

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3722600号
(P3722600)

(45) 発行日 平成17年11月30日(2005.11.30)

(24) 登録日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int. Cl.⁷

GO 1 N 33/543

F I

GO 1 N 33/543 5 8 1 J

GO 1 N 33/543 5 3 1

請求項の数 3 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平9-263930 (22) 出願日 平成9年9月29日(1997.9.29) (65) 公開番号 特開平11-101803 (43) 公開日 平成11年4月13日(1999.4.13) 審査請求日 平成15年9月19日(2003.9.19)</p>	<p>(73) 特許権者 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 100065248 弁理士 野河 信太郎 (72) 発明者 坂東 匡 神戸市中央区港島中町7丁目2番地の1 東亜医用電子株式会社内 審査官 加々美 一恵 (56) 参考文献 特開平05-215749(JP, A) (58) 調査した分野(Int. Cl.⁷, DB名) G01N 33/48-33/98</p>
--	--

(54) 【発明の名称】 免疫測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

測定対象の検体を収納する検体収納ユニットと、測定項目の試薬を収納する試薬収納ユニットと、前記検体と試薬の抗原抗体反応を行う反応ユニットと、前記検体収納ユニットに収納された検体と前記試薬収納ユニットに収納された試薬を分注するための分注ユニットとを備えた免疫測定装置において、
 前記試薬収納ユニットには確認用吸収液が収納されており、前記分注ユニットにより前記反応ユニットに分注された前記検体と試薬の抗原抗体反応の測定結果が所定範囲の場合に、前記分注ユニットにより前記検体、試薬および確認用吸収液を前記反応ユニットに分注し、吸収試験を行わせ、吸収試験の測定結果を予め設定された閾値と比較し、比較結果に基づいて特異反応か否かを判定する制御部を具備してなる免疫測定装置。

10

【請求項2】

前記吸収試験の測定結果が吸収率である請求項1に記載の免疫測定装置。

【請求項3】

前記比較結果が非特異反応の場合に、警告を表示する警告表示手段をさらに具備してなる請求項1又は2に記載の免疫測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は抗原抗体反応を利用する免疫測定装置に関し、さらに詳しくは、感染症項目の

20

ような高い確度を要する検査項目について測定する免疫測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

免疫検査は、通常、血液等の生体成分中の微量蛋白である腫瘍マーカーや感染症等に関連する検査項目について抗原抗体反応に基づく免疫検査を行い、この抗原抗体反応に特異的な反応から検体の免疫化学的判定を行う。免疫検査の方法には、ネフェロメータ法、放射線免疫測定法（RIA）、酵素免疫測定法（EIA）、免疫凝集測定法（CIA）が知られている。

生体成分は、多様な成分を含み個体差も大きいいため、本来の特異的な抗原抗体反応以外のいわゆる非特異反応が起こることがある。この非特異反応を抑制するために、反応系を様々な方法で調整することがなされているが、生体成分は多様性に富むため完全に非特異反応をなくすことはできない。

10

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

免疫検査における非特異反応を完全に抑制することはできないので、免疫検査の測定結果が陽性となった場合、この測定結果が本来の抗原抗体反応によるものか否かを確認することが好ましい。このため、測定対象となる抗原または抗体に対応する抗体または抗原を含む液（確認用吸収液）を検体に添加し抗原抗体反応を生じさせた試料に対して同じ免疫検査を行うことで当初の測定結果が本来の抗原抗体反応による結果であったのかを確認する方法が知られている。

20

しかし、この方法は、検体を再度分取して確認用吸収液と別途反応させねばならず手間がかかるため余り用いられていない。

【0004】

この発明の目的の1つは、吸収試験を通常検査とともに、迅速、容易かつ高精度で行い得る免疫測定装置を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

この発明によれば、測定対象の検体を収納する検体収納ユニットと、測定項目の試薬を収納する試薬収納ユニットと、前記検体と試薬の抗原抗体反応を行う反応ユニットと、前記検体収納ユニットに收容された検体と前記試薬収納ユニットに收容された試薬を分注するための分注ユニットとを備えた免疫測定装置において、前記試薬収納ユニットには確認用吸収液が収納されており、前記分注ユニットにより前記反応ユニットに分注された前記検体と試薬の抗原抗体反応の測定結果が所定範囲の場合に、前記分注ユニットにより前記検体、試薬および確認用吸収液を前記反応ユニットに分注し、吸収試験を行わせ、吸収試験の測定結果を予め設定された閾値と比較し、比較結果に基づいて特異反応か否かを判定する制御部を具備してなる免疫測定装置が提供される。

