

血中ケトン体比と血漿アミノグラムの変化からみた、 肝不全における交叉血液透析療法の効果

小 泉 健 二

〔原稿受付：平成2年9月12日〕

The Beneficial Effects of Cross-Hemodialysis on the Patients with Hepatic Failure as Reflected in the Changes in Blood Ketone Body Ratio and Plasma Aminogram.

KENJI KOIZUMI

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. Kazue Ozawa)

To evaluate the effects of cross-hemodialysis using pig or baboon liver in patients with hepatic failure, the changes in blood ketone body ratio (KBR) and plasma aminograms of 11 patients who were subjected to cross-hemodialysis were studied. In the 6 cases whose KBR were more than 0.25 before cross-hemodialysis, most of the amino acids except for the branched chain amino acids (BCAA), aspartate, and glutamine were increased. After cross-hemodialysis, they tended to be decreased and the KBR of these patients recovered to more than 0.4. On the other hand, in the 5 cases whose KBR were less than 0.25 before cross-hemodialysis, most of the amino acids were extremely increased except in one case, and they tended to increase still more after cross-hemodialysis except for the aromatic amino acids (AAA). Serial measurement of the KBR and plasma amino acids of both the patient side and the perfused blood of the assistant liver during cross-hemodialysis in 3 cases revealed that the assistant liver removes the amino acids derived from the patients. The beneficial effects of cross-hemodialysis, that is, to elevate the KBR and to recover the patients from hepatic failure, are conjectured to be produced by the reduction of the hepatic energy-consuming substances such as amino acids. Furthermore, two fresh, two 12 hours preserved and one 24 hours preserved isolated pig livers were perfused with the amino acids imposed blood and the changes in the KBR and the plasma aminograms were studied to clarify the relationship between metabolic activity of the perfused liver and the KBR. In the cases of the fresh livers and 12 hours preserved livers, the amino acids, which were to be metabolized by the liver, decreased with time and the KBR was restored and maintained at more than 0.7. But in the case of the 24 hours preserved liver, the amino acids were not metabolized and the KBR was restored to nearly 0.7 only for a period of time, after which it decreased. These results suggest that it is necessary to keep the energy charge of the perfused livers high in order to maintain hepatic metabolic activity.

Key words: Hepatic failure, Blood ketone body ratio, Plasma aminogram, Cross-hemodialysis, Liver perfusion.

索引語：肝不全，血中ケトン体比，血漿アミノグラム，交叉血液透析，肝灌流。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

緒 言

術後の肝不全は、肝硬変合併例における手術、特に肝切除症例において起こりやすく、一旦起こればその管理は非常に困難である。肝性脳症に対しては、従来ラクチュロース浣腸や、高 BCAA アミノ酸輸液が行われているが、BCAA 療法に関しては、肝性脳症の改善の報告もあるものの、評価が定まっていない^{9,11,12}。我々は肝臓のエネルギー代謝の状態を知るのに、肝臓のミトコンドリアの $NAD^+/NADH$ (レドックスポテンシャル) を示す血中ケトン体比 (KBR) を用いているが、この KBR が0.4以下の場合には、ラクチュロース浣腸や、高 BCAA アミノ酸輸液は余り効果がない。肝不全とは、肝臓のミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が障害され、肝臓のエネルギー需要が満たされず、様々な代謝障害が生じた状態であると考えられるので、肝不全の治療は、不全肝のエネルギー代謝を正常化すること、即ちエネルギーチャージを上昇せしめ、肝臓の物質代謝を正常に近づけることを目的とすべきである。そこで我々は、肝不全の治

療として、異種肝を用いた交叉血液透析を行っており、良好な結果を得ている。この交叉血液透析の効果は、灌流肝(支持肝)が患者血中のアミノ酸や様々な物質を代謝し、患者の肝臓の代謝負荷を減じていることによると考えられるが、今回交叉血液透析前、透析後、及び透析中の患者血中の KBR, アミノ酸濃度を測定することにより、交叉血液透析の効果はこの両者の変化から検討してみた。

さらに、この交叉血液透析が有効に行われるには、灌流肝の物質代謝能力が高く維持されている必要があると思われるが、灌流肝の物質代謝能力が、そのエネルギー代謝の状態により如何に変化するかを見るため、豚の摘出肝をアミノ酸を负荷した人血にて灌流し、灌流血液中のアミノ酸の変化と KBR の変化を検討した。

症例と実験

1. 肝補助療法(血液交叉透析療法)における KBR と血漿アミノグラムの変化

A. 症例

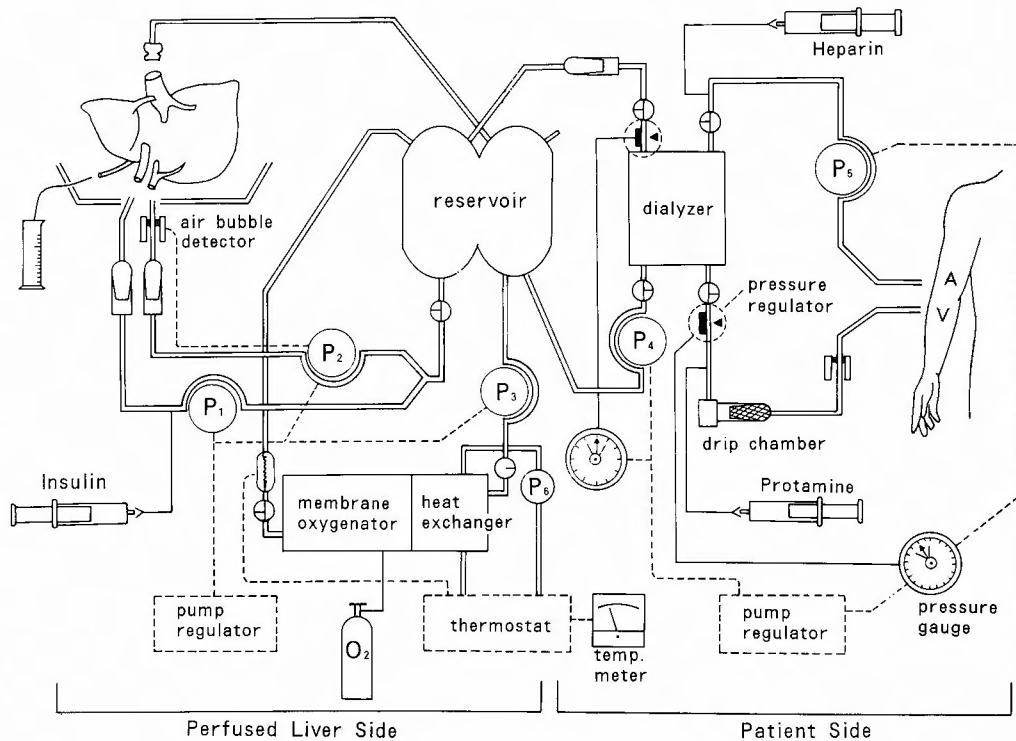


Fig. 1 交叉血液透析回路

11例の患者において、豚あるいは、ひひの摘出肝を用いて、交叉血液透析を行った。患者の年齢は45才から70才であり、9例は男性、2例は女性であった (Table I)。6例の症例では、血液透析前の KBR は0.25以上であり、このうち3例は血液透析中に昏睡より覚醒し、2例は透析終了後48時間以内に覚醒した。しかし、No. 6 の症例では血漿アミノグラムの改善はみられたものの、昏睡からの覚醒にはいたらなかった。これを A グループとする。一方5例の症例では、血液透析前の KBR は0.25以下で、交叉透析終了後も KBR の回復は見られず、昏睡からも覚醒せず、結局肝不全で死亡した。これを B グループとする。

