

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5164388号
(P5164388)

(45) 発行日 平成25年3月21日 (2013. 3. 21)

(24) 登録日 平成24年12月28日 (2012. 12. 28)

(51) Int. Cl.	F 1
GO 1 N 21/82 (2006. 01)	GO 1 N 21/82
GO 1 N 21/59 (2006. 01)	GO 1 N 21/59 Z
GO 1 N 21/27 (2006. 01)	GO 1 N 21/27 Z

請求項の数 7 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2007-20942 (P2007-20942)	(73) 特許権者	390014960
(22) 出願日	平成19年1月31日 (2007. 1. 31)		シスメックス株式会社
(65) 公開番号	特開2008-185527 (P2008-185527A)		兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
(43) 公開日	平成20年8月14日 (2008. 8. 14)	(72) 発明者	松尾 直彦
審査請求日	平成22年1月7日 (2010. 1. 7)		神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
前置審査			シスメックス株式会社内
		(72) 発明者	藤野 裕之
			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
		(72) 発明者	伊藤 満代
			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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血漿と試薬とを混和させた測定用試料の凝固反応を光学的に測定し、その光学情報を取得する測定手段と、

時間の経過に伴う光学情報の変化を表す凝固反応曲線を生成する生成手段と、

前記凝固反応曲線における任意の評価対象時間 (t_0) を基準としてそれよりも前の第1の時間 (t_1) と後の第2の時間 (t_2) とについて、時間軸と平行なベースラインと、前記第1の時間 (t_1) から前記評価対象時間 (t_0) までの間および前記評価対象時間 (t_0) から前記第2の時間 (t_2) までの間で近似された前記凝固反応曲線との間に形成される第1及び第2の面積をそれぞれ求め、この第1及び第2の面積に基づいて前記凝固反応曲線上の凝固反応終了点を決定する決定手段と、

決定された前記凝固反応終了点に基づき、測定用試料の凝固時間を取得する取得手段と、

を備え、

前記決定手段は、前記評価対象時間 (t_0) を時間経過にしたがって順次変化させつつ、前記第1及び第2の面積の面積比が所定の条件を満たしたときの前記評価対象時間 (t_0) における前記凝固反応曲線上の点を凝固反応終了点として決定するように構成されていることを特徴とする試料測定装置。

【請求項 2】

前記所定の条件が、第1及び第2の面積の面積比と、所定の閾値との関係として定めら

れている請求項 1 記載の試料測定装置。

【請求項 3】

前記評価対象時間 (t_0) における前記ベースライン上の点を A_0 、前記凝固反応曲線上の点を B_0 とし、前記第 1 の時間 (t_1) における前記ベースライン上の点を A_1 、前記凝固反応曲線上の点を B_1 とし、前記第 2 の時間 (t_2) における前記ベースライン上の点を A_2 、前記凝固反応曲線上の点を B_2 としたとき、前記第 1 の面積が、点 $A_0 - B_0 - B_1 - A_1$ で規定される面積であり、前記第 2 の面積が、点 $A_0 - B_0 - B_2 - A_2$ で規定される面積であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の試料測定装置。

【請求項 4】

前記第 1 の時間 (t_1) から前記評価対象時間 (t_0) までの期間 ($t_0 - t_1$) 及び前記評価対象時間 (t_0) から前記第 2 の時間 (t_2) までの期間 ($t_2 - t_0$) が可変であり、これらの期間 ($t_0 - t_1$) 及び ($t_2 - t_0$) を設定する設定手段をさらに備えていることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の試料測定装置。

【請求項 5】

前記設定手段が、測定用試料の測定項目に応じて前記期間 ($t_0 - t_1$) 及び ($t_2 - t_0$) を設定するように構成されている請求項 4 記載の試料測定装置。

【請求項 6】

前記第 1 の時間 (t_1) から前記評価対象時間 (t_0) までの期間 ($t_0 - t_1$) と、前記評価対象時間 (t_0) から前記第 2 の時間 (t_2) までの期間 ($t_2 - t_0$) とが同一である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の試料測定装置。

【請求項 7】

前記光学情報が、測定用試料に対する透過光量である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の試料測定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、試薬を混和させた試料の反応を光学的に測定し、試料の特性を取得する試料測定装置に関する。

【背景技術】

【0002】

試料を光学的に測定し、その測定結果から試料の特性を取得する方法には様々なものがある。その 1 つとして、血液を光学的に測定し、その測定結果に基づいて凝固時間を得る方法がある。この方法では、例えば、試料 (検体) として血漿を用い、所定の試薬を添加して血漿が凝固するに従って生じる濁度の変化を透過光量や散乱光量の変化として測定し、血液凝固を捉える。

【0003】

下記特許文献 1 には、このような光学的手法を用いた血液凝固分析装置が開示されている。この血液凝固分析装置は、透光性容器に収容され、試薬が添加された血液試料に光を照射し、その散乱光量の時間的変化から凝固の飽和値 (凝固反応終了点) に基づいて、凝固時間を算出している。

具体的には、測定された散乱光量の値を所定時間ごとに計測部に取り込み、凝固反応開始後の最新の取込値とその所定時間前の取込値とを比較し、その差 (すなわち、所定時間 (単位時間) あたりの取込値の変化量) が所定値 (閾値) よりも小さいときに最新の取込値を暫定的な飽和値とする。その後、暫定的な飽和値に変化がない場合、これを真の飽和値とみなし、凝固反応開始時の散乱光量から真の飽和値となる散乱光量までの変化を 100 パーセントとした場合に、当該変化が 50 パーセントとなる時間を凝固時間と判断している。

【0004】

また、下記特許文献 2 には、前述した光学的手法を用いた血液凝固分析装置が開示されている。この血液凝固分析装置は、透光性容器に収容され、試薬が添加された血液試料に

10

20

30

40

50

光を照射し、その散乱光量の A / D 変換データの各微小時間毎における積算値の比に基づいて、凝固時間を算出している。

具体的には、散乱光量を測定して得られた A / D 変換データを平滑化及び原点調整した基準 A / D 変換データとし、更にこれを積分した基準積分データと基準 A / D 変換データの各隣り合う微小時間で積算値の比である基準比データとを演算し、基準比データが予め定めた一定の基準比データになる時点から、凝固時間を求めるための基準 A / D 変換データ値を選出し、その基準 A / D 変換データ値の $1 / N$ (N は 1 以上の一定整数) の値が対応する時点までの混合時間からの時間を凝固時間としている。

【特許文献 1】特開平 10 - 123140 号公報

【特許文献 2】特開平 6 - 249855 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

特許文献 1 の技術では、飽和値が 2 つの取込値の差に基づいて判断されるので、各取込値にノイズがあると両取込値の差が大きく変動し、正確な飽和値を求めることができない。また、実質的に凝固反応が終了した後も、散乱光量が変化し続けるような血液試料（例えば、高濃度フィブリン検体やヘパリン検体）や特殊な測定項目については、2 つの取込値の差が閾値よりも小さくなる点を特定し難く、飽和値を捉えること自体が困難となる。

また、特許文献 2 の技術では、基準積分データと基準 A / D 変換データの各隣り合う微小時間で積算値の比である基準比データに基づいて凝固時間を算出するようにしているので、微小時間における散乱光量の変動の影響を受け易い。

【0006】

本発明は、このような実情に鑑みてなされたものであり、測定用試料の凝固反応終了点及び測定用試料の凝固時間を正確に求めることができる試料測定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】

