肝不全治療における plasma exchange による 酸塩基平衡への影響と血液透析による補正

小林 弘忠 小高 通夫 平澤 博之* 添田 耕司 小林 進
室谷 典義 伊藤 靖 大島 郁也 佐藤 博 磯野 可一
千葉大学第2外科 同救急・集中治療部*

(昭和60年8月29日受付)

key words : hepatic failure patients, acid-base imbalance, plasma exchange, fresh frozen plasma, hemodialysis
〈要旨〉

肝不全治療においては新鮮凍結血漿 (FFP) を置換液とした血漿交換 (PE) が臨床応用されている。しかし肝不全の病態として alkalosis や高 Na 血症が存在し、これらが FFP に含有されるクエン酸や Na により増悪する可能性も無視しえない。そこで PE による酸塩基平衡異常や高 Na 血症への影響を検討し、さらにこの病態や副作用に対して処方透析液を用いた血液透析 (HD) による補正を試みた。対象は1982年8月より1985年4月の間に当科において FFP 40 単位 (3,200 ml) を置換液として PE を施行した29症例で、原疾患はウイルス性肝炎に続発した急性肝不全14例、薬物性肝炎による急性肝不全3例、その他の原因による急性肝不全3例、および術後肝障害・高ビリルビン血症9例である。検査結果は mean±SE にて示す。PE 前値 (n=44) では pH 7.47 ± 0.01 , HCO_3^- (mEq/l) 27.4 ± 0.7 , BE 4.31 ± 0.55 , 後値 (n=44) では同様に 7.50 ± 0.01 , 28.8 ± 0.8 , 6.10 ± 0.50 , さらに PE 施行1日後 (n=28) では 7.50 ± 0.02 , 29.8 ± 0.9 , 5.51 ± 1.09 であった。また pCO_2 , pO_2 は全経過を通しての変化はなかった。血液 Na (mEq/l) は PE 前値 137.8 ± 0.9 より後値 140.3 ± 0.8 (n=87) へと変化した。すなわち肝不全に対する PE は alkalosis や高 Na 血症を増悪せしめる可能性が示唆された。そこで PE 後、高度な alkalosis や高 Na 血症を呈した5症例7回に対して HD による補正を試みた。PE 後値で pH は7.409より7.580に分布し、 HCO_3^- は25.7より31.8, BE は3.8より9.6に分布していたが、HD により、pH は7.409より7.495, HCO_3^- は23.4より29.1, BE は1.3より4.5に分布し、補正されていた。また血液 Na 値も PE 後値では153より162に分布したが、HD 後値では140より150の値に低下した。

以上より FFP を置換液とした PE による副作用として alkalosis および高 Na 血症の増悪に注目する必要がある、さらにかかる病態・副作用に対して PE 施行後の HD は有用であるとの結論を得た。

The side effect of plasma exchange on acid-base balance in hepatic failure patients and it's correction by hemodialysis

Hirotsada Kobayashi, M.D., Michio Odaka, M.D., Hiroyuki Hirasawa, M.D*, Koji Soeda, M.D., Susumu Kobayashi, M.D., Noriyuki Murotani, M.D., Yasushi Itoh, M.D., Ikuya Ohshima, M.D., Hiroshi Satoh, M.D., Kaich Isono, M.D.

Second Department of Surgery, Department of Emergency and Critical Care Medicine*, Chiba University School of Medicine

Recently plasma exchange (PE) with fresh frozen plasma (FFP) as replacement fluid has been widely applied in the treatment of hepatic failure patients. Since hepatic failure patients have a tendency toward alkalosis and hypernatremia, and FFP contains a large amount of citric acid and sodium, the alkalosis and hypernatremia can be worsened by PE in hepatic failure patients. In this study, the side effects of PE with special reference to that

on acid-base balance and the beneficial effects of hemodialysis (HD) to correct those side effects were determined.

