

心アミロイドーシスの早期診断における心電図・心エコー検査の重要性と疑いのポイント

～検査技師の視点から～

◎井口 純子<sup>1)</sup>

信州大学医学部附属病院 先端心臓血管病センター<sup>1)</sup>

希少疾患と思われてきた心アミロイドーシスは、従来想定されていたより頻度が高く、日常臨床において比較的遭遇することの多い疾患であることが明らかとなってきた。更には治療法の進歩に伴い、不治の病から治療法のある疾患となった。その各種治療法の効果は、主に病初期に期待できるため、早期診断が重要な疾患である。また、心アミロイドーシス早期診断のゲートキーパーとして、心電図・心エコー検査が期待されている。心エコー検査を行う我々臨床検査技師は、時に心アミロイドーシスの第一発見者となりえるため、患者の予後に大きな影響を与える可能性もある。ゲートキーパーとしての重要な役割を果たすべく、心アミロイドーシスの疾患概念を理解し、心アミロイドーシスを念頭に置くべき患者、心エコー検査所見の特徴を知る必要がある。これまでに報告された心アミロイドーシスに関する情報を共有し、日常臨床に潜んでいた心アミロイドーシス患者のあぶり出しに、心エコー検査が有用であった症例を紹介しながら、心アミロイドーシス疑いのポイントを概説する。

チームでみつける疾患 心アミロイドーシス ～技師と医師の連携の重要性～

◎南澤 匡俊<sup>1)</sup>

信州大学医学部 循環器内科学教室<sup>1)</sup>

心アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスにおいて、心筋間質にアミロイド蛋白が沈着し、形態的、機能的異常をきたす進行性かつ予後不良の疾患である。2019年にトランスサイレチン型(TTR)心アミロイドーシスに対しTTR四量体安定化薬(タファミジス)が登場し、2021年にALアミロイドーシスに対しヒト型抗CD38モノクローナル抗体(ダラツムマブ)を含む多剤併用療法の有用性が報告され、本邦でもダラツムマブが臨床導入された。全身性アミロイドーシスの予後は病型にかかわらず心病変に規定されており、早期発見、早期治療介入の重要性がますます高まってきている。早期診断のためにはアミロイドーシスを疑うRed-flag所見を理解し、日本循環器学会「2020年版：心アミロイドーシス診療ガイドライン」にあるように「ピロリン酸シンチグラフィによる評価」と「M蛋白の評価」を組み合わせることが重要である。臨床検査技師が心電図、心エコー所見から、二次性心筋症の鑑別として心アミロイドーシスを疑い、早期診断のゲートキーパーとしての役割が期待されている。本講演では心アミロイドーシスの診断アルゴリズムにおける心電図、心エコーの役割、並びに当院における臨床検査技師による心エコーレポートから早期診断に至った例などを交え、技師と医師との連携の重要性につき概説する。

## 検査医学の将来と品質保証の実現に向けて

◎奥田 忠弘<sup>1)</sup>

アボットジャパン合同会社 診断薬・機器事業部 デジタルヘルスソリューションズ<sup>1)</sup>

### 【外部環境の変化】

全ての産業は相互に影響を与え合っており、医療業界も例外ではない。他産業で起こっていることをモデル化し、その意味を理解することにより、医療業界に近い将来起こるであろう変化を予測することができる。

例として近年、ロボティクス技術が発展し、自動車の製造ラインなどで人間の手による繰り返し作業の機械化が進められてきた。同様に、機械学習・深層学習を基とするAI技術が発展し、画像認識による不良品の発見のシステム化などが進められてきた。これらは即ち、職人の業が不可欠と思われてきた分野においても、繰り返し作業やパターン認識に属する内容は、機器やソフトウェアにより過半が置き換え可能になることを示唆している。

### 【医療における環境変化】

日本においては労働人口が減少し、高齢者の医療・介護費用が増加する中、現在と同じ医療供給体制を維持するのは不可能である。限られた資源で医療を提供するには、総合診療／急性期医療／療養・介護の機能分化と連携の推進は不可欠である。

