

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 33/48

G01N 21/64



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96123289.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155824C

[22] 申请日 1996. 12. 19 [21] 申请号 96123289.7

[30] 优先权

[32] 1995. 12. 19 [33] JP [31] 350712/1995

[71] 专利权人 希森美康株式会社

地址 日本神户

[72] 发明人 片山雅之

审查员 飞竹玲

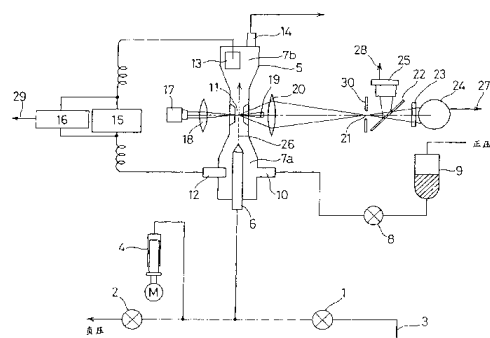
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杜日新

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图 16 页

[54] 发明名称 尿液中有形成分分析装置及其方法

[57] 摘要

高精度地分类和计数尿液中含有的红血球数的尿液中有形成分分析装置和方法。本发明的分析装置具有用鞘液包裹包含尿液中有形成分、经过染色处理的试样液从而形成试样流的鞘流单元、向试样流照射光的光源、从各有形成分检测荧光强度和散射光信息的光检测部和根据检测的光学信息分析有形成分的分析部，而分析部具有从检测的光学信息中抽出与强度和发光时间有关的参量的参量抽出部、生成与上述多参量有关的第一和第二分布图的分布图生成部、存储预想分画面区域的设定条件存储部和确定非溶血红血球、溶血红血球的分布区域的分画面区域确定部和根据生成的第一、第二分布图计算关于有形成分的分析数据的运算部，计算的分析数据为溶血红血球数。



1. 一种尿液中有形成分分析装置，其特征在于包括：

用鞘液包裹包含尿液中有形成分、经过染色处理的试样液，从而形成试样流的鞘流单元；

向试样流照射光的光源；

从各有形成分检测荧光信息和散射光信息的光检测部，和

根据检测出的荧光信息和散射光信息分析有形成分的分析部，

其中，所述分析部具有：从检测出的荧光信息和散射光信息中抽出与强度和发光时间有关的参量的参量抽出部；

生成以散射光强度和荧光强度为所述参量的第一分布图和以荧光强度和散射光脉冲宽度为所述参量的第二分布图的分布图生成部；

存储第1预想分画面区域、第2预想分画面区域和第3预想分画面区域的设定条件存储部，所述第1预想分画面区域预想在第一分布图存在非溶血红血球的分布的频数极大点，所述第2预想分画面区域预想在第一分布图存在溶血红血球的分布的频数极大点，所述第3预想分画面区域预想在第二分布图存在溶血红血球的分布的频数极大点；

分画面区域确定部，用于根据由所述设定条件存储部读出的第1预想分画面区域和第一分布图的第1预想分画面区域内的频数极大点确定非溶血红血球的分布区域，根据由所述设定条件存储部读出的第2预想分画面区域和第一分布图的第2预想分画面区域内的频数极大点确定第1溶血红血球分布区域，根据从所述设定条件存储部读出的第3预想分画面区域和第二分布图的第3预想分画面区域内的频数极大点确定第2溶血红血球分布区域；以及

根据第一分布图和第二分布图计算关于有形成分的分析数据的运算部，

所述运算部对非溶血红血球数 R 和溶血红血球数 r 进行计数，利用 $R + r$ 计算总红血球数作为分析数据。

2. 按权利要求1所述的尿液中有形成分分析装置，其特征在于：所

述运算部利用 $h = r / (R + r)$ 计算溶血红血球比 h 。

3. 按权利要求 2 所述的尿液中有形成分分析装置, 其特征在于: 所述分析部进而还具有当 h 大于指定值时发出警告的警告部。

4. 按权利要求 1~3 的任一项所述的尿液中有形成分分析装置, 其特征在于: 抽出的参量由荧光强度 F_1 、散射光强度 F_{sc} 和散射光发光时间 F_{scw} 构成, 利用根据 $F_1 - F_{sc}$ 的分布图计数的溶血红血球数 r_1 与根据 $F_1 - F_{sc}$ 的分布图及 $F_{scw} - F_1$ 的分布图计数的溶血红血球数 r_2 之和计算溶血红血球数 r 。

5. 一种尿液中有形成分分析方法, 其特征在于包括下列步骤:

用鞘液包裹包含尿液中有形成分、经过染色处理的试样液从而形成试样流;

向试样流照射光并从各有形成分检测荧光信息和散射光;

从检测出的荧光信息和散射光中抽出与强度和发光时间有关的参量;

生成以散射光强度和荧光强度为参量的第一分布图和以荧光强度和散射光脉冲宽度为参量的第二分布图;

从设定条件存储部读出预想在第一分布图存在非溶血红血球的分布频数极大点的第 1 预想分画面区域、预想在第一分布图存在溶血红血球的分布频数极大点的第 2 预想分画面区域和预想在第二分布图存在溶血红血球的分布频数极大点的第 3 预想分画面区域;

根据由所述设定条件存储部读出的第 1 预想分画面区域和第一分布图的第 1 预想分画面区域内的频数极大点确定非溶血红血球的分布区域, 根据由所述设定条件存储部读出的第 2 预想分画面区域和第一分布图的第 2 预想分画面区域内的频数极大点确定第 1 溶血红血球分布区域, 根据从所述设定条件存储部读出的第 3 预想分画面区域和第二分布图的第 3 预想分画面区域内的频数极大点确定第 2 溶血红血球分布区域; 以及

根据所述第一和第二分布图计算关于有形成分的分析数据,

其中, 上述计算分析数据的运算步骤包括对非溶血红血球数 R 和溶

血红血球数 r 计数，从而计算出总红血球数作为分析数据的步骤。

6. 按权利要求 5 所述的尿液中有形成分分析方法，其特征在于：计算分析数据的步骤进而还包括利用 $h = r / (R + r)$ 计算溶血红血球比 h 的步骤。

7. 按权利要求 6 所述的尿液中有形成分分析方法，其特征在于：还包括当 h 大于指定值时发出警告的步骤。

8. 按权利要求 5~7 的任一项所述的尿液中有形成分分析方法，其特征在于：抽出的参量由荧光强度 F_1 、散射光强度 F_{sc} 和散射光发光时间 F_{scw} 构成，利用根据 $F_1 - F_{sc}$ 的分布图计数的溶血红血球数 r_1 与根据 $F_1 - F_{sc}$ 的分布图及 $F_{scw} - F_1$ 的分布图计数的溶血红血球数 r_2 之和计算溶血红血球数 r 。

尿液中有形成分分析装置及其方法

技术领域

本发明涉及尿液中有形成分分析装置及其方法，例如，检测尿液中含有的血球、管型、上皮细胞、细菌等的装置及其方法。

背景技术

对于先有的粒子分析装置，已知的有向经过染色的粒子照射光、测量前方或侧面的荧光和散射光生成散射图对粒子进行分类的光学式装置和在电阻式的粒子计数器中将针状的部件插入测流孔内计数各种尺寸的粒子的装置等（例如，参见特开平4-337459号公报和在欧洲申请公开的公报第242971 A 2号）。

使用这种先有的分析装置分析尿液中的红血球时，由于溶血红血球流出内容物后发生收缩，所以，在散射图中便出现在与通常的红血球（非溶血红血球）出现的区域不同的区域。

另外，通常的红血球随着时间的推移变化为溶血红血球，从而分布在与细菌及小的酵母样真菌重叠的区域。因此，高精度地检测尿液中的红血球并不是容易的事情。

发明内容

本发明就是考虑了这种情况而完成的，目的在于提供可以检测溶血红血球和非溶血红血球从而可以高精度地计算红血球总数的尿液中有形成分分析装置及其方法。

本发明提供了一种尿液中有形成分分析装置，其特征在于包括：用鞘液包裹包含尿液中有形成分、经过染色处理的试样液，从而形成试样流的鞘流单元；向试样流照射光的光源；从各有形成分检测荧光信息和散射光信息的光检测部，和根据检测出的荧光信息和散射光信息分析有形成分的分析部，其中，所述分析部具有：从检测出的荧光信息和散射光信息中抽出与强度和发光时间有关的参量的参量抽出部；

