

劇症肝炎における血漿アミノ酸の変動 —各種治療法による効果との関係—

関西医科大学救命救急センター 中央検査部*

田中 孝也 原 克子* 浅尾 寧延
安井 達 引間 正彦 千代 孝夫

PLASMA AMINO ACID PROFILES IN PATIENTS WITH FULMINANT HEPATIC FAILURE: TREATMENT WITH PLASMAPHORESIS, DIRECT HEMOPERFUSION AND BRANCHED CHAIN AMINO ACID RICH INFUSION

Takaya TANAKA, Katsuko HARA, Yasunobu ASAO, Tohru YASUI,
Masahiko HIKIMA and Takao CHISHIRO

The Division of Critical Care Medicine and The Department of Central
Laboratory, Kansai Medical University

劇症肝炎5例における血漿アミノ酸の変動について種々の面より検討した。

1) 劇症肝炎では分枝アミノ酸を含めて全てのアミノ酸が著明に増加し、なかでも Met, Phe, Arg の上昇が著るしかつたものの、総アミノ酸に対する分枝アミノ酸、芳香族アミノ酸の占める割合は、正常値に比し低かつた。

2) 動静脈血較差を用いて種々の治療効果についてアミノ酸の面より検討したところ、DHP 後においては特異的な変動を示した。すなわち多くのアミノ酸が末梢組織より放出されており、なかでも分枝アミノ酸の放出が著明であつた。

索引用語: 劇症肝炎, 血漿アミノ酸, 動静脈血較差, Direct hemoperfusion (DHP), 血漿交換

劇症肝炎の発症率は極めて低いものの、一旦、劇症肝炎が発生するとその病態は急速かつ激烈な経過をとる場合が多く、その予後も重篤なものとなる。現在、劇症肝炎に対しては種々の治療方法が施行されているものの、いまだ確立されたものがなく、したがつてその治療は肝機能が虚絶した時期より、再び肝細胞がその機能を回復するまでのある一定期間を対症療法にて耐え忍ぶ以外にはない。肝臓は種々の代謝調節の場であり、生体の維持、エネルギー代謝の根幹をなしている。しかもアミノ酸代謝を司る主要臓器なるがゆゑに、劇症肝炎では高度のアミノ酸代謝異常がもたらされる。

今回、私どもは劇症肝炎5例に対して各種の治療を施行し、それらの治療法が血漿アミノ酸異常にいかなる影響をおよぼすかについて検討した。なお治療効果に対す

る検討は、動静脈血較差(A-V較差)を用いて行つた。

研究対象および方法

劇症肝炎5例に対して各種の治療前後での血漿アミノ酸の変動などについて検討した。検討対象とした治療法は血漿交換, direct hemoperfusion (DHP), 特殊アミノ酸液使用であり、血漿交換は cellulose acetate hallow fiber (CAHF) と人工透析器とを組合せた方法にて行い、採血速度100~200ml/min, CAHF 濾過圧は50~150 mmHg にて新鮮もしくは凍結血漿3,000~5,500ml を使用して行つた。活性炭を用いての DHP は灌流速度100~150ml/min にて2~3時間灌流した。なお上記いづれの方法も A-V shunt を作製し施行した。特殊アミノ酸液は THF を使用し、30g/2h にて投与した。そしてこれらの療法前後に股動静脈血を同時に採集し検体に供

した。

なおアミノ酸測定は島津高速液体クロマトグラフィー LC-1 を用い、除蛋白はスルホサリチル酸にて施行した。

結果

劇症肝炎5例の概略は表1のごとく死亡4例、生存1例であり、いずれも黄疸出現より2週間以内に発症していた。死亡4例のうち1例はいったん昏睡より脱却したものの、その後発生した合併症により死亡した。

まず劇症肝炎の血漿アミノ酸の変動と対比するため、肝硬変症例の変動について検討した(図1, 2)。血中アンモニアが85 μ g/dl以下の症例ではMet, Phe, Tyr, Citが増加しているものの、分枝アミノ酸であるLeu, ILe, Valは正常域にあった。しかし85 μ g/dl以上になる

表1 劇症肝炎症例の検討

氏名	年齢	性	黄疸出現より発症までの期間	入院時意識	DIC合併	処置	血清交換による効果	生存期間	肝重量
M.K.	14	♂	11	Ⅲ	+	血清交換×5 特種アミノ酸剤 ステロイド ラクチュロース カナマイシン	+	8日	910g
M.O.	27	♂	3	Ⅲ	+	血清交換×3 金血交換×1 特種アミノ酸剤 ラクチュロース カナマイシン	+	5日	1085g
T.Y.	20	♂	4	Ⅱ	+	血清交換×3 金血交換×3 DHP×3 特種アミノ酸剤 ステロイド ラクチュロース カナマイシン	+	45日	—
T.A.	52	♂	4	I~Ⅱ	+	血清交換×3 DHP×4 インシュリン グルカゴン類似 ステロイド ラクチュロース カナマイシン	+	9日	1150g
K.Y.	25	♂	5	0	+	血清交換×6 金血交換×1 特種アミノ酸剤 ラクチュロース カナマイシン	+	生存	—

