

治療薬物および透析による検査値への影響  
 — 薬物および薬物代謝物による検査値への影響 —

関田 綱基（公益財団法人 がん研究会有明病院 臨床検査センター）

事例 1 ストロンチウム含有サプリメントによる Ca 値 (AMY 酵素法) への影響

1. 経過、症状および検査値

患者は 20XX 年 1 月に舌癌にて当院へ紹介受診となり、精査の一環として検体検査が行われた。Ca が測定レンジオーバー（20.0 以上）と異常高値（当院の規定ではパニック値に該当）であったが、Ca の異常高値の妥当性を担保できるその他の検査所見は認めなかった（表 1）。当院は AMY を利用した酵素法（酵素法）で Ca 測定を実施しており、Ca の反応タイムコースを確認したが異常は認めなかった。

表 1 初回受診時の生化学データ

項目	基準範囲(単位)	初診時データ	項目	基準範囲(単位)	初診時データ
ALB	4.1 - 5.1 (g/dL)	4.6	Zn	80 - 130 (μg/dL)	67
TB	0.4 - 1.5 (mg/dL)	0.9	UN	8 - 20 (mg/dL)	15.0
γ-GT	9 - 32 (U/L)	24	CRE	0.46 - 0.79 (mg/dL)	0.50
LAP	30 - 70 (U/L)	59	UA	2.6 - 5.5 (mg/dL)	4.0
ALP(JSCC)	106 - 322 (U/L)	259	Na	138 - 145 (mmol/L)	141
LD(JSCC)	124 - 222 (U/L)	157	K	3.6 - 4.8 (mmol/L)	4.1
AST	13 - 30 (U/L)	44	CL	101 - 108 (mmol/L)	101
ALT	7 - 23 (U/L)	35	CRP	0.14 以下 (mg/dL)	0.21
CK	41 - 153 (U/L)	53	F-T3	1.68 - 3.57 (pg/mL)	1.82
T-CHO	142 - 219 (mg/dL)	150	F-T4	0.70 - 1.48 (ng/dL)	0.96
TG	30 - 150 (mg/dL)	311	TSH	0.35 - 4.94 (μIU/mL)	1.45
HDL-C	40 - 103 (mg/dL)	45	whole PTH	8.3 - 38.7 (pg/mL)	17.0
LDL-C	65 - 140 (mg/dL)	69	CEA	5.0 未満 (ng/mL)	1.7
Ca	8.8 - 10.1 (mg/dL)	20.0 <	SCC	1.5 未満 (ng/mL)	2.0
IP	2.7 - 4.6 (mg/dL)	5.0	乳び		(-)
Mg	1.8 - 2.6 (mg/dL)	2.1	溶血		(-)
GLU	73 - 109 (mg/dL)	100	黄疸		(-)

Ca 異常高値の精査のため、①血液ガスでの測定②希釈再検査③外部委託を利用した別法測定を行った。①血液ガスでの測定ではイオン化 Ca は 1.10 mmol/L（基準範囲：1.17 ~ 1.30 mmol/L）と若干低値、②希釈再検査値は 2 倍・3 倍・5 倍希釈でそれぞれ 27.2 mg/dL・31.5 mg/dL・36.5 mg/dL（いずれも換算値）と希釈直線性を認めなかった。③外部委託検査にて Ca をアルセナゾⅢ法で測定したところ、9.4 mg/dL と基準範囲内のデータであり酵素法測定値（20.0 以上）と乖離した。以上から酵素法による Ca 測定において異常反応の存在が疑われたため試薬メーカーに相談したところ、ストロンチウム（Sr）による偽高値の疑いがあるとの情報を得たため、メーカー協力のもと追加精査として、同年

1月～4月に提出された採血日の異なる当該患者血清中の Sr 値測定と酵素法・MXB法・OCPC法・ICP発光分析法による Ca 測定および各測定法への Sr の影響を検討した。その結果、当該患者血清中には高濃度の Sr が存在しており、酵素法による Ca 値は Sr の濃度変動によって正誤差の影響度も変動した。一方、MXB法・OCPC法・ICP発光分析法による Ca 値は Sr による影響は無い様で基準範囲内あるいは基準範囲より若干低値であった(表2)。当該患者は自身の判断で、骨粗鬆症予防目的に海外製のサプリメントを数種類摂取しており、いずれかのサプリメントに Sr が含まれていたと考えられる。治療に伴い、海外製のサプリメントの摂取を禁止したことで Sr 濃度が低下していき、約6か月後には酵素法で測定可能となった<sup>1)</sup>。Sr は人体の構成元素として体重 70 kg あたり約 320 mg 程度含まれており、主に骨に分布している<sup>2)3)</sup>。

