

偽性高クレアチニン血症を呈した単クローン性高 IgM 血症の 1 例

池田昌樹 塚本達雄 三宅崇文 垣田浩子
古宮俊幸 米本智美 武曾惠理

A case of pseudohypercreatininemia associated with monoclonal IgM gammopathy

Masaki IKEDA, Tatsuo TSUKAMOTO, Takafumi MIYAKE, Hiroko KAKITA, Toshiyuki KOMIYA,
Satomi YONEMOTO, and Eri MUSO

Department of Nephrology & Dialysis, Tazuke Kofukai Foundation, Medical Research Institute,
Kitano Hospital, Osaka, Japan

要 旨

症例は 80 歳の男性。2002 年より高血圧にて治療継続していたが、Cr 値の持続的な上昇のため 2010 年 5 月に当科紹介受診。尿所見には異常なく、前医では BUN 10.4 mg/dL, Cr 4.8 mg/dL であったが、当院の血液検査で BUN 15.0 mg/dL, Cr 0.91 mg/dL であり前医の血清 Cr 値との乖離を認めた。本症例の別の検体を用いて前医および当院の、共に酵素法による検査キットで測定を行ったところ、同様に Cr 値の乖離を認めたため、Cr 測定の基本法である高速液体クロマトグラフィ法にて測定したところ、1.1 mg/dL とほぼ正常値を示した。高分子蛋白(分子量 3,000 以上)除去後では前医および当院での測定キットでの Cr 測定値は一致した。既往歴に単クローン性高 IgM 血症があり、前医での IgM と Cr 値が経時的にパラレルに変動していたことも判明し、単クローン性高 IgM 血症による偽性高クレアチニン血症と診断した。前医および当院は同じ酵素法での検査キットであったが、今回のようなメーカー間の測定キットの違いによる Cr 値の乖離を認める症例は稀であり、文献的考察を加え報告する。

An 80-year-old man with well controlled hypertension for eight years and monoclonal IgM gammopathy was referred to our hospital in May 2010 due to persistent elevation of serum creatinine (s-Cr). At our hospital, urine and blood tests showed no abnormal findings as BUN and Cr were 15.0 mg/dL and 0.91 mg/dL, respectively. In contrast the referring hospital had obtained values of 10.4 mg/dL and 4.8 mg/dL, respectively. This discrepancy was replicated when s-Cr was measured in another sample from this patient using the enzyme assay kits employed by the referring hospital and our hospital. High-performance liquid chromatography (HPLC), which is the standard method for measuring s-Cr, gave a value in the normal range. After removing high molecular weight proteins (>3,000 D) from the serum sample, the s-Cr levels measured with the respective kits were similar. Since elevation of s-Cr was linked to that of IgM at the referring hospital, we diagnosed the patient as having pseudohypercreatininemia with monoclonal IgM gammopathy.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 1340-1344.

Key words : pseudohypercreatininemia, monoclonal IgM gammopathy

緒 言

腎機能の指標として、クレアチニン(Cr)は簡便なマーカーであり、一般的な採血項目として広く普及している。また、慢性腎臓病(CKD)の概念では、Cr 値より計算される推定糸球体濾過量(eGFR)によって層別化することが前提となっている。その Cr の測定方法として以前は Jaffe 法が主流であったが、Cr 以外に活性メチレン基を有する物質の測り込みの問題などもあり¹⁾、現在ではより鋭敏で誤差の少ない酵素法が多くの医療機関や検査機関で採用されている。しかしながら、酵素法においても単クローン性高 IgM 血症を伴った症例で、従来の Jaffe 法との間で Cr 値の乖離を認める報告があり^{2~4)}、測定誤差に関して注意を要する。今回われわれは、単クローン性高 IgM 血症を伴った症例で、同じ酵素法においてメーカー間の測定キットの違いによる Cr 値の乖離を認めた症例を経験したので、検討を加え報告する。

症 例

患 者：80 歳，男性

主 訴：高クレアチニン血症

現病歴：2002 年より高血圧を指摘され降圧薬による治療を開始されたが、Cr 1.9 mg/dL, BUN 11.4 mg/dL とすでに BUN 上昇を伴わない Cr 高値を認めていた。その後、徐々に Cr 値の上昇を認め、2004 年には Cr 2.6 mg/dL, BUN 14.2 mg/dL に至った。また、同時期に単クローン性高 IgM 血症(IgM 650 mg/dL)を指摘された。2010 年 5 月には Cr 4.8 mg/dL, BUN 10.4 mg/dL に至り、腎機能障害の精査目的にて当科へ紹介受診となった。

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

内服薬：アムロジピン 5 mg, ランソプラゾール 15 mg, ラクトミン配合錠 3 錠

身体所見：身長 164.5 cm, 体重 56.0 kg, 血圧 157/91 mmHg, 脈拍 84/分。結膜に貧血黄疸なく、頸部リンパ節

Table 1. Laboratory findings 6 days before visit (top) and on visit (bottom)

