

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4217211号
(P4217211)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 27/416 (2006.01)

GO 1 N 27/46 3 3 6 B

GO 1 N 27/327 (2006.01)

GO 1 N 27/46 3 3 6 C

GO 1 N 27/30 3 5 3 Z

請求項の数 19 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2004-524129 (P2004-524129)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月23日(2003.7.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/009357
 (87) 国際公開番号 W02004/011921
 (87) 国際公開日 平成16年2月5日(2004.2.5)
 審査請求日 平成18年7月20日(2006.7.20)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-216314 (P2002-216314)
 (32) 優先日 平成14年7月25日(2002.7.25)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000141897
 アークレイ株式会社
 京都府京都市南区東九条西明田町57番地
 (74) 代理人 100086380
 弁理士 吉田 稔
 (74) 代理人 100103078
 弁理士 田中 達也
 (74) 代理人 100117167
 弁理士 塩谷 隆嗣
 (74) 代理人 100117178
 弁理士 古澤 寛
 (72) 発明者 佐藤 義治
 京都府京都市南区東九条西明田町57 ア
 ークレイ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料分析方法および試料分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、

試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定する第1ステップと、

上記第1ステップよりも後において行われ、かつ上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するのに必要な第2の応答を測定する第2ステップと、を含む、試料分析方法。

【請求項2】

上記第1および第2ステップにおいては、上記第1および第2の応答は、電流として測定される、請求項1に記載の試料分析方法。

【請求項3】

上記第1および第2ステップにおいては、上記反応場に対して、3以上の電極から選択される2つの電極により電圧が印加され、

上記第1ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせと、上記第2ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせが異なっている、請求項1に記載の試料分析方法。

【請求項4】

試料を移動させるためのキャピラリと、上記3以上の電極が形成された基板と、を備えた分析用具であって、上記3以上の電極の一部が、上記キャピラリの内部において、上記

10

20

試料の移動方向に並んで配置された分析用具を用いる、請求項 3 に記載の試料分析方法。

【請求項 5】

上記第 2 ステップにおいては、上記第 2 の応答を測定する場合に選択される 2 つの電極のうち少なくとも一方の電極として、上記第 1 ステップにおいて選択される 2 つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択する、請求項 4 に記載の試料分析方法。

【請求項 6】

上記第 1 ステップを遂行しているときに、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する第 3 のステップをさらに含んでいる、請求項 1 に記載の試料分析方法。

【請求項 7】

上記第 1 ステップにおいては、上記第 1 の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定され、

上記第 3 のステップにおいては、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第 1 ピークの後に、第 2 ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かが判断される、請求項 6 に記載の試料分析方法。

【請求項 8】

上記第 1 ステップにおいては、上記第 1 の応答は、上記各測定点において応答電流として測定され、かつ、

上記第 3 のステップにおいては、上記第 2 ピークが現れたか否かの判断は、1 つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記 1 つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記 1 つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにより行われる、請求項 7 に記載の試料分析方法。

【請求項 9】

上記第 1 ステップにおいては、上記第 1 の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定され、

上記第 3 のステップにおいては、上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かが判断される、請求項 6 に記載の試料分析方法。

【請求項 10】

試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、

試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、

上記追加のステップは、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第 1 ピークの後に、第 2 ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法。

【請求項 11】

上記応答は、上記各測定点において応答電流として測定され、かつ、

上記追加のステップにおける上記第 2 ピークが現れたか否かの判断は、1 つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記 1 つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記 1 つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにより行われる、請求項 10 に記載の試料分析方法。

【請求項 12】

試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、

試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点にお

10

20

30

40

50

いて測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、

上記追加のステップは、上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法。

【請求項 13】

試料を含む反応場に対して電圧を印加するための電圧印加手段と、

上記反応場に対して電圧を印加したときの応答を測定するための応答測定手段と、

試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定するための第1電圧印加状態、または上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するために利用される第2の応答を測定するための第2電圧印加状態を選択するための選択手段と、

上記第1の応答に基づいて、試料の分析を行うために必要な演算を行う演算手段と、

上記第2の応答に基づいて、上記反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを判断する判断手段と、

上記選択手段に対して、上記第1電圧印加状態を選択させた後に上記第2電圧印加状態を選択させるための制御手段と、

を備えている、試料分析装置。

【請求項 14】

上記測定手段は、上記第1および第2の応答を電流として測定するように構成されている、請求項13に記載の試料分析装置。

【請求項 15】

分析用具を用いて試料の分析を行うように構成されており、かつ上記分析用具が、基板と、試料を移動させるためのキャピラリと、上記基板に形成され、かつ上記キャピラリ内において、その一部が上記試料の移動方向に並んで露出した3以上の電極と、を備えている場合において、

上記電圧印加手段は、上記3以上の電極から選択された2つの電極を介して上記反応場に対して電圧を印加するように構成されており、

上記制御手段は、上記第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、上記第1の応答を測定する場合に選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択させるように上記選択手段を制御する、請求項13に記載の試料分析装置。

