

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6104746号
(P6104746)

(45) 発行日 平成29年3月29日 (2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日 (2017.3.10)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 21/78 (2006.01)

GO 1 N 21/78 Z

GO 1 N 35/00 (2006.01)

GO 1 N 35/00 A

請求項の数 6 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2013-153092 (P2013-153092)
 (22) 出願日 平成25年7月23日 (2013.7.23)
 (65) 公開番号 特開2015-21952 (P2015-21952A)
 (43) 公開日 平成27年2月2日 (2015.2.2)
 審査請求日 平成28年3月8日 (2016.3.8)

(73) 特許権者 501387839
 株式会社日立ハイテクノロジーズ
 東京都港区西新橋一丁目24番14号
 (74) 代理人 110001829
 特許業務法人開知国際特許事務所
 (74) 代理人 100077816
 弁理士 春日 譲
 (74) 代理人 100156524
 弁理士 猪野木 雄一
 (72) 発明者 安藤 学
 東京都港区西新橋一丁目24番14号
 株式会社日立ハイテ
 クノロジーズ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動分析装置および分析方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分析対象の試料を収容した試料容器と、
 試料の分析に用いる試薬を収容した試薬容器と、
 前記試料と試薬とを混合した反応液を収容反応する反応容器と、
 前記試料容器から前記反応容器に試料を分注する試料分注機構と、
 前記試薬容器から前記反応容器に試薬を分注する試薬分注機構と、
 散乱光測定用の光源から前記反応容器に収容された反応液に照射された光の散乱光量を
 測定する散乱光測定機構と、
 前記反応容器に収容された反応液の吸光度を測定する吸光度測定機構と、
 予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の前記散乱光測定機構による測定結果
 から散乱光量検量線を演算する散乱光量検量線演算部と、
 前記基準試料に係る反応液の前記吸光度測定機構による測定結果から吸光度検量線を演
 算する吸光度検量線演算部と、
 予め定めた演算基準値に基づいて前記散乱光量検量線及び前記吸光度検量線の検量線上
 に求めた演算基準点を用いて、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する
 座標系変換式を演算する変換式演算部と、
 前記座標系変換式を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座
 標系変換部と、
 前記演算基準点を含む範囲であって、前記座標系変換式により変換された座標系におけ

10

20

る一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた重複条件を満たすような範囲を算出する重複範囲演算部と、

前記重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、前記散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、前記吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出する測定範囲演算部と

を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の自動分析装置において、

前記分析対象の試料に係る反応液の前記散乱光測定機構による測定結果から、前記反応液の反応過程における散乱光量の変化を示す散乱光量曲線を演算する散乱光量曲線演算部と、

10

前記分析対象の試料に係る反応液の前記吸光度測定機構による測定結果から、前記反応液の反応過程における吸光度の変化を示す吸光度曲線を演算する吸光度曲線演算部と、

予め定めた曲線用演算基準値に基づいて前記散乱光量曲線及び前記吸光度曲線の曲線上に求めた曲線用演算基準点を用いて、一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する曲線用座標系変換式を演算する曲線用変換式演算部と、

前記曲線用座標系変換式を用いて一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する曲線用座標系変換部と、

前記曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線との重複状態に基づいて、前記試料の測定結果の異常を判定する第 1 異常判定部と

20

を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 3】

請求項 2 記載の自動分析装置において、

前記変換式演算部により演算された座標系変換式と、曲線用変換式演算部曲線により演算された曲線用座標系変換式の係数の比較結果に基づいて、前記試料の測定結果の異常を判定する第 2 異常判定部を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 4】

請求項 2 記載の自動分析装置において、

前記曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた曲線重複条件を満たすような範囲を算出する曲線重複範囲演算部を備え、

30

測定範囲演算部は、前記曲線重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、前記散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、前記吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを再算出する

ことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 5】

請求項 2 ～ 4 の何れか 1 項記載の自動分析装置において、

前記曲線用座標系変換式を用いて変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線とを重複して表示する表示装置と、

前記演算基準値又は前記曲線用演算基準値を再設定する基準値再設定手段と、

40

前記散乱光測定機構及び前記吸光度測定機構による測定結果、及び、前記基準値再設定手段で再設定された各基準値を用いた前記測定範囲の再計算の実施をオペレータが指示することができる再計算指示手段と

を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 6】

分析対象の試料を収容した試料容器と、

試料の分析に用いる試薬を収容した試薬容器と、

前記試料と試薬とを混合した反応液を収容反応する反応容器と、

前記試料容器から前記反応容器に試料を分注する試料分注機構と、

前記試薬容器から前記反応容器に試薬を分注する試薬分注機構と、

50

散乱光測定用の光源から前記反応容器に収容された反応液に照射された光の散乱光量を測定する散乱光測定機構と、

前記反応容器に収容された反応液の吸光度を測定する吸光度測定機構とを備えた自動分析装置の分析方法であって、

予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の前記散乱光測定機構による測定結果から散乱光量検量線を演算する手順と、

前記基準試料に係る反応液の前記吸光度測定機構による測定結果から吸光度検量線を演算する手順と、

予め定めた演算基準値に基づいて前記散乱光量検量線及び前記吸光度検量線の検量線上に求めた演算基準点を用いて、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換式を演算する手順と、

10

前記座標系変換式を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換し、

前記演算基準点を含む範囲であって、前記座標系変換式により変換された座標系における一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた重複条件を満たすような範囲を算出する手順と、

算出された重複範囲に基づいて、前記散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、前記吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出する手順と

を備えたことを特徴とする自動分析装置の分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、血漿や血清、尿などの生体試料の成分分析を行う自動分析装置および分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

臨床検査等に用いられる自動分析装置では、血清や血漿、尿などの生体試料（以下、単に試料と称する）に含まれる特定の成分に特異的に反応する試薬を添加・反応させ、透過光や散乱光を測定することにより、試料の特定成分の定量・定性分析を行っている。

