

多目的用途に迅速に対応できる 小形血液自動分析装置

Small sized Automated Blood Analyzer Capable of Quick Response to Multi-purpose Applications

臨床検査での血中成分の分析には、自動分析装置が重要な位置を占める。それに伴う臨床検査室の運用上の課題である、(1)複数の用途別専用分析装置の集約化、(2)検査結果報告時間の短縮、(3)オペレーター作業の省力化、(4)データ信頼性の確保、などに対する解決策を提供するねらいで、7070形血液自動分析装置を開発した。

本装置の特長には、(1)柔軟なアプリケーションに対応可能な多様な分析法、(2)自動スケジュール機能による検査結果報告時間の短縮、(3)採血容器を選ばない自在サンプルなどの使い勝手の良さ、(4)自動校正論理・自動再検機能によるデータ監視機能の充実、などがあげられる。

三巻 弘* *Hiroshi Mitsumaki*
高橋克明* *Katsuaki Takahashi*
内藤茂昭* *Shigeaki Naitō*
大沼 満** *Mitsuru Ônuma*

1 はじめに^{1)~3)}

臨床検査での血中成分の分析は、診断に有益な情報を提供する手段として医療では欠くことのできないものになっている。血中成分の分析対象は現在数百種類にも及び、それらをより速く、より正確に分析し結果を報告することは、臨床検査への変わらぬ要求である。

血中成分の分析対象は、化学的にみると分子量的にも濃度的にも非常に広範囲にわたっている。臨床検査では、それらが目的別に、生化学検査、内分泌検査、免疫血清検査などと分類されている(図1)。

一方、分析方法からみると試料と試薬を混合し反応後の変化を測定する原理は同じであるものの、分析対象の化学的性質によって、酵素反応、免疫比濁反応、ラテックス凝集反応などを使いわけなくてはならない。

