

薬物および薬物代謝物による検査値への影響

— L-アスパラギナーゼ、ラスブリカーゼによる検査値への影響 —

山本 裕之（京都府立医科大学附属病院 臨床検査技術課）

元中 秀行（滋賀県立総合病院 臨床検査部）

1. L-アスパラギナーゼ(ロイナーゼ®)使用による血中アンモニア値への影響

1. 経過、症状および検査値

アンモニア測定において初回値 32 $\mu\text{g/dL}$ と基準範囲であったが、前回値チェックで今回値が前回値より低値化が大きいと判定され、再検査となる検体に遭遇した。再検査値が 54 $\mu\text{g/dL}$ と初回値より上昇したため、念のため再々検査を行ったところ、78 $\mu\text{g/dL}$ とさらに上昇した。そこで薬剤による影響を考え電子カルテを確認したところ、患者は悪性リンパ腫で L-アスパラギナーゼ (ロイナーゼ®) を投与されていた。この L-アスパラギナーゼが、採血後の血液内で L-アスパラギン酸や L-グルタミンを分解してアンモニアを生成し、その結果、アンモニア値が経時的に上昇したと推測した。

2. 薬物が検査値に影響を与える機序

L-アスパラギナーゼは、悪性リンパ腫や急性白血病の患者に用いられる抗悪性腫瘍酵素製剤である。作用機序は L-アスパラギンや L-グルタミンを加水分解し、L-アスパラギン酸や L-グルタミン酸とアンモニアを生成する (図 1)。

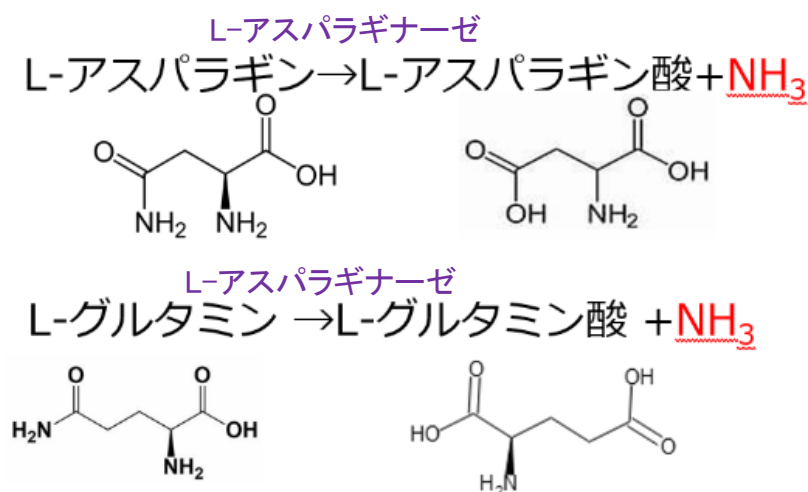


図 1 L-アスパラギナーゼの作用

血液中の L-アスパラギンを分解することで、アスパラギン要求性腫瘍細胞がアスパラギンを取り込めなくなり、蛋白合成速度が低下する事で抗腫瘍効果を発揮する。副反応として高アンモニア血症が現れることがあるため、アンモニア血中濃度をモニタリングする必要

がある。当院では、L-アスパラギナーゼ投与患者にアンモニア血中濃度を測定することを、臨床医に推奨している。

実験的に EDTA-2K 加血漿に L-アスパラギナーゼを 1,000 単位/mL 添加し、常温下でアンモニア濃度を経時的に測定したところ、開始から 80 分まではアンモニア濃度は概ね直線的に上昇し、140 分でも上昇がみられた (図 2)。

