

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4136017号
(P4136017)

(45) 発行日 平成20年8月20日 (2008. 8. 20)

(24) 登録日 平成20年6月13日 (2008. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F 1

GO 1 N 15/00 (2006. 01)

GO 1 N 15/00

B

GO 1 N 33/49 (2006. 01)

GO 1 N 33/49

E

請求項の数 4 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平8-247587
 (22) 出願日 平成8年9月19日 (1996. 9. 19)
 (65) 公開番号 特開平10-90156
 (43) 公開日 平成10年4月10日 (1998. 4. 10)
 審査請求日 平成15年9月4日 (2003. 9. 4)
 審判番号 不服2006-4139 (P2006-4139/J1)
 審判請求日 平成18年3月6日 (2006. 3. 6)

(73) 特許権者 390014960
 シスメックス株式会社
 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番
 1号
 (74) 代理人 100088867
 弁理士 西野 卓嗣
 (72) 発明者 錦織 瑞穂
 神戸市中央区港島中町7丁目2番1号 東
 亜医用電子株式会社内
 (72) 発明者 西田 真一
 神戸市中央区港島中町7丁目2番1号 東
 亜医用電子株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒子分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粒子の特徴を表わすパラメータを検出するための検出部と、検出されたパラメータを処理する処理部と、処理部による処理結果を出力する出力部を備え、
 処理部は、検出部によって検出されたパラメータに基づいて粒子のスカッタグラムを作成、粒子の分類、および、所定の分類に属する粒子数の算出を行う分布図作成部と、予め所定の参照用パターン図を格納した領域記憶部と、粒子が分類された状態で表示されたスカッタグラムと前記参照パターン図とを重ねて出力部に出力させる制御部を備えた粒子分析装置。

【請求項 2】

処理部へ処理条件を指令する入力部をさらに備え、領域記憶部が複数種類の参照用パターン図を格納するとき、制御部は入力部から指令された参照用パターン図を選択して出力部に出力させる機能をさらに備えた請求項 1 記載の粒子分析装置。

【請求項 3】

前記参照用パターン図は、正常な検体を分析した場合に所定の分類に属する粒子が出現するべき領域を示す正常検体パターン図を含む請求項 1 または請求項 2 に記載の粒子分析装置。

【請求項 4】

前記参照用パターン図は、異常な粒子を含む検体を分析した場合に前記異常な粒子が出現するべき領域を示す異常検体パターン図を含む請求項 1 または請求項 2 に記載の粒子分

析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、液体試料中の粒子（例えば血球）の数や特徴を測定して分析する粒子分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来のこのような粒子分析装置においては、例えば、血液試料中の赤血球、白血球や血小板などの各細胞の数を計数すると共に、それらの特徴を表わすパラメータを電氣的又は光学的に測定し、得られたパラメータによって1次元度数分布図や2次元スキャッタグラムを表示して粒子を分析するようにしている（例えば、特開平7-85168号公報参照）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、従来の粒子分析装置においては、表示される各種分布図を見て使用者が評価する場合に、分布状態が正常であるか異常であるかを決定することは容易でなく相当な熟練を要するものであった。

この発明はこのような事情を考慮してなされたもので、使用者が表示される分布図を見て、その分布状態を直感的に評価することが可能な粒子分析装置を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

この発明は、粒子の特徴を表わすパラメータを検出するための検出部と、検出されたパラメータを処理する処理部と、処理部による処理結果を出力する出力部を備え、処理部は、検出部によって検出されたパラメータに基づいて粒子のスキャッタグラムの作成、粒子の分類、および、所定の分類に属する粒子数の算出を行う分布図作成部と、予め所定の参照用パターン図を格納した領域記憶部と、粒子が分類された状態で表示されたスキャッタグラムと前記参照パターン図とを重ねて出力部に出力させる制御部を備えた粒子分析装置を提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】

