

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

On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド

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：厚生労働省「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究」班の劇症肝炎分科会では血液浄化療法のworking groupにおいてon-line 血液透析濾過が標準化にふさわしい治療法と考えその標準化を検討した。この方法は一部の施設ですでに施行され、90%以上の昏睡覚醒率を認め従来の後希釈法による血液透析濾過よりもフィルターのトラブルが少なく施行が容易である。この治療の理論的背景、施行上の注意点、よくあるトラブルの対処法を共有して、より多くの施設でon-line 血液透析濾過が施行できるよう診療ガイドを作成した。

共同研究者

織田成人

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

安部隆三

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

滝川康裕

岩手医科大学消化器内科肝臓分野

中山伸朗

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

加藤直也

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

藤原慶一

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

安井 伸

千葉大学大学院医学研究院消化器内科

寺井崇二

新潟大学消化器内科学部門

井戸章雄

鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病

坂井田功

山口大学消化器病態内科

玄田拓哉

順天堂大学静岡病院消化器内科

清水雅仁

岐阜大学医学部附属病院第一内科

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

A．研究目的

急性肝不全に対する血液浄化療法の目的は患者を昏睡から覚醒させ肝臓が再生するか、適切な臓器提供者が見つかるまで良好な状態に保つことである。脳死肝移植までのwaiting timeの長い本邦では、血液浄化療法に約一ヶ月は患者を良好な状態に維持する能力が求められる。このような条件下で発展した血液浄化療法のなかで今日最も注目されるものの一つがオンライン血液透析濾過(on-line hemodiafiltration; on-line HDF)である。

本診療ガイドは、この覚醒率の高い血液浄化療法を標準化するために、歴史的経験に基づき発展した血液浄化療法の理論的背景と施行上の問題点を共有して、施行上の指針と

なることを目的とする。

## B．研究方法

研究分担者を中心として共同研究者と working group を形成して、on-line 血液透析濾過を急性肝不全に対して標準治療として確立する上で必要な事項を抽出して、Q&A 形式でまとめた。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、特に医療安全面に配慮して作成した。

## C．研究結果

以下のように On-line HDF を行う上での注意点や詳細を説明した Q&A 集を医療安全面に配慮して作成した。

### Q&A. 1 血液浄化療法のなかでなぜ on-line HDF が選ばれたのでしょうか

血液浄化療法とは血液浄化器を使用して、臓器不全により体内に蓄積された物質を除去し恒常性の維持をサポートする治療法である。血液浄化の黎明期に、カットオフ値の小さいセロファン膜を用いて急性肝不全患者に血液透析(hemodialysis; HD)を行っても昏睡からの覚醒は認められなかった。血液浄化が急性肝不全患者に昏睡覚醒効果を示したのは、pore size が大きく透水性の高い合成高分子膜のポリアクリロニトリル (polyacrylonitrile; PAN)膜が開発され、この膜を用いた高血流量・高流量の HD により昏睡覚醒が認められてからである。日本でも同時期に開発された合成高分子膜のポリメチルメタクリレート (Poly Methyl Methacrylate; PMMA)膜を用いた血液透析濾過(hemodiafiltration; HDF)で覚醒効果が認められ、その後本邦の限られた施設では急性肝不全に HDF が行われるようになり、血液浄

化器(ヘモダイアフィルター)の進歩と透析液の清浄化システムの進歩に伴い on-line HDF が導入されるようになった。

後希釈法による HDF は、高い覚醒率を達成できるが十分な血流量を取れないと施行が難しく、ヘモダイアフィルター内で血液が濃縮されるためトラブルも多く標準化するのに適した方法とはいえなかった。オンライン HDF は前希釈法を採用するので血流量が比較的少なくとも十分な濾過量を確保でき、施行に際してのトラブルも少ない。さらに 2012 年の保険収載以来腎不全領域で急速に広まり、現在多くの医療スタッフに周知される治療法となっているので、現在標準化を試みるのに適した治療といえる。

