

(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
2012 年 11 月 22 日(22.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/157206 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/75 (2006.01) G01N 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/003018
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 9 日(09.05.2012)
- (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 2011-107837 2011 年 5 月 13 日(13.05.2011) 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]; 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目 2 番 1 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 足立 作一郎(ADACHI, Sakuichiro) [JP/JP]; 〒1858601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 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大字市毛 8 8 2 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). 山崎 創(YAMAZAKI, Hajime) [JP/JP]; 〒

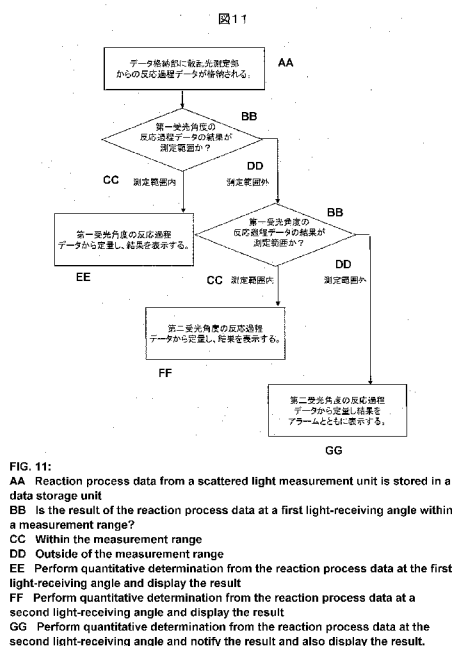
3128504 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP). 芝 正樹(SHIBA, Masaki) [JP/JP]; 〒3128504 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内 Ibaraki (JP).

- (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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: AUTOMATIC ANALYSIS DEVICE

(54) 発明の名称: 自動分析装置



量結果を表示する。

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to obtain desired quantitative determination results for measurements having a broad dynamic range and for measurements having a high degree of sensitivity without altering device configurations or reagents. The present invention provides an automatic analysis device which measures time sequential data on the quantity of scattered light as reaction process data, and quantitatively determines the concentration of a measured substance from changes in the quantity of light. The automatic analysis device comprises a function for selecting reaction process data used for quantitative determination, from among the reaction process data obtained by measuring using a plurality of optical receivers at different angles. As a result of using this function, data is selected from among the reaction process data obtained by measuring using the plurality of optical receivers at different angles, in accordance with the concentration of the measured substance and by prioritizing high sensitivity or dynamic range, and the result of the quantitative determination is displayed.

(57) 要約: 本発明では、ダイナミックレンジの広い測定と、高感度の測定とについて、装置構成や試薬の変更無しに、所望の定量結果を取得することを目的とする。そこで、本発明では、散乱光量の時間系列データを反応過程データとして測定し、光量の変化から測定物質の濃度を定量する自動分析装置において、複数の異なる角度の受光器で測定した反応過程データの中から、定量に用いる反応過程データを選択する機能を持つ自動分析装置を提供する。この機能を用いることにより、測定対象の濃度、また、感度を優先させる高感度優先か、ダイナミックレンジ優先かに応じ複数の異なる角度の受光器で測定した反応過程データの中からデータを選択して定



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

技術分野

[0001] 本発明は、サンプルに含まれる測定物質の濃度を測定する分析装置、例えば血液や尿に含まれる測定物質の濃度を定量する自動分析装置に関する。

背景技術

[0002] 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、特定波長の透過光量の変化から吸光度を算出し、ランベルト・ベールの法則に従い測定物質の濃度を定量する自動分析装置が広く用いられている（例えば特許文献1）。これらの装置においては、回転と停止を繰り返すセルディスクに、反応液を保持する多数のセルが円周上に並べられ、セルディスク回転中に所定位置に配置された透過光測定部により15秒程度の間隔で約10分間、セル内の反応液を透過した透過光量の時間系列データを反応過程データとして測定し、光量の変化から吸光度を算出し測定物質の濃度が定量される。

[0003] 自動分析装置で測定される反応には主に基質と酵素との呈色反応と、抗原と抗体との免疫凝集反応の2種類がある。前者の反応を用いた分析は生化学分析と呼ばれ、検査項目としてLDH（乳酸脱水素酵素）、ALP（アルカリホスファターゼ）、AST（アスパラギン酸オキシグルタル酸アミノトランフェナーゼ）などがある。後者の反応を用いた分析は免疫分析と呼ばれ、検査項目としてCRP（C反応性蛋白）、IgG（免疫グロブリン）、RF（リウマトイド因子）などがある。後者で測定される測定物質の中には、血中濃度が低い低濃度領域において定量が要求される検査項目が存在し、そのような項目では、表面に抗体を感作（結合）させたラテックス粒子を増感剤として用いたラテックス免疫分析が用いられる。ラテックス免疫分析では、測定物質によりラテックス粒子同士を凝集させて生成した凝集体に光を照射し、散乱されずに透過した透過光量を測定する。一定時間経過後の凝集体の大きさは測定物質の濃度が高いほど大きくなるため、反応過程データとして

測定した光量から測定物質の濃度を定量できる。

[0004] 近年ラテックス免疫分析のさらなる高感度が望まれている。これまでに自動分析装置用に多数の試薬が開発されてきたが、通常分析用試薬と高感度対応試薬の2通りの試薬があり、ユーザーは用途により試薬を選択する必要があった。また装置としてはラテックス免疫分析のさらなる高感度化として、これまでに透過光を測定するのではなく、散乱光を測定することが試みられてきた。例えばダイアフラムを用いて透過光と散乱光とを分離し吸光度と散乱光を同時に計測するシステム（特許文献2）等が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許第4451433号明細書
特許文献2：特開2001-141654号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 散乱光測定では、透過光測定に比べ、低濃度領域であっても光量の変化を大きく検出することが可能となる一方、透過光にくらべ光量が少ないためにごみや気泡からのノイズを受けやすいといった問題があった。特に自動分析装置では反応液の温度安定化のためにセル周囲に恒温流体を循環させており、ごみや気泡が存在しやすい。そのような状況下においても高感度に測定できる構成はなかった。

[0007] また高感度に測定できたとしても、散乱光測定は高濃度領域において光量の変化が小さくダイナミックレンジ（定量可能範囲）が狭まることが問題となっていた。例えば特許文献2では低濃度領域での計測を可能とする構成であるものの、ダイナミックレンジを拡大させる技術はこれまで開示されていなかった。

[0008] 結果、散乱光測定において、ごみや気泡の影響が少なくダイナミックレンジを拡大させる構成は開示されていなかった。ユーザーは同一の検査項目で

あっても、ダイナミックレンジの広い通常検査と、低濃度領域での定量性が良い高感度検査では、試薬もしくは装置を変更する必要がある、これらを同一の装置・試薬で一回の測定により達成したものは無かった。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明では、散乱光量の時間系列データを反応過程データとして測定し、光量の変化から測定物質の濃度を定量する自動分析装置において、複数の異なる角度の受光器で測定した反応過程データの中から、定量に用いる反応過程データを選択する機能を持つ自動分析装置を提供する。この機能を用いることにより、測定対象の濃度、また、感度を優先させる高感度優先か、ダイナミックレンジ優先かに応じ複数の異なる角度の受光器で測定した反応過程データの中からデータを選択して定量結果を表示する。

