(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
2023年9月28日(28.09.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/181620 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 27/416 (2006.01) *G01N 27/28* (2006.01)
G01N 27/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/002294

(22) 国際出願日： 2023年1月25日(25.01.2023)

(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 2022-049361 2022年3月25日(25.03.2022) JP

(71) 出願人: 株式会社日立ハイテク (**HITACHI HIGH-TECH CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 岸岡 淳史 (**KISHIOKA Atsushi**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 松下 祐福 (**MATSUSHITA Yufuku**); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 三宅 雅文 (**MIYAKE Masafumi**); 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 株式会社日立ハイテク内 Tokyo (JP).

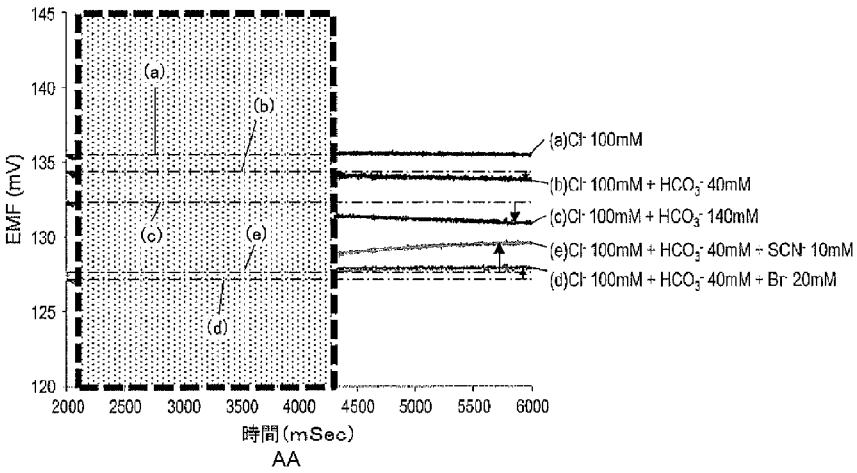
(74) 代理人: 弁理士法人平木国際特許事務所 (**HIRAKI & ASSOCIATES**); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5－1 愛宕グリーンヒルズ MORIタワー32階 Tokyo (JP).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, KE,

(54) **Title:** ELECTROLYTE ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称： 電解質分析装置

図5



(57) **Abstract:** Provided is an electrolyte analysis device capable of determining the type or concentration of interfering ions more easily. The electrolyte analysis device comprises an ion selective electrode and uses potentiometry, the electrolyte analysis device comprising: a storage unit in which the relationship of potential changes over time with respect to an interfering ion is stored; and an interfering ion analysis unit that detects the influence of the interfering ion on the basis of a potential change over time that is obtained from the ion selective electrode when a sample liquid is stationary after coming into contact with the ion-selective electrode.

WO 2023/181620 A1

[続葉有]

KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約:妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる電解質分析装置を提供する。イオン選択性電極を有し、電位計測を用いる電解質分析装置において、妨害イオンに対する経時的な電位変化の関係を格納した記憶部を有しており、前記イオン選択性電極に検体が接液した後、前記検体の液静止中に前記イオン選択性電極から得られる経時的な電位変化に基づき、前記妨害イオンの影響を検知する妨害イオン解析部を有する。

明　細　書

発明の名称 ： 電解質分析装置

技術分野

[0001] 本発明は電解質分析装置に関する。

背景技術

[0002] 電位計測（ポテンショメトリック）によって分析する電解質濃度分析装置では、イオン選択性電極（イオン電極）のイオン感応膜と試料液（検体）との固液界面に生じた電位を取得し、濃度に換算することで分析している。このイオン感応膜と試料液との固液界面に生じる電位は、試料液中の測定対象イオン活量によって変化する（ネルンスト応答）。その測定の簡便さから、イオン選択性電極は、食品や工場用水・排水、生体試料などの液体試料中の電解質濃度分析で利用されている。電位を取得する際は、電極のイオン感応膜に試料液を接触させ、電位が安定したタイミングで計測する。

[0003] 通常、イオン選択性電極の測定対象イオンは特定の１種類であり、複数種イオンを検出するには、同数の電極が必要となる。また、イオン選択性電極は、測定対象イオン以外のイオンの影響を受け難いよう、イオン選択性を高めた電極が好適とされる。しかし、陰イオン選択性電極は技術的にイオン選択性の向上が難しく、陽イオン選択性電極に比べ妨害イオンの影響を受けやすい。

[0004] 生化学自動分析装置に搭載される電解質濃度測定装置を例に説明する。そこで分析される検体は、血清などの生体試料であるため、検体中のイオン種やイオン濃度がある程度決まっており、イオン濃度の比較的小さな違いを高スループットで分析することが求められる。生化学分析における電解質項目で良く実施される項目はＮａ，Ｋ，ＣｌイオンのＳ種類である。

[0005] ＮａイオンやＫイオンなどの陽イオンに関しては、高いイオン選択性を有するイオン感応膜が知られており、妨害イオンの影響を受け難い。一方で、Ｃｌイオンなどの陰イオン選択性電極は、親水性イオンと親油性イオンの両

方に対して影響を受け難いイオン感応膜を作るのは技術的に難しい。そのため、測定方法を工夫することで、分析精度を向上させている。

[0006] 例えば、妨害イオンを含んだ検体の標準的な条件のマトリックスを使ってキャリブレーションする方法がある。しかし、この方法でも、通常とは異なる濃度や種類の妨害イオンを有する検体の場合は、妨害イオンの影響をキャンセルできずに、イオン濃度分析結果に影響する可能性がある。例えば、凍結乾燥させたコントロール血清（重炭酸イオン（HCO_3^-）濃度が低い）や、通常含まないイオンを含有した薬剤を投与中の患者検体などである。

[0007] このような、妨害イオンの種類や濃度がイレギュラーな検体にも対応できる技術として特許文献１～３のような技術が開示されている。

[0008] 特許文献１では、「塩素イオン選択性電極であるベース電極の他に、ベース電極よりも親油性のイオンに対する選択係数の大きい第１の補助電極と、親水性のイオンに対する選択係数の大きい第２の補助電極を備え、補助電極による測定値が、ベース電極の測定値より大きな値で、差が設定値を越えるとアラームを発生する。」という技術が開示されている。

[0009] また、特許文献２では、「液体を複数の電極と接触させることを含み、各電極は、液体中の選択されたイオンの感知に応答して信号を生成するように構成される。選択されたイオンと、電極の1つで検出された液体中の他のイオンとの間のイオン干渉および/または電極間の電極干渉をニューラルネットワークアルゴリズムを使用して計算する、既知のイオン濃度と既知のイオン濃度とを示すトレーニングデータの比較の結果に基づいて。前記イオン干渉および／または前記電極干渉を補償する。」という技術が開示されている。

[0010] 特許文献３では、「イオン選択電極の選択係数を算出した結果と、試料の中に含まれる共存イオン濃度を計測した結果とを用いて、試料の中に含まれる対象イオン濃度を算出する。」という技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：特開２０００－１２１５９５号公報

特許文献2：米国特許出願公開第２０１３／０３０４３９５号明細書

特許文献3：国際公開第ＷＯ２０１９／１６３２８１号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 従来の技術において、妨害イオンの種類または濃度を決定することは困難であるという課題があった。たとえば、特許文献１および２の技術では、選択性の異なる複数の電極での測定値を必要とする。また、たとえば、特許文献３では別の分析手法で妨害イオン濃度を求める必要がある。

[0013] 本発明はこのような課題を解決するためになされたものであり、妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる電解質分析装置を提供することを、１つの目的とする。

[0014] また、１つの電極でそのような決定ができる電解質分析装置を提供することを、１つの目的とする。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明に係る電解質分析装置の一例は、

イオン選択性電極を有し、電位計測を用いる電解質分析装置において、

妨害イオンに対する経時的な電位変化の関係を格納した記憶部を有しており、

前記イオン選択性電極に検体が接液した後、前記検体の液静止中に前記イオン選択性電極から得られる経時的な電位変化に基づき、前記妨害イオンの影響を検知する妨害イオン解析部を有する

ことを特徴とする。

本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2022-049361号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0016] 本発明に係る電解質分析装置は、妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる。また、一例によれば、１つの電極でそのような決定ができる

。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]本発明の実施例１に係るフロー型の電解質濃度測定装置の全体構成を示すブロック図である。

[図2]本発明の実施例１に係る装置の立上げ時のフローチャートである。

[図3]本発明の実施例１に係る電解質濃度分析時のフローチャートである。

[図4]本発明の実施例１に係る代表的な電位波形を示す図である。

[図5]本発明の実施例１に係る種々の液を測定した時の電位波形を示す図である。

[図6]本発明で使用する現象メカニズムを示す模式図である。

[図7]本発明の原理検証のための実験装置のブロック図である。

[図8]本発明の原理検証のための実験装置での実験結果を示す図である。

[図9]本発明で使用する現象メカニズムを示す模式図である。

[図10]本発明の実施例２に係る電解質濃度分析時のフローチャートである。

[図11]本発明の実施例３に係る電解質濃度分析時のフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明者らは電解質濃度測定装置において、より信頼性の高い分析を実現するために、妨害イオンの影響を検知および低減する方法について研究開発を行った。その結果、より容易に（たとえば追加の電極やセンサを設置することなく）、従来困難であった妨害イオンの検出が可能であることを見出した。また、この妨害イオンの情報を活用することでより安定した分析を実施する装置を実現した。

[0019] 以下に、図を用いて本発明の実施例を説明する。

［実施例１］

図１は、本発明の実施例１に関わるフロー型の電解質濃度測定装置の一例を示す概略図である。電解質濃度測定装置１００は、イオン選択性電極を有し、電位計測を用いる電解質分析装置である。本実施例の特徴は、特に、電解質濃度測定装置１００の測定対象イオンが陰イオンであるＣｌイオン電極

の測定結果にあり、陰イオンの妨害イオンの検知を可能としている。

[0020] 本実施例の装置は、Ｎａ，Ｋ，ＣｌイオンのＳ種のイオン濃度を分析する装置であって、各イオン濃度の分析結果とともに、ＣｌイオンＳ濃度測定が妨害イオンの影響を受けたか否かを判別結果が出力される。

[0021] なお、感応膜内の固定化された電荷に対するカウンターイオンのことを主イオン（Ｃｌイオン電極の場合はＣｌイオン）と呼び、主イオンと同符号の電荷を有し、かつ主イオン以外のイオン種のことを妨害イオンと呼ぶ。

[0022] 電解質濃度測定装置１００は、測定部１７０、電位測定部１７１、濃度算出部１７２、出力部１７４、装置制御部１７５、入力部１７６、妨害イオン解析部１８１、記憶部１８２を備えている。

[0023] 測定部１７０は、イオン選択性電極として、Ｃｌイオン電極１０１（塩素イオン電極）、Ｋイオン電極１０２（カリウムイオン電極）、Ｎａイオン電極１０３（ナトリウムイオン電極）のＳ種類の電極を備える。また、比較電極１０４を備える。Ｃｌイオン電極１０１の感応膜には、高密度の固定電荷を有する陰イオン交換膜をベースとしたイオン感応膜を用いている。

[0024] 本実施例では、イオン選択性電極はフロー型イオン選択性電極である。フロー型イオン選択性電極を用いると、液体が静止した直後の電位変化を測定しやすいため好適である。

[0025] 希釈槽１１０内には、検体ノズル（図示せず）から分注された検体と希釈液供給ノズル１０８から分注された希釈液とが混ざり合った希釈された検体、もしくは、内部標準液供給ノズル１０９から分注された内部標準液が一時的に溜められる。シッパーノズル１０７が希釈槽１１０内に降下し、希釈槽１１０内の希釈された検体もしくは内部標準液をシッパーシリンジ１３３でイオン選択性電極（Ｃｌイオン電極１０１、Ｋイオン電極１０２およびＮａイオン電極１０３。以下同様）の流路に導入する。また、シッパーシリンジを用いて、比較電極１０４の流路に比較電極液ボトル１６１から比較電極液が導入される。この間に、希釈槽１１０に残った希釈された検体もしくは内部標準液は、真空吸引ノズル１０６が降下し、吸引され、廃液タンク１１１

