

症例報告

小児 ECMO 中のヘパリンコントロールに対し TEG[®] 6s が有用であった 1 症例

小笠原 裕樹^{1,2)}, 酒井 渉^{2,3)}, 茶木 友浩³⁾, 萬徳 円^{1,2)}, 赤井 寿徳^{1,2)}, 名和 智裕⁴⁾,
市坂 有基²⁾, 浅井 英嗣⁵⁾, 夷岡 徳彦⁵⁾, 大場 淳一^{2,5)}, 山蔭 道明³⁾

¹⁾北海道立子ども総合医療・療育センター臨床工学科

²⁾北海道立子ども総合医療・療育センター小児集中治療科

³⁾札幌医科大学麻酔科学講座

⁴⁾北海道立子ども総合医療・療育センター小児循環器科

⁵⁾北海道立子ども総合医療・療育センター小児心臓血管外科

TEG[®] 6s Could Be Useful for Heparin Control in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report

Yuki Ogasawara^{1,2)}, Wataru Sakai^{2,3)}, Tomohiro Chaki³⁾, Madoka Mantoku^{1,2)}, Kazunori Akai^{1,2)},
Tomohiro Nawa⁴⁾, Yuki Ichisaka²⁾, Hidetsugu Asai⁵⁾, Noriyoshi Ebuoka⁵⁾,
Junichi Oba^{2,5)}, and Michiaki Yamakage³⁾

¹⁾Department of Clinical Engineering, Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation, Hokkaido, Japan

²⁾Pediatric Intensive Care Unit, Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation, Hokkaido, Japan

³⁾Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University of Medicine, Hokkaido, Japan

⁴⁾Pediatric Cardiology, Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation, Hokkaido, Japan

⁵⁾Pediatric Cardiovascular Surgery, Hokkaido Medical Center for Child Health and Rehabilitation, Hokkaido, Japan

Heparin doses are typically maintained at 180–200 s as activated clotting time (ACT) to assess anticoagulant therapy for venous arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO) in children. However, it is challenging to control the proper heparin dose during V-A ECMO with ACT clinically, which could result in fatal hemorrhagic complications such as cerebral hemorrhage. Although Viscoelastic hemostatic assay (VHA) device: TEG[®] 6s (Haemonetics Corp., Boston, USA) could be employed to determine the proper heparin dose during adult ECMO, there is no report about whether TEG[®] 6s could be effective for control of heparin therapy during ECMO in children. In our report, we discussed the clinical use of TEG[®] 6s for control of heparin therapy during ECMO in children. A 6-month-old female infant with a weight of 6.6 kg was scheduled to undergo an operation for supravulvar and coronary artery stenosis. Because heart failure worsened rapidly, V-A ECMO was needed for circulatory support. We observed that ACT and TEG[®] 6s revealed conflicting findings of heparin dose during ECMO. On the second hospital day, ACT was 130–150 s, which requested an increase in heparin. However, TEG[®] 6s demonstrated that the CK R-CKH R value was above the upper limit of measurement, which showed excessive heparin dose. We decided that heparin dose was reduced on the basis of TEG[®] 6s values. Eventually, V-A ECMO could have been used for 10 days without thrombotic, including intra-circuit thrombus and bleeding complications. Our report revealed the possibility that TEG[®] 6s might be better device to decide the proper heparin dose during ECMO in children than the ACT.

Keywords: viscoelastic hemostatic assays (VHAs), pediatric extracorporeal membrane oxygenation, activated clotting time (ACT), anticoagulation

