外傷性凝固障害とビスコエラスティックデバイス

阪本雄一郎*, 小網博之, 三池 徹

Traumatic coagulopathy and viscoelastic device

Yuichiro SAKAMOTO, Hiroyuki KOAMI, Toru MIIKE

要約：大量出血に伴う生理学的反応である血液凝固障害は重症外傷で高頻度に認められるとともに死亡率の独立予測因子であり、迅速かつ正確に状況を把握することは治療戦略上極めて重要である。血液凝固障害として一般的に認められているプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の問題点は凝固過程初期の反映である点と血球成分に含まれる血小板の影響が反映されない点である。分離処理を行わない血液が凝固する過程における弾性粘度変化を測定するビスコエラスティックデバイスとして TEG®, ROTEM®, Sonoclot®, T-TAS® などがある。2013 年に American College of Surgeon から報告された ACS TQIP Massive Transfusion in Trauma Guidelines において外傷性凝固障害や出血性ショックに関する治療戦略に TEG®5000 と ROTEM® の検査結果を具体的に示している。また、ビスコエラスティックデバイスの検査結果と外傷症例の転帰との関連に関しては多くの報告が認められるが、外傷症例の輸血管理や転帰改善に有益である明確な根拠はないのが現状である。

Key words: traumatic coagulopathy, viscoelastic device, Thromboelastography (TEG®), Rotational Thromboelastometry (ROTEM®), Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS®)

1. はじめに

外傷患者が凝固障害をきたす主な原因は大量出血による出血性ショックに続発する凝固障害と重症頭部外傷による凝固障害がある。出血性ショックの治療は止血が原則となる。出血部の止血が不十分な状態で輸液や輸血を継続すると止血能の破綻や低体温による止血能障害をきたす原因となる。よって大量出血の結果として生じる生理学的変化である血圧低下ではなく、大量出血早期の生理学的変化である頻

阪本雄一郎

1993年5月 佐賀大学附属病院一般・消化器外科 研修医
1994年4月 佐賀県立病院好生館外科 研修医
1995年4月 副島病院外科 医員
1996年4月 佐賀大学一般・消化器外科 医員
1997年4月 唐津赤十字病院外科 医員
1998年4月 佐賀大学一般・消化器外科 医員
1999年4月 佐賀大学一般・消化器外科 研究生
2001年6月 佐賀大学附属病院一般消化器外科
2002年9月 日本医科大学千葉北総病院救命救急センター 助教
2008年4月 日本医科大学千葉北総病院救命救急センター 病院講師
2010年3月 佐賀大学医学部非常災害医療学講座(寄附講座) 教授
2010年8月 佐賀大学医学部救急医学講座 教授

脈や四肢末梢の湿潤・冷汗、不安感等で迅速な止血術までの時間を逸することなく体制を整えることが重要である。また、外傷性ショックの90%以上である出血性ショックの診療においては迅速な止血術とともに適切な輸血療法を迅速・的確に行うことも極めて重要である。大量出血に伴う生理学的反応である血液凝固障害は重症外傷において高頻度に認められるとともに死亡率の独立予測因子であり、迅速かつ正確に状況を把握することは治療戦略上極めて重要である。

外傷診療の治療戦略は、根治的な止血術や損傷修復によって一旦、凝固障害をきたしてしまうと致命的となるため、可及的止血術を短時間で行い術後の集中治療によって生理学的徴候を回復させた後に必要に応じた計画的再手術で損傷修復を完結させる

*責任者連絡先：
佐賀大学救急医学講座
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1
Tel: 0952-34-3160, Fax: 0952-34-1061
E-mail: sakamoy@cc.saga-u.ac.jp

