

GGT 活性測定時に異常反応を認めた 原発性マクログロブリン血症の一例

A case of Waldenström's macroglobulinemia presenting
with an abnormal reaction in GGT activity assay

福島紘子¹⁾, 吉本 明²⁾, 井口晃弘³⁾, 大橋由加里¹⁾, 松本大志¹⁾, 渡部芽以¹⁾,
大野一彦¹⁾, 梅澤佳央⁴⁾, 市村直也¹⁾, 大川龍之介²⁾

要旨 GGT 活性測定で異常反応を経験し、免疫グロブリン吸着処理および還元処理による解析を行ったので報告する。患者は原発性マクログロブリン血症で IgM が高値であったが、IgG 吸着処理により異常な反応タイムコースが改善したことから、患者 IgG の関与が示唆された。一方、IgM 除去は不完全であり、IgM と IgG の両方が異常反応に関与していた可能性も否定できなかった。

Key words abnormal reaction of GGT, reaction process data, immunoglobulin adsorption test, 2-mercaptoethanol treatment, MiRuDa

1. はじめに

日常の生化学検査では、異常反応により患者の病態を正しく反映しない誤った検査値が得られることがある。その原因には検体に含まれる M 蛋白や免疫グロブリン、リウマトイド因子などが、測定試薬の成分と反応して凝集や沈殿物を生成することで、

測定系に影響を与えることが知られている¹⁻⁵⁾。

前回我々は、リパーゼ活性測定における異常な反応過程データを示した症例を経験した⁶⁾。今回新たに、GGT 活性測定で異常反応を示した症例を経験したので報告する。このような免疫グロブリン等による異常反応は、測定値が感度未満やマイナス打ちとなる、希釈再検により値が大きく乖離するなど、

Received Nov 28, 2025; Accepted Feb. 5, 2026
Hiroko FUKUSHIMA¹⁾, Akira YOSHIMOTO²⁾,
Akihiro IGUCHI³⁾, Yukari OHASHI¹⁾,
Taishi MATSUMOTO¹⁾, Mei WATANABE¹⁾,
Kazuhiko OHNO¹⁾, Yoshihiro UMEZAWA⁴⁾,
Naoya ICHIMURA¹⁾, Ryunosuke OHKAWA²⁾

¹⁾ 東京科学大学病院検査部

Department of Clinical Laboratory, Institute of
Science Tokyo Hospital

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.

²⁾ 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 臨床分析・分子生物学分野

Clinical Bioanalysis and Molecular Biology, Graduate
School of Medical and Dental Sciences, Institute of
Science Tokyo

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

³⁾ 株式会社日立ハイテク ヘルスケア事業統括本部 診断システム事業部 那珂診断製品本部 医用アプリケーション開発部

Hitachi High-Tech Healthcare Business Group
Diagnostic System Business Naka Diagnostic
Products Division. Application Development
Department.

〒105-6409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門
ヒルズ ビジネスタワー

Toranomon Hills Business Tower, 1-17-1,
Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-6409, Japan.

⁴⁾ 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 医歯学専攻 先端医療開発学講座 血液内科学分野

Department of Hematology, Graduate School of
Medical and Dental Sciences, Institute of Science
Tokyo

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

Corresponding Author: 福島 紘子

TEL: 03-5803-5620

E-mail: fukuhiro.mlab@tmd.ac.jp

測定結果の信頼性を著しく低下させる要因となる。GGT活性測定における異常反応に関する既報は限られていることから、本報告が反応過程データを活用した適切な検査結果報告の一助となれば幸いである。

2. 材料および方法

1) 測定機器・試薬

GGT活性測定の試薬はイアトロLQ γ -GTレート(J) II (PHC株式会社)を用い、LABOSPECT 008 a (株式会社日立ハイテク)にて測定した。反応過程データの解析は反応過程近似解析ツールMiRuDa (株式会社日立ハイテク)を使用した。蛋白分画と免疫固定法(IFE)には、クイックジェルSP、クイックジェルIFEアガロースセットおよびクイックジェルIFEキット抗血清を試薬として用い、エパライザ2ジュニアにて測定した(いずれも株式会社ヘレナ研究所)。免疫グロブリンの影響を確認するための吸着処理はN-アッセイ TIA IgG-SH ニットーポー、N-アッセイ TIA IgM-SH ニットーポー(ニットーポーメディカル株式会社)を使用した。

2) GGT活性測定

GGT活性測定試薬の成分は、第1試薬がグリシルグリシン、第2試薬がL- γ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリドであり、第2試薬添加後の吸光度変化を、主波長405 nm、副波長505 nmで測定した。検体量は3.0 μ L、第1試薬添加量は90 μ L、第2試薬添加量は30 μ Lであり、測光区間28~38ポイントを活性の演算に用いた。

3) 解析対象

当院検査部にて実施した血清GGT活性測定で異常反応を認めた1名の患者を対象とし、診療目的で検査部に提出された血液検体の残余血清を解析した。対象患者には事前に主治医より口頭で研究内容の説明を行い、同意を得た旨を診療録に記載した。

比較対照として、2024年10月18日~2024年12月12日、2024年2月10日~2024年3月17日に東京科学大学病院検査部にてGGT活性測定を行った検体25,254例(Lot: 000442, 000444の試薬を用いてLABOSPECT 008 a 1号機で測定した検体)のMiRuDaの評価ファクターを確認した。比較対照検体はオプトアウト方式とし、本学生命倫理研究センターのホームページおよび採血室へのポスター掲示により、本研究への参加を拒否する機会を提供した。

