

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4246633号
(P4246633)

(45) 発行日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(24) 登録日 平成21年1月16日(2009.1.16)

(51) Int. Cl.

F 1

GO 1 N 27/416	(2006.01)	GO 1 N 27/46	3 3 6 B
GO 1 N 27/327	(2006.01)	GO 1 N 27/30	3 5 3 Z
GO 1 N 33/483	(2006.01)	GO 1 N 27/30	3 5 3 R
GO 1 N 33/66	(2006.01)	GO 1 N 27/46	3 3 6 A
		GO 1 N 27/46	3 3 8

請求項の数 16 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-536740 (P2003-536740)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月9日(2002.10.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/010505
 (87) 国際公開番号 W02003/034055
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日(2003.4.24)
 審査請求日 平成17年9月26日(2005.9.26)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-315552 (P2001-315552)
 (32) 優先日 平成13年10月12日(2001.10.12)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-315553 (P2001-315553)
 (32) 優先日 平成13年10月12日(2001.10.12)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(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 100086380
 弁理士 吉田 稔
 (74) 代理人 100103078
 弁理士 田中 達也
 (74) 代理人 100117167
 弁理士 塩谷 隆嗣
 (74) 代理人 100117178
 弁理士 古澤 寛
 (72) 発明者 奥田 久
 京都府京都市南区東九条西明田町57 ア
 ークレイ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 濃度測定方法および濃度測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

測定用具を使用して試料液中の特定成分の濃度を測定する方法であって、

上記測定用具として、試料液を移動させるためのキャピラリと、電気的物理量を測定するために利用される第1、第2および第3検知要素と、を備え、かつ、上記第1、第2および第3検知要素が、この順序で、試料液の移動方向の上流側から下流側に向けて並んだものを使用する場合において、

上記第1および第2検知要素の間が液絡したか否かを検知する第1検知ステップと、

上記第2および第3検知要素の間が液絡したか否かを検知する第2検知ステップと、

上記第1ないし第3検知要素のうち少なくとも2つの検知要素を利用して演算用の電気的物理量を測定する測定ステップと、

上記演算用の電気的物理量に基づいて上記特定成分の濃度を演算する演算ステップと、

上記第1検知ステップにおいて液絡が検知されてから上記第2検知ステップにおいて液絡が検知されるまでの所要時間を演算する所要時間演算ステップと、を含み、

上記演算ステップにおいては、上記所要時間を考慮して、上記特定成分の濃度が演算されることを特徴とする、濃度測定方法。

【請求項2】

上記演算ステップは、上記演算用の電気的物理量または上記演算用の電気的物理量に基づいて得られる演算値を補正するための補正值にしたがって、上記演算用の電気的物理量または上記演算値を補正するデータ処理動作を含んでおり、

10

20

上記補正值としては、上記所要時間と補正值との関係を示す対応データに基づいて演算されたものが使用される、請求項1に記載の濃度測定方法。

【請求項3】

上記第2検知ステップにおいては、上記第1ないし第3検知要素の全てを利用して電気的物理量を測定し、かつ上記電気的物理量のタイムコースに基づいて、上記第2および第3検知要素の間が液絡したか否かを判断する、請求項1に記載の濃度測定方法。

【請求項4】

上記第2検知ステップにおいては、特定時間ごとに設定された複数の測定ポイントにおいて電気的物理量を測定し、かつ、測定ポイントごとに単位時間当たりの電流値変化量を演算し、この電流値変化量が、予め定められた閾値よりも大きい場合に、上記第2および第3検知要素の間が液絡したと判断する、請求項3に記載の濃度測定方法。

10

【請求項5】

上記第2検知ステップにおいては、ある測定ポイントにおいて測定された電気的物理量と、当該測定ポイントの直前に設定された測定ポイントにおいて測定された電気的物理量との差分を計算し、その差分が予め設定された閾値よりも大きい場合に、上記第2および第3検知要素の間が液絡したと判断する、請求項3に記載の濃度測定方法。

【請求項6】

上記測定用具として、上記第3検知要素の表面積が、上記第1検知要素の表面積よりも大きなものを使用する、請求項3に記載の濃度測定方法。

【請求項7】

20

上記演算ステップにおいては、上記第2検知ステップにおいて上記第2および第3検知要素の間が液絡したと判断されてから一定時間経過後に測定される電気的物理量と、上記第2検知ステップにおいて上記第2および第3検知要素の間が液絡したと判断されたときに測定される電気的物理量との差分に基づいて、上記特定成分の濃度が演算される、請求項3に記載の濃度測定方法。

【請求項8】

上記試料液は、特定成分の濃度測定において誤差を生じさせる共存物質を含んでおり、かつ、

上記所要時間は、上記共存物質の影響を反映したものととして把握される、請求項1に記載の濃度測定方法。

30

【請求項9】

上記試料液は、上記共存物質としての血球成分を含む血液である、請求項8に記載の濃度測定方法。

【請求項10】

上記特定成分は、グルコースである、請求項9に記載の濃度測定方法。

【請求項11】

測定用具を使用して試料液中の特定成分の濃度を測定するための装置であって、

上記測定用具として、試料液を移動させるためのキャピラリと、電気的物理量を測定するために利用される第1、第2および第3検知要素と、を備え、かつ、上記第1、第2および第3検知要素が、この順序で、試料液の移動方向の上流側から下流側に向けて並んだものが使用される濃度測定装置において、

40

上記第1および第2検知要素の間、および上記第2および第3検知要素の間が液絡したか否かを検知するための検知手段と、

上記第1ないし第3検知要素のうち少なくとも2つの検知要素を利用して演算用の電気的物理量を測定する電気的物理量測定手段と、

上記演算用の電気的物理量に基づき、上記第1および第2検知要素の間が液絡してから上記第2および上記第3検知要素の間が液絡するまでの所要時間を考慮して、上記特定成分の濃度を演算する演算手段と、

を備えたことを特徴とする、濃度測定装置。

【請求項12】

50

上記第1ないし第3検知要素から選択される少なくとも2つの検知要素の間に電圧を印加するための電圧印加手段をさらに備えており、かつ、

上記電氣的物理量測定手段は、上記電圧印加手段によって電圧が印加されたときに、電流値として電氣的物理量を測定するように構成されている、請求項11に記載の濃度測定装置。

【請求項13】

上記電氣的物理量測定手段は、特定時間ごとに設定された複数の測定ポイントにおいて電氣的物理量を測定するように構成されており、

上記検知手段は、上記電氣的物理量のタイムコースに基づいて、上記第2および第3検知要素の間が液絡した否かを判断するように構成されている、請求項11に記載の濃度測定装置。

10

【請求項14】

上記検知手段は、上記測定ポイントごとに単位時間当たりの電流値の変化量を演算し、この電流値の変化量が予め定められた閾値よりも大きい場合に、上記第2および上記第3検知要素の間が液絡したと判断するように構成されている、請求項13に記載の濃度測定装置。

