

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5941910号
(P5941910)

(45) 発行日 平成28年6月29日 (2016. 6. 29)

(24) 登録日 平成28年5月27日 (2016. 5. 27)

(51) Int. Cl.

F I

G O 1 N 21/41 (2006.01)

G O 1 N 21/41

Z

請求項の数 18 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2013-513010 (P2013-513010)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月27日 (2011. 4. 27)
 (65) 公表番号 特表2013-527468 (P2013-527468A)
 (43) 公表日 平成25年6月27日 (2013. 6. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/051859
 (87) 国際公開番号 W02011/151743
 (87) 国際公開日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)
 審査請求日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/351, 092
 (32) 優先日 平成22年6月3日 (2010. 6. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 KONINKLIJKE PHILIPS
 N. V.
 オランダ国 5656 アーエー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 High Tech Campus 5,
 NL-5656 AE Eindhoven
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 屈折率測定を利用したビリルビン濃度の推定装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも分析されるべき試料を保持する試料保持部；
 前記試料保持部へ向かうように光を導光する光源；及び、
 少なくとも前記試料が前記試料保持部に保持される場合において、前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段；
 を有するビリルビン測定装置。

【請求項 2】

前記試料保持部が、前記試料が内部に供される試料ホルダを保持する構造をとり、
 前記ビリルビンの濃度を決定する手段は、少なくとも前記試料を含んだ前記試料ホルダが前記試料保持部に保持される場合において、前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する、
 請求項1に記載のビリルビン測定装置。

【請求項 3】

前記ビリルビンの濃度を決定する手段が、複数のビリルビン濃度が与えられるレチクルを有し、かつ、
 前記試料中のビリルビンの濃度が、前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した後、前記光に応じて前記レチクル上に与えられるコントラスト線によって表示される、

10

20

請求項1に記載のビリルビン測定装置。

【請求項4】

前記ビリルビン濃度の各々が、前記レチクル上の各対応する位置で供され、

前記レチクル上の前記位置の各々はまた屈折率に対応し、

各位置での前記ビリルビン濃度は、該位置に対応する屈折率と校正段階の間に得られた校正情報に基づいて決定され、かつ、

前記校正情報は、各々が既知のビリルビン濃度を有する複数の校正用試料を用いることによって前記校正段階の間に得られたものである、

請求項3に記載のビリルビン測定装置。

【請求項5】

前記ビリルビンの濃度を決定する手段が、複数の光検出器を有する光検出器アレイ及び該光検出器アレイと結合する制御装置を有し、

前記制御装置は、(i)前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した後、前記光に応じてピーク強度を検出する前記光検出器のうちの特定の1つを特定し、かつ、(ii)前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定するように適応されている、

請求項1に記載のビリルビン測定装置。

【請求項6】

前記光検出器の各々が、関連付けられたビリルビン濃度を有し、かつ、

前記制御装置は、前記試料中のビリルビンの濃度が、前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに関連付けられた前記ビリルビン濃度に等しいことを決定するように適応されている、

請求項5に記載のビリルビン測定装置。

【請求項7】

前記光検出器の各々が、前記試料保持部に対する前記光検出器アレイの位置に基づいて関連付けられた屈折角を有し、

前記光検出器の各々について、関連付けられた前記ビリルビン濃度は、校正段階中に、該光検出器に関連付けられた前記屈折角に基づいて決定されたものである、

請求項6に記載のビリルビン測定装置。

【請求項8】

試料中のビリルビンの濃度を測定する方法であって：

少なくとも前記試料を試料保持位置に保持する手順；

前記試料を通過するように前記試料保持位置に向けて光を導光する手順；及び、

前記光が前記試料保持位置を通過する間に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手順；

を有する方法。

【請求項9】

前記試料を保持する手順が、前記試料が内部に供される試料ホルダを保持することを有し、

前記ビリルビンの濃度を決定する手順は、前記光が前記試料ホルダ及び前記試料を通過する際に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定することを有する、

