

(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
2015年6月4日(04.06.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/079829 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 35/10 (2006.01) *G01N 35/02* (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/078008
- (22) 国際出願日: 2014年10月22日(22.10.2014)
- (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 2013-243452 2013年11月26日(26.11.2013) JP
- (71) 出願人: 株式会社 日立ハイテクノロジーズ
(HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 嶋守 敏之(SHIMAMORI Toshiyuki); 〒1058717 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 Tokyo (JP). 牧野 彰久(MAKINO Akihisa); 〒1058717 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 Tokyo (JP). 石沢 雅

人(ISHIZAWA Masato); 〒1058717 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 Tokyo (JP).

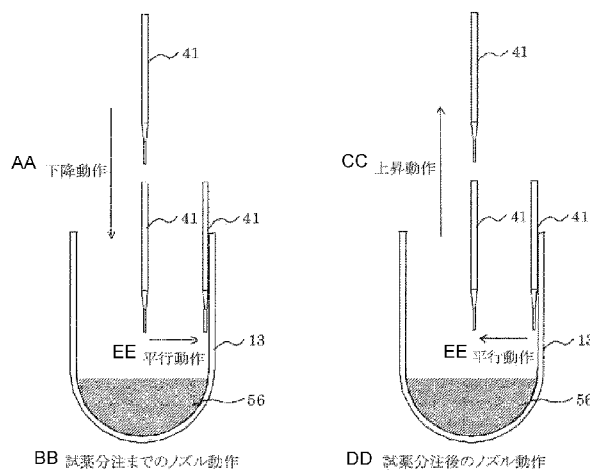
- (74) 代理人: 井上 学, 外(INOUE Manabu et al.); 〒1008220 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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,

[続葉有]

(54) Title: AUTOMATIC ANALYZER

(54) 発明の名称: 自動分析装置

【図4】



- AA Lowering operation
BB Nozzle operation before reagent dispensing
CC Lifting operation
DD Nozzle operation after reagent dispensing
EE Parallel operation

(57) Abstract: If an air bubble is entrained when a reagent is added to a sample, disturbance caused by this air bubble may prevent accurate optical measurement, thereby reducing accuracy for measuring blood clotting ability. The position to dispense the reagent depends on accuracy of stopping a reagent dispensing mechanism and dimensional errors of individual detectors, and thus conventional reagent discharging method may entrain an air bubble because a distance between a nozzle for dispensing the reagent and an inner wall of a reaction vessel is not constant and conditions for dispensing the reagent to the sample vary each time. In the present invention, an automatic analyzer with a nozzle for sucking and discharging the reagent for blood clotting reaction is provided with a dispensing mechanism that keeps a constant position for the nozzle to discharge the reagent by pressing the nozzle against the inner wall of the reaction vessel within the elastic range.

(57) 要約: サンプルに試薬を添加する際、混合液中に気泡が混入すると、この気泡が外乱となり正確な光学的測定を行うことが出来なくなり、血液の凝固能の測定精度が低下してしまう恐れがある。試薬を分注する位置が試薬の分注機構の停止精度や検出部個々の寸法誤差に依存してしまうため、これまでの試薬の吐出方法では、試薬を分注するノズルと反応容器の内壁との距離が一定にならず、サンプルへ試薬を分注する条件がその都度異なり、気泡が混入する可能性がある。血液凝固反応用の試薬の吸引及び吐出するノズルを備えた自動分析装置において、ノズルを弾性の範囲内

で反応容器の内壁へ押しつけることで、ノズルで試薬を吐出する際の位置を一定に保つ分注機構を備える。



WO 2015/079829 A1



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 添付公開書類:

MC, 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).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：自動分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、血液や尿などの試料に含まれる成分量を分析する自動分析装置に関する。

背景技術

[0002] 試料（以下、サンプルや検体とも言う）に含まれる成分量を分析する分析装置として、光源からの光を、サンプルと試薬とが混合した反応液に照射して得られる単一又は複数の波長の透過光量または散乱光量を測定して、光量と濃度の関係から成分量を算出する自動分析装置が知られている。反応液の反応には、基質と酵素との呈色反応を用いる比色分析と、抗原と抗体との結合による凝集反応を用いるホモジニアス免疫分析の、大きく2種類の分析分野が存在し、後者のホモジニアス免疫分析では、免疫比濁法やラテックス凝集法などの測定方法が知られている。

[0003] 免疫比濁法では、抗体を含有した試薬を用い、サンプルに含まれる測定対象物（抗原）との免疫複合体を生成させ、これらを光学的に検出し、成分量を定量する。ラテックス凝集法では、表面に抗体を感作（結合）させたラテックス粒子を含有した試薬を用い、試料中に含まれる抗原との抗原抗体反応によりラテックス粒子を凝集させ、これらを光学的に検出し、成分量を定量する。さらに、化学発光や電気化学発光による検出技術とB／F分離技術によって、より高感度な免疫分析を行うヘテロジニアス免疫分析装置も知られている。

[0004] また、血液の凝固能を測定する自動分析装置も存在する。血液は血管内部では流動性を保持して流れているが、一旦出血すると、血漿や血小板中に存在する凝固因子が連鎖的に活性化され、血漿中のフィブリノーゲンがフィブリンに変換され析出することで止血に至る。このような、血液凝固能には血管外に漏れ出した血液が凝固する外因性のものと、血管内で血液が凝固する

内因性のものが存在する。血液凝固能（血液凝固時間）に関する測定項目としては、外因系血液凝固反応検査のプロトロンビン時間（PT）、内因系血液凝固反応検査の活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）と、フィブリノーゲン量（Fbg）等が存在する。

[0005] これらの項目は、血液の凝固反応を安定して進行させるために、サンプルと試薬の混合液を十分攪拌する必要がある。そこで、自動分析装置で一般的な攪拌方法として特許文献1では、被攪拌物に攪拌棒を浸漬させて攪拌を行う方法が示されている。また、特許文献2では、サンプルと試薬の攪拌を、超音波を用いて行うことで非接触での攪拌を実現し、被攪拌物の成分を次の被攪拌物へ持ち込むリスクを無くしている。また、サンプルに試薬を添加する際、混合液中に気泡が混入すると、この気泡が外乱となり正確な光学的測定を行うことが出来なくなり、血液の凝固能の測定精度が低下してしまう恐れがある。そこで、特許文献3では、サンプルへ試薬を分注する際に混合液中に気泡を混入させない方法として、サンプルに試薬を分注する際、ノズルの先端が略円弧形状の分注機構を用いることで、試薬を分注する際に試薬が反応容器の内壁に沿って落下させ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2003-57249号公報