また、厚生労働省による働き方改革、タスクシフト・タスクシェアリングなどが推進される中、諸外国においては看護師が一定範囲の診断・治療を行い、薬剤師がDO処方、検査技師がオーダ変更できる場合もある。日本においてはいずれも制度化されておらず、臨床医の責任・業務範囲が他国に比べて広い構造となっているため、検査部門の専門性を活かした役割の拡大は働き方改革の推進に貢献できる。

### 【求められる検査部門のあり方】

他産業で既に起こっているように、進化する技術を活用して検査業務が自動化・システム化されると、検査部門のコア業務が検査結果の提供から、機器・システム・業務全体の品質保証、生産性のある化と継続改善、院内の多職種ならびに患者とのコミュニケーション、データ解析による診断・モニタリング支援などに移行する。

### 【アボットの方向性】

今後求められる医療・検査のあり方をともに実現するため、特定の分析器や検査項目といった「点」ではなく、検査業務全体の生産性と品質を向上させる「面」の製品・サービスラインナップへの転換、検査部門「内」における価値の提供から、チーム医療における貢献度を高めるような検査部門「外」に対する価値と情報発信の拡大、TAT改善やコスト削減のような「固定的」な方向性から、求められる医療・検査といった「不確実」な将来を共創するアプローチへの転換などを行っている。

### 【検査業務の品質保証】

検体測定業務時間の9割は分析工程「以外」が占めており、分析前工程・後工程、管理業務などの属人性を抑制するためのシステム化は、総合的精度管理の実現に必要不可欠である。特に、報告値に影響を与える検体性状の確認、機器の精度管理、検査値の点検の標準化およびトレーサビリティの確保は重要性が高い。

### 【診療支援の品質保証】

臨床検査の品質保証における最終目的は検査項目の選択と依頼、および検査値の臨床的解釈の適切性の担保であり、それは検査結果を用いた診断・治療・モニタリングの品質保証につながる。検査業務の品質保証においてシステム化が重要であったように、診療支援業務においても臨床医や検査専門医による検体検査結果の総合的なよみ解き方を診断ロジックとして形式知化し、検査部門がそのロジックに基づいて解析・情報発信を行う仕組みを構築することにより、診療支援の品質保証が実現できる。

### 【まとめ】

人の心やスキル、またその集合体である組織の文化の変化には長い時間を要する事がある。将来の方向性を見据え、先んじた対策を講じる事により、検査医学の継続的な発展と医療・患者への貢献度を高めることができる。

## 血中アミロイドβ測定による認知症診断技術のご紹介

◎佐藤 利幸<sup>1)</sup>

シメックス株式会社 中央研究所<sup>1)</sup>

近年、疾患修飾薬と呼ばれる新しいタイプの認知症治療薬の開発が加速している。2021年にはアデュカヌマブが米国食品医薬品局から条件付きで迅速承認を受けており、本年7月にはレカネマブが正式承認されている。本邦においてもレカネマブは優先審査品目に指定されており、疾患修飾薬を用いた認知症治療が可能になりつつある。

これら疾患修飾薬は、いずれもアルツハイマー型認知症(AD)と呼ばれる、認知症の中でも最も患者数が多いとされるタイプの認知症に対する治療薬である。ADは連続的に原因病理が進行する疾患であるとされており、認知機能が低下する20年以上前から、脳内でアミロイドβ(Aβ)と呼ばれる物質が凝集・沈着しはじめることが知られている。このような脳内変化はアミロイド病理と呼ばれており、続いてタウ蛋白質の異常リン酸化と凝集(タウ病理)が生じ、最終的に神経細胞死(神経変性)に至ると考えられている。

現在開発が進められている疾患修飾薬の多くは、これらの脳内で生じる病理変化のうち、アミロイド病理を対象としたものである。これらの疾患修飾薬は、脳内で生じたAβの凝集・沈着物に対して直接作用・除去することにより原因病理の進行を抑制し、認知機能の低下を遅らせる効果があるとされている。

このように、疾患修飾薬は作用対象となるアミロイド病理が存在している場合に、はじめてその効果が発揮されることになる。そのため、治療を開始するにあたっては、あらかじめ患者の脳内でAβが蓄積しているかどうかを確認しておくことが必要である。現在、脳内アミロイド病理の有無を確認する方法としては、陽電子放射断層撮影(Positron Emission Tomography: PET)検査と、脳脊髄液(Cerebrospinal Fluid: CSF)検査の2種があげられる。PET検査では、脳内に沈着したAβに対して特異的に結合可能な放射性プローブを投与することで、脳内アミロイド病理の有無を視覚的に判別することができる。一方CSF検査では、脳内でのAβの沈着が進行したことによって生じる、CSF中のAβ量の減少を検出することによって、脳内アミロイド病理状

