

(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
GO 1 N 21/27	(2006.01)	GO 1 N 21/27

Z

Z

請求項の数 7 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2007-20942 (P2007-20942)
(22) 出願日	平成19年1月31日 (2007.1.31)
(65) 公開番号	特開2008-185527 (P2008-185527A)
(43) 公開日	平成20年8月14日 (2008.8.14)
審査請求日	平成22年1月7日 (2010.1.7)

前置審査

(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
(72) 発明者	松尾 直彦 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	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

10

20

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A0、前記凝固反応曲線上の点をB0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A1、前記凝固反応曲線上の点をB1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A2、前記凝固反応曲線上の点をB2としたとき、前記第1の面積が、点A0-B0-B1-A1で規定される面積であり、前記第2の面積が、点A0-B0-B2-A2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。 10

**【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。 20

**【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变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 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

10

【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。

20

【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 (t0) を基準としてそれよりも前の第 1 の時間 (t1) と後の第 2 の時間 (t2) 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 (t1) から前記評価対象時間 (t0) までの間および前記評価対象時間 (t0) から前記第 2 の時間 (t2) 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 (t0) 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 (t0) 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。

30

【0008】

この試料測定装置によれば、第 1 の時間 t1 から評価対象時間 t0 までの間および評価対象時間 t0 から第 2 の時間 t2 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おり、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きる。

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A0、前記凝固反応曲線上の点をB0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A1、前記凝固反応曲線上の点をB1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A2、前記凝固反応曲線上の点をB2としたとき、前記第1の面積を、点A0 - B0 - B1 - A1で規定される面積とし、前記第2の面積を、点A0 - B0 - B2 - A2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できる。

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に電気的に接続された、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

## 【0017】

## 〔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401(ＰＣ)等からなり、制御部4aと、表示部4bと、キーボード4cとを含んでいる。制御部4a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4aは、CPU、ROM、RAMなどからなる。また、表示部4bは、制御部4a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。

## 【0018】

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4aは、CPU401aと、ROM401bと、RAM401cと、ハードディスク401dと、読出装置401eと、入出力インターフェース401fと、通信インターフェース401gと、画像出力インターフェース401hとから主として構成されている。CPU401a、ROM401b、RAM401c、ハードディスク401d、読出装置401e、入出力インターフェース401f、通信インターフェース401g、および画像出力インターフェース401hは、バス401iによって接続されている。

## 【0019】

CPU401aは、ROM401bに記憶されているコンピュータプログラムおよびRAM401c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。

ROM401bは、マスクROM、PROM、EPROM、EEPROMなどによって構成されており、CPU401a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。

## 【0020】

RAM401cは、SRAM又はDRAMなどによって構成されている。RAM401cは、ROM401b及びハードディスク401d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、CPU401aの作業領域として利用される。

ハードディスク401d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404aなど、CPU401a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。

## 【0021】

読出装置401eは、フレキシブルディスクドライブ、CD-ROMドライブ、又はDVD-ROMドライブなどによって構成されており、可搬型記録媒体404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。

入出力インターフェース401fは、例えば、USB、IEEE1394、RS-232Cなどのシリアルインターフェース、SCSI、IDE、IEEE1284などのパラレルインターフェース、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ーフェースなどから構成されている。入出力インターフェース401fには、キーボード4cが接続されており、ユーザがそのキーボード4cを使用することにより、コンピュータ401にデータを入力することが可能である。

## 【0022】

通信インターフェース401gは、例えば、Ethernet(登録商標)インターフェースである。コンピュータ401は、その通信インターフェース401g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。

画像出力インターフェース401hは、LCD又はCRTなどで構成された表示部4bに接続されており、CPU401aから与えられた画像データに応じた映像信号を表示部4bに出力するようになっている。表示部4b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。

## 【0023】

## 〔搬送部3の構成〕

10

20

30

40

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2a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3a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3b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、HIL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。

10

#### 【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。

20

#### 【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。

30

#### 【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21a及び22aを含んでいる。試薬テーブル21及び22の孔部21a及び22a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24a及び23aを含んでいる。保持部24a及び23a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

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対の小孔が形成されている。この一対の小孔は、後述するランプユニット 50 の分歧光ファイバ 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（340 nm、405 nm、575 nm、660 nm および 800 nm）の内の 4 種類の光（405 nm、575 nm、660 nm および 800 nm）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、405 nm 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、405 nm 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、575 nm 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、575 nm 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、660 nm 及び 800 nm 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、660 nm 及び 800 nm 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 405 nm から高波長域の 800 nm までの波長の光を吸収しており、660 nm の波長を有する光の方が、800 nm 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、800 nm の波長を有する光で測定した光学的な情報の方が、660 nm 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