図1 NH₃値が85 μ g/dl以上における肝硬変患者5名のアミノ酸パターン

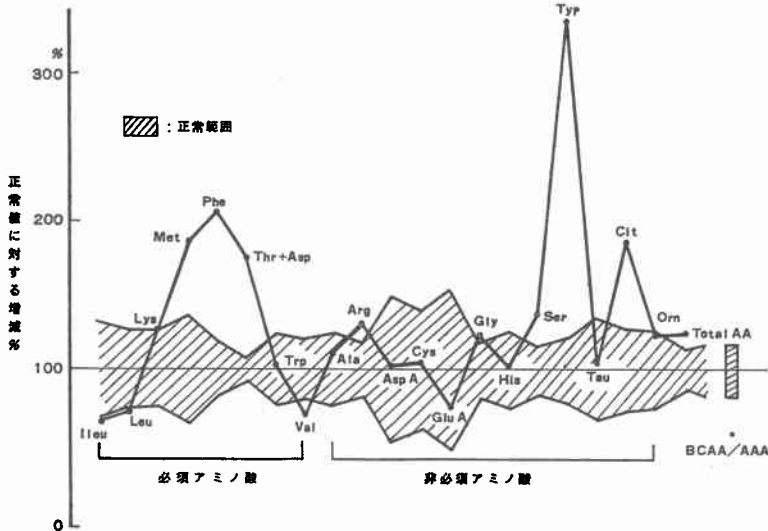


図2 NH₃値が85 μ g/dl以下における肝硬変患者18名のアミノ酸パターン

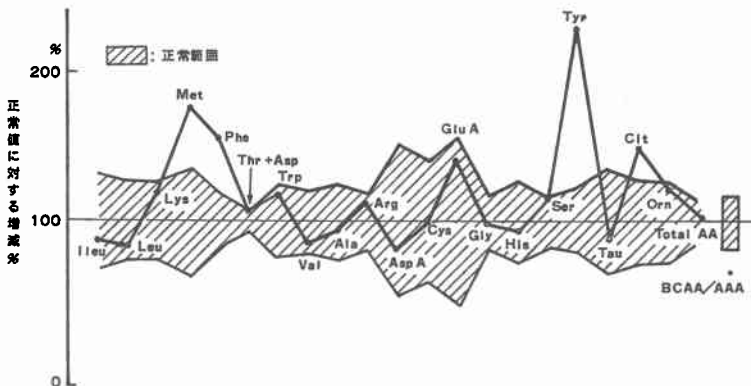
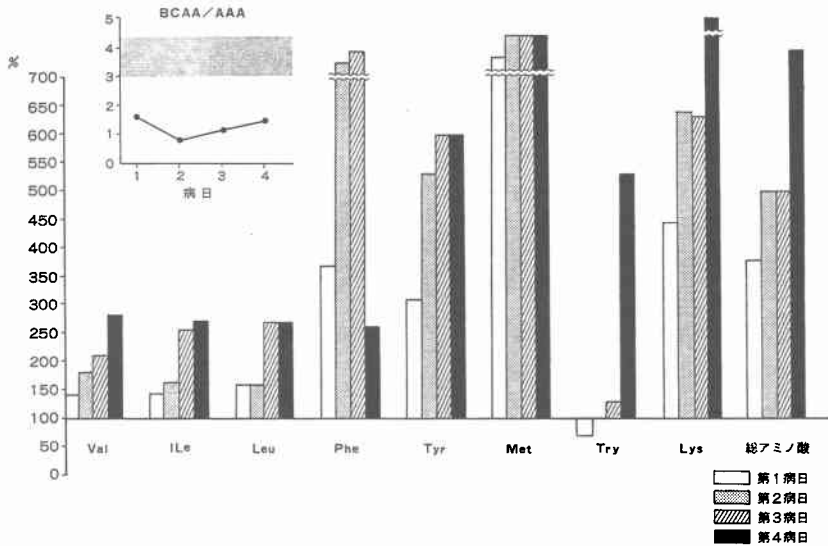


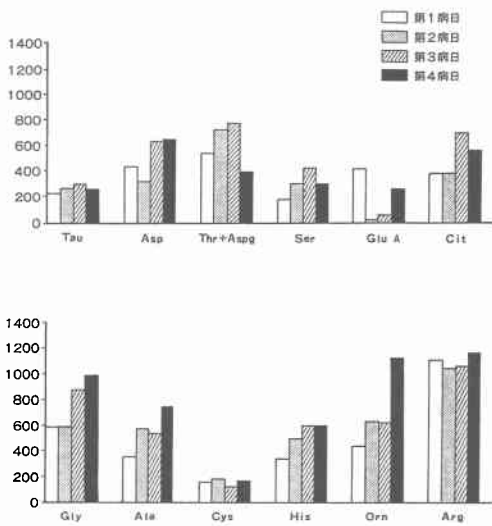
図3 劇症肝炎4例の血中アミノ酸の変動(正常値に対する比率)



