

血液透析時に使用するヘパリンカルシウムの 抗凝固能に関する検討

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
三浦邦夫・原田忠

水戸協同病院泌尿器科

石塚源造

市立秋田総合病院透析室

安藤寿夫

市立秋田総合病院中央検査部

阿部定雄・佐々木秀夫

STUDY ON THE ANTICOAGULATION ACTIVITY OF HEPARIN CALCIUM IN HEPARINIZATION DURING HEMODIALYSIS

Seigi TSUCHIDA, Osamu NISHIZAWA,
Kunio MIURA and Tadashi HARADA

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

Genzou ISHIZUKA

Mito Kyodou Hospital, Department of Urology

Hisao ANDOU

Akita City General Hospital, Hemodialysis Service

Sadao ABE and Hideo SASAKI

Akita City General Hospital, Center of Clinical Laboratory

Anticoagulation activity of E-662-001 as heparinization agent during hemodialysis was studied by the measurement of coagulation time, heparin test, plasma recalcification time, partial thromboplastin time, activated partial thromboplastin time, cephotest and thrombotest. Next, anticoagulation activity between E-662-002 and Caprocin was compared by the measurement of coagulation time, heparin test, partial thromboplastin time and cephotest.

- 1) Anticoagulation activity of E-662-001 was sufficient for heparinization agent.
- 2) There was no significant difference between anticoagulation activity of E-662-002 and Caprocin.

はじめに

ヘパリンにはヘパリンナトリウム（ヘパリン Na）とヘパリンカルシウム（ヘパリン Ca）との2種の製

剤があり、血液透析時の抗凝固剤としては従来ヘパリン Na がよく用いられていたが、最近ヘパリン Ca も用いられるようになってきた¹⁾²⁾。しかし、ヘパリン Ca が血液透析時の凝固剤として用いられた場合に示

す抗凝固作用について詳細に検討した報告は少ないようである。そこで、私たちはエーザイ株式会社のヘパリン Ca 製剤である E-662-001 (50 ml バイアル) を用いた場合の抗凝固能について 7 種類の凝固能検査により検討を加え、さらに E-662-002 (100 ml バイアル) と他のヘパリン Ca 製剤であるカプロシン (三井製薬工業) の抗凝固能についても比較したので報告する。

対象および方法

対象患者 12 例の内訳は男性 8 名、女性 4 名であり、平均年齢は 50.3 歳である。症例 7 の 7 例では E-662-001 の抗凝固能について検討する目的で、透析開始前、透析開始 15 分、30 分、1 時間、3 時間、5 時間、6 時間後 (透析終了時) および翌朝の 8 回にわたり、静脈血を採取して検査に供した。それぞれ Lee-White 法による全血凝固時間、ヘマトクリット (Ht)、血小板数、ヘパプラスチンテスト、カルシウム再加時間、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT)、セフォテストおよびトロンボテストを測定した。なお、症例 3 の 3 症例ではこの測定を 2 回にわたり実施した。また、検査を行なった当日の透析前、次回透析前の 2 回にわたり血清 BUN、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P, 赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、浸透圧、GOT, GPT, LDH, コレステロール、総蛋白を測定し、副作用の有無について検討した。

次に症例 1～5 および 8～12 の 10 例では E-662-002

とカプロシン両者の抗凝固能について比較検討する目的で、E-662-002、カプロシンの使用時におのおの透析開始前、透析開始 30 分後、透析終了時の 3 回にわたり、静脈血を採取して全血凝固時間、ヘマトクリット、血小板数、ヘパプラスチンテスト、PTT、セフォテストを測定し、その測定値について E-662-002、カプロシンの両者間で検定による推計学的検討を行なった。さらに、透析前には血清 BUN、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P, 赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、浸透圧、GOT, GPT, LDH, コレステロール、総蛋白を測定し変動の有無について検討を加えた。なお、ヘパリン Ca の使用法および使用量は E-662-001 の抗凝固能検討時には priming 量として 5000 単位を用い、E-662-002 とカプロシンとの比較検討時には priming 量として 10000 単位を用い、透析中の維持量はいずれの場合も持続注入ポンプにより 10000 単位を 20 ml の生理的食塩水に溶解して 2.3 ml/時間を投与した。