【0007】

本発明の試料測定装置は、血漿と試薬とを混和させた測定用試料の凝固反応を光学的に測定し、その光学情報を取得する測定手段と、時間の経過に伴う光学情報の変化を表す凝固反応曲線を生成する生成手段と、前記凝固反応曲線における任意の評価対象時間 (t_0) を基準としてそれよりも前の第 1 の時間 (t_1) と後の第 2 の時間 (t_2) とについて、時間軸と平行なベースラインと、前記第 1 の時間 (t_1) から前記評価対象時間 (t_0) までの間および前記評価対象時間 (t_0) から前記第 2 の時間 (t_2) までの間で近似された前記凝固反応曲線との間に形成される第 1 及び第 2 の面積をそれぞれ求め、この第 1 及び第 2 の面積に基づいて前記凝固反応曲線上の凝固反応終了点を決定する決定手段と、決定された前記凝固反応終了点に基づき、測定用試料の凝固時間を取得する取得手段と、を備え、前記決定手段は、前記評価対象時間 (t_0) を時間経過にしたがって順次変化させつつ、前記第 1 及び第 2 の面積の面積比が所定の条件を満たしたときの前記評価対象時間 (t_0) における前記凝固反応曲線上の点を凝固反応終了点として決定するように構成されていることを特徴とする。

【0008】

この試料測定装置によれば、第 1 の時間 t_1 から評価対象時間 t_0 までの間および評価対象時間 t_0 から第 2 の時間 t_2 までの間で近似された凝固反応曲線とベースラインとの間の第 1 及び第 2 の面積に基づいて凝固反応終了点を求めているので、従来技術のように、凝固反応曲線上の 2 点を取り上げて凝固反応終了点（飽和値）を決定する場合に比べノイズの影響を受け難く、より正確に凝固反応終了点を決定することができる。したがって、正確に得られた凝固反応終了点から正確な測定用試料の凝固時間を取得することができる。

また、凝固反応曲線の途中に変曲点があり、その変曲点を反応終了点として決定するような場合であっても、第 1 及び第 2 の面積から正確に凝固反応終了点を判別することがで

10

20

30

40

50

きる。

【0010】

前記所定の条件は、前記第1、第2の面積の面積比と、所定の閾値との関係として定めることができる。

また、前記第1、第2の面積は、次のようにして求めることができる。すなわち、前記評価対象時間 t_0 における前記ベースライン上の点を A_0 、前記凝固反応曲線上の点を B_0 とし、前記第1の時間 t_1 における前記ベースライン上の点を A_1 、前記凝固反応曲線上の点を B_1 とし、前記第2の時間 t_2 における前記ベースライン上の点を A_2 、前記凝固反応曲線上の点を B_2 としたとき、前記第1の面積を、点 $A_0 - B_0 - B_1 - A_1$ で規定される面積とし、前記第2の面積を、点 $A_0 - B_0 - B_2 - A_2$ で規定される面積とすることができる。

10

【0011】

前記第1の時間 t_1 から前記評価対象時間 t_0 までの期間 ($t_0 - t_1$) および前記評価対象時間 t_0 から前記第2の時間 t_2 までの期間 ($t_2 - t_0$) は可変とすることができ、この場合、これら期間 ($t_0 - t_1$)、($t_2 - t_0$) を設定する設定手段をさらに備えていることが好ましい。また、この設定手段は、測定用試料の測定項目に応じて前記期間 ($t_0 - t_1$)、($t_2 - t_0$) を設定するように構成することが好ましい。

第1の時間 t_1 から評価対象時間 t_0 までの期間 ($t_0 - t_1$) と、評価対象時間 t_0 から第2の時間 t_2 までの期間 ($t_2 - t_0$) とは、同一としてもよいし、異なる値としてもよい。

20

【0012】

また、前記光学情報は、測定用試料を透過する光量とすることができる。

【発明の効果】

【0013】

本発明の試料測定装置によれば、測定用試料の凝固反応終了点及び測定用試料の凝固時間を正確に求めることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

図1は本発明の実施形態に係る試料測定装置1の全体構成を示す斜視説明図であり、図2は、当該試料測定装置1の測定部2及び搬送部3を示す平面説明図である。

30

【0015】

〔試料測定装置1の全体構成〕

本実施形態の試料測定装置1は、血液の凝固・線溶機能に関連する特定の物質の量や活性の度合いを光学的に測定して分析するための血液分析装置であり、試料（検体）としては血漿を用いている。この分析装置1では、凝固時間法、合成基質法及び免疫比濁法を用いて試料の光学的な測定（本測定）を行っている。本実施形態で用いる凝固時間法は、血漿が凝固する過程を透過光の変化として検出する測定方法である。そして、測定項目としては、TT（トロンビン時間）、PT（プロトロンビン時間）、APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）、Fbg（フィブリノーゲン量）、LA（ループスアンチコアグラント）などがある。また、合成基質法の測定項目としてはATIIIなど、免疫比濁法の測定項目としてはDダイマー、FDPなどがある。

40

【0016】

前記分析装置1は、図1に示されるように、測定部2、この測定部2の前面側に配置された搬送部3、並びに前記測定部2及び搬送部3における各機構の動作制御を行う制御部120（図3参照）を有する測定ユニットと、前記測定部2に電氣的に接続された、データ処理ユニットである制御装置4とで主に構成されている。なお、本実施形態では、前記搬送部3が測定部2と一体となり分析装置1の一部を構成しているが、この搬送部3は、分析装置1と別体とすることもできる。例えば、複数の分析装置を含む大規模なシステムにおいて、搬送部を各分析装置に設けずに、大型の搬送ラインに複数の分析装置が接続された形態を採用することができる。

50

【 0 0 1 7 】

〔 制御装置 4 の構成 〕

図 1 に示すように、制御装置 4 は、パーソナルコンピュータ 4 0 1 (P C) 等からなり、制御部 4 a と、表示部 4 b と、キーボード 4 c とを含んでいる。制御部 4 a は、測定部 2 および搬送部 3 の動作制御を行うとともに、測定部 2 で得られた試料の光学的な情報を分析するための機能を有している。この制御部 4 a は、C P U、R O M、R A M などからなる。また、表示部 4 b は、制御部 4 a で得られた分析結果を表示し、分析装置 1 のメンテナンス履歴等を表示するために設けられている。

【 0 0 1 8 】

図 4 は、分析装置 1 における制御装置 4 のブロック図である。制御部 4 a は、C P U 4 0 1 a と、R O M 4 0 1 b と、R A M 4 0 1 c と、ハードディスク 4 0 1 d と、読出装置 4 0 1 e と、入出力インタフェース 4 0 1 f と、通信インタフェース 4 0 1 g と、画像出力インタフェース 4 0 1 h とから主として構成されている。C P U 4 0 1 a、R O M 4 0 1 b、R A M 4 0 1 c、ハードディスク 4 0 1 d、読出装置 4 0 1 e、入出力インタフェース 4 0 1 f、通信インタフェース 4 0 1 g、および画像出力インタフェース 4 0 1 h は、バス 4 0 1 i によって接続されている。

10

【 0 0 1 9 】

C P U 4 0 1 a は、R O M 4 0 1 b に記憶されているコンピュータプログラムおよび R A M 4 0 1 c にロードされたコンピュータプログラムを実行することが可能である。

R O M 4 0 1 b は、マスク R O M、P R O M、E P R O M、E E P R O M などによって構成されており、C P U 4 0 1 a に実行されるコンピュータプログラム及びこれに用いるデータなどが記録されている。

