

検査値の変動 —検査部の立場—

大阪大学医学部附属病院

中央臨床検査部

伏見 了

1. はじめに

中央臨床検査部では血液（血清）および尿などを試料としイオン濃度（活量）、微生物の同定と薬剤に対する感受性、ホルモン濃度および細胞表面の抗原性的検索などの検査を行い、患者の診断および治療に重要な情報を提供している。

患者は一般的にその治療目的で各種の薬剤が投与され、また侵襲時および周術期には特に細胞外液の補充および体液量の維持を目的として多量の輸液を受けている。

これらの薬剤および輸液中の成分は当然であるが血液とともに循環しており、測定試料中に混入し多くの測定方法に少なからず影響を与えている¹⁾。

全ての臨床検査成績は患者の状態変化とともに変化しているが、臨床症状を反映しないこのような検査値の変動要因として採血時にまつわる問題および測定法に対する薬剤干渉の例について説明する。

2. 検査値の変動要因

1) 採血手技

一般的な採血法としては駆血帯をまいた後にすみやかに採血すべきであるが、老人および肥満者などでは表在静脈の確認に手間取り患者に clenching をさせる場合がある。

図 1 に clenching をした場合のカリウム値の変動を示す²⁾。3.7mEq / l のカリウム値が 5.3mEq / l まで上昇している。また、駆血帯をしたまで 3 分間以上経過した場合には総タンパク質が 1.0g / dl 以上も増加するので注意が必要である。

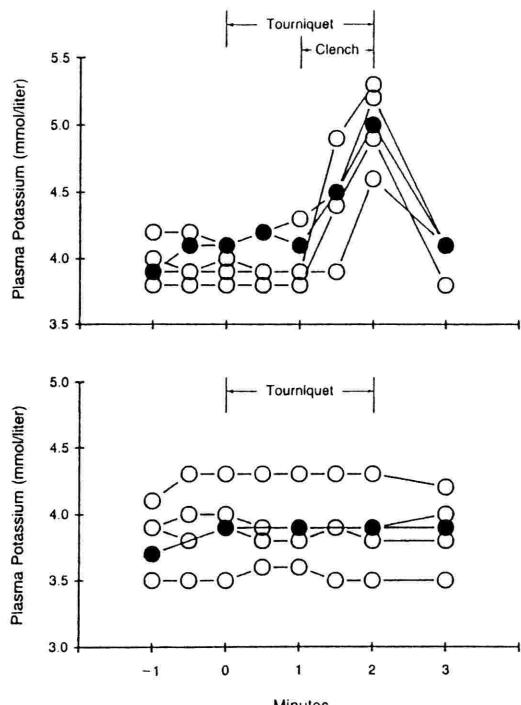


図 1 Effects of the Application of a Tourniquet plus Fist Clenching (Upper Panel) and Tourniquet Alone (Lower Panel) on Plasma Potassium Concentrations.

採血後検査を行うまでには time lag が生じるが、その間を低温に保った場合には図 2 に示すようにカリウム値が増加し、室温放置 (25°C) でも 1 時間あたりカリウム値が約 0.2mEq / l 低下する³⁾。

侵襲時および周術期には血液ガス分析と電解質を同時に測定することが普通に行われるが、表 1 に示すようにヘパリン添加血液を試料とした場合は血清に比較してカリウム値が有位に低下する。

