

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

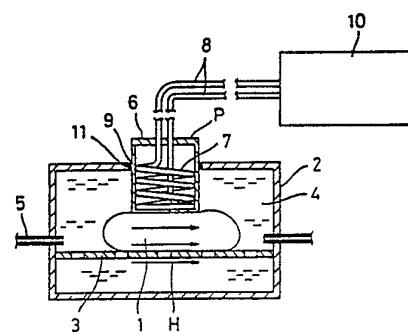
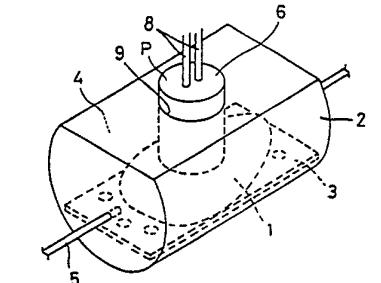
|  |    |   |
|--|----|---|
| (51) 国際特許分類 <sup>4</sup><br><br>A61B 5/05, G01N 24/00, 24/08<br>G01R 33/20       | A1 | (11) 国際公開番号<br><br>WO 89/12422              |
|  |    | (43) 国際公開日<br><br>1989年12月28日(28.12.89)     |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP89/00589  |    | 吉田 総 (YOSHIDA, Minoru) [JP/JP]              |
| (22) 国際出願日<br>1989年6月12日 (12. 06. 89)  |    | 〒529-16 滋賀県蒲生郡日野町大字大窪1107 Shiga, (JP)       |
| (30) 優先権データ<br>特願昭63-150899 1988年6月17日 (17. 06. 88)                              | JP | 井元俊之 (IMOTO, Toshiyuki) [JP/JP]             |
| (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)<br>大塚電子株式会社<br>(OTSUKA ELECTRONICS CO., LTD.) [JP/JP] |    | 〒602 京都府京都市上京区今出川六軒町西入る西上善寺町194 Kyoto, (JP) |
| 〒573 大阪府枚方市招提田近3丁目26-3 Osaka, (JP)   |    | 根ヶ山 直美 (NEGAYAMA, Naomi) [JP/JP]            |
| (72) 発明者: および  |    | 〒661 兵庫県尼崎市久々知1丁目7番13号 Hyogo, (JP)          |
| (75) 発明者/出願人(米国についてのみ)<br>篠 進 (TAKAMURA, Susumu) [JP/JP]                         |    | 岡 宏一 (OKA, Koichi) [JP/JP]                  |
| 〒525 滋賀県草津市上笠町50-16 Shiga, (JP)  |    | 〒525 滋賀県草津市野路町1922 Shiga, (JP)              |
| 仲村高志 (NAKAMURA, Takashi) [JP/JP]   |    | (74) 代理人<br>弁理士 龜井弘勝 (KAMEI, Hirokatsu)     |
| 大川内 真 (OKAWAUCHI, Makoto) [JP/JP]  |    | 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋2丁目2番3号 第3松豊ビル            |
| 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町水戸町28-22<br>Shiga, (JP)   |    | Osaka, (JP)                                 |
| 戸田治巳 (TODA, Harumi) [JP/JP]  |    | (81) 指定国                                    |
| 〒613 京都府久世郡久御山町大字中島小字法楽寺 Kyoto, (JP)   |    | D E, N L, U S .                             |
| 神吉一郎 (KANKI, Ichiro) [JP/JP]   |    | 添付公開書類<br>国際調査報告書                           |
| 〒573 大阪府枚方市村野本町6-8 Osaka, (JP)   |    |   |

## (54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR NMR MEASUREMENT OF LIVING TISSUE

(54) 発明の名称 生体組織のNMR測定方法および測定装置

## (57) Abstract

For NMR measurements, a coil (7) for receiving free induction signals of NMR is brought into contact with or close to one side of a living tissue (1) placed in a perfusate (4) while the receiving coil (7) is kept totally or partially out of contact with the perfusate (4). According to the above measuring method in which the receiving coil (7) is somewhat out of contact with the perfusate (4), electromagnetic effects due to a change in the perfusate (4) are decreased so that free induction signals are not buried in the noise, making it possible to take measurement maintaining favorable sensitivity. Even in the case of a large organ, the receiving coil (7) is brought into contact with or close to one surface of the organ to take measurement. Therefore, signals are obtained only from a region of uniform magnetic field, and free induction signals of high resolution is obtained.



