

BNPの臨床

検査センターでの院外検査が一般的であったBNP検査は測定結果取得まで2~3日を要し、BNP検査の心不全診断・治療に対し積極的な取り入れが今ひとつ進んでいなかったのが現状である。しかしながらここ数年で院内において迅速にBNPが測定可能な装置が開発され、測定時間が15~17分程度と格段に短縮された事もあり、さまざまな医療現場で積極的にBNP検査を診断に取り入れる施設が増えている。今号にてBNPの意義と臨床応用についてご執筆頂いたので、今後の心不全診断への院内BNP検査導入に際しBNP検査有効活用の一助となれば幸いである。

BNP臨床の意義総論



千葉大学大学院医学研究院 循環病態医科学

教授
長谷川 洋 小室 一成

心不全とBNP

心不全とは、「心臓の働きが不十分な結果生じた体の状態」を示した、いわゆる症候群であり、心疾患(虚血性心疾患、弁膜症、心筋症、心筋炎、先天性心疾患、不整脈など)に起因することが多いが、甲状腺ホルモンなどの様々なホルモン異常・ビタミン欠乏・貧血などの全身性疾患の病態の一部としても認められる。心不全の罹患率は増加の一途をたどっており、米国では約500万人の患者が心不全に罹患し、毎年50万人が新たに心不全と診断され、30万人が死亡している。人口の高齢化と合わせて、心不全による死亡者数は増加している。心不全の診断には自覚症状、胸部レントゲン、心エコーなどが組み合わせて行われるが、高齢の患者が多いことから合併症などに複雑に修飾され、診断に苦慮することも多い。さらに、心不全の重症度や予後も、通常の検査だけでは予測できないことも多く、新たな、そして簡便な診断方法が求められている。

心不全は、心拍出量の低下に伴う生体の代償機序により、様々な神経体液因子が血中、心臓組織中において上昇し、病態の増悪進展と関係する。これらのうち、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系などは血管収縮・心拍出量上昇をもたらす、「心臓をむち打つ」因子であるが、一方、利尿・血管拡張作用を有する「心臓を保護する」因子も上昇する。

利尿・血管拡張作用を有するBNP(Brain natriuretic peptide)は、ヒトでは主として、心室から分泌されるアミノ酸32個からなるホルモンであり、ANP(Atrial natriuretic peptide)、CNP(C-type natriuretic peptide)とともにナトリウム利尿ペプチドファミリーを形成している。これらのナトリウム利尿ペプチドファミリーには三種類の受容体が同定されているが、BNPはANP同様、A型のナトリウム利尿ペプチド受容体に結合して、最終的にはcGMPを介して作用することがわかっている。ANPは細胞内分泌顆粒内に蓄積されていて、負荷によって分泌されるが、BNPは

負荷によって心筋細胞で合成・分泌される。ANP、BNPの代謝は、クリアランス受容体に結合して断片化され分解される機序と、ニュートラルエンドペプチダーゼという酵素により分解される機序がある。

心臓は内分泌器官としての側面も有し、心房・心室への負荷に対して、BNPを合成分泌して、前負荷・後負荷を軽減させ、自らのポンプ機能を改善し循環動態を維持する。ANPは主に心房から分泌されるのに対して、BNPは主に心室から、循環血液量の増加や前負荷の上昇、さらには心筋障害などに伴って分泌される。BNPは心室の壁の張力に反応して分泌されるとされており、健常人における血漿中濃度は極めて低いが、慢性および急性心不全患者では、その重症度に応じて著明に増加する。強力なナトリウム利尿・血管拡張作用を有し、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、さらに、これらのホルモンと拮抗的に働くことが知られている(表)。BNP濃度測定は、心不全の診断と評価に有用な心筋マーカーである。心不全の多くの指標の中でBNPは非常に感度が高く、心エコーで収縮性や拡張末期径などの指標に変化を認める以前に変化することがわかっている¹⁾。心不全の診断、重症度評価に関しては、自覚症状・身体所見・心エコー・胸部レントゲン・心電図所見に、BNP値を併用することによって、より効果的な判定をすることができる。異常値を呈する疾患(病態)は急性心不全、慢性心不全であり、その他、急性心筋梗塞、狭心症、高血圧症、腎不全でも上昇する。

表 BNPの作用

末梢作用	ナトリウム利尿作用、血管拡張作用、 分泌抑制(アルドステロン、レニン、ADH) 血管内皮・平滑筋増殖肥大抑制
中枢作用	飲水抑制、食塩嗜好性抑制、降圧作用、 ホルモン分泌抑制(ADH、ACTH)

心不全診断における有用性

初診患者の心不全診断に関して、自覚症状、胸部聴診などの全身診察と、合わせて行われる胸部レントゲン・心電図のみでは確定診断までは至らないことも多く、心エコーがその診断に広く用いられている。心エコーにおける左室収縮能低下や下大静脈径の拡大は心不全の診断に有用である。一方、近年、人口の高齢化もあり、拡張障害型心不全が増えてきているが、この場合、左室収縮能は保たれており、心エコーのみでは心不全の否定ができないことも多い。心不全は非常に頻度の高い病態であり、

循環器専門医ならず、一般内科医・一般開業医においても診断の必要性に迫られることが多く、簡便な血液検査による診断法が求められていた。血漿中BNP濃度は心不全の重症度と相関して増加することから、心不全の診断に用いられている。重症心不全では正常値の数百倍まで増加し、ANPに比較してそのsensitivityは高い。また、急性心筋梗塞においてもANPに比較すると、sensitivityが高く、発症直後から急激に上昇し、24時間以内にピークに達する。呼吸苦で訪れた患者の、呼吸不全との鑑別などにおいて救急外来での急性呼吸不全の心不全の有無の鑑別に迅速キットが有用である(図1)²⁾、と考えられる。

