

Professional Report**健康社会を支える生化学・免疫分析技術**

Clinical Chemistry and Immunoassay Testing Supporting the Individual Healthy Life

今井 恭子 Kyoko Imai

臨床検査は、疾患の診断・治療に必要な情報を診療に提供するという重要な役割を担う。日立臨床検査用自動分析装置は、1971年に国産第1号機を出荷して以来、今日までに飛躍的な進歩を遂げた。臨床検査データの信頼性向上と測定感度を高める取り組みは臨床生化学・免疫検査の測定可能項目を飛躍的に増大させた。さらに、生化学自動分析装置と免疫分析装置を統合化する取り組みにより、1台のシステムで生化学検査と免疫検査の両方を測定できるようになり、臨床検査室のワークロードを低減した。今、医療費抑制政策が厳しさを増す中で、自動分析装置にはいっそうの効率化と検査データの質の向上が求められており、日立は自動分析装置の機能向上の取り組みを続けている。

1981年日立製作所入社
株式会社日立ハイテクノロジーズ
研究開発本部 所属
現在、医用・バイオ分析装置の研究開発に従事
日本臨床化学会会員

**1 はじめに**

血液や尿中の成分を検査することは診断の手がかりとなり、病気の早期発見や予防に効果を発揮してきた。日立は分光光度計の技術を臨床検査に広げて、1971年に国産初の400形生化学自動分析装置を出荷した。生化学自動分析装置は、生化学検査と呼ばれる酵素、脂質、電解質やタンパク質などの血液や尿中の成分を迅速に測定する。健康診断や人間ドックをはじめとして、多くの病院や診療所で使用されるようになり、広く普及した。

1980年代になると、ホルモンや腫瘍(しゅよう)マーカーなどのように疾患に特異的なマーカーを測定するニーズが高まった。このような成分の多くは血液にごく微量にしか存在しない。そのため、免疫分析法が開発された。免疫分析法は抗原抗体反応を利用するため、反応の特異性が高く、測定感度が高い特徴を有する。当初、特殊検査と位置づけられていた免疫検査は、免疫分析法を搭載する免疫専用の自動分析装置が開発されると急速に一般化した。免疫検査の普及が進むに従い、臨床検査の省力化のために生化学検査と免疫検査を同時に測定する統合システムの要望が高まった。日立はこの要望に応えて、世界に先駆けて統合型自動分析装置を製品化した。

今、医療費抑制政策が厳しさを増す中で、自動分析装置にはいっそうの効率化と検査データの質の向上が求められており、日立は自動分析装置の機能向上の取り組みを続けている。

2 測定対象項目を拡張する次世代自動分析装置

日立は、Roche Diagnostics社とのコラボレーションにより、世界トップシェアの臨床検査用生化学・免疫自動分析装置を開発している。最新の次世代自動分析装置「cobas 6000 analyzer series¹⁾」の外観を図1に示す。

cobas 6000 analyzer seriesは、生化学検査を行うcobas c 501 Analyzerと免疫検査を行うcobas e 601 Analyzerを組み



図1 次世代自動分析装置「cobas 6000 analyzer series」の外観
生化学検査用のcobas c 501 Analyzer(左部)と免疫検査用のcobas e 601 Analyzer(右部)を組み合わせて構成する。Roche Diagnostics社から世界的に販売されている。

減するために、非接触の反応液攪拌方式を実現した⁴⁾。圧電素子より高周波超音波を反応容器側面に照射し、反応容器内で反応液に縦方向の旋回流を生じさせて、反応液を攪拌する（図2参照）。

従来機では、サンプルと試薬の攪拌は攪拌棒を液内に挿入して行っていた。これに対して、非接触で行うことにより、攪拌棒に液体が付着することによるサンプルキャリーオーバーを排除した^{5), 6), 7)}。超音波による攪拌の様子⁸⁾を図3に示す。

免疫検査では、生化学検査以上に、サンプル由来のキャリーオーバーの低減が強く求められる。例えば、妊娠検査に用いるHCG(ヒト絨毛性腺刺激ホルモン)のように血中濃度範囲が広い測定項目では、患者サンプル間のキャリーオーバーが大きいと、高濃度のサンプルが次のサンプルの測定値に影響して誤った検査結果を導くことを懸念する。感染症項目のように、陽性と陰性の判定を行う項

