

博士論文

心臓手術患者における周術期出血の予測ツールとしての

2つの血液粘弾性検査と一般凝固検査の比較

－日本での前向き観察研究－

寺田 類

論文タイトル:

心臓手術患者における周術期出血の予測ツールとしての 2 つの血液粘弾性検査と一般  
凝固検査の比較 — 日本での前向き観察研究 —

所属: 東京大学医学部附属病院 輸血部

指導教官名: 岡崎 仁

申請者名: 寺田類

## 目次

要旨 .....	3
序文 .....	4
方法 .....	12
結果 .....	19
考察 .....	30
謝辞 .....	36
引用文献.....	37

## 要旨

心臓外科手術症例を対象に1回の測定で凝固・止血のパラメータを総合的に評価できる血液粘弾性検査機器 (Sonoclot および TEG) の有用性を評価した。周術期総出血相当量とこれらの血液粘弾性機器の測定値間に有意な相関を認めなかったが、術後ドレーン出血量は術前抗凝固薬内服や回収血輸血量のほか、術後の Sonoclot の Clot Rate 値と相関した ( $p = 0.039$ )。また血小板輸血量は、人工心肺終了時の Sonoclot の Platelet Function 値とピーク到達時間の 2 変数のみに相関し ( $p = 0.014, 0.001$ )、Sonoclot が術後出血や血小板輸血のリスク予測に有用である可能性が示唆された。

## 序文

手術機器や術式の改良、局所止血材料や抗線溶薬その他の輸血代替療法の普及などにより、輸血を必要とする症例・術式は全体的に減少傾向である。一方、人工心肺下の心臓外科手術など比較的大量の出血を伴いやすい術式においては、術中の適正な輸血療法の実施が、安全かつ確実な手術の実施や患者の周術期出血コントロールにおいて、依然重要な役割を果たす。心臓外科手術症例では、術前の抗血小板薬および抗凝固薬の内服、術中に使用するヘパリンの作用とその拮抗、晶質液もしくは膠質液の投与による血液希釈、人工心肺の長期時間使用による線溶系の亢進、出血に伴う凝固因子や血小板の消費など、<sup>1-6</sup> 止血困難にいたる多数の要因があり、どの要因で出血が起きているかを正確に把握することが、適正な輸血療法を行う上で重要となる。新鮮凍結血漿もしくは血小板の投与の遅れは、止血異常を引き起こし、大量出血につながる。逆に、経験的・予防的な誤った判断から不必要な過量輸血を実施してしまうと、輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload; TACO)などの輸血に伴う副反応を引き起こし、患者の予後を悪化させてしまう可能性がある。

一般凝固検査として、プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が、凝固活性を評価するための指標として広く使用されている。<sup>7-9</sup> しかし、これらの従来凝固検査は、実際の急性出血症例では有用ではない可能性が指摘されている。<sup>10</sup> 第一に、測定のために遠心処理による血漿分離が必要で、検査結果を得るまでに30~60分程度の時間を要するため、輸血開始の判断をリアルタイムで実施することが

できない。また、血漿成分のみを使用して検査結果を得ているため、血小板に結合したフィブリンネットワークから形成される生体内の実際の血餅の形成能やその強度を反映するものではなく、実際の出血傾向と検査結果が乖離する可能性も指摘されている。<sup>11,12</sup> 本来PTはワルファリン投与量の調節、ビタミンK欠乏の程度の評価、肝予備機能の評価に、APTTはヘパリン投与量の調節、血友病やvon Willebrand病の診断に有用な検査ではあるが、上記の理由により急性大量出血時の凝固能の評価には適切といえない。したがって、大量出血症例において、新鮮凍結血漿もしくは血小板輸血の必要性を判断するための信頼できる従来の血液検査はフィブリノーゲン値と血小板数以外にないのが現状である。

近年、トロンボエラストグラフィー(TEG)やトロンボエラストメトリー(ROTEM)、Sonoclotなど、全血を用いてリアルタイムに血餅形成能力を測定するポイントオブケアテスト(Point of Care Tests; PoCT)である血液粘弾性検査が、大量出血時に止血凝固異常を測定・評価可能な検査として注目を集めている。<sup>11,13-15</sup>

これは、全血を用いた検査であり、遠心分離が不要で速やかな検査が可能である。一回の測定で、血小板と血漿の相互作用、血餅の強度、凝固反応の速度、線溶過程の評価が可能である。血小板数や出血時間を測定して、一時止血である血小板機能を評価し、PTやAPTT、フィブリノーゲン値を測定して二次止血である凝固因子活性を評価し、FDPやDダイマーを測定して線溶系を評価するといった止血に至る段階をわけて測定する従来の血算・一般凝固検査結果を用いるよりはるかに効率的である。

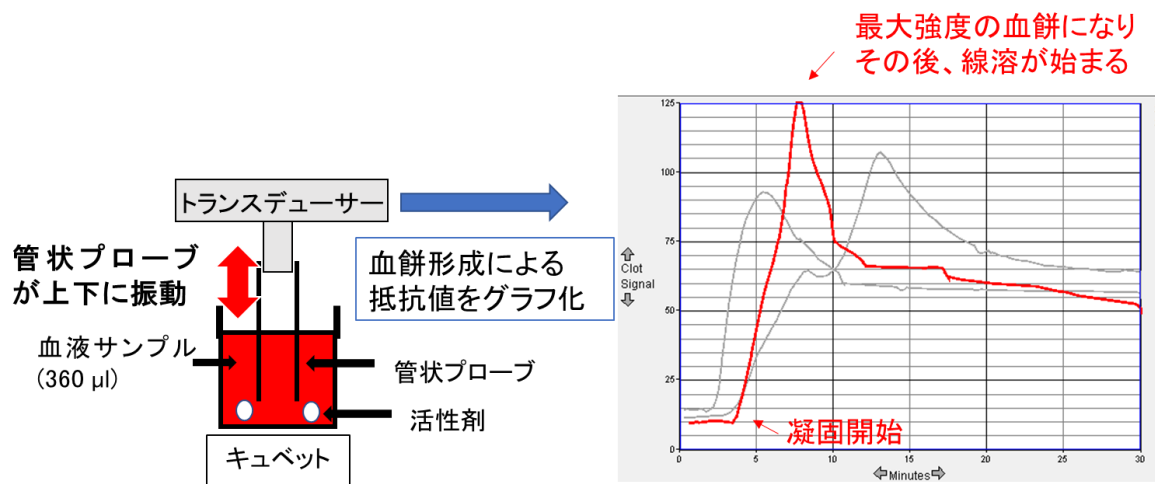


図1 血液粘弾性検査機器の測定原理（Sonoclot を例とする。）

血液粘弾性検査機器の測定原理として、機器ごとに細かな違いはあるが、患者から採血したごく少量の全血を活性剤の入った小さなカップに加え、ピンもしくはプローブなどを挿入し、血液の凝固による抵抗値を経時的に測定してグラフ化することで、患者血液の生体内での凝固・止血の反応を測定するものである。図1に Sonoclot の測定原理を模式的に示した。管状のプローブが上下に振動し、凝固が進んだ血液により抵抗が生じる。その抵抗値をグラフ化して凝固能を評価する。TEG は血液サンプルの入ったカップが回転する際に得られる抵抗値をグラフ化する。ROTEM は血液サンプルの中にトランスデューサーに接続したピンを上から挿入し、そのピンが回転した際に測定される抵抗値をグラフ化する原理である。

図 2 に Sonoclot<sup>16,17</sup> の測定曲線および測定項目を模式的に示した。

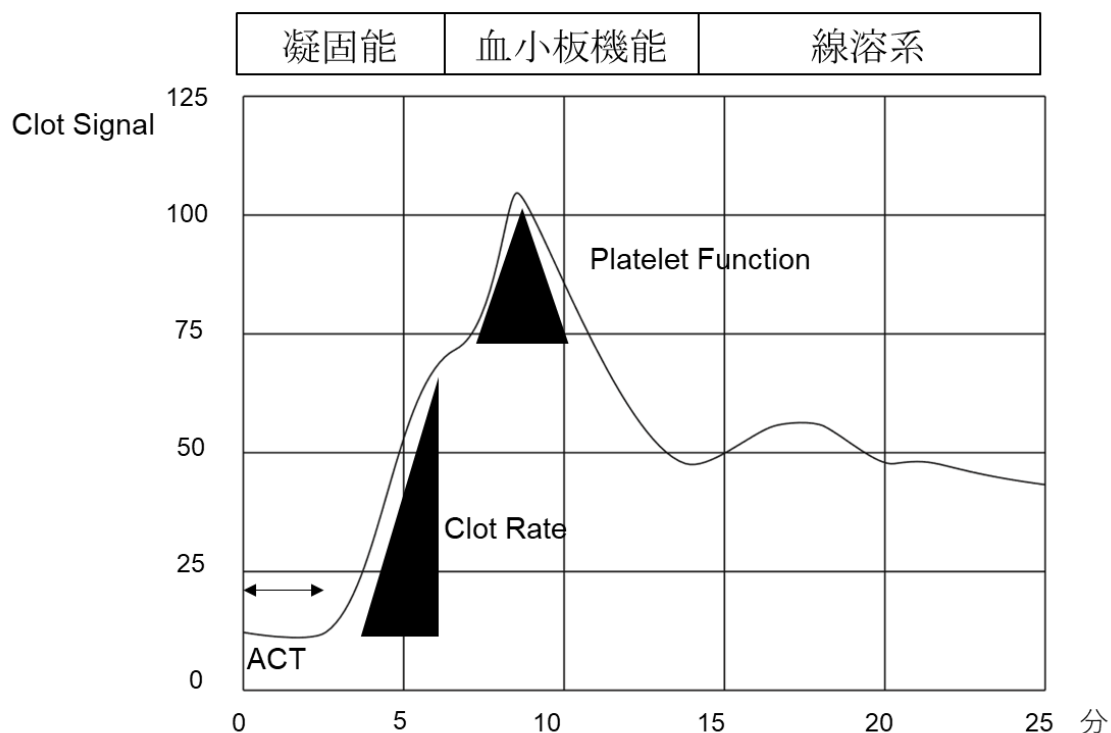


図 2 Sonoclot の測定曲線と測定項目

Sonoclot では ACT、CR (Clot Rate)、PF (Platelet Function) が自動的に算出される。ACT は、測定開始から初期フィブリン形成までの時間を測定しており、活性化全血凝固時間 (activated whole blood clotting time:ACT) と同等の意義を持つとされる (以後、一般凝固検査である活性化凝固時間 (ACT) と区別するため Sono-ACT と表記する。)。CR は、血餅形成の速度と強度を示し、凝固能を総合的に反映する。PF は、血小板機能を総合的に反映した指標となる。TEG や ROTEM に比べ、自動算出される項目は少ないが、測定結果が治療に直結する。Sono-ACT が延長していれば、プロタミンを追加する必要があり、CR が低値で凝固能が低いのであれば、FFP 輸血が必要となる。PF が低値で、血小



