シンポジウム Plasmapheresis その問題点と展望

2. 急性肝不全に対する血漿交換療法の適応と評価

東京大学医学部第一内科 藤原研司 岡 博

はじめに

急性肝不全は、多臓器障害をきたす予後不良の病態で、その成立は、肝細胞壊死とそれに伴う機能の脱落による血漿中の各種代謝異常による。従って、理論的には、毒性物質の除去と必須物質の補充を目的とする血漿交換療法の適応と考えられる。

急性肝不全の大部分を占める劇症肝炎の本邦における昭和49～58年の全国集計^{1)～3)}によると、生存率は、昭和56年以前は17%前後であるが、57年25.3%、58年28.2%と上昇している。この間各種治療法が登場しているが、生存率の上昇と平行して用いられてきたものは、グルカゴン・インスリン療法と血漿交換療法である。とくに、血漿交換療法は、昭和56年以前は施行された症例が40%以下であったが、57年56%、58年72%と急速に増加していることが注目される。しかし、その有効性、適応規準は未だ不明である。今回、これらを知る目的で以下の検討を行なった。

対象と方法

1) 自験例の分析： 対象は、劇症肝炎12例（生存5、死亡7）、亜急性肝炎4例（全例死亡）で、男性6人、女性10人、年齢15～69才、血漿交換時昏睡度II～Vであった。血漿交換は、hollow fiberにより分離した患者血漿を正常人新鮮凍結血漿と約3時間で5lを交換したものである。劇症肝炎、亜急性肝炎の診断は、第12回犬山シンポジウム診断基準（1981年）、日本消化器病学会の定義（1970年）によった。

2) 動物実験： 雄SD系ラットに四塩化炭素

(CCl₄) 1.5ml/kg、またはジメチルニトロナミン(DMN) 50mg/kg体重を腹腔内投与し、24時間後にエーテル麻酔下に股静脈から約10分間で12.5ml/kg体重/回の正常雄同系ラットの血液と6回交換した（交換率63.0±1.1%）。これらラットで血液交換時と12時間後にプロトロンビン時間(PT)を測定し、120時間まで生死を確認した。120時間生存しているラットは屠殺し、肝組織像を検索した。また、雄同系ラットにCCl₄ 1.0ml/kg体重、DMN 45mg/kg体重を腹腔内投与し、24、36、48、72時間目のPTと血清GPT値を測定した。

3) 多施設症例の分析： 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班劇症肝炎分科会の班員に血漿交換、交換輸血で治療された劇症肝炎、亜急性肝炎症例につき調査依頼し、回答が得られた15施設、125例を対象とした。劇症肝炎116例（急性型69、亜急性型47）、亜急性肝炎9例で、80%がウイルス性、生存率は28.5%（劇症肝炎急性型34.8、亜急性型21.7、亜急性肝炎11.1）である。75%は血漿交換、22%が交換輸血、残りは両者で治療されており、それぞれの間で生存率に差はみられない。併用療法は、血漿輸液64.7%、ステロイド療法66.7%、特殊組成アミノ酸輸液60.6%、グルカゴン・インスリン療法66.7%、ヘパリン療法15.1%、FOY療法16.2%、インターフェロン14.7%の症例で行なわれている。PTが秒で記載されているものは%に換算した。

成績と考案

1) 自験例における生存例と死亡例の差

生存例、死亡例の間で、年齢、性差、血漿交換

Symposium on plasmapheresis. 2. Plasma exchange for acute hepatic failure: Effectiveness and indication. Kenji FUJIWARA and Hiroshi OKA, The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo, Tokyo

表 1. 劇症肝炎, 亜急性肝炎における血漿交換による昏睡度およびプロトロンビン時間の変動

	年令性	診断	昏睡度		血 漿 交 換 回 数																		
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
生 存 例	25 男	FH (A)	Ⅳ	C P	○	○	○	○	○	○													
	62 女	FH (A)	Ⅳ	C P	○																		
	69 女	FH (S)	V	C P	○																		
	43 男	FH (S)	Ⅳ	C P	○	○	○																
	25 女	FH (A)	Ⅱ	C P	○	○	○																
死 亡 例	23 女	FH (S)	Ⅲ	C P	○	○	○	○	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	23 女	FH (A)	Ⅲ	C P	○ ?	○ ×	▲ ×	×	×	×	×	×											
	60 女	FH (A)	Ⅲ	C P	○ ×	▲ ×	▲ ×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
	47 女	FH (S)	Ⅳ	C P	▲ ×	×	×	×	×	×													
	43 女	FH (A)	Ⅳ	C P	×	×	×																
	15 女	FH (S)	Ⅳ	C P	×	×	×	×	×	×	×	×	×										
	27 男	FH (S)	Ⅳ	C P	×	▲ ×	×	▲ ×	×	×	×	×											
	49 男	SH	Ⅲ	C P	○ ×	×																	
	55 男	SH	Ⅲ	C P	○ ×	×																	
	67 男	SH	Ⅳ	C P	×	×																	
23 女	SH	V	C P	×	×	×	×																