【請求項15】

上記検知手段は、ある測定ポイントにおいて測定された電氣的物理量と、当該測定ポイントの直前に設定された測定ポイントにおいて測定された電氣的物理量との差分を計算し、その差分が予め設定された閾値よりも大きい場合に、上記第2および第3検知要素の間が液絡したと判断するように構成されている、請求項13に記載の濃度測定装置。

20

【請求項16】

上記演算手段は、上記検知手段において上記第2および第3検知要素の間が液絡したことが検知されてから一定時間経過後に測定される電氣的物理量と、上記検知手段において上記第2および第3検知要素の間が液絡したことが検知されたときに測定される電氣的物理量との差分に基づいて、上記特定成分の濃度を演算するように構成されている、請求項13に記載の濃度測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

30

本発明は、試料液（たとえば血液や尿）中の特定成分（たとえばグルコースやコレステロール）の濃度を測定するための技術に関する。

【0002】

【背景技術】

体液中の特定成分（たとえば血液中のグルコース）の濃度を測定する一般的な方法としては、酸化還元反応を利用したものがある。その一方で、自宅や出先などで簡易に血糖値の測定が行えるように、手のひらに収まるようなサイズの簡易血糖値測定装置が汎用されている。この簡易血糖値測定装置では、たとえば酵素反応場を提供するとともに使い捨てとして構成されたバイオセンサを装着した上で、このバイオセンサに血液を供給することにより血糖値の測定が行われる（たとえば日本国特公平8-10208号公報参照）。

40

【0003】

バイオセンサとしては、種々の形態のものが実用化されているが、たとえば本願の図1および図2に示したようなものがある。これらの図に示したバイオセンサ9は、基板92、スペーサ93、カバー94およびこれらによって構成されたキャピラリ95を有している。基板92には、作用極90および対極91が形成されている。作用極90および対極91におけるキャピラリ95内に位置する部分90a、91aは、試薬部96によって繋がれている。試薬部96は、たとえば酸化還元酵素および電子伝達物質を含んでいる。カバー94は、排気口94aを有しており、スペーサ93を介して基板92に積層されている。キャピラリ95の内部は、スリット93Aの先端開放部93aおよび排気口94aを介して外部と連通している。

50

【 0 0 0 4 】

実際の濃度測定においては、たとえばバイオセンサ 9 を濃度測定装置に装着した状態でキャピラリ 9 5 に血液が供給される。この血液は、毛細管現象によりキャピラリ 9 5 内を排気口 9 4 a に向けて進行していき、その過程において、試薬部 9 6 を溶解させ、キャピラリ 9 5 内に液相反応系を構築する。一方、濃度測定装置においては、作用極 9 0 と対極 9 1 を利用して得られる応答電流値（あるいは応答電流値を変換して得られる応答電圧値）から、キャピラリ 9 5 内に試料液が供給されたか否かが判断される。より具体的には、応答電流値（あるいは応答電圧値）が、予め設定した閾値以上であれば、血液が供給されたと判断する。

【 0 0 0 5 】

キャピラリ 9 5 内の液相反応系においては、酸化還元酵素の触媒作用により、たとえば血液中のグルコースが酸化される一方で電子伝達物質が還元される。液相反応系に対して電圧が印加された場合には、電子伝達物質が酸化され（電子を放出し）、電子伝達物質が放出した電子が作用極 9 0 に供給される。血糖値測定装置においては、作用極 9 0 への電子供給量が酸化電流として測定され、この酸化電流値に基づいてグルコース濃度が演算される。

【 0 0 0 6 】

応答電流値は、作用極 9 0 への電子供給量を反映しており、作用極 9 0 への電子供給量は、酸化されたグルコースの量、すなわちグルコース濃度を反映している。しかしながら、血液中には赤血球などの血球成分が含まれており、この血球成分の量によって測定される応答電流値が影響を受けてしまう。その一方、血液中の血球成分の量（ヘマトクリット値）には個人差があり、またヘマトクリット値は、同一人であっても体調などによって変化するものである。したがって、測定対象者が異なる場合に限らず、同一人が測定する場合であっても、ヘマトクリット値の影響を受けて適切な測定が行えないことがある。ヘマトクリット値に限らず、血液の乳びの程度や血球成分の溶血の程度などが測定される応答電流値に影響を与えることがある。

【 0 0 0 7 】

ヘマトクリット値の影響に関しては、たとえば血液のヘマトクリット値を予め測定しておき、このヘマトクリット値を勘案して血糖値を演算することにより対応する方法もある（たとえば日本国特開平 1 1 - 1 9 4 1 0 8 号公報参照）。

【 0 0 0 8 】

この方法では、血糖値測定装置に対してヘマトクリット値を入力する必要があるために測定作業が煩わしいものとなる。とくに、医療施設のように、多数の患者に対して同一の血糖値測定装置を使用し、しかも血糖値測定装置の使用頻度が高い場合には、ヘマトクリット値を入力する作業は煩わしいものである。また、血糖値測定装置を使用する前に、血糖値測定装置とは別の装置を用いて測定者のヘマトクリット値を測定する必要があり、この作業も煩わしさを助長する。

【 0 0 0 9 】

【 発明の開示 】

本発明は、使用者に負担を強いることなく、試料液中の共存成分の影響を考慮した適切な濃度測定を行えるようにすることを目的としている。

【 0 0 1 0 】

本発明の第 1 の側面において提供される濃度測定方法は、測定用具を使用して試料液中の特定成分の濃度を測定する方法であって、上記測定用具として、試料液を移動させるためのキャピラリと、電気的物理量を測定するために利用される第 1、第 2 および第 3 検知要素と、を備え、かつ、上記第 1、第 2 および第 3 検知要素が、この順序で、試料液の移動方向の上流側から下流側に向けて並んだものを使用する場合において、上記第 1 および第 2 検知要素の間が液絡したか否かを検知する第 1 検知ステップと、上記第 2 および第 3 検知要素の間が液絡したか否かを検知する第 2 検知ステップと、上記第 1 ないし第 3 検知要素のうちの少なくとも 2 つの検知要素を利用して演算用の電気的物理量を測定する測定

10

20

30

40

50

ステップと、上記演算用の電気的物理量に基づいて上記特定成分の濃度を演算する演算ステップと、上記第1検知ステップにおいて液絡が検知されてから上記第2検知ステップにおいて液絡が検知されるまでの所要時間を演算する所要時間演算ステップと、を含み、上記演算ステップにおいては、上記所要時間を考慮して、上記特定成分の濃度が演算されることを特徴としている。

【0011】

電気的物理量としては、たとえば電流、電圧、あるいは抵抗が挙げられる。

【0013】

演算ステップは、たとえば演算用の電気的物理量または上記演算用の電気的物理量に基づいて得られる演算値を補正するための補正值にしたがって、上記演算用の電気的物理量または上記演算値を補正するデータ処理動作を含んでいる。

