

## 総 説

## 劇症肝不全に対するアフェレシス治療の適応と限界

水口 徹<sup>\*1,\*2</sup>・今泉 均<sup>\*1</sup>・升田 好樹<sup>\*1</sup>・平田 公一<sup>\*2</sup>・浅井 康文<sup>\*1</sup>札幌医科大学救急集中治療部<sup>\*1</sup>, 同外科学第一講座<sup>\*2</sup>

## Indications and Limitations of Plasmapheresis for Fulminant Hepatic Failure

Toru Mizuguchi<sup>\*1,\*2</sup>, Hitoshi Imaizumi<sup>\*1</sup>, Yoshiki Masuda<sup>\*1</sup>, Koichi Hirata<sup>\*2</sup> and Yasufumi Asai<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup>Department of Traumatology & Critical Care Medicine, <sup>\*2</sup>Department of Surgery I, Sapporo Medical University and Hospital, School of Medicine

**Summary** The artificial liver support system is being tested for clinical trials this century. The standard treatment for fulminant hepatic (FH) is liver transplantation. In the US and Europe, cadaveric liver transplantation is a routine procedure. On the other hand, in Japan, living-donor liver transplantation has been performed mainly due to the limitation of cadaver organs. The management of the FH patient is initially to support liver function until the time when the donor organ is available in the US and Europe. Therefore, artificial liver support in clinical trials has been used as a bridge for liver transplantation. However, Japanese doctors mostly treat FH patients much longer than the bridging time reported in literature. In our hospital, continuous plasma exchange (CPE)+continuous hemodiafiltration (CHDF) has been used for FH patients. We have not yet conducted controlled trials of CPE+CHDF treatment for FH patients. However, in this setting, survivors have shown low hepatocyte growth factor (HGF) levels and high alpha fetoprotein (AFP) levels. All FH patients who presented more than 0.76 points of LHL 15 in 99mTc-GSA hepatic scintigraphy survived. Although an artificial liver support system has not been completely established, some challenging treatments of plasmapheresis seem to be effective. The problem is that there is no marker for evaluating liver function and regeneration. Once we have one, it may contribute not only to clinical treatment, but also medical economics.

**Key words:** indication, limitation, plasmapheresis, 99 mTc-GSA hepatic scintigraphy, fulminant hepatic failure

## 1. は じ め に

劇症肝不全に対するアフェレシス治療は人工肝臓も含めると、20世紀における基礎研究・開発から、21世紀を迎えた今世紀においては、劇症肝不全に対する臨床成績が相次いで発表されてきている<sup>1,2)</sup>。現在、劇症肝不全に対する確実な治療として肝移植が行われているが、欧米では脳死肝移植が標準化されている一方で、わが国においては生体肝移植が主流をなしている。

欧米における劇症肝不全に対する人工肝補助療法の当面の目的は、『移植までの繋ぎ』として利用できることが十分条件になっている。2003年5月1日現在、移植に関する詳細な情報を公開しているアメリカのUNOS (United Network for Organ Sharing) のホームページ (<http://www.unos.org>) には、肝移植の最も優先順位の高い Status 1 に 20 人がエントリーさ

れているに過ぎない。このようにアメリカでは移植臓器の供給システムが構築されているため、『移植までの繋ぎ』としての人工肝補助療法の施行期間も以前に比べて2日以内と短縮され、長期間にわたって人工肝補助療法が要求されることが少なくなっている。その一方で、わが国では移植医療の発展形態の違いから、人工肝補助療法を一定期間、継続治療することが要求されている。

本稿では、まず欧米で発表された人工肝補助療法の臨床成績から人工肝補助療法の適応を考え、さらに当施設で行っている持続血漿交換 (CPE: continuous plasma exchange) と持続的血液濾過透析 (CHDF: continuous hemodiafiltration) の併用療法の経験から、劇症肝不全の治療限界について言及したい。