【請求項 16】

上記選択手段は、上記3以上の電極が上記電圧印加手段に電氣的に接続される状態と接続されない状態とを個別に選択するためのスイッチを有している、請求項15に記載の試料分析装置。

【請求項 17】

上記第1の応答を測定しているときに、上記反応場において試料が移動したか否かを判断するための追加の判断手段をさらに備えており、

上記演算手段は、上記判断手段において目的量の試料が供給されていないと判断され、または上記追加の判断手段において試料が移動したと判断された場合にエラーとみなす一方で、エラーの有無に関わらず、試料の分析を行うのに必要な演算を行うように構成されている、請求項13に記載の試料分析装置。

【請求項 18】

上記演算手段における演算結果およびエラーである旨の表示を行うための表示手段をさらに備えている、請求項17に記載の試料分析装置。

【請求項 19】

上記表示手段は、上記演算手段がエラーであると判断した場合に、エラーの内容を表示するように構成されている、請求項18に記載の試料分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、試料の分析を行うための技術に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

試料の分析を行う一般的な方法としては、酸化還元反応を利用したものがある。その一例として、日本国特開 2 0 0 1 - 3 3 0 5 8 1 号公報には、液相反応場を提供するバイオセンサを用いた定量法が開示されている。

【 0 0 0 3 】

上記公報に記載されたバイオセンサは、本願の図 6 から予想されるように、基板 9 0 に対してスペーサ 9 1 を介してカバー 9 2 を積層することによりキャピラリが形成されたものであり、血糖値を測定するように構成されたものである。基板 9 0 上には、作用極 W、対極 C、および液絡検知電極 S が形成されている。図面上には表れていないが、少なくとも作用極 W および対極 C の端部どうしを繋ぐようにして試薬部が設けられている。試薬部は、酸化還元酵素および電子伝達物質を含んだものとして構成されている。

【 0 0 0 4 】

このバイオセンサ 9 では、キャピラリ内に血液を供給することによりキャピラリ内において酸化還元酵素、電子伝達物質およびグルコースを含んだ液相反応場が形成される。このとき、液相反応場においては、グルコースと電子伝達物質との間で電子授受が行われて電子伝達物質が還元体（あるいは酸化体）となる。そして、作用極 W および対極 C を介して液相反応場に電圧を印加することにより、作用極 W と還元体（酸化体）との間で電子授受が行われ、試料の分析を行うのに必要な分析用の応答電流を得ることができる。一方、液絡検知電極 S および作用極 W（もしくは対極 C）を介して液相反応場に電圧を印加することにより、液絡検知電極 S および作用極 W（もしくは対極 C）を利用して、キャピラリ内が試料で満たされたか否かを判断するのに必要な検知用の応答電流を得ることができる。液絡検知電極 S および作用極 W（もしくは対極 C）を介しての電圧印加は、検知用の応答電流が一定値を超えた場合に終了する。すなわち、液絡検知電極 S と作用極 W（もしくは対極 C）との間の液絡が確認された場合には、液絡検知電極 S にまで血液が到達しているため、液絡確認によってキャピラリ内が試料により満たされたことが推認できる。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、上記定量法では、検知用の応答電流の取得は、分析用の応答電流の取得と同時にに行われている。つまり、分析用の応答電流を取得する目的以外で、これと同時に液絡検知電極 S を利用して液相反応場に対して電圧が印加される。そのため、本来的には分析用の応答電流を測定するために利用されるべきグルコースの一部が、結果的に試料の供給検知に利用され、また反応場においてグルコースや還元体（酸化体）の濃度にバラツキが生じる。その結果、実際に得られる分析用の応答電流が、必ずしもグルコース濃度を適切に反映したものとはならず、またバラツキの程度が各回の測定毎に様でないために、測定精度が低くなるといった問題が生じる。

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 0 1 - 3 3 0 5 8 1 号公報

【 発明の開示 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、分析精度を低下させることなく、反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを検知できるようにすることを目的としている。

【 0 0 0 8 】

本発明の第 1 の側面により提供される試料分析方法は、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う方法であって、試料の分析に必要な演算のために利用される第 1 の応答を測定する第 1 ステップと、上記第 1 ステップよりも後において行われ、かつ上記反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するのに必要な第 2 の応答を測定する第 2 ステップと、を含んでいる。

【 0 0 0 9 】

第1および第2ステップにおいては、たとえば第1および第2の応答が電流として測定される。もちろん、第1および第2の応答は、電圧、電気容量、光量などとして測定することもできる。

【0010】

第1および第2ステップにおいては、たとえば反応場に対して、3以上の電極から選択される2つの電極により電圧が印加される。この場合、第1ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせと、上記第2ステップにおいて選択される2つの電極の組み合わせが異なったものとされる。