10

【0014】

演算値には、たとえば応答電流値として電気的物理量を測定した場合における応答電流値を電圧値に換算したものの、補正を施さずに演算により得られる濃度の演算値などが含まれる。補正值としては、上記所要時間と補正值との関係を示す対応データに基づいて演算したものをを用いるのが好ましい。

【0015】

第2検知ステップにおいては、第1ないし第3検知要素の全てを利用して電気的物理量を測定し、かつ上記電気的物理量のタイムコースに基づいて、上記第2および第3検知要素の間が液絡したか否かを判断するのが好ましい。

20

【0016】

具体的には、たとえば第2検知ステップにおいては、特定時間ごとに設定された複数の測定ポイントにおいて電気的物理量を測定し、かつ、測定ポイントごとに単位時間当たりの電流値変化量を演算し、この電流値変化量が、予め定められた閾値よりも大きい場合に、第2および第3検知要素の間が液絡したと判断される。第2検知ステップにおいては、ある測定ポイントにおいて測定された電気的物理量と、当該測定ポイントの直前に設定された測定ポイントにおいて測定された電気的物理量との差分を計算し、その差分が予め設定された閾値よりも大きい場合に、第2および第3検知要素の間が液絡したと判断するようにしてもよい。

【0017】

測定用具としては、第3検知要素の表面積が、上記第1検知要素の表面積よりも大きなものを使用するのが好ましい。

30

【0018】

演算ステップにおいては、第2検知ステップにおいて第2および第3検知要素の間が液絡したと判断されてから一定時間経過後に測定される電気的物理量と、第2検知ステップにおいて第2および第3検知要素の間が液絡したと判断されたときに測定される電気的物理量との差分に基づいて、特定成分の濃度を演算するのが好ましい。

【0019】

試料液としては、たとえば特定成分の濃度測定において誤差を生じさせる共存物質を含んだものが使用される。この場合、所要時間は、上記共存物質の影響を反映したものとして把握される。たとえば、試料液が血液の場合には、測定誤差を生じさせる共存物質としての血球成分が挙げられ、特定成分としては、グルコースが挙げられる。試料液としては、尿、唾液などの他の生化学的試料が挙げられ、もちろん生化学試料以外の試料を使用することもできる。

40

【0020】

本発明の第2の側面においては、測定用具を使用して試料液中の特定成分の濃度を測定するための装置であって、上記測定用具として、試料液を移動させるためのキャピラリと、電気的物理量を測定するために利用される第1、第2および第3検知要素と、を備え、かつ、上記第1、第2および第3検知要素が、この順序で、試料液の移動方向の上流側から下流側に向けて並んだものが使用される濃度測定装置において、上記第1および第2検

50

知要素の間、および上記第2および第3検知要素の間が液絡したか否かを検知するための検知手段と、上記第1ないし第3検知要素のうちの少なくとも2つの検知要素を利用して演算用の電気的物理量を測定する電気的物理量測定手段と、上記演算用の電気的物理量に基づき、上記第1および第2検知要素の間が液絡してから上記第2および上記第3検知要素の間が液絡するまでの所要時間を考慮して、上記特定成分の濃度を演算する演算手段と、を備えたことを特徴とする、濃度測定装置が提供される。

【0021】

本発明の濃度測定装置は、第1ないし第3検知要素から選択される少なくとも2つの検知要素の間に電圧を印加するための電圧印加手段をさらに備えたものとして構成するのが好ましい。この場合、電気的物理量測定手段は、たとえば電圧印加手段によって電圧が印加されたときに、電流値として電気的物理量を測定するように構成される。もちろん、電気的物理量測定手段は、電気的物理量として抵抗値などを測定するように構成してもよい。

10

【0023】

電気的物理量測定手段は、たとえば特定時間ごとに設定された複数の測定ポイントにおいて電気的物理量を測定するように構成される。これに対して検知手段は、電気的物理量のタイムコースに基づいて、第2および第3検知要素の間が液絡した否かを判断するように構成するのが好ましい。

【0024】

具体的には、検知手段は、たとえば測定ポイントごとに単位時間当たりの電流値の変化量を演算し、この電流値の変化量が予め定められた閾値よりも大きい場合に、第2および第3検知要素の間が液絡したと判断するように構成される。検知手段は、また、ある測定ポイントにおいて測定された電気的物理量と、当該測定ポイントの直前に設定された測定ポイントにおいて測定された電気的物理量との差分を計算し、その差分が予め設定された閾値よりも大きい場合に、第2および第3検知要素の間が液絡したと判断するように構成してもよい。

20

【0025】

演算手段は、たとえば検知手段において第2および第3検知要素の間が液絡したことが検知されてから一定時間経過後に測定される電気的物理量と、検知手段において第2および第3検知要素の間が液絡したことが検知されたときに測定される電気的物理量との差分に基づいて、特定成分の濃度を演算するように構成される。

30

【0026】

【発明を実施するための最良の形態】

以下、本発明を実施するための最良の形態について、図面を参照して具体的に説明する。

【0027】

図1ないし図5は、本発明の第1の実施の形態を説明するためのものである。

【0028】

図1に示したように、濃度測定装置1は、バイオセンサ2を用いて試料液中の特定成分の濃度を測定するためのものであり、制御部10、記憶部11、切換部12、電圧印加部13、電流値測定部14、検知部15、演算部16および表示部17を備えている。

40

【0029】

図2および図3に示すように、バイオセンサ2は、基板3、第1および第2スパーサ40、41、およびカバー5を有しており、これらによってキャピラリ6が構成されている。

【0030】

基板3の上面30には、基板3の長手方向に延びる作用極31、および第1および第2の対極32、33が形成されている。これらの電極31～33は、基板3の短手方向に並んで配置され、かつ両端部31a～33a、31b～33bが露出するようにして絶縁膜34により覆われている。作用極31、および第1および第2対極32、33の端部31a

50

～ 33 aの間は、試薬部 35 により繋げられている。試薬部 35 は、たとえば酸化還元酵素および電子伝達物質を含んだ固体状に形成されている。酸化還元酵素や電子伝達物質の種類は、測定対象成分の種類などに応じて選択され、たとえばグルコース濃度を測定する場合には、酸化還元酵素としてグルコースデヒドロゲナーゼやグルコースオキシダーゼが使用され、電子伝達物質としてフェリシアン化カリウムが使用される。

【 0031 】

カバー 5 は、第 1 および第 2 スペーサ 40, 41 を介して基板 3 に積層されている。第 1 および第 2 スペーサ 40, 41 は、一定厚みを有するとともに、基板 3 の短手方向を一連に覆い、かつ長手方向に並んで配置されている。これにより、第 1 および第 2 スペーサ 40, 41 は、キャピラリ 6 の内部における高さ寸法および幅寸法を規定し、ひいてはキャピラリ 6 の内部の形状を規定している。より具体的には、キャピラリ 6 は、基板 3 の短手方向に延びる内部空間を有するものとして形成され、かつ上記内部空間が開口部 60, 61 を介してキャピラリ 6 の外部と連通したものとされている。

