

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4725665号
(P4725665)

(45) 発行日 平成23年7月13日(2011.7.13)

(24) 登録日 平成23年4月22日(2011.4.22)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 27/26 (2006.01) GO 1 N 27/26 3 7 1 B
GO 1 N 27/327 (2006.01) GO 1 N 27/30 3 5 3 Z

請求項の数 2 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2009-181420 (P2009-181420)	(73) 特許権者	000005821
(22) 出願日	平成21年8月4日(2009.8.4)		パナソニック株式会社
(62) 分割の表示	特願2006-271515 (P2006-271515) の分割		大阪府門真市大字門真1006番地
原出願日	平成13年11月22日(2001.11.22)	(74) 代理人	100109667
(65) 公開番号	特開2009-258129 (P2009-258129A)		弁理士 内藤 浩樹
(43) 公開日	平成21年11月5日(2009.11.5)	(74) 代理人	100109151
審査請求日	平成21年8月4日(2009.8.4)		弁理士 永野 大介
		(74) 代理人	100120156
			弁理士 藤井 兼太郎
		(72) 発明者	官崎 正次
			愛媛県東温市南方2131番地1 パナソニック四国エレクトロニクス株式会社内
		(72) 発明者	徳野 吉宣
			愛媛県東温市南方2131番地1 パナソニック四国エレクトロニクス株式会社内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサ、バイオセンサ用測定装置及び基質の定量方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

測定試料中の基質と特異的に反応する試薬層を有するバイオセンサと、
 測定試料と前記試薬層の試薬とを反応させた試料から前記測定試料に含まれる基質の量を求める測定装置とを有し、

前記測定装置は、前記測定試料と前記試薬層との反応が進行する際の前記測定装置内の温度を測定する温度測定部と、温度域ごとに異なる、測定値の補正テーブルを複数個有する温度補正データ記憶部とを備えており、前記温度測定部によって測定される温度に応じた補正テーブルを選択し、前記基質の測定値に応じた補正値を算出して、前記基質の濃度を補正することを特徴とする基質の定量方法。

【請求項2】

前記バイオセンサは、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部を有しており、かつ前記測定装置は、前記電極部に電圧を印加して、電極から出力される電流を検知する測定装置であることを特徴とする請求項1に記載の基質の定量方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、試料液中に含まれる基質を定量するバイオセンサと、このバイオセンサ用測定装置に関するものであり、また特に、バイオセンサによる測定誤差を減少させるための

新規な定量方法をも提供するものである。

【背景技術】

【0002】

バイオセンサとは、微生物、酵素、抗体、DNA、RNA等の生物材料の分子認識能を利用し、生物材料を分子識別素子として応用した、試料液中の基質含有量の定量をするセンサである。即ち、生物材料が目的の基質を認識したときに起こる反応、例えば微生物の呼吸による酸素の消費、酵素反応、発光等、を利用して、試料液中に含まれる基質を定量するのである。そして各種バイオセンサの中でも酵素センサの実用化は進んでおり、例えば、グルコース、乳酸、コレステロール、アミノ酸用のバイオセンサである酵素センサは医療計測や食品工業に利用されている。この酵素センサは、例えば検体である試料液に含まれる基質と酵素などとの反応により生成する電子によって電子伝達体を還元し、測定装置がその電子伝達体の還元量を電気化学的に計測することにより、検体の定量分析を行うようになっている。

10

【0003】

このようなバイオセンサについて様々な形態のものが提案されている。そこで、以下従来のバイオセンサであるバイオセンサZについて説明する。図16(a)はバイオセンサZの分解斜視図であり、第16(b)図はバイオセンサZの先端に形成された電極部の構成を示す図である。このように構成されたバイオセンサZにおける試料液の基質の定量方法について第16(b)図を参照しつつ説明する。

【0004】

20

まず、バイオセンサZを測定装置に挿入し、その測定装置により対電極1103a、測定電極1103b間に一定電圧が印加された状態で、試料液を試料供給路の入口1106bに供給する。試料液は毛細管現象により試料供給路の内部に吸引され、その入口1106bに近い方の対電極1103a上を通り、測定電極1103bに達し、試薬層1105の溶解が始まる。この時、測定装置は、対電極1103a、測定電極1103b間に生じる電気的変化を検知して、定量動作を開始する。このようにして試料液の基質含有量が定量されるのである。

【0005】

具体的には、試薬層に担持されている酸化還元酵素と電子受容体が試料液に溶解し、試料液中の基質との間で酵素反応が進行し電子受容体が還元される。反応終了後、この還元された電子受容体を電気化学的に酸化し、このとき得られる酸化電流値から試料液中の基質濃度を測定するようになっている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、従来のバイオセンサZは、解決が望まれる課題を有している。とりわけ、試薬層1105における電気的変化を検知する際、様々な要因が測定装置による測定精度・感度に影響を及ぼすという課題があった。

【0007】

第1に、ユーザによる誤った操作が起因する。例えば、1)ユーザが一旦試料液を試料供給路に供給した後、測定装置による定量が完了する前に、更に試料液を追足して供給する、2)既に使用済みのバイオセンサを使用した再定量を試みる、3)試料液を誤った場所に供給する、4)バイオセンサを誤った方向に測定装置に挿入する等、測定精度に影響を及ぼすようなユーザの操作ミスを回避させ得る手段が望まれていた。特に高齢者のユーザによる誤操作を回避し得る手段が望ましい。

40

【0008】

第2に、測定対象物の特性が起因する。例えば、バイオセンサを用いて、人体から摂取された血液中のグルコース濃度を定量する場合、血液の粘度が測定精度に影響を及ぼすことがある。一般的に、血液の粘性の指標としてヘマトクリットが知られている。ヘマトクリットは血液中に占める赤血球の容積の割合(%)である。一般的に、貧血のない人では

50

血液は水分が50～60%で赤血球が40～50%を占める。慢性腎不全になり腎性貧血になるとヘマトクリットが下がり、15%を下回る状態になる場合もある。そこで適切な治療処置を施すには、血液のヘマトクリットの影響を抑え、例えば糖尿病患者においては血液中のグルコース濃度を正確に測定する必要がある。

【0009】

第3に、測定時に及ぼす環境温度の影響が起因する。現在、普及しているバイオセンサ用の測定装置は、ユーザが携帯可能なように小型化が進んでいる。そのため、ユーザが屋外から屋内に移動直後に測定を試みた場合等、測定装置内の温度が安定化される前に測定が開始される場合がある。基質濃度に対応する酸化電流値に急激な温度変化による影響が及び、測定精度が悪くなってしまうことがある。また、ユーザ自身の手等の体温が測定装置に伝導し、体温による温度変化が測定精度に及ぼす影響も懸念されていた。

10

【0010】

以上より、本発明の目的は、ユーザにとって操作が容易であって、測定精度が良好なバイオセンサ、バイオセンサを用いた定量方法及び測定装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題を解決するために、本発明の第1の態様によれば、絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを着脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電氣的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有する測定装置に挿入して、試料液に含まれる基質を定量するためのバイオセンサであって、前記バイオセンサの電極のいずれか一つは、前記バイオセンサが所定の方向で測定装置の支持部に挿入された場合にのみ、測定装置に備えられた第1の接続端子と第2の接続端子とに接続され、そして前記駆動電源によって電圧を印加されることにより、前記第1の接続端子と第2の接続端子との間で導通する電極構造を有するようになっている。

20

【0012】

前記絶縁基板上の少なくとも一部に導電性層が形成されており、前記導電性層がスリットによって分割されて前記対電極と測定電極とが、さらには必要に応じ検知電極とが形成されているようにしてもよい。

【0013】

また、本発明の第2の態様によれば、絶縁基板上に少なくとも一対の電極が形成されたバイオセンサを、着脱自在に支持する支持部と、当該電極それぞれに電氣的に接続される複数の接続端子と、当該接続端子を介して当該電極それぞれに電圧を印加する駆動電源とを有し、当該バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を定量するバイオセンサ用測定装置であって、前記測定装置は、前記支持部に前記バイオセンサが所定の方向で挿入された場合にのみ、バイオセンサの電極のいずれか一つに接続する第1の接続端子と第2の接続端子とを備え、前記駆動電源によって第1の接続端子、第2の接続端子それぞれに電圧を印加して、前記第1の接続端子、第2の接続端子間が導通するか否かを検知するようになっている。

30

【0014】

前記測定装置は、前記第1の接続端子、第2の接続端子間の導通が検知されない場合、前記バイオセンサが所定の方向に挿入されていないと判別するようにしてもよい。

40

【0015】

前記測定装置は、前記バイオセンサが所定の方向に挿入されていないと判別された場合、判定結果を外部に出力する出力部を更に備えるようにしてもよい。

【0016】

また、本発明の第3の態様によれば、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極及び検知電極を含む電極部、当該電極部に試料液を供給する試料供給路、当該試料供給路を介して供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサを、着脱自在に支持する支持部と、当該電極部に電圧を印加するための接続端子および駆動電源と

50

を有する測定装置に挿入して、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、前記バイオセンサが前記測定装置の支持部に挿入された場合、前記対電極および前記測定電極との第1の組、前記測定電極あるいは対電極と前記検知電極との第2の組それぞれに前記駆動電源によって電圧を印加するようになっている。

【0017】

前記バイオセンサには、試料供給路に沿って、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されており、前記電極部の前記第1の組、第2の組から出力される電流それぞれが所定のしきい値を超えたか否かにより、測定に必要な充分量の試料液が供給されたか否かを判別するようによ

