原 著

Continuous hemofiltration (CHF) および continuous hemodiafiltration (CHDF) 施行時における 抗凝固剤としての低分子ヘパリンの検討

大竹 喜雄 平澤 博之 菅井 桂雄 織田 成人
志賀 英敏 中西 加寿也 松田 兼一 北村 伸哉
上野 博一

千葉大学救急部・集中治療部

key words : CHF, CHDF, 低分子ヘパリン

〈要旨〉

CHF および CHDF などの持続的血液浄化法における抗凝固剤としての低分子ヘパリンの有用性と問題点について検討した。1985年10月～1991年9月までの間に当ICUにおいてCHFまたはCHDFを施行した113症例のうち、抗凝固剤として低分子ヘパリンを用いた30例を対象とした。抗凝固剤として低分子ヘパリンのみを用いた症例は13例、nafamostat mesilate (NM) と低分子ヘパリンを用いた症例 (NM から低分子ヘパリン、または低分子ヘパリンからNMに変更した症例) は10症例、NM と低分子ヘパリンの併用症例 (NM 単独からNM と低分子ヘパリンを同時に併用した症例) は7症例であった。48時間以上CHFまたはCHDFを施行した症例における出血性合併症発症頻度は、低分子ヘパリンによるものは、25例中8例32%で、同時期に抗凝固剤としてヘパリン、NMを用いた時の出血性合併症発症頻度はそれぞれ12例中8例67%、54例中2例4%であり、低分子ヘパリンによる出血性合併症発症頻度は、ヘパリンよりも有意に低く ($p < 0.05$)、NM より有意に高かった ($p < 0.005$)。また、出血をきたした時の低分子ヘパリン投与量と20時間以上CHFが施行可能であった時の低分子ヘパリン投与量の間に有意差はなく、0.93 U/kg/hourの少量投与でも出血を認めた。NM と低分子ヘパリン併用法を7症例に施行し、4例においてNMのさらなる増量が抑制され、CHDF施行持続時間が延長した。2例に低分子ヘパリンによると思われる鼻出血を認め、低分子ヘパリンを中止した。以上より持続的血液浄化法における抗凝固剤のfirst choiceはNMであると考えられる。一方、NMを大量に要する症例に対しては、NM と低分子ヘパリンの併用法を施行することにより、NMの減量が可能であり、出血性合併症発症率も低分子ヘパリン単独より低く、現状では満足できるものと考えられた。低分子ヘパリンの問題点は、至適投与量を決めるためのベッドサイドモニタリングがないことであり、その開発、実用化が急務である。

Low molecular weight heparin (LMWH) as an anticoagulant during continuous blood purification

Yoshio Ohtake, Hiroyuki Hirasawa, Takao Sugai, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kenichi Matsuda, Nobuya Kitamura, Hirokazu Ueno

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University School of Medicine

This study was undertaken to investigate the efficacies of and problems associated with the use of LMWH as an anticoagulant during continuous hemofiltration (CHF) and continuous hemodiafiltration (CHDF). The incidences of bleeding complications with LMWH, heparin and nafamostat mesilate (NM) were 32 %, 67 % and 4 %, respectively. The incidence of bleeding with LMWH was significantly lower than that with heparin ($p < 0.05$) and was significantly higher than that with NM ($p < 0.005$). The doses of LMWH did not differ significantly between the cases experiencing bleeding and those that did not. The combined method, using NM and LMWH, allowed for

大竹 喜雄 千葉大学救急部・集中治療部 〒260 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (043-222-7171)

〔受付：平成4年1月21日，受理：平成4年7月8日〕

reduction of the dose of NM and extended the lifetime of the hemofilter, although the incidence of bleeding was still high (29 %). These results indicate that the first choice of anticoagulant for continuous blood purification is NM and that the combined method might be effective in cases needing a large amount of NM and/or for whom the hemofilter and extracorporeal circuit must often be changed due to clotting problems. However, the lack of a bedside monitoring system to determine the optimal dose of LMWH during continuous blood purification remains a serious problem.