生成以散射光强度和荧光强度为所述参量的第一分布图和以荧光强度和散射光脉冲宽度为所述参量的第二分布图的分布图生成部；存储第1预想分画面区域、第2预想分画面区域和第3预想分画面区域的设定条件存储部，所述第1预想分画面区域预想在第一分布图存在非溶血红血球的分布的频数极大点，所述第2预想分画面区域预想在第一分布图存在溶血红血球的分布的频数极大点，所述第3预想分画面区域预想在第2分布图存在溶血红血球的分布的频数极大点；分画面区域确定部，用于根据由所述设定条件存储部读出的第1预想分画面区域和第1分布图的第1预想分画面区域内的频数极大点确定非溶血红血球的分布区域，根据由所述设定条件存储部读出的第2预想分画面区域和第1分布图的第2预想分画面区域内的频数极大点确定第1溶血红血球分布区域，根据从所述设定条件存储部读出的第3预想分画面区域和第2分布图的第3预想分画面区域内的频数极大点确定第2溶血红血球分布区域；以及根据第一分布图和第二分布图计算关于有形成分的分析数据的运算部，所述运算部对非溶血红血球数R和溶血红血球数r进行计数，利用 $R + r$ 计算总红血球数作为分析数据。

本发明的分析装置中的被检测粒子（有形成分）主要是人的尿液中包含的血球、管型（cast）、粘液丝（mucous）和上皮细胞那样的粒子，这些粒子最好是预先利用荧光染料及荧光标识试剂处理过的。

所谓管型，就是 Tomm-Horsfall 粘蛋白在少量血清蛋白存在的条件下在肾小管腔内凝固沉淀成为基质而血液细胞及肾小管上皮细胞等埋入到该基质内形成的有形成分。

由于管型根据其形状是以圆筒或尿道细管腔为铸模形成的，所以称为 cast（管型的存在，意味着尿道细管腔有暂时堵塞的现象，作为预示有肾障碍的角度看，是重要的，特别是包含血液细胞、上皮管型等内容物的管型，在临床上的意义是很高的）。

本发明的鞘流单元最好使用由通过细孔连通的上下2个单元构成，通过将包含粒子的试样液包到鞘液内流动，利用流体力学效应形成试样液的流动，使粒子成一串地通过细孔。本发明使用的鞘流单元，例

如是使试样液以大约 $0.5 \sim 10 \text{ m/s}$ 的速度通过细孔。

光源是对正在通过细孔的、通过之前的或通过之后的粒子从鞘流单元的外部照射光束的光源，为此，最好将聚焦用透镜附加到连续发光（非脉冲发光式的光源）的激光光源上。照射的光束宽度（流动方向）最好为 $5 \sim 30 \mu\text{m}$ 。

光检测部是检测从接受光束的粒子发出的光学信息即散射光及荧光并将其变换为脉冲状的电信号的检测装置，为此，可以使用光电二极管、光电晶体管或光电倍增管等。分析部最好利用由 CPU、ROM 和 RAM 构成的微型计算机及个人计算机构成。

参量抽出部从关于检测的荧光及散射光的脉冲信号的各峰值分别抽出荧光强度 F_1 和散射光强度 F_{sc} ，从脉冲宽度抽出荧光发光时间（荧光脉冲宽度） F_1w 和散射光发光时间（散射光脉冲宽度） $F_{sc}w$ 等，峰值的抽出可以使用峰值保持电路，脉冲宽度的抽出可以使用计数电路。

抽出的参量变换为参量空间的分布数据 $F(X)$ 。分布数据作为由根据需从参量 X_1, X_2, \dots, X_n 中选择的 m 个（例如 2 个）参量 X_1, X_2, \dots, X_m 规定的 m 维特征参量空间的坐标 (X_1, X_2, \dots, X_m) 的频数 $F(X_1, X_2, \dots, X_m)$ 而形成。因此，分布图生成部生成以参量 X_1, X_2, \dots, X_m 为轴的频数分布图（直方图和散射图）。

以尿液中有形成分作为分析对象时，能出现的有形成分的种类很多，另外，出现时的数量幅度也相当大，有形成分的出现形态很多（损伤的程度不同等），随着采样时间的经过，有形成分的形态及数量容易发生变化（细菌的繁殖、红血球溶血的进行、结晶的析出等）等，由于上述尿液特有的这些情况，与血液的情况相比，根据分布图分类分析有形成分是不容易的。例如，对于红血球，在健康人的尿液中几乎不出现，而在血尿的情况下，则出现数十个~数千个/ μl 以上（这在分布图中出现频数的不同进行表示）。另外，对于尿液中的红血球，是从损伤程度少、保持内容物的（非溶血）状态的红血球到内容物几乎全部溶出的（溶血）状态的红血球（这作为分布图的出现位置不同

进行表示，或者以分布区域的广度进行表示)。进而，当溶血的红血球与其他有形成分(例如细菌)重叠分布时，这些粒子的分类就不容易进行。即使在细菌中，特别是当链杆菌非常多、大部分红血球溶血时，分类便非常困难，对于分类异常，必须表明是可靠性低的数据。

因此，本发明的运算部可高精度地计算包含溶血红血球数的红血球数作为分析数据，另外，还具有可靠性保证的指标，其原理如下：

即，计数非溶血红血球数和溶血红血球数，求出总红血球数。根据溶血红血球与总红血球数的比例判断分画面的异常/正常。若以散射光强度 F_{sc} 来看，非溶血红血球分布在高水平区域，溶血红血球分布在低水平区域。这时，溶血红血球与细菌可以相互重叠分布。但是，若以散射光发光时间(脉冲宽度) F_{scw} 来看，溶血红血球的散射光发光时间 F_{scw} 比非溶血红血球的小若干、而比细菌(除链杆菌外)的大，所以，两者可以识别。另一方面，若以散射光强度 F_{sc} 来看，可知链杆菌分布在某一阈值以下，所以，该阈值以下的链杆菌与该阈值以上的溶血红血球可以识别。

具体地说，就是测量尿液中的有形成分，生成以散射光强度 F_{sc} 和荧光强度 F_1 为参量的第 1 分布图和以荧光强度 F_1 和散射光脉冲宽度 F_{scw} 为参量的第 2 分布图。并且，在第 1 分布图中，分别设置主要出现非溶血红血球的区域 A、主要出现 F_{sc} 水平比区域 A 低的溶血红血球的区域 B 和存在 F_{sc} 比区域 A 低的低水平的链杆菌的可能性小的区域 C。

在第 2 分布图中，设定主要存在溶血红血球的区域 D，分别求出在区域 A 出现的非溶血红血球数 R 、在区域 B 出现的溶血红血球数 r_1 、根据在区域 C (溶血红血球和其他粒子混合存在但不存在链杆菌的区域)出现的有形成分和在该区域 D (溶血红血球和链杆菌混合存在的区域)出现的有形成分的逻辑积得到的溶血红血球数 r_2 ，计算总红血球数 $RBC = R + r_1 + r_2$ 。

进而，计算溶血红血球比例 $h = (r_1 + r_2) / (R + r_1 + r_2)$ ，将该比例与预先设定的阈值进行比较，当大于阈值时，就视为分画面异

常。这是利用由于作为将区域D的链杆菌除外的方法是采用求与区域C的逻辑积，有可能漏掉F s c水平比区域C低的溶血红血球，从而溶血红血球比例越高越增大F s c水平比区域C低的红血球的比例的性质。

因此，按照本发明的分析装置，可以将溶血红血球数与细菌区别、进行高精度的计数。另外，当溶血红血球与总红血球数的比例大（溶血红血球的漏计率高）时，就判定为分画面（分析）异常，所以，对溶血红血球及总红血球数的测量数据的可靠性不会降低。

