

ヘパリン生食液の適正注入量・濃度に関する物理化学的検討

中根茂喜*^{†1}, 伊藤功治^{†1}, 水谷義勝^{†1}, 伊藤 優^{†2}, 宮原兼二^{†2}, 稲垣員洋^{†2}

中部労災病院薬剤部^{†1}

名城大学薬学部^{†2}

Physicochemical Study of The Appropriate Flush Volume and Heparin Concentration of Heparinized Saline

Shigeki Nakane*^{†1}, Kouji Ito^{†1}, Yoshikatsu Mizutani^{†1}, Yu Ito^{†2},

Kenji Miyahara^{†2} and Kazuhiro Inagaki^{†2}

Department of Pharmacy, Chubu Rosai Hospital^{†1}

Faculty of Pharmacy, Meijo University^{†2}

[Received November 20, 2001]
[Accepted February 24, 2002]

The purpose of this study is to investigate *in vitro* the effects of the flush volumes and concentrations of heparin-saline solutions in maintaining indwelling intermittent (“heparin lock”) injection sites.

Samples from simulated heparin locks to maintain the patency of established intravenous pathways were collected under selected flushing conditions. The Hagen-Poiseuille equation for the flow of a fluid through a tube was used to assess the effects of the concentration of the flush solution, flush speed, tube type and catheter conditions when replacing a pre-existing solution in the tube.

It was found that the observed fluidity of the flush solution in the tube was similar to that predicted by the Hagen-Poiseuille equation, if a small difference between the density of the pre-existing solution and that of the flush solution existed. Comparisons of the results for the replacing ratios of the pre-existing solution by the flush solution revealed the ratio in a coiled tube to be lower than that in a straight tube at the initial phase. Under each of the conditions tested, the flush procedure with the double volumes of a add-on device (two-fold V_0) demonstrated a more than 90% replacing ratio. The remaining percentages of heparin concentration in the small diameter and large-diameter catheters were 10.9% and 14.6% after drawing the catheter volume (V_0) of the blood backflow into the catheter. However, the percentages were not detectable and 2 % after drawing two-fold V_0 , respectively.

Our results indicate that the Hagen-Poiseuille equation can determine the necessary volume of the heparinized flush solution, based on several factors, including the diameter of the tube or catheter and the V_0 . To precisely maintain the patency of the heparin locks while minimizing the influx of flush solution to the blood, the use of a small-diameter tube and a large-diameter catheter, and two-fold V_0 of 10units JP14 sodium heparin per milliliter of normal saline solution is suggested when there is no flush of the heparin lock with normal saline.

Keywords — heparin lock, heparin-saline, hagen-poiseuille theory, flush volume

^{†1} 愛知県名古屋市港区港明 1-10-6 ; 1-10-6, Koumei, Minato-ku, Nagoya-shi, Aichi, 455-8530 Japan

^{†2} 愛知県名古屋市天白区八事山150 ; 150, Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

緒 言

ヘパリンロックとは高カロリー輸液や末梢輸液間欠投与時に点滴ラインの開存性を維持する目的で、流れのない点滴ルート内をヘパリン生食液（ヘパリン注射液を生理食塩水に添加した注射液）で満たし血液凝固を防止するものである。患者の活動性を制限しなくてすむという点で有効であり、間欠的採血にも便利であるため、1970年代よりわが国では適応外使用にもかかわらず日常臨床において繁用されてきた¹⁾。

ヘパリンロックにおける必要なヘパリン濃度を1976年に検討したHansonらの報告²⁾では、犬の静脈に対して0.5mLの生食でフラッシュ（押し流し）した後、0.3mLのヘパリン生食液でロックしている。15分後30 μ Lの血液を逆流させ、その4時間後にカテーテル内容物をろ過して血塊の有無を調べ、10単位/mLの濃度で開存性が維持されることを示した。健常人に対しても同様の実験を行い、この濃度で8時間毎にフラッシュすれば、全身に対する血液凝固能に影響なく開存性が保たれると結論付けている。しかし、彼らの実験では10単位/mL以下、または生食のみとの比較検討がなされていない。

1977年にはHolfordら³⁾が採血目的でロックをしている患者を対象に0～132単位/mLのヘパリン生食液（注入量：1mL）を使用し、3.3単位/mLでも生食に比して、またFEP-Teflonカテーテルのほうが金属針に比して、それぞれ有意に開存性が向上することを報告した。この研究結果はカテーテルの素材を問わずに、採血目的のロックにはヘパリンが必須であることを示している。しかし近年では採血目的（血液逆流）のないロックでは生食のみで十分とする報告⁴⁻⁷⁾も多くなされており、コスト面での検討が中心になっている。

これらの実験における使用器具は明示されていないが、ロック液の注入量から類推しても、わが国で汎用されている延長チューブではなく、内容積が小さく血液の自然逆流を起しにくいインジェクションサイト⁷⁾による検討結果であると推察される。したがって、これらわが国とは条件の異なるロックに対する外国の報告を、そのままわが国で適用することは困難である。

現在、わが国での臨床におけるロックの多くは、三方活栓付の延長チューブ内にある既存液とヘパリンの配合変化を防止するため、回路内を一度生食（生理食塩水）でフラッシュし、その後、主に10単位/mLか100単位/mLのヘパリン生食液を注入⁸⁾している（フラッシュを兼ねてヘパリン生食液を直接注入することもある）が、その注入量や濃度の選択に明確な基準はない。一方、臨床におけるヘパリンの有効濃度は0.3単位/mL⁹⁾（血漿中）で

あり、*in vitro*では1単位/mL（全血）¹⁰⁾とされ、輸血・採血に対しては5単位/mL程度添加されている。ヘパリンロックでは、チューブ先端で血管と直結するカテーテル（針）内で、これらの濃度域を確保することが最も重要であると考えられる。しかし、高濃度あるいは過量のヘパリン生食液を注入すると、体内への余分なヘパリンの流入により血液凝固能に変動を与え、副作用発現の危険性を増す¹¹⁾ことになる。そこで、これらの現状を踏まえた適正な使用法を検討する必要があると思われる。

今回我々は、円形断面の直管を通る3次元定常流であるハーゲンポアズイユの層流理論¹²⁾を応用し、チューブ内で起こる現象を物理化学的に検討した。

また、それらの現象に影響を及ぼすであろう因子、すなわちチューブやカテーテルの種類、ヘパリン生食液注入時のチューブ内既存液と注入液との物性差、チューブの状態、手技（注入速度）についての検討を行い、実際の使用を模擬した試験との比較により、その臨床応用を考察した。さらに、一度ロックされたカテーテル内における、血液逆流量とヘパリン残存率の関係についても検討したので報告する。

