

血液検査を迅速・効率化する生化学自動分析装置

Automated Clinical Chemistry Analyzer Offering Improved Testing Speed and Efficiency

篠原 弘生

大沼 武彦

■ SHINOHARA Hiroo

■ ONUMA Takehiko

生化学自動分析装置は、血液や尿などの体液成分を測定するための装置であり、病院の検査室や検査センターなどに広く普及している。近年の医療を取り巻く環境変化のなかで、分析装置には高品質なデータ、迅速な検査への対応、検査の効率化、患者サービス向上、及び環境への対応などが強く求められている。

東芝メディカルシステムズ(株)は、それらのニーズに応えるために、生化学自動分析装置に免疫測定機能を組み合わせて検査室ワークフローの時間短縮や測定操作の効率化を行い、また、データの品質を確保しながら試薬や検体を微量化した。更には、血液の自動前処理機能などを開発し、生化学自動分析装置の適用範囲を拡大している。

Automated clinical chemistry analyzers are in widespread use for the measurement of biological fluid samples such as serum, urine, and so on in clinical laboratories. With the changes in the health care environment in recent years, strong demand has arisen for instruments offering high-quality data, prompt and efficient testing, benefits for patients, and environmental compatibility.

To meet these requirements, Toshiba Medical Systems Corporation has developed the TBA_{TM}-c series advanced automated clinical chemistry analyzer that makes it possible to improve workflow and efficiency in clinical laboratories by performing measurements combining both the clinical chemistry assay and immunoassay methods, and allows reagent and sample volumes to be decreased while maintaining data quality. We have also expanded the capabilities of automated clinical chemistry analyzers through the development of an automated pre-treatment function for whole blood and packed cells.

1 まえがき

生化学自動分析装置は検体^(注1)を分析し、健康診断でのスクリーニングや病気の診断、治療の効果判定などに広く用いられている。

自動分析装置は、技術の進歩及び医療環境の変化のなかで、必要な検査を精度よく、迅速に、しかも経済的に実行できるように進化してきている。特に近年、外来患者が診察の前に検体検査を行い、その結果を医師が見て診断する診療前検査が広まっている。また、分析装置の集約化や操作の簡易化などによる検査のいっそうの効率化が望まれている。

東芝メディカルシステムズ(株)は、1997年に米国のAbbott Laboratories社(以下、Abbott社と略記)と製品、技術などを含めた協力関係を開始し、当社の生化学自動分析装置とAbbott社の免疫測定装置を組み合わせ、2003年にそれらのニーズに応える装置を商品化した。その後も上位機種や下位機種を開発し、2009年にフルラインアップを完成させた。当社装置としては、TBA_{TM}-cシリーズ(上位機種からTBA_{TM}-c16000, TBA_{TM}-c8000, TBA_{TM}-c4000)を商品化している。

ここでは、それら装置の特徴と装置を支える洗浄技術やランニングコスト、及び患者負担を低減する試薬や検体の微量

(注1) 血液など人体から採取した検査対象物。



図1. TBA_{TM}-c4000 — TBA_{TM}-cシリーズの小型機種である。処理速度以外は上位機種と機能及び性能は変わらず、単独運用だけでなく、上位機種のバックアップとしても使用されることに配慮した。
TBA_{TM}-c4000 automated clinical chemistry analyzer

化技術について述べる。更に、2008年に始まった特定健康診査の糖尿病検査項目として必要性の高まるHbA_{1c}(ヘモグロビン エーワンシー)測定において、血液の前処理を自動化した装置についても述べる。