はじめに

救急・集中治療領域における continuous hemofiltration (CHF) および continuous hemodiafiltration (CHDF) の有用性については我々はいままで多くの報告¹⁻⁶⁾をし、特に無尿を呈する重症患者に対する治療上いまま必須の治療法になりつつある。CHF および CHDF 施行上の最大の問題点は、長時間抗凝固剤を用いることによる出血性合併症であり、我々はいままで、抗凝固剤としてヘパリン、低分子ヘパリン⁷⁾、NM⁸⁾を用いてきた^{9,10)}。これらの経験より、低い出血頻度、適当な半減期、適切なベッドサイドモニタリングを有することなどの理由にて、重症患者に対する CHF および CHDF 施行時の抗凝固剤は NM が first choice であるとしている¹¹⁾。

NM を用いることにより出血性合併症の問題は解決したが、CHF に代わって CHDF が無尿を呈する重症患者の first choice の血液浄化法になること⁵⁾で、新たな抗凝固剤に関する問題が生じてきた。すなわち、CHF 施行時に比し、NM 投与量が 3～4 倍多くなったことであり、さらに NM の投与量を増量しても回路内凝固が起こり、回路および hemofilter を頻回に交換しなければならない症例に遭遇するようになったことである。これらの対策として NM と低分子ヘパリンの併用療法を施行したので、いままでの低分子ヘパリン単独使用例も含めて、CHF および CHDF 施行時における低分子ヘパリンの問題点と有用性について検討した。

対象および方法

1985 年 10 月～1991 年 9 月までの間に当 ICU において CHF または CHDF を施行した 113 症例のうち、抗凝固剤として低分子ヘパリンを単独あるいは他剤と併用で用いた 30 例を対象とした。

これらの症例のうち 48 時間以上 CHF または CHDF を施行した 24 例について出血性合併症(出血のため血液浄化法を中止するか抗凝固剤投与量の減量または他の抗凝固剤に変更を要した状態)発症率を、同時期に 48 時間以上ヘパリン、NM を使用した 12 例、54 例を対照群として比較検討した。

低分子ヘパリン単独投与時における低分子ヘパリン投与量と activated coagulation time (ACT)¹²⁾ との相関

関係、出血性合併症発症症例と非発症例の低分子ヘパリン投与量について検討した。

NM と低分子ヘパリンの併用法施行 7 症例における出血性合併症発症頻度、NM と低分子ヘパリンの投与量、低分子ヘパリン併用による NM 投与量と CHDF 施行持続時間に及ぼす影響について検討した。

NM の投与量は ACT をモニターし、ACT を我々の現在までの経験より、CHF および CHDF を施行するのに適当と考えられる 150 秒に維持するようにし、低分子ヘパリンの投与量は 1～2 U/kg/h とした。

低分子ヘパリンは FR-860 (キッセイ薬品)を用い、CHF、CHDF の施行方法は既報の方法^{3,5)}によった。

結果

1. 低分子ヘパリン投与症例数 (表 1)

抗凝固剤として低分子ヘパリンのみを用いた症例は 13 例であり、11 例に CHF を、2 例に CHDF を施行した。NM と低分子ヘパリンを用いた症例 (NM から低分子ヘパリン、または低分子ヘパリンから NM に変更した症例) は 10 症例で、6 例に CHF を、4 例に CHDF を施行した。NM と低分子ヘパリンの併用症例 (NM 単独から NM と低分子ヘパリンを同時に併用した症例) は 7 症例であり、全例に CHDF を施行した。

これらの症例のうち 48 時間以上 CHF または CHDF を施行した症例は、低分子ヘパリン単独症例、NM と低分子ヘパリンを用いた症例、NM と低分子ヘパリンの併用症例で、それぞれ 9 例、8 例、7 例であった。

2. 48 時間以上 CHF または CHDF を施行した症例における出血性合併症発症頻度 (表 2)

抗凝固剤として低分子ヘパリンを用いた場合 (低分子ヘパリンのみの症例および NM と低分子ヘパリンを併用でなく用いた症例) の出血性合併症発症頻度は、18 例中 6 例 33%で、NM と低分子ヘパリンの併用時には 7 例中 2 例 29%であった。NM と低分子ヘパリンの併用時の出血を低分子ヘパリンによるものと判断したのは、低分子ヘパリン投与を中止することにより、出血も止まり CHDF が施行可能であったからである。低分子ヘパリンによる 8 症例の出血性合併症の種類・程度は、表 3 のごとくであった。

以上より、低分子ヘパリンによる出血性合併症発症頻

表 1 低分子ヘパリン使用例数と平均血液浄化法施行期間

	症例数	48 時間以上 施行症例数	CHF	CHDF	平均血液浄化法 施行時間
低分子ヘパリン	13	9	11	2	190.5 時間 (7~679 時間)
低分子ヘパリン⇔ Nafamostat Mesilate	10	8	8	4	202 時間 (35~668 時間)
Nafamostat Mesilate → Nafamostat Mesilate + 低分子ヘパリン併用	7	7		7	364 時間 (163~651 時間)

