

総 説

劇症肝炎と血漿交換療法—AKBR の観点より—

西 原 利 治

高知医科大学第一内科

Acute Hepatic Failure and Plasma Exchange

Toshiji Saibara

First Department of Medicine, Kochi Medical School

Summary Massive hepatic necrosis sometimes results in fulminant hepatitis, and poor prognosis always follows without hepatocyte regeneration. Therapeutic approaches are divided into three categories: The attenuation of hepatocyte destruction, improvement of general condition, and the enhancement of hepatocyte regeneration. The first two approaches have been proven to be effective to a certain extent, however, it is still very difficult to enhance hepatocyte regeneration sufficiently even with hepatocyte growth factor. For this reason, liver transplantation is recommended recently as the first choice of therapy in Western countries and we should also be ready for such approach in the near future. In this article, I review recent progress in the conventional therapeutic approach in fulminant hepatitis and the effect of plasmapheresis over hepatic energy charge from the view point of mitochondrial function.

Key words: acute hepatic failure, fulminant hepatitis, arterial blood ketone body ratio, hepatic encephalopathy, electroencephalography

1. は じ め に

肝臓はアルブミンをはじめとする蛋白や脂質の合成、ビリルビンなどの代謝と胆道系への排泄を通じて、腎臓とともに生体の恒常性を維持しているが、急性・慢性の病変に対処するために肝臓の実質細胞である肝細胞は量的・機能的に大きな予備力を備えている。このため恒常性の維持機能を脅かす急性あるいは慢性病変、例えば、非生理的現象である70%肝切除や腹水・黄疸を伴った肝硬変などの病態においても、適切な治療により速やかな回復あるいは比較的長期に亙る生体の恒常性の維持が可能である。これに対し、肝細胞の大部分が短時日の間に障害を受けて壊死に陥る劇症肝炎では、往々にしてその恒常性維持機構が破綻の危機に直面する。

本稿では、劇症肝炎の病態と治療を概説し、肝細胞のエネルギーレベルあるいはミトコンドリア機能を反映する動脈血ケトン体比 (AKBR) の変動という観点より見た、劇症肝炎における残存肝細胞の機能的予備能と肝不全状態に対する有力な補充療法である血漿交換療法の理論的根拠とについて紹介する。

2. 劇症肝炎とその成因

劇症肝炎“fulminant hepatitis”という言葉は、Lucke と Mallory が第二次世界大戦時中の肝炎ウイルスによると思われる流行性肝炎例を検索し、急激で激しい臨床経過をとる症例に対して用いたのが最初とされている¹⁾。その後、ウイルス性肝炎のみならずハローセンをはじめとする薬剤によっても、同様の肝不全状態に陥ることから、Trey らは①発症前に肝機能異常がなく、②初発症状より8週間以内に急性肝不全を呈し、③昏睡Ⅱ～Ⅳ度の肝性昏睡を有する症例を急性肝不全“acute hepatic failure”と呼ぶことを提唱した²⁾。本邦では1971年にTreyらの診断基準を基に、「急激に起こる肝広範性壊死に基づいて、急速に肝不全症状が現れる肝炎で、臨床像のうえで肝萎縮、進行性の黄疸、何らかの精神神経症状を伴うものを指す。」との定義が日本消化器病学会により採択され、1981年には犬山シンポジウムにおいて「劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症(表1)をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症が発現する急性型と、

表1 昏睡度分類*

昏睡度	精 神 症 状	参 考 事 項
I	- 睡眠-覚醒リズムの逆転 - 多幸気分、ときに抑うつ状態 - だらしなく、気にとめない態度	retrospective にしか判定できない場合が多い
II	- 指南力(時, 場所)障害, 物を取り違える(confusion) - 異常行動(例: お金をまく, 化粧品をゴミ箱に捨てるなど) - ときに傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し会話ができる) - 無礼な言葉があったりするが, 医師の指示に従う態度をみせる	- 興奮状態がない - 尿便失禁がない - 羽ばたき振戦あり
III	- しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い, 反抗的態度をみせる - 嗜眠状態(ほとんど眠っている) - 外的刺激で開眼しうるが, 医師の指示に従わない, または従えない(簡単な命令には応じ得る)	- 羽ばたき振戦あり (患者の協力が得られる場合) - 指南力は高度に障害
IV	- 昏睡(完全な意識の消失) - 痛み刺激に反応する	刺激に対して, 払いのける動作, 顔をしかめる動作などがみられる
V	- 深昏睡 - 痛み刺激にも全く反応しない	

*厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班劇症肝炎分科会(1981年9月, 岐阜)。

それ以後に発現する亜急性型がある。』³⁾とより具体的に記載され, 急性型と亜急性型の二病型に大きく分類する診断基準が提唱された。

これ以外にも, 肝障害の発症後8週以降24週までに肝性脳症が顕在化するlate onset hepatic failure (LOHF), fulminant hepatic failure, fulminant liver failure & subfulminant liver failure, 亜急性肝炎, 劇症肝炎亜急性型など臨床像と予後を踏まえた種々の用語が用いられ, 成因や病態の多様性と相まって現時点における劇症肝炎分類の困難さを示している。しかしいずれの診断基準も, 「肝性脳症を伴う急激な肝細胞機能不全状態で, 肝細胞の解毒・蛋白合成能の高度障害を特徴」とする病態という点では共通している。

本邦の劇症肝炎(急性肝不全)の多くは, A型・B型をはじめとする肝炎ウイルス, あるいはEBウイルスやヘルペスウイルスなどの非肝炎ウイルスによるものと考えられているが, 自殺目的のアセトアミノフェンの濫用などが多数を占める国もある。

3. 肝臓の組織学的変化と肝炎劇症化の機序

劇症肝炎の肝臓の病理組織学的所見は「急激に起こる肝広範性壊死」像がその典型で, 肉眼的には黄色肝萎縮あるいは出血を伴った赤色肝萎縮の像を示すとされているが, 病因が同一と考えられる流行性肝炎(今日のA型肝炎に相当すると考えられる)の劇症肝炎例の報告¹⁾においてもすでに, 発症後10日未満に死

亡した劇症型(fulminant form)の肝病変は均一でかつ完全な肝細胞壊死であるが, 発症20日以後に死亡した亜急性型(subacute form)では不均一でかつ不完全な肝細胞壊死で残存肝細胞を認めるなど亜広範性肝細胞壊死の像を示すことも多く, 個々の症例ごとに病因・病態・合併症などを反映した変化にとむ肝臓の病理組織学的所見を示すものと考えられる。

劇症肝炎の極期に肝生検を行った成績⁴⁾によれば, 採取された組織に占める肝細胞体積の比率が生存例では44%であるのに対し, 死亡例では23%であった。また, 肝細胞体積の比率が35%未満でトロンボプラスチン時間が10%以下の症例の予後は不良であるが, 意識改善例では経過と共に肝細胞体積に有意の増加が観察されたとの報告⁵⁾がある。この成績は外科的肝切除における切除可能な限界値とよく一致することから, 劇症肝炎の予後を規定する第一の因子として肝細胞の量が重要であることが示唆される。その量が閾値を下回ると病因にかかわらず生体の恒常性維持が困難な状態に陥り, 肝性脳症・黄疸などの肝不全症状が惹起され, 早期に十分な肝再生が期待できない場合にはさらに不可逆的な肝不全状態に陥ることが予想される。

広範性肝細胞壊死を来す病因については, 液性免疫説, 細胞性免疫説, 免疫複合体によるアルサス現象説, Schwartzman 反応説, 複数ウイルスによる重感染説, リンフォカイン説, 肝内局所DIC説, Fas説などが提唱されている。しかし, 肝炎の劇症化機序のすべて

を一つの説で説明することは不可能で、上記の要因に肝血管内皮細胞障害が複雑に関与して「肝細胞の広範、亜広範壊死」を生じるものと考えられる。

また、臨床的に急性の肝不全症状をきたす病態のうち、急性妊娠脂肪肝とライ症候群では通常の広範性肝細胞壊死に伴う急性肝不全と異なり、肝細胞壊死の程度はごく軽度で、肝細胞・腎尿細管上皮細胞・心筋細胞などに広範な微細脂肪滴とミトコンドリアの膨化を認めることが特徴で、このような病態における急性の肝不全状態は全身のミトコンドリア機能不全の肝における表現型と想定されている。

4. 肝機能検査と肝細胞の機能的予備能

肝予備能を反映する指標として黄疸・腹水などの臨床所見や一般肝機能検査・負荷試験などが広く用いられ、その有用性は確立されている（表2）。慢性肝炎患者では容態が急変することは稀なため、通常はこれらの指標により病態の十分な把握が可能である。しか