理論と定義

ハーゲンポアズイユの層流（図1-a）は放物線状の速度分布を持ち、式1, 2, 3で表される（ u ：流体の速度、 U_0 ：最大流速、 a ：管の半径、 r ：管の中心から流体までの距離、 Q ：管の断面を単位時間に通過する流量、 $\bar{u}$ ：断面を通じての平均流速）。

$$u = U_0 \left\{ 1 - \left(\frac{r}{a} \right)^2 \right\} \quad \cdots \cdots (1)$$

$$Q = \int_0^a u \, 2\pi r \, dr \quad \cdots \cdots (2)$$

$$\bar{u} = \frac{U_0}{2} = \frac{Q}{\pi a^2} \quad \cdots \cdots (3)$$

水平に置かれた円形断面（半径 a ）の直管に、比重・粘度の等しい液体Aと液体Bが管の垂直断面を境界面として接していて、拡散は無視できると仮定する。A側からの圧力によりBを管外に押し出す時、2液の境界面は経時的に①、②、③（図1-b）のようになる。③の場合で、管先端部の中心から境界面までの垂直距離を r_1 とするとき、管の先端断面を単位時間に通過するA液の流量 Q_1 は式1を u について変形して式2に代入し、0から r_1 まで r について積分した式4として導かれる。

$$Q_1 = 2\pi U_0 \left\{ \left(\frac{r_1^2}{2} \right) - \left(\frac{r_1^4}{4a^2} \right) \right\} \quad \cdots \cdots (4)$$

また管の先端断面全体の流量は式2より

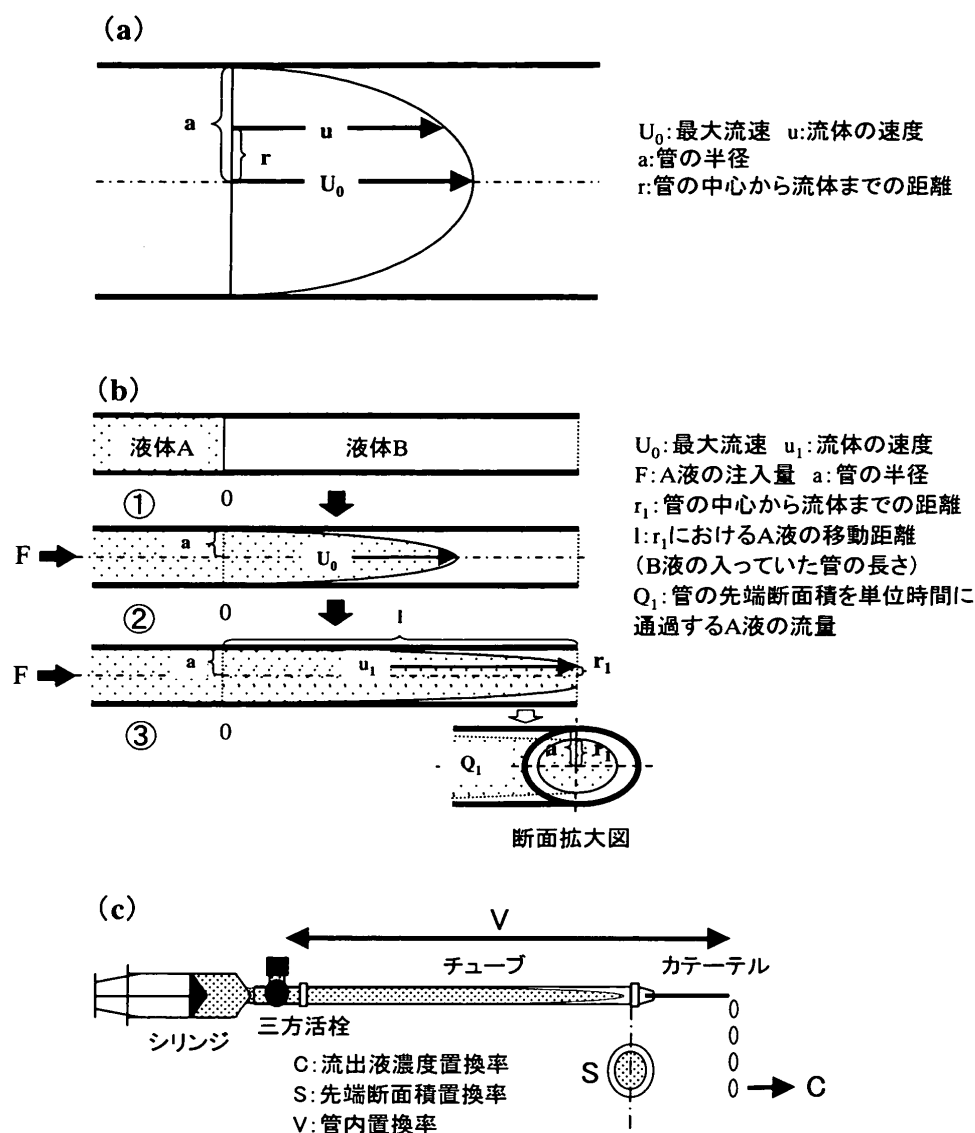


図 1. ハーゲンポアズイユ流と置換

(a)ハーゲンポアズイユ流の速度分布

(b)注入液 (A) とチューブ内既存液 (B) の経時変化

(c)置換率の定義

$$Q = 2\pi U_0 \left\{ \left(\frac{a^2}{2} \right) - \left(\frac{a^4}{4a^2} \right) \right\} \quad \dots\dots\dots (5)$$

式4と式5から流出液中のA液の占める割合 (流出液濃度置換率: C) は

$$C = \frac{Q_1}{Q} = 2 \left(\frac{r_1}{a} \right)^2 - \left\{ \left(\frac{r_1}{a} \right)^2 \right\}^2 \quad \dots\dots\dots (6)$$

