

FIA の昨日, 今日, 明日

保田 和雄

1968年に起こったチェコスロバキアの動乱の2年位まえにプラハにあるカレル大学を訪れた故本島健次先生は、若い研究者に吸光光度法のことについていろいろ尋ねられたが意味する所がよく理解できなかつた。言っていることは化学反応が終結する前に測定してもかまわなのではないかと言うようである。自分も不意に質問されたので、返事に困った。しかし面白い若者だなと思った。FIAが一つの学問体系になりJ. Ruzickaの名前を見てあの時の若者がこの様な事を考えていたのかと往時をふりかえり、なつかしがつておられた。1968年の動乱の時に彼はチェコスロバキアを逃げ出しコペンハーゲンに辿り着いた。その時一家で持っていたお金はわずか6\$だった。ある教授のお陰で大学に職を得たが、これで家族を養うため、なりふり構わずにsomething newを生み出そうと頑張った。これが1975年に発表したFIAであり、この旗を前面に立て全力で進んだとのことである。この1975年前後に同じようなことを考えていた人が居ない訳ではなかつた。一人はProf. E. Pungorの研究室の女性研究者で、天井に試薬壺を釣るしこの落差で水を流すような方式だった。他の一人は米国Department of AgricultureのDr. K. K. Stewartでテクニコン社の装置の部品を用い、新しく組み立てたものだった。しかし彼のようにチューブ中の流れと反応や、反応途中での測定などの理論まで突込むわけでは無く、また強く応用面を打ち出していなかつたため、機器分析の方法論としてはJ. Ruzickaに名を成さしめた。

太平洋戦争も終わり、落ち着きを取り戻した1955年頃には新しいアイデアである原子吸

光分析、分光蛍光分析や臨床化学用自動分析が生まれ、大きな花を開らかせた。しかし1970年代に入るとrevolutionary new oneが無いとの声が出始めた。しかし化学、科学の歩みを振り返れば、20年もたてば必ず何か新しいものが生まれてしかるべきだと考えるのが普通である。この時に生声を挙げたのがFlow Injection Analysis(FIA)だった。名前からして何かぎこちない感じがしたが、将来性があると認めた研究者は多かつた。例えば燐酸の分析で半日かかる作業が1時間で終るなど魅力ある例が報告された。Ruzickaはビュレット、ピペットを用いる日常の分析が将来はFIAに変わるとの確信を持ち、自分の勤務しているデンマーク工科大学の学生実験では、学生にFIAの組み立てさせ、これで分析をさせた。言うならば古典的分析法を取り変えようとしていた。1970年代の後半には国内でも化学の基礎学問である分析化学が重要視されなくなり始めた。これと同期するかのように分析技術者が減り始め、熟練技術者の後継が無く将来に不安を残す状態になろうとしていた。この様に危険な状況に直面していても警告を発する日本人は殆どいなかつた。むしろ海外の故W. Simon教授のような人から日本はこれで良いのかと警告される状況だった。このような状態を感覚的に捉えたのか、国内ではFIAに注目する大学の先生方は多かつた。しかし以外と企業は消極的だった。確かに熟練した分析技術者は滴定分析で0.1%の精度を確保していた。上層部のマネジメントもこれが当然継続されるものと思っていた。熟練技術者が自分の後は無いとの不安を抱きながらも2~3%の再現性しかないFIAには疑問を持っていた。しかし将