特許文献2：特開2003-035715号公報

特許文献3：特開2008-070355号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 血液の凝固反応を安定して進行させるために、サンプルと試薬の混合液を十分攪拌する必要がある。

[0008] 特許文献1では、被攪拌物に攪拌棒を浸漬させて攪拌を行う方法が示されている。しかし、血液の凝固反応は、サンプルに試薬を分注した直後から凝

固反応が始まるため、攪拌棒を用いて攪拌を行うと、攪拌棒に血液の凝固物が付着しやすくなる。そのため、次の被攪拌物を攪拌する際に前の被攪拌物の成分の持ち込みのリスクが高まり、正確な分析が出来なくなる恐れがある。特許文献2では、サンプルと試薬の攪拌を、超音波を用いて行うことで非接触での攪拌を実現し、被攪拌物の成分を次の被攪拌物へ持ち込むリスクを無くしている。しかし、凝固反応はサンプルに試薬を添加した瞬間から反応が始まり、早いものでは10秒程度で反応が終わってしまう。比色分析やホモジニアス免疫分析では、反応が数分間あり、その反応過程の数点を測定すれば分析結果を得ることが出来る。しかし、凝固反応は通常、反応開始から反応終了まで常に反応過程を測定しなければ良好な測定結果を得ることはできない。そのため、サンプルに試薬を添加後、攪拌機構等で攪拌を数秒行くと、正確な反応過程を測定することが出来ず、良好な測定結果を得ることはできない。また、サンプルに試薬を添加する際、混合液中に気泡が混入すると、この気泡が外乱となり正確な光学的測定を行うことが出来なくなり、血液の凝固能の測定精度が低下してしまう恐れがある。

[0009] 一方、特許文献3では、サンプルへ試薬を分注する際に混合液中に気泡を混入させない方法として、サンプルに試薬を分注する際、ノズルの先端が略円弧形状の分注機構を用いることで、試薬を分注する際に試薬が反応容器の内壁に沿って落下するようにしている。しかし、この方法では試薬を分注する位置が試薬の分注機構の停止精度や検出部個々の寸法誤差に依存してしまう。そのため、試薬を分注するノズルと反応容器の内壁との距離が一定にならず、サンプルへ試薬を分注する条件がその都度異なり、気泡が混入する可能性がある。また、サンプルへ試薬を分注する条件がその都度異なるため、測定結果の再現性の課題が生じる虞がある。また、別途でサンプルと試薬を攪拌する構造が必要となる。現在、血液や尿などの試料に含まれる成分量を分析する自動分析装置の市場ニーズとして、高性能でありながら省スペースで安価な自動分析装置が求められている。

[0010] よって、本発明の目的としては、サンプルと試薬の混合を、試薬を吐出す

る際の勢いで行うことで攪拌機構が不要となりコストの削減と省スペース化を可能にする。さらに、試薬の分注を行う位置が分注機構の停止精度や検出部個々の寸法誤差に依存することなく、毎回同じ位置で停止し、センサ等の停止位置を制御する部品を用いないことでコスト削減を実現することを特徴とする自動分析装置を提供することである。さらに、測定結果の再現性の高い自動分析装置を提供することができる。

課題を解決するための手段

[0011] 本願発明の代表例は、血液凝固反応用の試薬の吸引及び吐出を行うノズルと、前記ノズルの該試薬の吸引及び吐出を制御する制御部と、前記ノズルの位置を変化させるノズル駆動機構と、試料と該試薬とを混合する反応容器を載置し、該試料の凝固時間を検出する凝固時間検出部と、を備えた自動分析装置において、前記ノズル駆動機構は、該試料が分注されている該反応容器に対し、前記ノズルを該反応容器の内壁の側面に押し付け、前記制御部は、該内壁の側面に押し付けた状態で該試薬を該反応容器に吐出する自動分析装置である。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、試薬を分注するノズルを、反応容器の内壁の側面に押し当てることで、試薬を分注する位置を一定に保つことが出来る。また、試薬を分注するノズルを反応容器の内壁の側面に押しつけることで、試薬は反応容器の内壁に沿うように落下し、サンプルと試薬の混合液中に気泡が混入せずに試薬を分注することが可能となる。気泡を混入させないことで正確な光学的測定を行う妨げとなる外乱を防ぎ、血液の凝固能の測定精度が低下すること防ぐことが出来る。また、試薬の吐出位置が分注機構の停止精度等に影響を受け難いので、測定結果の再現性の高い自動分析装置を提供することができる。さらに、試薬を分注する位置が一定でかつサンプルと試薬の混合液中に気泡が混入しない試薬の分注において、試薬を吐出する時の勢いでサンプルと試薬の攪拌を行うことで、攪拌機構が不要となりコスト削減と省スペース化が可能となる自動分析装置を実現することが出来る。

図面の簡単な説明

- [0013] [図1]本発明の一実施例の血液凝固時間測定装置の全体構成を示すシステムブロック図である。
- [図2]本発明の一実施の形態である試薬分注機構の概略図である。
- [図3]従来の一実施の形態である液体保持部の概略図である。
- [図4]本発明の一実施の形態である液体保持部の概略図である。
- [図5]本発明の一実施の形態であるヒートブロックの温度勾配を示した模式図である。
- [図6]本発明の一実施の形態である分注方法を示す図である。
- [図7]本発明の一実施の形態である分注方法を示す図である。
- [図8]図7の分注方法について上から見た図である。
- [図9]図8の検出器の配置の他の例について示す図である。
- [図10]図8の検出器の配置のさらに他の例について示す図である。

発明を実施するための形態

- [0014] 以下、本発明の実施の形態を図面に基づいて詳細に説明する。なお、図面には本発明の実施形態の一例を示すもので、本発明の実施形態を限定するものではない。また、本実施の形態を説明するための全図において同一機能を有するものは原則として同一の符号を付すようにし、その繰り返しの説明は可能な限り省略するようにしている。

- [0015] 図1は、本発明の一実施例のベースとなる血液凝固能測定装置の全体構成を示すシステムブロック図である。図1に示すように、血液凝固能測定装置は凝固時間検出部12を複数備えた反応容器温調ブロック11、測定に使用されるディスポーザブル反応容器13が複数ストックされている反応容器供給部14、ディスポーザブル反応容器13を移送する反応容器移送機構16、試薬昇温機能付き試薬分注機構17、反応容器廃棄部18、検体分注機構20、検体ディスク21、試薬ディスク23、コンピュータ31から構成されている。

