

人工心肺補助下心臓大血管手術における血液凝固分析装置コアグチェックの有用性の検討

亀井 政孝¹⁾ 松成 泰典²⁾ 大西 佳彦¹⁾

超高齢化社会をむかえ、心臓手術における手術死亡原因としての出血関連合併症の重大性が益々大きくなっていくと予想されている。近年、心臓麻酔において、止血凝固管理に関する目標指向型治療が注目されるようになった。この新しい治療方法では、モニターが中心的役割を担っている。今回我々は、手術室内において全血で迅速測定可能な血液凝固分析装置であるコアグチェック[®]が、人工心肺補助下心臓大血管麻酔において有用であるか検討した。当施設の患者 31 例について、人工心肺前、人工心肺離脱直後、および手術終了後の 3 点で、プロトロンビン国際標準比 (PT-INR) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) について、コアグチェックと中央臨床検査室で測定した値を比較検討した。PT-INR と APTT とともに相関関係は良好であった。PT-INR は人工心肺前後においてバイアスとバラツキともに臨床的許容範囲内であった。APTT については、人工心肺後に、バイアスとバラツキともに許容範囲を超え増大していた。以上から、心臓大血管麻酔において、コアグチェックは、PT-INR 測定には有用であるが、APTT については注意を要すると考えられた。

キーワード：凝固モニター，心臓手術，人工心肺，目標指向型治療，輸血

緒 言

近年、心臓大血管麻酔において、止血凝固管理に関する目標指向型治療が注目されている^{1)~7)}。これは、止血凝固能を手術室内で迅速測定し、治療アルゴリズムに沿って輸血療法を適切に実施し、出血量と輸血量を減少させることを基本概念とする新しい麻酔管理法である。この治療方針の最大の特徴は、1) 手術室内において測定可能、2) 全血で測定可能、および 3) 20 分以内で測定可能なモニターの存在である。この目標指向型治療の中心的役割を担っているのが全血で血液弾性粘調度の変化を測定する Point-of-Care (POC) モニターと呼ばれる血液凝固検査装置である⁸⁾。欧米における代表的装置は、トロンボエラストメトリー (ROTEM[®], TEM international GmbH, Germany) やトロンボエラストグラフィ (TEG[®], Haemoscope Inc. U.S.A) であるが、国内においては保険収載されていない^{9)~12)}。国内における POC モニターとしては、コアグチェック[®] (以下 COGC, シスメックス) が知られている^{13)~15)}。COGC は、全血のまま前処置を要せず約 1 分でプロトロンビン国際標準比 (PT-INR) を測定可能であり、また約 3 分で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) も測定可能である。すでに内科領域においては、ベッドサイドモニ

ターとしての有用性は確立されている^{13)~15)}。心臓手術術中¹⁶⁾¹⁷⁾ および術後管理^{18)~20)} についての過去の報告は、その数が非常に限られているだけでなく、その精度について結果が一定していない (術中有用¹⁶⁾ ; 術後有用¹⁹⁾)。この原因は不明であるが、COGC は全血測定であることから、人工心肺による血液希釈や血液損傷の程度が影響している可能性がある。

そこで我々は、人工心肺補助下の心臓大血管手術における COGC の精度を中央検査室での検査と比較検討した。加えて、血液希釈や血液損傷で変化する血中ヘモグロビン値と血小板数の影響についても検討した。

材料・方法

単施設前向き観察研究を実施した。研究は、施設倫理委員会に従って実施した。

1. 対象患者・術式

当施設において、3 カ月間の期間に人工心肺を用いた心臓大血管外科手術を受けた連続した患者を対象とした。除外基準として、1) 緊急手術、2) 小児手術、3) 肝障害、4) 腎障害、5) 止血凝固能障害を示す血液疾患、6) 低心機能、7) 妊婦、8) 術前抗血栓療法中断不能、9) 心臓大血管手術既往および 10) インフォームド・

1) 国立循環器病研究センター麻酔科

2) 奈良県立医科大学麻酔科学教室

[受付日：2015 年 6 月 9 日，受理日：2015 年 7 月 6 日]

