

検体測定値の信頼性は測定法の測定性能に依存する（4回シリーズ）

第4回 測定法と測定対象量

医学博士 桑 克彦 (JRMI)

臨床化学分析における測定法と測定対象量および化学計測と臨床化学分析の主な特徴について解説する。

1. 測定法と測定対象量

臨床化学分析で設定されている SI トレースャブルな基準測定操作法(RMP)と実用基準測定操作法(WMP)および日常検査に用いられている主な測定法とその測定対象量について表5に示した。

表5 臨床化学分析におけ SI トレースャブルな RMP、WMP、日常検査法とその測定対象量の例

測定項目	測定単位	基準測定操作法(RMP)		実用基準測定操作法(WMP)		主な日常検査法	
		測定法名	測定対象量	測定法	測定対象量	測定法	測定対象量
Na	mmol/L	ICP-OES	総Na	炎光光度法	総Na	ISE法	Na <sup>+</sup>
K	mmol/L	ID-GC MS	総K	炎光光度法	総K	ISE法	K <sup>+</sup>
Cl	mmol/L	ID-MS	総Cl	電量滴定法	Cl <sup>-</sup>	ISE法	Cl <sup>-</sup>
Ca	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	総Ca	原子吸光光度法	総Ca	キレート法/酵素法	総Ca
イオン化Ca	mg/dL(mmol/L)	—	—	標準セル(Kovington cell)法	Ca <sup>2+</sup>	ISE法	Ca <sup>2+</sup>
Mg	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	総Mg	原子吸光光度法	総Mg	キレート法/酵素法	総Mg
P	mg/dL(mmol/L)	—	—	PO <sub>4</sub> 内標準IC	無機りん	酵素法	無機りん
Fe	μg/dL(mmol/L)	—	—	除蛋白処理BPTスルホン酸発色法(ICSH)	血清鉄	ニトロノPSAP法	血清鉄
UN	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	尿素	—	—	酵素法	尿素 (尿素窒素濃度で表示)
CRE	mg/dL(μmol/L)	ID-LC MS	クレアチニン	HPLC法	クレアチニン	酵素法	クレアチニン
UA	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	総尿酸	HPLC法	尿酸+尿酸塩	酵素法	総尿酸
GLU	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	D-グルコース	除蛋白処理HK-G6PD法	D-グルコース	酵素法	D-グルコース
HbA1c	mmol/mol	ペプチドマッピング法	Hbのβ鎖のN末端の糖化物	—	—	CE	Hbのβ鎖のN末端の糖化物
TP	g/dL(g/L)	—	—	ビュレット法(Doumas処方)	総ペプチド	ビュレット法	総ペプチド
ALB	g/dL(g/L)	—	—	ロケット免疫電気泳法	抗体に反応するアルブミン	改良BCP法	アルブミン
TBIL	mg/dL(mmol/L)	純度の決定(q <sup>1</sup> H-NMR)	—	HPLC法	BDG+BMG+UCBの和	DLGに反応しない酵素法	総ビリルビン
