



Title	血漿交換を用いず持続的血液濾過および新鮮凍結血漿輸注で治療した劇症肝不全の3例
Author(s)	早川, 峰司; Hayakawa, Mineji; 丸藤, 哲 他
Citation	日本救急医学会雑誌, 14(1), 16-22
Issue Date	2003-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/44884
Type	journal article
File Information	Hayawaka14-1_16-22.pdf



血漿交換を用いず持続的血液濾過および
新鮮凍結血漿輸注で治療した劇症肝不全の3例

Three patients with fulminant hepatic failure treated with continuous
hemofiltration and fresh frozen plasma transfusion without plasma exchange.

劇症肝不全に血漿交換は必要か？

早川 峰司¹、丸藤 哲²、星野 弘勝¹、山崎 圭¹、亀上 隆²、
森本裕二²、松原 泉¹

HAYAKAWA Mineji¹, GANDO Satoshi², HOSHINO Hirokatsu¹,
YAMAZAKI kei¹, KAMEUE Takasi², MORIMOTO Yuji², MATSUBARA Izumi¹

¹市立札幌病院 救命救急センター

²北海道大学 医学部 侵襲制御医学講座

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Sapporo City General Hospital

²Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,
Hokkaido University Graduate School of Medicine

1)血漿交換 2)劇症肝不全 3)人工肝補助療法 4)血液濾過
plasma exchange fulminant hepatic failure artificial liver support
hemofiltration

〒060 - 8604

札幌市 中央区 北11条 西13丁目

市立札幌病院 救命救急センター

早川 峰司

Tel: 011 - 726 - 2211 Fax: 011 - 726 - 7912

e-mail: mineji@dream.com

はじめに

劇症肝不全は、Trey et alによって定められた、急激な肝細胞壊死による重度の肝機能障害を起し、発症から8週以内に肝性脳症や凝固障害を中心とする肝不全症状を認める極めて予後不良な疾患である¹⁻⁴⁾。国内ではウイルス性肝炎を原因とするものが多いため、Treyの基準¹⁾ ~~{Trey}~~をもとにした同様の診断基準(犬山シンポジウムの診断基準)で劇症肝炎と称されている^{2,4)}。

劇症肝不全に対しても肝移植が可能な現況ではあるが、その治療の中心は人工肝補助療法 artificial liver support(以下 ALS と略す)を中心とした内科的治療である⁴⁻⁹⁾。また、肝移植を行う場合でも、bridge useとしてALSは重要な位置を占めている⁴⁻⁹⁾。

現在までに、血漿交換 plasma exchange(以下 PE と略す)や持続的血液濾過透析、血液吸着など、様々な血液浄化法が ALS として報告

されているが、その評価は定まっていない
2,4-17)。しかし、国内では間欠的もしくは持
続的な PE が ALS の中心として考えられてお
り、重症肝障害の内科的治療において PE は
欠くことのできないものとされている (2,4-11)。

しかし、我々は、劇症肝不全の治療に PE
は必須ではないとの立場より、中分子領域の
物質の除去が可能な持続的血液濾過
continuous hemofiltration(以下 CHF と略
す。)を中心とした治療を行い、PE を行うこ
となく意識を改善させた 3 症例について、若
干の文献的考察を加えて報告し、PE が必須で
あるとする従来の概念に疑問を提示する。

症例 1

患者：25 才 女性

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：深夜に市販のアセトアミノフェン含

有の風邪薬(ナロン錠[®])を多量に内服した。正確な時間および内服量は不明であった。翌日の21:00頃、家族により、ベッド上で吐物にまみれて意識を失っている所を発見され、その数時間後、近医を受診するも、異常を認めないため帰宅となった。内服から2日後、近医を再受診し、高度の肝障害を認め当センターに依頼搬入となる。

搬入時所見：意識レベルは Japan coma scale(以下 JCS と略す)で 2、血行動態および呼吸状態は安定していた。傾眠状態で、軽度の見当識障害を認めた。血液検査所見に、高度の肝細胞障害と凝固障害を認めた(Table)。アセトアミノフェンの血中濃度は $5.4 \mu\text{g/mL}$ を示していた。内服から推定で 40 時間前後経過していたと思われた。犬山シンポジウム診断基準に準じ、肝性昏睡Ⅱ度のアセトアミノフェンによる劇症肝不全と診断した。

