

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7659447号
(P7659447)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 35/00 F

G 0 1 N 35/10 (2006.01)

G 0 1 N 35/10 A

請求項の数 11 (全17頁)

(21)出願番号	特願2021-97054(P2021-97054)	(73)特許権者	501387839
(22)出願日	令和3年6月10日(2021.6.10)		株式会社日立ハイテク
(65)公開番号	特開2022-188829(P2022-188829 A)	(74)代理人	東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 110002572
(43)公開日	令和4年12月22日(2022.12.22)		弁理士法人平木国際特許事務所
審査請求日	令和6年2月13日(2024.2.13)	(72)発明者	平野 匡章
			東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
		(72)発明者	株式会社日立製作所内
			島田 賢史
			東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 株
			式会社日立ハイテク内
		審査官	前田 敏行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 分注装置、自動分析装置及び分注方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

分注ノズルと、
前記分注ノズルにより流体を吸引及び吐出するための圧力変動を発生させる圧力源と、
前記分注ノズルの内部の圧力を検出するセンサと、
前記分注ノズルの駆動及び前記圧力源の駆動を制御して、第1の液体を吸引し保持した
状態で、前記第1の液体とは異なる第2の液体を吸引し、前記第2の液体の吸引中の異常
を判定するように構成されたプロセッサと、
前記判定に用いられる基準圧力データ及び所定の閾値を記憶する記憶装置と、を備え、
前記基準圧力データ及び前記所定の閾値の少なくとも一方は、前記第1の液体の異なる
物性値ごとに対応するように予め複数取得されて前記記憶装置に記憶されており、
前記プロセッサは、
前記第2の液体の吸引中の前記センサの検出信号から、異常の判定対象となる圧力デ
ータを取得し、
前記第1の液体の物性値に応じて、複数の前記基準圧力データが記憶されている場合
はいずれか1つを選択し、複数の前記所定の閾値が記憶されている場合はいずれか1つを
選択し、
前記判定対象の圧力データと前記基準圧力データとの統計距離を算出し、前記統計距
離が前記所定の閾値より大きい場合に異常があると判定し、前記統計距離が前記所定の閾
値以下である場合に正常であると判定するように構成されることを特徴とする分注装置。

10

20

【請求項 2】

前記基準圧力データは、

前記第 1 の液体の異なる物性値ごとに予め取得された、前記第 1 の液体を前記分注ノズルに保持した状態における前記第 2 の液体の正常な吸引時の正常圧力データから構成されることを特徴とする請求項 1 に記載の分注装置。

【請求項 3】

前記物性値が粘度及び液量であることを特徴とする請求項 1 に記載の分注装置。

【請求項 4】

前記物性値が、前記第 2 の液体の吸引時の前記分注ノズル内の前記第 1 の液体による圧力損失であることを特徴とする請求項 1 に記載の分注装置。

10

【請求項 5】

前記記憶装置は、1 つの前記基準圧力データ及び 1 つの前記所定の閾値をそれぞれ含む複数のセットを記憶し、

前記プロセッサは、前記判定において、前記第 1 の液体の物性値に応じて前記複数のセットのうちいずれか 1 つを選択することを特徴とする請求項 1 に記載の分注装置。

【請求項 6】

前記基準圧力データは、

異なる物性値の複数の前記第 1 の液体についての複数の前記正常圧力データを統合することにより構成されることを特徴とする請求項 2 に記載の分注装置。

【請求項 7】

20

前記複数の正常圧力データは、

前記物性値の範囲の上限となる物性値を有する前記第 1 の液体を前記分注ノズルに保持した状態における前記第 2 の液体の吸引時に取得される第 1 の正常圧力データと、

前記物性値の範囲の下限となる物性値を有する前記第 1 の液体を前記分注ノズルに保持した状態における前記第 2 の液体の吸引時に取得される第 2 の正常圧力データと、を含むことを特徴とする請求項 6 に記載の分注装置。

【請求項 8】

前記複数の正常圧力データは、

前記第 1 の液体による前記分注ノズル内の圧力損失の上限となる前記第 1 の液体を前記分注ノズルに保持した状態における前記第 2 の液体の吸引時に取得される第 1 の正常圧力データと、

30

前記第 1 の液体による前記分注ノズル内の圧力損失の下限となる前記第 1 の液体を前記分注ノズルに保持した状態における前記第 2 の液体の吸引時に取得される第 2 の正常圧力データと、を含むことを特徴とする請求項 6 に記載の分注装置。

【請求項 9】

前記統計距離は、マハラノビス距離、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及び多変量正規密度のうちいずれかであることを特徴とする請求項 1 に記載の分注装置。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の分注装置を備える自動分析装置。

40

【請求項 11】

分注装置のプロセッサにより実行される分注方法であって、

前記分注装置の分注ノズルにより流体を吸引及び吐出するための圧力変動を発生させる圧力源を駆動して、前記分注ノズルに第 1 の液体を吸引し保持した状態で、前記第 1 の液体とは異なる第 2 の液体を吸引することと、

前記分注装置に設けられたセンサから、前記第 2 の液体の吸引中の圧力の検出信号を受信し、異常の判定対象となる圧力データを取得することと、

記憶装置から、前記異常の判定に用いられる基準圧力データ及び所定の閾値を読み出すことと、

前記判定対象の圧力データと前記基準圧力データとの統計距離を算出し、前記統計距離

50

が前記所定の閾値より大きい場合に異常があると判定し、前記統計距離が前記所定の閾値以下である場合に正常であると判定することと、を含み、

前記基準圧力データ及び前記所定の閾値の少なくとも一方は、前記第1の液体の異なる物性値ごとに対応するように予め複数取得されて前記記憶装置に記憶されており、

前記読み出すことは、

前記第1の液体の物性値に応じて、複数の前記基準圧力データが記憶されている場合はいずれか1つを選択し、複数の前記所定の閾値が記憶されている場合はいずれか1つを選択することを含む、分注方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本開示は、分注装置、自動分析装置及び分注方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血液及び尿等の生体試料に含まれる特定成分の定量分析又は定性分析を行う自動分析装置は、分析結果の再現性及び処理速度の高さなどの理由から、現在の診断には欠かせないものとなっている。近年、装置コスト及び分析コストの削減要求に伴い、分析に使用する試薬の量を低減することが求められている。そのため、自動分析装置に搭載される分注装置には、試料及び試薬を高い精度で分注することが要求される。

【0003】

20

自動分析装置の分注装置の分注対象である試料として、血清又は血漿が用いられることが多い。このような試料の分注において、高粘度液体又はフィブリンなどの固形物が分注装置のノズルに詰まるなどの理由により、異常が発生する場合がある。異常が発生すると所定量の試料を分注できないため、正確な分析結果を得ることができない。

