

(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2014-122851  
(P2014-122851A)

(43) 公開日 平成26年7月3日(2014.7.3)

(51) Int.Cl.

GO1N 33/53 (2006.01)

F I

GO1N 33/53

Z

GO1N 33/53

T

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2012-279949 (P2012-279949)  
(22) 出願日 平成24年12月21日 (2012.12.21)

(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 100111383  
弁理士 芝野 正雅  
(72) 発明者 吉川 景子  
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  
(72) 発明者 越村 直人  
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

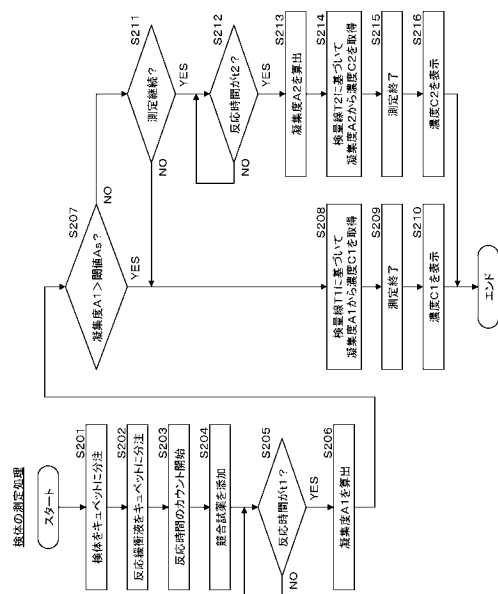
(54) 【発明の名称】 免疫測定方法および免疫測定装置

(57) 【要約】

【課題】 検量線の作成に必要なキャリブレーションおよび試薬の使用量を低減することができ、且つ、検量線の作成に必要なユーザの作業量を低減することが可能な免疫測定方法および免疫測定装置を提供する

【解決手段】 作成工程では、第1の反応時間で作成した第1の検量線と、前記第1の反応時間より長い第2の反応時間で作成した第2の検量線と、が作成される。取得工程では、測定試料が調製されてから前記第1の反応時間が経過した後の測定対象物の濃度に関する所定の参照情報が取得される。参照情報が、測定対象物の濃度が所定の閾値未満であることを示す情報である場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力される。参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力される。

【選択図】 図6



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

競合法を用いた免疫測定方法であって、

第 1 の反応時間で作成した第 1 の検量線と、前記第 1 の反応時間より長い第 2 の反応時間で作成した第 2 の検量線と、を作成する作成工程と、

検体中の測定対象物と、反応物質と、競合物質とを含む測定試料を調製する調製工程と

、測定試料が調製されてから前記第 1 の反応時間が経過した後の測定対象物の濃度に関する所定の参照情報を取得する取得工程と、

前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が所定の閾値未満であることを示す情報である場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する第 1 出力工程と、

前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する第 2 出力工程と、を含む、ことを特徴とする免疫測定方法。

10

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程は、前記測定試料における前記競合物質の凝集度を前記参照情報として取得し、

20

前記第 1 出力工程は、前記取得工程で得られた前記凝集度が所定の凝集度を超える場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、

前記第 2 出力工程は、前記取得工程で得られた前記凝集度が前記所定の凝集度以下の場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、ことを特徴とする免疫測定方法。

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程は、前記第 1 反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報に基づいて前記競合物質の前記凝集度を取得する、ことを特徴とする免疫測定方法。

30

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程は、前記測定試料における前記測定対象物の濃度を前記参照情報として取得し、

前記第 1 出力工程は、前記取得工程で得られた前記濃度が所定の濃度未満の場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、

前記第 2 出力工程は、前記取得工程で得られた前記濃度が前記所定の濃度以上の場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、ことを特徴とする免疫測定方法。

**【請求項 5】**

40

請求項 4 に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程は、前記第 1 の反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報と前記第 1 の検量線とに基づいて前記測定対象物の前記濃度を取得する、

ことを特徴とする免疫測定方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 ないし 5 の何れか一項に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値未満であることを示す情報である場合に、前記第 2 出力工程が実行されることなく、前記第 1 出力工程において、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力される、

50

ことを特徴とする免疫測定方法。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 5 の何れか一項に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定工程をさらに備え、

前記設定工程において測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第 2 出力工程が実行されることなく、前記第 1 出力工程において、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力される、

ことを特徴とする免疫測定方法。

10

【請求項 8】

請求項 1 ないし 6 の何れか一項に記載の免疫測定方法において、

前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定工程をさらに備え、

前記設定工程において測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第 2 出力工程が実行されることなく、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報が測定結果として出力される、

ことを特徴とする免疫測定方法。

20

【請求項 9】

競合法を用いた免疫測定装置であって、

検体中の測定対象物と、反応物質と、競合物質とを含む測定試料を調製する試料調製部と、

検出部と、

制御部と、を備え、

前記制御部は、

第 1 の反応時間で作成した第 1 の検量線と、第 1 の反応時間より長い第 2 の反応時間で作成した第 2 の検量線と、を記憶し、

前記検出部の出力に基づいて、測定試料が調製されてから前記第 1 の反応時間が経過した後の測定対象物の濃度に関する所定の参照情報を取得し、

30

取得された前記参照情報が、測定対象物の濃度が所定の閾値未満であることを示す情報である場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、

取得された前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、

ことを特徴とする免疫測定装置。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の免疫測定装置において、

前記制御部は、

前記測定試料における前記競合物質の凝集度を前記参照情報として取得し、

取得した前記凝集度が所定の凝集度を超える場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、

40

取得した前記凝集度が前記所定の凝集度以下の場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、

ことを特徴とする免疫測定装置。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の免疫測定装置において、

前記制御部は、前記第 1 の反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報に基づいて前記競合物質の前記凝集度を取得する、

ことを特徴とする免疫測定装置。

【請求項 12】

50

請求項 9 に記載の免疫測定装置において、  
前記制御部は、  
前記測定試料における前記測定対象物の濃度を前記参照情報として取得し、  
取得した前記濃度が所定の濃度未満の場合、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、  
取得した前記濃度が前記所定の濃度以上の場合、前記第 2 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、  
ことを特徴とする免疫測定装置。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の免疫測定装置において、  
前記制御部は、前記第 1 反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報と前記第 1 の検量線とに基づいて前記測定対象物の前記濃度を取得する、  
ことを特徴とする免疫測定装置。

10

【請求項 1 4】

請求項 9 ないし 1 3 の何れか一項に記載の免疫測定装置において、  
得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定手段をさらに備え、  
前記制御部は、前記設定手段により測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第 2 の検量線に基づく濃度の測定を行うことなく、前記第 1 の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する、  
ことを特徴とする免疫測定装置。

20

【請求項 1 5】

請求項 9 ないし 1 4 の何れか一項に記載の免疫測定装置において、  
得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定手段をさらに備え、  
前記制御部は、前記設定手段により測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第 2 の検量線に基づく濃度の測定を行うことなく、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報を測定結果として出力する、  
ことを特徴とする免疫測定装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、競合法を用いた免疫測定方法および免疫測定装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、試料中に含まれる微量の抗原や抗体の濃度を測定するための手法として、競合法を用いた免疫測定方法が知られている。

40

【0003】

また、競合法を用いた免疫測定方法および免疫測定装置において、測定可能な濃度範囲を広げるための手法として、たとえば、特許文献 1 に記載の手法が知られている。特許文献 1 に記載の手法では、あらかじめ、分子認識薬の濃度が互いに異なる複数の検量線が作成され、測定対象の検体の吸光度に応じて、濃度換算に使用する検量線が選択される。このように、特許文献 1 に記載の手法では、あらかじめ、濃度範囲が異なる複数の検量線を作成することにより、測定可能な濃度範囲が広がられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

50

【特許文献1】特開2011-80975号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、特許文献1の手法では、分子認識薬の濃度が互いに異なる複数の検量線を作成する必要があるため、検量線の作成に必要なキャリブレーションおよび試薬の使用量が増加し、また、検量線の作成に必要なユーザの作業量も増大するとの問題が生じる。さらに、測定装置を複数の濃度の試料調製に対応して設計する必要があるため、測定装置の構成が複雑化するとの問題も生じる。

【0006】

かかる課題に鑑み本発明は、検量線の作成に必要なキャリブレーションおよび試薬の使用量を低減することができ、且つ、検量線の作成に必要なユーザの作業量を低減することが可能な免疫測定方法および免疫測定装置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】

【0007】

本発明の第1の態様は、競合法を用いた免疫測定方法に関する。この態様に係る免疫測定方法は、第1の反応時間で作成した第1の検量線と、前記第1の反応時間より長い第2の反応時間で作成した第2の検量線と、を作成する作成工程と、検体中の測定対象物と、反応物質と、競合物質とを含む測定試料を調製する調製工程と、測定試料が調製されてから前記第1の反応時間が経過した後の測定対象物の濃度に関する所定の参照情報を取得する取得工程と、前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が所定の閾値未満であることを示す情報である場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する第1出力工程と、前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する第2出力工程と、を含む。

【0008】

本態様に係る免疫測定方法によれば、第1の検量線と第2の検量線を、同じキャリブレーションから反応時間を変えることにより作成することができる。よって、検量線の作成に必要なキャリブレーションおよび試薬の使用量を低減することができ、且つ、検量線の作成に必要なユーザの作業量を低減することができる。