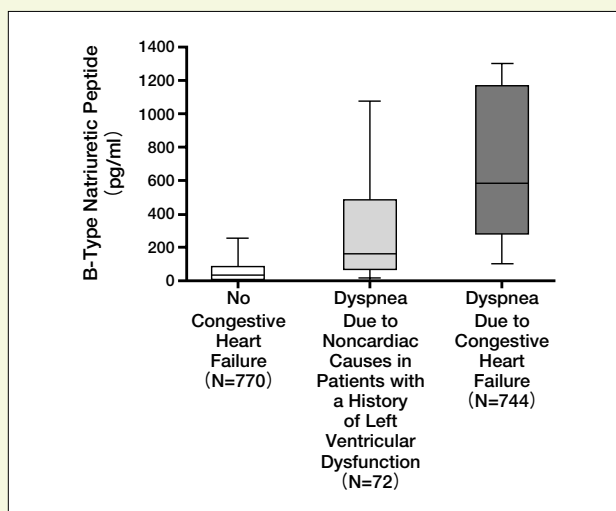


図1 急性呼吸不全患者の心不全の有無の診断にBNP測定は有用である。(文献2 Fig.1)

心不全診断に関しては、100pg/mLをカットオフ値とすると診断的中率は83.4%であり、BNPが50pg/mL未満の心不全の陰性的中率は96%であった。また、初診患者の急性呼吸不全との鑑別という点において、心不全診断の高い感度が得られるのは、やはり、カットオフ値100pg/mLであり、100pg/mL以上であれば心不全の可能性を強く考えて循環器専門医をコンサルトし、心エコー等検査を進めるべきである。一方、50pg/mL以下であれば、心不全は否定的である³⁾といえる。

心不全以外では、Acute Coronary Syndrome患者の心筋梗塞発症・死亡等の危険性はBNP 80pg/mL以上で有意に上昇するとの報告や、肺動脈血栓塞栓症の患者で90pg/mLを超える症例では死亡、人工呼吸器使用頻度、外科的血栓除去術の頻度が明らかに高いという報告がある。さらに、ANPは心不全治療薬としても用いられているが、その効果の評価にBNP値を用いること、また、抗腫瘍薬、向精神薬の心筋障害の早期感知の可能性も考えられている。

心不全重症度および予後評価

心不全が重症になるにしたがって、各種因子の血中濃度の上昇が認められるが、現在測定可能な因子の中では、BNPやNYHA (New York Heart Association) が病態を最も反映するとされている(図2)²⁾。そのため、心不全患者の心室機能の指標、治療効果のモニタリングに有用である。心不全入院患者の治療においても、BNPを治療効果の判定に用いることによって、通常の治療効果判定(自覚症状、胸部レントゲン、心エコー等)に比べて有意に死亡・心血管系イベントを抑制できることがわかっている⁴⁾、ACEI/ARBやβブロッカー投与にあたっての治療目標値は200pg/mL以下である。心不全入院患者の退院時のBNP値が430pg/mL以上では、明らかに30日以内の再入院が多いことから、退院の決定にも有用である。

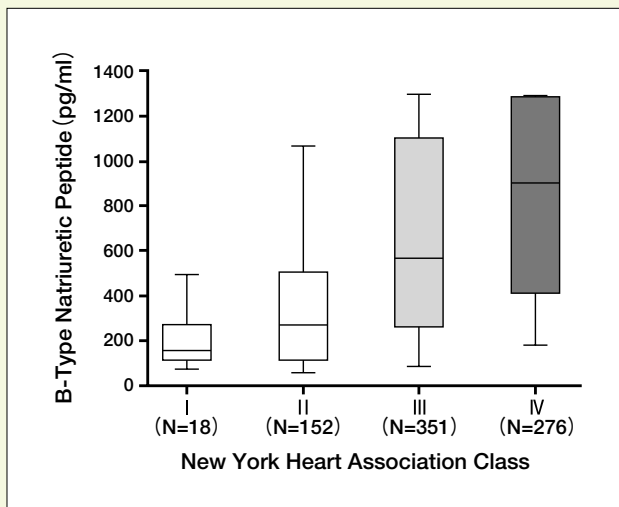


図2 BNP値は慢性心不全患者の重症度(NYHA分類)とよく関連する。(文献2 Fig.2)

慢性心不全定期外来通院患者のモニタリングにおいて、BNP値は左室容量や血中カテコラミン濃度とは独立した、より効果的な予後予測因子であることがわかっている⁵⁾。心不全コントロールの指標としてはBNP200pg/mL以下を目標にするのが一般的であるが、さらに、BNP107.5pg/mL以下の症例では死亡および心血管イベントの発症が極めて低い、という報告がある⁶⁾。中等度以上の心不全ではBNP10pg/mLの上昇で心血管死亡率が6年間当たり3%ずつ上昇する⁷⁾ことなどから、外来でのBNP値は薬物治療、ADL制限の指標として有用である。

心不全患者の予後の判定にもBNP値が有用であることがわかってきている(図3)^{7,8)}。心不全の予後を見たValHeFT研究などからも100pg/mL以上で他の液性因

子よりもリスク評価、予後評価の点で一番感度が高く、100pg/mL以上で心不全の可能性が極めて高い、と考えられる。一方、心不全退院時200pg/mL以下にコントロールされていれば再入院が有意に少ないと報告されている。