【0004】

分注異常に対処するために、分注装置の流路に圧力センサを接続し、圧力変動を測定してノズルのつまりを検知する方法が提案されている。特許文献1には、「サンプルプローブ1、分注シリンジ3を含む分注流路系に圧力センサ14を接続し、試料の分注動作時における圧力センサの出力値を複数個取込む。これら得られた複数個の圧力センサ出力値を項目とした多項目分析（マハラノビス距離）を行い、閾値と比較することで分注が正常に行われたか判定する。」という技術が記載されている（特許文献1の要約参照）。

30

【0005】

特許文献2には、「自動分析装置は、液体を分注するプローブと、プローブが液体を分注するための圧力変動を発生させるシリンジと、プローブとシリンジを接続する流路と、プローブが液体を分注する際の流路内の圧力を測定する圧力センサと、圧力センサが測定した圧力の時系列データを記憶する記憶部と、流路内の液体流動の基準圧力波形を物理モデルに基づいて計算するシミュレータと、プローブが判定対象の液体を分注した際の圧力の時系列データと、シミュレータが算出した基準圧力波形と、の情報に基づいて、判定対象の液体の分注状態を判定する判定部と、を備える。」という技術が記載されている（特許文献2の要約参照）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】特開2008-224691号公報

【文献】特開2019-124529号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ところで、装置コストを削減する手段には、部品コスト及び部品点数の削減がある。分注装置については、試料及び試薬を1つの分注装置で分注することがコストの削減に有効

50

である。この場合、試薬を吸引後、吐出せずにノズルに保持した状態で試料を吸引し、試薬と試料とを同時に吐出することで、処理速度の低下を抑制することができる。

【0008】

このように試料及び試薬を一度に分注する場合、試料の吸引中の圧力変動に基づいて分注異常を判定する際に、試薬の粘度の違い及び液量の違いが圧力に影響を与えるため、正確な判定に支障が出る可能性がある。特許文献1及び2においては、一度に試料及び試薬を分注する際の異常の判定については、何ら検討されていない。

【0009】

そこで、本開示は、複数種類の液体を同時に分注する場合に生じる異常を高精度で判定する技術を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記課題を解決するために、本開示の分注装置は、分注ノズルと、前記分注ノズルにより流体を吸引及び吐出するための圧力変動を発生させる圧力源と、前記分注ノズルの内部の圧力を検出するセンサと、前記分注ノズルの駆動及び前記圧力源の駆動を制御して、第1の液体を吸引し保持した状態で、前記第1の液体とは異なる第2の液体を吸引し、前記第2の液体の吸引中の異常を判定するように構成されたプロセッサと、前記判定に用いられる基準圧力データ及び所定の閾値を記憶する記憶装置と、を備え、前記基準圧力データ及び前記所定の閾値の少なくとも一方は、前記第1の液体の異なる物性値ごとに対応するように予め複数取得されて前記記憶装置に記憶されており、前記プロセッサは、前記第2の液体の吸引中の前記センサの検出信号から、異常の判定対象となる圧力データを取得し、前記第1の液体の物性値に応じて、複数の前記基準圧力データが記憶されている場合はいずれか1つを選択し、複数の前記所定の閾値が記憶されている場合はいずれか1つを選択し、前記判定対象の圧力データと前記基準圧力データとの統計距離を算出し、前記統計距離が前記所定の閾値より大きい場合に異常があると判定し、前記統計距離が前記所定の閾値以下である場合に正常であると判定するように構成されることを特徴とする。

【0011】

本開示に関連する更なる特徴は、本明細書の記述、添付図面から明らかになるものである。また、本開示の態様は、要素及び多様な要素の組み合わせ及び以降の詳細な記述と添付される特許請求の範囲の様態により達成され実現される。本明細書の記述は典型的な例示に過ぎず、本開示の特許請求の範囲又は適用例を如何なる意味に於いても限定するものではない。

【発明の効果】

【0012】

本開示の技術によれば、複数種類の液体を同時に分注する場合に生じる異常を高精度で判定することができる。上記以外の課題、構成及び効果は、以下の実施の形態の説明により明らかにされる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】自動分析装置の構成を示す概略図である。

【図2】分注装置の構成を示す概略図である。

【図3】2種類の液体の分注シーケンスを表す模式図である。

【図4】分注異常の判定方法を示すフローチャートである。

【図5】判定用基準データの一例を示す模式図である。

【図6】低粘度の試薬を保持した状態での試料の吸引中の圧力波形の例を示す図である。

【図7】高粘度の試薬を保持した状態での試料の吸引中の圧力波形の例を示す図である。

【図8】第1の実施形態に基づく判定用基準データと統計距離の閾値との選択処理を表す概念図である。

【図9】第2の実施形態に基づく判定用基準データと統計距離の閾値との選択処理を表す概念図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】**【 0 0 1 4 】****[第 1 の実施形態]****< 自動分析装置の構成例 >**

図 1 は、第 1 の実施形態に係る自動分析装置 1 0 の構成を示す概略図である。自動分析装置 1 0 は、試料容器 1 0 0、試料ラック 1 0 1、試薬ボトル 1 0 2、試薬ディスク 1 0 3、反応セル 1 0 4、セルディスク 1 0 5、分注装置 1 0 6、攪拌ユニット 1 0 7、測定ユニット 1 0 8、洗浄ユニット 1 0 9 及び洗浄ユニット 1 1 0 を備える。自動分析装置 1 0 は、制御装置 2 0 に接続されている。

【 0 0 1 5 】

試料容器 1 0 0 は、分析対象の試料を収容する。試料ラック 1 0 1 には、複数の試料容器 1 0 0 を配置することができる。試薬ボトル 1 0 2 は、試薬を収容する。試薬ディスク 1 0 3 には、複数の試薬ボトル 1 0 2 を配置することができる。反応セル 1 0 4 には試料及び試薬が分注され、これらの反応液が得られる。セルディスク 1 0 5 には、複数の反応セル 1 0 4 を配置することができる。分注装置 1 0 6 は、試料を試料容器 1 0 0 内から反応セル 1 0 4 内に一定量移動させるとともに、試薬を試薬ボトル 1 0 2 内から反応セル 1 0 4 内に一定量移動させる。攪拌ユニット 1 0 7 は、反応セル 1 0 4 内に分注された試料及び試薬を攪拌し混合させる。測定ユニット 1 0 8 は、反応セル 1 0 4 内の反応液に光を照射し、反応セル 1 0 4 から得られる光（反射光、透過光、蛍光など）を受光し、制御装置 2 0 に検出信号を出力する。洗浄ユニット 1 0 9 は、反応セル 1 0 4 を洗浄する。洗浄ユニット 1 1 0 は、分注装置 1 0 6 のノズル 1 1 3 を洗浄する。

