

特殊病態下の輸液と栄養

— 肝不全 —

千葉大学医学部 救急部・集中治療部

大竹 喜雄, 平澤 博之

肝不全の定義

肝不全という言葉はよく用いられている clinical entity であるが、その明確な定義や、全国共通で用いられている診断基準がないのが実状である。外国で用いられている肝不全の概念は1970年に Trey ら¹⁾によって提唱された fulminant hepatic failure があり、その定義は「正常な肝機能であった人が、肝機能障害を発症し、発症から8週以内に脳症と重篤な凝固障害を呈するもの。」である。本邦においては1981年の犬山シンポジウムにおいて「肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害にもとづいて肝性昏睡II度以上の脳症をきたし、prothrombin 時間40%以下を示すものとする。」という劇症肝炎の診断基準²⁾が決められ、広く用いられているが、この劇症肝炎の定義では原因として肝炎ウィルスまたは薬剤アレルギーによるものに限定している。

ICUにおいてしばしば劇症肝炎以外の術後肝不全、敗血症性肝不全、妊娠性脂肪肝、ライ症候群等種々な肝不全に遭遇するが、これらは劇症肝炎の診断のもとに血漿交換が施行されていた。1992年に術後肝不全に対する血漿交換が健康保険で認められ、「①T-Bil > 5 mg/dlでかつ持続的に上昇する、②hepalastrin test (HPT) < 40%、③肝性昏睡II度以上のうち2項目を満たすもの。」という術後肝不全に対する血漿交換の適応基準³⁾ができた。

本邦において用いられている肝不全に関する診断基準は劇症肝炎と術後肝不全に関するものだけであり、その他の肝不全に対する診断基準はないのが実状である。そこで当施設においては1985年から独自の肝不全の診断基準⁴⁾を決め、用いてきた。すなわち、すべての細胞が正常に活動することが

必要であるとの立場より、肝ミトコンドリア機能を表す動脈血中ケトン体比(以下AKBR)⁵⁾で肝細胞機能を評価し、それを踏まえた上でさらに代謝合成能を示す hepaplastin test、排泄能を示す T-Bil を評価している。細網内皮系機能は重要な肝機能の一つであるが、感染症の影響を受けるので除外してある。以上の基本方針の下で1985年より肝不全の診断基準は「AKBR < 0.7でかつ T-Bil > 5 mg/dlまたは HPT < 30%」とし、以下に述べる肝不全とは、この診断基準を満たすものとした⁴⁾。

肝不全の病態と治療方針

肝は生体の最大の代謝器官であり、有用物質の産生、有害物質の解毒・排泄、糖、アミノ酸、脂肪の代謝を司っているため、重篤な肝機能障害に陥った場合、全身的に影響を及ぼし、最終的にはMOFとなる。肝不全に陥った場合、これら全ての機能を代行しなければならないが、現在のところ、これら全ての機能を代行するような人工肝はない。そこで肝の質的および量的回復が十分行われるまでの間、肝の複雑な機能を可及的に代行することを企図しているのが人工肝補助療法である。表1は急性肝不全の治療方針を示したものである。これらのうち plasm exchange (PE)、hemodiafiltration (HDF)、continuous hemodiafiltration (CHDF) 等の血液浄化法を用いた人工肝補助療法が治療の中心をなしている⁶⁾⁻⁸⁾。

人工肝補助療法

表2は当施設において1985.5~1994.12の間に肝不全症例に対して施行した各種血液浄化法を示したものである。肝不全症例は113例であり、救命率は25%であった。血液浄化法としてはPEが76

例と一番多くの症例に対して施行され、つぎに CHDF が61例に施行された。最近では CHDF を人工腎としてでなく、人工肝として用いるようになり、CHDF 施行61症例のうち27例に対しては CHDF を人工肝の目的で用いた。

肝不全の治療における CHDF の有効性は、水分・電解質、acid-base の補正、肝性昏睡起因物質とされている小から中分子量物質の持続的除去、臓器障害の原因となる mediator の除去、肝不全にしばしば合併する腎不全時の Cre や BUN 等の溶質除去および水分・電解質、acid-base の補正や栄養管理である。