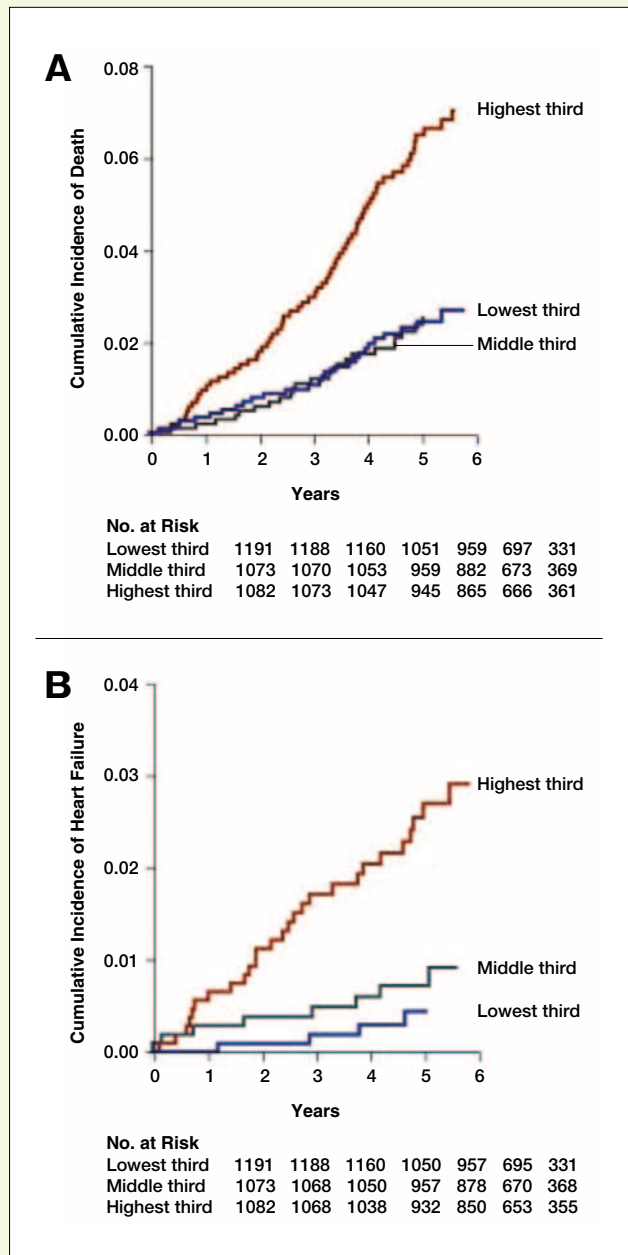


図3 BNP値によって、慢性心不全患者の予後予測ができる。(文献7 Fig.1)

Lowest third: BNP低値群、Middle third: BNP中等度上昇群、Highest third: BNP高値群
A: 死亡率、B: 心不全発症

おわりに

心臓から負荷軽減目的で合成分泌されるBNPは、心不全の診断、重症度判定、予後予測に用いられるマーカー

としても有用であるが、まだ、十分に使いこなされていないようにも感じられ、一般実地医家を含め、さらなる普及が必要と思われる。さらにBNPは米国では治療薬としても使用されており、将来的には日本でも使用可能になるものと思われ、今後のこの分野の研究の発展が期待されている。

<参考文献>

- 1) Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? J Am Coll Cardiol. 2004;44:740-9.
- 2) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:161-7.
- 3) Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. Heart. 2002;87:131-5.

- 4) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet. 2000;355:1126-30.
- 5) Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1934-41.
- 6) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. Eur Heart J. 1999;20:1799-807.
- 7) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004;350:655-63.
- 8) Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ. 2005;330:625.

連絡先 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

TEL 043-226-2097

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/cardio>

心不全マーカー「BNP」・心筋傷害マーカー3項目 全血検体・17分以内のスピード測定!

PATHFAST

測定項目：心不全マーカー「BNP」
心筋傷害マーカー「トロポニンI・CK-MB・ミオグロビン」
測定検体：全血・血漿
測定時間：17分以内

※ 測定時間は諸条件により若干異なる場合があります。

試薬情報バーコード

試薬の種類・ロット情報・有効期限等の情報が入っています

測光ウエル

発光基質添加後に最終的に測光するウエル

検体ウエル

測定検体(全血・血漿)を分注するウエル

希釈液・洗浄液・磁性粒子・発光基質等が入っています

1項目1検体測定に必要な試薬を1つにまとめた試薬カートリッジ方式採用で洗浄液・基質液・廃液ボトル等は不要。試薬の管理・取扱いにおける手間を削減できます。

免疫発光測定装置/パスファースト

PATHFAST

製造販売届出番号:13B2X00064000019

FUKUDA DENSHI

〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4
TEL:(03)3815-2121(代) <http://www.fukuda.co.jp/>
製造発売元 株式会社三菱化学ヤマトン

BNPの臨床的有用性



公立学校共済組合関東中央病院 循環器内科部長 野崎 彰

1. ナトリウム利尿ペプチドの発見

1981年にde Boldらにより、ラットの心房抽出液がナトリウム利尿作用を有することが発見され、1984年に松尾らがヒトの心房由来のA型(または心房性)ナトリウム利尿ペプチド(A-type or atrial natriuretic peptide: ANP)の化学構造を明らかにした¹⁾。更に、1988年にブタの脳からB型(または脳性)ナトリウム利尿ペプチド(B-type or brain natriuretic peptide: BNP)が分離され、ヒトの心臓にもBNPが存在することが明らかにされた²⁾。その後1990年にブタの脳から別のペプチドであるC型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide: CNP)が発見され³⁾、現在のところ3種類のナトリウム利尿ペプチドの存在が知られている(図1)。

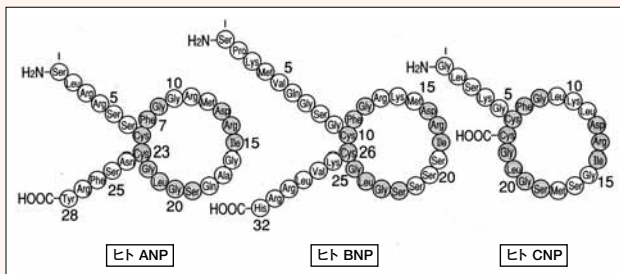


図1 ナトリウム利尿ペプチドの構造

CNPは中枢神経系および全身の血管内皮細胞やマクロファージから分泌され、血管内皮や血管平滑筋の増殖を調節する作用があることが判明し、血管壁局所因子として注目されている。これに対し、ANPとBNPは心臓の心筋細胞で合成・分泌される、いわゆる心臓ホルモンである。

2. ANP、BNPの薬理作用と心不全

ANP、BNPは強力なナトリウム利尿作用、血管拡張作用に基づく血圧降下作用、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制作用、抗利尿ホルモン分泌抑制作用などの多彩な薬理作用を有する。

心不全の代償機構として、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、抗利尿ホルモン、エンドセリンなどの心毒性を有する神経体液因子が亢進し、予後

増悪させることが知られている。レニン・アンジオテンシン系を抑制するアンジオテンシン変換酵素阻害薬や交感神経系を抑制する β 遮断薬が、心不全の予後を改善することは良く知られている。一方、利尿作用や血管拡張作用を有し、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系といった心毒性を有する神経体液因子に拮抗するナトリウム利尿ペプチドやアドレノメデュリンという心保護性に作用する因子も亢進する。両者のバランスが崩れ、心毒性因子が心保護因子に比べて優位になると心不全が重症化する。

