

(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2010-122136

(P2010-122136A)

(43) 公開日 平成22年6月3日(2010.6.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/49 (2006.01)	GO 1 N 33/49	E
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483	Z
GO 1 N 15/14 (2006.01)	GO 1 N 15/14	C
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	X
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	

審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2008-297695 (P2008-297695)  
 (22) 出願日 平成20年11月21日 (2008.11.21)

(71) 出願人 504174180  
 国立大学法人高知大学  
 高知県高知市曙町二丁目5番1号  
 (71) 出願人 390014960  
 シスメックス株式会社  
 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号  
 (74) 代理人 100117260  
 弁理士 福永 正也  
 (72) 発明者 片岡 浩巳  
 高知県高知市曙町二丁目5番1号 国立大学法人高知大学内  
 (72) 発明者 朝田 祥一郎  
 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内  
 最終頁に続く

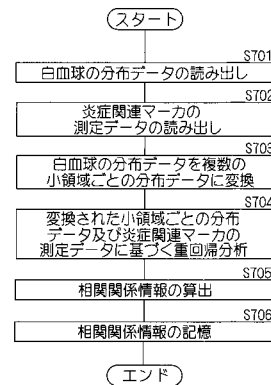
(54) 【発明の名称】 血球分析装置、血球分析方法及びコンピュータプログラム

(57) 【要約】

【課題】血液検体中の正常な白血球の分布データを取得し、取得した分布データに基づいて炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができる血球分析装置、血球分析方法及びコンピュータプログラムを提供する。

【解決手段】複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出する検出部を有し、該検出部の検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する。分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶しておき、取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定し、推定された炎症関連マーカの測定データを出力する。

【選択図】 図7



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出する検出部を有し、該検出部の検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置において、

前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する相関関係情報記憶手段と、

取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定する炎症関連マーカ推定手段と、

推定された炎症関連マーカの測定データを出力する出力手段とを備えることを特徴とする血球分析装置。

10

## 【請求項 2】

取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類するカテゴリ分類手段を備え、

前記相関関係情報記憶手段は、分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶するようにしてあることを特徴とする請求項 1 記載の血球分析装置。

## 【請求項 3】

取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換する変換手段を備え、

前記相関関係情報記憶手段は、変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶するようにしてあり、

20

前記炎症関連マーカ推定手段は、変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定するようにしてあることを特徴とする請求項 2 記載の血球分析装置。

## 【請求項 4】

前記相関関係情報記憶手段は、

白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  と複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) との重回帰関数  $h$  を前記相関関係情報として記憶するようにしてあり、

30

前記炎症関連マーカ推定手段は、

取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰関数  $h$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (1) により算出するようにしてあることを特徴とする請求項 3 記載の血球分析装置。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式 (1)}$$

## 【請求項 5】

前記相関関係情報記憶手段は、

白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数  $c_0, c_i$  を前記相関関係情報として記憶するようにしてあり、

40

前記炎症関連マーカ推定手段は、

取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰係数  $c_0, c_i$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (2) により算出するようにしてあることを特徴とする請求項 3 記載の血球分析装置。

## 【数 1】

$$C = \sum_{i=1}^s c_i \cdot x_i + c_0 \quad \dots \text{式 (2)}$$

50

## 【請求項 6】

前記炎症関連マーカは、C 反応性蛋白、血清アミロイド A、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の血球分析装置。

## 【請求項 7】

前記炎症関連マーカは C 反応性蛋白であり、

推定された炎症関連マーカの測定データは、C 反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の血球分析装置。

## 【請求項 8】

複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出し、検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置で実行することが可能な血球分析方法において、

10

前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶し、

取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定し、

推定された炎症関連マーカの測定データを出力することを特徴とする血球分析方法。

## 【請求項 9】

取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類し、

分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶することを特徴とする請求項 8 記載の血球分析方法

20

## 【請求項 10】

取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換し、

変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶し、

変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定することを特徴とする請求項 9 記載の血球分析方法。

## 【請求項 11】

白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  と複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) との重回帰関数  $h$  を前記相関関係情報として記憶し、

30

取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰関数  $h$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (3) により算出することを特徴とする請求項 10 記載の血球分析方法。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \quad \text{式 (3)}$$

## 【請求項 12】

白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  を前記相関関係情報として記憶し、

40

取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (4) により算出することを特徴とする請求項 10 記載の血球分析方法。

## 【数 2】

$$C = \sum_{i=1}^s c_i \cdot x_i + c_0 \quad \dots \quad \text{式 (4)}$$

## 【請求項 13】

50

前記炎症関連マーカーは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする請求項8乃至12のいずれか一項に記載の血球分析方法。

【請求項14】

前記炎症関連マーカーはC反応性蛋白であり、

推定された炎症関連マーカーの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする請求項8乃至12のいずれか一項に記載の血球分析方法。

【請求項15】

複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出する検出部を有し、該検出部の検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置で実行することが可能なコンピュータプログラムにおいて、

前記血球分析装置を、

前記分布データと炎症関連マーカーの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する相関関係情報記憶手段、

取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカーの測定データを推定する炎症関連マーカー推定手段、及び

推定された炎症関連マーカーの測定データを出力する出力手段

として機能させることを特徴とするコンピュータプログラム。

【請求項16】

前記血球分析装置を、

取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類するカテゴリ分類手段として機能させ、

前記相関関係情報記憶手段を、分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカーの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する手段として機能させることを特徴とする請求項15記載のコンピュータプログラム。

【請求項17】

前記血球分析装置を、

取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換する変換手段として機能させ、

前記相関関係情報記憶手段を、変換された分布データ及び炎症関連マーカーの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶する手段として機能させ、

前記炎症関連マーカー推定手段を、変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカーの測定データを推定する手段として機能させることを特徴とする請求項16記載のコンピュータプログラム。

【請求項18】

前記相関関係情報記憶手段を、

白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカーの測定データ $C_k$ に基づいて算出された、炎症関連マーカーの測定データ $C_k$ と複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) との重回帰関数 $h$ を前記相関関係情報として記憶する手段として機能させ、

前記炎症関連マーカー推定手段を、

取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰関数 $h$ に基づいて、炎症関連マーカーの推定測定データ $C$ を式(5)により算出する手段として機能させることを特徴とする請求項17記載のコンピュータプログラム。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式(5)}$$

【請求項19】

前記相関関係情報記憶手段を、

白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカーの測定データ $C_k$ に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数 $c_0, c_i$ を前記相関関

10

20

30

40

50

係情報として記憶する手段として機能させ、

前記炎症関連マーカ推定手段を、

取得した白血球の分布データXから変換された小領域ごとの分布データxi及び前記重回帰係数c0、ciに基づいて、炎症関連マーカの推定測定データCを式(6)により算出する手段として機能させることを特徴とする請求項17記載のコンピュータプログラム

【数3】

$$C = \sum_{i=1}^s ci \cdot xi + c0 \quad \dots \quad \text{式(6)}$$

10

【請求項20】

前記炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする請求項15乃至19のいずれか一項に記載のコンピュータプログラム。

【請求項21】

前記炎症関連マーカはC反応性蛋白であり、

推定された炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする請求項15乃至19のいずれか一項に記載のコンピュータプログラム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液検体中の白血球の分布データに基づいて、直接の測定対象ではない炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができる血球分析装置、血球分析方法及びコンピュータプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

通常、正常な状態の末梢血液中には、リンパ球、単球、好酸球、好中球、及び好塩基球の5種類の正常な白血球が所定の比率で存在している。血液中の白血球の分類計数を実行することにより、これらの成分の存在比率が正常であるか否かを判断することができる。

30

【0003】

すなわち、疾患が存在する場合、これらの白血球の分類比率が変動する、異常細胞が出現する等の現象が生じる。例えば細菌感染等により、生体内で炎症反応が生じている場合、幼若な白血球の比率が増加し、分葉核数の少ない分葉核球、桿状核球等の比率が増加する、いわゆるレフトシフトが生じる。したがって、白血球の分類計数を実行することにより、疾患が生じているか否かを診断する上での有効な情報を取得することができる。また、C反応性蛋白(CRP)等の炎症関連マーカの値も高くなる。