【0009】

本態様に係る免疫測定方法において、前記取得工程は、前記測定試料における前記競合物質の凝集度を前記参照情報として取得するよう構成され得る。この場合、前記第1出力工程は、前記取得工程で得られた前記凝集度が所定の凝集度を超える場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、前記第2出力工程は、前記取得工程で得られた前記凝集度が前記所定の凝集度以下の場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力するよう構成され得る。

【0010】

この場合、前記取得工程は、前記第1反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報に基づいて前記競合物質の前記凝集度を取得するよう構成され得る。

【0011】

また、本態様に係る免疫測定方法において、前記取得工程は、前記測定試料における前記測定対象物の濃度を前記参照情報として取得するよう構成され得る。この場合、前記第1出力工程は、前記取得工程で得られた前記濃度が所定の濃度未満の場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、前記第2出力工程は、前記取得工程で得られた前記濃度が前記所定の濃度以上の場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力するよう構成され得る。

【0012】

この場合、前記取得工程は、前記第1の反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情

10

20

30

40

50

報を取得し、取得した前記光学情報と前記第1の検量線とに基づいて前記測定対象物の前記濃度を取得するよう構成され得る。

【0013】

また、本態様に係る免疫測定方法は、前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値未満であることを示す情報である場合に、前記第2出力工程が実行されることなく、前記第1出力工程において、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力されるよう構成され得る。

【0014】

また、本態様に係る免疫測定方法は、前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定工程をさらに備える構成とされ得る。この場合、免疫測定方法は、前記設定工程において測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第2出力工程が実行されることなく、前記第1出力工程において、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度が測定結果として出力されるよう構成され得る。

10

【0015】

この構成によれば、求める精度の測定結果を、ユーザにおいて、迅速に得ることができるとの効果が奏され得る。すなわち、測定対象物の濃度が前記閾値以上である場合、通常、第1の検量線に基づく測定結果（濃度）よりも第2の検量線に基づく測定結果（濃度）の方が、精度が高い。しかしながら、第2の検量線に基づく測定結果を得るためには、第2の反応時間が経過するまで、測定試料の反応が進むのを待つ必要がある。その一方で、ユーザは、測定試料に含まれる測定対象物の濃度を概ね把握できれば足りる場合もあり、このような場合には、第2の反応時間の経過を待つことなく、第1の反応時間が経過したタイミングで、第1の検量線をもとに、測定対象物の濃度がユーザに提示されるのが望ましい。上記構成によれば、あらかじめユーザが、第2の検量線に基づく測定を継続しないとの設定を行うことにより、精度がやや低下するものの、より迅速に、第1の検量線に基づく測定結果をユーザに提示することができる。

20

【0016】

また、本態様に係る免疫測定方法は、前記取得工程で得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定工程をさらに備える構成とされ得る。この場合、免疫測定方法は、前記設定工程において測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第2出力工程が実行されることなく、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報が測定結果として出力されるよう構成され得る。

30

【0017】

この構成によれば、測定試料に含まれる測定対象物の濃度が閾値を超えることを、ユーザにおいて、迅速に得ることができるとの効果が奏され得る。すなわち、測定対象物の濃度が前記閾値以上である場合に、第2の検量線に基づく測定結果を得ようとする、第2の反応時間が経過するまで、測定試料の反応が進むのを待つ必要がある。その一方で、ユーザは、測定試料に含まれる測定対象物の濃度が閾値を超えるか否かを把握できれば足りる場合もある。このような場合、第2の反応時間の経過を待つことなく、第1の反応時間が経過したタイミングで、第1の検量線をもとに、測定対象物の濃度が閾値を超えるか否かがユーザに提示されるのが望ましい。上記構成によれば、あらかじめユーザが、第2の検量線に基づく測定結果を継続しないとの設定を行うことにより、測定対象物の濃度が閾値を超えるか否かの情報を、より迅速に、ユーザに提示することができる。

40

【0018】

本発明の第2の態様は、競合法を用いた免疫測定装置に関する。この態様に係る免疫測定装置は、検体中の測定対象物と、反応物質と、競合物質とを含む測定試料を調製する試料調製部と、検出部と、制御部と、を備える。ここで、前記制御部は、第1の反応時間で

50

作成した第1の検量線と、第1の反応時間より長い第2の反応時間で作成した第2の検量線と、を記憶し、前記検出部の出力に基づいて、測定試料が調製されてから前記第1の反応時間が経過した後の測定対象物の濃度に関する所定の参照情報を取得し、取得された前記参照情報が、測定対象物の濃度が所定の閾値未満であることを示す情報である場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、取得された前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力する。

【0019】

本態様に係る免疫測定装置によれば、上記第1の態様に係る免疫測定方法と同様の効果が奏され得る。

10

【0020】

本態様に係る免疫測定装置において、前記制御部は、前記測定試料における前記競合物質の凝集度を前記参照情報として取得し、取得した前記凝集度が所定の凝集度を超える場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、取得した前記凝集度が前記所定の凝集度以下の場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力するよう構成され得る。

【0021】

この場合、前記制御部は、前記第1の反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報に基づいて前記競合物質の前記凝集度を取得するよう構成され得る。

20

【0022】

また、本態様に係る免疫測定装置において、前記制御部は、前記測定試料における前記測定対象物の濃度を前記参照情報として取得し、取得した前記濃度が所定の濃度未満の場合、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力し、取得した前記濃度が前記所定の濃度以上の場合、前記第2の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力するよう構成され得る。

【0023】

この場合、前記制御部は、前記第1反応時間が経過した後の前記測定試料の光学情報を取得し、取得した前記光学情報と前記第1の検量線とに基づいて前記測定対象物の前記濃度を取得するよう構成され得る。

30

【0024】

また、本態様に係る免疫測定装置は、得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定手段をさらに備える構成とされ得る。この場合、前記制御部は、前記設定手段により測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第2の検量線に基づく濃度の測定を行うことなく、前記第1の検量線に基づいて得られた濃度を測定結果として出力するよう構成され得る。

【0025】

また、本態様に係る免疫測定装置は、得られた前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報である場合に、測定を継続するか否かを設定する設定手段をさらに備える構成とされ得る。この場合、前記制御部は、前記設定手段により測定を継続するとの設定がなされていない場合に、前記参照情報が、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報であると、前記第2の検量線に基づく濃度の測定を行うことなく、測定対象物の濃度が前記閾値以上であることを示す情報を測定結果として出力する。

40

【発明の効果】

【0026】

以上のとおり、本発明によれば、検量線の作成に必要なキャリブレーションおよび試薬の使用量を低減することができ、且つ、検量線の作成に必要なユーザの作業量を低減すること

50

が可能な免疫測定方法および免疫測定装置を提供することができる。

【0027】

本発明の効果ないし意義は、以下に示す実施の形態の説明により更に明らかとなる。ただし、以下に示す実施の形態は、あくまでも、本発明を実施化する際の一つの例示であって、本発明は、以下の実施の形態により何ら制限されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】実施の形態に係る生体試料分析装置の外観構成および内部構成を示す図である。  
 【図2】実施の形態に係る試料調製部、測定部およびシースフローセルの構成を模式的に示す図である。

10

【図3】実施の形態に係る生体試料分析装置の構成を示す図である。

【図4】実施の形態に係る測定対象物質の濃度を取得する手順について説明するための図である。

【図5】実施の形態に係る検量線の作成処理を示すフローチャート、凝集度について説明する図および検量線について説明する図である。

【図6】実施の形態に係る検体の測定処理を示すフローチャートである。

【図7】実施の形態に係る取得する濃度について説明するための図である。

【図8】実施の形態に係る設定処理を示すフローチャートである。

【図9】実施の形態に係る複数の検量線を作成した場合に各検量線を用いるのに適切な凝集度の範囲（濃度の範囲）について検討した結果を説明する図である。

20

【図10】変更例に係る検体の測定処理を示すフローチャートである。

【図11】変更例に係る検体の測定処理を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本実施の形態は、競合法を用いて血液等の生体試料に含まれる測定対象物質を定量するための生体試料分析装置に本発明を適用したものである。以下、本実施の形態に係る生体試料分析装置について、図面を参照して説明する。

【0030】

以下に示す実施の形態において、図1に示す生体試料分析装置1は、請求項に記載の「免疫測定装置」に相当する。図8(b)に示す設定画面21は、請求項に記載の「設定手段」に相当する。測定部4は、請求項に記載の「検出部」に相当する。図5(a)に示す検量線の作成処理は、請求項に記載の「作成工程」に相当する。図6に示すS201、S202、S204は、請求項に記載の「調製工程」に相当する。図6に示すS206と、図10に示すS217は、請求項に記載の「取得工程」に相当する。S210、S216は、それぞれ、請求項に記載の「第1出力工程」、「第2出力工程」に相当する。図8(a)に示す設定処理は、請求項に記載の「設定工程」に相当する。ただし、上記請求項と本実施の形態との対応の記載はあくまで一例であって、請求項に係る発明を本実施の形態に限定するものではない。