成 績

a. E-662-001 の抗凝固能について

全血凝固時間、ヘマトクリット、血小板数、ヘパプラスチンテスト、カルシウム再加時間、PTT、APTT、セフォテスト、トロンボテストの測定値をそれぞれ Table 1～9 に示す。全血凝固時間、カルシウム再加時間および APTT はそれぞれ 30 分、1200 秒、300 秒以上の測定は意味がないものとし、測定を打ち切った。全血凝固時間、カルシウム再加時間、PTT、

Table 1. 全血凝固時間 (分)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	9	30<	30<	30<	30<	30<	30<	9
	5,000	11,625	8	30<	30<	30<	30<	30<	30<	9
2	5,000	11,625	10	30<	30<	30<	30<	30<	30<	9
	5,000	13,125	9	30<	30<	30<	30<	30<	30<	8
3	5,000	11,625	7	30<	30<	30<	30<	30<	30<	7
	5,000	11,625	8	30<	30<	30<	30<	30<	30<	9
4	5,000	11,625	8	30<	30<	30<	30<	30<	30<	8
5	5,000	12,000	8	30<	30<	30<	30<	30<	30<	8
6	5,000	12,000	9	30<	30<	30<	30<	30<	30<	8
7	5,000	9,000	9	18	30<	30<	30<	30<	30<	9
mean ± S.D.			7.6 ± 2.7						8.4 ± 0.7	

Table 2. Ht (%)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	22.5	21.5	22.0	22.0	23.0	23.0	17.0	25.0
	5,000	11,625	22.0	21.5	22.0	22.0	23.0	24.0	24.0	25.0
2	5,000	11,625	25.0	25.0	26.5	26.5	29.5	31.0	30.5	30.0
	5,000	13,125	25.0	26.0	25.0	28.0	29.0	28.5	29.0	29.0
3	5,000	11,625	19.0	19.0	19.0	20.0	22.5	19.5	21.0	17.0
	5,000	11,625	19.5	18.5	19.5	19.5	21.5	22.5	25.0	19.0
4	5,000	11,625	23.0	25.0	25.0	23.0	27.5	29.0	29.0	25.0
5	5,000	12,000	17.5	18.0	17.0	17.0	17.0	16.0	16.0	18.0
6	5,000	12,000	17.5	20.0	18.5	18.5	20.0	20.0	20.5	19.0
7	5,000	9,000	20.0	20.5	21.0	20.0	20.0	20.0	21.0	18.0
mean ±S.D.			21.1 ±2.7	21.5 ±2.8	21.6 ±3.0	21.7 ±3.3	23.3 ±4.0	23.4 ±4.6	23.3 ±4.9	22.5 ±4.6

Table 3. 血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	15.61	15.35	15.30	15.68	16.50	18.13	19.50	18.60
	5,000	11,625	18.30	18.39	16.13	17.93	18.06	16.86	16.35	17.89
2	5,000	11,625	12.14	12.07	11.80	11.59	10.69	14.09	16.24	12.41
	5,000	13,125	14.41	14.35	13.14	13.20	15.08	14.24	17.10	14.04
3	5,000	11,625	19.27	19.11	18.64	19.27	21.32	21.68	21.10	15.99
	5,000	11,625	13.49	15.05	14.82	15.60	19.61	19.54	21.02	15.64
4	5,000	11,625	23.16	24.07	23.64	22.05	23.25	24.70	24.05	25.56
5	5,000	12,000	24.65	25.91	24.17	23.78	23.31	23.15	21.17	24.88
6	5,000	12,000	14.12	12.64	11.85	12.40	12.64	13.42	14.01	13.88
7	5,000	9,000	34.24	32.03	31.49	33.23	33.21	32.66	31.72	36.10
mean ±S.D.			18.94 ±6.45	18.90 ±6.19	18.10 ±6.11	18.48 ±6.23	19.27 ±5.90	19.84 ±5.66	20.23 ±4.79	19.50 ±6.96

