

総 説

急性肝不全に対する人工肝補助療法

服部 憲幸^{*1,*2}・安部 隆三^{*1}・織田 成人^{*1,*2}^{*1} 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学, ^{*2} 同医学部附属病院人工腎臓部

Artificial Liver Support for Pediatric Acute Liver Failure

Noriyuki Hattori^{*1,*2}, Ryuzo Abe^{*1} and Shigeto Oda^{*1,*2}^{*1} Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, ^{*2} Division of Artificial Kidney, Chiba University Hospital

Summary As acute liver failure (ALF) is not a common but sometimes a life-threatening disease, accurate diagnosis is very important for appropriate management of pediatric ALF patients. Even if early recognition and treatment are performed, it takes a long time until recovery of the liver function or liver transplantation. Although pediatric liver transplants have a high survival rate, fatal complications such as bleeding, cerebral edema due to hepatic encephalopathy, or infection make it difficult to wait for recovery or transplantation. Artificial liver support using apheresis is effective for recovery from coma due to hepatic encephalopathy, and enables to keep patients in good general status.

Although the metabolites that cause hepatic encephalopathy are still unknown, low-molecular-weight substances including ammonia have been considered as its etiology. In Japan, high-volume hemodiafiltration (HDF) including on-line HDF has become commonly performed in order to remove those substances. On the other hand, different methods such as an extracorporeal liver assist device (ELAD), bioartificial liver (BAL), molecular adsorbent recycling system (MARS[®]), or Prometheus[®] have been reported from overseas. However, the efficacy of artificial liver support for pediatric ALF patients has not been established yet. We recommend high-volume HDF as a first line of liver support because HDF is common as a renal replacement therapy in many medical institutes.

Key words : hemodiafiltration, plasma exchange, hepatitis, liver transplantation, encephalopathy

1. はじめに

急性肝不全は内科的治療により肝機能の回復が得られなければ、現状では肝移植以外に救命的手段はない。アフェレシス治療により肝機能の回復が望めるわけではないが、内科的治療による回復を待つ間や肝移植が実施されるまでの間に、脳浮腫や出血などの致死合併症を回避し全身状態を良好に保つ上でアフェレシス治療は重要である。小児に対応したデバイスや施行方法の進歩により、新生児を含む小児においてもアフェレシスが比較的 safely に施行できるようになり、その重要性は高まりつつある。

2. 急性肝不全の定義

2.1 従来の定義とその問題点

成人を中心として、我が国の急性肝不全症例は肝炎ウイルス感染に起因する症例が大多数であった。そのため我が国では、病理組織学的にリンパ球浸潤などの

肝炎像を呈する急性肝不全に限定した「劇症肝炎」が急性肝不全とほぼ同義に取り扱われてきた¹⁾。これまで使われてきた劇症肝炎の診断基準は1981年に犬山シンポジウムで提唱されたもので、2003年の見直しで若干の注記が追加されたものの、一貫して「肝炎のうち初発症状出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて脳症Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン (PT) 時間が40%以下を示すものとする」とされ、症状出現から脳症発症までの期間によって急性型 (脳症発現まで10日以内) と亜急性型 (11日以降に脳症発現) に分けられている。我が国における劇症肝炎の成因は主に肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎、薬物性であり、いずれにも該当しないものは成因不明例とされる。また循環障害や中毒性、アルコール性、悪性腫瘍の肝浸潤、術後肝不全、および妊娠脂肪肝・Wilson病などの代謝性の急性肝不全例は劇症肝炎からは除外されている^{1,2)}。

一方、アセトアミノフェン中毒が劇症肝炎の主たる

表1 急性肝不全の診断基準

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。

INR, international normalized ratio.