コンセントを自身では不可能な患者とした。

2. 研究の方法

COGC と当施設中央臨床検査室における PT-INR と APTT を測定し比較検討した。測定点は、手術室麻酔導入後でヘパリン投与前 (pre-CPB)、人工心肺離脱後プロタミン投与 1 分～3 分後 (post-CPB)、および閉胸後手術室退室前 (post-OPE) の 3 点とした。検体はすべて橈骨動脈からの動脈採血で得た。麻酔と人工心肺管理方法は、標準的な心臓大血管管理方法に準じて実施した。人工心肺中抗凝固は、未分画ヘパリン 300IU/kg 以上静注により活性化凝固時間 480 秒以上で管理し、人工心肺離脱後プロタミン静注によりヘパリンを完全中和した。回収式自己血輸血は全症例で実施した。

COGC の測定原理は、全血 50 μ l を所定のカートリッジに滴下し、毛細管現象を利用し、内因系凝固因子活性化剤としてウシ脳サルファタイトと血小板代替えとして大豆リン脂質を含む試薬と混合させ、レーザー光源と受光器により赤血球の流動を光散乱でモニターするものである¹⁸⁾。COGC 測定は手術室内で実施した。検査室での測定は、STA-R EVOLUTION (Diagnostica Stago) を使用した。PT-INR 測定試薬は、HemosIL RecombiPlasTin 2G (Instrumentation Laboratory)、APTT 測定試薬は、Deta-fi APTT (Sysmex) をそれぞれ使用した。

3. 評価方法

PT-INR と APTT (秒) について、中央臨床検査室で測定された検査値を標準値とし、COGC による値のバイアス (系統誤差評価) とバラツキ (偶然誤差評価) および % バイアス (臨床的許容性評価) を主要評価項目とした (バイアス = COGC 値 - 検査室値の平均; バラツキ = バイアスの $\pm 2 \times$ 標準偏差; % バイアス = バイアス / 検査室測定値 $\times 100$; COGC 値 - 検査室値は、誤差と定義)。副次評価項目として、PT-INR と APTT それぞれに関する両測定方法間の相関関係とした。さらに、臨床検査室で測定した血中ヘモグロビン値と血小板数について、PT-INR の誤差変動を評価した。その他、観察項目として、手術前と手術中の基本情報も合わせて記録した。

4. 統計学的検討

連続変数の正規性検定として、Shapiro-Wilks 検定を実施した。両測定方法のバイアスとバラツキに関しては、それぞれの測定点ごとに PT-INR と APTT について Bland-Altman 分析を実施した。% バイアス $\leq \pm 20\%$ の場合、心臓大血管麻酔中における臨床的許容範囲内と定義した。両測定方法の相関関係について、測定点によらないすべての測定値について、Pearson の積率相関係数と相関検定を実施し回帰式も求めた。PT-INR については、人工心肺後の 2 点におけるすべての測定

値に関して、誤差と血中ヘモグロビン値および血小板数の散布図を検討した。P < 0.05 を統計学的有意差ありとした (両側検定)。統計ソフトは、SPSS statistics 19 (IBM) を使用した。

結 果

症例は、31 例 (男性 19 例) であった。年齢は正規分布せず、中央値 67 歳 (19 歳～81 歳) であった。術式の内訳は、冠動脈バイパス術 2 例、弁置換術 13 例、大動脈瘤人工血管置換術 9 例、その他開心術 7 例であった。大動脈瘤人工血管置換術のうち 1 例は準緊急手術であったが、循環動態は安定していた。人工心肺時間は正規分布せず、中央値 166 分 (64 分～396 分) であった。同種血輸血は、20 例 (64.5%) で施行され、すべての輸血症例で新鮮凍結血漿製剤が使用された。濃厚血小板製剤は 11 例 (35.5%) に輸血された。総輸血量は正規分布せず、中央値 1,320ml (0ml～7,540ml, 5,000 ml を超える症例は 1 例のみ) であった。予定通り全 93 検体につき評価した。

相関関係

PT-INR と APTT とともに両測定方法において正規分布していた (PT-INR : COGC 1.4 ± 0.4 , 検査室 1.3 ± 0.3 ; APTT : COGC 58 ± 17 秒, 検査室 41 ± 9 秒, 平均 \pm 標準偏差; n = 93)。PT-INR と APTT とともに、両測定方法による値の相関関係は良好で強い相関を示した (Fig. 1 および Fig. 2, n = 93)。PT-INR に関する回帰式から、検査室での PT-INR が 1.0 より大きい値では、常に COGC の PT-INR の方が大きくなり、検査室での値が大きくなるほど、誤差が拡大すると予想された。APTT に関する回帰式から、検査室での APTT が 29 秒以上では、常に COGC の APTT がより大きくなり、検査室での値が大きくなるほど、誤差が拡大すると予想された。