## (57) 要約

NMRの自由誘導信号を受信する受信コイル(7)の一部または全部を灌流液(4)と非接触状態に保ちながら、当該受信コイル(7)を、灌流液(4)に浸された生体組織(1)に対して片面から当接または近接させてNMR測定を行う。上記の測定方法によれば、上記受信コイル(7)の一部または全部が灌流液(4)と非接触の状態であるので、灌流液(4)の変化による電磁的影響を受けにくくなり、自由誘導信号が雑音のなかに埋もれることはなく、良好な感度で測定することができる。大型臓器の場合であっても、受信コイル(7)を当該臓器の表面に対して片面から当接または近接させて測定するので、均等磁場領域からの信号のみを取得することができるようになり、高分解能の自由誘導信号を取得することができる。

情報としての用途のみ  
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|              |                |           |
|--------------|----------------|-----------|
| AT オーストリア    | FR フランス        | MR モーリタニア |
| AU オーストラリア   | GA ガボン         | MW マラウイ   |
| BB バルバードス    | GB イギリス        | NL オランダ   |
| BE ベルギー      | HU ハンガリー       | NO ノルウェー  |
| BG ブルガリア     | IT イタリー        | RO ルーマニア  |
| BJ ベナン       | JP 日本          | SD スーダン   |
| BR ブラジル      | KP 朝鮮民主主義人民共和国 | SE スウェーデン |
| CF 中央アフリカ共和国 | KR 大韓民国        | SN セネガル   |
| CG コンゴー      | LI リヒテンシュタイン   | SU ソビエト連邦 |
| CH スイス       | LK スリランカ       | TD チャード   |
| CM カメルーン     | LU ルクセンブルグ     | TG トーゴ    |
| DE 西ドイツ      | MC モナコ         | US 米国     |
| DK デンマーク     | MG マダガスカル      |           |
| FI フィンランド    | ML マリー         |           |

1

## 明細書

## 生体組織のNMR測定方法および装置

測定

## 技術分野

本発明は灌流液の濃度を変化させながら生体組織のNMR測定を行う方法およびその測定装置に関する。

5

## 背景技術

核磁気共鳴吸収は、従来より、化学物質の分析、反応過程の解明手段として用いられていたが、最近では、NMRズーグマトグラフィ等による生体組織の成分分布を観測する手段として医学の各分野  
10において注目を浴びている。

例えば、臓器移植の適合性、エネルギー代謝等の解明のため、灌流培養下における実験動物の臓器、筋肉等のNMR測定実験が行われている。これは、灌流セル内に配置した生物臓器を静磁場内に配置し、回転磁場をパルス状に印加することによって得られる自由減  
15衰信号（自由誘導信号）を、セルの回りに配置された受信コイルによって測定するものである。自由誘導信号を分析して得られるNMRスペクトルからクレアチニン酸、ATP、無機リン酸等のリン化合物に含まれるリン原子の状態を解明し、臓器移植等の適合性を判断することができる。

20 第9図は測定装置の構成を示す図であり、周囲に受信コイル21を巻回したセル22内に小動物の臓器等を入れるとともに灌流液（生理食塩水等）を灌流させ、受信コイル21の中心軸と直角に静磁場Hを印加して、受信コイル21に生じた自由誘導信号を検出するものである。

25 これによれば、臓器、筋肉等の乾燥を灌流液で防御しながら、長

時間のNMR測定を行うことができる。

- しかし、上記の構成においては、灌流液の濃度を時間とともに変化させ、これに応じた吸収スペクトルの時間変化を調べようとする  
と、次のような問題があった。すなわち、灌流液の濃度を変化させ  
5 ながら測定する場合、灌流液が受信コイルの内部を流れるため、受  
信コイルのインダクタンスが灌流液の濃度変化に応じて変化し、受  
信コイルの同調やインピーダンス整合がとれなくなってしまい、吸  
收スペクトルの現れる位置が変動したり、吸収スペクトル線が弱く  
なって雑音に埋もれたりして、正確な測定が行えなかった。  
10 このため、従来では、異なった濃度の灌流液を用意し、それぞれ  
の灌流液を流す度に受信コイルの同調を取り直して測定していたが、  
測定が面倒になる上、連続的な濃度変化に対応するデータが採れな  
かった。

- また、上記の構成においては、セルを大型にして大型の臓器を収  
15 容しても、現在の技術では均一な静磁場の得られる範囲が小さく、  
臓器の一部が均一磁場の領域をはみだしてしまい、自由誘導信号を  
分析して得られるNMRスペクトル信号の分解能が低下するという  
問題もあった。

- 本発明は、灌流培養下における生体組織のNMR測定を行う場合  
20 において、灌流液の濃度を変化させて測定しても、感度のよい測定  
信号を得ることができ、また、大きな臓器にも対応可能な生体組織  
のNMR測定方法および装置を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

- 25 上記の課題を解決するため、本件発明者は、NMRの自由誘導信  
号を受信する受信コイルの内部に臓器を配置するという従来の構成

をとらず、臓器の大型化に対応させ、かつ、受信コイルの電気的性質が灌流液の影響を極力受けないようにするために、受信コイルを灌流液に接触させない状態で、臓器からの信号を測定することを試みた。このため、NMRの自由誘導信号を受信する受信コイルの一部  
5 または全部を灌流液と非接触状態に保ちながら、当該受信コイルを、灌流液に浸された生体組織に対して片面から当接または近接させてNMR測定を行う方法を採用した。