2 生化学自動分析装置とは

TBA_{TM}-cシリーズの小型機種であるTBA_{TM}-c4000の外観を図1に示す。分析動作を行う装置本体とコンソール部(ユー

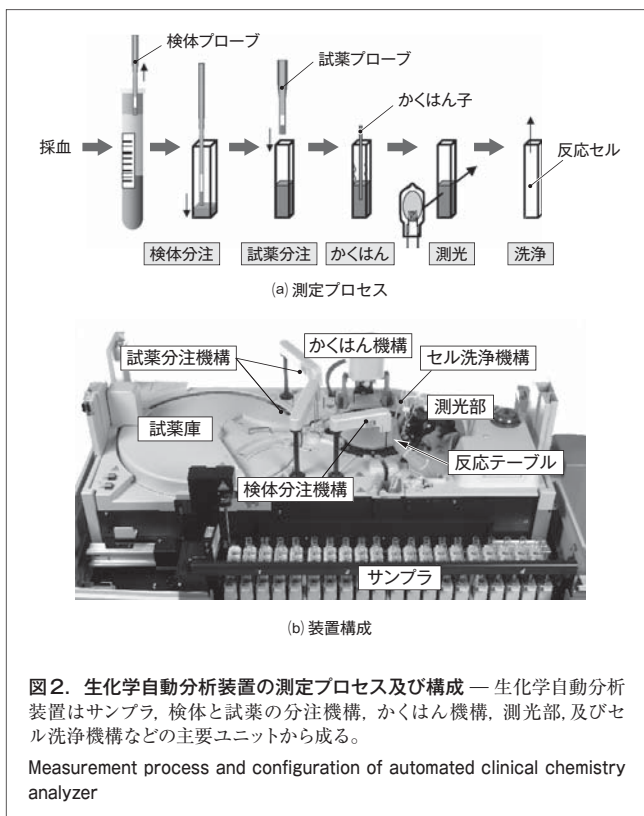


図2. 生化学自動分析装置の測定プロセス及び構成 — 生化学自動分析装置はサンプラ、検体と試薬の分注機構、かくはん機構、測光部、及びセル洗浄機構などの主要ユニットから成る。
Measurement process and configuration of automated clinical chemistry analyzer

ザーインターフェース) から成る。

生化学自動分析装置における測定プロセス及び装置本体の主な構成ユニットを図2に示す。検体を装置にセットすると、装置は検体をサンプリング(分取)して反応セル(容器)に入れ、そこに検査項目に応じた試薬を添加する。その後、かくはんし、恒温に保持して反応させ、光を当ててその吸収を調べること(測光)により、成分の定量及び定性測定を行う。

装置本体は、検体をセットするサンプラ、検体と試薬を分注する機構、反応セルを円周上に配置した反応テーブル、試薬をセットし保冷しておく試薬庫、かくはん機構、測光部、及びセル洗浄機構などから構成されている。

分析に必要な技術としては、微量の検体や試薬を精度よく分注する技術、微小の光を測定する技術、検体と試薬をかくはんする技術、及び繰り返し使われるプローブや反応セルの洗浄技術などがある。全体としては、これらを短時間(例えば4.5秒)のサイクルで正確に動作させるためのリアルタイム制御技術や異常検知のセンサ技術、そして長時間安定した動作を確保するための高い信頼性が要求される。

3 生化学測定機能と免疫測定機能の統合

コレステロールやグルコース、 γ -GTP(グルタミルトランスアミノトランスフェラーゼ)などの生化学検査項目を測定する生化学自動分析装置と、抗原抗体反応を利用し、腫瘍(しゅよう)マーカー、

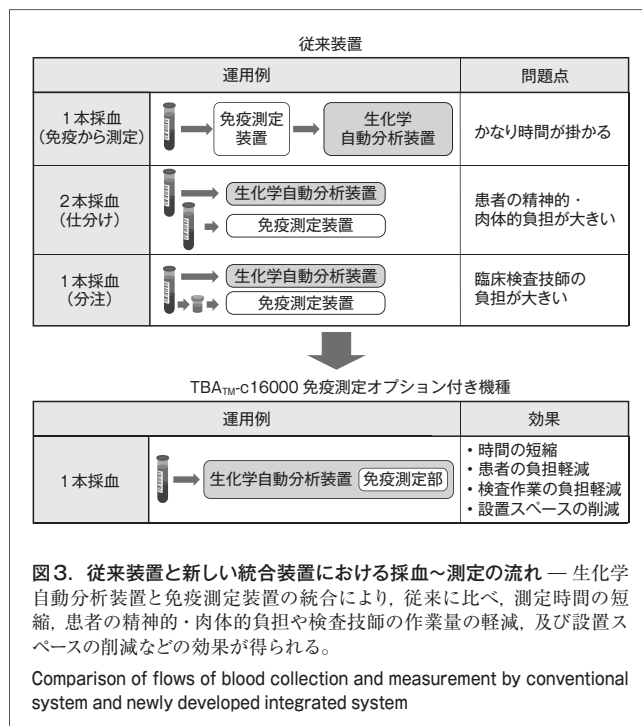


図3. 従来装置と新しい統合装置における採血～測定の流れ — 生化学自動分析装置と免疫測定装置の統合により、従来に比べ、測定時間の短縮、患者の精神的・肉体的負担や検査技師の作業量の軽減、及び設置スペースの削減などの効果が得られる。

Comparison of flows of blood collection and measurement by conventional system and newly developed integrated system

ホルモン、感染症などを測定する免疫測定装置は、ともに検査室の主要な分析装置で、多くの検査に用いられている。これらは同種の検体を分析しているが、従来は一つの装置で測定ができず、例えば、次のような問題点があった(図3)。

