<原 著>

急性肝不全に対する on-line hemodiafiltration を用いた人工肝補助療法の確立

荒田 慎寿^{1)*} 森脇 義弘¹⁾ 高山 和久¹⁾ 森本 学²⁾ 沼田 和司²⁾
 田栗 正隆³⁾ 森田 智視³⁾ 今成 秀則⁴⁾ 田中 克明²⁾³⁾

要旨：我々は、急性肝不全に対して on-line hemodiafiltration を用いた人工肝補助療法を初めて臨床応用し、その成果を報告してきた。現時点で集積された全 28 例の脳症改善率、生存率、移植治療ブリッジユーズ、合併症、血液生化学検査等について再評価した。手技関連の合併症はなく、 4.2 ± 0.5 (mean $\pm$ SD) 回の治療後に 25 例 (89.3%) が脳症から完全に回復し、覚醒までに必要な治療回数は開始時の意識状態と相関した ($P < 0.001$)。転帰は、生存 10 例、肝外疾患死亡 6 例で、4 例は移植治療を受け、ドナーが確保されなかった 5 例は最終的に肝不全で死亡された (救命率 40%)。生存例と肝不全死亡例では、治療開始後の prothrombin time, direct bilirubin/total bilirubin ratio, 血清アンモニア値の推移は大きく異なり、治療開始後の予後予測に有用と考えられた。On-line hemodiafiltration を用いた人工肝補助療法は急性肝不全時の脳症改善の第一選択肢に成り得ると考えられた。

索引用語： 肝不全 人工肝補助療法 on-line HDF 劇症肝炎 肝移植

はじめに

急性肝不全は重篤な病態で、わが国の劇症肝炎に対する保存的治療の救命率は、急性型で 54%、亜急性型で 24% である¹⁾。米国では急性肝不全症例の 25% が肝移植治療を受け、救命率を劇的に上げているが、ドナー肝の迅速な確保は容易ではなく、44% の急性肝不全患者が移植治療にエントリーするものの、ドナーを待つ間 (平均 3 日間) にその 22.7% が死亡しており、成人死亡率は 30% に上っている²⁾。一方、全体の 45% の患者は保存的に回復生存していることから、肝再生、もしくは移植までの信頼できる肝代償療法の確立は、救命率を大幅に改善することが期待される。

今までに様々な人工肝補助療法 (artificial liver support; 以下 ALS) が考案され、その機能が検証されて

きた³⁾⁴⁾。その多くは一定の有用性を認めているものの、確実に肝機能を代償できるかと言う点では、未だ確立されたものはない。わが国で主流の血漿交換療法と血液濾過透析のコンビネーション法⁵⁾も良好な治療成績が報告されているが、覚醒能力は十分とは言いがたい⁶⁾。また、血液浄化に大量の市販置換液を準備する必要性と、交換作業を含めた手技の煩雑さという課題も残っている。これらの問題を解決するため、on-line hemodiafiltration (HDF) は、単純な回路、かつ低コストで絶大な浄化量を得られる腎代償療法として開発、使用されてきた⁷⁾。

われわれは on-line HDF を急性肝不全の脳症改善目的で初めて臨床応用し⁸⁾、その初期治療成績を報告してきた⁸⁾。今回は、当院で on-line HDF を導入したすべての急性肝不全症例の治療成績を再評価し、ALS の標準化を目指して、施行法のポイントや施行期間の判断に示唆を与える検討を加えた。

方 法

対象患者

On-line HDF を導入した 2001 年 5 月以降、当院の高度救命救急センターおよび消化器病センターに入院した一連の急性肝不全症例を対象とした。急性肝不全の診断は、発症後 24 週以内に進行した肝障害のうち、

1) 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター
高度救命救急センター

2) 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター
消化器病センター

3) 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター
臨床研究推進センター

4) 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター
ME 室

*Corresponding author: s_arata@yokohama-cu.ac.jp

<受付日2011年9月14日><採択日2011年12月4日>

Fig. 1 Flow of participating patients through each stage.
The number shows the number of patients. ALF, acute liver failure; ALS, artificial liver support.

prothrombin time (PT) international normalized ratio (INR) ≥ 1.5 , かつ, 意識障害を呈するものとした. 病歴, 身体所見, 血液生化学所見, ウイルスマーカー, 画像所見も急性肝不全の診断に利用した. On-line HDF の適応除外基準は, 1) 入院時に明らかな重症脳腫脹がある症例, 2) 本治療に文書同意の得られない症例, 3) 原疾患に対する治療により集中治療室入室時に明かに病態の改善を認める症例, とした. 重症脳腫脹とは脳 computed tomography (CT) 所見における, 脳溝の著しい狭小化あるいは消失, 皮髄境界の不鮮明化, びまん性の density 低下を満たすもので, それぞれ 1 名以上の肝臓専門医, 脳外科専門医, 放射線科専門医の診断によった.

