

〈特集：ワークショップ2・第26回年次学術集会〉

## 免疫検査の装置開発視点からの検査効率化

中村 洋一

### Reviewing the role of instrument development for increased efficiency in immunochemistry testing

Yoichi Nakamura

**Summary** The demands for efficiency, speed, and high sensitivity in the immunochemistry testing field are increasing, both in Japan and worldwide. To meet these demands, at Sysmex Corporation we have developed the HISCL™ system which is an automated immunoassay system that uses CLEIA methodology. The development goals of this system include four key areas, “Rapid measurement”, “High sensitivity”, “Small sample volume”, and “Usability”. In this workshop, we would like to highlight the features of the HISCL™ system that contribute to efficiency in immunochemistry testing from the perspective of instrument development.

**Key words:** HISCL™, CLEIA, Rapid measurement, High sensitivity, Wide range, Small sample volume

#### I. はじめに

臨床検査の効率化・迅速化・高感度化に対する要求は、日本国内のみならず、世界的に年々多くなってきている。我々シスメックス株式会社（以下シスメックス）はこれらの要求に対し、化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）を測定原理とした全自動免疫測定システム（以下HISCL™システム）を開発してきた。本ワークショップでは、このHISCL™システムに込めた開発コンセプトと、装置開発視点からの検査効率化の取り組みについて紹介する。

#### II. 免疫検査の変遷とシスメックス免疫測定装置のあゆみ

免疫測定法は、1959年に放射性ヨウ素で標識した抗原（インスリン）と抗体（抗インスリン抗体）との抗原抗体反応を利用したインスリンの超微量定量法であるラジオイムノアッセイ（Radio Immunoassay : RIA）が発表されたことが歴史の幕開けと言われている<sup>1)</sup>。その後、RIA（放射免疫分析法）の原理をベースとしながら、高感度化や汎用性の向上を図り、EIA（酵素免疫測定法）、CLIA（化学発光分析法）、ECLIA（電気化学発光法）、CLEIA（化学発光酵素免疫測定法）などが開発されてきた。

シスメックスでは免疫測定装置として、1987年よりCIA（Counting Immunoassay）法を原理

シスメックス株式会社 免疫・生化学PE本部  
〒651-2271 兵庫県神戸市西区高塚台4丁目4番地の4  
E-mail : Nakamura.Yoichi@sysmex.co.jp

Sysmex Corporation, Immunology & Chemistry  
Product Engineering  
4-4-4 Takatsukadai, Nishi-ku, Kobe 651-2271, Japan

とした装置PAMIAシリーズを、1992年にはEIA (Enzyme Immunoassay) 法を用いたELSIAシリーズをリリースしてきた。そして、迅速測定や高感度化に対するお客様の要求に応えるため、これら二つの製品シリーズの開発経験を踏まえCLEIA (Chemiluminescence Enzyme Immunoassay) 法を用いたHISCL™システムを開発し、2007年にHISCL-2000iを発売開始した。以降、装置の改良を進め2012年にHISCL-5000を、その小型モデルとして2014年にHISCL-800をリリースしてきた。(Fig. 1)

一つのチームとしてプロジェクト体制を取り、これら4つのコンセプトを実現するべく開発を進めてきた。その結果、全項目17分の迅速な反応系や、CDP-Star™の採用による高感度な測定系の構築、全項目10～30μLと微量検体での測定を実現した。またユーザビリティを追求し、測定が途切れることの無い検査運用やユーザーインターフェースの統一によるオペレータの使い易さの向上を図っている。(Fig. 2)

### Ⅲ. 装置開発コンセプト

HISCL™システムは「迅速測定、高感度、微量検体、優れたユーザビリティ」を開発コンセプトとして、お客様の声を積極的に反映しながら、様々な医療機関でご活用頂けることを目指したシステムである。シスメックスでは、装置開発を担当するハードウェアおよびソフトウェアの技術者と、試薬開発を担当する技術者が



Fig. 2 HISCL™システム 開発コンセプト

### Ⅳ. 検査効率化の取り組み

#### 1. 装置概要

現在販売しているHISCL-5000およびHISCL-800の仕様を (Table 1) に示す<sup>2),4)</sup>。2つのシステムの違いは、処理能力およびサイズである。それ以外は同じ仕様で測定試薬や消耗品は共通であ