し、急性肝炎では病態が刻々変化し、ことに急性肝炎の数%程度で認められる重症肝炎と呼ばれる病態では、重度の肝細胞障害のため凝固因子の産生までも低下する。このような症例ではさらに肝性脳症を来して劇症肝炎急性型に数日で進展することも少なくない。この劇症肝炎は急性肝炎の1%程度と発生頻度が低く、意識障害の発現後に治療が開始される場合も稀ではない。従って、治療方針を決断するにあたっては、速やかに重症度・予後予測を行うことが不可欠である。しかし、症例の retrospective な解析から明らかになった劇症肝炎の重症度や予後予測因子である黄疸・腹水・肝性脳症などの臨床所見、トランサミナーゼやビリルビンの変動・凝固時間の延長・ α -fetoprotein 値といった従来より用いられている臨床検査⁶⁾のみでは、時々刻々変化する病態を完全に把握することは極めて困難である。動脈血ケトン体比（AKBR）は後述するように、その時点の肝臓のエネルギーレベルを直接示す指標であり、このような隘路を埋めてくれるものである。

表2 肝機能と肝予備能検査

- | |
|---|
| 1. 肝細胞破壊 |
| 1) GOT |
| 2) GPT |
| 3) LDH |
| 2. ビリルビン代謝 |
| 1) 総ビリルビン |
| 2) 直接ビリルビン |
| 3. 蛋白合成能 |
| A: 血漿蛋白 |
| 1) 血清総蛋白 |
| 2) 血清アルブミン |
| 3) プロトロンビン時間 |
| 4) ヘパプラスチンテスト |
| B: 肝細胞分泌蛋白 |
| 1) コリンエステラーゼ |
| 2) LCAT |
| 4. 代謝 |
| pyruvate/lactate 比 |
| acetoacetate/3-hydroxybutyrate 比 (AKBR) |
| 5. 負荷試験 |
| 1) ICG 負荷試験 |
| 2) グルカゴン負荷試験 |
| 3) ガラクトース負荷試験 |
| 4) 胆汁酸負荷試験 |
| 5) アミノピリン負荷試験 |
| 6) アンチピリン負荷試験 |
| 6. その他 |
| 1) 肝硬変に関する Child 分類 |
| 2) 多変量解析による臨床、検査所見の総合評価 |

5. 肝細胞のミトコンドリア機能と動脈血ケトン体比（AKBR）

細胞のエネルギーレベルは $(ATP + 1/2 ADP) / (ATP + ADP + AMP)$ で表されるが、その産生は主にミトコンドリア内のクエン酸（TCA）回路を用いて行われる。TCA 回路の円滑な回転には NAD^+ の持続的な供給が不可欠であり、 $NAD^+ / NADH$ 比は TCA 回路の状態を表す指標として知られている。従来より肝細胞内 $NAD^+ / NADH$ 比を推定する方法として acetoacetate/3-hydroxybutyrate 比の有用性が知られていた⁷⁾が、これは肝臓細胞ミトコンドリア特異的に $NAD^+ + 3\text{-hydroxybutyrate} \rightleftharpoons NADH + \text{acetoacetate}$ の平衡が生じることを利用したものである。しかし、その測定法は煩雑で低感度なため、測定が容易な pyruvate/lactate 比で代用されてきたが、pyruvate/lactate 比には臓器特異性がなく、しかも $NAD^+ + \text{lactate} \rightleftharpoons NADH + \text{pyruvate}$ の平衡の場合ミトコンドリア内ではなく細胞質であるためその有用性は限られたものであった。

小澤らは高感度の acetoacetate と 3-hydroxybutyrate の測定系を開発し、動脈血中の acetoacetate/3-hydroxybutyrate 比（AKBR）が肝細胞エネルギーレベルや $NAD^+ / NADH$ 比と良い相関を示したことから、肝切除後あるいは肝移植後の肝細胞エネルギー

