急性肝不全患者に対する血漿交換における持続血液濾過透析併用（逆並列法）の有用性

中永士師明 米川 力 和田 博 田中 博之

秋田大学医学部附属病院救急部・集中治療部（〒010-8543 秋田市本道 1-1-1）

Key words: ① plasma exchange, ② continuous hemodiafiltration, ③ acute hepatic failure

はじめに

急性肝不全に対する血液浄化法として、病因物質を含んだ血漿成分、特に蛋白結合物質や免疫複合体などの高分子物質なども、非選択的にすべて除去交換する血漿交換（PE）が確実な方法と考えられている。しかし、PE だけでは新鮮凍結血漿（FFP）の大量投与に伴うクエン酸中毒などの副作用も報告されており^{1),2)}、PE と持続血液濾過透析（CHDF）を組み合わせる方法が報告されるようになった³⁾。この方法でも直列法では、PE が CHDF の回路が不良になると両回路を一時的に中止しなければならず、また、並列法では流量が十分に確保できなくなる可能性もある。

今回、我々は肝不全患者に対して PE と CHDF を組み合わせる回路を作製し、その有用性について比較検討した。

対象および方法

対象は急性肝不全 6 症例（劇症肝炎 3 例、術後 3 例）で、男性 2 例（ 63.5 ± 13.4 歳）、女性 4 例（ 65.8 ± 7.5 歳）であった。

CHDF のヘモフィルタはパンフロー APF-06S（旭メディカル）を用いた。血漿分離膜にはプラズマフロー OP-08W（旭メディカル）を用いた。並列回路は旭メディカル社の協力のもと我々が作製した CHD-400N をブラッドアクセスカテーテルに接続し、PE と CHDF 回路を逆並列ともいべき方向にて施行した（逆並列法）（Fig. 1）。CHDF の血流量は $150 \sim 180 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、PE の血流量は $60 \sim 80 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、PE 施行時間は 5 ～ 6 時間、血漿交換量は 3,200 ～ 4,000 ml で、抗凝固薬には nafamostat mesilate $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$ を使用した。なお、逆並列法では CHDF 回路側のみ nafamostat mesilate を使用した。

対象は PE だけを施行した群を単独群、PE を並列回路で CHDF と併用させた並列群に分けた。単独群（3 例）はのべ 6 回、並列群（4 例）は 18 回施行した。両方法の適用順序は無作為に行い、1 例は単独法と逆並列法の両法を施行した。両法とも

Fig. 1 Schematic representation of the flow of plasma exchange in combination with continuous hemodiafiltration. CHDF, continuous hemodiafiltration; FFP, fresh frozen plasma; PE, plasma exchange.

施行間隔は 48 時間以上であった。

肝細胞増殖因子（HGF）、TNF- α 、IL-6、そして IL-8 は酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。それぞれの測定限界は HGF が $0.4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下、TNF- α が $3 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下、IL-6 が $10 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下、IL-8 が $3 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以下であった。

ビリルビン除去率は $(1 - \text{PE 後値} / \text{PE 前値}) \times 100$ で、算出した。

値は中央値（最小値～最大値）で表し、有意差は Wilcoxon signed rank test および Mann-Whitney U-test で行った。いずれも $P < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

単独群、並列群の PE 前後のパラメータの推移を Table 1 に示す。

単独群、並列群とも PE 後のクエン酸値は PE 前に比べて有意

Effectiveness of the combination of plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with acute hepatic failure

Hajime Nakae, Tsutomu Yonekawa, Hiroshi Wada, Hiroyuki Tanaka

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University, School of Medicine (1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2001; 8: 127 ~ 128

Table 1 Serum concentrations of citric acid, total bilirubin, hepaplatin test, and cytokines in patients with hepatic failure before and after plasma exchange

		Citric acid (mg·dL ⁻¹)	T-Bil (mg·dL ⁻¹)	HPT (%)	HGF (ng·mL ⁻¹)	TNF- α (pg·mL ⁻¹)	IL-6 (pg·mL ⁻¹)	IL-8 (pg·mL ⁻¹)
PE group	Before PE	2.9 (1.2~8.9)	15.3 (2.4~30.7)	22.4 (11.9~60.2)	1.69 (0.46~12.0)	30.7 (17.4~126.6)	67.5 (36.6~118.2)	21.7 (7.7~61.1)
	After PE	27.7 * (10.1~84.5)	5.8 * (0.9~13.9)	33.9 * (14.3~80.1)	1.95 (0.65~17.21)	36.8 (21.2~1203.2)	72.0 (91.1~1158.6)	18.0 (1.9~510.5)
PE + CHDF group	Before PE	1.8 (1.1~2.1)	8.8 (4.4~14.7)	55.8 (36.5~100)	0.88 (0.52~1.28)	60.8 (45.0~121.8)	37.3 (16.1~95.0)	61.6 (40.0~77.4)
	After PE	8.3 * (4.4~10.6)	5.0 * (1.8~7.7)	75.4 * (54.7~100)	0.79 (0.42~0.94)	51.3 * (39.0~71.5)	39.8 (15.5~149.6)	36.7 * (16.4~63.4)

PE, plasma exchange; CHDF, continuous hemodiafiltration; T-Bil, total bilirubin; HPT, hepaplatin test; HGF, hepatocyte growth factor; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin. Data are expressed as median (range). * $P < 0.05$ when compared with values before PE.