とともに Leu, Ile, Val は減少傾向を示し, 芳香族アミノ酸である Phe, Tyr や Met などはさらに増加した。

図3, 4は死亡4例の経日的変動を検討したものであり, 分枝アミノ酸は第一病日ではほぼ正常域にあったものの, 他のアミノ酸は著明に増加しており, なかでも Met, Arg は正常の7倍以上にも増加していた。第2, 3病日には Glu を除き分枝アミノ酸をも含めて全アミ

図4 劇症肝炎4例の血中アミノ酸の推移(正常値に対する比率)



ノ酸の著明な増加傾向を示し, とくに Phe, Met, Arg は正常の10倍以上を示していた。第4病日にはさらに上昇するアミノ酸もあれば, 逆に低下傾向を示したのもあった。総アミノ酸は経過とともに増加傾向を示し, 分枝アミノ酸も増加したが, 他のアミノ酸に比較するとその増加率は低く, したがって BCAA/AAA は低値を維持していた。各病日を通じて最も高値を維持していたのは Met であり, 次いで Arg であった。分枝アミノ酸と芳香族アミノ酸とはほぼ平行した変動を示し, しかも総アミノ酸の変動ともほぼ似かよった変動を示した。

次に生存例における経日的変動について検討した(図5, 6)。今回の検討は昏睡期6日間の平均, 昏睡より脱却した当日, およびそれ以降16日間を3期に分けた各平均アミノ酸の変動について行った。昏睡期における変動は死亡例におけるのと同様に全てのアミノ酸は著明に増加していた。なかでも Met は24.63倍, Phe 7.06倍, Arg 20.67倍と驚くべき増加を示していた。意識が覚醒した当日にはほぼ全てのアミノ酸が著明に減少し, 昏睡期の1/2~1/7にまでに減少したものの, Leu, Try, Ile, Val, Glu, Tau を除いた他のアミノ酸は正常値に比較すると依然として高値を示しており, Met では6.34倍の増加を示していた。しかし以後, 経過とともに Met を含めて多くのアミノ酸は正常域に復したものの, Phe, Try, Lys は依然として高値にあり, しかも分枝アミノ酸の低下が急速であったため, BCAA/AAA は

図5 血中遊離アミノ酸の変動

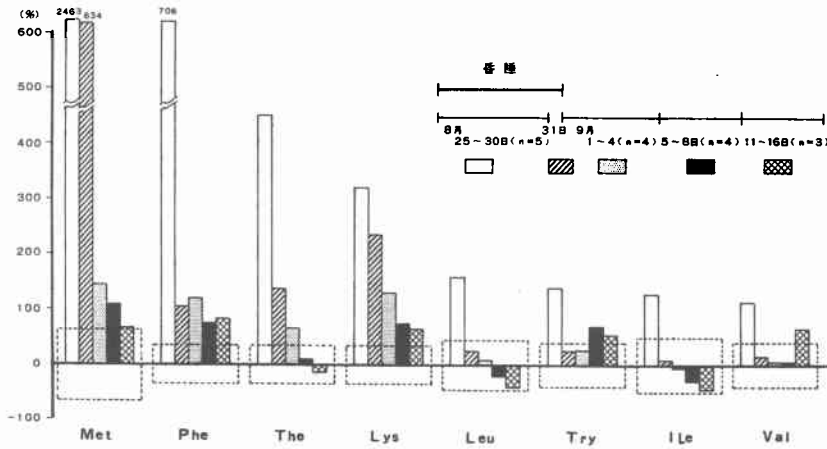
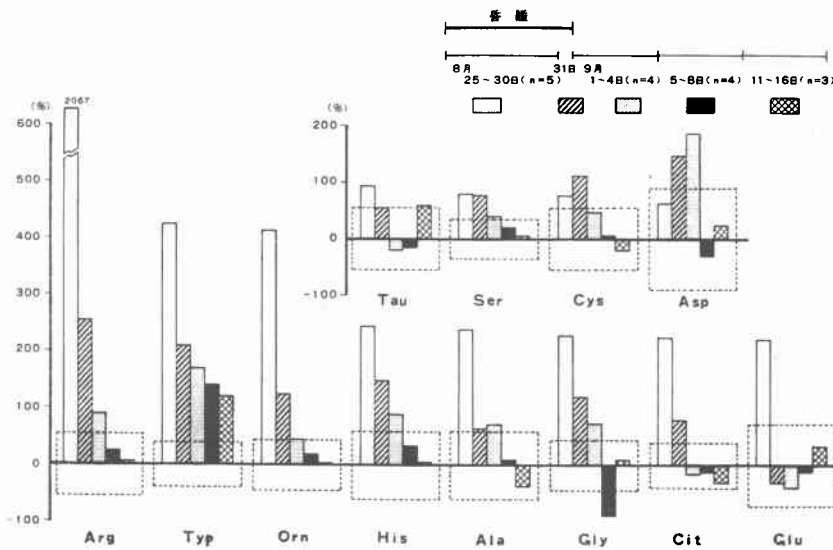


