

慢性透析患者の血清 Albumin 測定法の問題点

— 特に BCG 法と HABCA 法の比較 —

川崎医科大学 内科学教室 腎臓部門

佐藤 昌志, 平野 宏

笛木 久雄, 荒川 正昭

川崎医科大学 付属病院 中央検査部

上田 智, 池田 光枝

近藤 由美子

(昭和50年12月15日受付)

The Determination of Serum Albumin in Uremic Patients under Chronic Hemodialysis :

Comparison between Bromcrezol Green Method and
4'-Hydroxyazobenzen Carboxylic Acid Method

Masashi Sato, M. D., Hiroshi Hirano, M. D.,
Hisao Fueki, M. D. and Masaaki Arakawa, M. D.

Division of Nephrology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

Satoshi Ueda, M. D., Mitsue Ikeda
and Yumiko Kondo

Central Clinical Laboratory, Kawasaki Medical School Hospital

(Accepted on Dec. 15, 1975)

慢性血液透析患者の血清アルブミン測定法として **Bromcrezol green** 法 (BCG 法) と **4'-hydroxyazobenzen carboxylic acid** 法 (HABCA 法) の両者を比較検討した。

すでに, HABCA 法はサリチル酸や **non-esterified fatty acid** などで強く影響をうけることは知られていた。

今回, HABCA 法で測定した血清アルブミン値は BCG 法のそれに比べて等しいか, 又はそれ以下であった。そして, BCG 法による血清アルブミン値は蛋白分画による値と殆んど等しかった。さらに, 血清尿素窒素が増加するに従って HABCA 法と BCG 法の血清アルブミン値の差は増大する傾向が認められた。

従って, 尿毒症患者の血清アルブミン測定には BCG 法を用いるべきである。

Bromcrezol green method (BCG method) and 4'-hydroxyazobenzen carboxylic acid method (HABCA method) were compared with each other for determination

of serum albumin in uremic patients under chronic hemodialysis. It has been known that HABCA method was markedly influenced by the presence of salicylic acid or non-esterified fatty acid. This study represented that serum albumin level measured by HABCA method was almost equal to or frequently lower than that by BCG method, which was always the same as that by serum electrophoresis. It seemed to be due to increased serum urea nitrogen level in uremic situation. Therefore, BCG method should be applied in uremic patients.

序

血清 albumin 測定法には、4'-hydroxyazobenzen carboxylic acid 法 (以下, HABCA 法と略す), bromcrezol green 法 (以下, BCG 法と略す), 塩析法, 及び single radial immunodiffusion を利用した免疫学的 albumin 定量法などが一般に知られている。

これらの方法にはそれぞれ長所, 短所はあるが, 当院では従来 HABCA 法により albumin 定量を行っていた。ところが, 慢性血液透析患者 (以下, HD 患者と略す) 及び慢性腹膜灌流患者 (以下, PD 患者と略す) の albumin 値があまりにも低く, A/G は極度に低下していた。しかし, paper electrophoresis による A/G にはそれ程の低下は認められず, 二つの測定法による A/G の間には著しい差が認められた。今回, BCG 法による albumin 定量に変更したところ, HD 患者及び PD 患者の albumin 値は上昇し, その A/G と paper electrophoresis による A/G との間の差は殆んど認められなくなった。この様に, HD 患者及び PD 患者の血清 albumin 値は HABCA 法と BCG 法で著しく異なるが, それには透析という機械的因子, uremic toxin, heparin あるいはその他の薬物などいろいろな要因が推測される。

この様な疑問のもとに, HD 患者, PD 患者及び非透析患者について, その血清 albumin 値を HABCA 法及び BCG 法により測定し, 血清尿素窒素 (以下, BUN と略す), 血清 creatinine (以下, Creat. と略す), 血清尿酸 (以下, UA と略す) 及び non-esterified-fatty

acid (以下, NEFA と略す) との関係について比較検討した。

材料及び方法

昭和49年2月18日から28日までに, 当院中央検査部に依頼のあった非透析患者血清より79検体を無差別に取り出し, その全検体について HABCA 法及び BCG 法にて血清 albumin 値を定量した。さらに, BUN を76検体, Creat を75検体, NEFA を22検体について検討した。

