

<短 報>

急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価：急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告

藤原 慶一^{1)*} 横須賀 收¹⁾ 織田 成人²⁾ 荒田 慎寿³⁾ 井上 和明⁴⁾
滝川 康裕⁵⁾ 井戸 章雄⁶⁾ 持田 智⁷⁾ 坪内 博仁⁶⁾

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会 血液浄化法
の有効性評価を目的としたワーキンググループ⁸⁾

はじめに：劇症肝炎の症例数は減少しているが、内科的救命率には改善が認められない。そして内科的救命率を改善するには覚醒率の向上が大前提である。

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループでは、脳症改善効果の高い血液浄化療法の有効性を検証することを目的としているが、今回はそれに先立ち急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関する全国アンケート調査を行なったので報告する。

対象・方法および結果：2004年1月～2011年12月の8年間に経験した急性肝不全例について人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査を行なった。

アンケート送付施設は、消化器病学会評議員および肝臓学会評議員の所属施設（劇症肝炎全国調査の実施施設）(522施設)、救急科専門医指定施設(220施設)、救命救急センター(245施設)の計987施設である。

アンケート項目および結果は、以下の通りである。

I. 症例数 (210施設より回答をいただいた)

- 1) 千葉大学大学院腫瘍内科学
- 2) 千葉大学大学院救急集中治療医学
- 3) 横浜市立大学医学研究科
- 4) 昭和大学藤が丘病院消化器内科
- 5) 岩手医科大学消化器・肝臓内科
- 6) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
- 7)埼玉医科大学消化器内科肝臓内科
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

*Corresponding author: fujiwara-cib@umin.ac.jp

§ 利益相反申告 持田 智 \Rightarrow グラクソ・スミスクライン(株)、田辺三菱製薬(株)、東レメディカル(株)、中外製薬(株)、MSD(株)

<受付日2012年5月1日><採択日2012年6月4日>

アンケート項目は、劇症肝炎急性型、劇症肝炎亜急性型、遅発性肝不全(late onset hepatic failure, LOHF)、その他の急性肝不全について、症例数、人工肝補助施行例、覚醒例、内科的治療例(生存、死亡)、肝移植例(生存、死亡)。

126施設で症例があり、劇症肝炎急性型512例、劇症肝炎亜急性型482例、LOHF62例、その他の急性肝不全383例、の計1439例の回答があった。

人工肝補助施行例の覚醒率と非移植生存率はそれぞれ、劇症肝炎急性型で51%、47%、劇症肝炎亜急性型で48%、27%、LOHFで60%、12%、その他の急性肝不全で69%、69%であった。その他の急性肝不全では非施行例が63%を占めた。移植例の生存率は77%であった。

II. 最近3年間の治療法の現状

(125施設より回答をいただいた)

(1) 主に行っている人工肝補助

- | | |
|-----------|-----|
| ①血漿交換単独 | 14% |
| ②血液ろ過透析単独 | 2% |
| ③①+② | 84% |

(2) 人工肝補助の導入時期

- | | |
|-----------------|-----|
| ①脳症(昏睡II度)発現前 | 25% |
| ②脳症(昏睡II度以上)発現時 | 70% |
| ③その他 | 5% |

I度以上の脳症出現時、出血傾向が認められる時期、劇症化予知時、III度以上の脳症出現時、またPT<20%，NH3>150μg/dlを満たす時期など

(3) 劇症肝炎・LOHF以外の急性肝不全で人工肝補助を行なっている疾患：薬物中毒、術後肝不全、移植前肝不全、重症アルコール性肝炎、循環不全、急性肝炎重症型、非昏睡型急性肝不全など