上記の測定方法によれば、灌流液の濃度を変化させながら、受信コイルを、灌流液に浸された生体組織に当接または近接させて測定  
10 する。このとき、上記受信コイルの一部または全部が灌流液と非接触の状態であるので、灌流液の濃度変化による電磁的影響を受けにくくなり、自由誘導信号が雑音のなかに埋もれることはなく、良好な感度で測定することができる事が見出された。

また、大型臓器の場合であっても、受信コイルを当該臓器の表面  
15 に対して片面から当接または近接させて測定するので、均等磁場領域からの信号のみを取得することができるようになる。したがって、高分解能の自由誘導信号を取得することができる。

また、本発明の生体組織のNMR測定装置は、生体組織に対して片面からNMRの自由誘導信号を受信する受信コイルを設け、この  
20 コイルの全体または一部を、コイルが灌流液と接触しないように、自由誘導信号の伝搬に悪影響を与えない材料で包囲している。

この装置によれば、コイルの全体または一部を上記材料で包囲することにより灌流液の浸入を遮ることができるので受信コイルの電気的特性を変化させることなく正確な測定を行えるようになる。

第1図(a)は生体組織のNMR測定装置の一実施例を示す斜視図、  
第1図(b)は同装置の側断面図、  
第2図は受信コイルを樹脂でモールドした状態を示す図、  
第3図は受信コイルの一部のみを容器で包囲した実施例を示す図、  
5 第4図は生体組織のNMR測定装置の他の実施例を示す側断面図、  
第5図～第7図は生体組織のNMR測定方法を実施する他の装置  
を示す部分図、  
第8図はNMRスペクトルの実測データを示すグラフ、  
第9図は従来の生体組織のNMR測定装置を示す斜視図である。

10

発明を実施するための最良の形態  
次いで、本発明の実施例について図を参照しながら以下に説明す  
る。

第1図(a)は、生体組織のNMR測定装置の構成を示す斜視図で  
ある。灌流セル2内には、灌流液(例えばリン酸溶液、生理食塩水)  
15 4を灌流させている。灌流液4の灌流は、灌流液タンク(図示せず)  
4 内に満たした灌流液を灌流パイプ5を通して導入することにより行  
う。また、灌流セル2の中は灌流液4が流通できる孔が多数設けら  
れた受け板3で上下に仕切られており、受け板3には、生体組織  
20 (例えば動物の臓器)1が載置されている。

NMRの自由誘導信号を受信する受信コイル7は、灌流液4が浸  
入しないようにジュラコン樹脂、ポリ四フッ化エチレン樹脂、アク  
リル樹脂等で形成された円筒状容器6の中に収容されている(第1  
25 図(b)参照)。ジュラコン樹脂、ポリ四フッ化エチレン樹脂、アク  
リル樹脂等は自由誘導信号の伝搬に悪影響を与えないという条件で  
選ばれている。なお、容器6の中は、空気で満たされている。8は

受信コイル 7 から引き出されたリード線であり、NMR 測定装置 10 に接続されている。容器 6 は、O リング 11 を介して、灌流セル 2 の上面に設けられた挿通孔 9 に挿通され、容器 6 の底面が臓器 1 に当接可能となっている。以下、受信コイル 7 と容器 6 とを総称し  
5 プローブ P という。静磁場 H は、少なくとも受信コイル 7 の下部において均一磁場を形成している。

灌流セル 2 内に臓器 1 を収容し、灌流液 4 を灌流させた状態で、  
プローブ P を挿通孔 9 から押し込み、プローブ P の底面を臓器 1 の  
上面に当接させると、受信コイル 7 は、臓器 1 の自由誘導信号を検  
10 出することができる。このとき、容器 6 の中には灌流液 4 が浸入し  
てこないので、受信コイル 7 は灌流液と非接触状態であることができる。  
また、プローブ P の底面が臓器 1 に当接しているので、すな  
わち、受信コイル 7 と臓器 1 との間に灌流液 4 が介在していないの  
で、灌流液 4 の濃度が変化しても受信コイル 7 の電気的特性が直接  
15 の影響をうけることが少なくなり、正確かつ高感度の信号を受信す  
ることができる。

なお、以上の実施例において、プローブ P は、第 2 図に示すよう  
に、上記樹脂 6 a でモールドされた、または周囲および内部を充填  
された受信コイル 7 のみからなるものでもよい。また、第 3 図に示  
20 ように、受信コイル 7 の一部のみを包囲する円筒状容器 6 b を採  
用してもよい。

