

ISSN 0915-9916



# Readout

HORIBA Technical Reports

March 2000 ■ No. 20

特集 高機能血液検査



**HORIBA**

□表紙写真

撮影：松井秀雄氏（仁科会写真部関西支部）

□誌名について

誌名“Readout”（リーダアウト）には、「当社が創造・育成した製品・技術を広く世にお知らせし、多くの皆様に読み取っていただきたい」という願いが込められています。

# Readout No.20

## 特集 高機能血液検査

巻頭言	ABX and Horiba Coordinate Plans for Global Expansion in the Hematology Market Jean Edouard ROBERT	3
特集寄稿	DRG/PPSなどの包括的医療と臨床検査 渡辺清明	5
特集論文	ホリバの臨床検査機器を支える基盤技術と四つの視点 白井誠次	7
インタビュー	The Future of Hematological Diagnosis Bruce H. DAVIS	10
特集論文	Pentra 120 Retic Hematology Analyzer Principles of Analysis and Clinical Utility Didier LAKOMSKY/Didier LEFÈVRE Sylvie VÉRIAC/Henri CHAMPSEIX	17
特集寄稿	自動白血球分類結果の実地診療への反映 巽 典之/津田 泉/田窪孝行/日野雅之	23
特集論文	白血球3分類自動血球計数CRP測定装置 LC-170CRP 山尾泰生	27
新製品紹介	ICカードで簡単迅速に測定 動物用自動血球計数測定装置 LC-152	32
一般論文	動的光散乱式粒径分布測定装置 LB-500 山口哲司	34
一般論文	レーザー回折/散乱式粒子径分布測定装置 LA-920 による微量試料の測定 小倉淑子	39
一般論文	The Role of the Applications Laboratory in Particle Size Analysis Michael C. Pohl	44
一般論文	固体中炭素・硫黄分析装置 EMIA-Vシリーズ 駒谷 慎太郎	49
一般論文	セクタ水素計 MSHA-1000 石原正昭	54
社外技術発表リスト		58
知的所有権メモ		60

# Readout No.20

## Feature Advanced Hematology

Foreword	ABX and Horiba Coordinate Plans for Global Expansion in the Hematology Market Jean Edouard ROBERT	3
Guest Forum	Medical Payment System (DRG/PPS) and Clinical Laboratory Practice Kiyooki WATANABE	5
Feature Article	The Basic Technology Supporting Horiba's Clinical Test Machines, and Four Viewpoints on Future Product Development Seiji USUI	7
Interview	The Future of Hematological Diagnosis Bruce H. DAVIS	10
Feature Article	Pentra 120 Retic Hematology Analyzer Principles of Analysis and Clinical Utility Didier LAKOMSKY/Didier LEFÈVRE Sylvie VÉRIAC/Henri CHAMPSEIX	17
Guest Forum	Practical Use of Automated White Cell Differential Noriyuki TATSUMI/Izumi TSUDA Takayuki TAKUBO/Masayuki HINO	23
Feature Article	The LC-170CRP Automatic Blood Cell and CRP Counter with Three-Part Differential Measurement of White Blood Cells Yasuo YAMAO	27
New Product	The LC-152 Animal Blood Cell Counter	32
Selected Article	LB-500 Dynamic Light-Scattering Particle Size Analyzer Tetsuji YAMAGUCHI	34
Selected Article	Sampling Method for Small Amount Sample Using Laser Scattering Particle Distribution Analyze LA-920 Yoshiko OGURA	39
Selected Article	The Role of the Applications Laboratory in Particle Size Analysis Michael C. POHL	44
Selected Article	The EMIA-V Series Carbon and Sulfur Analyzers Shintaro KOMATANI	49
Selected Article	The MSHA-100 Mass Sector-type Hydrogen Analyzer Masaaki ISHIHARA	54
Technical Reports List		58
Patents		60

*Foreword*  
卷頭言

## ABX and Horiba Coordinate Plans for Global Expansion in the Hematology Market

**A**BX S.A., much like Horiba, started modestly, with a small facility and big ideas. In 1983 the founders of this Montpellier, France-based manufacturer of blood cell counters organized a company based on a philosophy of providing full satisfaction to its customers. From its first day, ABX has focused its attention and planning on developing and serving a growing international market for its hematology-related products. In 1985 ABX first visited Japan, seeking a partner with international experience and a strong market presence in Japan. At this time Horiba wished to expand its own business in this market.

After a period of rapid expansion, both in France and abroad, and a six-year affiliation of ABX with the Roche Group, ABX's management decided to leave Roche and join the Horiba Group in 1996. Prior to the time ABX joined Horiba, the two companies cooperated in developing hematology products for Horiba's international distribution and support network. Both companies gained valuable experience with the technology, the needs of their customers, the competitive environment, and the global and cultural challenges of working across eight time zones and two (sometimes three) languages.

Once united with the Medical Diagnostic Instruments and Systems division of the Horiba Group, ABX in 1997 expanded its operations by forming a California subsidiary, ABX Diagnostics, Inc. In mid-1999, We acquired the hematology business unit of BioChem Immunosystems, Inc. The agreement transferred manufacturing and sales rights for blood cell counters, reagents, and service contracts for an installed base of instruments. These products and a group of BioChem Immunosystems employees became part of ABX Diagnostics and are already contributing to the growing strength of the company.

The Horiba Group and ABX S.A. have ambitious plans for developing new products and services for the global hematology and biochemistry marketplace. ABX's three-year plan calls for rapid and sustained growth to a 20-percent share of the U.S. hematology market. Similar growth rates in markets of other countries is also indicated. This challenging goal is achievable by intelligently using the leverage provided by ABX's existing installed base of customers, consolidating and adding to the base of customers recently acquired from BioChem Immunosystems, and using the technology, product development, and global distribution capabilities available from all elements of the Horiba Group.

This ambitious expansion into the global market cannot come about without a coordinated planning effort and philosophical agreement among ABX and Horiba. To this end, ABX has established a guiding philosophy which is based on providing a quality of service to its customers that results in complete customer satisfaction. We understand



Jean Edouard ROBERT

President  
ABX S.A.

that the end-user of our products and services is the sole judge of both the quality and the performance of the company. This customer-centered principle is manifest in our working objectives which include identification of the customers' priorities, clear definition of the needs for new products, timely and cost-effective development of new products, and careful management of the operation and growth of worldwide distribution.

By coordinating our objectives, leveraging our strengths, building on our existing base, and applying the rich mixture of technology know-how and management talents from all elements of the Horiba Group, ABX . expects to become more than a global presence in the hematology and biochemistry marketplace-we believe firmly to become a leader.

### ABX/ホリバグループの血液検査事業の世界戦略

ABX社は、血球カウンターメーカーとして、1983年 フランス モンペリエで産声を上げました。設立当初、ABXは、創成期のホリバと同じように規模こそ小さいが大望をいだき、“顧客満足”を企業理念としていました。このポリシーは今も変わりません。

私は、日本に事業展開の橋頭堡を築くために、国際感覚あふれるパートナーを求めて1985年に初めて日本を訪問しました。ちょうどこの頃、医療分野での事業の拡大を目指していたホリバと出会い、販売および技術提携が始まりました。その後、両社は関係を深め、1996年にはABX社はホリバグループの一員に加わりました。さらに、1997年には米国カルフォルニアにABX Diagnostic Inc. を設立、1999年にはBioChem社の血液事業部門を買収しました。

ABX/ホリバグループは、世界規模での血液検査および生化学検査関連分野の製品およびサービスの提供を事業の柱としています。ABXの3年計画では、米国における血液検査関連市場の20%シェア獲得を目指しています。また、他の国々でも同様の成長率を目指しています。

この挑戦的な目標は、BioChem社の顧客サービス、お客様からのニーズに根差したABX社の技術・製品開発力、そしてホリバグループの総力を結集して始めて達成可能です。もちろん、この大胆な事業展開は、ABX/ホリバグループの企業理念の一致なくしてはありえず、その根本は顧客満足です。我々は、製品やサービスに対するお客様の判断こそが、企業の質や成果を最終的に決定することを肝に銘じています。

目標達成のための協業や強みの伸長など、ABX/ホリバグループ全体の技術・ノウハウの結集およびマネジメントの高度な融合により、血液・生化学分野において世界のリーダとして確固たる地位を築くことができるものと確信しております。

(抄訳 編集部)

*Guest Forum*  
特集寄稿

## DRG/PPS などの包括的医療と臨床検査 Medical Payment System (DRG/PPS) and Clinical Laboratory Practice

最近、医療を取り巻く環境は非常に厳しくなっており、例えば臨床検査の保険点数はいわゆる“まるめ”などの包括化が行われている。さらに、今後は疾患ごとに医療費を包括化するDRG/PPSなどの方策も考えられており、臨床検査領域に従事している者にとっては厳しい状況にある。

DRGとはDiagnosis Related Groupの略であり、診断に応じたグループ分けの意味である。これは従来あった国際疾病分類1万以上の病名を500程度の病名グループに整理したものである。このような病名分類の簡素化は米国を中心になされているが、これは本来診療や医学のためでなく、いわゆる病院マネジメントの手法の一つとして普及してきている。

一方、PPSとはProspective Payment Systemの略で包括支払方法の事である。したがって、DRG/PPSというのは診断群別包括支払と訳されている。つまり、一つの疾患群ごとに一定の医療費が設定され、どのような検査、治療をしてもその患者が病院などの医療機関に支払う額が決まっているシステムである。これにより、診療報酬を科学的に算出する事ができ、医療費の無駄を省いて医療経営に資するデータを作る事が可能となるのである。

しかし、このままDRG/PPSなどの包括化の保険制度が制定されると、どのような臨床検査をしても一定の金額しか医療機関に支払われないため、差益をとるために過小検査が行なわれる可能性が出てくる。そして、それが患者にとって粗診粗療の原因になる事が十分考えられる。

言うまでもなく、患者に良質の医療を施す事は非常に重要であり、いくら医療費の節約が必要と言ってもこのような粗診粗療はあってはならない医療行為である。医療費の削減と良質な医療の確保、この狭間にあって臨床検査関連の従事者も大変困難な時代を迎えている。

この困難な状況を乗り切るには臨床検査をいかに医療上効率的に行い、かついかに経済効率をあげるかが最大の課題となっており、そのための検査指針の作成が急がれている。

日本臨床病理学会では平成元年より、「日常初期診療における臨床検査使い方小委員会」を設置し、大きな努力により指針となる臨床検査の使い方ガイドラインの小冊子を作成し、どのような基本検査が初期診療に必要なかを示してきた。

また、一昨年、旧委員会が発展的に解散し新委員会が発足し、旧委員会の意向を継続すると共に、時代のニーズに応える保険診療を意識した実践的な検査の使い方ガイドラインを作成する事になった。昨年4月に9疾患群についての「DRG/PPSに対応した臨床検査のガイドライン」が発刊され、新たな臨床検査の使い方指針が作成



渡辺 清明

Kiyooki Watanabe, MD

慶應義塾大学医学部  
中央臨床検査部  
教授 医学博士

されようとしている。なお、本ガイドラインは最終的なものでなく、あくまで第一次案であり、今後、臨床病理学会、DRG/PPS 指定病院、日本医師会、その他関連学会の先生方のご意見を十分取り入れて、evidence basedの形で逐次完全なものにしようとするものである。たまたま私自身がこの委員会のまとめ役を仰せつかっているので、是非関連各位にご一読して頂き、忌憚のない意見をお聞かせ頂き、「臨床検査ガイドライン」の最終作成にご協力頂ければと思っている。

話は変わるが、先述の臨床病理学会の「日常初期診療における臨床検査の使い方、基本的検査」によると、どのような施設でも行える基本的検査として以下の7項目の検査が挙げられている。

- ① **一般状態**：総蛋白量 (TP)、A/G 比およびヘモグロビン (Hb) の3項目で一般状態を把握する。この3項目すべて正常なら一般状態は良好である。また、例えばこの3項目がいずれも低下していれば一般状態は重症であるなどの判断を下す。
- ② **感染症の有無**：これは白血球数、CRP で判断する。両者高値なら細菌感染症を疑う。
- ③ **貧血の有無**：ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび赤血球数で判断する。
- ④ **腎障害の有無**：尿蛋白、潜血などから判断する。
- ⑤ **肝・胆道系障害の有無**：尿ウロビリノゲン増加と尿ビリルビンが陽性なら肝・胆道疾患を疑う。
- ⑥ **糖尿病の有無**：尿糖の有無で判断する。
- ⑦ **胃腸障害の有無**：便潜血の有無でスクリーニングする。

この基本操作が臨床的に妥当か否かは未だ確証がない。ただ、初期患者500例の検討ではこれらの検査が異常となる確率は平均すると10-20%程度であり、かなり陽性になるように思われる。したがって、今のところこれらの基本検査が診療所などで行う事は適当と考えられる。

堀場製作所では、現在ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球百分率、CRPを簡易に測定できる装置を販売しているが、これらはそういう意味では時代にあった検査機器といえる。したがって、今後さらに上記ニーズに応える基本機器を開発をして頂きたいと思う。

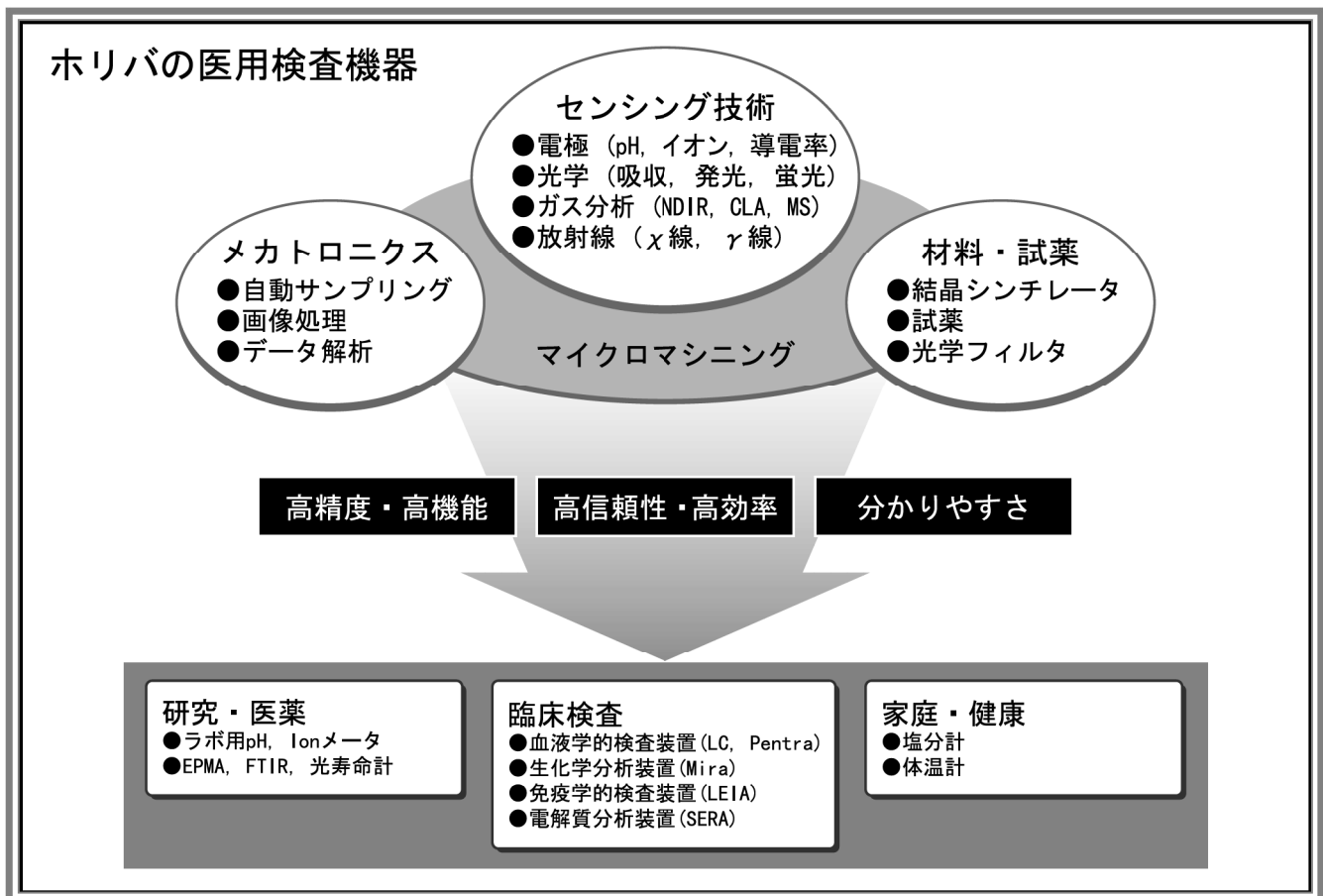
いずれにしても、医療費抑制のための包括化医療制度の中でわれわれ臨床検査が繁栄するには業界あげての努力が必要であるので、是非その旨ご協力をいただきたいと思う次第である。



Feature Article  
特集論文

ホリバの臨床検査機器を支える基盤技術と四つの視点  
The Basic Technology Supporting Horiba's Clinical Test Machines,  
and Four Viewpoints on Future Product Development

白井 誠次



要旨

超高齢化社会を目前にして、臨床検査機器の分野でも根本的な変革が迫られている。ホリバは、pH電極をはじめとする各種のセンシング技術をベースに、各種の臨床検査機器を開発、製品化してきた。特に、1987年にABX社の血球カウンタを導入して以来、血液検査の分野に本格的に取り組んでいる。本稿では、自動血球計数CRP測定装置を中心として、ホリバの臨床機器検査機器を支える基盤技術、および今後の製品開発を進める上での四つの視点を紹介する。

Abstract

As the world's population shifts toward increasing numbers of older citizens, long-held assumptions and methods in many fields are being reexamined. In the field of clinical test machines, Horiba has used its preeminent position and expertise in sensing technologies (especially in areas such as pH electrodes) to develop a wide variety of clinical test machines for the expanding market in human healthcare. The company has been very active in the fields of clinical blood testing and measurement since 1987 when Horiba introduced the ABX company's automated blood cell counter to the Japanese market. The author describes the basic technology that supports Horiba's clinical test machines, specifically the LC-270 automatic blood cell counters with CRP concentration measurement capability. The discussion concludes with four viewpoints on the company's future product development efforts.

## 1. はじめに

先進諸国の平均寿命が飛躍的に伸びており、日本では、2020年には4人に1人、2050年には3人に1人が65歳以上という超高齢化社会を迎えると予測されている。この高齢化に伴う医療費の増大をいかに防ぐかが大きな課題で、米国をはじめ各国で医療制度の見直しが進んでいる。1983年には米国で診断群別定額支払方式が採用され、やがて日本にも導入されようとしている。

このような医療を取り巻く環境の大きな変化の中で、臨床検査機器の分野でも根本的な変革が迫られている。その基本は、「必要な項目を、必要なときに、的確・迅速、そして手軽に検査できる機器」である。

本稿では、これらのニーズに対して、ホリバが総合分析機器メーカーとして、どのように取り組んでおり、今後どう進めるかについて述べる。

## 2. 発展過程

ホリバは、1945年の創業以来各種の分析機器を世の中に提供してきた。そこで培われたさまざまな分析技術は、医療の分野でも応用することができる。

1977年に国内で始めてイオン電極法を使った生体中のナトリウム、カリウム濃度を測定する電解質分析装置SERAシリーズの開発に成功した。この技術はホリバのルーツであるpH電極技術の応用である。1987年にはフランスのABX社の血球カウンタを導入し、血液検査分野への本格的な参入を開始した。この血球カウンタの基本原理は、溶液の導電率を測定する電気抵抗法である。導電率計測はホリバの水質分析技術の一つで、その後の製品開発や改良に威力を発揮したことは言うまでもない。同じ頃、化学発光法を使った全自動化学発光酵素免疫測定装置「ルミノマスターLEIA-2000」を(株)三共殿と共同開発した。この計測技術も、ホリバが得意とする自動車の排ガスや大気中窒素酸化物の計測技術の応用である。

これらのセンシング技術の他に、卓上用pHメーター用オートサンプラーや半導体用のレティクル/マスク異物検査装置などで培ってきたメカトロニクス技術は、とくにサンプリング周りで威力を発揮している。

## 3. 検査の迅速化

このようにホリバは色々な分野で育成してきた分析技術を医用分野にも適応、発展させてきた。これからも技術開発の基本姿勢は変わらない。しかし、先に述べた医療を取り巻く環境の変化に対応するためには、単に、技術があるから商品を作ると言う姿勢だけでは、医療現場で本当に役立つ臨床検査機器はご提供できない。医療現場から出てくるニーズを的確に捉え、それに対し迅速にお応えしていくことが我々の機器メーカーの責務だと考え

ている。

読者諸氏が病院に行かれたときのことを思い出していただきたい。

一般外来の場合、受付後まず、看護婦さんから病状や病歴を聞かれ、体温計で熱を測り、そして場合によって尿検査がなされる。それから診察室に入って、ドクターに聴診器などで診ていただく。これだけで終わる場合もあるが、さらに精査する必要があると判断された場合には、血液を採取し疑われる疾病に応じた検査が行なわれる。

最近の臨床検査機器は処理能力が速く、特殊な項目でない限り、検体を装置にかけてしまえばものの数分で結果が出る。しかし、残念なことに、機器が病院の別の場所に設置されていたり、院外の検査センターに出されたりで、検査結果がわかるまでに時間がかかってしまう。従って、病院に行った当日に検査結果を踏まえた診断がなされるケースはまだまだ少なく、「夕方もう一度来てください」とか、「翌日以降にまた来てください」と言われた経験をされた方は多いに違いない。これは我々患者にとって、面倒なだけでなく検査結果に対する不安が残る。臨床検査機器の最終ユーザーである患者の立場からすれば、「できる限り早く検査結果が知りたい」ということであろう。いいかえれば、患者の視点に立った検査機器が、ますます求められている。

## 4. 自動血球計数CRP測定装置

現在、ホリバの臨床検査分野における主力製品である小型血球カウンタLCシリーズは、「診察室に設置でき、採血した患者の目の前ですぐに測定結果が表示される」と、非常に好評いただいている。特に、一昨年製品化した自動血球計数CRP測定装置FL-270CRPは、血球数と急性炎症の診断指標として有効なC反応性蛋白質(C-reactive Protein:CRP)濃度とを同時に測定できるため、手軽な初期診断用臨床検査機器として急速に普及している。本機はフクダ電子殿を通じて販売している。

この装置は、血球計数には電気抵抗法とシアントメトヘグロビン法を、CRPにはラテックス免疫比濁法という測定原理の全く異なる検査機能を一つの装置にまとめあげたもので、従来の検体検査の概念を打ち破った機種である。

白血球とCRPの検査は、炎症診断するためには是非必要ではあるが、従来は測定原理が異なるため、別々の機器で測定されており煩雑であった。

現在使われている臨床検査装置の多くが科学技術の発展とともに進化してきた経緯から、「血球数は電気抵抗法による専用の装置で測るもの」、「CRPは免疫濁度法で測るもの」といった固定観念が強い。このため、病気を総合的に診断するためにはいくつかの専用の検査装置が必

要であった。FL-270CRPは、これらを一つの装置でできるようにしたことから、特に中小規模の医療施設において機器導入の際にネックになっていた購入経費と設置スペースの削減に役立っている。

本機のもう一つの特長は、測定対象検体を全血とすることに成功したことにある。従来は、検査項目ごとに異なる抗凝固剤を入れたいくつもの採血管が必要であったが、本機では独自の真空方式の採血管1本で採血できるようにした。この結果、遠心分離器による血清(血漿)分離という煩雑な操作を割愛することができた。

このようにFL-270CRPには他の追随を許さない機能が備わっているが、本機は決してシーズ指向だけで創られたものではない。我々の営業部隊が臨床検査の現場に足繁く通う中から生まれた、まさしくニーズ指向の賜物である。

FL-270CRP開発の経緯をホリバのホームページに詳しく掲載している。

([http://gaiapress.horiba.co.jp/abc/h\\_plaza03/index.htm](http://gaiapress.horiba.co.jp/abc/h_plaza03/index.htm))ご参照いただきたい。

FL-270の普及が進むに従い、本機の特長をベースとして、白血球3分類を含めた、さらに高機能な血液診断装置への要望が急増してきた。そこで、ホリバは1999年には、自動血球計数CRP測定装置LC-170 CRPを開発し、製品化した。既存のLCシリーズと合わせ、お客様のご要望によりきめ細かくお応えできるものと確信している。

これからの臨床検査機器の開発に当たっては、装置単体の性能やコストに捕らわれず、医療システムの全体効率化に貢献できる要素を考慮することが重要となる。最終的には、医療の本質的な役割である病気の診断、治療に直結できる機器である。

## 5. 製品開発における四つの視点

今まで述べてきたように、現在、そして将来にわたり、医療の分野では生体そのもの、もしくは生体成分の分析は求められつづけていくであろう。しかし、そこで求められるものは、単なる測定装置ではなく、医療システム全体に適合したものでなければならない。そのために最も重要なことは、我々臨床検査機器メーカーが、常に患者の視点から見続けることであると考えている。以下に機器の開発に際して注目しなければならないことを列挙してみる。

### \*一つ目は、機器自体の正確度のさらなる向上である。

的確な検査結果の提供により、必要のない治療や投薬を防止することで医療コスト削減に貢献することが期待できる。この点は、ホリバが永年にわたり培ってきたセンシングの威力がいかに発揮できるものと自負している。

### \*二つ目は、疾病構造の変化である。

我々が今もっとも恐れているのは、がん、脳卒中等の循環器疾患、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病と呼ばれるものである。これらは、一旦病気になるってしまうと患者の生活の質(Quality of Life: QOL)が著しく阻害されるものである。これらの疾患群毎に早期発見、早期治療に必要な、最小限の項目を取りまとめたものが求められるであろう。ホリバは、現在、超音波を使った誰もが手軽に使える骨粗鬆症診断装置の開発にも取り組んでおり、お役に立てるものと期待している。

### \*三つ目は、患者の苦痛や負担の軽減である。

このために、目指さなければならないのは、低侵襲化、ひいては無侵襲の実現である。そのために現在販売している自動血球計数装置、自動血球計数CRP測定装置では、静脈採血を必要とせず、指頭血、もしくは耳朶血採血でも測定可能なように、10  $\mu$  l という超微量の血液で測定結果を出せるようにしている。

### \*四つ目は、品質の確保である。

発病に休日はない。ましてや、医療現場の最先端で使用される機器がダウンすることは許されない。保守、修理体制も含めて、昼夜を問わずいつでも装置が稼働できる状態にしておくことは最も求められることである。ホリバは1993年には品質保証規格ISO-9001を、1997年には環境マネージメントシステムISO-14001の認証を取得し、お客様からの要求事項を満たすべく品質保証システムの構築に取り組んでいる。

その他、昨今の携帯電話の普及で問題視されているEMC問題や環境問題にも配慮している。特に、環境問題に対しては、現在、新製品開発の目標項目の一つとして、消費電力の5%削減を義務付けている。

## 6. おわりに

以上、小型血球カウンタを中心に、ホリバの臨床検査機器を支える基盤技術、製品開発の視点を紹介した。我々の製品開発の基本姿勢を一言で表すと、「技術の極限への挑戦」と「徹底した市場指向」との二つの視点の共鳴である。今後とも、健康の維持、増進に役に立つ製品の開発に弛まず注力していきたいと考えている。



白井誠次

Seiji USUI

医用システム統括部  
統括部長

## 血液診断の新しい動き

### The Future of Hematological Diagnosis

21世紀を目前にした今、血液診断の将来動向について注目が集まっています。1999年11月6日、この分野の世界的権威である米国ウィリアム・バーモント病院のBruce Davis博士に、次なる世紀に必要な血液診断の検査項目、技術、そして装置の動向についてABX Diagnostic Inc.のRichard A. Sullivan社長が伺いました。

博士は、まず既存の血球カウンタの高感化、直線性の改善について述べられ、続いて、急性炎症に反応する好中球によって作られる分子CD-64の測定に関する研究状況を紹介されました。特に、診断指標としてのCD-64定量分析の可能性について詳しく述べられました。さらに、免疫学的検査と血球計数を一体化した新たな検査装置、貧血症の自動フェリチン試験、そして病気の現状把握、抗生物質による治療効果の確認や血液透析患者のホルモン治療のための正確な投薬管理など、血液診断の将来について幅広く語っていただきました。



#### **Bruce H. Davis, M.D.**

*Bruce H. Davis, M.D. is the Director of Analytical Cytometry in the Department of Clinical Pathology at the William Beaumont Hospital in Royal Oak, Michigan, and he is on the Board of Directors and Treasurer for the International Society for Laboratory Medicine, and President of Clinical Cytometry Society.*

*Dr. Davis is the author of more than 77 articles and book chapters, and 92 abstracts in the fields of hematology and cytometry. He has taught in medical schools in several states and lectured internationally. His research has earned him awards from the National Institutes of Health and the American Cancer Society, among many others. A member of 12 professional medical societies, he has practiced medicine since 1977.*

As the twentieth century closes, attention is focused on future trends in the field of hematological diagnosis. On November 6, 1999, Dr. Bruce Davis, Director of Analytical Cytometry at the William Beaumont Hospital and Mr. Richard A. Sullivan, President of Horiba Group's ABX Diagnostics, Inc. discussed their view of this future, including the testing parameters, technologies, and instruments that will be needed in the next century. Dr. Davis first describes a variety of desirable improvements to existing technologies including extending the low range and improving the linearity of platelet- and leukocyte-counting instruments. In the realm of developing and new technologies, Dr. Davis describes experimental work in measuring the elevated expression of CD-64, a molecule produced by neutrophils in response to acute inflammation. The potential for using quantitative CD-64 measurements as a diagnostic marker is detailed. The more distant future may see new instruments that combine blood counting with immunologic tests, an automated ferritin test for anemia, and instruments and methods that can accurately gauge the state of disease, the effectiveness of antibiotic therapy, and the exact dosage of hormone therapy for hemodialysis patients.