30

【0031】

図1(a)は、生体試料分析装置1の外観構成を示す図であり、図1(b)は、生体試料分析装置1の内部構成を示す図である。

40

【0032】

生体試料分析装置1の前面には、カバー1aと、タッチパネルからなる表示入力部2が配置されている。生体試料分析装置1内の右側のスペースには、各部を制御するための制御部3が配置されており、生体試料分析装置1内の左下のスペースには、測定試料から信号を検出するための測定部4が配置されている。また、生体試料分析装置1内の残りのスペースには、測定試料を調製するための試料調製部5が配置されている。

【0033】

図2(a)は、試料調製部5の構成を模式的に示す図である。

【0034】

50

試料調製部 5 は、検体セット部 5 1 と、標準試料セット部 5 2 と、試薬セット部 5 3 と、分注装置 5 4 と、反応部 5 5 と、送液装置 5 6 を備えている。ユーザは、カバー 1 a を開けることにより、検体セット部 5 1 と、標準試料セット部 5 2 と、試薬セット部 5 3 に、各種容器をセットすることができる。

【 0 0 3 5 】

検体セット部 5 1 には、測定対象物を含む検体を収容する容器がセットされる。標準試料セット部 5 2 には、測定対象物を含み濃度が既知の標準試料（キャリブレータ）を収容する容器がセットされる。本実施の形態では、測定対象物の濃度が互いに異なる 10 個の標準試料（1）～（10）が用いられ、標準試料セット部 5 2 には、各標準試料を収容する 10 個の容器がセットされる。試薬セット部 5 3 には、反応物質を含む反応緩衝液を収容する容器と、競合物質を含む試薬（以下、「競合試薬」という）を収容する容器がセットされる。反応部 5 5 には、空のキュベットがセットされる。

10

【 0 0 3 6 】

本実施の形態では、測定対象物が抗原とされ、具体的には、甲状腺ホルモンの一種であるサイロキシン（T4）とされる。標準試料（1）～（10）は、トリヨードサイロニン（T3）およびサイロキシン（T4）除去正常人血清（CC Biotech社製）に、サイロキシン（ナカライテスク株式会社製）を添加して調製したものである。標準試料（1）～（10）のサイロキシン濃度は、下記の表 1 に示すように設定されている。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

20

標準試料	サイロキシン濃度 ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ )
(1)	0
(2)	0.25
(3)	0.5
(4)	1
(5)	2.5
(6)	5
(7)	10
(8)	25
(9)	50
(10)	100

30

40

【 0 0 3 8 】

また、反応物質は抗体とされ、具体的には、抗サイロキシン抗体とされる。反応緩衝液は、3,3-ジメチルグルタル酸 16 mg / mL、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール 1 mg / mL、トリス 12 mg / mL、BSA 1.5% (w/v)、PVA 105（クラレ社製） 1.5% (w/v)、NaCl 0.58% (w/v)、NaN<sub>3</sub> 0.016% (w/v)、8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸アンモニウム 0.2 mg / mL、抗サイロキシン抗体（Medix Biochemica社製） 0.5  $\mu\text{g} / \text{mL}$  を、pH 7.1 となるよう調製したものである。

50

## 【0039】

また、競合物質は標識抗原とされ、具体的には、トリヨードサイロニン（T3）をポリスチレンラテックス粒子に感作して作成したトリヨードサイロニン感作ラテックスとされる。競合試薬は、トリヨードサイロニン（BSA-X-T3；Michigan Diagnostics社製）を、 $0.8\ \mu\text{m}$ ポリスチレンラテックス粒子に感作してトリヨードサイロニン感作ラテックスを作成し、作成したトリヨードサイロニン感作ラテックスを、MOPSO緩衝液（MOPSO（同仁化学社製） $25\ \text{mM}$ 、 $\text{NaCl}$   $30\ \text{mM}$ 、 $\text{NaN}_3$   $0.1\%$ （w/v）、シュークロース  $6\%$ （w/v）、BSA  $2\%$ （w/v）、 $\text{pH}$   $7.1$ ）に添加し、 $1\%$ （w/v）となるよう調製したものである。

## 【0040】

次に、分注装置54は、その先端から所定量の液体を吸引および吐出し、駆動装置（図示せず）によって上下左右前後方向に移動することが可能に構成されている。分注装置54により、検体と、標準試料と、反応緩衝液と、競合試薬が、適宜、反応部55のキュベットに分注される。

## 【0041】

反応部55は、キュベット内の溶液を一定の温度に保つための温度調節機構（図示せず）と、キュベット内の溶液を攪拌するための攪拌機構（図示せず）を備えている。反応部55にセットされたキュベット内で、検体と、反応緩衝液と、競合試薬とが混合され、測定試料が調製される。また、検体の測定が行われる前に、反応部55にセットされたキュベット内で、標準試料と、反応緩衝液と、競合試薬とが混合され、検量線作成のための測定試料が調製される。

## 【0042】

反応物質（抗体）を含む反応緩衝液と、競合物質（標識抗原）を含む競合試薬とが混合されると、反応物質と競合物質とが抗原抗体反応により凝集する。検体または標準試料と、反応緩衝液と、競合試薬とが混合されると、検体または標準試料中の測定対象物質（抗原）と、競合試薬中の競合物質（標識抗原）とが、反応緩衝液中の反応物質（抗体）に対して競合的に反応する。すなわち、生体試料分析装置1では、ラテックス凝集法に基づいて、競合法により抗原抗体反応を競合的に生じさせ、反応物質と競合物質からなる凝集塊が測定部4により検出される。

## 【0043】

送液装置56は、測定試料を吸引するための吸引管56aと、吸引管56aから吸引した測定試料を測定部4へ送液する送液管56bと、測定試料を吸引して測定部4へ送液するためのポンプ56cからなる。また、送液装置56は、駆動装置（図示せず）によって上下左右前後方向に移動することが可能に構成されている。送液装置56により、反応部55にセットされたキュベット内の所定量の測定試料が、測定部4へ送液される。

## 【0044】

図2（b）は、測定部4の構成を模式的に示す図であり、図2（c）は、シースフローセル41の構成を模式的に示す図である。

## 【0045】

測定部4は、フローセル41と、レーザ光源42と、コンデンサレンズ43と、集光レンズ44と、ピンホール45と、フォトダイオード46を備えている。フローセル41は、試料調製部5で調製された測定試料を、シース液に包まれた状態で流すためのものであり、図2（c）に示すように、測定試料を細孔部41dに向かって上方へ噴射する試料ノズル41aと、シース液供給口41bと、廃液口41cを備える。

## 【0046】

レーザ光源42から出射されたレーザ光は、コンデンサレンズ43を通り、フローセル41の細孔部41dに照射される。これにより、細孔部41d内を通過する測定試料にレーザ光が照射される。集光レンズ44は、レーザ光が照射された測定試料中の粒子一個一個から得られる前方散乱光を集光する。フォトダイオード46は、ピンホール45を取った前方散乱光を受光し、受光した前方散乱光を光電変換し、前方散乱光信号を生成する。

10

20

30

40

50

生成された前方散乱光信号は、制御部 3 へ送られる。

【0047】

ここで、反応物質（抗体）と競合物質（標識抗原）とが抗原抗体反応を起こすことにより生じた凝集塊（凝集粒子）と、凝集していない他の粒子（単独粒子）を比較すると、凝集粒子の方が単独粒子よりも大きい。これにより、制御部 3 は、前方散乱光信号の大きさに基づいて、フローセル 4 1 の細孔部 4 1 d を通った粒子が、凝集粒子であるか単独粒子であるか判断することができる。また、制御部 3 は、受信した前方散乱光信号に基づいて、単独粒子と凝集粒子とを区別して計数することができ、凝集度を求めることができる。なお、本実施の形態の凝集度としては、単独粒子数（M）、凝集粒子数（P）、M と P の合計である総粒子数（T）に基づいて算出される  $P/T$  の値が用いられる。

10

【0048】

図 3 は、生体試料分析装置 1 の構成を示す図である。

【0049】

制御部 3 は、CPU と ROM、RAM 等の記憶装置とを有するマイクロコンピュータと、各種信号を処理する回路等を備える。これにより、制御部 3 は、記憶部 3 1 と、分析部 3 2 と、動作制御部 3 3 の機能を有する。

【0050】

記憶部 3 1 は、前方散乱光信号の分析を行う分析プログラムと、装置各部の動作を制御する制御プログラムを記憶している。また、記憶部 3 1 は、受信した前方散乱光信号のデータと、分析プログラムによる処理結果と、検量線のデータと、各種の設定内容を記憶している。分析部 3 2 は、分析プログラムに基づいて前方散乱光信号を分析して、測定試料中に含まれる測定対象物質の濃度を算出する。分析部 3 2 による算出結果は、表示入力部 2 へ出力される。動作制御部 3 3 は、記憶部 3 1 に記憶されている制御プログラムに基づき装置各部の動作を制御する。

20

【0051】

図 4 (a) ~ (d) は、測定対象物質の濃度を取得する手順について説明するための図である。ここでは、抗原（測定対象物質）を s 1 とし、反応緩衝液中の抗体（反応物質）を s 2 とし、競合試薬中の競合物質（標識抗原）を s 3 とする。図 4 (a) ~ (c) は、抗原 s 1 の濃度が、それぞれ、低い場合と、中程度の場合と、高い場合の抗原抗体反応を模式的に示している。また、図 4 (a) ~ (c) の上段は、空のキュベットにおいて、抗原 s 1 を含む試料に反応緩衝液が混和された状態を示し、図 4 (a) ~ (c) の下段は、キュベットで混合された試料と反応緩衝液に、競合試薬が混和された状態を示している。