図6 血中遊離アミノ酸の変動



意識覚醒後も低値を推移し、必ずしも意識状態とは平行していなかった。総アミノ酸は昏睡期において正常の3.5倍にも増加しており、覚醒した当日には低下傾向を示したものの、正常の1.1倍増を示していた。総アミノ酸に対する必須アミノ酸の占める割合は、各期間を通してほぼ一定していた(図7)。昏睡期には分枝アミノ酸、芳香族アミノ酸ともに増加しているものの、なかでも芳香族アミノ酸の増加が著るしかった。しかし総アミノ酸に対する両アミノ酸の占める割合は正常に比較すると芳香族アミノ酸は正常域に、分枝アミノ酸は著明な低

下を示しており、意識覚醒後においては両アミノ酸とも増加傾向を示すが分枝アミノ酸の増加傾向は弱く、依然として低値にあった。血漿交換後においては総アミノ酸は低下し、逆に分枝アミノ酸は増加傾向を示すが芳香族アミノ酸においてもまた増加傾向を示した。

次に血漿交換施行中におけるアミノ酸の変動について検討した(図8, 9)。第6病日いまだ昏睡状態にあった症例1に対して、新鮮血漿にて血漿交換を施行した際のアミノ酸の変動について経時的に検討したところ、交換前の総アミノ酸は正常の5.5倍に、分枝アミノ酸は3.9

図 7

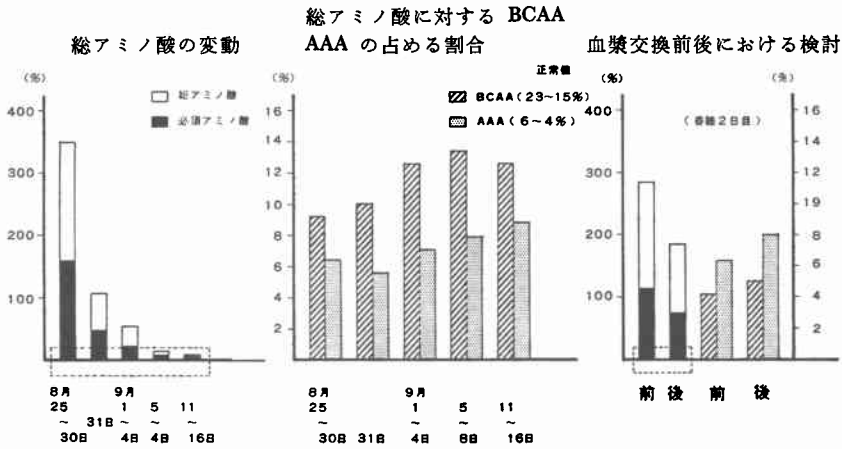
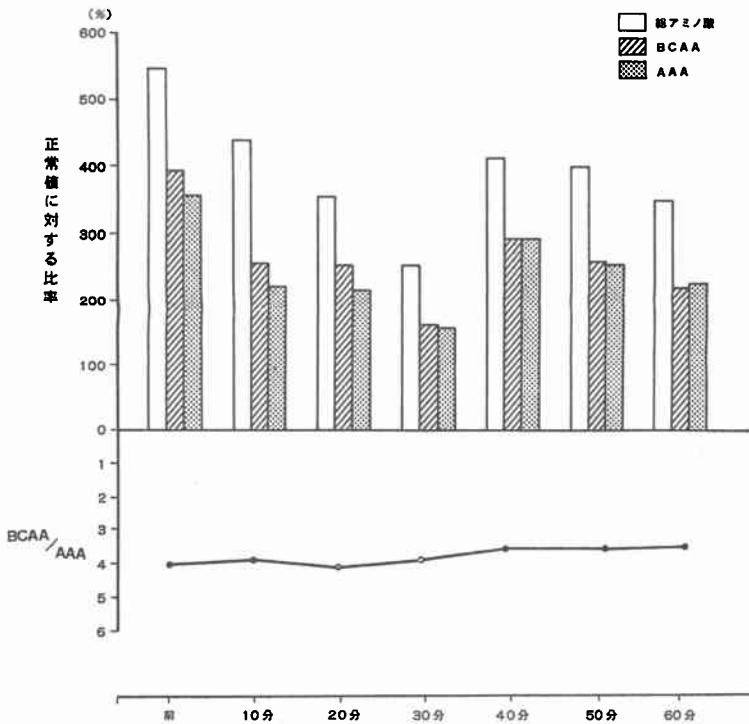


図 8 血漿交換時における血中遊離アミノ酸の経時的変動 (第 6 病日)



