

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

劇症肝炎に対する人工肝補助の変遷と今後のあり方

研究協力者 加藤 直也 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学 教授

研究要旨：我が国では劇症肝炎症例数の減少傾向は見られず、非移植救命率の改善も認められない。また、高齢症例や胆癌症例など移植適応にならない症例も増加している。このような現状を考えるとWGで進めている人工肝補助(artificial liver support, ALS)の標準化がまさに急務である。今回、そのための1データとして当院におけるALSの変遷、治療成績について検討した。対象は1988-2016年に当院でALSを施行した劇症肝炎、遅発性肝不全症例110例。High-flow continuous hemodiafiltration (CHDF) ($Q_b=500\text{mL}/\text{min}$) 前希釈 on-line HDF (OLHDF)により有意に高率の覚醒率が得られた。特にOLHDFでは十分に施行できれば肝機能廃絶例でも覚醒が得られた。その結果、現在の当院におけるALSは、OLHDF + FFP 補充が主体となり、血漿交換の頻度は激減した。ALS標準化のためには、多数例の経験を持つ施設が、その methodology と治療成績を客観的なデータとして公表し、それらをもとに適切・安全な施行条件を設定することが必要である。

共同研究者

藤原 慶一 千葉大学大学院
消化器内科学
安部 隆三 千葉大学大学院
救急集中治療医学
安井 伸 千葉大学大学院
消化器内科学
織田 成人 千葉大学大学院
救急集中治療医学

人工肝補助 (artificial liver support, ALS) についての全国アンケート調査を行なった[1]。ALS 施行例の覚醒率は全国平均で53%であり、これは high-flow continuous hemodiafiltration (HFCHDF) や on-line HDF (OLHDF) を用いた報告 (千葉大学、昭和大学藤が丘病院、横浜市立大学[2]) の90-94%と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有するALSの標準化が急務であることが認識された。高率の覚醒率を達成している主要3施設のALSの方法を比較することで、将来的な全国標準化のための第一段階として、現状における最善のALSの簡潔な提言を2014年に行なった[3, 4]。

A. 研究目的

当分科会WG-では急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状を調査し、各種血液浄化療法の有効性を検証することを目的として、2011-12年に急性肝不全症例、

APAP が etiology の半数以上を占める欧米では肝移植の普及と集中治療の進歩により、急性肝不全の予後は過去30年で劇的に改善したことが報告されている[5,6]。しかしな

がら我が国では劇症肝炎症例数の減少傾向は見られず、非移植救命率の改善も認められないのが現状である(図1)[7-9]。また、当院では高齢症例や担癌症例など移植適応にならない症例も増加している[10]。

このような現状を考えるとALSの標準化がまさに急務である。今回、そのための1データとして当院におけるALSの変遷、治療成績について検討した。

B. 研究方法

1988-2016年に当院でALSを施行した劇症肝炎、遅発性肝不全症例110例について各種ALSにおける成績につき覚醒率を中心に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、施設内倫理委員会による研究計画の承認が得られたものである。

C. 研究結果

(1) ALSの変遷

ALSは、

1988-1992年：血漿交換(PE)単独 <PE>

1992-1996年：PE + 持続的血液濾過透析(CHDF) <PE + CHDF>

1996-2004年：slow PE (sPE) + high-flow CHDF (HFCHDF) ($Q_b=300\text{mL}/\text{min}$) <sPE + HFCHDF>

2004-2011年：HFCHDF (+ sPE) ($Q_b=500\text{mL}/\text{min}$) <HFCHDF>

2011-2016年：前希釈 on-line HDF (OLHDF) (+sPE) <OLHDF>

と変遷していた。2004年以降PEは補助的役割となった。(図2)

(2) 意識覚醒率の変遷

覚醒率は、<HFCHDF> 88.6%、<OLHDF> 92.9%と、それ以前のALSと比較して有意に高率であった。(図3)