本发明提供了一种尿液中有形成分分析方法，其特征在于包括下列步骤：用鞘液包裹包含尿液中有形成分、经过染色处理的试样液从而形成试样流；向试样流照射光并从各有形成分检测荧光信息和散射光；从检测出的荧光信息和散射光中抽出与强度和发光时间有关的参量；生成以散射光强度和荧光强度为参量的第一分布图和以荧光强度和散射光脉冲宽度为参量的第二分布图；从设定条件存储部读出预想在第一分布图存在非溶血红血球的分布频数极大点的第1预想分画面区域、预想在第一分布图存在溶血红血球的分布频数极大点的第2预想分画面区域和预想在第2分布图存在溶血红血球的分布频数极大点的第3预想分画面区域；根据由所述设定条件存储部读出的第1预想分画面区域和第1分布图的第1预想分画面区域内的频数极大点确定非溶血红血球的分布区域，根据由所述设定条件存储部读出的第2预想分画面区域和第1分布图的第2预想分画面区域内的频数极大点确定第1溶血红血球分布区域，根据从所述设定条件存储部读出的第3预想分画面区域和第2分布图的第3预想分画面区域内的频数极大点确定第2溶血红血球分布区域；以及根据所述第一和第二分布图计算关于有形成分的分析数据，其中，上述计算分析数据的运算步骤包括对非溶血红血球数R和溶血红血球数r计数，从而计算出总红血球数作为分析数据的步骤。

附图说明

图1是本发明的一个实施例的结构图。

- 图 2 是图 1 的主要部分的断面图。
- 图 3 是表示实施例的主要部分的框图。
- 图 4 是表示图 3 的主要部分的框图。
- 图 5 是表示实施例的主要部分的动作的流程图。
- 图 6 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 7 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 8 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 9 是表示实施例的动作的说明图。
- 图 10 是表示实施例的动作的说明图。
- 图 11 是表示实施例的动作的说明图。
- 图 12 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 13 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 14 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 15 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 16 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 17 是表示实施例的动作的分布图。
- 图 18 是表示实施例的直方图。
- 图 19 是实施例的红血球的直方图。
- 图 20 是表示实施例的散射图的分布区域的说明图。
- 图 21 是表示管型的外形图。
- 图 22 是实施例的散射光脉冲的波形图。
- 图 23 是实施例的荧光脉冲的波形图。
- 图 24 是实施例的非溶血红血球和溶血红血球及细菌的直方图。
- 图 25 是实施例的非溶血红血球和溶血红血球及细菌的直方图。

具体实施方式

下面，根据附图所示的实施例详细说明本发明。但并不因此而限制本发明。

图 1 是表示分析装置的主要部分的结构说明图，1 和 2 是阀，3 是从试样液容器（图中未示出）中吸引经过稀释、染色等前处理的试

样液的吸管，4是注射器，5是流动单元，6是试样喷嘴，7 a是第1单元，7 b是第2单元，8是阀，9是鞘液容器，10是将鞘液向第1单元7 a供给的供给口，11是具有图2所示的断面的连接第1单元7 a和第2单元7 b的细孔，包括测流孔状的部分(以后，称为测流孔进行说明)。

12是设在第1单元7 a上的不锈钢制的电极，13是设在第2单元7 b上的白金制的电极，14是设在第2单元7 b上的排液口，15是以电极12为阴极、以电极13为阳极连接在电极12和电极13之间的直流恒流电源，16是将电源15的输出电压放大作为信号29而输出的放大器。

另外，17是氩激光光源，18是聚光器，19是光束挡板，20是聚焦透镜，21是针孔，22是分色镜，23是滤光器，24是光电倍增管，25是光电二极管，26是从试样喷嘴6喷出的试样液流，30是具有针孔21的遮光板。

在这样的结构中，首先，将阀1、2打开指定时间时，利用负压试样液(在本实施例中，包含尿液中有形成分的试样液)从吸管3充满阀1、2之间。

其次，通过注射器4以一定流量将阀1、2之间的试样液向试样喷嘴6内推压，试样液从试样喷嘴6向第1单元7 a排出。

与此同时，通过打开阀8，向第1单元7 a供给鞘液。

这样，试样液便被鞘液所包裹，进而由测流孔11细束从而形成鞘流。测流孔11的断面形状如图2所示，具有一边d为100~300 μm的方孔，用光学玻璃(也包括石英玻璃)作成。

这样，通过形成鞘流，便可使试样液中预先包含的粒子一个一个地通过测流孔11排列成一串流动。通过测流孔11的试样液和鞘液从设在第2单元7 b上的排液口14排出。

电极12、13间的电阻由鞘液的电导率、测流孔11的孔尺寸(截面积)和孔长度、试样液的电导率、试样液的液流的直径决定。

通过使恒定电流从直流恒流电源15流过电极12、13之间，产生由

电极 12、13 间的电阻和电流值决定的直流电压。另外，当粒子通过测流孔 11 时，由于测流孔 11 的两端的电阻发生变化，所以，在电极 12、13 间发生的电压只在粒子通过中变化为脉冲状，其变化部分的最大值（脉冲的峰值）与通过测流孔 11 的粒子的大小成正比。该变化部分由放大器 16 放大后作为电阻信号 29（脉冲状的模拟信号）输出。

另一方面，从激光光源 17 发出的激光由聚光器 18 聚焦为椭圆形向流过测流孔 11 的试样液流 26 照射。该椭圆形的尺寸在试样的流动方向上与检测粒子直径同量级，例如约为 $10\ \mu\text{m}$ ，在与试样的流动方向正交的方向上远远大于检测粒子直径，例如约为 $100\sim 400\ \mu\text{m}$ 。

未照射到试样液中的粒子上而直接透过流单元 5 的激光被光束挡板 19 挡住。从受到激光照射的粒子发出的前方散射光和前方荧光由聚焦透镜 20 聚焦后通过遮光板 30 的针孔 21。并且，到达分色镜 22。

波长比散射光长的荧光直接透过分色镜 22，由滤光器 23 进一步滤除散射光后，由光电倍增管 24 检测，作为荧光信号 27（脉冲状的模拟信号）输出。另外，散射光由分色镜 22 反射后由光电二极管 25 接收，作为散射光信号 28（脉冲状的模拟信号）输出。

图 3 是处理按上述方式得到的荧光信号 27、散射光信号 28 和电阻信号 29 的分析部 100 的框图，参量运算部 200 具有放大器 31~33、直流再生电路 34、35、比较器 37、39、峰值保持电路 38、50、时钟脉冲发生器 52、计数器 42、44、A/D 变换器 43、45、51 和计数器用控制电路 46。47 是数据存储部，48 是数据处理部，49 是显示部。

下面，说明这种结构的信号处理动作的简要情况。

脉冲状的散射光信号 28 由放大器 32 放大后，由直流再生电路 35 固定为直流电平。从直流再生电路 35 输出的脉冲信号 S 2 在比较器 39 中与阈值 T_{h1} （参见图 22）进行比较，超过阈值 T_{h1} 的期间（脉冲宽度）F s c w 由计数器 44 作为散射光发光时间（散射光脉冲宽度）进行计时。散射光发光的最大值取入峰值保持电路 50，由 A/D 变换器 51 进行 A/D 变换后获得散射光强度 F s c。脉冲状的荧光信号 27 由放大器 31 放大后，由直流再生电路 34 固定为直流电平作为信

号 S 1 输出。信号 S 1 由比较器 37 与阈值 T h 2 (参见图 23) 进行比较, 超过阈值 T h 2 的期间由计数器 42 进行计时, 成为荧光发光时间 (荧光脉冲宽度) F 1 w。

同时, 荧光信号 27 的最大值由峰值保持电路 38 取入, 由 A / D 变换器 43 进行 A / D 变换后, 获得荧光强度 F 1。

脉冲状的电阻信号 29 由放大器 33 放大后, 由采样保持电路 40 保持峰值 (脉冲峰值), 由 A / D 变换器 45 变换为数字值。

数字化的各计数器 42、44 和 A / D 变换器 43、45、51 的输出信号存储到数据存储部 47 内, 同时传送给直方图及数据处理部 48, 进行粒子的辨别处理。

即, 根据分布图 (直方图或散射图) 进行红血球、管型、透明管型、有封入体的管型等的分类。并且, 对经过分类的粒子进行计数, 并换算为每 1 微升试样的数量。另外, 该结果与各种分布图一起在显示部 49 上进行显示。

图 4 是表示数据处理部 48 的结构框图。图 4 中, 61 是用于预先设定各种值及预想区域等条件的数据输入部, 例如由键盘及鼠标器构成。

另外, 61 a 是存储设定的各种条件的设定条件存储部。62 是根据数据存储部 47 存储的参量信息生成分布图即生成关于 F 1 - F s c、F s c w - F 1、F s c w - F 1 w 的各散射图及关于 F 1、F s c、F 1 w、F s c w 等的各直方图的分布图生成部, 63 是从由分布图生成部 62 生成的分布图抽出坐标及区域的抽出部。