20

【 0 0 2 0 】

R A M 4 0 1 c は、S R A M 又は D R A M などによって構成されている。R A M 4 0 1 c は、R O M 4 0 1 b 及びハードディスク 4 0 1 d に記録されているコンピュータプログラムの読み出しに用いられる。また、これらのコンピュータプログラムを実行するときに、C P U 4 0 1 a の作業領域として利用される。

ハードディスク 4 0 1 d は、オペレーティングシステム及びアプリケーションプログラム 4 0 4 a など、C P U 4 0 1 a に実行させるための種々のコンピュータプログラム及びそのコンピュータプログラムの実行に用いるデータがインストールされている。

30

【 0 0 2 1 】

読出装置 4 0 1 e は、フレキシブルディスクドライブ、C D - R O M ドライブ、又は D V D - R O M ドライブなどによって構成されており、可搬型記録媒体 4 0 4 に記録されたコンピュータプログラム又はデータを読み出すことができる。

入出力インタフェース 4 0 1 f は、例えば、U S B、I E E E 1 3 9 4、R S - 2 3 2 C などのシリアルインタフェース、S C S I、I D E、I E E E 1 2 8 4 などのパラレルインタフェース、及び D / A 変換器、A / D 変換器などからなるアナログインタフェースなどから構成されている。入出力インタフェース 4 0 1 f には、キーボード 4 c が接続されており、ユーザがそのキーボード 4 c を使用することにより、コンピュータ 4 0 1 にデータを入力することが可能である。

40

【 0 0 2 2 】

通信インタフェース 4 0 1 g は、例えば、E t h e r n e t (登録商標) インタフェースである。コンピュータ 4 0 1 は、その通信インタフェース 4 0 1 g により、所定の通信プロトコルを使用して測定部 2 との間でデータの送受信が可能である。

画像出力インタフェース 4 0 1 h は、L C D 又は C R T など構成された表示部 4 b に接続されており、C P U 4 0 1 a から与えられた画像データに応じた映像信号を表示部 4 b に出力するようになっている。表示部 4 b は、入力された映像信号にしたがって、画像 (画面) を表示する。

【 0 0 2 3 】

〔 搬送部 3 の構成 〕

50

図 1 に示すように、搬送部 3 は、測定部 2 に試料を供給するために、試料を収容した複数（本実施の形態では、10 本）の試験管 150 が載置されたラック 151 を測定部 2 の吸引位置 2 a に搬送する機能を有している。また、搬送部 3 は、未処理の試料を収容した試験管 150 が収納されたラック 151 をセットするためのラックセット領域 3 a と、処理済みの試料を収容した試験管 150 が収納されたラック 151 を収容するためのラック収容領域 3 b とを有している。

【0024】

〔測定部 2 の構成〕

測定部 2 は、搬送部 3 から供給された試料に対して光学的な測定を行うことにより、供給された試料に関する光学的な情報（光学情報）を取得することが可能なように構成されている。本実施形態では、搬送部 3 のラック 151 に載置された試験管 150 から測定部 2 のキュベット 152（図 2 参照）内に分注された試料に対して光学的な測定が行われる。また、測定部 2 は、図 1 及び図 2 に示されるように、キュベット供給部 10 と、回転搬送部 20 と、試料分注アーム 30 と、H I L 検出部 40 と、ランプユニット 50 と、2 つの試薬分注アーム 60 と、キュベット移送部 70 と、検出部 80 と、緊急試料セット部 90 と、キュベット廃棄部 100 と、流体部 110 と、制御部 120（図 3）とを備えている。

【0025】

キュベット供給部 10 は、ユーザによって無造作に投入された複数のキュベット 152 を回転搬送部 20 に順次供給することが可能なように構成されている。このキュベット供給部 10 は、図 2 に示されるように、ブラケット 11（図 1 参照）を介して装置本体に取り付けられたホッパ 12 と、ホッパ 12 の下方に設けられた 2 つの誘導板 13 と、2 つの誘導板 13 の下端に配置された支持台 14 と、支持台 14 から所定の間隔を隔てて設けられた供給用キャッチャ部 15 とを含んでいる。2 つの誘導板 13 は、キュベット 152 のつば部の直径よりも小さく、かつ、キュベット 152 の胴部の直径よりも大きくなるような間隔を隔てて互いに平行に配置されている。ホッパ 12 内に供給されたキュベット 152 は、つば部が 2 つの誘導板 13 の上面に係合した状態で、支持台 14 に向かって滑り落ちながら移動するように構成されている。また、支持台 14 は、誘導板 13 を滑り落ちて移動したキュベット 152 を、供給用キャッチャ部 15 が把持可能な位置まで回転移送する機能を有している。そして、供給用キャッチャ部 15 は、支持台 14 により回転移送されたキュベット 152 を回転搬送部 20 に供給するために設けられている。

【0026】

回転搬送部 20 は、キュベット供給部 10 から供給されたキュベット 152 と、キュベット 152 内の試料に添加される試薬を収容した試薬容器（図示せず）とを回転方向に搬送するために設けられている。この回転搬送部 20 は、図 2 に示されるように、円形状の試薬テーブル 21 と、円形状の試薬テーブル 21 の外側に配置された円環形状の試薬テーブル 22 と、円環形状の試薬テーブル 22 の外側に配置された円環形状の二次分注テーブル 23 と、円環形状の二次分注テーブル 23 の外側に配置された円環形状の一次分注テーブル 24 とにより構成されている。これらの一次分注テーブル 24、二次分注テーブル 23、試薬テーブル 21 及び試薬テーブル 22 は、それぞれ、時計回り方向及び反時計回り方向の両方に回転可能で、かつ、各々のテーブルが互いに独立して回転可能なように構成されている。

【0027】

試薬テーブル 21 及び 22 は、図 2 に示されるように、それぞれ、円周方向に沿って所定の間隔を隔てて設けられた複数の孔部 21 a 及び 22 a を含んでいる。試薬テーブル 21 及び 22 の孔部 21 a 及び 22 a は、試料から測定用試料を調製する際に添加される種々の試薬を収容した複数の試薬容器（図示せず）を載置するために設けられている。また、一次分注テーブル 24 及び二次分注テーブル 23 は、それぞれ、円周方向に沿って所定の間隔を隔てて設けられた円筒形状の複数の保持部 24 a 及び 23 a を含んでいる。保持部 24 a 及び 23 a は、キュベット供給部 10 から供給されたキュベット 152 を保持す

10

20

30

40

50

るために設けられている。一次分注テーブル24の保持部24aに保持されたキュベット152には、一次分注処理の際に、搬送部3の試験管150に収容される試料が分注される。また、二次分注テーブル23の保持部23aに保持されたキュベット152には、二次分注処理の際に、一次分注テーブル24に保持されたキュベット152に収容される試料が分注される。また、保持部24aには、当該保持部24aの側方の互いに対向する位置に一对の小孔が形成されている。この一对の小孔は、後述するランプユニット50の分岐光ファイバ58から出射された光を通過させるために設けられている。

【0028】

試料分注アーム30は、搬送部3により吸引位置2aに搬送された試験管150に収容される試料を吸引するとともに、吸引した試料を回転搬送部20に移送されたキュベット152内に分注する機能を有している。

