

解 説

アフェレーシスの対象となる肝疾患と除去すべき物質

与 芝 真

昭和大学藤が丘病院消化器内科

1. は じ め に

アフェレーシスの対象となる肝疾患としては胆汁鬱滞と肝不全がある。アフェレーシスはあくまでも対症療法であるが、それなりに確実な効果が要求される。その要求に応えるためには治療対象となる原病と除去すべき物質の理解が必須である。以下に胆汁鬱滞と肝不全に分けてこの点を概説する。

2. 胆 汁 鬱 滞 (表1)

胆汁鬱滞は胆道の物理的閉鎖によって起こる閉鎖性黄疸と物理的閉鎖が無いにもかかわらず胆汁流出が障害される肝内胆汁鬱滞がある。前者は総胆管、胆のう、膵頭部の癌や結石により総胆管レベルで完全閉塞が生ずる事が原因である。治療としては閉塞を手術的に除去するか、PTCDやNBDなどにより胆汁をドレナージするかであり、アフェレーシスの対象とはならない。

肝内胆汁鬱滞は通常急性と慢性に分けられる。急性の原因の大部分は薬剤性であり、一部がウイルス肝炎(特にA型)である。慢性の原因は主として原発性胆汁性肝硬変(PBC)と原発性硬化性胆管炎(PSC)である。胆汁鬱滞では胆汁成分が逆流して大循環内へ流入する。問題となる物質としては抱合を受けた直接型ビリルビンと胆汁酸である。前者は黄疸の、後者はそう痒感の原因となる。間接型ビリルビンは脂質親和性があり、新生児では脳内に蓄積して核黄疸の原因となるが、直接型ビリルビンは重大な臓器障害性を持たないので、果たして直接ビリルビンを除去する治療に大きな意義があるか問題である。事実、総ビリルビン値60mg/dlに達する程の胆汁鬱滞でも全く無症状の例も経験している。胆汁酸はそう痒感の原因になり得るので、除去に意義はあるが、胆汁酸の除去はアフェレーシスを行わなくともNBチューブにより胆汁を体外

に排除すれば腸管循環を断ち切る事により血中値の低下が可能なので、アフェレーシスの対象とならない。PBCやPSCでもアフェレーシスが行われる事があるが、効果は一過性であり、しかも慢性疾患であって、一度開始すると永続的に行わざるを得なくなるので、なるべく他の治療で対処すべきである。

3. 肝 不 全

肝不全は通常急性肝不全と慢性肝不全に分けて論じられる。急性肝不全の代表的疾患は劇症肝炎であり、その原因としてはウイルス性、自己免疫性、薬剤性などによる肝炎である。欧米では劇症肝炎はあくまでも急性肝炎の範疇で理解されているが、我が国を初めとする東南アジア諸国ではHBキャリアが多数存在し、しばしば劇症化する。我が国の診断基準ではこれらも劇症肝炎の診断に包括すると了解されている。上記肝炎以外の肝虚血(肝静脈血栓症, Budd-Chiari 症候群)、変性疾患(妊娠性脂肪肝, Reye 症候群)、中毒性肝障害(パラセタモール中毒)、アルコール性肝障害などは厳密には劇症肝炎とは呼ばない。

慢性肝不全は主として肝硬変を基礎疾患とする肝不全である。この場合、肝硬変末期に出現する場合と、我が国で言う「猪瀬型」肝性脳症、欧米で言う門脈大循環吻合性脳症(PSE)のように肝障害は軽度で門脈血が大循環に流入する事で脳症を発現する場合がある(図1)。

急性肝不全の場合は、Reye 症候群など一部の例外を除いて脳症起因物質は肝不全のために血中に蓄積し、脳内に移行するいわゆる「肝不全因子」が昏睡の主因と考えられてきた。この肝不全因子についてはこれまでアミノ酸、アミン類、フェノール、低級脂肪酸、メルカプタン、GABAなどが候補として挙げられてきたが、いずれの物質についても反論がある。また、この

表1 胆汁鬱滞性病変と主な治療

閉塞性黄疸	手術による閉塞の除去 PTCD, NBD
肝内胆汁鬱滞	急性 アフェレーシス 薬物療法 (CS 剤, ウルソ) NBD 慢性 薬物療法 (ウルソ, コレスチラミン)

点は治療上最も問題になる点だが、上記の物質はいずれも分子量 150 以下の低分子量物質である。一時劇症肝炎治療に人工腎が行われた時代があったが、この治療により低分子量物質を除去しても昏睡覚醒は得られない事は知られており、この点からも上記物質が真の原因物質とは考え難い。

むしろ、活性炭血液灌流や PAN 膜血液濾過などの中分子量物質 (MM) 除去法が一定の昏睡覚醒効果を示す点から血中の中分子領域 (分子量 1,500~5,000) に何らかの昏睡起因物質が存在する事が想定されている¹⁾。血漿交換 (PE) のみでは昏睡の進行に十分対抗し得ない事が知られているので²⁾、PE に加えて MM 除去に優れた治療を併用すればより強力な治療法となり得る。

4. 肝疾患に対するアフェレーシスの条件

他疾患の場合にも共通するが、高い安全性と優れた能率が要求される。特に肝不全では種々の条件のために DIC が起こり易い状態になっている。体外循環は血液を異物の表面に必然的に接触させるので、DIC を起こし易い。我々の経験でも非被覆活性炭を用いた血漿灌流による DIC の誘発を経験しており³⁾、あらゆる体外循環式アフェレーシスは臨床導入前にこの点での評価が必須である。

我々は新しい MM 除去法として PMMA 膜ないし CTA 膜を用いた血液過透析 (HDF) を PE と併用して

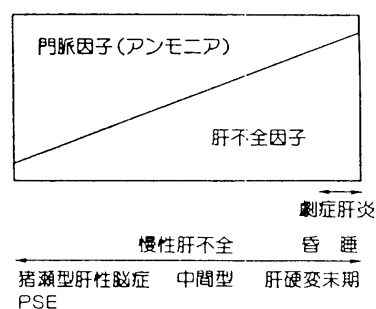


図1 肝性脳症と関与する原因物質

いる。この際最も注意した点は生体適合性である。同様な透析膜が各社から発売されているが、生体適合性に問題がなければどの膜でも良いと思われる。置換液は重炭素バッファーとすべきである。

この PE+HDF は極めて強力に置換液量を増やせば、ほぼ 100% 昏睡覚醒と長期生存を保障し得る⁴⁾。ただし、劇症肝炎では肝細胞が急速かつ進行的に破壊されるので、それを食い止めない限り本質的救命には結びつかない。既にその方法も開発されつつあるが、この点は他の機会に紹介する。

文 献

- 1) Denis J, Opolon P, Nusinovici V, et al: Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by hemodialysis with high permeability membrane. Gut 19 : 787-793, 1978
- 2) 与芝 真, 三條健昌, 井上 昇, 他: 急性肝不全に対する血漿交換療法の効果と限界. 日消会誌 77 : 1397-1402, 1980
- 3) 与芝 真, 三條健昌, 山崎善弥, 他: 急性肝不全犬の血液凝固線溶機能に対する活性炭血漿灌流療法の影響. 肝臓 24 : 426-432, 1983
- 4) Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y, et al: Development of a reliable artificial liver support: Plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high performance membrane. Dig Dis Sci 38 : 467-476, 1993