【0004】

例えば特許文献1には、正常な白血球を計数するとともに、幼若な白血球を計数することができる白血球分類計数方法が開示されている。また、特許文献2には、採取した血液を遠心分離することなく血液中のCRP濃度を測定する測定方法が開示されている。特許文献3には、白血球粒度パターンにおいて類似検索を可能とする類似パターン検索装置が開示されている。

40

【特許文献1】特開2006-91024号公報

【特許文献2】特許第3780599号公報

【特許文献3】WO2005/050479号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

しかし、上述した特許文献 1 乃至 3 では、正常な白血球を計数する機構とともに、別途免疫学的測定方法によって CRP を測定する必要が生じ、そのための試薬、装置等が必要となる。もちろん 1 台の装置で CRP 測定と白血球測定とを実行することが可能な装置も販売はされているが、CRP 測定用の免疫測定用試薬が必要となる点では変わりはない。

【 0 0 0 6 】

本発明は斯かる事情に鑑みてなされたものであり、血液検体中の正常な白血球の分布データを取得し、取得した分布データに基づいて炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができる血球分析装置、血球分析方法及びコンピュータプログラムを提供することを目的とする。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

上記目的を達成するために第 1 発明に係る血球分析装置は、複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出する検出部を有し、該検出部の検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置において、前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する相関関係情報記憶手段と、取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定する炎症関連マーカ推定手段と、推定された炎症関連マーカの測定データを出力する出力手段とを備えることを特徴とする。

【 0 0 0 8 】

また、第 2 発明に係る血球分析装置は、第 1 発明において、取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類するカテゴリ分類手段を備え、前記相関関係情報記憶手段は、分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶するようにしてあることを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

また、第 3 発明に係る血球分析装置は、第 2 発明において、取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換する変換手段を備え、前記相関関係情報記憶手段は、変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶するようにしてあり、前記炎症関連マーカ推定手段は、変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定するようにしてあることを特徴とする。

【 0 0 1 0 】

また、第 4 発明に係る血球分析装置は、第 3 発明において、前記相関関係情報記憶手段は、白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  と複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) との重回帰関数  $h$  を前記相関関係情報として記憶するようにしてあり、前記炎症関連マーカ推定手段は、取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰関数  $h$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (1) により算出するようにしてあることを特徴とする。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \quad \text{式 (1)}$$

【 0 0 1 1 】

また、第 5 発明に係る血球分析装置は、第 3 発明において、前記相関関係情報記憶手段は、白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数  $c_0, c_i$  を前記相関関係情報として記憶するようにしてあり、前記炎症関連マーカ推定手段は、取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰係数  $c_0, c_i$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (2) により算出するようにしてあることを特徴とする。

【 0 0 1 2 】

10

20

30

40

50

【数 1】

$$C = \sum_{i=1}^s ci \cdot xi + c0 \quad \dots \text{式 (2)}$$

【0013】

また、第6発明に係る血球分析装置は、第1乃至第5発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする。

【0014】

また、第7発明に係る血球分析装置は、第1乃至第5発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカはC反応性蛋白であり、推定された炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする。

10

【0015】

次に、上記目的を達成するために第8発明に係る血球分析方法は、複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出し、検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置で実行することが可能な血球分析方法において、前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶し、取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定し、推定された炎症関連マーカの測定データを出力することを特徴とする。

20

【0016】

また、第9発明に係る血球分析方法は、第8発明において、取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類し、分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶することを特徴とする。

【0017】

また、第10発明に係る血球分析方法は、第9発明において、取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換し、変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶し、変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定することを特徴とする。

30

【0018】

また、第11発明に係る血球分析方法は、第10発明において、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ $C_k$ に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ $C_k$ と複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )との重回帰関数 $h$ を前記相関関係情報として記憶し、取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰関数 $h$ に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ $C$ を式(3)により算出することを特徴とする。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式 (3)}$$

40

【0019】

また、第12発明に係る血球分析方法は、第10発明において、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ $C_k$ に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数 $c_0, c_i$ を前記相関関係情報として記憶し、取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰係数 $c_0, c_i$ に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ $C$ を式(4)により算出することを特徴とする。

【0020】

【数 2】

$$C = \sum_{i=1}^s ci \cdot xi + c0 \quad \dots \text{式 (4)}$$

【0021】

また、第13発明に係る血球分析方法は、第8乃至第12発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする。

【0022】

また、第14発明に係る血球分析方法は、第8乃至第12発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカはC反応性蛋白であり、推定された炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする。

【0023】

次に、上記目的を達成するために第15発明に係るコンピュータプログラムは、複数の検体に含まれる白血球の所定の成分を検出する検出部を有し、該検出部の検出結果に基づいて白血球の分布データを取得する血球分析装置で実行することが可能なコンピュータプログラムにおいて、前記血球分析装置を、前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する相関関係情報記憶手段、取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定する炎症関連マーカ推定手段、及び推定された炎症関連マーカの測定データを出力する出力手段として機能させることを特徴とする。

【0024】

また、第16発明に係るコンピュータプログラムは、第15発明において、前記血球分析装置を、取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類するカテゴリ分類手段として機能させ、前記相関関係情報記憶手段を、分類されたカテゴリごとに含まれる前記分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する手段として機能させることを特徴とする。

【0025】

また、第17発明に係るコンピュータプログラムは、第16発明において、前記血球分析装置を、取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換する変換手段として機能させ、前記相関関係情報記憶手段を、変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として前記相関関係情報を記憶する手段として機能させ、前記炎症関連マーカ推定手段を、変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定する手段として機能させることを特徴とする。

【0026】

また、第18発明に係るコンピュータプログラムは、第17発明において、前記相関関係情報記憶手段を、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ $C_k$ に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ $C_k$ と複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )との重回帰関数 $h$ を前記相関関係情報として記憶する手段として機能させ、前記炎症関連マーカ推定手段を、取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰関数 $h$ に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ $C$ を式(5)により算出する手段として機能させることを特徴とする。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式 (5)}$$

【0027】

また、第19発明に係るコンピュータプログラムは、第17発明において、前記相関関係情報記憶手段を、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された

10

20

30

40

50

複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  を前記相関関係情報として記憶する手段として機能させ、前記炎症関連マーカ推定手段を、取得した白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  及び前記重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式 (6) により算出する手段として機能させることを特徴とする。

【0028】

【数3】

$$C = \sum_{i=1}^s ci \cdot xi + c0 \quad \dots \text{式(6)}$$

10

【0029】

また、第20発明に係るコンピュータプログラムは、第15乃至第19発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることを特徴とする。

【0030】

また、第21発明に係るコンピュータプログラムは、第15乃至第19発明のいずれか1つにおいて、前記炎症関連マーカはC反応性蛋白であり、推定された炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることを特徴とする。

20

【0031】

第1発明、第8発明及び第15発明では、取得した分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶しておき、取得した白血球の分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定し、推定された炎症関連マーカの測定データを出力する。他の装置等で測定する必要がある炎症関連マーカの測定データと、取得した白血球全体の分布データとの間の相関関係情報を算出して記憶しておくことにより、未知の白血球の分布データを取得した場合であっても、記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定することができる。したがって、炎症関連マーカの測定データを取得するための別の装置、試薬等を必要とせず、従来 of 血球分析装置の結果のみから、測定対象ではない炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができ、簡素な構成で安価な血球分析装置にて疾患の発生を早期に発見することが可能となる。

30

【0032】

第2発明、第9発明及び第16発明では、取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類し、分類されたカテゴリごとに含まれる白血球の分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶する。白血球の分布データと炎症関連マーカの測定データとの間で高い相関を示すカテゴリに基づいて相関関係情報を算出して記憶しておくことにより、炎症関連マーカの測定データをより精度良く推定することができる。

【0033】

40

第3発明、第10発明及び第17発明では、取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換し、変換された分布データ及び炎症関連マーカの測定データを重回帰分析した結果として相関関係情報を記憶しておく。変換された分布データ及び記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定する。取得した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換することにより、例えば疾患により生体内で炎症反応が生じている場合、幼若な白血球の比率が増加し、分葉核数の少ない細胞、桿状核球等の比率が増加する、いわゆるレフトシフトが生じる等の分布データ上の変化が大きい領域を選択して重回帰分析を行うことができ、効率良く相関関係情報を算出することができる。