2001 年 5 月から 2011 年 3 月の間に 39 例の急性肝不全症例が入院し, 除外基準に従って 11 例が除外となった (Fig. 1). そのうち 3 例は入院時に重症脳腫脹と多臓器不全を呈し, 入院 1 日, 2 日, 4 日後にそれぞれ死亡した. 残りの 8 例 (心不全 7 例, 脱水によるショック 1 例) は原疾患に対する治療が奏功し, 集中治療室入室後に速やかな改善傾向を認め, 全例が ALS なしで肝不全を離脱した. On-line HDF を導入した 28 例の内訳は, 男性 17 例, 女性 11 例で, 平均年齢は 46.2 歳 (21-72) であった. 成因の内訳は hepatitis B virus (HBV) 急性感染 11 例, HBV キャリアの急性増悪 5 例, 薬物性 3 例, アルコール性 2 例, 成因不明 5 例, 鬱血性 (循環

不全), 悪性腫瘍の肝浸潤が各 1 例であった. 発症から入院までは平均 14.3 ± 3.4 日 (3-60), 発症から脳症出現までは平均 16.1 ± 6.7 日 (3-90) であった. 肝性脳症の診断と評価は the working party on studies in hepatic encephalopathy⁹⁾ の推奨に従って the West Haven criteria of altered mental state¹⁰⁾ と Glasgow Coma Scale を用い, 複数の肝臓専門医によってなされた. ALS 開始時の昏睡度は Stage 2; 6 例, 3; 12 例, 4; 10 例であった. 全例が stage 2 以上の脳症であり, 対象症例は, 発症から脳症出現までそれぞれ 65 日, 90 日を要した 2 例を除いて, 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班から最近発表された基準に照らすと, 昏睡型急性肝不全に相当すると考えられた¹¹⁾. アルコール性の 2 症例も, 回復後には明らかな肝予備能の低下はなく画像所見なども総合的に勘案して, この基準¹¹⁾ に概ね合致すると考えられた. ALS 開始時の検査所見は aspartate aminotransferase (AST) 2156.9 ± 702.0 IU/L, 総ビリルビン値 12.72 ± 1.46 mg/dL, direct bilirubin/total bilirubin ratio (DT 比) 0.59 ± 0.04 , PT-INR 3.31 ± 0.41 , 血清アンモニア値 213.5 ± 34.0 μ g/dL であった.

人工肝補助療法

on-line HDF

血管アクセスデバイスは, 内頸静脈アプローチを第一選択として, ダブルルーメンカテーテル (Vas-Cath[®], Niagara[®]; Bard, Salt Lake City, UT, USA) を中心静脈

Fig. 2 The circuit of on-line hemodiafiltration with pre dilution.

Sterile substitution fluid produced on-line from the dialysate through three ultrafilters was infused pre-filter with a substitution fluid pump. HD, hemodialysis; ETRF, endotoxin retentive filter.

に挿入した。On-line HDF の詳細は既報に詳しいが¹²⁾¹³⁾、我々のシステムでは、従来の HDF が透析濾過後の血液回路内に市販の無菌重炭酸バッファーを投与する（後希釈）のに対し、透析濾過前の血液回路内に限外濾過法で透析液より連続的に作成した置換液を投与する（前希釈）のが最大の特徴である。透析液（AK-ソリタ®FL もしくはカーボスター®L；味の素製薬、東京）は2つのエンドトキシン捕捉フィルター（EF-01, polyester-polymer alloy [PEPA] 膜；日機装、東京）を経て作成され、そのおよそ半量を別回路で第3のエンドトキシン捕捉フィルター（FLX-18GW, PEPA 膜；日機装、東京）を通し、ポンプを用いて脱血側に置換液として前希釈投与した（Fig. 2）。置換液側に使用する回路は市販の on-line HDF 用 ポンプ・回路（PRS-12, NV-A300PA；日機装、東京）を使用した。濾過透析側の回路は、NV-Y888PC（血液回路、日機装、東京）、個人用多用途透析装置（DBG-02, 日機装、東京）を使用した。ダイアライザーは APS-15E（1.5 m² ポリスルホン膜；旭化成クラレメディカル、東京）で、機能区分 V 型に区分される高い透過性を有する高性能膜である。小分子のみならず低分子蛋白の高い除去性能を有する。開始時の設定は、血液流量（QB）= 350 mL/min、透析液流量（QD）= 350 mL/min、置換液流量（QS）= 350 mL/min で、覚醒を得るまでは体液量の 3 倍（実体重[g] ×

Fig. 5 Photomicrograph of histopathological specimen.