**Mr. Sullivan (R.S.)** Doctor Davis, what are the current trends in hematologic diagnosis in both testing parameters and instrumentation? Where do you see the market in the next five to ten years and beyond?

**DR. Davis (B.D.)** I think it's going to go in several areas. First, like any industry in medicine, evolution with new technology is going to occur in laboratory hematology. One area is going to be that of simply extending the range of linearity of the measurements we already do on the blood cell counters as well as improving the precision of the individual measurements. For instance, in the area of platelet counting, I think all of the instruments will continue to improve to make more accurate counts in the low range. This is important because of its relationship to therapeutic decisions on platelet transfusions. So I think the surviving and popular instruments are going to be the ones that accurately count platelets, certainly at 5000 and probably below.

**R.S.** What is the value of extending the range?

**B.D.** To extend it to the high end is probably not as critical from the point of view of therapeutics but is important from the point of view of laboratory work-flow and increasing the efficiency within the laboratory. It promises to decrease repeat testing and decrease the need to reflex to manual confirmatory testing, such as phase platelet counts, so that the value that comes from the instrument will be accepted with great assurance and there will be no need to further confirm it, since it will be well within the linearity range of the instrument.

**R.S.** One of our ABX products is used by the American Red Cross for plateletpheresis because the ABX instrument has an extended platelet range capability up to five million. Do you see that as a great value for that product?

**B.D.** Most certainly. Most hematology instruments fall down [when counting above] one million. We just don't have the linearity in these products where the platelet concentration is much higher, so for reasons of laboratory efficiency and productivity [ABX is] going to be an attractive alternative. The other area in terms of improving or extending the linearity and precision will be the leukocyte counting area, particularly neutrophils, because more and more with aggressive therapies, we see neutropenic in-patients recovering from bone marrow transplantation or undergoing aggressive chemotherapies for a number of malignancies. There again, the ability to reliably count to a low range means that the technologists have to spend less time reflexing to manual confirmatory methods so this will improve the work-flow and efficiency of the hematology laboratory staff.

**R.S.** Current instruments on the market, including ABX, do flag nucleated red cells, but you're indicating that a quantification is more important.

---

**R.S.** デービス博士、最近、血液診断の検査項目と装置の動向はどのようになっていますか？ また、5年、10年先の市場状況を先生はどのように見ておられますか？

**B.D.** 他の医薬品業界と同じように、血液臨床検査の分野でも技術革新が起っています。一つは血球カウンターの測定レンジの拡張です。例えば、血小板では、より低濃度領域をより高精度でカウントする装置への改善が進んでいます。これは、血小板輸血の治療的判断に関係するので特に重要です。

**R.S.** レンジ拡張はどこまで進むのでしょうか？

**B.D.** 高濃度側に拡張することは、診療学的な見地よりむしろ、臨床検査の効率を上げるために必要です。測定範囲の直線性を広げることにより、再検査や的手法による確認テストを減らし、測定結果の信頼性向上に役立ちます。

**R.S.** ABXの製品が血小板を最大5百万までカウント可能なことから、アメリカ赤十字で血小板の泳動測定に使われています。この値は高いと思われませんか？

**B.D.** もちろんです。他の装置の殆どが百万以下です。この種の装置は、濃度の高い領域での直線性を保つことは難しく、臨床検査の効率を上げる意味からもABXの製品は魅力的です。

**B.D.** Right. I think that certainly with the high-end instruments, for the complex hematology laboratory, the ability to count nucleated red cells, or at least sensitively detect their presence, will be a useful parameter. We are already seeing some companies in the field having instruments that count what I would consider actually a fairly high level, but I think that's going to be extended to a low level.

**R.S.** What new and exciting products have you seen recently?

**B.D.** I think in the last few years we've seen the ability to add on new parameters for cells that are useful in hematology diagnosis. In the area of reticulocytes, the increased accuracy and the ability to measure other parameters by using fluorescent dyes such as thiazole orange, the same dye that's on the ABX Pentra 120 Retic instruments can be not only more accurate in its counting reticulocytes and much more labor-efficient but also create new ways to look into the erythrocyte or erythropoietic response. Here I'm referring to the ability to measure the more immature fraction of the reticulocytes what we now call the immature reticulocyte fraction parameter.

The IRF parameter, which is available as an FDA-approved parameter on the Pentra 120 Retic instrument [is] very useful in following patients with a number of anemias whether it be for the purpose of classifying anemias or following the therapeutic response during the treatment of anemias from common disorders such as iron deficiency (to validate that there is a response to the iron replacement therapy), or in more complex clinical conditions like following the engraftment of [a patient after] bone marrow transplantation. So that's one parameter that I think made a real contribution to health care through laboratory hematology testing. I've already mentioned the ability to count nucleated red cells, so that's another area. I think we're now beginning to see several companies develop and get into alternate ways to look at the platelet counting area and even get into ways to look at the bone marrow response to thrombocytopenic conditions. We've mentioned previously the need to count more accurately the lower levels and [there are] some instruments around the field now with the ability to use immunologic methods to count platelets accurately, or at least use immunologic methods to validate the accuracy of their technology to count platelets.

**R.S.** On a specific platelet count, wouldn't that be more costly than the current technology?

**B.D.** Yes. What I'm referring to [is one of ABX's competitors] has come out with an immunoplatelet count using what we call CD-61, a platelet-related antigen, to more accurately determine whether the small particles counted through the platelet aperture are indeed platelets. And, interestingly, I think these studies with this method, parallel what I anticipate to be the new reference method for platelet counting-so-called «immunoplatelet ratio» counting using flow cytometers. It seemingly shows actually how good optical and even impedance platelet counting can be. So, whether that sort of product will ever [be commercial], I have my doubts.

---

直線性と測定精度の向上のもう一つの効用は、白血球、とくに好中球のカウントです。このパラメータは、骨髄移植や化学療法の有効性確認などに有用です。低濃度領域における信頼性の向上は用手法による照合を省け、検査室の効率アップにつながります。

**R.S.** 有核赤血球診断装置では定量性の高さがより重要になってきていますね。

**B.D.** その通りです。複合的な血液検査を行う上級機種では、有核赤血球を測れる、少なくとも、検出できることは非常に有効です。

**R.S.** 最近、新規でわくわくするような製品をご覧になりましたか？

**B.D.** ここ2~3年、血液診断の際に有用な情報を含む、細胞診断が可能なものが現れてきています。チアゾールオレンジなどの蛍光染料を用いて、網赤血球をより正確に測ることができる装置、ABXのPentra-120 Reticなどがそうですね。

Pentra-120 Reticが持つ検査項目の一つであるIRFという成熟度指数は、鉄欠乏症の診断や血小板減少症に関連した骨髄移植患者の診断に有効です。なお、IRFは米国食品医薬品局(FDA)でも認められた指数です。

この他、幾つかの会社が試みている低濃度の血小板を免疫学的な手法で計数する装置なども有用でしょう。

**R.S.** We understand you're currently working on a research project with ABX on CD-64.

**B.D.** That's right. My laboratory has been interested in this molecule for probably eight years now, because we had an early recognition that in a way it's unique in terms of being a potential diagnostic marker where, although there are many antigens that change on the neutrophil of myeloid, it's unique because its expression is very low in the normal state and then becomes high. So, from a diagnostic point of view, you go from a single signal that is nothing to something [very noticeable]. The level or quantitative increase really correlates with the degree of the inflammatory reaction within an individual. So we see it as a first time ability to contribute to infectious disease and the detection of potential infections. So we've been very excited about the work with ABX we're doing because we believe we'll be able to develop this parameter on a hematology instrument and probably be the first manufacturer to do so.

**R.S.** Are there any other parameters in the hematology field that are of great interest but that cannot be measured today?

**B.D.** I think beyond CD-64, [there has been quite a bit of research interest in] reticulated platelets. Higher levels or percentages of reticulated platelets correlate with an increased drive of platelet production or active thrombopoiesis. And here again with this same dye, thiazole orange, which is on the existing ABX Pentra-120, this too can be used to measure reticulated platelets.

**R.S.** You mentioned combining an immunological technique to a hematology parameter. Horiba, our parent corporation in Japan, has recently developed a combination hematology and immunology parameter system including normal CBC parameters and a CRP assay. Do you see that as of major interest and clinical significance?

**B.D.** I do. I think although it certainly breaks down the walls, if you will, and the barriers of the traditional separation of immunology or chemistry labs from the hematology labs from a testing point of view, it really makes a lot of sense, particularly in the physician's office. Let's take for example the rheumatologist, the two basic needs are to make sure the patient is not anemic or has neutropenia, and to monitor the immunologic side of their disease. [This] is commonly either through sedimentation rate or CRP measurements. So that can be, I think, a very valuable combination to certain subsets of physician offices. It will make patient treatment much easier and much more real-time for the physician to know what the CRP is, what is their anemia, and have the answer right there.

**R.S.** What other tests would you see that would be immediately valuable to add to this Horiba CRP line. If we had the capability what other tests would you like to see that make sense to combine with hematology.

---

**R.S.** 特殊な血小板を測ることは、検査費用が高くないですか？

**B.D.** いいえ。ご紹介する方法は、CD-61と呼ばれる血小板に関連した抗原を用いたアパーチャ・インピーダンス法による免疫学的な血小板カウント手法で、いわば、真の血小板計数方法です。この手法は、フローサイトメータを使って免疫的血小板比率と呼ばれる新しい血小板計数の参照法になり得るものと期待されており、より経済的であるとも言えるのです。

**R.S.** 先生はABXのCD-64研究プロジェクトにも関わっていらっしゃいますね。

**B.D.** その通りです。我々の研究室では、当初よりこの分子の感染症診断用指標としての能力に着目し、8年に亘って研究を続けています。ABXと一緒に精力的に研究を続けているので、この診断項目を組み込んだ血液診断装置を最初に完成させることができると信じています。

**R.S.** この他、血液診断の分野で、非常に興味深いのが現在は測ることができない指標はありませんか？

**B.D.** CD-64以外では、細網血小板でしょう。そのレベルが高いと、血小板減少症に関係しています。試薬は、Pentra-120で採用しているチアゾールオレンジを使います。

**B.D.** I think the next logical one, aside from inflammatory disease detection, is further work on anemia. The most common anemia, worldwide, is iron deficiency. So why not CBC plus ferritin. At the moment ferritin is clearly the best single marker for iron deficiency [perhaps] do an immunologic assay for that.

**R.S.** What do you see the worldwide market demanding. Are the demands similar around the world or different in each country and if it is different, why?

**B.D.** Well, I think currently there still are regional differences, but those borders are really coming down [because of] increasing the cross-fertilization of ideas through manufacturers, through medical conventions, whatever. I think we are seeing things becoming more alike rather than dissimilar. But, clearly, there still are some regional differences. For instance it was not that long ago that I was surprised to learn in the United States the reticulocyte assays run probably less than five percent of the time in relationship to a CBC, whereas in Japan and other countries, a few in Europe, it was kind of a standard test. So instead of a CBC being the standard evaluation by a physician, it would a CBC and «retic.» And certainly in Europe and Japan they use the CRP much more than in the United States where the sedimentation rate is still held onto as a monitor. So in terms of laboratory testing I do think that there [will be] more similarities than dissimilarities as the art of medicine becomes more scientific and less parochial in its approach.

At the most recent ISLH meeting which was in Kobe Japan in September of 1999, we had a panel discussion with representation from all areas of the world, where they were asking the common question of what was the impact of both regulatory issues as well as fiscal issues, whether it be managed care, whether it be decreased funding of a national health care system. We really discovered we had a lot more in common than dissimilar, that we were all as laboratorians under increasing pressure to become more efficient and be more economical and justifying the clinical utility of what we do as well as also being under increased regulatory scrutiny.

**R.S.** Can you elaborate on the notion of «being more economical?»

**B.D.** I think we have that potential, particularly with some of the newer parameters. For instance the IRF parameter that is on the Pentra 120. We have finished the study and are now analyzing the data where we think that parameter can provide objective information on a certain subset of patients, the patients on renal dialysis receiving recombinant erythropoietin therapy. Now that, in any country, is an expensive drug, it's thousands of dollars a year. And yet there really isn't a good indicator of what dosage is necessary. And it's a drug, a hormone that drives erythroid production to raise the blood count and the IRF should be a very useful parameter to provide earlier indication what the impact of this drug therapy is. So that, I think, is an example where good laboratory testing can be used to parlay the influence on pharmacologic agents that are very expensive.

---

**R.S.** 先程、免疫学的技術を血液診断指標に加えることについて言及されましたね。我々の親会社である日本のホリバが、血球検査とCRP検査の二つの機能を一台の装置に組み込んだ小型の検査装置を最近完成させました。先生は、この装置が、大きな関心を呼び、また、診断上重要だと思われませんか？

**B.D.** もちろんです。ポイント・オブ・ケアの観点からしても、従来の臨床検査室で見られるような化学的検査法と免疫学的検査法との間にある壁を取り払うことは大いに意味のあることです。臨床的には、例えば、医者がリュウマチ患者をリアルタイムで診断を下すときに効力を発揮します。

**R.S.** この製品に追加して、すぐに役に立つような診断項目は他にありませんか？

**B.D.** 感染症の次は貧血でしょう。全世界的に最もポピュラーな貧血は鉄欠乏性貧血です。鉄欠乏症の診断マーカとしてはフェリチンを加えることが賢明でしょう。

**R.S.** 血液診断の市場を世界的に見た場合、要求は各国同じでしょうか？ それとも国毎に異なるのでしょうか？

**B.D.** 今のところは多少違いますが、境界は徐々になくなりつつあります。例えば、網赤血球検査は、アメリカでは全血検査よりも5%も少なくなっていますが、日本やヨーロッパのいくつかの国では標準的な検査項目です。



Similarly with the CD-64 testing of the patient with infection. With sepsis detection, we think that could be very useful in not only identifying the individuals that require therapy and might require more intensive healthcare utilization such as a triage role of somebody coming into the emergency room or seeing a physician and the concern is: «does this patient have a severe infection?» Or, in the modern arena of patients being treated by antibiotics, to answer the question is this patient sufficiently under control with regard to the infection that the antibiotic coverage can either be changed so that it becomes say from a triple IV antibiotic use to an oral use and early discharge from the hospital, or simply shortening the amount of antibiotics. Not only from the point of view of better treatment of the patients is this important, but also from reduction of the increasing healthcare problem of antibiotic-resistant organisms. The only way that's going to be ameliorated in the future is to reduce usage of antibiotics. Well we need a test to provide the treating clinician, the infectious disease person with the confidence that antibiotics are either not necessary or they've done their job and don't need to be continued for another week.

**R.S.** As a full-service organization, the Horiba Group is focused on customer satisfaction: on-time delivery, a quality product, low downtime, etc. Do you see the next logical step for customer satisfaction is an ability to do diagnostics on instrumentation from a remote location?.

**B.D.** I think it certainly makes a lot of sense. I believe that using communication technology can be both more accurate and more cost-effective. If we can use the internet and use modems to interact with an instrument from a remote site. From the ABX service center you can have one person doing the diagnostics or some routine on hundreds of instruments in a day. You can't have a service person visiting one hundred accounts in a day. So I think it really does make a lot of sense in terms of better service and reducing costs all around.

**R.S.** Recently we talked about a three-part differential instrument developing into a five-part or even a five-plus-part differential instrument. Almost all of the current manufacturers have at least a three-part differential. Do you see a five-part differential more diagnostically positive for diagnosis or is there a big advantage of having a low-cost five-part differential over a low-cost three-part differential.

**B.D.** I think that the short answer is yes, because clearly it's a more accurate measure. There are five basic types of leukocytes circulating in the blood. To only count three of them is really only doing part of the job. Now one could argue that it's not important for every patient at every time, but I think that if you're asking for a complete blood count, you should get a complete blood count. Certainly in some clinical disease states knowing what the eosinophil level is or the presence of basophilia can be important, not to mention that quantifying those other two cell types more accurately means that your neutrophil count is the accurate neutrophil count-very important!

---

1999年9月に日本の神戸で開かれたISLH会議では、診断項目のあるべき姿と、同時に医療費をいかに削減するかとの議論も盛んに行われました。精密検査が増えるなかで、医療費をどのように効率的に活用するかは、各国共通の課題であるとわかりました。

**R.S.** “さらに経済的に”ということについては、いかがでしょうか？

**B.D.** 新しいパラメータを導入すれば可能だろうと考えています。例えば、Pentra-120のIRFという新しいパラメータを用いることにより可能です。我々は、組替え型の赤血球増進治療を受けるような腎臓透析患者の診断に有効な項目を見出しました。治療薬の使用量について、IRFは有効な指標になります。高価な薬剤を有効に使うときに、臨床検査が役立つ例です。敗血症の診断にも有効です。負傷兵の分類や患者の重篤度を判断したり、アレナウィールスに対する抗生物質の投与の判断にも有効です。

**R.S.** ホリバグループは、総力を結集して顧客満足度の向上を目指しています。具体的には、素早い対応、高品質の製品、故障によるムダ時間の排除などです。リモートメンテナンスは如何でしょうか？

**B.D.** 本当に重要だと思います。通信手段をうまく使うことは、より正確で、よりコストのかからない検査につながります。インターネットを介在させて検査室とサービスセンターをつなぐことにより、一人の人間が一日に百件もの装置をサービスすることができます。

**R.S.** In the past, analyzers didn't provide a five-part differential because it's costly. But the advancement in recent technologies, specifically ABX's enables us to have a low-cost five-part differential.

**B.D.** I believe that now the availability of the Pentra 60 in the U.S. market is going to be a real plus for clinicians as well as for ABX.

**R.S.** Do you have any specific message you'd like to give to the readers as far as your final assessment on the future of hematology?

**B.D.** I think for those people in laboratory hematology that don't know ABX, watch out, because you will shortly.

**R.S.** Doctor Davis thank you.

**B.D.** It's a pleasure.

---

**R.S.** 最近の血球装置は、少なくとも3分類を備えていますが、5分類あるいはそれ以上が必要でしょうか？

**B.D.** 端的に言えば必要です。白血球には基本的に5つのタイプがあります。3分類は、部分的な仕事でしかありません。特に、ある種の患者では好酸球のレベルと好塩基球の存在を調べることは非常に重要です。

**R.S.** 従来5分類は高価なものでしたが、最近の技術革新により特にABXでは安く提供できるようになりました。

**B.D.** 私もABXのPentra-60は米国市場でもきっと歓迎されると思います。

**R.S.** 最後になりましたが、何か血液検査の将来について付け加えていただくことはありませんか？

**B.D.** 今はABXと言う名前をご存じない血液検査室の皆様には是非ABXに注目していただきたいですね。まもなくそうなるとは思いますが。

**R.S.** デービス博士、ありがとうございました。

(抄訳 編集部)

Feature Article  
特集論文

Pentra 120 Retic Hematology Analyzer  
Principles of Analysis and Clinical Utility

Didier Lakomsky\*, Didier Lefèvre\*, Sylvie Vériac\* and Henri Champseix\*

(\*ABX SA.)

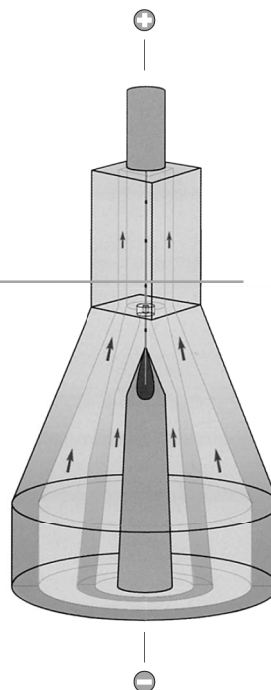


Pentra120

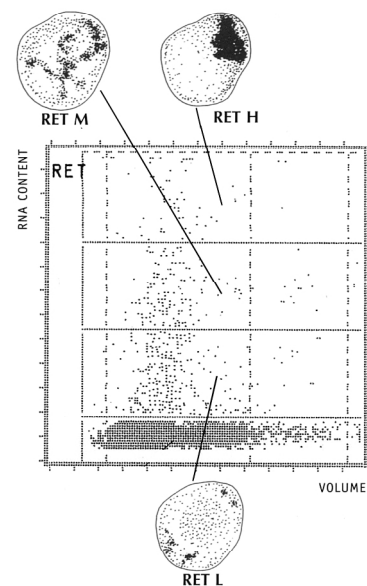
Principles of Analysis

Double Hydrodynamic  
Sequential System  
(DHSS)

LIGHT ABSORBANCE  
FOCUSED-FLOW  
IMPEDANCE



Results of Analysis



要旨

ABX社のPentra 120 Reticは血液分析計の最上位機種で、高い生産性と新しい機能を備えている。本装置は、細胞化学法と組合せて、集光型フローインピーダンス法と光学吸収法により白血球分類を、集光型フローインピーダンス法と蛍光法により網赤血球をそれぞれ分析する。本装置は、高い測定精度を持っており、血液検査室に新たな視点を持ち込む血液診断装置である。白血球分類(LMNE matrix)から得られるLICとALYは、検査室の能力の拡大、とりわけ悪性血液性諸症の診断に有効である。新しい網赤血球指標である平均蛍光指数(MFI)と平均網赤血球容積は、化学療法や造血細胞移植手術を受けた患者の経過診断をするのに大いに助けとなる。

<Abstract>

The ABX Pentra 120 Retic is a top-of-the-range hematology analyzer associating high productivity and new analytical capabilities. The association of cytochemistry, focused flow impedance and light absorbance for the leukocyte differential analysis along with focused flow impedance and fluorescence quantification for the reticulocyte analysis gives an excellent accuracy to the analyzer as well as new insights into the blood cell biology to the laboratory. The enumeration of Large Immature Cells (LIC) and Atypical Lymphocytes (ALY) provided by the LMNE analysis increases the laboratory analytical capability, especially for the diagnosis of malignant hematological disorders. The new reticulocyte parameters Mean Fluorescence Index (MFI) and Mean Reticulocyte Volume are interesting tools for the hematologist in the follow-up of patients undergoing chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation.

## 1. Introduction

One strong trend outlines the high-end segment of hematology analyzers : the enhanced productivity for the laboratory. To achieve this goal, all major IVD companies have designed fully-automated hematology analyzers with Complete Blood Cell Count (CBC) combined with five-part differential (5DIFF) and fully-automated reticulocyte analysis (RET) capabilities. Among the various technologies which are currently available for these analysis, the ABX Pentra 120 Retic uses the most referenced and complementary ones : impedance for CBC, impedance with cytochemistry (Eosinofix™ containing Chlorazol Black E, and Basolyse™) and light absorbance measurement for 5DIFF, and impedance combined with fluorescence intensity quantification (following the blood cell incubation with RETIX™, containing the fluorescent probe Thiazole Orange) for RET. These features allow the Pentra 120 Retic to provide the laboratory with the most up-to-date hematological parameters, at a 120 samples per hour throughput. In this paper, we will focus on the unique aspects of the Pentra 120 Retic, i.e. 5DIFF and RET analysis.

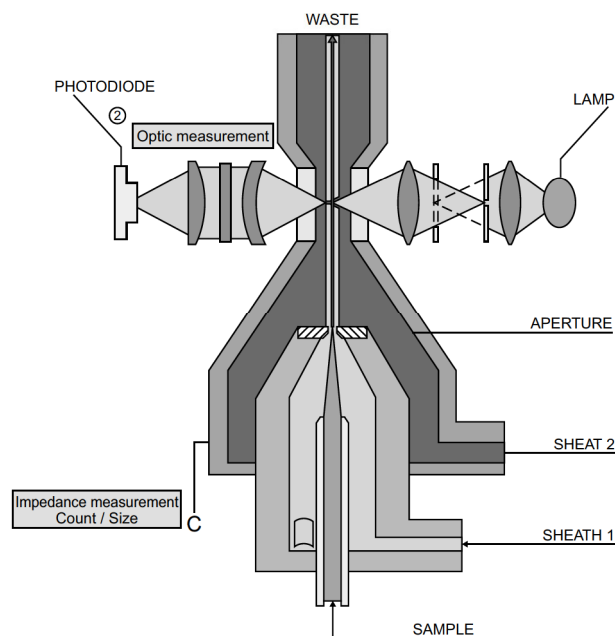


Fig.1 DHSS technology

## 2. Principles of analysis

### 2.1 5DIFF Analysis

The ABX Pentra 120 Retic carries out the 5DIFF analysis by using two different channels : the LMNE channel with the Eosinofix reagent for Lymphocytes, Monocytes, Neutrophils and Eosinophils, and the BASO channel with the Basolyse reagent for the basophil count. The Eosinofix reagent contains Chlorazol Black E. Following the action of Eosinofix, the analysis of leukocytes is carried out in a flow-cytometer by using the Double Hydrodynamic Sequential System technology (DHSS) (Fig. 1).

The Eosinofix reagent has three properties :

- ◆ Red blood cell analysis
- ◆ Leukocyte membrane fixation (inducing a post-draw stability up to 48 hours)
- ◆ Differentiation of leukocytes with intracytoplasmic grains, according to Chlorazol Black E principle.

Then, each cell undergoes two different measurements differentiating and quantifying the five normal sub-populations of leukocytes :

- ◆ Measurement of the cell volume (impedance variation principle),
- ◆ An analysis of the cellular complexity (light absorbance principle).

## <全自動血液診断装置 Pentra 120 Retic >

### 1. はじめに

ABXの Pentra 120 Reticは、全血測定(CBC)はインピーダンス法で、白血球5分類には光吸収法で、そして網赤血球(RET)はインピーダンス法とレーザー蛍光法を組合せて、それぞれ分析する。これにより、120検体/時 という驚異的な処理速度を実現した。本稿では、検査室の生産性を格段に向上させている血液検査装置の最先端動向について述べる。

### 2. 分析原理

#### 2.1 白血球5分類

白血球の測定系は2系統に分かれている。LMNEチャンネルではEosinofix™試薬を用いてリンパ球、単球、好中球、好酸球を、バソチャンネルでは Basolyse™試薬を使い、DHSS用いたフローメトリー法で好塩基球を測定する (Fig. 1)。

From these two measurements, a matrix (cell volume = x-axis /cellular complexity = y-axis) is obtained which gives the quantification of Lymphocytes, Monocytes, Neutrophils and Eosinophils. This matrix is the LMNE matrix (Figure 2). Due to its high resolution, the DHSS technology allows the instrument to detect and quantify two additional and pathological leukocyte subsets : LIC (Large Immature Cells) and ALY (Atypical Lymphocytes) (Table 1).

Table 1 LIC and ALY value taken by Pentra120 and Manual method

	LIC		ALY	
	Manual	PENTRA 120	Manual	PENTRA 120
TN	368	344 (93.5%)	395	372 (94.2%)
FN		24 ( 6.5%)		23 ( 5.8%)
TP	54	48 (88.9%)	27	24 (88.9%)
FN		6 (11.1%)		3 (11.1%)
Specificity	93.5%		94.2%	
Sensitivity	88.9%		88.9%	
NPV	98.3%		99.2%	
PPV	66.7%		51.1%	

The presence of LIC or ALY was checked by examining blood smears (reference method). Then, the corresponding samples were analyzed through the Pentra 120 Retic and the presence or absence of LIC or ALY was compared to the reference method results. The clinical sensitivity of LIC and ALY counting is then deduced from false negative, false positive, true negative and positive rates.

- ◆ The Large Immature Cells (LIC) made up of immature granulocytes and large blasts....
- ◆ The Atypical Lymphocytes (ALY) made up of large lymphocytes, stimulated lymphocytes, lymphoid cells

of the lymphoproliferative chronic syndromes other than the CLL small lymphocytes, and small sized blasts.

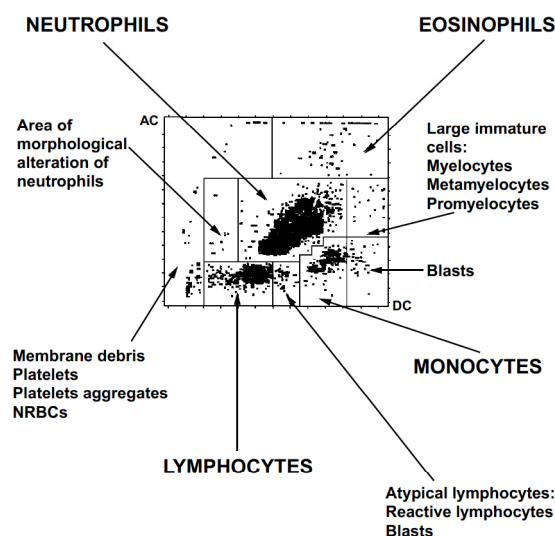


Fig.2 LMNE matrix

Eosinophils are located in the upper part of the optic axis because of their greater absorbance. Mature neutrophils, because of the presence of granules in their cytoplasm and their nucleus usually segmented, will absorb more light than immature granulocytes. Monocytes, large sized cells with a kidney-shaped nucleus, have a large cytoplasm with few granules and therefore diffract and absorb little light. This positions them towards the lower end of the optic axis and to the right of the volume axis. Lymphocytes, small sized cells of regular shape, are to be found at the lower end of the optic axis and to the left of the volume axis.

Basophils are detected in a specific channel. In this channel, blood cells are incubated with Basolyse™, which destroys their membranes with the exception of the basophils. Basophils are counted by impedance.

