

POCT 装置 2 機種による血中 CRP 測定性能 およびユーザビリティの比較試験

菅原 直哉

神戸医療生活協同組合 神戸協同病院 検査科：兵庫県神戸市長田区久保町 2-4-7 (〒 653-0041)

要 旨

プライマリ・ケアにおける炎症の診断において、簡便かつ精度良く C 反応性タンパク (CRP) 測定を実施しうる Point of Care Testing (POCT) 装置の重要性が高まってきている。本試験では、2 機種の POCT 装置による CRP 測定の精度を試験し、これらの POCT 装置がプライマリ・ケアの診断局面において臨床上的有用性を担保しうる性能を有しているかの検証を実施した。さらには、プライマリ・ケアの医療現場におけるユーザビリティの観点からも両機種の比較を行った。

当検査室のルーティン検査で得た CRP 測定値に対する相関性および直線性は、機種 A、機種 B ともに要求性能を満たしていた。低域 (< 1.0 mg/dL) の測定再現性は明らかに機種 A が優れており、高域 (2.0 ~ 16 mg/dL) ではほぼ同等の結果であった。1.0 mg/dL の検体を用いた再現性試験 (20 回測定) においても、明らかに機種 A が優れる結果を得た (機種 A : CV=5.5%, 機種 B : CV=15.1%)。測定値の正確度に関しては、機種 A が 10% の正誤差、機種 B が 10% の負誤差を持つ結果であった。ユーザビリティに関しては、ヘマトクリット値自動補正機能を有する機種 B が優れると判断した。

本試験の結果から、POCT 装置の性能およびユーザビリティは機種固有であり標準化されていないことが明らかとなった。POCT 装置を導入する際には、プライマリ・ケアの局面における使用の目的に合致する機種を慎重に選定する必要があると考える。

キーワード POCT, プライマリ・ケア, C 反応性タンパク, CRP

はじめに

抗菌剤耐性菌の蔓延が世界的な問題となっており、WHO から抗菌剤の使用に関する勧告が出ている¹⁾。本邦は世界的に見ても病原細菌の薬剤耐性率は高く、2002 年に発表された報告によるとペニシリン耐性肺炎球菌の存在率は、調査対象の 25 か国中、韓国 (71.5%)、香港 (57.1%)、フランス (46.2%) に次いで 4 番目の頻度 (44.5%) であった²⁾。プライマリ・ケアにおける抗菌剤の適正使用には、ウイルス感染による炎症を抗菌剤の処方対象から除外することが重要である。CRP は細菌感染による炎症の場合は高値を示し、ウイルス感染では値の変動幅が小さいことがよく知られており、血球計数による診断と併せ

てウイルス感染の除外に有効である。オランダの下気道炎および副鼻腔炎患者を対象にした臨床試験 (258 患者, 32 クリニック) において、POCT 装置による CRP 測定を導入している施設では統計的に有意に抗菌剤の処方が少なかったことが報告されている³⁾。

さらには、平成 19 年に厚生労働省より告示された“医療提供体制の確保に関する基本方針” 第四条一項“医療連携体制の基本的考え方”に、“かかりつけ医の機能向上”がうたわれている⁴⁾。プライマリ・ケアの局面において、炎症の判定を簡便かつ精度よく実施するための POCT 装置は“かかりつけ医の機能向上”に必須と考えられる。

本試験では、2 機種の POCT 装置による CRP 測定の精度を試験し、これらの POCT 装置がプライマリ・

ケアの局面において臨床上の有用性を担保しうる性能を有しているかの検証を実施した。さらには、プライマリ・ケアの医療現場におけるユーザビリティの観点からも両機種と比較を行った。

また、実効検出下限の検証に用いた 1.0 mg/dL 以下の 18 検体の濃度分布は以下のとおりである。

検出下限以下：2 検体, 0.1 mg/dL：1 検体, 0.2 mg/dL：1 検体, 0.5 mg/dL：2 検体, 0.6 mg/dL：4 検体, 0.7 mg/dL：5 検体, 0.8 mg/dL：1 検体, 1.0 mg/dL：2 検体

材料および方法

1. 使用 POCT 装置と CRP 測定キット

表 1 に装置の仕様を示す。

2. リファレンス値

本試験では、当検査室のルーティン検査で得た CRP 測定値をリファレンス値とした。当検査室では、CRP 試薬 (N-アッセイ LA CRP-S ニットーボー D-Type) と自動分析装置 (機種：日立 7180) を用いて CRP のルーティン検査を実施している。

