

Macroglobulinemia にみられた偽高 Creatinine 血症の 1 例

山本万里郎

A case of pseudohypercreatininemia in a patient suffering from macroglobulinemia

Mario YAMAKI

Department of Internal Medicine, Hitachi Ltd., Mito General Hospital, Ibaraki, Japan

A 56-year-old man with chronic hepatitis was admitted to the nephrology unit because of a progressive increase in serum creatinine(Cr). Blood Urea Nitrogen(BUN) and Cr, measured by the enzymatic method, were 15 and 2.0 mg/dl, respectively, in 1999, and changed to 17 and 3.8 mg/dl, respectively, on February 2000. However, urinalysis did not show any abnormalities. Hypergamma-globulinemia and hypocomplementemia were observed, but the immune complex level was normal. Major self-antibodies were all negative. MRI renal angiography and renoscintigram, respectively, showed little abnormality. Renal biopsy performed in April revealed no abnormalities. Treatment was started with the administration of steroid, anticoagulation agents and activated charcoal under the hypothesis of serious glomerulonephritis. Cr and Cr clearance (Ccr) aggravated to 5.4 mg/dl and 11.9 ml/min in April, and then returned to 2.7 mg/dl and 22.8 ml/min in May, however, steroid and anticoagulation administration were terminated because the biopsy findings were identified as normal. When cryoglobulinemia was found in August, serum Cr was found to be 1.0 mg/dl when measured by a modified Jaffé's method. Clearance test of *p*-aminohippurate sodium and sodium thiosulfate, ie, CPAH and CTHIO, showed normal renal function. After the detection of macroglobulinemia(IgM-λ), the patient has been treated with the administration of melphalan and prednisolone in the hematology unit since July 2001. Analysis of plasma amino acid showed a high glutaminic acid (Glu) level before the subsequent chemotherapy and dissolution. His serum Cr was 0.9 mg/dl even when measured by the enzymatic method after chemotherapy. A previous report referred to the possibility that enzymatic measurement is affected by the high proline level because of its structural resemblance to Cr, however, the high Glu level in this case did not seem to have this effect because of less resemblance to Cr. Therefore, paraproteinemia is thought to affect enzymatic Cr measurement, and CPAH and CTHIO should be used when as abnormally high Cr level appears.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 43-48.

Key words : pseudohypercreatininemia, macroglobulinemia, enzymatic creatinine measurement, paraproteinemia, Jaffé's method

はじめに

血清中のクレアチニン(Cr)は尿素窒素(BUN)とならび腎機能を推し量る重要な項目であり、健診や人間ドック、内科の初診時などの採血項目として普遍的に行われている。測定方法には大きく分けて酵素法と Jaffé 法があるが、

その鋭敏さと簡易さから前者が多く of の医療機関や検査機関で採用されている。しかし、Cr の測定結果に誤差を与える要因についてはあまり知られていないのが現状と思われる。日本腎臓学会でも最近、腎機能検査について Cr を含め概説してその有用性を報告している¹⁾が、誤差を生む要因についての詳しい説明はなかった。今回、初期と思われる

る肝硬変にマクログロブリン血症を合併した男性に酵素法で測定した Cr 値の異常高値をみた症例を経験したので、検討を加え報告する。

症 例

患 者：1945 年生の男性，腎臓内科初診時 54 歳

主 訴：易疲労感

現病歴：1965 年(20 歳時)交通事故に遭い，その際輸血を行ったが，30 歳頃から肝臓の酵素が上昇し出した。当初は輸血後肝炎とのみ診断されていた。1985 年より茨城県立中央病院消化器内科に通院し C 型肝炎と診断された。1998 年に行った超音波検査の結果，初期相当の肝硬変と診断。腎機能は当初異常はなかったが 1998 年の秋頃より徐々に Cr 値の上昇がみられ(Fig. 1)，2000 年 2 月 23 日には尿素窒素(BUN)17 mg/dl，Cr 3.8 mg/dl と“腎不全”が疑われたため，2 月 25 日腎臓内科を紹介受診。なお，Cr の測定は酵素法の一つであるオース・クリニカル・ダイアグノスティックス社のビトロスドライクレアチニン^{DM}を用いた²⁾。蓄尿検査では尿蛋白は測定感度以下だったが，Ccr 29.2 ml/分であったため，進行する“腎不全”の精査加療目的に 3 月 27 日に腎臓内科に入院した。

