



●東ソー自動グリコヘモグロビン分析計 HLC-723GR01[®]の開発

バイオサイエンス事業部 第二開発部 臨床液クログループ(東研)

真仁田大輔

池田 貴文

バイオサイエンス事業部 第二開発部 臨床液クログループ

荻野 慎士

須貝 龍久

1. 緒言

世界の糖尿病人口は、約5億人(2021年)と推定され、またその増加率も加速傾向にあり、その抑制と対策が緊急の課題と考えられている¹⁾。

HbA1c(グリコヘモグロビン)は、血液中のヘモグロビンの中で糖と結合した(糖化された)割合を示す検査値であり、糖尿病の診断や治療に広く用いられるバイオマーカーである²⁾。東ソー自動ヘモグロビン分析計HLC-723シリーズは、HPLC法を原理としたHbA1c分析装置であり、1983年の発売開始以降、ユーザーのニーズに応えたモデルチェンジを繰り返し、国内外で広く浸透している。

異常ヘモグロビン(Hb)症はHbの構造等に影響を及ぼす遺伝性疾患であり、異常ヘモグロビン症を含む検体では、HbA1c測定に干渉し、偽高値または偽低値を示す可能性が報告されている³⁾。

異常ヘモグロビンは、1800種以上の存在が報告されており⁴⁾、地域や人種に偏りを受けるもののHbS、HbE、HbD、そしてHbCの4種が世界的に主要な異常Hbと考えられている。日本では3000人に1人の割合で異常ヘモグロビンが存在すると報告されているが⁵⁾、海外と比較して主要な異常ヘモグロビンの割合は少ないとされてきた。しかしながら、昨今の国際化に伴う訪日または在留外国人の増加や国際結婚の増加等により、日本国内でも主要な異常Hbの症例を検査する機会が増えている。

これまでHLC-723シリーズは、HbA1cの測定モードとして、StandardモードとVariantモードの二つのモードを備えてきた。Standardモードは、主に国内向けに測定時間が短く処理能力の高い測定モードである。Variantモードは、主要な異常Hb存在下でHbA1c測定への影響を受けない測定モードであり、主要異常ヘモグロビン発生頻度の高い海外向けに展開してきた。

HbA1cを迅速かつ正確に測定するために、国内外

のユーザーから高い処理能力と異常Hbへの対応を両立するHbA1c分析システムに対する要望が高まっていた。

今回我々はこのニーズに応えるため、高速測定で主要異常Hbを検知するStandard Short(Short)モードと、主要異常Hbを分離しHbA1c測定への影響を排除するStandard Long(Long)モードを備えた東ソー自動グリコヘモグロビン分析計HLC-723GR01(GR01)を開発した。本書では、GR01の主な仕様や基本性能試験結果の一部について報告する。

なお、本製品開発は全世界で増加傾向にある糖尿病に対し、適切な診断や治療を提供するための一助として医療に貢献することを目指すものである。

2. GR01の外観

GR01の外観を図1に示す。表示・操作部に10.1インチの大型LCDディスプレイを採用し、ディスプレイを含む装置前面上部に平面性を有する外観デザインとした。作業環境やオペレーターの身長の違いなどに合わせて、画面角度を工具なしに変更可能な構造とし、ユーザビリティ性を向上させた。(図2)また、装置の設置面積を従来機種と共通にすることで、従来装置から容易に置き換え可能とした。



図1 HLC-723GR01の装置外観



図2 画面角度の調整

3. GR01の主な特徴

[1] 2つの測定モード

GR01は、HLC-723シリーズ同様に陽イオン交換カラムを使用した液体クロマトグラフィーを原理とする。今回新たに開発したGR01用のカラムと溶離液を用いることで、ShortモードとLongモードの2つの測定モードを切り替えてHbA1cを測定することが可能となった。測定モードの切り替えは装置待機状態で変更可能であり、また緊急検体用のSTATポートを利用して測定途中であっても一時的に変更することが可能である。