DBIL	mg/dL(mmol/L)	—	—	HPLC法	BDG+BMG	酵素法	抱合型ビリルビン
IBIL	mg/dL(mmol/L)	—	—	HPLC法	UCB	酵素法	非抱合型ビリルビン
TC	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	総コレステロール	Abell-Kendall法	ステロイド骨格を有する物質の総濃度	酵素法	総コレステロール
HDL-C	mg/dL(mmol/L)	—	—	CDCレファレンス法	密度1.006 kg/L未満の超遠心分画のHeparin-Mn処理後のコレステロール濃度	酵素法	HDL-Cパーティクルのコレステロール濃度
LDL-C	mg/dL(mmol/L)	—	—	BQ法	密度1.006 kg/L未満の超遠心分画コレステロール濃度とHDL-C濃度の差	酵素法	LDL-Cパーティクルのコレステロール濃度
TG	mg/dL(mmol/L)	ID-GC MS	総グリセリド	アルカリ性KOH水解GK-PK-LD酵素法	総(モノ・ジ・トリ)グリセリド	酵素法	フリーグリセロール消去グリセリド
CRP	mg/dL(mg/L)	純度の決定(アミノ酸分析)	CRP(rhCRP)	—	—	ラテックス免疫比濁法	CRP抗体に反応するCRP
血液ガス(pH)	—	—	—	ガラス電極法(IFCC)	血液中のpH	pH電極法	血液中のpH
血液ガス(pCO2)	mmHg(kPa)	—	—	標準トノメトリー法(IFCC)	血液中のCO <sub>2</sub> 分圧	CO <sub>2</sub> 電極法	血液中のCO <sub>2</sub> 分圧
血液ガス(pO2)	mmHg(kPa)	—	—	標準トノメトリー法(IFCC)	血液中のO <sub>2</sub> 分圧	O <sub>2</sub> 電極法	血液中のO <sub>2</sub> 分圧
インスリン(IRI)	ng/mL(pmol/L)	ID-MS	インスリン	—	—	EIA, CLIA, CLEIA	抗体に反応する免疫活性インスリン
C-ペプチド(CPR)	ng/mL(pmol/L)	ID-MS	C-ペプチド類	—	—	EIA, CLIA, CLEIA	抗体に反応するC-ペプチド
コルチゾール(CS)	μg/dL(mmol/L)	ID-LC/MS/MS	コルチゾール	—	—	CLEIA	抗体に反応するACTH依存性グルココルチコイド
アルドステロン(ALDS)	pg/mL(pmol/L)	ID-LC/MS/MS	アルドステロン	—	—	CLEIA	抗体に反応する副腎皮質分泌アルドステロン
エストラジオール(E2)	pg/mL(pmol/L)	LC-MS/MS	エストラジオール	—	—	CLEIA	抗体に反応する男性:副腎・睾丸由来のE <sub>2</sub> 女性:卵巣・胎盤由来のE <sub>2</sub>
テストステロン(TST)	ng/mL(nmol/L)	LC-MS/MS	テストステロン	—	—	CLEIA	抗体に反応する男性:睾丸分泌のTST小児・女性:副腎由来のTST
プロゲステロン(PGST)	ng/mL(nmol/L)	LC-MS/MS	プロゲステロン	—	—	CLEIA	抗体に反応する男性:副腎皮質由来のPGST女性:卵巣・胎盤由来のPGST