Table 4. ヘパプラスチンテスト (%)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始 前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌 日
	Priming (單位)	維持量 (單位)								
1	5,000	12,000	88	76	74	74	76	74	76	84
	5,000	11,625	88	75	72	80	75	72	85	90
2	5,000	11,625	110	90	88	90	82	88	94	120
	5,000	13,125	135	92	95	105	95	92	95	120
3	5,000	11,625	130	100	105	110	100	95	100	185
	5,000	11,625	160	110	120	110	110	105	105	180
4	5,000	11,625	100	70	70	78	80	90	84	140
5	5,000	12,000	110	84	78	85	75	88	88	105
6	5,000	12,000	95	100	90	100	92	92	100	125
7	5,000	9,000	150	120	135	110	120	135	125	180
mean ±S.D.			117 ±24	90 ±16	93 ±21	95 ±14	91 ±15	94 ±17	96 ±13	133 ±36

Table 5. カルシウム再加時間 (秒)

[illegible]

Table 6. PTT (秒)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	109	510	490	506	499	515	390	118
	5,000	11,625	108	369	358	381	389	338	399	105
2	5,000	11,625	101	346	288	343	303	341	293	106
	5,000	13,125	94	222	217	197	228	289	258	94
3	5,000	11,625	103	233	247	259	384	288	302	83
	5,000	11,625	90	265	277	289	271	284	281	86
4	5,000	11,625	108	362	341	444	331	448	524	102
5	5,000	12,000	101	409	373	376	372	375	376	132
6	5,000	12,000	115	348	409	339	398	366	370	112
7	5,000	9,000	88	209	202	223	235	232	265	86
mean ±S.D.			102 ± 8	327 ±90	320 ±86	336 ±92	341 ±80	348 ±80	346 ±78	102 ±15

Table 7. APTT (秒)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	42	300<	300<	300<	300<	300<	300<	41
	5,000	11,625	44	300<	300<	300<	300<	300<	300<	43
2	5,000	11,625	38	293	218	291	300<	300<	248	32
	5,000	13,125	29	260	216	168	289	300<	242	31
3	5,000	11,625	29	202	207	279	295	300<	267	31
	5,000	11,625	29	167	186	185	240	300<	258	32
4	5,000	11,625	43	300<	300<	300<	300<	300<	300<	31
5	5,000	12,000	45	300<	300<	300<	300<	300<	300<	34
6	5,000	12,000	39	291	300<	300<	300<	300<	300<	30
7	5,000	9,000	35	110	114	135	124	145	105	31
mean ±S.D.			37.3 ± 6							33.6 ±4.3

Table 8. セフォテスト (秒)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	38	239	373	387	379	396	343	31
	5,000	11,625	31	215	195	217	187	222	173	29
2	5,000	11,625	27	188	166	165	218	191	153	28
	5,000	13,125	26	132	121	115	147	164	133	27
3	5,000	11,625	26	103	92	96	102	133	111	24
	5,000	11,625	27	82	81	84	118	154	130	27
4	5,000	11,625	32	199	189	280	238	274	291	32
5	5,000	12,000	28	238	251	181	184	153	148	29
6	5,000	12,000	30	155	228	226	217	234	197	28
7	5,000	9,000	23	56	73	74	94	91	80	24
mean ±S.D.			28.8 ±4.0	160.7 ±62.1	176.9 ±88.0	182.5 ±93.9	188.4 ±79.7	201.2 ±82.2	175.9 ±77.6	27.9 ±2.5

Table 9. トロンボテスト (%)

Case	E-662-001 使用量		血液透析 開始前	15分後	30分後	1時間後	3時間後	5時間後	終了時	翌日
	Priming (単位)	維持量 (単位)								
1	5,000	12,000	100<	55	56	58	56	58	80	100<
	5,000	11,625	100	44	45	39	40	35	52	100<
2	5,000	11,625	100<	40	45	36	25	22	29	100<
	5,000	13,125	100<	34	35	28	23	19	34	100<
3	5,000	11,625	100<	40	36	30	21	17	22	100<
	5,000	11,625	100<	39	34	30	18	13	12	100<
4	5,000	11,625	100<	35	38	35	33	29	35	100<
5	5,000	12,000	100<	58	52	64	56	64	74	100
6	5,000	12,000	100<	35	36	38	43	54	50	86
7	5,000	9,000	100<	58	54	54	50	55	80	100<
mean ±S.D.				43.8 ±9.1	43.1 ±8.0	41.2 ±12.1	36.5 ±13.8	36.6 ±18.4	46.8 ±23.3	