10

【0029】

HIL検出部40は、試薬を添加する前の試料中の干渉物質（乳び、ヘモグロビンおよびビリルビン）の有無およびその濃度を測定するために、試料から光学的な情報を取得するように構成されている。具体的には、後述するランプユニット50から照射される5種類の光（340nm、405nm、575nm、660nmおよび800nm）の内の4種類の光（405nm、575nm、660nmおよび800nm）を用いて、干渉物質の有無およびその濃度を測定している。なお、405nmの波長を有する光は、乳び、ヘモグロビン及びビリルビンのいずれにも吸収される光である。すなわち、405nmの波長を有する光により測定された光学的な情報には、乳び、ヘモグロビン及びビリルビンの影響が寄与している。また、575nmの波長を有する光は、ビリルビンには実質的に吸収されず、かつ、乳び及びヘモグロビンに吸収される光である。すなわち、575nmの波長を有する光により測定された光学的な情報には、乳び及びヘモグロビンの影響が寄与している。そして、660nm及び800nmの波長を有する光は、ビリルビン及びヘモグロビンには実質的に吸収されず、かつ、乳びに吸収される光である。すなわち、660nm及び800nmの波長を有する光により測定された光学的な情報には、乳びの影響が寄与している。また、乳びは、低波長域の405nmから高波長域の800nmまでの波長の光を吸収しており、660nmの波長を有する光の方が、800nmの波長を有する光に比べて、乳びによる吸収が多い。すなわち、800nmの波長を有する光で測定した光学的な情報の方が、660nmの波長を有する光で測定した光学的な情報より、乳びの影響が小さい。

20

30

【0030】

このHIL検出部40による試料の光学的な情報の取得は、検出部80による試料の光学的な測定（本測定）の前に行われる。HIL検出部40は、図2に示されるように、一次分注テーブル24の保持部24aに保持されたキュベット152内の試料から光学的な情報を取得する。

【0031】

本実施の形態では、ランプユニット50は、図2に示されるように、HIL検出部40及び検出部80で行われる光学的な測定に用いられる光を供給するために設けられている。すなわち、1つのランプユニット50が、HIL検出部40及び検出部80に対して共通に用いられるように構成されている。

40

【0032】

試薬分注アーム60は、図1及び図2に示されるように、回転搬送部20に載置された試薬容器（図示せず）内の試薬を回転搬送部20に保持されたキュベット152に分注することにより、キュベット152内の試料に試薬を混合するために設けられている。これにより、HIL検出部40による光学的な測定が終了した試料に試薬を添加して測定用試料が調製される。また、キュベット移送部70は、キュベット152を回転搬送部20と検出部80との間を移送させるために設けられている。前記試薬分注アーム60の先端付近には、試薬の加温機能を備えた加温装置を構成する加温ピペットが取り付けられている。

50

【 0 0 3 3 】

検出部 8 0 は、試料に試薬を添加して調製された測定用試料の加温を行うとともに、その測定用試料から光学的な情報を測定するための機能を有している。この検出部 8 0 は、図 2 に示されるように、キュベット載置部 8 1 と、キュベット載置部 8 1 の下方に配置された検出器 8 2 とを備えている。

【 0 0 3 4 】

図 5 は、検出部 8 0 の断面図である。キュベット載置部 8 1 には、複数の挿入孔 8 1 a が形成され、この挿入孔 8 1 a にキュベット 1 5 2 が挿入されている。検出器 8 2 は、光源 8 2 a と、光電変換素子 8 2 b とを有しており、光源 8 2 a から発せられ、キュベット 1 5 2 を透過した光が光電変換素子 8 2 b により受光される。光源 8 2 a として L E D が用いられ、光電変換素子 8 2 b としてはフォトダイオードが用いられている。なお、キュベット載置部 8 1 には、加温機能を有する挿入孔（図示略）も設けられている。

10

【 0 0 3 5 】

緊急試料セット部 9 0 は、図 1 及び図 2 に示されるように、緊急を要する試料に対しての試料分析処理を行うために設けられている。この緊急試料セット部 9 0 は、搬送部 3 から供給された試料に対しての試料分析処理が行われている際に、緊急試料を割り込ませることが可能なように構成されている。キュベット廃棄部 1 0 0 は、回転搬送部 2 0 のキュベット 1 5 2 を廃棄するために設けられている。キュベット廃棄部 1 0 0 は、図 2 に示されるように、廃棄用キャッチャ部 1 0 1 と、廃棄用キャッチャ部 1 0 1 から所定の間隔を隔てて設けられた廃棄用孔 1 0 2（図 1 参照）と、廃棄用孔 1 0 2 の下方に設置された廃棄ボックス 1 0 3 とにより構成されている。廃棄用キャッチャ部 1 0 1 は、回転搬送部 2 0 のキュベット 1 5 2 を、廃棄用孔 1 0 2（図 1 参照）を介して廃棄ボックス 1 0 3 に移動させるために設けられている。流体部 1 1 0 は、試料分析装置 1 のシャットダウン処理の際に、各分注アームに設けられるノズルに洗浄液などの液体を供給するために設けられている。

20

【 0 0 3 6 】

図 3 は、測定部 2 の構成を示すブロック図である。キュベット供給部 1 0、回転搬送部 2 0、試料分注アーム 3 0、H I L 検出部 4 0、ランプユニット 5 0、2 つの試薬分注アーム 6 0、キュベット移送部 7 0、検出部 8 0、緊急試料セット部 9 0、キュベット廃棄部 1 0 0、及び流体部 1 1 0 は、制御部 1 2 0 に電気信号を通信可能に接続されている。また、制御部 1 2 0 は、C P U、R O M、R A M 等から構成されており、C P U が R O M に予め記憶された制御プログラムを実行することにより、上述した各機構の動作を制御し、これにより測定部 2 が後述する試料分析（測定）動作やメンテナンス動作（メンテナンス作業のための動作）を実行するようになっている。

30

【 0 0 3 7 】

〔 試料分析動作の手順 〕

次に、前述した分析装置 1 を用いた試料の分析動作について説明をする。測定する項目は血漿のトロンビン時間（T T）とする。この項目は、血漿にトロンビン試薬を加え、フィブリノーゲンがフィブリンに転換する過程を観察して凝固するまでの時間を測定するものである。

40

【 0 0 3 8 】

図 6 は、分析装置 1 の分析動作手順を示すフローチャートである。まず、ステップ S 1 において測定用試料の調製が行われる。この際、図 2 に示すように、試料分注アーム 3 0 は、搬送部 3 により測定部 2 の吸引分注位置 2 a に搬送された試験管 1 5 0 内の試料を吸引し、回転搬送部 2 0 に載置されてあるキュベット 1 5 2 内に所定量を分注する。回転搬送部 2 0 は、試料分注アーム 3 0 により所定量の試料が分注されたキュベット 1 5 2 を所定位置に搬送する。回転搬送部 2 0 により所定位置に搬送されたキュベット 1 5 2 は、キュベット移送部 7 0 により検出部 8 0 に運ばれた後、加温機能を有する挿入孔に挿入されて一定時間加温される。その後、キュベット 1 5 2 はキュベット移送部 7 0 により挿入孔から取り出され、試薬分注アーム 6 0 により、キュベット 1 5 2 内の試料へ試薬が添加さ

50

れ、測定用試料が調製される。

【 0 0 3 9 】

図 6 のステップ S 2 では、キュベット 1 5 2 内の測定用試料に対する光学的な測定を行う。測定用試料を収容したキュベット 1 5 2 は、キュベット移送部 1 5 2 により再度検出部 8 0 へ移送され、図 5 に示す挿入孔 8 1 a に挿入される。挿入孔 8 1 a に挿入されたキュベット 1 5 2 に対して、光源 8 2 a から光が照射され、キュベット 1 5 2 内の測定用試料を透過した光が光電変換素子 8 2 b に受光され、光強度に応じた電気信号に変換される。電気信号は、A / D 変換器 (図示略) でデジタル信号に変換される。このようにして測定用試料に対する光学的な測定が行われ、所定時間ごとの透過光量と、各透過光量が測定された時間とを対応づけたデータが測定結果として得られる。