板機能が低いのであれば血小板輸血を行う必要がある。自動算出される線溶系の測定項目はないが、グラフ減衰後のデータを測定することで、線溶系の評価も可能とされている。Sonoclot の測定に必要な血液は約  $360\ \mu\text{l}$  であり、全血をそのまま用いて検査をおこなう。抗凝固剤を加えないため、採血後2分以内に直接測定用のキュベットに検体をアプライして測定を開始しなければならず、手術室内などのベッドサイドでの測定を基本とする。凝固能と血小板機能だけであれば15分以内に結果を得ることができる。本体価格は約220万円程度、1検体測定のコストも約600円程度と安価で汎用性が高い。一方、TEGやROTEMに比べて、使用実績や医学的エビデンスが少なく一般的な普及率も低くなっている。

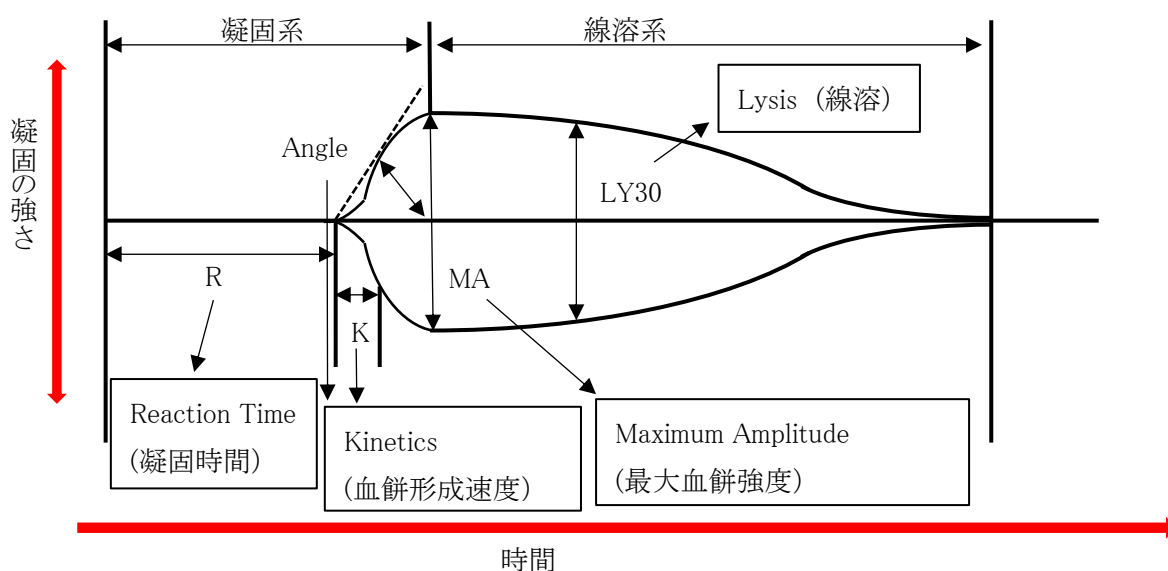


図3 TEGの測定曲線と測定項目

続いて、図 3 に TEG の測定曲線および測定項目を模式的に示す。測定項目としては、R (Reaction time) (単位は秒もしくは分)、K (Kinetics) (秒もしくは分)、Angle (角度)、MA (Maximum Amplitude) (mm)、LY30 (Lysis) (%) がある。R は、測定開始から初期フィブリン形成までの時間であり、トロンビン産生速度を反映し、一般凝固検査としては、APTT や PT に相当する。K は、トロンビンの産生が始まってから振幅が 20mm になるまでの時間を示し、値が小さいほどフィブリン網の形成が早いことを示している。Angle は、振幅の増幅率を角度で示したもので、角度が大きいほどフィブリン産生の速度が速いことを示す。MA は、測定検体が示す振幅の最大値であり、値が大きいほど強固な血餅であることを示す。LY30 (%) は、最大振幅 (MA) 後 30 分の振幅減少率を示しており、値が高ければ線溶系亢進を示す。

TEG は上記の R、K、Angle、MA、LY30 の測定項目を、4 つの異なる配合の活性剤 (CK、CRT、CKH、CFF) を用いて同時にそれぞれの項目を測定する。CK は内因系活性剤 (カオリン) が含まれている。CRT は内因系と外因系の両方の活性剤が入っており、CK に比べより短時間で共通の測定結果が得られる。CKH はヘパリンの作用を拮抗するヘパリナーゼが入っており、ヘパリンの影響を除外してトロンビンの産生による凝固が評価できる。CFF は血小板機能を阻害する (GP II b/III a) が入っており、フィブリノーゲンのみによる血餅強度を測定できる。CK、CRT、CKH、CFF の 4 つのチャンネルでそれぞれに R、K、Angle、MA、LY30 の測定結果が得られるのであるが、それと同時に TEG-ACT、FLEV (Fibrinogen LEVel) も同時に自動算出される。TEG-ACT は、CK の R から CKH

のRを引いた値をよく見慣れたACTの値に換算している。また、FLEVは、血小板機能を除外してフィブリンノーゲンのみによる血餅強度であるCFFのMAの値(正常値は15-32)をよく見慣れたフィブリンノーゲン値に換算しており、測定者にわかりやすい設計となっている。

一回の測定で必要な血液量は、2 ml 以下であり、クエン酸採血管に採血した全血を専用のカートリッジにアプライすると自動で測定が開始する。最大血餅強度(MA)までの血液凝固における暫定的な結果は Sonoclot 同様に 10~15 分程度で得られる。測定器本体の持ち運びが可能で、手術室内などベットサイドで使用できる。本体価格は約 400 万円、測定用のカートリッジの費用が1測定ごとに約 1 万円必要になる。

これら血液粘弾性検査機器により、リアルタイムでの出血凝固異常の病態診断が可能となるため、欧州やアメリカでは広く普及しており、欧州麻酔学会および米国麻酔学会による周術期輸血治療ガイドラインでも大量出血時の PoCT の使用が推奨されている。<sup>18, 19</sup> また、TEG または ROTEM を使用した輸血戦略の適用により、血液製剤の使用量が減少することも複数の研究で示されている。<sup>20-24</sup> 一方、日本ではこれら血液粘弾性検査機器は保険上のサポートがないため、あまり普及していない。例えば TEG では1検体測定ごとに約 1 万円の費用が必要である上、術前、人工心肺終了時や手術終了時など複数回の測定を前提としているため、高額な費用を病院が負担する必要があり、一部の大病院にて実験的かつ限定的に使用されているのが現状である。また血液凝固能には人種差があり、日本人を含むアジア系人種では欧米人に比較し一般に凝固能が低いことが知られ

ているが<sup>25-28</sup>日本人を対象に術中出血に対する血液粘弾性検査の有用性を調査した報告は存在しない。

この現状を踏まえ、日本人集団における血液粘弾性検査の有用性を評価・検証するため、人工心肺下の心臓外科手術症例を対象に、Sonoclot と TEG を用いた前向き観察研究を計画した。まず血小板数などの血算や PT、APTT、フィブリノーゲン値などの一般凝固検査と Sonoclot / TEG の測定結果との相関性を評価した。次いで Sonoclot / TEG、血算・一般凝固検査の測定値と患者の臨床情報を用いて周術期出血量および血小板輸血の必要性が予測可能か、重回帰分析にて解析を行った。

## 方法

### 研究デザイン

本研究は、前向き観察研究としてデザインし、研究開始前に東京大学医学部附属病院 倫理委員会より承認を得た(承認番号 11505)。また、UMIN-CTR データベース(UMIN000027921)にもあらかじめ登録した。

### 研究対象と周術期の管理

2017年6月から2018年2月までに、東京大学医学部附属病院で人工心肺を使用する心臓手術が予定された連続50症例を対象とした。すべての研究参加者に対して、説明文書に基づいて研究内容を説明し、書面による研究参加の同意を得た。除外基準は、18歳未満の患者、緊急症例、術前に抗血小板薬や抗凝固薬を内服しており、下記に設定した休薬期間に該当しない患者とした。抗血小板薬として、バイアスピリンは制限を設けず、他の抗血小板薬は術前3日以内の内服、そして抗凝固薬として、ワルファリンは術前3日以内の内服、もしくは3日以内に内服しておりビタミンKによる拮抗を行わない患者、直接経口抗凝固薬(DOAC)の内服は制限を設けなかったに該当する患者は除外した。ヘパリン投与は手術開始の少なくとも6時間前に中止した。人工心肺の使用にあたり、0.3 mg / kg のヘパリンを初期用量として使用、ACTを400秒以上に維持するよう、適宜追加投与した。人工心肺終了時は、プロタミンを初期ヘパリン用量の1~1.3倍投与、ACTを測定し必要に応じてプロタミンの追加投与を行った。全症例に周術期の抗線溶療