請求項8に記載の方法。

【請求項10】

当該方法は、複数のビリルビン濃度が与えられるレチクルを供する手順をさらに有し、

前記ビリルビンの濃度を決定する手順は、前記光が前記試料保持位置を通過する際に前記光が屈折した後、前記光に応じて前記レチクル上にコントラスト線を与えることによって、前記試料中のビリルビンの濃度を表示することを有する、

請求項8に記載の方法。

【請求項11】

10

20

30

40

50

前記ビリルビン濃度の各々が、前記レチクル上の各対応する位置で供され、
前記レチクル上の前記位置の各々はまた屈折率に対応し、
当該方法は、各位置でのビリルビン濃度を、(i)該位置に対応する屈折率、及び、(ii)
各々が既知のビリルビン濃度を有する複数の校正用試料を用いることによって得られる校
正情報、に基づいて決定する手順をさらに有する、
請求項10に記載の方法。

【請求項12】

当該方法は、複数の光検出器を有する光検出器アレイを供する手順をさらに有し、
前記ビリルビンの濃度を決定する手順は、前記光が前記試料保持位置を通過する際に前
記光が屈折した後、前記光に応じてピーク強度を検出する前記光検出器のうちの特定の1
つを特定することと、前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに基づいて前記試
料中のビリルビンの濃度を決定することとを有する、
請求項8に記載の方法。

10

【請求項13】

前記光検出器の各々が、関連付けられたビリルビン濃度を有し、かつ、
前記試料中のビリルビンの濃度が、前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに
関連付けられた前記ビリルビン濃度に等しいと決定される、
請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記光検出器の各々が、前記試料保持位置に対する前記光検出器アレイの位置に基づい
て関連付けられた屈折角を有し、
当該方法は、前記光検出器の各々について、関連付けられた前記ビリルビン濃度を、校
正段階中に、該光検出器に関連付けられた前記屈折角に基づいて決定することをさらに有
する、
請求項13に記載の方法。

20

【請求項15】

ビリルビン測定装置を作成する方法であって、前記ビリルビン測定装置は、少なくとも
分析されるべき試料を保持する試料保持部と、前記試料保持部へ向かうように光を導光す
る光源と、少なくとも前記試料が前記試料保持部に保持される場合において、前記光が前
記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビン
の濃度を決定する手段とを含み、当該方法は：

30

各々が既知のビリルビンの濃度を有する複数の校正用試料を用いて、実効屈折率をビリ
ルビン濃度に関係付ける式を決定する手順；及び
前記式を用いて、前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段を作成する手順；
を有する方法。

【請求項16】

前記ビリルビンの濃度を決定する手段が、複数のビリルビン濃度が与えられるレチクル
を有し、

前記試料中のビリルビンの濃度は、前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈
折した後、前記光に応じて前記レチクル上に与えられるコントラスト線によって表示され

40

、
前記ビリルビンの濃度の各々は、前記レチクル上の各対応する位置に与えられ、
前記レチクル上の前記位置の各々はまた屈折率に対応し、かつ、
前記式を用いて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段を作成する手順が、各位
置での前記ビリルビン濃度を、該位置に対応する屈折率と前記式を用いて決定すること
を有する、

請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記ビリルビンの濃度を決定する手段が、複数の光検出器を有する光検出器アレイ及び
該光検出器アレイと結合する制御装置を有し、

50

前記制御装置は、(i)前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した後、前記光に応じてピーク強度を検出する前記光検出器のうちの特定の1つを特定し、かつ、(i i)前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定するように適応され、

前記光検出器の各々は、関連付けられたビリルビン濃度を有し、

前記制御装置は、前記試料中のビリルビンの濃度が、前記光検出器のうちの特定された前記特定の1つに関連付けられた前記ビリルビン濃度に等しいことを決定するように適応され、

前記光検出器の各々が、前記試料保持部に対する前記光検出器アレイの位置に基づいて関連付けられた屈折角を有し、かつ、

前記式を用いて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段を作成する手順が、前記光検出器の各々について、関連付けられた前記ビリルビン濃度を、該光検出器に関連付けられた前記屈折角と前記式とを用いて決定することを有する、