III. 血漿交換療法(plasma exchange, PE)について

- (1) 方法
- | | |
|------------------------|-----|
| ①PE (2~4 時間) | 83% |
| ②slow PE (①③以外) | 9% |
| ③continuous PE (24 時間) | 8% |
- (2) 一例あたりの施行回数
平均 4.6 (1~15) 回/例
- (3) 施行頻度
1 回/平均 1.8 (1~18) 日
- (4) 1 回(1 日)あたりの使用新鮮凍結血漿 (FFP) 量
平均 36(10~50) 単位/日：ほとんどの施設で 40 単位/日であった
- (5) PE の目的 (複数回答)
- | | |
|----------|--------|
| ①血液浄化 | 93 回答 |
| ②凝固因子の補充 | 103 回答 |
| ③その他 | 3 回答 |
- (高サイトカイン血症の是正など)
- (6) PT の目標値(PE および FFP 補充) (mean±SD)
PT 43 ± 13 (20~80) %
PT INR 1.7 ± 0.3 (1.2~2.5)
- IV. 血液ろ過透析(hemodiafiltration, HDF)について
- (1) 方法 (施設数, 複数回答)
- | | |
|--|-------|
| ①HDF (従来法) | 41 回答 |
| ②continuous HDF (CHDF) | 92 回答 |
| ③high flow CHDF (HFCHDF, QD ≥ 300 ml/mim) | 17 回答 |
| ④on-line HDF | 8 回答 |
- (2) 1 例あたりの施行回数
平均 5.3 (1~21) 回 (日)
- (3) 置換液の使用量
1.6~216 L/回 (日)：方法が異なり異なる詳細な調査が必要
- (4) 血液净化器の名称、または膜素材：膜素材は多くの施設でポリスルフォンが使用されていた
- (5) 施設で技術的に可能な方法
(導入予定の方法についても、施設数、複数回答)
- | | |
|--------------|--------|
| ①HDF (従来法) | 94 回答 |
| ②CHDF | 117 回答 |
| ③HFCHDF | 47 回答 |
| ④on-line HDF | 20 回答 |

考察：急性肝不全症例数については、詳細な研究班の診断基準との照合、症例の重複の確認がされていなかったため、正確な数は急性肝不全全国調査集計結果を参考いただきたい。しかし、実際に急性肝不全の診療に

関与している施設数を知る上で有用と考えられた。また、「その他の急性肝不全」症例数が少なく、劇症肝炎分科会で「急性肝不全」の概念が提唱されてから日が浅く、各施設とも「急性肝不全」としての症例の検討、pick up が不十分であるものと推測された。

人工肝補助の方法としては、80% 以上の施設で PE と何らかの HDF の併用¹⁾が行われ標準療法となっていた。開始時期、対象疾患については各施設で必ずしも劇症肝炎・肝不全の定義に拘束されずに施行されていた。

PE については、80% 以上の施設で 2~4 時間に FFP 40 単位を用いた方法がとられていた。HDF については、CHDF・HDF (従来法) が多く、HFCHDF・on-line HDF のどちらかが施行されていたのは 23 施設にとどまっていたが、技術的にそれらが可能な施設は 3 倍近くあり、今後の強化が期待された。

劇症肝炎・LOHF 人工肝補助施行例の覚醒率は全体で 50~60% に満たなかった。各施設で経時的に複数の治療法が施行されており、今回のアンケートでは各治療法別の覚醒率の回答は求めなかつたため不明であるが、HFCHDF や on-line HDF を用いた報告の 70~90%^{2)~4)} と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有する方法が標準化される必要性が認識された。前希釈 on-line HDF は大量の置換液を用いることで単位時間当たり最高効率の HDF が可能であり、回路凝固が起こりにくいため回路交換の頻度も少なく簡潔・安全で、しかも透析液から置換液を作成することで大幅にコストが抑えられることから、標準血液浄化療法の有力候補であると思われる。また、非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率であり、早期診断・早期治療、内科的治療の徹底、肝再生医療の必要性も改めて痛感させられた。

その他の急性肝不全例は劇症肝炎・LOHF 例と比較して非昏睡型が多く、また覚醒率・非移植生存率も高かった。劇症肝炎・LOHF と同等に血液浄化療法の有効性の評価の対象として適切かどうかの判断も今後の検討課題である。

謝辞：本アンケートにご協力いただきました以下の 210 施設および担当者に深謝いたします。

愛生会山科病院内科、愛知医科大学総合診療科、愛知厚生連足助病院、青森労災病院、秋田大学第一外科、朝倉医師会病院消化器内科、旭川医科大学消化器内科、旭川医科大学第二外科、旭川赤十字病院消化器内科、荒尾市民病院、石巻赤

