

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3578084号  
(P3578084)

(45) 発行日 平成16年10月20日(2004.10.20)

(24) 登録日 平成16年7月23日(2004.7.23)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

GO 1 N 35/02

GO 1 N 35/02

D

GO 1 N 35/00

GO 1 N 35/00

B

請求項の数 5 (全 8 頁)

|               |                              |           |                            |
|---------------|------------------------------|-----------|----------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2000-535931 (P2000-535931) | (73) 特許権者 | 000005108                  |
| (86) (22) 出願日 | 平成10年3月13日 (1998.3.13)       |           | 株式会社日立製作所                  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/JP1998/001065            |           | 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地         |
| (87) 国際公開番号   | W01999/046601                | (74) 代理人  | 100075096                  |
| (87) 国際公開日    | 平成11年9月16日 (1999.9.16)       |           | 弁理士 作田 康夫                  |
| 審査請求日         | 平成13年2月9日 (2001.2.9)         | (72) 発明者  | 清水 勇人                      |
|               |                              |           | 日本国茨城県電ヶ崎市川原代町1078-9       |
|               |                              | (72) 発明者  | 阿部 康夫                      |
|               |                              |           | 日本国茨城県新治郡千代田町稲吉南2-3-13-306 |
|               |                              | (72) 発明者  | 三宅 亮                       |
|               |                              |           | 日本国茨城県つくば市梅園2-19-35        |
|               |                              | (72) 発明者  | 寺山 孝男                      |
|               |                              |           | 日本国茨城県牛久市栄町1-56-100        |
|               |                              |           | 最終頁に続く                     |

(54) 【発明の名称】 自動分析装置と分析方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一定温度に保たれた恒温水を入れた恒温槽と、前記恒温水に浸されながら恒温槽内を移動可能な複数の反応容器と、前記反応容器内に検体を注入する検体ピペティング機構及び試薬を注入する試薬注入機構と、前記反応容器内の反応液を分析する吸光度計測機構と、前記反応容器の廃液排水および洗浄機構を備え、前記反応容器が前記機構の各位置で一旦停止しながら前記機構を順次移動して複数の検体について複数の試薬による分析を行う自動分析装置において、

前記試薬注入機構で反応容器に試薬を注入する位置またはその後の停止位置に反応容器内を攪拌する第1の攪拌機構を有し、前記第1の攪拌機構と吸光度計測機構との間の停止位置で反応容器内を攪拌する第2の攪拌機構を設け、前記第1の攪拌機構或いは第2の攪拌機構は少なくとも超音波発生装置或いは液に接触して機械的に攪拌する機構を有し、前記試薬と前記検体とを攪拌した後であって前記計測工程の前に前記攪拌した反応容器を再度攪拌して昇温するようにしたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項2】

請求項1の自動分析装置において、

前記第1、又は第2の攪拌機構が、恒温槽の攪拌を行う位置の底部に設けた超音波発生装置であることを特徴とする自動分析装置。

【請求項3】

請求項2の自動分析装置において、

前記恒温槽を円環状に形成し、前記複数の反応容器を恒温槽内に配置して支持し、前記反応容器を回転駆動する駆動機構を備え、前記円環状恒温槽の反応容器が停止する1個以上の周方向停止位置に前記攪拌機構を配置し、前記反応容器が前記攪拌機構を配置した位置に停止している間に反応容器内の攪拌を行うことを特徴とする自動分析装置。

【請求項4】

恒温槽内に一定温度に保たれた恒温水中を移動しながら検体、試薬を注入し、前記注入した検体と試薬を混ぜ合わせ反応させ、所定の反応温度に達した反応容器内の液体を吸光度計測手段にて測定し、分析を行う自動分析方法において、前記反応容器に検体と試薬を注入後、第1回目の攪拌を行い、前記注入攪拌工程終了後で前記測定工程の前に、前記攪拌から所定時間経過後に第2回目の攪拌を行い、前記2回目の攪拌の後に前記反応容器内が反応温度に到達後に吸光度計測手段で反応液を分析する前記測定工程を行うようにしたことを特徴とする自動分析方法。