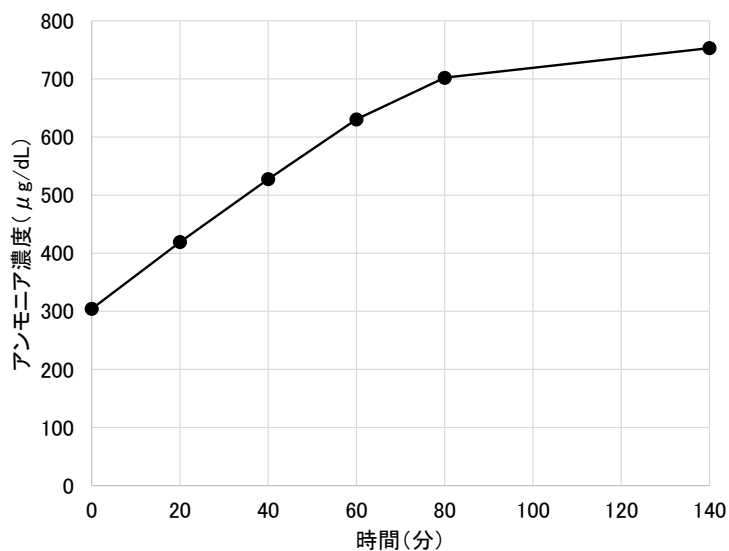


図 2 L-アスパラギナーゼ作用時間とアンモニア濃度

3. 対応、アドバイス

・L-アスパラギナーゼは常温で反応が進むため、当院では病棟で血液採取後、速やかに氷冷して検査室に搬入するルールとし、検査室では冷却遠心直後に測定している。誤って、血液を常温で搬入された場合は、ルールの徹底と再提出をお願いしている。

・当院ではアンモニア測定において、前回値チェックを行い、前回値と比べて 10%以上変動した場合は再検査になるように設定している。アンモニアで検出された検体は L-アスパラギナーゼ投与の可能性を考慮して、電子カルテで薬剤履歴を確認している。

・アンモニア血中濃度の検査を除蛋白なしで外部検査センターに依頼している施設では、薬剤履歴の確認を行い、L-アスパラギナーゼによるアンモニア濃度上昇には十分な注意が必要である。

<山本 裕之>

2. がん化学療法患者における尿酸分解酵素製剤ラスブリカーゼ使用による尿酸値への影響

1. 経過、症状および検査値

尿酸値 0.0 mg/dL と異常低値を示す検体に遭遇し、分析装置の検体サンプリング不良を疑って再検査をしたところ、初検値同様に 0.0 mg/dL、異常反応を疑って尿酸既知濃度検体と 2 倍希釈測定したところ、尿酸既知濃度の 2/1 の値を得たことから、本検体の尿酸値 0.0 mg/dL は正確であると確認した。

電子カルテシステムにて病名および治療について確認したところ、急性骨髄性白血病の患者であり、白血球数は $10.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と増加し、治療による腫瘍崩壊症候群予防のためにラスブリカーゼが投与されていた。このラスブリカーゼ（がん化学療法用尿酸分解酵素薬）が血中の尿酸を分解し、血中尿酸値が極低値になったと考えた。

2. 薬物が検査値に影響を与える機序

がん化学療法などによって腫瘍細胞が崩壊すると、細胞内容物である DNA などは短期間で大量に血液中へ放出された後、キサンチンオキシダーゼによって代謝されてヒポキサンチンからキサンチンを経て尿酸となる。尿酸は水に難溶で、血液に対する溶解度はおよそ 7.0 mg/dL であり血中で飽和状態になると結晶化して、拇趾関節などに沈着すると痛風発作を発症し、腎臓の尿細管に大量に沈着すると急性腎不全を発症する可能性がある。そのため、下記に示す血中尿酸濃度を下げる薬剤が使用される（図 1）¹⁾。