3. ANP、BNPの分泌

ANPは主として心房で合成され、分泌される。合成されたANPは顆粒として貯蔵され、心房壁の進展刺激に応じて分泌される。また、頻拍などの心房筋を頻回に脱分極させるような刺激もANPの分泌を促進させる。頻拍発作時に尿量が増加するのは、頻拍刺激によりANPの分泌が増加することで説明される。心室でも合成されるが、その量は心房に比し少ない。しかし、重症心不全で、心室への圧負荷や容量負荷が増加すると、心室からの分泌も増加する。即ち、ANPは軽症心不全例では主に心房から分泌され、心不全の重症化に伴って心室からも分泌される。一方、BNPの合成、分泌は心室のみで行われる。心不全が重症化すると、著明に分泌が増加する。BNPは心不全の重症度に関わらず、常に心室から分泌される。

心不全によりノルアドレナリン、レニン・アンジオテンシン、エンドセリン、アドレノメデュリンなどの神経体液因子が増加するが、重症度を最も良く反映するのは、ANP、BNPである。New York Heart Associationの心機能分類とANP、BNP濃度との関係を図2に示す⁴⁾。ANPに比しBNPは心不全の重症度が増すに伴い増加の度合いがより顕著である。

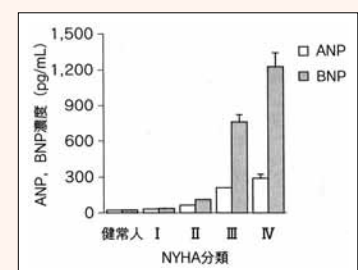


図2 NYHA心機能分類とANP、BNP濃度との関係

4. 各種循環器疾患でのANP、BNPの動き

a. 心臓弁膜症

僧帽弁狭窄症は左房の圧負荷が主病態であり、僧帽弁閉鎖不全症を合併しない限り左室の負荷は生じない。主として心房にのみ負荷がかかる血行動態を反映して、ANPのみ上昇し、BNPは上昇しないか、上昇しても軽度上昇にとどまる。図3は僧帽弁狭窄症と拡張型心筋症患者でのANP、BNP濃度と肺動脈楔入圧との比較である。主として心房にのみ負荷がかかる僧帽弁狭窄症では、肺動脈楔入圧の上昇に伴いANPは上昇するがBNPは上昇しない。これに対して、心房および心室に負荷がかかる拡張型心筋症ではANP、BNPとも上昇する⁵⁾。ANP、BNPの分泌機序の差異が良く分かる。

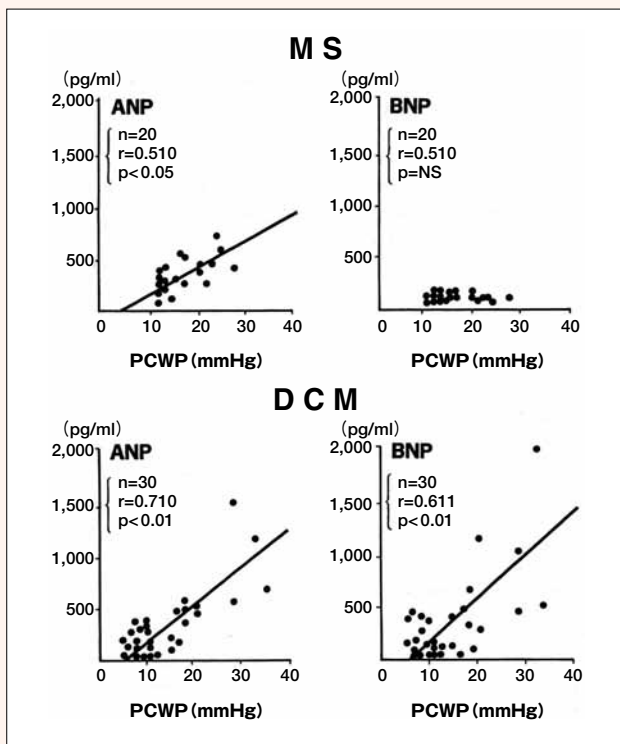


図3 僧帽弁狭窄症(MS)と拡張型心筋症(DCM)におけるANPおよびBNP濃度(文献5より引用)

僧帽弁閉鎖不全症は左房および左室の容量負荷が生じる。その結果、ANP、BNPとも上昇する。

大動脈弁狭窄症は左室の圧負荷、大動脈弁閉鎖不全症は左室の容量負荷である。どちらも病態の進行により左房負荷を生じ、ANP、BNPとも上昇する。上昇の度合いはBNPの方が著明である。

b. 心筋梗塞

急性心筋梗塞では、ANPは初期に上昇しすぐに低下する。これに対しBNPは急性期(24時間以内)に上昇してそのまま低下するANPと同様の動きをとるものと、5

~7日後に再上昇する二相性の変化をとるものがある(図4)⁶⁾。二相性変化群は一相性変化群に比し重症例が多く、二度目の上昇に左室のリモデリングが関与している可能性が考えられている。

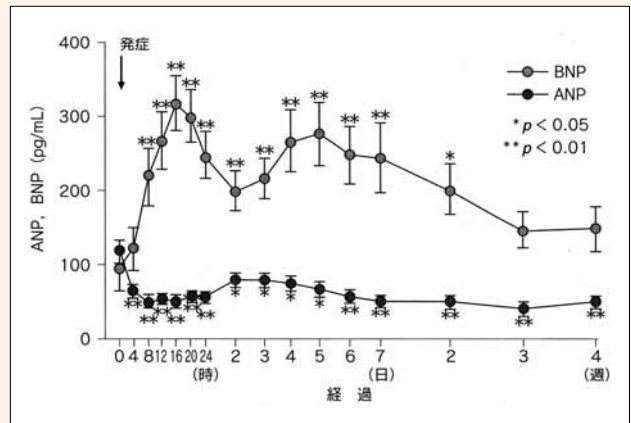


図4 急性心筋梗塞患者のANP、BNPの変動(文献6より引用)