30

【0052】

図 4 (a) を参照して、抗原 s 1 の濃度が低い場合、試料と反応緩衝液とが混合されても、上段に示すように、多くの抗体 s 2 が、試料中の抗原 s 1 と結合せずに存在することになる。この状態でキュベットに競合試薬が混和され、所定時間が経過すると、下段に示すように、多くの抗体 s 2 と競合物質 s 3 とが凝集する。

【0053】

図 4 (b) を参照して、抗原 s 1 の濃度が中程度の場合、試料と反応緩衝液とが混合されると、上段に示すように、一部の抗体 s 2 が、試料中の抗原 s 1 と結合することになる。この状態でキュベットに競合試薬が混和され、所定時間が経過すると、下段に示すように、一部の抗体 s 2 と競合物質 s 3 とが凝集する。

40

【0054】

図 4 (c) を参照して、抗原 s 1 の濃度が高い場合、試料と反応緩衝液とが混合されると、上段に示すように、多くの抗体 s 2 が、試料中の抗原 s 1 と結合することになる。この状態でキュベットに競合試薬が混和され、所定時間が経過しても、下段に示すように、抗体 s 2 と競合物質 s 3 との凝集はほとんど生じない。

【0055】

このように、試料中の抗原 s 1 の濃度に応じて、抗体 s 2 と競合物質 s 3 との凝集度が変化する。また、抗体 s 2 と競合物質 s 3 との凝集は、反応時間に応じて進むことになる

50

。

## 【 0 0 5 6 】

検体の測定においては、まず、上述の標準試料(1)～(10)を用いて検量線が作成される。ここでは、所定の濃度の標準試料に反応緩衝液が混和され、さらに、競合試薬が混和される。こうして調製された試料が、所定の反応時間が経過したタイミングで、測定部4により測定される。

## 【 0 0 5 7 】

測定部4は、図2(b)、(c)を参照して説明したように、レーザ光を照射することにより発生した前方散乱光を光電変換し、生成した前方散乱光信号を制御部3に出力する。制御部3は、受信した前方散乱光信号に基づいて算出した凝集度と、その場合に用いた標準試料の既知の濃度(抗原s1の濃度)とをグラフ上にプロットする。こうして、制御部3は、標準試料(1)～(10)に対して上記作業を繰り返し、図4(d)に示すような、所定の反応時間に対応する検量線を作成する。

10

## 【 0 0 5 8 】

検体の測定においては、検体に反応緩衝液が混和され、さらに競合試薬が混和される。そして、所定の反応時間が経過したときに、検体から生じた前方散乱光に基づいて算出された凝集度と、あらかじめ作成された所定の反応時間に対応する検量線に基づいて、検体に含まれる抗原s1の濃度が取得される。たとえば、図4(d)において、検体の測定で算出された凝集度がA1aである場合、抗原s1の濃度はC1aとなり、検体の測定で算出された凝集度がA1bである場合、抗原s1の濃度はC1bとなる。

20

## 【 0 0 5 9 】

しかしながら、このようにして作成した検量線の傾き(勾配)は、一般に、図4(d)に示すように、中央付近において大きいものの、両端付近において小さくなっている。このため、検体の測定で取得した凝集度がA1bである場合、凝集度A1bの僅かなバラつきに応じて、濃度C1bが大きくバラついてしまうため、取得される濃度C1bの精度が低くなってしまう。そこで、本実施の形態では、検体の測定の前に、あらかじめ異なる反応時間に対応する2つの検量線を作成しておき、検体の測定で算出した凝集度に応じて適切な検量線が使い分けられるよう、生体試料分析装置1が構成されている。

## 【 0 0 6 0 】

以下、2つの検量線を作成し、これら検量線を使い分けることにより、測定対象物質の濃度を精度良く取得する手順について説明する。

30

## 【 0 0 6 1 】

図5(a)は、制御部3による検量線の作成処理を示すフローチャートである。

## 【 0 0 6 2 】

制御部3は、まず、標準試料(1)～(10)のうち一の標準試料を、所定量(本実施の形態では10 $\mu$ L)、反応部55にセットされた空のキュベットに分注する(S101)。続いて、制御部3は、このキュベットに反応緩衝液を所定量(本実施の形態では80 $\mu$ L)分注し(S102)、反応緩衝液を分注してからの反応時間のカウントを開始する(S103)。続いて、制御部3は、反応時間が所定時間(本実施の形態では50秒)になると、このキュベットに競合試薬を所定量(本実施の形態では10 $\mu$ L)添加する(S104)。そして、制御部3は、反応部55によりキュベットを所定温度(本実施の形態では45 $^{\circ}$ C)となるよう加温し、反応時間がt1(本実施の形態では320秒)になるまで処理を待機する(S105)。

40

## 【 0 0 6 3 】

反応時間がt1になると(S105:YES)、制御部3は、キュベット内の測定試料を所定量だけ測定部4に送り、測定部4による測定を実行して、この測定試料の凝集度v1を5回算出する(S106)。続いて、制御部3は、反応時間がt2(本実施の形態では1370秒)になるまで処理を待機する(S107)。反応時間がt2になると(S107:YES)、制御部3は、このキュベット内の測定試料を所定量だけ測定部4に送り、測定部4による測定を実行して、この測定試料の凝集度v2を5回算出する(S108

50

)。

【 0 0 6 4 】

次に、制御部 3 は、図 5 ( b ) に示すように、当該標準試料について得られた 5 つの凝集度  $v_1$  を平均して凝集度  $a_1$  を算出する。同様に、制御部 3 は、図 5 ( b ) に示すように、当該標準試料について得られた 5 つの凝集度  $v_2$  を平均して凝集度  $a_2$  を算出する ( S 1 0 9 )。そして、制御部 3 は、全ての標準試料の凝集度  $a_1$ 、 $a_2$  を算出するまで、S 1 0 1 ~ S 1 0 9 の処理を行う ( S 1 1 0 )。

【 0 0 6 5 】

全ての標準試料の凝集度の算出が完了すると ( S 1 1 0 : Y E S )、制御部 3 は、標準試料 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) の既知の濃度と、標準試料 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) についてそれぞれ算出された凝集度  $a_1$  とから、図 5 ( c ) に示すような検量線 T 1 を作成する ( S 1 1 1 )。また、制御部 3 は、標準試料 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) の既知の濃度と、標準試料 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) についてそれぞれ算出された凝集度  $a_2$  とから、図 5 ( c ) に示すような検量線 T 2 を作成する ( S 1 1 2 )。検量線 T 2 は、反応時間が  $t_1$  よりも大きい  $t_2$  のときの各標準試料の凝集度  $a_2$  に基づいて作成されるため、図 5 ( c ) に示すように、検量線 T 1 よりも上側に作成される。

10

【 0 0 6 6 】

次に、制御部 3 は、後述する検体の測定処理において、検量線 T 1、T 2 の何れの検量線を用いて検体の濃度を取得するかを決めるための凝集度に関する閾値  $A_s$  を算出する ( S 1 1 3 )。閾値  $A_s$  を算出手順については、追って図 9 ( a ) ~ ( c ) を参照して説明する。こうして、検量線の作成処理が終了する。

20

【 0 0 6 7 】

図 6 は、制御部 3 による検体の測定処理を示すフローチャートである。

【 0 0 6 8 】

制御部 3 は、まず、検体を所定量 ( 本実施の形態では  $10 \mu\text{L}$  )、反応部 5 5 にセットされた空のキュベットに分注する ( S 2 0 1 )。続いて、制御部 3 は、このキュベットに反応緩衝液を所定量 ( 本実施の形態では  $80 \mu\text{L}$  ) 分注し ( S 2 0 2 )、反応緩衝液を分注してからの反応時間のカウントを開始する ( S 2 0 3 )。続いて、制御部 3 は、反応時間が所定時間 ( 本実施の形態では 5 0 秒 ) になると、このキュベットに競合試薬を所定量 ( 本実施の形態では  $10 \mu\text{L}$  ) 添加する ( S 2 0 4 )。そして、制御部 3 は、反応部 5 5 により、キュベットを所定温度 ( 本実施の形態では 4 5 ) となるよう加温し、反応時間が  $t_1$  になるまで処理を待機する ( S 2 0 5 )。反応時間が  $t_1$  になると ( S 2 0 5 : Y E S )、制御部 3 は、キュベット内の測定試料を所定量だけ測定部 4 に送り、測定部 4 による測定を実行して、この測定試料の凝集度  $A_1$  を算出する ( S 2 0 6 )。

30

【 0 0 6 9 】

次に、制御部 3 は、あらかじめ作成した検量線 T 1 を用いるか否かを判定する ( S 2 0 7 )。具体的には、図 7 ( a ) に示すように、凝集度  $A_1$  が閾値  $A_s$  よりも大きい場合、検量線 T 1 を用いると判定される。他方、図 7 ( b ) に示すように、凝集度  $A_1$  が閾値  $A_s$  以下である場合、検量線 T 1 を用いないと判定される。