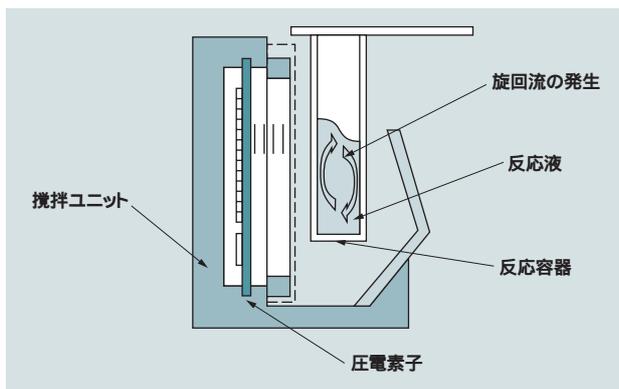


図2 超音波攪拌機構の概要⁴⁾
反応容器内で反応液に縦方向の旋回流を生じさせて、反応液を攪拌する。



図3 反応液の非接触攪拌
色素により着色した水溶液を、特別に撮影用の反応槽および反応容器を用いて攪拌して、高速度撮影したものである。

目でも同様である。

cobas e 601 Analyzerでは、サンプルと接触する部位をディスポーザブルとした。サンプル分注用チップ、反応容器ともにディスポーザブルタイプを採用し、さらに反応液攪拌も非接触方式として、サンプルに由来するキャリーオーバーを排除した。

3.2 サンプル吸引に起因するトラブルの低減

患者サンプルには、フィブリンなどの固形物が含まれる場合がある。サンプルを吸引するサンプルプローブに固形物が混入すると、プローブが詰まり、所定量のサンプルを分注できないことが懸念される。異物吸引などの異常を検出するために、サンプルプローブと駆動シリンジ間の流路に、流路内圧力をモニタリングするための圧力センサーを配した（図4参照）。サンプルプローブ内の圧力変化を解析することにより、サンプルプローブの詰まりなどの異常を自動検出する⁹⁾。サンプル吸引量が規定量に達しているか常時確認することで、測定結果の信頼性を確保する。

3.3 試薬に起因するトラブルの低減

試薬の取り扱いに起因するトラブルを低減して、分析データの信頼性を確保するために、試薬調製済みの試薬パック¹⁾を使用する（図5参照）。調製済み試薬は、試薬調製に伴う人為ミス排除してトラブルを低減できる。さらに、装置にそのままセットできるので、試薬の準備と

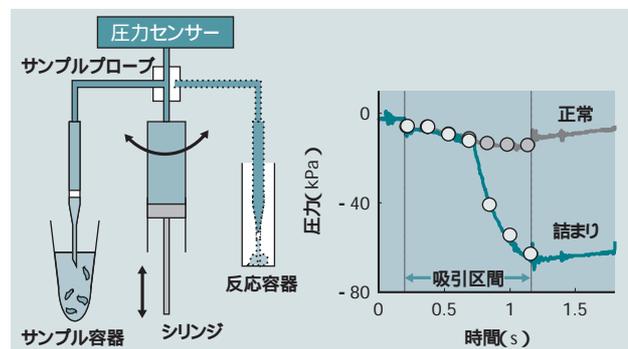


図4 サンプル吸引時の圧力モニタリング⁹⁾
サンプルプローブ内の圧力波形を正常波形と比較し、サンプルプローブの詰まりなどを検出する。



図5 cobas c packs

cobas c 501 Analyzerの試薬パックを示す。密閉した試薬パックから、試薬を直接分注する。

装置へのセット作業を省力化できる。

試薬パックにはリッドと呼ばれる蓋(ふた)が付いて、常時密閉されている。試薬分注プローブ構造の最適化により、密閉した試薬パックからの試薬直接分注を可能とした。これにより、試薬パック開封後の試薬安定性を向上させて、分析データの信頼性を確保した。

