

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4759188号
(P4759188)

(45) 発行日 平成23年8月31日 (2011.8.31)

(24) 登録日 平成23年6月10日 (2011.6.10)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 15/12 (2006.01)

GO 1 N 15/12 B

GO 1 N 21/59 (2006.01)

GO 1 N 21/59 Z

GO 1 N 27/02 (2006.01)

GO 1 N 27/02 D

GO 1 N 33/49 (2006.01)

GO 1 N 33/49 F

GO 1 N 33/49 H

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2001-280203 (P2001-280203)
 (22) 出願日 平成13年9月14日 (2001.9.14)
 (65) 公開番号 特開2002-162339 (P2002-162339A)
 (43) 公開日 平成14年6月7日 (2002.6.7)
 審査請求日 平成20年9月12日 (2008.9.12)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-282458 (P2000-282458)
 (32) 優先日 平成12年9月18日 (2000.9.18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(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 100065248
 弁理士 野河 信太郎
 (72) 発明者 安保 充
 神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
 シスメックス株式会社内

審査官 樋口 宗彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血球検出器及びそれを備えた血液分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単一のオリフィスを有するオリフィス部と、
 オリフィス部へ白血球測定用に調整された第1血液試料を供給する第1供給部と、
 オリフィス部へ赤血球測定用に調整された第2血液試料を供給する第2供給部と、
 第1および第2血液試料が単一のオリフィスを選択的に通過するとき、各血液試料のインピーダンスの変化を検出するためにオリフィスを挟むように設けられた第1および第2電極を備え、

前記第1および第2供給部は、第1および第2血液試料をオリフィスに互いに逆方向に通過させる、血球検出器。

【請求項 2】

第1供給部は、ヘモグロビン測定用試料を収容する透光性の収容部と、収容部に光を照射する光源と、収容部を透過した光を受光する受光部とを備える請求項1記載の血球検出器。

【請求項 3】

第1供給部が第1血液試料を収容する血液試料収容部を備え、第2供給部が第2血液試料をオリフィスへ吐出するノズルと、吐出された第2血液試料を包んでオリフィスを通してシース液を供給するシース液供給部を備える請求項1又は2記載の血液検出器。

【請求項 4】

請求項1乃至3のいずれか1項に記載の血球検出器を組み込んだ血液分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は血液分析用の血球検出器及び血液分析装置に関し、さらに詳しくは、血液試料中の白血球及び赤血球を電気抵抗法で測定する検出器と、各血球の個数、粒度分布を測定する血液分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

図1に示す従来の電気抵抗方式の血液分析装置においては、次のようにして白血球測定及び赤血球測定を行っている。

10

【0003】

(1) バルブV6, V7, V13をオープンにし、排液チャンバ30に陰圧を印加することにより、MIXチャンバ12、白血球検出器10及び赤血球検出器11に滞留されていた残留液を排出する。

【0004】

(2) バルブV1をオープンにして、試料定量ポンプ3を吸引動作させることにより、ピペット1が試料容器2から所定の量だけ血液を吸引する。

【0005】

(3) バルブV2, V8をオープンにして、アウトレットP1とインレットP2が連通するようにバルブV5を切替え、排液チャンバ30に陰圧を印加することによって、希釈液供給部7から希釈液を吸引し、白血球検出器10を洗浄する。その後、同様に、バルブV3, V9をオープンにして、アウトレットP1とインレットP3が連通するようにバルブV5を切替え、排液チャンバ30に陰圧を印加することによって、赤血球検出器11を洗浄する。

20

【0006】

(4) バルブV8をオープンにして希釈ポンプ4を吸引動作させることにより、希釈液供給部7から希釈液を吸引する。その後、バルブV4をオープンにし(バルブV8はクローズ)、希釈液ポンプ4を加圧動作させることにより、MIXチャンバ12に所定の量だけ希釈液を注入する。また、同様に、バルブV8をオープンにして(バルブV4はクローズ)希釈ポンプ4を吸引動作させることにより、希釈液供給部7から希釈液を吸引する。その後、バルブV12をオープンにし(バルブV8、V4はクローズ)、希釈液ポンプ4を加圧動作させることにより、赤血球検出器11に所定の量だけ希釈液を注入する。

30

【0007】

(5) ピペット動作部(図示せず)によってピペット1をMIXチャンバ12に移動させる。その際、(2)で試料容器2から吸引した血液を、バルブV1をオープンにして、試料定量ポンプ3を加圧動作させることにより、MIXチャンバ12に吐出する。これによって、MIXチャンバ12に1段希釈された血液試料が作成される。

【0008】

(6) ピペット動作部(図示せず)によってピペット1をMIXチャンバ12まで移動させ、バルブV1, V45をオープンにし、希釈液ポンプ5を吸引動作させることにより、MIXチャンバ12から前記1段希釈された血液試料を所定の量だけ吸引する。その後、ピペット1を白血球検出器10まで移動させ、希釈液ポンプ5を加圧動作させることにより(バルブV1, V45はオープン)、先程吸引した血液試料を白血球検出器10に吐出する。この血液試料が白血球測定用試料である。

40

【0009】

(7) (6)と同様にして、ピペット動作部(図示せず)によってピペット1をMIXチャンバ12まで移動させ、MIXチャンバ12から前記1段希釈された血液試料を所定の量だけ吸引する。そして、ピペット動作部(図示せず)によってピペット1を赤血球検出器11まで移動させ、前記1段希釈された血液試料を赤血球検出器11に所定の量だけ吐出する。これによって、赤血球検出器11に2段希釈された血液試料が作成される。ここ

50

で赤血球検出器 11 に作成された血液試料が赤血球測定用試料である。

【0010】

(8) アウトレット P4 とインレット P6 が連通するようにバルブ V10 を切替え、溶血剤ポンプ 6 を吸引動作させることにより、溶血剤供給部 8 から溶血剤を吸引する。その後、アウトレット P4 とインレット P5 がオープンになるようにバルブ V10 を切替え、溶血剤ポンプ 6 を加圧動作させることにより、溶血剤を白血球検出器 10 に注入する。これによって、所定の時間の後、白血球検出器 10 の白血球測定用試料中の赤血球が溶血する。