Shortモードは、1検体当たり30秒で、HbA1a、HbA1b、HbF、不安定型HbA1c、安定型HbA1c (HbA1c)、HbA0の6つのピークを分離してHbA1cを測定可能である。さらに従来のスタンダードモードでは検出不可能であった主要異常ヘモグロビンの存在を検知し、測定結果へのフラグ付与を可能とした。Shortモードでは主要異常ヘモグロビンを十分に分離することはできないため、HbA1c測定値が報告・表示されない仕様としている。

一方で、Longモードは、1検体当たり50秒で前述の6つのピークを分離してHbA1cを測定可能である。主要異常ヘモグロビンを十分に分離して、測定結果へ

のフラグ付与を可能とした。Longモードでは、主要異常ヘモグロビンの影響を考慮してHbA1cを算出するため、HbA1c測定値を報告可能である。

従来機種であるHLC-723G11 (G11)のStandardモード、VariantモードならびにGR01の測定モードについて表1にまとめた。また、GR01のShortモード、Longモードの測定例を図3に示した。

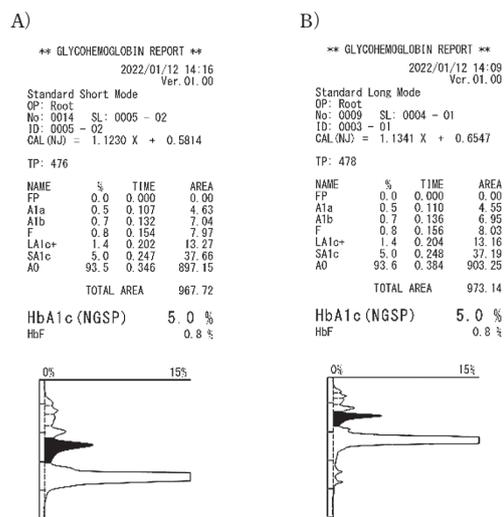


図3 GR01のレポート例 (Shortモード、Longモード)
A) Shortモード、B) Longモード

[2] ユーザーインターフェイス (UI)

GR01は、Windows 10 IoT Enterpriseをプラットフォームとして採用することで、画面上にクロマトグラムを含む測定結果や、精度管理のトレンド結果など表現豊かなUIを表示可能とした。メイン画面は、装置状況、測定状況、および消耗品の状況を包括的に一画面で確認できる (図4 A)。測定結果画面はクロマトグラムを含むHbA1cの測定結果が表示され (図4 B)、過去の結果に対する検索機能も強化された。過去の結果は最大15万件保存できる。

表1 GR01とG11の測定モード比較

機種	GR01		G11	
	Short	Long	Standard	Variant
測定モード	Short	Long	Standard	Variant
処理速度	30秒	50秒	30秒	60秒
主要異常Hb HbA1c報告	検知可 報告不可	検知可 報告可	検知不可	検知可 報告可
検出可能 ピーク数 (6ピーク以外 のピーク名称)	8 P-HV, H-Var	10 P-HV, D+, S+, C+	6	8 P-HV3, H-Var
試薬	モード共通		モード専用	
モード切替	待機中、STAT等		装置再起動	

その他、消耗品交換時のトラブルを低減させる機能として、手順を図示した消耗品交換画面や、材料登録されたコントロールなどの測定結果をトレンド表示可能な精度管理表示画面を設けた。

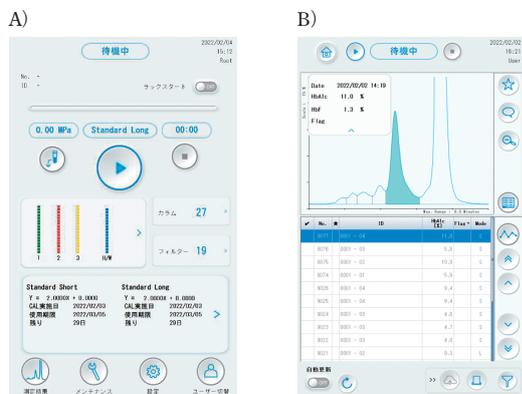


図4 GR01のメイン画面と測定結果画面
A) メイン画面、B) 測定結果画面

[3] ユーザビリティ

フィルターエレメント（ラインフィルター）やカラムの消耗交換部品を、簡便かつ確実に交換作業可能な設計とした。

フィルターエレメントは、フィルターハンドルの上下動作で着脱可能であり、オペレーターの力の強弱に関わらず一定の締め付け量が維持される構造である。

(図5)

