

Microsemiシリーズ完成

大上 創一, 新堂 尊晃, 伊藤 逸雄, 長岡 洋樹, 坂戸 亜希子

Microsemiシリーズは、自動血球計数装置LC-550と自動血球計数CRP測定装置LC-178CRPのフルモデルチェンジ機である。タッチパネルの採用、タイマー機能や精度管理機能の搭載で、お客様の使い勝手を大幅に向上させた。新規採用技術として、“シアンを含まない溶血剤の採用”“CRP試薬のオンボード使用(一度試薬を装置にセットすれば、試薬の有効期間内においては装置へ設置したままの状態で使用できる)を可能にした試薬容器及び保冷庫の採用”“手入力可能なまでに情報を圧縮した試薬ファクタの採用”“採血管キャップを貫通可能な新構造ノズルの採用”が挙げられる。また、装置内部の記憶容量の大幅なアップも改良点の一つである。そのため、測定データだけでなく、起動時の自己診断結果や詳細な動作履歴等のメンテナンス情報を記録し、装置トラブルの発生時、原因を迅速に解析できるようになっている。本稿では、上記の新規採用技術を中心に報告する。

はじめに：Microsemiシリーズの概要

Microsemiシリーズは小型血球計数装置のフルモデルチェンジを目的に2003年から開発が開始された。シリーズ名称の由来は、HORIBAグループの小型血球計数装置のブランドネームである“Micros”に、イージーオペレーション(Easy operation)、メンテナンスフリー(Maintenance free)、インフォメーションテクノロジー(Information technology)の頭文字“emi”を加えた造語である。現在のラインナップは次に述べる3機種である。シリーズ第一弾は2006年発売のMicrosemi LC-660(LC-660)である(図1(a))。LC-660は、微量採血に対応

した検体吸引量、多重カウントによる信頼性の高い測定システム、カラータッチスクリーンを採用したユーザフレンドリーな操作性、開始・洗浄・終了タイマー機能の搭載によるお客様の負担軽減等、全シリーズに共通する特長を備えた白血球3分類付き小型血球計数装置のスタンダード機種である。

第2弾は2008年発売のMicrosemi LC-667CRP(LC-667)である(図1(b))。LC-667は白血球3分類を含む血球計数とC反応性蛋白(CRP)濃度を、僅か18 μ Lの検体吸引量で同時測定することができる。白血球数及びCRPは代表的な炎症マーカーとして発熱のスクリーニング検査に繁用されており^[1]、本装置は微量サンプルへの対応とい



図1 Microsemiシリーズ (a)LC-660 (b)LC-667 (c)LC-661

う特長から特に小児科施設に多数導入いただいている。第3弾は2009年発売のMicrosemi LC-661(LC-661)である(図1(c))。LC-661はLC-660の機能に加えて、真空採血管開栓に伴う感染リスクを低減する採血管のキャップピアシリング機能を搭載している。

以下に、Microsemiシリーズで採用した技術について紹介する。

シアンを含まない溶血剤： LC-660 LC-667 LC-661

溶血剤は、血液中の固形成分の大半を占める赤血球の細胞膜を破壊する作用を持ち、赤血球に比べて数が少ない白血球を測定する際に用いる試薬である。また同時に、赤血球内に存在するヘモグロビン量を測定する際の試薬でもある。

ヘモグロビンの測定には、可視光領域の吸収を利用した比色法が用いられる。可視光領域の吸収はヘモグロビンに含まれるヘム(鉄-ポルフィリン錯体)由来のものであるが、このヘムの状態(酸化状態もしくは還元状態等)により吸収波長のスペクトルが微妙に変化する。この変化がヘモグロビン量の測定に影響するため、従来法ではヘムにシアン(CN)を結合させ、ヘムの状態を安定化させた後、測定を行っていた(シアンメトヘモグロビン法)。Microsemiシリーズでは、お客様の使い勝手向上及び環境負荷低減のため、シアンフリーの溶血剤を採用している。