【0003】

自動分析装置において免疫分析を実施する場合、検出対象となる成分の血中濃度が低く高感度が要求されるため、例えば、ラテックス粒子の表面に抗体を感作（結合）させた試薬を試料に添加して反応液とし、ラテックス粒子が試料中に含まれる成分（抗原）を認識して凝集する過程において、反応液に光を照射してラテックス凝集塊に散乱されずに透過した光量（透過光量）を測定することで、試料中に含まれる検出対象の成分量を定量するラテックス免疫凝集法を用いて測定の高感度化が図られている。

30

【0004】

また、ラテックス免疫凝集法のように抗原抗体反応を利用した他の測定方法としては、試料中に含まれる抗原と試薬中に含ませた抗体とを反応させ、抗原抗体反応物を生成する過程において、その粒子に光を照射して散乱された光量（散乱光量）を測定することで、試料中に含まれる検出対象の成分量を定量する方法を用いての高感度化も図られている。

40

【0005】

このように透過光量や散乱光量を測定する技術として、例えば、特許文献1（特開2001-141654号公報）には、光源から反応部位における被測定材料を経て得られた光をダイアフラムやレンズ等を用いて透過光と散乱光に分離し、それらを同時に測定しようとする技術が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2001-141654号公報

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ところで、散乱光を測定する分析方法と透過光を測定する分析方法とでは、単純に感度や精度を比較することができない。このため、試料における検出対象成分の濃度に対して、どちらの分析方法を用いた結果の方がより精度の高い分析結果であるかを判断することは非常に困難であった。

【0008】

本発明は上記に鑑みてなされたものであり、試料における検出対象成分の濃度に対して、より精度の高い分析結果を得られる分析方法を容易に判断することができる自動分析装置および分析方法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】

上記目的を達成するために、本発明は、分析対象の試料を収容した試料容器と、試料の分析に用いる試薬を収容した試薬容器と、前記試料と試薬とを混合した反応液を収容反応する反応容器と、前記試料容器から前記反応容器に試料を分注する試料分注機構と、前記試薬容器から前記反応容器に試薬を分注する試薬分注機構と、散乱光測定用の光源から前記反応容器に収容された反応液に照射された光の散乱光量を測定する散乱光測定機構と、前記反応容器に収容された反応液の吸光度を測定する吸光度測定機構と、予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の前記散乱光測定機構による測定結果から散乱光量検量線を演算する散乱光量検量線演算部と、前記基準試料に係る反応液の前記吸光度測定機構による測定結果から吸光度検量線を演算する吸光度検量線演算部と、予め定めた演算基準値に基づいて前記散乱光量検量線及び前記吸光度検量線の検量線上に求めた演算基準点を用いて、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換式を演算する変換式演算部と、前記座標系変換式を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換部と、前記演算基準点を含む範囲であって、前記座標系変換式により変換された座標系における一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた重複条件を満たすような範囲を算出する重複範囲演算部と、前記重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、前記散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、前記吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出する測定範囲演算部とを備えたものとする。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、試料における検出対象成分の濃度に対して、より精度の高い分析結果を得られる分析方法を容易に判断することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明の一実施の形態に係る自動分析装置の全体構成を概略的に示す図である。

【図2】測定部の構成を概略的に示す図である。

【図3】測定部の反応ディスクにおける位置関係を概略的に示す図である。

【図4】散乱光測定部による測定結果から演算した散乱光量検量線を示す図である。

【図5】吸光度測定部による測定結果から演算した吸光度検量線を示す図である。

【図6】散乱光測定処理の検量線と吸光度測定処理の検量線との相関範囲算出処理の処理フローを示す図である。

【図7】相関範囲算出処理における各検量線を示す図である。

【図8】散乱光測定機構及び吸光度測定機構におけるキャリブレーションの反応過程の測定結果に対して、変換式演算処理および座標系変換処理と同様の処理を行った場合を示す図である。

【図9】散乱光測定処理における反応過程と吸光度測定処理の反応過程に基づいた測定結果の異常判定処理の処理フローを示す図である。

【図10】反応過程における測定ポイントを2ポイントとした場合の測定結果画面の一例

10

20

30

40

50

を示す図である。

【図 1 1】反応過程における測定ポイントを 1 ポイントとした場合の測定結果画面の一例を示す図である。

【図 1 2】散乱光測定処理における反応過程と吸光度測定処理の反応過程を重ね表示した結果における異常の例を示す図であり、濃度が高いことによる乖離が発生した場合を示す図である。

【図 1 3】散乱光測定処理における反応過程と吸光度測定処理の反応過程を重ね表示した結果における異常の例を示す図であり、泡等による乖離が生じた場合を示す図である。

【図 1 4】測定範囲演算処理により表示装置に表示される処理結果画面を示す図である。

【図 1 5】曲線用座標演算処理により表示装置に表示される処理結果画面を示す図である

10

。【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の一実施の形態を図面を参照しつつ説明する。

【0013】

(1) 全体構成

図 1 は、本実施の形態に係る自動分析装置の全体構成を概略的に示す図である。

【0014】

図 1 において、自動分析装置は、サンプルディスク 5、第 1 試薬ディスク 9 A、第 2 試薬ディスク 9 B、反応ディスク 1、試料分注機構 7、第 1 試薬分注機構 12 A、第 2 試薬分注機構 12 B、測定部 40、及びコンピュータ 18 を含むその他の機能部とから概略構成されている。

20

【0015】

(1-1) サンプルディスク 5

サンプルディスク 5 には、血液や尿などの分析対象試料（以下、試料と称する）が収容された複数の試料容器 6 が周方向に並べて配置されている。サンプルディスク 5 は、図示しない回転駆動機構によって周方向に回転駆動されることにより、試料容器 6 を試料分注位置などの所定の位置に移動させる。なお、サンプルディスク 5 の動作は、インタフェース 19 を介して接続されたコンピュータ 18 により制御される。