既往歴：上記のほか，1977 年左大腿骨骨折に慢性骨髄炎を併発。1998 年両側耳下腺腫瘍(Warthin's tumor)手術

家族歴：父親が脳軟化症，姉が子宮癌

嗜 好：飲酒(一)，煙草 25 本/日

身体所見：身長 162.2 cm，体重 53.3 kg，血圧 142/92 mmHg，脈拍 82/分，体温 36.8°C。結膜に貧血黄疸なく，扁桃の発赤腫大なし。頸部リンパ節は触知せず，甲状腺に腫大・腫瘤なく両側頸部に手術創痕あり。胸部に心雑音，

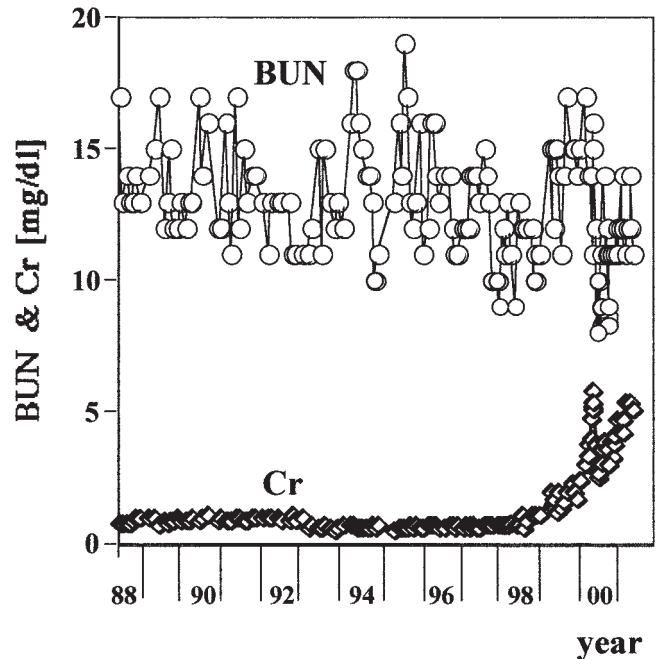


Fig. 1. Alteration of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) before the renal biopsy

ラ音を聴取しないが vascular spider を認める。腹部は平坦，軟で圧痛なく，肝脾を触知せず，四肢に浮腫を認めない。

検査所見(Table 1, 2)：腎臓内科初診時の尿定性反応では蛋白，糖，潜血は陰性で沈渣に円柱はみられなかった。なお，当院消化器内科外来の過去のデータでも尿蛋白は陰性であった。腎臓内科初診時の生化学では Cr 3.4 mg/dl であり，蓄尿検査を行うと Ccr のみ 29.2 ml/分と低下していたが，尿中の N アセチルグアニダーゼ(NAG)や β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)，アルブミンは正常範囲であった。なお，腎臓内科初診 3 カ月前のデータ(1999 年 11 月

Table 1. Lab data on nephrology outpatient clinic (Feb. 2000)

