

入院患者における末梢静脈カテーテルの閉塞に対する ヘパリンロックの効果

郡司聖子^{*1,2}, 古川裕之², 宮下知治³, 西村元一³, 安藤絹子⁴,
坂尾雅子⁴, 飛田敦子⁴, 山田清文¹, 宮本謙一²

金沢大学大学院自然科学研究科¹

金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター²

金沢大学医学部附属病院外科³

金沢大学医学部附属病院看護部⁴

Efficacy of Heparin Lock in Maintaining Patency of Peripheral Vein Catheters in Patients

Kiyoko Gunji^{*1,2}, Hiroyuki Furukawa², Tomoharu Miyashita³, Genichi Nishimura³,
Kinuko Andou⁴, Masako Sakao⁴, Atuko Tobita⁴,
Kiyofumi Yamada¹ and Ken-ichi Miyamoto²

Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology¹

Department of Clinical Trial Management Center, Kanazawa University Hospital²

Department of Surgery, Kanazawa University Hospital³

Department of Nursing, Kanazawa University Hospital⁴

{ Received March 17, 2005 }
{ Accepted December 22, 2005 }

Currently, normal saline lock or normal saline containing heparin lock are routinely used after IVH or intermittent peripheral infusion in the clinical setting. Up till now, however, there has been no evidence for the optimal concentration of heparin in the lock solution for preventing thrombus formation in peripheral vein catheters and central venous catheters.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of normal saline against normal saline containing 10 U/mL or 100 U/mL heparin for preventing blood clotting in peripheral vein catheters. Patients (N=60) in Kanazawa University Hospital were randomized to 3 groups (saline lock group, 10 U/mL heparin lock group and 100 U/mL heparin lock group : N=20 for each). We evaluated the rates of thrombus formation and thrombus protein content after 24 hours of lock in peripheral vein catheters.

Our results indicated that when the 100 U/mL heparin lock solution was used, both thrombus formation rates catheters and protein contents were significantly lower than for the other 2 groups. However, at 100 U/mL, the heparin lock solution caused most pain at the insertion site, though the reason for this was not clearly known.

In conclusion, as compared with the normal saline solution and the 10 U/mL heparin lock solution, the 100 U/mL heparin lock solution was more effective in preventing the thrombus formation in the peripheral vein catheter.

Key words — saline lock, 10 U/mL heparin lock, 100 U/mL heparin lock, thrombus, protein content, peripheral vein catheter

緒 言

高カロリー輸液や末梢静脈輸液時には、血液凝固を防止し次回の輸液ルートを確認する目的で、血管内に留置されたカテーテル内に生理食塩液(以下、生食液と略す)

またはヘパリンを加えた生食液(以下、ヘパリン生食液と略す)を充填する方法が行われている。通常、生食液を用いた場合は生食ロック、ヘパリン生食液を用いた場合はヘパリンロックと呼ばれている。

ヘパリンロックは1970年代に米国で開始され^{1,2)}、次回の薬剤投与時までカテーテルの開存性を維持すること

¹ 石川県金沢市角間町; Kakuma-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-1192 Japan

²⁻⁴ 石川県金沢市宝町13-1; 13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-0934 Japan

が可能となった。ヘパリンロックの普及により、頻回な針の挿入に伴う疼痛の回避や輸液休止時における患者の活動性確保など、患者の負担は軽減しQOL(Quality of Life)は向上した。日本においても、現在、生食ロックとともにヘパリンロックは広く医療現場で使用されている。

日本病院薬剤師会が1997年6月から7月にかけて実施した調査結果(回収率78%)によると、ヘパリンロック用のヘパリン生食液の濃度は、末梢静脈輸液で10単位/mL、高カロリー輸液では10単位/mL、100単位/mLが多く、1回のロック液の使用量は末梢静脈輸液では5 mL、10mL、高カロリー輸液では5 mLから20mLが多かった³⁾。このように、ヘパリン生食液の濃度や注入量は医療現場における実施経験に基づき、個々の医療機関によって設定・実施されており、ロック方法に関する標準的な指標がないのが現状である。

生食ロックとヘパリンロックの効果比較に関するこれまでの臨床報告は、カテーテルの開存と閉塞状況や静脈炎の予防による評価方法に基づくものである。それらの研究においては行われていないカテーテルの閉塞の要因である血栓形成に関して定量的に検討した。

そこで、本研究ではまず、金沢大学医学部附属病院(以下、本院と略す)に入院中の患者60人を対象として、市販のヘパリン生食液(ヘパフラッシュ®10単位/mL、100単位/mL(テルモ株))を用いて、ヘパリンロックと生食ロックの比較試験を実施し、カテーテル閉塞の要因である血栓を定量的に測定するため、血栓の形成状況と血栓蛋白量を測定することにより、ヘパリンロックの有効性と安全性について検討した。