damage control surgery (DCS) の概念が重要であると認識されている。

ここで重要となってくるのは、外傷性凝固障害の程度や状況を迅速かつ客観的指標で把握することである。例えば凝固能が破綻した状況において止血目的の外科的手術を継続しても制御不能な出血により止血術を完結することもできず、結果的に救命し得ないという結果を招きかねない。このような状況を避けるために DCS 決断のための基準として外傷死の 3 徴いわゆる deadly triad と呼ばれる低体温、代謝性アシドーシス、血液凝固障害が知られている¹⁾。実際の臨床現場においても体温と酸塩基平衡は迅速に測定できるが血液凝固障害の検査結果として一般的に挙げられるプロトロンビン時間 (prothrombin time: PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: APTT) の検査結果は結果判明までに少なくとも 30 分以上を要し、検査結果自体も凝固過程初期の反映でありこの時期のトロンビン産生量は全体の約 5% に過ぎないといわれている。また、血漿成分を分離させた後に凝固促進剤を加えて測定された結果であるため血球成分に含まれる血小板の影響が反映されない検査結果となり、必ずしも生体内の凝固能を正確に反映し得ない場合もあると考えられる。また、全血を用いる検査である活性化凝固時間 (activated whole blood clotting time: ACT) も PT、APTT と同様にフィブリンゲル形成時点で測定を中止するためトロンビン産生量の約 5% の時点となり生体における血液凝固能を正確に反映できない場合もあると考えられる²⁾。

2. ビスコエラスティックデバイスの測定原理

分離処理を行わない血液が凝固する過程における弾性粘稠度変化を測定する機器として Thromboelastograph (TEG[®]) が 1948 年に初めて報告されている³⁾。現在、一般的な凝固能検査として浸透している PT や APTT が血漿成分のみの検査であり問題点は前述しているが、PT、APTT より TEG の方が先に報告されていた。しかし、TEG 報告時には血液凝固カスケードも未解明の時期であり粘稠度測定が病態の解明に有益であるとの証明にはいたらず一般的な検査として定着しなかった。その後、1985 年に肝臓移植手術

中の凝固能モニタリングに関する有効性の報告がなされ、臨床応用が広がっている⁴⁾。現在、普及しているビスコエラスティックデバイスは TEG の他に Thromboelastometry (ROTEM[®]) および Sonoclot[®] が一般的である。また、従来の凝固止血機能を評価する POC (point of care) 機器と、測定原理が全く異なった機器が本邦において開発されている。この機器は Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS[®]) であり、測定原理に関しては後述する。

一般的な POC 機器の測定原理は、TEG[®]5000 および ROTEM[®]delta の測定原理、つまりキュベット内に全血の血液サンプルと凝固活性剤を入れて血液サンプルに浸したピンによって形成される血栓形成の粘稠度をピンに加わる機械的インピーダンスを光学センサーにより測定する。ROTEM[®] が全血サンプルに浸されたピンが $\pm 4.75^\circ$ 回転するのに対して TEG[®] は全血サンプルを入れたキュベットを収めたホルダーが 0.1 Hz、 $\pm 4.75^\circ$ で左右に往復回転する点が異なる。一方、現時点における TEG[®] の最新機種である TEG[®]6s は、測定原理が機械的インピーダンスではなく超音波による音響インピーダンスである。ROTEM[®] と TEG[®]5000 の測定原理はピンが回転するかキュベットが回転するかの違いであるが全血サンプルに加える試薬が異なるため二つの機器による検査結果を単純比較することはできない。また、ROTEM[®] delta の方が加える試薬が多いため TEG[®]5000 よりも測定項目が増える。

ROTEM[®] の測定は、2 種類の液状試薬をクエン酸加の全血サンプルが入ったキュベットに加えて行う。この 2 種類の試薬の組み合わせによって 5 種類の測定項目を選択する。試薬は 6 種類ありそれぞれ以下のような試薬である。塩化カルシウムを含みクエン酸を含む採血スピッツ内の血液の凝固を促進する star-tem、エラジン酸を含み接触相を活性化する in-tem、ヘパリナーゼを含みヘパリンを分解する hep-tem、組織因子を含み外因系凝固を活性化する rex-tem、サイトカラシン D を含み抗血小板作用を有する fib-tem、アプロチニンを含み抗線溶作用を有する ap-tem、以上 6 種類の液状試薬を組み合わせると一般的には 5 種類の検査が可能となる。測定項目に用いる試薬と検査結果の特徴としては以下のごとくである。液状試薬 star-tem と in-tem (シングルユース

図1 ROTEM の測定結果
ROTEM の HP より (<https://www.rottem.de/en/>)

