

NT-proBNP の展望

川口 宗宜

ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社

サイエンティフィックソリューション部門 免疫・生化学部 大阪グループ

慢性心不全は虚血性心疾患、心筋症、不整脈、弁膜症や先天性心疾患、薬剤の心毒などあらゆる心疾患を基礎に心臓のポンプ機能が低下し、抹消主要臓器へ十分な血液量を供給出来なくなった状態である。

その診断やモニタリングには CRP に代表される急性反応性蛋白や IL-6 などの炎症性サイトカイン、脂質や蛋白、核酸などの酸化障害マーカーが注目されているが、本邦では神経体液性因子の 1 つである BNP またはその分泌の過程で産生される NT-proBNP が臨床の現場で活用されている。

BNP に代表されるナトリウム利尿ペプチドファミリーの中で ANP と BNP は心臓から分泌される所謂、心臓ホルモンとみなされている。これらは生理活性を持ち、ナトリウム利尿作用、血管拡張作用、RAAS、ADH および交感神経を抑制する作用を持っている。

BNP は心筋伸展や心ストレスなどの刺激により合成される前駆体 proBNP が Furin などの酵素により切断され、血中に分泌されるがその際に等モルで NT-proBNP も血中に分泌されると考えられている。

BNP は受容体への結合、NEP と呼ばれる蛋白分解酵素による分解、腎のクリアランスなど様々な代謝経路を辿る。それに比べ NT-proBNP は生理活性を持たない為、受容体への結合による代謝を受けず、タンパク分解酵素による分解も受けない為、血中では安定して存在し、血中半減期も約 120 分と BNP の約 6 倍と考えられている。

このような背景から NT-proBNP の検体安定性は非常に高く、血清においても 24 時間以上安定しており、蛋白分解酵素による分解を受けないことから強度の溶血でも値に変動が見られない。BNP は血漿採血が必要であり、蛋白分解酵素の影響を回避するために採血後は氷冷し、速やかに測定することが推奨されているが NT-proBNP はその必要がなく検体運用が非常に簡便である。また血清検体で測定が可能ことから生化学検体を用いた追加測定も可能になっており、臨床検査の現場で優れた物質的特性を持っている。

NT-proBNP は検体安定性に優れているだけでなく、早期心不全のバイオマーカーとしても期待されている。特に無症候性心不全の検出診断精度は BNP と比較し、有意に優れていると言う報告がある。

NT-proBNP は日本循環器学会の循環器病の診断と治

療に関するガイドライン：慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）にも BNP と共に併記されているだけでなく、同ガイドラインの脳血管障害、腎機能障害、抹消血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドラインにおいて、腎機能障害を合併した患者でのバイオマーカー評価にも記載されており、カットオフ値 1200pg/ml とした場合の心不全診断率は感度 89%、特異度 72% となり腎機能に関わらず心不全の診断に有用であるとされている。

近年登場した DPP-4 阻害薬や欧米にて認可を受けた心不全治療薬である Entresto などは BNP の分解を行う DPP-4 や NEP の作用を阻害するため、結果的に血中の BNP 濃度は上昇する。Entresto はその作用により BNP による心保護作用を高め、心不全治療薬としては従来の ACE 阻害薬と比較して死亡率の有意な低下を示した最初にして、現時点で唯一の治療薬との報告があり、心不全の治療薬として注目されている。

これらの薬剤を用いると有意に血中 BNP 濃度は影響を受け上昇する為、心不全重症度モニタリングや予後予測を行うバイオマーカーとはならなくなると考えられている。

この様に NT-proBNP は BNP と比べ、様々な代謝を受けないことから検体の安定性に優れており、各種ガイドラインにも併記されたバイオマーカーである。また薬剤の影響も受けづらく、診断や重症度モニタリングを行うことが出来る予後予測マーカーとして臨床の現場で今後も活躍すると考えられている。

C-16 機器・試薬セミナーⅡ（スイーツセミナー）

血液凝固自動分析装置 CP3000 のご紹介

～クロスミキシングテスト機能の活用について～

小森 満理絵

積水メディカル株式会社 マーケティング部 血液凝固グループ

今回は、血液凝固自動分析装置 CP3000（以下、CP3000）の特徴的な機能の1つであるクロスミキシング機能にフォーカスしてご紹介します。

CP3000は、コンパクト形状ながら高性能、簡単操作を実現したコアプレスタ[®]2000（以下、CP2000）の後継機で、CP2000の特徴はそのままに、便利な機能を新たに加え、より快適でスピーディーな装置として、2013年に発売した装置です。

