

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2012年4月5日(05.04.2012)

PCT

(10) 国際公開番号

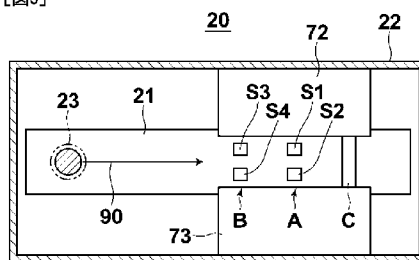
WO 2012/042815 A1

- (51) 国際特許分類:  
G01N 33/543 (2006.01) G06T 1/00 (2006.01)  
G01N 21/78 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/005379
- (22) 国際出願日: 2011年9月26日(26.09.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2010-218002 2010年9月29日(29.09.2010) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目26番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 新井 久夫 (ARAI, Hisao) [JP/JP]; 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 柳田 征史, 外(YANAGIDA, Masashi et al.); 〒2220033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-3 新横浜KSビル 7階 柳田国際特許事務所 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: IMMUNOCHROMATOGRAPHIC INSPECTION METHOD AND DEVICE

(54) 発明の名称: イムノクロマトグラフ検査方法および装置

[図5]



(57) Abstract: [Problem] To obtain an immunochromatographic inspection method that is capable of precisely measuring a reagent coloration state. [Solution] In the immunochromatographic inspection method, a sample is inspected by reacting the sample with reagents held on a carrier, obtaining an image signal by imaging the reagent portions, and measuring the reagent coloration state resulting from the reaction on the basis of the image signal. The carrier (21) that is used holds reagents (S1-S4) in a state that is not continuous across the entire length of the carrier in either two-dimensional direction along the surface thereof. Opening processing of morphology computation is applied to the image signal in each of the two-dimensional directions using a structural element having a size that is no greater than the width of signal change resulting from a colored portion of the reagent, and the coloration state is measured on the basis of the image signal after opening processing.

(57) 要約: 【課題】 試薬による呈色状態を精度良く測定することができるイムノクロマトグラフ検査方法を得る。 【解決手段】 担体に保持された試薬と検体とを反応させ、その試薬の部分を撮像して画像信号を得、その画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定して、検体に関する検査を行うイムノクロマトグラフ検査方法において、前記担体(21)として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬(S1)~(S4)を保持したものをを用いる。そして上記画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけ、このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する。

WO 2012/042815 A1

## 明 細 書

**発明の名称**： イムノクロマトグラフ検査方法および装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、イムノクロマトグラフ法を利用した検査方法および装置に関するものである。

### 背景技術

[0002] 近年、被験物質を含有する可能性のある検体（試料）を担体に保持させ、免疫学的測定等のアッセイ法を用いてこの被験物質について簡便かつ迅速に検査するアッセイ用デバイスが数多く開発されており、体外診断薬や毒物等の検査のための各種デバイスも市販されている。このようなデバイスの一例として、特許文献1に示すようなイムノクロマトグラフ法を利用したものが挙げられる。イムノクロマトグラフ法を利用したデバイスを用いる場合は、検体溶液を担体に保持させた後、早いものであれば約5～10分間静置するだけで検査結果が得られる。そのため、免疫学的検査等のアッセイ法を用いた検査手法は、簡便かつ迅速な検査手法として、例えば病院における臨床検査や研究室における検定試験等で広く採用されている。

[0003] 特に、医院や診療所あるいは在宅医療等の診療現場においては、臨床検査の専門家によらず簡便に検査を行うPOCT（Point of Care Testing）診療向けの検査装置として、イムノクロマトグラフ検査装置（イムノクロマトリーダー）が多く用いられている。このイムノクロマトグラフ検査装置は、装填されたデバイスの試薬の呈色状態を高感度に測定して、目視判定困難な低呈色状態においても高感度かつ信頼性の高い検査を行うことを可能とする。特許文献2には、この種の検査装置の一例が示されている。

[0004] 上述したような検査方法においては、極く微量の被験物質を高感度で検出可能とすることが求められている。そのような要求に応える検査方法として、例えば特許文献3に示される増幅（増感）処理を行うものが公知となっている。この方法は、担体上に被験物質を展開した後に、洗浄液を送液するこ

とによって、担体上の反応部位に特異的な結合により捕捉した標識物質以外を洗浄し、その後増感液を担体上に送液して増感することにより、微量の被験物質を高感度で検出可能としたものである。

[0005] なお上記増感処理は、必要に応じて行うことができる。すなわち、通常の処理で試薬の呈色状態が測定できた場合はそこで測定を終了し、通常の処理では呈色状態が測定不可能であった場合は、さらに増感処理を行ってから呈色状態を測定するようにしてもよい。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：特開2008-139297号公報  
特許文献2：特開2009-133813号公報  
特許文献3：特開2009-287952号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 以上述べたようなイムノクロマトグラフ検査装置においては、検体と反応した後の試薬の部分を撮像して画像信号を得、その画像信号に基づいて、検体との反応による試薬の呈色状態を測定することが多い。しかしそのようにする場合は、試薬部分の粒状性等に起因して画像信号にノイズが多く含まれ、そのため、呈色状態を精度良く測定することが困難になることがある。

[0008] そこで本発明は、そのようなノイズの影響を排除して、呈色状態を精度良く測定することができるイムノクロマトグラフ検査方法および装置を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明による一つのイムノクロマトグラフ検査方法は、前述したように、担体に保持された試薬と検体とを反応させ、その試薬の部分を撮像して画像信号を得、その画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定して、検体

に関する検査を行うイムノクロマトグラフ検査方法において、

前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用い、

前記画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけ、

このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定することを特徴とするものである。

[0010] なお、上記のイムノクロマトグラフ検査方法においては、

前記画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけるとともに、

前記画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけ、

前記オープニング処理の各々につけられた後の画像信号の間で減算を行って差分信号を求め、

この差分信号に基づいて前記呈色状態を測定することが特に好ましい。

[0011] また、本発明による別のイムノクロマトグラフ検査方法は、

担体に保持された試薬と検体とを反応させ、

その試薬の部分を撮像して画像信号を得、

その画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定して、検体に関する検査を行うイムノクロマトグラフ検査方法において、

前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用い、

前記画像信号をレベル反転処理にかけ、

そのレベル反転処理後の画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけ、

このクロージング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定することを特徴とするものである。

[0012] なお、上記のイムノクロマトグラフ検査方法においては、

前記レベル反転処理後の画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけるとともに、

前記レベル反転処理後の画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけ、

前記クロージング処理の各々にかけられた後の画像信号の間で減算を行って差分信号を求め、

この差分信号に基づいて前記呈色状態を測定することが特に好ましい。

[0013] なお、上に述べたオープニング処理を行う場合も、またクロージング処理を行う場合も、上記差分信号を利用する場合は、前記信号変化幅以下のサイズとされた構造要素として、前記画像信号の強度が高いほどより矩形的な形状で、画像信号の強度が低いほどより円弧的な形状とされたものを用いることが望ましい。

[0014] また上記の担体としては、前記2次元方向のうちの少なくとも一つの方向に亘り、2箇所以上に離散させて試薬を担持したものを用いることが望ましい。

[0015] また本発明のイムノクロマトグラフ検査方法においては、前記画像信号を、モルフォロジー演算処理にかける前に、試薬の呈色以外の要因による信号変化成分を除去する前処理にかけることが望ましい。

[0016] また、上記信号変化幅以下のサイズとされた構造要素は、左右対称性が崩れた形状とされてもよい。

[0017] また、前記信号変化幅以下のサイズとされた構造要素としては、サイズが小さくなり過ぎるとノイズの影響を受けやすくなることから、できるだけ信号変化幅に近いサイズのものが好ましく、現実上は該信号変化幅の60%以

上、さらに好ましくは80%以上のサイズのものをを用いることが望ましい。

[0018] それに対して、前記信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素としては、該信号変化幅の1.2倍以上、さらに好ましくは1.5倍以上のサイズのものをを用いることが現実上望ましい。

[0019] ただし、上記信号変化幅以下のサイズとされた構造要素も、また信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素も、好ましいサイズは試薬部分の幅に応じて適宜変わり得るものである。例えば試薬部分の幅が1mmである場合、前者の構造要素のサイズは0.1~1mm程度、後者の構造要素のサイズは1mmを超えて1.5mm程度までが好ましい。

[0020] さらに本発明のイムノクロマトグラフ検査方法においては、  
前記モルフォロジー演算処理後の画像信号から、前記2次元方向のうちの一方に亘る担体の濃度分布を示す1次元画像信号と、前記2次元方向のうちの他方に亘る担体の濃度分布を示す1次元画像信号とを生成し、  
それら2通りの1次元画像信号の比較に基づいて検査の有効性を判断することが望ましい。

[0021] 一方、本発明による一つのイムノクロマトグラフ検査装置は、  
試薬を保持した担体を装填する手段と、  
検体と反応した後の前記試薬の部分を撮像して画像信号を得る撮像手段と、  
前記画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定する手段とを備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、  
前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成されるときともに、  
前記画像信号を、前記2次元方向に関してモルフォロジー演算のオープニング処理にかける画像処理手段と、  
このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手段とが設けられたことを特徴とするものである。

- [0022] また、本発明による別のイムノクロマトグラフ検査装置は、  
試薬を保持した担体を装填する手段と、  
検体と反応した後の前記試薬の部分を撮像して画像信号を得る撮像手段と  
、  
前記画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定する手段と  
を備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、  
前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全  
長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成される  
とともに、  
前記画像信号にレベル反転処理を施す手段と、  
前記レベル反転処理後の画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、  
呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いて  
モルフォロジー演算のクロージング処理にかける画像処理手段と、  
このクロージング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手  
段とが設けられたことを特徴とするものである。

### 発明の効果

- [0023] まず、本発明において適用されるモルフォロジー演算処理について説明す  
る。モルフォロジー (Morphology) 演算処理とは、モフォロジーまたはモー  
フォロジー演算処理とも称され、一般的にはN次元空間における集合論とし  
て展開されるが、2次元空間である画像へ適用される場合が多い (特開平8-2  
72961号、同9-248291号、同9-91421号公報等参照)。以下、このモルフォロ  
ジー演算処理を、本発明のように濃淡画像を処理対象とする場合について簡  
単に説明する。
- [0024] 濃淡画像を、座標  $(x, y)$  の点が濃度値  $f(x, y)$  に相当する高さをも  
つ空間とみなし、図8に示すように、この断面に相当する1次元の関数  $f$   
 $(x)$  を考える。モルフォロジー演算処理に用いる構造要素  $g$  は次式 (1)  
に示すように、原点について対称な対称関数であり、

[数1]

$$g^s(x) = g(-x) \cdots (1)$$

[0025] 定義域内で値が0で、その定義域Gが下記式(2)であるとする。

[数2]

$$G = \{-m, -m-1, \dots, -1, 0, 1, \dots, m-1, m\} \cdots (2)$$

[0026] このとき、モルフォロジー演算の基本形は下式(3)～(6)に示すように、非常に簡単な演算となる。

[数3]

$$\text{dilation; } [f \oplus G^s](i) = \max\{f(i-m), \dots, f(i), \dots, f(i+m)\} \cdots (3)$$

$$\text{erosion; } [f \otimes G^s](i) = \min\{f(i-m), \dots, f(i), \dots, f(i+m)\} \cdots (4)$$

$$\text{opening; } f_g = (f \otimes g^s) \oplus g \cdots (5)$$

$$\text{closing; } f_g = (f \oplus g^s) \otimes g \cdots (6)$$

[0027] すなわち、ダイレーション(dilation)処理は、注目画素を中心とした、 $\pm m$ (構造要素Bに応じて決定される値であって、図8中のマスクサイズに相当)の幅の範囲内の最大値を探索する処理であり(同図(A)参照)、一方、エロージョン(erosion)処理は、注目画素を中心とした、 $\pm m$ の幅の範囲内の最小値を探索する処理である(同図(B)参照)。

