

原 著

中心静脈輸液内混合ヘパリンの至適量に関する検討

東京女子医科大学 第2外科 (主任: 織畑秀夫教授)

イソベ	コ	タキグチ	ススム	シロタニ	ノリヤス
磯部	ゆみ子	・ 滝口	進	・ 城谷	典保
マブチ	ゲンゴ	クラミツ	ヒデマロ	オリハタ	ヒデオ
馬淵	原吾	・ 倉光	秀麿	・ 織畑	秀夫

(受付 昭和61年4月7日)

Discussion on the Suitable Dose of Heparin in the Central Venous Infusates

Yumiko ISOBE, Susumu TAKIGUCHI, Noriyasu SHIROTANI, Gengo MABUCHI,
Hidemaro KURAMITSU and Hideo ORIHATADepartment of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

The development of total parenteral nutrition has created the problem of various complications containing sepsis. It seems that sepsis occurs associated with thrombosis of the catheter. This study was undertaken to determine the suitable dose of heparin administrated in the central venous infusates to reduce the risk of developing thrombosis in order to prevent the occurrence of sepsis, taking the measurement of coagulability.

The Doses of heparin were 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, and 8000 units per 1000ml. Activated partial thromboplastin time (APTT) and recalcified clotting time of the central and peripheral venous blood were measured. Heparin-APTT dose-response curve and heparin-recalcified clotting time dose-response curve were analyzed.

We found that, to decrease the coagulability of central venous blood without changing the coagulability of peripheral venous blood, the suitable dose of heparin in the central venous infusates is about 2000 units per 1000 ml.

はじめに

中心静脈高カロリー輸液 (以下, IVH) の普及した今日, その種々なる合併症に対し様々な検討がなされている。中でもカテーテル敗血症はその重要な一合併症であり, 敗血症の発生要因として静脈血栓形成の関与が指摘されている。われわれはこの静脈血栓形成を阻止し結果として敗血症を予防するために, IVH 内にヘパリンを混合投与し血液凝固能検査を行なうことによりその至適量を検討した。

研究方法

1. 対象

血液凝固能に異常を認めない成人51例を対象とした。

2. 検査方法

中心静脈輸液1,000ml に対し, ヘパリン(Heparin Sodium)1,000, 1,500, 2,000, 3,000, 4,000, 6,000, および8,000単位を混合し1,000ml/12時間の速度にて持続投与開始後12時間以上経過した時点で, 中心静脈血 (以下<C>) および末梢静脈血 (以下<P>) を各々採取し, それぞれの activated partial thromboplastin time (APTT), およびCa 再加時間を測定した。APTTは Activated Thrombofax (Ortho)を用い自動化法により, Ca 再加時間は用手法により測定した。

3. 分析方法

ヘパリン量と中心静脈における APTT (以下 AP-C), ヘパリン量と末梢静脈における APTT

(以下 AP-P), ヘパリン量と中心静脈における Ca 再加時間 (以下 Ca-C), およびヘパリン量と末梢静脈における Ca 再加時間 (以下 Ca-P) をそれぞれ 1 次回帰式および S 状曲線を示す定差方程式によって分析した。

多くの場合生体反応は薬物用量に対し S 状曲線を描くとされ¹⁾, その曲線は定差方程式 $y=L/(1+e^{AR-RX})$ によって表される。

また有意差検定は Student の t 検定によって行なった。

結 果

1. 実測データの平均値

1) APTT

各ヘパリン量における<C><P>別の APTT の平均値をプロットすると図 1 の如くであり, ヘパリン 4000 単位以上では<C><P>間に有意差を認めた。

2) Ca 再加時間

各ヘパリン量における<C><P>別の Ca 再加時間の平均値をプロットすると図 2 の如くであり, ヘパリン 4,000 単位以上では<C><P>間に有意差を認めた。

2. 1 次回帰式による分析

1) APTT

(1) AP-C

ヘパリン量と APTT は有意に正の相関を示し, その一次回帰式は $y=30.014+0.01896x$ ($r=0.7983, p<0.005$) であった。

(2) AP-P

ヘパリン量と APTT は有意に正の相関を示し, その一次回帰式は $y=38.898+0.005725x$ ($r=0.5187, p<0.005$) であった。