64 是在由分布图生成部 62 生成的分布图中决定各粒子的分画面区域的分画面区域生成部, 65 是进行分画面区域内的粒子数的计数及各种运算的运算部, 66 是当在分画面及计数的结果中检测到异常时发出警告的警告部, 67 是判断在确定的分画面区域内存在的粒子的种类的判断部。并且, 运算部 65 的运算结果和警告部 66 发出的警告与由分布图生成部 62 生成的分布图一样在显示部 49 上进行显示。

下面，详细说明数据处理部 48 的主要动作。

(1) 分布图中分画面区域的确定

该分析装置为了将检测的粒子进行分类，在分布图中确定分画面区域，这里使用图 5 的流程图说明该处理的一例。

首先，利用分布图生成部 62 生成 F 1 - F s c 分布图（散射图），若显示为图 6 所示的那样时（S 1），如果存在设定条件存储部 61 a 存储的红血球的分布的频数极大点，就呼叫预想的预想分画面区域 S 0，如图 7 所示那样进行设定（S 2）。

另外，使用者也可以使用输入部 61 改变预想分画面区域 S 0。

其次，抽出部 63 在区域 S 0 中设定阈值，如图 8 所示的那样抽出频数超过该阈值具有比周围大的频数的点即极大点 P 1、P 2、... ..（S 3）。

并且，对该极大点 P 1 如图 9 所示的那样附加上假定是构成要求的分画面区域的一个点的标志（在图 9 中，用黑点表示）（S 4）。

然后，带标志的点（黑点）与其周围的点按频数进行比较，频数低的点如图 10 所示的那样附加上标志（S 5 ~ S 7）。反复进行该处理，当带标志的点的周围没有了频数低的点时（S 6），如图 11 所示，就将带标志的点的集合确定为区域 S 1。

对于有多个极大点的情况，也进行同样的处理。对于极大点 P 2，确定区域 S 2（S 9 ~ S 13），如图 12 所示，将区域 S 1 和区域 S 2 合并的区域确定为红血球分画面区域（S 14）。

对于其他种类的粒子（有形成分），同样也确定各分画面区域，利用分画面区域进行了分类的粒子的频数由运算部 65 进行计数，并在显示部 49 进行显示。

如上所述，本发明的分画面方式是开始先确定 1 个以上的极大点，然后利用与各相邻点的频数的比较来扩大区域的方式，所以，即使分布形状复杂，即使存在多个频数的极大点，另外，即使分布数少，也可以不受这些因素的影响而确定分画面区域。

另外，即使分布随分析装置的灵敏度变化等多少发生偏离，也可

以不受其影响而确定分画面区域。

此外，只要预先将分布图的坐标合并，便可减少处理对象的坐标，所以，可以简化处理程序，实现高速化分析。例如，如果将 4×4 的坐标合并为 1 个，分布图的坐标数就减少为 $1/16$ 。

(2) 溶血红血球的分析

在本发明中，进行以往未进行的溶血红血球的分析，所以，下面说明其分析顺序。

首先，分画面区域确定部 64 对由分布图生成部 62 生成的 F_{1-Fsc} 的分布图如图 13 所示的那样确定主要存在非溶血红血球的区域 A 和主要存在散射光强度 F_{sc} 比区域 A 的红血球低的溶血红血球的区域 B。

其次，利用输入部 61 设定存在散射光强度 F_{sc} 比区域 A 的红血球低的溶血红血球的区域 C（但是，在区域 C 中，链杆菌的出现频度低）。

然后，分画面区域确定部 64 对由分布图生成部 62 生成的 F_{scw-F1} 分布图如图 14 所示的那样确定存在溶血红血球的区域 D（但是，在区域 D 中能出现链杆菌）。

并且，运算部 65 分别计算在区域 A 中存在的非溶血红血球数 R 、在区域 B 中存在的溶血红血球数 r_1 、以及在区域 C 和区域 D 中同时存在的溶血红血球数 r_2 。

并且，利用下式计算溶血红血球数 r 和总红血球数 RBC 。

$$r = r_1 + r_2 \quad (1)$$

$$RBC = R + r \quad (2)$$

溶血红血球数 r 随时间而变化。例如，用 F_{sc} 的直方图（图 24）观察时，即使非溶血红血球数 R 与溶血红血球数 r 的比率是 80% 对 20%，该比率也随时间而变化，如图 25 所示，成为 20% 和 80%。

在图 25 中，由于细菌的频数分布 J 与溶血红血球数 r 的分布重叠部分大，所以，在图 25 那样的状态下，即使计数溶血红血球数 r ，也不可能高精度地进行计数。即，当溶血红血球数 r 的计数值大于指定

值时，就认为该计数值是不正确的值。

因此，区域C考虑溶血红血球随时间的变化，利用输入部61进行半固定地设定。

另外，运算部65按照 $h = r / (R + r)$ 计算溶血红血球比率h，当h大于指定值时，由溶血红血球的分布区域与细菌的分布区域相互重叠，所以，就视为分画面异常，警告部66就使显示部49显示该异常。

这样，按照本发明，由于计数了以往未测量的溶血红血球，所以，可以求出尿液中的总红血球数。另外，还可以跟踪其随时间的变化高精度地测量溶血红血球数。

(3) 分析异常(分画面)的警告

该分析装置具有警告上述分析(分画面)异常的功能，此外，当判定在同一分画面区域混合存在不同种类的粒子时，就视为不能进行分画面并进行警告。首先以草酸钙和红血球为例说明该处理顺序。

当利用分布图生成部62生成F1-Fsc分布图且分画面区域确定部64如图16那样确定了分画面区域X时，分画面区域确定部64就与预先设定的预想存在红血球的区域S0进行比较。草酸钙的区域X与区域S0几乎完全重叠，与区域S0相比，由于Fsc直到高水平存在，所以，当二者之差大于指定水平时，警告部66就发出由于存在草酸钙不可能进行红血球的分画面处理的警告。

另外，当存在DHA结晶时，如图17的F1-Fsc分布图所示的那样，由于横切设定的预想区域S0而存在，所以，只有红血球不能正确地进行分画面处理。

这时，对于由分布图生成部62生成的F1的直方图(图18)，警告部66将其频数的峰值a与a/5的频数的分布宽度b之比b/a和指定值进行比较。该指定值根据通常的红血球的直方图(图19)进行设定。因此，当b/a大于指定值时，警告部66就发出由于存在DHA结晶不可能进行红血球的分画面处理的警告。

(4) 管型的检测和细分类

利用对细胞膜和细胞核染色的染色法预先对尿液中的有形成分

(粒子)进行染色时,对于血球、上皮、细菌和结晶,散射光发光时间 F_{scw} 和荧光发光时间 F_{1w} 的比率基本上是不同的值,但是,管型的蛋白质部分由于染色微弱,其比率不同。

另外,包含内容物的管型由于内容物被进行了染色,所以,其比率将随内容物的密度而变化。

利用这种特性在该分析装置中进行管型的分类,同时将管型分为包含内容物的管型和不包含内容物的管型(透明管型)。

具体地说,就是如果图 21 所示的管型 Z 的尺寸 L 与图 22 所示的散射光脉冲宽度 F_{scw} 成正比,并且管型 Z 预先进行了染色,则内容物 Z 1、Z 2、Z 3 的尺寸 L_1 、 L_2 、 L_3 分别与图 23 所示的荧光信号的脉冲宽度 F_{1w1} 、 F_{1w2} 、 F_{1w3} 成正比。

另外,图 22 和图 23 的 T_{h1} 和 T_{h2} 是预先设定在图 3 的比较器 39、37 内的阈值。

因此,在该分析装置中,令

$$Flw = Flw1 + Flw2 + Flw3 \quad (3)$$

即,对于 1 个管型,当获得荧光脉冲宽度 F_{1w1} 、 F_{1w2} 、...
 F_{1wn} 时,就按下式计算从 1 个管型获得的脉冲宽度 F_{1w}

$$Flw = \sum_{i=1}^n Fli \quad (4)$$

在分布图生成部 62 根据这样获得的 F_{1w} 生成的 $F_{scw} - F_{1w}$ 分布图中,如图 20 所示,红血球分布区域 T 1、白血球分布区域 T 2 和上皮细胞分布区域 T 3 基本上排列在直线 L 1 上,管型的分布区域 T 4 则以直线 L 2 为界远离区域 T 1~T 3 而存在。