この発明において分析対象となる粒子は、ヒトを含む哺乳動物の血液や尿などの体液に含まれる有形物である。粒子の特徴を表わすパラメータを検出する検出部には、対象粒子を含む液体試料をシースフローセルに流して光を照射し、得られる透過光や散乱光や蛍光などの光信号を特徴パラメータとして検出する光学式の検出装置や、対象粒子を含む液体試料を細孔に通し、それによって生じる細孔内の電気抵抗又はインピーダンスの変化を特徴パラメータとして検出する電気式の検出装置のような公知のものを用いることができる。

【0006】

また、検出されたパラメータを処理する処理部は、マイクロコンピュータやパーソナルコンピュータによって構成できる。

処理部による処理結果を出力する出力部は、CRTやLCDのような表示装置やレーザプリンタのようなプリンタであってもよい。

【0007】

処理部の分布図作成部が作成する分布図とは、検出された粒子の数とパラメータに基づいて作成される1次元度数分布図（ヒストグラム）、2次元、3次元スキャッタグラムなどである。

【0008】

また、領域記憶部に予め格納される参照用パターン図とは、例えば、測定対象粒子が血球である場合には、白血球（WBC）、好酸球（EO）や好塩基球（BASO）などのヒストグラムにおいて特定の意味を持つ領域例えば正常な検体について分布する領域や異常な

10

20

30

40

50

検体について分布する領域を示す正常検体パターン図や異常検体パターン図であり、また白血球のリンパ球、単球や顆粒球などの多次元スキャットグラムにおいて、特定の意味をもつ領域例えば正常な検体の血球が出現する領域を示す正常検体パターン図や異常な検体の血球が出現する領域を示す異常検体パターン図である。

【0009】

なお、領域記憶部に予め格納される参照用パターン図は、例えば、鏡検で確認された多数の正常な検体と異常な検体をこの装置で測定し、統計的に決定されることが好ましい。

【0010】

また、領域記憶部には、上記参照用パターン図が格納されているが、その場合、処理部の処理条件を指定するために、例えばキーボードやマウスのような入力手段を備え、制御部が測定検体の分布図に参照用パターン図を加えて出力部に出力させることができる。その場合に、測定検体の分布図に加えられる参照用パターン図を入力手段からの指令によって選択できるようにすることが好ましい。すなわち、分布図を参照用パターン図なしで出力する参照用パターン図不付加モードと、参照用パターン図付きで出力する参照用パターン図付加モードとを選択できるようにすることが好ましい。さらに、上記のように参照用パターン図を複数備え（正常検体パターン図や異常検体パターン図）、各参照用パターン図を出力する各モード（正常検体パターン図付加モードや異常検体パターン図付加モード）を有することが好ましい。

【0011】

また、制御部は出力部が出力する分布図と領域図を入力手段からの指令によって、拡大・縮小する機能を備えてもよい。

この発明の特徴は、分布図と参照用パターン図とを同時に出力部に出力させる点にあり、これによって使用者は、その参照用パターン図を指標にして分布図の分布状態を直感的に評価することができる。なお、参照用パターン図付加モードがわずらわしいときには参照用パターン図不付加モードを選択しておけばよい。

【0012】

実施例 1

この実施例は、血液分析装置にこの発明を実施したもので、図1に示すように検出部1を有している。この検出部1は、測定のために、希釈、溶血剤の添加等の前処理が施された検体である懸濁液をサンプルとして各血球を測定するものである。この検出部1では、各血球が個々に測定され、個々の血球に対してそれぞれ複数種類のパラメータが検出される。

【0013】

検出部1においては、チャンバ1aに懸濁液を収容し、電極1c、1dを介して直流定電流電源1eと高周波定電流電源1fからチャンバ1aの細孔1bに直流電流と高周波電流とを同時に供給し、細孔1bに各血球を通過させ、各血球ごとに抵抗の変化に基づく信号と、インピーダンスの変化に基づく信号とを得るものを使用している。直流電流を細孔1bに流しておいた場合、細孔1bを、血球が通過すると、その細胞質の大きさに比例した信号S1が得られる。