本研究は、東京科学大学医学部倫理審査委員会の承認(M2021-135)を得て実施した。

4) 試薬成分添加試験

測定条件と同じ割合で、患者血清とGGT測定用第1試薬(以下血清+R1)、生理食塩水とGGT測定用第1試薬(以下生食+R1)を混和し、それぞれ混濁の有無を確認した。

5) IgM, IgG吸着処理

免疫グロブリン測定用の第2試薬に含まれる抗ヒト免疫グロブリンヤギ血清を利用して、IgM, IgG除去を行った^{6,7)}。患者血清とIgM測定用第2試薬(含55%抗ヒト免疫グロブリンMヤギ血清)を1:3または1:5で混和しIgM除去血清を作製した。同様に、患者血清とIgG測定用第2試薬(含80%抗ヒト免疫グロブリンGヤギ血清)を1:3で混和しIgG除去血清を作製した。それぞれに対し、対照血清、陰性コントロールを作製し、GGT活性とIgM, IgG値の比較、反応タイムコースとMiRuDaの評価ファクターの確認を行った。また、免疫グロブリンの除去効果をIFEで確認した。

6) 2-ME処理

患者血清300 μ Lに0.2Mの2-ME液50 μ Lを混和し、室温にて30分放置した(条件1)。患者血清100 μ Lに0.2Mの2-ME液100 μ Lを混和し、37°Cで30分インキュベートした(条件2)。それぞれ、2-ME液の代わりに生理食塩水を混和し、同様に処理した対照を作製し、GGT活性とIgM, IgG値の比較、反応タイムコースとMiRuDaの評価ファクターの確認を行った。

7) MiRuDaの仕様

MiRuDaは、個々の反応タイムコースをモデル関数で近似計算し、反応タイムコースの特徴を示す評価ファクター(Err, Tl, p, q, D0)を計算する。これらの評価ファクターと測定値等の散布図を作成しデータの分布を確認することで、反応タイムコースの異常な変動を判別できる。事前に取得した参考データに基づいて評価ファクターごとの回帰線と判別基準範囲を設定し、分析対象のデータプロットがこの基準範囲から外れた場合には乖離データとする⁶⁾。

3. 成績

1) 症例

本症例の患者は、原発性マクログロブリン血症の77歳女性である。貧血の進行により化学療法が導入され、IgMの低下とともに貧血が改善したため経過観察となっていた。その後IgMが上昇傾向に転じ、20XX年10月にはIgMが1000mg/dLを超え、病勢進行のため貧血の進行とIgG低下を認めた。20XX年11月のGGT活性測定において、初検値が機器パ

ラメータの一つであるリピートリミット下限を下回り、異常反応が疑われた。リピートリミット下限値は2.4に設定されており、測定値が感度未満やマイナス打ちとなった場合は、自動希釈再検が実施される仕組みとなっている。GGT活性の初検値は3U/L、5倍希釈値は49U/Lであり、その他の測定項目に異常反応は認めなかった。IgGは495mg/dL、IgAは85mg/dL、IgMは1492mg/dLで、IgM高値を認めた。蛋白分画解析によって患者血清中の γ 分画にMピークを認め、IFEによる解析でIgM- λ 型のM蛋白を同定した (Fig. 1)。また、患者のカルテを確認しIgM- λ 型のM蛋白陽性であることを確認した。

2) 反応タイムコース

異常反応を示した患者血清の反応タイムコースは、主波長、副波長、主波長-副波長のいずれも第1試薬添加後に異常な吸光度上昇を示した (Fig. 2A)。患者血清を3, 5, 10倍に希釈して測定した値はそ

れぞれ、39, 52, 47 U/Lであった。これら希釈系列ごとのタイムコースを確認したところ、5倍希釈で第1試薬添加後の異常な吸光度上昇が抑制された (Fig. 2B)。

3) 試薬成分添加試験

生食+R1は混濁しなかったが、血清+R1は混濁を認めた (Fig. 3)。

4) IgM, IgG吸着処理

対照血清とIgM除去血清を比較したところ、IgMは減少したものの、1:3, 1:5のいずれの条件においても完全に除去することはできなかった。対照血清とIgG除去血清を比較したところ、IgGは増加したが、陰性コントロールのIgG値を差し引くと0未満になることから、患者由来のIgGは除去できたと考えた (Fig. 4)。IFEの結果、IgMのバンドは消失しなかったが、IgGのバンドは消失した。(Fig. 5)。