【0011】

本発明の試料分析方法においては、試料を移動させるためのキャピラリと、上記3以上の電極が形成された基板と、を備え、かつ、キャピラリにおいて、上記3以上の電極の一部が上記試料の移動方向に並んで配置された分析用具を用いるのが好ましい。この場合、第2ステップにおいては、第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうちの少なくとも一方の電極として、第1ステップにおいて選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択するのが好ましい。

10

【0012】

本発明の試料分析方法においては、第1ステップを遂行しているときに、反応場において試料が移動したか否かを判断する第3のステップをさらに含んでいるのが好ましい。

【0013】

第1ステップにおいては、たとえば第1の応答は、特定時間ごとに複数の測定点において測定される。この場合、第3のステップにおいては、複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、第2ピークが現れたか否かを判断することにより、反応場において試料が移動したか否かが判断される。

20

【0014】

第1の応答が各測定点において応答電流として測定される場合においては、たとえば第3のステップにおける第2ピークが現れたか否かの判断は、1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにかにより行われる。

【0015】

30

第3のステップにおいては、各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、反応場において試料が移動したか否かを判断するようにしてもよい。

【0016】

本発明の第2の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、上記追加のステップは、上記複数の測定点により構成される応答のタイムコースにおいて、最初に現れる第1ピークの後に、第2ピークが現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法が提供される。

40

【0017】

応答は、たとえば各測定点において応答電流として測定される。この場合、追加のステップにおける上記第2ピークが現れたか否かの判断は、1つの測定点において測定された応答電流と、上記タイムコースにおける上記1つの測定点の直前の測定点での応答電流と、を比較し、上記1つの測定点における応答電流が上記直前の測定点における応答電流よりも一定値以上大きいかなにかにより行われる。

【0018】

本発明の第3の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加し、そのときに

50

得られる応答に基づいて、試料の分析を行う試料分析方法であって、試料の分析に必要な演算のために利用される応答を、特定時間ごとに複数の測定点において測定するステップと、上記反応場において試料が移動したか否かを判断する追加のステップと、を含む試料分析方法において、上記追加のステップは、上記各測定点での応答の積算値に対するタイムコースにおいて、屈曲点が現れたか否かを判断することにより、上記反応場において試料が移動したか否かを判断することを特徴とする、試料分析方法が提供される。

【0019】

本発明の第4の側面においては、試料を含む反応場に対して電圧を印加するための電圧印加手段と、反応場に対して電圧を印加したときの応答を測定するための応答測定手段と、試料の分析に必要な演算のために利用される第1の応答を測定するための第1電圧印加状態、または反応場に目的量の試料が供給されたか否かを判断するために利用される第2の応答を測定するための第2電圧印加状態を選択するための選択手段と、第1の応答に基づいて、試料の分析を行うために必要な演算を行う演算手段と、第2の応答に基づいて、反応場に対して目的量の試料が供給されたか否かを判断する判断手段と、選択手段に対して、第1電圧印加状態を選択させた後に、第2電圧印加状態を選択させるための制御手段と、を備えている、試料分析装置が提供される。

10

【0020】

測定手段は、たとえば第1および第2の応答を電流として測定するように構成される。

【0021】

本発明の試料分析装置は、たとえば分析用具を用いて試料の分析を行うように構成される。分析用具としては、たとえば基板と、試料を移動させるためのキャピラリと、基板に形成され、かつその一部が上記キャピラリ内において、試料の移動方向に並んで露出した3以上の電極と、を備えたものが使用される。この場合、電圧印加手段は、たとえば3以上の電極から選択された2つの電極を介して反応場に対して電圧を印加するように構成され、制御手段は、第2の応答を測定する場合に選択される2つの電極のうち少なくとも一方の電極として、第1の応答を測定する場合に選択される2つの電極よりも試料の流れ方向における下流側にその一部が配置されたものを選択させるように選択手段を制御するように構成される。

20

【0022】

選択手段は、たとえば3以上の電極が上記電圧印加手段に電氣的に接続される状態と接続されない状態とを個別に選択するためのスイッチを有するものとして構成される。

30

【0023】

本発明の試料分析装置は、たとえば第1の応答を測定しているときに、反応場において試料が移動したか否かを判断するための追加の判断手段をさらに備えたものとして構成される。この場合、演算手段は、判断手段において目的量の試料が供給されていないと判断され、または追加の判断手段において試料が移動したと判断された場合にエラーとみなす一方で、エラーの有無に関わらず、試料の分析を行うのに必要な演算を行うように構成するのが好ましい。

【0024】

本発明の試料分析装置は、演算手段における演算結果およびエラーである旨の表示を行うための表示手段をさらに備えたものとして構成することもできる。この場合、表示手段は、演算手段がエラーであると判断した場合に、エラーの内容を表示するように構成するのが好ましい。

40

【0025】

ここで、本発明の第1ないし第4の側面において、「反応場における試料の移動」とは、少なくとも反応場に対して試料の追加供給が行われて試料が移動する場合、および移動を停止していた試料が、自然にあるいは振動などの外的負荷が加えられて再移動する場合を含んでいる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

