

1 原発性硬化性胆管炎による肝不全に対し、移植までの bridging として on-line HDF が有効であった一例

信州大学医学部附属病院 腎臓内科¹⁾ 信州大学医学部附属病院 ME センター²⁾

山家公輔¹⁾, 小林泰子²⁾, 蓑和隆²⁾, 古川鉄兵¹⁾, 杉浦宏尚¹⁾, 登内裕梨¹⁾, 箱田あんな¹⁾
堀内勇希¹⁾, 松井大介¹⁾, 西川原万友果¹⁾, 信岡賢彦¹⁾, 二村駿行¹⁾, 西川真里奈¹⁾
横田杏理¹⁾, 岩淵良平¹⁾, 山田愛子¹⁾, 山口晃典¹⁾, 園田光佑¹⁾, 橋本幸始¹⁾, 上條 祐司¹⁾

【背景】

非代償性肝硬変は予後不良の病態であり、肝移植が唯一の根治治療である。本邦の肝移植成績は良好であるが、脳死肝移植におけるドナー不足は深刻でありドナー待機中に全身状態が悪化し死亡に至ることも稀ではない。よって移植までの全身状態の維持、および肝性昏睡の回避を目的とした肝補助療法が極めて重要である。

肝不全における毒性因子の除去を目的に様々な人工肝補助療法が施行されてきたが、肝機能の代償能や脳症改善効果は十分とはいえず、未だ確立された手法は存在しない。近年、肝不全に対する新たな血液浄化療法として、オンライン血液濾過透析 (on-line hemodiafiltration: on-line HDF) が注目されており、良好な覚醒能が報告されている¹⁾。

今回、当院においても原発性硬化性胆管炎による非代償性肝硬変患者に対し、on-line HDF を施行し、意識状態を良好に保ち移植に至った症例を経験したため、その使用経験について報告する。

【症例】

症例：55 歳，女性。

主訴：食思不振，倦怠感。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒，アレルギー歴なし，輸血歴なし，刺青・鍼治療歴なし。

既往歴：特記事項なし。

常用薬：L-イソロイシン 3 錠，肝不全用アミノ酸製剤 1 錠，フロセミド 20mg 1 錠，スピロノラクトン 50mg 1 錠，トルバプタン 7.5mg 1 錠，ウルソデオキシコール酸 100mg 9 錠，ラベプラゾール Na 錠 10mg 1 錠，ナルフラフィン塩 2.5 μg 1 錠，エゼチミブ 10mg 1 錠。

現病歴：2011 年頃より健診で肝機能障害を指摘されていた。2014 年に A 病院へ紹介となり，原発性硬化性胆管炎と診断された。その後も保存的加療を継続されるも改善に乏しく，次第に肝硬変へと病期は進行した。

2021 年 11 月より当院消化器内科へ転医となった。Child-Pugh 11 点 (Child C) と肝不全の進行を認め，2021 年 12 月に脳死肝移植登録した。その後は 1-2 週間置きに腹水穿刺を継続されていた。次第に腎機能障害 (Cre 1.46 mg/dl) や低 Na 血症 (Na 118 mmol/l) が顕在化してきたため 2022 年 4 月 1 日に当科外来紹介となった。

入院時現症：Glasgow Coma Scale E4V5M6，血圧 84/64 mmHg，脈拍 92 回/分，体温 37.0 度，経皮的動脈血酸素飽和度 95% (室内気)。眼球結膜：貧血なし，黄疸あり，頸静脈怒張なし，頸部リンパ節腫脹なし，甲状腺腫大なし，