臨床検査室には、上記の分析方法の違いによって多くの専用分析装置が導入されており、このため一人の患者の血液を複数の分析装置に振り分ける手間と、個々に出力された分析結果を再び一人の患者の報告書としてまとめる手間は無視できない。また、それらの過程で生じる血液・データの取り違い、血液との接触機会が多いことによる安全性の問題など、派生してくる運用上の問題もある。

多岐にわたる臨床検査の業務の中で、なるべく多くの血中成分の分析を1台の分析装置によって整理・統合して行うこ

とが、医療サービス上からも、臨床検査室の運用上からも望ましい(図2)。日立製作所では、このような背景を受けて、7070形血液自動分析装置(以下、7070形と略す。)を開発した。本稿では、7070形の開発のねらいと特長について以下に述べる。

2 ハードウェア構成と主要諸元

2.1 人間工学デザイン

7070形の外観は、使う人への優しさをイメージさせるデザインとした(図3)。

使いやすい自動分析装置をデザインするには、臨床検査室で実際に使用されている自動分析装置の使用状況を十分に把握しなくてはならない。自動分析装置の運転には、次のような操作が必要である。

- (1) 患者ごとの分析依頼を装置に入力する。
- (2) 血液試料を装置にセットする。
- (3) 試薬を装置にセットする。
- (4) 分析を開始し、装置運転状況を監視する。
- (5) 患者ごとの報告書を作成する。

上記のうち、(1)、(5)は座り操作が基本であり、(2)、(3)、(4)は立ち操作が基本である。

7070形では、装置構成を大きく分析ユニットと操作ユニッ

* 日立製作所 計測器事業部 ** 日立製作所 デザイン研究所

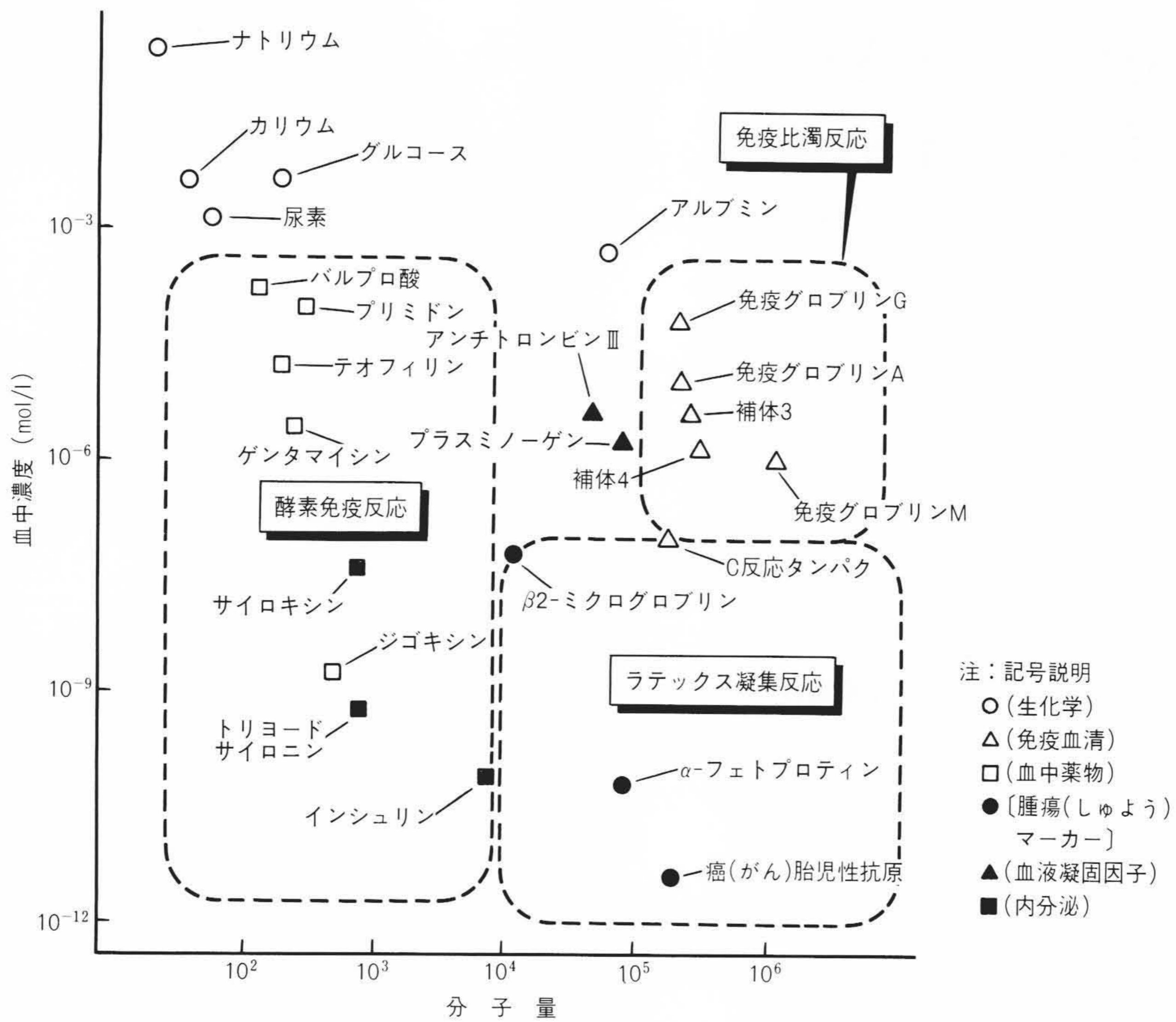
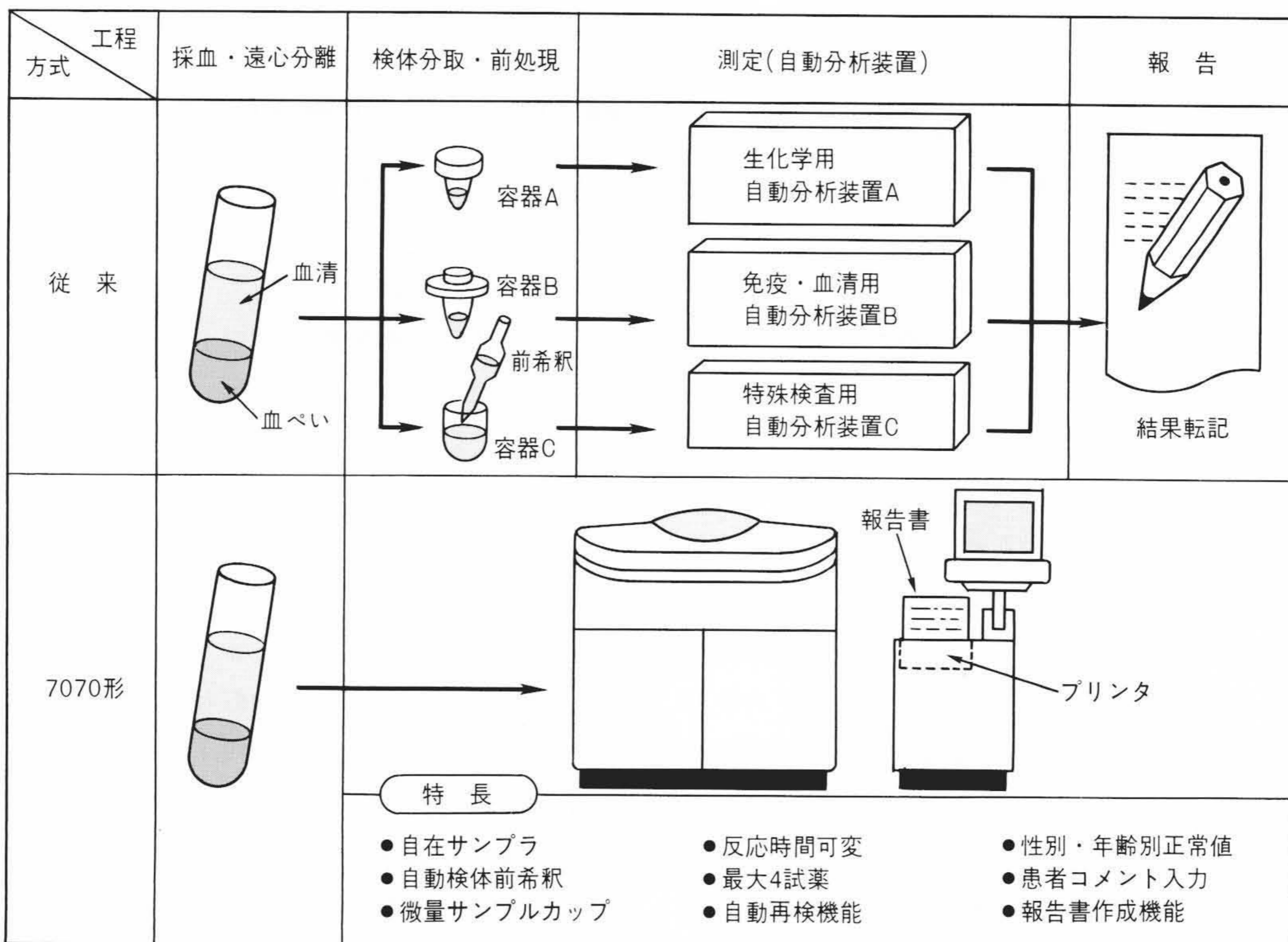