(3) AP-C と AP-P

AP-C と AP-P の一次回帰式間には有意差を認めた。 ($p<0.005$) これらを同一グラフ上に描き APTT の正常値上限を点線で示すと, AP-C におけるヘパリン量は約 1,000 単位, AP-P におけるヘパリン量は約 2000 単位であった (図 3)。

2) Ca 再加時間

(1) Ca-C

ヘパリン量と Ca 再加時間は有意に正の相関を

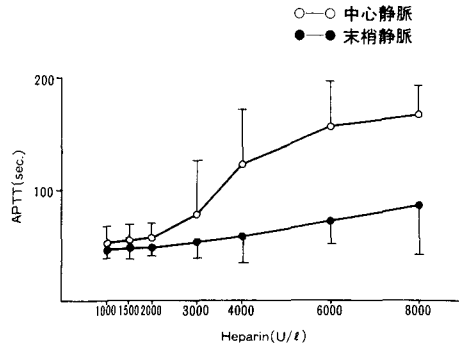


図 1 APTT の平均値±SD

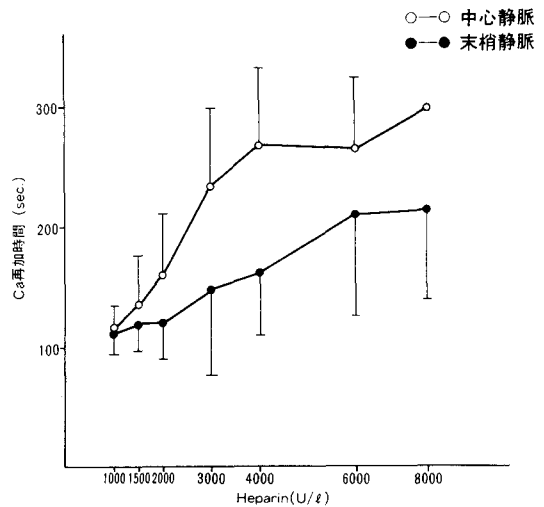


図 2 Ca 再加時間の平均値±SD

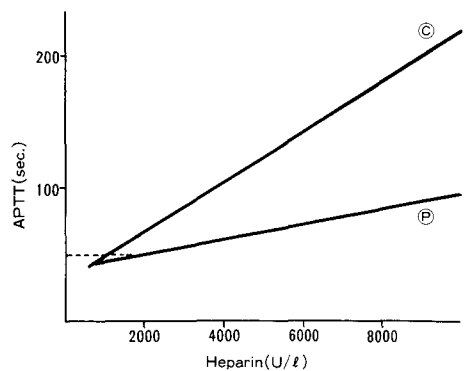


図 3 Heparin 量と APTT { (C) 中心静脈 (n=117) (P) 末梢静脈 (n=126)

示し, その一次回帰式は $y=113.025+0.02748x$ ($r=0.7335, p<0.005$) であった。

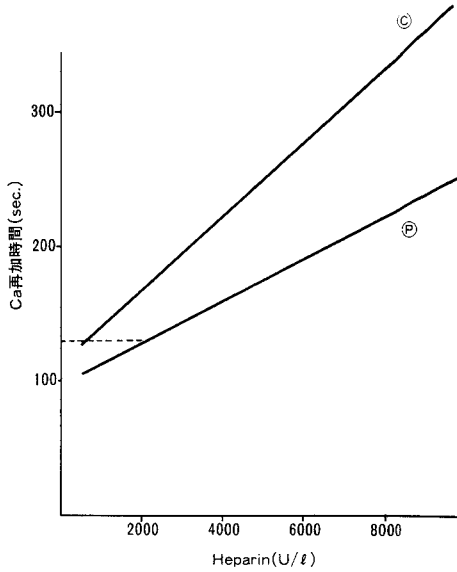


図4 Heparin 量と Ca 再加時間
 (C) 中心静脈 (n=107)
 (P) 末梢静脈 (n=108)

(2) Ca-P

ヘパリン量と Ca 再加時間は有意に正の相関を示し、その一次回帰式は $y=96.526+0.01576x$ ($r=0.5701, p<0.005$) であった。