10

【請求項5】

恒温槽内に一定温度に保たれた恒温水中を移動しながら検体、試薬を注入し、前記注入した検体と試薬を混ぜ合わせ反応させ、所定の反応温度に達した反応容器内の液体を吸光度計測手段にて測定し、分析を行う自動分析方法において、前記反応槽に検体と試薬を注入し攪拌する工程終了後で前記測定する工程の前に、前記攪拌して検体と前記試薬の混ざり合った溶液が反応温度に達する前に少なくとも1回以上の再度の攪拌を行い、前記再度の攪拌の後に前記反応容器内が反応温度到達後に吸光度計測手段で反応液を分析するようにしたことを特徴とする自動分析方法。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

本発明は液体中に溶存する物質の濃度を定量する化学分析装置に係わる。

【0002】

【従来の技術】

従来の化学分析装置の恒温槽には、(1)特開昭63-190652号公報、(2)特開平4-258767号公報に記載の化学分析装置の恒温槽がある。(1)は恒温槽外にある循環ポンプを用いて恒温槽内に恒温水を循環させる方式であり、(2)は恒温槽内に加熱手段を設け、更に攪拌用の羽根で恒温槽内を攪拌する方式である。

また試薬を反応容器に注入する際に試薬を加熱する方式として、(3)特開平5-119041号公報、(4)特開平5-281237号公報、(5)特開平6-308132号公報に記載の方式がある。以下にそれぞれの技術について説明する。

30

(1)は、反応容器が浸される恒温水を収容する恒温槽の外部に恒温水の加熱及び冷却手段を設置し、この加熱及び冷却手段を通して循環ポンプにより恒温水を恒温槽内に循環させる。これにより、恒温槽内の恒温水の温度を一定に制御するようにしたものである。循環ポンプにより供給された恒温水は環状の恒温槽内の環状流路を周回し、恒温槽の外部へ排出されるようになっている。これにより恒温槽内に恒温水が停留することがないので、反応容器への検体や試薬の吐出と廃棄により、恒温水が冷却されたとしても恒温槽内の温度を速やかに元の温度に戻すことが可能となる。また低温の反応試薬を速やかに昇温させることができる。

40

(2)は、恒温槽内に温度センサ、加熱手段を設け、恒温槽内の温度を一定に保つようにしたものである。(1)のように恒温槽外部にリザーブタンクや循環ポンプと、それらを結ぶ配管系を必要としないので小型低価格に実施できるという特徴がある。但し、恒温槽内での局所的な温度不均一が発生し易いので、恒温槽内を回転する反応容器と共に回転する攪拌羽根を設けることにより、恒温槽内の恒温水を攪拌し温度の不均一を解消している。これにより(1)の場合と同様な効果がある。

(3)~(4)は、それぞれ冷蔵保存されている試薬を注入する時に加熱する方法、またはその都度使用する量の試薬を予め別の恒温槽で反応温度に昇温してから注入する方法であり、これにより反応を迅速に開始させる事ができるようになり、恒温槽内の温度を低下させることも無い。

50

## 【 0 0 0 3 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

前記従来技術の恒温水を循環させる方法と恒温槽内加熱攪拌には以下に示す問題点がある。

前記2つの方法とも、恒温槽内の恒温水の流れを積極的に作り出すことにより、反応容器と恒温水との間の熱伝達を促進し、反応容器内の温度を速やかに反応温度にしようとしている。しかしながら、反応容器の熱伝導による伝熱抵抗に比べ反応容器の移動で発生する程度の恒温水の流れでも十分小さな伝熱抵抗が得られるので、積極的に作り出す恒温槽内の恒温水の流れによる熱伝達促進は、反応容器内の温度を反応温度にするための所用時間を短縮する効果は少ない。

10

以上、従来の反応恒温槽では、いずれの方式においても反応試薬と検体が反応容器に吐出された後の反応温度に達する時間を積極的に短縮する上ではあまり効果が無いので、化学分析装置全体での検査処理速度を向上させたり、吸光分析の温度に起因する計測結果誤差を小さくさせることにはならない。