4 臨床検査データの測定感度を高める取り組み

4.1 免疫分析法

血液成分の血中濃度はその種類によって大きく異なる。生化学検査および免疫検査の測定対象成分の例を図6に示す。多くの成分は、生化学分析法により測定されている。一方で、ホルモンや腫瘍マーカーなどのように疾患に特異的な成分は、血液にごく微量にしか存在しない。このため、より高感度で特異性が高い分析手法が必要となる。これに応えるために、免疫分析法が開発された。

免疫分析法には、さまざまな手法が開発されている。免疫分析法の第一、第二、第三世代に分類される放射免疫分析法(RIA)、酵素免疫分析法(EIA)、化学発光分析法(CLIA)に続いて、電気化学発光法(ECL)は第四世代と呼ばれる。電気化学発光法では電氣的刺激によって標識試薬が発光を起こす。日立は、Roche Diagnostics社と共同で、電気化学発光法に基づく免疫検査用のcobas e 601 Analyzerを開発した。

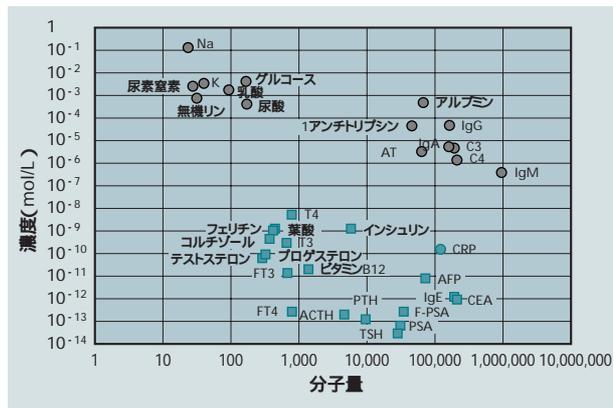


図6 生化学・免疫検査の測定対象成分例

血液成分は、種類によって血中濃度が異なる。多くの成分は生化学分析法(●)で測定される。濃度の低い成分の測定には高感度分析が要求される。 10^{-6} mol/L以下の成分の測定には免疫分析法(■)が用いられることが多い。

世代	測定感度 uIU/mL	測定法
第一世代	1.0	放射免疫分析法(RIA)
第二世代	0.1	酵素免疫分析法(EIA)
第三世代	0.01	化学発光分析法(CLIA)
第四世代	0.005	電気化学発光法(ECL)

表2 免疫血清検査のTSH測定感度の向上
分析法の開発によって、測定感度が向上した。

甲状腺(せん)刺激ホルモンのTSHを例に、免疫血清検査の測定方法の変遷を表2に示す¹⁰⁾。第一世代以降、新たな分析法が開発されるごとに測定感度が向上してきた。

4.2 電気化学発光法(ECL)

cobas e 601 Analyzerは、電気化学発光法(ECL)と磁性微粒子を組み合わせて、高感度分析を可能とした。

磁性微粒子はサンプルや化学発光標識試薬と反応して、免疫複合体を形成する。この免疫複合体を含む反応液を、磁石の作用により電極上に導入する。

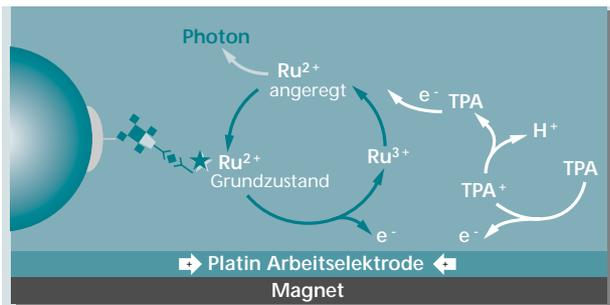
電気化学発光法の反応原理を図7に示す¹¹⁾。発光の効率を高めるために、化学発光標識体としてルテニウム金属錯体のトリスピリジルルテニウムカチオン(Ru^{2+})を、発光基質として四級アミンのトリスプロピルアミン(TPA)を用いる¹²⁾。 Ru^{2+} は、電極表面で酸化還元反応を受けて Ru^{3+} を経て励起状態になり、これが基底状態

に戻るときに発光する。電極上に捕捉(ほそく)された磁性微粒子, サンプルおよびRu金属錯体(Ru^{2+})から成る免疫複合体は, 所定の電圧を与えることにより発光する。この発光量は, 免疫複合体の量, すなわちサンプルの量に比例するので定量に利用される。