－ CP3000の主な特長 －

≪「省」スペース・タイム・エネルギー≫

- ・設置面積 0.44 m² (CTS付は0.54 m²)
- ・処理能力 最大 400 テスト/時間（凝固項目）
- ・スピーディーなファーストレポート
装置停止状態から最初の測定結果を報告するまでのターン・アラウンド・タイムは最短 2.5 分（PT 正常の場合）。
- ・省エネルギー設計 100V/0.95kVA

≪「優れた」新機能≫

- ・コンティニアス・ラック・ローディング システム
検体ラックは測定中も、サンプリングを停止させることなく随時追加が可能で、再検時も再引き込みが可能。
- ・試薬オートレジストレーション機能
試薬トレイへ試薬をセットするだけで、必要な情報はすべて自動で登録。試薬ボトルには新たにデータマトリクスコードを採用し、項目名・有効期限・ロット番号・ISI 値・ボトルシリアル等の自動管理が可能。
- ・CTS (Closed Tube Sampling)機能 ※オプション
血液飛散を防止し、安心して安全に検査をできるよう開発された CTS 機能は、採血管のキャップをしたまま測定ができる機能。高精度なサンプリング性能をそのまま維持できるピアシング機能は、必要最小限のサンプリングで検査が可能。

≪「満足」を叶える多彩な機能≫

- ・クロスミキシングテスト機能
- ・採血量チェック機能
- ・検体濁りチェック機能
- ・異常凝固反応チェック機能 など…

－ クロスミキシングテスト機能の活用 －

原因不明の APTT 延長が見られた場合は、直ちにクロスミキシングテストを実施し、因子欠乏・凝固因子インヒビター・LA を判別することが大変重要です。特に、血栓性素因である LA が疑われる場合は、出血性素因である因子欠乏や凝固因子インヒビターの場合と治療方法がまったく異なる為、これらを判別することの意義は非常に高く、臨床現場における必要性もますます高まっています。しかしながらクロスミキシングテストの普及は遅れており、臨床へも浸透していない状況です。背景には手技の煩雑さや、結果の解釈が難しい等の問題点があり、CP3000ではそれらの問題点を解決すべく、CP2000のクロスミキシングテスト機能をさらに進化させました。また、当社ではクロスミキシングテスト研究会・クロスミキシングテストサーベイを通してクロスミキシングテストの普及と標準化を推進しています。

CP3000のクロスミキシングテスト機能では、希釈ポイント数の多い(5~7ポイント)即時反応の検体多点希釈が自動可能であり、結果のグラフ表示や印刷も可能です。また、クロスミキシングテストで正しく結果を判別するためには、即時反応と遅延反応(37℃、2時間インキュベーション)の両方が必須です。CP3000のクロスミキシングテスト機能では、即時反応と遅延反応の結果を重ねてグラフ表示することが可能であり、ミキシングカーブのパターンを簡単に見ることができます。

CP3000のミキシングテスト機能をご活用いただくことで、より簡単に、より早く、クロスミキシングテストを実施いただけます。

連絡先：

積水メディカル株式会社 マーケティング部

Tel : 03-3272-0918

C-17 機器・試薬セミナーⅢ (スイーツセミナー)

新型自動分析装置 Bio Majesty Zero シリーズ『JCA-ZS050』のご紹介

小島 和茂

日本電子株式会社 医用機器事業部 医用機器本部 技術サポートセンター 応用研究グループ

Bio Majesty シリーズは、血液や尿中のタンパク質、酵素、糖、電解質など様々な成分を測定する生化学検査において、『迅速』・『高精度』・『微量化』を実現し、多くの検査室に採用されてきました。近年の医療機関における診療前検査の要求に応えるため、多くの検査室が検査業務の効率化を目的に、多様な分析装置を繋ぐための搬送システムの導入、分析装置を制御するための検査システムの導入など、検査業務の自動化が推進してきました。

一方、検査室では、報告される測定結果が正しい値である事を保証するために、多種多様な分析装置のメンテナンスや精度管理業務が主たる業務の一つとなっております。そこで、『簡便なメンテナンス性』が要求されるようになりました。また、今後は正しい測定結果を保証するために分析が正常に行われたかどうかを『分析装置側で監視する機能』や多種多様な『検体間コンタミネーションの回避機能』、患者検体由来の『非特異的な反応の有無を監視する機能』など、検査現場の業務を支援する機能が重要になっています。