表 2 48 時間以上 CHF または CHDF 施行症例における出血性合併症

	低分子ヘパリン	Nafamostat Mesilate + 低分子ヘパリン併用法	ヘパリン	Nafamostat Mesilate
出血性合併症	6/18(33%)	2/7(29%)	8/12(67%)	2/54(4%)
8/25(32%)				
p < 0.05				
p < 0.001				
p < 0.005				

度は 25 例中 8 例 32% であった。同時期に抗凝固剤としてヘパリン、NM を各々単独で用いた時の出血性合併症発症頻度はそれぞれ 12 例中 8 例 67%、54 例中 2 例 4% であった。すなわち低分子ヘパリンによる出血性合併症発症頻度は、ヘパリンよりも有意に低く ($p < 0.05$)、NM より有意に高かった ($p < 0.005$)。

3. 低分子ヘパリン投与量と ACT の相関関係

低分子ヘパリン投与量 (U/kg/hour) と ACT との相関関係を示すと図 1 のごとくであり、両者の間には有意の相関関係を認めなかった。

4. 出血性合併症発症時および非発症時の低分子ヘパリン投与量 (図 2)

CHF 施行中の出血性合併症発症時の低分子ヘパリン投与量は、 4.17 ± 2.82 U/kg/hour であり、出血を認めずに 20 時間以上 CHF 施行可能であった時の低分子ヘパリンの投与量は 3.32 ± 3.09 U/kg/hour であり、両者の間に有意差を認めなかった。

低分子ヘパリンを用いた CHDF 施行症例は 6 例と少ないが、出血性合併症は 1 例に認め、その時の低分子ヘパリンの投与量は、 15.3 U/kg/hour であり、出血を認めずに 20 時間以上施行可能であった時の低分子ヘパリンの投与量は 4.43 ± 1.14 U/kg/hour ($n=3$) であった。

5. NM と低分子ヘパリンの併用法施行症例数

表 4 は、NM と低分子ヘパリン併用法を施行した 7 症例を示したものである。NM の投与量は、 $0.29 \sim 0.75$ mg/kg/hour であり、低分子ヘパリンの投与量は $0.8 \sim 10.0$

図 1 低分子ヘパリン投与量と ACT との相関関係

U/kg/hour であった。併用法施行理由としては、4 症例が NM の大量投与に対してであり、3 症例は NM の大量投与に加えて、頻回の回路内凝固に対してであった。7 例中 2 例に低分子ヘパリンによると思われる鼻出血を認め、低分子ヘパリンを中止した。NM に低分子ヘパリンを併用することにより 7 例中 4 例において NM の減量またはさらなる増量が抑制され、CHDF 施行持続時間が延長した (図 3)。

6. NM と低分子ヘパリンの併用法における NM および低分子ヘパリンの投与量

NM と低分子ヘパリンの併用法における NM および低分子ヘパリンの投与量を、20 時間以上 CHDF 施行持続可能であった時、15 時間以下で中断した時、出血性合併症発症時に分けて示したが、一定の傾向を認めなかつ

図 2 CHF 施行時における低分子ヘパリン投与量と出血性合併症との関係

表 3 低分子ヘパリンによる出血性合併症の種類、程度

種 類	程 度	対策および転帰
1. 消化管出血，気管切開部	中等度	一時中止後再開
2. 腹腔内出血	高度	減量にて持続
3. 手術創部出血	中等度	死亡にて中止
4. 腹腔内出血	高度	死亡
5. 消化管出血	中等度	NM に変更
6. 消化管出血，鼻出血	中等度	NM に変更
7. 鼻出血	軽度	中止し，NM のみとする
8. 鼻出血	軽度	中止し，NM のみとする

図 3 Nafamostat Mesilate と低分子ヘパリン併用法の Nafamostat Mesilate 投与量および CHDF 施行持続時間に及ぼす影響