10

【0018】

前記第1の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、試料液が不足していると判定するようによ

【0019】

試料液が不足していると判定した場合に、その旨を測定装置より外部に出力するようによ

【0020】

前記第1の組からの電流が前記所定のしきい値を超えてから、所定の経過時間内に前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えない場合、測定者が再度、試料液を追加して供給する作業のために、測定のステップを一時待機するようによ

20

【0021】

本前記バイオセンサの試料供給路には、試料供給口から試料の流れる方向に向かって、対電極、測定電極及び検知電極のうち検知電極が最も下流側に形成されるとともに、前記検知電極より下流側に、試料液の流れを促進するための排気口を備えており、前記第2の組からの電流が前記所定のしきい値を、前記第1の組よりも先に超えた場合であって、所定の経過時間内に前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えないときには、試料液が誤って排気口から吸引されたと判定するようによ

【0022】

前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知してから、前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記電極部によって検知される電流に対応した基質の定量値を補正するようによ

30

【0023】

前記測定装置は、前記バイオセンサより検知される電流と前記試料液中に含まれる基質の含有量との対応を示す検量データを記憶した記憶部を更に備え、

前記記憶部に記憶された検量データを参照することによって、前記検知される電流に対応した基質の定量値を決定するようによ

【0024】

試料液を試料供給路に供給した後に、試料液と試薬層との反応を、ある時間、培養してから基質を定量するに際して、前記第1の組からの電流が所定のしきい値を超えたことを検知しから、前記第2の組からの電流が所定のしきい値を超えるまでの経過時間にしたがって、前記培養時間を変化させるようによ

40

【0025】

前記第1の組、第2の組いずれかで、電圧の印加先を一定時間ごとに切り換えるようによ

【0026】

本発明の第4の態様によれば、基質の定量方法であって、測定試料中の基質と特異的に反応する試薬層を有するバイオセンサと、測定試料と前記試薬層の試薬とを反応させた試料から前記測定試料に含まれる基質の量を求める測定装置とを有し、前記測定装置は、前記測定試料と前記試薬層との反応が進行する際の前記測定装置内の温度を測定する温度測

50

定部と、温度域ごとに異なる、測定値の補正テーブルを複数個有する温度補正データ記憶部とを備えており、前記温度測定部によって測定される温度に応じた補正テーブルを選択し、前記基質の測定値に応じた補正值を算出して、前記基質の濃度の補正をするようになっている。

【0027】

前記バイオセンサは、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部を有しており、かつ前記測定装置は、前記電極部に電圧を印加して、電極から出力される電流を検知する測定装置としてもよい。

【0028】

本発明の第5の態様によれば、バイオセンサに供給される試料液に含まれる基質を、測定装置によって測定する基質の定量方法であって、前記測定装置は、装置内の温度を測定する温度測定手段を備え、前記基質の測定に先立って得ておいた温度と、前記基質の定量時の温度とから、その温度変化を検出し、この温度変化に基づき、前記基質の測定をするか否かの判定を行うようになっている。

【0029】

基質の測定に先立って得た温度と、前記基質の測定時における温度との温度変化を検出し、その温度変化が所定のしきい値を越える場合には、前記基質の測定を中止するようにしてもよい。

【0030】

基質の測定に先立つ温度測定は、断続的に行うようにしてもよい。

【0031】

本発明の第6の態様によれば、絶縁基板上の少なくとも一部に形成された対電極、測定電極を含む電極部、当該電極部に供給される試料液と反応する試薬層とを有するバイオセンサと、前記バイオセンサを着脱自在に支持する支持部と当該電極部の各電極に電圧を印加するための接続端子及び駆動電源とを有する測定装置とを用い、当該駆動電源によって前記電極部に電圧を印加させて出力される電流を検知することによって、当該試料液中に含まれる基質を定量するための基質の定量方法であって、前記測定装置は、前記支持部に支持された前記バイオセンサの電極部に第1の電位を第1の期間印加し、前記第1の期間において前記第1の電位を前記電極部に印加した後、前記第1の電位を印加することを待機期間の間停止し、前記待機期間の経過後、前記電極部に第2の電位を第2の期間印加させて出力される電流を測定することにより基質を定量し、前記第1の電位は前記第2の電位よりも大きくなっている。

【発明の効果】

【0032】

本発明によれば、ユーザにとって操作が容易であって、測定精度が良好なバイオセンサ、バイオセンサを用いた定量方法及び測定装置を容易に提供することができるようになる。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明の実施の形態に係るバイオセンサシステムを示す図

【図2】同実施の形態に係るバイオセンサの分解斜視図

【図3】同実施の形態に係るスリットの形成有無によるバイオセンサの識別部の組み合わせを示す図

【図4】同実施の形態に係るバイオセンサと測定装置の構成を示す図

【図5】試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを示す図

【図6】試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを示す図

【図7】試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ及び測定装置の処理の流れを

10

20

30

40

50

示す図

【図 8】測定された基質量に補正をかける割合を示す補正率と遅れ時間との関係を示す図

【図 9】予備測定処理のプロファイルを示す図

【図 10】血液の粘性、反応試薬層と血液との反応時間および測定感度の関係を示す図

【図 11】従来手法と本予備測定処理とのグルコース濃度 (mg/dl) の測定結果を示す図

【図 12】検量線データ CA の一例を示す図

【図 13】温度補正テーブルの一例を示す図

【図 14】測定温度と測定パラッキとの関係を基質濃度ごとに示す図

【図 15】測定装置において温度変化を示す図

【図 16】従来のバイオセンサの分解斜視図

【発明を実施するための形態】

【0034】

以下、本発明の一実施の形態について図面を参照しながら詳細に説明する。

【0035】

図 1 は、本発明の実施の形態に係るバイオセンサシステム 1 を示す。バイオセンサシステム 1 は、バイオセンサ 30、バイオセンサ 30 を着脱自在に装着する測定装置 10 を有している。バイオセンサ 30 の先端に位置する試料点着部 30a に点着された試料中に含まれる基質の量が測定装置 10 によって定量されるようになっている。

【0036】

測定装置 10 は、例えば、バイオセンサ 30 を着脱自在に装着する支持部 2、バイオセンサ 30 の試料点着部 30a に点着された試料液中に含まれる基質の定量結果を表示する表示部 11 を有している。

【0037】

本バイオセンサシステム 1 を用いて、試料液中の基質含有量を定量するには、まず、ユーザはバイオセンサ 30 を測定装置 10 に挿入後、後述するバイオセンサ 30 の電極に測定装置 10 によって一定電圧が印加された状態で、試料液を試料点着部 30a に供給する。点着された試料液がバイオセンサ 30 の内部に吸引されて試薬層の溶解が始まる。測定装置 10 は、バイオセンサ 30 の電極間に生じる電気的変化を検知して定量動作を開始するようになっている。

【0038】

ここで、本実施の形態に係るバイオセンサシステム 1 は、とりわけ、試料液として人体の血液、また、基質として、血液に含まれるグルコース、乳酸、コレステロールの含有量を定量することに適している。人体の体液中に含まれる基質の定量は、特定の生理的異常の診断や治療において非常に重要である。特に、糖尿病患者にとって、血液中のグルコース濃度を頻繁に把握する必要がある。

【0039】

なお、以下の説明では、人体の血液に含まれるグルコースの定量に関して開示をするが、本実施の形態におけるバイオセンサシステム 1 を、適切な酵素を選択することによって、乳酸、コレステロールその他基質を定量することも可能である。

【0040】

次に、バイオセンサ 30 を構成する部材について、図 2 を用いて説明する。図 2 はバイオセンサ 30 の分解斜視図である。31 はポリエチレンテレフタレート等からなる絶縁性の基板 (以下、単に「基板」とする。) であって、基板 31 の表面には、例えば金やパラジウムなどの貴金属やカーボン等の電気伝導性物質からなる導電性層が、スクリーン印刷法やスパッタリング蒸着法によって形成されている。導電性層は基板 31 全面または少なくとも一部に形成されていればよい。32 は中央部に空気孔 33 が設けられた絶縁性の基板であって、切欠部を有するスペーサ 34 を基板 31 との間に挟み込んで、基板 31 と一体に配置される。

【0041】

10

20

30

40

50

基板 3 1 上には、複数のスリットによって導電性層が分割されて対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 が形成されている。詳細には、対電極 3 7 上に形成された略円弧状のスリット 4 0、基板 3 1 側面に垂直方向に形成された 4 1 a、4 1 c および基板 3 1 に平行方向に形成されたスリット 4 1 b、4 1 d、4 1 f 並びに V 字型の形状を有するスリット 4 1 e によって導電性層が分割されて、対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 が形成されている。なお、各電極は基板 3 1 の少なくとも一部に形成されていればよく、また、測定装置 1 0 と各電極との接続はリード線であってもよい。

【 0 0 4 2 】

スペーサ 3 4 は基板 3 1 上の対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 を覆うように配置され、スペーサ 3 4 の前縁部中央に設けられた長方形の切欠部によって試料供給路 3 5 が形成される。また、3 0 a は試料供給路の入口であり、入口 3 0 a に点着された試料液は、毛細管現象によって略水平方向（図 2 中の矢印 A R 方向）に空気孔 3 3 に向かって吸引される。