方 法

1. 生食ロックとヘパリンロックの比較試験

研究デザイン

本院外科病棟(消化器・内分泌外科)に入院中の患者を対象とし、生食ロック群、ヘパリン生食液10単位/mL群(以下、ヘパリンロック(10)群)、同100単位/mL群(ヘパリンロック(100)群)の3群(各群20人、計60人)に無作為に割り付けた。対象患者数の設定は、5%と25%の発現率に対し、有意水準5%、検出力80%と仮定し必要な最低症例数を統計学的に算出し、また研究に協力可能な対象患者数を考慮し各群20症例と設定した。本試験はオープンラベル非対照試験であり、割付けは本院の臨床試験管理センターで実施した。

本研究では、多数の看護師が関与するため、本試験開始前(2003年10月)と開始6カ月後の2回、本院外科病棟(消化器・内分泌外科)の看護師を対象に試験概要を説明し、ロック容量、カテーテル抜針方法、可能なかぎりの範囲でロック手技(陽圧ロック手法)、などの試験実施手

順の統一化をはかった(以下の実施手順に示した)。

<実施手順>

①ロック液容量

末梢静脈輸液ルート内を十分に満たす量として、ルート容量の2倍量とした。

②ロック時の手技

ルート内への逆流を防ぐために、陽圧ロック手法(ロック液を注入したままの状態でも三方活栓を閉じる。)を実施することとした。

③ロック回数、ロック開始時間の記載

患者毎に、ロック回数とロック開始時間の記載をすることとした。

④カテーテル抜針方法

試験終了後(24時間ロック終了後)に、看護師によりカテーテルを抜針しカテーテルから三方活栓までのルートを回収することとした。

本試験は、本院の臨床研究審査委員会(Institutional Review Board: IRB)により承認されており、「ヘルシンキ宣言」の精神や「臨床研究倫理指針」を遵守して実施し、全対象患者に文書を用いて試験内容について十分説明を行い、患者本人の自由意思による同意を文書にて得た。試験対象患者に使用するロック液は、割り付け試験薬剤を使用することとし、ロックまたはカテーテル抜針は病棟看護師によって実施された。

本研究における試験期間は24時間とし、末梢静脈輸液の終了後から試験開始とし、試験終了時(ロック24時間後)に抜針、ただちに留置針とカテーテルを回収した(Fig. 1)。

2. 患者の選択および除外基準

本試験は本院外科病棟(消化器・内分泌外科)に入院中の20歳以上の男女で、末梢静脈にカテーテルを留置中、もしくは留置する予定のある患者とした。

除外基準としては、試験期間中に抗凝固剤、血栓溶解剤、脂肪乳剤を使用中の患者もしくは使用が予定されている患者、ヘパリンに過敏症のある患者、妊娠中・授乳中もしくは妊娠している可能性のある患者とし、その他医師の判断により対象として不適当と判断された患者は除外した。

3. 試験薬剤

試験薬剤(ロック液)は、生食液(生食ロック群)、ヘパリン生食液10単位/mL(ヘパフラッシュ®10単位/mL;ヘパリンロック(10)群)、同100単位/mL(ヘパフラッシュ®100単位/mL;ヘパリンロック(100)群)を用いた。なお、試験薬剤はテルモ株式会社より供与された。

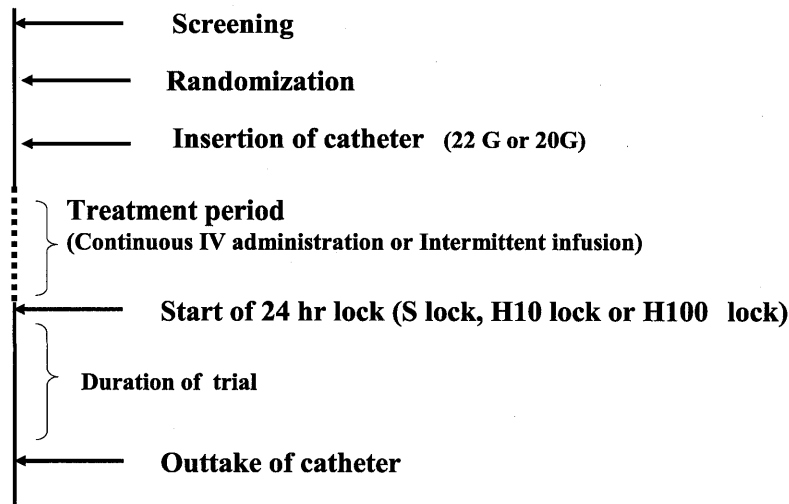


Fig. 1. Study Design.
S=Saline, H10=Heparin 10U/mL, H100=
Heparin 100U/mL

<使用薬剤>

- ①生食液(生理食塩液;テルモ(株))(製造番号:030814 TA)
 - ②ヘパリン生食液10単位/mL(ヘパフラッシュ®10単位/mL;テルモ(株),製造番号:030826VB)
 - ③ヘパリン生食液100単位/mL(ヘパフラッシュ®100単位/mL;テルモ(株),製造番号:0300828VB)
- ※()内は製品名,製造番号を示す.