30

【0006】

すなわち、この発明は、最初の測定結果が陽性であるような場合に、吸収試験補足手段により前記検体収納ユニットから前記検体を再分取し、この検体と確認用吸収液を前記反応ユニットに供給し、吸収試験を行わせるよう構成されているので、最初の測定結果が抗原抗体反応に特異的な反応であったか否かを確認する吸収試験を自動的に行うことができる。したがって、何時確認が必要になっても迅速に対応でき、最初の測定結果、すなわち、通常検査の結果の正誤判定を確実かつ迅速に行うことができる。

40

【0007】

この発明における検体収納ユニットとは、血清や尿等の検体を入れる容器、例えばサンプルカップや採血管を複数収納できるユニットをさし、測定中でも容器に入れた検体を追加もしくは割り込める機能を備えることが好ましい。

【0008】

この発明における反応ユニットとは、免疫反応を制御するための機構部であって、一定の温度に保温する恒温部と一定の振盪を加える振盪部を備える。複数の検査を高速で行うた

50

めに、反応槽を多数備え、測定後の反応槽に対しては洗浄による再利用もしくは未使用の反応槽と交換する機能を備えることが好ましい。

【0009】

この発明における確認用吸収液とは、充分量の測定対象の検体の抗原または抗体に対応する量の抗体または抗原を含む溶液をいう。例えば、HBs抗原を測定する際は、HBs抗体を充分に含む液を指し、HBs抗体を測定する際は、HBs抗原を充分に含む液を指す。

【0010】

この発明における吸収試験とは、確認用吸収液及びその対照液（確認用吸収液の溶媒）とについてそれぞれ検体と抗原抗体反応をさせてから通常の測定を行い、得られた吸収値及び対照値から吸収率を求めてその検体の測定結果が本来の特異的な抗原抗体反応によるものか否かを確認する方法を指す。この方法は確認試験、中和試験とも呼ばれることもある。

10

【0011】

この発明における「検体の測定結果が所定範囲の場合」とは、カットオフの値から弱陽性の値で範囲を設定することが好ましいが、場合によっては全ての陽性やカットオフ以下の値を含むことが任意に設定できる。但し、最小感度以下の反応が見られない値を含むことはこの試験の性質上意味がない。

【0012】

この発明における分注ユニットには、検体収納ユニットに収納された検体を分取し、反応ユニットへ相対移動して分取した検体を分注し、確認用吸収液を分取し、反応ユニットへ相対移動して分取した確認用吸収液を分注することができるピペットが挙げられる。このピペットには、洗浄液を給排してピペットの内外を洗浄するための洗浄機構を具備するものが好ましい。

20

【0013】

吸収試験の測定結果に基づいて、前記比較結果が非特異反応の場合に、警告を表示する警告表示手段をさらに具備することにより、最初の測定結果は確認されるべきものであることが知らされ、他の検体と容易に識別することができる。

この警告表示手段には、LCD等の表示画面上でのサイン点灯、点滅あるいはブザー、ピープ音の報知を行う表示手段と報知手段が一体になったものが挙げられる。

30

【0014】

吸収試験の測定結果に基づいて検体の測定結果を訂正表示する訂正表示手段をさらに具備することにより、最初の測定結果が吸収試験により覆された場合に、最初の測定結果と吸収試験の前記結果の双方が残ることによる混同を避けることができる。

訂正表示手段としては、例えば、LCD等の表示画面が挙げられ、この表示画面上での測定結果の差し替え操作が自動的に行われることにより、通常検査値に非特異的の反応が介在して誤った結果を示していることを、より確実に、かつ通常検査値が得られた他の検体とは明確に区別して操作者に表示できる。警告手段には、表示画面上でのサイン点灯、点滅あるいはブザー、ピープ音の報知が挙げられる。

