

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5006873号  
(P5006873)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月1日(2012.6.1)

(51) Int.Cl. F I  
GO 1 N 27/02 (2006.01) GO 1 N 27/02 E

請求項の数 7 (全 18 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2008-514202 (P2008-514202)                  (86) (22) 出願日 平成18年6月2日(2006.6.2)                  (65) 公表番号 特表2008-542741 (P2008-542741A)                  (43) 公表日 平成20年11月27日(2008.11.27)                  (86) 国際出願番号 PCT/GB2006/002038                  (87) 国際公開番号 W02006/129116                  (87) 国際公開日 平成18年12月7日(2006.12.7)                  審査請求日 平成21年5月22日(2009.5.22)                  (31) 優先権主張番号 0511323.8                  (32) 優先日 平成17年6月3日(2005.6.3)                  (33) 優先権主張国 英国 (GB)</p>	<p>(73) 特許権者 507396264                  シェフィールド ティーチング ホスピタルズ エヌエイチエス ファウンデーション トラスト                  イギリス国, シェフィールド エス5 7 エーユー, ヘーリーズ・ロード, ノーザン・ジェネラル・ホスピタル (番地なし)                  (73) 特許権者 507396356                  ザ ユニヴァーシティー オブ シェフィールド                  イギリス国, サウス・ヨークシャー, シェフィールド エス10 2ティエヌ, ウェスタン・バンク (番地なし)                  (74) 代理人 100070150                  弁理士 伊東 忠彦</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織試料の電気的なインピーダンスを測定するための装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織の試料の電気的なインピーダンスを測定するための装置であって、  
 ( a ) 電極を有する細長いプローブ、その一方の末端に向かってそれを通じて電気的な信号が前記装置及びそれとの接触における組織の間に伝達されること、並びに、  
 ( b ) 閉じられた末端及び開放的な末端を有すると共に内部の空洞を定義する細長い管状の本体を具備する外装、前記電極が提供される前記プローブの末端が前記空洞へと収まること、並びに、前記外装の少なくとも一部分が組織の試料と接触させられたときに前記電極及び前記組織の試料の間における前記外装を通じた伝導性の経路を提供することが可能なものである材料から形成されたものであること、並びに、前記材料の抵抗率が前記組織の試料と接触させられたときに前記組織の試料の抵抗率と比べてより大きいものであること  
 を具備する、装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の装置において、  
 前記外装の材料は、それが前記電極及び前記組織の試料の間における前記外装を通じたイオン伝導性の経路を提供することができる体液で含浸させられることができるように多孔性の構造を有するポリマーの材料から形成されたものである、装置。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の装置において、

前記電極の付近における前記閉じられた末端での前記外装の材料は、その他の部分における前記外装の材料とは異なるものである、装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の装置において、

前外装の多孔性の材料の有効な孔のサイズは、約 15 nm と比べてより多いものではないものである、装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の装置において、

前記外装の多孔性の材料の有効な孔のサイズは、少なくとも約 0.5 nm である、装置

。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の装置において、

前記外装は、酢酸セルロース、ポリエーテルスルホン、ポリアミド、セルロース、及び炭素が装填された生体適合性の材料より選択された一つの又はより多い材料で構成されたものである、装置。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の装置であって、

前記電極及び前記外装の間にある分量の塩の水溶液を含む、装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、組織試料の電気的なインピーダンスを測定するための装置を提供する。

【背景技術】

【0002】

患者の組織のインピーダンスを測定することによって、ある一定の医学的な健康状態を監視することができることは、知られたことである。これを、組織へ電極を適用することによって、することができ、それらを通じて、低い電圧の電流を組織に通過させることができる。この技術を、腫瘍の徴候であり得る異常な細胞成長を検出するために使用することは、知られたことである。電気的なインピーダンス分光法は、組織試料における悪性腫瘍前の状態の変化を識別するために、特に、子宮頸部上皮内癌 (cervical intraepithelial neoplasia) (CIN) として知られた、子宮頸癌の前癌状態の様相を識別するために、使用されてきたものである。

30

【0003】

患者の他の健康状態を検出するためにインピーダンスの測定を使用することができる。例えば、分娩の開始は、このような測定によって識別することができる組織のインピーダンスにおける変化によって、成し遂げられる。

【0004】

電気的なインピーダンス分光法は、組織試料との接触の状態における電気伝導性のプローブを置くことによって、例えば子宮頸部の上皮のような、表在性の組織の電気的なインピーダンスのスペクトルを測定する。生物学的な組織は、組織を通過させられた電流の周波数に依存性のものである電気的なインピーダンスを有する。生物学的な組織は、核及び細胞質のような、多くの構成要素を含有するが、それらは、両方とも抵抗性の及び容量性の性質を有する。癌性の及び前癌状態の組織において、細胞核の大きさに、細胞の形状に、及び、組織を形成する細胞の配置に、顕著な変化があることは、知られたことである。これらの変化は、組織試料の電気的なインピーダンスに影響を及ぼすと共に、従って、電気的なインピーダンスの断層撮影法を、細胞の構造における顕著な変化を検出すると共に、従って、CINを患う患者を診断するために、使用することができる。

40

【0005】

組織試料の、電気的なインピーダンスの数値の大小及び周波数に対する電気的なインピーダンスの依存性は、組織の組成の徴候であることが見出されてきたものである。異なる

50

組織の構造が、電気的なインピーダンスのスペクトル内の異なる周波数帯と関連したものであることは、見出されてきたことである。

【0006】

(約1kHz未満の)低い周波数では、電流が、細胞の膜の容量のおかげで、細胞を通過することが不可能であると共に電荷の蓄積が、より大きい膜の界面で起こることは、見出されてきたことである。(分散領域としてもまた知られた)約1kHzから1MHzの領域におけるもののような、中間の周波数では、細胞の構造は、組織の電気的なインピーダンスの主要な決定因子であると共に、電流は、細胞膜を貫通することを始める。しかしながら、(約1MHzを超える)より高い周波数では、電流は、細胞及び核を通過することが可能であると共に、いっそうより高い周波数(>1GHz)では、分子の構造が、組織試料の電気的なインピーダンスに寄与する、決定する因子である。