電極上に捕捉された磁性微粒子¹²⁾を図8に示す。

4.3 フロー系B/F分離

患者サンプルは, 測定対象の微量成分以外に高濃度に多種多様な物質〔夾(きょう)雑成分)を含む。高感度な分析を実現するためには, 測定対象成分と夾雑成分を分別し, さらに免疫複合体を形成しない遊離標識体を測定系から排除する必要がある。B/F分離と呼ばれるこのプロセスを, 特別な機構を設けずシンプルなシステムを実現するために, フロースルー方式の検出部を採用した。ECL



注: Grundzustand(基底状態), angeregt(励起状態)
Platin Arbeitselektrode(白金作用状態)

図7 電気化学発光法の反応原理

電極上に捕捉された免疫複合体は, 一定の電圧を与えると発光する。

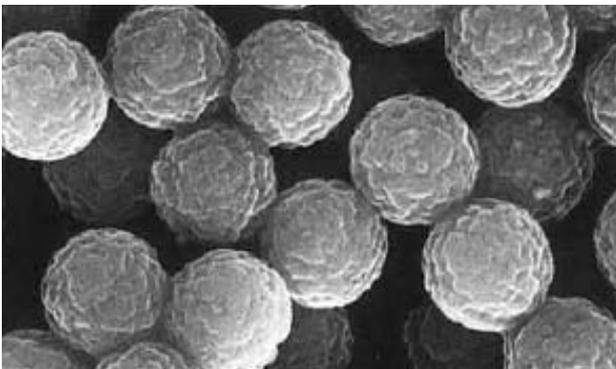


図8 電極上に捕捉された磁性微粒子

磁性微粒子に結合した化学発光標識試薬が, 電気化学反応により発光する。

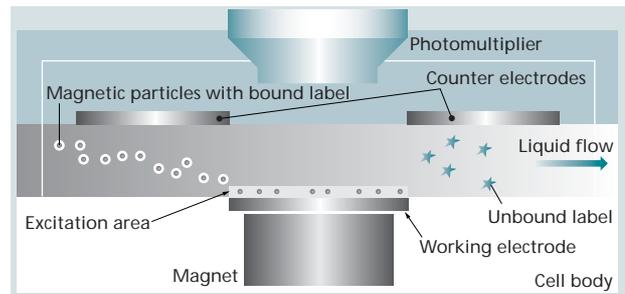


図9 ECL measuring Cell

ECL measuring Cellはシンプルなフロースルー方式で構成する。

measuring Cellと呼ぶ検出部¹²⁾を図9に示す。

免疫複合体を結合した磁性微粒子を, 磁石を用いて検出部の電極表面に一様に捕捉する。流速を厳密にコントロールしながら, TPAを含む緩衝液をフロー流路に導入する。これにより, サンプル中の夾雑成分と遊離標識体を測定検出系から排除する。電極表面に捕捉し, 免疫複合体を結合した磁性微粒子に所定の電圧を加えると, 電気化学発光反応が行われて免疫複合体の発光を計測できる。

5 統合型自動分析装置

臨床検査の自動化を進めるにあたっては, 検査室のワークロードを低減できるシステムが求められる。従来, 検査室では, 生化学検査用には生化学自動分析装置を, 免疫検査用には免疫検査用の自動分析装置を別々に運転していた。複数の装置を稼働するには, 検査依頼に応じて生化学検査用と免疫検査用に患者サンプルを分取・分配する操作が必要である。このため, 患者サンプルの流れは複雑であった。それぞれの装置の運転と維持管理には, 専任者を必要とした。

cobas 6000 analyzer seriesは, 生化学検査用と免疫検査用の複数の自動分析装置を運転する検査室の課題に, 統合型システムを提供することで対応した。