[0028] またオープニング(opening)処理は、エロージョン処理後にダイレーション処理を行う処理、すなわち最小値の探索の後に最大値を探索する処理であり、クロージング(closing)処理は、ダイレーション処理後にエロージョン処理を行う処理、すなわち最大値の探索の後に最小値を探索する処理に相当する。つまりオープニング処理は、低濃度側から濃度曲線 $f(x)$ を滑らかにし、マスクサイズ $2m$ より空間的に狭い範囲で変動する凸状の濃度変動部分(周囲部分よりも濃度が高い部分)を抑制することに相当する(同図(C)参照)。一方、クロージング処理は、高濃度側から濃度曲線 $f(x)$ を滑らかにし、マスクサイズ $2m$ より空間的に狭い範囲で変動する凹状の濃度変動部分(周囲部分よりも濃度が低い部分)を抑制することに相当する(同図(D)参照)。

[0029] ここで、濃度の高いもの程大きな値となる高濃度高信号レベルの信号の場合においては、濃度値  $f(x)$  を示す画像信号値が高輝度高信号レベルの場合に対して大小関係が逆転するため、高濃度高信号レベルの信号に対するダイレーション処理と高輝度高信号レベルに対するエロージョン処理（同図（B））とは一致し、高濃度高信号レベルの信号に対するエロージョン処理と高輝度高信号レベルに対するダイレーション処理（同図（A））とは一致し、高濃度高信号レベルの信号に対するオープニング処理と高輝度高信号レベルに対するクロージング処理（同図（D））とは一致し、高濃度高信号レベルの信号に対するクロージング処理と高輝度高信号レベルに対するオープニング処理（同図（C））とは一致する。

[0030] そして、このように原画像を表す画像信号に対して、モルフォロジー演算処理によるオープニング処理もしくはクロージング処理を施すことにより、画像から粒状（画像信号としてのノイズを意味する）を抑制または除去することができる（小畑「モルフォロジー」（コロナ社刊）等参照）。

[0031] 本発明のイムノクロマトグラフ検査方法においては、検体と反応した試薬の部分を示す画像信号を、担体表面に沿った2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけている。そこで、上記2次元方向のうちの一方向に関して担体濃度を示している画像信号が、例えば図10（A）に示すものであるとすると、上記オープニング処理後の画像信号は平滑化された上で同図（B）のようなものとなる。なお、それらの図におけるaは試薬部分を示す信号成分、bは後述するコントロールライン等の検体検査には直接関与しない部分を示す信号成分である。

[0032] したがって、上記オープニング処理後の画像信号に基づけば、細かいノイズの影響を除いて、試薬部分の呈色状態を明確に示す信号成分aを得ることができる。これは、上記2次元方向のうち他方向に関しても同様であるから、本発明の方法によれば、試薬部分の呈色状態を2次元方向について明確に示す信号を得ることができ、この呈色状態を高精度で測定可能となる。

- [0033] また本発明のイムノクロマトグラフ検査方法においては、前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いていることにより、上記とは異なる面からもノイズの影響を排除可能となっている。以下、その点について詳しく説明する。
- [0034] 図11に示すように、担体Tが細長い四辺形状であるとし、その表面に沿った長さ方向をX方向、幅方向をY方向と定義する。そして前記特許文献3にも記載されているように、試薬SがX方向には全長に亘って伸びず、Y方向には全長に亘って伸びる状態に担持されている同図(A)の場合と、本発明における一実施形態のように上記帯状の一部が取り出された島状(つまりX方向、Y方向とも全長に亘って伸びない状態)に担持されている同図(B)の場合とを考える。
- [0035] 同図(A)に示される担体Tを用いて検査を行う場合、上記モルフォロジー演算のオープニング処理にかけられた後の2次元画像信号において、同図(A)中で帯状の試薬Sを横切ってX方向に伸びる1本の直線に沿った、担体T上の濃度分布を示す1次元画像信号について考えてみる。なお、このX方向に関する1次元画像信号の生成は、例えば上記2次元画像信号から、上述のような1本の直線に沿った多数点についての画像信号を抽出したり、あるいはそのような直線およびそれと平行な何本かの直線に沿った多数点についての画像信号を抽出し、それらをX方向位置が同じ点に関する画像信号どうしで足し合わせたり、さらにはその足し合わされた信号の平均値を求めたりすることによってなされる。
- [0036] 上記1次元画像信号は、例えば同図(C)に示すように変化するものとなる。一方、同図(B)に示した担体Tを用いる場合も、上述のX方向に沿った1次元画像信号は同じく同図(C)に示すようなものとなる。つまり、同図(A)に示した担体Tを用いる場合も、同図(B)に示した担体Tを用いる場合も、上記1次元画像信号の各々において試薬部分を示すプロファイルは、基本的に同じものとなる。

[0037] 以上は、同図（A）、（B）に示した担体T上の試薬Sが正常に呈色した場合について説明したが、ここで同図（B）の担体T上に、画像信号にノイズを発生させる汚れ等のノイズ成分Nが付着した場合のことを考える。そのような状況下でも、X方向に関する1次元画像信号は、ノイズ成分Nが付着しない場合と比べてプロファイルのピーク部分のレベルが若干変わる程度で、基本的には同図（C）に示すようなものとなる。

[0038] 一方、同図（B）の担体Tを用いる場合に、上記X方向とは直交するY方向に延びる直線に沿った担体T上の濃度分布を示す1次元画像信号を生成すると、それは、ノイズ成分Nが付着しない場合は同図（D）に示すようなものとなるのに対し、ノイズ成分Nが付着している場合は同図（E）に示すようなものとなる。つまり、同図（B）の担体Tを用いる場合は、ノイズ成分Nが付着していなければX、Y方向に関する各1次元画像信号において試薬部分を示すプロファイルは似通ったものとなるのに対し、ノイズ成分Nが付着している場合このプロファイルは明らかに相異なるものとなる。そこで、X、Y方向に関する各1次元画像信号を比較し、その比較結果に基づいて検査の有効性を判断可能となるので、有効性が低い場合は検査結果を不採用とする等により、ノイズの影響を排除して試薬の呈色状態を精度良く測定可能となる。

[0039] それに対して、同図（A）に示される担体Tを用いて検査を行う場合は、同図（C）に示す1次元画像信号だけが検査に利用される。そして、同図（B）に示したノイズ成分Nが同図（A）の担体T上に同様に存在した場合、同図（C）に示す1次元画像信号は、試薬部分を示すプロファイルのピーク部分のレベルが若干変わる程度の変化しか示さない。

したがってその場合は、上記1次元画像信号だけから検査の有効性を正しく判断することは困難である。

[0040] なお、同図（B）に示したノイズ成分Nが試薬Sと同じような大きさで、しかも試薬Sの部分にぴったり整合して存在する場合、X、Y方向に関する各1次元画像信号は互いに似通ったプロファイルのものとなる。しかし、試

薬の部分とノイズ成分とがそのような関係で存在する確率は極めて低いので、実用上は上述の通りにして判断される検査の有効性は、信頼性が高いものとなる。

[0041] また、本発明のイムノクロマトグラフ検査方法において、前述の差分信号を利用する場合は、特に次のような効果も得られる。以下、その点について図10を参照して詳しく説明する。図10の(A)および(B)は、先に説明した通りの1次元画像信号を示している。また画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかけると、その処理後の画像信号は平滑化された上で同図(C)のようなものとなる。つまり、先に述べたオープニング処理では、試薬部分による信号変化幅D以下のサイズとされた構造要素を用いているので、オープニング処理後も信号成分aはそのまま残り、それに対してこの処理では、上記信号変化幅Dよりも大きいサイズとされた構造要素を用いているので、オープニング処理後に信号成分aは消去されることになる。

[0042] したがって、上記2つのオープニング処理の各々につけられた後の画像信号間で減算処理を行うと、それによって得られる差分信号は同図(D)に示すようなもの、つまり、試薬部分を示す信号成分aが明瞭に残ったものとなる。そこでこの差分信号を用いれば、試薬部分の呈色により変化している信号成分aが微弱であっても、元の画像信号に含まれるノイズの影響を除いて、試薬部分の呈色状態を精度良く測定可能となる。

[0043] なお、試薬部分を示す信号成分aは、元の画像信号の強度が高いほどより矩形的で、この強度が低いほどより円弧的な形状となる。したがって、本発明のイムノクロマトグラフ検査方法において特に、信号変化幅以下のサイズとされた構造要素として、画像信号の強度が高いほどより矩形的な形状で、画像信号の強度が低いほどより円弧的な形状とされたものを用いる場合、その構造要素を用いたオープニング処理後の画像信号は、呈色による画像信号の変化をより明確に残すものとなる。そこでこの場合は、前記差分信号も呈

色による変化をより明確に残すものとなるので、呈色状態の測定精度がさらに高いものとなる。

[0044] また、試薬部分を示す信号成分 a は、特に元の画像信号の強度が低いときに、左右対称性が崩れた形状となる傾向が有る。そこで、元の画像信号の左右対称性が崩れている場合はそれに合わせて、信号変化幅以下のサイズとされた構造要素として左右対称性が崩れた形状のものを適用すれば、ノイズの影響をより確実に排除することが可能になる。元の画像信号の左右対称性は、検査装置ごとに固有の傾向を示すことが多いので、その傾向を予め調べておけば、構造要素の崩れた左右対称性を画像信号の崩れた左右対称性と合わせることができる。

[0045] また画像信号の強度は、試薬の塗布量が少ない場合に低くなりがちであるが、そのように低塗布量の場合は、一般に試薬を一様に塗布することが難しい。そこで低塗布量の場合は一様な塗布を求めずに、逆に試薬の塗布量に所定の分布を持たせて、画像信号の左右対称性が所定の傾向を持って崩れるようにするのが望ましい。そのようにすれば、その傾向を予め把握しておくことにより、構造要素の崩れた左右対称性を、画像信号の崩れた左右対称性に良く合致するように設定することができる。

[0046] 以上のようにして試薬部分の呈色状態を精度良く測定できれば、それに基づく検体の検査も、高精度で信頼性が高いものとなる。

[0047] 一方、本発明による一つのイムノクロマトグラフ検査装置は、前述した通りの担体を装填する手段と、撮像手段と、試薬の呈色状態を測定する手段とを備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成されるとともに、前記画像信号を、前記2次元方向に関してモルフォロジー演算のオープニング処理にかける画像処理手段と、このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手段とが設けられたものであるので、この装置によれば、前述した本発明の一つのイムノクロマトグラフ検査方法を実施することがで