内科治療不応例(移植例、非移植死亡例)における覚醒率も同様に<HFCHDF> 82.6%、<OLHDF> 91.7%と有意に高率であり、覚醒率の向上は肝炎・肝不全に対する内科的治療の進歩ではなく、ALSの進歩によるところが大きいことが示された。(図4)

(3) PE施行回数の変遷

覚醒率の向上に伴い、一症例あたりの平均PE施行回数は<HFCHDF>、<OLHDF>において有意に減少していた。(図5)

(4) 転帰の変遷

非移植生存率、移植を含めた全生存率ともに各ALS間で有意差を認めなかった。(図6、7)

(5) 各ALS症例の背景

<HFCHDF>、<OLHDF>において平均年齢が<PE + CHDF>、<sPE + HFCHDF>より有意に高齢であった($p<0.01$)。性、病型、成因に差を認めなかった。(図8)

(6) OLHDF施行症例

循環不全のため十分な施行ができなかった1例を除いて覚醒が得られた。施行開始から覚醒までの平均日数は5.2日であった。(図9)

D. 考察

前希釈OLHDFを用いることで、それ以前のALSでは覚醒困難と予想された、肝機能が廃絶し肝萎縮、深昏睡をきたした症例でも、十分に施行できれば全例が覚醒した。

高い覚醒率が得られれば、本人の治療意志

の確認、経腸栄養の開始、人工呼吸器からの離脱および関連合併症の防止が可能となる。また、待機的な移植も可能となる。

前希釈 OLHDF では ICU 内に設置した水清浄化設備から供給された清浄化水を用いて透析液と置換液を作成し、大量の置換液を前希釈で投与する。HFCHDF では濾過流量は 5.0-8.3mL/min であるのに対して、OLHDF では 200mL/min であり、high-volume filtrate HDF を特徴とする。その結果、最高効率の HDF が可能であり、また回路凝固が起こりにくいいため回路交換の頻度も少ない。さらに透析液から置換液を作成するため大幅にコストが抑えられる。水質の清浄化管理施設の設置が必要であること、肝不全用透析液が未開発であること、保険適応の問題など解決すべき課題はあるものの、ALS の第一選択と考えられる。

ALS を標準化するためには、多数例の経験を持つ施設が、その methodology と詳細な治療成績を客観的なデータとして公表し、それらをもとに適切・安全な施行条件の設定することが必要である。意識障害に関わる物質や治療に用いられる薬剤がどれだけ除去されるかの検討も必要である。平成27年度の報告書にも記したように、劇症肝炎を診療している施設は非常に限られている。年平均2例以上を診療している施設は19で、全症例の50%を診ていた。そのうち移植外科が3、救急が3であり、内科は13施設に留まっていた。このようにごく限られた経験の蓄積された施設を対象に data の集積・多角的な解析および prospective study を行ない、その結果をもとに内科的診療ガイドラインを作成することが、適切なタイミングで肝移植を行なうこととともに、死亡例を減少させる最も効率的な方法と考えられる [11]。

また PE の意義の再評価も必要となろう。従来、PE は有毒物質を除去し、炎症反応を制御

する ALS として考えられ施行されてきた。しかし、昏睡と関連すると考えられている小分子量の有毒物質、pro-inflammatory cytokine の除去は HFCHDF、OLHDF で可能である。

最近、King ' s College Hospital を中心とするグループから、急性肝不全に対する high-volume PE の有用性 (hospital survival を改善する) を示す論文が出ている [12]。これは我が国の PE の 3-4 倍の FFP を用いるもので、large RCT であることが最大の売りとなっているが、methodology に問題があり (対象の severity、etiology、最も重要なことは high-volume PE の方法論それ自体)、我が国で無批判に受け入れられるものではない。しかし、欧米においてはこれが一般読者により既成事実化されてしまう可能性があり、我が国からは独自の客観的なデータを発信していくことが重要である。