【0034】

50

第4発明、第11発明及び第18発明では、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ $C_k$ に基づいて算出された、炎症関連マーカの測定データ $C_k$ と複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )との重回帰関数 $h$ を記憶しておく。取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰関数 $h$ に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ $C$ を式(7)により算出する。

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式(7)}$$

【0035】

これにより、小領域の分布データに基づいて炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができる。

10

【0036】

第5発明、第12発明及び第19発明では、白血球の分布データ $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ )、及び取得した炎症関連マーカの測定データ $C_k$ に基づいて線形重回帰分析を実行して算出された、重回帰係数 $c_0, c_i$ を記憶しておく。取得した白血球の分布データ $X$ から変換された小領域ごとの分布データ $x_i$ 及び前記重回帰係数 $c_0, c_i$ に基づいて、炎症関連マーカの推定測定データ $C$ を式(8)により算出する。

【0037】

【数4】

20

$$C = \sum_{i=1}^s c_i \cdot x_i + c_0 \quad \dots \text{式(8)}$$

【0038】

取得した白血球の分布データと炎症関連マーカの測定データとの関係が線形であることを前提として重回帰分析を実行することにより、小領域の分布データに基づいて炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができる。

【0039】

第6発明、第13発明及び第20発明では、炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれかであることが好ましい。また、第7発明、第14発明及び第21発明では、炎症関連マーカはC反応性蛋白であり、推定した炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであることがより好ましい。

30

【発明の効果】

【0040】

上記構成によれば、他の装置等で測定する必要がある炎症関連マーカの測定データと、血球分析装置により取得した白血球の分布データとの間の相関関係情報を算出して記憶しておくことにより、未知の白血球の分布データに対して、記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定することができる。したがって、炎症関連マーカの測定データを取得するための別の装置、試薬等を必要とせず、従来の血球分析装置の結果のみから、測定対象ではない炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができ、簡素な構成で安価な血球分析装置にて疾患の発生を早期に発見することが可能となる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

以下、本実施の形態では、血球の分類処理を実行する血球分析装置を一例とし、図面に基づいて具体的に説明する。

【0042】

図1は、本発明の実施の形態に係る血球分析装置の構成を模式的に示す斜視図である。

50

図 1 に示すように、本実施の形態に係る血球分析装置は、測定装置 1 と、測定装置 1 とデータ通信することが可能に接続されている演算表示装置 2 とで構成されている。

【0043】

測定装置 1 と演算表示装置 2 とは、図示しない通信線を介して接続されており、相互にデータ通信することにより、測定装置 1 の動作を制御し、測定装置 1 から出力された測定データを処理して分析結果を取得する。測定装置 1 と演算表示装置 2 とは、ネットワーク網を介して接続されていても良いし、一体として一つの装置を構成し、プロセス間通信等でデータの授受を行っても良い。

【0044】

測定装置 1 は、フローサイトメトリー法を用いて、血液中の白血球、網状赤血球等の特徴情報を検出して、検出結果を測定データとして演算表示装置 2 へ送信する。ここで、フローサイトメトリー法とは、測定試料を含む試料流を形成し、該試料流にレーザ光を照射することによって、測定試料中の粒子（血球）が発する前方散乱光、側方散乱光、側方蛍光等の光を検出し、これにより、測定試料中の粒子（血球）を検出する方法である。

【0045】

図 2 は、本発明の実施の形態に係る血球分析装置の測定装置 1 の構成を示すブロック図である。測定装置 1 は、装置機構部 4 と、測定試料の測定を実行する検出部 5 と、検出部 5 の出力に対するアナログ処理部 6 と、表示・操作部 7 と、上述のハードウェア各部の動作を制御する制御基板部 9 とを備えている。

【0046】

制御基板部 9 は、制御用プロセッサ及び制御用プロセッサを動作させるためのメモリを有する制御部 9 1 と、アナログ処理部 6 から出力された信号をデジタル信号に変換する 12 ビットの A/D 変換部 9 2 と、A/D 変換部 9 2 から出力されたデジタル信号を記憶するとともに、制御部 9 1 に出力するデータを選択する処理を実行する演算部 9 3 とを有している。制御部 9 1 は、バス 9 4 a 及びインタフェース 9 5 b を介して表示・操作部 7 と接続され、バス 9 4 b 及びインタフェース 9 5 c を介して演算表示装置 2 と接続されている。また、演算部 9 3 は、演算結果をインタフェース 9 5 d 及びバス 9 4 a を介して制御部 9 1 に出力する。さらに制御部 9 1 は、演算結果（測定データ）を演算表示装置 2 へ送信する。

【0047】

装置機構部 4 には、試薬と血液とから測定試料を調製する試料調製部 4 1 が設けられている。試料調製部 4 1 は、白血球測定用試料、網状赤血球測定用試料、血小板測定用試料を調製する。

【0048】

図 3 は、本発明の実施の形態に係る試料調製部 4 1 の構成を模式的に説明するブロック図である。試料調製部 4 1 は、血液が所定量充填される採血管 4 1 a と、血液が吸引されるサンプリングバルブ 4 1 b と、反応チャンバ 4 1 c とを備えている。

【0049】

サンプリングバルブ 4 1 b は、図示しない吸引ピペットにより吸引された採血管 4 1 a 内の血液を定量することが可能に構成されている。反応チャンバ 4 1 c は、サンプリングバルブ 4 1 b に接続されており、サンプリングバルブ 4 1 b により定量された血液に所定の試薬と染色液とをさらに混合することが可能となるように構成されている。また、反応チャンバ 4 1 c は、検出部 5 に接続されており、反応チャンバ 4 1 c において所定の試薬と染色液とが混合された測定試料を検出部 5 に流入するように構成されている。

【0050】

これにより、試料調製部 4 1 は、白血球測定用試料として、白血球が染色されるとともに赤血球が溶血された測定試料を調製することができる。また、網状赤血球測定用試料として、網状赤血球が染色された測定試料を調製することもできるし、血小板測定用試料として、血小板が染色された測定試料を調製することもできる。調製された測定試料は、シース液とともに後述する検出部 5 のシースフローセルに供給される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 1 】

図 4 は、本発明の実施の形態に係る検出部 5 及びアナログ処理部 6 の構成を模式的に説明するブロック図である。図 4 に示すように、検出部 5 は、レーザ光を出射する発光部 5 0 1 と、照射レンズユニット 5 0 2 と、レーザ光が照射されるシースフローセル 5 0 3 と、発光部 5 0 1 から出射されるレーザ光が進む方向の延長線上に配置されている集光レンズ 5 0 4、ピンホール 5 0 5、及び P D ( フォトダイオード ) 5 0 6 と ( シースフローセル 5 0 3 と集光レンズ 5 0 4 との間には図示しないビームストッパが配置されている )、発光部 5 0 1 から出射されるレーザ光が進む方向と交差する方向に配置されている集光レンズ 5 0 7、ダイクロイックミラー 5 0 8、光学フィルタ 5 0 9、ピンホール 5 1 0 及び A P D ( アバランシェフォトダイオード ) 5 1 1 と、ダイクロイックミラー 5 0 8 の側方に配置されている P D ( フォトダイオード ) 5 1 2 とを備えている。

10

## 【 0 0 5 2 】

発光部 5 0 1 は、シースフローセル 5 0 3 の内部を通過する測定試料を含む試料流に対して光を出射するために設けられている。照射レンズユニット 5 0 2 は、発光部 5 0 1 から出射された光を試料流に照射するために設けられている。また、P D 5 0 6 は、シースフローセル 5 0 3 から出射された前方散乱光を受光するために設けられている。なお、シースフローセル 5 0 3 から出射された前方散乱光により、測定試料中の粒子 ( 血球 ) の大きさに関する情報を得ることができる。

## 【 0 0 5 3 】

ダイクロイックミラー 5 0 8 は、シースフローセル 5 0 3 から出射された側方散乱光及び側方蛍光を分離するために設けられている。具体的には、ダイクロイックミラー 5 0 8 は、シースフローセル 5 0 3 から出射された側方散乱光を P D 5 1 2 に入射させるとともに、シースフローセル 5 0 3 から出射された側方蛍光を A P D 5 1 1 に入射させるために設けられている。また、P D 5 1 2 は、側方散乱光を受光するために設けられている。シースフローセル 5 0 3 から出射された側方散乱光により、測定試料中の粒子 ( 血球 ) の核の大きさ等の内部情報を得ることができる。