図1 血中成分の分析対象 臨床検査で測定される血中成分の一例を示す。分子量、血中濃度とも広い範囲に分布していることがわかる。



注：7070形(7070形血液自動分析装置の略称)

図2 7070形による臨床検査の効率化 7070形の特長を生かすことにより、従来の臨床検査の工程を単純化し、効率的に運用することができる。



図3 7070形の外観 左側が分析ユニット，右側が操作ユニットである。

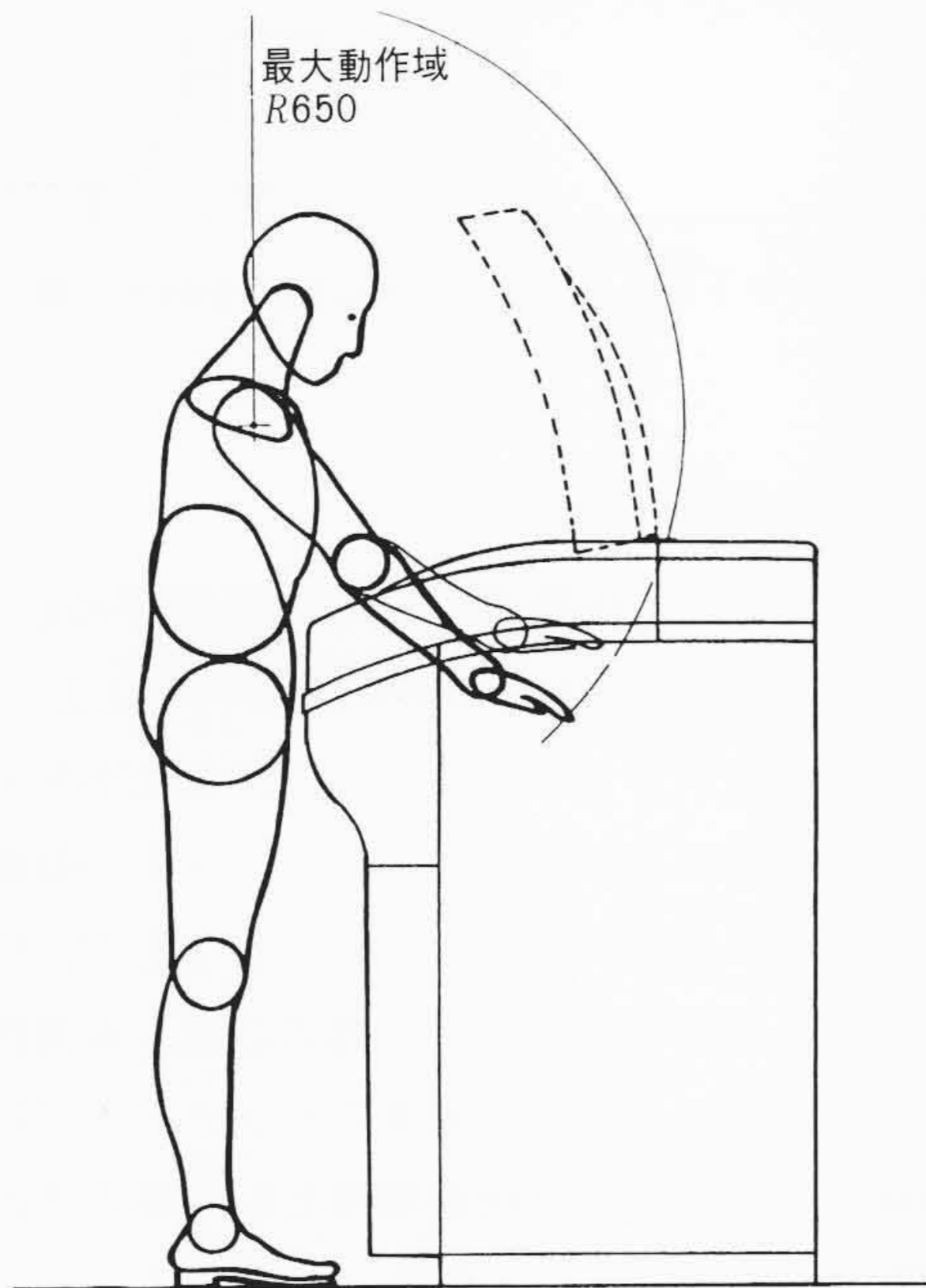
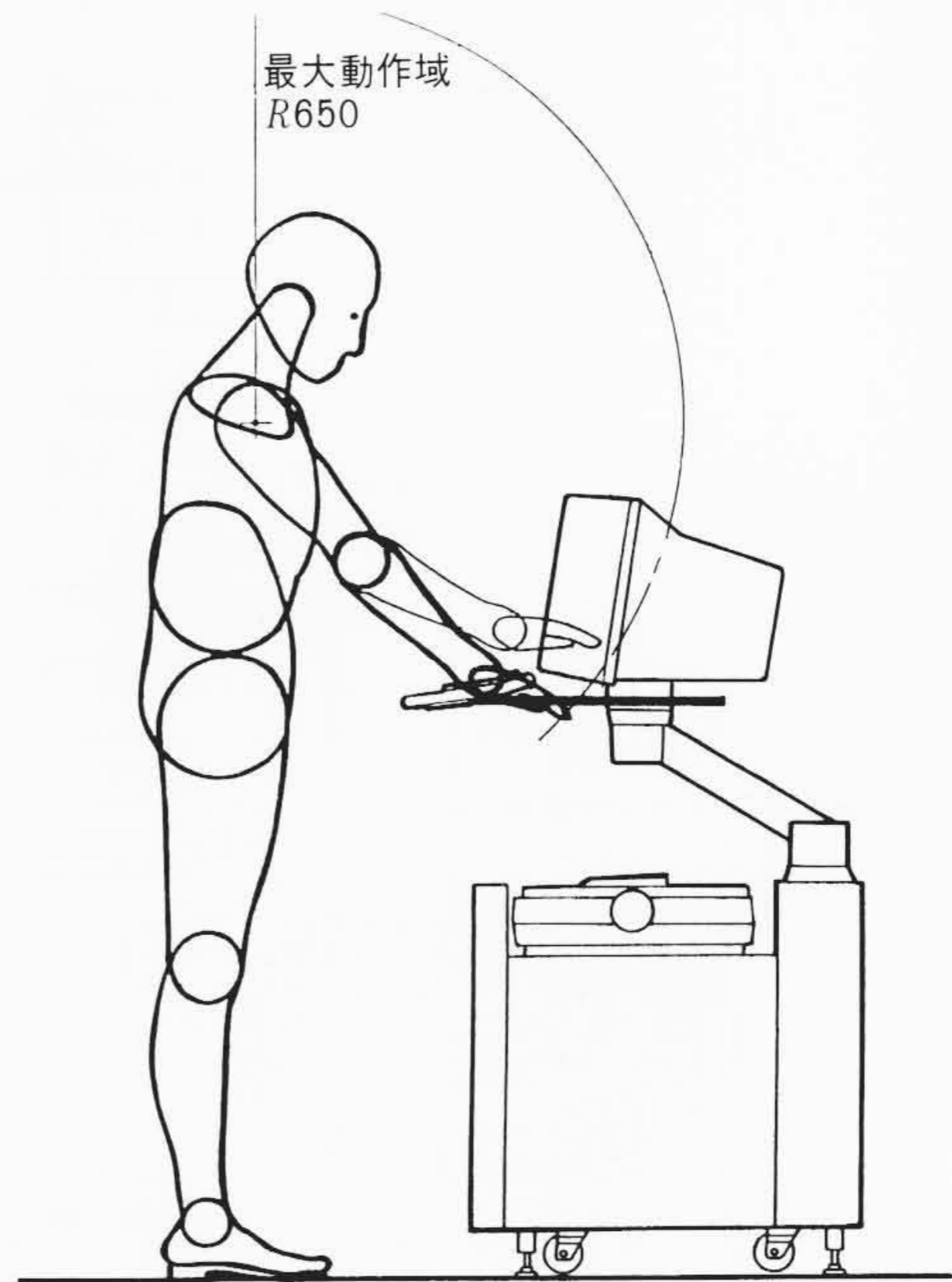


