

日本医学検査学会スキルアップ研修会 (第45回POCセミナー)

POCTの検査精度 —測定性能を中心として—

2013年5月17日(金)

桑 克 彦

独立行政法人 産業技術総合研究所
計測標準研究部門 バイオメディカル標準研究室

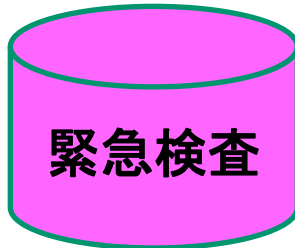
kkuwa@gol.com

POCTとは

1. Point-of-Care Testing: 医療の現場で行う迅速検査
 - Pointは医療を行う(care)現場
 - Testingは迅速検査
2. 1990年代にセンサー技術をベースにアメリカで起こった臨床検査の新しい手法
 - TAT(turnaround time: 検査依頼から検査結果の報告まで)の短縮と検査の効率化
 - 患者の検査を即時的に行うベッドサイド検査
3. その後、POCTは治療、診断、在宅医療での検査および患者自身が行う自己検査までを対象
4. 日本では患者の検査を即時的に行うためのもの
 - 検査室検査の代用として診断や治療に適用
 - SMBGなど患者自身がモニターする自己検査は除く

← 狭義のPOCT → 広義のPOCT →

治療



緊急検査



コネクティビティが必須



定量検査

診断 スクリーニング検査



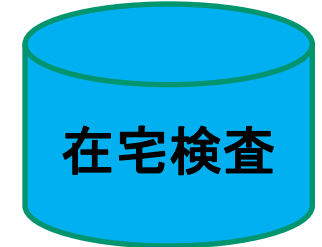
迅速検査



定性検査
(感染症検査)

定量検査

予防



在宅検査



モニタリング

クリティカルケアでのPOCT

—救命救急での検査プロファイルの例—

生体機能	検査項目
エネルギー代謝	グルコース, Hb, Ht, pO ₂ , O ₂ Sat
電解質代謝	Na, K, Cl, イオン化Ca, イオン化Mg
酸・塩基平衡	pH, pO ₂ , pCO ₂ , TCO ₂ , HCO ₃ , BE, AG
浸透圧	オスモラリティ
灌流	乳酸
凝固・線溶	PT, APTT, フィブリノゲン, TT, FDP, Pt
ホメオステーシス	クレアチニン, 尿素窒素, グルコース
	コレステロール, トリグリセライド, HbA1c, GA
心筋マーカー	Mb, CK-MB, トロポニンT, トロポニンI, H-FABP
感染症マーカー	インフルエンザウイルス抗原、肺炎球菌抗原など
薬毒物中毒	有機りん系農薬、バルビタール系薬物、覚せい剤など

POCTは情報システムに繋がり検査部が協力



LIS/HIS
(検査情報システム/病院情報システム)

**検査室・検査技師や
POCC(POCコーディネータ)によるフォロー**

**患者情報
検査の履歴
精度管理データ
測定値のチェック**

POCT: 検査エラーが起こる管理状態と検査手順

1. エラーが生じる管理状態

(Centers for Medicare & Medicaid(CMS), 2001)

- 1) 19 % : 操作の不慣れ
- 2) 32 % : SOP(標準作業手順書)なし
- 3) 25 % : SOP(標準作業手順書)によるフォローなし

O'Kane MO. 24th POCT International Symposium, Oct 4,
2012, Prague, Czech Republic

2. エラーが生じる検査手順段階

	POCT	検査室
検査前手順	32%	87.6%
検査手順	65.3%	11.1%
検査後手順	2.7%	1.3%

オペレー
ターのト
レーニング
が重要

O'Kane MO, et al. Clin Chem 57:1267-1271, 2011

POCTの検査精度の内容

1. 定性・半定量検査

1) 試験紙法検査(dip and read法)

- ・検出感度、特異性

2) 病原微生物検査(イムノクロマト法)

- ・偽陰性率、偽陽性率
- ・検出感度、特異性

2. 定量検査

1) 測定性能: 測定精度

- ・直線性、干渉物質の影響
- ・併行精度、精確さ(不確かさ)

2) 管理性能: 精度管理

- ・内部精度管理(IQC)、施設内比較プログラム
- ・外部精度管理(EQA)、施設間比較プログラム

3) 臨床性能: 臨床評価

- ・診断感度、診断特異度
- ・カットオフ値

日常検査での血糖測定の基準は血清標準物質

材料

校正
値付け

操作法

実施

SI単位系

静脈血漿中の血糖測定の基準は、常用
参照標準物質(JCRM 521):検査医学標
準物質機構(ReCCS)

高純度標準物質
(NIST SRM 917)

血清標準物質(NIST
SRM 965)

常用参照標準物質
(JCCRM 521)

製造業者製品
校正物質

日常試料

基準測定操作法
同位体希釈質量分析法
(ID-MS)

日本臨床化学会勧告法
(除蛋白・HK-G6PD法)

製造業者社内
標準測定操作法

日常検査法
(HK-G6PD法)