Urine	24-hours urine	BUN	14 mg/dl	anti nuclear Ab	(+)
Protein	(-) Protein	Cr	3.4 mg/dl		(speckled pattern)
Glucose	(-) Glucose	Data below were on Nov. 24 1999		anti DNA Ab	(-)
Keton	(-) Ccr	IgG	3,210 mg/dl	anti RNP Ab	(-)
Occ. blood	(-) NAG	IgA	516 mg/dl	anti Sm Ab	(-)
Cast	(-) (N ≤ 11.5 U/l)	IgM	2,430 mg/dl	anti SSA Ab	(-)
	β_2 MG	Data below were on Feb. 25 2000		anti SSB Ab	(-)
	137 μ g/l	C ₃	42.8 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU
	(N ≤ 200 μ g/l)	(N : 55~110 mg/dl)			(N < 10 EU)
	Albumin	C ₄	12.2 mg/dl	MPO-ANCA	< 10 EU
	9 mg/day	(N : 15~40 mg/dl)			(N < 10 EU)
	(N ≤ 22.0 mg/day)				

N means normal range.

Table 2. Lab data on hospitalizaion (Mar. 2000)

WBC	5,900 /mm ³	BUN	14 mg/dl	T. Chol	120 mg/dl	CRP	0.28 mg/dl
RBC	391 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	4.8 mg/dl	TG	216 mg/dl	RF	27.6 U/ml
Hb	12.2 g/dl	UA	8.3 mg/dl	FBS	95 mg/dl		(N ≤ 40 U/ml)
Ht	36.8 %	TP	8.6 mg/dl	AST	67 IU/l	Imm. complex	2 μg/ml
Plt	12.7 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	2.6 mg/dl	LDH	70 IU/l		(N ≤ 2.9 μg/ml)
		Na	134 mg/dl	ALP	338 IU/l	anti GBM Ab	< 10 EU
PT	13.8 sec	K	4.6 mg/dl	γGTP	287 IU/l		(N < 10 EU)
	54 %	Cl	100 mg/dl	CPK	22 IU/l		
APTT	38.8 sec	Ca	8.3 mg/dl	ChE	86 IU/l	HCV Ab	(+)
Fibrinogen	295 mg/dl			AMY	143 IU/l	HBs Ag	(-)
AT III	63 %	Urine				AFP	14.2 ng/ml
		Protein	(-)	24 hours urine			(N ≤ 10 ng/ml)
		Glucose	(-)	Protein	0 g/day	PIVKA-2	17 mAU/ml
		Keton	(-)	Glucose	0 g/day		(N < 40 mAU/ml)
		Occ. blood	(-)	Ccr	15.2 ml/min	T. Bil	0.4 mg/dl
		Cast	(-)	NAG	5.8 U/l		
				β ₂ MG	130 μg/l		

N means normal range.

24日)でIgG, IgA, IgMは各々3,210, 510, 2,430 mg/dlと高値であり, 2000年2月25日の腎臓内科初診時にはC₃, C₄は42.8, 12.2 mg/dlと補体の低値がみられた。しかし, 入院時の自己抗体の測定では抗核抗体が陽性となった以外, 主要抗体は陰性でC-およびP-ANCAも正常範囲であった。入院時の血算では貧血や血小板減少はなく, 凝固系でPT延長とATIII低下がみられた。生化学ではCr上昇, 総蛋白増加とアルブミン減少, 中性脂肪増加がみられたが電解質は正常であった。肝酵素のなかではtransaminase上昇とcholinesterase低下がみられた。入院前と同様に高γグロブリン血症と低補体血症がみられたが, 免疫複合体は正常範囲であった。HCV抗体が陽性でAFPは正常値をわずかに超えているがPIVKA-2は正常範囲だった。また, 血清Crの上昇を反映してCcrは15.2 ml/分まで低下していたが, 尿中のNAGとβ₂MGは正常値であった。胸部X線で肺の間質性変化が見られ, 胸部CTで間質性肺炎と診断された。腹部MRI angiographyでは軽度の右腎萎縮と, ごく軽度の右腎動脈の狭窄が窺われるのみで, renogramでも左腎に比し右腎の機能の軽度低下が判明するのみであった。