法として、トラネキサム酸を投与した。担当の麻酔科医には、研究目的の血算や一般凝固検査・PoCT (Sonoclot / TEG) の測定結果は伝えられず、投与ヘパリン/プロタミン量、輸血製剤(赤血球、新鮮凍結血漿、血小板)使用のタイミングと量は、測定 PoCT データとは独立に決定された。全症例に対しセルセーバー(Haemonetics Inc., Braintree, MA, USA)を用いた術中回収式自己血輸血を実施した。術後回収式自己血輸血は利用しなかった。

### アウトカム変数

周術期総出血相当量、術後 24 時間のドレーン出血量、および血小板輸血単位数の 3 つを、出血・輸血リスクを示すアウトカム変数として設定し、Sonoclot / TEG の測定値の有用性を評価した。周術期総出血相当量は、術前のヘモグロビン(Hb)値、術後の最低ヘモグロビン値(輸血した場合輸血後)、輸血した赤血球単位数を用いて計算した。輸血製剤中のヘモグロビン含有量は、同種血/自己血ともに 1 単位(全血 200 ml に由来)に 26.5 g のヘモグロビンを含むという仮定に基づいて計算した。したがって、総出血相当量(estimated total blood loss; eTBL)は、次の式のように計算された。<sup>29,30</sup>

総出血相当量 (ml)

= TBV (ml)

$$\times \frac{\text{術前 Hb(g/dl)} \times \frac{\text{TBV (ml)}}{100} + \text{赤血球輸血 (ml)} \times \frac{26.5(\text{g})}{200(\text{ml})} - \text{術後 (輸血後)Hb (g/dl)} \times \frac{\text{TBV (ml)}}{100}}{\text{術前 Hb(g/dl)} \times \frac{\text{TBV (ml)}}{100}}$$

\* TBV (total blood volume) = 循環血液量

循環血液量は(TBV) 下記に示す小川・藤田の式を用いて算出した。<sup>31,32</sup>

(男性)  $\text{TBV}=0.168\text{H}^3+0.050\text{W}+0.444$ , (女性)  $\text{TBV}=0.250\text{H}^3+0.0625\text{W}-0.662$

\* H(height): 身長(m), W(weight): 体重(kg)

術後 24 時間のドレーン出血量や輸血された輸血製剤単位数の情報は電子カルテより収集した。

## 説明変数

周術期の出血と大量輸血に影響を与える可能性のある患者の全ての臨床情報や臨床背景は、電子カルテから記録した。年齢、性別、身長および体重(肥満度指数[BMI]および循環血液量[TBV])、ASA-PS (American Society of Anesthesiologists - physical status)、手術内容、麻酔時間、手術時間、人工心肺使用時間、人工心肺終了後から手術終了までの時間、使用した輸血製剤の単位数(自己血/同種血に分けて赤血球、新鮮凍結血漿、血小板)、既往歴(高血圧、糖尿病、高脂血症、過去の心臓外科手術歴)、術前の抗凝固薬および/または抗血小板薬の内服、CCU /在院日数期間、そして術前/術

後の血算データおよび一般凝固検査/ Sonoclot / TEGの測定結果を説明変数とした。

加えて、術前の心機能(EF)や腎機能、血清アルブミン値、また術後合併症に関する臨床情報も記録したが、重回帰分析の変数には適用しなかった。

## 血液検体採取および検査方法

麻酔導入後(術前)、人工心肺を離脱しプロタミン投与後(人工心肺終了後)、および手術終了時(術後)の3回のタイミングで、この研究とは無関係に行われる観血的動脈圧モニタリングラインから約7 mlの全血を採取した。

血算のほか、従来型の一般凝固検査として、ACT、PT、PT-INR、APTTおよびフィブリノーゲン値を測定した。ACTはヘモクロン(International Technidyne Corporation [ITC], Edison, NJ, USA)によって、PTとPT-INR、APTT、フィブリノーゲンは、それぞれIL ACL TOPのHemosIL RecombiPlas Tin, HemosIL SynthASil、HemosIL Fibrinogen-C XL of (Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, USA)を用いて測定した。<sup>33</sup> TEG 6s (Haemonetics Inc., Braintree, MA, USA)を用い、製品マニュアルにしたがってR、Angle、MA、LY-30、TEG-ACT、フィブリノーゲンレベル(FLEV)のTEGの6つのパラメーターを測定した。測定試薬としては迅速に結果が出るCRTをメインとし、得られたデータを重回帰分析の説明変数として使用した。同時に血算・一般凝固検査や血小板数との相関を検証するため、CK、CKH、CFFの他の3つの試薬を用いた測定も並行して行った。クエン酸を含む採血管に採取した全血検体を用いて採血後1時間以内に測定を実施した。



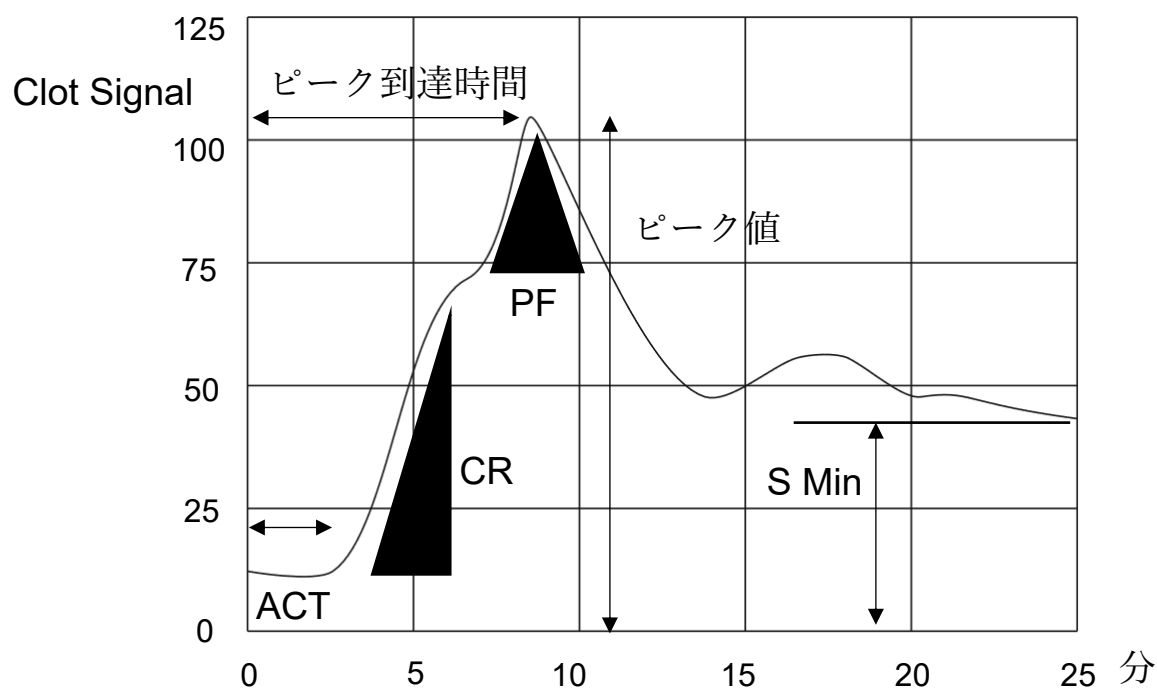


図 4 Sonoclot の新たな指標の検索として追加測定した測定項目

Sonoclot-SCP2 (Sienco Inc.、Boulder、USA、USA)を使用して、自動算出される Sono-ACT、Clot Rate (CR)、血小板機能 (PF)に加え、凝固や止血に関連すると想定されるピーク到達時間とピーク値、また線溶系の指標として最小シグナル (S min)をグラフより手動的に計測し記録した。測定項目の詳細は図 4 に示す通りである。

採血後は、抗凝固薬を加えず、2分以内に 360 マイクロリットルの全血をキュベットに入れ測定を行った。また、手術室外での測定を想定し、10 症例分は TEG の測定用に採取した、クエン酸採血管採取検体を用いて、採血 20 分後に Sonoclot での測定を行った。クエン酸の作用を拮抗するため、測定前に 0.25 M CaCl<sub>2</sub> 溶液 20 μl を添加後同じ手順で測定した。

血算・一般凝固検査、Sonoclot、TEG の測定値間の相関は、表1に示す相関表に基づいて検証した。

相関表	ACT	凝固因子	フィブリノーゲン	血小板	線溶系
血算・一般凝固検査	ACT	PT, APTT	フィブリノーゲン	血小板数	測定せず
Sonoclot	Sono- ACT	CR	CR	PF, ピーク到達時間	S Min
TEG	TEG- ACT	R, Angle, MA, FLEV	FLEV、MA	CRT-MA	LY30

表1 血算・一般凝固検査と Sonoclot / TEG の測定結果の相関表

## 統計学的解析

すべてのデータは、SPSS (Windows バージョン 19.0 [IBM, Armonk, NY]) を使用して解析した。データは、中央値 [最小、最大] または頻度 (%) で示した。症例数は、Pearson の相関係数の推定精度を保證するために、95%信頼区間幅に基づいて決定した。表 2 に示した目標症例数と 95%信頼区間の関係から、臨床的に相関が高いと考えられる相関係数 0.7 を 95%信頼区間幅 0.3 以下で精度よく推定可能な最小症例数として 50 症例を対象とすることにした。

表 2. 各目標症例数および Pearson 相関係数において得られる 95%信頼区間

Pearson 相関係数	症例数		
	40	50	60
0.6	0.355 - 0.768 (0.415)	0.389 - 0.753 (0.370)	0.408 - 0.741 (0.335)
0.7	0.497 - 0.830 (0.335)	0.524 - 0.819 (0.297)	0.543 - 0.810 (0.268)
0.8	0.651 - 0.890 (0.240)	0.671 - 0.882 (0.212)	0.685 - 0.876 (0.192)