Eosinofix™試薬は1)赤血球の分析, 2)白血球の細胞膜の固定, 3)白血球の分類の三つの機能を持っている。それぞれの細胞は, 2つの異なる測定が行われた後, 分類し定量される。白血球は, 細胞容積の測定(インピーダンス変化法)および細胞の透過度の測定(光学吸収法)の二種類の測定後, 分類し定量分析される。細胞の大きさをX軸に, 透過度をY軸にして得られたマトリックス(Fig. 2)からリンパ球, 単球, 好中球, 好酸球を分別定量する。この装置は分解能が高いため, さらに2つの特異的白血球である大型幼若細胞(LIC)と異型リンパ球(ALY)を検出することができる(Table 1)。好塩基球は, Basolyse™試薬により好塩基球以外の細胞膜を破壊し, インピーダンス法で計数される。

## 2.2 Reticulocyte analysis

Reticulocyte analysis is fully automated and performed in primary tubes by using the fluoro-flow cytometry reference dye : Thiazole Orange (TO).

0.8  $\mu$ L of the sample from the sampling chamber is incubated for 25 seconds at 35°C with 2.5 ml of Retix™ (the TO-containing proprietary reagent). The sample is injected into the fluoro-flow cytometer using the DHSS technology (ABX patent)

Two measurements are carried out :

- ◆ Cell volume by impedance variation
- ◆ Fluorescence at 90°

The fluorescence is detected and measured (green fluorescence at 530 nm) after stimulation with the Argon ion laser at 488 nm. Up to 32,000 cells are counted (Fig.3).

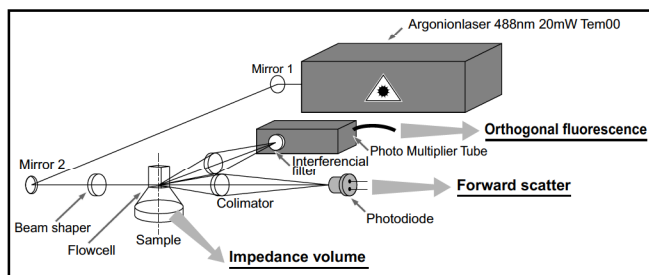


Fig.3 Measurement Principles of reticulocyte

The 2 parameters are plotted on the RETIC matrix (Fig.4).

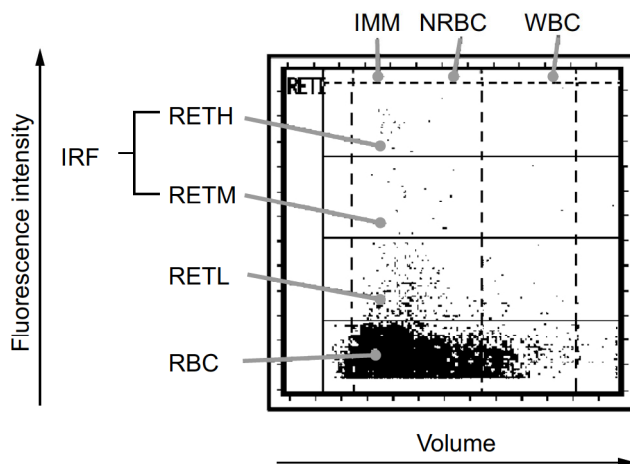


Fig.4 Reticulocyte Matrix

The x-axis represents the cellular volume and the y-axis the fluorescence intensity of each cell. The sensitivity of the reading gives the distinction between mature red blood cells and reticulocytes and differentiates the reticulocyte maturation classes.

The Pentra 120 Retic provides one 10 parameter reticulocyte analysis; including :

### (1) Reticulocyte counting parameters

Red Blood Cells (RBC) Reticulocyte count in % (RET%), Reticulocyte count in absolute (RET#), Immature Cells in % (IMM%), Corrected Reticulocyte Count in % (CRC%),

### (2) Reticulocyte Maturation parameters

Maturation Classes [Reticulocytes with low RNA content (RETL%), medium RNA content (RETM%), high RNA content (RETH%)], Immature Reticulocyte Fraction (IRF), Mean Fluorescence Index (MFI%) and Mean Reticulocyte Volume (MRV).

## 2.2 網赤血球分析

網赤血球は、0.8  $\mu$  l のサンプルに、チアゾールオレンジを含んだ試薬 (Retix™) 25ml を加えて 35°C で 25 秒間保持後、フローサイトメータで蛍光分析する (Fig. 3)。最高 32,000 個まで計数できる。

Fig. 4 に、網赤血球のマトリックス (Retic matrix) を示す。

Pentra は網赤血球分析の 10 種類のパラメータを供給する。

- (1) **網赤血球数指標**：赤血球数，網赤血球数%，網赤血球絶対数，未成熟細胞%，ヘマトクリット補正した網赤血球数%
- (2) **網赤血球成熟度指数**：成熟度分類「RETL%，RETM%，RETH%」，成熟度指数 (IRF)，平均蛍光指数 (MFI)，平均網赤血球容積 (MRV)

### 3. Clinical utility of the PENTRA 120 RETIC

#### 3.1 5DIFF Analysis :

Besides the usual 5DIFF parameters, ALY and LIC enumeration capabilities of the Pentra 120 Retic are extremely useful for diagnosing malignant blood cell disorders, as exemplified in Table 1.

Fig.5 are shown three examples of the ABX LMNE analysis on the Pentra 120 (DHSS and MDSS technology) with samples from patients with acute leukemia. Note the good

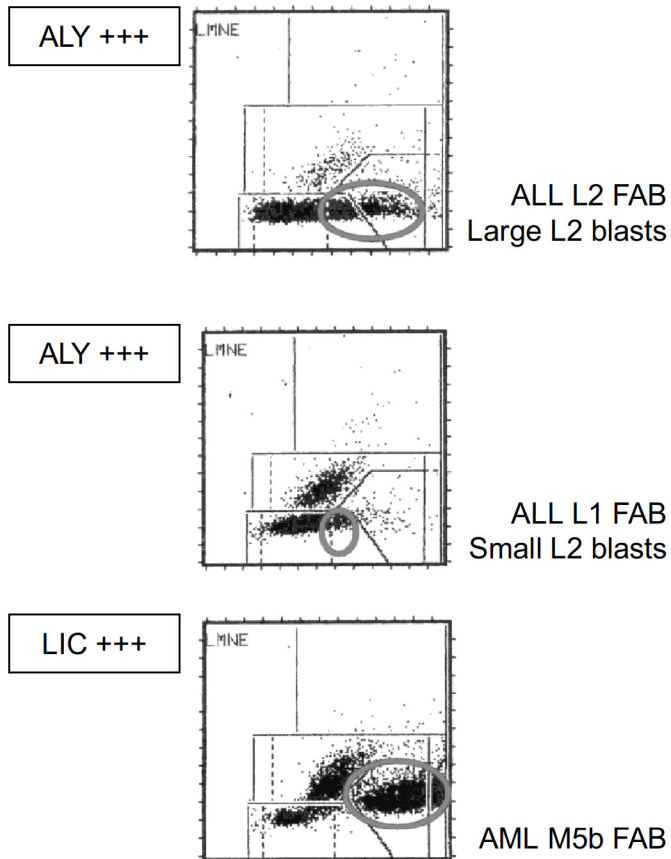


Fig.5 Effective screening using the 5-part diff. part analysis

correlation between the type (cell volume and granules) of blasts and the cell positioning on the LMNE Matrix. Furthermore, the alarms provided by the LMNE analysis combined with the reflex testing capability of the analyzer enhance the validation process for the laboratory, eliminating useless blood smear reviews.

#### 3.2 Reticulocyte analysis :

Correlation between the New Methylene Blue method (NCCLS reference method) and the Pentra 120 Retic RET% values is excellent ( $r = 0.95$ ). The clinical utility of the Pentra 120 Retic reticulocyte analysis has been demonstrated by several studies. Briefly, the CRC% is useful in improving the accuracy of the anemia classification (Fig.6).

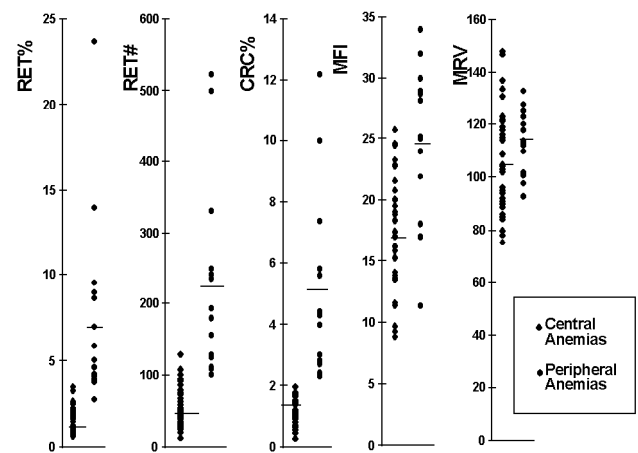


Fig.6 Accuracy of CRC% for the diagnosis of anemia

The comparison of reticulocyte parameters in anemic patients show that CRC% is the most accurate parameter for the differentiation between non regenerative and regenerative anemia.

### 3. 臨床応用

#### 3.1 白血球5分類

ALYとLICの分画機能は、悪性血液性諸症の診断に特に有効である(Table 1)。急性白血病患者の検査例をFig.5に示すが、細胞の種類と位置の相関が良くとれている。さらに、反射作用検査と組合せたLMNE分析により、検査の有効性が高まり、血液顕微鏡検査も省くことができる。

#### 3.2 網赤血球分析

PentraのRET%とメチレンブルー法の相関は良くとれており( $r=0.95$ )、貧血症の分類の精度向上にも役立つ(Fig.6)。

さらに、Pentra独自の2つパラメータMRVとMFIは、骨髄移植患者の造血能力評価に有効で、化学療法や造血細胞移植手術を受けた患者の経過診断に推奨できる(Fig.7)。

Furthermore, two original Pentra 120 Retic reticulocyte parameters, MFI% and MRV, are useful for the early prediction of the hematopoietic recovery following bone marrow transplantation (Fig.7). Due to their excellent precision, MRV and MFI can be recommended as the first-line parameters for the follow-up of patients undergoing chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation.

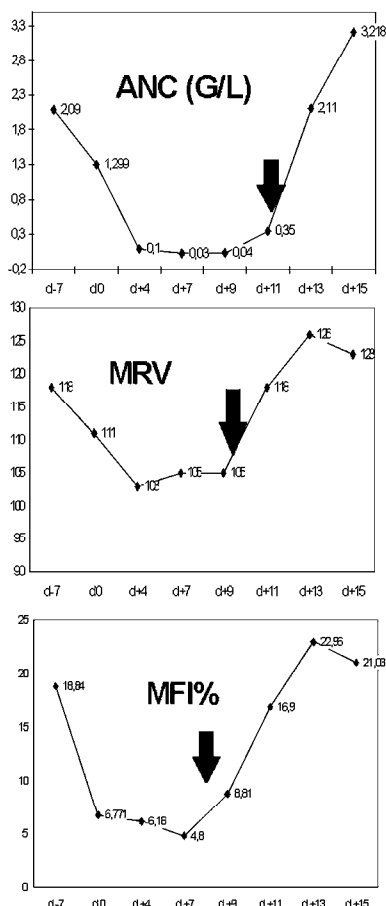


Fig.7 Hematopoietic recovery following bone marrow transplantation

MRV and MFI parameters are the earliest parameters for the appraisal of the hematopoietic recovery in bone marrow transplanted patients.

#### 4. CONCLUSION

The ABX Pentra 120 Retic represents a real improvement for the laboratory. By combining user-friendliness, high throughput, total automation and proven high analytical capabilities, this high-end segment hematology analyzer illustrates what laboratory hematology has become : improved productivity with higher diagnostic performances. This strong trend was forestalled by ABX as demonstrated by the world wide success of the Pentra 120 range of hematology analyzers.



Dr. Didier LAKOMSKY

Marketing Manager  
ABX S.A.



Didier LEFÈVRE

Assistant Manager  
Research and Development  
ABX S.A.



Dr. Sylvie VÉRIAC

Reagent Manager  
Research and Development  
ABX S.A.



Henri CHAMPSEIX

Manager  
Research and Development  
ABX S.A.

#### 4. おわりに

Pentra 120 Reticは、使い易く、処理速度が速く、完全に自動化されており、その上高い分析能力を備えた最高の血液検査装置である。世界中の検査室の生産性改善と診断能力の向上にお役に立つものと言えよう。



## 自動白血球分類結果の実地診療への反映 Practical Use of Automated White Cell Differential

巽 典之\* 津田 泉\* 田窪 孝行\* 日野 雅之\*

(\*大阪市立大学医学部)

### 要旨

白血球の自動分類は3分類から始まり、現在、臨床検査室では5分類が使われている。白血球の自動分類は、顕微鏡を使って本当に形態学的に異常がある細胞を見つけ出す際のスクリーニング手段であると認識されてきた。3分類は急性細菌感染症の診断に、一方、5分類は他の炎症の診断にも有効である。新しい血液分析装置では、血液学的な試験とC反応性蛋白試験の両方を同時に行い、感染症の診断が素早くできる。

### Abstract

Automated white cell differential was started from 3-part differential, and now 5-part differential is used in laboratories. The automated white cell differential has been recognized to be useful for screening abnormal samples that need further microscopic differential find actual morphological abnormalities. The 3-part differential is useful for diagnosing acute bacterial infection and the 5-part one is useful for diagnosing other inflammation as well. New hematology analyzers can provide hematological data and can assay C-reactive protein at the same time. These analyzers make possible diagnosis of inflammation easier than before.

## 1. はじめに

血液検査は尿検査と並んで日常診療の基本検査であることは、臨床医なら誰も否定しないであろう。血液検査と言えば「全血算(complete blood count: CBC)」を一般的に指すが、このCBCも自動計測が始まった頃には赤血球数と白血球数測定のみを指していた。次いでヘマトクリット・ヘモグロビン測定が加わり、技術的進歩の成果としてそれに血小板数測定が加わったのがこれまでの歴史である。自動白血球分類が簡単に行えるようになってからは、臨床医は血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビンだけでなく白血球分類をも必須の検査項目とするように変わってきた。そこで今回はその変貌の歴史と自動白血球分類の臨床的重要性を記載する。

## 2. 血液像検査の歴史的背景

末梢血白血球分画には形態の異なる種々の細胞が混在していることを見いだしたのはエールリッヒであり、それは今から約100年以上も昔のことである<sup>1)</sup>。

当時すでに多形核好中球や好塩基球などの記載がなさ

れており、20世紀に入ってからでは白血球分類は敗血症、腹膜炎、内臓破裂などの患者に対して専ら重用されていた。

多くの歴史的記載の中でよく知られているのがGibson chartと呼ばれるもので、これが白血球の臨床的意義を認識させた最初の分類法であると思われる。ここでは白血球数1万/ $\mu\text{l}$ 、好中球比率75%を基準とし、その5%増のレベルをもって患者自身がコントロールできない炎症があると判断していた(図1)。

Arnethは分葉度が白血球の成熟と機能に関係があると考え、好中球分葉度でもってクラス1(1葉)~クラス5(5葉以上)に分け、通常成人では1葉5%, 2葉35%, 3葉41%, 4葉17%, 5葉以上2%であることを報告した(図2)<sup>2)</sup>。この方法は時間のかかる分析法であって実用的でなかったものの、分葉指数の決定と、ビタミンB<sub>12</sub>と葉酸欠乏症に対する形態学的診断の基礎を築いたものとして注目に値する。

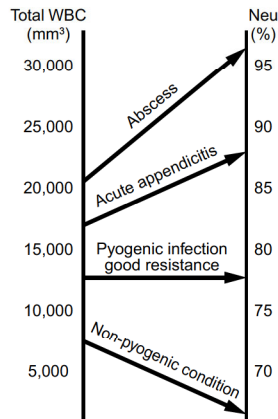


図1 疾患による白血球数と好中球比率の変化 (Gibson chart)  
The change of leukocyte count and neutrophils ratio by the disease (Gibson chart)

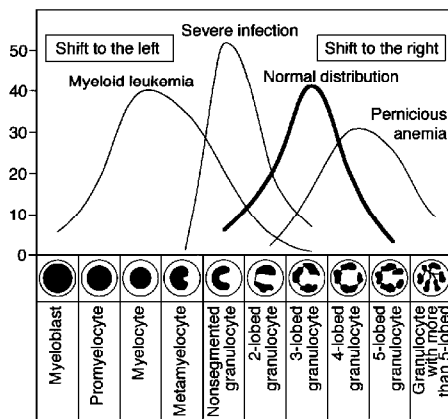


図2 Arnethの正常および各種疾患における分葉度の異なる好中球の分布  
The distribution of neutrophils in which the degree of lobation differs in various diseases

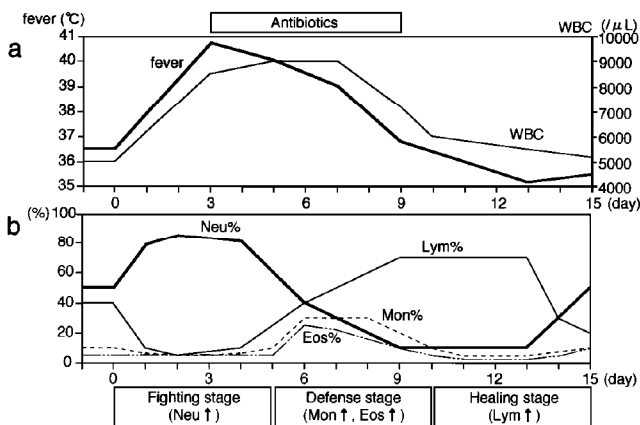


図3 炎症反応時の体温、白血球数の推移 (a) と Schilling による白血球分布変化 (b)  
The transition of body temperature and WBC counts (a), and change of WBC distribution as inflammatory reaction is happening

他方、Schilling は幼若好中球の分布に関心を示し、好中球分布の悪性貧血での(変性性)右方推移や炎症時の左方推移を提唱しただけでなく、後骨髄球、桿状好中球、分葉好中球などの分類や中毒顆粒の記載を行っている<sup>3)</sup>。わが国でよく知られているのはSchillingの炎症反応時の白血球分布変化図である(図3)<sup>4)</sup>。ここでは炎症を闘争相(好中球増多期)、防衛相(単球・好酸球・好塩基球増多期)、治癒相(リンパ球増多期)の3期に分け、細胞分画の変化を詳細に記述しており、この推移を知っておくことは科学の進歩した現在においても実地診療の場において最良の方法である。

### 3. 白血球分類は本当に必要か?

炎症は日常診療で遭遇する疾患のなかでも最も多い。細菌性炎症の時に白血球数が増える。この増加の原因は好中球の動員・増加であり、ウイルス性炎症では白血球数が増加しないか、あるいは減少する。さらに炎症だけではなく、白血病やアレルギー反応のときにも白血球数が増加する。このような場合に臨床的に必須なのが白血球分類である<sup>5)</sup>。

白血球の形態学的分類法はギムザ染色が完成されていらい長きにわたり利用されてきており、顕微鏡の白血球分類に対する臨床医の信頼は絶大である。しかしながら、①顕微鏡を扱う必要性のあること、②細胞分類の経験が測定結果に影響を及ぼすこと、③分析に時間と手間がかかること、④分析細胞数が少ないため計測誤差が大きいこと、などから臨床医自ら検査を実施することは少ない。そのため簡単、迅速、精密に測定できる自動白血球分類の開発が望まれてきた。

形態分析を踏襲する方法として、従来の顕微鏡で得られる細胞像を画像コンピュータ解析で分類しようと試みられたこともあるが、残念ながら処理速度の遅さ、分析細胞数の少なさ、そして分析装置の価格の高さのために普及しないままに市場が萎縮してしまっている。現在の自動白血球分類の主流となっているのは血球分析装置(計数器)で同時解析できる電気的ないし電子光学的自動分類法であり、それは3-part diff(3分画法)と5-part diff(5分画法)に大別される。

#### 3.1 CBC + 3-part diffをどう使いこなすか?

3-part diffは、白血球の容積を電気的に捉え、サイズにより小(リンパ球)・中(単球・好酸球・好塩基球)・大(好中球)3つの白血球群に分けるものである。単球はギムザ染色の場合の大きさとは異なり中分画に入る<sup>6)</sup>。本法の特徴は、原理が簡単のため装置をコンパクトにまとめ得ること、試薬数が少なく維持経費が安いこと、好中球増加を5分画法よりも的確・精密に検出できることなどである。急性炎症を迅速・確実に捉えたい緊急・

外来検査室や、病棟や手術場付属の小検査室向きで実用的である。

検体はEDTA血で、操作は非常に簡単であり経験を必要としない。ボタンを押してから2分以内にCBCと白血球3分類の結果を得ることができる。データのプリントアウトには、白血球3分類図(粒度分類)が描出される。この図は、見慣れると白血球分類の異常を視覚的に容易に判定できるようになる(図4-a, b)。小児などで充分量の検体が得られない時には、微量測定モードを利用して測定することができる。

炎症の際には、細菌性(白血球数増多+好中球比率増多+CRP高値)かウイルス性(白血球数正常~減少+リンパ球増多+CRP正常~高値)か、膠原病に伴うものか(白血球数正常+CRPやや高値)を鑑別するには、CBCと3分画とCRPを上手く使い分けることで達成できる。

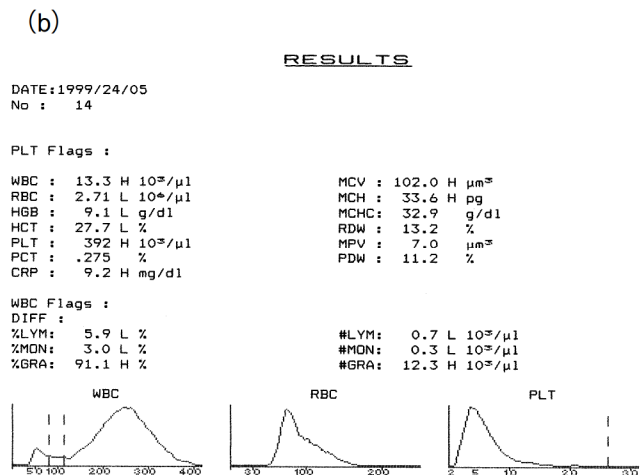
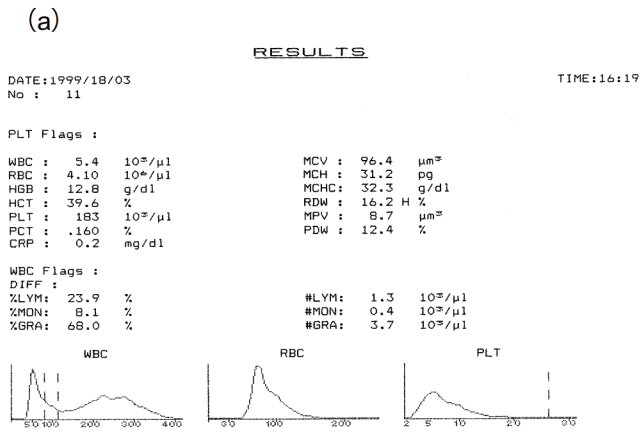


図4 貧血症患者の白血球3分類測定例  
(a) : 正常検体, (b) : 異常検体  
(堀場製作所製 自動血球計数 CRP 測定装置 LC-170CRP により測定)  
3-part differential WBC analysis example of the anemia patient, (a)normal, (b)abnormal (Measured by Horiba Automated Blood Cell Count and C-reactive Protein Measuring Analyzer LC-170 CRP)

### 3.2 CBC + 5-part diffをどう使いこなすか?

5分画法は、好中球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球の5種の細胞比率(%)を正確・精密に測定できることから、顕微鏡法の結果とほぼ同じ臨床的意義を持つことになる。

試料はEDTA血であり、分析速度は3分画法と同じ程度である。白血球などの異常をその図から発見するには経験が必要であるが、プリントアウトされる白血球分類スキャッタグラムは視覚的判定の利便性がある(図5-a, b)。

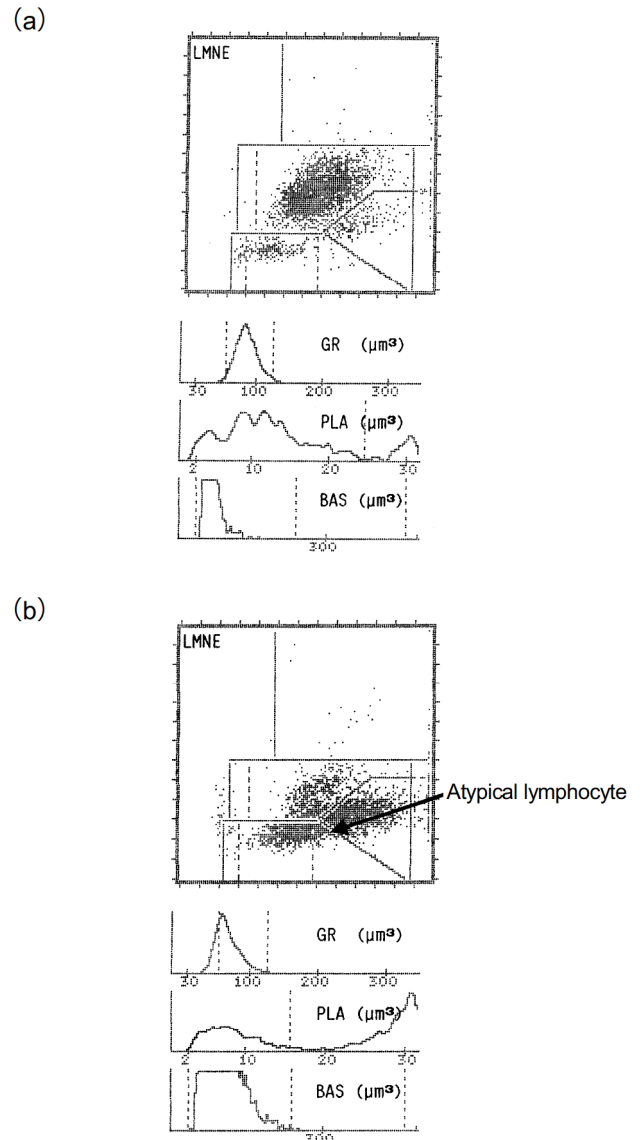


図5 貧血症患者の白血球5分類測定例  
(a) : 正常検体, (b) : 異常検体  
(ABX社製 自動血球計数装置 Pentra 120 Retic により測定)  
5-part differential WBC analysis example of the anemia patient, (a)normal, (b)abnormal (Measured by ABX Pentra 120 Retic Hematology Analyzer)

ただ、装置が大きい、試薬数が多い、機器初期価格と維持費が高い、微妙な電氣的・光學的調整(校正)が必要なので機器管理に専任検査技師が必要とされる、などが検査室の負担となる。

上記の説明で臨床医にとって特に疑問に思われるのは、白血病などの異常細胞をきちんと把握できるのかどうかであろう。これは3分画法と5分画法に共通する課題であって、何れの機種も白血病細胞であると正確に同定することはできない。その代わり内蔵コンピュータの判断で異常細胞の存在が疑われるときにはその出現を警告メッセージとして(表1)画面上に出すように設計されている。この警告メッセージを分析目標として顕微鏡法で再検査することで血液学的異常検体の見逃しを最小限に減らすことができる。分析細胞数の多さ、すなわち精密性の高さは本分類法の長所の一つである。

表1 自動血球計数装置 VEGA Retic に表示されるメッセージ一覧  
Message table of VEGA Retic

Pit	Ret
Thrombocytosis	Immatures
Thrombopenia	NRBC
Microcytosis	Reticulocytosis
Small cell	WBC

WBC	RGB
Leukocytosis	Erythrocytosis
Leukopenia	Cold agglutinin
Lymphocytosis	Anemia
Neutrophilia	Microcytosis
Eosinophilia	Hypochromia
Myelemia	Poikilocytosis
Largeimmature cell	Pancytopenia
Atypic,lymphocyto	
Left shift	
Nucleated RBC	
Monocytosis	
Basophilia	
Pancytopenia	

#### 4. おわりに

健康保険経済の逼迫により国家医療費が削減され、医療機関では大型検査室よりも検査経済効率の優れた小型検査室ないし小型・迅速検査型、いわゆるPOCT(point-of-care testing)の必然性が現在大いに高まりつつある。国際的にみると、小病院向けないしは発展途上国では経済的なCBC+3分類の装置が、大～中病院や検査センターや西欧の先進国ではCBC+5分類の装置が市場の

中心を占めている。医療業界でも現在の社会のニーズに合った質の高い製品の安定供給が、製品の市場占有率を大きく支配するであろう。

#### 文献

1. Ehrlich P (1891) Histologie und Klinik des Blute, von August Hirschwald, Berlin.
2. Arneht J (1904) Die Neutrophili weisser Blutkörperchen bei Infections Krankheiten. G. Fisher, Jena.
3. Schilling V (1933) Das Blutbild und Seine Klinische Verwertung. von Gustav Fisher, Jena.
4. 金井泉, 金井正光(1978)。臨床検査法提要, 改訂 第28版, 金原出版(東京)。1978.V-51.
5. 巽 典之ほか(1991)。自動血球計数の基礎知識, 厚生社(大阪)。3-18.
6. 津田 泉, 瀬戸口一恵, 巽 典之。自動血球計数装置 CL-114 によって得られる白血球粒度分布istogramの基礎的検討, JJCLA。14: 100-103, 1989.
7. 津田 泉, 川合清毅, 巽 典之。自動血球計数装置 VEGA の基礎的検討, JJCLA。22: 162-168, 1997.