Histopathological specimen (hematoxylin and eosin staining) obtained from the patient who died of liver failure revealed absence of hepatocytes and destruction of normal structure and inflammatory cell infiltration. Portal venous areas are close each other and hyperplasia of the small bile ducts is seen.

0.6 × 3 mL) を一回浄化量とした。透析液は血清ナトリウム値が 140 mEq/L 未満とならないように主に血液ガス分析のナトリウム濃度を指標に適宜調整し、概ね 142–154 mEq/L の範囲で使用した。現在われわれが使用している透析装置は透析液の濃度プログラムが 3 種類ま

Fig. 3 Correlation between the degree of encephalopathy and the number of sessions of on-line hemodiafiltration to recovery of consciousness.

Significant correlation was observed between (A) stage of hepatic encephalopathy [10] and (B) Glasgow Coma Scale at the start of on-line hemodiafiltration and the number of sessions of on-line hemodiafiltration from the start of the treatment to recovery of consciousness. HDF, hemodiafiltration.

で設定可能なため、プリセット値であればボタン操作のみで変更できる。良好な覚醒が得られれば、1回浄化量を3分の2に減じ、この設定で意識清明が維持されるならば、隔日施行に移行し、さらに施行間隔を広げてALSなしで意識清明、PT-INR<2.0が維持されればALS離脱とした。

血漿交換療法

血漿交換療法は凝固能の代償を主たる目的とし、PT-INRが2.0を超える場合にon-line HDFと併用した。原則として、1回に40単位の新鮮凍結血漿を使用し、治療翌日のPT-INRが2.0を超える場合に再度同量を用いた血漿交換を併用した。PT-INRが2.0未満の場合は血漿交換をスキップし、1日当たり8単位程度の新鮮凍結血漿の輸血を行った。新鮮凍結血漿輸血の際は、過剰な容量負荷を避けるために同分量を総輸液量より減量とした。

評価

1次エンドポイントは脳症の改善割合とそれに要した治療回数とし、2次エンドポイントとして、救命率、移植治療へのブリッジ、および合併症発生率を評価した。また、移植なしで生存した患者と肝不全死亡患者については、血液生化学検査の推移より治療開始後の予後予測が可能かどうかを検討した。

統計解析

データは平均値±標準誤差として表示した。カテゴリカルデータの比較には χ^2 検定を、連続データの比較にはMann-Whitney U検定を用いた。On-line HDF

開始時の脳症の程度、年齢、AST値、総ビリルビン値、PT値、アンモニア値が、意識回復までに必要なon-line HDF施行回数に関連していたかどうかの検討には単回帰分析を用いた。移植なしで生存した患者群と肝不全死患者群における連続データ推移の群間比較には線形混合効果モデルを用いた。すべてのP値は両側検定で0.05未満を統計的有意とした。

結 果

On-line HDFの総施行回数は333回、症例平均 12.7 ± 1.9 回(2-47)で、一回の平均施行時間は 6.6 ± 0.1 時間(200-780分)、血液浄化量の平均は 115.0 ± 1.9 L/回(46.8-229.0)であった。血漿交換療法は20例に平均 5.3 ± 1.0 回(1-17)施行された。ALS施行期間は平均 14.5 ± 2.4 日(2-55)であった。治療中のダイアライザーの血液凝固等による交換は4症例で9回(2.7%)必要であった。On-line HDF施行中の治療手技に関わる感染性合併症、出血性合併症、治療関連の凝固障害はみられなかった。また、緊急例を除き、すべて日勤時間帯で施行可能であった。

On-line HDFを開始した28例中25例はほぼ意識清明(GCS 15点)の状態まで脳症の改善が得られ(覚醒率89.3%)、治療期間中は安定した覚醒が維持された(Fig. 1)。覚醒の得られた25例において、3回のon-line HDF後にはアンモニア値は全例で $200 \mu\text{g/dL}$ 以下となり、平均 4.2 ± 0.5 回(1-10)のon-line HDFの後に意識はほぼ清明となった。意識改善までに必要なon-line HDF

Fig. 4 The changes of the serum sodium levels during first 14 days after the start of artificial liver support.

Closed circle shows the changes of the serum sodium levels in 22 patients in whom we adjusted the sodium concentration of dialysate to 142-154 mEq/L to maintain the serum sodium level at 140 mEq/L or more. The serum sodium levels increased rapidly after first session of artificial liver support, and it were kept at 140 mEq/L or more during first 7 days. The serum ammonia levels decreased to less than 200 μ g/dL after first session of artificial liver support (open circle). Data are expressed as mean $\pm$ SE.

