(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4152193号
(P4152193)
(45)発行日　平成20年9月17日(2008.9.17)　(24)登録日　平成20年7月11日(2008.7.11)

(51)Int.Cl.　　F I
A61B 5/145 (2006.01)　　A61B 5/14 310
G01N 21/64 (2006.01)　　G01N 21/64 F

請求項の数 7　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願2002-584786(P2002-584786)
(86)(22)出願日　平成14年4月26日(2002.4.26)
(65)公表番号　特表2004-528103(P2004-528103A)
(43)公表日　平成16年9月16日(2004.9.16)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/004647
(87)国際公開番号　WO2002/087429
(87)国際公開日　平成14年11月7日(2002.11.7)
審査請求日　平成17年4月14日(2005.4.14)
(31)優先権主張番号　60/287,053
(32)優先日　平成13年4月27日(2001.4.27)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　506238433
アイセンス・アクチエンゲゼルシャフト
ＥｙｅＳｅｎｓｅ　ＡＧ
スイス国、ツェーハー－４０５１　バーゼル、エリザベーテンシュトラーセ　３
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100075225
弁理士　篠田　文雄
(72)発明者　マーチ，ウェイン・フロント
アメリカ合衆国、ニューヨーク　１１２０１、ニューヨーク、モンタギュー・ストリート　１８０、アパートメント２９エイ

審査官　郡山　順

最終頁に続く

(54)【発明の名称】血中グルコース濃度計測装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
眼中及び／又は血中グルコースレベルを計測するためのキットであって、
（ａ）使用者の眼（１）に角膜の外側から光を照射して眼中グルコースセンサを励起するための照射手段（１０）であって、前記眼中グルコースセンサが、眼性流体と接触しており、前記照射手段（１０）による照射を受けると第一及び第二の波長帯域を有する全蛍光を発することができる照射手段（１０）と、
（ｂ）両帯域を有する前記全蛍光を、前記第一の波長帯域を有する第一の蛍光と、前記第二の波長帯域を有する第二の蛍光とに分割するための光路分割手段（１１）であって、前記第一の蛍光が第一の光路に沿って移動し、前記第二の蛍光が第二の光路に沿って移動する光路分割手段（１１）と、
（ｃ）第一の蛍光の強度を第一の波長で検出するための、第一の光路中に位置する第一の検出手段（１４）と、
（ｄ）第二の蛍光の強度を第二の波長で検出するための、第二の光路中に位置する第二の検出手段（１７）と、
（ｅ）第一の蛍光と第二の蛍光との強度の比を計算し、計算した強度の比に基づいて、使用者の眼性流体中の眼中グルコース濃度を、所定の較正表又は較正曲線にしたがって決定するための計算手段と、
（ｆ）血中グルコース濃度と眼中グルコース濃度との所定の相関関係を参照することにより、計算手段によって決定された眼中グルコース濃度を血中グルコース濃度に変換する