図2 全血4℃保存における血漿カリウム値の増加

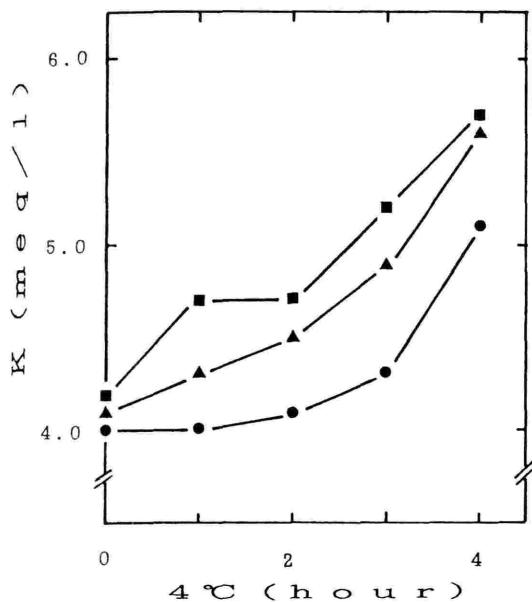


表1 ヘパリン量と電解質濃度の関係

No.	血液2.0mlに対するヘパリン量(ml)			
	0	0.02	0.1	0.2
1 Na (mEq/l)	141	140	139	136
K (mEq/l)	3.8	3.4	3.3	3.2
2 Na (mEq/l)	144	143	142	138
K (mEq/l)	4.0	3.5	3.4	3.3

2) 分析装置の特性

アンプルに封入された溶液を試料とし、世界中の約800施設が参加した血液ガス分析コントロールサーベイ成績を表2に示す。

表2 血液ガスコントロールサーベイ成績

	平均値		
	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)
IL	7.620	74.3	94.6
Corning	7.621	75.7	93.9
Radiometer	7.614	72.7	99.4

血液ガス分析装置としてIL社、Corning社およびRadiometer社が代表的であるがRadiometer社のPCO₂およびPO₂が他の2社とやや異なった成績を示している。手術場、ICUおよび検査部の3者間で異なった装置にて血液ガス分析を行っている場合には注意が必要である。

近年、試薬の調整を必要としないことから手術場などを中心に普及してきたドライケミストリー法と、従来のウェットケミストリー法間での酵素活性値を比較した成績を表3に示す。

表3

ドライケミストリー法とウェットケミストリー法間での測定値の相違

試料	遠心条件 (5分間)	コダック				島津			
		ALT	AST	AMY	LD	ALT	AST	AMY	LD
血漿	120xg	10	102	43	164	11	14	21	518
	1700xg	8	29	48	185	10	9	22	150
血清	1700xg	7	14	19	171	8	9	24	160

弱い遠心分離条件では試料中に血小板が混入し、血小板自身の含有するLD活性が加算され従来のウェットケミストリー法では正誤差を示している。しかし、ドライケミストリー法では血小板混入試料においてもLD活性が血清とほぼ同一であり正誤差を示していない。その一方で、AMYおよびAST活性測定では血小板細胞にはほとんど含有されていないにもかかわらず正誤差が認められている。

ドライケミストリー法は今後広く普及すると思われるが、表3に示すように従来法と相違の認められる場合があり注意が必要である。

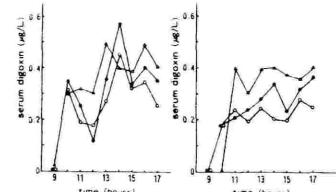
3) 薬剤干渉

多くの分析法に対する薬剤干渉の内容は複雑に入り組んでいるが抗原抗体反応時に原因がある場合、生体内成分が関与する場合、そして治療用薬剤が直接関与する場合の3例について説明する。

世はあげて健康食品、自然食品ブームであるが市販の漢方薬は動かし難い歴史を有し、家庭常備薬として広く用いられている。強心剤として最も一般的な「救心」を健常人が3時間間隔×2粒ずつ服用した時の血中ジゴキシン様免疫活性値を図3に示す（測定に用いた3法はいずれもジゴキシンに対するポリクローナル抗体を用いた方法）。「救心」中の成分の分析から図4に示すセンソ（いわゆるガマの油）が抗体と反応した結果であることが分かった^{4), 5)}。このほか、漢方薬の多くにはグリチルリチンを含む甘草を主成分とするものがあり、低カリウムに対する注意が必要である。漢方薬常用者は漢方薬を「薬」とは認識していない場合が多く、問診時に留意が必要である。

図3

Increase in serum digoxin-like immunoreactivity after administration of digitalis to healthy volunteers. Case 1 (left) and case 2 (right). Two tablets were administered at 900, 1200, and 1500 h. Immunoreactivities were measured with TDx analyzer (○), Du Pont Accu V discrete analyzer (●), and Enzytec Immuno Test Digoxin kits (△).