Table 10

Case		BUN mg/dℓ	Cr mg/dℓ	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dℓ	P mg/dℓ	WBC ~/mm ³	RBC ~万/mm ³	Hb g/dℓ	浸透圧 mOsm/L	GOT 単位	GPT 単位	LDH 単位	コレステロール mg/dℓ	TP g/dℓ
1	透析前	77.8	13.1	139	4.9	103	5.4	4.4	4,400	246	7.2	311	18	18	172	166	6.6
	次回透析前	70.6	13.4	139	4.4	102	5.3	4.7	3,500	212	6.9	312	13	20	220	166	6.5
	透析前	58.9	12.9	142	4.1	101	5.5	5.5	3,200	229	7.5	314	15	20	197	165	7.1
	次回透析前	58.2	12.3	140	4.2	100	5.3	5.4	4,500	223	7.3	306	16	18	172	170	6.9
2	透析前	66.3	11.1	143	4.6	101	5.1	4.1	5,500	249	7.7	323	13	11	200	309	7.2
	次回透析前	76.4	10.8	137	4.4	100	5.1	3.4	7,200	266	8.2	319	12	19	190	295	7.0
	透析前	93.1	11.5	138	4.3	104	5.0	3.6	5,500	256	7.6	323	11	15	193	271	7.0
	次回透析前	90.0	10.6	139	4.6	100	5.0	3.1	7,100	279	8.0	321	15	19	196	266	7.2
3	透析前	62.7	9.7	140	6.0	104	4.5	5.8	4,600	228	5.8	305	14	10	252	254	6.6
	次回透析前	52.4	9.9	136	5.9	100	4.1	5.8	4,500	210	5.0	313	20	11	251	211	5.9
	透析前	65.6	11.9	137	5.1	99	4.5	4.8	5,000	207	6.2	303	17	15	252	223	6.5
	次回透析前	66.7	10.9	137	4.9	98	4.3	5.9	3,700	233	5.5	306	23	18	261	205	6.4
4	透析前	52.2	9.2	139	4.3	98	4.5	6.3	5,700	229	6.9	302	9	5	184	214	7.4
	次回透析前	39.1	8.8	140	4.4	101	4.5	5.0	8,100	232	6.6	308	5	4	256	226	7.1
5	透析前	45.5	10.7	119	3.2	85	4.9	3.6	2,200	176	5.1	258	10	7	194	267	6.0
	次回透析前	34.0	7.9	124	3.3	81	5.7	3.6	2,800	215	5.5	301	12	7	366	260	5.9
6	透析前	79.2	7.2	139	4.2	105	4.3	1.7	5,800	222	5.1	314	9	5	226	212	6.9
	次回透析前	65.4	6.7	134	4.1	98	4.2	1.1	4,900	227	4.8	315	8	7	283	186	6.5
7	透析前	83.5	10.6	140	3.8	96	6.3	4.1	5,700	210	6.0	307	7	5	775	321	6.7
	次回透析前	54.3	8.2	132	2.8	87	6.9	4.7	6,400	190	4.6	291	8	3	527	275	6.4
mean ±S.D.	透析前	68.5 ±14.1	10.9 ±1.2	137.6 ±6.5	4.5 ±0.8	99.6 ±5.6	5.0 ±0.6	4.4 ±1.3	4760 ±1146	225.2 ±22.4	6.6 ±1.0	306.0 ±17.5	12.3 ±3.5	11.1 ±5.4	264.5 ±172.2	240.2 ±51.1	6.8 ±0.4
	次回透析前	60.9 ±16.1	10.0 ±2.0	135.8 ±4.7	4.3 ±0.8	96.9 ±6.4	5.1 ±0.8	4.3 ±1.4	5270 ±1714	228.7 ±25.1	6.3 ±1.3	309.2 ±8.5	13.2 ±5.3	12.6 ±6.6	272.2 ±100.0	226.0 ±43.5	6.6 ±0.5

