Hemofiltration, hemodiafiltration および direct-hemoperfusion における至適ヘパリン化法

南部 正人 望月 節子 高田 美幸 菊地 美智代 松橋 茂子
長岡 京子 草刈 修一 玉那覇康一郎 熊野 和雄 酒井 糾
北里大学病院腎センター

(昭和 55 年 9 月 1 日受付)

Key words : optimum heparinization, hemofiltration, mid-dilution, hemodiafiltration, direct hemoperfusion

〈要旨〉

近年、血液浄化療法も目覚しく変貌して来ているがそれらの臨床的評価は高く、血液浄化療法の進歩発展に大きく寄与している。

しかしながら Hemofiltration (以下 H・F), Hemodiafiltration (以下 H・D・F), および Direct hemoperfusion (以下 D・H・P) におけるヘパリンの至適投与法に関する詳細な報告は数少ない。我々はいくつかの観点より H・F, H・D・F, および D・H・P における至適ヘパリン化法について種々の検討を加えた。

血液透析を施行している慢性腎不全患者において WBAPTT モニターリング下でヘパリン維持量 15 u/kg・BW/hr (以下 15 units) および 20 u/kg・BW/hr (以下 20 units) 投与し、H・F, H・D・F における置換液量、濾過液量および D・H・P での凝固形成率を検討した。

1. H・F においてヘパリン 15 units 投与群と 20 units 投与群にて置換液量に差は認められず、又ヘパリン 15 units 投与にて置換液量 20 l 群と 25 l 群においても目標の置換液量、濾過液量が得られた。
2. H・D・F においてヘパリン 15 units 投与にて、置換液量 5 l 群, 7 l 群, 10 l 群および 15 l 群において目標の置換液量が得られた。
3. D・H・P においてヘパリン 15 units 投与群では 40% に凝固形成を認め、20 units 投与群では認められなかった。ヘパリン維持量 15 u/kg・BW/hr は H・F, H・D・F において至適ヘパリン量であり、ヘパリン維持量 20 u/kg・BW/hr は D・H・P において minimum dose と考える。

Optimum heparinization during hemofiltration, hemodiafiltration and direct hemoperfusion.

Masahito Nambu Setsuko Mochizuki Miyuki Takada Michiyo Kikuchi Shigeko Matsuhashi
Kyoko Nagaoka Shuichi Kusakari Koichiro Tamanaha Kazuo Kumano Tadasu Sakai
Kidney Center, Kitasato University Hospital

To study the optimum dose of heparinization for a definite amount of substitution fluid volume and ultrafiltrate volume on hemofiltration(HF) and hemodiafiltration(HDF).

To determine the chance of clot formation between groups receiving 15 units/Kg. BW/hr(15 units) and 20 units/Kg. BW/hr(20 units) on direct hemoperfusion(DHP).

Whole blood activated partial thromboplastin time is monitored during hemodialysis on patients with chronic renal failure receiving maintenance dose of heparin at 15 units and 20 units groups.

- 1) The dose of heparinization is not dependent on the volume of substitution fluid as observed on 15 units group and 20 units group on HF.

Fifteen units is optimum to heparinize both 20 liters and 25 liters of substitution fluid volume and ultrafiltrate volume.

- 2) Fifteen units is optimum to heparinize each group using 5, 7, 10 and 15 liters of substitution fluid volume and ultrafiltrate volume on HDF.

- 3) Because of 40 % chance of developing blood clots if 15 units heparin was used and none were observed in 20 units dose group, we think 20 units of heparin is the minimum dose on DHP.

はじめに

Henderson (1967)¹⁾らによる H・F, Kunitomo ら (1976)²⁾による H・D・F (Single pass Simultaneous hemofiltration and hemodialysis)そして Chang(1972)³⁾らによる Alubumine と Collodion の 2 重コーティング活性炭 (ACAC) を用いての D・H・P と、近年、血液浄化療法も目覚しく変貌して来ているがそれらの臨床的評価は高く、血液浄化療法の進歩発展に大きく寄与している。

しかしながら H・F, H・D・F および D・H・P におけるヘパリンの至適使用法に関する詳細な報告は数少ない。我々はかかる観点より H・F, H・D・F および D・H・P における至適ヘパリン化法について種々の検討を加えた。

対象および方法

北里大学病院腎センターにて血液透析を施行している慢性腎不全患者を対象としたヘパリンコントロールは WBAPTT にてモニターリングし、base line の 1.6 倍 [我々の今までの検討からヘパリン初回量 1,000 u, 維持量 15u/kg・BW/hr (15units)]⁴⁻⁶⁾ および 2 倍まで [ヘパリン初回量 1,000~1,500 u, 維持量 20 u/kg・BW/hr (20units)] (いずれにおいても priming 生理食塩液にはヘパリンは加えなかった)凝固延長された状態で、H・F, H・D・P および D・H・P 療法下での至適ヘパリンについて下記の如く比較検討を加えた。