陳旧性心筋梗塞では、梗塞後の心機能を反映してANP、BNPとも上昇する。上昇の度合いはBNPの方が著明である。

c. 狭心症

不安定狭心症ではBNPの上昇を認める。しかしその程度は通常の5~10倍であり、心筋梗塞ほどの著明な上昇ではない。安定労作性狭心症では、心不全を発症しない限りBNPは上昇しない。

d. 心筋症

拡張型心筋症では、心不全の重症度を反映してANP、BNPとも上昇する。血行動態との相関はBNPの方が鋭敏である。肥大型心筋症でも、ANP、BNPとも上昇する。閉塞性肥大型心筋症では非閉塞性肥大型心筋症に比べてBNPの上昇が著明である。

e. 心筋炎

心機能低下に伴い、ANP、BNPとも上昇するが、上昇の度合いはBNPの方が著明である。

f. 頻拍症

ANPのみ上昇する。BNPは頻拍により心不全が発症しない限り上昇しない。

g. 高血圧症

心不全がなくても、高血圧のみでANP、BNP濃度が上昇すると言われている。高血圧性心疾患に進展すると、上昇の度合いはより顕著になる。

5. 予後指標としてのBNP

左室駆出分画が45%未満の慢性心不全患者85名を2年間追跡した報告では、経過観察中に25名が心不全

の増悪や突然死で死亡した。予後規定因子の単変量解析では、BNP、NYHA心機能分類、ANP、ノルエピネフリン、肺動脈楔入圧、平均肺動脈圧、左室駆出分画、右房圧、年齢、cGMPの順に予後を規定していたが、多変量解析ではBNPと肺動脈楔入圧のみが独立して予後を規定する因子であった。

また、全患者のBNP測定中央値である73pg/mlで区切ってKaplan-Meier法で解析した結果では、BNP高値群が明らかに予後不良であった(図5)⁷⁾。

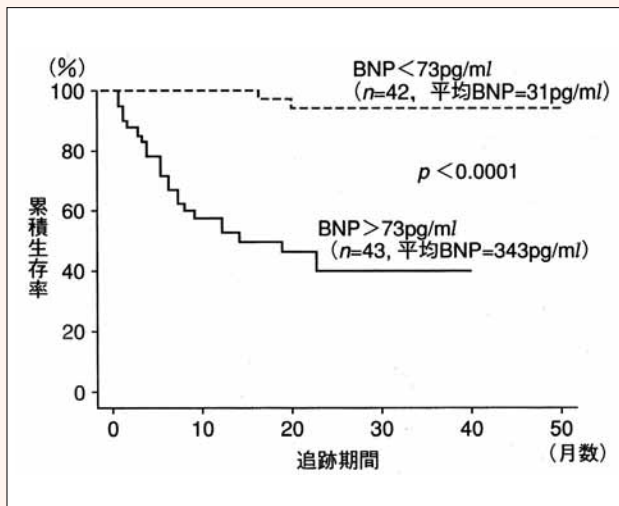


図5 心不全患者の予後とBNP濃度の関係(文献7より引用)

同様のことは急性心筋梗塞患者でも報告されている。131人の急性心筋梗塞患者を1293日(中央値)追跡し、28人の心血管による死亡と3人の非心血管死がみられた。単変量解析ではANP、BNPとも有力な指標であったが、BNPのみが予後規定因子であり、左室駆出分画よりもすぐれていた⁸⁾。

これらのことより、BNPはANPよりもすぐれた心疾患の予後規定因子であることが分かる。

6. BNP測定の意義

これまで述べたように、BNPはANPに比べて心不全の重症度や血行動態指標をより敏感に反映する。心不全の重症度判定や心不全のスクリーニングに有用である。しかし、BNPの測定のみで心不全の基礎疾患を同定することは困難である。心不全患者の治療を行い経過観察中にBNPを繰り返し測定することで、治療効果の判定が可能である。また、BNPがANPや他の血行動態指標に比べて、心疾患の予後を予測する重要な因子であることは先に述べたとおりである。

現在、健康診断のスクリーニング項目として、肝疾患のALT、AST、 γ -GTPや腎疾患のCrが用いられているが、

BNPは潜在的な心疾患のスクリーニングに使用できる可能性もある。また、肺炎と心不全はどちらも呼吸困難を生じ、身体所見や胸部X線写真からでは鑑別困難な時もある。心不全に肺炎が合併したり、肺炎により慢性心不全の急性増悪が生じたりする場合もあり、より一層複雑な病態を呈することも少なからずみられる。その場合、迅速検査でBNPを測定すれば、心不全と肺炎との鑑別が可能となる。

急性の呼吸困難を主訴に救急部を受診した患者のBNPを迅速測定し、それに基づいた診断と治療を行った群とそうでない群とを比較した報告では、前者の方が集中治療を必要とするようになった率や在院日数が有意に少なかった⁹⁾。

7. 終わりに

BNPは血行動態を鋭敏に反映し、心不全の重症度把握や予後評価に有用な指標である。これまでは、測定に少なくとも数日かかり、時々刻々と病態の変化する循環器診療の場では歯がゆい面もあった。しかし、短時間で測定可能な装置が新しく開発されたことにより、救急医療の場を含めた広範な利用が期待される。

<参考文献>

- 1) Kangawa K et al: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide(α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118:131-139,1984
- 2) Sudoh T et al: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81,1988
- 3) Sudoh T et al: A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168:863-870,1990
- 4) 泰江弘文ほか: 健常者および心不全症例における血漿BNP濃度の検討—Immunoradiometric assay (IRMA) 法による測定. *ホルモンと臨床* 41:397-403
- 5) Yoshimura M et al: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 87:464-469,1993
- 6) Morita E et al: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88:82-91,1993
- 7) Tsutamoto T et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96:509-516,1997
- 8) Omland T et al: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 93:1963-1969,1996
- 9) Mueller C et al: Use of B-type Natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350:647-654,2004

