

総 説

血漿交換排液浄化循環透析 (劇症肝炎)

高橋 研太郎^{*1}・梅原 豊^{*2}・梅原 実^{*1}
西村 顕正^{*1}・鳴海 俊治^{*1}・袴田 健一^{*1}

^{*1} 弘前大学大学院医学研究科消化器外科学講座, ^{*2} 青森県立中央病院腫瘍センター外科

Plasma Exchange-Based Plasma Recycling Dialysis System as an Artificial Liver Support

Kentaro Takahashi^{*1}, Yutaka Umehara^{*2}, Minoru Umehara^{*1},
Akimasa Nishimura^{*1}, Shunji Narumi^{*1} and Kenichi Hakamada^{*1}

^{*1} Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine, ^{*2} Aomori Prefectural Chuo Hospital

Summary Background: We developed a plasma recycling dialysis (PRD) system based on plasma exchange (PE). In this system, rapid reduction of toxic substances and restitution of deficient essential substances are performed by PE and subsequent blood purification is performed by dialysis between separated plasma recycled over a purification device and the patient's blood across the membrane of the plasma separator. To demonstrate the safety and efficacy of this system, we used a pig model of drug-induced fulminant hepatic failure (FHF).

Methods: Three groups of animals were studied. Group 1: diseased control group ($n=5$). Group 2: PE group ($n=6$). Sixteen hours after drug infusion, pigs underwent PE, approx. 1.2 L for 2 h. Group 3: PE+PRD group ($n=5$). Pigs underwent PE followed by PRD for 6 h.

Results: In Group 3, the values of ammonia, total bile acid, and total bilirubin continuously decreased and were significantly lower than those of group 2 24 h after the induction of FHF. The Fisher ratio was significantly higher than that for group 2 after 24 h.

Conclusions: The safety of this PE-based PRD system was demonstrated and removal of toxic substances was significant. This study confirmed the clinical utility of this system as an artificial liver support.

Key words: plasma exchange, plasma recycling dialysis, fulminant hepatic failure, artificial liver support

1. 緒 言

劇症肝炎は、その複雑な病態や高い致死率から予後不良の疾患と言える。本邦における2005年度の劇症肝炎の救命率 {内科的治療: 44.4% (32/72), 生体肝移植: 68.4% (13/19)} は、2000年度の救命率 {内科的治療: 34.0% (32/94), 生体肝移植: 74.1% (20/27)} と比較して大きな改善はみられていない。これは、現在劇症肝炎に対して最も有効な治療法である肝移植の実施率 (2000年度: 22.3%, 2005年度: 20.9%) に大きな変化がないことによるところが大きいものと考えられる^{1,2)}。患者の全身状態や併存する感染症の存在により移植の適応外と判定される場合が多いことに加え、臓器提供者の不在、移植可能施設が限定されていることも原因としてあげられよう。いず

れにしる、救命率の改善には、肝移植までの橋渡し (bridge use) や自己肝再生までの期間のサポートを目的とした、人工肝補助装置 (Artificial Liver Support System, ALS) の開発が必須と考えられる。

ALSは解毒、合成、代謝調節を含めた全ての肝機能を持つことが理想と考えられ、この目的に欧米においては、肝細胞を用いたBiologicalなALSの開発が進められてきた^{3,4)}。しかし肝細胞の供給源やバイオリアクターのデザインなど、いまだに多くの解決すべき課題をかかえ、劇症肝炎治療の選択肢の一つとなるまでには相当な時間がかかるものと考えられる。一方で、肝細胞を用いない、いわゆるcell free ALSでは、その機能は毒性物質の除去のみに限定されるものの、アルブミン結合性毒性物質の除去が臨床経過を改善することが報告されている⁵⁻⁸⁾。

2005年度の本邦における劇症肝不全における内科的治療としては、血漿交換 (plasma exchange, PE) が92.2% (83/90), ステロイド治療が72.2% (65/90), 血液濾過透析が69.7% (62/89) と、PEが最も多くの症例に行われていた¹⁾。PEは、生体機能維持や肝再生に必要な物質の補充、血漿中の毒性物質濃度の急速な低下という点については非常に有用であると考えられる。しかし、組織内に蓄積した毒性物質の除去という点においては不十分であり、また大量の新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) を必要とする上に、副作用として高Na血症、代謝性アルカローシス、膠質浸透圧低下といった問題点も指摘されている。このため毒性物質の十分な除去のためにはPE単独ではなく、他の血液浄化装置と組み合わせて治療することが必要と考えられる。

