

血液透析時に使用するヘパリンカルシウムと ヘパリンナトリウムの比較検討

秋田大学医学部泌尿器科学教室（主任：土田正義教授）

土 田 正 義
西 沢 理
山 口 脩
熊 谷 郁 太 郎

COMPARISON OF ANTICOAGULATION ACTIVITY BETWEEN HEPARIN NATRIUM AND HEPARIN CALCIUM IN HEPARINIZATION DURING HEMODIALYSIS

Seigi TSUGHIDA, Osamu NISHIZAWA, Osamu YAMAGUCHI
and Ikutarou KUMAGAI

From the Department of Urology, Akita University School of Medicine, Akita, Japan
(Director: Prof. S. Tsuchida)

Using heparin calcium (Ca) and heparin natrium (Na) as heparinization agent during hemodialysis, partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombotest were measured before and at 2, 4, 6 hours after the start of hemodialysis in 13 cases. In 6 cases thrombotest was measured every 1 hour from immediately after the end of hemodialysis to 6 hours after the end of hemodialysis for comparison of length of time necessary for return to normal coagulation activity after hemodialysis between them.

The results were as follows:

- 1) There was no significant difference between anticoagulation activity of heparin Ca and that of heparin Na during hemodialysis.
- 2) After hemodialysis, in 4 cases of 6 treated with heparin Ca coagulation activity returned to normal earlier than in the cases treated with heparin Na.

はじめに

現在市販されているヘパリンには、ヘパリンカルシウムとヘパリンナトリウムの二種がある。今回私たちは血液透析時にヘパリンカルシウムとヘパリンナトリウムを用い両者の抗凝固作用を比較すると同時に、血液透析終了後における正常血液凝固能への回復に要する時間についても比較したので報告する。

対象ならびに方法

秋田大学泌尿器科透析センターで血液透析をおこなっている18例を対象とした。慢性腎不全の原疾患は、

慢性糸球体腎炎12例、先天性多発性嚢胞腎3例、慢性腎盂腎炎1例、SLE 1例、腎結核1例である。年齢は19歳から74歳におよび、平均年齢は41.2歳である。性別では男10例、女8例である。

まず case 1 から case 13 までの13例について、血液透析開始前、血液透析開始後2時間、血液透析開始後4時間、血液透析終了時である血液透析開始後6時間の4回にわたり採血をおこない、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、プロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト・オーレン (TT) を測定した。プロトロンビン時間、トロンボテスト・オーレン測定値については t 検定をおこない、有意差を検討した。

次に入院血液透析患者である case 6, case 14, case 15, case 16, case 17, case 18 の6例について血液透析終了時から1時間ごとに血液透析終了後6時間まで、7回採血しトロンボテスト・オーレンを測定した。なお私たちはヘパリン加生理的食塩水(600単位/ml) 20mlを注射器に充填した後2.37 ml/hourの持続注入方法で血液透析時のヘパリン化をおこなっているが血液透析開始時のヘパリンラインのプライミングや血液のヘパリンラインの逆流に対しては一時的に手押しによる薬液注入をおこなっているため、各回各症例への投与量は厳密に一定とはならず多少の変化が生じた。

成 績

血液透析中の検査成績として部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、トロンボテスト・オーレン測定値をそれぞれ Table 1~3 に示す。部分トロンボプラスチン時間の測定値をみると、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム投与時ともに透析開始後2時間、4時間、6時間の測定値の大半が180 sec以上を示し、両者間に明らかな差は認められなかった。なお部分トロンボプラスチン時間の180 sec以上の測

定は抗凝固作用上意味がないものとし、測定を打切り180 sec以上とした。

プロトロンビン時間の測定値をみると血液透析開始後2時間のヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウムの平均はそれぞれ 16.7 ± 4.7 sec, 16.9 ± 3.2 sec であり、両者間に有意差は認められなかった。血液透析開始後4時間ではそれぞれ 17.6 ± 4.4 sec, 17.9 ± 2.7 sec, また血液透析開始後6時間ではそれぞれ 18.3 ± 4.8 sec, 18.3 ± 2.6 sec であり、いずれの時間でも両者間に有意差は認められなかった。

トロンボテスト・オーレンの測定値をみると血液透析開始後2時間のヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウムの平均はそれぞれ $81.9 \pm 30.3\%$, $76.6 \pm 26.7\%$ であり、両者間に有意差は認められなかった。血液透析開始後4時間ではそれぞれ $83.6 \pm 25.8\%$, $68.3 \pm 26.7\%$, また血液透析開始後6時間ではそれぞれ $84.1 \pm 29.0\%$, $69.7 \pm 25.5\%$ であり、やはりいずれの時間でも両者間に有意差は認められなかった。

次に case 6, case 14, case 15, case 16, case 17, case 18 の6例について血液透析終了時から1時間ごとに6時間まで測定したトロンボテスト・オーレン測定値を Table 4 に示す。case 6 にヘパリンカルシウ

