

(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

2020年2月27日(27.02.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/039997 A1

(51) 国際特許分類:
G01J 1/42 (2006.01) G01N 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/031829

(22) 国際出願日: 2019年8月13日(13.08.2019)

(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 2018-155111 2018年8月22日(22.08.2018) JP

(71) 出願人: 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24番14号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 鈴木 康祐(SUZUKI Kosuke); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式

会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP).
大西 富士夫(ONISHI Fujio); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP). 田上 英嗣(TANOUYE Hidetsugu); 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内 Tokyo (JP).

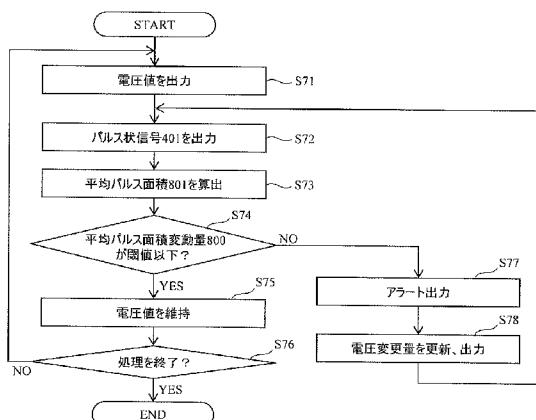
(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所(HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ MORIタワー32階 Tokyo (JP).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(54) Title: AUTOMATIC ANALYZER AND OPTICAL MEASUREMENT METHOD

(54) 発明の名称: 自動分析装置及び光計測方法

[図7]



- S71 Output voltage value
 S72 Output pulse signal 401
 S73 Calculate average pulse area 801
 S74 Is average pulse area variation amount 800 equal to or less than threshold?
 S75 Maintain voltage value
 S76 Is process ended?
 S77 Output alert
 S78 Update and output voltage variation amount

(57) Abstract: Provided are an automatic analyzer and an optical measurement method for correcting a variation in the multiplication factor of a photoelectric element with high accuracy. The automatic analyzer comprises: a photoelectric element which generates electrons by light and outputs a current signal; a voltage application unit which applies a voltage to the photoelectric element; and a processing unit which corrects a variation in the multiplication factor of the photoelectric element, wherein the photoelectric element outputs a pulse signal as the current signal, and the processing unit corrects the variation in the multiplication factor on the basis of the pulse area of the pulse signal.



HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：光電素子の増倍率の変動を高精度に補正する自動分析装置及び光計測方法を提供する。自動分析装置は、光によって電子を発生し、電流信号を出力する光電素子と、光電素子に電圧を印加する電圧印加部と、光電素子の増倍率の変動を補正する処理部と、を備え、光電素子は電流信号としてパルス状信号を出力し、処理部はパルス状信号のパルス面積に基づいて増倍率の変動を補正する。

明細書

発明の名称：自動分析装置及び光計測方法

技術分野

[0001] 本発明は、自動分析装置及び光計測方法に関する。

背景技術

[0002] 光電子増倍管（以下、PMT）やフォトダイオード等の光電素子は、微弱な光を電流信号として取り出すことができるため、様々な分野において光検出器として使用されている。光電素子は、例えば、血液などの検体の存在下で発光する発光試薬からの光を検出し、検体中の成分を計測する自動分析装置等に使用される。

[0003] PMTにおいては、電子の増倍率やゲイン（利得）が時間と共に変動することが知られている。ここで、該増倍率の変動を補正する技術が開示されている（特許文献1参照）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2017-151052号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1に記載の放射線検出装置は、パルス信号の波高を閾値と比較して0又は1のデジタル信号に量子化し、1のデジタル信号に変換された信号の数と、0のデジタル信号に変換された信号の数とを計数する方法を採用している。従って、同じ波高で幅の異なるパルス、即ち、エネルギー量が異なるパルスを同じエネルギー量として量子化してしまうため、正確に増倍率の補正を行うことが難しいという課題がある。

[0006] そこで、本発明の目的は、光電素子の増倍率の変動を高精度に補正する自動分析装置及び光計測方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明の一実施態様の自動分析装置は、光によって電子を発生し、電流信号を出力する光電素子と、光電素子に電圧を印加する電圧印加部と、光電素子の増倍率の変動を補正する処理部と、を備え、光電素子は電流信号としてパルス状信号を出力し、処理部はパルス状信号のパルス面積に基づいて増倍率の変動を補正する。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、光電素子の増倍率の変動を高精度に補正することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]自動分析装置100の構成図。

[図2]測定部109及びその周辺を示す図。

[図3]検出光量208を算出するフロー図。

[図4]PMT202による光の検出時間及び信号値を示す図。

[図5]PMT202の基準平均パルス面積501を算出する方法を示すフロー図。

[図6]パルス面積とその出現率を示す分布図。

[図7]PMT202に印加する電圧を制御する方法を示すフロー図。

[図8]パルス面積とその出現率を示す分布図の変化を示す図。

[図9]検出光量208を補正する方法を示すフロー図。

[図10]測定部1001及びその周辺を示す図。

[図11]測定部1001による光の検出時間及び信号値を示す図。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、図面を参照して実施例を説明する。

[0011] 図1は、自動分析装置100の構成を示す構成図である。自動分析装置100は、複数の検体容器102を収容した検体ラック103を搬送する第1搬送部101、試薬容器110を保持する試薬保持部104、反応容器111を加温状態で保持して複数の保持位置112を有するインキュベータ105、検体を検体容器102からインキュベータ105上の反応容器111に

分注する検体分注部106、試薬容器110内の試薬を試薬保持部104からインキュベータ105上の反応容器111に分注する試薬分注部107、検体分注に使用するチップ114と反応容器111を収容する収容部113を保持するマガジン108、チップ114を検体分注部106に供給するためのチップ供給位置116、使用済みのチップ114を廃棄するための廃棄孔117、マガジン108と検体分注部106とチップ供給位置116と廃棄孔117とインキュベータ105との間でチップ114及び反応容器111を搬送する第2搬送部115、検体に含まれる測定妨害成分をB/F分離液により洗浄除去するB/F分離部118、及び、分析対象成分量に相關した光や電気等の信号を測定する測定部109を備える。

[0012] (実施例1)

図2は、測定部109及びその周辺を示す図である。測定部109は、発光試薬が発する光量を計測して検体中の被計測物質の定性分析又は定量分析を行うユニットであり、計測される光を発する発光部201(光源)、及び、PMT202(光電素子)を備える。図2では、発光部201をフローセル検出器として示している。即ち、分析用セル(試薬と検体を収容する反応容器111)から導入された分析対象液に含まれる発光標識試薬の蛍光発光等を、発光部201の発光としている。計測が終了した液体は、ドレイン(排水口)に流される。尚、発光部201の発光として、フローセル検出器の洗浄中における発光試薬の発光を用いてもよいし、別途、LED等を用いた光源を設置してもよい。

[0013] 測定部109の周辺には、電流電圧変換器203、A/D変換器204、データを処理して検出光量208を出力する処理部205、高電圧発生部206(電圧印加部)、及び、表示部207を備える。尚、測定部109は、フローセル検出器ではなく、分析用セルに光を照射して得られる透過光量又は散乱光量を計測するものでもよい。