そこで我々は、PEに引き続き、通常は廃棄する血漿交換排液を複数の血液浄化装置により浄化しながら透析液として用いる新しい血液浄化法、血漿交換排液浄化循環透析 (Plasma Exchange-Based Plasma Recycling Dialysis: PE+PRD) を考案した²⁾。PE+PRDでは、PE施行時の分離血漿をPE終了後に血漿リザーバとして用い、吸着剤等の血液浄化装置およびPEで使用した血漿分離器中空糸外腔をつなぐ循環回路を形成する。この循環回路によって分離血漿を浄化しつつ、浄化された血漿と患者血液との間で血漿透析を施行する。血液中のアルブミン結合性のものを含む毒性物質は、大孔径の膜を介して濃度勾配に従って循環回路側に拡散、逆にPE終了後に血液から喪失していく凝固因子等の成分については、循環回路側から血液への拡散が起こる。

今回PE+PRDの安全性および治療効果を評価するため、ブタ薬剤性劇症肝炎モデルを用いて検討を行った。

2. 方 法

2.1 使用動物

体重20~25 kgの雌性肥育ブタ16頭を劇症肝炎モデルとして用いた。また、体重30~40 kgの雌性肥育ブタ20頭の全血を遠心分離し、ブタFFPを作製してPEに用いた。ブタは21°Cに調節された飼育室で、標準的な飼料と水を与えて管理され、実験前日夜からは絶食として水分のみ摂取させた。また、この研究は「弘前大学動物実験に関する指針」に則って行われた。

2.2 薬剤性劇症肝炎モデル

ブタ劇症肝炎モデルの作製には高田ら¹⁰⁾の方法を用いた。全身麻酔後に開腹し、劇症肝炎惹起薬剤として α -amanitin (0.1 mg/kg, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) と lipopolysaccharide (LPS) (1 μ g/kg, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) を10 mlの生理食塩水に溶解し、門脈内に直接注入した。 α -アマニチンは、毒キノコの一つであるタマゴテングタケから抽出された環状ペプチド構造を持った毒素であり、肝臓のRNAポリメラーゼの活性阻害により細胞傷害を引き起こすとされている¹¹⁾。また、リポ多糖 (LPS) は、ヒト単核細胞を刺激してTNFを産生させ、肝臓に傷害を与える働きがあり、これらはいずれも肝特異性であるとされている。

閉腹後は10%ブドウ糖加乳酸リンゲル液を4 ml/kg/hに左内頸静脈より挿入した中心静脈カテーテルから投与した。

2.3 使用器材

体外循環装置としてPlasauto iQ 21[®] (旭化成メディカル, 東京)、膜型血漿分離器 (Plasmaflo OP-05 W[®], 旭化成メディカル, 東京) を使用した。血液浄化装置としては、ビリルビンと胆汁酸の選択的な除去を目的に陰イオン交換レジン (Plasorba BRS-350[®], 旭化成メディカル, 東京)、小~中分子量の毒性物質の除去を目的に活性炭 (Hemosorba CH-350[®], 旭化成メディカル, 東京)、低分子量の毒性物質とサイトカインの除去を目的に血液濾過透析装置 (ACH-10[®], 旭化成メディカル, 東京) を用いた。吸着剤カラムは小型血液濾過装置 (ADP-01[®], 旭化成メディカル, 東京) と組み合わせ、それぞれ独立した浄化装置ユニットとした。これらの器材を、PE+PRD用に独自に開発した回路に接続して治療を行った (図1)。

2.4 治療方法

PEでは、薬剤投与16時間後に再度全身麻酔管理とし、右内頸静脈に13 Fr. ダブルルーメンカテーテル (13 Fr. GamCath[®], Gambro, Stockholm, Sweden) を留置して体外循環装置と接続した。同時に右内頸動脈にてカテーテルを挿入し、血圧を持続的に測定した。血漿交換量は、計算式: 体重 (kg) \times (1/13) \times (1-Ht/100) により決定し、治療時間は2時間とした。PE中は、分離された血漿が10 ml/minにて循環回路を満たしながら、血漿リザーバに蓄えられ、同時に同量のFFPが患者血中へ返漿される (図2)。