治療経過：血液中に残存しているアセトアミノフェン除去のため通常の血液透析を 4 時間

施行後、持続式緩徐式血液濾過器 (PANFLO[®] APF-10S; 旭メディカル) を用いた CHF (症例 2、症例 3 も同様) に移行した。腎機能に異常を認めなかったため、自己腎で対応できない過剰な輸液負荷分のみを徐水した。置換液はサブラッド-B[®] (扶桑薬品) を主に用いたが、健康保健上の超過分はアセテートリンゲル液 (ヴィーン F[®]; 日研化学) で代用した。凝固因子補充のため、新鮮凍結血漿 fresh frozen plasma (以下 FFP と略す。) を 2 単位/h で投与開始した (Fig. 1)。第 2 病日には意識状態改善し、第 5 病日に CHF から離脱した。経過中、高ナトリウム血症や代謝性アルカローシスを示すことはなく、良好な経過を経て治療継続のため転院となった。

症例 2

患者：50 才 女性

既往歴：アルコール依存症で、4年ほど前からアルコール性肝炎と言われていた。1年ほど前に、慢性硬膜下血腫に対し、計4回、血腫除去術を施行。術後、意識レベルはほぼ清明となり退院した。

現病歴：前日より、意識は清明であったが起上がれない状態であった。当日、朝より意識障害が出現したため、家族が救急通報し、当センターに搬入となった。

搬入時所見：意識レベルはJCSで300、血圧は99/37 mmHg、心拍数は110/分、著明な黄疸を認めた。体温は39.1℃であった。瞳孔は左右とも4.5mm、対光反射(+)であった。歯肉より出血を認めていた。血液検査所見に、高度の肝細胞障害と凝固障害、高アンモニア血症、高ビリルビン血症を認めた(Table)。

Computed tomography(以下CTと略す)では脳浮腫(-)、肝の辺縁不整と萎縮、門脈系のみが造影され肝動脈系は造影不良、脾腫(+)、腹水(-)であった。犬山シンポジウム診断基

準に準じ、肝性昏睡Ⅴ度の劇症肝不全と診断した。原因はアルコールが疑われた。

治療経過：舌根沈下を認めたため、気管挿管し人工呼吸器管理とした。症例1と同様のCHFとFFPの補充療法を行った(Fig. 2)。血小板が高度に低下し、臨床上也明かな出血傾向を認めていたため、血小板の補充も行なった。第6病日には意識状態も改善し抜管した。第9病日にはCHFも離脱し、第13病日にはFFPの補充も終了した。経過中、高ナトリウム血症や代謝性アルカローシスを示すことはなく、良好な経過を経て治療継続のため転科となった。

症例 3

患者：66才 男性

既往歴：右腎廃用性萎縮(腎機能異常なし)

現病歴：1ヶ月前より全身倦怠感を認めてい

たが、市販の内服薬を服用し自宅静療していた。1週間ほど前より、尿の黄色調が強い事に気づいた。食欲不振が強くなったため近医受診し、黄疸を指摘され、当院消化器内科を紹介され、高度の肝機能障害を認めため入院となるも、意識状態の悪化が出現したため、当センターに依頼搬入となる。

搬入時所見：意識レベルはJCSで200、血圧は120/80 mmHg、心拍数は130/分、著明な黄疸を認めた。体温は35.5℃であった。血液検査所見に、高度の肝細胞障害と凝固障害、高アンモニア血症、高ビリルビン血症を認めた(Table)。CTでは脳浮腫はなく、肝の軽度萎縮、脾腫(-)、腹水(+)であった。犬山シンポジウム診断基準に準じ、肝性昏睡Ⅳ度、劇症肝不全と診断した。原因は不明であった。

治療経過：意識障害からの舌根沈下を認めたため、気管挿管し人工呼吸器管理とした。前記の症例と同様のCHFとFFPの補充療法を開始した(Fig. 3)。第3病日には血清リパー

