

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究
分担研究報告書

人工肝補助療法の標準化に向けて

研究協力者 井上 和明 昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授

研究要旨：急性肝不全の治療において人工肝補助療法は、患者を内科治療で救命する場合でも移植にbridgeする場合でも、患者の意識を覚醒させて良好な状態に保つために必須の治療である。以前行われていた、従来型の後希釈法を用いた血液濾過透析はフィルターのトラブルも多く、施行するにはかなりの経験が必要であった。近年前希釈法を用いたon-line血液濾過透析が保険適応となり、これまで問題であったフィルターのトラブルが減少し、治療法を標準化する可能性が広がった。この治療法を標準化する上で肝臓専門医に必要な事項を医療安全も含めClinical questionの形でまとめた。

A．研究目的

血液浄化療法のやり方は時代と伴に変化し現在急性肝不全患者の人工肝補助療法としてonline-HDFの標準化を試みている。肝不全に対する血液浄化はPAN膜やPMMA膜などのhigh performance membraneの導入後から発展をしてきている。実際にOn-line HDFを施行するには治療法の原理と医療安全上の注意点を十分に理解する必要がある。

B．研究方法

当院の救命センターで人工肝補助療法を実際に施行する上で、とくに問題となるclinical question(CQ)の形で抽出してそれに対する回答を作成した。Clinical questionは特に肝臓の専門医が所属施設のICUでonline HDFを行う上で必須となる知識、なかでも急性肝不全に対する血液浄化療法目的と方法に加え、医療安全上の問題に配慮してCQを構成した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報とCOIに十分な配慮を行

った。

当研究におけるCOIはなし。

C．研究結果

1. 血液浄化療法とはなんですか

血液浄化器(ヘモダイアフィルター・血漿分離膜・吸着材など)を使用して血液中から不要または有毒な物質を除去し、血液を浄化する治療である。この除去方法は生体における肝臓・腎臓の解毒排泄過程とは異なり、拡散・濾過・吸着などの物理化学的方法である。血液浄化(血液濾過透析)では、バスキュラーアクセスから血液約200 mL/minを血液ポンプ(ローラポンプ)で体外に出し、血液回路を介してヘモダイアフィルターに導き、そこで血液が浄化される。すなわちヘモダイアフィルターで毒性物質と水を除去し、電解質を調整する。このときに必要なのが透析液と置換液であり、その組成にはこれまでさまざまな改良が加えられてきている。

2. 血液浄化療法の種類にはどんなもの

がありますか

現在行われている血液浄化療法を目的から大きく2つに分けると慢性腎透析とアフエレシスに分けることができる。慢性腎透析は血液透析が主体であり、近年ではon-line HDFも保険適応となり広く行われている。アフエレシス(apheresis)はもともとギリシア語で「分離」を意味する言葉であり、体外循環により血液中から血漿成分、細胞成分を分離して、さらには分離した血漿成分から病因物質を分離・除去することをさす。急性肝不全で行われる血漿交換 持続血液濾過透析 on-line血液濾過透析は急性肝不全ではアフエレシスに含まれる。ただし今日では血漿交換の役割は病因物質の除去よりも血漿成分の補充が主体であると考えられる。

3. どうやって血中の病因物質を除去しますか

血液浄化療法が病因物質を血液から除去する方法は、拡散、濾過、吸着の3つである。

拡散はフィルタの両側の濃度差が駆動力となり分子量の小さい物質が移動しやすい。

濾過では溶媒が溶質を運び、溶媒を移動させる駆動力はフィルタ両側の圧力差であり分子量の大きな中分子～大分子量物質も除去しうる。

吸着による物質除去も分子の大きさに依存する。吸着材の細孔内壁面に病因物質を吸着させるには、まず細孔を通り内腔入らなければならない。細孔を通過できない、大きな分子量の物質は外表面にしか吸着することができない。外表面は細孔内壁面に比して面積が小さく除去できる量も

