

# マイクロコンピュータの臨床用生化学自動分析装置への応用

## Application of Microcomputers to Automatic Clinical Analyzer

近年、医療における臨床検査の有用性が認められ、検体の増加と分析項目の多様化につれて臨床検査の自動化、省力化が強く望まれている。自動分析装置も一項目測定装置から機能検査を行なう複数項目分析装置となり、更には日常検査の一括自動化を目的とする多項目自動分析装置へと発達してきた。しかし、多項目化に伴って血清の微量化、操作性及び信頼性の問題が生ずる。これらの問題に対してマイクロコンピュータを応用することにより、どのようにして自動分析装置の測定精度の向上、測定系の自動調整、故障診断が行なわれているかを論ずるとともに、706D形自動分析装置によりマイクロコンピュータを応用した多項目自動分析装置の特色について述べる。

猪俣 博\* *Inomata Hiroshi*

高島洋平\* *Takashima Yōhei*

山下勝治\*\* *Yamashita Katsuji*

### 1 緒 言

臨床生化学検査は、この20年あまりの間に急速に日常診療の中に浸透し、検査件数は年々20~30%の割合で増加している。それとともに自動化された検査機器及びシステムの市場は著しく拡大し、昭和51年には約100億円に達した。国内市場に登場している自動分析装置は、世界各国のメーカー22社33機種<sup>1)</sup>に及び、それぞれ特色ある自動化が進められている。

自動分析装置とコンピュータとのかかわりは臨床検査室システムに始まるが、自動分析装置はシステムのホストコンピュータに分析結果を送るという一方通行の関係にとどまっていた。しかし、コンピュータ応用技術の発展とあいまってマイクロコンピュータが自動分析装置に組み込まれるに至って自動分析装置の性格は一変しようとしている。従来の自動分析装置が分析手順を単に機械化したという受動的・固定的な装置であったのに対し、マイクロコンピュータを組み込むことにより、多様化しつつある生化学検査業務に対応し、自らを制御しチェックできる能動的・機動的な自動分析装置へと変わりつつある。

### 2 自動分析装置

#### 2.1 自動分析装置の発達

生化学の発達により生体内の反応サイクルの機構が明らかになり、人間の血清に含まれる特定成分の濃度の増減と患者の病気が関係づけられるに至って、血清の生化学分析の結果は臨床医の診断にとって不可欠のものとなった。臨床生化学検査が確立されるその背景には1930年代にクレット、サマーソンによって開発された光電光度計に始まる機器分析の発達も大きな力となった。

生化学分析では比色分析が最も一般的である。比色分析では技師がピペットで血清と試薬を一定量とり、試験管の中で加温して発色させ、分光光度計で測定し、既知の濃度の試料の発色と比較して濃度を求める。この分析手順の自動化が最初に提唱されたのは、1957年Skeggsによるフロー方式<sup>2)</sup>である。それ以来、ディスクリット方式、遠心方式、パッケージ方式など各種の方式が実用化されているが、いずれも単一項目

目の測定を目的としていた。

次いで肝機能検査、あるいは腎機能検査といった診断目的別に2~6項目を同時分析する複数項目分析装置が現われた。日立製作所でも昭和45年、6項目分析の400形自動分析装置<sup>3)</sup>を完成した。

その後、検査室で扱う検体数と一検体当たりの分析項目数が増え、分析業務の自動化だけでなく、検体の分取・分配などの前処理業務、データの整理などの後処理業務も一括して自動化できる多項目自動分析装置が要望されるようになり、12~24項目分析の大形機が現われるようになった。しかも、同じように多項目分析が望まれるとはいえ、多数の検体を扱う検査センターや大病院では処理能力に重点がおかれ、検査数は少ないが検査項目数は大病院と変わらない中・小病院では機動性に重点がおかれるというように、用途別に市場状況も分化しつつある。日立製作所では、前者を目標として昭和50年に716形自動分析装置<sup>4)</sup>を、また後者を目標として昭和52年に706D形自動分析装置<sup>5)</sup>をそれぞれ開発完成した。いずれもマイクロコンピュータ組込みの多項目自動分析装置である(図1)。

#### 2.2 多項目化とマイクロコンピュータ

用手法の測定では測定者が測定条件を最適に選択し、測定状態がいつもチェックされるのに対し、自動分析では測定者の手助けなしに「より正確に、より簡単に、より信頼できる結果を得る」ことが期待される。しかし、多項目化による分析項目数の増加は、その期待を阻害する要素を持っている。多項目化が単に量的な変化だけでなく、測定精度、操作性、信頼性などの点で従来より格段のレベルアップなしには自動分析装置として成立しないという質的な変化を意味するからである。

これらの問題点をハードウェア的に解決することも不可能ではないが、マイクロコンピュータを応用することにより、スマートな、あるいはより実地的な解決を得ることができる。特に分析項目が多い場合、マイクロコンピュータによる解決が効果的である。