10

【 0032 】

バイオセンサ 2 では、開口部 60 から試料液を導入すれば、図 4 A ~ 図 4 D に示したように、試料液 B はキャピラリ 6 の内部を毛細管現象により開口部 61 に向けて移動し、最終的には、図 4 E に示したようにキャピラリ 6 の内部が試料液 B により充填される。試料液 B の移動過程においては、試薬部 35 は試料液により溶解させられる。これにより、キャピラリ 6 の内部に液相反応系が構築される。この液相反応系においては、酸化還元反応が生じ、測定対象成分の量に相関した反応生成物が得られる。測定対象成分がグルコースである場合には、たとえばグルコースが酸化される一方で、電子伝達物質が還元される。還元化された電子伝達物質は、たとえば作用極 31 と、少なくとも一方の対極 32, 33 とを介して液相反応系に電圧を印加することによって電子を放出する。電子伝達物質から放出された電子は、作用極 31 に供給される。

20

【 0033 】

図 1 に示した制御部 10 は、各部 12 ~ 17 の動作を制御するためのものである。

【 0034 】

記憶部 11 は、各部 12 ~ 17 を動作させるために必要なプログラムやデータを記憶している。記憶部 11 が記憶しているデータとしては、たとえば応答電流値（またはこれを換算して得られる電圧値）と血糖値との関係を示す検量線に関するもの、演算部 16 における濃度演算において使用される補正值に関するものが挙げられる。補正值に関するデータは、たとえば作用極 31 および第 1 の対極 32 の端部 31 a, 32 a の間が液絡してから、作用極 31 および第 2 の対極 33 の端部 31 a, 33 a の間が液絡するまでの所要時間との関係を示すテーブルや数式として記憶されている。

30

【 0035 】

切換部 12 は、第 1 および第 2 切換スイッチ 12 a, 12 b を有している。これらの切換スイッチ 12 a, 12 b は、制御部 10 によって個別にオン・オフさせられる。したがって、第 1 および第 2 切換スイッチ 12 a, 12 b をオン・オフさせることにより、第 1 の対極 32 あるいは第 2 の対極 33 が電圧印加部 13 や電流値測定部 14 に導通接続されるか否かを選択することができる。

40

【 0036 】

電圧印加部 13 は、作用極 31 と対極 32, 33 との間に電圧を印加するためのものである。この電圧印加部 13 は、乾電池や充電電池などの直流電源を有している。

【 0037 】

電流値測定部 14 は、作用極 31 と少なくとも一方の対極 32, 33 との間に電圧を印加したときの応答電流値を測定するためのものである。

【 0038 】

検知部 15 は、キャピラリ 6 の内部に試料液を導入したときに、作用極 31 および第 1 の対極 32 の端部 31 a, 32 a の間が液絡したか否か、あるいは作用極 31 および第 2 の対極 33 の端部 31 a, 33 a の間が液絡したか否かを判断するためのものである。

50

【 0 0 3 9 】

演算部 1 6 は、作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間が液絡してから、作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間が液絡するまでの所要時間を演算し、この所要時間から濃度演算に必要な補正値を演算し、あるいはこの補正値と電流値測定部 1 4 において測定された電流値に基づいて、試料液中の特定成分における濃度を演算するためのものである。

【 0 0 4 0 】

表示部 1 7 は、演算部 1 6 における濃度演算結果の他、エラー表示などを行うためのものである。表示部 1 7 は、たとえば液晶ディスプレイにより構成される。

【 0 0 4 1 】

制御部 1 0、記憶部 1 1、検知部 1 5、および演算部 1 6 のそれぞれは、たとえば CPU、ROM、RAM を単独で、あるいはそれらを組み合わせて構成することができるが、上記各部 1 0, 1 1, 1 5, 1 6 の全てを、1 つの CPU に対して複数のメモリを接続することにより構成することもできる。

【 0 0 4 2 】

以下、濃度測定装置 1 およびバイオセンサ 2 を用いた血糖値測定手法について、図 1 ないし図 4 に加えて、図 5 に示すフローチャートをも参照しつつ説明する。ただし、濃度測定装置 1 においては、バイオセンサ 2 を装着する前には、第 1 切換および第 2 切換スイッチ 1 2 a , 1 2 b がオン状態とされているものとする。

【 0 0 4 3 】

血糖値測定においては、まず濃度測定装置 1 に対してバイオセンサ 2 を装着し、バイオセンサ 2 の開口部 6 0 または開口部 6 1 を介して、キャピラリ 6 の内に血液を導入する。一方、濃度測定装置 1 では、電圧印加部 1 3 によってバイオセンサ 2 の作用極 3 1 と第 1 の対極 3 2 の間、および作用極 3 1 と第 2 の対極 3 3 の間に電圧を印加する (S 1)。このとき、電流値測定部 1 4 においては、応答電流値が測定される (S 2)。

【 0 0 4 4 】

検知部 1 5 では、作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間が血液によって液絡したか否か、あるいは作用極 3 1 および第 2 に対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間が血液によって液絡したか否かが判断される (S 3)。この判断は、検知部 1 5 において、電流値測定部 1 4 によって測定された応答電流値をモニタリングするとともに、応答電流値が予め定められた閾値よりも大きいか否かにより判断される。検知部 1 5 においては、応答電流値が閾値よりも大きい場合には、たとえば図 4 C に示したような状態となっていて、液絡が生じたと判断し (S 3 : Y E S)、そうでない場合には、たとえば図 4 A または図 4 B に示した状態となっていて、液絡が生じていないと判断する (S 3 : N O)。

【 0 0 4 5 】

検知部 1 5 において液絡が検知されない場合には (S 3 : N O)、検知部 1 5 では液絡が検知されるまで (S 3 : Y E S)、S 2 の電流値測定および S 3 の判断を繰り返し行う。この場合、S 2 での応答電流値の測定は、たとえば 0 . 0 5 ~ 0 . 2 s e c 毎に行われる。ただし、所定回数の判断を終え、あるいは一定時間経過しても液絡が検知されない場合には、エラー処理を行うようにしてもよい。

【 0 0 4 6 】

一方、検知部 1 5 において液絡が検知された場合には (S 3 : Y E S)、キャピラリ 6 の内部への血液の導入が開始されたと判断し、制御部 1 0 が第 1 および第 2 切換スイッチ 1 2 a , 1 2 b のうちの片方の切換スイッチ 1 2 a (1 2 b) をオフ状態とする (S 4)。たとえば、作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間の液絡が検知された場合には、開口部 6 0 からキャピラリ 6 の内部に血液が導入されたと判断し、第 1 切換スイッチ 1 2 a をオフ状態とする。これにより、作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 を用いての電圧印加および電流値測定が可能な状態とされる。一方、作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間の液絡が検知された場合には開口部 6 1 からキャピラ

