

全自動血液凝固測定装置 CS-2000i の概要

シスメックス株式会社 学術本部

新井 信夫

シスメックス株式会社 診断システム開発本部

松尾 直彦

はじめに

止血検査分野では、近年の生活習慣の変化に伴う血栓性疾患の増加によって、従来の出血傾向のスクリーニング検査に加えて、血栓症に関連する検査項目や治療モニタリング項目の分析が増加してきている。また、血液凝固分析装置においても、従来の凝固時間法のみから、合成基質法、免疫比濁法など、単一の分析装置において複数の測定原理を搭載した機種が市場の主流となっている^{1,2)}。

今回、我々が開発した全自動血液凝固測定装置 CS-2000i (以下、CS-2000i ; 図1) は、CAシリーズの後継機種として、測定原理を一新し、測定項目の拡大(血栓症関連項目の充実)、HILチェックなどの新機能を搭載し、ユーザビリティの向上を図った装置である。以下に、基礎データを交えながら新機能および装置の概略を紹介する。

開発コンセプト

本装置は、CCPD (Customer Centered Product Definition : 顧客中心の製品定義) 活動に基づき、日・欧・米7カ国 596施設の顧客アンケートから DIRs (Design Input Requirements : 設計へのインプット要件) を抽出し、開発された装置である。

特に、顧客からの要求が大きかった、

1. ダウンタイムの低減と迅速なトラブルシューティング
2. 効率的なサンプルマネジメント
3. 効率的なシステムオペレーション
4. 効率的な試薬マネジメント

などを主要な開発テーマとして取り上げ、検査の効率化を図ることを開発コンセプトとしている。



図1 . CS-2000i 外観

主な仕様

1. 名称

- 1) 名称：全自動血液凝固測定装置
2) 型式：CS-2000i

2. 用途

ヒト血漿などの凝固・線溶能を測定する。

3. 主な仕様

主な仕様を表1に示す。

表1. CS-2000iの仕様

仕 様				
測定原理	マルチウェーブ検出方式 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 凝固時間法：透過光検出方式（パーセント検出方式） ▪ 合成基質法：比色法（カイネティック法） ▪ 免疫比濁法：比濁法 ▪ 凝集法*：比濁法 			
測定項目	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">• PT（プロトロンビン時間） <li style="width: 50%;">• APTT（活性化部分トロンボプラステン時間） <li style="width: 50%;">• Fbg（フィブリノゲン量） <li style="width: 50%;">• 外因系凝固因子（II, V, VII, X）量 <li style="width: 50%;">• 内因系凝固因子（VIII, IX, XI, XII）量 <li style="width: 50%;">• TTO（トロンボテスト） <li style="width: 50%;">• HpT（ヘパプラステンテスト） <li style="width: 50%;">• AT-III, PLG, 2-PI, PC <li style="width: 50%;">• 凝固第 XIII 因子（FXIII）量 <li style="width: 50%;">• FDP, D ダイマー 			
処理能力	最大約180 テスト/時間（PT測定時） 2項目同時測定時（PT/APTT）約115 テスト/時間			
所用検体量	PT, APTT 50μL Fbg, HpT, 内因系凝固因子, FDP 10μL TTO, FXIII 20μL 外因系凝固因子 5μL AT-III, 2-PI, PLG 16μL PC 15μL D ダイマー 6μL			
サンプラー機能	検体収容数：50検体（ラック方式，随時追加可能）			
反応キュベット自動供給機能	最大 500 個			
サンプリング機能	液面検出型血漿 / 血清および試薬分取・分注機能（シリンジ方式）			
精度管理機能	最大40項目 X-bar 管理あるいはL-J管理 ウェストガードルールチェック機能 1200データ × 750ファイル			
記憶機能	10,000検体分の測定データ（反応曲線を含む），各種設定値，精度管理データ			
出力機能	ホストコンピューター，グラフィックプリンター**			
寸法および重量	寸法[幅 × 高さ × 奥行] (mm)	重量 (kg)	電源 (50Hz / 60Hz)	消費電力 (50Hz / 60Hz)
	本体	約 775 × 675 × 865	約 100	AC100V ± 10% 1340VA 以下
	空圧源	約 280 × 400 × 355	約 17	
	データ処理部	約 115 × 396 × 348	約 9	
モニター	約 384 × 421 × 222	約 7		

