

当院での産科危機的出血における血液凝固検査装置FibCare[®]の使用

荒武 淳一・田中 優・福原 健・寺林 博之・中村しほり・船富 爽子・小嶋 一司
西村 智樹・原 理恵・楠本 知行・中堀 隆・長谷川雅明・本田 徹郎

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

Utility of FibCare[®] in the diagnosis and management of postpartum hemorrhage: Our experience at the Kurashiki Central Hospital

Junichi Aratake · Yu Tanaka · Ken Fukuhara · Hiroyuki Terabayashi · Shihori Nakamura
Sawako Funatomi · Kazushi Kojima · Tomoki Nishimura · Rie Hara · Tomoyuki Kusumoto
Takashi Nakahori · Masaaki Hasegawa · Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

【目的】

産科危機的出血において血中フィブリノゲン値は、病態の把握や対応の判断に重要である。今回我々は迅速なフィブリノゲン値測定のために、臨床現場即時検査(Point of Care Testing; POCT)である血液凝固検査装置FibCare[®](アトムメディカル)を導入した。当院での産科危機的出血症例における使用経験を報告する。

【方法】

2018年10月から2020年5月までの期間において臨床的に産科危機的出血が疑われた症例で、同一血液検体より従来検査法、FibCare[®]の2つの方法で血中フィブリノゲン値測定を行った43症例・測定回数52回を対象とした。それぞれのフィブリノゲン測定値に関して重症度に応じフィブリノゲン値を4群(A群:150 mg/dL未満, B群:150 mg/dL以上200 mg/dL未満, C群:200 mg/dL以上300 mg/dL未満, D群:300 mg/dL以上)に分類し後方視的検討を行った。

【結果】

測定回数全52回のうち、従来検査法による血中フィブリノゲン値(Standard-Fib)は、A群6回、B群5回、C群13回、D群28回、FibCare[®]で測定した血中フィブリノゲン値は(FibCare-Fib)、A群5回、B群1回、C群18回、D群28回であった。重症例においてFibCare-FibはStandard-Fibと近似する傾向がみられ、FibCare-Fibを参考に全例で迅速な凝固因子の補充が開始され止血が得られていた。複数回のFibCare[®]測定を行った6症例中、5例では従来検査法と同様に経時的な変化を追っていた。

【考察】

当院症例において、FibCare[®]は凝固因子の補充が求められるフィブリノゲン値150 mg/dL以下の重症例の見極めや経時的な変化の把握に有用だった。希釈操作を要するために測定者間の誤差があり、臨床所見も併せた判断が必要と考えられた。

Objectives: Blood fibrinogen levels are important for the diagnosis and management of postpartum hemorrhage. We assessed the utility of FibCare[®] (Atom Medical) in point-of-care testing of blood fibrinogen in postpartum hemorrhage.

Methods: We obtained and retrospectively compared 52 matched blood fibrinogen measurements via standard testing (Standard-Fib) and FibCare (FibCare-Fib) in suspected postpartum hemorrhage (43 patients between October 2018-May 2020). Fibrinogen levels were classified into A: <150 mg/dL, B: \geq 150 mg/dL & < 200 mg/dL, C: \geq 200 mg/dL & <300 mg/dL, or D: \geq 300 mg/dL.

Results: There were 6, 5, 13, 28, and 5, 1, 18, 28 cases of A, B, C, and D via Standard-Fib and FibCare-Fib, respectively. FibCare-Fib matched Standard-Fib, especially in severe cases. Coagulation factors were supplemented based on FibCare-Fib, and hemostasis was achieved in all relevant cases. In 5 of 6 patients with multiple measurements, temporal changes in FibCare-Fib matched standard-Fib.

Conclusion: FibCare[®] was useful especially in identifying and treating severe hemorrhage requiring supplementation of coagulation factors (tier A). Differences between Standard-Fib and FibCare-Fib partly arose during preparation for the FibCare measurement, as it requires a dilution step. Care should be taken to minimize errors, and treatment decisions must be guided by clinical manifestations.