1. Hemofiltration での検討

H・F における希釈方式としては post-dilution 方式および mid-dilution⁷⁾ (2 連の filter の中間で希釈を行なう、即ち 1 本目は post-dilution, 2 本目は pre-dilution となる)方式を用いた。filter は Filtryzer B-1 (東レ) を直列 2 連で、balancing machine は Model 5000 (東レ) および DFSX. 2 (日機装) を用いた。

10 名の慢性透析患者 (平均：体重, 48.5 kg ; Hct, 24 % ; および血小板数, $24.5 \times 10^4/\text{mm}^3$) にて 15units 投与群と 20units 投与群にて濾過液量の比較および 15units 投与にて 20l と 25l の置換を行ない、両置換群の濾過液量を比較検討した。又高い Hct 値を有する患者 1 名にて (体重 54 kg, Hct 35%) mid-dilution 方式にて 15units 投与および 20units 投与にて置換液量および濾過液量を比較検討した。

2. Hemodiafiltration での検討

H・D・F における希釈方式として post-dilution 方式を用いた。filter は Filtryzer B-1M (東レ), ベッドサイドコンソールは UFC-11 (東レ) および blancing

machine は Model 5000 (東レ) を用いた。

11 名の慢性透析患者 (平均：体重, 47.7 kg ; Hct, 22.8 % ; および血小板数, $20.2 \times 10^4/\text{mm}^3$) にて 15units 投与にて置換液量 5l 群, 7l 群, 10l 群および 15l 群にて濾過液量を比較検討した。

3. Direct hemoperfusion での検討

D・H・P における吸着方式として pre-adsorption 方式により、charcoal は Tc.10 (石油ピッチ系球状炭, Cellulose コーティング, 130g, 帝人) および dialyzer は AM. 06, AM.10 (HFAK, 旭メディカル) を用い combined therapy とした。

10 名の慢性透析患者 (平均：体重, 51.7 kg ; Hct, 23 % ; および血小板数, $22.3 \times 10^4/\text{mm}^3$) にて 15units 投与群と 20units 投与群における凝固形成率の比較検討を行った。

凝固形成の判定は治療終了後 column を壊し charcoal を手に取りバラバラになるものを凝固形成(-), 連なるもの、又は固まりのあるものを凝固形成(+)とした。

結果

1. Hemofiltration について

15units 投与群, 20units 投与群において濾過液量は、各々 $21.83 \pm 0.42 \text{ l}$ (n=10), $21.52 \pm 0.55 \text{ l}$ (n=10) で有意差は認められず ($p > 0.05$) (図 1), 又 15units 投与群にて目標とする 20l, 25l 置換が行なえ、濾過液量は各々 $21.83 \pm 0.42 \text{ l}$ (n=10), $27.50 \pm 0.65 \text{ l}$ (n=10) であり、15units 投与においても十分に目標とする置換液量が得られた (図 2)。

図 1 Hemofiltration : ヘパリン維持量 15 units 群 および 20 units 群における置換液量 (—) と濾過液量の比較

図2 Hemofiltration：ヘパリン維持量 15 units 群における 20L, 25L 置換（－）

図3 Hemofiltration (mid-dilution)：ヘパリン維持量 15 units 群と 20 units 群における希釈方法による置換液量（－）の比較

高い Hct 値を有する患者 (Hct 35%, 体重 54 kg) では 15units 投与および 20units 投与において目標とする置換液量 (20L) が得られず、濾過液量は 17.5L, 17.0L であった。

15units 投与でありながら mid-dilution 方式を施行することにより目標とする置換液量 (28L) が得られ濾過量は 30L であった (図3, 表1)。

2. Hemodiafiltration について

15units 投与にて置換液量 5L 群, 7L 群 10L 群および 15L 群において濾過液量は 6.86 ± 0.43 (n=10), 8.13 ± 0.81 (n=10), 11.63 ± 0.69 (n=10) および 16.08 ± 0.17 (n=2) であり 15units 投与にて十分に目標とする置換液量, 濾過液量が得られた。(図4, 表2)。

Maintenance dose (u/kg/hr)	Dilution	Substi. Fluid vol. (l)	Filtrate vol. (l)
15 units	post	20	21.83±0.42(n=10)
		25	27.50±0.65(n=10)
	mid	*20	17.5
		*28	30.0
20 units	post	*20	17.0
		20	21.52±0.55(n=10)
		*HCT 35%	m±sd