#### 【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。30

#### 【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 の先端附近には、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

## 【0033】

検出部80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80は、図2に示されるように、キュベット載置部81と、キュベット載置部81の下方に配置された検出器82とを備えている。

## 【0034】

図5は、検出部80の断面図である。キュベット載置部81には、複数の挿入孔81aが形成され、この挿入孔81aにキュベット152が挿入されている。検出器82は、光源82aと、光電変換素子82bとを有しており、光源82aから発せられ、キュベット152を透過した光が光電変換素子82bにより受光される。光源82aとしてLEDが用いられ、光電変換素子82b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81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

## 【0035】

緊急試料セット部90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90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100は、回転搬送部20のキュベット152を廃棄するために設けられている。キュベット廃棄部100は、図2に示されるように、廃棄用キャッチャ部101と、廃棄用キャッチャ部101から所定の間隔を隔てて設けられた廃棄用孔102(図1参照)と、廃棄用孔102の下方に設置された廃棄ボックス103とにより構成されている。廃棄用キャッチャ部101は、回転搬送部20のキュベット152を、廃棄用孔102(図1参照)を介して廃棄ボックス103に移動させるために設けられている。流体部110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

## 【0036】

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10、回転搬送部20、試料分注アーム30、HIL検出部40、ランプユニット50、2つの試薬分注アーム60、キュベット移送部70、検出部80、緊急試料セット部90、キュベット廃棄部100、及び流体部110は、制御部120に電気信号を通信可能に接続されている。また、制御部120は、CPU、ROM、RAM等から構成されており、CPUがROM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

## 【0037】

## 〔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(TT)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

## 【0038】

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S1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30は、搬送部3により測定部2の吸引分注位置2aに搬送された試験管150内の試料を吸引し、回転搬送部20に載置されてあるキュベット152内に所定量を分注する。回転搬送部20は、試料分注アーム30により所定量の試料が分注されたキュベット152を所定位置に搬送する。回転搬送部20により所定位置に搬送されたキュベット152は、キュベット移送部70により検出部80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152はキュベット移送部70により挿入孔から取り出され、試薬分注アーム60により、キュベット152内の試料へ試薬が添加さ

50

れ、測定用試料が調製される。

**【0039】**

図6のステップS2では、キュベット152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152は、キュベット移送部152により再度検出部80へ移送され、図5に示す挿入孔81aに挿入される。挿入孔81aに挿入されたキュベット152に対して、光源82aから光が照射され、キュベット152内の測定用試料を透過した光が光電変換素子82b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

**【0040】**

図6のステップS3では、測定部2の制御部120(図3)が、ステップS2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4a(図4)に送信する。

**【0041】**

図6のステップS4では、ステップS3で送信された測定結果が、制御装置4の制御部4aの通信インターフェース401g(図4)で受信され、RAM401c等の記憶部に記憶されたか否かを、CPU401a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S5に移行する。

20

ステップS5では、ステップS2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S6では、ステップS5の分析により得られた情報が出力される。このステップS5, S6は、ともに制御装置4により行われる。

**【0042】**

〔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S5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S501は、ステップS2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4aのRAM401c(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。

**【0043】**

また、凝固反応曲線Rは、点P<sub>s</sub>から点P<sub>f</sub>までの範囲では急な傾きで変化し、点P<sub>f</sub>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<sub>f</sub>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<sub>f</sub>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<sub>f</sub>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<sub>f</sub>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

**【0044】**

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<sub>f</sub>の時間t<sub>f</sub>を直接特定し、この時間t<sub>f</sub>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S502において、凝固反応終了推定時間t<sub>0</sub>の初期値(t<sub>s</sub>)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を求めるとき、透過光量の上下動の影響により、後述する面積比( $S_2 / S_1$ )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( $t_2 - t_0$ )におけるトロンビン生成量を表す。

#### 【0048】

図7のステップS505において、これらの面積比( $S_2 / S_1$ )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( $S_2 / S_1$ )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 $t_f$ 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( $S_2 / S_1$ )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 508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 503～S 505 の工程を繰り返し行う。

#### 【0051】

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  $t_2$ までの時間の領域について、それぞれベースラインBL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。10

#### 【0052】

##### 〔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  $S_1$ ,  $S_2$ を求めるとき、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。20