3. 検体および患者数

本試験において対象とする検体種は、通常検査で残余した EDTA 添加全血とした。本検討では総数 50 検体の測定を実施した。リファレンス値の濃度域ごとの検体数は以下のとおりである。

0 ~ 0.3 mg/dL (基準値)：4 検体, 0.3 ~ 1.0 mg/dL (軽度炎症)：14 検体, 1.0 ~ 2.0 mg/dL (中度炎症)：10 検体, 2.0 ~ 15 mg/dL (重度炎症)：22 検体

4. 方法

1) 相関性および直線性試験

各 POCT 装置による 5 回測定の平均値を Y 軸に、リファレンス値を X 軸にとり、相関係数 (R) および傾きを求めた。なお、測定下限以下の測定値は除外して解析を実施した。本試験では $R^2 > 0.99$ 、傾き 0.9 ~ 1.1 を満たした場合、要求性能を満たしていると判定した。

2) 同時再現性試験

1.0 mg/dL の全血検体は、濃度の異なる 2 検体 (0.7 mg/dL および 2.2 mg/dL) から計算式： $(0.7 \times 800 \mu\text{L}) + (2.2 \times 200 \mu\text{L})$ に従い調製し、各 POCT 装置によりそれぞれ 20 回の測定を実施した。平均値 (Mean) と標準偏差値 (SD) から CV 値 (SD / Mean) を算出し、CV 値が 10% 以下の場合、要求性能を満たすと判定した。なお、本検証において測定エラーが発生した際は 20 回の測定結果が得られるまで測定回数を増やして試験を実施した。

表 1. 装置および CRP 測定キット

		機種 A	機種 B
装置仕様	寸法	160 (幅) × 130 (奥行) × 145 (高) mm	170 (幅) × 320 (奥行) × 170 (高) mm
	重量	2.4 kg	5.0 kg
	測定項目	ASO, CRP, 高感度 CRP, シスタチン C, HbA1c, PT, ミクロアルブミン, D-ダイマー, フェリチン, FOB (がんマーカー), ポタシウム, リポプロテイン, トロポニン I	HbA1c, CRP, リピッドパネル (総コレステロール, HDL-コレステロール, トリグリセライド)
CRP 測定キット	測定原理	抗 CRP 抗体感作ラテックス粒子を用いた免疫比濁法	マウスモノクローナル抗体を用いた固相免疫測定法
	測定試料	全血, 抗凝固剤 (EDTA, ヘパリン) 添加全血, 血漿または血清	全血, 抗凝固剤 (EDTA, ヘパリン) 添加全血, 血漿または血清
	必要試料量	5 μL	5 μL
	測定範囲	0.2 ~ 24 mg/dL (全血の場合)	0.5 ~ 20 mg/dL (全血の場合)
	測定時間	3 分 30 秒	4 分 10 秒
有効期間	冷蔵 12 か月 (開封後 3 か月)	冷蔵 12 か月	

3) ユーザビリティ評価

本試験を通じて、測定者が試験対象 POCT 装置のユーザビリティに関して気が付いた点、不便に感じた点などを特記事項として試験結果記録用紙に記載し、ユーザビリティ評価を実施した。

結果

1. 相関性および直線性試験

機種 A と機種 B による CRP 測定値 (Y 軸) をリファレンス値 (X 軸) に対してプロットした結果を図 1 に

示す。相関性は、機種 A ($R^2=0.991$) が機種 B ($R^2=0.998$) に比較して多少劣る結果となったが、両機種ともに臨床上問題のない性能 (要求性能: $R^2 > 0.99$) を有していると判断された。

しかしながら、測定再現性の比較において両機種は大きな違いを示した。機種 A は CRP 値の低域から高域までほぼ同じバラツキ (CV%: 低域 7.9%, 中域 7.6%, 高域 7.0%) であったが、機種 B は測定値が小さくなるに従い、バラツキが大きくなる傾向 (CV%: 低域 14%, 中域 8.8%, 高域 5.1%) が観察された (表 2)。