巽 典之

Noriyuki TATSUMI, MD

大阪市立大学 医学部  
臨床検査医学教室  
教授 医学博士

津田 泉

Izumi TSUDA

大阪市立大学 医学部  
臨床検査医学教室

田窪 孝行

Takayuki TAKUBO, MD

大阪市立大学 医学部  
臨床検査医学教室  
助教授 医学博士

日野 雅之

Masayuki HINO, MD

大阪市立大学 医学部  
臨床検査医学教室  
助教授 医学博士

Feature Article  
特集論文

白血球3分類自動血球計数CRP測定装置 LC-170CRP  
The LC-170CRP Automatic Blood Cell and CRP Counter with  
Three-Part Differential Measurement of White Blood Cells

山尾 泰生



LC-170CRP

WBC, RBC, Hct

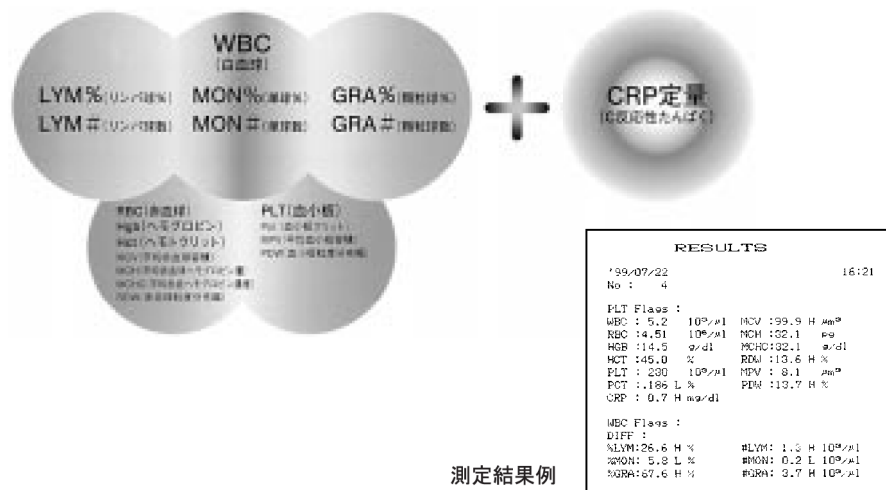
電気抵抗法

Hgb

シアントヘモグロビン法

CRP

ラテックス免疫比濁法



要旨

白血球3分類測定機能付きの、自動血球計数CRP測定装置LC-170CRPを開発した。医療精度の改革が進む中、高性能でコストパフォーマンスの優れた臨床検査装置が求められている。コンパクトな本機は、血球計数、白血球3分類およびCRP濃度の全19項目が同時に測定でき、炎症性疾患、感染症の初期診断用として、特に、中小医療機関で威力を発揮する。

Abstract

The LC-170CRP automatic blood cell and CRP counter, developed by Horiba, is capable of simultaneously measuring all 19 C-reactive protein (CRP) density parameters and counting red blood cells, platelets, and three types of white blood cell: lymphocytes, monocytes, and granulocytes. As clinicians demand ever-higher precision measurements, a need has developed for clinical test machines having excellent operational and cost performance. This compact machine should make a powerful tool for initial diagnosis of inflammatory and infectious diseases, especially at small- and mid-size medical institutions

## 1. はじめに

急速に進む少子・高齢化にともなう医療費の膨大化を防ぐため、厚生省は、「薬価差益による薬漬けや、出来高払いに起因する検査漬けの防止」、「高齢者保険制度の見直し」など医療保険制度の抜本的改革を進めている。

例えば、治療と診断を包括した診療報酬制度や、疾患群の患者一人当たりいくらという診断群別包括支払方式 (Diagnosis Related Groups-based Prospective Payment System: DRG/PPS) の導入が検討されている。一方、我々が体調を崩して医院や病院などで診療を受ける際、医師が診察にあたり、必要な検査結果を迅速に把握し診察することは、正しい診断と迅速な治療方針の決定に欠かせない。また、患者への負担軽減はもちろん、医療費の削減にも大きな効果がある。このため、「必要な検査を、必要な時に、精度よく、短時間で、しかも、誰にでも簡単に扱える検査システム」の実現が強く望まれている。

堀場製作所とABX社は、これらのニーズを受けて、自動血球計数CRP測定装置LC-270 CRPを1998年4月に共同で開発し、販売した<sup>1)</sup>。この装置は、全血検体をサンプルホルダーにセットするだけの簡単な操作で、炎症性疾患、感染症の診断の際に有効な指標となる白血球数 (WBC) とC反応性蛋白 (C-Reactive Protein: CRP) の測定結果が迅速に提供される特長を持っており、現在、臨床現場で幅広くお使いいただいている。

一方、LC-270の普及が進むに従い、本機の特長をベースとして、白血球分類を含めたさらに高機能な血液診断装置への要望が急増してきた。そこで、今回、我々はLC-270 CRPの上位機種として、「白血球3分類測定機能付き自動血球計数CRP測定装置LC-170 CRP」を開発した。LC-170 CRPは、簡単な操作で、白血球3分類を含め血算18項目およびCRPの全19項目を、4分20秒という短時間で測定する。

本稿では、LC-170 CRPの測定原理、性能およびいくつかの実測例を報告する。

## 2. 測定原理

LC-170 CRPでは、血球の計数には電気抵抗法を、ヘモグロビンの濃度測定にはシアンメトヘモグロビン法を、CRPの濃度測定にはラテックス免疫比濁法を用いている。

## 2.1 白血球 / 赤血球 / 血小板の測定

白血球 (WBC)、赤血球 (RBC)、血小板 (PLT) は電気抵抗法で測定する。(図1)

検体血液を電気伝導性の高い希釈液 (ミノトン) に懸濁させ、二つの電極間に設けたアパーチャを通過させると、血液細胞 (血球) の種類と数に応じて電極間の電気抵抗が変化する。この抵抗変化のパルス数から血球の数を、また、パルスの高さから血球の容積 (種類) が同定できる。

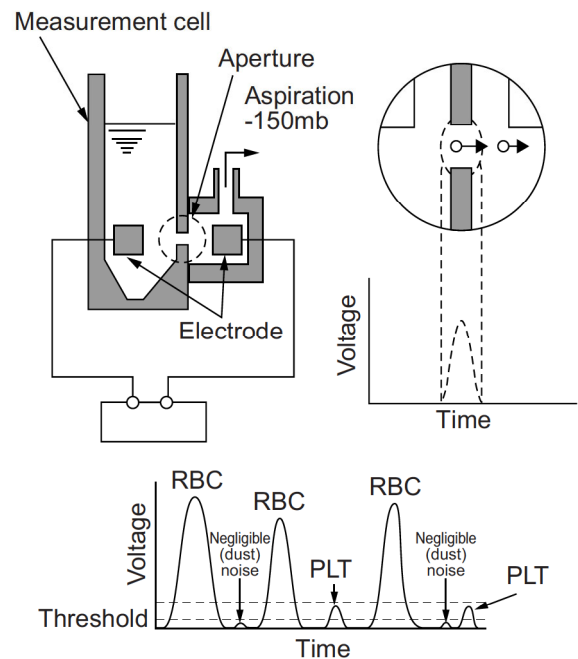


図1 白血球 / 赤血球 / 血小板の測定原理 (電気抵抗法)

Measurement Principles of RBC and PLT

### 2.1.1 血球の粒度分布

血球の形状は、種類によって必ずしも一定でなく、また測定途中で変形することもある。これらの影響を補正し正確な測定を行うため、得られたパルス波高をそれぞれの血球に応じて多チャンネル分割し、最適の波高領域で測定する。

LC-170 CRPでは、計数条件を次のように設定している。

- \*WBC: 0 ~ 430fL を 256 チャンネルに分割、観測領域は約 30 ~ 430fL。
- \*RBC: 0 ~ 300fL を 256 チャンネルに分割、観測領域は約 25 ~ 300fL。
- \*PLT: 0 ~ 33fL を 128 チャンネルに分割、観測領域は約 18 ~ 27fL の間で最適閾値を自動設定。

### 2.1.2 白血球の3分類(3-part diff)

白血球は生体の防御機構の要となるもので、白血球の計数は様々な感染症の診断には欠かせない。白血球には、好中球(neutrophil), 好酸球(eosinophil), 好塩球(basophil), 単球(monocyte), リンパ球(lymphocyte)の5種類の細胞がある。一般的に、前者3種類を併せて、顆粒球(granulocyte)と総称している。

白血球を細胞種ごとに分画し、計数することは、的確な診断・治療に非常に有用な情報をもたらす。LC-170 CRPは、中でもとくに重要な単球, リンパ球, 顆粒球の3種を分画計数(3-part diff)することができる。

図2に3分類の閾値を示す。

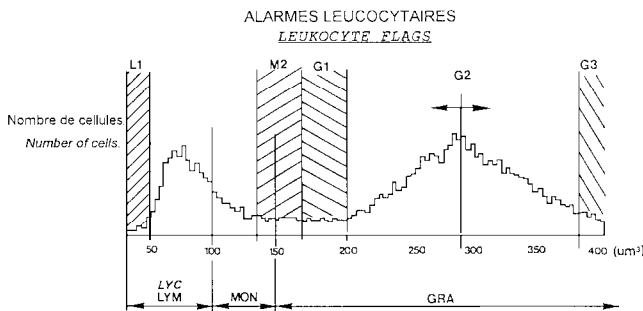


図2 白血球の3分類閾値  
Threshold of Three-Part Differential WBC Analysis

### 2.1.3 白血球分類の原理と試薬

白血球の分類は、3分類専用の希釈液(ミノトン3D)と溶血剤(ミノライズ3D)を用い、それぞれの容積変化の違いによって行う。

希釈液は分類反応のための細胞膜保護を行う。溶血剤は細胞の種類に応じた作用を及ぼす。リンパ球では、溶血剤によって細胞質内から脱水がおり、核膜が収縮(裸核化)する。単球, 顆粒球では裸核化の程度が順に小さくなっていく。

### 2.2 ヘモグロビン濃度

ヘモグロビン濃度(Hgb)は、国際血液学標準化委員会(ICSH)で国際標準法として定められているシアンメトヘモグロビン法で測定する。(図3)

血液に溶血剤(ミノライズ)を加えると、赤血球が壊れヘモグロビンが流れ出る。すると、ミノライズ中のシアンとヘモグロビンが結合し、シアンメトヘモグロビンを形成する。このシアンメトヘモグロビンは緑色(540nm)の光をよく吸収するため、この吸光度からHgbの濃度を測定する。

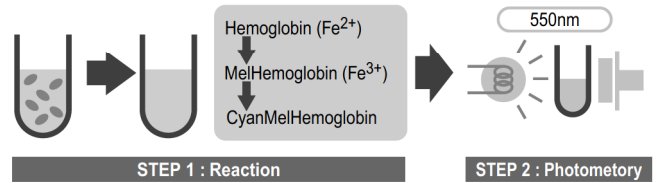


図3 ヘモグロビン濃度の測定原理  
Measurement Principle for Hemoglobin Concentration

### 2.3 CRPの測定

CRP濃度はラテックス免疫比濁法で測定する。検体血液を専用の溶血剤で溶解し、これに抗ヒトCRP抗体感応性のラテックス試薬を加えると、血液中のCRP抗原が抗原・抗体反応を起こし、凝集塊を形成する(図4)。この結果生じる850nmにおける吸光度の値と血球計数で得られるヘマトクリット値(Hct)とから、補正演算式を用いて血漿中のCRP濃度を算出する。

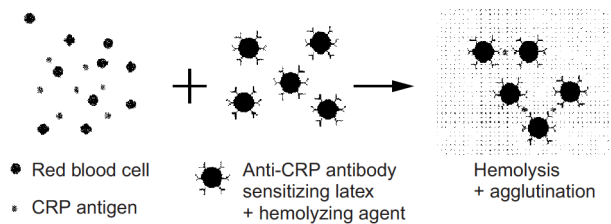


図4 CRPの抗原・抗体反応  
Antigen-Antibody Reaction of CRP

### 3. 測定手法

LC-170 CRPの測定フローを図5に示す。

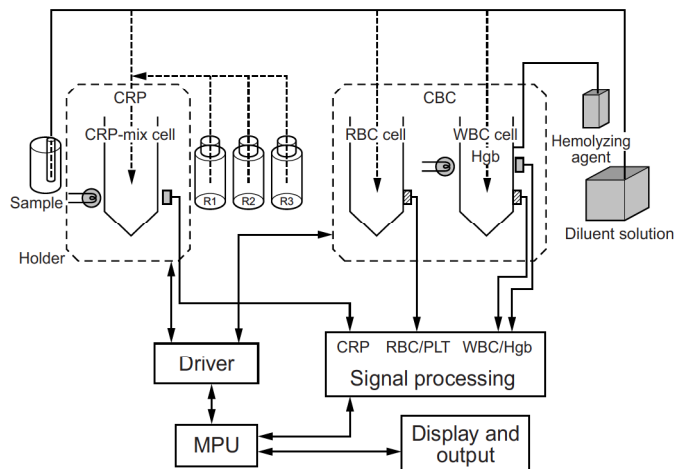


図5 LC-170CRPの測定フロー  
LC-170CRP Measurement Flow

まず、検査者が予め抗凝固剤が入っている採血管に血液を採取し、この採取管を装置本体の検体ホルダーにセットする。

すると、サンプリングプローブが、CRP測定用試薬(R1)100 $\mu$ LとCRP用検体8 $\mu$ Lをサンプリングされ、CRP-MIX Cellで混合、攪拌される。次に血算用検体10 $\mu$ LをWBC Cellに入れ等張性希釈液で1/210に希釈、さらに、RBC Cellで2段目の希釈(1/18,400)が行われる。WBC Cellでは溶血剤を加えてWBCの計数とヘモグロビン(Hgb)の濃度を測定する。また、RBC CellではRBCとPLTを計数される。一方、CRP-MIX Cellでは、CRP測定用試薬(R2)100 $\mu$ LとCRP測定用試薬(R3)200 $\mu$ Lを順次添加、混合し、抗原・抗体反応によって生じた濁度の変化からCRPの濃度が測定される。

#### 4. 特長

「医師が、今、必要とする正確な検査データを、手軽に提供したい。」を開発コンセプトとしたLC 170 CRPは、次の様な特長を持っている。

##### (1)白血球3分類とCRPの同時測定

WBC, RBC, PLT, Hct, Hgbなどの血球計数基本項目をベースに白血球3分類測定、さらにCRPの全19項目が同時に測定できる。これにより、炎症が細菌性かあるいはウイルス性かなど、幅広い診断・治療情報が得られる。

##### (2)迅速な測定

測定時間は、血算項目だけの場合には75秒、CRPを含めた場合には4分20秒と非常に短い。このため、問診や一般診察の間に検査を行うことができ、迅速な診断・治療に役立つ。また、患者にとっても、検査結果の確認のために再び受診する必要がなく、負担が軽減される。

##### (3)全血全自動測定

検体は、予め遠心分離などの前処理は不要で、採血管を検体ホルダーにセットするだけで、全ての測定が自動的に行われ、結果が印字される。また、吸引ノズルや配管系の洗浄など、日常メンテナンスも簡単なキー操作で自動的に行われる。

##### (4)微量サンプル

最少検体量は、当社考案の採血管を採用し、血算項目用10 $\mu$ L、CRP用8 $\mu$ Lの全18 $\mu$ Lと超微量でよい。これは、乳幼児や小児の検査に威力を発揮する。

##### (5)コンパクトで低音作動

外形寸法が300mmW×400mmD×410mmHとコンパクトで、シリジタイプ(ストライクタイプ)を空気源を使っているため、本装置は清潔で静かな診察室の片隅に設置でき、診察の妨げにならない。

表1にLC-170CRPの主な仕様を、図6に測定結果のプリントアウト例を示す。

表1 LC-170CRPの主な仕様  
Specifications of the LC-170CRP

測定モード	CBC, CBC+CRP, コントロール血液測定
測定項目	WBC, LYM%, LYM#, MON%, MON#, GRP%, GRP#, CRP, RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, PCT, MPV, 白血球3分類粒度分布図, 赤血球粒度分布図, 血小板粒度分布図
検体量	CBCモード; 10 $\mu$ L, CBC+CRPモード; 18 $\mu$ L, コントロール血液測定モード; 10 $\mu$ L
測定時間	CBCモード; 75秒, CBC+CRPモード; 260秒, コントロール血液測定モード; 75秒
検体ホルダー	真空採血管, 微量採血管, コントロール血液用

```

RESULTS
199/07/22 16:21
No : 4

FLT Flaes :
WBC : 5.2 109/#1 MCV : 99.9 H #m3
RBC : 4.51 106/#1 MCH : 32.1 pg
HGB : 14.5 g/dl MCHC : 32.1 g/dl
HCT : 45.0 % RDW : 13.6 H %
PLT : 230 109/#1 MPV : 8.1 #m3
PCT : 1.86 L % PDW : 13.7 H %
CRP : 0.7 H mg/dl

WBC Flaes :
DIFF :
%LYM: 26.6 H % #LYM: 1.3 H 109/#1
%MON: 5.8 L % #MON: 0.2 L 109/#1
%GRA: 67.6 H % #GRA: 3.7 H 109/#1

```

図6 プリントアウト例  
LC-170CRP Printout Example

#### 5. 評価

LC-170 CRPの基本性能を把握するために、同時再現性の確認および、白血球3分類およびCRPについて他の機種との比較試験を行った。なお、本評価試験結果は、日本臨床検査自動化学会第31回大会で報告した<sup>2)</sup>。

##### (1)同時再現性

再現性は、同一検体を反復測定し平均値(Mean)と変動計数(Coefficient of Variation; CV)で評価した。本試験では3種類の検体をそれぞれ10回繰り返し測定、評価した。この結果、表2のように、高い再現性が確認された。

表2 LC-170CRPの同時再現性試験結果  
Simultaneous reproducibility of the LC-170CRP

		WBC	LYM	MON	GRA	CRP
		10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	%	%	%	mg/dl
Sample A	Mean	5.7	25.1	5.9	69	0.4
	C.V.	1.3	2.7	4.3	1.2	0
Sample B	Mean	4.4	25.7	6.7	67.6	1.87
	C.V.	1.4	1.9	8.8	1.1	2.6
Sample C	Mean	4.9	20.1	4	75.9	8.2
	C.V.	1.5	2.7	7.1	1	2.8

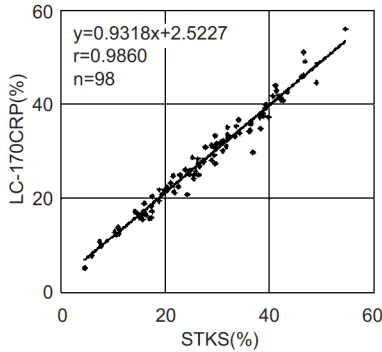


(2)白血球3分類の相関性

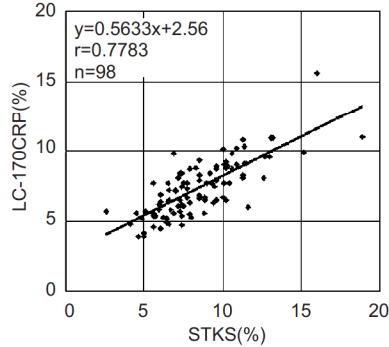
白血球3分類については、患者検体98例をLC-170CRPと他社装置(コールター社 STKS)とで測定し、両者の指示値の相関係数を算出することにより評価した。

この結果、図7に示すように、LYM, MON, GRAいずれも良好な相関が得られた。

a) LYM



b) MON



c) GRA

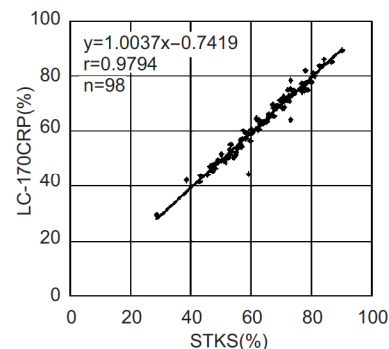


図7 白血球3分類の測定値の他法との比較  
Correlation of Three-Part Differential WBC Results from LC-170CRP and Other Instrument.

- a) Correlation of LC-170CRP and STKS for Lymphocytes
- b) Correlation of LC-170CRP and STKS for Monocytes
- c) Correlation of LC-170CRP and STKS for Granulocytes

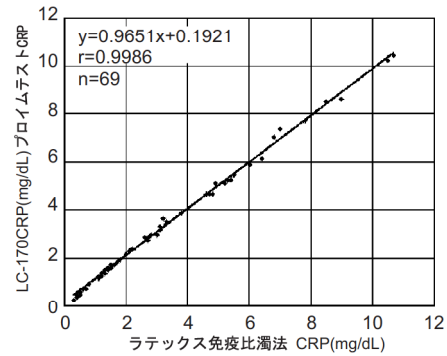


図8 CRP 濃度測定値の他法との比較  
Correlation of CRP Measurement Results from LC-170CRP and Other Instrument

(3)CRPの相関性

CRPについては、患者検体69例において、対照法としては血清検体を用いて日立製作所の生化学自動分析装置HITACHI-7600、試薬は栄研化学の(LZテスト栄研CRP)にて測定した。また、LC-170CRPは全血検体を用いて両者の相関関係を検討した。この結果、図8に示すように良好な相関が得られた。

6. おわりに

LC-170CRPは、既に医療の現場で幅広くお使いいただいているLC-270CRPの最大の特長である、「血球計数とCRP測定を一台の装置で迅速に行う」というメリットを踏襲しつつ、さらに、白血球の3分類を含め血算18+CRPの全19項目を4分20秒という短時間で検査することができる。

医療制度の改革が急速に進む中、ホリバは、「必要な検査を、必要な時に、精度よく、短時間で、しかも、誰にでも簡単に扱える血液検査システム」としてLCシリーズをさらに充実していく所存である。医療のさらなる発展のために、本稿が少しでもお役に立つことを願っている。

謝辞

本機の開発に当たり数々のご助言と、臨床評価にご協力いただきました京都府立医科大学附属病院臨床検査部の岡本茂高、および同大学臨床検査医学教室の稲葉亨、藤田直久、吉村学の各先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 山尾ほか：Readout, No.16, p.11-15(1998)
- 2) 山尾ほか：日本臨床検査自動化学会会誌, Vol.24, No.4, p.465(1999)



山尾泰生  
Yasuo YAMAOKA  
医用システム開発部

**New Product**  
新製品紹介

ICカードで簡単迅速に測定  
動物用自動血球計数測定装置  
LC-152



最近のペットブームを反映して、犬や猫など動物の健康管理が注目されています。人間は、体に異常を覚えて病院へ行くと、まず問診や血液学的な検査で原因を調べます。症状を訴えることが出来ない動物たちの場合、血液検査が特に有効です。そこで必須的に使われているのが血球計数装置です。

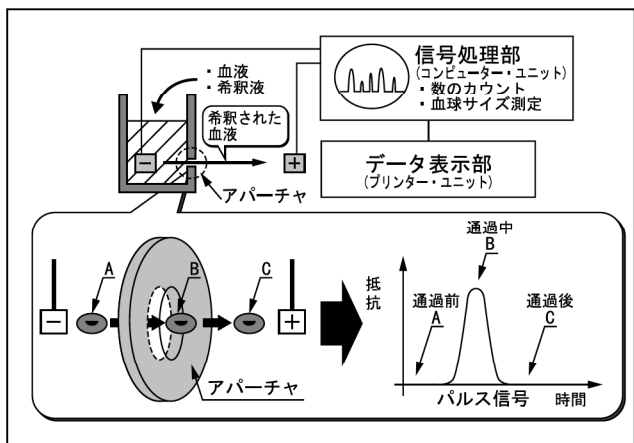
ホリバの動物用自動血球計数装置は、必要な時に、手軽に測ることができる動物専用の血球計数装置です。動物の血液は、基本組成は同じでも、血球の大きさや数が動物の種によってそれぞれ異なります。LC-152は、動物種ごとの血液学的な情報を予め入力したICカードを本体に挿し込むだけで、最適条件を自動的に設定し、赤血球数や白血球数など計8種の検査項目を素早く検査します。

<測定原理>

LC-152は、赤血球数、白血球数、血小板数の測定には電気抵抗法を、ヘモグロビン濃度の測定にはシアンメトヘモグロビン法を用いています。

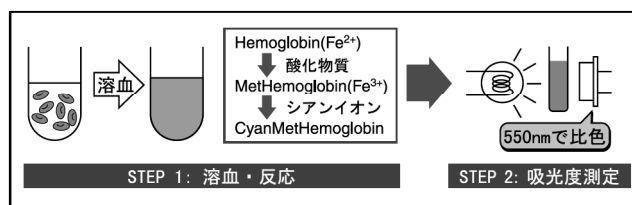
**電気抵抗法**

RBC, WBC, PLTは、血液細胞を等張性希釈液に懸濁させ、細胞がアパーチャを通過するときに生じる電気抵抗のパルス状の変化から分別、計数します。



**シアンメトヘモグロビン法**

ヘモグロビンの濃度は、血液に溶血剤(ミノライズ)を添加し、ヘモグロビンを溶出・転化し、できたシアンメトヘモグロビンの吸光度(550nm)から求めます。



## 特 長

### ・専用ICカード

血液細胞の大きさは動物の種によって大きく異なります。従来の血数計数装置では、動物の種ごとに判断基準を新たに設定し直す必要がありました。LC-152は、動物種ごとの設定条件がICカードに設定済みで、これを本体に差し込むだけで迅速に測定できます。

### ・超微量採血

本機の検体量は全血12 $\mu$ lと微量化し、小動物の負担を軽減しました。

### ・多彩なメンテナンス機能

メインスイッチをオンにすると、自動的に測定部・サンプルラインを洗浄し、ブランク測定を開始します。以後は測定サイクルごとにノズルの洗浄を、終了キーを押すと酵素洗浄液(ミノザイム3D)によって洗浄し、いつでも再現性の高い結果が得られます。また、360mm(幅)×320mm(奥行)×420mm(高さ)のコンパクトで静かな動作は、診察室の片隅にもすぐに設置できます。



ICカード挿入

サンプリング

## 主な仕様

### 検査項目

#### (測定項目)

- 白血球数(WBC) 赤血球数(RBC)
- ヘモグロビン量(Hgb)
- ヘマトクリット(Hct) 血小板数(PLT)

#### (演算項目)

- 平均赤血球容積(MCV)
- 平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)
- 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)

### 測定原理

WBC, RBC, Hct, PLT: 電気抵抗法  
Hgb: シアンメトヘモグロビン法

検体量: 12  $\mu$ l

処理能力: 37 検体/時間

### 直線性範囲

- WBC: 0.5 ~ 80  $\times 10^3 / \mu$ l
- Hct: 11.6 ~ 62.4%
- RBC: 0.2 ~ 7.5  $\times 10^6 / \mu$ l
- PLT: 10 ~ 1000  $\times 10^3 / \mu$ l
- Hgb: 2.5 ~ 23g/dl

### 再現性(CV), n=20

- WBC: 2.5% 4.75 ~ 12.3 ( $\times 10^3 / \mu$ l)
- Hct: 2.0% 37.0 ~ 50.0 (%)
- RBC: 2.0% 4.00 ~ 5.00 ( $\times 10^6 / \mu$ l)
- PLT: 5.0% 150 ~ 355  $\times 10^3$  ( $\times 10^3 / \mu$ l)
- Hgb: 1.7% 12.0 ~ 16.0 (g/dl)

### 犬・猫の基準値

	雑種犬(オス18例)		雑種猫(オス32例)	
	平均	範囲	平均	範囲
WBC ( $\times 10^3 / \mu$ l)	12.9	8.10-17.7	17.4	15.0-19.8
RBC ( $\times 10^6 / \mu$ l)	6.98	5.78-8.18	7.40	7.00-7.80
PLT ( $\times 10^3 / \mu$ l)	400	190-610	235	105-365
Hgb (g/dl)	17.1	15.3-18.9	10.7	9.90-11.5
Hct (%)	53.9	48.5-59.3	41.4	39.0-43.8
MCV (fl)	77.2	72.3-81.3	56.6	54.5-58.8
MCH (pg)	24.5	22.5-26.5	14.4	13.6-15.2
MCHC (g/dl)	31.7	28.7-34.7	25.8	24.2-27.4

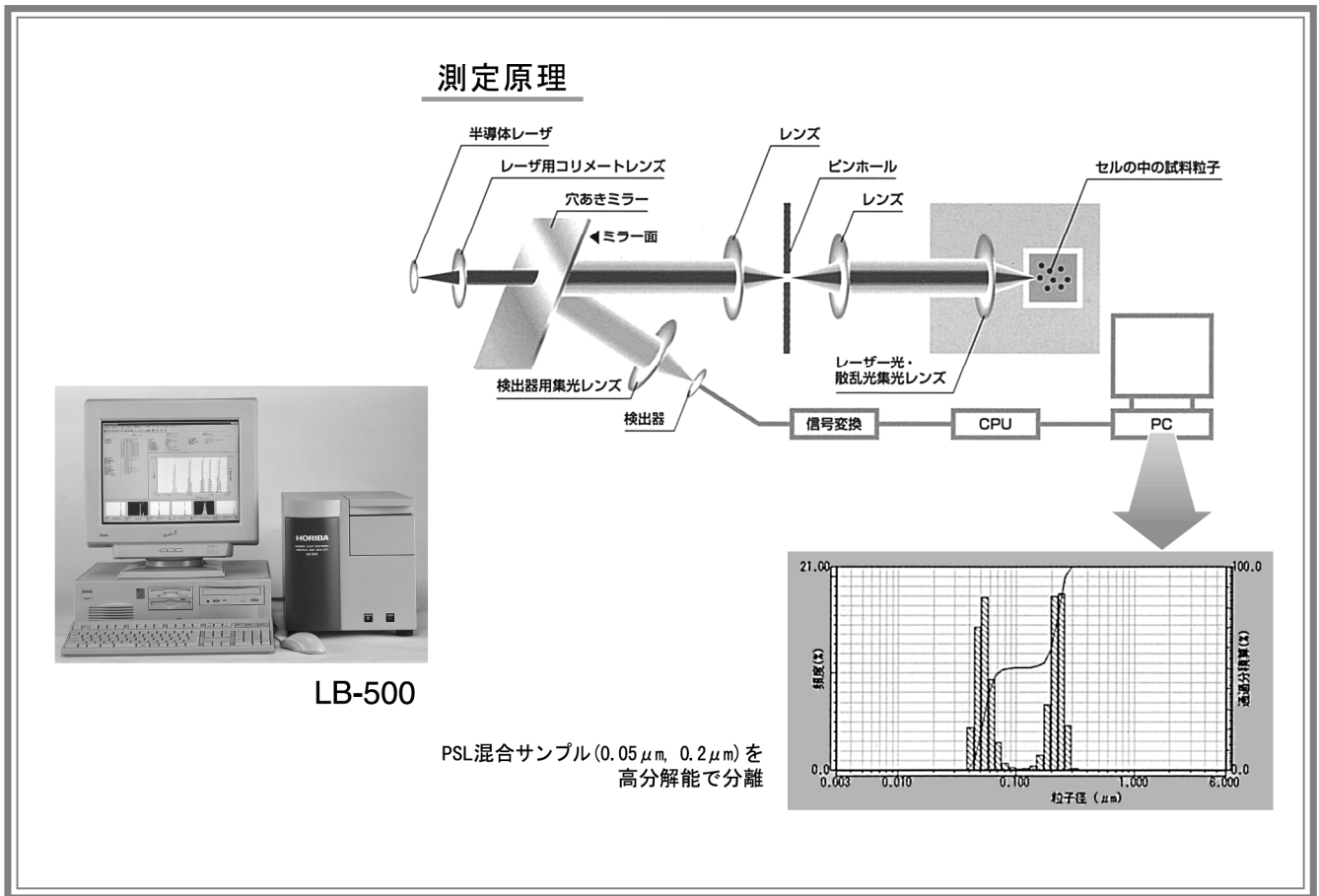
実験動物の血液学(ソフトサイエンス社)より

商品名	試薬名	機能
ミノトン	希釈液	血液の希釈に使用します。検出器や配管の洗浄も行います。
ミノライズ	溶血剤	赤血球の溶血作用があり、白血球とヘモグロビン濃度測定に使用します。
ミノザイム3D	酵素洗浄剤	界面活性剤を含み、検出器や配管の洗浄に使用します。
LC-TROL8 (Normal)	コントロール血液	精度管理血液でLC-152の精度管理に使用します。

(医用システム統括部 古賀 稔久)

## 動的光散乱式粒径分布測定装置 LB-500 LB-500 Dynamic Light-Scattering Particle Size Analyzer

山口 哲 司



### 要旨

ホリバはこのほど動的光散乱式粒径分布測定装置 LB-500 を製品化した。この装置は、新素材分野で重要なナノオーダの超微小粒子の粒径分布測定が可能で、しかも、原液そのままでの高濃度測定がしたいという市場ニーズに応じて開発した。この装置は、従来の電子顕微鏡による観察が中心であったナノ素材の研究者に、定量的で迅速・簡便な分析装置を提供できるものと期待している。本稿では、LB-500 のシステム概要を実測例を含めて紹介する。

### Abstract

Horiba's LB-500 Dynamic Light-Scattering Particle Size Analyzer measures size distribution of ultrafine particles in high-concentration samples, eliminating the need to prepare and use a diluted sample solution. When used to analyze particle sizes in the nanometer range, this instrument uses a quantitative analysis method that provides a time- and cost-saving alternative to conventional methods such as observation by electron microscopy. The authors describe the technology used to perform fine-particle measurements and high-concentration measurements and include a measurement example.