態を推定している。しかしながらこれらの検査は施設へのアクセス、検査コスト、患者への侵襲性の点から、広く普及するには至っていない。

そこでシメックスでは、血液を用いた検査によって、簡便で安価に脳内のアミロイド病理状態の把握を補助することが可能な新規診断技術の開発に取り組んできた。これまでの研究によって、血液にもAβが存在することが知られており、CSFと同様に血液Aβを測定することによって、アミロイド蓄積状態を推定できると期待されている。しかしながら、血液中のAβはCSFと比較して非常に低濃度でしか存在せず、また凝集・沈着しやすい性質であるため、血液中での安定性も不良である。

そのため、血液Aβを対象とした診断法を確立するためには、①低濃度のAβでも検出可能な高感度な測定試薬であること、②血液中の様々な夾雑物質の影響を受けず、正確にAβのみを測定可能であること、そして③凝集・沈着による影響が生じない検体の取扱い条件を確立すること、の3点が重要になると考えられる。

これらの課題を解決するため、シメックスでは全自動化学発光酵素免疫測定法による血液Aβの測定技術の開発に取り組んできた。本技術では、高感度発光基質と全自動測定による高い検出感度を実現している。また、質量分析法による血液Aβ分子の測定結果をリファレンスとした抗体選定を行うことで、検体中の夾雑物の影響を受けず、Aβ分子を正確に検出可能な抗体ペアを決定することに成功した。さらに、臨床現場での運用を想定した様々な条件下での検体中のAβの安定性を評価することにより、検査結果に影響を及ぼさない推奨検体取扱い条件を決定している。

このような取り組みの結果、我々の開発した血液Aβ測定法は、アミロイドPET検査によって決定された脳内アミロイド病理状態を、感度88%、特異度72%、全体一致率80%で予測できることを確認している。現在は本技術の社会実装に向けた取り組みを加速させており、間もなく訪れるであろう疾患修飾薬を用いた認知症治療の新時代の到来に合わせ、血液検査による認知症診断の実現を目指している。

## 自動前処理機能を有した「ルミパルスプレスト iTACT タクロリムス」の導入効果

◎戸来 孝<sup>1)</sup>

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院<sup>1)</sup>

### 【はじめに】

免疫抑制剤タクロリムス(Tac)は強力な免疫抑制作用を有し、移植に広く利用され高い効果を上げているが、有効治療域が狭く、かつ体内動態が大きいことから治療薬物モニタリング(TDM)が重要視されている。現在、多くの血中 Tac 測定キットは全血から Tac を抽出するための手作業による前処理操作を必要としている。この前処理操作は時間と労力を要するだけでなく、作業員間で測定値に変動が生じる問題があった。このような中、前処理操作を不要とする「ルミパルスプレスト iTACT タクロリムス」が発売された。本法の基礎性能および導入効果について報告する。

### 【基礎性能】

- 1) 精密度：専用コントロールの併行精度(C.V.)は 0.5%、室内再現精度は 0.9~1.0%と良好であった。
- 2) 直線性：約 40 ng/mL まで直線性が認められた。
- 3) 感度：ブランク上限(LoB)は 0.068 ng/mL、検出限界(LoD)は 0.086 ng/mL、定量限界(LoQ、C.V.10%)は 0.091 ng/mL であった。
- 4) 相関：従来法との相関(n=877)は、 $y=0.927x+0.20$ 、 $r=0.977$  であった。

### 【乖離症例】

本法と従来法の測定値の乖離が 11 症例認められた。全例従来法が高値であった。またゴールドスタンダードである液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)にて追加測定が可能であった 4 症例を測定したところ、すべて本法と一致していた。乖離症例の特徴は全例が Tac を高用量投与している入院患者であり、比較的安定している外来患者に乖離は認められなかった。共通点として入院後、Tac 高用量投与の状態が数日継続すると乖離が出現し、減量するとやがて消失した。