\* 2 変量正規分布を仮定した; PASS13 により計算した

血小板数や一般凝固検査、Sonoclot、TEG の測定結果のそれぞれの相関は、スピアマ  
ンの順位相関テストによって解析した。Sonoclot / TEG の測定値が周術期総出血相当  
量、術後ドレーン出血量、血小板輸血単位数の予測に有用かどうかは重回帰分析を行  
い評価した。ステップワイズ法を用いて有用な説明変数のみの抽出を行った。モデル  
の適合性は、Hosmer-Lemeshow 検定で評価した。p 値が 0.05 以下を有意と定義した。

## 結果

研究対象 50 症例の患者背景を表 3 に示す。

表3. 患者背景 (N=50)\*

	中央値	[最小, 最大]
年齢 (歳)	52.5	[18, 82]
性別 (男 : 女)		32 : 18
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.2	[14, 34]
ASA PS	3	[2, 4]
手術内容		
冠動脈バイパス術 or 弁置換	19	(38%)
大動脈置換術	12	(24%)
心移植/補助人工心臓挿入術	18	(36%)
肺静脈瘻切除	1	(2%)
既往		
高血圧	31	(62%)
糖尿病	12	(24%)
高脂血症	16	(32%)
心臓外科手術既往	15	(30%)
人工透析	1	(2%)
術前の抗血小板薬内服	16	(32%)
術前の抗凝固薬内服	26	(52%)
術前の血液検査		
アルブミン (g/dl)	3.9	[2.6, 4.6]
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.3	[15.5, 139.6]
ヘモグロビン (g/dl)	12.1	[9.1, 16.7]
血小板数 (10 <sup>4</sup> /μl)	18.1	[5.7, 43.1]
EF (%)	53	[2.0, 78.0]
麻酔時間 (分)	530	[287, 857]
手術時間 (分)	399	[193, 719]
人工心肺使用時間 (分)	189	[49, 451]
セルセーバー返血量 (ml)	525	[100, 1650]
術後ヘモグロビン (g/dl)	9.2	[7.0, 12.0]
CCU入室期間 (日)	4	[2, 42]
在院日数 (日)	17	[9, 90]
術後感染症	6	(12%)
術後血腫除去術	4	(8%)
循環血液量 (ml)	4181	[2155, 6608]
予想総出血量 (ml)	2542	[955, 6967]
術後ドレーン出血量 (ml)	870	[213, 3489]
輸血量		
赤血球輸血症例	36	(72%)
新鮮凍結血漿輸血症例	34	(68%)
血小板輸血症例	21	(42%)
赤血球輸血単位数	6.0	[0, 26]
新鮮凍結血漿輸血単位数	8.0	[0, 42]
血小板輸血単位数	0	[0, 40]

\* データは、中央値 [最小, 最大] もしくは 数 (%) で示す。

BMI = body mass index, EF = ejection fraction, CCU = coronary care unit.

CABG または弁形成/置換症例は 19 例(38%)、心臓移植または補助人工心臓(VAD)挿入は 18 例(36%)、大動脈置換症例は 12 例(24%)であった。総出血相当量(eTBL)および術後 24 時間のドレーン出血量の中央値は、それぞれ 4,181 ml および 870 ml であった。

輸血が必要であった症例は、赤血球 36 症例(72%)、新鮮凍結血漿 34 症例(68%)、血小板 21 症例(42%)であった。術後出血または血腫形成に対する再手術は 4 例(8%)行われていた。

アジア人と欧米人とでは、凝固能が異なることが指摘されているため、<sup>25-28</sup> 最初に血算・一般凝固検査、PoCT (Sonoclot / TEG)の測定値との相関性を調べ、PoCT の日本人集団における妥当性を検証した。結果を表 4 および図 5 に示す。

術前、人工心肺終了後、術後の 3 回の測定値間で相関係数(r)に有意な差はなく、全てのタイミングでの測定を合わせたデータ全体で計算された r および p 値(表 4、右端のデータである“全てのデータ”参照)の信頼性がもっとも高いと考えられた。一般凝固検査でのフィブリノーゲン値は、FLEV(TEG)および CR(Sonoclot)の両方と相関を示した( $r = 0.88$  および  $0.53$ ) (表 4 および図 5a)。PT 値は、R(TEG)、CR(Sonoclot)と中等度の相関を示した( $r = -0.64, 0.38$ ) (表 4)。血小板数は MA(TEG)と強い相関関係を示したが( $r = 0.84$ ) (表 4)、ピーク到達時間および PF(Sonoclot)と血小板数との相関は中等度もしくは弱かった( $r = -0.40$  および  $0.29$ ) (表 4、図 5c および 5e)。一般検査での ACT 値と PoCT の ACT は、弱い相関関係を示した( $r = 0.22$  [TEG] および  $0.17$  [Sonoclot])。

表4. 一般凝固検査とSonoclot/TEGの測定値の相関表

	術前			人工心臓終了後			術後			全てのデータ		
	r	p value		r	p value		r	p value		r	p value	
一般凝固検査	PoCTでの測定結果											
ファイリノーゲン	Sonoclot	CR	0.33	0.02	0.55*	<0.01	0.22	0.1	0.53*	<0.01		
	TEG	FLEV	0.83**	<0.01	0.79**	<0.01	0.67*	<0.01	0.88**	<0.01		
		MA	0.78**	<0.01	0.75**	<0.01	0.65*	<0.01	0.86**	<0.01		
血小板数	Sonoclot	PF	-0.24	0.9	0.73**	<0.01	0.49*	<0.01	0.29	<0.01		
		ピーク到達時間	-0.26	0.06	-0.42	0.03	-0.45*	0.01	-0.40*	<0.01		
	TEG	MA	0.57*	<0.01	0.78**	<0.01	0.72**	<0.01	0.84**	<0.01		
ACT	Sonoclot	SonoACT	0.12	0.4	0.22	0.13	0.15	0.3	0.17	0.04		
	TEG	TEG-ACT	0.27	0.06	0.18	0.22	0.33	0.02	0.22	0.07		
PT	Sonoclot	CR	0.35	0.01	0.47*	<0.01	0.071	0.6	0.38	<0.01		
	TEG	R	-0.38	<0.01	-0.33	<0.01	-0.42*	<0.01	-0.64*	<0.01		
		Angle	0.064	0.7	0.34	<0.01	0.20	0.2	0.43*	<0.01		
		MA	-0.028	0.8	0.34	0.02	0.19	0.2	0.45*	<0.01		
		FLEV	0.076	0.6	0.45*	0.01	0.26	0.07	0.47*	<0.01		

r ; correlation coefficient. \*\*  $|r| > 0.70$ , \*  $|r| > 0.40$ .

CR = Clot rate, FLEV = Fibrinogen level, PF = platelet function, ACT = activated clotting time, and MA = Maximum amplitude.

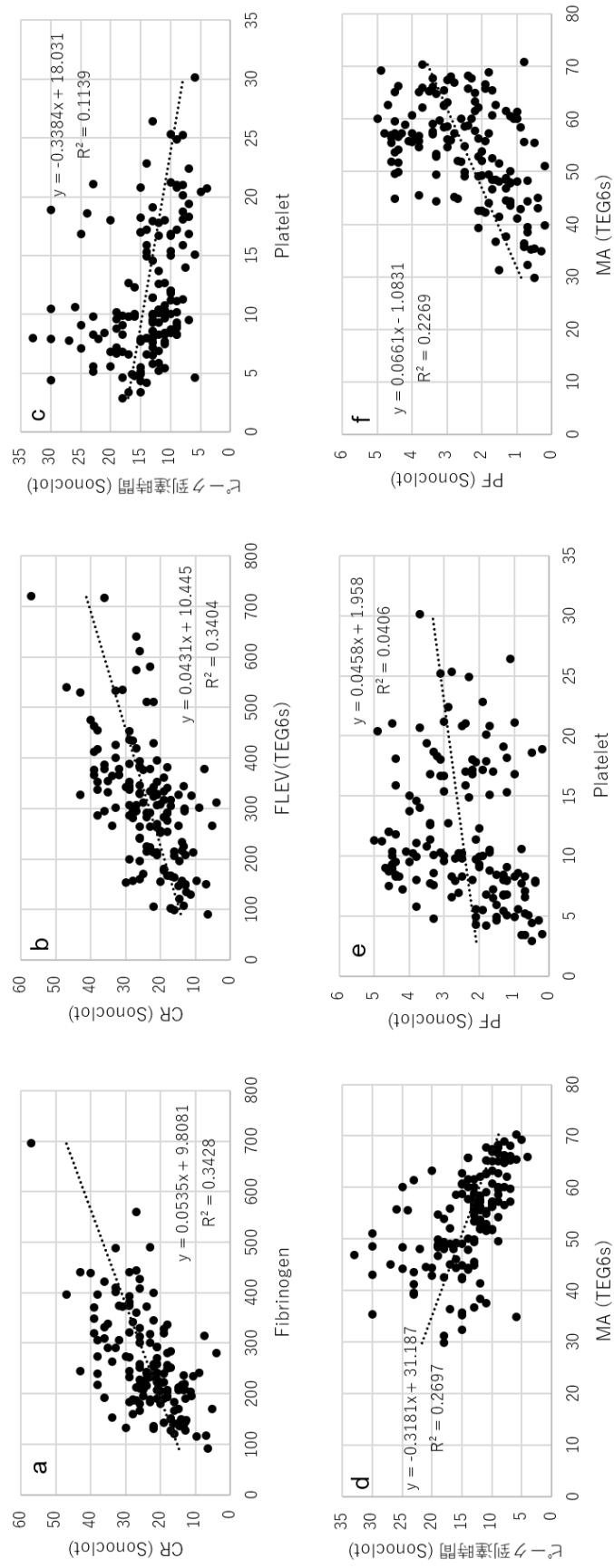


図 5 Sonoclot と TEG の測定値の散布図

次いで TEG と Sonoclot の測定値間の相関性を評価した(表 5)。凝固能と血小板機能を反映するほとんどのパラメーターでは、それぞれの測定値は互いに有意に相関した ( $|r| > 0.4$ )。ただし、ACT の相関性は弱かった ( $r = 0.35$ )。線溶系パラメーターについては、S min (Sonoclot) が約 1/3 のケースで適切に測定できなかつたため、LY-30 (TEG) と S min の相関を評価できなかつた。測定できなかつた理由は、考察内に後述する。