[0014] PMT202は、発光部201から入射される光子から電子を発生させる光電面と、光電面からの電子を増倍して、入射光量に応じた電流信号を出力

する増倍部とを有する（不図示）。増倍部は、高電圧発生部206から印加される電圧に応じた増倍率に従って電子を増倍する。

- [0015] 図3は、検出光量208を算出するフロー図である。まず、ステップ31（以下、「S31」のように表記）において、処理部205は、PMT202毎に定められた標準値となる電圧値を設定し、該電圧値を高電圧発生部206へ出力する。高電圧発生部206は、該電圧値に従ってPMT202へ電圧を印加する。
- [0016] 次に、発光部201は、PMT202へ光を照射する。PMT202は、光を電子に変換し、印加電圧に従って定まる増倍率で電子を増倍して電流電圧変換器203へ電流信号を出力する（S32）。電流電圧変換器203は、該電流信号を電圧信号へ変換し、A/D変換器204は、電圧信号をデジタル信号に変換し、処理部205へ出力する。
- [0017] 次に、処理部205は、デジタル信号に基づいて、発光部201が発した光の量（検出光量208）を算出する（S33）。
- [0018] 図4は、PMT202による光の検出時間及び信号値を示す図である。発光部201からの入射光量が少ない場合、PMT202から出力される電流信号は、パルス状信号401となる。ここで、「パルス状信号」とは、光電効果により光子から電子へ変換された出力信号であり、最小単位は光子一つあたりのパルス信号に対応する。
- [0019] 発光部201から光が入射されなくとも、熱などによって光電面から一定確率で電子が生じ、該電子が増倍されることにより暗電流が出力される場合がある。このような場合も、PMT202から出力される電流信号は、パルス状信号401となる。
- [0020] 発光部201からの入射光量又はPMT202の増倍率が大きくなると、出力される電流信号が重なり合い、パルスを識別できなくなる。従って、電流信号がパルス状信号401となるための入射光量は、想定されるPMT202の増倍率等に応じて、パルスの1つ1つが識別できる程度に設定する。横軸を時間、縦軸を信号値とするグラフを得ると、パルス状信号401は、

それぞれパルス面積402を有する信号となる。

- [0021] 電流電圧変換器203は、PMT202の増倍部から入力される電流信号を電圧信号に変換し、A/D変換器204に出力する。電流電圧変換器203は、オペアンプ、電流電圧変換用のフィードバック抵抗、周波数帯域設定用のコンデンサ、差動增幅回路等を有する。電流電圧変換器203に入力される電流信号がパルス状信号401である場合、電流電圧変換器203からA/D変換器204に出力される電圧信号もパルス状信号401となるよう、周波数帯域を設定する。
- [0022] A/D変換器204は、電流電圧変換器203から入力される電圧信号をデジタル信号に変換し、処理部205へ出力する。PMT202が出力する電流信号がパルス状信号401の場合、A/D変換器204が出力するデジタル信号もパルス状信号401となる。この場合、A/D変換器204は、1つ1つのパルス状信号401が識別できるサンプリング時間間隔、電圧分解能に設定されていればよい。例えば、A/D変換器204として、サンプリング時間間隔が $4 \mu s$ 、電圧分解能が $0.6 \mu V$ 程度まで分解可能なものを用いることができる。
- [0023] 処理部205は、A/D変換器204から入力されるデジタル信号に基づいて検出光量208を算出する。又、処理部205は、入力されるデジタル信号に基づいてパルス状信号401のパルス面積402を算出し、パルス面積402に基づいてPMT202へ印加する電圧値を算出し、高電圧発生部206へ該電圧値を出力する。又は、処理部205は、パルス面積402に基づいて検出光量208を補正する。処理部205は、電圧値や検出光量208等の各種データを記憶する記憶部を備えてもよい。
- [0024] 高電圧発生部206は、処理部205から入力された電圧値に従って電圧を発生し、PMT202へ印加する。
- [0025] 表示部207は、各種データ、ユーザが指示を入力するためのGUI画面等を表示可能に構成される。表示部207には、マウス等の入力デバイス（不図示）が接続されていてもよい。又、表示部207は、図4のようなPM

T 2 0 2 の光の検出時間及び出力電流を示すグラフを表示してもよい。

- [0026] ここで、正確な測定を行うには、PMT等の光電素子が同じ光量を受光した場合、検出光量も同じである必要がある。しかし、光電素子は、時間の経過に伴い同じ電圧の印加に対する電子の増倍率が変化することが知られている。即ち、時間が経過すると、受光する光量が同じでも、処理部は異なる検出光量を出力してしまう、という課題がある。
- [0027] 上記の通り、波高に基づく手法は開示されている。しかし、本発明者は、波高の情報だけでは光子あたりのエネルギーを正確に表すことができないことに気が付いた。そこで、以下、波高よりも更に正確な情報である、パルス状信号のパルス面積に基づいて、光電素子の増倍率の変動を補正し、光電素子の経年劣化に伴う影響を抑制する方法について説明する。特に、本実施例では、パルス面積に基づいて PMT 202 に印加する電圧を補正する方法、及び、パルス面積に基づいて検出光量 208 を補正する方法について説明する。
- [0028] まず、パルス面積に基づいて PMT 202 に印加する電圧を補正する方法について説明する。図 5 は、PMT 202 の基準平均パルス面積 601 を算出する方法を示すフロー図である。基準平均パルス面積 601 は、新しい PMT 202 の使用前などを基準時として、今後増倍率の変動を補正するための基準となる平均パルス面積として算出される。ここで、平均パルス面積は、パルス面積分布が作成できる程度の時間内の平均値として算出される。
- [0029] S51において、処理部 205 は、PMT 202 毎に定められた標準値となる電圧値を設定し、該電圧値を高電圧発生部 206 へ出力する。高電圧発生部 206 は、該電圧設定値に従って PMT 202 へ電圧を印加する。処理部 205 は、該電圧値を記憶部に記憶する。
- [0030] S52において、発光部 201 は、PMT 202 が output する電流信号がパルス状信号 401 となるように光を照射する。この時、発光部 201 は、発光量が厳密に設定されている必要はなく、PMT 202 が output する電流信号がパルス状信号 401 となるような発光量であればよい。尚、発光部 201

