

TEG 6s について

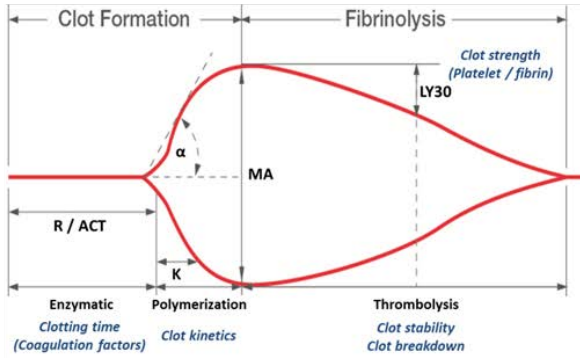
ホワイトペーパー

本書では TEG 6s デバイスについて説明します。TEG 6s デバイスでは、革新的な一体型カートリッジの導入によって、血液粘弾性試験を行います

- TEG システムは、リアルタイムで全血の分析を行う装置で、血液の粘弾性を測定し、患者ごとに目的を定めた治療を行うことが可能です。TEG システムは、試験室またはベッドサイドで、包括的な凝固能を迅速かつ正確に、測定できることから、臨床医は治療に関する判断を個々の患者に応じて、臨床的および経済的に適切な方法で行うことができます。
- TEG を用いることの利点：
 - 心臓手術において、止血に必要な血液製剤を判断することに役立つ情報を取得できるため、**血液製剤の使用量を軽減できます**。また、出血の原因が凝固異常でないことを排除することにより再手術の必要性を正確に特定できます。

- 抗血小板薬を使用している患者では、**TEG の使用により出血リスクが評価できるようになり**、冠動脈バイパス術(CABG)のスケジュールおよび入院期間の決定にかかる時間を節約する上でも役立ちます。
 - 大量輸血の予測に関しては、**TEG の方が従来の固試験(CCT)よりも優れており**、外傷医に試験結果をより迅速に提供するだけでなく、外傷患者の止血における使用血液製剤の指標や止血する上でハイリスクとなる薬剤の指標、肺塞栓症(PE)のリスク予測に役立ちます。⁽³⁻⁸⁾
 - 臨床医が血栓性イベントのリスク患者を判断するにあたり、**TEG を使用することで血栓性イベントのリスクが評価できるようになります**。また、P2Y12 拮抗薬の効果を判断する場合にも有用です。
 - ICU 患者では、**深部静脈血栓症および肺塞栓症のリスクを評価する際に TEG が有用となり**、医療費負担の大きい医薬品(rFVIIa、フィブリノゲン)の適切な使用をサポートします。
-
- **TEG 6s の技術イノベーション**。TEG 6s では microfluidic sample preparation により TEG5000 と同様の粘弾性試験結果がより簡単に高い再現性で得られます。

Same



Assess same physical property/results

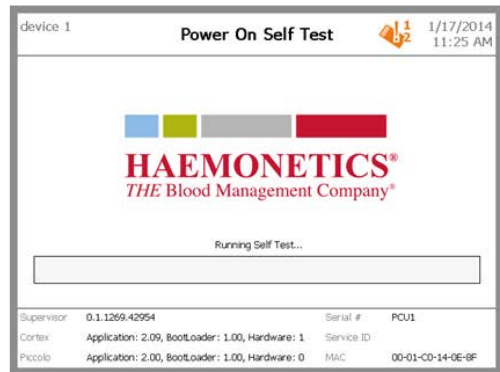
Simple



Smart



Reliable



TEG 6s では、シンプルかつスマートな信頼性の高い設計により、TEG 5000 の性能をさらに向上させています。

1. 凝固と TEG

はじめに

- 血液凝固は複雑な生理学的プロセスです。cell-based model は複雑な凝固プロセスを説明する Initiation, Propagation, Amplification の 3 段階から成る重要なモデルです。(図 1)。(1)

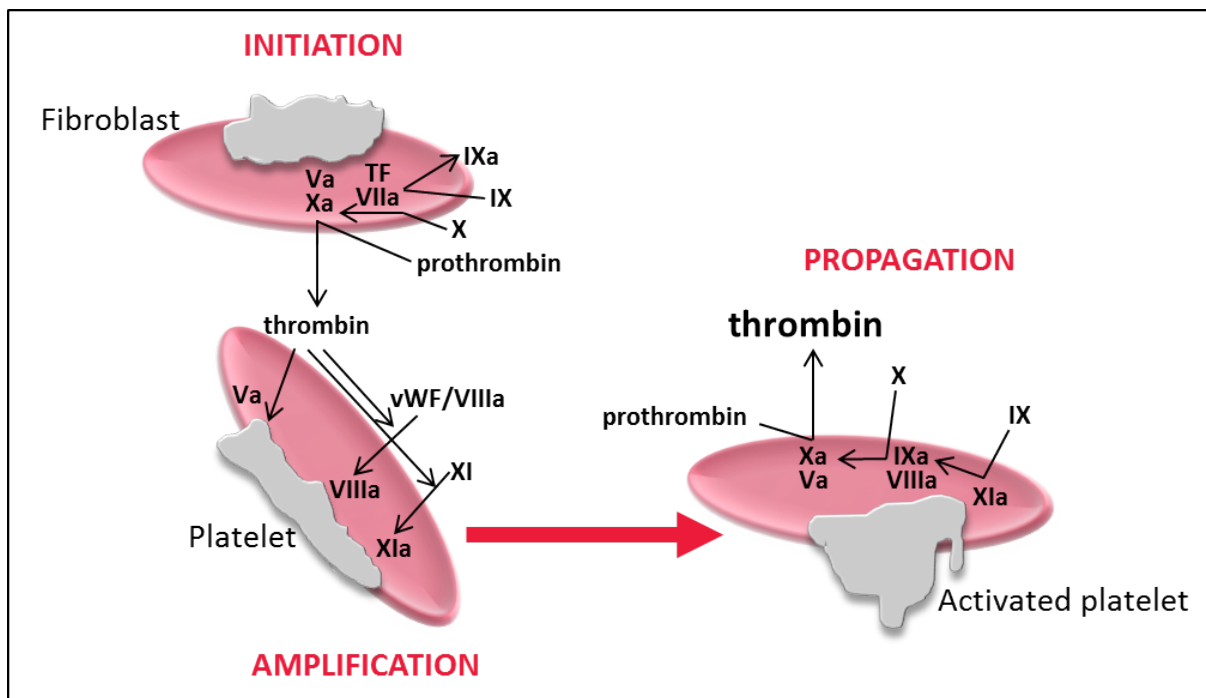


図 1. Cell-based model¹

[Hoffman M, Monroe III DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85:958-65 から転載。
Copyright 2015、Schattauer の許諾による]

Initiation では、組織因子を介して複数の凝固因子が活性化されます。Propagation では、血小板が活性化され、凝固因子の活性化がさらに進みます。Amplification では凝固第 X 因子が血小板表面で活性化され、活性化した第 X 因子が第 V 因子と複合体を形成し、大量の第 II 因子(プロトロンビン)がトロンビンに変換されることで(トロンビンバースト)、フィブリン網が形成されます。

- **粘弾性凝固試験(VHA)**は、全血の凝固能を評価するために行われます。試薬は主に凝固活性のために添加されますが、一部の VHA では、特定機能を阻害または刺激するのに添加されます。TEG 5000 では、血液をカップ内に入れてから固定ピンを血中に沈めます(図 2A)。⁽²⁾カップは一定速度の反復運動で左右に回転し、4 度 45 分の弧を描きます。血餅が形成されるようになると、血餅はカップとピンに付着して、ピンがカップとともに反復運動します(図 2A)。ピンの運動の増加速度は血餅形成と関連します。凝固が進むにつれて、フィブリンと血小板との結合のためにカップとピンとの連結強度が強まり、ピンにかかるトルクが増大します。ピンの運動の程度はフィブリンと血小板との結合強度によって決定されるため、血餅が強固であるほどピンが大きく動きます。そのため、ピンの振れ幅の大きさは血餅の強度に直接比例します。溶解が生じた場合には、フィブリンと血小板との結合が弱まり、ピンの動きも減少します。このピンの回転範囲は、電気信号に変換されてから、血餅形成特性を反映したトレーシングに変換されます。
- **パラメーター**は以下のように測定されます(図 2B)。

- R(単位:分):試験の開始から、凝固によって十分な抵抗が生じ、ピンの振幅測定値が 2 mm となった時点までの経過時間を指します。このパラメーターは、酵素凝固因子によって引き起こされた凝固の開始期にあたります。R が長い場合には血餅形成が遅いことを表します。
- ACT(RapidTEG のパラメーター、単位:秒)。RapidTEG 試験では、従来型のカオリン試験よりも凝固を加速するため、組織因子とカオリンの両方が使用されています。ACT は、カオリン試験での R 時間のように、凝固の開始を測定する方法のひとつであり、活性化凝固時間(ベッドサイドで独立して行われる凝固試験)と同等です。TEG-ACT が長い場合には血餅形成が遅いことを表します。
- 最大振幅(MA、単位:mm):血餅強度が最高値に達した時点を示し、GPIIb/IIIa 受容体を介した血小板-フィブリンの架橋形成を反映します。
- K(単位:秒):TEG トレーシングのスプリットポイントから、フィブリンの架橋によって振幅が 20 mm となった時点までの時間間隔を指します。
- angle(単位:°):RとKとの中間点におけるトレーシングの接線の傾きが成す角度を指します。K および angle のパラメーターには、血餅形成の速度、またはトロンビンによってフィブリノゲンがフィブリンになる速度が反映されます。
- LY30(単位:%):MA に達してから 30 分後における振幅の減少率を指します。血餅が形成された後には、血餅は血液内の線溶因子によって分解され、振幅は時間とともに減少します。振幅減少の程度/速度を測定することによって、線溶を評価することができます。