50

以下、本発明を実施するための最良の形態について、図面を参照して具体的に説明する。

【0027】

図1に示した試料分析装置1は、バイオセンサ2を装着して試料中の特定成分の濃度を測定するためのものである。

【0028】

バイオセンサ2は、図2および図3によく表れているように、基板20の第1面20aに、スペーサ22およびカバー24が積層された形態を有している。スペーサ22は、細幅なスリット21を有している。カバー24は、穴部23を有している。基板20の第1面20aに対してスペーサ22およびカバー24を積層した状態では、基板20、スペーサ22およびカバー24により、キャピラリ25が規定されている。このキャピラリ25は、試料導入口25aおよび穴部23を介して外部に連通している。すなわち、バイオセンサ2は、試料導入口25aを介してキャピラリ25に試料を供給できるとともに、試料導入口25aから供給された試料が毛細管現象により穴部23に向けてキャピラリ25内を進行するように構成されている。

10

【0029】

基板20の第1面20aには、測定用電極26, 27、検知用電極28, 29、および試薬部30が設けられている。試薬部30は、各電極26~29の端部26a, 27a, 28a, 29aどうしを繋ぐようにして、たとえば水に溶解しやすい多孔質の固形状に形成されている。この試薬部30は、たとえば酸化還元酵素および酸化型とされた電子伝達物質を含んでいる。

20

【0030】

このように構成された試薬部30は、試料導入口25aから導入された試料がキャピラリ25内を進行する過程において、試料により溶解させられる。これにより、キャピラリ25内には、各電極26~29に接触した液相反応場が構築される。この液相反応場では、酸化還元酵素の触媒作用により、たとえば試料中の特定成分が酸化される一方で、電子伝達物質が還元される。そして、各電極26~29を利用して液相反応場に電圧を印加すれば、電子伝達物質が電子を放出して酸化型となる。放出された電子量は、各電極26~29を利用して応答電流として測定することができる。

【0031】

30

図1に示した試料分析装置1は、端子部10a~10d、第1~第4スイッチ11a~11d、電圧印加部12、電流測定部13、検知部14、制御部15、記憶部16、演算部17、および表示部18を備えている。

【0032】

端子部10a~10dは、試料分析装置1にバイオセンサ2を装着したときに、各電極26~29の端部26b~29bと接触させるためのものである。

【0033】

電圧印加部12は、液相反応場に対して電圧を印加するためのものであり、たとえば乾電池あるいは充電電池などの直流電源により構成される。

【0034】

40

電流測定部13は、液相反応場に対して電圧を印加したときの応答電流を測定するためのものである。

【0035】

第1~第4スイッチ11a~11dは、各端子部10a~10dが電圧印加部12や電流測定部13に導通する状態と、導通しない状態とを選択するためのものである。各スイッチ11a~11dは、制御部15によって個別的にオン・オフされるように構成されている。したがって、各スイッチ11a~11dのオン・オフ状態を選択することにより、液相反応場に対して電圧を印加するための電極26~29を選択することができる。

【0036】

検知部14は、バイオセンサ2を用いた分析が行えるか否かを検知するためのものであ

50

る。具体的には、検知部 14 は、試料分析装置 1 にバイオセンサ 2 が装着されたか否か、キャピラリ 25 に試料が導入されたか否か、キャピラリ 25 内が試料により満たされたか否か、あるいはキャピラリ 25 に試料が導入された後において、試料が移動したか否かを検知するものである。

【0037】

制御部 15 は、上述したようにスイッチ 11a ~ 11d を制御する他、検知部 14 や演算部 17 などの動作を制御するためのものである。

【0038】

記憶部 16 は、検量線データなど各種のプログラムの他、プログラムを実行する上で必要なデータを記憶するためのものである。検量線データは、測定された応答電流（もしくは応答電流を変換して得られる電圧値や応答電流から得られる電荷量の積算値）と特定成分の濃度との関係を示すものである。

10

【0039】

演算部 17 は、電流測定部 13 により測定された応答電流に基づいて、試料における特定成分の濃度を演算するためのものである。

【0040】

表示部 18 は、演算部 17 による演算結果やエラーなどを表示するためのものである。この表示部 18 は、たとえば液晶ディスプレイなどにより構成される。

【0041】

なお、検知部 14、制御部 15、記憶部 16 および演算部 17 のそれぞれは、たとえば CPU、ROM および RAM を単独で、あるいは組み合わせて構成することができる。

20

【0042】

以下、バイオセンサ 2 および試料分析装置 1 を用いた試料分析手順の一例について、血液中のグルコース濃度を、アンペロメトリックな手法により測定する場合を例にとり、図 1 とともに図 4 および図 5 を参照して説明する。ただし、試料分析を行う前の段階では、第 1 ~ 第 4 スイッチ 11a ~ 11d は全てオフ状態とされているものとする。