に排出される。廃液タンク１１１には真空ポンプ１１２が接続されている。

[0026] ここで、電極の流路内へ液を導入する際の機構部分の詳細動作について述べる。まず、イオン選択性電極の流路に希釈槽内の液を導入する際は、電磁弁１２１と電磁弁１２５を閉じ、ピンチ弁１０５と電磁弁１２２を開け、シッパーノズル１０７を希釈槽１１０の中に下ろし、シッパーシリンジ１３３を引く。続いて、比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する際は、電磁弁１２１を開け、ピンチ弁１０５を閉じ、シッパーシリンジ１３３を引くことで、比較電極液ボトル１６１から比較電極液が比較電極１０４の流路に導入される。また、シッパーシリンジにたまった液を排出するために、電磁弁１２２を閉じ、電磁弁１２５を開け、シッパーシリンジ１３３を押す。

[0027] また、電磁弁１２３、電磁弁１２４、電磁弁１２６、電磁弁１２７、内部標準液用シリンジポンプ１３１が設けられている。

[0028] なお、比較電極１０４の流路に導入された比較電極液とイオン選択性電極に導入された液とは液絡部１２０で接触し、イオン選択性電極と比較電極１０４とが液を通じて電気的接続された状態となる。このときに、比較電極１０４と各イオン選択性電極との間の起電力（電位）はイオン選択性電極の流路に導入された液中の測定対象イオン濃度などによって変化する。

[0029] これら一連の分析動作中の電位情報は電位測定部１７１で取得される。妨害イオン解析部１８１は、電位測定部１７１から、液をイオン選択性電極の流路に導入した後の液静止時の電位波形を受け取り、記憶部１８２に記憶された情報を用いて、妨害イオンの影響に関する解析を行う。

[0030] 濃度算出部１７２は、電位測定部１７１から、濃度算出に適した安定したタイミングでの測定電位を受け取り、測定対象イオンの濃度を算出する。

[0031] 出力部１７４は、装置制御部１７５から受け取った装置の動作状況や、濃度算出部１７２および妨害イオン解析部１８１での解析結果を表示する。入力部１７６からは、オペレーターが検体情報や各種パラメータ、装置動作命令などを入力することができる。算出方法の詳細は後述する。

[0032] 次に、図２を用いて、電解質濃度測定装置１００の立上げ時のフローを説

明する。まず、立上げ時の手順について説明する。電解質濃度測定装置１００を立上げ（Ｓ２０１）、電極を設置し（Ｓ２０２）、試薬ボトルを設置する（Ｓ２０３）。試薬プライムを行いシリンジポンプや流路内を新しい試薬で置換し、充填する（Ｓ２０４）。内部標準液の連続測定を行い電極の電位が安定していることを確認する（Ｓ２０５）。各イオン選択性電極の検量線を求めるために、２種類の既知濃度の標準液を測定し、スロープを算出する（Ｓ２０６）。続いて、内部標準液濃度を算出する（Ｓ２０７）。

[0033] ここで、Ｓ２０６とＳ２０７の具体的な操作について説明する。既知低濃度標準液を分注ノズル（図示せず）で希釈槽１１０に分注した後、希釈液用シリンジポンプ１３２を用いて希釈液ボトル１５１内の希釈液を希釈槽に分注し、設定した割合Ｄで既知低濃度標準液を希釈する。希釈槽１１０中の希釈した既知低濃度標準液をシッパーノズル１０７から吸引し、各イオン選択性電極の流路に導入する。

[0034] その後、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する。液絡部では比較電極液と希釈した既知低濃度標準液が接触する。希釈した標準液を電極流路に導入した直後から液静止中における、各イオン選択性電極と比較電極１０４との間の各起電力を電位測定部１７１で測定する。

[0035] その間に、希釈槽１１０内に残った液を真空吸引ノズル１０６で吸い上げた後、希釈槽１１０に内部標準液ボトル１４１内の内部標準液を分注する。シッパーノズル１０７から希釈槽１１０内の内部標準液を吸引し、各イオン選択性電極の流路を内部標準液で満たし、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する。

[0036] 内部標準液を電極流路に導入した直後から液静止中における、各電極の起電力を電位測定部１７１で測定する。また、その間に、希釈槽１１０内に残った液を真空吸引ノズルで吸い上げた後、既知高濃度標準液を分注ノズル（図示せず）で希釈槽１１０に分注後、希釈液用シリンジポンプ１３２を用いて希釈液ボトル１５１内の希釈液を希釈槽に分注し、設定した割合Ｄで既知

高濃度標準液を希釈する。

[0037] 希釈槽中の希釈した既知高濃度標準液をシッパーノズルから吸引し、各イオン選択性電極の流路に導入する。その後、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する。液絡部では比較電極液と希釈した既知高濃度標準液が接触する。

[0038] 希釈した標準液を電極流路に導入した直後から液静止中における、各イオン選択性電極と比較電極１０４との間の各起電力を電位測定部１７１で測定する。その間に、希釈槽１１０内に残った液を真空吸引ノズルで吸い上げた後、希釈槽１１０に内部標準液ボトル１４１内の内部標準液を分注する。シッパーノズルから希釈槽内の内部標準液を吸引し、各イオン選択性電極の流路を内部標準液で満たし、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する。

[0039] 内部標準液を電極流路に導入した直後から液静止中における、各電極の起電力を電位測定部１７１で測定する。また、希釈槽１１０内に残った液を真空吸引ノズルで吸い上げる。

[0040] 上記のように電位測定部１７１では、低濃度標準液と高濃度標準液、内部標準液の３種の液について、導入直後から液静止中の電位波形が得られる。濃度算出部１７２は、電位測定部１７１で得られた電位波形のうち、最も電位が安定した時間領域の電位値（電位差）を受け取り、それを各液の測定起電力（ＥＭＦ）とする。なお、上記のシーケンスによると内部標準液の波形は２度得られるが、同じ組成の液であり、原理的には同じ値が得られる。同じ値がいられない場合は、直前に測定した液の残りによる影響などが考えられる。その情報を用いてスロープ感度や内部標準液濃度算出時に補正を行っても良い。また、装置状態のアラームや装置メンテナンスの時期指標にすることもできる。

[0041] 濃度算出部１７２は、電位測定部１７１から受け取った起電力から下記の式（１）を用いて、検量線に相当するスロープ感度ＳＬを算出する。

（Ａ）スロープ感度

$$SL=(EMF_H-EMF_L)/(LogC_H-LogC_L) \quad \cdots \quad 式（1）$$

[0042] ただし

SL：スロープ感度

EMF_H：既知高濃度標準液の測定起電力

EMF_L：既知低濃度標準液の測定起電力

C_H：高濃度標準液の既知濃度値

C_L：低濃度標準液の既知濃度値

[0043] 以上の操作をキャリブレーションと呼ぶ。なお、スロープ感度ＳＬは、以下のネルンスト式のうち、「２．３０３×（ＲＴ／ｚＦ）」の部分に相当する。

ネルンスト式：$E=E0+2.303\times(RT/zF)\times\log(f\times C)$

（ただしＥ０：測定系により定まる一定電位、ｚ：測定対象イオンの価数、Ｆ：ファラデー定数、Ｒ：気体定数、Ｔ：絶対温度、ｆ：活量係数、Ｃ：イオン濃度）

[0044] スロープ感度ＳＬは、温度と測定対象イオンの価数から計算で求めることができるが、より分析精度を高めるため、本実施例では上記のキャリブレーションによって電極固有のスロープ感度ＳＬを求めている。

[0045] 続いて、スロープ感度と内部標準液の起電力から内部標準液濃度を算出する。

（Ｂ）内部標準液濃度

$$C_{IS}=C_L\times10^{a} \quad \cdots \quad 式（2）$$

$$a=(EMF_{IS}-EMF_L)/SL \quad \cdots \quad 式（3）$$

[0046] ただし

C_{IS}：内部標準液濃度

EMF_{IS}：内部標準液の起電力

[0047] 以上、具体的なキャリブレーション方法の例を上記したが、この手順にかかわらず、イオン濃度の異なる２種類以上の液を流路にそれぞれ導入し、起

電力を測定できれば、異なる手順でも良い。なお、上記の標準液に重炭酸イオンなどの妨害イオンを含んでいても良い。また、血清試料や尿試料に似た組成の標準試料を測定し、さらにキャリブレーションの補正を行っても良い。

[0048] キャリブレーション後、血清や尿などを検体として分析を行う。次に、図３を用いて、本実施例における連続分析時のフローを説明する。

[0049] 具体的には、測定動作を開始する（Ｓ３０１）と、希釈槽に内部標準液ボトル１４１内の内部標準液を分注する。シッパーノズル１０７から希釈槽内の内部標準液を吸引し、各イオン選択性電極の流路を内部標準液で満たし、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する（Ｓ３０２）。

[0050] 内部標準液を電極流路に導入した直後から液静止中における、各電極の起電力を電位測定部１７１で測定する（Ｓ３０３）。その間に、希釈槽１１０内に残った液を真空吸引ノズルで吸い上げた後、検体を分注ノズル（図示せず）で希釈槽１１０に分注した後、希釈液用シリンジポンプ１３２を用いて希釈液ボトル１５１内の希釈液を希釈槽に分注し、設定した割合Ｄで検体を希釈する。

[0051] 希釈槽１１０中の希釈した検体（試料）をシッパーノズルから吸引し、各イオン選択性電極の流路に満たし、比較電極液ボトル１６１内から比較電極１０４の流路に比較電極液を導入する（Ｓ３０４）。

[0052] 試料を電極流路に導入した直後から液静止中における、各電極の起電力を電位測定部１７１で測定する（Ｓ３０５）。また、希釈槽に残った液を真空吸引ノズルで吸い上げる。

[0053] 次に、濃度算出部１７２にて、電位測定部１７１から濃度算出用の電位値を抜き出し（Ｓ３０６）、上記のスロープ感度と内部標準液濃度から、下記の式（４）（５）を用いて検体の濃度を算出する（Ｓ３０８）。

（Ｃ）検体の濃度

$$C_S = C_{IS} \times 10^{b} \quad \cdots \quad \text{式（４）}$$

$$b = (EMF_{IS} - EMF_{S}) / SL \quad \cdots \quad 式（5）$$

[0054] ただし

C_S：検体濃度

EMF_S：検体の測定起電力

[0055] 本実施例装置は、検体測定前に測定する、濃度が一定の内部標準液の測定電位の値から、検体測定の算出補正を行っているため、膜表面の変化や温度変化などの緩やかな電位変動（電位ドリフト現象）が起こっても、正確な測定が実現できる。なお、検体測定前だけではなく、検体測定前後の内部標準液の測定電位を用いても良い。

[0056] それとは別に、妨害イオン解析部１８１は、電位測定部１７１から妨害イオン解析用の電位波形を抜き出す（Ｓ３２１）。

[0057] さらに、妨害イオン解析部１８１は、電位測定部１７１から温度解析用の電位波形を抜き出し（Ｓ３３１）、温度影響を算出した（Ｓ３３２）結果を用いて、Ｓ３２１で抜き出した妨害イオン解析用の電位波形における温度影響を補正し（Ｓ３２２）、妨害イオンの影響を算出（Ｓ３２３）する。このように、妨害イオン解析部１８１は、イオン選択性電極に検体が接液した後、検体の液静止中にイオン選択性電極から得られる経時的な電位変化に基づき、妨害イオンの影響を検知する。