Of the 29 hepatic failure patients entering the study, 14 had viral hepatitis, 3 had drug-induced hepatitis, 3 cases had acute hepatic failure due to other causes, and 9 had postoperative hyperbilirubinemia. Blood gas analysis (BGA) and blood electrolyte analysis were performed before and after PE. Before PE (mean $\pm$ SE, $n=44$), the pH was 7.47 ± 0.01 , HCO_3^- (mEq/l) was 27.4 ± 0.7 , BE (mEq/l) was 4.31 ± 0.58 , pCO_2 (mmHg) was 38 ± 1 and pO_2 (mmHg) was 104 ± 5 , and after PE ($n=44$), the pH was 7.50 ± 0.01 , HCO_3^- was 28.8 ± 0.8 , BE was 6.10 ± 0.50 , pCO_2 was 37 ± 1 and pO_2 was 109 ± 6 . These data indicate that PE worsened the alkalosis in hepatic failure patients.

Among the 29 patients, 5 patients had severe alkalosis and hypernatremia following the PE. For these patients, HD was performed 7 times to correct the PE. Before HD (equivalent to post PE), the pH ranged from 7.409 to 7.580, HCO_3^- ranged from 25.7 to 31.8, BE ranged from 3.8 to 9.6, and Na (mEq/l) ranged from 153 to 162. After HD, the pH ranged from 7.409 to 7.495, HCO_3^- ranged from 23.4 to 29.1, BE ranged from 1.3 to 4.5 and Na ranged from 140 to 155. These data indicate a beneficial effect of HD on alkalosis and hypernatremia after PE among hepatic failure patients.

緒言

現在、血液浄化法の施行対象となる疾患は腎不全のみならず、肝不全・薬物中毒・各種免疫疾患・高脂血症等に拡大されている。なかでも肝不全治療においては人工肝補助装置として、血液吸着、血液濾過、血漿交換等が実施されている。特に新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, 以下 FFP) を置換液とした血漿交換 (plasma exchange, 以下 PE) は、有害物質の除去と有用物質の補充が可能で、かつ容易に施行しうる利点を有しており、肝不全治療における有用性が認識され、臨床的にも応用されている¹⁾。そこで我々は肝不全治療における PE の酸塩基平衡や電解質に与える影響・副作用を検討した。さらにこれらの病態に対して、処方透析液を用いた血液透析 (hemodialysis, 以下 HD) による治療を試みたので報告する。

対象・方法

対象症例は 1982 年 8 月より 1985 年 4 月の間に、千葉大学第 2 外科において膜分離法により PE を施行した肝不全症例 29 例である。この 29 例を原疾患より分類するとウイルス性肝炎による急性肝不全は 14 例、薬物性肝炎による急性肝不全は 3 例、その他の原因による急性肝不全は 3 例であり²⁾、肝切除術等施行後の術後肝障害・高ビリルビン血症³⁾は 9 例であった。この 29 例に施行された 158 回の PE を検索対象とした。なお、救命例は 8 例、救命率は 28% であった (表 1)。

PE の実施方法は、当科における標準的な方法によった (表 2)。

動脈血ガス分析は PE 施行前後および施行 1 日後に、各種血液電解質測定は PE 施行前後に実施した。また一部症例において、尿中 Na, K を、さらに PE 施行前後

に血中 aldosterone を測定した。

次に、PE 施行後 alkalosis や高 Na 血症を呈した 5 症例に 7 回の HD を施行したが (表 3)、かかる症例においては、HD 終了後にも動脈血ガス分析、血液電解質測定を実施した。

数値は mean $\pm$ SE で表し、有意検定は student-t によった。

結果

PE による酸塩基平衡への影響を述べる。pH は PE 前値 ($n=44$) 7.47 ± 0.01 , PE 後値 ($n=44$) 7.50 ± 0.01 , 1 日後 ($n=28$) では 7.50 ± 0.02 であった。同様に HCO_3^-

原 疾 患	例数	PE 施行回数	救命例数	救命率
ウ イ ル ス 性 肝 炎	14 例	59 回	4 例	29%
術後肝炎・高ビリルビン血症	9	57	1	11
薬 物 性 肝 炎	3	6	1	33
そ の 他	3	36	2	67
合 計	29	158	8	28

表 1 血漿交換 (膜分離法) を施行せる肝不全症例 (千葉大 2 外, 1982. 8~1985. 4)