請求項15に記載の方法。

【請求項18】

ビリルビン測定装置を作成する方法であって、前記ビリルビン測定装置は、少なくとも分析されるべき試料を保持する試料保持部と、前記試料保持部へ向かうように光を導光する光源と、少なくとも前記試料が前記試料保持部に保持される場合において、前記光が前記試料保持部を通過する際に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段とを含み、当該方法は：

各々が既知のビリルビンの濃度を有する複数の校正用試料を用いて、(i)前記校正用試料の各々について、校正用の光を、少なくとも該校正用試料へ向けて第1角度で導光し、少なくとも前記校正用試料により屈折した後の前記校正用の光の第2角度を測定し、(ii)前記既知のビリルビンの濃度と、各校正用試料に係る前記第2角度とを関係づける回帰方程式を決定する手順；及び

前記回帰方程式を用いて、前記試料中のビリルビンの濃度を決定する手段を作成する手順；

を有する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、各個人 - たとえば新生児 - のビリルビンの量の推定に関し、より具体的には、ビリルビンの量の推定装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

幼児黄疸は、新たに生まれた幼児の皮膚及び他の細胞組織が黄色くなることである。幼児黄疸は、全世界的に見れば、正期育児の約60%及び早期育児の約80%に影響を及ぼしている。黄疸を発症した新生児の処置には一般的に、総血清ビリルビン(TSB)の測定と監視が必要となる。TSBは最も一般的には、幼児から得られた血漿又は血清試料を分析することによって決定される(一般的には、5mg/dLを超えたビリルビン量は、臨床上的新生児黄疸であることを示している)。

【0003】

よって総血清ビリルビン(TSB)の測定は、新生児に最もよく行われる検査の1つである。実際、米国小児科学会が策定した処置指針は、血液中の総ビリルビン量の具体的な定量測定に基づいている。それに加えて、幼児高ビリルビン血症を発症した患者の適切な管理には大抵、TSBを繰り返し測定することで、ビリルビン量の上昇又は減少といった傾向を検出することが必要となる。しかし病院は、血液試料を取得してから中央の臨床検査室からの結果を受領するまでの間で時間を必要とするので、小児科医は、健康な高ビリルビン血症を発症した新生児の処置に手間取ることになり、病院から母子を解放するのが遅くなってしまふ。その結果健康管理の費用が増大する。それに加えて、新生児が病院に再度収容

10

20

30

40

50

される最も多い原因は、高ビリルビン血症の判断が効率的ではないことに起因する黄疸の再発症に起因するものである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記に基づき、非常に少量の血液から迅速で信頼性のある結果を与える（ことでポイント・オブ・ケアでのビリルビン測定を可能にする）新生児の高ビリルビン血症の監視方法が望ましいことは明らかである。よって、患者の近くで非常に少量の血液から新生児の総血清ビリルビンの測定を迅速で、（検査室での評価と同様に）正確で、かつ、簡便に行う携帯型装置が臨床上必要となっている。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

一の実施例では、少なくとも分析されるべき試料を保持する試料保持部と、前記試料保持部へ向かうように光を導光する光源と、少なくとも前記試料が前記試料保持部に保持される場合において、前記光が前記試料を通過する間に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中でのビリルビンの濃度を決定する手段を有するビリルビン測定装置が供される。

【0006】

他の実施例では、試料中のビリルビンの濃度を測定する方法であって、少なくとも前記試料を試料保持部に保持する手順と、前記試料を通過するように前記試料保持部へ向けて光を導光する手順と、前記光が前記試料を通過する間に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中でのビリルビンの濃度を決定する手順を有する方法が供される。