の種類によらず、同じ光量の光を照射すれば、同じ面積の出力電流が得られる。

- [0031] 又、発光部 201 から光を照射する代わりに暗電流を用いて、PMT 202 が出力する電流信号をパルス状信号 401 としてもよい。この場合、S52において、発光部 201 からの光の照射は行われない。暗電流を用いることによって、基準平均パルス面積 601 を算出するための光源が不要となるため、光源の設置のためのコストや、光源の精度管理が不要となる。
- [0032] S53において、処理部 205 は、A/D 変換器 204 が出力するデジタル信号に基づいて、複数のパルス状信号 401 の各々のパルス面積 402 を算出し、これらのパルス面積 402 の平均である基準平均パルス面積 601 を算出する。
- [0033] 図 6 は、パルス面積とその出現率を示す分布図である。本実施例では、出現率を「一定時間に取得したパルスのうち該当する面積のパルス数を、一定時間内に取得したパルス数で除した数」と定義する。横軸をパルス面積、縦軸を出現率としてプロットすると、ピークを有する分布図 602 となる。例えば、該分布図 602 のピークを示すパルス面積（最も出現率の高いパルス面積）を基準平均パルス面積 601 とすることができる。尚、分布図 602 に対して最小二乗法でガウスフィッティングし、得られたガウス分布の平均値を基準平均パルス面積 601 としてもよいし、一定時間内のパルス面積の積算値をパルス数で割った値としてもよい。表示部 207 は、分布図 602 や、算出した基準平均パルス面積 601 を表示してもよい。
- [0034] 図 7 は、PMT 202 に印加する電圧を補正（制御）する方法を示すフロー図である。図 7 に示す方法は、基準平均パルス面積 601 を算出してから所定の期間経過後、PMT 202 の増倍率が変更していないか否かを確認するために行われる。
- [0035] S71～73 は、それぞれ、S51～53 と同様である。但し、S53 で算出する平均パルス面積は、基準とする平均パルス面積（基準平均パルス面積 601）であり、S73 で算出する平均パルス面積は、該基準平均パルス

面積 601 を算出してから所定の期間経過後の平均パルス面積 801 である。尚、S72 におけるパルス状信号 401 の出力方法は、S52 と同じでなくてもよい。又、S73 における平均パルス面積 801 の算出方法も、S53 と同じでなくてもよい。

[0036] S74において、処理部 205 は、平均パルス面積変動量 800 が所定の閾値以下であるか否かを判定する。所定の閾値は、使用する自動分析装置の仕様や分析内容、発光試薬等の条件に応じて、任意に設定することができる。

[0037] 図 8 は、パルス面積とその出現率を示す分布図の変化を示す図である。PMT202 の増倍率が変動すると、S53 で算出した基準平均パルス面積 601 と S73 で算出した平均パルス面積 801 とに差分が生じる。処理部 205 は、この差分を平均パルス面積変動量 800 として算出する。ここで、平均パルス面積変動量 800 は、PMT202 の増倍率の変動に比例すると考えられる。従って、PMT202 の増倍率が増加した場合は、パルス面積とその出現率を示す分布図は右にシフトし、平均パルス面積変動量 800 は正の値となる。尚、表示部 207 は、分布図 602 と分布図 802 の関係や、平均パルス面積変動量 800 を表示してもよい。

[0038] 平均パルス面積変動量 800 が所定の閾値以下である場合 (S74において YES) 、S71 において設定した電圧値と同じ値を電圧値として決定 (電圧値を維持) する (S75)。

[0039] 平均パルス面積変動量 800 が所定の閾値より大きい場合 (S74において NO) 、処理部 205 は、アラートを出力する (S77)。アラートとして、例えば、平均パルス面積変動量 800 が所定の閾値を超えたことを喚起するアラートや、PMT202 の交換を推奨するアラート、S78 に移行して電圧値を変更する旨のアラート等を出力することができる。表示部 207 はアラートを表示してもよいし、スピーカが音を発してもよい。又、S74において、平均パルス面積変動量 800 が所定の閾値以下であるが、所定の閾値に近づいてきた場合にも、アラートを出力してもよい。この場合、平均

パルス面積変動量 800 を高頻度に観察して、観察の経過を表示部 207 が表示してもよい。又、アラートを出力した場合はユーザが対応するものとして、S78 に移行せず終了してもよい。更に、PMT202 の補正を、人手を介さずに行う場合は、S77 を省略してもよい。

[0040] S77 の後 (S77 を省略した時は S74 で NO の場合) 、平均パルス面積変動量 800 に基づいて電圧値の変更量を算出し、該変更量に基づいて電圧値を更新し、更新した電圧値を高電圧発生部 206 に出力する (S78) 。PMT202 の増倍率は、電圧値を上げれば増加し、電圧値を下げれば減少する。従って、平均パルス面積変動量 800 が正の値である場合は、増倍率が増加したと考えられるため、電圧値を減少させる。その後、S72 に戻り、処理を繰り返す。

[0041] S75において、電圧値を維持した場合、PMT202 に係る処理を終了するか否かを判断し (S76) 、終了しない場合は S71 に戻り、処理を繰り返す。

[0042] 次に、パルス面積に基づいて検出光量 208 を補正する方法について説明する。図9は、検出光量 208 を補正する方法を示すフロー図である。図7と異なる点は、S95 と S98 である。ここで、S91 の前に、図3による検出光量 208 は算出されている。そして、処理部 205 は、S94 で YES の場合、該検出光量 208 を補正することなく (検出光量を維持) 出力し、S94 で NO の場合は、検出光量 208 を補正して、該補正した検出光量 208 を出力する。

[0043] (実施例 2)

次に、図2に示す測定部 109 を、図10に示す測定部 1001 に置き換えた例について説明する。測定部 1001 は、発光部 201 の代わりに、電子を発生する質量分析部 1002、及び、該質量分析部 1002 が発した電子を光子に変換するシンチレータ 1003 を備える点で、図2に示す測定部 109 と異なっている。質量分析部 1002 が発した1個の電子は、シンチレータ 1003 に衝突し、N 個の光子を出力する。これら N 個の光子は、そ

れぞれ、略同時刻（数10ns～数100nsの間）に発生する。上記N個の光子のそれぞれに対応するパルスは、PMT202と電流電圧変換器203の変換速度を所望の値（信号增幅帯域）とすることで、複数の光子からなる1つのパルス状信号として観測できる。

[0044] 図11は、測定部1001による光の検出時間及び信号値を示す図である。シンチレータ1003が発したN個の光子は1つのパルス状信号となる。N個の光子のそれぞれに対応するパルス状信号は、通常は重なり合っており、パルス状信号A02、A03のように一塊となる。しかし、シンチレータ1003での発光現象は確率現象であるため、1個の電子から発光した場合は、パルス状信号A04のように離散したパルス状信号となることが多い。ここでは、パルス状信号が離散していても、所定時間内に光った信号は、1つのパルス状信号として扱う。即ち、所定時間内の、離散したパルス状信号それぞれの面積を足し合わせて、1つのパルス面積として算出する。これにより、より正確なパルス面積分布を得ることができる。

[0045] ここで、質量分析部1002が発する1個の電子により、シンチレータ1003が何個の光子を発光するかは製造によるばらつきがあり、これが光子の検出量の機差（装置の個体差）ばらつきとなる。そこで、実施例2では、該ばらつきを低減するため、パルス状信号の面積が基準平均パルス面積となるようにPMT202の増倍率を補正する。実施例1では、基準平均パルス面積を、PMT202毎に定められた電圧値に基づいて求めたが、実施例2では、事前に質量分析部1002を用いて実験的に求めておく。該実験的に求められた基準平均パルス面積に基づいて、図7又は図9のフローが実行される。

[0046] 実施例2では、PMT202だけでなく、シンチレータ1003への印加電圧を変更してもよい。PMT202への印加電圧を可変にすると、検出した光子1個のパルス面積（電子増倍率変更）を可変にでき、シンチレータ1003への印加電圧を可変にすると、電子1個から発生する光子の数を可変にできる。PMT202とシンチレータ1003への印加電圧を複合して可

変にすることで、1つのパルス面積が基準平均パルス面積となるように調整できる。尚、PMT202とシンチレータ1003への印加電圧の可変手順に関しては、多くのバリエーションがあるので、特に限定しない。