ICP-OES:inductivity coupled plasma-optical emission spectrometry(誘導結合プラズマ発光分析法)  
 ID-GC MS:isotopedilution-gas chromatography mass spectrometry(同位体希釈-ガスクロマトグラフィー質量分析法)  
 ID-LC MS:isotopedilution-liquid chromatography mass spectrometry(同位体希釈-液体クロマトグラフィー質量分析法)  
 q<sup>1</sup>H-NMR:<sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance spectroscopy(<sup>1</sup>H-核磁気共鳴分光法)、rhCRP:recombinant human CRP  
 CDC:Centers for Disease Control and Prevention(アメリカ疾病予防管理センター)、BQ:Beta Quantification  
 IFCC:International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine(国際臨床化学会)  
 BDG:bilirubin diglucuronide、BMG:bilirubin monoglucuronide、UCG:unconjugated bilirubin、DLG: delta bilirubin  
 CE: capillary electrophoresis、EIA: enzyme immunoassay、CLIA: chemiluminescence immunoassay、CLEIA:chemiluminescent enzyme immunoassay

また、IFCC あるいは JSCC が設定している酵素活性測定法および測定対象量の例を表6に示した。

表6 IFCCあるいはJSCCが設定している基準になる測定法および測定対象量の例：酵素

測定項目	測定単位	IFCC		JSCC		日常検査法	
		基準測定操作法	測定対象量	勧告法あるいは常用基準法	測定対象量	測定法名	測定対象量
AST	U/L	MD共役酵素法	total ALTc	MD共役酵素法	holoASTc	JSCC標準化対応法	holoASTc
ALT	U/L	LD共役酵素法	total ASTc	LD共役酵素法	holoALTc	IFCC標準化対応法	total ASTc
						JSCC標準化対応法	holoALTc
LD	U/L	乳酸/NMG法	H(B)型優位に反応	—	—	IFCC標準化対応法	H(B)型優位に反応
CK	U/L	HK(GK)-G6PD共役酵素法	MM, MB, BB型	—	—	IFCC標準化対応法	MM, MB, BB型
ALP	U/L	4NPP/AMP法	肝・骨優位に反応	—	—	IFCC標準化対応法	肝・骨優位に反応
γGT	U/L	Glu-CANA基質法	肝型	—	—	IFCC標準化対応法	肝型
AMY	U/L	Et-G7-PNP基質法	P型、S型	—	—	IFCC標準化対応法	P型、S型
CHE	U/L	—	—	pHBC基質法	pseudoCHE	JSCC標準化対応法	pseudoCHE

MD：リンゴ酸デヒドロゲナーゼ

NMG：n-メチル-D-グルカミン

HK：ヘキソキナーゼ

GK：クルコキナーゼ

G6PD：グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ

4NPP：4-ニトロフェニルリン酸

AMP：2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール

Glu-CANA：L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド

pHBC：p-ヒドロキシベンゾイルコリン

JSCC：Japan Society of Clinical Chemistry(日本臨床化学会)

これらの基準になる測定法が臨床化学分析に最も効果的には働くのは、患者検体を用いた日常検査法の評価の対照として用いる場合である。とくに迅速かつ精密に測定する日常検査法について、上位の標準物質で検量線を校正しただけでは、妥当な測定値にはならない。その理由は、日常検査法は病態によって非特異的な反応が生じたり、治療薬物などの影響を受けたり(薬物干渉)する。これらの現象は、標準物質では校正できないからである。

上記の表5および表6に挙げた基準になる測定法は、化学分析の合理性に基づいて設定されたものである。これらの基準になる測定法の使い方は、標準物質の表示値の決定(特性値の決定)と、標準物質で校正した日常検査法の測定性能についての臨床評価試験での評価対照(比較対照)である。

日常検査法のキットや測定システムで測定した患者の測定値に、臨床的な有用性があることで公的な認可を得ている。これが初めての製品の場合を先発キットというが、この先発キットに対して測定上の問題点などを改善したキットが後発キットとして一般化されてくる。

これらのキットや測定システムによる患者検体の測定値の臨床評価試験は、十分に行われていない測定項目が多い。その理由は、二つある。一つは当該のキットや測定システム自体が測定原理上から反応特異性が高く、かつ患者検体で異常な反応を示すことがほとんどないことが経験的に判っている場合、あと一つは当該のキットや測定システムを用いる検査室側で、基準になる測定法の実施が容易でないかあるいは実施が不可能の場合である。前者の場合であればこのようなキットや測定システムは、日常検査法の事実上の標準(de facto standard)とすることができる。

ところが、キットや測定システムの性能評価試験は、いわゆる先発のキットや測定システムと後発のキットや測定システムとの相関試験が大部分であって、基準になる測定法との比較は、一部の測定項目でしか行われていない。基準になる測定法は、検査室側では実施できなくてもキットや測定システムの製造販売業者あるいは他の専門研究機関などでは実施できる。当該医療機関での研究倫理審査委員会(IRB)の同意を得れば、当該の医療機関の患者検体を当該の医療機関以外に持ち出して測定を行うことは可能である。また、一般に検査室で測定異常を示した検体の原因の解析のために、当該のキットや測定システムの製造販売業者あるいは他の専門研究機関などに原因の解析を依頼することが多い。このような解析事例の積み重ねが、測定値の妥当性についてチェックする有力な情報になり、同時にこのような問題が生じ難い測定法への改善などに活かされたりする。とくに日本の検査室では、測定異常や異常検体など検出することが多い。さらにとくに日本のキットや測定システムの製造販売業者は、日常的にこれらの問題点への改善に怠っていない。結果と

してこれらのキットや測定システムの測定性能に関する信頼性が高くなっている現実がある。

日常検査法に用いるキットや測定システムが、**de facto standard** として使えるようにするためには、日常で遭遇する異常現象の把握とその解析および改善などの作業が必須である。

