

溶液比色による尿検査の自動化

Automation of Urinalysis by Wet Chemistry

臨床検査の自動化から取り残されている尿検査の現状と問題点について解析し、その特異性に合致するよう678形尿自動分析装置を開発した。この678形尿自動分析装置は、検体尿の入った採尿コップを置くだけで、糖、たんぱく質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血及びpHの7項目を70秒間で測定印字する。しかも、本装置は、検体尿を反応容器内で試薬と反応させる溶液比色方式を採用し、更に、2波長法で測定するという精度の高い方法をとっているため、尿定量分析にも適用でき、複雑な検査業務の軽減、質の向上に対し有効に利用することができるものである。

小沢恭一* Ozawa Kyôichi
山下勝治** Yamashita Katsuji
栗村正明*** Kurimura Masaaki

1 緒言

ここ10年間における臨床検査用各種検査装置の自動化には目覚ましいものがあり、これによって、省力化、検査結果の高精度化など、臨床検査は多大の恩恵に浴してきた。しかし、この自動化の主力は、ほとんど生化学検査に限られていたと言ってよい。そして当然のことながら、これ以外の検査項目、ことに尿検査に対しても自動装置開発の要望が強くなってきており、これらの情勢を察知した医療機器メーカー各社は、既に数種類の分析装置を発表している^{1),2)}。

今回開発製品化した678形尿自動分析装置(以下、678形と略す)は、尿検査の現状に合致し、その問題点を改善するように配慮され設計、製作されたものである。本稿は、その設計の考え方及び概要について説明する。

2 尿検査自動化の背景

2.1 尿検査の現状と問題点

尿検査は、初診時にはほとんどの患者尿について行なわれ、また、入院中にも疾病の経過を知る意味でたびたび繰り返して行なわれる。その他、尿検査が繁用される理由としては、検体の採取が患者に負担をかけず容易であること、身体の変化を鋭敏に反映するために、疾病の初期の状態でも発見することができることなどが挙げられる。

さて、尿検査の手順について見てみると、施設により異なる場合もあるが、大体次のようである。

- (1) 尿検体が採尿コップに入った状態で提出される。
- (2) 一般的性状検査の指示項目を検査する。
- (3) 化学的検査の指示項目を検査用試験紙により検査する。ここで定量検査の指示があれば、検体を試験管に採り、試薬と反応させて比色測定を行なう。
- (4) 指示があった場合、あるいはたんぱく質及び潜血の検査結果が陽性であった場合、遠心分離を行ない沈渣を得て顕微鏡的に検査をする。

このように尿検査は、その検体数、検査項目が多いにもかかわらず、すべて手操作によっているのが現状である。このため、検体数の多い中・大病院では尿検査に種々の問題が生じている。それらは、

- (1) 検体が午前中に集中し、極端に多忙となること。
- (2) 検体の性質上、若い女性がほとんどを占める検査技師か

ら、その取扱いが敬遠されること。

- (3) 化学的検査が単純作業の繰り返しで、軽視、敬遠されること。

- (4) 試験紙の読取りに個人差が生ずること。

- (5) 定量分析の指示があれば、別に比色測定が必要となること。

- (6) 検査室の自動化から取り残されていること。などである。

尿自動分析装置の開発は、このような問題点を解決するとともに、検査技師を単純な試験紙法による定性分析や、めんどろな定量分析から解放し、高度な技術を要する沈渣の顕微鏡的検査その他に従事できるようにすること、また、省力化、低ランニングコストにより経費の低減が果たされることをねらいとしなければならない。

2.2 尿検査の特異性と自動化

さて、尿検体の大半を占める外来患者の検体は、血液などと異なり、患者から直接提出される。そして、尿検査を自動化するに当たっては、技師によって検体の取り扱いが敬遠されることから、自動分析装置は操作者不要であることがいちばん望ましいことは言うまでもない。

しかし、患者には老若男女様々な患者があり、受付係がいちいち指示を与えねばひんぱんに問題が生ずるのが実情であり、患者と自動分析装置の間にはだれかが介在しないとトラブルが多発することとなる。例えば、検体の設置不良、検査結果の取違い、検体量不足による測定誤差、極端な薬物混入による誤差、異物混入による装置の事故などが考えられる。したがって、患者から提出された尿検体は必ずチェックする必要がある、操作者不在の尿自動分析装置は現状では採用不可能に近いと言えよう。

3 仕様と構成

3.1 仕様

678形の分析法は、次の理由から定量測定の可能な溶液比色測定方式とした。すなわち、外来患者の検体と、入院患者の検体の両者の検査に使用できるには、たんぱく質、糖の測定が定量測定である必要がある。しかも、自動化に際しては、保険点数の高い定量測定が可能であることが有利である。

* 日立製作所那珂工場 理学博士 ** 日立製作所那珂工場 工学博士 *** 日立製作所那珂工場

問 題 点	自 動 化 機 能
軽 視 ・ 敬 遠	簡 易 操 作
検 体 の 急 増	7 項 目 ス タ ッ ト
試 験 紙 の 判 定 が 微 妙	高 処 理 能 力
定 量 測 定 が 繁 雑	溶 液 比 色 定 量
低 保 険 点 数	採 算 性

図1 尿検査の問題点と自動化 尿自動分析装置の開発に際しては、左列に示す問題点に対応して、右列に示す能力を具備するよう考慮した。

さて、中・大病院における尿検査の検査項目別検査率を調べてみると、病院によって多少の差はあるが、検査率の大きいのは、沈渣の顕微鏡的検査を除くと、糖、たんぱく質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH及び比重であり、これ以外の項目は1%以下である。ところで、比重の測定はいずれの方法をとるにしても、これ以外の項目が比色測定とすることができのに比べ、測定法が全く異なるため、同一構成では測定しにくい。678形では、まず、比重以外の7項目を同時分析項目とし、比重はオプションとして取付け可能としておくこととした。

その他の仕様は次のように決定した(図1参照)。
(1) 常時測定可能状態で待機、即時応答の機能をもつこと(安定な機能をもたせる)。
外来患者の検体は時間的に不規則に到来し、かつ直ちに結果を必要とする病院が多い。