次に, PD 患者2例 (男女各1例), HD 患者8例 (男5例, 女3例) の透析前後の血清, 計20検体について, 同様の測定を行って検討した。

各測定法は, albumin の場合は, HABCA 法は用手法, BCG 法は centrif chem により, 又, Creat は alkaline-picric-acid 比色法, BUN は urease-NAD 法, UA は Uricase 法でそれぞれ centrif chem により測定した。NEFA は和光純薬工業の製品を使用した。

結 果

非透析患者については, 同一検体を HABCA 法及び BCG 法で albumin を定量した結果, 全例で BCG 法による albumin 値が HABCA 法による albumin 値に比べ高いか, 又は等しかった。一方, BCG 法による albumin 値が paper electrophoresis から求める値により近いことから, BCG 法による albumin 値をその検体のより正確な albumin 値と考え HABCA 法との差を誤差率として表わした。

$$\text{誤差率} = \frac{\text{BCG 法による albumin 値} - \text{HABCA 法による albumin 値}}{\text{BCG 法による albumin 値}} \times 100\%$$

個々の検体について誤差率と BUN, Creat, UA 及び NEFA との関係と比較検討した。

誤差率は非透析患者では 0~44.0%, 平均 11.4%, 透析患者 (但し透析前) では 23.8~41.5%, 平均 33.0% であった。

① BUN と誤差率の関係 (図 1)

非透析患者の BUN 測定検体 76 例を BUN 値により 4 群に分けた。なお透析患者の BUN 値は 52.9~99.9 mg/dl, 平均 67.4 mg/dl であった。BUN 20 mg/dl 以下 (正常値) 群と 20~30 mg/dl 群では誤差率の分布, 平均値などに著しい差は認められなかった。しかし, BUN 30 mg/dl 以上では誤差率の増大する傾向がみられ, 殊に 40 mg/dl 以上の群は平均誤差率 31.3% と大きく, 透析患者の平均誤差率 33.0% とほぼ同程度を示した。

② Creat と誤差率の関係 (図 2)

非透析患者の Creat 測定検体 75 例を Creat 値によって 3 群に分けた。なお, 透析患者の Creat 値は 7.8~16.9 mg/dl, 平均 11.6 mg/dl で

あった。Creat 値の上昇と共に誤差率が増加する傾向がみられたが, 個々の検体ではかなりのばらつきがみられた。その為, Creat と誤差率の間には BUN の場合程, 明瞭な相関は認められなかった。

③ UA と誤差率の関係 (図 3)

非透析患者の UA 測定検体 38 例を UA 値によって 3 群に分けた。なお透析患者の UA 値は 5.2~12.1 mg/dl, 平均 8.3 mg/dl であった。非透析患者では UA 異常値を示す検体が少なかったが, 両者の相関は全く認められなかった。

④ NEFA と誤差率の関係 (図 4)

非透析患者の NEFA 測定検体 22 例を NEFA 値によって正常群 (300~600 $\mu\text{Eq}/1$) と異常群 (600~1200 $\mu\text{Eq}/1$) の 2 群に分けた。なお透析患者の NEFA 値は 240~620 $\mu\text{Eq}/1$, 平均 403 $\mu\text{Eq}/1$ であった。

従来より NEFA は albumin と強い結合性を有しているため誤差率と相関するといわれていた。しかし, 少なくとも NEFA が 1200 $\mu\text{Eq}/1$ 以下では両者の相関は認められなかった。

