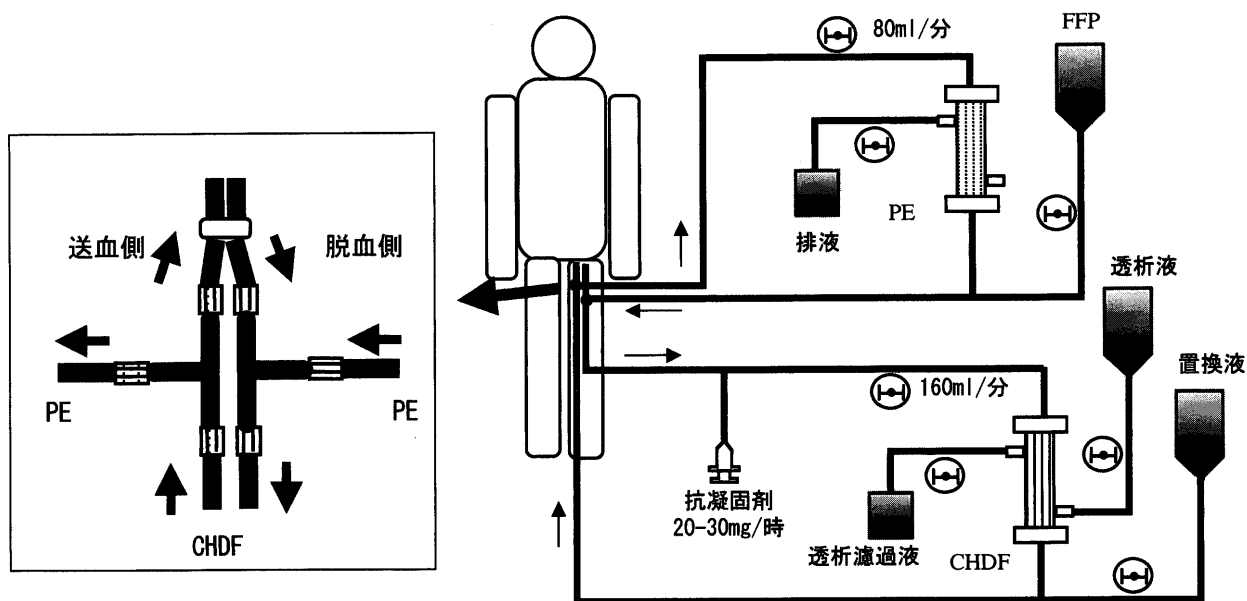


図1 逆並列法 (PE+CHDF)

表1 逆並列法の特徴

長所	<ul style="list-style-type: none"> • FFP大量投与に伴う副作用の軽減効果が高い。 • 過剰に産生されたサイトカインの除去作用がある。 • 抗凝固剤の投与はCHDF側だけで、PE側には不要。 • CHDFの血流量はPEの倍量にする必要があるが、それぞれ独立して施行できる(回路交換が容易)。
短所	<ul style="list-style-type: none"> • ビリルビンの除去効果が劣る。 • 血液浄化装置が2台必要。

3. 直並列法

3.1 回路

上記のように逆並列法は優れた方法ではあるが、除去効率の点で単独法や直列法に比べて劣るという欠点がある。そこで、我々は図2のようなコネクタ（πコネクタ）を作成し、効率よくCHDFを行いつつ、PEも行える直並列法を施行した（図3, 4）。CHDFの血流量は100 ml/分で、PEの施行に影響されず、

