

急性肝腎障害に対する血液濾過透析による体液・代謝管理

兼坂 茂、高橋愛樹

昭和大学藤が丘病院 救急医学科

【目的】

急性肝不全に対する治療法として、中分子量物質を浄化できる血液濾過に期待が持たれている¹⁾。そこで急性腎不全に対し持続的血液濾過透析 (CHDF) または血液濾過透析 (HDF) を施行した症例 (Creatinine \geq 1.5 mg/dl) の内で、急性肝障害 (Bilirubin \geq 3 mg/dl) を合併した症例について検討した。

【方法】

循環動態が不安定なためCHDFを施行した11例 (CHDF群) の平均年齢は56歳で、APACHE IIは平均28、入院4週後までに7例が死亡した。基礎疾患は消化器が5例、軟部組織が2例、肺・大血管・腎・血液が各1例、その内で外傷は1例であった。CHDFにはSH-1.0を用い平均20時間、血流量1~2 ml/kg/min、置換液 (Sublood-B) 量10 ml/kg/h、透析液 (Sublood-B) 量10 ml/kg/hで、初回施行の前後で比較した。

一方、循環動態が安定しておりHDFを施行した21例 (HDF群) の平均年齢は56歳で、APACHE IIは平均22、入院8週後までに11

例が死亡した。基礎疾患は消化器が9例、軟部組織が4例、中枢神経が2例、大血管が2例、腎臓が2例、血液が2例、その内で外傷は7例であった。HDFにはBS-1.8を用い4~5時間、血流量3~4 ml/kg/min、置換液 (Sublood-B) 量50 ml/kg/h、透析液 (kindaly-AF2) 量500 ml/minで計34回施行し前後で比較した。尚、抗凝固薬にはフサンを30 mg/hで用いた (表)。

【結果】

Glasgow coma scale (GCS) はCHDF群では平均10.2 \pm 1.4から10.1 \pm 1.6へ変化なく、HDF群では平均9.4 \pm 0.8から10.1 \pm 0.8へ有意に増加した (p=.0169)。しかもHDF群では血漿アミノ酸のFischer比 (BCAA/AAA; 基準値2.43~4.40) は、平均1.36 \pm 0.15から1.68 \pm 0.14へ有意に増加した (p<.0001)。さらにAAAの中でもPhenylalanine (MW165、基準値43~76 nmol/ml) は平均166 \pm 15から128 \pm 8 nmol/mlへ有意に減少した (p=.0003)。PaO₂/FiO₂はCHDF群では平均227 \pm 38から214 \pm 29 mmHgへ減少し、HDF群でも平均291 \pm 25から281 \pm 23 mmHgへ減少した。平均血圧MAPはCHDF群では平均79 \pm 5から79 \pm 6 mmHgへと変化なく、HDF群では平均94 \pm 3から97 \pm 3 mmHgへ増加した。ただしCHDF群ではdopamine投与量を平均5.4 \pm 1.5から4.5 \pm 1.2 μ g/kg/minへ減量できた。血清CreatinineはCHDF群では平均3.0 \pm 0.4から2.9 \pm 0.4 mg/dlへ僅かに減少したが、HDF群では平均4.6 \pm 0.4から2.3 \pm 0.2 mg/dlへ有意に減少した (p<.0001)。血清BilirubinはCHDF群では平均9.6 \pm 2.3から10.8 \pm 2.5 mg/dlへ増加

表

	CHDF	HDF
男/女	6/5	15/6
生/死	4/7	10/11
平均年齢	56 \pm 5 yr	56 \pm 4 yr
APACHE II	28 \pm 2	22 \pm 1
濾過器	SH-1.0	BS-1.8
血流量	1~2 ml/kg/min	3~4 ml/kg/min
置換液	Sublood-B 10 ml/kg/h	Sublood-B 50 ml/kg/h
透析液	Sublood-B 10 ml/kg/h	Kindaly-AF2 500 ml/min
浄化時間	20 \pm 2 h	4~5 h