- [0016] 次に、血液凝固時間測定の機構動作の概略を説明する。反応容器移送機構

16により、反応容器供給部14からディスポーザブル反応容器13が凝固時間検体分注ポジション15に移送される。検体分注機構20に分注された検体は、生化学分析部の検体分注ポジションを通過して、凝固時間検体分注ポジション15のディスポーザブル反応容器13に分注される。反応容器移送機構16により検体分注されたディスポーザブル反応容器13は、反応容器温調ブロック11に備わる凝固時間検出部12へと移送され、検体は37℃まで昇温される。血液凝固反应用の試薬は試薬容器24から試薬昇温機能付き試薬分注機構17により吸引され、37℃にプリヒートされる。プリヒートが完了した試薬は、検体が入ったディスポーザブル反応容器13へ吐出される。このとき、試薬吐出の勢いにより検体と試薬の攪拌も実施され、血液凝固時間測定が開始する。血液凝固時間測定が完了したディスポーザブル反応容器13は、反応容器移送機構16により、反応容器廃棄部18に廃棄される。

[0017] 次に、図1の自動分析装置1における制御系及び信号処理系について簡単に説明する。コンピュータ31（制御部）は、インターフェース32を介して、反応容器移送機構制御部19、検体分注制御部33、試薬分注制御部34、A/D変換器35に接続されている。コンピュータ31は、反応容器移送機構制御部19に対して指令を送り、反応容器移送動作を制御する。また、コンピュータ31は、検体分注制御部33に対して指令を送り、検体の分注動作を制御する。また、コンピュータ31は、試薬分注制御部34に対して指令を送り、試薬の分注動作を制御する。

[0018] A/D変換器35によってデジタル信号に変換された測光値は、コンピュータ31に取り込まれる。コンピュータ31は、取り込まれた測定値を基に、検体の凝固時間を求める。

[0019] インターフェース32には、印字するためのプリンタ36、記憶装置であるメモリ37や外部出力メディア38、操作指令等を入力するためのキーボード39、画面表示するためのCRTディスプレイ（表示装置）40が接続されている。表示装置40としては、CRTディスプレイの他に液晶ディス

プレイなどを採用できる。メモリ 37 は、例えばハードディスクメモリまたは外部メモリにより構成される。メモリ 37 には、各操作者のパスワード、各画面の表示レベル、分析パラメータ、分析項目依頼内容、キャリブレーション結果、分析結果等の情報が記憶される。

[0020] 図 2 は本発明に関わる試薬分注機構 17 の液体保持部と、液体保持部の位置を変化させる駆動部と、液体 56 の保持位置を変化させる機構の概略図を示している。まず各構成について説明する。液体保持部は、血液凝固反応用の試薬の吸引及び吐出を行うノズル 41、液体 56 を加温するヒートブロック 43、ノズル 41 とヒートブロック 43 を接続させるノズル接続部 42、液体保持部と液体 56 の保持位置を変化させる機構とを接続する流路 45、流路 45 とヒートブロック 43 を接続する流路接続部 44 から構成される。

[0021] 液体保持部の位置を変化させるノズル駆動機構は、上下ベース 50 にモータ 46 が固定され、モータ 46 と上下ベース 50 にそれぞれプーリ 47 を固定し、プーリ 47 間をベルト 48 で繋ぎ、駆動機構接続部 49 でベルト 48 と試薬分注機構 17 を固定している。左右ベース 51 にモータ 46 が固定され、モータ 46 と左右ベース 51 にそれぞれプーリ 47 を固定し、プーリ 47 間をベルト 48 で繋ぎ、左右ベース 51 のベルト 48 と上下ベース 50 を固定している。ここに示す駆動方法や固定方法は、一例であり本発明を限定するものではない。

[0022] 液体保持部は、ノズル 41 と後述のシリンジ部（駆動機構）との間に配置されている。流路は液体保持部とシリンジ部（駆動機構）とを繋いでいる。ヒートブロック 43 はヒータで加温し、ヒートブロックを介して液体 56 を加温する。これは、液体 56 の加温方法を限定するものではなく、加温方法としてヒータに類するものを使用してもよい。例えば、電熱線やペルチェ素子による液体 56 の加温が考えられる。なお、厳密には熱電対やペルチェ素子に代表されるヒータとヒートブロック 43 とは別体であるが、本明細書ではヒータを含めたヒートブロック 43 をヒータと称する。液体 56 の保持位置を変化させる機構は、シリンジ部として外筒 52 とプランジャー 53、プ

ランジャー 53 を上下動作させるラック 54 とモータ 46、ラック 54 にモータ 46 の動きを伝達するギア 55 とで構成される。シリンジ部（駆動機構）により、ノズル 41 内の圧力を変化させることで試薬の吸引及び吐出が行われる。シリンジ部（駆動機構）は、試薬分注制御部 34（制御部）により制御される。従い、試薬分注制御部 34 によりノズル 41 の試薬の吸引及び吐出が制御される。

[0023] 次に動作について説明する。まず試薬分注機構 17 の上下動作は、上下ベース 50 に固定されたモータ 46 の回転動作をプーリ 47 とベルト 48 を介して上下動作に変換している。また、試薬分注機構 17 の左右動作は左右ベース 51 に固定されたモータ 46 の回転動作をプーリ 47 とベルト 48 を介して左右動作に変換している。シリンジ部（駆動機構）の動作は、モータ 46 の回転運動をギア 55 を介してラック 54 に伝わり上下運動へと変換している。ラック 54 と接続しているプランジャー 53 が上下に動作することで、ノズル 41 の先端から液体 56 を吸引し、ヒートブロック 43 まで液体 56 を引き込み、液体 56 を加温する。

[0024] この時の液体 56 とは、試薬のみを示すものではなく、希釈液やサンプルも含む。つまり、ノズル 41 は、分析項目によってはサンプルの吸引や吐出を行うこともでき、ノズル 41 は試薬とサンプルに対して共用で使うことが可能である。

[0025] 図 3 は試薬を分注する位置が一定でかつサンプルと試薬の混合液中に気泡が混入しない試薬の分注において、試薬を吐出する時の勢いでサンプルと試薬の攪拌を行う適切なノズル 41 の位置と、ノズル 41 をディスポーザブル反応容器 13 の内壁にノズル 41 の弾性の範囲内で押し当てることで、毎回同じ位置に停止することが可能となる条件について説明するものである。