【0011】

(9) アウトレット P1 とインレット P2 が連通するようにバルブ V5 を切替え、排液チャンバ 30 に陰圧を印加することにより、白血球検出器 10 からオリフィス 20 を介して白血球測定用試料を吸引する。ここで、白血球測定用試料がオリフィス 20 を通過する際に発生するインピーダンス変化を電極 13、14 により検出して白血球の粒子数及び粒度分布を得る。同様にして、アウトレット P1 とインレット P3 がオープンになるようにバルブ V5 を切替え、赤血球検出器 11 からオリフィス 21 を介して赤血球測定用試料を吸引する。赤血球測定用試料がオリフィス 21 を通過する際に発生するインピーダンス変化を電極 15、16 により検出して、赤血球及び血小板の粒子数及び粒度分布を得る。

【0012】

(10) バルブ V8 をオープンにして、希釈液ポンプ 4 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 7 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V4、V11、V12 をオープンにし(バルブ V8 はクローズ)、希釈液ポンプ 4 を加圧動作させることにより、MIX チャンバ 12、白血球検出器 10 及び赤血球検出器 11 に希釈液を注入する。

【0013】

(11) バルブ V43 をオープンにし、試料定量ポンプ 3 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 7 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V1 をオープンにし(バルブ V43 はクローズ)、試料定量ポンプを加圧動作させることにより、試料定量ポンプ 3 からピペット 1 までの流路を洗浄する。希釈液がピペット 1 の先端から流出するため、(12) で示す方法で排液チャンバ 30 に吸引する。一方、バルブ V8 をオープンにし、希釈液ポンプ 4 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 7 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V40 をオープンにし(バルブ V8 はクローズ)、希釈液ポンプ 4 を加圧動作させることにより、洗浄スピッツ 17 に希釈液を供給すると、希釈液はアウトレット P10 から流出するため、ピペット 1 の外側を洗浄することができる。こちらも(12)で示す方法で希釈液を排液チャンバ 30 に吸引する。なお、洗浄スピッツ 17 はピペット挿入部 27 を備えており、ピペット挿入部 27 にはピペット 1 が挿入されている。また、ピペット挿入部 27 の側壁には、希釈液を注入するための希釈液注入孔 28 及び希釈液を吸引するための希釈液吸引孔 29 が備えられている。

【0014】

(12) 洗浄スピッツ駆動部(図示せず)により、洗浄スピッツ 17 をピペット 1 に沿って上下移動させ、バルブ V41 をオープンにし、排液チャンバ 30 に陰圧を印加することにより、(11) でピペット 1 から流出した希釈液及び P10 から流出した希釈液をインレット P11 を経由して排液チャンバ 30 へと吸引する。これによって、ピペット 1 の内側及び外側の両方を洗浄する。

【0015】

(13) (1) から(12)までで 1 検体についての測定を終了し、次の試料の測定に備える。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、オリフィス 20、21 は、破損しにくいこと、耐薬品性に優れたこと、加工精度がよいことが求められるため、一般に人工ルビー製の円板に形成される。また、インピーダンス変化を検出するための電極 13、14、15、16 には、耐薬品性に優れた白金

10

20

30

40

50

が使用される。これらは非常に高価であり、白血球検出器及び赤血球検出器の両方にこれらの部品を備えている従来の血液分析装置は非常に高価なものとなっていた。また、白血球検出器及び赤血球検出器を別々に備えていることにより、希釈液を注入する希釈液ポンプや流路を切り替えるためのバルブがそれぞれの検出器に必要となり、機器が複雑化・大型化・コストアップしていた。

【 0 0 1 7 】

本発明は、上記のような事情を考慮してなされたもので、白血球測定と赤血球測定を1つの検出器で高精度かつ簡単に行うことができる検出器を提供することにある。さらに、血液分析装置を単純化・小型化・コストダウンすることにある。

【 0 0 1 8 】

【課題を解決するための手段】

この発明は、単一のオリフィスを有するオリフィス部と、オリフィス部へ白血球測定用に調整された第1血液試料を供給する第1供給部と、オリフィス部へ赤血球測定用に調整された第2血液試料を供給する第2供給部と、第1および第2血液試料が単一のオリフィスを選択的に通過するとき、各血液試料のインピーダンスの変化を検出するためにオリフィスを挟むように設けられた第1および第2電極を備え、前記第1および第2供給部は、第1および第2血液試料をオリフィスに互いに逆方向に通過させる、血球検出器を提供するものである。

【 0 0 1 9 】

【発明の実施の形態】

この発明の血球検出器は、単一のオリフィスを有するオリフィス部と、オリフィス部へ白血球測定用に調整された第1血液試料を供給する第1供給部と、オリフィス部へ赤血球測定用に調整された第2血液試料を供給する第2供給部と、第1および第2血液試料が単一のオリフィスを選択的に通過するとき、各血液試料のインピーダンスの変化を検出するためにオリフィスを挟むように設けられた第1および第2電極を備える。

【 0 0 2 0 】

第1および第2血液試料はオリフィスを同一方向に通過してもよいし、互いに逆方向に通過してもよい。

第1血液試料を白血球測定用試料とし、第2血液試料を赤血球測定用試料とすることができる。

第1供給部は、ヘモグロビン測定用試料を収容する透光性の収容部と、収容部に光を照射する光源と、収容部を透過した光を受光する受光部とを備えてもよい。

【 0 0 2 1 】

第2供給部は、赤血球測定用試料をシース液に包んでオリフィスを通過させるシースフロー手段を備えることができる。

そのシースフロー手段は、赤血球測定用試料をオリフィスへ吐出するノズルと、赤血球測定用試料を包んでオリフィスを通過させるシース液を供給するシース液供給部を備えてもよい。