## 2. 欧米における人工肝補助療法の臨床成績

急性型劇症肝不全とは、発症から8週以内にII度

以上の肝性昏睡を生じる場合であり、羽ばたき振戦や高ビリルビン血症 (15 mg/dl), PT-INR の延長 (> 2.5) といった臨床症状や所見を伴うとされている<sup>3)</sup>。わが国では劇症肝不全症例に対して、まず人工肝補助療法を行い、それでも悪化する場合に肝移植の適応を満たすことになるが、その時点から生体肝移植のためのドナー探しが必須となる。

今までに無作為研究の行われた人工肝補助療法の臨床成績 (表 1) の中で、生存率が有意に改善したものは、Hepatassist (HA)<sup>4)</sup> と MARS (molecular adsorbents recirculating system)<sup>5)</sup> を使用したものである。Demetriou らが開発した HA を使用した 171 例の臨床研究では、急性型劇症肝不全の中でも acetaminophen 中毒症例の生存率が 37% から 70% に有意に改善したことが報告されている<sup>4)</sup>。また MARS の臨床試験でも、アルコール性肝硬変を基礎疾患にし

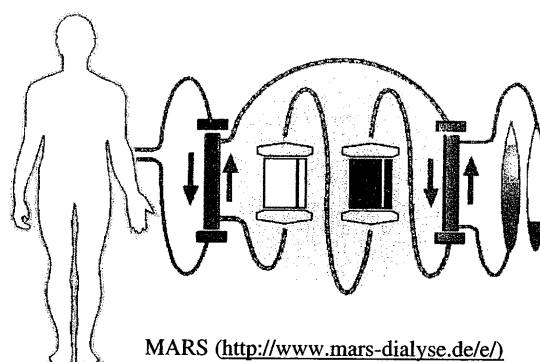
た劇症肝不全の生存率が 50% から 91% に有意に改善している<sup>5)</sup>。しかし、ヒト肝がん細胞を組み込んだ ELAD (extracorporeal liver assist device) を使用した臨床試験<sup>6)</sup> では、症状の改善を認めたものの、生存率の改善には結びついていない。

これらの人工肝補助装置のうち HA と ELAD は肝細胞を用いたハイブリッド型であり、わが国においてはその使用が倫理性と安全性の問題から見送られているのが現状である。一方、MARS はレジンカラムと活性炭カラムを直列にした透析回路内に、アルブミンを媒体として老廃物を除去するもの (図 1) であり、わが国においても応用可能であるが、まだ臨床の報告例はみられていない。なお、MARS の詳細はホームページ (<http://www.mars-dialyse.de/e/>) に公開されている。

これらの結果から、劇症肝不全の定義を満たす全て

**Table 1 Clinical results of bioartificial liver support system**

Hepatassist (HA)	HA (71%) vs. Control (62%) total 171 patients HA (70%) vs. Control (37%) total 39 acetaminophen etiology Stevens AC, Busuttil R, Demetriou AA, et al. Hepatology 2001; 34: 299 A
MARS (molecular adsorbents recirculating system)	MARS (91%) vs. Control (50%) total 24 patients Heemann U, Treihel U, Stange J, et al. Hepatology 2002; 36: 949-958
ELAD (extracorporeal liver assist device)	ELAD (78%) vs. Control (75%) total 17 patients Ellis AJ, Sussman NL, Williams R, et al. Hepatology 1996; 24: 1446-1451



**Flows for intermittent MARS therapy**

	Blood Flow (ml/min)	Albumin Flow (ml/min)	Dialysate Flow (ml/min)
no renal dysfunction	150 - 250	250	300 - 500
additional renal dysfunction	150 - 250	250	500 - 1000

**Flows for continuous MARS therapy**

	Blood Flow (ml/min)	Albumin Flow (ml/min)	Dialysate Flow (L/min)
with or without renal dysfunction	100 - 150	100 - 150	1 - 2

**図 1 MARS (molecular adsorbents recirculating system) と流量**

の症例が人工肝補助療法の適応であると考えてよいが、特に劇症肝不全の原因が明らかで慢性疾患を合併しない症例では、より効果が期待できそうである。しかし、人工肝補助療法と肝移植との優先順位や治療継続期間に関しては、依然、議論の余地がある。

