

### 薬物および薬物代謝物による検査値への影響

#### — プラリドキシムヨウ化メチル (PAM)、ペニシリン G、カテコールアミン系薬剤、潰瘍性大腸炎治療剤による検査値への影響 —

角田恭一 (富士フィルム和光純薬株式会社 臨床検査薬事業部 学術開発本部)

### 1. プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)使用による血糖値への影響

#### 1. 経過、症状および検査値

自殺目的で致死量の農薬〔スミチオン (フェニトロチオン) 160 mL〕を服用した女性が、有機リン中毒にて救命救急センターに搬送された。来院時、血清コリンエステラーゼ (ChE) 0 U/L であり、プラリドキシムヨウ化メチル (PAM) (図1) 1 g 投与後、ICU 管理とともに PAM 500 mg/hr (総投与量 89 g) 持続投与された。

入院 1 週間後、ChE 上昇傾向はなく、呼吸不全、循環不全、腎不全を併発した。入院中に高血糖を認めたため、簡易血糖測定器 (SMBG 機器：酵素電極法) にて看護師が血糖値を 1 日 6 回測定し、結果をもとに医師がインスリン量を調節していた。入院 8 日目、臨床検査部に提出された検体を自動分析装置 (比色法) で測定したところ、30 mg/dL と低血糖であり、臨床検査部では直ちにパニック値として報告するも、病棟の SMBG 機器測定値が 183 mg/dL と高血糖であったため、本患者はインスリンを投与された<sup>1)</sup>。

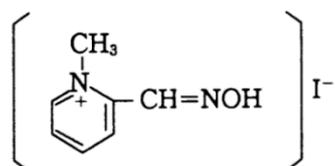


図1 プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)の構造式

#### 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

血液検査用グルコースキット及び自己検査用グルコースキットにおける血糖検査への PAM の影響について、薬食安発第 0907004 号 (平成 19 年 9 月 7 日) を受け、日本臨床検査薬協会が中心となって原因究明のための調査が実施された<sup>2)</sup>。

報告書では PAM の影響機序は次のように推定されている。図 2<sup>3)</sup>に示すように PAM は pH が上がるにつれて 340 nm 付近の紫外部吸光度が上昇する。この 340nm 付近の波長を用いる比色法において、検体ブランク測定時 (検体+R1) と検体測定時 (検体+R1+R2) で pH の異なる測定試薬では、PAM の濃度に依存した正もしくは負誤差を生じる可能性がある。一方、検体ブランクを測定しない試薬 (レート法) や、測定波長が可視部にある試薬 (波長が 500 nm より長い) においては、PAM の pH による吸光度変化が生じないために PAM の影響を受けないと推定された。電極法においては、測定時の電圧負荷により PAM

分子内のヨウ素イオンが電子的なシグナルとなると考えられ、このシグナルが生じるような相対電圧が印加される測定試薬では PAM の濃度に依存した正誤差を生じる可能性がある。但し、生じた PAM 由来のシグナルの軽減措置がとられている測定試薬についてはその限りではない。

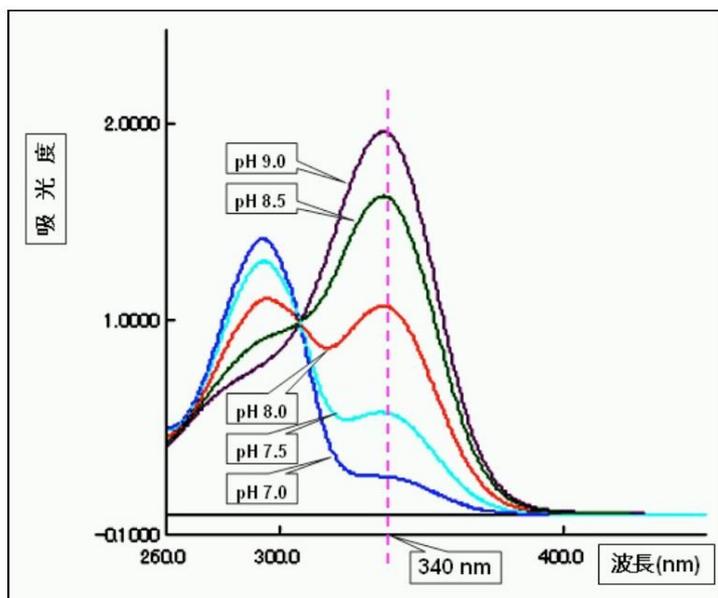


図 2 pH の変化による PAM の吸収スペクトルの変化 (文献 3 より転記)