[0058] そして、妨害イオン解析部１８１は、妨害イオン影響検知結果を測定対象イオン濃度結果とともに出力部１７４に表示する（Ｓ３０９）。とくに、出力部１７４は、妨害イオンの影響の検知結果を表示する。これによって、使用者は妨害イオンの影響を知ることができる。

[0059] 次の検体の測定をする場合は再びＳ３０２に戻り、そうでなければ測定終了（Ｓ３１１）する（Ｓ３１０）。

[0060] なお、本実施例装置では、Ｓ３２１とＳ３３１では、検体測定時だけでなく、内部標準液測定時の電位波形を抜き出しており、その波形から装置状態の変動などを確認するために用いている。

[0061] ここで、妨害イオンの影響算出方法について述べる。図４に、本実施例に

おける試料液測定時の１サイクルでの全時間領域の電位波形を示す。時間領域として、主に（ａ）試料液導入時、（ｂ）液静止時、（ｃ）比較電極液導入時、（ｄ）液静止時に分けられる。

[0062] （ａ）試料液導入時や、（ｃ）比較電極液導入時は、電磁弁やピンチ弁、シリンジポンプなどの動作による振動や液流動、電気的ノイズが発生するため、電位波形が乱れる。本実施例の妨害イオン解析用の電位波形（Ｓ３２１）として、（ｂ）および（ｄ）の液静止時の時間領域を抜き出す。なお、電位波形は、連続した波形または多数の時刻における値を含む波形でなくともよく、液静止時におけるの時刻の異なる２点以上の電位値を含んでいればよい。

[0063] Ｓ３２１で得られた電位波形は後述の温度影響補正が行われる。記憶部１８２には、この時間領域における電位波形と妨害イオンとの相関関係が記憶されており、記憶部の情報を用いて、温度補正された電位波形を解析することで、妨害イオンの影響を算出できる。

[0064] 記憶部１８２は、妨害イオンに対する経時的な電位変化の関係を格納している。たとえば、妨害イオン解析部１８１は、電位波形の変化の方向に基づき、妨害イオンの種類を特定する。具体例として、電位波形の時間的な傾きが正の場合、Br^-やSCN^-など親油性の妨害イオンが含まれると判断する。時間的な傾きが負の場合、HCO_3^-など親水性の妨害イオンが含まれると判断する。このようにして、妨害イオンの種類を特定することができる。

[0065] また、記憶部１８２に格納された情報と照合することで、傾きの大きさから妨害イオンの種類または濃度を推測できる。また、妨害イオンの種類がわかっている場合には、妨害イオン解析部１８１は、電位波形の変化の傾きに基づき、傾きの大きさに応じて妨害イオンの濃度を算出する。このようにして、妨害イオンの濃度を算出することができる。

[0066] なお、記憶部１８２に保存されている情報は装置出荷までに入力されているものを用いても良いが、入力部１７６を使ってユーザーが使用する装置状態や電極の特性に合わせて入力することができる。

[0067] たとえば、入力部１７６は、検体に関する情報を記憶部１８２に入力するために用いられてもよい。検体に関する情報は、たとえば検体に含まれる可能性のある薬剤の種類を表すものであってもよく、記憶部１８２は、薬剤の種類と、その薬剤の含まれる妨害イオンの種類とを関連付けて格納していてもよい。このようにすると、薬剤の種類を入力することにより、妨害イオンの種類が特定されるので、妨害イオンの濃度がより正確に推定できる。

[0068] ここで、イオンの親水性と親油性について説明する。タンパク質を塩析するのに必要となる最小濃度がイオン種によって異なり、その順列はホフマイスターシリーズとして知られる。陰イオンに関しては、

SO_4^-＞HCO_3^-＞Cl^-＞Br^-＞NO_3^-＞I^-＞SCN^-

であり、左側が親水性イオン、右側が親油性イオンと呼ばれる。一般的に、Ｃｌイオン電極のイオン選択性はホフマイスターシリーズの逆順で大きくなる傾向にある。つまり、Cl^-より親油性側のBr^-などには応答しやすく、Cl^-より親水性側のHCO_3^-などには応答しにくい傾向にある。

[0069] ここで、本実施例における測定例を図５に示す。模擬的な検体として、いくつかの組成の異なる水溶液を作成し、測定した際の電位波形である。水溶液の組成はそれぞれ以下の通りである。

（ａ）Cl^- １００ｍＭ

（ｂ）Cl^- １００ｍＭ ＋ HCO_3^- ４０ｍＭ

（ｃ）Cl^- １００ｍＭ ＋ HCO_3^- １４０ｍＭ

（ｄ）Cl^- １００ｍＭ ＋ HCO_3^- ４０ｍＭ ＋ Br^- ２０ｍＭ

（ｅ）Cl^- １００ｍＭ ＋ HCO_3^- ４０ｍＭ ＋ SCN^- １０ｍＭ

である。縦軸が電位で横軸は時間である。太い点線で囲った時間領域は、駆動機構の動作によって電位が安定していない領域であり、それ以外の領域が、それぞれの液が電極流路に導入され、かつ、液が静止している時間領域である。

[0070] 上述のように、ここで測定した検体はすべてＣｌイオン濃度は同じである。電極の各イオンの選択性によって妨害イオンの影響は異なり、親水性イオンであるHCO_3^-に対しては比較的影響は少ないが、Br^-などの親油性イオンに対しては低い濃度でも影響を大きく受けていることが分かる。

[0071] 従来装置のように、例えば、電位が比較的安定している６０００ｍｓ時点で濃度算出用の電位を取得するとそれぞれ異なる値が得られる。この電位から濃度算出すると、妨害イオンが含まれている場合に、真値とは異なる濃度がＣｌイオン濃度として出力されるものの、妨害イオンが含まれているか否かの判別はできなかった。そのため、従来装置では、投薬中などで血中の妨害イオンの状況が変わっている検体の分析は避けるようにしていた。それに対し、本実施例では、算出したＣｌイオン濃度の値が妨害イオンの影響を受けたか否かも同時を出力し、ユーザーに知らせることができる。

[0072] この方法について説明する。各検体の２０００ｍｓ時点の電位値から水平に伸ばした一点鎖線を図５に示している。これらの一点鎖線からのずれが、時間経過による電位変化を表す。

[0073] ６０００ｍｓ時点の電位を見ると、（ａ）は一点鎖線に対してほぼずれがないのに対し、（ｂ）は一点鎖線に対して若干低い値であり、（ｃ）は一点鎖線に対して大幅に低い値であった。一方、（ｄ）（ｅ）は、一点鎖線に対して高い値であった。

[0074] この理由は次の通りである。（ａ）はCl^-のみで妨害イオンが含まれていないため、液静止中に時間経過で電位が変化しないのに対し、（ｂ）は親水性のイオンであるHCO_3^-が４０ｍＭ含まれているため、若干負の傾きを持ち、（ｃ）はHCO_3^-が１４０ｍＭ含まれるため、より大きな負の傾きを示した。一方、（ｄ）（ｅ）は、HCO_3^-　４０ｍＭだけでなく、親油性のイオンBr^-とSCN^-が含まれるため、正の傾きを示した。

[0075] 記憶部１８２には、このようなイオン種や濃度と電位の相関関係に関する情報が保管されており、妨害イオン解析部１８１では、得られた電位波形を解析した結果、このずれ量がある値を超えると、出力部にて妨害イオンの影

響について出力する。

[0076] 例えば、通常、血清には３０～４０ｍＭ　HCO_3^-が含まれているため、（ｂ）の曲線程度の傾きを基準とすることができる。（ｂ）を基準とすると、（ｂ）のような傾きを有する検体は正常であり、（ａ）のフラットな波形の検体に対しては、HCO_3^-が通常より大幅に少ない可能性を出力し、（ｃ）のような負の傾きの波形の検体に対しては、通常より親水性イオンが過剰に含まれている可能性を出力し、（ｂ）（ｅ）のような正の傾きの波形の検体に対しては、親油性のイオンが含まれている可能性を出力する。このような結果を見て、ユーザーは検体の素性を精査し、同時に出力されたＣｌイオン濃度分析値の信頼性を判断できる。

[0077] このように妨害イオンが含まれている検体を測定した際に、経時的に電位が変化する理由について図６の模式図を用いて説明する。

[0078] ６１１、６２１はイオン感応膜を示し、６１２、６２２は試料液を示す。６１０は試料液が導入された直後の状態を示し、６２０は液静止後の状態を示す。

[0079] 本実施例のＣｌイオン感応膜はイオン交換膜をベースとしており、感応膜６１１中には固定化されたカチオンが高濃度で存在し、カウンターアニオンとしてCl^-が高濃度に存在している。そのため、妨害イオンJ^-を含む試料液と接触した場合、試料液中の妨害イオンJ^-と膜中のCl^-とのイオン交換が速やかに起こる。このように、イオン感応膜として高密度の固定電荷を有する膜を使用した場合に特徴的に起こる現象である。

[0080] 例えば、HCO_3^-を含む試料液を導入した場合、つまり、J^-がHCO_3^-の場合、導入直後から速やかに試料液中のHCO_3^-と膜中のCl^-の交換が起こり、液静止中の場合、膜近傍の試料液中のJ^-イオンがCl^-イオンに置き換わる。

[0081] ＣｌイオンイオンはＨＣＯ３－よりＣｌ－に対する選択性のほうが高く、応答しやすいため、膜表面近傍に存在する試料液中のHCO_3^-がCl^-に交換されると、Ｃｌイオン電極としては、試料液のイオン濃度が高くなったと感じる。

スロープ感度がマイナスのため、試料液中のＪ⁻がＣｌ⁻への交換反応が進むに従って電位は下がる方向に変化する。同じ試料液を再度導入すると、試料液がリフレッシュされ、同様の現象が再び起こる。

[0082] 膜側にもＨＣＯ$_3$⁻が流入するが、膜中にはＣｌ⁻が高密度に存在するため、膜側への影響は少ない。

[0083] また、Ｂｒ⁻やＳＣＮ⁻を含む試料液を導入した場合、つまりＪ⁻がＢｒ⁻やＳＣＮ⁻の場合は、同様に試料液と膜との間でイオン交換が行われるが、Ｃｌイオン電極はＣｌ⁻よりＢｒ⁻やＳＣＮ⁻に対する選択性のほうが高いため、膜表面近傍に存在する試料液中のＢｒ⁻やＳＣＮ⁻がＣｌ⁻に交換されると、Ｃｌイオン電極としては試料液中のイオン濃度が低くなったと感じる。スロープ感度がマイナスのため、電位としては上がる方向に変化する。

[0084] この現象をより簡単に理解するために、シンプルな実験系にて原理検証を行った結果について述べる。その実験装置のブロック図を図７に示す。左の流路にはＣｌイオン電極７０１があり、液落部を介して右の流路に比較電極７０２が設置されている。右からは、比較電極液が満たされたシリンジ７１２で比較電極流路に比較電極液を導入することができる。左からは、試料液用シリンジ７１１で試料液をＣｌイオン電極流路に導入することができる。

[0085] 液を導入し、約３分間静止させ、その後、次の試料液を導入後、また３分間静止させるという操作を実施した。一連の測定中、Ｃｌイオン電極流路と比較電極間の電位を測定し続けた。

[0086] この実験における電位測定結果を図８に示す。縦軸が電位、横軸が時間を示している。（１）～（３）の濃度の異なるＮａＣｌ水溶液に対しては、いずれも経時的に安定した電位を示すが、（４）１０ｍＭ　ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に対しては、液静止直後から電位が急激に低下し徐々にその変化がなだらかになる傾向が見られた。（４’）もう一度同じ濃度のＮａＨＣＯ$_3$水溶液を導入すると、（４）とほぼ同じ電位から始まり、同様のカーブを描いた。（５）１００ｍＭ　ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を導入すると、同様に負の方向に電位変化した。一方、（６）１０ｍＭ　ＮａＢｒ水溶液を導入した場合は、ＮａＨＣ