文献1より許可を得て引用。

表2 小児肝性昏睡の分類

意識障害(昏睡度)	年長児	乳児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない(生後3ヶ月以降)
III	大きな声で呼ぶとかわろうじて開眼する	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとしたりする	
V	痛み刺激に全く反応しない	

文献1より許可を得て引用。

原因である欧米では、循環障害や中毒性、アルコール性、代謝性など、我が国では劇症肝炎の診断基準から除外している疾患を含めてacute liver failureと診断している。その結果、我が国と欧米諸国では急性肝不全の疾患単位が異なるという事態が生じた。また診断に用いる指標についても、我が国ではPT時間40%以下を用いているのに対し、欧米ではINR表記が一般化しており、治療成績の比較等の点で問題が生じた¹⁾。

2.2 急性肝不全の新しい定義

そのような問題を受けて、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班がワーキンググループを設立し、欧米との整合性を意識した新しい急性肝不全の診断基準が作成された¹⁾。新しい診断基準を表1に示す。小児では脳症の有無を評価しがたい場合があるためそもそも診断基準に問題がある、という指摘が海外でもある³⁾が、新しい診断基準においてはこ

れまでと同様に、小児の肝性昏睡の評価は第5回小児肝臓ワークショップの分類⁴⁾(表2)に基づいて行われることになった。今後、新しい診断基準に基づいて急性肝不全の診断と治療が行われ、欧米の治療成績との比較が可能になることが期待される。

3. 小児の急性肝不全の疫学

2005年に行われた全国調査によると、我が国において1995年から2005年の11年間に15歳以下の小児に発症した急性肝不全は135例であり、急性肝不全重症型(肝機能低下によるPT<40%の凝固障害がみられるもの)が30例、劇症肝不全(急性肝不全重症型にII度以上の肝性脳症を伴うもの)が105例であった。成因については成因不明が43%と最多であり、次いで代謝性25%、ウイルス性22%、薬物性8%、自己免疫性2%の順であった²⁾。

アメリカのデータでも成因不明が49%と最も多い

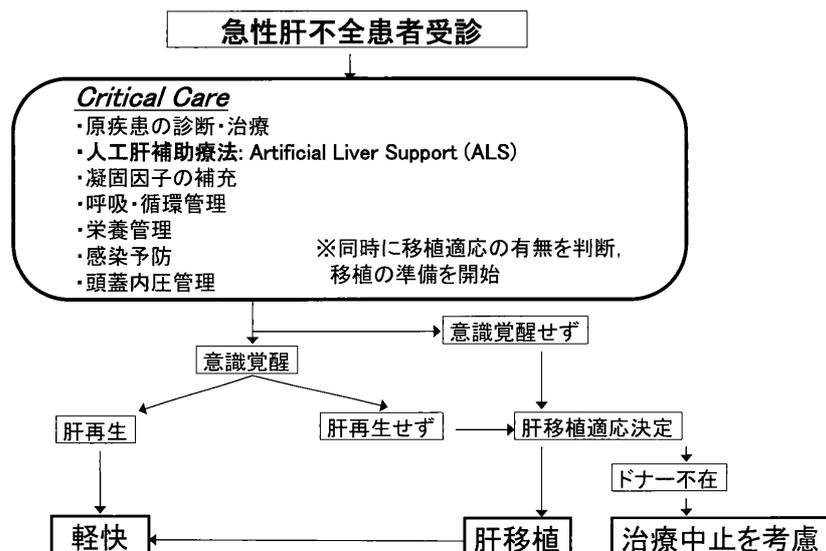


図1 急性肝不全に対する治療方針（千葉大学救急集中治療医学）

が、次いで薬物性（19%）、代謝性（10%）、ウイルス性（6%）、自己免疫性（6%）であり⁵⁾、若干の違いがみられる。しかし同じアメリカでも1歳未満では代謝性42%、新生児ヘモクロマトーシス16%、ウイルス性15%、成因不明16%、1歳以上で成因不明47%、ウイルス性41%、薬物性10%とする報告もある³⁾。トルコからの報告ではウイルス性34%、成因不明22%、代謝性19%、中毒14%、薬物性5%⁶⁾となっており、国や調査ごとにばらつきがあるようである。