20

## 【 0 0 5 4 】

また、A P D 5 1 1 は、側方蛍光を受光するために設けられている。染色された血球のような蛍光物質に光を照射すると、照射した光の波長より長い波長の光が発せられる。側方蛍光強度は染色度合いが高いほど強くなる。そのため、シースフローセル 5 0 3 から出射された側方蛍光強度を測定することによって血球の染色度合いに関する特徴情報を得ることができる。したがって、側方蛍光強度の差によって、白血球の分類その他の測定を行うことができる。P D 5 0 6、5 1 2 及び A P D 5 1 1 は、それぞれ受光した光信号を電気信号に変換して、増幅器 6 1、6 2、及び 6 3 にて増幅して制御基板部 9 へ送信する。

30

## 【 0 0 5 5 】

図 5 は、本発明の実施の形態に係る血球分析装置の演算表示装置 2 の構成を示すブロック図である。演算表示装置 2 は、従来の血球分析装置を構成する演算表示装置の機能に加えて、白血球の分布データと炎症関連マーカーの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を取得する機能を有する。図 5 に示すように、演算表示装置 2 は、C P U ( 中央演算装置 ) 2 1、R A M 2 2、記憶装置 2 3、入力装置 2 4、表示装置 2 5、出力装置 2 6、通信インタフェース 2 7、可搬型ディスクドライブ 2 8、及び上述したハードウェアを接続する内部バス 2 9 で構成されている。C P U 2 1 は、内部バス 2 9 を介して演算表示装置 2 の上述したようなハードウェア各部と接続されており、記憶装置 2 3 に記憶されているコンピュータプログラム 1 0 0 に従って、種々のソフトウェア的機能を実行する。R A M 2 2 は、S R A M、S D R A M 等の揮発性メモリで構成され、コンピュータプログラム 1 0 0 の実行時にロードモジュールが展開され、コンピュータプログラム 1 0 0 の実行時に発生する一時的なデータ等を記憶する。

40

## 【 0 0 5 6 】

記憶装置 2 3 は、内蔵される固定型記憶装置 ( ハードディスク )、S R A M 等の揮発性メモリ、R O M 等の不揮発性メモリ等で構成されている。記憶装置 2 3 に記憶されている

50

コンピュータプログラム 100 は、プログラム及びデータ等の情報を記録した DVD、CD-ROM 等の可搬型記録媒体 90 から、可搬型ディスクドライブ 28 によりダウンロードされ、実行時には記憶装置 23 から RAM 22 へ展開して実行される。もちろん、通信インタフェース 27 を介してネットワークに接続されている外部のコンピュータからダウンロードされたコンピュータプログラムであっても良い。

#### 【0057】

記憶装置 23 は、内蔵される固定型記憶装置（ハードディスク）等で構成されている。記憶装置 23 は、測定装置 1 で取得した白血球の分布データを記憶する分布データ記憶部 231、他の検査装置 3 で取得した炎症関連マーカの測定データを記憶する炎症関連マーカ測定データ記憶部 232、及び相関関係に関する相関関係情報を記憶する相関関係情報記憶部 233 を備えている。CPU 21 は、分布データ記憶部 231 及び炎症関連マーカ測定データ記憶部 232 にそれぞれ記憶してある白血球の分布データ及び炎症関連マーカの測定データを分析することにより、白血球の分布データから炎症関連マーカの測定データを推定するための相関関係情報を算出する。なお、分布データ記憶部 231、炎症関連マーカ測定データ記憶部 232、及び相関関係情報記憶部 233 は記憶装置 23 に備えることに限定されるものではなく、外部のコンピュータに記憶しておき、通信インタフェース 27 を介して照会する構成であっても良い。また、演算表示装置 2 と同様の構成を備えた外部のコンピュータで相関関係情報を算出し、算出された相関関係情報を予め記憶装置 23 の相関関係情報記憶部 233 に記憶させておくようにしても良い。この場合には、相関関係情報の算出に必要な分布データ及び測定データを演算表示装置 2 の記憶装置 23 に記憶しておく必要が無く、CPU 21 による相関関係情報の算出処理を省略することができる。

10

20

#### 【0058】

通信インタフェース 27 は内部バス 29 に接続されており、測定装置 1 と通信線を介して接続されることにより、データの送受信を行うことが可能となっている。すなわち、測定の開始を示す指示情報等を測定装置 1 へ送信し、測定データ等を受信する。

#### 【0059】

入力装置 24 は、キーボード及びマウス等のデータ入力媒体である。表示装置 25 は、CRT モニタ、LCD 等の表示装置であり、分析結果をグラフィカルに表示する。出力装置 26 は、レーザプリンタ、インクジェットプリンタ等の印刷装置等である。

30

#### 【0060】

上述した構成の血球分析装置の測定装置 1 及び演算表示装置 2 にて、患者の血液を測定して、血液中に含まれている白血球をリンパ球、単球、好酸球、好中球、及び好塩基球に分類した場合、図 6 に示されるようなスキャッタグラムが作成されて表示装置 25 に表示される。図 6 は、白血球分類測定（DIFF 測定）時のスキャッタグラムの例示図である。図 6 において、縦軸は側方蛍光強度を、横軸は側方散乱光強度を、それぞれ示している。以下、本実施の形態に係る血球分析装置で用いられる白血球の分類方法について説明する。

#### 【0061】

本発明の実施の形態に係る血球分析装置においては、図 6 に示すようなスキャッタグラムを得ることができる。スキャッタグラムには、クラスタリング技術によって分類されたリンパ球が分布するリンパ球分布領域 101、単球が分布する単球分布領域 102、好酸球が分布する好酸球分布領域 103、好中球が分布する好中球分布領域 104、好塩基球が分布する好塩基球分布領域 105 が表示されている。そして、分類された血球を計数することにより、リンパ球、単球等の数を求めることができる。上述の白血球の分類、計数は、米国特許第 5555196 号公報に記載された方法によって行った。なお、上述の白血球の分類方法を実行するためのコンピュータプログラム及びコンピュータプログラムの実行に用いられるデータは、記憶装置 23 に事前に記憶されている。

40

#### 【0062】

本発明者らは、各種の疾患と白血球の分布データの粒度パターンとの関係を抽出するべ

50

く重回帰分析をすることにより、白血球の分布データと、炎症関連マーカの測定データとの間で高い相関を示すことを発見した。したがって、従来の血球分析装置で取得した白血球の分布データと、他の検査装置で取得した炎症関連マーカの測定データとの間の相関関係を事前に求めておくことにより、白血球の分布データから炎症関連マーカの測定データを推定することができる。

【0063】

まず、白血球の分布データと、炎症関連マーカの測定データとの間の相関関係を求める手順について説明する。以下、実施の形態に係る演算表示装置2にて相関関係に関する相関関係情報を算出する場合について説明するが、相関関係情報を演算表示装置2にて算出することに限定されるものではなく、外部のコンピュータで算出した後、ネットワークを介して、あるいは可搬型記録媒体を介して取得しても良い。

10

【0064】

図7は、本発明の実施の形態に係る演算表示装置2のCPU21の相関関係に関する相関関係情報を算出する処理の手順を示すフローチャートである。演算表示装置2のCPU21は、記憶装置23の分布データ記憶部231に記憶してある白血球の分布データを読み出す(ステップS701)。

【0065】

CPU21は、他の方法、例えば他の検査装置で取得され、記憶装置23の炎症関連マーカ測定データ記憶部232に記憶してある炎症関連マーカの測定データを読み出し(ステップS702)、読み出した白血球の分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を算出する。

20

【0066】

具体的には、読み出した白血球の分布データを複数の小領域ごとの分布データに変換し(ステップS703)、変換された小領域ごとの分布データ及び読み出した炎症関連マーカの測定データに基づいて重回帰分析して(ステップS704)、相関関係に関する相関関係情報を算出する(ステップS705)。図8は、白血球の分布データを表示するスキッタグラムに基づく小領域ごとの分布データへの変換方法の説明図である。