問合せ先：山家公輔 〒390-8621

Table 1. 入院時検査所見

【尿定性】			【血算】					
pH	5.5		WBC	7990	/ μ l	Na	118	mmol/l
比重	1.012		Nut	88.2	%	K	5.4	mmol/l
尿蛋白	(-)		Lym	3.5	%	Cl	92	mmol/l
尿潜血	(-)		RBC	325万	/ μ l	補正Ca	9.3	mg/dl
ビリルビン	(2+)		Hb	10.5	g/dl	iP	4.4	mg/dl
ケトン体	(-)		MCV	94.8	fl	CRP	4.28	mg/dl
【尿沈渣】			MCH	32.3	pg	CHE	44	U/l
赤血球	1-4	/HPF	MCHC	34.1	%	NH3	43	μ g/dl
白血球	1-4	/HPF	Pit	13.2万	/ μ l	【凝固】		
扁平上皮	20-29	/HPF	【生化】			PT	13.8	sec
尿路上皮	<1	/HPF	TP	6.2	g/dl	PT%	68.4	%
硝子円柱	30-39	全視野	Alb	2.4	g/dl	APTT	34.9	sec
顆粒円柱	1-9	全視野	UN	44.5	mg/dl	FIBG	374	mg/dl
上皮円柱	1-9	全視野	Cre	1.46	mg/dl	D-ダイマー	12.3	μ g/ml
【尿化学】			LDH	432	IU/l	【内分泌】		
U-TP/Cre	0.1	g/gCre	AST	442	U/l	BNP	15.0	pg/ml
U- β 2MG	<20	mg/dl	ALT	215	U/l	レニン活性	24.5	ng/ml/hr
U-NAG	63.2	U/l	γ GTP	308	U/l	ALD	1380	pg/ml
FeNa	0.2	%	ALP	798	U/l	ADH	4.2	pg/ml
			T-Bil	14.66	mg/dl			
			D-Bil	9.63	mg/dl			

呼吸音清, 肝腫大なし, 両側下腿浮腫あり. 体幹・四肢に黄染あり. 明らかな皮疹は認めず.

入院時検査所見: 当科紹介時の尿・血液検査所見をTable 1に示す. 尿検査ではビリルビン尿を認め, 沈渣では軽度の異常円柱所見を認めた. FENaは0.2%と低値であり, 腎前性腎障害を示唆する所見であった. 末梢血液の一般検査では正球性正色素性貧血および血小板減少を認めた. 血液生化学検査では低アルブミン血症, Cr 1.46 mg/dlと腎機能障害を認め, また肝胆道系酵素の上昇, T-Bil 14.66 mg/dlと著明な上昇を認めた. アンモニアは正常範囲内であった. 低Na血症や高K血症等の電解質異常も認めており, 炎症反応上昇も認めた. 血液凝固系検査ではプロトロンビン活性の低下やD-ダイマーの上昇を認め, 肝不全に伴う凝固系の異常として矛盾しない所見であった. 内分泌機能検査ではレニン活性, アルドステロン値の上昇を認め, こちらも肝不全に伴うレニン-アルドステロン-アンジオテンシン(RAA)系の亢進と矛盾しない所見であった.

画像所見: 腹部CT (Figure 1)にて著明な腹水貯留を認め, また肝臓は高度の萎縮・変形を伴っており, 肝硬変に合致する所見であった.

Figure 1. 腹部CT



臨床経過: これまでの臨床経過や紹介時の諸検査から, 肝不全進行に伴う腎血流障害, RAA系亢進, ADH分泌亢進に起因する腎機能障害および低Na血症が疑われた. その後も外来診療を継続するも肝不全進行による食欲減退や体液管理困難等が顕在化し, 腎障害や低Na血症の増悪(Cre

