

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-9362

(P2017-9362A)

(43) 公開日 平成29年1月12日(2017.1.12)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
GO 1 N 35/00 (2006.01) GO 1 N 35/00 F 2 G O 5 8
GO 1 N 35/10 (2006.01) GO 1 N 35/10 C

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2015-123414 (P2015-123414)	(71) 出願人	501387839
(22) 出願日	平成27年6月19日 (2015. 6. 19)	(74) 代理人	株式会社日立ハイテクノロジーズ 東京都港区西新橋一丁目24番14号 100100310 弁理士 井上 学
		(74) 代理人	100098660 弁理士 戸田 裕二
		(74) 代理人	100091720 弁理士 岩崎 重美
		(72) 発明者	平見 健一 東京都港区西新橋一丁目24番14号 株 式会社 日立ハイテクノロジーズ内
		(72) 発明者	安居 晃啓 東京都港区西新橋一丁目24番14号 株 式会社 日立ハイテクノロジーズ内 最終頁に続く

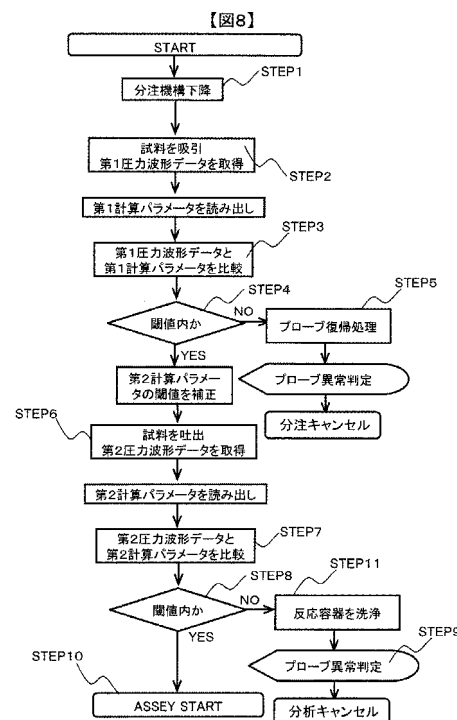
(54) 【発明の名称】 自動分析装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】真空採血管の内圧や試料の粘性による影響を回避し、正確に詰まり、及び試料の粘性を判定が可能となる自動分析装置を提供する。

【解決手段】コントローラは、プローブが真空採血管の内部にある状態で、シリンジを動作させた最中に圧力センサの値から第1の圧力波形データを取得し、プローブが真空採血管の外部にある状態で、シリンジを動作させた最中に圧力センサの値から第2の圧力波形データを取得する (STEP 6)。それぞれの圧力波形データに対応した計算パラメータを記憶するメモリを備え、コントローラは、圧力波形データに対応した計算パラメータによって閾値判定を行うことで (STEP 8)、プローブで真空採血管から試料の吸引および吐出をする場合においても信頼性の高い自動分析装置を実現する。

【選択図】 図 8



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

栓がされている真空採血管に対し当該栓を貫通させ、当該真空採血管内の試料を吸引し、反応容器へ吐出するプローブと、

前記プローブに試料を吸引吐出させるシリンジと、

前記シリンジを前記プローブに接続する分注流路と、

該分注流路内に配置され、該分注流路内の圧力を検出する圧力センサと、

該シリンジの動作時に該圧力センサから出力される圧力波形データを記録し、あらかじめ定められている複数の数値データからなる計算パラメータを用いて該圧力波形データから判定値を計算し、

あらかじめ定められている閾値と該判定値の大小関係を比較するコントローラを備える自動分析装置において、

前記コントローラは、

第 1 の計算パラメータと第 2 の計算パラメータ、第 1 の閾値と第 2 の閾値を持ち、

プローブが真空採血管の内部にある状態でシリンジを動作させた最中に取得した第 1 の圧力波形データと第 1 の計算パラメータにより計算した第 1 の判定値を第 1 の閾値と比較する第 1 の比較を行い、

プローブが真空採血管の外部にある状態でシリンジを動作させた最中に取得した第 2 の圧力波形データと第 2 の計算パラメータにより計算した第 2 の判定値を第 2 の閾値と比較する第 2 の比較を行い、

第 1 の比較と第 2 の比較を用いて、分注の異常の有無を判定することを特徴とする自動分析装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の自動分析装置において、

第 1 の判定値および第 2 の判定値は、該圧力波形データと正常に分注が行われた場合の圧力波形データとの波形の違いを定量化する統計距離であり、

該計算パラメータは、統計距離を計算するために用いる数値データであることを特徴とする自動分析装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 1 の閾値は、第 2 の閾値よりも高く設定されることを特徴とする自動分析装置。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

前記コントローラは、

第 1 の比較においてはプローブの詰まりの有無を判定し、

第 2 の比較においては試料の粘性が正常範囲にあるか否かを判定することを特徴とする自動分析装置。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 2 の計算パラメータと第 2 の閾値との組み合わせを複数組持っており、

第 1 の圧力波形データから取り出した圧力値によって 1 つの組の第 2 の計算パラメータと第 2 の閾値を選択することを特徴とする自動分析装置。

【請求項 6】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 1 の圧力波形データから取り出した圧力値によって第 2 の閾値に補正を与えることを特徴とする自動分析装置。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 1 の比較で異常と判定された場合、その回の分注動作を中止することを特徴とする自動分析装置。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 1 の比較で異常と判定された場合、プローブ内部の詰まりを除去する動作を行なうことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 記載の自動分析装置において、