【 0 0 1 6 】

制御装置 2 0 は、プロセッサ、プログラムを格納するメモリ及び入出力装置を備えるコンピュータ装置により構成することができる。制御装置 2 0 は、プロセッサがプログラムを実行することにより実現される機能モジュールとして、制御部 2 0 1、記憶部 2 0 2 及び判定部 2 0 3 を有する。制御部 2 0 1 は、自動分析装置 1 0 の各構成要素を制御する。また、制御部 2 0 1 は、測定ユニット 1 0 8 から受信した検出信号に基づいて、試料中の成分を分析する。記憶部 2 0 2 は、制御のパラメータ、測定したデータ及び分注異常の判定用基準データをメモリ又は記憶装置に記憶する。判定部 2 0 3 は、分注装置 1 0 6 における分注の異常を判定する。

【 0 0 1 7 】

試料中のある成分の定量分析は、例えば以下の手順で実施することができる。まず、試料容器 1 0 0 内の試料を分注装置 1 0 6 により反応セル 1 0 4 内に一定量分注する。次に試薬ボトル 1 0 2 内の試薬を分注装置 1 0 6 により反応セル 1 0 4 内に一定量分注する。続いて、反応セル 1 0 4 内の試料と試薬とを攪拌ユニット 1 0 7 により攪拌し反応液とする。必要であれば複数の試薬を分注装置 1 0 6 により反応セル 1 0 4 内に追加して分注する。これらの分注の際は、試料ラック 1 0 1 の搬送と、試薬ディスク 1 0 3 の回転及びセルディスク 1 0 5 の回転により、試料容器 1 0 0、試薬ボトル 1 0 2、反応セル 1 0 4 を所定の位置に移動させる。反応終了後は、洗浄ユニット 1 0 9 により反応セル 1 0 4 内を洗浄し、次の分析を行う。測定ユニット 1 0 8 は、反応液の吸光度を測定し、制御部 2 0 1 に出力し、制御部 2 0 1 は、記憶部 2 0 2 に吸光度データを蓄積する。制御部 2 0 1 は、蓄積された吸光度データと、検量線データとを用いて、ランベルト・ベールの法則に基づき成分量を分析できる。

【 0 0 1 8 】**< 分注装置の構成例 >**

図 2 は、分注装置 1 0 6 の構成を示す概略図である。分注装置 1 0 6 は、ノズル 1 1 3、アーム 1 1 4、シャフト 1 1 5、圧力センサ 1 1 6、シリンジポンプ 1 1 7、配管 1 1 8、電磁弁 1 1 9 及びプランジャ 1 2 0 を備える。

【 0 0 1 9 】

ノズル 1 1 3 は、アーム 1 1 4 の一端部に保持されている。アーム 1 1 4 の他端部は、

10

20

30

40

50

シャフト 1 1 5 の上端部に設置されている。アーム 1 1 4 は、シャフト 1 1 5 の回転と共に回転駆動可能である。シャフト 1 1 5 は、不図示のアクチュエータにより上下動及び回転可能に構成されている。ノズル 1 1 3、圧力センサ 1 1 6 及びシリンジポンプ 1 1 7 は配管 1 1 8 を介して接続されている。この分注流路は先端側がノズル 1 1 3 により開放されており、基部側が電磁弁 1 1 9 により開放又は閉止できるよう構成されている。シリンジポンプ 1 1 7 にはプランジャ 1 2 0 が設置されており、プランジャ 1 2 0 の駆動により、液体を吸引又は吐出することができる。

【 0 0 2 0 】

分注装置 1 0 6 による液体の分注動作は、制御装置 2 0 の制御部 2 0 1 により制御することができる。シャフト 1 1 5 及びプランジャ 1 2 0 はそれぞれモータにより駆動され、モータの駆動信号は制御装置 2 0 の制御部 2 0 1 から送信される。制御部 2 0 1 は、駆動信号の生成条件を記憶部 2 0 2 から読み出す。

10

【 0 0 2 1 】

分注動作において、まず、制御部 2 0 1 は電磁弁 1 1 9 を閉止し、プランジャ 1 2 0 を駆動して、ノズル 1 1 3 の先端で分注対象の液体の吸引及び吐出を行う。分注動作の終了後は、制御部 2 0 1 は電磁弁 1 1 9 を開放し、基部側から洗浄水を供給する。分注動作の間、制御部 2 0 1 は、圧力センサ 1 1 6 の検出信号を受信する。制御部 2 0 1 は、圧力の時系列データを判定部 2 0 3 に送信する。判定部 2 0 3 は、分注異常の判定の基準となるデータを用いて、分注に異常があったか否かを判定する。本実施形態に係る異常の判定方法の詳細は後述する。

20

【 0 0 2 2 】

< 複数種類の液体の分注方法 >

図 3 は、2 種類の液体の分注シーケンスを表す模式図である。以下においては、試薬ボトル 1 0 2 に収容された試薬と試料容器 1 0 0 に収容された試料とを分注装置 1 0 6 により一度に反応セル 1 0 4 へ分注する工程を説明する。なお、分注動作の主体は実際には分注装置 1 0 6 を駆動する制御装置 2 0 であるが、以下では簡略化のため、分注装置 1 0 6 を主体として分注動作を説明する。

【 0 0 2 3 】

工程 (i) は分注開始時の初期状態を示しており、ノズル 1 1 3 がシステム水 1 2 1 で満たされている。次に、工程 (i i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 に分節空気 1 2 4 を吸引する。次に、工程 (i i i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を試薬 1 2 2 の液面まで下降させる。次に、工程 (i v) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 に試薬 1 2 2 を吸引し、ノズル 1 1 3 内に保持する。次に、工程 (v) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を試薬ボトル 1 0 2 から上昇させて引き抜き、再びノズル 1 1 3 に分節空気 1 2 4 を吸引する。次に、工程 (v i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を洗浄ユニット 1 1 0 により洗浄して、ノズル 1 1 3 の外周に付着した余剰試薬を除去する。続けて、工程 (v i i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を試料容器 1 0 0 の位置まで移動させる。次に、工程 (v i i i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を試料 1 2 3 の液面まで下降させる。次に、工程 (i x) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 に試料 1 2 3 を吸引し、ノズル 1 1 3 内に保持する。次に、工程 (x) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を上昇させて、試料容器 1 0 0 から引き抜く。次に、工程 (x i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 を反応セル 1 0 4 の位置へ移動させる。続けて、工程 (x i i) に示すように、分注装置 1 0 6 はノズル 1 1 3 内に保持している試料 1 2 3 及び試薬 1 2 2 を反応セル 1 0 4 に吐出する。最後に、工程 (x i i i) に示すように、分注装置 1 0 6 は洗浄ユニット 1 1 0 によりノズル 1 1 3 の内外を洗浄し、次の試料の分注工程へと進む。