表2 Ca 値と Sr 濃度の推移

対象検体	酵素法 (mg/dL)	MXB法 (mg/dL)	OCPC法 (mg/dL)	ICP発光分析法 (mg/dL)	Sr (ppm)
No.1	18.2	8.5	8.4	8.0	6.4
No.2	15.5	7.9	7.6	8.0	4.8
No.3	14.1	7.6	7.4	7.2	3.6
No.4	13.6	7.7	7.6	7.6	3.2
No.5	13.5	8	7.7	7.6	2.8

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

Sr は原子番号 38 の元素で Ca などと共にアルカリ土類金属に分類され(図1)、Ca と似た性質であるために AMY 活性を上昇させ偽高値を示したと考える。また、同じアルカリ土類金属に分類される元素は他に Ba (バリウム)、Ra (ラジウム)、Be (ベリリウム)、Mg (マグネシウム) があり、これらの中で人体の構成元素として特定されているものは、Sr、Ba、Mg である。Mg はキレート法への影響が指摘されており、8-ヒドロキシキノリンを添加することでその影響を抑えているが、Ba による各種測定法への影響は不明である。

Figure 1 shows a portion of the periodic table with the elements Ca and Sr highlighted. Ca is located in Group 2, Period 4, and Sr is in Group 2, Period 5. Both elements are circled in red. The table also shows other elements in the same groups and periods, such as Li, Be, Na, Mg, K, Sc, Ti, Rb, Y, Zr, Cs, Ba, and Fr, Ra.

図1 元素周期表における Ca と Sr の位置<sup>3)</sup>

### 3. 対応、アドバイス

- ・Ca 測定において AMY を利用した酵素法を測定原理とした試薬を使用している場合、Ca 単独で異常高値を示し、希釈再検値に直線性がない場合には Sr の影響を考える。
- ・AMY を利用した酵素法による Ca 測定において Sr の影響を受けていると考えた場合には、医師に正確な測定値が得られない事等を説明し、関連項目の追加検査や外部委託検査による測定原理の異なる測定試薬で Ca 測定を行う。
- ・Sr を摂取した患者の Ca 値モニタリングには、キレート法による総 Ca あるいは電極法によるイオン化 Ca の測定を推奨する。

#### 参考文献

- 1) 上林慧也、関田綱基、小野翔平、他. 酵素法での測定にて Ca が異常高値を呈した 1 症例. 臨床化学 2020;49:225.
- 2) 日本アルミニウム協会 “体内で重要な役割を果たす微量元素”. 生体元素と医薬品の開発. 2022.  
[https://www.aluminum.or.jp/aluminum-hc/p\\_6/sakurai/sakurai\\_main01.html](https://www.aluminum.or.jp/aluminum-hc/p_6/sakurai/sakurai_main01.html), (2023 年 8 月 29 日閲覧).
- 3) <http://blog.livedoor.jp/aquageek/archives/7188014.html> (2023 年 9 月 1 日閲覧)

## 事例 2 多発性骨髄腫治療薬による血清蛋白分画、IFE 上の M 蛋白出現

### 1. 経過、症状および検査値

20XX 年 12 月に多発性骨髄腫の疑いで当院血液腫瘍科を受診した患者に、初診時の検体検査として血清蛋白分画 (SPE) や血清・尿中免疫固定法 (IFE) が実施された。SPE で M 蛋白を認め、IFE による同定の結果、血清に IgG- $\kappa$  型 M 蛋白、尿中に IgG- $\kappa$  型 M 蛋白と BJP- $\kappa$  型 M 蛋白を検出した (図 1)。治療として D-VMP 療法 (ダラツムマブ・ボルテゾミブ・プレドニゾロン・メルファラン) が選択され、翌年 1 月より治療開始となった。サイクル 1 終了後に IFE のオーダーがあり検査を実施したところ、尿中の M 蛋白は消失したが、血清中に新たな IgG- $\kappa$  型 M 蛋白が出現した (図 2)。事前に製薬会社よりダラツムマブ等使用患者の IFE に関する注意喚起がされていたため、ダラツムマブの影響と判断し、臨床医に次回から抗ダラツムマブ抗体処理による IFE のオーダーを推奨する連絡をした。抗ダラツムマブ抗体処理による IFE をおこなったところ、図 2 の新たな IgG- $\kappa$  型 M 蛋白は消失した (図 3)。抗ダラツムマブ抗体処理による IFE は、血清中のダラツムマブと複合体を形成することで陽極側の判定に影響がない位置へ移動させる処理 (免疫向流法) を原理としており、完全奏功 (CR) 評価及び CR から再発への評価に必要な不可欠である。抗ダラツムマブ抗体は、株式会社ヘレナ研究所では「クイックジェル IFE キット 前処理 D クリーン」、SEBIA JAPAN 株式会社では「HYDRASHIFT 2/4 Daratumumab kit」として流通している。