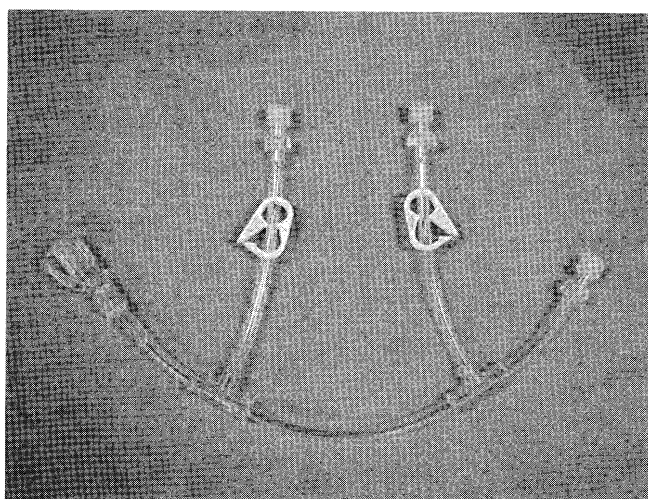


図2 直並列用コネクタ

施行することができる。すべての症例で、CHDFの血液濾過器はPAN膜（パンフロー APF-06S, 旭メディカル株式会社）を用い、血漿分離膜にはプラズマフロー OP-08W（旭メディカル株式会社）を用いた。PEの血流量は80 ml/分、施行時間は8時間、血漿交換量は4,000 mlで、抗凝固剤にはメシル酸ナファモスタット 20~30 mg/時を使用した。なお、直並列法ではCHDF回路のメシル酸ナファモスタットはPE回路の半分に減量して施行した。直並列法で十分な血流量を確保するポイントは我々が開発した回路にある（図2）。市販の三方活栓では内径が細く、2つの三方活栓の間に延長チューブを介在させる必要があるが、この回路を使えば血栓形成や溶血を起こすことなく、長時間の使用に耐えられる（表2）。また、回路の着脱も容易で、5 cm 程の PE 回路の接続部分は次回 PE 施行までヘパリン加生理食塩水で満たせば問題なく使用できる。

3.2 総ビリルビン除去効率

劇症肝炎患者10例（表3）に行った単独法、逆並列法、直並列法の総ビリルビン値は3群ともPE施行前に比べてPE施行後は有意に低下していた。さらに、それぞれの除去効率を比較すると直並列法では逆並列法に比べて有意に除去できており、単独法と同等の効