### 3. 対応、アドバイス

・有機リン中毒の患者では、必要に応じてカルテあるいは医師に有機リン剤中毒用解毒剤である PAM の使用を確認し、血糖検査においては PAM の影響を受けない検査法で測定する。

#### 参考文献

- 1) 小関紀之, 谷直人. 事例から学ぶ POCT. 機器・試薬 2006;29(6):535.
- 2) パムの血糖検査値に対する影響調査報告書 (概要). (社) 日本臨床検査薬協会  
<https://jacri-ivd.jp/information/shiryuu/774/> (2022 年 11 月 22 日閲覧)
- 3) 医薬品インタビューフォーム パム静注 500mg <https://sumitomo-pharma.jp/product/pam/attachment/interv.html> (2022 年 11 月 22 日閲覧)

## 2. ペニシリン G 使用による ALB (BCP 改良法) 値への影響

### 1. 経過、症状および検査値

感染性心内膜炎の治療に 1 日当たり 800~2400 万ユニット単位のペニシリン G を約 1 か月間投与した患者 2 例において、BCP 改良法の ALB 測定値が血清蛋白電気泳動法による ALB 値の約 50%になるのに対し、BCG 法では血清蛋白電気泳動法と一致する事例が報告

された(表1)<sup>1)</sup>。この患者血清を血清蛋白電気泳動で解析したところ、ALBのバンドがブロードかつ陽極側にシフトしており、ペニシリンGがALBに結合したことが原因と考えた(図1)<sup>1)</sup>。

表1 2事例のプロフィール

		ケース1	ケース2
TP	g/dL	6.3	6.3
ALB(BCP改良法)	g/dL	1.7	1.8
ALB(BCG法)	g/dL	3.4	3.3
血清蛋白電気泳動法			
ALB	%	56.7	49.6
ALB	g/dL	3.6 <sup>*)</sup>	3.3 <sup>*)</sup>

(文献1より改変)

\*) TPとALBの%に基づいて算出

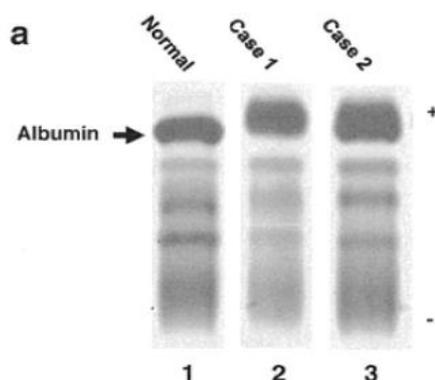


図1 血清アルブミンの電気泳動解析<sup>1)</sup>

- レーン1 : 健常者(Normal)
- レーン2 : 高単位ペニシリンG投与患者  
ケース1 (Case1)
- レーン3 : 高単位ペニシリンG投与患者  
ケース2 (Case2)

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

感染性心内膜炎の治療に高単位のペニシリンGが使用される場合がある<sup>2)</sup>。ペニシリンGが血中ALB値に及ぼす影響を確認するために、次のような検討を行った。ALB溶液とプール血清にペニシリンGの濃度を変えて添加し、さらに冷蔵保管の時間を変えて、BCG法、BCP改良法への影響をみたところ、ALB溶液にペニシリンGを添加した場合は、BCG法、BCP改良法に影響がなかった。一方、プール血清にペニシリンGを添加した場合は、BOG法に影響はなかったが、BCP改良法では冷蔵保管が長いほど負誤差が大きかった(図2)。プール血清では何らかの血清成分がALBと結合あるいは修飾するなどして、ペニシリンGとの結合を促進していると考えた。また、ペニシリンGが結合したALBはBCPとの親和性が低くなると考えた。