【0043】

試料分析装置 1 においては、まずバイオセンサ 2 が装着されたか否かが判断される（S1）。この判断は、たとえば光センサや圧力センサなどのセンサを用いるとともに、センサからの出力に基づいて、検知部 14 において判断される。

30

【0044】

検知部 14 が試料分析装置 1 にバイオセンサ 2 が装着されたと判断した場合には（S1：YES）、制御部 15 は第 1 および第 2 スイッチ 11a、11d をオン状態にする（S2）。この状態においては、測定用電極 26、27 の間には、電圧印加部 12 によって定電圧 V が生じさせられる（図 5A の実線（W-C）参照）。

【0045】

一方、検知部 14 においては、キャピラリ 25 内に血液が導入されたか否かが判断される（S3）。血液が導入されたか否かの判断は、測定用電極 26、27 を利用して測定される応答電流が予め定められた閾値 I1（図 5B 参照）を越えたか否かにより行われる。つまり、キャピラリ 25 内への血液導入検知は、測定用電極 26、27 の間が導通し、少なくともこれらの電極 26、27 が設けられた部位にまで血液が達したか否かにより判断される。

40

【0046】

検知部 14 がキャピラリ 25 内に血液が導入されていないと判断した場合（S3：NO）、血液の導入が確認できるまで、S3 の判断を繰り返し行う。ただし、S3 における判断を所定回数繰り返し、あるいは S3 の判断開始から所定時間経過しても血液の導入が確認されない場合には、S3 における判断を終了し、エラーとして処理するようにしてもよい。

【0047】

これに対して、検知部 14 がキャピラリ 25 内に血液が導入されたと判断した場合には

50

(S 3 : Y E S)、電流測定部 1 3 において、一定時間毎に応答電流を測定する (S 4)。

【 0 0 4 8 】

キャピラリ 2 5 においては、血液の導入により試薬部 3 0 が溶解し、キャピラリ 2 5 の内部に酸化還元酵素、電子伝達物質およびグルコースを含む液相反応場が形成される。この液相反応場においては、たとえばグルコースから電子が取り出され、この電子が電子伝達物質に供給されて電子伝達物質が還元体となる。一方、液相反応場には、測定用電極 2 6 , 2 7 の間に生じた電位差によって電圧が印加されている。これにより、還元体は、測定用電極 2 6 に電子を放出して酸化体に戻る。このような電子伝達においては、電流測定部 1 3 において測定される応答電流は、還元体が放出した電子、すなわちグルコースから取り出された電子の量に相関し、ひいてはグルコース濃度を反映したものとなる。

10

【 0 0 4 9 】

応答電流の測定を行った場合には (S 4)、演算部 1 7 において、血液の導入が確認 (S 3 : Y E S) されてから所定時間経過したか否かが判断される (S 5)。S 5 において、所定時間を経過していないと判断された場合には (S 5 : N O)、演算部 1 7 において所定時間経過したと判断されるまで (S 5 : Y E S)、電流測定部 1 3 における応答電流の測定が繰り返し行われる (S 4)。

【 0 0 5 0 】

なお、応答電流の測定間隔は、たとえば 0 . 0 2 ~ 0 . 2 S e c に設定され、測定された応答電流は、たとえば測定時間とともに記憶部 1 6 において記憶される。

20

【 0 0 5 1 】

演算部 1 7 が所定時間経過したと判断した場合には (S 5 : Y E S)、第 1 および第 2 スイッチ 1 1 a , 1 1 d をオフ状態とする一方で、第 3 および第 4 スイッチ 1 1 b , 1 1 c をオン状態にする (S 6)。この状態では、検知用電極 2 8 , 2 9 の間には、電圧印加部 1 2 によって定電圧 V が生じさせられる (図 5 A の点線 (S 1 - S 2) 参照)。

【 0 0 5 2 】

一方、検知部 1 4 では、キャピラリ 2 5 において血液の移動があったか否かが判断される (S 7)。血液が移動したか否かの判断は、たとえば図 5 B および図 5 C に示した応答電流のタイムコースにおいて、最初に表れる第 1 ピーク P 1 の後に、第 2 ピーク P 2 が現れるか否かを検知することにより行われる。血液の移動がない場合には、図 5 B に示したように第 1 ピーク P 1 が現れた後は、時間の経過とともに応答電流が単調減少する。これに対して、血液の移動があった場合には、キャピラリ 2 5 におけるグルコースの濃度分布が変化し、測定用電極 2 6 の端部 2 6 a の周りに存在するグルコースの濃度が大きくなる。このため、血液の移動があった場合には、血液の移動があったときに応答電流が大きくなり、図 5 C に示したように第 2 ピーク P 2 が現れる。したがって、第 2 ピーク P 2 の有無を検知することにより、血液が移動したか否かを判断することができる。