前記の注入する試薬を注入する際に昇温する方法では以下の問題点がある。

試薬を注入する際に昇温する方法では、注入する試薬の温度が精密に制御されていれば加える熱量を制御できるが、実際には吐出する試薬の量は非常に少ないため試薬の温度を精密に計測することは難しく、しかも注入時の周囲温度の影響を受けやすい。さらに瞬時の局所加熱を行うので試薬全体を目標とする温度にするためには、試薬が部分的に目標温度よりも高温になることがあるので、試薬の品質を劣化させることがありうる。

20

また、使用する量の試薬を予め別の恒温槽で反応温度に昇温してから注入する方法では以下の問題点がある。

一旦昇温された試薬は、特性が変化している可能性があるため、元の試薬容器に戻すことができない。このため検査で使用されなかった昇温済みの試薬は廃棄しなければならなかった。そのため、全体として試薬使用量が増え、検査装置のランニングコストが増大する。なお、予め検査項目数や、検査数などが分かっている場合は、試薬使用量を特定できるため、無駄になる試薬の量を減らすことができる。しかし、大量に同一試薬を使用する場合に、一度に全部の試薬を昇温しておくで使用するまで反応温度に保つ必要があり、長時間反応温度に保たれると試薬が劣化する恐れがある。また、検査前に昇温するために使用する容器は、使用前に付着した残留試薬を除去する必要がある。そのため、新たな洗浄機構が必要となり、検査装置自体のコストも大きくなると同時に洗浄に必要な純水の使用量も増えやはりランニングコストが増大する。

30

本発明の目的は、温度制御が難しい試薬を注入する時に加熱する方法や、コストのかかる試薬を予め反応温度に昇温してから注入する方法を用いることなく、反応容器内に注入された反応試薬と検体が反応温度に達するまでの時間を短縮した反応恒温槽を備えた化学分析装置を提供することにある。

## 【 0 0 0 4 】

## 【 課題を解決するための手段 】

上記目的は、一定温度に制御された恒温水を入れた恒温槽と、その恒温槽の個々の位置で機能する検体ピペティング機構と、試薬注入機構と、吸光度計測機構と、反応容器の廃液および洗浄機構とを備え、恒温水に浸された複数の反応容器が、前記機構の各位置でいったん停止しながら前記機構を順番に移動し、複数の検体について複数の試薬による化学分析を自動で行う装置において、

40

試薬注入機構で反応容器に試薬を注入する位置、またはその後の停止位置に設けた反応容器内を攪拌する第1の攪拌機構と、前記第1の攪拌機構と吸光度計測機構との間の停止位置に反応容器内を攪拌する第2の攪拌機構を設けた構成とした。この構成により、反応試薬と検体の混合攪拌の後で反応溶液を再度攪拌し、反応容器内に溶液の流れを作り出すことで反応容器と溶液との熱伝達を促進することで昇温時間を短縮できる。

## 【 0 0 0 5 】

## 【 発明の実施の形態 】

50

本発明の一実施例を、図1～図2を用いて説明する。図1は本発明の化学分析装置の恒温槽周りの構成図である。図2は本発明の本発明の効果を確認するために行った解析で得られた反応容器内温度の時間変化を表す図である。

図1に示されるように化学分析装置の構成は、恒温槽1の中に複数の反応容器2が所定の間隔で反応容器支持枠7に設けられている。さらに、恒温槽1の周りには、検体ピペティング機構3や、試薬注入機構4や、吸光度計測機構5や、廃液および洗浄機構6や、反応容器駆動手段8や、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9や、再度攪拌する第2の攪拌機構10が設けられている。さらに本実施例では恒温槽1中には恒温水11が満たされており、恒温水11は反応を行う温度に保たれている。恒温水11の代わりに、反応を行う温度に保たれた空気等の気体であっても構成は変わらない。また、各機構は直線状に配置されている。 10

本実施例では、反応容器支持枠7に支持された複数の反応容器2は、反応容器駆動機構8により、図中矢印12の方向に反応容器1個分ずつ移動しては停止する動作を繰り返している。

