

〈新技術特集〉

デジタルケミストリー法を用いた 全自動免疫生化学統合システム ビトロス[®] XT 7600

木村 グラウシア、藤原 稔也

VITROS[®] XT 7600: Fully automated integrate system with novel digital chemistry technology

Glaucia Kimura and Toshiya Fujihara

Summary Seventy to eighty percent of clinical judgment was reported to be based on data, obtained from the laboratory test¹⁾. These data results are important information, which reflect clinical and health status of patients.

Various biological markers found in blood and other body fluids are measured by chemistry and immunological assays in laboratories.

The laboratory has to meet several kinds of needs, such as performing a wide variety of tests, ensuring their accuracy and executing them quickly without keeping the patient waiting. Additionally, it is still requested to cut costs in terms of business needs, meet stricter administrative response and compliance with international standard ISO 15189.

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. has developed automated clinical chemistry and immunological analyzer system to meet the diversified needs of laboratories. Having we developed the fully automated integrate system VITROS[®] XT 7600 to use a new digital chemistry technology method.

Key words: VITROS[®] XT 7600、digital chemistry、waterless、biochemistry、immunoassay

I. 緒言

臨床検査の結果は客観的に患者病態や健診受診者の健康状態を表すものであり、現代医療において大変有用なインディケーターとなっている。

近年、医療現場では非常に多くの臨床検査が実施されており、先進技術の開発は臨床検査の発展に大変重要な役割を占めている。これに伴い、検査装置に対しても様々な期待があり、多検体処理や Turn Around Time (TAT) の短縮による患者サービスの向上、各検査に掛かる費用

オーツ・クリニカル・ダイアグノスティックス (株)
学術・マーケティング部
〒141-0032 東京都品川区大崎1-11-2
ゲートシティ大崎イーストタワー 16階
TEL : 03-4360-8103
FAX : 03-4360-8165
E-mai:glaucia.kimura@orthoclinicaldiagnostics.com

Ortho Clinical Diagnostics
Medical Affairs and Marketing
16F Gate City Osaki East Tower,11-11-2 Osaki,
Shinagawa-ku, Tokyo 141-0032, Japan
TEL : +81-3-4360-8189
FAX : +81-3-4360-8165

の低減、検査関連業務の効率化、省力化など、各検査室のニーズは多様化している。また、昨年には第8次改正医療法が策定され、検体検査の精度をより保証できる検査機器に期待が掛けられている。

こうした現状を踏まえ、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス社（以下オーソ社）は検査結果の信頼性や検査室の効率運用という臨床検査に不可欠な要件を追求した新たな全自動免疫生化学統合システム ビトロス[®]XT 7600を発売した（Fig. 1）。



Fig. 1 デジタルケミストリー法を用いた全自動免疫生化学統合システムビトロス[®]XT 7600

II. ビトロス[®]XT シリーズの概要

ビトロス[®]XT 7600は免疫測定系と生化学測定系の2種類の検査を1台の機器上で測定することを可能とした統合システムである。検査項目は感染症・心筋・腫瘍マーカー、生化学、血中薬物濃度など100項目以上の検査に対応している（Table 1）。

免疫と生化学の両検査において使いまわしのないディスプレイセルやチップを採用していることから、検体間のキャリーオーバー、試薬間のコンタミネーションが完全に排除されており、分注ノズルの詰まりによる測定中断や機器トラブルを低減できると考えられる。なお、本システムは水に起因するトラブルおよびメンテナンスを除外する完全ウォーターレスシステムである。試料中の水分以外を全く使用しないため給排水設備が不要であり、これは簡便なメンテナンスや、測定工程で測定値に影響を与える要素の排除を実現している。

更にビトロス[®]XT 7600はビトロス[®]シリーズとして初めてである、独自のデジタルケミストリー法を採用したことで、検査結果の精度の向上や検査の効率化を可能としている。