B. 交叉血液透析

B-1. 肝臓摘出方法

体重10から 15 kg の健康な豚、あるいはひひを、肝

臓摘出前12時間は絶食とし、水分摂取のみさせた。術前 1g のセファロリジンを筋注し、20 mg/kg のペントバルビタールで静脈麻酔を行った。呼吸は気管内挿管にて人工呼吸器に接続し、調節呼吸とした。肝臓の摘出は、先ず豚、またはひひを正中切開で開腹し、総胆管を剥離露出しカニューレションを施行し、次いで門脈と肝動脈を剥離露出し、門脈にポリエチレンチューブを挿入し、3%の低分子デキストランを含む 3000 ml の乳酸リンゲルに 300 ml の20% D-マンニトール、10 ml のキノロカイン、5000単位のヘパリン、10 gm のカルベニシリンナトリウムを加え、0 から 4°C に冷却した液 (324 Osmol/kg, Na⁺ 124 mq/L, K⁺ 3.8 mq/L) で肝の wash out を開始した。次いで胸腔を開き、下大静脈を肝臓より上部で切離し、肝臓を摘出した。以上の操作は、無菌的に行われ、大体50分から 1

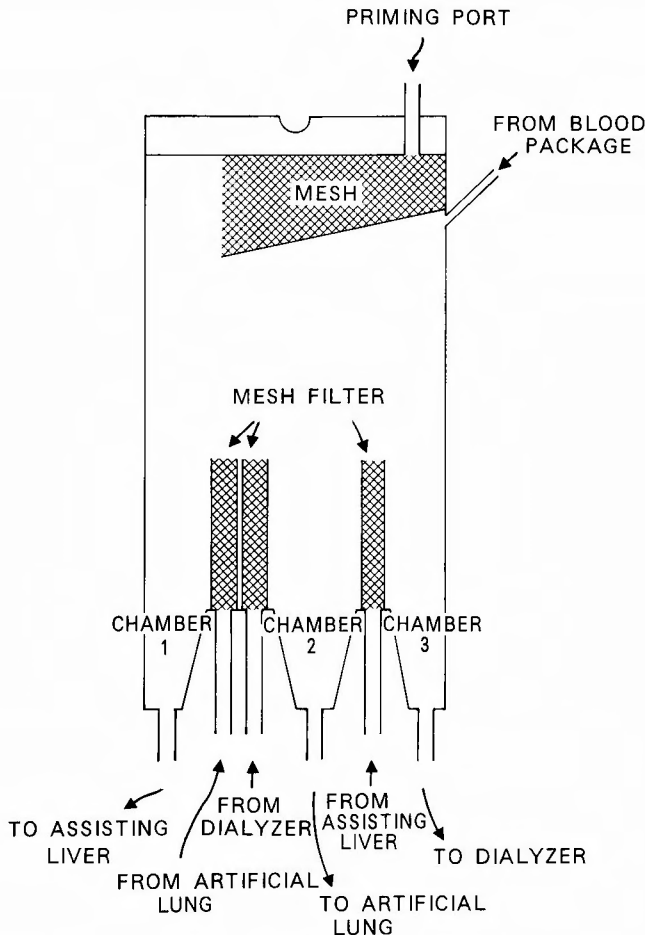


Fig. 2 リザーバー

時間で終了する。

B-2. 交叉血液透析の方法

血液透析装置は、患者側 (日機装. LAP-11A) と、灌流肝側 (日機装. LAE-11A) にわかれ、Fig. 1のごとき構造で、血液透析器 (日機装. NDU12-L)、熱交換器を備えた人工肺 (日機装・HOM-16)、ローラーポンプ、温度計、圧力計、回路及び Fig. 2 の如き、3つの chamber よりなる reservoir で構成されている。血液透析の方法の詳細は既報¹⁵⁾ の通りであるが、先ず灌流肝は門脈より患者と同型の人血に 50 gm の低分子デキストラン、5000単位のヘパリンを加え、新鮮凍結血漿でヘマトクリット30%に調整された灌流血液 2000 ml で灌流された。灌流血液は灌流肝から Chamber 3 へ流入し、血液透析器に流れ、次いで Chamber 2 へ流入し、人工肺に流れ、Chamber 1 に流入し、再び灌流肝へ流出して行く。交叉透析前1時間の灌流で、灌流肝は 36.5°C に復温し、代謝能力も回

復したとみられ、交叉血液透析が開始された。一方患者側の血液は、患者の上肢に作られた動静脈シャントよりポンプで血液透析器に送られ、クプロファン半透膜を介して、灌流肝側の血液と接し、透析された。この半透膜は分子量10000までの物質を透過する。

B-3. 透析条件

灌流肝の酸化的リン酸化能を上昇せしめるため、インシュリン (5単位)/h を持続的に灌流肝に注入した^{5,16)}。灌流肝の灌流液の pH は7.3-7.5, PaO₂ は200-300 mHg, 門脈圧は 15 cmH₂O 以下に各々維持された。灌流肝の血液量は 0.5-1.0 ml/min/g Liver であった。患者側の血液の流量は 150-250 ml/min であった。No. 1-No. 5, No. 7-No. 9 の症例では、血液透析中 FO-80 を 100 ml/h の速度で持続投与し、No. 6 の症例では同じ速度で 500 ml ずつ間欠的に投与した。