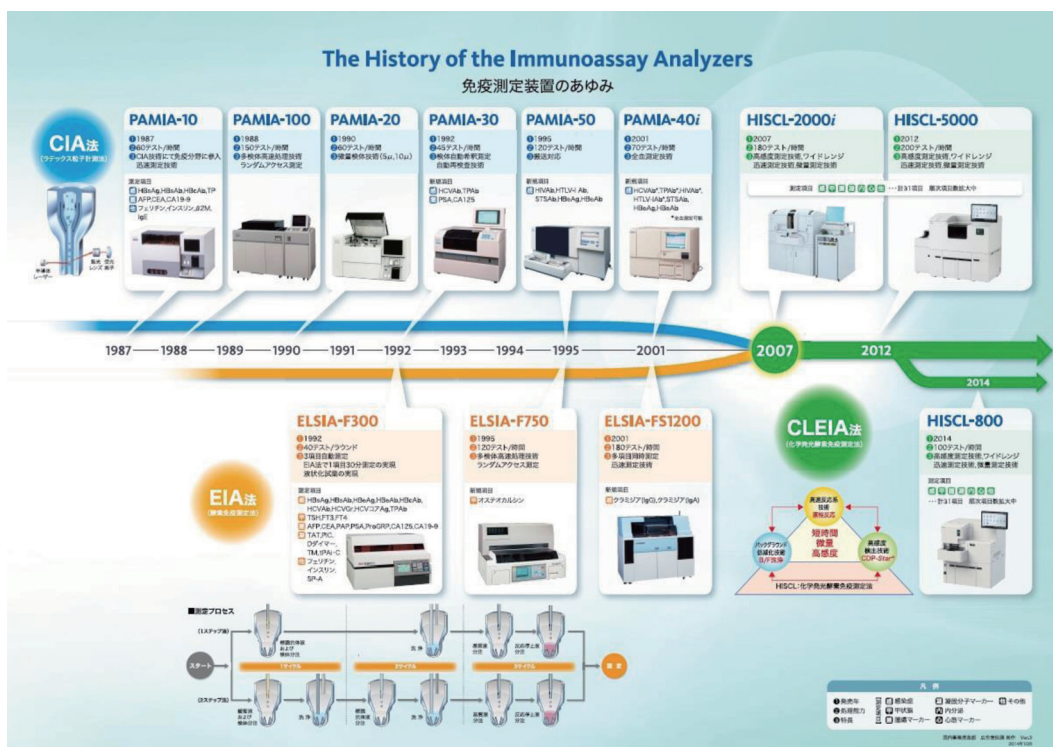


Fig. 1 シスメックス免疫測定装置のあゆみ

り、操作画面や使い方は基本的に変わらないため、1台をバックアップとして2機種を導入した運用においても、オペレータが日常の操作に迷うことが無いように設計をしている。

2. 全項目17分の反応系

HISCL™システムの代表的な反応フローを (Fig. 3) に示す。HBsAg測定における2ステップサンドイッチ法を用いたフローで、検体吸引から測定結果出力まで17分となっている。測定

項目により3つの方法を用いているが、全て17分の反応系となっている。(Table 2)

3. バックグラウンドの低減

次にB/F分離性能の向上によるバックグラウンドの低減方法について説明する。従来法ではB/F分離の際に磁石で磁性粒子を集磁したままの状態ですべての吸引・排出をおこなっていた。一方、HISCL™システムでは磁性粒子を集磁し洗浄液を吸引した後に、次の洗浄液を入れたタ

Table 1 HISCL™シリーズ 装置仕様

	HISCL-5000	HISCL-800
測定原理	CLEIA法 (化学発光酵素免疫測定法)	
反応時間	17分	
検体量	1項目あたり10~30μL	
処理能力	200テスト/時間	100テスト/時間
同時測定項目	最大24項目	
測定中の試薬追加	全試薬交換可能	共通試薬交換可能
試薬管理	RFID採用 (残量などの試薬情報管理が可能)	
操作画面	21インチ大画面、タッチパネル	
装置サイズ (mm)	W1,725×D840×H1,300	W1,018×D1,089×H1,295

反応フロー (HBs 抗原測定)

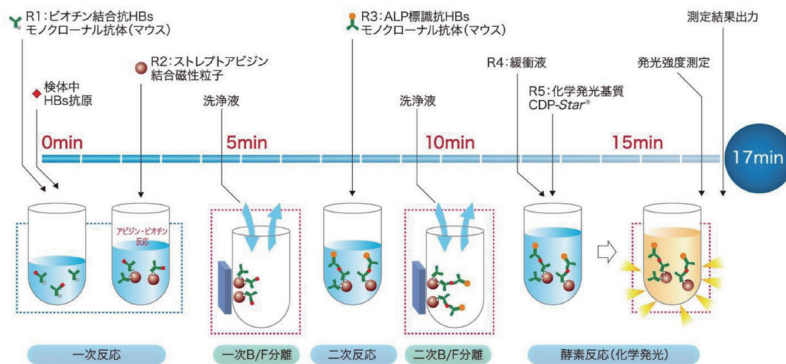


Fig. 3 HISCL™シリーズの測定フロー

Table 2 HISCL™の測定方法

測定方法	主な測定項目	特徴
2ステップサンドイッチ法	HBsAg	・1次B/F分離、2次B/F分離をおこなう。
1ステップサンドイッチ法	HBsAb	・R3試薬を分注しない。 ・1次B/F分離をおこなわず、2次B/F分離のみおこなう。
ディレイド1ステップサンドイッチ法	FT3, FT4, TSH	・1次B/F分離をおこなわず、2次B/F分離のみおこなう。