### Q&A.2 血液透析濾過の物質除去メカニズムを教えてください

病因物質を除去するメカニズムとして、HDF では拡散と濾過を用いている。拡散はフィルターの両側の濃度差が駆動力となり分子量の小さい物質を除去しやすい。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ー両側の圧力差であり中分子量から大分子量の物質の除去が可能となる。HDF では脳浮腫と関連するグルタミンやアンモニアなどの分布容積の大きな低分子量物質に加えて、肝性脳症と関係が想定される中分子量物質まで除去が可能である。大量の置換液を用いた on-line HDF は中分子量物質から分布容積の大きな水溶性小分子までを効率よく除去可能である。

**補足 1.** 今日の high performance membrane を用いた HD は分子量 11800 の  $\gamma$ 2 ミクログロブリンの除去は可能である。high performance membrane を用いて HD を 4 時間施行すると、後希釈法で置換液 10 リットルの HDF とほぼ遜色の無い  $\gamma$ 2 ミクログロブリンの除去が可能である。

**補足 2.** 分布容積は臨床薬理上の概念であり、薬物が瞬時に血漿中と等しい濃度で各組織に分布すると仮定したときに求められる容積である。

**Q&A.3 中分子仮説について説明してください**

1965年のアメリカ人工臓器学会(ASAIO)のmeetingで慢性腎不全において腹膜透析療法が行われている患者では、血液透析療法と比較して尿素窒素、クレアチニンの除去効率が悪く血中レベルも高値であるにもかかわらず、末梢神経症状がみられなかったという臨床的事実に注目が集まった。ScribnerとBabbらはcellulose膜より腹膜を通過し易い物質に病因物質があると推定して、中分子量物質が重要な役割を演じているという「中分子仮説」を提唱した。肝性昏睡についてもOpolonのPAN膜透析での良好な覚醒成績にもとづいて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現在も使用されており、このhigh performance membraneの登場から急性肝不全に対する血液浄化療法が始まった。

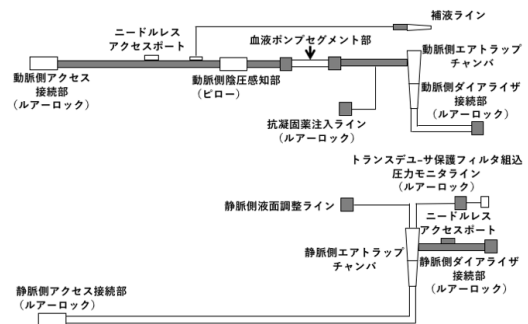
**Q&A.4 血漿交換の役割を教えてください**

血漿交換はその施行の容易さから1970年代後半から急速に広まった治療法であるが、1980年にはその覚醒効果の限界が指摘された。千葉大学の藤原らの報告にもあるように、血漿交換単独では十分な覚醒効果を得ることは難しい。1986年より昭和大学藤が丘病院では血漿交換単独療法は自然回復傾向があり、かつ脳症II度以下の症例にのみに行い、原則としてその他はHDFを併用している。血漿交換は欠乏する血漿蛋白の補充には有効であるが、昏睡覚醒効果に乏しい治療であ

る。その理由は溶質除去という視点でこの治療法を見れば容易に理解できる。血漿交換は血漿の一部を入れ替えているに過ぎず、溶質の除去量是用いた血漿量に規定されるためせいぜい4-5Lとなる。従って体内分布容積の大きな水溶性物質をターゲットにした場合大量の置換液を用いたHDFの10%程度の除去能しか持たない。血漿交換で覚醒するような症例は我々の経験でも自然回復傾向のある症例に限られる。現時点での血漿交換の評価は1)欠乏した蛋白を迅速に補充する方法である。2)昏睡型急性肝不全患者の覚醒にはほぼ効果が無い。3)肝不全以外の疾患に対しては、抗体のようにターゲット物質がほぼ血漿中に存在する場合にのみ有効である。