Blood cell count		CPK	111 IU/L	Serological test	
RBC	506 × 10 ⁴ /μL	T-Cho	223 mg/dL	IgG	884 mg/dL
Hb	14.7 g/dL	TG	269 mg/dL	IgM	965 mg/dL
Ht	45.3 %	Amy	92 IU/L	Urinalysis	
WBC	5,600/μL	BUN	10.4 mg/dL	pH	6.0
PLT	21.8 × 10 ⁴ /μL	Cr	4.8 mg/dL	Sp. Gr	1.015
Blood chemistry		UA	4.4 mg/dL	Protein	(-)
TP	7.2 g/dL	Na	140 mEq/L	Glucose	(-)
Alb	4.4 g/dL	K	3.9 mEq/L	Occult blood	(-)
T-Bil	0.7 mg/dL	Cl	104 mEq/L		
AST	23 IU/L	Ca	9.0 mg/dL		
ALT	16 IU/L	P	2.9 mg/dL		
LDH	290 IU/L	BS	132 mg/dL		
Blood cell count		CPK	101 IU/L	Serological test	
RBC	492 × 10 ⁴ /μL	T-Cho	177 mg/dL	IgG	886 mg/dL
Hb	14.1 g/dL	TG	96 mg/dL	IgA	101 mg/dL
Ht	43.5 %	Amy	91 IU/L	IgM	903 mg/dL
WBC	4,000/μL	BUN	15.0 mg/dL	Immunoelectrophoretic	
PLT	14.2 × 10 ⁴ /μL	Cr	0.91 mg/dL	pattern	IgM-λ type
Blood chemistry		UA	4.5 mg/dL	Urinalysis	
TP	6.4 g/dL	Na	138 mEq/L	pH	6.5
Alb	4.3 g/dL	K	3.6 mEq/L	Sp. Gr	1.011
T-Bil	0.7 mg/dL	Cl	104 mEq/L	Protein	(-)
AST	20 IU/L	Ca	9.1 mg/dL	Glucose	(-)
ALT	14 IU/L	P	3.2 mg/dL	Occult blood	(-)
LDH	242 IU/L	BS	125 mg/dL	Bence Jones protein	(-)

Table 2. Discrepancy of creatinine measurement among methods

Serum sample of our hospital		
Aqua-auto Kainos CRE- II Test kit® (Kainos Laboratories Inc)		3.59 mg/dL
ACCURAS AUTO CREATININE® (Sino-Test Corp)		1.01 mg/dL
High-performance liquid chromatography (HPLC)		1.1 mg/dL
Serum sample of referring hospital		
Aqua-auto Kainos CRE- II Test kit® (Kainos Laboratories Inc)		4.35 mg/dL
(Before removing high molecular weight proteins (>3,000 D))		
Aqua-auto Kainos CRE- II Test kit® (Kainos Laboratories Inc)		0.83 mg/dL
(After removing high molecular weight proteins (>3,000 D))		

は触知せず、胸部にラ音や心雑音は聴取せず、腹部は平坦、軟で肝脾を触知せず、四肢に浮腫を認めなかった。

検査所見 (Table 1) : 尿所見では試験紙法にて蛋白、糖、潜血いずれも陰性で、沈渣でも異常を認めなかった。末梢血像では貧血はなかった。前医の血液生化学検査では電解質、肝機能は正常で、BUN上昇を伴わない高クレアチニン血症を認めたが、当院の検査ではCr 0.91 mg/dL、BUN 15.0 mg/dLと高クレアチニン血症は認められず、前医での測定値との乖離を認めた。前医、当院ともに炎症反応は認めないが、IgM値が有意に増加していた。また、当院で行った腹部CTでは両腎ともに萎縮は認めなかった。

臨床経過 : Cr値の前医および当院での乖離についてさらに検討を行った。Cr値の測定は前医および当院ともに酵素法で、前医ではカイノス社アクアオート カイノス CRE-II® を、当院ではシノテスト社アキュラスオート CRE® を用いていた。本患者の別の検体を用いて前医および当院の検査キットで測定を行ったところ、同様にCr値の乖離を認め、Cr値の基準となる高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法にて測定したところCr値 1.1 mg/dLを示した。さらに遠心分離にて高分子蛋白 (分子量 3,000 以上) 除去前および除去後に前医で採用されているカイノス社アクアオート カイノス CRE-II® 測定キットを用いてCr値測定を行った結果、蛋白除去後では当院のシノテスト社アキュラスオート CRE® 測定キットを用いた場合と同様のCr値が確認された。このことより、高分子蛋白であるM蛋白によるCr値測定への影響が示唆された (Table 2)。既往歴に単クローン性高IgM血症があることから、前医で測定された血中のCr値とIgM値を経時的に追ってみると、両者が連動していることが判明した (Fig. 1)。以上の結果から、今回のCr測定値乖離は単ク