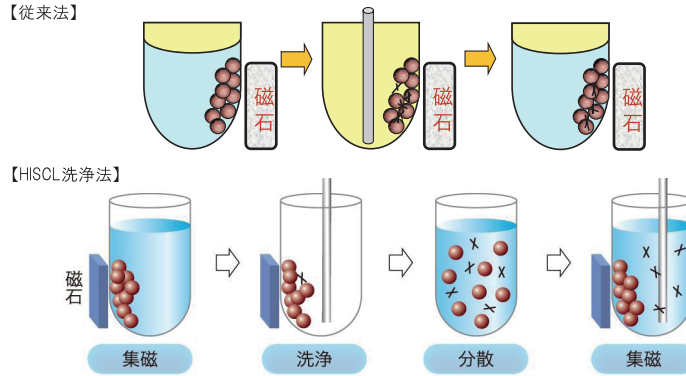


Fig. 4 B/F分離性能の向上

イメージで一旦磁石を離し、磁性粒子を分散させて洗浄することで、反応物と未反応物を効率的に分離し、非特異反応を低減している。(Fig. 4)

この動作によるバックグラウンド低減が、偽陽性率の低減、陰性分布のクリアカットにつながっており、HBsAgでの陰性分布評価結果を (Fig. 5) に示す<sup>5)</sup>。

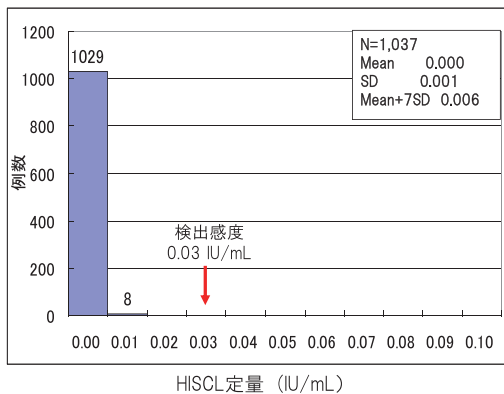


Fig. 5 HISCL™ HBsAgの陰性分布例

#### 4. ワイドレンジ

HISCL™システムにおけるHBsAgでは、0.03 ~ 2,500 IU/mLと従来に比し、広い測定範囲 (ワイドレンジ) の結果出力を実現している。これは検出部に光学フィルターを設け、検出光量によりフィルターを自動で切り替える技術によるものであり、検出光量の少ない低濃度検体は光学フィルターを用いず、検出光量の多い高濃度検体は光学フィルターを用い、2つの検出結果を重ね合わせてワイドレンジを確保している。これにより測定レンジオーバーによる希釈再測定頻度を低減することが可能となる。(Fig. 6)

#### 5. ユーザビリティの向上

検体吸引用のディスプレイブルチップ (以下チップ) は、操作性の向上、廃棄物の低減のために、あらかじめトレイに整列されたチップを装置にセットする方式ではなく、チップが入った袋から装置へ直接投入する方式を採用している。ここでは、ランダムに投入されたチップを

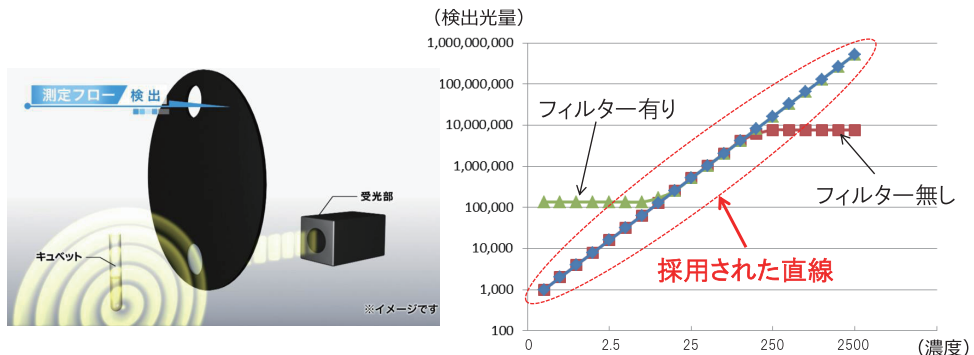


Fig. 6. HISCL™の検出部イメージとワイドレンジな直線性

整列する技術や、チップが縦に重なっても2本刺さりすることの無いような形状が採用されている。なお、検査を途中で止めないために、測定中のチップ投入も可能としている。(Fig. 7)



