

(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  
2011年10月27日(27.10.2011)

PCT

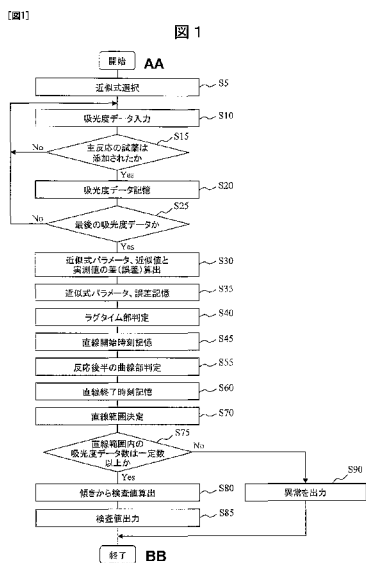
(10) 国際公開番号  
WO 2011/132525 A1

- (51) 国際特許分類: *G01N 35/00* (2006.01) *G01N 21/75* (2006.01) 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/058595
- (22) 国際出願日: 2011年4月5日(05.04.2011)
- (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2010-096770 2010年4月20日(20.04.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社日立ハイテクノロジーズ (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) [JP/JP];
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 万里千裕 (MANRI Chihiro) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内 Tokyo (JP). 光山訓 (MIT-SUYAMA Satoshi) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所 中央研究所内 Tokyo (JP). 三村智憲 (MIMURA Tomonori) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市市毛882番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP). 神原久美子 (KAMIHARA Kumiko) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市市毛882番地

[続葉有]

(54) Title: AUTOMATIC ANALYSIS DEVICE AND AUTOMATIC ANALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: 自動分析装置及び自動分析方法



- AA Start
- S5 Select Approximation Formula
- S10 Input Light Absorption Data
- S15 Has Reagent of Primary Reaction Been Added?
- S20 Record Light Absorption Data
- S25 Is Final Light Absorption Data?
- S30 Calculate Approximation Formula Parameters and Difference (Error) between Approximated Value and Measured Value
- S35 Record Approximation Formula Parameters and Error
- S40 Determine Lag Time Section
- S45 Record Linear Start Time-Point
- S55 Determine Curved Portion of Latter Half of Reaction
- S60 Record Linear End Time-Point
- S70 Determine Linear Range
- S75 Is Amount of Light Absorption Data Within Linear Range Greater Than or Equal to Certain Amount?
- S80 Calculate Test Value from Slope
- S85 Output Test Value
- S90 Output Malfunction
- BB End

(57) Abstract: Disclosed is a technique that, in an automatic analysis device that mixes a sample and a reagent and measures chronological changes in the liquid mixture, automatically determines or predicts a linear range that is characteristic to the sample and that arises in the reaction process. In the present disclosures, reaction process data are approximated by a function, and the curved portion of the initial period or the latter period of the reaction is automatically determined on the basis of said function. The linear range that excludes the curved portion is determined for each sample, and a test value is calculated using light absorption data of the determined linear range. Also, the linear start time-point of the initial period of the reaction is automatically determined on the basis of light absorption data obtained until partway through the reaction process, the linear range is predicted on the basis of said linear start time-point and a linear end time-point expected ahead of time, and a predicted value is calculated on the basis of the results thereof.

(57) 要約: 試料と試薬を混合し、混合液の経時的な変化を測定する自動分析装置において、反応過程に現れる検体固有の直線範囲を自動的に決定又は予測する技術を提供する。本発明は、反応過程データを関数で近似し、当該関数に基づいて反応初期及び又は後期の曲線部分を自動的に判定する。曲線部分を除いた直線範囲を検体ごとに決定し、決定した直線範囲の吸光度データを用いて検査値を算出する。また、本発明は、反応過程の途中までに得られた吸光度データに基づいて反応初期の直線開始時刻を自動的に判定し、当該直線終了時刻と事前に予定した直線終了時刻とに基づいて直線範囲を予測し、その結果に基づいて予測値を算出する。



WO 2011/132525 A1



株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業  
所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 平木祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒  
1050001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号  
神谷町MTビル19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, 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, IS,  
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,  
PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, MK, MT,  
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：自動分析装置及び自動分析方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、血液、尿その他の生体サンプルを定性又は定量分析する自動分析装置及び方法に関し、例えば臨床検査時の反応をモニタリングする機能を有する自動分析装置及び方法に関する。

### 背景技術

[0002] 臨床検査用の自動分析装置は、試料と試薬を一定量分注して反応させた後、一定時間にわたり反応液の吸光度を測定し、測定結果に基づき測定対象物質の検査値（濃度や活性値）等を求める。

[0003] 臨床検査の測定法の一つであるレート法は、主に試料に含まれる酵素成分の活性値を測定するために使用される。測定方法は、試薬として一定量の基質を添加し、酵素が基質を消費して変化する要素を測定する。通常、試薬には十分量の基質が含まれている。このため、試料と試薬の反応が正常に行なわれていれば、一般に反応は時間変化に対して吸光度が一定量ずつ直線的に変化する。レート法ではこの直線の傾き（反応速度）から測定対象物質の活性値を求めている。

[0004] しかしながら、測定項目、検体の濃度、攪拌の状況、反応温度などの理由から、反応速度が一定（直線）になるまでにラグタイム部と称される曲線部をもつことがある。また、高活性検体等の場合には反応が早く進むことがある。この場合、測定中に試薬の基質が十分量でなくなってしまう、後半の反応速度が一定でなくなることがある。すなわち、後半の反応速度が非直線状（曲線）に変化することがある。

[0005] このように反応過程データには、反応の開始部と後部に曲線部分が出現することがある。このため、従来装置の場合には、検査値の換算に用いる時間範囲と吸光度限界値(Absリミット)を項目ごとに定める手法を採用する。また、従来装置の中には、リニアリティチェックという直線性のチェック機能を

備えるものもある。リニアリティチェックでは、一定の測光範囲について、その前半と後半における吸光度変化量の差が算出され、その差が指定したリニアリティチェック値を超える場合に、直線でないとは判断される。直線でないとは判断された場合、従来装置は「異常」を通知する。

[0006] 検査値の換算に用いる時間範囲（直線範囲）の決定方法には、特許文献1及び2に開示された方法がある。特許文献1には、隣接する2つの測光ポイント間毎の吸光度差を算出し、それらのうちで一番大きな吸光度差(dmax)を示す測光ポイント間を基準点に定め、その前後の測定範囲の中で吸光度差が基準点の吸光度差(dmax)の80%以上となる区間を直線範囲に決定する方法が開示されている。特許文献2には、換算に用いる範囲幅を一定に設定し、先頭点の測光ポイントから1ポイントずつずらしながら、各範囲内に対応する吸光度の相関係数を最小二乗計算法により算出し、一番相関の良かった範囲を直線範囲に決定する方法が示されている。

[0007] 一方、近年、病院における臨床検査の分野では、患者検体の測定結果をできる限り早急に報告することが求められている。自動分析装置の測定時の反応時間は10分ほどであるが、単に測定時間を短くするだけでは、正確な結果が得られなくなってしまう。例えば反応が不完全な時点で測定を終了し、その時点の吸光度から検査値を測定することになった場合には、正確な結果が得られなくなってしまう。そこで、反応終了時の吸光度を予測して検査値に換算する方法が考えられる。反応終了時の吸光度を予測する方法としては、特許文献3が公知である。特許文献3には、(数1)に示す近似式を用いて反応過程データを近似し、レート法に関しては、予め定めた2点間又は近似式を時間で微分した後に予め定めた1点から直線の傾きを求める方法が示されている。なお、(数1)において、tは時間、yは吸光度を表し、A、B、Kはパラメータである。

[0008] (数1)  $y = A + (B - A) / e^{Kt}$

**先行技術文献**

**特許文献**

- [0009] 特許文献1：特開昭64-68642号公報  
特許文献2：特開平10-185687号公報  
特許文献3：特開平6-194313号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

- [0010] 例えばレート法の主試薬添加後の反応過程データの例を図2の(a)及び(b)に示す。横軸110は時間の経過を示し、縦軸120は吸光度を示す。前述したように、従来装置は、検査項目毎に時間範囲(直線範囲)を定めている。すなわち、直線開始時刻と直線終了時刻を事前に定めている。図中の範囲160は、ある検査項目について予め定められた時間範囲を示す。
- [0011] 図2の(a)の符号130、140、150は、同じ項目の異なる検体の吸光度データを示し、範囲135、145、155は各吸光度データのラグタイム部を示す。なお、符号170は予め定められた吸光度の限界値を示す。
- [0012] 符号140で示す吸光度データのように、本来の直線部(本来の検査対象)だけが予め定められた時間範囲160に含まれる場合がある一方で、符号150で示す吸光度データのように、ラグタイム部155の一部が予め定められた時間範囲160内に含まれる場合もある。
- [0013] この符号150で示す吸光度データの場合、従来装置のリニアリティチェック機能では、反応過程データに異常があると判断され、その検体は再検査の対象になる。しかし、符号150で示す吸光度データの場合でも、その直線部を正確に判断できさえすれば、再検査は必要ない。また、符号150で示す吸光度データのように、その直線部とラグタイム部155の直線性にそれほど差がない場合には、リニアリティチェックにおいて異常(ラグタイム部155が直線範囲の測定期間に含まれること)を検出することができず、曲線部の情報を含んだまま直線の傾きが算出されてしまう場合もある。この場合、直線の傾きが精度良く算出されないので検査値の誤差が大きくなる可能性がある。

- [0014] また、符号 130 で示す吸光度データの場合、予め定められた範囲 160 で測定結果は直線を示している。しかし、符号 130 で示す吸光度データは、範囲 160 の後半部分で吸光度の限界値を超える。このため、符号 130 で示す吸光度データの検体も再検査の対象となる。しかし、吸光度の限界値を超えた後も、当該検体の吸光度が直線的に変化することが保証できれば、吸光度の限界値を超えた以降のデータも検査値の換算に用いることが可能となり、再検査を減らすことができる。
- [0015] 図 2 の (b) に示す符号 180 も、ある検体のある検査項目に関する吸光度データである。この検体の場合、範囲 160 の後半に曲線部分が現れる。このため、この検体も、従来装置のリニアリティチェック機能により、再検査の対象に分類されてしまう。しかし、この検体の場合でも、符号 180 で示す吸光度データの直線範囲だけを抽出することができれば検査値の換算が可能となり、再検査を減らすことができる。
- [0016] 因みに、特許文献 1 のリニアリティチェック機能を符号 150 で示す吸光度データに適用する場合、一番大きな吸光度差を示す測光ポイントは、図中に円で囲んで示す時点となる。ところが、この時点は、ラグタイム部 155 と直線部の境である。特許文献 1 のリニアリティチェック機能では、円で囲んだ測光ポイントを基準として、前後の期間を直線範囲に定める。このことは、本来の直線部でないラグタイム部 155 が、検査値の換算に用いられることを意味する。すなわち、検査値の誤差が大きくなる可能性がある。
- [0017] また、特許文献 2 のリニアリティチェック機能の場合にも、換算に使用する範囲幅が一定であるので、範囲幅が長く設定されると直線部でない範囲が検査値の換算に用いられる可能性がある。このため、検査値の誤差がやはり大きくなる可能性がある。その一方で、範囲幅が短く設定された場合、検査値の計算に用いる吸光度データが少なくなり、やはり誤差が大きくなる可能性がある。
- [0018] 同様に、反応終了時の吸光度を予測する特許文献 3 の場合にも、予め定めた範囲（開始時点と終了時点で与えられる）について、反応過程データの直

線の傾きを算出することになるため、予め定めた範囲が実測定データの直線範囲の外に位置する場合には、正確な予測値が得られない可能性がある。

### 課題を解決するための手段

[0019] そこで、本発明は、試料と試薬を混合し、混合液の経時的な変化を測定する自動分析装置において、(a) 試料と試薬の反応過程から複数の測定点データを取得する測定点データ取得部と、(b) 測定点データを処理するデータ処理部と、(c) データ処理部で使用する第1の近似式を格納した記憶部と、(d) データ処理部の処理結果を出力する出力部とを有するものを提案する。ここで、データ処理部では、記憶部に格納された第1の近似式を複数の測定点データに近似する処理と、近似処理の結果得られる第2の近似式に基づいて前記反応過程の直線範囲を決定する処理とを実行する。

[0020] なお、データ処理部は、所定時刻までに取得された複数の測定点データを用いて第2の近似式を算出し、当該第2の近似式に基づいて反応過程の直線範囲を推定又は予測する機能を有することが望ましい。

[0021] また、本発明は、試料と試薬を混合した混合液の経時的な変化を、自動分析装置を用いて測定する自動分析方法において、(a) 自動分析装置が、試料と試薬の反応過程から複数の測定点データを取得する処理と、(b) 自動分析装置が、記憶部から読み出した第1の近似式を複数の測定点データに近似する処理と、(c) 自動分析装置が、近似処理の結果得られる第2の近似式に基づいて反応過程の直線範囲を決定する処理とを実行するものを提案する。やはり、所定時刻までに取得された複数の測定点データを用いて第2の近似式を算出し、当該第2の近似式に基づいて反応過程の直線範囲を推定又は予測する処理を有することが望ましい。