図5 操作ユニットの人間工学デザイン キーボード・CRTディスプレイを可動式フリーアームに取り付けることによって，立ち操作，座り操作いずれにも対応できる。

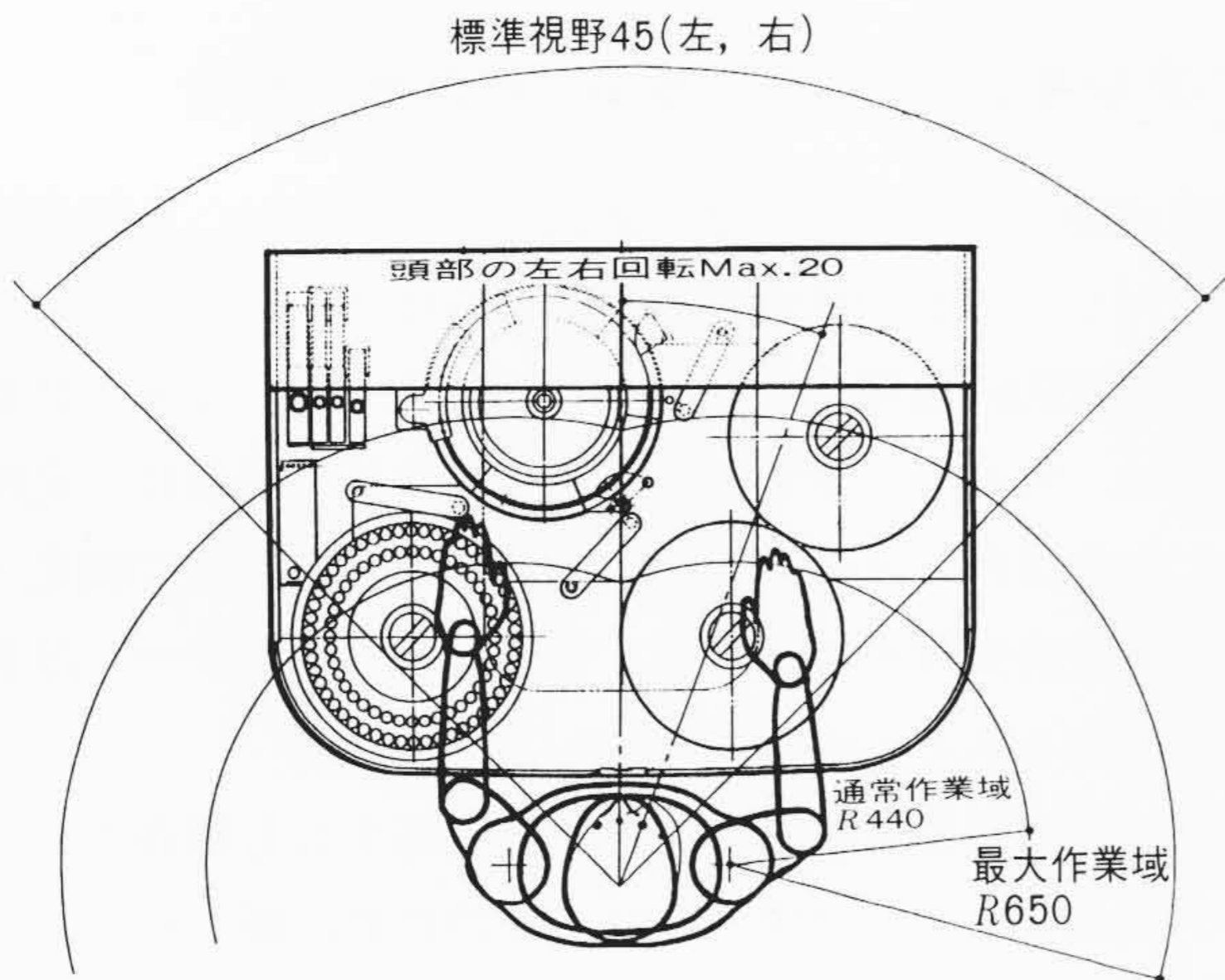


図4 分析ユニットの人間工学デザイン 分析ユニットのテーブル上に配置された各要素に無理なくアクセスできる。

トに分割した。分析ユニットは，システムキッチンなどを参考に快適な操作を追求している(図4)。操作ユニットは，分析前後の座り操作と分析中の立ち操作を両立させるため，フリーアーム方式を採用しディスプレイ・キーボードの上下・回転が可能になっている(図5)。

2.2 ハードウェア構成

7070形は，多くの機構要素とエレクトロニクスを総合的に組み合わせたシステムである(図6)。血液試料をセットするサンプルディスク，試薬をセットする試薬ディスク，および反応容器を移動させる反応ディスクは，いずれも回転運動を基本としている。血液サンプリング，試薬ピペッティング，かくはんなどの機構要素の運動軌道と，ディスク類の軌道を

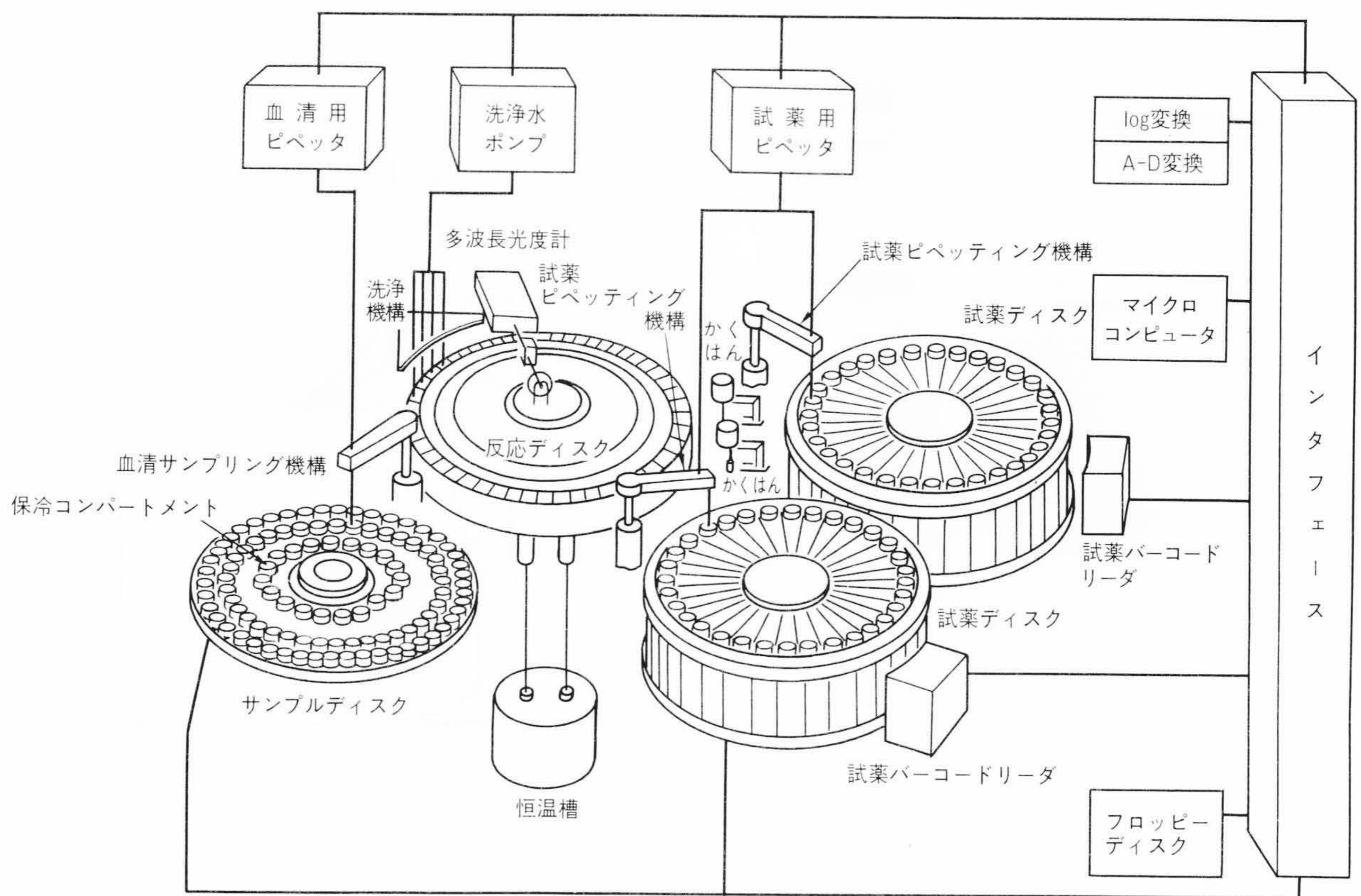


図6 7070形のハードウェア構成 血液自動分析装置は、多くの機構要素とエレクトロニクスを総合的に組み合わせて構成されている。

表1 7070形主要諸元 7070形血液自動分析装置の主要諸元を示す。

項目	仕様
処理能力	360テスト/h (ISE付きの場合：最大720テスト/h)
同時分析項目数	32項目 (ISE付きの場合：最大35項目)
試料量	3~50 µl/テスト
試薬量	250~500 µl/テスト
試料容器	真空採血管各種, サンプルカップ(標準・微量)
サンプルディスク	ターンテーブル方式, 115ポジション
試薬ディスク	ターンテーブル方式, 2ディスク×33ポジション
反応ディスク	ターンテーブル方式, 120セル
反応時間	3~15 min/テスト 可変
反応温度	37°C ± 0.1°C
測定波長	340~800 nm, 12波長
表示	14インチカラーCRT, 日本語表示
プリンタ	ドットマトリックス, 80けた

注：略語説明 ISE(Ion Selective Electrode；イオン選択電極)

効率的にレイアウトすることによって、単純な動作で種々の分析条件を実現できる設計とした。その結果、装置の設置面積を縮小すると同時に機構部の信頼性を向上することができた。