第1および第2供給部はそれぞれ第1および第2血液試料収容部を備えることができる。

【 0 0 2 2 】

第1供給部が第1血液試料を収容する血液試料収容部を備え、第2供給部が第2血液試料をオリフィスへ吐出するノズルと、吐出された第2血液試料を包んでオリフィスを通過させるシース液を供給するシース液供給部を備えてもよい。

第1および/または第2供給部は血液試料を攪拌するための空気供給部を備えることができる。

第1および/または第2供給部の上部は開放されていても閉鎖されていてもよい。

シース液には血液試料を作成するための希釈液を使用することができる。

第2供給部が第2血液試料収容部の内部に洗浄液を供給するための洗浄液供給部を備えることができる。

洗浄液供給部は洗浄液を第2血液試料供給部の下部から供給して上部から排出することが

10

20

30

40

50

好ましい。

これによって、第2血液試料収容部内部の気泡を有効に除去することができる。

この発明は、他の観点から上記血球検出器を組み込んだ血液分析装置を提供する。

【0023】

この発明では血球検出のために電気抵抗法を用いるが、電気抵抗法においては、オリフィスを通過する際の粒子の通過位置によって検出信号に差が生じること、接近して通過した複数の粒子が1個の粒子として計測されること、オリフィスを通過後の粒子がオリフィス周辺に滞留してノイズの原因になること等がありこれらを解決するためにシースフロー方式を好適に用いることができる。

【0024】

シースフロー方式とは、測定用試料をシース液で囲んでオリフィスに供給する方式を言う。この方式によれば、粒子は、オリフィスの中心を、粒子どうしが接近することなく通過することができる。従って、この発明において、前記オリフィスへ前記赤血球測定用試料をシース液に包んで供給するためのノズルを備えていることが好ましい。これによって、赤血球及び血小板の測定精度を大幅に上げることができる。また、赤血球測定用試料の測定倍率を大幅に小さくすることができるため、希釈液の消費量を減少することができ、また、測定時間も大幅に短縮することができる。

【0025】

血液検査の基本的な測定項目には、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血小板数(PLT)、ヘモグロビン量(HGB)、及びヘマトクリット(HCT)の5項目が知られている。ここでヘマトクリットは赤血球測定信号を処理することによって求められる。従って本発明に係る血球検出器は、さらにヘモグロビン量を測定するためにヘモグロビン測定用試料を収容するヘモグロビン試料収容部を備えていることが好ましい。これによって、本発明の血球検出器を備えた血液分析装置は、血液検査の基本的な測定項目をすべて測定することができる。

【0026】

白血球、赤血球、血小板の血球測定のうち、赤血球は正常検体で400万個/ μ l程度、血小板は、20万個/ μ l程度と個数が1桁の差であり、血球の大きさが異なるため、同じ試料で同時に測定することができる。

【0027】

しかし、白血球は正常検体で5000個/ μ l程度と個数が赤血球に対しておよそ3桁個数が少ないうえ、血球の大きさが赤血球と同程度のものも多いため、同じ試料で同時に測定することは困難である。そこで、白血球測定の際は、赤血球を溶血処理した試料を用いる。なお、この白血球測定用溶血処理を行う溶血剤は、その組成によってはヘモグロビン測定用に溶血処理を行う溶血剤を兼ねることができる。

【0028】

血球測定の際、血球は所定の間隔で前記オリフィスを通過することが分析精度を確保するうえで好ましく、従って単位容積あたりの個数が異なる白血球と赤血球とは測定対象となる血液に対して異なる希釈倍率で希釈されて別々に測定される。血液中の血小板と赤血球の個数は白血球の個数に比べ2~3桁多いため、希釈倍率も赤血球測定用試料では白血球測定用試料に比べそれに比例して高くせねばならない。

【0029】

よって例えば、赤血球測定用試料では血液を25000倍に、白血球測定用試料では血液を500倍にそれぞれ希釈した血液試料が各検出部に供給される。なお、シースフロー方式を採用すれば、白血球測定用試料500倍に対して赤血球測定用試料750倍程度まで倍率を下げるができる。

【0030】

測定時の血液に対する希釈倍率は、前記のように赤血球測定用試料と白血球測定用試料との間で差がある。また、一度の希釈で高倍率、例えば25000倍の血液試料を調整しようとするれば、血液の量が希釈液の量にたいして微量であるため、血液量の誤差の影響を大

10

20

30

40

50

きく受けてしまう。そこで、例えば、赤血球測定用の血液試料は２段希釈（１回希釈した試料を再度希釈すること）して、白血球測定用の血液試料は１段希釈（１回希釈すること）してそれぞれ血液試料が調整されることが好ましい。

【００３１】

【実施例】

以下、図面に示す実施例に基づいてこの発明を詳述する。これによってこの発明が限定されるものではない。

実施例 1

図２は実施例１に用いる血球検出器の要部切り欠き正面図であり、図３はその要部切り欠き側面図である。図４は実施例１に係る血液分析装置の流体回路図である。図４に示される実施例１に係る血液分析装置のバルブ、検出器、ポンプ、排液チャンバ等はニップルを介してチューブで接続されている。

10

【００３２】

図２と図３に示すように、血球検出器５０は、第１血液試料収容部３１と、第２血液試料収容部３６と、第３血液試料収容部４２と、オリフィス３３を有する円板３０と、ジェットノズル３２と、インピーダンスの変化を検出するための電極３４、３５（電極３４がマイナス電極、電極３５がプラス電極）とを備える。ここで、オリフィス３３の直径は白血球及び赤血球が通過できる大きさにしてある。

血球検出器５０は透光性のポリサルホン樹脂製である。円板３０はルビー製である。電極３５はステンレス鋼製であり、電極３４は白金製である。電極３４は第１血液試料収容部３１に内部に突出している。電極３５は第２血液試料収容部３６の内部に露出している。ジェットノズル３２はステンレス製鋼であり、ノズルの直径は１３０μmである。