[0010] すなわち、本発明の自動分析装置の代表的な構成としては、サンプルと試薬とが混合した反応液を収めるセルと、セルを円周上に保持し、回転と停止を繰り返すセルディスクと、セルに光を照射する光源と、セルに収められた反応液による散乱光を異なる受光角度でそれぞれ受光する複数の受光器と、複数の受光器により測定された反応液の反応過程データを処理するデータ処理部と、データ処理部による処理結果を出力する出力部とを有し、データ処理部は、複数の受光器の受光角度に関する情報を備え、複数の受光器により測定された反応過程データの中から、複数の受光器の受光角度に関する情報に基づいて、反応液の定量値の出力に用いる反応過程データを選択し、選択された反応過程データにより計算された反応液の定量値を出力することを特徴とする。

発明の効果

[0011] 本発明により装置・試薬を変更することなく、高感度検査とダイナミックレンジを優先させる検査の両方の用途に合わせた定量測定を行うことが可能となる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]受光角度ごとの散乱光量の粒径依存性（粒径 $1.2\mu\text{m}$ まで）を示す図

[図2]受光角度ごとの散乱光量の粒径依存性（粒径 $0.4\mu\text{m}$ まで）を示す図

[図3]気泡からの平均的な散乱光量の大きさ（ノイズ）の受光角度依存性を示す図

[図4]気泡からのノイズに対する耐性（S/N比）の受光角度依存性を示す図

[図5]自動分析装置の全体構成例を示す概略図

[図6]散乱光測定部の概略図

[図7]設定画面の例

[図8]実施例1のフローチャート

[図9]設定画面の例

[図10]受光角度 20° 、 30° におけるCRP試薬を用いて測定した反応過程データ

[図11]実施例2のフローチャート

[図12]設定画面の例

[図13]定量結果表示の例

発明を実施するための形態

[0013] 以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

実施例 1

[0014] 散乱光を測定する複数の受光角度として、光源から出射される光に対し 20° 、 30° の位置に受光器を配置し、ダイナミックレンジ優先か、高感度優先かをユーザーが指定し、その指定に応じた受光角度において測定された反応過程データに基づいて定量結果を表示する場合を説明する。

[0015] 図5は、本発明による自動分析装置の全体構成例を示す概略図である。本自動分析装置は、散乱光測定回路を搭載している。自動分析装置は主にサンプルディスク3、試薬ディスク6、セルディスク9の3種類のディスクと、これらのディスク間でサンプルや試薬を移動させる分注機構、これらを制御する制御回路23、透過光測定回路24、散乱光測定回路25、測定したデータを処理するPC（コンピュータ）等のデータ処理部26内の解析部、制御データ・測定データ・解析に用いるデータ・解析結果データを格納するデ

ータ格納部、データ格納部に対しデータを入出力するインターフェースである入力部 27、出力部 28 からなる。

[0016] サンプルディスク 3 には、サンプル 1 を収めたサンプルカップ 2 を円周上に複数配置する。試薬ディスク 6 には、試薬 4 を収めた試薬ボトル 5 を複数配置する。セルディスク 9 には、内部でサンプル 1 と試薬 4 とを混合させ反応液 7 とするセル 8 を円周上に複数配置する。サンプル分注機構 10 は、サンプルカップ 2 からセル 8 にサンプル 1 を一定量移動させる。試薬分注機構 11 は、試薬ボトル 5 からセル 8 に試薬 4 を一定量移動させる。攪拌部 12 は、セル 8 内で、サンプル 1 と試薬 4 を攪拌し混合させる。洗浄部 14 は、分析の終了したセル 8 から反応液 7 を排出し洗浄する。洗浄されたセル 8 には再びサンプル分注機構 10 から次のサンプル 1 が分注され、試薬分注機構 11 から新しい試薬 4 が分注され、別の反応に使用される。セル 8 は温度・流量が制御された恒温槽内の恒温流体 15 に浸漬されており、セル 8 及びその中の反応液 7 が一定温度に保たれた状態で移動される。恒温流体 15 には水を用い、恒温流体温度は制御回路により $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ に温調される。セルディスク円周上の一部に透過光測定部 13 と散乱光測定部 16 を備え付けられる。

[0017] 透過光測定部 13 は、例えばハロゲンランプ光源からの光をセル 8 に照射し、透過した光を、回折格子で分光後、フォトダイオードアレイで受光する構成とすることができる。受光する波長は例えば 340 nm, 405 nm, 450 nm, 480 nm, 505 nm, 546 nm, 570 nm, 600 nm, 660 nm, 700 nm, 750 nm, 800 nm である。これらの受光器に入射した透過光量データは透過光測定回路を通じて PC 内のデータ格納部に送られる。

[0018] 散乱光測定部 16 の概略を図 6 に示す。光源としては例えば LED 光源等を用いることができ、ここで示す LED 光源ユニット 17 からの照射光 18 を移動中のセル 8 に照射し、透過光 19 を散乱光測定部内の透過光受光器 20 で受光する。LED 光源ユニット 17 では照射光波長として例えば 700

n mを用いることができる。本実施例では光源としてLEDを用いたが、レーザやキセノンランプ、ハロゲンランプでも良い。光軸に対して空気中において角度 20° 、 30° だけ離れた方向の散乱光21a、21bをそれぞれ散乱光受光器22a、22bで測定する。この散乱光受光器は、セルディスクの回転によるセルの移動方向に対して概ね垂直な面内に配置される。ここでは、角度の基準位置として、セル内を光が通過する長さの中央部を起点とした。反応液からの散乱光を受光する手段として、散乱角度の異なる受光器を備えるようにすればよい。

[0019] それぞれの角度に受光器としてフォトダイオードを配置したが、受光器を内部に多数保持する単体のリニアアレイを配置し複数角度の散乱光を受光する構成であってもよい。これにより、受光角度の選択肢を広げることができる。また受光器でなくファイバやレンズなどの光学系を配置し、別位置に配置された散乱光受光器に光を導いても良い。

[0020] サンプル1中のある測定物質の濃度定量は、次の手順で行われる。まず、サンプル分注機構10によりサンプルカップ2内のサンプル1をセル8内に一定量分注する。次に、試薬分注機構11により試薬ボトル5内の試薬4をセル8内に一定量分注する。これら分注の際は、サンプルディスク3、試薬ディスク6、セルディスク9は制御回路の制御下にそれぞれの駆動部によって回転駆動され、サンプルカップ2、試薬ボトル5、セル8を分注機構のタイミングに合わせて移動する。続いて、セル8内のサンプル1と試薬4とを攪拌部12により攪拌し、反応液7とする。反応液7からの透過光及び散乱光は、セルディスク9の回転中に、透過光測定部13及び散乱光測定部16の測定位置を通過するたびに測定され、透過光測定回路、散乱光測定回路を介して順次データ格納部に反応過程データとして蓄積される。一定時間、例えば約10分間測定後、洗浄機構14によりセル8内を洗浄し、次の検査項目の分析を行う。その間、必要であれば別の試薬4を試薬分注機構11によりセル8内に追加して分注し、攪拌部12により攪拌し、さらに一定時間測定する。これにより一定の時間間隔を持った反応液7の反応過程データが得

ータ格納部に格納される。格納された散乱光測定部の受光角度別の反応過程データから、解析部において一定時間の反応による光量の変化を求め、あらかじめデータ格納部に保持された検量線データに基づき、定量結果が算出され、出力部より表示される。各部の制御・分析に必要なデータは、入力部からデータ格納部に入力される。各種格納部のデータや結果、及びアラームは出力部により表示等にて出力される。

[0021] 図7に実施例1における測定前ユーザー設定画面の一例を示す。ユーザーは検体番号、検体ポジションで指定したサンプルディスク中のサンプルに対し、検査項目名を指定する。ユーザーは定量方法としてあらかじめ高感度優先か、ダイナミックレンジ優先かを選択する。これにより定量時に使用する反応過程データの受光角度が選ばれる。ここでは、高感度優先させる場合として受光角度 30° の反応過程データを用いて定量するようにし、ダイナミックレンジを優先させる場合として 30° よりも小さい受光角度 20° の反応過程データを用いて定量するように設定する例を示す。そして、ユーザーの高感度優先の選択に基づいて、受光角度 30° の反応過程データを用いて定量結果を出すような設定となっている。

[0022] 尚、定量時に使用する反応過程データとして指定する受光角度は、あらかじめ試薬ごとに試薬メーカーにより推奨されたパラメータを基にユーザーが入力するようにしてもよい。また、定量に用いる反応過程データを取得する受光角度について、ここではユーザーにより指定入力する場合を示しているが、装置側において予め自動で設定されるようにしておいてもよい。

[0023] 実施例1における測定後の定量結果を表示するまでのフローを図8に示す。測定後、データ格納部受光角度ごとの反応過程データが収集され、データ格納部に格納される。次に上記のユーザーの設定画面で高感度優先かダイナミックレンジ優先かどちらを優先させているかを確認する。ここでは、高感度優先を選択されているので、設定されている受光角度 20° における反応過程データを用い、データ格納部に格納された指定された受光角度の検量データを用いて定量し結果を表示する。

[0024] 散乱光測定における受光角度ごとのダイナミックレンジを比較するため、図1に水中に存在するポリスチレンの単一粒子（屈折率1.59）に波長600-800nmの光を照射した際に発せられる散乱光量の粒径依存性を、受光角度ごとに示す。反応液からの散乱光量は、簡単には単一粒子の散乱光量から推測できる。受光角度は照射光の光軸と受光光軸とのなす角であり、空气中において照射光軸より20°、25°、30°、35°離れた角度とした。また角度分解能は2.5°とした。すなわち、20°の受光角度の場合実際には17.5°から22.5°の範囲の散乱光の平均光量を計算した。これらの計算はMie散乱理論を用いて計算した。Mie散乱理論は例えば下記の非特許文献に記載されている。

<非特許文献>

C. F. Bohren, D. R. Huffman, Absorption and Scattering of Light by Small Particles, J. Wiley & Sons, 1983。

[0025] 自動分析装置の試薬に含まれるラテックス粒子は0.1μm~0.4μmと考えられる。ラテックス免疫分析ではサンプルに含まれる測定物質濃度の高い高濃度領域ほど、一定時間経過後の反応液中に含まれる凝集体（散乱体）の大きさは大きくなり、その凝集体の大きさは0.8μm以上に大きくなると考えられる。従って、0.8μm以上の粒径変化を測定できる受光角度が、高濃度領域まで測定範囲の広い受光角度といえる。図1において受光角度35°の散乱光量は粒径0.8μm以上では散乱光量の増大分が少ないが、20°方向では0.8μm以上、少なくとも粒径1.2μmまで散乱光量が増大しており、より小さい受光角度ほど粒径が大きくなっても散乱光量が増大し、高濃度領域まで測定範囲が広いこと傾向があることがわかる。特に粒径0.8μm以上の凝集反応の測定では20°、25°の角度が30°、35°の受光角度の測定よりも有利であることがわかる。このように、より小さい受光角度で測定した反応過程データを定量に用いることでダイナミックレンジを広くした測定が可能となる。

[0026] 次に、低濃度領域における感度を受光角度ごとに比較する。低濃度領域では凝集体の粒径はほぼ試薬のラテックス粒子の粒径と変わらないと考えられる。仮に試薬の粒径を0.1μmとし、凝集体を粒径0.4μm程度と考える。図2

に粒径 $0.1\mu\text{m}$ から $0.4\mu\text{m}$ 程度までの散乱光量の粒径依存性を角度ごとに比較する。図2より $20^\circ \sim 35^\circ$ の角度においては受光角度が変わっても粒径 $0.1\mu\text{m}$ から $0.4\mu\text{m}$ 程度までの散乱光量に大きな差がないことがわかる。すなわち低濃度での粒径変化に対する光量の変化(シグナル)はどの角度も同程度であることがわかる。

[0027] 低濃度領域においては光量の変化(シグナル)が小さいために、ノイズの考慮も必要である。低濃度領域におけるノイズを受光角度ごとに比較するため、仮に恒温流体に数十ミクロンオーダーの気泡が存在すると考え、10ミクロンから40ミクロン程度の気泡の平均的な、散乱光量の角度依存性を図3に示す。図3より受光角度が小さいほど気泡からの散乱光が入りやすくノイズが大きいと考えられる。シグナルとノイズの比を考えるため、ラテックス粒子の粒径 $0.1\mu\text{m}$ のとき、散乱光がラテックス粒子 10^9 個分得られたときのシグナルと、ノイズの比をS/N比として、S/N比の角度依存性を図4に示す。

[0028] 図4より 35° 方向の方が 20° 方向より、S/N比が大きくなることが示唆される。これより低濃度領域用の受光角度としては 30° 、 35° など、相対的に大きな角度の方がS/N比として有利であるが、高濃度領域用の受光角度としては図1からも考えて大きな粒径変化を測定できる 20° 、 25° など小さな角度での測定が有利であることがわかる。

[0029] 以上の検討により高感度が必要な場合には 30° 、 35° など相対的に大きな角度を定量に用いるが、ダイナミックレンジを優先させたい場合 20° 、 25° など相対的に小さな角度を定量に用いることが有効であることがわかる。また、低濃度領域であれば 30° 、 35° など相対的に大きい受光角度を用いて定量し、高濃度領域においては 20° 、 25° など相対的に小さな受光角度を用いて定量することが有効であることがわかる。

実施例 2

[0030] 散乱光を測定する複数の受光角度として、光源から出射される光に対し 20° 、 30° の位置に受光器を配置し、反応過程データから一定時間の光量の変化として算出される結果が閾値下限と閾値上限で規定される測定範囲外に達

した場合に、定量値を算出するために用いる反応過程データの受光角度を自動的に選択し、ダイナミックレンジが拡大する場合を説明する。

[0031] 基本的な条件は実施例1と同様であるが、測定前のユーザーの設定画面と測定後の定量結果を表示するまでのフローが異なる。

[0032] 図9に実施例2における測定前のユーザー設定画面の一例を示す。ユーザーは検体番号、検体ポジションで指定したサンプルディスク中のサンプルに対し、検査項目名を指定する。ユーザーは定量に用いる散乱光用受光器について、あらかじめ第一優先、第二優先の受光角度を設定する。ここでは、第一優先で指定した角度にて基本的に定量するが、第一優先で指定した受光角度で反応過程データの結果が閾値下限、閾値上限にて規定される測定範囲外の値を示した場合には、次の受光角度である第二受光角度にて定量値を算出する。これらの反応過程種類である受光角度は、あらかじめ試薬ごとに試薬メーカーにより推奨されたパラメータを基にユーザーが入力するようにしてもよい。また、装置側において予め自動で設定されるようにしておいてもよい。

[0033] 本実施例では第一優先とする受光角度を 30° 、第二優先とする受光角度を 20° とし、第一優先の受光角度の方が第二優先の受光角度よりも大きな角度を指定した。これにより、より高感度な測定が可能となる。ダイナミックレンジを優先させる場合には第一優先とする受光角度を 20° とし、第二優先とする受光角度を 30° としてもよい。またこれらをユーザーが指定せずに、ユーザーが高感度優先か、ダイナミックレンジ優先かを指定するだけで自動的に反応過程データにおいて散乱光量が閾値以上に達した場合に切り替えてもよい。また切り替えた場合は、定量値を表示する際に、定量に使用した受光角度も同時に表示する。これによりユーザーは定量値に用いた受光角度を簡単に認識できる。

[0034] また、それぞれの角度における閾値の上限値と下限値も入力されている。ここでは、閾値が散乱光量に基づいて設定されており、 30° のときの下限は0、上限値として1.0が入力され、 20° のときの下限は0.8、上限値としては10.

0が入力されている。図10にCRP試薬を用いて測定したCRP 18mg/dLの20°、30°の受光角度における反応過程データを示す。高感度優先の30°においては散乱光量(A.U.)が1.0程度まで直線性があるが、それ以上は反応曲線が鈍化している。そのため、30°方向で閾値上限を1.0とし、それ以上に散乱光量が達した場合は、より小さい角度として第二優先の受光角度に切り替え定量することとした。また第二優先の受光角度についても定量できる範囲をあらかじめ測定し、閾値下限を0.8、閾値上限を10.0として指定した。

[0035] 実施形態2における測定後の定量結果を表示するまでのフローを図11に示す。データ格納部に散乱光測定部からの各受光器に応じた反応過程データが格納される。そして、第一受光角度の反応過程データの結果（一定時間での光量の変化）が閾値上限もしくは下限で指定される測定範囲内か、範囲外かを確認する。ここで、測定範囲内の場合は第一優先の受光角度の反応過程データから定量し、結果を表示する。測定範囲外の場合は第二優先の受光角度の反応過程データが、閾値上限もしくは下限で指定される測定範囲か確認する。測定範囲内であれば第二優先の受光角度の反応過程データ定量し結果を表示する。測定範囲外であれば第二優先の受光角度の反応過程データから定量した結果と閾値以上を示すアラームを同時に表示する。

[0036] 尚、ここでは散乱光受光器が2つの場合について説明しているが、受光器が3以上の場合に、第三以上の優先順位を設定することも可能である。

実施例 3

[0037] 指定した受光角度の反応過程データからそれぞれ定量し、それらの定量値が一定の値以上異なる場合には、定量値により優先して表示すると指定された受光角度の結果を表示する場合を説明する。

[0038] 基本的な条件は実施例2と同様であるが、測定前のユーザーの設定画面と測定後の定量結果を表示するまでのフローが異なる。

[0039] 図12に実施例3における測定前のユーザー設定画面の一例を示す。基本的に実施例2と同様であるが、アラームを表示するかどうかをチェックする定量アラーム値を設定できるようになっている。

[0040] 設定画面で指定した受光角度の反応過程データから算出したそれぞれの定量値を比較し、定量値の差が定量アラーム値を越えている場合はアラームを表示するようにしてもよい。また定量アラーム値は本実施例では定量値の差を比較したが、定量値が何%ずれているか割合(%)でもよい。実施例3における測定後の定量結果を表示する画面の一例を図13に示す。ここでは、受光角度30°における反応過程データを用いた定量結果が0.5mg/dL、受光角度20°における反応過程データを用いた定量結果が0.8mg/dL、これらの定量値の差が0.1mg/dL以上あったことに基づいて、第一優先とした受光角度30°の反応過程データから得られた定量値である0.5mg/dLが定量値として表示されている。

[0041] ここでは受光角度が2つの例を示しているが、3つ以上の場合でも、定量値間の差又はずれの割合に基づいて優先的に出力する角度の設定をすることができる。また、定量結果と共にアラームを表示している。これにより、定量結果の詳細を確認するようにユーザーに促すことができる。また、図に示すように指定した受光角度毎の定量値を一覧で表示するようにすることにより、ユーザーが確認しやすくなる。

[0042] 尚、実施例1～3では、受光角度の指定は、目的に応じて1つずつ設定する例を挙げたが、角度範囲を指定することにより、複数の受光角度の受光器を選択するようにしてもよい。さらに、指定された角度範囲の中で実施例2のような閾値上限もしくは下限を超えてしまう受光角度がある場合には、閾値を超えない受光角度の受光器にて測定された反応過程データを用いて定量するようにすればよい。

[0043] また本実施例ではラテックス免疫分析に適用したが、ラテックスを増感剤として用いていない免疫分析であってもよい。

符号の説明

- [0044] 1 サンプル
2 サンプルカップ
3 サンプルディスク

- 4 試薬
- 5 試薬ボトル
- 6 試薬ディスク
- 7 反応液
- 8 セル
- 9 セルディスク
- 10 サンプル分注機構
- 11 試薬分注機構
- 12 攪拌部
- 13 透過光測定部
- 14 洗浄部
- 15 恒温流体
- 16 散乱光測定部
- 17 LED光源ユニット
- 18 照射光
- 19 透過光
- 20 透過光受光器
- 21 a, 21 b 散乱光
- 22 a, 22 b 散乱光受光器
- 23 制御回路
- 24 透過光測定回路
- 25 散乱光測定回路
- 26 データ処理部
- 27 入力部
- 28 出力部

請求の範囲

- [請求項1] サンプルと試薬とが混合した反応液を収めるセルと、
前記セルを円周上に保持し、回転と停止を繰り返すセルディスクと、
、
前記セルに光を照射する光源と、
前記セルに収められた反応液による散乱光を異なる受光角度でそれぞれ受光する複数の受光器と、
前記複数の受光器により測定された前記反応液の反応過程データを処理するデータ処理部と、
前記データ処理部による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、前記複数の受光器の受光角度に関する情報を備え、前記複数の受光器により測定された反応過程データの中から、前記複数の受光器の受光角度に関する情報に基づいて、前記反応液の定量値の出力に用いる反応過程データを選択し、選択された反応過程データにより計算された前記反応液の定量値を出力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、前記データ処理部は、前記複数の受光器の受光角度に関する情報として、ダイナミックレンジを優先させる場合の受光角度と、感度を優先させる場合の受光角度とに関する情報を有していることを特徴とする自動分析装置。
- [請求項3] 請求項2記載の自動分析装置において、前記ダイナミックレンジを優先させる場合の受光角度は、前記感度を優先させる場合の受光角度より小さい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、前記データ処理部は、前記複数の受光器の受光角度に関する情報として、前記反応液の測定される定量値の大きさに応じた角度情報を有していることを特徴とする自動分析装置。
- [請求項5] 請求項4記載の自動分析装置において、前記反応液の測定される定

量値が大きいときよりも小さいときの方が、受光角度の大きさが大きい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、前記データ処理部は、前記複数の受光器の受光角度に関する情報として、前記反応液の定量値の出力に優先的に用いる第1の受光角度に関する情報と、前記第1の受光角度における反応過程データの閾値に関する情報と、前記第1の受光角度における反応過程データが閾値を外れた場合に前記反応液の定量値の出力に用いる第2の受光角度に関する情報とを備える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、さらに、前記第2の受光角度における反応過程データの閾値に関する情報を備え、前記第2の受光角度における反応過程データが閾値を外れた場合に、前記データ処理部は、前記第2の受光角度における反応過程データを用いた定量値をアラームと共に前記出力部に出力することを特徴とする自動分析装置。

[請求項8] 請求項1記載の自動分析装置において、前記データ処理部は、前記複数の受光器の受光角度に関する情報として、前記複数の受光器により測定された反応過程データをそれぞれ用いて計算される定量値間の差又はずれの割合の閾値に関する情報と、前記定量値間の差又はずれの割合の閾値を超えた場合に優先的に用いる第1の受光角度に関する情報を有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、さらに、前記複数の受光器の受光角度に関する情報を入力させる入力部を備えることを特徴とする自動分析装置。

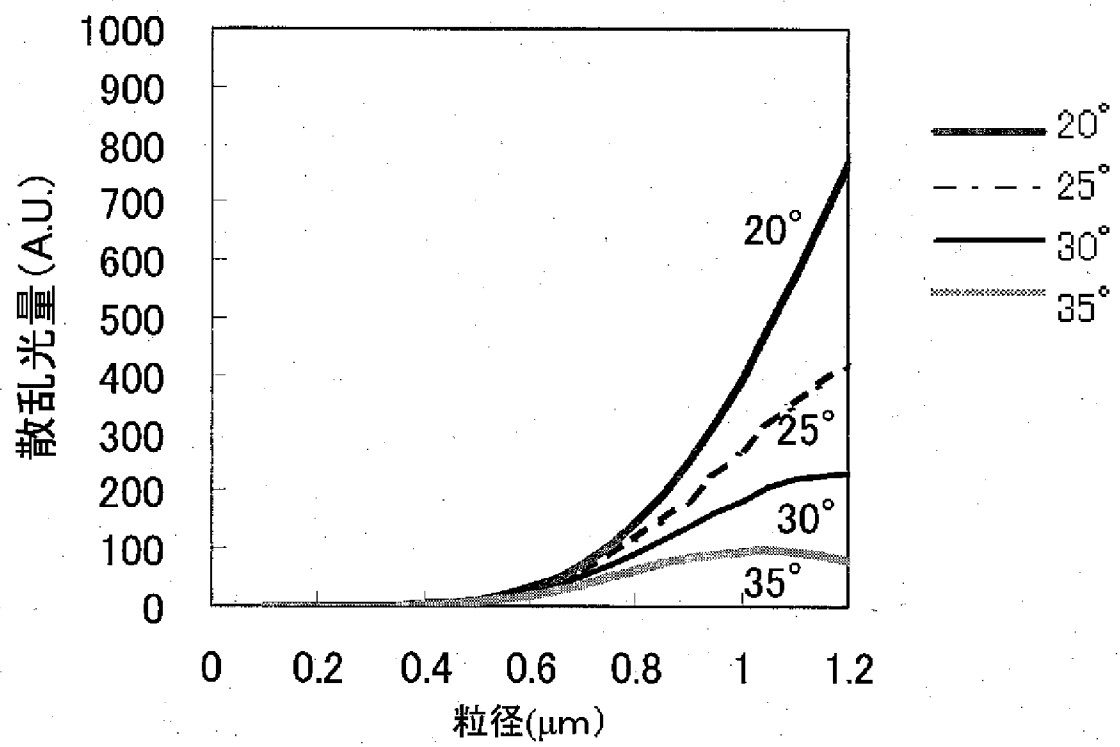
[請求項10] 請求項1記載の自動分析装置において、前記反応液はラテックス粒子を用いた凝集反応をする反応液であることを特徴とする自動分析装置。

[請求項11] 請求項1記載の自動分析装置において、前記光を照射する光源の波

長が概ね600-800nmであり、前記反応液中に含まれる散乱体の大きさが $0.8\mu\text{m}$ 以上のときに前記複数の受光器の受光角度のうち、 17.5° から 27.5° の受光角度の反応過程データを用いて定量することを特徴とする自動分析装置。

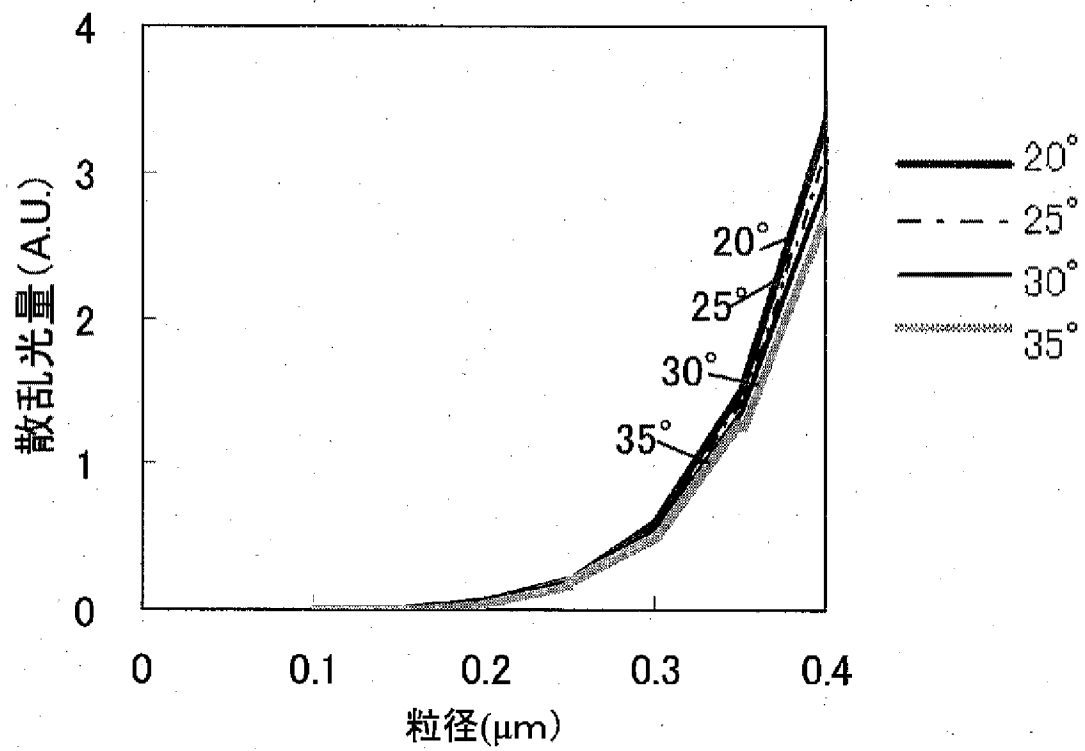
[図1]

図 1



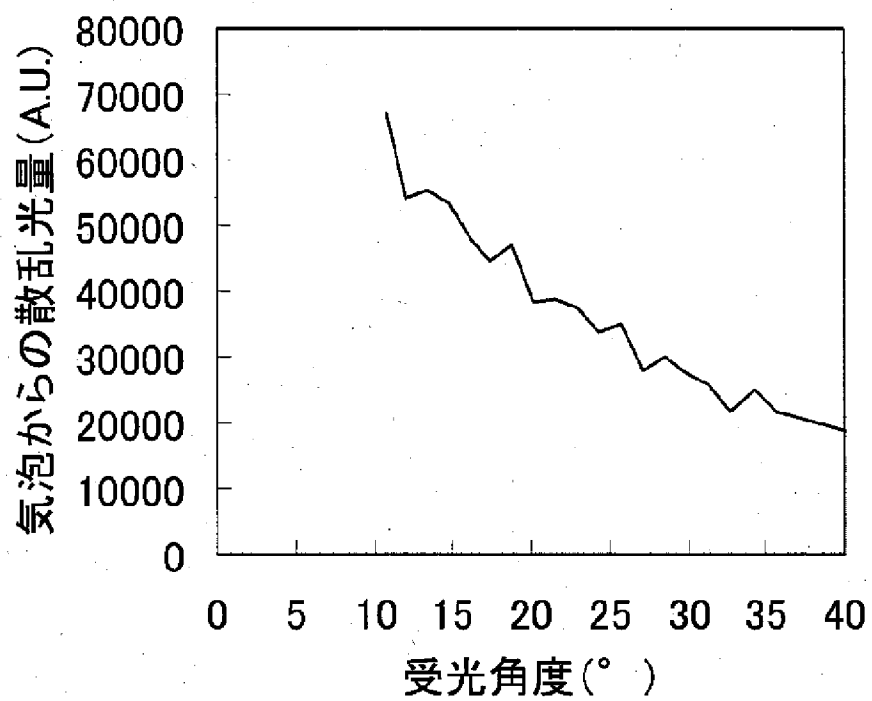
[図2]

図2



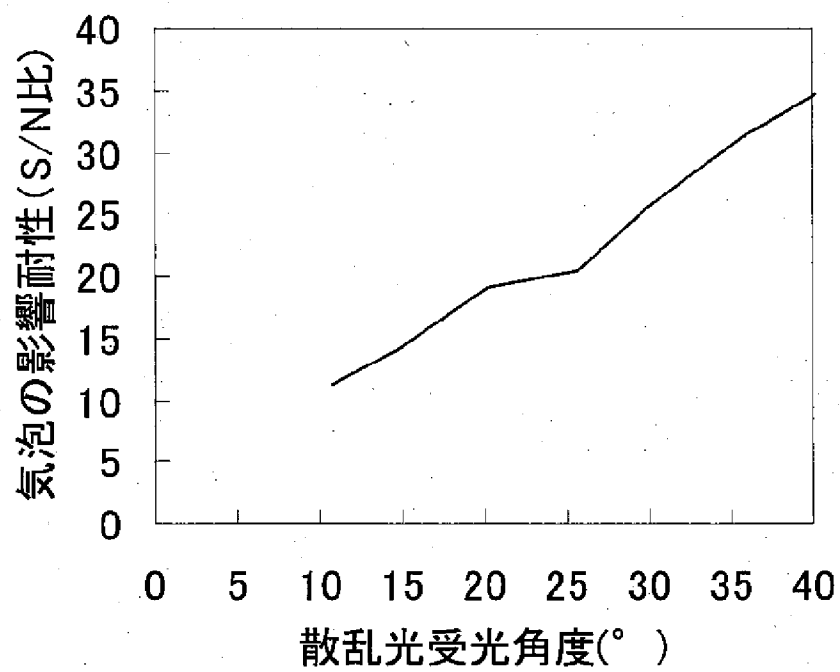
[図3]

図3



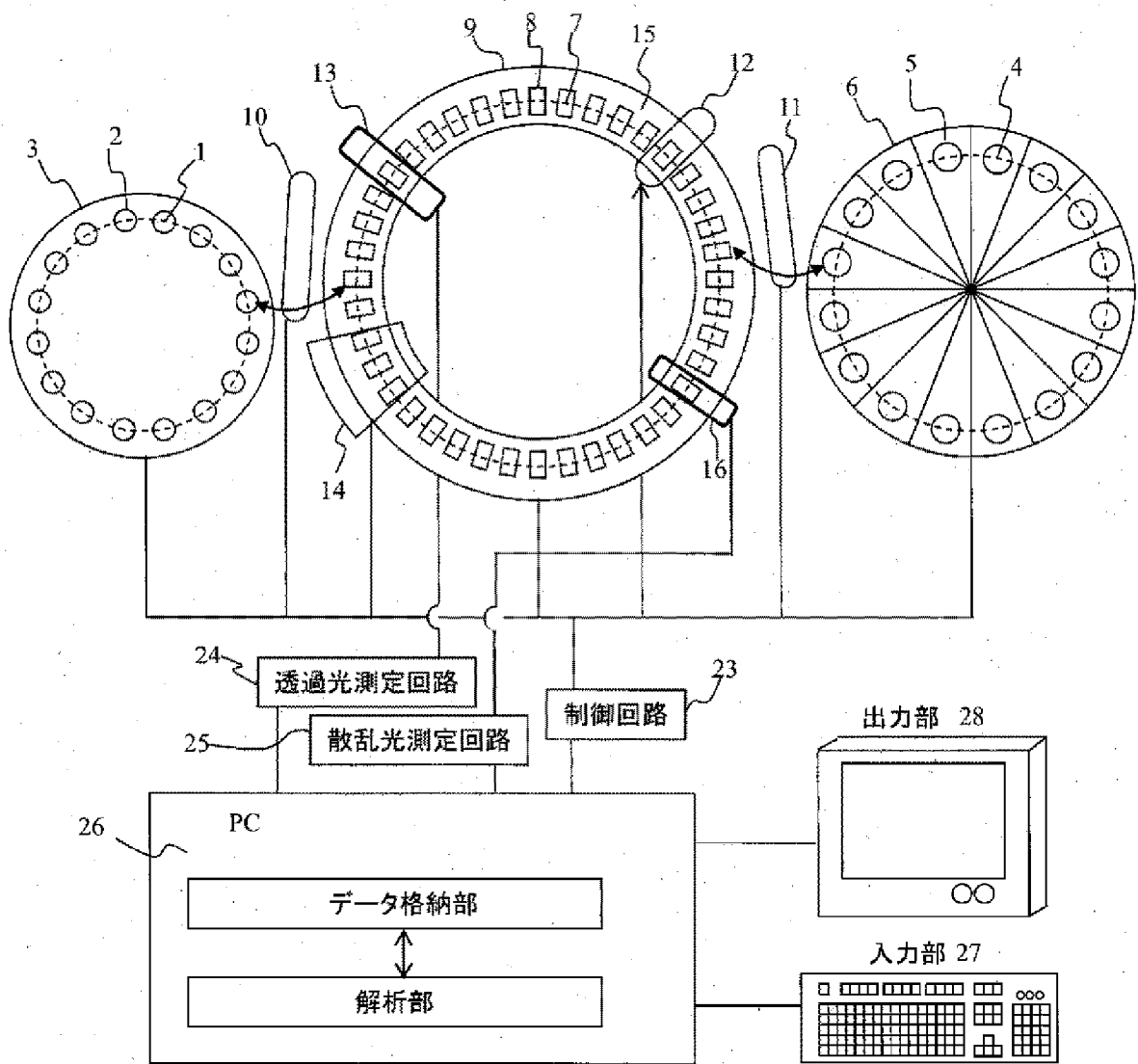
[図4]

図4



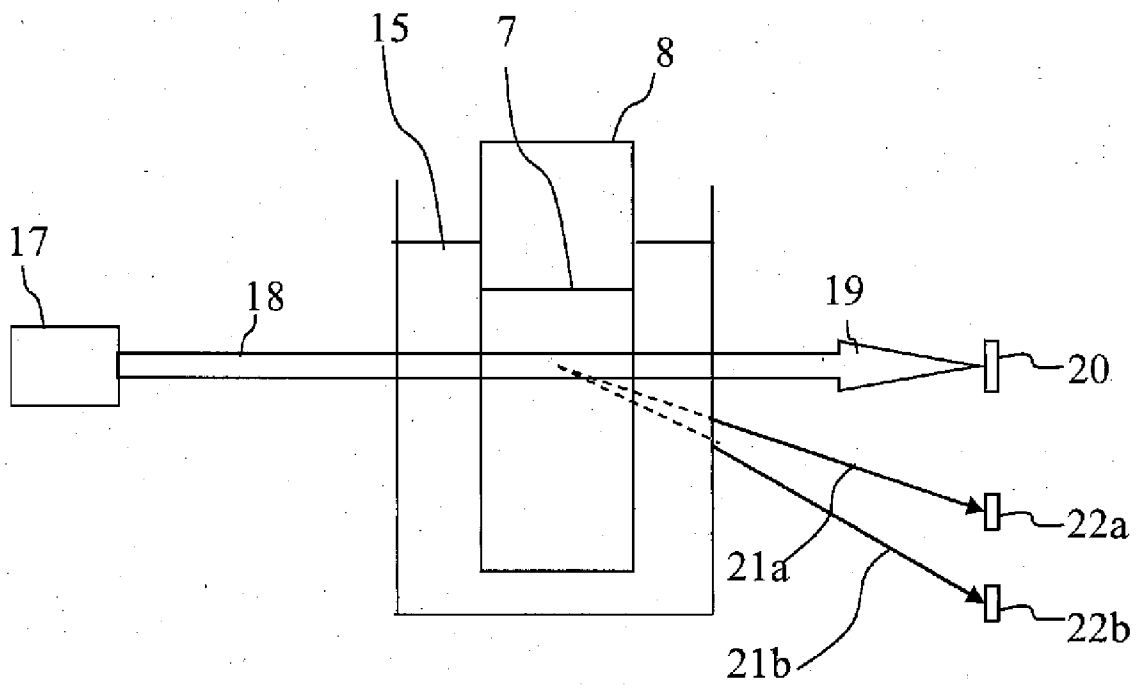
[図5]

図5



[図6]

図6



[図7]

図7

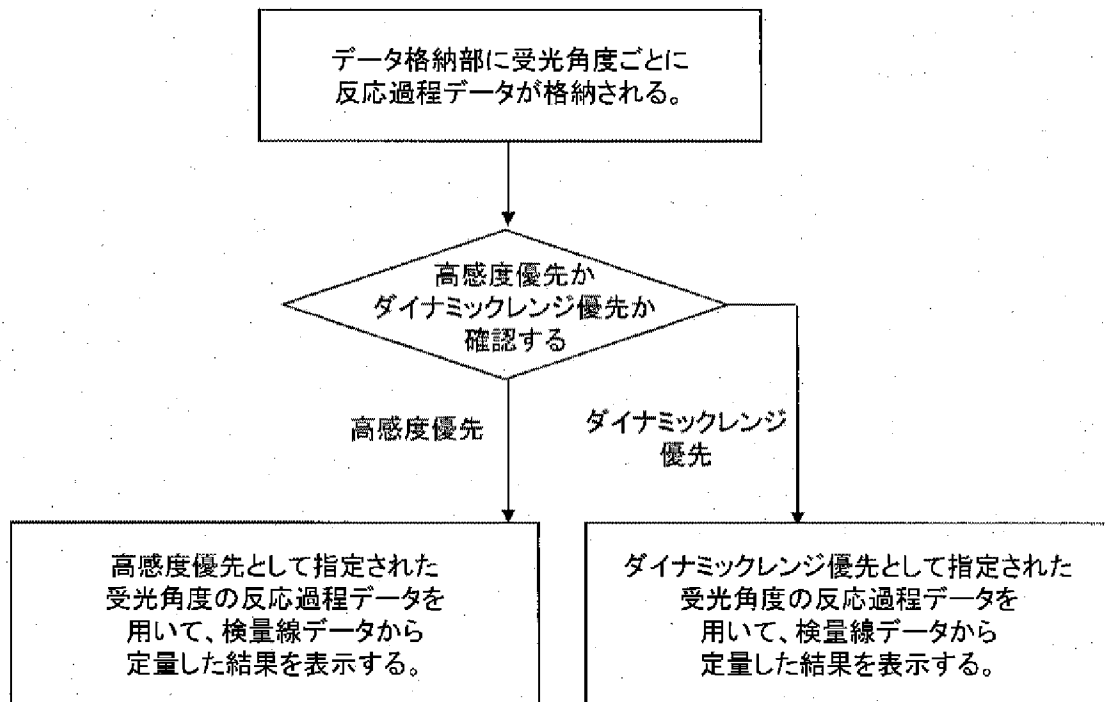
検体番号 検体ポジション
検査項目名

定量方法

選択	優先	反応過程種類
☒	高感度	30°
☐	ダイナミックレンジ	20°

[図8]

図8

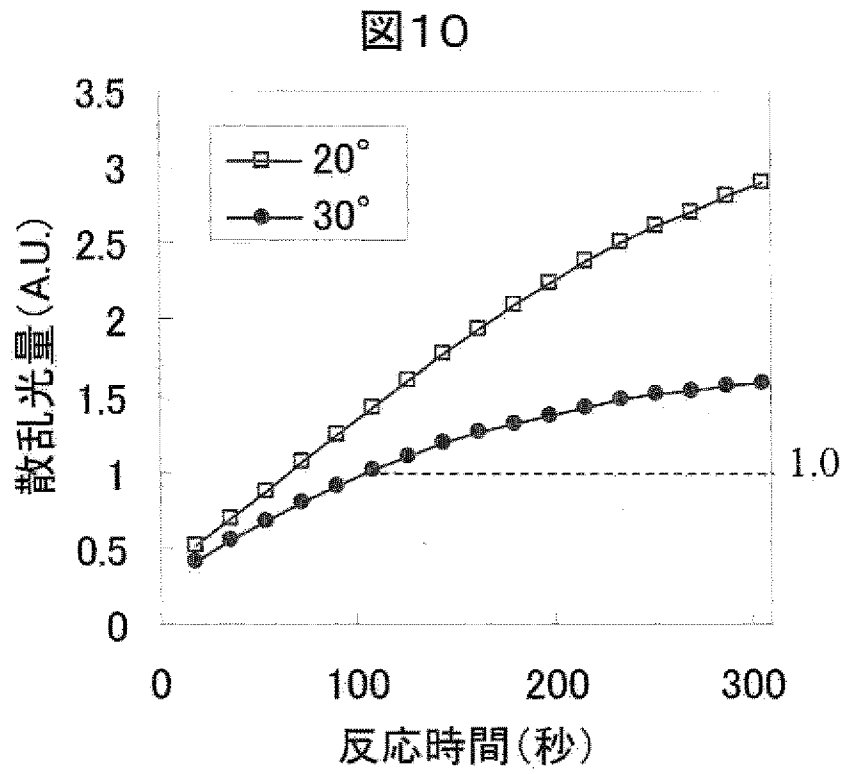


[図9]