10

【0007】

分散領域のより低い部分の中では、低い周波数の電流が、組織試料内の細胞外の空間を通過していることを考えることができる。電流は、細胞のまわりを通過すると共に、従って、電流の流れに対する抵抗は、細胞の間隔及び細胞がどのように配置されるかに依存することになる。しかしながら、より高い周波数では、電流は、細胞膜を貫通すると共に細胞内の空間及び細胞外の空間の両方を通過することができる。従って、電流は、細胞の中へ通過することになると共に、電流の流れに対する抵抗は、細胞内の容積及びもしかすると核の大きさによって決定されることになる。

20

【0008】

ある範囲の周波数にわたって組織試料によって生じさせられた電流の電気的なパターンを測定すること、且つ、逆モデリングの手順を適用することによって、組織の構造から結果として生じる電気的なパラメータが、決定されることがあることは、知られたことである。与えられた組織試料の細胞内の抵抗が、核及び細胞の相対的な大きさによって顕著に影響を及ぼされることは、見出されてきたことである。従って、組織試料の電気的なインピーダンスを、異なる核の体積対細胞質の体積の比を有する組織の間で区別するために使用することができることは、見出されてきたことである。細胞質の体積に対する核の体積のより高い比を有する組織試料は、前癌状態の組織の徴候であることがある。子宮頸部の細胞学において端部の面に四つの電極をもつプローブを使用する電気的なインピーダンスの測定の適用が、Electronics Letters, 36(25)2060-2062(非特許文献1)に及びThe Lancet, 355:892-95(非特許文献2)に開示されたものである。

30

【0009】

例えば、子宮頸部の細胞において、前癌状態の段階における主要な変化が、表在性の細胞の成層の漸進的な破壊及び細胞核の大きさにおける増加であることは、知られたことである。従って、これらの変化は、中間の周波数で組織試料の電気的なインピーダンスに、ある効果を有することになると共に、従って、電気的なインピーダンスを、前癌状態の組織の存在を診断するために使用することができる。

【0010】

組織試料の電気的なインピーダンスは、多くの周波数で電気的なインピーダンスの平均値を与えるために、測定される。そして、電気的なインピーダンスのスペクトルを形成する、このデータは、最小自乗偏差法によって、 $R_0$ 、 $R$ 、及び $F_0$ の見積もりを与えるための

40

【0011】

【数1】

$$Z = R_0 + \frac{(R_0 - R_c)}{(1 + (jF/F_c)^{1-\alpha})}$$

: の形態の米国特許出願公開第2003/0105411号明細書(特許文献1)におい

50

て議論されたような、コイル (C o i l e) の等式へフィッティングされる。  $R_0$  及び  $R$  は、それぞれ、非常に低い及び非常に高い周波数での組織試料の電気的なインピーダンスであり、  $F_0$  は、周波数であると共に、  $R$  は、定数である。  $R$  は、組織の不均質性と共に増加するが、しかしながら、  $F_0$  の見積もりにおける確度を改善するために  $R$  がゼロであることは、仮定することができることである。この場合には、直列における抵抗器  $S$  及び容量  $C$  と並列に置かれた抵抗器  $R$  からなる等価な電気回路は、上の式によって与えられた、インピーダンス  $Z$  を有することになるが、ここで：

【 0 0 1 2 】

【 数 2 】

$$R_0 = R, R_{\infty} = \frac{RS}{R+S}, F_0 = \frac{1}{2\pi C(R+S)}$$

10

である。従って、パラメータ  $R$ 、 $S$  及び  $C$  を、フィッティングされたコイルの等式から決定することができる。プローブが、知られた導電率の生理食塩水において較正されたものであったため、 $R$  及び  $S$  は、導電率に逆比例するものであると共に  $m$  の単位を有する。従って、 $R$  及び  $S$  を、それぞれ、細胞外の及び細胞内の空間に関係付けることができる。 $C$  は、細胞膜の容量に関係付けられると共に  $\mu F \cdot m^{-1}$  の単位で与えられる。

【 0 0 1 3 】

国際公開第 0 1 / 6 7 0 9 8 号パンフレット (特許文献 2) は、組織試料の電気的なインピーダンスのスペクトルの生体内での測定用にプローブの先端に位置決めされた四極性の電極の配置を含む組織試料の電気的なインピーダンスを測定するための電気伝導性のプローブの使用を開示する。その文書に開示された主題事項は、この参照によって本件出願の明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 1 4 】

知られた電気的なプローブは、ある一定の不都合を有する。プローブは、例えばクリーニングの化学物質によって、使用の後に滅菌されなければならないものである。プローブの滅菌は、費用のかかるもの且つ時間のかかるものの両方である。従って、スクリーニングユニットは、使用されたプローブが、滅菌される工程にある一方で、所望の数の患者をスクリーニングするために利用可能な十分に滅菌されたプローブがあるように、顕著な数のプローブを得るものでなければならない。

