

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4602398号
(P4602398)

(45) 発行日 平成22年12月22日(2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日(2010.10.8)

(51) Int.Cl.

F 1

A61B 5/151	(2006.01)	A 61 B 5/14 300 D
A61B 5/157	(2006.01)	A 61 B 5/14 300 L
A61B 5/1459	(2006.01)	A 61 B 5/14 321
A61B 5/1473	(2006.01)	A 61 B 5/14 331

請求項の数 11 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2007-501232 (P2007-501232)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月4日 (2005.3.4)
 (65) 公表番号 特表2007-527288 (P2007-527288A)
 (43) 公表日 平成19年9月27日 (2007.9.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/002316
 (87) 国際公開番号 WO2005/084545
 (87) 国際公開日 平成17年9月15日 (2005.9.15)
 審査請求日 平成19年2月26日 (2007.2.26)
 (31) 優先権主張番号 04005385.2
 (32) 優先日 平成16年3月6日 (2004.3.6)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 501205108
 エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチエ
 ン ゲゼルシャフト
 スイス連邦、ツェーハー-4070 バー
 ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1
 24
 (74) 代理人 100098464
 弁理士 河村 利
 (74) 代理人 100149630
 弁理士 藤森 洋介
 (74) 代理人 100154449
 弁理士 谷 征史
 (74) 代理人 100117112
 弁理士 秋山 文男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】体液サンプリング装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプル体液を受容するための体液通路を有するサンプリング要素を備え、前記体液通路の少なくとも一部分が周囲環境に開放しており、

前記サンプル体液の前記体液通路への充填中に前記体液通路によって体液接触されない体液受容手段をさらに備え、これにより、初期段階において、前記通路内の体液が体液受容手段と接触せず、

前記体液受容手段が 2 または 3 以上の検査領域を備え、

検査領域を連続的に読み取るべく前記体液受容手段および光学装置を相互に移動させて検査領域が連続的に読み取られ評価されてなる

ことを特徴とする検査装置。

10

【請求項 2】

前記サンプリング要素が皮膚穿刺要素である請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記装置が、前記体液通路内の体液と前記体液受容手段との接触状態を推測できるように、起動時に物理的变化を知ることができる請求項 1 記載の装置。

【請求項 4】

前記装置が可動部分を有し、前記可動部分が移動可能であり、その上に前記体液通路の少なくとも一部が配置される請求項 3 記載の装置。

【請求項 5】

20

前記体液通路内に受容された体液が、電気的起動によって体液受容手段上へ移動される請求項1記載の装置。

【請求項6】

前記サンプリング要素または体液受容手段が、体液移動範囲を、体液通路から体液受容手段上に限定する限定手段を有する請求項1記載の装置。

【請求項7】

前記2または3以上の検査領域と毛管チャネルとの接触範囲が、毛管チャネルの中間部分内に配置されているため、最初に毛管内に入る体液適用量が検査領域と接触することがない請求項1記載の装置。

【請求項8】

10
体液を受容するための体液通路を設けたサンプリング要素を備え、前記体液通路の少なくとも一部分が周囲環境に開放しており、

前記サンプル体液の前記体液通路への充填中に前記体液通路から流体接触されない体液受容手段をさらに備え、これにより、初期段階において、前記通路内の体液が前記体液受容手段と接触することがなく、

前記体液受容手段が2つまたはそれ以上の検査領域を備え、

検査領域を連続的に読み取るべく前記体液受容手段および光学装置を相互に移動させて検査領域が連続的に読み取られ評価されてなる体液分析のためのシステム。

【請求項9】

前記検査領域のうちの少なくとも1つにサンプル体液を供給するために、前記サンプリング要素の体液通路の一部分を体液受容手段と接触させる接触手段を備える請求項8記載のシステム。

【請求項10】

少なくともアクセス領域において周囲から接触可能なチャネルを内部に有する支持構造を備え、前記チャネルが体液導入領域と、さらに、接触領域の下流に位置する体液排出領域とを有し、

体液受容手段をさらに備え、

前記体液受容手段が、第1状態においてチャネルから離間し、第2状態にある接触領域内の体液によって接触されているため、排出領域からの体液によって接触されことがなく、

30
前記体液受容手段が2つまたはそれ以上の検査領域を備えてなる分析装置。

【請求項11】

少なくとも接触領域において周囲から接触可能な内部に体液を受容するためのチャネルを有する支持構造を備え、

チャネルから離間している体液受容手段をさらに備え、

オン状態において、前記接触領域内の体液と前記体液受容手段との間に電位を付加する電位ソースをさらに備え、これにより、前記接触領域からの体液が前記体液受容手段上へ搬送され、

前記体液受容手段が2つまたは3以上の検査領域を備え、

検査領域を連続的に読み取るべく前記体液受容手段および光学装置を相互に移動させて検査領域が連続的に読み取られ評価されてなる分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液グルコース、ラクテート、コレステロール、脂質、その他のような、複数の検体の濃度の診断または監視を行うための、体液分析の分野に関する。

【0002】

本発明は、少量のサンプリング体液をサンプリングする装置およびシステムに関する。この体液検査装置は、体液を内部に受容するための体液通路をポーリング(pooling)できるように周囲環境に開放している。このサンプリング装置または別個の要素は、皮膚穿

10

20

30

40

50

刺要素の収集領域と接触していない体液受容手段を備えているため、初期段階では、収集領域内のサンプリング済みの体液は体液受容手段と接触していない。収集領域が接続した体液サンプリング装置、または体液サンプリング装置および体液受容手段を備えたシステムを、体液を移動させるために収集領域の少なくとも一部分が体液受容手段と接触する第2状態に移行させることができる。体液受容手段からの信号に基づいて、検体濃度を決定できる。

【背景技術】

【0003】

体液をサンプリングするシステムは、体液を使い捨て可能要素内に取り上げる従来技術において既に知られている。血液収集および分析システムは、たとえば、欧州特許第0199484号明細書から知られており、ここでは、体液を収集し、この体液を検出範囲へ移動するための毛管を具備した使い捨て可能なユニットを備えている。この概念をさらに発展させたものが、国際公開第97/42888号パンフレットに記載されている。この特許に記載されている配置は、比較的少量の体液を制御するために特に適しているが、これは、主に、収集場所を包囲している範囲上へのリングの押圧と、ポンプ動作とによって達成される。少量の間質液に基づいて分析を行うシステムが、欧州特許第0723418号明細書から知られている。この目的のためには、非常に薄型で中空の針を皮下に挿入し、刺入部位周囲の範囲に圧力を付加すると、この針を介して間質液が検査領域に搬送される。米国特許第5801057号明細書から、やはり閉鎖針を利用して体液の引き上げを行う超小型化された装置が知られている。この装置が特に利点とするのは、本質的に痛みをまったく伴わずに、患者の腕領域内に挿入できる極薄型の針である。

【0004】

一方、米国特許第5801057号明細書に記載の装置は、多くの実用的な要求を既に満たしている一方で、いくつかの特徴を改善する必要がある。先述の文書によるサンプリング装置に伴う概略的な問題は、中空針を費用効率的かつ可能な限り安価に製造する点である。

