

総 説

急性肝不全に対する血液浄化療法の評価

滝 川 康 裕・鈴 木 悠 地

岩手医科大学消化器内科肝臓分野

Clinical Evaluation of Artificial Liver Support Therapy in Patients with Acute Liver Failure

Yasuhiro Takikawa and Yuji Suzuki

Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

Summary Acute liver failure (ALF) with hepatic coma continues to show an extremely poor prognosis without liver transplantation, however, the newly developed modality of artificial liver (ALS) support therapy using high flow and high volume hemodiafiltration (HHDF) combined with plasma exchange (PE) has resulted in a remarkable improvement in both the recovery rate from hepatic coma and the prognosis of ALF patients at the major liver centers in Japan. HHDF is performed in order to remove both toxins and proinflammatory mediators, and its effect is primarily evaluated based on the patient recovery from coma, and secondarily according to the reduction of circulating toxins such as ammonia or glutamine. PE is performed in order to replace the hepatic synthetic function and its effect should be evaluated based on the recovery of the prothrombin time. Clinical evidence based on the findings obtained from nationwide evaluations may therefore help to confirm the therapeutic effectiveness of ALS for patients with ALF.

Key words : hepatic coma, hemodiafiltration, plasma exchange

1. はじめに：急性肝不全の概念・定義

1.1 急性肝不全症候群の概念

急性肝不全 (Acute liver failure: ALF) とは急激かつ高度の肝細胞機能障害に基づいて肝性脳症をはじめとする肝不全症状を来す予後不良の疾患群である^{1,2)}。多くの場合、ウイルスや薬物による広汎あるいは亜広汎肝細胞死によって引き起こされるが、Reye 症候群や急性妊娠性脂肪肝のように壊死・炎症がほとんどない病態でも起こりうる。肝細胞死の機序は、これまで炎症を主体とした場合 (ウイルス性、薬物アレルギー性、自己免疫性肝炎) とその他 (薬物中毒、循環障害など) の場合に分けて考えられてきたが、発端が非炎症性の肝細胞死であっても組織障害に伴う炎症機構が障害を増幅することもあり、両者は明瞭に区別できないこともある。

1.2 我が国における「劇症肝炎」の概念とその変遷

我が国では急性肝障害の原因の大多数がウイルス性と考えられてきたことから、肝炎 (ウイルス性肝炎、薬剤アレルギー性肝炎、急性発症自己免疫性肝炎) による急性肝不全を「劇症肝炎」とし、急性肝不全の代

表として扱ってきた経緯がある。したがって、米国や英国で急性肝不全の成因の第 1 位を占めるアセトアミノフェン中毒や循環障害などは我が国の劇症肝炎からは除外されてきた。一方で、劇症肝炎の成因の 1 つとして、その多くを占める「成因不明 (あるいは非 A 非 B 型肝炎)」例が本当に「肝炎」であるのかは明確ではなかった。

これらの問題点を解消し、欧米の概念との整合性を得る目的から、我が国でも急性肝不全の概念の導入が検討され、2011 年厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 (班会議) において診断基準が定められた (表 1)³⁾。

1.3 定義および診断基準

急性肝不全については Trey らの定義¹⁾が基本となっている。すなわち、重篤な肝障害の結果、発症から 8 週以内に脳症を発現した状態で、基本的には回復する可能性のある状態をいう。世界的にこの定義が基本となり、これに加えて肝機能障害の客観的指標として、プロトロンビン時間 (PT) を採用している場合が多い。

我が国の定義では、「高度の肝機能障害」の客観的指標として、肝の蛋白合成能を表すPTを採用し、PT 40% 以下またはPT INR 1.5 以上を示す急性肝障害を急性肝不全と定めている。従来、劇症肝炎は、肝

表1 急性肝不全の定義（厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班，文献2））

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40% 以下ないしはINR 値1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

（注1）B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。

（注2）アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。

（注3）薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。

（注4）肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類（1972年）に基づく。但し、小児では「第5回小児肝臓ワークショップ（1988年）による小児肝性昏睡の分類」を用いる。

（注5）成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針（2002年）を改変した新指針に基づく。

（注6）プロトロンビン時間が40% 以下ないしはINR 値1.5 以上で、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