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。

#### 【0053】

##### 〔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。30

図10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4c(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10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。

#### 【0054】

##### 〔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  $S_1$ ,  $S_2$ に及ぼす影響は少くなり、より正確に変曲点  $P_f$ を求めることができる。40

#### 【0055】

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<sub>1</sub>が生成されるが、このような凝固反応曲線R<sub>1</sub>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標を特異度といい、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いる、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, PATT, 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

つてもよい。

上記実施形態では、第1，第2の面積S<sub>1</sub>，S<sub>2</sub>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<sub>1</sub>，S<sub>2</sub>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<sub>1</sub>は、点A<sub>0</sub>、点B<sub>0</sub>、点A<sub>1</sub>及び点B<sub>1</sub>の4点によって規定される面積であり、点B<sub>0</sub>から点B<sub>1</sub>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<sub>0</sub>から点B<sub>1</sub>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<sub>2</sub>は、点A<sub>0</sub>、点B<sub>0</sub>、点A<sub>2</sub>及び点B<sub>2</sub>の4点によって規定される面積であり、点B<sub>0</sub>から点B<sub>2</sub>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<sub>0</sub>から点B<sub>2</sub>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。  
10

#### 【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  
20  
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)  
30  
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<sub>0</sub>-t<sub>1</sub>)，(t<sub>2</sub>-t<sub>0</sub>)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

