
 話 題

Liver Support の現状と展望

上 山 泰 男

無肝状態の患者の生命を維持し得る真の意味の人工肝臓 (artificial liver) を作るには肝の無数の複雑な機能を解明し、その各々を人工的に代行し得る装置を開発しなければならない。現実には不可能である。従来の liver support は肝性昏睡、肝不全の救命率を上げるため一時的に肝の一部の機能を補助しているにすぎない。しかし、真の目的は、機能不全に陥った肝が、再生により、その機能を回復するための補助療法であり、それが困難な症例では肝移植を前提としてはじめて、liver support の臨床的意義が存在する。現状の liver support をみても、1. 非生物学的肝補助療法、2. 半生物学的肝補助療法、3. 生物学的肝補助療法に分け得る。非生物学的肝補助療法は肝の生物学的機能を代行するのではなく、物理的手段によって、解毒、排泄機能の一部を肩代りすることを目的として、肝性脳症時に血中に停滞する物質 (NH_3 短鎖脂肪酸, Amine 類等) の体液中よりの除去を目的としている。その手段として、吸着、透析、濾過、透析濾過、等の方法が利用されている。除去効率を高めるための物理的な種々の工夫が重ねられている。中分子量物質の除去の脳症 (肝機能の回復ではなく) に対する有用性が報告されている。しかし、生体に必要なものまで同時に除去され、その選択性に問題があり、また血中レベルではなく、体液全体よりの中毒性物質の除去には早期開始、長期間の治療のスケジュールが要求される。半生物学的肝補助療法は肝不全、肝性昏睡患者の全血や血漿を正常人のそれらと交換することにより、肝不全時に血中に停滞し、かつ脳に toxic な物質の除去を計るとともに、不全肝では産生不全のある生物学的物質の体外よりの補給を目的としている。現存多く用いられているのは、血漿交換療法 (plasma exchange) である。その方法として遠心分離法と膜分離法があるが、遠心分離法は高価、大型の機器を必要とする。後者は安価で、ベッドサイドでも治療出来る。しかし、両者とも1回に3~5 l の血漿が必要で、長期間には多量の血漿が必要となる。生物学的肝補助療法として、保存性や常時使用出来るという便宜性を考慮の上、肝スライス、遊離肝細胞あるいは、ある特定の酵素系を利用する方法等が報告されているが、これらは動物実験のレベルで臨床利用には、多くの問題が残っている。臨床時には正常肝を有する個体 (同種、異種) を利用する方法、摘出全肝を利用する方法が報告されている。なかでも、これまで系統的に多くの臨床利用がなされているのは摘出分離全肝を用いた体外灌流法である。これは、肝を摘出し、これに患者血液を直接灌流する方法で、肝は donor の肝外組織からの metabolic load より開放されて、recipient のためのみに機能し得る。しかし、そのためには、viability をそこねない摘出技術、摘出後の肝の viability を生体内にあった時と同様に維持するための装置が必要となる。

YASUO KAMIYAMA: Liver Support and Liver Transplantation.

Assistant Professor of the 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

Key Words: Liver Support, Ketone Body Ratio, Liver transplantation, Hepatic Coma.

索引語: 血中ケトン体比, 人工肝臓, 肝不全, 肝移植.

以上の肝補助療法は主として、激症肝炎による肝性脳症に対して利用されているが、その重篤性のため、対照をおいた臨床データはなく、また、liver support の効果の有無の判定に脳症の改善の有無に重きがおかれており、不全肝がいかにか support されたかと言う点はあいまいなままである。

私共は肝不全の病態を肝の諸機能が基本的に依存しているエネルギー代謝に注目して解析を行って来たが、肝組織の energy charge ($E.C. = (ATP + 1/2 ADP) / (ATP + ADP + AMP)$) や肝ミトコンドリアの Redox state ($NAD^+ / NADH$ 比) が低下すると、肝機能不全で死亡すること、また、この E.C. の低下や Redox state の低下が血中ケトン体比 (acetoacetate / β -hydroxybutyrate 比) の測定で把握可能なことを明らかにした (正常0.7以上)。Redox state の低下が肝不全の基本的な病態であり、これにより肝不全の発生の予知、その grading が可能で、(脳症の改善ではなく) Redox state を上昇せしめる手段が liver support で、これを目的として、肝補助装置は作られ、改良されねばならないことが分った。全肝を利用した摘出肝灌流法がこの Redox state を上昇せしめ得ると思われるが、従来の肝灌流は肝不全患者の動脈血で直接摘出肝を灌流するため患者の状態により摘出肝の高い viability、(正常の Redox state) の維持がそこなわれること、また、くりかえして使用する場合の患疫学の問題がある。そこで、私共は摘出肝灌流回路と、患者回路を各々独立せしめ、高い Redox state を長時間維持し得る摘出肝を通った血流と肝不全患者の血流とで膜を介した cross-hemodialysis を行う手法を採った。これにより、低い Redox state を高い Redox state により、引きあげることが可能となり、この不全肝の Redox state の回復にはミトコンドリアの代償性機能亢進が必須の条件であることも判明した。しかし、血中ケトン体比が、0.25以下にまで下った肝不全患者を治療した場合には、肝補助効果 (Redox state の上昇) は発現せず、補助肝の Redox state まで、低下してしまうことが明らかになった。

以上の臨床例の解析により、膜を介した Redox state の交換現象が発現すること、及び、liver support の限界が、肝補助装置にあるのではなく、肝不全患者そのものに存在する場合もあることが明らかになって来た。

現在私共は、この摘出肝による liver support の適応を肝性皆腫4度 (痛覚にのみ反応) より深く、血中ケトン体比0.4以下、0.25以上としているが、治療の対象とすべきは脳症ではなく、低下した Redox state であるので、これが0.4以下の症例から今後は対象となると考えている。血中ケトン体比の低下を liver support を含めた intensive care によって積極的に防ぎ得るので、急性肝不全の一時的な治療管理を目的として開発された liver support の適応の拡大も可能となると思われる。将来的には、肝不全に陥る危険のある症例に定期的、一定の schedule で liver support を行うことにより、肝移植に引きつぐことも可能となる。また、一方で liver support で長期的な管理不可能と言うことが、肝移植の適応決定の重要な要件になると思われる。