キーワード：産科危機的出血, FibCare[®], フィブリノゲン

Key words: postpartum hemorrhage, FibCare[®], fibrinogen

緒 言

産科危機的出血において、血中フィブリノゲン値が病態を反映することは以前より指摘されており、フィブリノゲン値に応じた対応を行うべきとされる。「産科危機的出血への対応指針2017」¹⁾では、フィブリノゲン値が150 mg/dL以下の産後出血症例では、産科危機的出血を宣言し、直ちに輸血を開始し、高次施設へ搬送することが推奨されている。従来の測定方法ではフィブリノゲン値の測定には平均30～60分程度を要し²⁾、これによって迅速な病態把握、治療開始が困難となることを臨床上しばしば経験する。今回我々は、フィブリノゲン値測定のための臨床現場即時検査 (Point of Care Testing; POCT) である血液凝固検査装置FibCare[®] (アトムメディカル) を導入した (図1)。当院でFibCare[®]を用いて測定したフィブリノゲン値の正確性と有用性について、特に凝固因子補充を要する重症例の考察を中心に、その使用経験を報告する。

方 法

当院で2018年10月から2020年5月までの期間において臨床的に産科危機的出血が疑われた症例で、同一血液検体を用いて従来検査法、FibCare[®]の2つの方法で血中フィブリノゲン値測定を行った43症例・測定回数52回を対象とし、それぞれの出血の原因疾患、測定場所、測定者、フィブリノゲン測定値、行われた止血処置、転帰に関して後方視的検討を行った (院内倫理委員会申請番号第3441号)。従来検査法はクエン酸加血漿検体を用いコアグピア[®]Fbg (積水メディカル株式会社) およびCP3000[®] (積水メディカル株式会社) により臨床検査技師が測定した。FibCare[®]を用いた測定はアトムメディカルの指定する操作手順に沿って産婦人科医師が行った。マイクロピペットを使用しクエン酸加全血検体を専用希釈液で10倍希釈した後に、25 μ Lを専用カードに滴下し測定を行い、測定終了後、血漿中フィブリノゲン濃度に換算するためにヘマトクリット (Ht) 値を入力し結果を得た。入力するHt値は一律30%を基本とし、同時



図1 血液凝固検査装置FibCare[®] (アトムメディカル)

血液ガス分析でHtが判明しているものに関してはその値で補正した。重症度に応じてフィブリノゲン値を4群 (A群: 150 mg/dL未満, B群: 150 mg/dL以上200 mg/dL未満, C群: 200 mg/dL以上300 mg/dL未満, D群: 300 mg/dL以上) に分類し検討を行った。統計手法にはWilcoxonの符号順位検定を用いた。

成 績

対象症例の内訳は、弛緩出血18例・常位胎盤早期剥離8例・産道裂傷5例・癒着胎盤3例・常位胎盤早期剥離の疑い2例 (その後否定)・低置胎盤1例・急性妊娠性脂肪肝1例・子宮内反症1例・HELLP症候群1例・不全子宮破裂1例・RPOC (retained products of conception) 1例・頸管妊娠1例であった。年齢の中央値は32歳 (20～43歳)、産後の症例での分娩様式は経膈分娩24例・帝王切開術16例であった。

測定場所に関しては、救急処置室 16回・手術室 5回・分娩室 27回・集中治療室 4回、測定者に関しては、産婦人科医師 (産婦人科を志望する初期研修医を含む) の卒後2年目から13年目までが計測を行っていた。初期研修医の測定に関しては後期研修医以上の医師の指導のもとで測定を行った。全体の79% (41/52) はHt値30%で算出した結果を使用した。

測定回数全52回のうち、従来検査法による血中フィブリノゲン値 (以下, Standard-Fib) は、A群6回, B群5回, C群13回, D群28回であった。一方、FibCare[®]を用いて測定した血中フィブリノゲン値 (以下, FibCare-Fib) は、A群5回, B群1回, C群18回, D群28回であった。FibCare[®]が群をこえてフィブリノゲン値を過大評価したのは6回であった (表1・図2・図3)。そのう

表1 各測定法におけるフィブリノゲン測定値 (群*の分類)

Standard-Fib	FibCare-Fib	正診率**
A 群 6 回	A 群 5 回	83.3% (5/6)
	D 群 1 回	
B 群 5 回	B 群 1 回	20.0% (1/5)
	C 群 4 回	
C 群 13 回	C 群 12 回	92.3% (12/13)
	D 群 1 回	
D 群 28 回	C 群 2 回	92.8% (26/28)
	D 群 26 回	

*A群: 150 mg/dL未満, B群: 150 mg/dL以上200 mg/dL未満, C群: 200 mg/dL以上300 mg/dL未満, D群: 300 mg/dL以上
**Standard-Fibの各群 (測定回数) のうち, FibCare-Fibが同じ群となった測定回数の占める割合