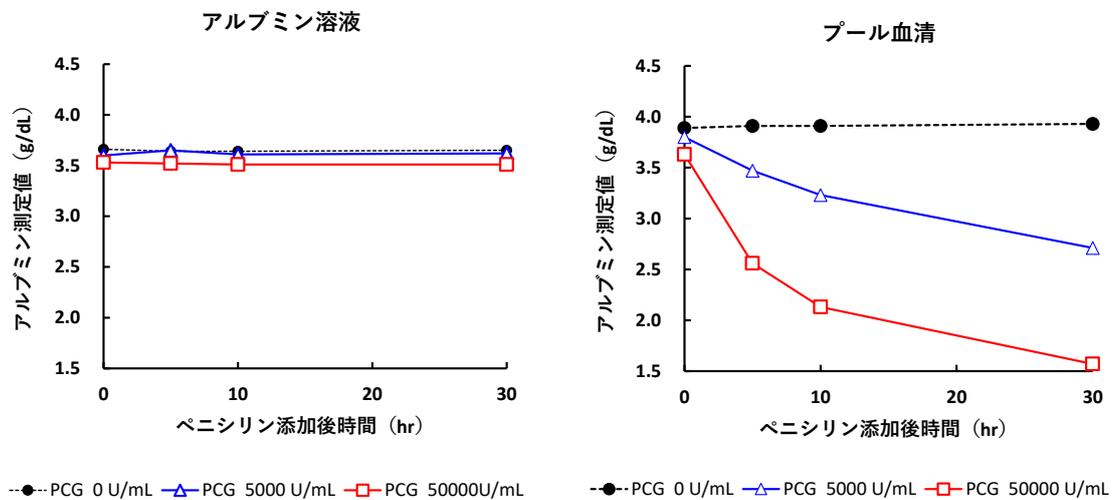


図 2 BCP 改良法におけるペニシリン G の影響

### 3. 対応、アドバイス

- ・アルブミン測定に BCP 改良法を用いる場合、ペニシリン G による負誤差は避けられないため、ペニシリン G 大量投与患者の臨床判断に影響が及ばないように、薬剤科との情報共有による連携を図り、臨床医への正確な情報提供に努める<sup>3)</sup>。
- ・ペニシリン G 投与患者の ALB 測定においては、必要に応じて BCG 法を採用する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Ono M, Aoki Y, Masumoto M, et al. High-dose penicillin G-treatment causes underestimation of serum albumin measured by a modified BCP method. Clin Chim Acta 2009;407:75-76
- 2) 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017 年改訂版) [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf) (2022 年 11 月 7 日閲覧)
- 3) 刈米和子. 検査説明 Q&A. 臨床検査 2016;60(10):1126-9.

## 3. カテコールアミン系薬剤による過酸化水素-ペルオキシダーゼ系発色剤への影響

### 1. 経過、症状および検査値

重篤な心疾患と腎機能低下が亢進している男性患者は冠静脈カテーテルを装着しており、すべての血液試料はカテーテルから採取していた。初期の血清 CRE 値は 4.6 mg/dL で、その後 2 日間で 4.4 mg/dL、4.3 mg/dL と推移したため、腎環流と尿排出を促す目的でドパミンが投与された。その 2 日後、患者の CRE 値は 25%低下したが、次の検体では前回値に戻った。このように CRE 値に変動はみられたが、患者の病態に変化がなかったことに矛盾し

