

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-291727

(P2005-291727A)

(43) 公開日 平成17年10月20日(2005. 10. 20)

(51) Int. Cl.⁷

G 0 1 N 35/10

F I

G O 1 N 35/06

C

テーマコード (参考)

2 G O 5 8

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2004-102757 (P2004-102757)

(22) 出願日 平成16年3月31日 (2004. 3. 31)

(71) 出願人 000237293

富士フイルムテクノプロダクツ株式会社
神奈川県南足柄市竹松1250番地

(74) 代理人 100094330

弁理士 山田 正紀

(74) 代理人 100079175

弁理士 小杉 佳男

(74) 代理人 100109689

弁理士 三上 結

(74) 代理人 100107102

弁理士 吉延 彰広

(72) 発明者 小林 和久

神奈川県南足柄市竹松1250番地 富士
機器工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学分析装置

(57) 【要約】

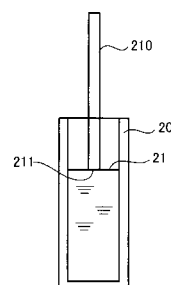
【課題】

本発明は、測定容器内で試薬と検体を反応させ検体の生化学分析を行なう生化学分析装置に関し、検体や試薬等の試料液を発泡等を避けながら正確な量だけ分注する。

【解決手段】

プローブがキュベット内に試薬あるいは検体を吐出するにあたり、吐出終了時のプローブの下端がキュベット内の吐出終了時の液面高さに応じた高さとなるようにプローブの高さ位置を制御する。

【選択図】 図6



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

測定容器内で試薬と検体を反応させ、該検体の生化学分析を行なう生化学分析装置において、

試薬あるいは検体を吸引および吐出する吸引吐出手段と、

前記吸引吐出手段が予め所定量の試薬あるいは検体を吸引した状態で、前記吸引吐出手段が前記測定容器内に試薬あるいは検体を吐出するにあたり、吐出終了時の該吸引吐出手段の下端が該測定容器内の吐出終了時の液面高さに応じた高さとなるように該吸引吐出手段の高さ位置を制御する吸引吐出手段昇降制御部とを備えたことを特徴とする生化学分析装置。

10

【請求項 2】

前記試薬と検体の保管された位置から吸引して、測定容器のある吐出位置まで吸引吐出手段を移動させる手段を有していることを特徴とする請求項 1 記載の生化学分析装置。

【請求項 3】

前記吸引吐出手段昇降制御部は、前記測定容器内に既に試薬あるいは検体がある場合には、分注しようとしている試薬または検体の該測定容器への分注が終了した時点の液面高さと一致する高さ位置で、前記吸引吐出手段を停止させることを特徴とする請求項 1 記載の生化学分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、測定容器内で試薬と検体を反応させ検体の生化学分析を行なう生化学分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

人体の血液、尿、便等を検体とし、キュベットと呼ばれる透明の測定容器内にこの検体と試薬を注入して反応させ、その検体と試薬とからなる試料液の反応による呈色を光学的に測定することにより検体の生化学分析を行なう生化学分析装置が知られている（例えば特許文献 1 参照）。

【0003】

30

キュベット内に検体や試薬を注入するには、その検体や試薬を検体容器や試薬容器から吸入してキュベットに分注する中空のプロープを備え、その中空のプロープに検体や試薬を吸入させて分注する構成が採用される（特許文献 2 参照）。

【特許文献 1】米国特許第 4 4 5 1 4 3 3 号公報

【特許文献 2】特許第 3 2 4 7 4 7 1 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上掲の特許文献 2 には、検体あるいは試薬等の試料液をキュベットに分注するにあたり、プロープ（ノズル）の先端とキュベット（反応セル）の底面との間が最適距離となるようにプロープ（ノズル）の高さ位置を調整して分注することが提案されている。この特許文献 1 中には、分注量が $5 \mu\text{l}$ （マイクロリットル）未満であれば最適距離を実質的に零とし、分注量が $5 \mu\text{l}$ 以上であれば 1 mm 乃至 2 mm の範囲の所定の距離とする、分注量が微量（ $5 \mu\text{l}$ 以下）である場合、ノズルの先端から吐出された試料は、先端と接触している反応セルの底面をつたって反応セルに分注される、一方、分注量が多量（ $5 \mu\text{l}$ 以上）である場合、先端から吐出された試料は自重で反応セルに落下し分注される、ここで、先端は、反応セルの底面と所定の距離だけ離してあるので、分注された試料がノズルに付着することはない、と記載されている。