連絡先 〒158-8531 東京都世田谷区上用賀6-25-1
TEL 03-3429-1171
<http://www.kanto-ctr-hsp.com/>

免疫発光測定装置(パスファースト)の使用経験



川崎社会保険病院 臨床検査技師 小野塚 靖

脳性ナトリウム利尿ペプチド(Brain Natriuretic Peptide:BNP)は、心負荷により心室筋から分泌されるペプチドホルモンであることが明らかとなり、血中BNP濃度は、心不全の病態を捉える心筋マーカーの一つとして、心不全の診断、予後予測、さらに治療効果判定に有用であるとして注目されている^{1,2)}。当初BNPの測定法は、放射性同位元素を用いた測定(RIA法)に限られたため、設備等の関係から測定は困難であった。近年、放射性同位元素の代わりに酵素を用いた化学発光酵素免疫測定法が開発され、一般病院においてもBNPの測定が可能となった。当施設では、2005年5月から小型化学発光酵素免疫測定装置(パスファースト)を導入し、血中BNPの測定を実施している。

導入の経緯

パスファースト導入以前BNPの測定は、外部委託(RIA法)で実施していた。しかし、外部委託検査では、結果報告までに2~4日を要するため、緊急検査や診療前検査には対応できなかった。当院はDPCを導入しており、入院患者の在院日数を可能な限り短縮することに努めている。DPCの導入により、検査室として対応すべきことは、検査結果を正確かつより迅速に報告することが必要となった。また、外来診療では、全ての診療科を対象に診療前検査を実施しているため、採血から結果報告まで1時間以内に報告するように努めている。血中BNP濃度は心不全の病態把握に重要な心筋マーカーとして、迅速な結果報告が必要である。パスファーストによる血中BNP濃度の測定時間は約17分であることから、緊急検査として十分対応可能である。

また、導入においては、コストパフォーマンスも重要なポイントとなることは当然である。診療報酬の改定により、検査室をとりまく状況は大変厳しくなっている。この状況に対処するには、臨床側の要求に応えるのはもちろんのこと、検査側からも診断や治療に有用な検査項

目に関しては、積極的にアピールしていくことが重要である。当院では、パスファースト導入時のBNP依頼件数は約200件/月あったことから、採算性についても十分見合うものと考え導入を決定した。

使用経験

パスファーストで測定可能な項目はBNPの他に、心筋トロポニンI、CK-MB、ミオグロビンの4項目の心筋マーカーを同時測定することが可能である。測定試薬はカートリッジ方式で、各々のカートリッジ上のバーコードには、項目名、LOT等試薬の情報が印字されている。さらにカートリッジには測定に必要な試薬が全て充填されている。そのため大型機器のように専用の給排水の設置や緩衝液の準備等の必要はない。さらに日常の検査においては、ディスプレイの専用チップを用いてサンプリングから試薬との反応を実施するため、メンテナンスが不要である。また、軽量であるため、設置場所の移動が簡単でベッドサイドでの使用も可能となっている。

1検体に専用チップを1本用いるため、検体間のコンタミネーションも回避される。1回のアッセイで単項目の場合、6検体が同時測定可能で、約17分で測定結果が得られる。BNP濃度2000pg/mLまで測定可能であるが、必要であれば専用の希釈液を用いて希釈測定することができる。キャリブレーションは同梱包されている検量線情報シートからバーコードを読み取り、添付の校正剤を使用して測定する。キャリブレーションの有効期間は、試薬LOTが同じ場合は4週間として全て装置により管理されている。

実際の測定は、カートリッジと専用チップをセットし、サンプルウェルに検体を100 μ L注入してスタートボタンを押すだけで測定可能である。また、附属のバーコードスキャナを使用し、検体情報の読み取りが可能となっている。検体はEDTA-2a加全血または血漿を用いるが、全

血か血漿かは装置のセンサーにより自動的に認識される。全血の場合は遠心分離の時間を短縮できるが、ヘマトクリット値による補正が必要となる場合がある。装置には規定値としてヘマトクリット値40%が入力されているため、通常の検体であれば問題ないと思われるが、極端にヘマトクリット値が外れている検体の場合はヘマトクリット値を入力して補正する必要がある。

外部委託(RIA法)との相関は50例と少数例の検討であるが、相関係数は0.92であった。若干の乖離を認めなが良好な相関を示した(図1)。また、全血と血漿の相関についても相関係数0.96と良好であった(図2)。

パステファーストを用いた血中BNPの測定は、簡便で操作性にも優れ、緊急検査にも対応可能なことから有用である。

<参考文献>

- 1) Maisel A. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosis and monitoring congestive heart failure. Clin Cornerstone 2005;7:S7.
- 2) 高本尚慶, 齋藤能彦・編. 新BNPと日常臨床. 東京: 南光堂; 2005.