- (2) 検体処理能力を120検体毎時とする。
中・大病院では1日の尿検体数が100～400程度であるので、この程度の処理能力が適当である。
- (3) 分析反応時間を1分以内とする。
- (4) 必要検体量を10mlとする。
小児科などの検体は少量の場合が多いが、沈渣を得るには10ml程度必要であり、いずれにしても十分な尿検査には10mlは必要である。なお、分析に消費する検体量は1ml以下である。
- (5) 2波長測定とする。
尿検体の濁りや、共存物質の影響をできるだけ少なくするのに有効である。
- (6) 糖の測定は初速度法による。
アスコルビン酸など還元性物質による妨害が考えられるので、プリインキュベーション時間を20秒とり、初速度測定法(反応速度測定法)とし、妨害を少しでも小さくする。
- (7) 操作の簡易化を図る。
採尿コップをセットするだけで済むようにする。
- (8) 信頼度の向上を図る。
各部の信頼度予測を行なうとともに、機構、構造を簡易化し、部品点数を減らすことによって信頼度を向上させる。
以上のほか、設計に際しては、オートサンプラ、比重計、システム インタフェースが附属できるよう配慮した。

3.2 構 成

678形は、サンプリング機構、反応ライン及び分注器の機構部と、測光部(光度計、ランプ電源)、機構制御部及びデータ処理部(プリンタを含む)の電気部から構成される。図2に構成原理図を示す。以下、一つの検体の動きを追うことにより動作原理を説明する。なお装置は、試薬の設置、標準液による校正などが済んで待機状態で静止しているものとする。
(1) 検体の入った採尿コップをサンプル台に置くと、サンプリング機構が作動し、7本のノズルにより7項目分の微量の検体を同時に吸い上げて、試薬と混合しながら反応ライン上

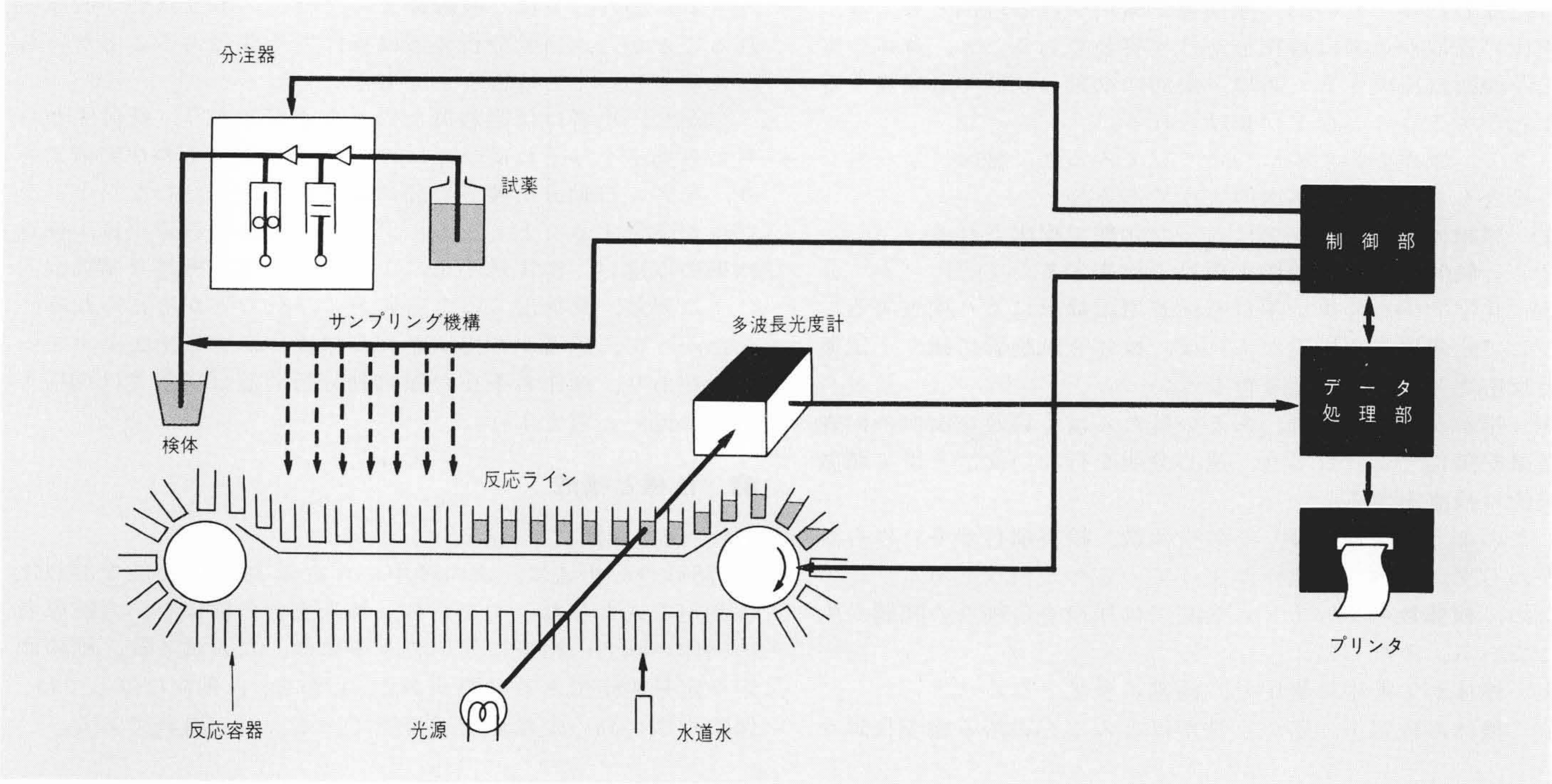


図2 678形尿自動分析装置の構成原理図 一つの検体は7本のノズルに吸い上げられ、試薬と混合しながら反応ライン上の7個の反応容器に吐き出された後、ラインの移動中に測定される。