図 4 Nafamostat Mesilate と低分子ヘパリン併用時の Nafamostat Mesilate と低分子ヘパリン投与量

表 4 Nafamostat Mesilate+低分子ヘパリン併用法施行症例

	氏名	年齢・性	原疾患	Nafamostat Mesilate 投与量 (mg/kg/hour)	低分子ヘパリン 投与量 (U/kg/hour)	施行理由	併用療法の効果または合併症
1		54 男	イレウス	0.29	2.0	Nafamostat Mesilate 投与量の増加	良好 (10 日間)
2		19 男	骨盤骨折	0.31	0.8	〃	良好 (10 日間)
3		77 男	膀胱癌	0.75	2.5	〃	良好 (4 日間)
4		20 男	Septic Shock	0.38	10.0	〃	改善みられず
5		20 男	骨盤骨折	0.50	1.7	〃	〃
6		40 女	クモ膜下出血	0.31	3.2	頻回の回路内凝固	鼻出血
7		8 女	HUS	0.40	4.0	〃	良好 (6 日間)
7		41 女	HUS	0.65	4.3	〃	鼻出血

た (図 4)。なお、20 時間以上 CHDF 施行可能であった時の NM，低分子ヘパリンの投与量はそれぞれ 0.34 ± 0.12 mg/kg/hour， 3.14 ± 3.41 U/kg/hour であった。

7. 症例

NM と低分子ヘパリンの併用法を施行した症例を呈示する。症例は 8 歳女児。Hemolytic uremic syndrome

(HUS) による急性腎不全をきたし、当 ICU に入室した。図5はICU入室後の経過を示したものである。入室後たちちにCHFを開始、NM 0.4 mg/kg/hour で開始し、ACTも150秒以上に保ち、hemofilterの使用時間も33時間と良好であったが、CHDFに変更するとNMの投与量は同じでもhemofilterの使用時間は著明に減少し、頻回の回路の交換を余儀なくされ、NM投与量の増量、低分子ヘパリンへの変更等を行うも改善は認められなかった。LDH、FDP、TAT等の検査データの上昇と腹痛等の臨床症状の増悪を認めたのでplasma exchangeを5回施行した。Plasma exchangeを施行している時以外は、CHDFを施行し、抗凝固剤もNMと低分子ヘパリン併用法を施行し、図5のごとくLDH、FDP、TAT等の検査データで示される病態の改善と相まって、hemofilterの使用時間の延長を認め、合併症もなく安全にCHDFの施行が可能であった。

考察

持続的血液浄化法における抗凝固剤として、1985年10月にCHFを開始した時は、ヘパリンを用いており、ACTを150秒に維持するようにヘパリン投与を行ったが、出血性合併症発症頻度は12例中8例67%であった⁹⁾。また、CHF施行時においては、ACTとヘパリン投与量、さらに出血時のヘパリン投与量とACTの間に相関関係を認めず、少量のヘパリンの投与でも出血をきたしていた⁹⁾。このことは、従来、開心術時の体外循環や血液透析におけるヘパリンの至適投与量を決めるために用いられていたACT^{12,13)}が、CHFのような持続的血液浄化法の際のヘパリン投与量決定のためのモニターとしては適さないことを示唆している。この原因として、2つのことが考えられる。

すなわち、開心術時の人工心肺のための体外循環、血液透析時のヘパリンの使用期間は長くて4～5時間であり、ヘパリンの代謝動態もそれほど複雑でなく、ヘパリン投与量とACTの間に相関関係が成立しやすいが、CHFにおいては施行期間が長いものでは1か月にも及ぶことより、症例によってはヘパリンの体内蓄積が生じ、ヘパリン投与量とACTの間に相関関係が成立しなかったということが考えられる。

また、CHFを要するような患者は、重症症患者であり、重篤な肝障害をしばしば合併しているため、ヘパリンが効果を発現するのに必要なATIII¹⁴⁾の減少により、ヘパリン投与量とACTの間に相関関係を認めなかったものと推察された。

また、これらのデータは、CHFおよびCHDFのような持続的血液浄化法においては、抗凝固剤の効果が従来の短時間の血液浄化法と非常に異なっていることを示唆

図5 症例：8歳、女、HUS

している^{12,13)}。

こうした状況において、ほぼ同時期に抗凝固剤として低分子ヘパリン¹³⁾とNMを用いる機会に恵まれた。低分子ヘパリンは、1976年にAndersonら¹⁵⁾により低分子ヘパリン分画(分子量5,000ダルトン以下)として分離されたもので、APTTによる凝固時間を延長せず、Xa活性を阻害するという特徴を持ち、通常のヘパリン(分子量5,000～30,000ダルトン)に比し、血液浄化法施行時において出血性合併症が少ないとされている^{7,16,17)}。本研究においても低分子ヘパリンによる出血性合併症発症率はヘパリンの67%に比し、32%と有意に低値であり、ヘパリンに比し抗凝固剤として優れている。しかし、それでもなお32%という出血性合併症発症率は重症患者の治療上大きな障害である。