## 1. はじめに

最近の、粒径分布測定に関する当社への分析依頼状況からみると、100nm付近の粒子の測定依頼件数が、ここ数年で急激に増加している。サンプルとしては、従来からの有機顔料やセラミックスなどに加え、半導体ウエハやハードディスクの研磨剤やインクジェットプリンタのインクなど、特に先端材料の研究開発の現場でのニーズが急速に高まっている。当社では、従来のレーザ回折/散乱式粒径分布測定装置では困難であったナノオーダーの微小粒径が測定できる超微小粒子専用装置の開発に着手した。開発にあたっては、「原液のままで測定できること(高濃度測定)」、「研究開発者が使いやすいこと(セル方式採用)」、さらに、「高精度な測定のために試料の温度制御が可能なこと」を設計の基本コンセプトとした。この結果、3nm～6 μmの広い粒子径範囲を約2分と短時間で測定できる微小粒子専用の粒径分布測定装置LB-500を製品化した。

## 2. 測定原理

LB-500は、液体中に分散した粒子にレーザ光を照射し、粒子により散乱された光の周波数強度分布から粒径分布を求める、いわゆる動的光散乱理論に基づいている。3nm～6 μmの粒子は、液体中では不規則に運動している(ブラウン運動)。その粒子に一定周波数のレーザ光を照射し、粒子からの散乱光を観測する。散乱光の周波数は、粒子の不規則な運動によりわずかに入射光の周波数からずれる。つまり、相対的に大きい粒子はゆっくり動き、小さい粒子は速く動くため、個々の粒子の速さに応じた周波数のずれを生じ、全粒子からの周波数のずれの総和が散乱光強度の「ゆらぎ」として観測される。この「ゆらぎ」の周波数強度分布と粒子の大きさの関係を専用の演算アルゴリズムを用いて解析すると粒子径が計算できる。本装置では、このわずかな「ゆらぎ」を検出する方法としては、粒子からの散乱光同士の干渉を利用するホモダイン検出を採用した。光の「ゆらぎ」は、検出器の電圧の時間変化として捕らえ、パソコン上でフーリエ変換され、周波数強度分布に変換される。この分布データを、ストークス・アインシュタイン式に基づいて計算された、それぞれの粒子径での周波数強度分布と比較演算することにより、サンプルに含まれる粒子の粒径分布を得ることができる。この演算処理は、当社がレーザ回折/散乱式粒径分布測定装置LAシリーズとして永年培ってきたデータとノウハウの蓄積を活かし、LB-500に応用開発したものである(図1)。

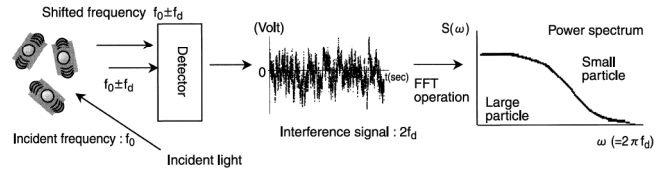


図1 原理図  
Principle of Operation

## 3. ハードウェア設計のポイント

以下に、微小粒子専用の粒径分布測定装置としての設計ポイントをハードウェアの観点から述べる。ハード面では、液体分散媒中に分散させた粒子を、多重散乱影響を最小に抑えて、必要な散乱光だけを高効率で検出するための「光学系」と、精度良く測定するためのガラスセルや温度調整機構などを備えた「セルユニット部」に大別される。

### 3.1 光学系

半導体レーザから出た光は、レーザコリメートレンズで平行光となり、穴あきミラーを通り、レンズでピンホールに集光される。その後、ピンホールを出た光はレンズで再度平行にされ、セルユニットホルダに導かれ、レーザ光・散乱光集光レンズでセル中の粒子に集光される。焦点位置はセル内壁のごく近くにあり、検出器と共役な像関係にある。つまり、検出器では、セル内の液のごく側面にある粒子だけからの散乱光を観測し、高濃度試料で問題になる多重散乱影響を排除できるように工夫している。粒子からの後方散乱光は、行きと同じ光路を戻り、穴あきミラーで反射され、検出器用集光レンズで検出器に集光される。なお、ピンホールは試料部の焦点位置とこれも共役な関係にあり、焦点位置以外からの迷光をすべてカットし高精度化している(図2)。

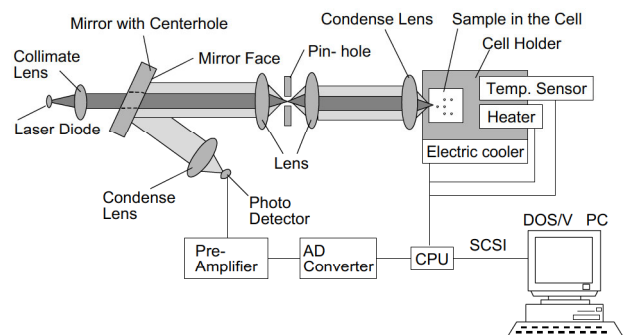


図2 光学系と装置構成  
Optical Bench and System Diagram

### 3.2 セルユニット部

高濃度の原液試料、酸・アルカリ溶媒分散液や有機溶媒などさまざまな試料に対応するため、本装置では、ガラス製のセルを採用した。微小粒子の粒径分布は温度によって敏感に変化するものが多く、試料の温度管理は重要な因子である。LB-500は、セルユニット部に温度制御機能を備え、安定した高精度な測定が可能であり、先端材料の研究開発から工場の品質管理まで幅広い用途に適用することができる。

### 4. ソフトウェア設計のポイント

以下に、微小粒子専用の粒径分布測定装置としての設計ポイントをソフトウェアの面から述べる。ソフトウェア面では、測定した信号を粒径分布に変換するための「演算アルゴリズム」と、使いやすさを追求した「操作ソフトウェア」がある。特に操作性に関するソフトウェアは、当社のレーザ回折/散乱式粒径分布測定装置ともユーザインターフェイスを統一し、機種間の補完性を更に追求した。

#### 4.1 演算アルゴリズム

演算の基本的なアルゴリズムは、第一種フレドホルム積分方程式を解いて、測定された周波数強度分布 $S(\omega)$ から粒径分布 $f(a)$ を求める基本原理<sup>1, 2)</sup>に基づいている。

$$S(\omega) = \int K(\omega, a) f(a) da \quad (1)$$

ここで、 $\omega$ は角周波数、 $a$ は粒子径とする。

この解法は、逆演算と言われる、非常に難しい非線形問題を解く必要がある。本装置では、反復法を最適化して粒径分布を求める独自の方法を取り入れた。

$K(\omega, a)$ は、応答関数と呼ばれる中間関数で、以下のようにして算出する。

$K$ はボルツマン定数、 $T$ は絶対温度、 $\eta$ は溶媒の粘性係数、 $a$ は粒子径、 $D$ は拡散定数とすると、ストークス・アインシュタイン式から拡散定数 $D$ は、(2)式として表すことができる。

$$D = KT / (3\pi\eta a) \quad (2)$$

また、散乱ベクトル $K$ は、(3)式で示される。

$$K = 4\pi(n/\lambda) \cdot \sin(\alpha/2) \quad (3)$$

ここで、 $\lambda$ はレーザの真空中での波長、 $n$ は溶媒の屈折率、 $\alpha$ は散乱角とする。

球形粒子では、周波数強度分布がローレンツ分布関数に一致することが証明されている<sup>3)</sup>ことから、各粒子径での演算周波数強度分布 $S_o(\omega)$ は、(4)式で計算によって求めることができる。

$$S_o(\omega) = 2DK^2 / \{ (2DK^2)^2 + \omega^2 \} \quad (4)$$

反復法で粒径分布、 $f(a)$ を求めるために必要な応答関数 $K(\omega, a)$ は、各々の粒子径で算出された演算周波数強度分布 $S_o(\omega)$ 群から算出される。まず、粒径分布 $f_o(a)$ を初期の仮定粒径分布とする。例えば、全粒子径に対して同じ頻度で分布する粒径分布を仮定する。次に、この仮定した粒径分布 $f_o(a)$ から応答関数を使い、そのときの周波数強度分布を算出する。そして、この周波数強度分布と実測の周波数強度分布の差を計算し、この差が小さくなるように仮定した粒径分布を変更し、変更後の粒径分布を $f_o(a)$ として定直し直す。このループを繰り返し演算する。そして、(1)式が成り立つところ、つまり実測の周波数強度分布と、仮定の粒径分布 $f_o(a)$ から応答関数を使って求めた周波数強度分布が一致したとき、この粒径分布 $f_o(a)$ が、真の粒径分布 $f(a)$ であるとして粒径分布演算を完了する。

なお、この解法と応答関数の作成方法に関しては、現在特許出願中である。

#### 4.2 ソフトウェア操作性

LB-500では、信頼性の高かつ操作がしやすく、さらに、測定できる粒径範囲が異なる当社レーザ回折/散乱式粒径分布測定装置LAシリーズとの補完をはかるために次のようなソフト機能を備えている。

##### (1) 高い操作性

条件設定や変更、3D表示、印刷機能、ファイル処理などのソフトウェア操作性がLAシリーズと統一されており、両者を効率よく使うことが可能である。また、両データの重ね書き表示機能によりデータを一目で比較検討できる。また、取り扱い説明や屈折率表などは、Windows®98のオンラインヘルプ機能で検索できるため、初心者にも使いやすい設計となっている(図3)。

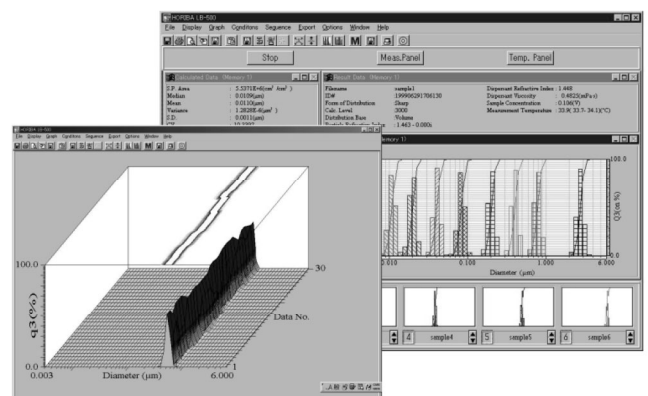


図3 ソフトウェアの基本画面  
Software Characteristics

(2)測定状態のリアルタイム表示

試料セルをセットした状態で、約1秒ごとにサンプル濃度、温度と簡易粒径分布が画面上に表示される。

これにより、試料濃度や分散状況、対流影響などが測定前に確認でき、測定ミスのない再現性の高い測定ができる(図4)。

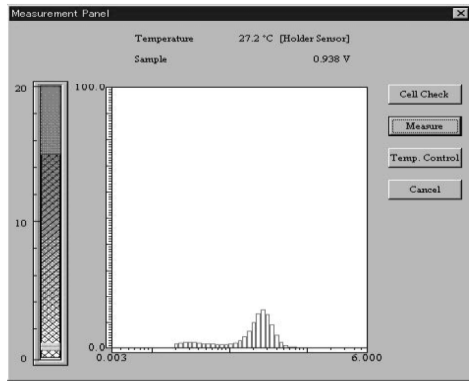


図4 リアルタイム表示 (簡易粒径分布)  
Real-time Display

(3)物性値の自動設定

粒径分布の演算には、分散媒の温度、粘度と屈折率が必要である。この中で試料温度は、セルホルダ部に挿入固定された温度計またはセル内に直接挿入できる温度計の2つのいずれかで測定され、演算に使用される。また、各種の分散媒の粘度と屈折率のデータが予め用意されており、オペレータは分散媒名を選ぶだけでよい。特に、粘度は、測定した温度から自動的に補正した値を用いる(図5)。

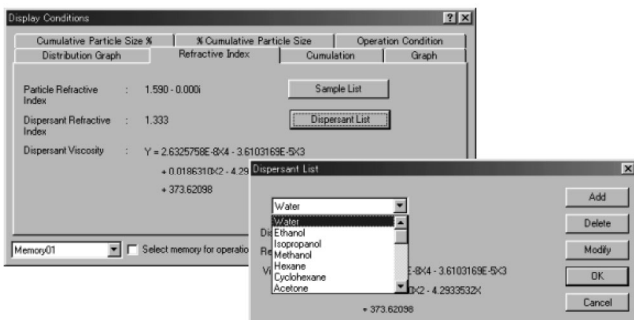


図5 分散媒リスト  
List of Dispersants

(4)学習機能

測定は、操作手順を測定者自身が任意に設定し、一連の操作を一つのボタンで実行させることができる。これにより、測定の簡素化と同時に操作ミスが防止できる。また、セルホルダの温度制御機能により、試料の温度依存性や時間依存性などの測定が自動的に簡単に測定できる。

5.仕様と性能

LB-500の主な仕様を表1に示す。また、図6にいろいろな粒子径のポリスチレンラテックスを測定した実例を示す。

表1 主な仕様  
General Specifications

測定原理	動的光散乱理論	
測定粒子径	3nm~6 μm	
測定時間	約2分間(測定開始から結果表示まで)	
サンプル液量	2~4mL	
分散媒	水、有機溶媒	
通信方式	SCSI(測定部とPC間)	
OS	Windows98	
光学系 光源	半導体検出器	レーザー(650nm) シリコンダイオード
サンプルセル	形状	キュベットセル
	温調(20~70°C)	恒温水循環型 電子温調型
外形寸法	300(W) × 420(W) × 320(H) mm(測定部)	
質量	約18kg(測定部)	

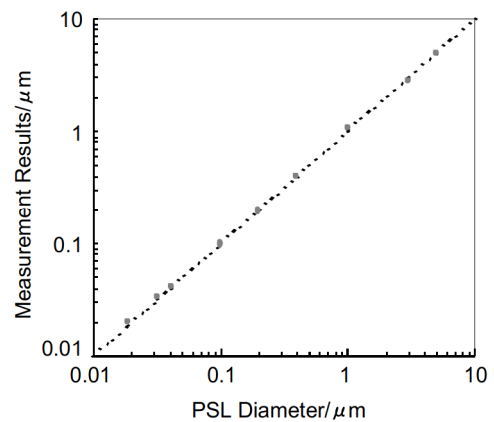


図6 ポリスチレンラテックス実測例  
Example of PSL Measurement

## 6. 着色試料の実測例

図7にLB-500を使って、高濃度顔料を測定した実例を示す。

LAシリーズでは困難であった青色系のサンプルで、なおかつ、高濃度状態でも十分に測定ができることがわかる。この結果は、LAシリーズと組み合わせることにより、nmオーダの微小粒径から、mmオーダの巨大粒子までの広範囲の粒径分布の測定が可能になることを示す。

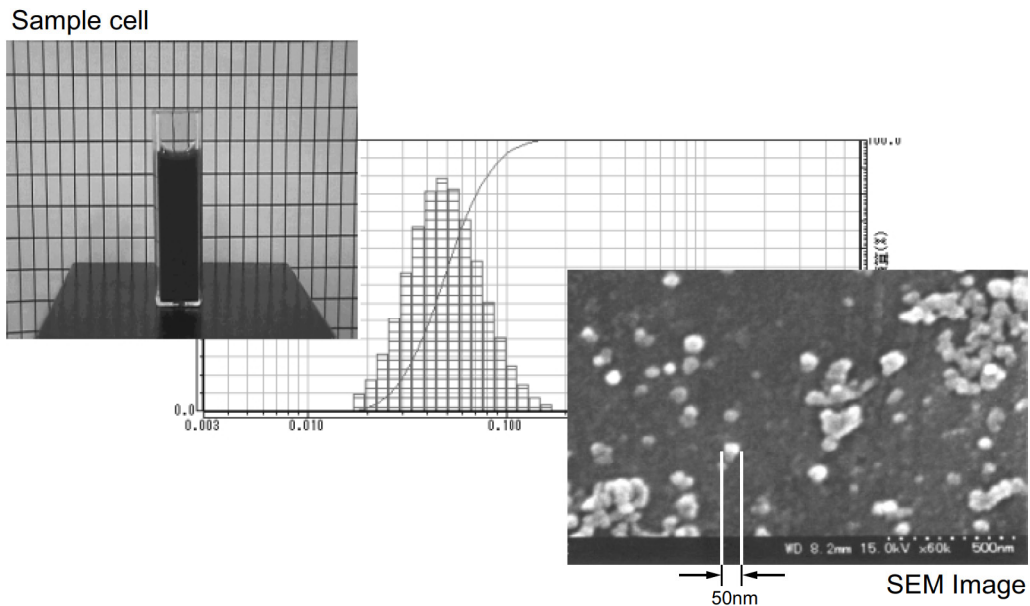


図7 高濃度顔料実測例  
Example of a High-Concentration Sample

## 7. おわりに

以上に述べたように、LB-500は超微小粒子の粒径分布測定が可能で、広い測定濃度に対応した装置である。これは、従来の電子顕微鏡による観察が中心であったナノ素材の研究に定量的な分析手法を提案するものである。最先端の材料開発の分野や品質管理の分野で、幅広くお使い頂ければ幸いである。

## 参考文献

- 1) D.A.ROSS, H.S.DHADWAL, and R.B.DYOTT Journal of Colloid and Interface Science, Vol.64, No.3, pp533-542, May 1978
- 2) H.S.DHADWAL and D.A.ROSS, Journal of Colloid and Interface Science, Vol.76, No.2, pp478-489, August 1980
- 3) W.HINDS and P.C.RESIT, Aerosol Science, Vol.3, pp.501-514, April 1972



山口哲司  
Tetsuji YAMAGUCHI

pH. LA プロジェクト



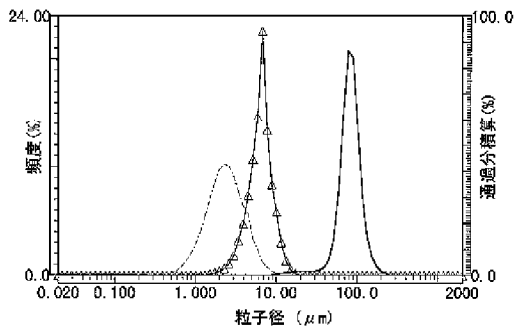
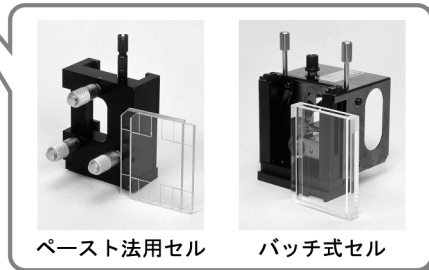
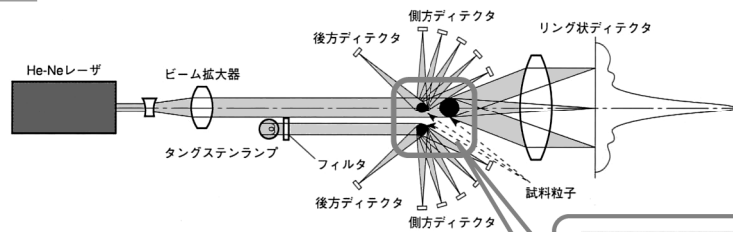
Selected Article  
一般論文

レーザー回折／散乱式粒子径分布測定装置 LA-920 による微量試料の測定

Sampling Method for Small Amount Sample  
Using Laser Scattering Particle Distribution Analyzer LA-920

小倉 淑子

測定原理



バッチセルによる微量アルミナの乾式粒子径分布測定結果

要旨

ホリバは12年前にレーザー回折／散乱式粒子径分布測定装置LA-500を製品化して以来、LAシリーズとして様々な機種を市場に出してきた。最近お客様からの、貴重な微量試料を測りたいとの要望が急増している。本報では、粒径分布の異なる標準試料を各種のサンプリング法で測定し、各手法の微量測定の特徴を比較評価した。また、バッチセルを使い簡易なサンプリング手法による微量試料の測定方法を紹介する。

Abstract

Since developing the LA-500 Laser Scattering Particle Analyzer as a commercial product 12 years ago, Horiba has brought LA series models onto the market. Recently, users have increasingly expressed their desire to analyze small-amount of precious samples. Accordingly, analysis of standard samples with different particle size distributions was conducted using various sampling methods, and the characteristics of small-amount analysis using the various methods were comparatively evaluated. This report describes such analysis and evaluation, and also introduces a method for analyzing small-amount samples via a simple sampling method using batch cells.

## 1. はじめに

レーザー回折/散乱式粒子径分布測定装置は、測定精度、操作性、測定時間、再現性に優れていることから、近年種々の分野で使用されるようになってきた。本方式の粒子径分布測定装置のサンプリング手法には、大きく分けて、試料を溶液の分散媒に分散させる湿式法と、試料粉末を乾燥した自然な状態のまま測定する乾式法がある。さらに、湿式法には、試料液を測定セルの中で循環させながら測定するフロー式、セルの中で攪拌しながら測定するバッチ式、および磁性サンプルやペースト状試料のためのペースト法がある。ペースト法は、極微量の磁性粉を高粘度のシリコンオイルに練りこみ2枚の板状セルに挟み込んで測定する<sup>1)</sup>。

乾式法は、分散媒によって溶解や膨張が生じて状態が変化する粉体に適用されるが、湿式法に比べ多くの試料が必要となる。しかし、薬品、セラミックスなどの開発現場で扱う試料は微量で高価なものが多く、しかも乾燥状態で正確に測定したいとのニーズが急増している。

本稿では、各種サンプリング手法による微量測定の比較を行うとともに、新しい簡易乾式微量測定を紹介する。

## 2. 評価方法

微量測定の妥当性は、粒径分布が異なる各種の標準試料をそれぞれのサンプリング手法で測定し、メジアン径の実測結果、および、再現性のある結果が得られる測定に必要となる最少試料量から評価した。分布範囲の狭い試料としては日本工業規格の試験用粉体及び試験用粒子 JIS Z 8901 No.1, No.2, No.6 の3種類を、また、分布範囲の広い試料としては米国 BCR の検定済標準物質 No.70, No.69, No.67 の3種類、合計6種類を評価用試料に用いた。なお、粒径分布測定にはホリバのレーザー回折/散乱式粒子径分布測定装置 LA-920 を使った。

表1に使用した標準試料の性状をまとめる。図1に示す電子顕微鏡像または光学顕微鏡像から、それぞれの粒子の粒径分布状態を見ることができる。

## 3. 湿式法

湿式法として、フロー式およびバッチ式により測定を行ない、メジアン径と測定に必要な量を確認した。結果を表2に示す。

粒子径の小さな JIS No.1, JIS No.2, BCR No.70 については、どちらの方式でも1~2mgの試料で測定可能であった。分散媒は、フロー式は約150ml、バッチ式は10mlが必要である。LAでは試料の透過率を95~70%に設定したときに、多重散乱が少なく精度よく測定できる。このため、粒子径の大きく、光遮蔽効果の小さな試料ほど多くの試料量を要する。バッチ式の場合は、あらかじめ超音波分散器を用いて適当に分散処理を施したものの一部をセルに注入して測定する。

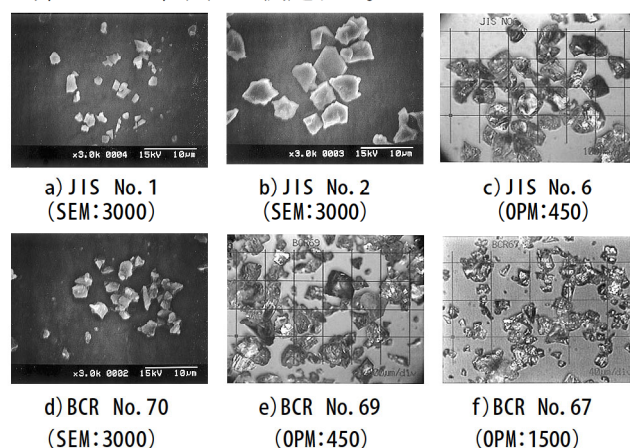


図1 評価用標準試料の電子顕微鏡像(SEM)と光学顕微鏡像(OPM)

The SEM image(SEM) and Optical Microscope image(OPM) of the standard sample

SEM image were taken by Hitach Scanning Electron Microscope S-2300, OPM image were taken by Keyence Optical Microscope VH-6100

表1 評価用標準試料  
The standard sample for the evaluation

Standard	Material	Sample No.	Certified values ( $\mu\text{m}$ )
JIS Z 8901	Albedo fused alumina	No.1	$2 \pm 0.45^{*1)}$
		No.2	$4 \pm 0.5^{*1)}$
		No.6	$57 \pm 3^{*1)}$
BCR	Quartz	No.70	$0.5 - 12^{*2)}$
		No.69	$12 - 90^{*2)}$
		No.67	$3 - 20^{*2)}$

\*1): The Stokes diameter at 50% over size

\*2): The Stokes diameter at 3-94% over size

表 2 湿式法による測定結果（フロー式とバッチ式）  
The measurement result by wet-type (flow and batch method)

Measuring method Sample	Flow system		Batch	
	Median diameter (μm)	Amount of sample (mg)	Median diameter (μm)	Amount of sample (mg)
JIS No.1	2.3	1	2.5	1
JIS No.2	5.3	2	5.5	2
JIS No.6	66.9	100	70.2	20
BCR 70	3.0	2	3.5	2
BCR 69	45.5	100	45.3	20
BCR 67	11.3	50	12.0	10
Measurement condition				
Dispersion medium – Sodium hexametaphosphate				
Dispersion condition – Ultrasonic suspension excitation; 1m (Internal) and 5m (external 100W)				

4. ペースト法

ペースト法は本来、磁性を持つ試料やペースト状試料を希釈なしに測定するために開発された手法である。たとえば、磁性酸化鉄をシリコンオイル (1000Pa・s) に約 10 分間乳鉢でペースト状に練りこみ、2 枚のガラスプレートに挟み測定する。透過率調整のために、適当なスペーサを用いることもある。今回は、他の手法との比較のため、JIS No.1, No.2, No.6 の三つを上記の手法で調整して測定した。結果を表 3 に示す。

メジアン径はいずれもフロー式測定の場合より大きい。これは非球形の試料をセルで押さえるため、粒子が薄くなろうと光路に対して直角方向に配向したため、または凝集が生じたものと推察している。今回、JIS No.6 を測定の際に、スペーサーの厚さが薄く、また試料がセルより硬い研磨材であったためセルに傷がついた。ペースト法でこのような試料を測定することは少ないと思われるが、身近な失敗例として報告しておく。