2022年10月24日受付, 2023年2月27日受理

著者連絡先: 〒006-0041 北海道札幌市手稲区金山1条1丁目1-240番6 北海道立子ども総合医療・療育センター 臨床工学科
小笠原裕樹

doi: 10.9794/jspccs.39.39

小児領域における V-A 体外式膜型人工肺 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: V-A ECMO) では、一般的に活性化凝固時間 (activated clotting time: ACT) を指標とし 180 から 200 秒に維持するようヘパリン投与量を決定している。しかし臨床的には ACT をもとにしたヘパリンコントロールは困難であり、脳出血など致命的な出血性合併症を起こしうる。成人 ECMO 中のヘパリンコントロールに関しては、血液粘弾性検査装置: TEG[®] 6s が有用と報告があるが、小児に関する知見はない。今回、TEG[®] 6s を使用して小児 ECMO 中のヘパリンコントロールを行った報告をする。症例は大動脈弁上狭窄症、冠動脈狭窄症術前の 6 か月の女児で、体重は 6.6kg だった。心不全コントロールが困難であったため V-A ECMO を導入した。V-A ECMO 施行中、ACT は 130~150 秒と低値を示しヘパリンの増量を要求した。一方で TEG[®] 6s は CK R-CKH R 値が測定上限を超え、ヘパリン残存量過多を示し減量を要求した。TEG[®] 6s の値をもとにヘパリン量を減量したが、出血・血栓性合併症を認めることなく計 10 日間の V-A ECMO が可能であった。TEG[®] 6s を用いて小児 ECMO 下の良好なヘパリンコントロールを得ることができたと考えられた。

背 景

小児領域における V-A 体外式膜型人工肺 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: V-A ECMO) では、一般的に活性化凝固時間 (activated clotting time: ACT) を指標とし 180 から 200 秒に保つようヘパリン投与量を決定している¹⁾。しかし臨床的には ACT を基にしたヘパリンコントロールは困難であり、過量投与から脳出血などの致命的な出血性合併症を起こしうる^{2,3)}。V-A ECMO に起因した死亡の主な原因は出血性合併症および回路血栓症と報告されており^{4,5)}、良好なヘパリンコントロールを得ることが ECMO 管理において重要である。ECMO 管理中の出血性合併症と回路内血栓を制御するため、血液粘弾性検査が有用であると報告があり⁶⁾、代表的な機器の最新機種として Thrombelastograph6s (TEG[®] 6s: Haemonetics Corp., Boston, USA) がある。TEG[®] 6s を使用して小児 ECMO のヘパリンコントロールをした報告は知られていない。そこで今回、TEG[®] 6s を使用して計 10 日間の小児 V-A ECMO 中のヘパリンコントロールを行った経過を報告する。

症 例

症例は生後 6 か月の女児で、体重は 6.6kg であった。大動脈弁上狭窄症、冠動脈狭窄と診断され、定期外来受診時に心不全増悪を認めたため集中治療室へ入室した。第 2 病日、心不全コントロールが悪化し V-A ECMO を導入した (Table 1)。

ECMO 管理中の凝固管理は ACT 測定装置ヘモクロンシングニチャートエリート (International Technidyne Corporation, Piscataway, US) を用いて ACT 測定を 1 日 4 回、TEG[®] 6s を用いた血液粘弾性検査と血液凝固検査 (フィブリノゲン、血小板、APTT, PT-INR) を毎日定時に行った (Table 2)。なお、今回の ECMO 管理中の凝固管理では ACT の値でヘパリン投与量の変更を行っていない。血液粘弾性検査は、ヘパリン残存性を評価しうる CK R-CKH R (施設基準: 5~15 分)、血小板の血餅強度を示す CRT MA (基準値: 52~70 mm) とフィブリノゲンの血餅強度を示す CFF MA (基準値: 15~32 mm) を測定した (Fig. 1)。なお、我々がこれまで蓄積した TEG[®] 6s の経験から純然たるヘパリンの効果の評価するため CK R-CKH R

Table 1 ECMO システムの構成

送血部位・送血管	右総頸動脈 PCKN-A-10YPS 10Fr (泉工医科工業, 東京, 日本)
脱血路・脱血管	右総頸静脈 BioMedicus NextGen 10Fr (Medtronic plc, Dublin, Ireland)
駆動装置	メラ遠心血液ポンプシステム HCS-CFP (泉工医科工業, 東京, 日本)
人工肺	Nipro BIO CUBE C 2000P (ニプロ, 大阪, 日本)
遠心ポンプ	HCF-MP23H (泉工医科工業, 東京, 日本)
ACT 測定器	ヘモクロンシングニチャートエリート (International Technidyne Corporation, Piscataway, US)
充填液	重炭酸リンゲル液 (ビカーボン)
置換液	カリウム吸着除去用血液フィルター (KPF-4) で処理した濃厚赤血球 140mL 新鮮凍結血漿 40mL 20%アルブミン製剤 20mL グルコン酸カルシウム水和物注射液 (カルチコール) 5mL