炎による昏睡型急性肝不全に相当する。

1.4 PTの扱い

PTが急性肝不全の定義に用いられている理由は、凝固因子のほとんどが肝細胞で特異的に合成される糖蛋白で、しかも半減期がきわめて短いことから、肝の蛋白合成能をリアルタイムで表すからである。PTは肝機能の指標として古くから用いられているが、その測定法は標準化されていない。経口抗凝固薬（ワーファリン）服用患者の管理に関しては、国際標準比（international normalized ratio:INR）が設定され、世界的に普及しているが、これを肝疾患患者に対してそのまま適用すると、試薬間、施設間差が大きいことがすでに指摘されている^{4,5)}。しかし、米国ではINRを急性肝不全の定義に加え、移植適応の優先順位の指標（Model for Endstage Liver Disease:MELD）にも採用しており、広く普及しているという現実がある⁶⁾。この理由から我が国の改訂された診断基準では、%表記とINRを併記する形をとっており、急性肝不全のPTに関する試薬間格差の研究でも、INRは%と同等以上の精度を持つことが示されている⁷⁾。

1.5 急性肝不全の予後

2011年に新たに定められた急性肝不全の基準に基づいた予後調査は始まったばかりであり、まだ十分な症例が蓄積されていないため、1983年以来続けられている劇症肝炎の全国調査の結果を図1に示す。急性型が40～50%程度、亜急性型が20～30%程度の救命割合で、全体としてみるといずれも明らかな改善は認められていない。しかし、専門施設からの個別の報告をみると救命率は著しく改善しており、その要因として血液浄化法の進歩があげられている。このうち、荒田らはon-line HDFによる高い昏睡覚醒割合（89%）