HFCHDF、OLHDF により覚醒率が格段に向上した結果、PE 施行頻度は急速に減少し、現在の当院における ALS は OLHDF + FFP 補充が主体となっている。移植例では移植前に 1-2 回の PE を行なうことが多く、非移植例では全く行わないことも増えている。また、欧米の急性肝不全症例の主要出血源の一つである ICP monitor を留置する必要も無くなった [13]。

E. 結論

HFCHDF ($Q_b=500\text{mL}/\text{min}$)、前希釈 OLHDF により高率の覚醒率が得られた。特に OLHDF では十分に施行できれば、従来覚醒困難と思われた肝機能廃絶例でも覚醒が得られた。現在の当院における ALS は、OLHDF + FFP 補充が主体となっている。研究班として OLHDF の標準化を急ぐ必要がある。

F. 参考文献

1) 藤原慶一、横須賀収、織田成人、荒田慎

- 寿、井上和明、滝川康裕、井戸章雄、持田智、坪内 博仁. 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 肝臓 2012; 53: 530-533.
- 2) 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.
 - 3) 藤原慶一、織田成人、井上和明、荒田慎寿、安部隆三、滝川康裕、井戸章雄、横須賀收、持田智、坪内博仁：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 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF, on-line HDFによる覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性 肝臓 2014; 55: 79-81.
 - 4) Fujiwara K, Oda S, Abe R, Yokosuka O. On-line hemodiafiltration or high-flow continuous hemodiafiltration is one of the most effective artificial liver support devices for acute liver failure in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 246-247.
 - 5) Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. Ann Intern Med 2016; 164: 724-732.
 - 6) Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? J Hepatol 2015; 62: S112-120.
 - 7) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 2008; 38: 646-657.
 - 8) Oketani M, Ido A, Nakayama N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepatol Res 2013; 43: 97-105.
 - 9) Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. J Gastroenterol 2018; 53: 752-769.
 - 10) Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y et al. Importance of the poor prognosis of severe and fulminant hepatitis in the elderly in an era of highly aging society: analysis in a Japanese center. Hepatol Res 2015; 45: 863-871.
 - 11) Fujiwara K, Yokosuka O, Inoue K, Yasui S, Abe R, Oda S, Arata S, Takikawa Y, Ido A, Mochida S, Tsubouchi H, Takikawa H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group of Japan. Distribution of core hospitals for patients with fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 2016; 46: 10-12.
 - 12) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. J Hepatol 2016; 64: 69-78.
 - 13) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. A role of renal replacement therapy for acute liver failure. Hepatology 2018; 68: 1204.

G. 健康危険情報
なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2018 Oct 2. doi: 10.1111/hepr.13255. [Epub ahead of print]
- 2) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Acute liver failure of indeterminate etiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1024-1025.
- 3) Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, Oda S, Kato N. A role of renal replacement therapy for acute liver failure. *Hepatology* 2018; 68: 1204.
- 4) Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, Yokosuka O, Kato N. Long-term observation of acute onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. *Hepatol Int* 2018; 12:

191-199.

- 5) Fujiwara K, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yonemitsu Y, Arai M, Kanda T, Oda S, Yokosuka O, Kato N. Early combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue induces rapid cessation of inflammation in acute liver failure due to transient infection of hepatitis B virus. *Intern Med* 2018; 57: 1543-1552.