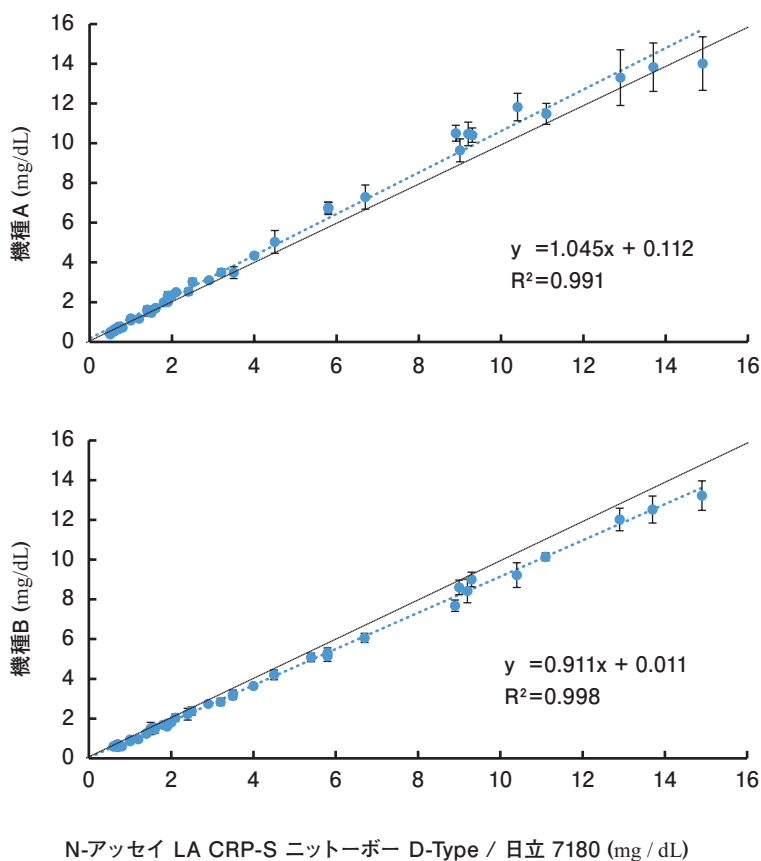


図 1. 相関性試験結果 (全 50 検体)

表 2. 検体 5 回測定 (全 50 検体) における濃度域ごとの CV 値の平均

	全域 (~ 16)	低域 (~ 1.0)	中域 (1.0 ~ 2.0)	高域 (2.0 ~ 16)
機種 A	7.4%	7.9%	7.6%	7.0%
機種 B	7.8%	14%	8.8%	5.1%

2. 同時再現性試験

測定再現性を検証するために 1.0 mg/dL 濃度の全血検体を作成し、それぞれの装置で 20 回の連続測定を実施した。結果を図 2 に示す。

1.0 mg/dL の濃度における測定再現性は、機種 A が要求性能 (CV < 10%) を満たしているのに対して、機種 B は満たしていないことが明らかとなった (機種 A : 5.5%, 機種 B : 15.1%)。また、両機種で測定される値の間に統計的有意差 ($p < 0.0001$) を認めた。機種 A はリファレンス値に対して 10% 程度高い値、機種 B は 10% 程度低い値を示した。ただし、本検証は CRP 標準品を用いた検証ではないため、正確度に関する結論を下すことはできない。また、本検証において機種 A のエラー率は 0% (0/20) であったのに対して、機種 B は 9.1% (2/22) であった。

3. 実効検出下限の検討

本試験で測定された 1.0 mg/dL 以下症例の測定結果 (18 症例, “材料および方法” の項参照) を用いて両機種の実効検出下限を検証した。本検証では、同一検体の 5 回測定において 1 回でも “検出限界以下” の

結果を返した場合は、その濃度に対して実効感度を有しないと判断した。因みに、機種 A の “検出限界以下” の表示は “< 0.3 mg/dL” であり、機種 B の場合は “< 0.5 mg/dL” と表示される。結果を表 3 に示す。

機種 A は 0.5 mg/dL 以上の検体の 5 回測定のすべてにおいて測定数値を出力した。また、0.2 mg/dL 以下の 4 検体の場合は、すべて “検出限界以下” の出力であった。従って、実効検出下限は 0.2 から 0.5 mg/dL の範囲にあることが示された。

一方、機種 B は 0.5 mg/dL 以下の 30 測定 (6 検体 × 5 回測定) のすべてで “検出限界以下” の結果を返した。さらに、0.6 mg/dL の 4 検体のうち 2 検体においても 5 回測定すべてにおいて “検出限界以下” であった。残りの 0.6 mg/dL の 2 検体を含む 0.8 mg/dL までの 8 検体の測定では、それぞれの 5 回測定のうち 1 回以上の頻度で “検出限界以下” の結果であった。一方、1.0 mg/dL の 2 検体では 10 回測定 (2 検体 × 5 回測定) のすべてにおいて測定数値を返した。上記の結果から、機種 B の実効検出下限は 0.8 から 1.0 mg/dL の範囲にあると判断される。