[0026] まず試薬を分注する際の適切なノズル 41 の位置について説明する。ディスポーザブル反応容器 13 の中心位置から内壁までの間で、中心位置から順にノズル 41 の位置を a、b、c とする。まず a の位置で試薬を分注した場合、液体 56 の液面を叩くように試薬が分注されるため、液体 56 と試薬の

混合液中に気泡が混入しやすく、2液の混合もうまく行われたい。bの位置で試薬を分注した場合、aの位置に比べ気泡の混入を防ぎ、2液の混合もうまく行われるが、気泡の混入が排除しきれず適切な試薬の分注位置とは言えない。次にcの位置で試薬の分注を行った場合、試薬はディスポーザブル反応容器13の内壁に沿って分注されるため、混合液中に気泡が混入することを防ぐことが出来る。また、2液の混合もうまく行われるため、適切な試薬の分注位置であると言える。また、ノズル41の停止精度においても、ノズル41をディスポーザブル反応容器13の内壁の側面にノズル41を押し当てることで、毎回同じ位置に停止させることが可能となる。ノズル41は、垂直方向に対して細長い形状であるため、水平方向に対して弾性変化が可能であり、ノズル41を押し当てることで、ノズル41の停止精度のばらつきを吸収することができるためである。

[0027] 次にノズル41の試薬を吐出する位置への動作方法を説明する。まず軸方向に対してノズル41が毎回同じ位置に停止することが可能となる条件について説明する。ここでは、凝固時間検出部が複数の反応容器を同時に搭載できる複数の検出部からなり、検出部に個々の寸法誤差が生じている場合で説明する。検出部個々の寸法誤差により生じるディスポーザブル反応容器13に対するノズル41の位置の誤差をdとする。次に試薬分注機構17の停止精度による位置の誤差をeとする。最後にノズル41の水平方向の弾性変化の範囲をfとした場合、毎回同じ位置に停止することが可能となる条件として、 $d + e \leq f$ の関係が成り立つ。なお、ここで水平方向の弾性変化の範囲とは、ノズル先端を水平方向に撓ませ、元に戻した場合にノズルが変形せずに元の形状に戻ることができる、ノズル先端とノズル根元の水平方向のずれ量を言う。

[0028] 図4はノズル41の試薬を吐出する位置への動作方法と、試薬を分注した後の動作方法について説明する。まずノズル41の試薬を吐出する位置への動作方法について、ノズル41がディスポーザブル反応容器13の中心位置に来たら、試薬の吐出を行う高さまで下降動作を行う。次にディスポーザブル

ル反応容器 13 の内壁の側面に押し当るまで平行動作を行い、該側面に押し付けた状態で試薬の吐出を行う。この吐出の勢いで、予め分注されているサンプルとの攪拌が行われる。従い、攪拌機構を用いて攪拌する必要がない。先にディスポーザブル反応容器 13 の中心位置で下降動作を行うことで、ノズル 41 の先端がディスポーザブル反応容器 13 に接触することを防いでいる。なお、このときの平行動作の量は、ディスポーザブル反応容器 13 の半径に対して、少なくとも誤差 $d + e$ を加えることで、検出部個々の寸法誤差やノズル 41 の位置の誤差があっても、ディスポーザブル反応容器 13 の内壁の側面にノズル 41 を接触させることができる。また、 $d + e$ は f 以下であることは前述のとおりである。このように、ノズル駆動機構は、ノズルの水平方向の弾性変化の範囲内、かつ、内壁の側面に向かって上記の誤差を無視できる一定量駆動させることで、常に同じ試薬吐出位置で試薬を吐出することができる。

[0029] 次に試薬を吐出した後の動作方法について説明する。試薬を分注した後は、平行動作を行いその後上昇する。先に上昇動作ではなく平行移動をすることでノズル 41 に蓄積された弾性力によるノズル 41 先端の振動を防ぎ、ノズル 41 先端から試薬が飛び散ることを防いでいる。

[0030] 図 5 は液体をディスポーザブル反応容器 13 に分注する際、液温が低下することを防ぐ方法を示している。ノズル 41 は、ヒートブロック 43 から離れているため十分加温することは困難である。その為、液体がノズル 41 内を通過する際、液温が低下することが予想される。液温が低下すると体内で行われる反応を再現することが困難となり所望の測定結果を得られない可能性がある。そこで、ノズル 41 を十分加温する為に、断熱材で全面を覆うことやノズル 41 を短くしてヒートブロック 43 と可能な限り近付けることが考えられる。しかし、サンプルや試薬の分注、洗浄等を考慮すると被覆がない状態のノズル 41 先端長さを確保することが不可欠となるため、現実的な解決策とはならない。この課題に対する解決方法として、ノズル 41 を反応容器温調ブロック 11 内で温調しているディスポーザブル反応容器 13 に接

触させることが考えられる。試薬を所望の温度に加温する為にはヒートブロック43で保持する時間がある。この保持時間でノズル41を温調されているディスポーザブル反応容器13に接触させることで余計な時間を使うことなく温調することが可能となる。このように、温度調節可能な加熱源として反応容器温調ブロック11を凝固時間検出部が備え、かつ、ディスポーザブル反応容器の内壁の側面に押し付けることで、液温の低下を抑制することができる。

[0031] 図6は液体を分注する時、液体がノズル41とディスポーザブル反応容器13のわずかな隙間に入り込むことを防ぐ分注方法を示している。ノズル41をディスポーザブル反応容器13に密着させていても、わずかに隙間が生じることが予想される。その為、液体を分注する際に毛細管現象でその隙間に液体が入り込み正確な分注の妨げとなる可能性がある。そこで、分注をしながらノズル41を上昇させることでディスポーザブル反応容器13とのわずかな隙間に液体が入り込むことを防ぐ。このように、ディスポーザブル反応容器の内壁の側面に押し付けた状態でノズルを上昇させながら試薬の吐出を行うことで、液体の入り込みを防ぐことができ正確な分注が実現できる。

[0032] 図8は図7を上から見たものであり、検出器57を複数使用する場合の最適なノズルの押し付け方向を示している。一例として検出器57を2個使用する場合の例を示す。凝固時間を測定する際のノイズの影響を低減する為に、検出器57を複数使用することが考えられる。この場合、凝固時間検出部は、ディスポーザブル反応容器13の底面から光を照射する光源と、ディスポーザブル反応容器13の側面に配置された対向する2つの検出器を備える。この2つの検出器は、サンプルで散乱された光を検出し、この検出結果から凝固時間が算出される。