回数は、開始時の年齢、AST 値、総ビリルビン値、PT 値、アンモニア値とは有意な相関はなく、意識状態と相関した ($P < 0.001$) (Fig. 3). 治療期間中、特に急性期の、血清ナトリウム値は 140 mEq/L 以上にコントロールされていた (Fig. 4). 25 例中の 11 例が、肝性脳症による高度の意識障害を理由に、治療前あるいは治療開始早期に経口気管挿管管理となったが、酸素化障害を理由に人工呼吸器補助の延長を要した 1 例を除き、全例で意識の改善後に抜管された。抜管した 10 例のうち 9 例は抜管 1.4 日後 (0-4) には経口摂取を開始したが、1 例は嚥下障害で経口摂取開始は ALS 終了後となった。3 例で脳症の改善が得られなかったが、このうち 2 例は治療開始翌日に脳ヘルニアに進展し、深昏睡からの回復傾向もなく、各々 1 回および 5 回の on-line HDF 施行後に ALS 中止となり、その後死亡された。残りの 1 例は、アンモニア値は良くコントロールされたが安定した覚醒状態に至らず、家族の治療継続希望なく 10 回の on-line HDF 後に ALS 中止となり、その後死亡された。

On-line HDF で覚醒の得られた 25 例の最終転帰は、保存治療生存 10 例、移植 4 例、肝外疾患死亡 6 例 (呼吸不全、白血病、心不全、肺炎 2 例、出血性十二指腸

潰瘍)、肝不全死 5 例であった (救命率 40%) (Fig. 1). 保存治療生存例および肝外疾患死亡例は、それぞれ 12.8 ± 3.9 回 (6-47) と 10.5 ± 2.8 回 (2-21) の on-line HDF 施行後に全例で肝不全状態を離脱した (ALS 離脱). ALS 離脱とならない 9 例中 4 例はドナーが確保されたため、移植チームに引き継がれ移植手術が施行された。移植例の ALS 開始から移植実施施設転院までの期間は 14.8 ± 5.5 日 (8-31) であり、転院直前まで 13.5 ± 5.3 回 (7-29) の on-line HDF を施行し ALS を継続することで良好な全身状態を保つことが可能であった。ドナーが確保されなかった 5 例のうち 1 例は家族からの on-line HDF に対する同意撤回があり、早期に ALS 中止となり (5 日間)、3 日後に死亡した。残りの 4 例は、 21.0 ± 7.0 日 (13-42) の治療期間中に 16.8 ± 3.5 回 (11-27) の on-line HDF と 11.3 ± 1.9 回 (9-17) の血漿交換療法を施行されて、ALS 中は意識清明で過ごすことが可能であった。ALS 中止後 2-4 日で死亡された。最終的な肝臓容積 (CT による推定 3 例、解剖所見 1 例) は 375.0 ± 31.5 g (332-467) と著明な肝萎縮を認めた。剖検が得られた症例では病理学的に正常肝組織の残存を認めなかった (Fig. 5).

保存治療生存群 (10 例) と肝不全死群 (5 例) の比較では、年齢、性別、成因、入院時期、脳症出現時期、昏睡度、AST 値、PT 値、総ビリルビン値、DT 比、アンモニア値のいずれも ALS 開始時に有意差はなかったが (Table 1, Fig. 6-8)、線形混合効果モデルを用いた開始後の PT 値 (Fig. 6) ($p = 0.012$)、DT 比 (Fig. 7) ($p < 0.001$)、アンモニア値 (Fig. 8) ($p < 0.001$) の推移は、有意に群間差を認めた。PT 値と DT 比は、それぞれ治療開始 2 日、6 日以降は有意に生存群で良好であった (Fig. 6, 7).

考 察

On-line HDF を用いた ALS は急性肝不全症例に安全に施行可能で、血漿交換療法との併用で、肝再生あるいは移植治療までのブリッジユーズとして有用であった。本法の優れた点として 1) 大量の置換液を用いることで肝性脳症の原因とされる中分子量物質の除去効率が極めて高いこと、2) 透析液から置換液を作成することでコストが抑えられること、3) 前希釈法を用いることで、ダイアライザー劣化や血液凝固による治療中の回路交換の頻度が低く、施行手技が簡便となったこと、があげられる。肝不全死群 5 例の肝機能は、肝容積、剖検組織所見から廃絶していたものと推定されるが、

Table 1 Comparative results of participating patients who survived hepatic failure without transplantation and the patients who died of liver failure.