【0067】

図8の例では、スキッタグラムを $n \times n$  ( $n = 256$ )の各番地( $i, j$ )に度数 $F(i, j)$ を割り当てたデータ群として表現している。取扱うデータの種が多すぎる場合にはスキッタグラムデータを圧縮することが好ましい。例えば、スキッタグラムの番地を4つの番地ごとに一の番地(小領域)となるように変換する、すなわちスキッタグラムを $n/2 \times n/2$ に圧縮した場合、圧縮スキッタグラムの各番地の度数 $G(i, j)$ は、式(9)のように表すことができる。

30

【0068】

【数 5】

$$G(1,1) = F(1,1) + F(1,2) + F(2,1) + F(2,2)$$

$$G(1,2) = F(1,3) + F(1,4) + F(2,3) + F(2,4)$$

⋮

$$G(i,j) = F(2i-1,2j-1) + F(2i-1,2j) + F(2i,2j-1) + F(2i,2j)$$

⋮

$$G(i,j) = F(n-1,n-1) + F(n-1,n) + F(n,n-1) + F(n,n)$$

・・・式 (9)

10

【0069】

例えば疾患により生体内で炎症反応が生じている場合、幼若な白血球の比率が増加し、分葉核数の少ない分葉核球、桿状核球等が増加する、いわゆるレフトシフトが生じる。このように、元の分布データを4つの番地からなる小領域ごとの分布データに変換することにより、データ数を圧縮することができ、相関関係情報を効率的に算出することができる。

20

【0070】

256 × 256 の分布データを32 × 32 の分布データに圧縮して重回帰分析を行う場合、CPU 21は、白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) ( $s = 1024$ ) を説明変数とし、及び取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  目的変数として、炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  と複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) との重回帰関数  $h$  を算出する。相関関係情報として重回帰関数  $h$  を算出することにより、CPU 21が新たに白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  を取得した場合、CPU 21は、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式(10)により算出することができる。

30

$$C = h(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_s) \quad \dots \text{式(10)}$$

【0071】

もちろん、白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) と、取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  との間に線形の相関関係が存在すると仮定して、線形重回帰分析を実行しても良い。この場合、CPU 21は、白血球の分布データ  $X_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) から変換された複数の小領域の分布データ  $x_{ki}$  ( $i = 1, 2, \dots, s$ ) を説明変数とし、取得した炎症関連マーカの測定データ  $C_k$  を目的変数として線形重回帰分析を実行し、相関関係情報として重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  を算出する。重回帰係数  $c_0$ 、 $c_i$  を算出することにより、CPU 21が、新たに白血球の分布データ  $X$  から変換された小領域ごとの分布データ  $x_i$  を取得した場合、CPU 21は、炎症関連マーカの推定測定データ  $C$  を式(11)により算出することができる。

40

【0072】

【数 6】

$$C = \sum_{i=1}^s c_i \cdot x_i + c_0 \quad \dots \text{式(11)}$$

50

## 【 0 0 7 3 】

C P U 2 1 は、算出した相関関係情報を、記憶装置 2 3 の相関関係情報記憶部 2 3 3 に記憶する（ステップ S 7 0 6）。

## 【 0 0 7 4 】

なお、取得した白血球の分布データを複数のカテゴリに分類し、分類されたカテゴリごとに、分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報を記憶しても良い。分布データと炎症関連マーカの測定データとの間で高い相関を示すカテゴリに基づいて相関関係情報を算出して記憶しておくことにより、炎症関連マーカの測定データをより精度良く推定することができるからである。

## 【 0 0 7 5 】

図 9 は、本発明の実施の形態に係る測定装置 1 の制御基板部 9 の制御部 9 1 及び演算表示装置 2 の C P U 2 1 の処理手順を示すフローチャートである。測定装置 1 の制御基板部 9 の制御部 9 1 は、測定装置 1 が起動されたことを検知した場合、初期化を実行し（ステップ S 9 1 2）、測定装置 1 各部の動作チェックを行う。また、演算表示装置 2 の C P U 2 1 も、演算表示装置 2 が起動されたことを検知した場合、初期化（プログラムの初期化）を実行し（ステップ S 9 0 1）、表示装置 2 5 にメニュー画面を表示する（ステップ S 9 0 2）。メニュー画面では、D I F F 測定、R E T 測定、C B C 測定の選択を受け付けること、測定開始指示及びシャットダウン指示を受け付けること等が可能である。本実施の形態では上記メニュー画面において D I F F 測定が選択された場合について、以下説明する。

## 【 0 0 7 6 】

演算表示装置 2 の C P U 2 1 は、測定開始指示を受け付けたか否かを判断し（ステップ S 9 0 3）、C P U 2 1 が、測定開始指示を受け付けていないと判断した場合（ステップ S 9 0 3 : N O）、C P U 2 1 は、ステップ S 9 0 4 乃至ステップ S 9 0 9 をスキップする。C P U 2 1 が、測定開始指示を受け付けたと判断した場合（ステップ S 9 0 3 : Y E S）、C P U 2 1 は、測定開始を示す指示情報を測定装置 1 へ送信する（ステップ S 9 0 4）。測定装置 1 の制御基板部 9 の制御部 9 1 は、測定開始を示す指示情報を受信したか否かを判断し（ステップ S 9 1 3）、制御部 9 1 が、測定開始を示す指示情報を受信したと判断した場合（ステップ S 9 1 3 : Y E S）、制御部 9 1 は、血液を収容している容器に貼付されているバーコードラベル（図示せず）をバーコードリーダ（図示せず）に読み取らせ、血液の識別情報（試料 I D）を取得する（ステップ S 9 1 4）。制御部 9 1 が、測定開始を示す指示情報を受信していないと判断した場合（ステップ S 9 1 3 : N O）、制御部 9 1 は、ステップ S 9 1 4 乃至ステップ S 9 1 8 をスキップする。

## 【 0 0 7 7 】

制御部 9 1 は、取得した識別情報（試料 I D）を演算表示装置 2 へ送信し（ステップ S 9 1 5）、演算表示装置 2 の C P U 2 1 は、識別情報（試料 I D）を受信したか否かを判断する（ステップ S 9 0 5）。C P U 2 1 が、識別情報（試料 I D）を受信していないと判断した場合（ステップ S 9 0 5 : N O）、C P U 2 1 は、受信待ち状態となる。C P U 2 1 が、識別情報（試料 I D）を受信したと判断した場合（ステップ S 9 0 5 : Y E S）、C P U 2 1 は、記憶装置 2 3 を照会して記憶してある患者情報を取得し（ステップ S 9 0 6）、患者情報を測定装置 1 へ送信する（ステップ S 9 0 7）。これにより、分析対象となる検体が誰の血液であるか特定することができる。

## 【 0 0 7 8 】

次に、測定装置 1 の制御基板部 9 の制御部 9 1 は、患者情報を受信したか否かを判断し（ステップ S 9 1 6）、制御部 9 1 が、受信していないと判断した場合（ステップ S 9 1 6 : N O）、制御部 9 1 は、受信待ち状態となる。制御部 9 1 が、受信したと判断した場合（ステップ S 9 1 6 : Y E S）、制御部 9 1 は、測定試料を調製するよう試料調製部 4 1 を制御した後、測定試料の測定処理を開始する（ステップ S 9 1 7）。具体的には、D I F F 測定を実行し、検出部 5 及びアナログ処理部 6 を介して側方散乱光及び側方蛍光の受光強度に相当する電気信号が制御基板部 9 へ出力される。制御基板部 9 の A / D 変換部

10

20

30

40

50

9 2 は、取得したアナログ信号を例えば 1 2 ビットのデジタル信号に変換し、演算部 9 3 は、A / D 変換部 9 2 から出力されたデジタル信号に所定の処理を施して制御部 9 1 へ渡す。制御部 9 1 は、受け取った整数列情報を測定データとして、演算表示装置 2 へ送信する（ステップ S 9 1 8）。

【 0 0 7 9 】

C P U 2 1 は、測定データを受信したか否かを判断し（ステップ S 9 0 8）、C P U 2 1 が、測定データを受信したと判断した場合（ステップ S 9 0 8 : Y E S）、C P U 2 1 は、受信した測定データに基づいて解析処理を実行する（ステップ S 9 0 9）。C P U 2 1 が、測定データを受信していないと判断した場合（ステップ S 9 0 8 : N O）、C P U 2 1 は、受信待ち状態となる。