3) Ca-C と Ca-P

Ca-C と Ca-P の一次回帰式間には有意差を認め、($p<0.005$) これらを同一グラフ上に描き Ca 再加時間の正常値上限を点線で示すと、Ca-C におけるヘパリン量は約1,000単位、Ca-P におけるヘパリン量は約2,000単位であった (図4)。

3. 定差方程式による分析

1) APTT

(1) AP-C

ヘパリン量と APTT は有意に正の相関を示し、定差方程式 $y=180/(1+e^{2.4123-0.0010993x})$ ($r=0.7453, p<0.005$) で表される S 状曲線を示した (図5)。

(2) AP-P

ヘパリン量と APTT は有意に正の相関を示し、定差方程式 $y=180/(1+e^{1.2769-0.00015657x})$ ($r=0.5077, p<0.005$) で表される S 状曲線を示した (図6)。

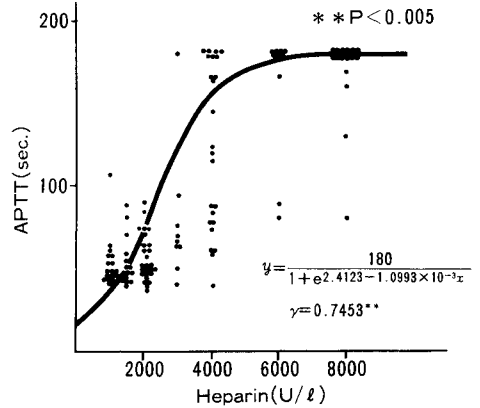


図5 Heparin 量と APTT (中心静脈) (n=117)

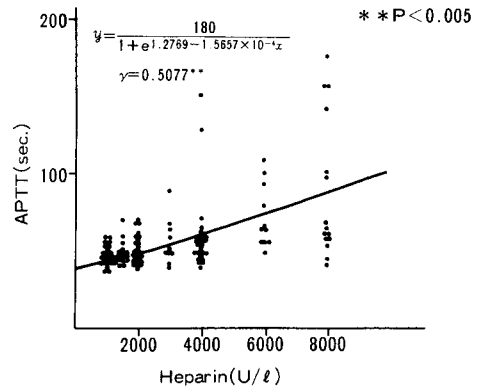


図6 Heparin 量と APTT (末梢静脈) (n=126)

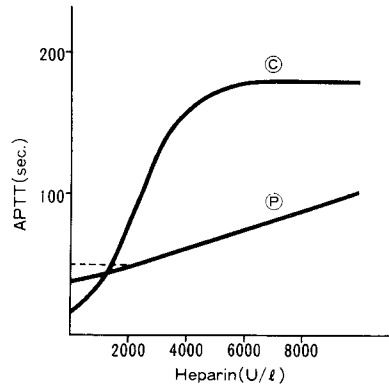


図7 Heparin 量と APTT (C) 中心静脈 (P) 末梢静脈

(3) AP-C と AP-P

AP-C と AP-P の定差方程式間には有意差を認め、($p<0.005$) これらの S 状曲線を同一グラフ

上に描き APTT の正常値上限を点線で示すと、
AP-C におけるヘパリン量は約1500単位, AP-P
におけるヘパリン量は約2000単位であった (図7)。