#### 【0006】

まず、反応容器2が停止している時の各機構の動作を説明する。検体ピペティング機構3は、検体をピペティングしその場所に停止している反応容器2に検体を吐出する。同様に試薬注入機構4は、検査に使用する試薬を対応する反応容器2内に吐出する。また、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と再度攪拌する第2の攪拌機構10は反応容器2内の溶液の攪拌を行う。吸光度計測機構5は吸光度の測定を行う。廃液および洗浄機構6は、検査の済んだ反応溶液を廃棄して反応容器2を洗浄する。これらの動作終了後、反応容器駆動機構8により反応容器2の移動を開始する。 20

なお、反応容器2が移動している間に、検体ピペティング機構3と、試薬注入機構4と、第1及び第2の攪拌機構9、10とは図示していない、他に設けた洗浄機構により洗浄される。前記動作を繰り返すことにより多数の化学分析が行われる。

前記動作からわかるように、恒温槽に付随する各機構は、検体ピペティング機構3と、試薬注入機構4と、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と、再度攪拌する第2の攪拌機構10と、吸光度計測機構5と、廃液および洗浄機構6とが反応容器の移動方向12に沿って順番に配置する必要がある。

また、検体ピペティング機構3と、試薬注入機構4と、第1の攪拌機構9と、第2の攪拌機構10と、廃液および洗浄機構6とは、反応容器2の移動中は、この移動を阻害しないように先端が反応容器2内から出せるように、上下方向に移動可能に構成されている。また必要に応じて恒温槽外に設けた、他の洗浄機構での洗浄のためや、検体、試薬のピペティングのために旋回できるようになっている。これらの動作は、各機構の構成に応じ、必ずしも行えなくてもよい。 30

反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と吸光度計測機構5の間は、反応温度に達するまでの時間と反応に要する時間を確保するため、他の機構同士の間隔よりも広い間隔に設定されている。第2の攪拌機構10の設置位置は前記第1の攪拌機構9と吸光度計測機構5の間で、反応容器が停止する場所であればどこであっても良く、また本実施例に示すように1つに限るものではなく、2つ以上設けても良い。 40

#### 【0007】

次に、本実施例のように第2の攪拌機構を設けたことによる、温度上昇効果について図2を用いて説明する。

図2は反応温度である恒温槽1の恒温水11の温度を37℃として5℃の試薬を反応容器2の1つに注入した時の、その反応容器2内の溶液の最低温度の時間変化を数値解析により求めたものである。図2の横軸は混合用第1の攪拌機構で攪拌を行った時間を0とし、その後の時間を示している。なお、プロット21は、第2の攪拌機構10によって再度攪拌を行わなかった時の結果である。一方プロット22は混合用の第1の攪拌機構9から、反応容器2が再度攪拌する第2の攪拌機構10に移動した5秒後に、停止時間の1秒間に渡って攪拌を行ったときの結果である。図2から明らかなように、再度攪拌を行った時の 50

反応容器内の温度 22 は、行わなかった時に比べて早く温度が上昇している。

#### 【0008】

本発明の他の実施例を、図3を用いて説明する。図3は攪拌機構に超音波攪拌装置を用いた場合の説明図である。

図1と異なる点は、図1では、攪拌に攪拌棒を用いていたのに対して、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と再度攪拌する第2の攪拌機構10の両方、又は再度攪拌する第2の攪拌機構10を超音波攪拌装置に置き換えたもので、他の部分の構成は図1と同じである。

図3において、超音波発生装置33が恒温槽1の底部外側に設けられ、超音波発生装置33の発生した超音波を収束させるための音響レンズが恒温槽1の底部に設けられている。なお、超音波発生装置33は反応容器2が停止する位置に設けられることは言うまでもない。

10

反応容器2が超音波発生装置33と音響レンズ34の上方に停止した時に、超音波発生装置33で超音波を発生させ音響レンズ34と恒温水11反応容器2を介し反応容器2内に導く。音響レンズ34により反応容器2内の溶液のほぼ中央の位置31に超音波を収束させることにより、図3の32の矢印に示すような検体と試薬の混合液の流れが発生する。この反応容器2内の中央で上向きに反応容器2の内周辺側で下向きの流れにより溶液が攪拌される。