30

【 0 0 1 5 】

国際公開第 9 8 / 4 1 1 5 1 号パンフレット (特許文献 3) は、光学的な測定及び電気的な測定の両方を行うプローブにおける使用のための廃棄可能な無菌の外装を開示する。外装は、外装によって提供された光学的な窓に近接近した状態における外装の先端に電極を含む。外装の先端における電極は、光学的な測定及び電気的な測定の両方を、組織の同じエリアで行うことができることを保証するために、光学的な窓に近いものである。内部のプローブは、外装における電極との電気接点を作る電気的な接続を含む。しかしながら、外装におけるプローブ及び電極の電気的な接続の間における電気接点におけるいずれの故障も、患者の不正確な診断に至ることもある間違った読み取りに至ることになる。従って、組織試料の電気的なインピーダンスの正確な測定を提供するために、プローブの外装をプローブへ正しく接続する際に操作者に置かれた過度の負担がある。また、開示された外装における電極の提供は、それが、製造することが高価なものであることを意味する。

40

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 0 5 4 1 1 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 0 1 / 6 7 0 9 8 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 9 8 / 4 1 1 5 1 号パンフレット

【非特許文献 1】E l e c t r o n i c s L e t t e r s , 3 6 ( 2 5 ) 2 0 6 0 - 2 0 6 2

【非特許文献 2】T h e L a u c e t , 3 5 5 : 8 9 2 - 9 5

【発明の開示】

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

本発明は、組織試料の電気的なインピーダンスを測定するための装置を提供するが、それは、

(a) 電極を有する細長いプローブであって、その一方の端部に向かって、それを通じて電気信号が、装置とそれと接触の状態における組織との間で伝達される、プローブ；並びに

(b) 閉じられた端部及び開いた端部を有すると共に内部の空洞を明確に定める細長い管状の本体を含む外装

：を含むと共に、

その装置において、電極が提供されるプローブの端部は、空洞に収まることのできるものであり、且つ、

その装置において、外装の少なくとも一部分は、組織試料と接触したとき、電極と組織試料との間に外装を通じた導電性の経路を提供することが可能なものである材料から形成されるものであり、且つ、

その装置において、組織試料と接触したとき材料の抵抗率は、組織試料の抵抗率を超えるものである。

## 【0017】

外装を、それを、組織試料を接触させたとき体液で含浸させることができると共に、電極と組織試料との間に外装を通じたイオン伝導性の経路を提供することができるように、多孔性の構造を備えた非電気伝導性の重合体の材料から、少なくとも部分的に形成することができる。

## 【0018】

外装を、固有に電気伝導性のものである材料から少なくとも部分的に形成することができる。例えば、それを、導電性の充填剤が装填される材料から形成することができる。適切な導電性の充填剤の例は、ある一定のカーボンブラックを含む。

## 【0019】

好ましくは、組織試料の抵抗率に対する（外装を通じた導電率が、体液におけるイオン性の導電性に頼るとすれば、体液で含浸されたときの）外装の材料の抵抗率の比は、少なくとも約10、より好ましくは少なくとも約50、特別には少なくとも約100、より特別には少なくとも約500、例えば少なくとも約1000である。

## 【0020】

組織試料の典型的な電気抵抗率が、約1 mであることは、知られたことである。好ましくは、外装の少なくとも一部分は、組織試料と接触したとき約1 mを超える、好ましくは約500 mを超える、例えば約1000 mを超える、抵抗率を有する材料で構成される。好ましくは、外装の少なくとも一部分は、組織試料を接触したとき約5000 m未満、より好ましくは約4000 m未満、例えば約2500 m未満の抵抗率を有する材料で構成される。

## 【0021】

プローブを、知られた導電性の溶液と接触した状態にそれらを置くこと及び導電率の測定値を得ることによって、校正することができる。校正は、外装の材料の抵抗率のような因子を考慮に入れることができる。

## 【0022】

外装用の適切な材料は、少なくとも約0.5 nmの、より好ましくは約2 nmを超える、例えば約3 nmの、有効な孔の大きさを有することが見出されてきたことである。好ましくは、外装の材料の有効な孔の大きさは、約15 nmを超えない、より好ましくは約10 nm未満、例えば約5 nmのものである。小さい孔の大きさは、汚染物質、特に細菌及びウイルス、に対する有効な障壁を提供することを助けることができる。

## 【0023】

孔の大きさの測定用の好適な方法は、分子の分子量に関して相互に異なるポリエチレン

10

20

30

40

50

グリコールの分子の溶液の使用を伴う。溶液は、膜に対して加圧される。外装の材料の、溶液がそれを通過することを可能にするための能力における変動は、ポリエチレングリコールの分子量に依存する。適切な測定技術は、J Environ Engngの第128巻第5刷の第399頁から第407頁まで(2002年5月)に開示されたものである。

【0024】

電極の近傍における閉じられ端部での外装の材料は、その他の部分における外装の材料と異なるものであり得る。外装の壁の少なくとも一部分を、不浸透性の材料から形成することができる。それが、外装の壁が、一つの材料から形成されることが、好適なことであり得る一方で、異なる材料を、外装の異なる部分に使用することができる。

【0025】

電極が提供されるプローブの端部は、外装が組織試料と接触した状態に置かれることに先立ち、外装の空洞内に位置させられる。好ましくは、外装の少なくとも一部分は、組織試料と接触したとき外装がプローブにおける電極と組織試料と間のイオン性の導電性を許容する水溶液で含浸されることを可能にする多孔性の構造を有する非電気伝導性の材料で構成される。あるいは、外装の少なくとも一部分は、組織試料を超える抵抗率を有すると共に電極と組織試料との間の外装を通じた導電性の経路を提供する電気伝導性の材料で構成される。