3. 肝灌流実験

A. 実験動物

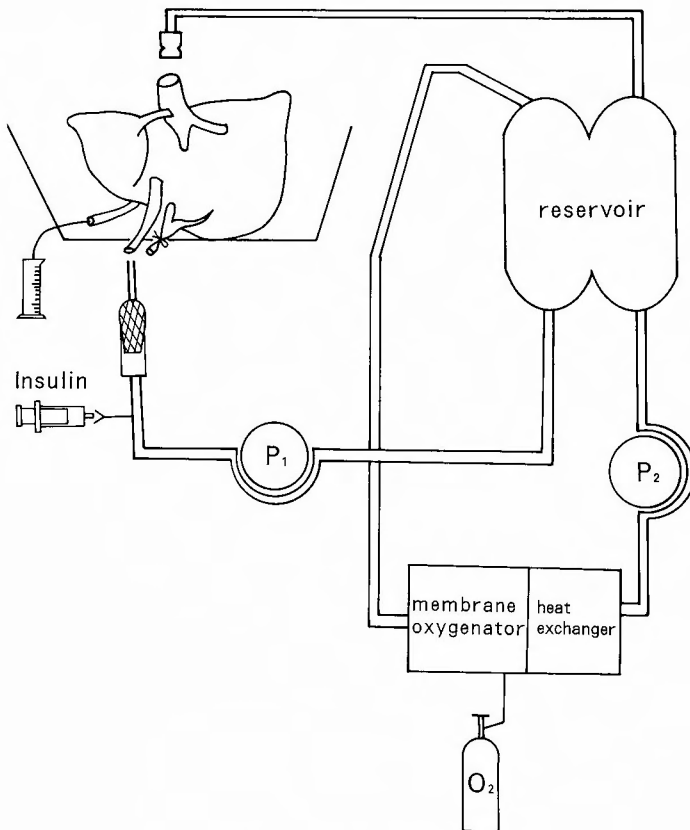


Fig. 3 肝灌流装置

体重 12 kg から 15 kg の 5 匹の健康な豚の肝臓を摘出し、灌流実験を行った。摘出方法は既述の通りである。いずれの場合も 0 から 4°C に冷却した既述の乳酸リンゲル液で wash out した後肝臓を摘出し、2 例は直ちに灌流を開始し、2 例は 0 から 4°C で 12 時間、既術の乳酸リンゲル液中に保存の後灌流し、残る 1 例は、24 時間保存の後灌流を行い、灌流血液の KBR、アミノ酸濃度を測定した。

B. 灌流方法

交叉血液透析に用いた、灌流肝側の装置（日機装・LAE-11A）を用い、Reservoir の Chamber 3 の Dialyzer への流出口及び Dialyzer からの流入口を閉鎖し、Fig. 3 のごとき灌流回路を作り、摘出肝の灌流を行った。肝臓の灌流条件は、交叉血液透析の時と同じになるよう、流速、灌流血液の温度、PaO₂、PaCO₂、pH を調整した。灌流血液としては人血に、交叉血液透析において用いられた時と同様に低分子デキストラン、ヘパリンを加え、FFP でヘマトクリット 30% に調整したものをを用いた。灌流条件は交叉血液透析の時と同じであるが、さらに肝臓におけるアミノ酸の代謝能力をみるため、灌流血液中に、アラニン、フェールアラニン、チロジン、パリン、ロイシン、イソロイシンを加え、各々正常血中濃度の 5 倍になるよう調整した。灌流中、血液は肝表面からの漏出により徐々に失

われるため、灌流時間は、Rsevoir 内の血液の減少で灌流不能となるまでの時間となった。

4. 血漿アミノ酸と血中ケトン体の測定方法

血漿アミノ酸と KBR 測定のための採血は、交叉血液透析療法においては、患者動脈側回路より交叉透析前後に行われた。No. 6, 10, 11 の症例においては患者動脈側回路、及び灌流肝流入、流出回路より交叉透析開始前、開始後 30 分、60 分、以後 60 分毎に行われた。肝灌流実験においては肝臓流入側回路より灌流前、灌流開始後 30 分、60 分、以後 60 分毎に行われた。低血糖、低血圧、低酸素状態の KBR への影響をさけるため、採血時患者は糖液の輸液により血糖値が 120 mg/dl 以上あり、PaO₂、血圧は各々 70 mmHg, 80 mmHg に維持されていた。灌流血液の血糖値は常に 120 mmHg 以上あった。血漿アミノ酸濃度は、1 ml の血漿を 1 ml の 5% ズルホサリチル酸で除蛋白し、オルトフタルアルデヒド法にて、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した⁹⁾。血中ケトン体は、先ず動脈血を 10% 過塩素酸を用いて 0-4°C に冷却遠沈し (10000 g, 15 m)、除蛋白した後、69% K₂CO₃ にて pH を 6.0 に合わせて、再び遠沈し (10000 g, 5 m)、上清を Williamson and Mellanby²¹⁾ 及び、Mellanby and Williamson¹⁰⁾ の方法を用いて酵素法にて測定した。

Table I. 交叉血液透析を施行された患者の病名、施行前の臨床検査データ、施行前後の KBR の変化、及び施行後の灌流肝のエネルギーチャージ。

Group	A						B				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Pt No	59, M	49, M	57, M	45, M	60, M	56, M	47, F	54, M	70, F	63, M	70, M
Primary Disease	L.C H.C.C	L.C E.V	L.C E.V	F.H	L.C H.C.C E.V	L.C H.C.C E.V	L.C H.C.C E.V	H.C.C	F.H	L.C H.C.C	L.C H.C.C
Glucose (mg/dl)	348	243	360	213	117	209	148	269	148	669	236
BUN (mg/dl)	105	18	52	35	44	69	45	9	26	40	56
CRE (mg/dl)	22	1.2	2	1.7	1.4	2.7	1.5	0.8	2.2	7.5	4.3
T Bil (mg/dl)	4.0	3.1	1.6	14.7	37.0	25.9	29.6	6.1	7.1	12.0	16.2
Anmonia (μg/dl)	174	135	555	150	90	138		270	123		330
KBR before C.H	0.385	0.352	0.250	0.371	0.523	0.40	0.153	0.123	0.184	0.080	0.100
KBR after C.H	0.8	0.85	0.6	0.6	0.6	0.5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
E.C of Perfused Liver	0.75	0.79	0.80	0.86	0.85	0.90	0.60	0.68	0.62	0.8	0.89

L.C : Liver cirrhosis
 H.C.C : Hepatocellular carcinoma
 E.V : Esophageal varix
 F.H : Fulminant hepatitis
 C.H : Cross-hemodialysis
 KBR before C.H : KBR immediately before C.H
 KBR after C.H : KBR within 24 hours after C.H
 E.C : Energycharge

結 果

1. 肝補助療法 (血液交差透析療法) における KBR と血漿アミノグラムの変化

Table I に交差血液透析を施行した11例の患者の profile, 施行前の生化学データ, 交差血液透析前後の KBR, 及び施行後の灌流肝のエネルギーチャージを示す 患者の, 透析直前の KBR は A グループでは

Table II. A グループの患者における交差血液透析前後の血漿アミノグラムの変化.

