

機器紹介

血中薬物濃度自動分析装置—TDX—

I. はじめに

近年、血中薬物濃度測定 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) が注目されている。理想的な薬物治療は個々の患者の病態に対応して最適な薬剤を選択し、有効かつ安全に必要な最小量を正確に投与することである。この適確な薬物治療の具現化に TDM はきわめて重要な意味をもつと考えられる。

今回、操作が簡便性、迅速性、さらに正確性に富み、治療に直結する TDM のシステム化に現在もっとも有用と考えられる血中薬物濃度自動分析装置を紹介する。

II. 測定原理^{1~3)}

競合的免疫反応に基づき Radioimmunoassay (RIA) 法に近似する。RIA ではアイソトープをトレーサーとするが、本法では蛍光物質を用い、検出の特異性を高めるため蛍光の偏光強度を測定する。反応様式のモデルを図2に示す。非標識薬物 (血中薬物) が反応液中に存在しない場合、抗体は蛍光標識薬物のみと結合する (図2上)。反応液中に非標識薬物が含まれると、標識および非

標識薬物は抗体に対して競合的に反応する (図2下)。生成する抗原抗体結合物中に含まれる標識薬物量は、反応液中に存在した非標識薬物量に反比例する。検出原理のモデルを図3に示す。蛍光標識薬物に偏光励起光を当てると、その蛍光分子は励起光の偏光面に平行な分子軸を有するものが選択的に励起され、分子軸と平行な偏光面をもつ蛍光偏光を生じる。抗体との結合にあずからない遊離型の標識薬物は低分子のため、ブラウン運動により蛍光分子軸に回転運動が起こり蛍光偏光が拡散 (偏光解消) する。一方、抗体と結合した標識薬物は巨文分子のため蛍光分子のブラウン運動は抑制されて蛍光の偏光化は保持される。したがって、競合的抗原抗体反応終了後、反応液に偏光励起光を当て、蛍光の偏光強度を測定することにより抗原抗体反応に関与した非標識薬物量を知ることが出来る。

本法はRIAに較べ、遊離抗原と抗原抗体結合物の分離 (B/F分離) が不要であり、いわゆる homogeneous immunoassay ひとつとして位置づけられる。