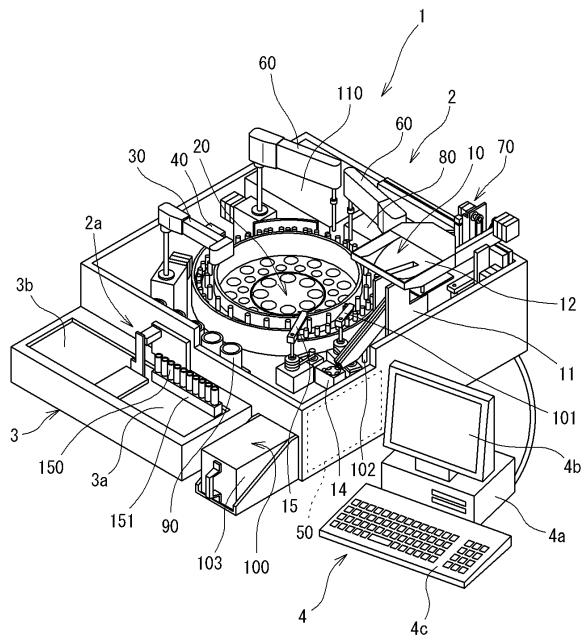
10

20

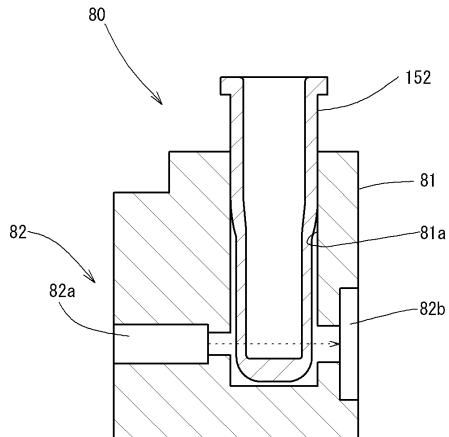
30

40

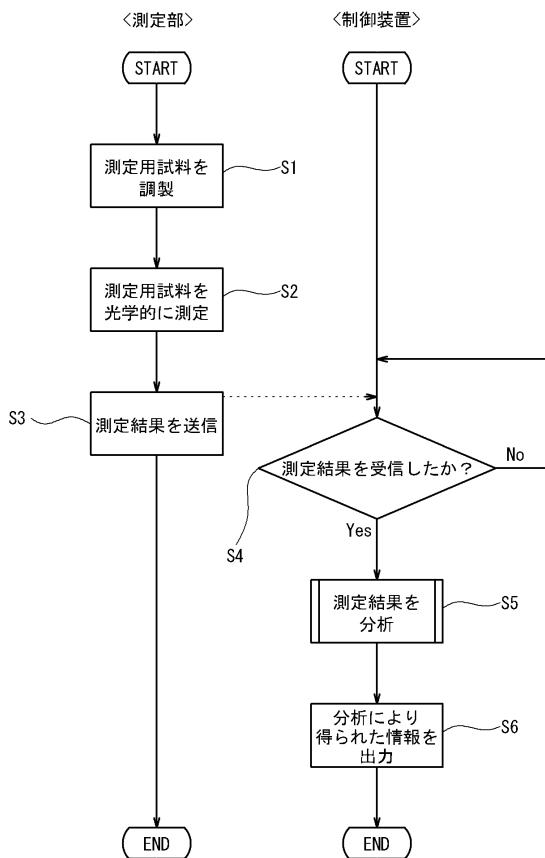
【図1】



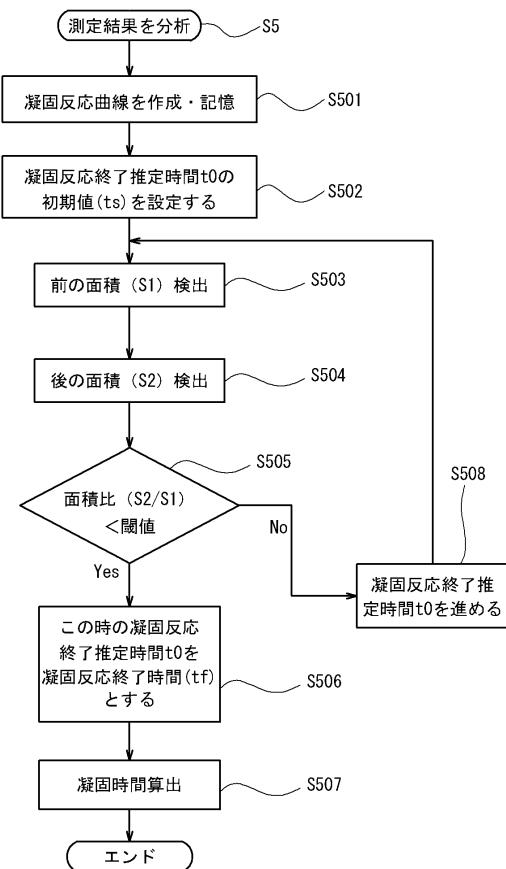
【図5】



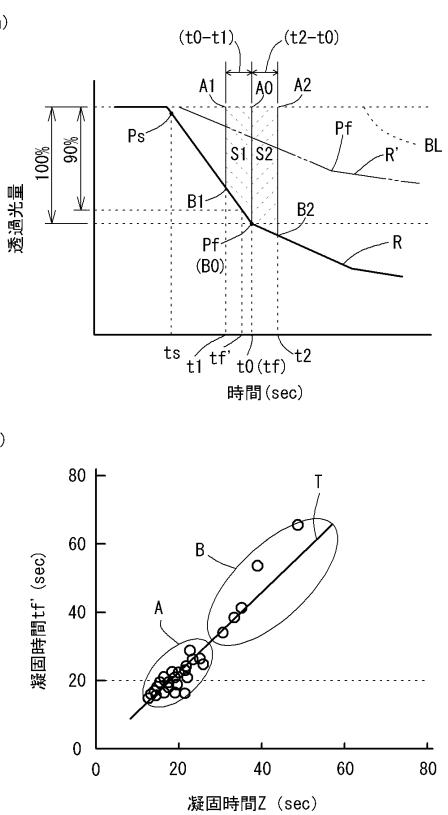
【図6】



【図7】



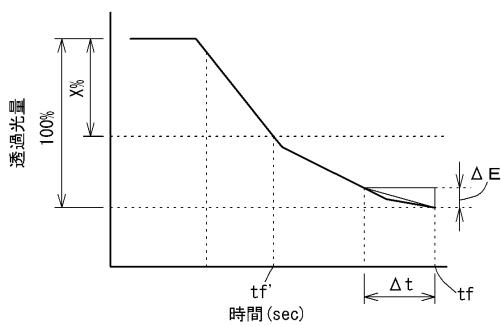
【図8】



【図9】

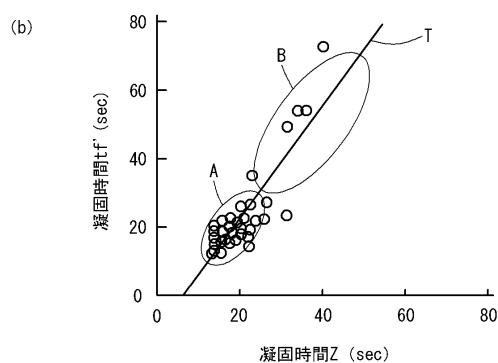
【図10】

(a)



項目	試薬	期間	
		$t_0-t_1$	$t_2-t_0$
A	$\alpha$	x	y
B	$\beta$	$x'$	$y'$
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•

(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