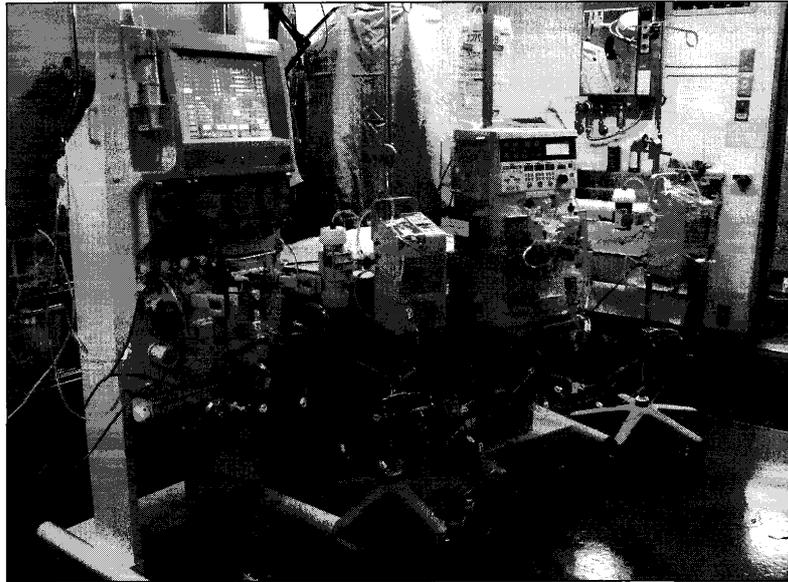


図1 PE+PRD 全景

市販の浄化装置を独自に開発した循環回路に接続して治療を行った。

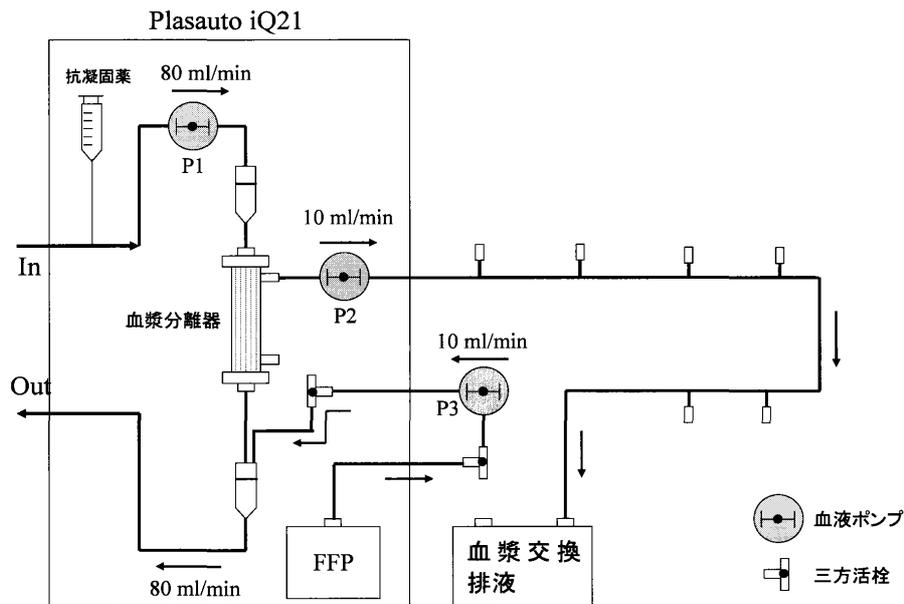


図2 PE 施行中の回路図

PE中は、分離血漿が10 ml/minにて循環回路を満たしながら、血漿リザーバに蓄えられる。

PE+PRDでは、PE終了とともにFFPの返漿ラインを2個の三方活栓によって、血漿リザーバから血漿分離器に接続するラインに切り替え、循環回路が形成される(図3)。血漿は100 ml/minで循環しながら、並列に接続された陰イオン交換レジンへ40 ml/min、血液濾過透析器へ70 ml/min、活性炭へは70 ml/minで灌流し、血漿中の毒性物質を選択的に除去後、血漿

分離器中空系外腔を血液と対向流で循環する。血漿分離膜では、血漿タンパクは自由に通過可能であるため、選択的に除去された物質のみがブタ血漿から単純拡散の原理で循環血漿側に移行し、血液浄化が行われる。PE+PRDの治療時間はPEが2時間、PRDは6時間とした。体外循環回路内の抗凝固剤としては、メシル酸ナファモスタット(フサン®, 鳥居薬品, 東京)