20

【0007】

さらに他の実施例では、試料中のビリルビンの濃度を測定する方法であって、少なくとも前記試料を試料保持部に保持する手順と、前記試料を通過するように前記試料保持部へ向けて光を導光する手順と、前記光が前記試料を通過する間に前記光が屈折した大きさに基づいて前記試料中でのビリルビンの濃度を決定する手順を有する方法が供される。当該方法は、各々が既知のビリルビンの濃度を有する複数の校正用試料を用いて、ビリルビンの屈折率とビリルビンの濃度とを関連付ける式を決定する手順と、前記式を用いて前記試料中でのビリルビンの濃度を決定する手段を作成する手順をも有する。

30

本発明の上記及び他の特徴、事項、及び利点は、すべてが本願の一部を構成する添付の図面と共に以降の詳細な説明から明らかとなる。図中、同様の参照番号は対応する部位を表す。しかし図面は例示及び説明でしかなく本発明を限定するものではないことを明記しておく。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明の実施例による屈折率測定に基づくビリルビンの濃度を推定する装置の作成に用いられる校正測定を行うのに用いられ得る典型的な装置の概略図である。

【図2】図1の装置を用いて得られた典型的なデータの組を示す表である。

【図3】図2に示した典型的なデータの回帰直線を示すグラフである。

40

【図4】本発明の典型的実施例による特別な手動の屈折率計を有するビリルビン測定装置の概略図である。

【図5】図4のビリルビン測定装置の典型的なレチクル形成部の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本願において用いられている方向を表す語句 - たとえば（以下に限られないが）上、下、左、右、上方、下方、前、後、及びそれらの派生語 - は、図中に示された構成要素の向きに関するものであり、明記されない限り特許請求の範囲の記載を限定するものではない。

本願において用いられているように、2つ以上の部材又は構成要素が共に「結合する」

50

とは、前記部材が一緒になるか、又は、直接的又は1つ以上の中間部材若しくは構成要素を介して共に動作することを意味するものとする。

本願において用いられているように、2つ以上の部材又は構成要素が互いに「連動する」とは、前記部材が、直接的又は1つ以上の中間部材若しくは構成要素を介して互いに抗するような力を及ぼすことであるものとする。

本願において用いられているように、「多数」とは1以上の整数（つまり複数）を意味するものとする。

図1は、本発明の典型的実施例の態様による装置5の概略図である。以降で詳述するように、装置5は、（説明される様々な実施例に係る）屈折率測定を利用してビリルビンの濃度を推定する装置の作成に用いられ得る校正測定を実行するのに用いられ得る。装置5は、液体試料15を保持する構造を備えた試料ホルダ10を有する。試料ホルダ10とはたとえば、非使い捨てキューベット、使い捨てキューベット、又は使い捨てマイクロ流体カートリッジであるが、これらに限定されるわけではない。典型的実施例では、試料ホルダ10の屈折率は、既知であり、かつ、後述するフォトダイオードアレイ40のサイズ、費用、及び/又は感度を選択するのに有利に利用されうる。以降で詳述するように、本発明の典型的実施例において用いられる校正段階の間、液体試料15は、既知のビリルビンの濃度を有する様々な血清試料である。

【0010】

装置5は、試料ホルダ10へ向かう光を放出する構造を備える光源20をさらに有する。図1を見て分かるように、光源20は、試料ホルダ10の前面に対する法線25に対して既知の角 θ_1 で光を放出するような位置に設置される。光源20は、1つの発光デバイスであっても良いし、又は複数の発光デバイスであっても良い。たとえば光源20は、白色光若しくは1種類以上の特定の波長の光を放出する（複数の）LED、又は、白色光若しくは1種類以上の特定の波長の光を放出する（複数の）白熱光源であっても良い。装置5はまた、光源20により放出される光をコリメートして、その光を（入射角 θ_1 で）試料ホルダ10へ向かうように導光する構造を備えるレンズ系30をも有する。