* 開発中，** オプション

技術

CS-2000*i*は、多くの新機能を搭載しているが、主要な機能について紹介する。

1. マルチウェーブ検出方式

CS-2000*i*は、新規開発のマルチウェーブ検出方式をプラットフォームとしている。この検出方式は、ハロゲンランプからの光を5波長の干渉フィルターによって、340, 405, 575, 660, 800nmに分光し、これらの光を試薬とサンプルの混合物に照射し、各波長での透過光を0.1秒毎に検出する(図2)。この透過光を電気信号に変換した後、マイクロプロセッサによって、凝固時間や濃度を算出する。5波長の光を用いて同時に測定することから、我々は、これをマルチウェーブ検出方式と呼んでいる。測光ユニットは、10個の検出チャンネルを持ち、凝固時間法、合成基質法、免疫比濁法、凝集法(4チャンネルのみ)の4測定原理に対応している。各検出チャンネルは、測定原理に依存しない汎用の測光ユニットとなっていることから、様々な測定項目の組み合わせに柔軟

に対応することが可能である。これにより、ルーチン検査において高い処理能力を維持し、ターンアラウンド時間(turn-around time; TAT)が短縮できる。また、本検出方式の最大の利点は、測定サンプル毎に最適な測定波長を選択し、従来の光学的測定装置が苦手としていた乳びなどの生理的干渉物質の影響を低減していることである。例えば、PT測定においては、乳び検体に対し、主波長の660nmでエラーが発生した場合、この影響を受けにくい副波長の800nmでデータを解析することで凝固時間を算出する。また、フィブリノゲン測定においても、主波長405nmおよび副波長660nmを選択することで測定範囲を拡大している。表2~4に凝固時間法、合成基質法、免疫比濁法の各項目の同時再現性を示す。全ての測定項目において良好な再現性が得られた。また、イントラリピッド(フレゼニウス・カビ社)を添加したサンプルでのPT測定データを表5に示す。主波長(660nm)で測定エラーが発生したサンプルにおいても、副波長(800nm)では測定エラーなしで結果を得ることができた。