\* 日立製作所那珂工場 \*\* 日立製作所那珂工場 工学博士

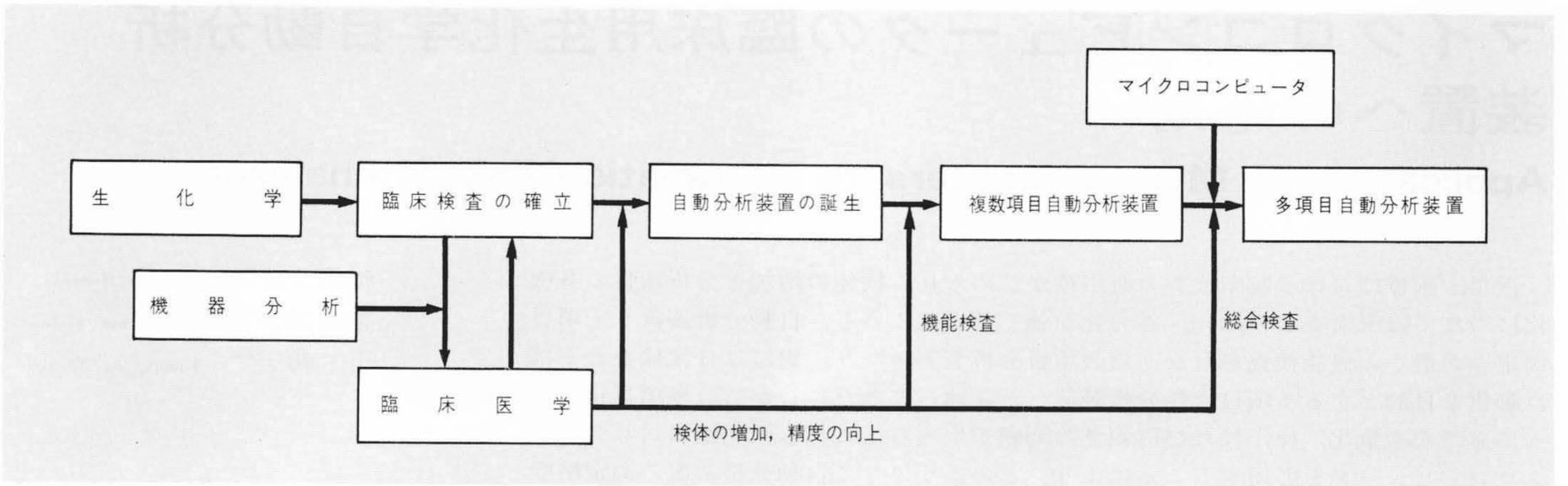


図1 自動分析装置の発達 検体の増加と測定精度向上の要望が自動分析装置の発達を促した。

### 3 測定精度の向上

#### 3.1 血清の微量化

分析項目数が増加して、分析に要する血清量が従来以上になることは患者に負担をかけることとなり好ましくない。例えば、2項目の分析装置なら1項目の分析に要する血清が0.1 mlでも合計は0.2mlにすぎないが、16項目の分析装置では1.6 mlにもなる。そのため必要血清量の微量化が図られ、比色法では1項目当たり10~20 $\mu$ lと従来の $\frac{1}{4}$ 以下になってきている。血清量の減少は反応液の吸光度を減少させる。図2は、716形の分析条件での総蛋白のビュレット法による発色の吸光度スペクトラムである。総蛋白0.1g/dlの変化が差吸光度 $7 \times 10^{-4}$ に相当している。自動分析装置の測光精度が従来 $10^{-3}$ のオーダーから、最近 $10^{-4}$ のオーダーの精度が要求され、一けた測定精度を上げたい。