【 0 0 7 0 】

凝集度  $A_1$  が閾値  $A_s$  よりも大きいと ( S 2 0 7 : Y E S )、制御部 3 は、図 7 ( a ) に示すように、検量線 T 1 に基づいて凝集度  $A_1$  から測定対象物質の濃度  $C_1$  を取得し ( S 2 0 8 )、測定を終了させる ( S 2 0 9 )。そして、制御部 3 は、取得した濃度  $C_1$  を表示入力部 2 に表示させる ( S 2 1 0 )。こうして、検体の測定処理を終了する。

40

【 0 0 7 1 】

他方、凝集度  $A_1$  が閾値  $A_s$  以下であると ( S 2 0 7 : N O )、制御部 3 は、記憶部 3 1 に記憶されている設定内容に基づいて、生体試料分析装置 1 が測定を継続するか否かを判定する ( S 2 1 1 )。設定内容は、あらかじめ設定画面 2 1 を介してユーザにより設定されている。設定内容を記憶する処理および設定画面 2 1 については、追って、図 8 ( a )、( b ) を参照して説明する。

50

## 【0072】

生体試料分析装置1が測定を継続しないよう設定されていると(S211:NO)、上述した処理S208~S210が行われる。他方、生体試料分析装置1が測定を継続するよう設定されていると(S211:YES)、制御部3は、反応時間がt2になるまで処理を待機する(S212)。反応時間がt2になると(S212:YES)、制御部3は、キュベット内の測定試料を所定量だけ測定部4に送り、測定部4による測定を実行して、図7(c)に示すように、この測定試料の凝集度A2を算出する(S213)。

## 【0073】

続いて、制御部3は、図7(c)に示すように、検量線T2に基づいて凝集度A2から濃度C2を取得し(S214)、測定を終了させる(S215)。そして、制御部3は、取得した濃度C2を表示入力部2に表示させる(S216)。こうして、検体の測定処理が終了する。

10

## 【0074】

このように、凝集度A2に対応する検量線T2の傾き(勾配)は、凝集度A1に対応する検量線T1の傾き(勾配)よりも大きい。これにより、図7(b)に示すように、検量線T1に基づいて凝集度A1から取得する濃度C1よりも、検量線T2に基づいて凝集度A2から取得する濃度C2の方が、より精度が高いものとなる。

## 【0075】

図8(a)は、制御部3による設定処理を示すフローチャートであり、図8(b)は、表示入力部2に表示される設定画面21を示す図である。

20

## 【0076】

図8(a)を参照して、制御部3は、表示入力部2を介してユーザにより設定画面21の表示指示が行われると(S301:YES)、表示入力部2に設定画面21を表示する(S302)。設定画面21は、図8(b)に示すように、ラジオボタン211、212と、OKボタン213と、キャンセルボタン214を備えている。

## 【0077】

ユーザによりOKボタン213が押下されると(S303:YES)、制御部3は、ラジオボタン211、212のうち選択されたラジオボタンに応じて、設定内容を記憶部31に記憶する(S305)。すなわち、ラジオボタン211(継続する)が選択された状態でOKボタン213が押下されると、生体試料分析装置1は、図6のS206で算出された凝集度A1が小さい場合に、検量線T1を用いずに検量線T2を用いて測定を行う(S212~S216が実行される)よう設定される。他方、ラジオボタン212(継続しない)が選択された状態でOKボタン213が押下されると、生体試料分析装置1は、図6のS206で算出された凝集度A1が小さい場合でも、検量線T1を用いて測定を行う(S208~S210が実行される)よう設定される。設定内容が記憶されると(S305)、制御部3は、設定画面21を閉じる(S306)。

30

## 【0078】

ユーザによりキャンセルボタン214が押下されると(S304:YES)、制御部3は、ラジオボタン211、212の状態を破棄して、設定画面21を閉じる(S306)。こうして、ユーザにより設定画面21を介して設定された設定内容は、図6のS211において制御部3により記憶部31から読み出され、S211において測定を継続するかどうかを判定する際に用いられる。

40

## 【0079】

次に、複数の検量線を作成した場合に各検量線を用いるのに適切な凝集度の範囲(濃度の範囲)について検討した結果を説明する。

## 【0080】

図9(a)は、本件出願の発明者が、上記標準試料(1)~(10)と、反応緩衝液と、競合試薬とを用いて、図5(a)の検量線の作成処理に従って、5つの反応時間において実際に作成した検量線T11~T15を示す図である。なお、検量線T11~T15の作成は、シスメックス社製のPAMI A-40iを用いて行われた。

50

## 【 0 0 8 1 】

図 9 ( a ) において、横軸はサイロキシシ ( T 4 ) の濃度を示しており、縦軸は凝集度を示している。また、図 5 ( a ) では、2 つの反応時間  $t_1$ 、 $t_2$  ( 3 2 0 秒、1 3 7 0 秒 ) における検量線 T 1、T 2 が作成されたが、ここでは、5 つの反応時間 ( 1 7 0 秒、3 2 0 秒、6 2 0 秒、8 7 0 秒、1 3 7 0 秒 ) における検量線 T 1 1 ~ T 1 5 が作成されている。なお、検量線 T 1 2、T 1 5 は上記検量線の作成処理で示した検量線 T 1、T 2 に対応している。また、サイロキシシ濃度が  $0 \mu\text{g} / \text{dL}$  である標準試料 ( 1 ) によりプロットされる点は、便宜上、図示省略されている。

## 【 0 0 8 2 】

下記の表 2 は、図 9 ( a ) の検量線 T 1 1 ~ T 1 5 上の点を求める際に算出される 5 つの凝集度に対応する 5 つの変動係数 ( C V ) を示す表である。下記の表では、標準試料 ( 4 ) ~ ( 9 ) についてのみ示されている。

10

## 【 0 0 8 3 】

## 【 表 2 】

反応時間 (秒)	サイロキシシ濃度 ( $\mu\text{g} / \text{dL}$ )					
	1	2.5	5	10	25	50
170	4.08%	8.96%	5.64%	3.87%	12.73%	35.35%
320	13.36%	8.01%	7.57%	3.26%	15.33%	31.45%
620	16.01%	8.65%	6.52%	2.48%	3.81%	13.67%
870	24.98%	8.11%	5.21%	5.09%	3.67%	10.52%
1370	36.54%	10.49%	5.54%	3.91%	4.81%	7.26%

20

## 【 0 0 8 4 】

この場合の変動係数 ( C V ) とは、図 9 ( b ) に示すように、既を取得した検量線に基づいて、この検量線の作成時に取得した 5 つの凝集度  $v$  ( たとえば、図 5 の S 1 0 6、S 1 0 8 で取得した  $v_1$ 、 $v_2$  ) から、それぞれ取得される 5 つの濃度  $c$  のバラつきのことである。変動係数 ( C V ) が小さいと、取得される濃度にバラつきが生じ難い可能性が高いと言える。

30

## 【 0 0 8 5 】

上記の表 2 によれば、変動係数 ( C V ) が 1 0 % 以下となるのは、反応時間 1 7 0 秒 ( 検量線 T 1 1 ) の場合、濃度が  $1 \sim 10 \mu\text{g} / \text{dL}$  であり、反応時間 3 2 0 秒 ( 検量線 T 1 2 ) の場合、濃度が  $2.5 \sim 10 \mu\text{g} / \text{dL}$  であり、反応時間 6 2 0 秒 ( 検量線 T 1 3 ) の場合、濃度が  $2.5 \sim 25 \mu\text{g} / \text{dL}$  であり、反応時間 8 7 0 秒 ( 検量線 T 1 4 ) の場合、濃度が  $2.5 \sim 25 \mu\text{g} / \text{dL}$  であり、反応時間 1 3 7 0 秒 ( 検量線 T 1 5 ) の場合、濃度が  $5 \sim 50 \mu\text{g} / \text{dL}$  である。すなわち、変動係数 ( C V ) が 1 0 % 以下で濃度の算出が可能となる反応時間は、濃度が低いほど短く、濃度が高いほど長くなることが分かる。

40

## 【 0 0 8 6 】

本実施の形態では、複数の検量線を作成した場合に、各検量線を用いるのに適切な凝集度の範囲 ( 濃度の範囲 ) を、上記変動係数 ( C V ) が 1 0 % 以下となる範囲に基づいて設定される。たとえば、図 9 ( c ) に示すように、2 つの検量線 T 1 2、T 1 5 を用いる場合を考えると、検量線 T 1 2 を用いるのに適切な濃度の範囲 R 1 は、 $2.5 \sim 10 \mu\text{g} / \text{dL}$  であり、検量線 T 1 5 を用いるのに適切な濃度の範囲 R 2 は、 $5 \sim 50 \mu\text{g} / \text{dL}$  である。

50

ある。この場合、検量線 T 1 2 に基づいて、検体の測定において反応時間が 3 2 0 秒のときの凝集度から取得した濃度が、範囲 R 1 に含まれていれば、取得される濃度の精度は高いと考えられる。他方、検量線 T 1 2 に基づいて、検体の測定において反応時間が 3 2 0 秒のときの凝集度から取得した濃度が、範囲 R 1 よりも大きければ、取得される濃度の精度は低いと考えられる。