[0022] なお、本発明は、直線範囲の精度指標を算出し、処理結果として出力部に出力する機能を有することが望ましい。

### 発明の効果

[0023] 本発明により、検査値の換算に用いる直線範囲を検体毎に定めることが可能となる。結果的に検体毎に正確な検査値が得られる。また、従来装置に比

して再検査の対象となる検体数を減らすことができる。さらに、所定時刻までに取得された複数の測定点データを用いて第2の近似式を算出し、当該第2の近似式に基づいて反応過程の直線範囲を推定する場合には、直線範囲の決定までに要する時間を短縮することができる。また、直線範囲の精度指標を出力する機能を有する場合には、検査値や予測値の精度保証が可能となる。

### 図面の簡単な説明

- [0024] [図1] 第1の実施例に係る処理フローチャート。
- [図2] レート法の反応過程データ例を説明する図。
- [図3] 自動分析装置の概略構成例を示す図。
- [図4] 制御部の内部構成例を示す図。
- [図5] 検査項目と、試薬の種類と、最適な近似式の間係を記述したテーブル例を示す図。
- [図6] ラグタイム部を数値化する方法を説明する図。
- [図7] 反応後期の曲線部分を数値化する方法を説明する図。
- [図8] 反応後期の曲線部分を判定する処理フローチャート。
- [図9] 検体と検査値との間係を記述したテーブル例を示す図。
- [図10] 第1の実施例を用いて決定される直線範囲例を説明する図。
- [図11] 第2の実施例に係る処理フローチャート。
- [図12] 近似式パラメータの分布例を示す図。
- [図13] 近似式パラメータ比の分布例を示す図。
- [図14] 第2の実施例を用いて決定される直線範囲例を説明する図。
- [図15] 第3の実施例に係る処理フローチャート。
- [図16] 予測値と検査値と精度指標を記述したテーブル例を示す図。

### 発明を実施するための形態

- [0025] 以下、図面に基づいて、本発明の実施例を説明する。なお、後述する装置構成や処理動作の内容は発明を説明するための一例である。本発明には、後述する装置構成や処理動作に既知の技術を組み合わせた発明や後述する装置

構成や処理動作の一部を既知の技術と置換した発明も含まれる。

## 実施例

### [0026] [実施例 1]

以下、第 1 の実施例に係る自動分析装置の装置構成及び処理動作を、図面を参照して詳細に説明する。図 3 に、本発明に係る分析機能を実装する生化学自動分析装置の概略構成を示す。

[0027] 生化学自動分析装置は、サンプルディスク 1、試薬ディスク 2、反応ディスク 3、反応槽 4、サンプリング機構 5、ピペッティング機構 6、攪拌機構 7、測光機構 8、洗浄機構 9、コンピュータ (PC) 10、記憶装置 12、制御部 13、圧電素子ドライバ 14、攪拌機構コントローラ 15、試料容器 16、円形ディスク 17、19、試薬ボトル 18、保冷库 20、反応容器 21、反応容器ホルダ 22、駆動機構 23、プローブ 24、27、支承軸 25、28、アーム 26、29、固定部 31、ノズル 33、上下駆動機構 34 を有している。記憶装置 12 には、分析パラメータ、各試薬ボトルの分析可能回数、最大分析可能回数、キャリブレーション結果、分析結果等が記憶される。

[0028] 生化学自動分析装置における試料の分析は、サンプリング、試薬分注、攪拌、測光、反応容器の洗浄、濃度換算等のデータ処理の順番に実行される。

[0029] サンプルディスク 1 は、制御部 13 によりコンピュータ 10 を介して制御される。サンプルディスク 1 上には、複数の試料容器 16 が円周上に並んで設置される。試料容器 16 は、分析順に従ってサンプリングプローブ 24 の下まで移動される。試料容器 16 中の検体は、検体サンプリング機構 5 に連結された試料用ポンプにより反応容器 21 の中に所定量ずつ分注される。

[0030] 試料が分注された反応容器 21 は、反応槽 4 の中を第 1 試薬の添加位置まで移動される。移動された反応容器 16 には、試薬分注プローブ 27 に連結された試薬用ポンプ (図示せず) により試薬容器 18 から吸引された試薬が所定量だけ加えられる。第 1 試薬が添加された後、反応容器 21 は攪拌機構 7 の位置まで移動され、最初の攪拌が行われる。このような試薬の添加と攪

拌が、例えば第 1～第 4 試薬について行われる。

[0031] 内容物が攪拌された反応容器 21 は、光源から発せられる光束中に配置される。光束の一部は反応容器 21 を通過し、一部は内容物で吸収される。吸収の度合いは、例えば多波長光度計で構成される測光機構 8 により検知される。測光機構 8 は、時間の経過と共に検出された検体に関する吸収の度合いを測定点データ（吸光度信号）として制御部 13 に出力する。制御部 13 は、後述するデータ処理を通じ、測定点データの直線範囲を決定し、その後、検体の検査値（直線範囲の傾き）を算出する。算出された検査値（データ）は記憶装置 12 に記憶され、コンピュータ 10 に付属する表示装置に表示される。測光の終了した反応容器 21 は、洗浄機構 9 の位置まで搬送され、洗浄の後、次の分析に使用される。

[0032] 次に、制御部 13 において実行される直線範囲の決定処理手順を説明する。図 1 に、当該処理手順を示す。なお、図 1 は、制御部 13 内で実行される直線範囲の決定プログラムに関わる部分のみを示している。また、図 4 に、直線範囲の決定プログラムを通じて実現される制御部 13 の機能ブロックを示す。なお、図 4 は、当該決定プログラムをハードウェアの観点から表している。図 4 に示す制御部 13 は、吸光度データ取得部 410、近似式パラメータ算出部 420、ラグタイム部判定部 425、後半曲線部判定部 435、直線範囲内吸光度データ数判定部 440、検査値算出部 445、これらを相互に接続するデータバス 450 で構成される。データバス 450 を通じ、各部分は、相互にデータを受け渡すことができる。なお、制御部 13 を構成する機能ブロックは、制御部 13 以外のハードウェアや CPU で構成しても良い。勿論、制御部 13 を構成する機能ブロックは、同一の CPU 内にソフトウェアモジュールとして実装しても良い。

[0033] まず、ある検体に対し、ある検査項目の測定が開始される。この測定開始と同時に、ステップ S5 において、近似式パラメータ算出部 420 が、直線範囲の決定に適した近似式（第 1 の近似式）を選択する。選択対象としての吸光度の時間変化を表す複数の近似式は、記憶装置 12 に予め記憶されてい

るものとする。近似式パラメータ算出部420は、これら複数の近似式の中から検査項目と試薬の組み合わせに対応した最適な近似式を選択的に読み出す。

[0034] この実施例の場合、(数2)～(数5)に示す関数を選択可能な近似式とする。なお、各関数において、 $t$ は時刻、 $x$ は吸光度を表すものとする。また、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $k$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $w$ はパラメータである。

[0035] (数2)  $x = a * t + b + c * \exp(-k * t)$

(数3)  $x = a * t + b + e / (t + d)$

(数4)  $x = a * t + b + w / \{\exp(u * t) + v\}$

(数5)  $x = a * t + b + p * \log[1 + q * \exp(r * t)]$

例示した4つの関数は、いずれも、時間に比例した成分と、定数成分と、時間変化率が異なる非直線成分で構成される。勿論、これ以外の関数を近似式として用意することも可能である。

[0036] なお、近似式パラメータ算出部420による近似式の選択は、検査項目と試薬の組み合わせに基づいて自動的に実行される手法を採用しても良いし、ユーザーが自由に選択する手法を採用しても良い。前者の機能の実現には、例えば検査項目と試薬の組み合わせ毎に最も適した近似式をテーブルとして記憶装置12に記憶しておけば良い。近似式パラメータ算出部420は、このテーブルを検査項目と試薬の組み合わせによって検索し、組み合わせに対応した最適な近似式を選択する。図5に、この種のテーブル例を示す。テーブル500は、列510、520及び530で構成される。列510には検査項目が記述され、列520には試薬の種類が記述され、列530には検査項目と試薬の種類に対応付けられた最適な近似式の種類が記述されている。

[0037] この実施例の場合、近似式パラメータ算出部420は、検査項目と試薬の組み合わせに基づいてテーブル500を検索し、直線範囲の決定に最適な近似式を選択する。なお、テーブル500に記憶された対応関係の内容は、ユーザーが変更可能な構成としても良い。

- [0038] 吸光度は、時間の経過と共に複数回測定される。次のステップS 10では、吸光度データ取得部410が、1回の測定又は複数回の測定平均の吸光度データを、測光機構8から入力する。すなわち、吸光度データは制御部13に入力される。試薬と検体との反応に伴う色調変化に吸光度が大きく変化する波長（主波長）の光と、吸光度が殆ど変化しない波長（副波長）の光の2波長光を用いる測定方式においては、主波長光の吸光度と、副波長光の吸光度との差を、吸光度データとして入力する。
- [0039] ステップS 15では、吸光度データ取得部410が、主反応試薬が添加されたかどうかを判定する。主反応試薬が添加されていないと判定された場合、処理プロセスは、ステップS 10に戻り、次の吸光度データの入力が行われる。主反応試薬の添加が判定されるまで、以上の判定動作が繰り返し実行される。ここで、主反応試薬とは、複数の試薬を用いる反応において、主たる吸光度変化をもたらす試薬（通常は最終の試薬）を指す。主反応試薬が添加された場合には、処理プロセスはステップS 20に移行する。
- [0040] ステップS 20では、入力された吸光度データを、吸光度データ取得部410が記憶装置12に記憶する。
- [0041] ステップS 25では、吸光度データ取得部410が、最後の吸光度データが記憶されたか否かを判定する。すなわち、この実施例では、直線範囲の決定前に、予め定めた反応期間に対応する全ての吸光度データが記憶装置12に記憶されることが必要とされる。ここで、最後の吸光度データが記憶装置12に記憶されていないと判定された場合、処理プロセスはステップS 10に戻る。このループ動作（吸光度データの入力と記憶）は、必要なデータ数が記憶装置12に記憶されるまで繰り返し実行される。必要なデータ数の蓄積が吸光度データ取得部410により判定された場合、処理プロセスはステップS 30に進む。
- [0042] ステップS 30では、ステップS 5において選択された近似式（第1の近似式）によって表される吸光度の時間変化と、実際の吸光度の時間変化との差がなるべく小さくなるように、近似式パラメータ算出部420が、数式中

のパラメータの値を算出する。具体的には、測定結果として記憶された吸光度データと、近似式により算出される対応時点の吸光度データとの二乗誤差がなるべく小さくなるように、数式中のパラメータ値が算出される。その際、各近似式の最終項（（数2）～（数5）の場合であれば、 $(a * t + b)$ 以降の非直線成分）においては、時刻  $t$  が増大するとパラメータ値が“0（ゼロ）”に漸近するように制限する。さらに、各近似式の最終項においては、反応初期の吸光度データに近似式をフィッティングさせるようにパラメータの初期値を設定する。

- [0043] パラメータ値の算出には、既存の最小二乗計算方法が利用可能である。この他、様々な形式の数式に対応可能な方法として、例えば最急降下法により二乗誤差が最小となるパラメータ値を算出する方法もある。この明細書では、各項のパラメータ値を測定結果（吸光度データ）に応じて最適化した後の近似式を第2の近似式と呼び、検査項目と試薬の組み合わせに応じて選択される第1の近似式と区別する。
- [0044] 更に、ステップS30において、近似式パラメータ算出部420は、各時刻について、第2の近似式により算出される吸光度（近似値）と実際に測定された吸光度（実測値）との差（誤差）を算出する。
- [0045] ステップS35では、近似式パラメータ算出部420が、第2の近似式を規定するパラメータ値と、各時刻について算出された近似値と実測値との差（誤差）を記憶装置12に記憶する。
- [0046] 次のステップS40では、ラグタイム部判定部425が、反応初期の吸光度が曲線的に変化するラグタイム部分を第2の近似式に基づいて計算する。図6に、ラグタイム部の判定方法を説明する。
- [0047] 図6において横軸110は反応開始からの経過時間を示し、縦軸120は吸光度を示す。曲線210は、第2の近似式により求められる吸光度変化の近似曲線を示す。直線220は曲線210が漸近する直線である。また、横軸110上の点230は、曲線210が直線220に十分漸近する時刻( $T_1$ とする)を示し、横軸110の0～ $T_1$ の範囲がラグタイム部に相当する。ラ