【0011】

図1を見て分かるように、角度 θ_1 で試料ホルダ10へ入射する光は、試料ホルダ10と液体試料15によって屈折して、法線25に対する角度 θ_2 で試料ホルダ10を飛び出す。屈折の大きさ、つまりは θ_2 の大きさは、液体試料15内でのビリルビンの濃度に依存して変化する（そのような2つの角度 θ_2 （ θ_{2-A} と θ_{2-B} の記号が付されている）が図1に示されている。これらは、2つの異なるビリルビンの濃度を有する2つの異なる液体試料15によって生じる屈折を表す）。装置5はフィルタ35とフォトダイオードアレイ40をさらに有する。典型的実施例では、フィルタ35は、フォトダイオードアレイ40に対する関心波長のみを通過させる狭帯域光学フィルタである。たとえばビリルビンを推定するため、典型的実施例において用いられるフィルタは455nmの光学フィルタである。このフィルタは、波長455nmの光しかフォトダイオードアレイ40へ伝播することを許さない。455nmのフィルタを用いる理由は、ビリルビンがその波長で吸収ピークを有するからである。フォトダイオードアレイ40は、一直線に配置された多数のフォトダイオードのアレイである。既に知られているように、フォトダイオードは、光を電流又は電圧に変換する。ピーク強度を記録するフォトダイオードアレイ40内の特定のフォトダイオードを特定することによって、現在の液体試料15の角度 θ_2 を決定することができる。より詳細には、試料ホルダ10に対するフォトダイオードアレイ40の位置は既知であるため、フォトダイオードアレイ40内の各フォトダイオードの法線25に対する角度（ θ_2 ）は、事前に計算して記憶させることができる。典型的実施例におけるフォトダイオードアレイ40はフォトダイオードを用いているが、光を電流又は電圧に変換する他の種類の光検出器が、フォトダイオードアレイ40に代わって光検出器を構成するのに用いられて良い。

【0012】

それに加えて、図1を見て分かるように、典型的実施例では、装置5は制御装置45を有する。制御装置45は、光源20を制御するために光源20と操作可能なように結合し、かつ、フ

10

20

30

40

50

フォトダイオードアレイ40を読み取るためにフォトダイオードアレイ40と操作可能なように結合する。制御装置45は処理部 - たとえばマイクロプロセッサであって良い - 、マイクロ制御装置又は他の適切な処理装置、及びメモリ部を有する。前記メモリ部は、前記処理部に内蔵されて良いし、又は前記処理部と操作可能なように結合しても良い。また前記メモリ部は、データ及び装置5の動作を制御するための前記処理部によって実行可能なソフトウェア用の記憶媒体を供する。特に、制御装置は、光源20のオンオフを行い、フォトダイオードアレイ40から信号を受信し、ピーク強度を記録するフォトダイオードアレイ40内の具体的なフォトダイオードを決定し、かつ、前記ピーク強度を記録するフォトダイオードアレイ40内の具体的なフォトダイオードに係る角度 θ_2 を決定するようにプログラムされて良い。それに加えて図示された実施例においては、制御装置45は、本明細書で説明したように用いられるために決定された角、及び任意で各フォトダイオードによって測定された強度を出力する表示装置50 - たとえばLCD - と結合する。

10

【0013】

ここで本発明の態様の校正法の典型的実施例について説明する。第1校正手順では、参照用の血清が液体試料15として供される。前記参照用の血清は、最小量（ゼロを含む）のビリルビン（たとえば2.5mg/DL未満）を有する血液血清である。続いて光源20は光を放出して、屈折した透過光の θ_2 が上述のように決定される。典型的実施例では、その θ_2 は、後述する他の角度測定用の「ゼロ」参照角として利用される。続いて各々が異なる既知のビリルビンの濃度を有する多数の異なる血清試料が液体試料15として供され、かつ、各血清試料について角度 θ_2 が決定される。それに加えて、各血清試料について先に説明した「ゼロ」に対する角度も、決定された θ_2 に基づいて決定される（係る角度の各々は調節されたと呼ぶことにする）。各測定の間、典型的実施例では試料ホルダ10は洗浄される。あるいはその代わりに、各血清試料は、独自の類似した一回使用の使い捨て試料ホルダ10を用いても良い。よってこれらの手順に続いて、各試料についてのビリルビンの濃度及びそれに係る調節された θ_2 を含むデータの組が得られた。図2は、図1の装置を用いて得られた典型的なデータの組を示す表である（表中、屈折角は調節された θ_2 である）。