2. 学会発表

なし

H. 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

表 1

	Type of ALS PE ¹⁾ 1988-1992	PE + CHDF ²⁾ 1992-1996	sPE + HFCHDF ³⁾ 1996-2004	HFCHDF (+ sPE) ⁴⁾ 2004-2011	OLHDF (+ sPE) ⁵⁾ 2011-2016
N	8	27	26	35	14
Age (mean ± SD)	47.9 ± 15.7	42.8 ± 13.2	38.8 ± 14.9	52.5 ± 16.0	53.9 ± 13.9
Sex (male/female)	5/3	11/16	12/14	16/19	5/9
Disease type					
FHa	6	11	15	16	5
FHs + LOHF	2	16	11	19	9
Etiology					
Viral	2	9	17	15	3
Hepatitis A	0	3	2	2	0
Hepatitis B-acquired	2	6	14	11	2
Hepatitis B-carrier	0	0	1	2	1
Drug-induced	2	7	3	5	2
Autoimmune	1	2	2	8	5
Indeterminate	3	9	4	7	4
Recovery of cons.	3 (37.5%)	14 (51.9%)	15 (57.7%)	31 (88.6%)	13 (92.9%)
Outcome					
SS	3	6	4	12	2
LT	0	2	3	3	4
(survival with LT)	(0)	(1)	(2)	(2)	(4)
Death without LT	5	19	19	20	8

Mean age was different between 2) 3) and 4) 5) (p<0.01).
Recovery of consciousness was different between 1) 2) 3) and 4) 5) (p<0.05).
Sex, type of FH, etiology and outcome were not different among ALSs.

(Fujiwara, et al. Hepatol Res in press)

表 2

OLHDF施行症例

Patient	Year	Age	Sex	Etiology	Disease type	Duration of OLHDF until recovery of consciousness (ROC) (days)	ROC	Outcome
1	2011	60	F	AIH	LOHF	2	Yes	LT
2	2011	49	M	HBV-acquired	FH acute	-	No	Death
3	2011	31	F	AIH	FH subacute	5	Yes	LT
4	2012	55	M	HBV-acquired	FH acute	8	Yes	Death
5	2012	53	F	AIH	FH subacute	5	Yes	Death
6	2012	30	F	Indeterminate	FH acute	6	Yes	LT
7	2013	44	F	Indeterminate	FH subacute	9	Yes	Death
8	2013	44	F	AIH	LOHF	9	Yes	Recovery
9	2014	71	M	HBV carrier	FH subacute	8	Yes	Death
10	2014	69	F	DILI	FH subacute	5	Yes	Death
11	2014	58	M	DILI	FH subacute	2	Yes	LT
12	2014	69	F	Indeterminate	FH acute	4	Yes	Death
13	2015	73	F	AIH	FH subacute	4	Yes	Death
14	2015	49	M	Indeterminate	FH acute	2	Yes	Recovery

(Fujiwara, et al. Hepatol Res in press)