表5. SonoclotとTEGでの測定値の相関結果

Sonoclot	TEG	術前		人工心肺終了後		術後		全てのデータ	
		r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
CR	R	-0.47*	<0.01	-0.72**	<0.01	-0.36	0.01	-0.61*	<0.01
	Angle	0.45*	<0.01	0.66*	<0.01	0.17	0.2	0.57*	<0.01
	MA	0.27	0.06	0.57*	<0.01	0.12	0.4	0.50*	<0.01
	FLEV	0.41*	<0.01	0.63*	<0.01	0.15	0.3	0.56*	<0.01
PF	MA	0.33	0.02	0.75**	<0.01	0.67*	<0.01	0.44*	<0.01
	ヒューク到達時間	-0.59*	<0.01	-0.57*	<0.01	-0.63*	<0.01	-0.58*	<0.01
SonoACT	TEGACT	0.31	0.03	0.15	0.3	-0.13	0.9	0.35	<0.01

r ; correlation efficient. \*\*  $|r| > 0.70$ , \*  $|r| > 0.40$ .

CR = Clot rate, R = reaction time, FLEV = Fibrinogen level, PF = platelet function, ACT = activated clotting time, and MA = Maximum amplitude.

次に、患者の臨床的背景や Sonoclot / TEG などの検査データのうち、出血凝固障害や大量出血予測に有用な説明変数を抽出するため、総出血相当量 (eTBL)、術後 24 時間のドレーン出血量、血小板輸血単位数の 3 つのアウトカム変数を従属変数とした重回帰分析を行った。予想通り総出血相当量 (eTBL) は赤血球輸血単位数と強い相関を示した (表 6)。単回帰分析で一見有意な相関を示すと思われる他の変数がいくつかあったが (表 6、左の列)、重回帰分析では有意でなく、赤血球輸血単位数との共線性が示唆された。一方、重回帰モデルでは赤血球輸血単位数 ( $p < 0.001$ ) に加えて、他の 2 つの臨床パラメーター、すなわち年齢 ( $p = 0.008$ ) と BMI ( $p < 0.001$ ) が説明変数として抽出された (表 6、右列)。血算・一般凝固検査および Sonoclot / TEG の測定値はいずれも説明変数として選択されなかった。術後 24 時間のドレーン出血量は、術後の CR (Sonoclot) ( $p = 0.039$ )、術前の抗凝固薬内服 ( $p < 0.001$ ) および回収式自己血輸血量 ( $p = 0.001$ ) からなる重回帰モデルによって説明可能であった (表 7)。血小板輸血単位数については、いずれも Sonoclot の測定値である人工心肺終了時の PF ( $p = 0.014$ ) とピーク到達時間 ( $p < 0.001$ ) のみが有意な説明変数として抽出された (表 8)。この結果、以下に示す血小板輸血単位数の予測回帰式が得られた。

$$\text{血小板輸血単位数} = 0.913 \times (\text{ピーク到達時間}) - 2.355 \times (\text{PF}) + 1.844$$

手術時間や人工心肺使用時間、セルセーバー返血量、人工心肺終了後の血小板数は単変量解析では統計的に有意にみえたが、重回帰分析の説明変数としては抽出されなかった。

表6. 予測総出血量を従属変数とした単・多変量回帰分析結果 (N=45)

変数*	単回帰分析			重回帰分析 (ステップワイズ法)		
	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値
年齢	1.3 (-20.5 - 23.0)	0.017	0.91	-12.3 (-21.2 - -3.4)	-0.16	0.008†
性別 (男 1 女 0)	101 (-772 - 974)	0.034	0.23		0.088	0.10
ASA PS	683 (-2.5 - 1368)	0.28	0.051		-0.039	0.50
BMI	13.5 (-76.4 - 103.3)	0.043	0.76	70.3 (34.5 - 106.6)	0.23	<0.001†
手術時間 (分)	5.4 (2.7 - 8.2)	0.49	<0.01†		0.026	0.71
冠動脈バイパス術 or 弁置換	-966 (-1783 - -149)	-0.33	0.02†		0.10	0.14
大動脈置換術	40 (-943 - 1022)	0.012	0.94		-0.033	0.55
心移植/補助人工心臓挿入術	1017 (195 - 1840)	0.34	0.02†		-0.016	0.82
人工心肺使用時間 (分)	3.2 (-2.0 - 8.3)	0.17	0.23		0.033	0.56
人工心肺終了から手術終了までの時間 (分)	10.5 (4.6 - 16.5)	0.46	0.001†		-0.009	0.90
ヘモグロビン値 (術前)	-268 (-486 - -49)	-0.34	0.017†		0.12	0.076
高血圧	-307 (-1167 - 552)	-0.10	0.48		0.031	0.61
糖尿病	264 (-715 - 1242)	0.078	0.59		0.007	0.91
高脂血症	548 (-336 - 1433)	0.18	0.22		0.008	0.90
心臓外科手術既往	1442 (628 - 2256)	0.46	0.001†		0.11	0.12
術前の抗血小板薬内服	812 (-55 - 1680)	0.26	0.07		0.015	0.80
術前の抗凝固薬内服	1100 (323 - 1876)	0.38	0.006†		0.10	0.081
セルセーバー返血量	1.1 (-0.5 - 2.3)	0.27	0.061		0.016	0.78
血小板数 (術前)	9.2 (-52.3 - 70.6)	0.043	0.77		-0.027	0.62
ACT (術前)	15.7 (3.1 - 28.2)	0.34	0.016†		0.069	0.28
PT (術前)	-20.6 (-41.3 - 0.2)	-0.28	0.052		0.017	0.80
フィブリノーゲン値 (術前)	3.1 (-1.2 - 7.3)	0.21	0.16		-0.004	0.94
Sono ACT (術前)	5.1 (-7.1 - 17.2)	0.12	0.41		-0.035	0.53
Sono CR (術前)	-4.2 (-48.8 - 40.4)	-0.027	0.85		-0.018	0.77
Sono PF (術前)	332 (-39 - 702)	0.25	0.080		-0.0002	0.99
Sono ピーク到達時間 (術前)	-42 (-110 - 27)	-0.18	0.23		0.0010	0.99
CRT-R (術前)	-446 (-2893 - 2000)	0.053	0.72		-0.060	0.37
CRT-MA (術前)	75 (1 - 150)	0.28	0.05		0.038	0.51
CRT-MA/R (術前)	6.1 (-7.9 - 20.1)	0.13	0.39		0.057	0.42
血小板数 (人工心肺終了後)	-93 (-233 - 46)	-0.19	0.19		0.0075	0.89
ACT (p人工心肺終了後)	17.2 (6.0 - 28.3)	0.41	<0.01†		0.0018	0.98
PT (人工心肺終了後)	-27.4 (-65.9 - 11.1)	-0.20	0.16		0.029	0.64
フィブリノーゲン値 (人工心肺終了後)	0.4 (-6.0 - 6.7)	0.017	0.91		-0.029	0.63
Sono ACT (人工心肺終了後)	0.2 (-8.4 - 8.8)	0.0060	0.97		-0.060	0.28
Sono CR (人工心肺終了後)	-15 (-62 - 32)	-0.091	0.53		0.018	0.75
Sono PF (人工心肺終了後)	-266 (-495 - -37)	-0.32	0.024†		-0.0054	0.93
Sono ピーク到達時間 (人工心肺終了後)	70 (7 - 132)	0.31	0.029†		-0.064	0.29
CRT-R (人工心肺終了後)	-225 (-1089 - 638)	-0.075	0.60		-0.0071	0.91
CRT-MA (人工心肺終了後)	-17.6 (-63.2 - 28.9)	-0.11	0.46		0.0080	0.89
CRT-MA/R (人工心肺終了後)	-2 (-18 - 14)	-0.037	0.80		0.012	0.84
血小板数 (術後)	-94 (-239 - 50)	-0.19	0.20		-0.060	0.27
ACT (術後)	15.7 (-2.7 - 34.1)	0.25	0.09		-0.026	0.66
PT (術後)	0.8 (-28.0 - 30.0)	0.0080	0.96		-0.0065	0.92
フィブリノーゲン値 (術後)	2.1 (-5.0 - 9.1)	0.085	0.56		-0.041	0.48
Sono ACT (術後)	5.4 (-3.2 - 14.1)	0.18	0.21		-0.062	0.27
Sono CR (術後)	-20.3 (-78.6 - 38.1)	-0.10	0.49		0.041	0.46
Sono PF (術後)	-59 (-371 - 252)	-0.055	0.70		-0.046	0.43
Sono ピーク到達時間 (術後)	40 (-33 - 112)	0.16	0.28		0.028	0.62
CRT-R (術後)	97 (-2 - 124)	-0.25	0.08		-0.020	0.75
CRT-MA (術後)	6.4 (-54.3 - 67.2)	0.031	0.83		-0.050	0.38
CRT-MA/R (術後)	3.4 (-9.8 - 16.5)	0.074	0.61		-0.018	0.76
総赤血球輸血量	194 (169 - 218)	0.92	<0.01†	199 (176 - 222)	0.94	<0.001†
総新鮮凍結血漿輸血量	126 (91 - 160)	0.73	<0.01†		0.019	0.83
総血小板輸血量	73 (48 - 97)	0.65	<0.01†		0.045	0.55

\* PoCTによる線溶系のパラメータであるSmin (Sonoclot)は測定できなかった症例が多く、またLY30 (TEG)は全ての症例で正常値であったため除外した。

† Statistically significant ( $p < 0.05$ ).

