

PDF

急性肝不全 (PDF)

アフェレシスの方法	PDF			
アフェレシスの目的	腎毒性物質・アルブミン結合物質除去			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	3	14	6

疾患概念

急性肝不全は広範な肝細胞壊死による、肝性昏睡、出血傾向を主症状とする症候群である。血液浄化を中心とした集中治療で肝臓が再生しない場合は、肝移植が最後の救命手段となる。本邦の診断基準では肝予備能が正常の肝臓が障害され、初発から8週以内に、プロトロンビン時間40%以下かINR値1.5以上を「急性肝不全」とし、肝性脳症I度以下を「非昏睡型」II度以上を「昏睡型」とし、初発症状から脳症II度以上出現まで10日以内を急性型、それ以降を「亜急性型」としており、急性型の救命率は43.7%で亜急性型は27.2%である。

最新の治療状況

世界的に最も信頼性の高い治療は肝移植で本邦ではドナー不足が深刻のため、移植の大半を生体肝移植が占める。成人では内科集中治療が中心となる。内科集中治療の主体はPEとHDF、CHDF、on-line HDFなどの血液浄化療法に加えステロイドパルス療法とその漸減である。

アフェレシスの根拠

- ・ plasma filtration with dialysis (PDF) により炎症性メディエーター (TNF- α , IL-6, IL-18), cystatin C, ビリルビンなどが低下する。これに基づいて実施された前向き研究では MELD スコア 20~29 点での 90 日生存率は 70% と報告された。移植までの橋渡しとしても有効である。
- ・ 通常の PE では施行後にアディポネクチンが減少するが、PDF では上昇することが明らかになっている。
- ・ 小児例でも有効性と安全性が報告されている。
- ・ FFP を緩徐に持続的に補液ラインから投与する持続緩徐式：continuous PDF も実施されており、安全性と急性肝不全での救命率が 90% と高率であった報告もある。

施行上のポイント

- ・ 一般的な CHDF 回路や血液浄化装置のみを使用することが望ましい。それら以外に新たに輸液ポンプを設置して補充液ラインなどとするのはポンプ制動のずれにより水分出納を精密に管理することができず、バランスが崩れる恐れがあるので推奨しない。
- ・ 腎不全を合併するなどにより除水が必要な場合は通常の CHDF と同様に設定できる。
- ・ D ポート接続など医療安全の面など各施設の倫理委員会を通じた対応を行っておくほうが得策と思われる。

施行回数・終了のめやす

PDF では経験上、4~10 回の実施で治療効果を得ている。また、continuous PDF は 1~10 回実施している。

文 献

- 1) 中永士師明：選択的血漿交換では溶血が起こり難い，日アフエレス会誌 2016；**35**:1
- 2) 竹田圭，藤堂敦，中野健一，他：急性肝不全に対する Plasma filtration with dialysis (PDF) の施行経験．大阪透析研究会会誌 2017；**35**:37-42
- 3) 三住拓誉：劇症肝炎に対する肝移植前の plasma filtration with dialysis (PDF) 当院における位置づけと使用経験．日アフエレス会誌 2017；**36**:180-3
- 4) Yamamoto H, Nakae H, Uji Y, et al: Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange. Ther Apher Dial 2015；**19**:349-54
- 5) 平山千佳，神里興太，瀨上竜也，他：人工肝補助療法 (Artificial Liver Support: ALS) における PDF (Plasma Filtration with Dialysis) の治療効果とその有用性．日アフエレス会誌 2016；**35**:42-7
- 6) Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, et al: Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. Ther Apher Dial 2012；**16**:467-71
- 7) Nakae H, Eguchi Y, Yoshioka T, et al: Plasma diafiltration therapy in patients with postoperative liver failure. Ther Apher Dial 2011；**15**:406-10
- 8) 田村勇輔，黒田恭介，落合諭輔，他：亜急性劇症肝炎における PDF の施行経験．北海道臨工技士会誌 2010；**20**:139-41
- 9) 辻本功弘，鳥谷部陽一郎，丹代朋久，他：持続血漿交換ろ過透析 (PDF) の検討．健生病医報 2010；**33**:15-6
- 10) Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, et al: A case report of pediatric fulminant hepatitis treated with plasma diafiltration. Ther Apher Dial 2008；**12**:329-32
- 11) 吉岡豊一，江口豊，五月女隆男，他：Plasma Dia-filtration (PDF)-Selective plasma filtration with dialysis の多施設による有効性の検討．ICU と CCU 2008；**32**:5093-6
- 12) 吉岡豊一，森毅，近藤浩之，他：劇症型肝不全に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の試み．ICU と CCU 2003；**27**:S179-81
- 13) Mori T, Eguchi Y, Shimizu T, et al: A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation. Ther Apher 2002；**6**:463-6
- 14) 江口豊，吉岡豊一：血漿分離器の応用 Plasma Filtration with Dialysis (PDF)．日アフエレス会誌 2016；**35**:309-12
- 15) Eguchi Y: Plasma dia-filtration for severe sepsis. Contrib Nephrol 2010；**166**:142-9
- 16) Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, et al: A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis). Ther Apher Dial 2007；**11**:391-5
- 17) Nakae H, Eguchi Y, Saotome T, et al: Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. Ther Apher Dial 2010；**14**:444-50
- 18) Hayashi H, Takamura H, Taniguchi T, et al: A case of living donor liver transplant recipient treated with novel blood purification "plasma diafiltration". Int Surg 2013；**98**:428-31
- 19) Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, et al: Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure. J Gastroenterol Hepatol 2014；**29**:782-6
- 20) 中永士師明，古屋智規，佐藤佳澄，他：急性肝不全に対する continuous plasma exchange with dialysis 療法．日急性血浄化会誌 2018；**9**:39-43