管の先端の垂直断面積に占めるA液の割合 (先端断面積置換率: S) は $\left(\frac{r_1}{a} \right)^2$ であるから、

$$C = 2S - S^2 \quad \dots\dots\dots (7)$$

また、式3より $\frac{U_0}{2} = \frac{Q}{\pi a^2}$ であるので、式1から U_0 を

消去し、スタート時点からの r_1 における移動距離を l (B液の入っていた管の長さ)、時間を t_1 、流速を u_1 とすると、

$$u_1 \cdot t_1 = \frac{2Q}{\pi a^2} \left\{ 1 - \left(\frac{r_1}{a} \right)^2 \right\} \cdot t_1 \text{ すなわち、}$$

$$1 = \frac{2Q}{\pi a^2} \left\{ 1 - \left(\frac{r_1}{a} \right)^2 \right\} \cdot t_1 \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$(8) \text{より } \frac{1 \cdot \pi a^2}{2Q} = \left\{ 1 - \left(\frac{r_1}{a} \right)^2 \right\} \cdot t_1 \quad \dots\dots\dots (9)$$

長さ l の管の内容積を V_0 とすると、 $V_0 = l \cdot \pi a^2$ であり、A液の注入量を F とすると、 $Q \cdot t_1 = F$ であるから式9を整理して

$$\left(\frac{r_1}{a}\right)^2 = 1 - \frac{V_0}{2F} = S \quad \text{すなわち } S = 1 - \frac{V_0}{2F} \quad \dots\dots\dots(10)$$

$$(F > \frac{V_0}{2} \text{ 時, } F \leq \frac{V_0}{2} \text{ の時は } S = 0)$$

また, t_1 における, 長さ1の管中に存在するA液の体積を V_1 とすると, V_1 は V_0 を変数 V として, 式10の S を V で積分したものであるから, $V_1 = \int_0^{V_0} S dV$ であり

$V_1 = V_0 \left(1 - \frac{V_0}{4F}\right)$ すなわち, A液の V_0 中に占める体積の割合(管内置換率: V)は

$$V = \frac{V_1}{V_0} = 1 - \frac{V_0}{4F} \quad \dots\dots\dots(11)$$

$$(F \geq \frac{V_0}{2} \text{ 時, } F < \frac{V_0}{2} \text{ の時は } V = \frac{F}{V_0})$$

以上より, 流出液濃度置換率(C), 先端断面積置換率(S), 管内置換率(V)の理論式を求め, 実験から得られる実測値とハーゲンポアズイユの理論値を比較することで, チューブ内の置換現象の解析を行った。以下, 理論式より求められた数値と曲線をそれぞれ, 理論値, 理論曲線と定義した(図1-c)。

方 法

1. 試料

ヘパリン生食液はヘパリンナトリウム注「シミズ」®(ヘパリンナトリウム1000単位/mL, (株)清水製薬)を生理食塩水(日局14, 以下, 生食と略す)で10単位/mL, 100単位/mLとなるように希釈し使用した。塩化カリウム含有の生食は塩化カリウム(特級品, (株)和光純薬工業)を生食で溶解し, 塩化カリウムとして0.04w/v%, 0.07w/v%, 0.1w/v%, 1w/v%, 10w/v%, 30w/v%となる濃度にして使用した。また, 血液はACDを添加した健常人全血を使用した。

2. 使用材料

延長チューブ, カテーテル, 三方活栓, シリンジはそれぞれ(株)テルモ社製のサフィード®延長チューブ(以下チューブと略す), サーフロー®留置針, テルフュージョン®三方活栓(TSTL1K), テルモシリンジ®(SS-10SZ, 内容量10mL), テルモシリンジ®ツベルクリン用(SS-01T, 内容量1mL)を使用した。

3. 試験方法

1) ヘパリン生食液(100単位/mL)を使用した場合の注入量と各置換率の検討

生食を充填し水平で直線状態に固定した三方活栓付

チューブ(SF-ET1725, 全長50cm, 内径2.1mm, 内容量1.7mL)に, 100単位/mLヘパリン生食液を三方活栓から注入した。チューブの先端から流出液を随時200 μ L採取し, ヘパリン濃度を測定した後, 原液濃度から流出液濃度置換率(C)を求めた。

同様に100単位/mLヘパリン生食液を三方活栓から注入し, 任意の時点で三方活栓を閉鎖した後, チューブの先端から5.8cm離れた位置に空気の入ったシリンジを刺し, その先の液体(約200 μ L)を空気で押し出して採取した。試料のヘパリン濃度を測定し, 先端断面積置換率(S)を求めた。

同様に100単位/mLヘパリン生食液を三方活栓から注入し, 任意の時点で中断後, チューブ内のすべての液体を採取した。試料のヘパリン濃度を測定して管内置換率(V)を求めた。

さらに, 20ゲージ(G)カテーテル(SR-OT2032C)をチューブ先端に接続した状態でのC, S, Vもそれぞれ測定し, 各測定点における流出液濃度とカテーテル内濃度を比較した。ヘパリン生食液は各々約0.3mL/secの速度で用手法にて注入し, 検体採取のための中断時間は各測定点で1秒以内とした。ヘパリン濃度は発色性合成基質法¹³⁾で測定し, すべての実験は室温(25℃)で行った。

2) 臨床上考えられるさまざまな条件下での注入量と置換率の検討

日常臨床においてヘパリンロックは, さまざまな条件で行われていると推測される。そこで, 100単位/mLヘパリン生食液を用い注入速度, チューブの長さおよび太さ, カテーテルのサイズ, ヘパリンロック時のチューブの状態について以下の方法で検討した。なお, 検討項目以外は基本条件として臨床で繁用されているチューブ(SF-ET1725, 全長50cm, 内径2.1mm), 20Gカテーテル(SR-OT2032C)を使用し, 室温(25℃)下, 注入速度0.3mL/secの設定で1)と同様に行い, 流出液濃度置換率(C)を検討した。

(1) 注入速度の検討

ヘパリン生食液を用手法にて, 流速がそれぞれ約0.3mL/sec, 0.5mL/sec, 1mL/secとなるように注入し, カテーテルの先端から流出液をそれぞれ採取した。

(2) チューブの長さおよび太さの検討

チューブの長さの検討については, 25cm(SF-ET1725)を半分に切断し使用し, 50cm(SF-ET1725), 75cm(SF-ET2527)の3種類のチューブを用いた。また, チューブの太さについては, 内径1.1mm(SF-ET0525), 2.1mm(SF-ET1725), 3.1mm(SF-ET3825)の3種類のチューブを用いて検討した。

(3) カテーテルサイズの検討

カテーテルサイズの検討については、16G (SR-OT1651C), 20G (SR-OT2032C), 24G (SR-OT2419C) の3種類のカテーテルを用いた。