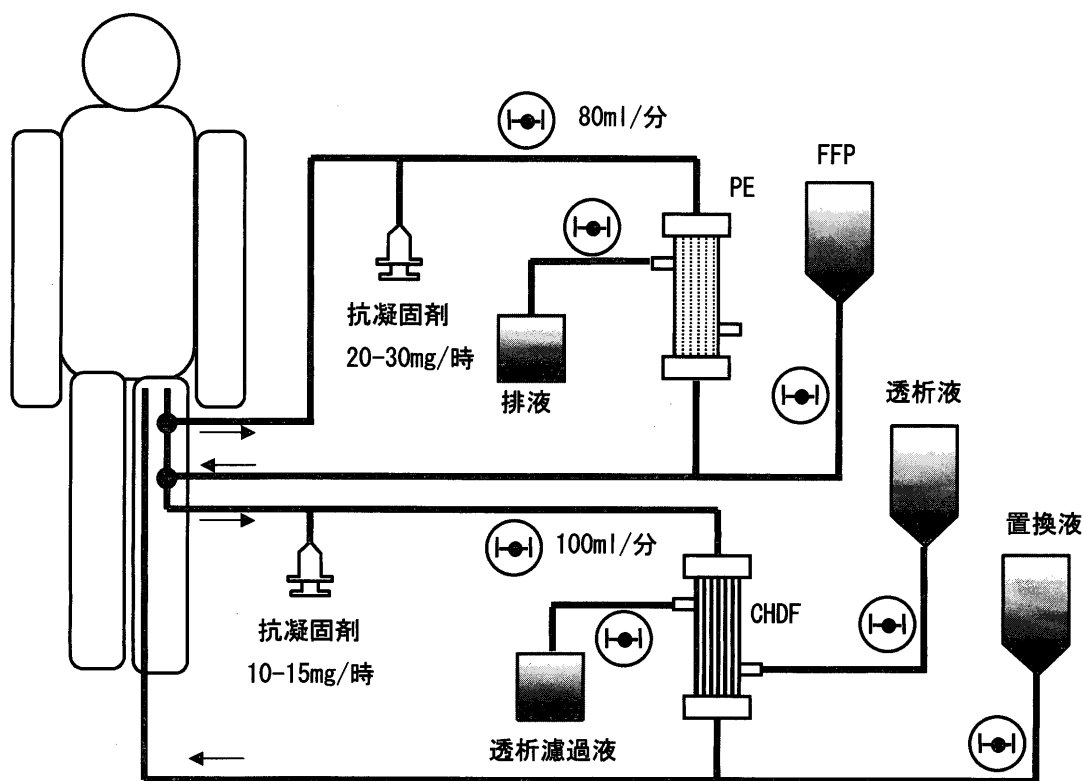


図3 直並列法 (PE+CHDF)

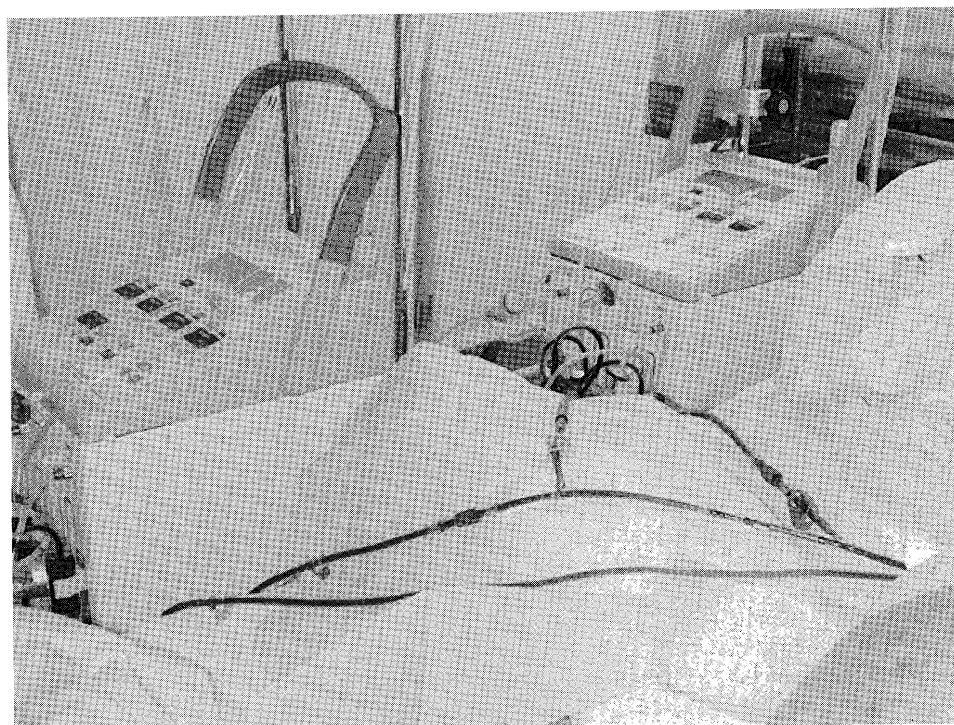


図4 直並列法による治療の実際

表2 直並列法の特徴

長所	<ul style="list-style-type: none"> ・ビリルビンの除去率は逆並列法よりも優る。 ・FFP 大量投与に伴う副作用の軽減効果は単独法と逆並列法の間にあたる。 ・過剰に産生されたサイトカインの除去効果に優れる。 ・抗凝固剤の投与量に関して PE 施行中、PE の下流にあたる CHDF 側は半減できる。 ・CHDF と PE は、それぞれ独立して施行できる（回路交換が容易）。
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・血液浄化装置が2台必要。

