

In Vitro Diagnostics 市場における HORIBA Medicalの歴史と今後の展望

History of HORIBA Medical Products to Contribute to the In Vitro Diagnostic Testing

野村 尚之

NOMURA Naoyuki

人類の発展・サステナビリティにおいて医療・健康の分野は極めて重要な領域である。医療・健康を支える要素として、疾患の有無や、状態の変化を把握するための検査は特に重要であり、診断の分野において70%～90%の医療行為は検査を起点としている。体外診断(In Vitro Diagnostic: IVD)医療機器は、検査を支える非常に重要な役割を担っており、医療の現場を支えている。ここでは、HORIBA Medicalの提供するIVD用医療機器の製品の医療への貢献と今後の展望について記述する。

Medical and health care is one of the greatest topic on development on society development and sustaining. Most of the medical and health care treatment is based on diagnosis based on the result from various testing, analysis and interviews. In vitro diagnostic medical devices are critical testing source to achieve necessary care to the patient. This article describes how HORIBA medical have been supporting the medical field by providing IVD medical device.

はじめに

グローバルにおける医療行為は数兆ドルを超える費用が年間計上されており、年々増加傾向にある。その中において、疾患に対する診断・診療が重要であることは言うまでもないことではあるが、この診断・診療、その結果の予後管理を行っていくうえで、検査はなくてはならない重要な役割を担っている。

その中でも、目に見えない体内のシグナルを定量的・定性的に報告を可能とする、IVD(体外診断)医療機器は臨床現場においては非常に重要な指標とされている。

ここでは、本領域における基本的ながら重要である、血液分野(Hematology)、生化学分野(Clinical Chemistry)におけるIVD機器の紹介とHORIBA Medicalの活動、そして、近年多様化する医療行為の中で、迅速性・簡易性における即時診断を重要視するPoint-of-Care Testing(POCT)^[1]と呼ばれる検査手法におけるIVD機器の紹介とHORIBA Medicalの活動について記述する。

Hematology分野

血液とは…

血液は、体内を循環し、生きていくために必要な物質を供給、排出する機能を有する。生体の状態に伴い、循環・排

出される成分が異なる背景から、身体の状態を理解する上でも最も基本的な試料であるといえる。

血液は、構造的に液状の血漿(けっしょう)と呼ばれる成分、血漿内を浮遊して流動する血球成分に分けられる。検査における血液分野(Hematology)は、主に血球に関連する測定が表現される。すなわち、血液中の血球数(白血球、赤血球、血小板)、赤血球中のヘモグロビン濃度などである。また、血液の凝固・線溶に関わる血小板の反応が起因することを背景に止血分野(Coagulation / Hemostasis)もHematologyと関連して検査されるが、本項ではHematology、血球計数に限った議論をする。

Hematologyの検査(意義)

さて、血球計数はComplete Blood Cell Count(CBC)と呼ばれ、主に赤血球数・白血球数・血小板数の粒子計測を行う検査である^[2]。

簡単にそれらの背景を紹介すると、酸素を体中の細胞に運ぶ役割を持つ赤血球数は、その増減によって貧血の状態を知ることができる。細菌などの異物が体内に入った際の防衛(免疫)機能を有する白血球の増減によって、この免疫の状態を知ることができる。そして血液を凝固させる機能を有する血小板数の増減によって血栓が発生しているかなどを知ることができる。

ほかの検査項目と複合的に照らし合わせ、最終的に病態や

以降30年にわたり、HORIBA Medicalの小型製品のブランドイメージを支えてきた。

Pentraシリーズは、少量の検体でも測定できるための希釈方式であるMulti Distribution Sampling System (MDSS)、白血球を流量制御されたフローを通しつつ、光学的・電気的に細胞内構造・細胞体積をそれぞれ同時に測定するDouble Hydrodynamic Sequential System (DHSS)を技術的な訴求ポイントとした白血球5分類の血球計数装置である。Pentraシリーズは、1時間当たり60検体の処理能力を有するPentra 60と、ラックに収められた検体を自動で機器にへロードさせられるオートローダーも兼ね備えた80検体の処理能力を有するPentra 80、さらなる高速処理要望に応えるために、1時間あたりの検体処理数120検体を可能とする、Pentra 120が販売された。