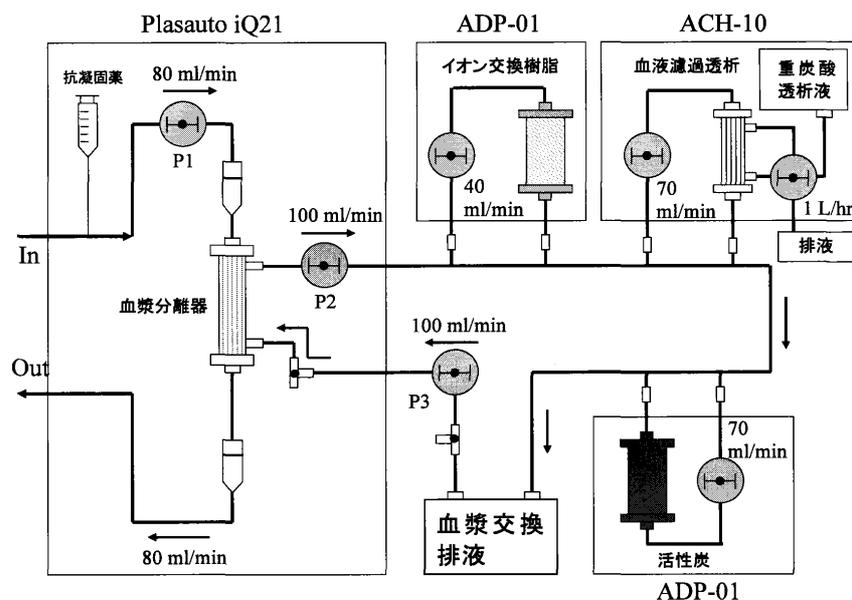


図3 PE終了後、PRDへ移行した際の回路図

PE終了後は、FFPの返漿ラインを血漿リザーバから血漿分離器に接続し、循環回路が形成される。

を80 mg/hで持続投与し、ACTを130～150秒で管理した。

2.5 実験群

下記の3群間において治療効果の比較検討を行った。

- ・無治療群 ($n=5$): 薬剤の門脈内投与後、10%ブドウ糖加乳酸リンゲル液の投与のみを行った。
- ・PE群 ($n=6$): 薬剤の門脈内投与16時間後からPEを2時間施行した。治療後は10%ブドウ糖加乳酸リンゲル液の投与のみを行った。
- ・PE+PRD群 ($n=5$): 薬剤の門脈内投与16時間後からPEを2時間施行し、それに引き続きPRDを6時間施行した。治療後は10%ブドウ糖加乳酸リンゲル液の投与のみを行った。

2.6 血液生化学検査

薬剤投与より0, 12, 16, 18, 24時間後に血液検査を施行し、血液生化学検査としてアンモニア、総胆汁酸、総ビリルビン、Fisher比(分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸)、第VII因子を測定し、毒物除去に対する治療効果を検討した。また、酵素抗体法検査として、ELISA法(R & D Systems, Minneapolis, U.S.A.)を用いてサイトカイン(IL-1 β)を測定した。

2.7 生存時間

劇症肝炎惹起薬剤投与からブタの自然死までの時間を測定した。

2.8 統計学的処理

測定値は平均値±標準誤差で表記した。生存時間は

Kaplan-Meier法にて分析しlogrank testにて、その他の測定値についてはMann-WhitneyのU検定にて有意差判定を行い、危険率5%以下をもって有意差とした。

3. 結果

PEからPRDへは速やかに移行可能であり、PRD施行中に血液回路内での凝固や溶血を認めなかった。また、PRD施行中に循環動態の急激な変動は認めなかった。アンモニア値はPEにより低下し、PE群ではその後再上昇するのに対して、PE+PRD群はPRD施行中上昇が抑えられていた[PE群:18時間目(PE終了時), $134.2 \pm 8.9 \mu\text{g/dl}$; 24時間目, $246.7 \pm 23.2 \mu\text{g/dl}$ PE+PRD群:18時間目(PE終了時), $149.4 \pm 12.1 \mu\text{g/dl}$; 24時間目(PRD終了時), $157.6 \pm 21.4 \mu\text{g/dl}$] (図4)。総胆汁酸値はPEにより減少し、PE群ではその後再上昇するのに対して、PE+PRD群では持続的な低下を認めた[PE群:18時間目, $408.0 \pm 58.2 \mu\text{mol/L}$; 24時間目, $608.5 \pm 126.3 \mu\text{mol/L}$ PE+PRD群:18時間目, $385.8 \pm 52.1 \mu\text{mol/L}$; 24時間目, $325.1 \pm 48.1 \mu\text{mol/L}$] (図5)。総ビリルビン値も同様にPEにより減少し、PE群では再上昇するのに対して、PE+PRD群では持続的な低下を認めた[PE群:18時間目, $0.9 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$; 24時間目, $1.9 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ PE+PRD群:18時間目, $0.9 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$; 24時間

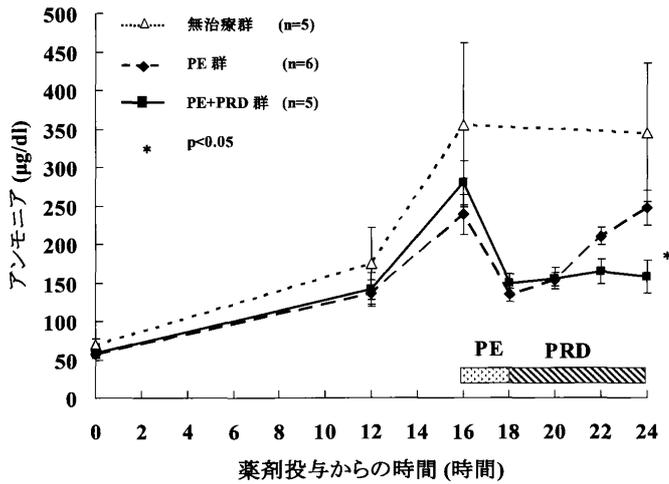


図4 アンモニア値の推移

アンモニアはPEにより低下し、PE群では再上昇するのに対してPE+PRD群は治療中上昇が抑えられていた。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