- [0047] 実施例2によれば、1個の電子に対する検出電流量の増倍率の変動を高精度に補正することができる。尚、実施例2では、質量分析部を例に説明したが、電子を発する装置であれば、特に限定されない。
- [0048] 以上の実施例1及び2によれば、物理量の精度が高いパルス面積に基づいて電圧又は検出光量208を補正する構成を有するため、PMT202の増倍率の変動を高精度に補正することができる。又、平均パルス面積変動量800が所定の閾値に近づいてきた場合や、所定の閾値を超えた場合にアラートを出力する構成を採用すれば、ユーザに対し、PMT202もしくはシンチレータ1003の交換の時期や、PMT202もしくはシンチレータ1003に印加する電圧が変更されること等を喚起できる。
- [0049] 上記実施例では、PMT202が出力する電流信号はパルス状信号401であるとしているが、電圧又は検出光量208の補正をしない場合は、パルス状信号401である必要はない。
- [0050] 又、上記実施例では、平均パルス面積変動量800に基づく制御を説明したが、基準平均パルス面積601と平均パルス面積801の比、例えば、平均パルス面積801を基準平均パルス面積601で割った値（以下、変動補正係数）に基づいて制御してもよい。例えば、デジタル信号から算出される検出光量208に変動補正係数を乗じた値を検出光量208の補正值とすることができる。この場合、PMT202が新しければ、変動補正係数は1になるが、時間が経つにつれて1より大きくなっていく。そこで、例えば、所定の閾値を、使用する自動分析装置の仕様や分析内容、発光試薬等の条件に応じて設定しておき、変動補正係数が該閾値以下か否かで、電圧又は検出光量208を補正するか否かを決定してもよい。
- [0051] 又、上記実施例では、常にパラメータの閾値変化をモニタし、該閾値変化に基づいて電圧又は検出光量208を補正する例を説明したが、補正が終わ

ったら一旦モニタを終了し、所定時間後に補正を行うためのモニタを再開してもよい。又、パラメータの閾値変化をモニタせず、PMT 202の使用を開始してから所定時間後に補正を行うようにしてもよい。又は、閾値を用いず、パルス面積の変動量に応じて毎回補正してもよい。

[0052] 又、上記実施例では、光電素子としてPMTを用いる例について説明したが、フォトダイオード等の他の光電素子を用いてもよい。更に、本光計測方法は、検体及び発光試薬による発光を検出する自動分析装置への適用に限定されず、PMTやフォトダイオード等の光電素子を用いた装置であれば、分光光度計、環境測定装置、顕微鏡などのあらゆる装置に適用することができる。

符号の説明

[0053] 100…自動分析装置、201…発光部、202…PMT、203…電流電圧変換器、204…A/D変換器、205…処理部、206…高電圧発生部、207…表示部、208…検出光量、1002…質量分析部、1003…シンチレータ

請求の範囲

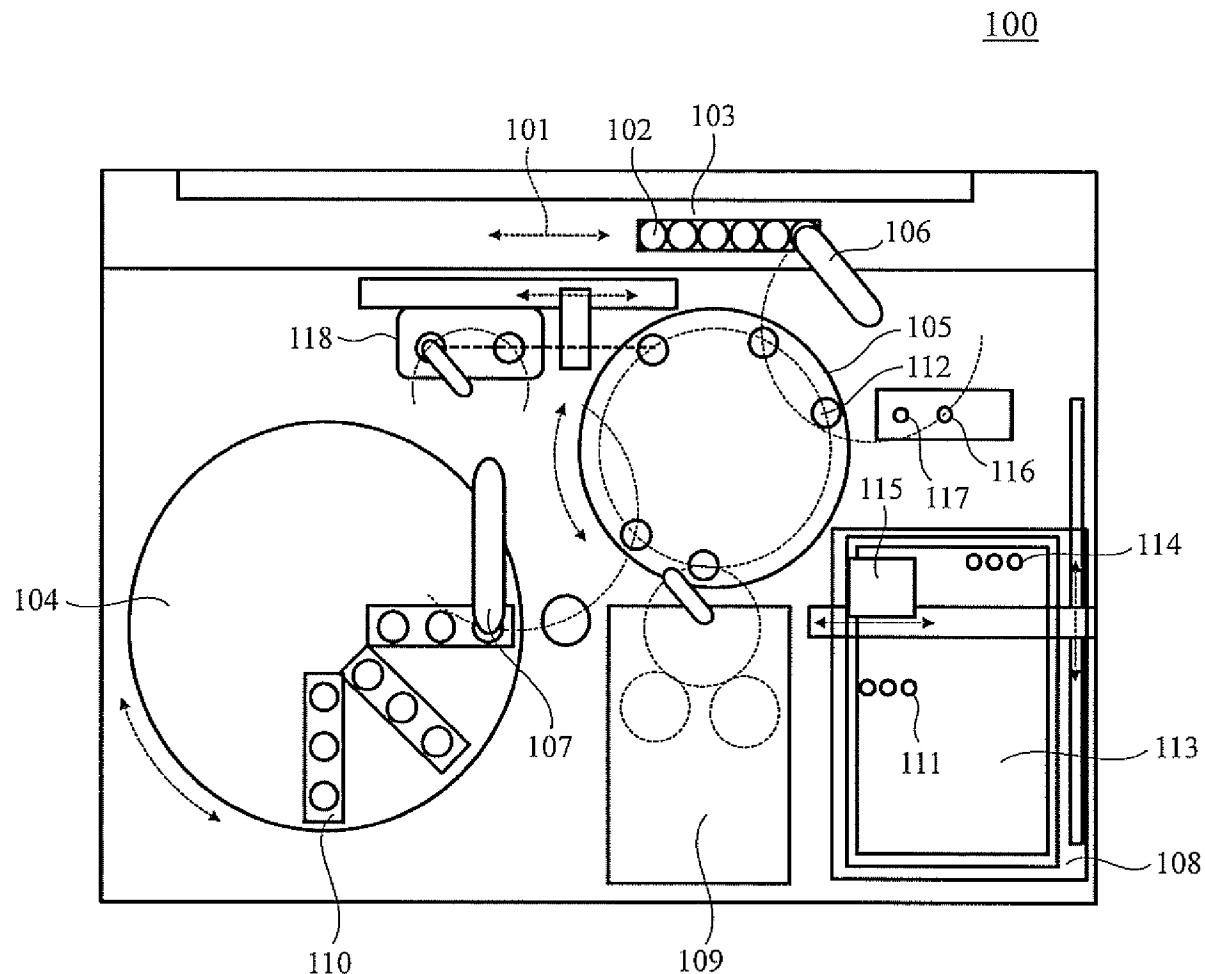
- [請求項1] 光によって電子を発生し、電流信号を出力する光電素子と、前記光電素子に電圧を印加する電圧印加部と、前記光電素子の増倍率の変動を補正する処理部と、を備え、前記光電素子は、前記電流信号としてパルス状信号を出力し、前記処理部は、前記パルス状信号のパルス面積に基づいて、前記増倍率の変動を補正する、自動分析装置。
- [請求項2] 前記処理部は、前記パルス面積に基づいて、前記電圧印加部の電圧を補正する、請求項1記載の自動分析装置。
- [請求項3] 前記処理部は、前記電流信号に基づいて前記光の量である光量を算出し、前記パルス面積に基づいて、該光量を補正する、請求項1記載の自動分析装置。
- [請求項4] 前記パルス面積は、前記パルス面積毎の出現率に基づいて算出される、請求項1記載の自動分析装置。
- [請求項5] 前記処理部は、前記パルス面積の平均となる平均パルス面積を算出し、前記平均パルス面積の基準となる基準平均パルス面積からの前記平均パルス面積の変動量に基づいて前記増倍率の変動を補正する、請求項1記載の自動分析装置。
- [請求項6] 前記処理部は、前記変動量が所定の閾値を超えた場合、前記増倍率の変動を補正する、請求項5記載の自動分析装置。
- [請求項7] 前記パルス状信号は、暗電流による電流信号である、請求項1記載の自動分析装置。
- [請求項8] 前記処理部は、前記パルス面積の平均となる平均パルス面積を算出し、前記平均パルス面積と、前記平均パルス面積の基準となる基準平均パルス面積との比に基づいて補正係数を算出し、前記補正係数に基づいて前記増倍率の変動を補正する、請求項1記