【0005】

この目的のために、開放した体液通路構造体を設けた体液サンプリング装置が考案されている。米国特許出願公開第2003/0018282号明細書、米国特許出願公開第2003/0028125号明細書の両方は、少なくとも一部分が穿刺針の領域内に配置されている、体液サンプリングのための開放チャネルを装備した皮膚穿刺装置について説明している。収集領域内にサンプリングされた体液が、皮膚穿刺要素に固定された検査領域へ移動される。特に、米国特許出願公開第2003/0028125号明細書は、皮膚穿刺要素は検査片の一部分と一体に設けられていると記述している。貯め範囲を提供する類似のサンプリングおよび検査装置を考案したさらなる文書が、米国特許出願公開第2002/0168290号明細書に記述されている。

【発明の開示】

【0006】

従来技術のサンプリングおよび検査装置は、毛管チャネルからのサンプルが、毛管チャネルと流体接触した検査領域へ直接移動されるサンプル実施形態について記述している。本発明は、これとは異なり、サンプルを取り上げる段階では収集領域が検査領域と流体接觸しない体液サンプリングおよび検査装置を提案する。体液サンプルを体液通路内に取り上げた後に、体液通路の少なくとも一部分が、通路から体液を受容する体液受容手段と共に収縮する。体液受容手段は、それ自体が2つまたはそれ以上の検査領域を備えるか、または、サンプルを2つまたはそれ以上の検査領域へ搬送する領域であってよい。そのため、検査領域の湿潤を、接触工程により制御された方法で開始することができる。この検査領域湿潤のトリガリングには、反応時間（つまり、検査化学物質とサンプル体液の接触と、検査結果読み取りとのあいだの時間）を制御することができ、そのため検体決定の精密度が増加するという利点が伴う。従来技術のサンプリング装置と比較した場合のさらなる利点は、体液サンプリングと、サンプリング要素と検査領域の接觸とを異なる場所で実施

10

20

30

40

50

できることである。体液サンプリングは、たとえばハンドヘルド式機器の前端部にて行い、同時に、機器内で検査領域と接触させることができる。サンプリング要素光学装置または他の評価手段のこの往復機能をハウジング内部へ移動させることができ、これは、前端部内の限られた空間を考慮した場合に有利である。検査領域または体液受容手段を、既に体液通路内に存在するサンプルと接触させることのさらなる利点は、身体から浸出した第1体液を含んでいない体液通路の一部分との接触が可能なことである。

【0007】

さらに、サンプリング要素が皮膚穿刺要素である場合は、サンプリング工程の最中に、検査領域を血液から物理的に分離させることで、検査化学物質の身体内への拡散が回避される。

10

【0008】

体液受容手段を採用する本発明は、2つまたはそれ以上の検査領域を備えているため、1つのサンプリング工程を行った後に、2つ以上の検体検査を実施できるという利点を提供する。動作の順序により、つまり、毛管の充填と、この毛管と2つまたはそれ以上の検査領域との接触により、複数の検査領域にサンプル体液をほぼ同一の方法で確実に提供することができる。これは、サンプルが検査領域のカスケードの一端に受容される実施形態にかけて有利であるが、その理由は、この従来技術の実施形態では、サンプル体液が、連続検査領域に達する前に先行の検査領域によって変更されるためである。さらに、望ましくない濾過工程および拡散工程が発生する可能性がある。

【0009】

20

さらに、各々が1つまたはそれ以上の検査領域を設けている2つまたはそれ以上の体液受容手段を、同一のサンプリング要素と接触させることができる。体液受容手段とサンプリング要素との接触は、たとえば同時または連続的に実施できる。

【0010】

少量の体液を引き出すシステムおよび装置の或る特定の適用分野は、体液中の特定の検体の濃度が特定の時間に決定される、いわゆるスポット監視である。このような測定は、検体濃度の変化を監視するために、時間間隔を置いて繰り返し実行することができる。

【0011】

本発明は、同時に複数の検査を実施する、いわゆるパネル検査に特に有利である。このようなパネル検査は、グルコース、乳酸媛、コレステロール、トリグリセリド、尿素、尿酸、クレアチニンのような基本的な血液成分を決定するために、たとえば脂質、心臓パラメータ、肝臓パラメータ、またはこれ以外のパラメータの組み合わせを検査するためのものとして知られている。サンプル体液中の検体が抗体と相互作用する場合には、さらなる免疫学検査を実施することができる。

30

【0012】

体液受容手段上に設けられた検査領域は、特定のパラメータに検体検査を実行するよう適合されている。適合とは、検査領域が、特定のパラメータの特別な検出が可能な検査化学物質を備えていることを意味する。

【0013】

あるいは、1つの体液受容手段上の異なる複数の検体に2つまたはそれ以上の検査領域を設けることで、たとえば統計的理由で、同一の検体に2つまたはそれ以上の領域を設けるか、あるいは、領域を異なる検体濃度について最適化することができる。

40

【0014】

本発明により、検体検査の工程を大幅に簡素化することができる。

【0015】

この簡素化は、体液通路内に体液を受容するサンプリング要素を採用し、次に、この体液を、検査領域を備える体液受容手段と自動的に接触させることで達成できる。検査の簡素化は、現在の使用者にとって有利であるだけでなく、より多くの人々が、血液または尿パラメータを規則的に検査できるようになる効果を有することを望む。

【0016】

50

本発明によるサンプリング装置およびシステムは、少量の体液を引き出すべく機能する。この状況において、体液は特に血液、間質液、およびこれら体液の混合物であると理解される。通常これが指球上で実施される従来技術の血液収集システムとは異なり、本発明による収集システムは、血液を身体上の別の部位、たとえば前腕および掌からも引き出すことが可能である。或る好ましい実施形態では、サンプリング要素は皮膚穿刺要素である。

【0017】

少量の体液を引き出すための本発明による皮膚穿刺要素は、皮膚を穿刺するための鋭利な先端を設けた突出部を備えている。突出部の少なくとも1つの領域内に、体液を搬送する毛管作用を備えた体液通路が配置されている。好ましくは全体が毛管で形成されている毛管構造の少なくとも一部分は、その延び範囲にかけて外部に開放している。本発明の範囲内では、毛管構造を、末端範囲が体液と接触すると、毛管構造の基端部へ向かう毛管力によって体液を搬送する本体として理解している。この機能に関連し、本発明による毛管構造は、本願明細書中で参照している米国特許出願公開第2003/0018282号明細書、米国特許出願公開第2003/0028125号明細書に記載の開放針構造と類似している。しかし、重要な違いは、これらの文書は毛管チャネル内に受容された体液が検査領域に直接付加され、その結果反応を開始できるように、検査領域と流体接触するマイクロ針を備えていることである。

【0018】

皮膚穿刺要素の縦方向への延長は、保持範囲を提供する基端部から、皮膚内に挿入される突出部を備えた末端部まで延びている。従来技術による中空針は、その末端部に開口部を備えており、この開口部に体液が流入すると、体液通路が、検査領域を内設できる閉鎖チャネルまたは室に変化する。これと異なり、本発明による毛管構造は、その縦長さ全体にかけて外部に開放しており、また、体液通路が検査領域によって閉鎖されることはない。

