The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	False-positive result in limulus test caused by limulus amebocyte lysate-reactive material in immunoglobulin products
Author(s)	池邨, 勝美
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38433
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 5 】

氏　　名	池　邨　勝　美（いけ むら かつ み）
博士の専攻分野の名称	博　士　（医　学）
学 位 記 番 号	第　1 0 3 0 8　号
学位授与年月日	平成 4 年 5 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	False-positive result in limulus test caused by limulus amebocyte lysate-reactive material in immunoglobulin products （人免疫グロブリン製剤中に見いだした Limulus amebocyte lysate 反応物質の研究）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　杉本　侃 （副査） 教 授　岡田伸太郎　　教 授　宮井　潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔目　的〕

Limulus amebocyte lysate（LAL）にはエンドトキシンに反応するC因子系とβ-1, 3-glucanや真菌多糖に反応するG因子系の二つの血液凝固系が存在する。われわれは，両凝固系を有するリムルステスト（Conventional chromogenic limulus test;CCLT）と，C因子系のみを有するエンドトキシン特異的テスト（Endotoxin-specific test;EST）を同時に行い，その差から深在性真菌症の診断やリムルス反応偽陽性物質の検出が可能な事を見いだし，一連の研究を発表してきた。その研究中に，私は人免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者がしばしば強いLAL陽性反応を示す事を発見した。本研究の目的は，そのLAL反応物質の実態を明らかにし感染症診断におよぼす影響を検討することにある。

〔方法ならびに対象〕

1. LAL反応物質の定量分析

CCLTにはToxicolorを，ESTにはEndospecyを用いた。G-反応陽性物質はCCLTとESTの差から定量した。

2. 人免疫グロブリン製剤中に含まれるＬＡＬ反応物質の定量

市販の静注用人免疫グロブリン製剤6種類Gamma-Venin, Venoglobulin-I, Venilon, Polyglobin, Sandoglobulin, Glovenin-I（以下製品A, B, C, D, E, Fと略す）の37バイアルを分析した。

3. 対象患者

in vivoにおけるLAL反応陽性物質の動態を検索するために，白血病を含む小児悪性腫瘍8例に対し，人免疫グロブリン製剤の通常量（製品A, C, Dをそれぞれ単独に体重あたりの蛋白量として120〜240mg／kg）を投与し，投与前と投与1日後のCCLT値およびEST値を測定した。うち3症例にA製品を3日間連続投与し，投与中ならびに投与後4日にわたり経日的に定量した。さらにバルンカテーテルの挿入された頭部外傷患者についてA製品10gを投与し，血液および尿を無菌的に採取して（投与直前，投与中，投与直後，投与0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 18, 26, 30時間後）15点にわたりLAL反応物質を各試料につき定量分析した。なお，細菌や真菌感染の疑いのある患者および腎機能に

異常の認められた患者は本研究対象から除外した。

〔成　績〕

1.　人免疫グロブリン製剤中のＬＡＬ反応物質

表に示すように，6種類の人免疫グロブリン製剤のすべてからLAL反応物質が検出され，その中には異常に高い陽性反応を示す製剤が認められた。

表　人免疫グロブリン製剤中のＬＡＬ反応物質

製品	数	ＣＣＬＴ	ＥＳＴ	G-反応陽性物質
A	10	2454.0±990.5	5.9±5.3	2448.1±988.9
B	3	936.0±60.9	5.2±0.7	930.8±60.8
C	4	624.6±29.0	4.7±3.8	620.0±30.7
D	14	221.3±108.0	3.9±1.8	217.4±107.8
E	2	127.2±41.6	8.4±0.8	118.8±42.4
F	4	16.5±4.6	6.3±2.6	10.2±2.1

（平均値±標準偏差，単位 pg/ml）

このように強い LAL陽性反応は，すべてG-反応陽性物質に由来するもので，その含有量は製剤間で著しい有意差があり，しかも各製剤ごとに一定の分布を示した。製剤中のエンドトキシン量（EST値）は，微量で差がなかった。

2.　患者血漿のG-反応陽性物質濃度

8症例で11回施行した人免疫グロブリン製剤投与前後のG-反応陽性物質の血漿濃度は，4.0±3.6pg／mlから17.8±19.3pg／mlに上昇した。体重あたりのG-反応陽性物質投与量と血漿の測定値とは有意に相関した（R＝0.89）。

製品Aを3日にわたり連日投与した3例のCCLT値は投与前の26.6±7.0pg／mlから経日的に上昇し，最高値88.2±22.6pg／mlに達した。投与中止3日および4日後には投与前値に回復した。EST値は投与前19.0±6.6pg／mlで，投与後も有意の変化を示さなかった。

3.　G-反応陽性物質の血中濃度と尿中排泄量の推移

製品Aの10ｇ（G-反応陽性物質として488520pg）を投与し血液と尿を経時的に測定した症例では，血漿のEST値はすべて6.0pg／ml以下であったが，投与直後のCCLT値は155.4pg／mlを示し，G-反応陽性物質のみが上昇した。血漿ではこの物質は約2時間の半減期で減少したが，30時間後でも28.8pg／mlと有意に高値を示し，その変化はほぼ $y=94.7e^{-0.051t}$ の指数曲線に一致した（$P<0.001$）。尿ではG-反応陽性物質は静注直後から投与2時間後まで検出され，それ以降検出できなかった。尿への総排泄量は23500pg，投与量の5%以下であった。

〔考按ならびに総括〕

本研究によって人免疫グロブリン製剤投与の際に起こるリムルス陽性反応は，製品中に含まれるG-反応陽性物質による事が明らかになった。このG-反応陽性物質は，製剤の種類によってその量が顕著に異なる事が究明された。この物質の由来は，関連したわれわれの今までの研究から，血漿製剤の分画および除菌工程で用いるセルロース膜であり，含有量の差は膜の種類の差によると考えられる。

人免疫グロブリン製剤の投与による血中G-反応陽性物質の出現や蓄積，消失過程など，その動態が把握できたことで，感染症に対して通常用いられるＣＣＬＴによる判定に際し，グロブリン治療の有無や使用製剤の種類，投与終了後の測定時期などを考慮する事が不可欠である事が明らかにできた。

論文審査の結果の要旨

本研究は，人免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者がリムルステストで強陽性を示すことを発見し，製剤中のリ

ムルス反応物質の実態を追究したものである。

本研究によって，人免疫グロブリン製剤中のリムルス反応物質はエンドトキシンとは異なり，Limulus amebocyte lysate の G-因子反応系を陽性化する物質であることが明らかになった。このG-反応陽性物質の含有量はグロブリン製剤の種類によって著しく異なることが明らかとなった。この物質の投与量に比例して血漿のリムルステストが高値を示すことも判明した。

本研究は，エンドトキシンとは異なるリムルステスト陽性化物質が人免疫グロブリン製剤に混入していることを実証した初めての業績であり，博士論文に値すると認める。