20

【００３３】

また、血球がオリフィス３３の中心を通過した場合と、中心以外を通過した場合とでは、電極３４、３５で検出するインピーダンス変化に差が生じるため、測定精度が低下する。つまり、血球の直径に対してオリフィス３３の直径が大きすぎると、血球がオリフィス３３を通過する位置が一定しないため、測定精度が低下する。これらのことを踏まえて、オリフィス３３の直径は５０～１００μmの範囲で、最適値、例えば８０μmに設定される。

【００３４】

30

また、本実施例では、第１血液試料収容部３１と第３血液試料収容部４２は一体化されている。また、第３血液試料収容部４２は光を透過することが出来るよう、透明なポリサルホン樹脂製の角柱となっている。なお、材質はポリサルホン樹脂に限定されるものではなく、例えば、ガラス製であってもよく、形状も必ずしも角柱である必要はなく、円柱状、またはそれらの形状を組み合わせたものなども使用できる。

【００３５】

図３に示すように血球検出器５０は、第３血液試料収容部４２を両側から挟むように設けられたランプ６６と受光部６７を備える。ランプ６６は発光ダイオードであり、受光部６７はフォトダイオードである。なお、ランプ６６からは波長５５５nmの光が出射され、第３血液試料収容部４２を透過した光の強度が受光部６７によって検出されるようになっている。ランプ６６と受光部６７はヘモグロビン量（HGB）の測定に用いられる。

40

【００３６】

また、図４に示す希釈液ポンプ５１及び溶血剤ポンプ５３によって押出される希釈液及び溶血剤は希釈液注入ノズル８０及び溶血剤注入ノズル８１を経由して、第１血液試料収容部３１に注入することができる。さらに、第２血液試料収容部３６には外部の流体回路に接続するため、ニップル８２、８３が設けられている。第１血液試料収容部３１及び第３血液試料収容部４２内の液は排出用ニップル８４から排出することができる。第３血液試料収容部４２には試料を攪拌するために空気を供給するニップル９０が設けられ、ジェットノズル３２の基端には試料供給用ニップル９１が設けられている。

【００３７】

50

ニッブル 8 2 は第 2 血液試料収容部 3 6 に洗浄液を注入するために使用され、ニッブル 8 3 は第 2 血液試料収容部 3 6 から洗浄液を排出するために使用される。このように、第 2 血液試料収容部 3 6 の下部から洗浄液を注入し上部から排出することによって、第 2 血液試料収容部 3 6 内部での気泡の発生を防止することができる。これによって、気泡除去のために特別な洗浄液を使用する必要がなくなり、洗浄液として希釈液を使用することが可能となる。

【 0 0 3 8 】

また、図 4 に示す M I X チャンバ 5 5、第 1 血液試料収容部 3 1 の上部はオープンになっており、ピペット 6 1 により上から試料等を注入することができる。図 4 に示す希釈液ポンプ 5 1、試料定量ポンプ 5 2、溶血剤ポンプ 5 3 はステッピングモータ 5 8、5 9 によって動作する。V 1 4 ~ V 1 8、V 2 0 ~ V 2 4、V 3 0、V 3 3、V 3 5 ~ V 3 8 は電磁バルブを表わし、これらのバルブは通常クローズの状態であるものとする。

【 0 0 3 9 】

図 9 は実施例 1 に係る血液分析装置の電気回路のブロック図である。

図 9 に示すように、信号処理部 2 0 0 は、信号処理部 2 0 0 の各種処理条件を設定する入力部 2 0 1 からの信号を受けて、電磁バルブ V 1 4 ~ V 1 8、V 2 0 ~ V 2 4、V 3 0、V 3 3、V 3 5 ~ V 3 8、ステッピングモータ 5 8、5 9 およびピペット 6 1 を駆動するピペット駆動部 2 0 3 へ駆動信号を出力するようになっている。また、信号処理部 2 0 0 は、ランプ 6 6 を点灯し、受光部 6 7 および電極 3 4、3 5 からの信号を受ける。

【 0 0 4 0 】

信号処理部 2 0 0 は電極 3 4、3 5 からの信号を処理して W B C、R B C、P L T および H C T を測定し、受光部からの信号を処理してヘモグロビン量 (H G B) を算出する。これらの値は出力部 2 0 2 から出力される。

【 0 0 4 1 】

信号処理部 2 0 0 は、C P U、R O M、R A M を有するマイクロコンピュータと、電磁バルブ V 1 4 ~ V 1 8、V 2 0 ~ V 2 4、V 3 0、V 3 3、V 3 5 ~ V 3 8、ステッピングモータ 5 8、5 9、ピペット駆動部 2 0 3 およびランプ 6 6 を駆動する駆動回路とから構成される。ランプ 6 6 は発光ダイオードであり、受光部はフォトダイオードからなる。ピペット駆動部 2 0 3 はピペットを垂直および水平方向に駆動するステッピングモータを備える。

【 0 0 4 2 】

白血球測定シーケンス

白血球測定は次のシーケンスに従って実行される。

(1) バルブ V 3 0 をオープンにして試料定量ポンプ 5 2 を吸引動作させることにより、ピペット 6 1 が試料容器 6 0 から所定の量だけ血液を吸引する。
(2) バルブ V 1 4、V 3 8 をオープンにして排液チャンバ 4 0 に陰圧を印加することにより、第 1 血液試料収容部 3 1 及び M I X チャンバ 5 5 の残留液を排液チャンバ 4 0 に排出する。

【 0 0 4 3 】

(3) V 2 2 をオープンにして希釈液ポンプ 5 1 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 2 5 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 2 3 をオープンにして (V 2 2 はクローズ)、希釈液ポンプ 5 1 を加圧動作させることにより、M I X チャンバ 5 5 に所定の量だけ希釈液を注入する。

【 0 0 4 4 】

(4) ピペット駆動部 (図示せず) によりピペット 6 1 を M I X チャンバ 5 5 の位置に移動させ、前記吸引した血液を M I X チャンバ 5 5 に注入する。これによって 1 段希釈された血液試料が M I X チャンバ 5 5 の中で作成される。