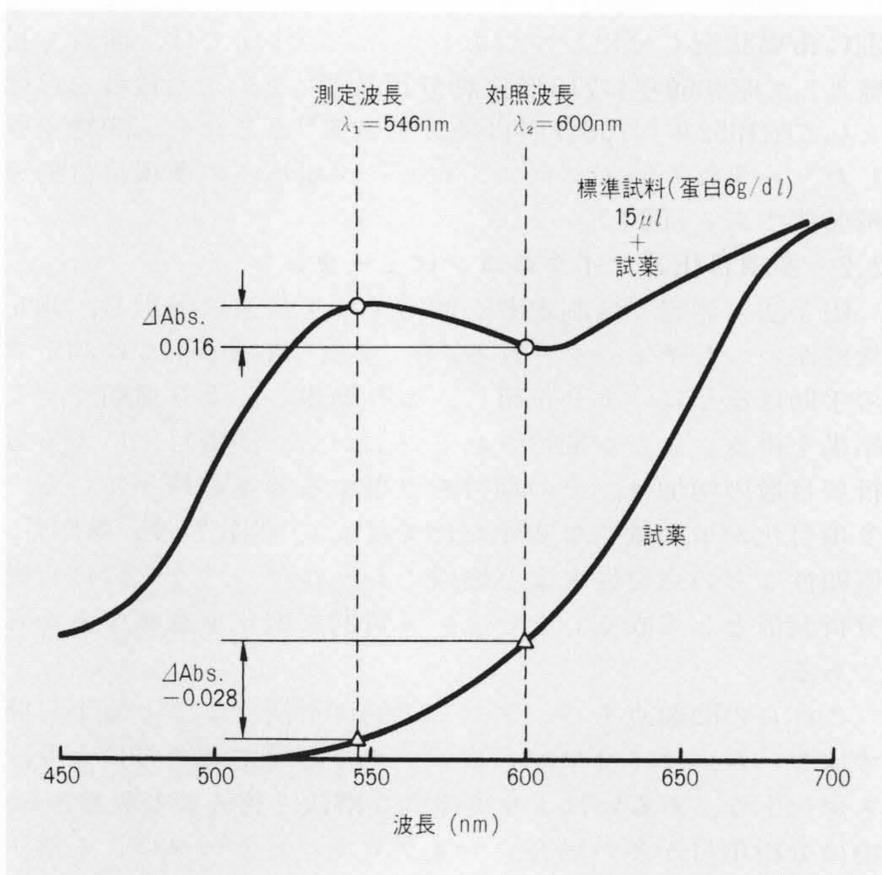


図2 総蛋白分析(ビュレット法)の吸光度スペクトラム 試薬の波長546/600nmにおける差吸光度が-0.028である。6g/dlの総蛋白を含む標準試料を発色させると同波長で差吸光度+0.016である。したがって、差吸光度変化は0.044となり、総蛋白0.1g/dlの変化は差吸光度 $7 \times 10^{-4}$ に相当する。

また自動分析装置は、1日1,000検体の測定を連続して行なう例もまれではなく、数時間にわたって変動要因を抑えて安定した測定を行なわなければならない。

#### 3.2 二波長測光

微小信号の変化を精度よく測定する方式として、二波長測光方式<sup>6)</sup>がある。二波長測光では、一つの試料の測定波長と対照波長の2点の吸光度を測定し、その差を信号として扱うことにより、吸収スペクトルの2点に共通の変動を与える要因、例えば光源強度の変化、濁りなどの影響を小さくすることができる。

二波長の吸光度の差をハードウェア的に求めることもできるが、多項目の場合幾つも回路を並置するのは適当でない。多波長を同時に測定する分光光度計を使用し、マイクロコンピュータの指示で2点の検知器出力を電気的に切り替えてコンピュータに取り込み、吸光度変換、差演算を行なうことにより差吸光度が求められる。図3は、マイクロコンピュータの演算による二波長測光で安定な測光のできることを示す。一波長測光では光源ランプ点灯後50分を経ても $5 \times 10^{-4}$ /15分のドリフトが見られるのに対し、二波長測光では点灯と同時に $3 \times 10^{-4}$ の差吸光度の幅の中に入る。各分析項目の測定波長をマイクロコンピュータに記憶させておけば、項目が切り替わるとマイクロコンピュータは必要な波長信号を取り込み演算を行なうので1台の分光光度計で多項目の測定ができる。

### 4 測定系の自動調整

#### 4.1 操作の簡易化

用手法で測定を行なう場合、測定者が濃度零の試料により測定装置の零点を合わせ、既知の濃度の試料によりスパンを調整する。測定に使用する試薬のロット差、発色させる温度・時間など測定条件にばらつきが生ずるので、測定に先立って基準になる試料で装置を較正する。

自動分析装置が多項目化するにつれ、測定者が装置の調整を行なうことは大きな負担となり、調整しきれなくなってくる。16項目の自動分析装置で零点、スパン合わせを行なうとすると32箇所の調整をしなければならない。したがって、多項目自動分析装置では測定系の自動調整を行なう必要がある。

自動調整を行なうためには、調整を行なうための試料か普通の測定を行なう試料かを識別する機能、装置を調整する基準点の数値、すなわち濃度を記憶する機能及びこれらの情報をもとにして装置の較正を自動的に行なう機能の三つが必要である。