入院後経過:入院第3日に経皮的腎生検を施行した。光顕上メサンギウムの増殖や基底膜や間質部に異常を認めず, また, 免疫蛍光染色でも有意な所見なく, さらに電顕所見でもほとんど異常がみられなかった。治療は, “腎不全”が急速に進行していることを勘案し, 腎生検結果が判

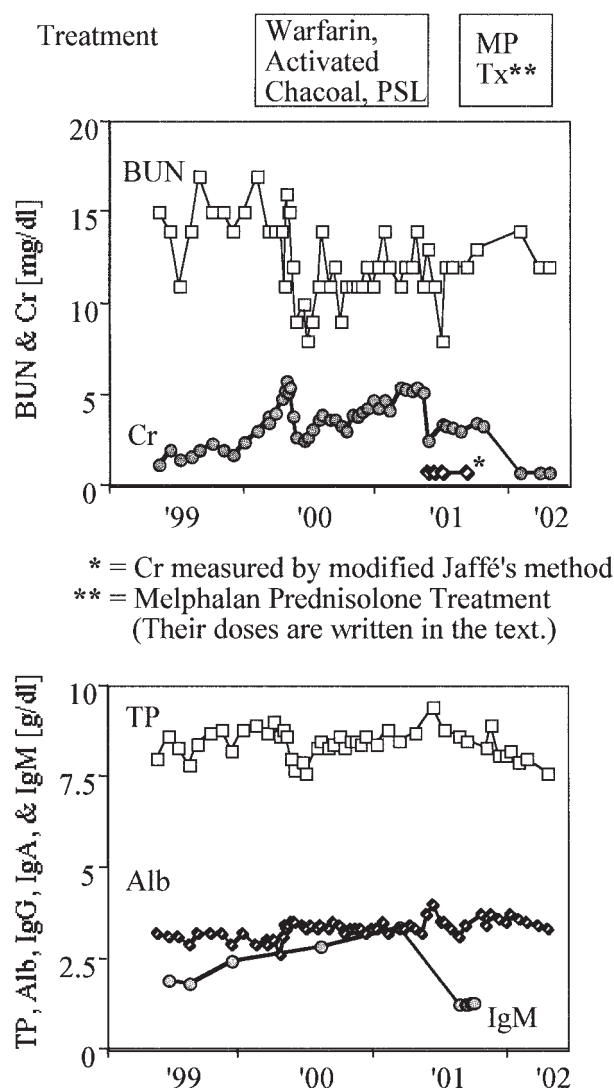


Fig. 2. Lab data between May 1999 and Feb. 2002

Table 3. Alteration of creatinine (mg/dl), γ globulin (g/dl), IgG (mg/dl), IgA (mg/dl), IgM (mg/dl), total bilirubin (mg/dl), and uric acid (mg/dl) levels