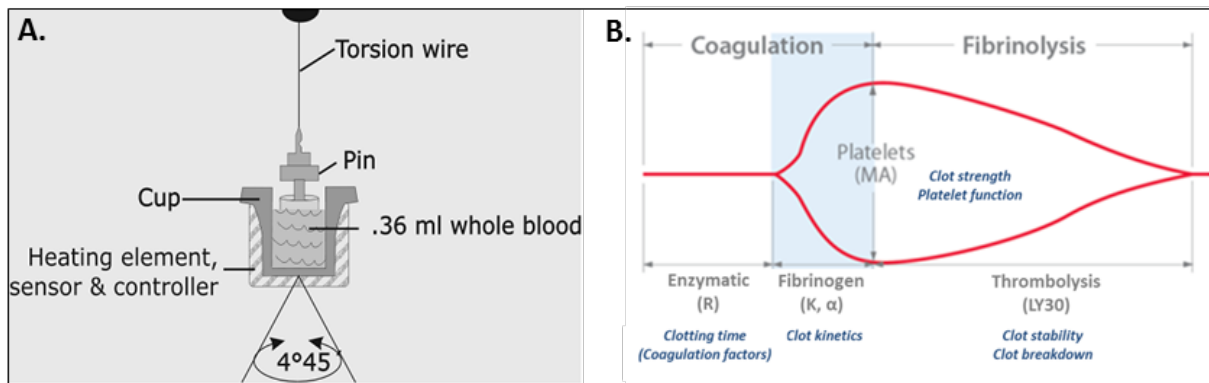


図 2.TEG の動作原理。

A: TEG 5000 の模式図。B: 主要な粘弾性パラメーターの基礎を示した TEG トレーシングの流れを示した図。

- TEG と従来の凝固試験との比較:** TEG 試験には種々の試薬があり、様々な視点から凝固を分析することが可能です。von Willebrand 因子を除く、全血成分のほとんど(例:凝固因子、血小板、線溶、炎症細胞)による作用が、分析可能です。さらに、凝固プロセス全体とその後の血餅溶解に対する追跡も行われます。そのため TEG の試験結果には、Cell-based model が十分に反映されます。それに対して CCT[例:プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)]は血漿血液サンプルを用いて血小板やその他の血球細胞を除外した試験であるため、生理学的凝固能の反映は制限されます。また、⁽³⁾産生される総トロンビン量が 5%を下回ると試験が終了してしまうことも更なる制限となります。⁽⁴⁾CCT と比較した場合、TEG では患者の凝固状態についてより包括的な評価が可能となります。^(5,6)

重要な点として、通常、TEG の試験結果は CCT よりも短時間で得られ、5～15 分以内(パラメーターによる)に RapidTEG の試験結果が得られるのに対して、CCT では 48 分であったことが報告されています($p < 0.001$)。^(5,6)これによって、適切な止血療法をより迅速に行うことができるだけでなく、生存率の上昇をはじめとして患者のアウトカムが改善される可能性もあります。⁽⁷⁾

TEG では、PlateletMapping 試薬を用いて血小板機能の評価が可能です。そのため、TEG による分析は、血小板機能のモニタリングの方法とも比較も可能です。光透過型凝集測定法(LTA)は「ゴールドスタンダード」の試験とされていますが、この方法は熟練した技師が行う必要がある上に、試験結果にばらつきが生じやすいとされます。⁽⁸⁾所要時間が短く、かつ血液サンプルの調製もより簡便な試験法も別にあるものの、その方法も同様に熟練したオペレーターが行う必要があります。その例には多電極凝集測定分析装置がありますが、これは電気インピーダンスによって血小板凝集を測定する装置です。⁽⁸⁾臨床状況の多くでは、血小板機能検査は凝固試験とともに行わなければなりません。TEG では、凝固能と抗血小板療法による効果の両方を、1 台の装置で評価することが可能です。そのため、TEG を用いることで血小板評価のみに特化した装置の必要性を軽減できると考えられます。

TEG 試験の試薬

臨床的価値

TEG 5000 の機能を引き継いだ TEG 6s では、4 種類の試薬を同時に測定することが可能です。カートリッジは 2 種類あり、必要な試薬はカートリッジ内にセットされています。

- **グローバルヘモスタシスカートリッジ(クエン酸添加血用)**

カオリン TEG (CK) : 標準的な TEG 試薬であり、凝固の活性化にカオリンを使用します。カオリンは、古くから内因性経路の活性化剤として利用されていましたが、Cell-based model の登場によって、この用語は使用されなくなっています。カオリンの活性化によって得られる凝固プロファイルは、測定可能な血餅が最初に形成されるまでの時間、血餅形成の動態、血餅強度および血餅の分解 (線溶) の指標となります。

臨床的価値 : 凝固機能の全体的な評価、基礎的な凝固特性の確認、出血リスクまたは血栓症リスクの特定を行うことができます。一例として、外傷患者では凝固因子の不足 / 消費のほか、血餅の安定性を確認することが可能です。

ヘパリナーゼ含有カオリン (CKH) : 標準的な TEG 試薬にヘパリナーゼを追加することによって、血液検体中のヘパリンによる影響を除外できます。

臨床的価値:カオリン TEG と併用することで、全身のヘパリンまたはヘパリノイドの有無について評価することができます。心臓手術では、患者の人工心肺離脱前の確認として使用できるほか、プロタミンの投与後には、ヘパリンが無効化されているかどうかを確認することができます。

RapidTEG (CRT): 組織因子およびカオリンを使用した試薬で、古くから外因系と内因系の活性剤として用いられています。

臨床的価値:凝固特性を迅速に評価することで、試験結果までの時間的な遅延をほとんど伴うことなく適切な凝固療法を行えます。Functional Fibrinogen 試薬と比較することにより、フィブリノゲンや血小板の欠乏に加え、血餅強度を反映する血小板とフィブリンのを見ることも可能です。

Functional Fibrinogen (CFF): 古くから外因系の凝固活性剤とされている組織因子を使用し、GPIIb/IIIa 阻害薬によって血小板機能を阻害することで、血餅強度に対するフィブリノゲンの寄与が示されます。このフィブリノゲンの寄与を血餅強度から差し引くことで、血小板機能を推定することができます。

臨床的価値:血餅強度に対するフィブリンの全体的な寄与が判明します。この試薬は CK または CRT と併用することで、血餅強度に対するフィブリノゲンおよび血小板の寄与を個別に特定することが可能となります。試験結果は、フィブリノゲン補充または血小板輸血の指針として有用です。

- プレートレットマッピングカートリッジ

ヘパリナーゼカオリン (HKH) :この試薬はグローバルヘモスタシスカートリッジの CKH と類似し、トロンビンおよびフィブリンによって生じる血餅強度を測定します。これには、何らかの阻害による影響が生じることなく、全体的な血餅強度に対する血小板機能の寄与が最大限に反映されます。

アクチベーターF (ActF) :レプチラーゼおよび第 XIII 因子は、血小板が寄与することなく血餅を形成します。また、ヘパリンはトロンビン活性を阻害します。

ADP と AA:アデノシンニリン酸 (ADP) またはアラキドン酸 (AA) の作動誘発薬により血餅強度を測定します。標準的な TEG 試験とは異なり、トロンビン産生をさせないことによってアスピリンやクロピドグレルなどの一般的な抗血小板薬に対して感受性を示します。ADP および AA による血餅強度の測定値を HKH および ActF による測定値と比較することで、各作動薬に対する反応を確認します。

臨床的価値:血小板の阻害および凝集を個別に評価することで、薬剤に対する各患者の反応に合わせて抗血小板療法をモニタリングすることが可能となります。心臓手術を受ける患者で TEG PlateletMapping を使用した場合には、手術を予定通りに行ったり、緊急時にはリスク管理対策を講じたりすることで、抗血小板療法に対する各患者の出血リスクや血栓症リスクの上昇を避けることができます。外傷について、ADP の反応性は患者が輸血を必要とするかどうかと関連することが確認されています。

■ TEG 6s のカートリッジ

シンプル: TEG6s には 2 種類のカートリッジがあります。(セクション 5 を参照) 1 枚のカートリッジに 4 チャンネル分の試薬が入っており、約 300 μ L の全血で 4 種すべての試験が可能です。(表 1)。