		Spontaneous survival (n = 10)	Died of ALF (n = 5)	p-Value
Age		43.9 ± 2.9	55.2 ± 7.5	0.065
Gender (M/F)		7/3	5/0	0.465
Etiology	HBV acute	6	3	0.199
	HBV carrier	0	2	
	alcohol	2	0	
	Unidentified	2	0	
Onset to admission (days)		5.9 ± 0.7	8.2 ± 2.4	0.534
Onset to encephalopathy (days)		7.0 ± 0.6	11.8 ± 4.0	0.951
Glasgow Coma Scale		10.5 ± 1.3	10.2 ± 1.7	0.849
Highest AST (IU/L)		8969.9 ± 2654.7	3332.2 ± 1228.1	0.221

Spontaneous survival; survival without transplantation, ALF, acute liver failure; HBV, hepatitis B virus; AST, aspartate aminotransferase; Highest AST, Highest values that could be recorded during illness. Data are expressed as mean ± SE.

Fig. 6 The changes of PT-INR during first 10 days after the start of artificial liver support.

The open circle and closed circle shows the values of the patients who survived hepatic failure without transplantation (n=10) and the patients who died of liver failure (n=5), respectively. The PT-INR decreased rapidly and were kept almost 1.5 in patients who survived hepatic failure without transplantation. In patients who died of liver failure, it could not be below 2.0 with well scheduled plasma exchange. Data are expressed as mean ± SE. P=0.012 by linear mixed effects models between the two groups. *Mann-Whitney U-test, P<0.05. PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio.

本法はこれらの患者においても治療中止まで、意識清明で生命を保証することができた。本法は従来の HDF よりも安価で、回路交換の頻度も少なく、確実に肝機

能を代償できることから、ALS の第一選択と成り得ると思われる。

肝性脳症の種々の成因のうち¹⁴⁾、アンモニアは代表的な脳症起因物質であり¹⁵⁾、かつ脳浮腫を惹起し、動脈血アンモニア濃度 200 µg/dL 以上は急性期の主たる死因である脳ヘルニアの危険因子と報告されている¹⁶⁾。しかし、アンモニアを除去可能な血液透析 (hemodialysis; HD)¹⁷⁾¹⁸⁾の脳症治療効果は不十分で¹⁹⁾、主たる原因物質は中分子領域に想定されるに至っている²⁰⁾。また、最近では、肝不全が惹起する炎症反応の関与を指摘し、炎症性メディエータ制御の必要性を示唆する意見もある²¹⁾。現時点で急性肝不全における血液浄化療法の目的は、脳浮腫増悪因子であるアンモニアと中枢神経系毒性の可能性が高い中分子物質の除去、炎症性メディエータのコントロールが挙げられる。

血漿交換療法、小分子量物質除去に効果的な HD、中分子量物質除去に効果的な血液濾過 (hemofiltration; HF) による脳症治療効果は、それぞれ 37.5%、40%、78% とされ¹⁹⁾、いずれの治療法でも単独では不十分である。HDF は HD、HF の利点を併せ持ち^{22)~24)}、わが国では 90 年代後半から急性肝不全に対して導入されてきた。血漿交換療法とのコンビネーション法は現在では主たる ALS と位置付けられている⁵⁾⁶⁾²⁵⁾²⁶⁾。HDF を持続的に、かつ、通常の continuous hemodiafiltration (CHDF) より多い QD と QS を用いて行う high flow-volume CHDF も選択肢のひとつとなっている²⁷⁾²⁸⁾。覚

Fig. 7 The changes of the serum bilirubin levels and DT ratio during first 10 days after the start of artificial liver support.

The open circle and closed circle shows the values of the patients who survived hepatic failure without transplantation (n=10) and the patients who died of liver failure (n=5), respectively. The serum bilirubin levels increased gradually in patients who survived hepatic failure without transplantation. In patients who died of liver failure, it shows no remarkable changes in first 10 days after the start of the treatment (A). The DT ratio increased gradually in patients who survived hepatic failure without transplantation. In patients who died of liver failure, it decreased remarkably (B). Data are expressed as mean $\pm$ SE. $P < 0.001$ by linear mixed effects models between the two groups in the changes of DT ratio. *Mann-Whitney U-test, $P < 0.05$. DT ratio, direct bilirubin/total bilirubin ratio.

Fig. 8 The changes of the serum ammonia levels during first 10 days after the start of artificial liver support.

The open circle and closed circle shows the values of the patients who survived hepatic failure without transplantation (n=10) and the patients who died of liver failure (n=5), respectively. The serum ammonia levels of the patients who survived hepatic failure without transplantation decreased to less than 100 $\mu\text{g/dL}$ on the 7th day after the start of the treatment with a constant tendency. The serum ammonia levels increased gradually in almost patients who died of liver failure. Data are expressed as mean $\pm$ SE. $P < 0.001$ by linear mixed effects models between the two groups.