対照血清とIgM/IgG除去血清のGGT活性値を比較したところ、いずれも吸着処理により増加した。

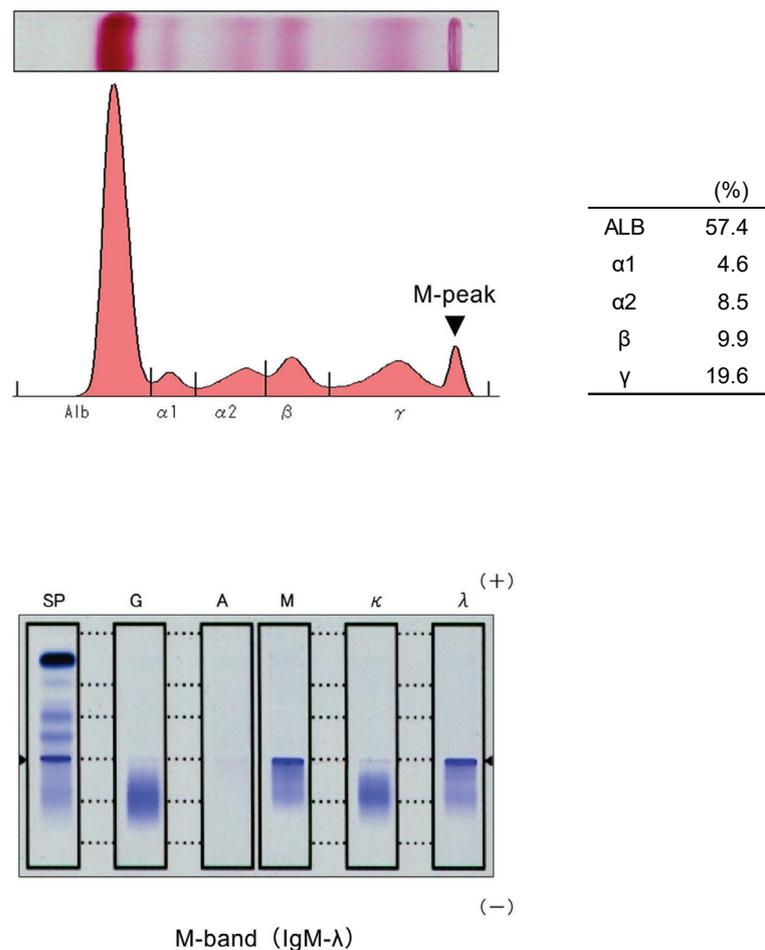


Fig. 1 Protein fractionation and immunofixation electrophoresis (IFE) of the patient's serum.

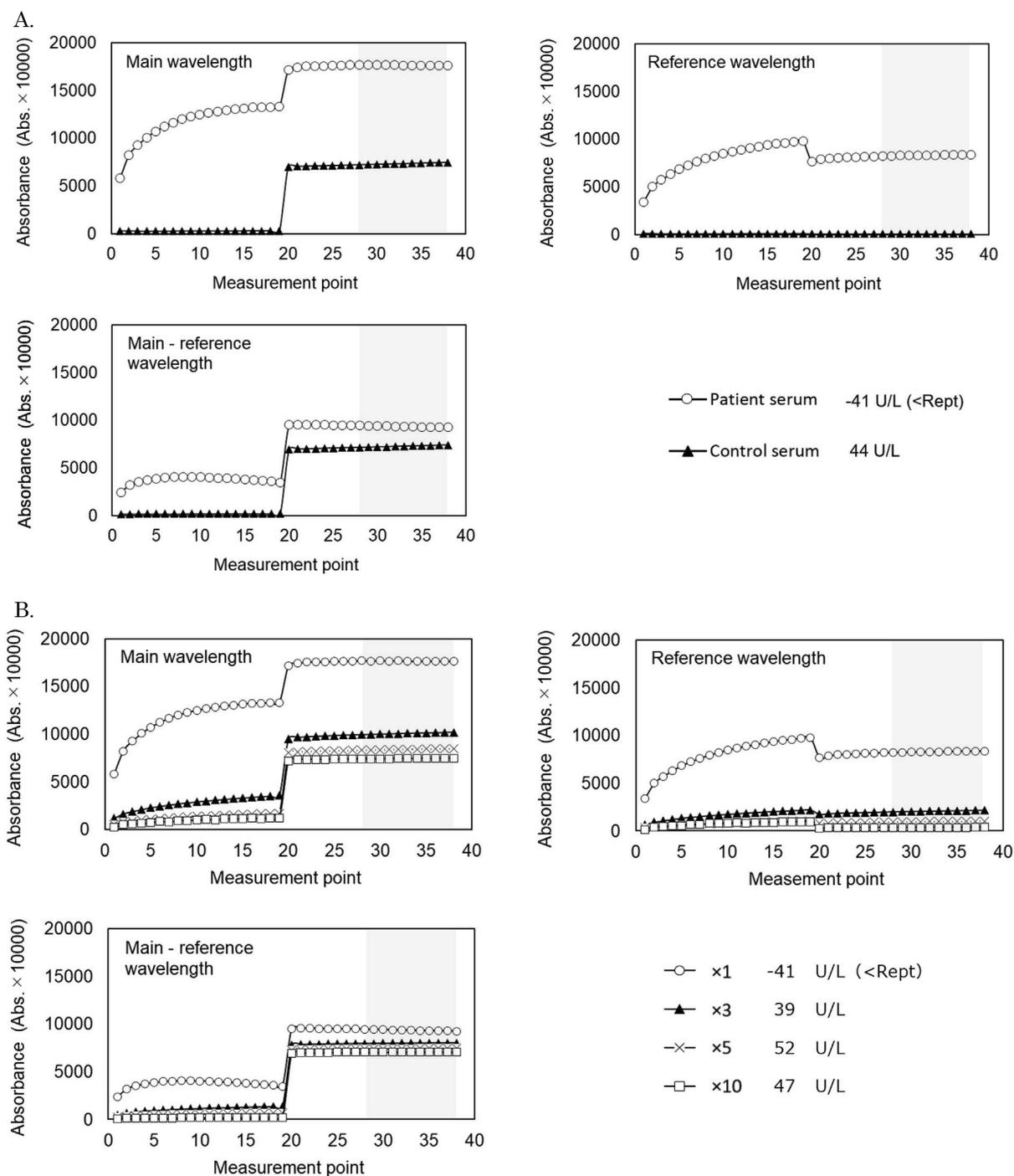


Fig. 2 Reaction time course in GGT measurement.

