

Clinical Case Studies

A 70-Year-Old Man with Blue Skin

Irene Shu¹ and Ping Wang^{1,*}

Author Affiliations

¹ Department of Pathology and Genomic Medicine, Houston Methodist Hospital, Houston TX.

* Address correspondence to this author at: DABCC, 6565 Fannin St., MS205, Houston TX 77030. Fax 713-441-1565; e-mail pwang@tmhs.org.

臨床症例研究

青い肌の70歳男性

■ 事例概要

高血圧の既往歴があり、ブタ大動脈弁置換術を行った慢性閉塞性肺疾患に罹患している70歳男性は、めまいと錯乱症状を示すようになった。彼は、奇妙な一語応答を息子に対して行ない、息子は彼を病院に連れて行った。CTスキャンによりクモ膜下出血が認められた。行った先の病院には脳神経外科医がおらず、そのため次の朝、彼は私たちの施設に移送されてきた。患者の息子は、彼が転倒し、キャビネットに頭をぶつけたことがあることを話した。患者に頭痛の訴えはなく、吐き気、嘔吐、視覚異常、痙攣などの訴えもなく、ただ2週間ほど咳が続き、レボフロキサシンを服用していただけであった。1日に1.5～2箱のたばこを吸う。運動負荷試験では神経的な異常はみとめられず、急性症状なしに、覚醒と方向転換を示した。生化学的検査で、白血球の増加、凝固系の異常と急性腎不全がみとめられた ([Table 1](#))。彼は、血圧、咳、のどの痛み、クモ膜下出血をコントロールするために、たくさんの投薬 (アミオダロン、アトルバスタチン、アジスロマイシン、ベンゾカイン、シタロプラム、クロナゼパム、フルチカゾン、レルアルブテロール、メトプロロール、ロピニロール) を受けていた。

Table 1. Laboratory tests at admission.					
血球検査 (基準値域)		凝固線溶系検査(基準値域)		基礎代謝検査 (基準値域)	
White blood cells, $\times 10^9/L$ (4.2–11.0)	15.2	Prothrombin time, s (9.4–11.4)	14.1	Na, mEq/L (135–150)	138
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$ (4.04–5.86)	4.54	Partial thromboplastin time, s (25.9–35.8)	30.1	K, mEq/L (3.5–5.0)	4.3
Hb, g/dL (13.0–17.3)	14.3	International normalized ratio (0.92–1.12)	1.31	Cl, mEq/L (100–109)	99
Hematocrit, % (34.0–45.0)	42			CO ₂ , mEq/L (24–32)	28
Mean corpuscular volume, fL (80–98)	92.5			Anion gap, mEq/L (7–15)	15
Mean corpuscular Hb, pg (27.0–34.0)	31.5			Blood urea nitrogen, mg/dL (7–18)	34
Mean corpuscular Hb concentration, g/dL (31.5–36.5)	34			Glucose, mg/dL (65–100)	117
Red cell distribution width–SD, fL (37.0–51.0)	48.6			Ca, mg/dL (8.6–10.7)	8.8
Platelets, $\times 10^9/L$ (150–400)	109			Creatinine, mg/dL (0.8–1.5)	2.1
Mean platelet volume, fL (7.4–10.4)	11.6			Estimated glomerular filtration rate, mL \cdot min ⁻¹ \cdot (1.73 m ²) ⁻¹ (>90)	31

2日後 (day3)、彼は発熱(103.7 °F/39.8 °C)と心房細動を呈し、強い傾眠を示し、やや短い呼吸を繰り返した。しかし、胸の痛み、吐き気、嘔吐、悪寒の訴えはなかった。腎機能は改善をした。入院日に採血した培養血液から、グラム陽性球菌が検出され、心内膜炎の可能性が疑われた。患者は、そのため、バンコマイシンとセフェピムが投与された。次の日の朝、経食道心エコー (TEE) 検査を行なった (day4)。

■論点

1. メトヘモグロビン血漿の診断は、どのような臨床症状と血液検査の結果から導き出されたか？
2. なぜメトヘモグロビン血漿がおこり、患者に何がおこったのか？
3. Met-Hb 測定にどのような方法があるか？
4. どのようにメトヘモグロビン血漿の患者を治療するのが良いか？