(4) ヘパリンロック時のチューブの状態についての検討

臨床上、チューブの状態は水平や直線状でなく、起伏のあるベッド上に屈曲した状態で使用されることが多い。その状況を想定し、実際に使用されている種々の状況を模擬して検討した。

3) チューブ内既存液と注入液との組成の差が置換に及ぼす影響

臨床上常用されている、10単位/mLと100単位/mLヘパリン生食液を用い、1)と同様の方法で流出液濃度置換率(C)を比較・検討した。また、生食でフラッシュを行わず、直接ヘパリン生食液を組成の異なる補液の充填されたチューブに注入する場合を想定して、0.04w/v%, 0.07w/v%, 0.1w/v%, 1w/v%, 10w/v%, 30w/v%の塩化カリウム含有の生食についても同様の検討を行った。なお、カリウム濃度は電極法¹⁴⁾で測定した。

4) 流体の密度、粘度測定

25℃における10単位/mL、100単位/mLヘパリン生食液と0.04w/v%, 1w/v%, 10w/v%の塩化カリウム含有生食の密度と粘度を測定した。密度は、振動式密度計を、粘度は、ウベローデ粘度計をそれぞれ用いて測定した。得られた結果より、レイノルズ数¹²⁾を算出した。

5) 臨床での模擬試験

ヘパリン生食液の注入量のみを $0.75V_0$, $1V_0$, $2V_0$ (V_0 : 付属パーツ総内容量)と規定し、その他は実際に使用するのと同じ状況にて、当院6名の看護婦が病棟のベッド上で実際に模擬して注入し、チューブ内とカテーテル内のヘパリン濃度を測定した。10単位/mLと100単位/mLのヘパリン生食液を用い、汎用補液として生食、ソラクト® (テルモ(株)), 5%ブドウ糖注射液® (大塚製薬(株)), ユニカリックN® (テルモ(株))を充填した汎用チューブ (SF-ET1725, 全長50cm, 内径2.1mm)に、20Gのカテーテル (SR-OT2032C) を装着して試験を行った。

6) 血液逆流量とヘパリン残存率の関係に対する検討

室温 (25℃) で20G カテーテル (SR-OT2051C) に100単位/mLヘパリン生食液を充填し、カテーテル部分以外の余分なヘパリン生食液を拭き取った後、ツベルクリン用シリンジを用いてよく攪拌された血液 (37℃) をカテーテル内へ引き込んだ。その直後にカテーテルを外して中の液体を1mLの生食中に採取し、ヘパリン濃度を測定してヘパリン残存率を求めた。また、16Gカテーテ

ル (SR-OT1651C) についても同様の検討を行った。

7) チューブ側からカテーテルへのヘパリンの拡散

14G カテーテル (SR-OS1451, 全長51mm, 内径1.73mm, 内容積130 μ L) に血液を充填し、100単位/mLヘパリン生食液で満たされたチューブ (SF-ET1725, 全長50cm, 内径2.1mm) を連結させた。カテーテルの先端を垂直に下向きにして先端を封鎖し、37℃の恒温槽に8時間放置後、カテーテルを長さで3等分するそれぞれの点に空気の入った1mLシリンジを刺し、液体を空気で押し出して各部の30 μ Lを1mLの生食中へそれぞれ採取して、ヘパリン濃度を測定した。

結 果

1. ヘパリン生食液 (100単位/mL) を使用した場合の注入量と各置換率の検討

流出液濃度置換率 (C), 先端断面積置換率 (S), 管内置換率 (V) の各実測値は、理論値に近似した (図2)。また、カテーテル接続時はその内容積をチューブの内容積 (V_0) に加えることで同じ結果を得た。さらに、カテーテル内濃度は各測定点における流出液濃度とよく一致した。

2. 臨床上考えられるさまざまな条件下での注入量と置換率の検討

臨床上の手技における注入速度、チューブの長さおよび太さ、カテーテルのサイズについて検討した結果、これらの因子は、注入量と置換率の関係に影響を及ぼさないことが明らかとなり、流出液濃度置換率 (C) の理論曲線に収束する傾向が認められた (図3)。また、チューブを非水平で臨床を模擬した状態にしても、流出液濃度置換率 (C) 曲線は理論曲線に近似した。しかし、極端に屈曲した状態 (50cmチューブで3回以上巻く) では理論曲線から右側に移動した。この場合、置換の開始は遅れて発現するが、 $1V_0$ 以降は逆に理想曲線を上回った (図4)。

3. チューブ内既存液と注入液との組成の差が置換に及ぼす影響

10単位/mL、100単位/mLヘパリン生食液を注入した場合とともに、理論曲線に近似することが明らかとなった (図4)。濃度の異なる塩化カリウム含有の生食を用いた検討では、0.04w/v%液の希薄液であっても $1V_0$ 付近で理論値を下回り層流にならなかった。これに対して、より高濃度の0.07w/v%, 0.1w/v%, 1w/v%, 10w/v%, 30w/v%液では一様に置換の開始が遅れ、その流出液濃度置換率 (C) 曲線は理論曲線から右側へ移動