また、出血性合併症発症時と非発症時の低分子ヘパリン投与量について検討したが、両者の間に差がなかった。ここで非発症時を20時間以上施行した症例に限り検討した根拠は、当施設におけるhemofilter 1本当りの平均CHF施行持続時間が約20時間であることによる。さらに0.93 U/kg/hourと少投与量でも出血をきたしているために至適投与量を決めることが非常に困難である。そのためにも症例ごとに至適投与量を決めるためのベッドサイドモニタリングが必要である。しかしながら、低分子ヘパリンの最大の問題点は、至適投与量を決めるためのACTのようなベッドサイドのモニタリングがないことである⁷⁾。Xa活性¹⁸⁾やpolymorphnuclear granulocyte elastase (PMN-elastase)¹⁹⁾が低分子ヘパリンの投与量

決定する際のモニタリングとして有用であるという報告があるが、いずれも短時間の血液透析においてであり、抗凝固剤の薬物動態の異なる持続的血液浄化法においても有用かどうかは、西山ら¹⁸⁾の抗 Xa 活性の簡便な測定法を用い、今後検討されなければならない。持続的血液浄化法で低分子ヘパリンを用いていくためには、モニタリングの問題が解決されなければならない。

一方、NM は半減期が 5～8 分と適度に短いため、体外循環中では NM の濃度は高く、血液が凝固しにくい状態に保ち、体内においては NM の濃度は低くなり、出血をきたさない状態となり、抗凝固剤としては理想的である^{10,11)}。さらに投与量を ACT により簡単にベッドサイドで決めることが可能であるため^{9～11)}に、ヘパリン、低分子ヘパリンに比し、出血性合併症発症の頻度が 4%と著しく低く、重症患者における CHF および CHDF 施行時における抗凝固剤の first choice として用いられるようになった^{10,11)}。

NM を用いることにより出血性合併症の問題は解決したが、CHF に代わって CHDF が無尿を呈する重症患者の first choice の血液浄化法になること⁵⁾で、新たな抗凝固剤に関する問題が生じてきた。すなわち、NM の投与量の増加や症例によっては回路内凝固が起こり、回路および hemofilter を頻回に交換しなければならない事態にしばしば遭遇するようになったことである。その対策の一つとして NM と低分子ヘパリンの併用法を用いてみた。その結果、NM と低分子ヘパリンの併用法は、図 3 で示したように NM の投与量は同じでも CHDF 施行持続時間を延長させたり、また NM の減量と CHDF 施行持続時間の延長をもたらし、出血性合併症発症率も低分子ヘパリン単独より低く、現状では満足できるものと考えられた。

1 本の hemofilter にて連続して血液浄化法が施行可能な期間 (hemofilter life time) を検討する場合、考慮しなければならないものの一つに血流がある。血流が速ければ fiber の目づまりを起こしにくいと一般に考えられているが、我々の施設においては、持続的血液浄化法を veno-venous system で行っており、血流は 50～60 ml/min としている。また、hemofilter life time が脱血不良により著しく短縮されたと考えられる場合は、hemofilter life time の検討から除外している。さらに hemofilter life time に影響を及ぼす抗凝固剤に関連した因子として種々の病態、hemofilter の素材や膜面積、濾液量、透析液使用の有無などが考えられ、こうした点を考慮に入れ、今後は cost benefit ratio をも考慮した安全な抗凝固剤の使用法を確立することが、必要と考えられた。

以上より CHF または CHDF 等の持続的血液浄化法における抗凝固剤としての低分子ヘパリンの有用な投与方法としては、NM の大量投与が必要である症例に対しての NM との併用法があげられる。現在、低分子ヘパリンの至適投与量を決めるためのベッドサイドモニターとして Xa 活性¹⁸⁾や PMN-elastase¹⁹⁾の研究が行われているが、それらが実用化され、持続的血液浄化法施行時の至適投与量を決めるのに有用であれば、出血性合併症発症頻度の低下も可能であると考えられる。今回の検討でも 32%と出血性合併症発症頻度は高いものの、症例によっては長時間にわたって持続的血液浄化法が可能であった。これらのことから、安全に低分子ヘパリンを使用していくためには、有用なベッドサイドモニタリングの開発が急務であると考えられる。