に高値を示した ($P = 0.0002$, $P = 0.0273$) が, その上昇率 (1-PE 前値 / PE 後値) $\times 100$ は単独群が 23.2% (8.2 ~ 75.6), 並列群が 6.5% (3.3 ~ 8.8) で, 単独群の方が並列群よりも有意に高くなった ($P = 0.0004$).

単独群, 並列群とも PE 後の T-Bil 値は PE 前に比べて有意に低値を示した ($P = 0.0002$, $P = 0.0277$). 単独群の T-Bil 除去率は 58.3% (46.7 ~ 72.9), 並列群は 45.2% (40.2 ~ 59.1) で, 単独群の方が有意に高値を示した ($P = 0.0109$).

単独群, 並列群とも PE 後のヘパプラチンテスト (HPT) は PE 前に比べて有意に高値を示した ($P = 0.0148$, $P = 0.0431$).

単独群, 並列群とも PE 前後の HGF 値の間には有意差は認められなかった ($P = 0.3318$, $P = 0.1718$).

単独群の PE 前後の TNF- α 値の間には有意差は認められなかった ($P = 0.1477$) が, 並列群の PE 後の TNF- α 値は PE 前より有意に低値を示した ($P = 0.0277$).

単独群, 並列群とも PE 前後の IL-6 値の間には有意差は認められなかった ($P = 0.1627$, $P = 0.4631$).

単独群の PE 前後の IL-8 値の間には有意差は認められなかった ($P = 0.9434$) が, 並列群の PE 後の IL-8 値は PE 前より有意に低値を示した ($P = 0.0464$).

考 察

従来から行われている短時間に行う PE では, 抗凝固薬で薄まった FFP を大量に投与するために, 血漿膠質浸透圧が低下し, 間質の浮腫を増悪させ, 肺水腫や脳浮腫などの重篤な合併症を引き起こす危険性がある。さらに抗凝固薬として含まれているクエン酸が大量に輸注されるため, 高ナトリウム血症, 低カルシウム血症, 代謝性アルカローシスの発症も問題であった¹⁾²⁾。肝障害のある患者は血中クエン酸濃度が上昇しやすく, 特に劇症肝炎では PE を低流量で施行しても血中クエン酸濃度が上昇し, 低カルシウムに伴う知覚異常が高頻度に出現するという報告がある⁴⁾。今回, 我々が行った逆並列法では単独群より有意にクエン酸の上昇を抑制することができ, FFP 大量投与によるクエン酸中毒の危険性を制御することができた。

肝不全では過剰に産生されるサイトカインを PE にて除去できるという報告がみられる⁵⁾。今回, PE を約 6 時間かけて行う単独群でも TNF- α , IL-6, IL-8 はいずれも PE によって減少し

なかった。しかし, 並列群では TNF- α , IL-8 は有意に低下しており, 逆並列法では炎症性サイトカインを除去できる可能性が示唆された。

直列法では一方の回路やカラムが閉塞したり, 中止するときには両方の回路全体を交換する必要がある。今回作成した回路では PE が終了しても PE 部分の接続を外すだけで CHDF の回路を組み直す必要がない⁶⁾。また, PE と CHDF を逆方向に回すため, ビリルビンの除去率が単独群に比べて劣るが, 流量は十分にとれた。さらに, 順並列法ではそれぞれの回路に抗凝固薬の投与が必要であったが, PE 回路内に抗凝固薬を新たに使用する必要がなく, CHDF に使用する通常の抗凝固薬投与量で済むという利点があった。

以上より, 急性肝不全の血液浄化法において CHDF 逆並列法は有用と考えられたが, 予後に及ぼす効果については言及できず, また, パラメータの対照値が両群で異なり, 変動に差が生じた可能性も否定できず, 今後, さらなる検討が必要である。

本論文の要旨の一部は第 9 回日本集中治療医学会東北地方会 (2000 年, 盛岡) および第 28 回日本救急医学会総会 (2000 年, 東京) で発表した。

文 献

- 1) Sutton DM, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. Transfusion 1989; 29: 124-7.
- 2) Ludbrook J, Wynn V. Citrate intoxication. Br Med J 1958; 2: 523-8.
- 3) Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, et al. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. Artif Organs 1996; 20: 1169-72.
- 4) Saibara T, Maeda T, Onishi S, et al. Plasma exchange and the arterial blood ketone body ratio in patients with acute hepatic failure. J Hepatol 1994; 20: 617-22.
- 5) Iwai H, Nagaki M, Naito T, et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. Crit Care Med 1998; 26: 873-6.
- 6) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 他. 急性肝不全に対する持続的血漿交換 (CPE) の意義. 集中治療 1997; 7: 735-42.

受付日 2000 年 9 月 12 日

採択日 2000 年 11 月 6 日