

〈特集：凝固検査自動分析装置の現状〉

マルチウェーブ検出方式を用いた全自動血液凝固 測定装置CS-2000i/2100iの特長

向出 佳恵

The multi-wavelength detection feature of the new automated blood coagulation analyzer - CS-2000i/CS-2100i

Kae Mukaide

Summary We have developed an Automated Blood Coagulation Analyzer, CS-2000i/CS-2100i (CS-2100i is a Cap Piercing model), as a next-generation successor to the CA series of instruments. Our system has adopted a "Multi-Wavelength Detection System" that measures the sample at 5 wavelengths (340, 405, 575, 660, 800 nm) and quickly analyzes a large number of samples with a high degree of accuracy. Moreover, it can measure new parameters related to the diagnosis of bleeding and thrombosis such as Factor XIII and vWF:RCo. This new system has two novel sample quality check functions called "Sample Information (HIL) Check" and "Sample Volume Check". The HIL check function detects hemolysis, icterus and lipemia in the sample by a preanalytic scan, while the Sample Volume Check function checks the primary sample tube volume. These new features may well contribute to a decrease in preanalytical errors.

The new technologies based on CS-2000i/CS-2100i should result in improvements in both usability and efficiency in the clinical laboratory.

Key words: Multi-wavelength detection, Factor XIII, vWF:RCo,
Sample information (HIL) check, Sample volume check

I. はじめに

近年、生活習慣や食生活の変遷に伴い、我が国においても血栓性疾患は増加の一途をたどっている。このため、止血・線溶検査においては、従来の出血性素因の検索から血栓性素因の検索への比重が大きくなって来ている。また、救命救急領域や術前・術後の患者状態を把握する上で、止血・線溶検査の必要性は高まっており、

24時間体制での分析、結果報告などの迅速性が求められている。

当社では、これらのニーズを踏まえ、CAシリーズの後継機種として全自動血液凝固測定装置CS-2000i/2100i（以下CS-2000i/2100i 図1）を開発した。本装置は、多波長測光によるマルチウェーブ検出方式を採用し、測定項目（血栓症関連）の充実、測定前のサンプルの品質をチェックするサンプルインフォメーション（HIL）



図1 全自動血液凝固測定装置CS-2000i/2100i

チェック、採血量チェックなどの新機能を搭載しており、検査の効率化、データの信頼性およびユーザビリティの向上を追求した次世代型の装置である。

II. 基本仕様

CS-2000i/2100iの主な仕様を表1に示した。本装置は、凝固時間法、合成基質法、免疫比濁法、凝集法の4つの測定原理を可能とする検出部を搭載し、測定項目（血栓症関連）の充実を図っている。以下に検出原理と主な新機能について、紹介する。

III. 検出原理

CS-2000i/2100iの検出原理は、CAシリーズに採用している散乱光検出方式とは異なり透過光検出方式を採用している。この検出方式は、光源からの光を5種類のフィルターによって、340、405、575、660、800 nmに分光し、これらの分光を試薬とサンプルの混合物に照射して各透過光を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種類の波長の光を用いて測定することから、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個の検出部を持ち、全てが凝固時間法、合成基質法、免疫比濁法に対応した汎用検出チャネルよりなる。これにより、測定項目に依存することなく全ての検出部が使用可能となり、従来機より少ない検出部でありな



図2 マルチウェーブ検出方式

がら、ターンアラウンドタイム（turn-around time; TAT）の短縮に寄与している。表2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。全ての項目において良好な再現性が得られている。

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、主波長の660 nmが乳び検体でエラーが発生した場合、影響を受けにくい副波長の800 nmでデータを解析することで凝固時間を算出する。イントラリピット（フレゼニウス・カビ社）を添加して人工的に作製した乳びサンプルのPT測定データを表3に示す。主波長にて測定エラーが発生したサンプルにおいても副波長では測定エラーなしで結果を得るこ