Table 2 経過中の一般凝固検査値, 輸血量と出血量

病日目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ECMO 流量 (mL/min)	400	400	450	450	450	500	500	500	400	300	300
フィブリノゲン (mg/dL)	275	278	231	250	281	357	236	362	390	430	396
血小板 ($10^3/\mu\text{L}$)	470	522	277	204	147	221	145	125	181	160	176
APTT (sec)	39.5	44.5	39.1	44.5	38.7	42.7	45.4	37.6	35.1	33.5	33.2
PT-INR	1.08	1.07	1.07	1.07	1.06	1.02	1.07	1.1	1.05	1.03	1.06
ATIII (%)	77 ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FFP 投与量 (mL/day)	153	217	326	354	840 ^{*2}	147	240	233	240	258	131
RBC 投与量 (mL/day)	148	96	34	229	705 ^{*2}	53	120	118	120	120	83
PC 投与量 (mL/day)	0	0	0	0	135 ^{*2}	124	108	181	168	174	54
CHD 除水量 (mL/day)	—	—	—	—	531	412	981	927	956	731	594
出血量 (mL/day)	0	0	0	0	310 ^{*2}	50	30	65	40	95	30

※1 ATIIIの測定は1病日目のみ測定した。 ※2 人工心肺 (CPB) 中の投与量を含む。

APTT, 活性化部分トロンボプラスチン時間; ATIII, アンチトロンビン III; CHDF, 持続緩徐式血液濾過透析; FFP, 凍結新鮮血漿; PC, 血小板濃厚液; PT-INR, プロトロンビン時間-国際標準化比; RBC, 赤血球濃厚液。