グタイム部の終了時刻が直線開始時刻に相当するので、点 230 に対応する時刻が直線開始時刻となる。

[0048] ここで、十分漸近した時刻とは、例えば微小な値  $\varepsilon$  を予め定めておき、曲線 210 と直線 220 との差が  $\varepsilon$  以下になった時刻として定義する。 $\varepsilon$  は一定値としても良いし、初期吸光度や吸光度の変化幅に応じて設定しても良い。例えば初期吸光度に定数を乗じた値、又は、初期吸光度と最終吸光度の差に定数を乗じた値を  $\varepsilon$  としても良い。また、十分漸近した時刻は微小な値  $\delta$  を定めておき、曲線 210 と直線 220 の傾きの差が  $\delta$  以下になった時刻として定義しても良い。この場合、 $\delta$  は一定値としても良いし、直線 220 の傾きに応じて設定しても良い。例えば直線 220 の傾きに定数を乗じた値を  $\delta$  としても良い。

[0049] ステップ S45 では、ラグタイム部判定部 425 が、算出した時刻を直線開始時刻として記憶装置 12 に記憶する。

[0050] 次のステップ S55 では、後半曲線部判定部 435 が、反応過程データの後半に現れる曲線部（以下、「後半曲線部」という。）を判定する。図 7 と図 8 を用い、後半曲線部の判定方法を説明する。

[0051] 図 7 の上図の横軸 110 は反応開始からの経過時間を表し、縦軸 120 は吸光度を示す。曲線 210 は第 2 の近似式により求められる吸光度変化の近似曲線である。記号 180 は検体の吸光度データを示す。図 7 の下図の横軸 110 は反応開始からの経過時間を示し、縦軸 700 は誤差を示す。ここでの誤差とは、実測値と近似値の差分値として与えられる。例えば曲線 710 は実測値から近似値を引いた値の時間変化を示す。反応過程データが減少曲線の場合は、例えば求める誤差は近似値から実測値を引いた値にする。この場合も図 7 の下図に示すような図となる。（数 2）～（数 5）の近似式には後半曲線部を表す式が含まれていないので、記号 180 のように後半が曲線になった場合、近似曲線 210 は図 7 の上図に示すように記号 180 の反応過程曲線と交差する。よって、図 7 の下図に示すように、近似値と実測値の差（誤差）の時間変化を図示すると、誤差は曲線の開始時刻で極大を示すこ

とになる。この時刻を、この実施例では、直線終了時刻とする。

- [0052] 図 8 を用い、後半曲線部判定部 435 で実行される処理動作を説明する。まず、ステップ S 800 において、後半曲線部判定部 435 は、記憶装置 12 に記憶された誤差を読み出し、誤差が予め定めた許容範囲内か否かを判定する。判定に使用する許容範囲は、記憶装置 12 に予め記憶されているものとする。
- [0053] 誤差が許容範囲内の場合、後半曲線部判定部 435 は、ステップ S 810 に進む。ステップ S 810 において、後半曲線部判定部 435 は、反応過程データの後半部分に曲線部がないと判定する。この場合、直線終了時刻は反応終了時刻となる。ステップ S 800 で誤差が許容範囲外と判定された場合、後半曲線部判定部 435 は、ステップ S 820 に進む。
- [0054] ステップ S 820 において、後半曲線部判定部 435 は、図 7 の下図に示すような誤差の時間変化を監視し、誤差が極大値を示す時刻  $T_e$  とする) を検出する。
- [0055] 次のステップ S 830 において、後半曲線部判定部 435 は、時刻  $T_e$  以降の誤差の分布が単調減少か否かを判定する。単調減少するか否かは、例えば隣り合う時間の誤差の差分の符号が一定か否かで判定することができる。単調減少を示していた場合、図 7 の上図に示すように後半部分に曲線部があることを示す。従って、後半曲線部判定部 435 はステップ S 840 に進み、反応過程データの後半に曲線部があると判定する。この場合、直線終了時刻は曲線開始時刻となる。すなわち、図 7 の時刻  $T_e$  となる。ステップ S 830 で単調減少とならないと判定された場合、後半曲線部判定部 435 は、ステップ S 850 に進んで測定の「異常」を示す信号を出力する。「異常」を示す信号の出力方法には、アラームを鳴らす方法、図 3 のコンピュータ 10 に付属する表示装置に表示する方法等が考えられる。
- [0056] 図 1 の説明に戻る。ステップ S 55 の処理が終了すると、後半曲線部判定部 435 は、ステップ S 60 に進む。ステップ S 60 において、後半曲線部判定部 435 は、判定結果として得られた直線終了時刻を記憶装置 12 に記

憶する。

[0057] ステップS 70では、直線範囲内吸光度データ数判定部440が、記憶装置12に記憶された直線開始時刻と直線終了時刻とから直線範囲を決定する。

[0058] 続くステップS 75では、直線範囲内吸光度データ数判定部440が、直線範囲内に出現する吸光度データの数が予め定めた閾値以上か否かを判定する。なお、直線式は、例えば(数6)に示すような1次式で表される。(数6)を用いて直線の傾きを求める場合に必要な吸光度データ数の範囲は2個以上である。ただし、(数6)において、 $t$ は時刻、 $x$ は吸光度、 $a$ 、 $b$ はパラメータを示す。

[0059] (数6)  $x = a * t + b$

また、信頼できる検査値を算出するために必要な最低限の吸光度データ数を予め実験から定めておいても良い。

[0060] ところで、ステップS 75の判定処理において、直線範囲内の吸光度データ数が閾値より小さいと判定された場合、直線範囲内吸光度データ数判定部440は、ステップS 90に進み、測定が「異常」と判定する。「異常」を示す信号の出力方法には、アラームを鳴らす方法、図3のコンピュータ10に付属する表示装置に表示する方法等が考えられる。

[0061] 一方、ステップS 75の判定処理において、直線範囲内の吸光度データ数が閾値以上と判定された場合、直線範囲内吸光度データ数判定部440は、処理プロセスをステップS 80に進める。ステップS 80においては、検査値算出部445が、直線範囲内の吸光度データと近似する直線式を算出し、その直線式から検査値換算に用いる傾きを算出する。

[0062] ここでの直線式の算出(傾きを算出する処理に対応する)には、例えば既存の最小二乗計算方法等を利用する。検査値算出部445は、直線範囲内の吸光度データに近似する(数6)で与えられる直線を算出する。すなわち、直線の傾きを算出する。また、検査値算出部445は、傾きから検量線に基づいて検査値を算出することもできる。検量線データは予め記憶装置12に

記憶しておく。直線式を算出した直線範囲と直線式パラメータ、算出された検査値は記憶装置 12 に記憶される。

[0063] 次のステップ S 85 において、検査値算出部 445 は、算出された検査値を出力する。検査値の出力方法には、図 3 のコンピュータ 10 に付属する表示装置に表示する等が考えられる。表示例を図 9 に示す。図 9 に示す測定結果の表示画面は、列 900 から 960 で構成される。列 900 には検体 ID が記述され、列 910 には検査値が記述される。列 905 には直線範囲の決定に使用した近似式（第 1 の近似式）が記述される。列 920 には検査値の換算に用いた直線範囲の開始時刻（直線開示時刻）が記述される。列 930 には検査値の換算に用いた直線範囲の終了時刻（直線終了時刻）が記述される。列 940 には検査値の換算に用いた直線範囲内に出現する吸光度データ数が記述される。列 950, 列 960 には検査値の換算に用いた直線範囲とその吸光度データ数とで検査値を算出した場合の精度指標が記述されている。精度指標には、例えば CV 値を用いる。CV 値はキャリブレーション用の検体等、検査値が明確になっている検体を用いて実験を行い、予め定めておけば良い。実験では、様々な直線開始時刻と直線終了時刻の組み合わせ（吸光度データ数）について CV 値（分散や標準偏差等ばらつきを表す値）を算出しておけば良い。精度指標の他の例としては、例えば吸光度データ数の平均値とばらつき（分散や標準偏差等）を用いる。吸光度データ数の平均値とばらつきは、直近に測定した一般（患者）検体やキャリブレーション用検体などの結果から、項目ごとに算出すれば良い。なお、算出に用いる検体、検体数、期間はユーザーが自由に選択できるようにすれば良い。通常、直線範囲内の吸光度データ数が多いほど、検出値の信頼性は一般的に高くなる。

[0064] 以上説明した第 1 の実施例においては、図 1 に示す処理の全てを制御部 13 で実行する例を説明した。しかし、制御部 13 以外の処理装置を使用して、同様の処理を実行することも可能である。例えばコンピュータ (PC) 10 内で実行されるソフトウェア処理として図 1 の処理を実行することも可能である。また、記憶装置 12 としてコンピュータ (PC) 10 内部の記憶装置を使用

することも可能である。

[0065] 以上説明した第1の実施例により直線範囲を決定した例を、図10の(a)及び(b)に示す。(a)及び(b)の横軸110は反応開始からの経過時間を示し、縦軸120は吸光度を示す。時刻1000は、本実施例を通じて決定された直線開始時刻を示し、時刻1020は本実施例を通じて決定された直線終了時刻を示す。範囲1030は本実施例により決定された直線範囲を表す。なお、図10の(a)はラグタイムのある反応過程データの例であり、図10の(b)は反応過程の後半に曲線のある反応過程データの例を示している。どちらの場合も、曲線部を除いた直線部だけを直線範囲と決定できることが確認できた。

[0066] 以上の通り、本実施例で説明した直線範囲の決定機能の採用により、検査値の換算に用いる直線範囲を検体ごとに決定することができる。そのため、従来装置に比して、精度の高い検査値を得ることが可能となる。同時に、再検査を減らすことが可能となる。更に、検査値換算に用いた直線範囲、吸光度データ数、参考CV値や参考吸光度データ平均値等の精度指標も出力することができるため、検体ごとの検査値の精度保証が可能となる。

[0067] [実施例2]

次に、第2の実施例に係る自動分析装置を、図面を参照しながら説明する。本実施例の場合も、自動分析装置は生化学自動分析装置であるものとする。従って、その装置構成は、第1の実施例と同じである。すなわち、図3に示す装置構成を有している。また、制御部13以外の動作は、第1の実施例と同じである。従って、制御部13以外の詳細な説明は省略する。

[0068] 以下、制御部13の処理動作を、本実施例に特有の処理動作を中心に説明する。本実施例の場合、制御部13は、図11に示す処理手順に基づいて直線範囲を決定する。なお、図11のうち図1に示した処理と同じ処理を行う処理ステップには同じ符号を付して示す。

[0069] 第2の実施例の場合、制御部13は、反応過程の全ての吸光度データが測定されるのを待つことなく、吸光度データの測定動作と並行的に直線範囲の

開始点の決定処理を開始する。

- [0070] 図 1 1 に示す処理プロセスのうちステップ S 5 からステップ S 2 0 までの処理は、図 1 におけるステップ S 5 からステップ S 2 0 までの処理と同一である。
- [0071] 次のステップ S 1 1 0 0 では、近似式パラメータ算出部 4 2 0 が、現在までに取得された吸光度データに基づいて近似式パラメータとパラメータ変化値を算出する。近似式パラメータの算出方法は、図 1 に示すステップ S 3 0 と同一である。ただし、第 1 の実施例では、反応過程の最後の吸光度データが取得されてから、取得した全ての吸光度データを用いて直線範囲を算出したのに対し、この第 2 の実施例の場合には、吸光度データが取得される度に近似式パラメータとパラメータ変化値を順次算出する。
- [0072] ここで、パラメータ変化値とは、近似式パラメータの時間変化を数値化した値のことであり、算出には直線部の傾きを表す近似式パラメータを使用する。例えば第 2 の近似式が (数 2) ~ (数 5) のいずれかの形式で与えられる場合、近似式パラメータ a を使用する。パラメータの変化を数値化する方法には、様々な方法が利用可能である。例えば一回前に算出されたパラメータ値との差を算出する方法、一回前に算出されたパラメータとの比を算出する方法等を利用できる。なお、この実施例では直線部の傾きを与えるパラメータにのみ着目しているが、その他のパラメータ、例えば非直線部のパラメータの変化に着目しても良い。また、直線部と非直線部の両方のパラメータの変化に着目しても良い。
- [0073] ステップ S 1 1 1 0 では、近似式パラメータ算出部 4 2 0 が、算出した近似式パラメータとパラメータ変化値を記憶装置 1 2 に記憶する。
- [0074] 次のステップ S 4 0 とステップ S 4 5 は、図 1 に示すステップ S 4 0 とステップ S 4 5 と同じである。この実施例の場合、パラメータ変化値が許容範囲以下となるタイミングをラグタイム部の終了時点と判定する。
- [0075] 次のステップ S 1 1 2 0 では、後半曲線部判定部 4 3 5 が、算出されたパラメータ変化値が予め定めた範囲内か否かを判定し、反応過程データの後半

曲線部の判定を行う。図 1 2 と図 1 3 を用いて後半曲線部の判定方法を説明する。

[0076] 図 1 2 は、直線の傾きを表す近似式パラメータとして、例えば（数 2）～（数 5）のパラメータ  $a$  を用いた場合の経時変化を示す。横軸 1 1 0 は反応開始からの経過時間を示し、縦軸 1 2 0 0 は近似式パラメータ  $a$  の値を示す。記号 1 2 1 0 は、各時刻に算出された近似式パラメータ  $a$  の値を示している。近似式パラメータ  $a$  がほぼ一定の間は反応過程データが直線上に位置することが分かり、近似式パラメータ  $a$  が一定値から外れると反応過程データが曲線に沿って変化していることが分かる。