表1 Hemofiltration におけるヘパリン維持量 (15, 20 units 群) と希釈方法による濾過液量の比較

図4 Hemodiafiltration：ヘパリン維持量 15 units における 5 L, 7 L, 10 L および 15 L 置換の比較

3. Direct hemoperfusion について

15units 投与群では 40% (4/10) に凝固形成を認め、内 1 例は clotting のため返血不能であった。20units 投与群では凝固形成は認められず、全例 20units 投与で安全に治療を行なうことができた。(表3)。

H・D, H・F, H・D・F および D・H・P におけるヘパリン維持量, 総投与量を表4に示した。

Maintenance dose (u/kg/hr)	Dilution	Substi. Fluid vol. (l)	Filtrate vol. (l)
15 units	post	5	6.86±0.43 (n=10)
		7	8.13±0.81 (n=10)
		10	11.63±0.69 (n=10)
		15	16.08±0.17 (n= 2)
			m±sd

表2 Hemodiafiltration:
ヘパリン維持量 15 units における
置換液量と濾過液量の比較

Maintenance doses		Total doses	Clot rate
u/kg/h	u/h	u/5hrs	%
14.5±1.2	761.1±226.1	4861.1±1307.2	4/10 (40)
20.5±1.5	1062.5±225.9	6406.3±1684.7	0/10 (0)
			m±sd

表3 Direct Hemoperfusion:
ヘパリン維持量 15 units 群と 20 units
群における凝固形成率の比較

	Maintenance doses		Total doses	n
	u/kg/h	u/h	u/5hrs	
HD	14.9	720.4±351.9	4246.0±922.8	54
HF	14.7	737.5±130.2	4877.7±496.9	10
HDF	15.0	720.2±197.4	4192.3±532.5	10
DHP	20.5	1062.5±255.9	6406.3±1684.7	10
			m±sd	

表4 各種、血液浄化療法におけるヘパリン
維持量および総投与量

考案

各種の血液浄化療法は目覚ましい発展を遂げ、臨床的にも高く評価されている。しかしながら至適ヘパリン化に関する報告は数少ない。H・F において Köestering⁹⁾ は初回量 7,000u、維持量 1,100u/hr とし、又 D・H・P において、富永らは⁹⁾ 初回量 5,000u、維持量 2,000u/hr および総投与量 15,000u とし、Oules¹⁰⁾ らは priming 液に 2,000u、初回量 5,000u および維持量 1,000u/hr (charcoal: Cellulose コーティング 300 g) とし、そして Winchester¹¹⁾ らは combined therapy において (charcoal: Acrylic・Hydrogle コーティング, 300 g および Dialyzer: HFAK, Coil) whole blood clotting time を 30~40 分にヘパリンコントロールすると報告している。

いずれにおいても患者体重は不明であるが体外循環回

路内凝固時間は 30~40 分に延長しているものと思われる。

我々は WBAPTT のモニターリング下で Hemo-dialysis (H・D) における至適ヘパリン量は初回量 1,000u、維持量 15u/kg・BW/hr⁹⁾ と報告した。H・F、H・D・F においても H・D と同様の維持量 15u/kg・BW/hr にて目標の置換液量および濾過液量を得ることができた。しかしながら H・F において高い Hct 値 (35%) を有する患者ではヘパリン量の多少に (15units, 20units) かかわらず目標とする置換液量に達せず、mid-dilution 方式を施行することにより目標の置換液量、濾過液量を得ることができた。この事はこれらの患者において UFR はヘパリンには independent であり、血液粘張度、血液流量等の因子に左右されると思われる。

charcoal と dialyzer の combined therapy において H・D と同様の 15 units 投与では 40% に凝固形成を認め、20 units 投与においては認められず、凝固発生機序については現在の所何に起因するものかは不明ではあるが、ヘパリンは Antithrombin-III (AT-III) と結合して初めて抗凝固能を呈し、ヘパリン-AT-III 複合体の分子量が数万以上にも及ぶところから charcoal による吸着は考えにくい。又 charcoal column と dialyzer での 3 点における WBAPTT 値には大きな差は認められず、何んらかの血液凝固因子の吸着、血小板の吸着、血小板の顆粒よりの β -thrombo・globulin および血小板第 4 因子 (PF-4) の放出、あるいは charcoal column 内の血液 distribution 等によるものが不明ではあるが、血小板に関しては吸着は少ない¹²⁾ との報告もある。