【0087】

そこで、たとえば、範囲 R 1、R 2 の重複する範囲 R 3 内に濃度に関する閾値 C s を設定して、検量線 T 1 2 に基づいて取得した濃度が C s 以下であれば、検量線 T 1 2 に基づいて濃度を取得することとし、検量線 T 1 2 に基づいて取得した濃度が C s より大きければ、検量線 T 1 2 を用いずに検量線 T 1 5 を用いて濃度を取得するものとする。図 5 ( a ) の S 1 1 3 では、このようにして濃度の閾値 C s が算出され、検量線 T 1 に基づいて閾値 C s に対応する凝集度に関する閾値 A s が算出される。

10

【0088】

以上、本実施の形態によれば、検量線 T 1 と検量線 T 2 を、同じ標準試料 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) から反応時間を変えることにより作成することができる。よって、検量線の作成に必要な標準試料と、反応緩衝液と、競合試薬の使用量を低減することができ、且つ、検量線の作成に必要なユーザの作業量を低減することができる。

【0089】

また、本実施の形態によれば、検体の測定において反応時間が t 1 のときに取得された凝集度 A 1 が、閾値 A s よりも大きければ、検量線 T 1 を用いて濃度 C 1 が取得される。他方、凝集度 A 1 が閾値 A s 以下であれば、測定を継続する場合、検量線 T 2 を用いて濃度 C 2 が取得される。これにより、取得される濃度の精度が高くなるよう、あらかじめ作成した検量線 T 1、T 2 を適宜使い分けることができる。

20

【0090】

また、本実施の形態によれば、ユーザは、図 8 ( b ) に示す設定画面 2 1 を介して、低凝集度 ( 高濃度 ) の場合に生体試料分析装置 1 が測定を継続するか否かを設定することができる。これにより、ユーザは、低凝集度 ( 高濃度 ) の範囲で求められる測定精度に応じて、精度の高い測定結果を得るか、または測定結果を迅速に得るかを、選択することができる。すなわち、図 7 ( b ) に示すように、検体の測定で取得された凝集度 A 1 が閾値 A s 以下である場合、通常、検量線 T 1 よりも検量線 T 2 に基づく方が精度の高い測定結果 ( 濃度 ) を得ることができる。しかしながら、検量線 T 2 に基づく測定結果を得るためには、反応時間 t 2 が経過するまで、測定試料の反応が進むのを待つ必要がある。その一方で、ユーザは、測定試料に含まれる測定対象物の濃度を概ね把握できれば足りる場合もあり、このような場合には、反応時間 t 2 の経過を待つことなく、反応時間 t 1 が経過したタイミングで、検量線 T 1 をもとに、測定対象物の濃度がユーザに提示されるのが望ましい。本実施の形態によれば、ユーザは、あらかじめ検量線 T 2 に基づく測定を継続しないとの設定を行うことにより、精度がやや低下するものの、より迅速に、検量線 T 1 に基づく測定結果がユーザに提示される。

30

【0091】

以上、本発明の実施の形態について説明したが、本発明の実施の形態はこれらに限定されるものではない。

40

【0092】

たとえば、上記実施の形態では、測定対象物質は、甲状腺ホルモンの一種であるサイロキシン ( T 4 ) とされたが、これに限らず、他の抗原であっても良い。また、測定対象物質は、抗原に限らず、抗体で合っても良い。

【0093】

また、上記実施の形態では、競合試薬を作成する際に、ポリスチレンラテックス粒子が用いられたが、かかる粒子としては、免疫測定で用いられる粒子であれば特に制限されず、たとえば、磁性粒子、ポリマー粒子、金属酸化物粒子、ガラス粒子、赤血球およびゼラチン粒子などが挙げられる。また、ポリマー粒子としては、ラテックス粒子が好ましい

50

。

【0094】

また、上記実施の形態では、ラテックス凝集法を用いているがELISA法を用いてもよい

。

【0095】

また、上記実施の形態では、フローサイトメトリー法に基づいて、測定部4により取得された前方散乱光信号に基づいて凝集度を算出し、凝集度に基づいて測定対象物の濃度が取得された。しかしながら、これに限らず、測定部4の光源と光検出器により取得された測定試料の濁度に基づいて測定対象物の濃度が取得されても良い。さらに、凝集の度合いや測定対象物質の濃度が分かるものであれば、他の情報であっても良い。

10

【0096】

また、上記実施の形態では、図5(a)の検量線の作成処理において、2つの検量線T1、T2が作成され、図6の検体の測定処理において、1つの閾値Asに基づいて2つの検量線T1、T2の何れかが用いられた。しかしながら、これに限らず、検量線の作成処理において、3つ以上の検量線が作成されても良く、検体の測定処理において、複数の閾値Asに基づいて、適宜、何れかの検量線が用いられるようにしても良い。

【0097】

また、上記実施の形態では、図5(a)の検量線の作成処理において、2つの検量線T1、T2が作成された後に、図6の検体の測定処理を行っている。しかしながら、これに限らず、図6の検体処理で凝集度A1および凝集度A2を取得した後に、図5(a)の検量線の作成処理において、2つの検量線T1、T2の作成および閾値Asの算出を行い、凝集度A1と閾値Asの比較結果に基づき、濃度C1または濃度C2を取得するようにしても良い。

20

【0098】

また、上記実施の形態における図5(a)の検量線の作成処理は、図6の検体の測定処理を行う毎に必ず行う必要は無い。たとえば、上述した測定処理で使用される反応緩衝液や競合試薬を変更する際に、検量線の作成処理を、変更される反応緩衝液や競合試薬を用いて行えばよい。すなわち、測定処理において使用される反応緩衝液および競合試薬が、検量線の作成処理で使用した反応緩衝液や競合試薬と同一である場合は、予め検量線の作成処理で作成された検量線T1、T2および算出された閾値Asを用い、測定処理を実行することができる。

30

【0099】

また、上記実施の形態では、図6の検体の測定処理において、凝集度A1が閾値As以下であれば、測定を継続する場合、検量線T2を用いて濃度C2が取得された。しかしながら、これに限らず、検量線T1および検量線T2を用い、濃度C1および濃度C2を取得した後に、凝集度A1と閾値Asの比較結果に基づき、濃度C1および濃度C2の表示を選択することもできる。この場合、凝集度A1が閾値Asより大きい場合は濃度C1を表示し、凝集度A1が閾値As以下の場合は濃度C2を表示すればよい。

【0100】

また、上記実施の形態では、検量線T1、T2の何れの検量線を用いて濃度を取得するかが、図6のS206で取得された凝集度A1が、閾値Asよりも大きいか否かによって決められたが、凝集度A1に対応する濃度C1が、濃度に関する閾値Csよりも小さいか否かによって決められても良い。

40

【0101】

図10は、この場合の検体の測定処理を示すフローチャートである。図10のフローチャートは、図6のフローチャートにおいて、S207、S208が削除されS217、S218が追加されたものである。また、この場合、図5(a)のS113において、凝集度に関する閾値Asに替えて濃度に関する閾値Csが予め算出される。閾値Csは、検量線T1に関して閾値Asに対応する濃度である。

【0102】

50

図10を参照して、凝集度A1が算出されると(S206)、制御部3は、検量線T1に基づいて凝集度A1から濃度C1を取得する(S217)。そして、S217で取得した濃度C1が閾値Csよりも小さい場合(S218: YES)、制御部3は、処理をS209に進める。他方、S217で取得した濃度C1が閾値Cs以上である場合(S218: NO)、処理をS211に進める。この場合も、上記実施の形態と同様、検量線T1、T2に基づいて、測定対象物質の濃度を精度良く取得することができる。

【0103】

また、上記実施の形態では、図6のS211において、生体試料分析装置1が測定を継続するよう設定されていないと(S211: NO)、S208~S210の処理が行われた、これに限らず、濃度が閾値Csより大きい旨を示す情報が、表示されるようにしても良い。

10

【0104】

図11(a)は、この場合の検体の測定処理を示すフローチャートである。図11(a)のフローチャートは、図6のフローチャートにおいて、S219とS220が追加されたものであり、S201~S206、S212~S216は、便宜上、図示省略されている。

【0105】

図11(a)を参照して、生体試料分析装置1が測定を継続するよう設定されていないと(S211: NO)、制御部3は、測定を終了させ(S219)、濃度が閾値Csより大きい旨を示す情報を表示入力部2に表示する(S220)。これにより、ユーザは、測定試料に含まれる測定対象物の濃度が閾値を超えることを、迅速に得ることができる。すなわち、検体の測定で取得された凝集度A1が閾値As以下である場合、検量線T2に基づく測定結果を得ようとする、反応時間t2が経過するまで、測定試料の反応が進むのを待つ必要がある。その一方で、ユーザは、測定試料に含まれる測定対象物の濃度が閾値Csを超えるか否かを把握できれば足る場合もある。このような場合、反応時間t2の経過を待つことなく、反応時間t1が経過したタイミングで、検量線T1をもとに、測定対象物の濃度が閾値Csを超えるか否かがユーザに提示されるのが望ましい。上記構成によれば、あらかじめユーザが、検量線T2に基づく測定結果を継続しないとの設定を行うことにより、測定対象物の濃度が閾値Csを超えるか否かの情報を、より迅速に、ユーザに提示することができる。