[0077] 例えばパラメータ変化値に近似式パラメータ  $a$  を用いる場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、近似式パラメータ  $a$  が一定と判断された場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、直線と判断してステップ S 2 5 に進む。一方、近似式パラメータ  $a$  が変化したと判定された場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、直線範囲が終了したと判断してステップ S 1 1 3 0 に進む。

[0078] 図 1 3 は、図 1 2 に示すパラメータの分布に基づいて、一回前に算出されたパラメータとの比を、パラメータ変化値として数値化する場合を示す。横軸 1 1 0 は反応開始からの経過時間を示し、縦軸 1 3 0 0 はパラメータ比を示す。記号 1 3 1 0 は、各時刻の一回前に算出されたパラメータとの比の値を示す。図 1 3 に示すように、反応過程データが直線を示す場合は、パラメータ比は 1 に近い値となり、直線を示さなくなった場合にはパラメータ比は 1 から離れた値となる。

[0079] 例えばパラメータ変化値にパラメータ比を用いる場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、予め定められた許容範囲 1 3 2 0 を記憶装置 1 2 から読み出して、ステップ S 1 1 2 0 の判定処理に使用する。ここで、パラメータ比が許容範囲内であると判定された場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、直線と判断してステップ S 2 5 に進む。一方、パラメータ比が許容範囲外と判定された場合、後半曲線部判定部 4 3 5 は、直線範囲が終了したと判断してステップ S 1 1 3 0 に進む。

- [0080] 処理プロセスがステップS 25に進んだ場合、吸光度データ取得部410は、入力された吸光度データが最後の吸光度データか否かを判定する。最後の吸光度データでないと判定された場合、吸光度データ取得部410は、処理プロセスをステップS 10に戻す。一方、ステップS 25において、必要なデータ数が蓄積されたと判定された場合、吸光度データ取得部410は、処理プロセスをステップS 70に進める。
- [0081] なお、ステップS 1130に進んでいた場合、後半曲線部判定部435は、判定された直線終了時刻を記憶装置12に記憶し、その後、ステップS 70に処理プロセスを進める。
- [0082] ステップS 70～ステップS 90は、図1に示すステップS 70～ステップS 90の処理と同じである。
- [0083] 以上説明した第2の実施例では、ラグタイム部の判定（すなわち、直線開始時刻の判定）に、第1の実施例と同じ手法を適用する場合について説明した。しかし、本実施例のステップS 1120で説明した後半曲線判定方法を、ラグタイム部の判定に用いることも可能である。その場合、パラメータ変化値が、予め定めた許容範囲外から許容範囲内に転じた時刻を直線開始時刻と判定すれば良い。
- [0084] 以上述べた第2の実施例では、図11に示す処理を制御部13で行う例を説明したが、装置の他の部分で処理を行うことも可能である。例えばコンピュータ(PC)10内においてソフトウェアとして図11の処理を実行することも可能である。また、記憶装置12としてコンピュータ(PC)10内部の記憶装置を使用することも可能である。
- [0085] 図14に、本実施例で説明した処理手法を用いて直線範囲を決定した例を示す。横軸110は反応開始からの経過時間を示し、縦軸120は吸光度を示す。時刻1400は本実施例により決定された直線開始時刻を示し、時刻1410は本実施例により決定された直線終了時刻を示し、範囲1420は本実施例により決定された直線範囲を示す。図14に示すように、曲線部を除いた直線部だけを直線範囲と決定できることが確認できた。

[0086] 以上説明したように、第2の実施例を用いることにより、検査値の換算に使用する直線範囲を検体ごとに決定することができる。そのため、従来装置に比して、精度の高い検査値を得ることが可能となる。同時に、再検査を減らすことが可能となる。また、最終吸光度データを得る以前に後半の曲線部を判定できるので処理時間の短縮が可能となる。

[0087] また、第1の実施例と同様に、検査値換算に用いた直線範囲、吸光度データ数、参考CV値や参考吸光度データ平均値等の精度指標も出力することができるため、検体ごとの検査値の精度保証が可能となる。

[0088] [実施例3]

次に、第3の実施例に係る自動分析装置を、図面を参照しながら説明する。本実施例の場合も、自動分析装置は生化学自動分析装置であるものとする。従って、その装置構成は、第1の実施例と同じである。すなわち、図3に示す装置構成を有している。また、制御部13以外の動作は、第1の実施例と同じである。従って、制御部13以外の詳細な説明は省略する。

[0089] 以下、制御部13の処理動作を、本実施例に特有の処理動作を中心に説明する。本実施例の場合、制御部13は、図15に示す処理手順に基づいて直線範囲を決定する。なお、図15のうち図1に示した処理と同じ処理を行う処理ステップには同じ符号を付して示す。

[0090] 第3の実施例の場合、制御部13は、反応過程が終了するまでに（全ての吸光度データが測定される前に）、検査値を予測的に算出することを特徴とする。

[0091] 図15に示す処理プロセスのうちステップS5からステップS20までの処理は、図1におけるステップS5からステップS20までの処理と同一である。

[0092] 次のステップS1500では、吸光度データ取得部410が、予測時点の吸光度データが記憶されたか否かを判定する。予測時点は、検査点の予測値（以下、「予測検出点」という。）を算出するために反応過程の中間に定める点である。ここでの予測時点は、検査項目に関係なく1つの時点に定めて

も良いし、検査項目毎に最適な予測時点を定めても良い。予測時点は、記憶装置 12 に予め記憶されている。

- [0093] 予測時点の吸光度データが記憶されていない場合、吸光度データ取得部 410 は、処理プロセスをステップ S 10 に戻し、予測時点に達するまで、吸光度データの入力と記憶を繰り返す。一方、予測時点の吸光度データが記憶された場合、吸光度データ取得部 410 は、処理プロセスをステップ S 1510 に進める。
- [0094] ステップ S 1510 では、近似式パラメータ算出部 420 が、図 1 のステップ S 30 と同じ方法で近似式パラメータ値を算出する。すなわち、本実施例では、反応過程の開始から予測時点までに取得された吸光度データだけに基づいて第 2 の近似式を算出する。
- [0095] 次のステップ S 1520 では、近似式パラメータ算出部 420 が、算出した近似式パラメータ値を記憶装置 12 に記憶する。
- [0096] 次のステップ S 40 は、図 1 のステップ S 40 と同一である。すなわち、算出された第 2 の近似式に基づいて、ラグタイム部判定部 425 が、反応過程データのラグタイム部を算出する。
- [0097] 次のステップ S 1540 では、ラグタイム部判定部 425 が、算出されたラグタイム部の長さが予め定めた範囲内か否かを判定する。この処理ステップは、反応過程データが、検出値の予測に適するか否かを判定するために実行される。ラグタイム部の範囲は項目毎に予め実験的に定めておき、記憶装置 12 に記憶させておく。判定されたラグタイム部が予め定めた範囲内に存在する場合、ラグタイム部判定部 425 は、処理プロセスをステップ S 1560 に進める。判定されたラグタイム部が予め定めた範囲外の場合、ラグタイム部判定部 425 は、処理プロセスをステップ S 1550 に進める。
- [0098] ステップ S 1550 に処理プロセスが進んだ場合、ラグタイム部判定部 425 は、予測処理による検査値の算出を停止し、反応過程の全ての吸光度データが取得されるまで、吸光度データの蓄積を継続する。すなわち、予測時点以降もバックグラウンドで進められていた吸光度データの取得を、全ての

反応過程が終了するまで継続する。

- [0099] ステップS 1 5 5 0に続くステップS 1 5 5 5では、前述した第1の実施例や第2の実施例と同じ処理手法にて、検体の検査値が実測データに基づいて算出され、出力される。
- [0100] 一方、ステップS 1 5 4 0からステップS 1 5 6 0に進んだ場合、ラグタイム部判定部4 2 5は、算出されたラグタイム部の終了時刻、すなわち直線開始時刻を記憶装置1 2に記憶する。
- [0101] 次のステップS 7 0とステップS 7 5は、図1のステップS 7 0及びステップS 7 5と同じである。ただし、ステップS 7 0では、直線終了時刻として記憶装置1 2に記憶されている予測時点を用いる。従って、ステップS 1 5 6 0において直線開始時刻が確定すると、検体の直線範囲も自動的に確定する。
- [0102] ステップS 7 5では、直線範囲内吸光度データ数判定部4 4 0が、吸光度データ数が予め定めた数値の範囲内か否かを判定する。ここで、吸光度データ数が予め定めた数値の範囲外と判定された場合、直線範囲内吸光度データ数判定部4 4 0は、処理プロセスをステップS 1 5 5 0に移す。すなわち、予測処理を停止する。一方、吸光度データ数が範囲内の場合、直線範囲内吸光度データ数判定部4 4 0は、処理をステップS 1 5 7 0に移す。
- [0103] ステップS 1 5 7 0では、検査値算出部4 4 5が、直線範囲内の吸光度データに近似する直線式を算出し、当該直線式から検査値換算に用いる傾きを算出する。例えば既存の最小二乗計算方法等を利用し、直線範囲内の吸光度データに近似するように、(数6)で与えられる直線のパラメータを算出する。すなわち、直線の傾きを算出する。
- [0104] ステップS 1 5 8 0では、検査値算出部4 4 5が、近似直線の傾きから検量線に基づいて検査値の予測値を算出する。検量線データは記憶装置1 2から読み出す。その後、検査値算出部4 4 5は、直線式の算出に用いた直線範囲と直線式パラメータ、算出された予測値を記憶装置1 2に記憶する。
- [0105] 次のステップS 1 5 9 0では、検査値算出部4 4 5は、算出された予測値

を出力する。検査値の出力方法には、図3のコンピュータ10に付属する表示装置に表示する方法等が考えられる。表示例を図16に示す。図16に示す測定結果の表示画面は、列900、905、910、920、930、940、950、960、1605、1620、1630、1640、1650、1660、1670で構成される。列900には検体IDが記述され、列905には予測や検査値の出力に用いた近似式（第1の近似式）が記述される。列1605には予測値が記述され、列1620には予測に用いた直線の開始時刻（直線開始時刻）が記述される。列1630には予測に用いた直線の終了時刻（直線終了時刻）が記述され、列1640には予測に用いた直線範囲内の吸光度データ数が記述される。列1650、列1660、列1670には予測に用いた直線範囲の吸光度データで予測値を算出した場合の精度指標が記述される。精度指標には、例えばCV値を用いる。CV値はキャリブレーション用の検体等、検査値が明確になっている検体を用いて実験を行い、予め定めておけば良い。実験では、様々な直線開始時刻と直線終了時刻の組み合わせ（吸光度データ数）で予測した時のCV値（分散や標準偏差等のばらつきを表す値）を算出しておけば良い。精度指標の他の例としては、例えば吸光度データ数の平均値とばらつき（分散や標準偏差等）を用いる。吸光度データ数の平均値とばらつきは、直近に測定した一般（患者）検体やキャリブレーション用検体などの予測結果から、項目ごとに算出すれば良い。なお、算出に用いる検体、検体数、期間はユーザーが自由に選択できるようにすれば良い。更に、精度指標の他の例としては、例えば正答率（一致率）を用いる。正答率は、直近に測定した一般検体やキャリブレーション用検体などから得られた予測値と検査値の結果から、項目ごと、吸光度データ数ごとに算出すれば良い。なお、算出に用いる検体、検体数、期間はユーザーが自由に選択できるようにすれば良い。

[0106] なお、図15のステップS1550に処理が進んだ場合、予測値ではなく検査値の出力となる。その場合は、結果を図16の列910～960に記述するようにすれば良い。列910～960は、第1の実施例と同じであるの

で詳細な説明は省略する。

[0107] 以上説明した第3の実施例においては、予測値を出力した場合には通常の検査値を出力しない場合について説明した。しかしながら、予測と通常の測定を同時に行い、通常の測定から得られた検査値と予測値の両方を出力する方式を採用しても良い。ここで、通常の測定には、第1の実施例や第2の実施例で説明した処理を用いれば良い。この場合の出力例は図16の検体ID3に示すように、予測値に関する列1605～列1670と検査値に関する列910～列960の両方を記述するようにすれば良い。

[0108] 以上説明した第3の実施例では、図15に示す処理の全てを制御部13で実行する例を説明した。しかし、制御部13以外の処理装置を使用して、同様の処理を実行することも可能である。例えばコンピュータ(PC)10内においてソフトウェアとして図15の処理を実行することも可能である。また、記憶装置12としてコンピュータ(PC)10内部の記憶装置を使用することも可能である。