第 1 の比較で異常と判定された場合と、第 2 の比較で異常と判定された場合とは別のアラームを表示することを特徴とする自動分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、サンプル分注装置を備えた自動分析装置に関し、特に開栓処理を行うことなく、試験管の封止栓を突き抜いて分注する自動分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

自動分析装置において、例えば、生化学自動分析装置では、血清や尿などの生体試料（以下試料と称する）の成分分析を行うために、試料と試薬とを反応させ、それによって生じる色調や濁りの変化を、分光光度計等の測光ユニットで光学的に測定する。

【0003】

試料と試薬を反応させるためには、それぞれが収容されている容器から反応容器への分注を行う必要がある。このため自動分析装置では、試料あるいは試薬をそれぞれが収容されている容器から反応容器へ自動で吸引・吐出する分注装置を備えている。

20

【0004】

試料を封止栓により封止された試験管（以下真空採血管と称する）から反応容器へ分注するサンプル分注装置においては、種々の要因によって分注異常が発生することがある。主な分注異常の発生要因の一つとして試料の吸引によるプローブ詰まり、及び異常な粘性をもった試料の吸引がある。

【0005】

プローブに詰まりが生じると、所定量の試料を反応容器に分注できず、信頼性のある分析結果を得ることができない。また、異常な粘性を持つ試料の吸引を行なった際においても正確な分注ができず、分析結果に影響を与える。

30

【0006】

分注異常を判断する手段として、プローブを含む分注流路内に圧力センサを設け、圧力変動を基にプローブの詰まりなどの分注異常を検出する技術が数多く提案されている。

【0007】

特許文献 1 に記載の技術では、封止栓と突き抜いたプローブを通し、真空採血管内の圧力を圧力センサにより監視する。圧力センサの検出値が閾値以下もしくは閾値以上であれば詰まりであると判定することが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0008】

【特許文献 1】特許第 5 2 9 7 3 2 8 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、上述の特許文献 1 に記載の方法では、真空採血管の種類による負圧量の違いや、採血量などのばらつきにより真空採血管内の負圧量にばらつきが生じるため、通常大気圧状態を基準とし定められた閾値による判断では正常吸引、異常吸引の判定を誤る可能性がある。

【0010】

50

真空採血管を使用する場合、試料は全血となるため、粘性は20℃のグリセリン水溶液に例えると30～60%の範囲での粘性を持つ。また、採血に用いられる試験管と封止栓で構成される真空採血管は予め負圧に充てんされている。採血管内の負圧量は採血管の種類とその採血管内にどの程度の血液が吸引出来たかにより、個々にばらつきが発生している。そのため試料を吸引する際、吸引時に取得した圧力波形のデータ取得した際には真空採血管内の残圧の影響をうけることとなる。そのため、同一の試料を吸引した場合でも吸引時に得られる圧力の波形データが異なる。結果として、真空採血管内の負圧量のばらつきと、全血試料のように広い範囲の粘性を持った試料に対しては吸引時の圧力波形データからでは特許文献1にあるような閾値の設定が困難となる。

【0011】

本発明は、上記課題を鑑みてなされたものであり、試料の粘性や真空採血管の種類や採血量からくる圧力波形データのばらつきによる影響を踏まえ、正確に分注時の異常を検知する事を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、上記課題を解決する手段を複数含んでいるが、その一例を挙げるならば以下の通りである。

【0013】

栓がされている真空採血管に対し当該栓を貫通させ、当該真空採血管内の試料を吸引し、反応容器へ吐出するプローブと、前記プローブに試料を吸引吐出させるシリンジと、前記シリンジを前記プローブに接続する分注流路と、該分注流路内に配置され、該分注流路内の圧力を検出する圧力センサと、該シリンジの動作時に該圧力センサから出力される圧力波形データを記録し、あらかじめ定められている複数の数値データからなる計算パラメータを用いて該圧力波形データから判定値を計算し、あらかじめ定められている閾値と該判定値の大小関係を比較するコントローラを備える自動分析装置において、前記コントローラは、第1の計算パラメータと第2の計算パラメータ、第1の閾値と第2の閾値を持ち、プローブが真空採血管の内部にある状態でシリンジを動作させた最中に取得した第1の圧力波形データと第1の計算パラメータにより計算した第1の判定値を第1の閾値と比較する第1の比較を行い、プローブが真空採血管の外部にある状態でシリンジを動作させた最中に取得した第2の圧力波形データと第2の計算パラメータにより計算した第2の判定値を第2の閾値と比較する第2の比較を行い、第1の比較と第2の比較を用いて、分注の異常の有無を判定する自動分析装置である。

【発明の効果】

【0014】

真空採血管の内部でシリンジを動作させた最中に圧力センサで得られる圧力波形データと、真空採血管の外部でのシリンジを動作させた最中に圧力センサで得られる圧力波形データをそれぞれ個別に設定された計算パラメータによって閾値の判定を行なうことで、試料の粘性や真空採血管内の圧力の状態に影響を受けず、分注時のプローブの詰まりや異常な粘性の試料吸引の検知が可能となり、信頼性の高い自動分析装置を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明が適用される自動分析装置の概略構成図である。

【図2】本発明の実施例における要部（圧力信号処理部）の説明図である。

【図3】同サイズの採血管を使用し、採血量による真空採血管内の圧力変化を表したものである。

【図4】試料吸引時における圧力センサの出力の概形である。

【図5】試料吐出時における圧力センサの出力の概形である。

【図6】本実施例における信号処理部の内部構成図である。

【図7】既知データの集合の例を模式的に示す図である。

【図8】発明における判別動作のフローチャートである。

10

20

30

40

50

【図 9】吸引動作の圧力波形と既知波形データの集合との関連を示した図である。

【図 10】吐出動作の圧力波形と既知波形データの集合との関連を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、図面を用いて本発明の実施形態を説明する。