載の自動分析装置。

- [請求項9] 前記処理部は、前記補正係数の変動量が所定の閾値を超えた場合、前記増倍率の変動を補正する、請求項8記載の自動分析装置。
- [請求項10] 光電素子により、パルス状信号を出力するステップと、
前記パルス状信号の面積を算出するステップと、
前記面積に基づいて前記光電素子の増倍率の変動を補正するステップと、を備える、光計測方法。
- [請求項11] 前記光電素子の増倍率の変動を補正するステップは、前記面積に基づいて前記光電素子に印加する電圧を補正するステップである、請求項10記載の光計測方法。
- [請求項12] 前記光電素子の増倍率の変動を補正するステップは、前記面積に基づいて前記光電素子の検出光量を補正するステップである、請求項10記載の光計測方法。

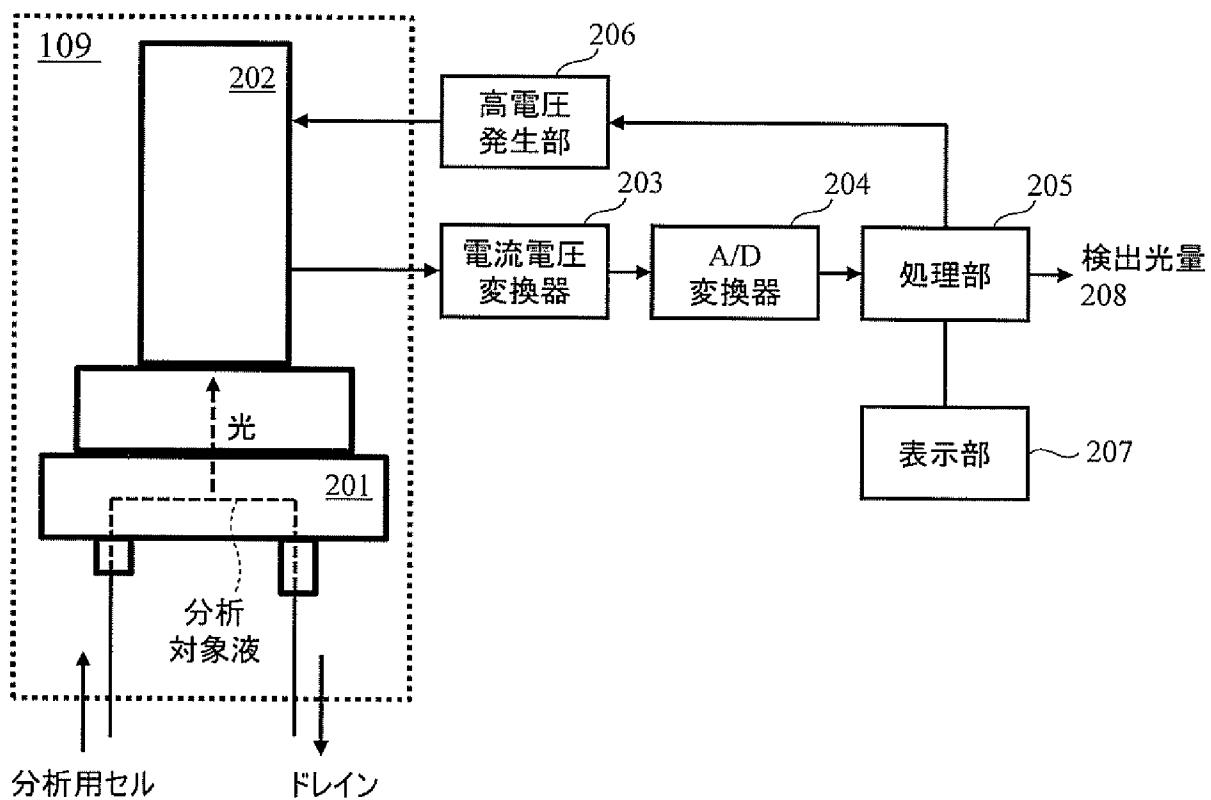
[図1]

図 1



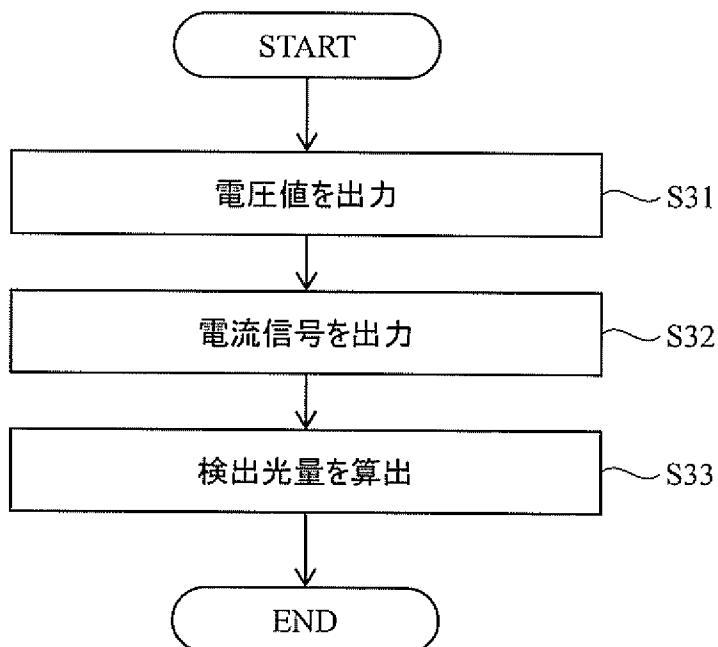
[図2]