カートリッジ	血液サンプルの種類	各チャンネルの試薬	パラメーター
グローバル ヘモスタシス	クエン酸 添加	カオリン TEG (CK)	R、K、angle、MA、LY30
		ヘパリナーゼ含有カオリン (CKH)	R、K、angle、MA
		RapidTEG (CRT)	ACT、R、K、angle、MA、LY30
		Functional Fibrinogen (CFF)	MA
プレートレット マッピング	ヘパリン 添加	ヘパリナーゼ含有カオリン (HKH)	R、K、angle、MA、LY30
		アクチベーターF (ActF)	MA
		ADP	MA、%Agg/Inh
		AA	MA、%Agg/Inh

表 1. TEG 6s のカートリッジの構成。

TEG 6s のカートリッジでは、クエン酸またはヘパリンのいずれかを添加した血液サンプルを使用し複数の試験を行います。試薬の調製や正確なピペット操作の必要がなく、試験のプロセスが大幅に簡略化されます。手作業での調製が不要となることでばらつきが軽減されるため、十分な品質保証が得られます。

スマート:それぞれの TEG 試薬では、血餅形成の開始、血餅強度および血餅の分解速度に関連した様々なパラメーターが得られます。したがって、複数の試薬を同時に行うことで凝固の全体像を明確に確認でき、凝固の開始、血餅強度、線溶という 3 つの主要領域における活性を特定することが可能です。グローバルヘモスタシスカートリッジを使用する場合には、最初に CK R、CRT MA、および CFF MA に注目することで、試験結果の解釈を簡略化できます。これら 3 つのパラメーターの機能は 10 分以内に評価可能となるため、情報に基づいた迅速な治療決定ができるようになります。最初の 3 つのパラメーターで得られた分析の他に、血餅分解は CRT による LY30 で、またヘパリンの有無については CK で得られた R と、CKH で得られた R との差を考慮することで確認できます。このように、TEG は患者の管理を最適化する上で重要なツールと考えられます。

概要

- TEG 6s は、グローバルヘモスタシスカートリッジおよびプレートレットマッピングカートリッジによりすべての主要な TEG 試薬での凝固試験を行えます。
- TEG 試験のための操作プロセスは、TEG 6s によって高速化と大幅な簡略化が実現されています。
- これによって、患者の凝固状態に関する総合的な分析を数分間で行うことが可能です。

3. 試験の概念

迅速、簡潔、正確

TEG 6s では、わずかな血液で複数の試験を同時測定でき、それぞれの試験結果を組み合わせることで (図 3)、わずか 10 分間で凝固能についての詳細な臨床像が得られます。

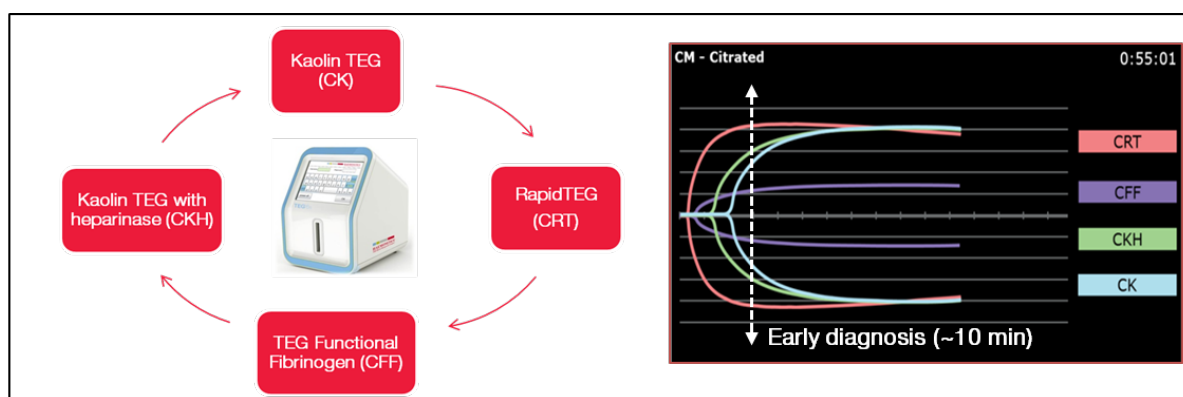


図 3.複数の試験によるアプローチ:グローバルヘモスタシス。

これまでの TEG 試験では、試薬ごとに入念な調製とピペット操作を必要としていましたが、TEG 6s では、そのプロセスが大幅に簡略化し、正確性も向上しました。

グローバルヘモスタシスカートリッジでは、以下のパラメーターを迅速に収集することができます。

- CK R: 血餅形成の開始およびトロンビン産生に関する情報が得られます。
- CFF MA: 血餅強度に対するフィブリノゲンの寄与に関する情報が得られます。
- CRT MA: 全体的な血餅強度に関する情報が得られます。加えて、線溶亢進がある場合には CRT LY30 パラメーターから確認できます。

詳細な臨床像が得られることで、目的を定めた治療を迅速に決定することができます。

まとめ

- TEG6 は以下の項目を実現します。
 - 凝固能についての迅速かつ詳細な臨床像。
 - 簡略化されたプロセス(個々の試薬調整は不要)。
 - 標準化による一貫した精度。

4. TEG の臨床アウトカムおよび採算性

文献調査

様々な医学論文において、TEG を用いた血液凝固分析によって、患者のアウトカムの改善や医療費を削減できることが報告されています。患者それぞれの目標値に合わせた血液凝固管理をすることで、不要な輸血を避け、出血や血栓性合併症などのリスク評価も可能となります。すなわち、TEG の導入により大幅に医療費を削減できる可能性があります。

- **同所性肝移植**には同所性肝移植：TEG が初期から採用されてきた分野の 1 つです。同所性肝移植には、様々な凝固・線溶系の異常が伴い、凝固モニタリングが必須のため、現在では TEG が標準治療として用いられています。⁽⁹⁾ 重度周術期出血の管理に関する欧州麻酔科学会 (ESA) によるガイドラインでは、肝移植時に目標とする血液凝固管理を行うため、TEG などの凝固モニタリングを使用することが推奨されています。⁽¹⁰⁾ また、同所性肝移植を受けた患者のランダム化比較試験では、TEG の使用により、新鮮凍結血漿 (FFP) の輸血量を大幅に減少できることも報告されています⁽¹¹⁾

心臓血管手術：出血原因の特定とともに、血液製剤を輸血する際の指針として、VHA が広く使用されています

これは、VHA を用いることで「死亡率および合併症発生率の低下に加え、輸血回数の減少、入院期間の短縮」が認められているからです。

さらに、米国麻酔科学会 (ASA) でも、凝固・線溶系の異常が疑われる場合、出血原因の特定と治療に VHA を用いるよう提唱しています。

- 近年公表された英国国立医療評価機構(NICE)の診断ガイドラインでは、心臓血管手術中・術後の凝固モニタリングには、TEG などの血液弾性粘張度測定装置を用いることが推奨されており⁽¹²⁾、同様に ESA によるガイドラインでも、心臓血管手術中の止血療法の指針として、TEG を用いるよう推奨されています。⁽¹⁰⁾

様々な前向き無作為化[ランダム化?]研究によると、TEG の解析を用いて、ヘモグロビン低下を防ぎ、凝固・線溶系の異常を改善すると、FFP や血小板を含む同種血液製剤の使用を効果的に減少でき、引いては赤血球の輸血量も減少できることが確認されています(14-17)。さらに、輸血時に TEG を使用すると、CCT に比べ、心臓血管手術後の失血量が減少することも示されています(16,17)。

TEGによる凝固管理は、止血療法の効果をモニタリングして、出血と血栓のバランスを保つ上でも効果的です。例として、rFVIIa は心臓手術での使用成績が良好であるものの⁽¹⁸⁾、rFVIIa を投与した場合に死亡率が増加することが確認されているため、⁽¹⁹⁾ 一般的には、コントロール不良の出血時における救命措置として使用されます。TEG は CCT とは異なり、rFVIIa の止血効果を適正に評価できるため、このような場合でも、患者の血液凝固動態を綿密にモニタリングすることが可能です。⁽²⁰⁻²²⁾

- **外傷** NICE⁽¹²⁾および Cochrane⁽²³⁾による調査の結果、欧州ではランダム化比較試験が不十分という理由から、外傷患者に対する VHA の使用は推奨されていませんが、各種専門家委員会では、外傷患者、および大量出血時の管理に VHA を使用することを推奨しています。^(10,24,25)さらに、American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (ACS TQIP)では、カオリン TEG または RapidTEG に関して、輸血トリガー値のカットオフ値を公表しています。⁽²⁶⁾

外傷に対しても TEG の利用が増加しています⁽²⁷⁾ これは、凝固能異常を特定し、大量輸血の必要性を予測する上で、VHA の有用性が示されたためです。Johanssonらは、TEG を使った蘇生法による前向き介入試験で出血の減少が確認されたことを受け、輸血と関連するカットオフおよび観察試験に基づいた TEG のアルゴリズムを開発しました。^(28,29) 大量輸血プロトコールにおいて TEG または CCT を使った場合の前向き比較試験では、TEG パラメーターが生存率に関連していることが判明しました。⁽³⁰⁾ また、ある後ろ向き研究においても、6分を超えた TEG は、外傷患者の死亡リスクファクターの独立マーカーとして使用できることが示されています⁽³¹⁾ さらに、一次外傷センターでの 272 症例を対象にした前向き研究によると、TEG を使用することで、入院 6 時間以内に大量の輸血を必要とするかどうか予測できることがわかっています。⁽⁵⁾