【0017】

図 1 は、本発明が適用される自動分析装置の概略構成図である。

【0018】

図 1 において、自動分析装置は、試料を保持する真空採血管（試料容器）100 を複数搭載可能なサンプルディスク（試料ディスク）101 と、試薬を保持する試薬容器 103 を複数搭載可能な第 1 試薬ディスク 104 および第 2 試薬ディスク 106 と、周上に複数の反応容器 110 を配置した反応ディスク 111 とを備える。

10

【0019】

また、自動分析装置は、真空採血管 100 から吸引した試料を反応容器 110 に分注するプローブ（試料プローブ）102 と、第 1 試薬ディスク 104 内の試薬容器 103 から吸引した試薬を反応容器 110 に分注する第 1 試薬プローブ 105 と、第 2 試薬ディスク 106 内の試薬容器 103 から吸引した試薬を反応容器 110 に分注する第 2 試薬プローブ 107 を備える。

【0020】

さらに、自動分析装置は、反応容器 110 内の液体を攪拌する攪拌装置 108 と、反応容器 110 を洗浄する容器洗浄機構 109 と、反応ディスク 111 の内周付近に設置された光源 112 と、分光検出器 113 と、分光検出器 113 に接続されたコンピュータ 114 と、自動分析装置全体の動作を制御し、外部とのデータの交換を行うコントローラ 115 とを備える。

20

【0021】

プローブ 102 は、分注流路 116、119 を介して定量ポンプ 117 と接続され、分注流路 116、119 の途中には圧力センサ 118 が設けられている。分注流路内に配置された圧力センサ 118 は、試料吸引および吐出時に分注流路内の圧力を検出することができる。

【0022】

図 2 は、本発明の実施例における要部（プローブ 102 内の圧力信号処理部）の説明図である。

30

【0023】

図 2 において、プローブ 102 と接続される、定量ポンプ 117 には駆動機構 201 で駆動されるプランジャ 202（シリンジとも称す）が設けられている。また、定量ポンプ 117 は、バルブ 203 を通してポンプ 204 に接続されている。当該シリンジには配管 119（分注流路）が接続され、当該配管 119（分注流路）にはプローブ 102 が接続されている。当該シリンジの駆動により、プローブ 102 内に真空採血管 100 等から試料を吸引したり、プローブ 102 外に試料を吐出することができる。

【0024】

40

また、圧力センサ 118 は、AD変換器 205 を介して信号処理器（信号処理部）206 に接続されている。プローブ 102 内はシステム液 207a で満たされ、分節空気 208 を介して試料 209 が吸引される。図 2 に示した例は、試料 209 がサンプルプローブ 102 内に吸引された状態を示している。

【0025】

プローブ 102 は、図示しない移動機構により、上下方向、水平方向に回転して真空採血管 100 と反応容器 110 間を移動できる。

【0026】

次に、本発明の実施例における動作について説明する。

【0027】

50

図 1、図 2 において、真空採血管 100 には血液等（例えば、全血）の検査対象の試料が入れられ、サンプルディスク 101 にセットされる。それぞれの試料で必要な分析の種類はコンピュータ 114 からコントローラ 115 に入力される。サンプルプローブ 102 によって真空採血管 100 から採取された試料は反応ディスク 111 に並べられている反応容器 110 に一定量分注される。サンプルプローブは、栓がされている真空採血管に対し当該栓を貫通させ、当該採血管内の試料を吸引し、反応容器 110 へ吐出するプローブである。また、サンプルプローブは当該栓を貫通させるために先端が尖っているプローブである。

【0028】

そして、一定量の試薬が第 1 試薬ディスク 104 または第 2 試薬ディスク 106 に設置された試薬容器 103 から第 1 試薬プローブ 105 または第 2 試薬プローブ 107 により反応容器 110 に分注され、攪拌装置 108 にて攪拌される。この試料および試薬の分注量は、分析の種類毎に予め設定されている。

【0029】

反応ディスク 111 は、周期的に回転、停止を繰り返し、反応容器 110 が光源 112 の前を通過するタイミングで分光検出器 113 にて測光が行われる。10 分間の反応時間の間に分光検出器 113 により測光を繰り返し、その後、容器洗浄機構 109 で反応容器 110 内の反応液の排出および洗浄がなされる。この間に別の反応容器 110 では、別の試料、試薬の分注動作等が並行して実施される。分光検出器 113 にて測光したデータはコンピュータ 114 で演算され、分析の種類に応じた成分の濃度を算出してコンピュータ 114 のディスプレイに表示される。

【0030】

プローブ 102 の動作を、詳細に説明する。

【0031】

試料を吸引する前に、まず、コントローラ 115 は、バルブ 203 を開閉してサンプルプローブ 102 の流路内部をポンプ 204 から供給されるシステム液 207 で満たす。次に、コントローラ 115 は、プローブ 102 の先端が空中にある状態で、駆動機構 201 によりプランジャ（シリンジ）202 を下降動作させ、この下降動作により分節空気 208 を吸引する。

【0032】

次に、コントローラ 115 は、プローブ 102 を真空採血管 100 の中に下降させ、その先端が試料内に浸かった状態でプランジャ（シリンジ）202 を所定量下降して試料をプローブ 102 内に吸引する。この場合、吸引液 209 は試料である。プローブ 102 の、吸引時の圧力（又は圧力変動）は、圧力センサ 118 で検出され、AD 変換器 205 でデジタル変換されて信号処理器 206 に送られる。その後、プローブ 102 を反応容器 110 上に移動して試料を吐出する。この吐出時においても、プランジャ（シリンジ）202 が動作している際の圧力（又は圧力変動）は、圧力センサ 118 で検出され、AD 変換器 205 でデジタル変換されて信号処理器 206 に送られる。