- (1) 測定に長時間が必要 1本の採血管を最初に免疫測定装置で測定し、次にその採血管を生化学自動分析装置で測定する。この方法では、両方の結果が出そろうまでにはかなりの時間(例えば1時間以上)が掛かる。
- (2) 患者の精神的・肉体的負担が大 生化学自動分析装置用及び免疫測定装置用に2本の採血を行い、それぞれの装置で測定する。これでは患者の負担が大きい。
- (3) 検査技師の作業量が大 1本の採血管から検体を別の容器に小分けして、それぞれの装置で測定する。これでは小分けにする作業の負担が大きい。

この背景には、次のような技術的問題があった。免疫測定項目の中には検体間で非常に濃度差の大きい項目があり、検体測定時に前の濃度の高い検体から越越し(キャリーオーバー)があると測定誤差を生じる。生化学検査には免疫測定ほど濃度差のある項目がなく、また、生化学自動分析装置は比較的高速で動作するため洗浄時間が短く、免疫測定装置に比べキャリーオーバーが大きかった。したがって、生化学自動分析装置で一旦測定すると、免疫測定装置にはかけられなかった。

そこで、生化学自動分析装置における検体間のキャリーオーバーを少なくし、免疫測定装置と統合した装置をAbbott社と開発した。上位機種TBA™-c16000の免疫測定オプション付き機種の外観を図4に示す。

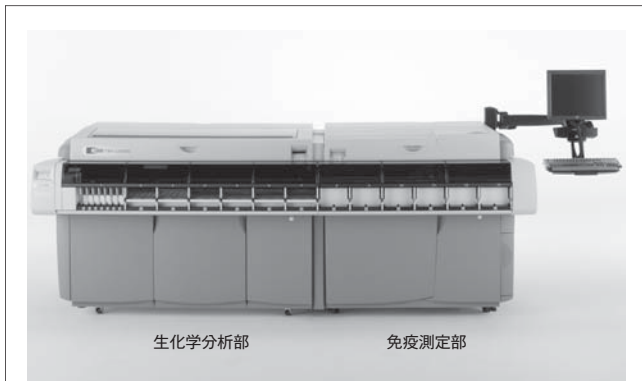


図4. TBA™-c16000 免疫測定オプション付き機種 — 生化学分析部と免疫測定部から成り、検体をセットすると生化学項目と免疫項目がシームレスに測定される。

TBA™-c16000 automated clinical chemistry analyzer with immunoassay option

この装置では、検体がセットされると、まず、生化学分析部でサンプリングされ、その後、免疫測定部に移送されてサンプリングされる。測定処理は両測定部で並列に行われる。これにより、次のような効果が得られる。

- (1) 採血から測定結果出力までの時間が短縮される。
- (2) 採血管は1本で済み、患者の精神的・肉体的負担が軽減される。また、採血管数の削減は環境負荷の低減にもつながる。
- (3) 検体の小分け作業が不要であり、また、従来ふたり必要だった装置の操作がひとりのできるなど作業負担が減る。
- (4) 装置が統合される前に比べ、設置スペースが削減できる。

4 統合装置を支える洗浄技術

検体間のキャリーオーバーが発生する仕組み及び統合装置に適用したキャリーオーバーの低減技術について述べる。

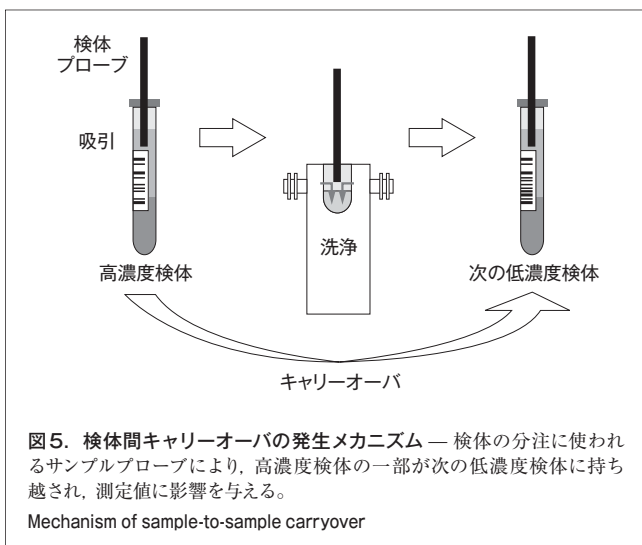


図5. 検体間キャリーオーバーの発生メカニズム — 検体の分注に使われるサンプルプローブにより、高濃度検体の一部が次の低濃度検体に持ち越され、測定値に影響を与える。