少ない。吸着療法では化学的特性による選択的除去も可能である(ポリミキシン-エンドトキシン)。吸着材の化学的および物理的特性により除去対象物質は決まってくる。

4. 急性肝不全に対する血液浄化法と腎臓の透析の違いはなんですか

血液浄化療法は挫滅症候群に対する急性腎不全、多臓器不全に対する治療法として20世紀初頭に始まった。1950年代に急性肝不全にKolf f-Bri gham型血液透析が試みられたが無効であった。歴史的なターニングポイントはPAN膜(AN69)を用いた血液浄化法で、pore sizeの大きな膜を用いた血液浄化で昏睡覚醒がえられた事から、昏睡惹起物質が中分子領域に存在することが想定され、血液濾過透析が急性肝不全治療に導入された。

5. バスキュラーアクセスとは何ですか

バスキュラーアクセスとは、血液を体外循環させるために血管に作る血液出入口のことである。急性血液浄化領域ではカテーテルが用いられ、これは1961年にシャルドン(Shaldon)によって考案された経皮的に大腿動静脈にカテーテルを留置してバスキュラーアクセスを確保する方法である。現在、一般的に使用されているのはダブルルーメンカテーテルであり、これは1本のカテーテルの中に脱血ルートと返血ルートの2つの流路をもつ。先端の形状でエンドホールタイプ、サイドホールタイプ、コアクシャルタイプに分けられる。脱血、返血順接でも血流量300ml以上の場合、また脱血と返血を逆接の場合は再循環が無視できない。血管壁へのへばりつき等によ

り脱血、返血逆接にすることはしばしば行われるが、この場合再循環により当然血液浄化効率は低下していることを考慮しなくてはならない。血液浄化の効率を上げるにはダブルルーメンカテーテルよりシングルルーメンを2本留置する方が望ましいが、シングルルーメンを2本挿入する場面は侵襲を考えてきわめて限定される。

6. バスキュラーアクセスの部位はどこが望ましいですか

急性肝不全のバスキュラーアクセスはダブルルーメンカテーテルが用いられるが必ずエコー下で挿入することが原則である。

挿入部位としては 1.右内頸静脈 2.大腿静脈 3.左内頸静脈 4.鎖骨下静脈の順に推奨されている。大腿静脈の場合は血栓形成と感染に注意する必要があり、また鎖骨下の穿刺は中心静脈の狭窄のリスクの点から薦められない。(Kidney International 2012)

穿刺部位と方法は各施設のマニュアルや医療安全管理室の意見を参照して下さい。

7. 急性肝不全の血液浄化に用いられる抗凝固薬は何ですか

血液透析用として抗凝固薬には一般にヘパリンが使用されることが多い。急性肝不全患者の場合は出血傾向を考慮しメシル酸ナファモスタットが使われる。メシル酸ナファモスタットは分子量539のタンパク分解酵素阻害薬であり、血液中の半減期は8分程度と短く、体内血液の凝固時間延長に与える影響が少ないため、手術前後や

出血性病変のある場合に有効である。しかし陽性の電荷があるため、PAN膜のような強い陰性荷電膜に吸着される恐れがあり、その場合は抗凝固剤の変更が必要となるが、筆者は経験が無い。メシル酸ナファモスタットはタンパク分解酵素阻害薬であるため、血液凝固因子の活性化を阻害するだけでなく、血小板の活性化や線溶系、カリクレイン・キニン系、補体系に対しても活性化を阻害する働きを持っている。

8. 透析液 置換液とは何ですか

血液透析においては、濃度差による拡散により血液中の不要な物質の除去と透析液中からの必要な電解質の供給が行われる。濃度差を維持するため毎分500 mL前後の流量で血液の流れとは逆向きに、常に新しい透析液が供給される。1回の透析治療では270-450Lの大量な透析液が使われることになる。市販の透析液は全て腎不全用であり電解質組成と重炭酸イオン濃度が問題となる。市販の透析液の問題点はカリウムイオンが低めでリンが含まれず、重炭酸が過剰なことである。重炭酸はカルシウムやマグネシウムと反応して炭酸塩を形成し沈殿を生じるので、透析液をA液とB液(重炭酸ナトリウムを含む)の2液に分ける供給システムが開発された。重炭酸イオンに関しては、B液の希釈倍率を変えることで至適重炭酸濃度にすることは可能である。重炭酸透析液に含まれる少量の酢酸の副作用が問題となる場合もあるので、酢酸を一切含まない酢酸フリー透析液が現在市販されている。これはpH調整剤として酢酸ではなくクエン酸を用いている。on-line HDFでは透析液と置換液は同じであり、置換液は血液中加入るので無