バイアス、バラツキおよび % バイアス (主要評価項目)

PT-INR の Bland-Altman 分析の結果を Fig. 3 に示す。バイアスとバラツキともに、人工心肺前後どのタイミングにおいても十分に小さかった。バイアスとバラツキともに、人工心肺離脱直後に一旦大きくなり、その後手術終了時に再び小さくなるが人工心肺前までは戻りきらないという動きを示した。% バイアスは、pre-CPB 5.7%, post-CPB 13.8%, post-OPE 9.5% とバイアスとバラツキと同様の動きを示したが、常に臨床的許容範囲内であった。APTT の結果を Fig. 4 に示す。バイアスとバラツキともに、PT-INR と同様な動きを示したが、特に人工心肺離脱直後では、バイアス 24 秒、バラツキ 23 秒と非常に大きい値であった。% バイアスも PT-INR と同様の動きを示したが、pre-CPB 27.8%, post-CPB 53.8%, post-OPE 40.5% と人工心肺前よりすでに

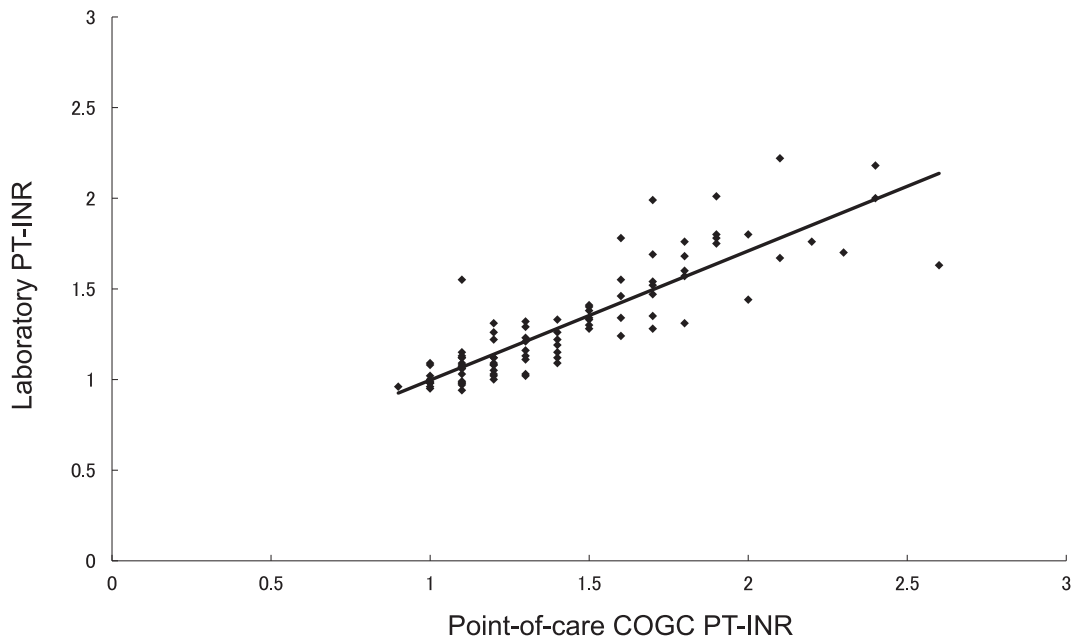


Fig. 1 Correlation between the PT-INR values measured by point-of-care COGC and standard laboratory tests. The line indicates the best linear fit between the data points ($r=0.871$; $P<0.01$; $y=0.731x+0.287$). PT-INR, international normalized ratio of prothrombin time; COGC, CoaguCheck.