シアンを使用しない方法(ノンシアン法)で処理したヘモグロビンは、従来法で処理したヘモグロビンよりも安定度に欠ける傾向がある。上記の欠点を克服するため、Microsemiシリーズでは、ヘモグロビンの吸収波長を解析し、より変化の少ない波長領域を選択している。また

温度影響なども考慮し、装置内部に予熱機能を持った希釈液タンクを搭載した。これにより、シアンフリーの溶血剤を用いても、従来法と同等以上の精度を保っている。

CRP試薬のオンボード使用：LC-667

検査機器はますます自動化・システム化が進み、ただ測定できれば良いというものではなく、機器の操作や日常保守に手間がかからないことが必要条件となってきた。

LC-667のCRP測定試薬(CRPユニット50)(図2(b))では3試薬が一つの容器に入った新容器を採用した。これは従来機LC-178CRPの測定試薬(プロイムキットCRP(図2(a)))の3試薬個別容器の採用による使い勝手の悪さを改良したものである。3試薬を一体化することで、試薬の出し入れ操作の手間は削減できたが、まだ装置の起動時、終了時に試薬を冷蔵庫から出し入れする手間が存在した。これを解決する手段として、装置終了後も試薬を装置に継続して入れた状態にできるオンボード化*1が期待された。

オンボード化を達成するためには、試薬の安定性確保が必須の条件である。このためにまずは外気温の影響を受けない試薬保冷库を開発した。更に試薬の濃度変化(蒸発・結露)を抑制する対策として以下の2点について検討を行った。

- ① 試薬容器開口部径
- ② 試薬未使用時の密閉フタ

① 試薬容器開口部径は、蒸発、結露の影響を最小限とし、かつノズルによる試薬液吸引などの操作性を考慮した上で、内径7 mmとした。② 密閉フタについては、フタの形状、容器を押さえる力など種々条件を検討した。その結果、想定周囲環境として乾燥条件(30℃, 20%Rh)