【0016】

30

(1-2) 第 1 試薬ディスク 9 A、第 2 試薬ディスク 9 B

第 1 及び第 2 試薬ディスク 9 A、9 B は、それぞれ、試薬保冷库 26 A、26 B を備えており、自動分析装置における分析処理に用いる試薬が収容された複数の試薬容器 10 A、10 B が周方向に並べて配置されている。第 1 及び第 2 試薬ディスク 9 A、9 B は、図示しない回転駆動機構によって周方向に回転駆動されることにより、試薬容器 10 A、10 B を試薬分注位置などの所定の位置に移動させる。また、第 1 及び第 2 試薬ディスク 9 A、9 B には、各試薬容器 10 A、10 B に設けられた試薬識別情報を読み取る読取装置 34 A、34 B が配置されており、読み取った試薬識別情報は、第 1 及び第 2 試薬ディスク 9 A、9 B 上における各試薬容器 10 A、10 B のポジション情報とともにインタフェース 19 を介してコンピュータ 18 に送られ、測定日時などに関連付けられてメモリ 11 に記憶される。試薬識別情報は、例えば、バーコードで表されており、読取装置 34 A、34 B はバーコード読取装置である。なお、第 1 試薬ディスク 9 A、第 2 試薬ディスク 9 B の動作は、インタフェース 19 を介して接続されたコンピュータ 18 により制御される。

40

【0017】

(1-3) 反応ディスク 1

反応ディスク 1 は、恒温維持装置 4 によって所定の温度に制御された恒温槽（反応槽）3 を備えており、試料と試薬の混合された反応液が収容される複数の反応容器（反応セル）2 が周方向に並べて配置されている。反応ディスク 1 は、図示しない回転駆動機構によって周方向に回転駆動されることにより、反応容器 2 を試料分注位置や試薬分注位置、測

50

定位置などの所定の位置に移動させる。なお、反応ディスク 1 の動作は、インタフェース 19 を介して接続されたコンピュータ 18 により制御される。

【0018】

(1-3.1) 洗浄機構 17

反応ディスク 1 の反応容器 2 の搬送起動上における洗浄位置には、測定の終了した試料（反応液）が収容された反応容器 2 の洗浄処理を行う洗浄機構 17 が配置されている。

【0019】

(1-4) 試料分注機構 7、試薬分注機構 12A, 12B

試料分注機構 7 は、試料容器 6 に収容された試料を試料分注位置において反応容器 2 に分注するものであり、試薬分注機構 12A, 12B は、試薬容器 10A, 10B 収容された試薬を試薬分注位置において反応容器 2 に分注するものである。反応容器 2 に分注された試料と試薬の混合液（反応液）は、試薬分注機構 12A, 12B のそれぞれに対応して設けられた攪拌機構 13A, 13B により攪拌される。なお、試料分注機構 7 の動作は、試料分注制御部 20 により制御され、試薬分注機構 12A, 12B の動作は、試薬分注機構 21 により制御される。また、試料分注制御部 20 及び試薬分注制御部 21 は、インタフェース 19 を介して接続されたコンピュータ 18 により制御される。

【0020】

(1-5) 測定部 40

図 2 は、測定部の構成を概略的に示す図であり、図 3 は測定部の反応ディスクにおける位置関係を概略的に示す図である。

【0021】

測定部 40 は、反応ディスク 1 に載置された反応容器 2 の散乱光量を測定する散乱光測定部 40A と、反応ディスク 1 に載置された反応容器 2 の吸光度を測定する吸光度測定部 40B とを備えている。なお、図 2 においては、それぞれ別に構成される散乱光測定部 40A と吸光度測定部 40B とを一図に示している。

【0022】

図 3 に示すように、反応ディスク 1 が回転駆動されることによって、未使用の反応容器 2 又は洗浄機構 17 で洗浄された反応容器 2 が矢印が示す周方向に搬送され、試料分注位置 2a において試料の分注が行われる。続いて、第 1 試薬分注位置 R1 において第 1 試薬が分注され、次に、第 2 試薬分注位置 R2 において第 2 試薬が分注される。そして、反応ディスク 1 の回転駆動によって、反応容器 2 は、収容された試料、第 1 試薬、及び第 2 試薬の混合液（反応液）の反応過程において、散乱光測定部 40A 及び吸光度測定部 40B が配置された測定位置を所定の回数だけ通過する。散乱光測定部 40A 及び吸光度測定部 40B では、反応液の収容された反応容器 2 が測定位置を通過する都度に、すなわち、反応ディスク 1 の回転駆動が規則的に制御されている場合には、一定間隔で測定が行われ、測定結果は A/D 変換器 16 によりデジタル変換されて、インタフェース 19 を介してコンピュータ 18 に送られる。

【0023】

(1-5.1) 散乱光測定部 40A

図 2 及び図 3 に示すように、散乱光測定部 40A は、散乱光測定用の光源 14A と、散乱光測定用の光源 14A から反応容器 2 に収容された反応液に照射された光の散乱光量を測定する散乱光度計（散乱光測定機構）15A とから構成されている。また、散乱光度計 15A は、複数（本例では代表して 2 つを図示する）の散乱光検出器 15A1, 15A2 により構成されている。

【0024】

散乱光検出器 15A1, 15A2 は、それぞれ、光源 14A から反応容器 2 に照射される光の光軸に対して角度 θ_1 , θ_2 をなす位置に配置されている。そして、光源 14A から反応容器 2 に照射され、反応容器 2 に収容された反応液に含まれる成分（例えば、抗原抗体反応物）によって散乱された散乱光のうち角度 θ_1 , θ_2 に進むものが散乱光検出器 15A1, 15A2 により測定される。散乱光度計 15A（散乱光検出器 15A1, 15

10

20

30

40

50

A 2) で検出された散乱光量 (測定結果) は A / D 変換器 1 6 によりデジタル変換され、インタフェース 1 9 を介してコンピュータ 1 8 に送られる。

【 0 0 2 5 】

なお、図 3 においては、複数の散乱光検出器 1 5 A 1 , 1 5 A 2 は、入射光に対して Z 軸方向 (図 3 中上下方向) に配置する場合を例示して示しているが、水平方向 (図 3 中紙面に対して垂直な方向) に角度を変えて配置したり、光軸を中心とする円周上に複数並べて配置したりするよう構成してもよい。また、複数の散乱光検出器 1 5 A 1 , 1 5 A 2 は、離散的に配置する必要は無く、連続的に配置するよう構成しても良い。