### 3. CPE と CHDF を併用した人工肝補助療法

#### 3.1 CPE と CHDF を併用した人工肝補助療法の適応

当施設の劇症肝不全に対する開始基準は、①昏睡度  $\geq$  II 度で、かつ②プロトロンビン時間 (PT), またはヘパラスチンテスト (HPT)  $\leq$  30% の 2 つを満たす場合である。

従来から行われてきた通常の間歇的血漿交換

(IPE: intermittent plasma exchange) では、意識レベルの改善の他、PT や HPT などの検査値は施行直後に一過性に増加し、ビリルビン、 $\text{NH}_3$  などの検査値は施行直後には一過性に半減するが、翌朝には施行前値に戻ってしまうことをよく経験する。このことは、IPE の施行では劇症肝不全における代謝面や凝固系の恒常性のある期間、一定に維持し続け、病態を改善させるというには無理があると考えられる。

そこで当施設では、まず最初に IPE を 1 回行って分子量の比較的大きな肝傷害因子や肝性昏睡因子を急速に除去し、血中濃度を減少させると共に、凍結人血漿 (FFP) の急速補充によって不足した凝固因子を補う。続けて CPE と CHDF を開始・継続することによって、代謝面と凝固系の恒常性を維持し、傷害さ

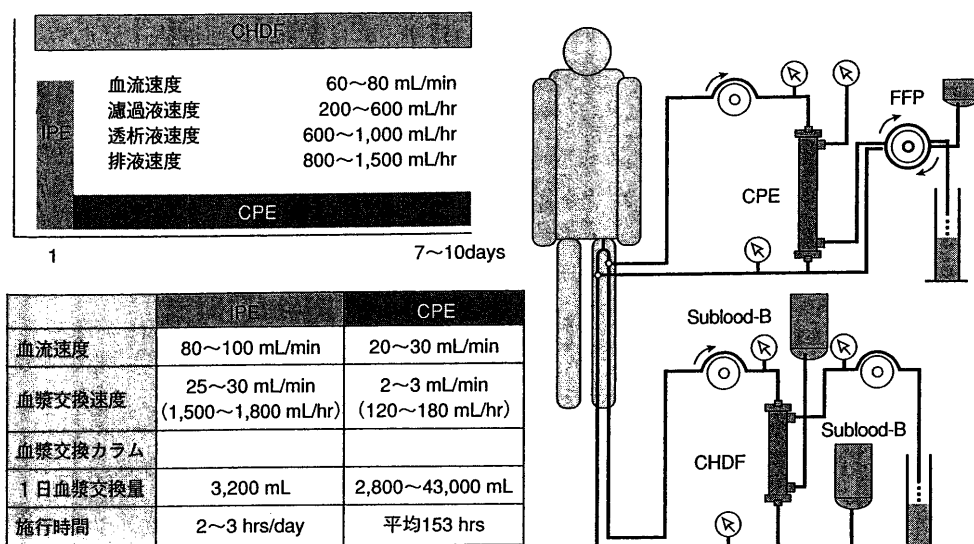


図2 当施設における CPE+CHDF 併用療法の施行方法

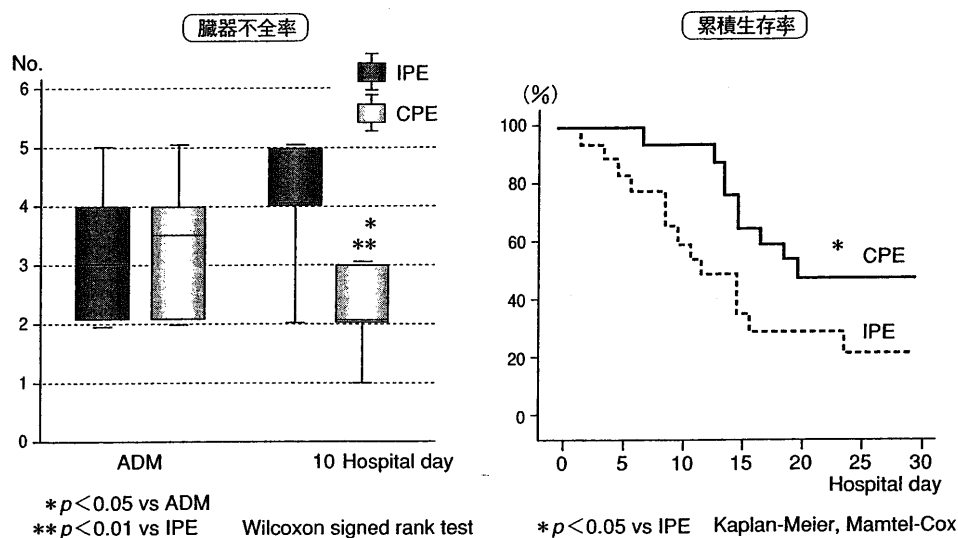


図3 CPE+CHDF 併用療法による諸臓器不全数と累積生存率の変化

れた肝臓への負荷を軽減することによって、少しでも肝再生を促しやすい体内環境に整備できるものと考えている<sup>7)</sup>。