表1 主な仕様

仕様	
測定原理	マルチウェーブ検出方式 ・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	・PT（プロトロンビン時間） ・Fbg（フィブリノゲン量） ・内因系凝固因子（Ⅶ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ）量 ・HpT（ヘパプラスチンテスト） ・凝固第Ⅻ因子（FⅫ）量 ・APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間） ・外因系凝固因子（Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ）量 ・TTO（トロンボテスト） ・AT-Ⅲ、PLG、α 2-PI、PC ・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 50 μL Fbg, HpT, 内因系凝固因子, FDP 10 μL TTO, FⅫ 20 μL 外因系凝固因子 5 μL AT-Ⅲ, PLG, α 2-PI 16 μL PC 15 μL Dダイマー 6 μL
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 ウエストガードルールチェック機能 1,200データ×750ファイル 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 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 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 AC100V±10% 1340VA以下

*開発中、**オプション

表2 同時再現性

n=20	凝固時間法							合成基質法				免疫比濁法	
	PT		APTT	Fbg		TTO	HpT	ATⅢ	PC	α 2PI	PLG	DD	FDP
	sec	%	sec	sec	mg/dL	%	%	%	%	%	μ g/mL	μ g/mL	
Mean	12.38	95.67	29.71	7.16	265.91	126.76	120.63	93.92	102.80	104.89	103.32	1.50	6.54
SD	0.09	1.23	0.27	0.13	5.40	1.86	1.36	0.82	3.33	1.44	2.21	0.04	0.24
CV	0.7%	1.3%	0.9%	1.8%	2.0%	1.5%	1.1%	0.9%	3.2%	1.4%	2.1%	2.9%	3.7%
Max	12.6	98.1	30.4	7.4	272.3	128.8	123.2	95.5	108.4	108.1	106.3	1.6	7.1
Min	12.2	94.0	29.4	7.0	255.9	121.3	118.1	92.3	97.5	102.4	99.4	1.4	6.2
Range	0.4	4.1	1.0	0.4	16.4	7.5	5.1	3.2	10.9	5.7	6.9	0.2	0.9

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、トロンボチェックTTOリコンビナント、
複合因子H、ベリクロームアンチトロンビンⅢオートB、ベリクロームプロテインC、ベリクロームα 2-アンチプラスミン、
ベリクロームプラスミンノーゲン、リアスオート・Dダイマーネオ、ラテックテストBL-2 P-FDP

とができた。

さらに、CAシリーズではフィブリノゲン濃度が低いために凝固反応曲線の変化量（dH）が十分でなくPT、APTT測定において測定エラーとなったサンプルが、CS-2000i/2100iでは副波長への切り替えにより十分なdHを検出でき、測定データを得ることができたことが報告されている¹⁾。フィブリノゲン測定においても、主波長405 nmおよび副波長660 nmを選択することで測定範囲を拡大していることが確認されている^{2),3)}。

以上のことから、CS-2000i/2100iにおいてマ

表3 乳びサンプルの波長切り替えによるPT測定値

イントラリピット添加濃度 (mg/dL)	PT (sec)	
	主波長 (660 nm)	副波長 (800 nm)
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 (No Coagulation) : 凝固反応未検出エラー

マルチウェーブ検出方式を採用することで、生理的干渉物質、とくに乳びの影響を低減し、その結果再検率の低下にも貢献していることが示唆された。

Ⅳ. 主な新機能

1. サンプルインフォメーション (HIL*) チェック機能

HILチェックとは、溶血、ビリルビン、乳びといった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である^{4),5)}。本機能は、マルチウェーブ検出方式と同じ光源からの光を用いた測光部 (HIL検出器) を検体一次取り込み部に搭載し、405、575、660 nm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)。

[*HIL: Hemolysis (溶血)、Icterus (黄疸)、Lipemic (乳び)の頭文字]

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。660 nmの吸光度からは乳び、405 nm、575 nmの吸光度からは溶血、ビリルビン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4)。尚、フラグを表示させるレベルは干渉物質毎に設定が可能である。

赤血球は内部にリン脂質を含むことから止血・線溶検査における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⁶⁻⁸⁾、測定前にこれらの有無をチェックすることは非常に重