来は必要になると考え、国内では故石橋信彦先生を先頭にして普及を図ろうとしたが、原子吸光やプラズマ発光分析のようにユーザーが何としても使わねばならないと言うような盛り上がりには欠けていた。FIA が受け入れられるためには熟練技術者より精度が良くないと駄目だと Ruzicka に話したが、彼の考えはこれとは異なり通常の精度でよいと主張していた。一方、企業でもビールのような飲料品で味の品質管理がきびしく、しかも複数の製造所（ライン）があるところでは分析技術者の熟練度の相違による分析値の相違があったのでは味の品質保証が出来ないと、あえて FIA を使用して誤差を最小に保っていた。またある企業では希釈操作だけに FIA を導入したところもあるくらいだった。ともかく製薬、エレクトロニクス産業などあらゆる分野に使われていたが、何か欠けていた。Seattle で開催された FIA の会議の時にも私の講演の後、思いつめたような感じで問い掛けてくる米国人が多かった。内容は複数の事業所での分析値の相違であり、他の一つは未熟な技術者の熟練度の向上だった。欧州でこれらの事を問い掛けると教育、訓練だとの返事が多く、古典的な分析を FIA に変えるには消極的だった。しかしエレクトロニクス産業で、たとえば Ni/Fe の鍍金をする作業ではこの両金属の比率が大切で、0.1% 以下の分析精度を要求されていた。このような精度を保つにはもはや人手による分析では不可能なので機械的手段として FIA を用いざるをえなかった。この様な状況にあるにもかかわらず、ピッツバーグ会議/展示会においてもロボットによる分析の自動化は広いブースをとり、大たい的な宣伝をして多くの人々の関心を引いていた。しかし FIA は小さいディーラーの展示の片隅を借りて展示しているだけで、説明員すらいない状態だった。公害分析で原子吸光分析が大きく伸びたように、何か大きな旗印が

必要だった。また同時に技術的な break through も無いと人々を引き付けるものにはならない。FIA の誕生の後約 20 年して μ TAS が誕生したが、ここには驚くような革新的技術が使われようとした。例えば Prof. W. Simon が μ LC で開発した Ca 電極では検出限界が Ca イオン 3 ケだった様に、もっとも微量化に適した電気化学的な新しい方法が取り入れられた。光学的測定でもレーザー励起蛍光、化学発光、ホログラフィック測定など革新的な技術開発が精力的に進められた。しかし未だ満足すべき状態ではない。

一方臨床化学における生化学の分析を見てみると 1970 年代のなかばから後半は酵素試薬への切り替えの時期だった。新しい酵素試薬が市販されるとそれぞれの検査室で調べ問題点を摘発していた。そしてお互いに問題点を討議していた。臨床化学では分析対象が明示されていたので、議論が発散しなかったと言う良い条件に恵まれたと事が原因だと言えよう。海外では対象を生物に絞る事が多い。 μ TAS における初期の応用の一つに犬を使つてのグルコース、乳酸の in vivo での測定がある。化学における分析では、このように分析対象を定めて分析し、問題点を摘発すると言うような環境が揃っていなかった。例えば上水の分析は項目がこれこれ、精度は幾らでなければならないと言うように目的を明確にし多くの人々が分析するならば問題点の摘発は容易だったが、こちらは河川水の分析でこのようなデータを出した。あちらは排水の分析でデータをだしたと言うのであるならば、詳細な比較をしようと思つてもできるものではない。しかし FIA では技術的には沈殿分離、溶媒抽出など、天秤による秤量を除いて総ての事が確立できている。さらに装置も高精度の分析が可能なものから、Sequential Injection(SI)のように簡便で多様性のある方法まで開発が完了している。しかし相互のデータ比較が方法論

として未だ確立してなかったと考えられる。結論から言うならば化学の度量衡を前提にして FIA を見ていなかったといえよう。何かを分析したといってもどのような方法かを問うくらいで、分析技術者の熟練度を問うような事はなく、分析室のマネジメントにいたっては議論の外だった。もしここで分析技術者の熟練とか、分析室の環境などを問題にしたならば FIA に対する見方が変わっていたと思われる。化学の度量衡である *traceability, uncertainty*(不確かさ)の体系が確立され、これを維持するために *proficiency test* (技能試験)が企画され、この一貫のなかで FIA が議論されたならば様子が変わっていただろう。参加することによって分析技術者のレベルの確認ができたならばマネジャーは教育に力をいれるか、機械化すべきか否かの判断ができたと思うし、分析室の環境から来る汚染などにも注目が向いたであろう。FIA を化学の度量衡の中で把握できなかったため問題の本質が見抜けなかったのではなかろうか。JIS への採用についても、化学の度量衡の上に立っての話ではなく、FIA に関する技術論では行政や古典的方法を固持する人々を十分に説得できなかったのは無理ではなかったかもしれない。