【 0 0 4 5 】

(5) バルブ V 2 2 をオープンにして、希釈液ポンプ 5 1 を吸引動作することにより、希釈液供給部 2 5 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 1 7 をオープンにし (バルブ V

10

20

30

40

50

22はクローズ)、希釈液ポンプ51を加圧動作することにより、第1血液試料収容部31に所定の量だけ希釈液を注入する。同時に、バルブV24をオープンにして、溶血剤ポンプ53を吸引動作することにより、溶血剤供給部26から溶血剤を吸引する。その後、バルブV21をオープンにし(バルブV24はクローズ)、溶血剤ポンプ53を加圧動作することにより、第1血液試料収容部31に溶血剤を所定の量だけ注入する。

【0046】

(6) ピペット61で(4)で希釈血液試料をMIXチャンバ55から所定の量(MIXチャンバ内の試料の半分以下)だけ吸引し、ピペット駆動部(図示せず)によりピペット61を第1血液試料収容部31の位置に移動させ、前記吸引した希釈血液試料を第1血液試料収容部31に吐出する。これによって2段希釈した白血球測定用試料が作成される。この時、ニップル90から第2血液試料収容部42に空気を供給すれば、試料が攪拌される。

10

【0047】

なお、第1血液試料収容部31に注入する希釈液の量を調整することにより、後述する赤血球測定用試料の濃度より濃い試料を作成することが可能である。また、ここに示したように2段希釈して白血球測定用試料を作成する必要は必ずしもなく、1段希釈した白血球測定用試料をそのまま使用することも可能である。また、本実施例では、白血球測定用試料の濃度が500倍となるよう、各吸引、注入量を調整する。また、所定の時間が経過することにより、溶血剤により赤血球が溶血される。

【0048】

20

(7) バルブV15, V16, V18, V20, V25をオープンにして排液チャンバ40に陰圧を印加することにより、希釈液供給部25から希釈液を吸引し、ニップル82, 83、バルブV18, V20, V16, V15を経由して、排液チャンバ40に排出する。これによって、第2血液試料収容部36を希釈液で満たすことができ、第2血液試料収容部36内の汚れ、気泡も除去することができるため、白血球測定をする際に汚れ、気泡によって誤差が生じることを防ぐことができる。

【0049】

(8) バルブV25をクローズにし(バルブV15, V16, V18, V20はオープン)、排液チャンバ40に陰圧を印加することにより、第1血液試料収容部31からオリフィス33、第2血液試料収容部36、ニップル83、バルブV18, V20, V16, V15を経由して、白血球測定用試料を吸引する。この際に生じるインピーダンス変化が電極34、電極35で検出されて白血球数及び粒度分布が得られる。

30

【0050】

赤血球測定シーケンス

続いて、赤血球測定が次のシーケンスに基づいて実行される。

(1) バルブV15, V16, V18, V20, V25をオープンにして排液チャンバ40に陰圧を印加することにより、希釈液供給部25から希釈液を吸引し、ニップル82, 83、バルブV18, V20, V16, V15を経由して、排液チャンバ40に排出する。これによって、第2血液試料収容部36に希釈液を満たすことができる。また、これによって、白血球測定終了後に残留している白血球測定用試料を除去することができ、また、第2血液試料収容部36内の気泡も除去できる。

40

【0051】

(2) バルブV14をオープンにして排液チャンバ40に陰圧を印加することにより、第1血液試料収容部31の残留液を排液チャンバ40に排出する。

(3) バルブV22をオープンにして、希釈液ポンプ51の吸引動作を行うことにより、希釈液供給部25から希釈液を吸引する。その後、バルブV17をオープンにし(バルブV22はクローズ)、希釈液ポンプ51を加圧動作することにより、第1血液試料収容部31に所定の量だけ希釈液を注入する。

【0052】

(4) バルブV22をオープンにし、希釈液ポンプ51を吸引動作させることにより、希

50

积液供給部 25 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 33 , V 16 , V 20 をオープンにし (バルブ V 22 はクローズ)、希釈液ポンプ 51 を加圧動作させることにより、バルブ V 20 , V 16 , V 33 を経由して、MIX チャンバ 55 に所定の量だけ希釈液を注入する。MIX チャンバ 55 には白血球測定の際に作成した血液試料が残留しているため、これで、2 段希釈された赤血球測定用試料が作成されたこととなる。なお、本実施例では、赤血球測定用試料の濃度が 750 倍となるよう各吸引、注入量を調整する。

【0053】

(5) バルブ V 33 , V 16 , V 20 をオープンにした状態で (V 22 はクローズ)、希釈液ポンプ 51 を吸引動作させることにより、MIX チャンバ 55 から前記赤血球測定用試料を流路 65 まで吸引する。

10

(6) バルブ V 33 , V 20 をクローズにし (V 16 はオープンのまま)、試料定量ポンプ 52 を加圧動作させることにより、前記赤血球測定用試料をバルブ V 16 を経由して、ジェットノズル 32 からオリフィス 33 を介して第 1 血液試料収容部 31 へと押し出す。

【0054】

(7) 上記 (6) と同時に、バルブ V 22 をオープンにし、希釈液ポンプ 51 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 25 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 18 をオープンにし (バルブ V 22 はクローズ)、希釈液ポンプ 51 を加圧動作させることにより、希釈液を V 18、ニップル 83 を経由して、第 2 血液試料収容部 36 からオリフィス 33、第 1 血液試料収容部 31 へと押し出す。これによって、前記赤血球測定用試料が希釈液で包まれてシースフローが形成されオリフィス 33 を通過する。これによって、赤血球測定の精度が大幅に向上する。前記赤血球測定用試料及び希釈液がオリフィス 33 を通過する際に生じるインピーダンス変化が電極 34、電極 35 で検出されて赤血球数及び血小板数及びそれらの粒度分布が得られる。