【 0 0 2 6 】

(1 - 5 . 2) 吸光度測定部 4 0 B

10

図 2 及び図 3 に示すように、吸光度測定部 4 0 B は、吸光度測定用の光源 1 4 B と、吸光度測定用の光源 1 4 B から反応容器 2 に収容された反応液に照射された光の透過光量から吸光度を測定する吸光光度計 (吸光度測定機構) 1 5 B とから構成されている。

【 0 0 2 7 】

吸光光度計 1 5 B は、光源 1 4 B から反応容器 2 に照射される光の光軸に対して角度 0 度 (すなわち、光軸上) に配置されている。そして、光源 1 4 B から反応容器 2 に照射され、反応容器 2 に収容された反応液を透過した透過光が吸光光度計 1 5 B により測定される。吸光光度計 1 5 B で検出された吸光度 (測定結果) は A / D 変換器 1 6 によりデジタル変換され、インタフェース 1 9 を介してコンピュータ 1 8 に送られる。

【 0 0 2 8 】

20

(1 - 6) その他の構成

自動分析装置には、入力装置としてのキーボード 2 4、表示装置としての C R T ディスプレイ 2 5、印刷出力装置としてのプリンタ 2 2、F D などの外部出力メディアに記録する記録媒体ドライブ 2 3、記憶装置 (記憶部) としてのメモリ 1 1 がインタフェース 1 9 を介してコンピュータ 1 8 を含む各機能部と接続されている。メモリ 1 1 は、ハードディスクなどの記憶装置であり、分析結果のほか、オペレータ毎に設定されたパスワードや、画面の表示レベル、分析パラメータ、分析依頼項目内容、キャリブレーション結果などの情報が記憶されている。また、メモリ 1 1 には、後述する分析処理に係る各種範囲や基準値、検量線や曲線、変換式などのデータが記憶されている。

【 0 0 2 9 】

30

(1 - 7) コンピュータ 1 8

コンピュータ 1 8 は、自動分析装置全体の動作を制御する制御手段としての機能を有している。また、コンピュータ 1 8 は、以下に示すように、分析対象の試料に対する分析を行う分析処理に係る各種機能を有している。

【 0 0 3 0 】

(1 - 7 . 1) 散乱光量検量線演算部

コンピュータ 1 8 は、予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の散乱光測定機構による測定結果から散乱光量検量線を演算する散乱光量検量線演算部としての機能を有している。

【 0 0 3 1 】

40

(1 - 7 . 2) 吸光度検量線演算部

コンピュータ 1 8 は、基準試料に係る反応液の吸光度測定機構による測定結果から吸光度検量線を演算する吸光度検量線演算部としての機能を有している。

【 0 0 3 2 】

(1 - 7 . 3) 変換式演算部

コンピュータ 1 8 は、予め定めた演算基準値に基づいて散乱光量検量線及び吸光度検量線の検量線上に求めた演算基準点を用いて、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換式を演算する変換式演算部としての機能を有している。

【 0 0 3 3 】

(1 - 7 . 4) 座標系変換部

50

コンピュータ18は、座標系変換式を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換部としての機能を有している。

【0034】

(1-7.5) 重複範囲演算部

コンピュータ18は、演算基準点を含む範囲であって、座標系変換式により変換された座標系における一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた重複条件を満たすような範囲を算出する重複範囲演算部としての機能を有している。

【0035】

(1-7.6) 測定範囲演算部

コンピュータ18は、重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出する測定範囲演算部としての機能を有している。また、測定範囲演算部は、重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを再算出する。さらに、測定範囲演算部は、曲線重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを再算出する。

【0036】

(1-7.7) 散乱光量曲線演算部

コンピュータ18は、分析対象の試料に係る反応液の散乱光測定機構による測定結果から、反応液の反応過程における散乱光量の変化を示す散乱光曲線を演算する散乱光量曲線演算部としての機能を有している。

【0037】

(1-7.8) 吸光度曲線演算部

コンピュータ18は、分析対象の試料に係る反応液の吸光度測定機構による測定結果から、反応液の反応過程における吸光度の変化を示す吸光度曲線を演算する吸光度曲線演算部としての機能を有している。

【0038】

(1-7.9) 曲線用変換式演算部

コンピュータ18は、予め定めた曲線用演算基準値に基づいて散乱光量曲線及び吸光度曲線の曲線上に求めた曲線用演算基準点を用いて、一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する曲線用座標系変換式を演算する曲線用変換式演算部としての機能を有している。

【0039】

(1-7.10) 曲線用座標系変換部

コンピュータ18は、曲線用座標系変換式を用いて一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する曲線用座標系変換部としての機能を有している。

【0040】

(1-7.11) 第1異常判定部

コンピュータ18は、曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線との重複状態に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する第1異常判定部としての機能を有している。

【0041】

(1-7.12) 第2異常判定部

コンピュータ18は、変換式演算部により演算された座標系変換式と、曲線用変換式演算部曲線により演算された曲線用座標系変換式の係数の比較結果に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する第2異常判定部としての機能を有している。

【0042】

(1-7.13) 曲線重複範囲演算部

コンピュータ18は、曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線

10

20

30

40

50

と他方の曲線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた曲線重複条件を満たすような範囲を算出する曲線重複範囲演算部としての機能を有している。

【0043】

(2) 分析処理

本実施の形態の分析処理に係るコンピュータの各処理について説明する。

【0044】

(2-1) 散乱光測定処理の検量線

図4は、コンピュータ18の散乱光量検量線演算部としての機能によって、予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の散乱光測定部(散乱光測定機構)40Aによる測定結果から演算した散乱光量検量線104を示す図である。図4では、横軸に濃度、縦軸に光散乱の光量をそれぞれ示している。

10

【0045】

図4に示すように、散乱光測定機構40Aによる測定では、基準試料における検出対象成分の濃度がより低い場合から中程の場合においては、濃度が高くなるにつれて光量が多くなるような直線的な単調増加を示しており、検出対象成分の濃度が高い場合においては、点線で囲む範囲104aに示すように、検出対象成分の濃度の測定に適さない特性を示している。