これらの研究結果は、TEG の使用によって、輸血の必要量を抑え、外傷性出血をより効果的に治療できることを示すものです。近年更新された外傷における出血および凝固異常の管理に関する欧州のガイドラインによると、「凝固異常の特性評価の一助とするため、また止血療法の指針として」VHA を使用することが推奨されています。⁽²⁴⁾ TEG は輸血療法に強い影響を与えており、デンマークでは、⁽³²⁾輸血療法を最適化と大量輸血患者の生存率を上昇させるために施設内血液バンクからイニシアティブを取っています。加えて、外傷患者に対する血液製剤の適切な使用や他の止血療法(例: クリオプレシピテート、濃縮フィブリノゲン、トラネキサム酸)に関して、TEG パラメーターに基づく輸血ガイドラインおよび各種の輸血アルゴリズムが提唱されています。^(26,28,29,33-38)

- **血栓管理:** TEG は、失血量を減少させてアウトカムを改善する以外に、血栓性合併症を予測する場合にも有用です。2 つの症例研究において、TEG の試験結果と心臓手術による虚血または血栓性合併症との関連性が示されています。^(39,40) さらに、肺塞栓に代表される血栓塞栓性イベントの予測因子である凝固亢進動態の把握には、CCT よりも TEG のほうが、高感度であると報告されています^(6,41,42) 多くの場合、抗凝固療法または抗血小板療法は、周術期の出血リスクを低下させるために心臓血管手術の数日前に中止されますが、一方で周術期における血栓塞栓性イベントのリスクが上昇する可能性もあります。患者のリスクを最低限に抑え、手術までの時間を短縮するために血小板機能を測定したり、術後や経皮的冠動脈形成術(PCI)後に血栓性リスクを評価したりする際には、TEG PlateletMapping を使用できますその例として、TEG を使用した場合には CABG 手術を早期かつ効果的に計画することが可能となり、手術までの時間が短縮されることが示されています。⁽⁴³⁾ さらに、TEG による患者モニタリングは、心臓以外の手術の術前に、抗血小板療法が適切に中止されなかった患者を特定できます。そのため、不要な中止を避け、患者のリスクも最小限に留められる上で有用と考えられます。⁽⁴⁴⁾

抗血小板療法に対する反応性には患者間で大きなばらつきがあり、一部の患者では血小板機能の変化がごくわずかであるのに対して(抵抗性)、それ以外の患者は「過敏例」と判断されます。TEG は出血リスクの高い「過敏例」を特定する場合にも有用であり、患者個人のニーズに合わせて抗血小板療法を調節することによって、血栓リスクと出血リスクとのバランスを取ることが可能です。⁽⁴⁵⁾ Society of Thoracic Surgeons が公表した診療ガイドラインでは、TEG などのベッドサイドでの試験をにより出血リスクを評価するとともに、「常用量の抗血小板薬投与後も高い血小板反応性が残留している患者、および出血リスクを上昇させることなく手術可能な患者を特定する」ことが推奨されています。⁽⁴⁶⁾

- **採算性:** 適切な血液製剤の使用および臨床アウトカムの改善が示すように、様々な臨床現場において、TEG の利用により、採算性が向上します。NICE による近年の診断ガイドラインでは、心臓手術において、血液粘弾性試験は、CCT よりも有効かつ経済的で、TEG を利用すると心臓手術 1 件あたり 79 英ポンドの費用削減につながると推定されています⁽¹²⁾ 同様に、Agarwal らのチームによる研究では、CABG 施行患者を対象とする標準的な治療アルゴリズムに TEG 試験を追加した場合、治療費が 46%削減されることが示されています。⁽¹⁷⁾ ESA ガイドラインにおいても、外傷、心臓手術、および肝移植の患者に対する輸血関連費用の一削減方法として、VHA ベースの輸血・凝固管理アルゴリズムを実施することが推奨されています⁽¹⁰⁾

まとめ

- 文献によるデータから、患者の血液管理方針における全体像の一部として、TEG により以下を効果的に行えることが示されました。
 - 血液製剤の使用量減少 (FFP、赤血球、血小板、クリオプレシピテート)
 - 医療費負担の大きい医薬品 (rFVIIa、フィブリノゲン) の適切な使用における改善
 - 血栓リスクの評価
 - 入院関連費用の削減 (ICU 滞在日数、再試験、輸血に対する有害反応、血液製剤の廃棄、血栓性イベント)⁽¹²⁾
- 出血の予測における TEG の有用性を裏付ける根拠が次々と示されています⁽¹⁶⁾
- TEG を採用する主な理由となっているのは術後出血管理の指針としての有用性です⁽¹⁴⁾
- 加えて、TEG は急性冠症候群、外傷、産科疾患、肝移植、癌、および脳卒中などの疾患での過凝固状態を評価することが可能です^(47,48)

5. TEG 6s の技術

イノベーション

- **カートリッジについて:** TEG 6s は、TEG 5000 と同様に、凝固プロセスを血栓の粘弾性を評価することで測定します。TEG 6s での試薬は TEG 5000 と同一の試薬を用いて行われ、いずれの装置でも測定パラメーターの単位は同一です。そのため、TEG 6s で得られた試験結果は TEG 5000 と同一の方法による解釈ができます。TEG 6s の試薬は、TEG 5000 で使用されていた血液サンプルカップではなく、カートリッジを使用します。このカートリッジは、複数の TEG 試薬を同時に実行できるように設計されています。

TEG 6s システムでは品質管理が電子的に行われるため、手動でのキャリブレーションが不要で、弊社での 6 ヶ月ごとの製品メンテナンスの際に、電子キャリブレーションカードを使用するだけでかまいません。患者の血液および異常のある QC 試薬を使用して、試薬カートリッジの個別品質管理計画(IQCP)が設定されます。

- **シンプルな血液サンプルの調製:** TEG 6s の分析で使用する血液血液サンプルの調製は非常にシンプルです。決まった量を正確に分注するピペット操作や試薬調整は不要です。クエン酸またはヘパリンと混合された少量の血液血液サンプル(約 300 μ L)を、採血管からカートリッジに入れるだけでかまいません(計量不要)。一定量の血液をマイクロ流体カートリッジの 4 本のチャンネルに加えることや(グローバルヘモスタシスまたはプレートレットマッピングのいずれか)、正しい濃度の試薬を添加することは、使用者の技能に依存しなくなります。カートリッジ内の余分な血液は、廃液チャンバーに排出されます。

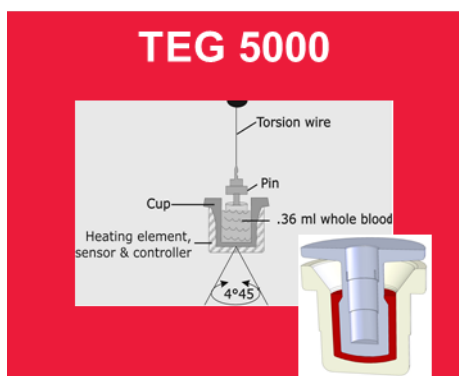
- **共振法による血餅強度の測定:** 共振によって血餅強度を測定するために、血液サンプルに一定の範囲の周波数(20~500 Hz)の振動を与えます。LED を使用し、検出部にて血液表面の上下運動を測定します。高速フーリエ変換(FFT)を用いることで共振の生じる周波数が特定され、マッピング機能によって TEG トレーシングに変換されます。強度のある血餅ほど共振周波数が高くなり、トレーシングが大きく表示されます。

技術的にみた場合、TEG 6s 装置の機能は TEG 5000 とは異なるものの、同一の粘弾性測定が行われます。TEG 6s と TEG 5000 とでは、カートリッジの使用に伴って大きな差が生じます(図 4)。

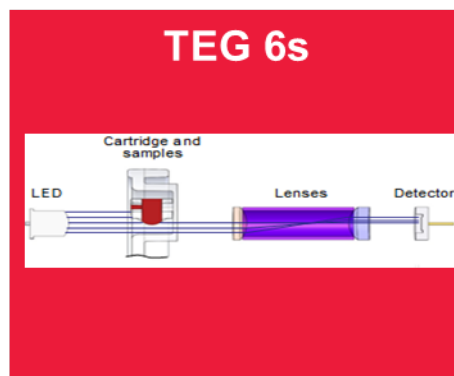
少量の血液サンプル: TEG 6s は TEG 5000 よりもはるかに少量で試験可能です(20 μ L と 360 μ L)。

自動化プロセス: TEG 6s では試薬または血液サンプルを手で操作する必要がないため、事実上ばらつきが生じません。加えて、デバイスは直感的に使用することが可能です。

画期的な測定方法: TEG 5000 では回転カップに入れたピンの回転を測定するのに対して、TEG 6s では血液サンプルの振動時に共振を引き起こす周波数を測定します。共振法では、より少量の血液サンプルを用いた測定が可能となるほか、外部振動の影響を受けにくくなるため、試験結果の一貫性が向上します。