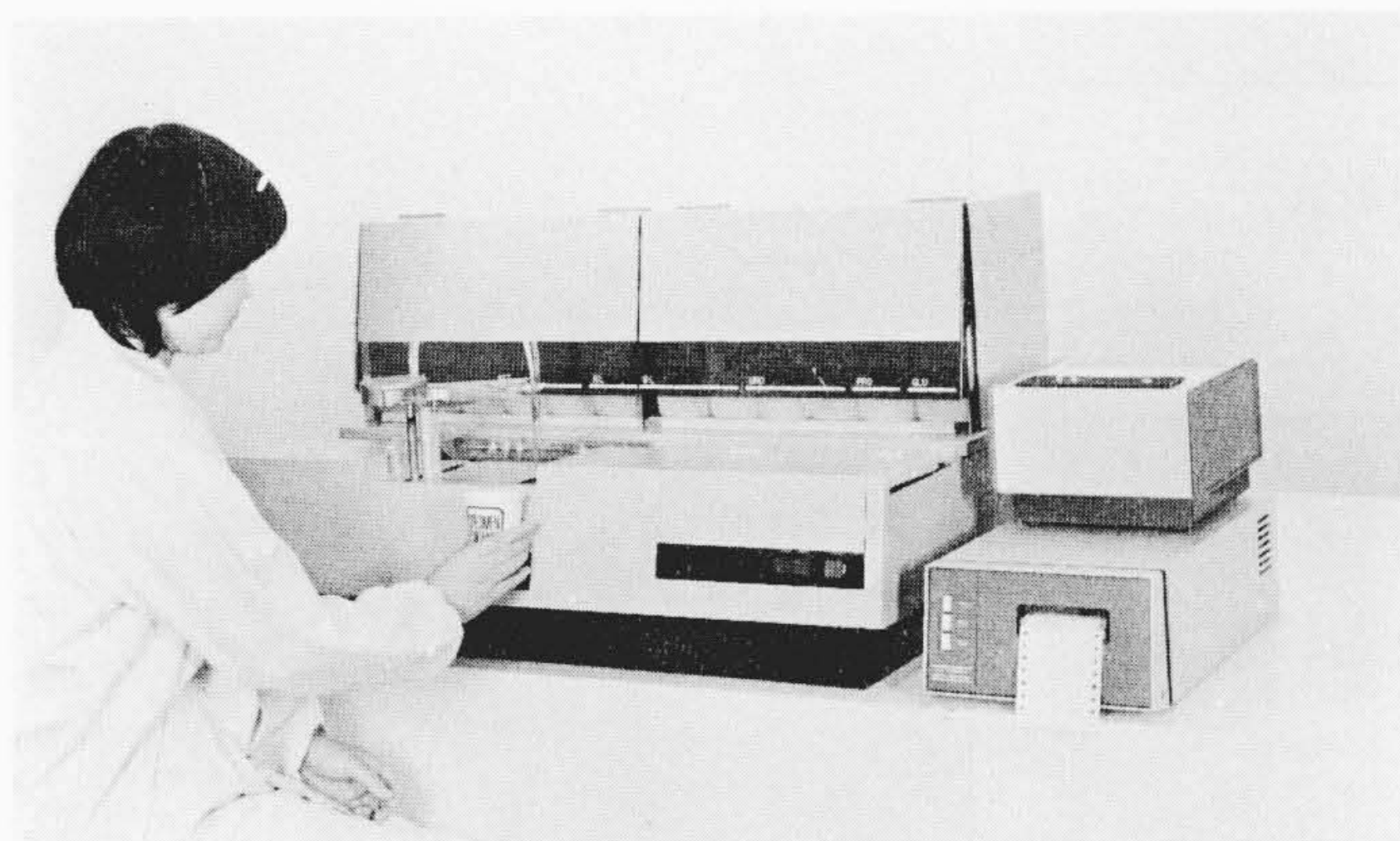


図3 678形尿自動分析装置 操作者は、単に採尿コップを置くだけでよい。装置は70秒後には7項目の測定結果を印字、出力する。

の7個の反応容器に吐出する。

- (2) 反応容器が反応ライン上を移動する間に反応が進み、更に必要な試薬が反応容器に分注される。
- (3) 反応容器が測光部の光束を通過するとき、発色液の吸光度が測定される。ただし、糖の測定するときだけ反応ラインが停止して反応速度の測定が行なわれる。
- (4) 測定した吸光度(又は、反応速度)に濃度係数が掛けられ、濃度値としてプリンタにより印字される。

なお、測定後の反応容器は転倒して排液され、水道水で洗浄され、再び使用できる状態となって最初のサンプリング位置にもどってくる。

各部分の配置は、操作性、保全性を考慮して、次のようにした(図3に外観を示す)。

- (1) 装置全体を卓上形にまとめ、実験台上に置くことにより占有容積を小さくし、かつ給排水を容易にする。
- (2) サンプリング機構は前面中央に配置し、操作を容易にする。
- (3) 反応ラインは中心部に配置し、必要ならば、反応過程を目視確認できるようにする。
- (4) 試薬たなは反応ラインの後上方に置き、操作者が試薬残存量を容易に目視できるようにする。
- (5) 分注器は試薬たなの直後に置き、試薬吸入管と試薬びんとの対応を分かりやすくする。
- (6) 装置の校正に必要なスイッチ、及びつまみなどは右前側に配置し、操作をしやすくするとともに、校正が終われば不要となるのでふたができるようにする。
- (7) プリンタは本体の右側に置き、検査結果を取りやすくする。

4 機構部の構成

機構部は、反応ライン、サンプリング機構及び分注器より成っている。

4.1 反応ライン

反応ラインは、シングルライン マルチチャンネル方式の採用のほか、水そうの温度制御、蒸留水洗浄及び反応容器の熱風乾燥を省略することにより構造を簡易化した。

図4に外観を示すが、反応ラインは63個の反応容器を装架した1本のエンドレスチェーンから成っている。この反応容器は、701形システム光度計に用いて実績のある市販の試験管を、高さだけを38mmに切断したもので、図2で分かるように、7個の並んだ反応容器が一つの検体の7項目を測定するのに使われるわけである。