倍、芳香族アミノ酸は3.5倍にも増加していたものの、血漿交換開始とともに、この3者は平行して減少傾向を示し、開始30分後まで順調に減少したが、40分以後にこれらは再度上昇し、その後再び減少して行く変動を示した。BCAA/AAAは開始前4.0と正常域にあったものが経過とともに低下傾向を示し、60分後には3.5にまで低下

した。図9はその際の総アミノ酸に対する分枝、芳香族アミノ酸の占める割合を検討したものである。各期間を通じて両者の占める割合はほぼ一定しており、芳香族アミノ酸は総アミノ酸の3%前後を、分枝アミノ酸は12.5~11%にあったものの、いずれのアミノ酸も正常値と比較するとそれらの占める割合は低かった。

図9 総アミノ酸に対する BCAA, AAA の占める割合 (第6病日)

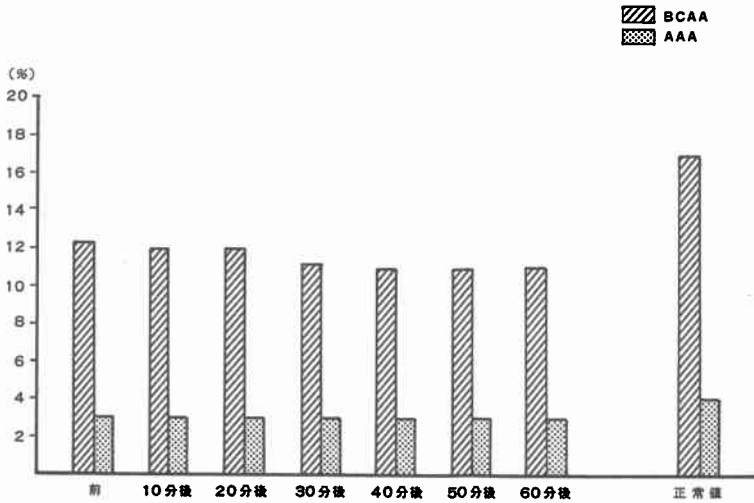


図10は血漿交換前後における各検査値の変動を示したものである。いずれの値も血漿交換によって順調な低下傾向を示したものの、なかでも交換前の値が高値であるものほど血漿交換による効果が強く現われていた。しかし総ビリルビンの低下に関しては、あまり多くを期待しえないと思われた。

A-V 較差を用いての検討は図11のごとくであり、100%以下は末梢組織でのアミノ酸の取り込みを、100%以上では逆に放出されている事を表す。早朝空腹時の正常人では Val, Leu, Tyr, Gly, Ala, Asp, Arg が15~25%も末梢組織に取り込まれており、Ser, Cit, Cys は逆に

図11 各種処置後の動静脈血較差を用いての比較検討

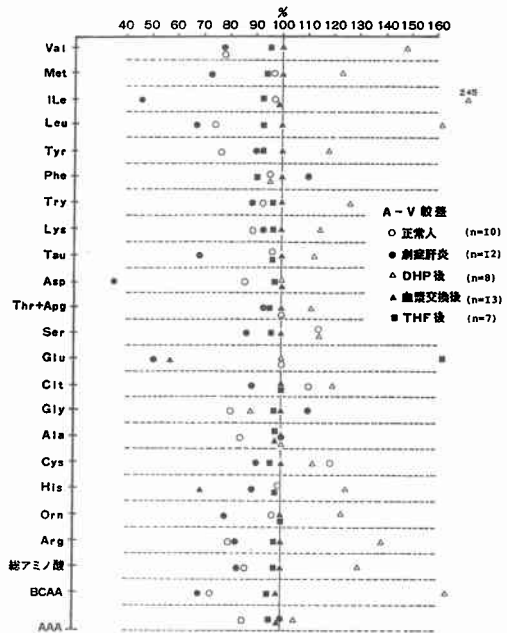
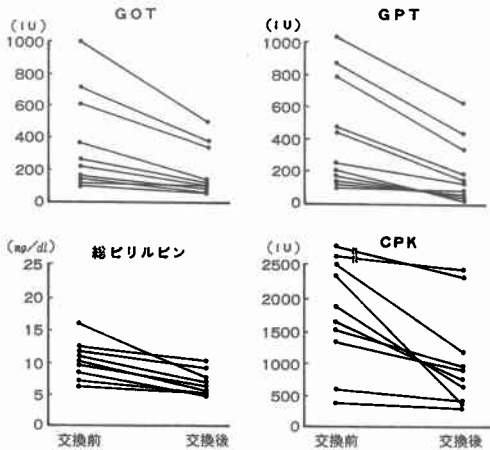


図10 血漿交換前後における各検査値の変動



放出されていた。しかし、その他のアミノ酸においては大きな変化を認めなかった。なお総アミノ酸においては18%、分枝アミノ酸では28%、芳香族アミノ酸では16%が末梢組織で取り込まれており、分枝アミノ酸における変動が著るしかった。処置前の劇症肝炎症例では正常

人に比較し, Met, Ile, Leu, Tau, Asp, Ser, Glu, Cit, Gly, Cys, Orn が著明に減少しており, その減少率は20~60%前後を示し, なかでも Ile, Tau, Asp, Glu では著しい減少を示した. 一方 Tyr, Phe, Gly は正常人に比較し15%程度増加し, しかも末梢組織よりの放出を示していた.