O_3水溶液とは逆に液静止直後から電位が急激に上昇し徐々にその変化がなだらかになる傾向が見られた。（７）１０ｍＭ　ＮａＳＣＮ水溶液は更に顕著な電位変化を示した。（７’）１０ｍＭ　ＮａＳＣＮ水溶液を再度導入すると現象が再現した。最後に（２’）、（２’’）１０ｍＭ　ＮａＣｌ水溶液を導入すると（２）とほぼ同電位を示した。以上のように、図６を用いて説明した現象をサポートする結果が得られた。

[0087] 一般的に、イオン選択性電極においては測定濃度下限の悪化などにつながるため、イオン感応膜からのイオンフラックスは発生しないほうが良いとされている。しかし、本実施例はこの現象を逆に利用し、１つの電極で、測定対象イオン濃度だけでなく、妨害イオンの検出を可能とした。

[0088] 上記現象が起こる状況について、図９の模式図を用いて説明する。膜内と液中の拡散速度およびイオン交換反応速度の大小関係によって主に次の２つの異なる現象が生じると考えられる。それらを図９の９１０と９２０に示す。

[0089] ９１０と９２０はそれぞれ膜内拡散律速の場合と境界層内拡散律速の場合の各ドメイン内における妨害イオン濃度の変化を模式的に示したものである。イオン選択性電極は内部液（Ｉｎｎｅｒ　Ｆｉｌｌｉｎｇ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ；ＩＦＳ）を有しており、内部液には測定対象イオンが高濃度で含まれる。ここでの高濃度とは、測定される試料液に含まれるイオン濃度以上のことを意味する。

[0090] 図９の９１０と９２０において、２本の太い縦実線で挟まれた領域はイオン感応膜（「膜」）を示し、膜の左側が試料液（「試料」）を示し、膜の右側が内部液（「ＩＦＳ」）を示す。

[0091] 試料液および内部液のそれぞれ膜近傍の領域、すなわち縦の破線より膜に近い領域は、それぞれの境界層であり、つまり、液の流動が起こらず、拡散のみが支配的に起こる領域である。

[0092] 膜内のイオン拡散が液中の境界層のイオン拡散に比べて十分遅い場合に、妨害イオン濃度の分布は膜内拡散律速９１０となる。つまり、妨害イオンを

含む試料液が膜に接した場合、膜中のイオンとイオン交換する。膜内の拡散が遅いため、まず膜表面のイオンが妨害イオンに置き換わる。その比率などは選択性などによって異なる。試料液中の拡散は、膜内にと比べて十分早いので、境界層内のイオン濃度の変化は少ない。軟質ポリ塩化ビニルに４級アンモニウム塩などを加えたいわゆる液膜型のイオン感応膜を含む電極においては、固定化された電荷密度が低く膜内のイオン拡散も遅いため、このモデルが適用できる。

[0093] 一方、膜中では徐々に拡散し、濃度勾配が矢印で示すように、ｘ１、ｘ２、ｘ３、ｘ４の順に変化する。妨害イオンが内部液に到達すると内部液と膜との間でイオン交換が起こる。内部液にはＣｌイオンが十分にあり、また、膜内に比べて拡散も十分早いため、内部液の境界層のイオン組成はほとんど変化しない。一定時間たつと平衡状態となる。なお、平衡状態に達するまでには長い時間が必要となる。

[0094] 一方、イオン交換反応が境界層内のイオン拡散に比べて十分早い場合に境界膜内拡散律速９２０となる。妨害イオンを含む試料液が膜に接した場合、膜中のイオンとイオン交換する。膜のイオン交換容量が大きく、また膜表面に取り込まれた妨害イオンが膜中を拡散するため、膜表面の妨害イオン濃度はほとんど上がらない。

[0095] 一方、イオン交換反応に比べて試料液の境界層内のイオン拡散が遅いため、試料のバルク層からの妨害イオンの供給が追い付かず、膜近傍の試料液の境界層では妨害イオン濃度が、矢印で示すように、ｙ１、ｙ２、ｙ３、ｙ４の順に徐々に減少する。このように、平衡状態になるまで膜表面近傍の試料液のイオンの組成比が変化する。本実施例では、９２０に示す境界層内拡散律速で生じている現象をとらえていると考えている。なお、以上で説明した図９は、各ドメインでの濃度変化の方向を模式的に表したイメージ図であり、実際は直線的なプロファイルではないと考える。

[0096] しかし、境界膜内拡散律速９２０であっても、試料液の妨害イオン濃度に対して、膜のイオン交換反応が早すぎると、瞬間的に試料液の境界層の妨害

イオンが枯渇するため、装置によってはその経時的な変化をとらえることが難しい場合がある。また、逆に試料液の妨害イオン濃度に対して、膜のイオン交換反応が遅すぎる場合、その変化が小さく捉えにくい場合がある。そのため、検知したいイオン濃度領域と装置が計測する時間スケールによって、適切なイオン交換速度を有する感応膜を選ぶことで、本実施例を適用しやすくなる。

[0097] 本実施例の原理を利用するための好適な条件としては、（１）試料液導入直後から液静止中の電位を、適切な時間領域で取得するできる装置であること、（２）電極のイオン感応膜が高密度の固定電荷を有すること、（３）内部液に測定対象イオンが高濃度で含まれること、（４）定期的に膜内のイオンバランスを維持する操作を実施すること（例えば、主イオンを含む液を定期的に流す等の操作により、図３に示すように測定対象イオンを含む液を定期的に測定する）、などが挙げられる。

[0098] 本実施例では上記（１）～（４）すべてを満たしており、血清などの生体試料を高スループットで測定する必要のある自動分析装置においては、イオン交換膜ベースのイオン感応膜はより適切な選択である。

[0099] なお（３）の「高濃度」の基準は当業者が適宜決定可能であるが、たとえば検体に通常含まれると想定される測定対象イオンの濃度範囲の上限またはこれより高い値としてもよく、電解質濃度測定装置１００において測定可能とする測定対象イオンの濃度範囲の上限またはこれより高い値としてもよい。

[0100] イオン交換膜は、高いイオン交換容量を有しているため、学術的にはhigh-capacity ion-exchangerと呼ばれることがある。この高い交換容量は、高密度の固定電荷を有する膜が用いられることから達成される性能である。これに対し、例えば、一般的な４級アンモニウム塩を含有した軟質ポリ塩化ビニル膜などの膜構造の異なるＣｌイオン感応膜の場合、このような高密度の固定電荷は有していない。このように、当業者は、高密度の固定電荷を有する膜が感応膜に用いられているか否かを、膜の種類等に基づいて明確に判断す

ることが可能である。

[0101] ここで、電位波形の温度補正方法について述べる。イオン感応膜に対して、異なる温度の試料液が導入され、液が静止した際も、温度差の方向や程度によって電位波形に時間的な傾きが生じる。この温度差は、ＣｌイオンＰＶＣ電極だけでなく、Ｎａ，Ｋイオン電極の電位にも影響する。

[0102] 電位の時間的な変化の方向は、測定対象イオンの電荷の符号および温度差の方向によって逆転し、その影響度合いは感応膜の厚さなどに応じて変化する。本実施例では、電極の温度より試料液の温度のほうが低い場合、液静止時のＣｌイオンＰＶＣ電極の電位は経時的に正の傾きを持ち、Ｎａ，Ｋイオン電極の電位は負の傾きを持つ。電極温度より試料液温度のほうが高い場合、その逆の傾向を持つ。

[0103] また、本実施例のＮａ，Ｋイオン電極の膜はＣｌイオン電極の膜に比べて厚いので、電位の傾きはＣｌイオン電極より一定割合だけ大きくなる。このような温度差の影響による電位の変化についてのＮａ，Ｋ，ＣｌイオンＰＶＣ電極の特性に関する相関関係の情報が記憶部１８２に保存されている。

[0104] 図３のＳ３３１では、妨害イオン解析部１８１が、電位測定部１７１で測定した液静止中のＮａ，Ｋイオン電極の電位波形を、温度解析用の電位波形として抜き出す。抜き出した電位波形から、その測定での温度差の影響を度合い（たとえば電位の経時的変化における傾き）を算出する（Ｓ３３２）。

[0105] 記憶部１８２に保存されている温度差に対する各電極の特性の相関関係を用いて、妨害イオン解析用の電位波形から温度影響を補正する（Ｓ３２２）。たとえば、イオン選択性電極ごとに異なる係数を記憶しておき、この係数を電位の経時的変化における傾きに乗算する。より具体的に例示すると、電位の変化は、膜が薄いと温度に鈍感であり、膜が厚いと温度に敏感であるので、膜の厚さに応じた係数を記憶しておくことができる。

[0106] このように、妨害イオン解析部１８１は、測定対象イオンに応答するイオン選択性電極の電位波形と、測定対象イオンとは異符号のイオンに応答する電極の電位波形とを比較する。Ｎａ，Ｋイオン電極は陰イオンからの妨害を

受けず、陽イオンの妨害も受けにくいため、Ｎａ，Ｋイオン電極の電位波形から温度影響を算出することにより、ＣｌイオンＩ電極の電位波形の温度影響を適切に補正することができる。

[0107] 本実施例のような、生体試料を分析するための電解質分析装置では、測定する検体の素性が事前にある程度分かっていることが多いので、その情報をあらかじめ入力しておくことで、妨害イオンの影響検知の精度向上が可能となる。

[0108] 例えば、血清にはHCO_3^-が３０～４０ｍＭ含まれることが一般的である。キャリブレーション時に血清分析用にHCO_3^-を含む状態でキャリブレーションした場合、従来装置では、HCO_3^-を含まないコントロール血清などを分析するとＣｌ濃度が低値となる。しかし、本実施例では、予め血清という検体情報を入力しておくことで、電位波形が負の傾きを有していない場合に、管理血清の凍結乾燥サンプルなどのHCO_3^-を含まない検体が測定された可能性があると検知できる。

[0109] なお、本実施例では、試料液導入後の液静止中の電位波形を取得しにくいシーケンスで行っているが、比較電極液を先に導入した後に、試料を導入するシーケンスであれば、試料液導入直後からの電位波形を外乱少なく取得できるため解析がより簡単となる。

[0110] また、流路構成や比較電極の構造などを、本実施例とは異なる構造とすることも可能である。また、解析手法も、本実施例とは異なる方法であっても良く、液静止中の時刻の異なる２点以上の電位からその差の大きさや方向を求められればよい。

[0111] また、必ずしも温度補正は必要なく、内部標準液の波形を基準とする必要もない。上述の条件を満たせばＣｌイオンＩ電極以外の陰イオン電極や陽イオン電極についても同様に妨害イオンの影響を検知することができる。なお、陽イオン電極について妨害イオンの影響を検知する際は、上述の温度補正の仕方を工夫すると好適である。一方で、上述の通り陰イオン電極のほうが選択性の高い感応膜を作製しにくいため、妨害イオンの影響を受けやすい陰イ

オン電極に適用するほうが利用価値が高い。

[0112] 以上説明するように、本実施例に係る電解質濃度測定装置は、妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる。また、１つの電極でそのような決定ができる。

[0113] ［実施例２］

実施例２に係る電解質濃度測定装置は、妨害イオンの影響を解析した結果をＣｌイオン濃度計算に反映させ、妨害イオンの影響を補正したＣｌイオン濃度を算出する点が実施例１とは異なる。装置構成やキャリブレーション方法は実施例１と同様である。

[0114] ここで、本実施例装置における連続分析時のフローを図１０に示す。実施例１のフローと異なるのは、記憶部１８２に格納された関数を、得られた電位波形にフィッティングすることで妨害イオンの影響を算出し（Ｓ３２４）、その結果を用いて濃度算出用電位を補正する（Ｓ３０７）点である。こうすることで、妨害イオンの影響を除いた形でＣｌイオン濃度の算出を可能としている。