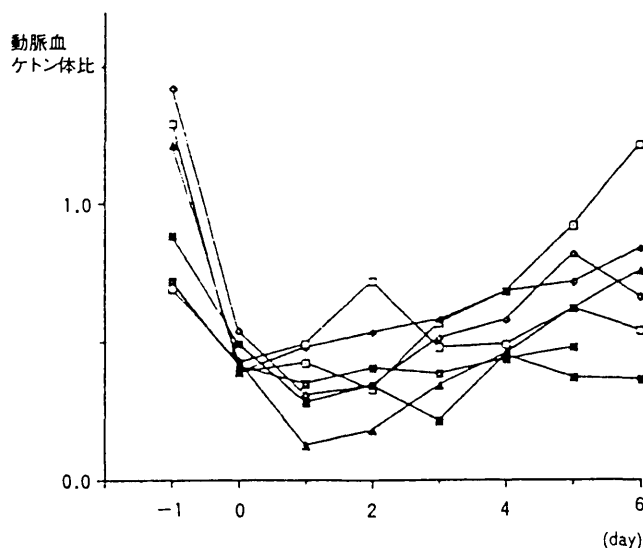


図1 急性肝炎の経過中、劇症化した症例の動脈ケトン体比の推移¹⁴⁾

レベルやミトコンドリア機能の指標として有用であることを明らかにした^{8,9)}。Williams らはこの測定法を用いて、アセトアミノフェンによる急性肝不全における予後判定に動脈血ケトン体比が有用であることを報告¹⁰⁾し、我々もライ症候群の動物実験モデルを開発し、障害されたミトコンドリア機能と AKBR が相関することを明らかにし^{11,12)}、アルコール性肝炎の予後予測に有用であることを示した¹³⁾。

ついで、我々は AKBR を劇症肝炎急性型に適用し、その低下が劇症化の予知、予後判定に有用であることを明らかにした。即ち、急性肝炎の経過中ヘパラスチンテストが 40%以下を示した症例で AKBR 0.6 以下が 4 日間持続した例では劇症肝炎に移行し、3 日以内に AKBR が 0.6 以上に回復した例では肝性脳症の出現を認めなかった。このように急性期から AKBR の変化を経時的に測定すれば、従来の方法に比べ 24~48 時間早く劇症化を予測することが可能であった (図 1)^{14,15)}。また、劇症肝炎からの回復には大量のエネルギー消費を伴う肝細胞の再生が不可欠であることから、AKBR の回復が血中凝固因子量などの改善に 24~72 時間先行することや、肝性脳症発現後 48~72 時間以内に AKBR の明らかな改善が得られない場合には予後不良である (図 2)¹⁶⁾ こと、肝再生の指標である α -フェトプロテイン値と相関すること¹⁷⁾ も明らかになった。