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

ダラツムマブ（販売名：ダラザレックス<sup>®</sup>点滴静注、ダラキューロ<sup>®</sup>配合皮下注）はヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体（IgG- $\kappa$  型）であるため<sup>1) 2)</sup>、血清免疫電気泳動（IEP）や血清 IFE において M 蛋白として検出される。また、ダラツムマブ同様に IgG- $\kappa$  型 M 蛋白として検出される多発性骨髄腫の治療薬として、イサツキシマブ（販売名：サークリサ<sup>®</sup>、ヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体、IgG- $\kappa$  型）<sup>3)</sup>、エロツズマブ（販売名：エムプリシテイ<sup>®</sup>、ヒト化抗ヒト SLAMF7 モノクローナル抗体、IgG- $\kappa$  型）<sup>4)</sup>がある。イサツキシマブ投与患者とエロツズマブ投与患者の血清・尿中 IFE を参考に示す（図 4、図 5）。

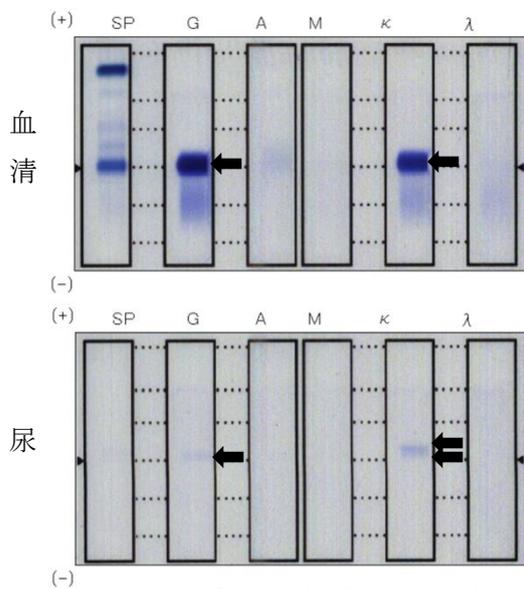


図 1 初診時の血清・尿 IFE の結果

血清：IgG- $\kappa$  型 M 蛋白

尿：IgG- $\kappa$  型、BJP- $\kappa$  型 M 蛋白

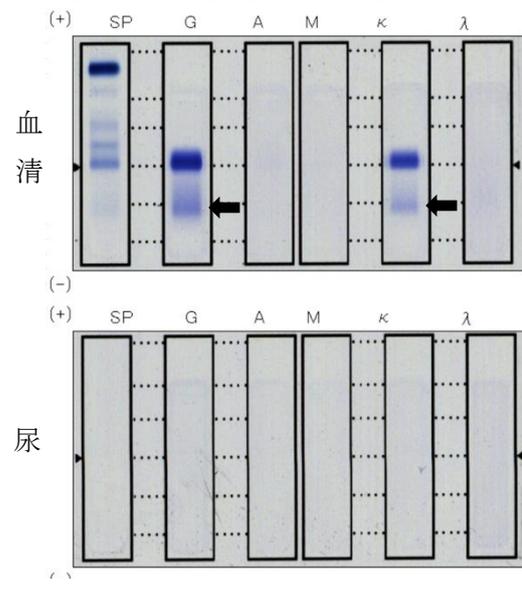


図 2 D-VMP 療法サイクル 1 後の血清

・尿 IFE の結果

血清中に新たな IgG- $\kappa$  型 M 蛋白が出現した（矢印部分）。

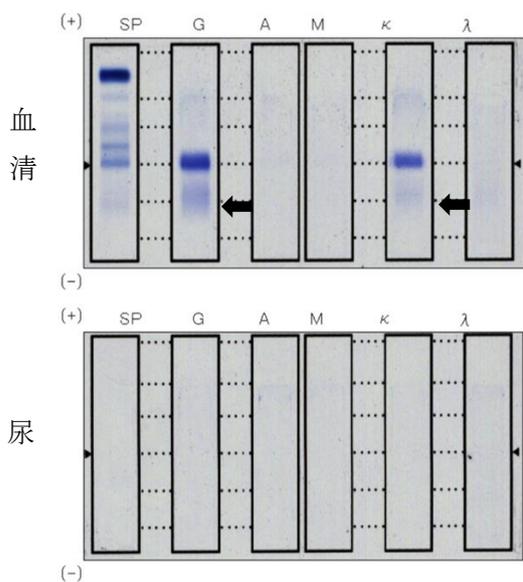


図3 抗ダラツムマブ抗体使用時の血清・尿 IFE の結果

図2で出現した IgG-κ 型 M 蛋白が消失した (矢印部分)。

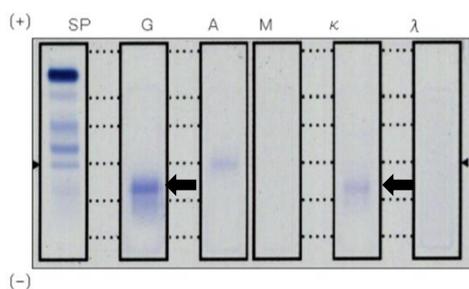


図4 イサツキシマブ使用時の血清 IFE

矢印部分にイサツキシマブが M 蛋白として検出された。