30

【 0 0 5 3 】

ここで、血液が移動する現象は、たとえば S 3 において血液の導入が確認 (S 3 : Y E S) された後にキャピラリ 2 5 に血液が追加で供給されたときに、または移動を停止していた血液が自然に、あるいは振動などの外的負荷が加えられることにより再移動するときに現れる。

40

【 0 0 5 4 】

2 ピーク P 2 の有無は、たとえば各測定点 A での応答電流 I 2 と、当該測定点 A の直前の測定点 B での応答電流 I 3 とを比較することにより行われる。より具体的には、各測定点 A での応答電流 I 2 が測定点 B での応答電流 I 3 よりも一定値以上大きい場合には、第 2 ピーク P 2 が現れたと判断する。その上で、検知部 1 4 は、第 2 ピーク P 2 が現れた場合には (図 5 C 参照)、キャピラリ 2 5 において血液が移動したと判断し、第 2 ピークが現れなかった場合には (図 5 B 参照)、血液の移動がなかったと判断する。

【 0 0 5 5 】

なお、ノイズ成分の影響や測定誤差により、血液が移動していないにも関わらず、測定

50

点 A での応答電流が測定点 B での応答電流よりも大きくなることが起こりうる。このような現象は、測定間隔を短く設定した場合により顕著に現れる。このような場合には、上記一定値を、ノイズ成分の影響や測定誤差を考慮した値として設定しておけばよい。

【 0 0 5 6 】

検知部 1 4 が血液が移動したと判断した場合には (S 7 : Y E S)、検知部 1 4 は、血液の移動によるエラーであると認識する (S 8)。

【 0 0 5 7 】

検知部 1 4 が血液が移動していないと判断した場合には (S 7 : Y E S)、あるいは S 8 において検知部 1 4 がエラーであると認識した場合には、検知部 1 4 は、キャピラリ 2 5 内に目的量の血液が供給されたか否かを判断する (S 9)。

10

【 0 0 5 8 】

目的量の血液が供給されたか否かは、キャピラリ 2 5 内が試料で満たされたか否かによって判断される。この判断は、検知用電極 2 8 , 2 9 を利用して測定される応答電流が閾値 I 1 (図 5 B 参照) を越えるか否かにより判断される。検知用電極 2 8 , 2 9 を利用して測定される応答電流が閾値 I 1 (図 5 B 参照) を超えるということは、少なくとも検知用電極 2 8 , 2 9 の部分にまで血液が進行しており、キャピラリ 2 5 内が血液によって満たされたと推認できる。そのため、検知用電極 2 8 , 2 9 を利用して応答電流を測定すれば、キャピラリ 2 5 に目的量の血液が供給されたか否かを判断できる。

【 0 0 5 9 】

なお、S 9 における判断のための応答電流の測定は、S 6 における電圧の印加を開始してから所定時間経過後に 1 回だけ行ってもよいし、所定時間内において繰り返し行ってもよい。

20

【 0 0 6 0 】

検知部 1 4 がキャピラリ 2 5 内に目的量の血液が供給されていないと判断した場合には (S 9 : N O)、検知部 1 4 は、血液供給不足のエラーであると認識する (S 1 0)。

【 0 0 6 1 】

検知部 1 4 がキャピラリ 2 5 内に目的量の血液が供給されたと判断した場合には (S 9 : Y E S)、あるいは S 1 0 において検知部 1 4 がエラーであると認識した場合には、演算部 1 7 において、当該所定時間経過時の応答電流に基づいて、グルコース濃度の演算を行う (S 1 1)。グルコース濃度の演算は、たとえば予め求めておいた応答電流とグルコース濃度との関係を示す検量線あるいは対応表などに基づいて行われる。

30

【 0 0 6 2 】

演算部 1 7 での演算結果 (血糖値) は、表示部 1 8 において表示される (S 1 2)。一方、検知部 1 4 においてエラーが認識 (S 8 , S 1 0) されている場合には (S 1 3 : Y E S)、表示部 1 8 においてエラーである旨の表示を行う (S 1 4)。エラーである旨の表示は、単に測定が正常に行えなかったことを意味するものであってもよいし、エラーの内容 (たとえば血液の移動や血液の供給量不足) が分かるような表示であってもよい。

【 0 0 6 3 】

試料分析装置 1 においては、S 1 においてバイオセンサ 2 が装着されていないと判断された場合 (S 1 : N O)、S 1 3 において検知部 1 4 においてエラーが認識 (S 8 , S 1 0) されなかった場合 (S 1 3 : N O)、およびエラーである旨の表示を行った場合には (S 1 4)、濃度測定動作を終了する。

40

【 0 0 6 4 】

なお、血液の移動の判断 (S 7) や目的量の血液の供給判断 (S 9) は、グルコース濃度の演算 (S 1 1) の後に行ってもよいし、S 7 と S 9 の順番を入れ替えてもよい。