測定結果

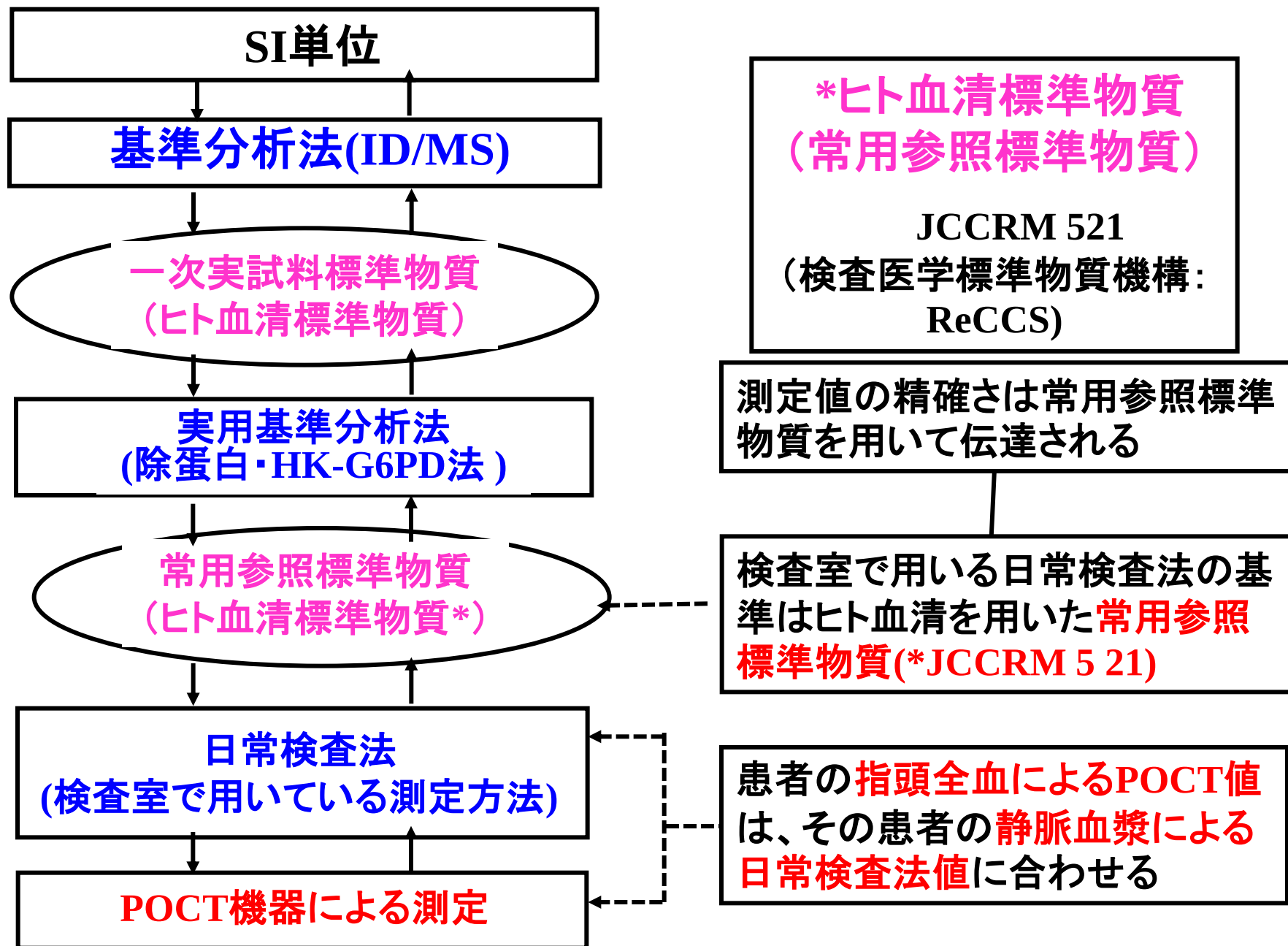
NIST

ReCCS

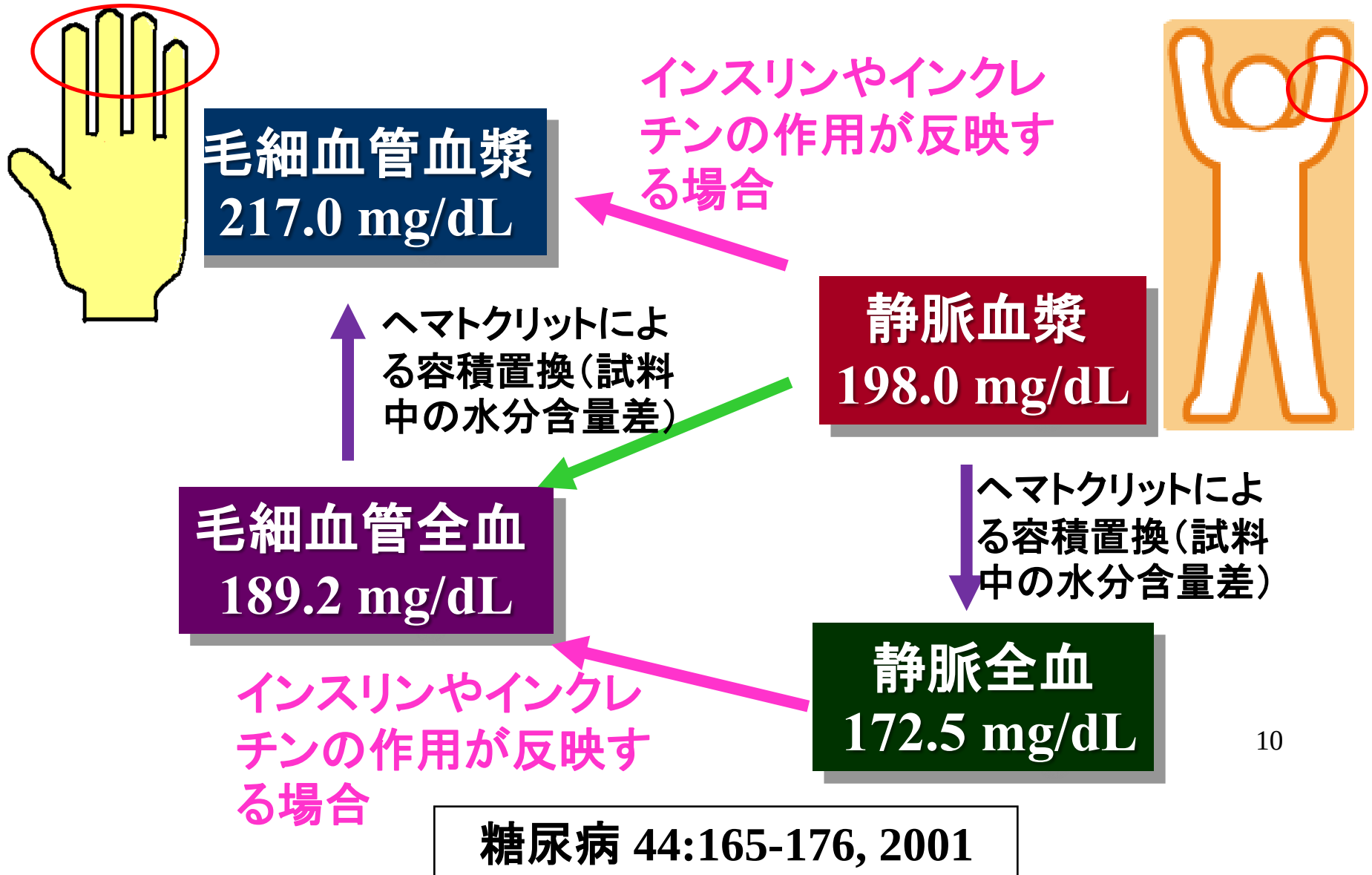
Manufacturer

End-user

血糖測定の測定体系とPOCT機器の校正の例



検体種・試料種間の測定値の比較の例 —糖尿病患者31名での測定結果—



全血血糖値の報告値に関する勧告:IFCC

IFCC/WG-SE:Clin Chim Acta 189:33-38, 1990

IFCC/WG-SE:Clin Chem 51:1573-1576, 2005

全血血糖値 × 1.11 = 血漿血糖値



IFCC/SD-Working Group for Selective Electrode
(2001/10/5~7 in Jagiellonian University, Poland)

$$F \times GLU_{WB} = GLU_{plasma}$$

0.93

$$F = \frac{\quad}{\quad}$$

$$(Ht \times 0.71) + \{(1-Ht) \times 0.93\}$$

0.93:血漿中の水分含量(kg/L)

0.71:赤血球中の水分含量(kg/L)

$$Ht(43\%) = Ht(0.43)$$

0.93

$$F = \frac{\quad}{\quad}$$

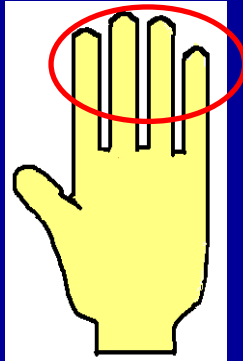
$$(Ht \times 0.71) + \{(1-Ht) \times 0.93\}$$

