

## Editorial Comment

## ECMO 管理中の凝固評価

海老島 宏典

国立成育医療研究センター 集中治療科

## Assessment of Coagulation During ECMO

Hironori Ebishima

Intensive Care Unit, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

体外式膜型人工肺（ECMO）使用中の重症患者の全身管理において凝固管理は非常に重要である。ECMO 管理中はプライミングや大量輸液により凝固因子が希釈され、凝固障害が生じると同時に、感染などの侵襲や血管内に挿入されたカテーテルなどの生体材料によりサイトカインが上昇し凝固は亢進する。凝固障害と凝固亢進、相反する事象は互いに影響を受け時々刻々と変化する。このため、ECMO 装着患者では凝固機能を適宜に反映し臨床的に活用しうる簡便で迅速な検査指標が必要となる。

一般凝固関連検査（PT, APTT, Fibrinogen, D ダイマー、血小板など）は術前に推奨される検査項目である。PT は外因系+共通凝固機能（凝固第 II, V, VII, X 因子とフィブリノゲン）、APTT は内因系+共通凝固機能（凝固第 VIII, IX, XI, XII, X, II 因子とフィブリノゲン）を反映するとされる。両検査の問題点はフィブリノゲン形成後に関与する第 XIII 因子や  $\alpha$ 2 アンチプラスミン欠損の検査には無効であることである。また、検査が中央検査室で実施されるため検体採取から結果が判明するまでの所要時間も問題となる。つまり生体止血機能と検査結果の不一致が生じやすいという問題がある。

活性化凝固時間（ACT）は 1966 年に提唱された検査法であり現在でもヘパリンのモニターとして心臓血管外科周術期および術後管理に広く使用されている。ACT はカオリンやセライトなどの凝固活性化剤を全血と混合して内因系凝固反応を惹起してフィブリノゲン形成までの時間を測定する検査方法であるが、測定が簡便で短時間で完結する特徴を有する。ELSO ガイドラインによれば ECMO 管理中の ACT は正常の 1.5 倍が目標とされている<sup>1)</sup>。問題は測定方法が標準化されていないため、現在までに普及している様々な ACT 測定機器の測定値にかなりの乖離がみられることである。このため異なる機械による測定値を単純に比較することができない<sup>2,3)</sup>。さらに血液希釈・低体温・血小板減少・フィブリノゲン低下なども結果に影響を与えるとされている。近年では血栓・出血傾向の予測には不向きであるとの報告もなされてきている<sup>4,5)</sup>。

小笠原らの論文<sup>6)</sup>で示された血液検体の粘稠度（viscoelasticity）を可視化し、その測定結果を止血管理に応用する血液弾粘性試験は近年広まっている。代表的な検査機器として、Thromboelastography (TEG<sup>®</sup>)、Thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>)、ソノクロット<sup>®</sup>がある。

Thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) の原理は 1946 年に Harter により紹介された。検査はクエン酸化した全血を Cup に入れ試薬を加え血液内で Pin を回転させ、フィブリノゲンが形成されるにしたがいこの Pin の回転がしくくなる過程（血餅強度）を評価する方法で行われ、結果は 15 分程度で判明する。2015 年には、Cup と Pin が 1 枚のカートリッジに内包され血液に加えた振動の変化をレーザービームで測定する、TEG<sup>®</sup> 6s が発売された。この改良により機器全体の小型化、測定の省力化に成功した。現在、Global hemostasis<sup>®</sup> というカートリッジでは、(1)フィブリノゲン不足、(2)血小板不足、(3)ヘパリンの残存、(4)線溶系の亢進、の 4 つの血液凝固能検査を、Platelet

doi: 10.9794/jspccs.39.46

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

小笠原裕樹、ほか：小児 ECMO 中のヘパリンコントロールに対し TEG<sup>®</sup> 6s が有用であった 1 症例。日小児循環器会誌 2023; 39: 39–45

mapping<sup>®</sup> というカートリッジでは血小板機能を評価することが可能である。ROTEM<sup>®</sup> やソノクロット<sup>®</sup> も方法や添加試薬など若干違いはあるが測定原理は概ね同様である。