2.3 主要諸元と対象ユーザー

7070形の主要諸元を表1に示す。

血液自動分析装置には、1時間当たり1万分析以上の処理

能力を持つものから、1時間当たり100分析以下のものまでさまざまなタイプが存在するが、処理能力の大小によって大形、中形、小形に分類されることが多い。7070形は小形自動分析装置に属する。小形自動分析装置のセグメントの特徴は、対象ユーザーが非常に広範囲にわたっていることで、中・小規模病院にはメインの分析装置として導入され、大規模病院・検査センターには大形の自動分析装置のバックアップ用としてのほか、特殊検査専用・緊急検査専用として導入される。また製薬・試薬メーカーなどに、研究・開発用として導入されるケースもかなりある。

3 フレキシブル ランダム アクセス機能

血液自動分析装置でのランダムアクセスとは、ある患者の血液に対して複数の成分の依頼がある場合、必要な分析だけを順次選択的に処理していく方式を意味する。従来の自動分析装置は、直列エンドレスに配置された反応容器に一定時間ごとに血液試料と試薬を添加し、一定反応時間後に測光データの濃度変換処理を行うため、基本的な分析パターンは装置ごとに限定されたものであった。

一方、新規に開発される分析法は、必ずしも既存の分析パターンに適合するとは限らない。このため、新しい分析法を導入する際には専用の分析装置を導入しなくてはならず、臨床検査室の効率的な運用のネックとなっていた。

表2 反応時間と試薬添加タイミングの組み合わせパターン
従来2パターンであった反応条件の設定が、7070形では18パターンと大幅に増えている。

試薬添加 反応時間	R1	R2	R3	R4	備考
	0 min	1.5 min	5 min	10 min	
3 min反応	○	—	—	—	—
	○	○	—	—	—
4 min反応	○	—	—	—	—
	○	○	—	—	—
5 min反応	○	—	—	—	—
	○	○	—	—	—
10 min反応	○	—	—	—	従来法
	○	○	—	—	—
	○	—	○	—	従来法
15 min反応	○	○	○	—	—
	○	—	—	—	—
	○	○	—	—	—
	○	—	○	—	—
	○	○	○	○	—
	○	○	—	○	—
	○	—	○	○	—
	○	○	○	○	—

注：R1～R4(第1～4試薬)
表中の○は添加タイミングを示す。

7070形では、以下に述べる新機能を総合したフレキシブルランダムアクセス機能を開発し、従来のランダムアクセスの問題点を技術的に解決した。

3.1 柔軟なアプリケーション対応力

従来の自動分析装置は、反応時間が10分間固定、添加できる試薬は1分析当たり2試薬までであった。7070形では、これを反応時間可変(3～15分間)とし、添加できる試薬は1分析当たり4試薬までとした。これによって、従来は2種類であった分析パターンが18種類にまで増え、短時間反応でも長時間反応でもそれぞれ最適な条件で自動分析装置に応用することが可能となった(表2)。

限られた機構要素を効率的にレイアウトすると同時に、各機構の動作タイミングや測定データの処理タイミングに重なりが起これぬように、最適制御するプログラムを開発し、このように多様な分析パターンを実現している。

3.2 検査結果出力時間の短縮

検査結果出力時間とは、測定依頼から結果を得るまでの時間であり、医療サービスの質的向上の指標として臨床検査のレスポンス時間の短縮が望まれている。

従来は測定依頼があると、測定項目に依存した特定波長で測光するセルブランク測定が必要であり、実際の試料のサンプリングまでにラグタイムがあった。7070形では、各測定セルの全測光波長のセルブランクを測定し記憶する一括セルブランク方式を開発したため、上記のラグタイムを無視するこ

とができる。

また従来は、測定項目の分析順序は常に一定であったが、7070形では試料ごとに測定依頼された項目のうち、反応時間の長いものから順次分析する自動スケジュール方式を開発し、結果出力時間の短縮を図っている。

これらの新機能を、前節で述べた反応時間可変機能と組み合わせることによって、結果出力時間を最短化できる(図7)。次節で述べる緊急検査を例にとれば、従来の半分以下の5分間で分析結果の出力が可能である。

3.3 緊急検査への応用

緊急検査は、重篤な患者の病態を至急に知るための検査である。以下は、7070形のフレキシブルランダムアクセス機能を利用した、緊急検査報告時間短縮の具体例である。

緊急検査としての依頼が多い血糖(グルコース)測定について、反応の時間追跡を図8に示す。グルコースの反応曲線を見ると、従来装置上の制約で10分間反応としていたものが、短縮可能であることがわかる。従来の10分間反応法と、実際に5分間に反応を短縮した方法による患者血液測定結果の比較を示し良好な相関関係を得た(図9)。

3.4 免疫検査への応用

免疫反応を応用した分析法は、その測定対象の濃度が $\mu\text{mol/l}$ から nmol/l と低いため、反応速度が遅いのが特徴である。免疫検査専用開発された分析装置は、反応時間を長く設定することによって感度を向上させている。

7070形では、フレキシブルランダムアクセス機能を活用することにより、第2試薬(反応開始試薬)添加後の反応時間を従来の5分間固定から最長13.5分まで延長できる。

免疫反応を応用した高感度分析法であるラテックス凝集反応による癌(がん)胎児性抗原測定の見量線を、従来法と7070形法の比較で図10に示す。第2試薬添加後の反応時間を延長することによって、測定感度が約3倍向上した。これにより、7070形法は従来法と比較して、精密度の大幅な改善が認められた(表3)。

4 使い勝手への配慮

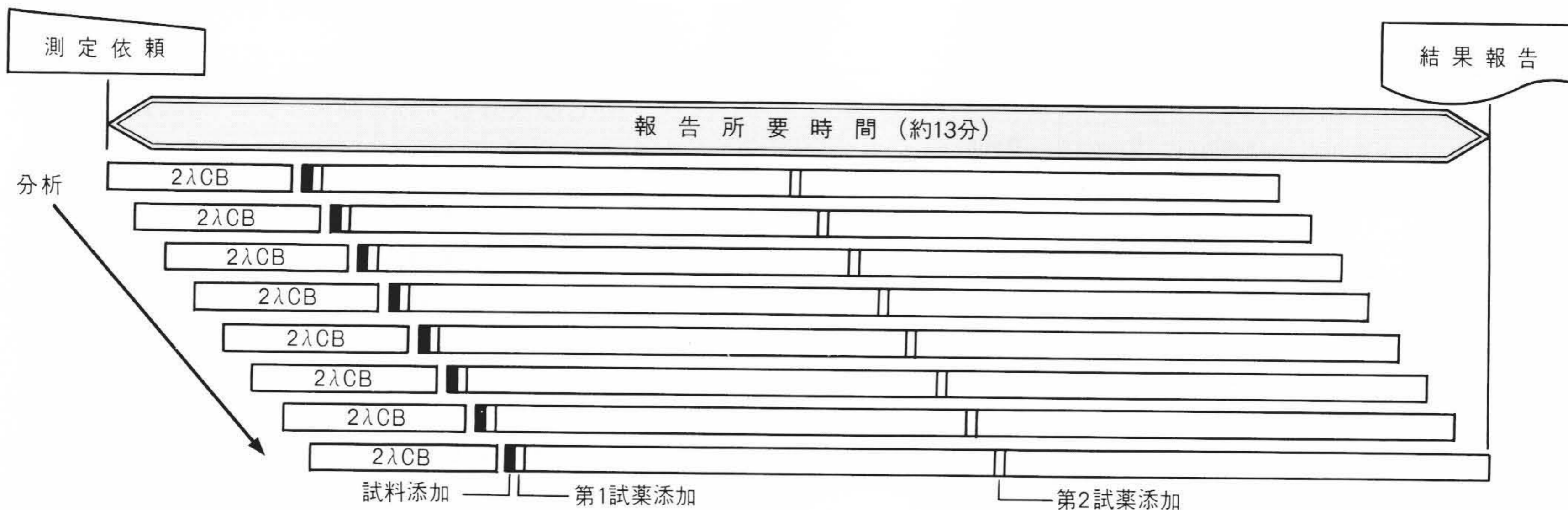
4.1 血液試料容器の自在サンプリング

臨床検査室には、患者の血液が多様な試料容器に入れられて運ばれてくる。例えば、成人から採血する試料容器と小児から採血する試料容器とでは、その容量が異なる場合がある。