【0014】

また、高周波電流を細孔1bに流しておいた場合、血球の細胞質のような密度の低い物質のインピーダンスは小さくなり、核や顆粒のような密度の高い物質のインピーダンスは高くなるので、細孔1bを通過した血球の核や顆粒の密度と大きさを総合した信号S2が得られる。

【0015】

なお、ローパスフィルタ1kは電極1c、1d間の電圧から直流成分のみを検出して信号S1を得るために高周波成分を除去するものであり、コンデンサ1nは逆に、電極1c、1d間の電圧から直流成分を除去して交流成分のみを得るためのものである。また、検波回路1mは電極1c、1d間の電圧の交流成分を検波して信号S2を得るためのものである。

【0016】

2種類の信号S1、S2は、増幅器1g、1hで増幅された後、A/D変換器1i、1jでそれぞれデジタル信号のパラメータP1、P2に変換される。即ち量子化が行われる。

【0017】

この量子化によって、血球の細胞質の大きさを表しているパラメータP1は、0から255までの合計256個のチャンネルのいずれか（以下これをiチャンネルと称する。）に分類され、同様に血球の核や顆粒の密度と大きさを総合したパラメータP2も0から255までの合計256個のチャンネルのいずれか（以下これをjチャンネルと称する。）に分類される。

10

【0018】

これらのパラメータP1、P2は、処理部2に供給される。なお、処理部2は、パーソナルコンピュータまたはマイクロコンピュータによって構成され、出力部3と入力部4が付属しているものである。ここで、出力部3にはCRTが、入力部4にはキーボードが用いられる。

【0019】

処理部2においては、分布図作成部2aが、白血球をリンパ球、単球及び顆粒球に分類し、これらのパラメータP1、P2に基づいて、図22に示すように、iチャンネルをX軸とし、jチャンネルをY軸とする分布図を得る。

【0020】

20

この分布図は、X軸、Y軸が共に256のチャンネルを持つので、合計256×256の血球の状態を表す基本要素からなり、各基本要素には、その基本要素に該当する血球の数が記憶されている。例えばX軸が1チャンネルで、Y軸が2チャンネルの基本要素の値が6であるとする、血球の細胞質の大きさのパラメータP1が1で、核や顆粒の密度と大きさを総合したパラメータP2が2である血球が6個存在することを表している。

【0021】

この分布図データに基づいて図2のフローチャートで示すような処理を分布図作成部2dが行って分類、計数を行う。

予めリンパ球、顆粒、単球などの各集団（クラスタ）の重心（初期重心）をそれぞれ分布図データ中に設定し（ステップS1）、各血球と各クラスタの重心位置までの距離を算出し、距離が最小である血球についてその血球のそのクラスタへの帰属度を1とし、他のクラスタへの帰属度を0として、各血球の各クラスタへの帰属度を求める（ステップS2）。

30

【0022】

次に、各粒子は各クラスタへの帰属度に応じて各クラスタに属するものとして、各クラスタごとに新しい重心位置を求める（ステップS3）。前回の重心位置と今回の重心位置との差が所定値より小でない場合には（ステップS4）、ステップS2とステップS3をくり返し、前回の重心位置と今回の重心位置との差が所定値より小になると、そのとき得られている各血球の各クラスタへの帰属度によって各血球の帰属クラスタを決定し（ステップS4、S5）、各クラスタに属する血球数を算出する（ステップS6）。

40

【0023】

一方、処理部2の領域記憶部2bには、予め各種パターンの領域図が分布図の座標系に対応して記憶されている。各種パターンの領域図とは、出力部3によって分布図と共に出力され、その領域図の領域内に出現する血球に正常とか異常というような意味付けを行い、使用者が出力部3に出力される分布図を見ると、その分布図を直感的に評価できるように使用者の判断を支援するためのものである。