10

20

30

40

50

リ 6 の内部に血液が導入されたと判断し、第 2 切換スイッチ 1 2 b をオフ状態とする。これにより、作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 を用いての電圧印加および電流値測定が可能な状態とされる。

【 0 0 4 7 】

片方の切換スイッチ 1 2 a (1 2 b) をオフ状態とした後は、電流値測定部 1 4 によって応答電流値を測定し (S 5)、検知部 1 5 において再び液絡の検知が行われる (S 6)。S 6 では、たとえば S 3 において作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間の液絡が検知された場合には、作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間が液絡したか否かが検知される。一方、S 3 において作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間の液絡が検知された場合には、作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間が液絡したか否かが検知される。S 6 における液絡が生じているか否かの判断、および液絡が検知されない場合 (S 6 : N O) の処理については、S 3 の場合と同様にして行われる。

10

【 0 0 4 8 】

S 6 において液絡が検知された場合には (S 6 : Y E S)、演算部 1 6 では、S 3 において液絡が検知 (図 4 C 参照) されてから S 6 において液絡が検知 (図 4 D 参照) されるまでの所要時間を演算し (S 7)、この所要時間から補正値を演算する (S 8)。補正値は、記憶部 1 1 に記憶されている所要時間と補正値との関係を示す対応テーブルに基づいて演算される。補正値は、演算用の応答電流値 (またはこれを換算して得られる電圧値) を補正するためのものとして取得してもよいし、検量線を用いて演算される演算値を補正するためのものとして取得してもよい。

20

【 0 0 4 9 】

一方、検知部 1 5 においては、S 6 において液絡が検知されてから一定時間が経過したか否かが判断される (S 9)。この判断は、検知部 1 5 において一定時間が経過したと判断されるまで (S 9 : Y E S)、繰り返し行われる。検知部 1 5 において一定時間が経過したと判断された場合には (S 9 : Y E S)、制御部 1 0 が S 4 においてオフ状態にした切換スイッチ 1 2 a (1 2 b) をオン状態にし (S 1 0)、電流値測定部 1 4 において演算用の応答電流値を測定する (S 1 1)。ただし、S 1 1 での電流値測定においては、必ずしも S 4 においてオフ状態にした切換スイッチ 1 2 a (1 2 b) をオン状態にする必要はない。また、S 6 において液絡が検知されてから特定時間ごとに応答電流値を測定し、S 6 での液絡検知から一定時間経過後の応答電流値をサンプリングして、そのサンプリングした応答電流値を演算用の応答電流値として採用してもよい。S 1 1 での応答電流値の取得は、S 3 において液絡が検知されてから一定時間経過後に行うようにしてもよい。

30

【 0 0 5 0 】

次いで、演算部 1 6 においては、演算用の応答電流値および補正値に基づいて血糖値が演算される (S 1 2)。血糖値の演算は、たとえば応答電流値 (またはこれを換算して得られる電圧値) と血糖値との関係を示す検量線を用いて行われる。S 1 2 での演算結果は、表示部 1 7 において表示される (S 1 3)。

【 0 0 5 1 】

試料液として全血を用いる場合には、試料液の中には測定対象成分以外に血球成分が含まれていることになる。血液における血球成分の割合は、ヘマトクリット値として表され、このヘマトクリット値の大小は測定値に影響を与える。一方、ヘマトクリット値の大きな血液ほど粘度が高くなり、キャピラリ 6 の内部での移動速度が小さくなる。したがって、キャピラリ 6 の内部における血液の移動速度を考慮して血糖値の演算を行えば、ヘマトクリット値の影響を考慮したより適切な演算値を得ることができる。

40

【 0 0 5 2 】

本実施の形態では、たとえば作用極 3 1 および第 1 の対極 3 2 の端部 3 1 a , 3 2 a の間が液絡してから、作用極 3 1 および第 2 の対極 3 3 の端部 3 1 a , 3 3 a の間が液絡するまでの時間を測定することにより、濃度測定装置 1 において血液の移動速度が把握されるようになっていく。そのため、血液のヘマトクリット値を予め測定しておいたり、ある

50

いは濃度測定装置 1 に対してヘマトクリット値を入力する必要がない。これにより、血糖値の測定を行う際の測定者や使用者の負担が軽減され、しかもヘマトクリット値を考慮したより適切な測定結果が得られる。

【 0 0 5 3 】

図 6 ないし図 1 0 は、本発明の第 2 の実施の形態を説明するためのものである。これらの図においては、先の実施の形態において説明した部材や要素などと同様なものについて同一の符号を付してあり、それらについての重複説明は以下においては省略する。

【 0 0 5 4 】

図 7 および図 8 に示したように、バイオセンサ 2 は、基板 3 、スペーサ 4 、およびカバー 5 を有しており、これらによってキャピラリ 6 が構成されている。

10

【 0 0 5 5 】

基板 3 の上面 3 0 には、作用極 3 1 および対極 3 2 が形成されている。作用極 3 1 は、大部分が基板 3 の長手方向に延びており、かつ端部 3 1 a が基板 3 の短手方向に延びている。対極 3 2 は、大部分が基板 3 の長手方向に延びている。対極 3 2 の端部 3 2 A には、短手方向に延びる 2 つの延出部 3 2 A a , 3 2 A b が設けられている。第 2 延出部 3 2 A b は、第 1 延出部 3 2 A a に比べて表面積が大きくなされている。もちろん、第 1 および第 2 延出部 3 2 A a , 3 2 A b は、同程度の大きさに形成されていてもよい。

【 0 0 5 6 】

第 1 および第 2 延出部 3 2 A a , 3 2 A b の間には、作用極 3 1 の端部 3 1 a が位置している。第 1 延出部 3 2 A a 、端部 3 1 a 、および第 2 延出部 3 2 A b が基板 3 の長手方向に並んでおり、これらの部分 3 1 a , 3 2 A a , 3 2 A b を繋ぐようにして試薬部 3 5 が設けられている。

20

【 0 0 5 7 】

スペーサ 4 は、キャピラリ 6 の内部の高さ寸法を規定するためのものである。このスペーサ 4 には、先端部が開放したスリット 4 0 が形成されている。スリット 4 0 は、キャピラリ 6 の内部の幅寸法を規定するためのものであり、スリット 4 0 における先端の開放部は、キャピラリ 6 の内部に試料液を導入するための供給口 6 0 を構成するためのものである。

【 0 0 5 8 】

カバー 5 は、排出口 5 0 を有している。排出口 5 0 は、キャピラリ 6 の内部の気体を外部に排出するためのものであり、キャピラリ 6 の内部と連通している。