【0015】

40

【発明の実施の形態】

以下、図に示す実施の形態に基づいてこの発明を詳述する。なお、これによってこの発明が限定されるものではない。

図1は、この発明の一つの実施形態による免疫測定装置10の概略構成を示す。免疫測定装置10は、検出ユニット1と、反応ユニット2と、検体、反応試薬類及び確認用吸収液等を分注する分注ユニット3（検体液、反応試薬及び確認液の供給手段を兼ねる）と、試薬類を設置する試薬収納ユニット4と、検体を設置する検体収納ユニット5とから主に構成される。

【0016】

検出ユニット1は、フローセル11と、フローセル11を通過する反応試料を測定する光

50

学系 1 2 と、反応ユニット 2 から分注された反応試料をフローセル 1 1 に導入するためのチャンバ 1 3 とからなる。光学系 1 2 は、フローセル 1 1 を間にして対向するレーザー光源 1 4 及び受光素子を有する光電変換部 1 5、AD 変換部 1 6、解析計数部 1 7、濃度変換部 1 8 及び表示部 1 9 からなる。警告表示手段及び訂正表示手段としての表示部 1 9 は、LCD、印字部及びピープ音源を有する。フローセル 1 1 とチャンバ 1 3 とはシース液供給用の配管 2 1 で接続され、配管 2 1 にはシース液供給口部 2 2、排出口部 2 3、シリンジポンプ 2 4 及び複数の制御弁 2 5 が介接されている。

【 0 0 1 7 】

反応ユニット 2 は、複数の反応槽が配列された反応プレート 2 6 と、反応プレート 2 6 を載置可能な反応トレイ 2 7 と、反応プレート 2 6 を反応トレイ 2 7 へ搬入可能なトレイ搬送部 2 8 とからなる。反応トレイ 2 7 は、その上部に搬入された反応プレート 2 6 に収納された試料にインキュベーションを施すための図示しない恒温ヒータと、さらに反応、振盪攪拌する図示しない攪拌部を備える。

10

【 0 0 1 8 】

分注ユニット 3 は、反応プレートキャッチャー 3 0 と、ピペット 3 1 と、ピペット 3 1 をテーブル上で X Y 軸方向に移動させる X Y 移動手段 3 2 とからなる。反応プレートキャッチャー 3 0 とピペット 3 1 は、Z 軸方向に移動可能な Z 移動手段 3 7 を備え、この Z 移動手段 3 7 を介して X Y 移動手段 3 2 に取り付けられている。ピペット 3 1 の一端は可撓性チューブ 3 3 を介して分注用シリンジ 3 4 に接続され、このチューブ 3 3 には制御弁 3 5 を備えたシース液供給口部 3 6 が分岐している。分注用シリンジ 3 4 を駆動すると、シース液供給口部 3 5 からチューブ 3 3 内に供給されたシース液が検体液の分注を可能にする

20

【 0 0 1 9 】

試薬収納ユニット 4 は、緩衝液、ラテックス試薬（反応試薬）、確認用吸収液、確認用対照液及び検体希釈液等の試薬類をピペット 3 1 が分注可能なように、それぞれの容器に収納して配設され、これら試薬類を保冷する図示しない保冷手段を下方に備えている。検体収納ユニット 5 は、検体用の容器であるサンプルカップ 5 1 a 及び採血管用のサンプルラックを複数収納できるように構成され搬送ラック 5 2 により水平移動が可能である。これらは測定中に容器単位もしくはサンプルラック単位で追加もしくは割り込みができるようになっている。

30

【 0 0 2 0 】

前記した各機構の入出力部は、後述する制御部と接続されている。図 2 は、免疫測定装置 1 0 の制御ブロック構成図である。

免疫測定装置 1 0 は、CPU、ROM、RAM、タイマー、カウンター等を有するマイクロコンピュータを含む制御部 6 を備える。制御部 6 には、図示しないキー入力部 6 1、表示部 1 9、シリンジポンプ 2 4、制御弁 2 5、トレイ搬送部 2 8、X Y 移動手段 3 2、分注用シリンジ 3 4、制御弁 3 5、Z 移動手段 3 7、搬送ラック 5 2 の各入出力部が接続されている。