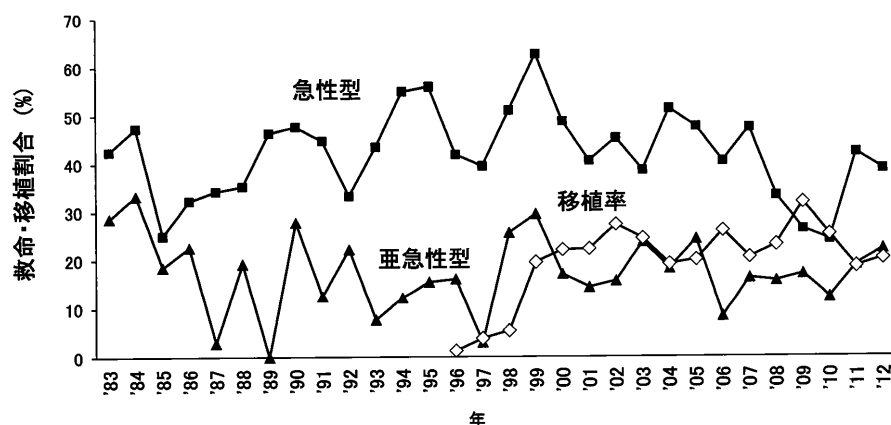


図1 我が国における劇症肝炎の内科的救命率と肝移植率の変遷（全国調査）

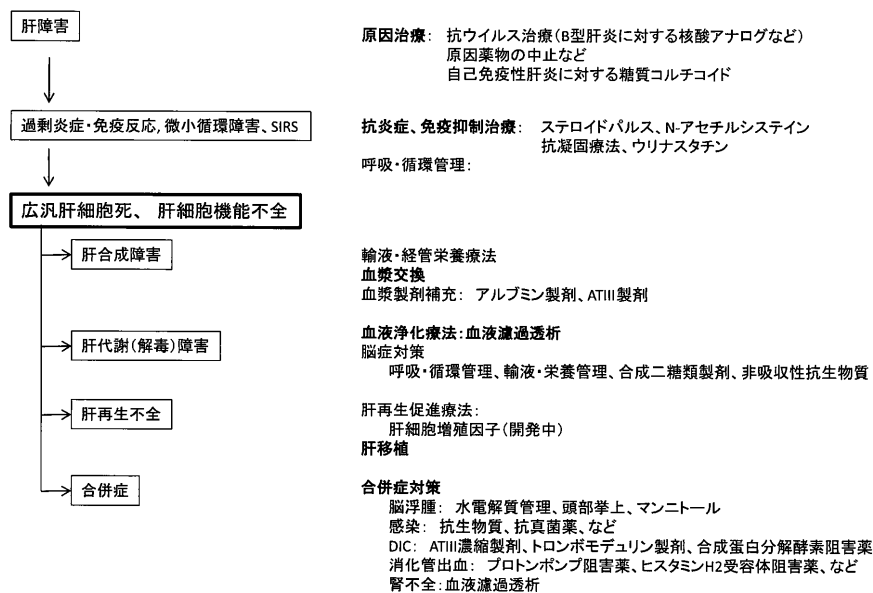


図2 急性肝不全の病態に基づく治療法

表2 我が国における劇症肝炎の治療法とその施行率(厚生労働省班会議劇症肝炎分科会平成25年度全国集計)

	全症例 (n=104)	劇症肝炎急性型 (n=49)	劇症肝炎亜急性型 (n=45)	遅発性肝不全 (n=10)
ステロイド	69.0	65.2	75.6	55.6
グルカゴン—インスリン療法	7.2	8.9	7.0	0
特殊組成アミノ酸	16.5	15.6	16.3	22.2
血漿交換	75.5	78.7	75.6	60.0
血液濾過透析	67.0	70.2	60.5	80.0
プロスタグランディン E1	2.1	0	4.8	0
インターフェロン	8.1	6.4	11.4	0
サイクロスポリン A	9.2	8.5	11.6	0
核酸アナログ	30.3	29.8	23.3	66.7
抗凝固療法	35.4	40.0	27.9	50.0
肝移植	21.2	16.3	24.4	30.0

%

および肝不全離脱割合(57%)を報告している。これらから、我が国の専門施設においては強力な血液浄化により昏睡覚醒割合、救命割合ともに向上していることが推定されており、この点を明らかにする目的で班会議の劇症肝炎分科会は「血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ(WG)」を設置し、血液浄化療法の客観的評価を開始した。

2. 急性肝不全治療における血液浄化療法の現況

2.1 血液浄化の目的

図2に肝不全の病態に応じた治療法を示す。表2に我が国で行われている劇症肝炎の内科的治療法とその施行率を示す。我が国ではほとんどの症例に血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助(血液浄化療法)が行われているのが特徴である。人工肝補助療法により肝機能の一部を代償し、意識レベルを維持し、

表3 人工肝補助療法の種類とその目的(文献7)より改変引用)

a. 吸着療法: 一部の解毒能の代償
①活性炭血液灌流
②レジン血漿吸着
b. 血漿交換療法: 合成能と一部の解毒能の代償
①血漿交換
c. 血液浄化療法: 解毒能の代償
1) 水溶性物質の浄化
①血液透析
②血液濾過
③血液濾過透析
2) 蛋白結合性物質の浄化
①アルブミン透析の応用(MARS, Prometheus など)
d. 生物学的人工肝臓: 全肝機能の代償
①生物学的人工肝臓(HepatAssist など)

合併症を予防しながら肝の再生を待つのが基本的な治療方針である。そして、内科治療の限界を適切な時期に判断し、肝移植の適応を検討する。表3に人工肝補

表4 現時点における最善の HDF についての提言 (文献9)より引用)

前希釈法を用いた OLHDF は、①大量の置換液を用いることで単位時間当たり最高効率の HDF が可能であり、②回路凝固が起こりにくいため回路交換の頻度も少なく簡潔・安全で、③しかも透析液から置換液を作成することで大幅にコストが抑えられることから、ALS の第一選択と成り得ると思われる。しかし、①水質の清浄化管理の問題、②肝不全用透析液の開発、③適切・安全な施行条件の設定、④急性肝不全への保険未適応など、解決すべき課題は多く、その壁は高い。

現時点における最善の HDF として、OLHDF が施行可能で習熟している場合にはそれが第一選択となる。OLHDF が施行困難な場合には、現状でも多くの施設で可能な透析液流量 (Q_D) を強化した HFCHDF を施行しながら覚醒率の改善をはかりつつ、一方でワーキング・グループとして OLHDF の標準化を進めていくことが必要である。HFCHDF/OLHDF の施行により全国的に覚醒率の改善が確認された場合には、肝補助としての PE のあり方の見直しも必要になってくると思われる。