【0033】

引き続いてプローブ 102 は、バルブ 203 の開閉で内部がシステム水等で洗浄され、また、外部も洗浄され、次の分析に備える。

【0034】

信号処理器 206 ではプローブ 102 の試料吸引時に得られた第 1 の圧力波形データ、及び吐出時に取られた第 2 の圧力波形のデータより分注の異常の有無を判別し、異常があったと判断された場合は、その分析を中止させ、コンピュータ 114 の表示部等にアラームを表示し、復帰動作を行なう。復帰動作は、異常の原因を除いて再分注する、別の試料の検査（分注および分析）に移る、装置を停止するなどの中から選択される。

【0035】

図 3 は、同一仕様の採血管を使用し、採血量による真空採血管内の圧力変化を表したものである。

10

20

30

40

50

【0036】

図3において、縦軸は真空採血管内の空気量と圧力を表し、横軸は真空採血管内の採血量を表す。そして、図3に示した直線は空気量と採血量の関係を示し、曲線は採血量と圧力との関係を示している。採血量に応じて真空採血管内の圧力が異なることがわかる。

【0037】

図3に示すように、採血量が少ないほど真空採血管内の負圧が多く、採血量が多くなるにつれ大気圧に近づくことがわかる。患者から採血出来る採血量は必ずしも一定ではないため、同じサイズの真空採血管でも真空採血管内の圧力にばらつきが生じる。

【0038】

図4は、真空採血管内に粘性の異なった試料を充てんし、プローブで試料吸引した際の圧力センサで得られる圧力波形データの例である。なお、「正常」、「粘性異常」、「詰り」の夫々で複数の波形が示されているのは採血管内の負圧を変えているためである。

【0039】

図4において縦軸は圧力センサ118の圧力を表し、横軸は時間軸を示す。様々な負圧を持った採血管より吸引を行い、吸引開始時を0点として補正している。正常範囲の粘性の試料、高粘性(異常な粘性)の試料、詰まる試料を、線種により、「正常」、「粘性異常」、「詰り」とに分けている。圧力波形は試料の粘性によって、また真空採血管内部の負圧によって、吸引時の圧力波形データは影響を受けるため、正常時、粘性異常時、詰まり発生時の切り分けが困難であることが結果から分かる。真空採血管より吸引する試料は全血であり、グリセリン水溶液に例えると20℃のグリセリン水溶液30～60%と粘性には大きく個人差がある。試料の粘性だけでなく、採血管内の負圧も圧力波形に影響を与えることから、試料吸引中の圧力波形データのみでは分注時における詰まりや、粘性の判定は不十分である。

【0040】

図5は、真空採血管内に粘性の異なった試料を充てんし、プローブで試料吐出した際の圧力センサで得られる圧力波形データの例である。なお、「正常」で複数の波形が示されているのは採血管内の負圧を変えているためである。

【0041】

図5において縦軸は圧力センサ118の圧力を表し、横軸は時間軸を示す。様々な負圧を持った採血管より試料の吐出を行い、図4と同様に、正常範囲の粘性の試料、高粘性(異常な粘性)の試料、詰まる試料を、線種により、「正常」、「粘性異常」、「詰り」とに分けている。圧力波形は試料の粘性によって変化し、吸引時の圧力波形データと比較して詰まり時の波形の判別が容易であることが結果から分かる。

【0042】

従い、判別が比較的困難な試料吸引中の圧力波形データと併せ、判別が比較的容易な試料吐出中の圧力波形データを利用することは有用であることが見て取れる。

【0043】

図6は、本実施例における信号処理器206の内部構成図である。

【0044】

図6において、信号処理器206は、自動分析装置の各々の動作に対して分注異常の判定に用いる複数の計算パラメータが記憶されているメモリ206bと、比較部206aと、判定部206cとを備える。信号処理器206の判定部206cは、その判定結果をコントローラ115に伝達する。信号処理器206は、コントローラ115とは別箇に設けられていてもよいし、コントローラ115内に備えられていてもよいものである。なお、判定部206cでの判定に用いる基準パラメータを検知パラメータと称する場合もある。

【0045】

メモリ206bに記憶されている動作に対応した計算パラメータから適切な計算パラメータが選択され使用される。計算パラメータは様々な条件の圧力波形データより生成され、異常な圧力波形データを判定するための閾値が設定されている。あらかじめ定められている複数の数値データからなる計算パラメータを用いて圧力波形データから判定値が計算

10

20

30

40

50

される。比較部 206a において、この判定値（判定対象）とこの閾値を比較することで正常、異常の判定が行なわれる。ここで、判定値とは、圧力波形データと正常に分注が行われた場合の圧力波形データとの波形の違いを定量化する統計距離である。

【0046】

本実施例においては、後に説明する計算パラメータを 2 つとして説明しているが、自動分析装置の動作によって、採血管外での動作がこれよりも多い場合もあり、パラメータを 3 つ以上としても良い。

【0047】

計算パラメータについて詳細を説明する。計算パラメータとは、圧力波形と既知データの集合との統計距離を算出するために用いる数値データである。言い換えれば、計算パラメータとは、得られた圧力波形データ（測定中のシリンジ動作時に取得）と正常に分注が行われた場合の圧力波形データ（あらかじめ様々な条件下のシリンジ動作時に取得）との波形の違いを定量化する統計距離を計算するために用いる数値データである。ある動作における判定において、コントローラ 115 は、動作時における圧力波形データ（つまり、圧力センサ 118 の検出結果）を取得するとともに、メモリ 206b に記憶された計算パラメータとの統計距離を算出する。つまり、前述の判定値は統計距離である。本実施の形態では、比較部 206a で用いる統計距離として、マハラノビス距離を用いた場合を例示して説明する。