カラム接続部は、配管の飛び出し量を一定に固定させることで、デッドボリュームの低減とオペレーターの作業間差の影響を低減する構造である。



図5 フィルターエレメントの取り付け

[4] 主な仕様

GR01の主な仕様を表2に示す。

表2 GR01の主な仕様

測定項目	HbA1c(%), HbF(%)
測定対象	全血、希釈サンプル
測定原理	イオン交換高速液体クロマトグラフィー
処理速度	30秒/検体 (Standard Short モード) 50秒/検体 (Standard Long モード)
検出方式	2波長吸光 (検出波長 415 nm / 500 nm)
サンプル使用量	全血測定時約 3 μL、希釈血測定時約 150 μL
検体セット方法	10 検体単位のラック方式
最大検体搭載数	90 検体 (GR-90SL 接続時) 100 検体 (GR-100SLGA 接続時) 290 検体 (GR-290SL 接続時)
注入方法	サンプルループ (5 μL)
希釈方法	希釈槽にて溶血・洗浄液で自動希釈
検体容器	外径 12 ~ 15 × 全長 75 mm または 100 mm 採血管 専用サンプルカップ (アダプター使用)
表示部	10.1 インチ カラー液晶ディスプレイ
入力部	静電容量式タッチパネル
記録検体数	内部メモリー：最大 15 万測定 USB メモリー (オプション)：PDF レポート保存
プリンター	内部プリンター：サーマルプリンター (紙幅 58 mm) 外部プリンター：A4 モノクロレーザープリンター (オプション)
外部出力	シリアル通信 (RS-232C)
精度管理	トレンド管理機能 (最大 31 日)
送液部	シングルプランジャーポンプ (最大送液圧力：18 MPa)
カラム温調	約 25 °C
適合ラック	SYSMEX ラック (プラスチック底)
データ処理部	OS：Windows 10 IoT Enterprise LTSC

4. 基本性能評価

[1] 同時再現性試験と日差再現性試験

同時再現性 (n = 20) と日差再現性 (n = 10) の結果を表3に示す。すべての試料について、変動係数 (CV) は 1.0% 以内であり、良好な測定再現性を示した。

表3 同時再現性と日差再現性

		Short モード		Long モード	
		低濃度	高濃度	低濃度	高濃度
同時再現 (N=20)	HbA1c 平均値 (%)	5.0	9.9	5.0	9.9
	SD	0.00	0.00	0.00	0.00
	CV (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
日差再現 (N=10)	HbA1c 平均値 (%)	5.0	9.9	5.0	9.9
	SD	0.016	0.064	0.016	0.071
	CV (%)	0.3	0.6	0.3	0.7

[2] 相関性試験 (モード間、既存装置との相関)

GR01のShortモードとLongモードにおけるHbA1c(%)の測定結果に関し、従来機種であるG11 Standardモードと、ShortモードとLongモードの機種内モード間の相関性試験結果を図6に示した。試験では実検体(120検体)を測定した。いずれの相関も傾き0.99-1.01、相関係数1.00であり良好な相関を示した。