表1 急性肝不全の治療方針

1. MOF であるとの認識にたった ICU での集中治療
2. 人工肝補助療法 plasma exchange (PE), hemodiafiltration (HDF), continuous hemodiafiltration (CHDF)
3. 中心静脈栄養法による栄養管理 ブドウ糖、肝不全用アミノ酸液、ビタミン剤
4. DIC, 出血傾向対策 蛋白分解酵素阻害薬, AT III 製剤, FFP
5. 薬物療法 PGE ₁ , グルカゴン-インシュリン療法, インタフェロン, H ₂ リセプター拮抗剤, 抗生剤
6. その他 ラクツロース, ポリミキシン B の経管投与, ラクツロース浣腸

現在の当施設における人工肝補助療法の開始基準およびその後の血液浄化法の適応基準のフローチャートを図1に示す。従来の PE 単独から PE と CHDF の同時併用法を基本としている⁹⁾。肝不全では腎不全を高率に合併しているために、こうした症例に2~3時間の PE を施行すると血液の浸透圧の急激な変化により肺水腫、脳浮腫等を引き起こす可能性があるため、2台の CHF 用専用コンソールを用いて PE と CHDF を直列に繋ぐ方法を用い、PE を5~6時間かけてできるだけ緩徐に施行する continuous PE (以下 CPE) とし、また CHDF を併用することにより PE による急激な血液の浸透圧の変化を防止している¹⁰⁾。CPE と CHDF の併用による膠質浸透圧の調整法の有効性については後で述べたい。CPE 終了後は PE の回路のみ取り外し、CHDF はそのまま続行する方法を用いた。そして、24時間後に肝機能検査を施行し、HPT の値を参考にしながら、血液浄化法の適応について決めている。我々の方法は従来の方法に比し、体外循環血液量が少なく劇症肝炎のように重篤な患者においても循環動態に与える影響は少なく安全に施行可能である。

肝不全における体液管理

次に肝不全における体液管理上の問題点とその対策としての CHDF の有効性について述べたい。

表2 肝不全症例に対して施行した各種血液浄化法

千葉大学救急部・集中治療部 (1985.5-1994.12)

症例数	救命数 (%)	血液浄化法								
		PE	PA	HA	HD	CHF	CHDF	PMX	PD	B-DT
消化器外科系MOF	34	6(18)	19	1	4	15	9	12	3	1
その他の外科系MOF	8	1(13)	3			2	3	5		
内科系MOF	28	4(14)	13		2	5	11	16	1	1
急性型劇症肝炎	17	10(59)	17	7	1	2	1	10		
亜急性型劇症肝炎	17	2(11)	17	2	1		1	14		2
その他の肝不全	9	5(59)	7	1				4		1
計	113	28(25)	76	11	8	24	25	61	4	1 4

PE : plasma exchange, PA : plasma adsorption, HA : hemoabsorption, HD : hemodialysis, CHF : continuous hemofiltration, CHDF : continuous hemodiafiltration, PMX : polymyxin B 固定 fiber, PD : peritoneal dialysis, B-DT : BioLogic detoxification.