Patient No	Normal Value*	1		2		3		4		5		6	
		Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H
Amino Acid													μmol/dl
Asparate	0.80+0.50	0.7	0.3	0.9	1.5	1.3	0.6	0.7	0.2	0.4	0.5	4.2	3.5
Threonie	14.98+3.19	9.9	6.8	25.5	21.0	10.6	19.2	38.0	33.4	27.3	24.6	267.3	192.2
Serine	12.95+2.20	11.2	7.0	24.2	15.2	9.6	12.4	21.6	20.2	22.4	17.0	104.0	52.4
Asparagine	7.59+1.95	14.6	14.6	18.9		14.6	11.9	22.1	15.6	7.4	7.7		
Glutamate	7.66+3.34	17.6	8.7	23.7	67.8	21.8	18.2	45.8	29.1	16.6	11.7	120.1	108.8
Glutamine	54.13+7.60	46.5	28.3	57.0	50.9	45.3	100.1	46.3	52.0	97.7	88.5		
Proline	21.38+6.86	15.1	9.0	57.9	38.1	19.5	77.4	40.3	59.2	39.7	36.0	181.9	194.1
Glycine	24.31+4.06	14.6	11.3	66.4	51.1	17.9	38.4	51.2	53.6	33.2	29.0	292.7	292.8
Alanine	44.03+6.67	34.6	23.1	64.1	61.4	40.7	108.8	67.1	86.5	65.7	69.1	427.1	266.2
Valine	26.34+4.34	27.2	13.6	44.4	36.7	12.6	31.7	13.9	20.1	22.2	25.1	59.3	75.7
Cystine	2.27+2.39	1.7	1.7	0.7	0.7	0.3	1.0	0.6	0.4	4.1	3.3	34.6	26.4
Methionine	3.04+0.49	2.4	2.3	4.9	2.7	2.9	4.5	44.3	29.3	20.3	18.6	72.0	47.2
Isoleucine	7.46+1.42	3.1	2.5	26.2	6.3	3.6	6.0	5.1	3.2	5.2	4.3	10.9	22.9
Leucine	14.48+2.38	9.8	7.4	22.3	19.9	7.6	10.6	8.3	4.2	12.3	14.3	32.5	36.7
Thyrosine	7.62+1.13	47.1	9.4	10.9	5.5	11.4	10.9	28.0	12.6	43.7	34.7	82.0	33.7
Phenylalanine	6.87+1.19	45.2	14.7	11.5	8.9	10.0	8.9	12.0	4.4	22.9	21.9	98.0	56.7
Lysine	24.30+3.98	43.0	17.8	30.6	27.6	16.6	23.9	57.6	43.8	51.1	48.1	282.1	208.5
Histidine	9.23+1.42	8.4	6.4	14.7	11.9	10.8	11.4	11.4	10.7	15.8	16.4	55.8	53.0
Tryptophan	5.36+1.16	5.6	5.6	9.5	4.5	3.9	8.6	3.9	2.5	8.2	10.8		
Arginine	10.36+3.22	14.6	14.6	18.9		14.6	11.9	22.1	15.6	7.4	7.7	36.9	52.4
TAA		322.1	172.4	464.0	380.8	222.4	411.1	487.3	437.6	436.0	405.9	2152.0	1719.5
BCAA		40.1	23.5	92.9	62.9	23.8	48.3	27.3	28.1	39.7	43.7	102.7	134.3
AAA		92.3	24.1	22.4	14.4	21.4	19.8	40.0	17.1	66.6	56.6	180.1	88.2
M R		0.4	0.9	4.1	4.4	1.1	2.4	0.68	1.7	0.6	0.8	0.6	1.5

Table III. B グループの患者における交差血液透析前後の血漿アミノグラムの変化.

Patient No	7		8		9		10		11	
	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H	Before C.H	After C.H
Amino Acid										μmol/dl
Asparate	0.4	0.6	0.3	0.2	2.6	4.0	0.1	0.4	24.2	28.2
Threonie	10.6	33.3	57.6	82.8	54.8	93.9	252.7	246.7	109.5	133.5
Serine	6.9	22.5	54.2	70.3	23.7	57.4	168.5	164.3	32.9	40.1
Asparagine	5.5	5.1	22.7	17.9	36.4	31.2				
Glutamate	19.6	25.8	56.7	31.0	22.9		35.0	24.5	324.3	446.8
Glutamine	43.5	81.1	266.0	309.8	351.6	351.7				
Proline	26.6	80.0	133.3	178.9	150.8	225.1	305.0	270.8	150.4	190.0
Glycine	21.1	77.8	109.5	193.8	73.6	200.8	194.8	159.0	83.8	113.1
Alanine	29.9	73.6	218.5	316.4	190.2	355.8	1310.3	1180.7	256.4	528.1
Valine	15.5	61.5	34.1	78.1	24.0	85.9	49.8	54.5	57.9	59.8
Cystine	0.2	0.1	0.4	0.4	0.4	0.2	45.7	45.5	14.7	13.0
Methionine	20.7	22.7	55.6	47.2	17.0	23.9	108.9	94.9	25.9	37.0
Isoleucine	3.0	20.9	7.7	22.2	3.3	35.7	7.9	9.6	9.8	6.7
Leucine	8.0	29.8	15.8	36.5	16.2	60.5	30.3	33.9	38.9	42.8
Thyrosine	24.7	21.2	48.3	38.1	42.3	38.6	154.8	136.5	79.0	102.5
Phenylalanine	29.4	27.3	49.4	39.2	48.5	49.3	196.3	205.3	97.3	109.4
Lysine	47.2	90.2	89.6	103.2	155.3	258.9	268.8	226.6	189.5	224.2
Histidine	9.0	18.3	24.6	41.4	43.1	64.7	68.8	63.7	53.4	70.8
Tryptophan	3.4	7.0	5.3	13.8	3.9	5.5	14.8	9.3		
Arginine	6.8	18.0	76.0	84.5	11.2	42.8	105.2	85.2	39.9	53.2
TAA	331.3	716.8	1325.6	1706.7	1271.8	1985.9	3121.7	3011.2	1588.0	2196.4
BCAA	26.5	112.2	57.6	137.8	43.5	182.1	88.0	98.0	106.6	107.3
AAA	54.1	49.5	97.7	77.3	90.8	87.9	352.2	351.7	176.3	211.4
M R	0.5	2.3	0.6	1.8	0.5	2.1	0.3	0.3	0.6	0.6

0.38+0.04, B グループでは 0.13+0.02 (mean+SEM) であった。A グループの患者では KBR は, No. 6 の症例を除いて透析終了後24時間以内に0.6以上に回復し, B グループの患者の透析後の KBR はいずれも 0.25以下のままであった。灌流肝のエネルギーチャージは, A 群では全例0.75以上であり, B 群では, No. 7, 8, 9 の症例において各々, 0.6, 0.68, 0.62 であった。

Table II に, A グループの患者の透析前後の血漿アミノ酸の変化を示す。透析前において, No. 6 の症例では, 全てのアミノ酸が正常に比べて著明に上昇しているが, No. 2, 4, 5 の症例でも, BCAA, アミパラギン酸, グルタミンを除いて, 大体上昇し, No. 1 では, アスパラギン, グルタミン酸, チロシン, フェニルアラニンが上昇している。透析後は, No. 3 の症例を除いて BCAA 以外のほぼ全てのアミノ酸が減少し,

TAA が減少した。No.3 の症例は透析前の KBR が 0.25であり, 透析により, AAA, アルギニン, アスパラギン酸, アスパラギン, グルタミン酸を除く, 全てのアミノ酸が上昇し, TAA も上昇した。

Table III に, B グループの患者の透析前後のアミノ酸の変化を示す。透析前において, No. 8 から No. 11 の症例では, BCAA を除いて, ほぼ全てのアミノ酸が正常に比べて著明に上昇しており, No. 7 の症例においても, グルタミン酸, メチオニン, チロシン, フェニルアラニンが上昇している。透析後は, No. 10 の症例を除いて, アスパラギン, シスチン, AAA 以外のアミノ酸は増加し, TAA も著明に増加した。AAA は No. 7 から No. 10 の症例で減少したが, A グループの症例に比べて減少の程度は低かった。No. 10 の症例では, 透析前後で各アミノ酸濃度はあまり変化