30

40

【 0 0 2 4 】

以上のように、1 つの分注装置 1 0 6 で試料 1 2 3 及び試薬 1 2 2 を分注することにより、部品点数の削減によるコスト低減を実現できる。また、1 つの分注装置 1 0 6 で試薬

50

及び試料の分注を行う場合、上述のように試薬及び試料を連続して吸引することにより、処理速度低下を抑制することができる。

【 0 0 2 5 】

< 分注異常の判定方法 >

上述のような分注方式において分注異常の判定を行う場合は、試薬 1 2 2 を吸引する工程 (i v)、試料 1 2 3 を吸引する工程 (i x)、及び試料 1 2 3 と試薬 1 2 2 を吐出する工程 (x i i) において、分注装置 1 0 6 に設置された圧力センサ 1 1 6 の出力に基づいて分注異常を判定することが考えられる。特に、試料 1 2 3 を吸引する工程 (i x) においては、ノズル 1 1 3 内に試薬 1 2 2 が保持されているため、試料 1 2 3 の吸引状態以外に、試薬 1 2 2 の粘度及び液量のような物性値も圧力変動に影響を及ぼすこととなる。そこで、本実施形態では、試薬 1 2 2 (第 1 の液体) をノズル 1 1 3 に保持している状態で試料 1 2 3 (第 2 の液体) を吸引する際の圧力変動に基づいて分注異常を判定する方法を提案する。

10

【 0 0 2 6 】

図 4 は、制御装置 2 0 により実行される分注異常の判定方法の概要を示すフローチャートである。

【 0 0 2 7 】

(ステップ S 1 0)

制御部 2 0 1 は、記憶部 2 0 2 から分析パラメータを取得する。分析パラメータは、分析に用いられる試薬 1 2 2 (第 1 の液体) の種類、液量及び粘度などの情報、分析対象の試料 1 2 3 (第 2 の液体) の液量などの情報、並びにその他分析に必要な情報 (例えば、分析項目、測定ユニット 1 0 8 において検出対象とする光の波長など) を少なくとも含む。

20

【 0 0 2 8 】

(ステップ S 2 0)

制御部 2 0 1 は、分析パラメータに基づいて分注装置 1 0 6 を駆動し、ノズル 1 1 3 に試薬 1 2 2 (第 1 の液体) を吸引する。

【 0 0 2 9 】

(ステップ S 3 0)

制御部 2 0 1 は、分析パラメータに基づいて分注装置 1 0 6 を駆動し、ノズル 1 1 3 に試料 1 2 3 (第 2 の液体) を吸引する。

30

【 0 0 3 0 】

(ステップ S 3 1)

制御部 2 0 1 は、試料 1 2 3 の吸引中の圧力の検出信号を圧力センサ 1 1 6 から取得し、異常の判定対象となる圧力の時系列データ (圧力データ) として判定部 2 0 3 に出力する。

【 0 0 3 1 】

(ステップ S 4 0)

ステップ S 3 0 と同時に、制御部 2 0 1 は、分析パラメータから、試薬 1 2 2 の液量及び粘度を含む、試薬 1 2 2 の物性値を抽出し、判定部 2 0 3 に出力する。

【 0 0 3 2 】

40

(ステップ S 4 1)

ステップ S 3 1 と同時に、制御部 2 0 1 は、試薬 1 2 2 の物性値に基づいて、判定用基準データと統計距離 D_M の閾値とを選択して記憶部 2 0 2 から読み出し、判定部 2 0 3 に出力する。判定用基準データは、予め取得された既知データの集合であり、試薬 1 2 2 及び試料 1 2 3 の物性値のバリエーション (事象) ごとに、試料 1 2 3 の正常な吸引時の各時刻の圧力値が特徴変数 (基準圧力データ) として格納されている。判定用基準データ及び統計距離の閾値の選択方法については後述する。

【 0 0 3 3 】

(ステップ S 5 0)

判定部 2 0 3 は、判定対象の圧力データと判定用基準データとの統計距離 D_M を算出す

50

る。統計距離は、判定対象の圧力データが判定用基準データに対してどれだけ乖離しているかを示す。すなわち、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。本実施形態では、統計距離の一例としてマハラノビス距離を計算することとする。

【００３４】

（ステップＳ６０）

判定部２０３は、算出された統計距離 D_M が閾値以下か否かを判定する。統計距離 D_M が閾値以下である場合（yes）、処理はステップＳ７０に移行する。統計距離 D_M が閾値より大きい場合（no）、処理はステップＳ９０に移行する。

【００３５】

（ステップＳ７０）

判定部２０３は、制御部２０１に異常なしであることを示す判定結果を出力し、制御部２０１は、分注装置１０６を駆動して試薬１２２及び試料１２３を所定の反応セル１０４に吐出する。

【００３６】

（ステップＳ８０）

制御部２０１は、次の分注があるかどうかを判定する。次の分注がある場合（yes）、処理はステップＳ２０に戻る。次の分注がない場合（no）、すなわち、すべての分注が終了した場合には、処理を終了する。

【００３７】

（ステップＳ９０）

統計距離 D_M が閾値より大きい場合、判定部２０３は吸引異常があると判定し、判定結果を制御部２０１に出力する。異常ありとの判定結果を受信すると、制御部２０１は、復帰処理を行い、処理を終了する。復帰処理とは、制御部２０１による表示装置又はスピーカなどの出力装置にアラームを出力する処理、及び、次の試料の処理に進む動作を実行する処理である。

【００３８】

（判定用基準データについて）

図５は、第１の実施形態に係る判定用基準データの一例を示す模式図である。図５に示すように、判定用基準データは n 個の事象ごとに設けられており、 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）。事象は、それぞれ、試薬１２２及び試料１２３の特性（物性値）のバリエーション（条件）を示す。具体的には、事象 $No. 1$ は、例えば、試薬１２２の粘度が低く液量が少ないという事象に対応する。事象 $No. 2$ は、例えば、試薬１２２の粘度が低く液量が中程度であるという事象に対応する。判定用基準データの各事象は、試料１２３の液量にも対応するようにしてもよい。特徴変数は、試薬１２２を保持した状態で、正常な物性値の試料１２３を吸引した際の、各時刻 k における圧力センサ１１６からの出力値である。