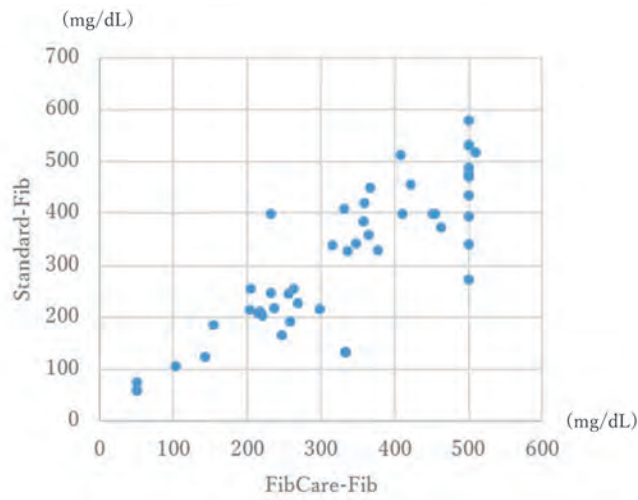


図2 各測定法におけるフィブリノゲン測定値
 なお、FibCare-Fibが500 mg/dL以上と測定されたものは500 mg/dLとして、50 mg/dL以下と測定されたものは50 mg/dLとした。

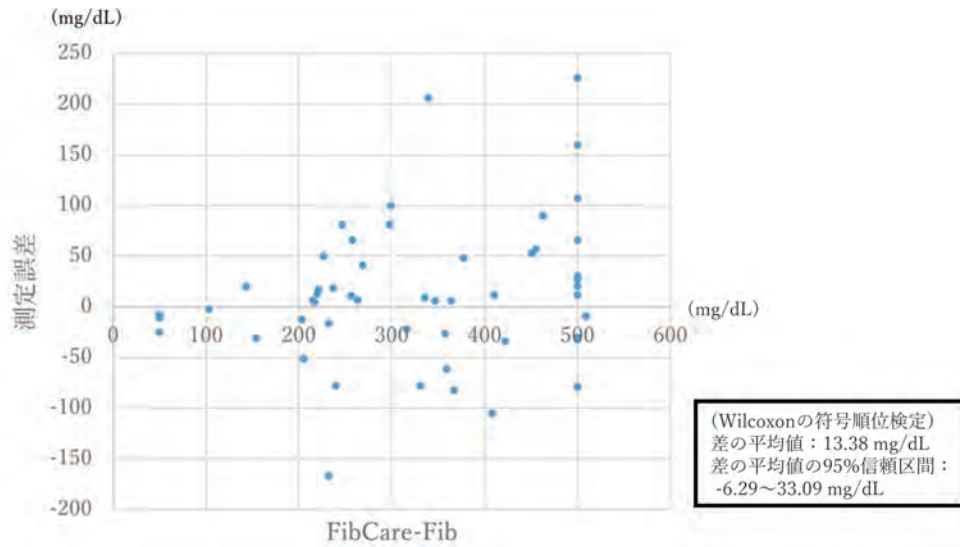


図3-1 各測定間での測定誤差

測定誤差とは、FibCare-FibからStandard-Fibの値を減じたもの。
 なお、FibCare-Fibが500 mg/dL以上と測定されたものは500 mg/dLとして、50 mg/dL以下と測定されたものは50 mg/dLとした。