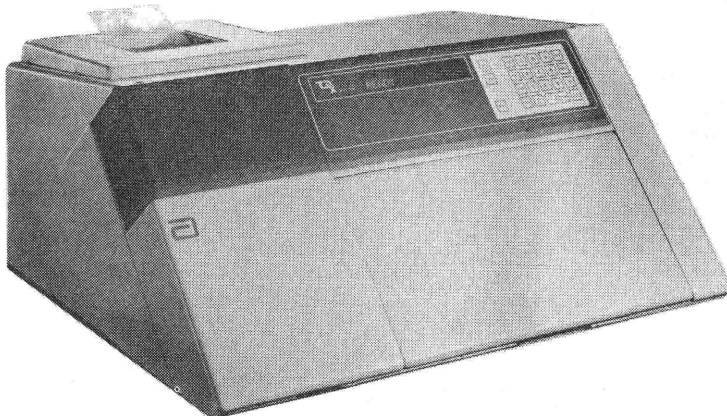


図 1. TDX 外観

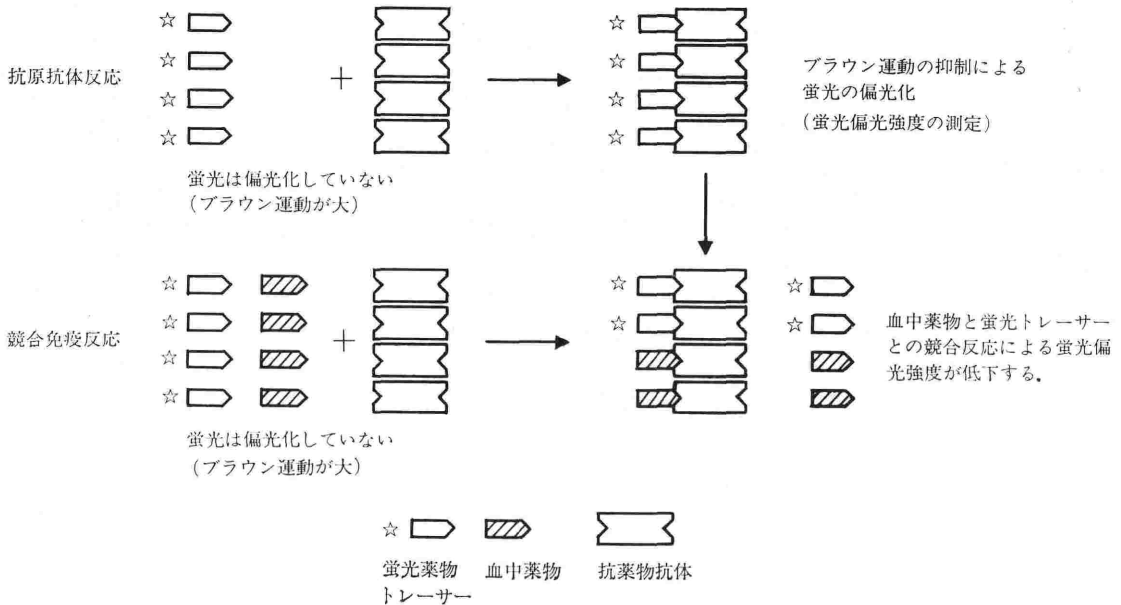


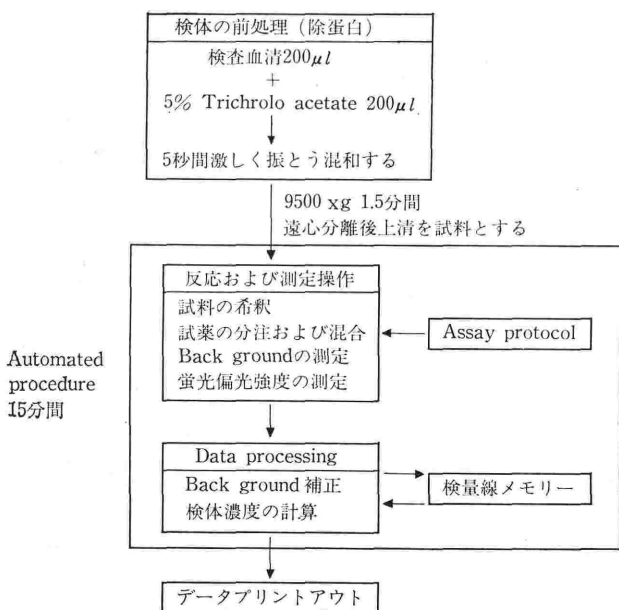
図 2. TDX の反応様式

Ⅲ. 測定方法⁴⁾

1. 試薬

① 試薬キット【抗薬物抗体(家兎血清)、標識薬物 {5-[(4,6-dichlorotriazin-2-yl)-amino] fluorescein 化合物}、前処理液の3種類より成り、それぞれ安定化剤、アジ化ナトリウムを含む。】

表 1. TDX システムによる血中ジゴキシン測定操作概要



② 緩衝液

③ 標準血清 (較正用, 6 濃度)

④ コントロール血清 (データチェック用, 3 濃度)

⑤ 除蛋白液 (トリクロロ酢酸, ジゴキシン用)

2. 消耗品

① サンプルカートリッジ

② 小試験管

③ 遠心分離用 カートリッジ (ジゴキシン専用)