ゼおよびアミラーゼの異常高値を認めしたが、CT上、膵腫大等は認めず、保存的療法で対応した。経過と共に尿量減少を認めたため、CHFの徐水量を増加させた。意識状態は第5病日にはJCSで10まで改善した。第7病日には意識はほぼ清明となった。経過中、十二指腸潰瘍からの出血を繰り返し、その都度、内視鏡的止血を反復して施行した。また、腎不全の進行も認め、ほぼ無尿状態となった。高ナトリウム血症や代謝性アルカローシスを示すことはなかった。第19病日には、呼吸状態も改善したため抜管した。以後、意識清明の状態、中等量のFFPの補充と腎不全に対する血液透析を施行していた。血清アミラーゼ値は低下傾向を示していたが、第24病日より再度上昇し、第26病日には、脾臓の炎症部位より腹腔内へ出血を来たした。経動脈的塞栓術を施行し止血を得たが、大量出血と壊死性膵炎のため、急速に全身状態悪化し、第30病日に死亡した。

考 察

我々の施設では、劇症肝不全などの重症肝障害は、入院時より肝移植の可能性も考え、いつでも移植が可能な状態とすべく、内科的治療と平行して肝移植に必要な様々な準備を進めている。今回の3症例とも入院当初より肝移植の準備を進めていたが、症例1では肝移植の必要なく改善し、症例2および3では種々の事情により肝移植の実施が不可能となった。しかし、症例2では内科的治療にて改善し、症例3では肝不全自体は内科的治療で改善するも、合併した壊死性膵炎にて死亡した。これらのように、劇症肝不全の治療において、様々な障害のために肝移植の実施が困難な場合や、肝移植を行う場合でも移植までの `bridge use` として、ALS は重要な位置を占めている (4-9)。

ALS は、肝臓の合成系と解毒系の 2 つの機能を代償する必要がある。凝固因子などの合成系の代償は FFP の大量投与で十分可能である。FFP を大量に投与するにあたり、PE を施行する必然性はない。PE の必要性は解毒系の代償に関して検討されるべきである。

解毒系の代償には、血液浄化が中心となる^{5,10)}。血液浄化を施行する際には、除去したい物質の分子量などが重要となるが、肝性昏睡の原因物質は、未だ確定されていない^{11,13,18)}。しかし、推定されている原因物質はアンモニアを含め中分子領域以下の物質が中心である^{11,18)}。中分子領域以下の物質は血液濾過もしくは血液濾過透析で除去可能である^{7,10,11,13)}。Matsubara ら¹¹⁾は、血液中と同じく血液濾過の濾液中にも、肝性昏睡の原因と推定される異常物質を認めることを報告している。また、与芝らのグループ¹⁰⁾や平澤らのグループ^{5,7,9)}は PE に血液濾過透析を加えることにより、PE の副作用を軽減し治療成

績の改善を示したことを報告している。彼等の報告^{5,7,9,10)}はPEの施行が前提であるが、そのPE自体による重症肝障害に対する治療効果は明かではない。PEでなければ除去不能な大分子領域の物質や蛋白結合率の高い物質が、肝性昏睡の原因物質である可能性を積極的に支持する報告はない。むしろ、PEには膠質浸透圧を低下させ脳浮腫を増悪させる副作用^{5,7,9,10)}や肝細胞増殖因子などの内因性肝再生促進因子の喪失により肝再生の遅延を引き起こす可能性^{6,12)}などが指摘されている。前者はPEを緩徐に行うことで防ぐことが可能である^{5,7,9)}が、後者についての対応は明らかにされていない。また、健康保険上PEの回数が制限されていることより、劇症肝不全に対するPEの試行回数の検討が報告されている^{4,6,8)}が、上記のような観点に立つと、重症肝障害の治療におけるPEの必要性自体の検討が急務と思われる。