【0024】

A．白血球内のリンパ球、単球および顆粒球の測定

1つの検体の血液を白血球分類用試薬で希釈して赤血球を溶血した後、図1に示す装置のチャンバ1aに収容して測定を行う。

50

【 0 0 2 5 】

この場合、領域記憶部 2 b には、予め図 4 に示すように正常な検体についての「リンパ球」「単球」「顆粒球」および「ゴースト」がそれぞれ現れる領域のパターン（正常検体パターン図）1 0 1、1 0 2、1 0 3 および 1 0 4 が格納される共に、図 5 に示すように、異常な検体についての「異型リンパ球および芽球」、「未成熟顆粒球」、「血小板凝集」および「有核赤血球」がそれぞれ現れる領域のパターン（異常検体パターン図）1 1 1、1 1 2、1 1 3 および 1 1 4 が格納されている。

【 0 0 2 6 】

使用者は入力部 4 に備えられた所定のキーを入力することにより、参照用パターン図不付加モード、正常検体パターン図付加モード、異常検体パターン図付加モードのいずれかを選択する。正常検体パターン図付加モードが選択されていた場合には、図 6 に示すように、分布図作成部 2 a の作成した測定検体の分布図と共に正常検体パターン図が出力部 3 に出力される。ここで、× はリンパ球、○ は単球、● は顆粒球、黒 はゴーストをそれぞれ表している。これらの各集団（クラス）は領域パターン 1 0 1 ~ 1 0 4 の中にそれぞれ存在するので、使用者は、図 6 からこの検体は、リンパ球、単球および顆粒球が正常であることを直ちに知ることができる。

10

【 0 0 2 7 】

次に、他の検体の血液を前記と同様に希釈して赤血球を溶血し、図 1 に示す装置のチャンバ 1 a に収容して測定を行う。そして使用者が前述のように入力部 4 を操作すると出力部 3 は図 7 に示すような分布図を出力する。

20

【 0 0 2 8 】

使用者は、必要に応じてキー入力により正常検体パターン図付加モードから異常検体パターン図付加モードに変更することができる。その場合には、図 8 に示すように、測定検体の分布図と共に異常検体パターン図が出力部 3 に出力される。使用者は、図 8 の領域パターン 1 1 2 内に血球が存在することから、この検体は「未成熟顆粒球」を含む異常検体であることを直ちに知ることができる。

このとき、使用者は、さらに入力部 4 を操作して図 8 の要部を図 9 および図 1 0 のように拡大して出力部 3 に出力させることもできる。

【 0 0 2 9 】

B . 幼若白血球の測定

1 つの検体の血液を幼若球測定用試薬で希釈し、赤血球を溶血させると共に、幼若球以外の白血球を裸核化、縮小させた後、図 1 に示す装置のチャンバ 1 a に収容して測定を行う。この場合、領域記憶部 2 a には、予め図 1 1 に示すように正常な検体についての「ゴースト」が現れる領域のパターン 1 0 5 が格納されると共に、図 1 2 に示すように異常な検体についての「芽球」、「未成熟顆粒球」「左方移動」および「血小板凝集」がそれぞれ現れる領域のパターン 1 1 5、1 1 6、1 1 7 および 1 1 8 が格納されている。

30

【 0 0 3 0 】

そこで、使用者が入力部 4 を操作して、図 1 1 の領域パターンを選択すると、出力部 3 は図 1 3 に示す分布図を出力する。図 1 3 において黒 はゴーストを表している。図 1 3 の集団は領域パターン 1 0 5 内に存在するので、使用者はこの検体は、幼若球を含まず、正常であることを直ちに知ることができる。

40

【 0 0 3 1 】

次に、他の検体の血液を同様に赤血球を溶血させ、幼若球以外の白血球を裸核化・縮小させた後に、図 1 に示す装置のチャンバ 1 a に収容して測定を行い、出力部は図 1 4 に示すような分布図を出力する。使用者は、分布の一部が領域パターン 1 0 5 からはみ出していることを認めると、さらに入力部 4 を操作して図 1 2 に示す領域パターン図と共に分布図を出力させ、図 1 5 に示す分布図を得る。使用者は、図 1 5 から、この検体は、「芽球」、「未成熟顆粒球」および「左方移動」を含む異常検体であることを直ちに認識することができる。