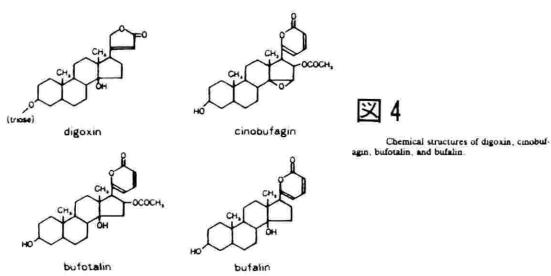


図 4

Chemical structures of digoxin, cinobufagin, bufotalin and bufalin

各種疾患や術後で経口摂取不可能となり、栄養障害をきたした場合などに高カロリー輸液を行い栄養状態の改善をはかる場合が多い。アミノ酸は生体内成分であるが、アンモニアの定量に用いられるインドフェノール反応に対し阻害を示す⁶⁾。アンモニア溶液にアミノ酸を添加したものと試料とし酵素法、陽イオン交換樹脂法（分離後とインドフェノール反応を行う方法）および直接インドフェノール法の3法における測定値を図5に示す。インドフェノール反応を原理とする方法では測定値の低下が認められている。高カロリー輸液は上記患者以外にも肝疾患および腎疾患患者にも広く用いられるのでこの様な患者でアンモニアの測定を行う場合には注意が必要である。

図 5 血中アンモニア測定法におけるアミノ酸の影響

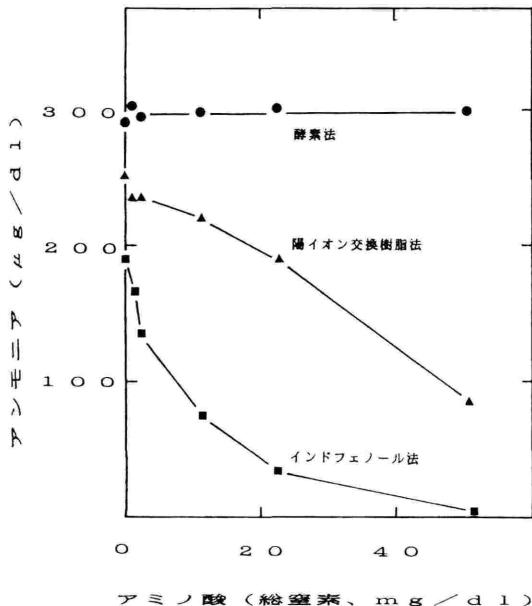


表4に当院入院同一患者における日常検査と緊急検査における血清クレアチニン値の不一致例を示す（血清クレアチニン測定法は日常検査が酵素共役ペルオキシターゼ法、緊急検査がヤッフェ法）。同一患者において日常検査と緊急検査間にて測定値が約4倍も離反した成績を示した。この時点における両法の相関成績を図6に示すが、当患者（○印）以外は良好な相関性が認められた。

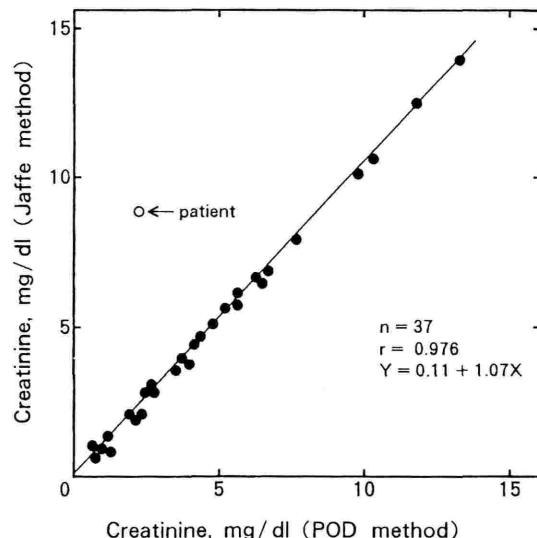
表 4

Discrepancy of serum creatinine values measured by POD method and by Jaffe method in a patient with renal dysfunction

date (1989)	creatinine(mg/dl)	
	POD method	Jaffe method
October 23	1.7	—
26	1.8	—
30	2.2	—
31	—	8.3
November 2	2.4	—
4	—	8.5
6	2.3	—