2) Ca 再加時間

(1) Ca-C

ヘパリン量と Ca 再加時間は有意に正の相関を

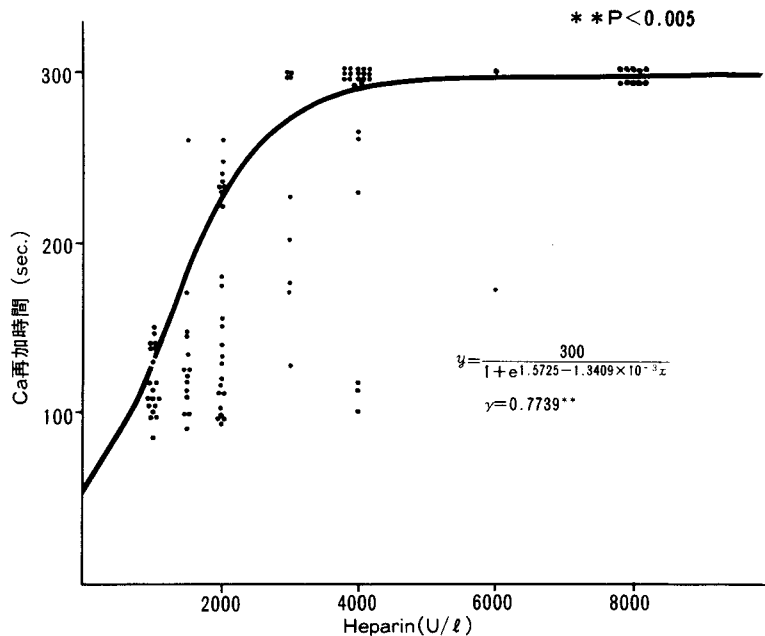


図8 Heparin 量と Ca 再加時間 (中心静脈) (n=107)

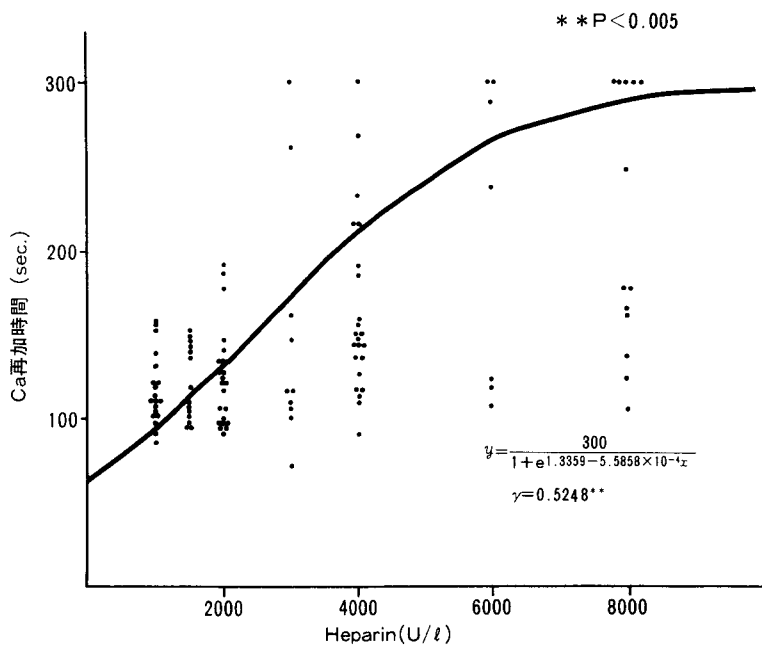


図9 Heparin 量と Ca 再加時間 (末梢静脈) (n=108)

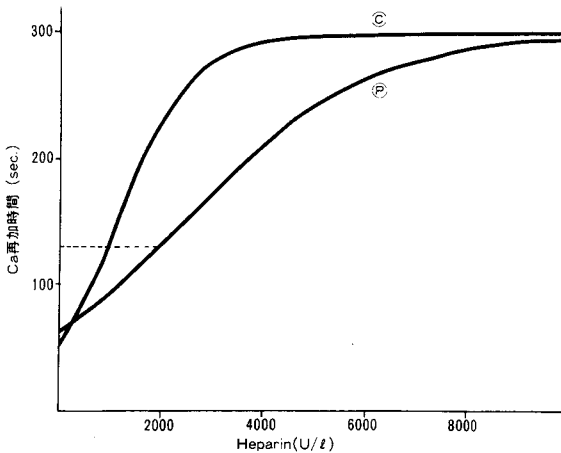


図10 Heparin 量と Ca 再加時間 { ① 中心静脈
② 末梢静脈

示し、定差方程式 $y = 300 / (1 + e^{1.5725 - 0.0013409x})$ ($r = 0.7739$, $p < 0.005$) で表される S 状曲線を示した (図 8)。

(2) Ca-P

ヘパリン量と Ca 再加時間は有意に正の相関を示し、定差方程式 $y = 300 / (1 + e^{1.3359 - 0.00055858x})$ ($r = 0.5248$, $p < 0.005$) で表される S 状曲線を示した (図 9)。