4. 使用カテーテル

通常,輸液実施時に使用する末梢静脈カテーテルのサイズは主に22ゲージであること,また手術時使用されるサイズは20ゲージであることを考慮し,本試験で使用する末梢静脈カテーテルのサイズは,20ゲージと22ゲージの2種類とした.

また,使用する延長チューブなどに関しては,本院において通常使用しているものを使用することとした.

<使用留置カテーテル>

- ①留置針22G(サーフローフラッシュ22G;テルモ(株))
 - ②留置針20G(サーフローフラッシュ20G;テルモ(株))
- ※()内は製品名を示す.

<使用延長チューブ>

- ①延長チューブ(トップエクステンションチューブ;MEDITOPCorporation, X2-50,材質:Polyvinyl Chloride)
 - ②延長チューブ(トップエクステンションチューブ;MEDITOPCorporation, X2-L80,材質:Polyvinyl Chloride)
- ※()内は製品名,型番,材質を示す.

5. 有効性

True Endpointとしては,カテーテルの閉塞性が考え

られるが,これまでも多くの閉塞性試験や開通性試験が行われてきた.カテーテル閉塞の要因として血栓形成があげれることから,これをSurrogate Endpointした.そこで本研究では,これまでに検討されていないカテーテル内の血栓を定量的に測定し比較検討することとした.

有効性に関する評価項目は,血栓形成の有無と血栓蛋白量の測定とした.試験終了後,抜去したカテーテルをただちに回収し,生食を充填した注射器を用いてカテーテル内容をナイロンメッシュフィルター上に押し出し,血栓の有無を確認した.この血栓をナイロンメッシュフィルター(MILLIPORE NY60 047 00)上に押し出し,ナイロンメッシュフィルターごと回収し0.5N NaOHに溶解後,DC Protein assay(BIO-Rad)にて血栓蛋白量を測定した^{4,5)}.

6. 安全性

本剤使用中に有害事象が発現した場合,適切な処置を行うとともに,症状,発現日,重篤度,処置,転帰,試験薬剤との因果関係を判定し記録した.医師により,有害事象と試験薬剤との因果関係を判定してもらい,因果関係があるものと因果関係が否定できないものは副作用とした.また,ヘパリンナトリウムにおいては血小板減少の報告があるため,試験前後の患者の血小板数を検討した.ただし,安全性評価として,血小板数の測定は必須としなかったため,検査値に一部欠測がある場合も含めて解析することとした.

7. データの解析

血栓蛋白量は平均値,標準偏差,分布のパラメータで

示した。生食ロック群、ヘパリンロック(10)群、同(100)群の3群における血栓蛋白量の差はSteel-Dwassによって解析を行った(有意水準は5%とした)。血栓数に関しては、Fisher's Exact Testを用い検討した。

本研究は、有効性評価を目的に症例数を設定して計画したものであり、安全性評価を目的としたものではなかったため、安全性に対する統計解析手法は事前に設定しなかった。したがって、本研究では発生した有害事象はデータの集積のみを行い、補助的にFisher's Exact Testを用い検討した。投与前後の血小板推移については、Wilcoxonの符号付順位検定を各群ごとに実施した。

結 果

1. 生食ロックとヘパリンロックの比較試験

本試験は2003年12月より試験を開始し2004年12月に完

了した。

1) 被験者の内訳

Table 1に生食ロック群、ヘパリンロック(10)群、ヘパリンロック(100)群の対象患者における試験開始時の特徴を示す。Fisher's Exact Testを用い検討したところ、試験開始時において生食群で胆石の患者が多く、ヘパリン(100)群で甲状腺がんの患者が多かったが、平均年齢と性別に差はなかった。

2) 症例の取り扱い

Fig. 2に本試験において同意を得られた患者(計60人、各群20人)の試験開始時および、試験終了時の人数を示す。有効性評価は試験薬が投与された60人のうち、有害事象発現による中止例7人(生食ロック群1例、ヘパリンロック(10)群1例、ヘパリンロック(100)群5例)、その他に除外した2例(生食ロック群1例、ヘパリンロック(100)群1例)を除く、計51例を有効性評価対象

Table 1. Patient's Baseline Characteristics.

Characteristic	No. of Participants(%)		
	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
Age, mean±SD (year)	52.9±13.1	57.4±14.5	56.7±9.1
Male/Female	5/13	4/15	6/8
Primary disease			
Breast cancer	8(44.4)	13(68.4)	6(42.9)
Thyroid cancer*	3(16.7)	4(21.1)	8(57.1)
Cholelithiasis**	5(27.8)	0	0
Inguinal hernia	1(5.6)	1(5.3)	0
Others	1(5.6)	1(5.3)	0