【００３９】

図５に示すように、例えば事象 $No. 1$ において、試料１２３を吸引した時の圧力センサ１１６からの出力値が特徴変数 X （基準圧力データの時系列）として $X_{1, 1}, X_{1, 2}, \dots, X_{1, k-1}, X_{1, k}$ という形式で記憶されている。上述のステップＳ３１において、制御部２０１は、判定対象となる事象について、特徴変数 Y （判定対象の圧力データの時系列）を $Y_1, Y_2, \dots, Y_{k-1}, Y_k$ という形式で取得し、判定部２０３に出力する。

【００４０】

（統計距離の計算方法）

判定部２０３は、上述のステップＳ５０において、判定用基準データの事象 $No. 1$ から n までの特徴変数 X について、各特徴変数の平均 Z を $Z_1, Z_2, \dots, Z_k$ とし、標準偏差 σ を $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k$ として計算する。代替的に、特徴変数 X の平均 Z 及び標準偏差 σ は、予め制御部２０１が計算して記憶部２０２に記憶しておき、ステップＳ５

10

20

30

40

50

0において判定部203が読み出すか、ステップS41において制御部201が読み出して判定部203に出力するようにしてもよい。そして、判定部203は、判定用基準データの各特徴変数の平均 $\bar{z}$ 及び各標準偏差 σ を用いて式(1)の演算を行い、判定対象の圧力データを正規化する。

【0041】

【数1】

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

ただし、 $i = 1, 2, \dots, k-1, k$ である。

10

【0042】

そして、判定部203は、判定用基準データの n 事象 k 項目の各特徴変数について、相関行列を $k \times k$ の行列 A として求め、その逆行列 A^{-1} を用いて式(2)の演算を行い、マハラノビス距離 D_M を求める。

【0043】

【数2】

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

20

【0044】

なお、本実施形態の異常判定に適用可能な統計距離としては、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及び多変量正規密度などが挙げられる。

【0045】

(判定用基準データ及び閾値の選択)

分析対象の事象に応じて判定用基準データ及び閾値を選択する(すなわち、分析対象の事象に応じて、用いる判定用基準データ及び閾値を変更する)意義について説明する。

30

【0046】

分析対象の試料123の特性は分析項目ごとに異なり、特に粘度及び液量に差がある。試料123の液量が異なる場合は、吸引する速度及び吸引に要する時間が異なるため、圧力データの取得時間などを個別に設定する必要がある。そのため、試料123の液量ごとに個別の判定用基準データを用意しておくことで、より正確に統計距離を算出することができ、高精度で異常を判定することができる。一方、試料123の粘度の物性値が特定の範囲のものは、正常に分注可能な液体として扱うことができる。

【0047】

図6は、低粘度の試薬122をノズル113に保持した状態での試料123(低粘度試料及び高粘度試料)の吸引中の圧力波形の例を示す図である。図6に示すように、例えば低粘度試料と高粘度試料とでは、圧力波形に差がある。このうち、正常に分注が可能な範囲の粘度である試料123の吸引時における圧力波形(基準圧力データ)を判定用基準データとすることで、正常な試料123の吸引時における圧力波形と判定用基準データとの統計距離が低い数値となり、閾値を下回れば正常と判定される。

40

【0048】

また、試薬122にも分析項目によって粘度及び液量に差がある。図7は、高粘度の試薬122をノズル113に保持した状態での試料123の吸引中の圧力波形の例を示す図である。図7に示すように、図6と同じ物性の試料123を吸引した場合であっても、吸引中の圧力に差がある。そのため、低粘度試薬を保持した状態において正常な範囲の物性値の試料123を吸引する際に取得された圧力データ群を判定用基準データとした場合、

50

高粘度試薬を保持した状態で同じ試料 1 2 3 を分注したとしても、低粘度試薬を保持した状態と比較して統計距離が高い数値で算出される。したがって、同じ閾値を適用した場合、閾値を越えて異常と判定される可能性がある。特に、特定の物性（第 1 の物性）の試薬 1 2 2 の保持状態における試料 1 2 3 の吸引時の圧力データ群（判定用基準データ）と閾値とを、大きく異なる物性（第 2 の物性）の試薬 1 2 2 に対して適用することは、判定精度の悪化を招く。

【 0 0 4 9 】

そこで、第 1 の実施形態では、制御部 2 0 1 は、ステップ S 4 1 において、試薬 1 2 2 の物性値に応じて判定用基準データ及び統計距離の閾値を選択して読み出す。

【 0 0 5 0 】

図 8 は、判定用基準データと統計距離の閾値との選択処理を表す概念図である。図 8 の右側に示すように、記憶部 2 0 2 には、例えば、判定用基準データ 1 ~ 9（図 5 の各行に対応）と、判定用基準データ 1 ~ 9 のそれぞれに対応した統計距離の閾値 T 1 ~ T 9 とがセットとして記憶されている。上述のように、判定用基準データ 1 ~ 9 は、それぞれ、特定の物性の試薬 1 2 2 を保持した状態での試料 1 2 3 の正常な吸引時に取得された基準圧力データである。

【 0 0 5 1 】

図 8 の左側には、異常の判定対象として、それぞれ試薬 A ~ 試薬 I を保持した状態における試料の吸引時の圧力データが取得されることが例示されている。図 8 に示すように、制御部 2 0 1 は、分注異常判定を実施する際に、判定対象の事象における試薬の物性値と近い条件の判定用基準データ及び統計距離の閾値を選択する（ステップ S 4 1）。なお、図 8 においては、判定対象の事象と判定用基準データ及び閾値のセットとが 1 対 1 で対応するように示されているが、多対多で対応するように判定用基準データを選択することができる。また、図 8 においては、判定用基準データは、試薬の粘度が低、中及び高の 3 段階で分類されており、液量が小、中及び大の 3 段階で分類されている。試薬の物性値の段階の数は 3 つに限定されず、2 つでもよいし、4 つ以上でもよい。図 8 では、各判定用基準データの判定対象の試薬の物性値が、小、中及び大などの段階ごとに分類されているが、当該試薬の物性値は具体的な数値で特定されていてもよい。

【 0 0 5 2 】

（変形例）

以上、判定用基準データと統計距離の閾値の両方を選択する方法を例示した。代替的に、判定用基準データを試薬 1 2 2 の物性値によらず共通にして、統計距離の閾値を試薬 1 2 2 の物性値に応じて選択するようにしてもよい。あるいは、統計距離の閾値を共通にして、判定用基準データを試薬 1 2 2 の物性値に応じて選択するようにしてもよい。このように、判定用基準データと統計距離の閾値の少なくともいずれか一方が試薬 1 2 2 の物性値ごとに記憶されており、判定対象の事象における試薬 1 2 2 の物性値に応じて選択することにより、異常の判定の精度を向上できる。