APTT, セフォテストはいずれも透析を開始すると延長し、翌日にはほぼ透析前と変らない値を示した。ヘマトクリット、血小板数にはとくに変動は認められなかった。ペパプラスチンテストは透析開始後も正常範囲内(70~130%)に留まっていた。また、トロンボテストは透析開始後には低値を示し、翌日には正常化していた。BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, P, RBC, WBC, Hb, 浸透圧, GOT, GPT, LDH, コレステロール, 総蛋白は、透析前, 次回透析前とで大きな変動はなく副作用と思われるような異常値も認められなかった(Table 10)。

b. E-662-002 とカプロシンの比較

全血凝固時間, ヘマトクリット, 血小板数, ヘパラスチンテスト, PTT, セフォテストの測定値をそれぞれ Table 11~16 に示す。全血凝固時間は E-662-002 およびカプロシン使用時で血液透析開始前にはそれぞれ 9.5 ± 0.2 分 (mean $\pm$ SE), 9.6 ± 0.3 分であり, 30分後, 終了時にはいずれも30分以上であった。ヘマトクリットは E-662-002 使用時には血液透析開始前 $23.8 \pm 0.9\%$, 30分後 $22.9 \pm 1.0\%$, 終了時 $25.7 \pm 1.4\%$ であり, カプロシン使用時にはそれぞれ $22.7 \pm 1.2\%$, $22.0 \pm 1.2\%$, $24.7 \pm 1.8\%$ であった。血小板数は E-662-002 使用時には血液透析開始前 19.50 ± 2.33 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), 30分後 17.64 ± 2.09 , 終了時 21.13 ± 2.23 であり, カプロシン使用時にはそれぞれ $18.80 \pm$

1.90 , 17.30 ± 1.89 , 19.65 ± 2.10 であった。ヘパプラスチンテストは E-662-002 使用時には血液透析開始前 $118 \pm 4\%$, 30分後 $107 \pm 6\%$, 終了時 $108 \pm 5\%$ であり, カプロシン使用時にはそれぞれ $119 \pm 5\%$, $111 \pm 5\%$, $110 \pm 5\%$ であった。PTT は E-662-002 使用時には血液透析開始前 96 ± 5 秒, 30分後 347 ± 29 秒, 終

Table 11. 全血凝固時間 (分)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	10.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	9.5	30<	30<
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	8.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	9.5	30<	30<
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	9.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	9	30<	30<
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	10.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	10	30<	30<
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	9.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	10	30<	30<
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	8.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	8.5	30<	30<
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	9	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	9	30<	30<
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	9	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	11	30<	30<
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	10.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	8	30<	30<
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	9.5	30<	30<
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	11	30<	30<

Table 12. ヘマトリック値 (%)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	25.8	23.2	25.4
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	17.4	16.7	17.1
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	28.2	27.7	30.2
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	28.0	27.9	31.3
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	20.6	18.8	24.8
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	21.4	19.2	24.5
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	28.0	28.3	35.5
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	29.1	28.2	36.2
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	21.1	20.6	22.5
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	20.1	19.2	20.8
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	22.0	20.7	22.2
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	21.4	21.7	23.4
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	20.3	19.7	19.6
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	19.9	19.1	19.7
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	23.6	23.9	24.9
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	22.5	22.7	24.4
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	25.2	24.4	27.9
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	25.4	24.1	27.5
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	22.8	22.1	23.5
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	21.8	21.0	22.0

Table 13. 血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	9.31	9.25	10.58
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	9.52	9.59	9.44
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	8.45	7.19	9.70
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	8.18	7.19	10.43
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	18.76	16.54	26.48
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	21.87	15.91	27.41
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	17.29	19.01	26.80
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	20.28	18.94	22.10
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	24.49	18.71	24.12
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	25.66	25.19	20.64
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	26.03	24.33	25.18
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	22.02	21.53	21.31
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	16.15	13.75	16.07
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	14.12	12.64	12.17
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	22.92	18.25	18.67
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	23.38	24.20	27.30
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	19.17	19.78	23.63
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	21.94	18.91	24.28
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	32.49	29.63	30.08
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	21.00	18.94	21.37

Table 14. ヘパプラスチンテスト (%)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	100	85	85
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	105	96	90
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	118	105	100
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	100	100	108
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	140	140	125
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	155	140	133
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	112	110	105
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	135	118	118
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	120	105	120
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	120	120	115
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	110	110	112
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	118	108	118
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	105	85	85
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	110	85	85
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	135	130	125
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	120	125	125
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	130	105	115
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	125	115	100
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	110	95	110
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	100	105	105