A. Comparison between patient and control serum.

B. Comparison across dilution series of serum samples. Photometric interval is shown in gray.

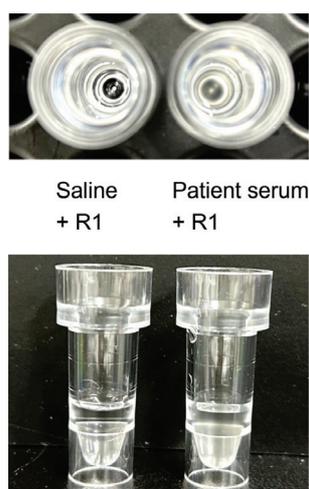
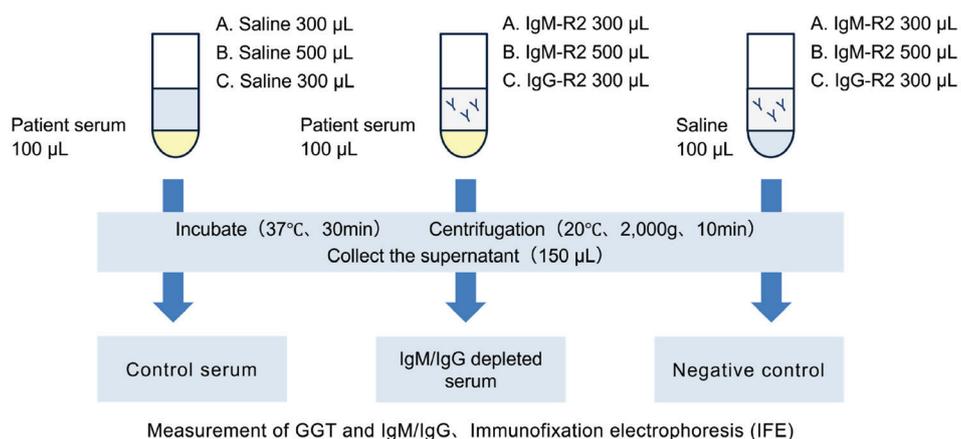


Fig. 3 Turbidity formation in the GGT first reagent.

Patient's serum (right tube in each panel) was mixed with the GGT first reagent at the same ratio as the actual measurement condition. Normal saline was used as a control (left tube in each panel). The upper and lower panels show photographs taken from the top and the side (horizontal view), respectively.



A : IgM adsorption (1:3)

	Control serum	IgM depleted serum	Negative control	
IgM	355	232	1	mg/dL
GGT	13	30	24	U/L

B : IgM adsorption (1:5)

	Control serum	IgM depleted serum	Negative control	
IgM	232	95	1	mg/dL
GGT	8	31	26	U/L

C : IgG adsorption

	Control serum	IgG depleted serum	Negative control	
IgG	40	90	139	mg/dL
GGT	10	18	9	U/L

Fig. 4 IgM or IgG adsorption treatment of patient serum

The upper figure illustrates the protocols for IgM or IgG adsorption treatment. The table presents IgM or IgG levels and GGT activities of the patient serum with and without the adsorption treatment.

ただし、陰性コントロールにおいてもGGT活性が検出されたことから、免疫グロブリン測定用第2試薬に含まれるGGTが測定値に加算された影響であると考えられた。反応タイムコースを確認したとこ

ろ、IgM除去血清では改善がみられなかったが、IgG除去血清では第1試薬添加後の異常な吸光度上昇が抑制された (Fig. 6)。

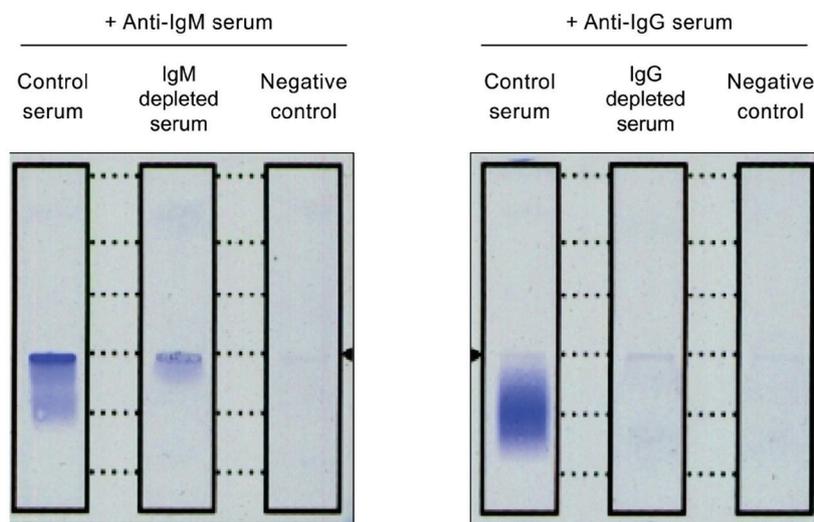


Fig. 5 IFE profile of patient with and without IgM or IgG adsorption treatment. Patient serum was subjected to adsorption treatment using IgM or IgG second reagent (Dilution condition: 1:5 for IgM and 1:3 for IgG). The resulting IFE profiles are shown for the IgM adsorption series (left panel) and the IgG adsorption series (right panel).