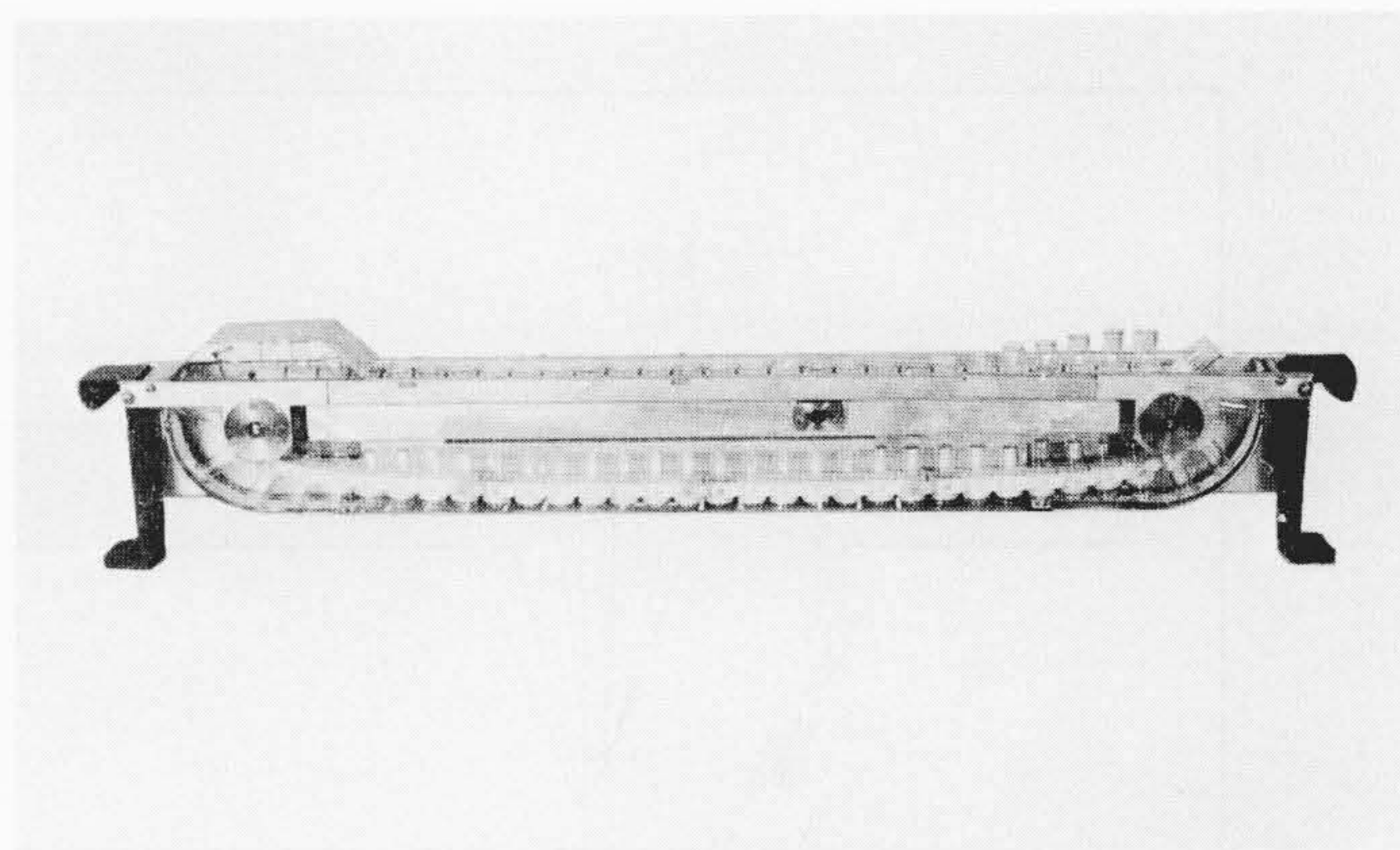


図4 反応ライン 反応ラインは、硬質ガラス製の63個の反応容器を装架した1本のエンドレスチェーンから成っている。この写真では一部を分解して構造が見えるようにしてある。

4.2 サンプリング機構

サンプリング機構は、前面中央の1個の採尿コップから、1列縦隊の7個の反応容器へ同時に検体を運ぶ方式とした。なお、将来、オートサンプラを用い、検体容器が遠心管(スピッツ管)となった場合でも7本のノズルがそう入可能な形とした。

ノズルの動作は、サンプル吸込位置→吐出し位置→ノズルの洗浄位置→サンプル吸込位置への水平運動、停止及び吸込位置と洗浄位置での昇降、停止の組み合わせである。

水平移動の機構としては、図5に示すように、サンプリングアームが扇状に旋回する扇形サンプリング機構を採用した。この機構は、1個の容器から多数容器に同時に分配する用途に適しており、回転運動で構成されることから支持構造の簡素化を図ることができた。

4.3 分注器

分注器は、ピペッタとディスペンサの総称で、マイクロシリンジやシリンジ及び吸引、吐出しを切り換える流路切換弁、更にこれらを動作させる駆動部によって構成される。

シリンジ、マイクロシリンジとしては、実績のある716形自動分析装置と同一構造のものを採用したが、駆動方式及び切換弁としては、従来の装置と違ってモータとクランクスライダによる多数シリンダ一括駆動方式、及び自律弁を用いた。これは、678形では、分析項目が一定しており、かつ項目選択機能を必要としないこと、したがって、使用する試薬を限定できることから考えられた。

5 電気部の構成

電気部は、測光部、データ処理部及び機構制御部から成っている。図6にそのブロック図を示す。

以下、測光部、データ処理部について述べ、機構制御部については特記することがないので省略する。

5.1 測光部

測光部の中心となる光度計には、701形システム光度計の光度計部を用いた。本光度計は、分散素子として凹面回折格子を用い、スペクトルの結像位置に複数個の検知器を配列した多波長光度計である。678形では五つの検知器、すなわち五つの波長の信号を使用する。図7に678形のシングルラインマルチチャンネル直接測光方式の原理図を示す。