図 1

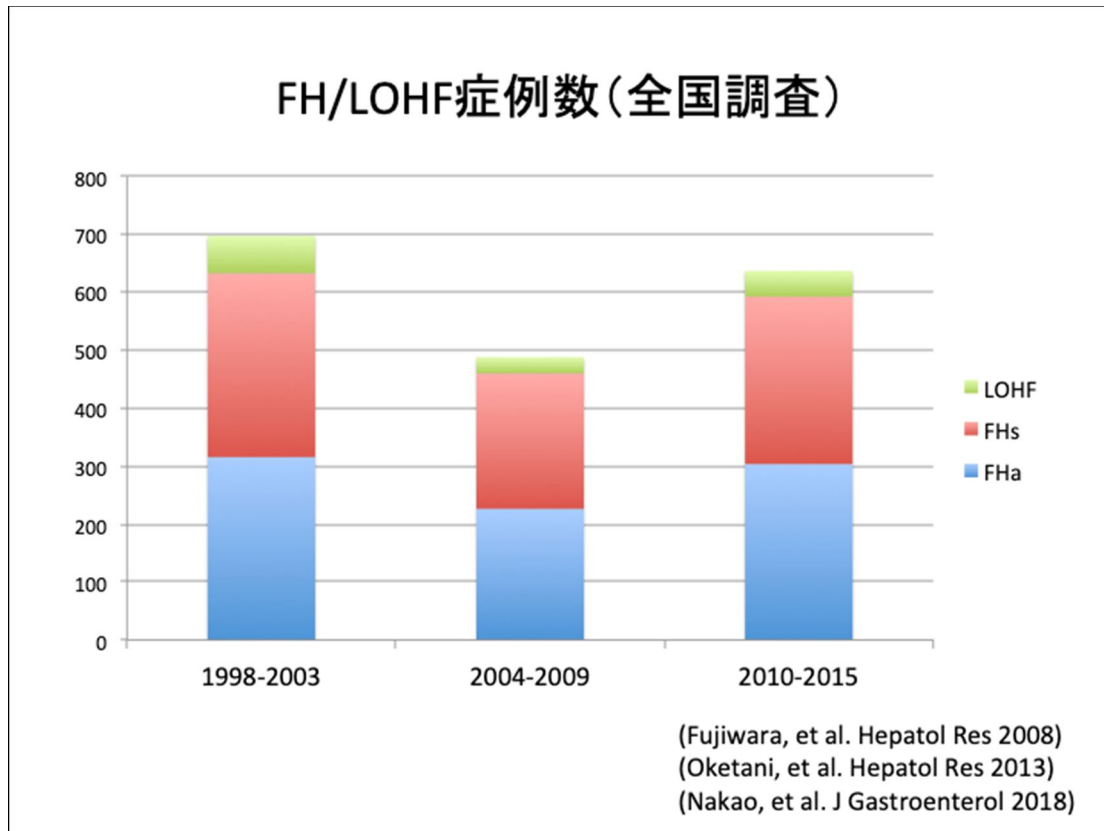


図 2

- ### 人工肝補助(ALS)の変遷
- ① 1988-1992 PE単独
 - ② 1992-1996 PE + CHDF
 - ③ 1996-2004 sPE + HFCHDF ($Q_D=300\text{mL/min}$)
 - ④ 2004-2011 HFCHDF (+ sPE) ($Q_D=500\text{mL/min}$)
 - ⑤ 2011-2016 前希釈OLHDF (+ sPE)