ための算術手段と、
（ｇ）使用者の眼（１）に照射された光の位置を観察するための瞳孔整合ビューワと、
を含むキット。
【請求項２】
算術手段によって決定された血中グルコース濃度を視覚的に示すための表示手段をさらに含む、請求項１記載のキット。
【請求項３】
信号をポンプに伝送するための伝送手段をさらに含み、前記信号は、ポンプが所定量のインスリンを使用者の組織に注入するための指示を含む、請求項１又は請求項２記載のキット。
【請求項４】
前記照射手段（１０）が、異なる第三及び第四の波長の光を発し、ここで第三及び第四の波長帯域はそれぞれ異なり、第一及び第二の波長帯域と異なる、請求項１～３のいずれか１項記載のキット。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１項記載のキットと、異なる既知のグルコース濃度の少なくとも３種の溶液とを含む、請求項１～４のいずれか１項記載のキットを較正するためのキット。
【請求項６】
前記既知のグルコース濃度が０～５００mg/lの範囲の濃度で均一に分布している、請求項５記載のキット。
【請求項７】
光を眼（１）から瞳孔整合ビューワ（２１）へ向けるための偏光子（３）をさらに含む、請求項１～６のいずれか１項記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、特に蛍光強度を二つの波長で同時に計測することによって眼中及び／又は血中グルコースレベルを計測するための装置を提供する。この装置は、眼中及び／又は血中グルコースレベルを正確にモニタするのに有用である。
【０００２】
糖尿病治療における一つの重要な側面は血中グルコースレベルの綿密な管理であり、これには、食物摂取ならびにインスリン注射の投与量及びタイミングを管理するため、患者の血中グルコースレベルの頻繁なモニタリングを要する。現在、何百万もの糖尿病患者が自らの血糖値を測定するために日々血液を抜き取ることを強いられている。これらの個人の絶え間ない不快さ及び不便さを緩和するため、血中グルコースレベルを正確に測定するための非侵襲的又は最小限に侵襲的な技術を求めて多大な努力が払われてきた。
【０００３】
血中グルコースレベルを計測するための種々の非侵襲的又は最小限に侵襲的な技術が記載されている。たとえば、ＷＯ－Ａ－０１／１３７８３は、眼性流体、たとえば涙液、眼房水又は間質液中のグルコースレベルを測定することによって血中グルコースレベルをモニタするために使用することができるグルコース用の眼中センサを開示している。ＷＯ－Ａ－０１／１３７８３によって開示されている眼中センサは、第一の蛍光ラベルで標識が付されたグルコース受容体と、第二の蛍光ラベルで標識が付されたグルコース競合物質とを含む眼科用レンズである。二つの蛍光ラベルは、競合物質が受容体に結合している間に、第二の蛍光ラベルの蛍光が蛍光共鳴エネルギー移動によって消光される方法で選択される。第二の蛍光ラベルの蛍光のピークの付近の波長で蛍光強度の変化をモニタすることにより、グルコースによって受容体から表示される蛍光標識が付された競合物質の量が計測され、かつ、眼性液体中のグルコース濃度を測定する手段を提供する。ひいては、この計測値を操作して血中グルコースレベルの計測値を定めることができる。

【０００４】
眼中グルコースセンサを使用して血中グルコースレベルを測定するためのＷＯ－Ａ－０１／１３７８３の方法の有用な特徴の一つは、二つの蛍光ラベルの一方が眼性液中のグルコース濃度の測定で内部基準として働き、それにより、眼性流体中のグルコース濃度の測定精度を高めることができるということである。内部基準の存在はまた、血中グルコースの試験の再現性及び精度について、装置を使用者の眼に対して位置決めすることの影響を最小限にすることができる。

【０００５】
しかし、現在利用しうる蛍光光度計が二つの蛍光強度を二つの異なる波長で同時かつ正確に計測することができないため、このような特徴を十分には利用することができない。したがって、二つの蛍光強度を二つの異なる波長で計測することによって眼中グルコースレベルを正確に測定し、ひいては血中グルコースレベルを測定するための入手可能な装置を開発することが要望されている。

【０００６】
さらには、市販のインビトロ（侵襲的）計器、すなわち、血中グルコース含量を計測するために血滴を要する計器と同じく、眼中グルコースレベルを計測するための装置の精度及び安定性が定期的に立証されなければならない。また、大部分の糖尿病患者が蛍光光度計較正の技術に熟練していないということを考慮すると、眼中グルコースレベルを計測するための装置を較正するための方法及びキットを開発することが要望される。

【０００７】
本発明は、一つの態様で、眼中及び／又は血中グルコースレベルを計測するための装置を提供する。本発明の装置は、（ａ）使用者の眼に角膜の外側から光を照射して眼中グルコースセンサを励起するための照射手段（前記眼中グルコースセンサは、眼性流体と接触しており、前記照射手段による照射を受けると第一及び第二の波長帯域を有する全蛍光を発することができる）と、（ｂ）両帯域を有する前記全蛍光を、前記第一の波長帯域を有する第一の蛍光と、前記第二の波長帯域を有する第二の蛍光とに分割するための光路分割手段（前記第一の蛍光は第一の光路に沿って移動し、前記第二の蛍光は第二の光路に沿って移動する）と、（ｃ）第一の蛍光の強度を第一の波長で検出するための、第一の光路中に位置する第一の検出手段と、（ｄ）第二の蛍光の強度を第二の波長で検出するための、第二の光路中に位置する第二の検出手段と、（ｅ）第一の蛍光と第二の蛍光との強度の比を計算し、計算した強度の比に基づいて、使用者の眼性流体中の眼中グルコース濃度を、所定の較正表又は較正曲線にしたがって決定するための計算手段と、（ｆ）血中グルコース濃度と眼中グルコース濃度との所定の相関関係を参照することにより、計算手段によって決定された眼中グルコース濃度を血中グルコース濃度に変換するための算術手段と、を含む。本発明は、さらなる態様で、眼中グルコース濃度を計測するための装置を較正するためのキットを提供する。