試薬では in-temS)を加えた INTEM は内因系凝固の活性化を表し、検体中のヘパリンの影響を強く受ける。液状試薬 in-tem と hep-tem(シングルユース試薬では hep-tem S)を加えた HEPTEM はヘパリンをブロックした状態での内因系凝固の活性化を表しており、プロタミンとヘパリンのバランスを評価できるのが特徴である。液状試薬 star-tem と rex-tem(シングルユース試薬では ex-temS)を加えた EXTEM は外因系凝固の活性化を表しており、10 分ほどで測定できる。液状試薬 rex-tem と fib-tem(シングルユース試薬では fib-temS)を加えた FIBTEM は血餅重合における血小板の影響を除いたフィブリンのみの影響を評価できる。液状試薬 rex-tem と ap-tem(シングルユース試薬では ap-temS)を加えた APTEM は線溶亢進を迅速に評価可能であり、抗線溶薬の効果もモニタリング可能である。また、試薬の組み合わせによって最大 8 種類の検査が可能である。

ROTEM[®]では、こうした検査項目を同時に 4 つ測定することが可能であり、用途に応じて測定する項目やそのタイミングを調整することができるのも大きな利点である。

ROTEM[®]での測定結果は、横軸を時間(分)、縦軸は上下方向に、血栓硬度に相当する振幅(mm)で表す(図 1)。測定開始から凝固が始まるまでの凝固時間(clotting time: CT)や、凝固開始から血栓硬度が 20 mm に達するまでの時間(clot formation time: CFT)とその角度(alpha angle: α)、凝固開始から 5 分毎の

血栓硬度(amplitude: A 5-30)とその最大値(maximum clot firmness: MCF)、凝固開始から 30, 45, 60 後の線溶指標(lysis index: LI 30, 45, 60)と最大線溶指標(maximum lysis: ML)などの様々なパラメータが、リアルタイムにモニターに把握できる。健常人では図 2 のごとく表示されるのに対し、血小板機能不全では、EXTEM の血栓硬度が低下している割には、FIBTEM では健常人と類似した波形が見られる(図 3A)。一方、EXTEM の血栓硬度が低下し、FIBTEM の血栓硬度も低下していれば、フィブリン機能不全が考えられる(図 3B)。さらに血栓硬度が最大となったあとに、血栓硬度が小さくなれば線溶による影響や血餅退縮などを考えるが、EXTEM や FIBTEM の血栓硬度が MCF に比べて 15%以上小さくなるのに対し、APTEM で線溶が抑制されていれば、線溶亢進と診断できる(図 3C)。この他にも、INTEM の凝固時間が延長している場合に HEPTEM の凝固時間が、短縮していれば、ヘパリンの影響を考慮する(図 3D)。

一方の TEG[®]5000 の測定は、あらかじめ製品化されている試薬をクエン酸加もしくはヘパリン加の全血サンプルが入ったキュベットに加えて行う。TEG[®]5000 の試薬は、基本検査の試薬でもある内因系凝固を活性化するカオリン、ヘパリンの影響を排除するヘパリナーゼ、外因系凝固を活性化する組織因子、不完全なフィブリン産生を生じるバトロキソビン、強制的にフィブリン網を形成させる活性化第 13 因子、それぞれ特定の血小板レセプターを活性

図2 健康人の ROTEM 結果
ROTEM の HP より (<https://www.rottem.de/en/>)

A. 血小板機能不全

C. 線溶亢進

B. フィブリンゲン機能不全

D. ヘパリンの影響

図3 各病態ごとの ROTEM 結果
ROTEM の HP より (<https://www.rottem.de/en/>)

Measure all phases of hemostasis in whole blood.

The TEG® hemostasis system continuously measures all phases of hemostasis as a net product of whole blood components

図4 TEGの測定結果

Haemonetics 社の HP より (<http://teg.haemonetics.com/en-GB>)

化するアラキドン酸 (arachidonic acid: AA), アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate: ADP), 血小板凝集抑制のアブキシマブ, 以上7種類を組み合わせた6種類の試薬によって6種類の検査が可能となる。測定項目に用いる試薬と検査結果の特徴としては以下のごとくである。カオリンを加えた Kaolin TEG は TEG® の基本的な検査であり内因系の凝固活性を表している。カオリンとヘパリナーゼを加えた Kaolin TEG+Heparinase はヘパリンの影響を検出できる。カオリンと組織因子を加えた Rapid TEG® は血餅形成能の迅速診断が可能である。組織因子とアブキシマブを加えた TEG functional fibrinogen はフィブリン重合能の評価が可能である。また、TEG® の特徴でもある血小板機能を測定する検査項目は、バトロキソビンと活性化第13因子、アラキドン酸を加えた検査とバトロキソビンと活性化第13因子、アデノシン二リン酸を加えた検査がある。いずれも TEG® platelet mapping と呼ばれておりそれぞれアスピリンの影響の検出と P2Y12 阻害薬の影響検出が可能である。