[0033] この時、検出器57の配置との関係で、ノズルの押し付け方向を考慮する必要がある。その理由として、図7に示すように液体吐出時には液体の回転方向が存在する。その為この回転方向の軸線上から外れた位置に検出器57を配置した場合、液体の攪拌状態が異なる2方向から検知してしまうため、

2つの検出器57で検出したデータの違いが攪拌状態の違いによるものかノイズの影響によるものなのか判断することが難しい。そこで、図8に示すように検出器57が液体の回転軸上にくるようにノズルの押し付け方向を制御することが望ましい。つまり、ノズル駆動機構は、ノズルを反応容器の所定深さまで下降させた後に、2つの検出器を結ぶ直線に対し、垂直方向に駆動させ、ノズルを反応容器に押し付けて試薬を吐出することが望ましい。なお、ここで言う垂直方向とは、厳密な垂直を意味するものではなく、ある一定量の誤差を含め実質的に垂直であればよい。

[0034] 検知器57の配置は、液体の回転軸に対して左右対称であればよいので、図9、10に示す配置も可能である。検知器57を複数個配置する場合、ここでは2個用いる場合を例とするが、図8のように検知器同士が向かい合っている場合や、図9、10のように検知器がある程度角度をもって配置されることが考えられる。この中で望ましい検知器57の配置は図8に示す向かい合った配置である。血液凝固検査では、前述したように反応過程を終始測定するため、血液凝固検出部12を反応終了まで1つの検知が占有してしまう。そのため、処理能力、コスト、温調性を考慮すると検出部を複数個繋げる必要がある。このとき、検知器57を向かい合わせで配置することで、他の配置よりも検出部構造が簡素化し、かつ低コストで製造可能となる。また、コスト低減を考慮すると、検知器57を1つにする場合が考えられる。この場合、検知器57をどこに配置してもよいが、検出部が複数個ある場合、検出部同士の相関を見るため検出器57は同一方向についていることが望ましい。

[0035] なお、ノズル41でサンプルを吐出することが可能であることも述べたが、サンプルのディスポーザブル反応容器13への吐出に際し、試薬と同様に反応容器の内壁の側面に押し付けた状態で吐出してもよいし、異なる吐出方法として、ディスポーザブル反応容器13の内壁の底面にノズルを接触させてサンプルの分注を行ってもよい。言うまでもないが、これらのサンプルの分注方法に限らず、試薬は分注されたサンプルの液面より上方から吐出され

る。

[0036] 本実施例のような構成をとることで、試薬を分注する軸方向に対して垂直方向に弾性のあるノズルを、反応容器の内壁の側面にノズルの弾性の範囲内で押し付けることで、試薬を分注する位置を一定に保つことが出来る。また、試薬を分注するノズルを反応容器の内壁に押し付けることで、試薬は反応容器の内壁の側面に沿うように落下し、サンプルと試薬の混合液中に気泡が混入させずに試薬を分注することが可能となる。気泡を混入させないことで正確な光学的測定を行う妨げとなる外乱を防ぎ、血液の凝固能の測定精度が低下すること防ぐことが出来る。さらに、試薬を分注する位置が一定でかつサンプルと試薬の混合液中に気泡が混入しない試薬の分注において、試薬を吐出する時の勢いでサンプルと試薬の攪拌を行うことで、攪拌機構が不要となりコスト削減と省スペース化が可能となる自動分析装置を実現することが出来る。さらに、測定結果の再現性の高い自動分析装置を提供することができる。

符号の説明

- [0037]
- | | |
|-----|----------------|
| 1 | 血液凝固能測定装置 |
| 1 1 | 反応容器温調ブロック |
| 1 2 | 凝固時間検出部 |
| 1 3 | ディスポーサブル反応容器 |
| 1 4 | 反応容器供給部 |
| 1 5 | 凝固時間検体分注ポジション |
| 1 6 | 反応容器移送機構 |
| 1 7 | 試薬昇温機能付き試薬分注機構 |
| 1 8 | 反応容器廃棄部 |
| 1 9 | 反応容器移送機構制御部 |
| 2 0 | 検体分注機構 |
| 2 1 | 検体ディスク |
| 2 2 | 検体容器 |

- 2 3 試薬ディスク
- 2 4 試薬容器
- 3 1 コンピュータ
- 3 2 インターフェース
- 3 3 検体分注制御部
- 3 4 試薬分注制御部
- 3 5 A/D変換機
- 3 6 プリンタ
- 3 7 メモリ
- 3 8 外部出力メディア
- 3 9 キーボード
- 4 0 C R Tディスプレイ（表示装置）
- 4 1 ノズル
- 4 2 ノズル接続部
- 4 3 ヒートブロック
- 4 4 流路接続部
- 4 5 流路
- 4 6 モータ
- 4 7 プーリ
- 4 8 ベルト
- 4 9 駆動機構接続部
- 5 0 上下ベース
- 5 1 左右ベース
- 5 2 外筒
- 5 3 プランジャー
- 5 4 ラック
- 5 5 ギア
- 5 6 液体

5 7 検出器

請求の範囲

- [請求項1] 血液凝固反应用の試薬の吸引及び吐出を行うノズルと、
前記ノズルの該試薬の吸引及び吐出を制御する制御部と、
前記ノズルの位置を変化させるノズル駆動機構と、
試料と該試薬とを混合する反応容器を載置し、該試料の凝固時間を
検出する凝固時間検出部と、を備えた自動分析装置において、
前記ノズル駆動機構は、該試料が分注されている該反応容器に対し
、前記ノズルを該反応容器の内壁の側面に押し付け、
前記制御部は、該内壁の側面に押し付けた状態で該試薬を該反応容
器に吐出する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、
前記試薬と前記試料とは、他の攪拌機構を用いることなく、前記試
薬が吐出された勢いで攪拌されることを特徴とする自動分析装置。
- [請求項3] 請求項1記載の自動分析装置において、
前記凝固時間検出部は温度調節可能な加熱源を備えた検出部である
ことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項4] 請求項1記載の自動分析装置において、
前記制御部は、前記内壁の側面に押し付けた状態で前記ノズルを上
昇させながら前記試薬の吐出を行うことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項5] 請求項3記載の自動分析装置において、
前記制御部は、前記内壁の側面に押し付けた状態で前記ノズルを上
昇させながら前記試薬の吐出を行うことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項6] 請求項1記載の自動分析装置において、
前記制御部は、前記ノズルを用いて前記試料の吸引及び吐出を行う
ことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項7] 請求項6記載の自動分析装置において、
前記制御部は、前記ノズルを前記反応容器の該内壁の側面に押し付
けた状態で該試料を吐出し、吐出された該試料の液面より上方かつ該