し、HDF群でも平均 15.7 ± 2.1 から 18.1 ± 2.4 mg/dlへ増加した。

小分子量物質のNOx (MW62、基準値 $10 \sim 71 \mu\text{mol/L}$)はCHDF群では平均 144 ± 101 から $103 \pm 68 \mu\text{mol/L}$ へ減少し、HDF群でも平均 73 ± 23 から $26 \pm 7 \mu\text{mol/L}$ へ有意に減少した ($p=.0010$) (図1)。6-keto-prostaglandin F1 α (MW370、基準値 $<12\text{pg/ml}$)はCHDF群では平均 64 ± 22 から $73 \pm 37 \text{pg/ml}$ へ増加したが、HDF群では平均 232 ± 139 から $115 \pm 38 \text{pg/ml}$ へ有意に減少した ($p=.0321$)。中分子量物質のANP (MW2394、基準値 $<40 \text{pg/ml}$)はCHDF群では平均 292 ± 66 から $208 \pm 85 \text{pg/ml}$ へ減少し、HDF群でも平均 226 ± 43 から $167 \pm 28 \text{pg/ml}$ へ有意に減少した ($p=.0372$) (図2)。BNP (MW3464、基準値 $<20 \text{pg/ml}$)は

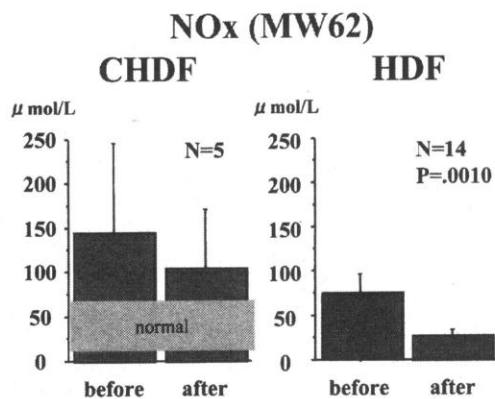


図1

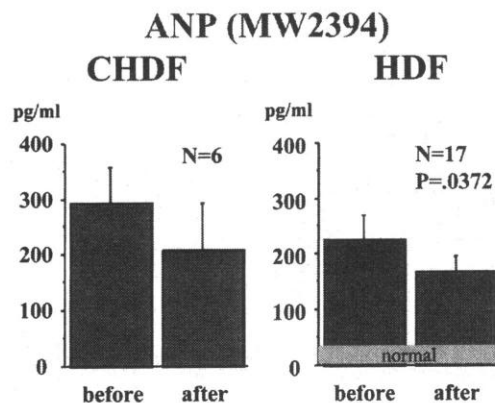


図2

BNP (MW3464)

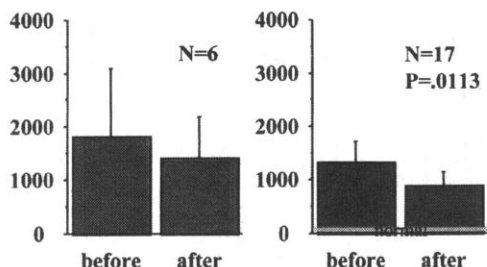


図3

CHDF群では平均 1822 ± 1266 から $1412 \pm 772 \text{pg/ml}$ へ減少し、HDF群でも平均 1317 ± 414 から $882 \pm 271 \text{pg/ml}$ へ有意に減少した ($p=.0113$) (図3)。Endothelin-1 (MW2492、基準値 $<2.3 \text{pg/ml}$)はCHDF群では平均 7.8 ± 1.6 から $8.0 \pm 2.1 \text{pg/ml}$ へ増加したが、HDF群では平均 9.1 ± 0.7 から $6.8 \pm 0.5 \text{pg/ml}$ へ有意に減少した ($p<.0001$)。IL-6 (MW21000、基準値 $<4 \text{pg/ml}$)はCHDF群では平均 315 ± 149 から $422 \pm 198 \text{pg/ml}$ へ増加したが、HDF群では平均 1007 ± 510 から $822 \pm 374 \text{pg/ml}$ へ減少した。さらにHDF群では大分子量物質のPAI-1 (MW54000、基準値 $<50\text{ng/ml}$)は平均 139 ± 48 から $113 \pm 36 \text{ng/ml}$ へ有意に減少し ($p=.0289$)、Prothrombin時間 (PT) 活性も平均 65.7 ± 4.5 から $61.8 \pm 5.0 \%$ へ有意に減少した ($p=.0039$)。

【考察】

米国では重症敗血症の患者に認める臓器障害の頻度は、腎障害が22.0%であったが肝障害は1.3%にしか認められなかった。しかし死亡率は腎障害で38.2%、肝障害では54.3%と著しく高率であった²⁾。そこで今回は予後不良とされる急性肝障害例を対象に、治療法として期待される血液濾過透析の有有用性について検討した³⁾。血液濾過透析には長時間型のCHDFと短時間型のHDFがあり、今回の透析液量はHDFでCHDFの約60倍であったが、置換液量は約12 L/dayでCHDFとHDF