【0046】

(2-2) 吸光度測定処理の検量線

図5は、コンピュータ18の吸光度検量線演算部としての機能によって、予め用意した成分が既知の基準試料に係る反応液の吸光度測定部(吸光度測定機構)40Bによる測定結果から演算した吸光度検量線105を示す図である。図4では、横軸に濃度、縦軸に吸光度(ABS: Absorbance)をそれぞれ示している。

20

【0047】

図5に示すように、吸光度測定機構40Bによる測定では、基準試料における検出対象成分の濃度が中程度である場合においては、濃度が高くなるにつれてABSが高くなるような直線的な単調増加を示しており、検出対象成分の濃度が低い場合においては、点線で囲む範囲105aに示すように、検出対象成分の濃度の測定に適さない特性を示している。

【0048】

(2-3) 検量線の相関範囲算出処理

図6は、散乱光測定処理の検量線((2-1)参照)と吸光度測定処理の検量線((2-2)参照)との相関範囲算出処理の処理フローを示す図である。また、図7は、相関範囲算出処理における各検量線を示す図である。また、図14は、測定範囲演算処理により表示装置に表示される処理結果画面を示す図である。

30

【0049】

図6において、コンピュータ18は、まず、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換式を算出する変換式演算処理を行い(ステップS100)、次に、座標系変換式を用いて座標系変換処理を行い(ステップS110)、次に、2つの検量線が相関条件(重複条件)を満たす範囲を算出する重複範囲演算処理を行い(ステップS120)、重複範囲演算処理の処理結果に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出する測定範囲演算処理を行い(ステップS130)、処理を終了する。

40

【0050】

(2-3.1) 変換式演算処理

変換式演算処理は、予め定めた濃度に関する演算基準値a2(図7参照)に基づいて散乱光量検量線104及び吸光度検量線105の検量線上に求めた演算基準点P1, P2(図4、図5参照)を用いて、一方の検量線(例えば、散乱光量検量線104)の座標系を他方の検量線(例えば、吸光度検量線105)の座標系に変換する座標系変換式を演算する処理である。演算基準点P1, P2は、後述する重複範囲(相関範囲)内となるような

50

点を予め実験的・経験的に求めたものであり、メモリ 11 に記憶されている。

【0051】

座標系変換式としては種々の関数が挙げられるが、例えば、各濃度における変換後の値を Y、元の値を X、係数を A、B とする（式 1）

$$Y = AX + B \quad \cdots \cdots \text{（式 1）}$$

を座標系変換式として用いる場合が考えられる。このときの係数 A、B は、濃度に関する演算基準値に基づいて各検量線上に求めた演算基準点を用いて算出される。

【0052】

（2-3.2）座標系変換処理

座標系変換処理は、変換式演算処理で求めた座標系変換式（式 1）を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する処理である。図 7 では、散乱光量検量線 104 の座標系を変換して散乱光量検量線 204 とし、吸光度検量線 105 と重複させた場合を例示している。また、この重複結果は、表示装置である CRT モニタ 25 にも表示される（図 14 参照）。

10

【0053】

（2-3.3）重複範囲演算処理

重複範囲演算処理は、座標系変換処理において変換され重複された各検量線において、演算基準点 P3（P1、P2）を含む範囲であって、座標系変換式（式 1）により変換された座標系における一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうか、すなわち、相関関係があるかどうかを判定するために予め定めた重複条件（相関条件）を満たすような範囲（重複範囲）を算出する処理である。

20

【0054】

相関条件としては、例えば、吸光度及び散乱光量の差が 1% 以内である濃度範囲である。図 7 に示す例においては、重複範囲は、上限 a3 および下限 a1 の範囲となる。この重複範囲（a1～a3）においては、散乱光測定機構 40B による測定結果（検量線）と、吸光度測定機構 40A の測定結果（検量線）の高い相関関係が認められ、何れの測定機構においても適した検出精度を有するといえる。

【0055】

（2-3.4）測定範囲演算処理（検量線）

測定範囲演算処理は、重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構 40B により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構 40B により測定を行う測定範囲とを算出する処理である。

30

【0056】

散乱光測定機構 40B は、上記（2-1）で示したように、検出対象成分の濃度が低い場合には高い分析精度を有しているが、検出対象成分の濃度が高い場合には、検出対象成分の濃度の測定に適さない特性を示している。したがって、散乱光測定機構 40B により測定を行う測定範囲は、重複範囲の上限 a3 以下とする。

【0057】

また、吸光度測定機構 40A は、上記（2-2）で示したように、検出対象成分の濃度が高い場合においても比較的高い分析精度を有しているが、検出対象成分の濃度が低い場合には、検出対象成分の濃度の測定に適さない特性を示している。したがって、吸光度測定機構 40A により測定を行う範囲は、重複範囲の下限 a2 以上とする。

40

【0058】

（2-4）再演算処理

図 14 に示すように、表示装置 25 に表示される測定範囲演算処理の処理結果画面には、測定範囲演算処理の処理結果 114 のほかに、測定範囲演算処理の再実行を指示するための再演算ボタン 114a と、スケール調整を行うスケールボタン 114b と、処理結果画面を閉じるための閉じるボタン 114c とが配置されている。例えば、画面上で演算基準値 a2 の値を調整して、再演算ボタン 114a を操作することによって、調整後の演算基準値に基づいた測定範囲演算処理を実施することができる。これにより、オペレータは

50

、測定範囲演算処理の処理結果に基づいて、その処理結果の妥当性を用意に判定できるとともに、演算基準値 a 2 を最適な値に直感的に調整することができる。

【 0 0 5 9 】

(2 - 5) キャリブレーションの反応過程の座標変換処理

図 8 は、散乱光測定機構 4 0 B 及び吸光度測定機構 4 0 A におけるキャリブレーションの反応過程の測定結果に対して、変換式演算処理および座標系変換処理と同様の処理を行った場合を示す図である。これらは、表示装置である C R T モニタ 2 5 に表示され、オペレータは測定範囲の妥当性を容易に確認することができる。