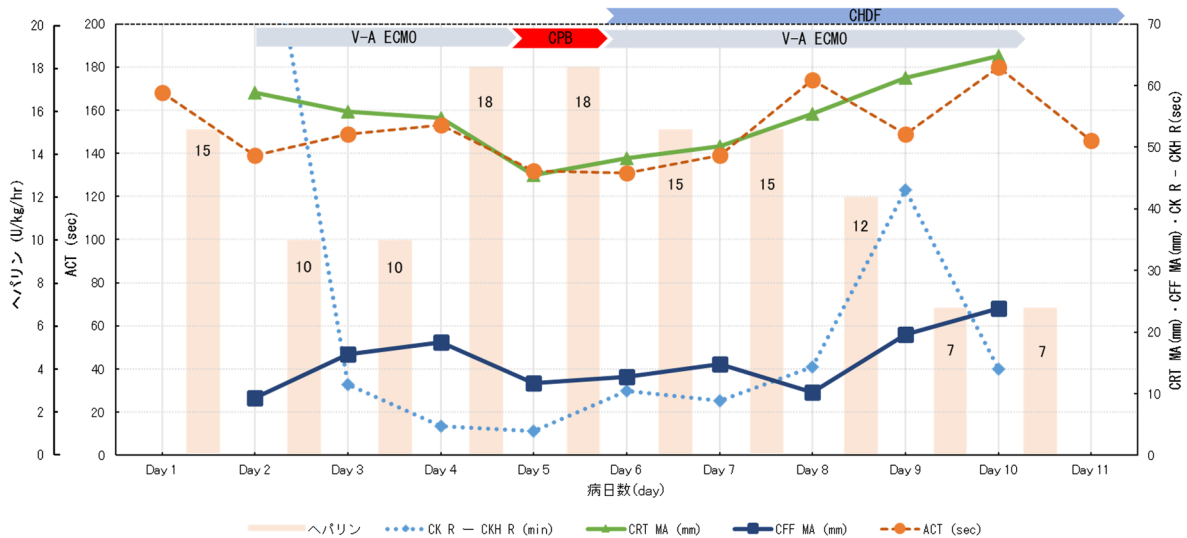


Fig. 1 ヘパリン投与量と ACT, TEG® 6s の測定値の推移

血液粘弾性検査は、ヘパリン残存性を評価しうる CK R-CKH R (基準値: なし), フィブリノゲンの血餅強度を示す CRT MA (基準値: 52~70mm) と血小板の血餅強度を示す CFF MA (基準値: 15~32mm) を測定した。第2病日と第9病日には、ACTとCK R-CKH-Rが示すヘパリンの量に乖離があり、CK R-CKH-Rの値を元にヘパリンを減量した。ACT, activated clotting time; CFF, TEG functional fibrinogen; CHDF, 持続緩徐式血液濾過透析; CK, カオリン TEG; CKH, ヘパリナーゼ含有カオリン TEG; CPB, cardiopulmonary bypass; CRT, rapid TEG; MA, maximum amplitude; R, reaction time; V-A ECMO, veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.

値が5~15分の間で管理することとしている。

ECMO導入時からヘパリン15U/kg/hrの持続投与を開始した。第2病日、ACTは139秒であったのに対しCK R-CKH R値がflat line (Fig. 2, 3) と呼ばれる測定上限を超えた測定不能状態となった。CRT MAは58.9mm, CFF MAは9.2mmとフィブリノゲンの血餅強度がやや低値であった。ヘパリン投与量が非常に多いと判断しヘパリン投与量を10U/kg/hrへ減量し新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma: FFP) を投与した。第4病日、ACTが153秒であったの対

し、CK R-CKH R値が4.7分と低値となった。CRT MAは54.7mm, CFF MAは18.4mmと基準値内であった。回路内血栓形成を懸念してヘパリン投与量を18U/kg/hrへ増量した。

第5病日、手術室で大動脈弁上狭窄解除術と冠動脈拡大大術を行うため人工心肺 (Cardiopulmonary bypass: CPB) へ変更して手術を行った。CPB離脱と同時に新たに用意したV-A ECMO回路へ変更し、V-A ECMO補助下で集中治療室へと入室した。入室後は除水目的に持続緩徐式血液濾過透析を導入し