Figure 2. 入院後経過

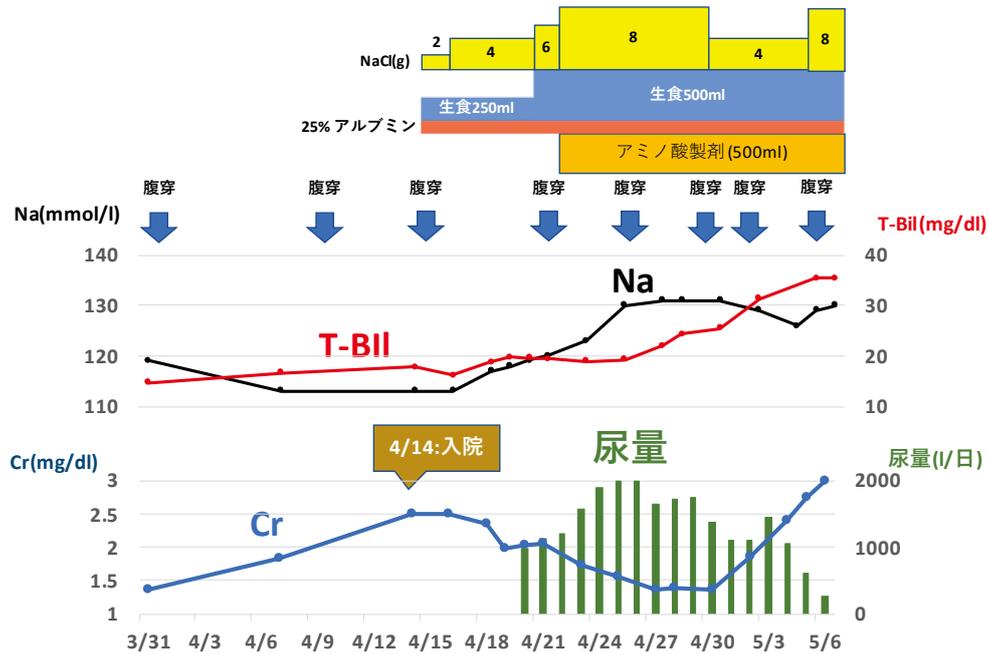


Table 2. 各透析条件

HD 透析条件

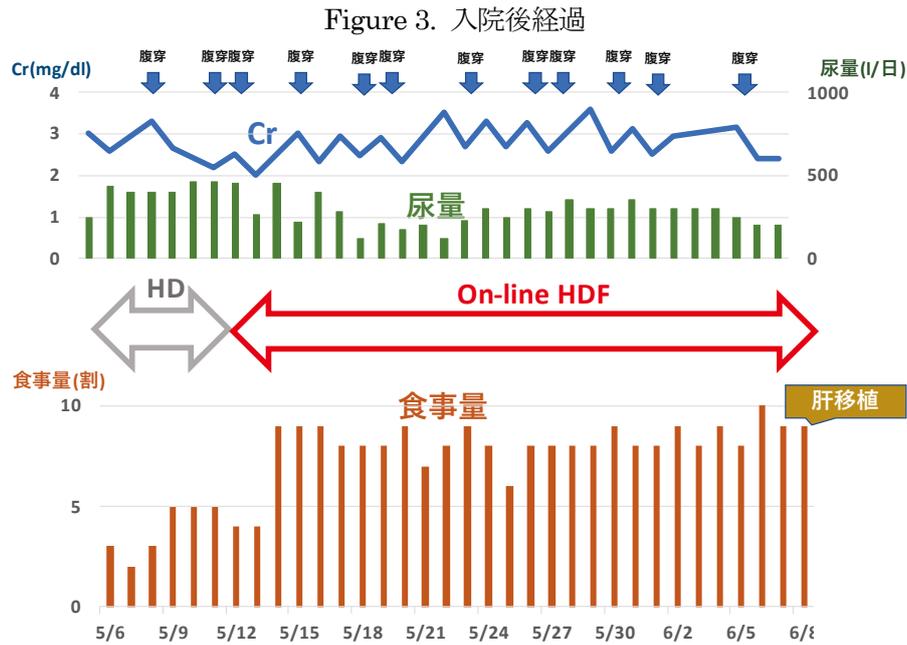
ダイアライザー	FB-110β
透析装置	DCS-100NX
抗凝固薬	ナファモスタット 30 mg/h
血液流量	150 ml/min
透析液流量	500 ml/min
置換液流量	0 ml/min
除水速度	0-250 ml/h
透析時間	3-4h(週3回)

On-line HDF 透析条件

ダイアライザー	FIX-150E eco
透析装置	DCS-100NX
抗凝固薬	ナファモスタット 30 mg/h
血液流量	250 ml/min
透析液流量	550 ml/min
置換液流量	250 ml/min (15 L/h) 合計60L 前希釈
除水速度	0-400 ml/h
透析時間	4h(週3回)

2.5 mg/dl, Na 113 mmol/l)も認めた。肝移植への集学的管理目的に4月14日より消化器内科入院となった。その後の経過をFigure 2に示す。入院後より生理食塩水やアミノ酸製剤の点滴、アルブミン投与、塩化ナトリウム負荷等を開始した。その後は腎前性腎機能障害、低Na血症ともに改善傾向となった。しかし次第に肝不全が進行しT-Bil値も30 mg/dl以上と増悪傾向となり、点滴加療への反応性は低下しクレアチニンは3.0