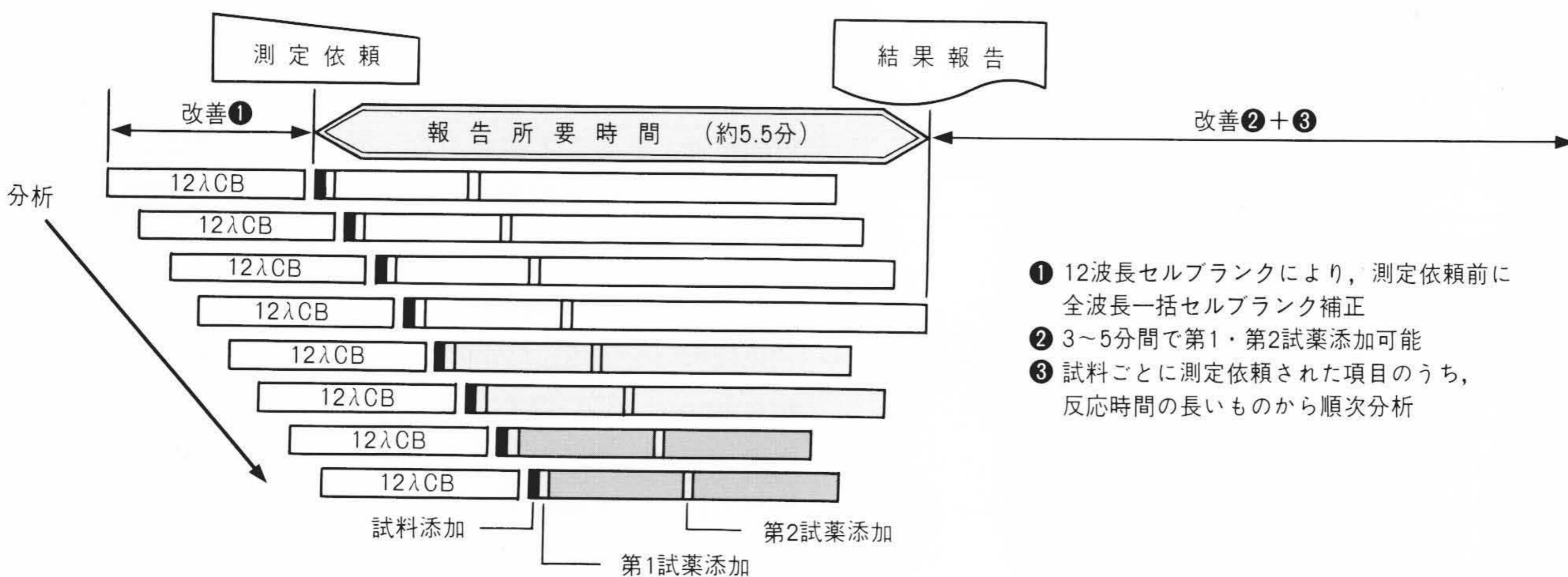
近年、真空採血管による採血後遠心分離した試料容器を、そのまま自動分析装置にセットして測定する方式が普及してきたが、従来は特定の直径・長さを持つ真空採血管を使用しなくてはならず、それ以外は特定の試料カップに移す必要があった。

7070形では、異なる直径・長さを持つ真空採血管を常に確実にホールドできるチャック機構を持つ自在サンプリングを開発

従来の処理方式



フレキシブル ランダム アクセス方式



注：略語説明 2λCB (2波長セルブランク；項目単位の補正)，12λCB (12波長セルブランク；全波長一括補正)

図7 従来方式とフレキシブル ランダム アクセス方式による緊急検査処理の比較 フレキシブル ランダム アクセスは、従来方式と比べ測定依頼から結果報告までの所要時間を、緊急検査8項目で約7.5分短縮できる。