【 0 0 2 1 】

図 3 のフローチャートに基づき免疫測定装置 1 0 の動作の一例を説明する。以下の動作は制御部 6 の指令により制御される。

40

ステップ S 1 において初期設定がなされた後、ステップ S 2 でオーダーが入力されているか否かを判断する。検査のオーダーが入力されていると判断した場合は、ステップ S 3 に移行する。ステップ S 3 では、ピペット 3 1 を移動させるとともに分注用シリンジ 3 4 を駆動して、サンプル 5 1 の検体用サンプルカップ 5 1 a から反応プレート 2 6 の反応槽 2 6 a へ検体 1 0 μ l を分注する。

【 0 0 2 2 】

次に、ステップ S 4 では、ピペット 3 1 を移動させるとともに分注用シリンジ 3 4 を駆動して、試薬収納ユニット 4 の緩衝液 8 0 μ l を検体が収容された前記反応槽 2 6 a へ分注する。

50

次に、ステップS 5では、ピペット3 1を移動させるとともに分注用シリンジ3 4を駆動して、試薬収納ユニット4のラテックス試薬1 0 μ lを前記反応槽2 6 aに添加する。このラテックス試薬の添加により抗原抗体反応が開始される。なお、上記試薬等が加えられた検体を以下において反応試料と呼ぶ。

【0 0 2 3】

次に、ステップS 6では、前記検体及び試薬が収納された反応プレート2 6に1 5分のインキュベーションを施す。このインキュベーションの後、ステップS 7に移行してピペット3 1を移動させるとともに分注用シリンジ3 4を駆動し反応槽2 6 a内の反応試料1 9 μ lをチャンバ1 3に分注する。チャンバ1 3にはシリンジポンプ2 4により予め9 5 0 μ lのシース液が充填されており、このシース液により反応試料は5 1倍に希釈されることになる。反応試料は希釈されることで抗原抗体反応を停止させるとともに測定に適切な粒子濃度に調整される。

10

【0 0 2 4】

次に、この測定用に希釈された試料をシリンジポンプ2 4によりフローセル1 1に圧送し、フローセル1 1を通過する凝集ラテックス粒子を光学系1 2で測定する。測定された凝集率(P / T)を換算した値が表示部1 9に表示される(ステップS 8 ~ 9)。

このステップを詳しく述べると、抗体を結合したラテックスと検体中の抗原との反応により、抗原の量に応じた凝集ラテックスを形成し、このラテックス粒子を一行に並べてフローセルを通過させる際、レーザー光をラテックス粒子に照射して前方散乱光を生じさせる。この前方散乱光を光電変換してパルスとして捉え、ラテックス粒子の大きさや数を反映した粒度分布を得た後、凝集ラテックス粒子数Pと未凝集ラテックス粒子数Mから、P / (P + M)を演算し、予め得られた検量線から検体中の抗原濃度を得る。

20

【0 0 2 5】

次に、ステップS 1 0において凝集率に基づく測定値が所定範囲にあるか否かを判断する。すなわち、得られた抗原濃度を予め設定された所定の抗原濃度範囲と対照することによって陽性あるいは陰性の判定をおこなう。測定値が所定範囲にあると判断した場合は、ステップS 1 1以降の吸収試験を実施する。なお、この吸収試験は、陽性判定となった検体に確認用吸収液を添加した吸収試料についてその吸収測定値を得る工程(ステップS 1 1 ~ 1 8)と、同じ検体に確認用対照液を添加した対照試料についてその対照測定値を得る工程(ステップS 1 9 ~ 2 6)とを並行しておこない、これらから確認検査用閾値としての吸収率を算出するものとする。なお、確認用対照液を用いるステップは省略して確認用吸収液を用いる工程のみでも構わない。

30

【0 0 2 6】

まずステップS 1 1では、ピペット3 1を移動させるとともに分注用シリンジ3 4を駆動して、サンプル5 1の前記検体9 0 μ lを反応プレート2 6の反応槽2 6 bへ確認用検体として分注する。

次に、ステップS 1 2では、ピペット3 1を移動させるとともに分注用シリンジ3 4を駆動して、試薬収納ユニット4の確認用吸収液1 0 μ lを前記反応槽2 6 bへ分注する。

次に、ステップS 1 3では、反応プレート2 6に収納された確認用反応試料を反応温度4 5、反応時間約1 0分でインキュベーションを施す。

40

【0 0 2 7】

さらに、ステップS 1 3ではピペット3 1を駆動して反応プレート2 6の反応槽2 6 bに収納された確認用反応試料1 0 μ lを別の反応槽2 6 cへ分注する。さらに、ステップS 1 4においてピペット3 1を駆動して試薬収納ユニット4の緩衝液8 0 μ lを、確認用反応試料1 0 μ lが収容された前記反応槽2 6 cへ分注する。

次に、ステップS 1 5では、反応プレート2 6に収納された確認用反応試料を反応温度4 5、反応時間約1分でプレインキュベーションを施す。これにより、反応試料に含まれる非特異反応を惹起する因子は吸収・緩衝される。

【0 0 2 8】

次に、ステップS 1 6では、XY移動手段3 2及びZ移動手段3 7によりピペット3 1を

50

移動させるとともに分注用シリンジ34を駆動して、試薬収納ユニット4のラテックス試薬10 μ lを前記反応槽26c内の確認用反応試料に添加する。このラテックス試薬の添加により抗原抗体反応が開始される。なお、反応試料に添加される確認検査用試薬の量は、検査項目に応じて変更される。

次に、ステップS17では、反応プレート26に収納された確認用反応試料を反応温度45、反応時間約15分でインキュベーションを施す。これにより、確認用反応試料に含まれる抗原は特異反応によりすべて抗体と結合し凝集を作る。このインキュベーションの後、ステップS18に移行し確認用反応試料測定を行う。

【0029】

吸収値を得ると並行して進められる対照試料測定を行う工程では、まずステップS19において、ピペット31を移動させるとともに分注用シリンジ34を駆動して、サンプル51の前記検体90 μ lを対照用検体として分注する。ステップS20では、分注用シリンジ34を駆動して試薬収納ユニット4の確認用対照液10 μ lを反応プレート26の反応槽26dへ分注する。次に、ステップS21において反応プレート26の反応槽26dに収納された対照試料10 μ lを別の反応槽26eへ分注する。以後のステップS22からステップS26においては、前記した吸収値を得ると同じ動作を行わせる。

【0030】

次に、ステップS27において吸収値及び対照値(U/ml)を算出する。

なお、吸収値及び対照値を求めるための光学的免疫検出ユニット1の動作について述べると、まず、シース液をシリンジポンプ24によりフローセル11に圧送し、フローセル11を通過するラテックス・抗原凝集体あるいはラテックス・抗体凝集体の粒子の大きさを光学系12で測定する。光学系12では、測定された粒子の凝集度を予め作成された検量線で濃度に換算する。

得られた吸収値及び対照値から吸収率A(%)を算出する。吸収率A(%)は、以下の式で求められる。

【0031】

【数式1】

吸収率A(%) = (対照値 - 吸収値) / 対照値 × 100

対照液を用いる実験を省略した場合は、検体測定値を用いて以下の式で求められる。

吸収率A(%) = (検体測定値 - 10 / 9 × 吸収値) / 検体測定値 × 100

【0032】

次に、ステップS28に移行し吸収率A(%)と、予め設定された閾値と比較する。この閾値は各測定項目の確認用吸収液の吸収性能によって設定される。例えば、図4の場合、吸収率A(%)が70(%)以上の場合は、測定物質が吸収されたと判定されて抗体陽性であるとみなし、30(%)未満の場合は、測定物質が吸収されないと判定されて抗体陰性であるとみなし得るような指標となる閾値である。

【0033】

ステップS28において吸収率A(%)が70(%)以上の場合は、ステップS29に移行し通常検査においては特異的反応であったと判定する。

一方、ステップS28において吸収率A(%)が70(%)未満の場合は、ステップS30に移行し通常検査において非特異的反応が介在した可能性があるとして表示部19における通常検査値の表示を点滅させて警告をおこなう。特に、30(%)未満の場合は、通常検査の値が誤りであるとして、通常検査の結果を修正する旨の警告を行う。