PDF

急性薬物中毒 (PDF)

アフェレシスの方法	PDF			
アフェレシスの目的	腎毒性物質・アルブミン結合性・アルブミン非結合性中毒物質の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2	4

疾患概念

- ・薬物の過剰摂取や過剰投与などにより中毒症状を起している。
- ・中毒物質が原因で腎不全や肝不全などの臓器障害が起している。

最新の治療状況

- ① DHP, ② PE, ③ CHDF

アフェレシスの根拠

- ・一般的に分子量が除去スペクトラム内にあり、分布容量が小さく、タンパク結合率が低い物質ほど除去されやすいが、タンパク結合率が高い物質については、血液透析では除去できない。そこで、アルブミン結合物質と腎毒性物質の除去を目的として plasma filtration with dialysis (PDF) 療法を行うことも可能である。
- ・EC4A を用いた PDF については選択的 PE (selective PE: SePE) として実施するよりも効率に薬物を除去できる可能性がある。PDF 法の変法である plasma exchange with dialysis (PED) 法 (濾過透析ではなく透析に特化した PDF 療法) で EC-4A を用いて 180 分間の実験系で、リチウムでは SePE と同等、フェノバルビタールでは DHP-1 と同様に効率的に除去できた。すなわち、SePE と DHP の両者の長所を併せたような効果が得られた。
- ・自殺企図によるアセトアミノフェンの大量服用による急性肝不全に対して従来型の PE と HDF を 7 日間併用して回復した。
- ・漢方薬中毒 2 例とアルコール性肝炎 1 例に対して、PDF 3~12 回、CHDF 1~11 回の併用でいずれも回復している。
- ・ベラパミル中毒に対して、アルブミン透析を 1 回施行し、改善の報告がある。

施行上のポイント

- ・病因物質の分子量と分布容量、タンパク結合率に基づいたモダリティ選択が必要である。タンパク結合率が高い物質は、アルブミン結合物質除去を目的としたモダリティ [PED/PDF, PE (従来型, EC4A による SePE)] の選択が重要となる。特に病因物質が不明な場合や複数の物質を服用している場合は EC4A による PED が推奨される。
- ・凝固因子の補充が不要な場合はアルブミン溶液で置換することができる。
- ・D ポート接続など医療安全の面など各施設の倫理委員会を通じた対応を行っておくほうが得策と思われる。