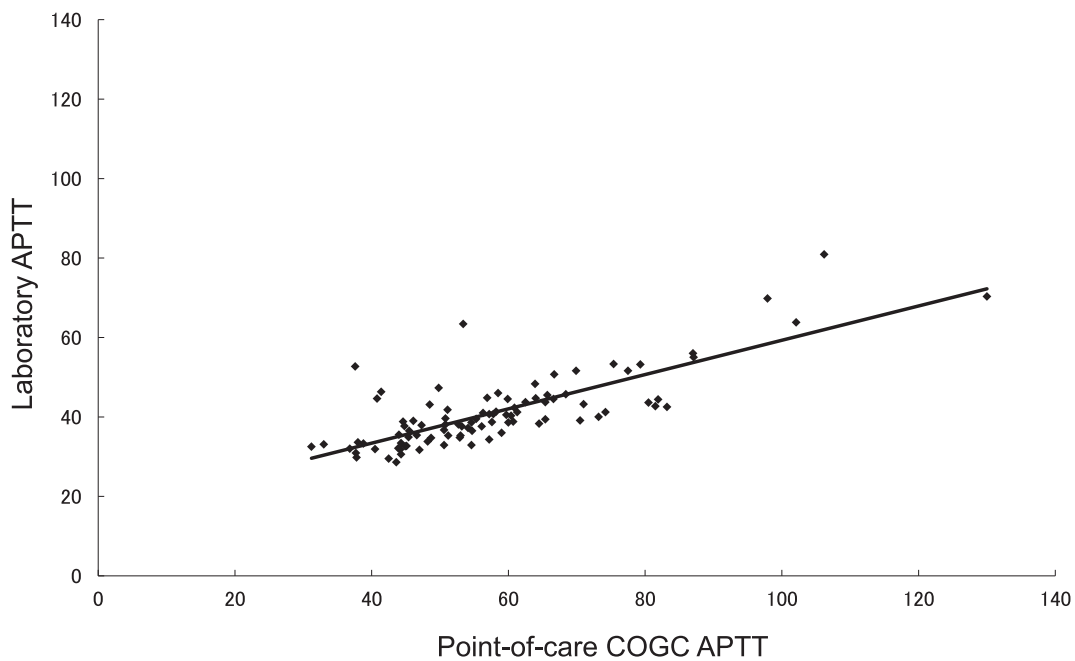


Fig. 2 Correlation between the APTT values measured by point-of-care COGC and standard laboratory tests. The line indicates the best linear fit between the data points ($r=0.783$; $P<0.01$; $y=0.432x+16.41$). APTT, activated partial thromboplastin time; COGC, CoaguCheck.

臨床的許容範囲を超えていた。

ヘモグロビン値と血小板数

人工心肺前後の誤差変動について、人工心肺による血液希釈と血球損傷の影響を検討するために、血中ヘモグロビン値および血小板数と誤差の散布図を評価した。APTTについては、PT-INRと比較して、人工心肺

後の残存ヘパリンの影響を受ける可能性が高く、その場合、結果の解釈が複雑であると考え²⁰⁾²¹⁾、PT-INRについてのみ検討した。ヘモグロビン値(6.0g/dl~16.4g/dl)と誤差変動に一定の傾向は認められなかった。血小板数(0.8万/ μ l~25.9万/ μ l)と誤差の関係をFig. 5に示す(n=62)。血小板数が10万/ μ l以下になると