日本分析化学会が $10 \mu\text{g/l}$ のオーダーの重金属を含む水分析の *proficiency test* を行った結果では余りにもばらつきが大きかった。欧州で行った粉ミルク中の重金属の分析でも 10,000 倍もの相違が認められた。このため英国の *Laboratory of Government Chemist* (LGC)に関係した人を集め再教育をはかった。この結果ばらつきは 5 倍位に収まった。しかしこれでよいだろうか。日本人ならばどのように考えるだろうか。

日本分析化学会が主催した *proficiency test* の後、受講者が講師に相談に来た。話をよく聞いてみると分析室が道路沿いにあり、かつ木造で

隙間風も通ると言う。これでは精度の高い分析はできない。上司はこの事を知っていますかと尋ねると、分析の事は殆ど知りませんとの返事が返ってきた。これは一例ではあるが、分析室のマネジメントができてない場合が非常に多かった。その次が、前任者が定年になるのでその 1 年前に私が配属されました。充分経験を積まない内に実務に就かねばなりませんでした。したがって、この分析に対する自分の熟練度がどれだけなのかわからないまま仕事を進めています。分析方法は文献や社内の書類を見れば解かりますから問題はありません。しかし他の事業所と比較されると余りにも自分のデータの違いに驚き、どうすればよいのか途方に暮れています。第 3 は新人の教育です。ピペット、ビュレットの使い方を教えます。しかしピペットの先端を実験台に接触させるので、注意しますが余り度々だと嫌がれてしまいますので困っている次第ですと悩みをこぼされた。確かにレベルの高い分析所でも、そこで誰もが出せる精度しか言っていない。要求する方も精度とか不確かさを言はないために、これを受ける分析所も上述したように安易に考えていなかっただろうか。精度を 0.2% 以内で分析することと言われるならば、分析所のマネジャーは特定の分析技術者を指名せざるを得なくなる。さらに機器も選択する事になるし、実験室の環境も見直さざるを得ない。ユーザーから精度は 0.5% より良い事が条件である分析の依頼があった場合に、新人しかこれに充てられず、しかも熟練度は高く無くその腕の精度が 1~2% しかなかったとすると、マネジャーは機械化を考えざるを得なくなる。秤量はロボットで、稼動中は人を近寄せない。反応、測定は精度のある FIA 方式をとるなど分析室全体を見直さざるを得なくなるであろう。カリウム (K) の測定をパートの人を使って行っているところでは、自記分光光度計に

炎光光度計を付け 標準試料と測定試料を同時に記録させている。さらに測定試料の希釈は FIA を用いている。このような機械化を進めると未熟練の人でも再現性を 0.3~0.4% に保つ事も可能になる。

最近では半導体産業の技術の応用として分析化学にもマイクロ化が進んできた。Prof. A.Manz が名づけた μ TAS (Micro Total Analytical System) は大きな脚光を浴びている。流路系も 2 次元から 3 次元へと展開してよりコンパクト化している。しかし本質は流れ分析である。言うならば FIA である。しかしこれを見る目は chip に視点があり、lab. on chip が目標である。FIA の観点からこれを見るとどうなるであろうか。精度の高い測定を考えるならば、反応、測定中は液体をがっしりと止めねばならない。マイクロバルブが必要になる。通常精度ならば SI を基礎にし、マイクロ化を進めればよい。しかもこれの応用範囲は広い。一例を挙げれば chip の上

に血液 $x \mu$ l をとり、血清分離をし、後は化学反応させれば全血をオリジンとする分析計が可能になる。POC(Point Of Care)の前駆になる。分析化学会でこの様な事が受け入れられるか否かは別にして、現状の臨床検査室の状況が一変するし、分析化学の発展にも繋がる。

μ TAS に対する期待はますます膨らんでいるが、足元をみると分析に対する要求はますますより正確に、より高精度に進んできている。これに従事する分析技術者がこれらの要求に対処するには、教育、訓練だけでは間に合わない。Automation だけではなくその上に位置する Cybernation まで考えねばならないが、その第一歩として FIA/要手法による proficiency test を行い、化学の度量衡の中で FIA の位置付を確立するのが大切ではなかろうか。次の時代である lab. on chip は FIA の技術を生かしてこそ成果ある実りが得られるものとする。