“限りなくゼロ(究極)”への挑戦として開発した新ブランド Bio Majesty Zero シリーズでは、ソフト・ハード共に設計を一から見直し、これまでの BM シリーズに組み込まれていなかったユーザーニーズも反映し、次の4つの開発キーワードを柱に様々な仕組みを構築しました。Bio Majesty Zero シリーズの第1弾として開発した JCA-ZS050 をご紹介いたします。

■Bio Majesty Zero シリーズの4つの開発キーワード
1. Carry-Over Avoidance

JCA-ZS050 では異なる材料間において、アルカリ洗剤や酸性洗剤を使用した洗浄を可能にしています。例えば、血清と尿の材料間で測定濃度域の大きく異なる蛋白、アルブミン、CRE などの測定の際に有効となります。さらに、キャリオオーバーが危惧される項目に対して効率的なエラー付加を可能とする新判定ロジックを採用しました。

2. Micro-Volume Technology

【検体希釈機構の継承】

BM シリーズの特長である検体前希釈方式では、元検体 30 μ L 分注し、ピペット内の内部水(生理食塩水)120 μ L により押し出し吐出を行い、希釈セルに分注しま

す。

その後、反応に必要な希釈検体を希釈セルから吸引分注し、個々の測定に使用する方式を取っています。また、採血量に制限のある小児や新生児の測定の場合には、微量測定モードが有用です。特定のポジションに検体をセットするだけで、微量測定モードを使用する事が可能です。

3. Innovative Operation

【HOME 画面】

装置全体の情報を容易に判断できるツールとして有用な HOME 画面を紹介いたします。ここでは装置の状態、メンテナンススケジュール、試薬残量(残量・期限)、洗剤類交換、分析の進捗確認など様々な情報を1画面に集約しています。それぞれの画面をタッチする事で、詳細画面へ遷移する機能を有しており、必要な情報を簡単に取り出す事ができます。

【キャリブ・QC パターン設定】

キャリブレーションとコントロールの測定パターンを曜日単位や日内(朝・夕)の運用など様々なシチュエーションに応じて、事前に最大15セットまで登録しておく事ができます。また、自動起動・終了プログラムには新たに装置の内部水を利用した試薬ブランク測定指示が可能となり、更なる業務の効率化が期待できます。

【アクティブ・トレース】

信頼性の高い検査データを提供するアクティブ・トレース機能をご紹介します。個々の測定結果には、検量線情報、反応タイムコース、フィブリン検知、サンプルログなどのデータ解析に必要なモニターが紐づいており、瞬時にそれぞれのモニターの確認が可能です。突発的に異常が発生した場合の原因追求のツールとして大変有用です。

4. Simple Maintenance

人間工学に基づくシンプル・メンテナンスを目指し、『通常メンテナンス・エリア40』と『定期メンテナンス・エリア60』を定めました。試薬管理や消耗品補充など日常的に実施する業務は前面から40センチ以内、それ以外の定期メンテナンスについても60センチ以内と定義しました。またピペットや攪拌ロッド等の交換には工具不要の簡易メンテナンスを実現しました。

C-18 機器・試薬セミナーⅣ（スイーツセミナー）

銀増幅技術を応用した新しい感染症検査

寺田 昭子

富士フィルムメディカル株式会社 販売統括本部 POCT 部 学術グループ

抗インフルエンザ薬が登場し、インフルエンザ治療は難しいものではなくなった感があるものの、高齢者・乳幼児などの所謂「免疫弱者」では肺炎などを併発し、不幸な結末となることも少なからず存在する。また感染性の高さから、学校・高齢者施設・医療施設での集団感染を起し易く、マスクを賑わす事例が多く報告されたのも記憶に新しいところである。

抗インフルエンザ薬は、その作用機序から適切なタイミングで投薬することが重要と言われているが、従来のインフルエンザ迅速診断検査では、一般的に発症から 12 時間程度経過しないと陽性判定が難しいと言われている。従って発症直後に受診した患者の検査結果が偽陰性となる場合は、翌日に検査の為だけの再受診が必要となる場合もあり、患者にとっては辛い 1 日を過ごすこととなる。早期発見による早期の治療開始は早期治癒につながり、患者の身体的負担を軽減し重症化を防ぐことにつながるの周知の事実であり、発症初期のような少ないウイルス量でも陽性と判定出来るのが非常に重要となる。