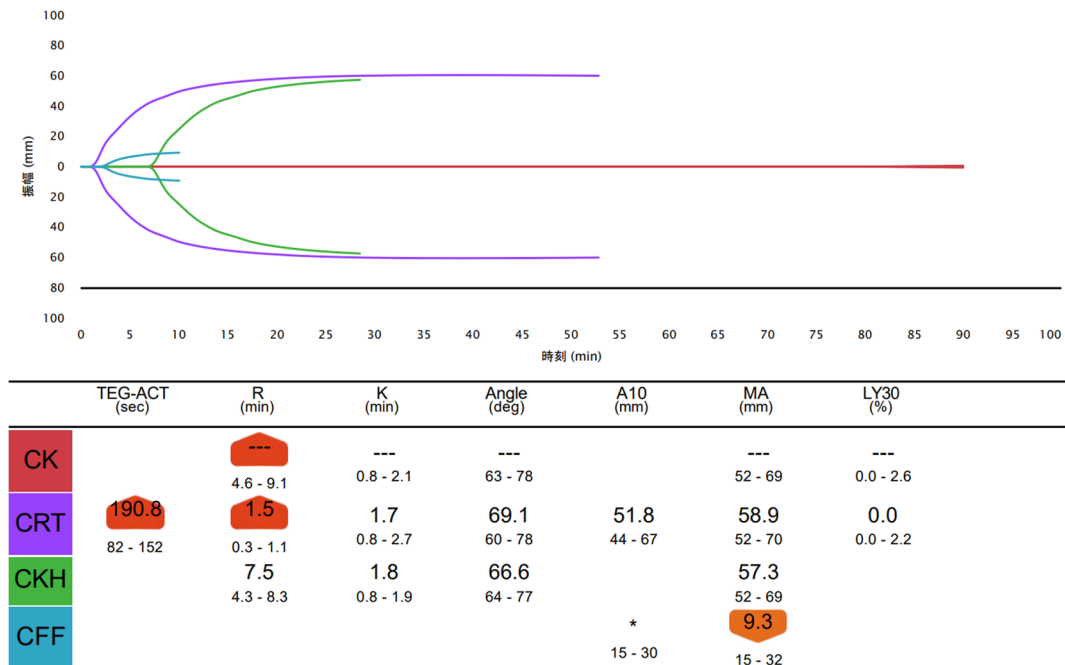


Fig. 2 第2病日に測定した TEG® 6s の結果

ACT は 139 秒に対し CK R-CKH R 値が flat line と呼ばれる測定上限を超えた測定不能状態となった。また、CRT MA からフィブリノゲンの血餅強度がやや低値であった。ヘパリン投与量が非常に多いと判断しヘパリン投与量を 10 U/kg/hr へ減量し新鮮凍結血漿を投与した。ACT, activated clotting time; Angle, α Angle; A10, クロット粘稠度の 10 分値; CFF, TEG functional fibrinogen; CK, カオリン TEG; CKH, ヘパリナーゼ含有カオリン TEG; CRT, rapid TEG; K, coagulation time; LY30, percentage of lysis 30 minutes after MA was finalized; MA, maximum amplitude; R, reaction time.

た。第6病日、ACT が 131 秒であったのに対し CK R-CKH R 値 10.8 分であった。CRT MA は 48.2 mm, CFF MA は 12.7 mm とフィブリノゲンと血小板の血餅強度がやや低値であった。手術部位からの外科的出血を認めため出血を懸念してヘパリン投与量を 15 U/kg/hr へ減量し FFP と濃厚血小板 (Platelet Concentrate: PC) を投与した。第8病日、ACT が 174 秒であったのに対し CK R-CKH R 値が 14.4 分と上昇した。CRT MA は 55.4 mm, CFF MA は 10.2 mm とフィブリノゲンの血餅強度がやや低下していた。ヘパリンの残存量が高いと判断しヘパリン投与量を 12 U/kg/hr へ減量し FFP を投与した。第9病日、ACT が 149 秒と前日より低下したのに対し CK R-CKH R 値が 43.1 分と大幅なヘパリン残存性を示した。CRT MA は 61.2 mm, CFF MA は 19.6 mm とフィブリノゲンと血小板の血餅強度は基準値内であった。ヘパリンの残存量が高いと判断しヘパリン投与量を 7 U/kg/hr へ減量した。第11病日、ECMO を離脱してヘパリン投与を終了した。

血液粘弾性検査を用いてヘパリン量と凝固因子及び血小板の血餅強度を評価することによって、出血性合併症と回路内血栓を生じることなく、4日間と6日間

(計 10 日間) にわたって V-A ECMO を管理することができた。

考 察

本症例では、小児 ECMO 管理中に測定された ACT と TEG® 6s での血液粘弾性検査から求められるヘパリン投与量が異なった。ACT が様々な因子によって影響を受けるのに対し、TEG® 6s はヘパリナーゼの有無による内因性の血餅強度を測定比較できるためヘパリンの効果を直接評価することができるからだと推測される。ゆえに、ACT より TEG® 6s を用いた血液粘弾性検査の方が小児 ECMO 管理中のヘパリンコントロールの面で有用と考えられた。小児 ECMO におけるヘパリンモニターとして TEG® 6s を使用した報告はほかにない。

小児 V-A ECMO の出血性合併症と回路内血栓を防ぐ管理に関する対策が検討されてきたが⁷⁾、現在もその管理は非常に困難である⁸⁾。小児 ECMO の出血合併症を検討した報告では、出血合併症率は 49%、うち心臓手術を行った患児の出血合併症率は 57% であったと報告され出血合併症率は依然として高い⁹⁾。