Data	1988 Jun. 15	1989 Aug. 01	1990 Jul. 09	1991 Jul. 31	1992 Jul. 13	1993 Jul. 12	1994 Jul. 18	1995 Jul. 03	1996 Aug. 05	1997 Jul. 28	1998 Jul. 13
Cr (E)	0.8	0.9	1	0.9	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	1.1
Cr (J)											
γ glob	3.5	3.4	3.4	3.5	3.5	3.4	3.8	3.8	3.9	4.3	4.9
IgG											
IgA											
IgM											
T. Bil	0.3	0.5	0.6	0.7	0.6	0.7	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4
UA	7.0	6.8	7.0	6.9	7.2						
Data	1998 Dec. 16	1999 Apr. 26	1999 Jun. 09	1999 Aug. 04	1999 Nov. 24	1999 Dec. 22	2000 Feb. 23	2000 Mar. 01	2000 Apr. 03	2000 May. 19	2000 Jul. 04
Cr (E)	1.1	1.7	2.0	1.6	1.7	2.4	3.8	4.0	5.2	2.5	3.9
Cr (J)											
γ glob	4.9	5.1	5.5	4.9	5.3	5.6	5.7	6.0	5.7	4.5	5.1
IgG		3,070	3,370	3,280	3,210						2,730
IgA		449	502	449	516						366
IgM		1,700	1,890	1,810	2,430						2,820
T. Bil	0.3	0.3	0.4	0.8	0.3	0.6	0.4				
UA							6.0	6.1		5.4	
Data	2001 Jan. 23	2001 Apr. 04	2001 May. 01	2001 Jun. 26	2001 Jul. 13	2001 Jul. 16	2001 Jul. 25	2001 Jul. 31	2001 Aug. 24	2001 Nov. 03	2002 Feb. 15
Cr (E)	5.4	2.5	3.4	3.0					3.3	0.7	0.7
Cr (J)		0.7	0.7		0.7						
γ glob	5.2			5.5						4.3	4.3
IgG	2,860			2,700	2,565		1,915	1,674			
IgA	319			282			260	257			
IgM	3,370			1,250	1,257	1,254	1,273	1,273			
T. Bil		0.4	0.4	0.5	0.4				0.5		
UA	5.6		5.1							5.2	5.3

Cr (E) : measured by an enzymatic method, Cr (J) : measured by a modified Jaffé's method

明する以前に、非典型的ではあるが急速進行性糸球体腎炎, mesangioproliferative glomerulonephritis あるいは immunotactoid glomerulopathy など重篤な腎疾患を想定して、腎生検翌日よりステロイド、さらにその1週間後より抗血小板薬, warfarin によるカクテル療法を開始した。なお“腎不全”には低蛋白食を供し活性炭製剤を投与した。その後 Fig. 2 にみるように、いったん4月7日に Cr 5.4 mg/dl, Ccr 11.9 ml/分に陥った腎機能は5月3日の退院前に Cr 2.7 mg/dl, Ccr 22.8 ml/分まで回復し、以後は外来加療となった。なお、腎生検結果が明らかとなり、糸球体腎炎も間質性腎炎も示唆されないと判明した後は、ステロイド漸減および warfarin 投与を中止とした。

外来経過：退院後も“腎不全”の原因が不明のまま低蛋白食と活性炭製剤の投与を継続していたが、2000年8月に高 γ グロブリン血症を伴うC型慢性肝炎に合併することが多いクリオグロブリン血症を調べたところ、その存在が判明した。それを契機に行った血清免疫電気泳動によりマクログロブリン血症, M蛋白血症(IgM- λ)も判明した。過去のIgG, IgA, IgMの推移をみたところ(Table 3), IgMの上昇と平行して血清Cr値の上昇がみられだしていた。そこで2001年初め、血清Crをそれまでの酵素法ではなく化学的測定法の一つであるJaffé法に準じる方法で測定した結果、Cr 1.0 mg/dl が判明した。患者はその後血液内科で加療、原発性マクログロブリン血症に対して2001年

8月より化学療法(melphalan 2 mg/日(隔日)とprednisolone 15 mg/日)が行われた。その際にパラ馬尿酸(PAH)、チオ硫酸ナトリウム(THIO)を用いて腎機能を評価した(それぞれCPAHおよびCTHIO)ところ、腎血漿流量 967 ml/分、腎血液流量 1,596 ml/分、糸球体濾過値 148 ml/分と正常であった。さらに化学療法後(IgM は約 700 mg/ml に低下)には酵素法で測定しても Cr 0.7 mg/dl と正常値が確認された(Table 3)。また、同じく酵素法で測定された尿酸や総ビリルビンには paraproteinemia が存在した期間でも異常値がみられておらず、Cr のみ paraproteinemia により影響を受けていたことも示された。