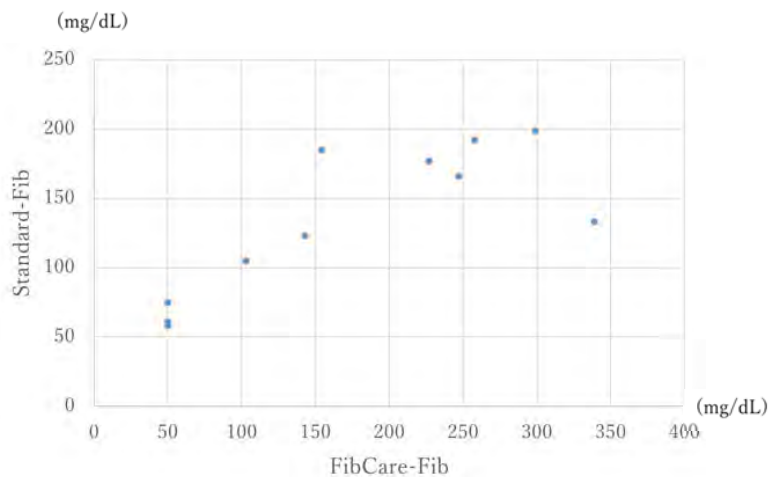


図3-2 従来測定法でA・B群であった測定

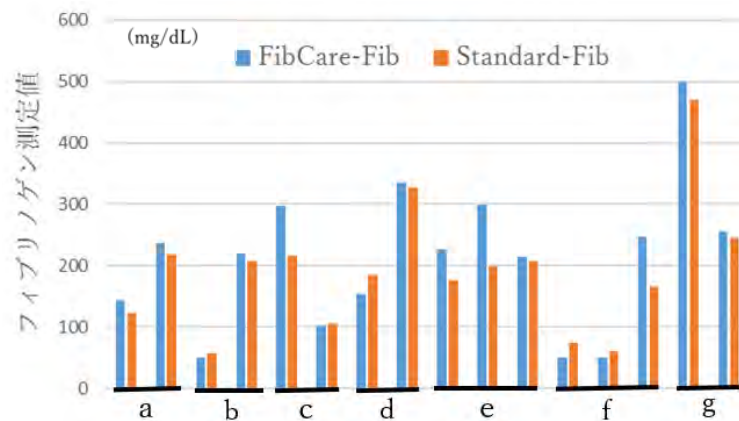


図4 再検症例でのフィブリノゲン測定値の推移

左から右へ時系列順にフィブリノゲン測定値を並べたもの。
6症例を各々a～fと記した。なお、FibCare-Fibが500 mg/dL以上と測定されたものは500 mg/dLとして、50 mg/dL以下と測定されたものは50 mg/dLとした。

ち2回に関しては、採取検体が不良（FibCare-Fib: D群→Standard-Fib: A群）、測定者のピペッティングミス（FibCare-Fib: D群→Standard-Fib: C群）が原因であることがカルテに記載されていた。

また重症例を中心に複数回（2～3回）のFibCare[®]測定を行った症例が7例（図4：それぞれa～gと表記した）あり、うち5例（a・b・c・d・g）ではFibCare-FibとStandard-Fibの経時的な増減の傾向が一致していた。

止血処置としては、子宮収縮薬投与、子宮内バルーン充填法、ヨードホルムガーゼ充填法、裂傷縫合、子宮動脈塞栓術が用いられていた。子宮全摘症例、死亡症例はなかった。

考 察

産科危機的出血における産科DICの進行は急速であり、迅速な病態の把握、輸血や凝固因子補充の必要性の判断、止血処置の実施が求められる。この点で、FibCare[®]の迅速性は非常に有用である。臨床現場では、フィブリノゲン値を指標とした必要十分量の凝固因子補充を行いたいが、従来検査法では血中フィブリノゲン値の測定に30～60分ほどを要するため²⁾、その間にDICがさらに進行し、その値がリアルタイムでの病態を反映しておらず、補充する凝固因子の量や製剤の選択に難渋する、というジレンマが生じる。FibCare[®]は、従来検査法と同様のクロンビン時間法（Clauss法）により血中フィブリノゲン値を測定する機器である。従来法では血漿を使用して測定を行うが、FibCare[®]では全血を用いるために、Ht値での補正が必要となる。なお、メーカーから提供された換算表によると、実際のHt値が30%より高い場合には、Ht値30%で得たFib値よりも高値となる。また、Ht値30%で得たFib値が150 mg/dLであった場合、Ht値を20%で補正するとFib

値は134 mg/dLとなり約10%程度の差が生じるが、臨床的に大きな差ではないと判断し、Ht値不明の場合には迅速性を優先してHt値30%と入力して測定している。FibCare[®]による測定の最大の特徴はその迅速性であり、最短2分で血中フィブリノゲン値を測定できる。そのため産科危機的出血のみならず、周術期における大量出血時のフィブリノゲン値測定にも用いられている^{3) 4)}。その迅速性に関してImai et al.は、従来検査法での測定に平均35.7分（20.8-109.1分）を要したのに対し、FibCare[®]を用いた測定では平均4.4分（2.68-6.55分）だったと報告している²⁾。また凝固因子補充のために用いられるのは新鮮凍結血漿（FFP）やフィブリノゲン製剤（適応外使用）であるが、FFPは融解する必要がある、フィブリノゲン製剤は適度に加温しながら注射用水に溶解する必要がある。言うまでもなく、これらはいずれもある程度の時間を要する作業である。このように、産科DICの進行が急激であるにもかかわらず、凝固因子補充を決定してから実際に投与するまでにも少なくない時間を要することを踏まえると、フィブリノゲン値測定時間の短縮は臨床現場において大きな意義をもつといえる。