【0026】

外装は、それを、プローブと外装との間の電気的な接続を形成するために外装がプローブに存在する電気接点と整列させられることを要求することなく、プローブにわたって容易にフィットさせることができるという利点を有する。さらには、本発明の外装は、外装が、外装の表面にわたって離間された複数の電極を有する先行技術の外装を超える面積の組織との電気接点を作るという利点を有する。従って、組織試料の電気的なインピーダンスを、外装と接触の状態にある組織のエリアの全体にわたって測定することができる。従って、本発明の装置は、先に、例えば国際公開第98/41151号パンフレットから、知られた構築物と比較された感度及び特異性を改善してきたものである。

【0027】

本発明の外装の寸法は、覆われるものであるプローブの寸法に依存する。本発明の外装は、好ましくは、少なくとも約3mm、より好ましくは少なくとも約5mm、例えば6mmの寸法を有する。好ましくは、外装の寸法は、約15mm未満、より好ましくは約10mm未満、例えば8mmである。好ましくは、外装は、少なくとも約100mm、より好ましくは少なくとも約125mm、例えば150mmの長さを有する。外装の長さは、好ましくは約250mm未満、より好ましくは約200mm未満、例えば175mmである。

【0028】

外装は、好ましくは、プローブにぴったり合ったものであるべきである。電極と組織試料との間に導電性の経路を提供するために、電極が、非電気伝導性の多孔性の材料で構成される外装に含浸する溶液で濡らされるように、外装が、電極の近傍においてプローブにぴったりとはまったものであることが、好適なものであり得る。あるいは、電極が、電気伝導性の外装と接触させられるように、外装が、電極の近傍におけるプローブにぴったりはまったものであることは、好適なことである。外装内のプローブの表面への材料(特に汚染物質)の進入を最小にするために、外装が、外装の開いた端部でプローブにぴったり合ったものであることは、また好適なことであり得る。

【0029】

プローブは、ハンドル及びシャフトを含むことができる。プローブのハンドルは、シャフトの最も近い端部に付けられる。シャフトは、しばしば、概略一定の断面を有することになる。(その長さに沿って変動するかもしれない)シャフトの断面は、一般には、ハンドルの断面未満であることになる。ハンドルの断面は、例えばユーザーによる安心な取り扱いを容易にするために、その長さに沿って変動するかもしれない。特に、ハンドルを、それが、ユーザーの手に快適にフィットするように、整形することができる。

10

20

30

40

50

## 【0030】

電極は、一般に、シャフトの端部に又はシャフトの端部の近くに配置されることになる。それらを、それらが少なくとも部分的にプローブのハンドルの領域から離れたところに向けられるように、プローブの端部の面に提供することができる。電極を、プローブの側壁に提供することができる。電極の場所は、検査されるものである組織試料の構成に従って選択されることになる。

## 【0031】

好ましくは、外装は、少なくとも、電極が位置させられるプローブの端部を覆うために、使用される。外装は、好ましくは、検査の手順の間に患者の組織試料と接触した状態にあることになるプローブの表面の全てを、少なくとも体液がある患者の組織のそれらの表面を、覆うべきである。それに応じて、外装は、好ましくは、プローブの先端及びプローブのシャフトの少なくとも一部分を、特にプローブの先端及びプローブのシャフトの全体の長さを、覆う。

10

## 【0032】

外装は、それが、患者の組織の検査の間に、緩くならないか、又はそうでなければ、取り外されないように、プローブの適所に固定されるべきである。外装を形成する材料は、プローブへ外装を固定することを助けるために頼られ得る弾性を有することができる。弾性の材料の帯を、外装にわたって、それをプローブへ固定するために、適用することができる。クリップ又は他の機械的な締結具を使用することができる。プローブを、プローブへ外装を固定する際に援助するように構成することができる。外装の材料の弾性のおかげでか、又は、付加的な締結具のおかげでかのいずれかで、外装が変形するために、例えば、溝を、プローブに提供することができる。

20

## 【0033】

使用されてしまったものである外装は、好ましくは、使用の後に処分されると共にそして新しい外装に取り替えられることになる。本発明は、患者の間にプローブを滅菌することの必要性無しに同じプローブを繰り返して使用することができるという利点を有する。従って、本発明の外装は、プローブ若しくはプローブの外装の滅菌又はプローブの取り替えを要求する、知られたスクリーニングプローブ又はプローブの外装よりも費用効率の良いものである。

## 【0034】

好ましくは、プローブは、少なくとも約  $1 \mu A$  のピーク - ピーク、好ましくは少なくとも約  $10 \mu A$  のピーク - ピーク、例えば少なくとも約  $20 \mu A$  のピーク - ピークの電流を通過させることが可能である。好ましくは、プローブは、約  $50 \mu A$  未満のピーク - ピーク、例えば  $40 \mu A$  のピーク - ピーク、の電流を通過させる。

30

## 【0035】

好適な実施形態において、本発明の外装は、少なくとも約  $10 \mu A$  のピーク - ピーク、好ましくは少なくとも約  $20 \mu A$  のピーク - ピーク、例えば少なくとも約  $30 \mu A$  のピーク - ピーク、の電流を伝導させることが可能なものである。好ましくは、外装は、約  $50 \mu A$  未満のピーク - ピーク、例えば  $40 \mu A$  のピーク - ピーク、の電流を通過させる。

## 【0036】

好ましくは、外装の管状の本体は、電気伝導性のプローブの少なくとも一部分との直接的な接触の状態にある。好ましくは、外装は、水性のイオンが拡散することができるものである多くの孔又はチャンネルを提供する水浸透性の非電気伝導性の材料で構成される。外装の中への及び外装を通じた水及びイオンの拡散は、プローブからの電流が組織試料へ通過することを可能とする。本発明の外装が、大きい割合の水性のイオンが外装を通じて拡散することを可能にする非電気伝導性の多孔性の材料で構成されるとすれば、外装は、高い電気伝導率を有することになる。