Table 1 ビトロス[®]XT 7600の測定項目一覧

感染症関連項目	性腺ホルモン関連項目	ビリルビン	脂質	TDM
HCV抗体	LH	総ビリルビン	総コレステロール	ジゴキシン
HBs抗原	FSH	直接ビリルビン (演算法)	中性脂肪	テオフィリン
HBs抗体	プロラクチン	抱合型ビリルビン	HDLコレステロール (直接法)	フェニトイン
HBc抗体	エストラジオール	非抱合型ビリルビン	LDLコレステロール (直接法)	カルバマゼピン
HBcIgM抗体	プロゲステロン		アポ蛋白A1	アルコール
HBe抗原	HCG (トータルβ)	酵素	アポ蛋白B	サリチル酸
HBe抗体	テストステロン	AST (JSCC)		アセトアミノフェン
HAVIgM抗体		ALT (JSCC)	電解質	バルプロ酸
HIV抗原・抗体	心筋マーカー	ALP (JSCC)	ナトリウム	ゲンタマイシン
TP抗体	トロポニンI	γ-GTP (JSCC)	カリウム	トブラマイシン
	CK-MB	LDH (JSCC)	クロライド	バンコマイシン
腫瘍マーカー	ミオグロビン	コリンエステラーゼ (JSCC)	カルシウム	
AFP	NT-proBNP	CK (JSCC)	マグネシウム	免疫血清検査
CEA		CK-MB	無機リン	IgA
CA19-9	その他免疫関連項目	アミラーゼ (JSCC)	リチウム	IgG
CA125	フェリチン	リパーゼ (JSCC)		IgM
CA15-3	コルチゾール		血液ガス	C3
PSA	インタクトPTH	蛋白質	重炭酸塩 (CO ₂)	C4
フリーPSA	インスリン	総蛋白		
	C-ペプチド	アルブミン	糖代謝	XTマイクロスライド (開発中含む)
甲状腺ホルモン関連項目		尿蛋白	グルコース	尿素窒素/クレアチニン
TSH	アミノ酸・窒素化合物	髄液蛋白	乳酸	中性脂肪/総コレステロール
フリーT4	アンモニア	CRP	HbA _{1c}	グルコース/カルシウム
フリーT3	尿素窒素	プレアルブミン		AST(JSCC)/ALT(JSCC)
T4	クレアチニン	尿中微量アルブミン		ALP/総ビリルビン
T3	尿酸	高感度CRP		総蛋白/アルブミン
		ハプトグロビン		
	鉄代謝			
	血清鉄			
	総鉄結合能 (直接法)			
	トランスフェリン			

Ⅲ. ビトロス[®]XTシリーズのテクノロジー

1. 新技術「デジタルケミストリー法」を用いたマイクロスライド・テクノロジー

ビトロス[®]シリーズの生化学項目の測定にはマイクロスライド試薬を用いており、1つの試薬は多層膜構造のスライドからなり、少量検体で迅速な測定が可能である。

測定項目により、比色法、イムノレート法、電極法の3種類の測定系が採用され、全ての反応系は完全ウォーターレスであることから試薬の調製が不要という画期的な測定技術である。多層構造の固体試薬の特徴を活かし、最上部の拡散層において、検体を試薬面に速やかに拡散するとともに、浸透過程において検体の干渉物質、乳び・溶血・黄疸の原因となる脂質・ヘモグロビン・ビリルビンをフィルタリングすることによって除去する機能も備えている (Fig. 2)。

ビトロス[®]XT 7600では、マイクロスライド試薬における測光時の読み取りには、全く新しい画像処理アルゴリズム型測光分析技術のデジタルケミストリー法が採用されている。

従来のマイクロスライド試薬の反応はハロゲンランプを光源として、各波長での反射光強度をフォトディテクターで計測していたが、本デジタルケミストリー法ではデジタルリフレクトメーターを用いている。本デジタルケミストリー法はハロゲンランプの代わりにLEDを光源として採用し、項目毎に最適とされる複数の波長

のLEDビームを複合光としてスライドに照射し、反応面をCCDカメラにより撮影、ピクセル単位で反応面の解析を行うことを可能とした (Fig. 3)。

これまでのビトロス[®]シリーズでは、試薬スライドの中央に光を当てて、その反射光を読み取って検査結果を出力していたが、スライドへ検体の分注位置にずれが生じた場合、スライド上にほこりなどの異物や一部に異常反応があった場合においても、そのまま均一な情報として読み取りを行っていた。一方で、新技術のデジ

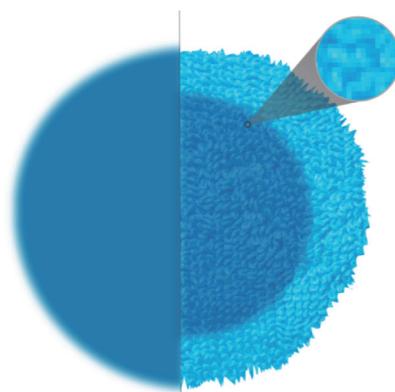


Fig. 3 従来のハロゲンランプ (左) とデジタルリフレクトメーター (右) の測光時のイメージ
従来のハロゲンランプの場合、色が均一化されてしまうが、デジタル画像の場合はスライド上の検体分注位置や細かな反応の変化がピクセル単位で細かく読み取れる。