【 0 0 5 3 】

また、試薬 1 2 2 の物性値については、粘度の範囲及び液量の範囲を個別に設定して、その組み合わせの条件で判定用基準データと閾値を選択する方法を例示した。代替的に、試料 1 2 3 を吸引するときのノズル 1 1 3 内での試薬 1 2 2 の圧力損失に基づいて、判定用基準データと閾値を選択するようにしてもよい。管路内の摩擦による圧力損失を表す物理式の一例として、式（3）のハーゲン・ポアズイユの式が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

【数 3】

$$P_{loss} = 128\mu L \frac{Q}{\pi d^4} \quad (3)$$

【 0 0 5 5 】

ここで、 P_{loss} は圧力損失を表し、 μ は流体の粘度を表し、 L は管路長を表し、 π は

10

20

30

40

50

円周率を表し、 d は管路直径を表し、 Q は管路内の流量を表す。管路直径 d はノズル113の形状により決定される。管路内の流量 Q は試料123を吸引するときの速度によって決定される。流体の粘度 μ は試薬122の粘度である。管路長 L は試薬122の液量と管路直径から算出される。このように試薬122の圧力損失 P_{loss} を用いることにより、試薬122の物性値による影響を比較することが容易となる。すなわち、異常判定対象となる圧力データの取得時における試薬122による圧力損失に対し、複数の判定用基準データのうち、判定用基準データの取得時の試薬122による圧力損失が最も近いものを選択することで、吸引異常の判定精度の悪化を防止できる。

【0056】

<第1の実施形態のまとめ>

以上のように、第1の実施形態の分注装置106は、ノズル113と、ノズル113により流体を吸引及び吐出するための圧力変動を発生させるプランジャ120（圧力源）と、ノズル113の内部の圧力を検出する圧力センサ116と、試薬112（第1の液体）を吸引し保持した状態で試料123（第2の液体）を吸引し、試料123の吸引中の異常を判定するように構成された制御装置20（プロセッサ）と、判定に用いられる判定用基準データ（基準圧力データ）及び統計距離の閾値を記憶する記憶部202（記憶装置）と、を備える。判定用基準データ及び閾値の少なくとも一方は、試薬112の異なる物性値ごとに対応するように予め複数取得されて記憶されている。制御装置20は、試料123の吸引中の圧力センサ116の検出信号から、異常の判定対象となる圧力データを取得し、試薬112の物性値に応じて、複数の判定用基準データが記憶されている場合はいずれか1つを選択し、複数の閾値が記憶されている場合はいずれか1つを選択し、判定対象の圧力データと判定用基準データとの統計距離を算出し、統計距離が閾値より大きい場合に異常があると判定し、統計距離が閾値以下である場合に異常がないと判定する。

【0057】

このように、第2の液体の吸引異常を判定するにあたり、第1の液体の物性値に合わせて適切なパラメータを選択することにより、正確に分注異常を判定することができる。

【0058】

[第2の実施形態]

第1の実施形態では、1つの判定用基準データが、1つの試薬の物性値ごとに構成されていることを説明した。代替的に、1つの判定用基準データは、複数（例えば2つ）の試薬の物性値により特定される物性値の範囲ごとに構成されていてもよい。第2の実施形態では、このように判定用基準データを物性値の範囲ごとに構成する例について説明する。

【0059】

図9は、第2の実施形態に基づく判定用基準データと統計距離の閾値との選択処理を表す概念図である。図9に示すように、記憶部202には、例えば、判定用基準データ1～4（図5の各行に対応）と、判定用基準データ1～4のそれぞれに対応した統計距離の閾値 $T_1 \sim T_4$ とがセットとして記憶されている。本実施形態においては、判定用基準データ1～4のそれぞれは、2つの事象における圧力データ群が統合されたデータである。より具体的には、1つの判定用基準データにおいて統合されている2つの事象のうち、1つの事象における試薬の物性値を下限とし、もう1つの事象における試薬の物性値を上限とした試薬の物性値の範囲ごとに、判定用基準データが設定されている。例えば、判定用基準データ1は、試薬の粘度が低く液量が少ない場合の試料吸引時の圧力データ群と、試薬の粘度が中程度であり液量が中程度である場合の試料吸引時の圧力データ群と、を統合したものである。

【0060】

例えば、判定対象の事象が、試薬A（粘度が低く液量が少ない）を保持した状態での試料の吸引である場合には、当該事象は、判定用基準データ1の判定対象となる試薬122の粘度の下限及び液量の下限に相当する。また、判定対象の事象が、試薬B（粘度が低く液量が中程度）を保持した状態での試料の吸引である場合には、当該事象は、試薬の液量が判定用基準データ1の上限に相当する。判定対象の事象が、試薬E（粘度が中程度であ

10

20

30

40

50

り液量が中程度)を保持した状態での試料の吸引である場合には、当該事象は、判定用基準データ1の判定対象となる試薬122の粘度の上限及び液量の上限に相当する。

【0061】

図9に示すように、1つの判定用基準データに統合されている圧力データ群の組み合わせは、例えば、物性値が隣接する範囲の組み合わせとすることができる。具体的には、判定用基準データ1において、粘度が低く液量が少ない場合の圧力データ群と、粘度が中程度で液量が中程度の場合の圧力データ群とが統合されている。

【0062】

以上のように、判定用基準データ1は、試薬Aと同じ物性値の試薬122を保持した状態における試料吸引時の圧力データ群と、試薬Eと同じ物性値の試薬122を保持した状態における試料吸引時の圧力データ群を統合したものである。このように、試薬の物性値の範囲ごとに判定用基準データが構成されていることにより、異常判定時に、判定対象の試薬の物性値に対応した判定用基準データを選択することができる。

【0063】

(変形例)

第2の実施形態では、1つの判定用基準データにおいて、物性値が上限の試薬を用いて取得した圧力データ群と、物性値が下限の試薬を用いて取得した圧力データ群とが統合されていることを説明した。代替的に、判定用基準データのそれぞれには、中間の物性値の試薬を用いて取得した圧力データ群を含めてもよい。

【0064】

また、第2の実施形態では、統合する圧力データ群の取得条件の物性値において、粘度と液量のいずれも上限と下限が存在する事例を示した。代替的に、判定用基準データにおいて、粘度と液量のどちらか一方を固定値とし、他方に上限と下限が存在するよう構成してもよい。