**施行上の要点**

本邦では透析用の血液回路は施設毎の専用回路が一般的で、約3000種類の回路が存在する。医療事故を防ぐためにも回路の標準化が必要なことはすでに認識されており、ここでは透析用血液回路標準化基準 Ver 1.0 に準拠した血液回路と圧モニターに従い(図1)血流の方向に沿って施行上の要点を述べる。



**Q&A.5 バスキュラーアクセスとその適切な部位を教えてください**

血液浄化療法において、まず重要なことは如何に十分な血流を確保するかである。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の出入口のこ

とである。急性血液浄化領域では1961年にシャルドン(Shaldon)により考案され、経皮的に大腿動静脈にカテーテルを留置して血流路を確保する方法がその始まりである。初期の血液浄化では血液循環に動脈圧を利用していたので、脱血側はカテーテルを動脈に留置し血管を切開する必要があった。現在ではポンプで体外循環を行うので静脈のみを穿刺するダブルルーメンカテーテルが一般に用いられる。ダブルルーメンカテーテルは1本のカテーテルの中に2つの血流路があり、先端の形状でエンドホール型とサイドホール型に分けられる。サイドホール型カテーテルの最大の問題はカテーテルの留置場所が悪いとカテーテルが血管壁に当たり十分な血流量をとれないことである。バスキュラーアクセスカテーテルは脱血を目的としているため、中心静脈栄養を目的としたカテーテルより深目に挿入した方が血流量を確保しやすい。

望ましい挿入部位としては

1. 右内頸静脈
2. 大腿静脈
3. 左内頸静脈
4. 鎖骨下静脈

の順である。

大腿静脈の場合は感染に注意する必要がある。今日では鎖骨下静脈の穿刺は、出血性合併症や中心静脈の狭窄のリスクの点から推奨されない。

#### Q&A.6 血流量が十分とれない場合の対処法を教えてください

まず、バスキュラーアクセスカテーテル挿入時に、十分な血流量が確保できる位置に留置することが最も重要である。しかし施行中に血流が十分とれなくなった場合、以下の対処法を試みる。

- 1)カテーテルの折れ曲りが無いことを確認

- 2)体位変換

- 3)カテーテルを回転させて血管壁に接している脱血孔を解放する。

- 4)透視下でカテーテルの深さを調節する。

- 5)循環血液量減少がある場合は輸液を負荷して直ちに改善する。

- 6)カテーテル内に血栓ができやすいときには、抗凝固薬の量と投与法を調節する。返血側に凝血が生じやすい場合は抗凝固薬をヘモダイアフィルターの前後で投与することも一つの方法である。

透析用カテーテルの脱血側と返血側の距離はわずか3-4センチで、逆に接続すると再循環率が30%以上となり血液浄化の効率は低下するといわれている。最新の装置ではシャント率の計算が可能である。

#### Q&A.7 急性肝不全の血液浄化に用いる抗凝固薬と投与ルートを教えてください

##### a)抗凝固薬

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が、急性肝不全患者の場合は出血傾向を考慮して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タンパク結合率は67%である。5時間の持続投与後15分で血中から消失したため、臨床的半減期は8分と想定されているが、健常者でのPK試験では半減期の相1.1分、相23.1分であった。いずれにせよ通常の投与量では体内で凝固活性をもつレベルには達しないため、抗凝固作用をほぼ回路内に局限させ体内血液の凝固時間延長に与える影響が少ないので、急性肝不全の血液浄化にも使用されている。