患者は、局所ベンゾカインスプレーを TEE 検査の前に施された。TEE の終了時、呼吸不全になり、低血圧(87/48 mmHg)と脈拍低下(57 beats/min)がみとめられ、チアノーゼ症状を呈した。意識レベルは正常で、こちらの指示に従うことができた。動脈血ガスの day3 から day4 の朝にかけての変化(6分間隔で2

回測定した)を、[Table 2](#)に示した。4日目のヘパリン含有シリンジで採取した2本の血液サンプルは、暗い茶色で、増加したメトヘモグロビン(Met-Hb)を、39.0%と67.7%含んでいた(基準範囲; 0.0%–1.0%)。患者の脈酸素濃度計は、酸素飽和濃度77%を示した。胸部X線では、中程度の心肥大、アテローム性大動脈、微小肺血管うっ血が認められたが、局所浸潤物や浸出は認められなかった。

Table 2. 患者の3日後と4日後の動脈血液ガス濃度			
測定項目 (基準値域)	Day 3	Day 4, 11:07 AM	Day 4, 11:13 AM
pH (7.35–7.45)	7.48	7.36	7.38
Pco₂,^a mmHg (35–45)	40.5	54.7	52
Po ₂ , mmHg (80–90)	56.9	82.1	274
O ₂ saturation, % (95–100)	92	98.5	^b
Base excess, mEq/L (–2 to 2)	6.02	3.8	^b
Bicarbonate, mmol/L (21.0–28.0)	29.9	29.9	29.7
CO-Hb, % (0.0–1.4)	2.3	0.8	^b
Met-Hb, % (0.0–1.0)	1.7	39	67.7
Hb, g/dL (14.0–18.0)	12	12.2	12.2

- ^a Pco₂, carbon dioxide partial pressure.
- ^b For the arterial blood gas sample on day 4 at 11:13 AM, O₂ saturation and base excess were not calculated as indicated by the instrument message; CO-Hb was not ordered for this sample.

■ 考察

メトヘモグロビン血漿は、一般的にチアノーゼと暗茶色の動脈血を示す。臨床症状からも、Met-Hbの割合が推測される。チアノーゼは15%で現れ、不安、頭痛、めまいはMet-Hb>20%で現れる。疲労、せん妄、多呼吸は、30~50%で発現する。50%以上で、不整脈、アシドーシス、痙攣、昏睡となり、70%以上では死に至る(1)。

Met-Hbは、フェリチン鉄(Fe²⁺)が酸化されて変化したフェリチン鉄(Fe³⁺)を含有するヘモグロビン型である。この型は、酸素を移動させ、組織に運ぶヘモグロビンの機能を失っている。健康体ではメトヘモグロビン血漿は、一般的にNADH-依存チトクロム b5-Met-Hb レダクターゼで、またそれより少ない量のNADPH-依存Met-Hb レダクターゼで活性が阻害をされており、これらはグルコース-6-リン酸脱水酵素(G6PD)を必要としている。

メトヘモグロビン血漿には、遺伝性と後天性がある。遺伝性の場合、チトクロム b5-Met-Hb レダクターゼ不全が常染色体性劣性遺伝で生じる。メトヘモグロビン血漿は、また先天性G6PD不全でも起こるが、メトヘモグロビンを減少させるのに酵素の寄与はb5-Met-Hb レダクターゼに比べて少ないので、そこまで頻繁には認められない(2)。後天性の場合は、ほとんどが硝酸酸や塩素酸化合物を含む、酸化

毒にさらされることで発生する。Ash-Bernal et al.(3)がまとめた 138 人の後天性メトヘモグロビン血症では、42%がダブソンによっておこり、つづいてベンゾカイン (4%)、プリマキン (4%) で引き起こされている。この場合の患者は、長引く咳にレボフロキサシンを 2 週間服用し、その後ベンゾカインを 1 つ服用した。彼は、TEE 検査のためにベンゾカインのスプレーを行ったが、細菌感染による心内膜炎を引き起した。