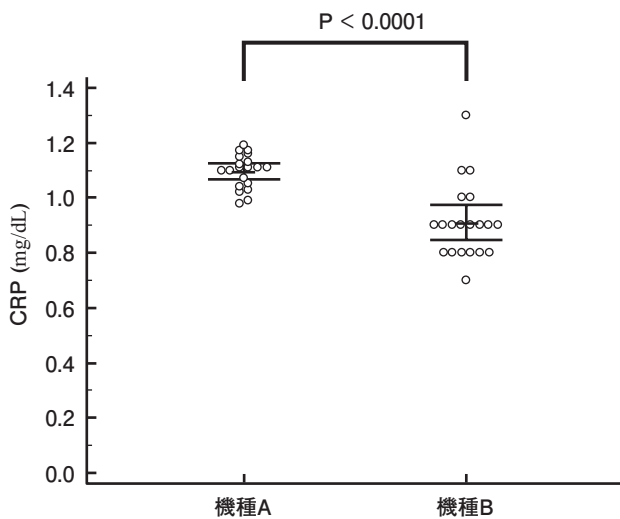


図 2. CRP 濃度 1.0 mg/dL 検体の測定結果比較

表 3. “検出限界以下” 出力の頻度

検体	リファレンス値 (mg/dL)	“検出限界以下” 出力の頻度	
		機種 A	機種 B
A	<0.1	5/5	5/5
B	<0.1	5/5	5/5
C	0.1	5/5	5/5
D	0.2	5/5	5/5
E	0.5	0/5	5/5
F	0.5	0/5	5/5
G	0.6	0/5	5/5
H	0.6	0/5	5/5
I	0.6	0/5	3/5
J	0.6	0/5	1/5
K	0.7	0/5	2/5
L	0.7	0/5	4/5
M	0.7	0/5	1/5
N	0.7	0/5	1/5
O	0.7	0/5	2/5
P	0.8	0/5	1/5
Q	1.0	0/5	0/5
R	1.0	0/5	0/5

4. ユーザビリティ検証

以下に、ユーザビリティの観点からの両装置の使用感を列記する。

機種 A

- 1) POC として十分なユーザビリティと判断しうる点
 - ・測定に要する時間は3分30秒であり、POCTとして十分な短時間測定である。
 - ・POCT装置として、十分な省スペース設計である(容積=3,016cm³)。
- 2) ユーザビリティの観点から改善が望まれる点
 - ・測定に際して、サンプル種(全血、血清)、性別およびヘマトクリット値をマニュアル入力する手間があり、入力ミスの可能性はある。

機種 B

- 1) POC として十分なユーザビリティと判断しうる点
 - ・サンプルを専用キャピラリーで採取し、セットするだけの簡単なプロセスである。
 - ・測定に要する時間は4分10秒であり、機種 A には劣るが POCT として十分な短時間測定である。
- 2) ユーザビリティの観点から改善が望まれる点
 - ・POCT装置としては、比較的大きい(容積=9,248cm³)。
 - ・測定キットの箱が大きく、保存(冷蔵庫)スペースを要する。

上記使用感を総合的に判断し、ヘマトクリット値自動補正機能を有する機種 B がユーザビリティの観点において機種 A より優れると判断する。

試験結果のまとめおよび考察

以下に本試験の結果のまとめを列記する(表4)。

1. 当検査室のルーティン検査で得た CRP 測定値に対する相関性および直線性は、機種 A ($R^2=0.991$)、機種 B ($R^2=0.998$) ともに要求性能 ($R^2 > 0.99$) を満たしていた。
2. 測定再現性は、低域 (< 1.0 mg/dL) においては明らかに機種 A が優れており、高域 (2.0 ~ 16 mg/dL) ではほぼ同等の結果であった。1.0 mg/dL の検体を用いた再現性試験 (20 回測定) においても、明らかに機種 A が優れる結果を得た (機種 A : CV=5.5%、機種 B : CV=15.1%)。
3. 1.0 mg/dL 以下の 18 検体を用いた検証の結果、機種 A は 0.2 ~ 0.5 mg/dL、機種 B は 0.8 ~ 1.0 mg/dL の範囲に実効検出下限のあることが示された。
4. 1.0 mg/dL の検体を測定した場合の正確度に関しては、機種 A が 10% の正誤差、機種 B が 10% の負誤差を持つ結果であった。ただし、本検証は CRP 標準品を用いた検証ではないため、結論を下すことはできない。
5. ユーザビリティに関しては、機種 A の測定前マニュアル入力(サンプル種、性別、ヘマトクリット値)の問題により、ヘマトクリット値自動補正機能を有する機種 B が優れると判断された。