= 1.11

血糖値の測定手法別の試料種の関係

—毛細血管/静脈：全血/血漿—

SMBG



毛細血管全血

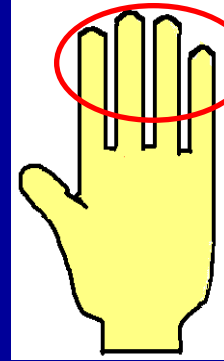
ヘマトクリット
による影響有



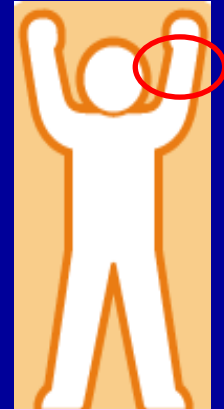
毛細血管血漿

SMBG値の
比較基準

POCT



毛細血管全血



静脈全血値

ヘマトクリットに
よる影響がないこと

↕

ブドウ糖以外
の糖に反応し
ないこと

静脈血漿値

POCT値の
比較基準

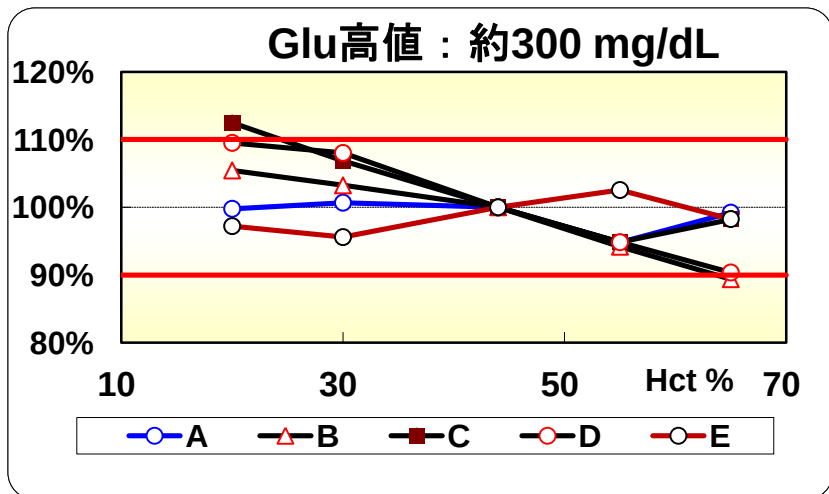
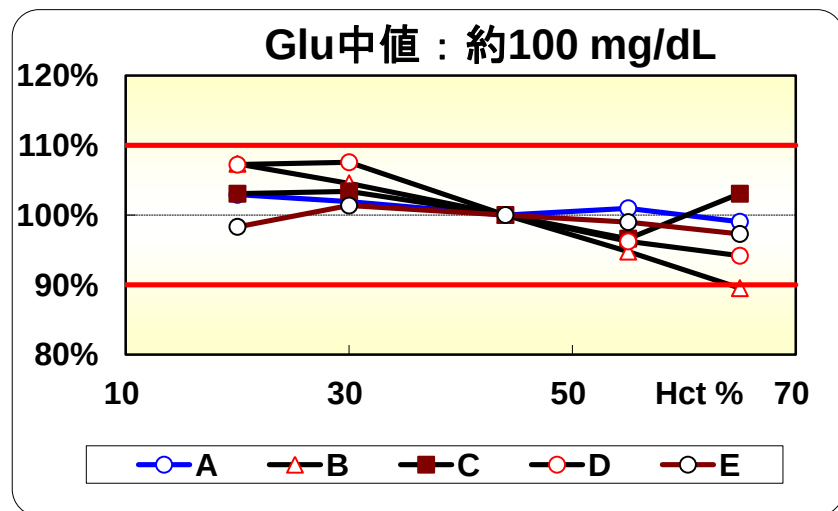
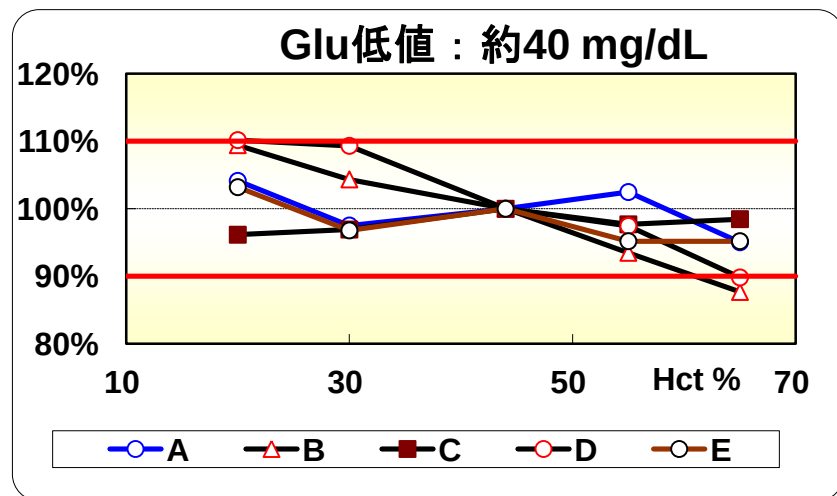
検査室の値

POCT機器：ニプロスタットストリップCTの取扱説明書の例

測定項目	グルコース(血漿換算値)	
測定範囲	10～900 mg/dL	
検体種	新生児血を含む全血(動脈血、静脈血、毛細血管血)	
検体量	1.2μ L	
ヘマトクリットの影響	ほとんど受けない(20 %～65 %まで)	
溶存酸素の影響	受けない(全濃度)	
干渉物質の影響の例	干渉物質	影響を受けない濃度
	マルトース	240 mg/dL
	マルトトリオース	240 mg/dL
	マルトテトラオース	240 mg/dL
	ガラクトース	350 mg/dL
	アスコルビン酸	10 mg/dL
	尿酸	20 mg/dL
	アセトアミノフェン	10 mg/dL
	サリチル酸塩	30 mg/dL
	イブプロフェン	48 mg/dL
	ドーパミン	10 mg/dL
	Ｌードーパ	100 mg/dL
	メチルドーパ	1 mg/dL
	エフェドリン	0.9 mg/dL
	トルブタミド	45 mg/dL
	テトラサイクリン	30 mg/dL

POCT測定器による血糖測定の影響試験

ヘマトクリット(Ht)値：約20%～約70 %に対して実施

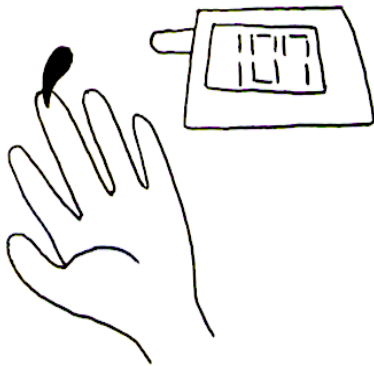
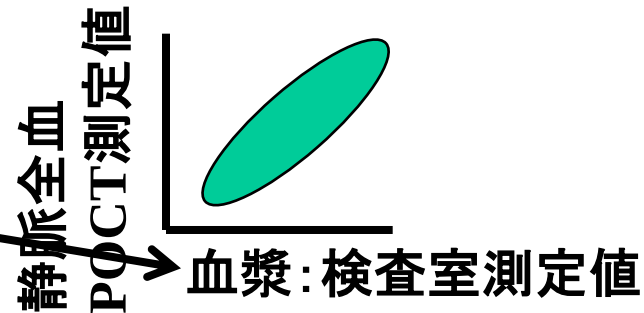