ベンゾカインは、一般的に痛み止めや咳止め飴に入っている局所麻酔薬である。2011 年 3 月にアメリカ食品医薬品局は、ベンゾカインの使用による 21 件のメトヘモグロビン血症の報告を受けていた。15 件は小児科で、ベンゾカインゲルを歯痛に使用したことで起きている。残りは大人の歯痛除去に、ゲルや液体状態のものを使用した場合であった。ベンゾカインは、内視鏡術のときにもスプレーとして使われている。21 件中 13 件は、Met-Hb パーセントが 70.4%~4% (中央値 46%) であった。文献では、ベンゾカインによって起きているメトヘモグロビンのケースは、Met-Hb が 45%以上のものはまれであった(4-5)。

Vallurupalli et al. (5)は、典型的な麻酔スプレーの合併症として、メトヘモグロビン血症の後ろ向き研究を行った。11 件のメトヘモグロビン血症中 9 件[平均 (SD) Met-Hb,40.8%(5.2%)]は、病院でベンゾカインスプレーを TEE 検査のときに使っており、リドカインよりベンゾカインはメトヘモグロビン血症を起しやすいたことが報告されている。242 件の麻酔薬誘起によるメトヘモグロビン血症 (最も高い Met-Hb 濃度は 54.1%) のうち 60%以上は、他の文献からの検索でもベンゾカインによるものであった(6)。アメリカ食品医薬品局の安全性伝達部門は、4 ヶ月以下の乳児、高齢患者、先天性のメトヘモグロビン血症の患者は、メトヘモグロビン血症が悪化するリスクが高い集団と分類している。以下のような健康状態の人も、メトヘモグロビン血症の危険リスクは高い。呼吸に問題がある人 (喘息、気管支炎、肺気腫)、心臓病、活動期の感染症、貧血、重度の喫煙者である(3)。私たちの患者も、これらのリスクをたくさん抱えている。入院患者は、メトヘモグロビン血症に発展させることなく、長引く咳と喉の痛みをベンゾカイン 1 粒 (15mg) 服用でコントロールしている。しかし TEE 検査では、100mL 中 20g のベンゾカインを含むベンゾカインスプレーを行なう。これはベンゾカイン 1 粒より多い。私たちは、私たちの大人の患者で高い Met-Hb(67.7%)が起るのは、TEE 検査でベンゾカインスプレーをしているからだと推定した。

Met-Hb は、一般的に多波長酸素濃度計で測定され、酸素化ヘモグロビン(O₂-Hb)、脱酸素ヘモグロビン(deoxy-Hb)、一酸化炭素ヘモグロビン (CO-Hb)を含む、ヘモグロビンの違いを直接的に測定することができる。そのためこの装置は、Met-Hb 分画由来のもの[Met-Hb/(O₂-Hb + deoxy-Hb + CO-Hb + Met-Hb)]と、酸素飽和度[O₂-Hb/(O₂-Hb + deoxy-Hb)] を測定できる。一方、非侵襲性のパルス酸素濃度計は、一般的に酸素飽和度の測定に使用する。これらの酸素濃度計は、一般的に 2 波長(660 と 940nm)で O₂-Hb と deoxy-Hb を測定し、血液ガス測定が多波長酸素濃度計と同じように計算し、酸素飽和度を求める。メトヘモグロビン血症状態では、Met-Hb で 2 波長が阻害され、誤って低い酸素飽和度が測定される。Met-Hb が 30%を越えると、酸素飽和度はパルス酸素濃度計では 85%と測定され、酸素の吸入による補正が行なえなくなり、メトヘモグロビン血症診断の別のきっかけとなる。この状態は、酸素飽和度ギャップ (酸素飽和度の多波長酸素濃度計とパルス酸素濃度計との差) をもとめることで診断できる(2)。O₂分圧(Po₂)は、血液ガス装置の電流測定によって測定され、ヘモグロビンの状態には影響されない。この場合、Po₂は 274mmHg で高酸素負荷状態であり、パルス酸素濃度計の酸素濃度 77%にも関与していない。