きる。

[0048] また、本発明による別のイムノクロマトグラフ検査装置は、前述した通りの担体を装填する手段と、撮像手段と、試薬の呈色状態を測定する手段とを備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成されるとともに、前記画像信号にレベル反転処理を施す手段と、このレベル反転処理後の画像信号を、前記2次元方向に関してモルフォロジー演算のクロージング処理にかける画像処理手段と、このクロージング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手段とが設けられたものであるので、この装置によれば、前述した本発明の別のイムノクロマトグラフ検査方法を実施することができる。

### 図面の簡単な説明

- [0049] [図1]本発明の一実施形態によるイムノクロマトグラフ検査装置を示す斜視図  
[図2]上記検査装置の一部破断側面図  
[図3]上記検査装置の電氣的構成を示すブロック図  
[図4]上記検査装置の一部を示す正面図  
[図5]上記検査装置に用いられたカートリッジの一状態を示す一部破断平面図  
[図6]上記カートリッジの別の状態を示す一部破断平面図  
[図7]上記カートリッジのさらに別の状態を示す一部破断平面図  
[図8]モルフォロジー演算処理を説明する説明図  
[図9]上記検査装置における検査処理の流れを示すフローチャート  
[図10]本発明による一つの効果を説明する説明図  
[図11]本発明による別の効果を説明する説明図  
[図12]モルフォロジー演算の構造要素を説明する説明図  
[図13]モルフォロジー演算の構造要素を説明する説明図

### 発明を実施するための形態

[0050] 以下、図面を参照して本発明の実施形態を詳細に説明する。図1は、本発明の一実施形態によるイムノクロマトグラフ検査装置1の斜視形状を、図2

はその一部破断側面形状を、そして図3はその電氣的構成を示すものである。まず図1および図2を参照して、本装置の基本構成について説明する。

[0051] それらの図に示されるようにイムノクロマトグラフ検査装置1は、前面に開口10aを有する筐体10と、筐体10の上面に配置された表示部11と、この表示部11に表示されたメニューの操作を行うための操作部12と、電源スイッチ13と、イムノクロマトグラフ用カートリッジ20を装置内部に装填するためのカートリッジ装填部14とを有している。また筐体10の内部には、カートリッジ装填部14を図2中で左右方向に移動自在に案内するレール15と、後述する洗浄液ポット27および増感液ポット28をそれぞれ押し潰すための押圧部30、34と、カートリッジ20から情報を取得する第1の測定部40および第2の測定部50とを有している。

[0052] 上記カートリッジ装填部14は、レール15に沿って自動あるいは手動により移動自在とされている。そして、その大部分が開口10aを通過して筐体10の外に出されたとき、その上に、後述するようにして検査溶液が供給されたカートリッジ20が載置される。

その後このカートリッジ装填部14は、図2に示すように筐体10の内部に押し込まれ、それによりカートリッジ20がイムノクロマトグラフ検査装置1の内部に取り込まれる。

[0053] 図4は、上記押圧部30、34の部分、図2中の左方側から見た状態を示す正面図である。なおここでは、カートリッジ20を破断して示してある。以下、この図4を参照して、押圧部30、34について説明する。押圧部30は、軸31aの周りをシーソー状に回動自在とされたアーム31と、このアーム31の先端下部に固定された押圧片32と、アーム31の後端下側に配置されたカム33とを有している。カム33は、モータ38によって回転される駆動軸39に、例えば図示外の電磁クラッチ等を介して接断自在に連結されている。このカム33が回転するとアーム31の後端が押し上げられて先端の押圧片32が下降動する。もう一つの押圧部34もアーム35、押圧片36およびカム37を有して、押圧部30と同様に構成されている。

[0054] ここで押圧部30の押圧片32と、押圧部34の押圧片36はそれぞれ、カートリッジ20が筐体10の中の所定位置に配置されたとき、キット内部に配置されている洗浄液ポット27、増感液ポット28の直上位置に来るように配設されている。

[0055] 図5は、上記カートリッジ20の上面部を破断して示す平面図であり、以下、この図5も参照してカートリッジ20について説明する。カートリッジ20は、共通の試薬S1、S2を小さな四辺形状にしてカートリッジ幅方向に並べて担持してなるテストラインA、共通の試薬S3、S4を小さな四辺形状にしてカートリッジ幅方向に並べて担持してなるテストラインB、および帯状のコントロールラインCを有する不溶性担体21と、不溶性担体21を収容するキットケース22と、不溶性担体21に検体溶液を注入するためにケース上面に形成された溶液注入口23と、不溶性担体21の検査部位（テストラインA、BおよびコントロールラインCの部分）を観察するための観察窓24とを備えている。キットケース22の上面には情報表示部25が設けられている。また、カートリッジ装填部14にも、上記観察窓24とほぼ整合する観察窓14aが設けられている。なお上記ラインA、Bは、それぞれ島状に形成された試薬部分が2つ並設されてなるものであるが、便宜上、このように「ライン」と称することとする。

[0056] 上記不溶性担体21は、固定化された標識物質を有するものである。またテストラインAの試薬S1、S2、およびテストラインBの試薬S3、S4はそれぞれ、上記検体（被験物質）に対する特異的結合物質からなるものであり、コントロールラインCは測定の終了時を判断するためのものである。なお、本実施形態における試薬S1およびS2と、試薬S3およびS4とは、互いに異なる疾患を検出する相異なるものである。

[0057] またこのカートリッジ20の内部には、不溶性担体21を間に挟む状態にして、送液用不溶性担体72および吸収用不溶性担体73が配設されている。そして送液用不溶性担体72の上方位置には前述した洗浄液ポット27が固定され、不溶性担体21のコントロールラインC側の端部の上方位置には

増感液ポット28が固定されている。なおカートリッジ20のケース22の上面部分は、前述の押圧片32、36によって上から押されたとき、容易に変形してそれぞれ洗浄液ポット27、増感液ポット28が潰されるのを許容するようになっている。

[0058] 第1の測定部40は、カートリッジ20の観察窓24を通して検査部位（テストラインA、BおよびコントロールラインCの部分）の呈色状態を測定するものである。第1の測定部40は、図2に示すようにカメラ42および光源44を備え、カートリッジ20が検査装置1に装填された際に、これらがカートリッジ20の下方から観察窓24に対向するように構成されている。そして、第1の測定部40によって取得された検査部位における光学的情報に基づいて、該検査部位の呈色状態として光学濃度および色度が算出される（この点については後述する）。

[0059] なお上記光学濃度は、カートリッジ20の検査部位に入射した入射光の強度をI、検査部位からの反射光の強度をI<sub>r</sub>としたとき、下記式で定義する。

[0060] 
$$\text{光学濃度} = -\log_{10} (I_r / I)$$

また色度は、色相と彩度を数量的に表示したものであり、カメラで読み取ったRGB輝度信号から算出する。色度の表色系としては、一般的なCIE表色系を用いることができる。

[0061] カメラ42は、例えば複数のフォトダイオードがライン状に配列された構成、あるいはエリアセンサからなるイメージセンサを有するもので、受光光量に応じた出力を生じる。

カメラ42の受光範囲は、カートリッジ20の長手方向に延びた帯状範囲とされている。

光源44は、例えばLEDが内蔵されたモジュールであり、白色光を発するように構成されている。なお光源44は、後述する増感処理の前後の色度の区別が付けば、例えば単色光を発するものであってもよい。また光源44は、複数のモジュールから構成される場合は、異なる波長の単色光を発する複

数のモジュールを用いて構成することもできる。光源 44 から発せられる光は、カートリッジ 20 の長手方向の所定範囲を照明可能とされている。

[0062] 一方、第 2 の測定部 50 は、カートリッジ 20 の情報表示部 25 に照明光を照射し、情報表示部 25 に表示された情報を取得するものである。情報表示部 25 は、手書きまたはシール添付等により検査に関する情報が表示される。検査に関する情報とは例えば、被験物質を採取した患者に関する情報（氏名、年齢および性別等）および、検査に使用される試料・試薬に関する情報（検査対象となる検体、洗浄液および増感液等の名称等）等が挙げられる。情報を取得する方法は特に制限されず、情報表示部 25 をそのまま画像化したり、バーコード化された情報から読み取ったりすることができる。

[0063] この第 2 の測定部 50 は、図 2 に示すようにカメラ 52 および光源 54 を備え、カートリッジ 20 が検査装置 1 に装填された際に、これらがカートリッジ 20 の上方から情報表示部 25 に対向するように構成されている。そして、第 2 の測定部 50 によって取得された検査に関する情報と検査結果とが紐付けされて管理される。カメラ 52 および光源 54 の具体的な構成は、前述したカメラ 42 および光源 44 とそれぞれ同様である。

[0064] 次に、本装置の電氣的な構成について図 3 を参照して説明する。先に説明した表示部 11、操作部 12、モータ 38 等を含む押圧機構 30、34、カメラ 42、52（各々光源 44、54 を含む）は、同図に示す制御部 80 によって動作が制御される。また、本検査装置 1 は、例えば 100～240V の商用電源を利用して作動可能であり、その商用電源を受け入れて 12V の直流電流に変換する電源部 100 と、この 12V の直流電流が入力される切替部 101 とを有している。また本検査装置 1 は、それとともに二次電池であるバッテリー 102 でも駆動可能とされており、このバッテリー 102 も上記切替部 101 に接続されている。切替部 101 は、商用電源が接続されているときは電源部 100 から供給される 12V の直流電流を、そして商用電源が接続されていないときはバッテリー 102 から供給される 12V の直流電流を各電装部品において使用するよう切替を行う。

[0065] また切替部101には、バッテリー102の残留電力量を検出する電池残量検出手段としてのバッテリー容量監視ユニット103が接続されている。一般に電池はその化学特性から、容量が低下してくると内部抵抗が大きくなって端子電圧が低下する特性があるので、その端子電圧を測定することで残留電力量を検出することができる。バッテリー容量監視ユニット103はこうしてバッテリー102の残留電力量を検出し続け、その残留電力量を示す信号を制御部80に入力する。

[0066] 次に、本実施形態の検査装置1による測定について説明する。本装置においては原則として、第1段階の測定と、それに続く第2段階の測定が行われる。第1段階の測定とは、後述する増感処理を行わないで前記検査部位つまり試薬S1～S4の部分の呈色状態を測定するものであり、また第2段階の測定とは、後述する増感処理を行ってから検査部位の呈色状態を測定するものである。

[0067] 次に具体的な測定の操作手順について説明する。

[0068] 《第1段階の測定》

この第1段階の測定においては、まず図5に示すように、例えば検査装置1の外においてカートリッジ20の溶液注入口23から検体溶液90が注入される。その後このカートリッジ20は前述の通りにして検査装置1内に配置され、カートリッジ20の検査部位（テストラインA、BおよびコントロールラインCの部分）の光学濃度および色度を算出するために、その部位の像がカメラ42によって撮像される。図3に示す制御部80は、このカメラ42が出力する2次元画像信号を画像処理部81に入力させる。

[0069] 以下、画像処理部81における画像処理と、それに続く検査結果の表示処理について、その処理の流れを示す図9も参照して説明する。まず画像処理部81には、上記2次元画像を示す画像信号が入力される（図9のステップS1、以下同様）。画像処理部81は次に、その画像信号をモルフォロジー演算のオープニング処理にかける（ステップS2）。