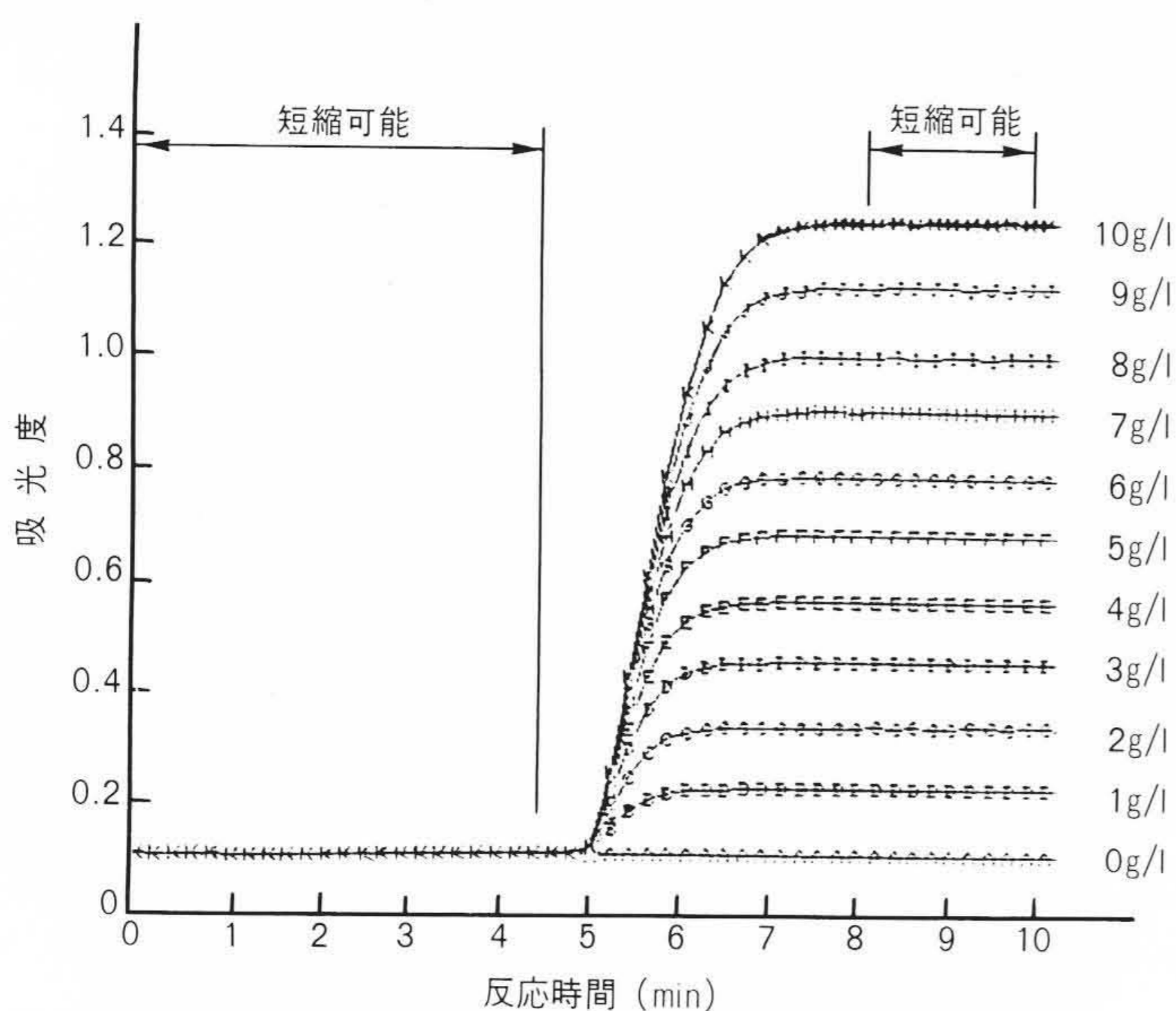


図8 グルコース反応曲線 従来の10分間反応では、反応の前半、後半に吸光度の変化しない短縮可能区間がある。

し、あわせて血液をピペッティングするノズルを小形化し、内径の小さい試料容器へも対応できるようにした。これによって、種々の試料容器が混在していても遠心分離後、直接自動分析装置にセットできる。

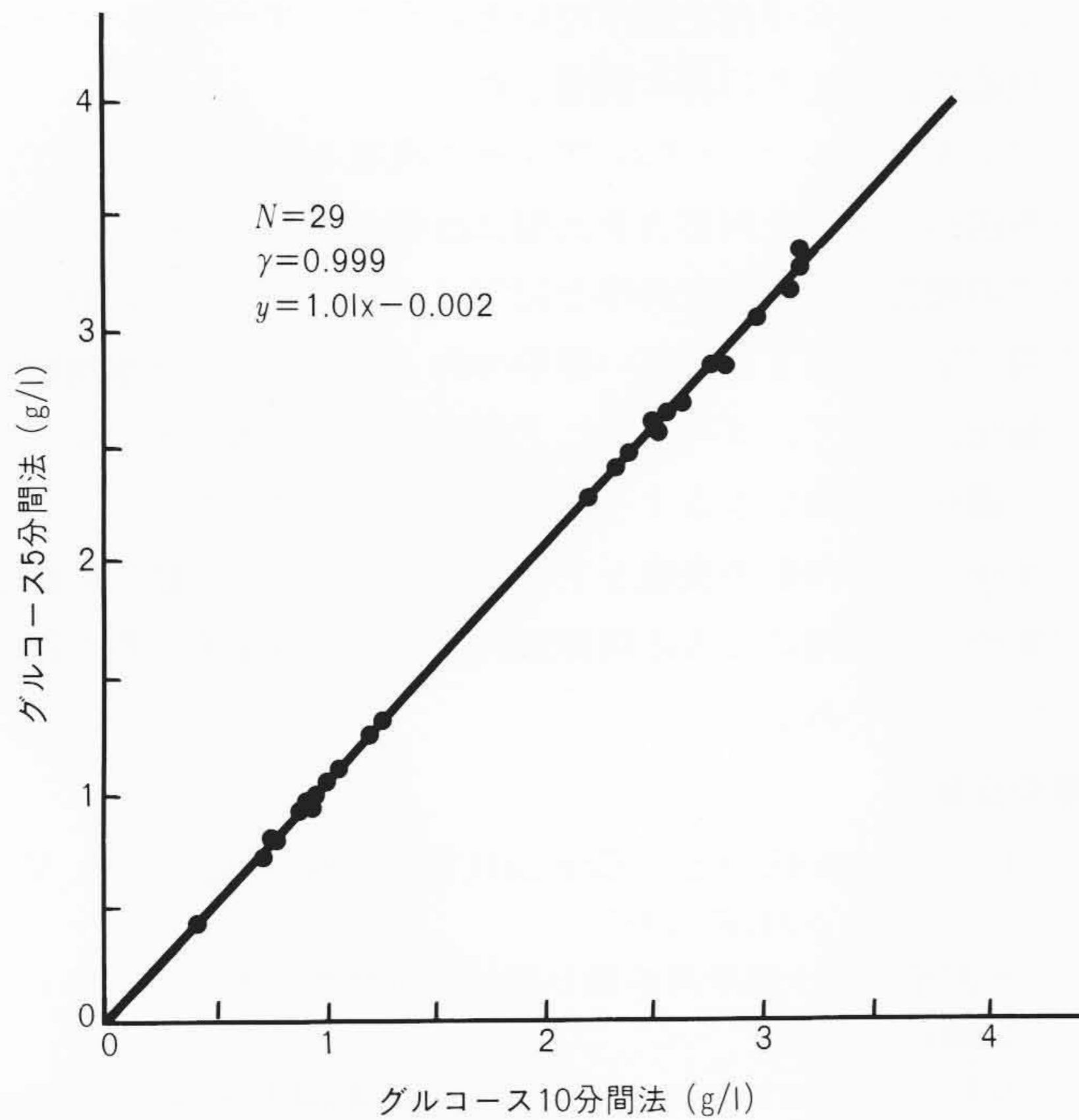
また、数十マイクロリットルという微量採血に対応する微量サンプルカップもあわせて使用でき、新生児の検査などに有効である。

4.2 試薬バーコード

自動分析装置を運転する際、一度に多種類の血中成分を同時に分析するため、その種類に応じた測定試薬を装置にセットしなくてはならない。

従来の自動分析装置では、多数の試薬をセットする場所をすべて決めておく必要があった。そして、装置の運転前には常に細心の注意を払いそれぞれの試薬が決められた場所に間違いなく入っているかどうかを確認しなければならなかった。

7070形では、試薬バーコード方式を採用している。試薬バ



注：N (測定数), γ (相関係数)

図9 グルコース測定値の比較 従来法の10分間反応の測定値と7070形の5分間反応の測定値とはよく一致しており、5分間での結果出力が可能である。

ーコードは各試薬ボトルにはられていて、装置に試薬ボトルをセットすると自動的に装置がバーコードを読み込む。バーコードの情報は、試薬情報と製造情報に分けられ数値コード化されている。

