

●全自動化学発光酵素免疫測定装置 AIA-CL2400 の開発

バイオサイエンス事業部 開発部 システムグループ

永山 高橋 吉田
 曉男 茂夫 実聖史

1. はじめに

免疫診断検査用の AIA システムは 1986 年にビジネスを開始して以降、市場のニーズに応じた装置、試薬項目を上市することで販売を伸ばしている。

AIA システム装置は大型／中型／小型の 3 機種のラインナップからなり、蛍光法でありながら化学発光法に迫る高感度、迅速測定を武器に市場拡大を図ってきたが、近年の事業拡大は、新規項目の投入、市場地域拡大によるものである。

競合各社が化学発光法に移行する中、更なる市場シェア獲得のためには、より高性能の新規システムの開発が必須となった。

今回は従来の AIA システムとは測定原理が異なる AIA-CL システムの大型装置 AIA-CL2400 の仕様ならびに基礎的検討結果を報告する。

2. 開発の目的

AIA システムで採用している他社にないユニークな「All-in One Cup 凍結乾燥試薬」形態は「試薬の安定性が高い」、「コンタミネーションがない」、「試薬のロスが少ない」という特徴・利点を有している。

一方で、検出方法、1 ステップ測定系に起因する、「測定感度が低い」、「測定範囲が狭い」、「検体中の妨害物質の影響を受けやすい」といった課題があった。

そこで、AIA-CL2400 の開発にあたっては、AIA システムの基本コンセプトである「All-in One Cup 凍結乾燥試薬」を継承しつつ、上述課題に対処するため、検出方法の変更による感度・測定範囲の改善、抗体固定化用固相の変更による固液反応速度の向上、主たる測定方法を 1 ステップ法から 2 ステップ法に変更することによる妨害物質の影響回避ならびに検体の少量化を図るとともに、ユーザビリティの大幅な向上を図った装置を開発することを目的とする。

3. 装置外観

装置外観を図 1 に示す。



図 1 AIA-CL2400 外観

4. 結 果

[1] 性能向上（課題への対処）

AIA-CL2400 の性能向上対策として、検出方法、抗体固定化用固相、主たる検出方法の変更を実施した。

性能向上対策とその効果について図 2 に示す。

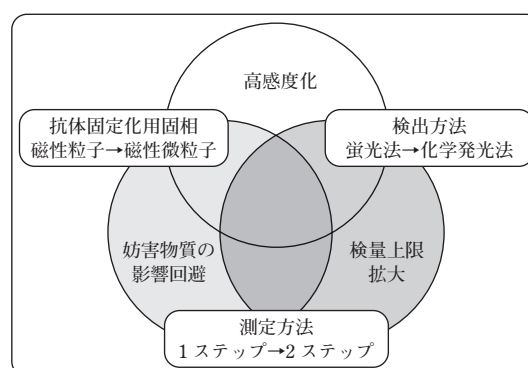


図 2 AIA-CL システム性能向上対策

(1) 検出方法

AIAで採用している蛍光法から、バックグラウンドが低くシグナル検出範囲の広い化学発光法に変更することで、「高感度化」と「測定上限の拡大」を図った。

高感度化、測定上限の拡大の一例（TSH：甲状腺刺激ホルモン）を表1に示す。

表1 TSH 測定範囲

AIA	0.01~100
AIA-CL	0.003~120

[μ IU/mL]

(2) 抗体固定化用固相

粒径約1.5mmの磁性粒子から粒径が約1/600の2.5 μ mの磁性微粒子に変更し、固液反応（抗原抗体反応）速度を向上させることにより「測定時間の短縮」、「高感度化」を図った。