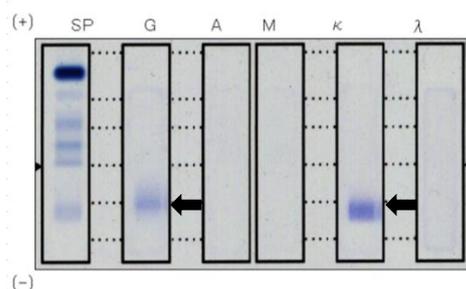


図5 エムプリシティ使用時の血清 IFE

矢印部分にエムプリシティが M 蛋白として検出された。

κ レーンには患者由来の BJP-κ 型 M 蛋白が重なった。

### 3. 対応、アドバイス

・ダラツムマブ、イサツキシマブ、エロツズマブが使用されている患者では、IEP や血清 IFE にて M 蛋白として検出されるため、前回値と比較して新規 IgG-κ 型 M 蛋白が出現した場合には、使用薬剤の確認と薬剤による偽陽性の疑いがある旨を医師へ連絡し、抗ダラツムマブ抗体による処理を提案する。

・項目としてダラツムマブ抗体処理による IFE を電子カルテのオーダー画面に作成する。

・一般的に抗悪性腫瘍薬として使用される抗体薬は IgG-κ 型モノクローナル抗体が使用されており、抗体薬投与中の患者に SEP、IEP および IFE を行う場合には結果の解釈に注

意が必要である。近年は抗体薬の開発が進み、二重抗体（バイスペシフィック抗体：2つの抗原決定基を認識する）を利用した抗体薬も使用されつつある。この2重抗体はH鎖とL鎖の動物種が異なる場合があるため、IFEでの反応性について注意が必要となる。

・ダラツムマブ、イサツキシマブは赤血球上のCD38と結合し、輸血検査において抗体スクリーニングや適合性検査に干渉するとの情報が薬剤の添付文章に記載されているため注意が必要である<sup>1)~3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) ヤンセンファーマ株式会社. ダラザレックス®点滴静注 100 mg/ダラザレックス®点滴静注 400 mg. 2022年3月改定（第4版）.
- 2) ヤンセンファーマ株式会社. ダラキューロ®配合皮下注. 2022年3月改定（第4版）.
- 3) サノフィ株式会社. サークリサ®配合静注 100 mg/サークリサ®配合静注 500 mg. 2021年11月改定（第3版）.
- 4) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. エムプリシティ®点滴静注 300 mg/エムプリシティ®点滴静注 400 mg. 2022年7月改訂（第3版）.