20

【0014】

代替実施例では、「ゼロ」参照角が上述のように決定された後、光検出器アレイ40は、「ゼロ」参照角が法線25と一致するように動かされる。その後各角度測定は直接的に調節された θ_2 である。

30

【0015】

次にスネルの法則 ($n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$) を用いることによって、各液体試料15についての実効屈折率が得られる（本明細書で用いられているように、「実効屈折率」という語は、液体試料15（ビリルビンを含む血清/溶媒）の屈折率を意味する。なぜなら試料ホルダの屈折率は既知かつ不変であり、試料ホルダの有限の厚さもまた既知かつ不変であるからである）。ここで、 n_1 は空気の屈折率で、 θ_1 は図1に図示された通りで、 θ_2 は上述した調節された θ_2 で、かつ、 n_2 は実効屈折率である。通常、最小二乗法を用いることによって、実効屈折率（従属変数）と試料ホルダ10内でのビリルビンの濃度（独立変数）とを関連付ける回帰方程式が得られる（回帰方程式は、ビリルビンの濃度から実効屈折率を予測することを可能にする）。図3は、図2に示した典型的なデータの回帰直線を示すグラフである。回帰直線の傾きは、ビリルビンの消散係数を与える（図3に示された回帰直線の例では0.0124である）。ビリルビンの消散係数とモル質量(584.66gm)を乗じることで、ビリルビンについてのモル吸収係数（ ）が与えられる。一旦適切なモル吸収係数（ ）が既知となると、ビリルビンの屈折率(R)の関数としてのビリルビンの濃度を与える式は、 $C \text{ (mg/dL)} = R / l$ となる。ここで、 l は、図1に図示されている試料ホルダと液体試料15の光路長で、かつ、 R は、スネルの法則、角度 θ_1 、及び調節された θ_2 から決定された屈折率である。

40

【0016】

一の特別な典型的実施例では、一旦校正がこのように完了すると、校正情報は、用途に合わせて設計された手動の屈折率計を用いて試料ホルダ10内の血清試料の推定ビリルビン

50

濃度の量を示すビリルビン測定装置を用途に合わせて設計するのに利用されて良い。特に一の実施例では、従来の手動のハンドヘルド屈折率計のレチクル/スケール（通常は屈折率を示す）は、各屈折率値（通常はレチクル/スケールで表示される）を、式 $C(\text{mg/dL})=R/|$ により決定される対応するビリルビン濃度へ変換することによって、ビリルビン濃度を直接的に表示するように修正されて良い。あるいはその代わりに、各屈折率値（通常はレチクル/スケールで表示される）は、回帰方程式に基づいて変換因子を屈折率に加えることによって、レチクル上での濃度に変換されても良い。たとえば屈折率が0.5である場合、その屈折率値は、回帰方程式によって5mg/dLの濃度を示すように直接的にマッピングされて良い。典型的実施例では、係るビリルビン測定装置は、小さな形状因子を有し、かつ、相対的に少量の試料を用いてビリルビンの濃度を正確に推定することを可能にする（屈折率は試料体積に基づいて変化しないから）。

10

【0017】

図4は、本発明の典型的実施例による用途に合わせて設計された手動の屈折率計を有するビリルビン測定装置60の概略図である。ビリルビン測定装置60は筐体65を有する。図示された実施例において筐体65は衝撃耐性を有する筐体である。ビリルビン測定装置60の前部は測定面70を有する。測定面70はプリズムと照射機構75を有する。照射機構75は、筐体65の長手軸に沿って光を放出する構造を備える光源 - たとえばバッテリー駆動LED - を有する。典型的実施例では、測定面70は、液体試料15を含む試料ホルダ10を受け取って保持する設備 - たとえば凹部 - を有する。ビリルビン測定装置60の中間部は、光学くさび80、レンズ85、バイメタルストリップ90、及びレチクル95をさらに有する。バイメタルストリップ90は、温度変化に応じて光学くさび80とレンズ85を動かす構造をとる。それにより読み取りが温度によらず正確になることが保証される。レチクル95は、上述したようにビリルビン濃度を直接的に表示する用途に合わせて設計されたレチクル/スケールである。典型的なレチクル95が図5に図示されている。最終的に、ビリルビン測定装置60の背部はレンズ100,105と接眼レンズ110を有する。