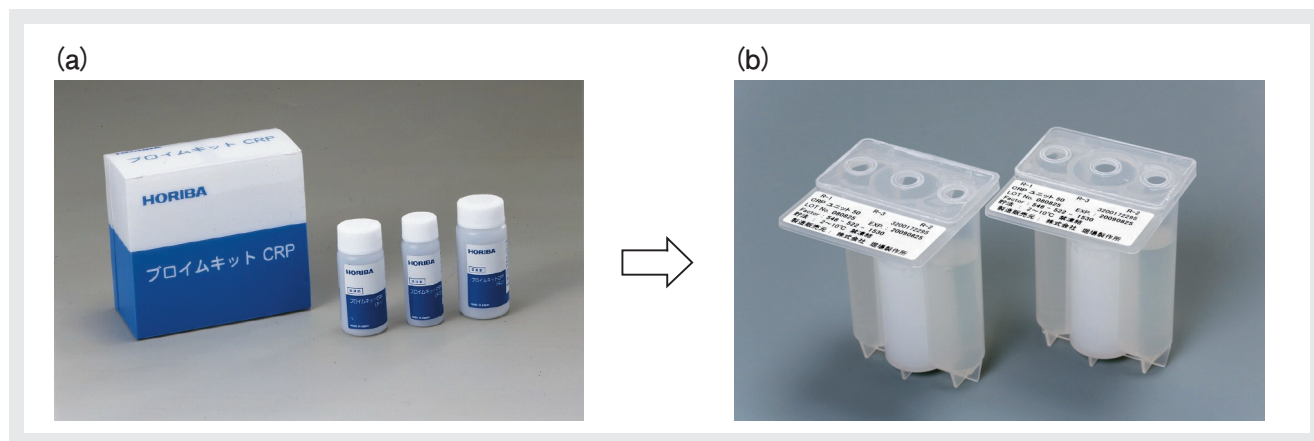


図2 CRP測定試薬 (a)プロイムキットCRP (b)CRPユニット50

及び、多湿条件(30℃, 85%Rh)においても、濃度変化を最小限に抑えられ、かつ、試薬性能についても2ヶ月以上安定となる条件を確立することができた。

本検討により、試薬のオンボード化が達成でき、お客様の手間を大幅に削減できた。

*1：オンボードとは、一度試薬を装置にセットすれば、試薬の有効期間内においては装置へ設置したままの状態で使用できるというもの。

CRP試薬の試薬ファクタ：LC-667

本装置に使用するCRP測定試薬はラテックス免疫比濁法の原理を利用している。これは検体中のCRPタンパク濃度に依存して反応液の濁度が変化することを利用し、その濁度を660 nm付近の吸光度変化量として測定し、濃度に換算している。また、試薬の反応性は製造ロット毎に異なるため、試薬ロットごとに検量線を作成する必要がある。

一般的に検査センターや中規模以上の病院などで利用される大型装置では、毎回検体を測定する直前にキャリブレーションと呼ばれる複数濃度の標準液を測定し、その結果から検量線を作成する。この手法は正確度が高い反面、試薬消費量が多いことが欠点で、我々の開発した開業医向けの装置では受け入れがたい。そこでLC-667では試薬の性能有効期間内において、ロットごとに検量線を持たせる仕組みを取っている。お客様は新ロットの試薬を用いる際に、最初にその試薬の検量線ファクタを装置に入力することで、約100測定分(開封後2ヶ月間)は同じ検量線を用いることができる。

従来機種種のLC-178CRPにおいては3桁の試薬ファクタ3種類を装置の3つのボタン(↑, ↓, 決定)で入力し、検量線情報を入力していた。しかしながら、試薬のロットによっては測定範囲全体(0~20 mg/dL)をカバーすることが難しいケースもあり、根本的な検量線システムの改良が望まれていた。

検量線の正確度を向上させるためには、より高次のパラメータを入力する必要があるが、お客様の負担が増加し、ひいては入力ミスの要因にもなる。正確度の向上と検量線情報入力における使い勝手の向上の両立が必須の課題であった。

これらの問題を解決する方法として新たにマジックナンバーテーブル検量線入力システムを考案した(図3)。こ

れは入力が必要な試薬のパラメータ情報を事前に装置内でテーブルとしてデータベース化し、各パラメータを1桁の数字で表現できるようにした。例えば3桁の試薬パラメータを5つ入力する場合、従来の装置では15文字(3×5)の入力が必要であるが、新システムでは5文字を入力するだけで済む。LC-667では本システムを利用することで、より複雑な検量線を、10桁の数字を入力するだけで作成できるようになった。その結果、正確度と使い勝手の向上を両立することができた。

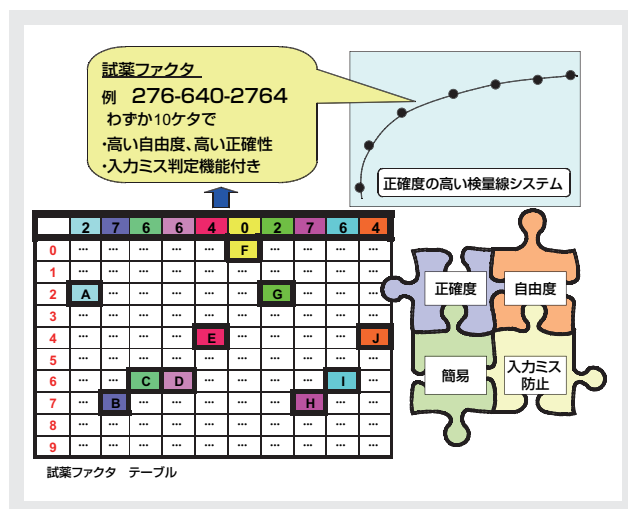


図3 マジックナンバーテーブル検量線入力システム

ピアシングノズル：LC-661

キャップピアシング機能は、先端が鋭利なニードルが装置にセットした真空採血管のキャップを貫通し、採血管内部の血液を吸引する機能である。この機能は、お客様が真空採血管のキャップを開ける必要がないため、手間の軽減のみならず、お客様の患者検体からの感染を軽減する非常に有用な機能である。弊社の大型自動血球計数装置にも搭載されており、真空採血管を多用する中規模以上の病院では必須の機能になっている。Microsemiシリーズが主なターゲットとしている開業医市場でも、キャップピアシング機能への要求が高まってきており、同機能を搭載した機種をラインナップにそろえる必要があった。