10

【 0 0 8 0 】

図 1 0 は、本発明の実施の形態に係る演算表示装置 2 の C P U 2 1 の図 9 のステップ S 9 0 9 で実行する解析処理手順を示すフローチャートである。図 1 0 において、演算表示装置 2 の C P U 2 1 は、受信した測定データに基づいて分布データを作成し（ステップ S 1 0 0 1）、分布データを患者情報に対応付けて記憶装置 2 3 の分布データ記憶部 2 3 1 に記憶する（ステップ S 1 0 0 2）。C P U 2 1 は、図 6 に示すようなスカッタグラムを作成し、白血球の分類結果として表示装置 2 5 に表示する（ステップ S 1 0 0 3）。

【 0 0 8 1 】

C P U 2 1 は、患者情報をキー情報として分布データ記憶部 2 3 1 に記憶してある分布データ及び相関関係情報記憶部 2 3 3 に記憶してある相関関係情報を読み出し（ステップ S 1 0 0 4）、炎症関連マーカの測定データを推定し、記憶装置 2 3 の炎症関連マーカ測定データ記憶部 2 3 2 へ記憶する（ステップ S 1 0 0 5）。C P U 2 1 は、推定された炎症関連マーカの測定データの表示指示を受け付けたか否かを判断する（ステップ S 1 0 0 6）。

20

【 0 0 8 2 】

C P U 2 1 が、表示指示を受け付けていないと判断した場合（ステップ S 1 0 0 6 : N O）、C P U 2 1 は、処理を図 9 のステップ S 9 1 0 へ戻す。C P U 2 1 が、表示指示を受け付けたと判断した場合（ステップ S 1 0 0 6 : Y E S）、C P U 2 1 は、炎症関連マーカ測定データ記憶部 2 3 2 から炎症関連マーカ（例えば C R P）の測定データを読み出し（ステップ S 1 0 0 7）、表示装置 2 5 に表示して（ステップ S 1 0 0 8）、処理を図 9 のステップ S 9 1 0 へ戻す。

30

【 0 0 8 3 】

図 9 に戻って、演算表示装置 2 の C P U 2 1 は、シャットダウン指示を受け付けたか否かを判断し（ステップ S 9 1 0）、C P U 2 1 が、シャットダウン指示を受け付けていないと判断した場合（ステップ S 9 1 0 : N O）、C P U 2 1 は、処理をステップ S 9 0 3 へ戻し、上述した処理を繰り返す。C P U 2 1 が、シャットダウン指示を受け付けたと判断した場合（ステップ S 9 1 0 : Y E S）、C P U 2 1 は、シャットダウンの指示情報を測定装置 1 へ送信する（ステップ S 9 1 1）。

【 0 0 8 4 】

測定装置 1 の制御基板部 9 の制御部 9 1 は、シャットダウンの指示情報を受信したか否かを判断し（ステップ S 9 1 9）、制御部 9 1 が、シャットダウンの指示情報を受信していないと判断した場合（ステップ S 9 1 9 : N O）、制御部 9 1 は、処理をステップ S 9 1 3 へ戻し、上述した処理を繰り返す。制御部 9 1 が、シャットダウンの指示情報を受信したと判断した場合（ステップ S 9 1 9 : Y E S）、制御部 9 1 は、シャットダウンを実行して（ステップ S 9 2 0）、処理を終了する。

40

【 0 0 8 5 】

なお、分類された白血球分布データごとに、分布データと炎症関連マーカの測定データとの相関関係に関する相関関係情報が記憶されている場合には、血球分析装置において、分布データを複数のカテゴリに分類する処理が必要となる。これにより、分類されたカテゴリに対応する相関関係情報を用いて、炎症関連マーカの測定データを推定することがで

50

きる。分布データを分類する手法として、自己組織化マップ等の手法を用いることができる。

【0086】

図11は、炎症関連マーカとしてC反応性蛋白(CRP)を採用し、自己組織化マップを用いて5×5のカテゴリに分類した白血球分布図の例示図である。図11の例では、最上段の左から右へ向かってクラス0、クラス1、クラス2、クラス3、クラス4とし、一段下がって次の段の左から右へ向かってクラス5、クラス6、・・・となるようにクラス分類し、最下段の左から右へ向かってクラス20、クラス21、クラス22、クラス23、クラス24となっている。例えばクラス8は、正常検体及び比較的炎症程度が低い検体が多く含まれるグループと考えられ、クラス6は、炎症程度の高い検体が多く含まれるグループと考えられる。

10

【0087】

図12及び図13は、それぞれクラス8、クラス6におけるCRPの実測値と推定値との相関を示すグラフである。図12及び図13では、縦軸に本実施の形態に係る血球分析装置での推定値を、横軸に実測値をとっている。また、推定値は、白血球のDIFF測定時の大きさが256チャンネル×256チャンネルの1つの分布データを大きさが4チャンネル×4チャンネルの32×32個の小領域に分割した場合の分布データを説明変数とし、桿状核球を目的変数として重回帰分析を実行して求めた重回帰関数を用いて推定している。図12及び図13に示すように、両者間の相関係数rはそれぞれ0.683、0.708であり、推定値と実測値との間で高い相関を示しており、臨床検査情報として利用することが可能であることが確認できた。

20

【0088】

さらに、ある時点の白血球の分布データと、それから数日後のCRPの測定データとの重回帰分析を行って得られた相関関係を用いることにより、現在の白血球の分布データから数日後のCRPの測定データを推定することも可能である。図14及び図15は、それぞれクラス8、クラス6におけるCRPの4～7日後の実測値と推定値との相関を示すグラフである。図14では、縦軸に本実施の形態に係る血球分析装置での推定値を、横軸に実測値をとっている。図15では、横軸に本実施の形態に係る血球分析装置での推定値を、縦軸に実測値をとっている。

30

【0089】

図14及び図15に示すように、両者間の相関係数rはそれぞれ0.933、0.665であり、数日後のCRPの値を予測することも可能であることを示唆している。

【0090】

また、特徴強調フィルタにより分布データの特徴をより強調し、強調された分布データを5×5に分類し、各相関関係を求めても良い。このようにすることで、より精度良く桿状核球又は分葉核球の測定データの推定を行うことができる。特徴強調フィルタとしては、例えば分布データの単回帰分析結果を用いても良い。

【0091】

以上のように本実施の形態によれば、血球分析装置以外から取得した炎症関連マーカの測定データと、血球分析装置により取得した白血球の分布データとの間の相関関係情報を算出して記憶しておくことにより、未知の白血球の分布データに対して、記憶してある相関関係情報に基づいて、炎症関連マーカの測定データを推定することができる。したがって、炎症関連マーカの測定データを取得するための別の装置、試薬等を必要とせず、従来の血球分析装置の結果のみから、測定対象ではない炎症関連マーカの測定データを精度良く推定することができ、簡素な構成で安価な血球分析装置にて疾患の発生を早期に発見することが可能となる。

40

【0092】

なお、上述の実施の形態では、分析結果を演算表示装置2の表示装置25で表示しているが、特にこれに限定されるものではなく、ネットワークを介して接続されている他のコンピュータが有している表示装置に表示させるものであっても良い。

50

【0093】

また、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の趣旨の範囲内であれば多種の変形、置換等が可能であることは言うまでもない。例えば、炎症関連マーカは、C反応性蛋白、血清アミロイドA、赤血球沈降速度のいずれであっても良いし、炎症関連マーカがC反応性蛋白である場合、推定した炎症関連マーカの測定データは、C反応性蛋白の所定日数経過後の測定データであっても良い。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】本発明の実施の形態に係る血球分析装置の構成を模式的に示す斜視図である。