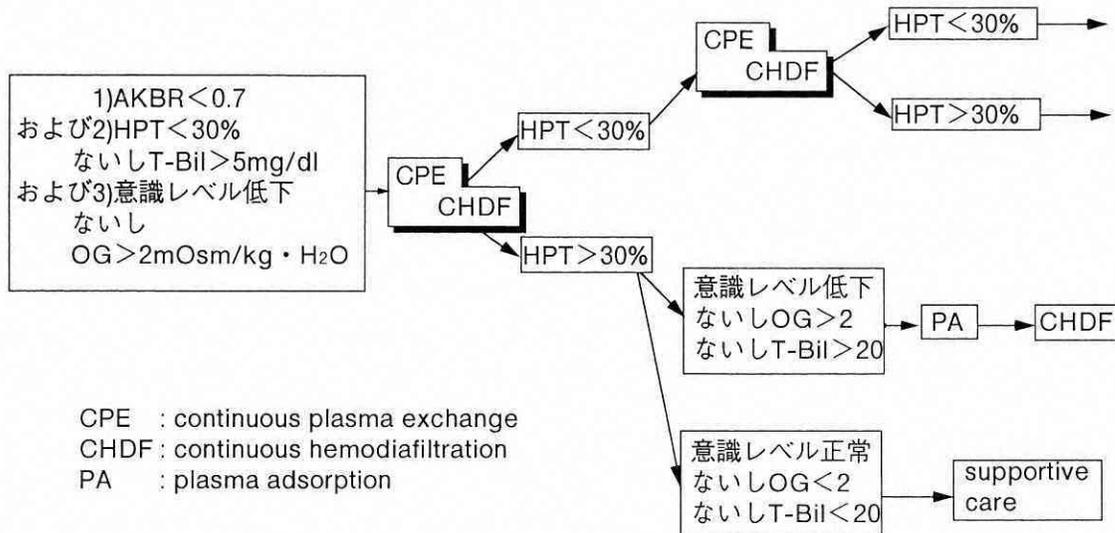


図1 人工肝補助療法

肝不全患者に大量の新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) の投与が行われるが、その際に代謝性アルカローシス、高 Na 血症がしばしば問題となる。図2は肝門部胆管癌術後肝不全症例の術後経過を示したものである。術後3日目よりNH₃の上昇、HPTの低下を認め、FFP 10単位を20単位に増量したところ、Na および base excess (BE) の上昇を認めた。さらに AKBR の低下、T-Bil の上昇および意識障害の出現を認めたため、PE と CHDF を開始した。CHDF 施行により、高 Na 血症、代謝性アルカローシスは補正され、6回のPEと6日間のCHDFにより意識の改善、AKBRの上昇を認めた。この症例は肝不全患者に対する大量の FFP の投与時の代謝性アルカローシス、高 Na 血症に対して CHDF が有用であることを示唆している。

従来の短時間の PE により引き起こされる血液成分の変化のうち、とくに重要と考えられるのは、膠質浸透圧の変化であり、膠質浸透圧の急激な変化は、循環血液量を変化させ、肺水腫、脳浮腫を惹起または増悪させる可能性がある¹¹⁾¹²⁾。

図3は劇症肝炎患者のICU入室時の血漿およびFFPの膠質浸透圧を示したものであり、それぞれ

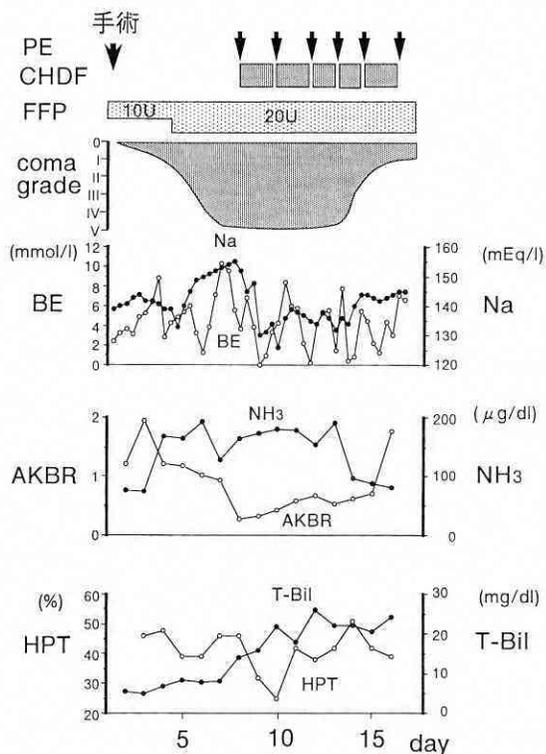


図2 症例 59歳 女性 肝門部胆管癌術後肝不全

18.7, 20.4 mmHgと、いずれも正常値である25~30 (平均28) mmHgよりも著しく低値であった。このように正常値よりも膠質浸透圧の低い劇症肝炎患者の血漿を、正常値よりも膠質浸透圧の低い FFP で置換した場合の各種血液浄化法における膠質浸透圧の推移の理論値を1 pool modelを用いて算出すると図4のごとくである。すなわち、左の図に示すごとく従来の短時間のPEでは、膠質浸透圧は上昇しても、まだ20 mmHg以下であり、また逆に患者の膠質浸透圧が正常な場合に短時間のPEを施行すると右の図のごとく25から22 mmHg以下に低下してしまう。一方、CPE+CHDF併用法を行うことにより、低い膠質浸透圧を高めることも、また、正常な膠質浸透圧の低下を防ぐことも理論的には可能である。