表3 劇症肝炎症例一覧

症例	年齢(歳)	性別	型	原因	PE 施行回数	PE の方法	予後
1	67	女性	亜急性	不明	5	単独法	死亡
2	54	男性	急性	不明	11	単独法	死亡
3	64	女性	亜急性	HAV	5	単独法	死亡
4	34	男性	亜急性	HBV (慢性)	4	単独法	死亡
5	50	女性	亜急性	HBV (慢性)	5	単独法	死亡
6	48	男性	急性	HAV	1	単独法	生存
7	66	男性	急性	HBV	5	逆並列法	死亡
8	59	女性	亜急性	不明(中国茶?)	9	単独法, 逆並列法, 直並列法	死亡
9	60	女性	亜急性	自己免疫疾患? 薬物?	24	直並列法, 直列法	生存
10	59	男性	亜急性	不明	18	単独法, 直並列法	死亡

果が得られている(図5)。

3.3 クエン酸上昇率

単独法, 逆並列法, 直並列法のクエン酸値は3群とも施行前に比べて施行後は有意に上昇していた。しかし, 有意差は単独法と逆並列法との間にだけ認められ, クエン酸の上昇を抑制する効果は逆並列法が最も優れていることが判明し, 直並列法は単独法と逆並列法の

中間にあると思われる(図6)。萬代らも直並列回路でクエン酸 Na 除去効率が良いことを報告している¹⁵⁾。

3.4 サイトカインの推移

単独法, 逆並列法, 直並列法の IL-6 値は3群とも PE 前後で有意な変化はみられなかった。しかし, 単独法, 逆並列法では増加傾向にあるのに対して, 直並列法のみ低下傾向にあった(図7)。

IL-18は分子量18.3 kDaの蛋白で、活性化マクロファージ、特に肝臓のクッパー細胞により産生される¹⁶⁾。IL-12と相乗的に1型ヘルパーT細胞やnatural killer細胞に作用してIFN- γ の産生を強力に誘導する。さらにこれらの細胞上にFas ligandの発現を

増強するため、肝臓や腸管で重篤な臓器障害が起こるといわれている¹⁶⁻¹⁸⁾。我々はこれまでにIL-18がTNF- α などの炎症性サイトカインを過剰に産生することによって急性肝不全の病態形成に関与することを報告している^{4,19)}。今回の検討でIL-18値は単独法で