いずれにしろ我々は D・H・P において 20 units 投与が minimum dose と考えている。

我々は、慢性腎不全患者での検討を行なったが、薬物中毒、肝不全において、血液凝固値に異常、を呈することが多く、prothrombin time, activated partial thromboplastin time および thrombin test 等の検査値を十分考慮した上で諸治療に際してのヘパリン量を検討すべきと考えている。Estes¹³⁾ は健康者において WBAPTT モニターリング下で base line の 2 倍まで凝固延長させるヘパリン最小必要量は 35 u/kg・BW と報告している。この事は腎不全患者以外の原因に由来する病態での血液浄化療法 (自殺等の目的で服薬した直後の状態) 施行 (D・H・P) の際に注意すべき点と考える。

結語

1. H・F においてヘパリン 15 units 投与群と 20 units 投与群にて置換液量に差は認められず、又ヘパリン 15 units 投与にて置換液量 20 l 群と 25 l 群においても目標の置換液量、濾過液量が得られた。

2. H・D・Fにおいてヘパリン 15 units 投与にて、置換液量 5 l, 7 l, 10 l 群および 15 l 群において目標の置換液量、濾過液量が得られた。

3. D・H・Pにおいてヘパリン 15 units 投与群では 40% に凝固形成を認め、20 units 投与群では認められなかった。

ヘパリン維持量、15 u/kg・BW/hr は H・F, H・D・F において至適ヘパリン量であり、ヘパリン維持量 20 u/kg・BW/hr は D・H・P において minimum dose と考える。

なお本論文の要旨は第 25 回人工透析研究会において発表した。

文献

- Henderson. L. W, Besarb. A, and Michaels. A
Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement: Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 13, : 216. 1967.
- Kunitomo. T, Tsukamoto. H, Gottlieb. M. N, Lazarus. J. M, Kumazawa. S, and Merrill. J.P: a convertible hemodialysis(HD)-ultrafiltration(UF) system, Proc. clin. Dial. Transplant. Forum, 6 : 120, 1976.
- Chang. T.M.S and Coffey J.F: ACAC microcapsule artificial kidney for the long term and short management of eleven patients with chronic renal failure: Trans. Artif. Int. Organs 18, : 465, 1972
- 南部正人, 草刈修一, 横山英二, 熊野和雄, 桜井健治, 酒井糾, 小柴健: 血液透析における至適ヘパリン化法, 人工臓器 7 (5): 633—636, 1978.
- 南部正人, 望月節子, 千葉佳子, 長岡京子, 今井了, 伊藤ともこ, 草刈修一, 熊野和雄, 酒井糾, 小柴健: 血液透析における至適ヘパリン化法, 人工臓器 9 (2): 520—523, 1980.
- 南部正人, 千葉佳子, 長岡京子, 今井了, 伊藤ともこ, 望月節子, 草刈修一, 熊野和雄, 酒井糾: 血液透析におけるヘパリン化法の研究, 人工透析研究会誌 13(1): 407—408, 1980.
- 熊野和雄, 望月節子, 長岡京子, 千葉佳子, 伊藤ともこ, 今井了, 南部正人, 草刈修一, 酒井糾: Hemofiltration の希釈方式における検討: 人工臓器 8 (6): 710—713, 1979.
- Kostering. K, Girndt. J.: Alterations of clotting factors and platelets during hemofiltration: J. dial, 1(6): 607—617, 1977.
- 富永和善 富永和喜, 品川茂, 小林政美, 東仲宣, 猪木洋三, 時松香治, 鈴木満, 鈴木三郎, 小崎正己, 高橋雅俊, 酒井清孝, 稲垣利恵子, 大西昌子: 各種吸着剤の検討: 人工臓器 6 (8): 419—421, 1977.
- Oules. R, Asaba. H, Neuhäuser. M, Yahiel. V, Gunnarsson. B, Bergasröm. J, and Kennedy. A.C.: The removal of uremic small and middle molecules and free amino acids by carbon hemoperfusion: Trans. Am Soc. Artif. Inter. Organs, XXIII : 583—589, 1978.
- Winchester. J.F, Ratcliffe. G, Carlyle. E, and Kennedy A.C: Solute, Amino acid, and hormone changes with coated charcoal hemoperfusion uremia, Kidney. Inter 14 : 74—81, 1978.
- 平沢博之, 小高通夫, 小林弘忠, 大川昌雄, 添田耕司, 林春幸, 管井桂雄, 伊藤博, 嶋田俊恒, 入江康文: Hemoperfusion, 人工透析研究会誌, 13(1): 19—25, 1980.
- Estes. J.W: Kinetics of the anticoagulant effect of heparin, J.A.M.A 212(9): 1492—1495, 1970.