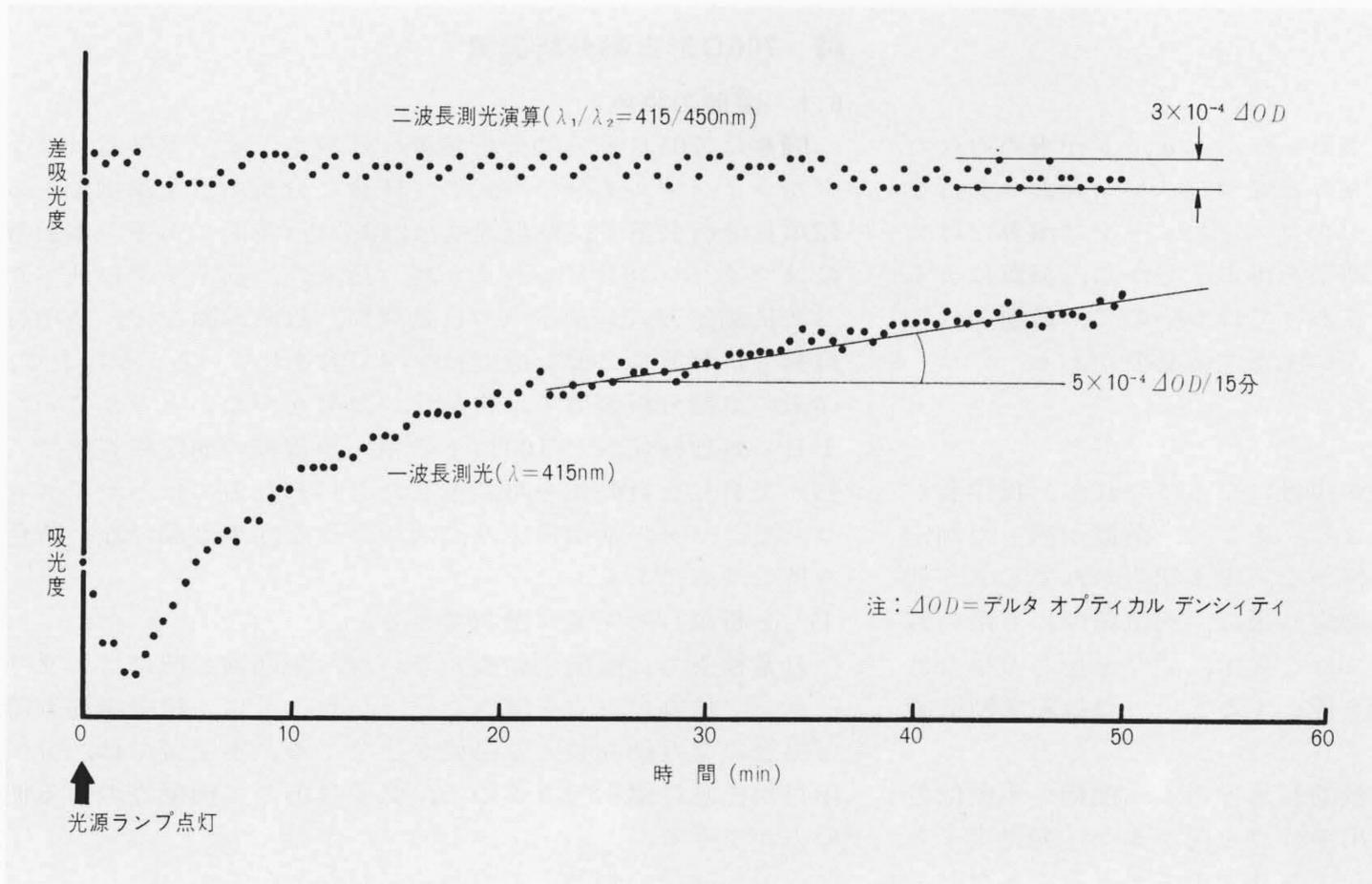


図3 一波長測光と二波長測光の安定度の比較  
一波長の測定ではランプ点灯50分後でもドリフトが見られるが、二波長の測定を行ない差吸光度をとると点灯直後から安定である。

#### 4.2 マイクロコンピュータによる自動調整

試料の種類を識別するための標識の付け方には機械式、磁気式、光学式などいろいろあるが、最も簡単な試料容器を搬送するチェーンに識別の突起が付けられるようになっている例を図4に示す。

基準試料の濃度はテンキーなどによりマイクロコンピュータに記憶させる。

自動調整の方式として検知器の感度を変えたり、回路の零点を制御するなど、装置のハードウェアそのものを調整する方式もあるが、装置が複雑となり多項目の分析装置では不適當である。

マイクロコンピュータによる自動調整の方法について図5により説明する。測定吸光度  $x$  と濃度  $c$  の関係は  $a$ 、 $b$  を定数として(1)式の形で表わされるものとする。