TEG® の測定結果は図4に示す。ROTEM® と同じように、横軸に時間、縦軸に血栓硬度をとるグラフで表され、凝固開始までの時間 (R time) や R time から血栓硬度が 20 mm に達するまでの時間 (K time),

血栓硬度 (MA), そして線溶指標 (LY30) である。

TEG® と ROTEM® は基本的な測定原理は同じであり、得られる検査結果をまとめると表1のようになる。TEG® は、内因系凝固経路ならびにヘパリンの影響を評価するのは可能だが、外因系凝固経路や線溶亢進の有無は評価できない。さらに、各時間での血栓硬度の評価はできない。しかし、内因系と外因系の両方を賦活化して短時間で凝固異常を同定できる Rapid TEG® は、迅速性に長けており救急外来や手術室などで多く使用されている。また、同じ器械を用いて血小板機能まで評価できるのも有用である。一方 ROTEM® は、内因系や外因系の凝固経路に対して多彩なパラメータをリアルタイムに把握し、解析することが可能である。さらに、線溶亢進の診断ができるのも TEG® にはないメリットである。しかし、血小板機能の測定には、ROTEM® platelet という別の装置が必要である。近年、TEG®, ROTEM® とともに測定時間の短縮化のために、TEG® 6s, ROTEM® sigma が開発された。TEG® 6s は、専用のカートリッジを挿入し、クエン酸加血液を一度注入するだけで、4項目の測定が自動的に行われる。ROTEM® sigma は、こちらも専用のカートリッジを挿入し、採血をしたスピッツ毎そのカートリッジに差し込むこ

表1 おもな ROTEM と TEG の検査項目

TEG [®]	ROTEM [®]	反映する全血の性状
R (reaction time)	CT (clotting time)	フィブリン形成までの時間.
K (clot kinetics)	CFT (clot formation time)	R, CT から振幅が 20 mm になるまでの時間. フィブリン網形成の時間を反映.
α	α	振幅の増加率. フィブリン産生速度を反映.
A (amplitude)	A (amplitude)	凝血塊の弾性粘稠度. 血小板数と機能および フィブリン産生能と濃度を反映.
MA (maximum amplitude)	MCF (maximum clot firmness)	振幅の最大値. 血塊の強さを反映.
LY30, LY60	LI30, LI45, LI60	最大振幅後の 30~60 分後の減少率. 線溶亢進を反映.
	ML (maximum lysis)	MCF 到達後の振幅最大減少率. 線溶亢進の 程度を反映.

とで、血液を扱うことなく測定が可能である。

一方 Sonoclot[®] は、1975 年に報告された凝固モニタリング装置であり⁵⁾、ROTEM[®] や TEG[®] 5000 と同様に血栓形成過程における血液粘稠度の変化を測定する点は同様である。相違点としては全血の血液サンプルを入れるキュベットの内側にあらかじめ凝固活性剤を添付している点と、検体内に沈めた筒状プローブを 200 Hz で上下振動させ検体の凝固反応によって生じる粘稠度変化によって生じるプローブと検体間のずり応力変化をトランスデューサーが検知する機器である。Sonoclot[®] は機器によっても測定できる範囲が異なっており、モデル SC1 という機種は activated clotting time (ACT) に加えフィブリンゲルの形成度を評価する clot rate (CR) の測定のみ可能である。また、モデル SCP1, SCP2 という 2 機種は SC1 の測定に加え platelet function (PF) と線溶系の測定まで可能となっている。

Sonoclot[®] の測定は、あらかじめ試薬が添加されている測定用キュベットにクエン酸添加もヘパリン添加も行われていない採血したシリンジ内の全血サンプルを加えて行う。キュベットの種類は 6 種類であり添加されている試薬は基本検査の試薬でもある内因系凝固を活性化するかオリン、セライト凝固を非選択的に活性化するガラス粒、ヘパリンの影響を排除するヘパリナーゼ。以上 4 種類の試薬の組み合わせとプローブの形状によって 5 種類の検査を可能にしている。キュベットに添加されている薬剤と検査の特性としてはカオリンが添付されている kACT