表4. 2機種性能比較のまとめ

	相関性 (R ²)	再現性 (1.0 mg/dL)	実効検出下限	エラー率	ユーザビリティ
機種 A	0.991	5.5%	0.2 ~ 0.5 mg/dL	0%	マニュアル入力の手間
機種 B	0.998	15.1%	0.8 ~ 1.0 mg/dL	9.1%	良

表5. CRP 数値の基準値の範囲

検討される炎症の程度	CRP 濃度 (mg/dL)
基準値	< 0.3
軽度	0.3 ~ 1.0
中程度	1.0 ~ 2.0
中程度以上	2.0 ~ 15
重体な疾患の可能性	> 15

POCT 装置の臨床有用性は、CRP 基準値の範囲 (表5) に従い炎症状態を分類できることに重点をおいて判定されるべきである。従って、望まれる測定下限は 0.3 mg/dL 以下であることが望ましく、また、中等度炎症を区別するための 1.0 mg/dL における測定精度の高いことが重要となる。従って、本試験で検証した 2 機種に対して以下の通り結論する。

機種 A は、測定に際して、サンプル種 (全血、血清)、性別およびヘマトクリット値を入力する手間があり入力ミスの可能性がある。この点に関しては強く改善が望まれるが、使用者 (医師、看護師) が経験を積むことによりミスの頻度を 0 に近いレベルにすることは可能と考えられる。さらには、プライマリ・ケアにおいて要求される分析性能 (検出下限および測定再現性) を満たしているため、CRP を測定する POCT 装置として有用と判断する。

一方、今回の試験結果から、機種 B は臨床上必要とされる検出下限性能および測定再現性性能を満たしていないことが判明した。さらには、比較的高頻度に測定エラー (9.1%) が観察されたことから、ユーザビリティでは極めて高いレベルにはあるが、臨床有用性の観点からプライマリ・ケア分野での用途は限られると判断する。

結 語

本試験の結果から、POCT 装置の性能およびユーザビリティは機種固有であり標準化されていない

ことが明らかとなった。今回の検証では POCT 装置 2 機種のみでの比較であり、項目も CRP に絞って検証を実施したが、さらに機種、項目を増やして検証を行う必要があると感じている。このような試験により得られた結果の公表は、今後の POCT の普及にとって極めて重要であり、医療者は使用の目的に合致する POCT 機種を慎重に選定する必要がある。また、POCT 装置を販売するメーカーは機種の特徴を正確に医療現場に伝える責務があると考えられる。

参考文献

- 1) WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Antimicrobial resistance : global report on surveillance 2014. 2014 ; 257
- 2) Felmingham D, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002 ; 50 Suppl S1 : 25-37
- 3) Cals JW, et al. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections : a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2010 ; 8 (2) : 124-133
- 4) 医療提供体制の確保に関する基本方針 (平成 19 年 3 月 30 日厚生労働省告示 70 号) (平成 19 年 11 月 6 日一部改正) (平成 24 年 3 月 22 日一部改正)。

Comparison of Analytical Performance and Usability between Two POCT Devices for a CRP Measurement

Naoya SUGAWARA

Department of Clinical Laboratory, Kobe-Kyodo Hospital, 2-4-7 Kubo-cho, Nagata-ku, Kobe 653-0041, Japan

SUMMARY

The demand for a precise and easy-to-operate POCT device for CRP measurement is on the rise, especially among primary care hospitals. In this study, two POCT devices (Device A and B) were assessed on analytical performance and usability for the measurement of CRP using EDTA-blood specimens.

The CRP measurements by each POCT device were well correlated to the values of the reference method (Reagent; N-Assay LA CRP-S NITTOBO, Automated analyzer; Hitachi 7180) and showed good linearity up to a CRP concentration of 15 mg/dL. In an analysis of the reproducibility of the methods, Device A showed no significant alteration of control variation (CV%) within the entire CRP concentration range (0 – 16 mg/dL). By contrast, the CV% of Device B in the low concentration range was significantly higher than in the high range (14% for <1.0 mg/dL; 5% for 2.0 to 16 mg/dL). The superior low-range reproducibility of Device A against Device B was also clearly shown by measuring a 1.0 mg/dL specimen, 20 consecutive times (Device A, CV 5.5%; Device B, CV 15.1%). The usability of Device B was concluded to be superior to Device A, since only the former is equipped with an automated hematocrit compensation function.

This study clearly demonstrated that performance and usability are not standardized among POCT devices. Thus, a primary-care physician should select a POCT device after careful consideration of both clinical usefulness and function.

Key Words Primary-care, POCT, C-reactive Protein