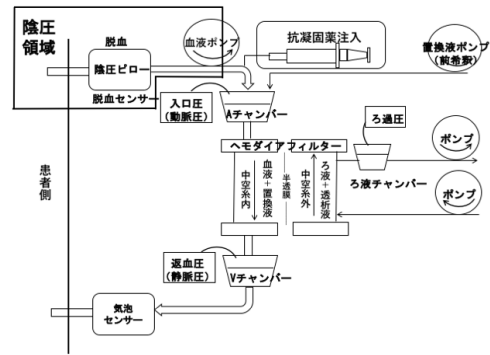
On-line HDFを安全に施行するためには、回路内に血液凝固を生じず、体内での出血が起こらないメシル酸ナファモスタットの投与

量と投与ルートを決める必要がある。メシル酸ナファモスタットは小分子で中等度のタンパク結合率であるため、拡散だけでも比較的除去されやすい薬剤と考えられる。メシル酸ナファモスタットの基礎研究が行われた1980年代はキュプロファン膜の時代で、当時の検討でも透析時の除去率は40%であった。High performance membraneを用いた前希釈法の on-line HDF では、60%以上は除去される可能性も考慮して、昭和大学藤が丘病院ではプライミングに40-60mg、持続投与を時間40-60mgとしている。使用上の注意事項は時に高カリウム血症の原因となることと、薬剤自身に陽性の電荷があるためPAN膜や活性炭による吸着療法には使用できないことである。

#### b)投与ルート

血液は血管内皮以外の異物と接触すると凝固のカスケードが活性化されるので、脱血後速やかに血流回路に抗凝固剤を投与すべきである。しかし脱血ポンプの手前で投与を行うと脱血不良時に陰圧がかかり、回路内に血液の代わりに抗凝固剤が引き込まれ、陰圧解除時に抗凝固剤注入ラインへ血液が逆流する可能性がある。そのため抗凝固剤注入ラインは必ず血流ポンプ後でヘモダイアフィルターの前に設ける(図2)。静脈側エアトラップチャンバーなど流出路系で凝固が生ずる場合は総投与量が時間60mgなら、通常ルートから時間30mg、回路流出路に時間30mgと2カ所からメシル酸ナファモスタットを投与することもある。

#### Q&A.8 血液浄化の回路と圧モニターについて教えてください



血液浄化の回路を図2に示す。前希釈法のHDFでは、静脈側エアトラップチャンバーの返血圧、濾液出口圧の2点の圧と回路を目視することにより得られる情報から、トラブルを未然に防ぐための対応が必要となる。血液浄化を安全に施行するためには、血液回路の状況を把握することがまず必須である。血液浄化は血液ポンプがバスキュラーアクセスから血液を引く所からスタートする。脱血センサーを通過するところまでは陰圧の領域であり、脱血不良アラームが作動する場合は、前述のようにどこに問題があるかを探す(Q&A 6参照)。血流ポンプ以降の陽圧の領域での回路トラブルに対しても、対処法を心得ておく必要がある。

##### 1)返血圧が上昇した場合

返血圧が上がった時は、静脈側エアトラップチャンバーからバスキュラーアクセスの返血側のトラブルをまず疑う必要がある。静脈側エアトラップチャンバー内に凝血塊が存在するかどうかは、補液ルートから補液して回路の血液を生理食塩水に置き換えれば確認できる。カテーテルの狭窄や折れはないかの確認も必要である。凝血塊ができた場合はフィルターを含め交換することになる。またバスキュラーアクセスカテーテルの血栓閉塞の場合は、血栓を吸引除去できなければカテーテルの交換になる。

##### 2)入口圧のみ上昇した場合

入口圧が上がり返血圧が正常の場合は動脈側エアトラップチャンバーから静脈側エア

トラップチャンバー直前の閉塞で、中空系内腔の閉塞をまず考える。中空系の膜表面積は18000~25000cm<sup>2</sup>であるが断面積はわずか3-4cm<sup>2</sup>である。従って中空系内腔が閉塞すると容易に入口圧は上昇する。まずは補液ルートから補液をして、ヘモダイアフィルター内で血液凝固が確認された場合はフィルターを含め回路交換する必要がある。フィルターが詰まりやすいときには適宜補液ルートから補液するののも一つの方法である。