5.1 統合型ワ-クフロー

生化学・免疫検査の検査測定総数のうち, 約90%を生化学検査が占める。このため, 生化学検査を検査室全体

のワークフローの中心に据えて、生化学検査と免疫検査を統合するワークフローを構築した。

検査のワークフローを統合することによって、生化学検査用と免疫検査用にサンプルを分配、分取する必要がなくなり、サンプルの小分け分注回数は約80%低減した。サンプルの分配に要する試験管などの消耗品の使用数も約30%削減できた。サンプルのセット、測定依頼、検査データの管理、検査報告書の作成などの検査ワークフローを一元管理できるようになり、検査室のワークロードを大きく低減した。

5.2 モジュール組み合わせ方式

cobas 6000 analyzer seriesは、モジュール組み合わせ方式を基本とする。生化学検査を対象とするcobas c 501 Analyzerと免疫検査用のcobas e 601 Analyzerをフレキシブルに組み合わせ、1台の統合型システムを構築する。検査室の規模に合わせて最適なモジュール組み合わせを選択することができ、将来の検査数の増大にもモジュール拡張で容易に対応できる。

一つの統合型プラットフォームを用いて検査室を運営することにより、検査業務の効率向上に寄与して検査室のサービス向上が図られることと期待する。

6 おわりに

臨床検査は、疾患の診断・治療に必要な情報を診療に提供するという重要な役割を担う。日立自動分析装置は、1971年に国産第1号機を初出荷して以来、今日までに飛躍的な進歩を遂げてきた。臨床検査データの信頼性向上と測定感度を高める取り組みは、臨床生化学・免疫検査の測定対象項目を飛躍的に増大させた。同時に、統合型システムの構築により、1台の自動分析装置で生化学・免疫検査の両方に対応できるようになった。検査業務の大幅な効率化が進められる。

臨床検査の重要性は大きく、分析や検出の高感度化、自動化、高信頼化を支える最先端技術の開発と製品への

適用がますます重要である。今後は、遺伝子検査法などの新しい分析法やテーラーメイド医療をめざす複数項目の同時分析法により、測定可能領域がますます広がることが予想される。さらなる検査業務の効率化、迅速化をめざして技術革新が進むものと考えられる。

最後に、この論文の執筆にあたってご協力をいただいたRoche Diagnostics社のT. Hartke氏、S. Rosenblatt氏ほか、関係各位に深く感謝の意を表する次第である。

共同執筆者

巨重範

株式会社日立ハイテクノロジーズ 医用システム第一設計部 所属

坂詰 卓

株式会社日立ハイテクノロジーズ 医用システム第二設計部 所属

光山 訓

株式会社日立製作所 中央研究所 バイオシステム研究部 所属

参考文献など

- 1) cobas 6000 analyzer series ,
<http://www.mylabonline.com/products/cobas6000/c6000.php>
- 2) cobas 6000 analyzer series Test Menu ,
http://www.labsystems.roche.com/content/products/cobas6000/test_menu.html
- 3) 応用例集(II) 705形日立自動分析装置, TECHNICAL DATA > ACA No.16 (1983)
- 4) 三村, 外: 新型自動分析装置を核とした臨床検査トータルサポートシステム, 日立評論, 85, 9, 623-626 (2003.9)
- 5) 塙, 外: 次世代日立生化学自動分析装置LABOSPECTシリーズの紹介, 日本臨床検査自動化学会誌, 30(4), 351 (2005)
- 6) 猪田, 外: 試薬液性からみた日立LABOSPECT自動分析装置の超音波攪拌条件の設定, 日本臨床検査自動化学会誌, 31(4), 761(2006)
- 7) 山口, 外: 9000シリーズ日立自動分析装置の日常検査への適用性能, 日本臨床検査自動化学会誌, 31(4), 742(2006)
- 8) 9000シリーズ日立自動分析装置製品カタログ, HTM-048P (2004)
- 9) 飯島, 外: 検査データの質向上への貢献を目指す臨床化学自動分析装置「LABOSPECTシリーズ」, 日立評論, 88, 9, 702-707(2006.9)
- 10) 新山, 外: 多様な臨床検査項目に対応した高感度免疫分析システム, 日立評論, 79, 10, 767-770(1997.10)
- 11) Elecsys Prinzip ,
<http://www.roche.de/diagnostics/learncenter/index.htm>
- 12) K.Erler et al. : Elecsys Immunoassay System Using Electro-Chemiluminescence Detection Hitachi Review, 47(1)21-26(1998)