4. 急性肝不全治療におけるアフェレシス治療（人工肝補助療法）の位置づけ

急性肝不全の治療において最も重要なことは、原疾患を正しく診断し、それを治療することである。しかし、診断はもちろんのこと、治療効果発現や萎縮した肝の再生にはかなりの時間を要する。昏睡型急性肝不全ではそれまでの間に脳浮腫が進行し、致死的となる場合が多い。致死的な出血や感染が生じることも少なくない。また先に述べたように、小児ではそもそも成因不明の急性肝不全が約半数を占め、原疾患の治療自体が困難な場合が多い。肝再生が得られない場合、現状では移植しか救命の手段はない。移植後の生存率は1歳未満では56%、1歳以上では82%²⁾だが、脳死肝移植にしても生体肝移植にしても移植までかなりの時間を要する。そのため移植症例でも脳浮腫や出血、感染といった合併症をいかに制御するかが課題となる。

急性肝不全に対するアフェレシス治療（＝人工肝補助療法：Artificial Liver Support, ALS）の役割は、脳

浮腫による死亡を回避し、肝性脳症から覚醒させ、出血や肺炎などの感染性合併症による死亡リスクを軽減することにある。ALSは肝性昏睡物質を除去するだけでなく厳密な水分・電解質管理や大量の凝固因子補充を行うことも可能であり、良好な全身状態を保ちながら肝再生または肝移植までの時間を稼ぐことができる。

急性肝不全に対する我々の治療方針を図1に示す。治療の基本は呼吸循環管理、栄養管理をはじめとする、ごく基本的な集中治療を行うことである。特に栄養管理は重要であり、長期に感染を予防する上では出来る限り経腸栄養を行うことが推奨される。肝機能の低下に起因する凝固因子の低下に対しては新鮮凍結血漿（FFP）を投与する。FFPの投与量に関するエビデンスはない。当院では以前はPT時間の目標を40%前後に設定していたが、FFP投与量が膨大となるため、最近では出血傾向や出血性合併症がなければPT時間の目標を20%台としている。以前の管理と比較して出血性合併症は増えていないが、小児では成人よりも投与する絶対量が少なくて済むため、もう少し高め目標値でも良いかも知れない。昏睡型急性肝不全であればALSを開始する。同時に移植適応の有無を判断し、適応であれば移植の準備も並行して進める。ALSはあくまで対症療法であるため、原疾患の治療や肝移植を抜きにして患者を救命することは困難であることを忘れてはならない。また対症療法であるが故に、ALSを施行して意識は覚醒したものの肝再生が得られず移植も受けられない場合には、最終的にはALS

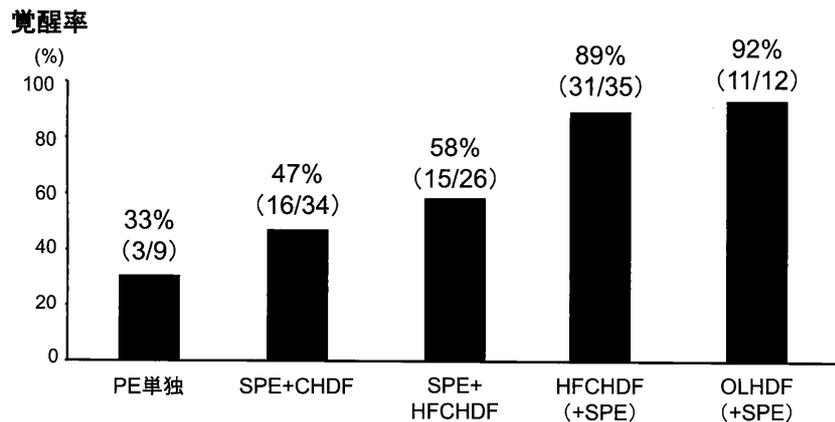


図2 血液浄化法別に見た意識覚醒率
(千葉大学救急集中治療医学 1988年～2014年4月)

PE: plasma exchange, SPE: slow plasma exchange, CHDF: continuous hemodiafiltration, HFCHDF: high-flow dialysate continuous hemodiafiltration, OLHDF: on-line hemodiafiltration.