30

【 0 0 5 9 】

これに対して、図 6 に示した濃度測定装置 1 は、図 1 に示した本発明の第 1 の実施の形態の濃度測定装置 1 と同様に、制御部 1 0 、記憶部 1 1 、電圧印加部 1 3 、電流値測定部 1 4 、検知部 1 5 、演算部 1 6 および表示部 1 7 を備えている。ただし、図 7 および図 8 に示したように、バイオセンサ 2 の対極 3 2 が 1 つであるため、図 6 に示した濃度測定装置 1 においては、切換部が省略されている。また、濃度測定装置 1 の記憶部 1 1 に記憶されているプログラムおよびデータは、先に説明した濃度測定装置 1 (図 1 参照) のものとは一部異なったものとなっている。

40

【 0 0 6 0 】

次に、濃度測定装置 1 およびバイオセンサ 2 を用いた血糖値測定手法について、図 6 ないし図 8 に加えて、図 9 および図 1 0 に示すフローチャートをも参照して説明する。

【 0 0 6 1 】

血糖値測定においては、まず濃度測定装置 1 に対してバイオセンサ 2 を装着し、バイオセンサ 2 の供給口 6 0 を介して、キャピラリ 6 の内に血液を導入する。

【 0 0 6 2 】

一方、濃度測定装置 1 では、電圧印加部 1 3 によってバイオセンサ 2 の作用極 3 1 と対極 3 2 との間に電圧を印加する (S 2 1) 。このとき、電流値測定部 1 4 においては、応答電流値が測定され (S 2 2) 、この応答電流値に基づいて、作用極 3 1 の端

50

部 3 1 a と対極 3 2 の第 1 延出部 3 2 A a との間が血液によって液絡したか否かが判断される (S 2 3)。この判断は、検知部 1 5 において電流値測定部 1 4 によって測定された応答電流値をモニタリングするとともに、応答電流値が予め定められた閾値よりも大きいか否かにより判断される。検知部 1 5 においては、応答電流値が閾値よりも大きい場合には、作用極 3 1 の端部 3 1 a と対極 3 2 の第 1 延出部 3 2 A a との間に液絡が生じたと判断し (S 2 3 : Y E S)、そうでない場合には、液絡が生じていないと判断する (S 2 3 : N O)。

【 0 0 6 3 】

検知部 1 5 において液絡が検知されない場合には (S 2 3 : N O)、検知部 1 5 では液絡が検知されるまで (S 2 3 : Y E S)、S 2 2 における応答電流値の測定および S 2 3 の判断を繰り返し行う。この場合、S 2 2 における応答電流値の測定は、たとえば 0 . 0 5 ~ 0 . 2 s e c 毎に行われる。ただし、S 2 3 における判断を所定回数終え、あるいは一定時間経過しても液絡が検知されない場合には (S 2 3 : N O)、エラー処理を行うようにしてもよい。

10

【 0 0 6 4 】

一方、検知部 1 5 において液絡が検知された場合には (S 2 3 : Y E S)、検知部 1 5 はキャピラリ 6 の内部への血液の導入が開始されたと判断し、作用極 3 1 の端部 3 1 a と対極 3 2 の第 2 延出部 3 2 A b との間が血液によって液絡したか否かが判断される (S 2 4)。S 2 4 により、キャピラリ 6 の内部に測定に必要な量の血液が供給されたか否かが判断される。S 2 4 における液絡検知処理は、たとえば図 1 0 に示したフローチャートに則して行われる。

20

【 0 0 6 5 】

液絡検知処理においては、電流値測定部 1 4 において一定時間ごとに応答電流値の測定が行われるが、最初の測定によって応答電流値 A を取得し (S 3 1)、次のサンプリングによって、応答電流値 B を得る (S 3 2)。次いで、応答電流値 B から応答電流値 A を差し引いて、増加量 を演算する (S 3 3)。次に、次のサンプリングによって、応答電流値 C が得るとともに (S 3 4)、この応答電流値 C から前回の応答電流値 B を差し引いて、増加量 を演算する (S 3 5)。

【 0 0 6 6 】

次に、この増加量 と前回の増加量 との差分が、予め設定された閾値 よりも大きい
か否かを判別し (S 3 6)、今回の増加量 と前回の増加量 との差分が閾値 よりも大
きければ (S 3 6 : Y E S)、検知部 1 5 は、作用極 3 1 の端部 3 1 a と対極 3 2
の第 2 延出部 3 2 A b との間が血液によって液絡したと判断する (S 3 7)。一方、今回
の増加量 と前回の増加量 の差分が閾値 よりも小さければ (S 3 6 : N O)、検知部
1 5 は液絡が生じていないと判断し、今回の測定電流値 C を電流値 B とおき (S 3 8)、
今回の増加量 を前回の増加量 とおき (S 3 9)、次回の測定電流値を得ることにより
、 S 3 4 ~ S 3 6 までの手順を繰り返す。

30

【 0 0 6 7 】

キャピラリ 6 の内部に構築された液相反応系においては酸化還元反応が進行し、バイ
オセンサ 2 では第 2 延出部 3 2 A b の表面積が第 1 延出部 3 2 A a の面積よりも大きく
されている。そのため、第 2 延出部 3 2 A b の表面に血液が到達した場合には、測定され
る応答電流値に大きな変化が生じ得る。したがって、S 2 4 における液絡検知処理におい
ては、応答電流値の急激な変化に基づいて容易かつ確実に作用極 3 1 の端部 3 1 a と
対極 3 2 の第 2 延出部 3 2 A b との間が液絡したことを検知することができる。

40

【 0 0 6 8 】

一方、検知部 1 5 においては、S 2 4 (S 3 7) において液絡が検知されたときの応答
電流値を取得する (S 2 5)。この応答電流値は、たとえば記憶部 1 1 において記憶され
る。検知部 1 5 においてはさらに、S 2 4 (S 3 7) において液絡が検知されてから一定
時間が経過したか否かが判断される (S 2 6)。この判断は、検知部 1 5 において一定時
間経過したと判断されるまで (S 2 6 : Y E S)、繰り返し行われる。検知部 1 5 にお

50

いて一定時間が経過したと判断された場合には（S26：YES）、電流値測定部14において演算用の応答電流値を測定する（S27）。ただし、S24（S37）において液絡が検知されてから特定時間ごとに応答電流値を測定し、S24（S37）での液絡検知から一定時間経過後の応答電流値をサンプリングして、そのサンプリングした応答電流値を演算用の応答電流値として採用してもよい。S27での応答電流値の取得は、S23において液絡が検知されてから一定時間経過後に行うようにしてもよい。

【0069】

次いで、演算部16においては、血糖値が演算される（S28）。血糖値の演算は、たとえばS27において測定した演算用の応答電流値とS25において測定した応答電流値との差分を演算し、この差分と記憶部11に記憶された検量線により行われる。血糖値の演算結果は、表示部17に表示される（S29）。