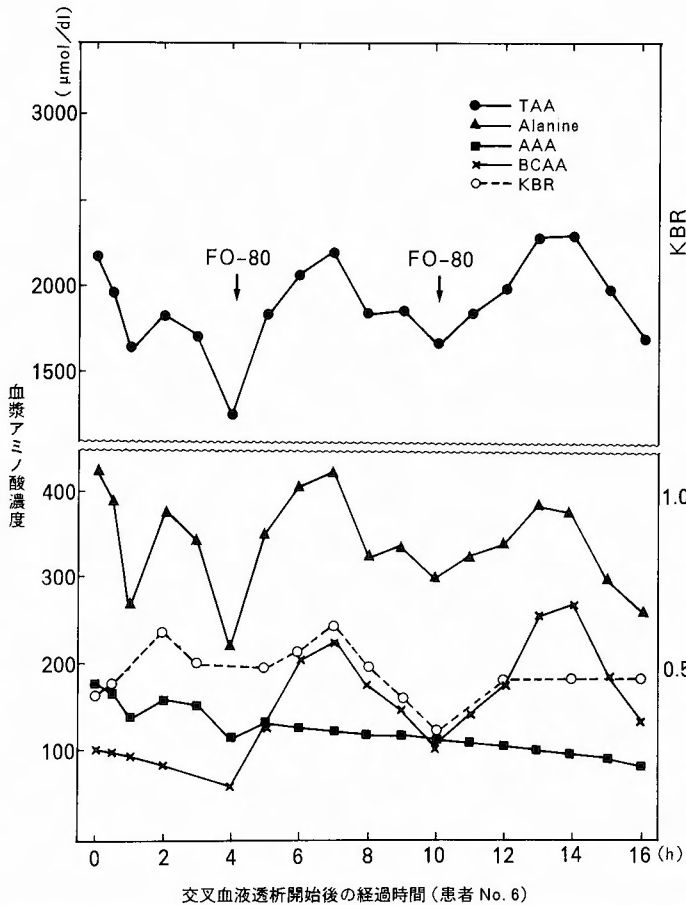


Fig. 4 患者 No. 6 の交叉血液透析中における患者血中の KBR と血漿 TAA, BCAA, AAA およびアラニンの経時的変化。

しなかった。

Fig. 4に、AグループのNo. 6の患者の交叉血液透析中のKBRと血漿TAA, BCAA, AAAおよびアラニンの変化を示し、Fig. 5にこの時の灌流肝への流入前後における、灌流血液中の血漿TAA, AAAおよびアラニンの経時的变化を示す。患者血中のKBRは、一時0.6まで上昇し、TAA, BCAA, アラニンの濃度は、FO-80の投与と共に上昇するが、まもなく元のレベルに低下し、AAAは経時的に減少して行く。TAA, アラニン, AAAの灌流肝への流入前後の濃度差は、これらのアミノ酸が灌流中常に支持肝により代謝されている事を示している。

Fig. 6, 7にBグループのNo. 10, 11の患者の交叉血液透析中のKBRと血漿TAA, アラニン, AAA, BCAAの濃度の変化、及び灌流肝への流入前後にお

ける灌流血液中の血漿TAA, アラニン, AAAの経時的变化を示す。いずれにおいても、KBRは常に0.25以下であり、No. 10ではTAA, アラニン, AAAはあまり変化せず、No. 11ではTAA, アラニン, AAAはむしろ増加している。TAA, アラニン, AAAの灌流肝への流入前後の濃度差は、これらのアミノ酸が灌流中常に支持肝により代謝されていることをしめす。

3. 肝灌流実験

Fig. 8に、肝灌流中のバリン, イソロイシン, ロイシンの灌流血液中の血漿濃度の変化を示す。いずれのアミノ酸も、灌流中の濃度の変化はない。

Fig. 9に、アラニン, フェニルアラニンとチロシンの濃度の変化を示す。新鮮肝と12時間保存肝では灌流時間と共に、いずれも減少するが、24時間保存肝では変化しない。