を中止しなくてはならない。このことについては既報⁷⁾を参照していただきたい。

5. 人工肝補助療法 (ALS) の現状

肝疾患に対するアフェレシスの施行目的は、1) 肝性昏睡物質の除去、2) 凝固因子やオプソニン蛋白の大量補充を目的とした ALS と、3) 血液型不適合移植に際しての抗体除去に大別される。さらに、全身管理の一環として水・電解質および酸塩基平衡の管理や、敗血症性ショック合併時の mediator 対策として血液濾過透析が必要とされる場合がある。

5.1 肝性昏睡物質除去を目的としたアフェレシス

肝性昏睡を生じさせる物質は明らかになっていないが、アンモニアをはじめとした小分子量物質が中心であると考えられてきた。そのため本邦では透析や濾過の原理によりこれらの物質を除去することを企図した high-flow dialysate continuous hemodiafiltration (HF-CHDF) や high-volume hemodiafiltration (HV-HDF) など血液濾過透析 (HDF) をベースにしたアフェレシスが広く行われている⁸⁾。これらのアフェレシスによる意識覚醒率は 70～90% に達する^{9,10)}。一方で肝性昏睡物質は小分子量物質に限らないという見方もあり、最近では通常の HDF よりはるかに大きな濾過流量を得ることができるオンライン血液濾過透析 (on-line HDF) を ALS として施行する施設もある。我々の施設でも近年 HF-CHDF から on-line HDF へ変更し、良好な意識覚醒を得ている (図 2)。On-line HDF が施行可能な施設が増加したこともあり、成人領域では近年 on-line HDF を急性肝不全に対する

ALS の標準的方法としようとする動きがある¹¹⁾。新生児や乳幼児では通常の CHDF コンソールでも高効率なアフェレシスを施行可能であり、血流量さえ確保できれば on-line HDF に対応した設備や機器がなくとも成人と同じ手法で ALS が可能である。

一方、海外では ELAD (extracorporeal liver assist device) や BAL (bioartificial liver) のように肝細胞を利用したアフェレシスや、単純なアルブミン透析である SPAD (single-pass albumin dialysis)、さらに MARS[®] (molecular adsorbent recycling system) および Prometheus[®] といった、アルブミン透析を発展させ吸着と組み合わせた方法が報告されている。ELAD はヒトの肝細胞の cell line を、BAL は豚の肝細胞をそれぞれ組み込んだ浄化器を用いたアフェレシスである。毒性物質の除去のみならず蛋白合成をも期待している点でユニークなアフェレシスである。成人ではこれらのデバイスの有用性が RCT で検証されているが、小児では検討されていない。また、BAL は豚の肝細胞を用いているため、レトロウイルスの感染や、合成された蛋白質が実際にヒトの体内で機能するかといった問題点が指摘されており課題は多い。

SPAD や MARS[®]、Prometheus[®] はいずれもアルブミンに結合した毒性物質を除去することを重視したアフェレシスである。MARS[®] ではビリルビンや胆汁酸、アミノ酸、一酸化窒素 (NO) などが除去可能とされるほか、有用性の機序として Fischer 比の改善やサイトカインの除去なども議論されているが不明な点が多い¹²⁾。これらのアフェレシスを選択する上でポイントとなる点は、肝性昏睡物質がアルブミン結合性の

高い物質か否かである。MARS®の水溶性物質除去能は決して高くない。またMARS®やPrometheus®ではイオン交換樹脂カラムや活性炭カラムもしくはneutral resinによりアルブミン結合物質を除去するが、これらのカラムが十分な除去能や除去効率を持っているかは明らかになっていない。実際、成人を対象としたRCTでは限定的な有用性が示されたケースもある¹³⁾が、最近のRCTでは有用性を示せていない^{14,15)}。ケースシリーズの中には小児症例を含むものもあるが、小児を対象としたRCTは施行されておらず、小児に対する有効性や安全性の評価は今後の研究を待つ必要がある。