考 察

Cr の測定方法には、大別して酵素法と化学的方法である Jaffé 法があり、前者は特異性が高く多くの医療機関で用いられている反面、あまり知られてはいないが血清の異常蛋白やある種の薬剤の影響を受けるとされている。Hummel らは、3 人のマクログロブリン血症(IgM の単一上昇)の患者で Cr を酵素法で測定し異常高値がみられたが、高速液体クロマトグラフィーで測定し直すと正常値であったと報告している³⁾。同様に、Jaynes らは monoclonal IgM gammopathy の存在で Cr の異常値を生じた例を紹介している⁴⁾。本邦では藤崎らが本例と同様の IgM- λ 型 M 蛋白血症患者に Cr の異常高値が出た症例⁵⁾を報告しているが、IgM 以外の単クローン性高 γ グロブリン血症、あるいは多クローン性高 γ グロブリン血症による Cr 測定異常の報告は、調べた範囲ではなかった。一方、Fushimi らは ethamsylate を内服中の腎機能障害患者で peroxydase を用いた酵素法により Cr の異常低値が出た例を報告し、ethamsylate が hydroquinone ring を持つことから hydrogen donor として作用するため、peroxydase を用いた Cr 測定の酵素法においては、最終反応で発色を起こさせる過酸化水素が消費されてしまうため低値をとるという機序を明らかにした⁶⁾。また、深沢はバルプロ酸(VPA)を投与されていた患者に Cr を酵素法で測定すると異常高値がみられたが、Jaffé 法による測定では正常値を示した症例を報告しており⁷⁾、VPA がアミノ酸代謝異常を起こしうること、患者の血清アミノ酸分析ではプロリン(Pro)の高値が発見されたことから、Pro が Cr と構造式が似ているために高 Pro 血症が酵素法での Cr の異常高値を生じさせたと推測している。

ちなみに、今回の Cr 測定で用いたビトロスドライクレ

アチニン^{DM}の使用説明書²⁾によると、Pro の高濃度存在下で 0.2 mg/dl の高値を示すことが示されている。そこで当症例においては化学療法前後に血漿アミノ酸分析を行ったが、治療前ではグルタミン酸(Glu)の異常高値とアスパラギン酸低値がみられ、治療後ではそれらのアミノ酸異常が軽快していたことから、当初は高 Glu 血症が Cr の異常高値を生じさせたと考えた。しかし、Glu の構造式をみると Glu は Pro ほど Cr との類似性がないため、アミノ酸異常が測定異常を起こしたとは考えられず、むしろ化学療法前に存在した paraproteinemia が測定異常を起こした可能性が高いと考えられた。残念ながら当症例では保存血清が残っておらず、その確認ができないが、今後同様の例があった際に paraprotein の検討が必要と思われる。

当症例で使用された peroxydase を用いる酵素法であるビトロスドライクレアチニン^{DM}は、Cr をクレアチニンアミドヒドロラーゼによりクレアチニンに、そしてそれをクレアチニンアミドジヒドロラーゼによりザルコシンに換え、さらにザルコシンオキシダーゼによりグリシンとホルムアルデヒドおよび過酸化水素に換えたうえで、最終反応として peroxydase の触媒反応で、ロイコ色素が過酸化水素により酸化を受け発色色素を生じ、それを 670 nm の波長で測定するというものである²⁾。上記の反応を Cr 試薬スライド(シングルスライド法)で起こさせるべく、透明なポリエステル支持体に乾燥状態の分析試薬以外に緩衝液、界面活性物質、架橋剤が多層的にコーティングされている。よって、上記の酵素反応で分析試薬はその特異性から反応に誤差を生じないとしても、試薬以外の物質に paraprotein が影響する可能性がありうる。すなわち、paraproteinemia が測定異常をきたす機序としては、緩衝液、界面活性剤、架橋剤などを含む Cr 酵素法のキットで、それらのどれかと paraprotein とが反応して precipitate を作り吸光度に影響するという機序が成立するのではないかとと思われる。