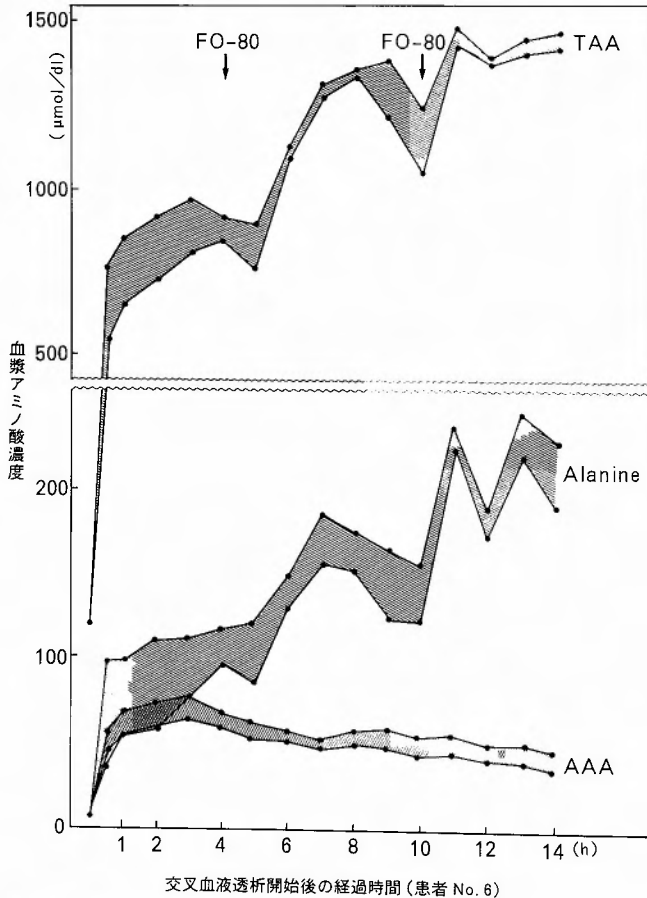


Fig. 5 患者 No. 6の交叉血液透析中における灌流血液中の血漿TAA, AAAおよびアラニンの灌流肝への流入前後における経時的变化。

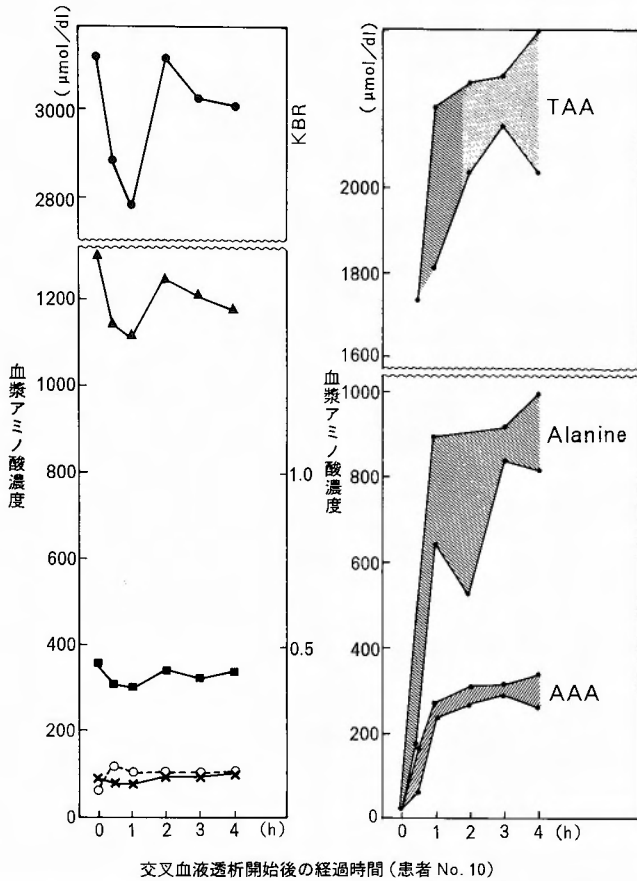


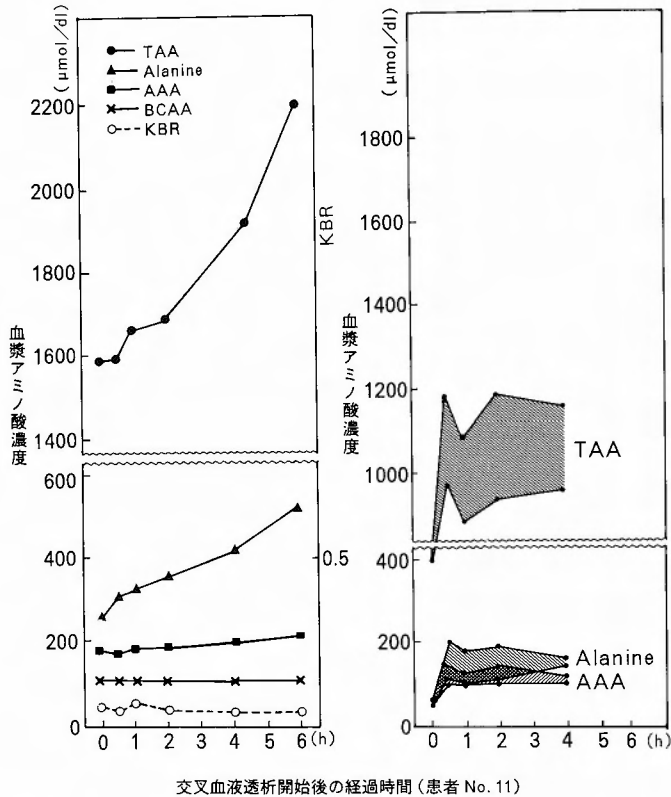
Fig. 6 患者 No. 10 の交叉血液透析中における患者血中の KBR と血漿 TAA, BCAA, AAA およびアラニンの経時的変化および灌流肝への流入前後における灌流血液中の血漿 TAA, BCAA, AAA およびアラニンの経時的変化。

Fig. 10 に KBR の変化を示す。いずれの場合でも、灌流開始と共に、KBR は上昇してゆき、新鮮肝では 3 時間後に最高 1.1 まで上昇し、その後も高い値を維持している。12 時間保存肝でも 2 時間後に 0.7 まで上昇、その後も 0.7 以上を維持している。24 時間保存肝では、1 時間後に 0.7 近くまで上昇したが、以後徐々に低下している。

考 察

肝不全とは、肝臓におけるエネルギー代謝が障害されて、様々の物質代謝が円滑に進まなくなった状態である。肝障害時、肝のエネルギーチャージが低下する一つの理由は、肝臓でエネルギーを消費して代謝される、アミノ酸をはじめとする様々な物質が蓄積し、肝臓への代謝負荷が増大するからである^{17,18)}。従って、従来肝補助療法として、吸着、透析、濾過等の非生物

学的肝補助^{1,2,14,19)}、あるいは血漿交換、交換輸血^{7,13)}等による非生物学的、半生物学的肝補助療法により、肝不全において、血中に蓄積する toxic な物質の除去が計られてきた。しかし、不全肝の代謝負荷を減じるには、患者血中の蓄積物質を、正常肝(支持肝)に代謝させるのが最も有効な方法で、分離肝を用いた体外灌流法が多く報告されている^{3,5)}。灌流肝(支持肝)は患者血中の蓄積した物質を代謝し、患者の肝臓の負荷を減らす役割があるのだから、灌流肝の物質代謝能力は、肝補助療法中、常に高く維持されていなければならない²⁰⁾。従来、この灌流肝の生物学的活性は色調、酸素消費量、胆汁量、門脈圧等によって判定され、治療効果の判定は、脳症の改善、患者血中の凝固因子量、ビリルビン値等で判定されている。しかし、これらの指標は、灌流肝及び患者の肝臓のエネルギー代謝状態を直接表しているものではなく、不十分であると思わ



交叉血液透析開始後の経過時間 (患者 No. 11)

Fig. 7 患者 No. 11 の交叉血液透析中における患者血中の KBR と血漿 TAA, BCAA, AAA およびアラニンの経時的変化および灌流肝への流入前後における灌流肝血中の血漿 TAA, AAA およびアラニンの経時的変化.

れる。我々は、肝障害時 KBR が肝のエネルギーチャージとよく相関することから、KBR を灌流肝及び患者の肝臓のエネルギー代謝の指標としてもちている。

Fig. 8, 9, 10 に示したように、新鮮肝、12時間保存肝では、肝臓で代謝されにくい BCAA を除いて、灌流血液中に負荷された、アラニン、フェールアラニン、チロシンは代謝され、KBR も灌流中0.7以上を維持しているが、24時間保存肝では、KBR は一時0.7に近づいたが徐々に低下し、アラニンはむしろ上昇し、他のアミノ酸は変化しない。即ちエネルギーチャージの低下した肝臓はこれらのアミノ酸を代謝し得ないことを示している。もし、支持肝のエネルギーチャージが、患者の肝臓より低い場合、患者の肝臓には灌流前よりもさらに高い代謝負荷がかかり、患者の肝臓のエネルギーチャージはさらに低下し肝不全は重症となる。灌流肝 (支持肝) のエネルギーチャージは、灌流血液の流量や圧の低下により鋭敏に低下する²⁰⁾。そこで我々

は、灌流肝が患者側の循環動態の影響を、全く受けないように、この患者側と灌流肝側を、半透膜を介し、各々閉鎖回路とした。

Table I に示したように、A グループの症例に用いた灌流肝においては、エネルギーチャージは全ての例で0.75以上であったが、B グループの No. 7, 8, 9 の症例では0.7以下であった。B グループのこれらの症例において、交叉血液透析後血漿アミノ酸濃度が、Table III に示すようにむしろ上昇し、KBR の改善が見られなかった原因の一つとして、灌流肝のエネルギーチャージが低下して、そのアミノ酸代謝能力が低下したことが考えられる。一方 B グループの No. 10, 11 の症例では、灌流肝のエネルギーチャージが0.8以上あったにもかかわらず Fig. 6, 7 にも示したように血漿アミノ酸濃度は、No. 10 の症例では変化せず、No. 11 では上昇しており、患者血中の KBR は0.25以下のままであった。これは、患者の肝障害が重篤で、支持