弊社の大型自動血球計数装置に採用しているキャップピアシング機構は、比較的太い針(以下ピアシングニードル)で採血管を貫通した後、その針の内側から血液を吸引するノズル(以下サンプリングノズル)を採血管内部に

入れるというものであった。

しかしこの方式は、ピアシングニードルで採血管のキャップを貫通した際に、キャップの一部を削り取ってしまい、その削りカスが装置内部の流路や測定系に入り込むという欠点知られている。これを防ぐため、弊社大型自動血球計数装置ではフィルタ等を採用しているが、メンテナンスに手間がかかり、Microsemiシリーズが主なターゲットとしている開業医市場では、受け入れられる仕様ではなかった。またピアシングニードルとサンプリングノズルを別々の機構にすることによる装置の大型化も受け入れられなかった。そのため、LC-661では、ピアシングニードルとサンプリングノズルの両方の機能をもつピアシングノズルを採用した。

ピアシングノズルは、従来のサンプリングノズルと外径は同等であり、弊社大型自動血球装置に搭載されているピアシングニードルの半分以下である。また先端部に鋭利な刃がついており、真空採血管のキャップを貫通できるようになっている。それに伴い、血液の吸引口は、ピアシングノズルの側面に移動させた(図4)。

真空採血管のキャップを貫通する際に発生する削りカスは、主に下記の2つの現象で発生する。

- ①ピアシングニードルの開口部の淵がキャップを抉り取る
- ②ピアシングニードルとキャップの摩擦でキャップが剥がれる

LC-661で採用したピアシングノズルは、先端部に鋭利な刃を設け、血液の吸引口をピアシングノズルの側面に移動させたことにより、①の現象を抑制している。また外径を抑えることにより、②の現象も大幅に減少させている。さらに採血管のキャップを貫通する機能と血液を吸引する機能を一本で果たしているため、機構部が一つで済み、装置の小型化に貢献している。

キャップピアシング機能を実現する上で必要な要素に、真空採血管内の圧力の大気開放が挙げられる。患者の血液を吸引した後の真空採血管は、密封状態にあるが、内部の圧力はさまざまな状態が存在する。患者の血液を吸引する際、真空採血管の規定量以下で止めてしまった場合、真空採血管内部は陰圧状態となる。また患者血液の温度や保管温度、装置内温度の差で、真空採血管内部が陽圧状態となることもある。このような状態で真空採血管を装置にセットした場合、装置が血液を吸引する際の量が、真空採血管内部の圧力の影響を受けて、変化してしまう可能性があることが知られている。その解決策として、キャップピアシングの際、真空採血管内部の圧力を大気開放する方法がある。

LC-661のピアシングニードルは一見すると一本であるが、内部は二重構造になっており、それぞれ独立して、開口部が設けられている。一方は前述の血液を吸引するためのものであり、他方が真空採血管内部の圧力を大気開放するためのもの(大気開放口)である。この大気開放口は装置内部のエアシリンジを通して、廃液ラインに接続されている。そのため、大気開放時に発生する血液の飛散(真空採血管内部が陽圧の場合)を、装置内部で処理でき、メンテナンスの際のお客様の血液感染を抑えることに貢献している。