- ・ 同心円状のシリンダー、血液サンプル 360 μ L
- ・ 外側のシリンダーが動き、内側のシリンダーの動きはバネによって制限される
- ・ 血餅形成によって剛性率が上昇し、バネの力による反発が生じて既知のトレーシングが得られる
- ・ 振幅は血餅強度に比例して増加
- ・ 欠点は大量の血液サンプルを要すること、振動の影響



- ・ テストセルは 20 μ L
- ・ 血液サンプルの形状が異なる
- ・ 単一のシリンダー(リング)、ピンなし
- ・ 表面張力によって血液を保持
- ・ 血餅強度を共振周波数によって測定
- ・ 測定される物理的特性(剛性率)は同一

図 4.TEG 5000 と TEG 6s との測定法の比較

まとめ

- TEG 6s では、TEG 5000 のようなカップとピンではなくカートリッジを使用します。
 - TEG 6s では血餅の共振周波数を経時的に評価するため、TEG 5000 と測定法が異なります。
- ただし、いずれの装置も同一の特性を測定するため、TEG 6s で得られた試験結果は TEG 5000 と同一の方法で解釈することが可能です。
- TEG 6s の血液サンプル調製でオペレーターの影響があるのは、採血管から血液血液サンプル(約 300 μ L、計量不要)を装着されたカートリッジに入れる手順のみです。その後のプロセスは完全に自動で行われます。

6. ネットワークによるソリューション

TEG マネージャー

TEG 6s 装置は、TEG マネージャーへのユーザーインターフェースを介して複数の TEG 6s 装置とネットワークで接続できます。複数の装置のデータは一元管理され、場所を問わずどこからでも接続されている TEG 6s にリモートアクセスできます(図 5)。TEG 6s は、ベッドサイドで行う簡単な試験で、治療の判断を行うために試験中の試験結果だけでなく過去の試験の結果を表示、確認することができます。

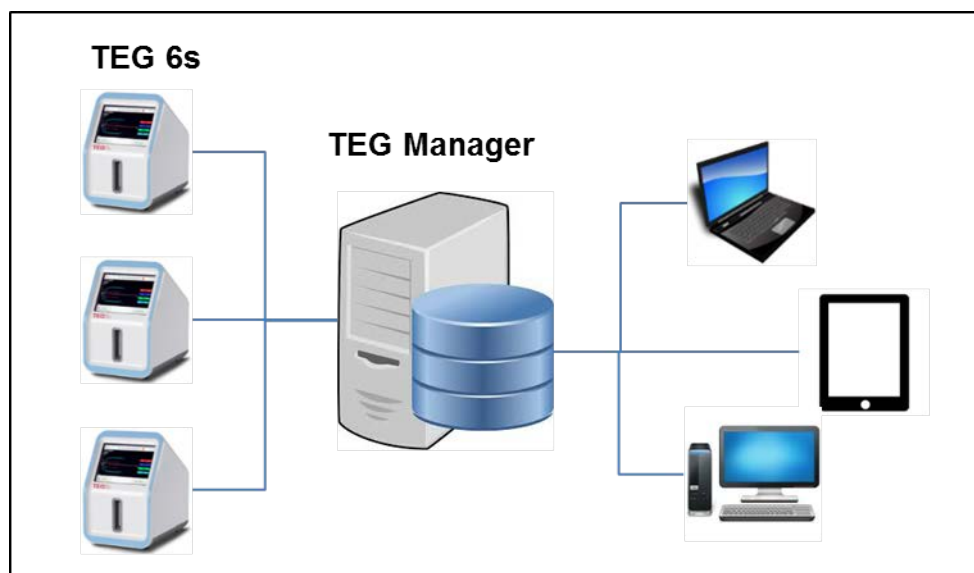


図 5. TEG マネージャーを使用して TEG 6s 装置をネットワークに接続することで、院内/施設内ネットワークのどこからでも遠隔操作で試験結果を表示することが可能です。

- **TEG マネージャー**は、2つのアプリケーションで構成されています。一方は試験結果を表示する TEG ビューア、もう一方は接続されているすべての TEG 6s 装置の管理を行うためのデバイスマネージャーです。これらのアプリケーションには、医療機関のネットワークのどこからでもアクセスできます。デスクトップクライアントのインストールが不要なため、IT に関する医療機関の負担が軽減されます。

臨床医向け: シンプルなデータ利用: TEG ビューアのインターフェースは、機能的で使いやすく、シンプルなデザインとなっています。ほぼリアルタイムで実施中および過去の試験結果を表示できます(図 6)。1つ、もしくは複数の試験結果のレビューや過去の結果の検索を行うことができます。また、他の人にその結果を見てもらうことも可能です。試験情報を入力すると、TEG マネージャーは医療機関のネットワークから患者の情報を検索して読み出し、試験 ID との照合ができます。

試験結果および臨床報告書はカートリッジごとに色分けされるため、一目で簡単に結果を確認することができます。TEGビューアの試験では良好な結果が得られており、10ヵ国語での使用ができるようになります。

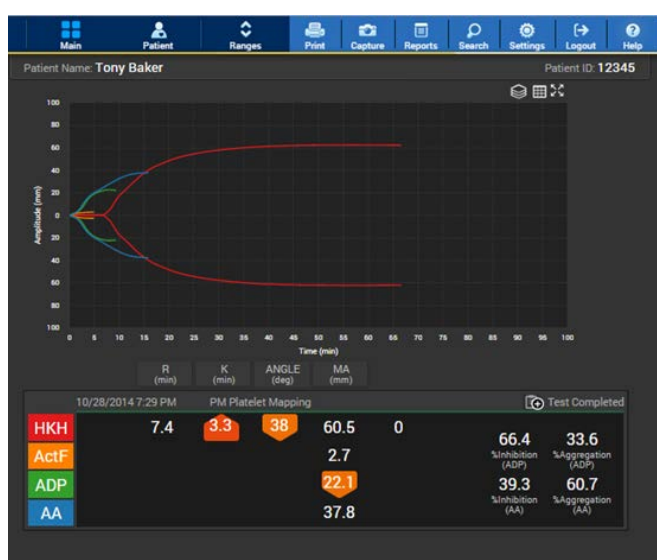


図 6. TEG ビューアのインターフェース

試験責任者と試験管理者は、装置を簡単に管理できます。 デバイスマネージャーを使用することで、接続済みの装置にウェブブラウザから直接アクセスすることが可能です。デバイスマネージャーでは、医療機関内にある接続済みのすべての TEG6s について、使用状況、キャリブレーション、ステータス、ログ、ファームウェア、カートリッジの設定などを、1つのダッシュボードで表示します(図 7)。このデータは使用状況のレポートとして使うことができます。TEG 6s アナライザーと TEG マネージャーの両方に対するユーザーアクセスについても、管理権限、詳細なデータアクセスレポートを含め、デバイスマネージャーで管理することが可能です。

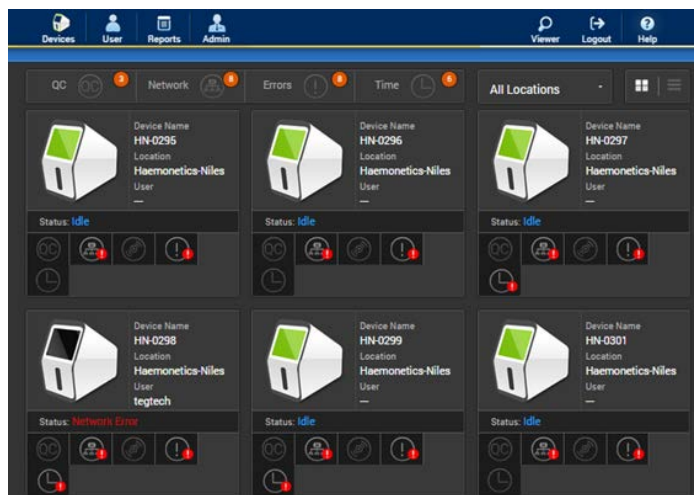


図 7. デバイスマネージャーのインターフェース

さらに、TEG マネージャーは病院の患者記録システムと連動可能であるため、TEG 6s の試験結果をネットワークに接続された診察室などに直接送信し、そのデータを用いて治療の判断を伝えることができます。

TEG マネージャーは操作データを Haemonetics 社に毎晩送信します。これにより、TEG 6s 装置の性能および使用状況の綿密なモニタリングが可能となります。

まとめ

- TEG マネージャーは次の 2 つのアプリケーションで構成されます。
 - TEG ビューア: 試験結果の遠隔アクセスに使用します。
 - デバイスマネージャー: 接続されているすべての TEG 6s 装置の管理に使用します。
- TEG マネージャーでは、複数の TEG 6s 装置をネットワークに接続することで院内／施設内ネットワークのどこからでもアクセスすることができ、試験とデータ利用とを切り離します。
- 患者情報の管理により、TEG マネージャーでは患者ごとの血液サンプル／試験結果を正しく特定できるようにします。

7. TEG 5000 と TEG 6s との比較

根拠となるデータ

新規の測定法とすでに確立されている測定法を比較することは、新規モデル(TEG 6s)と旧モデル(TEG 5000)とが十分に対応していることを証明する上で役立ちます。TEG 6s と TEG 5000 とで試験結果を定量的に比較する試験が、心血管疾患を有する患者を対象として実施されています。

