

論文の内容の要旨

論文題目 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—

氏名 寺田 類

序文

心臓外科手術症例では、術前の抗血小板薬・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、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、止血困難、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。

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血液粘弾性検査が注目を集めている。この検査では、1回の測定でヘパリンの影響、凝固因子の欠乏、血小板機能やフィブリン形成の強度、線溶系の亢進の有無など複数のパラメータを同時並行的かつ総合的に評価でき、リアルタイムでの止血困難の原因の究明や病態診断が可能となるため、欧米の周術期輸血治療ガイドラインでも大量出血時の使用が推奨されている。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。

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実施した。まず血算・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、一般凝固検査や血算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した。

方法

本研究は、前向き観察研究としてデザインし、研究開始前に倫理委員会より承認を得た。

2017年6月から2018年2月までに、当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。18歳未満の患者、緊急症例、著しく凝固能が低下していると予想される患者を除外した。すべての研究参加者から書面による研究参加の同意を得た。

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。また、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、電子カルテから抽出した。

術前、人工心肺終了後、および手術終了後の3回のタイミングで、観血的動脈圧モニタリングラインから採取した。従来的一般凝固検査として、ACT、PT、APTT およびフィブリノーゲン値を測定した。同時に、TEGの6つのパラメータであるR、Angle、MA、LY-30、TEG-ACT、フィブリノーゲンレベル (FLEV)、Sonoclot は、Sono-ACT、Clot Rate (CR)、血小板機能 (PF)、ピーク到達時間、および最小シグナル (S min) の5つのパラメータを測定した。

結果

50 症例中、CABG または弁形成/置換症例が 19 例 (38%)、心臓移植または補助人工心臓 (VAD) 挿入が 18 例 (36%)、大動脈置換症例が 12 例 (24%) であった。総出血相当量および術後 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%) において実施されていた。術後出血または血腫形成による再手術が 4 例 (8%) 行われていた。

一般凝固検査で測定した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 ($r = 0.88, 0.53$)。PT 値は、R (TEG)、CR (Sonoclot) と中等度の相関を示した ($r = 0.64, 0.38$)。血小板数は、MA (TEG) と強い相関関係を示したが ($r = 0.84$)、ピーク到達時間および PF (Sonoclot) との相関は中等度もしくは弱かった ($r = -0.40, 0.29$)。TEG と Sonoclot の測定値間の相関性を評価したところ、凝固能と血小板機能を反映するほとんどのパラメータで、それぞれの測定値は互いに有意に相関した ($|r| > 0.4$)。

総出血相当量、術後 24 時間のドレーン出血量、血小板輸血単位数の、出血輸血リスクに関する3つのアウトカム変数について、これを説明可能な Sonoclot/TEG の検査データは何かを検討するため、患者の臨床的背景に関する情報や血算・一般凝固検査のデータとともに、重回帰分析を行った。総出血相当量の重回帰モデルでは、出血量の算出に用いた赤血球輸血単位数 ($p < 0.001$) に加えて、他の2つの臨床パラメータ、年齢 ($p = 0.008$) と BMI ($p < 0.001$) が説明変数として抽出されたが、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。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。

考察

本研究ではまず、臨床使用実績の少ない Sonoclot の日本人心臓外科手術症例での測定値の妥当性・有用性を評価するため、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。血算・一般凝固検査と Sonoclot/TEG の測定値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。一方、血小板数との相関の程度は、PF とピーク到達時間 (Sonoclot) と MA (TEG) では、多少異なった。血小板数と MA (TEG) 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) の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た。PF およびピーク到達時間は血小板数や MA (TEG) とはやや異なる指標として、今後利用可能かもしれない。

次いで、Sonoclot の測定値を他の臨床上のパラメータ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、血小板輸血量を算出する重回帰モデルの構築を試みた。周術期の総出血相当量は、理論上の計算式に含まれる赤血球輸血量以外に、年齢と BMI の 2 つの臨床パラメータのみと有意に相関し、血算・一般凝固検査結果と Sonoclot/TEG での測定値はいずれも回帰モデルには含まれなかった。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、手術手技の複雑さが本研究での周術期出血に強い影響を与えたと推測すると、耐術能の高い若年患者でより侵襲の高い手術が実施されたこと、BMI の高い肥満患者では術中操作がやや困難となり出血量が多くなりやすかったことが、これら 2 つの変数が抽出された理由かもしれない。一方 Sonoclot/TEG の測定値と出血相当量に相関がなかった理由として、本研究の対象に緊急症例は含まれておらず術中出血コントロールが困難な高度の出血凝固異常症例が少なかったことが関与しているかもしれない。

術後 24 時間のドレーン出血量は、人工心肺終了後の CR (Sonoclot)、術前の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。回収式自己血輸血量は術後出血に影響を与えることが容易に想像可能な術中の出血量のある程度反映していることから、説明変数として抽出されたのは妥当な結果といえる。一方 CR (Sonoclot) は、全体的な凝固因子活性を反映する指標であり、フィブリノーゲン値と強く相関するため、本研究の結果から術後 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。

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は、人工心肺終了時の PF とピーク到達時間の 2 つの Sonoclot の測定値のみが説明変数として抽出された。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おらず、Sonoclot の指標が血小板数ではなく血小板機能を反映して血小板輸血リスクと相関したことが示唆された。したがって、とくに血小板数の明らかな減少を伴わない出血凝固異常症例においては、血小板輸血閾値の 1 つとしてこの回帰モデルを応用できる可能性がある。

結論として、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示された。