今回我々は諸家の報告に基づき、FibCare[®]によってフィブリノゲン値の測定時間が短縮できるという前提において、凝固因子補充を要する重症症例を中心にFibCare[®]によるフィブリノゲン値測定の正確性を検討した。「産科危機的出血への対応指針2017」¹⁾では、フィブリノゲン値が150 mg/dL以下の症例に対しては直ちに輸血を開始するよう記載されている。また止血に必要な条件に関しても複数の報告がなされており、フィブリノゲン値を含めた凝固異常が着目されている。Nakashima et al.は、子宮内バルーン充填法において、フィブリノゲン値が172.5 mg/dL未満の場合にはその有

効性が低下すると報告している⁵⁾。またUrushiyama et al.は産科DICスコアが9点を超える症例では子宮動脈塞栓術による止血が難しい場合があると報告している⁶⁾。産科DICは基礎疾患、臨床症状、検査項目の多項目からのスコアリングに基づき診断するが、フィブリノゲン値が150 mg/dl以下であると1点が加算される。我々はこれらの報告に基づき、凝固因子の補充が必要な群として、フィブリノゲン値に基づいて最重症のA群(150 mg/dl未満)、重症のB群(150 mg/dl以上200 mg/dl未満)を設定した。またそれ以上のフィブリノゲン値を有する群をC群(200 mg/dL以上300 mg/dL未満)、D群(300 mg/dL以上)に分類した。FibCare[®]によるStandard-Fib A群の正診率は83.3% (5/6回)であり、FibCare[®]がフィブリノゲン値を過大評価した測定が1回あったが(FibCare-Fib: D群→Standard-Fib: A群)、これについては採取検体が不良であったことがカルテに明記されていた。FibCare[®]によるStandard-Fib B群の正診率は20.0% (1/5回)に留まった(その他の4回はすべてFibCare-Fib: C群→Standard-Fib: B群)(表1)。FibCare[®]が群の分類を越えてフィブリノゲン値を過大評価した4回はHt 30%換算での値であったが、仮にその場で同時血液ガス分析の値を用いてHtの補正を行っていたとしても4回の測定すべてでFibCare-FibはC群のままであり、Ht補正を行っていないことが測定誤差の原因ではないと考えられた。一方、FibCare-Fib A群(5例)は全例Standard-Fib A群に、FibCare-Fib B群(1例)はStandard-Fib B群に一致しており、重症例においてFibCare[®]が群の分類を越えてフィブリノゲン値を過小評価した例はなかった。この結果より、FibCare-Fibが200 mg/dL未満と低値であった場合には凝固異常をきたした重症例であることを想定して凝固因子補充を行うべきと考えられた。また、FibCare-Fib C群(18例)の中にもStandard-Fib B群(4例)となる症例があることを考慮し、凝固因子補充に関してはFibCare-Fibのみではなく臨床所見等も踏まえた総合的判断が必要と考えられた。

なお、当院における全52回の測定をA-D群の分類なしに検討すると、重症例ではFibCare-FibとStandard-Fibは近似している傾向がみられるものの(図3-2)、全体的に測定誤差は大きかった(図3-1)。FibCare-FibとStandard-Fibの測定値の差をWilcoxonの符号順位検定で検討すると、有意差はなかったが、測定誤差の平均値の95%信頼区間は-6.29から33.06 mg/dLであり、プラスに寄っていた(図3-1)。これより当院では、FibCare-FibがStandard-Fibよりも全体的に高くなる傾向があると考えられた。また、測定誤差はImai et al.の報告¹⁾と比較して明らかに大きかった。ただし、大学院での研究経験を有するピペット操作に習熟した測定者(1名)に

よる測定(4回)の誤差はいずれも小さく、特定の産婦人科医師(後期研修医1年目)による測定(4回)のうち3回でFibCare-Fibが過大評価(検体不良1回・FibCare-Fib: C群→Standard-Fib: B群2回)となっており、当院で測定誤差が大きくなった理由としてピペット操作の未熟性が考えられた。ピペット操作の未熟性による測定誤差に関しては、他施設でも報告されている⁷⁾。最新のFibCare[®]では無希釈・全血での測定が可能となっておりこれに関しては今後の改善が期待される。

FibCare[®]のもう一つの特徴として、持ち運び可能であることが挙げられる。今回の測定場所は、すべて臨床現場であり、患者の治療に当たるスタッフと測定者が緊密に連携することが可能であった。また、重症例では経時的な変化を追うこともできるために、病態の変化や治療の効果をリアルタイムで把握することにもつながると考えられた。経時変化については6例中1例に誤差によるずれがあったが、その理由としては測定ごとに測定者が変わっており、測定者の変更も誤差に影響した可能性が考えられた(図4の症例e)。