【 0 0 6 0 】

(2 - 6) 分析対象試料の測定結果の異常判定処理

図 9 は、散乱光測定処理における反応過程と吸光度測定処理の反応過程に基づいた測定結果の異常判定処理の処理フローを示す図である。また、図 1 0 及び図 1 1 は、反応過程における測定ポイントの一例を示す図である。

【 0 0 6 1 】

図 9 において、コンピュータ 1 8 は、まず、反応過程における散乱光量の変化を示す散乱光曲線を演算する散乱光量曲線演算処理、及び吸光度の変化を示す吸光度曲線を演算する吸光度曲線演算処理を行う (ステップ S 2 0 0 , S 2 1 0) 。続いて、一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する曲線用座標系変換式を演算する曲線用変換式演算処理を行い (ステップ S 2 2 0) 、次に、曲線用座標系変換式を用いて曲線用座標系変換処理を行う (ステップ S 2 3 0) 。ここで、座標系における一方の曲線と他方の曲線との重複状態に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する第 1 異常判定処理を行い (ステップ S 2 4 0) 、変換式演算部により演算された座標系変換式と、曲線用変換式演算部曲線により演算された曲線用座標系変換式の係数の比較結果に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する第 2 異常判定処理を行う (ステップ S 2 5 0) 。次に、曲線重複条件を満たすような範囲を算出する曲線重複範囲演算処理を行い (ステップ S 2 6 0) 、散乱光測定機構の測定範囲と、吸光度測定機構の測定範囲を再算出する測定範囲再演算処理を行い (ステップ S 2 7 0) 、処理を終了する。

【 0 0 6 2 】

(2 - 6 . 1) 散乱光量曲線演算処理

散乱光量曲線演算処理は、分析対象の試料に係る反応液の散乱光測定機構による測定結果から、反応液の反応過程における散乱光量の変化を示す散乱光曲線を演算する処理である。

【 0 0 6 3 】

(2 - 6 . 2) 吸光度曲線演算処理

吸光度曲線演算処理は、分析対象の試料に係る反応液の吸光度測定機構による測定結果から、反応液の反応過程における吸光度の変化を示す吸光度曲線を演算する処理である。

【 0 0 6 4 】

(2 - 6 . 3) 曲線用変換式演算処理

曲線用変換式演算処理は、散乱光量曲線及び吸光度曲線に対して、検量線に対する変換式演算処理と同様の処理を行うものである。すなわち、曲線用変換式演算処理は、予め定めた曲線用演算基準値に基づいて散乱光量曲線及び吸光度曲線の曲線上に求めた曲線用演算基準点を用いて、一方の曲線 (例えば、散乱光量曲線) の座標系を他方の曲線 (例えば、吸光度曲線) の座標系に変換する曲線用座標系変換式を演算する処理である。曲線用演算基準点は、予め実験的・経験的に求めたものであり、メモリ 1 1 に記憶されている。

【 0 0 6 5 】

曲線用座標系変換式としては種々の関数が挙げられるが、検量線に対する変換式演算処理と同様に、例えば、各濃度における変換後の値を y 、元の値を x 、係数を a , b とする (式 2) 、

$$y = a x + b \quad \cdots \cdots (式 2)$$

を曲線用座標系変換式として用いる場合が考えられる。

【 0 0 6 6 】

(2 - 6 . 4) 曲線用座標系変換処理

曲線用座標系変換処理は、曲線用変換式演算処理で求めた曲線用座標系変換式（式 1）を用いて一方の曲線の座標系を他方の曲線の座標系に変換する処理である。図 1 0，図 1 1 では、散乱光量曲線の座標系を変換して吸光度曲線と重複させた場合を例示している。また、この重複結果は、表示装置である C R T モニタ 2 5 にも表示される（図 1 5 参照）。

【 0 0 6 7 】

(2 - 6 . 5) 第 1 異常判定処理

第 1 異常判定処理は、曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線との重複状態に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する処理である。

10

【 0 0 6 8 】

図 1 0 に示すように、2 点の測定ポイント b 1，b 2 を元に座標系を変換した場合は、散乱光量曲線の変換に加えて回転し、吸光度曲線に重ね表示する。また、図 1 1 に示すように、1 点の測定ポイント b 2 のみを用いる場合は、座標系の変換のみを行って重ね表示する。

【 0 0 6 9 】

図 1 2 及び図 1 3 は、重ね表示した結果における異常の例を示す図である。図 1 2 は、高濃度側の測定ポイント c 2 に、濃度が高いことによる乖離が発生した場合を示す図であり、図 1 3 は測定ポイント c 2 に泡等による乖離が生じた場合を示す図である。図 1 2 及び図 1 3 のような場合に、オペレータは測定結果の異常を用意に認識することができる。

20

【 0 0 7 0 】

(2 - 6 . 6) 第 2 異常判定処理

第 2 異常判定処理は、変換式演算部により演算された座標系変換式（式 1）と、曲線用変換式演算部曲線により演算された曲線用座標系変換式（式 2）の係数の比較結果に基づいて、試料の測定結果の異常を判定する処理である。例えば、（式 1）の係数 A，B と（式 2）の係数 a，b との乖離が、予め定めた閾値よりも大きい場合は、測定結果に異常があると判定する。

【 0 0 7 1 】

(2 - 6 . 7) 曲線重複範囲演算処理

曲線重複範囲演算処理は、曲線用座標系変換式により変換された座標系における一方の曲線と他方の曲線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた曲線重複条件を満たすような範囲を算出する処理である。ここで用いる閾値は、予め実験的・経験的に求めたものであり、メモリ 1 1 に記憶されている。

30

【 0 0 7 2 】

(2 - 6 . 8) 測定範囲再演算処理

測定範囲再演算処理は、曲線重複範囲演算部により算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを再算出する処理である。

