

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3647105号

(P3647105)

(45) 発行日 平成17年5月11日(2005.5.11)

(24) 登録日 平成17年2月18日(2005.2.18)

(51) Int. Cl.⁷

F I

GO 1 N 35/00

GO 1 N 35/00

C

GO 1 N 31/22

GO 1 N 35/00

F

GO 1 N 33/50

GO 1 N 31/22

GO 1 N 33/50

Z

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平7-303884
 (22) 出願日 平成7年10月26日(1995.10.26)
 (65) 公開番号 特開平9-127122
 (43) 公開日 平成9年5月16日(1997.5.16)
 審査請求日 平成14年10月25日(2002.10.25)

(73) 特許権者 000141897
 アークレイ株式会社
 京都府京都市南区東九条西明田町57番地
 (74) 代理人 100098969
 弁理士 矢野 正行
 (72) 発明者 加藤 茂
 京都府京都市南区東九条西明田町57番地
 株式会社京都第一科学内

審査官 遠藤 孝徳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析方法及び分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

検体と試薬との反応を検出し、それを既知濃度の物質と試薬との反応結果に基づいて作成された検量線と照合して、検体中の成分を検出する分析方法において、

基準機を定め、その基準機と同等の機能をもつ分析装置をユーザー機とするとき、

試薬の検査時に基準機を用いて検量線の補正式(1)を作成し、作成された補正式(1)データ、試薬の劣化定数及び検査日をデータ記憶媒体に格納しておき、

校正時にユーザー機を用いて補正式(2)を作成するとともに、前記データ記憶媒体に格納された劣化定数及び検査日を読み取り、作成された補正式(2)データ、検査日から校正日までの経過日数及び前記劣化定数から、検査時のものと推定されるユーザー機の補正式(3)を演算し、

補正式(1)と補正式(3)とから、基準機とユーザー機との機差を補正する関係式(4)を演算してユーザー機に記憶させ、

検体の実測時には、前記データ記憶媒体に格納された補正式(1)データ、劣化定数及び検査日を読み取り、補正式(1)データ、検査日から現在までの経過日数及び前記劣化定数から、現在のものと推定される基準機の補正式(5)を演算し、

ユーザー機の未補正測定値を関係式(4)に代入することにより機差を解消する一次補正をし、さらに補正値を補正式(5)と照合することにより試薬の経時変化を解消する二次補正をし、二次補正値を検出値として出力することを特徴とする分析方法。

【請求項2】

検体と試薬との反応を検出し、それを既知濃度の物質と試薬との反応結果に基づいて作成された検量線と照合して、検体中の成分を検出する分析装置において、

基準機を定め、その基準機と同等の機能をもつ分析装置をユーザー機とすると、
試薬の検査時に基準機を用いて作成された検量線の補正式(1)データ、試薬の劣化定数及び検査日を格納したデータ記憶媒体と、

データ記憶媒体に格納された情報を受け取るデータ受け取り手段と、
校正時の補正式(2)データもしくは補正式(1)データ、検査日から校正日もしくは現在までの経過日数及び前記劣化定数から、検査時のものと推定されるユーザー機用補正式(3)もしくは現在のものと推定される基準機用補正式(5)を演算するとともに、補正式(1)と補正式(3)とから、基準機とユーザー機との機差を補正する関係式(4)を演算する演算手段と

10

補正式(3)、関係式(4)及び補正式(5)を更新可能に記憶する記憶手段と、
検体の実測時に、未補正測定値を関係式(4)に代入することにより機差を解消する一次補正をし、さらに補正值を補正式(5)と照合することにより試薬の経時変化を解消する二次補正をし、二次補正值を検出値として出力する出力手段とを備えたことを特徴とする分析装置。

【請求項3】

データ記憶媒体が磁気カードであって、データ受け取り手段が磁気カードリーダーである請求項2に記載の分析装置。

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、データ記憶媒体によって校正する分析方法及び分析装置に属する。この分析装置は、血液等の検体中の特定成分を定量分析するために好適に利用されうる。