より、多量検体を処理する検査機関への導入は、機器の精度管理・データ保証として要求される範囲が広がり、これをサポートする中継ソフト、Pentra MLの提供、最終的な要手法である目視検査につなげられるための自動標本作製ユニット (Slide preparation system :SPS)の拡充などを行い、分析器だけではなく、その運用サポート・効率化を意識したソリューションの提供を続けてきた。

Microsシリーズ、Pentraシリーズの技術基盤はHORIBAグループ参画後も血液検査のスペシャリストとして、醸成されていった。それと並行し、日本国内の堀場製作所との技術協業・移管を積極的に推進され、特に小型の領域においては、日本のエンジニアリング技術・ノウハウを取り入れ、安定稼働に繋がるシナジーを生み出した。しかしながら、特筆すべきは、共同で開発したC反応性蛋白質 (C-reactive Protein: CRP)との同時測定をコンセプトとした、革新的な製品の展開である^[6]。小型血球計数装置で報告される白血球数に加え、もう一つの炎症マーカーとして知られるCRPを同時に測定させるアイデアは、臨床の現場においては極めて有用な提案であり、このコンセプトは長くHORIBA Medicalを代表する製品として事業を支え

ている。特に開業医・クリニックでの活用に注目が当たり、日本国内では2020年時点で10,000施設以上での稼働実績をもつ。本製品は、自動血球計数装置が基本的な構成にはなっているが、市場での活用としては、より患者に近い運用を提案する製品として活躍がされているため、後述の項にて詳細に触れる。

10年を超えるPentraシリーズの市場での実績を活用し、大型の病院・検査センターへのビジネス拡大を目指した、新概念、HORIBA Evolutive Laboratory Organization (HELO) Solutionを宣言した(Figure 2)。同時に、それを支える製品ブランドを刷新するため、Yumizenブランドを確立した。

HELO Solutionは、中心となる分析装置、Yumizen H1500/H2500に加え、それらを搬送ラインで接続するユニットYumizen T6000、それらをマネジメントするシステムであるYumizen P8000を基本構成とし、塗抹標本の画像自動読み取り装置など接続の幅を拡大し、大型検査室における血液検査の省力化・効率化に貢献する。

小型血球計数装置から発展させてきた技術・経験は、小型領域はPOCTビジネスの拡大としての展開を、大型製品はHELO Solutionのコンセプトの通り、総合的なソリューション提供を拡大し、さらなる成長を目指す。

Clinical Chemistry分野

Clinical Chemistryとは…

生化学 (Clinical Chemistry) 検査とは、血液や尿の体液成分の中の糖やコレステロール、タンパク、酵素などの各種成分の測定する分野を言う。これらを測定することで、健康状態、からだの異常、疾患の有無や栄養状態を推測することが可能となる。Hematologyと同様、IVD検査における一般的な検査項目として重要視されている。

Clinical Chemistry検査

Clinical Chemistry検査は、原理としては酵素反応を利用



Figure 2 HELO Solution initiatives and Yumizen H1500/H2500 Automation

し、体液中の成分に色素反応を発生させ、それを分光法にて測定する比色法となる。Hematology分野と同様、あるいは、体液内の成分がHematologyと比較しても多量にある背景から自動分析装置の要望は高く自動血球計数装置に先立って実用化された。実質的に、体液サンプルを定量採取し、専用の試薬(項目によって複数反応させることも)と反応をさせ、分光光度計で測定、後処理として洗浄をする、という基本的なフローであり、機器としての差別化ポイントは、多検体処理をさせるための高速化・安定性、分光光度計ユニットの性能が重要となる。この際、機器の特性と試薬の特性がそれぞれメーカーごとに特徴があるため、その組み合わせで性能が変動する。各組合せごとにデータの保証・性能の検証が必要とされ、上述の自動血球計数機とは特徴が異なっていることがわかる。