[0115] 本実施例における計算では、Ｓ３２４、Ｓ３０７、Ｓ３０８を同時に実行している。具体的には、記憶部１８２には、各妨害イオン（ｊ）についての電位時間の変化モデルとして、濃度（C_j）と時間（ｔ）を変数に持つ関数F_j（C_j，ｔ）が格納されている。Ｓ３０６において得られた電位波形を、妨害イオン解析用の電位波形にフィッティングさせることで、Ｃｌイオン濃度（C_{Cl}）および各妨害イオン濃度（C_j）を求める。式で表すと以下の式（６）のようになる。

$$E(t)=G(C_{Cl})+\Sigma_j[F_j(C_j,\ t)] \quad \cdots \quad 式(6)$$

[0116] Ｅ（ｔ）は測定された電位波形を示し、Ｇ（C_{Cl}）は、あるＣｌイオン濃度での電位の値を、濃度（C_{Cl}）を変数に持つ関数で表したものである。これは時間変化はしないので、時間ｔの変数は含まれていない。なお、これらの関数は、実際に使用する電極のスロープ感度や選択性、イオン交換速度などの情報を反映せさせることで解析精度が向上するため、これらの情報を記

憶部１８２にユーザーが入力しても良く、予め測定によって求めておいても良い。イオン選択性電極が有する特性（たとえばＧ（C_{Cl}）および／または関数F_j（C_j，ｔ））を記憶部１８２に入力するために、入力部１７６を用いてもよい。

[0117] このように、濃度算出部１７２は、妨害イオン解析部１８１によって検知された影響に基づき、この影響を補正して測定対象イオンの濃度を算出する。

[0118] なお、Ｃｌイオン電極は、試料液中の妨害イオン種および濃度に応じて、選択性、分配係数、イオン交換反応速度および拡散速度が異なるので、それぞれ別の電位波形を示すことを利用して解析している。一方で、特定のイオン種や濃度の組合せでは似たような波形になる場合もある。その際は、妨害イオンの種類や濃度まで算出するのは難しくなる。

[0119] しかし、本実施例のような電解質分析装置は、測定する検体の素性が事前にある程度分かっていることが多いので、その情報をあらかじめ入力しておくことで、ＣｌイオンやＣｌイオン濃度や妨害イオンの濃度算出の精度向上が可能となる。

[0120] 例えば、血清にはHCO_3^-が３０～４０ｍＭ含まれることが一般的であるため、本実施例では、予め検体が血清であるという検体情報を入力した場合に、通常は電位波形が負の傾きを有しているため、HCO_3^-の関数を優先してフィッティングするなどの解析が可能となる。

[0121] さらに、薬剤の接種などにより、通常血中には含まれないBr^-などの妨害イオンが検体に含まれる場合がある。このような場合も、検体に関する情報として、患者の投薬情報を予め装置に入力しておくことで、その薬剤に応じた妨害イオン種の関数のフィッティングを優先して波形解析することができ、分析精度を向上することができる。検体に関する情報は、たとえば検体に含まれる可能性のある薬剤の種類を表すものであってもよく、記憶部１８２は、薬剤の種類と、その薬剤の含まれる妨害イオンの種類とを関連付けて格納していてもよい。

[0122] このようにすると、薬剤の種類を入力することにより、妨害イオンの種類が特定されるので、妨害イオンの濃度がより正確に推定できる。また、ＣｌイオンＣｌ濃度だけでなく、薬剤投与による妨害イオンの濃度を算出することができ、薬物動態の指標にできる可能性もある。

[0123] なお、本実施例の入力部１７６や出力部１７４は、ユーザーが直接情報を入力し、または出力を直接閲覧するために使用することができるが、電子カルテや投薬情報、装置統合監視システムなど、他の情報システムと連携することもできる。

[0124] 以上説明するように、本実施例に係る電解質濃度測定装置は、実施例１と同様に、妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる。また、１つの電極でそのような決定ができる。

[0125] ［実施例３］

実施例３に係る電解質濃度測定装置の構成において、実施例１と異なる点は、Ｎａ，Ｋ，ＣｌイオンＣｌ電極に加えて、ＣｌイオンＣｌ電極とは特性の異なる陰イオン電極を搭載していることである。追加する陰イオン電極は、イオン選択性やイオン交換反応速度、感応膜内のイオン拡散係数、固定電荷密度、内部液の種類、主イオンの種類のうち、いくつかもしくはすべての特性が他の陰イオン電極と異なる。このように、本実施例に係る電解質濃度測定装置は、異なる特性を有するＮ個のイオン選択性電極を搭載している。

[0126] 追加搭載する電極の個数は分析したいイオン種数によって異なる。本実施例では、ＣｌイオンＣｌ電極を含む陰イオン電極の個数をＮ個とする。つまり、ある試料液を測定すると、試料液に含まれるイオン種および濃度と電極特性によって異なるＮ個の電位波形が得られる。

[0127] ここで、本実施例における連続分析時のフローを図１１に示す。実施例２のフローである図１０と異なる点について主に述べる。

[0128] Ｎａ，Ｋイオン濃度に関しては図１０と同様に安定したタイミングの電位から濃度を算出するが、陰イオン濃度に関しては、Ｎ個の陰イオン電極から得られた液静止時のＮ個の電位波形を抜き出す（Ｓ３４１）。実施例２同様

にそれらの波形の温度影響補正を行う（Ｓ３４２）。

[0129] その後、記憶部に格納されている各電極の陰イオン種と濃度についての時間に関する関数を用いて、それぞれの電極の電位波形にフィッティングし、すべてのフィッティング結果を統合して解析することで、陰イオンの種類および濃度を算出する（Ｓ３４３）。

[0130] この手法を用いることで、Ｎ個のイオン選択性電極による電位波形から、Ｎ種以上のイオン濃度を求めることも可能となる。さらには、Ｎ個のイオン選択性電極から得られる経時的な電位波形に基づき、Ｎ＋１個以上のイオン種についてのイオン濃度を測定することも可能である。Ｎ個の波形に基づいてＮ＋１個の値を算出する具体的手法は、当業者が公知技術に基づいて適宜設計することができる。なお、Ｓ３４３で用いる解析手法は特に問わず、機械学習やニューラルネットワークなどを用いても良い。

[0131] 以上説明するように、本実施例に係る電解質濃度測定装置は、実施例１および２と同様に、妨害イオンの種類または濃度をより容易に決定できる。

[0132] 本発明は上記実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

符号の説明

[0133] １００…電解質濃度測定装置（電解質分析装置）

１０１…ＣｌイオンＩ電極（イオン選択性電極）

１０２…Ｋイオン電極（イオン選択性電極）

１０３…Ｎａイオン電極（イオン選択性電極）

１０４…比較電極

１０５…ピンチ弁

１０６…真空吸引ノズル

１０７…シッパーノズル

１０８…希釈液供給ノズル

１０９…内部標準液供給ノズル

１１０…希釈槽

１１１…廃液タンク

１１２…真空ポンプ

１２０…液絡部

１２１～１２７…電磁弁

１３１…内部標準液用シリンジポンプ

１３２…希釈液用シリンジポンプ

１３３…シッパーシリンジ

１４１…内部標準液ボトル

１５１…希釈液ボトル

１６１…比較電極液ボトル

１７０…測定部

１７１…電位測定部

１７２…濃度算出部

１７４…出力部

１７５…装置制御部

１７６…入力部

１８１…妨害イオン解析部

１８２…記憶部

６１１…感応膜

７０１…Ｃｌイオン電極（イオン選択性電極）

７０２…比較電極

７１１…試料液用シリンジ

７１２…シリンジ

９１０…膜内拡散律速

９２０…境界膜内拡散律速

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

請求の範囲

[請求項1] イオン選択性電極を有し、電位計測を用いる電解質分析装置において、

妨害イオンに対する経時的な電位変化の関係を格納した記憶部を有しており、

前記イオン選択性電極に検体が接液した後、前記検体の液静止中に前記イオン選択性電極から得られる経時的な電位変化に基づき、前記妨害イオンの影響を検知する妨害イオン解析部を有する

ことを特徴とする、電解質分析装置。

[請求項2] 前記妨害イオン解析部は、電位波形の変化の方向に基づき、前記妨害イオンの種類を特定することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項3] 前記妨害イオン解析部は、電位波形の変化の傾きに基づき、前記妨害イオンの濃度を算出することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項4] 前記電解質分析装置は、測定対象イオンの濃度を算出する濃度算出部を有しており、

前記濃度算出部は、前記妨害イオン解析部によって検知された前記影響に基づき、前記影響を補正して測定対象イオンの濃度を算出することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項5] 測定対象イオンが陰イオンであることを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項6] 前記妨害イオン解析部は、

前記イオン選択性電極の電位波形と、

測定対象イオンとは異符号のイオンに応答する電極の電位波形と、

を比較することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項7] 前記イオン選択性電極がフロー型イオン選択性電極であることを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項8] 前記イオン選択性電極の感応膜に、高密度の固定電荷を有する膜が用いられることを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項9] 前記イオン選択性電極の感応膜がイオン交換膜を含むことを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項10] 前記イオン選択性電極は内部液を有しており、前記内部液には測定対象イオンが高濃度で含まれることを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項11] 測定対象イオンを含む液を定期的に測定することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項12] 前記妨害イオンの影響の検知結果を表示する出力部を有することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項13] 前記イオン選択性電極が有する特性を前記記憶部に入力するために用いられる入力部を有することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

[請求項14] 前記検体に関する情報を前記記憶部に入力するために用いられる入力部を有することを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