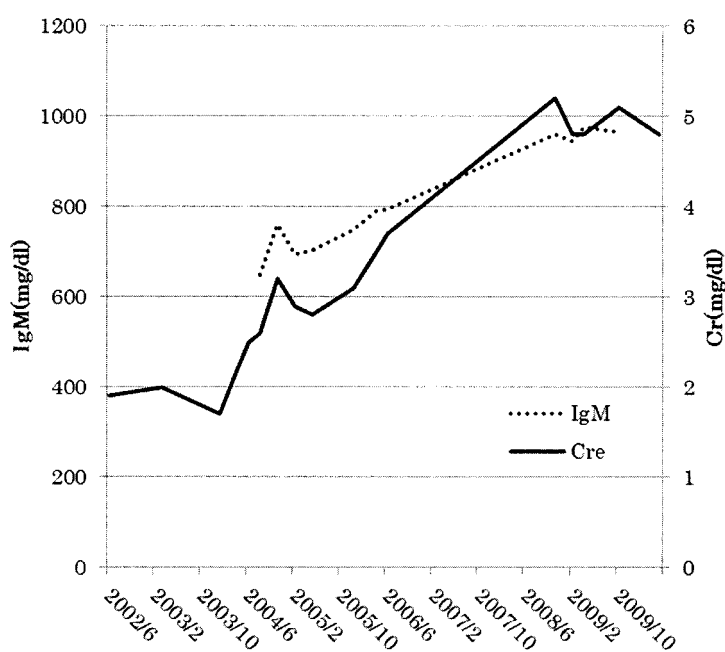
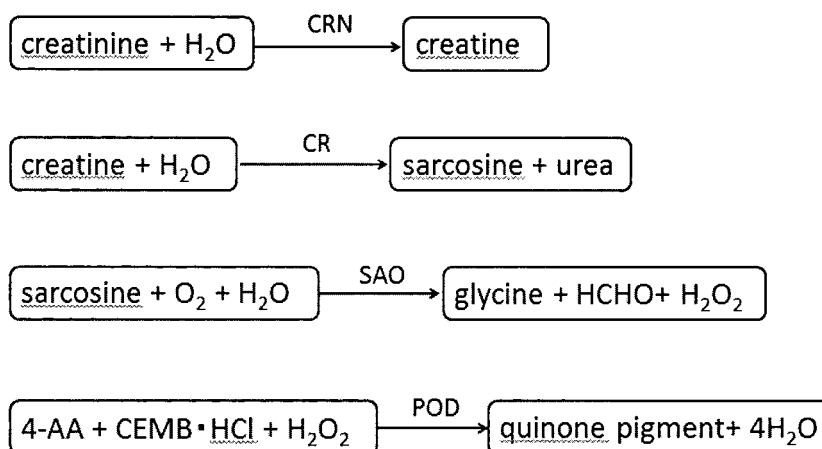


Fig. 1. Clinical course before visit

ローン性高IgM血症による偽性高クレアチニン血症と診断し、従来の降圧療法を継続することとした。本症例の単クローン性高IgM血症に関しては、体重減少や盗汗など症状なく、リンパ節腫脹や肝脾腫も認めず、M蛋白量も多くないため、積極的治療適応はなく経過観察となった。

考 察

酵素法によるCr測定は、Crより creatininase, creatinase, sarcosine oxidase, peroxydase を用いた4段階の反応にて最終的にキノン色素を生成し、吸光度にて測定される⁶⁾ (Fig. 2)。この反応系自体は特異性が高く、Cr値の測定では以前のJaffe法に代わり酵素法が広く用いられている。日本臨床検査自動化学会の報告では、酵素法の測定系へ影響を及ぼす要因として、偽性高値をきたすものにL-プロリン、



CRN : creatininase, CR : creatinase, SAO : sarcosine oxidase, POD : peroxydase
AA : aminoantipyrine, CEMB : N-(2-carboxyethyl)-N-ethyl-m-toluidine

Fig. 2. System of measurement of creatinine

Table 3. Reports of pseudohypercreatininaemia by enzymatic method

	M protein	Cr (mg/dL)			Cystatin C (mg/dL)
		Jaffe method	Enzymatic method	HPLC method	
Hummel KM ²⁾	IgM	1.3	5.4	0.8	
		2.0	3.3	1.0	
		2.3	4.0	0.6	
山本万里朗 ³⁾	IgM-λ	0.7	2.5		
Rudofsky G ⁴⁾	IgM	1.0	4.6		1.4
藤崎大整 ⁵⁾	IgM-λ		0.69		
			3.29		
			(another kit)		