FH=劇症肝炎：(A)=急性型：(S)=亜急性型：SH=亜急性肝炎：C=昏睡：○=改善：▲=悪化：

×=不変：- =意識清明：P=治療12時間後のプロトロンビン時間：○=50%以上：×=50%未満：?=不明

開始時の昏睡度, 血清GPT値, 総ビリルビン値, PTに差はみられなかった. 18回の血漿交換後死亡した劇症肝炎症例で, 3週以上にわたる意識清明の時期がみられたが, この間の検査所見を生存例のものと比較すると, 血漿交換10~14時間後のPTの回復が悪いことが観察された. そこで, 生存例, 死亡例の血漿交換後のすべてのものについて検討すると, 生存例では施行14回すべてにおいて50%以上となるのに対して, 死亡例では71回とも50%以下であった ($p<0.05$). これは意識障害の変化と無関係であった (表 1).

PTは血液凝固因子VIIの影響が強いが, この半減期は6時間以内といわれているので, 血漿交換12時間前後のPTは正常血漿の補充効果より肝での凝固因子産生能を主に反映していると推定される. 従つて, 生存例では死亡例より肝機能回復がよいことになるが, これが自然経過か治療効果かが検討されねばならない.

2) 実験肝不全における交換輸血の効果

CCl₄ 1.5ml/kg体重投与ラットの40, 44, 48, 52, 60時間目の生存率は, 82, 64, 59, 36, 27%であったが, 24時間目に交換輸血をすると, 100, 100,

図1. 肝障害ラットにおける交換輸血と生存率

図2. 肝障害ラットにおけるプロトロンビン時間と血清GPT値の変動

表2. 四塩化炭素投与120時間後の生存ラットに対する交換輸血の効果

群	体重差 (%)	PT		血清GPT値 (Karmen 単位)	肝組織像 壊死変性 回復	
		24時間 (秒)	120時間 (秒)		(度)	(度)
対照群						
1	-4.7	11.5	10.0	41	0	IV
2	-13.8	19.5	11.6	48	3	I
3	-19.9	16.5	10.8	73	5	I
4	-13.5	22.5	11.3	50	4	I
5	-11.7	22.0	10.3	52	5	I
6	-8.6	14.5	10.8	41	1	III
7	-17.3	17.0	10.8	46	1	III
8	-16.4	24.0	10.0	37	3	I
9	-16.0	23.0	11.8	51	5	I
平均±標準偏差	-13.4 ±4.6	18.6 ±4.5	10.8 ±0.7	49 ±10		
治療群						
1	-4.7	15.6	11.3	48	3	II
2	-5.3	28.0	10.1	66	3	II
3	-7.6	19.5	10.5	52	4	III
4	-8.2	26.8	10.8	53	5	II
5	1.3	28.5	10.0	55	3	I
6	-3.6	20.0	11.0	47	5	I
7	-0.6	16.4	11.5	51	2	III
8	0	22.0	11.0	43	1	III
9	-7.4	25.9	10.5	48	3	II
10	4.8	23.5	11.0	47	1	III
平均±標準偏差	-3.1 ±4.3	22.6 ±4.7	10.8 ±0.5	51 ±6		
危険率	<0.001	<0.1	NS	NS		
正常5匹：						
平均±標準偏差	10.5 ±2.5	10.2 ±0.6	10.4 ±1.1	19 ±5		

96, 50, 38%と改善しており, 死亡ラットの平均(±標準偏差)生存時間は対照群 44.7 ± 9.7 時間に対し, 治療群 50.5 ± 2.2 時間($p < 0.05$)であつた(図1). 120時間生存したラットの体重は, 対照群で $13.4 \pm 4.6\%$ 減少していたが, 治療群では $3.1 \pm 4.3\%$ に抑えられていた($p < 0.001$). これらの肝組織像を残存する肝細胞変性壊死の程度を5段階(軽1→強5)とし, これに置き変わる線維化とその吸収から4段階(遅I→治癒IV)とした回復過程とでみると, 対象群では, 肝細胞変性壊死が3以上である6匹すべてが, 回復過程Iにとどまっているのに対して, 治療群では5/7匹はII以上であつた($p < 0.05$)(表2). また, 死亡した対照群ラットの24時間目のPTは, すべて27秒以上であり, 生存時間と負の相関関係($r = -0.622$, $p = 0.013$)がみられた. これらは, 12時間後には14/15匹で悪化した. 治療群では, 24時間目27秒以上の2/17匹は生存し, 12時間後には9/17匹で改善し, 対照群と差がみられた($p < 0.01$).