【図2】本発明の実施の形態に係る血球分析装置の測定装置の構成を示すブロック図である。

10

【図3】本発明の実施の形態に係る試料調製部の構成を模式的に説明するブロック図である。

【図4】本発明の実施の形態に係る検出部及びアナログ処理部の構成を模式的に説明するブロック図である。

【図5】本発明の実施の形態に係る血球分析装置の演算表示装置の構成を示すブロック図である。

【図6】白血球分類測定(DIFF測定)時のスキャッタグラムの例示図である。

【図7】本発明の実施の形態に係る演算表示装置のCPUの相関関係に関する相関関係情報を算出する処理の手順を示すフローチャートである。

20

【図8】白血球の分布データを表示するスキャッタグラムに基づく小領域ごとの分布データへの変換方法の説明図である。

【図9】本発明の実施の形態に係る測定装置の制御基板部の制御部及び演算表示装置のCPUの処理手順を示すフローチャートである。

【図10】本発明の実施の形態に係る演算表示装置のCPUの解析処理手順を示すフローチャートである。

【図11】炎症関連マーカとしてC反応性蛋白(CRP)を採用し、自己組織化マップを用いて5×5に分類した白血球分布図の例示図である。

【図12】クラス8におけるCRPの実測値と推定値との相関を示すグラフである。

【図13】クラス6におけるCRPの実測値と推定値との相関を示すグラフである。

30

【図14】クラス8におけるCRPの4～7日後の実測値と推定値との相関を示すグラフである。

【図15】クラス6におけるCRPの4～7日後の実測値と推定値との相関を示すグラフである。

【符号の説明】

【0095】

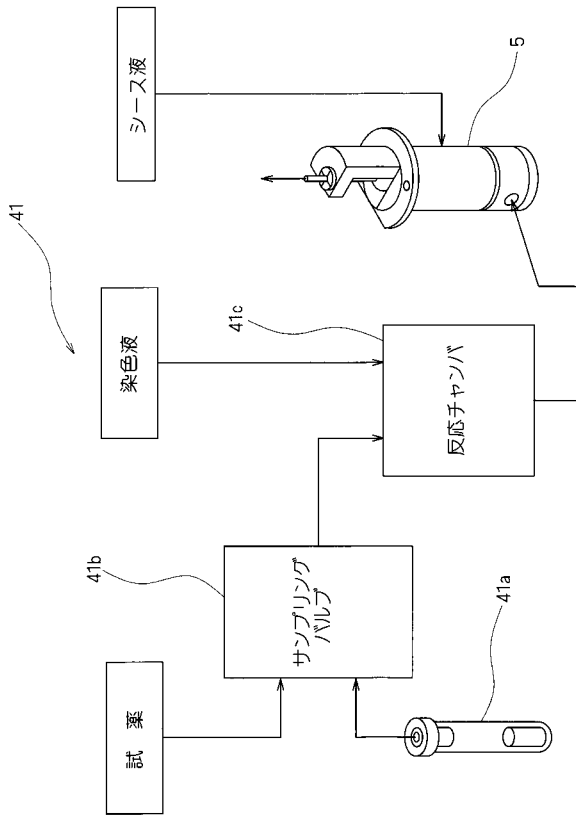
- 1 測定装置
- 2 演算表示装置
- 4 装置機構部
- 5 検出部
- 6 アナログ処理部
- 9 制御基板部
- 21 CPU
- 22 RAM
- 23 記憶装置
- 24 入力装置
- 25 表示装置
- 26 出力装置
- 27 通信インタフェース
- 28 可搬型ディスクドライブ