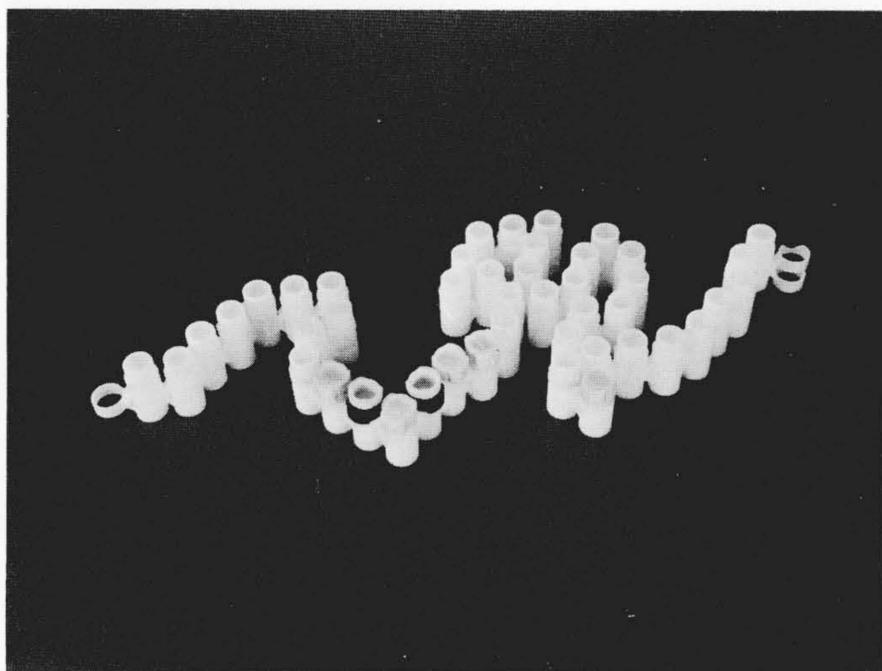


図4 試料の種類を識別するための標識を付けた試料容器搬送チェーン 識別の突起が付けられるようになっており、突起の組合せで数種類を識別する。突起が機械的に接点を閉じさせることで検知される。

$$c = a(x - b) \dots\dots\dots(1)$$

血清を試料容器より一定量分取して反応容器に分注するとき、試料の種類を識別して記憶しておく。一定時間後に発色が終わると光度計で吸光度が測定される。濃度零の試料が測定され吸光度が  $x_0$  とすると、

$$0 = a(x_0 - b)$$

$$\therefore b = x_0$$

となり、マイクロコンピュータは検量線の浮上り  $b$  を決定する。既知濃度の試料が測定され、吸光度が  $x_s$  であり、設定された濃度が  $c_s$  であるとする、

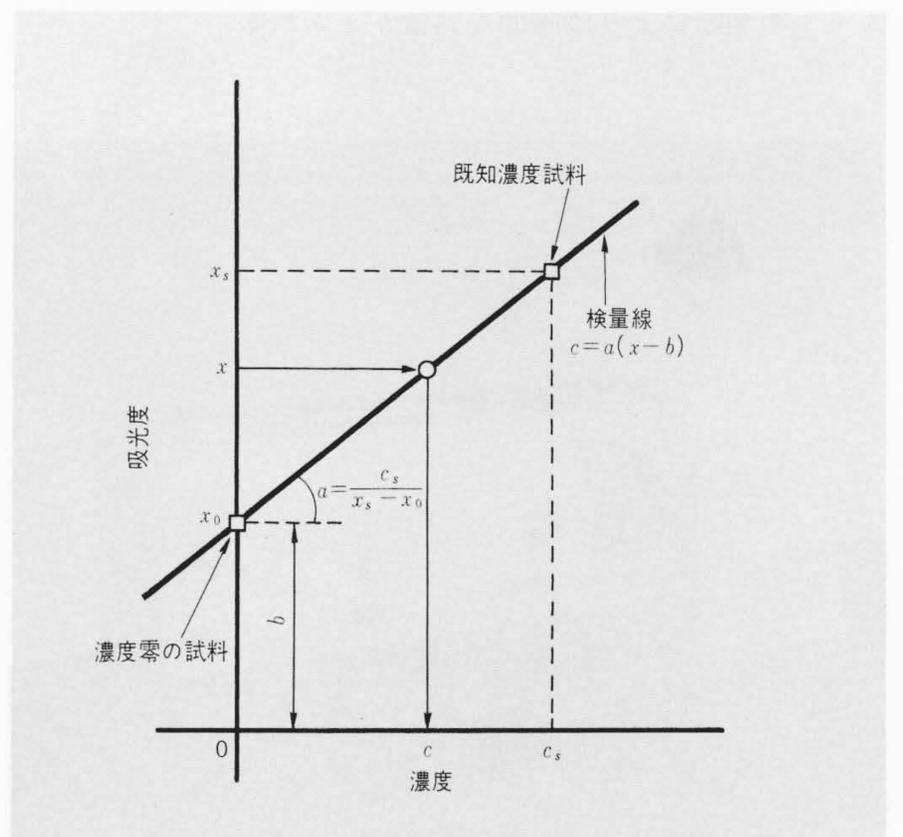


図5 自動調整のための検量線作成 濃度零の試料の吸光度が  $x_0$  と測定されたとする。既知濃度  $c_s$  の試料の吸光度が  $x_s$  と測定されたとする、2点の測定で検量線が演算で求められる。

$$c_s = a(x_s - x_0)$$

$$\therefore a = \frac{c_s}{x_s - x_0}$$

となり、検量線の傾斜  $a$  が求められる。 $a$ 、 $b$  が求められたということは、測定装置の零合わせ及びスパン合わせを行なったと同じことであり、マイクロコンピュータは演算だけで装置調整を行なったと同じ結果を得る。しかし、演算による調整は装置の調整をしているわけではないので、最悪条件でも測定範囲から外れないように注意する必要がある。