図 3

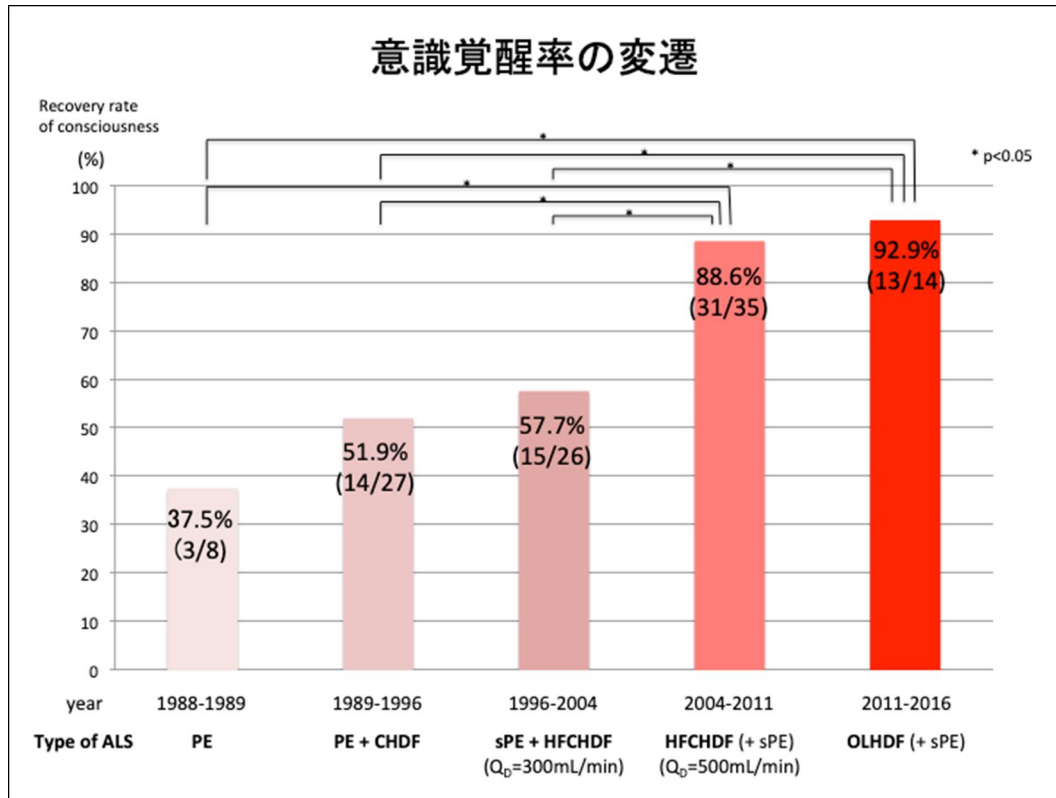


図 4

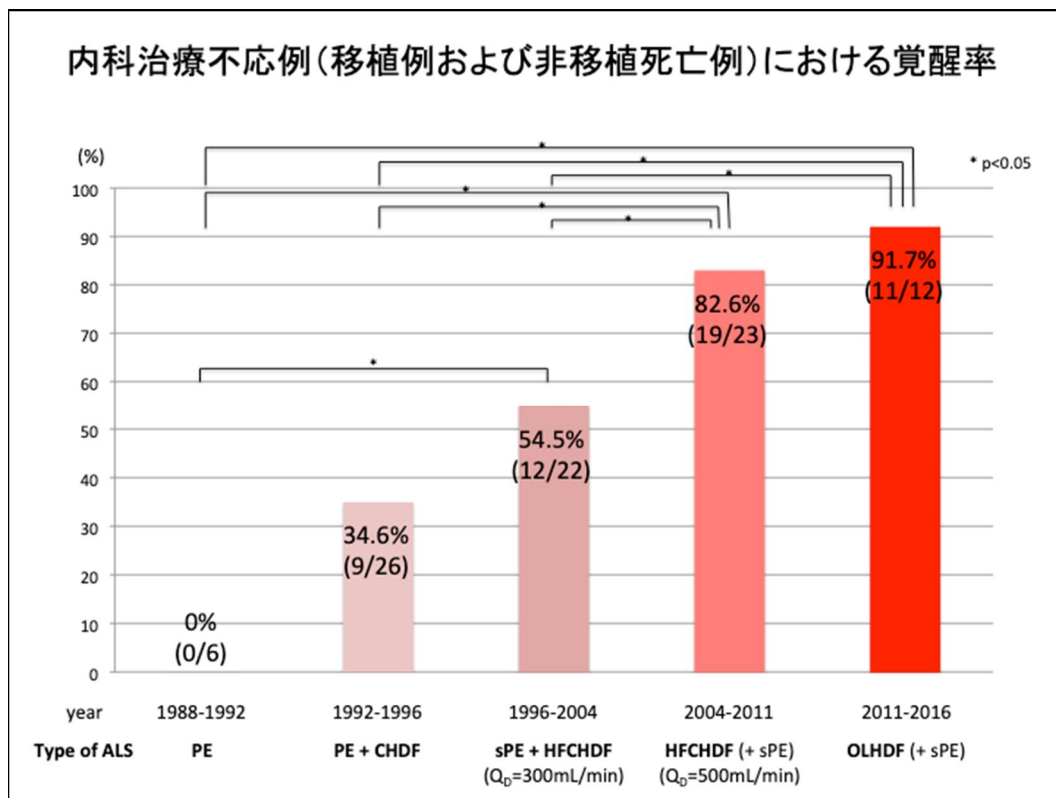