10

【 0 0 4 3 】

3 6 はスペーサ 3 4 の切欠部から露出している対電極 3 7、測定電極 3 8 および検知電極 3 9 に、酵素、電子受容体、アミノ酸及び糖アルコール等を含有する試薬を塗布することで形成された試薬層である。

【 0 0 4 4 】

ここで、酵素としては、グルコースオキシターゼ、ラクテートオキシターゼ、コレステロールオキシターゼ、コレステロールエステラーゼ、ウリカーゼ、アスコルビン酸オキシターゼ、ピリルピンオキシターゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼなどを用いることができる。

20

【 0 0 4 5 】

電子受容体としては、フェリシアン化カリウムが好ましいが、フェリシアン化カリウム以外にも p - ベンゾキノン及びその誘導体、フェナジンメトサルフェート、メチレンブルー、フェロセン及びその誘導体などを用いることができる。

【 0 0 4 6 】

本実施の形態に係るバイオセンサシステム 1 の場合、人体の血液中のグルコース濃度を測定するため、試薬層 3 6 に担持されている酸化還元酵素としてグルコースオキシターゼが、電子受容体としてフェリシアン化カリウムが用いられる。この酸化還元酵素と電子受容体が試料供給路に吸引された試料液（本実施の形態の場合、人体から摂取された血液）に溶解し、試料液中の基質であるグルコースとの間で酵素反応が進行し電子受容体が還元されてフェロシアン化物（本実施の形態の場合、フェロシアン化カリウム）が生成される。反応終了後、この還元された電子受容体を電気化学的に酸化し、このとき得られる電流から試料液中のグルコース濃度が測定される。このような一連の反応は、主に、スリット 4 0 からスリット 4 1 e を介して検知電極 3 9 までのエリアで進行し、対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 によって電気化学的变化に伴う電流が読み取られることになる。

30

【 0 0 4 7 】

また、4 2 はバイオセンサ 3 0 の種別や製造ロット毎の出力特性の違いを測定装置 1 0 によって識別するための識別部である。対電極 3 7、検知電極 3 9 の識別部 4 2 に該当する部分に、図 2 のようなスリット 4 1 g、4 1 h の組み合わせを形成することによって、測定装置 1 0 によって電氣的に出力特性の差異を識別できるようになる。

40

【 0 0 4 8 】

図 3 は、スリット 4 1 g、4 1 h の形成有無によるバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 の組み合わせを示す。図 3 には、一例として、7 種類の組み合わせが示されている。

【 0 0 4 9 】

例えば、図 3 (a) はコレステロールを定量対象とする場合のバイオセンサ 3 0 の識別部 4 2 である。この場合、スリット 4 1 g、4 1 h は設けられていない。

【 0 0 5 0 】

50

図3(b)、(c)、(d)は乳酸を定量対象とする場合のバイオセンサ30の識別部42である。図3(b)では対電極37にのみスリット41hが設けられて、補正部43が形成されている。図3(c)では検知電極39にのみスリット41gが設けられて、補正部44が形成されている。図3(d)では対電極37、検知電極39それぞれにスリット41h、41gが設けられて、補正部43、44が形成されている。更に、図3(e)、(f)、(g)はグルコースを定量対象とする場合のバイオセンサ30の識別部42である。図3(e)では、検知電極39にのみスリット41gが設けられるとともにスリット41dがスリット41gまでのみ形成されている。そのため補正部44と測定電極38とが一体に形成されている。図3(f)では、図3(e)の状態に更にスリット41hが形成されて補正部43が形成されている。図3(g)では、図3(f)の状態にスリット41fがスリット41hまでのみ形成されている。そのため補正部43、44及び測定電極38とが一体に形成されている。

10

【0051】

このように識別部42のスリットのパターンを変化させることによって、各電極との導通部分の面積を可変することができるようになる。よって、バイオセンサ30の出力特性(グルコース、コレステロール、乳酸濃度)の違い、製造ロットによる製造誤差を測定装置10によって識別し、基質濃度測定に適したデータ、制御プログラムを切り替えることによって正確な測定値を求めることができるようになる。従来のように、ユーザが補正チップ等を用いて補正データを入力する必要がなくなるので、煩わしさがなくなって操作ミスを防ぐことができるようになる。なお、本実施の形態では電極が3つあるバイオセンサ

20

【0052】

次に、測定装置10の構成の詳細について説明する。図4は、バイオセンサ30(上面図)と測定装置10の構成を示す。バイオセンサ30においては、試料供給路35に沿って、試料点着部30aから試料の流れる方向に向かって、対電極37、測定電極38及び検知電極39のうち検知電極39が最も下流側に形成されている。なお、対電極37、測定電極38の配置順序は入れ替わってもよい。また、スリット41c、41eを介して測定電極38と検知電極39との間に所定の距離を設けることによって、基質の電気的変化に伴う電流の変化の具合によって、試料液が確実にかつ十分な量が吸引されたか否か判別されるようになっている。

30

【0053】

また、測定装置10においては、12、13、14、15、16、17は、バイオセンサ30の識別部42を6つに区分けしたエリアA、B、C、D、E、Fにそれぞれ対応して接続されるコネクタである。エリアA、B、C、D、E、Fは、スリット41d、fおよびスリット41g、hに対応するように区分けされている。エリアAは測定電極38に対応し、エリアCは検知電極39に対応し、エリアEは対電極37に対応する。エリアBはエリアAと一体で形成されており、エリアD、Fはそれぞれ、図3における補正部43、44に対応する。また、18、19、20、21、22は、各コネクタ13、14、15、16、17とグラウンド(定電位を意味し、必ずしも「0」でなくてもよい。以下本明細書において同様である。)間に設けられたスイッチである。このグラウンドにおいて、各電極に印加する電圧を可変制御することができる。各コネクタ13、14、15、16、17はグラウンドに並列に接続されており、各スイッチ18~22のオン・オフ制御によってコネクタ13~17から必要なコネクタを選択して測定時に用いられるようになる。

40

【0054】

23はコネクタ12に接続され、測定電極38とその他の電極間に流れる電流を電圧に変換して出力する電流/電圧変換回路、24は電流/電圧変換回路23に接続され、電流/電圧変換回路23からの電圧値をパルスに変換するA/D変換回路、25は各スイッチオン・オフを制御したり、A/D変換回路24からのパルスに基づいて試料液の基質の含

50

有量を算出するCPU、11はCPU25により算出された測定値を表示するLCD（液晶表示器：出力部）である。また、26、28は測定装置10内の温度を測定する温度測定部である。各温度測定部26、28は一方がグラウンドに、他方がスイッチ27、29を介してコネクタ12と電流/電圧変換回路23との間に並列的に接続されている。

【0055】

本実施の形態に係る測定装置10では、バイオセンサ30の各電極間に流れる電流が電流/電圧変換回路23によって変換された電圧値(mV)を用いて、各電極間の電流の変化が検知される。すなわち、電圧値は各電極間の電流の大きさを示す指標となる。

【0056】

以下、本発明の実施の形態に係るバイオセンサ30を用いた定量方法により試料液の基質の含有量を定量する際のバイオセンサ30及び測定装置10の動作について、図5~7を用いて説明する。

【0057】

まず、バイオセンサ30が測定装置10の支持部2に確実に挿入されたか否かが判別される(ステップS1)。具体的には、図4のコネクタ内のスイッチ(図示せず)によってバイオセンサ30が挿入されたか否かが判別される。バイオセンサ30が挿入された場合(ステップS1; Yes)、次に、エリアA、B間(測定電極38)の導通検知が行われる(ステップS2)。図3で示した通り、測定電極38にはスリット41h、gのように一つの電極間を絶縁するようなスリットは設けられていない。測定電極38には、エリアA、Bそれぞれにコネクタ12、13が接続されているので、バイオセンサ30の導電性層が正規の方向に位置するような向き(所定の方向)でバイオセンサ30が測定装置10に挿入された場合、必ずエリアA B間で導通するようになる。

【0058】

そこで、スイッチ18をオン制御させて、エリアA B間での導通の有無を確認することによってバイオセンサ30の表裏判別が可能となる。エリアA B間で導通が検知できなければ(ステップS2; No)、バイオセンサ30が表裏が逆に挿入されたと認識され、表裏判別エラーとして測定処理が終了される(ステップS3)。表裏判別エラーが検知された場合、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告することが好ましい。これによって、表裏逆にバイオセンサ30を挿入した状態で、ユーザが誤って血液をバイオセンサ30に点着することが容易に回避できるようになる。

【0059】

エリアA B間で導通が検知できれば(ステップS2; Yes)、エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)より大きいかが判別される(ステップS4)。スイッチ19、21が共にオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAと電気的に一体とみなされたエリアC・Eとの間で、電圧値が検知されることによって、ステップS1で挿入検知されたバイオセンサ30が既に使用済であるか否かが判別される。バイオセンサ30が使用済であれば、試薬層36と血液中のグルコースとの反応が既に進行しており、検知される電圧値が大きくなる傾向があるからである。

【0060】

エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)より大きいと判別された場合(ステップS4; Yes)は、使用済のバイオセンサ30が挿入されたと認識され、使用済エラーとして測定処理が終了される(ステップS5)。使用済エラーが検知された場合、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告することが好ましい。これによって、使用済のバイオセンサ30を挿入した状態で、ユーザが誤って血液をバイオセンサ30に点着することが容易に回避できるようになる。