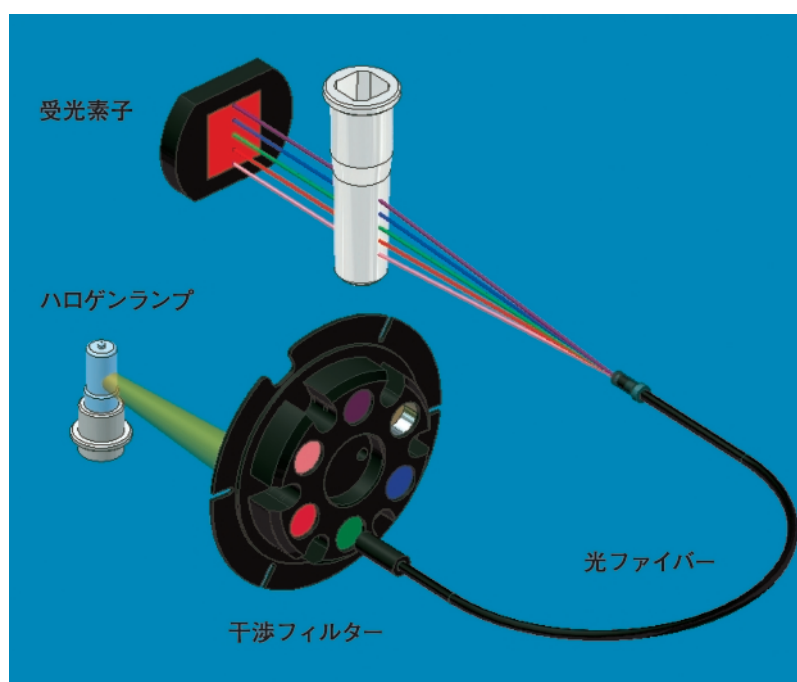


図2. マルチウェーブ検出方式

表 2 . 凝固時間法における同時再現性

	PT		APTT	Fbg		TTO		HpT	
	sec.	%	sec.	sec.	mg/dL	sec.	%	sec.	%
1	12.7	93.2	27.8	6.5	287.9	36.6	82.9	25.3	84.6
2	12.5	95.6	27.8	6.6	283.2	36.4	84.6	25.4	83.9
3	12.6	94.4	27.8	6.5	287.9	36.6	82.9	25.4	83.9
4	12.5	95.6	27.8	6.6	283.2	36.7	82.0	25.2	85.3
5	12.5	95.6	28.0	6.6	283.2	36.4	84.6	25.4	83.9
6	12.5	95.6	27.6	6.7	278.6	36.7	82.0	25.4	83.9
7	12.5	95.6	27.8	6.6	283.2	36.6	82.9	25.4	83.9
8	12.5	95.6	27.7	6.6	283.2	36.6	82.9	25.4	83.9
9	12.5	95.6	27.8	6.7	278.6	36.8	81.2	25.3	84.6
10	12.5	95.6	27.9	6.8	274.1	36.4	84.6	25.5	83.3
Mean	12.53	95.24	27.80	6.62	282.31	36.58	83.03	25.37	84.14
SD	0.067	0.810	0.11	0.09	4.23	0.14	1.19	0.08	0.55
CV%	0.54	0.85	0.38	1.39	1.50	0.38	1.43	0.32	0.66

試薬：トロンボレル S , トロンボチェック APTT-SLA , データファイ・フィブリノゲン , 複合因子 T「コクサイ」(ブルー) ,
複合因子 H「コクサイ」

試料：正常域血漿

表 3 . 合成基質法における同時再現性

	AT-III		PC		2-PI		PLG	
	dOD	%	dOD	%	dOD	%	dOD	%
1	0.703	87.1	0.078	98.5	0.076	109.5	0.101	102.2
2	0.690	88.9	0.081	102.4	0.075	110.2	0.100	101.2
3	0.691	88.7	0.084	106.2	0.075	110.9	0.101	101.4
4	0.692	88.6	0.081	102.4	0.076	109.8	0.101	101.5
5	0.701	87.4	0.080	101.1	0.076	108.5	0.101	101.5
6	0.694	88.3	0.082	103.7	0.074	111.4	0.101	101.6
7	0.705	86.9	0.079	99.8	0.075	110.4	0.099	100.1
8	0.702	87.3	0.083	104.9	0.076	109.4	0.100	100.7
9	0.703	87.2	0.081	102.4	0.076	108.8	0.100	100.9
10	0.695	88.2	0.085	107.5	0.077	107.6	0.101	101.7
Mean	0.6976	87.86	0.0814	102.89	0.0756	109.66	0.1005	101.29
SD	0.0058	0.75	0.0022	2.79	0.0009	1.15	0.0007	0.57
CV%	0.83	0.85	2.67	2.71	1.14	1.05	0.70	0.57

試薬：ベリクローム アンチトロンピン III オート B , ベリクローム プロテイン C , ベリクローム 2-アンチプラスミン ,
ベリクローム プラスミノーゲン

試料：正常域血漿

表4 . 免疫比濁法における同時再現性

	D-dimer		FDP	
	dOD	µg/mL	dOD	µg/mL
1	0.0038	1.5	0.0043	6.4
2	0.0039	1.6	0.0046	6.8
3	0.0036	1.5	0.0045	6.7
4	0.0036	1.5	0.0045	6.7
5	0.0036	1.5	0.0044	6.5
6	0.0036	1.5	0.0045	6.7
7	0.0035	1.4	0.0042	6.3
8	0.0036	1.5	0.0045	6.6
9	0.0036	1.5	0.0042	6.2
10	0.0037	1.5	0.0043	6.4
Mean	0.00365	1.50	0.00440	6.53
SD	0.0001	0.05	0.0001	0.20
CV%	3.23	3.14	3.21	3.07

試薬：リアスオート・D ダイマー ネオ，ラテックス テスト BL-2 P-FDP
 試料：低濃度域コントロール

表5 . マルチウェーブ検出方式による乳びサンプルのPTデータ

イントラリピッド 添加濃度 (mg/dL)	PT sec.	
	主波長 (660nm)	副波長 (800nm)
0	11.4	11.5
200	11.4	11.4
400	11.6	11.7
600	NC	→ 11.5
800	NC	→ 11.8
1000	NC	→ 11.8