3. 操作方法

本法で用いる試薬は全てキット化(専用小型パッケージに収納)されており、装置にこの試薬パッケージをセットし、更に被検試料50 μ lの入ったサンプルカートリッジと小試験管をカローセルに装着するのみで測定を開始することが出来る。試薬パッケージには装置に測定項目を認識させるバーコードが記載されており、このバーコードの指示により装置は自動的に分析を実行する。したがって、オペレーターの操作は検体および試薬パッケージをセットした後、測定開始の“RUN”ボタンを押すのみで、きわめて簡便性に富む。但し、ジゴキシン測定の場合のみ表1に示す除蛋白の前処理

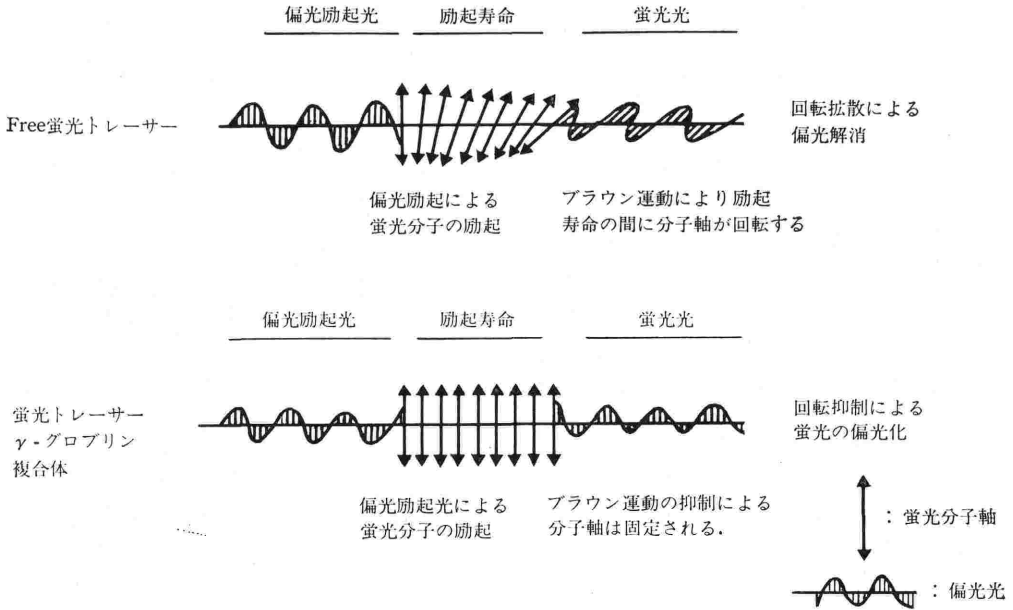


図 3. 蛍光分子の回転運動と蛍光偏光との関係

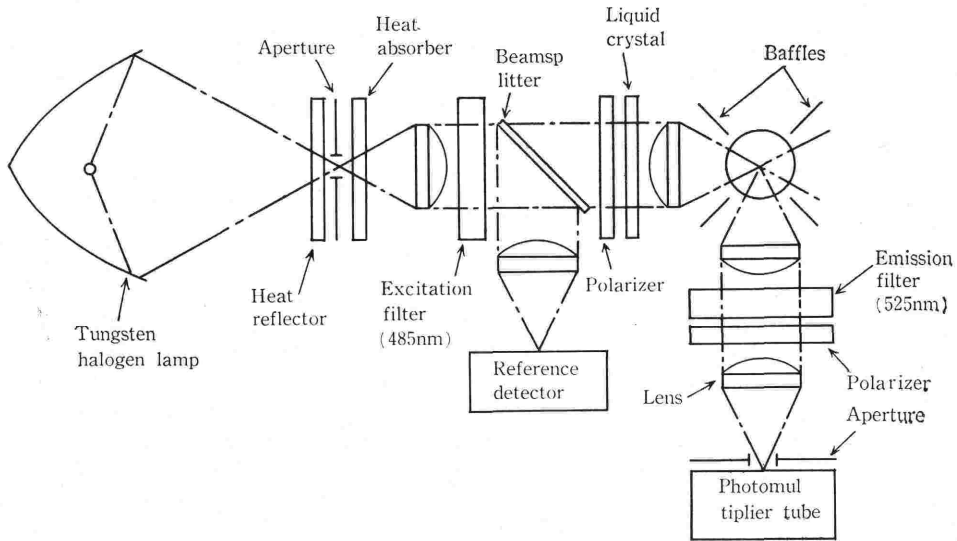


図 4. TDXシステムの光学系

を必要とするが、容易な操作であり数分で完了出来る。1回の操作で測定し得る検体数は最高20である。結果はプリンターペーパーに印字される。測定所要時間はジゴキシンでは20分以内、他の項目ではスタットテスト(1検体の場合)で5分、20検体では10分と迅速である。装置の較正は週1回、所要時間および操作法は検体測定の場合とほぼ同

様である。

Ⅳ. 測定可能項目

TDX による測定可能項目を表2に示した。

Ⅴ. 成績(ジゴキシン)