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL

*p=.035:comparison of 3groups **p=.004:comparison of 3groups

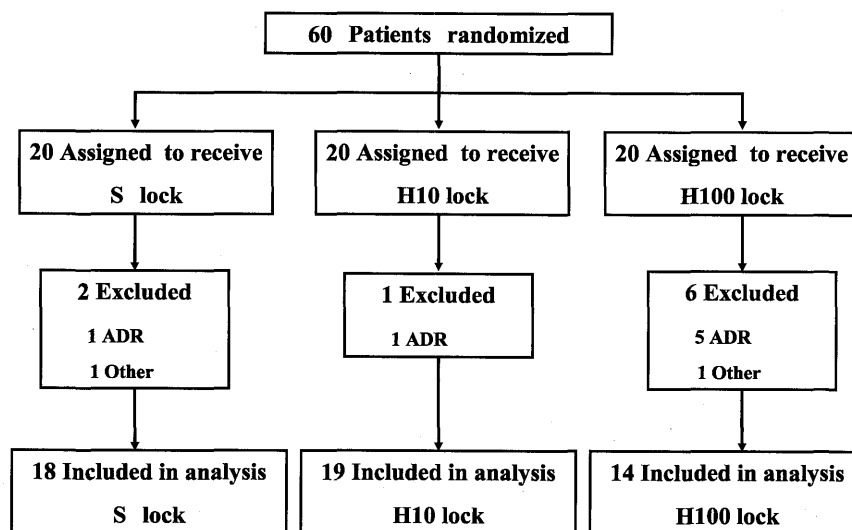


Fig. 2. Trial Profile.

S=Saline, H10=Heparin 10U/mL,
H100=Heparin 100U/mL

とした。最終的な有効性評価対象人数は、生食ロック群では18人、ヘパリンロック(10)群では19人、同100単位/mL群では14人であった。

3) 背景因子

有効性評価対象者の背景因子を Table 2 に示した。ただし、本試験では、登録時の血液凝固系検査を規定しているわけではないため、血液凝固系の臨床検査値に一部欠測があるものも、解析対象とした。Fisher's Exact Test を用い検討したところ、いずれの因子においても3群間で差は認められなかった。

4) 使用カテーテル

使用されたカテーテルについて、カテーテルサイズ、ルート内容量および、ロック液注入量の状況を Table 3 に示した。Fisher's Exact Test を用い検討したところ3群間の差は認められなかった。

5) ロック方法

試験開始前までのカテーテル留置時間とロック回数において、留置時間は30~40時間が多く、ロック回数は0回もしくは1回のロック実施が多い傾向が認められたが、Fisher's Exact Test を用い検討したところ3群間で差はなかった (Fig. 3)

6) 有効性

Fig. 4 に回収した末梢静脈カテーテルと確認された血栓の1例を示す。各群において、カテーテル内への逆血が確認された。生食ロック群、ヘパリンロック(10)群において Fig. 4 のような血栓が確認された。

血栓形成は、生食液では94% (17/18例)、ヘパリンロック(10)群では79% (15/19例)、ヘパリンロック(100)群では29% (4/14例)であった。ヘパリンロック(100)群において、有意に血栓の形成が少なかった (Table 4)。

Fig. 5 に血栓蛋白量を (box-whisker plot) を用いて示す。血栓蛋白量は、生食ロック群に比べてヘパリンロック(100)群で有意に低値を示した (P=0.0056)。生食ロック群とヘパリンロック(10)群においては、ヘパリンロック(10)群が低値の傾向がみられた (P=0.0706)。ヘパリンロック(10)群とヘパリンロック(100)群ではヘパリンロック(100)群の方が低値を示したが有意差はなかった (P=0.4846)。

<box-whisker plot>

box-whisker plot では、箱型図の下端・中央・上端の水平線はおのおの、第一四分位点 (25percentile)、中央値、第三四分位点 (75 percentile) を表す。箱の両端から、箱の高さ (第一四分位点と第三四分位点間の距離) の1.5倍以内で最も中央値から離れた点 (近接値; adjacent value) まで直線を引き、この範囲外にあるすべての値は点により示しており、これらは外れ値 outliers として図示される。

7) 安全性

患者60人のうち、自覚症状における有害事象は生食ロック群、ヘパリンロック(10)群において各1症例、ヘパリンロック(100)群において6症例あり、各症例ともに留置部位痛がみられたが、軽微なものであった。3群間において、ヘパリンロック(100)群において、留置部位痛が多い傾向がみられた (Table 5)。また、ヘパリンロック(10)群に痒み1例、同(100)群に痒みと嘔気が各1例認められたが、いずれも軽微なものであった。

ヘパリンナトリウム投与時には血小板減少の報告⁶⁾があるため、血小板数において各群試験前と試験後で検討したが、変化はみられなかった (Table 6)。

Table 2. Laboratory Data of Patients at Baseline.

Laboratory data	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
Platelet×10 ³ /μL	241±59.8	225±76.2	229±63.9
Prothrombin time(sec)	10.9±0.56	11.0±0.63	10.8±0.47
Activated partial thromboplastin time(sec)	34.6±4.0	34.9±3.3	35.5±2.0

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL

Table 3. Size of Catheter Applied to Patients and Injection Volume of Lock Solution.