【0019】

開放毛管は、米国特許第5801057号明細書に記載されているもの、および半導体技術の分野にて周知のもののようなフォトリソグラフィ方法によって製造することができる。さらに、非中空針内で外部に開放しているチャネル、溝、その他を、フライス削り、エッティング、その他によって設けることも可能である。またさらに、マイクロ射出成形のような製造工程の最中に、毛管をプラスチックで形成することもできる。毛管チャネルを提供する窪みは、先端から、または少なくともサンプリング先端の各々を皮膚穿刺要素に近接させる領域から、保持装置と接続可能な基端部へと延びていてよい。窪みまたは毛管は直線的に延びている必要はなく、たとえばらせん状、蛇行状、その他の形状に配置することができる。さらに、毛管は、分流を設けたネットワーク、分岐毛管形状に配置することもできる。

【0020】

体液受容手段が2つまたはそれ以上の検査領域を備えている本発明によれば、毛管がより小型のチャネルに分岐し、これにより、サンプル体液が側方へ延びるようにすることが好ましい。このような場合には、2つまたはそれ以上の検査領域の接觸は、異なるサブチャネルを異なる検査領域と接觸させることで行える。

【0021】

さらなる実施形態では、各々が1つまたはそれ以上の検査領域を備える2つまたはそれ以上の体液受容手段を、1つのサンプリング要素と接觸させることができる。

【0022】

毛管の断面は、たとえばV字形、半円形、またさらには矩形であってよい。

【0023】

このようなチャネルは、光化学フライス削り（PCM）のようなエッティング工程によって製造することが好ましい。PCMは、開始材料に加熱または機械的フライス削りを施すことなく、金属構造物を機械加工したものである。PCMは、光学パターン転送および工

10

20

30

40

50

ツチング工程に基づいている。これはマイクロマシン加工技術として知られている。

【0024】

開始材料は金属シートである。この金属シートは、メディカルスティールからアルミニウムおよび不变鋼までの幅広い様々な材料から選択することができる。鋼鉄の場合、標準医療タイプの殆どのものが使用できる。シリコン、ガラス、または石英と比較すると、未加工鋼鉄が遙かに低価格である。

【0025】

PCMは、フォトリソグラフィーベースの製造方法であり、つまり、機械工作を施す構造の外郭が光学的に転写される。金属シート上にフィルム状の感光ポリマーが付加される。このポリマーはフォトレジストと呼ばれ、次の2つのタイプに製造されている。

1. ドライレジスト（基板上にホイルを積層させたもの）

2. ウェットレジスト（基板上に液体を散布し、硬化させたもの）

【0026】

フォトレジストを、シャドーマスクを介して選択的に照明すると、フォトレジストが基板から選択的に除去される（多くの場合、これはパターニングと呼ばれる）。

【0027】

パターニングを施した基板を、基板材料に反応する水性溶液（たとえば、鋼鉄用の塩化鉄（III））に晒した場合、フォトレジストが残っていない範囲から材料が選択的に除去される（これは「エッチング」と呼ばれる）。基板と基板を接触させる方法には次の2つの原理がある。

1. 基板を腐食液槽に浸す。

2. 腐食液を基板上に噴霧する。

【0028】

エッチング工程は、その性質において概して等方性である、つまり全ての方向においてエッチング速度がほぼ同一である。等方性は、フォトリソグラフィおよびエッチングの最中に多数のパラメータによって影響されるため、エッチング形状を特定の限度内で制御することが可能である。

【0029】

スプレーエッチングは、ディップエッチングと比較して、エッチング速度および形状をより柔軟に制御する。

【0030】

多くの場合、フォトレジスト層を基板から除去してサンプリング装置を得ることが絶対必要である。通常、フォトレジスト層の除去はウェット処理である。

【0031】

既述の、毛管チャネルを表面内に組み込む方法に加え、本体を毛管隙間ができるように組み立てることにより、毛管チャネルを製造することも可能である。したがって、たとえば、2本またはそれ以上の非中空針どうしを、たとえば溶接により固定することで、非中空針の接触範囲が毛管チャネルを形成するようにすることも可能である。関連する方法において、毛管チャネルを作成する多数の接触範囲が形成されるよう、ワイヤどうしを捻って撲りワイヤの形状とすることもできる。さらに、体液通路を設けた皮膚穿刺要素を、平坦針上に1層またはそれ以上の層の材料（たとえば積層ホイル）を層間に毛管隙間が作成される形で、または1層の材料に毛管隙間が設けられる形で付加することにより作成できる。

【0032】

体液通路を提供する毛管チャネルは、一般に、その深さが幅よりも長い。深さと幅の比率（一般にアスペクト比と呼ぶ）は、0.3~3であることが好ましい。毛管チャネルの断面は、一般に $2500 \mu m^2$ であり、 $1 mm^2$ よりも小さい。毛管チャネルは、好ましくは50~450マイクロメートルの範囲内、最も好ましくは約200マイクロメートルの幅を有する。既に上で述べているように、毛管チャネルが外部に開放しており、毛管構造を身体内に挿入している間に体液を採取できることが有利である。優れた体液の採取を達成する。

10

20

30

40

50

成するためには、毛管構造の外部に開口している範囲の長さが 0.5 mm またはそれ以上でなくてはならない。

【0033】

皮膚穿刺要素の形状はそれほど重要ではない。たとえば、小型の立方体の形状であってもよい。皮膚貫通要素を駆動ユニット内に取り付けるためには、通常は特別な方法は不要であるが、皮膚穿刺要素の基端部に配置された保持領域が好ましい。保持範囲は、皮膚穿刺要素の他の領域と一体に形成することができる。従来の血液サンプリングシステムの使い捨てランセットとして知られているデザインを、穿刺要素のデザインとして採用することができる。たとえば、穿刺要素を保持するために、駆動ユニットのホルダのばね要素が内部で係合する先細り部分を、保持領域に設けることができる。穿刺要素はホルダ内に、穿刺深度を上手く制御できる形で（たとえば、穿刺要素の端部を、先端から離れ、停止部に対して押圧することにより）位置決めされることが有利である。このようなホルダと、さらに、ホルダと使い捨て尖刺ユニットとの間の相互作用に関連して、¹⁰ 欧州特許第 0565970 号明細書を参照する。

【0034】

皮膚穿刺要素と同様に、体液サンプリング装置も体液受容手段を設けており、この体液受容手段は、充填中に、通路内の体液が体液受容手段と接触しない形で、皮膚穿刺要素の収集領域から空間的に離間している。しかし、体液サンプルが体液通路の少なくとも一部分内に受容された後、さらに、検体反応の開始時に、体液受容手段と体液通路が相互に接觸させられることが望ましい。²⁰