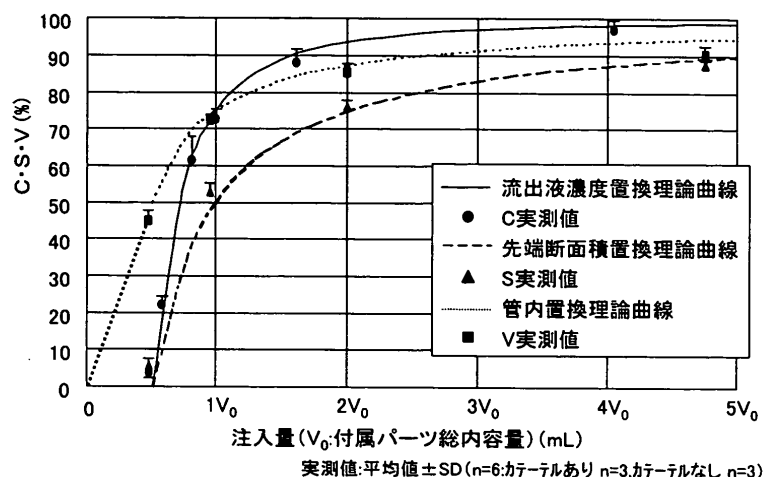


図2. 注入量と置換率 (100単位/mL ヘパリン生食液) の関係

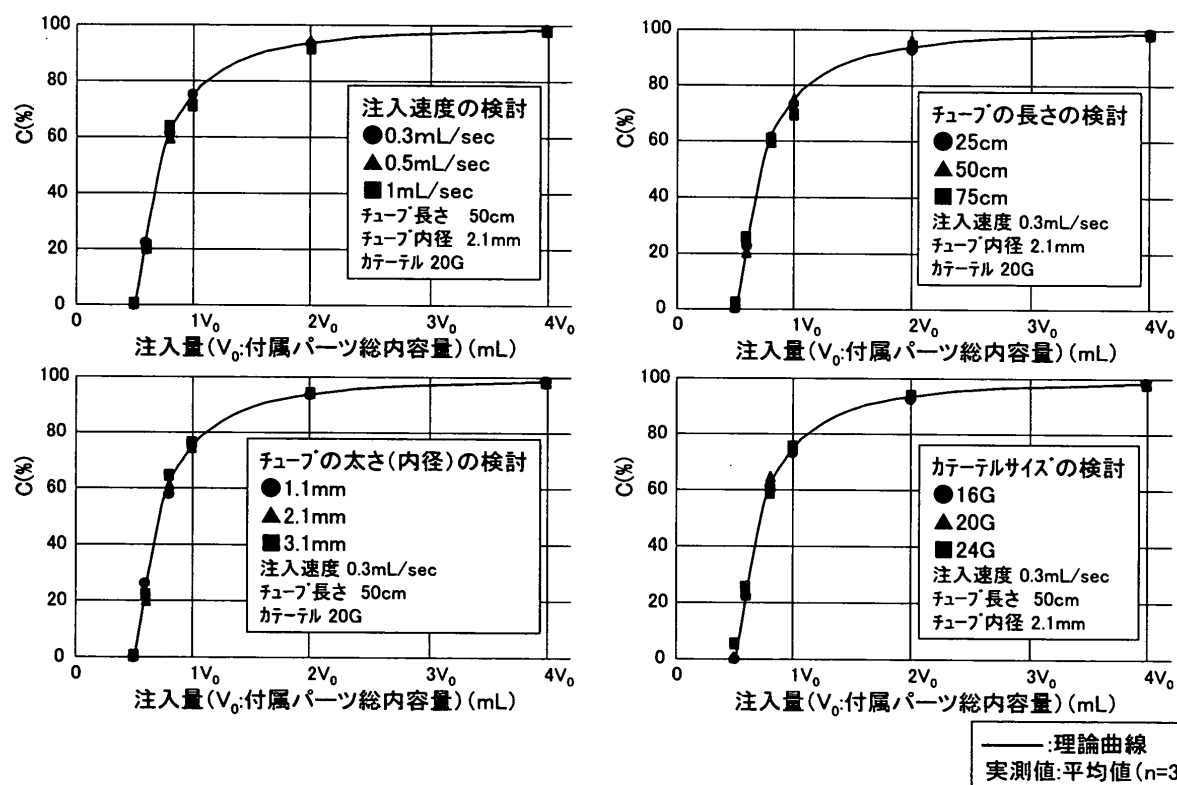


図3. 临床上考えられるさまざまな条件下での注入量と置換率 (100単位/mL ヘパリン生食液) の関係

したが、 $2V_0$ 以降は逆に理論曲線を上回った (図5)。

4. 流体の密度、粘度測定

100単位/mL ヘパリン生食液の粘度は、10単位/mL ヘパリン生食液の粘度よりも高い傾向にあったが、塩化カリウム含有の生食では濃度変化に伴う粘度上昇は認められなかった (表1)。

5. 臨床での模擬試験

カテーテル内とチューブ内ともに、10単位/mL と100単位/mL のヘパリン生食液の濃度差による置換率の違いはなかった (表2)。基礎実験の結果同様に、密度差の少ない生食が既存液の場合は層流の理論値 ($F=0.75V_0$, $1V_0$, $2V_0$ におけるCやV) とよく一致し、測定値にばらつきも少なかった。ソルラクト®は生食以外の補液の中で最もヘパリン生食液と密度が近似しているが

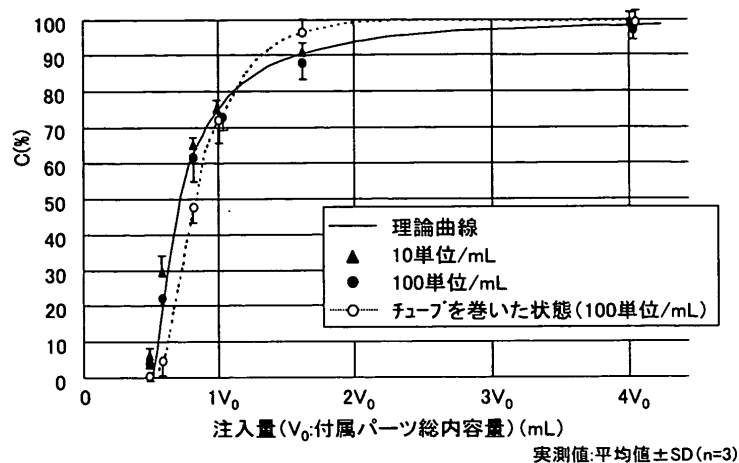


図4. ヘパリン生食液におけるチューブ内既存液と注入液との濃度差，チューブの状態が流出液濃度置換率に及ぼす影響

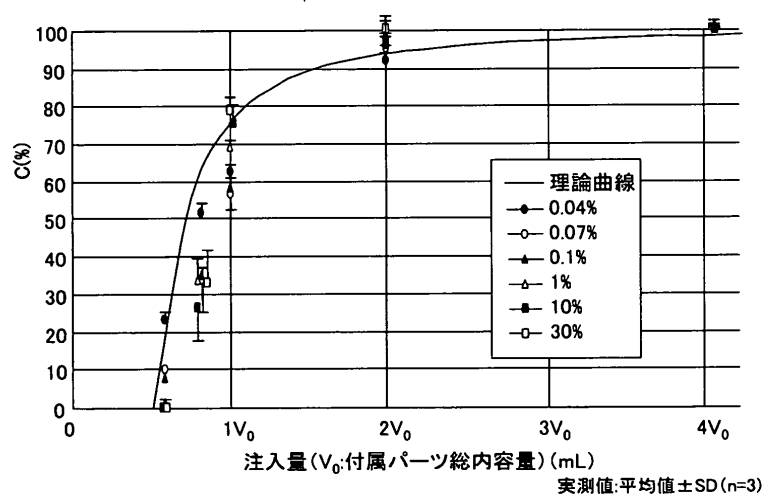


図5. 塩化カリウム含有生食におけるチューブ内既存液と注入液との濃度差が流出液濃度置換率に及ぼす影響

表1. 流体の密度，粘度およびレイノルズ数

		密度 (g/cm ³)	粘度 (mPa·s) ※1	レイノルズ数 ※2
ヘパリン生食液	10単位/mL	1.00336	0.9162±0.0009	199
	100単位/mL	1.00362	0.9300±0.0015	196
塩化カリウム含有生食	0.04%	1.00367	0.9127±0.0016	200
	1%	1.00954	0.9082±0.0008	202
	10%	1.06373	0.9130±0.0013	212
生食		1.00338	0.9126±0.0017	199