10

【0070】

上述したように、従来においては、たとえば予め設定した閾値と、測定される応答電流値とを比較してキャピラリに対して測定に十分な量の血液が供給されたか否かを判断していた。これに対して、本実施形態では、作用極31の端部31aと対極32の第2延出部32Abとの間が液絡したことを応答電流値の増加量に基づいて検知するようにしている（S36）。つまり、この方法では、従来のような閾値と応答電流値との比較というような絶対的な比較ではなく、測定される応答電流値相互間の相対的な比較により液絡の検知を行うようにしている。そのため、ヘマトクリット値の大小が測定される応答電流値に影響を与えるとしても、その影響を受けることなく液絡の検知を行うことができる。したがって、キャピラリ6に対して測定に必要な量の血液が供給されたか否かということ

20

【0071】

本実施の形態では、S28における血糖値の演算は、S27において測定される応答電流値とS25において測定される応答電流値との差分に基づいて行われる。この差分も相対的比較量であるため、ヘマトクリット値の大きさの影響を排除した濃度演算が可能となり、より適切な濃度測定を行うことができるようになる。

【0072】

本実施の形態においては、先に説明した第1の実施の形態と同様な補正を行うようにしてもよい。つまり、S23において作用極31の端部31aと対極32の第1延出部32Aaとの間の液絡が検知されてから、S24（S37）において作用極31の端部31aと対極32の第2延出部32Abとの間の液絡が検知されるまでの所要時間を演算し、この所要時間に基づいて補正を行うようにしてもよい。

30

【0073】

本発明は、上述した第1および第2の実施に形態において説明した例には限定されない。本発明は、たとえば試料液として血液以外のもの、たとえば尿を使用する場合、測定対象成分がグルコース以外のもの、たとえばコレステロールである場合などについて適用できる。本発明は、ヘマトクリット値に限らず、応答電流値に影響を与える他の要因、たとえば試料液の乳びの程度や溶血の程度を考慮した濃度測定にも適用できる。

【図面の簡単な説明】

40

【図1】 図1は、本発明の第1の実施の形態を説明するためのものであり、濃度測定装置にバイオセンサを装着した状態を示す模式図である。

【図2】 図2は、図1に示されたバイオセンサの全体斜視図である。

【図3】 図3は、図2に示したバイオセンサの分解斜視図である。

【図4】 図4A～図4Eは、キャピラリ内における血液の移動状態を説明するためのものであり、図2のIV-IV線に沿う断面に相当する断面図である。

【図5】 図5は、濃度測定処理動作を説明するためのフローチャートである。

【図6】 図6は、本発明の第2の実施の形態を説明するためのものであり、濃度測定装置にバイオセンサを装着した状態を示す模式図である。

【図7】 図7は、図6に示されたバイオセンサの全体斜視図である。

50

【図8】 図8は、図7に示したバイオセンサの分解斜視図である。

【図9】 図9は、濃度測定処理動作を説明するためのフローチャートである。

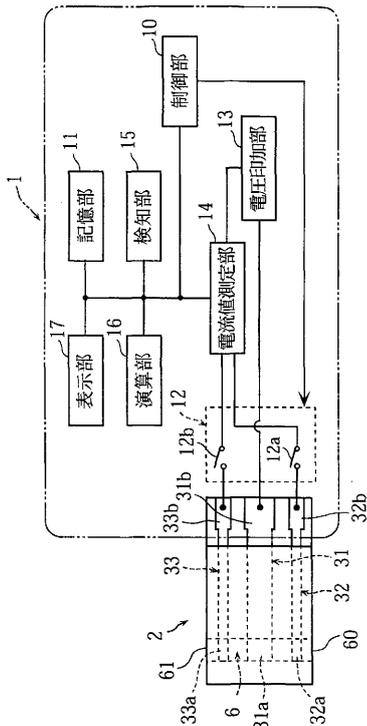
【図10】 図10は、濃度測定処理動作における液絡検知処理を説明するためのフローチャートである。