A: スタットストリップXP(ニプロ)
B: ケアシストⅡ(ロシュ・ダイアグノスティックス)
C: メディセーフフィットプロ(テルモ)
D: プレシジョンエクシードプロ(アッボット)
E: グルテストミント(三和化学)

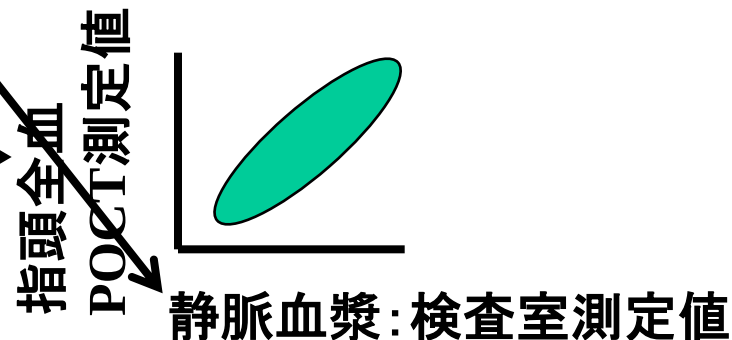
POCT測定器と日常検査法の相関分析による 校正と評価



校正のみ：静脈血による相関分析



校正・評価：指頭血による相関分析

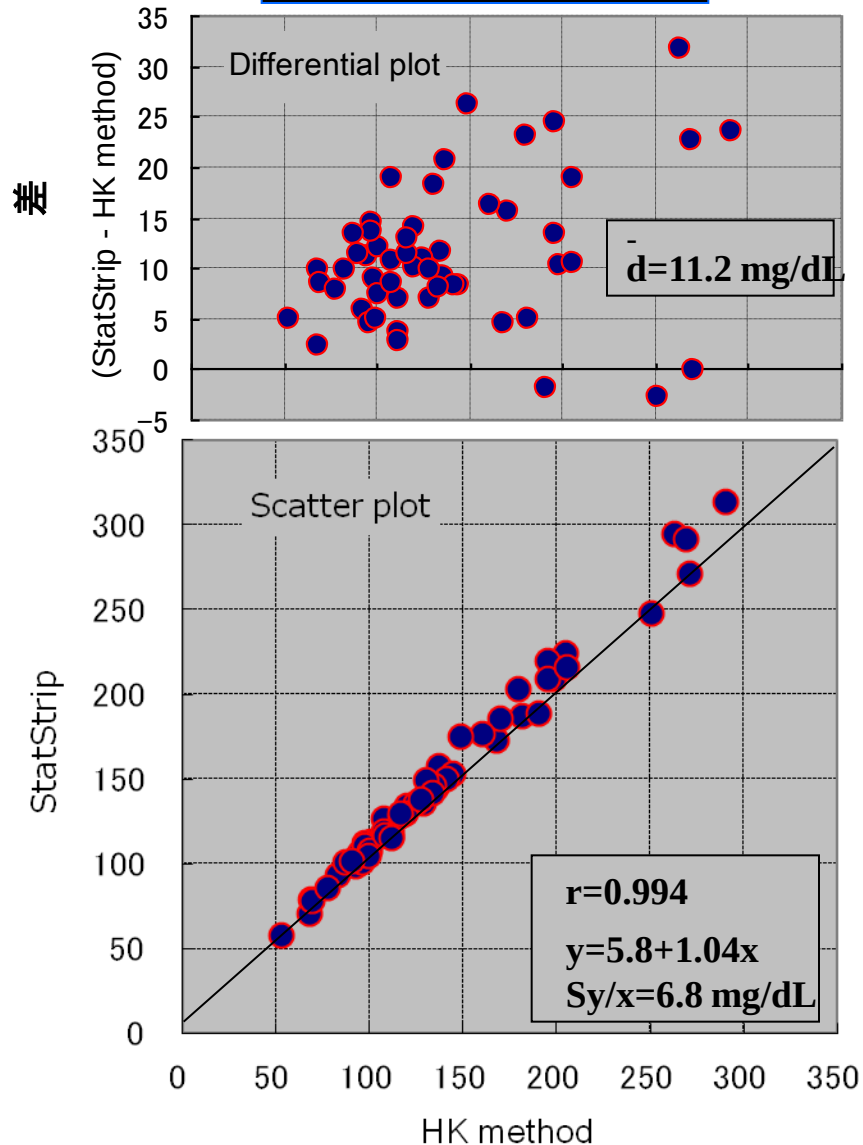


POCT測定器の相関分析による校正例：StatStrip