20

【0055】

検出器洗浄シーケンス

次の血液試料の測定に備えるために検出器洗浄が次のシーケンスに基づいて実行される。

(1) バルブ V 14 をオープンにして排液チャンバ 40 に陰圧を印加することにより、第 1 血液試料収容部 31 の残留液を排液チャンバ 40 に排出する。

(2) バルブ V 22 をオープンにして、希釈液ポンプ 51 を吸引動作することにより、希釈液供給部 25 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 17 をオープンにし (バルブ V 22 はクローズ)、希釈液ポンプ 51 を加圧動作することにより、第 1 血液試料収容部 31 に所定の量だけ希釈液を注入する。

30

【0056】

(3) バルブ V 15 , V 16 , V 18 , V 20 , V 25 をオープンにして排液チャンバ 40 に陰圧を印加することにより、希釈液供給部 25 から希釈液を吸引し、ニップル 82 , 83、バルブ V 18 , V 20 , V 16 , V 15 を経由して、排液チャンバ 40 に排出する。これによって、第 2 血液試料収容部 36 及びその周辺の流路を洗浄することができ、また、洗浄終了後は、希釈液が満たされた状態となる。

【0057】

(4) V 37 をオープンにし、試料定量ポンプ 52 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 25 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 30 をオープンにし (バルブ V 37 はクローズ)、試料定量ポンプ 52 を加圧動作させることにより、試料定量ポンプ 52 からピペット 61 までの流路を洗浄する。

40

【0058】

ここで、希釈液がピペット 61 の先端から流出するため、(5) で示す方法で排液チャンバ 40 に吸引する。一方、バルブ V 22 をオープンにし、希釈液ポンプ 51 を吸引動作させることにより、希釈液供給部 25 から希釈液を吸引する。その後、バルブ V 35 をオープンにし (バルブ V 22 はクローズ)、希釈液ポンプ 51 を加圧動作させることにより、洗浄スピッツ 48 に希釈液を供給する。なお、洗浄スピッツ 48 は図 1 の洗浄スピッツ 29 と同じものを使用しているため説明を省略する。

50

【0059】

(5) 洗浄スピッツ駆動部(図示せず)により、洗浄スピッツ48をピペット61に沿って移動させ、V36をオープンにし、排液チャンバ40に陰圧を印加することにより、(4)で使用した希釈液を排液チャンバ40へと吸引する。(図1の従来の技術で示した方法と同じ方法で実施できる。)これによって、ピペット61を洗浄することができる。

【0060】

ヘモグロビン測定シーケンス

ヘモグロビンを測定する方法として溶血処理した血液試料を吸光度測定する方法が用いられる。ここで、例えば、溶血剤としてストマトライザーWH(シスメックス(株)製)を使用すれば、白血球測定とヘモグロビン測定の両方に有効な溶血をすることができる。また、吸光度の測定は第3血液試料収容部42に希釈液を滞留させた場合の吸光度をランプ66及び受光部67によってブランク値を測定し、次に第3血液試料収容部42にヘモグロビン測定用試料を滞留させた場合の吸光度を測定し、両者の差からヘモグロビン量を計算する。

【0061】

そこで、ヘモグロビン測定が次のシーケンスに基づいて実行される。

(1) 検出器50を洗浄する際、つまり、赤血球測定が終了した後、希釈液を第1血液試料収容部31に滞留させた際(検出器洗浄シーケンス(2))の第3血液試料収容部42の吸光度(ブランク値)をランプ66及び受光部67によって測定する。

【0062】

(2) 次に、白血球測定シーケンス(8)の直前、つまり、バルブV25をクローズにし(バルブV15, V16, V18, V20はオープン)排液チャンバ40に陰圧を印加することにより第1血液試料収容部31からオリフィス33を通して第2血液試料収容部36に白血球測定用試料を吸引するシーケンスの直前に第3血液試料収容部42の吸光度をランプ66及び受光部67によって測定することができる。

(3) 両者の吸光度の差からヘモグロビン量を周知の方法で計算する。

【0063】

なお、図8は、実施例1に係る血液分析装置の動作の理解を助けるため、各部分ごとの動作を左から右に時系列順に示したタイミングチャートである。各ハッチング部分が、時間を表わしている。

【0064】

実施例2

実施例1の検出器では、白血球測定用試料を吸引し、赤血球測定用試料を押出す方法をとったが、この実施例の検出器では両試料を吸引するようにしている。実施例2を図5～図7を参照して説明する。図5は実施例2の血球検出器50aの正面図、図6は図4のA-A矢視断面図であり、図7は図5のB-B矢視断面図である。

【0065】

図5～図7に示すように、血球検出器50aは、白血球測定用試料を溜める第1血液試料収容部31aと、赤血球測定用試料を溜める第2血液試料収容部36aと、オリフィス33aを有する円板30aと、インピーダンスの変化を検出するための電極34a, 35a(電極34aがマイナス電極、電極35aがプラス電極)と、電極34aを配置する電極室120とを備える。また、白血球測定の際には、白血球測定用試料は、第1血液試料収容部31aから流路114及び電極室120を経由して、オリフィス33aを通過する。同様に、赤血球測定用試料は、第2血液試料収容部36aから流路115及び電極室120を経由して、オリフィス33aを通過する。ここで、オリフィス33aの直径は、実施例1と同様に、80μmとしている。

【0066】

また、第1および第2血液試料収容部31a, 36aの上部はオープンになっており、希釈液注入ノズル80a, 80bを経由して希釈液を、溶血剤注入ノズル81aを経由して溶血剤を注入できるようになっている。また、ピペット(図示せず)により、上部から血

10

20

30

40

50

液試料等を注入することも可能である。検出器 50 a は、外部の流体回路に接続するためのニップル 84 a, 116, 118, 119 を備えている。

【0067】

また、バルブ V100 は、第 1 血液試料収容部 31 a の排出流路 111 から流路 114 への白血球測定用試料の通過を ON - OFF する。同様にバルブ V101 は、第 2 血液試料収容部 36 a の排出流路 112 から流路 115 への赤血球測定用試料の通過を ON - OFF する。なお、バルブ V100, V101 は図 7 に示すように可動片 P を矢印 C 方向に移動させて流路 114, 115 を開閉する。