【0061】

次に、エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)以下と判別された場合(ステップS4; No)、ステップS1で挿入検知されたバイオセンサ30の識別部42のスリットのパターンを識別することによって、その識別結果によって出力特性に適したデータやプログラムがCPU25によって切り替えられる(ステップS6~10)

10

20

30

40

50

。本実施の形態の場合、グルコース濃度を測定する血糖値センサには、図3の例では図3(e)(f)(g)のスリットのパターン3種類ある。具体的には、まず、エリアAD間での導通検知が行われる(ステップS6)。スイッチ20がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアDとの間で導通検知が実行されることによって、乳酸やコレステロール用のセンサではなく、血糖値センサに対応したバイオセンサ30であるか否かが判別できるようになる。

【0062】

エリアAD間での導通が確認されなければ(ステップS6: No)、血糖値センサ用のバイオセンサ30としては互換性がないと判断されて、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカから発音する等によってユーザに警告されて測定処理が終了される(ステップS7)。これによって、ユーザが誤って定量し、その定量結果をグルコース濃度として誤信することを事前に回避できる。

10

【0063】

エリアAD間での導通が確認されれば(ステップS6: Yes)、エリアAF間での導通検知が行われる(ステップS8)。スイッチ22がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアFとの間で導通検知が実行されることによって、血糖値センサに対応したバイオセンサ30の中で、更に、製造ロットによる出力特性の差異を識別することが可能となる。ユーザが補正チップを使用することなく、製造ロットによる出力特性を予め考慮されたデータやプログラムがCPU25によって自動的に切り替えられる。

【0064】

20

よって、操作性が向上するだけでなく、測定精度の高精度化が実現できる。エリアAF間での導通検知がある場合(ステップS8; Yes)は、バイオセンサ30の種別が図3(g)であるとして結果記録“I”が図示しないメモリに記憶される(ステップS9)。エリアAF間での導通検知がない場合(ステップS8; No)は、バイオセンサ30の種別が図3(e)または図3(f)であるとして結果記録“II”が図示しないメモリに記憶される(ステップS10)。

【0065】

バイオセンサ30の種別の確認が完了した後、エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)より大きいかが再び判別される(ステップS11)。スイッチ19、21が共にオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアC・Eとの間で電流が検知されることによって、測定装置10側で定量準備が整う前にユーザによって試料液が点着されたか否かが判別される。これにより、使用済のバイオセンサ30の使用を確実に回避するだけでなく、測定装置10側で定量準備が整う前のユーザによる試料液の点着を検出できるようになる。

30

【0066】

エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)より大きいと判別された場合(ステップS11; Yes)は、測定準備が整う前に試料液が点着されたと判別され、点着エラーとして測定処理が終了される(ステップS12)。点着エラーが検知された場合、表示部11でのエラー表示、警告音をスピーカからの発音、LED表示(図示せず)等によってユーザに警告することが好ましい。これによって、測定精度に影響を及ぼすようなユーザの操作ミスを確実に回避でき、測定精度を高精度に維持することができる。

40

【0067】

エリアAとエリアC・Eとの間で検知される電圧値が5(mV)以下と判別された場合(ステップS11; No)は、定量準備が整う前にユーザによって試料液が点着されなかったと判別され、ユーザに対して定量準備が完了した旨がLED表示などによって通知される(ステップS13)。使用済エラーが検知された場合、LED表示以外にも、表示部11での表示、アラーム音をスピーカからの発音する等によってユーザに通知することが好ましい。この通知を確認したユーザは、自己の人体から試料液として血液を採取し、測定装置10に挿入されたバイオセンサ30の試料点着部30aに採取された血液を点着す

50

る。

【 0 0 6 8 】

次に、試料点着部 3 0 a から試料供給路をつたって、試料液が確実に、かつ十分な量が吸引されたか否かが判別される（ステップ S 1 4 ~ 2 0）。バイオセンサ 3 0 では、試料供給路 3 5 に沿って、試料点着部 3 0 a から試料の流れる方向に向かって、対電極 3 7、測定電極 3 8 及び検知電極 3 9 が形成され、検知電極 3 9 が最も下流側に形成されている。そこで、対電極 3 7 および測定電極 3 8 との組、測定電極 3 8 と検知電極 3 9 との組いずれかを一定の周期毎に選択し、選択された組の各電極に電圧を印加させることによって、測定に必要な充分な量の試料液が供給されたか否かが判別される。従来のように、測定電極 3 8 と検知電極 3 9 間の電流の変化の識別だけでは、試料液が試料供給路に注入されたにもかかわらず測定が開始されないのか、あるいは測定に必要なかつ充分な量に対して試料液の注入量が不足して測定されないのか原因を特定することが困難であった。

10

【 0 0 6 9 】

具体的には、対電極 3 7 および測定電極 3 8 との組の場合は、エリア A E 間に電位差が発生されるようにスイッチ 1 9 をオフにしてスイッチ 2 1 をオンとする。また、測定電極 3 8 と検知電極 3 9 との組の場合は、エリア A C 間に電位差が発生されるようにスイッチ 1 9 をオンにしてスイッチ 2 1 をオフとする。このようにスイッチ 1 9、2 1 をそれぞれオン・オフ制御することによって、対電極 3 7 および測定電極 3 8 との組または測定電極 3 8 と検知電極 3 9 との組いずれかを容易に選択して切り替えることが可能となる。なお、説明の便宜上、以下の説明では、対電極 3 7 および測定電極 3 8 との組に電位差を発生させる場合を、エリア A E 間に電位差を発生させる、測定電極 3 8 と検知電極 3 9 との組に電位差を発生させる場合を、エリア A C 間に電位差を発生させるという。

20

【 0 0 7 0 】

更に、本実施の形態の場合、一例として、エリア A E、A C 間の切替制御は 0 . 2 (秒) 毎に行われ、それぞれ 0 . 2 V が印加されるようになっている。エリア A E、A C 間で測定される電圧値が 1 0 (m v) (所定のしきい値) に達したか否かが検知されるようになっている。これらの数値に関しては、バイオセンサの種別に合わせて適宜変更可能である。

【 0 0 7 1 】

図 6 のフローチャートに戻り、説明を続ける。まず、試料供給路の上流側に位置するエリア A E 間に 0 . 2 V の電位差が発生され、エリア A E 間で測定される電圧値が 1 0 m v 以上に達したか否かが判定される（ステップ S 1 4）。エリア A E 間で測定される電圧値が 1 0 m v 以上に達しなければ（ステップ S 1 4 ; N o）、下流側のエリア A C 間に 0 . 2 V の電位差が発生され、エリア A E 間で測定される電圧値が 1 0 m v 以上に達したか否かが判定される（ステップ S 1 5）。

30

【 0 0 7 2 】

エリア A C 間で測定される電圧値が 1 0 m v 以上に達しなければ（ステップ S 1 5 ; N o）、ステップ S 1 4 でエリア A E 間に電位差が発生されてから 3 分が経過したか否かが判断される（ステップ S 1 6）。3 分に達していなければ（ステップ S 1 6 ; N o）、再びステップ S 1 4 からの処理が繰り返される。エリア A E 間、A C 間ともに 3 分間電圧値が 1 0 m v に達しなければ（ステップ S 1 6 ; Y e s）、測定処理が終了される。

40

【 0 0 7 3 】

エリア A E 間で電圧値が 1 0 m v に達したと判定された場合（ステップ S 1 4 ; Y e s）、エリア A C 間で電圧値が 1 0 m v に達したか否かが判定される（ステップ S 1 7）。エリア A C 間で測定される電圧値が 1 0 m v に達しなければ（ステップ S 1 7 ; N o）、エリア A E 間で電圧値が 1 0 m v に達したと判定されてから 2 秒（所定の期間）経過したか否かが判定される（ステップ S 1 8）。1 0 秒経過していなければステップ S 1 7、1 8 の処理が繰り返され、1 0 秒経過するまでの間、エリア A C 間で測定される電圧値が 1 0 m v に達するまで（ステップ S 1 8 ; N o の間）測定処理が一時待機状態となる。この

50

場合、点着された試料液が不足している蓋然性が高いので、ユーザに対して試料液が不足していること及び試料液を追い足すことを促すため、表示部 11 等にそのエラーメッセージを表示したり、警告音を発音することが好ましい。10 秒経過してもエリア AC 間で測定される電圧値が 10 mV に達しなければ (ステップ S18 ; Yes)、検体不足エラーとして測定処理が終了される (ステップ S19)。

【0074】

ここで、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されてから 10 秒経過する間に、ユーザが試料液を追い足した場合に最終的な測定精度が悪くなることを本発明の発明者らは見出した。詳細には、ユーザによって追い足しがなされる間に点着された試料液中の基質と試薬層 36 中の酵素との間で酵素反応が進行されているので測定開始前から還元体が既に発生している。その後、追い足された試料液がエリア AC 間に達した後に基質の定量がなされた際には、既に発生されていた還元体の影響を受けるので、見かけ上、電圧値が大きくなる傾向にある。すなわち、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されたときから経過時間が大きくなるにしたがって、測定精度に及ぼす影響は大きくなる。

10

【0075】

試料液の追い足しによる測定誤差を解消するために、本実施形態の測定装置 10 では、ステップ S14 でエリア AE 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されたときからステップ S17 でエリア AC 間の電圧値が 10 mV に達したと判定されるまでの経過時間 (以下、遅れ時間) にしたがって、測定された電圧値に対応した基質量が補正されるようになっている。