同図では、ちょうど糖の反応容器が光度計の光束通過位置に到達して反応ラインが停止している。停止時間は10秒間で、

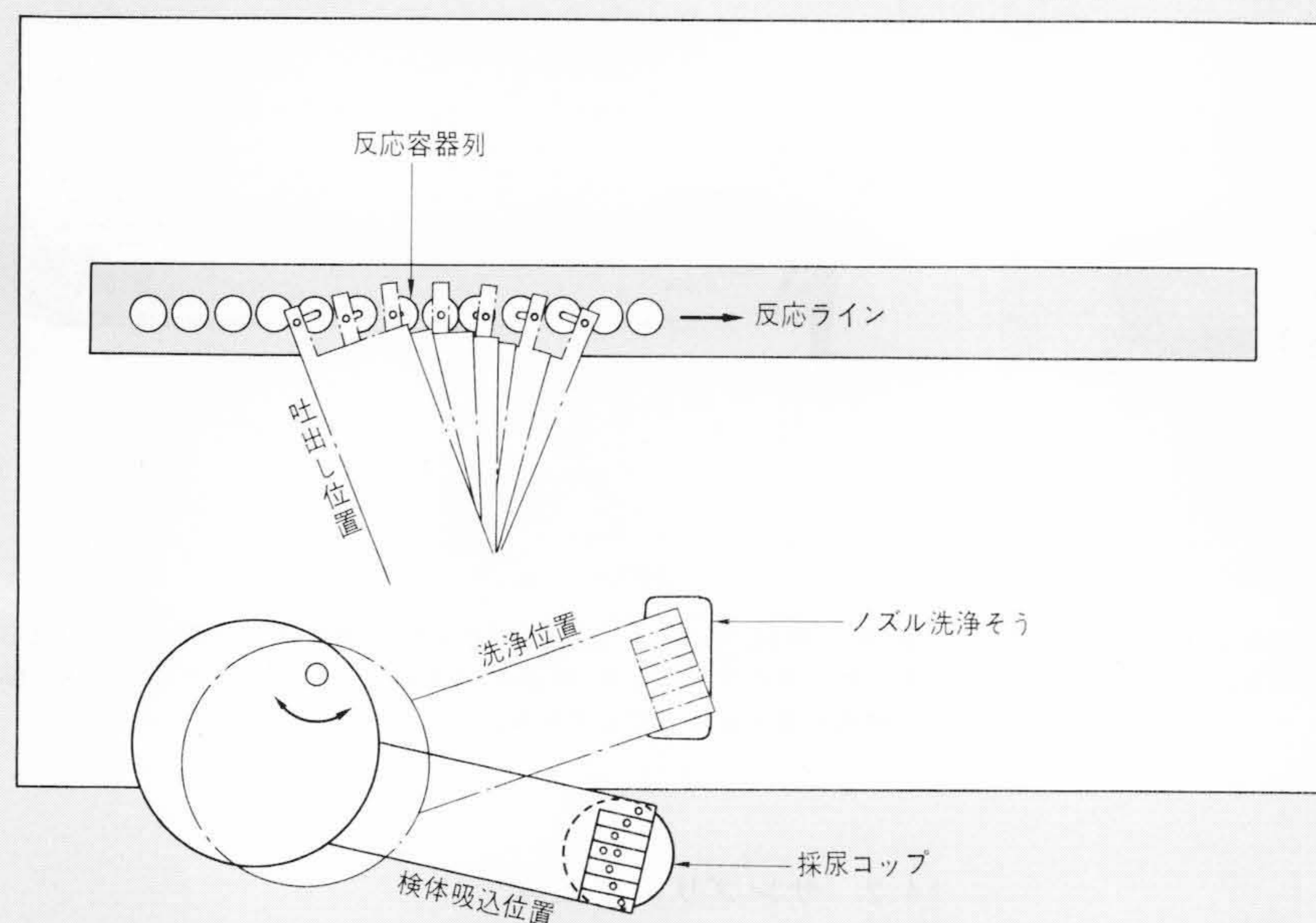


図5 扇形サンプリング機構
サンプリングアームは、回転するとともに扇状に開き、一つの検体を7個の容器に分配する。

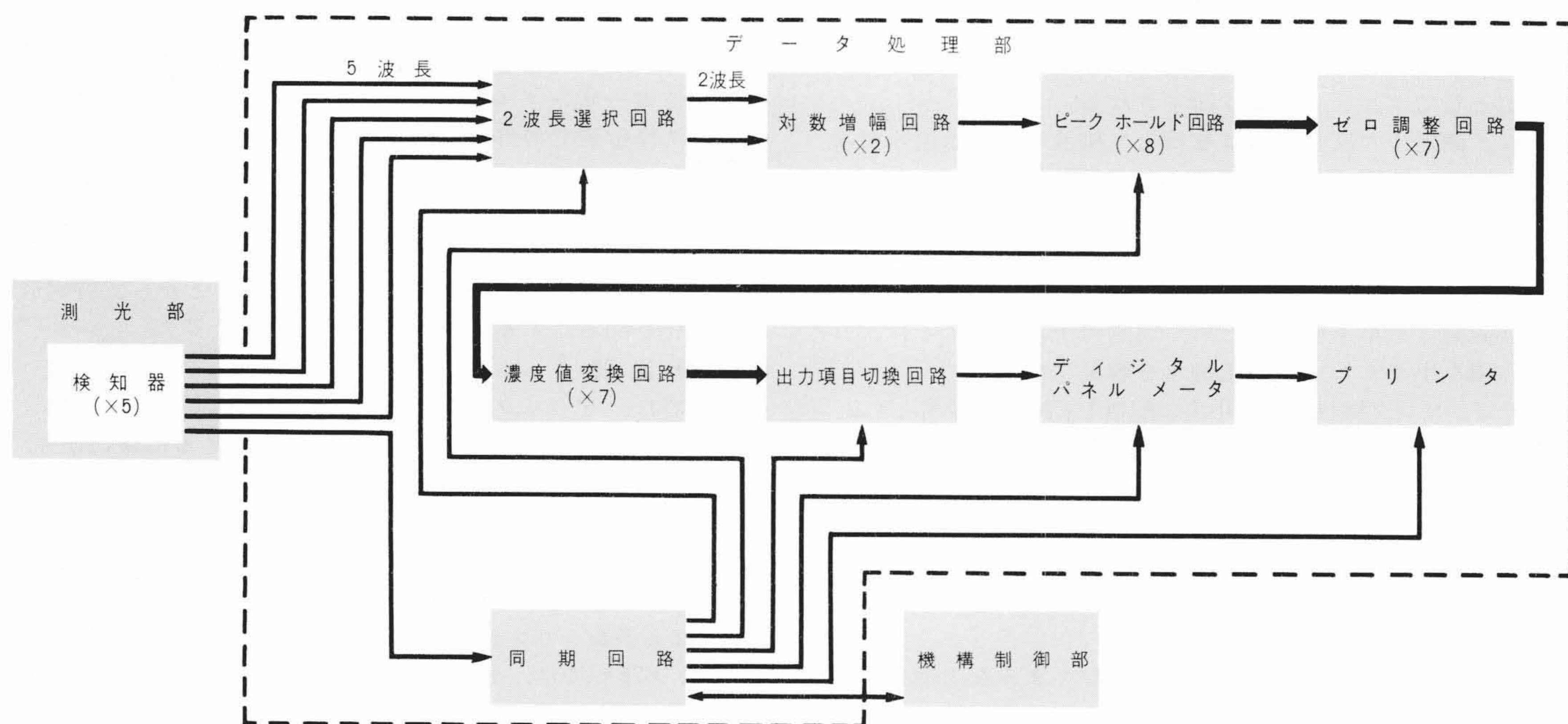


図6 電気部ブロック図 破線内がデータ処理部で、ピークホールド回路など複数個必要な回路以外は共通とし、時分割使用する。

この間に9秒間反応速度を測定する。10秒が過ぎると反応ラインは連続的に移動し、次に続くたんぱく質以下の項目の反応容器が通過するときそれぞれの発色液の吸光度測定を行なう。この連続移動時間は20秒であり、先の10秒との合計30秒を1周期として以上の動作を繰り返す。なお、サンプリング機構、分注器は、停止時間中に検体、試薬を吐出するように動作し、検体吸込から結果印字までは70秒である。

5.2 データ処理部

データ処理部の構成は図6の破線内に示されている。これらのうち、ゼロ調整回路、濃度値変換回路は同時分析項目数の7回路必要であり、ピークホールド回路は、糖分析の反応速度初期値記憶のために更に1回路必要である。その他の回