(3) Ca-C と Ca-P

Ca-C と Ca-P の定差方程式間には有意差を認め、($p < 0.005$) これらの S 状曲線を同一グラフ上に描き Ca 再加時間の正常値上限を点線で示すと、Ca-C におけるヘパリン量は約 1,000 単位、Ca-P におけるヘパリン量は約 2,000 単位であった (図 10)。

考 察

近年 IVH の発達に伴いその合併症が問題化されており、特にカテーテル敗血症及び血栓症が重視されている。カテーテル敗血症の発生要因として一般に三方活栓・輸液・ルートからの感染、カテーテル挿入時の感染、血栓形成、感染創よりの二次感染、免疫能低下・易感染性、菌交代現象などがあげられているが^{2)~5)}、最近は輸液製剤の調合やルートの問題、カテーテル挿入技術なども改善されてきており、最も重要な要因の一つとしてカテーテル血栓症が注目されている⁶⁾⁷⁾。事実、厳

重な無菌的輸液システムの管理によって敗血症の発生頻度がかかなり減少したとする報告が多い^{4)8)~10)}。中心静脈カテーテルにおける血栓形成はカテーテル留置後 24 時間以内に開始されると言われており¹¹⁾¹²⁾、その機序は未だ定かたでは無いが、血管壁の損傷や異物の存在、血流・血液成分の変化などによりカテーテル周囲にフィブリン膜が形成され、血小板凝集を伴って血栓が形成されると言われている^{13)~15)}。血栓形成の誘因としては tip による内膜の損傷、カテーテル挿入時の血管壁損傷、カテーテルによる血流の変化、高浸透圧輸液、凝固能亢進状態などが指摘されており、この他にカテーテルの材質・径、カテーテル留置部位、輸液期間・速度、輸液の組成・ph などにも関与するとされている^{15)~17)}。この血栓形成を予防する目的で種々の研究がなされており、各種カテーテル材質の選択¹⁷⁾¹⁸⁾、heparin-coating catheter^{19)~21)}、ヘパリン間欠投与²²⁾²³⁾、輸液内ヘパリン混合持続投与^{11)14)16)23)~25)}などが試みられている。

そこでわれわれは輸液内ヘパリン混合持続投与におけるヘパリン至適量、すなわち末梢血における正常の凝固能を保ちかつ中心静脈血における抗凝固活性のみを高めるためのヘパリン量を検討すべくこの研究を行なった。一次回帰式における AP-C-heparin dose-response curve と AP-P-heparin dose-response curve との間には有意差が認められ、これらを同一グラフ上に表すと約 2,000 単位ヘパリン量において AP-C では正常値の約 1.5 倍の APTT を示し、AP-P ではほぼ正常値上限の APTT を示すことが分る。すなわち投与ヘパリン量約 2,000 単位/l において最もわれわれの期待する効果が大きいと言える。また一次回帰式における Ca-C-heparin dose-response curve と Ca-P-heparin dose-response curve との間には有意差が認められ、これらを同一グラフ上に表すと約 2,000 単位ヘパリン量において Ca-C では正常値の約 1.5 倍の Ca 再加時間、Ca-P ではほぼ正常値上限の Ca 再加時間を示し、ヘパリン約 2,000 単位における効果が最大であることは APTT の結果と一致する。同様に定差方程式による分析においても、それぞれ約 2,000 単位のヘパリン量が有効で

