

総説

肝 障 害

安 部 隆 三・織 田 成 人

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

Artificial Liver Support in Acute Liver Failure

Ryuzo Abe and Shigeto Oda

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

Summary The artificial liver support (ALS) using apheresis plays a central role in the medical intensive care for acute liver failure (ALF) patients. Furthermore, the purpose of apheresis is not only supporting failing liver function, but also bridging to liver transplantation. We have developed an ALS system using a combination of plasma exchange and hemodiafiltration, and established a new system of slow plasma exchange plus high flow-high volume continuous hemodiafiltration, using an online HDF system, that can improve the consciousness and general condition of ALF patients. It also makes possible the gaining of time for liver regeneration or transplantation. In patients who need liver transplantation, ALS is also needed to maintain their condition as a bridge to transplantation and bridge to recovery.

Key words: slow plasma exchange (SPE), continuous hemodiafiltration (CHDF), high-flow dialysate CHDF, online HDF, hepatic encephalopathy

1. は じ め に

肝障害に対して急性期アフェレシスが必要となる病態は、多くの場合、急性肝不全 (acute liver failure: ALF) である。しかし現在のところ、ALF の救命率に対して有効性を示すエビデンスがある治療法は、肝移植しかない¹⁾。本邦においては、2010 年の臓器移植法改正以降、臓器移植件数は増加しているが、依然として脳死ドナーは不足している。また、生体肝移植に関しても、急性期に移植の必要性を確実に判定するのは困難であり、倫理的・社会的な問題もあるため、移植までにはやはりある程度の時間を要する。このような状況を鑑みると、人工肝補助療法 (artificial liver support: ALS) としてのアフェレシスを中心とした集中治療が、急性肝不全治療の中心的位置を占めていることに変わりはない。

本稿では、ALS として行われる急性期アフェレシスについて、その施行方法や有効性ととも、限界や問題点について述べることにする。

2. ALF の診断基準

2011 年に発表された「わが国における急性肝不全

の診断基準」において、ALF は、「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 1.5 以上を示す症例」と定義された²⁾。そして、この基準を満たす症例は、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」に分類される。本邦において ALF の多数を占める劇症肝炎 (fulminant hepatitis: FH) は、昏睡型急性肝不全に含まれる病態である。

2012 年に行われた全国調査によると、非昏睡型 ALF の内科的治療による救命率は 88.1% であり、比較的良好であるが、昏睡型では 36.3% であり、肝移植を行った症例を合わせても 42.0% と、依然として非常に低い³⁾。

3. ALS としてのアフェレシスの役割

ALF に対してアフェレシスを施行する目的は、ALS としての役割である。すなわち、蓄積した肝性昏睡物質や肝で代謝排泄されるべき不要物質を除去し、肝における合成能低下によって不足する有用物質を補

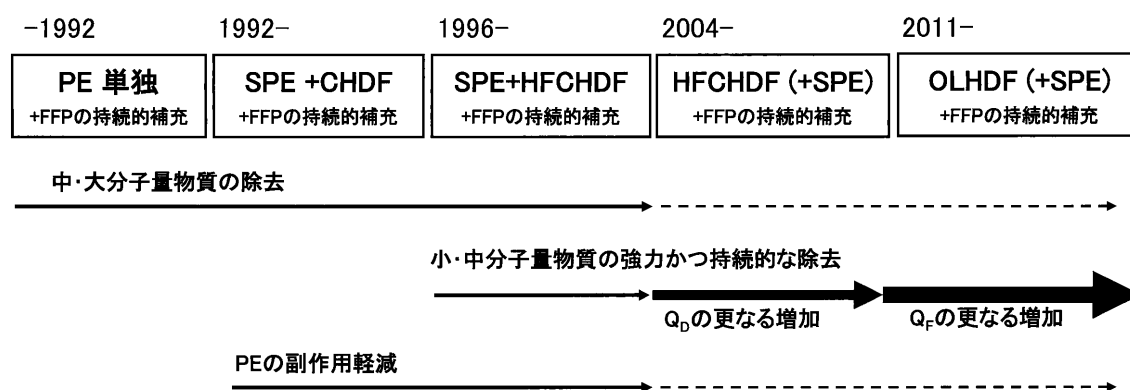


図1 当科における急性肝不全に対する ALS の変遷

ALS:artificial liver support, PE:plasma exchange, SPE:slow plasma exchange, CHDF:continuous hemodiafiltration, HFCHDF:high-flow dialysate CHDF, OLHDF:online HDF, FFP:fresh frozen plasma.