血液粘弾性試験と一般凝固検査との臨床使用上の主な比較は以下のとおりである。

1. フィブリノゲン値と中央検査室で測定したフィブリノゲン値には良好な相関関係が認められる<sup>7,8)</sup>。
2. TEG によって得られる R (血餅形成開始時間) と MA (血小板—フィブリン架橋強度) は人工心肺を用いた心臓手術後出血量の予測に有用である<sup>9)</sup>。
3. TEG や ROTEM 結果をもとに適切に血小板や凝固因子を補充すれば赤血球輸血量が減少する<sup>10)</sup>。
4. TEG<sup>®</sup> 6S によって得られる CK と CKH の比較により人工心肺術離脱後の残存ヘパリンの検出およびプロタミン追加投与の必要性判断に有用である<sup>11)</sup>。
5. TEG や ROTEM の使用により術後の重篤な合併症 (止血術, 急性腎障害, 血栓塞栓症) は減少する<sup>12,13)</sup>。
6. 血液粘弾性試験をもとに管理を行っても死亡率には有意差はない<sup>12)</sup>。

フィブリノゲンは血液凝固系の最終基質であり活性化されてフィブリンとなる。このフィブリン網と血小板凝集による強固な血餅が止血治療に有用であるため、周術期の大量出血に対するフィブリン補充療法は近年注目を集めている<sup>14,15)</sup>。血液弾粘性試験では低フィブリン血症と血小板減少の鑑別を短時間にベッドサイドで実施可能であり、新鮮凍結血漿と血小板どちらを輸血すべきか迅速に判断できる。このため、心臓手術管理において欧米を中心に輸血アルゴリズムに取り入れた研究プロジェクトが進行しており、現在の欧州麻酔学会ガイドラインではエビデンスレベル 1C<sup>16)</sup>、米国麻酔学会ガイドラインでもエビデンス A2<sup>17)</sup> とされている。しかし血液弾粘性試験の指針は人工心肺後周術期管理に限られており、小笠原らの論文<sup>6)</sup> のように ECMO 管理中ましてや小児症例では評価が定まっていない。今後さらなるデータの集積と研究が必要である。

## 結 語

TEG に代表される血液粘弾性試験は低フィブリノゲン血症、血小板数減少、ヘパリン残存、線溶系亢進などをベッドサイドで短時間に測定できる優れた検査方法である。近年、心臓外科領域において人工心肺手術時の凝固および輸血指標として血液粘弾性試験の有用性が評価されつつある。しかし ECMO 管理中の抗凝固評価への転用に関してはデータの集積が乏しく評価は定まっていない。今後のさらなるデータ蓄積と検証が待たれる。

## 引用文献

- 1) Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. [cited 2021 May 10]. Available from: <https://www.elso.org/ecmoresources/elsو-ecmo-guidelines.aspx>
- 2) Avendaño A, Ferguson JJ: Comparison of Hemochron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 907-910
- 3) Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al: Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **108**: 1076-1082
- 4) Gui YY, Huang FY, Huang BT, et al: The effect of activated clotting time values for patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2016; **144**: 202-209
- 5) Mottillo S, Filion KB, Joseph L, et al: Defining optimal activated clotting time for percutaneous coronary intervention: A systematic review and Bayesian meta-regression. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; **89**: 351-366
- 6) 小笠原裕樹, 酒井 涉, 茶木友浩, ほか: 小児 ECMO 中のヘパリンコントロールに対し TEG<sup>®</sup> 6s が有用であった 1 症例. 日小児循環器会誌 2023; **39**: 39-45
- 7) Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, et al: Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2015; **13**: 1207-1216
- 8) Fabbro M 2nd, Gutsche JT, Miano TA, et al: Comparison of thrombelastography-derived fibrinogen values at rewarming and following cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2016; **123**: 570-577
- 9) Sharma S, Kumar S, Tewari P, et al: Utility of thromboelastography versus routine coagulation tests for assessment of hypocoagulable state in patients undergoing cardiac bypass surgery. *Ann Card Anaesth* 2018; **21**: 151-157
- 10) Bolliger D, Tanaka KA: Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev* 2013; **27**: 213-220
- 11) Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al: Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; **27**: 853-858
- 12) Serraino GF, Murphy GJ: Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac

- surgery: Updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017; **118**: 823–833
- 13) Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, et al: Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: A meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res* 2016; **203**: 424–433
  - 14) 高松純樹：大量出血における濃縮フィブリノゲン製剤、クリオプレシピテートの有効性. *日血栓止血会誌* 2010; **21**: 409–411
  - 15) Franchini M, Lippi G: Fibrinogen replacement therapy: A critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; **10**: 23–27
  - 16) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**: 332–395
  - 17) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management: Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 2015; **122**: 241–275