菌でエンドトキシンフリーである必要がある。

9. 前希釈と後希釈の違いはなんですか

前希釈法は血液がヘモダイアフィルタを通る前に補充液で希釈するため、大量液置換が可能で濾過流量を増加させることができる。このため濾過で主に除去される中・大分子量物質の効率のいい除去が期待できる。また、タンパク質結合物質は希釈によりタンパク質から解離して、ヘモフィルタで除去できる可能性もある。しかし溶質は希釈され、濃度が低下した状態でヘモフィルタに入るため、拡散による小分子量物質の除去は低下する。前希釈法では大量液置換を行うため大量の補充液が必要となるので、on-line血液透析濾過(HDF)で行うことになる。on-lineの場合は透析液と置換液の合算が毎分700mlのため、血液の希釈に用いられる置換液量の分だけ透析液は減少し、置換液量を増やすと拡散による小分子量物質の除去能はさらに低下することになる。

後希釈法は血液がヘモフィルタを通った後に置換液で血液を希釈する。希釈される前に血液はヘモフィルタに入ることから溶質は希釈されず、小分子量物質は拡散で、中・大分子量物質は濾過で効率良く除去される。しかし後希釈法では血液流量を大きくしない限り、濾過流量を大きくすることはできない。血液はヘモフィルタ後半でかなり濃縮されることから、血液への負荷も懸念され実際の運用面ではヘモフィルターの劣化による目詰まりからトラブルの多い方法である。

10. 中分子仮説とは何ですか

中分子仮説は、腎不全において1971年にScribner、Babbらが末梢神経症を合併した尿毒症患者を検討した結果、腹膜透析療法が行われている患者では、血液透析療法に比較して、尿素窒素、クレアチニンの除去効率が悪く、血中レベルが高値にあるにもかかわらず、末梢神経症状もみられなかったという臨床的事実に注目し、当時のcellulose膜より腹膜を通過し易い物質に毒性があると推論された。中分子量物質が、uremic toxinsとして重要な役割を演じていると推定して、中分子仮説提唱された。肝性昏睡についてもOpolonのPAN膜透析とその後のYoshibaらのPMMA膜によるHDFでの良好な覚醒成績にもとづき中分子仮説が提唱された。PAN膜(AN-69)はlarge pore sizeで中分子の除去効率の良好な膜であり、このhigh performance membraneの登場から肝不全の血液浄化療法がはじまった。

11. ポリビニルピロリドン(PVP)はなぜ必要なのでしょうか

ポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)といった合成高分子系血液浄化膜の材料は疎水性が高いため、血液浄化膜にするときは親水化剤としてポリビニルピロリドン(PVP)が配合される。PVPには親水化による生体適合性向上と細孔径制御の役割もある。疎水性材料のみで製膜するとタンパク質吸着が著しく臨床に使用できない。

PVPおよびPVPを配合したPS膜などはとても優れた生体適合性材料である。しかし生体適合性の向上に必須であるPVPが、体外循環中に血液中に溶出し、長期間の体内蓄

積がリスクとなる可能性がある。また慢性腎透析においては、血圧低下、発熱、全身倦怠感、掻痒感など不耐症と考えられる症状も報告されている。このような症状が認められた場合はPVPを配合していないCTA膜に変更することは1つの解決方法である。