40

【0005】

この特許文献 2 にはキュベット（反応セル）の内径寸法は記載されておらず、キュベッ

50

ト（反応セル）内に分注された試料液の高さとプローブ（ノズル）の先端高さとの関係は不明であるが、プローブ（ノズル）の先端が分注後の試料液中に入り込んでいるとそのプローブ（ノズル）に試料液を分注したときに空気も試料液容器に吐出されることになって試料液の飛散が生じたり試料液中に泡が発生するおそれがある。あるいは、プローブ（ノズル）の先端高さが分注後のキュベット（反応セル）に試料液の液面よりも高い場合、分注した試料液が水滴になってプローブ（ノズル）の先端に付いたままとなってしまうおそれがあり、分注量の誤差要因となる。

【0006】

本発明は、上記事情に鑑み、検体や試薬等の試料液を発泡等を避けながら正確な量だけ分注することのできる機能を備えた生化学分析装置を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記目的を達成する本発明の生化学分析装置は、測定容器内で試薬と検体を反応させ検体の生化学分析を行なう生化学分析装置において、試薬あるいは検体を吸引および吐出する吸引吐出手段と、その吸引吐出手段が測定容器内に試薬あるいは検体を吐出するにあたり、吐出終了時の吸引吐出手段の下端が測定容器内の吐出終了時の液面高さに応じた高さとなるように吸引吐出手段の高さ位置を制御する吸引吐出手段昇降制御部とを備えたことを特徴とする。

【0008】

尚、上記の「吐出終了時の吸引吐出手段の下端」は、吐出終了時点について言及したものである。

20

【0009】

ここで、本発明の生化学分析装置において、試薬と検体の保管された位置から吸引して、測定容器のある吐出位置まで吸引吐出手段を移動させる手段を有していることが好ましい。

【0010】

また、本発明の生化学分析装置において、上記吸引吐出手段昇降制御部は、測定容器内に既に試薬あるいは検体がある場合には、分注しようとしている試薬または検体の測定容器への分注が終了した時点の液面高さと一致する高さ位置で、吸引吐出手段を停止させることが好ましい。

30

【発明の効果】

【0011】

本発明の生化学分析装置は、測定容器内の吐出終了時の液面高さを意識して吐出終了時の吸引吐出手段の下端をその吐出終了時の液面高さに応じた高さ位置となるように制御するものであるため、吸引吐出手段先端に水滴を残したり泡が発生することが防止され、泡の発生を避けつつ正確な量の分注が可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下、本発明の実施形態について説明する。

【0013】

図1は、生化学分析装置の一実施形態を示す概要図である。

40

【0014】

この生化学分析装置100には、ターンテーブル110が備えられており、そのターンテーブル110には、多数のキュベット20が円状に配置されている。

【0015】

そのターンテーブル110の周囲には、検体供給部120、検体サンプリング部130、試薬保管部140、試薬サンプリング部150、攪拌部160、反応部170、および洗浄部180が配備されている。

【0016】

検体供給部120には、多数の検体（例えば人体の血液、尿、便等）が各容器に入って

50

配列されており、検体サンプリング部 130 には、その容器から検体を吸引してターンテーブル 110 上の多数の測定容器としてのキュベット 20 のうちのあらかじめプログラムされたキュベットに注入する検体ピペット 131 が備えられている。この検体ピペット 131 は、回転軸 132 を中心にして、検体供給部 120 と、洗浄部 133 と、ターンテーブル 110 上のキュベット 20 との間で往復回転し、検体供給部 120 に配列された検体容器から検体を吸引してその検体をターンテーブル 110 上のキュベット 20 に注入し、洗浄部 133 で次の検体の吸引のために洗浄される。

【0017】

また、試薬保冷库 140 は、試薬が入った試薬容器 141 を収容して所定の冷却温度に保冷するものであり、また、その試薬保冷库 140 の上蓋 142 には吸入口 143 が設けられている。その試薬保冷库 140 内の試薬容器 141 はターンテーブル上に置かれていて回転自在となっており、所望の試薬の入った試薬容器が吸入口 143 の下に配置されるようにそのターンテーブルが回転する。試薬サンプリング部 150 には、試薬ピペット 151 が備えられており、その試薬ピペット 151 は、回転軸 152 を中心にして、試薬保冷库 140 の吸引口 143 と、洗浄部 153 と、ターンテーブル 110 上のキュベット 20 との間で往復回転し、試薬ピペット 151 の先端のプロブ（図示せず）を試薬保冷库 140 の上蓋 142 の吸入口 143 に挿入してその下にある試薬容器 141 内の試薬を吸引し、その試薬をターンテーブル 110 上のキュベット 20 に注入し、洗浄部 153 で次の試薬の吸引のために洗浄される。

10

【0018】

攪拌部 160 には、先端に棒状の攪拌子（図示せず）を備えた攪拌器 161 が備えられている。この攪拌器 161 は、回転軸 162 を中心にして、ターンテーブル 110 上のキュベット 20 と洗浄部 163 との間で往復回転し、キュベット 20 内に攪拌子を挿入してそのキュベット 20 内に注入されている検体と試薬を攪拌、混合し、洗浄部 163 ではその先端の攪拌子が次のキュベットが攪拌、混合のために洗浄される。

20

【0019】

反応部 170 には、キュベット 20 内の攪拌、混合された検体と試薬とからなる試料液の呈色反応の濃度検出のための測定を行なう測定器（図示せず）が配置されており、これにより検体の生化学分析が行なわれる。

【0020】

さらに洗浄部 180 では、ターンテーブル 110 上の反応部 170 における測定の終了したキュベット 20 が洗浄され、次の検体の生化学分析のために再利用される。

30

【0021】

図 2 は、図 1 の生化学分析装置の動作シーケンス例を示す図である。

【0022】

図 2 (A) は、一般的な生化学分析を行なうときの動作シーケンスであり、先ず、ターンテーブル 110 上のあるキュベット 20 に試薬 1 が分注され、そのまま 5 分間、所定の温度に安定するよう温度調節が行なわれる。次いでその同じキュベット 20 に検体が分注され、さらに試薬 2 が分注され、攪拌されて測定が行なわれ、最後にそのキュベット 20 が洗浄される。この間約 10 分ほどの時間がかかる。このような動作シーケンスが、ターンテーブル 110 に載っている多数のキュベット 20 について並列的に実行される。

40

【0023】

図 2 (B) は、便潜血測定時の動作シーケンスである。この場合、順に試薬 1 分注、検体分注、試薬 2 分注が行なわれ、攪拌、測定、洗浄が行なわれて、1 検体あたり約 6 分で終了する。この場合も、ターンテーブル 110 に載せられている多数のキュベット 20 について、この動作シーケンスが並行的に実行される。

【0024】

図 1 の生化学分析装置 100 には、図 2 (A), (B) に例示するような動作シーケンスが複数用意されており、その目的に応じて適切な動作シーケンスに切り替えられる。図 1 の生化学分析装置 100 では、動作シーケンスの切り替えは、オペレータによる手動操

50

作で行われるが、その他にも、検体の種類に応じた検体容器を用い、その検体容器の種類を検出して動作シーケンスを切り替えるようにしてもよい。

【0025】

図3は、図1に示す生化学分析装置100の、検体サンプリング部130に検体ピペット131として示した、あるいは試薬サンプリング部150に試薬ピペット151として示した試料分注装置の構成図である。

【0026】

この試料分注装置200には、吸引吐出手段としてのプローブ210と、シリンジ220と、洗浄液タンク230と、循環ポンプ240と、電磁弁250とが備えられており、プローブ210とシリンジ220との間は可撓性のチューブ260で接続され、洗浄液タンク230から循環ポンプ240および電磁弁250を経由してシリンジ220に至る経路は、配管270で洗浄液の流路が形成されている。

【0027】

ここで、プローブ210は、試料液（試薬あるいは検体）を吸引、吐出するものであり、XYZロボット215によりその水平面上の位置（X，Y）と高さ位置（Z）が制御される。またこのプローブ210には、プローブ210の先端が液面に接したことを検出する液面検出部216が接続されている。またシリンジ220は、シリンジモータ225によりピストン221が駆動されることにより、プローブ210に、制御された量の試料液（試薬あるいは検体）を吸引および吐出させるものである。

【0028】

洗浄液タンク230には洗浄液（ここでは純水）が収容されており、循環ポンプ240は、洗浄液タンク230内の洗浄液を、配管270、シリンジ220、チューブ260を経由してプローブ210に送液する。

【0029】

ここで、循環ポンプ240とシリンジ220の間には、配管270による洗浄液の流路を開閉する電磁弁250が配備されている。

【0030】

XYZロボット215、シリンジモータ225、電磁弁250および循環ポンプ240の動作および動作タイミングは、後述する制御部（図4参照）により制御される。

【0031】

図4は、図3に示す試料分注装置の制御系統図である。

【0032】

図1に示す生化学分析装置100の全体の制御を担うホスト制御部（図示せず）から、入力部290を介して、図3に示す試料分注装置の制御を担う制御部280に向けて、この試料分注装置280の動作に必要な制御情報が入力され、この制御部280は、その制御情報に従って、図3にも示すXYZロボット215、電磁弁250、シリンジモータ225および循環ポンプ240の動作および動作タイミングを制御する。XYZロボット215はプローブ210（図3参照）の位置と高さを制御し、電磁弁250は、その電磁弁250に備えられ開閉弁を制御することにより配管270による洗浄液の流路を開閉する。また、シリンジモータ225は、シリンジ220のピストン221を制御してプローブ210への試料液の吸入、吐出を制御する。さらに循環ポンプ240は、洗浄液タンク230内の洗浄液の送液を制御する。また、液面検出部216では、プローブ210の先端が試料液の液面に接触したか否かが検出され、その検出結果が制御部280に入力される。

【0033】

図5は、図4の制御部による、図3の試料分注装置の制御シーケンスを示す図である。ここでは、図3および図4も合わせて参照しながら説明する。

【0034】

先ずXYZロボット215によりプローブ210が洗浄位置に移動される（ステップS11）。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

図 1 に示すように、検体サンプリング 1 3 0、試薬サンプリング 1 5 0 のそれぞれについて洗浄部 1 3 3, 1 5 3 が設けられている。

【 0 0 3 6 】

次いで、循環ポンプ 2 4 0 により洗浄液が送液されてプローブ 2 1 0 に送り込まれ、プローブ 2 1 0 先端から吐出されてプローブ 2 1 0 が洗浄される (ステップ S 1 2)。その後、電磁弁 2 5 0 による開閉弁が閉じられて配管 2 7 0 による洗浄液の流路が遮断される (ステップ S 1 3)。

【 0 0 3 7 】

さらにその後、シリンジモータ 2 2 5 が動作し、ピストン 2 2 1 を動かしてプローブ 2 1 0 から洗浄液をさらに吐出させ (ステップ S 1 4)、次いで、シリンジモータ 2 2 5 によりピストン 2 2 1 を逆方向に動かして、洗浄液と試薬との混合を避けることを目的とした中間空気層形成のためにプローブ 2 1 0 の先端部分に空気を吸引する (ステップ S 1 5)。この空気層の、プローブ 2 1 0 の長手方向の寸法は 5 mm 程度である。

【 0 0 3 8 】

次いで、XYZロボット 2 1 5 により、試料液を吸引するための吸引位置 (図 1 の検体供給部 1 2 0 あるいは試料保冷库 1 4 0) にプローブ 2 1 0 を移動し (ステップ S 1 6)、プローブ 2 1 0 を下げて行って途中で試料液の液面が検出されると (ステップ S 1 7)、その液面高さを基準にしてプローブ 2 1 の高さを決定し、シリンジモータ 2 2 5 を動作させて試料を吸引する (ステップ S 1 8)。

【 0 0 3 9 】

次いで、XYZロボット 2 1 5 により、プローブ 2 1 0 を今度は吐出位置 (図 1 の生化学分析装置 1 0 0 のターンテーブル 1 1 0 上のキュベット 2 0) に移動させる (ステップ S 1 9)。このとき、そのキュベット 2 0 の内寸法、そのキュベット 2 0 に既に試薬や検体が分注された状態にあるか否か、分注された状態にあるときのその液面の高さ位置は、既に分かっており、また、今回分注しようとしている試料液の量も分かっており、プローブ 2 1 0 は、その先端が今回分注しようとしている試料液のそのキュベット 2 0 への分注が終了した時点の液面高さと同じの高さ位置となるように高さ位置が調整される。

【 0 0 4 0 】

次いで、シリンジモータ 2 2 5 が動作しピストン 2 2 1 を動かして、プローブ 2 1 0 内の試料液がそのプローブ 2 1 0 からキュベット 2 0 内に吐出される (ステップ S 2 0)。

【 0 0 4 1 】

図 6 は、試料吐出後の液面高さとプローブ先端の高さとの位置関係を示す図である。

【 0 0 4 2 】

プローブ 2 1 0 からキュベット 2 0 に試料液を吐出した後のキュベット 2 0 の液面高さ 2 1 とプローブ 2 1 0 の先端 2 1 1 の高さを一致させている。

【 0 0 4 3 】

このように、プローブ 2 1 0 の先端は、その試料液の吐出が終了した時点における液面高さと同じ高さ位置にあるため、プローブ 2 1 0 の先端に試料液が水滴となって付着したままになるのを避けることができる。このプローブ 2 1 0 から試料液を吐出する際、シリンジ 2 2 0 のピストン 2 2 1 のバックラッシュ補正等のために、ステップ S 1 5 で吸引した空気層の空気もある程度 (例えば 2 マイクロリットル程度) 吐出されるが、プローブ 2 1 0 の先端がキュベット 2 0 内の試料液中に浸漬していると空気の吐出により試料が飛散したり試料中に泡が発生するおそれがある。これに対し、ここでは、プローブ 2 1 0 はキュベット 2 0 内の試料液中には浸漬されておらず、試料液の飛散が防止され、試料液中への空気の泡の発生も防止される。したがって、プローブ 2 1 0 からキュベット 2 0 への試料の分注量の精度を高精度に保つことができる。

【 0 0 4 4 】

図 5 に戻って説明を続ける。

【 0 0 4 5 】

プローブ 210 からキュベット 20 への試料の吐出（分注）（ステップ S 20）が終了すると、今度は X Y Z ロボット 215 によりプローブ 210 が再び洗浄位置に移動され（ステップ S 21）、電磁弁 250 が動作しその開閉弁が開かれて配管 270 による洗浄液の流路が形成され（ステップ S 22）、さらに循環ポンプ 240 が動作して、洗浄液タンク 230 中の洗浄液 230 が、配管 270、シリンジ 220、チューブ 260 およびプローブ 210 に流入し、プローブ 210 の先端から洗浄液を流し出してプローブ 210 が洗浄される（ステップ S 23）。その後、電磁弁 250 により洗浄液の流路が断たれ（ステップ S 13）、今度はシリンジモータ 225 による、プローブ 210 の先端からの洗浄液吐出が行なわれる（ステップ S 14）。以上の動作シーケンスが繰り返されて、図 1 の生化学分析装置 100 のターンテーブル 110 に並んだ多数のキュベット 20 への検体や試薬の分注が行なわれる。