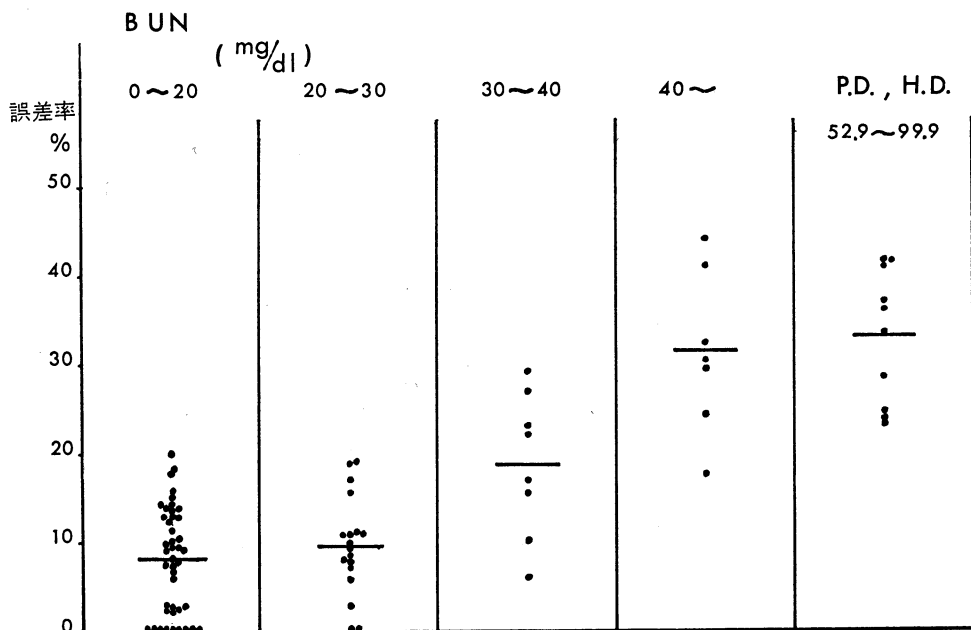


Fig. 1.

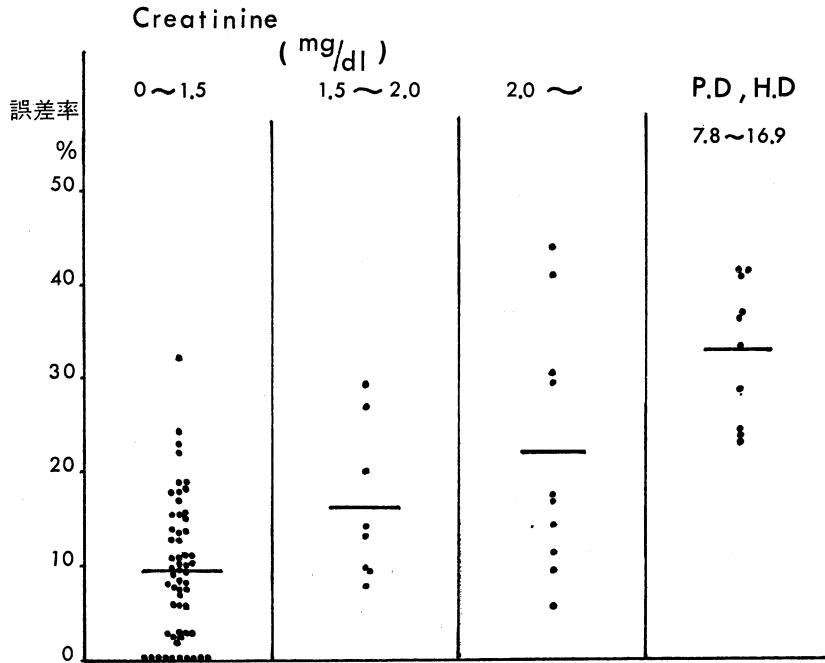


Fig. 2.