【0002】

【従来の技術】

検体を呈色試薬等の測定試薬と反応させ、試薬の変化、例えば変色の程度を光学的に測定し、それを既知濃度の物質との反応による測定試薬の変化量に基づいて作成された検量線と照合して、検体中の成分を検出する分析装置が、臨床化学検査をはじめ各種分析・検査分野で汎用されている。

30

【0003】

この種の分析装置において、試薬については、常に同じものができるとは限らないし、試薬のロット間差もある。そこで、ユーザーが新ロットの試薬を購入する度に、その試薬とユーザーの分析装置とで既知濃度の物質を測定して、その既知濃度と出力値とから試薬のロット毎の検量線を作成して装置に記憶させることが行われる。例えば高濃度標準液と低濃度標準液のように通常2種類の物質が測定され、両測定値を直線で結んで検量線を作成し、装置に挿入可能な磁気ディスク、磁気カードなどの磁気媒体に一次式として記憶させる。この操作は、手間がかかるので、試薬のロット毎の検量線情報を格納した磁気媒体を装置メーカーが作成し、その磁気媒体を試薬出荷時に添付することが多い。あるいは、少なくとも2種類以上の検量線を装置に内蔵されたRAM等の記憶部に記憶させておき、どの検量線を使用するかという情報を試薬のロット毎に試薬に添付し、装置のキーボードなどの情報入力手段を用いてユーザーが検量線を指定する。

40

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、試薬は経時変化を起こすので、出荷時に作成される検量線情報だけでは、時間の経過とともに分析精度が低下する。また、ロット毎の検量線もしくは補正式を試薬に添付するのは、装置メーカーに負担となる。さらに、同じ設計仕様の分析装置でも個々の装置間で機差があり、しかも機差は純粋にハードな面だけではなく、試薬と一緒に使用して始めて発現する要素があるので、機差に伴う測定誤差を装置メーカー側が直接補正することはできない。

50

【0005】

それ故、この発明の目的は、試薬のロット間差のみならず、試薬の劣化等の経時変化及び装置の機差を容易且つ自発的に校正できる分析方法並びに分析装置を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

その目的を達成するために、この発明の分析方法は、

分析装置を用いて、検体と測定試薬（以下、「試薬」という。）との反応を検出し、それを既知濃度の物質と試薬との反応結果に基づいて作成された検量線と照合して、検体中の成分を検出する分析方法において、以下の特徴を備える。

10

【0007】

校正の基準となる基準機を定め、その基準機と同等の機能をもつ分析装置（以下、「ユーザー機」という。）をユーザー機とする。

そして、先ず基準機により試薬のロット情報を設定する。即ち試薬の検査時に基準機を用いて、あるロットの試薬の検量線の補正式(1)を作成し、作成された補正式(1)データ、試薬の劣化定数及び検査日を磁気カードや磁気ディスク等のデータ記憶媒体に格納しておく。これは通常、装置メーカーが行う。そのロットの試薬は、データ記憶媒体とともにユーザーに出荷される。

【0008】

その後、基準機とユーザー機との機差を求め、これをユーザー機に記憶させる。具体的には校正時（通常はユーザーの購入直後の初回校正時であるが、2回目以降の校正時でもよい）にユーザー機を用いて当該ロットの補正式(2)を作成するとともに、前記データ記憶媒体に格納された劣化定数及び検査日を読み取り、作成された補正式(2)データ、検査日から校正日までの経過日数及び前記劣化定数から、検査時のものと推定されるユーザー機の補正式(3)を演算する。これは通常、ユーザー側で行われる。以下の操作も同様である。

20

【0009】

通常、補正式(1)の作成に使用された既知濃度物質は装置メーカーに保管されており、他方補正式(2)の作成時に使用された既知濃度物質はユーザー専用であるから、両物質のロットが異なることがある。しかし、既知濃度物質は事前に精度の高い別の分析方法で分析されたものであるから、そのロット間差を無視することができる。従って、補正式(3)がユーザー機の検査時のものであるとの推定は成り立つ。してみれば、補正式(1)及び補正式(2)は、ともに同一ロットの試薬の検査時の値であり、両者の差異は機差のみである。そこで、補正式(1)と補正式(3)とから、基準機とユーザー機との機差を補正する関係式(4)を演算してユーザー機に記憶させる。