表 3 ペースト法による測定結果  
The measurement result by paste method

Sample	Median diameter (μm)	Amount of sample (mg)
JIS No.1	2.6	2~3
JIS No.2	6.5	3~5
JIS No.6	90.4	100

5. 乾式法

図-2に乾式フローセルの構造図を示す。標準的な乾式測定は次の手順で行う。まず、試料カップに約5mlの試料を投入し、カップを振動させながら吸引機により吸い込み、粉体がセルを通過する際に測定を行う。

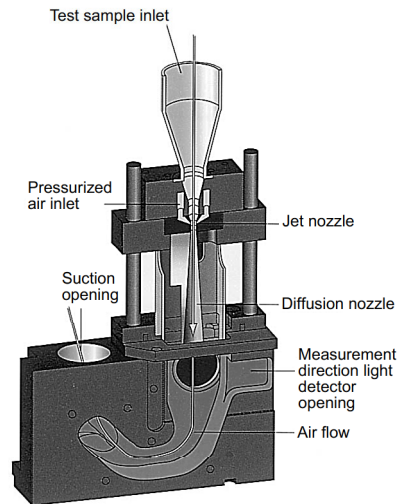


図 2 乾式フローセルの構造  
The dry method flow-type cell

乾式測定には透過率モードとトリガーモードの2つの自動測定モードがあり、前者は、透過率が設定された範囲内にある散乱データのみを有効に取りこむ。その分、試料が余計に必要となる。後者は設定された強度以上の散乱光が検知されたときに測定が開始される。試料が少ない場合は、より微量試料で測定できるトリガモードが用いられる。

今回の乾式法の評価では、トリガーモードで行い、測定条件は次のように設定した。

- データの取り込み回数 : 1 回
- トリガー測定検出器番号 : 70 番
- トリガー・散乱光設定強度: ブランク値の 2 倍

結果を表 4 に示す。

表 4 乾式トリガー法による測定結果  
The measurement result by dry-type trigger method

Sample	Median diameter (μm)	Amount of sample (mg)	Success rate (%)
JIS No.1	1.6	200	50
JIS No.2	4.9	200	50
JIS No.6	74.5	500	20
BCR 70	2.6	200	50
BCR 69	42.5	300	20
BCR 67	10.4	200	30

表中の測定確率とは、試料投入回数に対する測定値が表示される回数を比率で表わしたもので、粒子径の小さいものほどセル中に滞留する時間が長くなるため測定できる確率は高くなり、逆に大きいものほど低くなる。今回は400～2500mgの試料が必要で、湿式やペースト法に比べると段違いに多くを要したが粒子径に応じてトリガー検出器を選び、データ取り込みのタイミングに合わせてサンプルを投入するようにすると、スパテラ1杯程度のサンプルを1回投入するだけでも測定できる。

## 6. 簡易乾式バッチ測定の試み

乾式での微量測定をしたいとの要求は多い。前述のように、トリガー測定の条件設定、試料投入のタイミング合わせをうまくすれば微量測定が可能となる。しかし、これにはかなり熟練が必要になる。

今回、この煩わしさを解消する一つの方法として、湿式用バッチセルを利用した簡易な乾式微量測定を試みた。

従来、粒径分布測定においては、サンプル粒子がセルに付着するのを如何に防ぐかがオペレータの課題であった。事実、乾式セルにおいても試料をセル内面に付着させないような空気の流れを作る構造にしている。今回は、その発想を逆に捉え、セル内面に試料をうまく付着させることができれば測定できるはずである。そこで、バッチセルの底角部に2～3mgの試料を投入し、エアガン(KURITA製ツリーガン<sup>TM</sup>、エア供給圧0.5mPa)で吹き上げて見た。すると、粉体はセル内壁にぶつかりながらうまく分散され付着した。この時、セル開口部を手でふさぎながら行うとセルの中心付近に付着させることができる。但し、JIS No.6とBCR No.69は粒子径が大きいためエアガンを使っていない。

結果を表5に示す。

この方法はうまく付着する試料であれば必ず測定できるが、硬度の高い試料の場合にはセル内面を傷つけないように注意が必要となる。

表5 乾式バッチ法による測定結果  
The measurement result by dry-type batch method

Sample	Median diameter (μm)	Amount of sample (mg)
JIS No.1	2.2	2~3
JIS No.2	6.1	2~3
JIS No.6	76.3	5~10
BCR 70	5.4	2~3
BCR 69	56.7	5~10
BCR 67	11.3	2~3

## 7. 考察

各測定手法による粒子径分布の測定結果を図3に示す。(P.43 参照)

分布範囲の狭い試料 JIS No.1, No.2, No.6は、No.2のトリガー測定を除いてはほぼ一致した結果が得られた。なお、No.2のトリガー測定のメジアン径が他と異なっているが、これは測定回数が少ないために生じたバラツキと判断している。

一方、分布範囲の広い試料では、BCR No.69, No.67の2つはいずれの手法もほぼ一致する結果が得られた。しかし、BCR No.70を乾式バッチ測定した場合、1μm以下の粒子の存在比率が極端に少なく、ピークトップが他の手法に比べ大きい方に偏っている。これは、乾式バッチの場合、一般に知られているように微小粒子ほど捕集効率が悪くなるためか<sup>2)</sup>、あるいは凝集によるものかの原因解明は、100μm以上の大きな粒子への適用性の確認とともに今後の課題である。

## 8. おわりに

以上、各種サンプリング手法の特徴の検討と、湿式バッチセルを応用し、簡単に微量乾式測定ができる一例を紹介した。本簡易法は試料の付着力の解明、セル構造など検討すべき課題は少なくないが、お客様からの様々な要求に対し頭を悩ましていた分析サービス担当者が、発想の転換から意外な効果が得られた例と考え紹介した。すでにLAをお使いいただいているお客様にも拙稿が少しでもお役に立てれば幸いである。

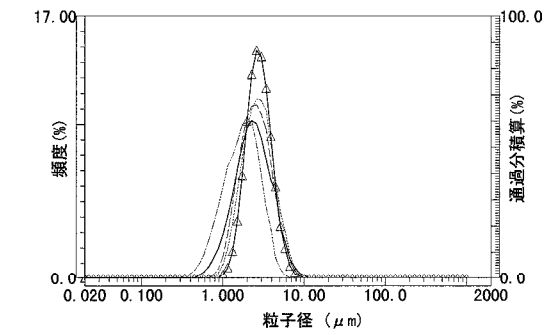
今後とも、さらに広い分野でLAシリーズをご活用いただけることを願い、ノウハウの蓄積と創造を高めていきたい。

## 参考文献

- 1) 実用新案 第2598857号
- 2) 粉体工学便覧 第2版 粉体工学会 日刊工業新聞社 p.25 粒子の慣性力を利用する方法

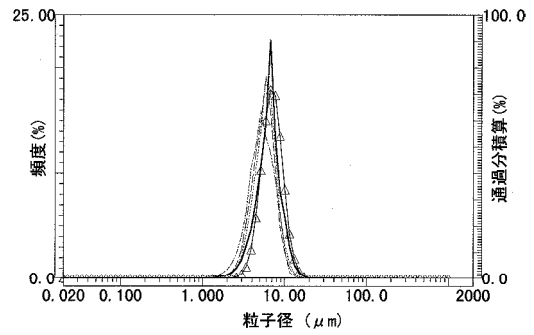


小倉淑子  
Yoshiko OGURA  
分析センター



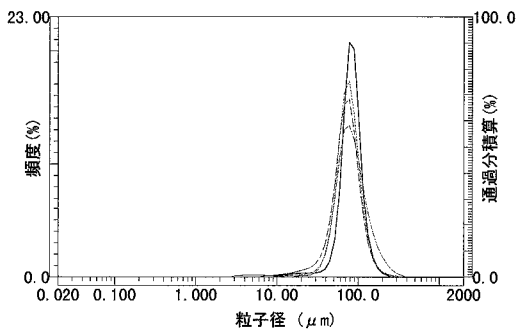
a) JIS No. 1

-----	Wet-type flow method	2.333 μm
.....	Wet-type batch method	2.520 μm
-----	Dry-type trigger method	1.6340 μm
_____	Dry-type batch method	2.187 μm
△-----	Paste method	2.564 μm



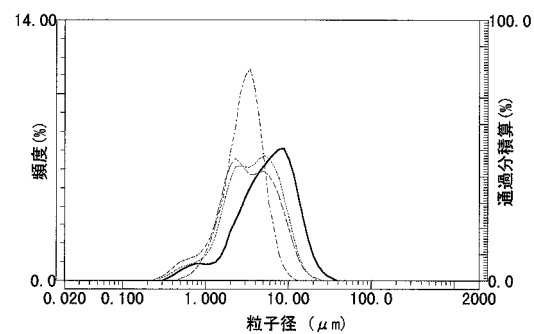
b) JIS No. 2

-----	Wet-type flow method	5.278 μm
.....	Wet-type batch method	5.510 μm
-----	Dry-type trigger method	4.892 μm
_____	Dry-type batch method	6.053 μm
△-----	Paste method	6.543 μm



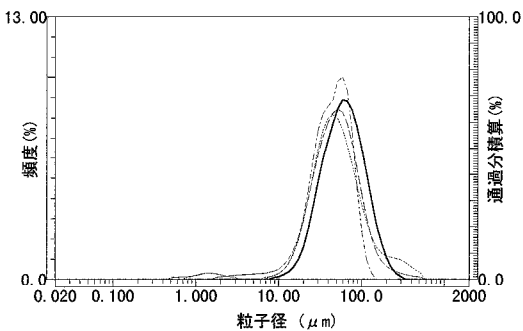
c) JIS No. 6

-----	Wet-type flow method	66.864 μm
.....	Wet-type batch method	70.198 μm
-----	Dry-type trigger method	74.496 μm
_____	Dry-type batch method	76.308 μm



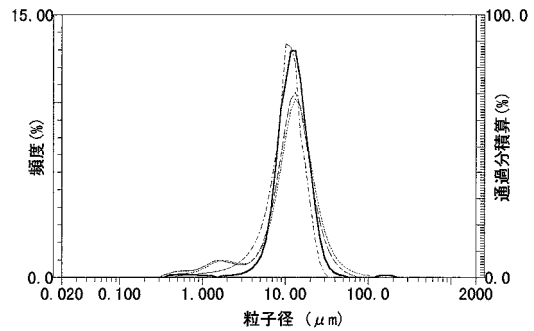
d) BRC No. 70

-----	Wet-type flow method	2.949 μm
.....	Wet-type batch method	3.472 μm
-----	Dry-type trigger method	2.835 μm
_____	Dry-type batch method	5.446 μm



e) BRC No. 69

-----	Wet-type flow method	45.471 μm
.....	Wet-type batch method	45.257 μm
-----	Dry-type trigger method	41.325 μm
_____	Dry-type batch method	56.319 μm



f) BRC No. 67

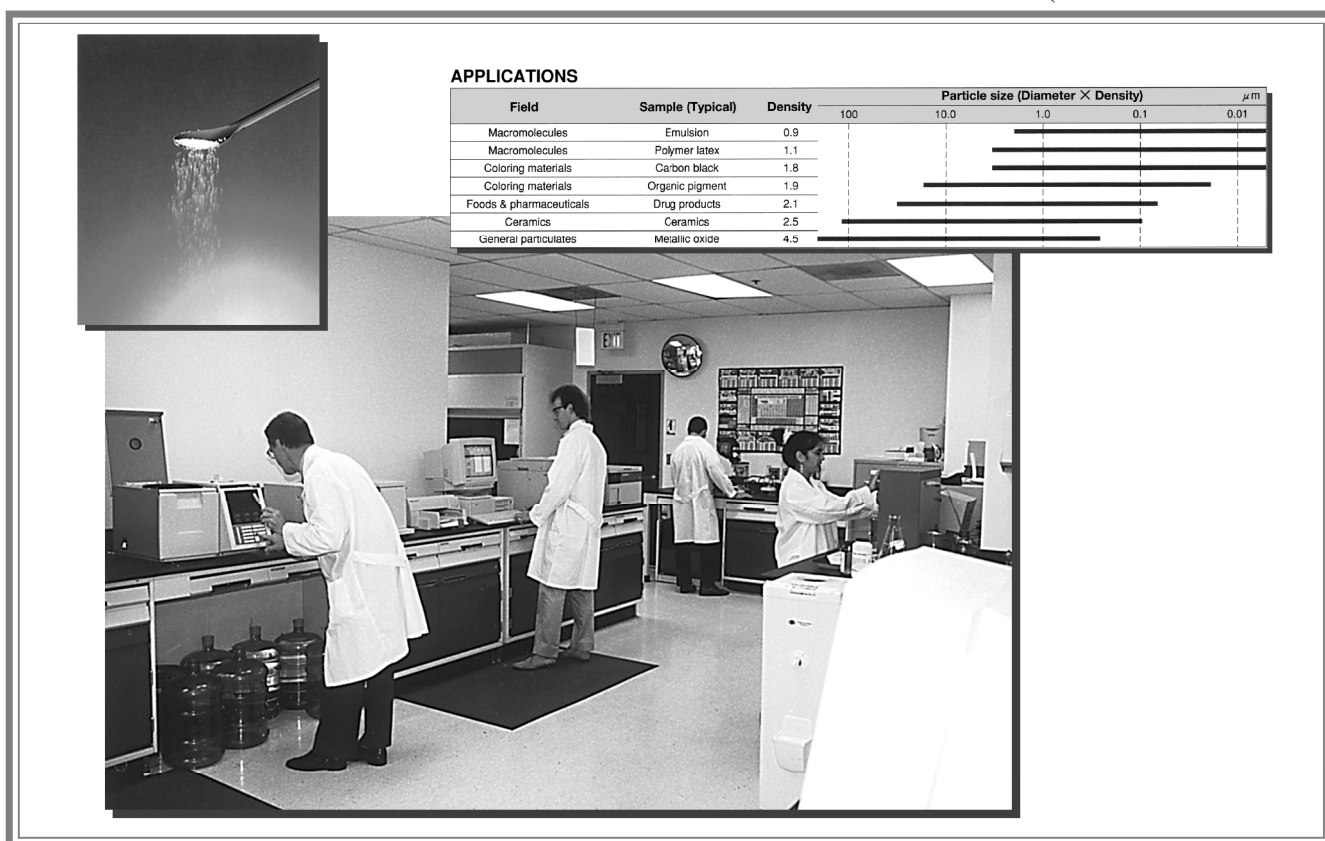
-----	Wet-type flow method	11.288 μm
.....	Wet-type batch method	11.975 μm
-----	Dry-type trigger method	9.847 μm
_____	Dry-type batch method	11.391 μm

図3 サンプリング法による粒径分布の差異  
The particle size distribution by various sampling method

## The Role of the Applications Laboratory in Particle Size Analysis

Michael C. Pohl\*

(\*Horiba Instruments Inc.)



### 要旨

ホリバ・インスツルメンツ社(HII)にアプリケーション・ラボが設置されてから16年が経過した。この間、ラボの役割は、粒子径計測装置の販売前支援から、特殊な粒子計測方法の開発へと発展してきた。本稿では、その発展過程を簡単に紹介し、製品販売や開発そしてお客様にいかにも満足していただくかについて詳しく述べる。粒子径の測定装置は、年々、高度にまた複雑化されており、ラボ担当者は、市場ニーズに合わせて技術の向上をはかっている。FDAの新たな規格への対応、ISO-9001の取得・維持、さらにはASTMが主催する“相互試験”などにも積極的に参加している。これらの活動を通して、このアプリケーション・ラボがホリバの世界中のお客様に付加価値をお届けしている。

### Abstract

In the sixteen years since the applications laboratory was established at Horiba Instruments, Inc. The role of the laboratory has evolved from providing pre-sales support to developing sophisticated customized solutions to unique particle size analysis problems. This article briefly describes the history of the applications laboratory and details the roles it has played in product sales, support, development, and achieving customer satisfaction. As particle size analysis instruments have become more sophisticated and complex, the laboratory staff has had to learn new skills and adapt to changes in the needs of the marketplace. The impact of new FDA regulations on instrument performance and the requirements of achieving and retaining ISO-9001 registration are described. The attention to accuracy and reliability has led to an ongoing participation in ASTM-sponsored “cross-check” testing to validate the performance of Horiba’s instruments. The article concludes with an assessment of how the applications laboratory provides value to Horiba’s worldwide customers.

## <Early Laboratory Work>

At Horiba Instruments, Inc. we established our applications laboratory in 1984 to support our customers. The role was originally confined to validating the performance of Horiba's products by measuring customer-provided samples before the customer placed an order for products. The concept of the applications laboratory was developed by Dr. Robert Gafford to assure that the equipment was properly installed at the customer's facility by Horiba personnel. Since this time our facility has grown rapidly, as has the number of people performing this function. The original mission is still critical, but it has grown in many different directions.

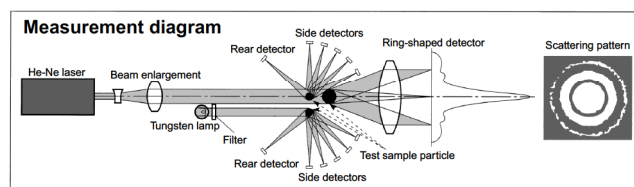
The applications laboratory was originally founded to aid in the introduction of the "Centrifugal Sedimentation Analyzer CAPA-500" to the United States market. Being a cuvette centrifuge, it was a totally new product to potential customers. In order to operate it properly a series of questions had to be answered prior to running the instrument. These included how to properly sample the sample container, what dispersion liquid to use, what surfactant to add, how much energy to use to aid dispersion, etc. The need to answer these and other questions related to the set-up and operation of the instrument dictated the establishment of the Applications Laboratory.

In the early years, the testing of samples from prospective customers was the primary focus for the laboratory. With no established base of customers, it was critical to show the applicability of the new instrument to the customer's samples. Typically a customer would send 2-4 samples to the laboratory to be analyzed. In a very large percentage of the cases, the final purchasing decision was made based on the quality of these results. With an ever-increasing base of knowledge about sample preparation and

analysis, the business grew and prospered.

The first major expansion in the laboratory took place in 1987. At that time it was recognized that one of the barriers to Horiba's success was a lack of international recognition of Horiba and its products. A decision was made to attempt to develop some methods centered around Horiba's equipment. At the time, the American Society for Testing and Materials (ASTM) was selected as the venue to obtain the desired recognition. Hence, the ASTM committee D21.07 was approached to begin the long process. First a procedure was written to cover the Horiba products and then the arduous task of conducting multiple tests on multiple samples at multiple locations was begun. The staff of the Applications Laboratory spearheaded this major technical effort. The result of this effort was procedure ASTM C-1182 that was approved in 1991 and is currently still in use.

In 1989 Horiba Ltd. realized that laser light scattering was a key technology for particle sizing in the 1990's. This led to the development of the "Laser Particle Size Distribution Analyzer LA-500". The introduction of this new product caused some profound changes to the staffing and expectations for the applications laboratory. Additional staff members were hired and the staff was required to evolve from performing sample analysis to acting as consultants in particle size analysis. The questions changed dramatic from, "How do I analyze my sample?" to, "Where do I find information about refractive index, microscopy,



Optical system of the LA-920

## 粒径分布測定におけるアプリケーションラボの役割

### <黎明期>

ホリバ・インスツルメンツ社(HII)のアプリケーション・ラボは、お客様に我々の製品を購入していただく際の事前評価を目的として1984年に設立された。その後の市場の急速な拡大に伴い、ラボの設備・人員が拡充され、役割もいろいろな方向に広がった。

遠心式粒度分布測定装置CAPA-500を米国市場へ拡販する目的で設立されたラボの使命は、お客様に我々の製品を正しく使っていただくためのお手伝いをするにあった。

試料の保持をどうするか、分散剤として何をを使うか、表面活性剤として何をを使うか、分散エネルギーはどれくらいが適当かなど、全ての質問にお答えし、お客様をサポートすることがその使命であった。

初めは、ご購入が有望なお客様からのサンプル対応がラボの主要な役割だった。まず、お客様から2~4種類のサンプルをお預かりし、分析する。得られた分析結果を通して装置の評価が下され、最終的に、高い確率で購入が決定された。

この頃、ビジネスを成功させるためには、ホリバブランドと製品自体の知名度を国際的に高める必要があった。そこでホリバの手法がASTMに掲載されるよう総力を挙げ、ついに1991年に承認された。それが、現在用いられている

sedimentation, etc.?”

The early 1990's saw the beginning of the quality movement in the United States and Europe. In order to respond to the new requirements, the laboratory took on new challenges. Issues such as QA procedures, sample logging procedures, statistical process control charting and others became new requirements for the laboratory.

## <New Horiba Products

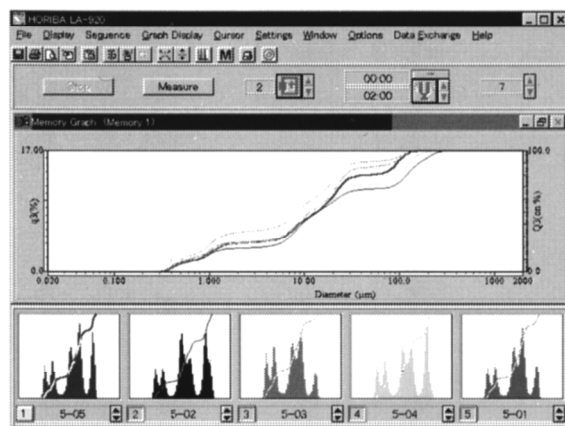
### Required New Skills>

Another major shift in the role of the laboratory occurred in 1992 with the introduction on the “Laser Particle Size Distribution Analyzer LA-900”. This marked a major shift in the laboratory products that Horiba produced. For the first time Horiba offered products that were run by a personal computer (PC) rather than an embedded microprocessor. This philosophy has proven to be correct for the marketplace, but presented severe challenges for the applications laboratory. We had to develop a knowledge of computers, printers, software, etc. and we had to become expert enough in these matters to discuss them with customers.

The first step to address this challenge was to bring a knowledgeable person on staff to direct this effort. The person use close was Andy Gunewardena who continues to lead that effort today. We also stepped up the requirements we established for our laboratory analysis and began hiring people with good computer skills. We also selected good quality vendors whose products we integrated with our LA-900. This selection of high quality partners has served us well over the years, as customers have recognized the quality of our product offerings.

The ever-increasing need to provide telephone support to

our customers on a variety of issues was also recognized. Since our products are used by a variety of users from Ph.D. scientists to operators with high school diplomas, we must be able to answer many questions about our products. Correct and complete answers to users' questions are critical to the proper operation of our instrument and hence the customer's ability to generate good data with our equipment. In our case, we have a toll-free telephone number providing our



Screen display of the LA-920

customers access to our laboratory staff. The presence of knowledgeable friendly people to answer these questions is key to our success with customers. Over the years our ability to identify good people to handle this role has been crucial to our success.

粒度分布測定の基本方法(C-1182)である。

粒度分布計測の1990年代のキーテクノロジーがレーザ散乱法にあると気づいたホリバは、早速レーザ回折/散乱式粒度分布測定装置LA-500を開発した。これを契機に、ラボのスタッフは“このサンプルはどのように測れば良いのだろうか？”から“屈折率、顕微鏡像、沈降など関連情報はどこにあるのだろうか？”へと意識改革が急速に進んだ。一方、1990年代の初めには、米国とヨーロッパでは、品質に対する大きな波が押し寄せていた。お客様から品質関連の各種ドキュメントがラボに対しても要求されるようになった。

## <新製品には新たな技術対応力が必要>

1992年にはパソコンを組込んだレーザ回折/散乱式粒度分布測定装置LA-900を製品化した。この頃から、ラボのスタッフにはパソコンに関する知識を十分に備えておく必要が出てきた。優秀な科学技術者を採用し、高い知識を持つベンダーと協力することによって、製品自体の品質の高さとあいまってお客様に浸透していった。お客様から寄せられた様々な問い合わせに対して、正しく完全にお応えし、製品を適正に使って良い結果を得ていただく。お客様とともに歩む姿勢こそが、今日の成功につながっている。



## <Laboratory Provides Custom Support>

An important function that has developed over the years is that of providing custom support to key customers. This function may take the form of customized software, a customized sample preparation procedure, or a customized data presentation format. Americans have come to expect that any products they purchase can be tailored to meet their specific needs—particle sizing is no exception to this trend. For example a key customer who manufactures consumer products had a bimodal sample that required special analysis. Custom software was written to meet their needs. This yielded multiple orders from throughout the world. A major industrial product supplier needed to use their instrument as a portable analyzer. A custom shipping case was developed to prevent shipping damage. A well-known government agency needed to run some equipment from the inside of a van. The laboratory developed a system to power the equipment through a connection to the van's cigarette lighter. A global food supplier needed to study the stability of milk as a function of temperature. A temperature-controlled flow cell was developed to permit this study. There are hundreds of examples of the applications laboratory coming up with creative solutions to meet customers' needs.

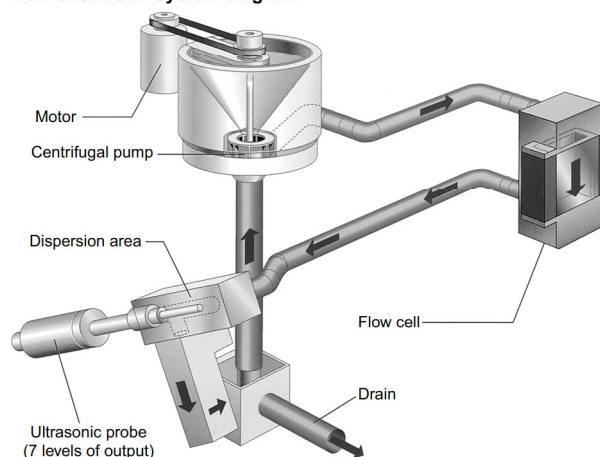
A new area of concern that has arisen recently is the idea of instrument validation. Many customers are concerned that as their instruments age, they will not perform as well as they did when they were new. A variety of organizations have created testing protocols to address this issue. The laboratory plays a lead role in developing and checking these methods. A key example of this is the ASTM cross-check program. Several times per month samples are run and compared to results from other laboratories around the world. A similar program in Europe called "proficiency testing" is also addressed. New ASTM methods are validated by

performing round-robin tests. We again play a key role in the evaluation of the new methods, as well as their applicability.

## <Toward to the High Reliability and the Solution>

In 1997 a key decision was made by Horiba Instruments Inc. to achieve ISO-9001 certification by 1998. This decision had major repercussions for the applications laboratory: emphasis went from doing the job properly to properly documenting how the job was done. This new methodology was critical to the continued growth and success of laboratory products, but was sometimes difficult to implement. This shift from output to process forced us to develop the discipline to adopt and follow standard procedures in our applications laboratory.

New circulation system diagram



Sample circulation system for the LA-920

## <お客様の満足を>

もう一つのキーポイントは特注対応である。特殊なソフト、サンプルの前処理、分析結果の処理など、ホリバが米国市場に進出できたのは、この対応力のおかげにほかならない。複合材料用の特殊分析法、カスタムソフト、ポータブル分析装置、輸送用梱包ケース、自動車搭載用電源、牛乳研究用の温度制御付フローセルなど、市場からの数えきれないほど様々な特殊な要求に対して、ラボは創造性をもって解決にあたってきた。

最近、分析装置の有効性の確認に大きな関心が集まってきている。この問題に対して、多くの試験研究機関が試験方法を提案している。例えば、ASTMの相互チェックプログラムがあり、これはヨーロッパの熟練度試験(proficiency testing)と類似している。ASTMでは持ち回り試験(grand robin tests)も行われている。ラボはこれらにも積極的に対応している。

## <信頼性の向上とソリューションの提供に向けて>

IIIでは、1998年までに品質管理の国際基準ISO-9001を取得することが決定され、ラボの発展に欠くことができないと判断し、積極的に活動を展開してきた。その基本は、決められた手順にそって作業を進めることである。同じ頃、米国食品医薬局(FDA)は、分析結果の品質に関心を寄せ、計測機器メーカーに対し有効性を示す資料の作成を求めてきた。我々は薬品業界の助言を得てこれに応えた。このような要求に対し積極的にサービスする中から、逆に我々の製品に

At about this same time the laboratory was faced with a new challenge from the pharmaceutical industry. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) became very concerned about the quality of data produced by analytical instruments in general. Due to this concern, they developed a methodology to determine proper performance. This required that the manufacturers of the equipment develop specific documents to validate the instrument performance. With the help of a consultant from the pharmaceutical industry, the laboratory was able to develop the methods and the documents to meet these requirements. This extensive effort allowed us to sell products to this critical and fast-growing industry. It has also evolved into a profitable business for Horiba, as we sell documents and service to perform IQ/OQ procedures. Providing this service to this industry has again helped us improve our knowledge about our products.



Michael C. Pohl, Ph.D.

Vice president  
Horiba Instruments Inc.

The hallmark of the applications laboratory has been its ability to adapt to the changing market requirements in North and South America. American customers have come to expect instrument suppliers to provide complete solutions rather than just instruments. An instrument that does not provide meaningful data to the customer is viewed as a waste of money. The laboratory is constantly searching for new ways to improve the value of Horiba's products to the customer. We see this as one of the keys to success in the twenty-first century. Since we are striving to be a key supplier of these laboratory products in the new millennium, we will continue to emphasize the importance of the applications laboratory to our customers!