【0065】

図9に示した判定用基準データ1は、圧力データ群の取得条件となる試薬122の物性値の上限及び下限が、判定対象データの取得条件となる試薬122の物性値の上限及び下限と同一である。ただし、判定用基準データの物性値の範囲と、判定対象の事象における試薬の物性値とに重複があればよく、上限と下限が必ずしも同一である必要はない。

【0066】

図9では、試薬Bと試薬Eが判定用基準データ1の対象範囲に属するように図示した。ただし、試薬B及び試薬Eは、判定用基準データ1の判定対象範囲と判定用基準データ2の判定対象範囲の境界条件となるため、本来は判定用基準データ1又は2のどちらを適用しても異常の判定が可能である。

【0067】

図9では、判定用基準データの判定対象範囲を4つの物性値の範囲に分けて設定しておくことを示した。代替的に、判定用基準データの判定対象範囲を1つにまとめてもよい。この場合、試薬Aと同じ物性値の試薬122を保持した状態での試料吸引時の圧力データ群と、試薬Iと同じ物性値の試薬122を保持した状態での試料吸引時の圧力データ群とを統合して、判定用基準データを構成することができる。

【0068】

第2の実施形態では、判定対象データと判定用基準データの試薬122の物性値の比較において、粘度と液量を個別に組み合わせて、判定用基準データ及び統計距離の閾値を選択する例を示した。代替的に、第1の実施形態と同様に、試料123を吸引するときの試薬122によるノズル113内での圧力損失に基づいて、試薬122の物性値の大小を比較してもよい。

【0069】

<第2の実施形態のまとめ>

以上のように、第2の実施形態においては、異なる物性値の複数の第1の液体についての圧力データを統合したものを判定用基準データ(基準圧力データ)とする。これにより

10

20

30

40

50

、第1の液体の物性値の変動に対し統計距離の変動が少ない判定用基準データとなるため、第1の液体の物性値の違いによる判定精度の低下を回避することが可能となる。

【0070】

[変形例]

本開示は、上述した実施形態に限定されるものでなく、様々な変形例を含んでいる。例えば、上述した実施形態は、本開示を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備える必要はない。また、ある実施形態の一部を他の実施形態の構成に置き換えることができる。また、ある実施形態の構成に他の実施形態の構成を加えることもできる。また、各実施形態の構成の一部について、他の実施形態の構成の一部を追加、削除又は置換することもできる。