【0035】

サンプリング要素と体液受容手段を空間的に分離することで、サンプリングされた体液を体液受容手段へ搬送するためのシャトルとしてサンプリング要素を採用する実施形態が可能になる。これは、体液サンプリングが空間的に規制された範囲（たとえば機器の前端部）にて実施され、体液受容手段がこの規制された空間内に上手く収まらない場合には特に有利である。後者は特に、たとえば欧洲特許出願公開第 02026242.4 号明細書、米国特許第 4218421 号明細書、欧洲特許第 0299517 号明細書に記載されているように、体液受容手段がテープに固定されている場合に当てはまる。シャトル機能により、以下の工程を有する検査工程の実施が可能になる。

体液をサンプリング要素内にサンプリングし、³⁰

サンプリングした体液をサンプリング要素と共に体液受容手段へ搬送し、

体液受容手段をサンプリング要素上の体液と接觸させ、

2 または 3 以上の検体の濃度に関連した体液受容手段の変化を検出する。

【0036】

体液受容手段を装備したマガジンを採用する場合には、サンプル体液を搭載した皮膚穿刺要素と接觸させるために、収納された体液受容手段から特定の体液受容手段を露出させるさらなる工程を設けることができる。特定の体液受容手段が評価されると、さらなる体液受容手段が、皮膚穿刺要素上のサンプル体液と接觸するべく露出される。

【0037】

したがって、上述のシャトル概念によるシステムは、1つまたはそれ以上のサンプリング要素と、サンプリング要素を体液受容手段と接觸させる搬送手段とを備えている。サンプリング要素は皮膚穿刺要素であってよく、これにより、システムは適切なドライバを設ける。穿刺および搬送手段用のドライバを同一の駆動ユニット内に採用できる。さらにこのシステムは、複数の体液受容手段のための貯めユニットを備えていてよい。さらに、体液受容手段を、体液を受容するべく連続的に露出させる露出ユニットを備えることができる。

【0038】

体液受容手段は、サンプリング要素の体液通路から体液を取り上げる構造物である。この体液の取り上げは、たとえば、体液通路内の体液と体液受容手段との間に付加した電位によって達成できる。しかし、体液受容手段は、皮膚穿刺要素の体液通路よりも大きな毛⁵⁰

管作用を有するため、接触の最中に体液が自動的に取り上げられる。これに関連して、体液受容手段を、布地材料で製造することができる（少なくとも体液取り上げの範囲において）。体液受容手段は、このような毛管性の高い材料を備えた特定の領域を備えるか、または、体液受容手段の全範囲が体液チャネルから体液を受容する受容手段として機能することができる。体液受容手段は、布地または織物材料で覆うか、または、体液受容手段をより複雑にして、サンプル体液の事前処理 / センサ・検査領域への体液の搬送を可能にすることができる、実質的に 2 つまたはそれ以上の検査領域を備えていればよい。事前処理は、体液サンプルの濾過、および / または試薬との混合を含む。分析機能を設けた体液受容手段を得るために、検査領域を、たとえば基板上にスポットティングまたは印刷することができる。

10

【0039】

体液受容手段は、2 つまたはそれ以上の検体を検出するための試薬を含んだ化学物質層を設ける 2 つまたはそれ以上の検査領域を備えている。

【0040】

試薬は、検出する検体との反応によって生じた検出可能な変化を経験する。グルコースの検出に典型的な試薬は、たとえば、色原体酸化還元システムと組み合わせたグルコース酸化酵素に基づくものである。試薬は、体液からのグルコースで色を形成する光学評価の従来技術においてよく知られている。さらに、試薬は、検体を電気化学検出することができる血糖値検査片の分野でも知られている。使用する試薬混合物は、その組成のために（たとえば酸化アルミニウム、珪藻土、その他）、通常は固体であり、毛管チャネルから体液を取り上げることが可能な高い毛管作用を有する。これらの検出システムは従来技術により周知であるため、ここでは詳細な説明を省くが、米国特許第 5 7 6 2 7 7 0 号明細書、米国特許第 3 6 2 6 8 号明細書を参照する。これ以外の様々な検体について類似の検査システムが知られている。

20

【0041】

サンプリング要素が皮膚穿刺要素である場合、本発明による体液収集システムの好ましい実施形態は駆動ユニットをさらに備え、この駆動ユニットは、起動時に、皮膚穿刺要素を、尖刺動作を行えるよう第 1 位置から第 2 位置へ移動させる。適切な駆動ユニットは、血液サンプリングシステムの分野でよく知られている。駆動ユニットは、たとえば、使用者によって傾けられ、開放時に皮膚穿刺要素を駆動するばねを含んでいる。特に有利な駆動ユニットが、欧州特許第 0 5 6 6 9 7 0 号明細書に記載されている。

30

【0042】

体液分析のためのシステムは検出ユニットを備えている。検体が含まれていると変色する、または色を形成する試薬を含有したセンサ / 検査領域を使用する場合には、光源と、伝播または反射された光を検出するための検出器とを装備した光学的検出ユニットをシステムに設けることができる。

30

【0043】

本発明によれば、体液受容手段は 2 つまたはそれ以上の検査領域を備えている。これらは、同一の光学装置によって、体液受容手段と光学装置が、検査領域を連続的に読み取るべく相互に移動させて評価することができる。

40

【0044】

電気化学検出を採用する場合には、システムは、検査領域または体液受容手段と接触する電極を設ける。ロウ信号の評価を行う場合には、システムに、たとえばいわゆるコットレル (Cottrell) 電流（たとえば米国特許第 3 6 2 6 8 号明細書を参照）の測定によって、検体の濃度を決定するための、従来技術において知られている電子装置を設けることができる。検査領域の評価について、別の検出原理、および異なる検出原理の組み合わせを採用することができる。

【0045】

本発明による皮膚穿刺要素を用いれば、突出部を皮膚内に挿入した状態で体液を引き出す（つまり、身体から、および / または、体表上に浸出した体液からサンプルを直接引き

50

出す)、または、穿刺後に突出部を身体から引き出し、体表に滲出した体液を取り上げることができる。体液を収集するために突出部を身体内に残しながら、皮膚内のランシングチャネルは開放したままにする部分的引き出しは、腕においてサンプリングを行う場合に特に適切である。これは、腕の小さな傷は非常に迅速に閉鎖するため、穿刺後に体液がまったくまたは極少量しか滲出しないという事実によるものである。一方、腕は、たとえば指と比較して、痛みに対する感度が大幅に低く、故に、突出部を身体内に残す場合にも痛みを感じずにすむ。上述したように、外部に開放した毛管構造の利点は、開放した体液チャネル全体を介して体液を取り上げられることであるが、中空針では、液体の取り上げ範囲が針の前端に限定されてしまう。後者は、穿刺工程の最中に、針の開口部が(死滅した細胞部分による)細胞で密閉されてしまい、液体がまったく、または不適切な量しか取り上げられない場合に、特に不利である。