リドカイン, 5-flucytosine (アンコチル[®]), 偽性低値をきたすものに etamsylate (アグルミン[®]) などの薬剤があげられているが¹⁾, 調べた範囲では etamsylate による偽性低値の報告以外に上記薬剤による Cr 値異常の報告は認めなかった⁷⁾。しかしながら, 酵素法を用いた Cr 測定では偽性高値を認めた報告が散見され, いずれもマクログロブリン血症による偽性高クレアチニン血症であった^{2~5)} (Table 3)。M 蛋白としては, IgM 以外の単クローン性高γグロブリン血症による Cr 値異常の報告は調べた範囲ではなかった。また, M 蛋白量と Cr 値が平行して変動するとの報告もあり³⁾, 本症例でも同様の所見を認めており, M 蛋白の用量依存性の Cr 測定への影響が示唆された。M 蛋白による酵素法における Cr 測定系への影響については, 藤崎らは, 今回と同様の測定キットの違いによる Cr 値の乖離を経験し, 発色薬の違いによる可能性を報告している⁵⁾。一般に, 反応試薬自体は Cr に対する特異性が高く問題が

ないとしても, 試薬以外の緩衝液, 界面活性剤, 架橋剤などが M 蛋白と反応して沈殿を作ることで吸光度に影響を与える機序が考えられており, これに対し測定キット各メーカーとも, 緩衝液や界面活性剤, 架橋剤などの pH やイオン強度の調整を行うなどして対応しているが, 各メーカーの対応方法は異なっており, また M 蛋白自体の個人差も大きいため, 完全に影響を除外するのは困難な現状である。そのため, 今回われわれが経験したようなメーカー間での測定誤差も生じたと思われる。

今回の症例は, 測定キットの違いによって検査値異常が生じたため, 前医と当院の間での Cr 値の乖離が顕著であり, また, 前医での採血にて Cr 値と他の検査結果との矛盾もあり, 速やかに診断に至った。しかしながら, 同一施設では通常 1 種類の測定キットでの測定となるため, M 蛋白とともに Cr 値が緩徐に上昇することもあり, 偽性高クレアチニン血症の報告例のなかには, 原因不明の Cr 値の

上昇として精査のため腎生検を施行された報告もある。

日本臨床化学会では標準的 Cr 測定は HPLC 法によると規定しており⁸⁾、偽性高クレアチニン血症が疑われた場合には HPLC 法にて確認することが勧められている。さらに、今回われわれが行ったような検体の除蛋白や希釈法により、偽性高クレアチニン血症の確認を行うことが可能である。また、腎機能低下の有無だけであれば、cystatin C 測定にても確認可能であるので、BUN 値と乖離し Cr 値のみ高値を示す症例を認めた場合には偽性高クレアチニン血症の存在を疑い、他のモダリティでの検索が必要と思われる。

結 語

原因不明の Cr 上昇や、他の臨床所見や検査結果と矛盾する Cr 上昇を認めた際には、M 蛋白による Cr 測定への影響も考慮し、M 蛋白の検索をすることが重要であると考えらる。

謝 辞

本症例の経過につき貴重な協力をいただきました大阪北通信病院内科 松枝重樹先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 日本臨床検査自動化学会誌編集部, クレアチニン CRE ; creatinine. 日本臨床検査自動化学会誌 2005 ; 30(Suppl 1) : 63-67.
2. Hummel KM, von Ahsen N, Kühn RB, Kaboth U, Grunewald RW, Oellerich M, Müller GA. Pseudohypercreatininemia due to positive interference in enzymatic creatinine measurements caused by monoclonal IgM in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Nephron* 2000 ; 86 : 188-189.
3. 山本万里郎. Macroglobulinemia に合併した偽高 Creatinine 血症. *日腎会誌* 2004 ; 46(1) : 43-46.
4. Rudofsky G, Villalobos M, Waldherr R, Schaiher M, Zorn M, Maimer A, Zeier M, Nawroth PP, Isermann B. The Case : Renal failure in a male with Waldenström's macroglobulinemia. *Kidney Int* 2010 ; 77(4) : 371-372.
5. 藤崎大整. 偽性高クレアチニン血症の1例. *腎と透析* 2002 ; 56(5) : 673-675.
6. アキュラスオート CRE 使用説明書. シノテスト株式会社作成(2010年8月)
7. Fushimi R, Suminoe A, Yasuhara M, Suehisa E, Matsui M, Yamaguchi Y, Amino N, Shin SH, Orita Y, Miyai K. Negative interference by ethamsylate in enzymatic assay of serum creatinine involving peroxidase-coupled reaction. *Clin Chem* 1992 ; 38(1) : 169-170.
8. 日本臨床化学会試薬専門委員会. HPLC を用いる血清クレアチニンの測定勧告法. *臨床化学* 1994 ; 23 : 326-334.