## 5 故障診断

装置の自動化が進み機能が複雑になるにつれて、操作者が装置の状況をつかみにくくなる。そして、装置が誤った測定値を出しても操作者の気が付かないまま報告されてしまう危険がある。自動分析装置の測定結果は、病気診断にも用いられるので装置に誤りがあってはならず、誤りを生じた場合は装置自身が検知して、分析を停止するといった故障診断機能が必要になってくる。

機構の動作チェックは比較的容易である。機構へ駆動信号を送り機構が動作チェック用の接点を閉じるか、発光素子と光検知器の間を機構の一部がよぎり光をさえぎることなどで検知できる。

マイクロコンピュータによる信号系のチェックも行なわれている。信号系のレベルにより測定限界内で測定が行なわれているか、複数回の測定でばらつきはないかなどチェックされる。

これまでのチェックはハードウェアに対するものであったが、数値の分かっている試料を繰り返して分析し、統計的に処理することや、多数の項目の分析結果から矛盾した数値を示している項目はないかなど、マイクロコンピュータに判断させることにより、試薬や反応系の異常をチェックしようとする試みが行なわれている。

また装置に異常が生じた場合、その原因により注意表示にとどめたり、サンプリングの停止、分析の一工程終了での停止、即時停止など被害を最小限にするためにマイクロコンピュータの判断により段階的な処置がとられる。

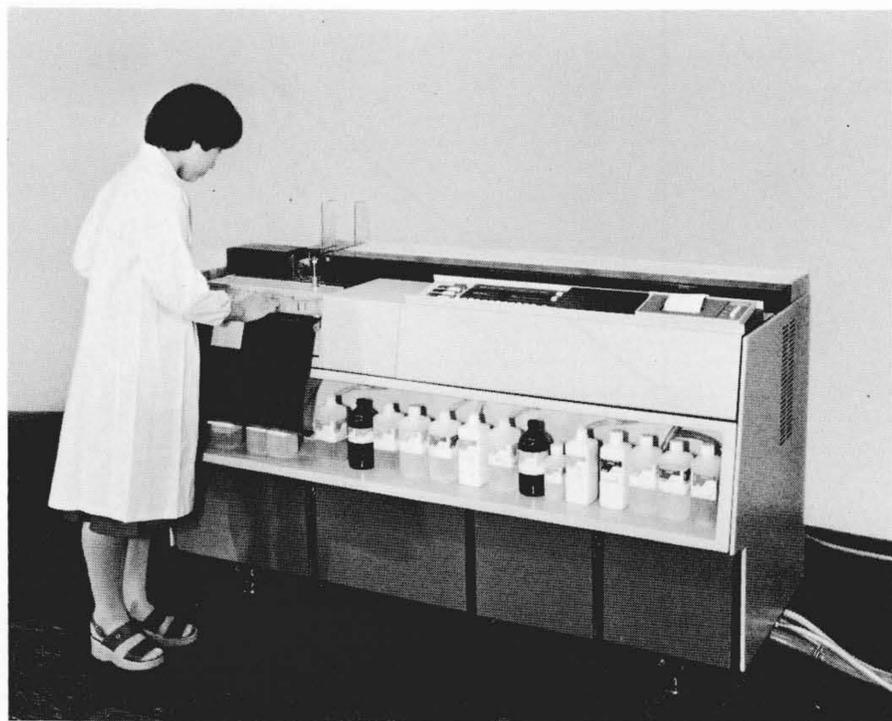


図6 706D形自動分析装置 自動分析装置のサンプラーに検体をセットしているところで、右上面に操作パネルが見える。マイクロコンピュータは装置内部に組み込まれている。

## 6 706D形自動分析装置<sup>5)</sup>

### 6.1 装置の特色

図6に706D形自動分析装置の外観を示す。本装置はシングルラインマルチ分析方式の、任意に分析項目を選択できる12項目分析装置で、処理速度は240分析/時間である。本装置にはマイクロコンピュータが組み込まれ、前章までに述べた二波長測光方式、測定系の自動調整、故障診断など、多項目自動分析装置に必要な機能はすべて含まれている。その上で、従来の自動分析装置では自動化の効果が少ないとされていた1日の処理検体数が100以下の中・小規模の病院検査室で、初めて有効な自動化を可能としたといわれるのは、マイクロコンピュータの活用により、次のような従来製品にない特色を持つからである。

(1) 分析項目が任意に選択できる。

日常検査では機能別検査が多いが、集団検診時にはスクリーニング検査に重点を置きたいというように、検査業務も時と場合により切り替える必要が出てくる。本装置では、分析項目が任意に選択できるので、必要に応じて機動性のある使い方ができる。

(2) 分析項目の切替えが自動的に行なえる。

外来・病棟あるいは内科・外科など、各依頼元により測定依頼項目がセット化されている場合も多い。毎日決まった項目を分析する場合、あらかじめセット項目を入力し、グループ順に検体を配列しておけば自動的に分析項目を切り替えて測定する。分析項目数と検体数とうまく組み合わせることができれば効率の良い分析が行なえる。

(3) 各種の補正条件を自由に設定できる。

検体ブランク、補正、検量線の曲り補正、正常値範囲、ノイズレベル・測定限界の設定など、各種の補正、チェック機能がある。しかも、条件を自由に設定できるので各検査室の実情に合わせた条件を設定でき、将来の変化にも対応できる。

(4) 比色分析と酵素反応速度測定(レートアッセイ)の組み合わせができる。

比色分析もレートアッセイも同じ分析項目の一つであるのに、測定方法が異なるために別々の装置で測定していた。本

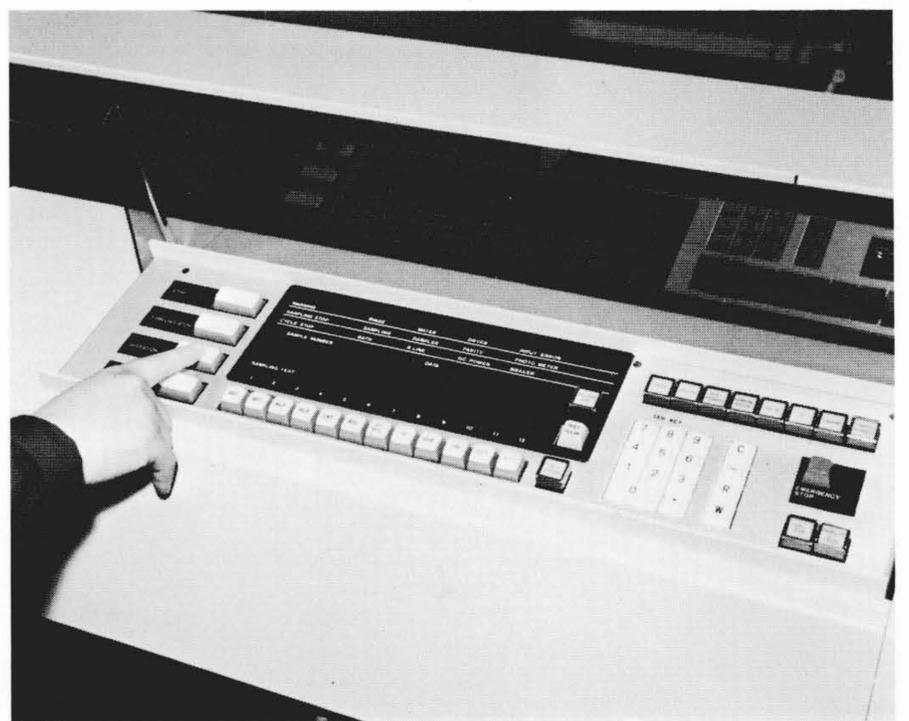


図7 706D形自動分析装置の操作パネル 12項目分の項目選定用キーとパラメータ入力用のパラメータキーとテンキーがある。

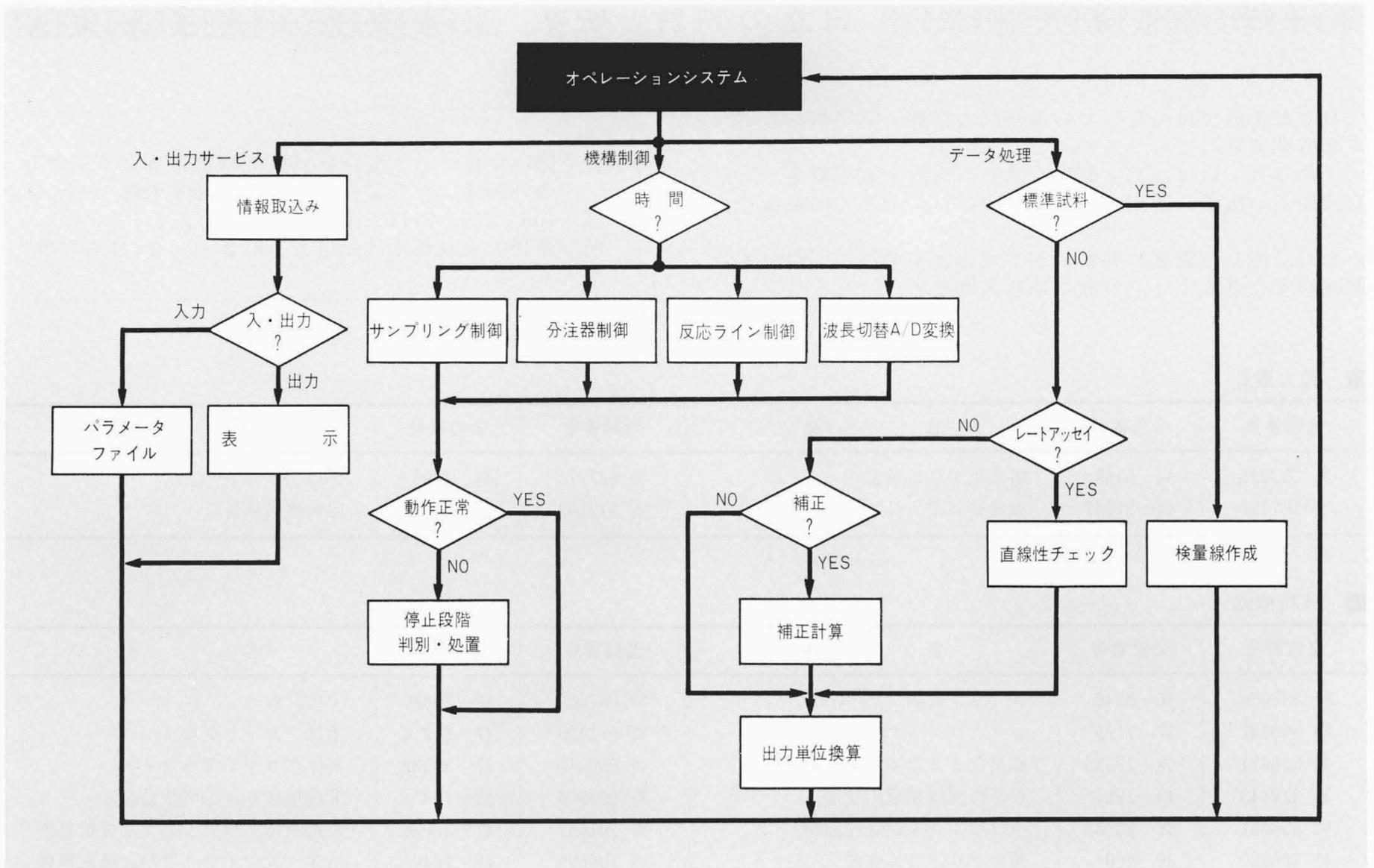


図8 706D形自動分析装置のフローチャート 入・出力サービス、機構制御及びデータ処理の三つのプログラムが、オペレーションシステムプログラムにより管理され、それぞれの作業内容を実行することを示す流れ図である。

装置ではマイクロコンピュータにより測定方法も切り替えるため、同一セットに組み合わせることができ、検体を分けなくともよく、データも一緒に入手できる。

(5) 測定条件の変更が容易である。

安定で正確な分析ができるよう分析法も改良されたり、新しい分析項目が追加されてくる。これからの分析法の進歩に対応できるように、測定波長、血清、試薬量の設定、試薬注入位置などの変更が操作パネルから簡単に変更できる。

6.2 マイクロコンピュータによる制御

以上述べたように本装置の特色は、様々な検査室の要求に適應できるように、分析装置の測定条件をできる限り自由にしようとするところにある。この目標を実現するために、サンプラ、反応ライン、分注器などの全機構をマイクロコンピュータで制御し、操作パネルから入力されたパラメータにより希望する分析が行なわれるように制御プログラムを組んだ。

図7はパラメータを入力する操作パネルの外観である。操作パネルには12項目分の項目選定用キーが配列されており、キーを押すことにより分析項目をマイクロコンピュータに指示する。分析項目自動切替もここからあらかじめ指定する。パネル上のパラメータキーとテンキーにより、分析法の種類と打出し順序、測定波長、使用ディスペンサの番号と吐出位置、正常値範囲、標準検体の濃度、レートアッセイのKファクター、曲り補正係数などを入力できる。

図8は本装置の制御・演算の概略を示すフローチャートである。プログラムはオペレーションシステム、入・出力サービス、機構制御、データ処理の四つに分けられる。

7 結 言

臨床検査における自動化・省力化の要望は自動分析装置の著しい発達を促し、自動分析装置は多項目化する傾向にある。本稿は、多項目化によって生ずる問題とマイクロコンピュータの応用による測定精度の向上、装置の自動調整、故障診断について述べた。自動分析装置の発達は多項目化だけにとどまらず、多様化している検査室でそれぞれ有効な自動化ができるように変わり得る機動性、柔軟性が要求されてきている。その一例として706D形自動分析装置を取りあげ紹介した。

マイクロコンピュータ応用技術の発展が、ますます進歩する検査室のニーズに応ずる自動分析装置の開発に寄与することを期待してやまない。

参考文献

- 1) 舟木：自動機器一覽, Medical Technology, Vol. 2 No. 13 (1975)
- 2) Skeggs : American Journal of Clinical Pathology, 28, 311 (1957)
- 3) 小沢, 小野, 小野寺：日立400形および500形臨床用自動分析, 日立評論, 55, 887 (昭48-9)
- 4) 猪俣：臨床用生化学自動分析装置へのマイクロコンピュータの導入, OHM, 75/2, 71 (1975-2)
- 5) 吉田ほか3名：臨床検査用多項目自動分析装置, 日立評論, 59, 183 (昭52-3)
- 6) 保田ほか：二波長測光法の基礎的なことについて, ファルマシア, Vol. 7 No. 5, 317 (1970)