【0048】

コントローラ 115 は、算出した統計距離を比較部 206a で閾値と大小関係を比較し、その比較結果に基づいて、判定部 206c で判定を行う。メモリ 206b に記憶された計算パラメータ、及び閾値は、予め対象の動作ごとに必要に応じて定められている。本実施例においては吸引時と吐出時の 2 つの計算パラメータが定められているが、真空採血管内において吸引動作を行なった場合には、圧力波形の値は採血管内部の圧力と試料の粘性等の影響を受ける。これらの影響を考慮し、吐出の際の閾値に比較して、異常の判定の閾値が高く設定されている。閾値が高いとは、判定裕度が大きいことを意味している。つまり、先に述べたように、試料吸引時の異常判別は比較的困難であるため判定裕度を大きくしている。

【0049】

例えば、吸引時と吐出時とで判定の閾値を同じにした場合、閾値を吸引時に合わせたとすると判定が比較的容易な吐出時の判定が甘くなり異常吐出を正常と判定する虞がある。一方、閾値を吐出時に合わせたとすると判定が比較的困難な吸引時の判定が厳しくなり正常吸引を異常吸引と判定する虞がある。従い、閾値を吸引時と吐出時の判定の容易性に合わせて個々に設けることでより信頼性の高い判定が可能となる。

【0050】

統計距離について説明する。統計距離は、複数の特徴変数で代表される 2 つの事象間の類似性を数値化した指標である。本実施の形態の場合には、予め用意した既知データの集合に対して、対象データがどれだけ離れているかを算出することになる。ここでは、統計距離の一例としてマハラノビス距離の計算方法について説明する。

【0051】

図 7 は、それぞれの動作において既知データの集合の一例を模式的に示す図である。本実施例中では、吸引動作、吐出動作それぞれにおいて既知波形データとなる n 事象の各データが k 個の特徴変数を有している（ n 、 k は正の整数）。なお、 n と k の数は (a) 吸引動作中、(b) 吐出動作中で一致する必要はない。

【0052】

マハラノビス距離の計算では、まず、対象データの各特徴変数を $y_1, y_2, \dots, y_k$ 、既知データの集合の各特徴変数の平均を $z_1, z_2, \dots, z_k$ 、標準偏差を $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k$ とした場合、下記の（式 1）により正規化を行う。但し、 $i = 1, \dots, k$ とする。

【0053】

【数 1】

$$X_i = \frac{y_i - z_i}{\sigma_i} \quad \dots (式 1)$$

【0054】

そして、既知データの集合に対する対象データのマハラノビス距離 D_M は、下記の（式 2）により表される。ここで、式中の A は共分散行列の逆行列である。

【0055】

【数 2】

10

$$D_M = \sqrt{\frac{1}{k} (X_1 \dots X_k) A \begin{pmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_k \end{pmatrix}} \quad \dots (式 2)$$

【0056】

これにより、統計距離であるマハラノビス距離 D_M が算出でき、ある所定の閾値 t_h と比較することで、プローブの詰まり判定を行うことができる。例えば、算出した D_M が閾値 t_h 以下であればプローブの詰まりのない正常な分注とみなすことができる。

20

【0057】

既知データの集合から得られる $z_1, z_2, \dots, z_k, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k$ は、理想的な圧力波形の所定時間の圧力値に相当する。この既知データの集合から計算される各特徴変数の平均、標準偏差、共分散行列の逆行列、および閾値 t_h を計算パラメータとして、吸引時用と吐出時用の 2 つの計算パラメータをメモリ 206b にあらかじめ格納しておく。

【0058】

対象となる圧力波形データから各特徴変数を求め、コントローラは動作に対応した計算パラメータをメモリより読み出し、メモリにより各特徴変数の平均及び標準偏差を用いて、式 1 及び式 2 により、マハラノビス距離 D_M を算出することができる。算出した統計距離と閾値 t_h を比較することで分注時の異常判定を行うことができる。

30

【0059】

なお、本実施の形態に適用可能な統計距離の計算法としては、マハラノビス距離の他にも、ユークリッド距離、標準ユークリッド距離、マンハッタン距離、チェビシェフ距離、ミンコフスキー距離、多変量正規密度などの計算法がある。

【0060】

なお、この計算パラメータは、対応した圧力波形データ以外からの情報によって補正を行ってもよい。例えば、真空採血管内における負圧がある一定以下であった場合、内圧による影響を勘案し、メモリから読み出した吐出時の閾値 t_h に係数 p を掛け合わせる。ここで、 p は 1 より大きい正の数値である。その結果、後述の第 2 の計算パラメータにおける閾値を増加方向に変化させることができる。従い、真空採血管内における圧力が大きな負圧で吐出時の圧力波形に影響を与える場合であっても精度の高い判定を行うことができる。

40

【0061】

図 8 は、本発明における判別動作のフローチャートである。なお、このフローはコントローラ 115 により行われる。

【0062】

図 8 にて、プローブ 102 の下降動作を行う（STEP 1）。この際、プローブは真空採血管の栓を貫通し、プローブ先端は真空採血管の内部に侵入する。プローブの下降が完了した後、プローブ 102 にて試料の吸引動作を行い、試料吸引時（シリンジの動作最中

50

）の圧力データを圧力センサ 118 にて測定し、A/D 変換されたデータを第 1 の圧力波形データとして取得し、メモリに記録する（STEP 2）。取得した第 1 の圧力波形データはコントローラ 115 でメモリ 206 b に記憶された第 1 の計算パラメータとの統計距離を算出する。本実施の形態では、比較部 206 a で用いる統計距離として、マハラノビス距離を用いた場合を例示して説明する。