Mechanism of sample-to-sample carryover

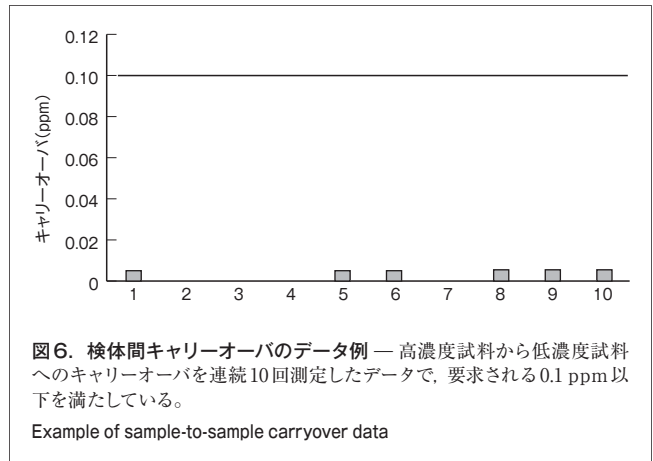


図6. 検体間キャリーオーバーのデータ例 — 高濃度試料から低濃度試料へのキャリーオーバーを連続10回測定したデータで、要求される0.1 ppm以下を満たしている。

Example of sample-to-sample carryover data

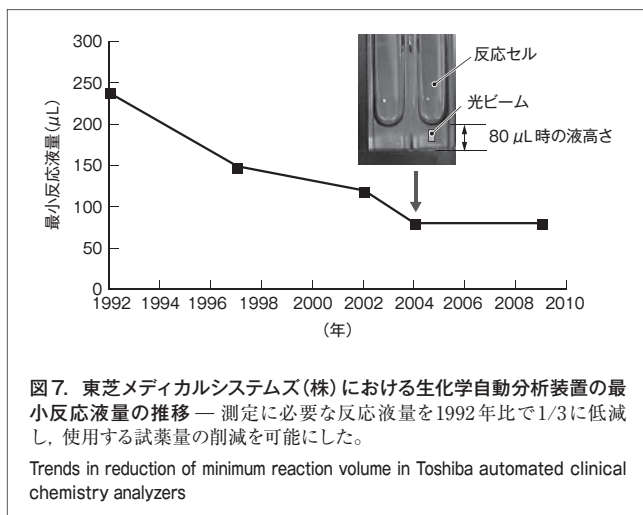
図5に示すように、検体を吸引するときにプローブが検体に挿入され分注後に洗浄されるが、その洗浄が十分でないと、次の検体の吸引時に極微量ではあるが前の検体の一部をキャリーオーバーしてしまう。特に免疫測定項目の中にはHBsAg (B型肝炎ウイルス抗原) などのように検体間で濃度差が非常に大きい項目があり、検体間のキャリーオーバーが大きいと、陰性検体を偽陽性として診断してしまうリスクがある。

1本の採血管で生化学分析部及び免疫測定部の両方で測定できるようにするためには、検体間のキャリーオーバーを1千万分の1 (0.1 ppm) 以下にしなければならない。従来の当社製生化学自動分析装置では10 ppm程度あったので、それを更に100分の1以下に低減する必要があった。そこで、キャリーオーバーを起こす要因を分析し、短時間で効率よく洗浄できるように、プローブ先端に両側から円状に洗浄水を吹き付けたり、プローブやポンプの動作制御にも改良を加えたりすることで、0.1 ppm以下を達成した。検体間キャリーオーバーのデータ例を図6に示す。

5 微量化技術

試薬と検体の微量化は、ランニングコストや患者負荷の低減、及び環境負荷の低減などのほか、試薬ボトルや反応セルの小型化による装置の小型化、試薬や検体の分注量低減に伴う高速化、及びキャリーオーバー低減などの効果が得られる。

試薬を微量化するためには、試薬分注量の微量化とともに、少ない液量でも測定できる測光系が必要になる。測光可能な反応液量を低減するために、反応セルを小型化したり、反応セルに当てる光ビームのサイズを小さくしたりした。しかし、反応セルを恒温に保持している水中を光が通るため、光ビームのサイズを小さくすると、水中の気泡やちりにより光信号のノイズが拡大される。そこで、気泡は減圧機構により除去し、ちりはフィルタを追加することで低減した。また、反応セルと光軸との機械的位置精度も向上させ、測光可能な最小反応液量を