### 3) 圧低下によるアラーム

まずは回路の破損と接続の緩みがないか、それに伴った出血がないかを確認する。次に回路に空気が入っていないか確認して、出血や空気の混入を認める場合には直ちに体外循環を停止する。空気が患者の体内に入った可能性があるとは判断した場合は、左側臥位、頭部低位にして心エコーを施行しカテーテルを右心房に入れて脱気するなどの一連の処置が必要である。

## Q&A.9 ヘモダイアフィルターとその選択法について説明してください

ヘモダイアフィルターの設置位置は図2に示した通りであるが、血流は上から下へ、透析液は下から上に流れる。その理由として対向流系は向流系より効率良く物質除去ができることに加え、透析液に陰圧がかかるので溶存しているエアが出てきても廃液と一緒に流せるからである。

一般に血液浄化に用いられる膜は材質により天然セルロース系膜と合成高分子系膜に大別される。膜構造に関して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水酸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)の中でも対称グラジエント構造をもつものが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、血液浄化膜として製膜するときに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がある。生体適合性の向上に必須のPVPは体外循環中に血液中に溶出し、ときに不耐症と治療中の不適応症例(血圧低下、発熱、全身倦怠感、掻痒感など)がみられることもあり、その場合はPVPを含まない膜へ変更する必要がある。

構造からみるとセルロースアセテート膜、PMMA膜、EVAL膜およびPAN膜(AN69)は均質膜であり、ポリスルホン膜やポリエーテルスルホン膜は血液と接する内側表面ほど緻密で外側表面ほど粗大になるグラジエント構造をもつ非対称膜である。またポリエステル系ポリマーアロイ膜や近年上梓された一部のセルローストリアセテート膜では内側表面と外側表面に緻密層をもつ対称グラジエント構造を持っている。

非対称膜のポリスルホンはシャープな分画特性を持ち世界的に一番多く使用されている信頼性の高い膜である。

本邦ではヘモダイアフィルターに多くのラインアップが存在する。我々はヘモダイアフィルターの選択基準として、小分子量物質から大分子量物質までの除去能が良好なものを選択している。急性肝不全ではアルブミン産生は低下しアルブミン結合性毒性物

質の除去が治療目的ではないので、アルブミン喪失と相関する $\beta_2$ ミクログロブリンの篩係数の大きいものをあえて選択する必要はない。希釈法とヘモダイアフィルターとの関係を述べると、日本で販売されているヘモダイアフィルターは殆ど前希釈用と考えて良い。ニプロのポリエーテルスルホン膜のマキシフラックスシリーズは前希釈専用である。後希釈法では血液濃縮によりファウリング(膜の目詰まり)が生じてTMP(transmembrane pressure)の上昇が起こりやすいので、後希釈法をあえて採用するならばファウリングが起こりにくい膜や後希釈法が主流の欧米で使用されているポリアリルエーテルスルホン膜が適していると考えられる。

ヘモダイアフィルターの一部は吸着によって病因物質の除去が可能である。PMMA膜やPAN(AN69)膜は吸着作用もあり炎症性サイトカインの吸着も可能である。AN69膜は現存する血液浄化膜で最も強い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、陰性荷電により同じく陰性荷電をもつアルブミンはほとんど濾過液に検出されない。一方陰性荷電によりキニン・カリクレイン系が刺激されブラジキニンの産生が促進されるので、ACE阻害剤使用時には血圧低下やアナフィラキシーショックを起こすことがあり、両者の併用は禁忌である。陰性荷電によりメシル酸ナファモスタットも吸着されるので使用する場合は注意が必要である。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で、吸着させるタンパク質の制御が可能である。

#### Q&A.10 血液透析濾過に用いる透析液と置換液と希釈法について説明してください

on-line HDFにおいて透析液と置換液は同じ

ものが使われる。置換液は直接血液に注入されるので、濃縮液を希釈する超純水には厳しい水質基準がある。昭和大学藤が丘病院で用いているon-line HDF装置においては、透析液と置換液を合算した総量は毎分700mlと機械側から規定されている。