「子供達の眠れない夜をなくすために」を合言葉に、富士フィルムでは写真フィルムで培った技術から、白黒写真の銀増幅技術を応用して高感度なインフルエンザ迅速診断検査技術を開発した。写真における増幅技術とは、微弱な光で生成された現像核を触媒とし、現像液による反応で大きな銀粒子を生み出し可視化することである。すなわち小さな物質を大きな銀粒子の形に変える「増幅技術」である。イムノクロマト法で標識に用いられる金コロイドを現像核と同様に触媒とすることで、イムノクロマト法の高感度化技術を実現させることが可能となった。

増幅技術には幾つかの方式があるが、IMMUNO AG1 カートリッジ FluAB では物理現像方式が採用されている。これは写真フィルムの外部から銀イオンと還元剤を供給し、写真フィルム中の小さな銀粒子を触媒にして、銀粒子を大きく成長させるものである。この技術を基に 2 価鉄 (Fe^{2+}) を還元剤として用いることで、金粒子 (約 50nm) を触媒とし迅速に大きな銀粒子 (約 10 μm) を生成するための処方完成した。これにより標識が大きくなることで、少ないウイルス量でも高感度に陽性判定が可能となった。

また高感度を実現させた上で特異度を維持するために、

標識抗体に非特異的に結合しやすい部分を取り除いた物を採用している。検出ライン以外に残存する金標識への対処として増幅工程前に洗浄工程を追加することで、洗浄前に対しバックグラウンドを 30 分の 1 程度の量に低減出来ることを確認している。これらの 2 つの技術を 1 つの試薬カートリッジ内で実現することで、高感度・高特異度の両立が可能となっているのである。

また従来広く使用されてきたインフルエンザ迅速診断キットの多くは、判定を目視で行っていたが、弱陽性例での判定については問題が指摘されている。その判定結果が、検査室の環境（照度等）や判定者（視力、加齢、思い込み等）の影響を受ける可能性があるということである。IMMUNO AG1 では機器による自動判定を採用することで、これらの影響を受けない客観的な判定を行なうことが可能となった。例えば感染症の蔓延が懸念されるような震災時の避難所での医療活動などにおいて、十分な医療環境を確保出来ないような現場でも高感度な検査を提供することが可能と成り得るのである。

また自動判定を採用したことで、従来は必要であった判定までの時間管理が不要となっていることも特長である。銀増幅技術によるイムノクロマト法の高感度化は、種々のウイルスや細菌への応用が可能で、現在は RSV や Adeno ウイルスの試薬にも応用しており、今後も様々な感染症検査の開発に取り組んでいる。

本セミナーでは実際の臨床データを交えて、銀増幅技術について紹介したい。

C-19 機器・試薬セミナーV (スイーツセミナー)

全自動輸血検査装置 ORTHO VISION® 新機能のご紹介

シングルピースフローと抗体価測定の自動化

柳川 真

オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株) イムノヘマトロジー事業部 マーケティング

臨床検査における自動機器は大量検体をいかに効率的に処理するか、いわゆるバッチ処理による効率化を目的に開発されてきた。このことは、輸血検査の分野においても同様で、従来の機器についてはバッチ処理による機器が中心であった。しかし、医療環境の変化により輸血医療従事者への要求は多種多様となり、同時に自動機器への要求も変化してきた。そのような中、使用者が機器の特性に合わせて使用することで、自施設の運用に適用させるということが散見されるようになり、自動機器の課題として指摘されることがみられるようになってきた。全自動輸血検査システム ORTHO VISION® は、「Developed by Blood bankers, for Blood bankers」という開発コンセプトの元、2014年10月に発売されました。このシステムは今までの全自動機器にはなかった幾つかの機能が具備されており、本セミナーではその中でもシングルピースフローの有用性と抗体価測定の自動化について簡単ではありますが、その概要について紹介を行う。

シングルピースフロー(Single Piece Flow) :

工業用語の1つで、いわゆるバッチ処理とは逆に、対象物に対し1個ずつ処理を行う方法である。アイドルタイムを減少させることによりシステム全体の流れをスムーズにし、全体の検査所要時間を短縮させようという考え方。

輸血検査においては、検査の効率性から小さなバッチに分けて検査を行ってきた。大きなバッチの作成は、救急医療における至急検体の割り込が容易になることや、至急で確認したい追加検査を割り込んで処理することができるメリットがある。

ORTHO VISION® では真の至急検体に対して最短で結果を報告できるよう検体処理の考え方を一新した。

抗体価測定 :