醒率は50–97.0%⁵⁾⁶⁾²⁵⁾²⁷⁾²⁹⁾,極めて良好な成績を報告する施設もある一方で,兼坂らは,血漿交換療法とHDFを施行したウイルス性劇症肝炎32例中の7例(21.9%)は,肝性脳症3度より改善しなかったと報告している²⁵⁾. 後希釈法を採用するHDFは前希釈法よりも濾過効率が低い半面,ダイアライザー劣化や血液凝固により回路交換が必要となることが多く,治療時間の延長がしばしば必要となる. また,製品化された無菌重炭酸バッファー(Sublood®-BSG; 1292 円/2020 mL, 扶桑薬品, 大阪)が置換液量分必要となるなど,高コストで交換作業も煩雑である. このため慣れた血液浄化担当スタッフが必要でかつ彼らの血液汚染事故のリスクが低い.

一方, on-line HDFは置換液が透析液(カーボスター®L; 2500 円/340 L, 味の素製薬, 東京)から準備されるので,安価で大量かつ簡便に供給することができ⁷⁾,前希釈法を用いるため回路交換の必要性がほとんどない. われわれの現システムで通常の血液透析に加わるエクストラコストは補液系回路(NV-A300PA; 1150 円/セット)と3本目のエンドトキシン捕捉フィルタ(FLX-18GW; 1760 円/本)程度である. 一般的なHDFの置換液量が30–40 L/回であるのに対して,われわれのシステムでは6時間足らずで120 Lを置換することが

可能である。HD との比較では、その安全性と中分子物質の除去効率で優越性が報告されている³⁰⁾³¹⁾、さらに心血管安定性³²⁾³³⁾、エリスロポイエチン製剤の必要量の減少³²⁾³⁴⁾³⁵⁾、免疫反応の改善³⁶⁾も報告されている。これらはそれぞれ抑制的に働く物質の絶大な除去性能によると考えられている。急性肝不全症例における高い覚醒率も、従来法を凌駕する置換量に起因すると推測される。CHDF において透析量の強化は覚醒率に有益と報告されているが²⁷⁾、本法の客観的根拠については自験データを持っていない。井上らは on-line HDF において置換量とグルタミン除去量がよく相関することを報告し、脳浮腫発生抑制や覚醒効果に寄与する可能性を示している³⁷⁾。さらに、透析液のナトリウム濃度調整が容易であることも、急性肝不全の一般的な電解質異常である低ナトリウム血症の是正によって脳ヘルニアによる死亡を避けるために重要である³⁸⁾。

透析液から置換液を作成するため、透析液の清浄化とそのモニタリングが重要となる。わが国の水質基準では少なくとも 2 つのエンドトキシン捕捉フィルターを使うことを推奨しているが³⁹⁾、第 1 のフィルター通過後の透析液の品質はヨーロッパおよび米国の Pharmacopoeia 基準を満たすと報告され⁴⁰⁾、第 2 のフィルター通過後の透析液はオートクレーブ処理された等張食塩水のそれと同等の清浄度である⁴¹⁾。われわれは置換液をサンプルにエンドトキシン測定を行い陰性であることを確認し、これまで治療関連を疑う感染性合併症は経験していない。本法を施行する場合は、患者関係者に十分な情報提供の上、文書による同意を取得している。

意識覚醒までの on-line HDF の必要回数と、開始時の意識障害の重症度がよく相関することより、開始時の脳症の程度で覚醒までの治療必要回数を予測できる可能性がある。最重症の脳症患者では 10 回程度の治療を要することがある一方、軽度の患者が 5 回以上の治療後も覚醒しない場合は、浮腫または出血の有無を評価するために脳 CT などの検索を考慮すべきと考える。また、本研究から治療開始 2-6 日程度で PT 値、DT 比、アンモニア値の推移から予後の推定が可能と考えられ、移植治療のエントリーや肝補助療法継続の適応に重要な情報を与える。われわれは、移植治療の希望なく肝再生徴候もない症例においては、概ね 2 週間程度で ALS 継続の是非を検討している。

On-line HDF の優れた除去性能は^{32)~36)}、溶質除去の選択性としばしば相反する。われわれの経験では、一回の治療でアルブミンは 3.9-8.8 g が除去された（未発

表成績）。本法は既知の有益蛋白のみならず、未知の肝再生促進因子も除去する可能性を持ち、ALS が肝再生を遅れさせる可能性も指摘されていることから⁴²⁾、現時点では覚醒状態の維持に必要な置換量に留めるなど過度の浄化を避ける配慮が必要と思われる。