Met-Hb濃度が低く、無症候性患者のメトヘモグロビン血症の治療の第1選択は、原因物質を取り除き、NADH-Met-Hb レダクターゼによって、メトヘモグロビンからヘモグロビンに生化学反応がおこるのを待つことである。メチレンブルー治療は、症状がある患者、無症候性だがMet-Hbが高い患者に使うべきである。薬剤性によるヘモグロビンの減少は、NADPH-依存G6PD経路で起こる。このメカニズムは、G6PDの遺伝子的欠損の患者には当てはまらない。またメチレンブルーは溶血リスクの増加と、メトヘモグロビン血症の再発の可能性があり、このような患者には危険である。これは、NADPHの産生がG6PDの欠損によって増加するので、メチレンブルーからロイコメチレンブルーへの代謝が抑えられ、Met-Hbからヘモグロビンへの代謝も抑えられてしまうからである(7)。アメリカにおいてG6PD欠損は、アフリカ系や中東系アメリカ人に一般的であり、知っておくべきことである(8)。中用量のアスコルビン酸は、このような患者のメトヘモグロビン血症の治療に有効である。

■要約

- メトヘモグロビン血症の症状は、チアノーゼを伴い、酸素供給では回復せず、酸素供給後でも、酸素飽和ギャップ後でも、暗茶色の動脈血であり、酸素分圧が高く、Met-Hbの増加が認められる。
- Met-Hbを測定するエベリン-マーロイ法と、分光測光やメチレンブルーは、Met-Hbの増加を測定する方法である。多くの血液ガス装置の中でも、多波長酸素濃度計はMet-Hbや酸素飽和度の測定にもっとも一般的に使われている方法である。非侵襲性パルスオキシメーターは、酸素飽和度の測定に使われるが、酸素濃度が低く、酸素供給で改善しないようなメトヘモグロビン血症の場合、精度は低い。
- メトヘモグロビン血症は、遺伝性ならびに後天性のいずれでも起こる。後天性の場合、局所麻酔にゲルや液体、クリーム、エアゾルなどで使われるベンゾカインなどによる酸化毒の暴露によるものが主なものである。このようなものは、薬剤性メトヘモグロビン血症のリスクが高い患者、喫煙者や小児患者、高齢患者、G6PD欠損患者では注意して使うべきである。
- メトヘモグロビン血症が診断されたとき、原因薬物と考えられるものは、取り除くべきである。メチレンブルーは、ヘモグロビンの化学的減少経路を促進させるが、この薬はG6PD欠損患者では無効かつ危険である。アスコルビン酸は、代替治療法として有用である。

共酸素測定によるMet-Hb測定の結果は、メチレンブルーを投与した時は、解釈に注意が必要である。それはメチレンブルーが、Met-Hbと同じ波長を吸収するからである。エベリン-マーロイ法は、Met-Hbを測定する確実な方法である。この測定法は、主にシアン化合物をMet-Hbに結合させ、630-635nmを吸収する(9)。推定吸収量は、Met-Hbに比例する。広範囲光学分光測定の代替法は、メチレンブルーの分光法の特徴を逆重畳積分アルゴリズムに当てはめ、Met-Hb吸収性解像度の向上させた(10)。

この場合の患者は、メチレンブルーを静脈内注射することで治療し、Met-Hbは3時間で5.1%まで減少し、翌朝には1.9%になった。敗血症から回復し、解熱、10日目には退院した。

Footnotes

² Nonstandard abbreviations:

TEE,
transesophageal echocardiography;
Met-Hb,
methemoglobin;
G6PD,
glucose-6-phosphate dehydrogenase;
O₂-Hb,
oxygenated Hb;
deoxy-Hb,
deoxyhemoglobin;
CO-Hb,
carboxyhemoglobin;
P_{O₂},
O₂ partial pressure.

Author Contributions: *All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 3 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; and (c) final approval of the published article.*

Authors' Disclosures or Potential Conflicts of Interest: *No authors declared any potential conflicts of interest.*

Received for publication April 5, 2013.

Accepted for publication July 25, 2013.