NC：凝固反応未検出エラー，SC：凝固反応微弱エラー

2 . HIL チェック

HILとは、hemolysis (溶血) , icterus (黄疸) , lipemia (高脂肪) の頭文字であり、サンプル中の生理的干渉物質の有無をチェックする機能をHILチェックと呼んでいる^{3,4)}。本機能は、マルチウェーブ検出方式と同等の光を用いた測光部を、検体一次取り込み部に搭載し、405, 575, 660nmでの吸光度を算出し、サンプル中の干渉物質レベルを推定するものである(図3)。各干渉物質の吸収波長は図4に示す通りであり、660nmではlipemia, 575nmではhemolysis と lipemia, 405nmではicterus, hemolysis と lipemia に対して吸収が見られる。

測定オーダに従い、サンプルプローブによって一次取り込みされたサンプルは、HIL検出部に搬送され、前述の3波長での吸光度を算出する。660nmの吸光度からはlipemia, 405, 575nmの吸光度からはhemolysis, icterusのレベルを推定する。推定したレベルが、一定レベルを上回った場合には、測定結果にフラグが表示される(図5)。止血検査においては、赤血球がリン脂質を含むことから、溶血検体では測定値に影響がでることが良く知られており⁵⁻⁷⁾、測定前にこれらの有無をチェックすることは、非常に重要である。

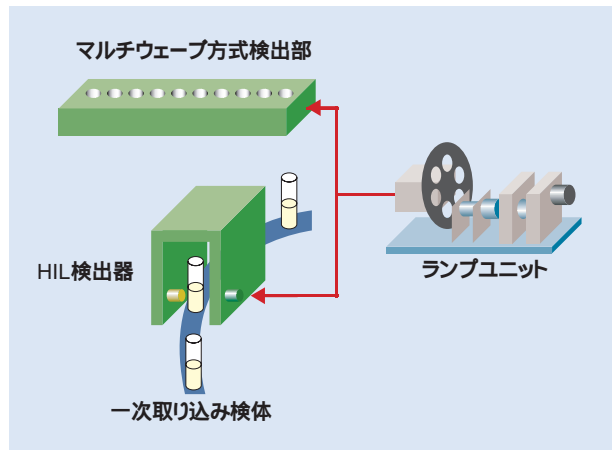


図3 . HIL チェックの機構概要

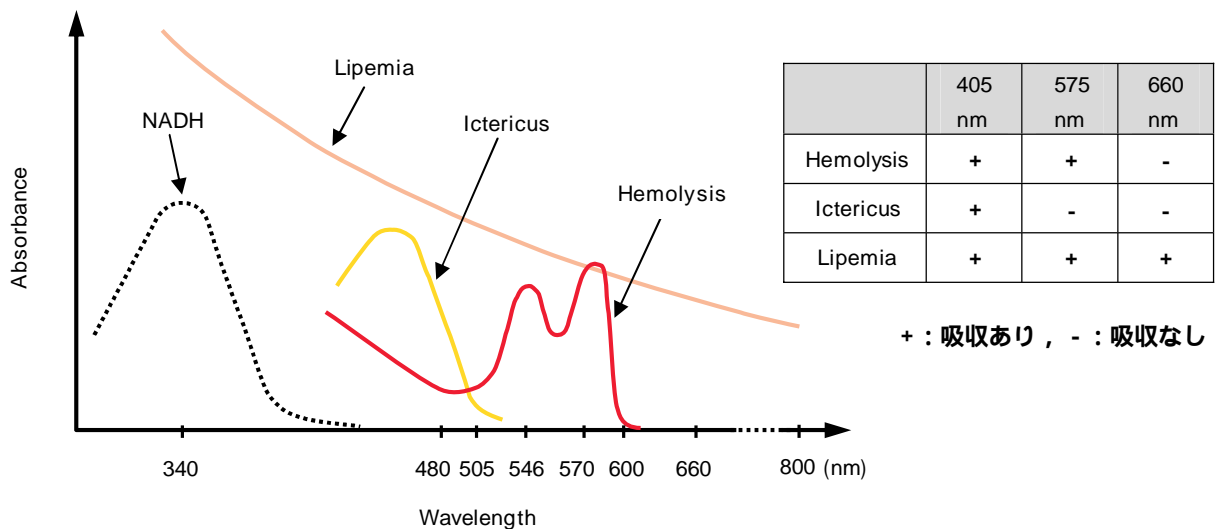


図4 . 干渉物質とその吸収波長

3 . スターラー攪拌機構

vWF：RCo (vWF リストセチンコファクター)* や血小板凝集能*の測定には，サンプルに試薬を添加した時点から反応が終了するまでの間，サンプルと試薬の混合物の持続的な攪拌が必要である。CS-2000iでは，スターラーバーの入った専用キュベット