図 1 5 に示すように、表示装置 2 5 に表示される曲線用座標演算処理の処理結果画面には、曲線用座標演算処理の処理結果 1 1 5 のほかに、測定範囲演算処理の再実行を指示するための再演算ボタン 1 1 1 5 a と、スケール調整を行うスケールボタン 1 1 5 b と、処理結果画面を閉じるための閉じるボタン 1 1 5 c とが配置されている。例えば、画面上で測定ポイントの値を調整して、再演算ボタン 1 1 5 a を操作することによって、調整後の測定ポイントに基づいたキャリブレーションおよび試料濃度測定の再計算を実施する。

40

【 0 0 7 3 】

(3) 効果

以上のように構成した本実施の形態における効果を説明する。

【 0 0 7 4 】

散乱光を測定する分析方法と透過光を測定する分析方法とでは、単純に感度や精度を比

50

較することができない。このため、散乱光を測定する分析方法と透過光を測定する分析方法を用いて試料の測定を行う場合、試料における検出対象成分の濃度に対して、どちらの分析方法を用いた結果の方がより精度の高い分析結果であるかを判断することは非常に困難であった。

【 0 0 7 5 】

これに対し本願発明は、予め定めた演算基準値に基づいて散乱光量検量線及び吸光度検量線の検量線上に求めた演算基準点を用いて、一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換する座標系変換式を演算し、この座標系変換式を用いて一方の検量線の座標系を他方の検量線の座標系に変換し、演算基準点を含む範囲であって、座標系変換式により変換された座標系における一方の検量線と他方の検量線とが重複しているかどうかを判定するために予め定めた重複条件を満たすような範囲を算出し、算出された重複範囲に基づいて、散乱光測定機構により測定を行う測定範囲と、吸光度測定機構により測定を行う測定範囲とを算出するように構成したので、ように構成したので、試料における検出対象成分の濃度に対して、より精度の高い分析結果を得られる分析方法を容易に判断することができる。

10

【 0 0 7 6 】

また、ユーザもしくは装置が反応の不正を容易に判断し、必要な異常通知および妥当性の容易な認識、また有効な反応範囲を元に、不正値ではない本来の正しい濃度を求めることが可能となる。

20

【 符号の説明 】

【 0 0 7 7 】

- 1 反応ディスク
- 2 反応容器
- 3 恒温槽（反応槽）
- 4 恒温維持装置
- 5 サンプルディスク
- 6 試料容器
- 7 試料分注機構
- 9 A 第1試薬ディスク
- 9 B 第2試薬ディスク
- 10 A , 10 B 試薬容器
- 11 メモリ
- 12 A 第1試薬分注機構
- 12 B 第2試薬分注機構
- 13 A , 13 B 攪拌機構
- 14 A , 14 B 光源
- 15 A 散乱光度計
- 15 A 1 , 15 A 2 散乱光検出器
- 16 A / D 変換器
- 17 洗浄機構
- 18 コンピュータ
- 19 インタフェース
- 20 試料分注制御部
- 21 試薬分注制御部
- 22 プリンタ
- 23 記録媒体ドライブ
- 24 キーボード（入力装置）
- 25 C R T ディスプレイ（表示装置）
- 26 A , 26 B 試薬保冷库
- 34 A , 34 B 読取装置