Catheter	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
22 gauge	7	3	4
20 gauge	11	16	10
Catheter volume, mean±SD (mL)	5.2±1.5	5.9±1.0	5.5±1.3
Injection volume of lock solution			
Injection volume, mean±SD (mL)	8.78±2.18	9.58±1.43	9.14±1.70

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL

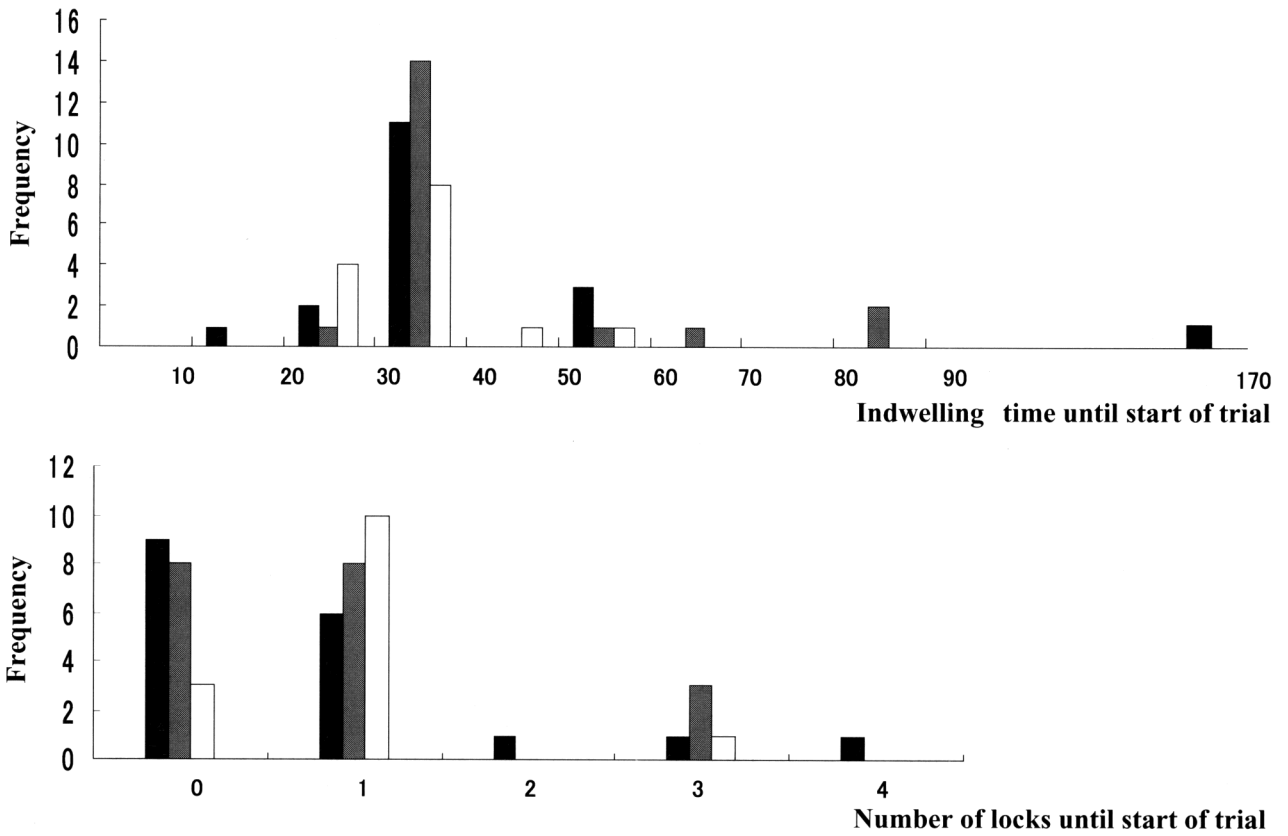


Fig. 3. Indwelling Time, Number of Locks Until Start of Trial.
 ■ SLock, ▒ = 10U Lock, □ H100 Lock
 S=Saline, H10=Heparin 10U/mL, H100=Heparin 100U/mL

Peripheral vein catheter

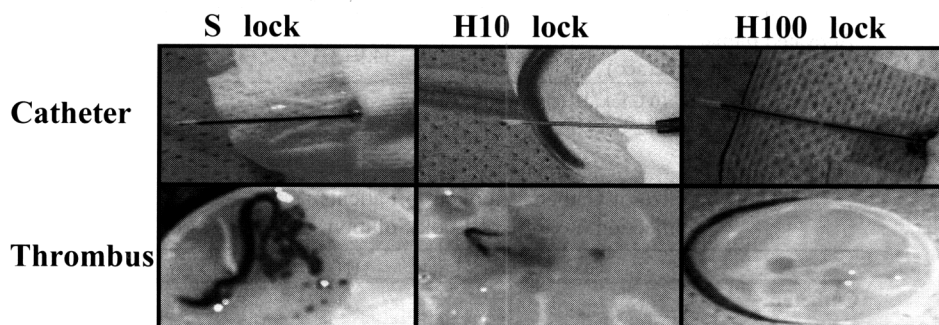
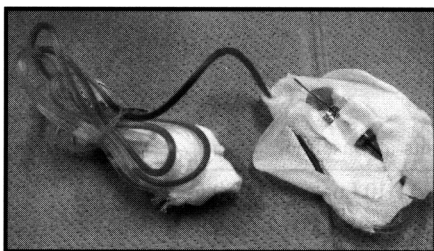


Fig. 4. Catheter and Thrombus after Outtake.
 S=Saline, H10=Heparin 10U/mL,
 H100=Heparin 100U/mL

Table 4. Comparison of Thrombus Among 3 Groups.