を開発し，サンプルと試薬を持続的に攪拌するスターラー攪拌機構を搭載した(図6)。この機能は，vWF：RCo 活性*および血小板凝集能*の汎用凝固測定装置での測定を可能とし，血小板機能に関する診断，治療支援の一助となることが期待される。

* 開発中

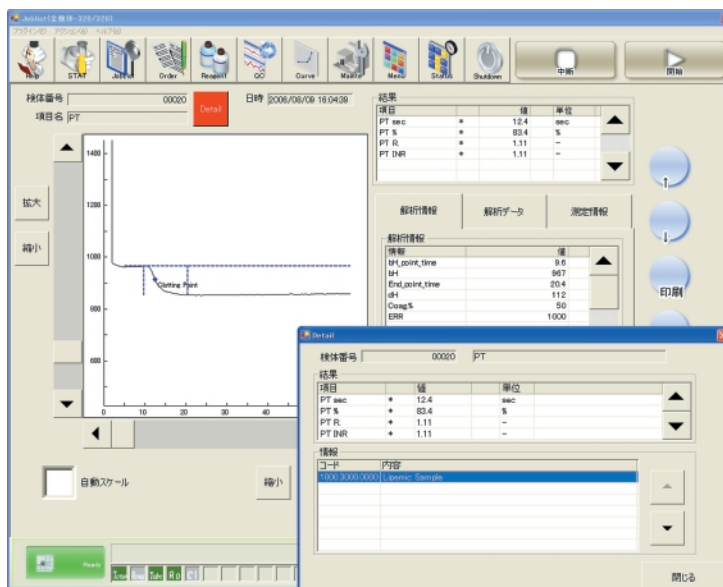


図5 . HILチェックの表示例

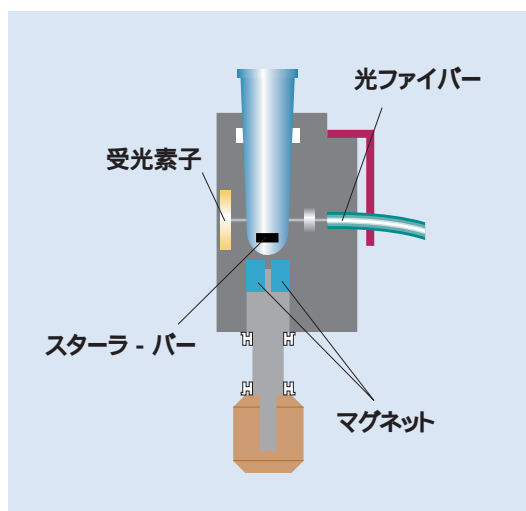


図6 . スターラー攪拌機構

4. UV法の搭載

上記1に記載したようにマルチウェーブ検出方式は、紫外域波長である340nmの干渉フィルターを標準装備している。これにより、NADHの吸光度減少を測定原理とする凝固第XIII因子（合成基質法）の測定が可能となった。本項目は、出血症状があるにも関わらずPT、APTTが正常である場合に有用であり⁸⁾、出血傾向のスクリーニング検査として意義が高い。本装置での測定は良好な再現性を得た（表6）。

表6. 凝固第XIII因子の再現性

	Factor XIII	
	dOD	%
1	0.0271	97.7
2	0.0264	95.2
3	0.0262	94.5
4	0.0258	93.0
5	0.0252	90.8
6	0.0265	95.5
7	0.0268	96.6
8	0.0264	95.0
9	0.0262	94.6
10	0.0261	94.2
Mean	0.0263	94.72
SD	0.0005	1.89
CV%	1.98	2.00

試薬：ペリクローム F XIII

試料：正常域血漿

5. 先進のユーザインターフェース

CS-2000iは、図1に示すようにデータ処理部と本体部を別に設けている。データ処理部は、タッチパネル操作が可能な大画面（17インチ）LCDパネルを採用しており、ユーザビリティの向上を図っている。通常の測定やオペレーションは、タッチパネルで行い、詳細な分析設定はマウスおよびキーボードで操作するなどの使い分けが可能である。また、画面デザインは、斬新でありながら、使い勝手の良いメニュー配置とした（図7、8）。