図 2



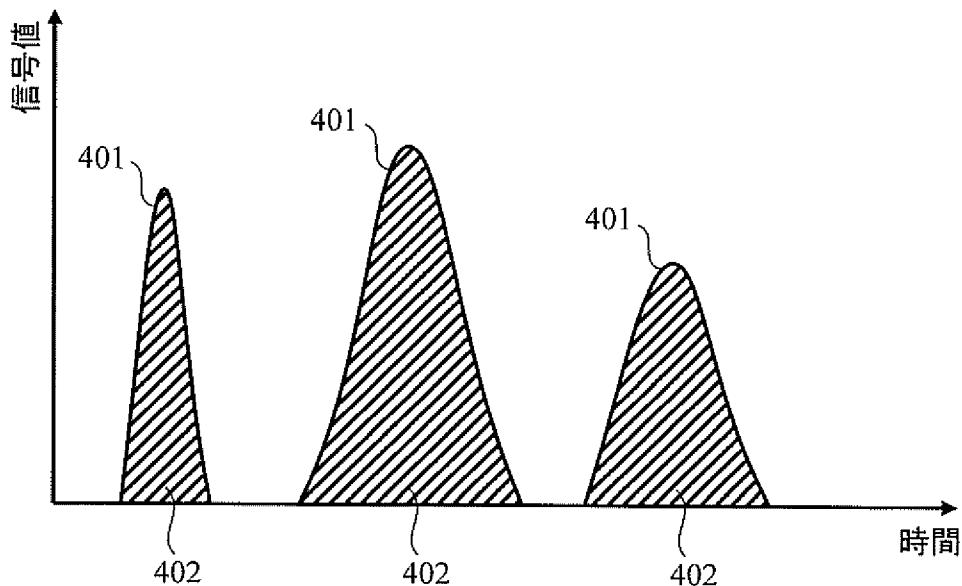
[図3]

図 3



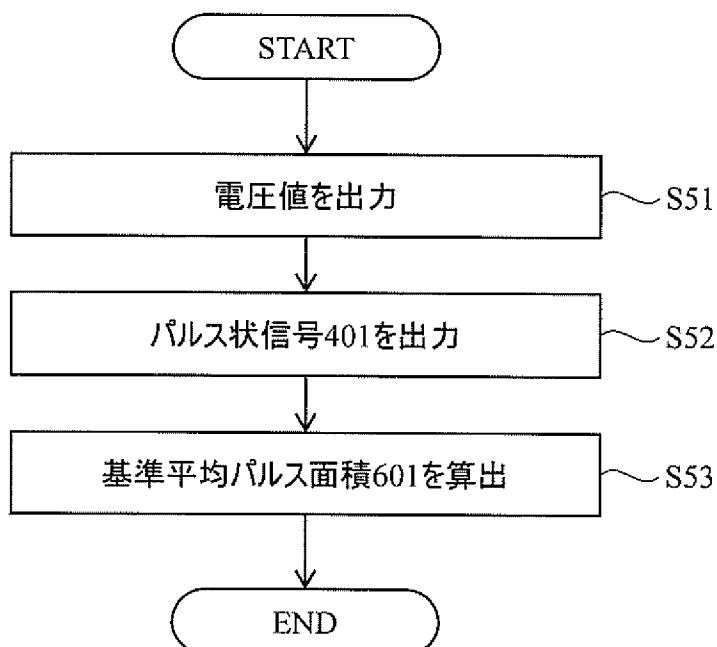
[図4]

図 4



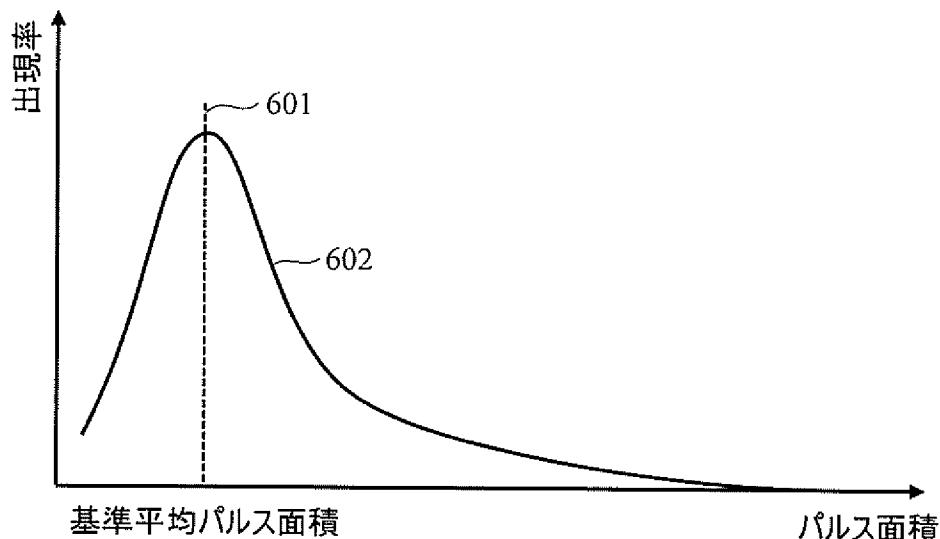
[図5]

図 5



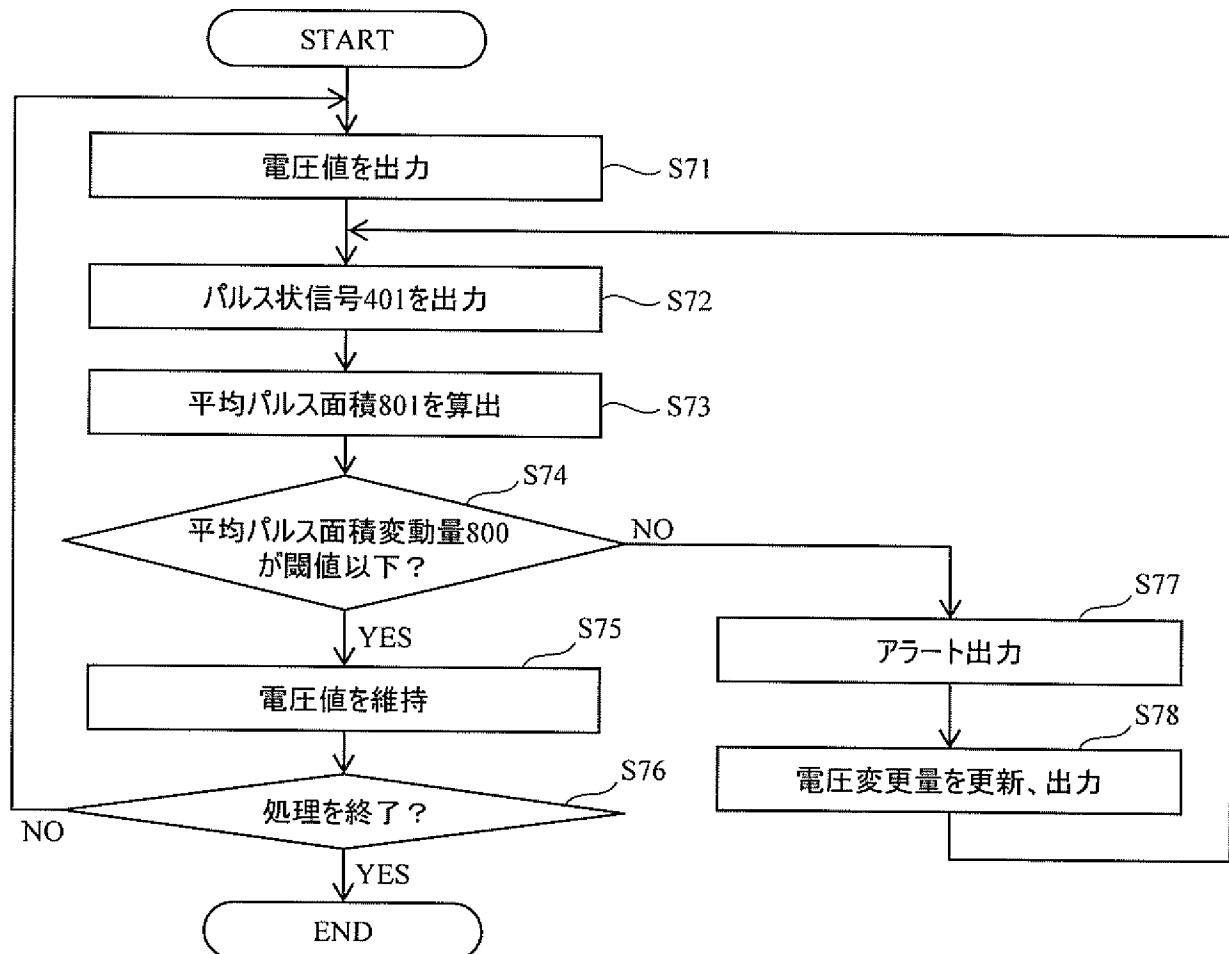
[図6]