30

【0010】

ユーザー機による検体の実測時には、前記ロット情報及び機差に基づいてユーザー機の未補正測定値をユーザー機にて補正する。即ちデータ記憶媒体に格納された補正式(1)データ、劣化定数及び検査日を読み取り、補正式(1)データ、検査日から現在までの経過日数及び前記劣化定数から、現在のものと推定される基準機の補正式(5)を演算し、

40

ユーザー機の未補正測定値を関係式(4)に代入することにより機差を解消する一次補正をし、さらに補正値を補正式(5)と照合することにより試薬の経時変化を解消する二次補正をする。そして、二次補正値を検出値として出力する。

【0011】

従って、この発明の分析方法を実施するために適切な分析装置は、データ記憶媒体に格納された情報を受け取るデータ受け取り手段と、上記各演算を行うCPU等の演算回路と、補正式(3)、関係式(4)及び補正式(5)を更新可能に記憶するRAM等の記憶手段と、検出値を電気信号などとして出力する出力回路とを備える。

【0012】

この発明の分析方法によれば、試薬の検査時に、試薬のロット情報を格納したデータ記憶

50

媒体を試薬に添付するので、試薬のロット間差が解消される。加えて、関係式(4)に基づいて全ての値が基準機に集約されるので機差が解消され、補正式(5)に基づいて試薬の経時変化が解消される。従って、装置メーカーに負担がかかることなく、ユーザーにとっても容易に高精度の分析を行うことができる。補正式(1)(2)(3)(5)及び関係式(4)は、新たなデータ記憶媒体に格納された情報が読みとられるまでは、装置に記憶されているので、同一測定項目を同一ロットの試薬で測定する場合は、改めてデータ記憶媒体を読みとることなく、そのまま測定すればよい。

【0013】

なお、データ記憶媒体に格納された情報を受け取る手段としては、ユーザー機に磁気カードリーダーやディスクドライブを備えておいて磁気カード、フロッピーディスク等を装置メーカーがユーザーに供給するのが一般的であるが、データ記憶媒体とユーザー機とが電話回線等で接続されている場合には、オンラインで受信して同様に処理できる。

10

【0014】

【発明の実施の形態】

この発明の実施の形態を図面とともに説明する。図1は分析装置の1実施態様を示すシステム構成図、図2は既知濃度の物質(以下、「キャリブレータ」という。)による補正式を示すグラフ、図3は初回校正による機差補正係数の算出方法を示すフローチャート、図4は新ロット試薬で測定する場合の演算回路の実行順序を示すフローチャートである。

【0015】

分析装置は、検体と試薬との反応を検出し、それをキャリブレータと試薬との反応結果に基づいて作成された検量線と比較して、検体中の成分を検出するものである。

20

【0016】

分析装置は、装置メーカーから提供される磁気カードに格納された情報を読みとる磁気カードリーダーと、磁気カードリーダーにて読みとられた情報及び測光部から発せられる信号に基づいて各種演算処理を実行し、出力回路に伝達するCPU等の演算回路とを内蔵したコントローラーとを備える。コントローラーは、更に上記の情報及び演算結果を更新可能に記憶するRAMを内蔵している。

【0017】

分析装置は、さらにキャリブレータ又は検体と反応させるために試薬を配置する反応テーブルと、キャリブレータ又は検体を吸引ノズル等で採取し、反応テーブルに配置された試薬に滴下するサンプラーと、吸引ノズルの先端に付けられたピペットチップを自動交換するサンプルチェンジャーと、反応による試薬の変色の程度を光学的に測定する測光部と、演算回路からの入力信号を液晶ディスプレイ等の表示器又はプリンタに伝達して表示又は印字させる出力回路と、キーボードとを備える。

30

【0018】

この実施態様では、高濃度(YH)液と低濃度(YL)液との2種類のキャリブレータを用いて試薬及び分析装置を校正する。先ず校正の基準となる1つの装置を常に基準機と定め、その基準機と同等の機能をもちユーザーが保有する分析装置をユーザー機とする。