本実施例では、超音波攪拌装置を用いることで非接触に攪拌を行うので、攪拌機構の洗浄がいらぬ、また機械的な攪拌機構に比べて安価なので多くの攪拌機構を設けることができ、反応容器内の熱伝達をさらに改善する事ができる。

20

#### 【0009】

本発明の他の実施例を、図4と図5を用いて説明する。図4は円形恒温槽を使ったときの構成図である。図5は円形恒温槽を使ったときの上方から見た模式図である。本実施例の恒温槽の構成と動作は図1の実施例と同様で恒温槽1の形状のみが異なる。また、本実施例では、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と再度攪拌する第2の攪拌機構10に超音波攪拌装置を使用しているが、必ずしも超音波攪拌装置でなくてもよい。図3に示されるように、本実施例では反応容器支持枠7により複数の反応容器2が円周上に支持され、駆動手段8により円周の中心を軸として回転される。

図1では直線状に配置された検体ピペティング機構3と、試薬注入機構4と、反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9と、再度攪拌する第2の攪拌機構10と、吸光度計測機構5と、廃液および洗浄機構6の各機構は前述のように円周上に配置される。反応容器2の移動は図4又は図5に示した矢印の方向に回転して行うが、本実施例の円周上の配置では必ずしも検体ピペティング機構3、試薬注入機構4、反応溶液の混合用攪拌機構9、再度攪拌する機構10、吸光度計測機構5、廃液および洗浄機構6の順に配置する必要はないし、一回の移動量も必ずしも反応容器1つ分でなくてもよい。さらに攪拌機構9と10は超音波攪拌装置を使用する場合は、他の3~6機構がある位置に配置してもよい。

30

図5に示されるように再度攪拌する第2の攪拌機構10は、それぞれの反応容器2が試薬注入機構4から最終的に吸光度計測機構5に達するまでの間であって、反応容器2が停止する位置であればどこに設置してもよく、また幾つ設置してもよい。さらに反応溶液の混合用の第1の攪拌機構9も複数個ある再度攪拌する第2の攪拌機構10のうちの一つで代用しても良い。また逆に再度の攪拌を混合用の第1の攪拌機構9で行っても良い。第1の攪拌機構9と第2の攪拌機構10の動作は検体ピペティング機構3で検体を試薬注入機構4で試薬をそれぞれ注入された反応容器が最初に停止する位置にある第1の攪拌機構9か、あるいは第2の攪拌機構10により溶液の混合攪拌を行い、その後、吸光度計測機構5で吸光度測定が行われるまでの間で停止した位置にある第1の攪拌機構9か、あるいは第2の攪拌機構10がある場合には再度攪拌を行う。少なくとも、1回以上再度攪拌が行われるように第1の攪拌機構9かあるいは第2の攪拌機構10を配置する。

40

以上本実施例によれば配置の自由度が大きくコンパクトな恒温槽ができ、しかも少ない攪拌装置で多数回の再度攪拌ができるので反応容器内の熱伝達をさらに改善する事ができる

50

。

## 【0010】

以上3つの実施例により、一定温度に制御された恒温水を入れた恒温槽とその恒温槽の個々の位置で機能する検体ピペティング機構と試薬注入機構と吸光度計測機構と反応容器の廃液および洗浄機構を有し、恒温水に浸された複数の反応容器が前記機構の各位置でいったん停止しながら前記機構を順番に移動して複数の検体について複数の試薬による化学分析を自動で行う装置において、反応容器と溶液との熱伝達を促進し、反応容器内に注入された反応試薬と検体が反応温度にするまでの時間を短縮できる新しい反応恒温槽を備えた化学分析装置を提供することができる。

以上のように、本発明にかかる化学分析装置は、恒温槽を用いて試薬と検体を反応温度に昇温する時間の短縮を図るため、従来1つの攪拌機構で行っていた、反応容器内の攪拌を、1度攪拌してから所定時間経過後に、再攪拌することにより昇温時間を短縮できることがわかりなされたもので、恒温槽等を用い、反応液を所定の温度昇温するものであればどのようなものにも適用できることは言うまでもない。