あることが示された。これらの結果より、中心静脈輸液内に混合持続投与するヘパリン量は約2,000単位/lが適当であると考えられる。

ヘパリンは antithrombin III のアルギニン基とトロンビンのセリン基との相互作用による complex 形成を促進し、また同様の機序により第 IXa, Xa, XIa, および XIIa 因子を失活させるとされている²⁶⁾。凝固時間および APTT は内因系凝固機序を強く反映するためプロトロンビン時間などに比しヘパリンの影響を受け易いとされており²⁷⁾²⁸⁾、われわれの行なった基礎的試験においてもその傾向が認められたため APTT および Ca 再加時間を測定した。さて、この様なヘパリンの抗凝固作用を利用して血栓形成を予防すべく上述の如く種々の研究報告がなされているが、輸液内ヘパリン混合持続投与時の血栓形成阻止効果に関しては5000単位/l以上の大量投与において有効とするもの¹¹⁾、1000~3000単位/lで有効とするもの¹⁶⁾、1,000単位/lでは無効とするもの²³⁾など意見が多岐に分れている。われわれはカテーテル先端周囲における抗凝固活性の亢進が血栓形成をある程度阻止しようとの仮定のもとでこの研究を行ない、IVH 輸液内にヘパリン約2,000単位/lを混合投与することにより末梢静脈血における抗凝固活性を高めることなく中心静脈血における抗凝固活性のみを高めることができることを、上記のヘパリン-APTT dose-response curve およびヘパリン-Ca 再加時間 dose-response curve より証明した。しかし今回われわれはカテーテル周囲の抗凝固活性についてのみ議論しており、ヘパリン投与時の血栓形成の有無に関しては実証していない。この点は今後動物実験等によりさらに検討を要する課題ではあるが、Fabriら(1982)の臨床報告ではヘパリン3,000単位/l投与群における血栓形成率は RI 静脈造影の結果非投与群に比し有意に低く¹⁶⁾、われわれの予測と概ね一致している。

一方、ヘパリン投与に際し antithrombin III 活性が問題となり、低 antithrombin III 活性の状態ではヘパリンの血栓阻止作用は減弱する²⁹⁾。今回一部の症例において antithrombin III 活性を測定したが、中心静脈血、末梢静脈血ともにあまり変

化を認めなかった。しかしさらに詳細なる測定および検討が必要と思われる。

また、今回われわれの研究ではヘパリン投与に起因すると考えられるような合併症や labo. data の変化は認められなかったが、一般にヘパリンによる副作用として osteoporosis や病的骨折、血小板減少症なども指摘されており^{30)~33)}、本症例の殆どが6カ月以内の IVH 施行例であったことを考慮すると、今後さらに長期の副作用に関し検討を要すると思われる。

結 語

- 1) 末梢静脈血における凝固能を正常に保ち、かつ中心静脈血における抗凝固活性のみを高めることができる。
- 2) この効果を得るためのヘパリン量は中心静脈輸液1,000mlに対し約2,000単位が適当と考えられる。

本論文の要旨は第22回日本外科代謝栄養学会および第13回日本救急医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 柏木 力：医学統計解析。139~129頁，朝倉書店 東京 (1979)
- 2) 城谷典保・滝口 進・著，織畑秀夫・監修：IVH マニュアル—そのこつと実際。70~73頁，南江堂 東京 (1986)
- 3) Rhame, F.S., Maki, D.G. and Bennett, J.V.: Intravenous cannula-associated infections. Endemic and Epidemic Hospital Infections. Little Brown & Co., 433~442, Boston (1979)
- 4) Ryan, J.A., Abel, R.M., Abbott, W.M., et al.: Catheter complications in total parenteral nutrition. N Engl J Med 290 757~761 (1974)
- 5) 小野寺時夫・五関謙秀：経中心静脈高カロリー輸液時の菌血症とその対策。外科治療 48 61~66 (1983)
- 6) 出月康夫・山田洋介・渡辺 弘・ほか：高カロリー輸液。合併症とその対策—静脈血栓症—。臨床成人病 8 501~508 (1978)
- 7) Stillman, R.M., Soliman, F., Garcia, L., et al.: Etiology of catheter-Associated sepsis. Correlation with thrombogenicity. Arch Surg 112 1497~1499 (1977)
- 8) 奥野匡宥・長山正義・瀬 明信：高カロリー輸液におけるカテーテル敗血症と血栓症。外科治療 41 475~480 (1979)