因此,判断部 67 将分布在直线 L 2 下侧的区域 T 4 确定为管型的分布区域。

另外,对于散射图的各坐标,当 F_{1w} / F_{scw} 的值小于直线 L 2 的斜率时,也可以将该坐标所属的区域确定为管型区域。

另外,通常根据内容物的含量多少将管型分为含内容物管型和不

含内容物管型（透明管型）。

因此，如果利用输入部 61 将成为分类基准的直线 L 3 设定为图 20 所示的那样，则判断部 67 就以该直线 L 3 为界将上侧区域 T 4 a 判定为含内容物管型的分布区域，将下侧区域 T 4 b 判定为透明管型的分布区域。

按照本发明，可以识别溶血红血球与细菌，所以，可以计数溶血红血球和总红血球数。

图.2

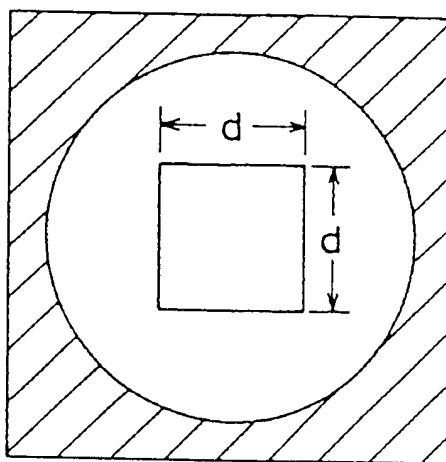