重症患者を治療する集中治療においても医療費の高騰は大きな問題であり、cost-benefit ratio をも考慮に入れた治療が求められており、今後、持続的血液浄化法がより普及することにより、cost-benefit ratio を考慮した安全な抗凝固剤の使用法の確立を迫られるものと考えられる。

結語

CHF および CHDF などの持続的血液浄化法における抗凝固剤としての低分子ヘパリンによる出血性合併症発現頻度は、ヘパリンに比し有意に低値であり、NM に比し有意に高値であった。したがって、持続的血液浄化法における抗凝固剤の first choice は NM であると考えられる。NM を大量に要する症例に対して NM と低分子ヘパリンの併用法を施行し、NM の減量が可能であり、出血性合併症発症率も低分子ヘパリン単独より低く、現状では満足できるものと考えられた。低分子ヘパリンの最大の問題点は、至適投与量を決めるためのベッドサイドモニタリングがないことであり、その開発、実用化が急務である。

文献

- 1) 志賀英敏, 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 稲葉英夫, 高木一也, 坂口文秋, 青江知彦, 田畑陽一郎: 無尿を呈する多臓器不全患者に対する持続的血液濾過併用の中心静脈栄養法。外科と代謝・栄養 22: 149-156, 1988
- 2) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 織田成人: MOF に対する CHF (continuous hemofiltration) 療法。救急医学 12: 1713-1720, 1988
- 3) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 織田成人: 安全かつ簡便な Continuous Hemofiltration (CHF) 施行法。腹救診 9: 703-709, 1989

- 4) 松田兼一, 北村伸哉, 志賀英敏, 織田成人, 大竹喜雄, 菅井桂雄, 平澤博之: 救急・集中治療における持続血液濾過(CHF)の有効性. 医工学治療 2: 240-245, 1990
- 5) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 北村伸哉, 小高通夫: Continuous hemodiafiltration (CHDF) を用いた重症者管理. 透析会誌 24: 1149-1154, 1991
- 6) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Kitamura N: Continuous hemofiltration and hemodiafiltration in the management of multiple organ failure. In "Continuous Hemofiltration. Contribution to Nephrology" ed Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, vol 93, p 42-46, Karger, Basel, 1991
- 7) 鈴木利昭, 高橋和雄, 前川清司, 小林美恵, 長沼信治, 久保和雄, 江良和雄, 太田和夫: 低分子ヘパリン. 臨床透析 5: 37-42, 1989
- 8) 秋沢忠男, 新倉一彦, 越川昭三: Nafamostat mesilate (FUT-175). 臨床透析 5: 1855-1860, 1989
- 9) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 北村伸哉, 小高通夫, 田畑陽一郎: Continuous hemofiltration (CHF) における抗凝固剤の検討. 人工臓器 19: 744-748, 1990
- 10) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 北村伸哉: Continuous hemofiltration (CHF) および continuous hemodiafiltration (CHDF) における抗凝固剤の検討. 集中治療 3: 461-462, 1991
- 11) Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Kitamura N: Nafamostat mesilate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration. In "Continuous Hemofiltration. Contribution to Nephrology" ed Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, vol 93, p 215-217, Karger, Basel, 1991
- 12) 松田光彦, 龍田憲和, 大頭信義, 山田公弥, 青嶋 実, 日笠頼則: 体外循環と賦活凝固時間試験 (ヘモクロンタイム). 人工臓器 6: 93-97, 1977
- 13) Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 674-684, 1975
- 14) Hirsh J: Heparin. N Engl J Med 324: 1565-1574, 1991
- 15) Anderson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GEC: Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix bound antithrombin III and by gel filtration. Thromb Res 9: 575-583, 1976
- 16) Holmer E, Mattsson C, Nilsson S: Anticoagulant and antithrombotic effects of heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. Thromb Res 25: 475-485, 1982
- 17) Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kosterling H, Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. Kidney Int 3: 890-896, 1988
- 18) 西山敏郎, 大段 剛, 上江洲安之, 大友正浩, 小林力, 金森直明, 秋沢忠男, 北岡建樹, 越川昭三, 杉山隆之: 低分子ヘパリンの bed side monitor 法としての全血 X_a 凝固時間—新開発の自動測定法と用手法の比較検討—. 人工臓器 20: 8-11, 1991
- 19) Swars H, Hafner G, Weilemann LS, Schinzel H, Prellwitz W, Meyer J: Acute dialysis: PMN-elastase as a new parameter for controlling individual anticoagulation with LMWH. Intensive Care Med 17: 52-56, 1991