RhD 不適合妊娠や ABO 不適合臓器移植、造血幹細胞移植において抗体価測定は広く検査されているが、現状では試験管法による測定が一般的である。

試験管法は検査手技と判定においてヒトの主観によって大きく左右される検査方法であり、継時的な変化を観る必要がある抗体価測定においては、手技の維持と不変性

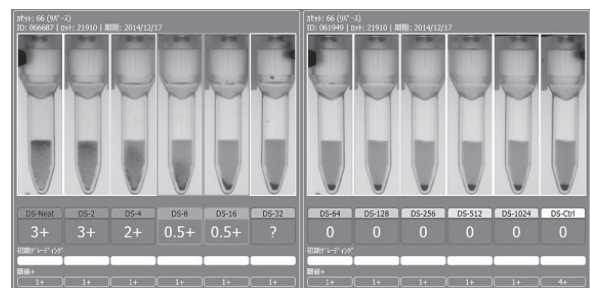
が検査者に求められている。

また、測定には煩雑な手技のため多くの時間を測定に要し、業務の拡大・効率化の障害になる場合がある。

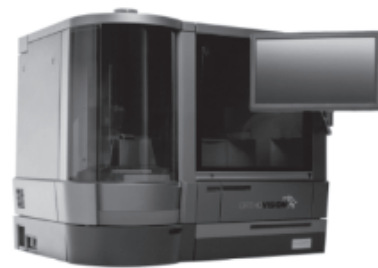
ORTHO VISION® では全自動機器としては初めて抗体価測定を自動化することが可能となり、課題となっていた検査時間の短縮や、検査精度の向上に寄与できるものと考えている。

今回、このような機会を得て、これらの特徴について紹介したいと考えている。

抗体価測定画面一例



全自動輸血検査システム ORTHO VISION®
届出番号:13B3X1018200013



お問い合わせ先 :

オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社
お客様サポートセンター

電話 : 0120-03-6527

C-20 機器・試薬セミナーⅥ (スイーツセミナー)

検査室と Acute Care をつなぐ架け橋

～全自動免疫分析装置 AQT90 FLEX～

平見 教晃
AQT 営業開発部

【はじめに】

Radiometer 社は、約 50 年にわたり血液ガス分析装置を通して、患者の病態変化が激しい Acute Care の現場に検査情報を提供してきた。当初血液ガスを測定するのみの装置であったが、迅速に結果がほしいという臨床現場の要望に応え、電解質、COOX、グルコース、乳酸、ビリルビン、そして現在は、クレアチニンが測定できるようになっている。しかし、心疾患マーカー等の免疫項目に関しては血液ガス装置に追加することが出来ず、培った経験を基に新しいプラットフォームを開発、発売にいたった。

【開発コンセプト】

簡便：遠心分離等前処理の必要ない、全血測定
迅速：測定時間約 10～22 分の短時間分析
正確：大型分析装置と同等の測定精度

【装置の概要】

本装置の概要は以下のとおりである。
測定原理：時間分解蛍光免疫測定法
使用検体：抗凝固処理済全血、血漿
抗凝固剤：EDTA、ヘパリン、
クエン酸（凝固項目のみ）
処理能力：最大 30 テスト/時間
5 項目まで同時測定可能
測定項目：トロポニン T、トロポニン I
NT-proBNP、ミオグロビン
D ダイマー、 β hCG、CRP
CK-MB

【測定操作】

測定操作は対話方式の画面（タッチスクリーン）をタップするだけの簡単操作である。

代表的な操作法は以下の 3 ステップである。

1. “サンプル測定” を選択
2. 装置に対応する採血管に採血された抗凝固処理済全血検体をそのままセット
3. 項目を選択し “スタート” を選択

1 本の検体より 5 項目までオーダー可能で分析サイクルは 2 分毎である。また、測定中にも新規検体の追加が可能である。

【測定結果】

NT-proBNP の仕様は以下のとおりである
測定レンジ：20～35,000ng/L
相関（対大型機）： $r=0.99$ $y=1.02x-7.52$

トロポニン T の仕様は以下のとおりである
測定レンジ：0.01～25 μ g/L
相関（対大型機）： $r=0.9986$ $y=1.033x-0.006$

【集中管理】

本装置は、“Radiance”により、検査室より遠隔で消耗品管理等の集中管理が可能である。

【まとめ】

AQT90 FLEX は、Acute Care の現場で運用することを前提に開発された装置であり、測定項目も迅速に測定結果を必要とする項目をラインナップしている。また、検査室より集中管理が可能であり、現在の Acute Care ワークフローを変えることが出来る “検査室と Acute Care をつなぐ架け橋” の役割が可能な装置である。



問合せ先：aqt@radiometer.co.jp