[0109] 以上説明したように、第3の実施例では、予測に用いる吸光度データは直線部のみとなるので近似精度が向上し、精度の良い予測が可能となる。また、直線範囲を検体ごとに決定するので、検体ごとにより高い精度で予測値を出力することができる。また、予測処理では反応過程の終了を待つ必要がない。従って、予測値が出力されるまでの時間を短縮することができる。さらに、予測に用いた直線範囲、吸光度データ数、参考CV値や参考正答率等の精度指標を出力するので、検体ごとの予測値の精度保証が可能となる。

### 産業上の利用可能性

[0110] 第1及び第2の実施例で説明した通り、本発明を適用した自動分析装置では、レート法により測定される検査項目に関し、精度の良い検査値を提供することが可能になり、検査の信頼性向上に貢献することができる。また、第3の実施例で説明した通り、本発明を適用した自動分析装置では、レート法により測定される検査項目に関し、精度の良い予測が可能になり、検査時間短縮に貢献することができる。

## 符号の説明

[0111] 1 : サンプルディスク、2 : 試薬ディスク、3 : 反応ディスク、4 : 反応槽、5 : サンプリング機構、6 : ピペッティング機構、7 : 攪拌機構、8 : 測光機構、9 : 洗浄機構、10 : コンピュータ (PC)、12 : 記憶装置、13 : 制御部、14 : 圧電素子ドライバ、15 : 攪拌機構コントローラ、16 : 試料容器、17 : 円形ディスク、18 : 試薬ボトル、19 : 円形ディスク、20 : 保冷庫、21 : 反応容器、22 : 反応容器ホルダ、23 : 駆動機構、24 : プローブ、25 : 支承軸、26 : アーム、27 : プローブ、28 : 支承軸、29 : アーム、31 : 固定部、33 : ノズル、34 : 上下駆動機構、110 : 横軸 (時間の経過)、120 : 縦軸 (吸光度)、130 : 符号 (各時点の吸光度)、135 : 範囲 (ラグタイム部)、140 : 符号 (各時点の吸光度)、145 : 範囲 (ラグタイム部)、150 : 符号 (各時点の吸光度)、155 : 範囲 (ラグタイム部)、160 : 時間範囲 (検査値換算に用いる範囲)、180 : 符号 (各時点の吸光度)、210 : 曲線 (近似式より算出された吸光度を表す曲線)、220 : 直線 (反応過程データを近似した曲線が漸近する直線)、230 : 点 (反応過程データを近似した曲線210が直線220に十分漸近した時間)、410 : 吸光度データ取得部、420 : 近似式パラメータ算出部、425 : ラグタイム部判定部、435 : 後半曲線部判定部、440 : 直線範囲内吸光度データ数判定部、445 : 検査値算出部、450 : データバス、500 : テーブル (検査項目/試薬/最適な近似式)、510 : 列 (検査項目)、520 : 列 (試薬の種類)、530 : 列 (近似式の種類)、700 : 縦軸 (誤差)、710 : 曲線 (各時点の誤差を表す曲線)、720 : 時刻 (誤差の極大値を示す時刻)、900 : 列 (検体ID)、905 : 列 (近似式の種類)、910 : 列 (検査値)、920 : 列 (直線開始時刻)、930 : 列 (直線終了時刻)、940 : 列 (直線範囲内の吸光度データ数)、950 : 列 (精度指標1)、960 : 列 (精度指標2)、1000 : 時刻 (直線開始時刻)、1020 : 時刻 (直線終了時刻)、1030 : 範囲 (直線範囲)、1200 : 縦軸 (近似式パラメータの値)、12

10 : 記号 (各時点における近似式パラメータの算出値)、1300 : 縦軸 (近似式パラメータの比)、1310 : 記号 (各時点における近似式パラメータの比の算出値)、1320 : 許容範囲、1400 : 時刻 (直線開始時刻)、1410 : 時刻 (直線終了時刻)、1420 : 範囲 (直線範囲)、1610 : 列 (予測値)、1620 : 列 (予測に用いた直線開始時刻)、1630 : 列 (予測に用いた直線終了時刻)、1640 : 列 (予測に用いた直線範囲内の吸光度データ数)、1650 : 列 (精度指標1)、1660 : 列 (精度指標2)、1670 : 列 (精度指標3)。

## 請求の範囲

- [請求項1] 試料と試薬を混合し、混合液の経時的な変化を測定する自動分析装置において、
- 前記試料と前記試薬の反応過程から複数の測定点データを取得する測定点データ取得部と、
- 前記測定点データを処理するデータ処理部と、
- 前記データ処理部で使用する第1の近似式を格納した記憶部と、
- 前記データ処理部の処理結果を出力する出力部と、を有し、
- 前記データ処理部は、前記記憶部に格納された第1の近似式を前記複数の測定点データに近似する処理と、近似処理の結果得られる第2の近似式に基づいて前記反応過程の直線範囲を決定する処理とを実行する
- ことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の自動分析装置において、
- 前記データ処理部は、所定時刻までに取得された前記複数の測定点データを用いて前記第2の近似式を算出し、当該第2の近似式に基づいて前記反応過程の直線範囲を推定する
- ことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項3] 請求項2に記載の自動分析装置において、
- 前記データ処理部は、前記第2の近似式が漸近する直線を算出し、当該直線に前記第2の近似式が基準値以下に達した時刻を直線開始時刻とし、当該直線開始時刻と事前に定めた直線終了時刻との間の期間を直線範囲として推定する
- ことを特徴とする自動分析装置。
- [請求項4] 請求項2に記載の自動分析装置において、
- 前記記憶部は、前記直線開始時刻の基準範囲を記憶し、
- 前記データ処理部は、前記直線範囲の推定値と前記基準範囲を比較し、比較結果に基づいて直線範囲の推定が可能か否かを判定する

ことを特徴とする自動分析装置。

[請求項5]

請求項2に記載の自動分析装置において、

前記記憶部は、前記直線範囲が含むべき前記測定点データの数の基準値を記憶し、

前記データ処理部は、信号処理を通じて推定した前記直線範囲に含まれる測定点データの数をカウントする処理と、カウントされた前記測定点データの数と前記基準値とを比較し、直線範囲の推定が可能か否かを判定する処理とを有する

ことを特徴とする自動分析装置。

[請求項6]

請求項1に記載の自動分析装置において、

前記第1の近似式は、以下に示す数1～数4のいずれか1つである

ことを特徴とする自動分析装置。

$$\text{数1: } x = a * t + b + c * \exp(-k * t)$$

$$\text{数2: } x = a * t + b + e / (t + d)$$

$$\text{数3: } x = a * t + b + w / \{ \exp(u * t) + v \}$$

$$\text{数4: } x = a * t + b + p * \log\{ 1 + q * \exp(r * t) \}$$

ただし、tは時刻、xは吸光度、a、b、c、d、e、k、p、q、r、u、v、wはパラメータである。

[請求項7]

請求項1に記載の自動分析装置において、

前記データ処理部は、前記第2の近似式が漸近する直線を算出し、当該直線に前記第2の近似式が基準値以下に達した時刻を直線開始時刻に決定する

ことを特徴とする自動分析装置。

[請求項8]

請求項1に記載の自動分析装置において、

前記データ処理部は、直線開始時刻以降の測定点データと前記第2の近似式が漸近する直線との差分値を算出し、当該差分値の経時変化に基づいて直線終了時刻を決定する

ことを特徴とする自動分析装置。

- [請求項9] 請求項1に記載の自動分析装置において、  
前記データ処理部は、各時点までに取得された複数の測定点データを用いて前記第2の近似式を逐次算出する処理と、逐次算出される前記第2の近似式のうち少なくとも1つのパラメータの変化が許容範囲以下に小さくなった時点を直線開始時刻に決定することを特徴とする自動分析装置。
- [請求項10] 請求項1に記載の自動分析装置において、  
前記データ処理部は、直線開始時刻の決定後も、各時点までに取得された複数の測定点データを用いて前記第2の近似式を逐次算出する処理と、逐次算出される前記第2の近似式のうち少なくとも1つのパラメータに閾値を越える変化が検出された時点を直線終了時刻に決定することを特徴とする自動分析装置。
- [請求項11] 請求項10に記載の自動分析装置において、  
前記1つのパラメータは、前記第2の近似式を規定する直線成分の傾きを与えるパラメータであることを特徴とする自動分析装置。
- [請求項12] 請求項1に記載の自動分析装置において、  
前記記憶部は、前記直線範囲が含むべき前記測定点データの数の基準値を記憶し、  
前記データ処理部は、信号処理を通じて決定した直線範囲に含まれる測定点データの数をカウントする処理と、カウントされた前記測定点データの数と前記基準値とを比較して決定された直線範囲に関する異常の有無を判定する処理とを有することを特徴とする自動分析装置。
- [請求項13] 請求項1に記載の自動分析装置において、  
前記データ処理部は、決定された前記直線範囲の精度指標を算出する処理と、算出された前記精度指標を前記出力部へ出力する処理とを

有する

ことを特徴とする自動分析装置。

[請求項14]

試料と試薬を混合した混合液の経時的な変化を、自動分析装置を用いて測定する自動分析方法において、

前記自動分析装置が、前記試料と前記試薬の反応過程から複数の測定点データを取得する処理と、

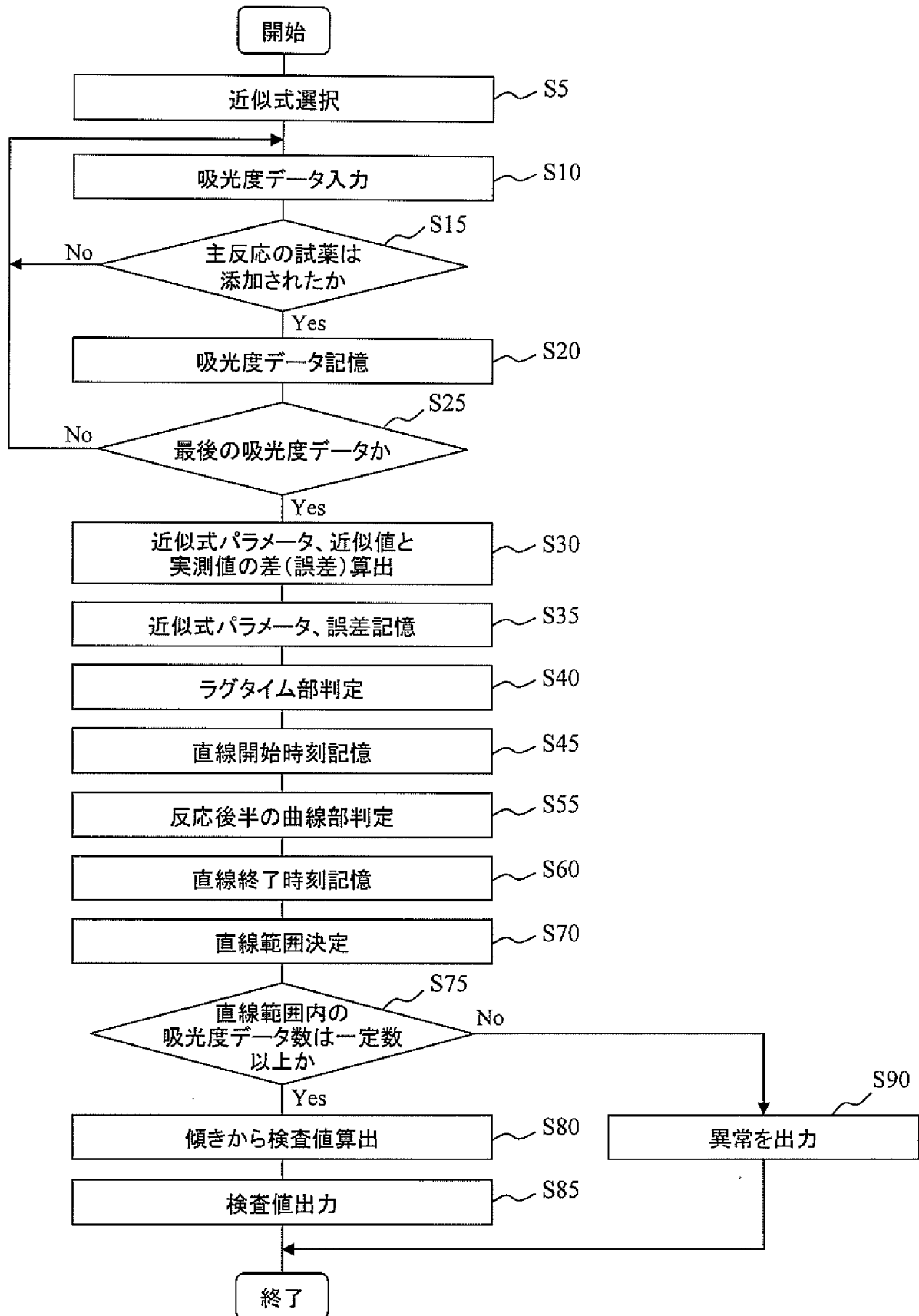
前記自動分析装置が、記憶部から読み出した第1の近似式を前記複数の測定点データに近似する処理と、