【0019】

[1] 分析方法の概略

校正を伴った分析方法を概略すると、次の通りである。

40

- 1 基準機による試薬出荷検査(実施日:D1)
- 2 検査情報の磁気カードへの入力
- 3 ユーザー機での初回校正(実施日:D2) = 機差の補正係数の算出
- 4 試薬ロットの補正(ロット変更時)
- 5 時系列の補正

以下、詳細に説明する。

【0020】

[2] 試薬検査データ

装置メーカーにて、検査すべき試薬を基準機の反応テーブルに置いて、サンプラーで物質

50

を採取し、試薬上に点着して反応させる。反応後の試薬の呈示色を測光部で測定し、測定値を演算処理して表示器に表示し又はプリンタに印字する。キャリブレーションとして低濃度(L)液及び高濃度(H)液の2種類を用いることにより、下記1～4の検量線の補正式(1)データを得る。キャリブレーション表示値とは、事前に精度の高い別の分析方法で得られた分析値である。Kは、試薬の1.5年あたりの劣化定数である。補正式(1)は、図2に $Y = A2X + B2$ で表されている。

【0021】

- 1 XL1: 検査時の基準機測定値(L)
- 2 XH1: 検査時の基準機測定値(H)
- 3 YL1: 検査時のキャリブレーション表示値(L)
- 4 YH1: 検査時のキャリブレーション表示値(H)
- 5 KL: 劣化定数(L, %/1.5y)
- 6 KH: 劣化定数(H, %/1.5y)

10

【0022】

[3] 検査情報の磁気カードへの入力

前述の1～6のデータ、検査日(D1)等の検査情報が磁気カードに入力される。磁気カードは、試薬に添付してユーザーに渡される。その情報は、校正時にユーザー機の磁気カードリーダーにて読みとられ、RAMに記憶される。

【0023】

[4] 初回校正による機差の補正係数の算出(図3)

1 ユーザー側でユーザー機を用いた初回校正によって次の補正式(2)データが得られる。補正式(2)は、図2に $Y = A0X + B0$ で表されている。

- XL2: 初回校正時のユーザー機測定値(L)
XH2: 初回校正時のユーザー機測定値(H)
YL2: 初回校正時のキャリブレーション表示値(L)
YH2: 初回校正時のキャリブレーション表示値(H)

20

【0024】

2 この時の試薬は検査時から(D2 - D1)日経過しているから、検査時におけるユーザー機測定値XL, XHは次のように推定される。

$$XL3 = XL2 / \{ 1 - (KL / 100 / (365 \cdot 1.5)) \cdot (D2 - D1) \}$$

$$XH3 = XH2 / \{ 1 - (KH / 100 / (365 \cdot 1.5)) \cdot (D2 - D1) \}$$

30

【0025】

3 上記データによって試薬検査時におけるユーザー機の推定補正式(3)を示す補正式 $Y = A1 \cdot X + B1$ が得られる。

$$A1 = (YH2 - YL2) / (XH3 - XL3)$$

$$B1 = YL2 - A1 \cdot XL3 \quad \text{又は} \quad B1 = YH2 - A1 \cdot XH3$$

【0026】

4 キャリブレーションは事前に精度の高い別の分析方法で分析されたものであるから、そのロット間差を無視することができる。従って、上記補正式はキャリブレーションのロットが変わっても保たれるので、検査時のキャリブレーションの表示値を代入して、ユーザー機での測定値を次のように推定する。

$$XL4 = (YL1 - B1) / A1$$

$$XH4 = (YH1 - B1) / A1$$

40

【0027】

5 この値は上記検査データと同一ロットの試薬を同一ロットのキャリブレーションで同時期に測定したユーザー機の結果であると認められるから、検査データとの差異は機差によるもののみである。そこで、磁気カードから読みとられたXL1とXH1(ユーザー機のRAMに記憶済)を用いて、基準機との機差を補正する関係式(4)(基準機 = ユーザー機 +)を演算できる。演算して得られた関係式(4)をRAMに記憶させる。

$$= (XH1 - XL1) / (XH4 - XL4)$$

50

$$= X L 1 - \quad \cdot X L 4$$

【 0 0 2 8 】

[5] 試薬ロットの補正 (図 4)