40

## 【0037】

組織試料と接触の状態に置かれたときの本発明の外装の電気伝導率が、組織試料の電気伝導率を超えるものであるとすれば、プローブからの電流は、組織試料をというよりもむ

50



販売された、及び、Cuprophaneの商標でMembrana GmbHによって販売された、セルロースに基づいた重合体の材料を含む。

【0044】

商標Viskingで販売された天然のセルロースに基づいた重合体の材料は、12000から14000まで分子量のカットオフ(molecular weight cut-off)(MWCO)の範囲を有する。このセルロースに基づいた重合体の材料は、60の温度で安定なものであるが、しかし、おおよそ120でゆがむことになる。

【0045】

商標Cuprophaneで販売された天然のセルロースに基づいた膜は、約10000ダルトンの分子量のカットオフを有する。Cuprophaneは、良好な機械的な強度を有することが知られたものである。さらには、材料の高い柔軟さのおかげで、Cuprophaneの穿孔の危険度が、低減される。Cuprophaneは、標準的な透析の処理の全ての基本的な要件をカバーするMembrana GmbHによって製造された未変性のセルロース系の透析膜である。

【0046】

本発明を、異常な細胞の存在を検出するために細胞試料の電気的なインピーダンスを測定するために使用することができる。また、本発明を、患者の他の健康状態を検出するために使用することができる。例えば、分娩の開始は、このような測定値によって識別することができる組織のインピーダンスにおける変化によって成し遂げられる。また、妊娠中の女性及び妊娠していない女性の子宮頸部の組織の電気的なインピーダンスに顕著な差異があることも見出されてきたことである。従って、本発明を、産科学的な又は非産科学的な関係付けられた健康状態を診断するために、使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0047】

今、本発明の実施形態を、後に続く例：において記載することにする。

【実施例1】

【0048】

例1 - 電気伝導率

予備的な電気的な測定が、酢酸セルロース、ポリエーテルスルホン(polyethersulphon e)(PES)、ポリアミド(ナイロン)、及びセルロースを含む、ある範囲の膜の材料で実行された。そして、商標Visking及びCuprophaneで販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料が、さらなる電気的な測定のために選択された。商標Viskingで販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、管材料の形態にある。Visking及びCuprophaneの商標で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の性質は、表1に明示される。

【0049】

【表1】

材料	タイプ	厚さ ( $\mu\text{m}$ )	幅 (mm)	長さ (mm)	MWCO (ダルトン)	正常な 使用
Cuprophane <sup>TM</sup>	平坦な シート	11.5	250	250	10,000	透析
Visking <sup>TM</sup>	管材料	75.8 $\pm$ 5.7	10 フラット	600	12-14,000	透析

10

20

30

40

50

商標 V i s k i n g で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の厚さの測定は、マイクロメーターを使用することでなされた十二個の測定値の平均である。他のデータは、製造業者によって供給されてきたものである。

【 0 0 5 0 】

電気的な測定の第一の組みは、金属のクランプの間に置かれた商標 V i s k i n g 及び C u p r o p h a n で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料について直接的に実行された。電気的な測定の第二の組みは、第一に生理食塩水の溶液中に、及び、第二にキュウリに、置かれた四極性のプローブを使用することで作られた。そして、商標 V i s k i n g 又は C u p r o p h a n で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、プローブと生理食塩水の溶液又はキュウリとの間に置かれた。

10

【 0 0 5 1 】

キュウリが、細胞の構造及び従って特徴のある電気的なインピーダンススペクトルを有する便利な試験の対象であるので、キュウリは、試験材料として使用された。

【 0 0 5 2 】

a) 膜の測定

端から端までの測定値は、アルミニウムプレートと P T F E のホルダーとの間における対向する端部で、クランプで締められた各々の試料の長方形の断片から得られた。面から面までの測定値は、二つの真鍮のプレートの上に各々の試料の長方形の断片を挟むことによって得られた。

【 0 0 5 3 】

各々の試料によって与えられた抵抗 R 及び容量 C の等価な組み合わせは、2 k H z と 2 0 k H z との間の周波数で W a y n e K e r r P r e c i s i o n A n a l y s e r t y p e 6 4 2 5 を使用することで測定された。

20

【 0 0 5 4 】

試料は、乾燥のとき、最初に測定された。そして、試料は、6 分の間、温水中で洗浄され、且つ、測定値が、再度取得された。そして、試料は、さらなる読み取りが取得される前に、少なくとも 1 分の間、5 % の生理学的な塩類の溶液の中に沈められた。

【 0 0 5 5 】

二つの組みの実験からの結果は、表 2 及び 3 に示される。

【 0 0 5 6 】

30

【表 2】

材料	幾何学的形状	条件	幅 (mm)	長さ (mm)	厚さ (μm)	C(pF)		R(kΩ)	
						2kHz	20kHz	2kHz	20kHz
Cuprophane	面一面	乾燥したもの	10.0	10.0	15.7	60	57	∞	∞
Cuprophane	面一面	洗浄されたもの	10.0	10.0	25.3	97	13	0.91	0.62
Cuprophane	面一面	生理食塩水	10.0	10.0	27.3	1397	153	0.31	0.022
Cuprophane	端一端	乾燥したもの	30.0	30.0	15.7	1	1	∞	∞
Cuprophane	端一端	洗浄されたもの	28.0	30.0	25.3	2	2	540	579
Cuprophane	端一端	生理食塩水	28.0	30.0	33.3	6	2	141	159
Visking	面一面	乾燥したもの	8.8	10.0	77.3	31	26	∞	∞
Visking	面一面	洗浄されたもの	8.8	10.0	120	50	12	3.0	1.0
Visking	面一面	生理食塩水	8.8	10.0	119	937	88	0.031	0.023
Visking	端一端	乾燥したもの	19.3	30.0	77.3	2	6	∞	∞
Visking	端一端	洗浄されたもの	19.7	30.0	120	3	2	438	341
Visking	端一端	生理食塩水	19.7	30.0	119	19	2	29	29