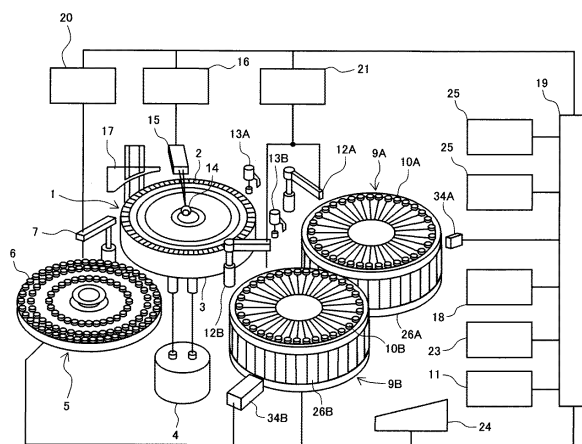
30

40

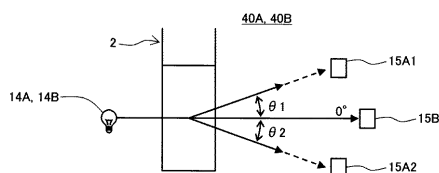
50

- 4 0 測定部
 4 0 A 散乱光測定部
 4 0 B 吸光度測定部

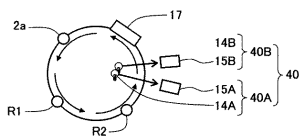
【図 1】



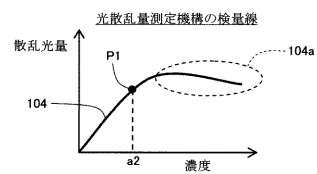
【図 2】



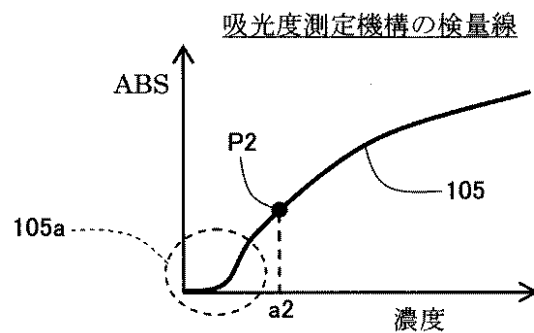
【図 3】



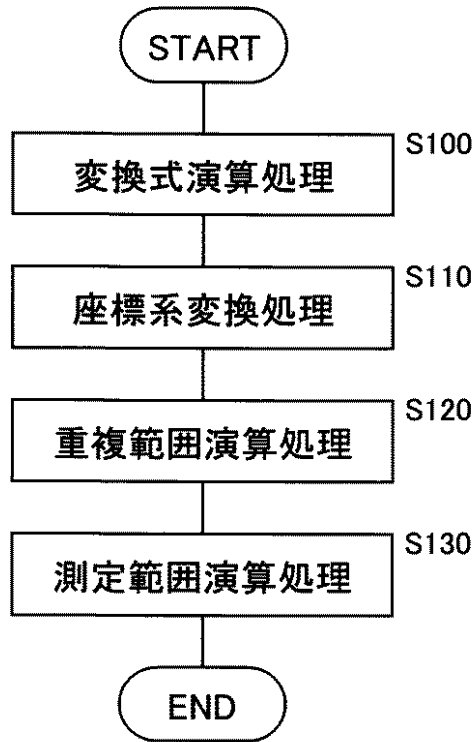
【図 4】



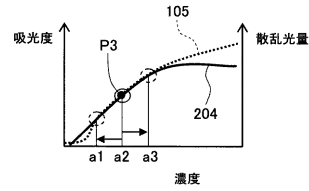
【図 5】



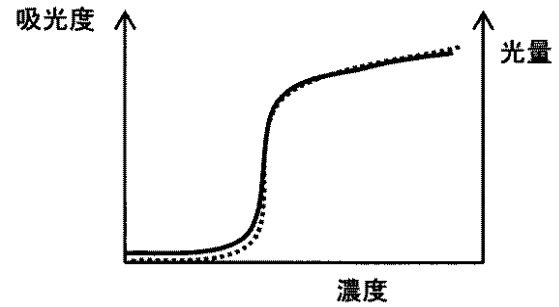
【図 6】



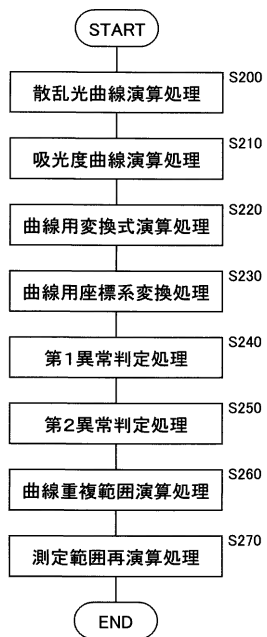
【図 7】



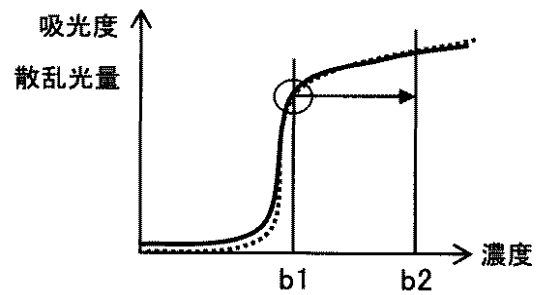
【図 8】



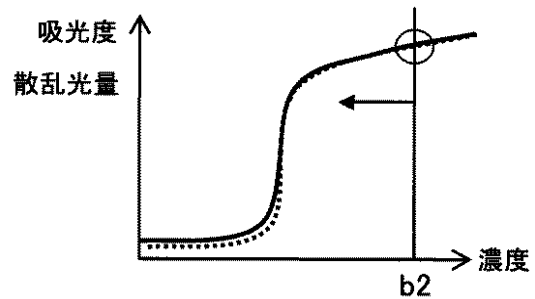
【図 9】



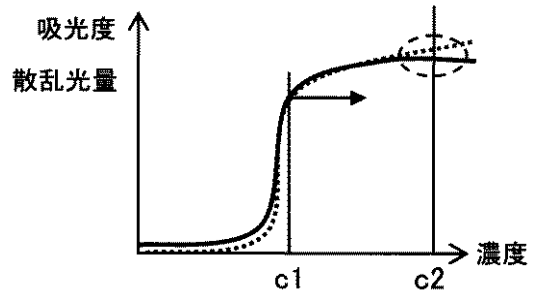
【図 10】



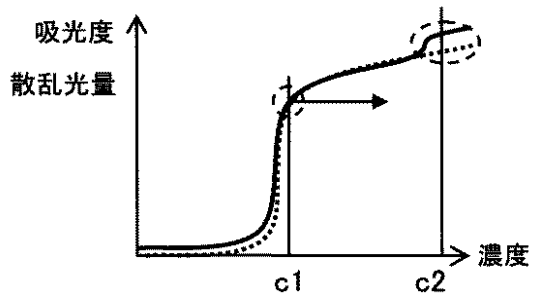
【図 11】



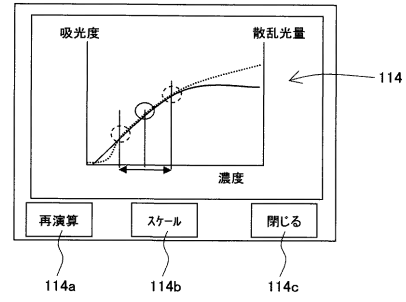
【図 1 2】



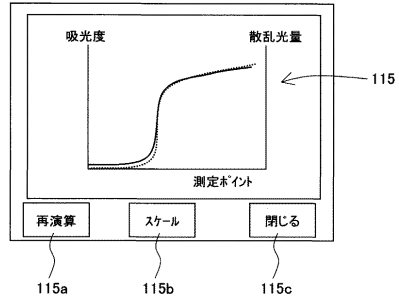
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



フロントページの続き

- (72)発明者 飯島 昌彦
東京都港区西新橋一丁目24番14号
内 株式会社日立ハイテクノロジーズ
- (72)発明者 山崎 創
東京都港区西新橋一丁目24番14号
内 株式会社日立ハイテクノロジーズ
- (72)発明者 田中 佳幸
東京都港区西新橋一丁目24番14号
内 株式会社日立ハイテクノロジーズ

審査官 吉田 将志

- (56)参考文献 特開2001-194308(JP,A)
特開2001-249134(JP,A)
特開2010-032505(JP,A)
特開2011-226909(JP,A)
特開2008-122333(JP,A)
特開2010-002398(JP,A)
特開平06-331630(JP,A)
特開2013-064705(JP,A)
特開2005-201843(JP,A)
特開2011-257243(JP,A)
特開昭60-154161(JP,A)
特開2013-057587(JP,A)
特開2012-242122(JP,A)
特開昭61-247376(JP,A)
特開2001-141654(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/78

G01N 35/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus(STN)