また、昏睡型急性肝不全の非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率である。その改善には早期診断・早期治療、内科的治療の徹底、そのための啓蒙が何より重要であり、現状でもそれができれば ALS・肝移植を要する症例は激減させることができるはずである。

助療法の目的別分類を示す⁸⁾。このうち吸着療法は、浄化能力不足と生体適合性の問題から、現在ほとんど行われていない。

2.2 急性肝不全に対する血液浄化療法の実態

班会議の劇症肝炎分科会 WG が 2012 年に施行した「急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告」⁹⁾によると、全国の 80% 以上の施設で血漿交換 (plasma exchange, PE) と何らかの血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) の併用が行われている。HDF については、continuous HDF (CHDF) あるいは通常の HDF が多く、透析液流量を大幅に増加させた high-flow CHDF (HFCHDF) や on-line HDF (OLHDF) のどちらかが施行されていたのは 23 施設にとどまっている。

この WG より、現時点における最善の HDF についての提言¹⁰⁾がなされており、現状をふまえた上での近未来の方向性が示されている (表 4)。

2.3 血漿交換療法の意義

肝不全の状態では、肝の最も重要な機能の一つである合成能が著しく低下するが、とりわけ蛋白合成能の低下からアルブミンや血液凝固因子が低下し、浮腫、胸・腹水、出血傾向を来す。これによる肺水腫や消化管出血、筋肉内出血などはしばしば致命的となる。また、アルブミン合成が低下した上に、肝の解毒能の低

下からアルブミン結合性の毒性物質が貯留する。このため、遊離毒性物質の増加により、二次的な多臓器不全を合併する。血漿交換は、アルブミンや凝固因子を補充する合成能の代償効果が大きい。これに加えて、毒性物質結合アルブミンの除去とアルブミンの毒素結合能回復の機能も想定されている。

一方で、新鮮凍結血漿はナトリウム濃度が高く、抗凝固剤としてクエン酸を含むため、ナトリウム負荷やクエン酸中毒の危険があり、これを予防するため、上述のように、血液濾過透析と併用されることがほとんどである。

2.4 血液濾過透析の意義

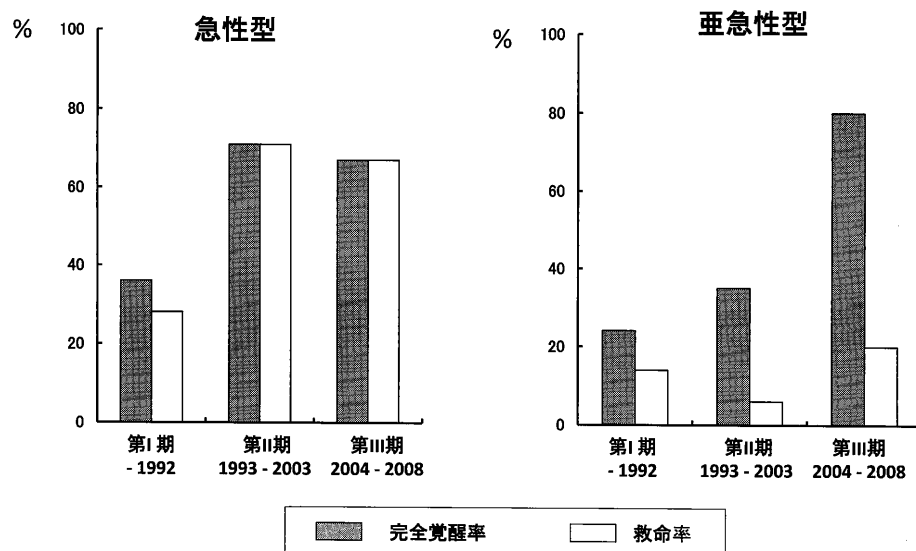
肝不全においては、肝の解毒能の低下により毒性物質が体内に貯留し、肝性脳症 (肝性昏睡) を来す。急性肝不全の昏睡起因物質は明らかにされていないが、門脈循環の生理的機能から、腸管由来物質と考えられており、その代表がアンモニアである。また、アンモニア処理のために脳や筋肉でグルタミンが生成され、血中や神経膠細胞血中に増加することが脳浮腫の一因と考えられている^{11,12)}。また、急性肝不全では血液中のアミノ酸の上昇、炎症性サイトカインの増加、腎障害に伴う水分貯留、電解質異常など、補正すべき体液中の小～中分子物質の異常がみられ、肝性脳症、脳浮腫、腎不全、全身性炎症反応症候群などの原因と考えられている¹³⁾。

