

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

本邦における急性肝不全に対する人工肝補助療法の有効性評価～施行方法および
治療効果に関するアンケート調査結果

研究協力者 安部 隆三 大分大学医学部救急医学 教授

研究要旨：本研究は、急性肝不全に対する人工肝補助療法の有効性を施行方法や適応基準別に評価し、治療成績向上のための課題を抽出することを目的とし、全国の急性肝不全診療施設を対象にアンケート調査を行った。各施設で施行されている人工肝補助療法の方法、適応基準、施行条件、および転帰を調査した。

共同研究者

塚本菜穂（大分大学救急医学）、中丸桃瑚（大分大学医学部）、大村拓（千葉大学救急集中治療医学）、長野南（千葉大学医学部附属病院臨床工学センター）、鈴木達也（千葉大学医学部附属病院薬剤部）

人工肝補助ワーキンググループ

中山伸朗（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）、井上和明（国際医療福祉大学成田病院消化器内科）、滝川康裕（岩手医科大学消化器内科）

A. 研究目的

昏睡型急性肝不全症例の救命のためには、人工肝補助療法による肝性昏睡からの回復と全身状態の維持が不可欠である。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 人工肝補助ワーキンググループ(WG)では、これまで人工肝補助の施行方法や至適条件について検討を重ね、2014年には急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言、2020年にはOn-line HDFを急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイドを発行してきた。しかし実際に行われている人工肝補助療法の方法やその治療効果に関しては、

同WGにて2011年に施行し、全国125施設から回答を得たアンケート調査以降、調査が行われておらず、実態は明らかでない。今回、現在の本邦における人工肝補助の施行方法、臨床効果、および転帰について調査し、人工肝補助療法の有効性と課題を検証することとした。

B. 研究方法

劇症肝炎分科会による「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全(LOHF)の実態調査」において、2018年1月～2020年12月の2年間に血液濾過透析または血漿交換を施行した症例を登録した102施設に対して、同期間に経験した急性肝不全症例に対する人工肝補助療法の施行方法、および転帰に関するアンケート調査を行った。アンケートは医師が回答するパートIと臨床工学技士が回答するパートIIの2部構成とし、調査項目は以下の通りとした。

1)急性肝不全症例数および病型別症例数、人工肝補助療法施行症例数、意識覚醒症例数、内科的治療転帰、肝移植転帰、2)施行している人工肝補助療法、およびバスキュラーアクセス、3)各人工肝補助療法(血液濾過透析、

血漿交換, その他)の開始基準と離脱基準,
4)各人工補助療法(血液濾過透析, 血漿交換,
その他)の施行条件.

調査は web-based のアンケートアプリケーションを用いて行い, 出力したデータを統計学的に解析した. なお, 本研究は埼玉医科大学倫理委員会にて審査の上, 承認を得て行った.

C. 研究結果

57施設(55.8%)から回答を得た. 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

非昏睡型急性肝不全, 昏睡型急性肝不全(急性型), 昏睡型急性肝不全(亜急性型), LOHFのそれぞれの病型について, 症例数, 人工肝補助施行症例数, 意識覚醒症例数, 内科的治療症例数(生存, 死亡), 肝移植症例数(生存, 死亡)について回答を得た. 症例数は399例であり, その病型内訳は, 非昏睡型急性肝不全207例, 昏睡型急性肝不全185例(急性型134例, 亜急性型51例), LOHF7例であった. 死亡率は非昏睡型18.4%(38/207例), 昏睡型48.6%(90/185例)であり, 内科的治療例の死亡率は37.5%(126/336例), 移植例の死亡率は9.5%(6/63例)であった.

人工肝補助施行例は54%(216/399例)であり, 非昏睡型でも24%(49/207例)に対して施行されていた. 昏睡型急性肝不全急性型では90.3%(121/134例), 亜急性型では82.4%(42/51例), 遅発性肝不全では57.1%(4/7例)で人工肝補助が施行されていた.

また, 人工肝補助施行例の意識覚醒率は全体で45.5%(76/167例)であり, 急性型で39.7%(48/121例), 亜急性型で59.5%(25/42例), 遅発性肝不全で75.0%(3/4例)であった. 肝性昏睡からの意識覚醒率をHDF施行方法別に見ると, OLHDF施設では43.8%(7/16例),

HFCHDF施設では51.6%(16/31例)であったのに対し, CHDF施設では24.8%(25/101例)であった.