他方、劇症肝炎亜急性型では肝細胞壊死の進展と共に肝不全状態に到るが、全経過中 AKBR は異常を示さず、その進展には急性型で観察される急激なミトコ

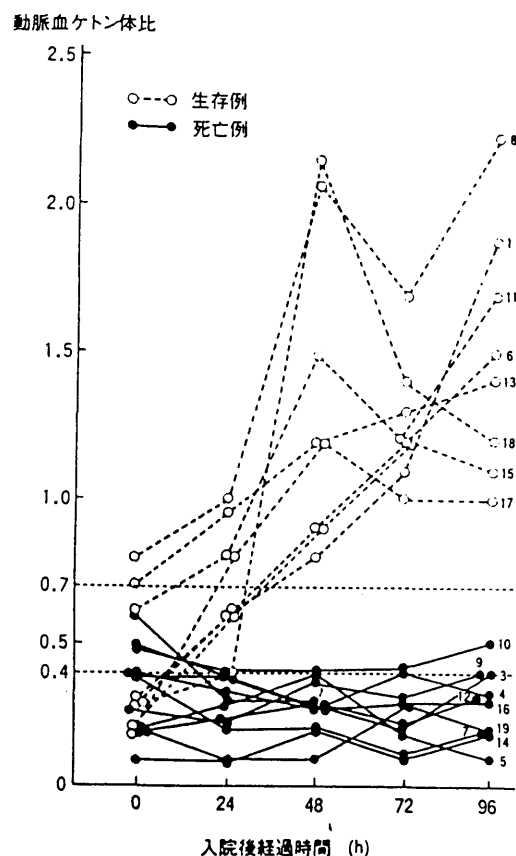


図2 動脈血ケトン体比の推移と予後¹⁶⁾

ンドリア機能低下は関与しないものと考えられた。

6. 劇症肝炎の治療と課題

劇症肝炎は広範な肝細胞壊死をその病態とするが、コントロールスタディにより有効性が確認された治療法は限られており、肝再生が早期に生じない場合には極めて死亡率の高い疾患である。その治療は病態からも明らかなように、大きく三つのカテゴリーに分けることが可能である。第一に肝細胞壊死の抑制が重要であり、グルココルチコイド、サイクロスポリンやプロスタグランジン E1、ウイルス性疾患に対しては抗ウイルス作用を期待してインターフェロンなどが用いられる。第二は肝不全に伴う意識障害や出血傾向、全身状態の改善と合併症の予防であり、持続的血液濾過透析 (CHDF) を基本とした血漿交換療法や生物学的人工肝補助装置を用いた体外循環が行われる。第三は広範肝細胞壊死による肝細胞数の減少の改善、即ち肝再生の促進であり、グルカゴン・インスリン療法、サイクロスポリン投与などが行われる (表 3)。この内、グルココルチコイドによる肝細胞破壊の抑制、血漿交換療法による意識状態や出血傾向、全身状態の改

表3 劇症肝炎の治療

安静	：門脈血流を保つ
栄養管理	：分岐鎖アミノ酸と十分な糖質の投与
肝細胞保護	：プロスタグランジン グルココルチコイド、サイクロスポリン インターフェロン(ウイルス性)
人工肝補助	：血漿交換+持続的血液濾過透析
肝再生促進	：グルカゴン・インスリン、サイクロスポリン
補充療法	：凍結血漿で凝固因子、脂質を補給
合併症対策	
消化管出血	H ₂ ブロッカー
低血糖	ブドウ糖
肝性脳症	ラクチュロース、カナマイシン、分岐鎖アミノ酸
脳浮腫	持続的血液濾過透析、頭部挙上、グリセオール
腎不全	血液透析
凝固線溶異常	ガベキサート、低分子ヘパリン
肝移植	

善を通じた延命効果についてはすでにほぼ確立されている。このような保存的治療による生存率は30～50%程度とされるが、劇症肝炎亜急性型あるいはLOHFの予後はさらに悪い。

7. 劇症肝炎と血漿交換療法^{18,19)}

先に述べたように急性肝炎重症型あるいは劇症肝炎では大量の肝細胞壊死が生じ残存肝細胞に大きな代謝負荷を生じるため、残存肝細胞のエネルギーレベルや機能的予備能は大きく低下する²⁰⁾。従って、大量のエネルギーを必要とする肝再生には極めて不利であり、血漿交換療法あるいは生物学的人工肝補助装置はこれを改善することができるのではないかと期待されている。我々はAKBRを用いることによりreal timeで肝細胞のミトコンドリア機能あるいはエネルギーレベルの評価が可能となったので、この方法を用いて血漿交換療法の持つ功罪二つの側面を検討した。

最初に、家兎に劇症肝炎急性型患者由来血漿を投与して経時的にAKBRを測定した。その結果、交叉灌流の成績から予想された通り劇症肝炎患者由来血漿は肝細胞のエネルギーレベルを大きく低下させる²⁰⁾が、健常者由来の凍結血漿は代謝負荷とならないことが明らかになった(図3)²¹⁾。さらに、この代謝負荷はイオン交換樹脂カラムを用いた血漿吸着療法により有意に軽減されることも明らかになった(図3)。しかし、この系では健常家兎を用いていることから肝細胞は代謝負荷を受けるのみで、その変化は可逆的で一過性で