内壁の側面に押し付けた状態で該試薬を該反応容器に吐出することを特徴とする自動分析装置。

[請求項8] 請求項6記載の自動分析装置において、

前記制御部は、前記ノズルを前記反応容器の内壁の底面に接触させて該試料の分注を行い、分注された該試料の液面より上方かつ該内壁の側面に押し付けた状態で該試薬を該反応容器に吐出することを特徴とする自動分析装置。

[請求項9] 請求項1記載の自動分析装置において、

前記凝固時間検出部は、前記反応容器の底面から光を照射する光源と、前記反応容器の側面に配置された対向する2つの検出器とを備え、

前記ノズル駆動機構は、前記ノズルを前記反応容器の所定深さまで下降させた後に、前記2つの検出器を結ぶ直線に対し、垂直方向に駆動させ、前記ノズルを該反応容器の内壁の側面に押し付けることを特徴とする自動分析装置。

[請求項10] 請求項1記載の自動分析装置において、

前記凝固時間検出部は、複数の反応容器を同時に搭載できる複数の検出部から成り、

前記ノズル駆動機構は、夫々の検出部に搭載された反応容器に対し、前記ノズルを所定深さまで下降させた後に、前記ノズルの水平方向の弾性変化の範囲内、かつ、該内壁の側面に向かって一定量駆動させることで、前記ノズルを該反応容器の内壁の側面に押し付けることを特徴とする自動分析装置。