また、高感度化することにより、検体使用量を低減することが可能となり、「妨害物質の影響回避」を実現した。

測定時間短縮結果を図3に、検体使用量低減結果を図4に示す。

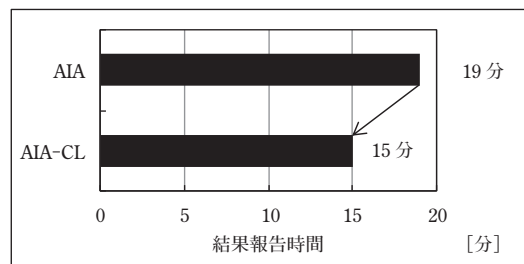


図3 測定時間短縮

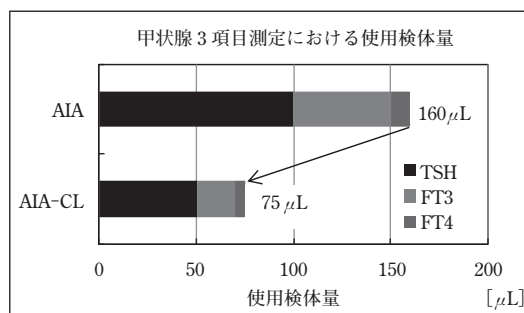


図4 使用検体量

(3) 測定方法

基本となる測定方法を、AIAでの1ステップ法から、

2ステップ法に変更することで、「妨害物質の影響回避」、「測定上限の拡大」、「過剰抗原存在下での低値化の回避」を図った。

AIA-CLシステムの基本測定原理（AIAシステムとの比較）を図5に示す。

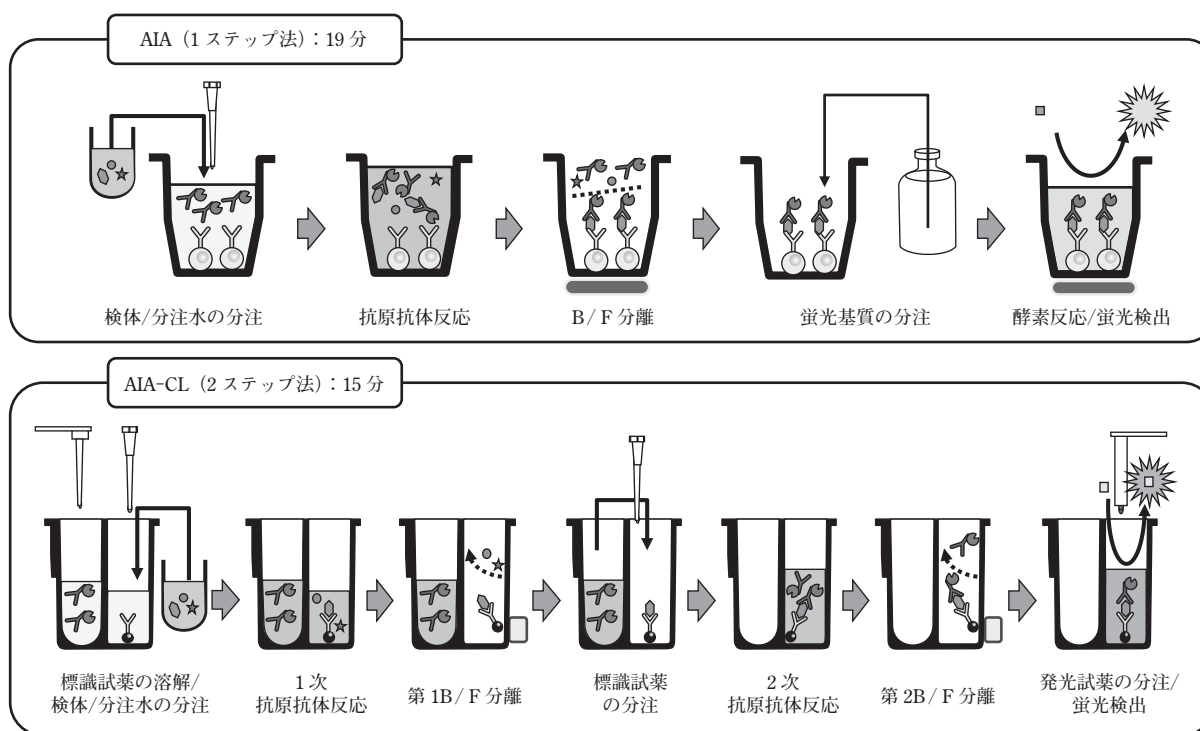


図5 測定原理

表 2 AIA-CL2400 主な仕様

	AIA-CL2400	AIA-2000
基本仕様		
測定原理	化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA)	蛍光酵素免疫測定法 (FEIA)
処理方法	全自動コンティニュアス・ランダムアクセス	
処理能力	240 テスト/時	200 テスト/時
対応試薬	AIA-パック CL 試薬 (体外診断用医薬品)	E テスト「TOSOH」Ⅱ試薬 (体外診断用医薬品)
同時測定項目数	最大 40 項目	最大 24 項目
検体量	5~50 μ L	10~100 μ L
結果報告時間	15 分	19 分
アナライザーモジュール		
検体セット数	200 検体	
緊急検体		優先ラック使用
基質セット数*1)		2 セット (900 テスト分)
冷蔵機能		—
オンボード管理		—
チップセット数		576 本
共通試薬 (洗浄水・分注水)	純水供給による自動調液	マニュアル調整
オンボード管理	QR コードによる時間管理	—
ソーターモジュール		
試薬カップセット数	最大 1280 カップ	最大 960 カップ
冷蔵機能	2~15℃	—
オンボード管理	QR コードによる時間管理	—
その他		
検量線	校正試薬測定 (マスターカーブ対応) 校正試薬自動測定	標準品測定 —