はほぼ同等であった。我々は既に劇症肝炎に対し血漿交換にHDFを組み合わることにより、81%の症例で肝性昏睡度の回復を認めた事を報告している⁴⁾。今回の対象は敗血症や外傷性の多臓器障害例であったが、HDF群ではGCSが有意に増加した。同時に小分子量物質で敗血症性脳症の起因物質の1つとされるPhenylalanineの有意な減少を認め、Fischer比は増加し意識回復に関与していたと考えられた。しかしCHDF群では意識回復は認められなかった。ただしOdaらはHDFと同等量の透析液を用いたhigh flow CHDFが、意識回復に有用であったとしている⁵⁾。また血管拡張物質であるNOの代謝産物であるNOxは⁶⁾、HDF群で有意に減少しCHDF群で減少した。ただし施行前値はHDF群よりCHDF群で比較的高値であった。さらにProstacyclinの代謝産物である6-keto-prostaglandin F1 α はHDF群で有意に減少し⁷⁾、CHDF群ではむしろ増加した。ただし施行前値はCHDF群よりHDF群で比較的高値であった。即ち平均血圧がより低値でdopamineを必要としたCHDF群では、6-keto-prostaglandin F1 α よりNOxが比較的高値であった事よりNOの関与がより強く示差された。

一方、HDF群では中分子量物質であり心不全に関与する⁸⁾、ANPとBNPの有意な減少を認めた。さらに強力な血管収縮物質で肝腎症候群の起因物質の1つとされる⁹⁾、Endothelin-1の有意な減少も認めた。同様にCHDF群でもANPとBNPの減少を認めdopamineを減量できたが、Endothelin-1はむしろ増加した。ただしANPとBNPの施行前値はHDF群よりCHDF群で比較的高値であり、Endothelin-1の施行前値はCHDF群よりHDF群で比較的高値であった。このEndothelin-1とNOは肝類洞において拮抗する物質として知られており¹⁰⁾、HDF群ではEndothelin-1の減少により肝組織の循環改善に、CHDFとHDF両群でのANPとBNPの減少は全身の循環改善に役立っていたと考えられた。尚、HDF群では大分子量物質であるPAI-1とPT活性の有意な

減少を認め、これらは抗凝固薬(フサン)による影響と思われた。この点に関しAwadらは急性肝不全の患者にAlbuminを添加した透析液を用いるMolecular adsorbent recycling system (MARS)によるCHDFを施行し、NH₃の減少と肝性脳症の回復、さらにFischer比と第Ⅶ因子の有意な増加を報告している¹¹⁾。

【結 論】

急性肝腎障害を呈する症例に対するCHDFとHDFの効果を検討した。その結果、CHDF群では症例数が不十分ではあった為か有意な変化を認めなかったが、HDF群では有意な変化を認めた。中でも中分子量物質であるANPとBNPの減少を認め、全身の循環改善に役立っていたと考えられた。即ち現状では循環動態が不安定であればCHDFで開始し¹²⁾、循環動態が安定すれば速やかにHDFへ移行することで有用性が高まると思われた。

【文 献】

- 1) Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al: Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. Crit Care Med 1990; 18: 1331-8
- 2) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-1310
- 3) 兼坂茂、山田雅哉、高橋愛樹：肝機能障害に対する臓器サポート ICUとCCU 2000; 24: 157-164
- 4) 兼坂茂、飯塚一秀、高橋愛樹 劇症肝炎に対する人工肝補助療法。日救急医学会誌 1996; 7: 11-20
- 5) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. Ther Apher 2002; 6: 193-98
- 6) Cobb JP, Danner RL: Nitric oxide and septic shock. JAMA 1996; 275: 1192-1196

- 7) Grootendorst AF, van Bommel EFH, The role of hemofiltration in the critically-ill intensive care unit patient: Present and future. *Blood Purif* 1993; 11:209-223
- 8) Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328
- 9) Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-8
- 10) Clemens MG, Bauer M, Gingalewski C, et al. Hepatic intercellular communication in shock and inflammation. *Shock* 1994; 2: 1-9
- 11) Awad SS, Swaniker F, Magee J et al: Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001; 130: 354-62
- 12) Davenport A, Will EJ, Davidson AM: Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21: 328-38