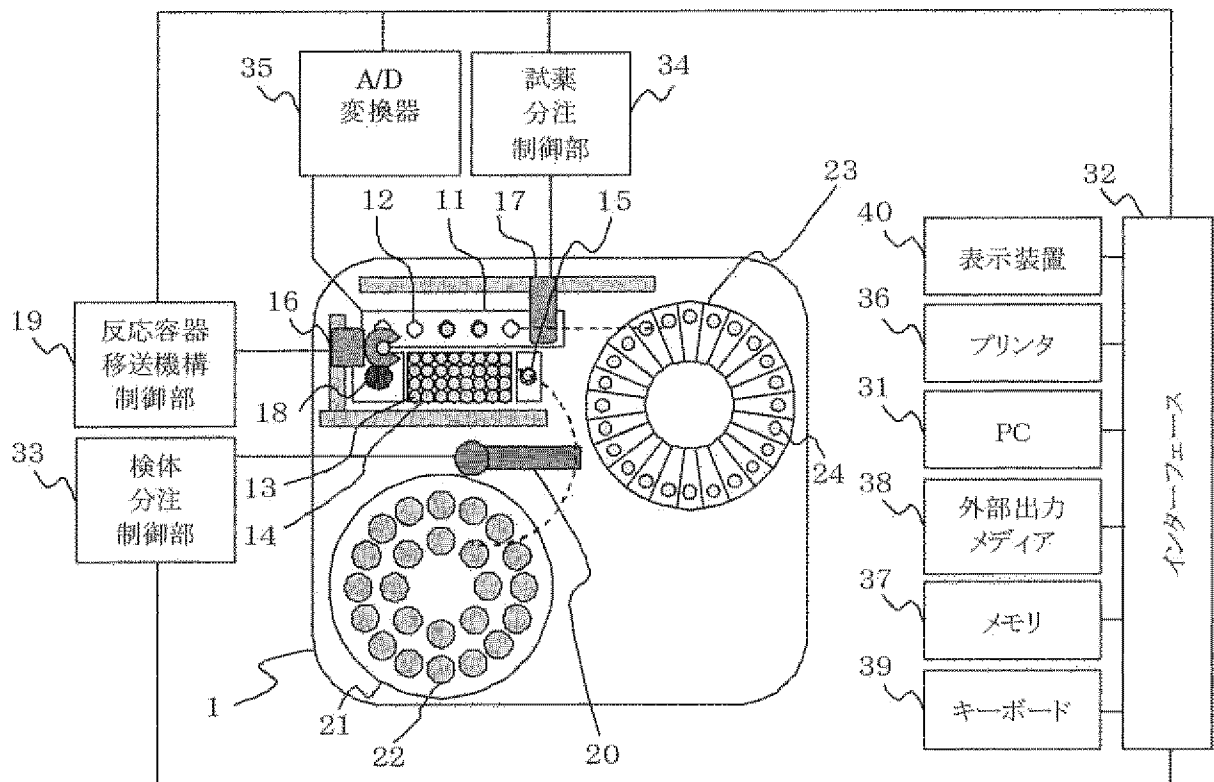
[請求項11] 請求項1記載の自動分析装置において、

前記凝固時間検出部は、前記反応容器の底面から光を照射する光源と、前記反応容器の側面に配置された1つの検出器とを備え、

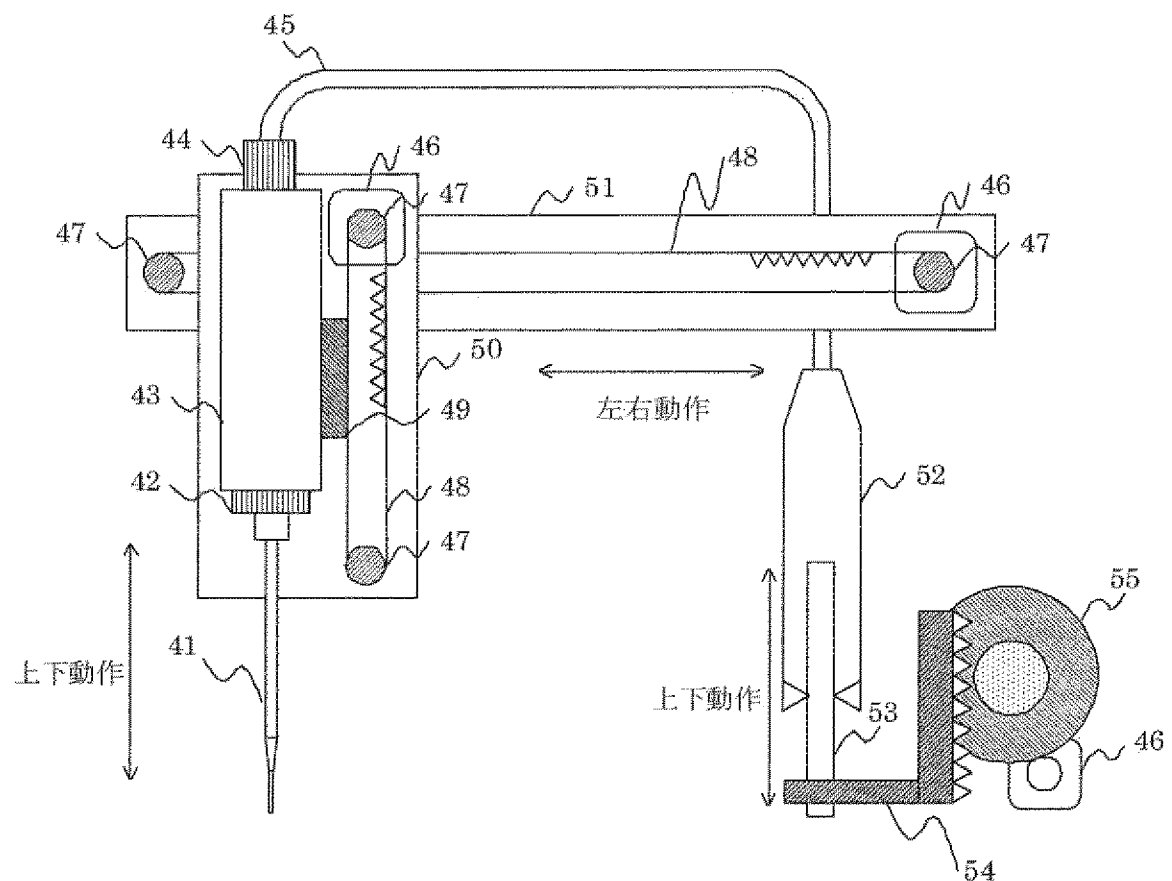
前記ノズル駆動機構は、前記ノズルを前記反応容器の所定深さまで下降させた後に、前記2つの検出器を結ぶ直線に対し、垂直方向に駆