5施設の同時再現性(精密性, Intra-assay

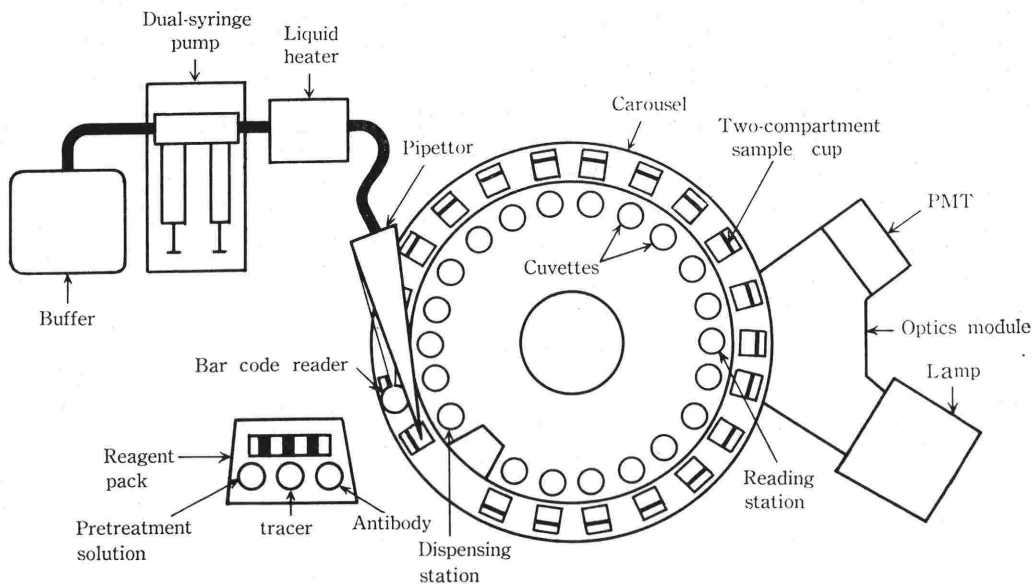


図 5. TDXシステムの主要構成図

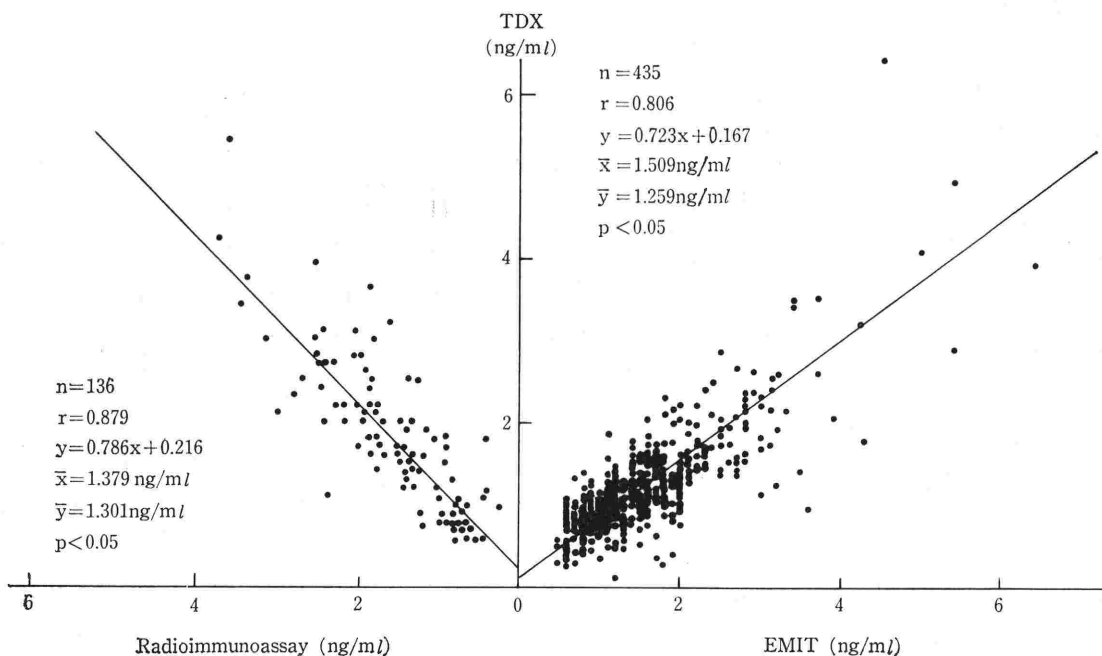


図 6. 他法との相関関係

precision)の成績は、変動係数(C.V.)が1.9~4.6%の範囲を示しその平均値は3.2%、日差再現性(Inter-assay precision)は2.2~6.4%の範囲で平均4.1%と良好であった⁵⁾。血中共存成分の測定値への影響を観察した。その結果、溶血(ヘモ

グロビン)および黄疸(ビリルビン)血清では影響は認めないが、免疫グロブリン値が異常高値を示す検体やビタミン剤が長期大量投与されている患者検体では留意する必要があると認められる^{5,6)}。本法はRIA法や酵素免疫測定法に較べ、いずれも低

表 2. 測定可能項目

分類	発売中	近日発売予定
循環器系用薬	ジゴキシン	ジギトキシン
	リドカイン	キニジン プロカインアミド N-アセチルプロ カインアミド プロプラノロール MEGX
中枢神経系用薬	フェニトイン	フリーバルプロ酸
	フェノバルビ タール	フリーカルバマゼ ピン
	カルバマゼピン	エトサクシミド