II. 人工肝補助療法の方法

(1) 主に行っている人工肝補助療法

血漿交換単独が6施設11%, 血液濾過透析単独が5施設9%, 血漿交換と血液濾過透析が45施設79%であった(図1)

(2) バスキュラーアクセス挿入部位

第一選択のバスキュラーアクセス挿入部位は, 内頸静脈が88%(49/56施設), 大腿静脈が11%(6/56施設)であった.

III. 血液濾過透析(hemodiafiltration, HDF)

(1) HDFの方法(複数回答可)

持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)を行っている施設が28施設, High-flow dialysate CHDF(HFCHDF)と回答した施設は15施設, On-line HDF(OLHDF)と回答した施設は12施設であった. しかし後述の通り, その施行条件には大きな施設間格差があり, 特にCHDFと回答している施設と同様の施行条件でHFCHDFと回答している施設が複数認められた.

(2) HDF導入基準

脳症発現前, 脳症発現後, 血液検査結果, およびその他の4つを選択肢として, 複数回答可で回答を得た. 脳症発現前+脳症発現後, また脳症発現前+血液検査結果との回答は, 血液検査結果とみなした.

肝性昏睡度を導入基準としている施設が42%(21/50施設), 血液検査結果が6%(3/50施設), 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断している施設が48%(24/50施設)であった(図2).

導入基準とする肝性昏睡度は, II度

83%(38/46 施設), III度 13%(6/46 施設), IV度 2%(1/46 施設)であった. 導入基準とする血液検査指標(複数回答可)としては, 血中アンモニア値が 15 施設と最多であり, 次いで PT (%) 14 施設であった(図 3). 血液検査指標として血中アンモニア値のみを用いている施設が 6 施設あり, 残りは PT(%), PT-INR と合わせて判断していた. HDF 導入基準としての血中アンモニア値は, 施設によって $70 \mu\text{g/dl}$ ~ $200 \mu\text{g/dl}$ と幅があり, $200 \mu\text{g/dl}$ としている施設が 3 施設あった. PT%40%, PT-INR1.5, T-Bil 5mg/dl を指標として挙げた施設がそれぞれ 11, 4, 3 施設あった.

(3) 1 症例あたりの施行回数/施行日数

1 症例あたり中央値 6 (1-30) 回(持続的施行の場合は日)であった.

(4) 血流量(QB), 透析液流量(QD), 濾過流量(QF), 置換液流量(QS)

CHDF を施行している 28 施設の設定条件として, QB, QD, QF, QS の基本設定の中央値はそれぞれ 100ml/min, 750ml/hr, 800ml/hr, 500ml/hr であった. HFCHDF と回答した 15 施設のうち, 設定条件が通常の CHDF の範囲に留まる 8 施設を除外した 7 施設の QB, QD, QF, QS の中央値は, それぞれ 175ml/min, 500ml/min, 2000ml/hr, 2000ml/hr であった. OLHDF と回答した 12 施設のうち, 置換補充液流量が少ない 2 施設を除外した 10 施設の QB, QD, QF, QS の中央値はそれぞれ 225ml/min, 500ml/min, 9000ml/hr, 10500ml/hr であった.

HFCHDF と回答していたが設定条件が CHDF の範囲にあると判断して除外した 8 施設の設定条件は, QD が 13.3 から 67ml/min であり, 高流量の透析液を用いているとは言い難いと判断した.

(5) HDF の離脱, 終了基準

導入基準を満たさなくなった(39 施設)が最多であり, 次いで意識状態の改善(5 施設), その他, 腎機能の改善(4 施設), 肝移植の

見込みがないと判断した(4 施設)という回答があった.

(6) 施設で技術的に可能な方法について (複数回答可)

HDF 施行可能と回答した全 50 施設中, HDF43 施設, CHDF46 施設, HFCHDF34 施設, on-line HDF22 施設であった.

IV. 血漿交換療法 (plasma exchange, PE)

(1) PE の目的 (複数回答可)

凝固因子の補充が 38 施設と最多で, 肝性昏睡物質の除去が 36 施設, ビリルビンの除去が 10 施設であった(図 4).

(2) PE 導入基準

脳症発現前, 脳症発現後, 血液検査結果, およびその他の 4 つを選択肢として, 複数回答可で回答を得た. 脳症発現前+脳症発現後, また脳症発現前+血液検査結果との回答は, 血液検査結果とみなした.

肝性昏睡度を導入基準としている施設が 20%(10/51 施設), 血液検査結果が 22%(11/51 施設), 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断している施設が 55%(28/51 施設)であった(図 5).