【 0 0 3 2 】

50

実施例 2

この実施例は、他の血液分析装置にこの発明を実施したもので、図 3 に示すように検出部 11 を有している。検出部 11 は検体である懸濁液をサンプルとして各血球（細胞）を測定するものである。

【0033】

検出部 11 において、チャンバ 11a に懸濁液を収容し、電極 11c、11d を介して直流定電流電源 1e からチャンバ 11a の細孔 11b に直流電流を供給し、細孔 11b を血球が通過すると、その細胞質の大きさに比例した信号 S3 が得られる。信号 S3 は増幅器 11g で増幅され、A/D 変換器 11i でデジタル信号のパラメータ P3 に変換され量子化される。

10

【0034】

パラメータ P3 は処理部 12 に供給される。ここで処理部 12 は、パーソナルコンピュータまたはマイクロコンピュータによって構成され、付属する出力部 13 と入力部 14 にはそれぞれ CRT とキーボードが用いられる。

処理部 12 においては、分布図作成部 12a がパラメータ P3 に基づいてその 1 次元度数分布図を作成する。

【0035】

一方、領域記憶部 12b には予め各種パターン図が分布図の座標系に対応して記憶されている。各種パターン図とは、出力部 13 に分布図と共に出力され、その領域内に出現する血球に、正常とか異常というような意味付けを行い、使用者が出力部 13 に出力される分布図を見ると、その分布図を直感的に評価できるように使用者の判断を支援するためのものである。

20

【0036】

A．血液中の白血球数の測定

1 つの検体の血液を白血球数測定用試薬で希釈して赤血球を溶血させ、血小板を収縮させた後、図 3 示す装置のチャンバ 11a に収容して測定を行う。

この場合、領域記憶部 12b には、予め図 16 に示すように正常な検体についての白血球の粒度分布が現れる参照用パターン図 106 が格納されている。

【0037】

そこで、使用者が入力部 14 を操作して、このパターン図 106 を分布図作成部 12a の作成した粒度分布図と共に出力部 13 に出力させると、出力部 3 は図 17 又は図 18 に示すような分布図を出力する。

30

【0038】

使用者は、図 17 のような分布図が出力された場合には、粒度分布が参照用パターン図 106 内に納まっているので、検体の白血球の粒度が正常に分布していることを直ちに知ることができ、図 18 のような分布図が出力された場合には、粒度分布が参照用パターン図 106 からはみ出しているので、検体の白血球の粒度が異常に分布していることを直ちに知ることができる。

【0039】

B．血液中の好塩基球の測定

40

他の 1 つの検体の血液を好塩基球測定用試薬で希釈して、赤血球を溶血させると共に、好塩基球以外の白血球を裸核化、縮小させた後、図 3 に示す装置のチャンバ 11a に収容して測定を行う。

【0040】

この場合、領域記憶部 12b には、予め、図 19 に示すように正常な検体についての好塩基球の粒度分布が現れる参照用パターン図 107 が格納されている。そこで、使用者が入力部 14 を操作して、参照用パターン図 107 を分布図作成部 12a の作成した粒度分布図と共に出力部 13 に出力させると、出力部 3 は図 20 又は図 21 に示すような分布図を出力する。

【0041】

50

使用者は、図 20 のような分布図が出力された場合には、粒度分布が参照用パターン図 107 内に納まっているので、検体の好塩基球の粒度が正常に分布していることを直ちに知ることができる、図 21 のような分布図が出力された場合には、粒度分布が参照用パターン図 107 からみ出している、好塩基球の粒度が異常に分布していることを直ちに知ることができる。

【0042】

【発明の効果】

必要に応じて測定検体の分布図を、所定の意味を有する参照用パターン図と共に出力することができるので、その参照用パターン図を指標にして分布図の分布状態を直感的に評価することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【図 1】この発明の実施例 1 の構成を示す説明図である。