20

【0018】

動作時には、関心液体試料15を含む試料ホルダ10が、測定面70上で照射機構75の付近に設けられている。続いてユーザーは、接眼レンズ110を介して見ながら、照射機構75を押し下げることで、照射機構75に、筐体65の長軸に沿って光を放出させる。放出光が、液体試料15を含む試料ホルダ10を通過することで、その放出光は、（空気中を進行する際の速度と比較して）速度を落とし、曲がる。光学くさび80とレンズ85は、この曲がった光をレチクル95に集光させる。レチクル95はレンズ100と105によって拡大される。そのため接眼レンズ100を介して容易に視認可能となる（図5参照）。ユーザーは、コントラスト線（明るい領域と暗い領域との間の差異）がレチクル95のスケールを交差する地点での試料15のビリルビンの濃度を読み取ることができる（図5では、読み取りは約9.5mg/dLである）。

30

【0019】

代替実施例では、装置5の構成要素は、患者に近い環境でのビリルビンの濃度の推定に用いられ得るハンドヘルドのデジタルビリルビン測定装置を供するように、筐体（図4に図示された筐体65と同様のもの）内部に含まれて良い。典型的実施例では、当該ビリルビン測定装置は、小さな形状因子を有し、かつ、相対的に少量の試料を用いてビリルビンの濃度を正確に推定することを可能にする。具体的には上述したように、フォトダイオードアレイ40内の各フォトダイオードは、特定の角 θ_2 とその調節された θ_2 を有する。よってそのフォトダイオードとそのフォトダイオードに係る調節された θ_2 の各々について、スネルの法則は、ビリルビンの屈折率Rの決定に用いられて良く、かつ、式 $C(\text{mg/dL})=R/|$ は、各屈折率Rのビリルビン濃度を（校正情報によって）得るのに用いられて良い。従って結局、各フォトダイオードは、それに係る特定のビリルビン濃度Cを有する。上述したように、制御装置45は処理部とメモリ部を有する。この特定実施例では、制御装置45は、フォトダイオードアレイ40内の各フォトダイオードに係る特定のビリルビン濃度Cを記憶するようにプログラムされて良い。制御装置45はまた、関心（つまり関心対象である患者から得られた）血清試料が試料ホルダ10内に設けられ、かつ、試料ホルダが試料保持部（

40

50

たとえば凹部）内に設けられる（又は関心血清試料を有する使い捨て試料ホルダ10が筐体内の試料保持部へ挿入される）ときに、光源20に、筐体の試料保持部へ向けて光を放出させ、ピーク強度を記録するフォトダイオードアレイ40内の特定のフォトダイオードを決定し、かつ、表示装置50を介して、そのフォトダイオードに係る特定のビリルビン濃度Cを出力するようにプログラムされて良い。

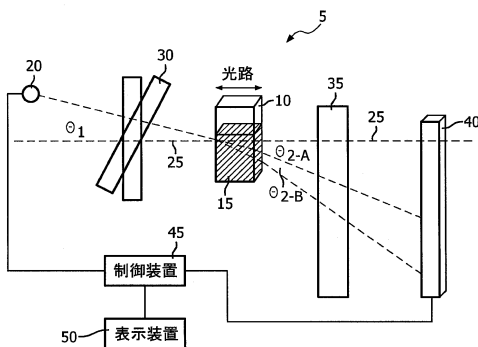
【0020】

装置5の構成要素はまた、さらに他の代替実施例による患者付近の環境でのビリルビンの濃度を推定するのに用いられ得るハンドヘルドのデジタルビリルビン測定装置を供するように、筐体内部に含まれても良い。この他の代替実施例では、校正段階中、各々が異なる既知のビリルビン濃度を有する多数の異なる血清試料が液体試料15として供され、かつ、その各々に係る角 θ_2 が決定される。これは、第1実施例に関連して上述した校正段階と相似する。しかしこの実施例では、通常、最小二乗フィッティングを用いることによって、回帰方程式を、角度 θ_2 と試料ホルダ10内でのビリルビン濃度とを関連付けるデータを用いて得ることができる（回帰方程式は、測定された角 θ_2 からビリルビン濃度を予測することを可能にする）。