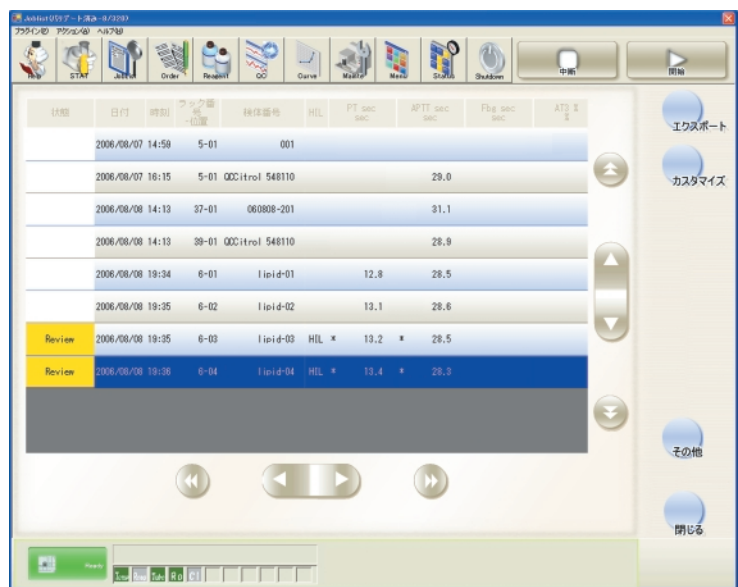


図7. ジョブリスト画面

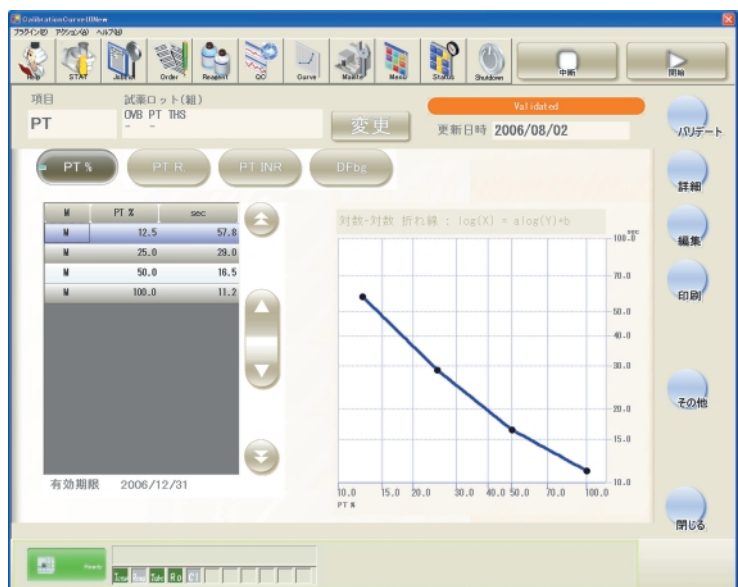


図8. 検量線画面

6. 試薬交換，管理機能の充実

CS-2000iの試薬テーブルは、**図9**に示すように独立した2つのテーブルからなる。外側をメイン試薬テーブルとして使用し、内側を追加試薬用テーブルとして使用することで、急な試薬の追加が必要な場合においても、測定動作を中断することなく、試薬の追加が可能である。試薬テーブルは、約10℃に冷却されており、装置内での試薬安定性を高めた。また、内側テーブル10ヵ所（2バイアルラック×5）、外側テーブル30ヵ所（6バイアルラック×5）の計40ヵ所を、試薬，コントロール，キャリブレーション

の区別なく利用可能な構成としており、運用に応じた使い分けが可能である。希釈液ポジションは別途5ヵ所（室温）を設けた。任意の位置に試薬を置くだけで、装置が自動的に試薬バイアルのバーコードを読み取り、試薬情報（試薬名，バイアルサイズ，有効期限等）と試薬位置を認識し、測定が可能となる簡単操作を実現した。また、試薬残量の管理はシステムが自動的に行い、モニター上に情報を提供する。同じ試薬は、3ヵ所まで設置可能であり、試薬残量に応じて、装置が自動的にバイアルを選択する。