血液濾過透析は、主として水溶性毒性物質の除去による意識覚醒を目的として行われるが、同時に、アミノ酸是正、炎症性サイトカインや小～中分子量物質の除去を目的としており、このため濾過量も重要と考えられている。また、先に述べたように、血漿交換に際しては、新鮮凍結血漿に含まれる物質の補正の意義も大きく、血液濾過透析を併用するようになって、血漿交換に伴う脳浮腫や、肺水腫などの合併症はほとんどみられなくなった¹⁴⁾。血液濾過透析を間歇的に行うか、持続的に行うか、あるいは透析と濾過の比率をどの程度にするかは未だに結論が得られておらず、施設により違いがみられるのが現状である。

3. 急性肝不全治療における血液浄化療法の臨床評価方法

3.1 致命的疾患の治療法の評価

急性肝不全は致命的な疾患であることから、治療法の最終的な評価項目すなわち真のエンドポイントは生命予後である。また、重篤でかつ病期期間が比較的短



第I期:血漿交換のみ, 第II期:血漿交換+持続血液濾過透析,
第III期:血漿交換+高流量血液濾過透析+持続血液濾過透析

図3 人工肝補助の手法の変遷と昏睡覚醒率および救命率との関連 (岩手医大消化器内科肝臓分野)

いことから、生存日数やQOLは評価項目にはなり難い。ただし、肝移植が救命のための重要な要因であるため、移植可能な状態（感染や他臓器障害がない状態）での生存日数、結果としての移植への橋渡し、あるいは意識覚醒が主要エンドポイントになりうる。

副次的エンドポイントは、それぞれの治療法が補正を目指す物質の補正効果となる。また、その効果の中には、臨床検査成績のほかに、脳浮腫、出血傾向、浮腫、腹水などの臨床症状も含まれる。

いずれにおいても、無治療を対象とした無作為化比較試験は行い難く、救命の可能性のある治療法間での比較あるいは歴史的対照との比較となる。図3に当科における治療法の変遷と完全覚醒率、救命率の推移を示す。血漿交換療法単独から、持続緩徐式血液濾過透析、さらに高流量血液濾過透析の導入と、血液浄化療法の強化に伴い、急性型では完全覚醒率、救命率ともに著明に改善している。一方、亜急性型では、完全覚醒率の向上はみられるが、救命率向上には至っていない。

3.2 血漿交換療法の有効性評価

急性肝不全に対する血漿交換療法の主たる目的は、低下した肝合成能を補うことで、副次的目的がアルブミン結合性毒素の除去である。このため、血漿交換の有効性はPT値で評価する。図4に血漿交換前後のPTの変化を示す。凝固因子の半減期が短いため、血漿交換直後に改善したPTは速やかに低下し、治療終

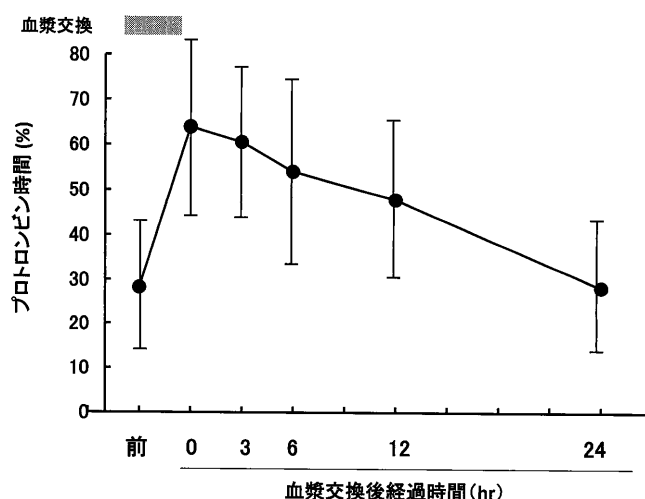


図4 急性肝不全における血漿交換前後のPTの推移 (岩手医大消化器内科肝臓分野)