以上のように我が国と諸外国ではALSとしてのアフェレシスの標的物質に対する考え方やアフェレシスの施行方法に違いがみられる。ただし海外にも小児のALSとしてHV-HDFが合理的かつ有用であると考えられる研究者はいるようである¹⁶⁾。

5.2 血漿交換療法 (plasma exchange: PE)

古くはPEが急性肝不全に対する第一選択のALSと考えられていた時期もあったが、現在はPEが施行される場面は限定的である。PEはアルブミンよりもさらに大きい分子量の物質を含めて幅広い物質を除去可能であるが、除去効率は悪く、大量の新鮮凍結血漿を用いることからコストや副作用の問題も見逃げせない。当施設でもPE単独でALSを行っていた時期があるが、当時の意識覚醒率は極めて低かった(図2)。そのため肝性昏睡物質の除去を目的としたALSとしての役割は、国内ではon-line HDFをはじめとする各種のHDFにとってかわられている。海外からの報告でも血漿交換は肝性脳症の改善にも肝再生にも寄与しないと結論づけられている¹⁷⁾。したがって現在のALSにおいてPEが果たす役割は、1) 肝移植術前または出血傾向があるときの凝固因子大量補充、2) FFP大量投与により生じた高蛋白質血症の改善、3) 血液濾過で除去不可能なビリルビン等の大分子量物質の除去、4) 血液型不適合移植の術前処置(抗体除去)に限られる。そのため我々の施設でもPEの施行回数は減少傾向にあり、PEを一度も施行しない症例も増えてきている。

なお、急性肝不全に対してPEを施行する際は、膠質浸透圧の急激な変化に伴う脳浮腫や肺水腫、大量のFFPにより引き起こされる高ナトリウム血症や代謝性アルカローシスなどの合併症が問題となりやすい。その対策としてPEを5~6時間かけて施行するslow

表3 小児に対するアフェレシスの問題点と対策

問題点	対策
循環動態の変動	<ul style="list-style-type: none"> ・小容量の血液濾過器や小児専用回路の使用 ・小児回路に対応したベッドサイドコンソールの使用 ・血液製剤を用いたpriming ・Pre-dialysisによるpriming液の最適化 ・1時間毎の厳密な水分出納管理
安定した血流量確保の困難性	<ul style="list-style-type: none"> ・小児用flexible double lumen (FDL) catheterの使用
体温低下	<ul style="list-style-type: none"> ・透析液、補液、血液回路の加温 ・綿・アルミフォイルを用いた血液回路の保温 ・infant warmerを用いた加温

PE (sPE) とし、さらに血液透析やCHDFを同時に施行して水・電解質および酸塩基平衡の管理や不要物質の除去を図る方法が報告されている¹⁸⁾。後述する技術的な進歩によって、小児においても同様の手法をとることが可能になっている。

5.3 Plasma filtration with dialysis: PDF

江口¹⁹⁾はアルブミン篩係数が0.3程度の血漿分離器を用いてPEを施行しながら中空糸の外側に透析液を灌流させる方法をPDFと称して施行し、総ビリルビン値7mg/dL以上の重症肝障害を呈した成人に対して50%以上の28日生存率を得たと報告している²⁰⁾。PEやsPE施行時の約半分の量のFFPでsPE+CHDFと同等の効果があり、生体にとって有用な免疫グロブリンやhepatocyte growth factorなども保持できている。回路構成がsPE+CHDFより単純である点は小児において非常に有益であるが、小児に対する施行例は会議録レベルの報告にとどまっている。