1 ユーザー機で測定された未補正測定値 $X 1$ (基準検量線による濃度換算値) は、関係式 (4) に代入されてまず機差を解消する一次補正がなされ $X 2$ となる。

$$X 2 = \quad \cdot X 1 +$$

【 0 0 2 9 】

2 磁気カードから読みとられた検査情報から、 $X 2$ が基準機での補正式 (1) と照合され $X 3$ となって、試薬のロット間差が解消される。

$$X 3 = A 2 \cdot X 2 + B 2$$

ただし $A 2 = (Y H 1 - Y L 1) / (X H 1 - X L 1)$

$$B 2 = Y L 1 - A 2 \cdot X L 1$$

【 0 0 3 0 】

[6] 時系列の補正 (図 4)

1 前述の [5] 2 は検査時での校正に相当する。検体の実測時 (現在 : $D 3$) が検査時から ($D 3 - D 1$) 日経過している場合、試薬が経時変化しているため、実際には [5] 2 の演算は行われぬ。そして、磁気カードから読みとられた検査情報と現在までの経過日数 ($D 3 - D 1$) から演算して、現在の基準機による測定値 $X L 1'$ 、 $X H 1'$ を次のように推定する。

$$X L 1' = X L 1 \cdot \{ 1 - (K L / 100 / (365 \cdot 1.5)) \cdot (D 2 - D 1) \}$$

$$X H 1' = X H 1 \cdot \{ 1 - (K H / 100 / (365 \cdot 1.5)) \cdot (D 2 - D 1) \}$$

【 0 0 3 1 】

従って、基準機による現在のものと推定される補正式 (5) $Y = A 3 X + B 3$ が得られる。

ただし $A 3 = (Y H 1 - Y L 1) / (X H 1' - X L 1')$

$$B 3 = Y L 1 - A 3 \cdot X L 1'$$

これを R A M に記憶させる。

【 0 0 3 2 】

2 従って $X 2$ は補正式 (5) と照合して試薬の経時変化を解消する二次補正がなされて $X 3$ となる。

$$X 3 = A 3 \cdot X 2 + B 3$$

この $X 3$ を検出値として出力回路にて表示器又はプリンタに出力させる。こうして、試薬のロット間差、機差及び試薬の経時変化の全てが補正された値が得られる。装置メーカーが行うのは、試薬の検査情報の磁気カードへの格納だけであるから、その負担は少ない。また、ユーザーにとっても校正を行った後は、同一ロットの試薬である限り、自発的に経時変化の校正がなされ、ロットが変わっても磁気カードを分析装置に読ませるだけで良いので、負担にならない。しかも機差の補正がされるので、得られる検出値の精度が高い。

【 0 0 3 3 】

試薬の検査から測定までのフローチャートを図 5 に示す。

【 0 0 3 4 】

【 発明の効果 】

装置メーカー及びユーザーのどちらにも負担がかからず、試薬のロット間差、機差及び試薬の経時変化の全てが解消された高精度の検出値を得ることができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 この発明の分析装置の実施態様を示すシステム構成図である。