图.3

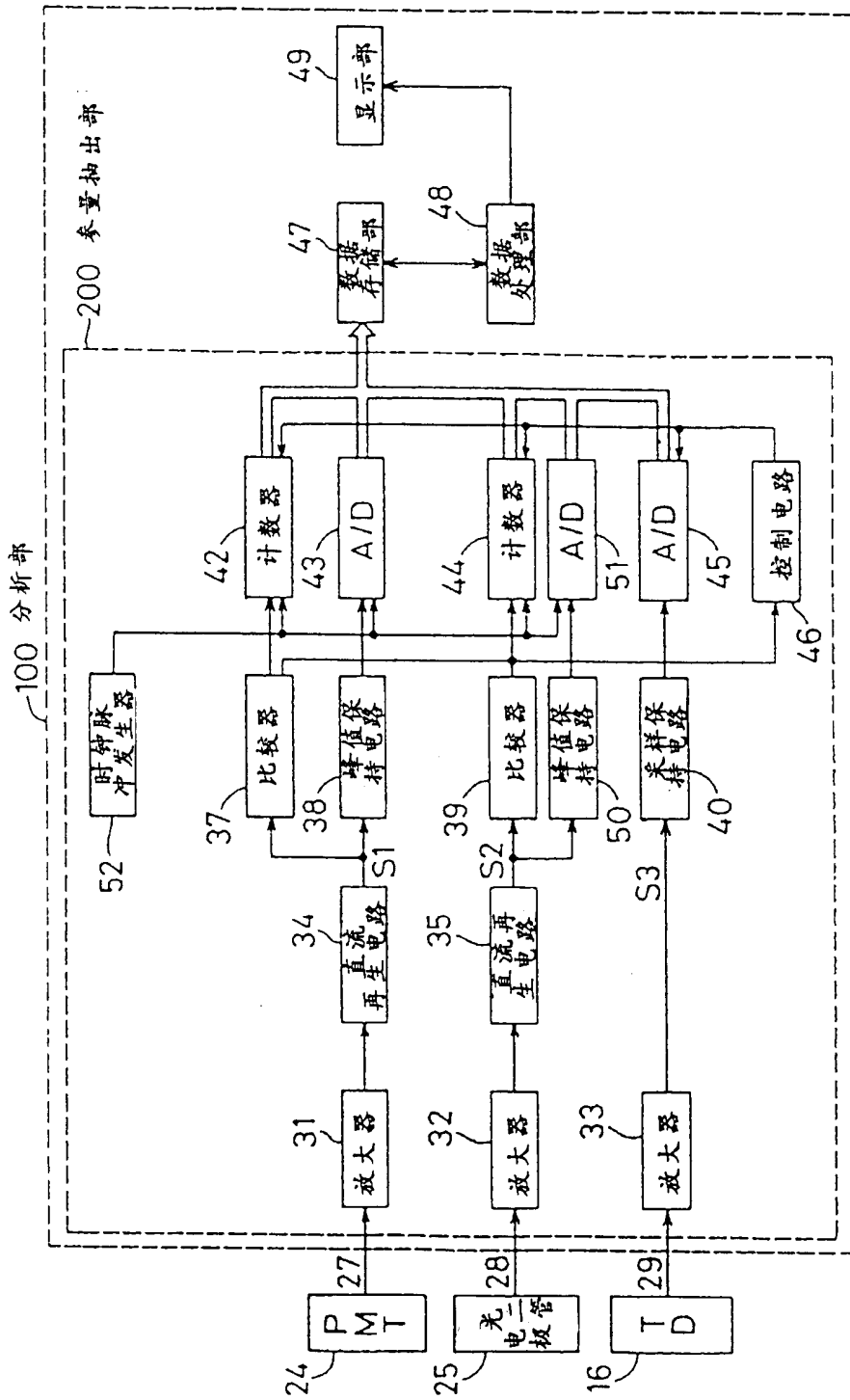


图.4

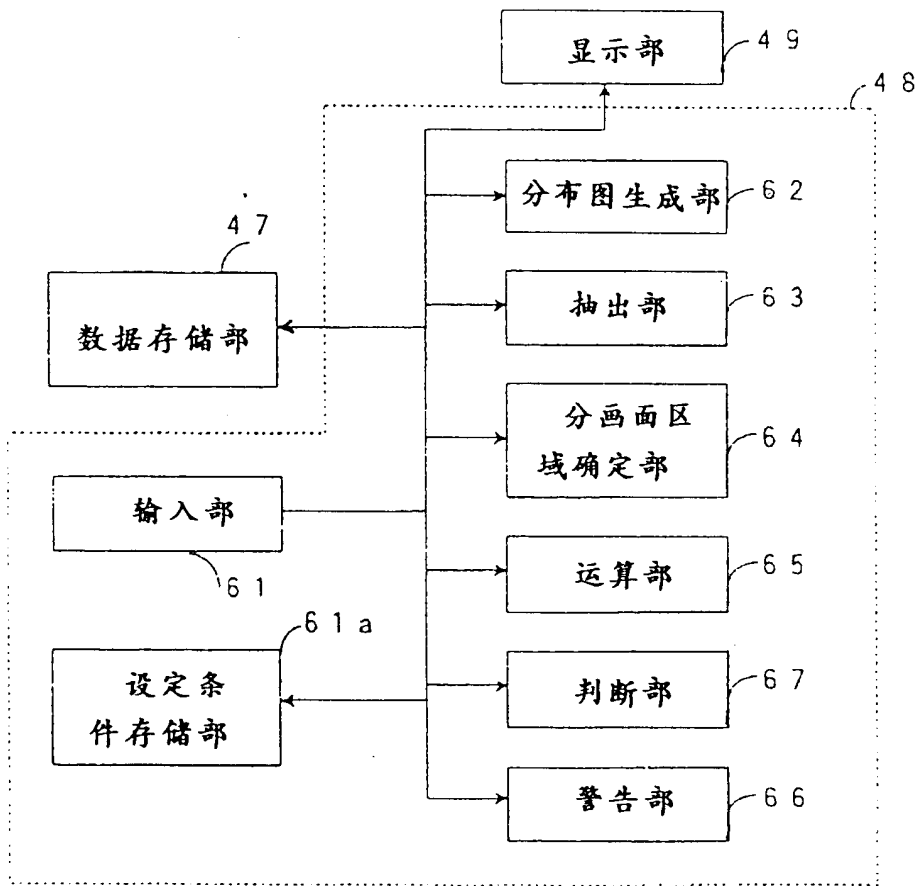


图.5

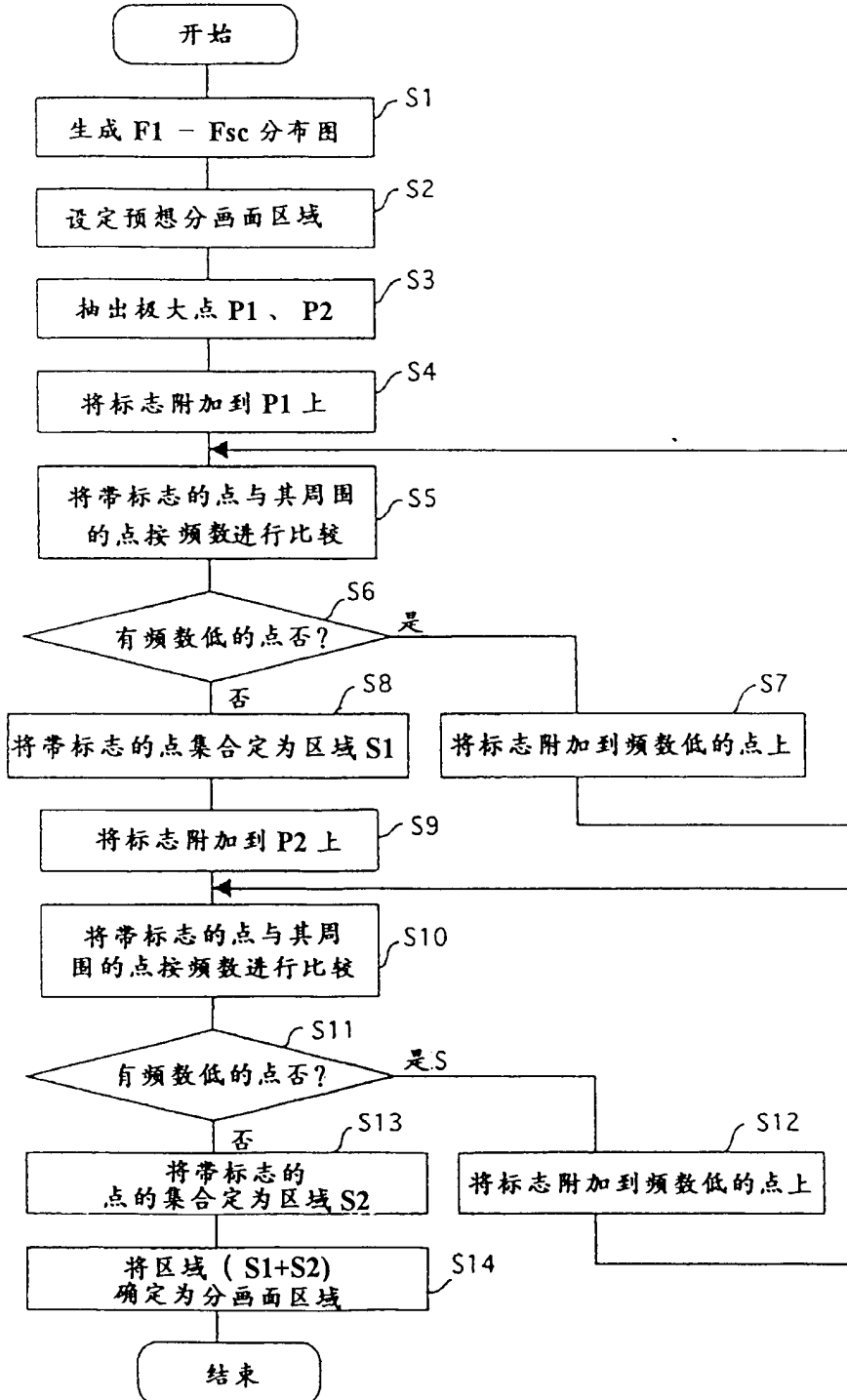


图.6

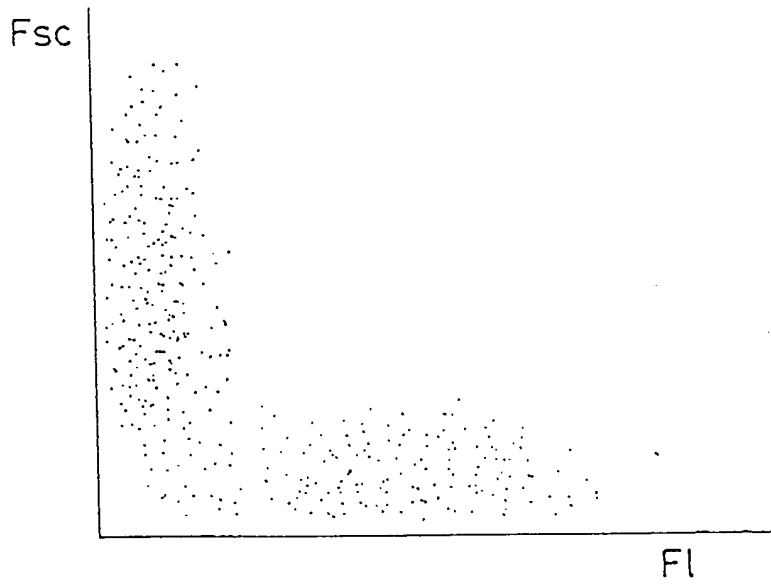


图.7

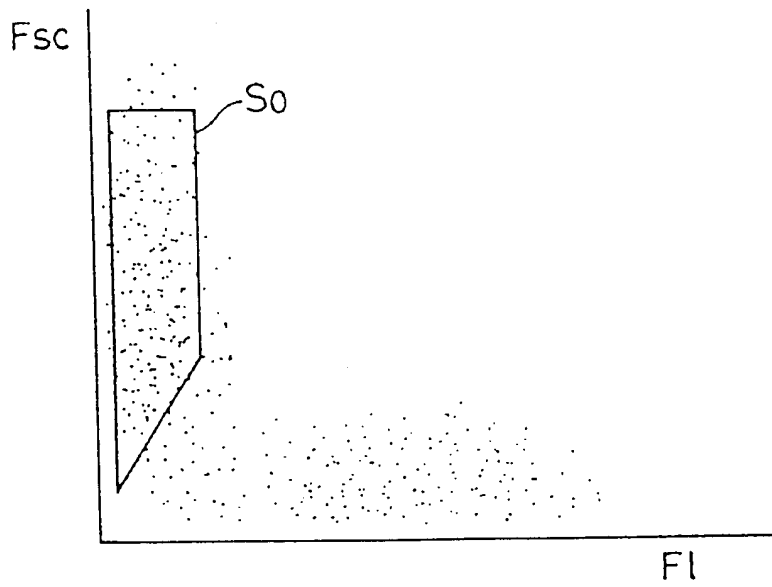


图.8

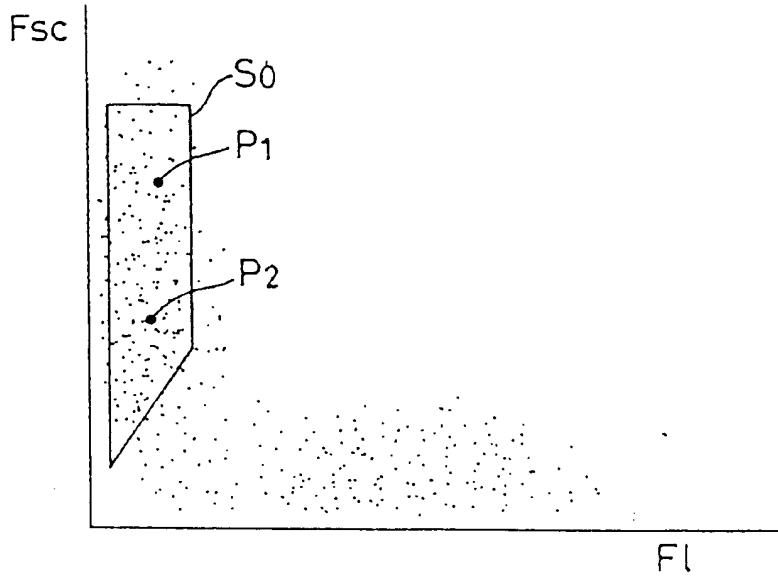


图.9

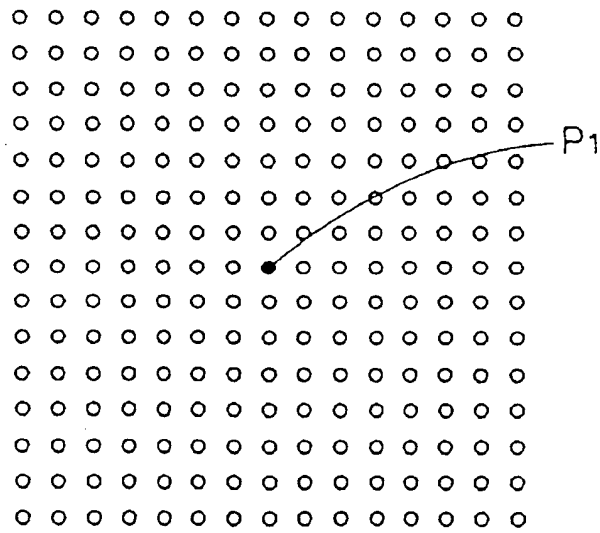


图.10

