

血清アルブミン測定値についての提言書

—— BCG 法と BCP 改良法による測定値の差の取り扱い方 ——

【日本臨床検査医学会 理事会承認（2013 年 12 月 25 日）】

作成：日本臨床検査医学会 血清アルブミン定量値ワーキンググループ

前川真人（浜松医科大学医学部・臨床検査医学）

村本良三（心臓血管研究所附属病院・臨床検査室）

清宮正徳（千葉大学医学部附属病院・検査部）

刈米和子（東京都保健医療公社 荏原病院・検査科）

結論

BCG 法はグロブリンと交差反応するため、正確性の確保は困難である。また、グロブリンの中でもハプトグロビンなど急性相反応蛋白との反応性が高いなど血清蛋白組成によって影響の度合いは個々の患者血清によって異なるため、BCG 法と BCP 改良法の測定値を確実に換算することは不可能である。

アルブミンが低下する病態では多くは急性相反応蛋白が増加しているため、アルブミンが低下すればするほど 2 法の差は大きくなる関係にある。BCG 法値は試料中のグロブリン組成によって影響の程度が異なるため、BCP 改良法値に合わせるには病態ごとに換算式を作成することが望ましい。すなわち、主に γ グロブリン分画が上昇する肝硬変などの病態と主に α_2 分画が上昇するネフローゼ症候群などの病態とは異なる換算式が必要となる。しかし、病態別換算式の設定においても個々の患者でグロブリン組成が異なるため、現実的ではない。一方、測定試薬においても BCG 法、BCP 改良法ともに製品間で測定値に差が認められるのが現状である。これらの要因から、相関回帰式は文献によって異なり、換算式を一つに決めることは極めて困難である。このように、換算式の作成が 2 法間の測定値是正の解決策とはならないことから、単純に BCP 改良法でアルブミンが 3.5 g/dl は BCG 法の 3.8 g/dl に相当すると考え、3.5 g/dl 以下の場合、一律に BCP 改良法による測定値に 0.3 g/dl を加えた値を BCG 法での推測値と近似するに留める。従って、肝疾患の重症度分類やネフローゼ症候群の診療指針にある 3.5, 3.0, 2.8 g/dl は BCP 改良法による測定値が 3.2, 2.7, 2.5 g/dl と解釈できる。

なお、施設によって使用している血清アルブミン測定法は異なっている。他施設での臨床検査値を利用される際には、いずれの方法が使用されているかを確認の上で診療に活用していただきたい。

解説

1. 測定法の歴史的変遷

血清アルブミンの定量は1920年代から行われており、塩析法、電気泳動法など物理化学的測定法が使用された。その後、1950年代に色素が蛋白に結合することによってスペクトルの変化が生じることを利用した比色法が開発され、1970年代にbromocresol green (BCG)、bromocresol purple (BCP)を用いた自動分析法が報告された。しかし、BCG法はアルブミンだけでなくグロブリン分画、特に急性相反応物質とも反応するという欠点がありながら、簡便であることや牛アルブミンとも同様に反応するため検量しやすいことから多用されてきた。一方、BCP法はヒトメルカプトアルブミンとヒトノンメルカプトアルブミンとの反応性の違いやビリルビンと共有結合したアルブミン (δ 型ビリルビン) との反応性に問題があった。20世紀末になって、BCP法の欠点を解消したBCP改良法が村本によって考案され^{1,2)}、アルブミンに対する高い特異性を示し、国際臨床化学連合 (IFCC) 標準化法でもある免疫学的測定法とも測定値が一致し、さらに自動分析機で対応できる試薬が多くメーカーから市販化されてきた。現在はBCG法よりもBCP改良法の使用施設が多くなってきており、平成25年度の精度管理調査の結果、日本臨床検査技師会ではBCG法39%、BCP改良法57%、日本医師会ではBCG法40%、BCP改良法53%とBCP改良法の使用施設の方が多くなっている。

2. BCG法とBCP改良法によるアルブミン以外との反応性

BCG法はグロブリンとも反応し、特に急性相反応物質との反応性が強い。従って、急性相反応物質が増加する病態で2法のアルブミン測定値により大きな誤差を生じる。すなわち、BCP改良法に比較してBCG法では偽高値を示すわけである。図1には、電気泳動手法を用いて分離抽出した各グロブリン分画液のBCG法による測定値に対する影響を示した。 γ グロブリン分画の影響は小さいが、 α_2 、 α_1 グロブリン分画の影響が強いことがわかる³⁾。また、各測定法の各種グロブリンとの反応性を表1に示した³⁾。 α_2 グロブリン分画のグロブリン類との反応、特にハプトグロビンとの反応が高いことがわかる。