図5はPE時の膠質浸透圧の推移の理論値および実測値を示したものである。白丸で示した実測値は、CPE+CHDF併用法の理論値とほぼ同様な推移を示しており、このことは我々の用いた1 pool

modelの理論を用いることにより、膠質浸透圧の調整が臨床応用可能であることを示唆している¹⁰⁾。

肝不全における栄養管理

肝は生体の代謝の中核であり、栄養管理上、最も重要な糖、アミノ酸、脂肪等のエネルギー基質の代謝中枢である。そのために肝不全に陥るとエ

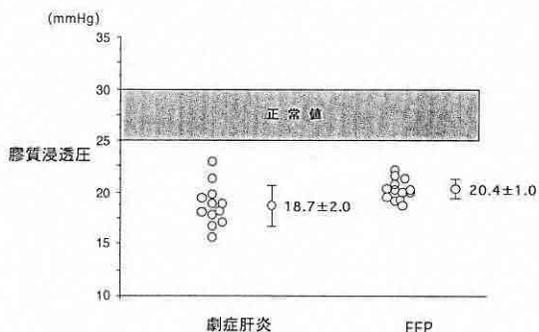
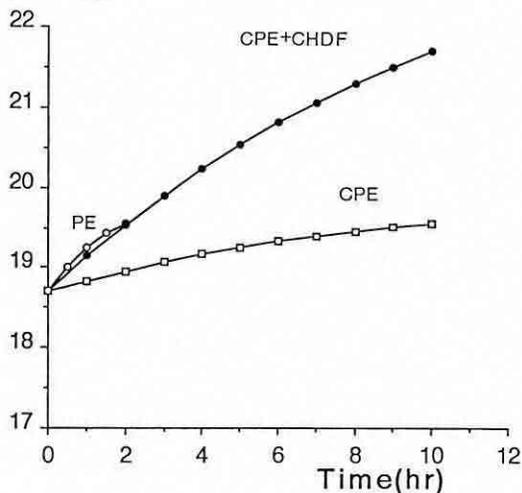
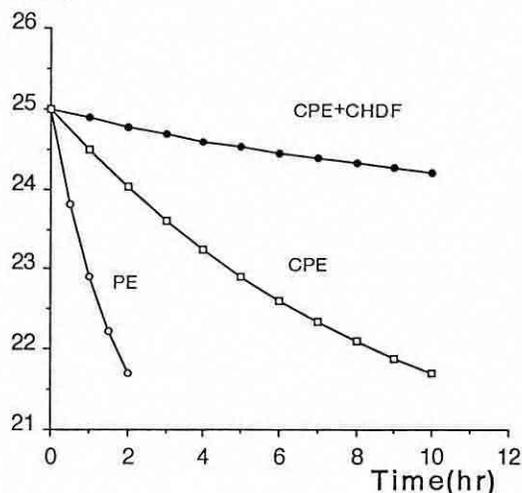


図3 劇症肝炎患者ICU入室時の血漿およびFFPの膠質浸透圧

膠質浸透圧 (mmHg)



膠質浸透圧 (mmHg)



体重:50(kg),Ht:30(%)
 血漿交換量: 3200(ml)
 但し,CHDF併用時には
 50(ml/hr)の除水を行う

図4 各種血液浄化法における膠質浸透圧の推移の理論値 (1 pool model)

エネルギー代謝に重大な影響をもたらすと考えられる。したがって、肝不全時のエネルギー代謝動態を把握することは栄養管理上必須のことである¹³⁾。エネルギー代謝動態の指標として臨床応用可能なものは、以下のごとくである。すなわち、全身のエネルギー代謝の指標としては、エネルギー消費量と基礎エネルギー消費量の比であるエネルギー代謝活性、npRQ (non protein respiratory quotient), %Fat であり¹⁴⁾、肝細胞エネルギー代謝の指標としては、AKBR (acetoacetate/ β -hydroxybutyrate), ケトン体量 (acetoacetate + β -hydroxybutyrate)¹⁵⁾, pyruvate, lactate, pyruvate/lactate である。これらのうち AKBR は肝のミトコンドリア機能を示し、臨床において肝のエネルギー代謝を知る最も優れた指標の一つである^{5),16)}。