路はすべて時分割使用する。

図7の五つの検知器の出力は、2波長選択回路において、同期回路からの指令でそのときに必要な2波長の信号だけが選択され、対数増幅器に入り吸光度信号となる。これを受ける八つのピークホールド回路は、それぞれに必要なときに発せられるストロブ信号により動作し、それぞれの値をピークホールドし、その電圧を記憶する。これらのホールド電圧はそれぞれ個別にゼロ調整回路、濃度変換回路を経て項目切替回路で必要な項目の出力電圧が選ばれ、デジタルパネルメータを経てプリンタに入り印字出力される。

以上のデータ処理部全体で製作時の調整箇所は1箇所だけである。

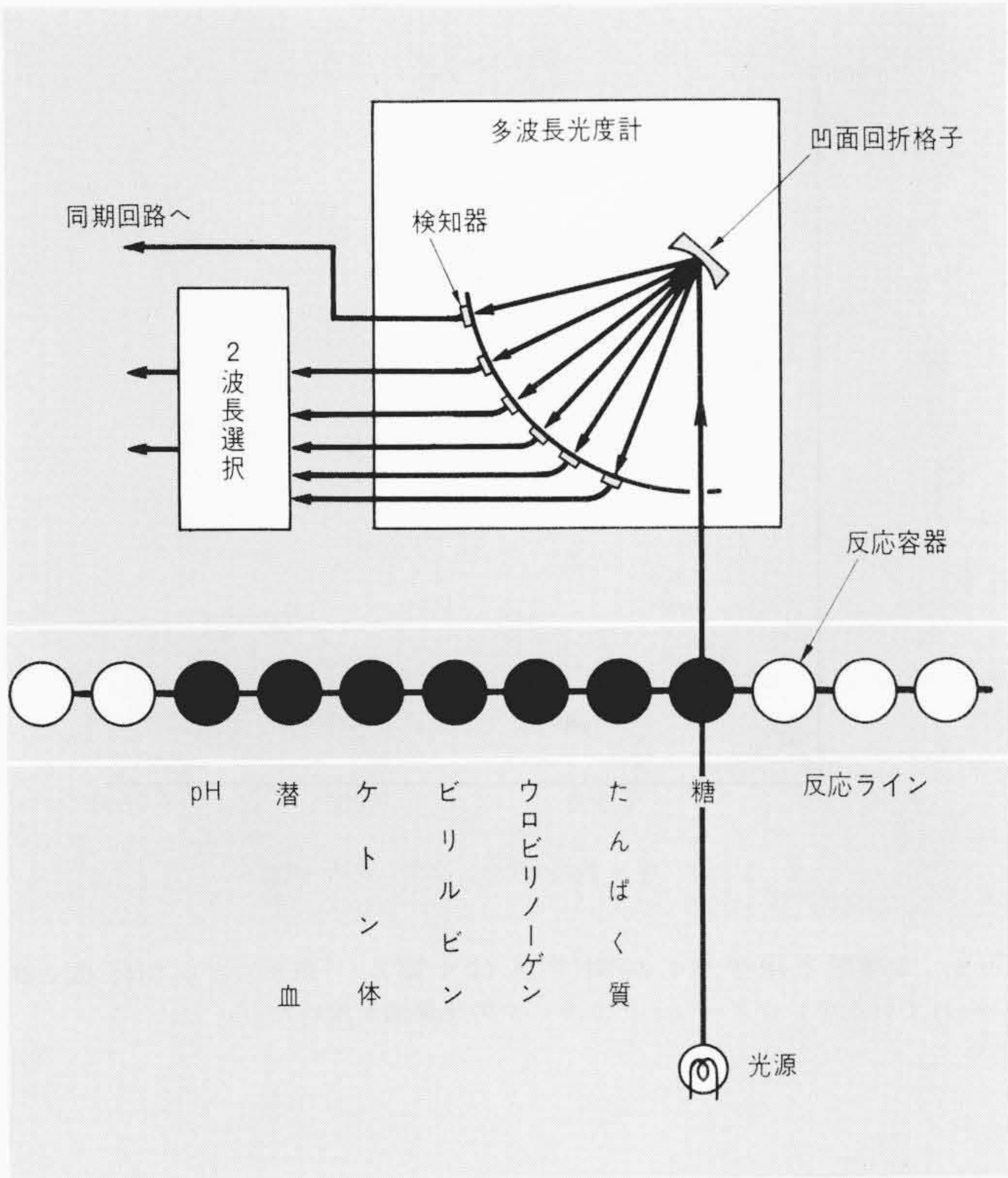


図7 シングルライン マルチチャンネル直接測光方式の原理図
糖は反応ライン停止時に反応速度法で、他項目は移動時に次々と測定される。

6 分析法

表1に分析法の概略を示すが、開発は次の条件に従って行なった。

- (1) 反応時間が1分以内であること。
- (2) 感度が吸光度で 5×10^{-3} (装置の8時間ドリフト)以上であること。
- (3) 室温が $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 変化しても許容誤差内に入ること。

7 総合性能

分析項目すべてについて、感度、直線性、測定精度、温度影響、妨害物質の影響及び用手法との相関などにつき実験を

表2 繰返し再現性 標準物質を添加した尿を、50回繰返し測定した結果を示す。

分析項目	試料濃度 (mg/dl)	目標再現性 (mg/dl)	実測再現性 (mg/dl)
糖*	100	7以下	3.6
たんぱく質	30	1.5以下	1.3
	500	10以下	5.5

注：* 測定範囲0～1 g/dlでの再現性

行なった結果、ほぼ目標を達することができた。ここには、特に精度が要求される糖、たんぱく質について、分析法の評価で最も重要視される繰返し再現性を表2に、更に、現行の分析法との相関図を図8、9に示す。いずれも十分に良い結果を得ており、678形は臨床検査で有効に使用できる装置であると言える。

なお、糖及び潜血の分析に際しては、アスコルビン酸など還元性物質による妨害がある程度あり、ことに、潜血の測定には実際の尿中にいろいろの妨害物質があつて、従来の測定法によっても、また本装置によっても真の値を得ているのかどうか疑わしい検体もあり、一概に優劣を断じ得ない面もある。現在、これらの点については更に研究、改良を続けている。