血漿分離器	置換液・量	blood access	抗凝固剤	血 流 量
膜型分離器 (TP-50 AP-06M KNS-05)	FFP ・ 3,200 ml (40 単位)	大腿静脈 ・ FDL カテーテル	ヘパリン Ca ・ 5,000 単位/回	80~110 (ml/min)

表 2 当科における肝不全症例に対する標準的な血漿交換の実施方法

症 例	年 齢	性	原 疾 患	PT (秒) (最高値)	T-Bil (mg/dl) (最高値)	PE 終了直後の				転帰
						pH	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	BE (mEq/l)	S-Na (mEq/l)	
1	48	♂	甲状腺クリーゼ	22.7	55.7	7.492	33.4	9.6	158	死
			〃	〃	〃	7.409	26.3	3.8	154	
2	39	♀	non A non B 肝炎	17.2	34.5	7.531	25.7	9.0	153	死
3	23	♀	産科的 DIC	25.3	8.5	7.580	29.1	8.6	141	生
4	75	♂	敗血症性 肝障害	18.8	12.0	7.415	22.0	-1.3	161	死
5	51	♀	術後高ビ血症	21.2	38.5	7.484	27.2	4.5	158	死
			〃	〃	〃	7.459	31.8	7.3	162	

表3 血漿交換施行後, alkalosis・高 Na 血症の補正を目的として血液透析を施行せる症例
(千葉大2外, 1983, 10~1985, 4)

図1 肝不全症例における血漿交換による酸塩基平衡への影響
(mean±SE, 前・後 n=44, 1日後 n=28)

図3 肝不全症例における血漿交換による血液電解質への影響
(mean±SE)

図2 肝不全症例における血漿交換による pCO₂, pO₂ への影響
(mean±SE, 前・後 n=44, 1日後 n=28)

(mEq/l) は 27.4 ± 0.7 より 28.8 ± 0.8 , 次いで 29.8 ± 0.9 であり, BE (mEq/l) は 4.3 ± 0.6 より 6.1 ± 0.5 , 次いで 5.5 ± 0.1 へと変化した (図1). $p\text{CO}_2$ (mmHg) は同様に 38 ± 1 より 37 ± 1 , 次いで 39 ± 1 , $p\text{O}_2$ (mmHg) は 104 ± 5 より 109 ± 6 へ, 次いで 108 ± 8 へと変化した (図2). すなわち, 肝不全症例においては, metabolic alkalosis が存在し, PE はこれを増悪し 1 日後にもその影

響は残存していた. さらに呼吸性の補正はなされなかった.

PE による各種血液電解質への影響を記載する. Na (mEq/l) ($n=87$) は PE 前値 138 ± 1 より PE 後値 140 ± 1 へ変化し, K (mEq/l) ($n=80$) は同様に 4.2 ± 0.1 より 3.8 ± 0.1 へ, Cl (mEq/l) ($n=69$) は 102 ± 1 より 102 ± 1 へ, Ca (mg/dl) ($n=54$) は 8.7 ± 0.1 より 9.6 ± 0.1 へと変化した. すなわち PE により高 Na 血症が惹起される可能性が示唆された (図3).

なお, FFP に含有される各種血液電解質 (mean±SD, $n=10$) は, Na: 158 ± 2 , K: 3.2 ± 0.2 , Cl: 106 ± 7 , Ca: 7.1 ± 0.2 , イオン化 Ca: 0.18 ± 0.02 であった.

尿中 Na および尿中 Na/K を, 救命例と死亡例とに分け示す. 尿中 Na (mEq/l) は, 救命例では発症時には低値 60 より高値 145 に分布し, 平均では 95 ± 10 であった. 血清総ビリルビン値の低下傾向を認めた軽快時には低値 62 より高値 151 に分布し, 平均では 115 ± 10 であった. 一方, 死亡例においては発症時には 20 より 151 に分布し, 平均では 60 ± 16 であった. そして増悪時には 14 より 80 に分布し平均では 32 ± 5 であった. 尿中 Na/K では, 救命例においては発症時では低値 1.2 より高値 6.5,