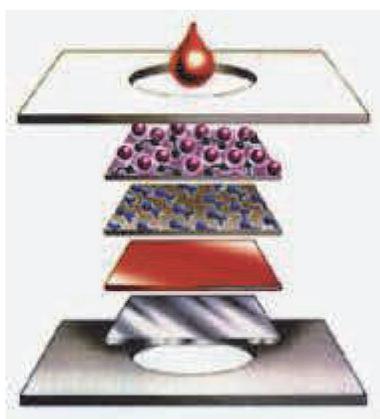


Fig. 2 マイクロスライド試薬の構造

イムノレート法や比色法 (左)、電極法 (右) で使用されているマイクロスライドは拡散層・試薬層・支持層からなり、電極法を採用している項目は電極も固定されている。

タルケミストーリー法では、試薬スライドの反応面の画像情報を得ることで、検体が分注された位置を正確に認識し、異常な反応や異物などの影響を回避した情報から、より精度の高い検査結果が得られるようになった (Fig. 4, Fig. 5)。

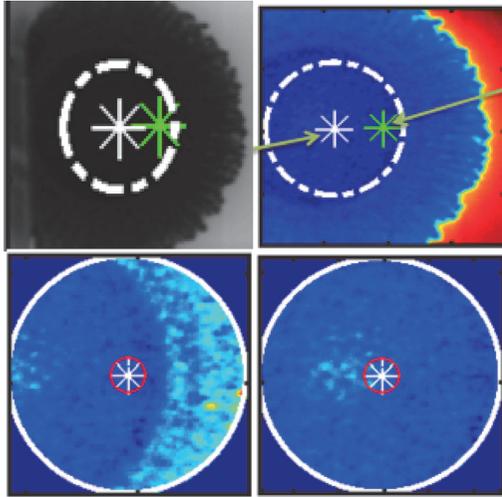


Fig. 4 デジタルイメージングにおける検体分注位置の補正

検体分注が試薬中央よりずれており (左上図) デジタルイメージングでは分注の中央位置を認識することができる (右上図)。左下図は中央値補正前、右下図は中央値補正後の測光時の写真である。中央値を補正することにより、十分に試薬反応を示した箇所より検査データを出力する。

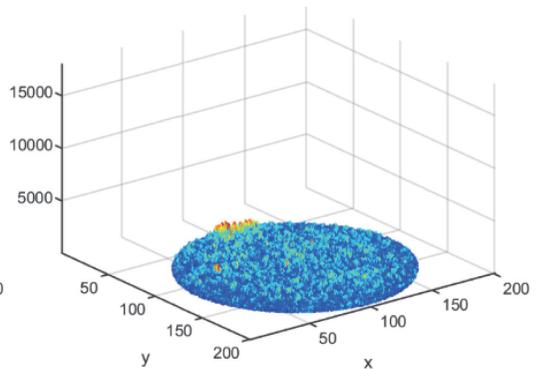
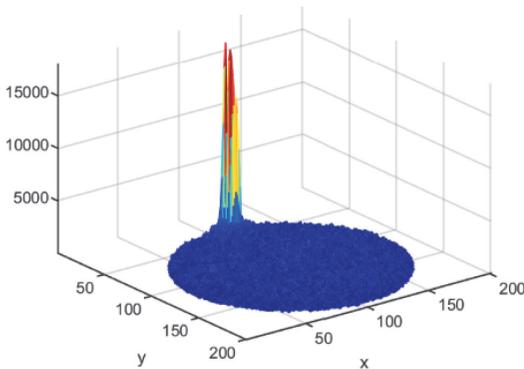


Fig. 5 デジタルタルケミストーリー法は自動的に画像の分析結果からデブリス等を取り除くことができる

左図の3D解析においてデブリスが検出されるが、右図の通り検出されたデブリスは除外され、より正確な検査結果を出力する。

本解析はデジタルイメージングでのみ可能な技術である。

本技術の画像解析によって、正確なサンプリング位置を認識できるため、一つの測光面を複数に切り分けて解析することが可能となった。この特長を応用すべく、1つの測光面から同時に2項目を測定することが可能なXTマイクロスライド試薬が開発されている (Fig. 6)。