自動分析装置として、システムが確立されると、用途に応じて同時に検査をしたい需要から、生化学分析装置で測定する範囲が増えたことも特筆するべきところである。一つは、電解質項目として知られる Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- である。これら電解質項目は、上述の酵素法ではなく、イオン選択性電極(Ion Selective Electrode: ISE)法で測定するものである。原理が異なるものの、用いる検体が同じであり、臨床目的での測定頻度も高い背景から、多くの場合この電解質分析ユニットが生化学分析装置にモジュールとして搭載されることが一般的になっている。

ほかにも、原理上は酵素ではなく、免疫反応による比色・濁度から測定される項目も増加傾向にある。他方で、この免疫項目については、試薬・反応の違いから専用の機器が必要になるケースが増えており、これらは免疫分析装置(Immunoassay)として分野が確立されている。代謝の反応であるタンパク質等を直接検出するこの免疫分析は、より特定の診断に有用として急激な成長を示している。

HORIBAのClinical Chemistry事業

HORIBAにとって、Clinical Chemistry事業は、1999年Pentra 400(Figure 3)の開発、販売をしたことが下地となっている^[7]。当時、HORIBAグループに参画した直後で、販売戦略上血球計数装置だけではラインアップ戦略上の脆弱性が懸念があり、IVD市場で同様に要求度の高いClinical Chemistryの分野にチャレンジしたことが背景である。

特筆するべき点は、上述の通り分析機器として重要である、分光光度計の部分においてHORIBAグループに同時期参画したJobin Yvon社のグレーティング技術の活用、電極技術を培ってきた日本のHORIBA技術を導入できることが見込まれたことである。特にJobin Yvon社のグレーティング技術は、世界的にも高水準な技術であり、世界をリードする生化学装置にも採用されている。



Figure 3 Pentra C400

本事業は、機器をHORIBAが開発・生産、試薬は既存の試薬メーカーからOEM供給する形で始まり、現在も米国・東南アジアを中心にグローバルに販売を行っている。Hematologyの事業とも同様、ユーザー要求を受けながら試薬の項目追加、ソフトウェアのモデルアップを続けている。

特に米国での事業は、2009年以降堅調に拡大しており、HELOの展開に併せてClinical Chemistry分析装置もより多検体処理ユーザーへの提供できる製品ラインアップの準備が必要となった。適切な製品を自社にて開発するよりも同時期、米国への足掛かりを検討していた日本電子株式会社とのOEM協業を決断、Yumizen C1200というモデルで事業の展開を判断した。米国導入に向けた規制対応、試薬項目の承認準備を整え、2021年2月より米国での販売を開始した。

また、2021年1月、米国内のMedTestホールディングス社を買収。生化学分析装置用の試薬製造販売を中心としたビジネスを行っている会社であり、HORIBA Medicalが長らく検討していた、生化学分析装置の分析用試薬を開発・生産する技術・知見をグループ内に導入した。日本・フランス・米国の3か国における、専門性の異なる開発拠点を活用し、今後の更なるIVD事業の拡大を目指す。

POCT分野

POCTとは…

Point-of-Care Testing (POCT)は、その表現の通り、その場で検査をする仕組みのことを表現する。IVD分野においては、より効率的な検査を実施する上では、検査サンプルを一か所に集約し、大量処理することが主流になっていることに対し、患者に物理的に近い環境で検査を行い、迅速にCareをすることを目的とした仕組みのことである。

POCTの意義

有用な事例としては、血糖測定が挙げられる。糖尿病と診断され、治療を受けている患者は、厳格な血糖管理が要求される。病態にもよるが、空腹時・食前・食後のタイミングで血糖を測定、病態管理だけではなく、インスリン投与