図4 肝不全症例における尿中 Na および尿中 Na/K

図5 肝不全症例における血漿交換による血中 aldosterone 値の変化

平均では 3.1 ± 0.8 , 軽快時では 3.0 より 8.4, 平均 5.0 ± 0.9 であった。死亡例では発症時は 0.4 より 9.4, 平均 2.8 ± 0.8 , 増悪時には 0.2 より 4.2, 平均 1.3 ± 0.4 へと推移していた(図4)。すなわち, 肝不全症例においては, Na 尿中排泄の低下, Na 体内貯留の傾向が示唆された。血中 aldosterone 値 (pg/mL) の変化を述べる。PE 前値では 76 より 2,500 に分布し, PE 後値では 61 より 710 に分布した。血中 aldosterone 値は正常域を超え, PE により減少する傾向は認められなかった(図5)。

次に alkalosis および高 Na 血症の増悪した症例に対する HD の効果を, 個々の症例における各種検査値の変化より述べる。pH は PE 前値では低値 7.460 より高値 7.536 に分布し, PE 後値では低値 7.409 より高値 7.580 に分布した。これが HD 後値では低値 7.409 より高値 7.495 へと分布した。同様に HCO_3^- は 22.3 より 31.8 に分布していたものが PE により 25.7 より 33.4 へ変化した。さらに HD 後値では 23.4 より 29.1 に補正された。BE も PE 前値は 2.0 より 8.9 に分布し, PE 後値では 3.8 より 9.6 に変化した, HD 後値では 1.3 より 4.5 へ補

図6 肝不全症例における酸塩基平衡異常の血漿交換による増悪と, 血液透析による補正

図7 肝不全症例における高 Na 血症の血漿交換による増悪と, 血液透析による補正

正された(図6)。血液 Na 値も, PE 前値では 149.5 より 164.0 に分布し, PE 後値では 153.0 より 162.0 へと変化した, HD により 140.0 より 155.0 へと補正された(図7)。すなわち PE により alkalosis と高 Na 血症は増悪し, HD により補正されたといえよう。なお, 今回実施した標準的な透析方法は, HCO_3^- : 20~25, Na: 125~130 とする重曹透析液を処方し, 中空糸型透析器を用い, 血流量は 100~150 mL/min, 透析時間は 3 時間とした。

考案

肝不全時には alkalosis, さらには高 aldosterone 血症および Na 体内貯留の傾向があるとされる^{4,5)}。他方, PE の肝不全治療における置換液としては, 有用物質の失活が少なく⁶⁾, かつ常時大量に供給が可能な FFP が必然的に使用されている。我々が使用した FFP 1 単位は, CPD 液を 28 mL/含む保存血 1 単位より製造されている。CPD 液中のクエン酸量は ACD 液中のそれと比較し半量以下であるが, CPD 液 100 mL 中にはクエン酸ナトリウム 2.630 g, クエン酸 0.327 g, リン酸ナトリウム 0.222 g が含

有されている⁷⁾。すなわち、PEにより大量のクエン酸やNaが大量に投与され、alkalosisや高Na血症の増悪が、肝不全治療における副作用として考えられる。今回の検索においても、肝不全症例におけるmetabolic alkalosis、高Na血症の存在、およびPEによる増悪が認められた。特に、 HCO_3^- 値はPE施行1日後においてもさらに高値を示した事実は、クエン酸代謝は肝不全状態においてはさらに遅延する可能性を示唆するものであろう。むしろ、対象症例の栄養管理は肝不全用アミノ酸液を中心とし、乳酸等のアルカリ化剤やNaを可及的に減じた中心静脈栄養法(IVH)⁸⁾により、一部症例には経静脈的にHClも投与している。しかし、かかる病態は肝機能が回復しない限りは、増悪するものと考えられ、大量のFFP投与はこの病態をさらに増悪せしめるものであろう。また高Na血症等、肝不全時にみられる電解質異常の一因である高aldosterone血症もPEにより改善はしなかった。aldosteroneは生成速度が早く、かつ体内プールも大きいホルモンであるので、PEによってもその除去効果は少ない事が示唆される⁹⁾。