10

【 0 0 4 0 】

図 6 のステップ S 3 では、測定部 2 の制御部 1 2 0 (図 3) が、ステップ S 2 で得られた測定結果を図示しない通信インターフェースを介して制御装置 4 の制御部 4 a (図 4) に送信する。

【 0 0 4 1 】

図 6 のステップ S 4 では、ステップ S 3 で送信された測定結果が、制御装置 4 の制御部 4 a の通信インターフェース 4 0 1 g (図 4) で受信され、R A M 4 0 1 c 等の記憶部に記憶されたか否かを、C P U 4 0 1 a が確認する。測定結果の受信が確認された場合は、ステップ S 5 に移行する。

ステップ S 5 では、ステップ S 2 で得られた測定結果の分析が行われる。この分析の詳細については次に述べる。ステップ S 6 では、ステップ S 5 の分析により得られた情報が出力される。このステップ S 5 , S 6 は、ともに制御装置 4 により行われる。

20

【 0 0 4 2 】

〔 分析ステップの詳細な手順 〕

図 7 は、図 6 で示したステップ S 5 における分析の手順を更に詳細に示したフローチャートである。

ステップ S 5 0 1 は、ステップ S 2 で得られた測定結果に基づき、時間の経過に伴う透過光量の変化を表す凝固反応曲線を生成し、制御部 4 a の R A M 4 0 1 c (図 4) 等の記憶部に記憶する。図 8 (a) は、横軸を時間軸、縦軸を透過光量とした 2 次元座標上に凝固反応曲線 R を描いた例を示す。

30

この凝固反応曲線 R によれば、試薬を添加した直後は、透過光量が大きく、変化はほとんど見られない。やがて反応が進むにつれてフィブリン塊が形成され始め、それに伴って、測定用試料が白濁して透過光量の急速な減少が見られる。また、凝固反応がほぼ終了すると、透過光強度の変化は小さくなり、その後略一定の透過光強度となる。

【 0 0 4 3 】

また、凝固反応曲線 R は、点 P s から点 P f までの範囲では急な傾きで変化し、点 P f 以降の範囲では若干緩やかな傾きで変化している。つまり、点 P f は凝固反応曲線 R の変曲点となっている。

血漿の凝固反応は、他の凝固測定法 (例えば、粘張度測定法) を用いて調べると変曲点 P f においてほぼ終了していることが知られている。つまり、変曲点 P f 前において実質的な凝固反応が行われることによって強いフィブリン塊が形成され、透過光量の急激な下降が現れる。一方、変曲点 P f 以降は、残存フィブリノーゲンによるミクロなフィブリン塊の形成反応が行われ、これが緩やかな透過光量の下降として現れる。しかし、ミクロなフィブリン塊はいくら増えても凝固に対する寄与は少ない。

40

【 0 0 4 4 】

そこで、本実施形態では、実質的な凝固反応の終了点である変曲点 P f の時間 t f を直接特定し、この時間 t f を用いることによって正確な凝固時間を求めるようになっている。このために次の手順を行う。

まず、ステップ S 5 0 2 において、凝固反応終了推定時間 t 0 の初期値 (t s) を設定する。

50

次に、図7のステップS503において、凝固反応終了推定時間 t_0 の初期値(t_s)における図8(a)にS1で示される面積(第1の面積)を求め、ステップS504において、S2で示される面積(第2の面積)を求める。

【0045】

具体的には、まず、測定開始から所定時間毎に透過光量の測定値の差を演算し、その差が所定値よりも大きいと測定値に変化があった、つまり凝固反応が始まったものと判断して、その時間を凝固開始時間 t_s に設定する。また、測定開始から数秒間経過するまでの間で、最も透過光量が高い測定値を基準値とし、その基準値において横軸に沿って伸びる一定なラインをベースラインBLに設定する。

【0046】

次に、凝固開始時間 t_s 以降の任意の時間を、凝固反応終了時間であるかどうかを評価するための凝固反応終了“推定”時間(評価対象時間) t_0 に設定する。そして、面積S1を、凝固反応終了推定時間 t_0 からそれよりも前の時間(第1の時間 t_1)までの範囲で、凝固反応曲線RとベースラインBLとに囲まれる面積として求める(ステップS503)。また、面積S2を、凝固反応終了推定時間 t_0 からそれよりも後の時間(第2の時間 t_2)までの範囲で、凝固反応曲線RとベースラインBLとに囲まれる面積として求める(ステップS504)。

【0047】

つまり、面積S1は、凝固反応終了推定時間 t_0 におけるベースライン上の点A0及び凝固反応曲線R上の点B0、第1の時間 t_1 におけるベースラインBL上の点A1及び凝固反応曲線R上の点B1の、4点によって規定される面積となる。ここで、点B0から点B1までの直線は凝固反応曲線Rを点B0から点B1までの間で直線近似したものである。

同様に、面積S2は、上記点A0、点B0、第2の時間 t_2 におけるベースラインBL上の点A2及び凝固反応曲線R上の点B2の4点によって規定される面積となる。ここで、点B0から点B2までの直線は凝固反応曲線Rを点B0から点B2までの間で直線近似したものである。

また、凝固反応曲線Rは、微小時間において透過光量が上下動しており、滑らかな曲線ではない。そのため、微小時間において凝固反応曲線Rを直線近似して面積S1、S2を求めると、透過光量の上下動の影響により、後述する面積比($S2/S1$)が安定しない場合がある。従って、期間($t_0 - t_1$)と期間($t_2 - t_0$)は、凝固反応曲線Rの微小時間における透過光量の上下動を吸収できるだけの十分な時間を確保できるように設定する必要がある。

なお、上記ベースラインBLを基準とする各面積S1、S2は、期間($t_0 - t_1$)、期間($t_2 - t_0$)におけるトロンピン生成量を表す。

【0048】

図7のステップS505において、これらの面積比($S2/S1$)が所定の閾値よりも小さいか否かを判別する。そして、面積比($S2/S1$)が所定の閾値よりも小さい場合は、ステップS506に進み、凝固反応終了推定時間 t_0 を凝固反応終了時間 t_f に決定する。

凝固反応終了時間 t_f が決定すると、ステップS507において、凝固開始時間 t_s と凝固反応終了時間 t_f とに基づいて凝固時間 t_f を求める。

【0049】

具体的には、凝固反応曲線R上の最も高い透過光量(ベースライン位置)と凝固反応終了時間 t_f における透過光量との間の変化量を100%とした場合に、その変化量が90%となる時間 t_f を凝固時間とする。

【0050】

凝固反応終了推定時間 t_0 は、凝固開始時間 t_s を始点として、上記の手順で凝固反応終了時間 t_f が決定されるまで所定の時間間隔で順次設定される。すなわち、図7のステップS505において、面積比($S2/S1$)が所定の閾値よりも大きい場合は、その凝

10

20

30

40

50

固反応終了推定時間 t_0 は凝固反応終了時間 t_f ではないと判断し、ステップ S 5 0 8 において、凝固反応終了推定時間 t_0 を所定の時間だけ進めて、新たな凝固反応終了推定時間 t_0 を設定する。そして、新たな凝固反応終了推定時間 t_0 について、ステップ S 5 0 3 ~ S 5 0 5 の工程を繰り返し行う。