そこで、日常検査法のキットや測定システムの測定性能の評価に重要なことは、できるだけ多くの適用対象の患者検体について、薬物治療中の症例も含めて臨床評価試験を行う必要がある。この臨床評価試験のためには、多数検体測定が可能な指定比較対照法(DCM)を設定する必要がある。DCM としては、表5ではWMP、表6ではその自動化法を用いるかあるいはこれらに替わる測定法を準備する。

臨床化学分析で用いる日常検査法は、測定原理の上から精確さを持たせることは難しい。このことは、日常検査法で患者の検体について精確な測定値を得ることは困難であることを意味する。そのためには患者検体の測定値について、DCM を用いた臨床評価試験で測定性能を評価しておくことが重要となる。

## 2. 化学計測と臨床化学分析の主な特徴のまとめ

化学計測と臨床化学分析の主な特徴についてまとめたのを図5に示した。分野、目的、役割、日常検査法、特徴および精確さについてそれぞれ比較したものである。化学計測の特徴は、SI トレーサブルで化学量論的な測定による分離分析法を用いて精確な結果を出すことである。これに対して臨床化学分析の特徴は、臨床的な有用性があるキットを用いて、医学的な判断に必要な測定値を精密かつ迅速に得ることである。ただし、確定診断として用いる新生児の代謝異常、耐性菌の抗生剤の選択および抗癌剤の選択の遺伝学的検査などの特殊検査では、時間的な余裕もある程度あるので、精確さがある測定法が用いられる。

したがって、日常検査法と特殊検査の医療上の要求性は異なる。前者では迅速・精密および経済性であるが、後者では特異性と信頼性であり、確定診断として必要とされる性能である。

なお、臨床検査と体外診断検査システムにおける国際文書(ISO17511)では、患者検体の測定値に拡張不確かさの表示を提示しているが、これらの測定値には精確さが規定できないのでその適用は避けるべきである。

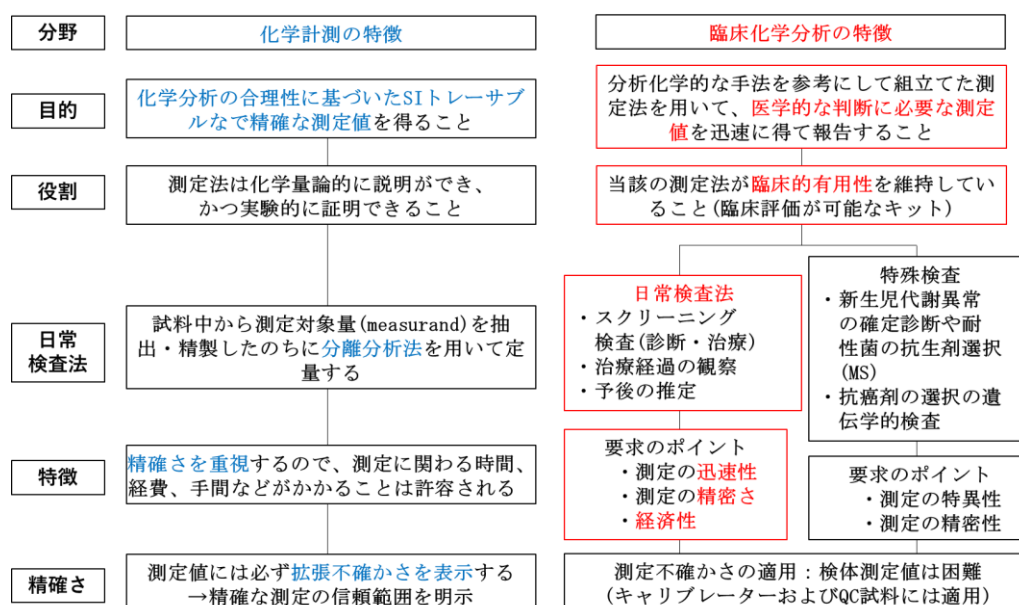


図5 化学計測と臨床化学分析の主な特徴

<監修：医学博士 星野 忠夫 (JRMI) >