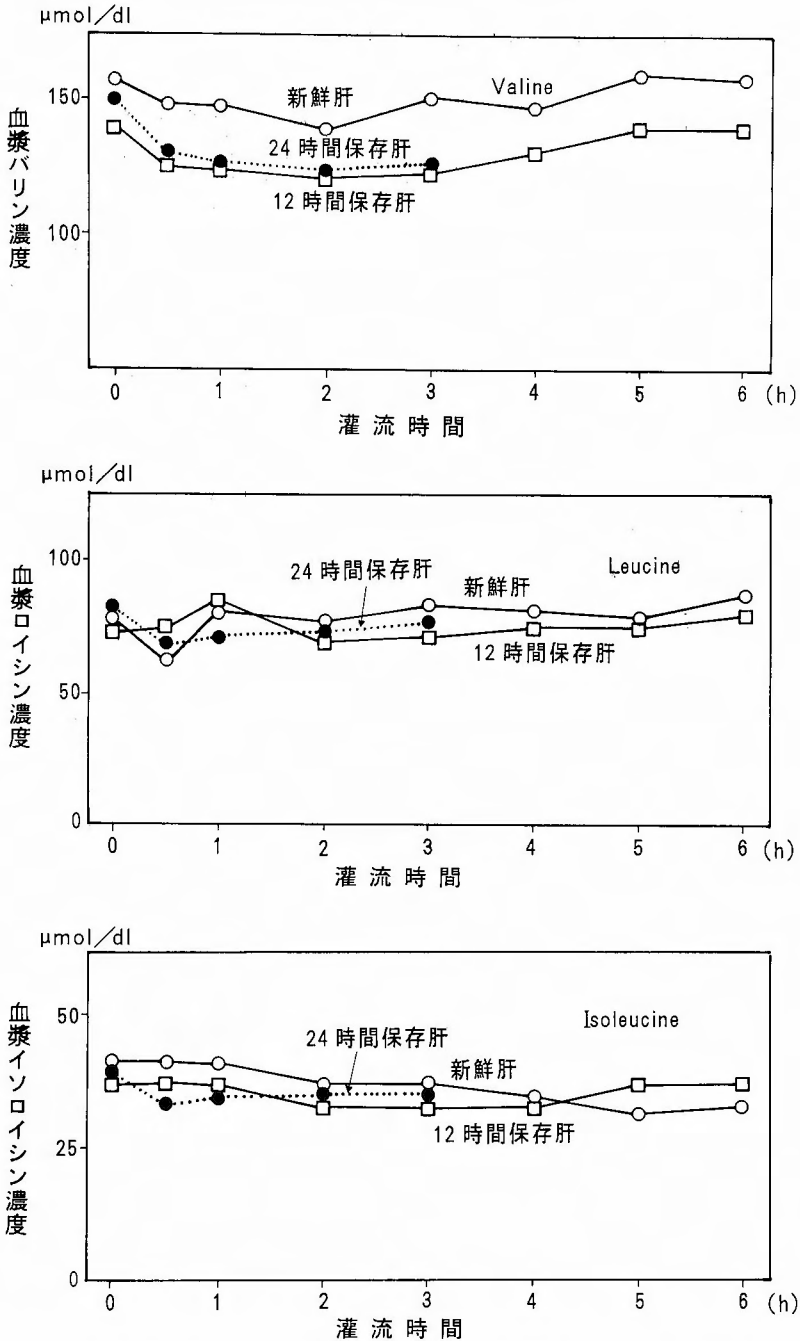


Fig. 8 肝灌流中における灌流血液中の血漿バリン, イソロイシン, ロイシンの経時的変化.

肝の代謝により患者肝の代謝負荷が減少しても、患者肝の機能が回復しない状態、あるいは、患者における蛋白異化があまりにも著明で、支持肝の代謝によっても、患者肝の代謝負荷を軽減できない状態が考えられ

る。No. 1 から No. 9 の症例では、交叉透析中 FO-80 を投与している。FO-80 は高 BCAA アミノ酸輸液であり、B グループの患者 (No. 7, 8, 9) では血漿 BCAA の濃度は上昇したが、A グループの患者では、KBR

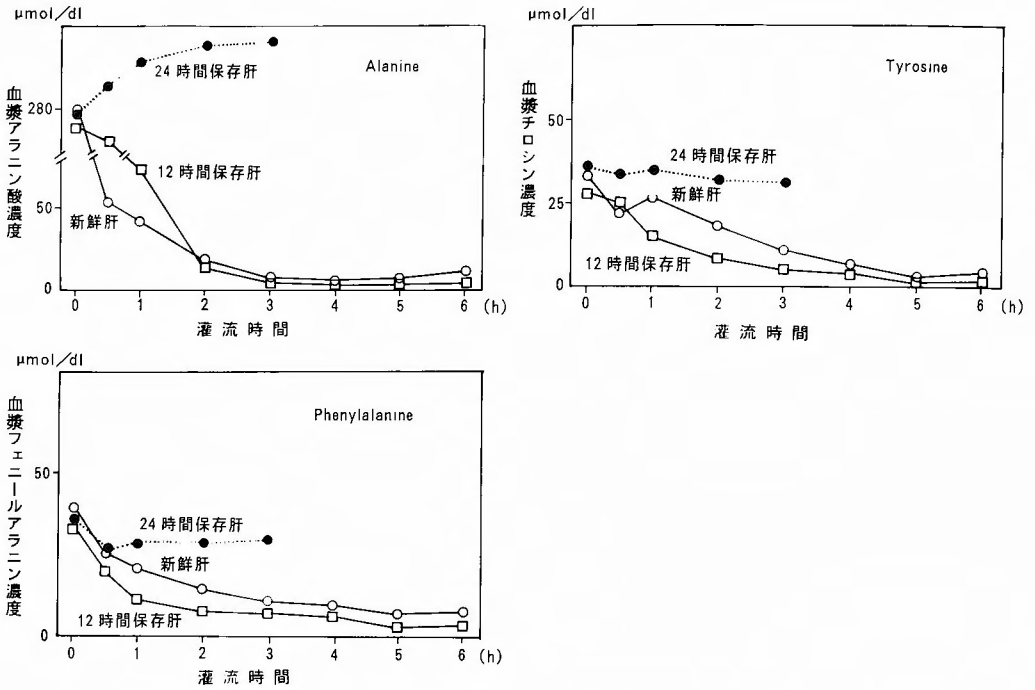


Fig. 9 肝灌流中における灌流血液中の血漿アラニン，フェニルアラニン，チロシンの経時的変化.

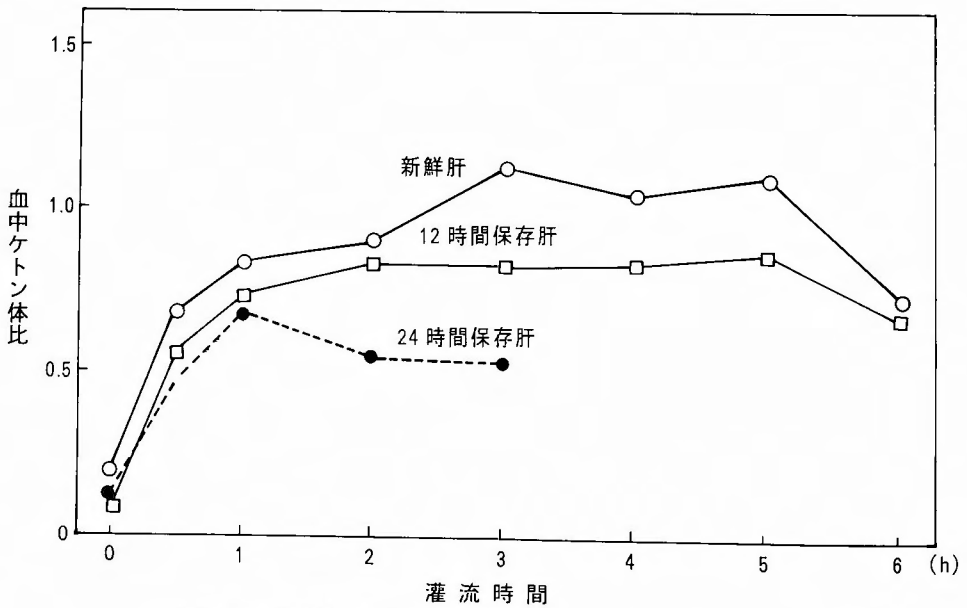


Fig. 10 肝灌流中における灌流血液中のKBRの経時的変化.