図5

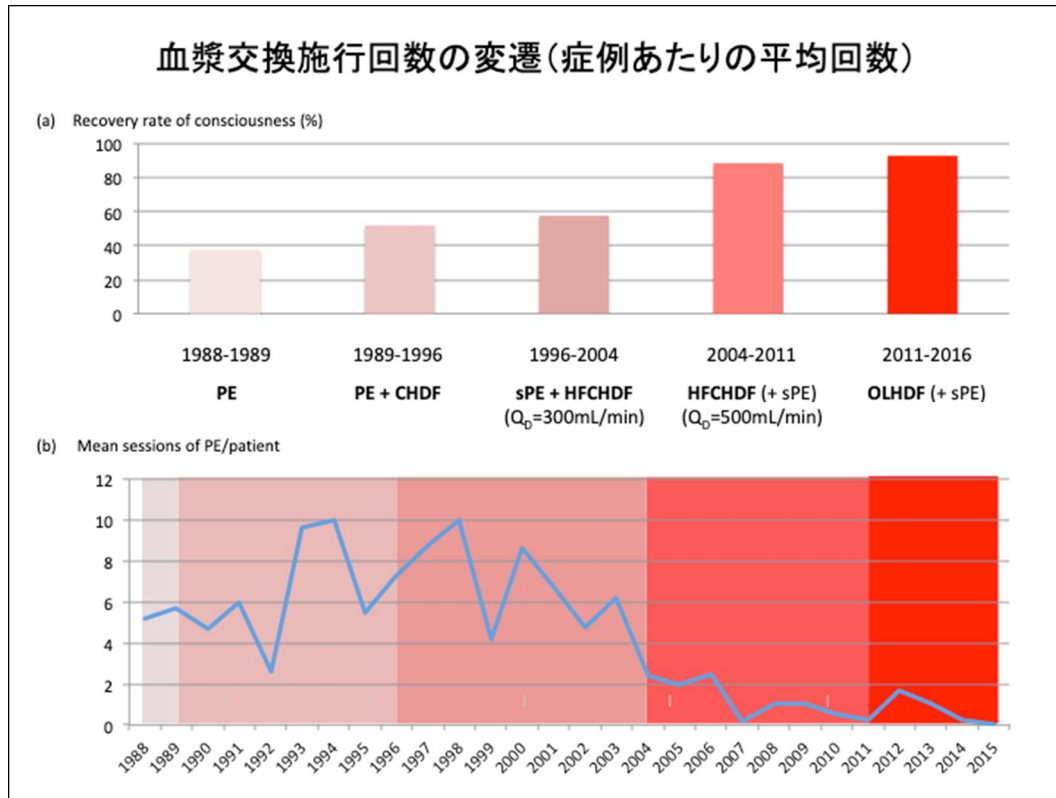