KIT は高用量の抗凝固のモニタリングに適しており、血小板機能はモニタリングしない。また、カオリンはメシル酸ナファモスタットを吸着するのでメシル酸ナファモスタットのモニタリングの際にはガラス粒の添加キュベットを用いる。セライトが添加されている SonACT KIT は高用量の抗凝固、線溶亢進のモニタリングに適しており、低分子ヘパリンは CR でモニタリングが可能である。ガラス粒が添加されている gbACT+KIT は低～中用量の抗凝固モニタリングに加え抗トロンビン製剤、Xa 阻害薬のモニタリング、抗血小板凝集薬等凝固能と血小板機能全般におけるモニタリングが可能である。ガラス粒が添加されたキュベットに穴開きプローブを組み合わせた gbACT+KIT with fenestrated probes は肝臓移植手術の凝固能検査に適している。また、ヘパリナーゼとガラス粒が添加された H-gbACT+KIT は人工心臓や PCPS, ECMO などヘパリンを使用している状態におけるヘパリンの影響を除いた凝固能や血小板機能の検査が可能である。

実際の測定結果は ACT, CF, PF の数値表示に加え、専用ソフト Signature Viewer を用いた場合には PC 機器の結果の波形表示も得られる。典型的な結果表示は図 5 のように表示される。ACT は液状で抵抗も少なかった血液がフィブリンゲル形成の始まりから固まり始めるまでの時間で、フィブリンゲル形成の度合いを数値化したものが CR である。CR の測定は凝固亢進のモニタリング、抗凝固薬管理、血液希釈による凝固能低下等に有用となる。その後全血が

図5 Sonoclot Signature の表示画面
(アイ・エム・アイ株式会社提供)

100% 新鮮凍結血漿

新鮮凍結血漿+

12.5% 濃厚血小板血漿

新鮮凍結血漿+

25%濃厚血小板血漿

新鮮凍結血漿+

50%濃厚血小板血漿

100%濃厚血小板血漿

図6 新鮮凍結血漿 + 濃厚血小板血漿の表示画面
(アイ・エム・アイ株式会社提供)

凝固した際にフィブリン血栓が血小板の収縮性蛋白の作用により退縮し血清を析出する。この反応を血餅退縮といい血小板糖蛋白 GPIIb/IIIa の関与が大き

く血小板機能を反映する。実際の血餅退縮の変化は図6のように新鮮凍結血漿 100%から濃厚血小板血漿の濃度が増すほどピークの上昇として表示される。

図7 線溶亢進時と抗線溶薬によって改善した際の波形
(アイ・エム・アイ株式会社提供)

A | B

血餅退縮が強く血小板機能が強いとピークが鋭く表示され、血餅退縮が弱く血小板機能が弱いとピークの勾配が緩く表示される。線溶亢進(hyperfibrinolysis)は、ピーク後の clot signal として表示され線溶亢進時には図 7A のように元の液状のレベルより下がり、図 7B の波形は抗線溶薬(トラネキサム酸)投与によって clot signal の上昇が確認された例である。

T-TAS[®]の測定原理は、模擬血管であるチップに一定流量のサンプルである全血を流し、模擬血管内に形成される血栓を経時的に観測する機器である。血栓形成速度や血栓硬度は圧曲線に反映されるため、その曲線から全血の凝固活性や血小板機能を評価することができる。模擬血管を内蔵したチップは二種類あり、それぞれ PL チップ(PL-chip)・AR チップ(AR-chip)と呼ばれている。

PL チップは血小板機能評価に特化したチップであり、コラーゲンで覆われた模擬血管を有するチップである。抗トロンビン薬であるヒルジンで抗凝固処理をした検体を使用し、血栓形成能の評価を行う。血小板は VWF(von Willebrand factor)を介して模擬血管内のコラーゲンと結合し、ずり応力が発生する。ずり応力により血小板は活性化し、フィブリノゲンや VWF を介達した凝集が引き起こされ血栓を形成していく原理である。PL チップを使用した実際の測定画面を図 8 に示す。小型カメラで撮影された模擬血管内の様子を、右上ウィンドウでリアルタイムに観察することが可能である。また右下ウィンドウ