20

30

【0106】

なお、生体試料分析装置1が測定を継続するよう設定されていない場合に(S211: NO)、制御部3は、図11(b)に示すように、検量線T1に基づいて凝集度A1から濃度C1を取得して測定を終了させ(S221、S222)、取得した濃度C1と、濃度C1が閾値Csより大きい旨を示す情報を表示入力部2に表示しても良い(S223)。また、測定対象物質の種類や、取得される濃度の値によっては、図11(a)のS220と、図11(b)のS223で、エラーや警告が表示入力部2に表示されるようにしても良い。

【0107】

この他、本発明の実施の形態は、特許請求の範囲に示された技術的思想の範囲内において、適宜、種々の変更が可能である。

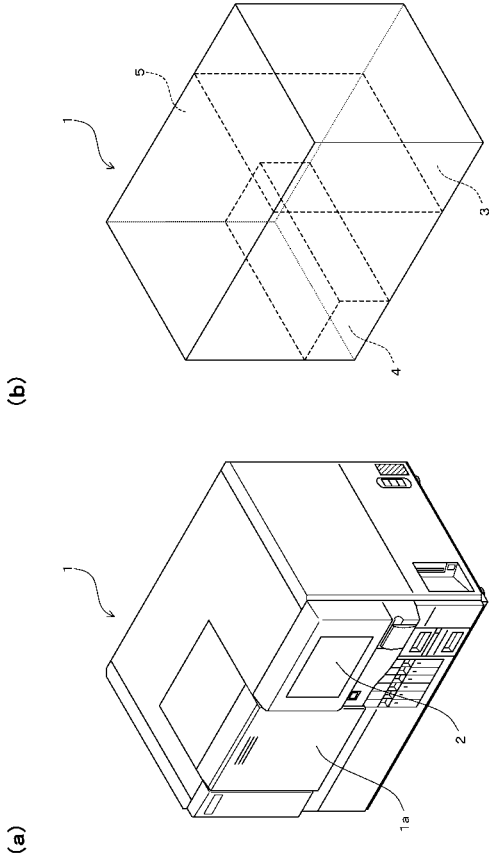
40

【符号の説明】

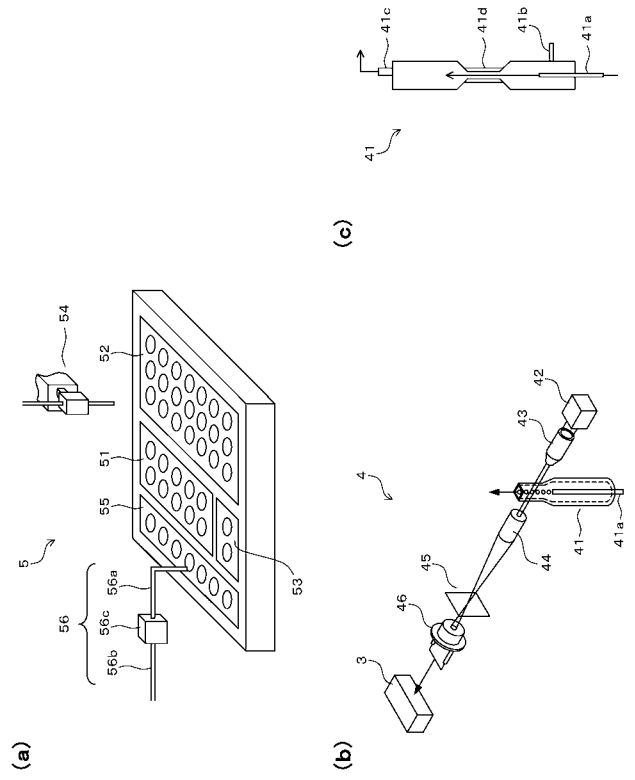
【0108】

- 1 ... 生体試料分析装置(免疫測定装置)
- 21 ... 設定画面(設定手段)
- 3 ... 制御部
- 4 ... 測定部(検出部)
- 5 ... 試料調製部