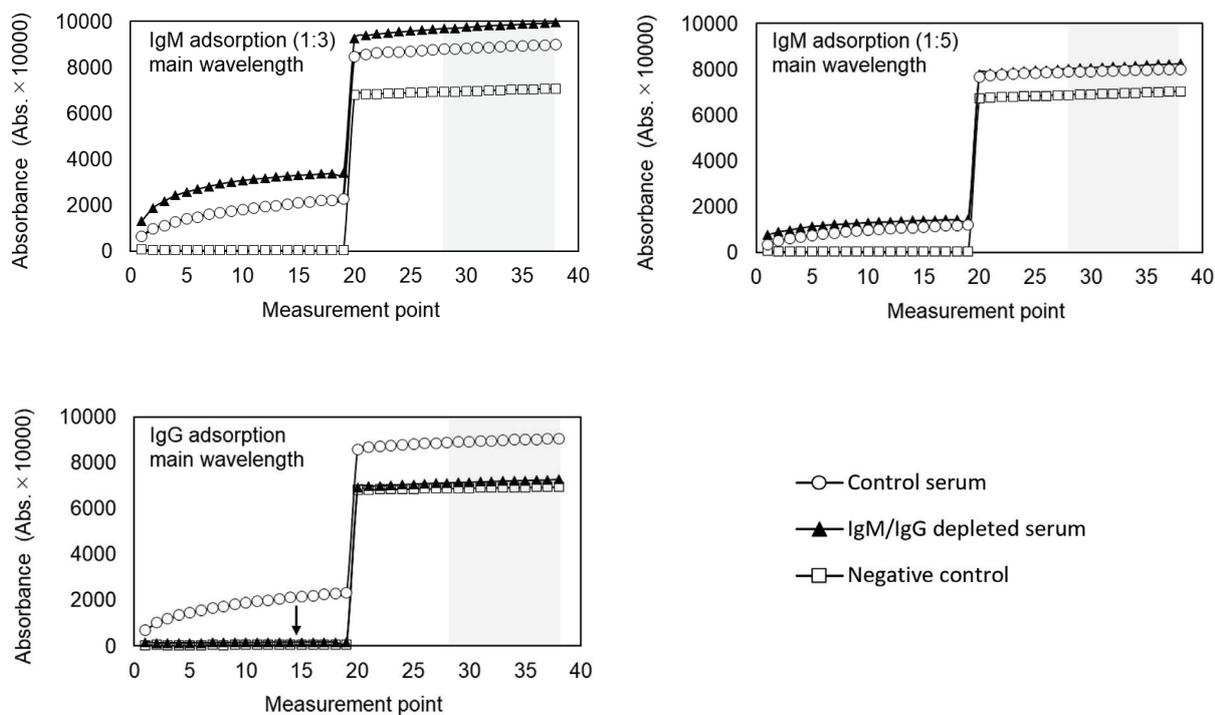


Fig. 6 Change in reaction time course with and without IgM or IgG adsorption treatment.

5) 2-ME 処理

条件1, 条件2ともに, 対照と2-ME 処理血清を比較するとIgMは増加, IgGは減少傾向がみられた(変動率: 条件1<条件2) (Fig. 7)。条件1では, 2-ME 処理によりGGTのマイナス打ちは解消したが, 反応タイムコースの改善には至らなかった。条件2では, 第1試薬添加後の異常な吸光度上昇が抑制され反応タイムコースが改善した (Fig. 8)。

6) MiRuDaの評価ファクターの確認

該当検体のデータは, ファクターpが負値であり, ファクターqが回帰線から乖離していた。IgG吸着処理や2-ME 処理(条件2)により, pは正值に転じ, それぞれ対照血清と比較し乖離していたqは回帰線に近づいた (Fig. 9)。また, 解析期間内の同一患者の測定結果(希釈再検や後日再測定結果など)についても, 上記ファクターを確認した (Fig. 10)。