で示されるグラフは、横軸を時間・縦軸を計測圧で示したものである。経時的に表示される圧曲線により、われわれは血栓形成能をヴィジュアル的に捉えることができる。本装置では模擬血管に流す血流量や血管温度など血流条件を測定者が自由に設定することが可能となっている。つまりこの装置は身体の様々な血管での血栓形成状態を、任意にシミュレーションすることができる装置と言える。もう一つの AR チップは、コラーゲンと組織因子で覆われた模擬血管を有するチップである。クエン酸ナトリウムにて抗凝固処理を行った全血は、カルシウムイオン添加後に模擬血管内でコラーゲンと組織因子により活性化される。活性化した血小板と凝固因子により、模擬血管内には非常に強固な血栓が形成される。この AR チップを使用することで、血小板機能と凝固能を併せた血栓形成能を測定することが可能である。AR チップによる測定画面を図 9 に示すが、測定画面の構成は PL チップ使用時と同様である。T-TAS[®]に内蔵された血栓解析ソフト T-TAS[®] Zia(図 10)を使うことで、この AR チップの模擬血管に形成される血栓の詳細な観察も可能となっている(最新機種の T-TAS plus[®]では、PL チップに形成される血栓解析も可能となっている)。

他の一般的な POC 機器と T-TAS の最大の違いは、理論上最も生理的な血栓形成能評価が可能であるという点であろう。他の POC 機器による測定方法や検査室で行われている PT(prothrombin time)や APTT

図8 PLチップを使用した実際の測定画面
(藤森工業株式会社提供)

図9 APチップを使用した実際の測定画面
(藤森工業株式会社提供)

(activated partial thromboplastin time)などの凝固検査は、凝固誘発のための試薬を検体に直接添加し混和させている。一方、T-TASは模擬血管のコラーゲンや組織因子が検体の一部を活性化し、それが引き金となり生体内で起きるような生理的な血栓形成を引き起こす機器である。また他のPOC機器と異なり模擬血管を利用しているため、血行力学的な観点からも生理的であると考えられる。そのためこのT-TAS[®]を使用した血栓形成能の評価は、他の凝固モニタリングのためのPOC機器と異なり、わずかな血小

板機能・凝固機能の変化を鋭敏に捉えることが可能である。

外傷性凝固障害に関連した欧米のガイドラインにおけるビスコエラスティックデバイスの位置づけ

外傷性凝固障害に関する欧州における外傷症例の治療戦略における重要度は、外傷性出血に対するガイドラインを報告した論文のタイトルからも読み取ることができる。2007年に報告された論文のタイトルがManagement of bleeding following major trauma: a European guideline⁶⁾であるのに対して2013年に新た

血漿製剤の補充の指標は FIBTEM の MCF が <8 mm. 血小板製剤補充の指標は EXTEM の MCF <45 mm および FIBTEM の MCF >10 mm. トラネキサム酸等の抗線溶製剤補充の指標は EXTEM の ML が $>15\%$. **ビスコエラスティックデバイスの外傷の転帰に関する報告⁹⁾**

ビスコエラスティックデバイスによって得られる情報が急性期対応を要する外傷診療において有益であるか否かの指標として転帰との関連があげられる。ビスコエラスティックデバイスの検査結果と外傷症例の転帰との関連に関しては多くの報告が認められる。主な報告内容としては、ROTEM の線溶亢進指標である confidence interval が 48% 以上の症例の死亡率が 100% と報告されている。また、TEG における R と MA の 2 項目の異常は独立した予後因子と報告されている。ROTEM の CFT 延長と血小板減少が関与する MCF はいずれも予後不良と強い相関が確認されており、Trauma and Injury Severity Score (TRISS) 式から予測される死亡率よりも不良な転帰と強い相関を認めた。ROTEM において早期に把握可能なフィブリノゲンの低下も不良な転帰と相関しており、治療戦略においてもクリオ製剤やフィブリノゲン製剤の投与の基準になり得るとともに測定結果をもとにした輸液・輸血量法による救命率改善も報告されている。

TEG で測定可能な platelet mapping analysis の異常所見は、血小板の機能低下を表すとともに頭部外傷の死亡例においてより高頻度に認められたと報告されている。また、TEG において過凝固の症例は凝固能が低下した症例より転機が良好との報告も認められる。

3. ビスコエラスティックデバイスを用いた外傷治療アルゴリズム

2015 年に Parkland Memorial Hospital から ROTEM[®] の検査結果に基づく外傷症例における輸血戦略のアルゴリズムが具体的に報告されている。このことから現時点において米国におけるビスコエラスティックデバイスの臨床現場での普及がなされていると考えられる¹⁰⁾。まず EXTEM において ML が延長していれば線溶亢進と判断し抗線溶療法としてト