8 結 言

臨床検査の自動化から取り残された尿検査の現状と問題点について解析し、その特異性に合致するよう678形尿自動分析装置を開発した。678形は、検体尿の入った採尿コップを置くだけで、糖、たんぱく質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血及びpHの7項目を70秒間で測定、印字する。しかも本装置は、検体尿を反応容器内で試薬と反応させる溶液比色方式を採用し、更に、2波長法で測定するという精度の高い方法を採用しているため、尿定量分析にも適用でき、複雑な検査業務の軽減、質の向上に有効に利用できる。

なお、本装置開発に際して、貴重な助言をちょうだいした東京大学医学部教授 医学博士山中 学氏及び分析法開発に協力をいただいた第一化学薬品株式会社の関係各位に対し深謝の意を表わす次第である。

表1 分析法 溶液比色, 反応時間1分以内, 感度十分, 温度影響が小さいなどの条件に合致するよう選んだ。

分 析 項 目	分 析 法	尿 量 (μl)	試薬量** (ml)	測定波長*** (nm)	反応時間 (s)	本分析法を採用した理由
糖*	グルコースオキシダーゼ法	60	1.5	505/600	****	反応時間の制約, 妨害の排除
たんぱく質	たんぱく誤差法	90	1.5	660/700	33	感 度
ウロビリノーゲン	エールリッヒ・アルデヒド法	90	0.5+(1.0)	570/600	36	――
ビリルビン	アゾビリルビン法	250	1.0+0.5+(0.5)	600/700	39	――
ケトン体	アルカリニトロプルシッド法	90	1.5+0.5	570/600	42	――
潜 血	擬パーオキシダーゼ法	60	1.0+(1.0)	600/700	45	――
pH	指示薬法	90	1.5	600/505	48	比色測定に統一

注：* 測定範囲0～1 g/dlの仕様を示す。0～5 g/dlを測定するときは尿量を15 μl とする。
** 括弧内の試薬は反応開始30秒後に添加する。
*** 2波長測光のため、吸収波長/参照波長で記した。
**** 反応開始後21～30秒の9秒間の吸光度差を測定する。