【0063】

コントローラ 115 は、算出した統計距離を、比較部 206 a で閾値と比較し（STEP 3）、その比較結果に基づいて、判定部 206 c で吸引時におけるプローブの詰まりの判定を行う（STEP 4）。統計距離が閾値を超えた場合は、プローブの詰まりが有ると判定し、プローブが詰まっているというアラームを表示部に表示し、吸引した試料を反応容器へ吐出せずにプローブの詰まりを除去する動作を行なう（STEP 5）。すなわち、その回の分注動作は中止される。その際に、プローブの詰まりを除去する動作として、例えば内洗水などをプローブから吐出する動作を行い、詰まった異物を除去する動作を行う。

【0064】

第 1 の圧力波形データの判定が正常に終了した後、すなわち統計距離が閾値以内である場合は、吸引した試料を真空採血管の外部で吐出する。なお、この前までにプローブは真空採血管から上昇し引き抜かれ、反応容器に移動している。試料吐出時（シリンジの動作最中）の圧力データの圧力センサ 118 にて測定し、A/D 変換されたデータを第 2 の圧力波形データとして取得し、メモリに記録する（STEP 6）。取得した第 2 の圧力波形データはコントローラ 115 でメモリ 206 b に記憶された第 2 の計算パラメータとの統計距離を算出する。

【0065】

なお、STEP 4 と 6 の間に、計算パラメータの閾値を補正することが示されているが、これは任意である。ここでは、先に述べたように、第 1 の波形データから取り出した圧力値によって第 2 の閾値に補正を与えることを意味している。このような補正を与えることで、第 2 の閾値が大きくなり、真空採血管内の圧力を考慮した試料吐出のより信頼性の高い判定が可能となる。

【0066】

また、同様の考え方として、先の補正に換えて、第 1 の波形データから取り出した圧力値に応じた、第 2 の計算パラメータと第 2 の閾値を選択することでより信頼性の高い判定が可能となる。例えば、真空採血管の内部の圧力に応じて、第 2 の計算パラメータと第 2 の閾値との組み合わせを複数組、装置は持っており、第 1 の圧力波形データから取り出した圧力値によって 1 つの組の第 2 の計算パラメータと第 2 の閾値を選択して、STEP 7、8 を実行する。なお、試料吸引時の圧力波形データから真空採血管の内部の圧力の求め方については公知であり公知の方法で真空採血管の内部の圧力を知ることができる。

【0067】

コントローラ 115 は、算出した統計距離を、比較部 206 a で閾値と比較し（STEP 7）、その比較結果に基づいて、判定部 206 c で吐出時における試料粘性の異常判定を行う（STEP 8）。統計距離が閾値を超えた場合は、試料の粘性が正常範囲にないと判定し、試料の粘性異常ありというアラームを表示部に表示する。すなわちプローブの異常判定がなされたことになる（STEP 9）。吐出された試料に関しては正常に分注が行なわれていない可能性があるので、試薬の分注は行なわずに試料が吐出された反応容器の洗浄を行う（STEP 11）。これにより試薬の無駄を防ぐことができる。なお、反応容器の洗浄とプローブ異常判定は図示されているように洗浄が先でもよいし後でもよい。

【0068】

STEP 8 において、試料吸引時の圧力データが閾値内の場合、すなわち統計距離が閾値以内である場合は、試料の粘性が正常範囲にあると判定し、判定部 206 c からの指令に従って、コントローラ 115 の制御により、反応容器への分注動作を行い、分析動作を開始する（STEP 10）。従い、通常の分析動作に従い試薬が反応容器に分注される。

【0069】

10

20

30

40

50

このようなフローを辿ることで、コントローラ 115 は、試料吸引時の統計距離と第 1 の閾値との第 1 の比較と、試料吐出時の統計距離と第 2 の閾値との第 2 の比較を用いて、分注の異常の有無を判定することができる。そして、コントローラ 115 は、第 1 の比較においてはプローブの詰まりの有無を判定し、第 2 の比較においては試料の粘性が正常範囲にあるか否かを判定することができる。また、上記のように、判定対象が異なるため、第 1 の比較で異常と判定された場合と、第 2 の比較で異常と判定された場合とは別のアラームが表示され、ユーザは一回の分注動作のうち、吸引動作でプローブが詰まった異常か、試料の粘性が正常範囲にない異常かの区別を容易に行うことができる。

【0070】

図 9 及び図 10 にて圧力波形データと既知波形データとの関係を説明する。図 9 と図 10 はそれぞれ、吸引時と吐出時の圧力波形データである。横軸は時間、縦軸は圧力値を示す。なお、図 9 に示す吸引時の圧力波形データは吸引開始地点を 0 点に補正している。

【0071】

試料と採血管内部の圧力条件はグラフ中に図示し、図 9 と図 10 の試料の条件は同一のものを用いている。また、グラフ中に図 7 によって説明した、既知波形のデータ群を領域として示した。本実施例において用いている分析装置は真空採血管を採用しているため、図 9 において、採血管の負圧が大きいと吸引時の圧力のピークが低くなり、開放採血管と比較して正確な粘性が把握しにくい。そのため、吸引時は詰まりの判定のみを行なうように計算パラメータの閾値を設定している。

【0072】

図 10 は吐出時の圧力波形データの 1 例である。本実施例では、吐出動作は真空採血管の外部で行われるため、採血管内部の影響を受けずに吐出動作が実施できる。そのため、粘性の影響を把握することが出来るように計算パラメータを設定している。つまり、吸引時の圧力波形データからはプローブ内部の詰まりを、吐出時の圧力波形データからは異常な粘性の試料を判別できるように閾値を設定している。