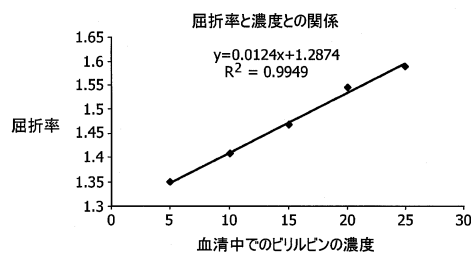
【0021】

この実施例では、制御装置45はまた、関心（つまり関心対象である患者から得られた）血清試料が試料ホルダ10内に設けられ、かつ、試料ホルダが試料保持部（たとえば凹部）内に設けられる（又は関心血清試料を有する使い捨て試料ホルダ10が筐体内の試料保持部へ挿入される）ときに、光源20に、筐体の試料保持部へ向けて光を放出させ、ピーク強度を記録するフォトダイオードアレイ40内の特定のフォトダイオードを決定し、そのフォトダイオードに係る角度 θ_2 を決定し、回帰方程式を用いてその角度 θ_2 からビリルビン濃度を得て、かつ、表示装置50を介して、そのフォトダイオードに係る特定のビリルビン濃度Cを出力するようにプログラムされて良い。

【図1】



【図3】



【図2】

S.No	ビリルビンの濃度 (mg / dL)	屈折角 (deg)
1	5	20
2	10	25
3	15	27
4	20	30
5	25	32

【図4】

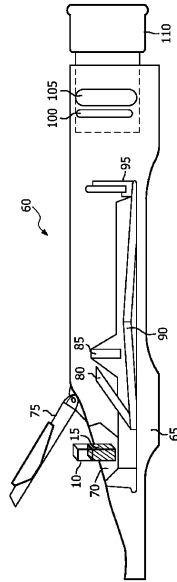
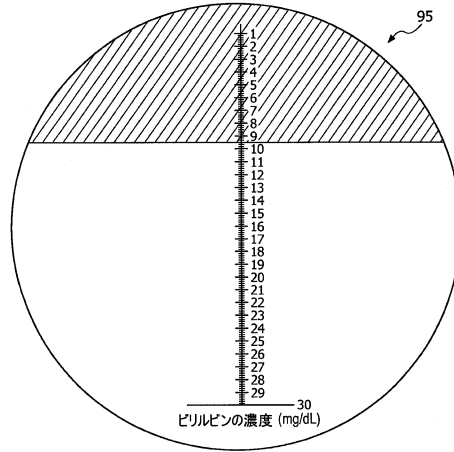


FIG. 4

【図5】



フロントページの続き

(74)代理人 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 クダヴェリー, スリニヴァス ラオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

(72)発明者 メイヤー, エドゥアルト ヨハネス

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10510-8001 ブライアクリフ・マナー スカーボロ
・ロード 345 ピー・オー・ボックス 3001

審査官 比嘉 翔一

(56)参考文献 特表平11-514087(JP, A)

実公昭25-009997(JP, Y1)

特開2000-105195(JP, A)

特開2008-008622(JP, A)

特表平03-501773(JP, A)

特開平11-295220(JP, A)

特開2001-066251(JP, A)

特開2007-218632(JP, A)

特開2002-267604(JP, A)

特表2004-527753(JP, A)

特開昭61-159137(JP, A)

特表2003-520942(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/01

G01N 21/17 - 21/61

G01N 33/48 - 33/98

JSTPlus(JDreamIII)