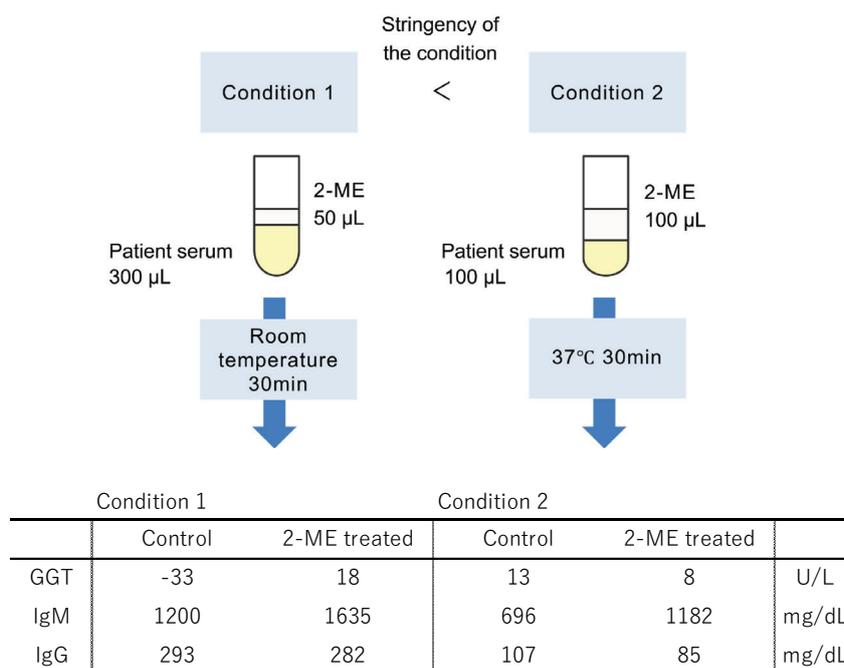


Fig. 7 2-ME treatment of patient serum

The upper figure illustrates the protocols for 2-ME treatment. The table presents GGT activities and IgM or IgG levels of the patient serum with and without the treatment.

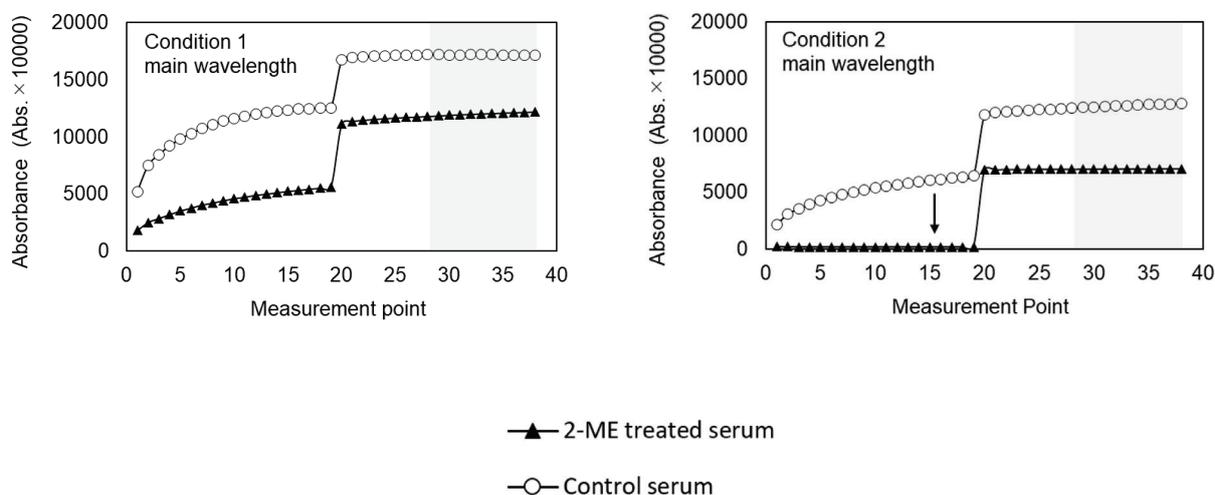


Fig. 8 Change in reaction time course with and without 2-ME treatment.