Fig. 7 HISCL™ディスプレイチップ

また、RFID (Radio Frequency Identifier) を用いた試薬管理技術にて、従来はバーコードラベルによる試薬管理を用いていたが、ラベルに汚れが付着した際に情報が読み取りにくくなることや、冷却が必要な試薬については、結露によりバーコードの読み取りが出来ないことがあった。この課題を解決するために、光ではなく電波を用いたRFIDを採用し、汚れや結露による試薬情報の読み取り不良を解決した。同時にRFIDでは多くの情報が保存できるだけでなく、情報の読み書きが出来る特長を活かし、試薬の項目情報やロット番号、保存期限に加えて、開封日や残りのテスト数などを試薬ボトルに書き込むことで、確実な試薬管理を実現し、別の装置に寄せ換えて使用しても継続して管理が可能となり、検査運用における品質管理や効率化を図っている。(Fig. 8)

#### RFID による試薬情報管理

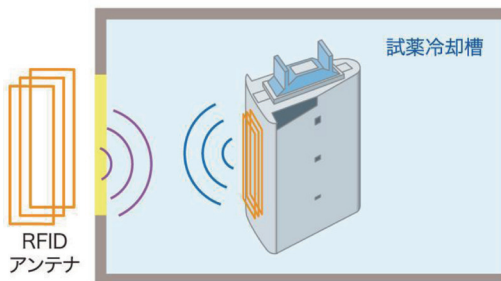


Fig. 8 RFIDによる試薬管理

装置の操作画面は、ソフトウェア開発のユーザーインターフェース設計の段階で、シスメックス社内だけの検討ではなく、お客様からの声

も取り入れ、より使い易く、識別し易くなるように開発を進めてきた。また画面の見易さや操作性については、装置発売後もお客様からのニーズ、改善要望を取り入れて、さらなる改良に継続して取り組んでいる。(Fig. 9)



Fig. 9 HISCL™ ユーザーインターフェース画面

#### V. 今後の取り組みについて

近年あらゆるものがインターネットに繋がる時代と言われIoT (Internet of Things) という言葉が一般的になり、そのサービスも急速に拡大している。シスメックスでは既に1999年からお客様のもとにある検査装置とシスメックスのカスタマーサポートセンターをオンラインで結ぶSNCS (Sysmex Network Communication Systems) というサービスを提供している。本サービスの開始当初はオンラインにより精度管理結果を収集し、お客様に結果をフィードバックすることからスタートしたが、その後SNCS機能を拡充させ、現在では遠隔サポートや稼働状況のモニター、故障予知などのサービスも付加している。シスメックスでは今後もお客様の検査効率化や製品の安定稼働に繋がるようなアイデアを順次SNCSに搭載することを予定している。

我々シスメックスは「ヘルスケアの進化をデザインする」を企業理念に掲げ、医療の発展や人々の健やかな暮らしに貢献していきたいと考えている。今回は、HISCL™システムにおける免疫検査の装置開発視点からの検査効率化の取り組みについて紹介してきた。一方、試薬開発の視点では従来の抗原抗体反応を用いた項目開発だけではなく、肝疾患マネジメントをコンセプトにした項目ラインナップの拡充を図ると同

時に、糖タンパクの糖鎖構造変異を検出する新しいシスメックス独自のユニークな測定項目も開発していく予定である。

今後も検査システムにおける機器・試薬・ソフトウェアを一貫して自社開発するメーカーとして、クリニカルバリューとユーザビリティの向上を追求しながら更なる顧客価値の向上を目指していきたい。

#### 参考文献

- 1) 生物化学的測定研究会：免疫測定法 基礎から先端まで，講談社，2014
- 2) 上田誠：全自動免疫測定装置HISCL-5000の概要 .*Sysmex Journal Web*, Vol.13, No.3 2012
- 3) 谷口充, 柴田宏：全自動免疫測定装置 HISCL-5000のご紹介 ～当社免疫事業への取り組みについて～，日本臨床検査自動化学会会誌 39 (3)：400-402 2014.
- 4) 仙頭正康：次期全自動免疫測定装置の概要，日本臨床検査自動化学会会誌, 39 (4)：654-654, 2014
- 5) 見手倉久治, 河口勝憲, 渡邊悦子, 吉川和子, 森永睦子, 上野哲男, 香川孝司, 通山薫：化学発光基質を用いた短時間で高感度な感染症マーカー測定試薬の評価，日本臨床検査自動化学会会誌, 33 (1)：64 -68, 2008