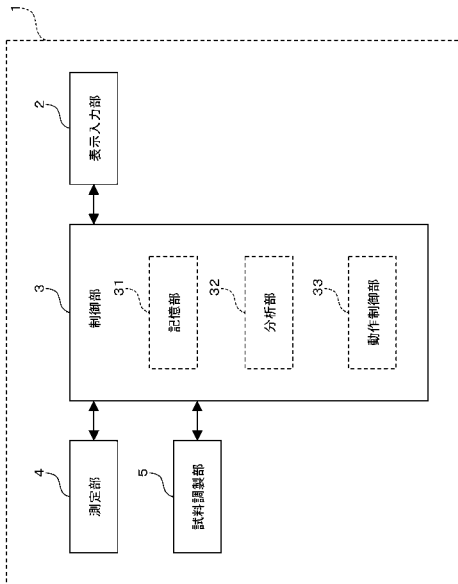
【 図 1 】



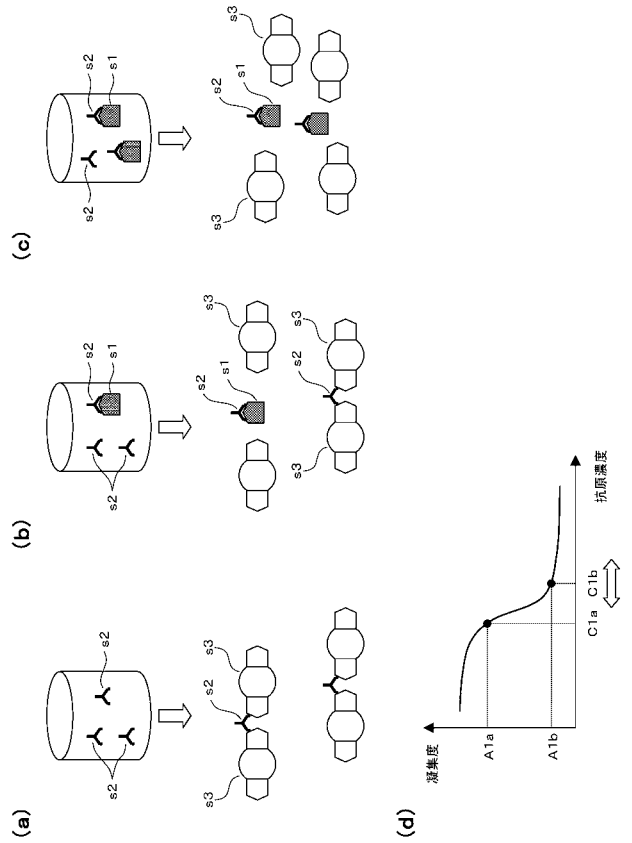
【 図 2 】



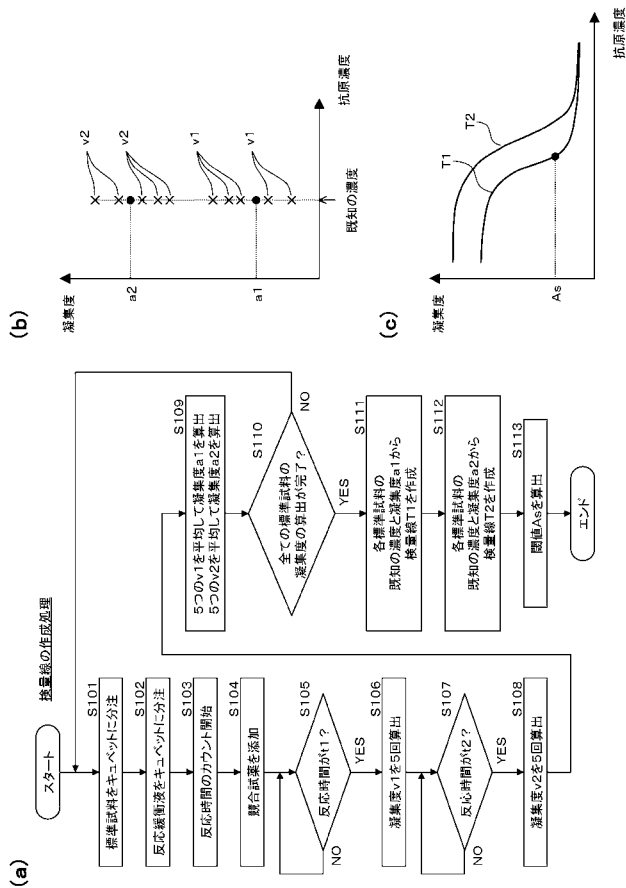
【 図 3 】



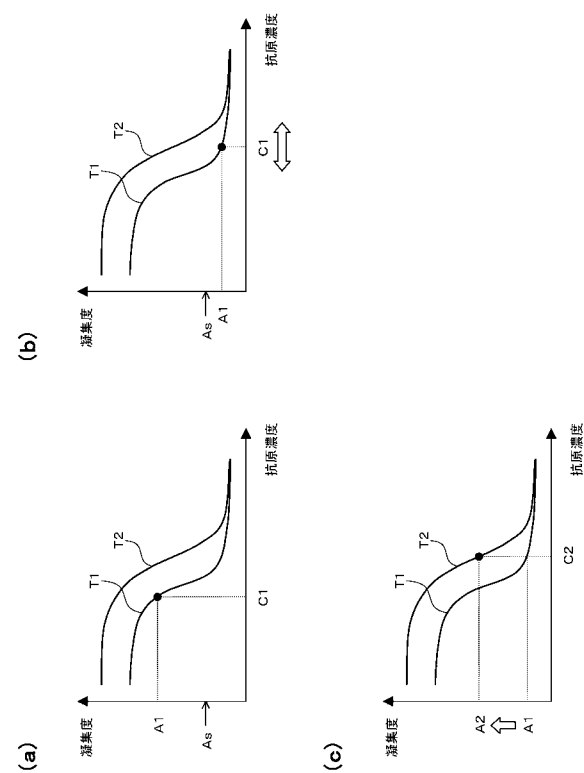
【 図 4 】



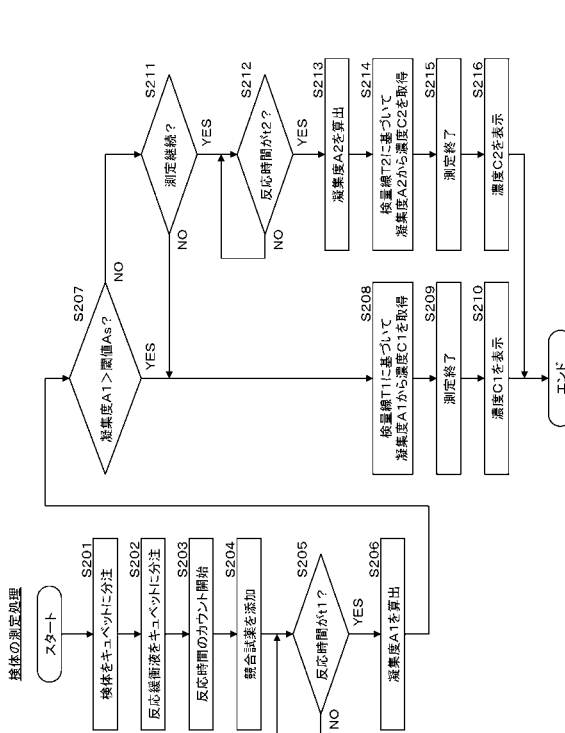
【図5】



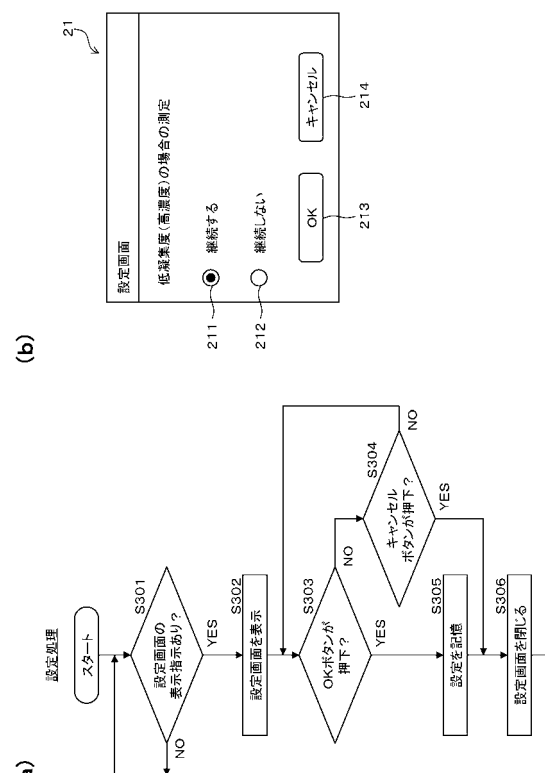
【図7】



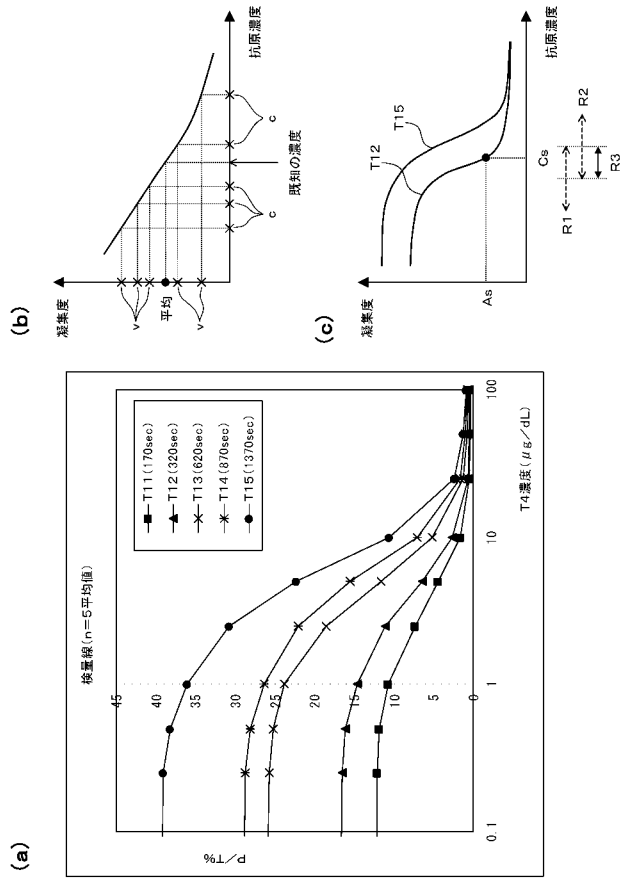
【図6】



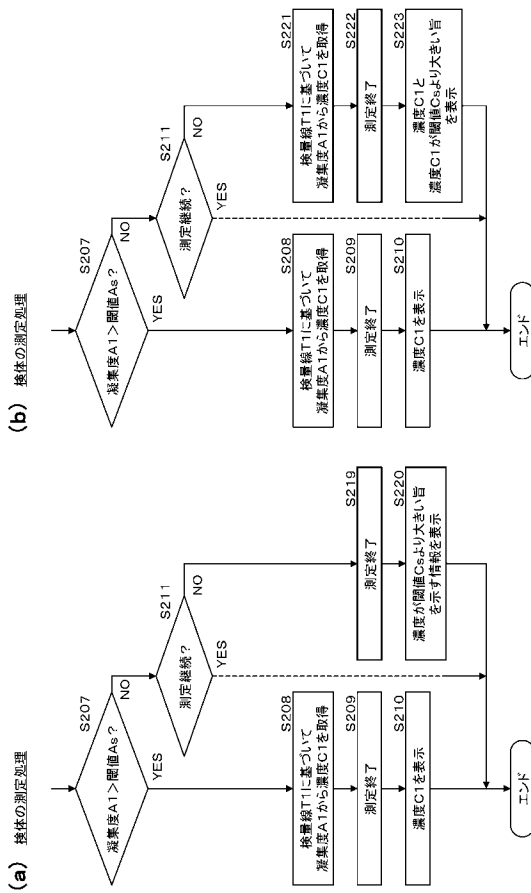
【図8】



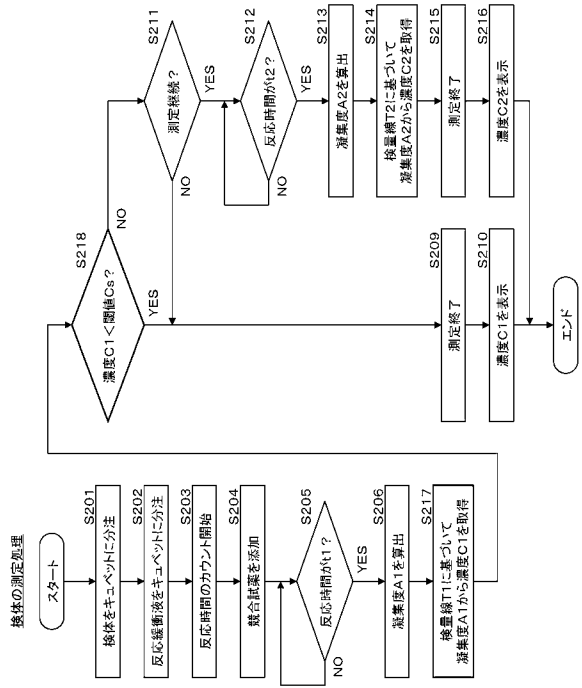
【 図 9 】



【 図 11 】



【 図 10 】



专利名称(译)	免疫测定方法和免疫测定装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP2014122851A</a>	公开(公告)日	2014-07-03
申请号	JP2012279949	申请日	2012-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	希森美康株式会社		
申请(专利权)人(译)	希森美康公司		
[标]发明人	吉川 景子 越村 直人		
发明人	吉川 景子 越村 直人		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/543 G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.Z G01N33/53.T		
代理人(译)	柴野Seimiyabi		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

解决的问题：减少用于制备校准曲线所需的校准剂和试剂的使用量，并减少用于制备校准曲线所需的使用者的工作量，以及一种免疫测定装置。提供解决方案：在制备过程中，将创建在第一反应时间中创建的第一校准曲线和在比第一反应时间长的第二反应时间中创建的第二校准曲线。。在获取步骤中，获取与自准备测量样本起经过第一反应时间之后的测量目标的浓度有关的预定参考信息。当参考信息是指示测量对象的浓度小于预定阈值的信息时，基于第一校准曲线获得的浓度被输出作为测量结果。当参考信息是指示测量目标的浓度等于或高于阈值的信息时，基于第二校准曲线获得的浓度被输出作为测量结果。[选择图]图6