上記第 1 図の実施例では、臓器 1 を灌流液 4 で浸しながら測定を行っているが、臓器 1 を灌流液 4 で浸すとともに臓器 1 の血管等に薬剤を注入しながら測定を行ってもよい。第 4 図はこの構成を示し  
25 ている。第 4 図の構成では、薬剤注入用のパイプ 5 a を設け、パイ  
プ 5 a を臓器 1 の血管等に連結している。これにより、薬剤注入に

よるNMR信号の変化、薬剤の濃度を変化させた場合のNMR信号の変化等を測定することができる。

第5図は、本発明のNMR測定方法を実施する他の測定装置の構成例を示したものである。この例では、灌流セル2の上部を開口させ、灌流セル2内に満たされた灌流液4がこの開口から溢れ出るようしている。灌流セル2の受け板3には臓器1が載置されているが、臓器1の上面が灌流液4の水面直下にくるように、受け板3の高さが調節されている。この状態で、コイル7を直接臓器1に当接させる。すると、受信コイル7は、その臓器1との当接面のみが灌流液4と接触するに止どまり、受信コイル7は灌流液4に触れることなく信号を受信できる。したがって、正確なNMR測定をすることができる。

なお、第5図の実施例に代えて、第6図に示すように、受信コイル7の一部が灌流液4に浸された状態で測定してもよい。受信コイル7の大部分は灌流液4に触れることなく信号を受信できるので、良好な信号が受信できる。

第7図はNMR測定方法を実施するさらに他の測定装置の構成例を示す。灌流セル2の底面に薄い膜3aを張り付けている。灌流セル2に灌流液4を満たし、この膜3aの上に臓器1を置き、膜3aの下からコイル7を当接させ、信号を受信する。この場合も、上記の実施例と同様、受信コイル7は灌流液4と接触することなく信号を受信できるので、正確なNMR測定をすることができる。

上記の各NMR測定にあたり、低温の灌流液を流して、臓器の温度を低温に保持しながら測定を行うことも可能である。

なお、本発明は上記の実施例に限定されるものではなく、例えば第1図、第3図、第4図、第6図の測定にあたってプローブを生体

に当接させないで、若干離した状態で測定することも可能であり、この場合、受信コイルと生体組織との間には若干の灌流液が介在されるが、この場合でもかなり正確な信号を得ることができる。また以上の実施例では、受信コイルはソレノイド状に巻かれていたが、  
5 これに限られるものではなく、例えば一重のコイルであってもよい。その他本発明の要旨を変更しない範囲内において、種々の変更を施すことが可能である。

### 実験例

10 第1図のNMR測定装置を用いるとともに、灌流液には生理食塩水とプロピオン酸との混合溶液を用い、NMR測定を行った。生体組織には、ラットの脳を用いた。この際、生理食塩水中のプロピオン酸の濃度を、当初10ミリモルとし、これに100ミリモルのプロピオン酸溶液を徐々に加えて、灌流セル2を灌流するプロピオン酸の濃度を10ミリモルから100ミリモルまで変化させた。以上の条件で、リンのスペクトルを測定したところ第8図に示す結果を得た。同図のカーブ(a)～(e)は、100ミリモルの溶液を追加し始めた時からの各経過時間に対応したスペクトルを示しており、カーブ(a)は10分後、カーブ(b)は14分後、カーブ(c)は18分後、カーブ(d)は22分後、カーブ(e)は26分後のスペクトルを示す。同図から明らかなように、プロピオン酸の濃度を変えてもこのスペクトル波形はシフトせず、かつ、各ピーク高さは濃度に応じて変化しており、正確にNMR測定を行えることが確認された。

以上のように、本発明の生体組織のNMR測定方法によれば、受  
25 信コイルの少なくとも一部を灌流液と非接触状態にして測定するので、灌流液の濃度の変化があっても、受信コイルの電気的特性に与

える影響を軽減することができ、正確で感度のよい信号を得ることができ。また、コイルを生体組織に対して片面から当接または近接させて測定するので、大型組織の場合であっても、均等磁場領域からの信号のみを取得することができる。したがって、大型組織を  
5 含む生体組織の灌流液の濃度変化による反応を良好な精度で測定することができる。

また、本発明の生体組織のNMR測定装置によれば、NMRの自由誘導信号を受信する受信コイルを灌流液に触れさせることなく、信号の測定できるので、上記の生体組織のNMR測定測定方法を簡  
10 单に実施することができる。