12. 血液浄化膜の劣化について教えてください

濾過は圧力差を推進力とする膜を介した溶液移動であり、溶液の中に存在する溶質も移動する。この原理はon-line HDFにおいて積極的に利用されている。on-line HDFでは、ヘモフィルターを用いて置換液を血液中に注入して、拡散による小分子の除去に加えて、濾過流量を大きくすることにより、中分子～大分子の大きな分子量の物質も積極的に除去することを目的としている。しかし濾過により膜への血液中タンパク質の吸着がおこり膜が劣化して、膜の性能が低下を招き物質のクリアランスが低下する。クリアランスの低下傾向は分子量の大きな物質ほど顕著である。膜の劣化によるトラブルは以前の後希釈法による血液濾過透析ではフィルター内で血液の濃縮が起こるため頻発していた。このやっかいな問題はon-line HDFの導入によりようやく解決された。on-line HDFでは濾過流量を大きくしてファウリングにより膜性能を低下させるという逆効果よりも、物質除去量を大きくするという効果が得られる。

13. 血液浄化膜の種類と構造を教えてください

血液浄化膜は天然セルロース系膜と合成高分子系膜に大別され、膜構造は均質膜と

非対称膜に大別される。セルロース膜は再生セルロース膜のOH基をアセチル基に置換したものがセルロースアセテート膜であり、アセチル基の数が増えるにつれ、透水性が向上しセルローストリアセテート(CTA)はHDFに用いられる。

合成高分子系膜にはポリビニルピロリドン(PVP)を配合したポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)と、PVPを配合していないポリアクリロニトリル(PAN)、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、エチレンビニルアルコール共重合体(EVAL)がある。ポリスルホン(PS)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエステル系ポリマーアロイ(PEPA)といった合成高分子系血液浄化膜の材料は疎水性が高いため、タンパク吸着を押さえる目的でポリビニルピロリドン(PVP)が配合される。PEPA膜はエンドトキシンに親和性が高く内表面の緻密層でエンドトキシンを補足する。このためPEPA膜はエンドトキシン捕捉フィルター(Endotoxin retrieve filter; ETRF)にも用いられている。

セルロースアセテート膜、PMMA膜、EVAL膜およびAN69膜(PAN膜)は均質膜であり、他の膜は非対称膜である。

14. 吸着除去のできる血液浄化膜はありますか

血液浄化療法で特徴的な吸着原理により病因物質を除去できるのは、PMMA膜やPAN(AN69)膜である。

PMMA膜はタンパク質吸着性が強く疎水性相互作用や膜の荷電状態を調整することにより、吸着させるタンパク質を制御することが可能である。膜の空隙率や細孔径に

より吸着しうるタンパク質と吸着量は異なる。つまり同じPMMAを素材としても細孔径が異なれば、2-ミクログロブリンを例にとっても濾過による除去量と吸着による除去量との関係が異なる。AN69膜は陰性荷電をもつため、拡散や濾過では除去しにくい微量濃度の陽性荷電物質を吸着によって除去でき、炎症性サイトカインの除去に有効である。陰性荷電によりメシル酸ナフアモスタットが吸着されることには注意が必要である。

15. 篩係数 UFRPについて教えてください

血液浄化膜には細孔と呼ばれる多数の小さな穴が存在し、細孔の大きさよりも小さい物質は膜を透過することができる。濾過によって水が血液側から濾液側に移動するとき、水に溶けている溶質の中には水とともに細孔を通過できる溶質があり、この溶質が膜を透過できる割合を、血液側の溶質濃度に対する濾液側の溶質濃度の割合(濾液側の溶質濃度/血液側の溶質濃度)として表した値が篩係数である。

UFRP(Ultrafiltration rate pressure)は限外濾過率とも呼ばれ、血液浄化器で生じる濾過は、細孔のサイズから限外濾過と呼ばれる領域である。この限外濾過膜に水を押し当てたらどれくらい水が染み出してくるのか、その染み出しやすさを表しているのがUFRPである。この値はモジュールの透水性を評価するときには有用な値である。

「 $UFRP = \frac{\text{濾過流量}}{\text{濾過時間} \times \text{膜間圧力差}}$ 」となる。

単位は $\text{mL}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg})$ で、1mmHgの限外濾過圧(膜間圧力差)に対する1時間あたりの濾液量を表している。