充することである。同時に、合併する呼吸不全や腎不全などの臓器不全や、肝不全による脳浮腫を予防するために、厳密な水分・電解質管理、栄養管理をすることも、重要な目的である。これらは、肝移植が行われる症例においては特に重要であり、肝移植までに全身状態を改善させて移植へとつなぐ bridging としても、また肝移植が行われた場合その周術期管理においても、ALS としてのアフェレシスの役割は大きくなっている。

4. ALF 治療における ALS 施行方法の変遷

ALF に対する有効な ALS の方法を求めて、これまで様々な方法が試みられてきた。歴史的には、ブタ摘出肝への血液灌流⁴⁾、全血交換⁵⁾、活性炭吸着⁶⁾、などの報告もあるが、これらの有効性は全て否定された。当科では 1988 年以降、ALS の有効性向上を目指して、施行方法に工夫を重ねてきた。その変遷を図 1 に示す。本稿ではこの流れに沿って、ALS 施行方法について解説する。

4.1 血漿交換 (plasma exchange: PE)

まず、ALS としての役割を果たすアフェレシスとして、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした PE が、従来から現在まで広く行われている^{7,8)}。2012 年に我々が報告した全国の急性肝不全診療医療機関 125 施設に対するアンケート調査において、98% の施設は、何らかの形で PE を施行していた⁸⁾。PE の長所は、小分子量物質から大分子量物質までを幅広く除去し、同時に凝固因子をはじめとする有用物質を補充できる点である。しかし短所として、大量の FFP を必要とすること、また、従来から行われていた短時間で施行する PE では、体内に広く分布

した肝性昏睡物質や不要物質の除去効率が悪いこと、さらに、様々な副作用が発生すること、などの問題があった。

4.2 緩徐血漿交換 (slow plasma exchange: SPE) + 持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF)

当科では 1992 年まで、ALF に対する ALS として、PE を単独で施行していた。しかし、PE を単独で、かつ短時間で行った場合、FFP を大量に用いることに起因する、高ナトリウム血症、代謝性アルカローシス、血漿膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure: COP) の急速な低下などの副作用が出現した。このため、これらの副作用の回避と、小・中分子量物質の持続的除去を企図して、PE を約 8 時間かけて緩徐に施行する緩徐血漿交換 (slow plasma exchange: SPE) に変更、さらに持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) を直列に組み合わせて、SPE + CHDF の形で施行することとした。その結果、これらの合併症はほとんど認めなくなった⁹⁾。

4.3 SPE + high flow dialysate CHDF (HFCHDF)

しかし、肝性脳症からの意識覚醒効果を見ると、SPE + CHDF の有効性は十分とは言えなかった。1992 年から 1996 年に当院 ICU に入院した ALF 症例 34 例における意識覚醒率は 47% であり、PE および通常の CHDF では、肝性昏睡物質の除去が不十分であると考えられた。そこで、特に小分子量物質のさらなる除去を目的として、個人用透析器で作成した透析液を 300 mL/min で灌流させる high flow dialysate CHDF (HFCHDF) を SPE と組み合わせた、SPE + HFCHDF という方法を考案した¹⁰⁾。約 8 時間の SPE + HFCHDF 施行後は、PE 用 plasma separator のみ

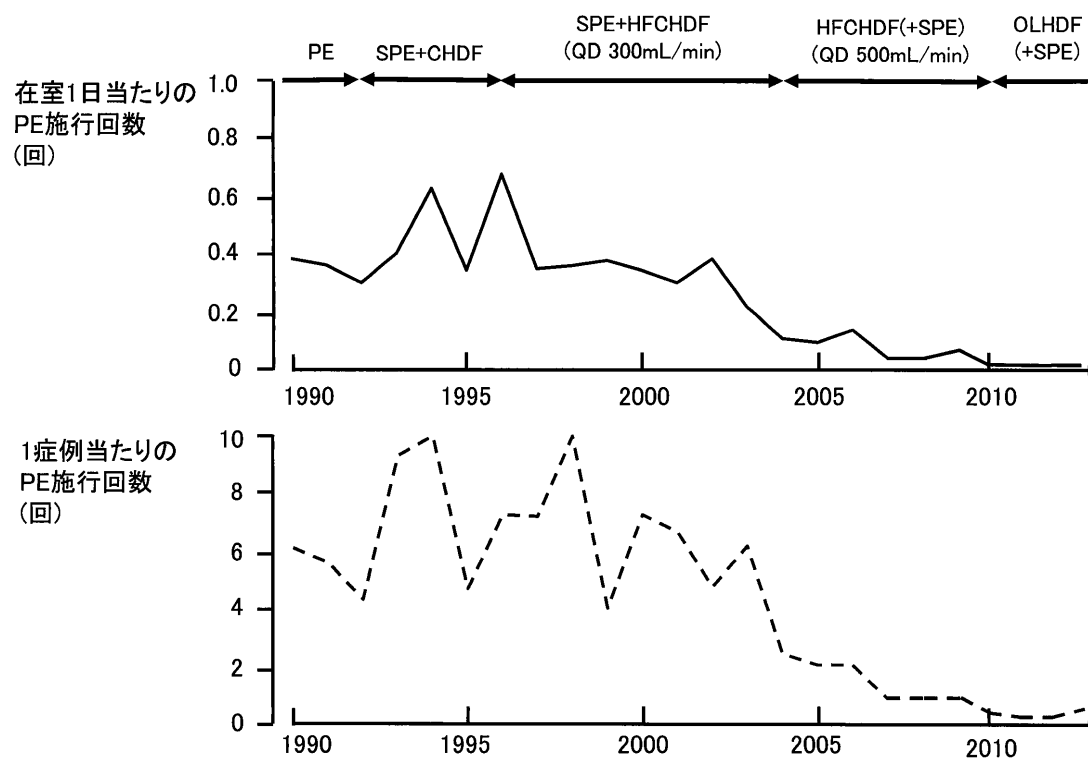


図2 当科における急性肝不全症例に対するPE施行回数の推移

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

を取り外し HFCHDF を継続することで、肝性昏睡物質を持続的に除去し、意識障害の原因となる脳浮腫を予防することが可能となった。それにもかかわらず肝性昏睡が増悪傾向の場合には、可能な限り血流量を多くすることで血液浄化量を増加させ、さらに強力に肝性昏睡物質の除去を図った。その結果、1996 年以降 2004 年までの ALF 症例の肝性昏睡からの意識覚醒率は、58% に上昇した。

4.4 HFCHDF (+SPE)

HFCHDF 導入当初の透析液流量設定は、急速な肝性昏睡物質除去に伴う不均衡症候群、それによる脳浮腫の増悪を危惧して、敢えて 300 mL/min に抑えていた。しかし SPE + HFCHDF 導入後も意識覚醒率は 58% に止まり、効果が不十分であったことから、血液浄化量が不足していると判断し、2004 年から、HFCHDF の透析液流量を 500 mL/min に増加させることにした。

その結果、2004 年から 2011 年までに当科で経験した昏睡型 ALF 35 例のうち、31 例 (89%) で意識覚醒を認め、それ以前の症例における意識覚醒率に比し有意に向上した¹¹⁾。

透析液流量をさらに増加させた HFCHDF により、

肝性昏睡物質のより強力な除去が可能となり、肝性昏睡からの意識覚醒率が有意に上昇したという結果から、ALS としての中心的役割は SPE よりむしろ HFCHDF が果たしていることが明らかとなった。実際、2004 年以降、PE を行わず HFCHDF のみで治療した症例が増加してきた。ALF 症例に対する PE 施行回数の推移を検討してみると、2000 年以前には、ICU 在室 1 日あたり平均 0.38 回、つまり 2.6 日に 1 回、PE を施行していたが、2001 年以降は、1 日あたり 0.17 回、つまり 5.9 日に 1 回しか施行しなくなっていた (図 2)。1 症例あたりの PE 施行回数をみても、HFCHDF 導入までは平均 6.2 回行っていたものが、HFCHDF 施行症例においては 1.3 回となっており、ALS としての PE の持つ意味が、HFCHDF の導入によって変化してきたことが確認された。

4.5 オンライン血液濾過透析 (online hemodiafiltration: OLHDF)

2011 年から、中分子量物質のさらなる除去を企図して、血液濾過量を増加させた OLHDF を導入した。OLHDF 導入後の意識覚醒率は 92% であり、透析液流量 500 mL/min の HFCHDF と同等である。また、OLHDF 導入後、PE 施行回数はさらに減少、PE 回数

は1症例あたり0.6回となっており、現在では、肝移植を行う症例の手術直前の凝固因子補充以外の目的で施行することはほとんどなくなった。

以上のような変遷を経て、現在我々は、ALFに対して行うALSの施行目的を、以下のように考えている。まず、HFCHDF、OLHDFを含む血液濾過透析に期待する効果として、肝性昏睡物質をはじめとする不要物質の除去と、厳密な水分電解質および酸塩基平衡の補正が挙げられる。これらによって、肝性昏睡からの回復を図るのみならず、脳浮腫を防止し、良好な全身状態を維持し、他の臓器不全を予防することを期待している。一方、SPEに期待する効果としては、ビリルビンをはじめとする不要物質の除去、および凝固因子やオプソニン蛋白などの有用物質の補充であるが、その目的は出血性合併症や免疫麻痺の予防に限られる。すなわち、ALSの中心的役割はHFCHDF、OLHDFを含む血液濾過透析が果たしている。

5. 治療成績

過去27年間に我々が経験したFH症例は117例であった。原因別ではB型肝炎が最も多く42例、次いで原因不明が32例、薬剤性肝炎が19例、自己免疫性が17例と続いた。臨床病型別では急性型が45例、亜急性型が43例であった。

血液浄化法別の意識覚醒率は、先に述べた通りALSの変遷に従って改善してきたが、救命率に関しては、ALS施行方法にかかわらず改善が認められず、HFCHDF導入後の45例における救命率は35%、OLHDF施行症例でも46%であった。

6. 肝移植症例におけるALS

我々は1998年以来、劇症肝炎に対する肝移植適応基準を提唱し、検討してきたが¹²⁾、現在当科では、厚生労働科学研究補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」が2008年に発表した肝移植適応ガイドラインに基づいて、肝移植の適応を判断している。

肝移植を行う症例においても、その周術期管理にALSは不可欠である。術前管理においては、脳浮腫などの合併症を予防し患者の全身状態を長期間良好に保つことが可能となる。瀰漫性の脳浮腫の存在下に肝移植を施行すると、移植手術は成功しても神経学的予後は不良であることが知られており¹³⁾、術前のALS施行は重要である。また術中も、必要に応じてCHDFを施行することで、肝性昏睡起因物質を持続的に除去

し、体液バランス、脳圧などを適切にコントロールし、術中合併症や術後神経学的後遺症を回避し得る。術後管理においては、肝機能改善までの間の肝機能の代行および全身のhomeostasisの維持の役割を担うことが可能であり、さらには、今後、bridge to regenerationとしてsmall-for-size graft症例で肝再生までの肝機能をサポートすることも可能になると思われる。

7. 結 語

ALFに対する急性期アフェレシスは、ALSとしての役割を目的に施行される。HFCHDF、OLHDFを含む血液浄化量を増強した血液濾過透析は、良好な意識覚醒を得ることが可能で、全身状態を良好に維持することが可能な、有効な治療法である。また、これらのALSは、肝移植を必要とする症例においても、その周術期管理に不可欠である。

しかし、これらの治療法の進歩によっても救命率の大きな改善は得られておらず、今後、肝再生を目指す治療法の確立や、移植ドナーの増加など、さらなる取り組みが必要である。

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) Lee WM, Stravitz RT, Larson AM: Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure. *Hepatology* 2012; **55**: 965-7
- 2) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al: Diagnostic criteria of acute liver failure: a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; **41**: 805-12
- 3) 持田 智, 中山伸朗: 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2012年): 平成24年度全国調査. 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」平成24年度報告書, 2013, pp. 108-24
- 4) Eiseman B, Liem DS, Raffucci F: Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann Surg* 1965; **162**: 329-45
- 5) Trey C, Burns DG, Saunders SJ: Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *N Engl J Med* 1966; **274**: 473-81
- 6) Gazzard BG, Weston MJ, Murray-Lyon IM, et al: Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. *Lancet* 1974; **1**(7870): 1301-7
- 7) Lepore MJ, Martel AJ: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis. *Ann Intern Med* 1970; **72**: 165-74
- 8) 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
- 9) Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al: Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med 2001; **29**: 1386-92
 - 10) 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
 - 11) Shinozaki K, Oda S, Abe R, et al: Blood purification in fulminant hepatic failure. Contrib Nephrol 2010; **166**: 64-72
 - 12) 安部隆三, 平澤博之, 織田成人, 他: 劇症肝炎 (FH) に対する生体肝移植の適応に関する検討. 日救急医学会誌 2004; **15**: 25-34
 - 13) 門野 潤, 上本伸二, 猪俣裕紀洋, 他: 劇症肝不全症例に対する生体肝移植の神経学的予後の検討. 肝臓 2001; **42**: 15-21