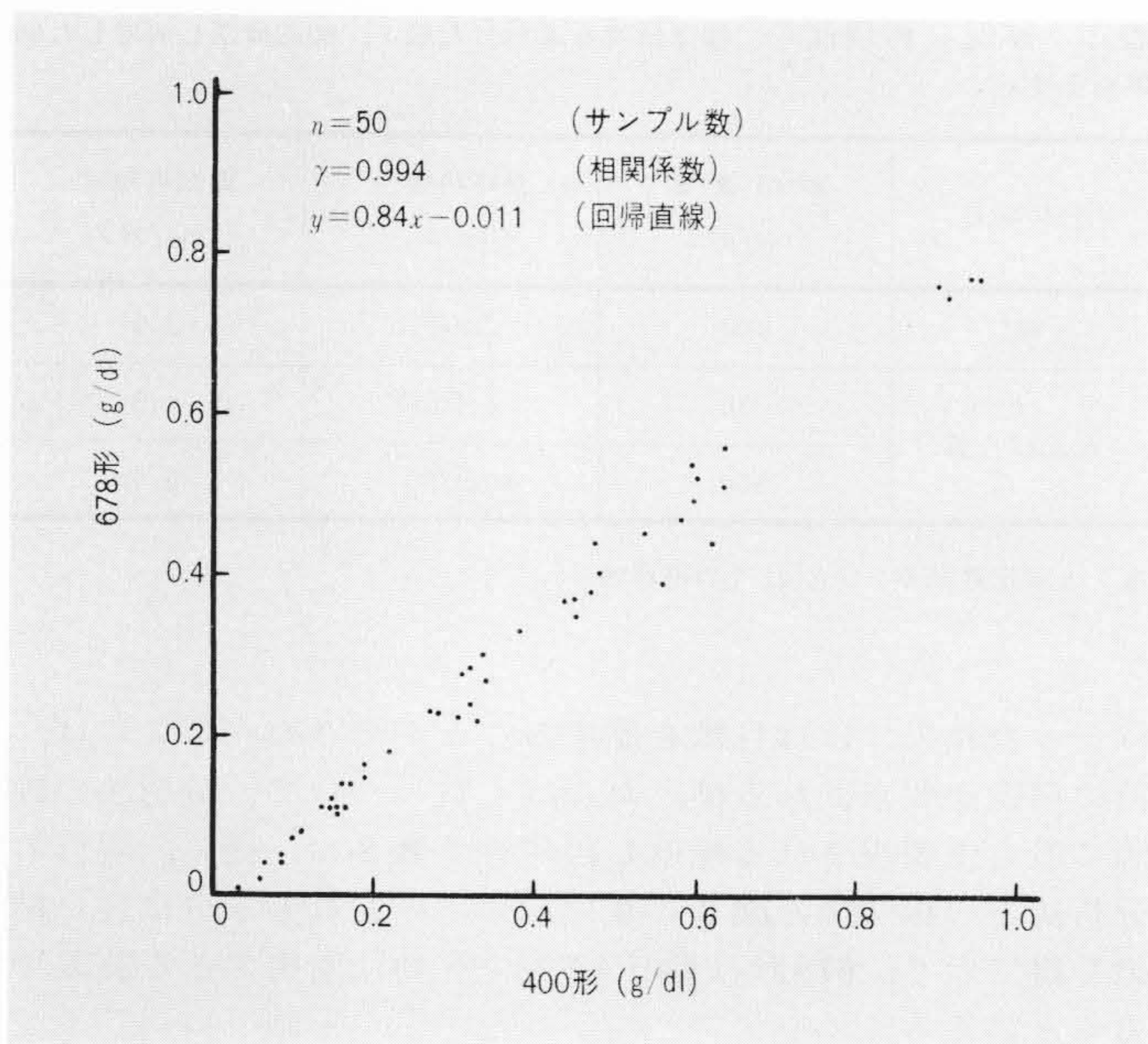


図8 678形と400形の相関(糖) 両者ともグルコースオキシダーゼ法によっており、678形は反応速度法、400形自動分析装置はエンドポイント法である。

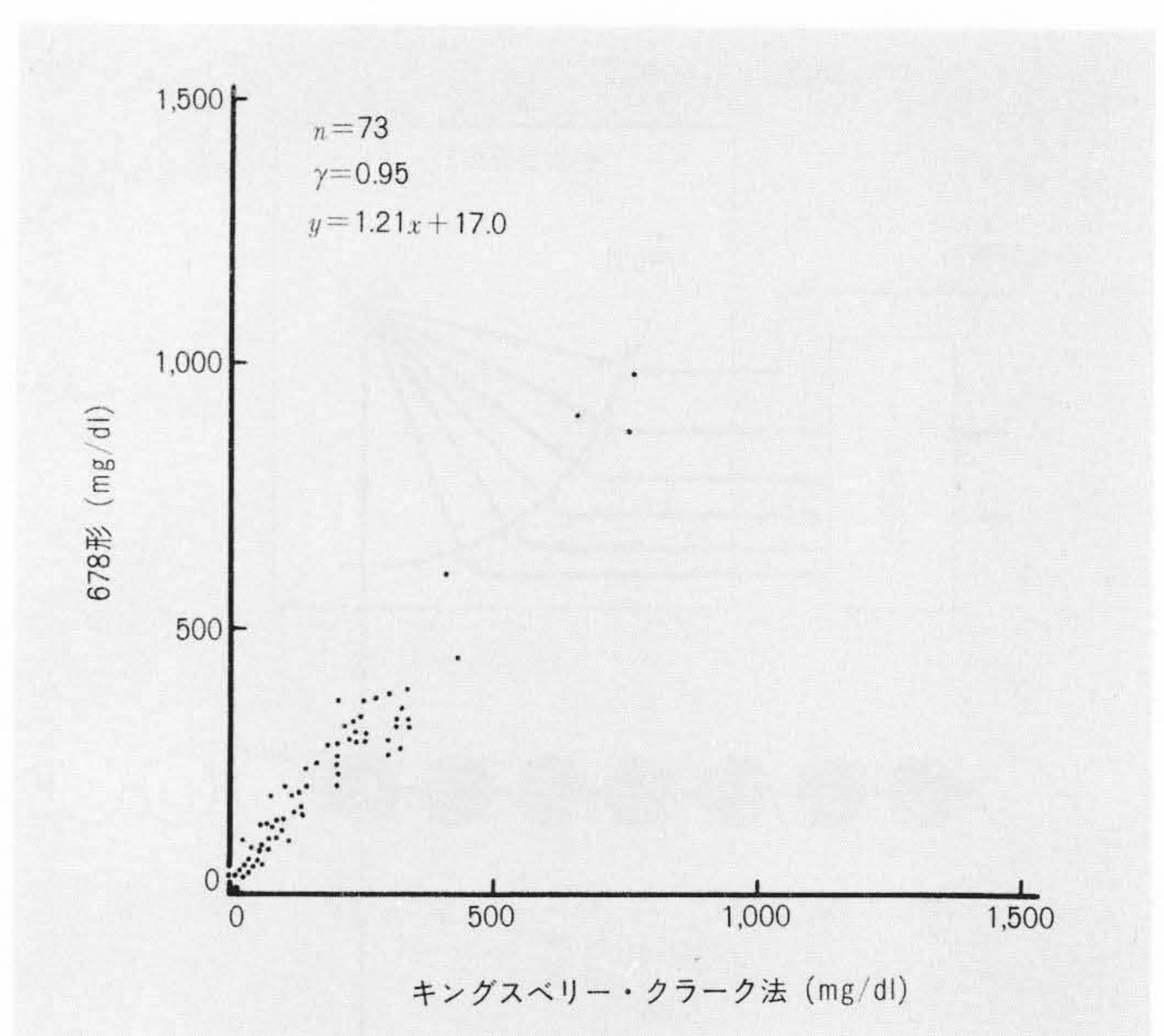


図9 678形と用手法の相関(たんぱく質) 用手法としては、広く用いられているキングスベリー・クラークの比濁法を用いた。

参考文献

- 1) A.H.Clemens and R.L.Hurtle: "Automatic System for Urine Analysis I. System Design and Development", Clin. Chem. 18, 789 (1972)
- 2) C.B.Hager, J.R.Brown and J.M.Boters: "Automatic System for Urine Analysis II. Evaluation of the System", Clin. Chem. 18, 794 (1972)
- 3) 林 康之: 臨床検査技術全書2 「一般臨床検査」(1973, 医学書院)
- 4) 丹羽正治ほか: 人体成分のサンプリング「排泄液」(1972, 講談社)

論文抄録

クラスタ分析によるセグメント編成

日立製作所 西垣 通・宮本伸也・他1名
情報処理学会誌 17—6 (昭51-6)

従来、各業務ごとに存在した個別専用ファイル群を統合して、共通ファイルシステムを設計し、これにデータベースとしての機能を持たせることが、最近広く行なわれている。このとき、個別専用ファイル群より抽出した多種類のアイテム群から、いかにセグメントを編成するかは、データベースの性能を決定する最大の問題点の一つである。

ここで、セグメントとは、記憶媒体の性質によらず、常に一つの集合単位として蓄積され、かつ検索される論理的な単位を意味する。一般に、セグメントの検索に伴うオーバーヘッドを減らすためには、一つの業務プログラムにより同時に参照されるアイテムは、極力一つのセグメント内に存在することが望ましい。反面、共通ファイルは複数の業務プログラムで使用されるものであるから、参照される多くのアイテムを一つのセグメントに併合すると、アイテム参照における冗長度が高くなる。したがって、

セグメントを編成する場合、両者の得失を考慮する必要がある。

筆者らは、多変量解析の分野で広く用いられるクラスタ分析手法を適用してアイテムを分類し、検索効率の良いセグメントを編成する手法を開発した。クラスタ分析手法の適用に際し、アイテム同士の距離の定義としては、それらが業務プログラムにより同時に参照される頻度の逆数とした。また、クラスタ同士の距離の定義としては、最近隣(Nearest Neighbor)を採用した。更に、クラスタリングの実行は、Single Linkage法及び階層的モード法によるものとした。

クラスタリングを実行した結果、業務プログラムにより同時に参照される頻度の多いアイテム群は、同一のクラスタに属するように分類される。したがって、各セグメントを、それぞれ同一のクラスタに属するアイテム群から編成すれば、業務プログラムによるセグメント検索のオーバーヘッドが

減少すると考えられる。

34種類の業務プログラム群により参照される、29種類、100万件のアイテム群から構成される共通ファイルシステムに対し、本手法を実験的に適用した。記憶媒体として、大容量の磁気ディスクを仮定し、シミュレーションを実行して検索オーバーヘッドを比較した。

クラスタ分析によるセグメント編成を行なった共通ファイルシステムの検索効率は、無作為に編成した場合に比べ35～45%向上することが明らかになった。

多くの場合、経験と試行錯誤により行なわれるデータベースのセグメント編成において、本手法は有用な手段となり得ると考えられる。

今後は、数多くあるクラスタ分析手法のうちで、アイテム分類のためにどれが最も適しているか、検討を行なう必要がある。