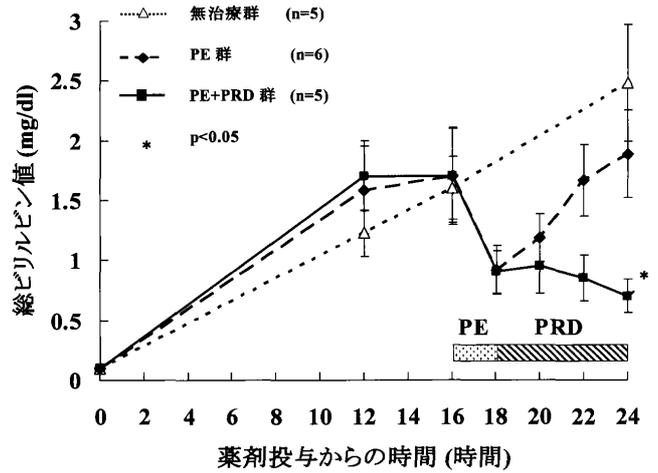


図6 総ビリルビン値の推移

PEにより減少し、PE群では再上昇するのに対してPE+PRD群では持続的な低下を認めた。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

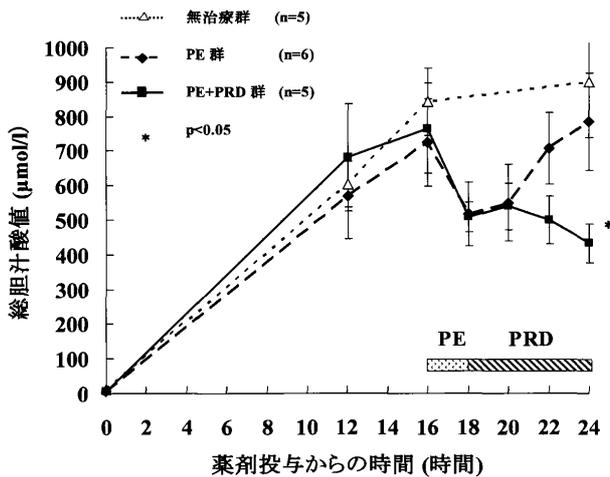


図5 総胆汁酸値の推移

PEにより減少し、PE群では再上昇するのに対してPE+PRD群では持続的な低下を認めた。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

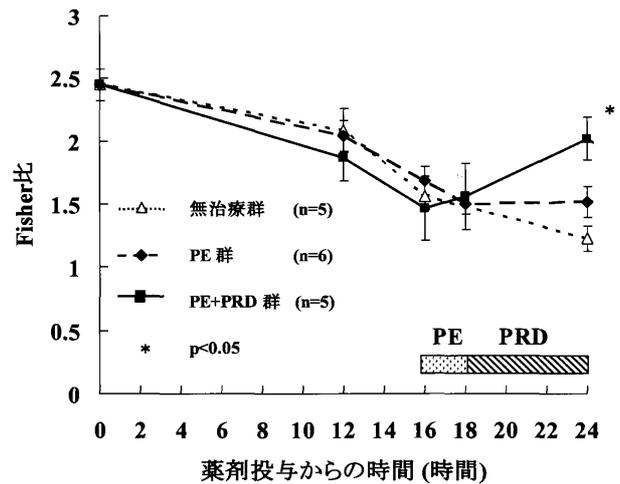


図7 Fisher比の推移

PE+PRD群ではPE群と比較して、24時間目で有意に高値であった。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

目、 0.7 ± 0.1 mg/dl] (図6)。劇症肝炎惹起薬剤投与後24時間目のアンモニア、総胆汁酸、総ビリルビンの値は、PE+PRD群においてPE群に比較して有意に低値であった。Fisher比はPE前後で大きな変化を認めなかったが、PRD施行中に芳香族アミノ酸の低下による上昇を認め、PE+PRD群で24時間目で有意に高値であった [PE群：18時間目、 1.50 ± 0.08 ；24時間目、 1.52 ± 0.12 PE+PRD群：18時間目、 1.76 ± 0.23 ；24時間目、 2.09 ± 0.11] (図7)。IL-1 β 値は、PE群ではPE終了後再上昇するのに対して、PE+PRD群では減少し24時間目で有意に低