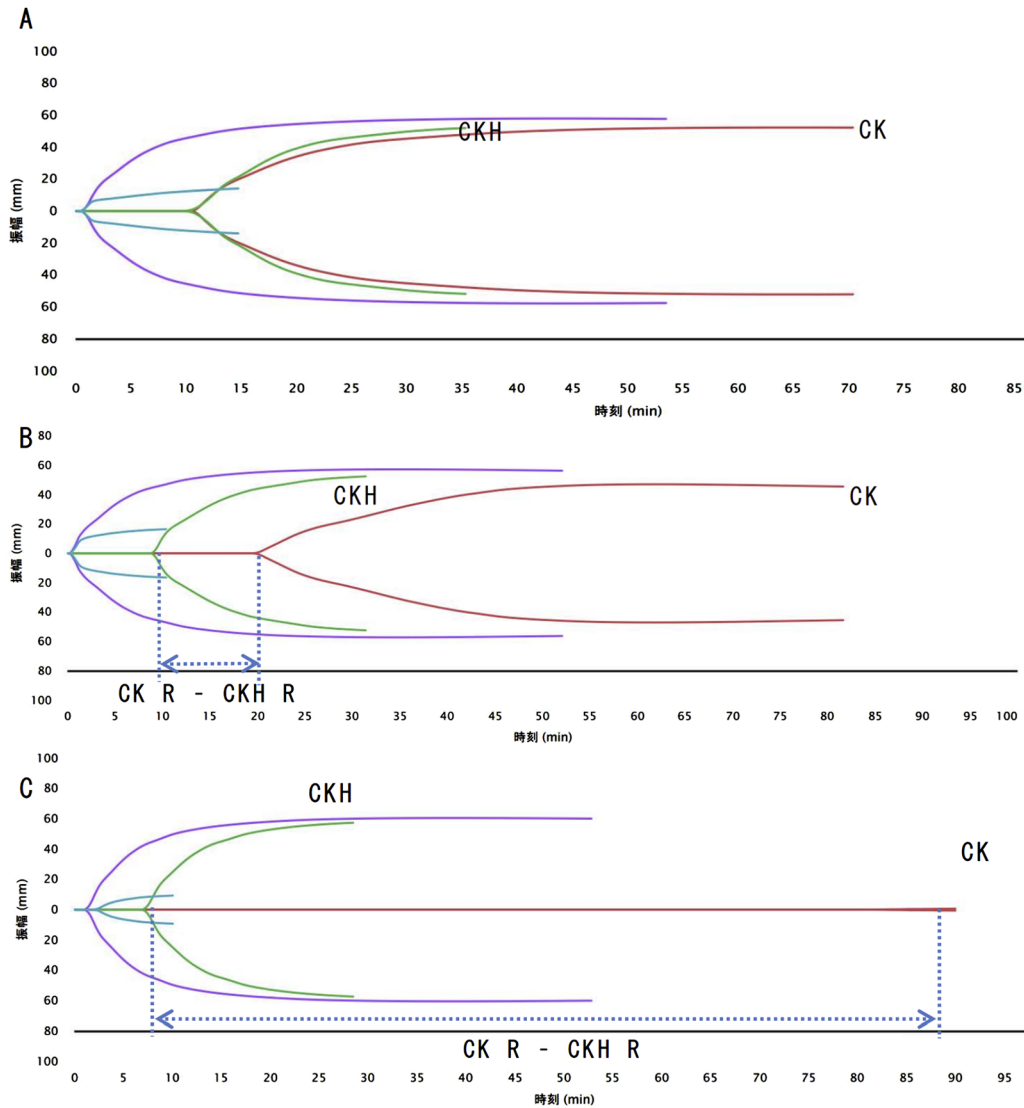


Fig. 3 ヘパリンの効果を評価する TEG® 6s の代表的な三波形

A: ヘパリンの作用を有さない波形, B: ヘパリンの適度な効果を示す波形, C: ヘパリンの過剰な効果 (flat line). CK, カオリン TEG; CKH, ヘパリナーゼ含有カオリン.