十字病院救命救急センター、和泉市立病院、出雲市総合医療センター、茨城県立中央病院消化器内科、岩手医科大学消化器内科、NTT西日本大阪病院消化器内科、NTT西日本九州病院、NTT東日本関東病院消化器内科、太黒胃腸内科病院、大阪市立総合医療センター肝臓内科、大阪赤十字病院、大阪府済生会吹田病院、おおしまクリニック、岡山済生会総合病院肝臓病センター、岡山大学消化器内科、沖縄県立中部病院、尾道総合病院、帯広厚生病院小児科、香川医科大学救命センター、香川県立中央病院、香川大学消化器神経内科、鹿児島市医師会病院、加登病院、金沢医科大学水見市民病院、金沢医科大学消化器内科、金沢医療センター消化器科、金沢大学がん研究所腫瘍外科、金沢大学肝胆脾移植外科、川崎医科大学、関西医大枚方病院、北九州市立医療センター内科、北九州市立八幡病院外科、北里大学東病院、岐阜県総合医療センター、九州医療センター、九州大学消化器外科、杏雲堂病院、京都第一赤十字病院消化器科、京都大学肝胆脾移植外科、京都通信病院第二内科、京都府立医科大学消化器外科、京都府立医科大学消化器内科、杏林大学第三内科、近畿大学消化器内科、釧路労災病院、宮内庁病院外科、熊本市医師会熊本地域医療センター、熊本大学消化器内科、久留米大学消化器内科、黒岩病院、群馬大学肝臓代謝内科、群馬大学外科、慶應義塾大学救急科、慶應義塾大学外科、慶應義塾大学消化器内科、健生会土倉庫病院、厚生連海南病院、厚生連周東総合病院、高知大学、高知大学消化器内科、神戸大学救急部、神戸大学消化器内科、公立陶生病院腎臍原病内科、公立能総合病院、公立福生病院内科、国際親善総合病院、国保坂下病院医療機器管理科、国立がん研究センター中央病院、国立国際医療研究センター病院消化器内科、国立相模原病院消化器内科、国立東京病院、済生会新潟第二病院、済生会松山病院、埼玉医科大学消化器内科、埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター、埼玉県がんセンター消化器内科、埼玉済生会川口総合病院消化器内科、佐伯内科医院、佐賀社会保険病院、佐賀大学肝臓内科、札幌医科大学救急集中治療部、札幌医科大学第一外科、札幌医科大学第一内科、札幌厚生病院、札幌道都病院、産業医科大学第三内科、塩釜市立病院、自治医科大学さいたま医療センター、島根大学、社会保険紀南病院消化器科、順天堂大学順天堂医院外科、順天堂大学順天堂医院救急科、順天堂大学順天堂医院消化器内科、順天堂大学練馬病院救急集中治療科、聖隸浜松病院肝臓内科、昭和大学消化器外科、昭和大学豊洲病院、昭和大学藤が丘病院消化器内科、市立芦屋病院、市立伊勢総合病院、市立豊中病院救急科、信州上田医療センター、清智会記念病院、聖路加国際病院救急部、仙台市医療センター仙台オープン病院消化器内科、総合南東北病院、第二岡本総合病院、高山通信病院、