10

【符号の説明】

【0071】

10 ... 自動分析装置

20 ... 制御装置（プロセッサ）

100 ... 試料容器

102 ... 試薬ボトル

103 ... 試薬ディスク

104 ... 反応セル

106 ... 分注装置

113 ... ノズル（分注ノズル）

116 ... 圧力センサ

117 ... シリンジポンプ（圧力源）

120 ... プランジャ（圧力源）

20

30

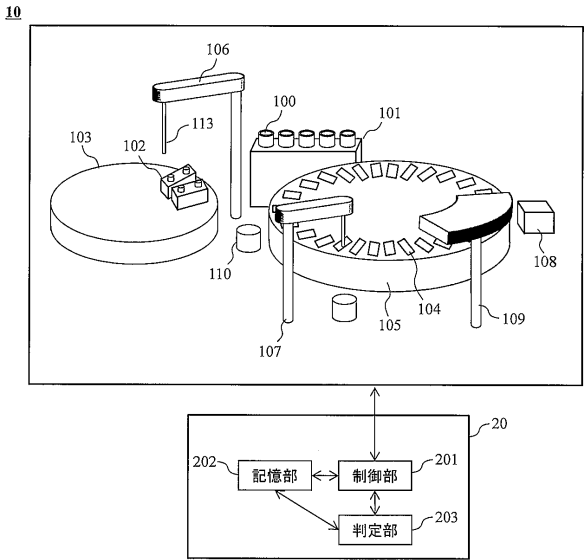
40

50

【図面】

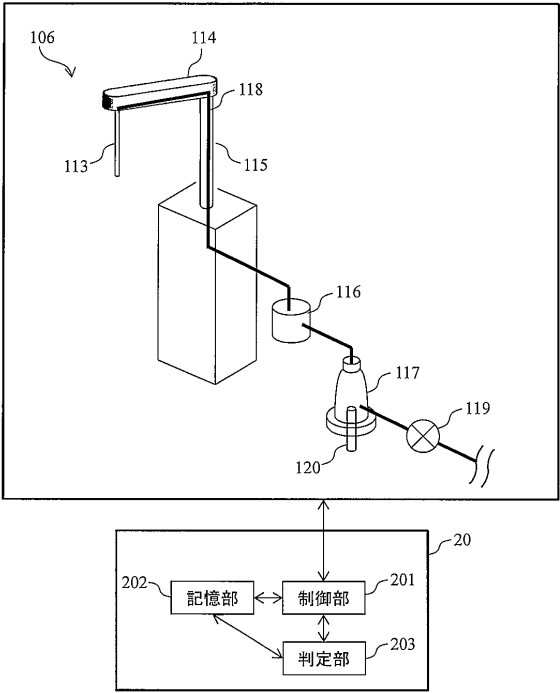
【図 1】

図 1



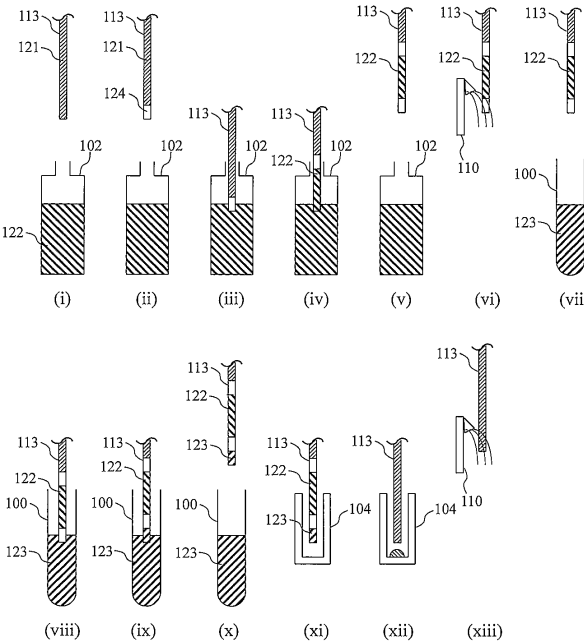
【図 2】

図 2



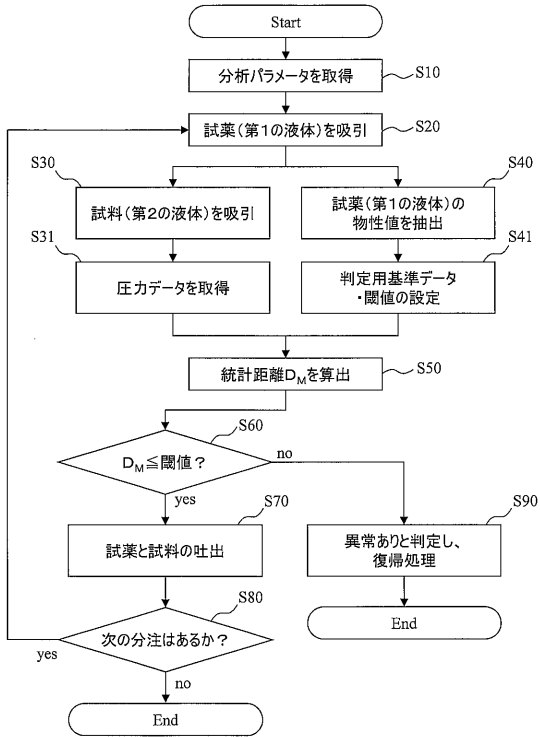
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



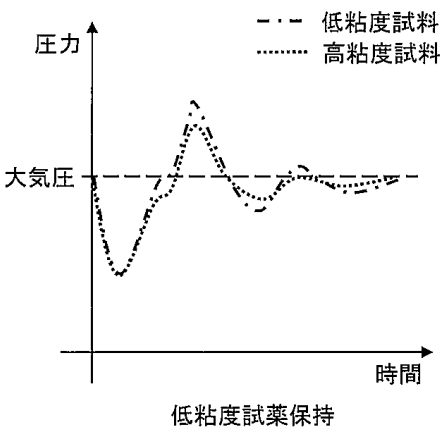
【 図 5 】

図 5

特徴変数 No. 事象No.	1	2	...	k-1	k
1	$X_{1,1}$	$X_{1,2}$	...	$X_{1,k-1}$	$X_{1,k}$
2	$X_{2,1}$	$X_{2,2}$	...	$X_{2,k-1}$	$X_{2,k}$
⋮	...	...	...	...	...
n-1	$X_{n-1,1}$	$X_{n-1,2}$	...	$X_{n-1,k-1}$	$X_{n-1,k}$
n	$X_{n,1}$	$X_{n,2}$	...	$X_{n,k-1}$	$X_{n,k}$

【 図 6 】

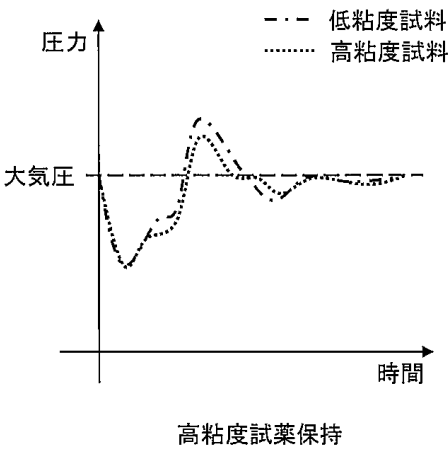
図 6



10

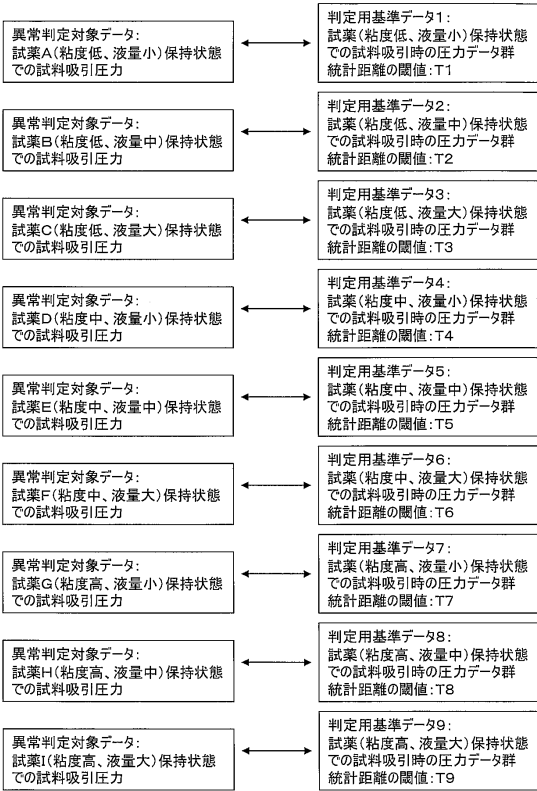
【 図 7 】

図 7



【 図 8 】

図 8



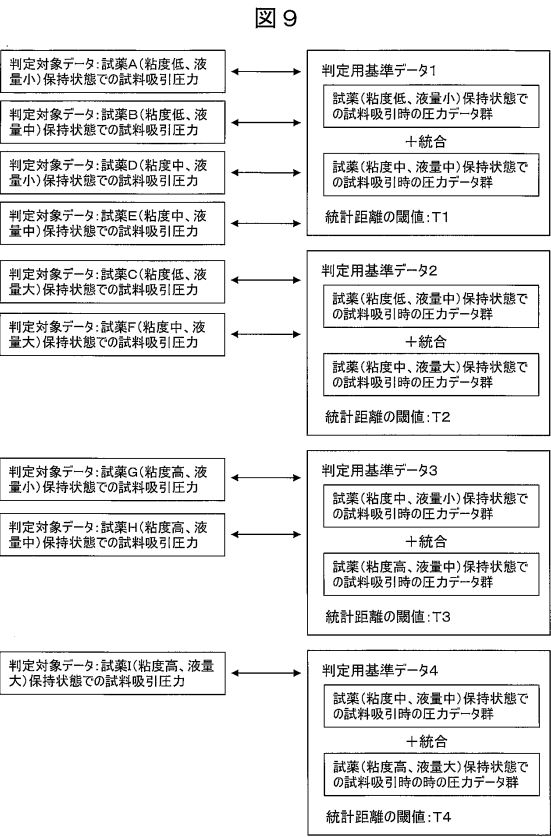
20

30

40

50

【図 9】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭 5 7 - 0 4 2 8 5 6 (J P , A)
 特開 2 0 1 4 - 1 4 9 1 8 7 (J P , A)
 特開 2 0 0 6 - 3 4 3 2 4 3 (J P , A)
 特開 2 0 1 4 - 0 2 1 0 2 2 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 2 1 / 0 2 3 7 0 4 8 (U S , A 1)
 中国特許出願公開第 1 1 2 4 7 0 0 0 8 (C N , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
 G 0 1 N 3 5 / 0 0
 G 0 1 N 3 5 / 1 0