そこで MOF 患者における npRQ および %Fat と AKBR の相関関係を検討してみると図 6 のごとくである。左の図では、AKBR が低下するにつ

れて npRQ は 0.7 に近付き、脂肪を投与していないにもかかわらず、エネルギー基質として脂肪が用いられていることを示している。それと同様に右の図では AKBR が低下するにつれて %Fat は上昇し、消費エネルギーにおける脂肪の割合が著しく上昇していることを示している。このことは、AKBR で示される肝ミトコンドリア機能が低下すると肝はエネルギー基質として糖を用いることができず、内因性の脂肪を用いていることを示唆しており、この結果は小澤らのエネルギー基質利用の Redox 理論⁵⁾と一致している。

次に上記の parameter について肝不全合併 MOF、劇症肝炎において検討した。図 7 は両群間における npRQ と AKBR との関係を示したものである。AKBR が低値の場合、npRQ は、MOF では 0.7 を、劇症肝炎では 1 を示した。このことは、AKBR が低値である場合、エネルギー基質として、MOF では脂肪を、劇症肝炎ではブドウ糖が用いられていることを示唆している。このことは、劇

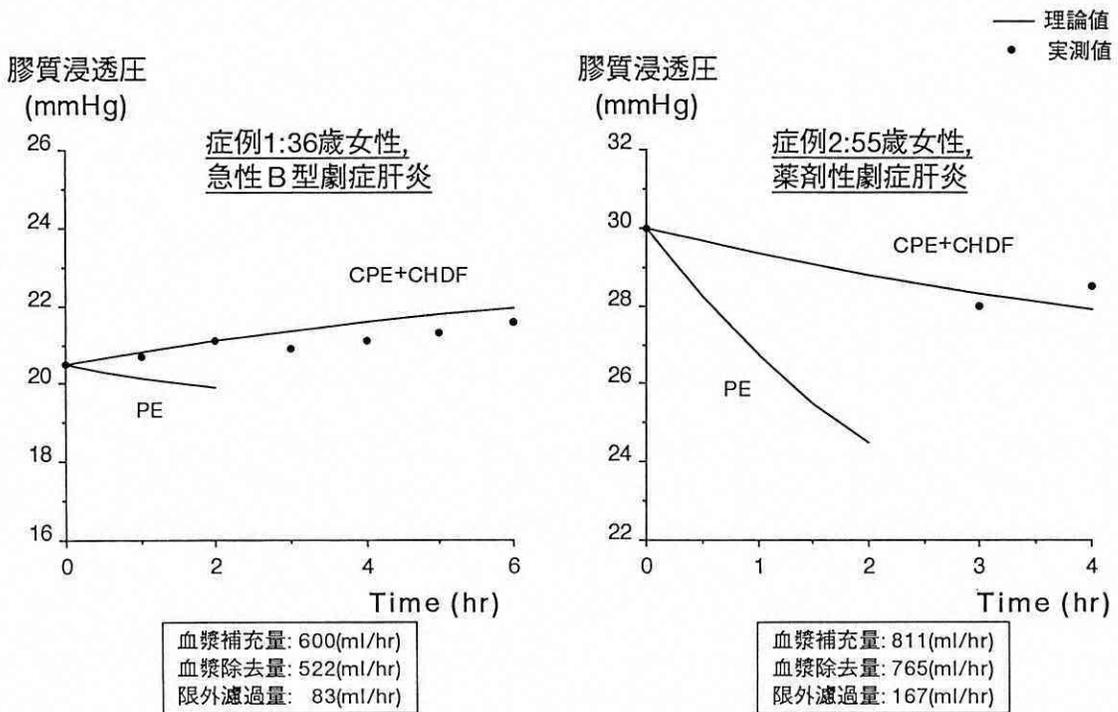


図5 血漿交換施行時の膠質浸透圧の推移の理論値および実測値

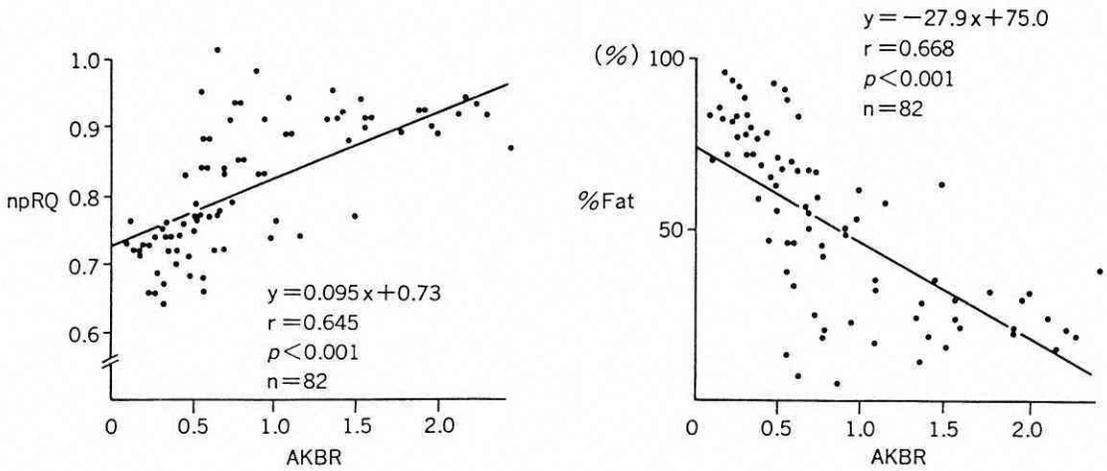


図6 MOF 患者における non-protein RQ および消費エネルギー中の脂肪の割合と動脈血中ケトン体比の相関

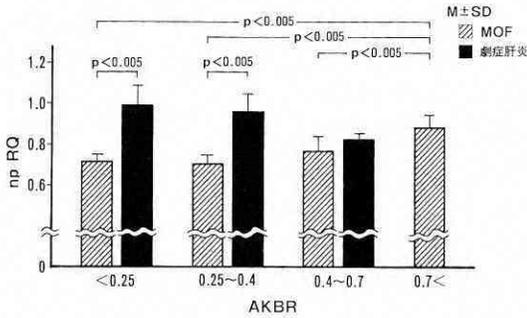