## 請求の範囲

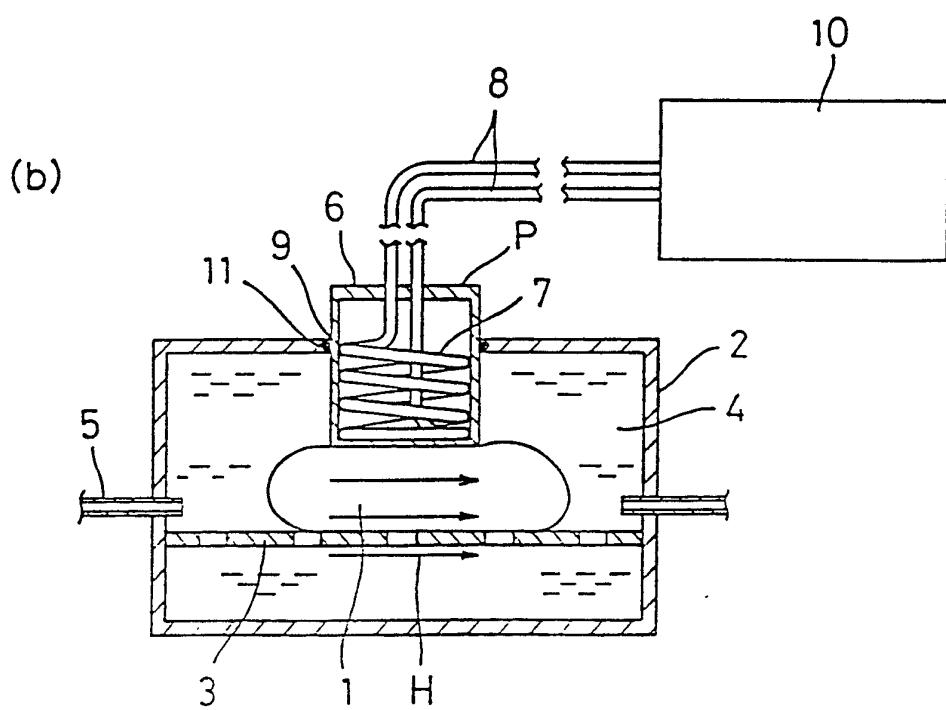
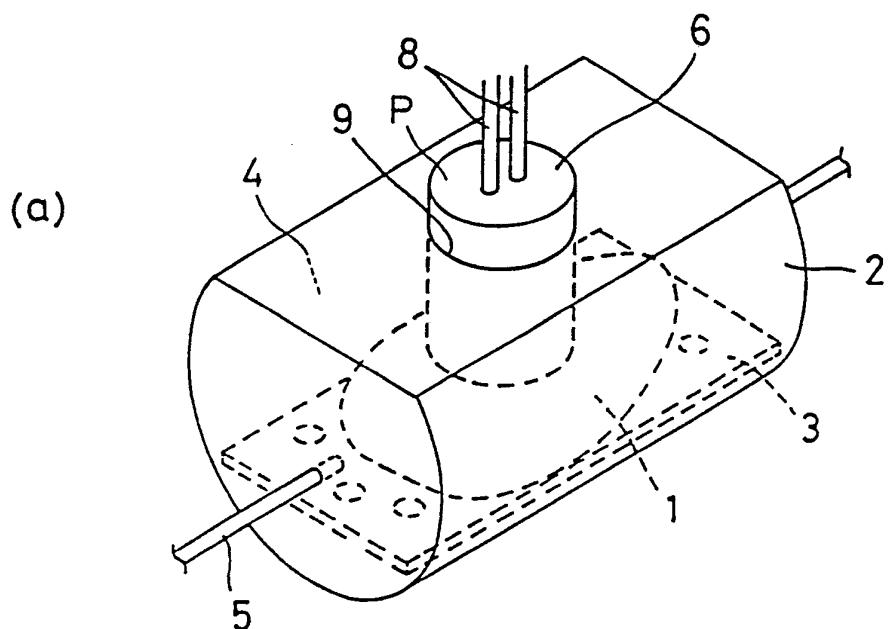
1. 灌流液中に浸した生体組織のNMR測定を行う方法において、  
NMRの自由誘導信号を受信する受信コイルを灌流液と非接触  
にした状態で、当該受信コイルを灌流液に浸された生体組織に  
対して片面から当接または近接させてNMR測定を行うことを  
特徴とする生体組織のNMR測定方法。  
5
2. NMRの自由誘導信号を受信する受信コイルの一部のみを灌  
流液と接触させた状態で、上記NMR測定を行う請求項1記載  
の生体組織のNMR測定方法。
3. 生体組織を浸す灌流液が流れており、灌流液の濃度が時間的  
に変化する請求項1または2記載の生体組織のNMR測定方法。  
10
4. 灌流液中に浸した生体組織のNMR測定を行う測定装置にお  
いて、NMRの自由誘導信号を受信する受信コイルが、灌流液  
と接触しないように、自由誘導信号の伝搬に悪影響を与えない  
材料で包囲され、かつ、生体組織に対して片面から当接または  
接近する位置に配置されたことを特徴とする生体組織のNMR  
測定装置。  
15
5. 上記材料が、受信コイルの全体を包囲する容器を構成する請  
求項4記載の生体組織のNMR測定装置。
6. 上記材料が、受信コイルの一部を包囲する容器を構成する請  
求項4記載の生体組織のNMR測定装置。  
20
7. 上記材料が、受信コイルの内部を充填する樹脂である請求項  
4記載の生体組織のNMR測定装置。
8. 上記材料が、ジュラコン樹脂、ポリ四フッ化エチレン樹脂、  
またはアクリル樹脂である請求項4記載の生体組織のNMR測