図3 HILチェックの検出機構

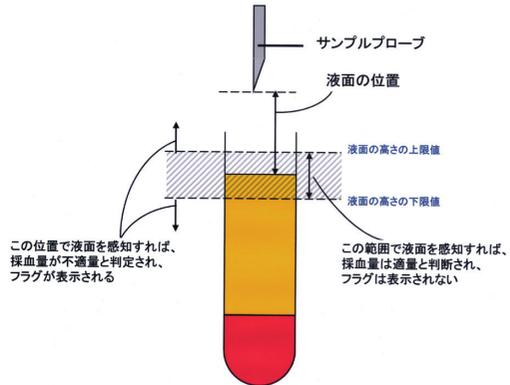
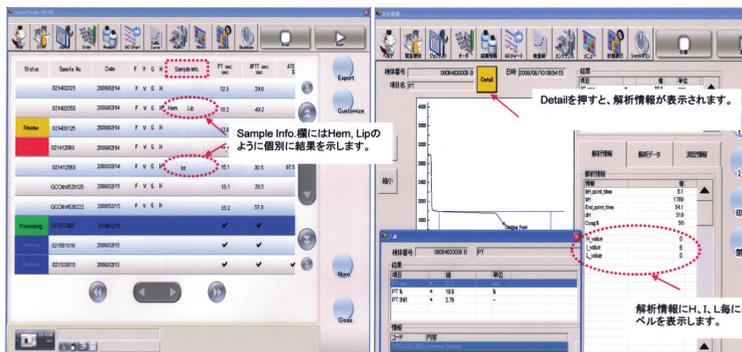


図5 採血量チェックの検出機構



ジョブリスト(測定結果)画面

ブラウザ(検体毎の測定結果)画面

図4 HILチェックの結果

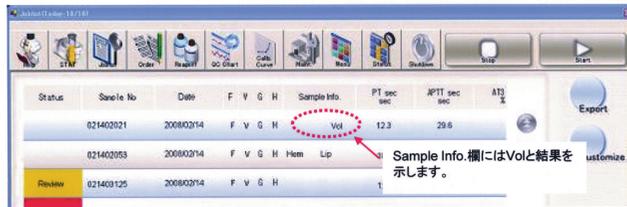


図6 採血量チェックの結果

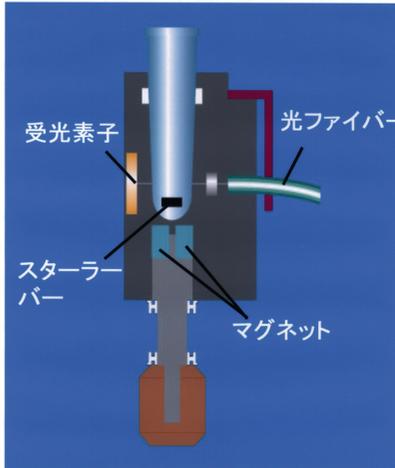


図7 スターラー攪拌機能

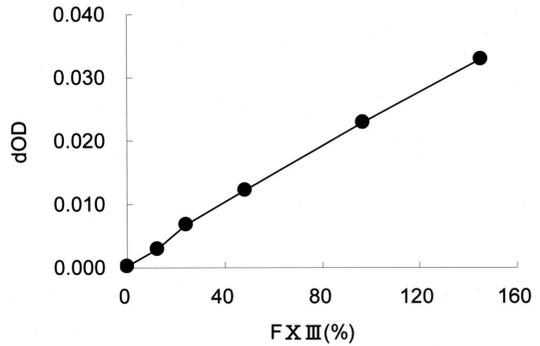


図8 凝固第 XIII 因子の検量線

表4 凝固第 XIII 因子の再現性

(%)	同時 (n=20)		日差 (5days)	
	正常域血漿	異常域血漿	正常域血漿	異常域血漿
Mean	102.74	33.79	101.91	35.081
SD	2.40	0.82	2.70	1.18
CV (%)	2.3	2.4	2.6	3.4
Max	106.6	35.5	104.7	36.9
Min	97.5	32.1	97.5	33.5
Range	9.1	3.4	7.2	3.4

試薬：ベリクローム F XIII

要である。

2. 採血量チェック機能 (開発中)

採血量チェックとは、採血管内の採血時の採血量が適切であるかをチェックする機能である。止血・線溶検査で用いるサンプルは、血液量とクエン酸ナトリウム量が9：1の比で採血する必要があり、例えば採血量が規定量の90%を下回った場合はPT-INRが延長する⁹⁾。そこで、CS-2000i/2100iは、サンプル吸引時にプローブにて