今回報告した3症例のように、我々は、中

分子領域以下の物質の除去を目的に、大量の濾過量 (High volume filtration) を設定した High volume filtration-CHF を ALS の基本とし、現在推定されている中分子領域の肝性昏睡物質の除去を試みている。設定限界の High volume filtration-CHF で改善が認められなければ、個人用の透析器を用いて、400 ~ 600 ml/min. の透析液流量 (High flow dialysis) で High flow dialysis-High volume filtration-持続的血液濾過透析を施行している。High flow dialysis を付加することにより、アンモニアなどの小分子領域の物質のクリアランスが著明に増加すると共に、中分子領域の物質のクリアランスも増加し、効率の良い肝性昏睡物質の除去が可能と思われる。

しかし、血液濾過 (透析) でも、腎不全合併症例では、導入当初より高効率で血液浄化を施行すると急激な浸透圧低下を来たし脳浮腫の増悪より頭蓋内圧の亢進を招くことが報告されており (14, 15)、導入当初は浸透圧の変化

に十分な注意が必要である。

また、ALSを血液濾過(透析)とFFPの大量投与で行った場合、時間の経過と共に血清総蛋白の上昇を認める。これは、血液濾過(透析)がPEとは異なり分子量がアルブミン以上の蛋白を除去しないにもかかわらず、FFPにより蛋白が大量に補充されることが原因である。血清総蛋白の上昇により、膠質浸透圧も上昇するが、膠質浸透圧と頭蓋内圧に負の相関を認めるとの報告もあり¹⁹⁾、脳浮腫を呈し頭蓋内圧が亢進する重度肝性昏睡にとっては利点と考えられる。しかし、血清総蛋白の上昇を何処まで許容できるのか、血清総蛋白の異常高値により何等かの悪影響が出るのかは、明らかではない。今回は、症例2で血清総蛋白が10.2 g/dl、症例3では8.9 g/dlまで上昇した。また、FFP大量投与の際の合併症として、高ナトリウム血症や代謝性アルカローシスがあるが、ALSとして多量の血液浄化を行っているため、補正されていると考えられる。

結 語

劇症肝不全に対し、中分子領域の物質の除去が可能な CHF を中心とした治療を行い、PE を行うことなく意識を改善させた 3 症例を報告し、PE が必須であるとする従来の概念に疑問を提示した。我々は、劇症肝不全などの重症肝障害に対する ALS は FFP の大量補充と中分子領域の肝性昏睡物質の除去が中心と考える。重症肝障害に対する PE 自体の治療効果は明かではなく、PE の必要性自体の検討が急務と思われる。

文献

- (1) Trey C, Davidson LS : The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in liver diseases. New York: Grune and Stratton, 1970, p282-98.
- (2) 佐藤俊一, 鈴木幸一, 滝川康裕 : 劇症肝炎の病態と治療 日内会誌 1999;88:1783-8.
- (3) Mas A, Rodes J : Fulminant hepatic failure. Lancet 1997;349:1081-5.
- (4) 菊地英亮, 福井博 : 劇症肝炎に対する各肝補助療法の効果と限界 消化器科 1998;27:649-56.
- (5) 織田成人, 平澤博之 : 急性肝不全の治療 集中治療 1998;10:e75-e83.
- (6) 江口晋, 川添康, 蒲原行雄, 他 : 劇症肝不全に対する血症交換療法の功罪 肝臓 2000;41:209.
- (7) 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.
- (8) 平野剛, 平澤博之, 菅井桂雄, 他 : 劇症肝炎に対する血漿交換施行

- 回数検討 日救急医学会誌 2000;11:421-7.
- (9) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他 : 劇症肝炎に対する血液浄化療法 外科 1996;58:1198-201.
- (10) 岩村ゆかり, 与芝真, 菅田文夫 : 強力な人工肝補助療法とインターフェロン療法による劇症肝炎の治療 日消病会誌 1990;87:109-18.
- (11) Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al : Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. Crit Care Med 1990;18:1331-8.
- (12) McGuire BM, Sielaff TD, Nyberg SL, et al : Review of support systems used in the management of fulminant hepatic failure. Dig Dis 1995;13:379-88.
- (13) Kaplan AA, Epstein M : Extracorporeal blood purification in the management of patients with hepatic failure. Semin Nephrol 1997;17:576-82.
- (14) Davenport A, Will EJ, Davison AM, et al : Changes in intracranial pressure during haemofiltration in oliguric patients with grade IV hepatic encephalopathy. Nephron 1989;53:142-6.
- (15) Davenport A, Will EJ, Losowsky MS, et al : Continuous arteriovenous haemofiltration in patients with hepatic encephalopathy and renal failure. Br Med J 1987;295:1028.