Thrombus	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
Number of patients with thrombus	17	15	4
Thrombus per number of patients(%)*	17/18(94%)	15/19(79%)	4/14(29%)

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL
 *p<0.001 :comparison of 3 groups

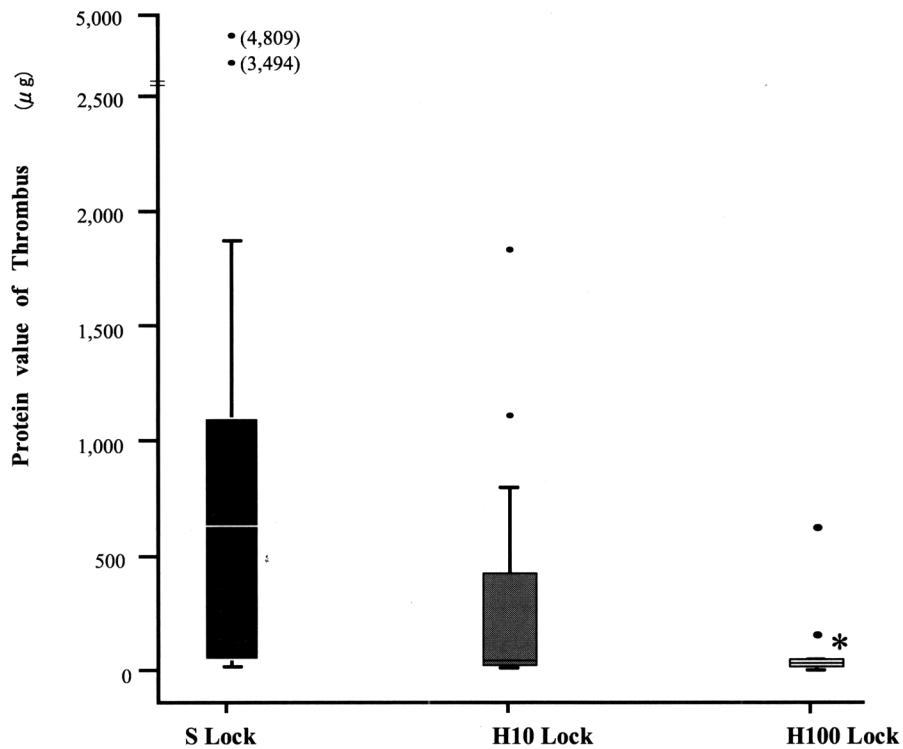


Fig. 5. Protein Contents of Thrombus.
 S=Saline, H10=Heparin 10U/mL,
 H100=Heparin 100U/mL
 *p<0.01 v.s. S Lock

Table 5. Comparison of Thrombus Among 3 Groups.

Adverse Drug Reaction	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
Pain at insertion site*	1	1	6
Pruritus	0	1	1
Nausea	0	0	1
Total**	1	2	8

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL
 *P=0.039 :comparison of 3 groups **P=0.019 :comparison of 3 groups

Table 6. Comparison of Platelet Value between Pre of Trial and Post of Trial.

Platelet, mean±SD (×10 ³ /µL)	S Lock	H10 Lock	H100 Lock
Pre trial	223.3±46.0	229.4±85.0	247.1±69.0
Post trial	231.6±48.9	239.8±92.2	257.7±90.0

S=Saline, H10=Heparin 10 U/mL, H100=Heparin 100 U/mL

考 察

1996年に発表されたCDC Guideline⁷⁾では、「生食液には末梢静脈カテーテルの開存性を維持し、静脈炎の発生を抑制するのにヘパリンと同様の効果がある」と記載されている。Ashtonらは、カテーテル開存と静脈炎発生において生食液とヘパリン生食液10単位/mLの効果に差はないとし⁸⁾、Eppersonらも生食液とヘパリン生食液の効果に差はないと報告している⁹⁾。また、ロック液などに使用される低用量のヘパリンであっても、ヘパリン起因性血小板減少症を引き起こす可能性が報告されている^{10,11)}。これらのことより、AshtonやEpperson等のように生食液はヘパリン生食液と同等の効果が得られ、生食液によるロックで十分であると報告されている^{8,9,12)}。しかし、2002年に発表されたCDC Guideline¹³⁾では「生食液には末梢静脈カテーテルの開存性を維持し、静脈炎の発生を抑制するのにヘパリンと同様の効果がある」との記載が削除されているが、削除理由を明らかにしていない。