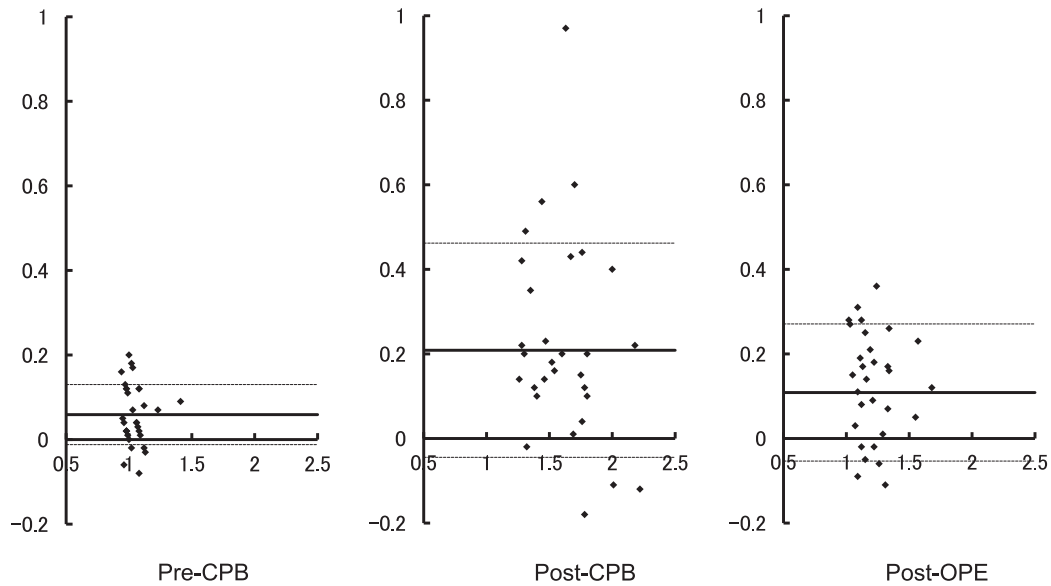


Fig. 3 Bland-Altman analysis of point-of-care COGC vs. standard laboratory PT-INR. Bland-Altman analysis displays the mean of both PT-INR measurements of one patient on the x-axis and the difference between the two measurements on the y-axis. The solid line and dash line indicate bias (average difference) and dispersion (± 2 standard deviations of the bias) between the two assays, respectively. The bias \pm dispersion represents the 95% confidence interval. The %biases are 5.7% at pre-CPB, 13.8% at post-CPB, and 9.5% at post-OPE. A value $\leq \pm 20\%$ of %bias is defined as clinically acceptable for the interchangeability of two assays. COGC, CoaguCheck; PT-INR, international normalized ratio of prothrombin time; Pre-CPB, after anesthesia induction and before systemic heparinization; Post-CPB, after cardiopulmonary bypass and 1-3 min. after protamine reversal of heparin; Post-OPE, after sternum closure and before intensive care unit admission; %bias = bias/laboratory value $\times 100$.

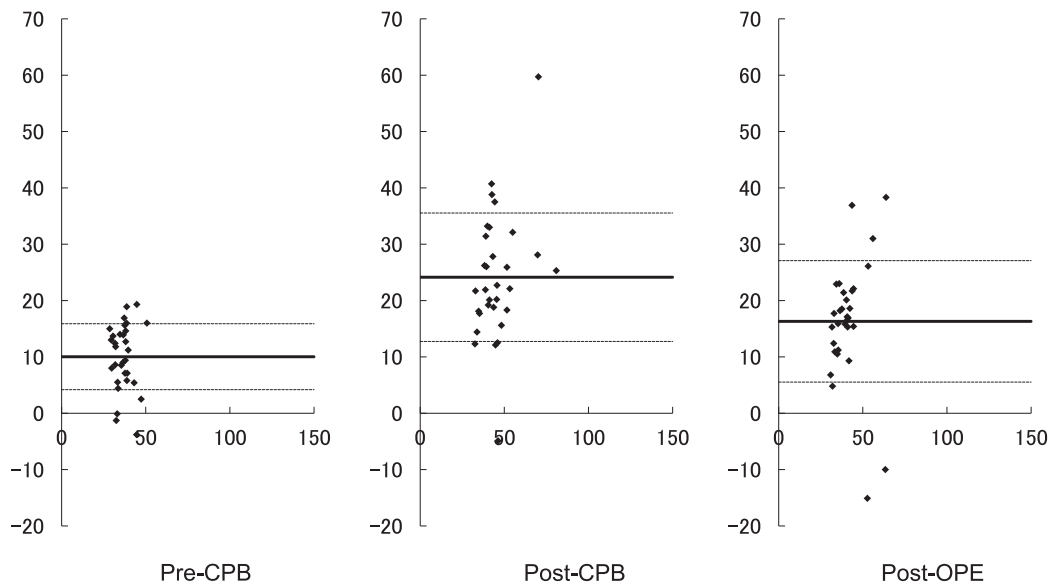


Fig. 4 Bland-Altman analysis of point-of-care COGC vs. standard laboratory APTT. Bland-Altman analysis displays the mean of both APTT measurements of one patient on the x-axis and the difference between the two measurements on the y-axis. The solid line and dash line indicate bias (average difference) and dispersion (± 2 standard deviations of the bias) between the two assays, respectively. The bias \pm dispersion represents the 95% confidence interval. The %biases are 27.8 at pre-CPB, 53.8% at post-CPB, and 40.5% at post-OPE. A value $\leq \pm 20\%$ of %bias is defined as clinically acceptable for the interchangeability of two assays. COGC, CoaguCheck; APTT, activated partial thromboplastin time; Pre-CPB, after anesthesia induction and before systemic heparinization; Post-CPB, after cardiopulmonary bypass and 1-3 min. after protamine reversal of heparin; Post-OPE, after sternum closure and before intensive care unit admission; %bias = bias/laboratory value $\times 100$.