図 6



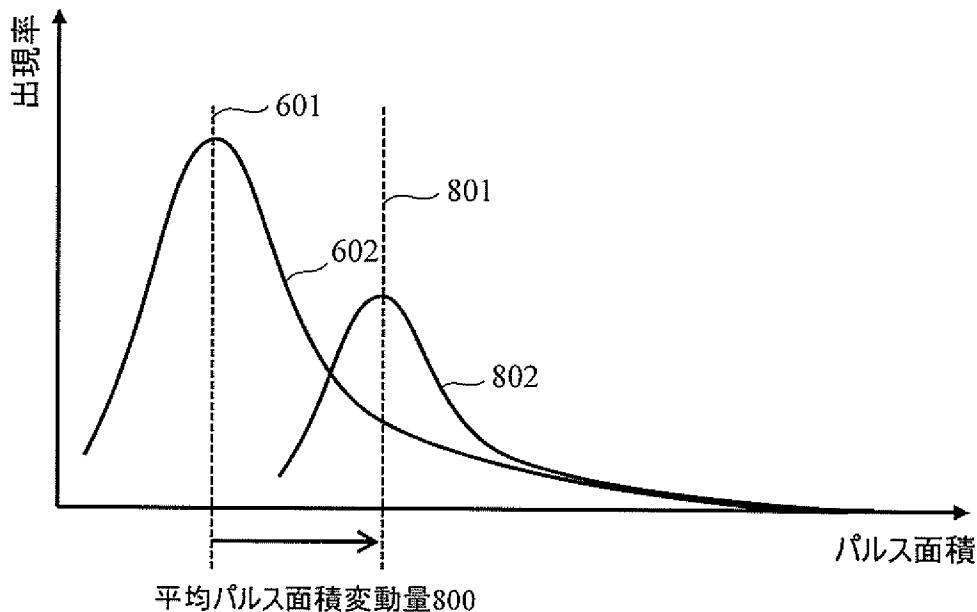
[図7]

図 7



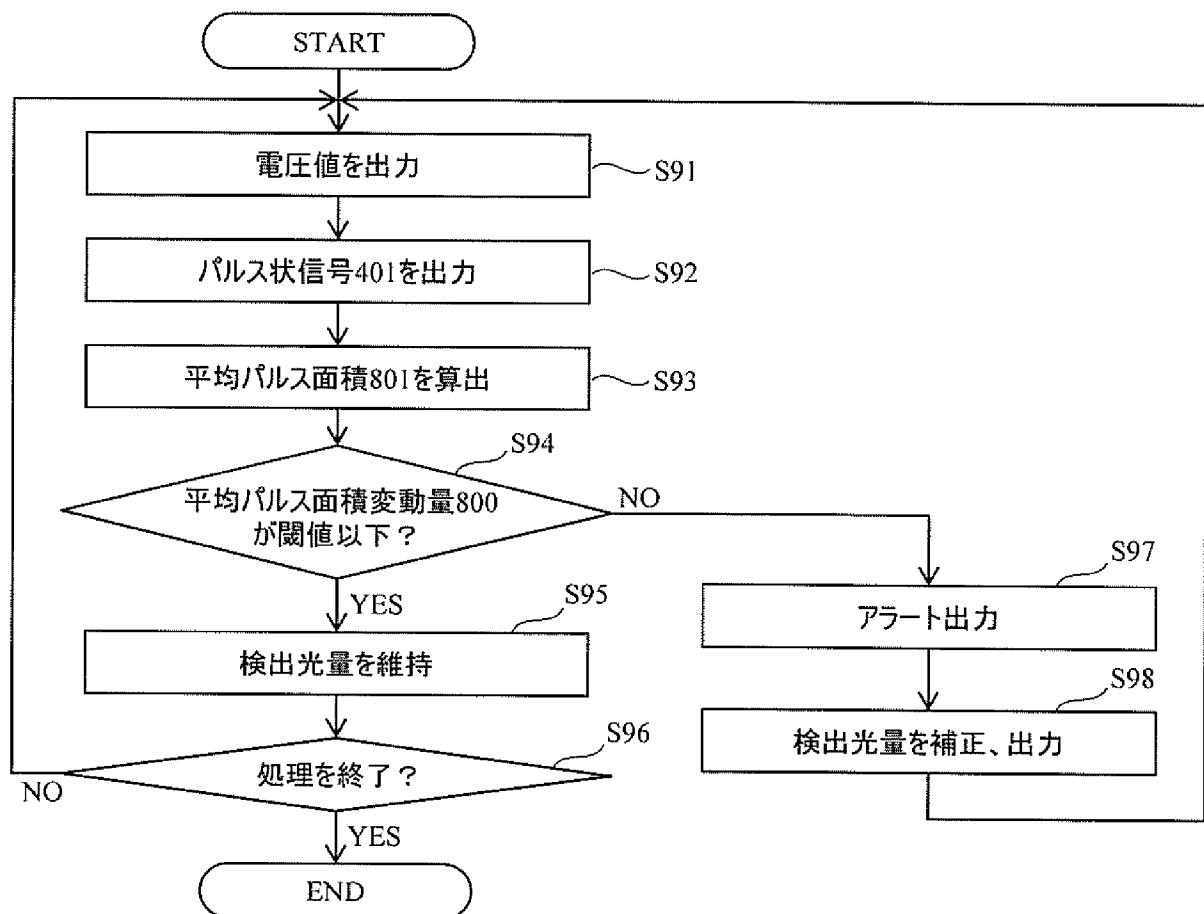
[図8]