3. 患者検体のBCG法とBCP改良法によるアルブミン測定値の相関

2法によるアルブミン測定値の差はどれくらいかという検討は多数なされているが、母集団とする患者が異なれば、当然ながら回帰式は異なるのが実際である。しかしながら、相関係数は0.95~0.99と高い。病態識別との関係で調査されている報告もあり、代表例として3つを紹介する^{4,6)}。刈米ら⁴⁾、橋本ら⁵⁾によってそれぞれ7000人強の患者検体を使用して栄養指標としての識別値への影響が調査されている。いずれも相関は良好で、BCG法をx、BCP改良法をyとしたときの回帰式の傾きは約1.2、

y切片は約-1.0であり、アルブミン値が低ければ低いほど2法の差は大きくなる傾向にあり、栄養指標として使用する場合の評価がずれると報告されている。また、清宮ら^{6,7)}は肝硬変と腎疾患で2法の差が異なること、Child-Pugh分類、ネフローゼ症候群の診療指針での血清アルブミンによる病態識別への影響について報告している。疾患による相関性の違いを図2に示す。これら解離幅の異なる理由は以下のように考えられる。 α_2 グロブリンが増加するネフローゼ症候群や炎症性蛋白が増加する手術侵襲後の症例などでは、BCG法がより高く測定されるために解離幅が大きく、逆に γ グロブリンが上昇するが α_2 グロブリンはむしろ低下する肝硬変などでは解離幅は比較的小さくなる。また、手術直後や事故直後の出血時では、血清蛋白がそのまま一律に希釈されるため、解離幅は小さいと考えられる。従って、BCP改良法によるアルブミン測定値からBCG法による測定値を正確に予想するには、各種病態別に換算式を設けなければならないし、同じ病態でも患者ごとに異なる。

さらに、試薬キット毎にも全く同じ測定値にはならないし⁸⁾、同一試薬を使用している施設でも施設間差がみられる。この誤差はBCP改良法に限らず、BCG法にも、他の項目の測定でも認められるものである。

4. BCP改良法からBCG法での測定値の換算

患者の状態や測定法の違いによりBCP改良法とBCG法の解離幅が異なることから、あらゆる組み合わせを満足させることのできる換算式を作成するのは不可能である。また正確性の高いBCP改良法の測定値から、種々の蛋白質の影響を受けるBCG法の測定値を詳細に算出しようと試みることは本末転倒とも考えられる。しかしながら、各種病態や疾患の診断基準やガイドラインで使用されているアルブミン値はBCG法での測定値であるため、むしろ簡単に換算する方法を提案する。

先述した刈米ら⁴⁾、橋本ら⁵⁾および清宮ら(図2)による回帰式より、BCP改良法によるアルブミン測定値が3.6 g/dl以上ではBCG法による測定値との解離幅がほぼ0.2 g/dl以下となることから換算は不要とする。そしてBCP改良法が3.5 g/dl以下においてはBCG法による測定値が0.3 g/dl以上高値となることから、BCP改良法のアルブミン測定値が3.5 g/dl以下の場合、一律にBCP改良法による測定値に0.3 g/dlを加えた値をBCG法での推測値と近似するのが妥当とした。これにより、3.5 g/dlをはさんで連続性は保たれないが、各種の診断基準などで使用されている病態識別値が3.5 g/dl以下であるため、病態識別値の換算への使用に限ることとする。

5. その他の留意事項

BCG法ではヘパリン血漿を試料とした場合、ヘパリン自体による負の影響とフィブリノーゲンとの交差反応による正の影響があり、両者が混在した誤差を有している。加えて、製品によってはヘパリン血漿測定時に濁りが生じ、極度に正誤差となる試薬

がある³⁾。

BCP 改良法でペニシリン G の静脈内大量投与によって負の誤差が見られたとの報告がある。BCP 改良法では BCG 法に比較して薬剤と結合したアルブミンに対する親和性が低くなるために偽低値を示す危険性がある⁹⁾。