成書によると、酵素法による Cr 測定において異常高値がみられた場合、異常蛋白による影響を考慮して、それを排除するために測定前に除蛋白の施行や、あるいは Jaffé 法での再測定の必要性が指摘されている⁸⁾が、まさにそれが基本と再確認された。しかしながら、過去には paraprotein により Jaffé 法でも Cr 測定に異常値を呈した報告⁹⁾があるため、Jaffé 法でも異常値が出た場合には、本例で施行したように PAH, THIO を用いて腎機能を確認すべきであろう。なお蛇足ながら、現時点では研究段階とされる cystatin C を用いた腎機能の測定¹⁾ならば paraprotein の影響は受けないとされ¹⁰⁾、その早い実用化が望まれる。

結 語

マクログロブリン血症に伴う偽性高 Cr 血症を経験した。酵素法では異常高値を示したが Jaffé 法では正常値を示し、マクログロブリン血症への化学療法後には酵素法でも Cr が正常値を呈した。治療前後で血清アミノ酸組成の変化(高 Glu 血症とその正常化)がみられたが、Cr と構造式上の類似性の少ない Glu では酵素法での誤差を説明できず、paraproteinemia が影響したものと考えられた。BUN が正常値で Cr のみ異常高値をみた場合には他の測定法で再検するか、あるいは PAH と THIO のクリアランスでの確認の必要があると思われた。

おわりに

肝硬変患者の場合、肝における尿素サイクルが障害されるため往々にして BUN 低値がみられる。今回の症例でもその機序が背景にあると信じて、Cr のみ高値であることに不審を抱かないまま腎生検まで行ってしまった。侵襲性の高い検査をその必要のない患者に行ったという非難に対しては、まず謙虚に受け止める所存である。しかし、酵素法が Cr 測定の大勢を占めておりながら、その測定方法に異常蛋白の影響があることがあまり知られていないのが現状であると思われたため、あえて警鐘の意味で報告した。

なお、本研究の一部は第 32 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2002 年 10 月 18 日において報告した。

当症例の発表において茨城県立中央病院血液内科の堀 光雄、安島 厚、三橋彰一(現 筑波記念病院内科)、消化器内科の佐藤 慎(現 自治医科大学消化器内科)、吉澤充代および病理科の堀真佐男(現 水戸赤十字病院病理科)の先生方にご協力をいただきましたのでここに謝意を申し上げます。

文 献

1. 折田義正, 下條文武, 伊藤義久, 木村秀樹, 小山哲夫, 椎貝達夫, 田中裕之, 羽田勝計, 菱田 明, 堀尾 勝, 柳川 眞, 阿部信一, 大沢 進, 的場清和. 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書. 日腎会誌 2001; 43: 1-19.
2. ビトロスドライクレアチニン^{DM}使用説明書. オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス株式会社作成(2000 年 3 月).
3. Hummel KM, von Ahnen 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 Woldenström's macroglobulinemia. Nephron; 2000; 86: 188-189.
4. Jaynes PK, Witte DL, Simpson CH, Feld RD. Interference by some monoclonal IgM's in discrete serum creatinine analysis. Clin Chem 1982; 28: 1580.
5. 藤崎大整, 井手紀子, 三根 誠, 池田裕次, 富吉義幸, 酒見隆信. 偽性高 Cr 血症の一例(抄録). 日腎会誌 2001; 43(6): 449.
6. 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: 169-170.
7. 深沢博史. バルプロ酸投与時の見かけ上の高クレアチニン血症. 脳と発達 1990; 22: 86-87.
8. 金井正光. クレアチニンおよびクレアチン. 金井正光(編)臨床検査法提要(第 36 版). 東京: 金原出版, 1993: 512-517.
9. Datta P, Graham GA, Schoen I. Interference by IgG paraproteins in the Jaffé method for creatinine determination. Am J Clin Pathol 1986; 85: 463-468.
10. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. Clin Chim Acta 2001; 309(1): 1-6.