20

【0076】

図 8 は、測定された基質量に補正をかける割合を示す補正率と、遅れ時間との関係を示す感度補正テーブルである。縦軸に補正率、横軸に遅れ時間が示されている。例えば、遅れ時間 5 秒の場合には、測定された基質量に対して 10 % 低めの補正がなされ、結果として測定された基質量の 90 % が補正後の基質量となる。このような感度補正テーブルが、測定装置 10 のメモリ (図示せず) に記憶されており、最終的な基質量が算出される際に参照される。

【0077】

また、図 2 に示すバイオセンサ 30 において、基板 31 上に形成されたスリット 41 f をスリット 41 c 方向に延長させて完全にスリット 41 b に接続するように対電極 37 を形成すれば、試料液が誤って空気孔 33 に点着されるような点着位置エラーを検出可能になる。図 6 のフローチャートにおいて、エリア AE 間ではなく、先にエリア AC 間で電圧値が 10 mV 以上に達したと判定された場合 (ステップ S15 ; Yes)、その後 0.2 秒の間にエリア AE 間で電圧値が 10 mV 以上に達しているか否かが判定される (ステップ S20)。エリア AE 間で電圧値が 10 mV 以上に達していない場合、試料液の誤った位置に試料液が点着されたと判定されて測定処理が終了される (ステップ S50)。

30

【0078】

正常通り、試料点着部 30 a に点着された試料液は、試料供給路 35 に沿って、対電極 37、測定電極 38、検知電極 39 の順に浸すように空気孔 33 に向かって吸引される。しかし、エリア AC 間だけの電圧値が大きく変化するような場合、ユーザが空気孔 33 に誤って試料液を点着した蓋然性が高くなる。このような場合、正確な測定を実行することは困難であると判断され、点着位置エラーとして測定処理が強制終了されるようになっている。これにより、ユーザの誤操作による測定誤差を確実に除くことが可能になる。

40

【0079】

また、エリア AC 間で電圧値が 10 mV に達したと判定された場合 (ステップ S17 ; Yes) またはエリア AE 間で電圧値が 10 mV 以上に達したと判定された場合 (ステップ S20 ; Yes)、試料液が十分な量だけ検出されたことになり、基質を定量するための予備測定処理が開始されるとともに、測定装置 10 のタイマ (図示せず) によって時間がカウントされる (ステップ S21)。

50

【0080】

次に、エリアA F間での導通検知が行われる(ステップS 2 2)。スイッチ2 2がオンとなるようにスイッチ切替制御がされてエリアAとエリアFとの間で導通検知が実行される。エリアA F間で導通の検知がある場合(ステップS 2 2; Yes)、ステップS 9において、バイオセンサ3 0の種別である結果記録“ I ”がメモリに記憶されているか判定される(ステップS 2 3)。バイオセンサ3 0の種別である結果記録“ I ”が記憶されている場合(ステップS 2 3; Yes)、バイオセンサ3 0の種別が図3 (g)であると判別し、還元された電子受容体を電気化学的に酸化する場合に得られる電圧値から試料液中のグルコース濃度を特定するための検量線データとして検量線F 7が設定される(ステップS 2 4)。

10

【0081】

一方、結果記録“ I I ”が記憶されている場合(ステップS 2 3; No)、バイオセンサ3 0の種別が図3 (e)であると判別し、検量線データとして検量線F 5が設定される(ステップS 2 5)。エリアA F間で導通検知がない場合(ステップS 2 2; No)、バイオセンサ3 0の種別が図3 (f)であると判別し、検量線データとして検量線F 6が設定される(ステップS 2 6)。

【0082】

このようにバイオセンサ3 0の識別部4 2のスリットに応じて、バイオセンサ3 0の出力特性の差異が自動で認識され、その特性に適した検量線データが自動で選択されてセットされる。ユーザが補正チップを使用することなく、製造ロットによる出力特性を予め考慮された検量線データがCPU 2 5によって自動的に切り替えられる。よって、ユーザによる誤ったデータを用いた誤測定が回避でき、測定精度の高精度化が維持できる。

20

【0083】

ステップS 2 4 ~ S 2 6において検量線がセットされた後、予備測定処理が開始される(ステップS 2 7 ~ S 2 9)。まず、この予備測定処理について図9を用いて説明する。図9は、本実施の形態における予備測定処理のプロファイルを示す。

【0084】

図9におけるプロファイルにおいて、時刻 t_0 において本予備処理が開始される。具体的には、測定装置1 0のタイマ(図示せず)によって時間のカウントが開始された時刻を示す。本予備処理のプロファイルには三つの連続期間からなり、例えば、時刻 t_0 から t_1 の第1電位期間、時刻 t_1 から t_2 の待機期間、時刻 t_2 から t_3 の第2電位期間からなる。

30

【0085】

第1電位期間には電位 V_1 がエリアA、C及びEに印加されて酵素反応が進行するため、生成されたフェロシアン化物を電気化学的に酸化させて得られる電圧値が指数関数的に増加していく。次に、待機期間には、第1電位期間で印加された電位 V_1 がゼロに設定される。この間、フェロシアン化物を電気化学的に酸化されず、酵素反応が進行し続けフェロシアン化物の量が蓄積されていく。そして、第2電位期間には電位 V_2 がエリアA、C及びEに印加されて、待機期間中に蓄積されたフェロシアン化物が一気に酸化されて放出される電子量が多くなるので時刻 t_2 において高い応答値が示される。高い応答値を示した電圧値は時間経過とともに低下していき、最終的に時刻 t_3 において、安定化された電圧値 i_3 が測定される。本予備測定処理においては、測定装置1 0においてスイッチ1 9、2 1が共にオン制御されることにより対電極3 7、検知電極3 9が一体として電位が印加されるようになる。

40

【0086】

ここで、近年のバイオセンサに要求されるスペックとして、測定時間の短縮化が望まれていた。バイオセンサによって高速に基質の定量を行う場合、試料液の粘性がその測定精度に大きな影響を及ぼすことを本発明の発明者らは見出した。特に、人体の血液を試料液とする場合、粘性の高い(Hctが高い:以下、高粘性)血液の場合は測定感度が低下し、粘性の低い(Hctが低い:以下、低粘性)血液の場合は測定感度が高くなる。この現

50

象は反応試薬層と血液との溶解速度に由来しており、高粘性血液では溶解が遅く、低粘性血液では溶解が速くなるため、バイオセンサによる測定感度に影響が及ぼされる。

【0087】

図10は、血液の粘性、反応試薬層と血液との反応時間および測定感度の関係を示す図である。図10のデータは従来の測定手法によって測定されたものである。従来の手法というのは、図9における第2電位期間に該当する期間のみに電位が印加され、その電圧値を測定する手法である。図10から明らかなように、反応時間を短くすればするほど、粘性（血液の場合、Hct）の差異による測定感度の影響が大きくなるのが分かる。とりわけ、反応時間が5秒程度の間には低粘性血液と高粘性血液との測定感度に大きな差分が生じている。

10

【0088】

そのため、従来のような測定方法では、血液の粘性による測定誤差が顕著になってしまう傾向があった。

【0089】

そこで、本予備測定処理の第1電位期間では、試薬層36との溶解初期に生じる反応生成物が、電位V1が印加されることによって強制的に消費される。第1電位期間では、低粘性血液の方が高粘性血液よりも酵素反応速度が速いのでより多くの反応生成物が生成されるとともに、より多くの反応生成物が消費されることになる。しかし、あまりに長時間電位をかけ過ぎると反応生成物が消費過多となり、第2電位期間で検知される電圧値の応答性が悪くなる可能性がある。そこで、効果的な第1電位期間の長さ $t_1 - t_0$ は、3 ~ 13秒にすることができるが、印加する電位を更に上げることで印加時間を2 ~ 10秒にすることが好ましい。また、電位V1としては、0.1V ~ 0.8Vが好ましい。

20

【0090】

次に、待機時間では、再び酵素反応が進行し、第1電位期間で消費された低粘性血液からの生成物も迅速に回復し、高粘性血液とほぼ同量蓄積される。しかし、待機時間の長さが長すぎても短すぎても最終的な測定感度に及ぼす影響が異なる。

待機時間が短かすぎる場合、時刻 t_3 において測定される電圧値 i_3 の応答値が低くなり過ぎて、測定誤差が大きくなる。また、待機時間が長すぎる場合、低粘性血液と高粘性血液とにおける酵素反応速度の差が更に広がってしまう可能性がある。そこで、低粘性血液と高粘性血液との酵素反応速度の差がより広がらないように待機時間の長さが決定される。

30

そこで、待機期間の長さ $t_2 - t_1$ は、1 ~ 10秒にすることができるが、2 ~ 10秒にすることがより好ましい。

【0091】

第2電位期間では、電位V2の印加が開始される時刻 t_2 直後は電圧値が安定せず、電圧値が安定化するための経過時間が必要となる。更に、第1電位期間と同程度の電位を印加する必要もなく、第1電位期間の電位V1よりも低い電位が好ましい。フェロシアン化カリウムを酸化させるのに十分に低い電圧であればよい。そこで、第2電位期間の長さ $t_3 - t_2$ は2 ~ 10秒が好ましい。また、電位V2としては、0.05 ~ 0.6Vが好ましい。最終的に時刻 t_3 におけるエリアA、C及びE間の電圧値 i_3 を読み取り、読み取られた電圧値 i_3 から試料液中の基質（グルコース）の量が計算される。