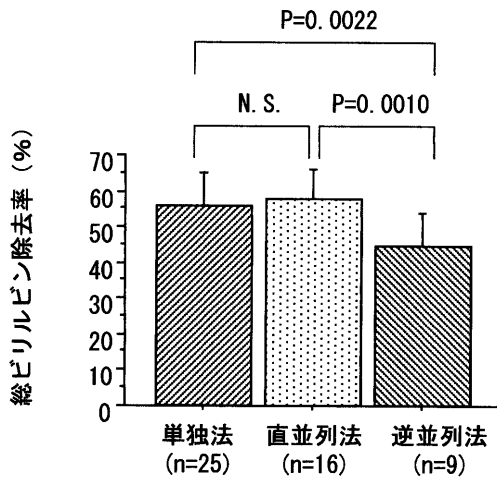


図5 総ビリルビン除去率の比較

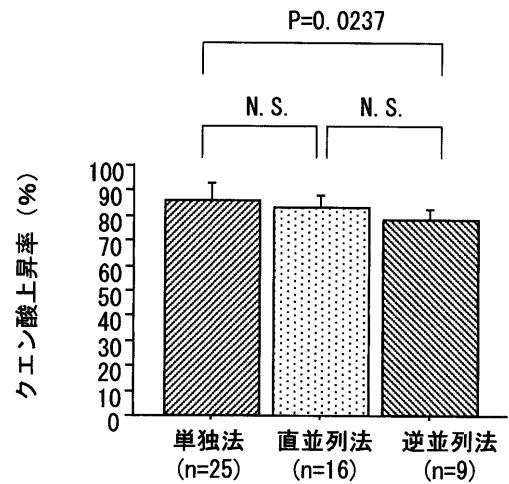


図6 クエン酸上昇率の比較

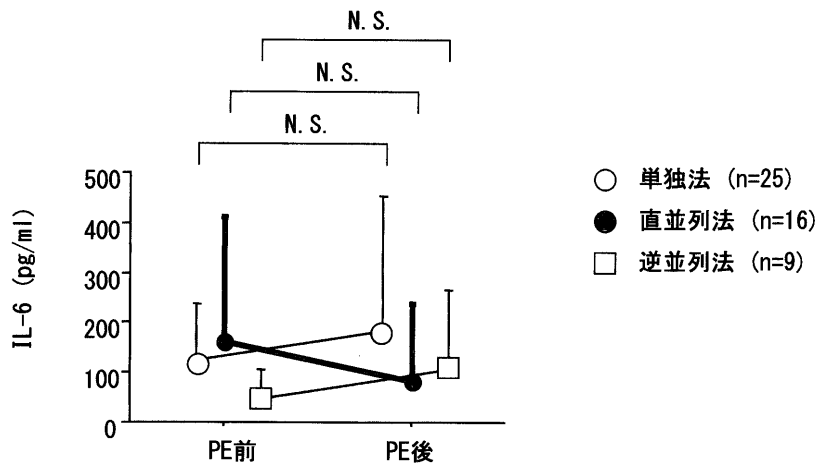


図7 治療法別 IL-6 の比較

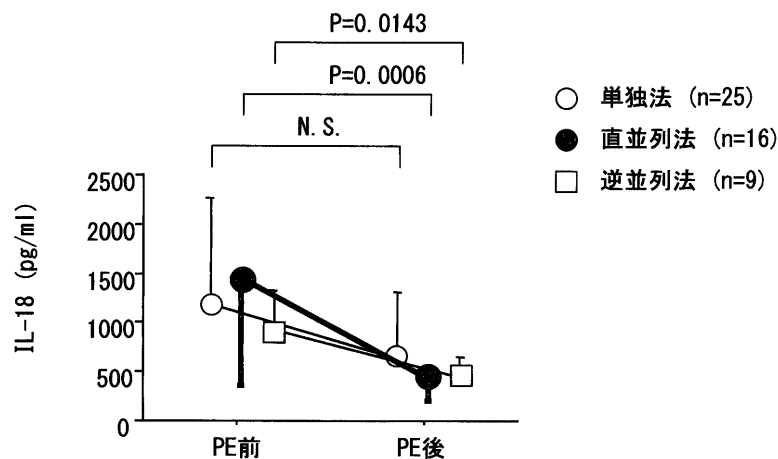


図8 治療法別 IL-18 の比較

は有意な変化はみられなかったが、逆並列法、直並列法では有意に減少していた。特に直並列法の方が除去効果が高い傾向にあった (図 8)。

このようにサイトカインの除去という目的からは直並列法の有用性が示唆される。

3.5 症例呈示

同一患者に単独法、逆並列法、直並列法の 3 群とも施行し得た例があったため、図 9 に呈示する (表 3, 症例 8)。第 1 回目の PE のみ単独法で行っているが、この時、クエン酸の上昇は著明で、その後の逆並列法ではその上昇度が小さくなっている。そして、直並列

法ではクエン酸の上昇が再び大きくなっているのがわかる。総ビリルビンは病態の改善とともに低下してきたが、最終的には再上昇し、患者は死亡した (図 9 a)。サイトカインの推移に関して、IL-6 値には大きな変動はみられない。しかし、IL-18 値は毎回の PE 施行によって減少傾向にあったが、最終的には再上昇している (図 9 b)。