血漿交換後においては A-V 較差の異常は殆んどのアミノ酸において是正され, 動静脈血のアミノ酸は平衡状態を示していた. THF 投与後においては A-V 較差異常の是正化がみられるものの, 多くのアミノ酸においてははまだ末梢組織での取り込み傾向を示していた. 一方 DHP 後においては殆んどのアミノ酸が末梢組織より放出されており, 分枝アミノ酸で185%, 芳香族アミノ酸では103%を示し, 分枝アミノ酸における放出が著明であった. 総アミノ酸としては28%が末梢組織より放出されていた.

考 察

劇症肝炎の発生率は昭和53年度の厚生省「特定疾患難治性の肝炎」研究班の報告によれば, 昭和49年以降の4年間に急性肝炎7,036例中の405例, 5.76%に劇症肝炎発生を認め, その生存率は16.6%であったとし, その予後が極めて不良であることを報告している. 急性肝炎患者の一部がなぜ劇症型に移行するかの進展機序については現在なお不明であるが, 本症の病態が2型に分けられることを Luaké²¹, Lucké & Mallory²² が明らかにし, 発症後10日以内に死亡する例を fulminant form, 20日以降に死亡する例を subacute form とした. 亜急性肝炎の取り扱いについては種々の論議がなされ, Tisdals^{23,24} は肝炎発症後15日以降に肝不全症状を呈する症例を subacute hepatitis とし, 急性肝炎よりもさらに激しい形態学的変化を呈し, 劇症肝炎と定型的急性肝炎の中間型に位置するとした.

わが国では発症後2~3週間に降に意識障害を伴う肝不全症状を呈し, しばしば死の転帰をとるものを亜急性肝炎と定義した⁵. しかしその後, Trey らが発症から8週以内に肝不全症状を呈し, 意識障害を伴う症例の全てを fulminant hepatic failure と呼んだため, わが国でも1971年に発症後6~8週以内に肝萎縮, 進行性の黄疸, 精神々経症状を呈する症例を劇症肝炎と定義する⁶ ようになり, 今日に至っている.

肝不全時のアミノ酸代謝異常については, 古くから Met, Tyr, Glu などが増加することが報告されており⁷, 血漿アミノ酸の増加は肝細胞蛋白の崩壊と肝でのアミノ

酸代謝異常に起因するとされていた⁸. しかし近年, この代謝異常がインスリン, グルカゴンの変動と関連して云々されるようになってきている^{9,10}. Fischer ら^{11,12}は肝性脳症では Met, Phe, Tyr が増加し, Leu, Ile, Val が低下するとしている. 従って BCAA/AAA が低下することにより, 脳内には偽神経伝達物質が産生され脳症が惹起されるとしている.

劇症肝炎における血漿アミノ酸の変動は他のいかなる肝疾患の変動とも異なり, 分枝アミノ酸を除くすべてのアミノ酸が著明に増加してくるとされている^{11,13}. Rosen ら¹⁴は分枝アミノ酸は正常域もしくは多少の低下傾向にあったものの, 芳香族アミノ酸および Met, Glu, Asp は著明に増加し, Met では7倍にまで増加していたとしている. 肝硬変に伴った脳症の際には, 分枝アミノ酸の低下と芳香族アミノ酸の上昇以外あまり著明な変動はなく, しかも分枝アミノ酸を大量に補給することにより, 脳症が改善されることに関しては数多く報告されているものの^{15,16,17,18}, 劇症肝炎の際の脳症改善には無効であるとされている^{12,14,16}.

私どもの症例では第1病日, Try および分枝アミノ酸は正常域にあったものの, 他のアミノ酸は全て増加しており, 第2病日以降には分枝アミノ酸をも含めて全てのアミノ酸が増加していたが, 増加率においては分枝アミノ酸が最も低かった. なかでも Met, Arg, Phe の増加が著明であり, 総アミノ酸も経過とともに増加し, 第4病日には正常値の7.4倍にも増加していた.

Chase ら¹⁹は26例の劇症肝炎に対して PAN 膜透析を行った後の血漿アミノ酸の変動について報告している. それによれば生存例においては透析により, 徐々にアミノ酸が減少し, なかでも Try, Phe, Pro は24時間以内に正常域に復したものの, 死亡例においてはそのような低下がみられず, しかも BCAA/AAA の変動と意識状態との間には明確な相関を認めなかったとしている.