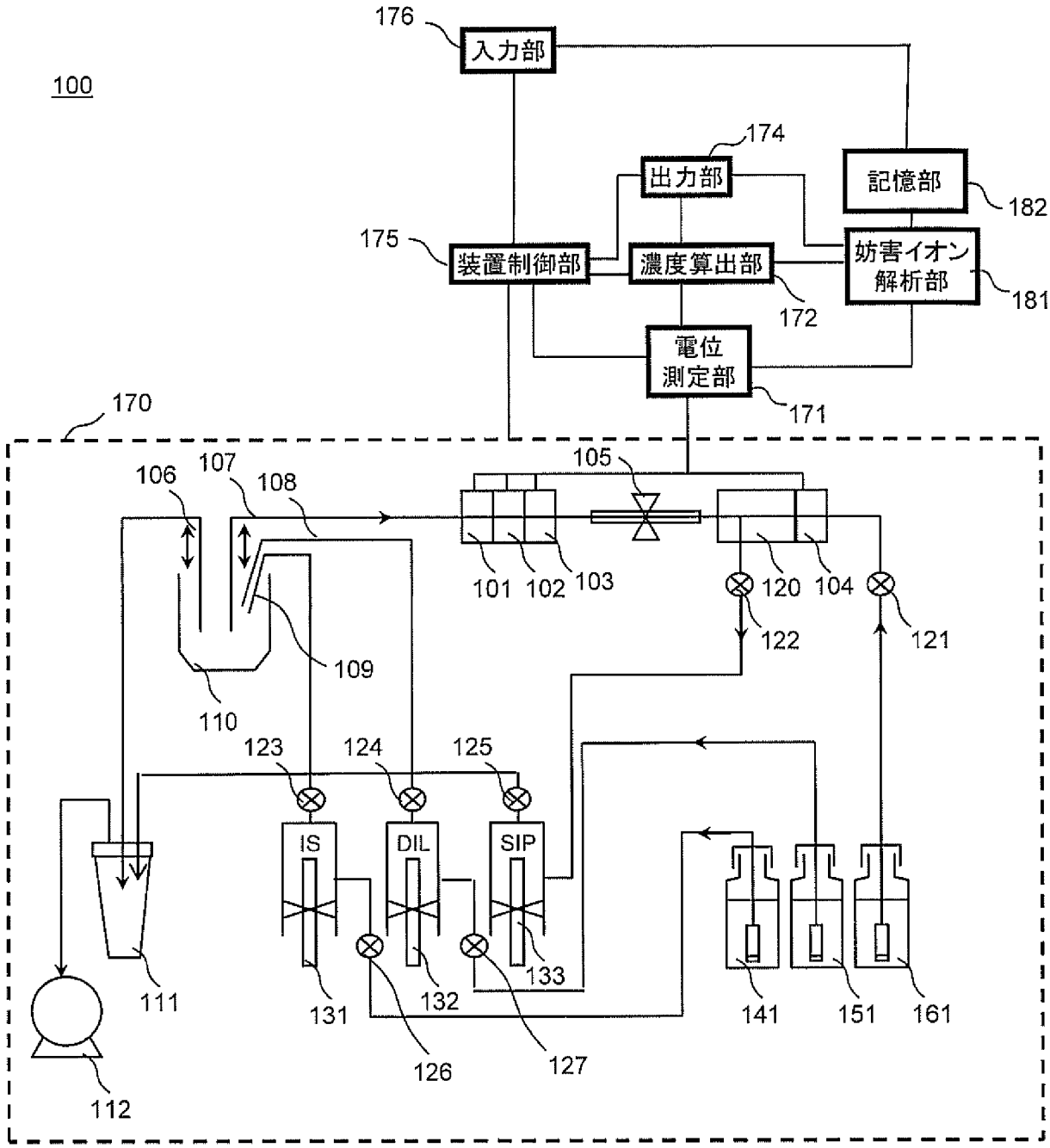
[請求項15] 異なる特性を有するＮ個の前記イオン選択性電極を搭載しており、

各前記イオン選択性電極から得られる経時的な電位波形に基づき、Ｎ＋１個以上のイオン種についてのイオン濃度を測定する

ことを特徴とする、請求項１に記載の電解質分析装置。

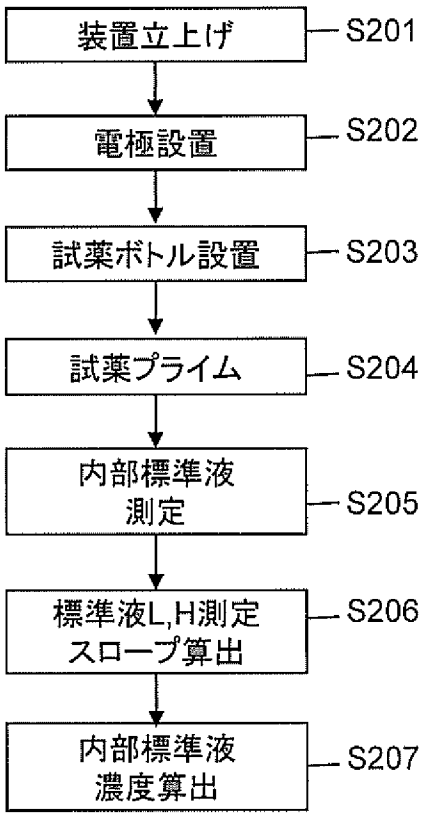
[図1]

図 1


100
176
入力部
174
出力部
記憶部
182
175
装置制御部
濃度算出部
妨害イオン
解析部
181
172
電位
測定部
171
170
105
106
107
108
101
102
103
120
104
122
121
109
110
123
124
125
IS
DIL
SIP
111
131
132
133
141
151
161
126
127
112

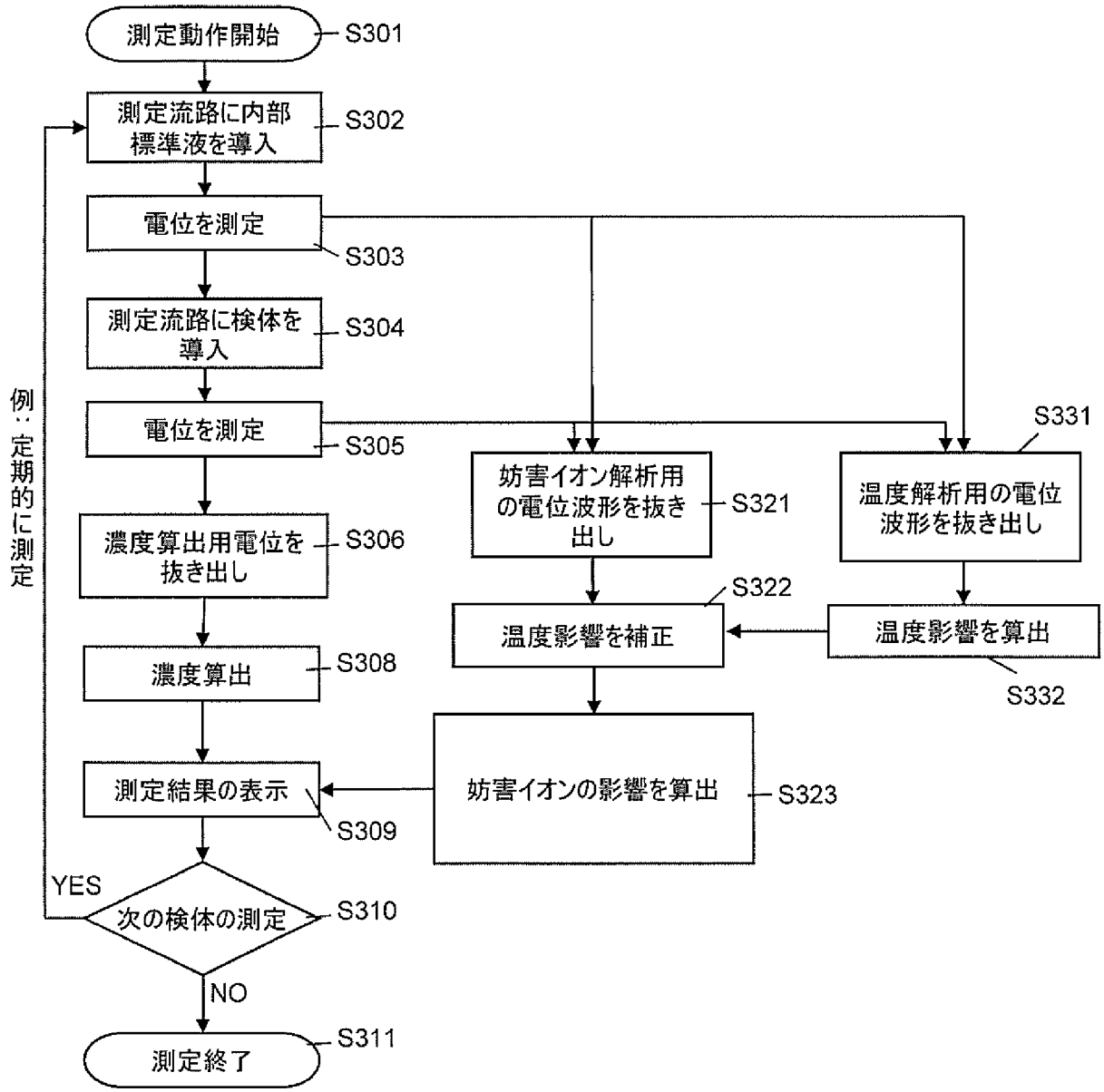
[図2]

図２


装置立上げ
S201
電極設置
S202
試薬ボトル設置
S203
試薬プライム
S204
内部標準液
測定
S205
標準液L,H測定
スロープ算出
S206
内部標準液
濃度算出
S207

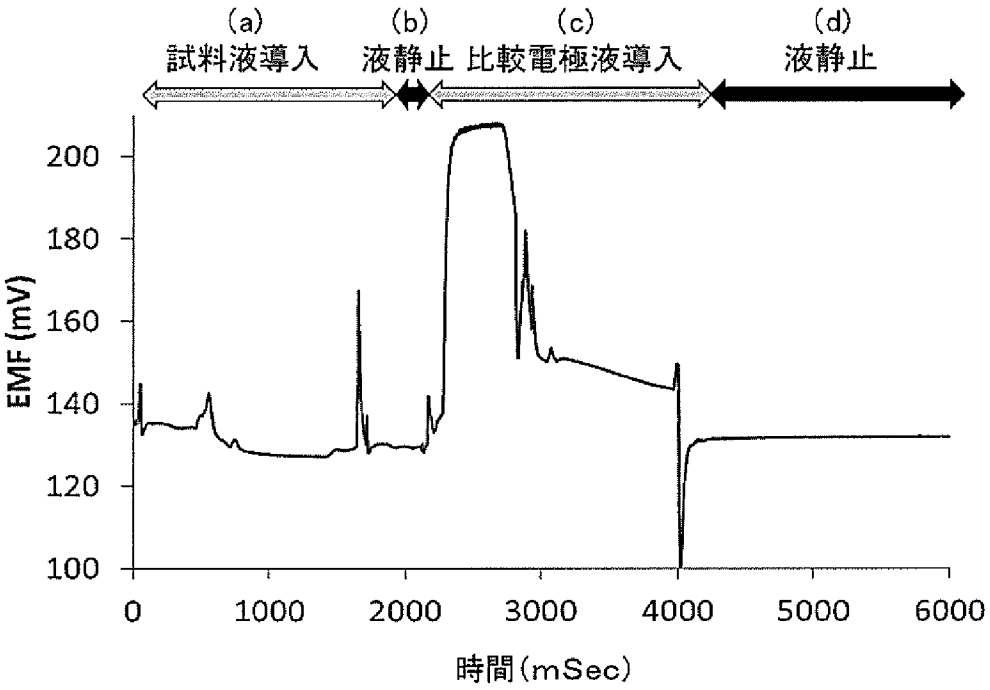
[図3]

図３


測定動作開始
S301
測定流路に内部標準液を導入
S302
電位を測定
S303
測定流路に検体を導入
S304
電位を測定
S305
濃度算出用電位を抜き出し
S306
濃度算出
S308
測定結果の表示
S309
次の検体の測定
S310
YES
NO
測定終了
S311
例：定期的に測定
妨害イオン解析用の電位波形を抜き出し
S321
温度影響を補正
S322
妨害イオンの影響を算出
S323
温度解析用の電位波形を抜き出し
S331
温度影響を算出
S332

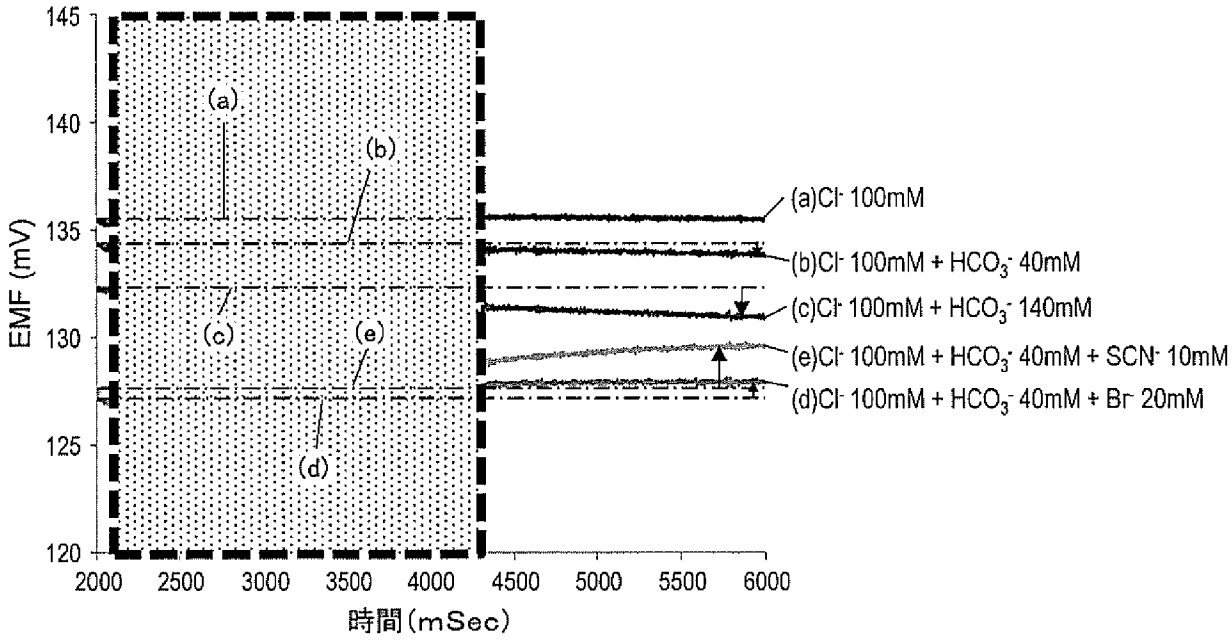
[図4]