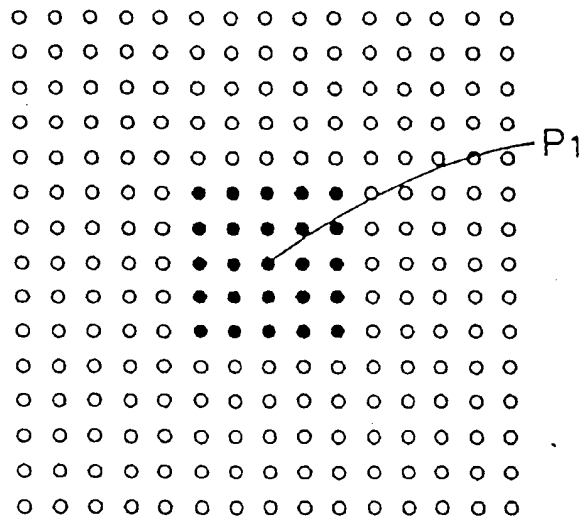


图.11

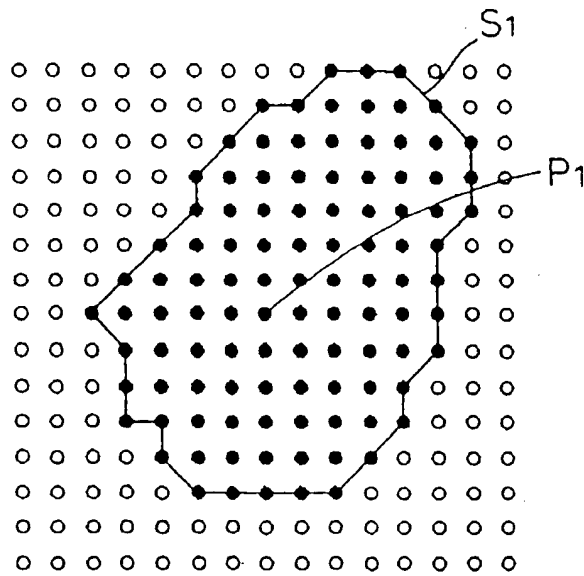


图.12

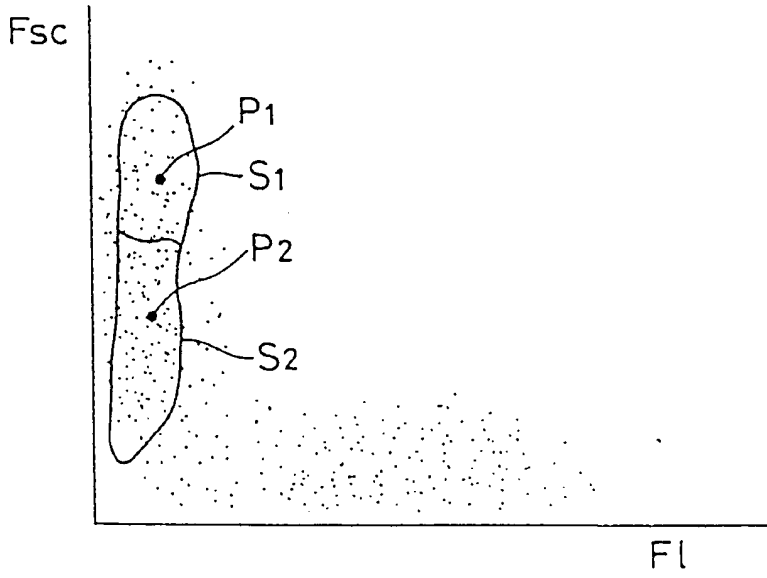


图.13

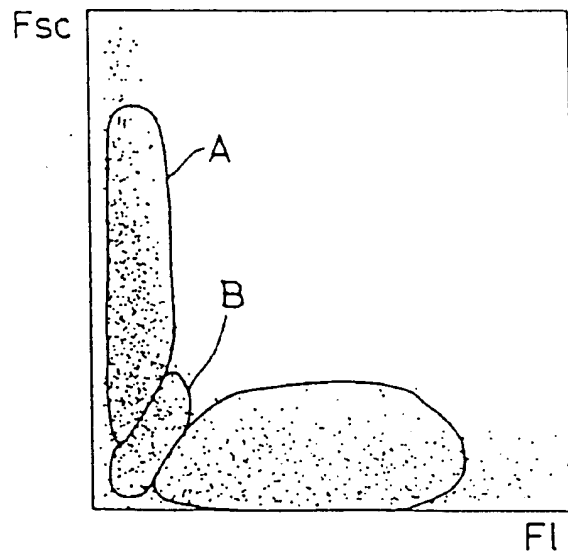


图.14

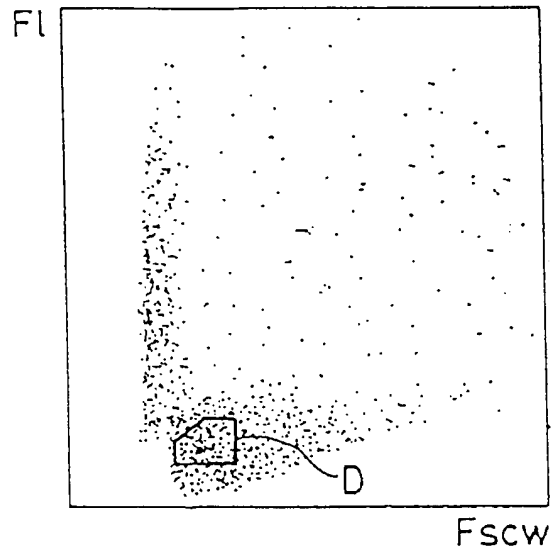


图.15

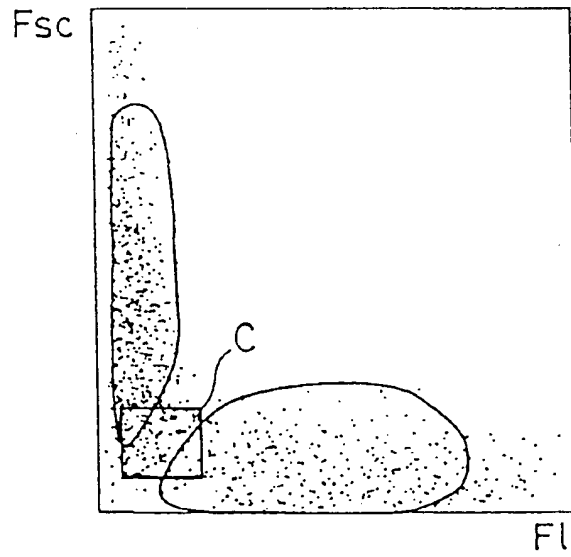


图.16

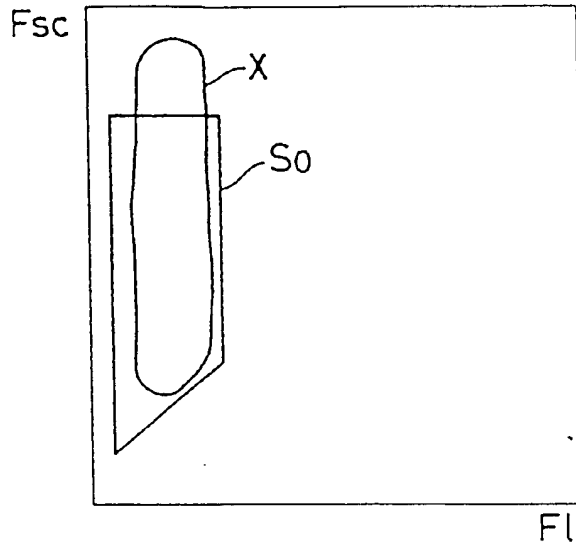


图.17

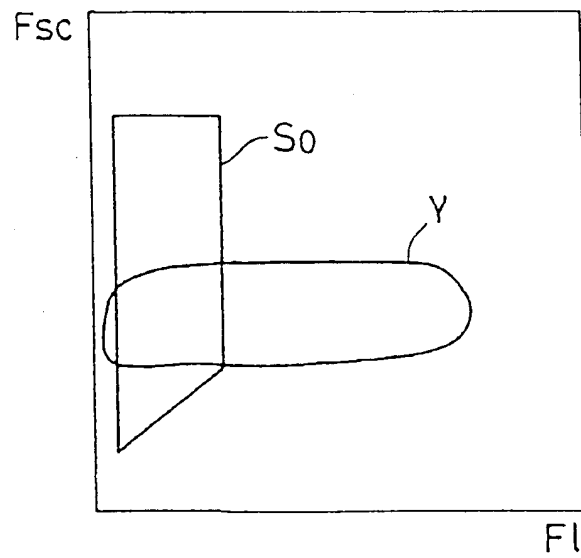