本症に対しては交換輸血, 血漿交換, DHP, PAN 膜透析等の治療法が試みられている. 交換輸血に関しては有効とするもの^{20,21}, 無効とするもの²²など一定せず, 血漿交換においては大量の血漿を必要とするものの, 全血交換に比較すると生体に対する侵襲がより少なく, しかも生体維持物質の補給, 蛋白と結合した有害物質の除去にはよりすぐれているとされている^{23,24}. 人工肝補助装置と呼称されている活性炭もしくは PAN 膜を用いた治療法においても, その治療成績はさまざまであり^{19,25,26}, 劇症肝炎治療の困難性を物語っている. しか

し従来の保存的療法に比較すれば着実な成績向上が窺える。

CAHF を用いての血漿交換後においては GOT, GPT, 総ビリルビン, CPK が低下傾向を示したが, 同様のことを Lepore ら²³⁾²⁴⁾も報告している。血漿交換施行後の血漿アミノ酸の変動および A-V 較差を用いての検討に関する報告はいまだ見当たらない。血漿交換施行中の変動に関しては, 血漿交換開始30分後までは総アミノ酸, 分枝アミノ酸, 芳香族アミノ酸は順調に減少しているものの, 30分を境いとして再び増加した後, 再度減少して行くといった傾向を示した。劇症肝炎においては分枝アミノ酸, 芳香族アミノ酸の増加を認めるも, 総アミノ酸に対する比率は正常値に比較すると低値にあり, しかも生存例におけるアミノ酸の変動とを考えあわせた時, 劇症肝炎では組織内でのアミノ酸濃度および総アミノ酸に対する芳香族, 分枝アミノ酸等の占める比率が脳症の改善あるいはその予後に大きな影響を及ぼしているのではないかと思われ, 現在それらについて検索中である。

A-V 較差を用いての検討では, 処置前, 殆んどのアミノ酸が末梢組織で取り込まれており, なかでも Ile, Leu, Asp, Glu では著明な取り込みを呈していたものの, Phe は逆に末梢組織より放出されていた。血漿交換, 特殊アミノ酸投与後においては, 血漿アミノ酸の不均衡は是正されたが, 血漿交換によるものの方がより効果的であった。一方 DHP 後においては多くのアミノ酸が末梢組織より放出されており, なかでも分枝アミノ酸は著明な放出傾向を示していた。DHP の際のアミノ酸の変動に関する詳細は不明なるも, 活性炭に吸着されるアミノ酸と大いに関係あるものと思われた。しかも Fischer ら²¹⁾²²⁾がいうような肝性脳症の原因除去という面を考慮した場合, DHP がより理にかなっていると思われた。しかし私どもの症例では DHP によっても意識改善が得られなかった。

活性炭を用いた成績では22例中の11例に意識覚醒を認めた²⁵⁾とするもの19例中4例が生存した⁶⁾とするものがある。活性炭によるアミノ酸の吸着としては Phe, Tyr, Met が著明に減少する²³⁾とするもの, Tyr, Phe, His, Arg がよく吸着され, His, Met, Leu, Ile は中等度, それ以外のものはあまり吸着されない²⁷⁾とするものなどがある。しかしその吸着程度は症例により種々異なるものがあり²⁸⁾, 事実, 私どもの症例でも症例により吸着状態が多少異なったものの, 末梢組織より分枝アミノ酸が著明に放出されていたことは興味深い所見と思わ

れた。

特殊アミノ酸液使用に関しては血漿アミノ酸の不均衡是正には効果があると思われたが, 脳症の治療それ自体には無効であった。しかし肝硬変における肝性脳症に対する特殊アミノ酸液使用の有効性の報告¹⁵⁾¹⁶⁾²⁹⁾にくわえ, 栄養管理面, 分枝アミノ酸減少等を考慮した際, 特殊アミノ酸液は不可欠なものと思われるが, 今後さらにその組成, 投与量等に関して十分な検討が必要と思われた。

症例4においては入院時, 殆んど意識障害を認めず, 肝トランスアミナーゼもいまだ高値にあり, 劇症肝炎としての明確な診断を下しえなかった時期に, 総アミノ酸はすでに著明に増加していた。このことと生存例におけるアミノ酸の推移を考慮した場合, 血漿アミノ酸の変動は劇症肝炎の診断, 治療効果の判定, 予後推定に意義あるものと思われた。

最後に私どもは本症治療の際には, 種々の治療法の特殊性を充分考慮し, それらをうまく組み合わせながら治療することが大切であり, 加えて DIC, エンドトキシン血症発生³⁰⁾に対しても十分な配慮が必要と考える。

結 語

劇症肝炎5例における血漿アミノ酸の変動に関して, 種々の面より検討を加えた。劇症肝炎では総アミノ酸が著明に増加しており, なかでも Met, Phe, Arg の増加が著明であった。BCAA/AAA の変動と昏睡の程度とは必ずしも一致しておらず, しかも A-V 較差を用いた検討では, DHP 後, 多くのアミノ酸が末梢組織より放出されており, なかでも分枝アミノ酸の放出が著明であった。しかし血漿アミノ酸を測定することは, 劇症肝炎の診断, 治療効果の判定, 予後推定にとって有用と思われた。