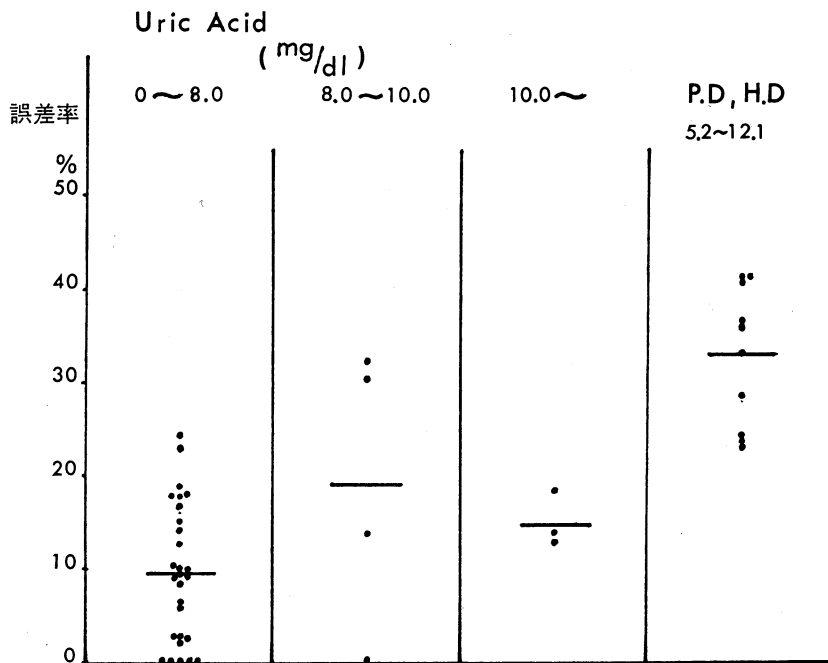


Fig. 3.

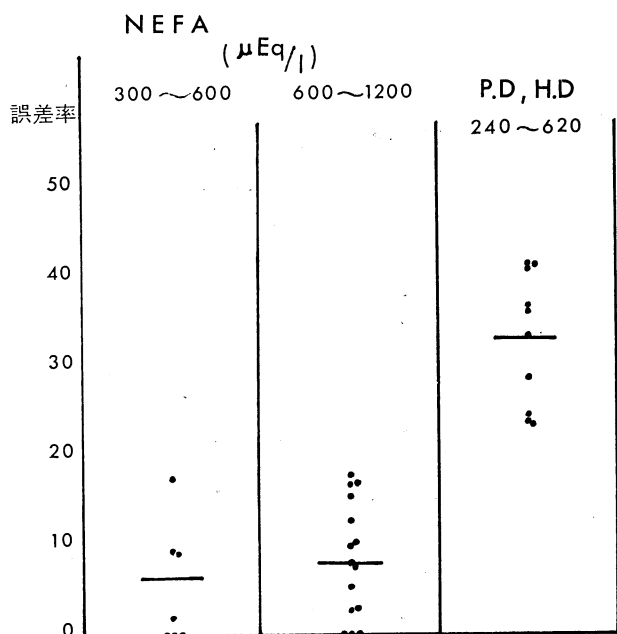


Fig. 4

⑤ 透析患者の透析前後の BUN, Creat UA 及び NEFA と誤差率の関係 (図5)

BUN, Creat 及び UA は当然の事ながら透析後で明らかな低下を示した。NEFA は PD 患者の S.Y と T.O の2例では透析後低下を

示していたが、HD 患者は8例全例で透析後上昇を示した。特に、M.K と J.N の2例は透析後1500 μEq/l 以上と著しい上昇を示した。

誤差率は、透析後 NEFA の急上昇を示した2例で透析後に増加を認めた。しかし、他の8例は、透析後の NEFA は1200 μEq/l 以下であり、BUN の低下も認められており透析後の誤差率は減少していた。

⑥ 尿素添加試験 (図6)

①の結果に基づき、BUN と誤差率の関係を in vitro で検討してみた。プール血清に尿素を添加し BUN 値を上昇させ、その血清で BCG 法及び HABCA 法で albumin を測定し誤差率を測定