【 図 2 】 各補正式をあらわすグラフである。

【 図 3 】 校正により機差補正係数を算出する順序を示すフローチャートである。

【 図 4 】 新ロット試薬をユーザー機で測定する際の校正のための演算順序を示すフローチャートである。

【 図 5 】 試薬の検査から測定までの流れを示すフローチャートである。

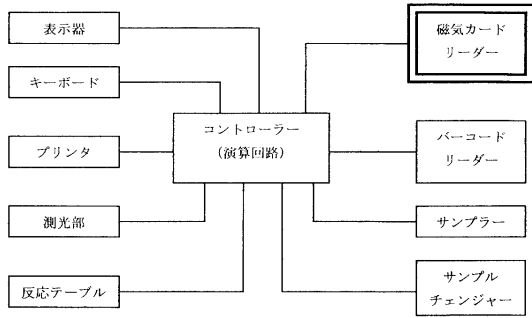
10

20

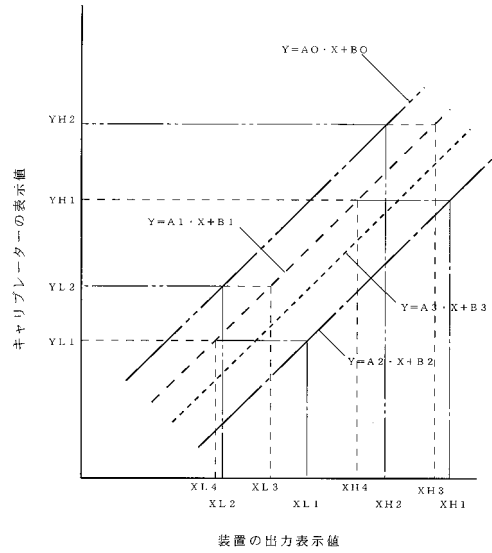
30

40

【 図 1 】

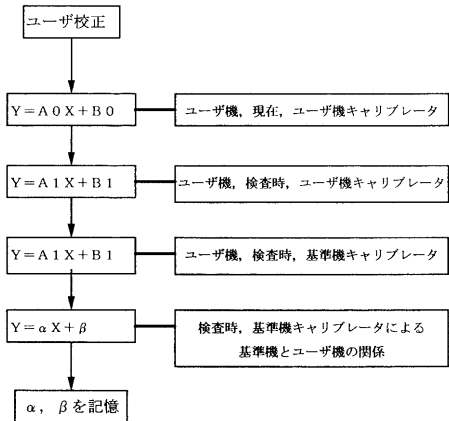


【 図 2 】



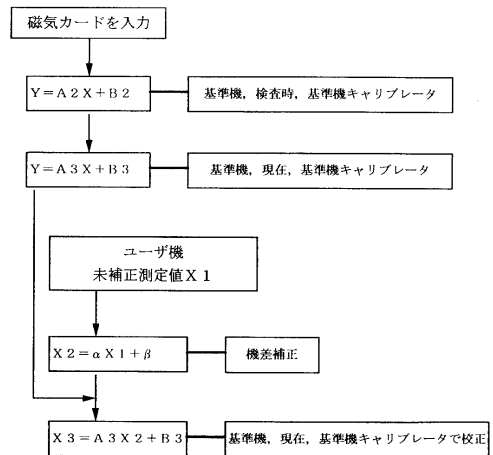
【 図 3 】

初回校正による機差補正係数の算出

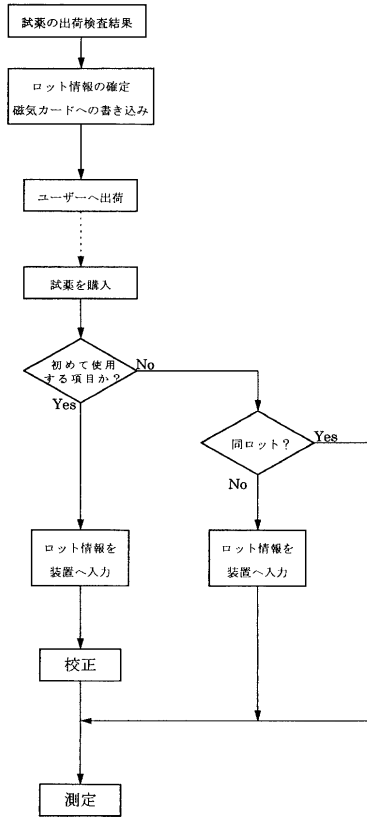


【 図 4 】

新ロット試薬を測定する場合



【図 5】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平5 - 264535 (JP, A)
特開平2 - 78958 (JP, A)
特開平6 - 27116 (JP, A)
特開平1 - 124747 (JP, A)
特開平6 - 308131 (JP, A)
特公平5 - 16745 (JP, B2)
特公平5 - 72548 (JP, B2)
特許第3504750 (JP, B2)
特開平7 - 110333 (JP, A)
特開平3 - 211643 (JP, A)
特開平2 - 216463 (JP, A)
特開昭63 - 132166 (JP, A)
特開平3 - 128439 (JP, A)
特開平3 - 262966 (JP, A)
特開平2 - 257065 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

G01N 35/00 - 35/10
G01N 31/00 - 31/22
G01N 33/48 - 33/98
JICSTファイル(JOIS)