### 事例3 前立腺癌治療薬ザイティガ®の代謝産物との交差反応によるテストステロンへの影響

#### 1. 経過、症状および検査値

20XX年8月に泌尿器科医師より、当時新規ホルモン治療薬であったザイティガ錠® 250 mg（アビラテロン酢酸エステル）投与した患者複数名の血中テストステロン濃度が想定より高値であると指摘を受けた。当院の測定機器はルミパルス®L2400（CLEIA法、富士レビオ（株））であり、同年7～9月に提出された28検体の実測値は0.09～0.68 ng/mLであった。精査として、検体量を確保できた6検体（6症例）においてARCHITECT®アナライザーi2000SR（CLIA法、アボットジャパン合同会社）、Cobas®（ECLIA法、ロシュ・ダイアグノスティックス（株））、LC-MS/MSによる別法測定を行った。結果として、ルミパルス®L2400（CLEIA法）のみ偽高値であり、別法は概ね検出感度以下であった（表1）。

表1 3法とLS-MS/MS法によるテストステロン値の比較

症例	LC-MS/MS	ルミパルスL2400 CLEIA法	アーキテクトi2000SR CLIA法	Cobas ECLIA法
1	0.005>	0.21	0.01>	0.03>
2	0.005>	0.51	0.02	0.03>
3	0.005>	0.2	0.01>	0.03>
4	0.005>	0.43	0.01>	0.03>
5	0.005>	0.55	0.02	0.03>
6	0.005>	0.28	0.01	0.03>

また、2 症例においてザイティガ®そのものによる交差反応を確認したところ、交差反応率は概ね 0 %であった（表 2）<sup>1)</sup>。担当医に精査内容を提示し、テストステロンのモニタリングにはご注意くださいよう説明した。

表 2 ザイティガ®との交差反応率

	添加条件(ng/mL)	測定値(ng/mL)	被験-対照(ng/mL)	交差反応率(%)
症例1	対照試料	0.11	-	-
	被験試料+50	0.12	0.01	0.02
	被験試料+500	0.14	0.03	0.01
	被験試料+5000	0.12	0.01	-
症例2	対照試料	0.31	-	-
	被験試料+50	0.30	-0.01	-0.02
	被験試料+500	0.32	0.01	0
	被験試料+5000	0.32	0.01	0

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

ザイティガ®の成分であるアビラテロン酢酸エステルは生体内で速やかにアビラテロンへ加水分解され、アンドロゲン合成酵素である 17 $\alpha$  - hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase (CYP17) 活性を阻害することで、テストステロン濃度を低下させる<sup>2)</sup>。アビラテロン酢酸エステルの構造式はテストステロンと類似しており、直接の添加では交差反応を示さなかったことから、その代謝産物と試薬中の抗体が交差反応を起こしたことで偽高値を示したと考える。

## 3. 対応、アドバイス

- ・ザイティガ®投与によって偽高値となる試薬とならない試薬があるため、自施設で使用している試薬の特徴を理解してテストステロン値をチェックする必要がある。
- ・正確なテストステロン値が必要な場合には、質量分析法といった交差反応の影響をうけない測定が必要となる。
- ・今後も新規ホルモン拮抗薬やホルモン薬が開発及び使用される場合には、他のホルモン測定も含め、薬剤やその代謝産物などが測定に影響を与える場合があるため、随時臨床への情報提供をする必要がある。

## 参考文献

- 1) 海原和己、関田綱基、滝澤久暢、他. 新規ホルモン治療薬投与による血中テストステロン測定値への影響. 日本臨床検査自動化学会誌 2018;43:469.
- 2) ヤンセンファーマ株式会社. ザイティガ錠® 250 mg. 2021年11月改定 (第1版).

## 事例 4 乳がん治療薬フェソロデックスとの交差反応による E2 への影響

### 1. 経過、症状および検査値

20XX 年 7 月に、乳腺内科医師よりエストラジオール (E2) 値が想定より高い患者が複数いる内容の問い合わせが当検査部に寄せられた。確認の依頼があった患者 3 名の E2 値は 39.4~65.9 pg/mL であったが、想定では測定下限値以下になるということであった。いずれもエストロゲン受容体陽性の転移・再発乳癌の患者であり、抗エストロゲン薬/乳癌治療薬であるフルベストラント (フェソロデックス®筋注 250 mg) が使用されていた。フェソロデックス®の添付文書によると、抗エストロゲン薬である本剤はエストロゲン受容体 (ER) の分解を促進するとともに、ER への E2 の結合を競合的に阻害する作用を持つとされる<sup>1)</sup>。3 名の患者については、フェソロデックス®とともに CD4/6 阻害薬 (サイクリン依存性キナーゼ阻害による抗悪性腫瘍効果) や LH-RH アゴニストまたはアロマターゼ阻害薬 (E2 産生抑制) を併用するレジメンが使用されていた。