Table 1. 血液透析中の部分トロンボプラスチン時間測定値

	投与量 単位/kg	血液透析 開始前	2時間後	4時間後	6時間後	
case 1	ヘパリン Ca	162.4	42.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	136.4	39.0 sec	113.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 2	ヘパリン Ca	239.0	37.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	197.9	180.0 sec 以上	174.5 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 3	ヘパリン Ca	146.6	35.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	183.8	33.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 4	ヘパリン Ca	149.1	39.2 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	166.1	44.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 5	ヘパリン Ca	174.5	40.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	185.5	61.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 6	ヘパリン Ca	230.8	35.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	225.0	31.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 7	ヘパリン Ca	224.3	37.5 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	213.3	47.5 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 8	ヘパリン Ca	269.7	37.6 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	258.1	33.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 9	ヘパリン Ca	183.7	32.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	227.4	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 10	ヘパリン Ca	171.4	32.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	182.1	33.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 11	ヘパリン Ca	230.1	31.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	274.3	32.6 sec	145.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 12	ヘパリン Ca	272.7	35.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	211.4	38.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
case 13	ヘパリン Ca	226.7	37.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上
	ヘパリン Na	275.2	38.0 sec	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上	180.0 sec 以上

Table 2. 血液透析中のプロトロンビン時間測定値

	投与量 単位/kg	血液透析 開始前	2時間後	4時間後	6時間後	
case 1	ヘパリンCa	162.4	13.0 sec	15.0 sec	16.0 sec	15.0 sec
	ヘパリンNa	136.4	13.0 sec	13.0 sec	16.5 sec	16.5 sec
case 2	ヘパリンCa	239.0	13.5 sec	20.0 sec	14.0 sec	15.0 sec
	ヘパリンNa	197.9	15.0 sec	13.5 sec	18.6 sec	18.5 sec
case 3	ヘパリンCa	146.6	14.0 sec	15.0 sec	16.0 sec	20.0 sec
	ヘパリンNa	183.8	11.0 sec	14.0 sec	16.0 sec	17.0 sec
case 4	ヘパリンCa	149.1	11.5 sec	13.0 sec	14.0 sec	14.0 sec
	ヘパリンNa	166.1	13.0 sec	20.0 sec	16.0 sec	16.5 sec
case 5	ヘパリンCa	174.5	12.0 sec	17.0 sec	19.0 sec	18.7 sec
	ヘパリンNa	185.5	14.0 sec	16.0 sec	16.0 sec	16.0 sec
case 6	ヘパリンCa	230.8	9.6 sec	14.0 sec	14.0 sec	19.0 sec
	ヘパリンNa	225.0	12.0 sec	17.0 sec	16.0 sec	22.0 sec
case 7	ヘパリンCa	224.3	12.0 sec	14.0 sec	20.0 sec	17.0 sec
	ヘパリンNa	213.3	13.0 sec	16.0 sec	18.0 sec	18.0 sec
case 8	ヘパリンCa	269.7	11.4 sec	31.0 sec	31.0 sec	34.0 sec
	ヘパリンNa	258.1	10.0 sec	16.5 sec	20.0 sec	25.0 sec
case 9	ヘパリンCa	183.7	13.0 sec	16.0 sec	16.0 sec	18.0 sec
	ヘパリンNa	227.4	25.0 sec	22.0 sec	26.0 sec	17.0 sec
case 10	ヘパリンCa	171.4	10.4 sec	14.2 sec	16.0 sec	16.0 sec
	ヘパリンNa	182.1	13.5 sec	18.0 sec	19.0 sec	20.0 sec
case 11	ヘパリンCa	230.1	11.0 sec	13.5 sec	16.0 sec	16.0 sec
	ヘパリンNa	274.3	13.0 sec	14.1 sec	16.0 sec	16.0 sec
case 12	ヘパリンCa	272.7	10.0 sec	14.0 sec	16.4 sec	17.0 sec
	ヘパリンNa	211.4	13.0 sec	16.0 sec	17.0 sec	16.0 sec
case 13	ヘパリンCa	226.7	11.4 sec	20.0 sec	20.0 sec	18.0 sec
	ヘパリンNa	275.2	13.0 sec	24.0 sec	18.0 sec	19.0 sec