た。CRE 値の変動と病態の乖離について原因究明のために、CRE 酵素法に対するカテコールアミンの影響を臨床的に評価した。動脈あるいは静脈の留置カテーテルからドパミンやドブタミンを投与されている患者 10 名より、その留置カテーテルおよび静脈から採血を行った。留置カテーテル採血試料の対照として、留置カテーテルからのカテコールアミンの注入を 2 分間休止後、5 mL の血液を捨てた後の採血を用いた。CRE 値を酵素法と Jaffe 法の 2 法で測定した結果、ドパミンやドブタミン投与患者の留置カテーテル採血試料では 2 法間の測定値に差があり、静脈採血試料では 2 法間の測定値の差は小さかった。この結果は、ドパミンやドブタミンが比較的高濃度に血液に混ざると、酵素法による CRE 測定に何らかの作用で負誤差を与えることがわかった。過去 5 か月間の CCU でのドパミン、ドブタミン投与患者 445 名以上で酵素法と Jaffe 法による CRE 値を確認したところ、測定値の 5% で 2 法間に大きな差 (> 0.5 mg/dL) があり、診断に影響がでるほどであった<sup>1), 2)</sup>。

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

カテコールアミンはベンゼン環の 3,4 位に OH 基が存在するカテコール核とアミンが結合した化合物である。生理的に重要な天然カテコールアミンはアドレナリン (エピネフリン)、ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)、ドパミンの 3 つである。また、合成カテコールアミンとしては、急性循環不全改善作用をもつドブタミンが知られている (図 1)。これらのカテコールアミン系薬剤は、化学構造 (二価フェノール) が過酸化水素-POD 反応系のトリンダー試薬と類似しているため、過酸化水素-POD 反応系において測定試薬のトリンダー試薬と競合して過酸化水素を消費し、結果として負誤差を生じる可能性がある。また、CRE 以外の測定項目において、過酸化水素-POD 反応系を原理とした測定試薬 (UA, HDL-C, TG, TC など) を使用した場合も同様に影響を受ける可能性がある (図 2)<sup>3)</sup>。

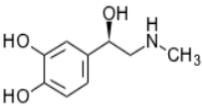
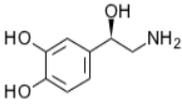
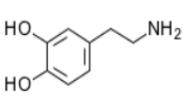
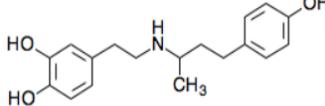
天然カテコールアミン			合成カテコールアミン
アドレナリン	ノルアドレナリン	ドパミン	ドブタミン
			

図 1 各種カテコールアミンの構造式

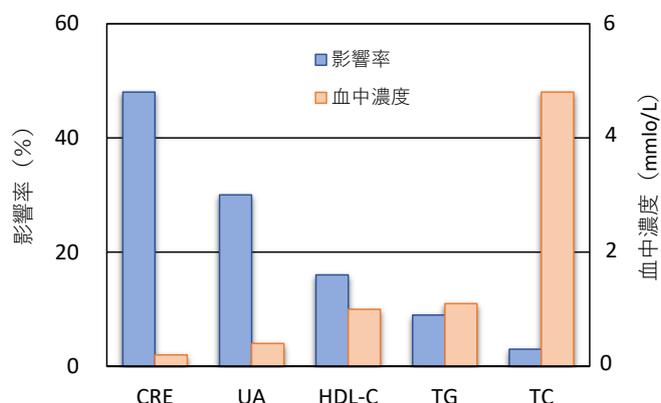


図2 トリンダー試薬類におけるドブタミン(20 $\mu$ g/mL)の影響率と各項目の血中濃度との関係(文献3より改変)

### 3. 対応、アドバイス

・ドパミン、ドブタミン投与患者において、過酸化水素-POD 反応系を用いた酵素法による CRE 測定には注意が必要で、特に留置カテーテルからの採血した血液では負誤差が大きい可能性がある。やむを得ず、留置カテーテルから採血を行う場合は、留置カテーテルからのカテコールアミンの注入を 2 分間休止後、5 mL の血液を捨てた後に採血するか、Jaffe 法あるいはカテコールアミンの影響を受けにくい酵素法を用いる事が推奨される。

#### 参考文献

- 1) 花田寿郎. 酵素法によるクレアチニン測定試薬におけるカテコールアミンの影響. 臨床化学 2010;39(1):80.
- 2) Saenger AK, Christina Lockwood, Christine L. Snozek, et al. Catecholamine Interference in Enzymatic Creatinine Assays, Clin Chem 2009;55(9):1732-1736.
- 3) 村本良三. ドブタミンが Trinder 試薬類へ与える影響とその回避策の検討. 医学検査 2007;56(9):1216-20.