10

定装置。

1 / 5

Fig. 1



2/5

Fig. 2

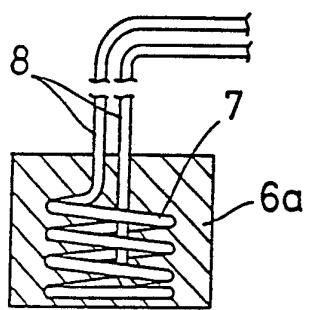
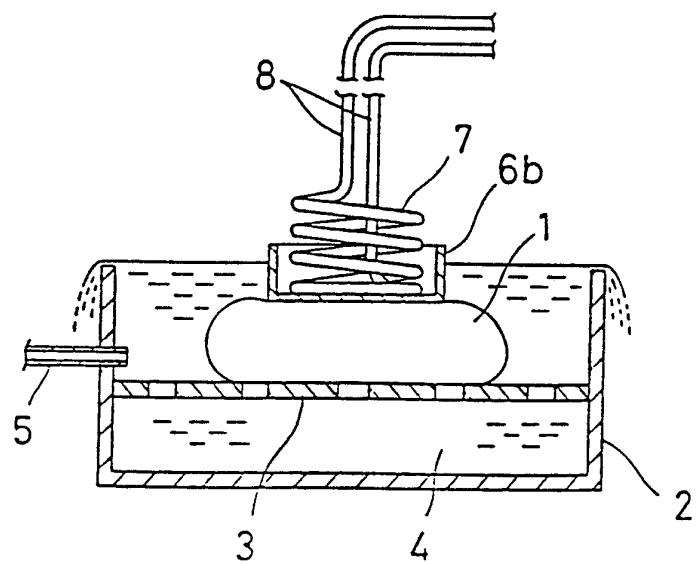


Fig. 3



3/5

Fig. 4

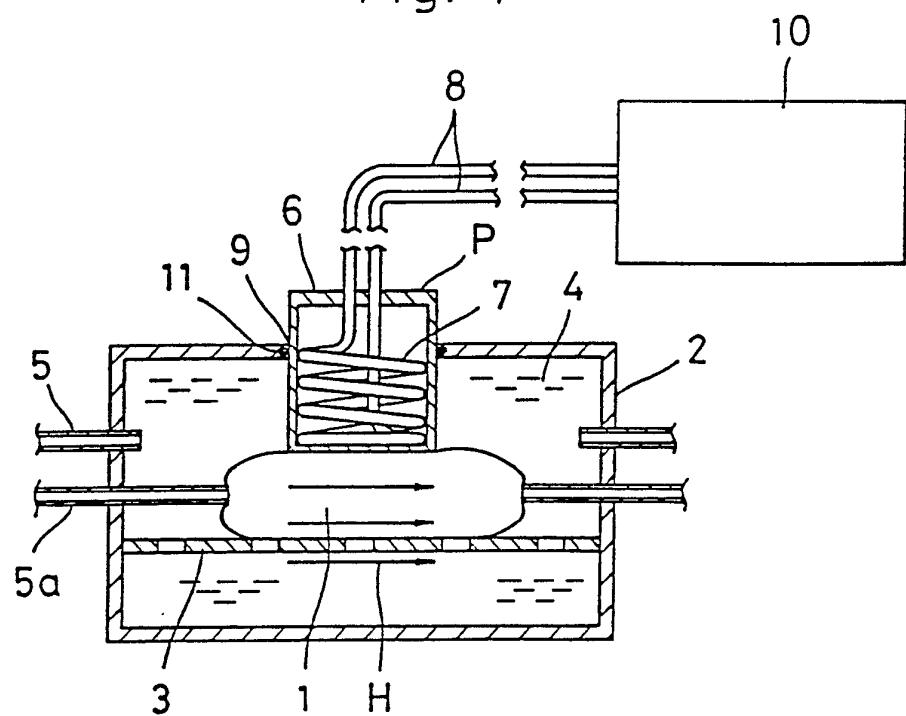
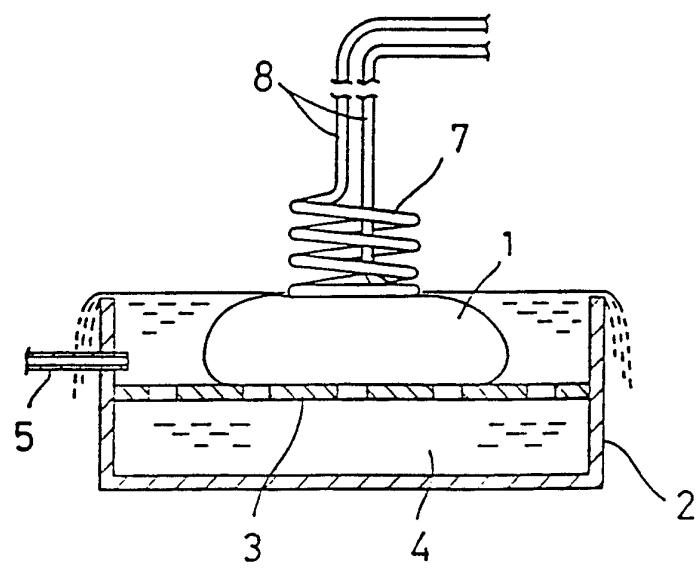