【0046】

さらに、引き出し工程は、本発明によるサンプリング装置によって行うことができ、これは先述の工程を組み合わせたものである。この組み合わせた工程では、まず穿刺を行うが、この場合、突出部を穿刺経路の一部分の上に引き戻し、数秒間の収集期間中その場所に停留させる。この工程の利点は、突出部が収縮することで、ランシングチャネルの一部分が体液を内部に収集するべく露出し、体液がそこから皮膚穿刺要素の体液通路内へ入れることである。さらに、このような引き込みは、皮膚表面上の血液を開放チャネルによって取り上げられるという利点を有する。状況に応じて、残存血液をほぼ完全に採りきり、使用者が血液を見なくて済むようにすることができる。

【0047】

効率的な体液の体液通路内への取り上げに重要なさらなる決定的な要因は、毛管チャネルの湿潤性である。シリコン製の毛管構造を使用する場合は、通常は、表面上のシリコン酸化物層によって適度に湿潤させることができる。毛管構造に金属またはプラスチックを使用する場合は、多くの場合、湿潤させることが比較的困難である。これは、ケイ酸塩化のような多数の異なる処置によって対抗することができる。通常、湿潤性は、毛管内の体液が、凹状メニスカスを有する、つまり湿潤角度が90°未満である場合に適当となる。次に、本発明を図面に関連してより詳細に説明する。しかしながら、図面に示すとおりの特定の実施形態の説明は、本発明の範囲の限定を意図するものではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0048】

図1は、皮膚穿刺要素10を示し、その細長い部分12、13内に延びた流体通路11を設けている。この部分は、フレーム形状のホルダ14と接続している。細長い部分は、ホルダ部分14から突出した突出部12を設けている。突出部の前端には鋭利な先端15が配置されている。この鋭利な先端15によって、皮膚穿刺要素は、刺入の最中に皮膚表面を貫通することができる。流体通路11は、突出部の前端領域内から始まり、ホルダフレーム14内に配置された可動部分13内へと延びている。流体通路は毛管チャネルであり、この毛管チャネルは、突出部分の領域内でチャネルと接触する体液が毛管作用の手段によって可動部分13内へ移動することを可能にする。図1Aに示すように、皮膚穿刺要素の突出部分、可動部分、フレーム部分は一体に形成されている。皮膚穿刺要素10は、エッティング処理によって作成できる。シリコン製造工程においてよく知られているように、シリコン材料のウェーハにエッティング処理を施すことで、先端と毛管チャネルを備えた装置を提供することができる。しかし、大量生産の場合には、薄い金属板にエッティング処理を施すことで皮膚穿刺要素を製造することが有利である。突出部12の鋭利な先端15を、エッティング工程の最中に形成して、別個の研磨工程を省略できることが特に有利である。

【0049】

図1Aから分かるように、チャネルがサンプル体液で充満した直後に体液を受容する、体液チャネルと接触する試薬またはセンサは設けられていない。これとは異なり、本発明は、流体受容手段上に検査領域またはセンサを別個に配置することを提案する。

10

20

30

40

50

【0050】

図1Bは、図1Aの皮膚穿刺要素10を、検査領域を具備した体液受容手段と共に示している。体液受容手段40は概略的に示す。体液受容手段40は、皮膚穿刺要素の、体液チャネル11が周囲環境に開口している上側に配置されている。しかし、体液受容手段40は、初期段階では、体液通路内のサンプル体液が体液受容手段と接触しないように、体液通路11から離間している。図示の実施形態では、体液受容手段は、本質的に、皮膚穿刺要素および3つの検査領域45、45'、45"に関連した体液受容手段の適切な方位および空間を提供する保持構造部41を提供する。この実施形態では、検査領域は、体液中の3つの検体の濃度に基づいて光学信号を生成する、複数の異なる試薬化学物質を備えている。試薬化学物質は、たとえば珪藻土またはチタン二酸化物としての多孔性材料が組み込まれていることで、毛管チャネル11から体液を吸引する高い毛管引力を既に備えている。試薬化学物質はキャリア面に付加される。図1Bに示すように、初期段階では、体液通路と検査領域45、45'、45"は離間しているため、毛管チャネル11内に配置された体液が検査領域45、45'、45"へ移動されることはない。体液が体液通路内に受容され、可動区間13を満たすと、体液サンプリング装置が測定を行うべく準備される。機械的起動の手段により、可動区間13を検査領域の方向へ屈曲することができ、これにより、体液通路内に配置された体液が検査領域と接触し、試薬化学物質を湿潤することができる。この、検査領域をサンプル体液と接触させる接触モードは、従来技術にかけていくつかの利点を有する。

【0051】

従来技術にかけての第1の利点は、特定の時間地点において測定を開始できることである。これはつまり、検査領域の湿潤と最終信号測定との間の時間を自由に選択できるということである。しかし、この時間は、毛管内で血液が乾燥する時間よりも短い。反応時間を知る、または制御することで、測定の精密性が向上する。さらに、湿潤の直後から、信号を測定することが可能であり、これにより反応運動を監視できる。この早期信号の評価は、測定結果の正確性をも向上させる。図1Bでは、さらなる利点を見ることができる。可動区間13は、検査領域45、45'、45"と接触すると、体液チャネル11の中間区間と接触するが、端部部分とは接触しない。皮膚表面によって汚染された体液、または間質液(IFS)を含有した体液がまず毛管に入り、毛管の端部部分を充填した後にその場所に滞留する。端部部分内の体液は体液受容手段と接触しないため、この端部部分は排出領域と呼ばれる。そのため、チャネルの中間部分には、ほぼ汚染されていない流体、および間質液を含有しない流体が含まれる。毛管から体液受容手段へ体液を搬送するこの概念は、プラズマ、または皮膚表面からの物質による測定の妨害を除去するべく機能する。当然であるが、分析用のサンプルの量が少量(たとえば、1マイクロリットル未満)に減少した場合には、皮膚表面からの物質による汚染は、可能であれば回避されるべきである。間質液については、通常この体液は、実際の血液検体濃度ではなく、5~30分前の濃度を呈することが知られている。これは、血液室と間質液室の間の交換の時間遅延によるものである。

【0052】

この、体液受容手段と、チャネル内に受容された(汚染された)体液との接触を回避する概念は、多数の装置に適用することができ、また、皮膚穿刺要素を装備したサンプリング装置に限定されるものではない。これにより、以下の工程を備えた体液サンプリング方法が得られる。

【0053】

チャネルが内設された支持構造の導入領域内に体液を導入する工程を備え、上記体液は、周囲から到達可能な支持構造の到達領域と、到達領域の下流に配置された排出領域を設けたチャネルとを充填し、

体液受容手段を、体液を受容するために、到達領域内に配置された体液と接触させるが、排出領域内の体液とは接触させない工程とを備える。

【0054】

10

20

30

40

50

つぎに、図1に示す、支持構造第1が皮膚穿刺要素である実施形態に戻る。図1Cに、可動部分13と検査領域45、45'、45''の間の接触を示す。この図面が示すように、可動部分は、その舌状の形状により、上方へ屈曲することができる。皮膚穿刺要素が可動性の材料から成る場合には、皮膚穿刺要素の非常に薄型の構造により、可動区間は自動的に十分な可撓性を有する。適切な材料は、屈曲時に破損しない、たとえば金属、シリコン、さらにはセラミックである。