1) 尿酸生成抑制薬

アロプリノールやフェブキシタットは、プリン体代謝経路で最終段階に関与するキサンチンオキシダーゼを選択的に阻害し、尿酸の生成量を減少させる。

2) 尿酸分解酵素薬

ラスリテック®（ラスブリカーゼ）は尿酸をアラントインに分解する酵素である。尿酸をアラントインに分解し、尿へ排泄することで血中尿酸値を低下させる。

3) 尿酸排泄促進薬

ベンズブロマロンは、近位尿細管の管腔側で発現し尿酸の再吸収を担っている尿酸トランスporter 1（URAT1）の作用を阻害し、尿酸排泄量を増加させることで血中尿酸濃度を降下させる。

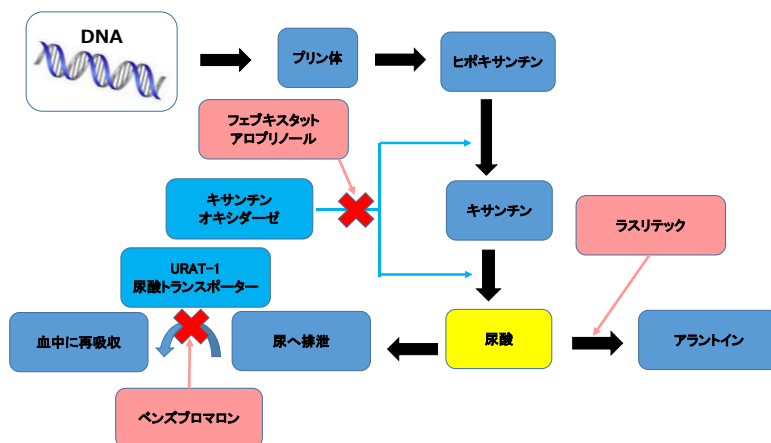


図 1 各種血中尿酸濃度降下薬

3. 対応、アドバイス

・腫瘍崩壊症候群予防のためにラスブリカーゼが投与されている患者尿酸値は低値となり、さらに、採血後に常温放置すると血中尿酸を分解されるため、検体採取後の管理が重要となる。当院では、病棟にてヘパリンリチウム採血後、血液を氷冷して速やかに検査室に運んでいただき、検査室では冷却遠心直後に測定している。ただし、ラスブリカーゼは強力な尿酸分解作用がありため、尿酸血中濃度はほぼ 0 mg/dL になる。

・ラスブリカーゼの血中半減期は 20 ～ 25 時間と長いため、投与後数日間の採取検体の取り扱いにも十分な注意が必要である 2)。

参考文献

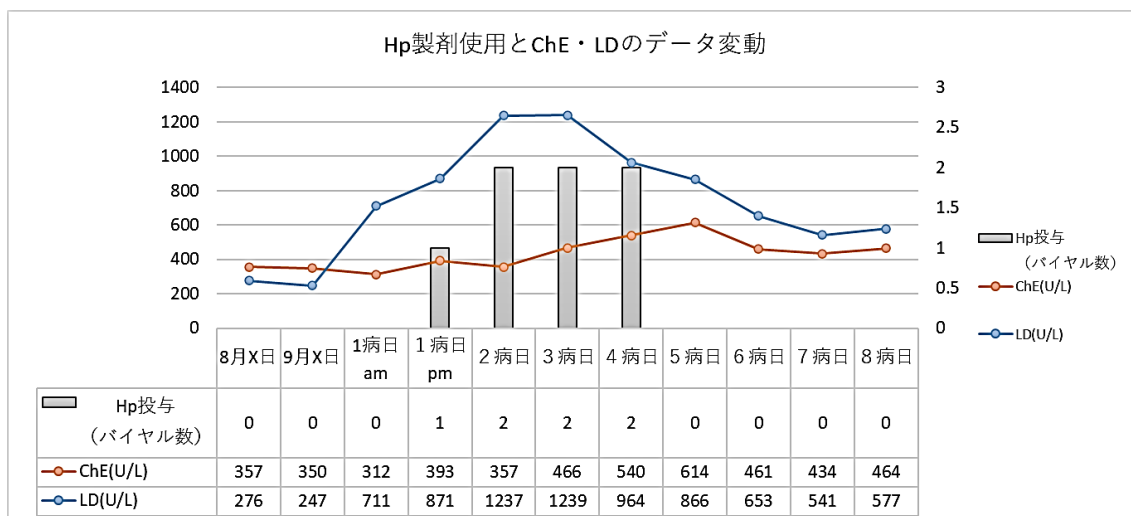
- 1) 日本臨床腫瘍学会編. 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス. 金原出版: 東京. 2013.
- 2) 大野桂司, 田原一二. がん化学療法用尿酸分解酵素製剤ラスブリカーゼ (ラスリテック®点滴静注用). 日本薬理学雑誌 2010;135:255-260.