血液透析では、拡散により血液中の不要な物質の除去を行い同時に透析液から電解質等の供給が行われる。濃度差を維持するために、昭和大学藤が丘病院では毎分450mlの透析液を供給し、残りの250ml/分を置換液として用いている。この条件設定は施設により多少異なり、千葉大学では透析液300ml/分、置換液200ml/分で総量500ml/分、横浜市立大学では透析液350ml/分、置換液350ml/分、総量700ml/分と多少の条件の差はあるものの、使用される置換液の総量が非常に大きいため治療効果に特に差は認められてはいない。

#### 補足1. 超純水供給システムの問題

on-line HDFを施行するためには適切に管理された清浄化透析液供給システムの構築が必要である。水処理装置の基本的な構成は原水を原水加温システム、プレフィルター、軟水化装置、活性炭装置、RO膜で処理して殺菌灯のついたRO水タンクに透析用水を一時的に貯留して、透析液供給配管システムによりエンドトキシン捕捉フィルターを介して透析装置へ供給されるという大がかりなものである。この設備を設置して汚染が起こらないように管理してゆくことがon-line HDFを行う上での一つのハードルとなっている。

現在岩手医科大学と旭化成メディカルにより個人用透析装置を改良し、専用のRO装置と直結することにより可搬性と水質が担保されたオンライン持続緩徐式血液透析ろ過装置が開発され上市の予定である。この装置では水道水からRO水を作り、毎分200mlの透析液+置換液の精製が可能であり、これを

透析液 80-180 ml/分・置換液 20 - 120 ml/分に連続可変式に振り分けてのオンラインCHDF治療が可能である。この条件で治療を行えば22時間の治療で264リットルと大量の透析液+置換液で血液を浄化することが可能であり、治験でも高率な覚醒効果が得られている。オンライン持続緩徐式血液透析ろ過装置は、オンラインの配管設備がないICUのベッドサイドでも施行できる利点がある。

### 希釈法

置換液は直接血液中に注入されるが、血液がヘモダイアフィルターを通過する前で置換液を注入する方法を前希釈法といい、ヘモダイアフィルターを通過した後で注入する方法を後希釈法という。

前希釈法では血液がヘモダイアフィルターを通る前に置換液で希釈するため、大量置換が可能で濾過流量を増やすことができる。on-line法ではこの方法が採用されることが多い。濾過量が増えるので濾過で主に除去される中・大分子量物質の除去が期待できる。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、ヘモダイアフィルターで除去しうる可能性もある。しかし溶質は希釈され濃度が低下した状態でヘモダイアフィルターに入るため、拡散による小分子量物質の除去効率は低下する。

後希釈法は血液がヘモダイアフィルターを通過後に置換液で希釈されるため、血液は希釈される前にヘモダイアフィルターに入るので溶質は希釈されず、小分子量物質は拡散で、中・大分子量物質は濾過で効率よく除去される。しかし後希釈法では濾過流量は血流量の20-25%までが限界であり、十分な血流量がとれることがまずは前提となる。血液はヘモダイアフィルターで濃縮されるので、膜のファウリング(目詰まり)が起こりやすく、血球への負荷により溶血や血小板減少の可能性も懸念される。

### Q&A.11 透析液の問題点と対処法について教えてください

今日市販されている透析液は全て慢性腎不全用である。カリウムイオンは低めでリンは含まれておらず、重炭酸は過剰でナトリウムはほぼ正常値である。

肝不全専用の透析液が存在しないので低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症、高重炭酸血症の危険性があり、我々はカリウムとリンの適宜補充と希釈倍率の変更により重炭酸濃度を調節している(表)。