した。但し、この血清の NEFA 値は 530 μEq/l と正常であることを確かめた。

その結果、in vitro では BUN 値と誤差率の相関は全く認められなかった。

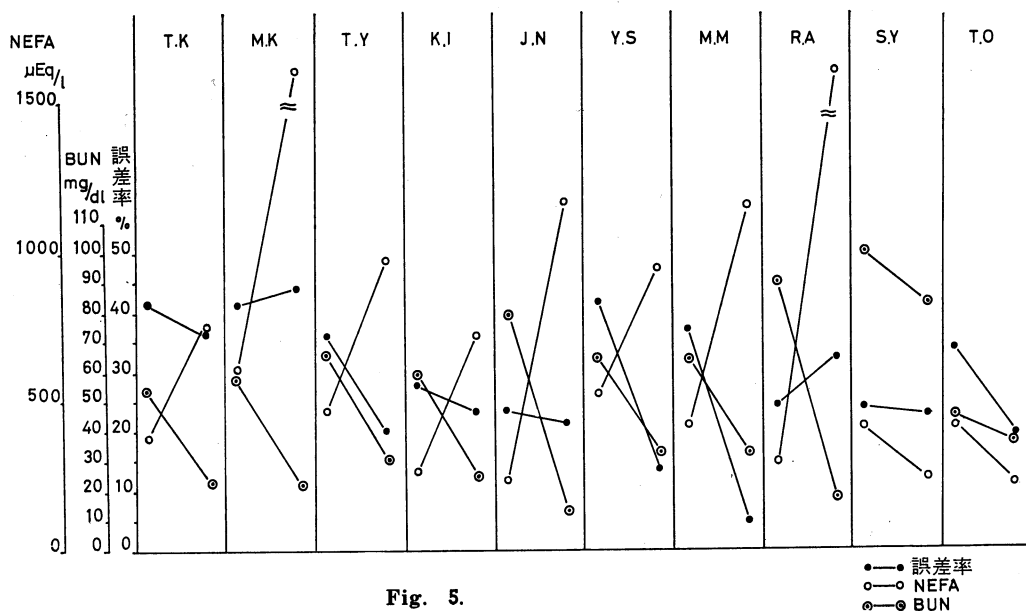


Fig. 5.

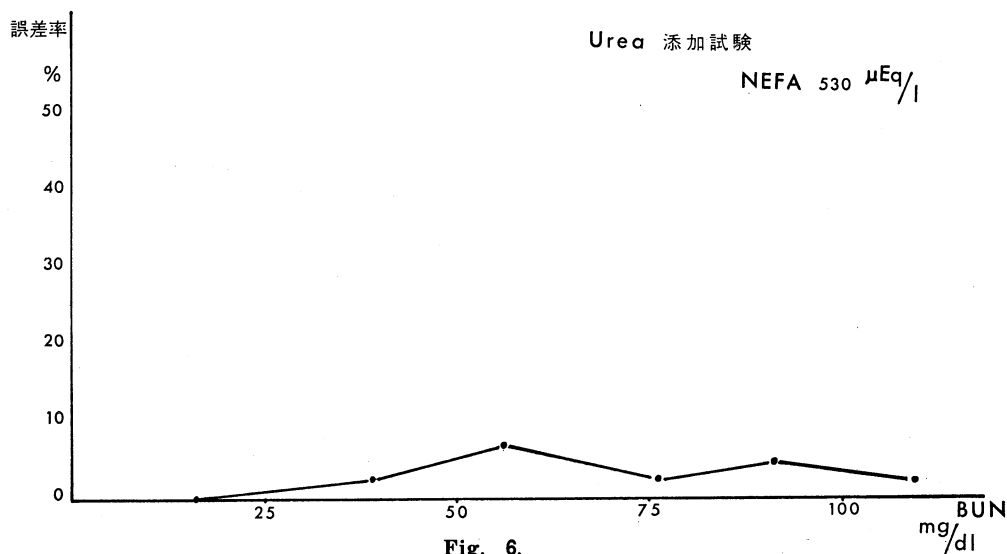


Fig. 6.

考 案

健康人の血清で HABCA 法及び BCG 法で albumin を測定した場合、前者の値の方が幾分低くなることは平素経験することであった。当院では、両者の補正のために BCG 法の albumin 値を 0.89 倍して HABCA 法の albumin 値に換算していた。即ち、誤差率は 11% ということになる。

今回我々の検討では、透析患者あるいは非透析患者でも BUN が 30 mg/dl 以上になると誤差率が 11% 以上になる例が多くなることが判明した。その原因としては、NEFA が albumin と強い結合性を示すこと¹⁾ やある種の薬剤、例えば salicylic acid も albumin との色素結合を妨げること²⁾ などが報告されている。さらに、血液透析患者においては透析中に使用される heparin の作用により NEFA が上昇するためと言われてきた^{3,4)}。