了翌日にはほぼ前値に復する。したがって、翌日のPTの回復は、肝の蛋白合成能の回復を待たねばならず、逆にこれが肝機能回復の指標となる (図5)。

このように血漿交換の機械的な有効性（凝固因子補充効果）自体は、施行直後のPT値で評価可能であるが、この治療法が肝再生あるいは障害肝の自然回復に寄与しているか否かの判断は困難である。現在のところ、血漿交換が単独で急性肝不全の救命に寄与したという臨床的な証拠はなく、その効果は凝固因子補充による出血症状の回避などに限定される。高流量、高容量の血液濾過透析による体液管理が可能になった現在、

凝固因子補充のみの目的であれば新鮮凍結血漿を置換液に置き換えた形での血液濾過でも目的は達成されるため、血漿交換の施行頻度は減少しつつある¹⁵⁾。

3.3 血液濾過透析の有効性評価

急性肝不全に対する血液濾過透析の目的は、主として水溶性の低～中分子の有害物質の除去であることから、その一次的なエンドポイントは肝性脳症からの覚醒である。脳症からの覚醒は全身管理を容易にし、感染などの合併症予防にも寄与することから、最終的な救命に大きく貢献する。また、分子量 10,000 前後のサイトカインの除去が、脳症改善や多臓器不全の予防

に有効と考えられており¹⁶⁾、その点で救命率向上に關与している可能性もある。一方では、肝細胞の分裂のための初期化因子として働くサイトカインや成長因子の除去が、逆に肝再生を抑制している可能性も指摘¹⁷⁾されており、今後の検討課題である。血液濾過透析の一次的な目的が肝性脳症からの覚醒であることから、有効性評価の直接的な指標は昏睡起因物質の代表である血中アンモニアやグルタミンの低下である。また、新鮮凍結血漿の補充などによる水分やナトリウム過剰、クエン酸負荷などの補正も直接的な指標になりうる。図 6 に、急性肝不全症例に対する血漿交換と血液濾過の直列併用療法時の回路内における各分子の濃度を示す。毎分 3 ml の除水 (120–117 mL/分) を行いながら、40 mL の血漿交換、47 mL の体液置換を行った。血漿交換により凝固因子は劇的に増加し、総ビリルビンは著明に低下するが、血液濾過による変化は小さい。これに対し、アンモニアやグルタミンは、血漿交換によっても低下するが、濾過・置換によりさらに低下する。特に、グルタミンは、血漿交換よりも濾過透析の方が、補正効果が高い。一方、ナトリウムは血漿交換により著明に増加するが、濾過・置換により速やかに補正される。

4. 終わりに

我が国では、急性肝不全に対する肝移植治療の普及

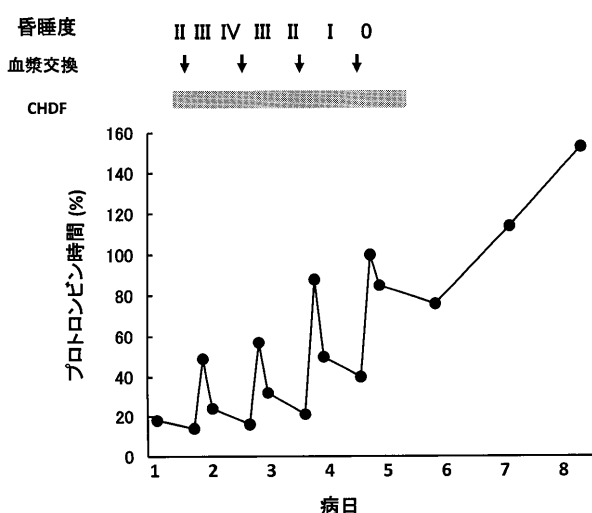


図 5 連日の血漿交換治療と PT の推移 (9 歳, 女児)