【0055】

毛管を検査領域へ移動させる代わりに、たとえばキャリアを屈曲することで、検査領域を毛管へ移動させることも考えられるべきである。

【0056】

図2Aは、体液チャネルと体液受容手段の間の接触が、移動可能な体液受容手段によって達成される第2実施形態を示す。第1実施形態と同様に、皮膚穿刺要素は、皮膚を穿刺するための先端15を設けた突出部12を備えている。毛管チャネルの形状をした体液チャネル11は、穿刺先端15付近から始まり、ホルダ部分14の中間区間に内へ延びている。体液受容手段は、スペーサ42と、スペーサに固定された可動キャリア43とを備えている。可動キャリア43は、その下側に、光学的検出のための試薬マトリックスの形態をした2つの検査領域45、45'を保持している。毛管チャネル11がサンプル体液で充填されると、可動キャリア43が押下され、検査領域45、45'がこの充填されたチャネルと接触し、体液を取り上げる。この時点で、透明なキャリア43の照明が可能であり、検査領域45、45'の裏面で反射された放射を測定することにより、信号を取得することができる。

【0057】

図2Bは、体液チャネル11の、センサ45、45'と接触する部分を詳細に示している。同図からわかるように、チャネルは、皮膚穿刺要素14の上方面から突出した直立壁を設けている。直立壁11'は尖った縁を設けている。これらの縁の機能は、検査領域と体液通路11の間の相互作用を示す図2Cにてより明瞭に見ることができる。図2Cの左の図は、体液通路に接近している検査領域45、45'を示す。検査領域45、45'は、キャリア40の下側に配置されている。体液通路11内に滞留している体液25は窪んだコーンス(conus)を有している。これは、検査領域と体液通路の壁との間の若干の接触が、体液を検査材料と接触させるのに十分でない可能性があることを意味する。図の右手側では、センサ材料を押下する、さらにはこれを切開するべく働く尖った縁の機能を見ることができる。これにより、一方では、検査領域が体液の表面により接近して近づき、もう一方では、検査材料とチャネルの間の密接な接触が達成される。これら両方の局面によって、体液通路から検査領域上への体液の搬送が向上する。

【0058】

図3は、穿刺要素と検査領域を通る切り込みを示す4つの実施形態を示している。これは、対処されるべき技術的な問題を例証している。図3aでは、体液チャネルの隣の身体穿刺要素に皮下コーティング16を付加した実施形態を示す。図3aに見られるように、検査領域と皮膚穿刺要素との接触は、検査領域と体液を接触させるだけでなく、接触中に、一方で、検査領域(またはキャリア)間に毛管空間が、もう一方で、体液通路の隣に突出部が形成される。通常これによって、チャネル内に滞留しているサンプル流体を、検査領域上のみでなく、さらに、生成された小さい毛管空間内へも搬送する高い毛管引力が作り出される。疎水性コーティング16は、皮膚穿刺要素14の上方面とキャリアまたは検査領域との間にサンプル体液が滲出することを防止する。搬送されたサンプル体液の量が、検査領域を正確な測定を達成できる形で湿潤するのに十分となるように、サンプルを検査材料の専用範囲上へ搬送することが望ましい。サンプル体液を検査領域の他の領域、あるいはキャリアへ損失してしまうことは、専用領域内で検査材料が十分湿潤されず、測定を正確に実施できないことを意味する。

【0059】

図3bは、サンプル体液の故意でない滲出を防止するさらなる実施形態を示す。図2と

10

20

30

40

50

同様に、この実施形態は、検査領域またはキャリアと接触する直立チャネルを備えている。このために、空間内に滲入する体液が外部チャネル壁にて停止するため、サンプル体液の損失が大幅に低減される。しかし、チャネル壁は、図3 bに示すように四角形である必要はなく、図3 cまたは3 dに示すように尖った形状であってもよい。

【0060】

図4は、サンプル体液と検査領域との接触の電気トリガリングの概念を示す。

【0061】

しかし、この一般的な概念を、チャネルを具備した支持構造の特別な実施形態として、皮膚穿刺要素に関連させて図4に示す。体液をトリガリングするためには、サンプル体液25とキャリア40の間に高電位を附加する。これにより、サンプル体液がチャネルから検査領域上へ移動するか、または、キャリアがチャネルの方向へ移動する。いずれの場合においても、電位を入れることにより、サンプル体液による検査領域の湿潤を非常に短い時間フレーム内で誘発することができる。キャリアの透過図に見られるように、検査領域を湿潤させるべく薄型の毛管チャネルよりも多量の体液を提供するために、検査領域の下のチャネルが収集領域26内へと続いている。

10

【0062】

図4Bは、収集領域の好みの実施形態をより詳細に示す。同図中に見られるように、収集領域26は、体液の検査領域上への移動を促進する直立要素26'を備えることが好み。これらの直立要素は、一方で、体液を搬送するために自体の側にて高い電荷を誘発し、もう一方で、収集領域26の毛管引力を向上させることで、体液による充填を改善する。

20

【0063】

図5A、図5B、図5Cは、相互に離間した皮膚穿刺要素および検査領域を提供するためのより単純な設計を示し、この設計により、起動時に、検査領域をチャネル内のサンプル体液と接触させることが可能になる。図5Aの実施形態は図1のものと類似している。皮膚穿刺要素は、毛管チャネル11が内設された要素内部13'と接続したフレームを備えている。内部とフレームは、屈曲可能な部分51によって接続している。毛管チャネルの充填後に、内部がフレームに対して捻れることにより、毛管の一部分がキャリア43の下の検査領域と接触する。屈曲可能な部分を曲げ回すことにより、内部が検査領域と或る角度にて接触する。これは、気泡が侵入することなく検査領域を均等に湿潤することができるため、特に有利であることが証明されている。

30

【0064】

図5Bは、キャリア43とその支持部が、屈曲可能な部分51'を介して、毛管を備えた主要部分14'と接続される実施形態を示す。ここでも、毛管と検査領域の間の接触は傾斜した形で達成される。

【0065】

図5Cは、2つの端部にてフレーム14"と接続した内部13"を備える実施形態を示す。内部13"の中心部分に圧力が下側から付加されると、この中心部分がキャリア43の下の検査領域に対して屈曲する。この内部を再度曲げることにより、角度付けされた接触が達成される。

40

【0066】

図6は、毛管チャネルの向上した形状を概略的に示す。チャネル内における体液の充填レベルは、毛管の幅が減少するにしたがって増加する。図6の毛管は、皮膚穿刺要素の先端部分へ続く第1領域aを備えている。増大した直径を有する第2領域bは、より多量のサンプル容量を提供するためのものである。特に有用なのは、幅を減少させた第3領域cである。減少した幅のために充填レベルが増加し、これにより、チャネルから検査領域への体液の搬送の成功率が高まる。したがって、検査領域がまず領域cと接触し、次に領域bと接触できるように、検査領域と毛管を傾斜した形で接触させることが好み。これにより、体液搬送が領域cによって安全に開始され、領域bによって十分な量のサンプルが提供される。領域cの下流に領域dを採用して、汚染されたサンプル体液または間質液