40

【0092】

なお、このような時間設定は、パラジウムなどの貴金属電極を用いたバイオセンサであって、試薬処方がグルコースオキシダーゼまたは/およびグルコースデヒドロゲナーゼ及びフェリシアン化カリウムだけでなく、アミノ酸および糖アルコールを含むバイオセンサを用いた定量測定にとりわけ好適である。また、有機酸を含む場合に好適である。

【0093】

また、試料液が試料供給路35に供給された後に、試料液と試薬層36との反応をある時間培養してから基質を定量するに際して、ステップS14でエリアAE間で測定される電圧値がしきい値（10mV以上）を超えたことを検知してからステップS17でエリアAC間で測定される電圧値が所定のしきい値（10mV）を超えるまでの経過時間にした

50

がって、培養時間を変化させるようにしてもよい。

【0094】

図11は、ヘマトクリット（以下、Hct）が25%、45%、65%の血液を用いて、従来の手法と本予備測定処理とのグルコース濃度（mg/dl）の測定結果を示す図である。図11中のRは本予備処理による測定結果であり、その他に従来手法を用い反応時間が15秒、30秒の場合の測定結果が示されている。なお、本予備処理では、第1電位期間の長さ6秒、電位V1が0.5V、待機時間の長さ6秒、第2電位期間の長さ3秒、電位V2が0.2Vとなっている。Hct45%、グルコース濃度100mg/dlを基準として測定した場合に、Hct25%の低粘性血液、Hct65%の高粘性血液になれば測定結果に大きなばらつきが発生し、血液の粘性が低いほど高めに、血液の粘性が高いほど低めに応答値がばらつく。

10

【0095】

更に、反応時間が短いほどばらつきが大きくなる。反応時間15秒の場合は、10%高め（Hct25%の低粘性血液）、10%低め（Hct65%の低粘性血液）にばらつきが発生している。反応時間30秒の場合は、5%高め（Hct25%の低粘性血液）、5%低め（Hct65%の低粘性血液）にばらつきが発生している。本予備処理では、3%高め（Hct25%の低粘性血液）、3%低め（Hct65%の低粘性血液）のばらつきが発生している。反応時間15秒の測定結果に対して、トータルの反応時間は等しいにもかかわらず、Hctによるばらつきを低減することが可能になる。

【0096】

20

再び、図7に戻り、測定処理の説明を続ける。予備測定処理が開始され、第1電位期間としてエリアA、C及びE間に電位0.5Vが6秒間印加される（ステップS27）。そして第1電位期間終了後、6秒間の待機状態となり、その間電位は取り除かれる（ステップS28）。待機期間終了後、第2電位期間として、エリアA、C及びE間に電位0.2Vが3秒間印加され（ステップS29）、3秒間経過後、そのときの電圧値i3が読み取られる（ステップS30）。

【0097】

ステップS30で電圧値i3が読み取られた後、測定装置10に配置された温度測定部26及びそのスイッチ27、並びに温度測定部28及びスイッチ29を制御することによって、測定装置10内の温度測定が実施される。具体的には、スイッチ27がオン制御されて温度測定部26によって温度が測定される（ステップS31）。続いて、スイッチ27がオフ制御、スイッチ29がオン制御されて温度測定部28によって温度が測定される（ステップS32）。

30

【0098】

温度測定部26、温度測定部28それぞれで測定された2つの温度測定結果が比較され、その差分が所定のしきい値内にあるか否かが判定される（ステップS33）。差分がしきい値範囲内にはない場合は、温度測定部26、28いずれかが故障しているものとして測定処理が終了される（ステップS33；No）。測定装置10内に温度測定部26、28の複数の温度測定部を設置し、その測定結果を比較させて故障検知を正確かつ容易にできるようにする。これにより、イレギュラーな温度測定による測定誤差を回避できるようになる。温度を測定するタイミングはステップS30で電圧値が読み取られて直後になっているが、例えば、ステップS21で予備測定処理が開始されるタイミングで温度測定を実施してもよい。

40

【0099】

2つの温度測定結果の差分が所定のしきい値内にある場合（ステップS33；Yes）、温度測定結果がメモリ（図示せず）に一時記憶される。この際、温度測定部26、28いずれかを選択して記憶してもいいし、2つの測定温度の平均値を記憶してもよい。そして、ステップS30で測定された電圧値i3を参照すべき検量線が特定される（ステップS34）。ステップS24、25、26において設定された検量線が参照され、ステップS24に対応するバイオセンサ30の場合は検量線F7が参照される（ステップS35）

50

。同様に、ステップ S 2 5 に対応するバイオセンサ 3 0 の場合は検量線 F 5 が参照される (ステップ S 3 6)。また、ステップ S 2 6 に対応するバイオセンサ 3 7 の場合は検量線 F 6 が参照される (ステップ S 3 7)。

【 0 1 0 0 】

図 1 2 は、ステップ S 3 4、3 5、3 6 で測定される検量線データ C A の一例を示す。検量線 C A には、ステップ S 3 0 で測定される電圧値と試料液中に含まれる基質の濃度 (m g / d l) がバイオセンサ 3 0 の出力特性 F 1 ~ F 7 ごとに定義されている。例えば、測定された電圧値が 2 5 (m v) の場合、検量線 F 5 に対応するバイオセンサであれば、基質の濃度として 1 4 (m g / d l) がメモリに記憶される。

【 0 1 0 1 】

次に、ステップ S 3 5、S 3 6 または S 3 7 で抽出された基質の濃度が、ステップ S 1 4、S 1 7 で求められメモリに記憶されている遅れ時間に対応する補正率にしたがって補正される (ステップ S 3 8)。具体的には、以下の式 (1) で補正される。

【 0 1 0 2 】

$$D 1 = (\text{抽出された基質の濃度}) \times \{ (1 0 0 - \text{感度補正率}) / 1 0 0 \}$$

ここで、D 1 は補正後の基質の濃度を示す。これにより、ユーザによる試料液の追い直し動作に伴う測定誤差は確実に解消される。

【 0 1 0 3 】

次に、ステップ S 3 1 ~ S 3 3 で測定された温度にしたがって、ステップ S 3 8 で補正された基質の濃度が補正される (ステップ S 3 9)。具体的には、ステップ S 3 3 でメモリに蓄積された温度 (以下、測定温度) が読み出されて、図 1 3 に示す温度補正テーブルを参照することによって、基質濃度 D 1 に対する温度補正率が決定される。

【 0 1 0 4 】

図 1 3 は、温度補正テーブルの一例を示す図である。図 1 3 には、一例として、T 1 0 は測定温度が 1 0 における温度補正テーブルを示す。以下、同様に、T 1 5 は測定温度が 1 5 における温度補正テーブルを、T 2 0 は測定温度が 2 0 における温度補正テーブルをそれぞれ示す。各温度補正テーブルには、試料液中の基質濃度 D 1 と温度補正率との関係が規定されている。温度補正率は、温度 2 5 における基質濃度を基準として設定されて、対応する基質濃度に補正する割合を示す。具体的には、以下の式 (2) にしたがって温度補正が実行される。

【 0 1 0 5 】

$$D 2 = D 1 \times (1 0 0 - C o) / 1 0 0$$

ここで、D 2 は温度補正後の基質濃度、D 1 はステップ 3 8 で算出された基質濃度、C o は温度補正テーブルを参照して特定された温度補正率を示す。

【 0 1 0 6 】

また、本発明の発明者らは、測定精度が、測定温度と基質濃度との組み合わせによって影響されることを実験から見出した。測定精度に及ぼす影響について、具体的に説明する。図 1 4 は、測定温度と測定バラツキ (b i a s) との関係を示す図である。図 1 3 における測定バラツキとは、測定温度 2 5 で測定されたグルコース濃度が測定温度の変化に伴って変化する割合を示す。図 1 4 (a) は、2 5 においてグルコース濃度 5 0 m g / d l の場合の測定バラツキと測定温度との関係を示す図である。以下、同様に、図 1 4 (b) は 2 5 においてグルコース濃度 1 0 0 m g / d l の場合、図 1 4 (c) は 2 5 においてグルコース濃度 2 0 0 m g / d l の場合、図 1 4 (d) は 2 5 においてグルコース濃度 3 0 0 m g / d l の場合、図 1 4 (e) は 2 5 においてグルコース濃度 4 2 0 m g / d l の場合、図 1 4 (f) は 2 5 においてグルコース濃度 5 5 0 m g / d l の場合におけるそれぞれの測定バラツキと測定温度との関係を示す。

【 0 1 0 7 】

これらの実験データから以下の 2 点の傾向が明確である。まず第 1 に、同一グルコース濃度において、基準温度 2 5 から測定温度の差が大きくなるほど測定バラツキが

10

20

30

40

50

大きくなることわかる。詳細には、測定温度が基準温度より低いほど測定バラツキがマイナス方向に大きく、測定温度が基準温度より高いほど測定バラツキがプラス方向に大きくなる傾向がある。第2に、グルコース濃度を大きくしても、グルコース濃度が300 mg/dlの場合を境界として、測定バラツキが収束することがわかる。具体的には、例えば、図14(a)において、測定温度40における測定バラツキは約28%であり、図14(c)においては約50%、図14(d)においては約60%、図14(f)においては約50%という推移となる。測定温度10のような低温領域においても同様な傾向がある。