AKBR

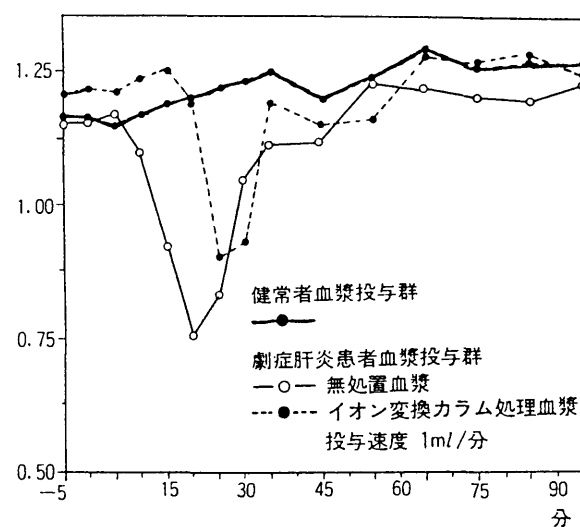


図3 劇症肝炎患者血漿による家兎肝細胞エネルギーレベルの抑制とイオン交換カラム処理による抑制軽減効果¹⁸⁾

ある。従って、劇症肝炎時のように障害を受け壊死に陥る瀬戸際の肝細胞がこのような代謝負荷を受けた場合に被る影響は、さらに大きいと推定される。

事実、慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデスに対する血漿交換療法では凍結血漿に抗凝固剤として添加されたクエン酸による中毒症状は出現しないのに対し、劇症肝炎では血漿交換を低流量で施行しても血中クエン酸濃度が上昇し、低カルシウム血症に伴う知覚異常が高頻度に出現する²²⁾。クエン酸はミトコンドリアのクエン酸(TCA)回路の直接の基質であり、極めて効率良くATPに変換される物質にもかかわらず、劇症肝炎ではこのように代謝速度が低下している。従って、大きな代謝負荷となる物質を効率よく除去できる血漿交換療法は肝不全における悪循環回避に有効と考えられる。

しかし同時に、容易にクエン酸中毒をきたす肝不全症例に血漿交換療法を施行すると、肝細胞ミトコンドリア内のNAD⁺消費をさらに亢進しNAD⁺/NADH比を低下させ、一層ミトコンドリア機能を増悪させる可能性もある。そこで血漿交換前後でのAKBRの変動を経時的に観察したところ、予後良好群では血漿交換による明らかなAKBRの抑制は観察されなかったが、予後不良群では血漿交換療法によりAKBRがさらに低下し、その抑制は血漿交換後十数時間にわたって遷延した²³⁾。同様の変化は肝切除後の血漿交換でも観察された²⁴⁾。これらの抑制のすべてがクエン酸負荷によるとは考え難いが、容易にクエン酸中毒をきたし

AKBR の抑制を生じる症例については、通常の血漿交換療法を避け、血漿交換効率は低下するものの CHDF に併用して AKBR の変動を慎重に観察するなどの工夫が必要と考えられた。

クエン酸代謝能の低下は肝細胞数の減少、肝細胞を灌流しない肝内無効血流の増加、AKBR 低下に示されるミトコンドリアの TCA 回路の機能低下などを反映すると考えられるが、ミトコンドリアの TCA 回路がある程度機能している劇症肝炎に対する血漿交換療法は、単に全身状態の改善を計る対症療法としてのみならず、AKBR が低下し糖の利用能が低下している状態で肝再生に必要なエネルギー源をクエン酸という極めて利用し易い形で供給する積極的な治療になり得ると考えられる。

8. 死体肝移植を念頭に置いた劇症肝炎の治療

耐術性を考慮して症例の選択が行われているとしても、緊急手術にもかかわらず移植肝の生着率が 65% を越えるまでに向上した²⁵⁾ ことを受けて、肝移植を治療の第一選択とする考えが欧米ではすでに定着し、移植までいかに良好な全身状態を維持するかが課題とされている。

先に述べたように CHDF に血漿交換療法を併用することにより、意識状態・全身状態の改善は著しい。しかし、容易にクエン酸中毒をきたし AKBR の抑制を生じる症例や初期治療にもかかわらず AKBR の急速な改善が得られない症例の予後は絶対不良であり、現時点では肝移植以外に有効な治療法はない。本邦でも同様の移植治療成績が期待できる²⁶⁾ ので、今後、脳死肝移植を視野にいった対応が必要である。AKBR を用いた場合には入院 48 時間後にはすでに予後判定¹⁶⁾ が可能であるので、この時点で予後不良と判定された症例では術前検査を開始し、直ちにドナーの検索・耐術性を保つために CHDF を併用した血漿交換や人工肝補助装置の積極的な使用が望まれる。