3.6 予 後

今回は劇症肝炎患者に限局してデータを呈示したため、症例数が少なく、方法別の予後判定は行えなかった。しかし、症例一覧からも予後不良であるのは今も

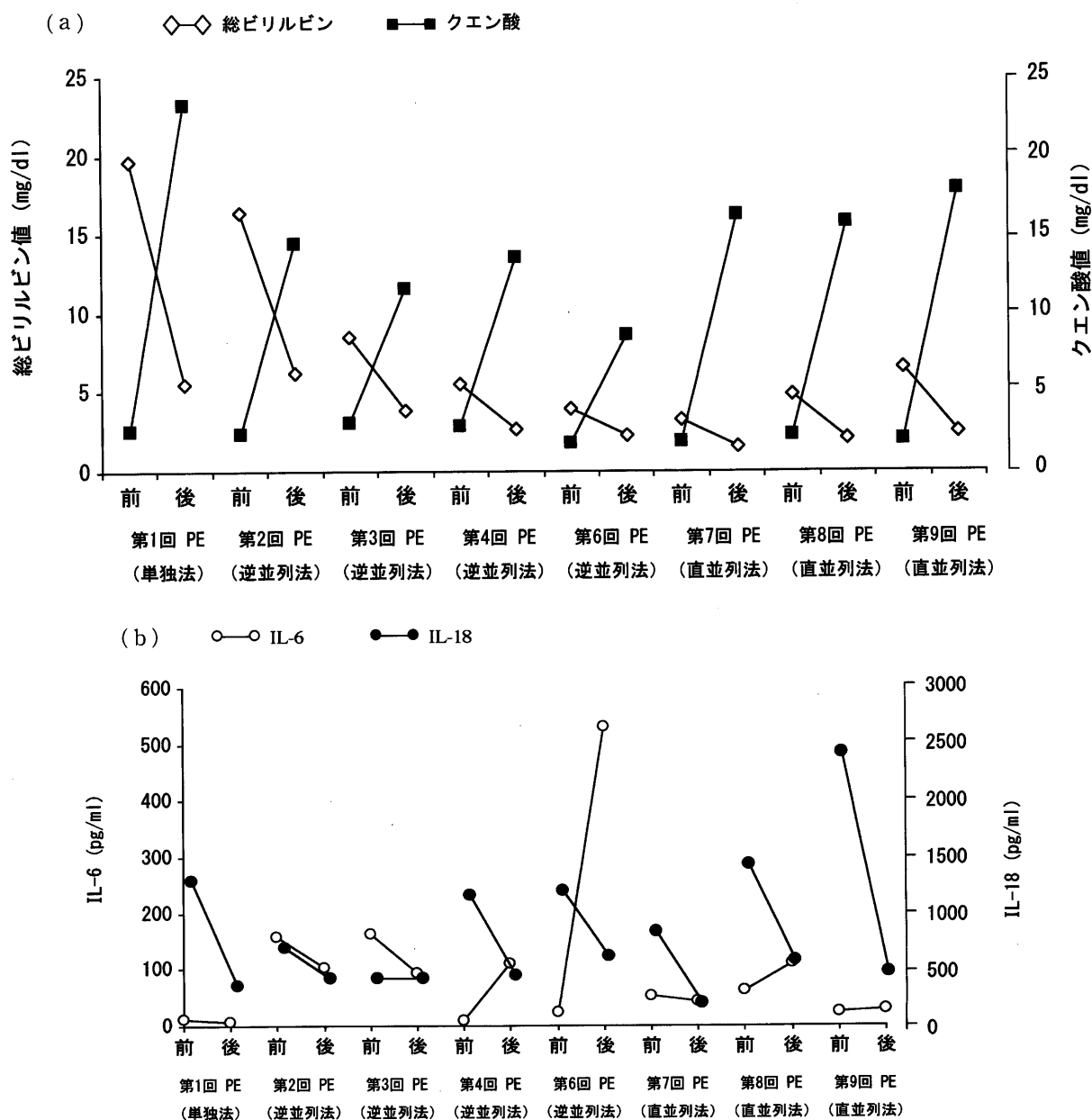


図 9 症例 8 (59 歳, 女性)
 a: 総ビリルビンとクエン酸の推移。
 b: IL-6 と IL-18 の推移。

って亜急性型であり，劇症肝炎では肝細胞の破壊や変性が緩やかでも絶えず進行して肝の再生力を上回っていれば，改善は厳しいことがわかる．その治療の一助としてPE単独では全く不完全で，クエン酸の除去，過剰に産生されたサイトカインの除去からもCHDFの併用が必要であろう．あとはいかに有効に両血液浄化法を施行するかという問題になり，その中で，除去効率，操作性の良さから直並列法も選択肢のひとつになると思われる．

文 献

- 1) Sato T, Asanuma Y, Masaki Y, et al: Changes in tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β production following liver surgery on cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* **43**: 1148-1153, 1996
- 2) Nakae H, Yonekawa C, Narita K, Endo S: Are proinflammatory cytokine concentrations reduced by plasma exchange in patients with severe acute hepatic failure? *Res Commun Molec Pathol Pharmacol* **109**: 65-72, 2001
- 3) Nakae H, Narita K, Endo S: Soluble Fas and soluble Fas ligand levels in patients with acute hepatic failure. *J Crit Care* **16**: 59-63, 2001
- 4) Nakae H, Zheng Y-J, Wada H, et al: Involvement of IL-18 and soluble Fas in patients with postoperative hepatic failure. *Eur Surg Res* **35**: 61-66, 2003
- 5) Matsubara S: Combination of plasma exchange and continuous hemofiltration as temporary metabolic support for patients with acute liver failure. *Artif Organs* **18**: 363-366, 1994
- 6) Iwai H, Nagaki M, Naito T, et al: Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med* **26**: 873-876, 1998
- 7) Sutton DM, Nair RC, Rock G: Complications of plasma exchange. *Transfusion* **29**: 124-127, 1989
- 8) Ludbrook J, Wynn V: Citrate intoxication. *Br Med J* **2**: 523-528, 1958