40

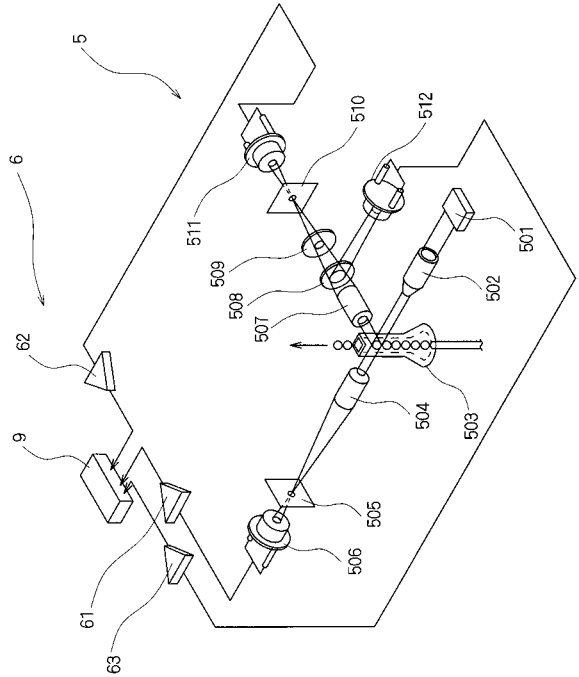
50



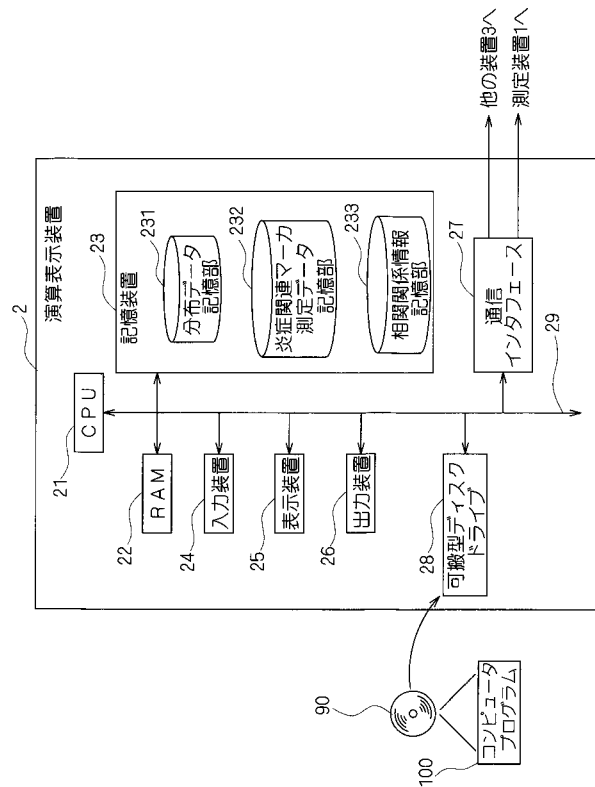
【 図 3 】



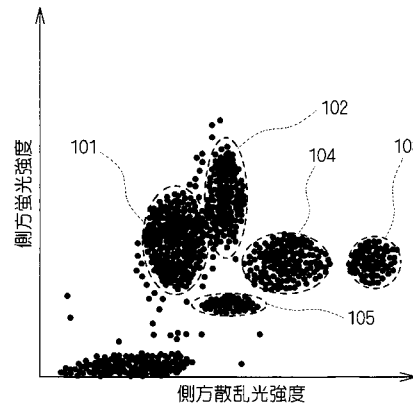
【 図 4 】



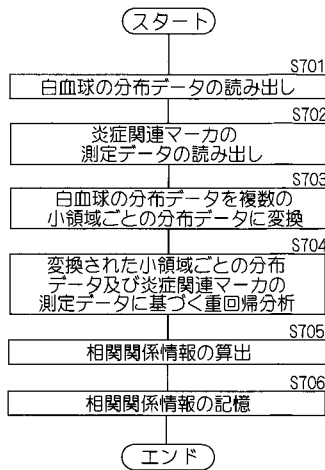
【 図 5 】



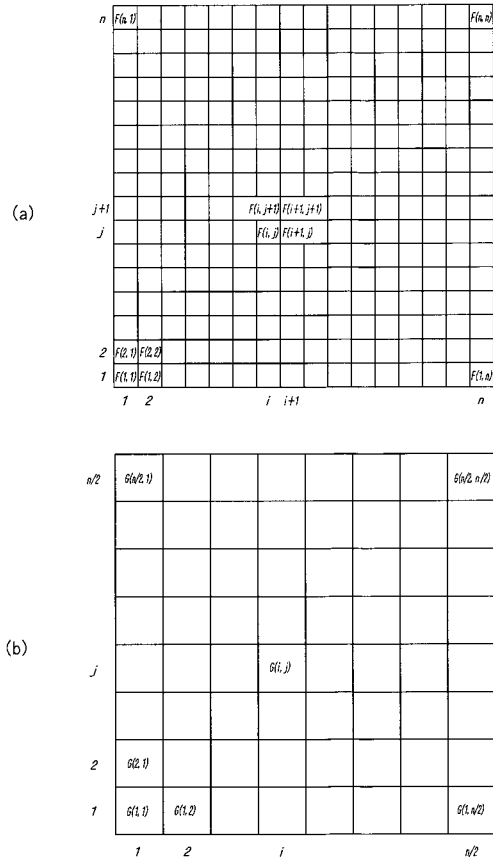
【 図 6 】



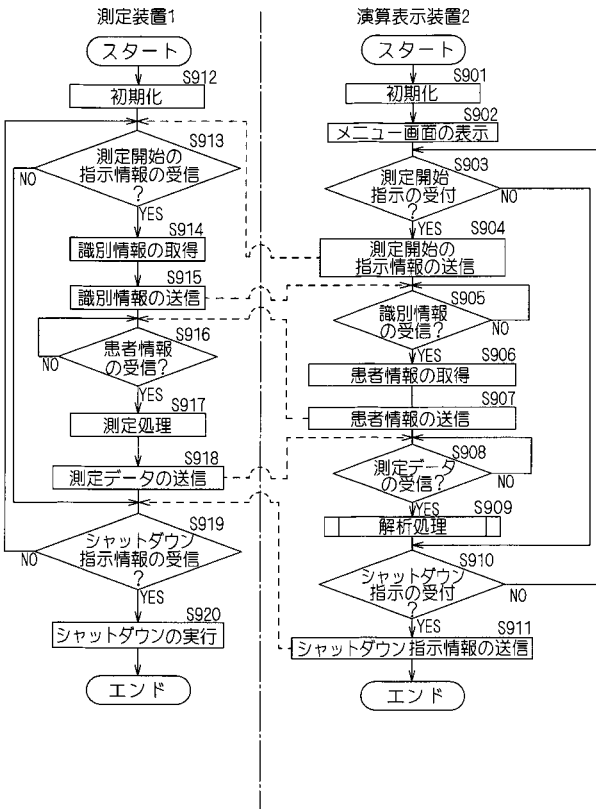
【 図 7 】



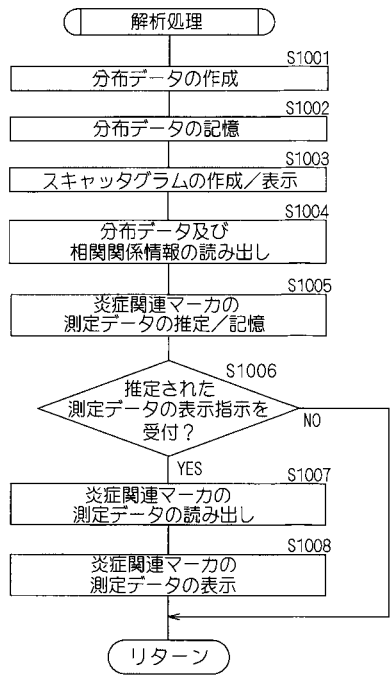
【 図 8 】



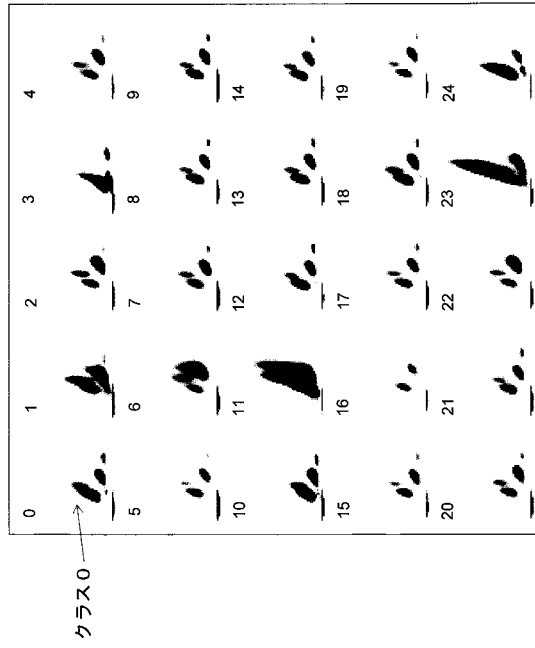
【 図 9 】



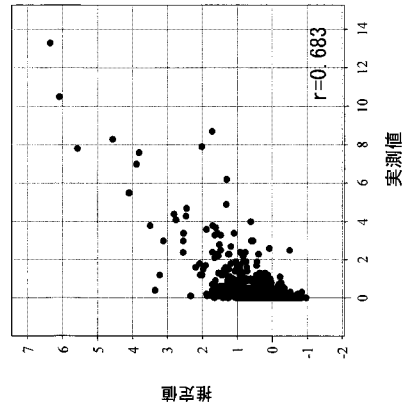
【 図 10 】



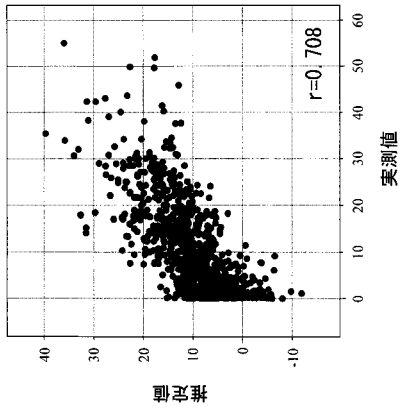
【図 1 1】



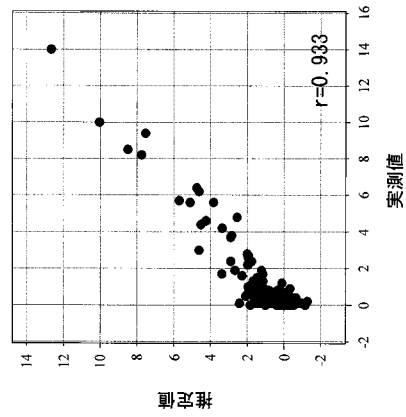
【図 1 2】



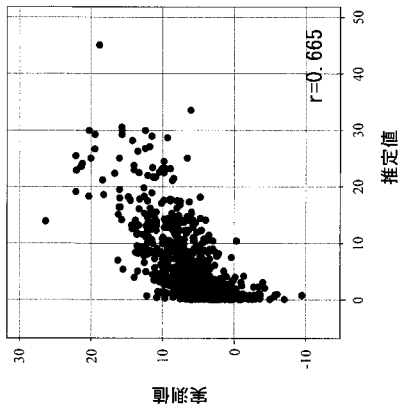
【図 1 3】



【図 1 4】



【 図 1 5 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 杉浦 哲朗

高知県高知市曙町二丁目5番1号 国立大学法人高知大学内

Fターム(参考) 2G045 AA03 AA25 CA04 CA11 FA11 FA37 JA01 JA07

专利名称(译)	血细胞分析装置，血细胞分析方法和计算机程序		
公开(公告)号	<a href="#">JP2010122136A</a>	公开(公告)日	2010-06-03
申请号	JP2008297695	申请日	2008-11-21
[标]申请(专利权)人(译)	国立大学法人高知大学 希森美康株式会社		
申请(专利权)人(译)	国立大学法人高知大学 希森美康公司		
[标]发明人	片岡浩巳 朝田祥一郎 杉浦哲朗		
发明人	片岡 浩巳 朝田 祥一郎 杉浦 哲朗		
IPC分类号	G01N33/49 G01N33/483 G01N15/14 G01N33/53 G01N33/68		
FI分类号	G01N33/49.E G01N33/483.Z G01N15/14.C G01N33/53.X G01N33/68		
F-TERM分类号	2G045/AA03 2G045/AA25 2G045/CA04 2G045/CA11 2G045/FA11 2G045/FA37 2G045/JA01 2G045/JA07		
其他公开文献	JP5201472B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供血细胞分析装置，血细胞分析方法和计算机程序，用于获取血液分析物中正常白细胞的分布数据，并基于所获取的分布数据准确地估计炎症相关标记物的测量数据。解决方案：该血细胞分析装置包括用于检测包含在多个分析物中的白细胞的预定成分的检测部分，并且基于检测部分的检测结果获取白细胞的分布数据。血细胞分析装置预先存储与分布数据和炎症相关标记物的测量数据之间的相关性有关的相关信息，基于所获取的白细胞分布数据和所存储的分布数据估计炎症相关标记物的测量数据。相关信息，并输出炎症相关标记物的估计测量数据。Z