- (1) 試薬情報：項目名、試薬の用途、ボトルの大きさなど。
- (2) 製造情報：ロット番号、製造通し番号、有効期限など。

試薬情報を読み込むことにより、試薬をセットする場所にとらわれないフリーセッティングが可能である。

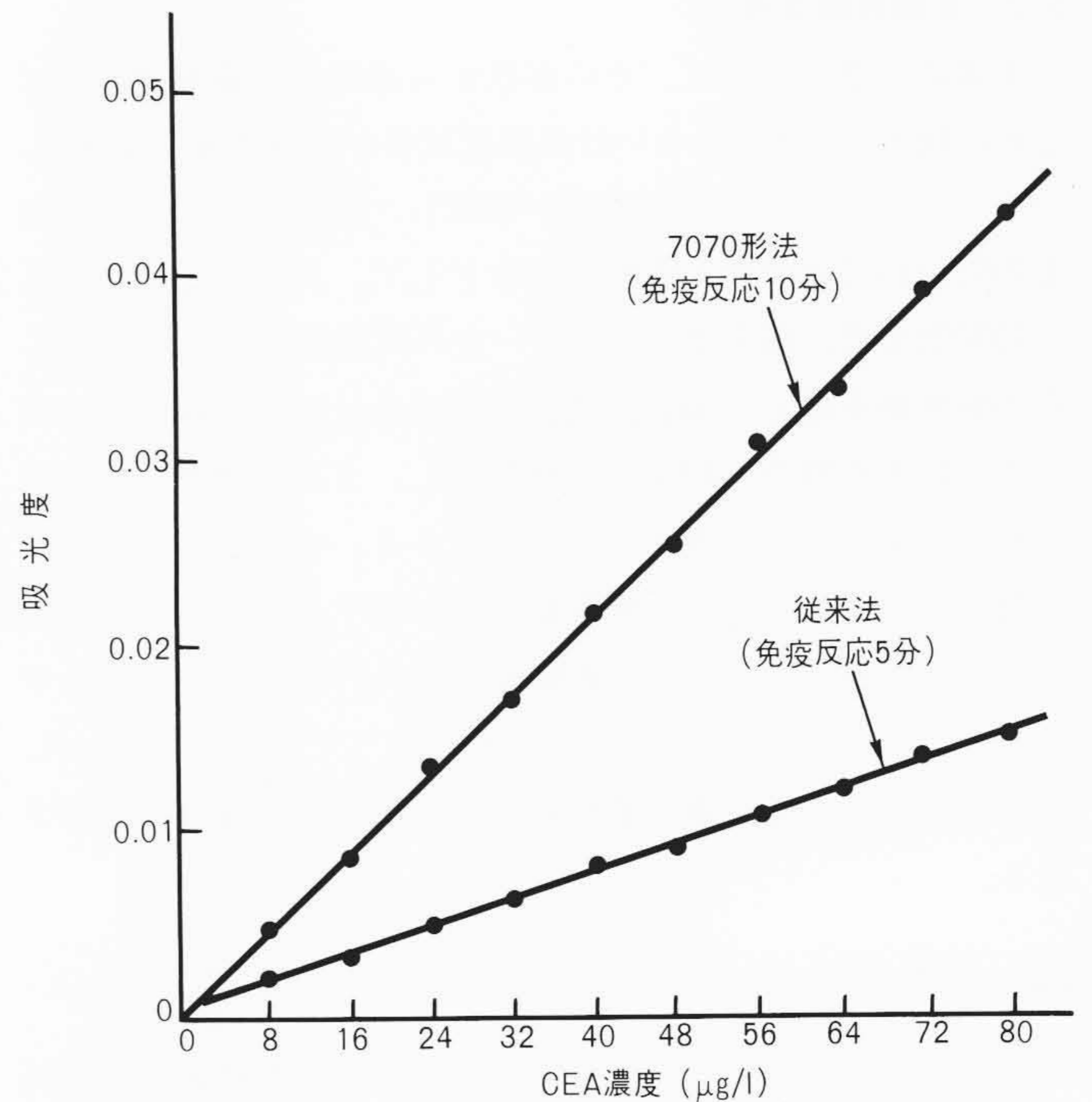
製造情報を読み込むことにより、試薬の有効期限を装置が自動的に監視できる。さらに、装置の試薬管理画面でロット番号、製造通し番号を一覧表として管理できる。

4.3 自動希釈機能

血中成分の分析では、後述する例のように、試料をあらかじめ希釈しておかなくてはならない場合がある。

7070形では、反応容器内の一定倍率に希釈された血液試料を再度採取して分析に使用することができる。この機能によって、血液試料を2~100倍に自動前希釈することが可能である。

体内の出血傾向を知る上で血液凝固因子の測定が近年注目されている。血液凝固因子の酵素活性を測定するために、人工的に合成した反応基質を利用するが、感度が高すぎるため血液試料を分析前に一定倍率に希釈する前処理が必要であった。従来は、通常分析用の原血液と希釈された血液の2本が必要であったが、7070形では原血液1本からの一括分析が



注：略語説明 CEA (Carcinoembryonic Antigen; 癌(がん)胎児性抗原)

図10 癌(がん)胎児性抗原測定の見量線 従来法と反応時間を延長した7070形法とを比較すると、感度が約3倍向上していることがわかる。

表3 癌胎児性抗原測定精度の比較 従来法による測定に比べ、7070形による測定では精密度に大幅な改善がみられる。

測定方法	N	濃度測定(μg/l)	
		\bar{X}	SD
従来法	30	13.6	0.56
7070形法	30	12.9	0.27

注：略語説明 N(測定数), \bar{X} (平均値), SD(標準偏差)

可能である。

5 データ監視機能

5.1 自動校正機能

自動分析装置のデータの信頼性を維持していくためには、測定する項目ごとに適切な校正を行うことが大切である。しかし、測定対象が多項目に及ぶ場合、すべてに対して注意を払うのはユーザーにとってたいへんな作業となる。

7070形では、データの信頼性確保とユーザーの負担低減のため自動校正機能を装置に内蔵している。自動校正には、タイムアウト(時間切れ)校正モードと、試薬バーコード情報による校正モードがある。

- (1) タイムアウト：項目ごとに一定時間経過後に自動校正する。
- (2) 試薬バーコード：ロット番号、製造通し番号が切り替わった際に自動校正する。

5.2 自動再検査機能

患者の血液の中には、その症状から通常の測定レンジをはるかに超えた高濃度あるいは低濃度試料が存在する。従来は、一つ一つのデータを検査技師が確認し、測定レンジを超えたものについては試料を希釈するなどして、再検査していた。

7070形では、測定項目ごとに一定の判別値を設定しておき、その判別値を超えた場合、高濃度の場合は試料を減らすか前述の自動希釈機能を利用して再検査し、また低濃度の場合は試料を増量して再検査することができる。また、装置の運転状態をモニタしており、測定結果に影響するアラームが発生した場合にも、同一条件で再確認のための検査をすることができる。いずれの場合も判別・実行はすべて自動的に行われ、分析条件を変えても報告濃度値は元の条件に換算され出力される。

6 おわりに

7070形は、複数種の分析装置の集約化、検査結果報告時間の短縮、およびオペレーター作業の省力化を実現し、臨床検

査室の効率的な運用を図りたいというユーザーの強いニーズに対応することを目標に開発した。

フレキシブル ランダム アクセス機能を採用することで、分析法への柔軟な対応力を大幅に改善するとともに、緊急検査での報告時間を従来の半分以下にまで短縮した。同時に、人間工学的デザイン、使い勝手の向上およびデータ監視機能の強化によって、ユーザーにとりいっそう快適なオペレーション環境を提供できるよう配慮することに努めた。

今後は、7070形の機能をフルに発揮するため、新しい測定対象や分析技術による応用範囲の拡大に、積極的に取り組んでいく計画である。

参考文献

- 1) K.E. Stinshoff, et al. : Clinical Chemistry, Anal. Chem. Vol. 59, No.12, p.337R (1987)
- 2) 小沢恭一編：臨床用自動分析，講談社サイエンティフィック (1985)
- 3) A.C. Sonnenwirth and L. Jarett : Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis (8th Ed.), The C.V. Mosby Company, (1980)