Table 15. PTT (秒)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	80	421	388
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	83	287	265
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	99	267	335
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	78	274	267
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	98	241	289
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	73	189	183
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	100	433	294
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	80	375	419
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	85	517	329
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	82	302	257
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	82	253	315
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	84	283	335
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	78	368	329
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	88	310	286
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	115	337	326
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	85	238	266
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	100	270	270
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	80	274	292
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	126	364	260
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	92	372	291

了時 313 ± 12 秒であり、カプロシン使用時にはそれぞれ 83.0 ± 2 秒, 291 ± 18 秒, 289 ± 19 秒であった。セフォテストは E-662-002 使用時には血液透析開始前 30.8 ± 0.9 秒, 30分後 131.9 ± 9.1 秒, 終了時 119.6 ± 10.0 秒であり、カプロシン使用時にはそれぞれ 28.9 ± 0.5 秒, 119.0 ± 7.8 秒, 107.7 ± 9.9 秒であった。

E-662-002 とカプロシン使用時には PTT の血液透析開始前と有意差が認められたが ($P < 0.025$), それ以外にはいずれも両者間に有意差はなかった。また, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, P, RBC, WBC, Hb, 浸透圧, GOT, GPT, LDH, コレステロール, 総蛋白にも両者間で大きな変動はなかった (Table 17)。

考 察

E-662-001 の抗凝固能に関して, 全血凝固時間, ヘパラスチンテスト, カルシウム再加時間, PTT, APTT, セフォテストおよびトロンボテストの7種類という多くの検査により検討を行なった報告はまれな

Table 16. セフォテスト (秒)

Case		ヘパリン使用量		血液透析 開始前	30分後	終了時
		Priming (単位)	維持量 (単位)			
1	E-662-002	10,000 U	7,500 U	33.4	175.0	144.8
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	29.3	107.5	94.5
2	E-662-002	10,000 U	7,500 U	28.4	103.0	101.4
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	28.2	113.7	122.9
3	E-662-002	10,000 U	7,500 U	29.1	111.7	153.3
	カプロシン	10,000 U	7,000 U	27.8	79.0	57.0
4	E-662-002	10,000 U	8,400 U	30.8	143.5	109.8
	カプロシン	10,000 U	9,000 U	27.6	162.3	137.0
5	E-662-002	10,000 U	8,500 U	28.7	181.3	176.3
	カプロシン	10,000 U	6,500 U	28.8	123.3	138.8
8	E-662-002	10,000 U	8,400 U	29.7	98.3	87.5
	カプロシン	10,000 U	8,400 U	27.9	105.2	108.2
9	E-662-002	10,000 U	7,500 U	27.2	138.0	102.6
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	27.6	102.5	93.1
10	E-662-002	10,000 U	7,500 U	32.3	107.0	107.0
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	32.1	155.9	158.4
11	E-662-002	10,000 U	7,500 U	30.6	117.7	87.7
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	29.1	119.4	90.4
12	E-662-002	10,000 U	7,000 U	32.7	137.2	125.2
	カプロシン	10,000 U	7,500 U	30.5	121.2	76.8