## 4. 潰瘍性大腸炎治療薬サラゾスルファピリジンの紫外外部吸収試薬への影響

### 1. 経過、症状および検査値

2020 年 5 月 27 日付けで日本臨床検査薬協会から「サラゾスルファピリジンの臨床検査値干渉」について安全管理情報が発信された<sup>1)</sup>。サラゾスルファピリジン製剤 (アザルフィジン EN 錠 250 mg/同 EN 錠 500 mg、サラゾピリン錠 500 mg、サラゾピリン坐剤 500 mg) の添付文書<sup>2)</sup>には、「本剤投与中の患者において、ALT、AST、CK-MB、GLDH、血中アンモニア、血中チロキシン及び血中グルコース等の測定値が、みかけ上増加又は減少すること

があるため、これらの検査結果の解釈は慎重に行うこと。サラゾスルファピリジン並びに代謝物 5-アミノサリチル酸及びスルファピリジンは、NAD(H)又は NADP(H)を使用した 340 nm 付近の紫外線吸光度測定に干渉する可能性があり、検査方法により検査結果に及ぼす影響が異なることが報告されている。」と追記された。

## 2. 薬物が検査値に影響を与える機序

サラゾスルファピリジン並びに代謝物 5-アミノサリチル酸及びスルファピリジンは、340 nm 付近の紫外線領域に吸収を持っている。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド [NAD(H)] 又はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 [NADP(H)] を使用した検査薬は、NAD (H) 又は NADP (H) の増減を 340 nm 付近の紫外線吸光度の変化量から値を算出するため、本薬剤が測定に影響する可能性がある (図 1)。

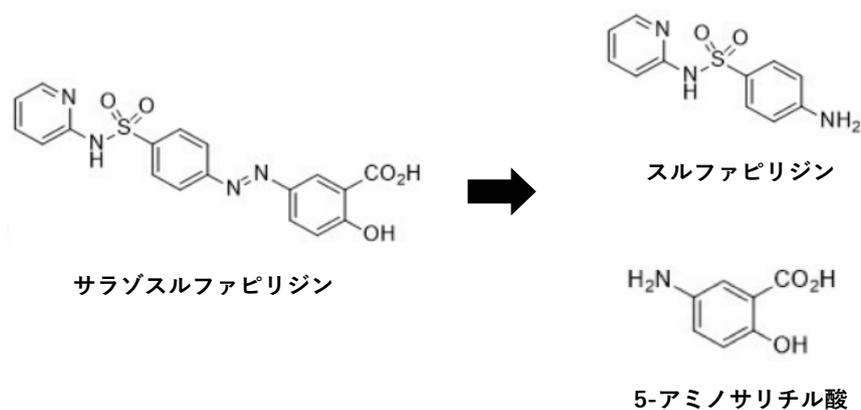


図1 サラゾスルファピリジンの代謝反応

## 3. 対応、アドバイス

- ・サラゾスルファピリジン製剤を投与された患者血清を検査試料とする場合は、あらかじめ血清を適度に希釈し、分光光度計あるいは生食を試薬として生化学自動分析装置で 340nm 付近に吸収帯があるか否かを確認する。
- ・「1. 経過、症状および検査値」に記載の体外診断用医薬品における本薬剤の影響について、同体外診断用医の添付文書、またはメーカーの安全管理情報を確認する。

## 参考文献

- 1) 臨薬協発 2020-019 号 安全管理情報の連絡 (サラゾスルファピリジンの臨床検査値干渉)
- 2) あゆみ製薬株式会社. アザルフィジン EN 錠 250 mg/同 EN 錠 500 mg. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6219001H1056\\_3\\_02/?view=frame&style=SGML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6219001H1056_3_02/?view=frame&style=SGML&lang=ja) (2022 年 11 月 22 日 閲覧)