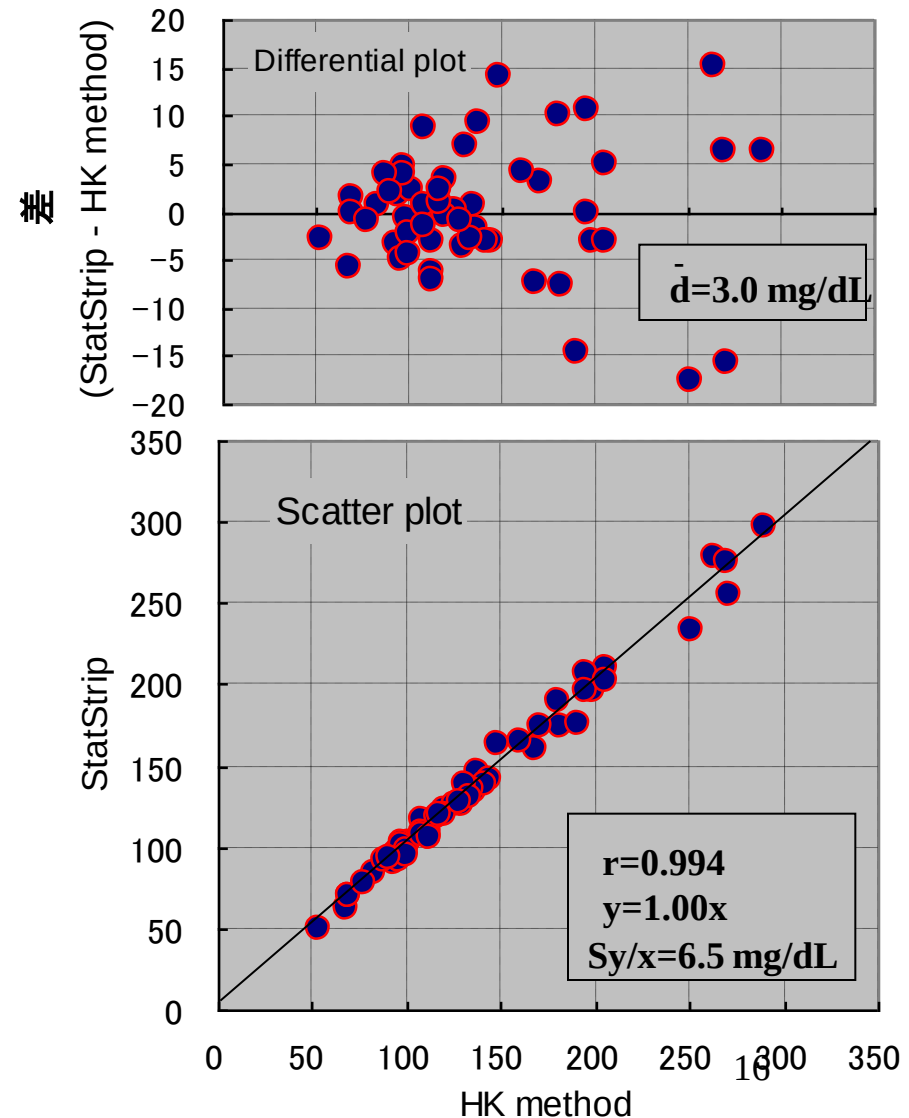
● 75gOGTT 静脈血 (ボランティア9人)

比較対照法：HK 法

校正前



校正後



SMBG機器の性能とSMBG値に対する認識は？

1. 測定値の性能→国際規格ISO 15197:2003に準拠

Ht値:35～50 %

血糖値75 mg/dL以下は±15 mg/dL以内

血糖値75 mg/dL以上は±20 %以内

例:SMBG値200 mg/dLは、160 mg/dL～240 mg/dLでOK
(検査室での血糖値200 mg/dLは、190 mg/dL～210 mg/dL)