当院の測定機器・試薬はルミパルス®L2400・ルミパルス®プレスト E2-N (CLEIA 法、H.U フロンティア (株)) であり、測定下限値は 14.0 pg/mL であった。試薬の添付文書によると、フェソロデックス®との交差反応率は 0.27%となっている。フェソロデックス® 1 筒は 250 mg であり、フェソロデックス®の E2 換算値で 1,350,000,000 pg (250 mg × 2 筒 × 0.27%) ほどの薬剤が筋肉中へ投与されたこととなり、CLEIA 法で交差反応を起こして偽高値になったと考えられた。確認のため LS-MS/MS 法を用いて E2 値を測定した結果、いずれも CLEIA 法測定値より低値となった (表 1)。医師には以上の事を説明し、E2 測定値のモニタリングには注意していただくようにした。

表 1 CLEIA 法と LS-MS/MS 法による E2 値の比較

	CLEIA法 (pg/mL)	LC MS/MS法 (pg/mL)
患者A	65.9	1.44
患者B	60.7	1.77
患者C	39.4	1.42

### 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

フェソロデックス®はステロイド性抗エストロゲン剤であり、E2 と非常に類似した化学的性質や構造を持つため、測定試薬中の抗体が交差反応を起こし、偽高値を示したと考えられる。

### 3. 対応、アドバイス

・代表的な試薬・機器メーカーの添付文書よりフェソロデックス®に関する記載を一部改変して抜粋したが<sup>2)~10)</sup> (表 2)、今回記載していない試薬や詳細な情報については、各施設で

使用している試薬の添付文書を参照されたい。

・正確な E2 値が必要な場合には、質量分析法といった交差反応の影響を受けない測定が必要となる。

・今後も新規ホルモン拮抗薬やホルモン薬が開発及び使用される場合には、他のホルモン測定も含め、薬剤やその代謝産物などが測定に影響を与える場合があるため、随時臨床への情報提供をする必要がある。

表 2 代表的な試薬・機器メーカーのフェソロデックス®に関する注意事項

メーカー	試薬名	交差反応率	判定上の注意
H.Uフロンティア	ルミパルスプレスト E2-N	0.27 %	未記載
H.Uフロンティア	ルミパルス E2-III	0.25 %	未記載
東ソー	AIA-バックCL® エストラジオール	0.63 %	未記載
アボット	アーキテクト®・エストラジオール II	未記載	フルベストラントまたはミフェプリストン投与患者の検体は、本キットで測定しないこと
ベックマン・コールター	アクセス E2 II	25,000 pg/mL まで影響なし	未記載
ロシュ・ダイアグノスティックス	エクルーシス®試薬 E2IV	未記載	フルベストラント投与患者の検体は測定に適しません
シーメンス	ケミルミ E-エストラジオール-6	未記載	フルベストラント薬(フェソロデックス)の影響により、エストラ ジオール免疫測定法の測定値が偽高値を示す場合があります
LSIメディエンス	パスファーストEstradiol	未記載	未記載
オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス	ビトロス® エストラジオール	未記載	未記載

#### 参考文献

- 1) アストラゼネカ株式会社. フェソロデックス®筋注 250 mg. 2022年4月作成(第1版).
- 2) 富士レビオ株式会社. ルミパルス®プレスト E2-N. 2022年5月改定(第6版).
- 3) 富士レビオ株式会社. ルミパルス® E2-III. 2018年7月改定(第5版).
- 4) 東ソー株式会社. AIA-バック CL® エストラジオール. 2022年8月改訂(第4版).
- 5) アボットジャパン合同会社. アーキテクト®・エストラジオール II. 2019年12月改訂(第7版).
- 6) ベックマン・コールター株式会社. アクセス E2 II. 2022年8月改訂(第3版).
- 7) ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社. エクルーシス®試薬 E2IV. 2019年11月改訂(第6版).
- 8) シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス株式会社. ケミルミ E-エストラジオール-6. 2021年5月改訂(第6版).
- 9) 株式会社 LSI メディエンス. パスファースト Estradiol. 2022年11月改訂(第8版).
- 10) オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社. ビトロス®エストラジオール. 2020年12月改訂(第6版).