当院ではFibCare[®]の導入以降、FibCare-Fibを参考に臨床的にフィブリノゲン値150 mg/dL以下が予想される症例(持続出血がありFibCare値が200 mg/dL未満の症例)に対して、FFPやフィブリノゲン製剤による凝固因子補充を積極的に行っている(フィブリノゲン製剤に関しては、院内の未承認適応外使用等評価委員会の許可のもと、患者もしくはご家族の未承認、適応外使用の同意を取得した上で投与)。実際に、FibCare-Fib A群に関しては全例に対して迅速にフィブリノゲン製剤が投与されており、かつ、フィブリノゲン値の過小評価はなく、適切な投与であったと考えられた。また、検体不良のためフィブリノゲン値を大幅に過大評価していた症例(FibCare-Fib: D群→Standard-Fib: A群)があったが、臨床所見による現場判断で従来検査の結果を待たずにFFPが投与されていた。Standard-Fib B群において前述の通りFibCare[®]がフィブリノゲン値を過大評価した4回(FibCare-Fib: C群→Standard-Fib: B群)に関しては、初回測定は2回で、残り2回はすでに凝固因子補充が開始された後での再検であった。初回測定2回(2症例)に対しては、臨床所見からFFP投与が行われていた。凝固因子補充中の再検の2回(図4のe・f)に関しては、FibCare[®]がフィブリノゲン値を過大評価したものの、初回測定よりフィブリノゲン値が上昇しているという傾向を正確に捉えることはできており、またその時点で危機的な持続出血はなく、従来検査法による測定結果を待って凝固因子の追加補充がなされていた。結果的にStandard-Fib A・B群の全症例に対して迅速に凝固因子補充が開始され、子宮全摘以外の止血処置により止血が得られた。

結 語

産科危機的出血における産科DICに対しては迅速な血液凝固因子の補充と有効な止血が重要である。当院症例においてはFibCare[®]は迅速かつon siteでフィブリノゲン値を測定することが可能であり、凝固因子の補充が求められるフィブリノゲン値150 mg/dL以下の重症例の見極めの一助となった。ただし、希釈操作を要するために測定者間の誤差があること・出血持続症例においてフィブリノゲン値は経時的に変化していることなどを考慮して血液凝固因子の補充に関しては臨床所見も併せた判断が必要と考えられる。

開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会. 日本産婦人科医会. 日本周産期・新生児医学会. 日本麻酔科学会. 日本輸血・細胞治療学会. 産科危機的出血への対応指針2017, http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf. [2020.06.25].
- 2) Imai K, Kotani T, Nakano T, Ushida T, Kikkawa F. Clinical utility and limitations of FibCare[®] for the rapid measurement of fibrinogen concentrations: The first clinical experience. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57: 899-900.
- 3) 安丸梨絵, 伊藤英史, 大嶋剛史, 中村清忠. FibCareの基礎性能と導入効果 (会議録). *日本医学検査学会抄録集* 2019; 68: 131.
- 4) 友成毅, 吉沢佐也, 井上雅史, 小出明里, 中井俊宏, 山内佑允, 三浦政直. 周術期におけるFibCareと一般凝固検査の比較検討 (会議録). *日臨麻会誌* 2019; 39(6): 222.
- 5) Nakashima A, Ogita K, Chita M, Yokoi T. Serum fibrinogen levels could be an index of successful use of balloon tamponade in postpartum hemorrhage. *J Perinat Med* 2018; 46(1): 53-57.
- 6) Urushiyama D, Yoshizato T, Kora S, Higashihara H, Sato A, Kubota T, Tatsumura M, Yoshimitsu K, Miyamoto S. Predictive factors related to the efficacy of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: A retrospective analysis of 21 cases. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53(3): 366-371.
- 7) 今井健史, 小谷友美, 水谷輝之, 丹羽優莉, 館明日香, 野元正崇, 飯谷友佳子, 三浦麻世, 伊藤由美子, 森山佳則, 牛田貴文, 中野知子, 吉川史隆. 産科領域における迅速fibrinogen測定機器導入の有用性と注意点. *東海産婦会誌* 2019; 55: 298.

【連絡先】

荒武 淳一
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科
〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1
電話: 086-422-0210 FAX: 086-421-3424
E-mail: ja15331@kchnet.or.jp