液面の高さを検出することで、検体量をチェックし (図5)、設定した範囲の量から過不足があれば、測定結果にフラグを表示する (図6)。

予期せぬ測定結果が得られた場合や測定結果にエラーが表示された場合には、溶血や乳びによる影響や採血量の過不足など検体側の要因も考慮に入れた原因究明が必要である。このような場合、前述のサンプルインフォメーションチェック機能や採血量チェック機能によるフラグは、原因究明の参考情報として活用できるもの



図9 メイン画面

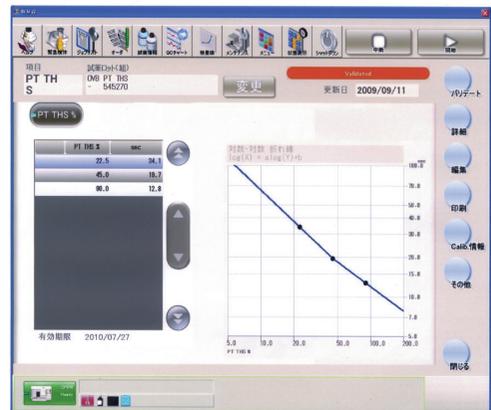


図10 検量線画面

と思われる。

3. フォンビルブランド因子凝集能（リストセチンコファクター活性）測定（開発中）

フォンビルブランド病の病型鑑別にはフォンビルブランド因子凝集能の測定が必須であり¹⁰⁾、リストセチンコファクター活性は、その中でも最も重要な検査である。フォンビルブランド因子凝集能（リストセチンコファクター活性）の測定は、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、キュベット内においてサンプルと試薬の混合物の持続的な攪拌が必要であるため、専用の凝集計や手法を用いて測定されている。CS-2000i/2100iでは、サンプルと試薬を持続的に攪拌するスターラー攪拌機能を搭載し（図7）、スターラーバーの入った専用キュベットをセットすることで、フォンビルブランド因子凝集能（リストセチンコファクター活性）の汎用凝固測定装置での測定を可能とした。今後、血小板機能に関する診断・治療支援の一助になることが期待される¹¹⁾。

4. UV法の搭載

検出原理にて前述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340 nmの干渉フィルターも標準装備しており、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¹²⁾、出血傾向のスクリーニン



図11 試薬テーブル

グ検査として意義が高い。本装置での検量線、同時および日差再現性を示す（図8、表4）。再現性ではいずれも良好な結果が得られている。

5. ユーザーインターフェース

CS-2000i/2100i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、使い勝手の良い配置とした（図9、図10）。

6. 試薬管理機能の充実

CS-2000i/2100iの試薬テーブルは、独立した2つのテーブルからなる(図11)。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。試薬テーブル内は約10℃と低温に保たれており、その冷却方法は直接試薬バイアルを冷やすのではなく、冷たい空気を使い間接的に冷却する空冷方式を採用することで結露を生じにくい環境を形成している。これにより、試薬のオンボード安定性を高め、24時間体制での検査をバックアップしている。また、内側テーブル10カ所(2バイアルラック×5)、外側テーブル30カ所(6バイアルラック×5)の計40カ所を試薬、コントロール、キャリブレーションの区別なく使用

可能な構造としており、運用に応じた使い分けが可能である(図12)。希釈液ポジションは別途5カ所(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、ロットナンバー、バイアルサイズ、有効期限など)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・測定可能テスト数、試薬設置時間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(図13)。同じ試薬は、3カ所まで設置可能であり、試薬設置時間の長く経過しているものから順に装置が自動的に選択し使用していく。