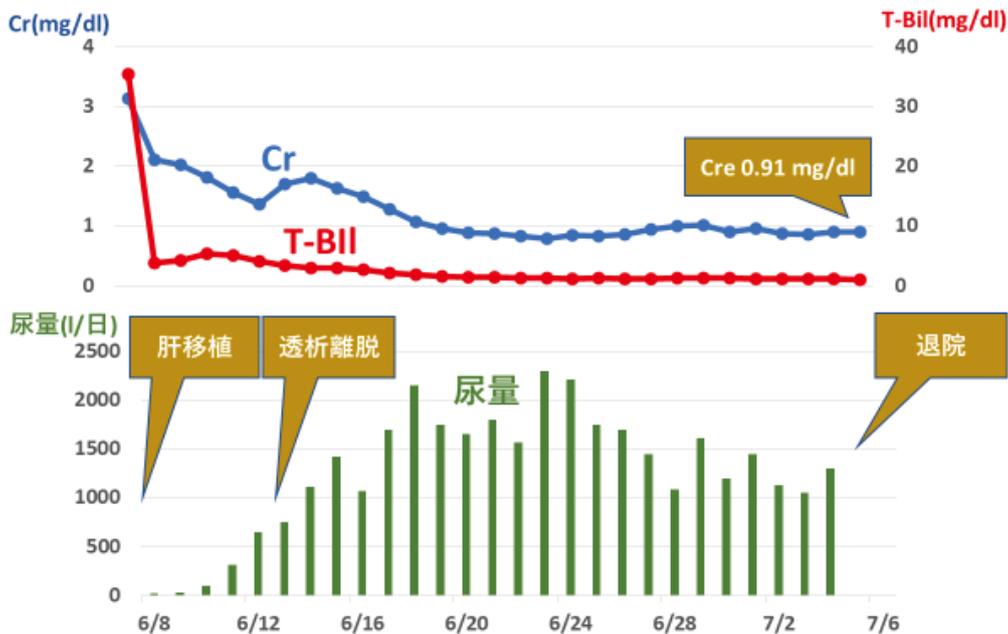
mg/dl台まで悪化、尿量も200 ml/日程度まで低下した。肝不全の進行、肝腎症候群への移行が示唆された。意識障害は明らかではないものの、食欲低下や活動性低下、意欲減退等の症状を認め、脳症の顕性化が疑われた。腎代替目的および肝保護目的に、5月6日より血液透析を開始した。血液浄化療法開始後の経過をFigure 3、各透析条件をTable 2に示す。



血液流量：150 ml/分，透析液流量：500 ml/分とし、おおむね通常の効率で血液透析を開始した。しかし食欲や活動性の改善は乏しく、食事も5割以下と明らかな改善は認めなかった。肝不全毒性物質のさらなる除去強化目的に5月12日よりon-line HDFへ変更した。置換液流量は250 ml/

分（15 L/時，4時間で合計60 L）とし、まずは週3回施行の方針とした。電解質・微量元素の喪失や循環動態の変動が予想され、生理食塩水にKCl補正液やリン酸Na補正液，硫酸Mg補正液を適宜混中し，透析施行中は返血側より300-400 ml/時で持続投与とした。

Figure 4. 入院後経過



on-line HDFへ変更後より食事摂取量は著明に改善し、また意欲減退や活動性低下等の症状も改善傾向となった。なお腎障害については変わらず遷延し、乏尿期間は1ヶ月以上に及んだ。その後も合併症や脳症の増悪なく経過し、6月8日に脳死肝移植が施行された。その後の経過を Figure 4 に示す。

移植肝の機能発現は良好であり、T-Bilは速やかに改善傾向となった。併せてCrも改善傾向となり、術後4日目に乏尿を脱し、6月13日に透析は離脱した。その後も明らかな合併症なく経過は安定しており、Cre 0.91 mg/dlで7月6日に退院となった。

【考察】

本症例は原発性硬化性胆管炎による肝不全に対し、on-line HDFのbridge useにより肝移植に至り、良好な転帰を辿った一例である。

一般社団法人日本移植学会 Fact Book 2020 on Organ Transplantation in Japanによると、本邦における非代償性肝硬変の予後は極めて不良であり、5年生存率は25%程度で、肝性脳症合併例では1年以内の死亡率が70%に及ぶとされている。根治治療は肝移植であり、移植後生存率は5年で85%、10年で80%程度と移植成績は良好である。本邦では年間およそ400例程度の肝移植が行われており、その多くは生体肝移植である。生体肝移植ドナーが非該当の場合、脳死肝移植登録を行い肝臓がマッチするまで待機することとなるが、本邦の待機期間は長期に渡り、待機患者のうち実際に脳死肝移植を受けた割合は12%に過ぎず、実に40%の患者は待機中に死亡しているとの現状がある²⁾。よって移植までの全身状態の維持、および肝性昏睡の回避を目的とした肝補助療法が極めて重要である。