© 2014 The American Association for Clinical Chemistry

References

1. Trapp L, Will J. *Acquired methemoglobinemia revisited. Dent Clin North Am* 2010;54:665–75.
2. Skold A, Cosco DL, Klein R. *Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J* 2011;104:757–61.
3. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. *Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. Medicine (Baltimore)* 2004;83:265–73.
4. Bittmann S, Kruger C. *Benzocaine-induced methaemoglobinaemia: a case study. Br J Nurs* 2011;20:168–70.
5. Vallurupalli S, Manchanda S. *Risk of acquired methemoglobinemia with different topical anesthetics during endoscopic procedures. Local Reg Anesth* 2011;4:25–8.
6. Guay J. *Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. Anesth Analg*

2009;108:837–45.

7. Sikka P, Bindra VK, Kapoor S, Jain V, Saxena KK. *Blue cures blue but be cautious. J Pharm Bioallied Sci* 2011;3:543–5.

8. Peters AL, Van Noorden CJ. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. J Histochem Cytochem* 2009;57:1003–11.

9. Evelyn KA, Malloy HT. *Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin, and sulfhemoglobin in a single sample of blood. J Biol Chem* 1938;126:655–62.

10. Lee J, El-Abaddi N, Duke A, Cerussi AE, Brenner M, Tromberg BJ. *Noninvasive in vivo monitoring of methemoglobin formation and reduction with broadband diffuse optical spectroscopy. J Appl Physiol* 2006;100:615–22.

論評

[Sahar S. Abdelmoneim^{1,2}](#), [Sunil Mankad¹](#) and [Sharon L. Mulvagh^{1,*}](#)

Author Affiliations

¹ *Mayo Clinic Cardiovascular Ultrasound Imaging and Hemodynamic Laboratory, Division of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN;*

² *Division of Cardiovascular Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt.*

* Address correspondence to this author at: Mayo Clinic, Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, 200 First S. SW, Rochester, MN 55905. Fax 507-277-7929; e-mail smulvagh@mayo.edu.

Shu et al.は、局所麻酔のベンゾカインの暴露によって起こった、後天性メトヘモグロビン血症の生涯治療曲線を記述した。メトヘモグロビン血症は、赤血球のうち **Met-Hb** が 1%以上のときに起こる。ベンゾカインは間接的にヘモグロビンの酸化にはたらき、酸素を組織に運べない **Met-Hb** に変える。

ベンゾカインの暴露に刺激されることで、この場合の患者は後天性メトヘモグロビンになりうる要素を多くもっており、リスク要因として薬剤によって **Met-Hb** 形成が促進され（抗生剤 レボフロキサシン）、あらたなベンゾカインの暴露（菱形の咳ドロップ）、ベンゾカイン吸収により咽頭粘膜の障害が促進された。敗血症の状態は、メトヘモグロビンの危険性を増加させる。確かに、動脈血ガスは TEE 検査の前にすでに、**Met-Hb** レベルは 1.7%までゆるやかに増加していた。

主な症状としては、心肺病状がないチアノーゼの状態、酸素に反応しないチアノーゼ、飽和ギャップが 5%以上、チョコレート色の血液がみとめられ、赤血球内の **Hb** 異常に対してすばやく臨床的な対応をすべきである(1)。診断は、FDA 推奨の共酸素計で確定すべきである。はじめの治療のゴールは、補助喚起を使った酸素運搬能の向上である。治療の選択として、低容量のメチレンブルー（1%水溶液を 1-2mg/kg で 5 分間にわたって静注）を投与し、ヘモグロビンの酸素運搬能を回復させる。メチレンブ

ルーが禁忌の場合、中用量のアスコルビン酸(経口で 300-1000mg/day)が推奨される。私たちの TEE 検査では、ベンゾカインスプレーの使用をやめ、リドカイン 5% の口腔軟膏を 1 インチ使用し、舌下へのせ、3-5 分間患者にロリポップのように吸引してもらった。

結論として、従来の麻酔、とくにスプレーによる使用で起こるメトヘモグロビン血症の合併症の可能性が大きい場合、このことに対する十分な認識が内視鏡を行なうときの内科医にとって特に重要である。

Footnotes

Author Contributions: *All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 3 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; and (c) final approval of the published article.*

Authors' Disclosures or Potential Conflicts of Interest: *Upon manuscript submission, all authors completed the author disclosure form. Disclosures and/or potential conflicts of interest:*

Employment or Leadership: None declared.