しかし、我々は BUN 自身も HABCA 法による albumin 値を低下させる要因の 1 つであろうとの結果を得た。これは、BUN が HABCA 色素と直接結合して、色素が albumin と結合するのを阻害すること、BUN が直接 albumin に結合して、albumin の色素結合能が阻害されること等の可能性が考えられるが真の機序

は未だ明らかではない。しかし、BUN 値が 30 mg/dl 以上になると HABCA 法による albumin 値は低下し誤差率が大きくなる事実は、透析患者の透析前後の検体のみでなく、非透析患者の検体でも十分注意しなければならないことである。

PD 患者の T.O 例及び S.Y 例の 2 例においては、腹膜灌流時に腹腔内の fibrin 析出、それによる腸管癒着の防止を目的として heparin を灌流液中に混入しているが、透析後の NEFA 値が透析前に比べ低下していることから heparin は腹膜から NEFA 値を上昇させる程透析されないことがわかる。さらに、T.O 例では透析後の BUN の改善と共に誤差率の低下が著しく認められ、S.Y 例でも軽度ではあるが BUN の低下に伴って誤差率の減少が認められた。これらのことより、BUN が誤差率に何らかの影響を及ぼしていることがわかる。

HD 患者の場合、M.K 例及び R.A 例を除いた 6 例の透析後の NEFA 値の増加は 1200 $\mu\text{Eq/l}$ 以内であり、この誤差率の低下は BUN の低下によるものと考えられる。M.K 例及び R.A 例の 2 例については、NEFA 値が 1500 mEq/l 以上に上昇したことから従来からいわれている様に NEFA が HABCA 法による albumin 値を低下させ、誤差率を増大させる

と考えることができる。しかし、非透析患者で NEFA が $1500 \mu\text{Eq}/1$ 以上を呈した例がなかったために透析そのものが影響する可能性も否定できないと思われた。

臨床的には、BUN が HABCA 法の albumin 測定値を減少させることが確かめられたが、*in vitro* の尿素添加試験では BUN の上昇によって誤差率の増加はみられなかった。そして、透析患者でも、透析後の BUN が $30 \text{mg}/\text{dl}$ 以下で NEFA 値が $1200 \mu\text{Eq}/1$ 以下を示した3例で透析後の誤差率が依然として高値を示した。さらに、非透析患者で BUN が $30 \text{mg}/\text{dl}$ 以上でも誤差率は上昇したが、BUN と誤差率の間にはかなりのばらつきが認められた。BUN は確かに誤差率上昇の要因の1つであると考えられるが、その他の要因、例えば、透析による機械的刺激とか、さらには未知の物質が単独で、あるいは複数で影響する可能性があるのではないかと考えられる。

結 語

① albumin 定量で常に BCG 法の方が HABCA 法に比べて等しいか、高値であった。HABCA 法の方が高値を示した例はなかった。

② HABCA 法による albumin 値は、BUN $30 \text{mg}/\text{dl}$ 以上、NEFA 値 $1500 \mu\text{Eq}/1$ 以上の場合、その測定値に影響を及ぼす。すなわち、誤差率が上昇する。

③ heparin は腹膜灌流では NEFA 値を上昇させる程は透析されない。

④ *in vitro* の尿素添加試験では、血清 BUN 値を上昇させても誤差率は変化しなかった。

⑤ BUN は HABCA 法の albumin 値を減少させる要因の1つと考えられ、透析患者はもちろん、高窒素血症を有する患者の albumin 測定法としては HABCA 法よりも BCG 法の方が、より正確な値が得られると考えられる。

文 献

- 1) Dromgoole, S. H.: Clin. Chem. Acta., 46: 469, 1973.
- 2) Notrica, S., Miyada, D. S., Baysinger, V. and Nakamura, R. M.: Clin. Chem., 18: 1537, 1972.
- 3) Erich, C. and Eggstein, M.: Klin. Wochenschr, 50: 658, 1972.
- 4) Rutstein, D. D. and Custelli W. P.: Lancet. 7603: 1003, 1969.