5.4 小児に対するアフェレシスの特徴

小児に対して体外循環を用いたアフェレシスを施行することは、以前は困難を極めた。しかし、小児専用回路に対応したベッドサイドコンソールの開発、留置しやすく十分な血流量が確保可能なカテーテルの登場、血液製剤で回路をプライミングし患者接続前にプライミング血を透析して最適化する手法(pre-dialysis)の進歩、低体温対策など管理上の工夫によって、最近では小児に対するアフェレシスは日常的に施行される治療法へと変化してきた(表3)。極低出生体重児や超低出生体重児は別としても、体重が2kg以上の小児については安定したバスキュラーアクセスさえ確保できれば、表3に示すような対策を施すことにより、成人とほぼ同様のアフェレシスを施行しうる。

現状ではアフェレシスを含む内科的治療のみで急性肝不全から回復する症例は多くはなく、一方で小児の肝移植後の救命率は高い。そのため ALS は移植までの橋渡し治療 (bridging therapy) となる場合が多い。したがって ALS は合併症を生じさせずに良好な全身状態を保つように施行する必要があるが、Merouani²¹⁾も指摘しているように小児に対するアフェレシス治療には練度が必要であり、不慣れなアフェレシスを無理に施行することは期待した治療効果が得られず、むしろ転帰を悪化させかねない。HDF は急性腎不全や敗血症などで施行される機会の多いアフェレシスであり、急性肝不全に対する有効性のみならず、施行経験の点でも利するところがあると考えられる。小児の肝疾患に対するアフェレシスは、現状では一定の経験を持った施設において、透析液流量や濾液流量を通常よりも増加させた HF-CHDF や HV-HDF を施行することが最も望ましいと思われる。

6. おわりに

除去すべき物質を明確にすることはアフェレシス治療において極めて重要であるが、急性肝不全では治療対象とすべき物質 (肝性昏睡物質) が明らかになっていない。このことは急性肝不全に対して様々なアフェレシスが施行されている一因となっており、より適切なアフェレシス治療を行うためにも、急性肝不全の病態がより詳細に解明されることが望まれる。

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) 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, 診断基準の確立: 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
- 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編: 劇症肝炎の診療ガイド, 文光堂, 東京, 2010
- 3) Cochran JB, Losek JD: Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; **23**: 129-35
- 4) 田中雄二, 原田友一郎, 谷本 要, 他: 小児劇症肝炎の診断基準 (小児肝臓ワークショップ案). 肝胆膵 1989; **19**: 538-41
- 5) Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al: Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; **148**: 652-8
- 6) Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S: Acute liver failure in Turkey: a systematic review. *Turk J Gastroenterol* 2014; **25**: 35-40
- 7) 服部憲幸, 織田成人, 貞広智仁, 他: 劇症肝炎の終末期医療. ICUとCCU 2007; **31**: 199-205
- 8) 藤原慶一, 横須賀収, 織田成人, 他: 急性肝不全に対する血液浄化法の有効性評価: 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
- 9) Yokoi T, Oda S, Shiga H, et al: Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure. *Transfus Apher Sci* 2009; **40**: 61-70
- 10) Arata S, Tanaka K, Takayama K, et al: Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med* 2010; **10**: 10
- 11) 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 2014; **55**: 79-81
- 12) Wittebole X, Hantson P: Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol* 2011; **49**: 782-93
- 13) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; **6**: 277-86
- 14) Saliba F, Camus C, Durand F, et al: Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 522-31
- 15) Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al: Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; **57**: 1153-62
- 16) Chevret L, Durand P, Lambert J, et al: High-volume hemofiltration in children with acute liver failure. *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**: e300-5
- 17) Singer AL, Olthoff KM, Kim H, et al: Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001; **234**: 418-24
- 18) 上野博一, 平澤博之, 織田成人, 他: PE 療法におけるセイフティーマネジメント. 日アフェレシス会誌 2005; **24**: 24-31
- 19) 江口 豊: 重症肝障害における Plasma Dia-Filtration (PDF) —Plasma Filtration with Dialysis—療法. 日アフェレシス会誌 2007; **26**: 310-4
- 20) 江口 豊: 劇症肝不全と人工肝臓. 人工臓器 2008; **37**: 52-5
- 21) Merouani A, Jouvett P: High-volume hemofiltration for critically ill children with acute liver failure: a standard treatment? *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**: 681-3