※1 平均値±SD (n=3)

※2 レイノルズ数 = $\frac{\rho u l}{\mu}$ ρ : 流体の密度 u : チューブ内平均流速 l : チューブ直径 μ : 流体の粘度
 $u=0.3\text{mL/sec}$ $l=2.1\text{mm}$ で算出

表 2. 臨床での模擬試験

置換	薬品名(密度※)	生食(1.003)		ソラクト® (1.006)		5%ブドウ糖注射液® (1.019)		ユニカリックN® (1.08)	
	濃度 注入量	10 単位/mL	100 単位/mL	10 単位/mL	100 単位/mL	10 単位/mL	100 単位/mL	10 単位/mL	100 単位/mL
C(%)	0.75V ₀	57.1±1.2	56.3±1.5	51.7±2.1	51.1±2.2	43.1±1.9	44.9±2.0	48.1±2.1	48.0±2.2
	1V ₀	74.3±1.6	73.5±1.4	74.5±2.3	75.0±2.1	74.2±2.1	73.6±1.9	78.1±1.9	79.8±1.8
	2V ₀	94.5±1.3	95.2±0.7	96.2±1.6	96.0±2.0	94.9±2.1	96.5±2.0	97.5±1.5	96.2±2.0
V(%)	1V ₀	75.4±0.9	76.2±0.9	85.5±1.6	86.8±1.8	86.2±1.4	86.7±1.5	85.7±2.1	86.6±1.7
	2V ₀	86.3±1.0	88.0±1.2	97.5±1.0	97.9±1.5	97.5±1.5	97.7±1.3	98.2±1.8	98.3±1.5

平均値±SD(n=6)

※ 25°C

非層流となり、0.04w/v%液の塩化カリウム含有生食を用いた試験と同様に、理論値 ($F=0.75V_0$ におけるC) を下回った。より密度差の大きな補液 (5%ブドウ糖注射液®, ユニカリックN®) が既存液の場合も、塩化カリウム含有生食での試験結果同様にカテーテル内の置換の開始が遅れたが、2V₀を注入した時の置換率はカテーテル内とチューブ内ともに90%以上となった。

6. 血液逆流量とヘパリン残存率の関係に対する検討

カテーテル内のヘパリン残存率は、1V₀ (V₀: カテーテル内容量) の血液引き込み時、16Gの14.6%に対し、20Gでは10.9%であった。2V₀の血液引き込み時には、16Gの2%に対し、20Gでは検出限界 (0.1単位/mL) 以下であった。また、3V₀の血液引き込み時には両カテーテルともに検出限界以下であった (図6-a)。

7. チューブ側からカテーテルへのヘパリンの拡散

設定から8時間後に測定した3箇所のヘパリン濃度 (図6-b) は、カテーテル先端部と中央部で検出限界 (0.1単位/mL) 以下であり、チューブと接する部分でも5.3単位/mLであった。このことから、カテーテル内の血液自体の移動がなければ、チューブ側からのヘパリンの自然拡散はほとんど期待できないことが判明した。

また、実験に用いた血液にヘパリンを10単位/mL (全血) 添加し、37°Cで8時間保存した場合のヘパリン濃度に経時変化は見られなかった。

考 察

1. チューブ内置換現象とハーゲンポアズイユ式の適用について

既存液に生食を用いた1)の実験条件下では色素を用

いた目視実験でも層流が確認されたので、ハーゲンポアズイユの理論式の適用を試みた。実測の各置換率曲線を見ても、チューブ内既存液の生食を10単位/mL、100単位/mLヘパリン生食液で置換する場合 (図2, 3, 4), チューブ内の流れは層流に近い状態になっていた。すなわち、管の中心部に比して管壁の近傍では流速が極めて小さいことが示唆された。これは既存液の生食と注入液のヘパリン生食液の密度と粘度がほぼ等しい (表1) ためと考えられる。さらに、各置換曲線はカテーテルの有無に関係せず、カテーテルの存在がチューブ内の層流に影響しないことも判明した。

また、通常は定常流に適應される理論式が、ヘパリン生食液の注入を途中で止めながら行った1), 2) — (1)~(3)の実験でも適用が可能であった。Szymańskiは円管内の加速流における速度分布について、動き出しの初期には流体は一樣に加速され、時間が経つとともに定常ポアズイユ流の放物形速度分布に漸近することをFourier-Bessel展開によって証明している¹²⁾。この理論に基づき考察すれば、臨床で使用される細いチューブを使用した今回の実験条件では、注入を途中で止めた場合でも再開後、注入液の流速分布はただちに (約1/1000秒以内) 定常化するため、理論式の適用が可能であったと思われる。さらに、この現象は二つの液体の境界面でヘパリンの拡散が、注入中にほとんど起こらないことをも示唆するものと考えられた。

同一液体がチューブ内を流れる場合、流れが層流になるか、乱流になるかは、一般にレイノルズ数によって判別されている。この値が2000以下ならば層流になり、4000以上では乱流になるといわれ、境界値は臨界レイノルズ数¹²⁾と呼ばれている。そこで、流体の密度および粘度の測定結果を用い、レイノルズ数を算出し検討し