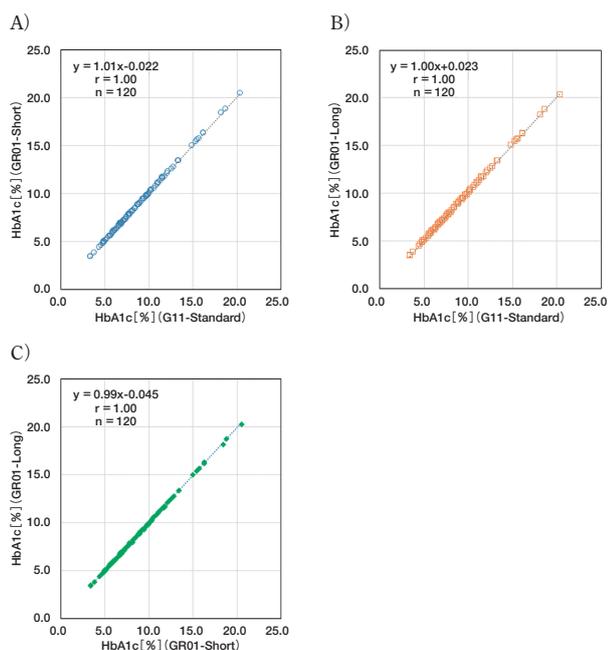


図6 相関性試験結果

- A) GR01 ShortモードとG11 Standardモードの相関試験、
 B) GR01 LongモードとG11 Standardモードの相関試験、
 C) GR01 ShortモードとGR01 Longモードの相関試験

[3] 異常ヘモグロビンの測定例

GR01のShortモードとLongモードにおける主要異常ヘモグロビンであるHbD含有検体の測定例を図7に示した。Shortモードでは、H-VARピークが認められるとともに、HB-VAR DETECTのフラグ(メッセージ)が付与されて、HbA1c%の測定値が表示されない。一方で、LongモードではD+ピークが認められるとともに、HB-VAR DETECTのフラグ(メッセージ)が付与されて、HbA1c%の測定値が表示される。この測定値は、異常ヘモグロビンによる干渉の影響を排除した結果となる。

5. 総括

今回開発したHLC-723GR01が、ユーザビリティ性が向上され、高い再現性と優れた分離性能を有するこ

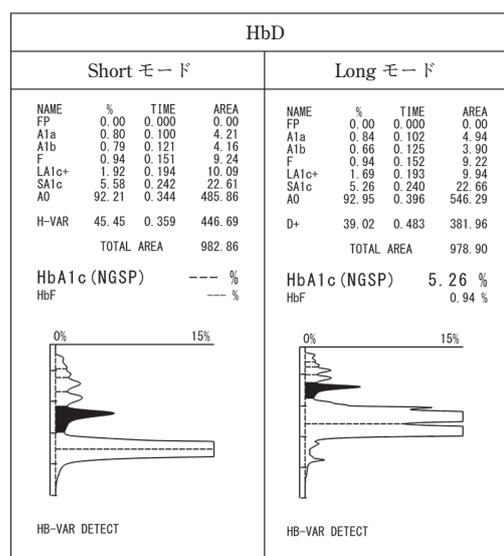


図7 異常ヘモグロビンHbD含有検体測定例

とを確認した。また、高い処理能力を維持しつつ、異常ヘモグロビンを含めた幅広い検体種に対しても正確なHbA1c結果を報告できると考えられる。

参考文献

- 1) S. Hong et. al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 183, 109-119, 2022
- 2) S. Sherwani et. al. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients, *BIOMAKER INSIGHTS*, 11, 95-104, 2016
- 3) C. Rohlfing et. al. Evaluation of interference from hemoglobin C, D, E and S traits on measurements of hemoglobin A1c by fifteen methods, *Clinica Chimica Acta*. 522, 31-35, 2021
- 4) B. Giardine et. al. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations, *Nucleic Acids Res.* 49, 1192-1196, 2021
- 5) 山城ら、日本におけるヘモグロビン異常症、臨床血液、56(7)、752-759、2015

本報告中にある“HLC”、“HLC-723”、“TSKgel”、“HLC-723GR01”は日本およびその他の国における東ソー株式会社の登録商標です。

“SYSMEXは日本およびその他の国におけるシスメックス株式会社の登録商標です。”“Windows”

は、米国およびその他の国における米国 Microsoft Corporation の登録商標です。

本報告中の HbA1c の測定結果は、NGSP % 単位を使用しています。

開発担当者

第二開発部臨床液クログループ

荻野慎士、印藤大昭、中澤裕二、
須貝龍久、大西達也、佐々木勇輔、中康博

第二開発部臨床液クログループ (東研)

池田貴文、真仁田大輔、斎藤かおり、山崎翔太

第二開発部システムグループ

庄司孝四郎、秋山聖、河村真成、田丸彰悟、
中村竜也、瀬田大輔、金重達弘