が0.25である No. 3 の症例を除いて上昇しなかった。即ち、KBR が0.25以下の症例では BCAA も末梢で利用され得なくなっていることをしめすものである。

以上の事から肝不全の患者に対する交叉血液透析による治療は、KBR が0.25以上ある患者に行うのが好ましく、透析施行中は灌流肝の KBR を高く保つため、灌流条件に細心の注意をはらうことが必要である。

結 語

肝不全の治療としての交叉血液透析の効果を、透析前後の患者の KBR、血漿アミノグラムの変化より検討し、以下の所見を得た。

肝不全の患者で血中 KBR が0.4以下の患者においては、ほぼ全てのアミノ酸濃度が正常よりも増加し、モル比も低下していたが、KBR が0.25以上あった者は交叉血液透析により、1例を除いて救命し得、KBR も透析後24時間以内に0.6以上に回復した。一方、KBR が0.25以下の症例では、交叉血液透析を行っても、血漿アミノグラムの改善はみられず、KBR も上昇せず、肝不全よりの回復は見られなかった。

以上のことから、KBR が0.4以下になると肝臓におけるアミノ酸代謝が障害され、0.25以下になると代謝負荷が軽減されても、肝臓のエネルギー代謝は回復しえないことが示唆された。

さらに、交叉血液透析における灌流肝（支持肝）の物質代謝能力と、そのエネルギー代謝状態の関係を調べるため、豚の新鮮肝、12時間保存肝及び24時間保存肝を用いアミノ酸を灌流血液中に負荷して肝灌流実験を行い、灌流血液中の KBR 及びアミノ酸の変化を調べた。その結果新鮮肝、12時間保存肝では KBR は高く維持され、肝臓で代謝されるアミノ酸は経時的に減少していったが、24時間保存肝では KBR は一時的に0.7に近づいたものの以後徐々に低下し、アミノ酸は代謝されなかった。従って、交叉血液透析が効果的に行われるためには灌流肝の KBR が高く維持されることが必要であることが示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました小沢和恵教授に深甚なる謝意を表しますとともに、直接御指導を戴いた鳥原康行先生に深謝致します

参 考 文 献

1) Berk PD, Martin JF, Scharschmidt, et al: Current status of artificial hepatic support systems. In: Pro-

gress in liver disease. Popper H, Schaffner F (eds), Crune and Stratton, New York: 398-417.

2) Chang TMS: Hemoperfusion over microcapsulated charcol absorbent in a patient with hepatic coma. *Lancet* 2: 1371-1372, 1972.

3) Eiseman B, Liem DS, Raffuci F: Heterogenous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann Surg* 162: 329-345, 1965.

4) Erikssons S, Wahren J: Failure of oral branched-chain amino acid administration to improve chronic hepatic encephalopathy. In *Metabolism and Clinical Implications of Branched Chain Amino and Ketoacids*. ed. by Williamson WN, Elsevier North Holland, New York: 481-485, 1981.

5) Fischer M, Botterman P, Somogyi SV, et al: Functional capacity extra-corporeal babbon liver perfusion. In: *Artificial liver support*. Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York: 280-285, 1981.

6) Ida T, Sato M, Yamaoka Y, et al: Mitochondrial oxidative phosphorylation and enegycharge of perfused guinea pig liver. *J Lab Clin Med* 87: 925-933, 1976.

7) Inoue N, Yoshiba M, Yamazaki Z, et al: Continuous flow membrane plasma-pheresis utilizing cellulose acetate hollow fiber in hepatic failure. In: *Artificial liver support*. Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York: 175-188, 1981.

8) Ishida Y, Fujita T, Asai K: New detection and separation method for amino acids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 204: 143-148, 1981.

9) McGee A, Henderson M, Millikan W, et al: Comparison of the effects of Hepatic-aid and casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids, and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg* 197: 288-293, 1983.

10) Mellanby J, Williamson DH: Acetoacetate. In: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer HU (ed), Academic Press, New York: 1446-1451, 1974.

11) Michel H, Pomier-Layrargues G, Duhamel O, et al: Intravenous infusion of ordinary and modified amino-acid solutions in the management of hepatic encephalopathy (controlled study, 30 patients). *Gastroenterology* 79: 1038, 1980.

12) Millikan WJ Jr. Henderson JM, Warren WD, et al: Total parenteral nutrition with F080 in cirrhotics with subclinical encephalopathy. *Ann Surg* 197: 294-304, 1983.

13) 太田康幸, 横井 理. 激症肝炎における交換輸血—治療成績と問題点—. *日本臨床* 31: 2943-2950, 1973.

14) Opolon P: Large pore hemodialysis in fulminant

- hepatic failure. In: Artificial liver support. Brunner G, Schmidt FW (eds), Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York: 141-146, 1981.
- 15) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K et al: Clinical experience of postoperative hepatic failure treatment with pig or baboon liver cross-hemodialysis with an interposed membrane. *Artif Organs* 6: 443-446, 1983.
 - 16) Ozawa K, Kamiyama Y, Kimura K, et al: Comparison of subcutaneous and intraportal insulin administration on adenylate energy charge of the liver in diabetic rats. *J Lab Clin Med* 89: 937, 1977.
 - 17) Ozawa K, Sato M, Kamiyama Y, et al: A blood-borne factors stimulating hepatic biosynthetic process in hepatectomized rabbits. *Life Sci* 19: 919-926, 1976.
 - 18) Ozawa K, Yamaoka Y, Kimura K, et al: Circulating hepatodepressant factors decreasing the energy charge levels of the remnant liver after hepatectomy. *Eur Surg Res* 13: 444-457, 1981.
 - 19) 酒井一也, 鈴木正治, 平沢由平: Polyacrylnitril (PAN) 膜を用いる一人工肝補助装置, 血液透析濾過法を中心に. *日本臨床* 40: 156-162, 1982.
 - 20) Ukikusa M, Ida T, Ozawa K, et al: The influence of hypoxemia and ischemia upon adenylate energy charge and bile flow in rats. *Surg Gynecol Obstet* 149: 346-352, 1979.
 - 21) Williamson DH, Mellanby J: D-(-)-3-hydroxybutyrate. In: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer HU (ed), Academic Press, New York: 1836-1839, 1974.