上記の研究では生食液とヘパリン生食液における有効性評価項目として、カテーテルの開存性(一定時間ロックした後、抵抗性がなく溶液が流通するか否かによって評価)や静脈炎発生率に関して検討されており、カテーテル閉塞要因の一つである血栓の量に関する検討は行われていなかった。そこで、本研究では血栓蛋白量と血栓の有無を指標と試験を行った結果、生食ロック群とヘパリンロック(100)群における血栓蛋白量はヘパリンロック(100)群で有意に低値であり、生食ロック群とヘパリンロック(10)群ではヘパリンロック(10)群で低い傾向が確認された。ヘパリンロック(10)群とヘパリンロック(100)群では有意な差はみられなかったが、ヘパリンロック(100)群において低値となる傾向がみられた。血栓形成の有無では、生食ロック群においてはほぼ全症例にて血栓が確認され、ヘパリンロック(100)群で血栓は少なかった。

カテーテル内に血栓が形成する理由は、留置カテーテルの先端の開口部より血液がカテーテル内に逆流して血液が凝固し、閉塞するとされている。カテーテル内への逆血を防ぐには、ロック液を注入する際にカテーテル内を陽圧に維持するための方法(陽圧ロック手法)があり、この陽圧ロック手法を用いることにより、血液の逆流を防止すれば生食液によるロックでも十分にカテーテルの閉塞は防止可能であるという意見もある¹⁴⁻¹⁶⁾。また、本臨床試験実施前に行った本院のロック方法に関する調査の結果では、約7割の病棟で陽圧ロック手法は実施されており、陽圧ロック手法を実施することにより生食液でもカテーテルの閉塞を防止できるという意見が約半数近くみられた。しかし、実際にはカテーテルの先端は開放

型になっており、陽圧を保つことは困難であると思われる。本研究においても、カテーテル内への逆血は生食ロック群、ヘパリンロック群に関わらず、ほぼ全例で認められ、生食液でもヘパリン生食液でもカテーテル内への逆血が確認された。

ヒトの全血を採取し、試験管内で生食液、ヘパリン生食液10単位/mL、同100単位/mLを用いて抗凝固作用を確認した試験では、全血を90%混合したとき生食液では6時間後、ヘパリン生食液10単位/mLでは24時間後に血液凝固が認められ、同100単位/mLでは72時間経過後も血液凝固は認められないと報告されている(テルモ(株)社内資料)。また、井上らによる家兎を用いた試験では、生食液、ヘパリン生食液10単位/mL、同100単位/mLのいずれにおいても、家兎に留置したカテーテル内への逆血が認められ、生食液群において血栓蛋白量が有意に高かったとの報告がある⁵⁾。また、本研究でも、カテーテル内への逆血はほぼ全例で認められ、血栓蛋白量においてはヘパリンロック(100)群が生食ロック群に比べ低値であった。このことより、カテーテル内へ逆血が起こっても、ヘパリンロック(100)群においては血栓形成を防止でき、カテーテル閉塞の可能性も低くなると考えられた。

しかし、血栓が形成されても、すべてのカテーテルが完全に閉塞するわけではなく、カテーテル内に隙間があれば輸液を継続することは可能である。これまでの生食ロックとヘパリンロックのカテーテルの開存性に関する研究では生食液とヘパリン生食液において差はないと報告がされており^{8,9,12,14-16)}、ヘパリン生食液10単位/mLと100単位/mLもカテーテルの開存性に差はないとの報告もなされている¹⁷⁾。一方で、Randolphらによるとヘパリン生食液100単位/mLはカテーテルの閉塞と静脈炎の発生に有効であるとの報告がされている^{18,19)}。また完全に閉塞していなくても、血栓は形成されており、輸液再開時に患者の体内に血栓が飛散する可能性も示唆される。本研究の結果より、カテーテル内での血栓形成防止に関してはヘパリン生食液をロック液として使用することが望まれると思われる。

本研究において、ヘパリン生食液10単位/mLと同100単位/mLで差はなかったが、ヘパリン生食液100単位/mLでは、血栓蛋白量が少ない傾向がみられた。安全性の面ではヘパリン生食液100単位/mLによる留置部位痛の発生に関して、本剤添付文書や企業報告では報告されておらず、片山らの報告¹⁷⁾ではヘパリン生食液10単位/mLで注射部位痛が発現したが、1例(1/57)のみであった。しかしながら、本研究では留置部位痛が30%(6人/20人)に認められたことから、ヘパリン生食液100単位/mLを使用する際は留置部位の十分な経過観察が必要とされる。

この留置部位痛の原因としては、一般的に薬剤の浸透圧, pH, 薬剤自体の刺激性, または, カテーテルの留置時間や留置状態, サイズなどの手技などが原因として考えられる。生食液の pH および浸透圧は, pH4.5~8.0, 浸透圧は 1 であり, それに対しヘパリン生食液 10 単位/mL および 100 単位/mL では pH5.5~8.0, 浸透圧 1 である²⁰⁾。製剤間において, pH や浸透圧に差はなく影響は少ないと考えられる。また, 本研究においては, 無作為化割付を実施しているため, カテーテルの条件 (留置時間, 留置状態, サイズ) や手技が留置部位痛発現の原因とは考えにくい。