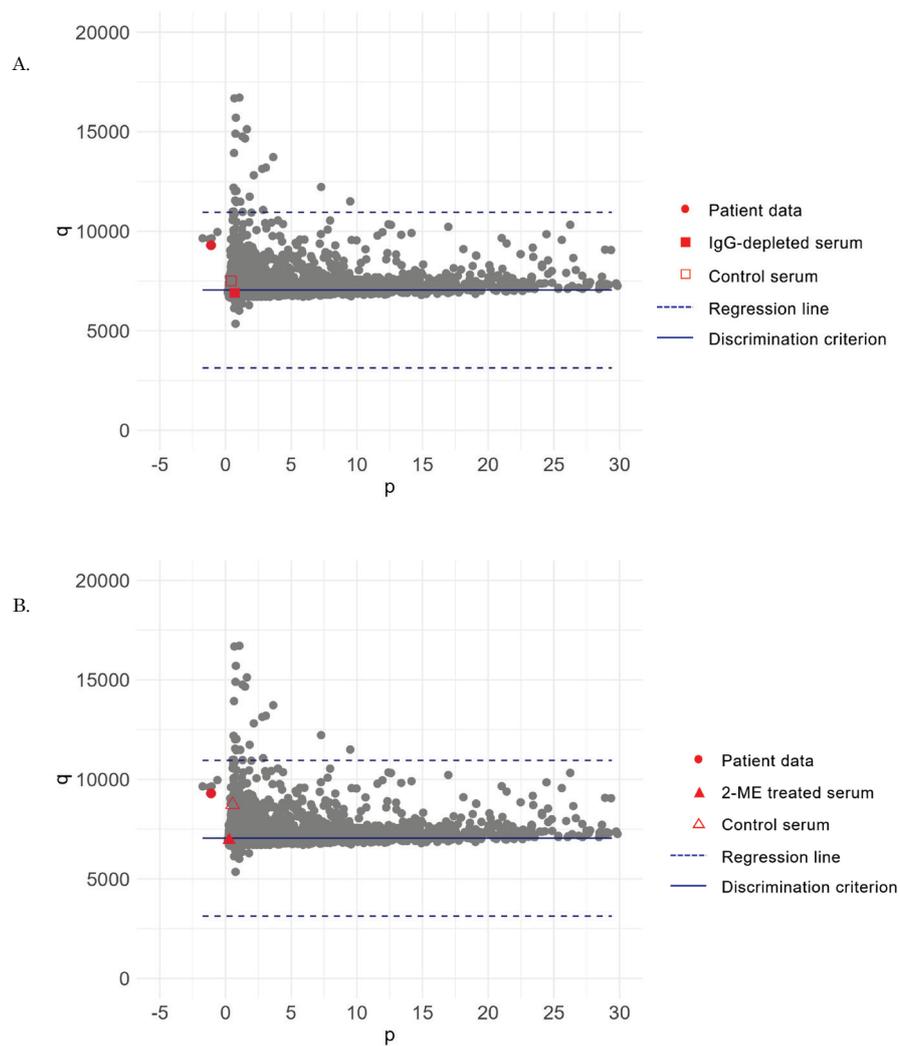


Fig. 9 Changes in the plots of MiRuDa evaluation factors (p , q) for GGT activity measurement in the scatter plot. A. After IgG adsorption treatment of the patient serum. B. After 2-ME treatment of the patient serum.

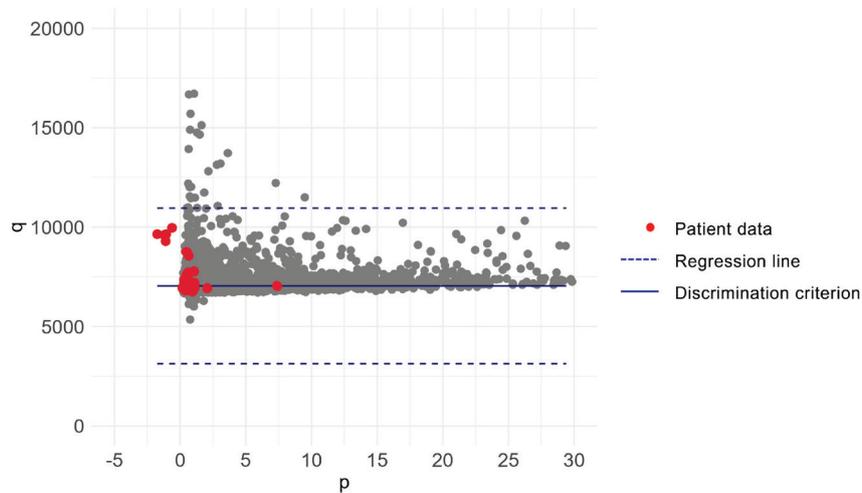


Fig. 10 The plots of MiRuDa evaluation factors (p , q) for GGT activity measurement during the analysis period.

4. 考察

今回、GGT 活性測定における異常反応を経験し原因の解析を行った。血中に存在する免疫グロブリンが測定試薬の成分と反応し、凝集や沈殿物を生成することで異常値を引き起こす原因となることが知られている¹⁻⁵⁾。試薬成分添加試験により混濁が生じたことから、本症例も同様の現象が発生していた可能性が考えられた。

IgG 吸着処理の解析から、患者 IgG が GGT 測定での異常反応に影響していた可能性が示唆された。原発性マクログロブリン血症 (IgM- λ 型) で IgM が高値であったものの、免疫グロブリン測定試薬を用いた IgG 吸着によりタイムコースが改善した。一方、IgM 吸着処理では IgM を完全に除去することができず、IgM も複合的に関与した可能性は否定できなかった。IgM 測定用第 2 試薬の添加量を増やすことで IgM の吸着量は増加したが、本症例のような IgM 高値検体では免疫グロブリン測定用の第 2 試薬を用いた非特異反応の解消はできないことが判明した⁸⁾。なお、対照血清で GGT が感度未満 (マイナス打ち) にならなかったのは、生理食塩水の添加により検体が希釈され、異常反応が抑制されたためと考えられた。また、陰性コントロールの IgG 値が検出されたが、ヒト IgG としての反応ではなく非特異的な反応であると考えられた。

2-ME 処理の解析結果は、IgG 吸着処理と同様に患者 IgG が異常反応に影響していることを支持する結果であった。2-ME は、IgM の 6 量体もしくは 5 量体の J 鎖を形成しているジスルフィド結合 (S-S 結合) を切断することで、IgM を単量体化する⁹⁾。IgM 抗体の検出には、IgG が安定であるのに対し IgM は不安定であるという物理化学的性状の違いが利用されている¹⁰⁾。さらに、処理の条件をより厳しくすると、H 鎖と L 鎖を繋いでいる S-S 結合も分解されることが報告されている¹¹⁾。以上を踏まえ、本研究では 2 つの条件で 2-ME 処理を実施した。条件 1 は、当検査部の標準操作手順書から抜粋した方法であり、免疫電気泳動において IgM が塗布点に残存した場合に適用される。当該患者は IgM 高値で IgM- λ 型 M 蛋白を有し、巨大分子 (5 量体) である IgM が塗布点から移動しにくいいため、血清蛋白分画および IFE のいずれにおいても、塗布位置に蛋白が残存していたと考えられた。条件 2 は、条件 1 より処理条件を厳しくしたことで、IgM だけでなく IgG がもつ S-S 結合の一部も分解されたことが示唆された。条件 2 でのみ反応タイムコースが改善した