【 0 0 6 5 】

本実施の形態では、血液中のグルコース濃度の演算に必要な演算用の応答電流を得るための電圧印加を行ってから、血液が目的量供給されたか否かを判断するための検知用の応答電流を得るための電圧印加を行うようにしている。つまり、演算用の応答電流を得る間は、検知用の応答電流を得るための電圧印加は行われない。そのため、血液の供給検知の

50

ための電圧印加により、演算用の応答電流を得るためのグルコース濃度に由来する電子伝達物質の還元体が消費されたり、演算用の応答電流を得る段階において、液相反応場における電子伝達物質の還元体の濃度にバラツキが生じることもない。その結果、血液の供給検知を行うことによって、測定精度が低下してしまうことはない。

【0066】

本実施の形態ではさらに、検知部14がエラーであると認識した場合であっても(S8, S10)、血糖値が演算(S11)され、その演算結果が表示されるようになされている(S12)。そのため、単にエラーとして処理して測定を中止する場合に比べれば、測定動作においてエラーがあったにせよ、参考データとしてでも測定結果が得られる。その結果、バイオセンサの無意味な使用を抑制することができる。また、エラーである旨を表示するようにすれば(S14)、表示部18に表示された測定結果が参考データであることを明確にすることができ、またエラーの内容を表示するようにすれば、ユーザが同じ失敗を繰り返すことを抑制することができるようになる。

10

【0067】

もちろん、本発明は、上述した実施の形態に限定されるものではない。たとえば、バイオセンサ2に形成する電極は、1つの検知用電極、作用極および対極の計3つであってもよい。この場合には、試料の供給検知は、検知用電極と作用極(もしくは対極)とを利用して行われる。

【0068】

試料導入検知用および演算用の応答電流を得るための電圧印加は、必ずしも連続的に行う必要はない。つまり、試料の導入が検知されたときに電圧の印加を中止し、それから一定時間経過した後に演算用の応答電流を得るために電圧を再印加するようにしてもよい。

20

【0069】

本実施の形態では、アンペロメトリックな手法により血糖値を測定する方法を例にとって説明したが、本発明はクーロメトリックな手法により血糖値を測定する場合にも適用できる。クーロメトリックな手法を採用する場合には、たとえば電圧印加によって血液の導入が検知されてから一定時間経過後までの応答電流が測定され、この応答電流を積算して得られる電量に基づいて血糖値が演算される。演算用の応答電流の取得後は、さらなる電圧の印加によって検知用の応答電流が取得され、検体が適切に導入されたか否かが検知される。一方、血液の移動の有無は、電量のタイムコースにおいて、屈曲点が現れるか否かにより判断される。すなわち、図5Bに2点鎖線で示したように、血液の移動がない場合には、電量の経時変化が単調増加するのに対して、血液の移動があった場合には、図5Cに2点鎖線で示したように、電量の経時変化において、血液の移動があった時点で屈曲点Qが現れる。したがって、屈曲点Qの有無を判断することにより血液の移動の有無を判断できる。

30

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】図1は、本発明に係る試料分析装置にバイオセンサを装着した状態を示すものであり、試料分析装置についてはブロック図で、バイオセンサについては平面図で示したものである。

40

【図2】図2は、図1に表されたバイオセンサの全体斜視図である。

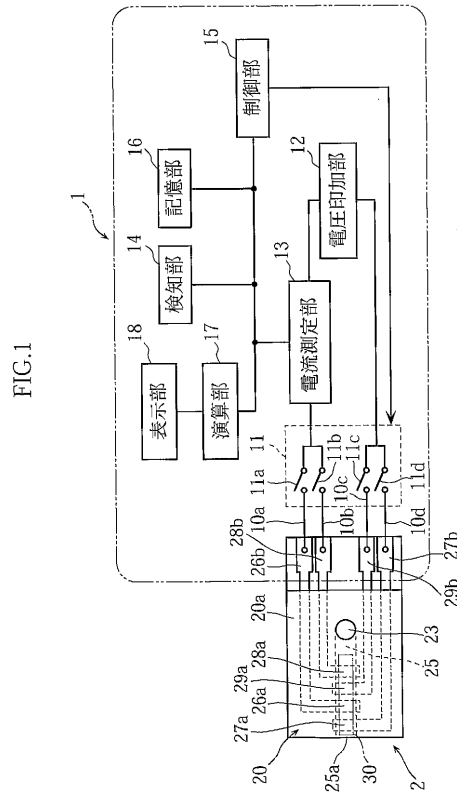
【図3】図3は、図2に示したバイオセンサの分解斜視図である。

【図4】図4は、試料分析装置における動作を説明するためのフローチャートである。

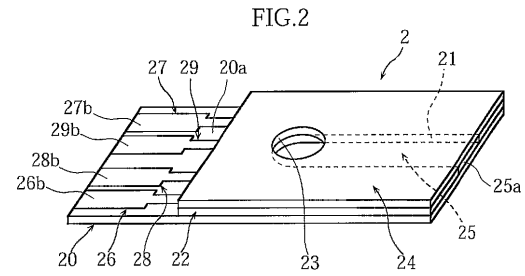
【図5】図5Aは試料分析における電圧印加のパターンの一例を示すグラフであり、図5Bは図5Aに示す電圧印加パターンに対する応答電流および積算電荷量のタイムコースの一例を示すグラフであり、図5Cは試料が追加供給されたときの応答電流および積算電荷量のタイムコースの一例を示すグラフである。