Fig. 5



4 / 5

Fig. 6

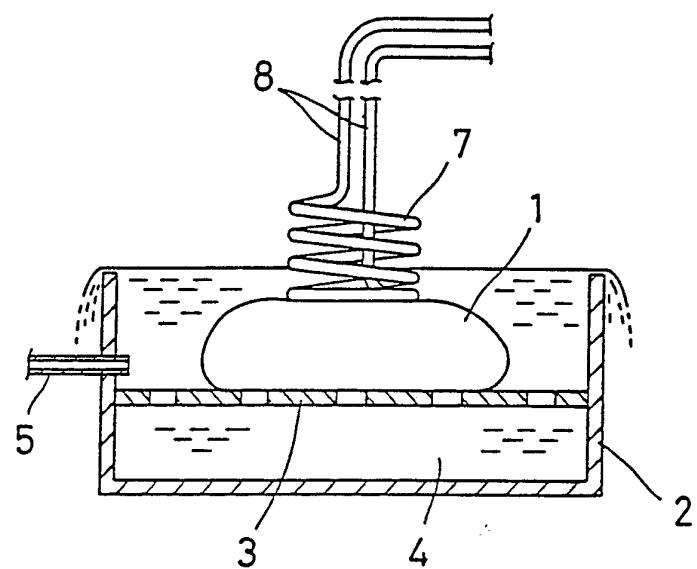
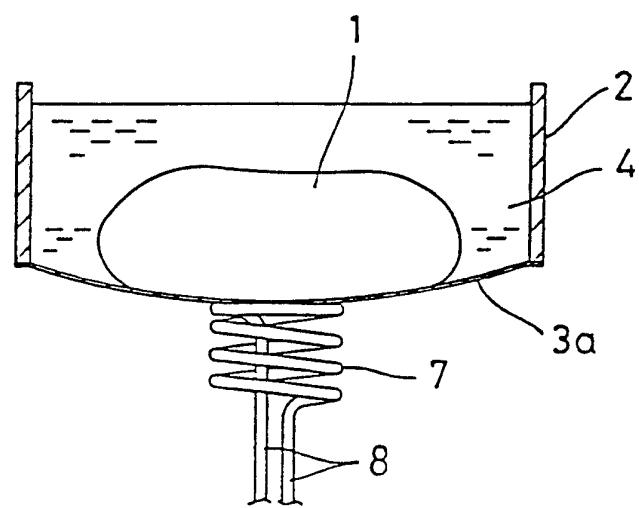
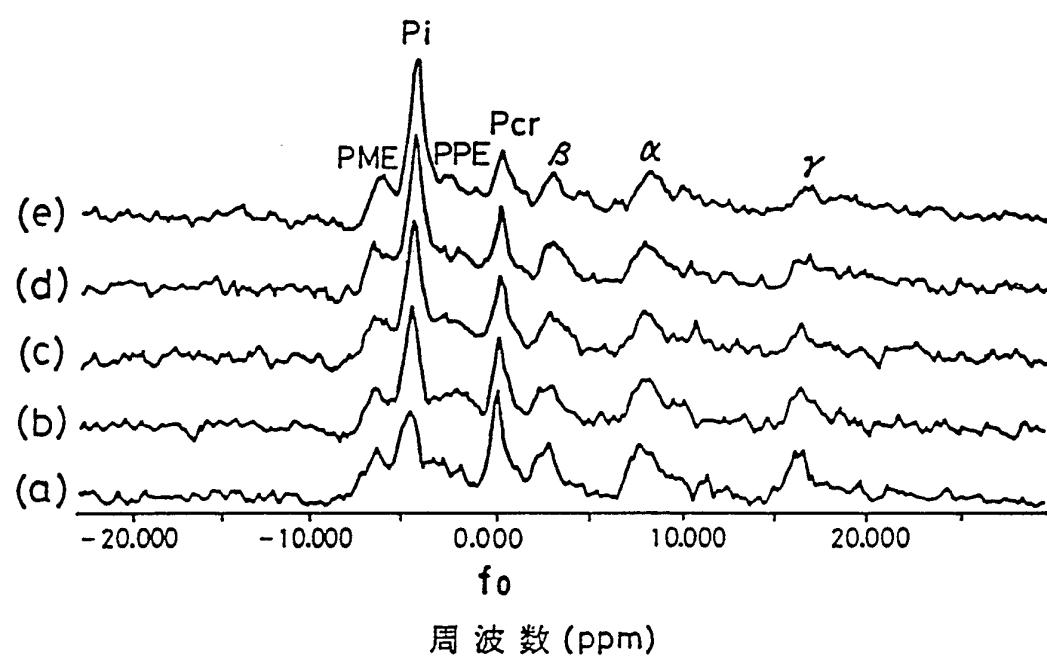