値であった [PE群：18時間目、 47.9 ± 17.5 pg/ml；24時間目、 88.7 ± 24.3 pg/ml PE+PRD群：18時間目、 51.4 ± 7.5 pg/ml；24時間目、 48.9 ± 7.3 pg/ml] (図8)。第VII凝固因子活性は、両群間に有意差を認めなかった [PE群：18時間目、 $21 \pm 3\%$ ；24時間目、 $12 \pm 2\%$ PE+PRD群：18時間目、 $26 \pm 2\%$ ；24時間目、 $13 \pm 2\%$]。その他の血液生化学検査では、クレアチニン値以外に有意差は認めなかった (表1)。生存時間は、PE+PRD群でPE群に比較して有意に延長を認めた (図9)。

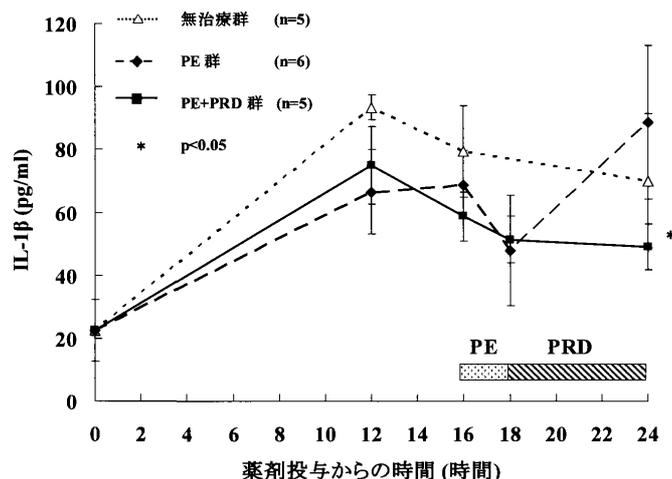


図8 サイトカイン (IL-1β) の推移

PE+PRD群ではPE群と比較して、24時間目で有意に低値であった。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

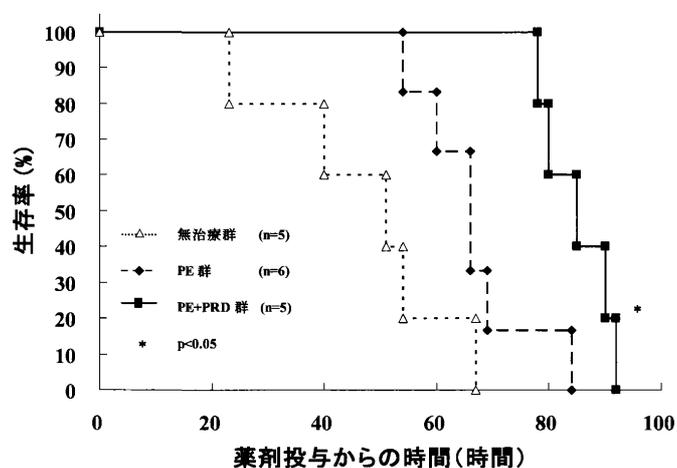


図9 生存曲線

PE+PRD群はPE群に比べて、有意に生存時間の延長を認めた。* $p < 0.05$ compared with the PE group.

4. 考 察

劇症肝炎の病因は、ウイルスや毒素、自己免疫性疾患など多岐に渡り、病因により肝傷害の程度や臨床経過に多彩な変化がみられる。治療においては、唯一benefitが証明されている治療法である肝移植を選択できない場合、血漿交換、血液濾過透析、吸着療法等の選択し得るあらゆる modality を動員して治療にあたるのが現状であろう。肝臓の合成、代謝、解毒を含めた多くの機能を人工的に代償することは未だ困難であり、同種血漿の輸血による補充療法（合成・代謝の補助）を基本に、いくつかの血液浄化法の組み合わせによる毒性物質の除去（解毒）が中心となっている。