Composition of dialysate

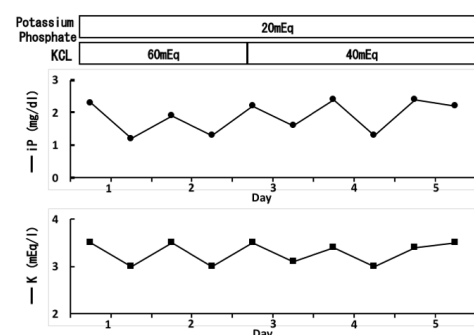
After original dilution							
Carbostar	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO <sub>3</sub>	glucose
A剤	105	2.0	3.0	1.0	111		150
B剤	35					35	
A+B剤	140	2.0	3.0	1.0	111	35	150
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dl

After modified dilution							
Carbostar	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO <sub>3</sub>	glucose
A剤	120	2.3	3.4	1.1	128		170
B剤	20					20	
A+B剤	140	2.3	3.4	1.1	128	20	170
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dl

カリウムについては持続点滴により適宜補正し、電解質データを見ながら補正してゆく必要がある。また腎不全の合併と過剰な補充がなくカリウムが上がる場合は、代謝性アシドーシス、広範な細胞崩壊、メシル酸ナフアモスタットの副作用を考慮に入れる必要がある。

リンについては透析液に含まれていないので補充は必須であり、リン酸ナトリウムカリウム2カリウムを用いて補正する。on-lineHDFを連日施行中のカリウム、リンの補正の1例を示す(図3)。





その他の注意事項としてリンはカルシウム及びマグネシウムと沈殿を作るので、投与ルートは分ける必要がある。原因不明の意識障害、循環動態不全を見た場合低リン血症も鑑別に入れる必要がある。マグネシウムは透析液に 1mEq は含まれている。低マグネシウム血症はテタニー、意識障害、不整脈に加え低カリウム血症と低カルシウム血症を伴うことが多い。低マグネシウム血症の原因として、血液浄化に加えて Mg free の TPN、ループ利尿薬、PPI、アンホテリシン B が関与するので、これらの薬剤投与時には注意が必要である。低マグネシウム血症の補正は硫酸マグネシウムを用いる。

重炭酸については透析液が慢性腎不全用の為アシドーシスが前提となっているので、過剰である。急性肝不全の場合は病態が重症になると尿素サイクルが動かないためアルカローシスに傾く。アルカローシスではアンモニアの血液脳関門通過が促進され、昏睡覚醒が起りにくくなるため注意が必要である。

透析液のナトリウムは 140mEq/L と正常に設定されている。急性肝不全では慢性肝不全と異なり、著明な低ナトリウム血症の頻度は高くない。患者が低ナトリウム血症である場合は、血液浄化により血液中のナトリウムは急速に補正されるが脳内のナトリウムの補正はそれに遅れる。そのために水の移行が起こり脳浮腫を生じることになる(不均衡症候群)。急速なナトリウム補正が central pontine myelinolysis を起こすことは広く知られている。低ナトリウム血症をゆっくり補正するだけであれば、透析液流量と血液流量を落として HF の施行や CHF で治療する方法もあるが、小分子から中分子まで効率良く除去する必要のある急性肝不全の治療とは相容れず、これも専用の透析液が必要となる。

## Q&A.12 On-line HDF に伴う有用物質の除去に関して教えてください

血液浄化法施行中の患者においては、投与した薬剤や栄養が除去されてしまうという問題が発生するが、on-line HDF の場合、強力な血液浄化能を有するが故に除去量が大きく、臨床上問題となる。

前述のカリウムやリンに関しては、除去されることを前提に血中濃度をモニタリングし、不足分を投与することで対応可能である。同様に、抗菌薬をはじめとする薬剤に関しては、可能な限り Therapeutic drug monitoring (TDM) を行って、血中濃度を確認しながら投与量を調節する。実際の薬剤血中濃度は、血液浄化量の設定だけでなく、患者自身の肝機能や腎機能、分布容積などの影響を受けるため、必ず実際に測定して確認する必要がある。