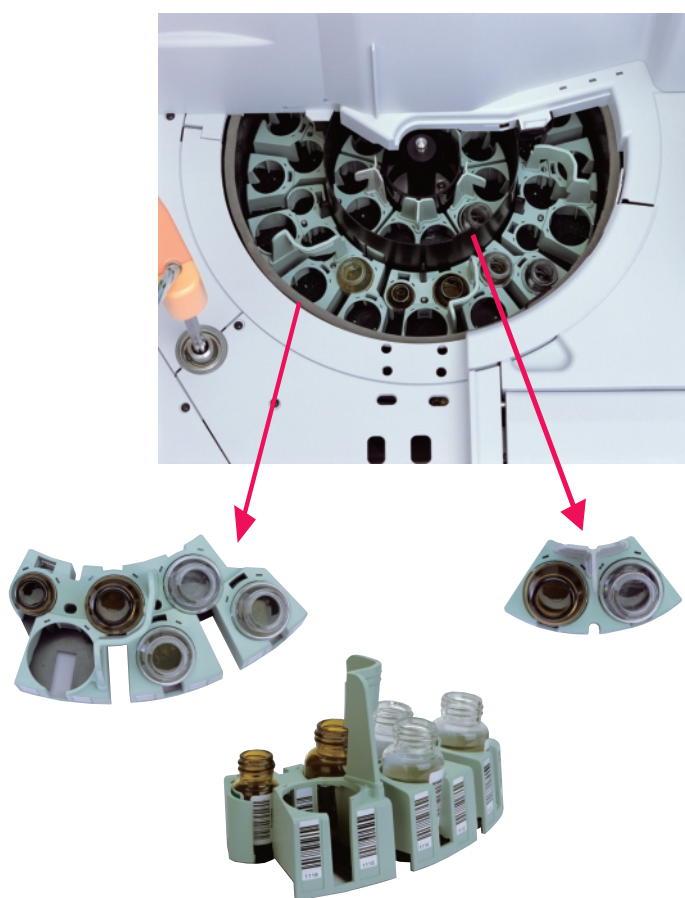


図9. 試薬テーブル

おわりに

我が国の死亡原因（2004年）の内訳は，感染症23.6%，心不全23.3%，悪性腫瘍9.1%，脳血管障害6.3%，心筋梗塞3.8%の順で，虚血性疾患が3割を占めており，世界的な統計においても虚血性疾患が死亡原因のトップにある。最近，これら虚血性疾患の原因と言われているアテローム血栓症が注目されており⁹⁾，血栓症に関連する検査は今後ますます増加するものと見込まれる。CS-2000*i*はマルチウェーブ検出方式やスターラー攪拌機構により測定項目を拡大しており，測定波長，試薬量，反応時間などの各種設定により，さらに新しい項目へのアプリケーションが可能な仕様となっている。

本稿では，CS-2000*i*の概要について，新機能を中心に紹介した。本装置は，従来のCAシリーズの特長を生かしながら，全く新しい装置として，ユーザビリティの向上と検査の効率化を追求して開発されており，今後もソフトウェアのアップグレードによって，新しい機能を追加する予定である。

実際に臨床現場で本装置をご使用いただき，率直なご意見をいただければ幸いです。

参考文献

- 1) 松尾直彦, 他: 全自動血液凝固測定装置 CA-7000の概要. *Sysmex J*, 22: 228 ~ 233, 1999.
- 2) 泉幸慶: 全自動血液凝固測定装置 CA-1500の概要. *Sysmex J*, 21: 50 ~ 54, 1998.
- 3) Grafmeyer D, et al.: The influence of bilirubin, haemolysis, and turbidity on 20 analytical tests performed on automated analyzers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33: 31 ~ 52, 1995.
- 4) Glick MR, et al.: Unreliable visual estimation of the incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from hospitalized patients. *Clin Chem*, 35: 837, 1989.
- 5) W. G. Guder, et al.: 正しい検査の仕方 - 検体採取から測定まで -. 宇宙堂八木書店, 東京, 1998.
- 6) THE BLEEDING and CLOTTING DISORDERS -Second Edition-. WHO-CDC, Atlanta, U.S.A, 1992.
- 7) 検体検査のサンプリング - 検査前誤差防止のために -. 臨床病理, 特集第103, 1998.
- 8) 一瀬白亭: 図説 血栓・止血・血管学. 中外医学社, 東京, 2005.
- 9) 池田康夫, 他: 血栓症 - やさしく・くわしく・わかりやすく -. 南江堂, 東京, 2004.