*1)：日常点検等使用量は除く

[2] ユーザビリティ向上

(1) 共通試薬自動調製

共通試薬 (洗浄水・分注水) を自動調製することで、マニュアルによる調製作業の工数の軽減ならびに調製時のヒューマンエラーを防止する。

(2) 試薬冷蔵保存

試薬の装置内での冷蔵保存を実現することで、測定終了後の試薬の冷蔵庫への移し替え作業工数を軽減するとともに、試薬の保存状態 (オンボード情報) をトレース可能とする。

(3) マスターカーブ対応

予め作成されたマスターカーブ情報 (試薬項目・ロット毎) をユーザーに提供し、ユーザーは校正試薬を測定することでマスターカーブを校正し、検量線を作成するため、測定点数の低減ならびにユーザーの負担を低減する。

(4) 校正試薬の自動測定

試薬の溶解から測定までの工程を自動化することで、標準品のマニュアルによる溶解作業工数の軽減な

らびに溶解時のヒューマンエラーを防止する。

(5) 日常点検の予約機能

日常点検を予約実行可能とすることで、点検業務の効率化を図り、ユーザーの負担を低減する。

装置の主な仕様を表 2 に示す。

5. 測定性能

AIA-CL2400 を用いて、甲状腺 3 項目 (TSH：甲状腺刺激ホルモン、FT3：遊離トリヨードサイロニン、FT4：遊離サイロキシシン) について、同時再現性、日差再現性、従来機である AIA-2000 との相関性試験を実施した。TSH に関しては実効感度を AIA-2000 と比較した。

測定性能評価結果を以下に示す。

[1] 同時再現性

同時再現性 (n = 5) は項目毎に濃度の異なる 3 種類の試料 (Low, Mid., High) を使用した。変動係数 (CV (%)) は 1.5 % ~ 2.8% と良好であった (表 3 参照)。

表3 同時再現性

項目	試料	Mean	SD	CV(%)
TSH [μ IU/mL]	L	1.317	0.025	1.9
	M	29.808	0.770	2.6
	H	93.206	1.476	1.6
FT3 [pg/mL]	L	2.87	0.06	2.1
	M	6.45	0.14	2.2
	H	14.23	0.21	1.5
FT4 [ng/dL]	L	1.12	0.03	2.3
	M	2.28	0.06	2.8
	H	5.53	0.15	2.7

(n=5)

[2] 日差再現性

日差再現性 (n = 20, 30 日以上) は項目毎に濃度の異なる 3 種類の試料 (Low, Mid., High) を使用した。変動係数 (CV (%)) は 3.2 % ~ 4.6 % と良好であった (表 4 参照)。

表4 日差再現性

項目	試料	Mean	SD	CV(%)
TSH [μ IU/mL]	L	1.246	0.056	4.5
	M	30.219	1.400	4.6
	H	86.486	3.800	4.4
FT3 [pg/mL]	L	2.98	0.11	3.8
	M	6.77	0.22	3.2
	H	15.04	0.49	3.3
FT4 [ng/dL]	L	1.26	0.06	4.4
	M	2.39	0.11	4.6
	H	5.45	0.23	4.2

(n=20)

[3] 実効感度

Precision Profile 法にて TSH の実効感度 (日差再現性で $CV \leq 20\%$) を求めたところ、AIA-2000 での 0.0080μ IU/mL に対し、AIA-CL2400 では 0.0023μ IU/mL と 3 倍以上高感度な結果が得られた (図 6 参照)。

