
 話 題

人 工 肝 臓

—その現状と将来への展望—

京大手術部 小 澤 和 恵

重症肝不全患者、特に4度の昏睡に陥った症例の致死率は現在でも75—95%にのぼる。このような重症肝不全に対し人工的装置により一時的に肝機能を代行しようとする試みは古く、本邦においても1958年すでに木本らは肝不全患者と犬がセロファン膜を介して物質交換するようにして、3例の内1例に脳波の改善を認めている。1965年 Eiseman らによって初めて豚の剔出肝による体外灌流法が臨床に応用され、Abouna (1972年)らはヒヒの剔出肝を用いて積極的に試みられたが普及するにいたらなかった。1974年 Williams らは被覆活性炭を用いた血液灌流により22例の劇症肝炎を治療し10例、45%と画期的な救命率を発表し、しかも彼等が中心となって、同年9月人工肝臓に関する国際シンポジウムがロンドンで開催されている。これが契機となり忘れ去られようとしていた人工肝臓への関心が高まり、世界各国で、さまざまな人工肝機能補助装置が開発されてきている。昨年西独ツエレで Schmitt, Brunner 教授の下で第2回の人工肝臓に関する国際シンポジウムが開催され、私は日本からの招待者として講演する機会を得たが、この会では前会とは対照的で、血液灌流については吸着剤の限界とその副作用の対策が中心であり、その反面、物質代謝の正常化の重要性が再認識され、酵素、肝細胞、肝臓を使用した研究が活発になってきている。

人工肝機能補助には大別して、非生物学的材料を利用する方法と、生物学的な物質を利用する方法がある。前者は主に血中の有毒物質の除去をはかるもので現在臨床的に応用されているものは活性炭を用いた血液灌流 (hemoperfusion), polyacrylonitrile (PAN) 膜を用いた血液透析 (hemodialysis), 血漿交換法 (plasmapheresis) がある。活性炭による血液灌流は先に述べた Williams らの報告以来広く行われるようになったが、症例数が増加するに従いその救命率は20%台へ低下し、Williams 自身の1978年の報告では僅か8.8%の救命率である。現在ではその適応はほぼ薬物中毒による肝不全に限られている。PAN 膜による血液透析は1974年 Opolon らにより60%の覚醒率が報告されたが、症例数が増えるにつれて救命率は23%へと低下している。血漿交換法は血漿分離の操作に問題があったが、1976年井上らはセルローズ・アセテート膜のホローファイバー血漿分離器を利用した血漿交換装置を開発し、7例の劇症肝炎で43%の覚醒率及び救命率をえている。

生物学的肝補助は全肝又は肝細胞を利用する方法である。肝不全の本態の解明がなされておらず、血中より除去すべき物質が不明であり、又、肝細胞の営んでいる種々の重要な生合成反応を考えると現時点において最も合理的なものと考えられる。実験的には分離肝細胞、肝切片などの使用報告もあ

KAZUE OZAWA: "Artificial Liver"

Associate professor of the Department of Surgery, Kyoto University Medical School, Kyoto, Japan 606.

Key Words: Hepatic Coma, Liver support, Energy Charge.

索引語: 肝不全, 人工肝, energy charge.

るが臨床的に応用されているのは全肝を用いた体外灌流のみである。 昨年のツエレにおける Tung の集計によると分離肝の体外灌流による覚醒率は45%, 救命率は37.4%であるという。

生物学的にしろ、非生物学的にしろ、従来行われている人工肝臓は、肝腎な肝不全の本態の解明がなおざりになされて、考えられる手段を手当たり次第試みた感がいなめない。 その証拠に肝不全患者の liver support の適応条件や、その効果は全て脳神経症状からなされており、同じ昏睡4度を示す劇症肝炎でも疾患としてバラツキがあり救命率という結果論的評価では肝不全治療の本質は把握し得ない。 本来、liver support は不全肝の機能を代行し、その間に不全肝の機能を回復するとともに肝細胞の再生増殖を期待するもので、その適応や効果の判定は不全肝自体の状態に基づいて下さるべきものである。

肝不全時には種々の代謝異常が発生するがそれらは基本的には肝細胞において増大せるエネルギー需要にうめあうだけのエネルギーを供給しえない状態—energy charge (細胞内の代謝の重要な調節因子) の低下—にもとづく。 liver support の治療原則は energy charge を先ず回復せしめることである。 この肝臓の energy charge の低下は正常動物との交叉循環、又 energy charge の高い分離肝による体外灌流によって回復せしめうるが、その際、支持肝の energy charge が低下し代謝能が低下するが、insulin の投与によって防止することに成功した。 この energy charge の転換現象と insulin の効果の解明が臨床応用への転機となったのである。

分離肝は liver support 中、高い energy charge を維持することが絶対必要条件である。 energy charge は肝臓の摘出手技、灌流操作、灌流条件及び患者の循環状態によって著しく影響をうける。 特に liver support 中分離肝に insulin を投与するとともに患者の循環の変動によって左右されないように、又免疫学的反応を可及的に防止するために患者側と分離肝側の回路を独立させて膜を介して血液を透折せしめる体外循環装置を完成したのである。 なお、患者の肝臓の energy charge は血中ケトン体比 (acetoacetate/ β -hydroxybutyrate) と高く相関し、これによって重症度が判定できる。 特に糖負荷時の血中ケトン体比が0.4 (正常0.7以上) 以下の肝不全症例は従来の保存的療法によって改善せしめえない。 従って liver support の適応基準に諸家は4度の肝性昏睡を目安にしているが、われわれは現時点では血中ケトン体比が0.4以下に低下し、さらに4度の昏睡時に施行している。 安全性がより確立した時点で血中ケトン体比の低下のみによって適応したいと考えている。

liver support は殆どが従来より、劇症肝炎に適応されてきているが、われわれの本来の意図は硬変肝癌、食道静脈瘤などの術後に発生する肝不全対策として慣用することにある。 現在までに10症例13回施行している。 食道静脈瘤3例、硬変肝癌5例、劇症肝炎2例である。 PAN 膜に準ずる pore size の膜を用いた7症例では完全覚醒率71%, 救命率43%と著効をえている。 なお、低下していた血中ケトン体比の上昇とともに覚醒しても救命しえなかった症例は肝癌及び食道静脈瘤を合併する高度の肝硬変症で、肝切除後に liver support によって肝不全をのりきれた後に食道静脈瘤の出血で死亡している。

以上のように、いくつかの試行錯誤を重ねつつようやく術後肝不全に対して一縷の望みを、託しうる段階にきている。 しかし、人工肝臓の歩みの常であるように、症例の増加とともに覚醒率、救命率が低下するのではないかと不安にかられる昨今である。