### 3.2 CPE と CHDF との併用方法と成績

CPE のカラムには plasmacure® PS-06 を用い、凍結人血漿 (FFP) 40 単位で IPE をまず 1 回行った後に、同一カラムと回路を使用して FFP の置換量を 120~180 ml/h で CPE を開始・施行する。併せて血管内外水分量と電解質・酸塩基平衡の調節、小~中分子量物質の腎・肝傷害因子の持続的除去を目的に、PMMA 膜で CHDF を行う。CPE, CHDF の血液流量は各々 20~30, 60~80 ml/min, 血漿流量は 2~3 ml/min に設定し並列法で行う (図 2)。CPE の抗凝固剤には nafamostat mesilate を 10~30 mg/h, CHDF には 5~10 mg/h を投与し、活性化凝固時間を 120~150 秒程度に調節する。

この結果、CPE と CHDF との併用群では、従来の IPE と CHDF との併用群に比べて臓器不全数や累積生存率 (図 3) を有意に改善した。しかし肝不全状態が改善せず 1 週間程度で CPE 療法のみを断念した症例では、CPE 以外の CHDF などの集中治療を継続したにもかかわらず、その後数日以内に急激に出血傾向を生じたり多臓器不全が進行して死亡したことから、代謝面や凝固系の恒常性維持に CPE が有用であると

考えられる。

## 4. 治療の限界

人工肝補助に関する種々な装置が開発されてきたにもかかわらず、これらの装置の現状では肝機能の一部しか代償できない『不完全な人工臓器』である。したがって、一旦、不可逆性の劇症肝不全に陥ると、人工肝補助療法を継続施行しても長期に亘って生命を維持することは不可能である。

前述した欧米での臨床成績では、劇症肝不全の患者群の移植ブリッジ時間は 27~45 時間と報告されている<sup>8)</sup>。肝移植の環境が整備されている欧米では、これ以上の治療時間の延長はコスト面や肝移植後の感染など合併症を考慮するとメリットがないのかもしれない。

わが国において明確なエンドポイントの設定は難しく、また生体肝移植に依存する体制であることから、ほとんどの症例で欧米での限界時間を超えて人工肝補助療法を継続施行している。また劇症肝不全の患者群の中に自然回復する患者も含まれており、劇症肝不全の重症度や予後の評価法に一定の見解が得られていない現状では、人工肝補助療法に対する治療効果を早期に判定することは難しい。