10

20

【 0 0 5 7 】

【表 3】

材料	幾何学的形状	条件	厚さ (μm)	インピーダンス (Ω)	インピーダンスの位相(度)	抵抗率 (Ωm)	誘電率
Cuprophane	面一面	洗浄されたもの	25.3	910	0.1	5796	27.7
Cuprophane	面一面	生理食塩水	27.3	31	0	122	43.0
Cuprophane	端一端	乾燥したもの	15.7	∞	85.5	∞	-
Cuprophane	端一端	洗浄されたもの	25.3	540k	0.8	12.7	-
Cuprophane	端一端	生理食塩水	33.3	141k	0.6	4.4	-
Visking	面一面	乾燥したもの	77.3	∞	89.9	∞	3.0
Visking	面一面	洗浄されたもの	120	3k	0.1	2200	7.7
Visking	面一面	生理食塩水	119	31	0	22.9	14.3
Visking	端一端	乾燥したもの	77.3	∞	87.7	∞	-
Visking	端一端	洗浄されたもの	120	438k	0.9	34.5	-
Visking	端一端	生理食塩水	119	29k	0.4	2.3	-

30

40

電気的な測定は、膜の試料についてなされた。表 3 に示された結果は、これらの試料についてなされた測定の平均である。1 M m を超える抵抗率及び 1 M を超えるインピーダンスは、として示される。インピーダンスの測定は、2 kHz の周波数でなされた。

【 0 0 5 8 】

乾燥した試料は、非導電性のものである。試料の「面から面まで」の容量は、試料の厚

50

さ及び誘電率を単純に反映するはずである。相対的な誘電率は、試料の厚さ及び面積から計算されることもある。商標 Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の計算された相対的な誘電率が、1 であるのに対して、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の計算された相対的な誘電率は、6 である。

【0059】

抵抗率を、電極と膜の断面積との間の距離を知ることによって、計算することができる。水による 20 kHz の後に続く洗浄での二つの試料の抵抗率は、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料についての 833 m (面から面まで) 及び 26.9 m (端から端まで) 並びに商標 Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料についての 2450 m (面から面まで) 及び 14.6 m (端から端まで) である。

10

【0060】

5% の生理食塩水の溶液中の浸漬の後で、二つの材料の抵抗率は、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料についての 19.3 m (面から面まで) 及び 2.27 m (端から端まで) 並びに商標 Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料についての 80.6 m (面から面まで) 及び 4.0 m (端から端まで) である。

【0061】

b) キュウリでなされた測定

5.5 mm の直径を有する四極性のプローブが使用された。20  $\mu$ A のピーク - ピークの AC 電流が、一対の電極の間に印加され、且つ、結果として生じる電位が、残る二つの電極の間で測定された。測定は、63 Hz から 64.5 kHz までの周波数の範囲にわたってなされた。

20

【0062】

キュウリは、10 mm の厚さに、新鮮に薄く切られた。スペクトルの測定は、キュウリの中心と端との間のおおよそ中間に、プローブの面を置くことによってなされた。そして、試料は、各々、プローブとキュウリとの間に置かれた。十二個の測定が、商標 Visking 又は Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の 10 x 10 mm の試料を使用することで、キュウリにおいてなされた。測定値は、測定が落ち着いてきた後で、取得された。結果は、図 1 に示される。

30

【0063】

商標 Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の使用を使用する結果は、存在するどんな膜も無いプローブによってなされた電気的なインピーダンスの測定とほとんど区別がつかないものである。商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料を使用することでなされた電気的なインピーダンスの測定は、低い周波数で外装無し of プローブによってなされた測定よりも低いものである。この差異は、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料が相対的に厚いものであると共に従って分巻電流があることになるためであることもある。従って、キュウリの組織に対する外装されたプローブの感度は、プローブが、キュウリからより遠いものであるため、外装されないプローブの測定と比較されたとき、低減されることになる。

40

【0064】

c) 整定時間

十二個の測定が、商標 Visking 及び Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料を使用することで、キュウリにおける異なる点でなされた。電気的なインピーダンスの測定が落ち着くまでの時間が、観察された。これらの整定時間についての平均及び標準偏差は、表 4 に示される。

【0065】

【表4】

条件	厚さ ( $\mu\text{m}$ )	整定時間 (s)
外装の無いプローブ	0	$8.0 \pm 5.2$
Cuprophane™の外装	$18.3 \pm 6.1$	$6.6 \pm 2.4$
Visking™の外装	$75.8 \pm 5.7$	$46.9 \pm 5.2$

整定時間が、商標Cuprophaneで販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の存在によって増加させられなかったことは、理解することができることである。しかしながら、整定時間は、外装されないプローブを使用するときでさえも、約8秒である。大幅により長い整定時間(46.9秒)が、商標Viskingで販売された天然のセルロースに基づいた膜で構成された外装を有するプローブについて観察される。また、整定時間が、より低い周波数で増加したことは、留意されることであった。

## 【0066】

これらの試験が行われてしまった後で、商標Viskingで販売された天然のセルロースに基づいた膜で構成された外装を有するプローブは、キュウリにおけるさらなる12点を測定するために、使用された。この組みの測定についての平均の整定時間は、 $16.1 \pm 7.9$ 秒であることが観察された。これは、第一の組みの測定についての平均の整定時間よりもかなり低いものである。