文 献

- 1) Lucke, B.: The pathology of fatal epidemic hepatitis. *Am. J. Path.*, **20**: 471—593, 1944.
- 2) Lucke, B. and Mallory, T.: The fulminant form of epidemic hepatitis. *Am. J. Path.*, **22**: 867—947, 1946.
- 3) Tisdals, W.A.: Subacute hepatitis. *New. Eng. J. Med.*, **268**: 85—89, 1963.
- 4) Tisdale, W.A.: Clinical and pathologic features of subacute hepatitis. *Medicine*, **45**: 557—563, 1966.
- 5) 小坂淳夫, 他: 亜急性肝炎に関する諸問題. *日消会誌*, **67**: 478—495, 1970.
- 6) 小坂淳夫, 他: 劇症肝炎. *日消会誌*, **68**: 855—

- 873, 1971.
- 7) Iber, F.L., et al.: The plasma amino acids in patients with liver failure. *J. Lab & Clin. Med.*, **50**: 417—425, 1957.
 - 8) Soeters, P.B. and Fischer, J.E.: Insulin, glucagon, aminoacid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet*, **II**: 880—882, 1976.
 - 9) Marchesini, G., et al.: Insulin and glucagon levels in liver cirrhosis: Relationship with plasma amino acid imbalance of chronic hepatic encephalopathy. *Dig. Dis. Scien.*, **24**: 594—601, 1979.
 - 10) Marchesini, G., Zoli, M. and Forlani, G.: The role of insulin and glucagon in the plasma aminoacid imbalance of chronic hepatic encephalopathy. *Zeit. Gastroent.*, **17**: 469—476, 1979.
 - 11) Fischer, J.Z., et al.: Fals neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, **11**: 75—79, 1971.
 - 12) Fischer, J.Z., et al.: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surg.*, **78**: 276—290, 1975.
 - 13) Record, C.O.: Plasma and brain amino acid in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. *Eur. J. Clin. Invest.*, **6**: 387—394, 1976.
 - 14) Rosen, H.M., et al.: Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterol.*, **72**: 483—487, 1977.
 - 15) Striebel, J.P.: Parenteral nutrition and coma therapy with amino acid in hepatic failure. *J. Parent. Ent. Nutri.*, **3**: 240—246, 1979.
 - 16) Reiter, H.J. and Bode, J. Ch.: Parenteral application of a special amino acid solution in the treatment of severe hepatic encephalopathy. *Zeit. Gastroent.*, **16**: 457—464, 1978.
 - 17) Fischer, J.E., et al.: The effect of normalization of plasma amino acid on hepatic encephalopathy in man. *Surg.*, **80**: 77—91, 1976.
 - 18) Fernstrom, J.D., et al.: Diurnal variations in plasma neutral amino acid concentrations among patients with cirrhosis: Effect of dietary protein. *Am. J. Clin. Nutri.*, **32**: 1923—1933, 1979.
 - 19) Chase, R.A., et al.: Plasma amino acid profiles in patients with fulminant hepatic failure treated by repeated polyacrylonitrile membrane hemodialysis. *Gastroenterol.*, **75**: 1033—1040, 1978.
 - 20) Trey, C.: The fulminant hepatic failure surveillance study, brief review of the effects of presumed etiology and age of survival. *Canad. Med. Assoc. J.*, **106**: 525—527, 1972.
 - 21) Demeds, M.J., et al.: Discriminative and prognostic signs in acute hepatic coma, treated by exchange transfusions. *Digestion*, **11**: 105—114, 1974.
 - 22) Redeker, A. and Yamahira, H.S.: Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet*, **I**: 3—6, 1973.
 - 23) Lepore, M.L. and Martel, A.J.: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma: Methods and results in five patient with acute fluminant hepatic necrosis. *Ann. Int. Med.*, **72**: 165—174, 1970.
 - 24) Lepore, M.L., et al.: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma: II. Fluminant viral hepatitis as a systemic disease. *Arch. Intern. Med.*, **129**: 900—907, 1972.
 - 25) Gazzard, B.G., et al.: Charcoal hemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. *Lancet*, **I**: 1301—1037, 1974.
 - 26) Opolon, P., et al.: Hepatic failure coma treated by polyacrylonitrile membrane hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs.*, **22**: 701—710, 1976.
 - 27) 太田和夫: Hemoperfusion の臨床応用における問題点, 腎と透析, **2**: 681—689, 1977.
 - 28) 海藤 勇: 昭和53年度厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班報告, 141—144, 1978.
 - 29) James, L.H., et al.: Hyperammonemia plasma aminoacid imbalance and blood-brain aminoacid transport: A unified therapy of portal-systemic encephalopathy. *Lancet*, **2**: 772—775, 1979.
 - 30) Wilkinson, S.P., et al.: Relationship of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. *Lancet*, **30**: 7857—7860, 1974.