【 0 0 5 1 】

以上の処理をまとめると、本実施形態では、制御装置 4 において、時間の経過に伴う透過光量の変化を示す凝固反応曲線を生成する生成工程と、凝固反応終了推定時間 t_0 (評価対象時間) を基準とするそれよりも前の t_1 までの時間の領域と後の t_2 までの時間の領域とについて、それぞれベースライン B L と凝固反応曲線 R との間に形成される第 1, 第 2 の面積 S_1 , S_2 を求め、この第 1, 第 2 の面積 S_1 , S_2 に基づいて凝固反応終了時間 t_f を判別する判別工程と、判別された凝固反応終了時間 t_f に基づき、試料の特性である凝固時間 t_f を取得する取得工程と、が行われている。すなわち、制御装置 4 は、生成工程、判別工程、取得工程をそれぞれ行う生成手段、判別手段、取得手段を具備していると言える。

【 0 0 5 2 】

〔 閾値について 〕

図 8 (a) において、点 P s から点 P f までの範囲で凝固反応終了推定時間 t_0 を設定し、面積 S_1 , S_2 を求めると、凝固反応曲線 R の急傾斜のために両者 S_1 , S_2 の比は大きくなる。一方、変曲点 P f の時間を凝固反応終了推定時間 t_0 とすると、面積 S_1 , S_2 の比は、変曲点 P f 以前の範囲で求めた面積比よりも急に小さくなる。したがって、変曲点 P f 以前における面積比 (S_2 / S_1) と、変曲点 P f における面積比 (S_2 / S_1) とは、明確に区別することができる。閾値は、このような変化を捉えることができる値として適切に設定される。

具体的に閾値は、上記の点を加味した上で、項目ごとに試料又はコントロール物質を複数回測定した結果 (実験値) に基づいて設定される。例えば閾値は、1.2 ~ 1.8 程度の数値として設定される。また、閾値は、測定項目や試薬の種類等によって変化する。

【 0 0 5 3 】

〔 期間 ($t_0 - t_1$)、期間 ($t_2 - t_0$) について 〕

面積 S_1 , S_2 を求めるために設定された期間 ($t_0 - t_1$)、期間 ($t_2 - t_0$) は可変であり、測定項目に応じて変更されるようになっている。

図 1 0 は、期間 ($t_0 - t_1$)、期間 ($t_2 - t_0$) を設定するためのテーブルであり、このテーブルは、制御装置 4 の記憶装置に予め記憶されている。分析装置 1 によって測定を始めるにあたって、制御装置 4 のキーボード 4 c (図 1) から測定項目が入力されると、制御装置 4 は、テーブルを参照して、入力された測定項目に対応する試薬を選択するとともに、期間 ($t_0 - t_1$)、期間 ($t_2 - t_0$) を設定するようになっている。図 1 0 の例では、項目 A を選択すると、試薬 と期間 x、y が設定され、項目 B を選択すると、試薬 と期間 x、y が設定される。また、閾値についても同様に、測定項目に応じて設定される。

【 0 0 5 4 】

〔 本実施形態の効果 〕

以上説明したように、本実施形態では、所定時間あたりの透過光量の変化 (すなわち、凝固反応曲線 R の傾き) に基づいて凝固反応曲線 R の変化 (変曲点 P f) を判別するのではなく、ある時間 t_0 を基準としたその前後の面積 S_1 , S_2 の変化に基づいて凝固反応曲線 R の変化を測定しているので、透過光量の測定値がノイズの影響で変動していたとしても、当該ノイズが前記面積 S_1 , S_2 に及ぼす影響は少なくなり、より正確に変曲点 P f を求めることができる。

【 0 0 5 5 】

また、フィブリノーゲン量の数値が低い異常な試料では、図 8 (a) に示す凝固反応曲線 R の上側をより緩やかな傾斜で延びる凝固反応曲線 R が生成されるが、このような凝固反応曲線 R であっても、実質的な凝固反応終了時間 (変曲点 P f) を判別し、凝固時

10

20

30

40

50

間を取得することができる。

また、実質的な凝固反応が終了しているにもかかわらず、光学的変化が継続して見られるような試料（例えば、高濃度フィブリノーゲン検体や、ヘパリン検体）であっても、光学的変化の途中段階における変曲点 P_f を正確に判別することができる。

【0056】

図8(a)において、凝固時間は、変曲点 P_f の時間 t_f ではなく、それより前の時間 t_f （透過光量変化が90%時点）である。これは、凝固反応曲線 R の変動が大きい変曲点 P_f よりも安定した測定値が得られる時間を基準にするためである。また、変曲点 P_f より後の時間ではなく前の時間 t_f としているのは、変曲点 P_f より前の時間の方が、透過光量の変化に対する時間の変化が小さく、正規の凝固時間 t_f との誤差を抑制できるからである。

10

なお、本発明では、凝固開始時間 t_s から変曲点 P_f の時間 t_f の間のいずれの時間を凝固時間 t_f とすることも可能である。

【0057】

〔本実施形態の効果の検証〕

図8(b)は、同一の試料について、本実施形態の分析装置1と、他の分析装置（例えば、粘張度測定装置）とで凝固時間 t_f 、 Z を取得し、それらを1つのグラフ上にプロットしたものである。そして、他の分析装置で得られた凝固時間 Z をレファレンスとし、本実施形態による凝固時間 t_f が凝固時間 Z と一致していれば、当該凝固時間 t_f が正確であると評価できるものとする。

20

【0058】

一方、図9(b)は、比較例として、従来方法によって測定した凝固時間 t_f とレファレンスとなる凝固時間 Z とを1つのグラフにプロットしたものである。この従来方法は、図9(a)で示すように、所定時間 t あたりの透過光量の変化量 E を求め、この変化量 (E/t) が所定の閾値以下となった時間を凝固反応終了時間 t_f と判別し、凝固開始時間から凝固反応終了時間 t_f までの透過光量の変化を100パーセントとしたときに、当該変化が X パーセント（例えば、 $X=50$ ）となる時間を凝固時間 t_f としたものである。

図8(b)、図9(b)に示す直線 T は、凝固時間 Z と凝固時間 t_f とがほぼ一致するラインである。

30

【0059】

図9(b)では、図8(b)と比較して、特に領域A付近において、直線 T から上下に拡がるように凝固時間 Z 、 t_f がばらついている。このため、例えば20秒のラインを閾値としてそれ以下を正常な試料、それ以上を異常な試料と判断した場合に、凝固時間 Z を基準にすれば正常と判断されるが凝固時間 t_f を基準にすると異常と判断される試料や、その逆の試料が多くなる。正常な試料を正常な試料として判断できる指数を特異度といい、図9(b)で示す比較例の場合は特異度が76%程度であった。

これに対して、本実施形態の場合は、図8(b)に示すように、直線 T に対する凝固時間 Z 、 t_f のバラツキは小さくなっており、より正確な凝固時間 t_f が求められていることがわかる。また、本実施形態では、特異度が約93%となり、比較例と比較しても高い値を示した。

40

【0060】

本発明は、上記実施形態に限定されることなく適宜設計変更可能である。例えば、本発明は、血漿のトロンビン時間の測定に限らず、他の項目（ PT 、 PAT 、 LA 、 Fbg 等）の測定のためにも採用することができる。

ベースライン BL は、時間軸に平行な一定のラインとして任意に設定することができる。しかし、トロンビン時間の測定を行う場合、凝固反応曲線 R との間の面積がトロンビン生成量を表すようなベースライン（上記実施形態で説明したベースライン BL ）に設定することが好ましい。