当センターでは ACT や APTT の結果からヘパリン投与量, フィブリノゲン数と INR から FFP 投与量を, 血小板数から PC 投与量を決定し管理していたが, 脳出血などの出血性合併症や回路内血栓による頻回な ECMO システムの交換などで救命できない症例を経験してきた. ACT を指標とした凝固管理では, 180~220 秒で管理するようヘパリン投与量を調整した場合, その多くの症例でヘパリン投与量の増量を余儀なくされ, 出血性合併症で救命できないという問題点が指摘されている³⁾. 実際に血栓が形成されるかどうかにおいては, cell based model¹⁰⁾ に基づいて考えることが多い. APTT, ACT, フィブリノゲンのモニタリングという Conventional な検査方法は *in vitro* で

の測定に伴う検査結果であり, 測定器の種類による誤差や¹¹⁾ 生体における血栓形成機能を反映していないため凝固機能の反映には限界があると指摘されている¹²⁾. また, 新生児期の生理的な凝固因子低下, APTT や PT などの凝固時間の延長が認められることは広く知られているが, これらが ECMO 管理と相まってより凝固管理を複雑化するという問題点がある¹³⁾. さらに小児 ECMO は回路の充填液量が循環血液量を上回るため希釈型凝固障害を発症することが想定され, ATIII の定期的な測定が重要との報告もあり¹⁴⁾, ACT のみを指標とした凝固能の推定は困難である¹⁵⁾.

本症例では, 第 2 病日に ACT が 139 秒であるのに

Table 3 TEG® 6s の検査試薬と評価項目

検査項目	検査試薬	評価内容
カオリン TEG (CK)	カオリン	内因系の凝固能 (血餅強度) を評価
Rapid TEG (CRT)	組織因子+カオリン	CFF と比較することで血小板とフィブリンの血餅強度を評価
ヘパリナーゼ含有カオリン (CKH)	カオリン+ヘパリナーゼ	ヘパリンの影響を除外して評価 (CK と比較してヘパリンの影響度を判断)
Functional Fibrinogen (CFF)	組織因子+GPIIb/IIIa 阻害薬	血小板の凝固を阻害し、フィブリノゲンだけの血餅強度を評価

対し、TEG® 6s による血液粘弾性検査で過剰なヘパリン残存量を示唆する flat line を形成した。従来の ACT を指標にヘパリンコントロールを行っていた場合、出血性合併症を引き起こしていた可能性も考えられる。TEG® 6s の CK R-CKH R は「ヘパリンの効果」を直接示すと考えられ、その原理は従来のカオリン試薬で血液全体の凝固機能 (CK R) を評価し、同時にヘパリナーゼ含有カオリン試薬でヘパリンの影響を除外 (CKH R) し比較することでヘパリンの効果測定できるためである (Table 3)。成人領域では TEG® 6s を用いた血液粘弾性検査が有用であった報告が存在し、APTT をコントロールの 1.5~2 倍程度に延長させていても 46% で血液粘弾性検査の flat line を認めたという報告がある³⁾。この報告と本症例から類推すると、ACT 測定と血液凝固検査は ECMO 管理中の凝固管理に不適切な可能性があり、血液粘弾性検査が有用である可能性があると考えられる。当センターでは、CK R 値が 16~24 分⁶⁾の間でかつ、我々がこれまで蓄積した 2021 年から 2022 年の計 9 例の経験から純然たるヘパリンの効果の評価するため CK R-CKH R 値が 5~15 分の間で管理することとしている。CK R-CKH R 値を基にしたヘパリン量の決定する管理によって出血性合併症や回路内血栓を生じることなくヘパリンコントロールできる可能性があると考えた。

また、TEG® 6s は従来の血液粘弾性検査装置と比較してピペティング作業が不要となったことで、全体の測定時間が短縮され約 10 分で凝固機能を把握することが可能となり、より迅速かつ精密に測定が行える^{15,16)}。そして、1つのカートリッジで4つの検査を同時に行えることから、ヘパリン・フィブリノゲン・血小板の機能を同時に評価するわかることで出血と血液凝固のバランスをとりやすいといえる^{2,15,17)}。これらの有効性を有する TEG® 6s は、A10 (測定 10 分時予測値) に加え今後、新たに A5 (測定 5 分時予測値) といった予測機能が追加される予定である。この機能が追加されることで、わずか 5 分で凝固機能の全体像を把握することが可能となる。A5 の実装は、急性期の迅速かつ適切な凝固機能の把握に寄与できる