ことから、免疫グロブリン測定試薬を用いた解析結果と齟齬はなく、同様に患者 IgG が異常反応に関与していたとの解釈が可能であると思われた。一方、2-ME 処理によって IgM や IgG がどの程度壊れたかは確認が困難であり、IgM の関与を完全に否定することはできなかった。2-ME 処理後に IgM が増加したのは、IgM を構成するサブユニット間の S-S 結合が切断され IgM が単量体化した結果、免疫学的測定系において検出されやすくなったためと考えられた。IgG はやや減少したが、IgG 測定用第 2 試薬 (抗ヒト免疫グロブリン G: ヤギ血清由来) は患者 IgG の Fc 部分に結合するため、2-ME により H 鎖と L 鎖を繋ぐ S-S 結合が切断され IgG が変性・分断されたとしても、Fc 部分が残存していれば IgG として検出された可能性がある。また、条件 1 では反応タイムコースの正常化には至らなかったものの GGT のマイナス打ちは解消したことや、病勢の悪化に伴い IgM が上昇に転じて以降 GGT の異常反応が発生したことから、IgM も複合的に関与した可能性が考えられた。高 IgM 血症の B 細胞リンパ増殖性疾患の患者で、IgM が IgG と結合して免疫複合体を形成したことで生じた検体の白濁により、誤った測定結果をもたらした症例が報告されている⁵⁾。この報告では、RF とクリオグロブリンが検査に干渉していたことが示唆されているが、クリオグロブリン活性の有無に関わらず血中の IgM が著しく増加していることで測定系に影響を及ぼし誤った結果を生じる可能性があると思われている。このことから本症例においても同様に IgM と IgG の免疫複合体が測定系に干渉した可能性があると思える。

MiRuDa は、本症例の異常反応の特徴を捉えられることを示した。前回、リパーゼ活性測定で異常な反応過程データを呈した患者検体の解析を例に、MiRuDa は異常反応の解析や発見において有用であることを述べたが⁶⁾、今回の症例でも解析処理後の MiRuDa のファクターの変動を確認した。IgG 吸着や 2-ME 処理により、ファクターのプロットが回帰線に近づき乖離幅が減少したことから、異常反応が抑制され反応過程データが妥当になったと考えられた。患者検体周辺のプロット ($p < 0$) も同一患者の測定結果であったことから、これらのファクターが本異常反応の特徴を捉えていたことが確認された。一方、ファクター q はわずかな検体の色調を反映しやすく、該当検体のデータ以外にも q が回帰線から乖離した検体が一定数みられた。本症例を q のみで判別することは難しく、ファクターによる精査を行う際は、p と q のそれぞれについて判別基準を設定

する必要があると考えられた。

5. 結論

今回、原発性マクログロブリン血症の患者において、GGT活性測定における異常反応を経験した。追加解析の結果、IgG吸着処理により異常な反応タイムコースが改善したことから、異常反応の原因としてIgGの関与が示唆された。一方で、IgMの除去が不完全であったことや臨床経過などから、IgMとIgGが複合的に影響していた可能性も否定できなかった。GGT活性測定における異常反応の発見およびその原因を調査した症例報告として、本症例が今後の知見の一助となれば幸いである。

本研究は株式会社 日立ハイテクとの共同研究により行われている。井口は企業に所属しており、研究費、給与等は株式会社日立ハイテクより支給されている。

本論文の内容の一部は、日本医療検査科学会第57回大会にて発表した。

文献

- 1) 井本真由美, 山田俊幸, 山口逸弘ほか. 免疫比濁法 (turbidimetric immunoassay: TIA) で異常反応が感知されずIgMが偽低値に報告されたIgM型M蛋白血症の一例. 臨床病理 2018;66(9):957-961
- 2) 井本真由美, 前田裕弘, 山口逸弘ほか. 免疫比濁法測定において第一反応で白濁しエラーコードが付かず, 偽低値に測定されたIgM- κ 型M蛋白の解析 -エラーコードが付かなかったIgM偽低値2症例目-. 医学検査 2019;68(2):401-405
- 3) 大杉千尋, 村上信司, 渡辺嗣信. AST測定試薬と反応するIgM- κ 型M蛋白の性状. 医学検査 2014;63(6):730-736
- 4) 佐藤裕久, 工藤真理子, 真里谷靖ほか. 免疫グロブリン定量値と血清蛋白分画値に乖離がみられた2症例. 生物物理化学 2007;51(4):237-241
- 5) Jocelyn X. Jiang, Fakhria Kakar, Hong Wing, et al. The case of the interfering IgM. Pathology 2018;50(4):455-457
- 6) 福島紘子, 吉本明, 井口晃弘ほか. 反応過程近似解析ツールMiRuDaによる異常反応タイムコースの定量的検証とその応用 ~リパーゼ活性測定における異常反応解析を用いて~. 医療検査と自動化 2025;50(2):91-102
- 7) 大杉千尋, 村上信司, 渡辺嗣信. AST測定試薬と反応するIgM- κ 型M蛋白の性状. 医学検査 2014;63(6):730-736
- 8) Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 9) 日本臨床化学会 ピットフォール研究専門委員会. ピットフォール症例解析マニュアル ~異常事例の発見から解析まで~. 臨床化学 2025;54:1-29
- 10) 浮池俊憲, 中村初見, 宮崎雅秀ほか. IMxSCC抗原測定における非特異反応の回避について. 医学検査 2004;53(1):47-51
- 11) Lawrence M Killingsworth, Ph.D. and Barbara M. Warren. IMMUNOFIXATION. Helena Laboratories 1986;1-16