の判断をする。特にインスリン投与の判断においては、低血糖という生死にかかわる状態を避けるためにも血糖値を事前に正しく知っておくことが重要である。

同様な投薬治療における副反応の懸念、急性の疾患の際の応急的な措置の判断など、その場で迅速に対処の指標を得られる検査の需要が年々増加傾向となっている。

このPOCTの仕組みの有用性が広がるにつれ、リスクも広く議論がされるようになってきている。例えば、本来血糖値は、空腹時、食前、食後などのタイミング、どのように採血したか(静脈・指先、体位など)などでも測定結果に影響がある。また、検査室で血糖値(グルコース)を測定する生化学分析装置であれば、使用前には定期保守によって動作が保証されているか、精度管理や校正などによる日常保守によって測定値の保証がされているか、などの専門的な管理が要求される。すなわち、検査に用いる検体の準備、検査をする装置の管理など、本来専門的な教育や訓練を受けたうえで実施されるべきではあるが、POCTの期待される迅速性の中では、これらが失念されることが懸念され、正しい測定結果を報告することができないリスクが訴えられている。

これを回避するため、多くの国では、POCTに向けたガイドライン、医療機器の取り扱いに関する規制の整備を進めている。迅速な処置が必要な疾患は多く、POCTの要求は今後の延びることは明白である。ただし、正しく判断できるシステムでないと、最悪の場合は患者の生命にかかわってくる。このため、規制や標準の整備と両立した推進が本分野の成長を左右すると考えられる。

HORIBAのPOCT事業

HORIBA Medicalは、前述のHematologyの分野において、小型の自動血球計数装置を基盤にPOCTへの製品展開を進めてきた。そのコアとなったのが、CRPと同時に測定するという革新的なコンセプトで開発されたMicros CRPである。

白血球数とCRPは、いずれも炎症反応にて増減することが知られている。一方で、外傷や細菌感染などの侵襲によって素早く反応する白血球と、それらの反応から発生するサイトカインをシグナルとして肝細胞から生成されるCRPは、増減のタイミングや機序が異なるため^[6]、炎症反応の早期なスクリーニングに有効である。

例えば、細菌感染であれば、細菌の侵襲と同時に白血球が増加し、その反応に併せて数時間後からCRPの値も増加を始める。一方、ウイルス感染の場合、異物の侵襲との認識が行われなため、白血球数、CRPともに大きく増減をしない^[8]。特に、細菌性である場合は抗生物質の投与で症状

を抑えることはできるが、ウイルス性感染であれば、抗生物質の投与は症状を緩和させられることはできない^[9]。ウイルス性感染であっても細菌感染が併発する頃もある背景から、事前の処置として抗生物質の投与を判断することが多い近年は、抗生物質の濫用に伴う薬物耐性菌の懸念から適切な抗生物質の投与を心掛ける指導が行われており、簡便にスクリーニングできることは、臨床現場においても有用であることが示されている。

この白血球とCRPは、それぞれHematologyの分析装置と、Clinical Chemistryの分析装置と分けて測定が行われるため、全血と血漿の2種類の検体を準備する必要があり、組み合わせの有効性と反して、煩雑であった。特に、夜間・救急、あるいは診療所で、人手が少なく、迅速に結果が欲しい時に、前処理が必要であり、ほかの項目の結果を待たなければならない点が不便だった。全血検体で同時に測定できる技術の考案は、この煩雑さを払拭し、有用なタイミングで簡便に測定できる環境を作り上げた。POCTの運用例としては、理想的なもののひとつであると考えられる。