このオープニング処理は、先に図10を参照して説明した、呈色した試薬部

分による信号変化幅D以下のサイズとされた構造要素を用いてなされるものである。それにより、ノイズ成分を除去する平滑化がなされた上で、不溶性担体21上の2次元濃度分布を示す2次元画像信号が得られる。

[0070] ここで、このモルフォロジー演算に用いられる構造要素について、図12および図13を参照して詳しく説明する。図11の場合と同様に、不溶性担体21の長さ方向をX方向、幅方向をY方向、そしてモルフォロジー演算にかけられる2次元画像信号における、呈色した試薬部分による信号成分Mの変化方向、つまり信号強度の大小方向をZ方向と定義する。図12および図13は、このXYZ3次元空間における信号成分Mの変化状態の例をそれぞれ示しているが、この変化状態は、信号強度が全体的に比較的低い場合は図12のように断面が錐状に近いものとなり、それに対して信号強度が全体的に比較的高い場合は図13のように断面が矩形に近いものとなる。ここで前者、後者のようになるのは各々、例えば試薬が比較的薄く塗布されている場合、比較的濃く塗布されている場合等が挙げられる。

[0071] 上述のような信号成分Mの変化状態は、経験あるいは実験に基づいて予め知ることができるので、その変化状態に合った形状の構造要素ELを適用することが望ましい。すなわち、上記3次元空間に関してモルフォロジー演算を行う場合は、例えば図12の例では円錐に近い形状の構造要素ELを用い、例えば図13の例では円柱に近い形状の構造要素ELを用いることが望ましい。

[0072] 次に画像処理部81は、上記オープニング処理後の2次元画像信号から、検体の疾患検出用の1次元画像信号を生成する(ステップS3)。この1次元画像信号のうちの第1のものは、図5~7に示すラインA、BおよびCを横切る1本の直線に沿った、不溶性担体21上の1次元濃度分布を示す信号である。その生成は、例えば上記2次元画像信号から、試薬S1およびS3を通る1本あるいは複数の直線に沿った多数点についての画像信号を抽出し、また試薬S2およびS4を通る1本あるいは複数の直線に沿った多数点についての画像信号を抽出して、それらをラインA、BおよびCの並び方向位

置（図5～7の左右方向位置）が同じ点に関する画像信号どうしで足し合わせたり、さらにはその足し合わされた信号の平均値を求めたりすることによってなされる。

[0073] また上記1次元画像信号のうちの第2のものは、図5～7に示すラインAに沿った、不溶性担体21上の1次元濃度分布を示す信号である。その生成は、例えば上記2次元画像信号から、試薬S1およびS2の中央位置付近を通る1本の直線に沿った多数点についての画像信号を抽出したり、あるいは上記直線およびそれと平行で試薬S1およびS2を通る何本かの直線に沿った多数点についての画像信号を抽出し、それらを試薬S1およびS2の並び方向位置（図5～7の上下方向位置）が同じ点に関する画像信号どうしで足し合わせたり、さらにはその足し合わされた信号の平均値を求めたりすることによってなされる。

[0074] また上記1次元画像信号のうちの第3のものは、図5～7に示すラインBに沿った、不溶性担体21上の1次元濃度分布を示す信号である。その生成は、例えば上記2次元画像信号から、試薬S3およびS4の中央位置付近を通る1本の直線に沿った多数点についての画像信号を抽出したり、あるいは上記直線およびそれと平行で試薬S3およびS4を通る何本かの直線に沿った多数点についての画像信号を抽出し、それらを試薬S3およびS4の並び方向位置（図5～7の上下方向位置）が同じ点に関する画像信号どうしで足し合わせたり、さらにはその足し合わされた信号の平均値を求めたりすることによってなされる。

[0075] 次に画像処理部81は上記3通りの1次元画像信号から、試薬の呈色状態を測定し、その状態に基づいて検体溶液90を採取した患者（被験者）の疾患の有無を検査し、その検査結果を図3の表示部11に表示させる。この検査は、一例として以下の通りにしてなされる。

[0076] まず画像処理部81は、上記第1の1次元画像信号を、不溶性担体21の長さ方向に関する所定の濃度変化を示すパターンと比較するパターンマッチング処理にかけるとともに、上記第2の1次元画像信号を、不溶性担体21

の幅方向に関する所定の濃度変化を示すパターンと比較するパターンマッチング処理にかける。なお、上記所定の濃度変化とは、被験者が検査対象の疾患に罹っている場合に画像信号に表れる濃度変化である。このようなパターンマッチング処理を行うことにより、試薬 S 1 および S 2 の呈色状態に基づいて、疾患の有無を検出することが可能になる。

[0077] また画像処理部 8 1 は、上記第 1 の 1 次元画像信号と上記第 3 の 1 次元画像信号とを用いて、上記と同様のパターンマッチング処理にかける。なお、このとき用いられるパターンが示す濃度変化は、被験者が上記の疾患とは異なる疾患に罹っている場合に画像信号に表れる濃度変化である。このようなパターンマッチング処理を行うことにより、試薬 S 3 および S 4 の呈色状態に基づいて、上記とは別の疾患の有無を検出することが可能になる。

[0078] そして、上述の検査に関する結果が図 3 の表示部 1 1 に表示される。医師等はこの表示された検査結果から、患者が罹患しているか否かを判断することができる。

[0079] 以上説明したように、試薬 S 1 および S 2 が不溶性担体 2 1 上で 2 次元方向のいずれについても担体全長に亘って連続しない状態に保持されてなるカートリッジ 2 0 を用い、そしてモルフォロジー演算を適用して検査を行えば、ノイズの影響を排除して試薬の呈色状態を精度良く測定し、ひいては高精度の検査結果を得ることができる。その詳しい理由は、先に説明した通りである。

[0080] また本発明においては、特に不溶性担体 2 1 の幅方向について、2 箇所において試薬 S 1 および S 2 が離散して担持されているので、前述したパターンマッチングの確度を上げることができ、それにより、より高精度の検査が可能になる。

[0081] 《第 2 段階の測定》

この第 2 段階の測定においては、まず図 2、4 に示した押圧部 3 0 が駆動されて、そのアーム 3 1 の先端が下降動され、押圧片 3 2 がカートリッジ 2 0 内の洗浄液ポット 2 7 を外部から押し潰す。それにより図 6 に示すように

、洗浄液ポット27に貯えられていた洗浄液91が不溶性担体21の検査部位を洗浄する。このとき洗浄液91は、送液用不溶性担体72で十分に拡がってから、不溶性担体21、吸収用不溶性担体73の順に送液される。

[0082] 次に、図2、4に示した押圧部34が駆動されて、そのアーム35の先端が下降動され、押圧片36がカートリッジ20内の増感液ポット28を外部から押し潰す。それにより図7に示すように、増感液ポット28に貯えられていた増感液92が不溶性担体21の検査部位に送液されて、増感処理がなされる。なおこの増感液92および上記洗浄液91については、前述した特許文献3に詳しい開示がなされており、本発明においてもそれらを適用することができる。

[0083] この増感処理がなされた後、カートリッジ20の検査部位の像が、上述と同様にカメラ42によって撮像される。図3に示す制御部80は、このカメラ42が出力する2次元画像信号を画像処理部81に入力させる。画像処理部81は、この2次元画像信号に対して、前記第1段階の測定において行ったのと同じ処理を施す。それによりこの場合も、ノイズの影響を排除して試薬の呈色状態を精度良く測定し、ひいては高精度の検査結果を得ることが可能になる。

[0084] 以上の説明から明らかなように本実施形態では、モルフォロジー演算部、および呈色状態を測定する手段が画像処理部81から構成されている。

[0085] なお、不溶性担体21の上における試薬の配置状態は、以上説明した実施形態における配置状態に限られるものではなく、その他例えば、一つの疾患を検出するための1種類の試薬を互いに離散させて縦横2箇所ずつ計4箇所に配置する、1種類あるいは2種類以上の試薬を、担体上の一方向について互いに離散させて3箇所以上配置するなどの形態を適宜採用することができる。

[0086] また、以上説明したモルフォロジー演算によるオープニング処理後の2次元画像信号をそのまま利用する代わりに、その2次元画像信号と、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素を用いてなされ

るオープニング処理後の2次元画像信号とを前述した減算処理にかけ、それによって得られた差分信号を用いるようにしてもよい。それにより、試薬の呈色状態をより高精度に測定可能となる。

[0087] また、以上説明した実施形態においては、試薬の部分を撮像して得た画像信号に対してモルフォロジー演算のオープニング処理をかけているが、高濃度高信号レベルの信号に対するオープニング処理と高輝度高信号レベルに対するクロージング処理とは一致するので、試薬の部分を撮像して得た画像信号をレベル反転処理にかけ、その反転処理後の画像信号に対してモルフォロジー演算のクロージング処理をかけるようにしても、上記実施形態におけるのと同じ作用、効果が得られる。そのようにするためには、図3に示す画像処理部81に、画像信号をレベル反転処理する機能と、クロージング処理を行う機能を与えればよい。

[0088] ここで、上記測定に関わる事項について以下簡単に説明する。

[0089] (検体溶液)

本発明の検査装置を用いて分析することのできる検体溶液としては、被験物質(天然物、毒素、ホルモンまたは農薬等の生理活性物質あるいは環境汚染物質等)を含む可能性のあるものである限り、特に限定されるものではなく、例えば、生物学的試料、特に動物(特にヒト)の体液(例えば、血液、血清、血漿、髄液、涙液、汗、尿、膿、鼻水、または喀痰)若しくは排泄物(例えば、糞便)、臓器、組織、粘膜や皮膚、それらを含むと考えられる搾過検体(スワブ)、うがい液、または動植物それ自体若しくはそれらの乾燥体を後述の希釈液で希釈したもの等を挙げることができる。

[0090] 検体溶液はそのままで、あるいは、検体溶液を適当な抽出用溶媒を用いて抽出して得られる抽出液の形で、さらには、この抽出液を適当な希釈剤で希釈して得られる希釈液の形、若しくは抽出液を適当な方法で濃縮した形で用いることができる。

[0091] (標識物質)

本発明で使用することができる標識物質としては、一般的なイムノクロマ

トグラフ法で用いられるような金属微粒子（または金属コロイド）、着色ラテックス粒子、酵素など、有色で視認できる、または、反応により検査できるようになる標識物であれば特に限定されることなく用いることができるが、標識物質を触媒とした金属イオンの還元反応によって、標識物質への金属の沈着でシグナルを増感する場合には、その触媒活性の観点から金属微粒子が好ましい。

[0092] その金属微粒子の材料としては、金属単体、金属硫化物、その他金属合金、または金属を含むポリマー粒子標識を用いることができる。粒子（またはコロイド）の平均粒径は、1 nm～10 μmの範囲にあることが好ましい。ここで、平均粒径とは、透過型電子顕微鏡（TEM）により実測された複数の粒子の径（粒子の最長径）の平均値である。より詳細には、金コロイド、銀コロイド、白金コロイド、鉄コロイド、水酸化アルミニウムコロイド、およびこれらの複合コロイドなどが挙げられ、好ましくは、金コロイド、銀コロイド、白金コロイド、およびこれらの複合コロイドであることが望ましい。特に、金コロイドと銀コロイドが適当な粒径において、金コロイドは赤色、銀コロイドは黄色を示し視認度が高いという観点からより好ましい。金コロイドを用いることにより、銀イオン含有化合物を用いた増感工程を行うことにより増感の前後で標識の色度が変わる（金コロイドは赤く呈色し、増感後は還元された銀イオンが金コロイドに沈着し黒くなる）ため、後述するようにこの変化を検査のエラー判定に用いることができるようになる。金属コロイドの平均粒径としては、約1～500 nmが好ましく、さらには1～100 nmがより好ましい。