PEは補充療法と毒性物質の除去が同時に行える治

表1 無治療群, PE群, PE+PRD群における血液検査所見の推移

	無治療群	PE群	PE+PRD群
ヘモグロビン			
0 h	10.5(0.7)	11.2(0.3)	11.6(0.6)
16 h(治療前)	12.9(0.7)	13.4(0.2)	12.7(0.7)
18 h(PE後)	—	14.2(0.9)	14.0(0.4)
24 h(PRD後)	12.1(1.1)	14.3(0.9)	15.6(0.7)
ヘマトクリット			
0 h	34.1(2.2)	37.8(0.5)	38.9(1.7)
16 h(治療前)	43.6(2.7)	45.4(0.8)	43.2(2.3)
18 h(PE後)	—	48.0(2.3)	47.1(1.1)
24 h(PRD後)	40.8(3.3)	48.5(2.5)	51.8(1.2)
血小板			
0 h	46.8(8.7)	33.5(2.8)	29.9(6.3)
16 h(治療前)	33.4(7.7)	21.3(1.7)	23.8(5.3)
18 h(PE後)	—	20.0(0.6)	26.1(4.0)
24 h(PRD後)	14.3(0.9)	19.4(1.0)	24.7(5.2)
アルブミン			
0 h	3.1(0.1)	3.4(0.1)	3.5(0.2)
16 h(治療前)	2.9(0.1)	2.9(0.1)	3.2(0.2)
18 h(PE後)	—	2.5(0.1)	2.6(0.1)
24 h(PRD後)	3.3(0.2)	2.8(0.1)	2.6(0.3)
AST			
0 h	29(2)	38(12)	42(7)
16 h(治療前)	7,740(2,757)	5,216(1,939)	5,361(1,130)
18 h(PE後)	—	3,399(1,103)	3,526(551)
24 h(PRD後)	12,797(2,951)	7,624(1,264)	6,321(1,108)
ALT			
0 h	36(2)	39(2)	44(6)
16 h(治療前)	266(86)	184(30)	230(77)
18 h(PE後)	—	127(18)	150(40)
24 h(PRD後)	358(85)	244(25)	245(91)
ALP			
0 h	486(52)	504(84)	464(22)
16 h(治療前)	1,360(295)	1,123(73)	1,198(84)
18 h(PE後)	—	760(159)	788(61)
24 h(PRD後)	2,035(447)	1,278(62)	1,104(146)
LDH			
0 h	534(11)	540(20)	550(33)
16 h(治療前)	5,108(1,520)	3,653(966)	4,404(183)
18 h(PE後)	—	2,532(508)	2,666(91)
24 h(PRD後)	9,256(1,955)	5,478(527)	4,700(346)
クレアチニン			
0 h	1.09(0.22)	1.31(0.15)	1.14(0.10)
16 h(治療前)	1.27(0.12)	1.51(0.09)	1.47(0.06)
18 h(PE後)	—	1.41(0.07)	1.32(0.08)
24 h(PRD後)	1.21(0.09)	1.37(0.05)	1.02(0.09)*
トロンビン時間			
0 h	12.7(0.3)	12.5(0.6)	13.3(0.2)
16 h(治療前)	29.8(4.0)	30.4(4.0)	26.3(0.9)
18 h(PE後)	—	16.1(0.8)	15.4(0.6)
24 h(PRD後)	36.1(3.1)	20.5(1.4)	23.7(1.3)
第VII凝固因子			
0 h	85(5)	68(6)	78(13)
16 h(治療前)	11(1)	10(3)	13(2)
18 h(PE後)	—	21(3)	26(2)
24 h(PRD後)	8(1)	12(2)	13(2)

平均±標準偏差。

* $p < 0.05$ vs PE群, by Mann-Whitney *U*-検定.

療法として、劇症肝炎に対し本邦に於いては最も頻用されている治療法である。しかし、補充された血漿の体内での攪拌、再分離が起こることにより、その効果は補充した血漿で患者血液を希釈し、補充した量と同じ量を分離しているに他ならず、効率は悪いと言わざるを得ない。十分な治療効果を得るためには施行回数や1回あたりの交換量を増やす必要がある。Larsen¹²⁾, Tygstrup¹³⁾らによる high-volume plasmapheresis (8~15 L の新鮮凍結血漿で置換) の検討では“治療中”の心拍出量、血管抵抗、動脈血圧の改善が認められ、肝移植への橋渡しとなったことが報告されているが、PE の合併症である高 Na 血症、代謝性アルカローシス、肺・脳浮腫のリスクは高く、また貴重な医療資源である新鮮凍結血漿を無制限に使い続けることへの倫理的な問題も生じる。

一方で、PE 後に廃棄される分離血漿には多量の有用な成分も含まれており、この分離血漿を salvage できないかと言うのが“plasma exchange-based”の ALS 開発のスタート地点となった。さらに劇症肝炎の病態に対応した治療には、複数の浄化装置を組み合わせることが必要となり、体外循環回路容量の増大は避けられず、また複雑な血液回路による溶血や回路内凝固のリスクを増大させる。この問題を解決するために PE の分離血漿をリザーバとして用い、分離血漿の浄化、患者血液と浄化された分離血漿との間で、大孔径の膜（血漿交換で用いた血漿分離膜）を介して物質交換を行う方法を統合し PE+PRD の開発へと至った。

実際の血液回路設計にあたっては、当初浄化装置を直列に接続する形態を取っていたが、浄化装置それぞれの内部抵抗が異なるため、安定した血漿の循環が得られないことが判明し並列回路へと変更した。並列に接続したことによる利点として以下の4点があげられる。