- 9) 岡田 正・板倉文夫・辻本雅一・ほか：高カロリー輸液(IV)一敗血症一。外科治療 30 205~208(1974)
- 10) 滝口 進・磯野ゆみ子・武田剛一郎・ほか：中心静脈高カロリー輸液システム(輸液ルート)に関する一考察。外科と代謝・栄養 18 177~178(1984)
- 11) **Brismar, B., Hardstedt, C., Jacobson, S., et al.** : Reduction of catheter-associated thrombosis in parenteral nutrition by intravenous heparin therapy. Arch Surg 117 1196~1199 (1982)
- 12) **Hoshal, V.L., Ause, R.G., Hoskins, P.A., et al.** : Fibrin sleeve formation on indwelling subclavian central venous catheters. Arch Surg 102 353~358 (1971)
- 13) **David, R.J., Merten, D.F., Anderson, J.C., et al.** : Prevention of umbilical artery catheter clots with heparinized infusates. Dev Pharmacol Ther 2 117~126 (1981)
- 14) **Lindblad, B.** : Thromboembolic complications and central venous catheters. Lancet 23 936~937 (1982)
- 15) **Ahmed, N. and Payne, R.F.** : Thrombosis after central venous cannulation. Med J Aust 1 217~220 (1976)
- 16) **Fabri, P.J., Mirtallo, J.M., Ruberg, R.L., et al.** : Incidence and prevention of thrombosis of the subclavian vein during total parenteral nutrition. Surg Gynecol Obstet 155 238~240 (1982)
- 17) **Welch, G.W., McKeel, D.W., Silverstein, P., et al.** : The role of catheter composition in the development of thrombophlebitis. Surg Gynecol Obstet 138 421~424 (1974)
- 18) **Hecker, J.F., Fisk, G.C. and Farrell, P.C.** : Measurement of thrombus formation on intravascular catheters. Anaesth Intens Care 4 225~231 (1976)
- 19) **Hoar, P.F., Wilson, R.M., Mangano, D.T., et al.** : Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. New Eng J Med 22 993~995 (1981)
- 20) **Mangano, D.T.** : Heparin bonding and long-term protection against thrombogenesis. New Eng J Med 30 894~895 (1982)
- 21) **Peters, W.R., Bush, W.H., McIntyre, R.D., et al.** : The development of fibrin sheath on indwelling venous catheters. Surg Gynecol Obstet 137 43~47 (1973)
- 22) **古賀禎子・池田恵一** : 中心静脈栄養法におけるチューブ留置静脈の組織学的検討。臨床外科 28 1725~1730 (1973)
- 23) **Nelson, R. and Shane, R.** : Establishing a heparin-flush protocol for central venous catheters. AJHP 41 1992~1994 (1984)
- 24) **Macoviak, J.A., Melnik, G., McLean, G., et al.** : The effect of low-dose heparin on the prevention of venous thrombosis in patients receiving short-term parenteral nutrition. Curr Surg 41 98~100 (1984)
- 25) **Wood, M. and Wood, A.J.J.** : Reduction of catheter-associated sepsis in parenteral nutrition using heparin. Br Med J 2 611~612 (1979)
- 26) **Sriram, K. and Kaminski, M.V.** : Chemical phlebotrombosis of large veins. Arch Surg 117 982 (1982)
- 27) **Dams, P.S., Hicks, M. and Rosenberg, R.D.** : Anticoagulant action of heparin. Nature 246 355~357 (1973)
- 28) 松井則明・中川成之輔・越川昭三・ほか：合成抗トロンビン薬MD805の多施設臨床成績。人工臓器 12 71~74 (1983)
- 29) 松倉裕美・鶴沢茂樹・竹田治土・ほか：ヘパリンを用いない体外循環の実験的研究一合成抗トロンビン剤MD805の検討一。日胸外会誌 31 1377~1382 (1983)
- 30) **Griffith, G.C., Nichols, G., Asher, J.D., et al.** : Heparin osteoporosis DJAMA 193 91~94 (1965)
- 31) **Turney, J.H., Williams, L.G., Fewell, M.R., et al.** : Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin during regular dialysis therapy. Lancet 2 219~223 (1980)
- 32) **Thomson, C., Forbes, C.D. and Prentice, C.R. M.** : The potentiating of platelet aggregation and adhesion by heparin in vitro and in vivo. Clin Sci Molecular Med 45 485~494 (1973)
- 33) **Green, D., Harris, K., Reynolds, N., et al.** : Heparin immune thrombocytopenia : Evidence for a heparin-platelet complex as the antigenic determinant. J Lab Clin Med 91 167~175 (1978)