- 試験デザイン:** 3カ所の施設にて18歳を超える患者から採取した血液サンプル(施設当たりの評価可能な患者、n=100)を両システムを用いて試薬ごとにそれぞれの2回ずつ試験を行い、合計で約5,100件の測定を行いました。(図8)。集団全体のスペクトルを網羅するため、血液サンプルの約10%に ReoPro、tPA、ヘパリン、および組織因子+カオリンを添加しました。

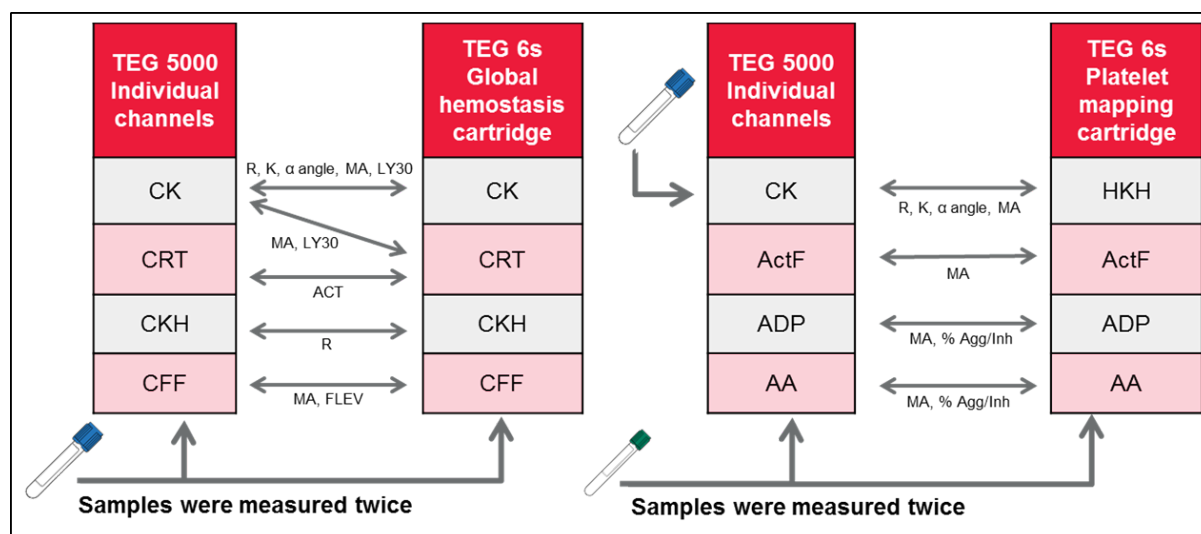


図 8. TEG 5000 と TEG 6s との測定法の比較

- **TEG 5000 とグローバルヘモスタシスカートリッジとの比較:**TEG 5000 による試験結果を TEG 6s の結果と対応させたところ、両装置間における複数の試薬パラメーターで強い線形相関が認められました(傾きはほぼ 1、切片はほぼ 0、表 2 および図 9)。

試薬	パラメーター	r	切片 (95% CI)	傾き (95% CI)	バイアス (95% CI)
CK、CKH、CRT	R	0.932	-0.081 (-0.132, -0.030)	0.998 (0.970, 1.026)	6.6 (4.7, 8.5)
	K	0.627	-0.025 (-0.348, -0.063)	0.992 (0.890, 1.095)	16.7 (14.5, 18.9)
	angle	0.627	17.158 (5.343, 28.973)	0.805 (0.632, 0.979)	-5.9 (-6.6, -5.2)
CK、CKH、CRT、CFF、HKH	MA	0.972	1.989 (1.219, 2.759)	0.964 (0.947, 0.981)	-0.9 (-1.4, -0.4)
CK、CRT	LY30	0.938	-0.781 (-1.081, -0.481)	1.061 (0.958, 1.164)	0.57 (0.19, 0.95)

表 2.TEG 5000 と TEG 6s の類似点およびバイアス。
CI: 信頼区間

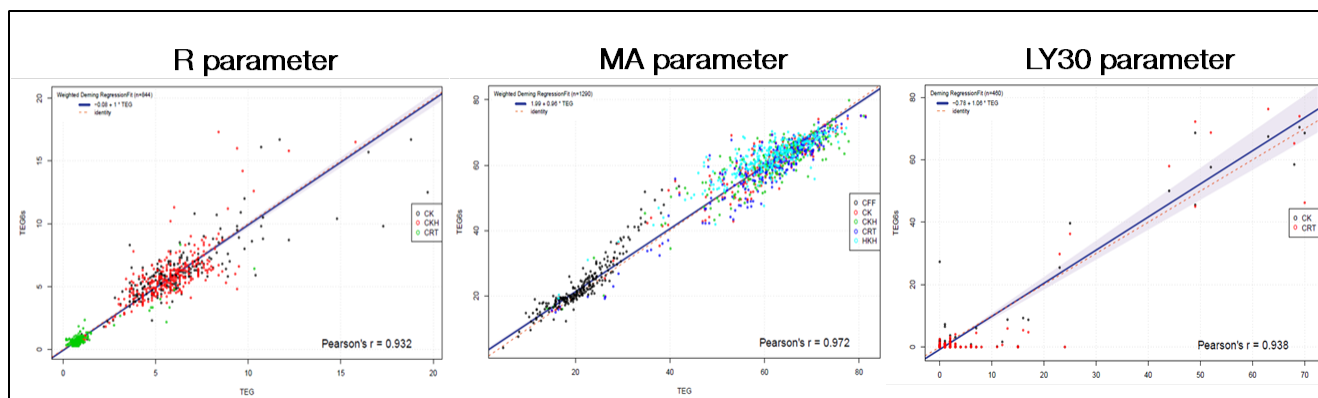


図 9.TEG 6s および TEG 5000 によるグローバルヘモスタシスで得られた粘弾性試験結果の相関。
重み付け Deming 回帰フィット(R、MA)および Deming 回帰フィット(LY30)を表示。
0.95 の信頼限界はジャックナイフ法にて算出。

- **TEG 5000 とプレートレットマッピングカートリッジの比較:**ADP 試薬および AA 試薬について、TEG 6s と TEG 5000 の試験結果はほぼ一致します(表 3)。事前に規定したカットオフ値を使用したところ、血液サンプルは ADP 阻害または AA 阻害と判定されました(セクション 8 を参照)。

	血液サンプル数	PA (95% CI)	PPA (95% CI)	NPA (95% CI)	TEG 5000 カットオフ 値	TEG 6s カットオフ 値
ADP 凝集	261	72 (67, 78)	66 (60, 73)	90 (82, 97)	<80	<83
ADP 阻害	261	72 (67, 78)	66 (60, 73)	90 (82, 97)	≥20	≥17
AA 凝集	267	90 (86, 94)	91 (87, 95)	91 (87, 95)	<80	<89
AA 阻害	267	90 (86, 94)	91 (87, 95)	91 (87, 95)	≥20	≥11

表 3.TEG 5000 と TEG 6s との一致

CI: 信頼区間、NPA: 陰性一致率、PA: 全体一致率、PPA: 陽性一致率

まとめ

- 以上のデータは TEG 6s と TEG 5000 との実質的な同等性を裏付けるものです。
- これらの結果は心血管疾患を有する患者から採取した血液サンプルによるものですが、両システムの凝固データに関する比較可能性はあらゆる臨床状況に適応できます。
- TEG 6s による試験結果は TEG 5000 と線形相関を示すことから、TEG 5000 での医学的判断の基準点は、この試験のデータを用いて TEG 6s に適用できると考えられます。
- TEG 6s での ADP 試薬および AA 試薬に関する血小板阻害のカットオフ値は、TEG 5000 の値と一致します。

8. TEG 6s の分析性能

根拠となるデータ

米国臨床検査標準協議会 (CLSI、Clinical Laboratory Standards Institute) および FDA による勧告に従い、広範な分析性能に関するベンチ試験を目的とした多施設試験が計画されました。

- 基準値の特性評価** 全 8 種類の試薬(グローバルヘモスタシスカートリッジ:CK、CKH、CRT、CFF、プレートレットマッピングカートリッジ:HKH、ActF、ADP、AA)の基準値およびパラメーターは、3 施設の健康成人 165 例から採取した静脈血サンプルを用いて定められたものです。被験者は年齢、性別、および人種に関して通常の集団分布を示しています(表 4)。血液サンプル試験は 2 ずつ行われました。基準値は 3 種類の基準サンプルグループを対象に、CLSI C28-A3c ガイドライン (www.clsi.org)を用いて推定されており、変数の正規性を判定するため Shapiro-Wilk 検定を使用して設定されています。正規性を満たす場合には($p > 0.10$)、基準範囲は平均 ± 2 (SD)となります。Shapiro-Wilk 検定で非正規性と判定された場合には($p < 0.10$)、基準範囲の推定値は 95%基準限度となります(表 5)。

人口統計学的データ					
年齢、n(%)		性別、n(%)		人種、n(%)	
18~30 歳	56 (34)	女性	81 (49)	白人	90 (55)
30~50 歳	54 (33)			アフリカ系アメリカ人	60 (36)
50~70 歳	55 (33)			男性	84 (51)