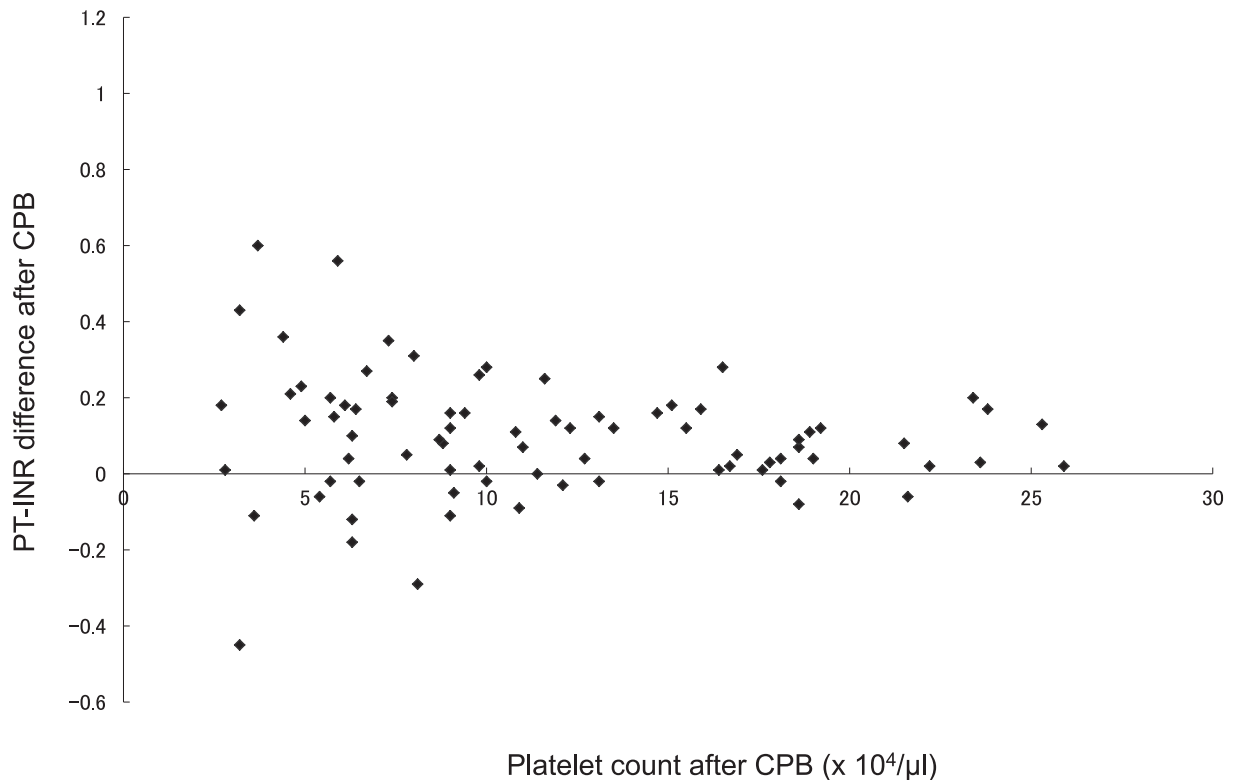


Fig. 5 Scatter plot of platelet count vs. PT-INR difference after CPB. PT-INR difference is defined as COGC-derived PT-INR value - standard laboratory PT-INR value (n=62). PT-INR, international normalized ratio of prothrombin time; CPB, cardiopulmonary bypass.

血小板数低下にもなって変動が大きくなる傾向が認められた。特に5万/ μl 以下では検体数が少ないものの、誤差変動が非常に大きかった。血小板数は正規分布しており、経過中の動きは、PT-INRの%バイアス、バイアスおよびバラツキと同様であった(pre-CPB 16.9 ± 4.8 万/ μl ; post-CPB 6.3 ± 3.6 万/ μl ; post-OPE 9.5 ± 4.7 万/ μl , 平均 \pm 標準偏差, n=93)。

考 察

COGCは、人工心肺補助下の心臓大血管麻酔において、PT-INRについては非常に精度が高かったが、人工心肺後の最もモニターが必要とされる場面で、APTTは臨床的な許容範囲を超えて延長する傾向がみられた。