10

## 【0011】

## 【発明の効果】

本発明により、制御が難しい試薬を注入する時に加熱する方法や、コストのかかる試薬を予め反応温度に昇温してから注入する方法を用いずに、反応容器内に注入された反応試薬と検体を、反応温度にするまでの時間を短縮できる新しい反応恒温槽を備えた化学分析装置を提供することができる。

20

## 【図面の簡単な説明】

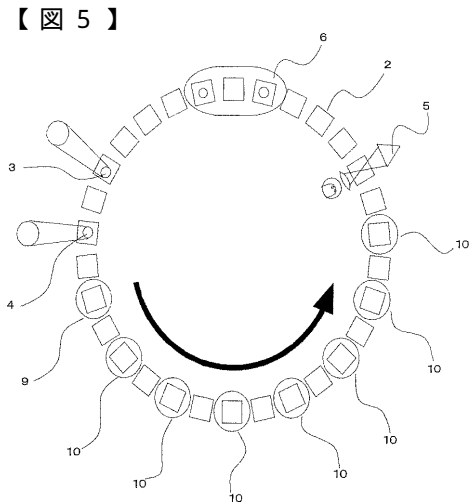
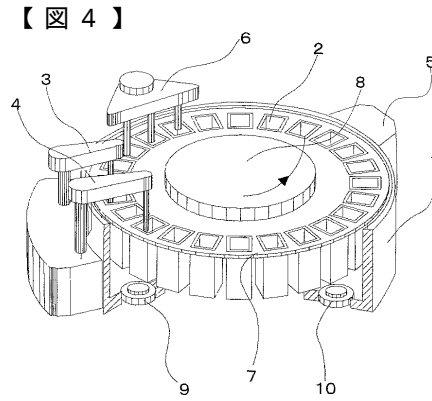
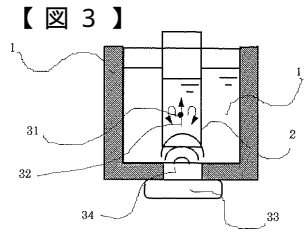
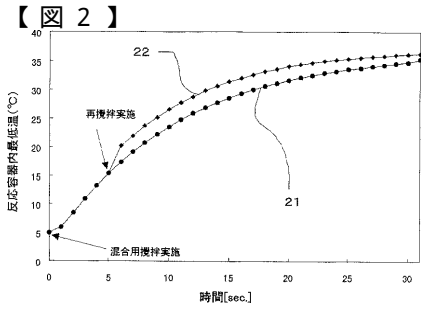
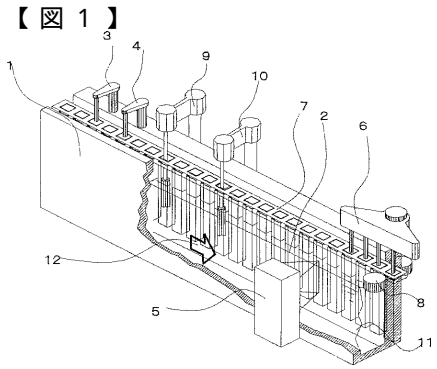
【図1】本発明の化学分析装置の恒温槽周りの構成図である。

【図2】本発明の本発明の効果を確認するために行った解析で得られた反応容器内温度の時間変化を表す図である。

【図3】本発明の超音波攪拌装置を使ったときの攪拌機構の説明図である。

【図4】本発明の円形恒温槽を使ったときの構成図である。

【図5】本発明の円形恒温槽を使ったときの上方から見た模試機図である。



---

フロントページの続き

審査官 高見重雄

- (56)参考文献 特開平2 - 311765 (JP, A)  
特開平2 - 77650 (JP, A)  
特開平4 - 232866 (JP, A)  
特開平5 - 2024 (JP, A)  
特開平6 - 102280 (JP, A)  
特開平8 - 146007 (JP, A)  
特開平9 - 101313 (JP, A)  
特開平9 - 127124 (JP, A)  
特開平9 - 21813 (JP, A)  
特開昭48 - 101985 (JP, A)  
特開昭61 - 160036 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

G01N 35/00 - 35/10

G01N 1/00 - 1/44

JICSTファイル(JOIS)