- 9) Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, Koh I: Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* **20**: 1169-1172, 1996
- 10) 中永士師明, 米川 力, 和田 博, 田中博之: 急性肝不全患者に対する血漿交換における持続血液濾過透析併用(逆並列法)の有効性. *日集中医誌* **8**: 127-128, 2001
- 11) Nakae H, Yonekawa C, Wada H, et al: Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure. *Ther Apheresis* **5**: 471-475, 2001
- 12) Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K: Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apheresis* **6**: 419-424, 2002
- 13) Saibara T, Maeda T, Onishi S, Yamamoto Y: Plasma exchange and the arterial blood ketone body ratio in patients with acute hepatic failure. *J Hepatol* **20**: 617-622, 1994
- 14) Kubota T, Miyata A, Maeda A, et al: Continuous haemodiafiltration during and after cardiopulmonary bypass in renal failure patients. *Can J Anaesth* **44**: 1182-1186, 1997
- 15) 萬代良一, 長田良子, 松浪 薫, 他: 持続的血液濾過透析を併用した血漿交換療法における直並列接続法の試み. *日集中医誌* **9**: 157-158, 2002
- 16) Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al: Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* **378**: 88-91, 1995
- 17) Tsutsui H, Matsui K, Kawada N, et al: IL-18 accounts for both TNF- α - and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathways in endotoxin-induced liver injury in mice. *J Immunol* **159**: 3961-3967, 1997
- 18) Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K, et al: IFN- γ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* **157**: 3967-3973, 1996
- 19) 鄭 雅娟, 中永士師明, 和田 博, 多治見公高: 急性肝不全患者におけるインターロイキン-18の検討. *秋田医学* **29**: 89-92, 2002