前記自動分析装置が、近似処理の結果得られる第2の近似式に基づいて前記反応過程の直線範囲を決定する処理と

を有することを特徴とする自動分析方法。

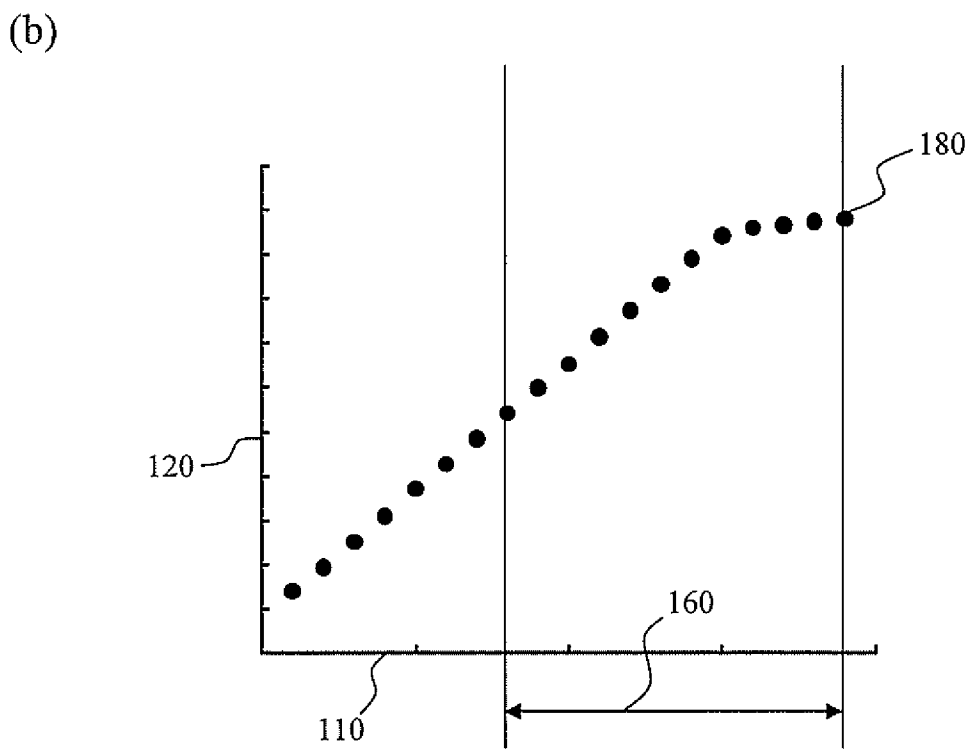
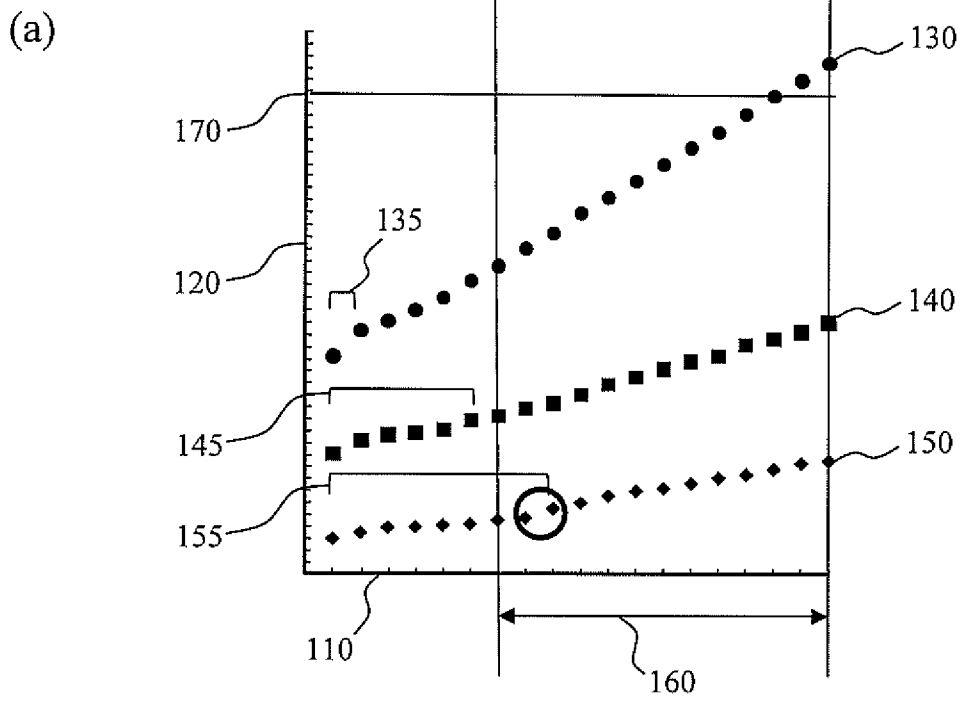
[図1]

図 1



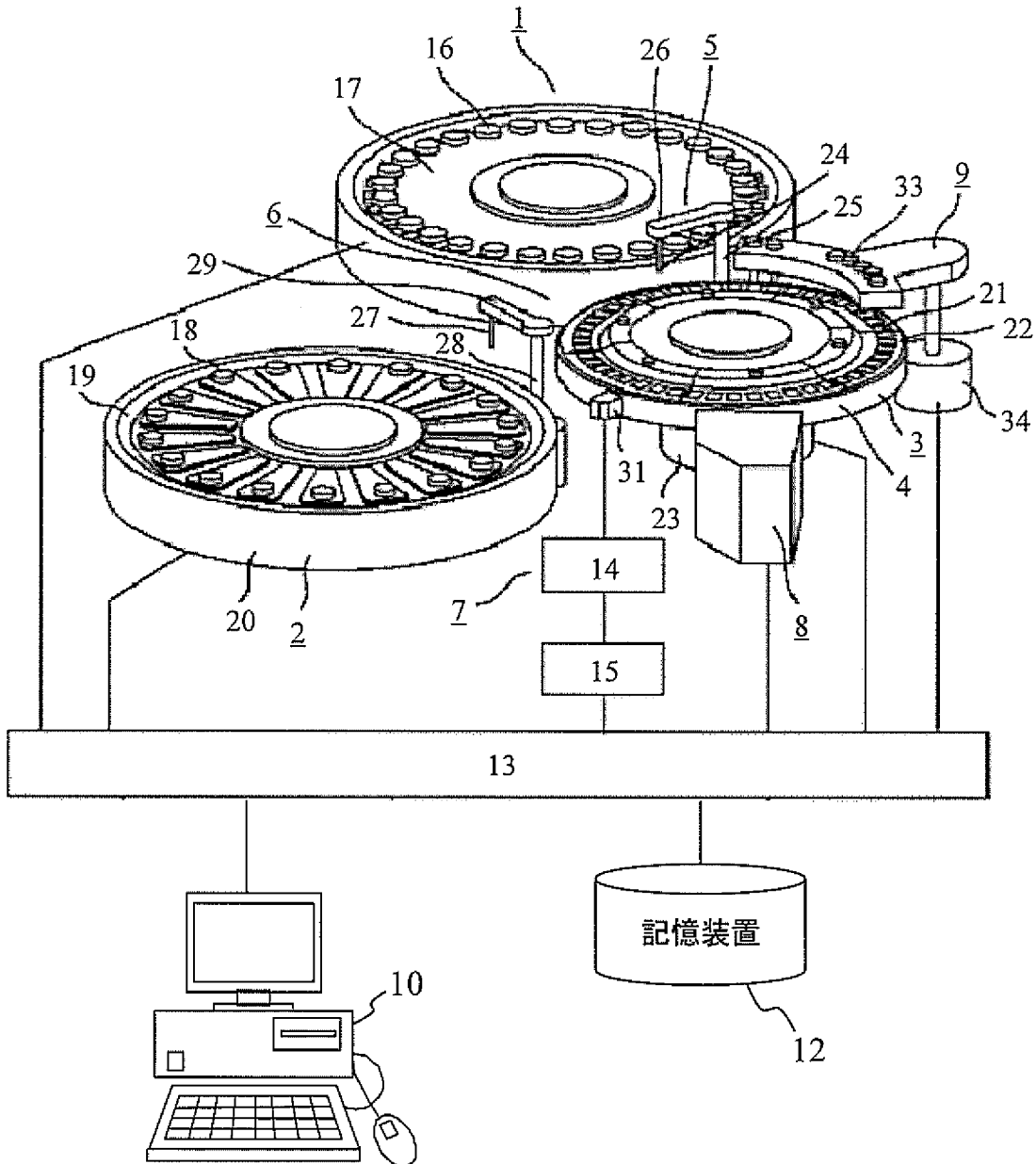
[図2]

図 2



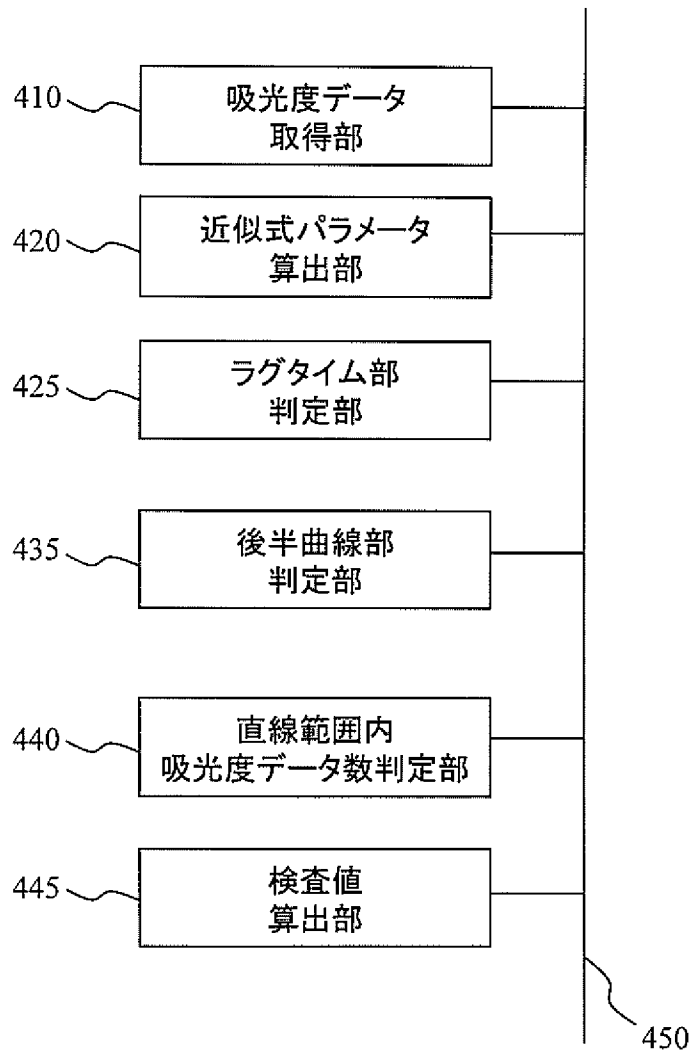
[図3]

図 3



[図4]

図 4



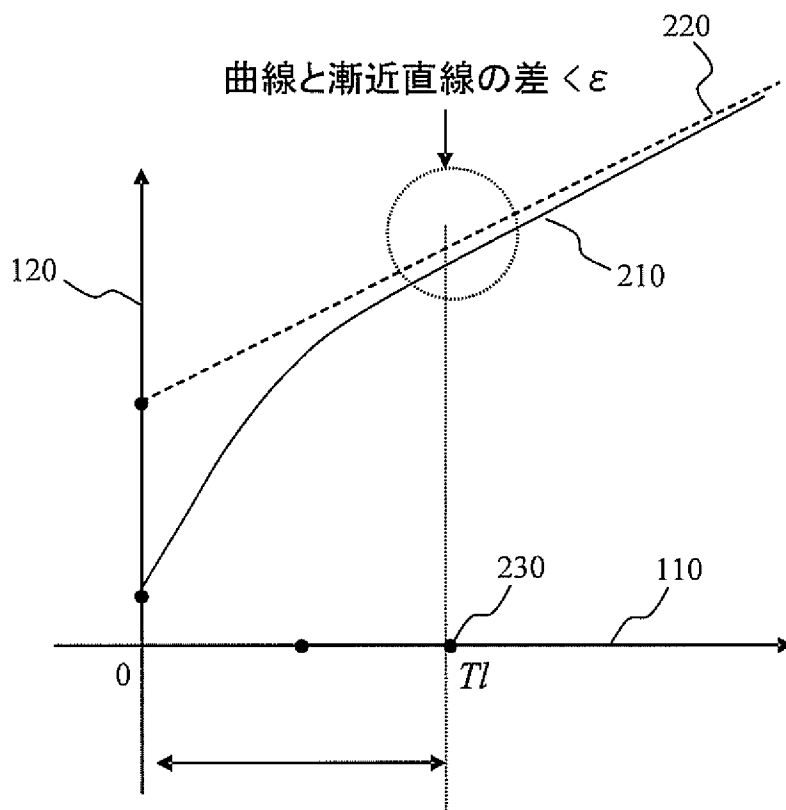
[図5]