图.18

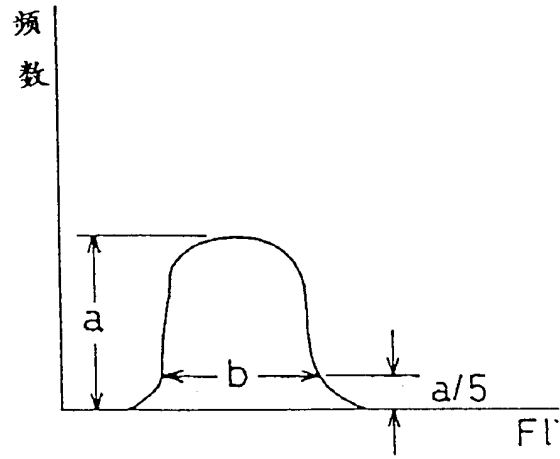


图.19

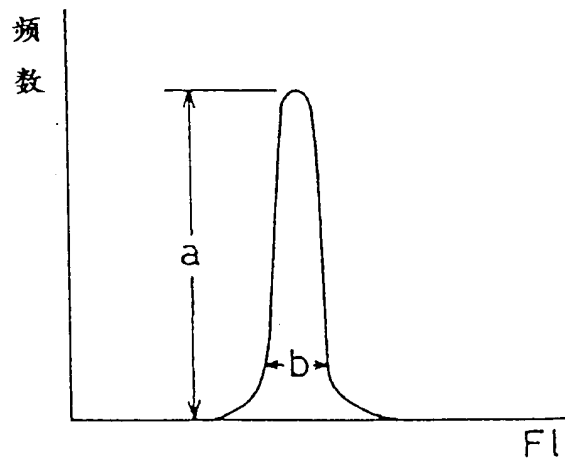


图.20

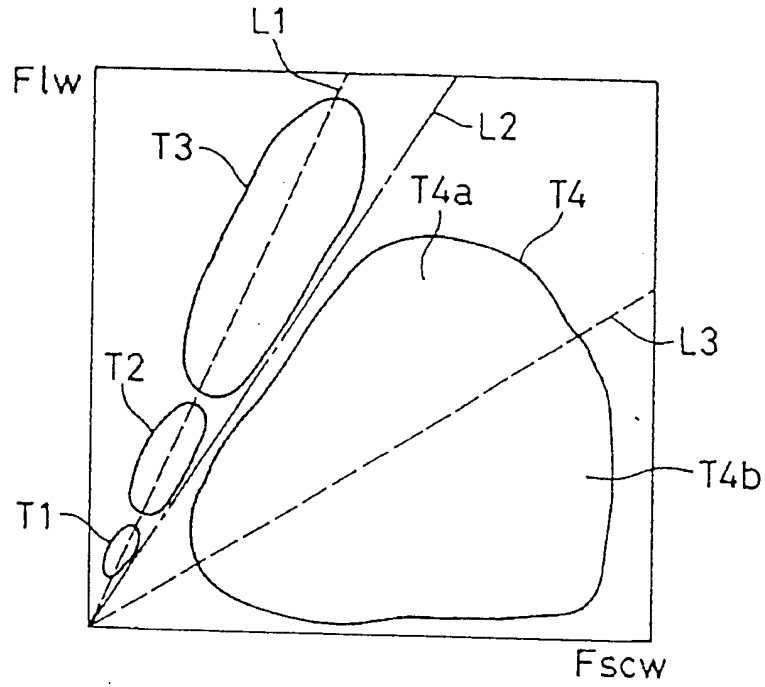


图.21

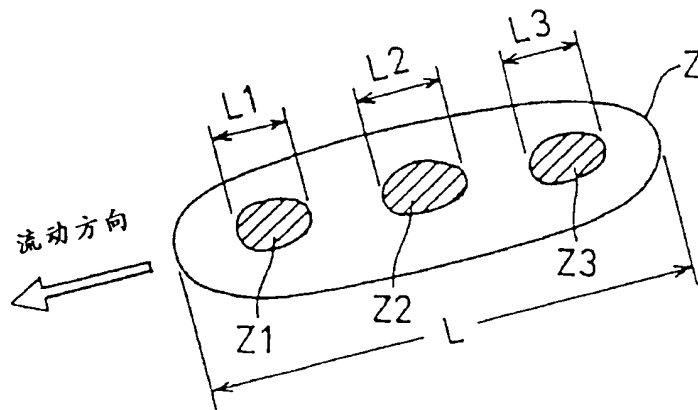


图.22

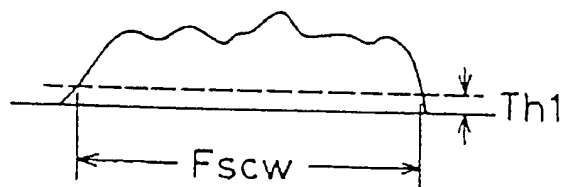


图.23

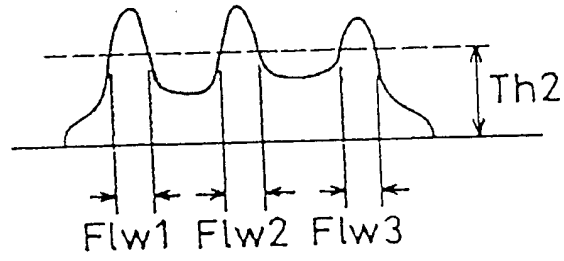


图.24

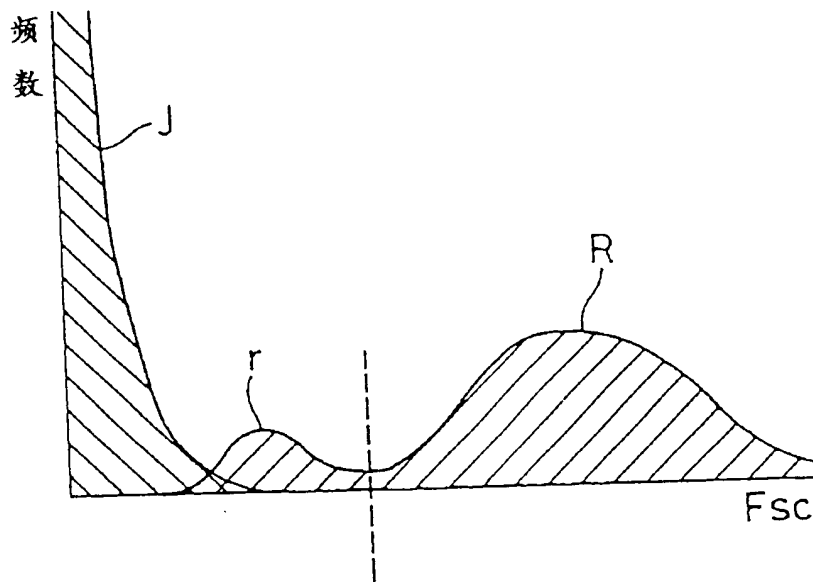


图.25