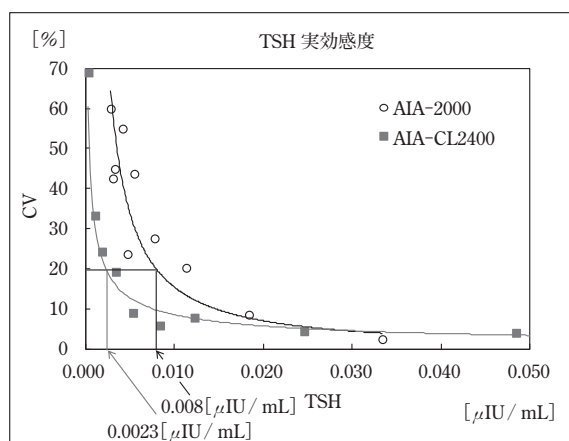


図6 実効感度 (TSH)

[4] 相関性試験

相関性試験は項目毎に 150 検体以上の患者検体を AIA-2000 と AIA-CL2400 で測定した。回帰係数は $0.940 \sim 1.079$ 、相関係数は $0.991 \sim 0.994$ と良好な相関性を示した (図 7 参照)。

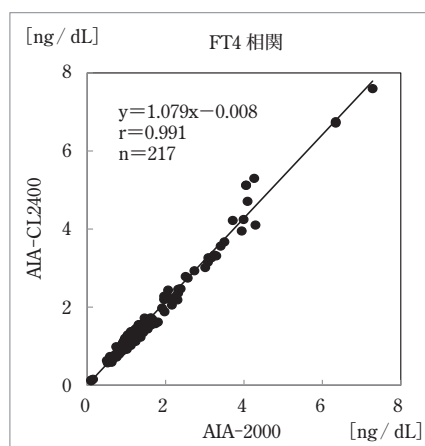
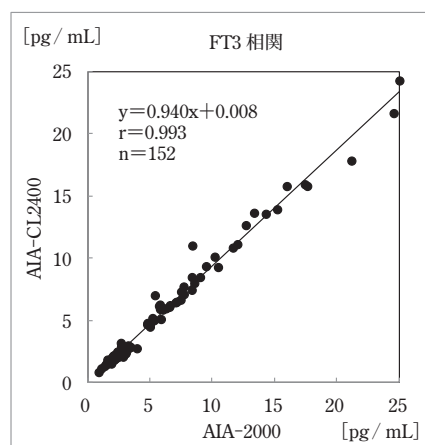
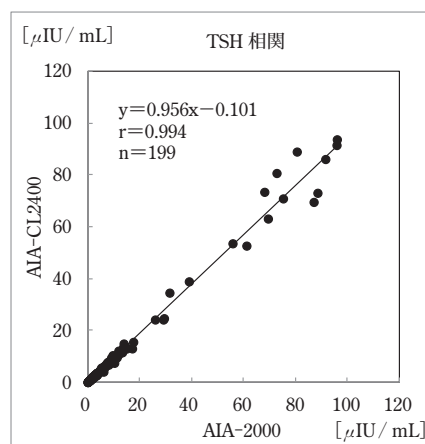


図7 相関性試験

6. まとめ

AIA システムの基本コンセプトである「All-in One 凍結乾燥試薬」を維持しつつ、化学発光、磁性微粒子、

2 ステップ法を基本測定系とする高感度、迅速測定可能な大型装置 AIA-CL2400 を開発した。

本装置の結果報告時間は、AIA-2000 の 19 分から 4 分短縮し、15 分での迅速報告を実現した。

更には、共通試薬の自動調液、試薬冷蔵保存機能を備え、校正試薬の自動測定、マスターカーブに対応、日常点検の予約機能を搭載することで、ユーザビリティの向上を実現した。

AIA-CL2400 は仕様、性能の両面共に AIA-2000 から大幅に進歩し、免疫診断市場の主要セグメントである大病院市場へ大きなインパクトを与えると共に、今後の機器更新需要および新規顧客の獲得につながるものとする。

7. 謝 辞

本システムの臨床評価の確認に対してご協力いただいた各先生方に厚く御礼申し上げます。

東京大学医学部附属病院 検査部

：山口 ひろ子 先生

：飛田 明子 先生

：水本 好美 先生

また、AIA-CL2400 の評価に際して多大なご協力をいただいた東ソー・ハイテック(株)、東ソー・エイアイエイ(株)、バイオサイエンス事業部の試薬開発 G、営業部に対して厚く御礼申し上げます。

8. 開発担当者

AIA-CL2400 の開発担当者は以下の通りです。

大沢正、杉田哲也、松山貴則、青柳雄大、弘中亮太郎、久保田寛人、牧野英一、木下俊佑、水船翔悟、和田亮一、古川瞳、土本健太郎、多田尚史、手島奈美子、米澤博考、竹本康雄、原智美、堀賀雅史