[0093] （特異的結合物質）

特異的結合物質としては、被検物質に対して親和性を持つものならば特に限定されることはなく例えば、被験物質が抗原である場合には当該抗原に対する抗体、被験物質がたんぱく質、金属イオンまたは低分子量有機化合物である場合にはこれらに対するアプタマー、被験物質がDNAやRNAなど核酸である場合にはこれらに対して相補的な配列を持つDNAやRNA等の核

酸分子、被験物質がアビジンである場合にはビオチン、被験物質が特定のペプチドの場合にはこれに特異的に結合する錯体、等を挙げることができる。また、上記した例では特異的結合物質と被験物質との関係を入れ替えることもでき、例えば被験物質が抗体である場合には当該抗体に対する抗原を、特異的結合物質として用いることもできる。さらに、上記のような被検物質に対して親和性を持つ物質を一部に含有する化合物等を特異的結合物質として用いることもできる。

[0094] 上記抗体としては具体的に、その被験物質によって免疫された動物の血清から調製する抗血清、抗血清から精製された免疫グロブリン画分、その被験物質によって免疫された動物の脾臓細胞を用いる細胞融合によって得られるモノクローナル抗体、あるいは、それらの断片 [例えば、 $F(a b')_2$ 、 $F a b$ 、 $F a b'$ 、または $F v$ ] を用いることができる。これらの抗体の調製は、常法により行うことができる。

[0095] (不溶性担体)

不溶性担体 21 の材料は、多孔性であることが好ましく、例えば、ニトロセルロース膜、セルロース膜、アセチルセルロース膜、ポリスルホン膜、ポリエーテルスルホン膜、ナイロン膜、ガラス繊維、不織布、布、または糸等が好ましく挙げられる。

[0096] クロマトグラフ担体には、被験物質に対する特異的結合物質を固定化させて検査ラインや所望によりコントロール部位が作製される。特異的結合物質は、特異的結合物質をクロマトグラフ担体の一部に物理的または化学的結合により直接固定化させてもよいし、特異的結合物質をラテックス粒子などの微粒子に物理的または化学的に結合させ、この微粒子をクロマトグラフ担体の一部にトラップさせて固定化させてもよい。

[0097] (増感液)

増感液は、含まれる薬剤が標識物質や被験物質の触媒作用によって反応することにより、呈色あるいは発光する化合物などを生じ、シグナルの増感を起こすことができる溶液である。例えば、金属標識上で、物理現像により金

属銀の析出を起こす銀イオン溶液である。詳細には、写真化学の分野での一般書物（例えば、「改訂写真工学の基礎-銀塩写真編-」（日本写真学会編、コロナ社）、「写真の化学」（笹井明、写真工業出版社）、「最新処方ハンドブック」（菊池真一他、アミコ出版社））に記載されているような、いわゆる現像液を用いることができる。例えば、増感液として銀イオン含有化合物を含む物理現像液を用いれば、銀イオンの還元剤により液中の銀イオンを、現像の核となるような金属コロイド等を中心に還元させることができる。

[0098] また別の例としては、酵素反応を用いた例がある。例えば、ペルオキシダーゼ標識と過酸化水素の作用により色素となる、フェニレンジアミン化合物とナフトール化合物の溶液などが挙げられる。さらに、非特許文献「臨床検査 Vol. 41 no. 9 p. 1020 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-POD系を利用した染色」に記載されているような、西洋わさびペルオキシダーゼ検出の発色基質などでもよい。また、特開2009-156612号公報に記載の発色基質は特に好ましく用いることができる。なお、酵素の代わりに白金微粒子などの金属触媒を用いる系でもよい。

[0099] 別の酵素を用いた例としては、アルカリホスファターゼを標識とし、5-ブロモ-4クロロ-3-インドリルリン酸二ナトリウム塩（BCIP）を基質として発色させるような系もある。以上、呈色する反応を代表に挙げたが、一般的にエンザイムイムノアッセイで用いられるような、酵素と基質の組み合わせであればなんでも良く、化学発光する基質であっても、蛍光を発する基質であってもよい。

[0100] （銀イオン含有化合物）

銀イオン含有化合物としては、有機銀塩、無機銀塩、もしくは銀錯体を用いることができる。好ましくは、水などの溶媒に対して溶解度の高い銀イオン含有化合物であり、硝酸銀、酢酸銀、乳酸銀、酪酸銀、チオ硫酸銀などが挙げられる。特に好ましくは硝酸銀である。銀錯体としては、水酸基やスルホン基など水溶性基を有する配位子に配位された銀錯体が好ましく、ヒドロキシチオエーテル銀等が挙げられる。無機銀塩、もしくは銀錯体は、銀とし

て一般に0.001モル/m<sup>2</sup>~0.2モル/m<sup>2</sup>、好ましくは0.01モル/m<sup>2</sup>~0.05モル/m<sup>2</sup>含有されることが好ましい。

[0101] (銀イオンの還元剤)

銀イオンの還元剤は、銀イオンを銀に還元することができれば、無機・有機のいかなる材料、またはその混合物でも用いることができる。

[0102] 無機還元剤としては、Fe<sup>2+</sup>、V<sup>2+</sup>、Ti<sup>3+</sup>、などの金属イオンで原子価の変化し得る還元性金属塩、還元性金属錯塩を好ましく挙げることができる。無機還元剤を用いる際には、酸化されたイオンを錯形成するか還元して、除去するか無害化する必要がある。

例えば、Fe<sup>2+</sup>を還元剤として用いる系では、クエン酸やEDTAを用いて酸化物であるFe<sup>3+</sup>の錯体を形成し、無害化することができる。本系ではこのような無機還元剤を用いることが好ましく、より好ましくはFe<sup>2+</sup>の金属塩が好ましい。

[0103] なお、上記実施形態においては、呈色状態の増感方法として銀イオン含有化合物を還元剤で還元することにより標識物質を増感させる方法を用いたが、本発明における増感方法はこれに限定されない。増感液は、含まれる薬剤が標識物質や被験物質の触媒作用によって反応することにより、呈色あるいは発光する化合物などを生じ、シグナルの増感を起こすことができる溶液であればよく、例えば上記したような酵素を用いた用液などが挙げられる。

[0104] また上記実施形態においては、アッセイ法としてイムノクロマトグラフ法について説明したが、本発明で適用するアッセイ法はこれに限定されない。いわゆる免疫反応を用いない系でもよく、例えば、抗体を用いずにDNAやRNAなどの核酸で被験物質を捕捉する系でもよいし、さらには被験物質に対する親和性を持つ別の小分子やペプチド、たんぱく質、錯体形成物質等、によって被験物質を捕捉する系であってもよい。

## 請求の範囲

[請求項1]

担体に保持された試薬と検体とを反応させ、  
その試薬の部分を撮像して画像信号を得、  
その画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定して、  
検体に関する検査を行うイムノクロマトグラフ検査方法において、  
前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても  
担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものを、  
前記画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬  
部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォ  
ロジー演算のオープニング処理にかけ、  
このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定  
することを特徴とするイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項2]

前記画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズ  
とされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理に  
かけるとともに、  
前記画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイ  
ズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理  
にかけ、  
前記オープニング処理の各々かけられた後の画像信号の間で減算  
を行って差分信号を求め、  
この差分信号に基づいて前記呈色状態を測定することを特徴とする  
請求項1記載のイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項3]

担体に保持された試薬と検体とを反応させ、  
その試薬の部分を撮像して画像信号を得、  
その画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定して、  
検体に関する検査を行うイムノクロマトグラフ検査方法において、  
前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても  
担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものを、

前記画像信号をレベル反転処理にかけ、

そのレベル反転処理後の画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけ、

このクロージング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定することを特徴とするイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項4]

前記レベル反転処理後の画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけるとともに、

前記レベル反転処理後の画像信号を、呈色した試薬部分による信号変化幅を上回るサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかけ、

前記クロージング処理の各々につけられた後の画像信号の間で減算を行って差分信号を求め、

この差分信号に基づいて前記呈色状態を測定することを特徴とする請求項3記載のイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項5]

前記担体として、前記2次元方向のうちの少なくとも一つの方向に亘り、2箇所以上に離散させて試薬を担持したものをを用いることを特徴とする請求項1から4いずれか1項記載のイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項6]

前記モルフォロジー演算処理にかける前の画像信号を、試薬の呈色以外の要因による信号変化成分を除去する前処理にかけることを特徴とする請求項1から5いずれか1項記載のイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項7]

前記モルフォロジー演算処理後の画像信号から、前記2次元方向のうちの一方に亘る担体の濃度分布を示す1次元画像信号と、前記2次元方向のうちの他方に亘る担体の濃度分布を示す1次元画像信号とを生成し、

それら2通りの1次元画像信号の比較に基づいて検査の有効性を判断することを特徴とする請求項1から6いずれか1項記載のイムノクロマトグラフ検査方法。

[請求項8]

試薬を保持した担体を装填する手段と、

検体と反応した後の前記試薬の部分を撮像して画像信号を得る撮像手段と、

前記画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定する手段とを備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、

前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成されるとともに、

前記画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造要素を用いてモルフォロジー演算のオープニング処理にかける画像処理手段と、

このオープニング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手段とが設けられたことを特徴とするイムノクロマトグラフ検査装置。

[請求項9]