【0068】

ここで、実施例 2 の血球検出器 50 a を使用した場合の測定シーケンスについて次に説明する。なお、試料、希釈液、溶血剤等の注入の流れ、試料作成のシーケンス等は実施例 1 で示した方法で実施可能であるため、ここでは、流体回路図は省略する。

【0069】

(1) バルブ V100, V101 を開状態とし、実施例 1 で示した白血球測定シーケンス(1)と同様の方法で、第 1 血液試料収容部 31 a 及び第 2 血液試料収容部 36 a 内の残留液を排出する。

(2) バルブ V100 を閉状態(V101 も閉状態)とした後、実施例 1 の白血球測定シーケンス(2)から(6)と同様の方法で、第 1 血液試料収容部 31 a 内で白血球測定用試料を作成する。この時、白血球測定用試料の濃度が 500 倍となるよう、血液試料及び希釈液等の量を調整する。

【0070】

(3) バルブ V100 を開にして、流路 111、114、オリフィス 33 a およびニップル 116 を経由して、白血球測定用試料を吸引する。白血球測定用試料がオリフィス 33 a を通過する際に生じるインピーダンス変化が電極 34 a, 35 a で検出されて白血球数及び粒度分布が得られる。

(4) 希釈液注入ノズル 80 a を経由して、第 1 血液試料収容部 31 a 内に希釈液を満たした後、再び(3)の吸引を行うことにより、第 1 血液試料収容部 31 a、電極室 120 等が洗浄される。

【0071】

(5) バルブ V101 を閉状態(V100 も閉状態とする。)とした後、実施例 1 の白血球測定シーケンス(2)から(6)と同様の方法で、第 2 血液試料収容部 36 a 内に赤血球測定用試料を作成する。但し、この時、溶血剤は注入しない。また、赤血球測定用試料の濃度が 25000 倍となるよう、血液試料及び希釈液の量を調整する。

(6) バルブ V101 を開にして、流路 112、115、オリフィス 33 a およびニップル 116 を経由して、赤血球測定用試料を吸引する。赤血球測定用試料がオリフィス 33 a を通過する際に生じるインピーダンス変化が電極 34 a, 35 a で検出されて赤血球数及び粒度分布が得られる。

【0072】

(7) 希釈液注入ノズル 80 b を経由して、第 2 血液試料収容部 36 a 内に希釈液を満たした後、上記(6)の吸引を行うことにより、第 2 血液試料収容部 36 a、電極室 120 等が洗浄される。

(8) バルブ V100 および V101 閉状態とした後、希釈液注入ノズル 80 a, 80 b を経由して、第 1 および第 2 血液試料収容部 31 a, 36 a に希釈液を注入し、次の血液試料の測定に備える。

【0073】

なお、実施例 2 に係る血球検出器 50 a は、第 1 血液試料収容部 31 a の一部にヘモグロビン試料滞留部を設け、ランプ、受光部等を設けることにより、ヘモグロビン測定も可能になる。

また、ニップル 118, 119 を経由して、空気を一定時間、断続的に第 1 および第 2 血液試料収容部 31 a, 36 a 内の測定用試料に注入すれば、試料を攪拌することができ、

10

20

30

40

50

試料滞留部内での濃度のバラツキを防ぐことができるため、測定精度が向上する。

【 0 0 7 4 】

【発明の効果】

本発明によれば、白血球測定と赤血球測定を1つの検出器で高精度かつ簡単に行うことができる。また、希釈液ポンプ及びそれに付随するバルブの数及び電極の数を減らすことができる。よって、単純・小型・安価な血液分析装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】従来の血液分析装置の流体回路図である。