【0046】

ここで、ステップ S 12 あるいはステップ S 23 において、プローブ 210 内に洗浄液が送り込まれてプローブ 210 の先端から吐出されプローブ 210 が洗浄されているにもかかわらず、ステップ S 14 で洗浄液をさらに吐出させるのは、ステップ S 13 で電磁弁 250 が動作し洗浄液の流路が遮断された瞬間に電磁弁 250 の振動等に起因してプローブ 210 の先端において洗浄液中に空気の泡が混入するからである。これをこのままにして、ステップ S 14 を省いて動作シーケンスを進めると、プローブ 210 に吸引される試料液の吸引量が安定せず、分注量の精度が下がるという問題や、混入した空気の泡がプローブ 210 の先端の内壁面に付着し、そこに試料液が吸引されると、その泡を形成している洗浄液が試料液に混入してしまいその試料液の濃度や量を変化させてしまうという問題が生じる。

【0047】

そこでここでは上記のステップ S 14 を置き、電磁弁 250 で洗浄液の流路を遮断した後、シリンジモータ 225 を動作させてプローブ 210 の先端から洗浄液をさらに吐出させている。こうすることにより、プローブ 210 の先端の、空気の泡が混入した部分がなくなり、その後、空気層を形成し（ステップ S 15）、試料液を、高精度に制御された量だけ吸引、吐出することができる。

【0048】

尚、上記実施形態では図 6 に示すように、プローブ 210 からキュベット 20 に試料液を吐出した後のキュベット 20 の液面高さ 21 とプローブ 210 の先端 211 の高さを一致させているが、本発明では必ずしも同一高さである必要はなく、プローブ先端が液面高さに応じた高さであって、吐出終了時にプローブ先端に液滴が付いたままになることを避け、かつ、試料液中への発泡を避けることができる範囲内の高さであればよい。

【0049】

また、本実施の形態では、吸引吐出手段としてプローブ 21 を使用しているが、これに限定されるものではなく、ノズル、ノズルチップ等であっても適用が可能である。

【0050】

さらにまた、本実施の形態では、測定容器をキュベット 20 としているが、これに限定されるものではなく、試験管等で測定方法に合った容器であれば適用が可能である。

【0051】

また、本実施の形態では、攪拌部を必要としているが、検体の分注時に攪拌が十分に行われれば必ずしも必要とはならない。

【0052】

また、本実施の形態では、キュベット 20 に測定を照射し透過光を検出しているが、測定方法に限定されるものではなく、電気的な測定方法等も適用が可能である。

【0053】

また、本実施の形態では、試薬は液体で分注しているとしているが、これに限定されるものではなく、試薬は粉末状であっても、あらかじめキュベット 20 内に入れられてあっても適用が可能である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 4 】

【図 1】生化学分析装置の一実施形態を示す概要図である。

【図 2】図 1 の生化学分析装置の動作シーケンス例を示す図である。

【図 3】試料分注装置の構成図である。

【図 4】図 3 に示す試料分注装置の制御系統図である。

【図 5】図 4 の制御部による、図 3 の試料分注装置の制御シーケンスを示す図である。

【図 6】試料液吐出後の液面高さとプローブ先端の高さとの位置関係を示す図である。

【符号の説明】

【 0 0 5 5 】

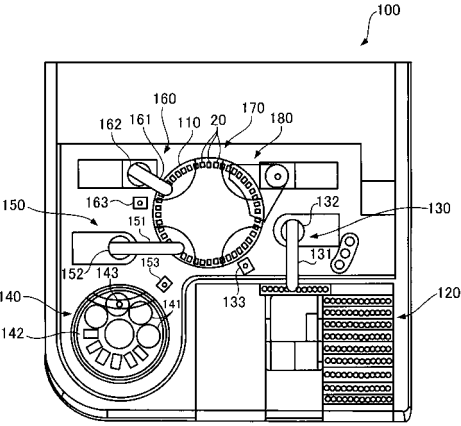
2 0	キュベット
1 0 0	生化学分析装置
1 1 0	ターンテーブル
1 2 0	検体供給部
1 3 0	検体サンプリング部
1 4 0	試薬保管庫
1 5 0	試薬サンプリング部
1 6 0	攪拌部
1 7 0	反応部
1 8 0	洗浄部
2 0 0	試料分注装置
2 1 0	プローブ
2 1 1	先端
2 1 5	X Y Z ロボット
2 1 6	液面検出部
2 2 0	シリンジ
2 2 1	ピストン
2 2 5	シリンジモータ
2 3 0	洗浄液タンク
2 4 0	循環ポンプ
2 5 0	電磁弁
2 6 0	チューブ
2 7 0	配管

10

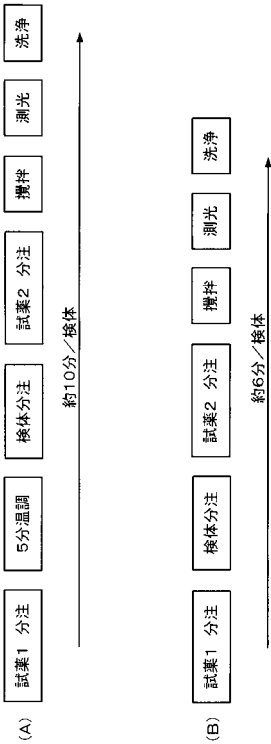
20

30

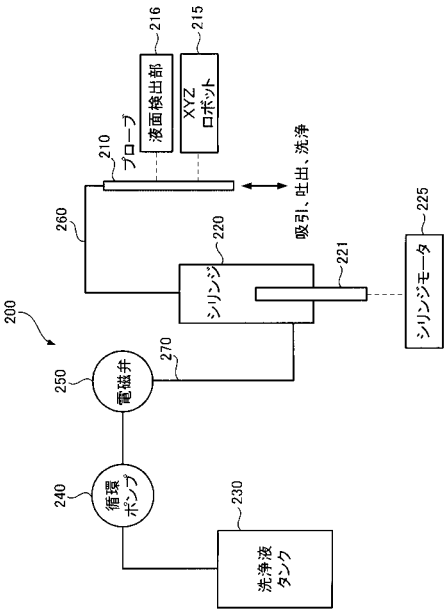
【図 1】



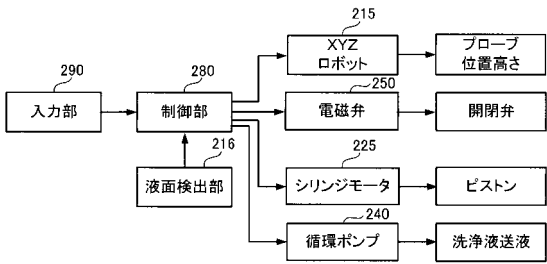
【図 2】



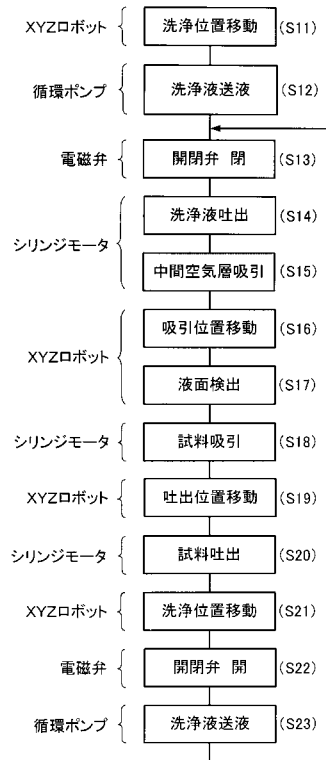
【図 3】



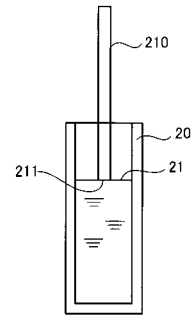
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

F ターム(参考) 2G058 CB09 CB15 CD04 CE08 EA02 EA04 ED07 ED23 FB05 FB12
GB03