図 5

検査項目	試薬	近似式
項目A	試薬a	数式2
項目A	試薬b	数式3
項目B	試薬c	数式4
項目B	試薬d	数式5
:	:	:

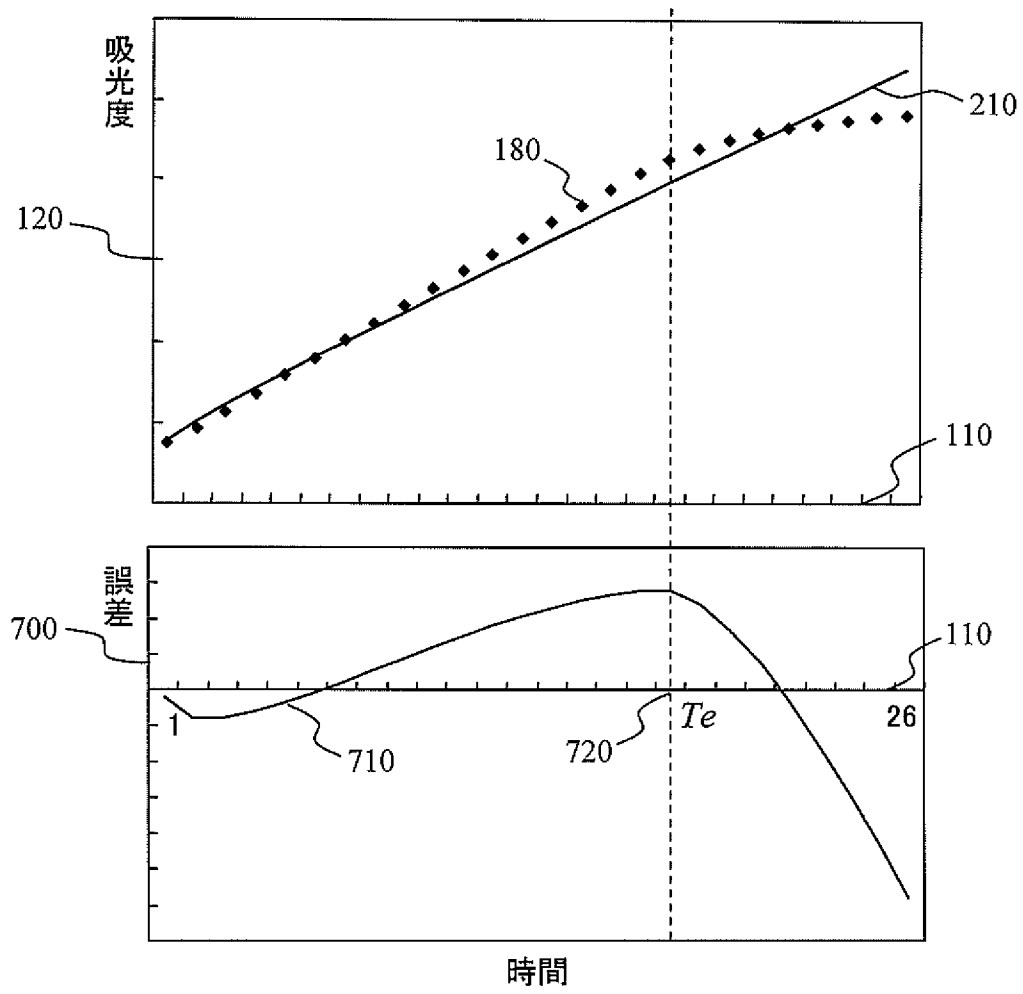
[図6]

図 6



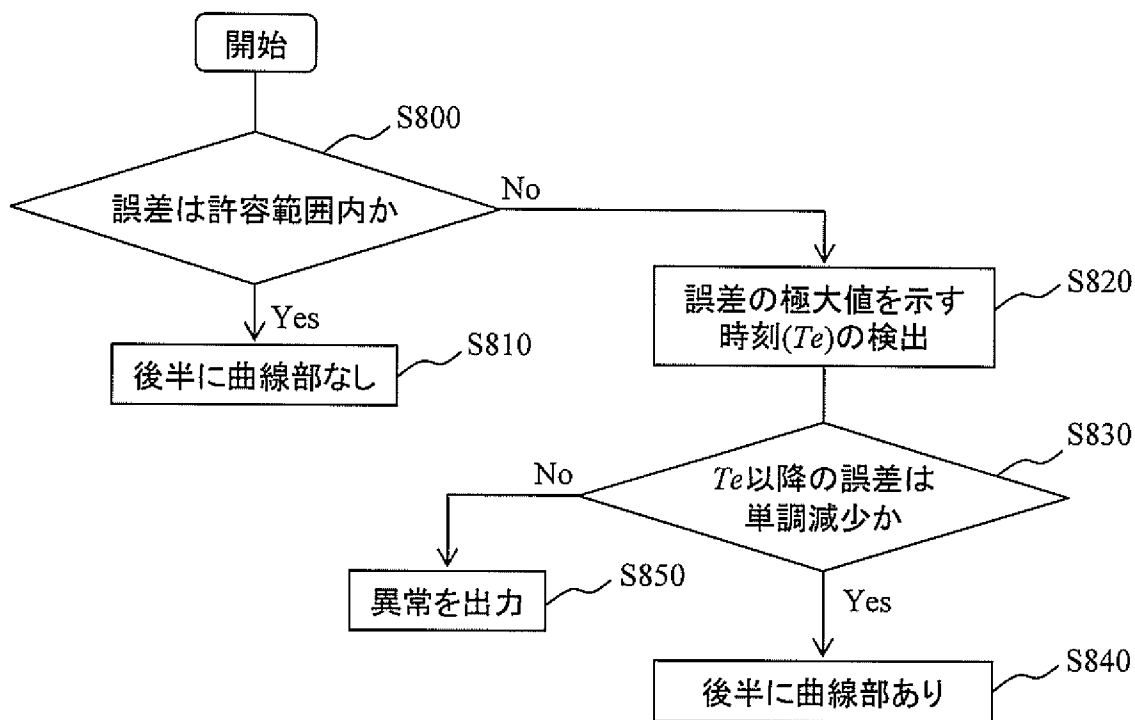
[図7]

図 7



[図8]

図 8



[図9]

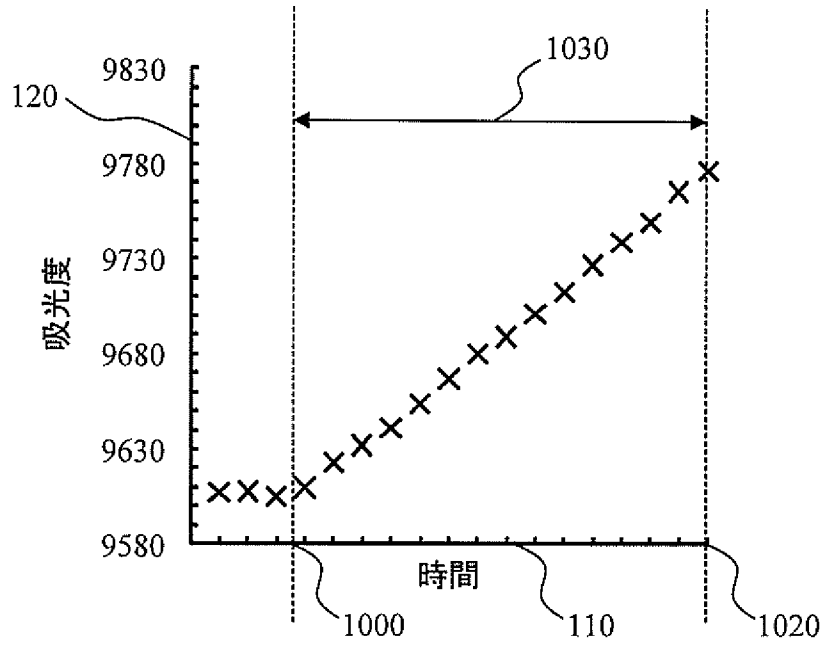
図 9

検体 ID	検査値	近似式	直線開始時刻	直線終了時刻	直線範囲内吸光度データ数	精度指標1	精度指標2	...
1	val1	数式2	Tl1	Te1	P1	CV1	Ave1 ± C1	...
2	val2	数式3	Tl2	Te2	P2	CV2	Ave2 ± C2	...
:	:	...	:	:	:	:		...

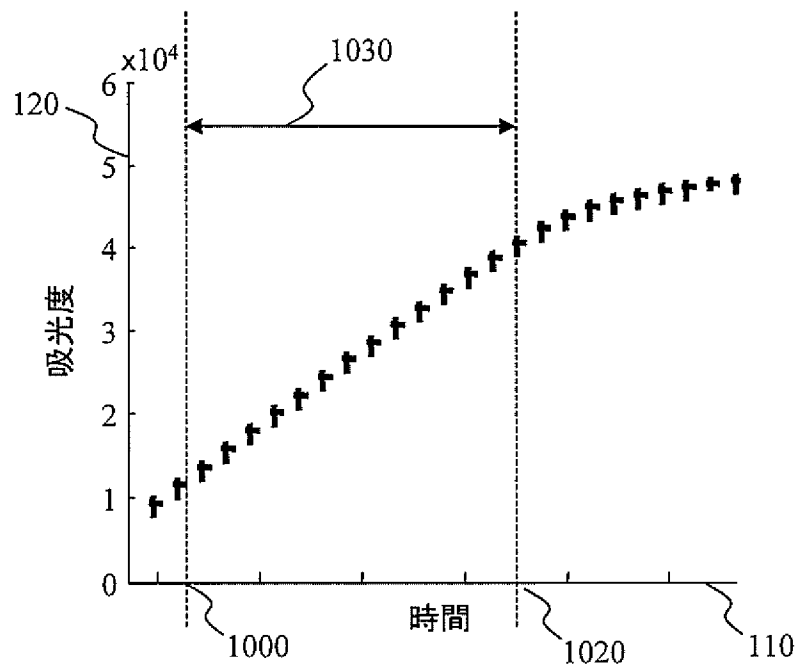
[図10]

図 10

(a)

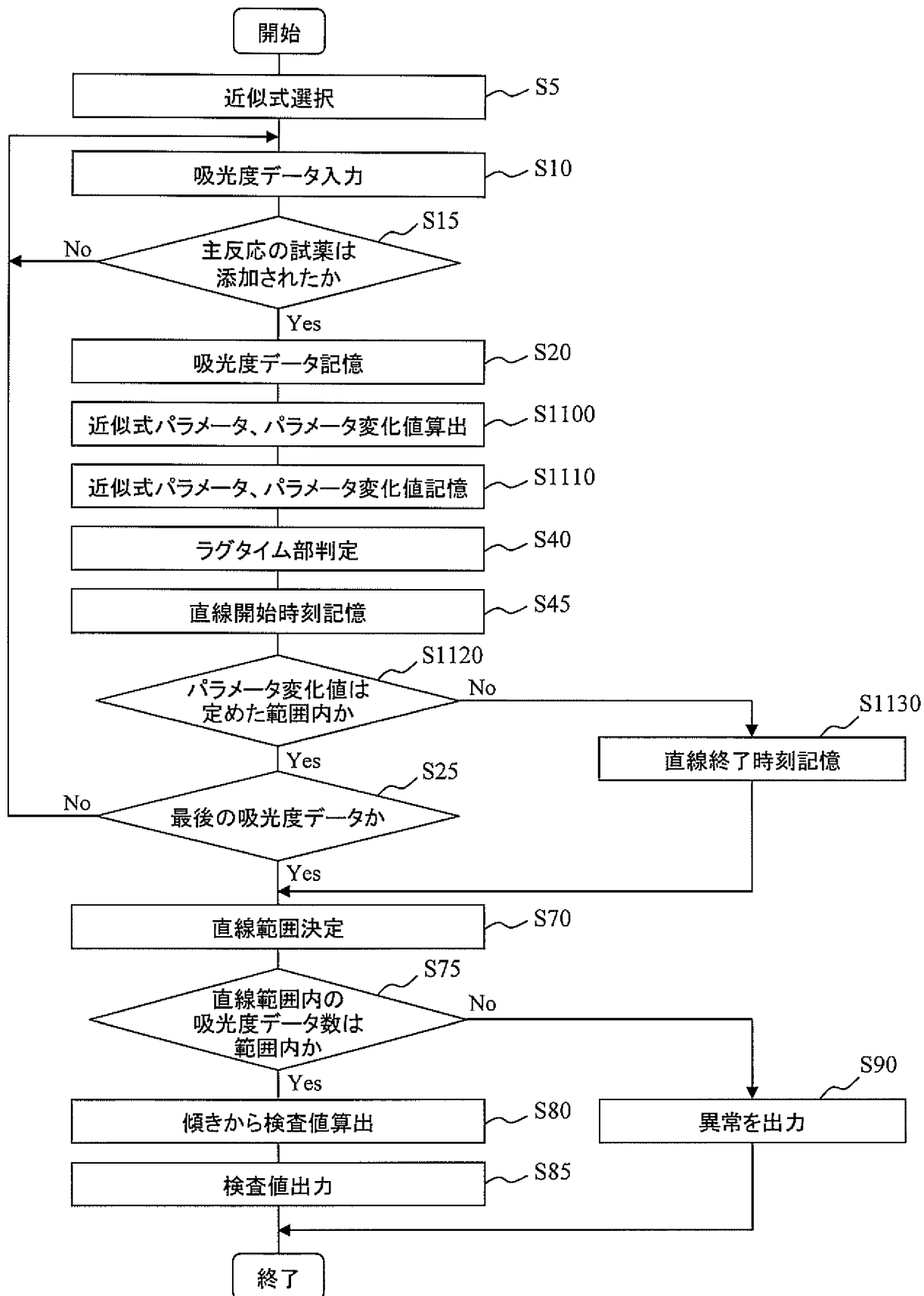


(b)