---

関する新たな知見も得られている。

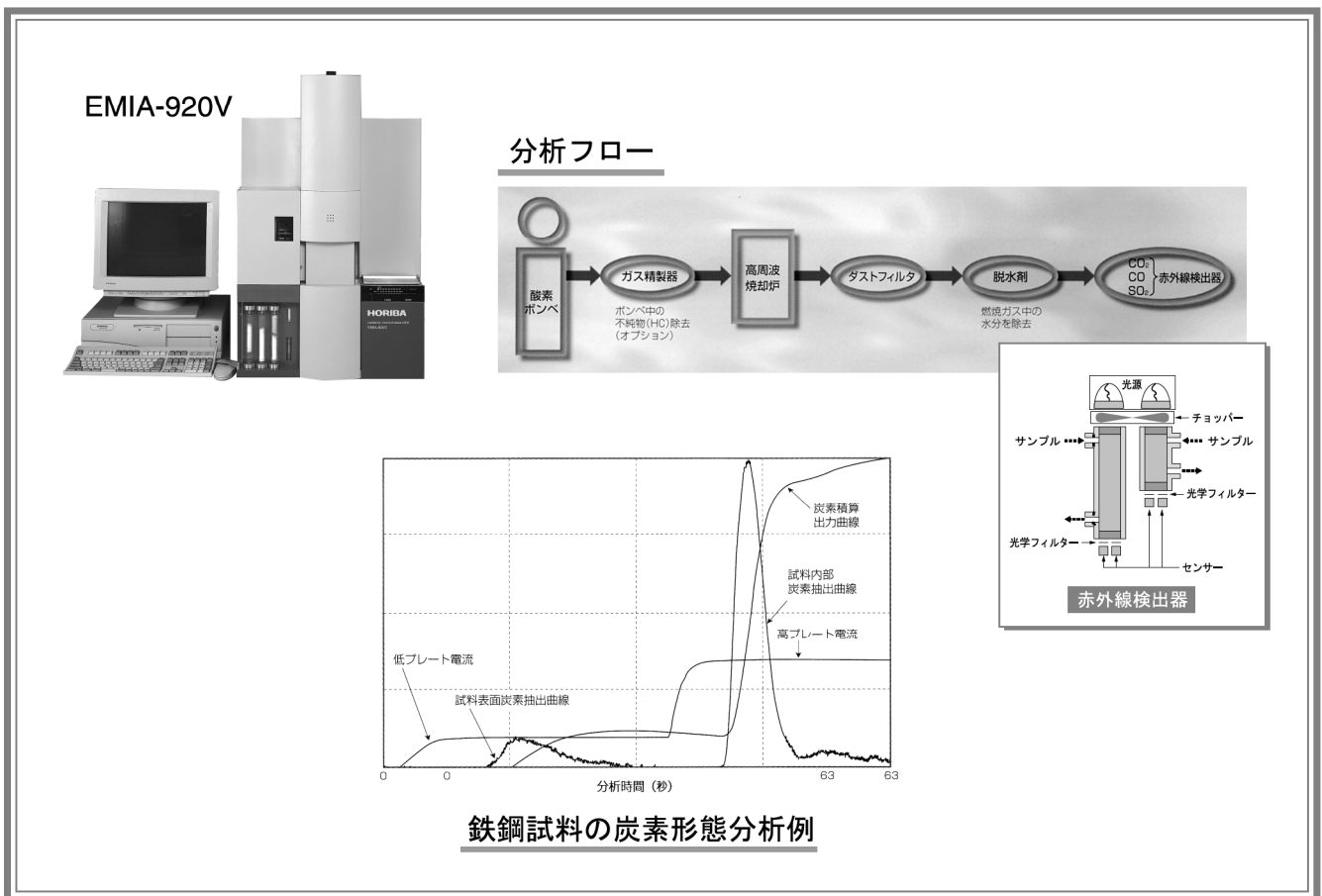
ラボの評価基準は、北米市場のニーズの変化に対しいかに対応できるかである。お客様は、装置そのものよりも解決策を求めている。意味のあるデータを提供しない装置は、お金の無駄使い以外のなにものでもない。ラボは、お客様がホリバ製品に対して価値を高めていただくように常に新しい方法を模索している。これこそが、21世紀を成功に導く鍵であり、新たな2000年代にも継続してキーサプライヤーとなりうるためには、ラボの役割がますます重要になっている。

(抄訳 編集部)

Selected Article  
一般論文

固体中炭素・硫黄分析装置 EMIA-V シリーズ  
The EMIA-V Series Carbon and Sulfur Analyzers

駒谷 慎太郎



要旨

「高精度・迅速・使い易い」を基本コンセプトとした固体中炭素・硫黄分析装置EMIA-Vシリーズをラインアップした。鉄鋼をはじめとする様々な材料分野において、極微量から高濃度の領域にわたり効率よく分析したいとの要望がますます強まっている。本稿では、EMIA-Vシリーズが、どのような技術でこれらのニーズにお応えしようとしているのかを、本機の特長的機能を中心に紹介する。

Abstract

Horiba's EMIA-V series of carbon and sulfur analyzers were inspired by the basic concepts of "high precision" and "speed and ease of use." Workers in various materials fields (especially iron and steel) need instruments to efficiently analyze their materials for amounts of carbon and sulfur ranging from minute traces to high concentrations. The author describes the technology used by the EMIA-V series analyzers and focuses on the characteristic functions of these versatile machines.

## 1. はじめに

鉄鋼・非鉄金属・非金属材料は、品質を高め、維持するために、材料中の炭素(C)や硫黄(S)の含有量を厳密に管理することが必要不可欠である。例えば、鉄鋼中のCは、硬さや強さを決める重要元素であり、所定の特性を持った鋼を作るためには含有量を厳密にコントロールする必要がある。特に高級鋼の一種である自動車用の鋼板では、高い延性を得るために炭素濃度を10ppm(m/m)程度の極微量にコントロールすることが要求されている。また、鉄鋼中のSは、薄い板材や細い線材に加工した時に硫化物として結晶粒界を形成し、割れや折れの原因となるため極力少なくする必要がある。表1に各種材料分野における炭素・硫黄含有量を示す。材料により、分析すべき対象が極微量から高濃度まで非常に幅広くなっている。

表1 各種材料中の炭素・硫黄の含有量  
Carbon and Sulfur Content of Various Materials

Material		Carbon	Sulfur
Iron and Steel	Ultra trace	~ 10ppm	
	Trace	~ 100ppm	
	General	~ 4%	~ 1%
Nonferrous metal		~ 6%	~ 1%
Nonmetal	Coal	~ 80%	~ 20%
	Organic material	~ 80%	~ 20%
	Ceramics	~ 30%	-

一方、厳しい経済環境が続く中、経費の削減に直接つながる分析装置が強く求められている。分析時間の短縮はもちろん、高度な分析技術を持つ専門のオペレータではなく、だれもが容易に取り扱うことができる操作性、保守性、保全性の優れた分析装置が求められている。

ホリバは、これら市場からの多種多様なニーズに対応するため、JISの分析規格をはじめ、ISOの分析規格に適合し、かつ高精度、迅速、また使い易い固体中炭素・硫黄分析装置EMIA-Vシリーズをラインアップした。

## 2. 分析原理

EMIA-Vシリーズの分析原理を図1に示す。

試料を高周波誘導加熱炉にて酸素(O<sub>2</sub>)を流しながら加熱・燃焼すると、試料中の炭素(C)は主に二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)と一部が一酸化炭素(CO)に、硫黄(S)は二酸化硫黄(SO<sub>2</sub>)に、水素(H)は水蒸気(H<sub>2</sub>O)に変換される。測定上の妨害成分であるH<sub>2</sub>Oを脱水剤(過塩素酸マグネシウム)により除去し、残ったCO<sub>2</sub>、CO、SO<sub>2</sub>ガスを非分散型赤外線ガス分析計へと導入する。分析計では、ガスの赤外線吸収特性により、ガス濃度に応じた信号変化が生じる。この信号変化を、ガス流量およびガス温度と共に逐次マイクロコンピュータ(CPU)に取り込み、演算処理して瞬時のガスの質量を求める。こうして測定した瞬時ガスの質量を燃焼完了まで積算することにより試料中の炭素、硫黄の含有総量を求めることができる。さらに、この値をあらかじめ秤量しておいた試料質量で除算すると含有率が求められる。

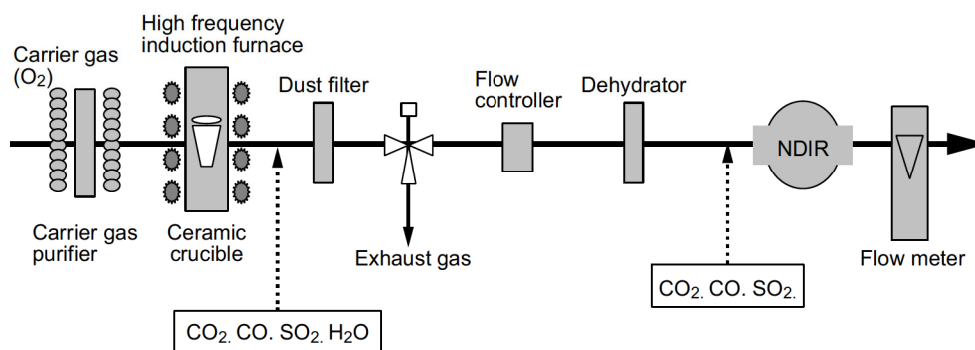


図1 EMIA-V シリーズの分析原理  
Analysis Principle of the EMIA-V Series Analyzers

### 3. 装置の構成

EMIA-V シリーズは、分析計本体、データ処理部 (Windows®をインストールしたパソコン、モニター、プリンター) および天秤から構成される。さらに、お客様の用途に合わせて選んでいただけるよう、性能や機能が異なる機種をラインアップしている。

#### (1) EMIA-920V

本機種は、極微量 (10ppm 程度) から高濃度までの広い範囲を高精度に分析できる最高級機種である。高い分析精度を維持するため、燃焼時に発生するダストの燃焼炉内への蓄積を除去するオートクリーナーや、キャリアガス中の不純物 (主に炭化水素) を除去する精製器を標準装備している。

#### (2) EMIA-320V

本機種は、微量から高濃度まで幅広い用途に使用していただくことを目的としている。試料の種類や分析頻度に応じて、オートクリーナー、精製器はオプションとしている。

#### (3) EMIA-220V

本機種は、中濃度から高濃度までを手軽に分析できるようユーザビリティを追求したもので、できる限りシンプルで使いやすい重点をおいている。

EMIA-V シリーズの主な仕様を表2に示す。

表2 EMIA-V シリーズの主な仕様  
General Specifications for the EMIA-V Series

Specifications		EMIA920V	EMIA320V	EMIA220V	
Accuracy	Analysis range	C	0-6.0%	0-6.0%	
		S	0-1.0%	0-1.0%	
	Standard deviation( $\sigma_{n-1}$ )	C	0.3ppm	2ppm	
		S	0.3ppm	2ppm	
	Coefficient of Variatio(CV)	C	0.5%	1.0%	
		S	0.75%	1.5%	
Functions	Automatical cleaning	○	(Option)	-	
	Carrier gas purifier	○	(Option)	-	
	Plate current controller	○	○	○	
	Self-diagnosable system	○	○	○	
	Operational aid	○	○	○	
	Automatic saving of extraction graph	○	○	Manual saving	
	Data processing of extraction graph	○	○	-	
	Remote maintenance	○	○	○	
	Sample	Iron and Steel Ultra-trace	↑	↑	↑
		Trace	↑	↑	↑
General		↑	↑	↑	
Non-ferrous metal		↑	↑	↑	
Non-metal		↑	↑	↑	

### 4. 高性能化

EMIA-V シリーズでは、ガス濃度測定を行うために非分散型赤外線吸収法<sup>9)</sup>を用いている。本測定法は、ホリバが最も得意とする分析技術の一つであるが、より高感度で安定な測定を行うために新たな技術を開発した。

#### (1) 高感度赤外線センサ

心臓部となる赤外線検出器として、低濃度CO<sub>2</sub>、高濃度

CO<sub>2</sub>、CO、SO<sub>2</sub>の4種類のガスにおいて、赤外線吸収波長を選択できる光学フィルターとパイロセンサーを用いた。高感度測定を行うため、分析部・検出器の周囲温度の安定化には特に配慮している。

#### (2) 広いダイナミックレンジ

極微量から高濃度までの幅広い範囲の試料を分析するために、測定するガス濃度に応じて分析計の濃度範囲を自動的に切換えるようにして、ダイナミックレンジを広くしている。

#### (3) 高速演算

本装置は、抽出したガスの濃度値を積算することにより試料中の炭素硫黄の含有総量を求めている。試料の組成、質量、形状などにより燃焼状態が変わるため、ガスの抽出パターンも異なる。瞬時のガス濃度を正確に高速演算しないと抽出ガスの積算値に誤差を与えてしまう。このため、ガス濃度検出専用のマイクロコンピュータを搭載し、高分解能でしかも高速に検出器からの信号を採取し、赤外線吸収量・ガス流量・ガス温度などの補正を行って瞬時ガス濃度の算出を行っている。

#### (4) 大気の巻き込み防止

極微量のCやSを分析しようとする時、大気中のCO<sub>2</sub>やH<sub>2</sub>O水分の影響が無視できなくなる。試料をセットしたり交換するとき、大気が抽出炉内に混入し(大気の巻き込み)、CO<sub>2</sub>はCの分析値にプラスの誤差を、H<sub>2</sub>OはSO<sub>2</sub>を溶解しSの分析値にマイナスの誤差を生じさせる。

EMIA-V シリーズは、燃焼炉や配管系の構造やパージガスの循環方法を工夫し、大気の巻き込みや水分の付着を排除し、誤差の少ない安定で再現性の高い分析を可能とした。

鉄鋼試料中の極微量域のCおよびSをEMIA-920Vで分析した結果を図2に示す。いずれも高い精度で分析されていることが分かる。

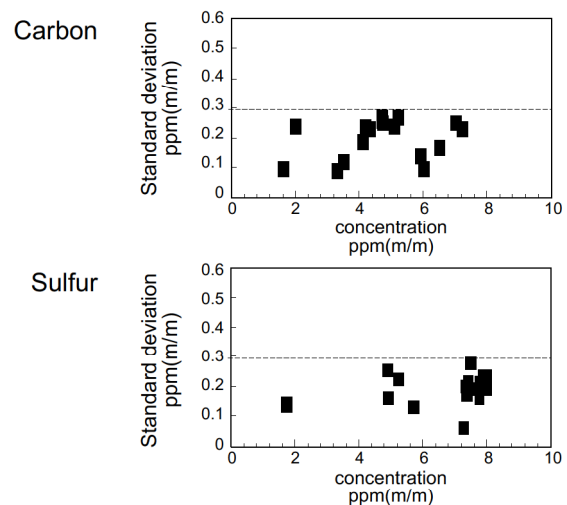


図2 鉄鋼中の極微量炭素・硫黄の分析結果  
Analysis Results for Ultra-Trace Carbon and Sulfur in Steel

## 5. 分析操作

EMIA-V シリーズの操作は Windows®系の GUI(Graphic User Interface)を搭載したパソコンにより行う。これにより、だれもが簡単に操作でき、かつ精度の高い分析とデータ解析ができる。

### 5.1 操作画面

本機の操作画面は次の4種類の基本画面から構成されている。

**操作画面：**通常の分析時に使用する画面で、分析結果、抽出グラフ、試料名、分析モードなどが表示される(図3)。アラーム発生時の警報内容と対応方法も、この画面で見ることができる。

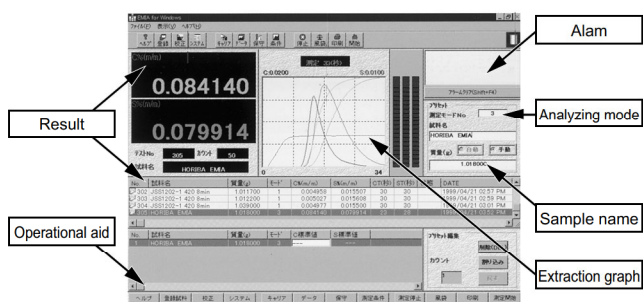


図3 EMIA-920V の操作画面  
EMIA-920V operation screen

**管理画面：**試薬をはじめとする補用品の管理を行う画面で、部品交換時期などが表示される。保守作業の手順は、この画面上で見ることができる。

**保守画面：**保守に必要な情報を確認する画面で、温度や圧力などのモニタリング、電磁弁やシリンダーなどのメカチェック、ガスフローのリークチェックをこの画面で行う(図4)。

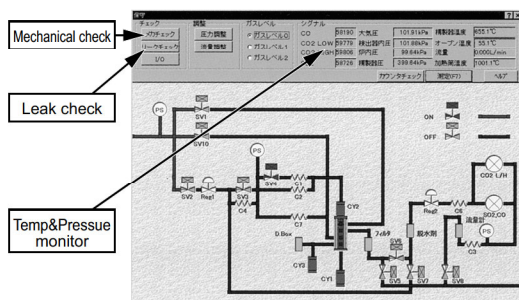


図4 EMIA-920V の保守画面  
EMIA-920V Maintenance Screen

**データ処理画面：**分析結果の整理を行う画面で、分析のバリデーションに役立てるとともに分析結果の再計算、統計計算、抽出グラフの観察を行うことができる。

### 5.2 データ処理機能

EMIA-920Vと320Vは、分析毎の抽出カーブと分析結果を自動的に保存することができる。この機能を使うと、分析作業の再評価やデータの比較が容易にできる。例えば、製作条件の異なる幾つかの分析結果を照合したり、再計算・再統計処理することにより、材料製造プロセスの解析に役立つ。また、Windows®を使っているため、他のアプリケーションソフトとのデータの互換性も高く、より多面的なデータ活用が可能である。

## 6. 保守・点検

### (1) 自動クリーニング機構

試料や助燃剤を高温で燃焼すると微粉末状のダストが発生する。これが燃焼炉内に蓄積すると  $\text{SO}_2$  が吸着し、Sの分析値に誤差が生じる。本装置では、自動クリーニング機能により、ダストがフィルタや燃焼管に蓄積するのを防いでいる。

### (2) 自動リークチェック

抽出・配管系からのガスリークは分析値に大きな誤差を生じさせる。本装置では、ボタン一つで精製器部、抽出部、検出部を同時にリークチェックを行い、リーク発生箇所を短時間で容易に特定することができる。

### (3) 予防保全

試薬や補用品が交換時期に達した時や装置に異常が発生した場合には、アラームメッセージがモニターに表示される。ヘルプキーを押すと、その内容に応じた保守方法が表示される。また、アラームや保守作業の内容と日時が自動的に記録され、装置の状態管理に役立つ。

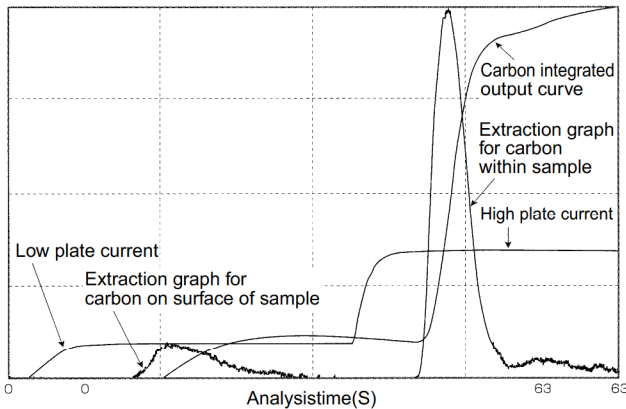
さらに、納入装置とサービスコントロールセンターとを電話回線で結び、サービスマンが故障の診断や的確な保守情報を提供する、いわゆるリモートメンテナンス・サービスを用意している。これら予防保全の強化により、稼働率が向上し、生産性の向上が期待される。

## 7. 実測例

EMIA-V シリーズでは、高周波炉のプレート電流をあらかじめ設定された設定条件に従って自動制御する「燃焼コントロール機能」を搭載し、分析目的に応じた適切な加熱・燃焼状態を作り出すことができる。この機能を使うことにより分析対象が広がった。

**(1) 燃焼コントロールによる付着炭素の分離**

高周波のプレート電流を2段階に設定し、試料を加熱・燃焼させると、抽出カーブの1段目に表面付着炭素によるピークが、2段目に試料中炭素によるピークが現れる。この機能を使うと、表面に付着した炭素の影響を完全に除去し、試料中の微量炭素だけを正確に分析することができる<sup>2)</sup>。EMIA-920Vにより鉄鋼試料の炭素を形態分析した結果を図5に示す。



**図5 EMIA-920Vによる鉄鋼試料の炭素の形態別分析**  
Classified Analysis of Carbon in Steel by the EMIA-920V

従来は、表面付着炭素の影響を除去するために、管状炉燃焼方式でピーク分離を行う(ピーク分離法)か、本装置と同じ高周波誘導加熱炉燃焼方式で試料表面を前処理した後、一気に燃焼させる(事前加熱法)かの二つの手法が用いられていた。「燃焼コントロール機能」を用いれば、管状炉タイプに比べ装置・試料の取り扱いが簡単で、試料の前処理を必要としない迅速な分析ができる。

**(2) 有機物と無機物の分離分析**

同様に加熱条件を制御すると、珪砂の有機物と無機物の分離分析が可能である。1段目で試料を加熱し有機炭素を抽出し、2段目で試料を燃焼させ無機炭素を抽出し、それぞれを分別定量することができる。

**(3) 非金属分析**

表3に各種の非金属材料のEMIA-220Vによる分析結果を示す。いずれも良好な結果が得られている。非金属試料を分析する上では、金属のように試料自身の発熱は期待できないので、適切な助燃剤の選択と適切な燃焼条件の設定(燃焼コントロール)が必要である。これらについては、ホリバの分析センターが各種のノウハウを蓄積している。

**表3 EMIA-220Vによる各種の非金属材料の分析結果**  
Carbon and Sulfur Analysis of Various Nonmetallic Materials by the EMIA-920V

Carbon				
Sample	Typical	Measured	S.D	C.V.(%)
Graphite	99.99	99.37	0.52	0.524
Calcium carbonate	12.0	12.00	0.020	0.167
Titanium carbide	20	19.32	0.043	0.224
Coke	-	83.94	0.114	0.136
Rubber	-	87.12	0.294	0.337

Sulfur				
Sample	Typical	Measured	S.D	C.V.(%)
Coke	1.25	1.250	0.016	1.28
Rubber	-	4.391	0.021	0.479

**8. おわりに**

ホリバが固体中炭素・硫黄分析装置EMIA-1200を1979年に開発して以来20年経過した。この間、鉄鋼をはじめ様々な分野に導入していただき、その中からお客様のご意見、ご要望をもとにEMIAシリーズとして発展してきた。本稿で紹介したEMIA-Vシリーズは、まさにその集大成であると自負している。とは言え、我々メーカーサイドでは気づかない点多々あるものと思われる。これを機会に、忌憚のないご指摘、ご要望をお伺いし、さらなる顧客満足に向かって研鑽したいと考えている。

**参考文献**

- 1) 石田正彦：Readout No.1, p.47-56(1990)
- 2) 鞍掛，市岡，世羅，肥後，CAMP-ISIJ, Vol.12, 1428-1431(1999)

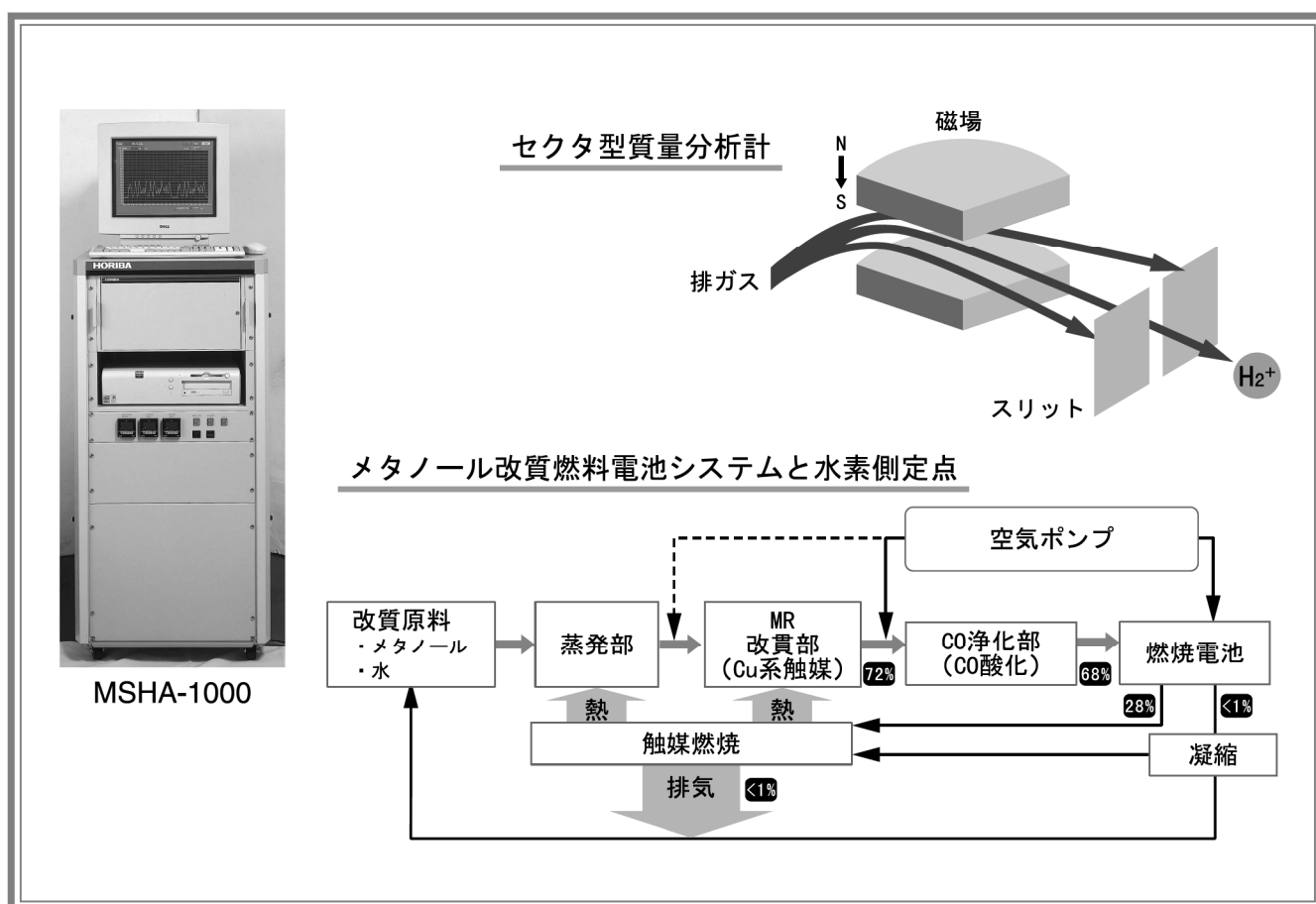


**駒谷慎太郎**  
Shintaro KOMATANI  
科学計測開発部

## セクタ水素計 MSHA-1000

### The MSHA-1000 Mass Sector-type Hydrogen Analyzer

石原正昭



#### 要旨

クリーンで効率の高い燃料電池を使った自動車の研究開発が精力的に進められており、精度が高く、高速に応答する水素計が求められている。このたび開発・製品化したセクタ型水素計MSHA-1000は、高感度でしかも選択性が高いセクタ型の質量分析技術と、安定なサンプリング技術を組合せ、応答速度( $T_{90}$ )が2秒以内で干渉影響のない連続式の水素濃度測定装置である。本稿では、MSHA-1000の動作原理、特長などを紹介する。

#### Abstract

As research and development of automobiles using clean, high-efficiency fuel cells proceeds apace, a demand has arisen for hydrogen analyzers that can provide high-speed precise measurements. The newly-developed MSHA-1000 hydrogen analyzer combines highly sensitive and selective mass spectrometry technology with stable-sampling techniques to produce interference-free continuous hydrogen concentration measurements with  $T_{90}$  response speeds of 2 seconds or less. The author presents the operating principles, features, and other details of the MSHA-1000 hydrogen analyzer.