2. SMBG値は検査室値より高い

指頭全血(毛細血管全血)値>静脈血漿値検査

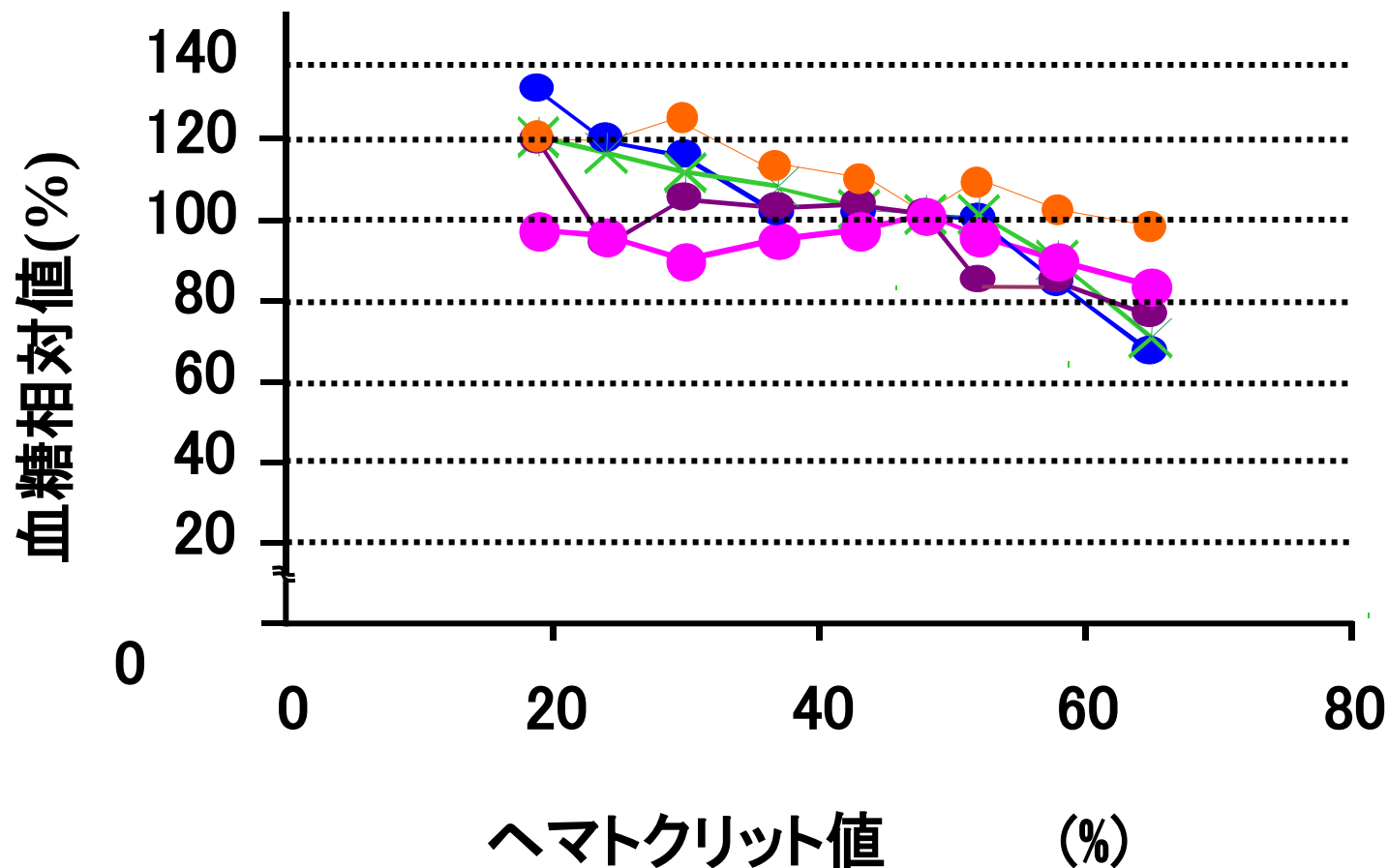
3. SMBGは患者が家庭などでの血糖をモニターにのみ用いる

救急現場、輸液(マルトース、アルコールビン酸など)、透析(イコデキストリンなど)、貧血、新生児、多血症、アシドーシス、ドーパミン、高ビリルビン血症、アセトアミノフェン、PAM(プラリドキシムヨウ化メチル)、高酸素療法、低体温、ガラクトース負荷試験、キシロース吸収試験などの患者には適用できない。

4. SMBG値は診断に用いてはならない

→国際規格ISO 15197:2003による

SMBG測定値に与えるヘマトクリットの影響の例



SMBG機器: エキストラ、アクティブ、コンパクト、フリースタイル、
グルコカード、メディセーフ

SMBG測定器の測定原理と主な特性の例

SMBG測定器はどの測定器も大きな測定誤差を有する

測定原理	溶存酸素	還元性物質	マルトース	Ht
	pO_2 130 mmHg	アスコルビン酸 3 mg/dl以上	20 mg/dl以上	±10 %の変化
GOD-POD法	不変	低値	不変	
HK-G6PD-ジアホラーゼ法	不変	不変	不変	-10 %から
GOD電極法(GOD-フェリシアン化カリウム法)	約10%低値	高値	不変	+10 %の変化
GD電極法(GD-フェリシアン化カリウム法)	不変	高値	高値*	
GD-オスミウム複合体酸化還元法	不変	高値	高値*	
GOD : グルコースオキシダーゼ、POD : ペルオキシダーゼ				
HK : ヘキソキナーゼ、G6PD : グルコース-6-リン酸脱水素酵素				
GD : グルコース脱水素酵素(GD-PQQ系) 、*GD-FAD系はブドウ糖以外の糖の影響を受けない				

全血モニターの誤用による(血糖値を診断・治療に用いた)死亡例:アメリカFDAレポート

報告期間	1992年～2009年
件数	症例
34	不明
11	SMBG機器の誤動作
11	偽高値
8	糖尿病性ケトアシドーシス
13	マルトース等ブドウ糖以外の糖の干渉
6	CCU患者への使用
6	偽低値
5	治療薬物の干渉の強い疑い
2	腎不全患者
1	脱水症
3	その他
100	計

簡易自己血糖測定(SMBG)測定器に関する 厚労省からの安全情報の例

発出年月	内容
2004年10月	マルトースを含む輸液などを投与中の患者、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者、ガラクトース負荷試験を実施中の患者及びキシロース吸収試験を実施中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない。
2005年2月	マルトースを含む輸液を投与中の患者に本機器を使用し、その測定値にインスリンを投与した結果、当該患者の低血糖が発現したという症例が複数報告あり。
2007年9月	・プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)を投与中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない。 ・本機は、原則として患者自身が自宅等で血糖を測定する場合に使用すること。 ・グルコース分析装置等についても自社試験に基づきPAMによる影響があることが判明しているものについては警告の項に記す。
2008年10月	測定範囲を大きく上回る1000 mg/dlを超える血糖を測定したところ、取扱説明書上では「HI」と表示されると記載されていたが、実際には「Err」と表示されることが判明した事例が報告された。
2011年11月	果物ををむいた後、手洗いをしなかった患者の指先から採血した場合、測定した測定値が偽高値を示すとの報告や、末梢循環が不良な状態における患者の指先から採血を行った場合、静脈血又は耳朶から採血した場合と比較し、血糖値が低値を示した事例の報告がある。 21