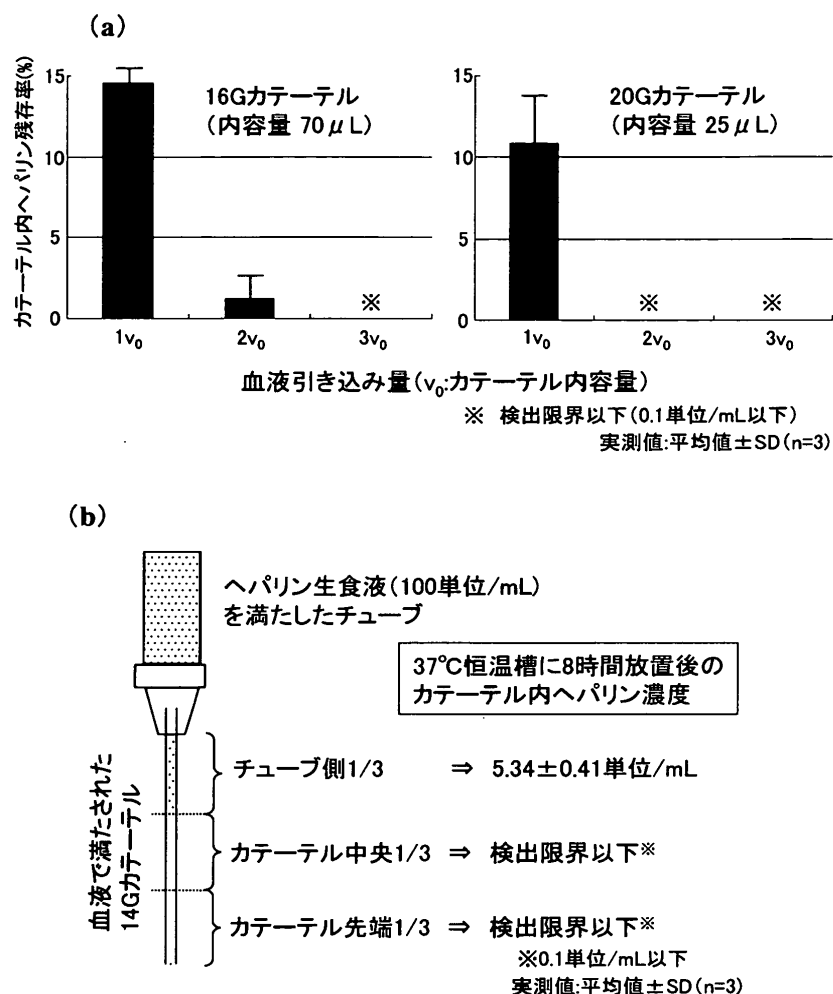


図 6. カテーテル内の逆流とヘパリンの拡散
(a) 血液逆流量とカテーテル内ヘパリン残存率の関係
(b) 逆流血を含むカテーテルへのヘパリンの拡散

た結果 (表 1), 今回の実験条件において単一液体はすべて層流となることが予想された。三方活栓から注入時に攪乱がある程度発生しても, 臨界レイノルズ数が大きく低下して算出値を下回ることがないため, 層流が維持されたものと思われた。さらに, 10, 100 単位/mL ヘパリン生食液ではレイノルズ数に変化はみられなかったが, 塩化カリウム液においては濃度が高くなるとともにレイノルズ数も大きくなることがわかった。

物性の異なる二つの液体が接しているチューブ内で, 非層流となると予測される場合, 流れに影響を及ぼすと考えられる液体の密度・粘度の因子に関しては, 2 液体の粘度差よりも密度差 (粘度が等しい場合は動粘度差) の影響が大きいことが示唆された (表 1)。100 単位/mL ヘパリン生食液は生食に対して粘度が 2% も異なっているが, 密度が 0.024% しか差がないので液界面はほぼ層流に近似して移動したものと思われる。逆に, 塩化カリ

ウム含有の生食はその濃度に関わらず生食と同粘度であるが, 密度差が約 0.03% を超える 0.04w/v% 液から液界面が非層流化している (図 5)。すなわち, 注入液がチューブ内既存液より密度が大きい場合, ハーゲンポアズイユ流の速度分布 (図 1-a) は変化し, チューブの中心にあるはずの放物線状の液界面が密度差によりチューブの底に沈んだ状態になり, 液界面で乱流が発生し, 管中心部の流速が減少するものと推察される。また, 2 液体の密度差の有無に関わらず, チューブが極端に細かく巻かれた状態では屈曲により発生する流体の遠心力により層流とならないものと考えられた。

このように, 物性のはほぼ等しい既存液の生食と注入液の 10~100 単位/mL ヘパリン生食液がチューブ内で置換される場合には, 2 液の境界面がハーゲンポアズイユの層流に近似して移動し, 临床上考えられるさまざまな条件 (注入速度, チューブの状態と長さおよび太さ, カテー

テルのサイズ)には関係なく、付属パーツの内容量(V_0)のみから、任意のカテーテル内ヘパリン濃度を実現させる注入量(F)を決定できる可能性が示唆された。

2. 非層流時の置換率について

チューブ内既存液と注入液との密度差が大きい場合は非層流となり、流出液濃度置換率(C)曲線が右方移動することが判明した(図5)。この場合、すべての流出液濃度置換率(C)は、 $F < 1 V_0$ では理論曲線よりほぼ下に位置し、 $F = 1 V_0$ では約50%以上、 $F > 2 V_0$ では理論曲線より上に位置することが明らかとなった。また、層流、非層流に関わらず、 $F > 2 V_0$ であればすべての流出液濃度置換率(C)は約90%以上となることが判明した(図4, 5)。このように、ハーゲンポアズイユの理論値と実測値を比較することで、チューブ内のあらゆる現象を特徴付け、分類することが可能であることが示唆された。

管内置換率(V)については、どのような流れに対してもモデルに依存せず、物質収支の法則より下記式にて流出液濃度置換率(C)曲線より算出可能である。

$$V = \frac{F - C_s}{V_0} \quad \dots\dots\dots (12)$$

(C_s : F までの流出液濃度置換率(C)曲線下面積)

この式により今回の基礎実験における非層流の管内置換率(V)を算出すると、 $F > 0.5 V_0$ ではすべて層流の管内置換率(V)を上回っていた。また流出液濃度置換率(C)の場合と同様に層流、非層流に関わらず、 $F > 2 V_0$ であればすべての管内置換率(V)は約90%以上となることが判明し、これらのことは臨床を模擬した実験でも確かめられた(表2)。

3. 実際のガイドライン

米国における輸液ライン管理の現状は、約6割の施設で針刺し事故防止、カテーテル関連の感染防止の観点からインジェクションサイトを用いたクローズドシステムが採用されている¹⁵⁾。このシステムを使用することにより感染防止だけでなく、陽圧ロック(注入しながら封鎖)が容易となり、血液がカテーテル内に逆流することは稀である。また、CDCガイドライン¹⁶⁾には、末梢静脈ラインの管理には採血を目的にルートが確保されている時には希釈ヘパリン(10単位/mL)でロックし、その他の場合は生食のみによるロックが推奨されている。さらに、INS (Intravenous Nurses Society: 米国輸液看護婦協会)の輸液看護基準マニュアル¹⁷⁾によれば、ヘパリンロックに必要な注入量は、付属パーツ(三方活栓、チューブ、カテーテルなど)容量の和の2倍とある。一方、わ