XTマイクロスライドは1枚のスライド上に2項目の試薬がセットされているため、2項目を同時に測定する場合、機器の検体分注操作、測定時間などのタイムロスが軽減され、従来の1項目を測定する試薬 (以下STマイクロスライド) と比較して、処理能力が向上した。XTマイクロスライドの項目の組み合わせは、オーソ社が独自で行った各国の病院検査室への依頼項

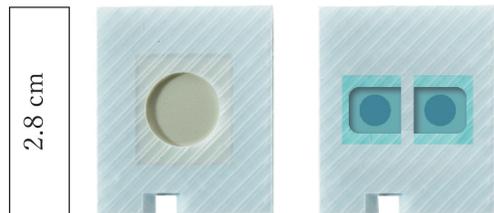


Fig. 6 STマイクロスライド (左) とXTマイクロスライド (右) の構造の違い

STマイクロスライドは1項目の試薬、XTマイクロスライドは2項目の試薬がセットされている。

Table 2 各XTマイクロスライドの項目の組み合わせと従来STマイクロスライドとの検体量比較

項目の組合せ	TRIG CHOL	ALKP TBIL	ALT AST	CREA BUN	GLU Ca	TP ALB
XTマイクロスライドにおける必要検体量(μL)	6.2	7.5	6.8	8.3	6.8	10
上段項目のSTマイクロスライドにおける必要検体量(μL)	5.5	11	7	6	10	6.5
下段項目のSTマイクロスライドにおける必要検体量(μL)	5.5	10	11	5.5	10	5.5

目や出検パターンの分析から最も多い組み合わせの項目が採用されている (Table 2)。それぞれのXTマイクロスライドは順次日本国内において発売される予定である。

また、XTマイクロスライドでは1項目の測定に必要とする検体量も減少されており、これは小児など検体量の確保が困難な患者の負担が軽減されることが期待できる。

一般的に検体量が微量となった場合、測定における同時再現性の精度は低下する傾向にあるが、XTマイクロスライドにおいてはその測定にデジタルケミストリー法を採用したことにより、検査精度を低下させることなく、ほとんどの項目で同等、またはそれ以上の精度の向上を実現している²⁾。

2. マイクロチップ・テクノロジー

マイクロチップ・テクノロジーは、マイクロスライドで対応していない血中薬物濃度、血漿蛋白などの項目を、調製済みの液状試薬を用いることによりビトロス®XT 7600上での分析を可能とするテクノロジーである。

本テクノロジーは概要でも述べた通り、ディスプレイセル、およびチップを用いていることから給排水流路を必要としない特長に加え、試薬ボトルは完全密閉式の容器が採用されている。試薬ボトルはスクリュウキャップを装着されたまま装置に装填され、測定時のみに自動的に開閉される。このため、調整試薬の蒸発等を防ぐことができ、試薬の機上安定性や、キャリブレーションの長期安定性の向上に貢献する機能を有する。

マイクロチップ・テクノロジーはビトロス®XT 7600における生化学検査項目に、より拡張性を持たせることができる。

3. マイクロウェル・テクノロジー

ビトロス®XT 7600における免疫検査の反応には、高感度エンハンストケミルミネッセンス法が採用され、各反応には高さ12mm、口径9mmほどのマイクロウェルの反応容器を用いている。この小さなマイクロウェルが採用されていることから、検体や試薬量を最小に抑えられる上に、廃棄物も削減できる。

マイクロウェルの内側にはストレプトアビジン-ビオチン反応の固相化原理により、直接固相法に比べて抗体が10倍以上高密度に均一に固相される。そのため、小さなウェル中でも十分な感度を確保し、試薬ロット間差を最小化できるよう設計されている。なお、抗原抗体反応のあと、ウェルに発光試薬と反応増強剤が分注され、発光量が計測される。エンハンストケミルミネッセンスの原理を用いたCLEIA法で得られる発光量は20～30分と長時間安定し、かつ高感度検出を実現している (Fig. 7)。

4. マイクロセンサー・テクノロジー

乳び・溶血・黄疸を示す検体は、検査の結果に正誤差あるいは負誤差を生じるケースが少なくない。測定時にはそうした検体情報を確認の上、必要に応じて再採血が必要となるが、検体毎の性状の確認は業務を繁雑にする要因の一つとなっている。こうした検体中の乳び・溶血・黄疸といった検体情報を完全自動で取得できる