急性肝不全患者に投与すべき栄養の組成や量は、血液浄化施行の有無にかかわらず明らかでない。しかし、少なくとも糖や水溶性ビタミンは投与する必要があるため、on-line HDF によって除去されることを考慮して投与量を決定する。アミノ酸を投与する場合も、除去されることを勘案する必要がある。

### D . 考察

急性肝不全治療において on-line HDF は昏睡覚醒に有効な治療と考えられる。

### E . 結論

厚生労働省研究班として今回診療ガイドを作成した。今後多くの施設でこの治療法を検討し、その有用性とより良い施行法を検討して行く必要がある。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, Takikawa H, Mochida S. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol.* 2018 Jun;53(6):752-769.
2. Nakayama N, Uemura H, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H, Mochida S. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res.* 2018 Mar;48(4):303-312.
3. Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, Takikawa H. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan. *Hepatol Res.* 2018 Mar;48(4):219-224.
4. 井上 和明・Acute on chronic liver failure の治療 急性肝不全・慢性肝不全との相違(解説/特集)・消化器・肝臓内科・4巻6号 Page529-537(2018.12)
5. 井上 和明・血液浄化療法発展の歴史 概念の形成から人工肝への応用まで・肝臓・59巻11号 Page604-624(2018.11)
6. 井上和明、與芝 真彰・【肝機能検査、いつもの読み方を見直そう!症例ごとの注目すべきポイントがわかり、正しい解釈と診断ができる】急性肝炎の肝機能検査のコツ 危険な急性肝障害の見分け方・レジデントノート・20巻10号 Page1665-1672(2018.10)
7. 井上和明・温故知新の人工肝補助療法 歴史的経験から新たな展望・日本アフェレシス学会雑誌・37巻2号 Page118-125(2018.05)
8. 持田智・我が国における Acute-On-Chronic Liver Failure(ACLF)の診断基準(案)・肝臓・59巻3号 Page155-161(2018.03)
2. 学会発表
  - 1.井上 和明・肝不全の病態と治療予後は改善されているか? 血液浄化療法の標準化に際しての問題点・第42回肝臓学会東部会・ザプリンスパークタワー東京・12/8(2018)
  - 2.井上 和明・オンライン HDF を標準化するための医療安全上の配慮・第39回日本アフェレシス学会学術大会・岡山コンベンションセンター・10/27(2018)
  - 3.井上 和明・急性肝不全治療における血液浄化を中心とした集中治療の役割・第39回日本アフェレシス学会学術大会・岡山コンベンションセンター・10/27(2018)
  - 4.井上 和明・新しい診断基準に合致した Acute on chronic liver failure の病態解析・第55回日本肝臓学会総会・大阪国際会議場・6/15(2018)
  - 5.井上 和明・急性肝不全治療において集中治療に携わる内科医の果たすべき役割・第55回日本肝臓学会総会・大阪国際会議場・6/15(2018)
  - 6.井上和明 人工肝補助療法 bridging use における効果と問題点 第44回日本急性肝不全研究会 大阪国際会議場 6/13(2018)
  - 7.井上和明 On-line HDF を施行する上での医療安全上の配慮 人工肝補助療法 bridging use における効果と問題点 第44回日本急性肝不全研究会 大阪国際会議場 6/13(2018)
  - 8.井上 和明・急性肝不全における人工肝補助療法の bridge use における多面性・第104回日本消化器病学会総会・京王プラザホテル・4/19(2018)
  - 9.井上 和明・リアルワールドから臨床試験に望まれること DAA の経験をもとに・第115回日本内科学会講演会・みやこめっせ・

4/14(2018)

10.井上 和明・急性肝不全治療における人工  
肝補助療法標準化の試み・第 115 回日本内科  
学会講演会・みやこめっせ・4/14(2018)

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