## 【0067】

d) 生理食塩水の溶液についての測定

生理食塩水の溶液についての測定は、溶液の上でプローブをクランプで締めること、及び、そして、それを、それがちょうど生理食塩水の溶液との接触をなすまで、下げることによってなされた。そして、商標Cuprophane及びViskingで販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料が、各々、プローブが液に接触する前に、プローブの端部に置かれた。試料は、ゴムのO-リングを備えたプローブに対して、適所に保持された。測定は、 $9.6 \text{ kHz}$ の周波数で行われた。

## 【0068】

生理食塩水の溶液は、子宮頸部の組織において期待されるであろう範囲内で変動する導電率を有するものであった。結果は、表5及び6に明示される。

## 【0069】

【表5】

期待された抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )	測定された抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- 外装の無いプローブ	測定された抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- Cuprophane™	測定された抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- Visking™
80.6	64.1	53.5	23.1
41.8	39.3	22.2	22.1
20.8	23.3	17.8	13.4
10.0	9.7	11.0	8.1
5.2	4.9	5.2	8.0
2.6	2.6	2.7	4.6

## 【0070】

【表 6】

期待された 抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )	測定された 抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- 外装の無いプローブ	測定された 抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- Cuprophan™	測定された 抵抗率 ( $\Omega\text{m}$ )- Visking™
80.6	64.0	51.6	21.9
41.8	38.8	26.5	22.5
20.8	23.5	17.2	13.3
10.0	9.8	10.3	8.2
5.2	5.0	5.2	8.0
2.6	2.6	2.7	4.4

測定は、生理食塩水の溶液との接触の状態 で置かれたプローブを使用すること でなされた。測定された抵抗値は、63 Hz と 48 Hz との間における 30 個の周波数にわたる平均として与えられる。膜を使用すること でなされた全ての測定は、裸のプローブを使用すること でなされたものと顕著に異なる ( $p < 0.05$ ) ものである。

## 【0071】

プローブが、商標 Visking™ で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料において外装されるとき、高い抵抗率 ( $> 10 \text{ m}$ ) における生理食塩水の溶液の真の抵抗率の過小評価である測定を生じさせるように見える。過小評価は、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料における電流の分路によって、引き起こされることもある。また、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、管材料の厚さのおかげであり得るであろう低い抵抗率 ( $< 10 \text{ m}$ ) で溶液の真の抵抗率の過大評価を生じさせる。

## 【0072】

また、商標 Cuprophan で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、( $20.8 \text{ m}$  を超える) 高い抵抗率で溶液の真の抵抗率の幾分の過小評価を生じさせる。

## 【実施例 2】

## 【0073】

## 例 2 - 感染の制御の測定

ポリオワクチンの通過を遮断するための商標 Visking 及び Cuprophan で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の能力が、試験された。商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、管材料の形態で販売される。

## 【0074】

商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の一部は、10 ml の PBS (リン酸塩緩衝溶液 (phosphate buffer solution)) を含有するチャンパー内に置かれた。2 ml の PBS が、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の内側の領域内に置かれた。3 滴のポリオワクチンが、商標 Visking で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の内側の領域へ添加され、且つ、PBS と穏やかに混合された。試験の試料は、一晩放置された。定性的な腸内ウィルスの PCR (ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction)) の試験をするために、二分割量の透析液が、外側のチャンパーから取得され、且つ、一分割量が、内側のチャンパーから取得された。

## 【0075】

10

20

30

40

50

商標 Cuprophane で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料は、パースペックスユニットの二つのチャンパーの間に試料を取り付けることによって、試験された。50mlの無菌のPBSが、試料のいずれかの側に置かれた。一葉容量のポリオワクチンが、ユニットの右手側のチャンパーへ添加された。試験の試料は、一晩放置された。定性的な腸内ウイルスのPCRを試験するために、三分割量の浸透液が、左手側のユニットから取得され、且つ、一分割量が、右手側のユニットから取得された。

【0076】

分割量が、PCRを試験するための参考の研究室へ送られた。腸内ウイルスのRNAは、  
商標 Visking の管材料及び Cuprophane の膜で販売された天然のセルロース  
に基づいた膜の試料のいずれかを通過してきた際に、検出されなかった。商標 Visking  
で販売された天然のセルロースに基づいた膜の試料の感染側で検出された腸内ウイルス  
のRNAの濃度は、900000TCID<sub>50</sub>毎mlであった。Cuprophaneの  
膜の感染側で検出された腸内ウイルスのRNAの濃度は、100000TCID<sub>50</sub>毎  
mlであった。

[付記]

付記(1)：

組織試料の電気的なインピーダンスを測定するための装置であって、

(a) 電極を有する細長いプローブであって、その一方の端部に向かって、それを通  
じて電気信号が、該装置とそれと接触の状態における組織との間で伝達される、プローブ  
；並びに

(b) 閉じられた端部及び開いた端部を有すると共に内部の空洞を明確に定める細長い  
管状の本体を含む外装

；を含む、装置において、

該電極が提供される該プローブの端部は、該空洞に収まることができるものであり、且  
つ、

該外装の少なくとも一部分は、組織試料と接触したとき、該電極と該組織試料との間に  
該外装を通じた導電性の経路を提供することが可能なものである材料から形成されるもの  
であり、且つ、

該組織試料と接触したとき該材料の抵抗率は、該組織試料の抵抗率を超えるものである  
、装置。

付記(2)：

前記外装の材料は、それを、前記電極と前記組織試料との間に前記外装を通じたイオン  
伝導性の経路を提供することができる体液で含浸させることができるように、多孔性の構  
造を有する重合体の材料から形成されたものである、付記(1)に記載の装置。