単変量回帰分析は強制投入法を、多変量回帰分析はステップワイズ法を使用した。

表7. 術後ドレーン出血量を従属変数とした単・多変量回帰分析結果 (N=48)

変数*	単回帰分析			重回帰分析 (ステップワイズ法)		
	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値
年齢	-3.3 (-13.4 - 6.7)	-0.095	0.51		0.012	0.92
性別 (男 1 女 0)	4.2 (-400.8 - 409.2)	0.0030	0.98		0.042	0.72
ASA PS	230 (-94 - 554)	0.20	0.16		-0.065	0.63
BMI	-8.6 (-50.2 - 33.0)	-0.060	0.68		0.023	0.84
手術時間 (分)	1.8 (0.4 - 3.2)	0.35	0.012†		0.057	0.69
冠動脈バイパス術 or 弁置換	-385 (-769 - -0.5)	-0.28	0.005†		-0.13	0.30
大動脈置換術	-115 (-569 - 339)	-0.073	0.61		0.089	0.49
心移植/補助人工心臓挿入術	554 (183 - 926)	0.40	0.004†		0.11	0.46
人工心臓使用時間 (分)	0.7 (-1.7 - 3.1)	0.084	0.56		0.10	0.41
人工心臓終了から手術終了までの時間 (分)	3.5 (0.5 - 6.4)	0.32	0.022†		-0.13	0.40
ヘモグロビン値 (術前)	-19 (-126 - 89)	-0.051	0.73		0.051	0.67
高血圧	-58 (-458 - 343)	-0.042	0.77		0.035	0.77
糖尿病	-50 (-505 - 405)	-0.032	0.83		0.020	0.86
高脂血症	165 (-249 - 579)	0.12	0.43		0.22	0.067
心臓外科手術既往	425 (19 - 831)	0.29	0.04		-0.034	0.80
術前の抗血小板薬内服	100 (-316 - 516)	0.070	0.63		-0.072	0.59
術前の抗凝固薬内服	556 (202 - 910)	0.42	0.003†	637 (329 - 946)	0.48	<0.001†
セルセーバー返血量	0.7 (0.2 - 1.3)	0.39	0.005†	0.7 (0.3 - 1.1)	0.39	0.001†
血小板数 (術前)	5.5 (-22.3 - 34.0)	0.056	0.70		0.10	0.38
PT (術前)	-9.7 (-19.3 - -0.1)	-0.28	0.048†		0.071	0.61
フィブリノーゲン値 (術前)	0.2 (-1.9 - 2.2)	0.024	0.87		0.086	0.47
Sono ACT (術前)	1.5 (-4.1 - 7.2)	0.078	0.59		-0.11	0.40
Sono CR (術前)	-7.6 (-28.2 - 13.0)	-0.11	0.46		0.20	0.16
Sono PF (術前)	53 (-124 - 230)	0.086	0.55		0.14	0.26
Sono ピーク到達時間 (術前)	8.3 (-23.8 - 40.3)	0.075	0.61		-0.029	0.81
CRT-R (術前)	447 (-681 - 1575)	0.11	0.43		0.055	0.64
CRT-MA (術前)	4 (-32 - 40)	0.032	0.82		0.083	0.49
CRT-MA/R (術前)	-2.9 (-9.4 - 3.6)	-0.13	0.37		-0.051	0.67
血小板数 (人工心臓終了後)	-20 (-85 - 46)	-0.087	0.55		0.040	0.73
PT (人工心臓終了後)	-5.8 (-23.9 - 12.9)	-0.092	0.53		0.040	0.73
フィブリノーゲン値 (人工心臓終了後)	0.4 (-2.6 - 3.3)	0.035	0.81		0.16	0.21
Sono ACT (人工心臓終了後)	-0.7 (-4.6 - 3.2)	-0.052	0.72		-0.056	0.63
Sono CR (人工心臓終了後)	1.6 (-20.1 - 23.3)	0.022	0.88		0.11	0.34
Sono PF (人工心臓終了後)	-99 (-205 - 8)	-0.26	0.069		-0.064	0.61
Sono ピーク到達時間 (人工心臓終了後)	27 (-2 - 56)	0.27	0.066		-0.069	0.61
CRT-R (人工心臓終了後)	-120 (-520 - 280)	-0.087	0.55		-0.035	0.77
CRT-MA (人工心臓終了後)	-6.6 (-28.0 - 17.7)	-0.090	0.54		0.031	0.79
CRT-MA/R (人工心臓終了後)	0.6 (-6.7 - 8.0)	0.025	0.86		0.073	0.53
血小板数 (術後)	-28 (-96 - 39)	-0.12	0.40		-0.0018	0.99
PT (術後)	-6.3 (-19.5 - 7.0)	-0.14	0.34		0.013	0.92
フィブリノーゲン値 (術後)	-0.2 (-3.4 - 3.1)	-0.015	0.92		0.094	0.46
Sono ACT (術後)	2.4 (-1.6 - 6.4)	0.17	0.24		-0.012	0.94
Sono CR (術後)	-19 (-45 - 8)	-0.20	0.17	-23 (-44 - -1.2)	-0.24	0.039†
Sono PF (術後)	-76 (-219 - 67)	-0.15	0.29		0.0063	0.96
Sono ピーク到達時間 (術後)	18 (-16 - 51)	0.15	0.30		-0.013	0.93
CRT-R (術後)	-154 (-676 - 368)	-0.085	0.56		-0.042	0.74
CRT-MA (術後)	-5.0 (-33.2 - 23.2)	-0.051	0.73		0.064	0.59
CRT-MA/R (術後)	0.8 (-5.3 - 6.9)	0.038	0.79		0.14	0.28

\* PoCTによる線溶系のパラメータであるSmin (Sonoclot) は測定できなかった症例が多く、またLY30 (TEG) は全ての症例で正常値であったため除外した。

† Statistically significant (p < 0.05).

単変量回帰分析は強制投入法を、多変量回帰分析はステップワイズ法を使用した。

表8. 総血小板輸血量を従属変数とした単・多変量回帰分析結果 (N=45)

変数*	単回帰分析			重回帰分析 (ステップワイズ法)		
	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値	$\beta$ (95%信頼区間)	標準化 $\beta$	p値
年齢	-0.03 (-0.2 - 0.2)	-0.042	0.77	0.066	0.066	0.59
性別 (男 1 女 0)	-0.3 (-8.1 - 7.5)	-0.012	0.94	0.18	0.18	0.16
ASA PS	4.6 (-1.7 - 10.8)	0.21	0.15	0.13	0.13	0.27
BMI	-0.4 (-1.2 - 0.3)	-0.16	0.27	-0.097	-0.097	0.42
手術時間 (分)	0.06 (0.03 - 0.08)	0.57	<0.01†	0.25	0.25	0.11
冠動脈バイパス術 or 弁置換	-5.6 (-13.1 - 1.9)	-0.21	0.14	0.15	0.15	0.32
大動脈置換術	1.4 (-7.4 - 10.1)	0.045	0.76	-0.085	-0.085	0.50
心移植/補助人工心臓挿入術	5.5 (-2.1 - 13.1)	0.21	0.15	-0.009	-0.009	0.94
人工心肺使用時間 (分)	0.06 (0.02 - 0.1)	0.37	0.009†	0.23	0.23	0.058
人工心肺終了から手術終了までの時間 (分)	0.1 (0.05 - 0.2)	0.49	<0.01†	0.057	0.057	0.75
ヘモグロビン値 (術前)	-2.2 (-4.2 - -0.3)	-0.31	0.026†	-0.087	-0.087	0.50
高血圧	-3.7 (-11.4 - 3.9)	-0.14	0.33	-0.029	-0.029	0.82
糖尿病	0.3 (-8.5 - 9.0)	0.0090	0.95	0.026	0.026	0.83
高脂血症	-0.6 (-8.6 - 7.4)	-0.023	0.88	-0.097	-0.097	0.42
心臓外科手術既往	11 (3 - 18)	0.38	0.006†	0.17	0.17	0.19
術前の抗血小板薬内服	6.7 (-1.0 - 14.5)	0.24	0.088	-0.024	-0.024	0.85
術前の抗凝固薬内服	6.8 (-0.4 - 14.0)	0.27	0.063	0.13	0.13	0.30
セルセーバー返血量	0.01 (0.004 - 0.02)	0.38	0.007†	0.079	0.079	0.56
血小板数 (術前)	-0.6 (-1.1 - -0.09)	-0.32	0.022†	-0.050	-0.050	0.70
ACT (術前)	0.08 (-0.04 - -0.2)	0.20	0.16	0.094	0.094	0.45
PT (術前)	-0.2 (-0.3 - 0.03)	-0.24	0.098	0.069	0.069	0.61
フィブリノーゲン値 (術前)	-0.02 (-0.06 - 0.02)	-0.17	0.24	-0.030	-0.030	0.81
Sono ACT (術前)	0.02 (-0.08 - 0.1)	0.085	0.56	0.001	0.001	0.99
Sono CR (術前)	-0.1 (-0.5 - 0.3)	-0.070	0.63	0.096	0.096	0.45
Sono PF (術前)	0.2 (-3.2 - 3.6)	0.016	0.91	0.058	0.058	0.64
Sono ピーク到達時間 (術前)	0.05 (-0.6 - 0.7)	0.023	0.87	-0.026	-0.026	0.84
CRT-R (術前)	0.07 (-21.8 - 21.9)	0.0010	0.99	-0.033	-0.033	0.79
CRT-MA (術前)	-0.5 (-1.1 - 0.2)	-0.20	0.17	0.060	0.060	0.66
CRT-MA/R (術前)	-0.02 (-0.1 - 0.1)	-0.051	0.72	0.018	0.018	0.88
血小板数 (人工心肺終了後)	-2.2 (-3.3 - -1.1)	-0.51	<0.001†	-0.19	-0.19	0.21
ACT (p人工心肺終了後)	0.1 (-0.009 - 0.2)	0.26	0.072	0.20	0.20	0.085
PT (人工心肺終了後)	-1.1 (-0.5 - 0.2)	-0.095	0.51	0.066	0.066	0.60
フィブリノーゲン値 (人工心肺終了後)	-0.04 (-0.1 - 0.01)	-0.23	0.11	-0.041	-0.041	0.75
Sono ACT (人工心肺終了後)	-0.01 (-0.09 - 0.07)	-0.043	0.77	-0.11	-0.11	0.35
Sono CR (人工心肺終了後)	-0.2 (-0.6 - 0.2)	-0.15	0.31	0.14	0.14	0.28
Sono PF (人工心肺終了後)	-3.5 (-5.4 - -1.6)	-0.47	0.001†	-2.4 (-4.2 - -0.5)	-0.32	0.014†
Sono ピーク到達時間 (人工心肺終了後)	1.1 (0.61 - 1.6)	0.55	<0.001†	0.9 (0.4 - 1.4)	0.46	0.001†
CRT-R (人工心肺終了後)	2.9 (-4.8 - 10.6)	0.11	0.50	-0.11	-0.11	0.39
CRT-MA (人工心肺終了後)	-0.6 (-0.9 - -0.2)	-0.39	0.005†	0.006	0.006	0.97
CRT-MA/R (人工心肺終了後)	-0.1 (-0.3 - -0.01)	-0.30	0.036†	0.069	0.069	0.63
血小板数 (術後)	-0.9 (-2.2 - 0.4)	0.19	0.18	0.015	0.015	0.90
ACT (術後)	0.1 (-0.07 - 0.3)	0.17	0.25	0.15	0.15	0.21
PT (術後)	0.1 (-0.2 - 0.3)	0.077	0.59	0.11	0.11	0.34
フィブリノーゲン値 (術後)	-0.03 (-0.09 - 0.03)	-0.14	0.34	-0.065	-0.065	0.60
Sono ACT (術後)	0.02 (-0.06 - 0.1)	0.069	0.64	0.001	0.001	0.99
Sono CR (術後)	-0.2 (-0.7 - 0.4)	-0.087	0.55	-0.018	-0.018	0.89
Sono PF (術後)	-1.1 (-3.9 - 1.7)	-0.12	0.43	0.16	0.16	0.22
Sono ピーク到達時間 (術後)	0.4 (-0.3 - 1.0)	0.17	0.24	-0.033	-0.033	0.80
CRT-R (術後)	-3.6 (-13.6 - 6.4)	-0.10	0.47	-0.14	-0.14	0.26
CRT-MA (術後)	-0.2 (-0.7 - 0.4)	-0.088	0.54	0.13	0.13	0.28
CRT-MA/R (術後)	-0.05 (-0.2 - 0.07)	-0.11	0.44	0.038	0.038	0.76