【0073】

吸引時に詰まりの検知を行なうことにより、反応容器内へ詰まりの原因となるゴムくずなどを反応容器へ吐出することを回避できる。また、吐出時に高粘性の試料を判定することで、粘性による試料の吐出失敗といったことを防止できる。その結果、より正確性の高い測定が実施できる装置の提供が可能となる。なお、図 9 及び図 10 では便宜上、既知波形データを領域で示したが、本発明では統計距離を用いて圧力波形データの判定を実施する。そのため、既知波形データの領域から外れた圧力波形データが必ず異常な波形であるといったことはないことを補足しておく。

【0074】

また、本実施の形態では、圧力センサ 118 の圧力結果からの波形を利用し、分注時の異常の判定を実施した。しかし、他の方法においてもプローブの吐出吸引時の圧力が計測できるのであれば、圧力センサを利用する必要はない。しかしながら、当該圧力センサ 118 の圧力を利用することで、適切な圧力結果を得ることができる。

【0075】

また、本実施形態では、真空採血管内が負圧の場合について説明したが、真空採血管内が陽圧の場合においても、当該判定は有効であり、負圧に限った技術でないことは言うまでもない。

【0076】

なお、装置として、サンプルディスク 101 を搭載した例で説明したが、試料容器を搭載したラックを搬送する搬送機構を搭載した、いわゆるラックタイプの装置にも本実施形態が適用できる。

【符号の説明】

【0077】

100・・・真空採血管、101・・・サンプルディスク、102・・・サンプルプローブ、103・・・試薬容器、104・・・第 1 試薬ディスク、105・・・第 1 試薬プロ

10

20

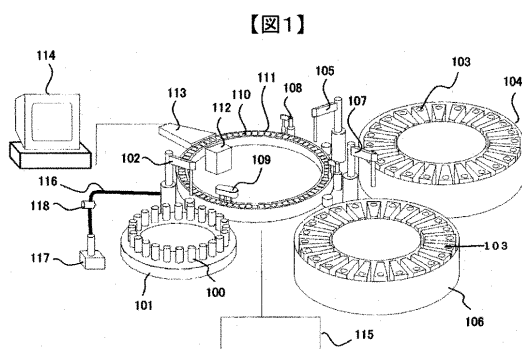
30

40

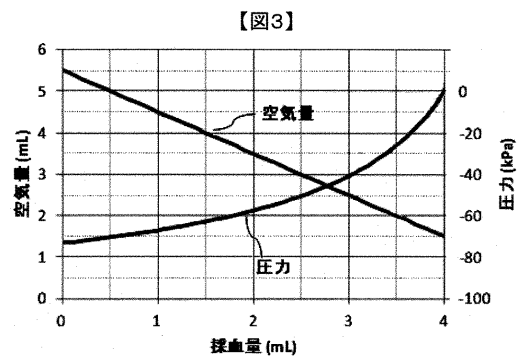
50

ープ、106・・・第2試薬ディスク、107・・・第2試薬プローブ、108・・・攪拌装置、109・・・容器洗浄機構、110・・・反応容器、111・・・反応ディスク、112・・・光源、113・・・分光検出器、114・・・コンピュータ、115・・・コントローラ、116・・・分注流路、117・・・定量ポンプ、118・・・圧力センサ、119・・・配管、201・・・駆動機構、202・・・プランジャ（シリンジ）、203・・・バルブ、204・・・ポンプ、205・・・A/D変換器、206・・・信号処理器、206a・・・比較部、206b・・・メモリ、206c・・・判定部、207a・・・システム水、207b・・・システム水、208・・・分節空気、208b・・・分節空気、209・・・吸引液