	バルプロ酸	
	プリミドン	
抗 生 剤 等	フリーフェニトイン	
	テオフィリン	
	アミカシン	ネチルマイシン
	トブラマイシン	ネオマイシン
そ の 他	ゲンタマイシン	パンコマイシン ストレプトマイシン クロラムフェニ コール ジベカシン T ₄ T ₃ up take インスリン コルチゾール

値を示す傾向にある(図6)⁶⁾。また、維持量のジゴキシンを6日間以上連日経口投与されている120例を対象として血中濃度を観察した。その結果、中毒例(10例)では血漿中濃度は0.83~3.12 ng/mlの分布範囲を示し平均値は1.89 ± 0.657 ($\bar{X} \pm S.D.$) ng/mlである。非中毒例(110例)は0.23~2.20 ng/mlに分布し、平均値は1.00 ± 0.43 ng/mlとなり諸家の報告に較べ低値を示した⁷⁾。更に、ジゴキシン濃度測定依頼のあった検体の値を無作為に抽出して度数分布を観察すると、図7に示すようにやや低値の傾向が伺える。本法が低値を示す原因として、本法で用いる抗体の特異性が他法と較べ優れる可能性が示唆される。すなわち、ジゴキシンの代謝産物など類縁物質を測り込む影響がより少ない点より、相関関係および therapeutic range の差が生じると考えられる⁸⁾。