\* PoCTによる線溶系のパラメータであるS min (Sonoclot)は測定できなかった症例が多く、またLY30 (TEG)は全ての症例で正常値であったため除外した。

† Statistically significant (p < 0.05).

単変量回帰分析は強制投入法を、多変量回帰分析はステップワイズ法を使用した。

以上より Sonoclot は、術後出血リスクと血小板輸血の必要性を予測するのに役立つ可能性があると考えられたので、検査室での測定を想定した検証を行った。全血検体をクエン酸採血管に一時的に保存、20分後に CaCl<sub>2</sub> 溶液を添加してクエン酸を中和し通常と同様に Sonoclot で測定を行い、直後測定データとの相関を比較検証した。血小板機能を示す PF 以外は  $r > 0.6$  以上と相関を認めしたが、PF は  $r = 0.28$  と相関を認めなかった(表9)。

表9. 採血後すぐに測定した検体と、採血20分後カルシウムを添加して測定した検体でのSonoclotの測定値間の相関結果

	r	p値
Sono-ACT	0.68*	<0.01
CR	0.84**	<0.01
PF	0.28	0.4
ピーク	0.76**	0.02
ピーク到達時間	0.63*	0.02

r ; correlation efficient. \*\*  $|r| > 0.70$ , \*  $|r| > 0.40$ .

ACT = activated clotting time, CR = Clot rate,

PF = platelet function.

## 考察

本研究における最大の注目点は、2つの血液粘弾性検査機器である Sonoclot と TEG が日本人の心臓外科手術症例において周術期の輸血療法に役立つかということである。日本ではこれら血液粘弾性検査に対する保険のサポートが限られているため、TEG や ROTEM と比較して、低いランニングコストで測定できる Sonoclot にとくに焦点を当てた。最初に、血算・一般凝固検査結果と、Sonoclot / TEG の測定値間の相関関係を検討した。これらの3つの測定結果は互いに有意な相関を示し、Sonoclot は TEG と同様に有用である可能性が示唆された。次に、Sonoclot の測定値を他の臨床上のパラメーターとともに説明変数として使用し、周術期の総出血相当量、術後 24 時間のドレーン出血量、血小板輸血量を説明可能な、多変量回帰モデルの構築を試みた。この検証で、術後の Sonoclot CR 値が術後 24 時間のドレーン出血量の説明変数として抽出され、また血小板輸血量の予測回帰モデルは人工心肺終了時の2つの Sonoclot の測定値、すなわち PF およびピーク到達時間のみで構成される結果となった。これは心臓外科手術における出血および輸血リスクの評価における Sonoclot の有用性を強く示唆する結果といえる。

従来型の血算・一般凝固検査と Sonoclot / TEG など血液粘弾性検査の測定値間の相関関係は、いくつかの先行研究で示されている。Auror らは、心臓外科手術症例を対象に一般凝固検査と TEG、ROTEM、および Sonoclot の測定値間の相関を調査し、フィブリノーゲン値と MA (TEG)、CR (Sonoclot) の間にそれぞれ強い相関があることを示している (MA [TEG]で  $r = 0.76$ 、CR [Sonoclot]で  $r = 0.53$ )。<sup>34</sup> Bhardwaj らは、チアノーゼ性先

天性心疾患の小児において同様の分析を実施した。<sup>35</sup> フィブリノーゲンに対する相関係数  $r$  は、MA(TEG)で 0.49、CR(Sonoclot)で 0.27 であった。これら先行研究の結果は、我々の結果と類似している。しかし、血小板機能を反映するパラメーターである PF とピーク到達時間(Sonoclot)と MA(TEG)は、互いに多少異なる相関を示した。血小板数と MA(TEG)の相関係数  $r$  は 0.84 できわめて強い相関を示したのに対し、PF およびピーク到達時間(Sonoclot)との相関係数  $r$  はそれぞれ 0.29 および -0.40 であり、相関の程度はやや弱くなっていた。この結果は、Sonoclot における PF およびピーク到達時間が、血小板数とは直接関連のない血小板機能を同時に反映しているためと考えられ、Sonoclot は血小板数や MA(TEG)に比べ、より有用である可能性がある。

また、Sonoclot と TEG の相関関係を調べ、これら 2 つの測定値が互いに中等度の相関を有することも示した(表 5、図 5b、5d、5f)。これら相関関係については、先行研究においては明確に言及されていない。

凝固能や血小板機能の評価に比較し、Sonoclot での線溶系の評価には問題があった。Sonoclot で自動計算される測定値には、線溶系機能を反映するものがないため、今回 5 min を手動で計算したが、約 3 分の 1 の症例で信頼できるデータを取得できなかった。Sonoclot 機器は TEG とは異なりカートリッジシステムを採用していないため、キュベットに入れた血液サンプルが測定中に一部乾燥し、正確な線溶系のデータを評価できなかった可能性がある。Sonoclot システムを用いて線溶系の評価を行うためには、測定曲線の中のどの値を用いて線溶系の評価を行うべきか、キュベット内の血栓の状態を長時間



均一に保つにはどうしたらいいかなど、いくつかの工夫と改善が必要と考えられる。一方、TEG では全症例で線溶系を反映するLY-30を測定できた。ただしこの Sonoclot の欠点は、対象全症例でトラネキサム酸を使用した抗線溶療法を行っていること、TEG でのLY-30の測定値が全症例で正常範囲にあったことから、本研究の結果へはほとんど影響を及ぼさないものと推測している。

周術期の総出血相当量(eTBL)は、赤血球輸血量と有意に相関した。これは、赤血球輸血単位数が eTBL の理論上の計算式に含まれる変数であるため、当然の帰結といえる。一方、血算・一般凝固検査結果と Sonoclot / TEG での測定値はいずれも、線形回帰モデルには含まれず、年齢とBMIの2つの臨床パラメーターのみがeTBLの説明因子として赤血球輸血量以外に抽出された。サブ解析では、赤血球輸血量は手術時間と強く相関しており、これらの結果を合わせると、手術手技の複雑さ、難易度、侵襲性が本研究での周術期出血に強い影響を与えたのだろう。BMIが高い肥満患者ではアプローチの問題から手術の難易度があがると推定される。また若い対象患者では高齢者に比べ、より複雑で積極的な術式が採用された可能性もある。さらに、本研究では緊急症例は対象外、術後早期死亡例もなかったことから、コントロール不能の大量出血や極度の凝固障害症例は存在せず、結果として eTBL への周術期の検査データの影響は限定的となり、手術手技の複雑さと難易度による影響のみが表面化したのかもしれない。若い患者がより複雑な手術を受けているというこの仮説を証明しようと、年齢以外の説明変数として独自の手術侵襲スコアリングシステムを作成し、適切な回帰モデルの構築を試みた