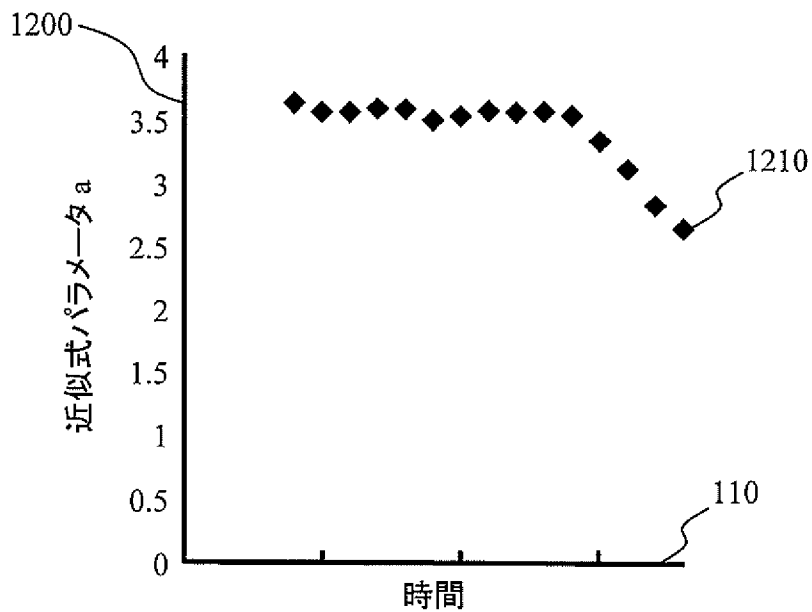
[図11]

図 1 1



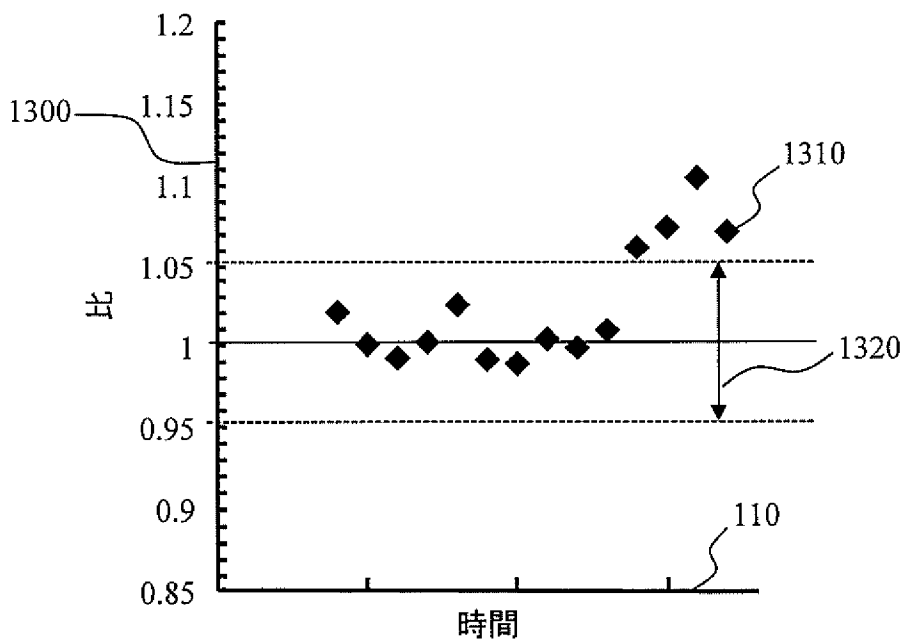
[図12]

図 1 2



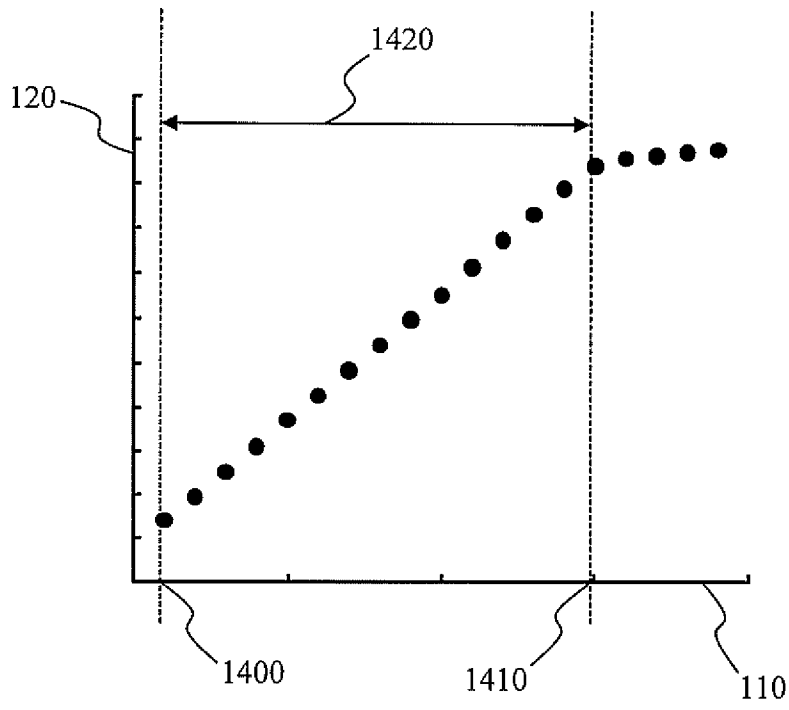
[図13]

図 1 3



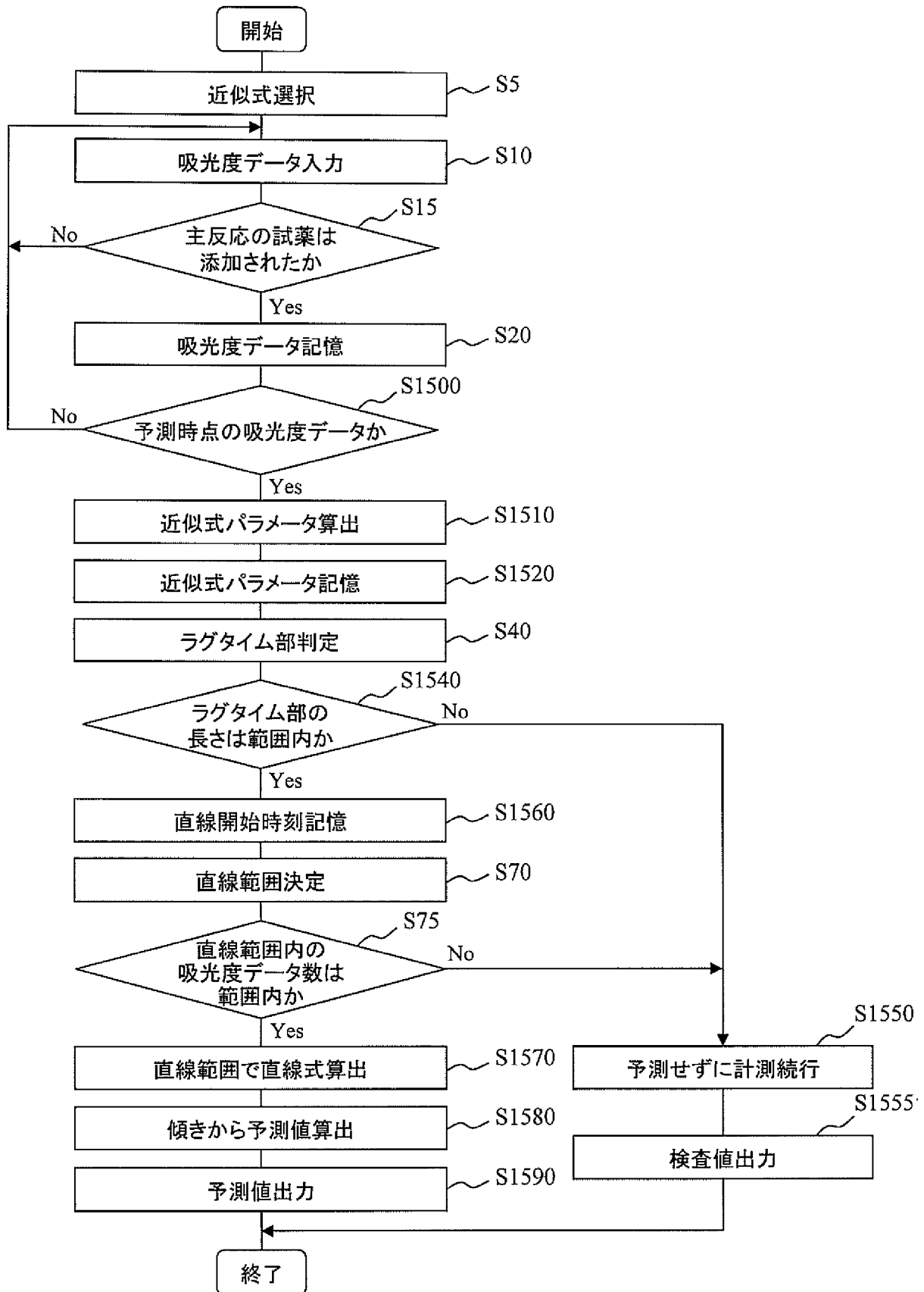
[図14]

図 1 4



[図15]

図 15





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/058595

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N35/00(2006.01)i, G01N21/75(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)

G01N35/00, G01N21/75

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## 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 61-149848 A (Shimadzu Corp.), 08 July 1986 (08.07.1986), entire text; all drawings (Family: none)	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13
Y A	JP 2009-98029 A (Kowa Co., Ltd.), 07 May 2009 (07.05.2009), entire text; all drawings (Family: none)	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13
Y A	Kumiko KAMIHARA et al., "Hanno Katei Kinjiho o Mochiita Rate-ho no Data Hyoka", Japanese Journal of Clinical Laboratory Automation, vol.34, no.4, 01 September 2009 (01.09.2009), page 476	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13

 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 June, 2011 (07.06.11)Date of mailing of the international search report  
21 June, 2011 (21.06.11)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/058595

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-337125 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 14 December 2006 (14.12.2006), entire text; all drawings (Family: none)	1-14
A	Yoshikazu YAMAMOTO, "Jido Bunseki Sochi Joho o Mochiita Kensa Data no Hosho Hanno Katei o Mochiita Hannoeki ni Kiin suru Ijo no Kenshutsu", Japanese Journal of Clinical Laboratory Automation, vol.34, no.2, 01 April 2009 (01.04.2009), pages 163 to 169	1-14
A	JP 64-68642 A (Toshiba Corp.), 14 March 1989 (14.03.1989), entire text; all drawings (Family: none)	1-14
A	JP 6-194313 A (JEOL Ltd.), 15 July 1994 (15.07.1994), entire text; all drawings (Family: none)	1-14
A	JP 10-185687 A (Shimadzu Corp.), 14 July 1998 (14.07.1998), entire text; all drawings (Family: none)	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. G01N35/00(2006.01)i, G01N21/75(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. G01N35/00, G01N21/75

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 1971-2011年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2011年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2011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(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

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 61-149848 A (株式会社島津製作所) 1986.07.08, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13
Y A	JP 2009-98029 A (興和株式会社) 2009.05.07, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13
Y A	神原久美子 他, 反応過程近似法を用いたレート法のデータ評価, 日本臨床検査自動化学会会誌, 第34巻第4号, 2009.09.01, 476頁	1, 2, 6, 14 3-5, 7-13

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、一般的な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 07.06.2011	国際調査報告の発送日 21.06.2011
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 長谷 潮 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
A	JP 2006-337125 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2006.12.14, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14
A	山本慶和, “自動分析装置情報を用いた検査データの保証 反応過程を用いた反応系に起因する異常の検出”, 日本臨床検査自動化学会会誌, Vol. 34, No. 2, 2009.04.01, p.163-169	1-14
A	JP 64-68642 A (株式会社東芝) 1989.03.14, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 6-194313 A (日本電子株式会社) 1994.07.15, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 10-185687 A (株式会社島津製作所) 1998.07.14, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14