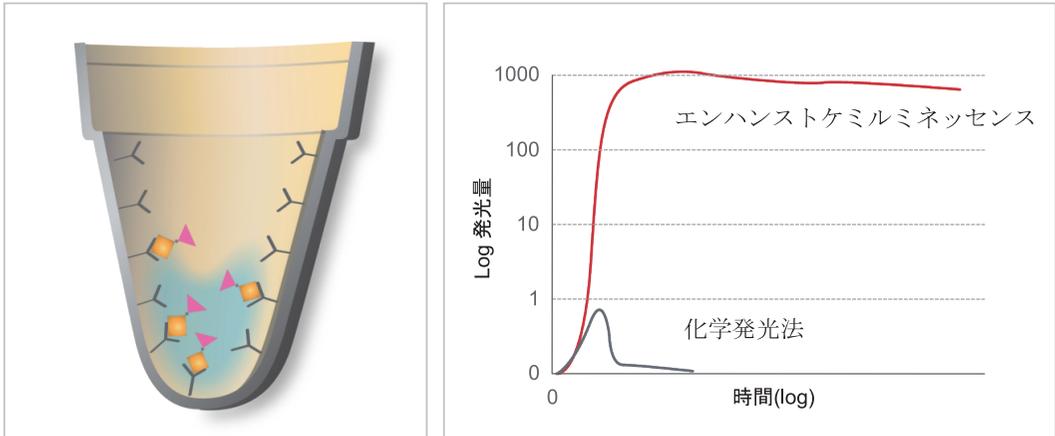


Fig. 7 マイクロウェルの反応模式図 (左)、一般的な化学発光法とエンハンストケミルミネッセンスの発光量比較 (右)

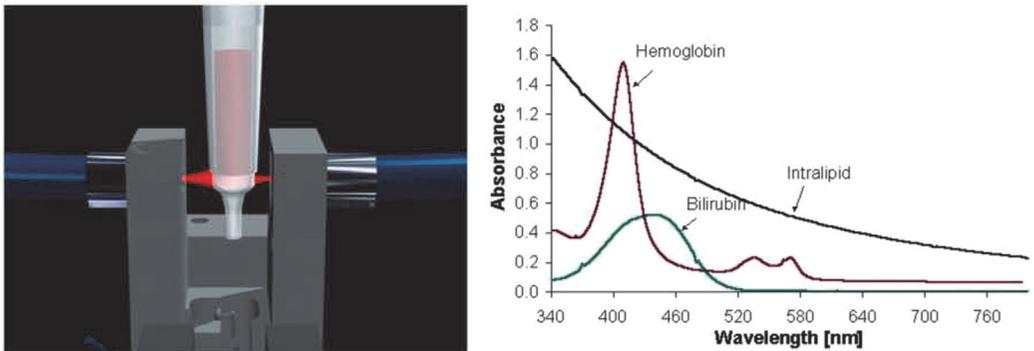


Fig. 8 マイクロセンサー機構 (左)、吸収スペクトルのイメージ (右)

マイクロセンサー・テクノロジーはマイクロチップ内の残余検体の吸光度を読み取り、標準化された基準にて検体情報を得ている。

機能がマイクロセンサーである。検体情報の判断基準は標準化が困難であり、各医療機関において判断基準の設定が行われているが、様々な機器や試薬を使用する場合は基準の統一化は困難である。

マイクロセンサー・テクノロジーでの測定は、検体分注時に吸引したマイクロチップ中の残余検体に光を当て、回折格子により吸収スペクトルをわずか0.75秒で解析しているため、余分な試薬や検体を使用せず、目視に頼らない客観的な情報を得ることができる (Fig. 8)。なお、得られた乳び・溶血・黄疸の程度が結果に影響を与えると判断したときは、フラグを立てることにより、オペレーターがその検体情報と影響を

受けている検査項目を確認することができる。

マイクロセンサーは試薬やセル等を使用しない独自の測定方式により、オペレーターの目視確認の手間を省くとともに、処理速度に影響を与えることなく検査結果の信頼性を担保することを可能としている。