図４


(a)
試料液導入
(b)
液静止
(c)
比較電極液導入
(d)
液静止
EMF (mV)
200
180
160
140
120
100
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
時間(mSec)

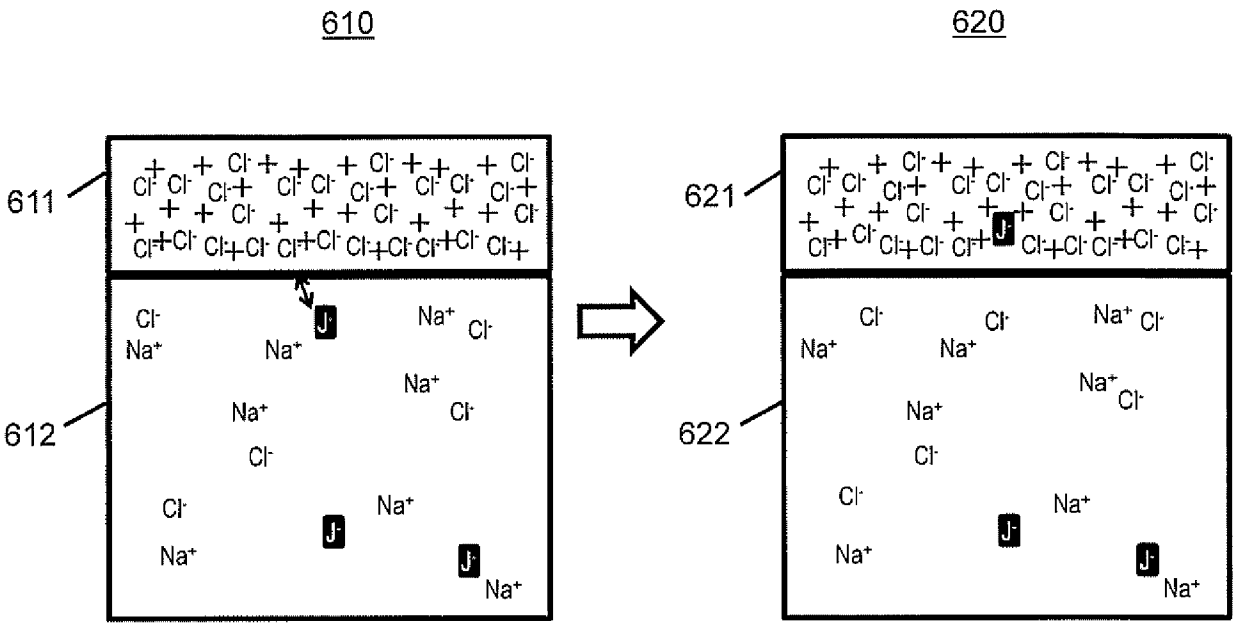
[図5]

図５


EMF (mV)
145
140
135
130
125
120
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
5500
6000
時間(mSec)
(a)Cl- 100mM
(b)Cl- 100mM + HCO3- 40mM
(c)Cl- 100mM + HCO3- 140mM
(e)Cl- 100mM + HCO3- 40mM + SCN- 10mM
(d)Cl- 100mM + HCO3- 40mM + Br- 20mM

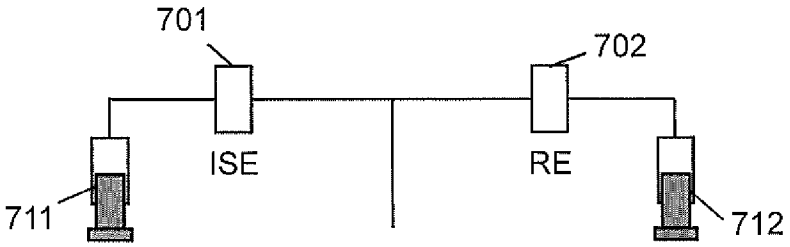
[図6]

図 6



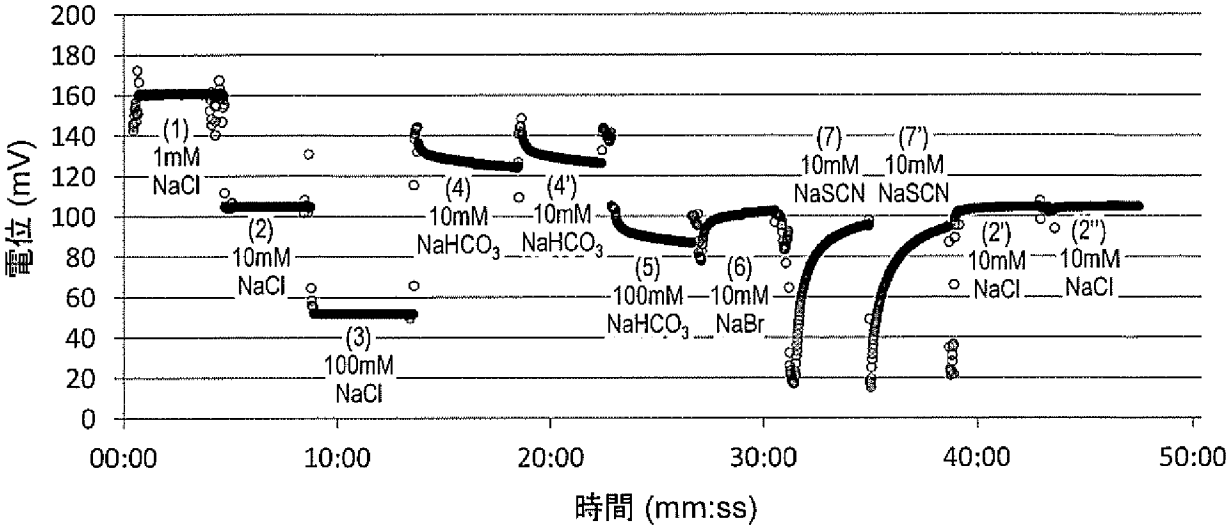
[図7]

図 7



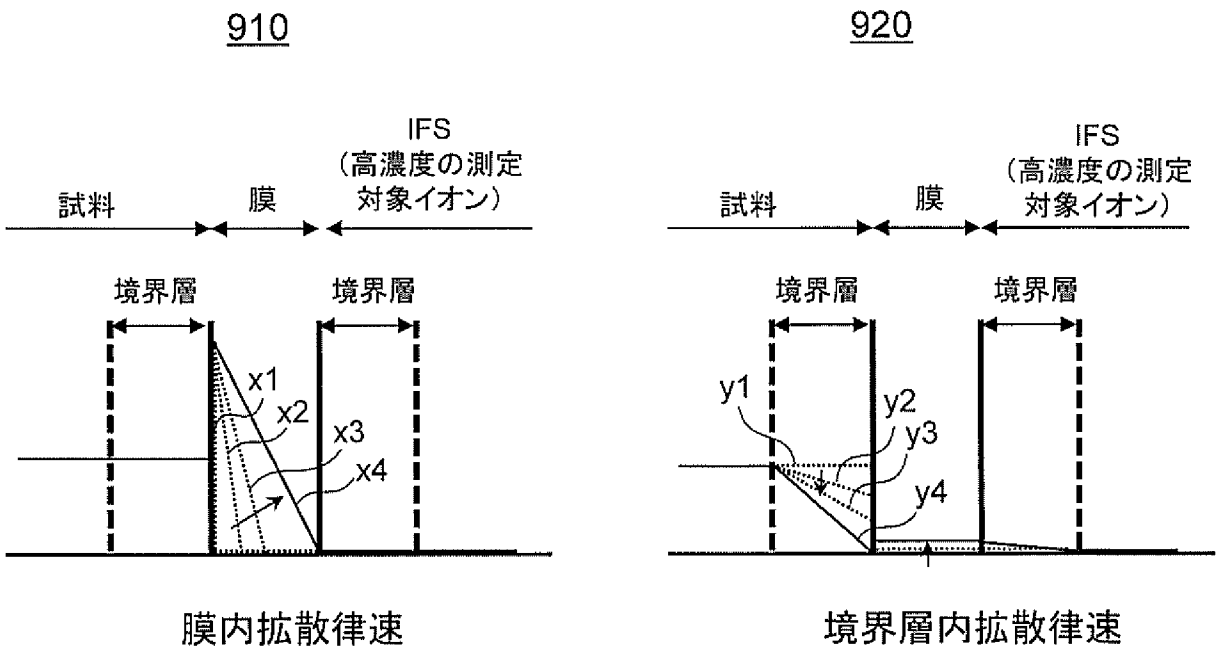
[図8]

図 8


200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
電位 (mV)
00:00
10:00
20:00
30:00
40:00
50:00
時間 (mm:ss)
(1) 1mM NaCl
(2) 10mM NaCl
(3) 100mM NaCl
(4) 10mM NaHCO3
(4') 10mM NaHCO3
(5) 100mM NaHCO3
(6) 10mM NaBr
(7) 10mM NaSCN
(7') 10mM NaSCN
(2') 10mM NaCl
(2'') 10mM NaCl

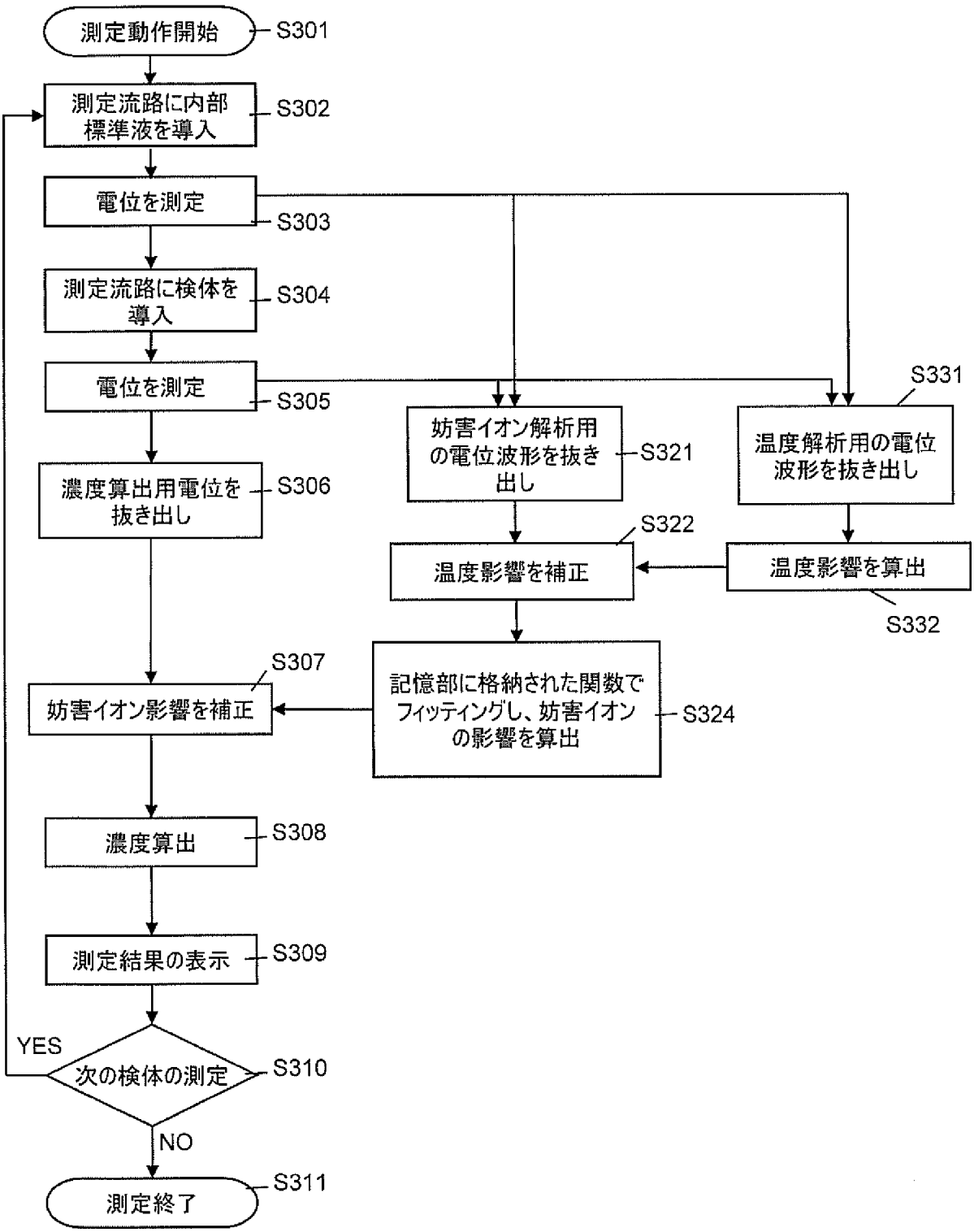
[図9]