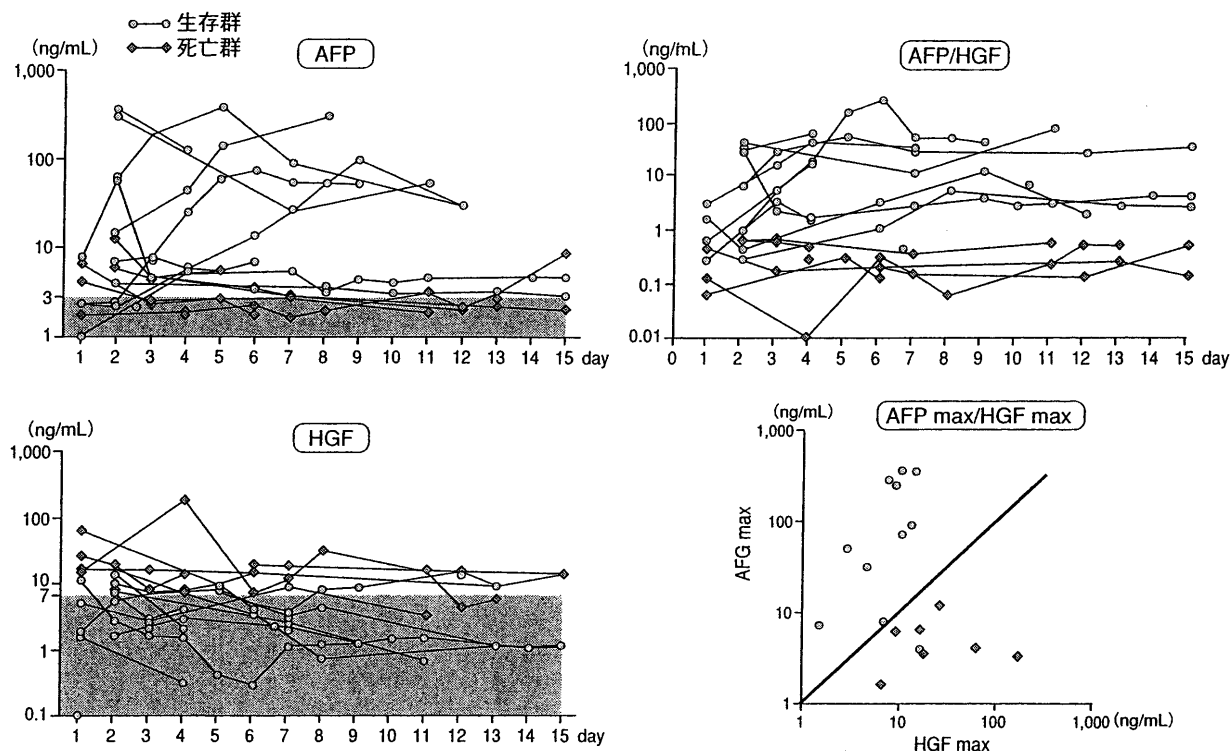


図 4 急性肝不全の生命予後と HGF, AFP, HGF/AFP の経時的推移と HGF max と AFP max

## 5. 劇症肝不全の重症度、予後の評価法

そこで当施設では、劇症肝不全の重症度や予後の評価法に、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF)<sup>9)</sup> と  $\alpha$  フェトプロテイン ( $\alpha$  fetoprotein: AFP)<sup>10)</sup> の血中濃度、さらにアシアロシンチグラフィー<sup>11)</sup> による肝臓の viability の評価法を用いている。ICU 入室数日間の血清 HGF と AFP を経時的に測定したところ、救命例では HGF が低下、AFP が増加し、HGF/AFP 比は 1 未満となるのに対して、死亡例では人工肝補助療法を施行しているにもかかわらず、HGF は高値のまま持続、AFP は増加せず、HGF/AFP 比は 1 以上で推移した (図 4)。このように急性期に HGF と AFP を測定することにより、HGF の推移から肝傷害程度を、AFP の推移から肝再生を評価することが可能である。

しかし、亜急性型の劇症肝不全や慢性肝炎の急性増

悪などジワジワとくる肝不全症例に対しては、HGF や AFP では評価できない。そこで肝細胞の viability をアシアロシンチグラフィーを用いて定量化した。アシアロシンチグラフィーとは、肝細胞膜表面に存在するアシアロ糖蛋白受容体と特異的に結合する合成糖蛋白質である 99mTc-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) を用いた肝シンチグラフィーである。従来の網内系細胞に取り込まれる肝シンチグラフィーとは異なり、肝細胞膜表面の特異的受容体に結合し細胞内に取り込まれるため、肝細胞の機能を直接的かつ定量的に反映する。術後肝不全症例においては、ICGR 15 や PT などの肝機能に比べて、アシアロシンチグラフィーによる評価が術後経過を良く反映することが報告されている<sup>11)</sup>。また Shiomi らによる 12 例の劇症肝不全の報告では、血中からの放射性同位元素静注 15 分後の心プールからの消失率 (HH 15) は肝炎群 (8 例) と異なって 0.72 以上と極めて高く、