50

を排出するようにしてもよい。

【0067】

図7は、先端領域内へ続く第1領域aと、増大した直径を有する第2領域bとを備えた皮膚穿刺要素を示す。図Aは、皮膚が穿刺され、血液が毛管チャネルの領域a内に採取された後の状態を示す。より減少した領域bの毛管引力のために、サンプル体液は領域aを充填するが、領域bは充填しない。皮膚穿刺要素がキャリア43と接触せしめられると、或る部分における開放チャネル構造a、b、dがその先端にて閉鎖され、これにより、この部分における毛管引力が増加することで、収集領域bが充填され、キャリア43の下側上の検査領域がサンプル体液と接触する。光学要素の形状を目的として、円形の検出範囲を設けることが有利である。

10

【0068】

図7による皮膚穿刺要素は以下の方法にて使用することができる。

【0069】

皮膚を穿刺し、

体液を、毛管チャネルの一部分（領域a）内にサンプリングし、

収集領域b内の毛管チャネルを検査領域および/またはキャリアと接触させて、領域bが体液で充填されるようにし、

体液からの検体との反応による検査領域の変化を検出する。

【0070】

図8A、図8Bは、複数（図示の場合では3つ）の検査領域にサンプル体液を提供するよう適合された皮膚穿刺要素10の実施形態を示す。両図中の体液通路11は、鋭利な先端15付近の前端領域から開始している。図8A、図8Bをさらに説明するために、図1を参照する。図8A、図8Bは、関連する検査領域と接触するとこれらを湿潤させるためのサンプルを保持するよう機能するポーリング（pooling）領域47、47'、47''を設けている。ポーリング領域は、より多量の体液を貯められるように、毛管チャネル11よりも大きな直径を有することが好ましい。図8Aでは、ポーリング領域は、真直ぐな体液通路11内に一体に形成されており、一方、図8Bでは、体液をポーリング領域内へ案内するための、主要体液通路から分岐した側部チャネルが設けられている。そのため、本発明のサンプリング要素は、主要体液通路から分岐した側部流体チャネルと、これらの側部体液チャネル内に設けられたポーリング領域とを備えることができる。これにより、ポーリング領域と、さらに検査領域との接触場所とを空間的に離間させ、接触場所間における干渉を防止することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1A】体液通路を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図1B】体液通路を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図1C】体液通路を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図2A】液体チャネルと液体受け入れ手段との接触が移動可能な液体受け入れ手段によって実現される第2の実施例を示す図である。

【図2B】液体チャネルと液体受け入れ手段との接触が移動可能な液体受け入れ手段によって実現される第2の実施例を示す図である。

30

【図2C】液体チャネルと液体受け入れ手段との接触が移動可能な液体受け入れ手段によって実現される第2の実施例を示す図である。

【図3a】穿刺要素と試験領域とを破断した第4の実施例を示す図である。

【図3b】穿刺要素と試験領域とを破断した第4の実施例を示す図である。

【図3c】穿刺要素と試験領域とを破断した第4の実施例を示す図である。

【図3d】穿刺要素と試験領域とを破断した第4の実施例を示す図である。

【図4A】サンプル液と試験領域との電気的接触の概念を示す説明図である。

【図4B】サンプル液と試験領域との電気的接触の概念を示す説明図である。

【図5A】皮膚穿刺と試験領域とを、チャネル内のサンプル液を試験領域に接触させるこ

40

50

とを許すように離間させるように設ける構造を有する実施例を示す図である。

【図 5 B】皮膚穿刺と試験領域とを、チャネル内のサンプル液を試験領域に接触させることを許すように離間させるように設ける構造を有する実施例を示す図である。

【図 5 C】皮膚穿刺と試験領域とを、チャネル内のサンプル液を試験領域に接触させることを許すように離間させるように設ける構造を有する実施例を示す図である。

【図 6】毛管チャネルの改良された形態を示す図である。

【図 7 A】先端部と径大部を有する第 2 領域へと導く第 1 領域を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図 7 B】先端部と径大部を有する第 2 領域へと導く第 1 領域を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図 8 A】先端部と径大部を有する第 2 領域へと導く第 1 領域を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