白血球とCRPの同時測定の製品開発は、日本国内における血球計数装置の製品開発を加速させることに繋がった。日本の開業医市場にマッチするようなデザイン性・操作性を考慮したモデルチェンジMicrosemiシリーズを日本国内向けに2009年、海外向けに2013年に販売を開始した(Figure 4)。これら日本の顧客向けに開発された製品は、測定結果や性能に加え、日本での販売実績で学んだ顧客から要求されるユーザビリティの導入である。ソフトウェアや消耗品交換の主義なども踏まえた改善は、海外でも高く評価され、市場拡大に大きく貢献をした。

ABX社のグループ参画を起点に、日本国内においては、POCT向けの製品展開を強化していくことを視野に、血球以外の事業展開も模索された。2000年にダイキン工業・三



Figure 4 Microsemi CRP



Figure 5 HORIBA POCT Product: (Left) Yumizen M100 Banalyst, (Right) Antsense Duo

共からの血糖分析装置・アントセンスシリーズの事業継承、2018年にローム社より自動免疫分析装置・バナリストの事業の継承を実施した(Figure 5)。これらの製品については、本稿では詳しく述べないが、堀場製作所が従来よりコア技術として持っている電気化学・電極技術とのシナジーが期待されるアントセンス^[10]、より多くの分野の広がりが期待できる μ TAS技術を有するバナリストは、HORIBA MedicalのPOCT分野における製品ポートフォリオの拡充に繋げていく製品である。

おわりに

HORIBA Medicalは、Hematology分野を中心に、Clinical Chemistry, POCT, また今回触れられなかったが、Coagulationも交えて、それぞれの分野に適切な製品展開を今後も継続的に実践していく。また、“分析する”から“分析の先”に切り替わりを始めているユーザーニーズを意識し、学術的なアプリケーション提案、IoTによるデータ連携、規制対応をサポートするサービスなどの新たな付加価値を提供するソリューションの検討を推進する。

最後に、医療機器は、人々の健康・生命を守る重要な領域として、法令や規格などによって厳しく規制されている。その性能に関する妥当性や有効性に限らず、提供する全社的な品質管理システム(Quality Management System)が適切であることが求められる。医療従事者として、新しい機能・性能、サービスの提供を意識しつつ、ユーザーへの安心安全に対応していく。分析を通じ、医療・健康・患者のQuality of Lifeに貢献し続けることがHORIBA Medicalの使命と考える。

参考文献

- [1] 小谷和彦：在宅臨床検査学の世界，臨床病理，2019，vol.67，no.4: p.366-368
- [2] ビジュアル解説！そうだったのか！身近なもののはかり方図鑑：文献出版，2021，p.112-113，ISBN978-4-580-88653-7
- [3] Franck Seguy：超小型・超精密を目指すABXの血液分析装置，Readout，2003，vol.26: p.34-37
- [4] 河野江利子，田窪孝行 他：自動血球計数装置Microsemi LC-660の基礎検討，医学検査，2008，vol.57，no.12: p.1402-1407
- [5] 杉山庸子：自動血球計数装置 PENTRA シリーズ，Readout，2002，vol.24: p.24-28
- [6] 杉山庸子，齊藤憲祐：全血微量検体を用いた血算とCRPの同時迅速測定，生物試料分析，2010，vol.33，no.3: p.207-212
- [7] Georges Ferrandi, Christophe Fudaly, Olivier Magnin, Stéphane Rougale: ABX初の臨床化学検査システム Pentra 400 HORIBAグループのアライアンスがもたらした成果，Readout，2003，vol.26: p.38-41
- [8] T. Okada et. al, A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother, 2012, vol.18: p.832-840
- [9] 尾内一信：小児感染症における抗菌薬の適正使用一耐性菌を増やさないための世界戦略一，Readout，2015，vol.44: p.35-38
- [10] 内田一豊 他：POCT 対応血糖測定器アントセンス デュオの基礎的検討，医学検査，2015，vol.64，no.4: p.453-459



野村 尚之

NOMURA Naoyuki

株式会社堀場製作所
医用事業本部 本部長
General Manager
Medical Business Division
HORIBA, Ltd.