動させ、前記ノズルを該反応容器の内壁の側面に押し付けることを特徴とする自動分析装置。

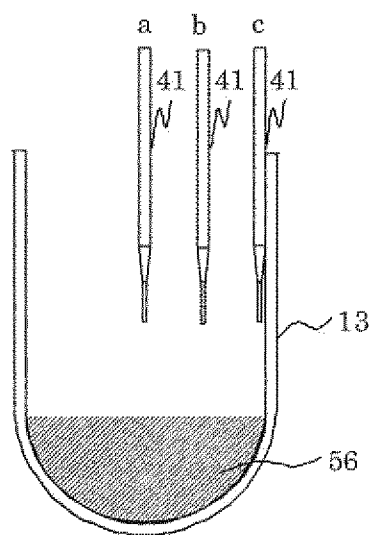
【圖1】



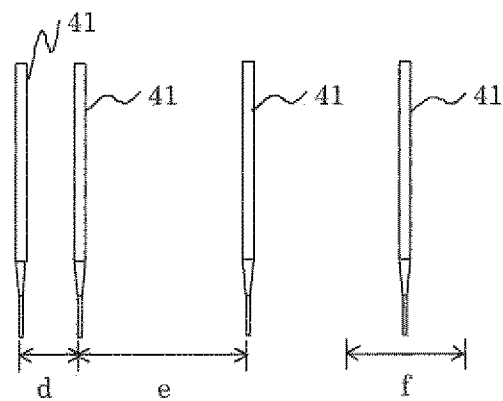
【図2】



【図3】

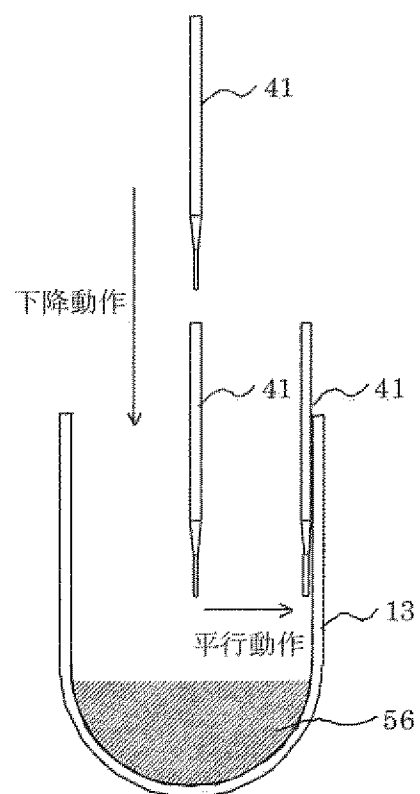


【図3】



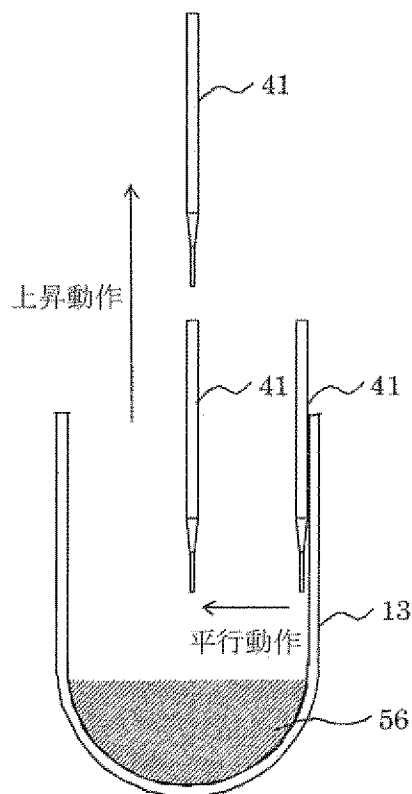
$d+e \leq f$ の関係が成り立つ

【図4】



試薬分注までのノズル動作

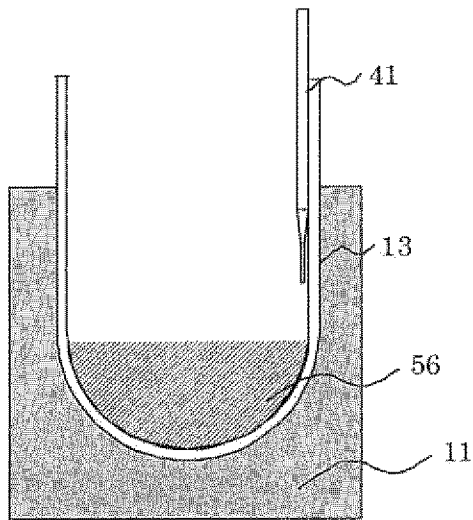
【図4】



試薬分注後のノズル動作

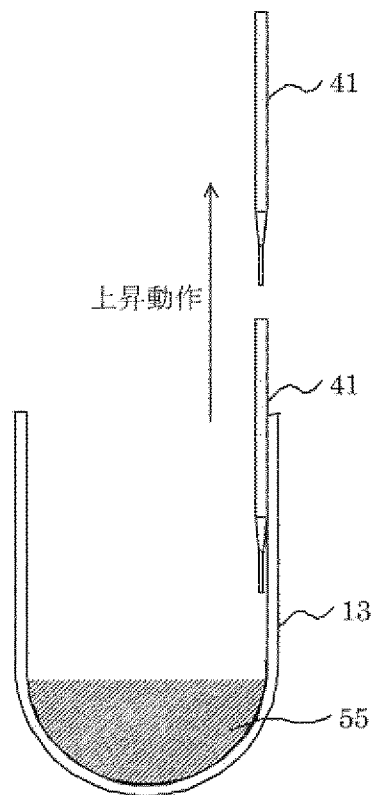
[図5]

【図 5】



[図6]

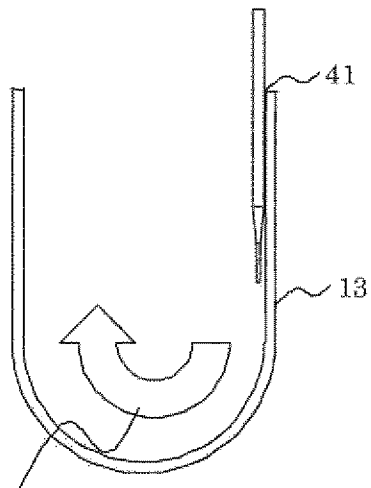
【図 6】



試薬分注時のノズル動作

[図7]

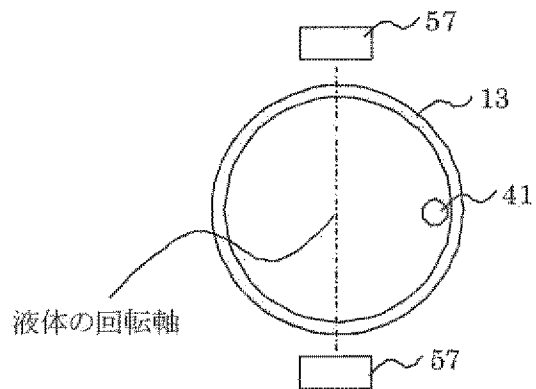
【図7】



液体吐出時の液体回転方向

[図8]

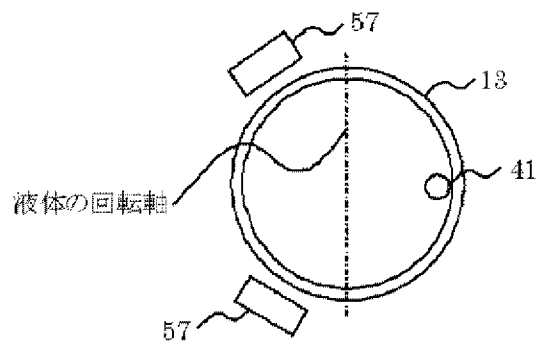
【図8】



液体の回転軸

[図9]

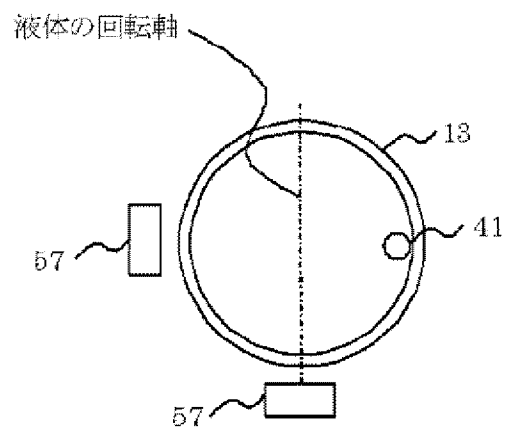
【図9】



液体の回転軸

[図10]

【図 10】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/078008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N35/10(2006.01)i, G01N33/86(2006.01)i, G01N35/02(2006.01)i

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)

G01N35/10, G01N33/86, G01N35/02

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 7-239334 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 12 September 1995 (12.09.1995), paragraphs [0039] to [0045]; fig. 3 & US 5555767 A & EP 670483 A2	1-3, 6-8, 10 4-5, 9, 11
Y A	JP 2008-46031 A (Sysmex Corp.), 28 February 2008 (28.02.2008), entire text; all drawings & US 2008/0044912 A1 & EP 1890142 A2 & CN 101126761 A	1-3, 6-8, 10 4-5, 9, 11
Y	JP 2005-257491 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 22 September 2005 (22.09.2005), paragraph [0011] (Family: none)	6-8

☒ 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
13 November, 2014 (13.11.14)

Date of mailing of the international search report
25 November, 2014 (25.11.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/078008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2010-271203 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 02 December 2010 (02.12.2010), paragraphs [0016] to [0017] (Family: none)	8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N35/10(2006.01)i, G01N33/86(2006.01)i, G01N35/02(2006.01)i

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））

Int.Cl. G01N35/10, G01N33/86, G01N35/02

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	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014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）

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
Y A	JP 7-239334 A（富士写真フイルム株式会社）1995.09.12, 段落【0039】-【0045】, 図3 & US 5555767 A & EP 670483 A2	1-3, 6-8, 10 4-5, 9, 11
Y A	JP 2008-46031 A（シスメックス株式会社）2008.02.28, 全文, 全図 & US 2008/0044912 A1 & EP 1890142 A2 & CN 101126761 A	1-3, 6-8, 10 4-5, 9, 11
Y	JP 2005-257491 A（株式会社日立ハイテクノロジーズ他）2005.09.22, 段落【0011】（ファミリーなし）	6-8

☒ 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矛盾するものではなく、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

13.11.2014

国際調査報告の発送日

25.11.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

2 J

3610

清水 督史

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 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
Y	JP 2010-271203 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2010. 12. 02, 段落【0016】 - 【0017】 (ファミリーなし)	8