ALS 施行例の生存率は HDF や high flow-volume CHDF では 30-55.2% と報告され²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾⁴³⁾、本研究でも移植症例を含めて 50% で全国平均と同等である¹⁾。生存群と肝不全死群の PT 値や DT 比に差異が認められるとおり、本法は肝機能を完全に代償するものではない。ALS の回数や時間を増加させることは、凝固能やアンモニア値に良い効果をもたらすと推測されるが、その合併症やコストは無視できない。現時点では肝再生、もしくは移植までの短期間の対症療法と考えられる。脳死下移植治療が増加すれば、確実なブリッジデバイスとして救命率向上につながる事が期待される。

欧米では、the MARS[®] device (Molecular Adsorbent Recirculating System; Gambro, Stockholm, Sweden)、Prometheus[®] (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany)、the BioLogic-DT[™] (HemoCleanse, Lafayette, Indiana, USA) の 3 種の ALS と、the HepatoAssist[™] device (developed by Arbios Systems, Allendale, New Jersey, USA)、the ELAD[®] (Extracorporeal Liver Assist Device; Vital Therapies, San Diego, California, USA) の 2 種のバイオ肝臓が肝補助療法の主流となっている。これらの肝補助療法と、標準的治療の randomized controlled trials (RCT) を対象とした 2003 年のメタ分析では、急性肝不全を対象とした 5 つの RCTのうち、脳症改善効果が有意だったのは 1 件のみで、メタ解析では肝移植治療へのブリッジにも有用ではなかった (relative risk [RR] 0.87, 95% confidence interval [CI] 0.73-1.05) (acute on chronic liver failure との mixed cases)⁴⁴⁾。2011 年のメタ分析では、3 件の RCT を対象とし、個々の報告はいずれも有意差を見出せなかったものの、若干の救命率改善を報告している (RR 0.70, 95% CI 0.49-1.00)⁴⁵⁾。しかしながら、移植治療のブリッジユーズの検証はなく、解析できる 1 件の RCT においては脳症改善効果も明らかではなかった⁴⁶⁾。また、2 件の RCT では PT 値の改善も認めなかった⁴⁶⁾⁴⁷⁾。いずれの RCT においても、比較された標準的治療とは ALS なしのカナマイシンやラクツロース、抗菌薬の投与などを指しており、これらの治療との比較で優越性に汲々としている状況である。わが国の ALS を標準化し、その有用性について多数例の検証をもって世界に情報を

発信するのはわれわれの急務と思われる。

本研究は小規模で、この結果が多様な急性肝不全症例において一般化することができるかは今後も検証が必要であり、厚生労働省研究班を中心とした有効性評価も始まっている。On-line HDF 用として認可された使用機器を用いて、2008 年に示された新たな水質基準⁴⁸⁾に準拠した標準的施行方法が検証されていくことと思う。本法が世界の標準的 ALS となり、有用な肝再生治療が確立されるまでの命綱になることを切に期待したい。

文 献

- Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 65—71
- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401—1415
- Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut* 2004; 53: 890—898
- Barshes NR, Gay AN, Williams B, et al. Support for the acutely failing liver: a comprehensive review of historic and contemporary strategies. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 458—476
- Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y, et al. Development of reliable artificial liver support (ALS)-plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high-performance membranes. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 469—476
- 荒田慎寿, 岩下眞之, 石川淳哉, 他. 急性肝不全に対する血液浄化療法, on-line HDF の臨床経験. *日本腹部救急医学会雑誌* 2003 ; 23 : 865—873
- Shinzato T, Sezaki R, Usuda M, et al. Infusion-free hemodiafiltration: simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid. *Artif Organs* 1982; 6: 453—456
- 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
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573—583
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716—721
- 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—398
- Ledebo I. On-line hemodiafiltration: technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 195—208
- Pedrini LA. On-line hemodiafiltration: technique and efficiency. *J Nephrol* 2003; 16: 57—63
- Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. *Adv Intern Med* 2001; 46: 155—176
- Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188—193
- Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648—653
- Kiley JE, Welch HF, Pender JC, et al. Removal of blood ammonia by hemodialysis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 489—490
- Cordoba J, Blei AT, Mujais S. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis. *Artif Organs* 1996; 20: 800—803
- Splendiani G, Tancredi M, Daniele M, et al. Treatment of acute liver failure with hemodetoxification techniques. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 370—374
- Opolon P. Significance of middle molecules in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *In: Advances in hepatic encephalopathy and urea cycle disease*, Edited by G Kleinberger, P Ferenci, P Riederer, et al, Karger, Basel, 1984, p310—314
- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder ? *Hepatology* 2011; 53: 1372—1376
- Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, et al. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective

- alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol* 1978; 9: 115—121
- 23) Ota K, Suzuki T, Ozaku Y, et al. Short-time hemodiafiltration using polymethylmethacrylate hemodiafilter. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24: 454—457
- 24) Wizemann V. Hemodiafiltration—an avenue to shorter dialysis? *Contrib Nephrol* 1985; 44: 49—56
- 25) 兼坂 茂, 飯塚一秀, 高橋愛樹, 他. 劇症肝炎に対する人工肝補助療法. *日本救急医学会雑誌* 1996; 7: 11—20
- 26) 三木隆弘, 松岡俊一, 岡本一彦, 他. 劇症肝不全 (FHF) に対する血液浄化法の施行方法及び回数と予後に関する検討. *ICU と CCU* 2001; 25: S12—S13
- 27) 平澤博之, 織田成人, 貞広智仁, 他. 浄化量を強化した血液浄化法による人工肝補助療法. *ICU と CCU* 2007; 31: 361—369
- 28) 谷合信彦, 秋丸琥甫, 吉田 寛, 他. 劇症肝不全症例に対する肝移植を考慮した集中治療. *日本腹部救急医学会雑誌* 2009; 29: 623—627
- 29) 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—1172
- 30) Wizemann V, Lotz C, Techert F, et al. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43—48
- 31) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344—2350
- 32) Lin CL, Huang CC, Chang CT, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23: 193—206
- 33) van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, et al. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1916—1920
- 34) Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202—1207
- 35) Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, et al. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357—363
- 36) Muller-Steinhardt M, Kock N, Hartel C, et al. Production of monokines in patients under polysulphone haemodiafiltration is influenced by the ultrafiltration flow rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1830—1837
- 37) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al. Artificial liver support system using large buffer volumes removes significant glutamine and is an ideal bridge to liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 259—261
- 38) Murphy N, Auzinger G, Bernel W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464—470
- 39) 金 成泰, 佐藤 隆, 高宮登美, 他. on-line HDF および push & pull HDF における置換液の九州 HDF 検討会水質基準. *薬理と臨床* 1995; 5: 997—1001
- 40) Weber C, Groetsch W, Schlotter S, et al. Novel on-line infusate-assisted dialysis system performs microbiologically safely. *Artif Organs* 2000; 24: 323—328
- 41) Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F, et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2181—2187
- 42) Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. Artificial liver support: potential to retard regeneration? *Arch Surg* 2004; 139: 670—677
- 43) 平野 剛, 平澤博之, 織田成人, 他. 当科における劇症肝炎 (FH) に対する人工肝補助療法 (ALS) の変遷とその効果. *ICU と CCU* 2001; 25: S3—S4
- 44) Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217—222
- 45) Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011; 98: 623—631
- 46) Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24:

1446—1451

- 47) El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, et al. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J* 2004; 50:

332—337

- 48) 秋葉 隆, 川西秀樹, 峰島三千男, 他. 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 日本透析医学会雑誌 2008 ; 41 : 159—167

Establishment of artificial liver support by on-line hemodiafiltration for patients with acute liver failure

Shinju Arata^{1)*}, Yoshihiro Moriwaki¹⁾, Kazuhisa Takayama¹⁾,
Manabu Morimoto²⁾, Kazushi Numata²⁾, Masataka Taguri³⁾,
Satoshi Morita³⁾, Hidenori Imanari⁴⁾, Katsuaki Tanaka^{2,3)}

Background: We introduced a new artificial liver support (ALS), on-line hemodiafiltration, in patients with acute liver failure (ALF).

Methods: This case series study was conducted from May 2001 to March 2011. Twenty-eight patients were treated with ALS including daily on-line hemodiafiltration and plasma exchange.

Results: After 4.2 ± 0.5 (mean $\pm$ SD) sessions, 89.3% of patients completely recovered from encephalopathy and maintained consciousness until discontinuation of ALS. Significant correlation was observed between the degree of encephalopathy and number of sessions required for recovery of consciousness. Ten patients fully recovered, 6 died of complications of ALF except brain edema, and 4 received liver transplantation, 5 died without transplantation after discontinuation of ALS. The changes of prothrombin time, direct bilirubin/total bilirubin ratio, and serum ammonia level shows good information for prognosis.

Conclusions: On-line hemodiafiltration was effective for the management of encephalopathy in patients with ALF.

Key words: liver failure artificial liver support on-line HDF fulminant hepatitis
liver transplantation

Kanzo 2012; 53: 7—17

1) Critical Care and Emergency Center, Yokohama City University Medical Center

2) Gastroenterological Center, Yokohama City University Medical Center

3) Clinical Research Coordinating Center, Yokohama City University Medical Center

4) Division of Medical Engineers, Yokohama City University Medical Center

*Corresponding author: s_arata@yokohama-cu.ac.jp