【０００８】
本明細書で使用する「眼中グルコース濃度」とは、眼性流体中のグルコース濃度をいう。

【０００９】
本明細書で使用する「血中グルコース濃度」とは、ヒト血流中のグルコース濃度をいう。

【００１０】
眼中センサとは、第一の蛍光ラベルで標識が付されたグルコース受容体と、第二の蛍光ラベルで標識が付されたグルコース競合物質とを含む眼科用レンズである。二つの蛍光ラベルは、競合物質が受容体に結合している間に、二つの蛍光ラベルの一方の蛍光が他方の蛍光ラベルによる蛍光共鳴エネルギー移動によって消光される方法で選択される。消光可能な蛍光ラベルの蛍光のピーク付近の波長で蛍光強度の変化をモニタすることにより、グルコースによって受容体から表示される蛍光標識が付された競合物質の量が計測され、かつ、眼性流体中のグルコース濃度を測定する手段を提供する。

【００１１】
競合物質部分が結合したとき消光されるが、競合物質部分が結合していないときには消光されない蛍光ラベル、たとえばフルオレセイン、インドシアニングリーン、マラカイトグリーン及びローダミンが、消光可能な蛍光ラベルとして眼中グルコースセンサにおける使用に好ましい。
【００１２】
眼中グルコースセンサの感度は、消光可能な蛍光ラベルの濃度を変えることによって制御することができる。眼中グルコースセンサ中の消光可能な蛍光ラベルの濃度を高めると、蛍光強度の範囲が増え、それにより、得られる計測の感度が高まる。
【００１３】
グルコース受容体部分は、グルコースのための結合部位を含む。結合部位はまた、結合を求めてグルコースと競合する部分と結合し、したがって、「グルコース／競合物質部分結合部位」と呼ばれる。グルコース／競合物質部分結合部位への競合物質部分とグルコースとの双方の結合は可逆性である。受容体部分は、抗体、ボロン酸、遺伝子操作した細菌蛍光タンパク質もしくはグルコースオキシダーゼ又は好ましくはコンカナバリンＡ（Mansouri & Shultz, Bio/Tech 2:385(1984)）であることができる。
【００１４】
グルコース／競合物質部分結合部位への結合に関してグルコースと競合する競合物質部分を選択することは当業者に周知である。たとえば、競合物質部分は、フルオレセインデキストラン（コンカナバリンＡへの結合に関してグルコースと競合する）であることができる。
【００１５】
眼科用レンズは、脱着可能なレンズ、たとえばコンタクトレンズであることもできるし、永久的に埋め込まれるレンズ、たとえば眼中レンズ、結膜下レンズ又は角膜内レンズであることもできる。永久的に埋め込まれるレンズは、眼の機能に障害がある（たとえば白内障）及び糖尿病の個人における使用に特に好適である。
【００１６】
眼科用レンズは、矯正レンズであることもできるし、視力に影響しないように構成することもできる。コンタクトレンズは、場合によっては色を含むことができ、好ましくは、使用者の感染の危険を減らす使い捨てのものである。本明細書で使用する「眼科用レンズ」はまた、盲管に収まることができるシャント又はインプラントをもいうことができる。
【００１７】
本発明の実施態様の眼科用レンズは、繰り返し計測を提供するために長期的に装用することもできるし、１回限りの計測のために装用することもできる。定性的計測及び定量的計測の両方を実施することができる。
【００１８】
種々のタイプの眼科用レンズの構造が当該技術で周知である。コンタクトレンズの構造は、たとえば、米国特許第５，９６５，６３１号、第５，８９４，００２号、第５，８４９，８１１号、第５，８０７，９４４号、第５，７７６，３８１号、第５，４２６，１５８号、第４，０９９，８５９号、第４，２２９，２７３号、第４，１６８，１１２号、第４，２１７，０３８号、第４，４０９，２５８号、第４，３８８，１６４号、第４，３３２，９２２号、第４，１４３，９４９号、第４，３１１，５７３号、第４，５８９，９６４号及び第３，９２５，１７８号に教示されている。
【００１９】
眼中レンズインプラントの構造は、とりわけ、米国特許第６，０５１，０２５号、第５，８６８，６９７号、第５，７６２，８３６号、第５，６０９，６４０号、第５，０７１，４３２号、第５，０４１，１３３号及び第５，００７，９２８号に教示している。結膜下レンズは、たとえば、米国特許第５，４７６，５１１号、第５，４００，１１４号及び第５，１２７，９０１号で教示されている。
【００２０】