と想像される。A5 の実装に対し我々は小児領域の観点から TEG® 6s のさらなる有効性の向上を期待し、同時に検証するといった展望がある。

血液粘弾性検査の課題として、成人を対象とした血液粘弾性検査と死亡率改善の関係は明らかでない¹⁸⁾。また、CPB を用いた心臓血管手術を行う患者に対し、術前、術中、術後のそれぞれ 1 回ずつしか算定できないという課題もある。本症例では血液粘弾性検査を毎日実施したため、算定外の 6 回は当センターの経済的負担が生じたという問題があった。

結 語

TEG® 6s を用いた血液粘弾性検査で、小児 ECMO 下の良好なヘパリンコントロールを得ることが可能であった。TEG® 6s は小児 ECMO 下で ACT に変わるヘパリンモニターとして利用できる可能性があり、今後さらなるデータの集積と研究を行う必要がある。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反 (COI) はない。

著者の役割

小笠原裕樹は、論文の構想、データ収集や分析、論文の執筆を行った。酒井渉は、論文の構想に関与し、論文執筆の直接指導を行った。茶木友浩は、論文執筆の指導、批判的校閲に関与した。萬徳円、赤井寿徳はデータ収集に関与した。名和智裕、市坂有基、浅井英嗣、夷岡徳彦、大場淳一、山蔭道明は批判的校閲に関与した。すべての著者が論文の最終承認および研究結果の発表決定に関わった。

引用文献

- 1) Jagers JJ, Forbess JM, Shah AS, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: Significance of shunt management. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1476-1483
- 2) 佐野文昭, 仙頭佳起, 祖父江和哉, ほか: 周術期の凝固系管理の今後を考える. *日臨麻会誌* 2018; **38**: 504-510
- 3) Panigada M, Iapichino G, L'Acqua C, et al: Prevalence of

- “Flat-Line” Thromboelastography during extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *ASAIO J* 2016; **62**: 302–309
- 4) Oliver W: Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; **13**: 154–175
 - 5) Riley JB, Schears GJ, Nuttall GA, et al: Coagulation parameter thresholds associated with non-bleeding in the eighth hour of adult cardiac post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 2016; **42**: 71–78
 - 6) Panigada M, Iapichino GE, Brioni M, et al: Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: A safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care* 2018; **8**: 7
 - 7) Alexander DC, Butt WW, Shekerdemian LS, et al: Coagulation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res* 2010; **125**: 387–392
 - 8) 長屋昌宏：新生児 ECMO 初版。愛知，名古屋大学出版会，2008，pp103–104
 - 9) David KW, Sara KP, Michael GG, et al: Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: An analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2015; **16**: 276–288
 - 10) Hoffman M, Monroe DM 3rd: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 958–965
 - 11) Karen J, Fadi N, Bruce S, et al: The in vitro effects of aprotinin on twelve different ACT tests. *J Am Soc Extra-Corporeal Technol* 2004; **36**: 51–57
 - 12) 岩崎夢大，武井 祐：ECMO 患者の凝固障害の管理と COVID-19 での注意点. *循環制御* 2021; **42**: 77–80
 - 13) Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H: Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010; **24**: 63–68
 - 14) Glenn PG, Ross MU, 新見能成監訳：人工心肺その原理と実際. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 2010, pp470–477
 - 15) 日本心臓血管麻酔学会：心臓血管麻酔における血液粘弾性検査の使用指針，2019 年 6 月 30 日
 - 16) Haemonetics Corp: TEG 6s white paper. 2015
 - 17) Moynihan KM, Johnson K, Rane M, et al: Pediatric thromboelastograph 6s and laboratory coagulation reference values. *Arch Pathol Lab Med* 2021; **145**: 1413–1423
 - 18) 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**: 118–833