【図 2】実施例 1 の動作の一部を示すフローチャートである。

【図 3】この発明の実施例 2 の構成を示す説明図である。

【図 4】実施例 1 の領域パターンを示す説明図である。

【図 5】実施例 1 の領域パターンを示す説明図である。

【図 6】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 7】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 8】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 9】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

20

【図 10】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 11】実施例 1 の領域パターンを示す説明図である。

【図 12】実施例 1 の領域パターンを示す説明図である。

【図 13】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 14】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 15】実施例 1 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 16】実施例 2 の領域パターンを示す説明図である。

【図 17】実施例 2 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 18】実施例 2 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 19】実施例 2 の領域パターンを示す説明図である。

30

【図 20】実施例 2 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 21】実施例 2 において出力された分布図の例を示す説明図である。

【図 22】実施例 1 の分布図の座標系を説明する説明図である。

【符号の説明】

1 検出部

1 a チャンバ

1 b 細孔

1 c 電極

1 d 電極

1 e 直流定電流電源

40

1 f 高周波定電流電源

1 g 増幅器

1 h 増幅器

1 i A / D 変換器

1 j A / D 変換器

2 処理部

2 a 分布図作成部

2 b 領域記憶部

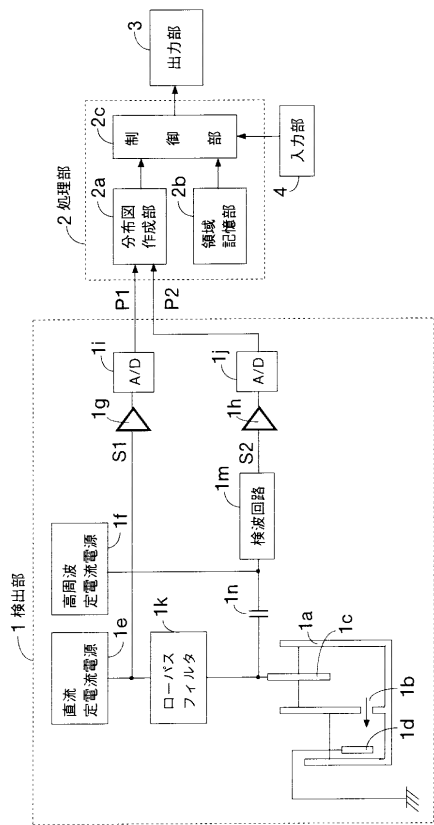
2 c 制御部

3 出力部

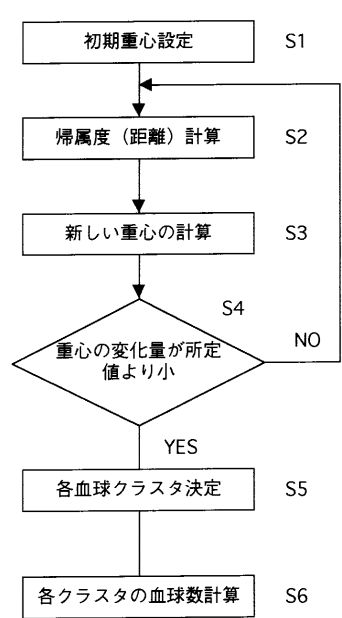
50

4 入力部

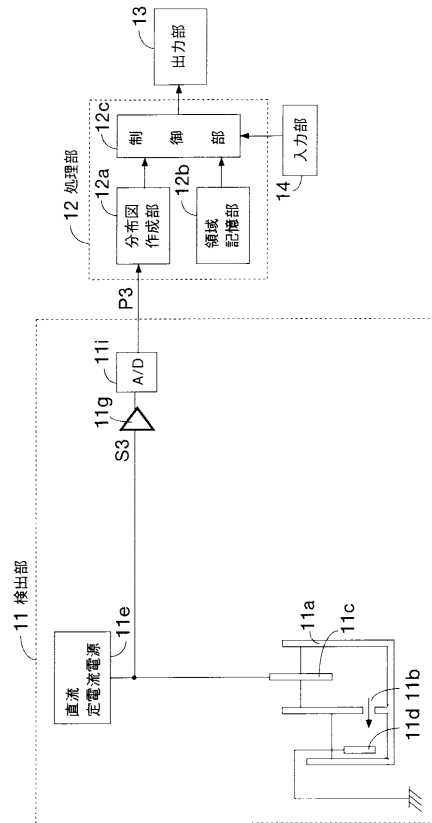
【図 1】



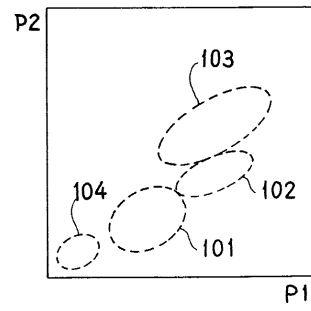
【図 2】



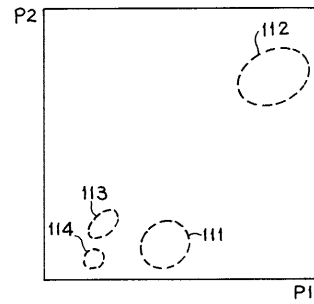
【図 3】



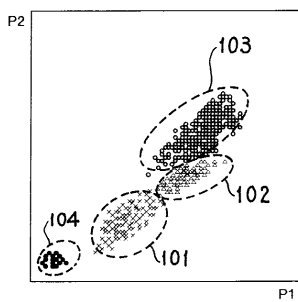
【図 4】



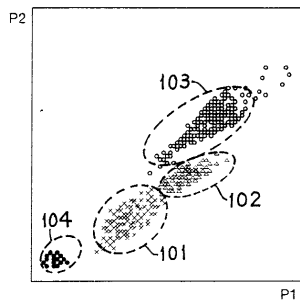
【図 5】



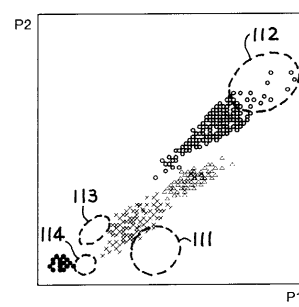
【図 6】



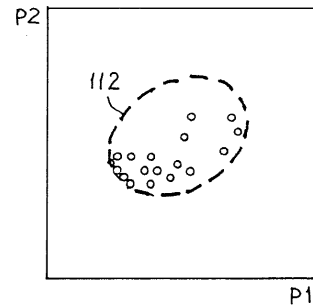
【図 7】



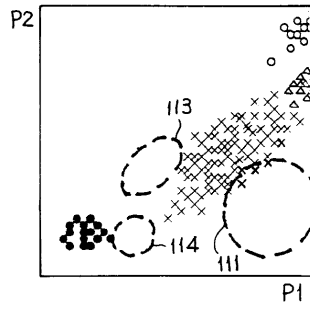
【図 8】



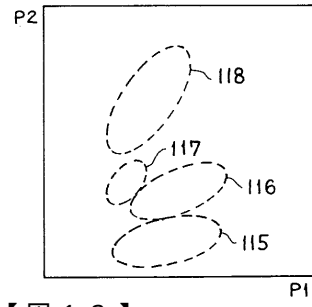
【図 9】



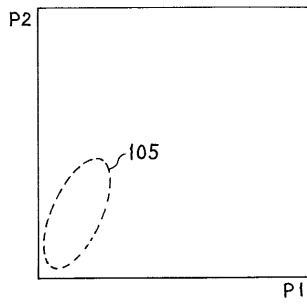
【図 10】