5. インテリチェック・テクノロジー

インテリチェックは検査プロセスを正確に検証し、検査結果の品質と信頼性を保証するピトロス®シリーズ特有のテクノロジーであり、ピトロス®XT 7600にも搭載されている。汎用自動分析装置において原因不明の疑わしい結果が出た場合、そのデータの信頼性をオペレーター

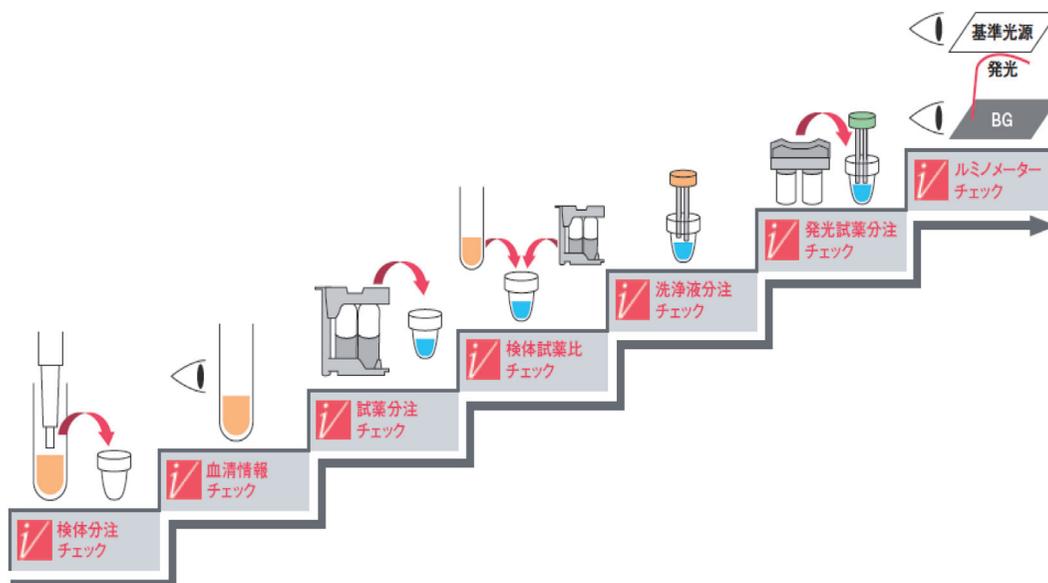


Fig. 9 インテリチェック・テクノロジーの監視ステップ（免疫測定系）のイメージ検査の全工程においてチェック機構が働き、結果の品質を確保する。

自身が検証するのは困難である。インテリチェック・テクノロジーでは、ビトロス[®]XT 7600 内部の全検査プロセスを詳細に監視し、少しでも不備や異常があればオペレーターに知らせる機能である (Fig. 9)。

インテリチェック・テクノロジーは、サンプルリング時のプローブ内空気圧を電圧変換して連続モニタリングすることで、検体の吸引、試薬の吸引・分注・チップのリリースまで完全にモニターし、異常値の可能性のある結果が報告されることを未然に防ぐことができる。更に、測定データごとに血清情報、ルミノメーターの校正、ウェル洗浄など詳細なトレーサビリティログを記録し、効率的に信頼性の高い検査結果を提供する。

IV. ビトロス[®]XT シリーズにおける検査室への貢献

昨年2018年に策定された第8次改正医療法³⁾に伴い、検査結果の品質精度を担保すべく、検査工程の標準化は検査室にとって大きな課題である。多くの検査室では、患者検体の測定には不特定の試薬が使用され、多くの検査工程を経

て結果が報告されるが、様々な要因で異常データが出力されることがある。この場合、機器による異常データの原因究明はオペレーターの能力やキャリアによって左右されることとなる。いくつかの文献^{4), 5), 6)}で報告されている通り、従来の汎用検査機器で起こりうるコンタミネーションや希釈測定による検査結果の誤報告に関しては、水を使用しない構造で、機器の動作をセルフチェックする機構を持つビトロス[®]XT 7600では、そのリスクを極力排除するよう設計されている。

これまでに紹介してきたビトロス[®]XT 7600 は、新技術のデジタルケミストリー法に加え、様々なテクノロジーが搭載されている。また、専用試薬であることから標準化された基準にて、全自動でモニタリングされた検査工程より、精度の保たれた検査結果を得ることが可能である。

現在、人手不足は社会全体の課題であり、検査室においても例外ではなく煩雑な検体検査の全自動化の需要は高まりつつある。ビトロス[®]シリーズは搬送ラインへ繋げることも可能であり、検査室の臨床検査システム (LIS) と接続、もしくはミドルウェアシステムを介して、LIS