DMN 50mg/kg体重投与ラットでは, 60時間までの死亡率は, CCl_4 と全く同様であつたが, 交換輸血による効果は認められなかつた(図1). また, PTの変化もみられなかつた.

CCl_4 1.0ml/kg体重投与ラットのPTは24時間目 27.0 ± 5.9 秒, 36時間以後次第に改善した. DMN 45mg/kg体重投与ラットでは24時間目 17.8 ± 1.7 秒から36時間目 22.4 ± 3.8 秒と悪化し, 48時間以後改善したが, 48, 60, 72時間目で CCl_4 の場合より有意に($p < 0.01$)延長していた. 24, 36時間目の血清GPT値は, 前者で 7000 ± 1790 , 9200 ± 3500 単位に対し, 後者では 350 ± 260 , 1600 ± 940 単位で最高値は5分の1であつた($p < 0.001$)(図2).

これらの結果から, 交換輸血の有効性は, 肝不全の病態により異なり, 広汎肝細胞壊死に基づくものに有効で, 肝障害の回復に促進的に作用すると推定される.

3) 劇症肝炎, 亜急性肝炎に対する血漿交換, 交換輸血の有効性と適応規準

図3に血漿交換, 交換輸血で治療された15施設,

図3. 治療開始時の臨床症状と転帰一本集計と全国集計との対比—

図4. 治療開始時のプロトロンビン時間, 血清GPT値と転帰

125例につき治療開始時の臨床症状発現頻度と転帰の関係を劇症肝炎全国集計の生存例, 死亡例の検討結果⁴⁾と対比して示した. 全国集計は, 劇症肝炎の予後に影響する因子として, 年令, 発症から意識障害までの日数, B型肝炎か否かの3項目を合わせた81例ずつの生存例, 死亡例を比較したものであり, 従つて, 治療法を考慮しない場合の両者の差と考えられるが, これで認められた発熱, 頻脈, 呼吸促進, 肝性口臭における有意差は, 本集計では無くなつていた. その原因は, 発熱以外の症状では, 生存例での発現頻度が上昇したことにあつた. これは, 他症状での発現頻度が両集計

図5. 治療10時間以後のプロトロンビン時間と生存率

図6. 治療による昏睡度の変化

でほぼ一致していることから、治療による効果、すなわち、血漿交換、交換輸血は、本来死亡とみなされる重症例にも有効であった結果と推定される。

治療開始時の検査所見では、PTが良いもの程生存率が上昇したが、血清GPT値は4000karmen単位以下の場合には、逆に高値のもの程高かった。PTを10%毎に分け、生存例と死亡例で血清GPT値を比較すると、10~40%では平均PTに差がみられなかったが、平均血清GPT値は生存例が死亡例より高値であった。PT 10~20%ではGPT 1200単位、20~30%では1000単位、30~40%では500単位

が、転帰を有意に判別した(図4)。

施行された433回の血漿交換、交換輸血のうち、65.6%は終了後検査されたPTが、10~14時間、14~24時間のものであったが、これらPTが50%以下を示しながら生存したものはそれぞれ11/100回、9/139回、一方、50%以上で死亡したものは1/23回、5/22回といずれも転帰を有意に判別した($p < 0.0001$)。このPTは良いものほど生存率は高かった(図5)。また、治療4回目以後ではこのPT 50%により全症例で生死を識別できた。

治療による昏睡度の変化は、昏睡II度以上からの改善は生存例に有意に多く、悪化は逆であったが、とくに、IV、V度からの改善は85%が生存しており、予後判定の参考になりうると考えられた(図6)。

まとめ

急性肝不全に対する血漿交換療法の有効性は、病態により異なると推定される。治療開始時のPTが10~40%、血清GPT値4000Karmen単位以下であれば、GPT値が高いほど生存率は高い。治療の継続を決定する際には、治療10時間以後のPT、とくに、治療4回以後の50%は有用である。また、治療による昏睡IV度以上からの改善は予後判定の参考となる。

今回の集計に際し、御協力をいただいた厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班劇症肝炎分科会の班員の皆様、全国集計の資料を御提供いただいた高橋善弥太先生に深謝致します。

文 献

- 1) 高橋善弥太, 他: 劇症肝炎の全国集計—5年間の治療の現状とB型劇症肝炎について—厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和54年度研究報告, 1979, p82.
- 2) 高橋善弥太, 他: 昭和55・56年の本邦における劇症肝炎全国集計の中間報告, 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和56年度研究報告書, 1981, p138.
- 3) 高橋善弥太: 劇症肝炎全国集計結果, 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和59年度総会, 口演.
- 4) 高橋善弥太, 他: 劇症肝炎生存例の検討—集計結果, 劇症肝炎生存117例の検討, 高橋善弥太編, 中外医学社, 東京, 1982, p1.