多久市立病院、知多厚生病院、千葉県救急医療センター、千葉大学救急部・集中治療部、千葉大学消化器内科、中部ろうさい病院、津軽健生病院、帝京大学ちば総合医療センター救急集中治療センター、帝京大学内科、手稲渥仁会病院消化器病センター、東海大学消化器内科、東京医科歯科大学消化器内科、東京医科大学八王子医療センター救命救急センター、東京医療センター、東京警察病院外科、東京慈恵医科大学救急科、東京慈恵医科大学外科、東京大学移植外科、東京大学血液浄化療法部、東京大学消化器内科、東京通信病院、東芝病院消化器内科、東邦大学医療センター大森病院消化器内科、東北大学消化器内科、東北大学総合診療部、東名厚木病院、獨協医科大学越谷病院消化器内科、獨協医科大学第二外科、鳥取大学第二内科、富山県立中央病院、富山大学救急部、富山大学消化器内科、長岡中央総合病院、長崎医療センター、長崎大学移植外科、長崎大学消化器内科、長野県立木曾病院、長野市民病院、名古屋市立大学消化器代謝内科、名古屋大学消化器内科、名古屋第二赤十字病院麻酔集中治療部、奈良県立医科大学第三内科、新潟大学消化器内科、新座志木中央総合病院、新津医療センター病院、日鋼記念病院、日赤長崎原爆諫早病院、日本医科大学外科、日本医科大学千葉北総病院、日本大学消化器肝臓内科、沼津市立病院救急救命センター、博愛会病院、八戸市立市民病院、花巻温泉病院、浜松医科大学、浜松医科大学救急部、はらだ病院、日立総合病院、姫路医療センター、弘前市立病院、弘前大学消化器内科、福岡大学消化器内科、福島県立医科大学救急医学、福島県立医科大学消化器内科、福山医療センター、藤田保健衛生大学肝胆脾内科、防衛医科大学校内科2、北海道大学臓器移植医療部、前橋赤十字病院、真島消化器クリニック、松坂市民病院、松山赤十字病院、三重大学、三宿病院、水戸済生会総合病院救命救急センター、みどりヶ丘病院、南和歌山医療センター救命救急センター、宮城公立黒川病院、宮崎善仁会病院、名城病院、明和病院、もりおか胃腸科内科クリニック、盛岡市立病院消化器内科、盛岡赤十字病院、山形大学消化器内科、山口大学消化器内科、横須賀共済病院消化器内科、横浜医療センター、横浜市立大学救命センター、琉球大学第一内科、和歌山医科大学小児科、和歌山県立医科大学腎臓内科血液浄化センター(50音順)

索引用語：急性肝不全、人工肝補助療法、
on-line HDF

文献：1) Yoshiha M, Inoue K, Sekiyama K, et al. Artif Organs 1996; 20: 1169—1172 2) 荒田慎寿、森脇義弘、高山和久、他. 肝臓 2012; 53: 7—17

- 3) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al. Transplant Proc 2009; 41: 259—261 4) Shinozaki K, Oda S, Abe R, et al. In: Contrib Nephrol, Edited by Suzuki H, Hirasawa H. vol 166, Karger, Basel, 2010, p64—72

英文要旨
Present status of artificial liver support
for acute liver failure in Japan

Keiichi Fujiwara^{1)*}, Osamu Yokosuka¹⁾, Shigeto Oda²⁾,
Shinju Arata³⁾, Kazuaki Inoue⁴⁾, Yasuhiro Takikawa⁵⁾,
Akio Ido⁶⁾, Satoshi Mochida⁷⁾, Hirohito Tsubouchi⁸⁾,
the Intractable Hepato-Biliary Disease
Study Group of Japan⁸⁾

We examined the present status of artificial liver support (ALS) for acute liver failure (ALF) in Japan, by sending the questionnaires about the number of ALF cases, the methods of ALS and the recovery rate of consciousness. ALS comprising plasma exchange and hemodiafiltration (HDF) has been performed in more than 80% of 125 hospitals, but high flow volume HDF (high flow continuous HDF or on-line HDF) in 23 hospitals only. Totally, 50% of patients with fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure achieved restoration of consciousness, which was lower than that reported by high flow volume HDF. On-line HDF which reduces the cost and simplifies the procedure is expected to be the main ALS in patients with ALF in the future.

Key words: acute liver failure, artificial liver support,
on-line hemodiafiltration

Kanzo 2012; 53: 530—533

-
- 1) Department of Medicine and Clinical Oncology,
Graduate School of Medicine, Chiba University
2) Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Graduate School of Medicine, Chiba University
3) Yokohama City University School of Medicine
4) Division of Gastroenterology, Showa University
Fujigaoka Hospital
5) Department of Gastroenterology and Hepatology,
Iwate Medical University
6) Department of Digestive and Lifestyle Related
Disease, Health Research Course, Human and Environmental Sciences, Kagoshima University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
7) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saitama Medical University
8) The Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

*Corresponding author: fujiwara-cib@umin.ac.jp