連絡先 〒210-0822 神奈川県川崎市川崎区田町2-9-1
TEL 044-288-2601
<http://kawasakihp.jp/>

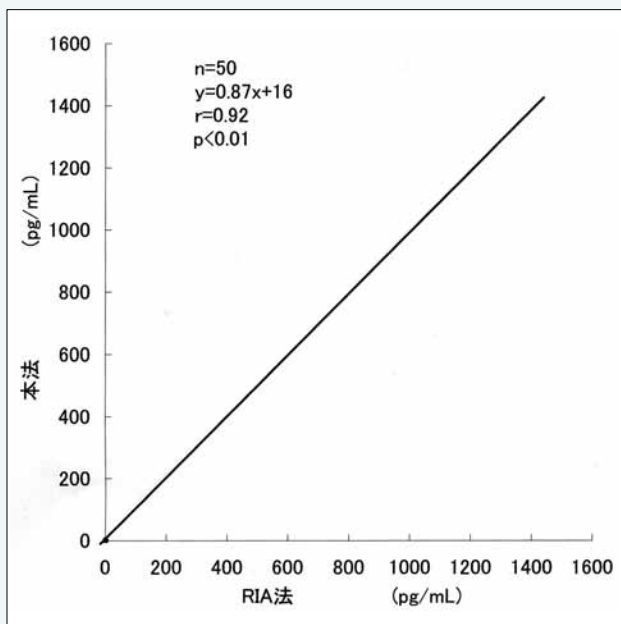


図1 本法とRIA法との相関

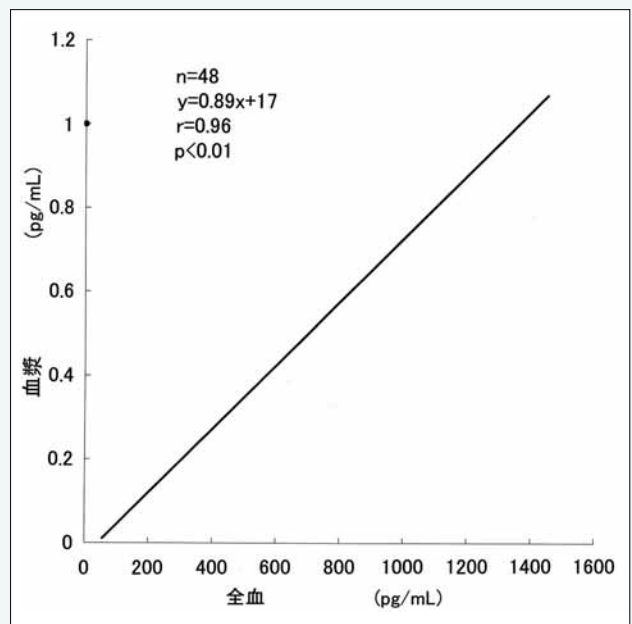


図2 血漿と全血との相関

これ1台で【CBC+CRP】の同時測定が可能

- 全血で血球計数とCRP定量を同時に測定
- CRP測定範囲を従来機の2倍(当社比)にまで拡大(全血0.2~20.0mg/dL)
- 測定時間約270秒(血算のみでは約75秒)
- 全血サンプル吸引量はわずか18μL



ACE COUNTER PLUS
FL-278CRP

自動血球
計数CRP
測定装置

製造販売届出番号:26B3X00002230003

白血球3分類をその場で測定!

- 曜日・時間をセットすると自動で立上げ、自動で終了できる機能を搭載
- タッチスクリーン方式採用で簡単操作
- 測定時間約60秒
- 環境にやさしいノンシアン試薬採用
- 全血サンプル吸引量はわずか10μL



自動血球計数装置

Microsemi

白血球
3分類付

LC-660

製造販売届出番号:26B3X00002210001



〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4
TEL:(03)3815-2121(代) <http://www.fukuda.co.jp/>
製造発売元 株式会社堀場製作所

小型化学発光測定装置パスファースト によるBNP、心筋マーカークの迅速検査



三菱化学メディエンス株式会社 診断検査事業本部 PATHFAST事業部 栗原 隆

BNP(ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド)検査は外注検査に依存する病院がまだ多く、測定結果入手まで2~3日を要しているのが現状です。3年程前に院内検査室用の装置が開発されましたが、まだまだ院内検査実施施設は少ないようです。一方で、BNPの有用性の高さからさまざまな部署の先生方から院内迅速検査の要望が高まって来ています。

当社では検査室でのルーチン検査使用に充分満足し、かつさまざまな医療現場で誰でも簡便・迅速にBNPと心筋マーカー(トロポニンI、CK-MB、ミオグロビン)が測定可能な、小型化学発光測定装置パスファーストを開発し、2005年4月に発売いたしました(写真)。



BNPは主に心室で生成されるホルモンであり、その血中濃度測定は心不全のスクリーニング、病態把握、治療経過把握に有効とされています。一方、心筋トロポニンI、CK-MB、ミオグロビンは、心筋梗塞のスクリーニング、治療効果判定に利用されます。特に、血中トロポニンI濃度は、心筋細胞の障害を直接反映する特異性の高いマーカーであり、心筋梗塞の指標として広く利用されています。

これら測定項目の迅速検査の臨床意義については、本誌の諸先生方の執筆をご参照ください。

パスファーストの特長

パスファーストは、外寸が幅37.5cm×奥行57cm×高さ51cmの小型分析装置です。スライド式カバーを採用し、作業時の追加空間が不要な省スペース設計となっています。色合いはライトブルーで統一され、柔らかなイメージにデザインされています。

測定はバッチ方式で最大6テスト、測定時間は1バッチにつき約17分、測定項目は4項目を自由に組み合わせることが可能です。血漿はもとより、遠心分離が不要な全血測定が可能のため、採血から結果報告までの総検査時間(トータル・ターンアラウンド・タイム)を大幅に短縮できます。

付属のハンディーバーコードによる検量線取り込みと月に一度の較正を実施すれば、通常の検体測定は、タッチパネル操作なしで検査結果を得ることもできます。

測定に必要な試薬は長さ16cmのプラスチックカートリッジ(写真)に収められ、モノテスト包装となっています。このカートリッジには、測定に必要なすべての試薬が充填されていますので、洗浄液や基質などの設置等、測定前の煩わしい準備作業がありません。

本システムでは専用チップを使用するので、検体間、試薬間のキャリーオーバーやクロスコンタミの心配がありません。また、装置が試薬や洗浄液と直接接することがないので、送液系のトラブルの心配がなく、メンテナンスを最小限に抑えることが可能です。

外部通信はASTM規格に適合し、院内ネットワークへの接続ができます。



パスファーストの概要

装置本体向かって右側が測定部で、測定試薬を加熱するためのヒートブロック、分注ユニット、B/F分離ユニットがあり、PMT検出器、バーコードリーダーが内蔵されています。向かって左側が、操作、データ処理部で、LCDタッチパネルとスタート・非常停止用ボタンが配置され、下部にプリンターが内蔵されています。検量線情報の取り込み、サンプルIDの取り込みのため、ハンディーバーコードリーダーが付属しています。

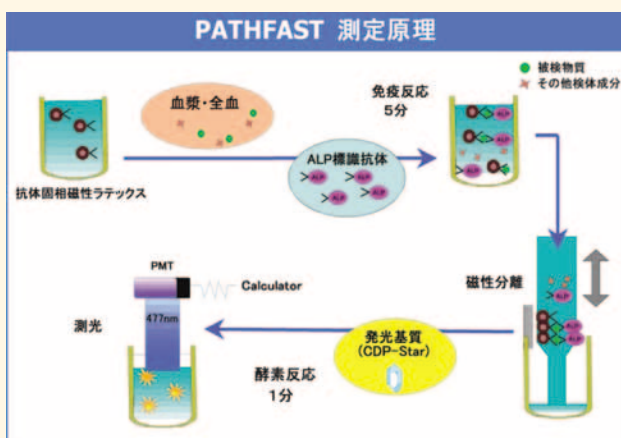
試薬カートリッジは60テスト包装で、校正剤とともにキットとして供給されています。