- (16) Hassanein TI, Wahlstrom HE, Zamora JU, et al : Conventional care of fulminant hepatic failure: medical and surgical aspects. Ther Apher 1997;1:33-7.
- (17) Sechser A, Osorio J, Freise C, et al : Artificial liver support devices for fulminant liver failure. Clin Liver Dis 2001;5:415-30.
- (18) 加藤章信, 鈴木一幸, 佐藤俊一 : 肝性脳症 別冊 日臨 1995;7: 230-8.
- (19) 中西加寿也, 平澤博之, 織田成人 : 頭蓋内圧モニタリング 救急医 2001;25:755-9.

ABSTRACT

Three patients with fulminant hepatic failure treated with continuous hemofiltration and fresh frozen plasma transfusion without plasma exchange.

HAYAKAWA Mineji¹, GANDO Satoshi², HOSHINO Hirokatsu¹,
YAMAZAKI kei¹, KAMEUE Takasi²,
MORIMOTO Yuji², MATSUBARA Izumi¹

*¹Emergency and Critical Care Medicine Center,
Sapporo City General Hospital*

*²Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,
Hokkaido University School of Medicine*

Plasma exchange (PE) is considered the sine qua non in the treatment of fulminant hepatic failure. On the other hand, small or middle-size abnormal molecular weight substances are suspected to be one of the causes of hepatic encephalopathy. We report 3 patients with fulminant hepatic failure who were treated without PE, and discuss

the role of PE in the treatment of fulminant hepatic failure. We performed continuous hemofiltration (CHF) for the three patients with a great quantity of filtration, and transfused much fresh frozen plasma. Plasma exchange was not performed in all cases. Their consciousnesses had completely recovered after the treatments. CHF is useful for treating encephalopathy caused by fulminant hepatic failure, and can be an alternative to the antidotal function of the liver. The method can remove small and middle-size molecular weight substances that are suspected as hepatic toxins. Fresh frozen plasma transfusion is an alternative to the synthetic function of the liver. These patients suggested that PE might not be needed for treatment of fulminant hepatic failure. Continuous hemofiltration and FFP transfusion may be critical for the treatment of fulminant hepatic failure.

Figure legends

Fig. 1 Clinical course in case 1.

■—■ = ALT; ◇—◇ = AST; ▲—▲ = LDH; □—□ = ammonia; ◆—◆ = total bilirubin; ●—● = total protein; ○—○ = albumin; △—△ = prothrombin time; ▨ = quantity of FFP transfusion; ▩ = quantity of filtration; T-Bil = total bilirubin; Amon = ammonia; TP = total protein; Alb = albumin; PT = prothrombin time; FFP = fresh frozen plasma; QF = quantity of filtration.

Fig. 2 Clinical course in case 2.

■—■ = ALT; ◇—◇ = AST; ▲—▲ = LDH; □—□ = ammonia; ◆—◆ = total bilirubin; ●—● = total protein; ○—○ = albumin; △—△ = prothrombin time; ▨ = quantity of FFP transfusion; ▩ = quantity of filtration; T-Bil = total bilirubin; Amon = ammonia; TP = total protein; Alb = albumin; PT = prothrombin time; FFP = fresh frozen plasma; QF = quantity of filtration.

Fig. 3 Clinical course in case 3.

■—■ = ALT; ◇—◇ = AST; ▲—▲ = LDH; □—□ = ammonia; ◆—◆ = total bilirubin; ●—● = total protein; ○—○ = albumin; △—△ = prothrombin time; ▨ = quantity of FFP transfusion; ▩ = quantity of filtration; T-Bil = total bilirubin; Amon = ammonia; TP = total protein; Alb = albumin; PT = prothrombin time; FFP = fresh frozen plasma; QF = quantity of filtration.