角膜内レンズは、とりわけ、米国特許第６，０９０，１４１号、第５，９８４，９６１号、第５，１２３，９２１号及び第４，７９９，９３１号で教示されている。

【００２１】

眼科用レンズ中に受容体部分及び競合物質部分を提供するために多様な選択肢が利用可能である。一つの実施態様で、受容体部分を眼科用レンズ材料に共有結合させることができる。もう一つの実施態様で、眼科用レンズは、細孔を含むポリマーネットワークを含む。細孔は、競合物質部分がグルコース／競合物質部分結合部位に可逆的に結合することを許すが、受容体部分及び競合物質部分が眼科用レンズから拡散して出ることを防ぐサイズである。この目的に適したポリマーは、当該技術で公知であり、ヒドロゲル、たとえばポリエチレングリコールヒドロゲル（ＰＥＧＨ）の安定なポリマー及び改質ポリビニルアルコール、たとえばネフフィルコンＡを含む。

【００２２】

もう一つの実施態様で、眼科用レンズは、受容体部分層、高分子電解質層及び競合物質部分層を含む。高分子電解質層は、多数のイオン官能基又は電離性官能基を有する一般には高分子量のポリマーである一以上の高分子電解質を含む。高分子電解質層中の少なくとも一つの高分子電解質は、受容体部分層及び競合物質部分層の全体的電荷とは反対の電荷を有する。適当な高分子電解質は、正に帯電したＰＤＤＡ（ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド）及び負に帯電したＰＡＡ（ポリアクリル酸）を含む。層のアセンブリは、反対に帯電したポリイオンの連続吸着に基づく。センサ及びスペーシング高分子電解質は、１０～１５の付着サイクルで均一な薄膜（１～１０nm）として多孔質ポリビニルアルコール又はヒドロゲルマトリックスに付着されると、生体適合性が高い、感知膜のための厚さわずか１００～５００nmのコーティングを生じさせる。グルコース検出に適した眼科用レンズの構成に一般的な順序は、ＰＤＤＡ、ＰＡＡ、ＰＤＤＡ、コンカナバリンＡ、ＰＤＤＡ、ＰＡＡ、ＰＤＤＡ、フルオレセインデキストラン、ＰＤＤＡ、ＰＡＡ、ＰＤＤＡ、ＰＡＡ、コンカナバリンＡ、ＰＡＡ、フルオレセインデキストラン、ＰＡＡなどの極薄（１～１０nm）膜の付着サイクルを含む。このような層を含む眼科用レンズを構成するための技術は、たとえば、ＷＯ－Ａ－９９／３５５２０に教示されている。

【００２３】

本明細書で使用する較正表又は較正曲線とは、蛍光強度比とそれらの対応する実グルコース濃度とを相関させた形態で含む表又は曲線をいう。較正表又は較正曲線は、０～５００mg/lのグルコース濃度範囲に対して既知のグルコース濃度の少なくとも３種の標準溶液を使用することにより、１日１回得ることもできるし、血中グルコースレベルの試験の直前に得ることもできる。得られる較正表又は曲線は、好ましくは、後で血中グルコース濃度を計測するために使用される装置に記憶される。

【００２４】

標準溶液は、較正キットに入れて使用者に提供することができる。較正キットは、容器、好ましくは複数の別個のコンパートメントを有する長方形のものに貯蔵される。キットはまた、較正指示を含むことができる。

【００２５】

血中グルコース濃度と眼中グルコース濃度との相関関係は、当該技術で周知の方法によって決定される。たとえば、March et al., Diabetes Care 5, 259-65, 1982、Sullmann, in Handbuch der Physiologischen Chemie, Vol. II/a, p. 867 ff., Springer, Berlin, 1956、Graymore, in The Eye, Vol. I, p. 348, Davson, ed., Academic Press, NY, 1962、De Berardinis et al., Exp. Eye Res. 4, 179, 1965、Pohjola, Acta Opthalmologica Suppl. 88, 1966、Reim et al., Ophthalmologica 154, 39-50, 1967、Kinsey & Reddy, in Prince, ed., The Rabbit and Eye Research, C. C. Thomas, Springfield, IL, 1964, p. 218を参照。血中グルコース濃度と眼中グルコース濃度とのこのような相関関係は、眼中グルコース濃度の計測値を血中グルコース濃度の値に変換することができるよう、本発明の装置に記憶することができることが好ましい。