### 【導入効果】

1) バッチ方式からリアルタイム測定へ  
従来法は一定数の検体が集まってからまとめて測定するバッチ方式であり、担当者が繁忙時に拘束されることが多かった。本法は前処理が不要なため担当者の任意のタイミングで測定が可能となり作業の平準化に寄与している。

### 2) 検体取り違いリスクの低減

従来は抽出用のチューブ(患者氏名は無記名)に全血を分注し、そこから得られた抽出液を測定用チューブに移していたため検体取り違いリスクがあった。本法は採血管から測定用チューブに分注するだけであり、さらに両者とも患者氏名が印字されているので取り違いリスクが低減した。

### 3) 不慣れな休日日勤者の負担軽減

当院は移植症例が多く、休日でも 10 数件の Tac 測定依頼がある。そのため不慣れな日勤者が緊急検査の合間を縫って測定していた。本法は作業工程が簡素化したこと、検体取り違いリスクが低減したことにより日勤者の負担が大幅に軽減し、日勤者に大変喜ばれた。また日勤者に要するトレーニング時間も短縮した。

### 4) 作業員間の測定値差がなくなった

従来法は粘性の高い全血の分注精度や攪拌等が測定値に影響していた。このため作業員間の測定値差が問題となっていた。本法は手技が影響する工程そのものがなくなったことから作業員間差のない測定値が得られるようになった。

### 5) 外来診察前検査に対応

各診療科は外来診察時に Tac 結果を早く知りたいとの要望があった(数件/日)。血中濃度が分かれば当日中に用量を調整できるためである。従来法は作業効率が悪いため診察前報告に対応するのは困難であったが、本法は十分対応できるようになり臨床に大変寄与していると思われた。

### 【考察】

本法は自動前処理機能を有し作業効率が大幅に向上した。基礎性能は従来法より良好であり、日常検査に導入可能と思われた。一部の症例で従来法との乖離が認められ、原因として代謝産物との交差反応が示唆された。また投与量や投与方法で乖離の出現頻度が異なった。したがって乖離現象は施設毎に異なると考えられることから、本法を導入する際は、検査室は自施設の乖離現象について把握し臨床に説明できる準備をする必要があると考えられた。

## 心不全パンデミック時代における臨床検査の精度管理 — BNP 検査を中心として—

サーベイから見えてきた BNP のハーモナイゼーションの可能性

◎枝松 清隆<sup>1)</sup>

藤沢市民病院/神奈川県臨床検査技師会 生物化学分析検査研究班 班長<sup>1)</sup>

2018年に施行された医療法の一部改正により、検体検査における精度の確保や品質保証が推奨・義務化され、各医療機関における日常的な精度管理や外部精度管理調査に対する重要性がより一層高まっている。このような背景のもと、神奈川県臨床検査技師会（以下、神臨技）の生物化学分析検査研究班では、年1回、神奈川県下の一般病院や登録衛生検査所等の70数施設（調査項目により異なる）を対象に、重要な検体検査項目における日常の測定値の状況を把握し、標準化への道筋をつけることを目的として精度管理調査を実施し、参加施設での内部精度管理の運用見直しや臨床検査業務の信頼性向上の推進を図っている。

本調査においては生化学的検査（GLU、T-BIL、Na、K、Clを始めとする全26項目とHbA1c）や感染症項目（HBs抗原、HBs抗体、HCV抗体）を中心として項目を選定し、市販の精度管理用物質や患者検体由来の血漿、血清サンプルを調製して配付を行い参加施設での測定に付している。

神臨技の調査では免疫化学項目の中でも、超高齢化社会の進行という背景下で急増する慢性心不全患者の疾病管理の重要性に鑑みてBNP検査に着目し、2017年度より継続して調査を実施している。免疫測定では多くの項目で基準となる標準物質が存在しておらず、外部精度管理調査を主催する各種団体が試料を独自に調製して配付するため、調査試料が統一されておらず、試料のマトリックス効果も一様とは言えない。神臨技においても、BNP項目の調査のために患者血漿と健常者血漿を用いて希釈調製した試料を配付し調査を実施してきたが、患者血漿の入手の困難さや調査試料の調製の煩雑さ、また試料安定性等、いくつかの課題を抱えている。そこで、22年度の神臨技精度管理調査においては、ヒト血漿をベースとして設計され、BNP-32とproBNPの存在比も実検体に近似した市販の精度管理用物質である