図 8



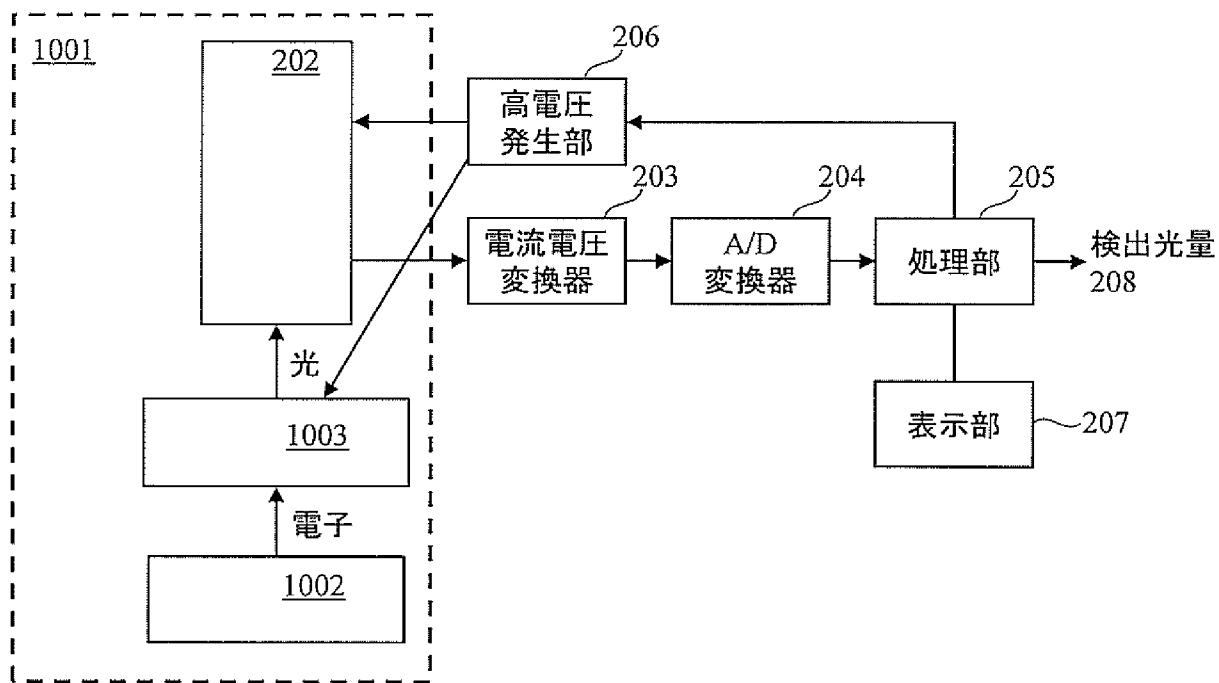
[図9]

図 9



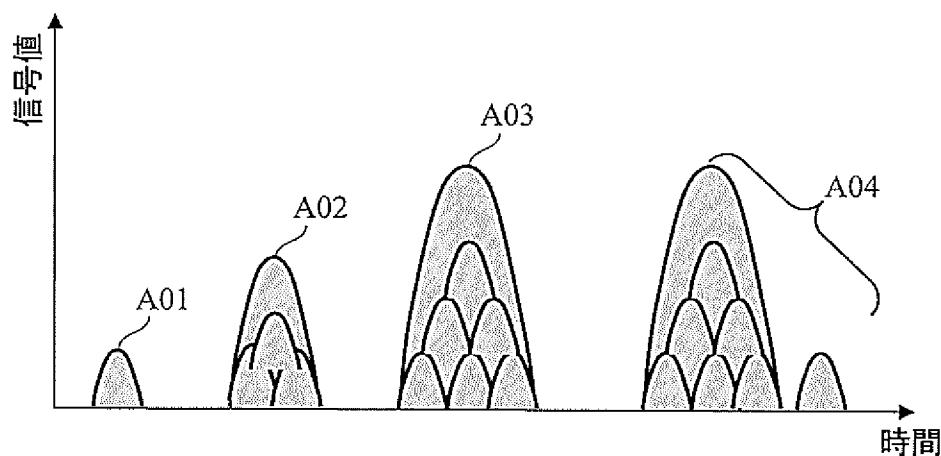
[図10]

図 1 0



[図11]

図 1 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/031829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. G01J1/42 (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)

Int.Cl. G01J1/00-11/00, G01N21/00-21/01, 21/17-21/74, 21/84-21/958,
35/00-37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019

Registered utility model specifications of Japan 1996-2019

Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0186740 A1 (NORMAND et al.) 04 August 2011 & WO 2010/034702 A1 & FR 2936355 A1 & CA 2736593 A1	1-12
A	JP 2016-26301 A (TRAINER, Michael) 12 February 2016 & US 2016/0202164 A1 & GB 2429058 A	1-12



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
29 October 2019 (29.10.2019)

Date of mailing of the international search report
12 November 2019 (12.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/031829

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 2015-37421 A (INGURAN, LLC) 26 February 2015 & US 2016/0326489 A1	1-12
A	WO 2014/133160 A1 (SYSMEX CORPORATION) 04 September 2014 & US 2015/0369741 A1 & EP 2963418 A1 & KR 10-2015-0107859 A	1-12
A	JP 2016-102799 A (MERRILL CORPORATION) 02 June 2016 & US 2016/0266264 A1 & WO 2013/066882 A1	1-12
A	JP 2009-500608 A (WARBURTON, William K.) 08 January 2009 & US 2007/0051892 A1 & WO 2007/005442 A2	1-12
A	JP 2016-506504 A (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 03 March 2016 & US 2015/0316663 A1 & WO 2014/087264 A1 & CN 104838288 A	1-12
A	JP 2012-37267 A (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 23 February 2012 & US 2013/0114073 A1 & WO 2012/017762 A1	1-12
A	JP 2014-222165 A (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORP.) 27 November 2014 & WO 2014/185214 A1	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01J1/42(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（IPC））

Int.Cl. G01J1/00-11/00, G01N21/00-21/01, 21/17-21/74, 21/84-21/958, 35/00-37/00

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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）

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
A	US 2011/0186740 A1 (NORMAND et al.) 2011.08.04, & WO 2010/034702 A1 & FR 2936355 A1 & CA 2736593 A1	1-12
A	JP 2016-26301 A (トレイナー, マイケル) 2016.02.12, & US 2016/0202164 A1 & GB 2429058 A	1-12

※ 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

29. 10. 2019

国際調査報告の発送日

12. 11. 2019

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）

小澤 瞬

2W 6003

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

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 2015-37421 A (イングラン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2015. 02. 26, & US 2016/0326489 A1	1-12
A	WO 2014/133160 A1 (シスマックス株式会社) 2014. 09. 04, & US 2015/0369741 A1 & EP 2963418 A1 & KR 10-2015-0107859 A	1-12
A	JP 2016-102799 A (メリル コーポレーション) 2016. 06. 02, & US 2016/0266264 A1 & WO 2013/066882 A1	1-12
A	JP 2009-500608 A (ウォーバートン ウィリアム ケイ) 2009. 01. 08, & US 2007/0051892 A1 & WO 2007/005442 A2	1-12
A	JP 2016-506504 A (コーニングレッカ フィリップス エヌ ヴェ) 2016. 03. 03, & US 2015/0316663 A1 & WO 2014/087264 A1 & CN 104838288 A	1-12
A	JP 2012-37267 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2012. 02. 23, & US 2013/0114073 A1 & WO 2012/017762 A1	1-12
A	JP 2014-222165 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2014. 11. 27, & WO 2014/185214 A1	1-12