## 1. はじめに

近年、環境・資源問題からクリーンでエネルギー変換効率の高い燃料電池が注目されており、自動車メーカー各社においても、各種の燃料電池自動車の研究開発が盛んに行われている。中でも、①比較的低温で作動すること、②高い出力密度を有すること、③小型化が可能であることなどの理由により、固体高分子型燃料電池が最有力視されている。

ここで燃料となる水素の供給方法は、各自動車メーカーで活発に研究開発が行われているが、現在までのところ、メタノールを改質して水素を発生させる方式が有力視されている。この方式の場合には、いかに効率よくメタノールを改質し水素を燃料電池に供給するかが大きな技術開発課題の一つで、そこでは各過程における水素ガス濃度の測定・管理が非常に重要となる。

図1にメタノール改質システムの燃料系と水素濃度測定ポイント(\*)を示す。

燃料電池自動車の開発現場で使われる水素濃度測定装置には次の様な機能が要求されている。

- ・高速応答で連続測定が可能なこと。
- ・他の妨害成分の干渉影響を受けず、選択性が高いこと。

従来、水素濃度の測定には、ガスクロマトグラフィーや半導体センサ法などが使われていた。しかし、ガスクロマトグラフィーはバッチサンプリングを基本としているために連続測定が不可能である。また、半導体センサを用いた分析計はセンサがサンプルガス中の一酸化炭素(CO)に被毒・劣化しやすく、選択性も良くない。

そこでホリバは、燃料電池システムの研究開発現場からのニーズに応えるべく、セクタ型質量分析式水素計MSHA-1000を開発した。

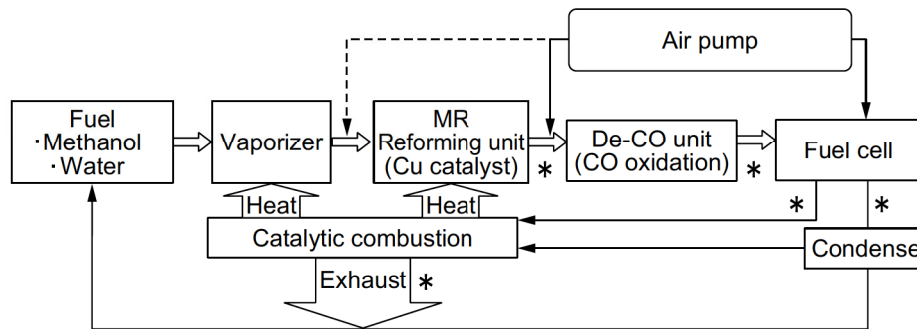


図1 メタノール改質燃料電池システムと水素測定点  
Methanol-Reforming Fuel Cell System and Hydrogen Concentration Measurement Point

## 2. 測定原理

MSHA-1000の分析部には、セクタ型質量分析計を使用している。図2にセクタ型質量分析計の分析原理の概念図を示す。

高真空中に保たれた分析部に導入されたサンプルガス分子は、電子衝撃により一部がイオン化され、セクタ型の磁場に導かれる。水素イオンのように電荷を持った粒子は、磁場内を移動すると、ローレンツ力を受ける。ローレンツ力は各イオンの質量と電荷量に依存するため、磁場を飛行する荷電粒子の進行方向はイオン種によって異なる。言い換えれば、イオンの出射方向が、イオンの質量および電荷量に応じて振り分けられることになる。そこで、質量数2のイオンの出射位置にスリットを設け、水素分子イオンだけを選択的に検出する。この方法では、原理的に水素分子イオン以外は検出されず、他の共存成分の干渉影響を受けにくいことから、特に混合ガス中の水素濃度の分析に適している。

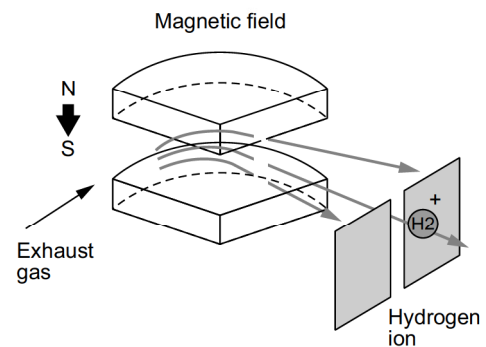


図2 セクタ型質量分析計の動作原理  
Measurement Principle of Sector-Type Mass Spectrometer

### 3. 装置の構成

MSHA-1000は分析部と制御ユニットからなる分析装置本体、および燃料電池の種類に応じて選択する別付けのサンプリングユニット(オプション)とから構成されている。

#### 3.1 分析部

MSHA-1000の分析部はセクタ型質量分析計と加熱配管系で構成されている。Sample Inletから導入されたサンプルガスの一部が分析部前段のキャピラリを通して、高真空中に保たれたセクタ型質量分析計に入る。分析計に入ったサンプルガスは、電子衝撃法によりイオン化される。セクタ型の磁場で曲げられたイオンは、検出器の直前に設けられたスリットにより水素分子イオンだけが通過し検出される。

燃料電池システムのガス中には、高濃度の水分が含まれている。水分がサンプリング過程で凝結すると正確な測定ができなくなる恐れがある。このため、MSHA-1000では、サンプルガスが流れる配管系はすべて加熱して水分の凝結を防いでいる。

#### 3.2 安全対策

本装置では高濃度の水素を扱うことから、次の様な安全対策を施している。

- 1) 配管系の材質や構造を強化し、サンプルガスが配管系の外に漏れない構造にする。
- 2) 水素漏洩警報器を用いて、常に架台内の水素漏れを監視する。
- 3) 万一漏れが発生した場合にも、爆発など致命的な危険が発生しないよう強制排気する。

#### 3.3 制御ユニット

MSHA-1000の制御にはパソコンを用いている。制御ユニットは、分析部の配管系各バルブの開閉、分析計の目盛校正 (ZERO CAL/SPAN CAL)、および測定値を演算処理し結果の表示・保存など全ての制御をつかさどっている。また、別付けサンプリングユニットを用いる場合にはその制御も行う。

#### 3.4 システム構成

燃料電池システムから採取する水素ガスは様々な性状をもっており、各々に最適な条件でサンプリングする必要がある。MSHA-1000は各種のサンプリング装置と組み合わせることができる。例えば、触媒の評価には希釈サンプリングが必要となる。図3にメタノール改質型燃料電池の水素濃度測定システム構成の一例を示す。

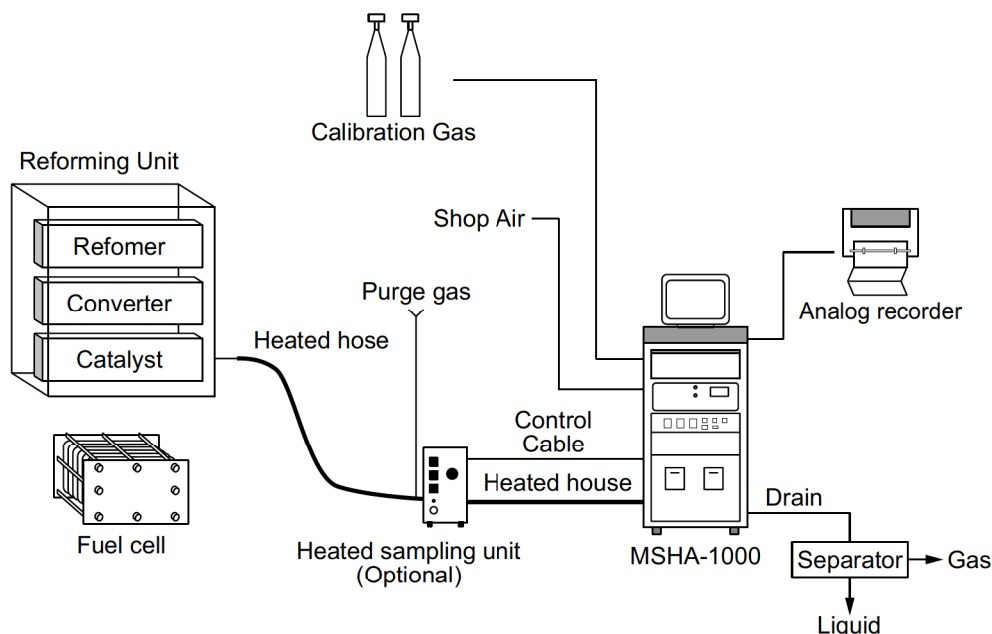


図3 メタノール改質型燃料電池の水素濃度測定システム構成例  
An Example of a Hydrogen Measurement System for the Methanol Fuel Cell

一方、燃料電池システムの研究開発の分野では、水素の他にも、メタンやホルムアルデヒドなどの副成物の測定も欠かせない。ホリバは、これらのニーズに合わせて各種の分析、試験装置を用意している。図4にホリバの燃料電池開発サポートシステムを示す。

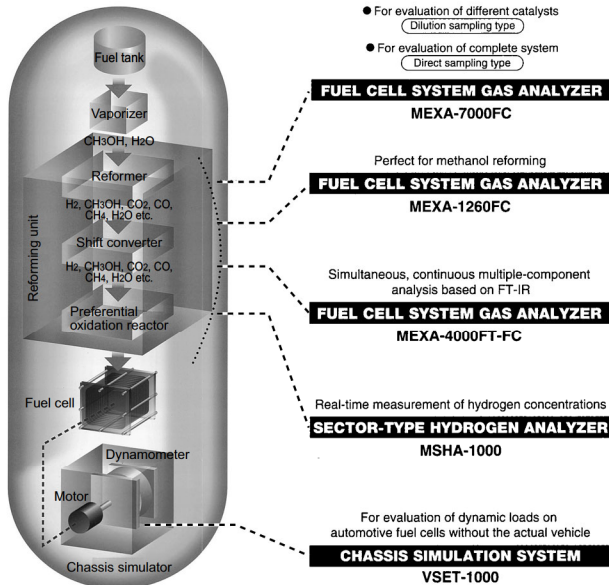


図4 ホリバの燃料電池研究開発用分析機器  
Horiba's Products for Fuel Cell Development

#### 4. 仕様

燃料電池の研究開発の現場からは、「高速応答で連続測定が可能な水素濃度計」が強く求められている。図5にMSHA-1000の応答を示す。図から、90%応答( $T_{90}$ )が2秒以内と高速であることが確認できる。

表1にMSHA-1000の主な仕様を示す。

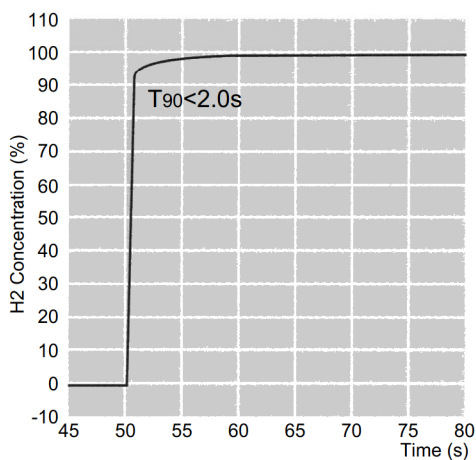


図5 MSHA-1000の応答速度  
MSHA-1000 Response Curve

表1 MSHA-1000の主な仕様  
MSHA-1000 General Specifications

測定原理	セクタ型質量分析法
測定成分・範囲	水素 (H <sub>2</sub> ) 0~100vol%
応答速度 (T <sub>90</sub> )	立ち上がり 2.0秒以内 (流量5.0L/m、本体入口にて窒素→水素100vol% 切換時)
再現性	フルスケールの±1.0%以内 (窒素・水素 100vol% 切換、3回繰り返し測定)
ドリフト	フルスケールの±1.0%以内/h (窒素・水素100vol%とも、室温制御環境下で連続測定時)
ノイズ	フルスケールの±1.0%以内 (RMS×2、水素100%測定時)
電源	AC100±10V、50/60±1Hz、単相、最大 1.2Kva
外形	本体架台 : 570(W)×710(D)×1190(H)mm、約150kg

#### 5. おわりに

ホリバは、自動車排ガス計測を中心とする各種のガス分析機器の開発・製品化を通して、地球環境保全に貢献してきた。MSHA-1000は、ホリバが永年にわたり蓄積してきた技術ノウハウをベースとして、特に燃料電池分野の研究開発現場からのご要望を受けて開発・製品化した。燃料電池を搭載した自動車の実用化が急速に進む中、本機が、関連する他のエンジン計測機器ともども、お役に立つことを願っている。



石原正昭  
Masaaki ISHIHARA  
エンジン計測開発部

社外技術発表リスト

▶口頭発表

1999年7月～1999年12月

標 題	氏 名	発表機関(開催場所)	発表日
次世代パワートレインに対する排ガス計測法	足立正之	熱気体フォーラム (東京ガス研究所)	1999年7月8日
半導体X線検出器の歩留まり改善への品質工学の適用	馬場泰雄	品質工学研究会 4県合同例会 (滋賀県近江八幡休暇村)	1999年7月16日
ナノオーダー粒径分布計LB-500を新開発 LA+LBシステムで超ワイドレンジ実現	山口哲司	99分析機器展 新技術説明会 (幕張メッセ)	1999年9月1日
ICP-AESIによるキシレン中Pdの測定方法の検討	田中 悟 大道寺 英弘	99分析機器展 機器分析東京討論会 (幕張メッセ)	1999年9月2日
ICP発光分析における高塩濃度試料 および有機溶媒試料への測定	田中 悟	99分析機器展 新技術説明会 (幕張メッセ)	1999年9月2日
コンビナトリアル合成光触媒のハイスループット 評価法の開発	野村 聡 中山 明 <sup>*1</sup> 大森 隆 <sup>*1</sup> 山口哲央 <sup>*1</sup> 鈴木栄二 <sup>*1</sup> 松本祐司 <sup>*2</sup> 村上 真 <sup>*2</sup> 川崎雅司 <sup>*2</sup> 鯉沼秀臣 <sup>*2</sup>	応用物理学会  (甲南大学)	1999年9月4日
不活性ガス融解法における金属試料の内部酸素と 表面酸素の分離定量の検討	内原 博 池田昌彦 吉田智至	日本分析化学会 第48年会 (甲南大学)	1999年9月9日
コンクリートにおけるアンモニアの発生機構	横山政昭 小林一輔 <sup>*3</sup> 安 伸二 <sup>*4</sup>	1999年度 日本建築学会大会 学術講演会 (広島大学)	1999年9月17日
酸性雨の植物影響評価への光走査型化学顕微鏡の可能性	野村 聡 中尾 基 光成京子 河野吉久 <sup>*5</sup> 松木吏弓 <sup>*5</sup>	大気環境学会  (三重大学)	1999年9月28日
ブナ苗の成長および光合成に対する硫酸溶液と硝酸溶液 による土壌酸性化影響	横山政昭 伊豆田 猛 <sup>*6</sup> 竹永周平 <sup>*7</sup> 鈴木雄太 <sup>*7</sup> 山岡妙子 <sup>*7</sup>	大気環境学会  (三重大学)	1999年9月28日
次世代パワートレインに対する排ガス計測法	足立正之	大気環境学会 (三重大学)	1999年9月30日
自動車排ガス計測の基礎動向	足立正之	技術情報協会 (ゆうぼおと)	1999年10月18日
赤外分光計測によるプロセス分野への適応事例と 今後の動向	佐竹 司	INTERMAC'99テクニカルセミナー (東京ビッグサイト)	1999年10月20日
CCDを用いたpH二次元分布の画像化	三村 享 富田勝彦 中西 剛 田辺裕貴 石田 誠 <sup>*8</sup> 澤田和明 <sup>*8</sup>	電子情報通信学会 電子ディスプレイ研究会 (愛媛大学)	1999年10月21日
水質総量規制動向と全窒素全りん分析技術動向	山田壽紀	INTERMAC'99 テクニカルセミナー (東京ビッグサイト)	1999年10月22日
Study of high accuracy analysis for inert gas fusion method oxygen and nitrogen analyzer	池田昌彦 内原 博 坂東 篤	CITAC'99 Japan Symposium (つくば国際会議場)	1999年11月9日
ナノからミリまで! 粒径分布測定装置の最新技術動向	東川喜昭	99粉体工業展 (インテックス大阪)	1999年11月10日
光触媒活性のハイスループット評価法の開発	野村 聡 中山 明 <sup>*9</sup> 大森 隆 <sup>*9</sup> 山口哲央 <sup>*9</sup> 鈴木栄二 <sup>*9</sup> 松本祐司 <sup>*10</sup> 村上 真 <sup>*10</sup> 川崎雅司 <sup>*10</sup> 鯉沼秀臣 <sup>*10</sup>	18回固体・表面光化学討論会  (北海道大学学術交流会館)	1999年11月29日
FTIRによるPFCオンライン測定 ープロセスから環境モニターまでー	佐竹 司	第9回プロセス評価・分析技術セミナー (東京コクヨホール)	1999年12月9日
車載型分析システムによるNox排出量のリアルタイム 測定	木原信隆 塚本時弘	日本機会学会 (川崎市産業振興会館)	1999年12月10日
Applications of Scanning Instruments by means of micro- XRF, XRD and XRT	細川好則	48th Denver X-Ray Conference (Shetaton Steamboat Resort Steamboat Springs, Colorado)	1999年8月2日～6日
Topographic Observation of Polycrystalline Aluminum by means of Scanning with Micro-XRD	細川好則 大澤登人	48th Denver X-Ray Conference (Shetaton Steamboat Resort Steamboat Springs, Colorado)	1999年8月2日～6日

注 \*1 地球環境産業技術研究機構 \*2 東京工業大学 \*3 千葉工業大学 \*4 大成建設株式会社技術研究所 \*5 電力中央研究所  
\*6 東京農工大学 \*7 東京農工大学大学院 \*8 豊橋技術化学大学 \*9 地球環境産業技術研究機構 \*10 東京工業大学

## ▶ 文章発表

1999年7月～1999年12月

標 題	氏 名	発表書誌名
Rapid Determination of Oil in Water Using Flow Injection Analysis and IR Detection	Masahiko Ikeda Kunihito Hayakawa <sup>*1</sup> Yasuhiro Yoneda <sup>*1</sup> Yasuaki Okamoto <sup>*1</sup> Takahiro Kumamaru <sup>*1</sup>	Analytical Science August 1999, Vol.15, p.803-805
可搬型質量分析計による火災原因調査及び催涙ガスの現場分析について	池田昌彦 米田有利 平野恭司 有田佳彦 瀬戸康雄 <sup>*2</sup>	日本鑑識科学技術学会 第5回学術集会講演要旨集 p.49
酸性雨・地球温暖化を計測する —地球のささやきを測る—	細居憲一	京都府計量団体連合会創立20周年記念誌 連合会20年のあゆみ p.65-70
分光エリプソ技術を応用した膜厚管理技術	永井良典 西條 豊	月刊ディスプレイ Vol.5, No.12, p.23-26
LCDパネルプロセス検査技術 パネル点灯検査(2) モジュール駆動検査	西條 豊	月刊FPD Intelligence 12月号 p.90-93
燃焼ガス成分の計測	足立正之 千田二郎 <sup>*3</sup>	環境圏の新しい燃焼工学 第10章 p.1479-1483
動くデータステーション マルチ水質モニタリング システム U-20 シリーズ	中田 靖	資源環境対策 9月号 Vol.35, No.11 p.82-83
	福島宏和	Testing technology international October 1999
Real-Time Particulate Analyzer (Diesel does it)	北野康史	建築設備と配管工事 12月号増刊 Vol.37, No.14, p.122-123
ポータブルVOC分析計 MS-200	木原信隆	Land Engine Manufactures Association (LEMA) No.457, p.15
最近の排ガス測定技術 ダイオキシン簡易抽出法とSAW/GC(表面弾性波検出/ ガスクロマトグラフィー)による簡易迅速測定法の検討	有田佳彦 広田 健 <sup>*4</sup> 山本 学 <sup>*4</sup> 仁科幸法 <sup>*4</sup>	日本分析化学会 第48年会講演要旨集 P.18
Potential Uses in the Food Industry of the Horiba-Kore MS-200, Portable Mass Spectrometer	Yoshihiko Arita Frank Nuber <sup>*5</sup> Steve Mullock <sup>*5</sup> Barrie Griffiths <sup>*5</sup> Clive Corlett <sup>*5</sup>	DEVELOPMENTS IN ELECTRONIC NOSES, Conference Programme p.9

注 \*1 広島大学 \*2 科学警察研究所 \*3 同志社大学 \*4 バブコック日立株式会社 \*5 Kore technology Limited

## 計測システム

【登録番号】特許 第 2764717 号

【発明者】森 健 大川浩美 小島淳二

### 【分野・目的】

本発明は、複数の測定電極から発生するアナログ信号をAD変換し、得られたデジタルデータを計器に無線で送信し、測定結果を表示するようにした計測システムに関するものである。測定結果を効率良く送信することにより省電力化を図るとともに、データの伝達精度を向上させ、また、測定電極側と計器側との双方向通信を行うことを目的とする。

### 【概要】

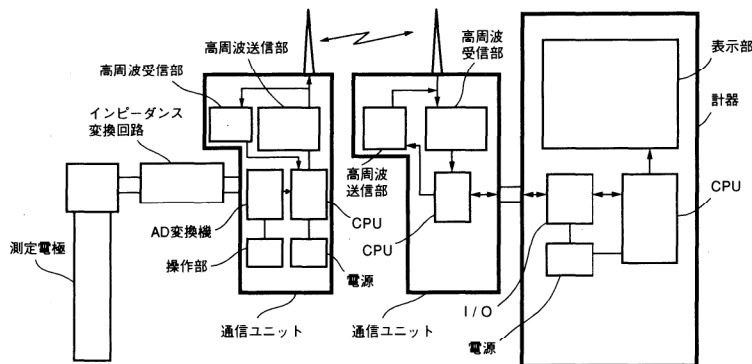
上記の目的を達成するために、以下の2通りの手法を提案する。

- ①多チャンネルにおける同一周波数の測定データの送信周期を互いに異ならせる。  
：電極E<sub>1</sub>～E<sub>2</sub>にそれぞれ設けた通信ユニットU<sub>1</sub>～U<sub>4</sub>から測定データを送信する場合、例えばそれぞれの送信周期を850ms、935ms、1020ms、1105msとる。
- ②計器側から電極識別コードを含むデータ要求コードを測定電極側に送信する。  
：複数の計器(M<sub>1</sub>～M<sub>4</sub>)と、電極(E<sub>1</sub>～E<sub>4</sub>)にそれぞれ識別コードを予め設けておく。

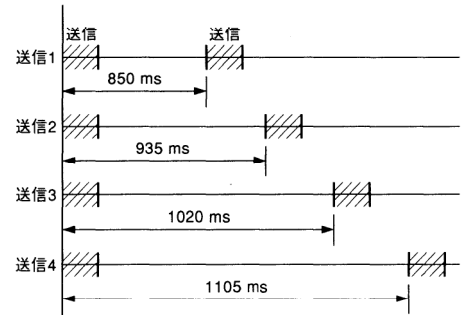
計器側(例えばM<sub>1</sub>)からのデータ要求は、自身の計器識別コード(M<sub>1</sub>)と、測定データを取り込みたい電極(例えばE<sub>3</sub>)の電極識別コードを付して送信する。各電極は、データ要求信号を受け取った際に電極識別コードの確認を行い、要求されている測定電極(E<sub>3</sub>)のみのデータを送信する。このとき、電極(E<sub>3</sub>)は自身の電極識別コードと、データの送信を要求していた計器識別コード(M<sub>1</sub>)を付けて送信する。計器側では、それぞれの計器が、受信した計器識別コードの確認し、自分宛の測定データであればこれを適宜処理する。

### 【効果】

- ①については、送信チャンネル相互の電波の重なり合う確率が極めて低くなり、データの送信精度が向上する。
- ②については、計器側からの送信を可能にすると共に、無駄な送信をなくし、測定データ要求のあった計器に確実に送信することができる。



本発明を実施するための装置の一例



送信周期を異ならせる一例

# HORIBA World-Wide Network

## JAPAN

### HORIBA Ltd.

#### Head Office

2 Miyahigashi-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601-8510, Japan  
Phone:81(75)313-8121 Fax:81(75)321-8312

### STEC Inc.

#### Head Office

11-5 Hokodate-cho, Kamitoba, Minami-ku, Kyoto 601-8116, Japan  
Phone:81(75)693-2300 Fax:81(75)693-2331

### COS Co.,Ltd

#### Head Office

18 Maegawara-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601-8304, Japan  
Phone:81(75)321-7184 Fax:81(75)321-7291

### S.G. Instruments Co.,Ltd

Higashikanda Daiji Bldg., 7-8 1-chome Higashikanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0031, Japan  
Phone:81(3)3866-0984 Fax:81(3)3866-0908

### ATAGO BUSSAN Co.,Ltd

13-14 4-chome Kitakasai, edogawa-ku, Tokyo, 134-0081, Japan  
Phone:81(3)3432-8741 Fax:81(3)3459-6230

### ASEC Inc.\*

2 Miyahigashi-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601-8510, Japan  
Phone:81(75)315-2881 Fax:81(75)321-6621

### Chiyada Assy. Inc.\*

55-3 Higashinokuchi-cho, Kamikatsura, Nishikyoku-ku, Kyoto 615-8221, Japan  
Phone:81(75)394-5959 Fax:81(75)394-5963

### MEC Co.,Ltd.\*

5-F Sairaize Bldg., 2-5-10, 2-chome Iwamoto-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0032, Japan  
Phone:81(3)3866-8090 Fax:81(3)3866-5041

(\*:Affiliate Company)

## U.S.A.

### HORIBA INTERNATIONAL CORPORATION

17671 Armstrong Avenue, Irvine, California, 92614, U.S.A.  
Phone:(1)949-250-4811 Fax:(1)949-250-0924

### HORIBA INSTRUMENTS INCORPORATED

#### Irvine Facility

17671 Armstrong Avenue, Irvine, California, 92614, U.S.A.  
Phone:(1)949-250-4811 Fax:(1)949-250-0924

#### Ann Arbor Facility

5900 Hines Drive, Ann Arbor, Michigan 48108, U.S.A.  
Phone:(1)734-213-6555 Fax:(1)734-213-6525

### HORIBA/STEC INCORPORATED

#### Sunnyvale Office

1080 E. Duane Ave. Suite A, Sunnyvale, California, 94086, U.S.A.  
Phone:(1)408-730-4772 Fax:(1)408-730-8975

#### Austin Office

9701 Dessau Road, Suite 605, Austin, Texas, 78754, U.S.A.  
Phone:(1)512-836-9560 Fax:(1)512-836-8054

### ABX Inc.

34 Bunsen Drive, Irvine, Spectrum, Irvine-California, 92618, U.S.A.  
Phone:(1)949-453-0500 Fax:(1)949-453-0600

### JOBIN YVON Inc.

3880 Park Avenue., Edison, NJ 08820-3012, U.S.A.  
Phone:(1)732-494-8660 Fax:(1)732-549-5125

## BRAZIL

### ABX BRAZIL

Americo Brasiliense, 2414 Chacara Santo Antonio, 04715-005 San Paulo-SP Brazil  
Phone:(55)1151816040 Fax:(55)1151816040

## GERMANY

### HORIBA EUROPE GmbH

#### Head Office

Hauptstrasse 108, D-65843 Sulzbach/Ts., Germany  
Phone:(49)6196-6718-0 Fax:(49)6196-6411-98

#### Leichlingen Facility

Julius-Kronenberg-Strasse 9, D-42799 Leichlingen, Germany  
Phone:(49)2175-8978-0 Fax:(49)2175-8978-50

### HORIBA EUROPE AUTOMATION DIVISION GmbH

Zabergaeustr. 3, 73765 Neuhausen, Germany  
Phone:(49)7158-933-300 Fax:(49)7158-933-399

## FRANCE

### HORIBA FRANCE

Rue L. et A. Lumière Technoparc, F-01630 St-Genis-Pouilly, France  
Phone:(33)4-50-42-27-63 Fax:(33)4-50-42-07-74

### ABX S. A.

Parc Euromédecine, rue du Caducée, 34184 Montpellier Cedex 4, France  
Phone:(33)4-67-14-15-16 Fax:(33)4-67-14-15-17

### JOBIN YVON S. A.

#### Head Office

16-18, rue du Canal, 91165 Longjumeau Cedex, France  
Phone:(33)1-64-54-13-00 Fax:(33)1-69-09-07-21

#### Sofie Division

7, Route d'Egley, 91290 Arpajon, France  
Phone:(33)1-64-90-93-65 Fax:(33)1-60-83-91-83

#### Dilor Division

244 ter rue des Bois Blancs 59000 Lille, France  
Phone:(33)3-20-08-12-20 Fax:(33)3-20-08-12-28

## AUSTRIA

### HORIBA (AUSTRIA) GmbH

Kaplanstrasse 5, A-3430 Tulln, Austria  
Phone:(43)2272-65225 Fax:(43)2272-65230

## CZECHO

### HORIBA CZECHO

Organizaci slozka Praha, Petrohradská, 13, CZ-0100 Praha 10, Czech Republic  
Phone:(42)2-717-46480 Fax:(42)2-717-47064

## SWEDEN

### HORIBA SWEDEN

Hertig Carlsväg 55-57, S-15138 Södertälje, Sweden  
Phone:(46)8-550-80701 Fax:(46)8-550-80567

## U. K.

### HORIBA INSTRUMENTS LIMITED

Kyoto Close, Summerhouse Road, Moulton Park, Northampton, NN3 6FL, England  
Phone:(44)1604-542500 Fax:(44)1604-542699

## KOREA

### HORIBA KOREA LTD.

#### Pucheon Facility

12-1 Todang-Dong, Wonmi-ku, Pucheon, Kyonggi-do, Korea  
Phone:(82)32-675-8201 ~ 8204 Fax:(82)32-675-8205

#### Seoul Office

112-6 Sogong-Dong, Choong-ku, Seoul, Korea  
Phone:(82)2-753-7911, 7912 Fax:(82)2-756-4972

### STEC KOREA LTD.

#### Apt. Type Factory (RA-604)

151, Yatap Dong, Bundang-ku, Sungnam-City, Kyungki-Do, Korea  
Phone:(82)342-701-8164 Fax:(82)342-701-8166

### KOREA ATAGO SPECTROSCOPY CO.,LTD

Korea Bldg. 44-12, Yoido-Dong, Yeongdongpo-ku, Seoul, Korea  
Phone:(82)2784-0056 Fax:(82)2784-2019

## SINGAPORE

### HORIBA INSTRUMENTS (SINGAPORE) PTE. LTD.

31, Kaki Bukit Road 3, #06-12 Techlink, Singapore 417818  
Phone:(65)745-8300 Fax:(65)745-8155

## CHINA

### HORIBA LTD. BEIJING REPRESENTATIVE OFFICE

Room No.410, No.33 Cheng Fang Street, Xicheng District, Beijing, China, 100032  
Phone:(86)10-66077630 Fax:(86)10-66077554

# Readout

< Readout 編集委員会 >

委員長 石田 耕三

副編集委員長 青海 隆

事務局 伊藤 省二

お問い合わせ先 株式会社 堀場製作所 知的所有権部

Tel:075-313-8121 Fax:075-321-5648

e-mail:readout@horiba.co.jp

## HORIBA Technical Reports

### March 2000 No.20

発行日: 2000年3月13日

編集・発行人: 石田耕三

発行元: 株式会社 堀場製作所

〒601-8510 京都市南区吉祥院宮の東町2番地

<http://gaiapress.horiba.co.jp/readout/index.htm>

**HORIBA**