パスファーストの原理

パスファーストの測定原理は、酵素免疫化学発光法 (CLEIA) によるサンドイッチアッセイ法です。固相単体は磁性ラテックス粒子、標識体はアルカリフォスファターゼを使用、化学発光基質は、最も感度が高い基質のひとつであるジオキセタン誘導体のCD P-Star® (アプライド・バイオシステムズ社) を使用しています。

一方、BF洗浄、分離をチップ内で実施するMagtration® (プレジジョン・システム・サイエンス社) を採用、CLEIAと組み合わせることにより、高感度分析を実現しています。



パスファースト使用方法

パスファーストの操作は非常に平易で、作業手順は以下のとおりです。



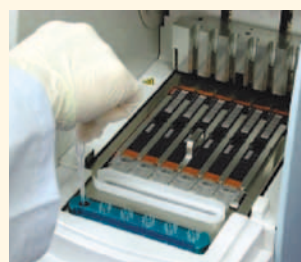
① カートリッジをキットから取り出します。



② ラックにカートリッジを挿入し、サンプルウェルに検体を分注します。



③ ラックを装置にセットします。



④ 専用チップをセットします。



⑤ カバーを閉じて、スタートボタンを押します。
* 検体情報をタッチパネルから入力することもできます。



⑥ 約17分後に測定結果が印字されます。

パルファーストの性能

パルファーストのBNP、心筋トロポニンI、CK-MB、ミオグロビン試薬の性能を下表に示しました。

これらの性能試験成績から、パルファーストは、「簡易性」と「迅速性」に加え、「高い試薬性能」を兼ね備えた迅速検査システムといえることができます。

結 語

パルファーストはBNP外注検査に比べ測定時間の大幅な短縮を実現し、診察前検査導入を可能としました。又面倒な試薬取扱もカートリッジ方式(モノテスト方式)の採用により誰でも簡単に大型機と同等の測定結果を得る事が出来るようになり、検査室はもとよりさまざまな医療現場での活用が見込まれます。

本システムによるBNP、心筋マーカー検査は、今後、循環器、呼吸器等の診療領域において、きわめて重要な役割を果たすものとして期待しています。

項目	BNP	心筋トロポニンI	ミオグロビン	CKMB
対照測定法	シオノリアBNP	ストラタスCS cTnl	ストラタスCS MYO	ストラタスCS CKMB
対象検体	EDTA全血・血漿	ペパリン全血・血漿	ペパリン全血・血漿	ペパリン全血・血漿
測定範囲	4-2,000 pg/mL	0.05-50 ng/mL	5-1,000 ng/mL	1-250 ng/mL
最小検出感度(±2SD)	4 pg/mL	0.05 ng/mL	5 ng/mL	1 ng/mL
検量線物質の値つけ根拠	国際標準品無し アミノ酸分析法	AACC推奨品 重量法	国際標準品無し 重量法	国際標準品無し タンパク定量法(染色)
検量線安定期間	4週間	4週間	4週間	4週間
同時再現性(CV)	2.9~5.1%	2.7~3.7%	2.2~4.1%	2.5~4.5%
日間再現性	3.5~4.6%	2.4~2.9%	1.9~3.0%	4.7~5.9%
共存物質影響 ビリルビン トリグリセライド ヘモグロビン 乳び	60 mg/dL 1,000 mg/dL 100 mg/dL 3,000 FTU	60 mg/dL 1,000 mg/dL 1,000 mg/dL 3,000 FTU	60 mg/dL 1,000 mg/dL 1,000 mg/dL 3,000 FTU	60 mg/dL 1,000 mg/dL 1,000 mg/dL 3,000 FTU
相関性(対照法)	$Y=0.993x-5.7$ $r 0.983 (n=60)$	$Y=1.01x-0.02$ $r 0.975 (n=80)$	$Y=1.00x+1.49$ $r 0.993 (n=55)$	$Y=1.01x-0.27$ $r 0.987 (n=87)$
血漿と全血の相関性	$Y=1.01x+6.99$ $r 0.980 (n=70)$	$Y=1.01x+0.02$ $r 0.999 (n=91)$	$Y=1.00x-2.82$ $r 0.992 (n=88)$	$Y=0.98x+0.15$ $r 0.992 (n=95)$
保存安定性(2~8℃)	12ヶ月	12ヶ月	12ヶ月	12ヶ月
参考基準値	19.5 pg/mL	<0.05 ng/mL	64 ng/mL	2.5 ng/mL

連絡先 〒108-8559 東京都港区芝浦4丁目2番8号
<http://www.medience.co.jp/>

看護現場の声を反映させた機能と操作性

サポートツールとして蓄尿業務を軽減。
汚物処理室や院内の衛生環境アップにも貢献し、
ナースの毎日をバックアップしていきます。

30/50名用

採尿蓄尿比重測定装置
ウローミニ5100シリーズ
製造販売許可番号: 11B2X00056

1~20名用

採尿蓄尿比重測定装置
ウローミニ3200/3200S
製造販売許可番号: 11B2X00056

10mLのスピッツに対応

オプション ウローミニ管理システム ●ナースステーションで集中データ管理
●洗浄液などのアラーム情報の確認が可能

FUKUDA DENSHI 本 社/東京都文京区本郷3-39-4
フクダ電子ホームページ <http://www.fukuda.co.jp>

Heart&Wellness No.21
発行日 2007年5月23日
発行人 原口輝夫
編集人 黒川康宏
株式会社 エム・イー・タイムス
〒113-0033 東京都文京区本郷3-13-6
TEL. 03 (5684) 1285
FAX. 03 (5684) 1308
<http://www.me-times.co.jp/>
印刷所 三浦印刷株式会社

定価262円(税抜250円) [V2079EM] E. No. 074044 ㊞