が、スコアリングが不適切なのか症例数が少なかったのか、結果として十分な証拠を得ることはできなかった。

対照的に、術後 24 時間のドレーン出血量は、手術終了時の CR (Sonoclot)、術前の経口抗凝固薬内服と回収式自己血輸血量からなる回帰モデルで説明可能であった。研究対象症例に投与されていた経口抗凝固薬はほとんどの場合 (26 症例中 23 症例) ワルファリンであり、その休薬期間が比較的短かったことから、説明変数として抽出されたのは妥当な結果と考えられる。また回収式自己血輸血量は術中出血をある程度反映しているため、術中出血は術後出血と相関すると推定するのが合理的であろう。CR (Sonoclot) は、全体的な凝固因子活性を反映する指標であり、フィブリノーゲンレベルと強く相関するため、術後 CR は、術後出血や再手術のリスクを予測するのに役立つと考えられる。Dominique らは、Sonoclot ACT 値によって術後出血が予測されうることを示した。<sup>36</sup> 麻酔導入時には非出血群と出血群で、Sonoclot ACT に差を認めないにもかかわらず、非出血群と比較し、出血群では人工心肺離脱・ヘパリン拮抗後の Sonoclot ACT が延長、CR と PF が低下していた。本研究ではこの結果は再現されなかった。Bhardwaj らは、ROTEM の術前 FIBTEM MCF (最大血餅強度) と胸部ドレーン出血量 ( $r = 0.52$ ) の相関を示している。<sup>35</sup> 本研究では ROTEM を使用していないため、日本人集団での結果の再現性を評価することはできないが、ROTEM と類似の特徴を有する TEG のいずれの測定値も、術後出血と有意な相関を示していない。これら先行研究と異なった本研究の結果は、人種の違いを含む患者の臨床的背景の違いによって生じたのかもしれない。

周術期の血小板輸血量を予測するための線形回帰モデルにおいて、人工心肺終了時の PF とピーク到達時間の 2 つの Sonoclot の測定値が説明変数として抽出された。興味深いことに、輸血の指標としてしばしば使用される術後の血小板数がこの回帰モデルには採用されていない。これらの結果は、とくに血小板数は減少していないが血小板機能が低い心臓外科手術症例において、血小板輸血閾値の 1 つとしてこの回帰式を使用できる可能性を示している。<sup>37</sup> 施設間で輸血開始のための基準閾値は異なるものの、MA (TEG) または MCF (ROTEM) 測定結果を使用して血小板輸血の適応を決定することは、すでに一部施設で実施されている。<sup>21-23,38-42</sup> また輸血閾値として MA (TEG) または MCF (ROTEM) を使用することにより、血小板輸血症例数が減少することも示されている。

<sup>24</sup> 本研究で得られた血小板輸血単位数の回帰式は、Sonoclot の 2 つの異なる測定値のみを使用しており、血小板輸血の適応のより安価かつ正確な予測を達成できる可能性を秘めている。もちろん、症例数も少なく観察研究であるため、実際の臨床症例に今回の結果を適用し、本回帰モデルを用いた具体的な血小板輸血閾値を決定するためには、さらなる介入試験が必要であることはいうまでもない。

先行研究では、心臓外科手術を含む大量出血の状況下での TEG の有用性が指摘されているが、<sup>23,24,38-42</sup> 同様の状況で Sonoclot を使用した報告はほぼ存在しない。本研究の結果は、Sonoclot が少なくとも TEG と同程度、有用であることを示唆している。TEG の測定機器である TEG6s はカートリッジシステムを採用しており、簡便なサンプルアプライと測定が可能だが、Sonoclot の測定機器である Sonoclot-SCP2 では測定者が直接血液を

キュベットに入れて測定する必要がある、操作がやや煩雑になる。一方この欠点は逆に、TEG や ROTEM とは大きく異なるコスト面での利点につながる。TEG は、一回の測定で約 1 万円の費用がかかるが、Sonoclot は、わずか 600 円程度での測定が可能である。このコスト面の利点から Sonoclot ではより多回数の測定や術後病棟での利用など、TEG や ROTEM よりも柔軟な運用が可能となることも期待される。

Sonoclot のいくつかのパラメーターは手術室での PoCT としてだけでなく、検査室での測定も可能であることが示された。しかしながら、血小板機能の指標である PF 値の再現性が低く、血小板輸血を必要とする大量出血の場合には、やはり手術室で PoCT として運用することが妥当であると考えられる。

結論として、心臓外科手術症例を対象に 2 つの血液粘弾性検査機器である Sonoclot および TEG の有用性を評価した。Sonoclot の測定値が術後 24 時間のドレーン出血量と血小板輸血量の説明変数として選択されたため、Sonoclot は、日本人集団の心臓外科手術における周術期輸血療法の管理に役立つツールとなる可能性がある。心臓外科手術症例や大量出血を伴う他の病態を対象とした介入試験により、Sonoclot を用いて算出可能な新規かつより適切な新鮮凍結血漿・血小板輸血の閾値を明らかにすることができるとも考えられる。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、すべての研究参加者、そして Sonoclot 使用に際して東京大学医学部附属病院 検査部 安本 篤史先生に感謝の意を表す。

また、本研究の内容はすでに Transfusion 誌に掲載されており、この博士論文の公表にあたり出版社に許諾を得た。

## 引用文献

1. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;**76**: 1680–97.
2. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004;**30**: 1873–81.
3. Pleym H, Wahba A, Videm V, Asberg A, Lydersen S, Bjella L, Dale O, Stenseth R. Increased fibrinolysis and platelet activation in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 2006;**102**: 660–7.
4. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss—a prospective, randomised, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;**8**: 404–9.
5. Yavari M, Becker RC. Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *J Thromb Thrombolysis* 2009;**27**: 95–104.
6. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010;**47**: 197–212.
7. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth* 2015;**114**: 217–24.
8. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;**1**: 1504–14.
9. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;**39**: 2652–8.
10. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;**45**: 1413–25.
11. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;**106**: 1366–75.
12. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;**9**: 168–73.
13. Keene DD, Nordmann GR, Woolley T. Rotational thromboelastometry-guided trauma resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2013;**19**: 605–12.

14. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of “bedside” thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**: 1052–7.
15. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;**20**: 548–53.
16. Hett DA, Walker D, Pilkington SN, Smith DC. Sonoclot analysis. *Br J Anaesth* 1995;**75**: 771–6.
17. Ekback G, Carlsson O, Schott U. Sonoclot coagulation analysis: a study of test variability. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;**13**: 393–7.
18. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lance MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;**34**: 332–95.
19. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology* 2015;**122**: 241–75.
20. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: Cd007871.
21. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;**117**: 531–47.
22. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, Falk V, Mohr FW. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**140**: 1117–24.e2.
23. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;**88**: 312–9.
24. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;**25**: 39.
25. Ng Tsai HO, Goh JJN, Aw JWX, Lin Y, Fong AYY, Tiong LL, Tan DS. Comparison of rivaroxaban concentrations between Asians and Caucasians and their correlation with PT/INR. *J Thromb Thrombolysis* 2018;**46**: 541–8.

26. Chumnumwat S, Yi K, Lucksiri A, Nosoongnoen W, Chindavijak B, Chulavatnatol S, Sarapakdi A, Nathisuwan S. Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms derived from Caucasian, Asian, and mixed races in Thai population. *Cardiovasc Ther* 2018;**36**.
27. Bernaitis N, Ching CK, Teo SC, Chen L, Badrick T, Davey AK, Crilly J, Anoopkumar-Dukie S. Factors influencing warfarin control in Australia and Singapore. *Thromb Res* 2017;**157**: 120–5.
28. Tang L, Hu Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2015;**114**: 901–9.
29. Meunier A, Petersson A, Good L, Berlin G. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. *Vox Sang* 2008;**95**: 120–4.
30. Gao FQ, Li ZJ, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four Methods for Calculating Blood-loss after Total Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl)* 2015;**128**: 2856–60.
31. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962;**51**: 224–32.
32. Inaba S, Takanashi M, Matsuzaki K, Ono Y, Nakajima K, Shibata R, Tadokoro K, Ishikawa Y, Kinukawa N. Analysis of a questionnaire on adverse reactions to blood donation in Japan. *Transfus Apher Sci* 2013;**48**: 21–34.
33. Sharkey LC, Little KJ, Williams KD, Todd JM, Richardson R, Gwynn AD, Rendahl A. Performance characteristics of the turbidimetric ACL–TOP CTS 300 coagulation analyzer in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2018;**28**: 317–25.
34. Espinosa A, Stenseth R, Videm V, Pleym H. Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2014;**14**: 80.
35. Bhardwaj V, Malhotra P, Hasija S, Chowdury UK, Pangasa N. Coagulopathies in cyanotic cardiac patients: An analysis with three point – of – care testing devices (Thromboelastography, rotational thromboelastometry, and sonoclot analyzer). *Ann Card Anaesth* 2017;**20**: 212–8.
36. Bischof DB, Ganter MT, Shore-Lesserson L, Hartnack S, Klaghofer R, Graves K, Genoni M, Hofer CK. Viscoelastic blood coagulation measurement with Sonoclot predicts postoperative bleeding in cardiac surgery after heparin reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;**29**: 715–22.
37. Ranucci M, Carlucci C, Isgro G, Baryshnikova E. A prospective pilot study of platelet function and its relationship with postoperative bleeding in pediatric cardiac surgery. *Minerva Anestesiol* 2012;**78**: 556–63.
38. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ. Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;**11**: 815–23.
39. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;**86**: 575–8.



40. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, Hunt BJ. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;**92**: 178–86.
41. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A, Arsan S. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;**24**: 404–10.
42. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M, Salamonsen RF. Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Circ* 2009;**18**: 277–88.