SMBGとPOCT対応試薬機器の薬事法の扱いと検査例

リスク 分類	クラス 分類	定義		日本（薬事法）		
				医療用	基準	例
低リスク	I	診断リスクが比較的 低い測定項目	1. 校正用標準物質があり自己点検が容易なもの	承認不要（自己認証）	体外診断基本要件校正用標準物質（厚労省告示平成23年第82号）	生化学検査 血糖検査用(POCT) 血液凝固検査 薬剤感受性検査 尿検査
	II		2. 校正用標準物質がない	第三者認証	体外診断基本要件 関連基準	上記の検査で校正用標準物質がない検査項目
その他	III	1. 診断リスクが比較的高く、生命維持に与える影響が大きい測定項目 2. 新測定項目 3. 一般の人が使用するもの		大臣承認	体外診断基本要件	感染症検査(POCT) 腫瘍マーカー検査 遺伝子検査 SMBG OTC試薬（試験法）

血糖測定装置の測定特性の比較と 選択条件の例(1)

測定装置	主な使用目的		試料		干渉の例		
	検査室用	POCT用	全血	血漿/血清	マルトース	アスコルビン酸	Htの影響
生化学自動分析装置	使用可	—	—	○	—	—	—
グルコース専用自動分析器	使用可	—	—	○	—	—	—
デスクトップ型複合分析器	使用可	使用可	○	○	—	—	—
POCT機器	使用可	使用可	○	—	—	—	—
SMBG測定器	使用不可	使用不可	○	—	-/+	-/+	+

血糖測定装置の測定特性の比較と 選択条件の例(2)

測定装置	精確さ(100 mg/dL付近)		拡張不確かさ (100 mg/dL付近)	血清標準物質に よる精確さの確認	臨床適用	
	真度(誤差)	精密度(CV)			診断	モニタリング
生化学自動分析装置	±5 mg/dL以内	2 %以下	±5 mg/dL以内	可	可	可
GLU専用自動分析器	±5 mg/dL以内	2 %以下	±5 mg/dL以内	可	可	可
デスクトップ型複合分析器	±10 mg/dL以内	4 %以下	±10 mg/dL以内	可	可	可
POCT機器	±10 mg/dL以内	5 %以下	±10 mg/dL以内	不可	可	可
SMBG測定器	±20 mg/dL以内	8 %以下	±25 mg/dL以内	不可	不可	可

POCT機器の測定性能に関するガイドライン項目案：血糖測定の例

1. 適用範囲

血糖測定値を診断や治療に用いるPOCT機器の測定性能について規定

2. 併行精度試験

- ・測定試料：Ht値が30～50 %の範囲の全血
- ・試料温度変化：測定前は 23 ± 5 °C、測定中は ± 2 °C以内
- ・測定数：10重測定
- ・測定濃度域：30～50, 51～110, 111～150, 151～520, 251～400 mg/dL

3. 直線性試験：測定可能な下限値と上限値を示す

4. Ht試験

- ・Ht値が20 %程度～70 %程度の簡易での測定誤差を示す

5. 干渉試験：主たる干渉物質について示す

6. 比較試験

- ・濃度範囲：約40～約400 mg/dL
- ・試料数：少なくとも100
- ・比較対照法との回帰分析と Sy/x （推定値の標準誤差）の算出
- ・不確かさの算出

POCTに関連する今後の展開

1. 測定機器の測定性能に関するガイドラインの作成
 - 定量検査についての測定性能
 - 不確かさ評価の方法
2. 効果的な使い方の推進
 - 1) 救命救急検査
 - 2) 新生児、小児科、産科領域での実施
 - 保険点数の特別加算の要望
 - 3) 透析検査
 - 4) 医療過疎地域での実施
 - 5) 特定看護師の業務への導入
 - 6) 看護師教育・医師教育(卒前、卒後)への導入
3. 施設間比較プログラム(EQA)の実施
4. 全血標準物質の開発(JSCC/POCT専門委員会)

GLU, Na, K, Cl, UN, CRE, Hb, HbA1c, pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ 等

入院中の糖尿病患者の血糖測定の実例

◎:適

誤用○→×中止

適用例	検査室 測定	POCT 機器測定	SMBG 機器測定
入院時	◎		○→×
インスリン調整時または 調整後の効果判定時	◎ ←→ ◎	◎	○→×
インスリン微調整時	◎ → ◎	◎	○→×
日内変動 (毎食前後と就寝前の7回)	◎ ←→ ◎	◎	○→×
治療の大きな変更を伴う場合	◎ ←→ ◎	◎	○→×
主治医が必要とした時	◎ ←→ ◎	◎	○→×
低血糖が疑われる時		◎	○→×
補食の判断をする・効果を見る時		◎	○→×
ちょっと知りたいとき		◎	○→×
SMBG機器を保有しない患者の 日々のコントロール状態		◎	○→×
血糖自己管理ノート(血糖日記)			◎
SMBGチェック表			◎
(糖尿病患者以外の患者の診療)	◎ ←→ ◎	◎	○→×

SMBGからPOCTへの移行時の作業例：CDE・POCCの役割