施行回数・終了のめやす

- ・施行回数・終了は重症度によるが、急性肝不全と同様、10 回を目処に効果判定を行う。

保険適用*

無

文 献

- 1) 孫麗香, 鶴岡歩, 石村圭位, 他: 重症アルコール性肝炎に対して PDF (Plasma Filtration with Dialysis) で管理した 1 例. 日集中治療医学会誌 2018; **25**(S): O33-3
- 2) 中永士師明: 薬物中毒に対する血液浄化療法. 臨床透析 2010; **26**: 1365-70
- 3) 岡本勝, 柳谷淳志, 田中究, 他: アセトアミノフェンによる急性肝不全の 1 例. 鳥取医学雑誌 2007; **35**: 115-20
- 4) 中田孝明, 平澤博之: 急性血液浄化法 あんな症例・こんな症例 中毒性表皮壊死症 (TEN). 医薬の門 2004; **44**: 349-55
- 5) 吉岡豊一, 森毅, 近藤浩之, 他: 劇症型肝不全に対する Plasma Dia-Filtration (PDF) の試み. ICU と CCU 2003; **27**: S179-1
- 6) Nakae H: Blood purification for intoxication. Contrib Nephrol 2010; **166**: 93-9
- 7) Nakae H, Hattori T, Igarashi T, et al: Removal of toxic substances by a selective membrane plasma separator. Ther Apher Dial 2014; **18**: 265-71
- 8) 中永士師明, 細井信幸, 富田浩輝, 他: 選択的膜型血漿分離器エバキュアープラス EC-4A10 を用いた Selective plasma exchange with dialysis (PED) における溶質除去特性の牛血系 in vitro 評価. 日アフェレシス会誌 2017; **36**: 41-6
- 9) 中永士師明: 重症ベラパミル中毒に対して Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) 療法を施行した 1 例. 日職災医誌 2004; **52**: 321-6

PDF

重症急性膵炎 (PDF)

アフェレシスの方法	PDF			
アフェレシスの目的	腎毒性物質・アルブミン結合物質除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1	1

疾患概念

急性膵炎は、膵機能の破綻による膵臓の急性炎症である。成因はアルコール、胆石、高トリグリセライド血症（別記）などである。重症急性膵炎では他の隣接臓器に影響を与え、腹部コンパートメント症候群（abdominal compartment syndrome: ACS）を来す。さらに炎症性サイトカイン等の液性因子過剰産生により、血管透過性亢進、遠隔臓器障害を併発し、ICUにおける全身管理を必要とし死亡率、合併症率も高い。壊死部はしばしば被包化膵壊死（walled-off pancreatic necrosis: WON）を形成し、続発性膵感染が生命予後を左右する。

最新の治療状況

重症急性膵炎（severe acute pancreatitis: SAP）ではCHDFに保険適用があり、一連につき概ね8回を限度に算定できる。

アフェレシスの根拠

SAPに対するplasma filtration with dialysis (PDF)でのIL-6のクリアランスは10.1 mL/min、BUNは約20であり、MOFへの発展予防ができ、救命し得ている。ケミカルメディエーター除去による病態改善を考慮する場合は膜孔の大きいEC4Aを用いる。重症度が高い症例では48時間を1クールとしたcontinuous plasma exchange with dialysisの適応を考慮する。

施行上のポイント

- ・一般的なCHDF回路や血液浄化装置のみを使用することが望ましい。それら以外に新たに輸液ポンプを設置して補充液ラインなどとするのはポンプ制動のずれにより水分出納を精密に管理することができず、バランスが崩れる恐れがあるので推奨しない。腎不全を合併するなどにより除水が必要な場合は通常のCHDFと同様に設定する。
- ・SAPにおいては血液製剤を使用することから、現時点では適応はタンパク合成能の低下した症例のみに限定される。そのため、凝固因子の低下が認められない症例ではFFPの代わりにアルブミン溶液で置換する。
- ・Dポート接続など医療安全の面など各施設の倫理委員会を通じた対応を行っておくほうが得策と思われる。

施行回数・終了のめやす

8時間×3コースでCRP、LDHは速やかに低下した報告がある。SAPの加療に準じて評価し、改善の傾向がみられ始めたところで実施回数を漸減中止もしくは半日程度中止して経過観察し再増悪の場合は再導入を検討するのがよい。

文 献

- 1) 中永士師明：重症急性膵炎に対するアフエレシス. 日アフエレシス会誌 2016; **35**:26-31
- 2) Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al: Cytokine networks in patients with acute pancreatitis. Crit Care Shock 2001; **4**:206-10
- 3) Nakae H, Endo S, Inoue Y, et al: Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2003; **26**:134-8
- 4) 古屋智規, 衛藤武, 石井透, 他：重症急性膵炎における PDF (Plasma Dia-filtration) の検討. 日腹部救急医学会誌 2013; **33**:s396
- 5) 野口篤子, 土田聡子, 高橋郁子, 他：難治性潰瘍性大腸炎に併発した急性膵炎における急性血液浄化 (PDF) 経験. 日小児栄消肝会誌 2008; **22**:s68
- 6) 五月女隆男, 江口豊：重症急性膵炎に対する Plasma Dia-filtration (PDF). 医薬の門 2007; **47**:492-6
- 7) 五月女隆男, 江口豊：重症急性膵炎に対する新しい血液浄化法 plasma dia-filtration の有用性. 胆と膵 2006; **27**:45-50
- 8) Nakae H: Blood purification for intoxication. Contrib Nephrol 2010; **166**:93-9
- 9) 中永士師明, 細井信幸, 富田浩輝, 他：選択的膜型血漿分離器エバキュアープラス EC-4A10 を用いた Selective plasma exchange with dialysis (PED) における溶質除去特性の牛血系 in vitro 評価. 日アフエレシス会誌 2017; **36**:41-6
- 10) 古屋智規：急性膵炎と plasma filtration with dialysis (PDF). 日アフエレシス会誌 2017; **36**:171-4