- 1) 血漿分離器中空糸外腔を含めた血漿循環回路が、浄化装置の状態に影響を受けることがなくなり、流速および回路内圧が安定した。
- 2) 血液浄化装置の閉塞、劣化の際に交換が安全にかつ容易に施行可能となった。
- 3) 個々の病態に応じて、治療中に浄化装置を変更することが可能となった。
- 4) 個々の血液浄化装置についてそれぞれ流量設定が可能となった。すなわち、浄化装置はそれぞれに最大効率を得るために最適な流量があり、例として陰イオン交換レジンは胆汁酸およびビリルビンを吸着する

が、高流量であると逆に吸着が妨げられる。一方、活性炭や血液濾過透析の除去能は流量に比例的であり可能な限り高流量が望ましい。

また、浄化装置内を血漿が循環するシステムであり、なおかつ流量の設定の自由度が高いことから、今後開発が期待される肝細胞や肝組織を用いた bioreactor の有用なプラットフォームになり得るものと考えられた。

今回の検討で PE+PRD 群は PE 群に比べて有意に生存時間の延長を認めたが、救命例は得られなかった。単回、2時間の PE と6時間の PRD では劇症肝炎治療としては不十分であり、今後は最も有効な治療時間および治療頻度の設定についての更なる検討が必要と思われる。一方で、今回の検討での第VII凝固因子活性の結果をみても、機能が解毒のみに限定される cell-free system では劇的な救命率の改善は困難であろうというのが率直な印象である。

劇症肝炎のみならず、程度に差はあれ、人工的な肝機能補助を必要とする患者は決して少なくはないと思われる。近年人工多機能性幹細胞 (iPS 細胞) や胚性幹細胞 (ES 細胞) の利用が注目されており、これらの細胞から分化した肝細胞を大量に得る技術、得られた肝細胞を治療まで維持する技術、そして肝細胞の機能を最大限発揮させられる bioreactor の早期の開発に期待したい。

5. 結 語

劇症肝炎に対する新しい血液浄化法として血漿交換排液浄化循環透析を開発し、ブタ劇症肝炎モデルにおいて安全性と有効性を示した。毒性物質除去効果と生存時間の延長効果から、本法を劇症肝炎治療における人工肝補助装置として臨床応用できるものと考えられた。また本法により、本来は廃棄する血漿を再利用することで医療資源を有効活用し、血漿交換の施行回数や新鮮凍結血漿の使用量を減らすことも可能になると考えられた。

文 献

- 1) 坪内博仁：劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計（2005年）、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」、平成18年度総括・分担研究報告書、pp 90-100, 2007
- 2) 藤原健二：劇症肝炎、遅発性肝不全の全国集計（2000年）、厚生科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）、「難治性の肝疾患に関する研究」、平成13年度総括・分担研究報告書、pp 87-96, 2002

- 3) Demetriou AA, Brown RS, Jr, Busuttil RW, et al: Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* **239**(5) : 660-667, 2004
- 4) Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC, et al: Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. *Int J Artif Organs* **25**(3) : 192-202, 2002
- 5) Heemann U, Treichel U, Loock J, et al: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. *Hepatology* **36**: 949-958, 2002
- 6) Rifai K, Manns MP: Review article: Clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial* **10**(2) : 132-137, 2006
- 7) Rozga J, Umehara Y, Trofimenko A, et al: A novel plasma filtration therapy for hepatic failure: Preclinical studies. *Ther Apher Dial* **10**(2) : 138-144, 2006
- 8) Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al: The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: A summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* **26**(2) : 103-110, 2002
- 9) Nishimura A, Umehara Y, Umehara M, et al: Plasma exchange-based plasma recycling dialysis system as a potential platform for artificial liver support. *Artif Organs* **30**(8) : 629-633, 2006
- 10) Takada Y, Ishiguro S, Fukunaga K, et al: Increased intracranial pressure in a porcine model of fulminant hepatic failure using amatoxin and endotoxin. *J Hepatol* **34**(6) : 825-831, 2001
- 11) Omer FB, Gianini A, Botti P: Amanita poisoning: A clinical histopathologic study of 64 cases on intoxication. *Hepato-gastroenterology* **32**: 229-231, 1985
- 12) Larsen FS, Ejlersen E, Hansen BA, et al: Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure; Relationship with oxygen consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **7**: 887-892, 1995
- 13) Tygstrup N, Larsen FS, Hansen BA: Treatment of acute liver failure by high volume plasmapheresis. In: Lee W, ed, *Acute Liver Failure*, Cambridge University Press, Cambridge, 1997, pp 267-277