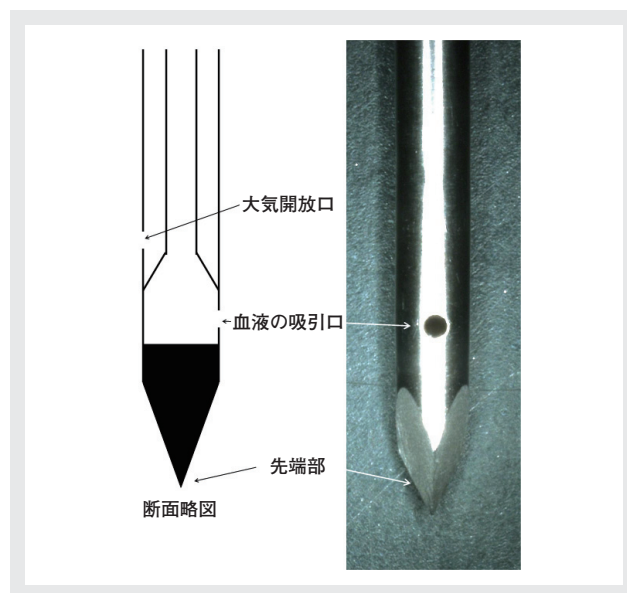


図4 ピアシングノズル構造

メンテナンス情報の記録機能： LC-660 LC-667 LC-661

弊社従来機LC-550, LC-178CRPではお客様施設先の装置にトラブルが起こった場合、装置の状況を把握するためにはお客様-販売店-堀場テクノサービス-堀場製作所といった経路で情報の伝達が行われるため、情報の精度や鮮度に問題があった。

Microsemiシリーズでは、お客様が使用する測定結果だけでなくメンテナンス専用の情報も装置本体に記録しており、その情報をコンパクトフラッシュ媒体やHTTP経由でダウンロードできる機能を持っている。この情報を販売店担当者や営業担当者が専用のメンテナンスサポートシステムにアップロードすることにより、システムにアクセス可能なメンバー全員がその情報を閲覧することができる(図5)。これにより、従来の多数の人を介した状況報告とは違い、正確な装置状態を把握し迅速にトラブルを