ラネキサム酸を投与し、CT が延長していれば凝固能低下と判断し血漿を投与する。また、FIBTEM において振幅が減少していればフィブリノゲン機能不全と考えクリオ製剤やフィブリノゲン製剤の投与を選択し、振幅が減少していなければ血小板機能不全と判断し血小板投与を選択する。

一方、中国の Nanjing Hospital からは 2014 年に TEG を用いた腹部外傷に対する Goal-directed transfusion protocol が報告されている¹¹⁾。まず初期血餅形成までの時間を示す R の延長を認めていればその程度に応じた新鮮凍結血漿の投与量を決定する。次に振幅が 20 mm に達するまでの角度であるフィブリン網形成の速さを表す α angle が低下していればフィブリノゲン機能不全と考え新鮮凍結血漿投与後にクリオ製剤の追加投与を行う。 α angle が正常範囲で血塊の強度を表す最大振幅である MA が減少していれば血小板機能不全や凝固障害を考え新鮮凍結血漿投与後の血小板輸血やリコンビナント第 VII 因子製剤の投与を行う。諸外国においては、既にビスコエラスティックデバイスを外傷性凝固障害の把握に有効であり外傷診療に活用している報告が認められる。今後、本邦においても外傷性診療の戦略において重要なデバイスとなりうると考えられる。

ただし、ビスコエラスティックデバイスの限界も指摘されている。Cochrane Library では以前よりビスコエラスティックデバイスの限界は述べられていたが¹²⁾、2015 年の Review においても前述したような外傷症例に関する論文にはバイアスが認められており、現時点ではエビデンスレベルが高い報告はないのが現状である¹³⁾。結論として現時点では外傷性凝固障害において、PT や INR は完全ではないものの現時点で临床上最も信頼できるものであり POC 機器に関しては実験室の機器にとどめるべきとされている。この理由の一つに POC 機器で得られた解釈が困難な結果に関する取り扱いが不十分である点とされている。現時点における心臓外科手術の術中出血管理には有益であるが、病態が異なる外傷症例の輸血管理や転帰改善は有益であるとする明確な根拠には至っていないのが現状である¹⁴⁾。今後、外傷性凝固障害の治療戦略に役立てるためには、複数の POC 機器の結果と臨床的に現時点で信頼性の高い PT や INR の結果を詳細に比較検討すべきである。

また、POC 機器の測定上の問題点も検証し、臨床応用する際の注意点を把握したうえで補助的な検査項目としての有用性を検証する必要があると考えられる。

著者の利益相反(COI)の開示：

阪本雄一郎：講演料・原稿料など(旭化成ファーマ株式会社)。

その他著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 外傷専門診療ガイドライン. 外傷治療戦略 1 蘇生に必要な治療戦略, 一般社団法人日本外傷学会監修, 日本外傷学会外傷専門診療ガイドライン編集委員会編集, 東京, へるす出版, 2014, 19-31.
- 2) 田中健一, 小川寛: Viscoelastic Device-原理と使い方・注意点. *Thrombosis Medicine* **5**: 158-164, 2015.
- 3) Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* **26**: 577-583, 1948.
- 4) Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Starzl TE, Winter PM: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* **64**: 888-896, 1985.
- 5) von Kaulla KN, Ostendorf P, von Kaulla E: The impedance machine: a new bedside coagulation recording device. *J Med* **6**: 73-88, 1975.
- 6) Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* **11**: R17, 2007.
- 7) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* **17**: R76, 2013.
- 8) Camazine MN, Hemmila MR, Leonard JC, Jacobs RA, Horst JA, Kozar RA, Bochicchio GV, Nathens AB, Cryer HM, Spinella PC: Massive transfusion policies at trauma centers participating in the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Trauma Acute Care Surg* **78**: S48-S53, 2015.
- 9) Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK: Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* **18**: 518, 2014.
- 10) Abdelfattah K, Cripps MW: Thromboelastography and rotational thromboelastometry use in trauma. *Int J Surg* **16**: S1743-9191, 2015.
- 11) Yin J, Zhao Z, Li Y, Wang J, Yao D, Zhang S, Yu W, Li N, Li J: Goal-directed transfusion protocol via thrombelastography in patients with abdominal trauma: a retrospective study. *World J Emerg Surg* **9**: 28, 2014.
- 12) Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J: Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* CD007871, 2011.
- 13) Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zhelev Z, Hyde C: Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD010438, 2015.
- 14) Levi M, Hunt BJ: A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost* **13**: 1960-1967, 2015.