以上述べた肝不全時に認められるalkalosisや高Na血症に対して種々の治療方法が考えられるが、血液浄化法の側面より検討してみる。体内より HCO_3^- や Na^+ を除去ないし減少せしめる方法として、今回我々はPE施行後の処方透析液を用いたHDを臨床応用した。その実施は容易で副作用もなく、かつ検査成績よりもその有用性は確認されたと言えよう。その他の方法として、PEとHDを同時併用する方法¹⁰⁾があるが、体外循環血液量の増大や、PE施行時間とHD施行時間を同一にする事などの難点が伴う。また、抗凝固剤としてCPD液やACD液に代わり、ヘパリンを使用した⁷⁾FFPや、FFPを透析してよりPEの置換液として用いる方法も考えられる。しかし、前者では赤血球のviabilityの保持が困難であり、血液製剤の製造の面からの不利が生じ、後者にはFFPは解凍後可及的に速やかに使用すべき製剤である事を考慮すると、いずれも、その実施は困難であろう。さらにFFPに代わる置換液を用いる方法もあるが、有用物質の補充は困難となる⁶⁾。現時点においては、我々が施行した方法が最も治療効果の高い合理的な方法と考えられるが、今後は、各症例の肝機能、alkalosis、高Na血症等の程度に対応したより適正なHDが詳細に検討されるべきと考えられる。この事は、とくに長期間かつ頻回のPEにより延命はしえても救命は困難である肝不全症例¹¹⁾に対する治療成績向上の一助になる事と期待される。

結語

1) 肝不全症例においては、alkalosisやNa体内貯

溜の傾向が認められた。この病態は高aldosterone血症により増悪すると考えられた。

2) 肝不全に対する治療方法の1つと認識されるFFPを用いたPEの副作用として、この病態を増悪せしめる可能性が示唆された。

3) 以上の病態、副作用に対する治療方法としてPE施行後のHDは有用である事が期待された。

文献

- 1) Lepore, M. J., Stutman, L. J., Bonanno, C. A., Conklin, E. F., Robilotti, J. G., Jr. and McKenna, P. J.: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Arch. Intern. Med., 129: 900-907, 1972.
- 2) 武藤泰敏: 病態, 診断基準—急性肝不全の定義を含めて—。肝胆膵, 8: 621-628, 1984.
- 3) 平澤博之, 小高通夫: 血液浄化療法をめぐって, 治療成績4. 新しい応用. 臨床医, 11: 1237-1239, 1985.
- 4) 岡 博, 藤原研司, 正木尚彦: 病態, 酸塩基平衡. 肝胆膵, 8: 617-619, 1984.
- 5) 小林 進, 平澤博之, 小林弘忠, 田畑陽一郎, 大川昌権, 添田耕司, 織田成人, 室谷典義, 小高通夫, 佐藤 博: 肝硬変患者の血中アルドステロン値の術後変動と, 体内Na貯溜におよぼす影響. 日消外会誌, 17: 1421-1425, 1984.
- 6) 窪田 倭, 浜辺芳樹, 大和田滋, 金沢 司, 丸山雄二, 渡辺 弘: 血液浄化療法の実際と副作用, 合併症, 5. 血漿交換. 臨床医, 11: 1198-1201, 1985.
- 7) 遠山 博, 関口 彌: 血液の保存と管理. 遠山 博編, 輸血学, p. 67-94, 中外医学社, 東京, 1978.
- 8) 平澤博之, 大竹喜雄, 小林 進, 小高通夫, 佐藤 博: 肝疾患の栄養管理—とくに肝切除術の管理を中心に—. 肝胆膵, 6: 873-878, 1983.
- 9) 小沢安則: 内分泌疾患. 最新医学, 39: 924-930, 1984.
- 10) 山崎善弥, 井上 昇: 対策 劇症肝炎. 肝胆膵, 8: 635-641, 1984.
- 11) Soeda, K., Hirasawa, H., Kobayashi, H., Tabata, Y., Ohkawa, M., Oda, S., Kobayashi, S., Murotani, N., Itoh, Y., Odaka, M., Satoh, H., Matsuzaki, O. and Omata, M.: Two patients with acute hepatic failure and impaired regeneration syndrome who died despite long-term plasma exchange. ed. by Oda T, Therapeutic Plasmapheresis (IV), p. 311-315, Schattauer, Stuttgart-New York, 1985.