表 4.健康被験者の人口統計学的データ

全体凝固				プレートレットマッピング			
試薬	パラメーター	最小値 - 最大値	サンプル数	試薬	パラメーター	最小値 - 最大値	サンプル数
CK	R	4.6 - 9.1	157	HKH	R	4.2 - 9.8	153
	K	0.8 - 2.1	157		K	1.0 - 2.9	152
	angle	63 - 78	155		angle	57 - 75	151
	MA	52 - 69	151		MA	53 - 68	149
	LY30	0.0 - 2.6	132				
CKH	R	4.3 - 8.3	155	ActF	MA	2 - 19	152
	K	0.8 - 1.9	157				
	angle	64 - 77	154				
	MA	52 - 69	154				
CRT	CACT	82 - 152	157	ADP	MA	45 - 69	145
	K	0.8 - 2.7	156				
	angle	60 - 78	154				
	MA	52 - 70	152				
	LY30	0.0 - 2.2	131				
CFF	MA	15 - 32	151	AA	MA	51 - 71	144

表 5.TEG 6s の基準値

表中の値は健康被験者の正常値を示したものであり、医学的判断の基準点を示したものではありません。

結論: TEG 6s での基準値(すべての試薬およびパラメーター)は、TEG 5000 で使用可能なものと同等であり、その差は CLSI による方法を用いて対応させることができます。

■ プレートレットマッピングのカットオフ値および血小板阻害の検出における特性評価

ADP および AA のカットオフ値: カットオフ値は健康者で得られた基準値のデータを用いて、ADP 凝集および AA 凝集に関する 10% 確率分位点によって定められています。既知の血小板阻害のある者、または血液凝固に影響路与える薬剤を使用している者を除外するため、ドナーはスクリーニングされています。

阻害率(Inhibition) = 100 - 凝集率(Aggregation)であるため、阻害カットオフ値は AA および ADP の阻害率に関する 90%確率分位点に基づいています(表 6)。

	サンプル数	カットオフ値	90%CI (下限 - 上限)
ADP 凝集	147	83	79.0 - 85.8
ADP 阻害	147	17	14.2 - 21.0
AA 凝集	146	89	82.7 - 93.4
AA 阻害	146	11	6.6 - 17.3

表 6.TEG 6s のカットオフ値
CI: 信頼区間

血小板阻害の検出: 測定法を比較する試験(セクション 8)に組み入れられた心血管疾患を有する患者およびPCI施行患者における血小板阻害の状態は、手術状態および阻害薬に基づいて確認されたものです。血小板阻害を検出する TEG 6s の性能については(ADP および AA の凝集と阻害に関する規定のカットオフ値に基づく)、感度および特異性の評価が行われています(表 7)。

	患者数				感度 (95% CI)	特異性 (95% CI)	サンプル 数
	薬剤 のみ	CPB	正常	不明			
ADP 阻害	12	86	147	58	74 (63, 83)	83 (78, 88)	350
AA 阻害	93	88	146	61	84 (79, 89)	86 (81, 91)	352

表 7.血小板阻害の検出に関する TEG 6s の感度および特異性

TEG 6s の ADP 試薬および AA 試薬に関する感度および特異性は、ともに 70%を上回っているため、プレートレットマッピング試薬に関する基準が必要となります。感度および特異性のデータはカットオフ値に大きく左右される上に、患者の生理的な血小板阻害の状態による影響も受けることから、受信者動作特性曲線(ROC)分析を実施することで、TEG 6s と TEG 5000 とのより適切な比較が可能です。そこで、TEG 6s と TEG 5000 について、ADP および AA の凝集/阻害による血小板阻害の予測性能を推定するため、ROC 分析を実施しました(図 10)。データから読み取れるように、TEG 6s ではオペレーターによるばらつきが生じないことから、感度が改善されています。

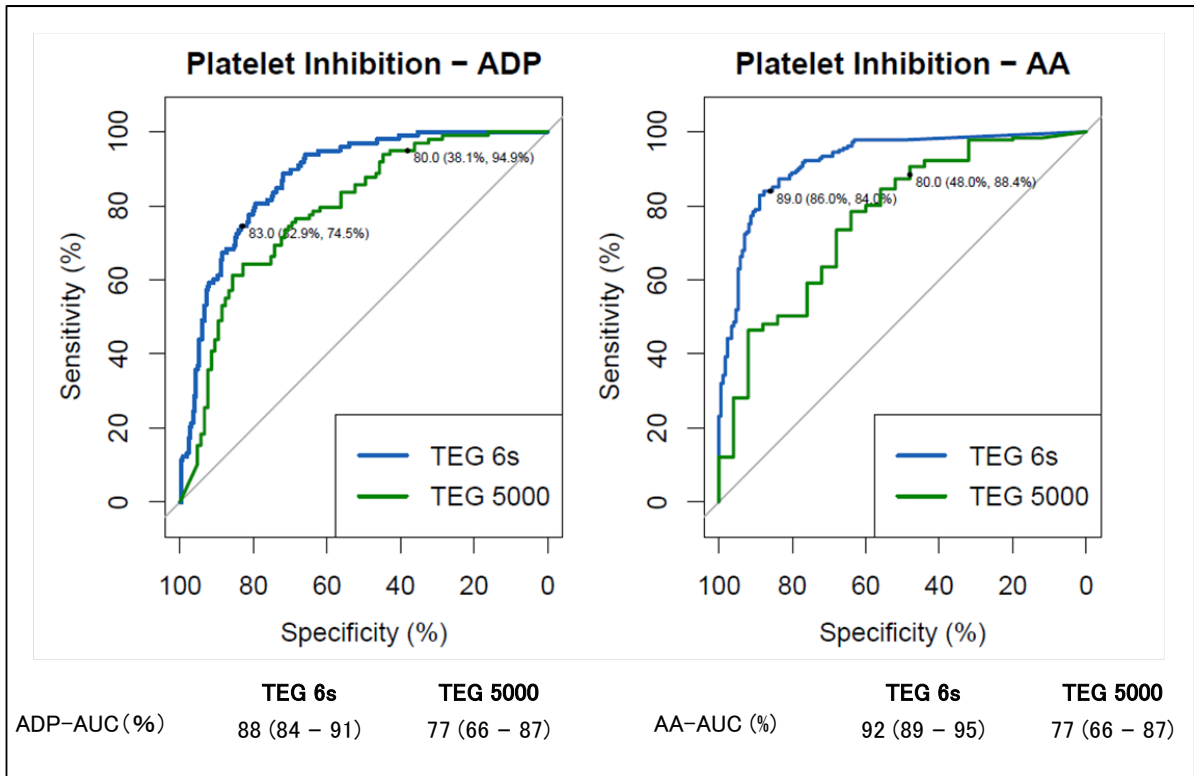


図 10. TEG 6s と TEG 5000 による ADP 試験および AA 試験で得られた ROC 曲線の比較。

AUC: 曲線下面積。

0.95 の信頼限界はジャックナイフ法にて算出。

結論: この試験の結果、TEG 6s による ADP 試薬および AA 試薬では、ADP および AA の凝集／阻害に関して、定められたカットオフ値に基づいて血小板阻害を検出可能であることが示されました。さらに重要な点として、ROC 分析の結果、基準値に関する試験で得られたカットオフ値の妥当性も確認されました。

- **TEG 6s の反復性および精度:**この試験は、個々の試薬パラメーターについて、ロット、オペレーター、装置および反復測定によるばらつきに関連する精度を求めることを目的としたものです。

連続しない5日間にわたって血液サンプルごとに試験を実施し、試験日ごとに2名のオペレーターが6台のTEG 6s装置を並列で2回ずつ、試薬1ロットにつき2台で測定を行い、合計で試薬3ロットの評価が行われました。これにより、1検体における各試験/パラメーターは、各試験日につき、血液サンプルごと、オペレーターごとの測定回数が12回となります。血液サンプルは3タイプのドナー、低凝固(凝固レベルがMAの基準範囲下限に近く、Rの基準範囲上限に近い)、正常、および過凝固(凝固レベルがMAの基準範囲上限に近く、Rの基準範囲下限に近い)から採取して使用しました。ADP試薬およびAA試薬については、血液サンプルを正常(血小板阻害がほとんどないまたは全くないドナー)または異常(血小板阻害レベルが阻害カットオフ値を上回っているドナー)のいずれかとして判定しました(表8)。

結論:この包括性(8種類の試薬およびパラメーター)と複雑性(ドナー3種類、5日間、3ロット、装置12台、オペレーター3名)の両側面を調査した精度に関する試験は、VHAに関する試験としては前例のないものです。

- いずれのパラメーターとも、FDAが定めた閾値である15%を大幅に下回っています。
- オペレーター間のばらつきも極めて小さく、MAについては1%未満、Rについては3%未満です。
- 装置間のばらつきも極めて低い値を示しています(2%未満)。