付記(3)：

前記外装の材料は、固有に電気伝導性のものである、付記(1)に記載の装置。

付記(4)：

前記電極の近傍における前記閉じられ端部での前記外装の材料は、その他の部分にお  
ける前記外装の材料と異なるものである、付記(1)乃至(3)のいずれかに記載の装置

付記(5)：

前記外装の多孔性の材料の有効な孔の大きさは、約15nmを超えないものである、付  
記(1)に記載の装置。

付記(6)：

前記外装の多孔性の材料の有効な孔の大きさは、少なくとも約0.5nmである、付記  
(1)に記載の装置。

付記(7)：

前記外装は、酢酸セルロース、ポリエーテルスルホン、ポリアミド、セルロース、及び  
炭素が装填された生体適合性の材料から選択された一つ以上の材料で構成されたものであ

10

20

30

40

50

る、付記（１）に記載の装置。

付記（８）：

前記電極と前記外装との間にある量の塩の水溶液を含む、付記（１）に記載の装置。

【図面の簡単な説明】

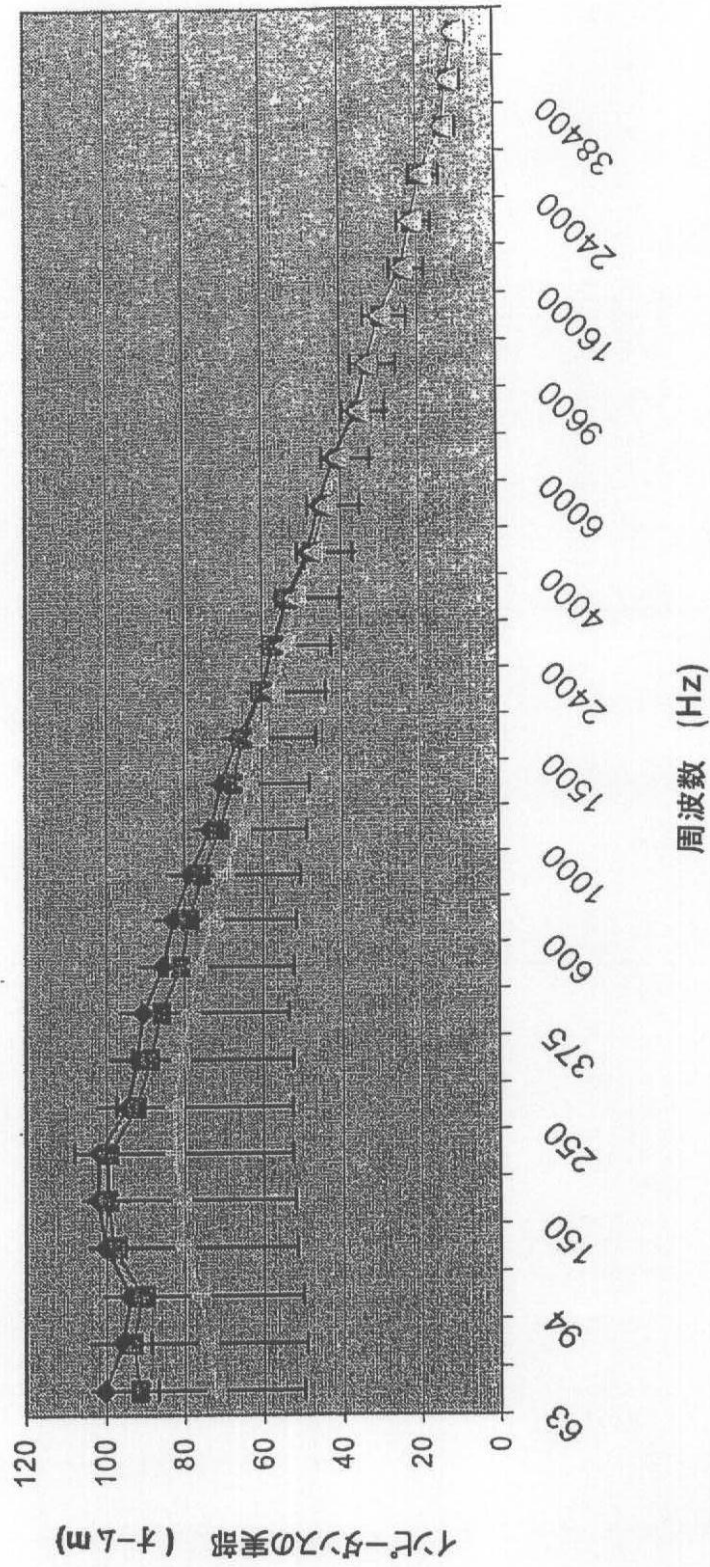
【 0 0 7 7 】

【図 1】図 1 は、キュウリでなされた測定の結果を示す。

【図1】

裸のプロローブ      平坦な膜を備えたプロローブ      プロローブプラスViskingの管材料

◆      ■      △



## フロントページの続き

- (74)代理人 100091214  
弁理士 大貫 進介
- (74)代理人 100107766  
弁理士 伊東 忠重
- (72)発明者 ブラウン, ブライアン ヒルトン  
イギリス国, ダービーシャー エス18 7 エスビー, ホームズフィールド, カートレッジ・レー  
ン 16
- (72)発明者 タイディー, ジョン アンソニー  
イギリス国, シェフィールド エス11 7 ピーアール, リンギングロウ・ロード 120

審査官 中村 祐一

- (56)参考文献 特開平10-262933(JP, A)  
特表2003-526419(JP, A)  
米国特許出願公開第2003/0105411(US, A1)  
国際公開第01/067098(WO, A1)  
国際公開第98/041151(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G01N27/00-27/24