施設によって使用している血清アルブミン測定法は異なっているため、他院・他施設での測定値を利用される際には、測定法の情報も重要であることを追記しておく。

測定法の違いではないが、アルブミンなど高分子成分の測定値を読む場合、採血時の体位の影響も知っておく必要がある¹⁰⁾。健常人での実験結果であるが、座位での採血検体での結果は臥位のものより 5 から 10% 高くなると報告されている。例えば、外来（座位）でアルブミンが 4 g/dl は入院（臥位）の 3.7 g/dl と同等である。アルブミン値を読むときには、測定法の違いだけでなく体位の影響も大きいことも知っておいていただきたい。

文献

- 1) 村本良三、他：正確度を改善したブロムクレゾールパープル法による血清アルブミン定量法の開発. 臨床化学 26: 38-43, 1997
- 2) Muramoto Y, et al: Reduction of reaction differences between human mercaptalbumin and human nonmercaptalbumin measured by the bromcresol purple method. Clin Chim Acta 289: 69-78, 1999
- 3) 村本良三：血清アルブミン定量法. 臨床検査 48: 537-44, 2004
- 4) 刈米和子、他：C 反応性蛋白の血清アルブミン測定への関与と栄養状態識別値への影響. 生物試料分析 33: 383-90, 2010
- 5) 橋本儀一、他：血清アルブミン値を計算に用いる臨床的栄養指標の問題点—測定法改良による指標値の乖離—. 静脈経腸栄養 28: 1091-99, 2013
- 6) 清宮正徳、他：アルブミンの測定法変更が病態識別に与える影響. 日本臨床検査自動化学会会誌 38: 20-26, 2013
- 7) Seimiya M, et al: Child-Pugh score is altered by the albumin measurement method. Hepatology 57: 2093-4, 2013
- 8) 大野さやか、他：アルブミン測定における BCG 法および BCP 改良法測定試薬の性能評価. 日本臨床検査自動化学会会誌 38: 91-5, 2013
- 9) Ono M, et al: High-dose penicillin G-treatment causes underestimation of serum albumin measured by a modified BCP assay. Clin Chim Acta 407: 75-6, 2009
- 10) 市原清志、河口勝憲：アルブミン、体位. エビデンスに基づく検査診断実践マニュアル. pp19-21,346-8、日本教育研究センター発行 2011