導入基準とする肝性昏睡度は, II 度 88%(35/40 施設), III度 10%(4/40 施設), IV度 3%(1/40 施設)であった. 導入基準とする血液検査指標としては, PT(%)が 34 施設と最多であり, 次いで PT-INR 15 施設, アンモニア 8 施設と続いた(図 6). 38 施設のうち 15 施設は, 複数の血液検査指標に基づいて判断すると回答していた. PE 導入の基準値として, PT%40%, PT-INR1.5, T-Bil 5mg/dl を挙げた施設がそれぞれ 21, 7, 3 施設あった.

(3) 1 例あたりの施行回数, 施行時間, 置換新鮮凍結血漿量

PE は 1 例当たり中央値で 5.5 回施行されており, 1 回 4 時間未満で施行している施設が 51 施設中 28 施設と最も多かった. 1 回あ

たりの置換新鮮凍結血漿量は中央値 22 (2~40) 単位で、40 単位と回答した施設が 13 施設と最も多かった。

(4) 血漿分離器, 膜面積, CHDF との併用について

PE を施行している 51 施設中, 膜型血漿分離器を使用している施設が 50 施設で, 膜面積 0.5m² を使用している施設が 28 施設と最多であった。また, CHDF と同時施行している施設は 30 施設であった。

D. 考察

本研究では, I. 急性肝不全症例数と転帰, II. 人工肝補助の方法, III. 血液濾過透析の詳細, IV. 血漿交換の詳細, の 4 つの内容を調査した。回答率が 55.8% と低かった原因としては, 回答期間が短かったことが考えられた。

症例数に関しては, 劇症肝炎分科会による「我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態調査」において各施設から提出された症例を確認した上で調査を行ったが, 全症例数や内訳については, 同実態調査の集計結果を参照いただきたい。人工肝補助施行症例数を見ると, 非昏睡型症例においても 24% で人工肝補助療法が施行されていた。昏睡型では急性型で 90.3%, 亜急性型で 82.4% の症例に対して人工肝補助療法が施行されており, 全体の意識覚醒率は 45.5% であった。さらに, HDF 施行方法別に見た意識覚醒率は OLHDF で 43.8%, HFCHDF で 51.6%, CHDF で 24.8% と, 既報に比し低い結果であり¹⁾, 以下に述べる適応基準や施行方法, 設定条件と合わせて, 詳細に検討する必要があると考えられる。

人工肝補助の方法としては, PE と HDF の両方を施行しているとの回答が 79% を占めたが, PE 単独と回答した施設が 11% を占め

た。この比率は, 2011 年に行った調査とほぼ同様の結果であり²⁾, 本研究班から発行した提言³⁾や診療ガイド⁴⁾が十分浸透していないことを示唆していると考えられる。

人工肝補助療法のうち HDF の導入基準については, 肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断しているとの回答が最多であり, 指標とする肝性昏睡度は II 度, 用いる血液検査はアンモニアが最多であった。HDF の施行条件設定は施設によって多彩で, 血液浄化量に大きな差があったばかりでなく, HFCHDF と回答した 15 施設のうち 8 施設の設定は, CHDF と回答した施設と同等の血液浄化量であることが判明した。正確な検討を行うためには, 用語の定義の統一が必要であることが明らかとなった。

PE の施行目的としては, 凝固因子の補充との回答が最多であったが, 導入基準としては肝性昏睡度と血液検査結果を合わせて判断しているとの回答が 55%, 肝性昏睡度のみとの回答が 20% を占めていた。肝性昏睡からの意識覚醒に寄与する人工肝補助療法は HDF であるという提言や診療ガイド発行後の現在も, 肝性昏睡物質の除去を目的に PE を施行している施設が多数あるということが明らかになった。PE の導入基準としては, プロトロンビン時間 (% , または international normalized ratio: INR) を用いている施設が最多であった。

E. 結論

既報における OLHDF, HFCHDF による高い意識覚醒率を根拠に, 血液浄化量を強化した人工肝補助療法を推奨してきたが, 現在の本邦の実態としては低流量の CHDF が広く行われており, 血液浄化量に応じて意識覚醒率が低かった。今後, 治療成績の向上を目指すためには, 用語の定義や施行条件を明確にした上で, 標準化された人工肝補助療法の確立が

重要と考えられる。

F. 参考文献

1. Fujiwara K, Abe R, Yasui S, et al. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2019; 49:224-231
2. 藤原慶一, 横須賀收, 織田成人, 他 : 「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. 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.
3. 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 他 : 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. 井上和明, 織田成人, 安部隆三, 他 : On-line HDF を急性肝不全の患者に施行する際の診療ガイド. *肝臓* 2020; 60:47-60.