試薬を保持した担体を装填する手段と、

検体と反応した後の前記試薬の部分を撮像して画像信号を得る撮像手段と、

前記画像信号に基づいて前記反応による試薬の呈色状態を測定する手段とを備えてなるイムノクロマトグラフ検査装置において、

前記担体として、その表面に沿った2次元方向のいずれにおいても担体全長に亘って連続しない状態に試薬を保持したものをを用いるように構成されるとともに、

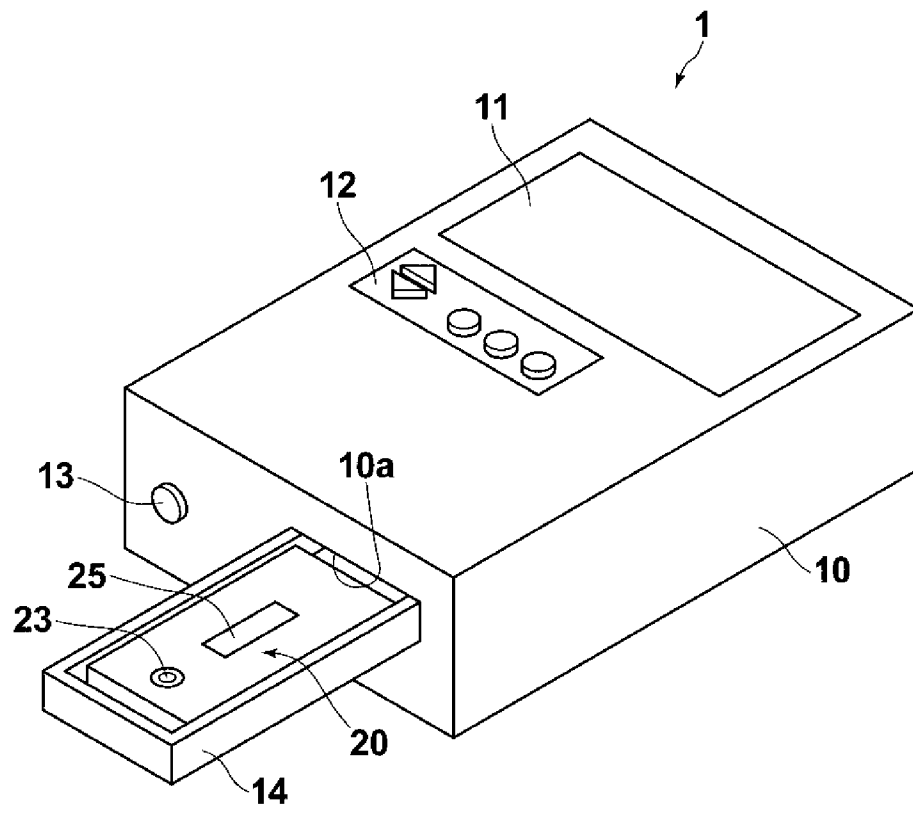
前記画像信号にレベル反転処理を施す手段と、

前記レベル反転処理後の画像信号を、前記2次元方向に関してそれぞれ、呈色した試薬部分による信号変化幅以下のサイズとされた構造

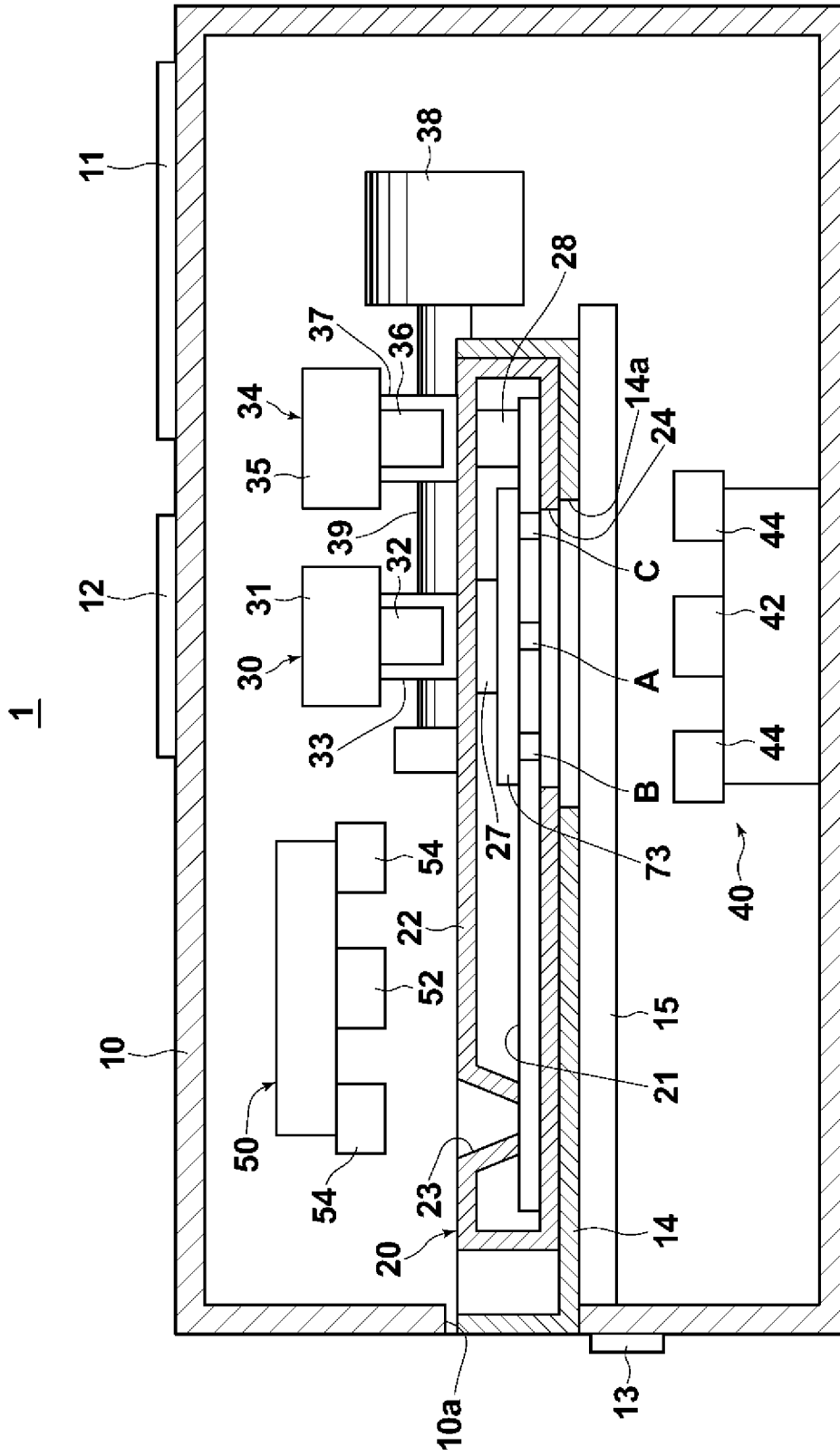
要素を用いてモルフォロジー演算のクロージング処理にかける画像処理手段と、

このクロージング処理後の画像信号に基づいて前記呈色状態を測定する手段とが設けられたことを特徴とする免疫クロマトグラフ検査装置。

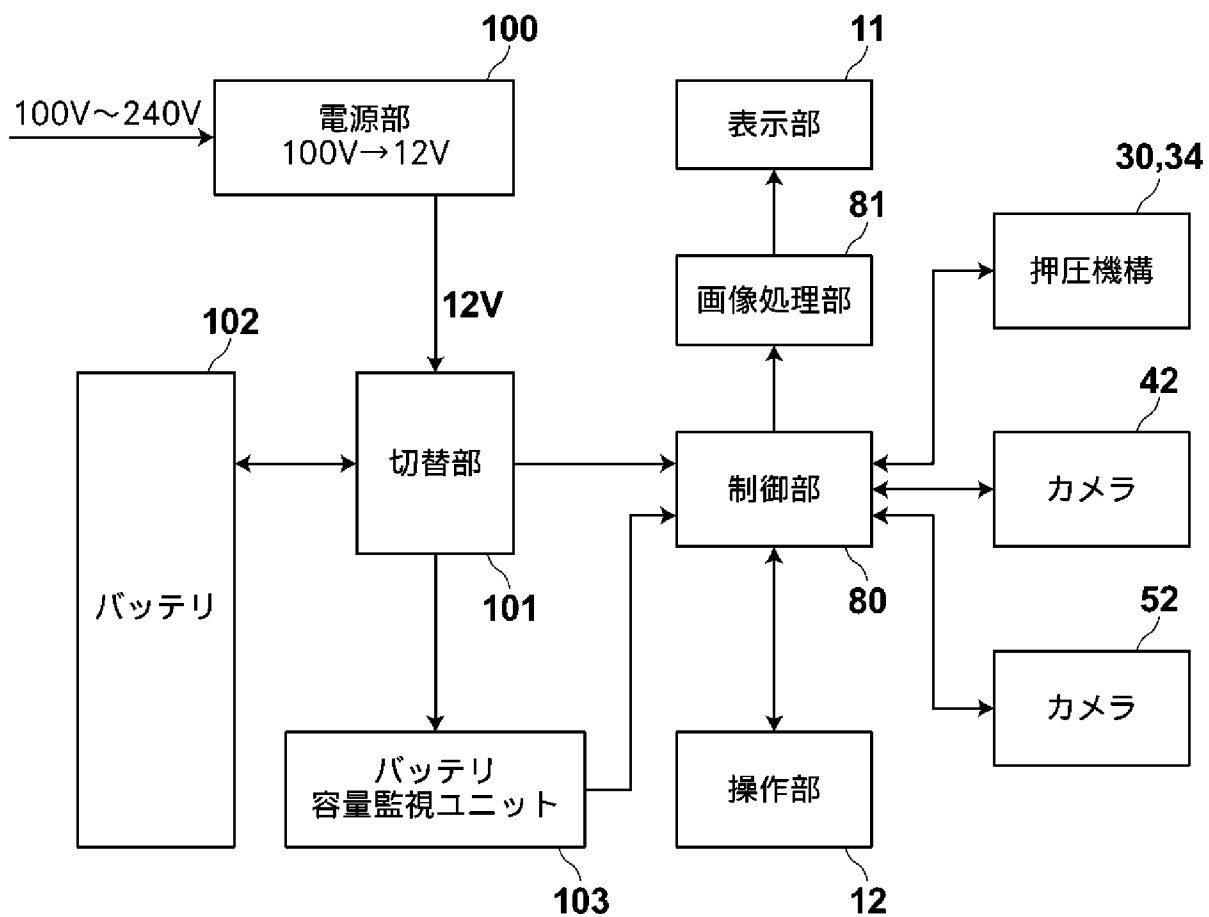
[図1]



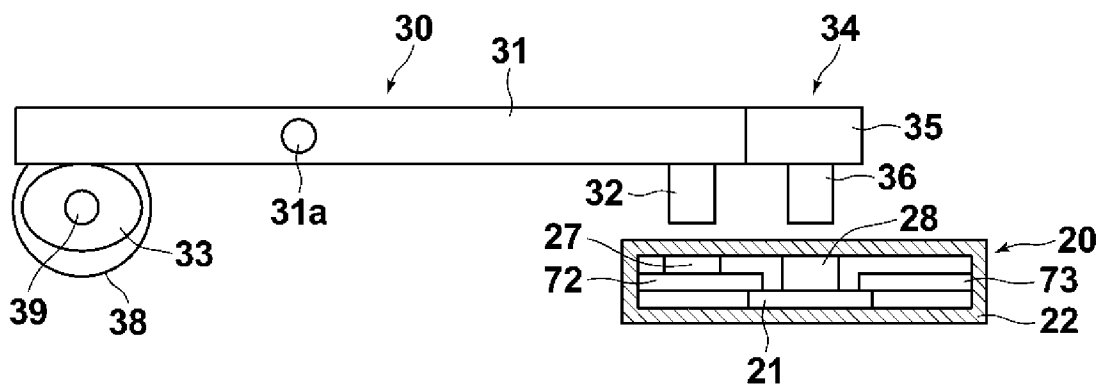
[図2]



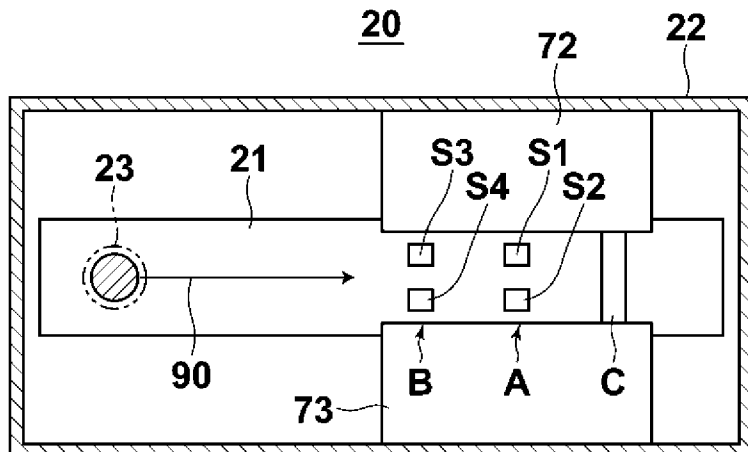
[図3]