図7 MOF 症例及び劇症肝炎症例における npRQ と AKBR との相関

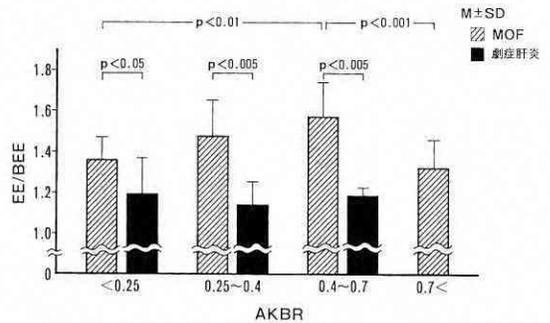


図8 MOF 症例及び劇症肝炎症例におけるエネルギー代謝活性(EE/BEE)とAKBRとの相関

症肝炎においてはエネルギー基質利用についての Redox 理論⁵⁾はあてはまらないことを示唆している。

図8は、両群におけるエネルギー代謝活性とAKBRとの関係を示したものである。MOF患者においてAKBR>0.7であれば、エネルギー代謝活動は中等度の hypermetabolism を呈したが、AKBR<0.7では著しい hypermetabolism である。しかし、それもAKBR低下とともに hypermetabolism の程度は低下した。一方、劇症肝炎患者においては、同程度のAKBRの値ではMOF患者に比し、エネルギー代謝活性は低値であった。

図9は肝不全合併MOFと劇症肝炎におけるAKBR, acetoacetate量とβ-hydroxybutyrate量

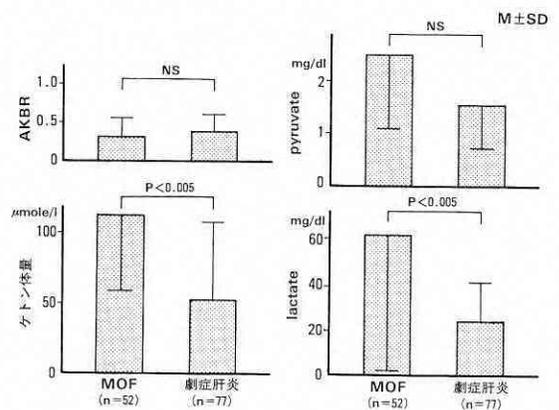


図9 MOF 患者及び劇症肝炎患者における AKBR, ケトン体量, lactate, pyruvate

の合計であるケトン体量, pyruvate および lactate を示したものである。AKBR は肝不全合併 MOF, 劇症肝炎の両群の間に差はないが, ケトン体量は劇症肝炎に比し, MOF において有意に高値であった。また, 両群における pyruvate は両群の間で有意の差を認めなかったが, lactate は劇症肝炎に比し, MOF において有意に高値であった。このこ