期間 ($t_0 - t_1$)、期間 ($t_2 - t_0$) は、同じ値であってもよいし、異なる値であ

50

ってもよい。

上記実施形態では、第 1 , 第 2 の面積 S_1 , S_2 の面積比と所定の閾値とを比較しているが、第 1 , 第 2 の面積 S_1 , S_2 の面積差と所定の閾値とを比較することによって、凝固反応終了時間を判別してもよい。

上記実施形態では、面積 S_1 は、点 A_0 、点 B_0 、点 A_1 及び点 B_1 の 4 点によって規定される面積であり、点 B_0 から点 B_1 までの間を直線近似した凝固反応曲線 R を用いているが、点 B_0 から点 B_1 までの間を近似した（例えば近似曲線）凝固反応曲線 R を用いても良い。

同様に、面積 S_2 は、点 A_0 、点 B_0 、点 A_2 及び点 B_2 の 4 点によって規定される面積であり、点 B_0 から点 B_2 までの間を直線近似した凝固反応曲線 R を用いているが、点 B_0 から点 B_2 までの間を近似した（例えば近似曲線）凝固反応曲線 R を用いても良い。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図 1】本発明の実施形態に係る試料測定装置の全体構成を示す斜視説明図である。

【図 2】同試料測定装置における測定部及び搬送部を示す平面説明図である。

【図 3】同試料測定装置における測定部の構成を示すブロック図である。

【図 4】同試料測定装置における制御装置のブロック図である。

【図 5】同試料測定装置における検出部の断面図である。

【図 6】同試料測定装置の試料測定動作の手順を示すフローチャートである。

【図 7】同試料測定装置の試料測定動作のうち分析ステップの手順を示すフローチャートである。

【図 8】(a) は、凝固反応曲線を示すグラフであり、(b) は、他の測定装置で測定した凝固時間との関係を示すグラフである。

【図 9】(a) は、比較例（従来技術）における凝固反応曲線を示すグラフであり、(b) は、他の測定装置で測定した凝固時間との関係を示すグラフである。

【図 10】期間 ($t_0 - t_1$) , ($t_2 - t_0$) を設定するためのテーブルである。

【符号の説明】

【0062】

1 試料測定装置

2 測定部

3 搬送部

4 制御装置