Fig. 7



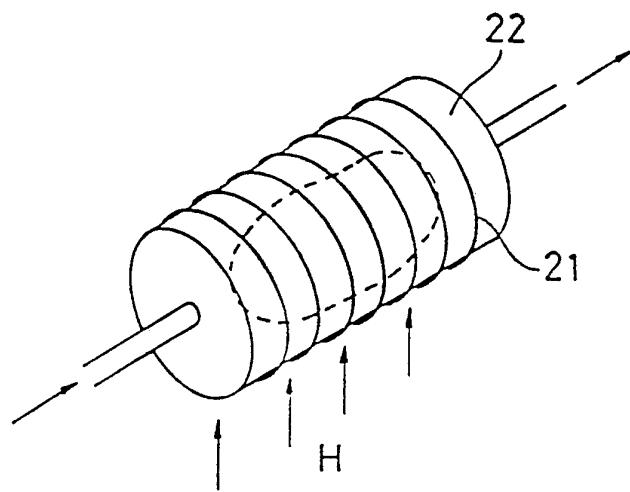
5/5

Fig. 8



周波数 (ppm)

Fig. 9



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP89/00589

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl <sup>4</sup>

A61B5/05, G01N24/00, 08, G01R33/20

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

| Classification System   | Classification Symbols             |
|---|------------------------------------|
| IPC   | A61B5/05, G01N24/00, 08, G01R33/20 |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation<br>to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup> |                                    |

Jitsuyo Shinan Koho                            1926 - 1989  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho                    1971 - 1989

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>

| Category <sup>10</sup> | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>   | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> |
|------------------------|--|-------------------------------------|
| A                      | JP, A, 60-376 (Yokogawa Medical Systems, Ltd.)<br>5 January 1985 (05. 01. 85)<br>Page 3, lower left column, line 7 to lower right column, line 5 (Family : none) | 1 - 8                               |
| A                      | JP, U, 61-94005 (Toshiba Corp.)<br>17 June 1986 (17. 06. 86)<br>Figs. 1, 2 (Family : none)   | 1 - 8                               |

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

|   |   |
|---|---|
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report |
| August 1, 1989 (01. 08. 89)                               | August 14, 1989 (14. 08. 89)                        |
| International Searching Authority                         | Signature of Authorized Officer                     |
| Japanese Patent Office                                    |   |

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 89/00589

## I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類(IPC) Int. CL\*

A61B5/05, G01N24/00, 08, G01R33/20

## II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

| 分類体系 | 分類記号                               |
|------|------------------------------------|
| IPC  | A61B5/05, G01N24/00, 08, G01R33/20 |

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

日本国実用新案公報 1926-1989年

日本国公開実用新案公報 1971-1989年

## III. 関連する技術に関する文献

| 引用文献の<br>カテゴリー | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 請求の範囲の番号 |
|----------------|--|----------|
| A              | JP, A, 60-376 (横河メディカルシステム株式会社)<br>5. 1月. 1985 (05. 01. 85)<br>第3頁, 左下欄, 第7行-右下欄, 第5行<br>(ファミリーなし) | 1-8      |
| A              | JP, U, 61-94005 (株式会社 東芝)<br>17. 6月. 1986 (17. 06. 86)<br>第1図, 第2図 (ファミリーなし)                       | 1-8      |

## ※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の  
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出  
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解  
 のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新  
 規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の  
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進  
 步性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリーの文献

## IV. 認証

|                               |                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| 国際調査を完了した日<br><br>01. 08. 89  | 国際調査報告の発送日<br><br>14.08.89            |
| 国際調査機関<br><br>日本国特許庁 (ISA/JP) | 権限のある職員<br><br>特許庁審査官 村上友幸<br>4C 7259 |