【図6】図6は、従来のバイオセンサの一例を示す分解斜視図である。

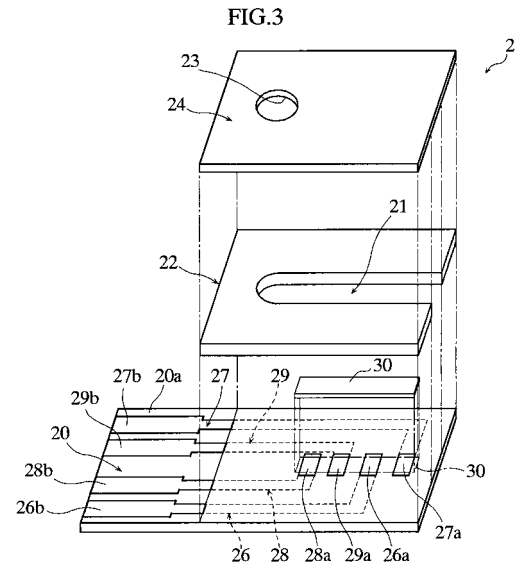
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

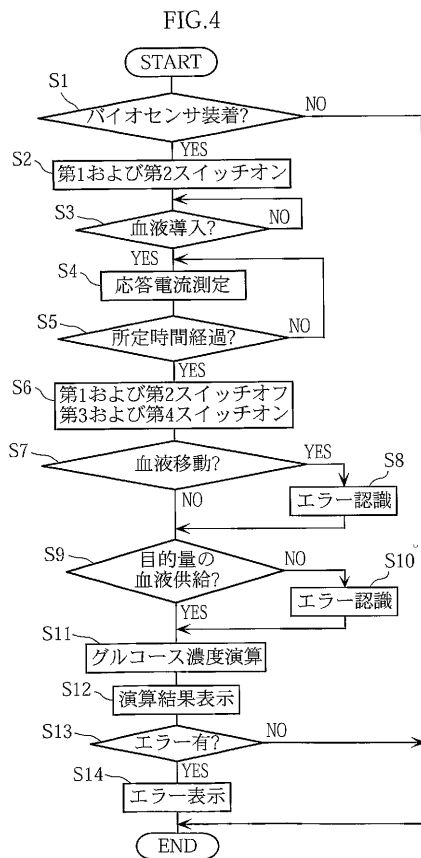


FIG.5A

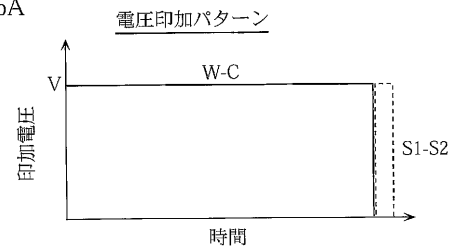


FIG.5B

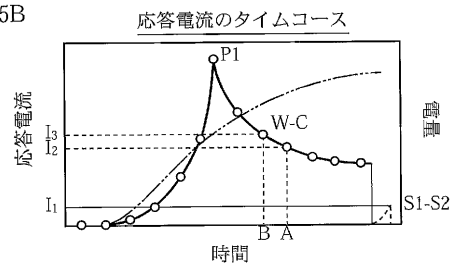
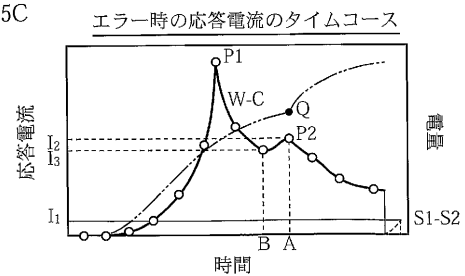
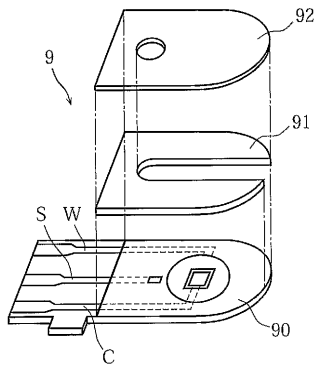


FIG.5C



【図 6】

FIG.6
従来技術

フロントページの続き

(72)発明者 勝木 幸治

京都府京都市南区東九条西明田町 5 7 アークレイ株式会社内

審査官 谷垣 圭二

(56)参考文献 特開平 8 - 3 2 0 3 0 4 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 3 3 0 5 8 1 (J P , A)

特開 2 0 0 0 - 1 6 2 1 7 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 27/416

G01N 27/327