Consultant or Advisory Role: S.L. Mulvagh, Acusphere Inc. and Point Biomedical Corp.

Stock Ownership: None declared.

Honoraria: None declared.

Research Funding: None declared.

Expert Testimony: None declared.

Patents: None declared.

Received for publication December 8, 2013.

Accepted for publication December 16, 2013.

© 2014 The American Association for Clinical Chemistry

Reference

1. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. *Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. Anesthesiology 1989;70:112-7.*

論評

[Neil S. Harris*](#), [Lindsay A.L. Bazydlo](#) and [William E. Winter](#)

Author Affiliations

Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville FL.

* Address correspondence to this author at: University of Florida, PO Box 100275, Gainesville, FL 32610-0275. Fax 352-265-0437; e-mail harris@pathology.ufl.edu.

通常、動脈血は 100mL あたり酸素 20mL 運搬する(約 9mmol O₂/L)。98%以上の酸素はヘモグロビンに結合する。未結合のものは、直接酸素化血液として、 P_{O_2} で表される (直線性がみとめられる)。しかし、新鮮な細胞遊離血漿の分析で P_{O_2} 値を正確に測定でき、サンプルのヘモグロビン濃度はゼロになる。血液中の酸素を決定するはじめのポイントは、ヘモグロビンの酸素飽和度と SO_2 である。酸素飽和度の測定は、多波長分光光度型 (酸素濃度計) が最も適しており、 O_2 -Hb と非酸素-Hb の合計から算出された O_2 -Hb 濃度として定義される。オキシメーターは O_2 -Hb や $F_{O_2}Hb$ も測定し、ヘモグロビン分画のすべての合計からそれぞれ算出される(機能しない不良ヘモグロビン Met-Hb と CO-Hb も存在するなら含まれる)。

健康なほとんどの患者では、酸素飽和度と O_2 -Hb 分画はほぼ同じである。もし、不良ヘモグロビンがある程度の割合存在したら、 $F_{O_2}Hb$ は SO_2 より低くなる。それは、すべてのヘモグロビン分画を測定した後に、機能しない不良ヘモグロビンを意図的に除いて算出しているからである。この理由から、 SO_2 はときどき機能性飽和とも言われている。

ほとんどの標準型パルス酸素計は 2 波長のみで、ヘモグロビン飽和度を測定する。分析は不良ヘモグロビンがないもの仮定して、行なっている。Met-Hb や CO-Hb のどちらかがあるときは、パルス酸素濃度計の酸素飽和度は正しく操作できない。多波長酸素濃度計による SO_2 と、機能性飽和度のどちらも正しい値とならない。まだ他にも酸素飽和度を測定する方法はある。 P_{O_2} と pH は、 O_2 飽和度をもとめる計算に使われる。いくつかの計算方法は、炭酸水素とヘモグロビンの測定も含んでいる。この原理は酸素濃度測定能力を持たない分析法でも用いられ、ポイント・オブ・ケア装置にも使われている。 O_2 飽和度は、不良ヘモグロビンの存在下では不正確となる。

(訳者 姚 肇瑾)

Footnotes

Author Contributions: *All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 3 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; and (c) final approval of the published article.*

Authors' Disclosures or Potential Conflicts of Interest: *Upon manuscript submission, all authors completed the author disclosure form. Disclosures and/or potential conflicts of interest:*

Employment or Leadership: None declared.

Consultant or Advisory Role: None declared.

Stock Ownership: W.E. Winter, Abbott and Johnson and Johnson.

Honoraria: None declared.

Research Funding: None declared.

Expert Testimony: None declared.

Patents: None declared.

Received for publication September 17, 2013.

Accepted for publication September 25, 2013.

© 2014 The American Association for Clinical Chemistry