Table 3. 血液透析中のトロンボテスト・オーレン測定値

	投与量 単位/kg	血液透析 開始前	2時間後	4時間後	6時間後	
case 1	ヘパリンCa	162.4	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	136.4	100 %	100 %	100 %	82 %
case 2	ヘパリンCa	239.0	100 %	80 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	197.9	74 %	100 %	64 %	49 %
case 3	ヘパリンCa	146.6	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	183.8	100 %	100 %	72 %	100 %
case 4	ヘパリンCa	149.1	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	166.1	100 %	100 %	100 %	100 %
case 5	ヘパリンCa	174.5	100 %	100 %	66 %	86 %
	ヘパリンNa	185.5	100 %	58 %	46 %	45 %
case 6	ヘパリンCa	230.8	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	225.0	100 %	70 %	72 %	50 %
case 7	ヘパリンCa	224.3	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	213.3	100 %	47 %	62 %	70 %
case 8	ヘパリンCa	269.7	100 %	23 %	23 %	16.5 %
	ヘパリンNa	258.1	100 %	58 %	27 %	50 %
case 9	ヘパリンCa	183.7	100 %	18.5 %	34 %	22 %
	ヘパリンNa	227.4	42 %	16.5 %	15 %	26 %
case 10	ヘパリンCa	171.4	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	182.1	100 %	100 %	72 %	100 %
case 11	ヘパリンCa	230.1	100 %	100 %	100 %	100 %
	ヘパリンNa	274.3	100 %	100 %	100 %	100 %
case 12	ヘパリンCa	272.7	100 %	100 %	78 %	68 %
	ヘパリンNa	211.4	100 %	92 %	58 %	46 %
case 13	ヘパリンCa	226.7	100 %	43 %	86 %	100 %
	ヘパリンNa	275.2	100 %	54 %	100 %	88 %

Table 4. 血液透析終了後のトロンボテスト・オーレン測定値

	投与量 単位/kg	血液透析 終了時	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	5時間後	6時間後
case 6								
ヘパリンCa	228.6	100%	92%	100%	100%	100%	92%	80%
ヘパリンNa	233.0	80%	54%	100%	100%	100%	100%	100%
case 14								
ヘパリンCa	169.7	100%	100%	100%	100%	92%	100%	100%
ヘパリンNa	180.6	100%	90%	100%	100%	100%	100%	100%
case 15								
ヘパリンCa	204.3	45%	50%	90%	72%	100%	100%	100%
ヘパリンNa	146.8	38%	54%	90%	90%	42%	60%	100%
case 16								
ヘパリンCa	163.6	17.5%	14.5%	15.5%	19.5%	17.0%	19.5%	16.5%
ヘパリンNa	145.8	45%	42%	50%	64%	52%	48%	52%
case 17								
ヘパリンCa	195.6	82%	84%	100%	100%	98%	100%	100%
ヘパリンNa	202.5	60%	90%	82%	92%	100%	100%	100%
case 18								
ヘパリンCa	182.5	30%	44%	54%	76%	80%	100%	100%
ヘパリンNa	190.1	31%	36%	62%	50%	54%	58%	62%

ムを使用したときの測定値は血液透析終了後1時間でほぼ正常となり、一方ヘパリンナトリウムでは血液透析終了後2時間で正常となっている。case 15にヘパリンカルシウムを使用したときの測定値は血液透析終了後4時間で正常となり、一方ヘパリンナトリウムでは、血液透析終了後6時間で正常となっている。case 17にヘパリンカルシウムを使用したときの測定値は血液透析終了後2時間で正常となり、一方ヘパリンナトリウムでは血液透析終了後4時間で正常となっている。case 18にヘパリンカルシウムを使用したときの測定値は血液透析終了後5時間で正常となり、一方ヘパリンナトリウムでは血液透析終了後6時間も正常となっていない。以上から case 6, case 15, case 17, case 18の4例においては正常血液凝固能への回復はヘパリンカルシウムのほうが早いことがわかる。しかし case 14では正常血液凝固能への回復に要する時間は両者間に明らかな差を認めることはできなかった。また case 16では血液透析終了後6時間も、両者ともに正常血液凝固能への回復を認めることはできなかった。

考 察

ヘパリンカルシウムがヘパリンナトリウムと同力価で同程度の抗凝固作用を示すことは Détrie ら¹⁾が家兎を2群に分けそれぞれヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム1000単位を静注し、注射後、2, 4, 6時間後に凝固時間を測定した報告から明らかにされている。私たちは血液透析時のヘパリン化にヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウムを使用し、透析中の両者における抗凝固作用を比較したが、その間に差を認め

ることはできなかった。一方 Détrie らは同じ実験でヘパリンカルシウムを使用したほうがヘパリンナトリウムの場合より凝固時間が早く正常に回復することを報告している。血液透析終了後における血管穿刺部の止血の面から考えれば正常血液凝固能への回復は早いほうがよいわけであるが、私たちが血液透析終了後6時間までトロンボテスト・オーレンを測定した結果でも6例のうち4例において明らかにヘパリンカルシウムのほうがヘパリンナトリウムよりも早く正常化する成績を得た。

最後に、各症例に対するヘパリン投与量(単位/kg)は一定とならなかったが、測定値を検討するとヘパリン投与量が大きくなれば抗凝固作用が強くなるとは限らず、個人、個人によりその示す抗凝固作用には大きな違いが存在し、血液凝固能は個人により大きく異なるものと思われた。

む す び

血液透析時、ヘパリン化にヘパリンカルシウムとヘパリンナトリウムを用い、その抗凝固作用を比較したところ両者間に有意差は認められなかった。また血液透析終了後、正常血液凝固能への回復時間を両者間で比較したところ、6例中4例でヘパリンカルシウムがヘパリンナトリウムより早く回復することが認められた。

文 献

- 1) Détrie, Ph. et al. : La presse medicale, 70: 627, 1962.

(1977年1月13日受付)