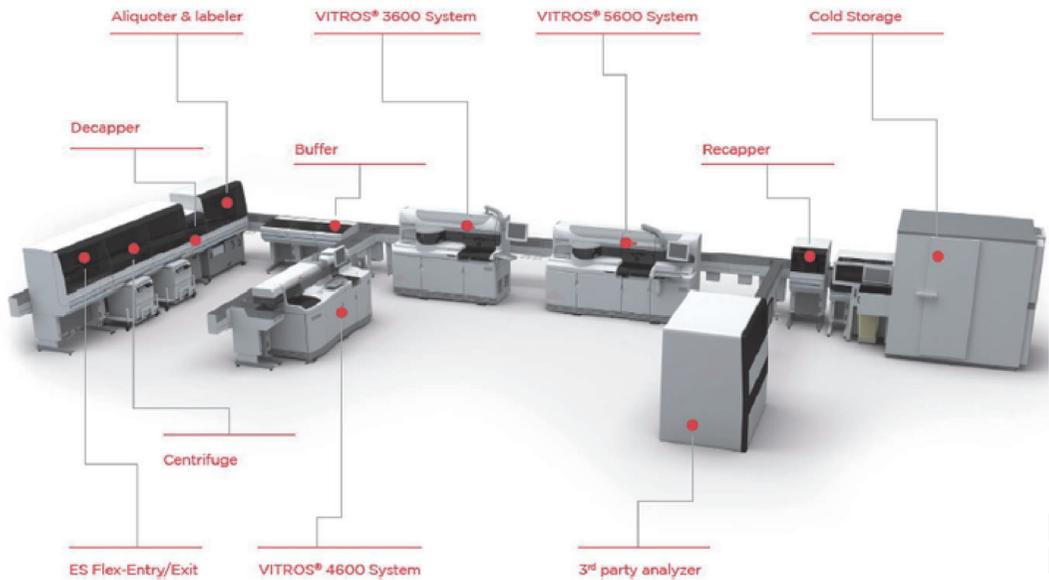


Fig. 10 Vitros® Automation Solutionsのプラットフォーム例
 検体の遠心分離機、採血管の開栓機、子検体分注機、ビトロス®シリーズ、閉栓機、検体保管庫などの
 モジュールが接続可能である。

へ接続することができる。

オーソ社より提供されているVITROS® Automation Solutions (VAS) は検体検査の全自動化が叶うプラットフォームであり、検体の遠心分離機、採血管の開栓機、子検体分注機、ビトロス®シリーズ、閉栓機、検体保管庫など、種々のモジュールが接続可能である (Fig. 10)。

VASは検査室の規模や要望に応じてフレキシブルに検査前・検査・検査後の自動化が図れ、LISと検査装置の間にミドルウェアを設置することで、システム処理にて検査工程を最適に行い、ワークフローがよりスムーズに行われる。加えて、ビトロス®シリーズがウォーターレスであることは災害時においても大変有用な分析機であることを期待している。

V. あとがき

デジタルケミストリー法が搭載されたビトロス®XT 7600は検査室におけるTATの短縮、全検査工程の標準化、品質保証、人手不足、災害対策等、多くの問題点の手助けとなり得る様々な

機能が付加されただけでなく、検査結果の信頼性および運用効率の向上、そして改正医療法にて求められる精度保証に繋がるように開発された。

今後も日本市場におけるニーズに対応すべく、自動分析機装置・検査システムの研究や開発に取り組み、検査室に貢献していく。

文献

- 1) Hallworth MJ: The '70% claim': what is the evidence base?. *Ann Clin Biochem*, 48: 487-488, 2011.
- 2) Miller J: Precision of the New Multi-Test VITROS® Chemistry Product Slides* on the VITROS® XT 7600 Integrated System. *Euromedlab/IFCC Meeting poster M345*, 2019.
- 3) 医療法等の一部を改正する法律 (平成29年法律第57号).
- 4) 白井 秀明: 試薬プローブおよびスターラープローブのキャリアオーバー. *検査と技術*, 26 no 6, 559-563, 1998.
- 5) 白田 忠雄: セルコンタミネーション. *検査と技術*, 26: 1003-1006, 1998.
- 6) 白田 忠雄: サンプルのクロスコンタミネーション. *検査と技術*, 26: 1099-1011, 1998.