とは MOF では全身の酸素代謝の失調を来していることを示唆している。以上のことをまとめてみると表3のごとくである。すなわち, 代謝異常は肝不全合併 MOF では全身であり, 劇症肝炎では肝であり, AKBR は同様に低値であるが, ケトン体量は肝不全合併 MOF では増加しており, 劇症肝炎は50以下である。肝不全合併 MOF では, npRQ は AKBR 比して低下し, エネルギー基質としては内因性の脂肪が用いられており, 劇症肝炎では npRQ は, 1 に近く, エネルギー基質として糖が用いられていた。これらのことは, 同じ AKBR の低下で示される肝不全でも, その病態により, エネルギー代謝動態が異なることを示唆している。

これらの結果より肝不全合併 MOF では内因性の脂肪しか利用できないエネルギー代謝動態であることが明らかとなり, こうした状況において, 脂肪を投与するという栄養管理法も選択できる可能性があるが, 肝障害を伴う重症患者における脂質投与に関しては, 種々な問題点がある。すなわ

表3 肝細胞及び全身エネルギー代謝の比較

	肝不全合併MOF	劇症肝炎
代謝異常	全身	主として肝細胞
AKBR	0.1~0.7	0.1~0.7
ケトン体量	多	少
エネルギー代謝活性 (EE/BEE)	135~155%	110~120%
npRQ	AKBR に比例して低下	AKBR に関係なく0.85~1.0
主たるエネルギー基質	内因性脂肪	糖
投与すべきエネルギー基質	なし	糖

表4 肝障害を伴う重症患者における栄養管理の strategy

1. 代謝動態を把握するためのパラメータ

AKBR, ケトン体重, エネルギー消費量, RQ, BUN, NH₃, 血糖

2. 基本処方

①原則として TPN にて栄養管理

②50%ブドウ糖液と BCAA rich なアミノ酸液からなり, Cal/N 比を230~250とした組成の TPN を用いる

③代謝性アルカローシス対策として lactate free とする

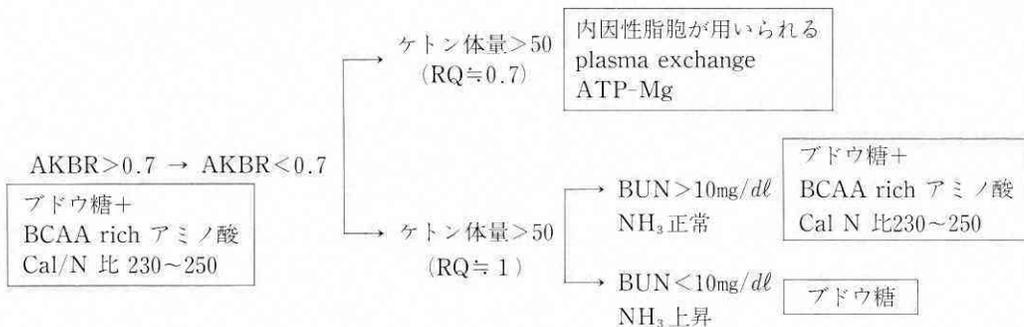
④高Na血症対策としてNa投与量を可及的に少なくする

3. エネルギー投与量

①エネルギー消費量に見合ったエネルギー量を投与する

②腎不全を合併している場合は, CHF/CHDF を併用して必要十分なエネルギー量を投与する

4. エネルギー基質



ち、外因性の脂肪乳剤は、アポ蛋白により疎水性から親水性に変わり、カルニチンと結合し、ミトコンドリアに取り込まれ、エネルギー基質として用いられる¹⁷⁾。また、アポ蛋白、カルニチンは共に肝で合成される。したがって、アポ蛋白、カルニチンを合成できない肝不全においては外因性の脂肪のエネルギー基質としての利用は困難である。外因性の脂肪乳剤は細網内系の抑制、呼吸障害、凝固障害を惹起する。アラキドン酸カスケードの前駆物質となる等である^{18),19)}。