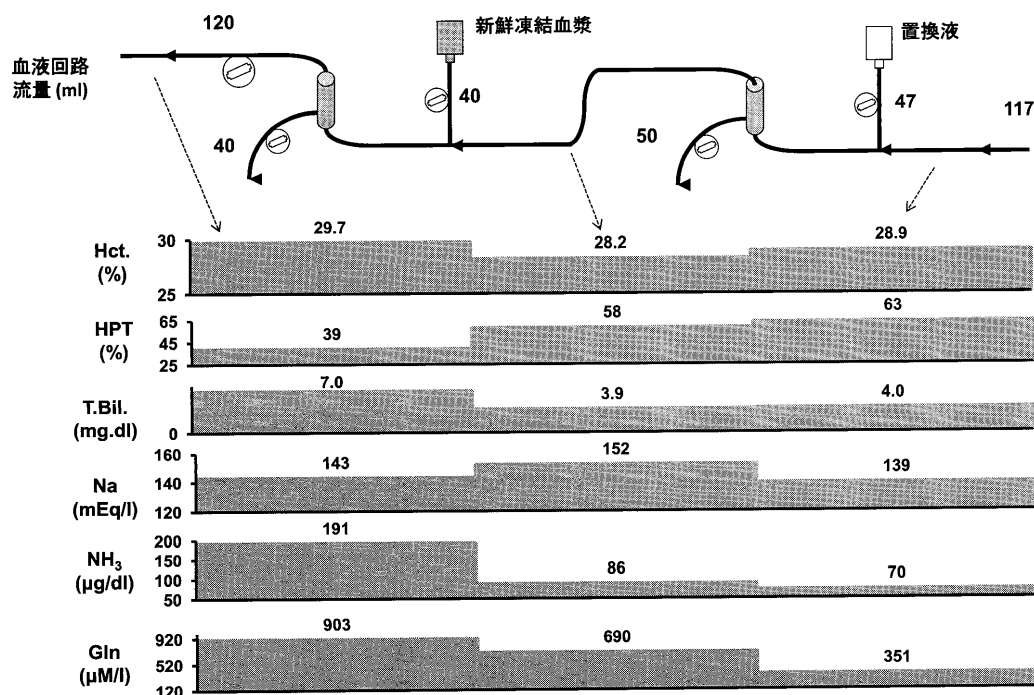


図 6 血液浄化回路内の血液検査値 (劇症肝炎, 50 歳, 女性)

が遅れていたこともあり、血液浄化療法が専門施設を中心に発達してきた。しかし、その手法は施設間で大きく異なっており、また、比較試験が困難なこともあり、エビデンスとして確立されるまでには至っていないのが現状である。近年、班会議に設置されたWGにより、標準的な治療法とその評価方法が確立されることが期待される。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, et al: Fulminant hepatic failure—Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968; **279**: 798-801
- 2) Trey C, Davidson CS: The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds, *Progress in Liver Disease*, Grune & Stratton, New York, 1970, pp. 282-98
- 3) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他: 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確率: 厚生労働省科学研究費補助金(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」班, ワーキンググループ-1, 研究報告. *肝臓* 2011; **52**: 393-8
- 4) Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al: The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; **46**: 520-7
- 5) Bellest L, Eschwege V, Poupon R, et al: A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007; **46**: 528-34
- 6) Kamath PS, Kim WR: The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; **45**: 797-805
- 7) Takikawa Y, Harada M, Wang T, Suzuki K: The usefulness and accuracy of international normalized ratio (INR) and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease. *Hepatology* 2014; **44**: 92-101
- 8) 劇症肝炎の診療ガイド, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編, 文光堂, 東京, 2010, p. 26
- 9) 藤原慶一, 横須賀収, 織田成人, 他: 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会 血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ, 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価: 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. *肝臓* 2012; **53**: 530-3
- 10) 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 他: 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言: high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性. *肝臓* 2013; Meeting Report 2014; **55**: 79-81
- 11) Mousseau DD, Butterworth RF: Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; **206**: 329-44
- 12) Desjardins P, Rao KV, Mickalak A, et al: Effect of portocaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis* 1999; **14**: 273-80
- 13) Butterworth RF: Hepatic encephalopathy: A central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; **53**: 1372-6
- 14) 滝川康裕, 宮本康弘: 肝胆膵領域の EBM Update 2012 劇症肝炎 (急性肝不全). *肝胆膵* 2012; **64**: 297-307
- 15) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸: 劇症肝炎に対する血液浄化療法の有効性と今後の課題. *臨床消化器内科* 2008; **23**: 1781-7
- 16) Nakae H, Eguchi Y, Saotome T, et al: Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* 2010; **14**: 444-50
- 17) Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ: Artificial liver support, potential to retard regeneration. *Arch Surg* 2004; **139**: 670-7