<山本 裕之>

3. ハプトグロビン(Hp)製剤投与後にコリンエステラーゼが偽高値を呈した事例

1. 経過、症状および検査値

60 歳代、女性。3 か月前より息苦しさを感じたため、かかりつけ医を受診。20XX 年 8 月精査目的で循環器内科を受診。精査の結果、重症僧帽弁閉鎖不全症と診断され、同 10 月に心臓血管外科にて僧帽弁形成術が施行された。1 病日 LD が 711U/L と高値を示し術後の僧帽弁閉鎖不全症による溶血を疑い、ハプトグロビン(Hp)製剤 2000 単位(100mL)1 バイヤルを投与した。心臓超音波検査で僧帽弁逆流を認め、僧帽弁形成術の際に挿入した金属製リングに血流が当たることで溶血していると考え、5 病日に再手術となった。この間、Hp 製剤を 1 病日に 1 バイヤル、2 病日～4 病日は 2 バイヤル投与した。生化学検査において ChE が 1 病日 312U/L、2 病日 357U/L、3 病日 466U/L、4 病日 540U/L と上昇を認めた (下図) 1)。



2. 薬物が検査値に影響を与える機序

Hp 製剤はヒト血液を原料とし、低温エタノール分画法²⁾と呼ばれる血漿タンパク質の連続的分離法により分離され精製される。ChE は Hp と分子量や荷電が近似しており、Hp 製剤精製過程において Hp と挙動を共にするため、原料の血漿中の ChE を高濃度に含むとされる。Hp 製剤添付文書の臨床検査値への影響に欄には「本罪には原料血漿由来のコリンエステラーゼが含まれており、投与後にコリンエステラーゼ活性値が上昇することがあるので、臨床診断には注意する事」と記載されている³⁾ 本事例では Hp 製剤を 4 病日の間に計 7 バイアル投与しており、Hp 製剤中の ChE が臨床検査値に影響したものとする。

3. 対応、アドバイス

- ・ Hp 製剤投与患者においては ChE 値が上昇する可能性がある。溶血性疾患・熱傷・大量輸血の患者治療時は注意が必要である。血清 ALB 値との相関や、電子カルテの注射履歴などを参照することで ChE 偽高値の可能性を推測できる。
- ・ 溶血性疾患が疑われる患者においては Hp 製剤の可能性を考慮し、医師に Hp 製剤投与時には ChE が偽高値になることを伝え、ChE と異なる項目を測定し病態を把握することでより良い医療を提供できる。

参考文献

- 1) 元中秀行. ハプトグロビン(Hp)製剤投与後にコリンエステラーゼが偽高値を呈した事例. 医療検査と自動化 Vol.48 Suppl.1, 2023. 引用
- 2) 一般社団法人日本血液製剤協会. コーンの低温エタノール分画.
<http://www.ketsukyo.or.jp/glossary/ka14.html> (2023 年 9 月 12 日閲覧)
- 3) 一般社団法人日本血液製剤機構. ハプトグロビン静注 2000 単位「JB」. 2021 年 1 月改定(第 12 版)

＜元中 秀行＞