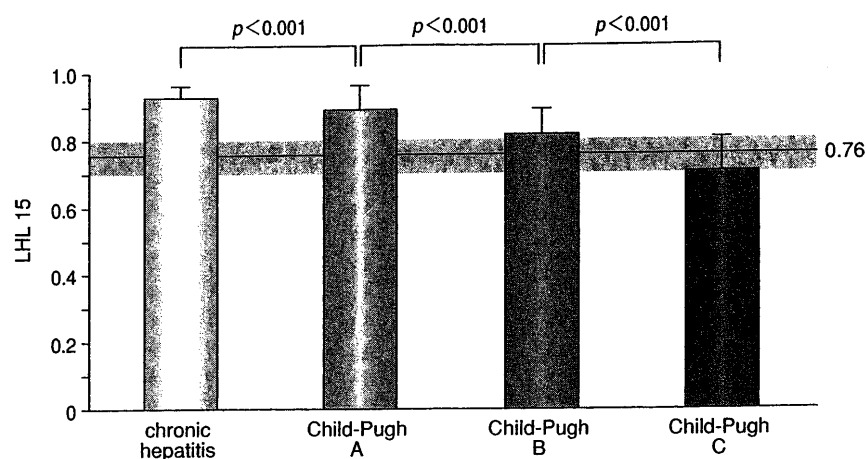


図5 慢性肝炎 (26 例)、肝硬変 (148 例) と LHL 15

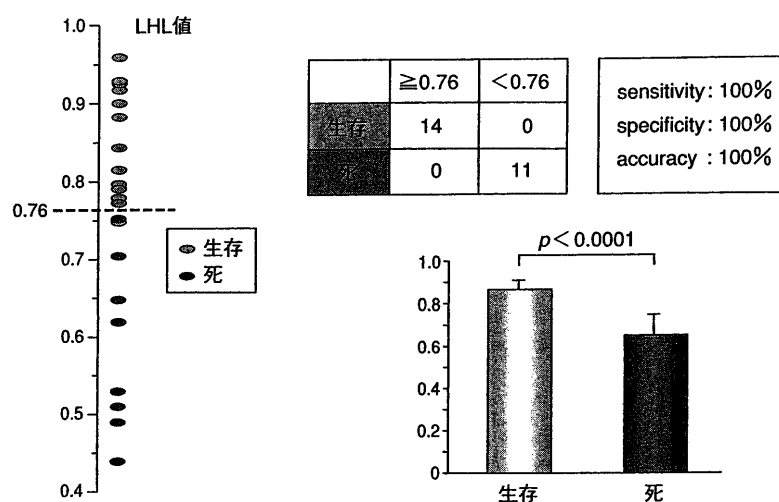


図6 LHL 15 値と予後

一方、受容体指数 (LHL 15) は 0.83 以下と極めて低いことを報告している。中でも死亡群 (6 例) では肝細胞受容体への放射性同位元素の取り込みが少なく、血中に大量に残存するため、HH 15 は 0.85 以上と極めて高く、LHL 15 は 0.58 以下と極めて低く、生存群とは明らかに異なっていた<sup>11)</sup>。但し、肝硬変では Child-Pugh の重症度に従いアシアロシンチグラフィの HH 15 は増加、LHL 15 は低下することから (図 5)<sup>12,13)</sup>、高度な肝硬変症では慎重に検討する必要がある。