【図 8 B】先端部と径大部を有する第 2 領域へと導く第 1 領域を有する皮膚穿刺要素を示す図である。

10

【図 1 A】

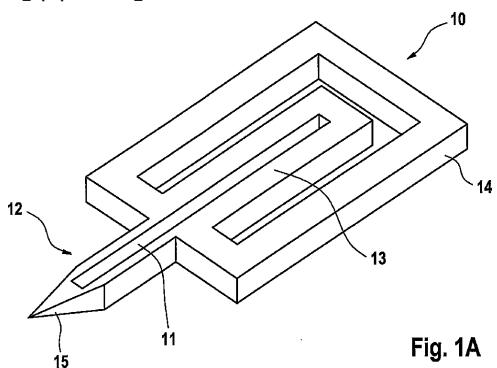


Fig. 1A

【図 1 C】

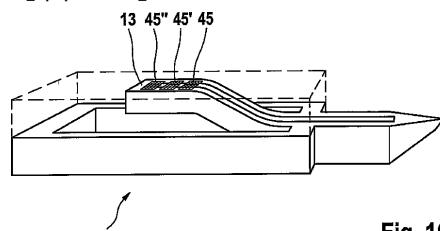


Fig. 1C

【図 1 B】

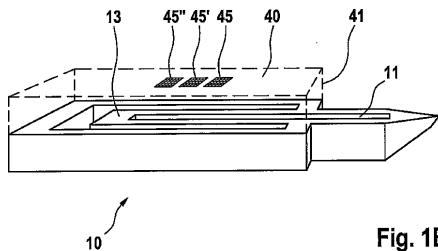


Fig. 1B

【図 2 A】

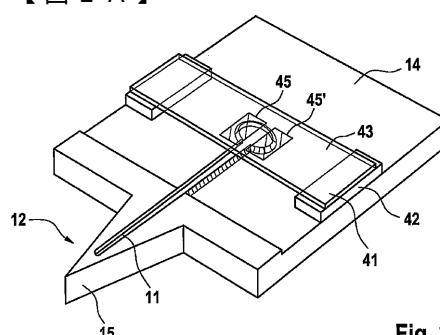


Fig. 2A

【図 2 B】

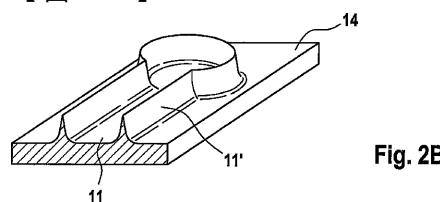


Fig. 2B

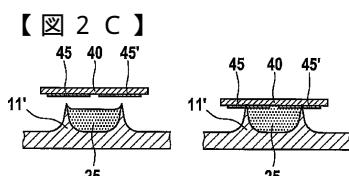


Fig. 2C

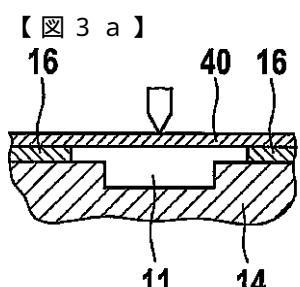


Fig. 3a

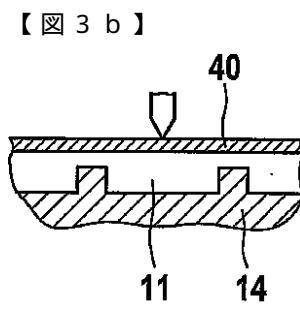


Fig. 3b

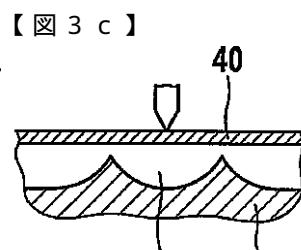


Fig. 3c

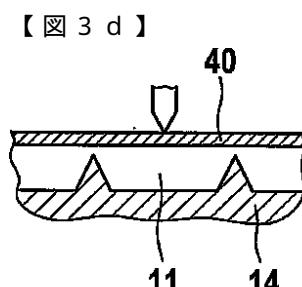


Fig. 3d

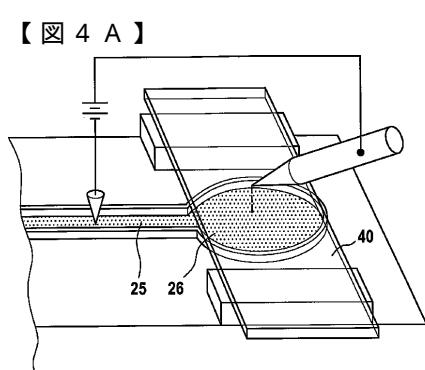


Fig. 4A

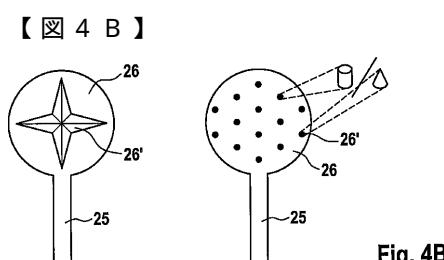


Fig. 4B

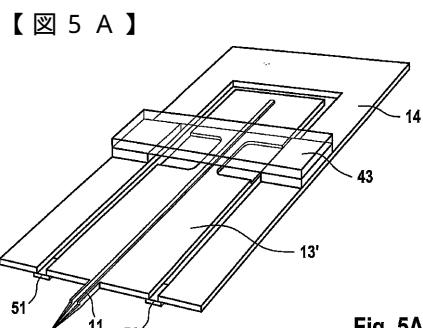


Fig. 5A

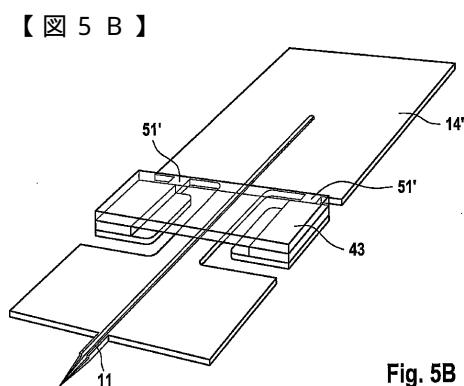


Fig. 5B

【図 5 C】

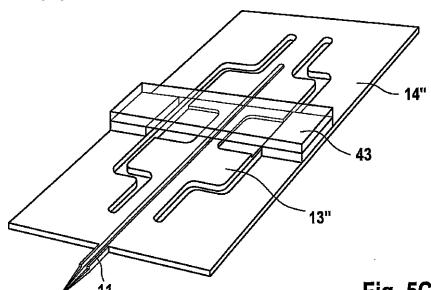


Fig. 5C

【図 7 B】

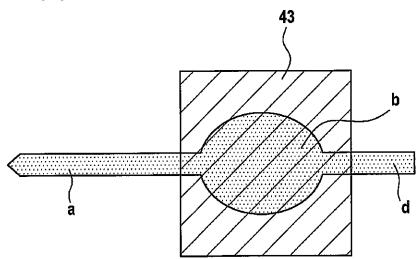


Fig. 7B

【図 6】

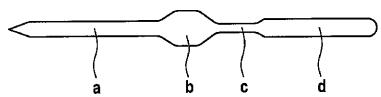


Fig. 6

【図 7 A】

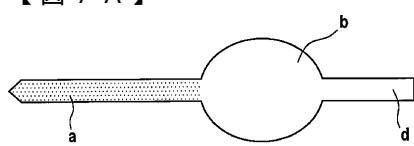


Fig. 7A

【図 8 A】

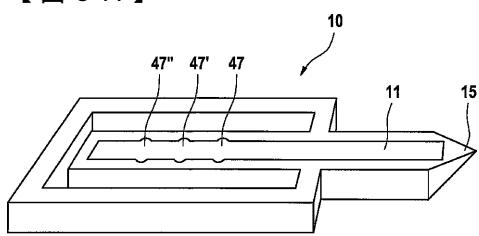


Fig. 8A

【図 8 B】

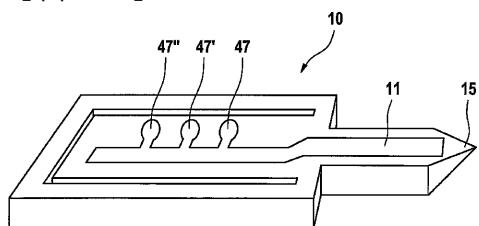


Fig. 8B

フロントページの続き

- (72)発明者 キャラッソ、イリオ
スイス連邦、ツェーハー- 6 4 1 5 アルト、クローネンホーフヴェーク 1
- (72)発明者 グリス、パトリック
スイス連邦、ツェーハー- 8 0 0 4 チューリッヒ、エルザシュトラーセ 2 0
- (72)発明者 ザロフィム、エマード
スイス連邦、ツェーハー- 6 3 0 0 ツーク、ロレントシュトラーセ 9
- (72)発明者 イエッギ、ライナー
スイス連邦、ツェーハー- 5 6 1 0 ヴォーレン、リングシュトラーセ 5
- (72)発明者 クレーマー、ウヴェ
ドイツ連邦共和国、6 8 5 4 9 イルヴェスハイム、ノイエ シュールシュトラーセ 2 1
- (72)発明者 ハスカー、デイブ
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 4 3 0 4 - 1 3 9 7、パロ アルト、ヒルビュー アヴェ
ニュー 3 4 3 1
- (72)発明者 チマー、フォルカー
ドイツ連邦共和国、6 7 2 2 9 ラウマースハイム、ブルグシュトラーセ 1 7

審査官 谷垣 圭二

- (56)参考文献 特表2 0 0 0 - 5 0 0 6 7 1 (JP, A)
特開2 0 0 4 - 0 0 0 6 0 0 (JP, A)
特開平0 3 - 1 5 0 4 5 8 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

- A61B 5/151
A61B 5/1459
A61B 5/1473
A61B 5/15
A61B 5/157