発現頻度や発現時のヘパリンの濃度などは不明であるが, ヘパリンナトリウムやヘパリンカルシウム製剤において, 皮下注や筋注時に局所の疼痛性血腫の発現が報告されており, 血管外漏出などの可能性を含めて, 留置部位痛の発現に関し詳細に検討する必要があると考えられる。

以上のことより, 血栓形成防止効果に関しては, ヘパリン生食液 100 単位/mL が効果的であると考えられた。しかし, 留置部位痛の発現の原因は不明であるが, ヘパリンロック (100) 群において留置部位痛の発現が多い傾向が認められたことから, 今後, さらに詳細な検討が必要であり, 実際に臨床で使用する際には, 留置部位の観察を十分に行うことが望ましいと思われる。

また, 末梢静脈カテーテルだけでなく, 中心静脈カテーテル (Central Venous Catheter : CVC) においても臨床での検討や, カテーテルの閉塞率と血栓形成量の相関性についての検討も必要であると考えられる。

引用文献

- 1) R.C. Stern, S. Pittman, C.F. Doershuk, L.W. Matthews, Use of a "Heparin Lock" in the Intermittent Administration of Intravenous Drugs A technical advance in intravenous therapy, *Clin. Pediatr*, **11**, 521-523 (1972).
- 2) R.L. Hanson, A.M. Grant and K.R. Majors, Heparin-Lock maintenance with ten units of sodium heparin in one milliliter of normal saline solution, *Surg Gynecol Obstet*, **142**, 373-376 (1976).
- 3) 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, 中野真帆, 石本敬三, 南武夫, 北澤武文, 適応外使用に関する実態調査一, ヘパリン生食液一, 薬剤疫学, **4**, 1-8 (1999).
- 4) K. Sato, T. Kawasaki, N. Hisamichi, Y. Taniuchi, F. Hirayama, H. Koshio, M. Ichihara, Y. Matsumoto, Antithrombotic effects of YM-60828 in three thrombosis models in guinea pigs, *Europ. J. Pharmacol*, **350**, 87-91 (1998).
- 5) 井上善文, 西田仁, 前田一葉, 静脈カテーテルに対するヘパリンロックと生食ロックの比較—家兎を用いた実験的検討—, 外科と代謝・栄養, **38**, 83-90 (2004).
- 6) ヘパリンナトリウム注射液添付文書
- 7) M.L. Pearson, Guidelines for the prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Intravascular device-related infections An overview, *Am. J. Infect. Control*, **24**, 262-293 (1996).
- 8) J. Ashton, V. Gibson, S. Summers, Effects of heparin versus saline solution on intermittent infusion device irrigation, *HEART & LUNG*, **19**, 608-612 (1990).
- 9) E.L. Epperson, Efficacy of 0.9% sodium chloride injection with and without heparin for maintaining indwelling intermittent injection sites, *Clin. Pharm.*, **3**, 626-629 (1984).
- 10) D. Silver, D.N. Kapsch, E.K.M. Tsoi, Heparin-Induced thrombocytopenia thrombosis, and Hemorrhage, *Ann Surg*, **198**, 301-306 (1983).
- 11) J.R. Doty, J.M. Alving, D.E. McDonnell, S.L. Ondra, Heparin-associated Thrombocytopenia in the Neurosurgical Patient, *Neurosurgery*, **19**, 69-72 (1986).
- 12) K. LeDuc, Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children, *Journal of emergency nursing*, **23**, 306-309 (1997).
- 13) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, *MMWR*, **51**(RR-10), 1-29 (2002).
- 14) 矢野邦夫, ヘパリンロックと生食ロックに関するエビデンス, 看護技術, **48**, 952-955 (2002).
- 15) 南谷佐知子, 河井友子, 生食ロックの手技, 看護技術, **48**, 956-959 (2002).
- 16) 南谷佐知子, 河井友子, 山本加枝子, 矢野邦夫, ヘパリンロックから生理食塩液によるフラッシュロックに変更して, *INFECTION CONTROL*, **11**, 90-92 (2002).
- 17) 片山寛次, 山口明夫, 福田敬宏, 佐竹文介, 井上芳徳, 岩井武尚, 溝口秀昭, 松本純夫, 國枝克行, 佐治重豊, 佐藤穰, 岡芳知, 和泉洋一郎, 吉田祥吾, 白水和雄, 村上和成, 那須勝, 中山俊之, 後藤伸之, 政田幹夫, ヘパリン生食キット製剤の臨床試験, *JJPEN*, **4**, 381-390 (2002).
- 18) A.G. Randolph, D.J. Cook, C.A. Gonzales, M. Andrew, Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters : systematic review and meta analysis of randomized controlled trials, *BMJ*, **316**, 969-975 (1998).
- 19) B.A. Meyer, C.J. Little, J.A. Throp, G.R. Cohen, J.D. Yeast, Heparin versus normal saline as a peripheral line flush in maintenance of intermittent intravenous lines in obstetric patients, *Obstet Gynecol*, **85**, 433-436 (1995).
- 20) ヘパフラッシュ 10 単位/mL, 100 単位/mL インタビューフォーム