図1. BCG法における各分画抽出液の反応の経時変化³⁾

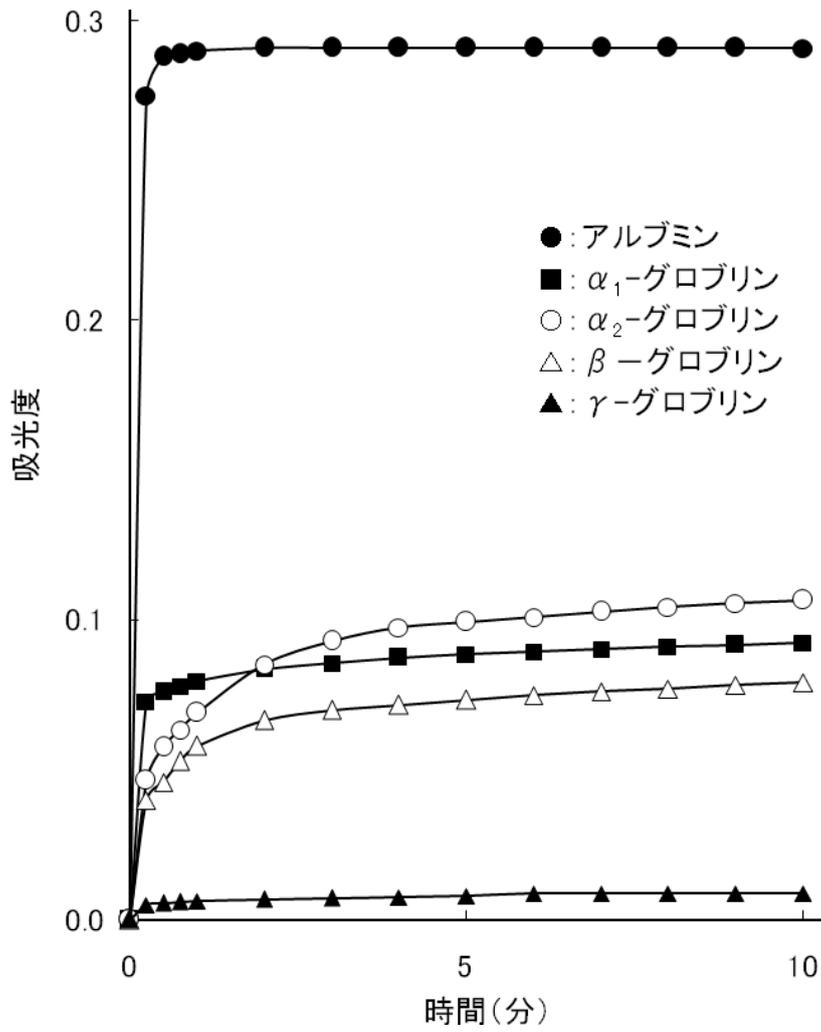
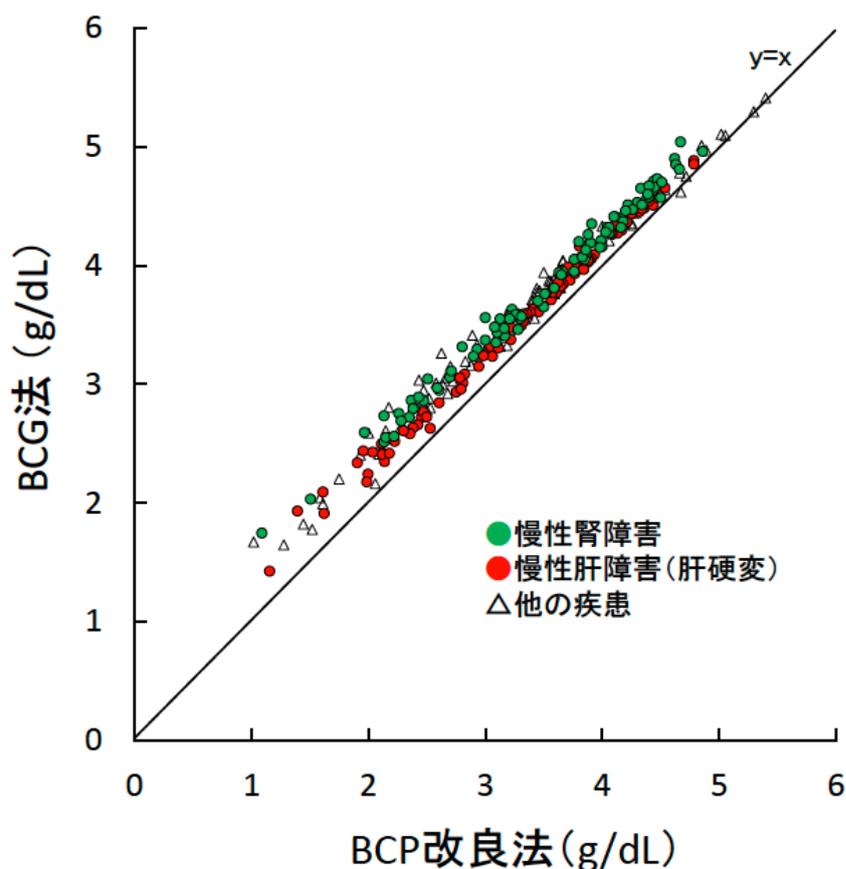


表1. 各測定法の各種グロブリンとの反応性³⁾

	BCP 改良法	BCP 従来法	BCG 0.5 分法	BCG 10 分法
α_2 -グロブリン	4	3	11	49
β -グロブリン	2	2	15	24
γ -グロブリン	1	1	2	3
α_2 -マクログロブリン	0	4	18	40
トランスフェリン	4	2	27	41
ハプトグロビン	3	2	38	72

2 g/dl 各試料との反応率 (%)

図2. 各種疾患におけるBCG法とBCP改良法による血清アルブミン測定値の相関



文献6の結果に一部症例を加えたBCP改良法(x)とBCG法(y)の相関性を示す。

全症例(n=295)の相関係数 $r=0.994$ 、線形関係式 $y=0.911x+0.57$;

慢性肝障害のみ(n=103) $r=0.997$ 、 $y=0.930x+0.45$;

慢性腎障害のみ(n=98) $r=0.995$ 、 $y=0.894x+0.68$