劇症肝不全に対する当施設の検討では、アシアロシンチグラフィは亜急性型や慢性肝炎の急性増悪にも対応でき、肝細胞の viability を評価できる有用な検査方法であることが判明した。現時点では、アシアロシンチグラフィの LHL 15 が 0.76 以下での救命例はなく、予後評価の指標として有用であることを報告してきた (図 6)<sup>13,14)</sup>。

## 6. 今後の課題

劇症肝不全では、肝細胞を増殖させるために HGF は増加するが、TGF  $\beta$  などの肝再生抑制系も活性化されるため、その受容体や細胞内伝達機構レベルで肝再生そのものが抑制されてしまう<sup>15,16)</sup>。実際、CPE で得られた廃液血漿を用いて、ヒト肝細胞を培養した結果では増殖抑制されるものもある (未発表)。

CPE と CHDF との併用療法はこのような液性の肝再生抑制因子の除去には有用な方法と考えられるが、肝再生を直接促進させるようには働いていない。さらに前述したごとく人工肝補助療法といわれる血液浄化法を駆使しても、肝臓の保護と機能補助には限界があるため、重症度や予後予測が可能な指標が必要であり、さらに詳細な検討を行うことにより、人工肝補助療法の治療適応を十分に検討することが必要である。また予後不良な症例に対する人工肝補助療法は、早期に安定した形で生体肝移植を行えるように、ブリッジユースとしての役割が求められる。

## 文 献

- 1) Hayers PC, Lee A: What progress with artificial livers? *Lancet* **358**: 1286-1287, 2001
- 2) Strain AJ, Neuberger JM: A bioartificial liver—State of the art. *Science* **295**: 1005-1009, 2002
- 3) United Network for Organ Sharing: Allocation of livers. Proposed Amended UNOS Policy 3. **6**: 1-33
- 4) Stevens AC, Busuttil R, Demetriou AA, et al: An interim analysis of a phase II/III prospective randomized, multicenter, controlled trial of the hepatassist bioartificial liver support system for the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology* **34**: 299 A, 2001
- 5) Heemann U, Treichel U, Stange J, et al: Albumin dialysis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* **36**: 949-958, 2002
- 6) Ellis AJ, Sussman NL, Williams R, et al: Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* **24**: 1446-1451, 1996
- 7) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 他: 急性肝不全に対する持続的血漿交換 (CPE) の意義. 集中治療 **9**: 735-742, 1997
- 8) Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN: Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* **34**: 447-455, 2001
- 9) 杉山 宏, 杉原潤一, 村上啓雄, 他: 重症肝炎患者における血清ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) の測定とその臨床的意義に関する研究. 肝臓 **34**: 493-502, 1993
- 10) 四十物摩呼, 今泉 均, 七戸康夫, 他: 急性肝不全の予後判定における HGF と AFP 測定の有用性の検討 (抄録). 日救急医学会誌 **10**: 532, 1999
- 11) Shiomi S, Kuroki T, Kuriyama M, et al: Evaluation of fulminant hepatic failure by scintigraphy with technetium-99 m-GSA. *J Nucl Med* **38**: 79-82, 1997
- 12) 山本英一郎, 今泉 均, 升田好樹, 他: 肝障害患者におけるアシアロシンチグラフィ—重症肝不全患者との比較—. 日集中医会誌 **10**: S 175, 2003
- 13) 四十物摩呼, 今泉 均, 升田好樹: 肝臓管理. 並木昭義, 今泉均編集, 「敗血症性ショック—新たな展開—」, 南江堂, pp. 147-162, 2003
- 14) Nishimori H, Imaizumi H, Hirata H, et al: Assessment for the prognosis of ICU patients with liver dysfunction by 99 mTc-GSA hepatic scintigraphy. XXXIII World Congress of the International College of Surgeons 281-284, 2002
- 15) Kamohara Y, Sugiyama N, Mizuguchi T, et al: Inhibition of signal transducer and activator transcription factor 3 in rats with acute hepatic failure. *Biochem Biophys Res Commun* **273**: 129-135, 2000
- 16) Mizuguchi T, Kamohara Y, Hui T, et al: Regulation of c-met expression in rats with acute hepatic failure. *J Surg Res* **99**: 385-396, 2001