【図2】この発明の実施例1に係る血球検出器の一部切り欠き正面図である。

【図3】実施例1に係る血球検出器の一部切り欠き側面図である。

10

【図4】実施例1に係る血液分析装置の流体の流れを示す流体回路図である。

【図5】実施例2に係る血球検出器の正面図である。

【図6】図4のA - A矢視断面図である。

【図7】図4のB - B矢視断面図である。

【図8】実施例1に係る血液分析装置の各部の動作についてのタイミングチャートである。

。

【図9】実施例1に係る血液分析装置の電気回路のブロック図である。

【符号の説明】

3 0 円板

3 1 第1血液試料収容部

20

3 2 ジェットノズル

3 3 オリフィス

3 4 電極

3 5 電極

3 6 第2血液試料収容部

4 2 第3血液試料収容部

8 0 ノズル

8 1 ノズル

8 2 ニップル

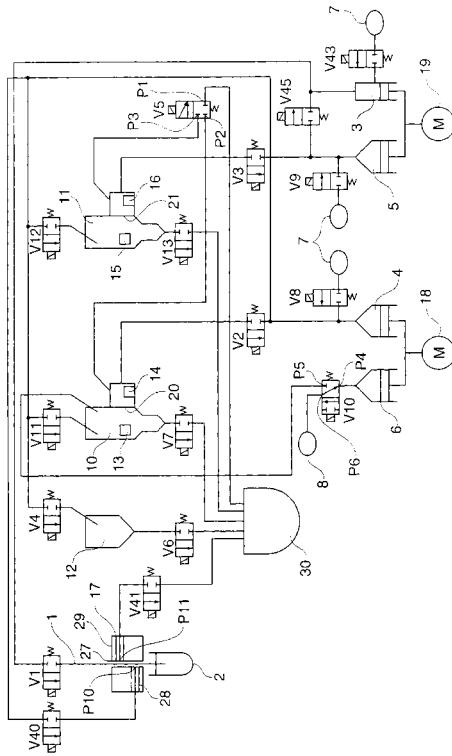
8 3 ニップル

30

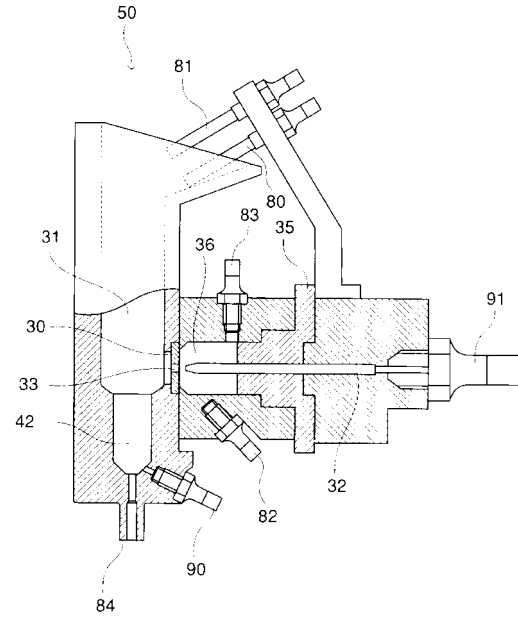
8 4 ニップル

9 0 ニップル

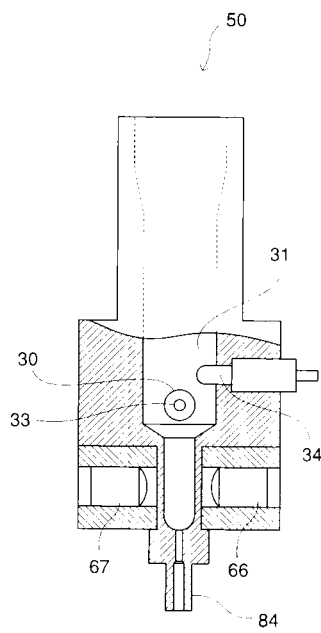
【図 1】



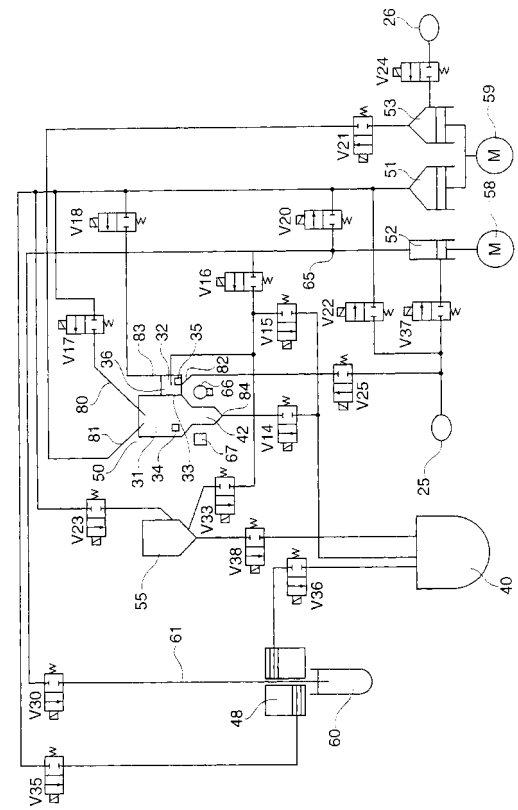
【図 2】



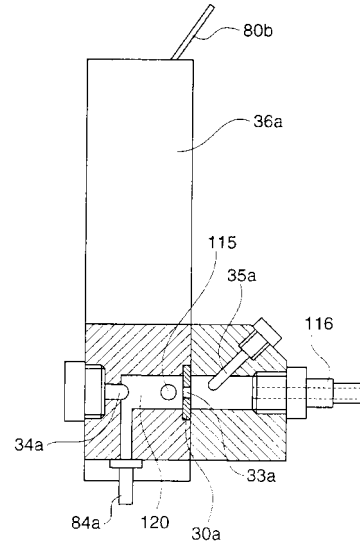
【図 3】



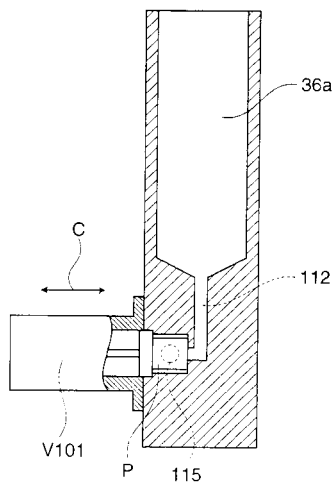
【図 4】



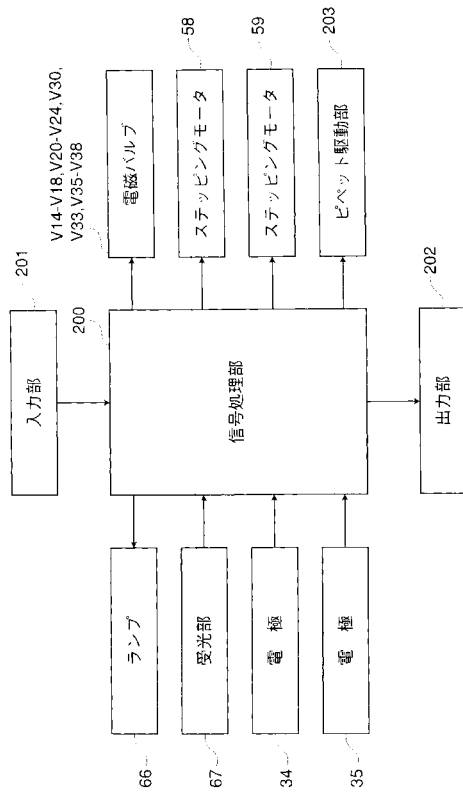
【 図 6 】



【 図 8 】

[illegible]

【図 9】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 3 1 8 9 0 6 (J P , A)
米国特許第 6 2 2 8 6 5 2 (U S , B 1)
米国特許第 4 9 7 8 2 1 1 (U S , A)
欧州特許出願公開第 1 0 6 9 4 2 3 (E P , A 1)

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