【００２６】

図１は、本発明の一つの実施態様にしたがって眼中グルコース濃度を計測するための装置の構造を示す略図である。装置は、凸レンズ２、４及び５、偏光子３、ミラー６、７、１９及び２０、開口８、１３及び１６、照射手段として働く発光ダイオード１０、ダイクロイックビームスプリッタ１１、検出手段として働く２個の光電子増倍管（ＰＭＴ）１４及び１７、フィルタ９、瞳孔整合ビューワ２１、電源（図示せず）、眼中／血中グルコース濃度を測定するための計算手段と算術手段との双方として働く処理回路（図示せず）、ならびに血中グルコース濃度を表示するための手段として働く発光表示パネルを含む。ダイクロイックビームスプリッタ１１は、眼１からの蛍光を、第一の波長帯域を有する第一の蛍光と、第二の波長帯域を有する第二の蛍光とに分割して、ＰＭＴ１４及び１７が第一及び第二の蛍光の強度を二つの異なる波長で同時に計測することができるようにするために使用される。被験者は、瞳孔整合ビューワ２１によって自分自身の眼１で観ることにより、ＬＥＤ１０によって発された励起光が凸レンズ２及び１８、ミラー１９及び２０ならびに偏光子３を介して瞳孔に合焦していることを確認することができる。

【００２７】

処理回路は、蛍光強度比と、それらの対応する実グルコース濃度と、血中グルコース濃度と眼中グルコース濃度との所定の相関関係と、の所定の較正表又は曲線を得る。計測された血中グルコース値は、発光表示パネル上に表示される。さらには、計測した血中グルコース濃度値は、ワイヤもしくはケーブルを介して又はワイヤレスで、たとえば無線周波数もしくは赤外線伝送によって別の機器に伝送することもできる。遠隔測定信号を注入ポンプに伝送することができ、このポンプが、適当なレベルのグルコースを体内に維持するためのインスリンを提供することができる。遠隔計測信号はアナログであってもデジタルであってもよい。

【００２８】

事前に選択又は場合によって事前にプログラムすることができる投与スケジュールにしたがってヒト及び他の動物を含む患者に選択された薬を、送り出すための注入ポンプは当該技術で周知である。本発明で使用するためのポンプを体外に装用するか、ヒトを含む哺乳動物の体に直接埋め込むと、指定のインスリンを制御された量で長期間にわたって哺乳動物に送り出すことができる。このようなポンプは周知であり、たとえば米国特許第５，９５７，８９０号、第４，９２３，３７５号、第４，５７３，９９４号及び第３，７３１，６８１号に記載されている。さらには、計測された血中グルコース濃度値は、ワイヤもしくはケーブルを介して又はワイヤレスで、たとえば無線周波数もしくは赤外線伝送によって別の機器に伝送することもできる。遠隔測定信号を注入ポンプに伝送することができ、このポンプが、適当なレベルのグルコースを体内に維持するためのインスリンを提供することができる。遠隔測定信号はアナログであってもデジタルであってもよい。

【００２９】

本発明の装置は、自立構造の装置であることもできるし、卓上用の装置であることもできるし、手のひらサイズの装置であることもできる。便宜上、検出器は、小型化された装置であることができ、個人用のアクセサリとして装用又は携帯される、たとえば眼鏡のフレームに取り付けられることができる。

【００３０】

具体的な実施態様及びその利点を読者がよりよく理解することができるよう、以下の非限定的な実施例を参照されたい。

【００３１】

例１

眼中グルコースセンサの構成

ポリエチレングリコールヒドロゲルの構造的に安定なポリマー（ＰＥＧＨ、Shearwater Polymers社）を使用して眼中グルコースセンサを構成した。ＰＥＧＨを眼中レンズ（Alcon Laboratories、円周６㎜、厚さ１㎜）中に固定化した。Ballerstadt & Schultz, Anal. Chim. Acta 345, 203-12, 1997及びRussell & Pishko, Anal. Chem. 71, 3126-32, 1999によって記載されているように、化学的に固定化されたペンダントテトラメチルローダ