「BNPコントロール シオノギ（以下、BNPコントロール）」を用いて、患者血漿から調製した従来の調査試料と併せて精度管理調査を実施した。その結果、両者の調査試料は概ね同じ挙動を示すこと、また、各試薬間でのCV値は両者で同じ範囲であるこ

とが確認でき、BNPコントロールが精度管理調査の標準試料として使用可能であることがわかった。

本講演では、検査室業務の視点から、臨床検査の精度管理が日常臨床にもたらす意義について、神臨技精度管理調査の結果をベースに紹介するとともに、BNP項目の精度管理用試料へのBNPコントロールの採択、さらにはBNPのハーモナイゼーションの可能性について言及したい。

## 心不全パンデミック時代における臨床検査の精度管理 — BNP 検査を中心として —

ヒト脳性（もしくはB型）ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の生体内挙動と臨床的意義に関する最新の話題

◎錦見 俊雄<sup>1)</sup>

社会医療法人若弘会 わかくさ竜間 リハビリテーション病院 院長<sup>1)</sup>

BNPは主として心室から血液中に分泌される32アミノ酸残基からなる心血管ホルモンである。ナトリウム利尿作用や血管拡張作用を示し、また交感神経系およびレニン・アンジオテンシン系を抑制してそれらのホルモンと拮抗的に作用することにより、心不全などの病態を改善させることが知られている。BNPは松尾らのグループにより世界で初めて単離され（1988年）、その後IRMA法による測定キット

（シオノリアBNP）が利用可能となり、心不全診断適応による保険収載へと至る（1996年）。さらに、日本心不全学会は2013年にBNP値の心不全診断カットオフ値に関するステートメントを発表し、今日の臨床においては心不全スクリーニングや病勢監視に欠かせない指標としてBNP検査が活用されている。（急性・慢性心不全診療ガイドライン2017年改訂版、日本循環器学会/日本腎不全学会合同ガイドライン）

BNPの生成過程では、心室壁に対する負荷などが分泌刺激となり主に心室の心筋細胞内において前駆体であるproBNPが形成され、引き続いてproBNPの76および77番目のアミノ酸の結合に酵素（furin）が作用して開裂し、ナトリウム利尿活性を有するBNP（BNP-32、77-108アミノ酸残基部）と非活性型N-terminal proBNP（1-76アミノ酸残基部）が血中に放出される。この時、一部はBNP（BNP-32）より生理活性が低い前駆体（proBNP）のまま血中に放出される。2006年頃からはproBNPの糖鎖修飾に関する研究も精力的に行われ、心不全重症度と糖化proBNPの関係についての多くの知見が得られている。そして、心不全の重症化により、血中proBNPはBNP（BNP-32）に対して存在比率が大きくなることも見出されている。

現在主流となっているイムノアッセイ系によるBNP測定値は、測定原理上BNP（BNP-32）とその前駆体であるproBNPの合計量を示している。また、BNP測定値を修飾するいくつかの病態や薬剤についても研究が進んでいることから、これらの知見を加味した総合的な診断が患者個別の病態を理解する上では重要となる（NT-proBNPイムノアッセイ系も測定原理上proBNPとN-terminal proBNPの合計量が示される）。

さて、2025年問題としてクローズアップされている心不全パンデミックを克服するためには地域医療連携が最大のキーワードとなる。機能別の医療機関や患者居宅にまで診療場面は広く跨り、医師だけでなく、多くの医療関係者が治療から看護・介護に参画して心不全患者の疾病管理を行う時代へと既に突入している。多職種のスタッフ間において患者病態の共通理解に基づいたコミュニケーションを行うためには、血液検査等によるバイオマーカーの挙動を熟知して情報を共有することが極めて有益であり、特に心不全の疾病管理におけるBNP検査は最も有効なツールとなる。

本講演では、血中のBNP（BNP-32）とproBNPの存在比や関係する分子の挙動について解説し、最新のARNIによる心不全治療とBNP分子型との関係、さらにBNP測定値を解釈する上で知っておくべきピットフォールについても紹介する。