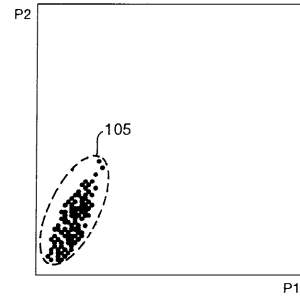
【図 12】



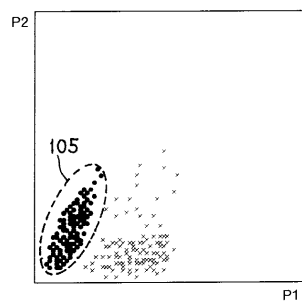
【図 11】



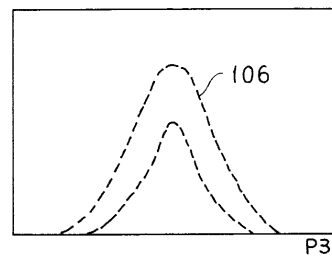
【図 13】



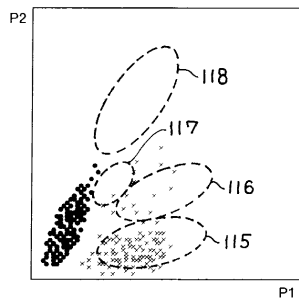
【図 14】



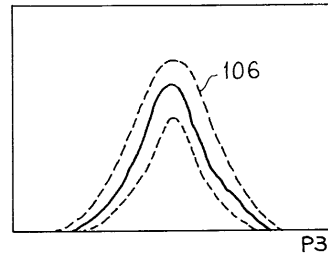
【図 16】



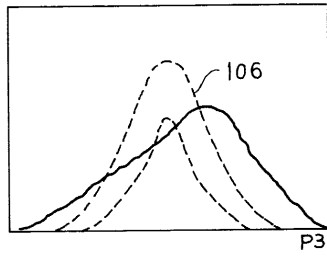
【図 15】



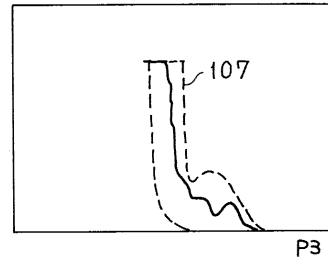
【図 17】



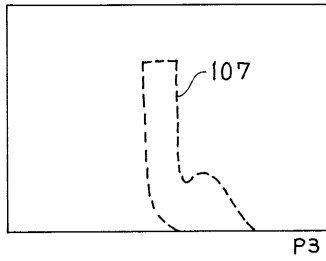
【図 18】



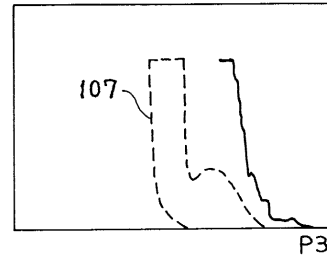
【図 20】



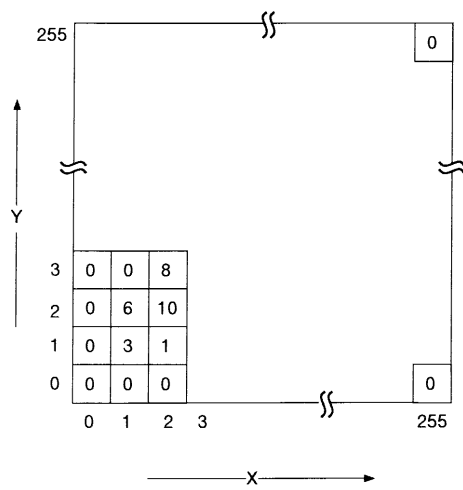
【図 19】



【図 21】



【図 22】



フロントページの続き

合議体

審判長 高橋 泰史

審判官 門田 宏

審判官 後藤 時男

- (56)参考文献 特開平6 - 201569 (JP, A)
特開昭63 - 191044 (JP, A)
特開平8 - 178829 (JP, A)
特開昭63 - 61952 (JP, A)
特開平5 - 223936 (JP, A)
特公平1 - 30166 (JP, B2)
特開平5 - 340770 (JP, A)
Medical Technology、Vol. 23、No. 8 (1995. 7) p. 691
- 697

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
G01N15/00-15/14