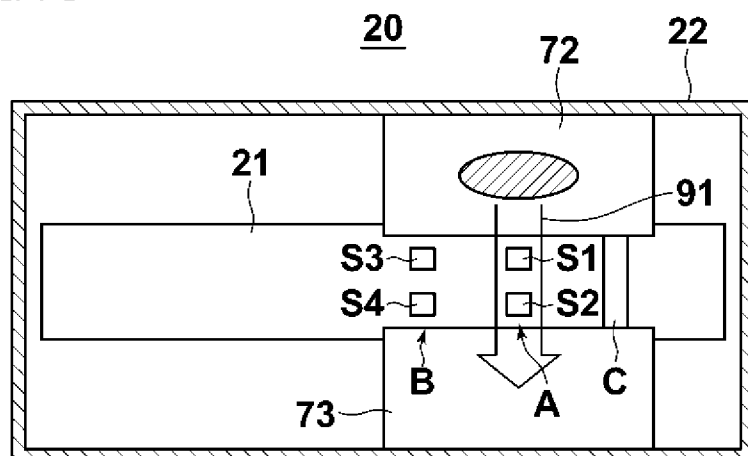
[図4]



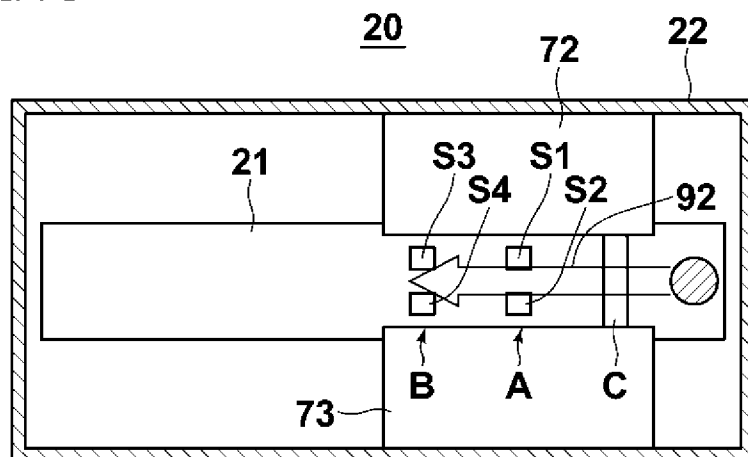
[図5]



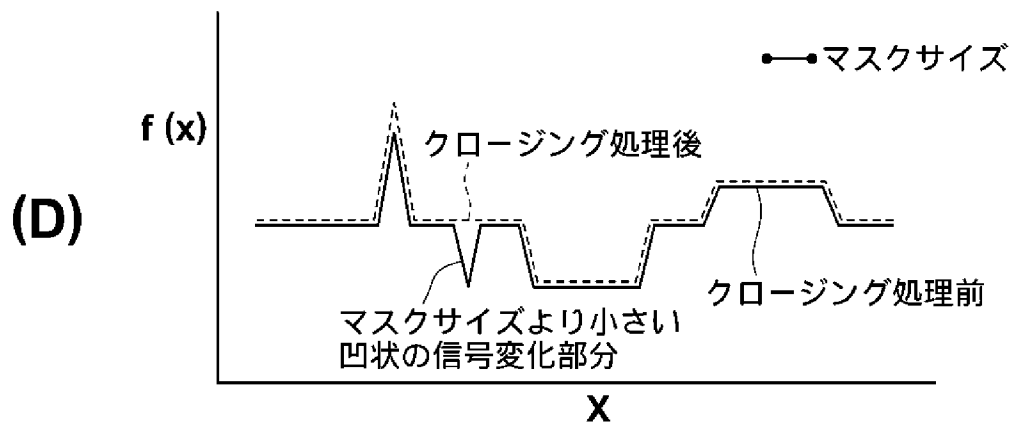
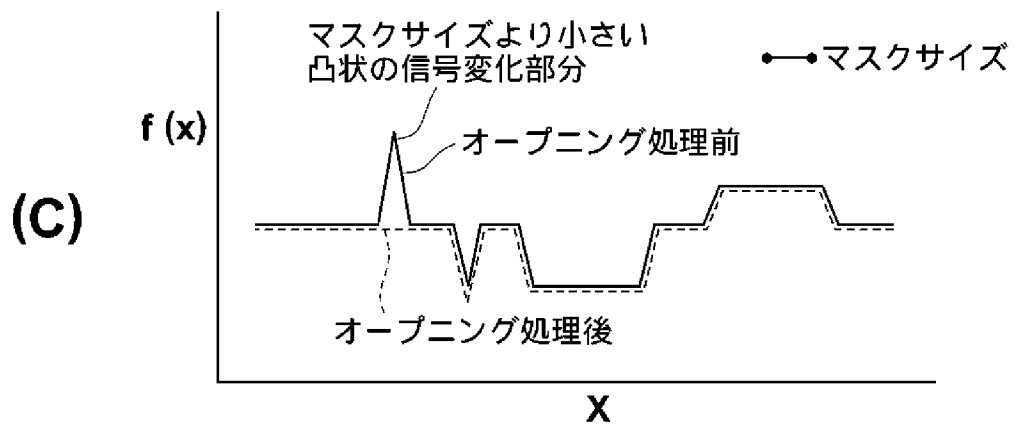
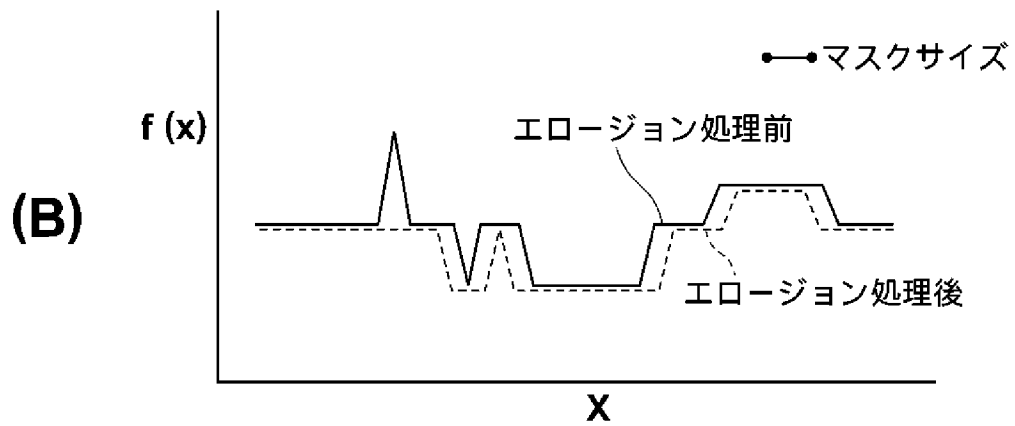
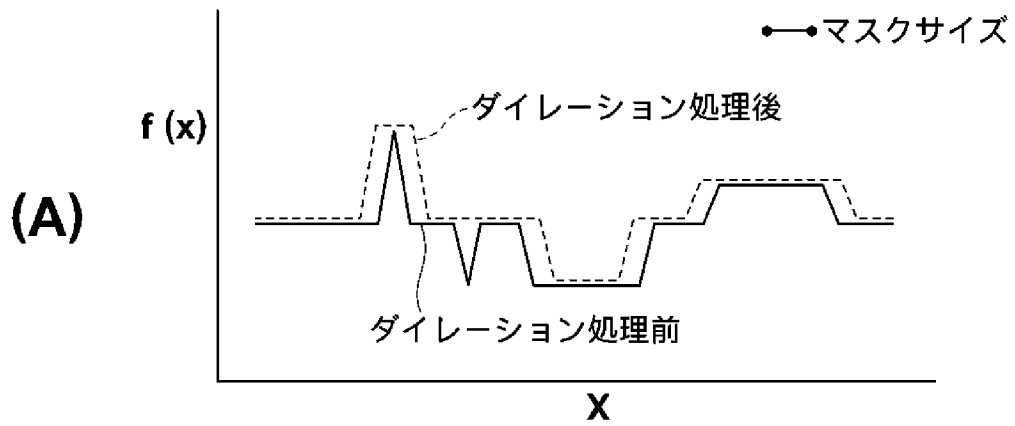
[図6]



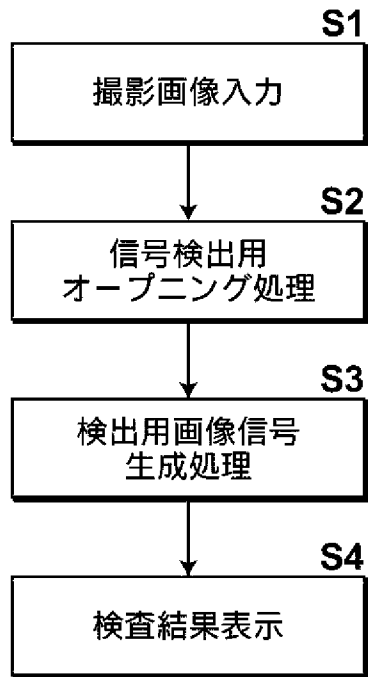
[図7]



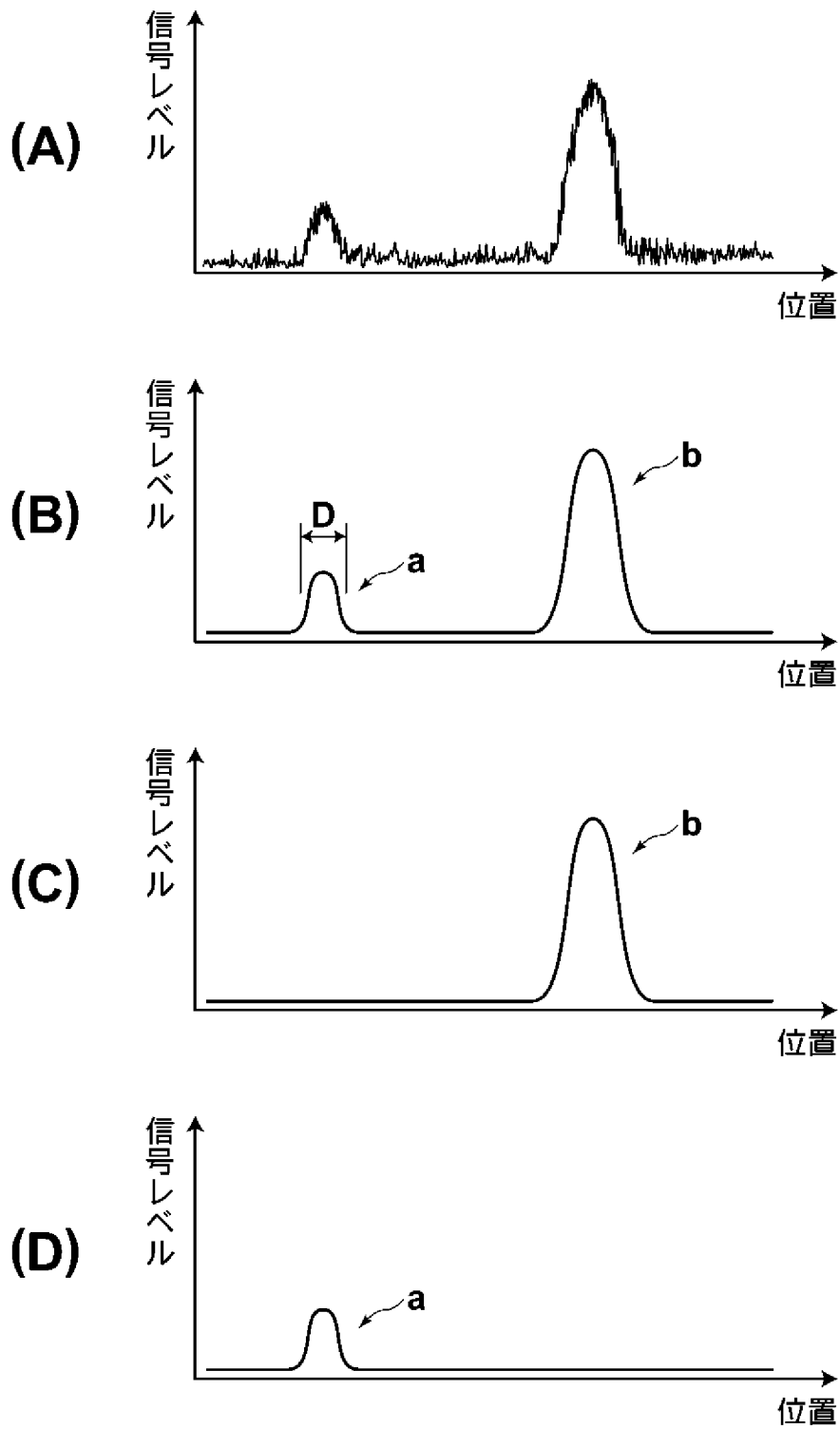
[図8]