文 献

- 1) Lucke B, Mallory T: The fulminant form of epidemic hepatitis. *Am J Pathol* **22**: 867-872, 1946
- 2) Trey C: Fulminant hepatic failure presumable contribution of halothane. *New Engl J Med* **279**: 798, 1968
- 3) 劇症肝炎の全国集計. 第 12 回犬山シンポジウム A 型肝炎・劇症肝炎, 中外医学社, 東京, 1982
- 4) Nusinovic V, et al: Hepatitis fulminantes avec coma. *Revue de 137 class. II Evolution & Prognostic Gastroenterol Clin Biol* **1**: 875-883, 1977
- 5) Scotto J, et al: Liver biopsy and prognosis in acute liver failure. *Gut* **14**: 927, 1973
- 6) 高橋善彌太: 劇症肝炎生存例の検討. 劇症肝炎, 中外医学社, 東京, 1982, p. 1-8
- 7) Record CO, Iles RA, Cohen RD, et al: Acid-base and metabolic disturbance in fulminant hepatic failure. *Gut* **16**: 144, 1975
- 8) 小澤和恵: ミトコンドリアから肝臓外科へ, メディカルトリビューン社, 東京, 1989
- 9) Asonuma K, Takaya S, Selby R, et al: The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation. *Transplantation* **51**: 164-171, 1991
- 10) Scaiola A, MacMathuna P, Langley PG, et al: Determination of the ketone body ratio in fulminant hepatic failure. *Hepato-Gastro Enterol* **37**: 413, 1990
- 11) Saibara T, Himeno H, Ueta H, et al: Acute hepatic failure with swollen mitochondria and microvesicular fatty degeneration of hepatocytes triggered by free radical initiator. *Lab Invest* **70**: 517-524, 1994
- 12) Kanno T, Utsumi T, Ide A, et al: Dysfunction of mouse liver mitochondria induced by 2, 2'-azobis-(2-amidino-propane) dihydrochloride. A radical initiator *in vitro* and *in vivo*. *Free Radical Res* **21**: 223-234, 1994
- 13) Saibara T, Onishi S, Yamamoto Y: The arterial blood ketone body ratio as a possible marker of the multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. *Liver* **14**: 85-89, 1994
- 14) Saibara T, Onishi S, Maeda T, Yamamoto Y: Arterial blood ketone body ratio as a possible indicator for predicting fulminant hepatitis in patients with acute hepatitis. *Liver* **12**: 392-396, 1992
- 15) Saibara T, Onishi S, Maeda T, et al: Long-latency event-related potentials in acute hepatitis patients with severe coagulopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **86**: 329-334, 1993
- 16) Saibara T, Onishi S, Sone J, et al: Arterial ketone body ratio as a possible indicator for liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplantation* **51**: 782-786, 1991
- 17) Yamasaki H, Saibara T, Maeda T, et al: The arterial ketone body ratio and serum α -fetoprotein level in patients with acute hepatic failure. *Liver* **15**: 219-223, 1995
- 18) 西原利治, 大西三朗, 山本泰猛: 劇症肝炎の病態と治療. 集中治療 **5**: 1239-1245, 1993
- 19) 西原利治, 大西三朗: 劇症肝炎における血漿交換療法の変遷とその評価. 消化器科 **22**: 705-712, 1996
- 20) Ozawa K, Kamiyama Y, Ukikusa U, et al: Significance of hepatic energy charge and blood ketone body ratio as criteria of liver support. Indication and efficacy in hepatectomized patients during cross dialysis. In: *Artificial liver support*, Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlag, Berlin, 1981, p. 164-169
- 21) Sone J, Saibara T, Himeno H, et al: Assessment of bilirubin clearance capacity of a newly developed ion exchange adsorption column and its possible use as a supportive therapy in hepatorenal syndrome. *J Clin Apheresis* **5**: 123-127, 1990
- 22) Saibara T, Maeda T, Onishi S, et al: Plasma exchange and the arterial blood ketone body ratio in patients with

- acute hepatic failure. J Hepatol **20** : 617-622, 1994
- 23) Saibara T, Onishi S: Arterial ketone body ratio and plasma exchange in patients with acute hepatic failure. Jpn J Apheresis **14** : 35-37, 1994
- 24) Saibara T, Onishi S, Yamamoto Y: The arterial ketone body ratio and the treatment of hepatic failure in hepatectomized patients by plasma exchange. Jpn J Apheresis **13** : 80-81, 1994
- 25) Munoz SJ : Difficult management problems in fulminant hepatic failure. Sem Liv Dis **13** : 395-413, 1993
- 26) 田中紘一: 本邦生体肝移植の現状と問題点. 肝胆膵 **33** : 63-66, 1996