しかし、我々は、APTTの結果の解釈に注意する限り、COGCは、心臓大血管麻酔における凝固管理に関する目標指向型治療のPOCモニターとして、十分臨床使用可能であると考え、以下その理由について述べる。手術室内において、全血のまま簡便に数分以内に検査結果が得られる事実は、我々麻酔科医にとっては非常に大きい意味を持つものである。一般に、いわゆる血算と凝固検査の検体採血から結果を得るまでの時間は30分から90分以上と報告されている³⁾⁻⁵⁾⁷⁾²²⁾。これでは、心臓大血管麻酔中のPOCモニターとしては全く

役に立たず、大量輸血や過剰輸血を助長する一因となっている。しかし、血算検査だけであれば、全血のまま迅速に結果が得られるため、COGCと血算の組み合わせは、患者管理を大きく向上させる可能性がある。心臓大血管麻酔中では、PT-INRとAPTTは同様の動きを示すのが一般的である⁵⁾⁶⁾。残存ヘパリンが予測以上に多い場合には、APTTが延長しPT-INRの動きと解離する可能性も考えられるが、通常、PT-INRが改善傾向を示すと、APTTも同様に改善傾向を示す⁵⁾⁶⁾。したがって、COGCのAPTT測定精度に問題はみられるが、PT-INRが改善してくれば、APTTも改善傾向にあると推測することは可能と思われる。加えて、COGCは、活性化凝固時間なみに簡便で迅速測定可能であるため、頻回に検査することができる。以上から、COGCのAPTTは臨床的許容範囲を超えて延長する傾向があるが、慎重に使用する限り、心臓大血管麻酔のPOCモニターとして有用であると考え。

PT-INRとAPTTともに人工心肺後にバイアス、バラツキおよび%バイアスが大きくなっていったが、この原因は不明である。人工心肺、血液温、残存ヘパリン、回収式自己血輸血および全血測定による血球成分の影響など多くの可能性が考えられる。そこで我々は血球成分の内、血小板数とヘモグロビン値について検討し

た。ヘモグロビン値はPT-INRの誤差変動に影響してはなかったが、血小板数10万/ μ l以下では数が低下するほどPT-INRの誤差変動は大きくなる傾向がみられた。血小板数は人工心肺後に最低値をとりやすいことから、人工心肺後にPT-INRの誤差が大きくなる一因として、血小板数低下が影響していた可能性がある。過去の心臓麻酔の報告^{16)~20)}で、血小板数の影響を検討しているものはないが、一般に、検査室のPTとAPTT測定値に残存血小板数が影響を及ぼす可能性があることが知られている。血小板に含まれるリン脂質や血小板活性化によって放出されるマイクロパーティクルによって検査値が短縮すると考えられている²³⁾²⁴⁾。このことから、血小板数が低下すれば誤差が大きくなることは説明がつき、さらにAPTTの人工心肺後の%バイアス増大などについても、血小板数低下が影響を与えていたかもしれない。しかし、血小板数20万/ μ lまでの残存血小板は、PT、APTTともに影響を与えないとの報告もあり²⁴⁾²⁵⁾、今後のさらなる検討が必要である。

結 語

人工心肺補助下の心臓大血管外科手術において、COGCによるAPTTは特に人工心肺後に臨床的許容範囲を超えて延長する傾向がみられるが、PT-INRは検査室測定値とほぼ同等で精度が高いことがわかった。ただし、血小板数が極端に低下すると、PT-INRの誤差は拡大しやすいため注意が必要である。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- Enriquez LJ, Shore-Lesserson L: Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth*, 103 (Suppl. 1): i14—i22, 2009.
- Nuttall GA: Goal-directed therapy: evidence and outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: S6—S8, 2013.
- Tanaka KA, Bader SO, Sturgil E: Diagnosis of perioperative coagulopathy—plasma versus whole blood testing. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: S9—S15, 2013.
- Spahn DR: From plasma transfusion to individualized, goal-directed coagulation factor administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: S16—S19, 2013.
- Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, et al: Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: S20—S34, 2013.
- Faraoni D, Savan V, Levy JH, et al: Goal-directed coagulation management in the perioperative period of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: 1347—1354, 2013.
- Weber CF, Klages M, Zacharowski K: Perioperative coagulation management during cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 26: 60—64, 2013.
- Ganter MT, Hofer CK: Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*, 106: 1366—1375, 2008.
- Ickx BE, Faraoni D: Management of the clotting system: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25: 80—85, 2012.
- Theusinger OM, Felix C, Spahn DR: Strategies to reduce the use of blood products: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25: 59—65, 2012.
- Sniecinski RM, Karkouti K, Levy JH: Managing clotting: a North American perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25: 74—79, 2012.
- Shander A, Javidroozi M: Strategies to reduce the use of blood products: a US perspective. *Curr Opin Anaesthesiol*, 25: 50—58, 2012.
- Granger CB, Hirsh J, Califf RM, et al: Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results from the GUSTO-I trial. *Circulation*, 93: 870—878, 1996.
- Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al: A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. *Am Heart J*, 137: 59—71, 1999.
- Bonar R, Mohammed S, Favaloro EJ: International Normalized Ratio Monitoring of Vitamin K Antagonist Therapy: Comparative Performance of Point-of-Care and Laboratory-Derived Testing. *Semin Thromb Hemost*, 41: 279—286, 2015.
- Chavez JJ, Weatherall JS, Strevels SM, et al: Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer on patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J Clin Anesth*, 16: 7—10, 2004.
- Meesters MI, Vonk AB, van de Weert EK, et al: Level of agreement between laboratory and point-of-care prothrombin time before and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Thromb Res*, 133: 1141—1144, 2014.
- Ferring M, Reber G, de Moerloose P, et al: Point of care and central laboratory determinations of the aPTT are not interchangeable in surgical intensive care patients. *Can J Anaesth*, 48: 1155—1160, 2001.