16. 血液濾過透析施行中の抗菌療法について教えてください

血液濾過透析施行中には分子量が小さくタンパク結合の割合の少ない抗菌薬の血中濃度は大いに影響を受ける。最も影響を受けるのは多くの感染症に用いられるペニシリン系・セフェム系の抗生剤では血中濃度が低下して、時間> 最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration ; MIC が短縮して、有効血中濃度の維持が難しい。

17. 血液浄化法はどこで施行する治療ですか

急性肝不全患者に対する血液浄化療法は全身状態が不良な患者に施行するために様々な危険を伴っている。そのためICUで厳重な監視下で施行し、いつでもトラブルに対応できるように、臨床工学士、看護師の協力体制を確立しておく必要がある。急性肝不全患者の血液浄化療法は透析室で通常の腎不全患者と一緒に施行すべきではない。

18. 回路の組み立ての確認はどのようにしていますか

臨床工学士、看護師、医師によりtriple checkを行っている。また最近接続を間違わないようにd-portの形状について変更があったので、それに対しても注意が必要である。

D. 考察

近年 on-line HDF が慢性腎不全治療において広く行われるようになり、この方法は急性肝不全治療にも簡便で有効な治療である。今回は急性肝不全に on-line HDF

を行う目的を明らかにして、その背景となる必須事項を clinical question にまとめた。この治療を標準化するには安全に施行することが一番であり医療安全上の問題点も付け加えた。今後実臨床の場から様々なご意見を頂き、実際に役立つ指針を作成したい。

E . 結論

近年広く用いられるようになった on-line HDF を標準化する上で治療者が知っておくべき知識と医療安全上の配慮を clinical question にまとめた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1. Kiminori Kimura, Akemi Ikoma, Maki Shibakawa, Shinji Shimoda, Kenichi Harada, Masanao Saiod, Jun Imamura, Yosuke Osawaa, Masamichi Kimura, Koji Nishikawa, Takuji Okusaka, Satoshi Morita, Kazuaki Inoue, Tatsuya Kanto, Koji Todaka, Yoichi Nakanishi, Michinori Kohara, Masashi Mizokami

Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of the Anti-Fibrotic Small Molecule PRI-724, a CBP/ β -Catenin Inhibitor, in Patients with Hepatitis C Virus-related Cirrhosis: A Single-Center, Open-Label, Dose Escalation Phase 1 Trial

EBio medicine 23, 79-87, 2017

2. Masamitsu Nakao, Nobuaki Nakayama, Yoshihito Uchida, Tomoaki Tomiya, Akio Ido, Isao Sakaida, Osamu Yokosuka, Yasuhiro Takikawa, Kazuaki Inoue, Takuya Genda, Masahito Shimizu, Shuji Terai, Hirohito Tsubouchi, Hajime Takikawa, Satoshi Mochida.

Nationwide survey for acute liver failure and

late-onset hepatic

failure in Japan J Gastroenterol. 2017;

doi:10.1007/s00535-017-1394-2.

2. 学会発表

上原なつみ 井上和明 徹底した内科管理により生体肝移植に繋ぎえた、黄色ブドウ球菌敗血症を合併した自己免疫性肝炎による遅発性肝不全の1例
第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク 2017年12月1日

新谷文崇 井上和明 急性肝不全治療に対するステロイドパルス療法の適切な施行について 第42回日本肝臓学会西部会 ヒルトン福岡シーホーク
2017年11月30日

井上和明 on-line HDF を標準化する上での医療安全上の問題点
第21回日本肝臓学会大会 マリンメッセ福岡 2017年10月12日

井上和明 與芝真彰 急性肝不全治療における地域ネットワークの重要性
第53回日本肝臓学会総会 広島国際会議場 2017年6月8日

上原なつみ 井上和明 内科集中治療により救命しえた若年男性に発症した自己免疫性肝炎の2例 第43回日本急性肝不全研究会 広島国際会議場
2017年6月7日

井上和明 急性肝不全に対する血液浄化療法の理論的根拠と実際
第44回日本集中治療医学会学術集会 ロイトン札幌 2017年3月10日

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし