

臨床検査用多項目自動分析装置

Automatic Clinical Analyzer for Determination of Multiple Items

臨床検査室における生化学検査の自動化は著しく発達してきたが、最近ますます検体数と、一検体当たりの分析項目数が増加する傾向にあり、更に省力化の効果の大きい自動装置が要望されている。このような状況から我々は、これからの検査室に適した新しい自動分析装置として、大病院、検査センターにおける大量検体多項目処理を目的とした、716形自動分析装置と、中・小病院における小数検体多項目分析を機動的に処理できる、706D形自動分析装置を完成した。本稿ではこれら新製品につき、市場ニーズを分析しこれに対応して開発した機能を重点に述べる。

吉田 霞* *Yoshida Kasumi*
 野村 靖* *Nomura Yasushi*
 猪俣 博* *Inomata Hiroshi*
 梅津 広* *Umezu Hiroshi*

1 緒 言

臨床検査室における生化学検査の自動化はここ数年著しく発達してきた。昭和51年における自動分析装置の市場は約100億円にも達し、今後もますます伸びる傾向にある。自動分析装置が我が国で使われ始めたのは昭和35年ごろからで、当初は1チャンネルの装置がほとんどであったが、昭和40年代になり、この分野の将来性に着目した世界の各メーカーにより各種の装置が開発され、分析項目数も2チャンネル、4チャンネル、6チャンネルの中形から12~24チャンネルの大形まで各種の製品が市場に提供されるに至った。日立製作所でも国内メーカーに先駆けて開発に着手し、昭和45年に6チャンネル自動分析装置400形（以下、400形と略す）、昭和47年に2チャンネル自動分析装置500形（以下500形と略す）を完成した。

当時の検査室の実情からは、12~24チャンネルの大形機を用い、ルーチンワークの検体の一括処理を行なうことは、装

置の保守、信頼性の点からも時期尚早であり、むしろ診断目的別など、同時に分析する可能性の多い項目をまとめて、2~6チャンネルの装置を複数台使用するほうが能率的であるとの考え方が大勢を占め、この点で400形及び500形はユーザーの共感を得て検査室に普及し、400形2台、500形1台などの組合せが自動化の標準的なシステムとして広く使用されるようになった。しかし、このような複数の装置を組み合わせる方式は、検体の分析依頼項目が複数の装置にまたがる場合、検体の分配とデータの整理に手間がかかることが問題として残されていた。

昭和40年代の末ごろになり、検査室で扱う検体数と1検体当たりの分析項目数がますます増加するに及び、検体を分けることなく能率よく分析できる多項目自動分析装置の要求が強くなり、この傾向は大量検体を扱う検査センターや大病院だけにとどまらず、検査数の少ない中・小病院においてもそれぞれの規模に応じた、機動性に富む多項目自動分析装置が要望されるようになってきた。今回開発した多項目自動分析装置716形、706D形シリーズはこのような市場状況に対応し、昭和50年代の新しい自動分析装置を目標として開発したものである。

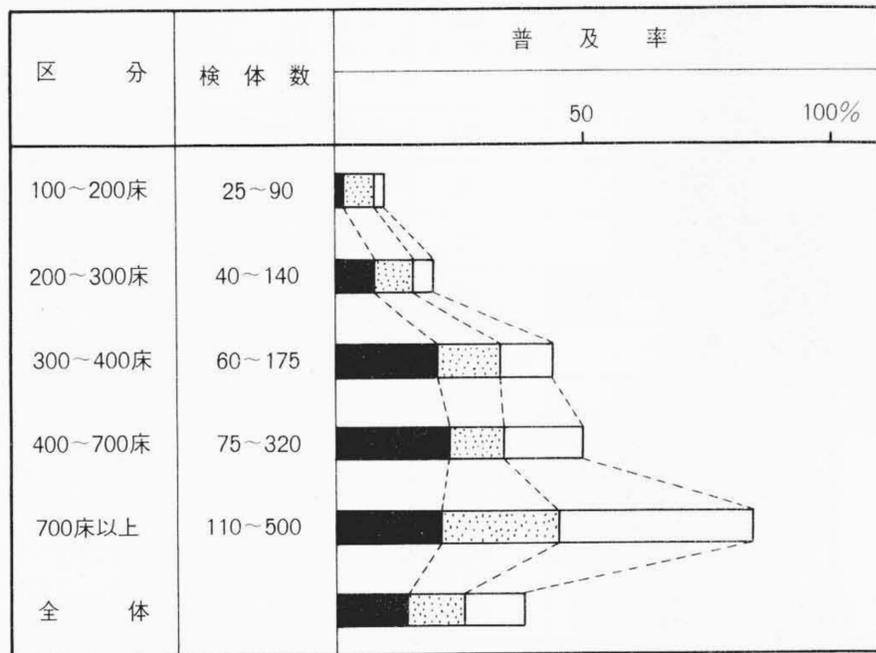
2 自動化の動向

2.1 自動化の普及

図1は、最近関東地方の255病院を対象に調査した生化学自動分析装置の普及状況である。700床以上の病院では84%の施設で自動分析装置を用いており、平均所有チャンネル数は7~10、平均検体数は256に及んでいる。今後も検体数の増加とともに、ますますチャンネル数の多い装置及びそのデータ処理システムが増加していくと思われる。一方、700床以下の病院では施設の規模に応じ自動化の程度も遅れており、200床以下の病院では10%である。これは検体の数が少なく、大病院ほど自動化が急を要さないためでもあるが、一方これら中・小病院の規模に適した小数検体多項目処理用の装置がなかったことも一つの原因と思われる。

2.2 項目数の検討

図2は昭和47年716形自動分析装置の計画時点における日立総合病院での生化学検査の調査結果である。分析総件数16,845件/月のうち、電解質（ナトリウム、カリウム、クロ



注：■ 1~4チャンネル
 ■ 5~10チャンネル
 □ 11チャンネル以上
 (昭和51年7月)

図1 病院規模別自動装置普及率(関東地区：調査病院数255)
 関東地区病院255施設を対象に調査した自動化普及状況で、大施設になるほど自動化が普及しチャンネル数が増加している。

* 日立製作所那珂工場

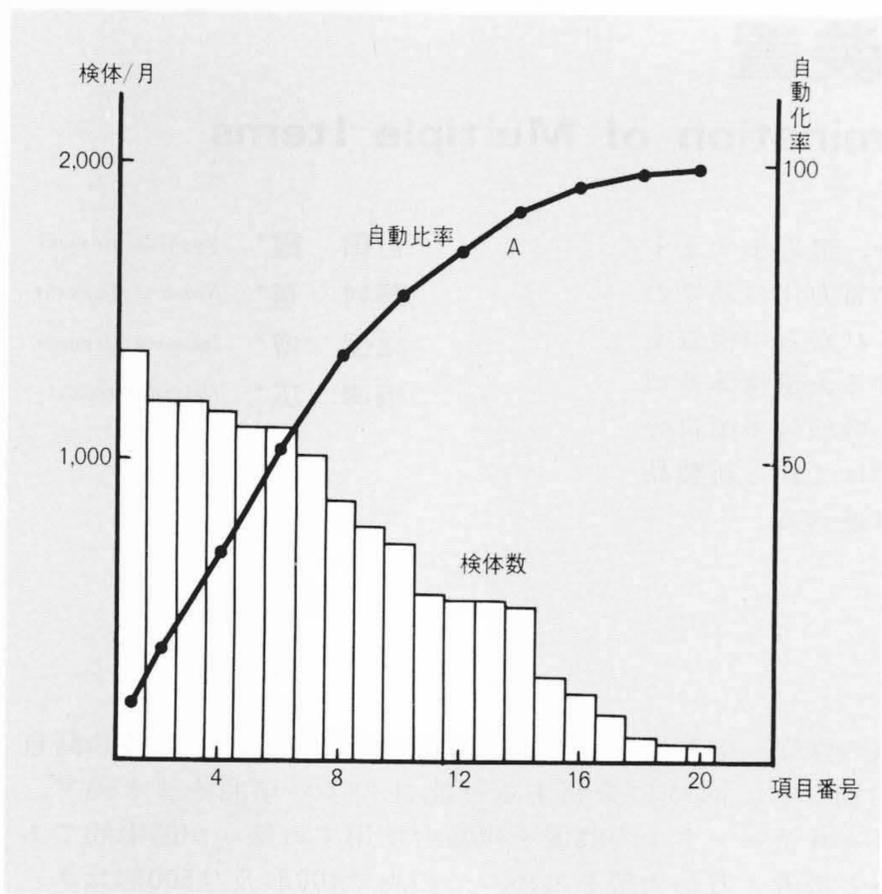


図2 分析項目別検体数及び自動化率 日立総合病院(昭和47年当時270床, 70検体/日)における生化学分析の項目別の1箇月の検体数と、これを1項目ずつ自動化した場合の自動化率を示す。

ール)を除き比色測定で同時分析できる項目13,551件につき各項目ごとの分析数をグラフに示す。ここで仮に分析数の多い項目から順番に自動化していくとその自動化率は曲線Aのようになり、12項目で約85%、16項目で95%の分析が自動化できることになる。しかし、項目により依頼数が異なるため、仮にいちばん分析件数の多い項目を基準にして同時分析した場合、12項目分析では約30%、16項目分析では約40%の依頼されない余分な分析を行なうことになる。

なお日立総合病院では昭和48年に400形2台、500形1台とデータ処理システムが完成し、現在では病床数も350に増設、検体数及び分析総件数とも当時の約2倍に増加している。

2.3 項目選択とセット化

前にも述べたように、同時に分析する項目数が多くなるほど、依頼されない分析を余分に行なう率が多くなる。このようなむだを除くため、高級な装置ではプログラム デターミネーション(項目選択)機能を持っているものもある。これは入力オペレーション コンソールなどから検体ごとの分析項目を入力しておき、コンピュータにより必要な分析だけを行なうようコントロールする方法である。装置が高価になるため、まだあまり広く普及していないが、今後は増加していく傾向にある。

分析を能率よく行なうもう一つの方法として、同時に依頼される可能性の多い項目を、何種類かに組み合わせてセット化する方法が一般に利用されている。神戸中央市民病院では日立自動分析装置400形及び500形を用い、12項目を6、2、2、2に分けてセット化したところ、年とともにセットによる検査依頼が増加したとのことである。図3はその統計の中から引用したもので、同時に依頼されたセットの組合せとその依頼件数を示すものである。同図から1~4セット12項目全部の依頼が45%と大半を占めているのは情報量の多い多項目依頼が増加していることを示している。また、依頼件数の多いセットの組合せの上位から5~7組みを順次同時分析

できる装置があれば検体を分けることなく、より能率のよい検査ができることが考えられる。

3 新しい自動分析装置の条件

市場動向の分析結果から、これからの臨床検査室に適する自動分析装置は、下記のような条件を具備する必要があると考えられる。

3.1 装置1 大病院, 検査センター用

- (1) 処理検体数
100~2,000検体/日
- (2) 多項目同時処理
オプションにより検体ごとの項目選択も可能なこと
- (3) 検体の微量化及び分析時間の短縮と統一
- (4) コンピュータ内蔵による完全自動化
自動演算, 自動校正, 緊急検体処理, 故障診断機能など

3.2 装置2 中・小病院用, 大病院バックアップ用

- (1) 処理検体数
20~100検体/日
- (2) 多項目分析可能
多項目中任意の項目を選定して同時分析でき、かつ設定項目の自動切換が可能なこと
- (3) 項目切換による時間のロス, 試薬のむだがないこと
- (4) 分析法に自由度があり, 分析条件の変更容易なこと

	セット番号				依頼紙数	%	セット番号	項目
	1	2	3	4				
同時に依頼されたセットの組合せ	■	■	■	■	1,177	45	1	TP,ALB
	■	■	■	□	425	16	2	CHE,GOT ALP,GPT TTT,BIL
	■	■	□	■	266	10		
	■	■	■	□	199	8	3	LAP,LDH
	■	■	□	■	163	6		
	■	■	■	■	102	4	4	CHO,BUN
	■	■	□	■	92	4		
	■	■	■	□	52	2	5	
	■	■	□	■	48	2		
	■	■	■	■	34	1	6	
	■	■	□	■	15	0.5		
	■	■	■	■	11	0.4	7	
	■	■	□	■	3	0.1		
	■	■	■	□	2	0.1	8	
■	■	□	■	0	0			
計					2,589			

注: TP = 総蛋白
ALB = アルブミン
CHE = コリンエステラーゼ
GOT = グルタミン酸・オキサロアセティック・トランスアミナーゼ
ALP = アルカリホスホターゼ
GPT = グルタミン酸・ピルビク・トランスアミナーゼ
TTT = チモール混濁試験
BIL = ビリルビン
LAP = ロイシンアミノペプチターゼ
LDH = 乳酸脱水素酵素
CHO = コレステロール
BUN = 尿素窒素

図3 セット検査の利用状況(神戸中央市民病院昭和51年2月) 四つのセットに対する依頼の状況を示す。4セット全部分析の依頼は1,177件、45%である。

形式	分析項目数	処理能力 (分析/h)	病院						特徴
			検査センター						
			検体数/日						
小	中	大	20	50	100	200	500	2,000	
716	16	1,920 (120人/h)	←						大量検体多項目 一括処理
706D	1~12	240	→						小数検体多項目 機動性

図4 716形, 706D形の対象市場 グラフの太い部分が主な市場を示している。

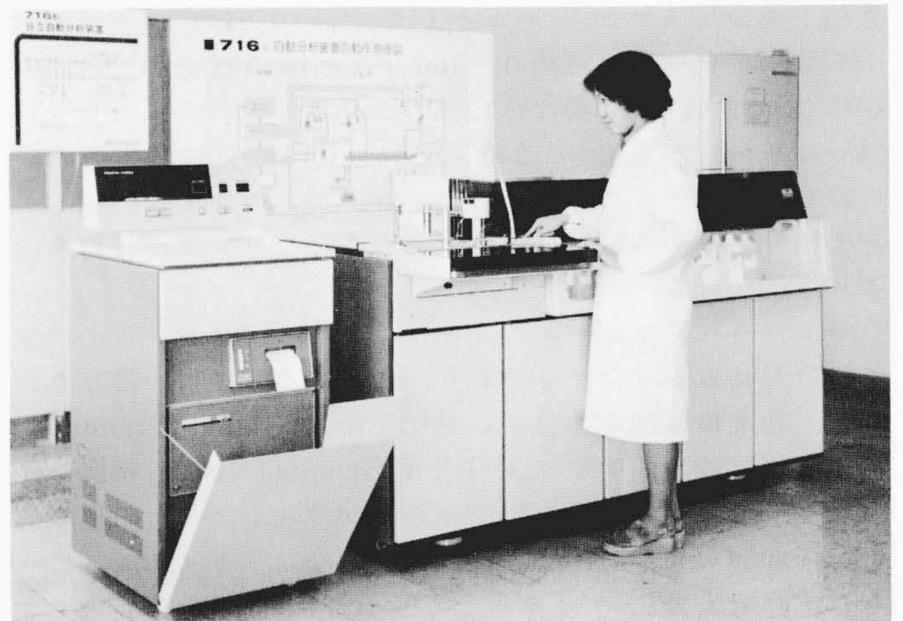


図5 日立716形自動分析装置 分析部本体(右)とマイクロコンピュータを組み込んだオペレーションコンソール(左)より構成されている。

(5) コンピュータ内蔵による完全自動化(3.1の装置1と同程度)
 このような条件をもとに、多項目自動分析装置716形, 706D形の新シリーズを開発した。図4にそれぞれの対象市場を示す。

4 716形自動分析装置

4.1 装置の概要

図5は716形自動分析装置の外観、図6はその機能系統図である。サンプラーには平面上で自由に滑動するフレキシブルチェーンを用い、これに試料容器が保持されている。サンプリング機構には分析項目別に16本のピペッティングノズルが配列されており、8個の試料容器から、1個の容器につき2項目ずつ検体を吸い上げ、第一試薬で希釈しながら反応ラ

イン上の反応容器に移注する。1個の試料容器に着目すると、1回送られるごとに2項目ずつ順次16項目分サンプリングされることになる。反応ラインは8列であるが、1列2個の容器を一組みとし、合計16項目となっている。反応容器は30秒に2個ずつ反応ライン上を移動する間に加熱されて発色反応が行なわれ、この間に分析項目によりディスペンサーより第二、第三の試薬が加えられる。反応時間は15分であり、反応を終えた試料容器はシッパーノズルによりマルチフローセルに吸収された後、容器は反転してラインの下方に移動し洗浄乾燥が行なわれ、再びサンプリング位置に復帰する。検知器には凹面回折格子を用いた多波長光度計を使用しており、

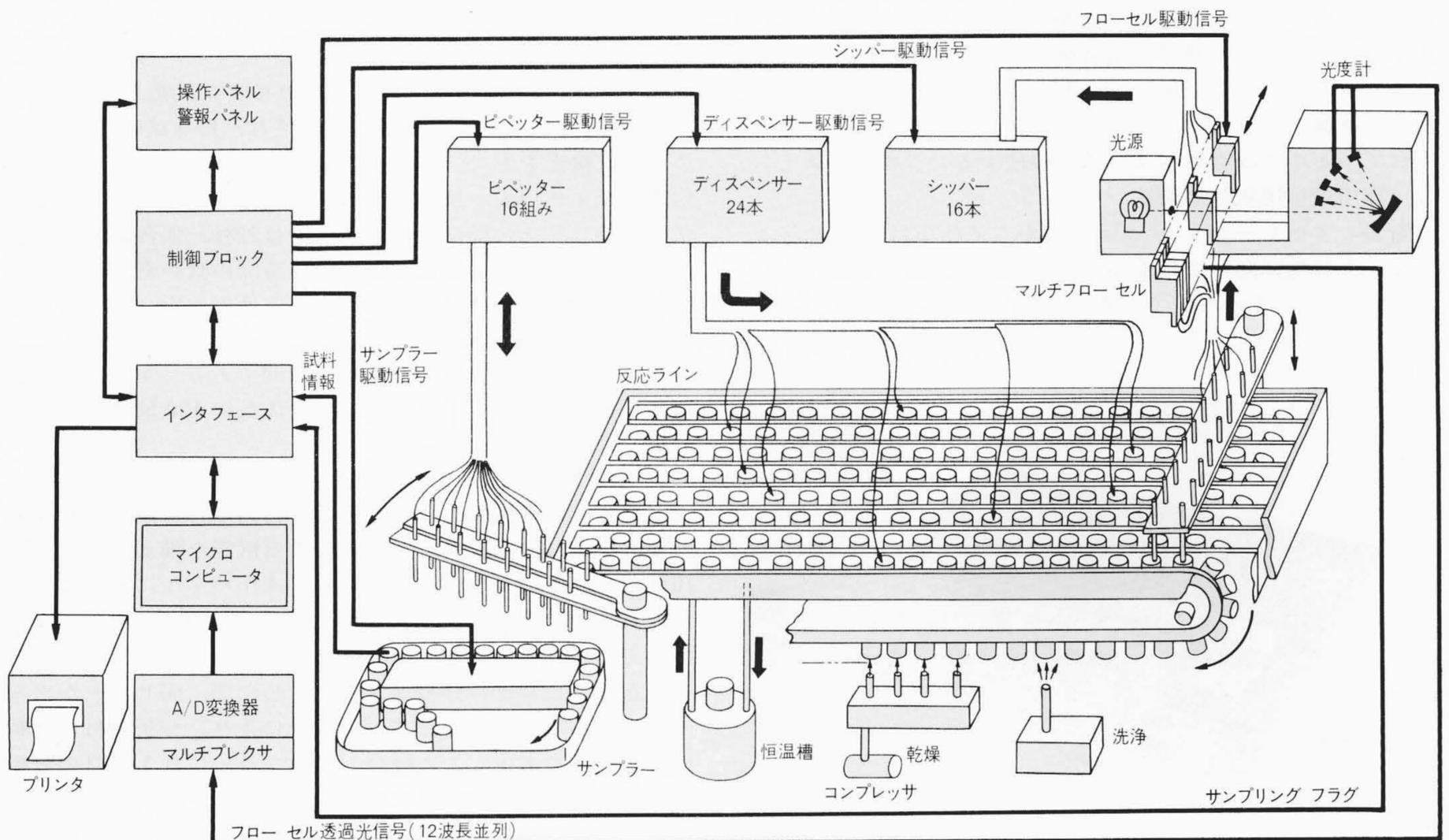


図6 716形自動分析装置機能系統図 反応ラインは8列であるが、1ライン2個の容器をペアとして16チャンネルとなっている。

光軸上をマルチフローセルが1ステップ0.9秒の速度で移動する間に、光度計の自動0、100合せと16項目分の比色測定が行なわれる。検知器には12個のシリコンブルーセルを持つマルチ検知器を用い、340～850nm、12波長の測光を同時に行ない、このうち分析項目に応じ、特定の二波長を選択し、その信号の差から試料の濃度が演算されプリンターに打ち出される。

サンプラーのフレキシブルチェーンには、3ビットの標識を付けられるようになっており、これにより試料の種類を判別し、普通検体測定のほか、標準検体(Blank, Standard)による自動校正、検定検体(Pilot Sample)による精度チェックや、緊急検体処理を行なうことができる。また附属装置として205D形日立炎光光度計を組み合わせ、同じサンプラーから電解質成分(ナトリウム、カリウム)の同時分析処理もでき、この場合分析項目数は18に拡張される。

4.2 項目選択装置

多項目同時処理の装置は、省力化に威力を発揮するが、反面依頼されない項目を余分に分析する率が大きく、試薬のむだや、過剰診療となることが問題となる。このため、本装置ではオプションにより分析項目の選択制御(Program Determination)ができる機能を持っている。試料容器がサンプリング位置にきた時点で、順次検体の情報、すなわち検体の種類(普通検体、緊急割込検体、標準検体及び検定検体)と分析順番を項目選択装置に送り、この検体はどの項目を分析するかという項目選択情報を得て、時間とともに移動する反応容器の動きと対応させて、ピペッター、ディスペンサーなどの動作を制御する方式である。各々のユーザーの要求に応じ、次の3種の方式が提供される。

(1) システム、オンライン項目選択制御

病院システム、検査室システムなど、上位システムとオンラインで試料情報、項目選択情報及び測定結果をやりとりする有機的なシステムを組むことができる。

(2) システム、オフライン項目選択制御

上位システムから紙テープの形で項目選択情報を得て、測定結果を紙テープにパンチして渡す。システムとして切り離されているので既存のシステムと接続するのに便利である。

(3) 専用項目選択制御装置

附属のオペレーションユニットから依頼項目をキーインする。大量検体向けではないが簡便である。図7はオペレーションユニットの外観である。



図7 716形用項目選択制御装置オペレーションユニット
単独で716形の分析の項目選択ができる。

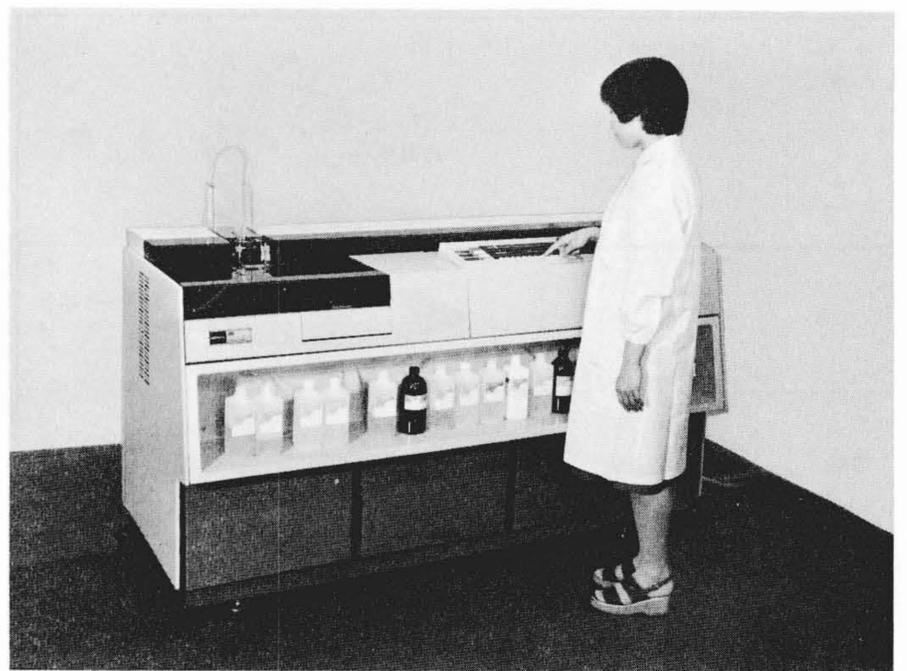


図8 706D形自動分析装置 マイクロコンピュータ及び操作パネルは、本体に組み込まれている。

5 706D形自動分析装置

5.1 装置の概要

図8に706D形自動分析装置の外観を、図9にその機能系統図を示す。サンプラーの構造は716形とほとんど同じであるが、フレキシブルチェーンの標識による検体情報の種類は、普通検体、標準検体及び緊急割込検体の3種であり、このほかに項目切換標識が設けられている。サンプリング機構には個別に上下できる12本の項目別ピペティングノズルがあり、1個の試料容器から順次複数項目のサンプルを所要量吸い上げ、第一試薬で希釈しながら反応容器に移注する。反応ラインは1検体ごとに別項目の分析を行なう反応容器が直列に並ぶ、いわゆるシングルラインマルチ分析方式を採用している。反応ライン上には12項目分のディスペンサーが配置され、反応ライン上の反応容器にそれぞれの必要な試薬を分注する。反応容器は、内径寸法を厳密に管理された特殊試験管を用い、これに直接光をあてて多波長光度計により二波長測光法で測定を行なっている。反応容器は30秒を1サイクルとして2個ずつ移動し、その間奇数番号の容器は22秒、偶数番号の容器は6秒間測光位置に停止する。停止時間の長い奇数番号の容器では比色測定だけでなく、酵素反応速度測定(レイトアッセイ法)も可能である。

本装置の処理能力は240分析/時間である。すなわち、2項目分析を行なうと1時間の処理検体数は120検体、12項目分析では20検体となる。

5.2 項目切換と分析条件の設定

本装置では分析項目の任意選定、自動項目切換、分析条件の変更など、従来製品にない特長ある機能を備えている。図10はその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、所望の項目のキーを押しておくことにより、必要な複数項目の分析を行なうことができる。またその分析がスタートした後、同じキーから次の分析する項目を入力しておくことにより、分析項目の自動切換が可能である。この場合、サンプラーには1回目の分析を行なう検体グループと次の分析を行なうグループの間に項目切換標識を入れておくことこの位置で分析が切り換わる。更にデイリーワークで毎日決まった項目を何組みかセット化して分析を行なう場合には、あらかじめその項目の組合せと分

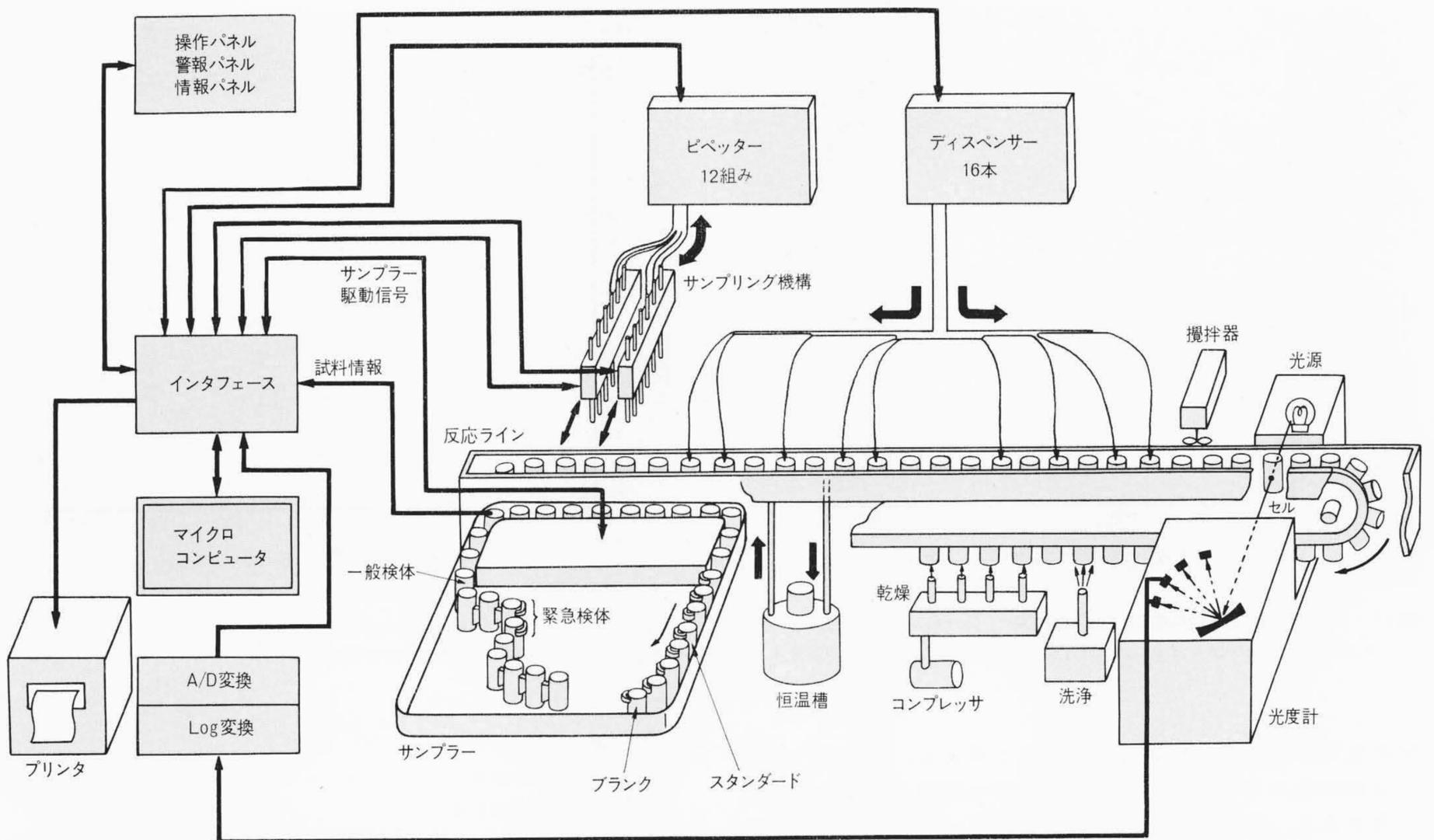


図9 706D形自動分析装置機能系統図 反応ラインは1ラインであり、1検体分の複数項目の分析が直列に行なわれる。

析順序をキーインしておくことにより最大10ラウンドまでのセット分析をワンタッチで自動的に行なうことが可能である。この機能は、例えば図3で同時に依頼されたセットの組合せとして示された各種の項目の組合せを順次分析していくのに適している。

操作パネルにはまたパラメータ入力部があり、各種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、使用するディスペンサーの番号と吐出し位置、正常値範囲、標準検体の濃度値、酵素反応分析のKファクター、曲り補正係数などを入力でき、これにより項目選定キーに入力された分析項目や分析条件の変更も可能である。

6 分析法

自動分析装置の開発に当たっては、そのハードウェアに適した分析法の開発が必要である。特に多項目同時処理の装置においては、検体量と試薬量を節約するための微量化と、処理能力アップのための分析時間の短縮統一が重要である。716形、706D形自動分析装置では、1項目分の検体量を10~20 μ l (716形では5 μ lでできる項目もある)に試薬量を1.2~1.25mlに微量化し、分析時間は15分に短縮し、また反応温度は37°Cにして分析法の統一を図っている。現在、約25項目の分析法がそろっており、それ以外のもも引き続き開発中である。

分析時間を15分に短縮する場合に特に問題となるのは、2種類のトランスアミナーゼ〔GOT(グルタミン・オキサロアセティック・トランスアミナーゼ)、GPT(グルタミン・ピルビック・トランスアミナーゼ)〕であり、従来のライトマンフランケル法では30分程度が短縮の限度とされている。またライトマンフランケル法では血清中の妨害物質の影響を受ける欠点があるので、716形では紫外エンドポイント法によ

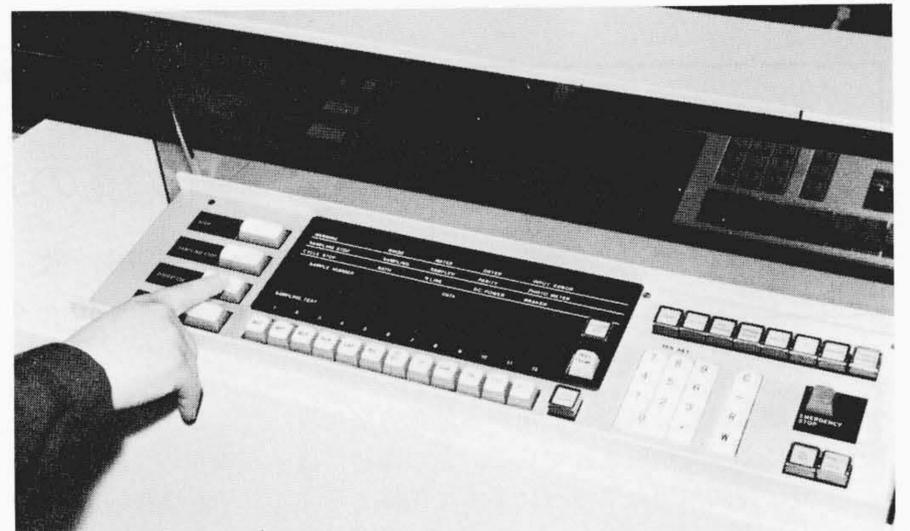


図10 706D形自動分析装置操作パネル この操作パネルは、図8の706D形の右上部に配置されている。

る分析法を開発した。図11はGOTの測定例であるが、レイトアッセイ法と極めて良好な相関を示している。706D形はレイトアッセイ法も分析できる装置であるためGOT、GPTだけでなく、比色法で15分で分析できるLDH(乳酸脱水素酵素)、そのほかの酵素類もレイトアッセイ法で分析ができ、ユーザーの選択に任せられる。図12はGPTの測定例であり、従来装置との良好な相関を示すものである。

7 結 言

急速に自動化が進んでいる臨床検査室における生化学検査の自動化の動向を調査し、その結果をもとに開発した新しい多項目自動分析装置716形と706D形について報告した。この2機種で検査センター、大病院から中・小病院に至る検査

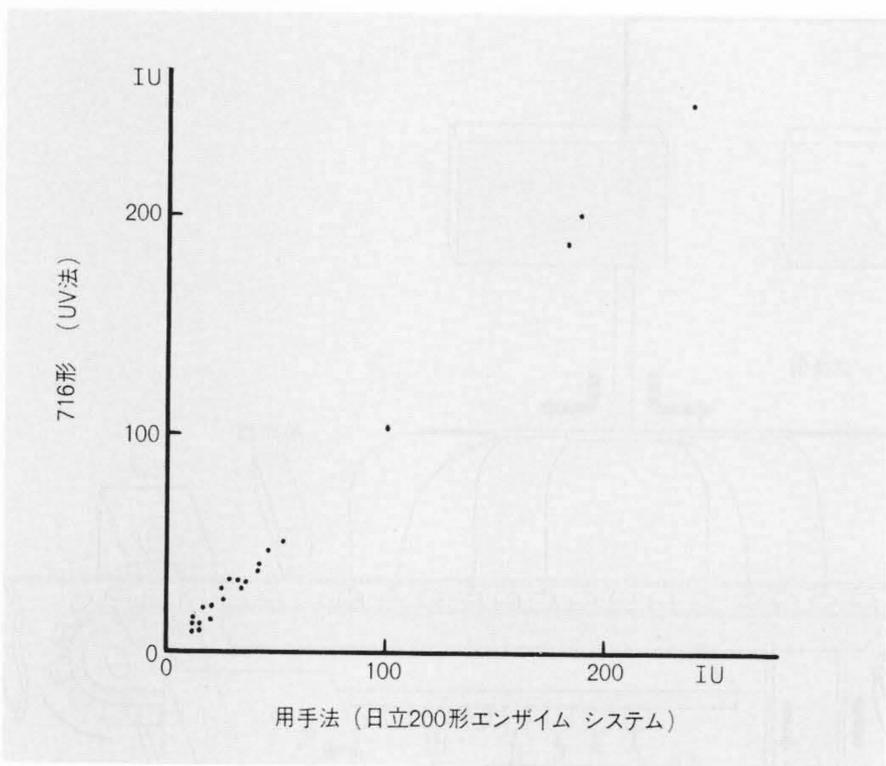


図11 716形自動分析装置のGOT相関図 716形のUV紫外エンドポイント法と従来法の用手法レイトアッセイ分析によるGOT測定の相関を示す。

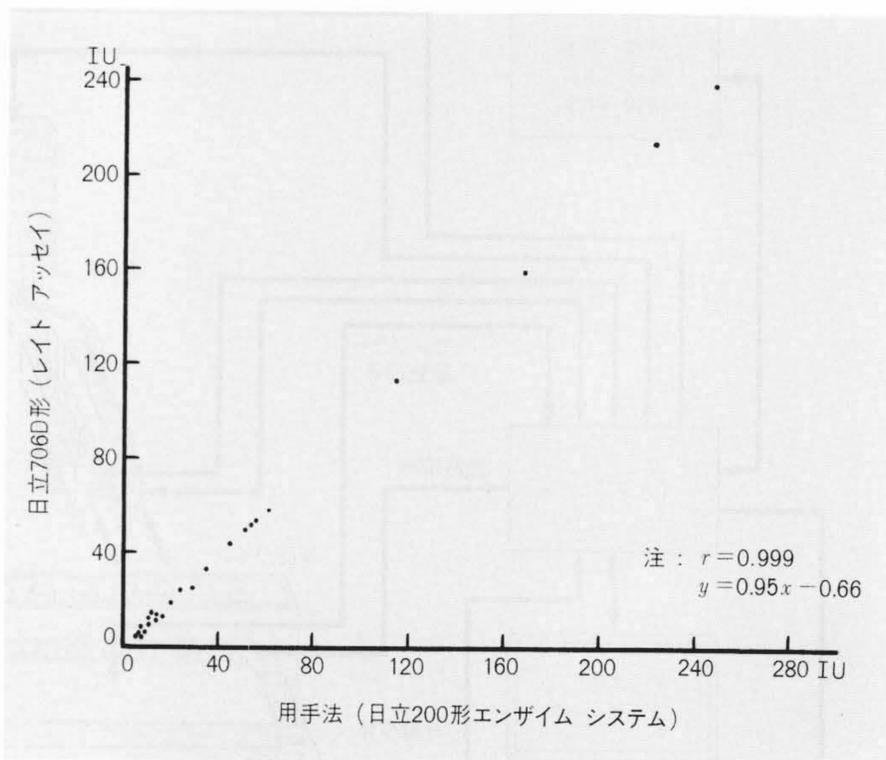


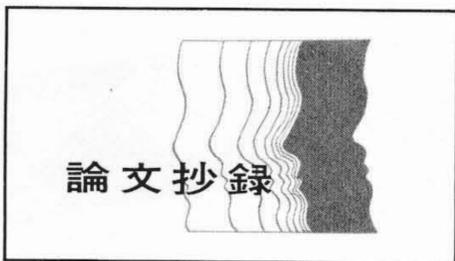
図12 706D形自動分析装置のGPT相関図 706D形と従来法の用手法レイトアッセイ分析によるGOT測定の相関を示す。

室の生化学検査は十分カバーできると考える。今後刻々進歩する検査室のニーズに応じ、周辺機器の開発や分析法の改良に力を入れ、システムとして更に完成させていきたい考えである。

終わりに、本シリーズの開発に当たり、御指導と御協力をいただいた関係各位に対し深く謝意を表わす次第である。

参考文献

- 1) 水田：「臨床検査のセット化について」、第140回診療内容向上研究会 (昭和51-4)
- 2) 小沢、小野ほか：「日立400形および500形臨床検査用自動分析装置」、日立評論、55、887 (昭48-9)
- 3) 木下、矢崎ほか：「臨床検査室自動化システム」、日立評論、55、936 (昭48-9)



電子顕微鏡の解像限界

日立製作所 菰田 孜
 テレビジョン誌 30-4, 292 (昭51-4)

顕微鏡の分解能は、用いる波動の回折現象によって制限されている。光の場合には既に1800年代にアッペによって指摘されており、波長を5,000Åとして分解能は約2,000Åである。電子波の波長は光に比較してけた違いに短い(100kVにおいて0.037Å)ので、更に高分解能が期待できる。しかし、電子顕微鏡に用いられる電磁界分布型の電子レンズでは原理的に球面収差の補正が困難であり、開口角が 10^{-2} radに制限されている。したがって、得られる理論分解能の限界は、加速電圧100kVにおいて約3Åである。

現実問題として、色収差、非点収差、試料台の振動やドリフト、外部磁気じょう乱などの影響も分解能を低下させる因子である。これらの因子は電気系の安定性のような周辺技術の改善によって減少できるので、二次的収差と呼ばれてきた。近年、これらの収差を無視できる程度にまで小さくすることができ、前記の理論分解能が達成された。

3Åは原子1個分に相当する大きさであるから、最近、電子顕微鏡により原子、分子を直接観察する研究が盛んに行なわれるようになった。その最初の成果は、原子、分子の規則的な排列像、すなわち、結晶格子像の観察である。格子像は格子面でブラッグ反射した電子波と結晶を透過した電子波との干渉によって形成される。ブラッグ反射は特定の方向にだけ鋭く生ずるので、レンズ収差の影響が小さく、したがって、3Åの分解能の電子顕微鏡を用いて、1Å以下の間隔の格子像が観察されている。

また、Structure Imageと呼ばれる複雑な結晶構造を示す格子像も観察されている。像は100個以上の回折波で形成されており、X線回折のフーリエ解析から推定された結晶モデルとよく一致している。X線回折が結晶の広い部分の平均的な情報しか与えないのに対して、電子顕微鏡像は結晶の微小部分のデテイルを示している。

1個の独立した原子を観察する試みも多くなされている。原子像観察の可能性については理論的に検討されてきたが、コントラストの増強法、支持膜の微細構造によるマスキングなどの問題があった。前者に対しては暗視野法、後者に対してはグラファイトなどの単結晶薄膜の使用により、ウランなどの重原子の観察が可能になったと報告されている。しかし、観察時における電子照射量は $10^2 \sim 10^3$ C/cm²に達するので、電子線損傷の影響を無視できないであろう。

前記の分解能限界を破る試みとして、ホログラフィの手法がある。光学的に像再生を行なう際に電子レンズの球面収差を補正できるので、1Å以下の分解能が期待できる。最近、電界放射型電子銃のように干渉性の高い電子源が開発されてきているので、実現の可能性が濃くなってきた。