【0108】

そこで、このような傾向が図13に示す温度測定テーブルに反映されている。具体的には、同一グルコース濃度の関係において、基準温度25から測定温度の差が大きくなるほど測定バラツキが大きくなること、かつグルコース濃度を大きくしても、グルコース濃度が300 mg/dlの場合を境界として、測定バラツキが収束することを考慮されたテーブルになっている。測定温度と基質濃度との組み合わせにしたがった温度補正テーブルを参照して補正をすることにより、単に測定温度にしたがって補正をするより測定精度が飛躍的に向上されることになる。

10

【0109】

なお、バイオセンサ30の使用温度範囲(本実施の形態では、一例として、10~40)において1単位の温度補正テーブルを有してもいいし、所定の温度幅(例えば、5)で規定してしてもよい。所定の温度幅の中間に位置する測定温度が検出された場合、検出された測定温度を挟む温度補正テーブルを用いて、一次直線補間することによって温度補正率を算出すればよい。

20

【0110】

図7のフローチャートに戻り、このような温度補正が実施された後の基質濃度D2が、最終的な基質濃度として測定装置10の表示部11に出力される(ステップS40)。このように、追い足し時間、測定温度、測定温度と基質濃度との組み合わせの影響またはHctの試料液の粘性が考慮されて基質量が定量されるので、従来に比べて格段に測定精度の向上が図れるようになる。

【0111】

また、温度による測定誤差を更に抑えるために以下のような手法も可能である。バイオセンサ30が測定装置10に未挿入の状態ですべて事前に温度測定を継続的に実施し、その測定された温度を蓄積しておく。バイオセンサ30が挿入された後、ステップS31~S32で測定される測定温度と事前に蓄積された温度との比較を行うようにすればよい。事前に蓄積された温度とステップS31~S32で測定される測定温度との間に大きな差分がある場合、測定誤差に影響を及ぼす程度の温度変化があったとして、測定処理を強制的に終了させることができるようになる。

30

【0112】

本実施の形態のような携帯型のバイオセンサシステムは、持ち運びが容易なため、外界環境によって様々な温度変化にさらされる。例えば、ユーザの手の温度、ユーザが屋外から屋内に移動した場合の環境温度の急激な変化などが伴うケースがある。環境温度の変化が急激である一方、測定装置10における温度変化が安定するには相当な時間を要する。

40

【0113】

例えば、図15は、測定装置10において温度変化を示す図である。図15に示す図では、測定装置10が温度10から温度25に移動された場合および温度40から温度25に移動された場合の測定装置10内の温度変化が示されている。図15から使用温度10~40において一旦生じた温度が安定するのに約30分要することがわかる。温度が変化している途中に温度補正が実行されると、正確な温度補正ができない場合が発生する。

【0114】

そこで、事前に蓄積された温度とステップS31~S32で測定される測定温度との間

50

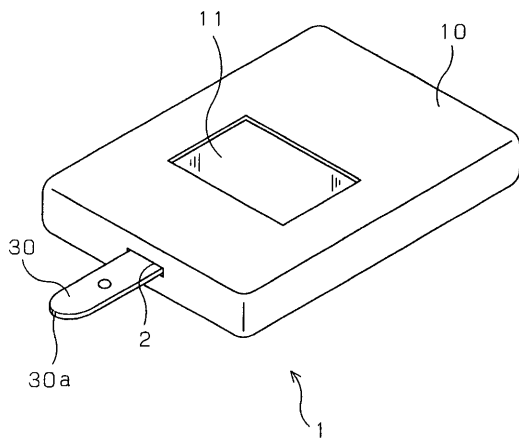
に大きな差分がある場合、測定誤差に影響を及ぼす程度の温度変化があったとして、測定処理を強制的に終了させる必要性がでてくる。これにより、測定装置 10 における温度補正の精度を更に向上させることができるようになる。なお、バイオセンサ 30 が測定装置 10 に未挿入の状態での温度の事前測定は、所定の時間（例えば、5 分）周期で行ってもよく、連続して実行してもよい。また、温度変化の度合いを判断して、温度変化大きい場合は、ユーザが測定を実施しようとしても測定処理が実行されないようにしてもよい。

【符号の説明】

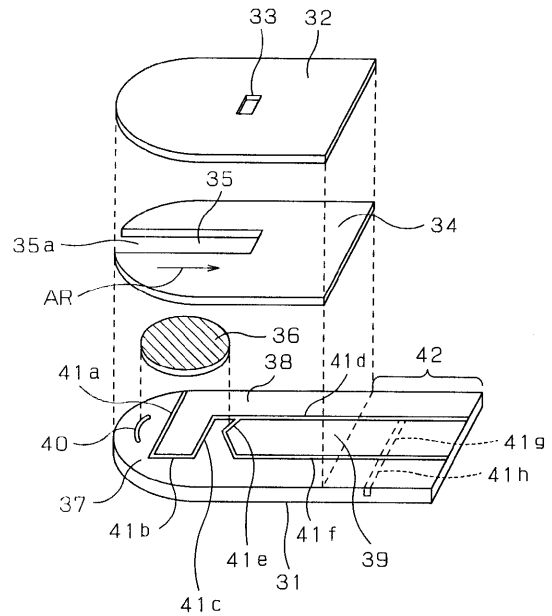
【0115】

- 1 バイオセンサシステム
- 2 支持部
- 10 測定装置
- 11 表示部
- 30 バイオセンサ
- 30 a 試料点着部
- 35 試料供給路
- 36 試薬層
- 37 対電極
- 38 測定電極
- 39 検知電極
- 42 識別部
- CA 検量線
- T10 T15 T20 温度補正テーブル