以上より肝障害を伴う重症患者における栄養管理の strategy を示すと表4のごとくである。代謝動態を把握するためのパラメーターとして、AKBR、ケトン体量、エネルギー消費量、npRQ、BUN、NH₃、血糖。基本処方として、原則としてTPNにて栄養管理。50%ブドウ糖液とBCAA rich なアミノ酸液からなり、Cal/Nを230~250とした組成のTPNを用いる。代謝性アルカローシス対策としてlactate freeとする。高Na血症対策としてNa投与量を可及的に少なくする。エネルギー投与量に見合ったエネルギー量を投与する。腎不全を合併している場合は、CHF/CHDFを併用して必要十分なエネルギー量を投与する。エネルギー基質に関しては、AKBR、ケトン体量、BUN、NH₃の値を参考にして、投与すべきエネルギー基質を決める。内因性の脂肪が用いられるエネルギー代謝動態が持続する場合に、いかなるエネルギー基質を用いるかが肝障害を伴う重症患者における栄養管理上の今後の最大問題点である。

結 語

1. 肝不全患者に必須な大量の新鮮凍結血漿投与は代謝性アルカローシス、高Na血症をきたしやすく、また従来からの短時間の血漿交換は膠質浸透圧の急激な変動を来し、種々な合併症をもたらす可能性があるが、これらの対策としてCHDFの併用は有用であった。

2. 肝不全患者の栄養管理をする場合には、AKBR、ケトン体量、npRQ、エネルギー消費量、BUN、NH₃等を測定し、適切なエネルギー基質および量を投与すべきである。

文 献

- 1) Trey, Davidson LS: The management of fulminant hepatic failure. In Popper H, Shaffner F, eds. Progress in Liver Disease. Vol. 3. Grune and Stratton, New York (1970) p.292.
- 2) 犬山シンポジウム記録刊行会: 第12回犬山シンポジウム、A型肝炎・劇症肝炎. 中外医学社, 東京 (1981).
- 2) 厚生省保険局医療課, 厚生省老人保険福祉部老人保険課編, 点数表の解釈甲表編, 社会保険研究所, 東京 (1992) p.435.
- 4) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 肝不全を伴ったMOFの診断基準と治療方針. 救命救急医療研究会誌 (1989) 3, 79.
- 5) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K, et al.: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. A redox theory. Arch Surg (1983) 118, 1245.
- 6) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 重症肝不全の治療限界とその対応. ICUとCCU (1993) 179, 139.
- 7) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 急性肝不全の治療とその適応—血液浄化法. 臨床消化器内科 (1993) 8, 395.
- 8) 大竹喜雄, 平澤博之: 劇症肝炎に対する各種血液浄化法. 消化器科 (1994) 18, 232.
- 9) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 劇症肝炎に対する plasma (PE) + continuous hemodiafiltration (CHEF) 併用法の検討. 集中治療 (1993) 5, 113.
- 10) Ohtaka Y, Hirasawa H, Sugai T, et al.: Efficacy of continuous blood purification for fulminant hepatitis. Jpn Apheresis (1995) 14, 83.
- 11) Puri VK, Weil MH, Michaels S, et al.: Pulmonary edema associated with reduction in plasma oncotic pressure. Surg Gynecol Obstet (1980) 151, 344.
- 12) Pollay M, Fullenwider C, Roberts A, et al.: Effect of manitol and furosemide on blood-

- brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* (1983) **59**, 945.
- 13) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: In direct calorimetry よりみた急性肝不全時のエネルギー代謝について. *外科と代謝・栄養* (1990) **24**, 508.
- 14) 大竹喜雄, 平澤博之: ICU, MOF 患者の間接熱量測定法の有用性. *JJPEN* (1992) **14**, 529.
- 15) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 急性肝不全症例における動脈血中ケトン体量(acetoacetate + β -hydroxybutyrate) の意義. *外科と代謝・栄養* (1992) **26**, 64.
- 16) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 急性肝不全と AKBR. 肝エネルギー代謝と AKBR 研究会記録集 (1992) **1**, 35.
- 17) 入山圭二: 脂質代謝. *日本臨床* (1991) **49** (629), 289.
- 18) Hwang TL, Hwang SL, Chen MF: Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure. *Chest* (1990) **97**, 934.
- 19) Peck MDP: Omega-3-polyunsaturated fatty acids: Benefit or harm during sepsis. *New Horizons* (1994) **2**, 230.