が国のヘパリンロックの現状を鑑みると、クローズドシステムの普及率は低く、三方活栓につないだ長いチューブの使用が多いので、言わば血液の逆流が起こりやすい条件でヘパリンロックが行われている。

今回の実験結果より、生食でフラッシュしたチューブにヘパリン生食液を注入する場合、通常の臨床条件下ではチューブを極端に屈曲させない限り、チューブの種類やヘパリン生食液の濃度(10または100単位/mL)に関係なく層流となり、理論式の適応が可能であることが判明した。これに対して、配合変化が懸念される既存液をフラッシュする目的も兼ねてロック液を直接注入する場合は、両液の密度差により非層流となった。しかし、層流、非層流に関わらず、既存液の置換目標を約90%とした場合、汎用チューブでは $2 V_0$ の注入により、チューブ内、カテーテル内ともに、十分に置換されることが臨床を模擬した試験結果からも示唆された。

ヘパリン生食液の適正使用を物理化学的な面から考察すると、ヘパリンの体内流入量を最小限に抑え、カテーテル内ヘパリン濃度をいかに高く保つかということになる。汎用されている内容積が約2 mLの50cmチューブを使用時、フラッシュ目的も兼ねて $2 V_0$ の注入を行うことを想定した場合、1回のヘパリン流入量を薬剤性血小板減少症の可能性のある250単位¹⁸⁾以上としないためには、100単位製剤でなく10単位製剤を使用すべきであると考えられた。生食によるフラッシュ後に注入する場合では $2 V_0$ もの注入が必要ないので、100単位製剤を少量使用することが可能である。この場合、体内流入量に対するカテーテル濃度達成率($R = C/F$)は、図2から注入量が約 $1 V_0$ の時が最大となるので、この注入量が最適と考えられた。

以上のことから、①ロック前の生食フラッシュなしの場合は10単位/mLを $2 V_0$ 注入、②ロック前の生食フラッシュを行う場合は100単位/mLを $1 V_0$ 注入するのが望ましいと結論付けられた。これにより、汎用されている内容積約2 mLのチューブを用いた場合、カテーテル内ヘパリン初濃度と体内ヘパリン流入量はそれぞれ、①では約9単位/mLと約40単位/回、②では約75単位/mLと約200単位/回になることが判明した(表2)。

100単位/mLと10単位/mLの選択基準としては、カテーテル内逆流血のデータ(図6-a)を利用することができる。汎用されている内容積約2 mLのチューブを用いた場合25~50 μ L程度の変形による逆流が予想されるので、20Gより細いカテーテルを使用する場合は、100単位を選択するほうがカテーテル内ヘパリン濃度を有効濃度の最小値(血漿中0.3単位/mL⁹⁾)以上に保ちやすいことが示唆された。

ヘパリン濃度の最適化については、カテーテル内逆流血の経時的動態とその凝固に与えるヘパリンの作用、さらにカテーテル素材との関連を今後、薬理学的に検討する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) 山内豊明, ヘパリンロックの功罪と今後の方向性を考える, 看護学雑誌, **63**, 741-744(1999).
- 2) R.L. Hanson, A.M. Grant, K.R. Majors, Heparin-lock maintenance with ten units of sodium heparin in one milliliter of normal saline solution, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **142**, 373-376(1976).
- 3) N.H. Holford, S. Vozeh, P. Coates, J.R. Powell, J.F. Thiercelin, R. Upton, More on heparin lock, *New England Journal of Medicine*, **296**, 1300-1301(1977).
- 4) E.L. Epperson, Efficacy of 0.9% sodium chloride injection with and without heparin for maintaining indwelling intermittent injection sites, *Clinical Pharmacology*, **3**, 626-629(1984).
- 5) J.C. Garrelets, J. LaRocca, D. Ast, D.F. Smith, Jr, D. E. Sweet, Comparison of heparin and 0.9% sodium chloride injection in the maintenance of indwelling intermittent i.v. devices, *Clinical Pharmacy*, **8**, 34-39(1989).
- 6) J. Shoaf and S. Oliver, Efficacy of normal saline injection with and without heparin for maintaining intermittent intravenous site, *Applied Nursing Research*, **5**, 9-12(1992).
- 7) 武田登志子, ヘパリンロッカー生理食塩水による間欠注入ロックの検討ー, 看護管理, **10**, 456-459(2000).
- 8) 後藤伸之, 佐藤和生, 白波瀬正樹, 八田壽夫, 政田幹夫, 松葉和久, 片桐義博, 中野真汎, 石本敬三, 南武夫, 北澤式文, 適応外使用医薬品に関する実態調査ーヘパリン生食液ー, 薬剤疫学, **4**, 1-8(1999).
- 9) "APPLIED THERAPEUTICS", 5th ed., ed by M.A. Koda-Kimble and L.Y. Young, Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, 1992, 13-4.
- 10) "The Pharmacologic Basis of Therapeutics", 7th ed., ed by A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad, McGraw-Hill, New York, 1985, 1340.
- 11) 秋田大学医学部訳, 真木正博, 三浦亮監修, "メイラーの副作用大辞典", 第12版, M.N.G. DUKES 編, 西村書店, 東京, 1998, 918-963.
- 12) 巽友正, "新物理シリーズ21流体力学", 第15版, 培風館, 東京, 1998, 267-272.
- 13) A.N. Teien, M. Lie, U. Abildgaard, Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X, *Thromb. Res.*, **8**, 413-416(1976).
- 14) 桑克彦, イオン選択電極, 臨床検査, **34**, 1353-1358(1990).
- 15) "米国の輸液ライン管理と感染予防", 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社, 1999, 1-31.
- 16) M.L. Pearson, Guideline for prevention of intravascular device-related infection. Part II. *Am. J. Infect Control*, **24**, 277-293(1996).
- 17) N. Delisio, Revised intravenous nursing standards of practice, *Journal of Intravenous Nursing*, **21**, S61-62(1998).
- 18) D.R. Weber, Is heparin really necessary in the lock and, if so, how much?, *DICP*, **25**, 399-407(1991).