Table 17

Case		BUN mg/dl	Cr mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl	P mg/dl	WBC ~/mm ³	RBC ~mm ³	Hb g/dl	浸透圧 mOsm/L	GOT 単位	GPT 単位	LDH 単位	コレステロール mg/dl	TP g/dl
1	E-662-002	85.1	11.2	135	4.6	109	4.4	4.6	5,000	284	8.6	321	13	18	141	119	7.4
	カプロシン	93.6	11.8	144	4.5	105	4.4	5.7	3,600	188	5.7	319	19	15	157	121	6.6
2	E-662-002	69.0	13.0	147	4.5	108	4.3	4.6	5,200	283	8.7	323	13	13	168	190	7.0
	カプロシン	67.9	12.3	144	4.6	106	4.4	3.9	5,100	285	8.9	319	18	11	186	201	7.1
3	E-662-002	49.9	9.0	143	5.5	103	3.8	6.4	7,100	258	6.2	317	13	6	245	172	7.0
	カプロシン	47.6	9.6	141	5.8	105	3.7	7.3	6,200	272	6.6	308	12	6	225	173	7.3
4	E-662-002	81.9	9.8	136	4.2	100	3.9	8.0	6,200	304	9.0	309	9	13	155	141	6.7
	カプロシン	73.6	10.4	134	5.1	96	4.4	8.4	5,700	312	9.2	308	7	10	185	146	7.2
5	E-662-002	67.1	12.2	138	4.8	104	4.3	6.4	4,500	226	6.7	309	17	17	175	175	7.0
	カプロシン	78.1	15.9	142	5.1	103	4.3	7.0	4,800	214	6.4	314	17	18	194	165	6.8
8	E-662-002	50.3	6.0	138	4.1	102	3.8	3.6	7,100	220	6.6	311	8	4	203	154	6.1
	カプロシン	44.2	5.8	142	4.9	104	4.1	3.7	6,800	216	6.5	303	8	6	226	160	6.4
9	E-662-002	80.5	12.3	135	4.2	104	4.0	5.6	5,200	201	6.7	328	11	4	191	169	6.4
	カプロシン	80.4	12.4	140	4.5	102	4.1	5.6	4,100	197	6.8	314	10	5	199	168	6.3
10	E-662-002	66.0	12.7	140	4.1	102	4.1	3.9	4,400	296	7.6	307	8	13	167	170	7.4
	カプロシン	64.4	10.9	139	4.1	102	3.9	2.5	4,200	282	7.4	305	14	25	194	158	7.3
11	E-662-002	97.3	13.4	140	4.5	105	2.9	7.1	5,500	330	8.2	331	7	4	275	203	7.8
	カプロシン	98.3	13.6	145	5.1	106	3.3	7.7	5,500	334	8.2	326	4	5	283	199	7.8
12	E-662-002	92.2	12.5	139	4.7	104	4.3	6.1	8,200	235	7.2	330	16	4	259	173	7.2
	カプロシン	87.9	14.0	142	4.5	105	4.5	6.9	6,500	220	6.7	334	18	8	278	161	7.1

ものである。全血凝固時間, カルシウム再加時間, PTT, APTT, セフォテストおよびトロンボテストではいずれも透析開始後には凝固能の低下が認められたが, ヘパラスチンテストでは軽度の低下がみられるが正常範囲内に留っていた。この結果はヘパラスチンテストが PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonist) に対して感受性を有してい

ないためヘパリンの影響を受けにくいことから⁹⁾, 予想されたことである。全血凝固時間, カルシウム再加時間および APTT はそれぞれ 30分, 1200秒, 300秒以上は意味がないことから測定を打ち切っており, 厳密な検討には不適当と思われた。PTT, セフォテストおよびトロンボテストはいずれも絶対値として求めることができたが, 三者の中ではセフォテストが判定に

要する時間、手技の簡単さなどからもっとも有用であると思われた。

E-662-002 とカプロシンの比較では、両者の投与後に全血凝固時間、PTT およびセフォテストがいずれも凝固能の低下を示し、その程度は推計学的に有意差が認められなかった。以上から E-662-002 およびカプロシンは透析時の抗凝固剤として有用であると思われる。なお、E-662-002 は1000単位/ml の 100 ml バイアルであるため、使用する際に便利であった。

む す び

血液透析時のヘパリン化に E-662-001 を用い、その抗凝固作用について検討を行なったところ満足すべき結果を得た。また、E-662-002 およびカプロシンの両者が示す抗凝固作用には推計学的に有意差が認めら

れなかった。

文 献

- 1) 藤田嘉一・ほか：新薬と臨床 22: 2159, 1973
- 2) 波多野道信・ほか：新薬と臨床 22: 2169, 1973
- 3) 高橋幸雄・平沢由平：新薬と臨床 22: 2173, 1973
- 4) 高須照夫：新薬と臨床 22: 2181, 1973
- 5) 青木 正・ほか：新薬と臨床 23: 1019, 1974
- 6) 北村堯彦：新薬と臨床 23: 1415, 1974
- 7) 土田正義・ほか：泌尿紀要 23: 237, 1977
- 8) 宮本 孝・ほか：腎と透析 7: 119, 1979
- 9) 丸橋 暉・ほか：Hepaplastin test 文献集 II. p. 123, エーザイ株式会社

(1981年1月8日受付)