全体凝固										
試薬	パラメーター	ドナー*	平均	%CV						
				ロット ^a	オペレーター ^b	装置 ^c	日 ^d	反復回数 ^e	合計 ^f	合計(1日) ^g
CK	R	低凝固	8.9	0	3	0	7	10	12	10
		正常	6.5	0	0	4	8	9	8	
		過凝固	5.2	3	0	6	13	14	13	
	MA	低凝固	52.4	1	1	1	2	2	3	2
		正常	59.4	0	1	1	1	1	2	2
		過凝固	68.0	0	0	0	1	1	2	1
CKH	R	低凝固	8.2	0	0	2	4	9	10	10
		正常	6.0	0	1	2	7	8	7	
		過凝固	4.9	0	1	0	6	10	12	10
CRT	C-ACT	低凝固	161.5	0	3	3	5	6	9	8
		正常	94	0	1	0	6	9	10	9
		過凝固	94.3	0	0	0	0	13	13	13
	MA	低凝固	52.4	1	0	0	2	1	2	1
		正常	62.7	0	0	0	1	1	1	1
		過凝固	69.4	0	0	0	1	0	1	0
CFF	MA	低凝固	14.8	1	0	0	2	2	3	2
		正常	20.6	0	1	0	2	1	2	1
		過凝固	32.7	0	0	0	8	2	8	2
プレートレットマッピング										
試薬	パラメーター	ドナー	平均	%CV						
				ロット ^a	オペレーター ^b	装置 ^c	日 ^d	反復回数 ^e	合計 ^f	合計(1日) ^g
AA	凝集率(%)*	正常	100.0	0	0	0	0	0.3	0.3	0.3
		異常	97.4	0	0.4	0	0.6	2.9	3.0	2.9
ADP	凝集率(%)*	正常	99.4	0.2	0	0.2	0.2	0.7	0.8	0.8
		異常	43.1	1.6	0	0	4.8	2.2	5.6	2.7
HKH	MA	低凝固	59.6	1	0	0	2	1	2	1
		正常	63.4	0	0	0	1	1	1	1
		過凝固	67.6	0	0	0	1	1	1	1
	R	低凝固	7.2	0	1	1	7	9	12	9
		正常	6.5	0	0	0	6	11	12	11
		過凝固	4.9	0	0	0	9	9	13	9

表 8.TEG 6s の精度データ

低凝固: 低凝固の傾向を示す健常ドナー、過凝固: 過凝固の傾向を示す健常ドナー。

*ADP および AA の凝集/阻害については、係数率(%CV=SD/平均)ではなく標準偏差(SD)を示しています。これは、%CV が高い場合には正しい結果が得られない可能性があるためです(個体間変動が大きいため)。

^a 試薬ロットの差による変動、^b オペレーターによる変動(オペレーターと試薬ロット別のオペレーターとの相互作用)、^c 装置間の変動(オペレーター、試薬ロットは同一)、^d 試験日間の変動(装置、オペレーター、試薬ロットは同一)、^e 反復性(試験は同一)、^f 全体変動(試薬ロット、オペレーター、試薬別のオペレーター、装置、試験日、反復回数)、^g 試験日以内での全体変動(試薬ロット、オペレーター、試薬別のオペレーター、装置、反復回数)。

まとめ

- 性能試験の結果、TEG 6s の試験結果に関する反復性および精密性が認められました。健常者での基準値は TEG 5000 と同様です。
- TEG 6s の大きな利点は、特に既存の VHA (TEG 5000、トロンボエラストメリー) と比較した場合、マイクロ流体ベースの技術により自動化されているため、使用者および装置によるばらつきが極めて小さい点にあります。

9. 結論

TEG 6s

同一性: TEG システムは、患者の凝固能を迅速かつ正確に、さらに包括的に評価することが可能です。TEG 6s では従来の回転ではなく共振の原理を採用し、TEG 5000 と同一の粘弾性特性を測定します。TEG 6s と TEG 5000 との試験結果はほぼ一致することから、TEG 5000 に関する医学的判断基準は TEG 6s にもそのまま適用することができます。

シンプル: TEG 6s は自動化システムを搭載した単一のプラットフォームです。グローバルヘモスタシスカートリッジおよびプレートレットマッピングカートリッジにより、時間のかかる調製を行う必要がなく、すべての主要な TEG 試験が可能です。採血後、数分で患者の包括的な凝固能の測定ができます。

スマート: マイクロ流体ベースの技術を備えた TEG 6s は、カートリッジとごく微量の血液で、TEG 5000 の性能をさらに向上させています。TEG マネージャーソフトウェアのネットワークによるソリューションでは、試験とデータ利用とを切り離し、患者の情報管理を改善するとともに、装置の集中管理を可能にします。

信頼性: TEG 6s では、完全に自動化したプロセスと試薬の標準化によって、一貫した正確な試験結果が得られます。品質保証および性能に関する包括的試験においては、分析対象となったいずれの TEG パラメーターとも、オペレーターおよび装置によるばらつきはごくわずかでした。

- 患者ごとの血液管理を行う上で、TEG は中心的な役割を担います。TEG ベースの輸血アルゴリズムを使用することで、血液製剤の使用量が減少し、医療費負担の大きい医薬品を適切に使用できるようにするとともに、入院関連費用を削減します。
- TEG 6s は出血リスクや血栓症リスクを予測するためのベッドサイド試験として使用できることから、臨床医は臨床的および経済的に適切な方法で個別化された止血療法を行うことが可能となります。

参考文献

1. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958–65.
2. Hartert H. Thrombelastography: physical and physiological aspects. In: Copley AL, Stainsby G, eds. *Flow properties of blood and other biological systems*: Pergamon Press, 1960:186–96.
3. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M et al. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:85–92.
4. Tanaka KA, Szlam F, Sun HY et al. Thrombin generation assay and viscoelastic coagulation monitors demonstrate differences in the mode of thrombin inhibition between unfractionated heparin and bivalirudin. *Anesth Analg* 2007;105:933–9, table of contents.
5. Cotton BA, Faz G, Hatch QM et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011;71:407–14.

6. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146:764–72.
7. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009;209:198–205.
8. Sambu N, Curzen N. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:683–96.
9. Kang Y. Thromboelastography in liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 Suppl 4:34–44.
10. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.
11. Wang SC, Shieh JF, Chang KY et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42:2590–3.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). <https://www.nice.org.uk/guidance/dg13/resources/nice-diagnostic-support-for-viscoelastometric-pointofcare-testing-rotem-teg-and-sonoclot-systems-99757>. 2014; Accessed April 2015.

13. 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;122:241–75.
14. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312–9.
15. Ak K, Isbir CS, Tetik S et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24:404–10.
16. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001;94:773–81.
17. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M. Preoperative point-of-care platelet function testing in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:333–41.

18. Hendriks HG, van der Maaten JM, de Wolf J et al. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001;93:287–9.
19. Alfirevic A, Duncan A, You J et al. Recombinant factor VII is associated with worse survival in complex cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2014;98:618–24.
20. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT et al. Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:309–13.
21. Kawaguchi C, Takahashi Y, Hanesaka Y et al. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated factor VII using thrombelastogram. *Thromb Haemost* 2002;88:768–72.
22. Qi X, Zhao Y, Li K et al. Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:754–60.
23. Hunt H, Stanworth S, Curry N et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD010438.

24. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76.
25. Thomas D, Wee M, Clyburn P et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65:1153–61.
26. American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. Massive transfusion in trauma guidelines.
<https://www.facs.org/~media/files/quality%20programs/trauma/tqip/massive%20transfusion%20in%20trauma%20guidelinesashx>; Accessed April 2015.
27. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:235–41.
28. Johansson PI, Sorensen AM, Larsen CF et al. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets. *Transfusion* 2013;53:3088–99.
29. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R et al. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124:3052–8.

30. Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M et al. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion* 2012;52:23–33.
31. Kane I, Ong A, Orozco FR et al. Thromboelastography predictive of death in trauma patients. *Orthop Surg* 2015;7:26–30.
32. Johansson PI. The blood bank: from provider to partner in treatment of massively bleeding patients. *Transfusion* 2007;47:176S–81S.
33. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al. Trauma-induced coagulopathy: An institution's 35 year perspective on practice and research. *Scand J Surg* 2014;103:89–103.
34. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256:476–86.
35. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg* 2010;251:604–14.
36. Sawyer MM, Myers G, Humphrey J et al. Trauma and thrombelastography: how changes in the understanding of coagulopathy, testing, and hospital systems have changed one group's practice. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;16:142–52.

37. Yin J, Zhao Z, Li Y et al. Goal-directed transfusion protocol via thrombelastography in patients with abdominal trauma: a retrospective study. *World J Emerg Surg* 2014;9:28.
38. Tapia NM, Chang A, Norman M et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:378-85.
39. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1820-6.
40. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100:1576-83.
41. Schreiber MA, Differding J, Thorborg P et al. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma* 2005;58:475-80.
42. Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1470-5.

43. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP et al. Platelet function measurement–based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel–treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel–associated bleeding related to CABG (TARGET–CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261–9.
44. Kasivisvanathan R, Abbassi–Ghadi N, Kumar S et al. Risk of bleeding and adverse outcomes predicted by thromboelastography platelet mapping in patients taking clopidogrel within 7 days of non–cardiac surgery. *Br J Surg* 2014;101:1383–90.
45. Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA et al. Thrombelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Platelets* 2006;17:509–18.
46. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005;79:1454–61

47. Lipets EN, Ataulakhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015;13:4.
48. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl* 2013;19:852–61.