80 μLまで低減した。最小反応液量の推移を図7に示す。

次に、検体の微量化に関しては、小児からの採血などを考慮し、必要最小量として50 μL + 1項目当たり最小1.5 μLを実現した。検体のサンプリング性能は、試料の種類、プローブの形状、分注機構、及び制御方法など種々の要因に関係し、分析装置のデータに大きく影響を与えるだけに、微量化に対する技術課題は多い。例えば、TBA_{TM}-c16000では、サンプリング量を2 μL → 1.5 μLに低減しながら、検体間のキャリーオーバーを低減するため、従来、高速に2項目を同時処理するために2本必要であった検体プローブを1本に変更して、サンプリング動作を倍速化した。また、このような条件下でもサンプリング性能を確保するために、品質工学を用いて分注制御動作パラメータを最適化した。

6 更なる効率向上と装置の集約に向けて

更なる効率向上と装置集約の一例として、HbA1cの測定を取り上げる。HbA1cは糖尿病の検査として、特定健康診査の1項目として広く活用されるようになった。従来は高速液体クロマトグラフィーなどの専用機で測定していたが、汎用の生化学自動分析装置でも測定できる試薬の登場により、生化学自動分析装置への検査の集約や大量処理のニーズが高まってきている。しかし、生化学自動分析装置でHbA1cを測定するには、装置に検体をセットする前に手作業で血液を前処理しなければならず、手間を必要としていた。そこで今回、装置が血液を直接サンプリングして前処理できる機能を開発した。

自動前処理を追加したHbA1cの測定動作を図8に示す。通常の測定では、検体プローブ外側の汚れを最小化するため遠心分離した血液の上澄み(血清)の表面からサンプリングしている。それに対して、赤血球中に存在しているHbA1cを測定するためには、全血あるいはそれを遠心分離した後の血球層に検体プローブを深く挿入して赤血球を吸引する必要がある。

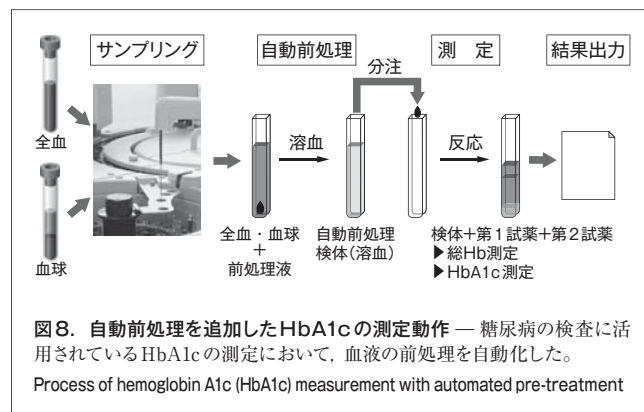


図8. 自動前処理を追加したHbA1cの測定動作 — 糖尿病の検査に活用されているHbA1cの測定において、血液の前処理を自動化した。
Process of hemoglobin A1c (HbA1c) measurement with automated pre-treatment

る。血液に50 mm程度挿入できるようにプローブ形状を変更し、また、粘性が高い赤血球を精度よく吸引するために吸引速度の見直しも行った。

こうして吸引された赤血球は反応セルに吐出され、前処理液を加えて溶血(赤血球の細胞膜を破壊)させる。それを更に別の反応セルに分注し、試薬を加えてHbA1cの測定を行う。また、プローブの洗浄をより強化し、赤血球を吸引しても検体間キャリーオーバー性能が0.1 ppm以下をキープしたことで、HbA1cと他の生化学項目を混在して測定することができる。

当社では、この自動前処理機能をTBA_{TM}-FRシリーズのTBA_{TM}-120FRに搭載(オプション)した。

7 あとがき

今後も迅速化、効率化の流れは続くと考えられ、自動分析装置のデータ品質を確保するため基本性能や信頼性をいっそう向上させるとともに、測定時間の短縮、試薬や検体の微量化、測定項目数の増加や新しい測定項目の搭載、及び装置の小型化などを推し進め、より使いやすい装置の開発を目指していく。

更に、自動分析装置は検査室の一つのセンサとも言われ、他の検査との融合やワークフローの最適化など、検査システム全体の中でいっそう貢献できるよう取り組んでいきたい。



篠原 弘生 SHINOHARA Hiroo

東芝メディカルシステムズ(株) 検体検査システム事業部 検体検査システム開発部長。検体検査装置の開発・設計に従事。
Toshiba Medical Systems Corp.



大沼 武彦 ONUMA Takehiko

東芝メディカルシステムズ(株) 検体検査システム事業部 検体検査システム開発部主幹。検体検査装置の開発・設計に従事。
Toshiba Medical Systems Corp.