7. その他

一定時間毎に自動的にQCを実施するオートQCや緊急検体ホルダー(5検体)など多数の機能を搭載している。なかでもキャップピアッシ



図12 試薬ラック

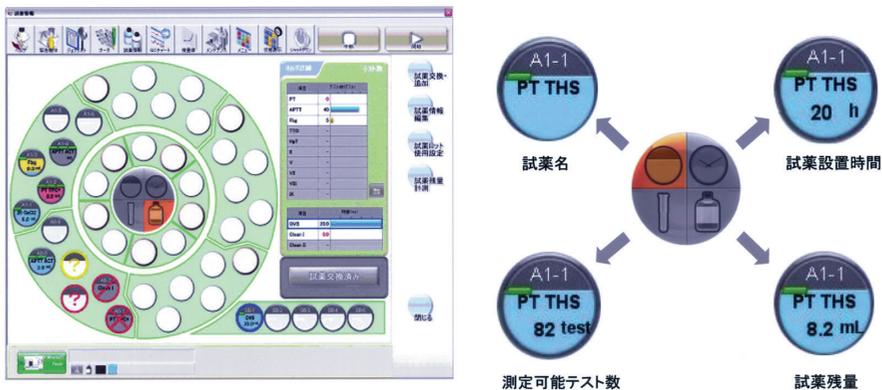


図13 試薬テーブル画面

表5 SNCSオンラインQC対応項目

項目	単位
PT	sec
	%
	INR
APTT	sec
Fbg	mg/dL
HpT	%
TTO	%
ATⅢ	%
PLG	%
α 2PI	%

ング機能 (CS-2100iのみ搭載) は、採血管キャップを取り除く必要がなく、操作の効率性・バイオハザードなどの安全性向上を実現させている¹³⁾。また、SNCS (シスメックス・ネットワーク・コミュニケーション・システムズ) にも対応しており、オンラインサポートやオンラインQCにより、充実したサービス・サポートの提供を可能としている (表5)。

V. おわりに

2003年度の厚生労働省の報告によると、我が国の死亡原因は1位が悪性新生物で30.5%、2位が心疾患で15.7%、3位が脳血管疾患で13.0%となっている。2位と3位はどちらも血栓によって引き起こされる疾患であり、両方を併せると年間30万人近くの方が血栓性疾患で亡くなっている。このことから、血栓性素因検索のための止血・線溶検査が重要視されて来ている。また、救命救急領域、術前後や移植領域など幅広い分野においても用いられおり、とくに、ワーファリンやヘパリンといった抗凝血薬療法のモニタリング、重症肝疾患やDIC、血栓性疾患などの病態把握に重要な役割を果たしている。

本稿ではCS-2000i/2100iの特長について、多波長測光のマルチウェーブ検出方式、HILチェック、採血量チェックなどのサンプルの品質を

チェックする新機能、vWF:RCoなど血栓症関連項目の搭載を中心に説明してきた。これらの機能は、臨床現場にて今後ますます必要とされる迅速化、信頼性、効率化の向上に寄与できるものとする。

引用文献

- 1) 坂場幸治, 鈴木洋司, 宮本和典, 林 克次, 西園寺克, 玉井誠一: マルチウェーブ検出法を用いた全自動血液凝固測定装置CS-2100iの基礎的検討. 日本臨床検査自動化学会誌, 34(1): 91-98, 2009.
- 2) 大門正博, 松壽朋子, 嶋田 勇: 全自動血液凝固測定装置CS-2100iの基礎的検討. Sysmex Journal Web, 9(1), 2008.
- 3) 新田和雄, 湖上浩美, 大田絢子, 泉 始, 福原敏行, 野口寛子: 全自動血液凝固測定装置CS-2100iの基礎的検討. 日本臨床検査自動化学会誌, 34(2): 253-259, 2009.
- 4) Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, Levillain P: 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.
- 5) Glick MR, Ryder KW, Glick SJ, Woods, JR: Unreliable visual estimation of the incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from hospitalized patients. Clin Chem, 35: 837, 1989.
- 6) 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)
- 7) THE BLEEDING and CLOTTING DISORDERS - Second Edition -, WHO-CDC, Atlanta, USA, (1992)
- 8) 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号, (1998)
- 9) CLSI guideline: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assay and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline-Fifth Edition, H21-A5, 28(5): 2008.
- 10) VWF (von Willebrand factor: フォンヴィレブランド因子). Thrombosis and Circulation, 12(4): 144-147, 2004.
- 11) 新井信夫: 全自動血液凝固測定装置CS-2100iの概要. Sysmex Journal Web, 7(2), 2006.
- 12) 一瀬白亭: 図説 血栓・止血・血管学. 中外医学社, 東京, (2005)
- 13) 池田真由美ら: 全自動血液凝固測定装置CS-2100iの評価. Sysmex Journal Web, 10(2), 2009.