PDF

敗血症 (PDF)

アフェレシスの方法	PDF			
アフェレシスの目的	腎毒性物質・アルブミン結合物質除去			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	1	2

疾患概念

敗血症は「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義される。侵襲（感染）に対する生体反応が調節不能な病態であり，生命を脅かす臓器障害を導く（過剰に産生された cytokine が血中に流入し，高サイトカイン血症となり，それが重症化，遷延化することで，組織酸素代謝の失調や mediator による直接障害によって臓器不全，ショックに陥る病態）。敗血症性ショックは，敗血症の一分症であり，「急性循環不全により細胞障害及び代謝異常が重度となり，死亡率を増加させる可能性のある状態」と定義される。

最新の治療状況

PMX-DHP は 2 回まで保険適用がある。ほかに敗血症そのものでは PMMA 及び ANST69 膜を用いた CHDF が実施されている。

アフェレシスの根拠

- ・ plasma filtration with dialysis (PDF) の in vitro model でアルブミンの喪失を抑制しつつサイトカインを除去できた報告がある。豚の実験モデルでは PDF により TNF- α と HMGB-1 の優れた低下がみられ，小腸粘膜のバリア機構の保持とリンパ球のアポトーシスの低下がみられている。
- ・ 臨床的には PDF により SOFA スコア改善の報告がある。IL-18 が著減した報告もある。

施行上のポイント

- ・ 一般的な CHDF 回路や血液浄化装置のみを使用することが望ましい。それら以外に新たに輸液ポンプを設置して補充液ラインなどとするのはポンプ制動のずれにより水分出納を精密に管理することができず，バランスが崩れる恐れがあるので推奨しない。
- ・ 腎不全を合併するなどにより除水が必要な場合は通常の CHDF と同様に設定できる。
- ・ D ポート接続など医療安全の面など各施設の倫理委員会を通じた対応を行っておくほうが得策と思われる。

施行回数・終了のめやす

PMX-DHP は保険上 2 回まで実施できる。PDF の保険適用はないが，経験上 2~8 回の実施で SOFA スコア改善，循環動態改善，PaO₂/FiO₂ 比の上昇，尿量増加などの改善炎症反応の低下が得られる。

保険適用* 無

文 献

- 1) Eguchi Y : Plasma dia-filtration for severe sepsis. *Contrib Nephrol* 2010 ; **166** : 142-9
- 2) 五月女隆男, 佐々木禎治, 浜本徹, 他 : エバキユアー EC-2A を用いた Plasma Dia-filtration (PDF) によるサイトカインアフェレーシスが著効した敗血症の1症. *ICU と CCU* 2006 ; **30** : S151
- 3) 岡浩, 吉岡豊一, 石原浩, 他 : 膜型血漿分離器 (EVAL 2A) を用いた敗血症性高ビリルビン血症治療. *ICU と CCU* 2002 ; **26** : S117-8
- 4) 田畑貴久, 遠藤善裕, 谷徹 : エンドトキシンコントロール 2—アフェレーシス—. *外科と代謝・栄養* 2005 ; **39** : 225-33
- 5) Li MX, Liu JF, Lu JD, et al : Plasmadiafiltration ameliorating gut mucosal barrier dysfunction and improving survival in porcine sepsis models. *Intensive Care Med Exp* 2016 ; **4** : 31
- 6) Li M, Xue J, Liu J, Kuang D, et al : Efficacy of cytokine removal by plasmadiafiltration using a selective plasma separator : in vitro sepsis model. *Ther Apher Dial* 2011 ; **15** : 98-108
- 7) Shimizu M, Nakayama Y, Taniguchi T : Successful treatment of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced acute encephalopathy and hemolytic-uremic syndrome with plasma diafiltration. *Ther Apher Dial* 2014 ; **18** : 516-8