【0034】

このように、上記の実施形態では、通常検査値が所定範囲の値を示すとして直ちに分注ユニット3により検体を再分取して確認用吸収液を供給して確認検査を自動的に行い、それによって通常検査における非特異的反応の有無を確認することができるので、通常検査結果の正・誤の判定を確実かつ迅速に行うことができる。

【0035】

【発明の効果】

10

20

30

40

50

この発明の免疫測定装置によれば、最初の測定結果が所定範囲であるような場合に、制御部が分注ユニットにより検体を再分取し、吸収試験を行わせ、吸収試験の測定結果を予め設定された閾値と比較し、比較結果に基づいて特異反応か否かを判定するよう構成されているので、最初の測定結果が特異的な抗原抗体反応であったか否かを確認する吸収試験を通常検査と並行して自動的に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の一つの実施形態による免疫測定装置の概略構成図。

【図2】図1の免疫測定装置の制御ブロック図。

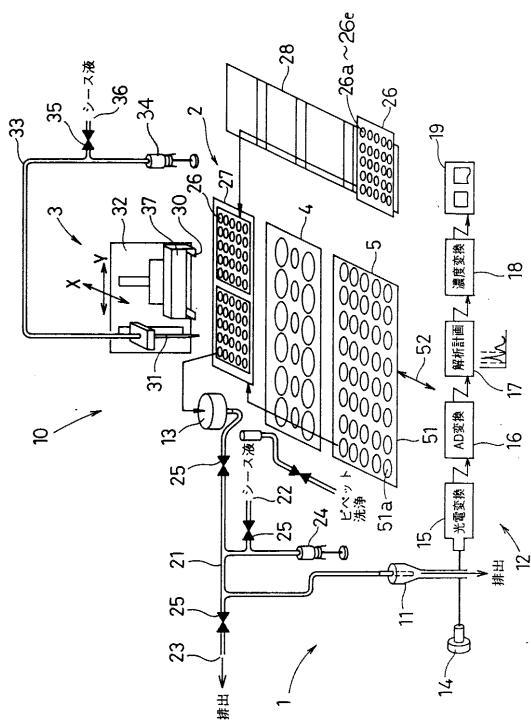
【図3】図1の免疫測定装置の動作を説明するフローチャート。

【図4】確認用吸収液の吸収性能の一例を示す図。

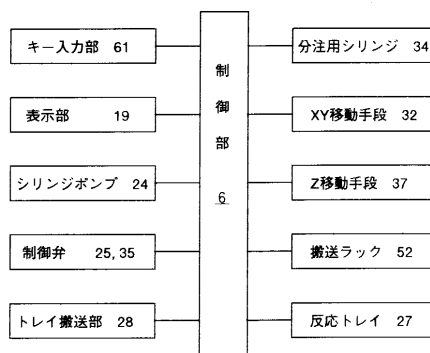
【符号の説明】

- 1 検出ユニット
- 2 反応ユニット
- 3 分注ユニット
- 4 試薬収納ユニット
- 10 免疫測定装置
- 31 ピペット

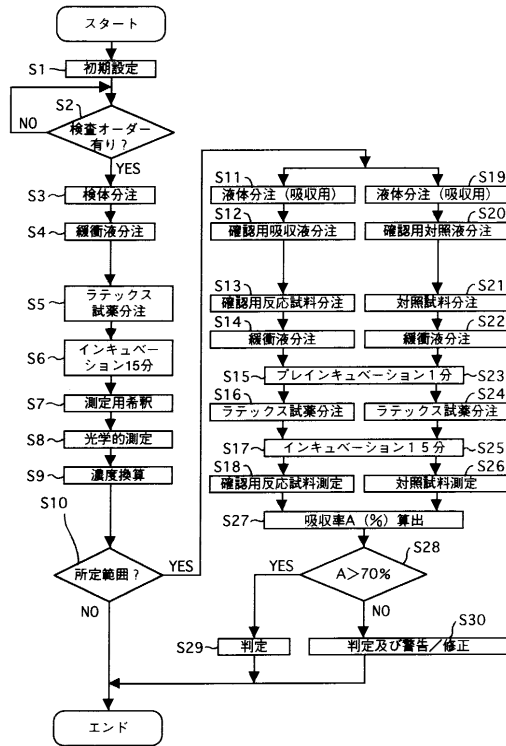
【図1】



【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】