肝不全における毒性因子の除去を目的に、今までに様々な人工肝補助療法が施行されてきた。小

分子～大分子量物質までの幅広い除去や凝固因子等の有用物質補充に優れた血漿交換療法、中分子除去能に優れた血液濾過(Hemofiltration: HF)、小・中分子除去能に優れた血液濾過透析(Hemodiafiltration: HDF)、またはそれらのコンビネーション等の報告があるが、脳症治療効果としての有効性は限定的である³⁾。近年、肝不全に対する新たな選択肢として、on-line HDFの有効性が広く認知され、良好な覚醒能が報告されている。

On-line HDFは水質管理の改善により中央配管から多量の置換液を供給することが可能となったことで、限外濾過がより強化された透析方法であり、血液透析に比較し主に中分子除去効率が極めて高いことが最大の特徴である。小分子であるアンモニアは代表的な脳症起因物質であるが、小分子除去に有用な血液透析(hemodialysis: HD)のみでは脳症改善効果は不十分であることから⁴⁾、現在は中分子領域が肝性昏睡物質の主体と考えられている⁵⁾。実際に血漿交換療法やHD、HFでは脳症改善効果がそれぞれ37.5%、40%、78%と報告されているのに対し⁴⁾、on-line HDFでは89.3%と良好な覚醒率が報告されている¹⁾。また劇症肝炎症例においては、on-line HDFにより肝再生への時間捻出が可能となり、肝不全離脱割合が57%であったとの報告もある⁶⁾。施設間での透析手法の差異や比較試験の困難性等の問題もあり、救命率改善のエビデンス構築には至っていないのが現状であるが、今後の個々の症例を蓄積し、比較検討を行っていくことが肝要と考える。

上述のごとくon-line HDFは新たな肝補助療法として今後も発展していくことが期待されるが、施行にあたり様々な問題点を有することも事実である。その主たるものとして、電解質や微量元素等の変動が大きいことが挙げられる。本邦では慢性腎不全専用の透析液しか存在しないため、透析

液内はカリウムイオンが低めでリンは含まれておらず、容易に低 K 血症や低リン血症を呈しうる。また肝不全では本症例のように高度の低ナトリウムを呈することも多く、ナトリウムの急速補正にも注意が必要である。当院では on-line HDF 中は 1-2 時間おきに電解質モニタリングを行っており、電解質の低下速度を確認ながら適宜 KCL 補正液やリン酸 Na 補正液、硫酸 Mg 補正液を補充するようにしている。また on-line HDF における薬物除去についてはエビデンスがほとんどない。薬物の分子量や蛋白結合率、分布容積等を考慮し、可能な限り Therapeutic drug monitoring (TDM) を行いながら投与設計を立てる必要があるだろう。

【結語】

On-line HDF は肝不全における脳症改善、および移植までの bridge use として非常に有用である。また長期の乏尿後にもかかわらず腎機能の著明な改善が得られ、改めて肝腎症候群に対する肝移植の有効性が示唆された。個々の症例の蓄積や比較検討によりエビデンスが構築され、今後 on-line HDF が肝不全患者の予後改善に寄与することを期待したい。

【COI の開示】

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文に関連して特に申告なし。

【参考文献】

- 1) 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. 61-2. 47-60, 2020.
- 2) Fact Book 2020 on organ Transplantation in Japan. 日本移植学会. P 20-30, 2020.
- 3) 荒田慎寿, 岩下 眞之, 石川淳哉 他. 急性肝不全に対する血液浄化療法. On-line HDF の臨床経験. 日本腹部救急医学会雑誌 23: 865-873, 2003.
- 4) Splendiani G, Tancredi M, Daniele M, et al. Treatment of acute liver failure with hemodetoxification techniques. Int J Artif Organs. 13: 370—374, 1990.
- 5) Scribner BH. Discussion. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 11:29, 1965.
- 6) 滝川康裕, 鈴木悠, 他. 急性肝不全に対する血液浄化療法の評価. 日本アフェレシス学会雑誌 33(2). 79-85, 2014.