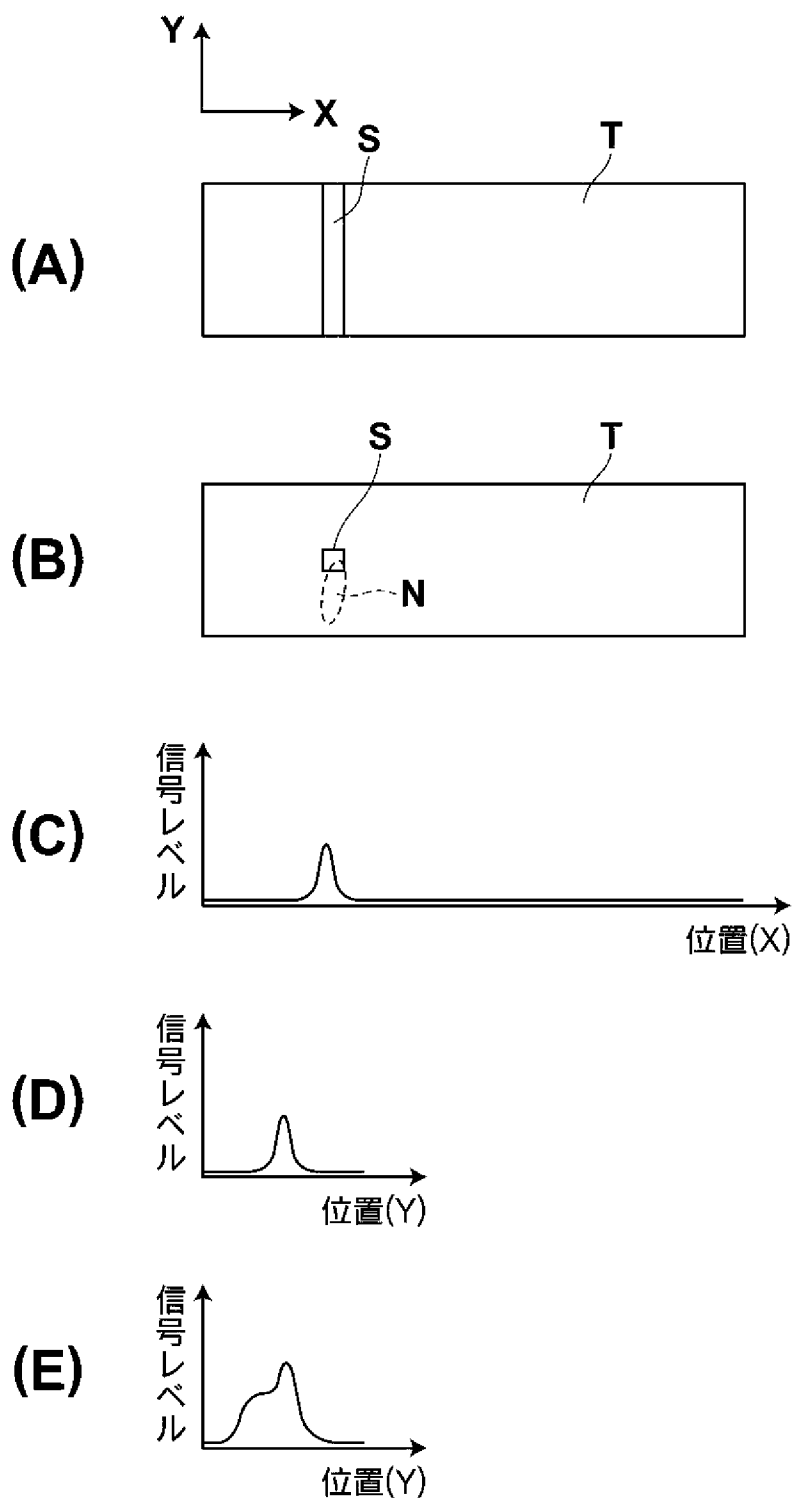
[図9]



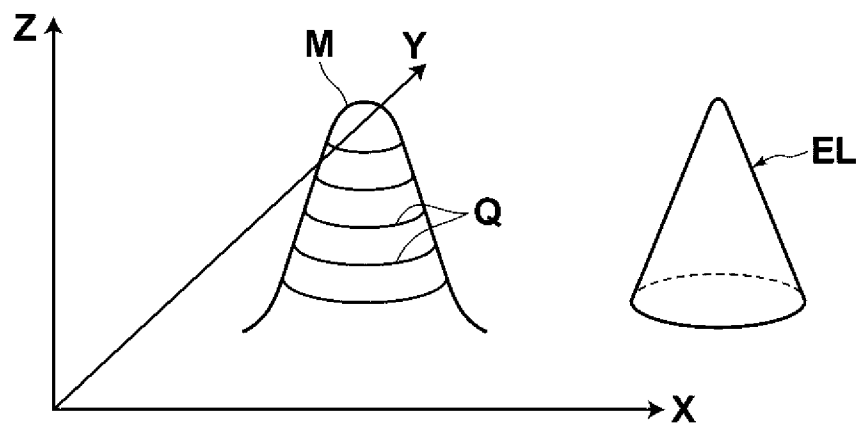
[図10]



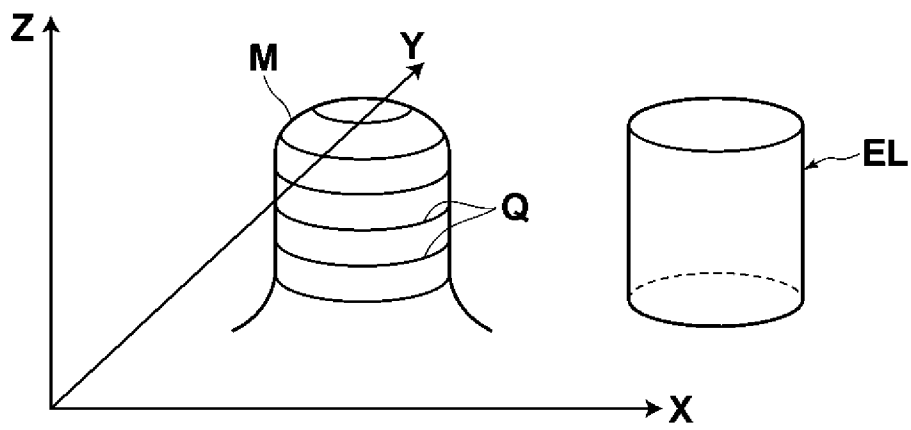
[図11]



[図12]



[図13]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/005379

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

G01N33/543(2006.01)i, G01N21/78(2006.01)i, G06T1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N33/543, G01N21/78, G06T1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-513939 A (Medion Diagnostics GmbH), 02 April 2009 (02.04.2009), abstract; paragraphs [0018], [0036] & US 2007/0248983 A1 & EP 1646876 A & WO 2005/005991 A1 & DE 10330982 A & CA 2531688 A & KR 10-2006-0059958 A & CN 1816746 A & EG 24046 A & NZ 544545 A & ZA 200601129 A & BRA PI0411866 & RU 2353293 C & AU 2004256210 A & IL 172998 D & HK 1094721 A & AT 514092 T	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 December, 2011 (13.12.11)

Date of mailing of the international search report  
20 December, 2011 (20.12.11)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/005379

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-507486 A (Qinetiq Ltd.), 02 March 2006 (02.03.2006), claim 2 & US 2006/0036369 A1      & GB 224626 D & EP 1554680 A              & WO 2004/038633 A1 & DE 60310120 D            & AT 347150 T & AU 2003274337 A	1-9
A	JP 2005-345310 A (Sadahiko NAGAE), 15 December 2005 (15.12.2005), entire text; all drawings (Family: none)	1-9
A	JP 2004-502129 A (Sir Mortimer B., Davis Jewish General Hospital), 22 January 2004 (22.01.2004), page 17 & US 6511849 B1              & EP 1230383 A & WO 2000/060126 A2        & AU 4224400 A & IL 145826 D                 & CA 2268695 A1	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. G01N33/543(2006.01)i, G01N21/78(2006.01)i, G06T1/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. G01N33/543, G01N21/78, G06T1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2011年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-513939 A (メディオン ダイアグノティクス ゲゼルシャ フト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2009.04.02, 要約、 段落【0018】、【0036】 & US 2007/0248983 A1 & EP 1646876 A & WO 2005/005991 A1 & DE 10330982 A & CA 2531688 A & KR 10-2006-0059958 A & CN 1816746 A & EG 24046 A & NZ 544545 A & ZA 200601129 A & BRA PI0411866 & RU 2353293 C & AU 2004256210 A & IL 172998 D & HK 1094721 A & AT 514092 T	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 13.12.2011	国際調査報告の発送日 20.12.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 赤坂 祐樹 電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-507486 A (キネティック リミテッド) 2006. 03. 02, 請求項 2 & US 2006/0036369 A1 & GB 224626 D & EP 1554680 A & WO 2004/038633 A1 & DE 60310120 D & AT 347150 T & AU 2003274337 A	1-9
A	JP 2005-345310 A (長江 貞彦) 2005. 12. 15, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2004-502129 A (サー モーティマー ビー. デイビス ジュ ウィッシュ ゼネラル ホスピタル) 2004. 01. 22, 第 17 頁 & US 6511849 B1 & EP 1230383 A & WO 2000/060126 A2 & AU 4224400 A & IL 145826 D & CA 2268695 A1	1-9