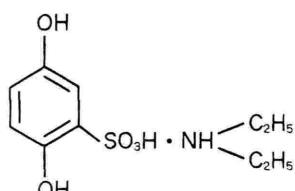
図 6

Relation of serum creatinine values measured by Jaffe method and by POD method



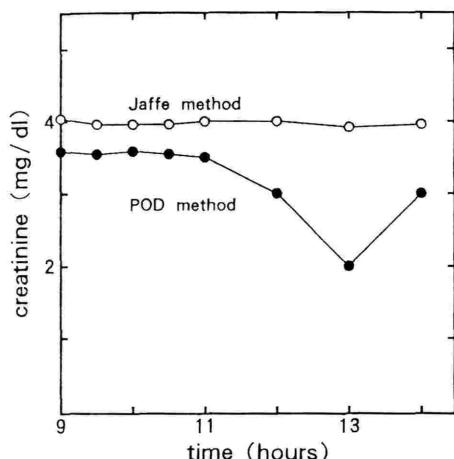
測定原理の異なる他法での測定値の比較および添加回収試験の成績から日常検査法、つまり酵素共役ペルオキシターゼ法が阻害され低値を示したことが分かり、またHPLCによる阻害成分の検索から低分子量のものであることが分かった。そこで、服用薬剤の添加実験を行った結果、図7に示すエタンシラートが日常検査法を阻害した。

図 7
Chemical structure of Ethamsylate



本薬剤 2 錠を健常人が服用し血清クレアチニンを経時的に測定した成績を図 8 に示すが、服用後 4 時間目に酵素共役ペルオキシターゼ法が低値を示した。エタンシラートはハイドロキノン骨格を基本構造としており、本薬剤がペルオキシターゼに対する水素供与体として作用し測定値が低値を示したものと考えられる。

図 8
Administration study of Ethamsylate



1種類または数種類の酵素を作用させ、最終反応にて生じた過酸化酸素をペルオキシターゼにより発色、定量する方法は一般的に正確性も高く、各種の自動分析装置への適用も容易なことから臨床検査法として広く普及している。今回はクレアチニン測定に関する成績を示したが、コレステロールおよび尿酸においても同様の成績が得られている。また、メチルドパ（商品名：アルドメット）も基本骨格がエタシンレートと良く似ており同様の阻害が認められるので注意が必要である。

3. 結論

検査値の変動要因として採血時に生じやすい問題、分析装置（原理）の特性によるものおよび薬剤干渉に関する自験例を中心に説明した。

特に薬剤干渉に関しては、毎年開発される多数の新薬

について全ての臨床検査法に対する影響を検討することは不可能であり、見過ごされている場合が多くあると思われる。

臨床症状と一致しない成績が検査部から報告された場合には診療科から検査部にフィードバックをかけ、検査部もこれに関しては前向きに努力するシステムの確立が大きな発見を生む土壤になると確信している。

文 献

- Young DS, et al:Effects of drugs on clinical laboratory tests. Clin Chem 18:1041 - 303, 1972
- Don BR, et al:Pseudohyperkalemia caused by first clenching during phlebotomy. N Engl J Med 322:1290 - 2, 1990
- Kalsheker N, et al:Inaccurate in vivo plasma potassium measurements due to in vitro changes in unseparated blood. Clin Chem 30:1581 - 2, 1984
- Fushimi R, et al:Chinese medicine interfering with digoxin immunoassays. Lancet 11:339, 1989
- Fushimi R, et al:Digoxin-like immunoreactivity in chinese medicine. Ther Drug Monit 12:242 - 5, 1990
- Muramatsu k:Direct colorimetric method for the determination of free ammonia in blood. Agr Biol Chem 31:301 - 8, 1967