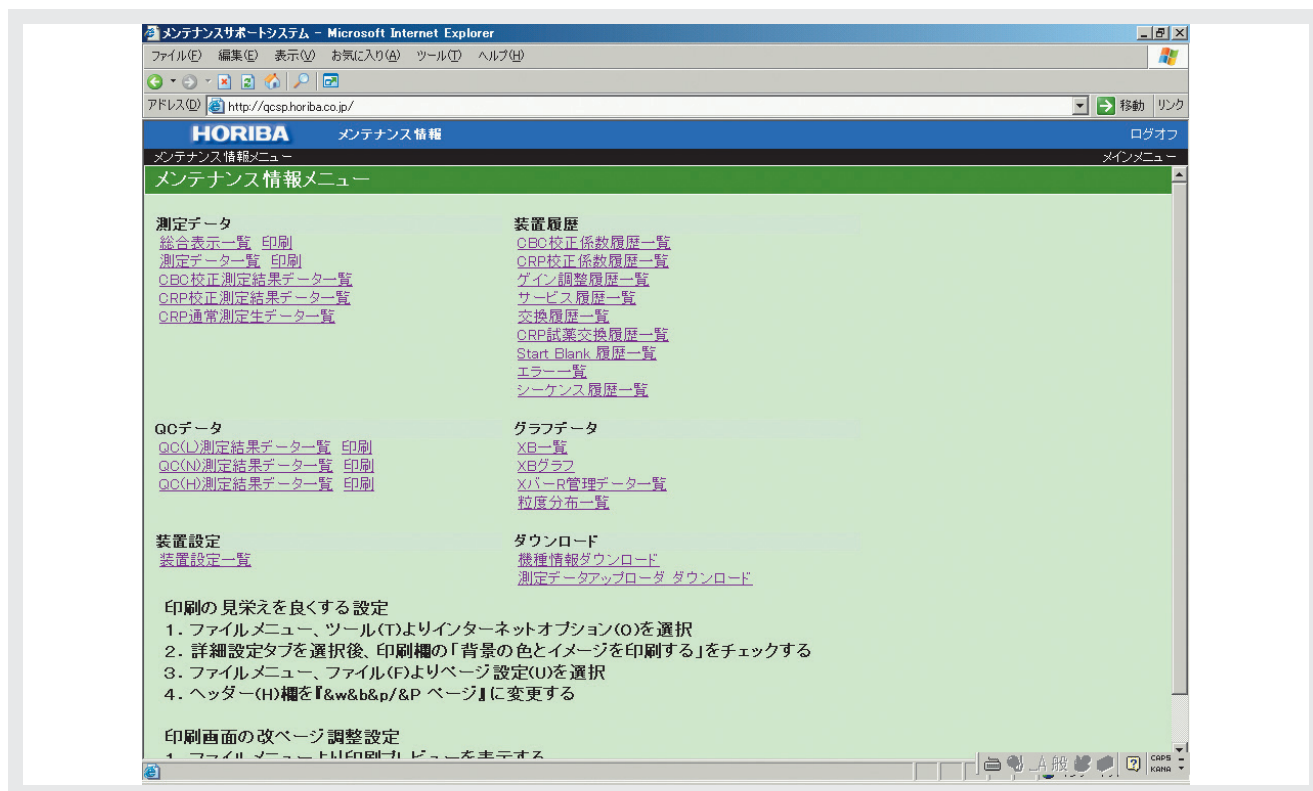


図5 メンテナンスサポートシステム

解決できるようになった。

メンテナンス用の情報としては、装置設定情報、動作履歴やエラー履歴、測定時や起動時の装置状態情報、測定結果の演算途中値などがある。これらすべての情報を総合して解析することによって、装置を返送せずともトラブルの原因解析が可能になり、現場の担当者や顧客へ調査報告や技術アドバイスが迅速に行える仕組みになっている。

メンテナンス情報の活用事例

測定時カウント値が一定しない現象(バラつきフラグ“\$”)が頻発。測定部の汚れやノイズなどの原因が示唆される例があった。しかしメンテナンス用情報を解析した結果、測定中の温度が低かったことがわかり、低温による溶血反応速度の低下が原因であることが判明した。お客様に装置の設置環境を改善してもらうよう依頼して解決。

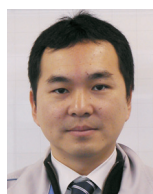
おわりに

今回新規技術を5つ紹介したが、Microsemiシリーズには紙面の関係で紹介できなかったさまざまな技術・工夫が盛り込まれている。多くの機能が、お客様の使い勝手を向上させるものであり、今後もこの方向性を維持したいと考えている。またメンテナンス用情報の記録機能に関しては、トラブル発生時の原因解析のみならず、トラブルの予知や新製品開発のための基礎データとして活用していくことを考えている。

Microsemiシリーズは、現在3機種がラインナップされている。本稿のタイトルとして“Microsemiシリーズ完成”としたが、これは一区切りであり、今後動物用などさまざまな方向に展開していく予定である。

参考文献

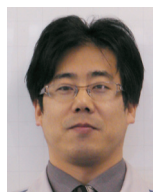
- [1] 稲葉亨, 藤田直久. 熱型と臨床像から病態を推定するースクリーニングを行う検査とは?ー. 臨床病理レビュー特集第143号2009; 35-40.



大上 創一

Soichi Oue

株式会社堀場製作所
医用システム開発部



新堂 尊晃

Takaaki Shindo

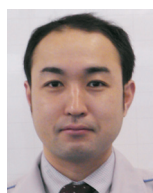
株式会社堀場製作所
医用システム開発部
チームリーダー



伊藤 逸雄

Itsuo Ito

株式会社堀場製作所
医用システム開発部



長岡 洋樹

Hiroki Nagaoka

株式会社堀場製作所
医用システム開発部
チームリーダー



坂戸 亜希子

Akiko Sakato

株式会社堀場製作所
医用システム開発部