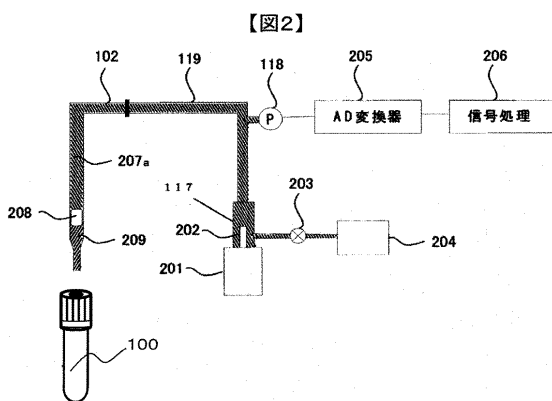
【図1】



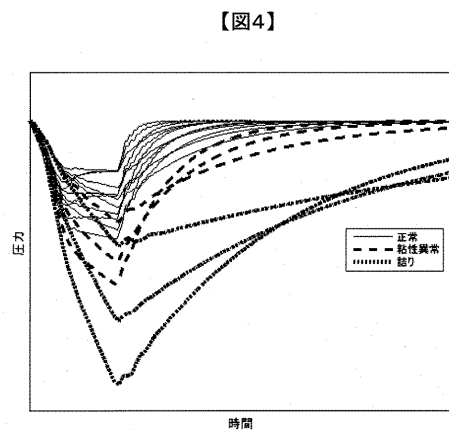
【図3】



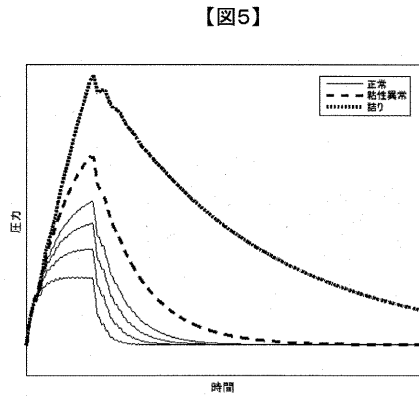
【図2】



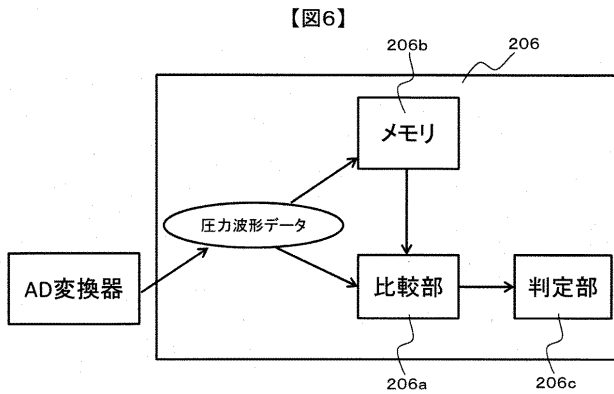
【図4】



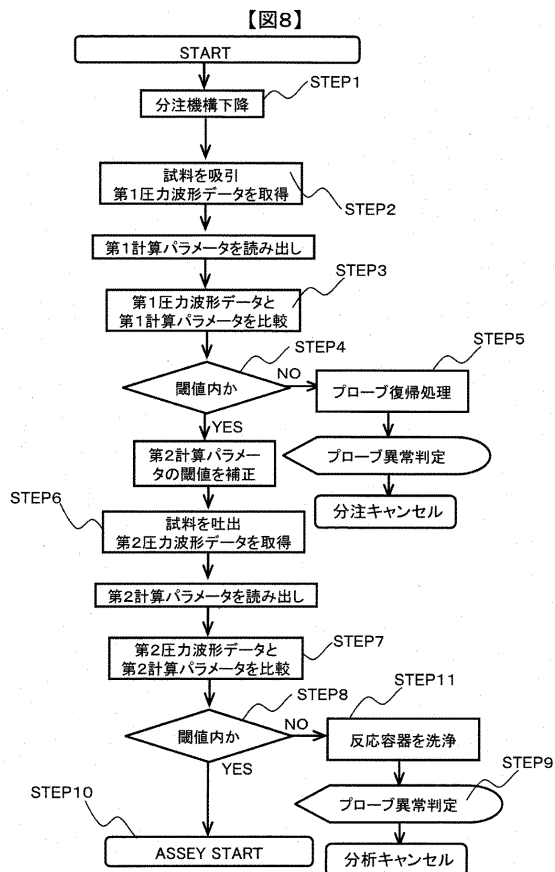
【図5】



【図6】



【図8】



【図7】

【図7】

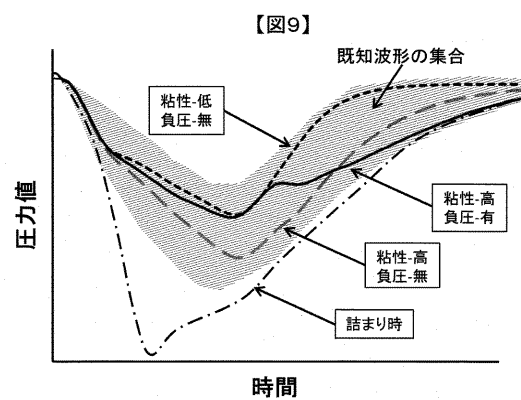
(a)吸引動作時

特徴定数No.	1	2	...	k-1	k
事象No. 1	X_{11}	X_{12}	...	$X_{1,k-1}$	X_{1k}
2	X_{21}	X_{22}	...	$X_{2,k-1}$	X_{2k}
...	...	...	...	...	...
n-1	$X_{n-1,1}$	$X_{n-1,2}$	...	$X_{n-1,k-1}$	$X_{n-1,k}$
n	X_{n1}	X_{n2}	...	X_{nk-1}	X_{nk}

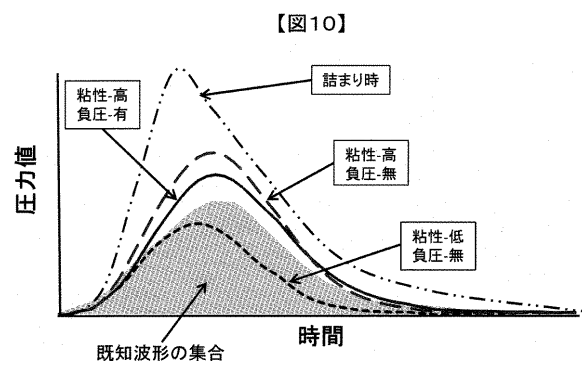
(b)吐出動作時

特徴定数No.	1	2	...	k-1	k
事象No. 1	X_{11}	X_{12}	...	$X_{1,k-1}$	X_{1k}
2	X_{21}	X_{22}	...	$X_{2,k-1}$	X_{2k}
...	...	...	...	...	...
n-1	$X_{n-1,1}$	$X_{n-1,2}$	...	$X_{n-1,k-1}$	$X_{n-1,k}$
n	X_{n1}	X_{n2}	...	X_{nk-1}	X_{nk}

【図9】



【図10】



フロントページの続き

(72)発明者 時枝 仁

東京都港区西新橋一丁目2番14号 株式会社 日立ハイテクノロジーズ内

(72)発明者 山崎 功夫

東京都港区西新橋一丁目2番14号 株式会社 日立ハイテクノロジーズ内

Fターム(参考) 2G058 CA02 EA08 ED04 ED12 ED14 FB07 GA02 GB06 GB10 GE10