- 19) Bardakci H, Altıntaş G, Çiçek OF, et al: Comparison of the CoaguChek XS handheld coagulation analyzer and conventional laboratory methods measuring international normalised ratio (INR) values during the time to therapeutic range after mechanical valve surgery. *J Card Surg*, 28: 254—257, 2013.
- 20) Klein RH, van der Vorst MM, de Wilde RB, et al: Evaluation of a bedside device to assess the activated partial thromboplastin time for heparin monitoring in infants. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 24: 327—331, 2013.
- 21) Shojania AM, Tetreault J, Turnbull G: The variations between heparin sensitivity of different lots of activated partial thromboplastin time reagent produced by the same manufacturer. *Am J Clin Pathol*, 89: 19—23, 1988.
- 22) Chandler WL, Ferrell C, Trimble S, et al: Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion*, 50: 2547—2552, 2010.
- 23) Brien WF, Schaus MR, Cooper KE, et al: Lupus anticoagulant testing: effect of the platelet count on the activated partial thromboplastin time. *Br J Biomed Sci*, 50: 114—116, 1993.
- 24) Barnes PW, Eby CS, Lukoszyk M: Residual platelet counts in plasma prepared for routine coagulation testing with the Beckman Coulter power processor. *Lab Hematol*, 8: 205—209, 2002.
- 25) Carroll WE, Wollizer AO, Harris L, et al: The significance of platelet counts in coagulation studies. *J Med*, 32: 83—96, 2001.

ACCURACY AND FEASIBILITY OF POINT-OF-CARE COAGULATION DEVICE “COAGUCHECK” IN PATIENTS UNDERGOING ON-PUMP CARDIOVASCULAR SURGERY

Masataka Kamei¹⁾, Yasunori Matsunari²⁾ and Yoshihiko Ohnishi¹⁾

¹⁾Department of Anesthesiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾Department of Anesthesiology, Nara Medical University

Abstract:

Bleeding in cardiac surgery carries a high mortality and is more frequent in case of coagulopathy. Goal-directed hemostatic therapy is widely accepted to be associated with reduced bleeding volume and allogeneic blood transfusion requirements, possibly thereby improving outcomes in cardiac surgery. We performed a prospective, single-center, observational study investigating the analytical accuracy and feasibility of the coagulation device “CoaguCheck” (COGC) for point-of-care monitoring of blood coagulation profiles in the operating room in patients undergoing on-pump cardiovascular surgery. With ethical committee approval, 31 consecutive patients were recruited for the study. At 3 operative-time-points before and after cardiopulmonary bypass (CPB), international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR) and activated partial thromboplastin time (APTT) were measured in parallel using the COGC and central laboratory tests, which served as reference standards. The bias and dispersion of the two assays were calculated to assess systematic error and random error, respectively. For PT-INR, the COGC showed acceptable to good results in terms of accuracy and feasibility. However, the Bland-Altman analysis revealed that the COGC tended to overestimate APTT values, particularly after CPB. Among patients undergoing on-pump cardiovascular surgery, the COGC is a feasible and relatively accurate analyzer for assessing PT-INR but not APTT values.

Keywords:

coagulation device, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, goal-directed therapy, blood transfusion