ミンイソチオシアネートコンカナバリンＡ（ＴＲＩＴＣ－ConA, Sigma）を受容体部分としてＰＥＧＨに組み込み、フルオレセインイソチオシアネートデキストラン（ＦＩＴＣ－デキストラン、Sigma）を競合物質部分としてＵＶ光下での重合によって組み込んだ。ＦＩＴＣ－デキストランはＴＲＩＴ－ConAに結合したが、ＦＩＴＣ蛍光は、蛍光共鳴エネルギー移動によって消光された。グルコース濃度の増大がＦＩＴＣ－デキストランを遊離させ、グルコース濃度に比例する蛍光を生じさせた。

【００３２】

例２

眼中グルコースセンサの生体内埋め込み

例１に記載の眼中レンズグルコースセンサを、血中グルコース濃度１１２mg%の生きたニュージーランドラビットの前房に埋め込んだ。眼の中でインプラントは緑の蛍光（５１８nm）を示す明るい点として見えた。埋め込み後６ヶ月で、生体顕微鏡スリットランプを用いた入念な検査は、毒性、拒絶又はいかなる反応の徴候をも示さなかった。

【００３３】

例３

図１に示すスキームにしたがって、フルオレセイン（５１７nm）とローダミン（５７０nm）との双方からの蛍光を計測するための装置を構成した。装置は、フルオレセイン用１個及びローダミン用１個の２個の励起光源を有するものであった。２個の光電子増倍管を使用して二つの波長（５１７nm及び５７０nm）における信号の感知を最大にした。ウサギ眼に埋め込んだカプセル封入眼中グルコースセンサからの蛍光の検出を試験した。加えて、溶液中でセンサ（ローダミン－コンカナバリンに結合したフルオレセイン－デキストラン）へのグルコース添加（０～５００mg/dl）に応答する蛍光の変化を装置によってモニタし、従来の実験用走査型蛍光光度計（SpexFluorolog）を使用して得られたデータと比較した。

【００３４】

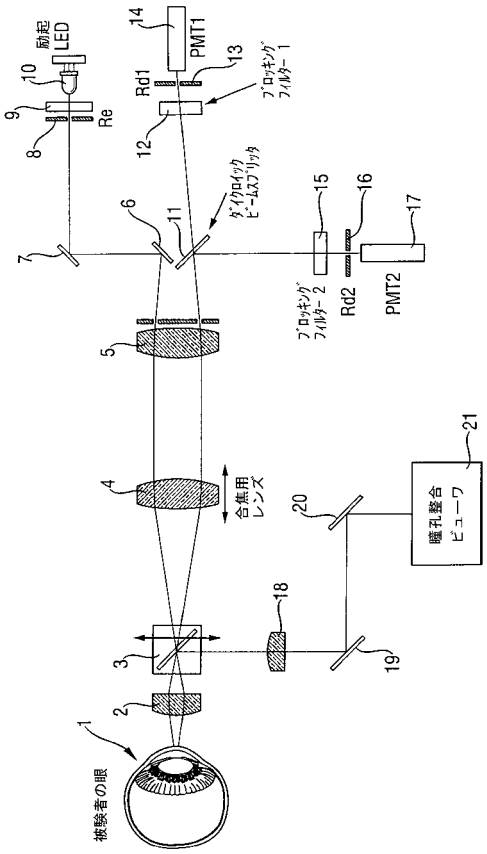
ウサギにおける眼中インプラントは、４８８nmの青色の光で励起されると、５１７nmの緑色蛍光を発した。グルコースセンサが溶液中にある状態で、５１７nmで発された蛍光強度は、蛍光が装置によって記録されるのか、実験用蛍光光度計によって記録されるのかを問わず、２２nM（４００mg/l）未満で、グルコース濃度の増大とともに直線的に増大した。１１nM（２００mg/l）グルコースの添加ののち、溶液から発された５１７nmの蛍光は、グルコースを含まない対照基準に比較して３０%超も増大した。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

【図１】本発明の一つの実施態様にしたがって眼中グルコース濃度を計測するための装置の構造を示す略図である。

【図１】


被験者の眼
1
2
3
4
合焦用レンズ
5
6
7
8
9
Re
10
励起LED
11
ダイクロイックビームスプリッタ
12
Rd1
13
PMT1
14
ブロッキングフィルター1
15
ブロッキングフィルター2
16
Rd2
17
PMT2
18
19
20
21
瞳孔整合ビューワ

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第０１／０１３７８３（WO，Ａ１）
特表平０８－５１０３２１（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－０３８４６０（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０１０８８７（ＪＰ，Ａ）
特表平０７－５００００３０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61B 5/145
G01N 21/64