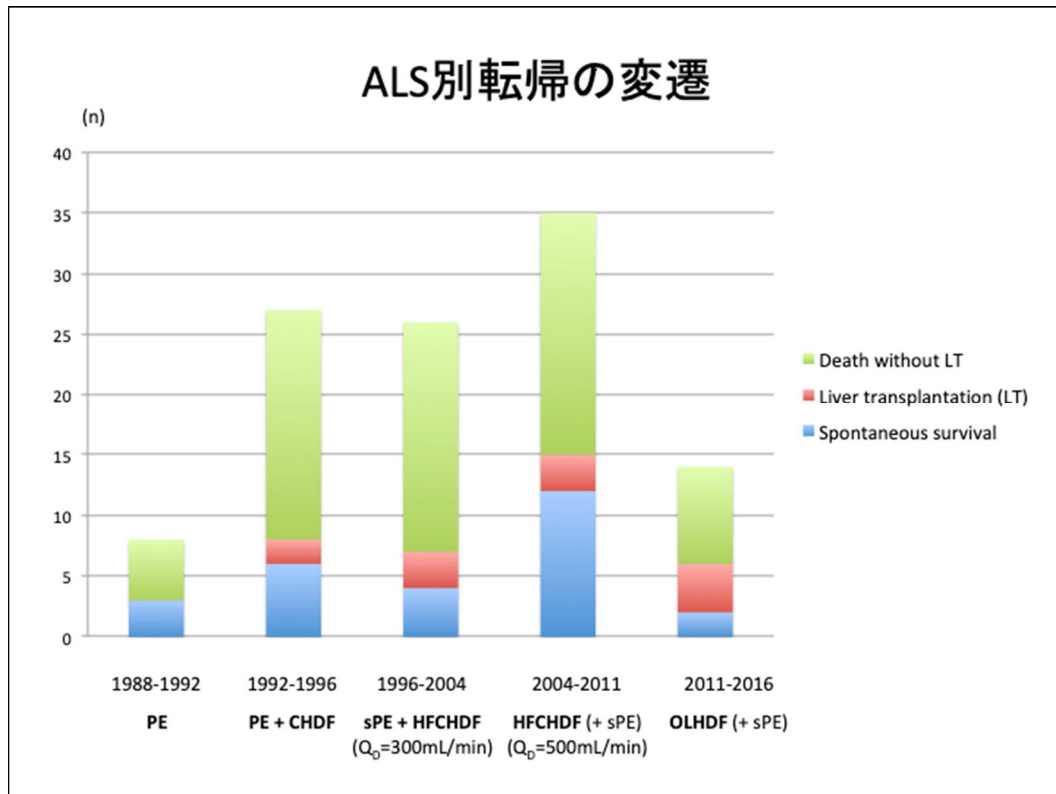
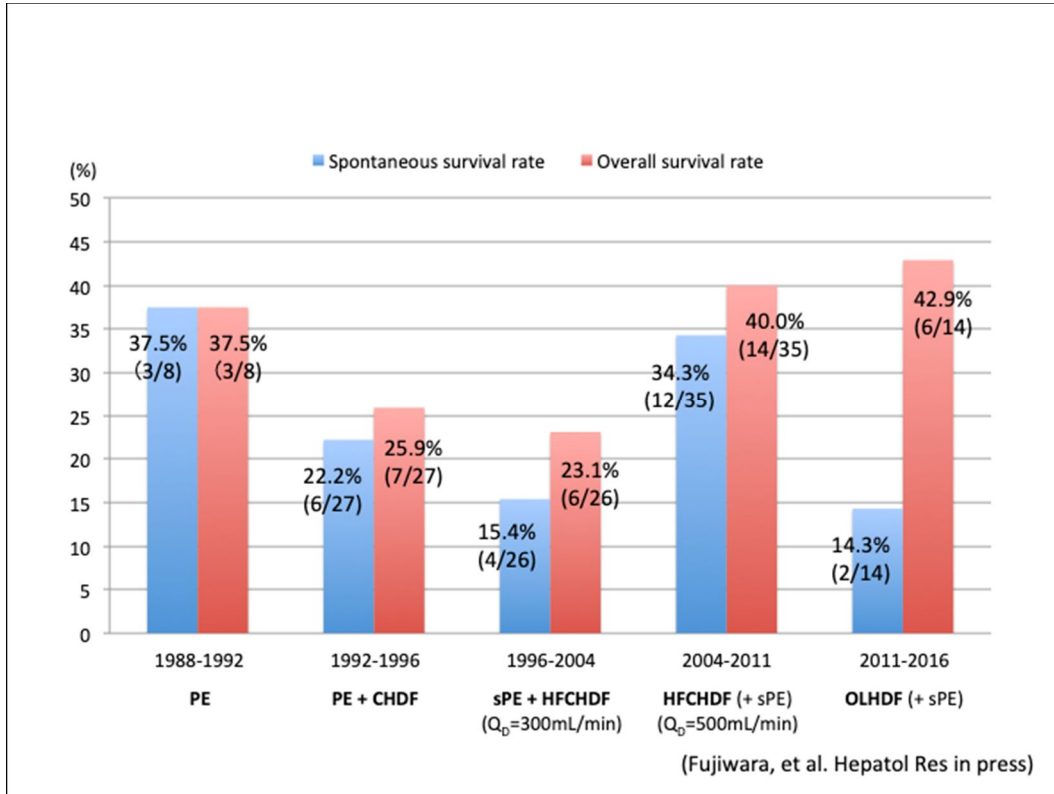


図6



7



8