G. 研究発表

1. 論文発表
◆ なし
2. 学会発表
◆ 安部隆三, 人工肝補助療法の変遷と今後の展望, 第 48 回日本急性肝不全研究会, パシフィコ横浜, 2022 年 6 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

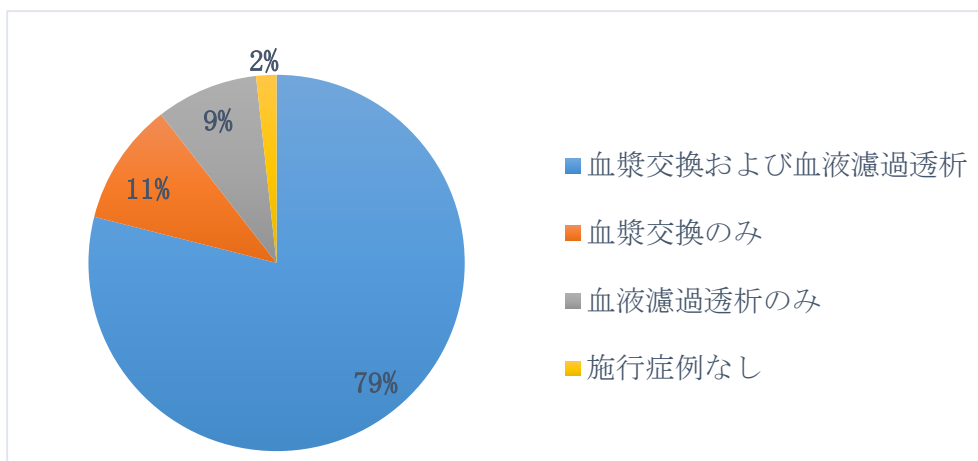


図 1. 主に行っている人工肝補助療法

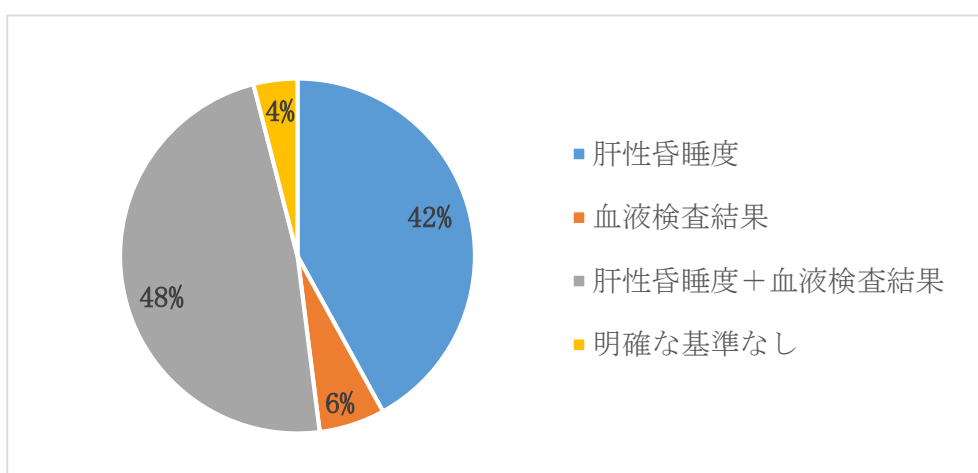