図9

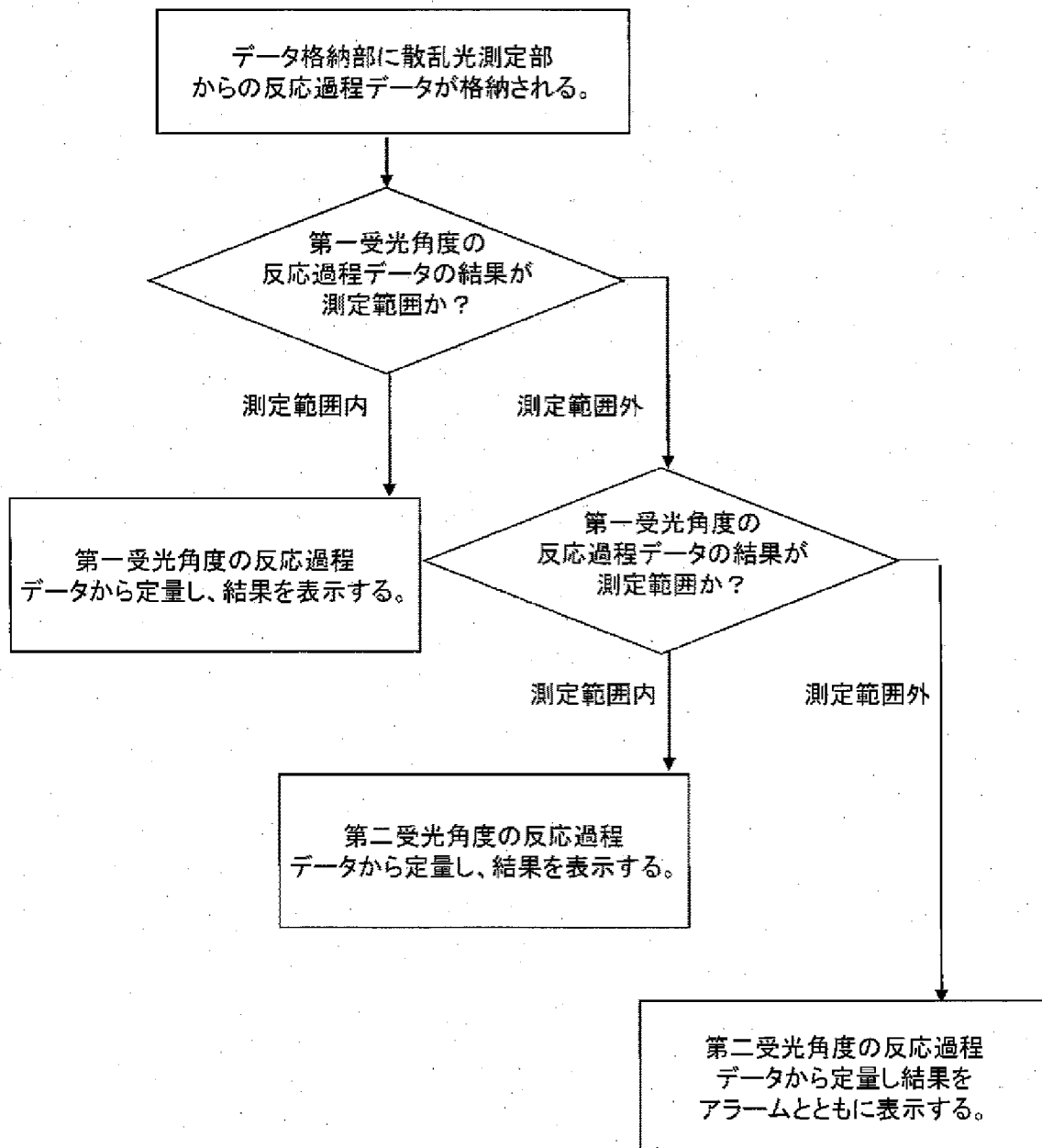
検体番号	1001	検体ポジション	1
検査項目	CRP		
定量方法			
種類	反応過程種類	閾値下限 (A.U.)	閾値上限 (A.U.)
第一優先	30°	0	1.0
第二優先	20°	0.8	10.0

[図10]



[図11]

図11



[図12]

図12

検体番号	1001	検体ポジション	1
検査項目	CRP		
定量方法			
種類	反応過程種類	閾値下限 (mg / dL)	閾値上限 (mg / dL)
第一優先	30°	0	3.0
第二優先	20°	2.0	100.0
定量アラーム値		0.1 mg / dL	

[図13]

図13

検体番号	1001	検体ポジション	1
定量結果			
検査項目	定量結果	(アラーム)	
CRP	0.5 mg / dL (30°)	!	
結果詳細			
反応過程種類	定量結果 (mg / dL)		
30°	0.5 mg / dL		
20°	0.8 mg / dL		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/003018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

G01N21/00-21/83, G01N35/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2011/004781 A1 (Hitachi High-Technologies Corp.), 13 January 2011 (13.01.2011), paragraphs [0003], [0022] to [0023], [0031] to [0035], [0040]; fig. 1 to 16 & EP 2453224 A1	1-5, 9-11 6-8
A	JP 2001-141654 A (Dade Behring Marburg GmbH), 25 May 2001 (25.05.2001), entire text; all drawings & US 6791676 B1 & EP 1091205 A3	1-11
A	JP 58-172537 A (Yoshinobu MIYASHITA), 11 October 1983 (11.10.1983), entire text; all drawings & US 4766083 A & EP 91636 A2	1-11



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

16 August, 2012 (16.08.12)

Date of mailing of the international search report

28 August, 2012 (28.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

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

Int.Cl. G01N21/00-21/83, G01N35/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/JMEDPlus/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
X A	WO 2011/004781 A1 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2011.01.13, 段落【0003】, 【0022】 - 【0023】, 【0031】 - 【0035】, 【0040】, 図1-図16 & EP 2453224 A1	1-5, 9-11 6-8
A	JP 2001-141654 A (デイド・ベーリング・マルブルク・ゲゼルシヤフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 2001.05.25, 全文、全図 & US 6791676 B1 & EP 1091205 A3	1-11

☒ 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

1 6 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

上田 泰

2 W

3 6 0 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

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 58-172537 A (宮下佳展) 1983. 10. 11, 全文、全図 & US 4766083 A & EP 91636 A2	1-11