4 a 制御部

8 0 検出部

R 凝固反応曲線

B L ベースライン

S_1 第 1 の面積

S_2 第 2 の面積

t_1 第 1 の時間

t_2 第 2 の時間

P f 変曲点（凝固反応終了点）

t f 凝固時間

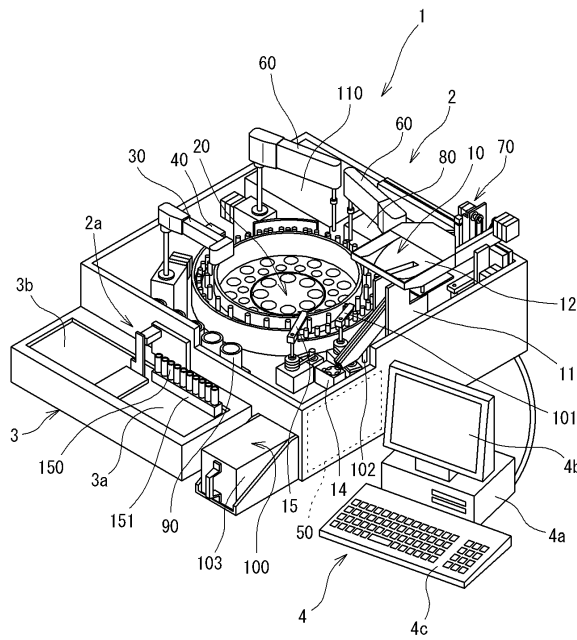
10

20

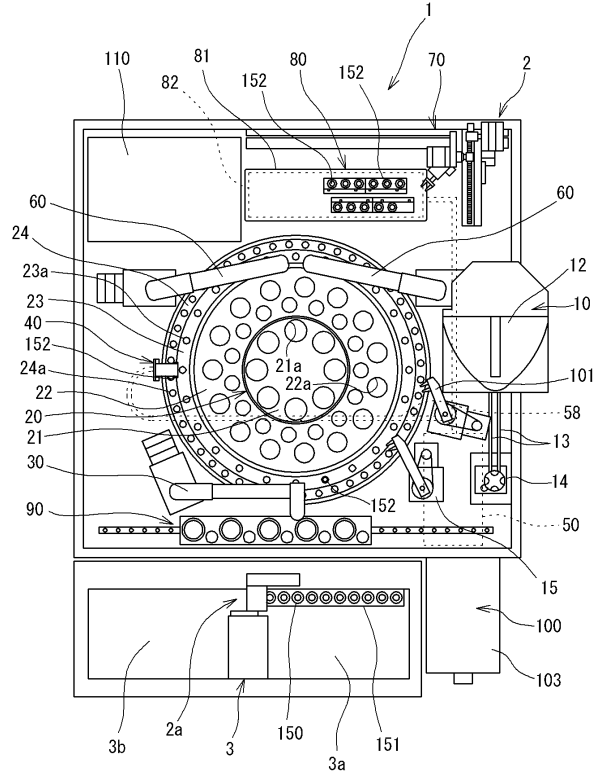
30

40

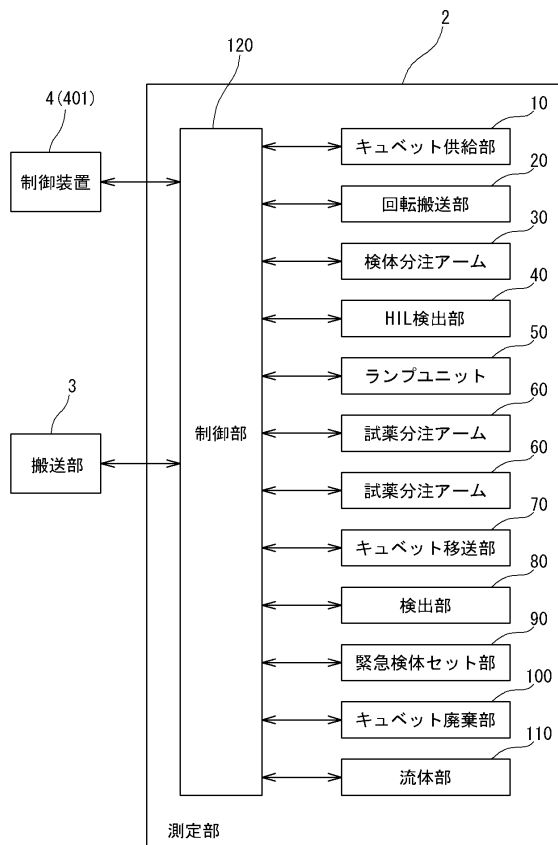
【図 1】



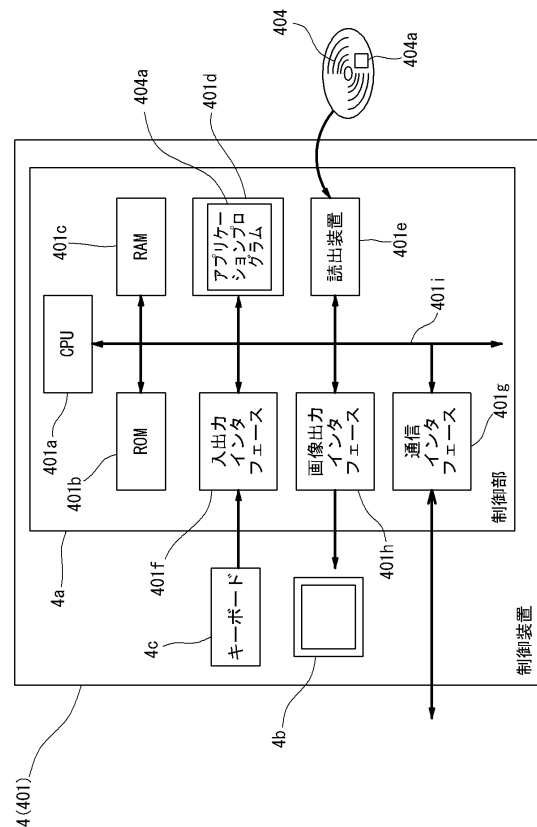
【図 2】



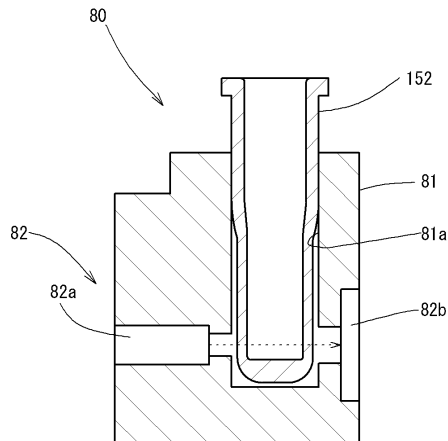
【図 3】



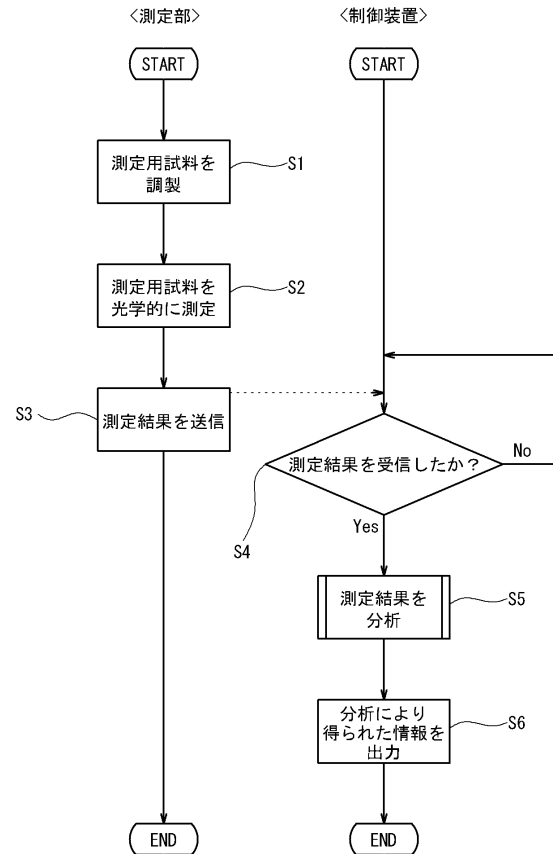
【図 4】



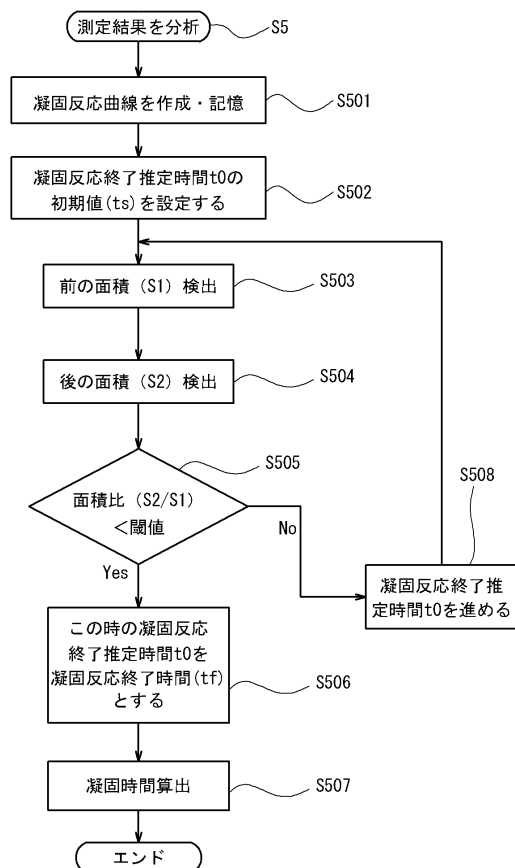
【図 5】



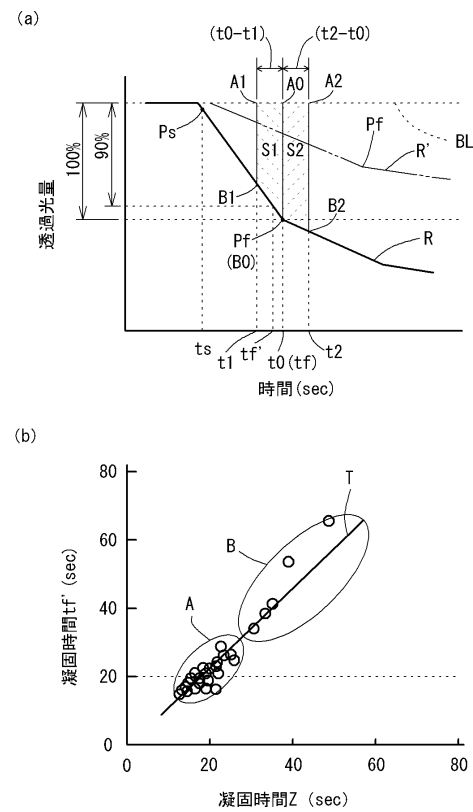
【図 6】



【図 7】

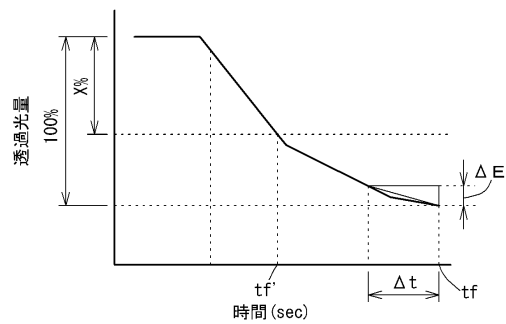


【図 8】



【図 9】

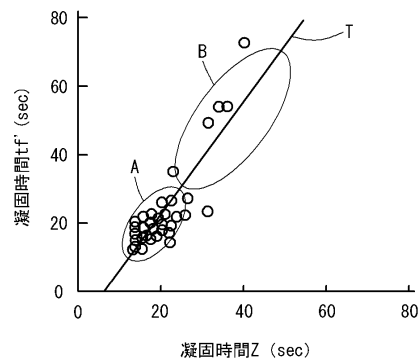
(a)



【図 10】

項目	試薬	期間	
		t0-t1	t2-t0
A	α	x	y
B	β	x'	y'
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮

(b)



フロントページの続き

(72)発明者 星子 進

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 谷垣 圭二

(56)参考文献 特開平10-123140(JP,A)
特公平05-074772(JP,B2)
特開平06-249855(JP,A)
特開平06-027115(JP,A)
特開昭58-061456(JP,A)
特開2003-169700(JP,A)
特開2004-144750(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/82

G01N 21/59

G01N 21/27