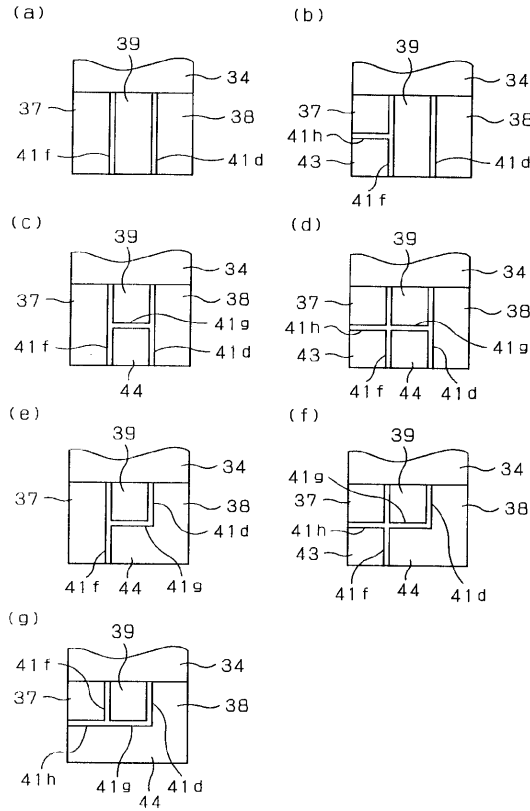
【図 1】



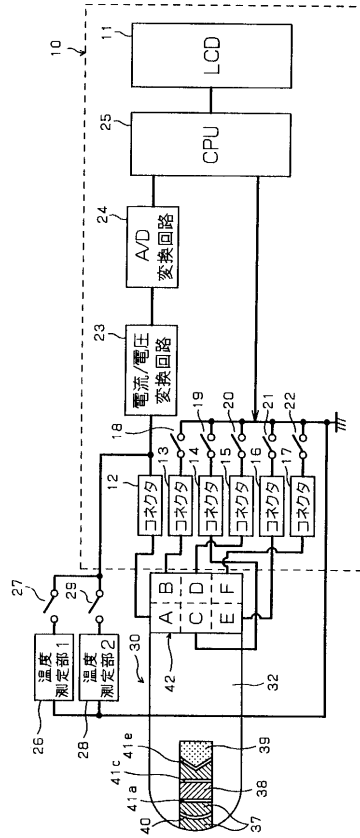
【図 2】



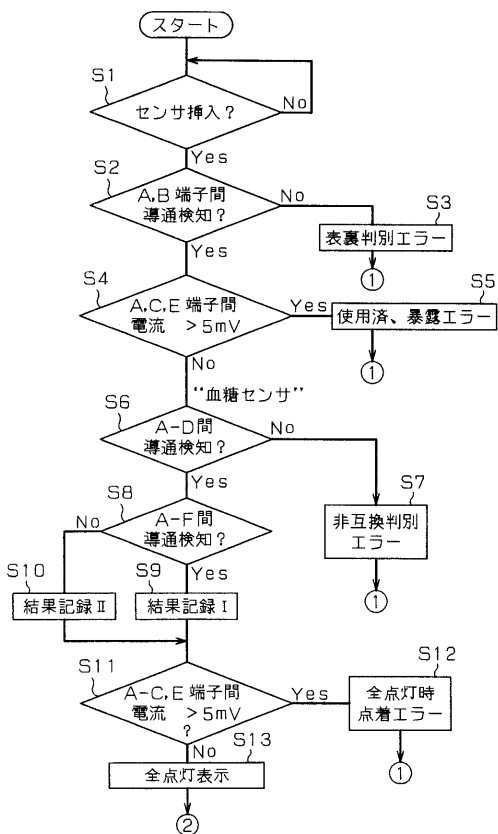
【図3】



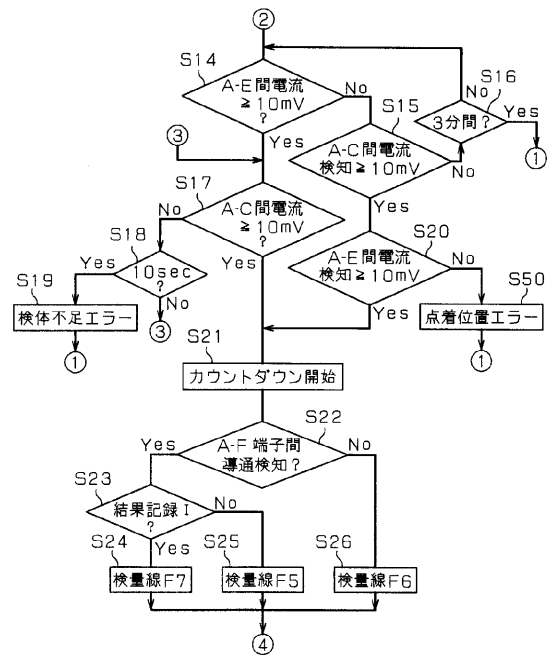
【図4】



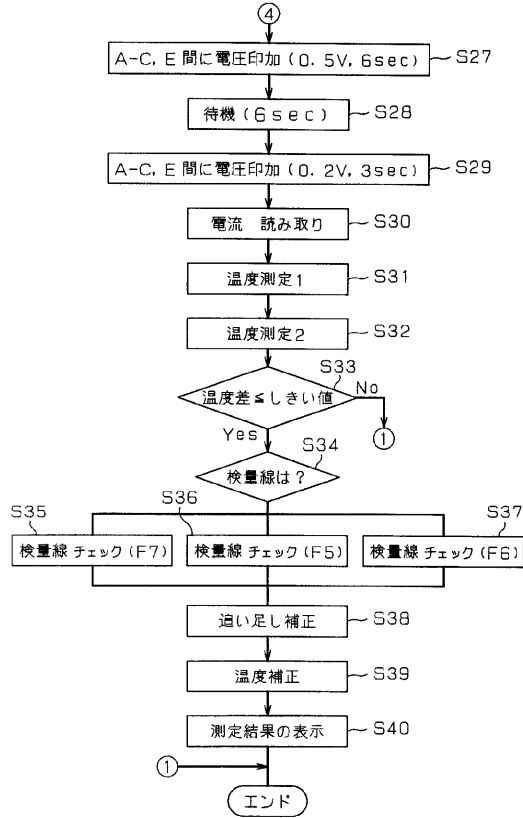
【図5】



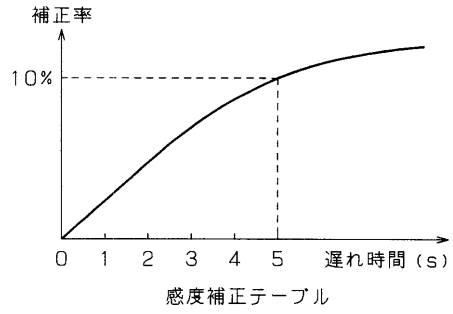
【図6】



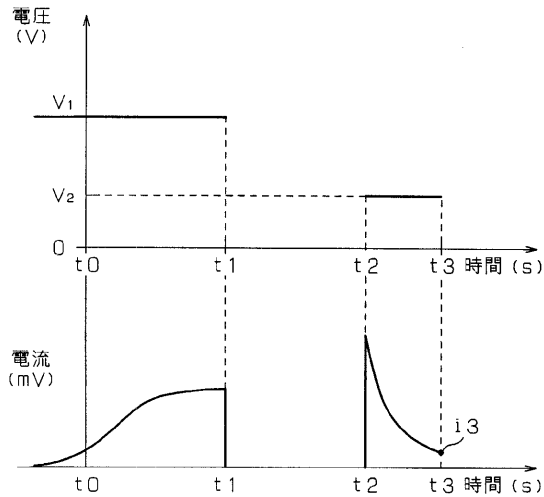
【図7】



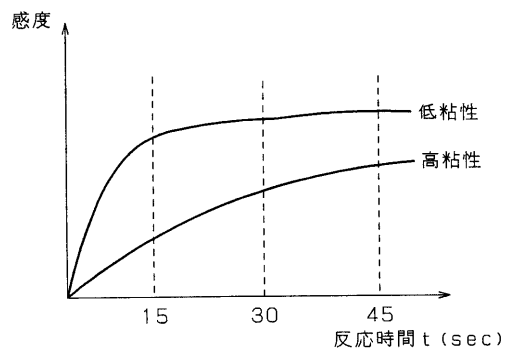
【図8】



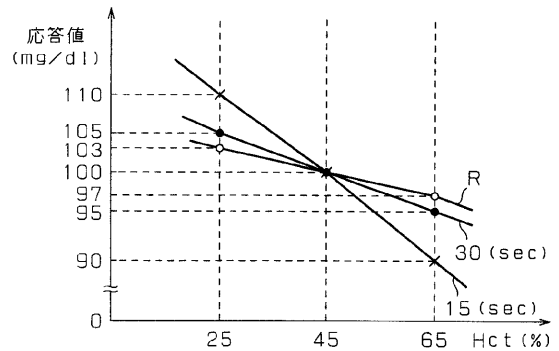
【図9】



【図10】



【図11】



【図 1 2】

電流 (mA)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
15	4	4	5	6	1	2	3
25	17	17	18	19	14	15	16
35	30	30	31	32	27	28	29
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
400	685	685	686	687	682	683	684
430	820	820	821	822	817	818	819

CA

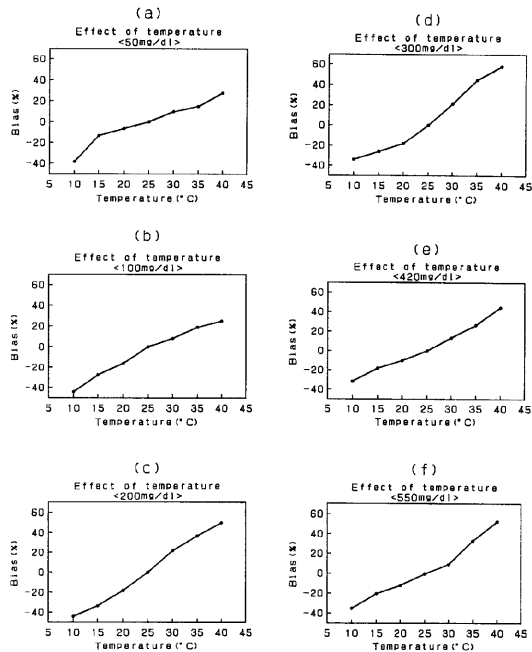
【図 1 3】

T20	
mg/dL	Coefficient (%)
1	30
2	44
3	58
4	72
5	86
6	100
7	114
8	128
9	142
10	156
11	170
12	184
13	198

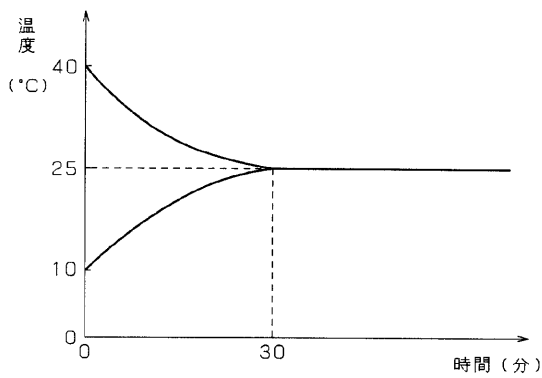
T15	
mg/dL	Coefficient (%)
1	30
2	43
3	56
4	69
5	82
6	95
7	108
8	121
9	134
10	147
11	160
12	173
13	186

T10	
mg/dL	Coefficient (%)
1	29
2	42
3	54
4	66
5	78
6	90
7	102
8	114
9	126
10	138
11	150
12	162
13	174

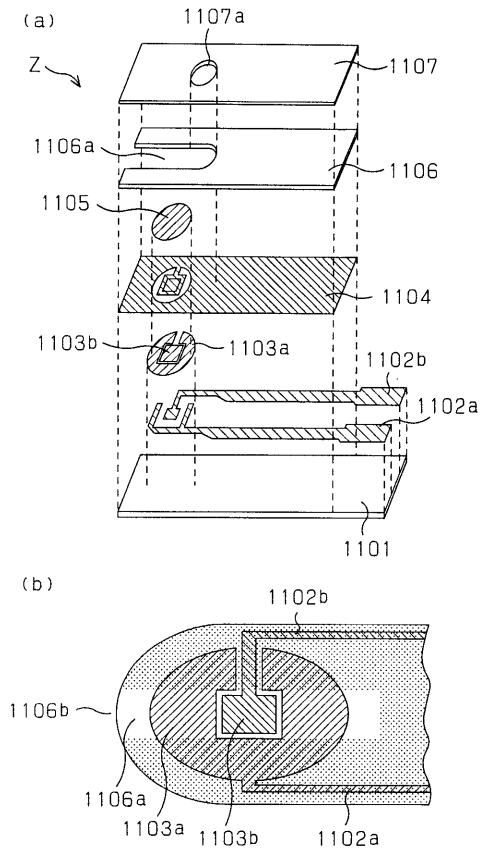
【図 1 4】



【図 1 5】



【図16】



フロントページの続き

(72)発明者 徳永 博之

愛媛県東温市南方2131番地1 パナソニック四国エレクトロニクス株式会社内

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 特開2001-235444(JP,A)

特表平08-503304(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26 - 27/49