図 2. HDF 導入基準

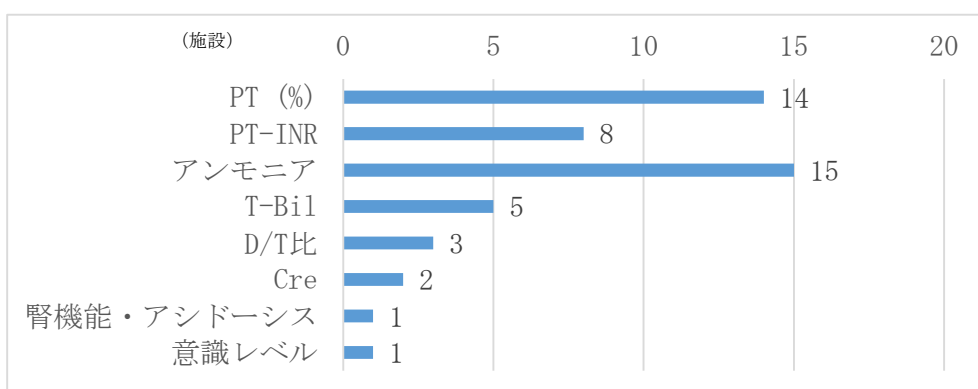


図 3. HDF 導入基準として用いる血液検査指標

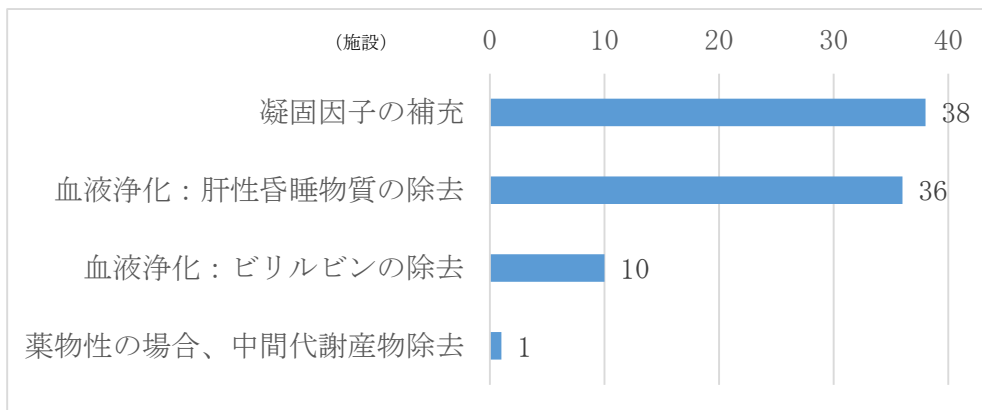


図 4. PE の目的

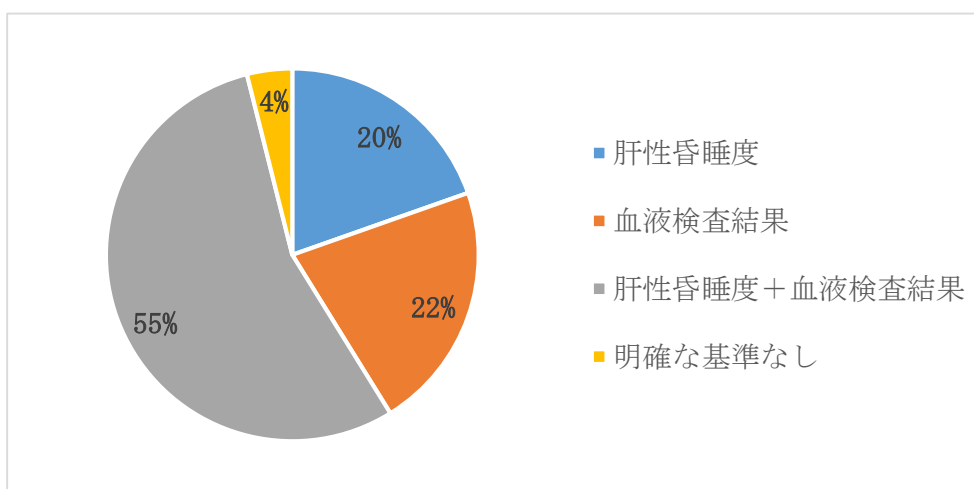


図 5. PE 導入基準

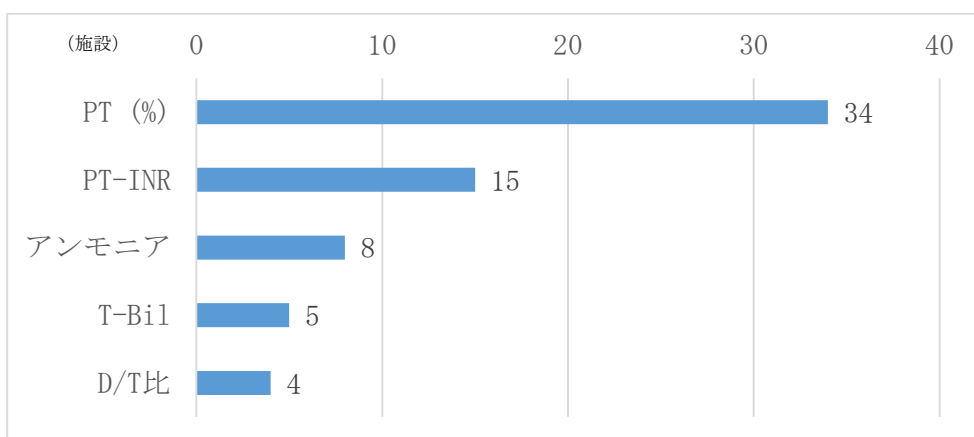


図 6. PE 導入基準として用いる血液検査指標