図 9


910
920
試料
膜
IFS
(高濃度の測定
対象イオン)
境界層
境界層
x1
x2
x3
x4
y1
y2
y3
y4
膜内拡散律速
境界層内拡散律速

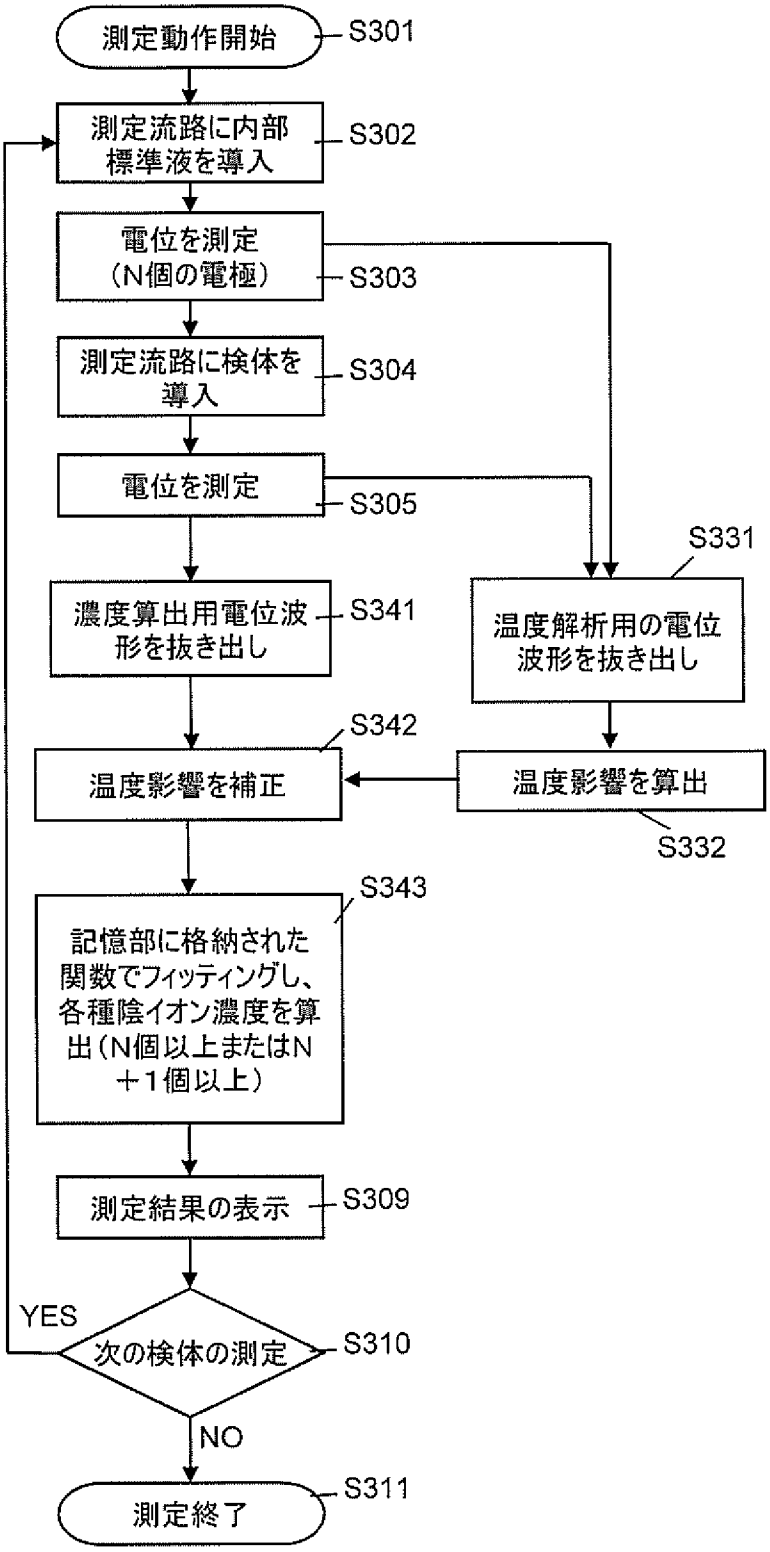
[図10]

図１０


測定動作開始
S301
測定流路に内部標準液を導入
S302
電位を測定
S303
測定流路に検体を導入
S304
電位を測定
S305
濃度算出用電位を抜き出し
S306
妨害イオン影響を補正
S307
濃度算出
S308
測定結果の表示
S309
次の検体の測定
S310
YES
NO
測定終了
S311
妨害イオン解析用の電位波形を抜き出し
S321
温度影響を補正
S322
記憶部に格納された関数でフィッティングし、妨害イオンの影響を算出
S324
温度解析用の電位波形を抜き出し
S331
温度影響を算出
S332

[図11]

図１１


測定動作開始
S301
測定流路に内部標準液を導入
S302
電位を測定（N個の電極）
S303
測定流路に検体を導入
S304
電位を測定
S305
濃度算出用電位波形を抜き出し
S341
温度解析用の電位波形を抜き出し
S331
温度影響を補正
S342
温度影響を算出
S332
記憶部に格納された関数でフィッティングし、各種陰イオン濃度を算出（N個以上またはN＋1個以上）
S343
測定結果の表示
S309
次の検体の測定
S310
YES
NO
測定終了
S311

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/002294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 27/416(2006.01)i; ***G01N 27/26***(2006.01)i; ***G01N 27/28***(2006.01)i
FI: G01N27/416 351K; G01N27/26 371D; G01N27/26 371F; G01N27/28 321; G01N27/416 351B

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)

G01N27/416; G01N27/26; G01N27/28

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Scopus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2020-12823 A (CANON MEDICAL SYSTEMS CORP) 23 January 2020 (2020-01-23) paragraphs [0003], [0006], [0013]-[0014], [0035]-[0036], [0040], [0049], [0071]-[0072], [0074], [0097]-[0099], [0101]-[0103], [0116], [0159], fig. 1-4, 10-11	1, 3-5, 7-10, 12-14
A	entire text, all drawings	2, 6, 11, 15
A	JP 2003-501656 A (BROADLEY TECHNOLOGIES CORPORATION) 14 January 2003 (2003-01-14) paragraph [0069]	1-15
A	US 2017/0276630 A1 (PARKER-HANNIFIN CORPORATION) 28 September 2017 (2017-09-28) paragraph [0012]	1-15
A	WO 2009/084675 A1 (HORIBA, LTD.) 09 July 2009 (2009-07-09) paragraph [0025]	1-15
A	JP 2020-41968 A (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) 19 March 2020 (2020-03-19) paragraph [0031]	1-15

☑ 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	Date of mailing of the international search report
01 March 2023	**14 March 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/002294

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MORF, W. E. Dynamic Response Behavior of Ion-Selective Electrodes. THE PRINCIPLES OF ION-SELECTIVE ELECTRODES AND OF MEMBRANE TRANSPORT. Chapter 14. Akademiai Kiado. Budapest. 1981, pp. 375-400, ISBN 963 05 2511 9 pp. 392-397, fig. 14.5	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/002294

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2020-12823 A	23 January 2020	CN 110702767 A	
JP 2003-501656 A	14 January 2003	US 2001/0045357 A1 paragraph [0095] WO 2000/075648 A1	
US 2017/0276630 A1	28 September 2017	US 2021/0356418 A1	
WO 2009/084675 A1	09 July 2009	EP 2228644 A1 paragraph [0025] US 2010/0259271 A1 CN 101855543 A	
JP 2020-41968 A	19 March 2020	US 2021/0318266 A1 paragraph [0039] WO 2020/054473 A1 EP 3851842 A1 CN 112654862 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/002294

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N 27/416(2006.01)i; G01N 27/26(2006.01)i; G01N 27/28(2006.01)i
FI: G01N27/416 351K; G01N27/26 371D; G01N27/26 371F; G01N27/28 321; G01N27/416 351B

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））

G01N27/416; G01N27/26; G01N27/28

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	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Scopus

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
X	JP 2020-12823 A (キヤノンメディカルシステムズ株式会社) 23.01.2020 (2020-01-23) 段落[0003],[0006],[0013]-[0014],[0035]-[0036],[0040],[0049],[0071]-[0072],[0074],[0097]-[0099],[0101]-[0103],[0116],[0159],図1-4,10-11	1,3-5,7-10,12-14
A	全文,全図	2,6,11,15
A	JP 2003-501656 A (ブロードレイ テクノロジーズ コーポレイション) 14.01.2003 (2003-01-14) 段落[0069]	1-15
A	US 2017/0276630 A1 (PARKER-HANNIFIN CORPORATION) 28.09.2017 (2017-09-28) 段落[0012]	1-15
A	WO 2009/084675 A1 (株式会社堀場製作所) 09.07.2009 (2009-07-09) 段落[0025]	1-15
A	JP 2020-41968 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 19.03.2020 (2020-03-19) 段落[0031]	1-15

☑ 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の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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日
01.03.2023	14.03.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
小澤　理 2J 1762

電話番号 03-3581-1101 内線 3250

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	MORF, W. E., Dynamic Response Behavior of Ion-Selective Electrodes, THE PRINCIPLES OF ION-SELECTIVE ELECTRODES AND OF MEMBRANE TRANSPORT, Chapter 14, Akademiai Kiado, Budapest, 1981, p.375-400, ISBN 963 05 2511 9 p.392-397, 図14.5	1-15

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/002294

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2020-12823 A	23.01.2020	CN 110702767 A	
JP 2003-501656 A	14.01.2003	US 2001/0045357 A1 段落[0095] WO 2000/075648 A1	
US 2017/0276630 A1	28.09.2017	US 2021/0356418 A1	
WO 2009/084675 A1	09.07.2009	EP 2228644 A1 段落[0025] US 2010/0259271 A1 CN 101855543 A	
JP 2020-41968 A	19.03.2020	US 2021/0318266 A1 段落[0039] WO 2020/054473 A1 EP 3851842 A1 CN 112654862 A	