Ⅵ. 結 語

本法は精密性、正確性に優れ、さらに操作がきわめて簡便で迅速性に富み臨床化学分析装置としての条件を満たすものである。また一方、検査室のみならずベッドサイドにおいても測定者間に差の少ない良好な成績を得ることが出来る。

今後、治療に直結する TDM の具現化に有用なシステムと考えられる。

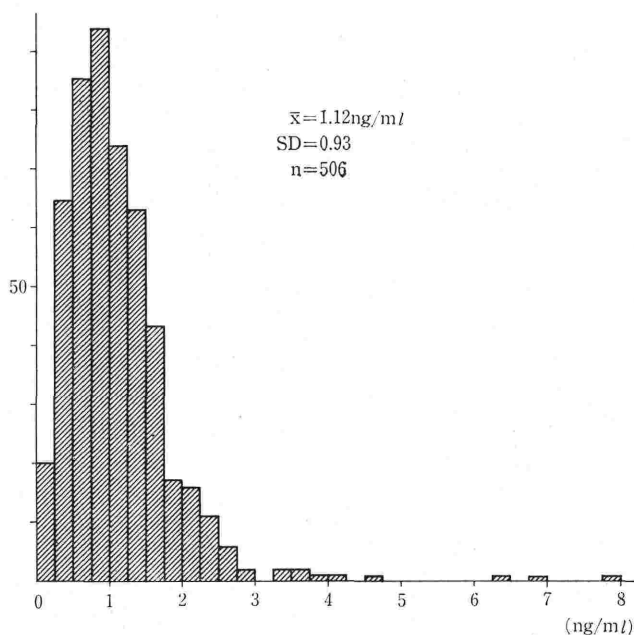


図 7. ジゴキシン測定値の分布

文 献

- 1) Jolley, M. E., *et al.* : *Chin. Chem.* **27** : 1190, 1981.
- 2) Popelka, S. R., *et al.* : *ibid.* **27** : 1198, 1981.
- 3) Jolley, M. E., *et al.* : *ibid.* **27** : 1575, 1981.
- 4) TDX取扱説明書 (ダイナボットK. K.)
- 5) 菅山修二, 他 : 生物試料分析 **6** : 31, 1983.
- 6) 扇谷茂樹, 他 : 臨床検査機器試薬 **6** : 71, 1983.

- 7) 扇谷茂樹, 他 : 衛生検査 **32** : 928, 1983.
- 8) 扇谷茂樹, 他 : *ibid.* **33** : 143, 1984.

田 中 一 彦

国立循環器病センターICU

扇 谷 茂 樹

国立奈良病院研究検査科

「循環制御」第3巻 第2号 (昭和57・12月)

特 集

『誌上シンポジウム』 カルシウム拮抗薬と循環管理

Ca ²⁺ 拮抗の生理	有田 真・清末達人
Ca 拮抗薬と心筋代謝	矢崎義雄
Ca 拮抗の薬理	今井昭一
狭心症の病態	春見建一
Ca 拮抗剤と不整脈	比江嶋一昌・高橋正喜 鈴木文男・佐竹修太郎
高血圧の治療とCa 拮抗薬	上田慶二・桑島 巖
冠状動脈造影法からみたいわゆるCa 拮抗剤 (slow channel in hibitor) の検討	遠藤真弘
術中の血圧, 循環管理とCa 拮抗薬	上山英明・田中陽一 寒川孝佳・太田又夫
CCUでのCa 拮抗薬の応用	延吉正清・野坂秀行
Ca 拮抗薬の心筋・血管平滑筋および骨格筋に対する作用の差異	小野 宏
カルシウム拮抗薬と循環管理 (討論)	司 会 岡田和夫

¥ 2,800 (送料負担)