【図11】 図11は、従来のバイセンサの一例を示す分解斜視図である。

【図12】 図12は、図11に示したバイオセンサの断面図である。

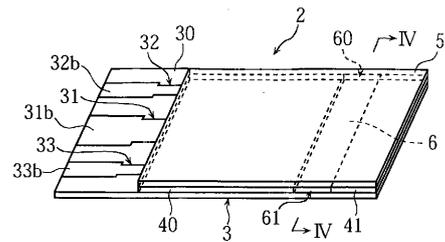
【図1】

FIG.1



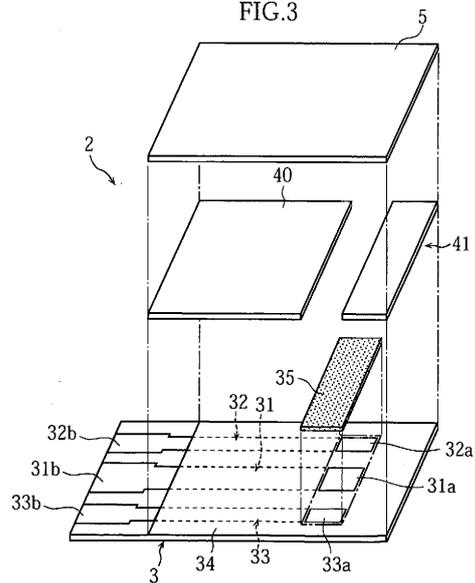
【図2】

FIG.2

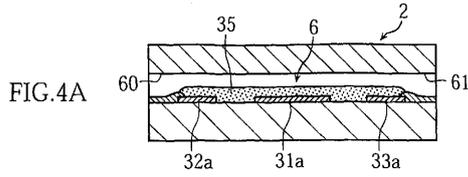


【図3】

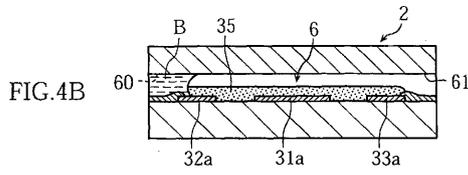
FIG.3



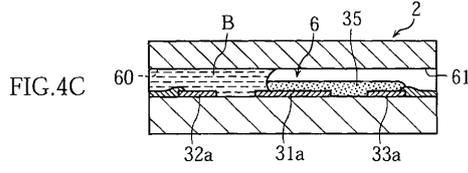
【図4A】



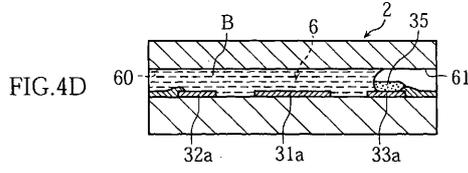
【図4B】



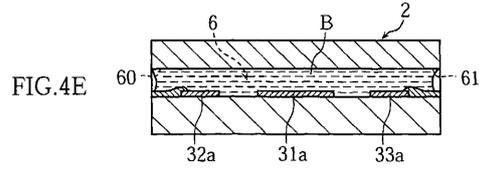
【図4C】



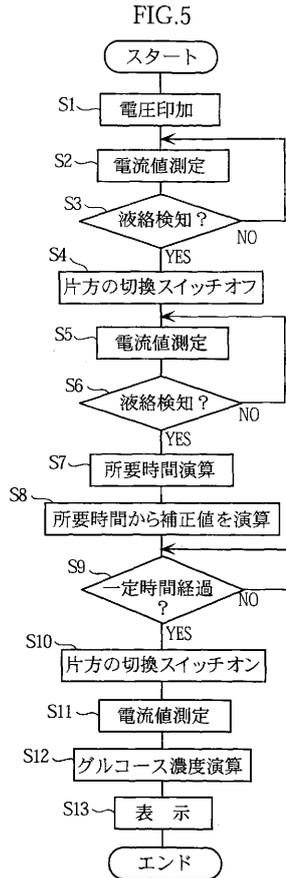
【図4D】



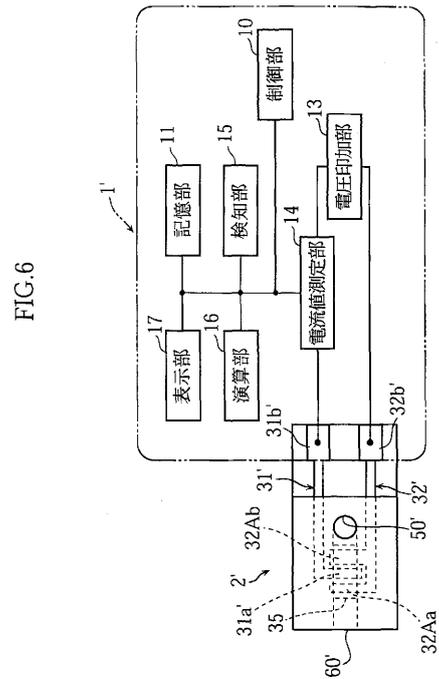
【図4E】



【図5】

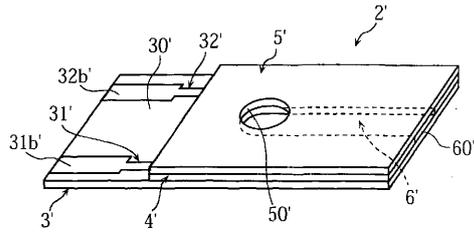


【図6】



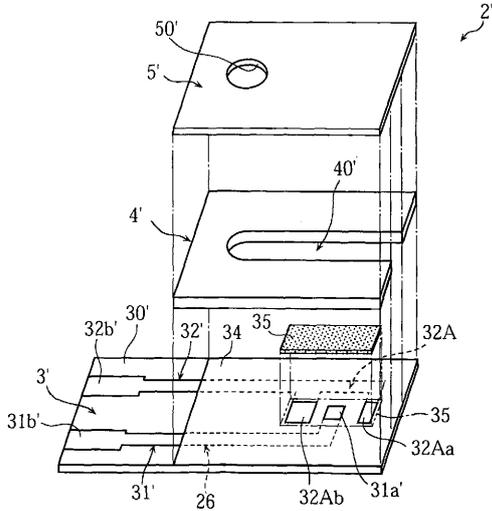
【図7】

FIG.7



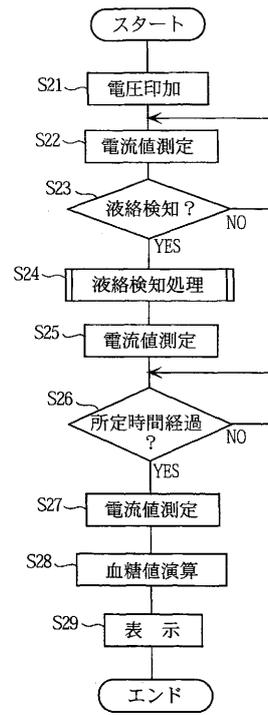
【図8】

FIG.8



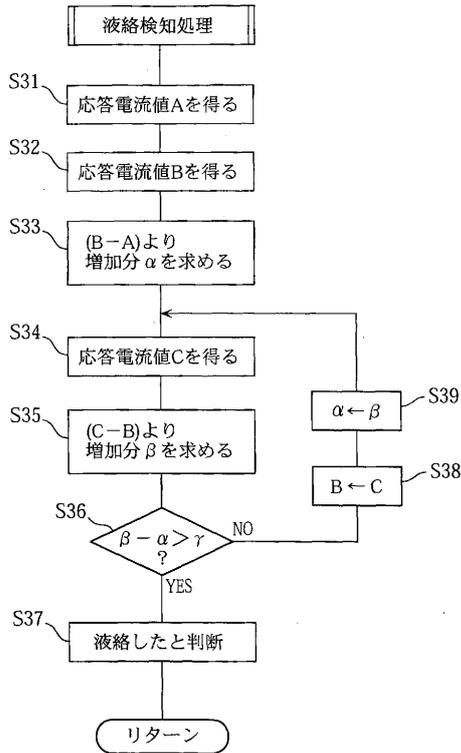
【図9】

FIG.9



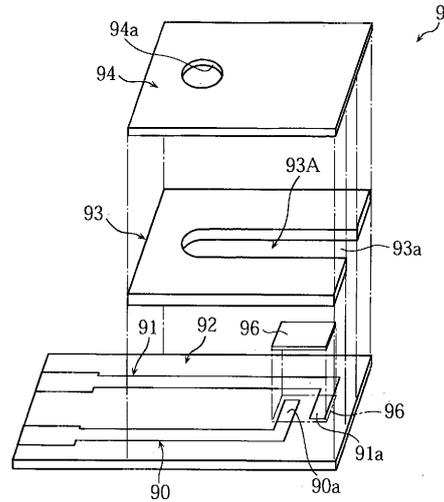
【図10】

FIG.10



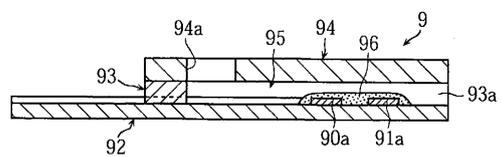
【図11】

FIG.11
従来技術



【図12】

FIG.12
従来技術



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 33/483 F
G 0 1 N 33/66 D

(72)発明者 大浦 佳実
京都府京都市南区東九条西明田町57 アークレイ株式会社内
(72)発明者 門 孝太郎
京都府京都市南区東九条西明田町57 アークレイ株式会社内

審査官 谷垣 圭二

(56)参考文献 特開2001-066279(JP,A)
特開2001-330581(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 27/416
G01N 27/327
G01N 33/483
G01N 33/66