Fig. 1

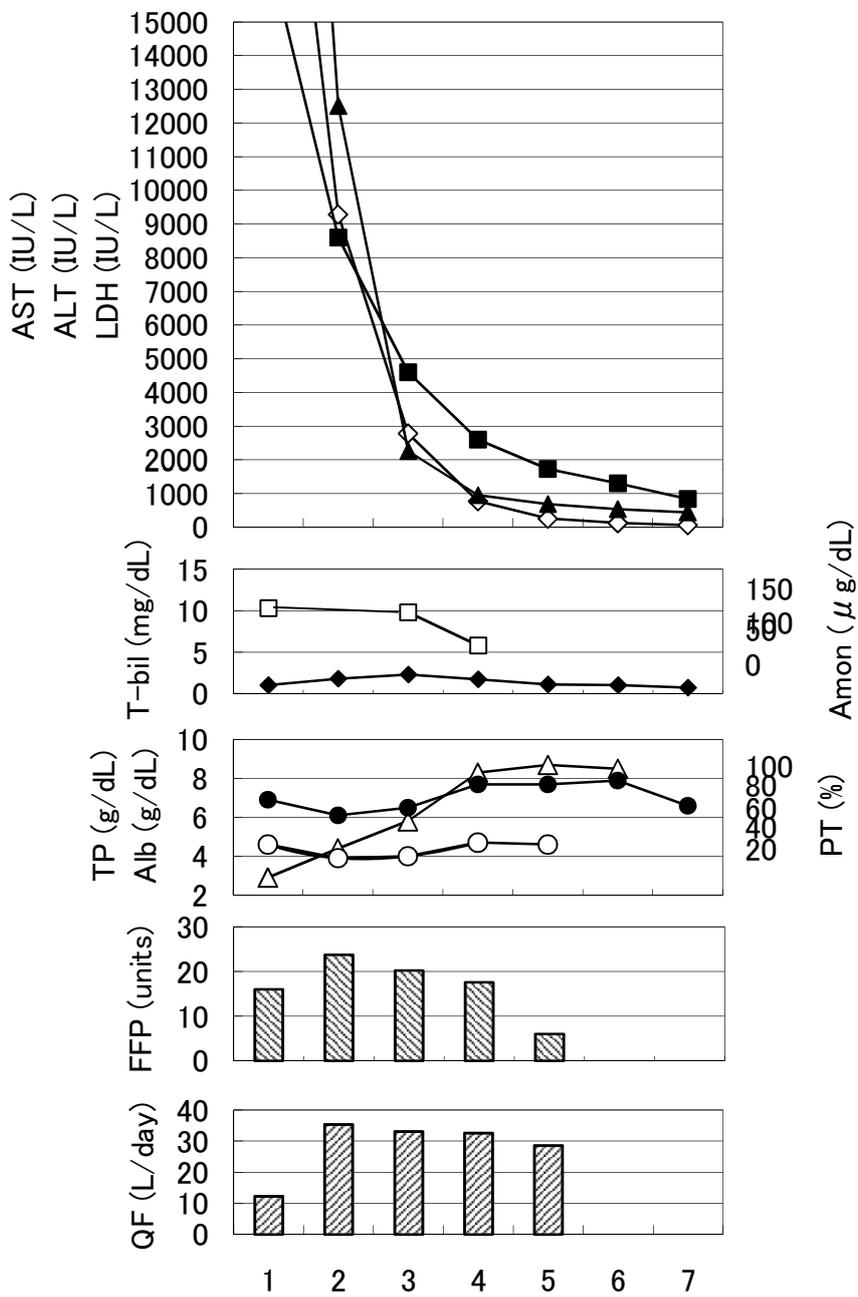


Fig. 2

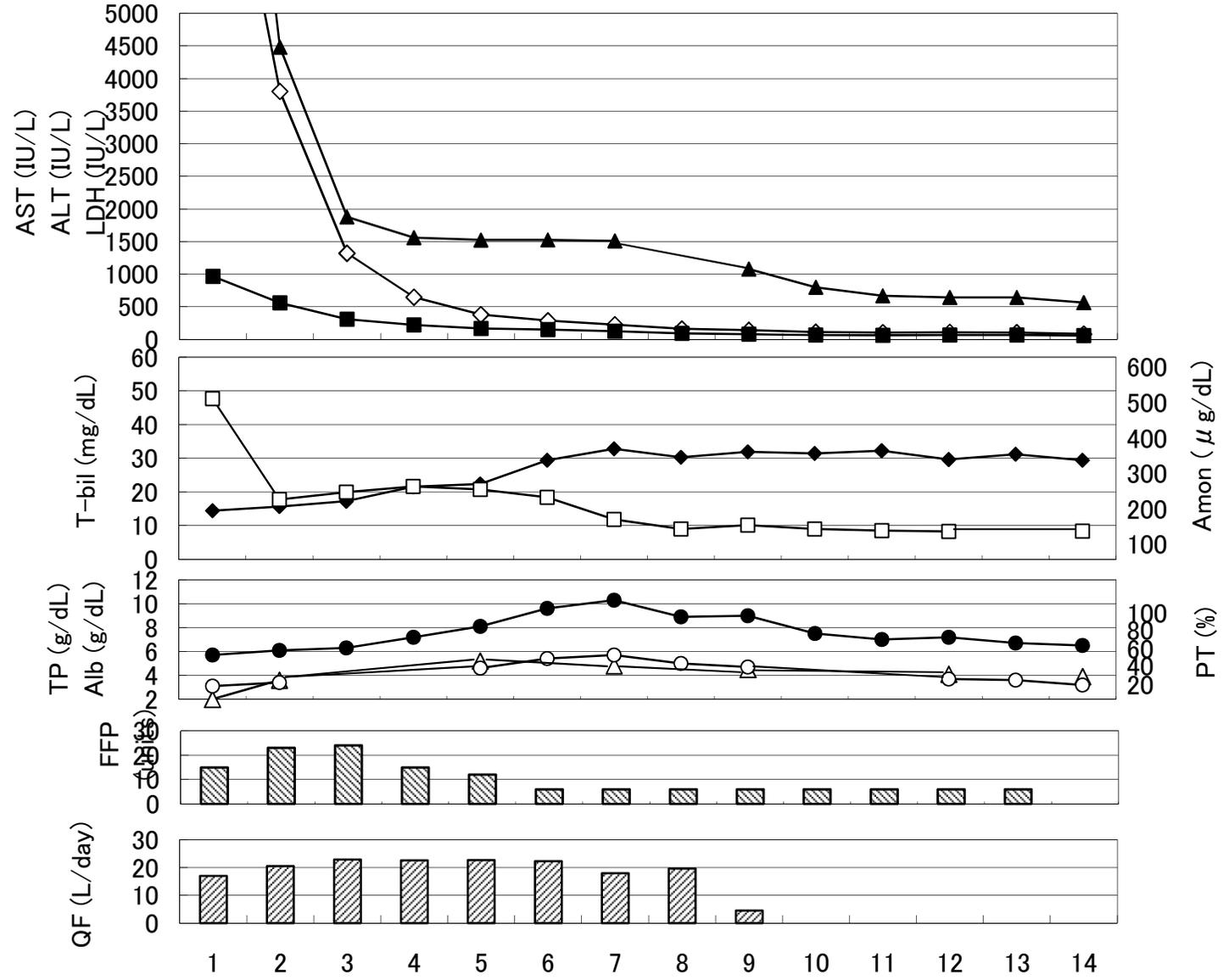


Fig. 3

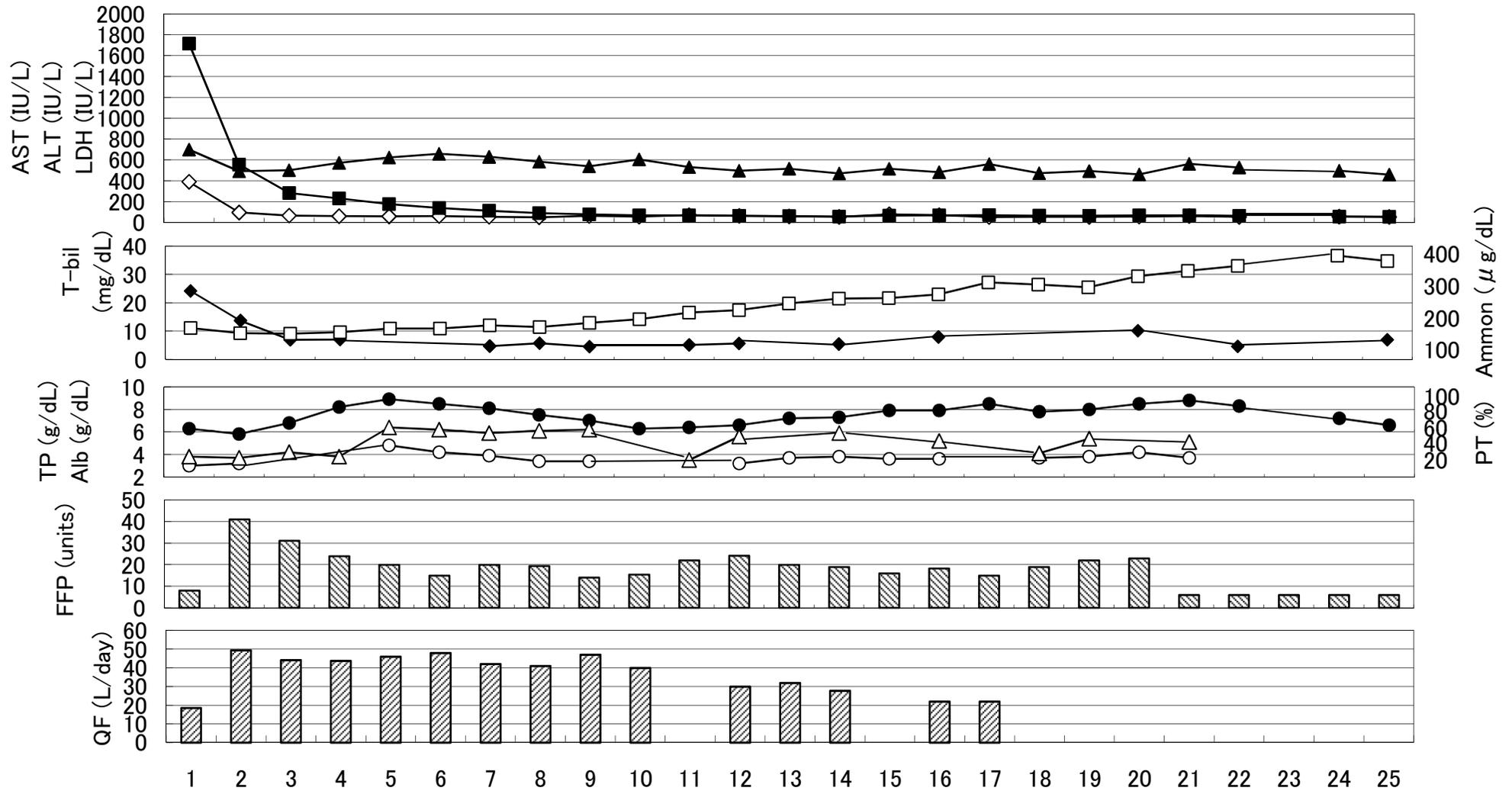


Table Laboratory data on admission.

Case No.	Case 1	Case 2	Case 3
Age / sex	25 / F	50 / F	66 / M
Cause	acetaminophen	alcohol	unknown
AST (IU/L)	26900	9080	380
ALT (IU/L)	17150	965	1715
LDH (IU/L)	42000	13270	700
T-Bil (mg/dL)	1	14.4	11.1
D-Bil (mg/dL)	0.2	9.2	6.4
Ammonia (μ g/dL)	103	477	241
TP (g/dL)	6.9	5.7	6.3
Albumin (g/dL)	4.6	3.1	3
PT(%)	29	20	38
APTT(sec)	42	51	39
BUN (mg/dL)	35	25	43
Creatinine (mg/dL)	0.9	3.4	3.2

M = male; F = female; T-Bil = total bilirubin; D-Bil = direct bilirubin; TP = total protein; PT = prothrombin time; APTT = activated partial thromboplastin time; BUN = blood urea nitrogen.