

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4180518号
(P4180518)

(45) 発行日 平成20年11月12日(2008.11.12)

(24) 登録日 平成20年9月5日(2008.9.5)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 27/22 (2006.01)

GO 1 N 27/22 B

GO 1 N 27/416 (2006.01)

GO 1 N 27/46 3 3 8

GO 1 N 27/327 (2006.01)

GO 1 N 27/30 3 5 3 Z

GO 1 N 33/49 (2006.01)

GO 1 N 33/49 B

GO 1 N 33/66 (2006.01)

GO 1 N 33/66 D

請求項の数 6 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2003-542930 (P2003-542930)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月7日(2002.11.7)
 (65) 公表番号 特表2005-509161 (P2005-509161A)
 (43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/012422
 (87) 国際公開番号 W02003/040728
 (87) 国際公開日 平成15年5月15日(2003.5.15)
 審査請求日 平成16年6月28日(2004.6.28)
 (31) 優先権主張番号 10/046,030
 (32) 優先日 平成13年11月7日(2001.11.7)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501205108
 エフ ホフマン-ラ ロッシュ アクチェ
 ン ゲゼルシャフト
 スイス連邦、ツューハー-4070 パー
 ゼル、グレンツアッハーシュトラッセ 1
 24
 (74) 代理人 100065226
 弁理士 朝日奈 宗太
 (74) 代理人 100117112
 弁理士 秋山 文男
 (72) 発明者 ヘラー、ザインデル ハーバート
 アメリカ合衆国、46256 インディア
 ナ州、インディアナポリス、ファーロング
 サークル 8220

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液、血液画分または対照中のグルコース濃度を定量する方法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液、血液画分または対照中のグルコース濃度を定量する方法であって、前記血液、血液画分または対照が赤血球または赤血球画分を含み、当該赤血球または赤血球画分がグルコース濃度の定量に影響を及ぼし、

前記方法は、血液、血液画分または対照に対して第1の測定を行うことを包含し、

前記第1の測定は、グルコースの濃度および赤血球または赤血球画分の少なくとも1つの存在および濃度の双方とともに変化し；

前記第1の測定が、つぎの一般式

【数 1】

$$i1(t) = M/\sqrt{t} + B$$

(式中、tは、測定開始からの時間であり、Mは、関数のグラフのスロープであり、Bはtが非常に大きくなるにしたがって、関数が接近する値である)

を有する時間変化関数 i 1 (t) の測定を含み、

血液、血液画分または対照に対して第2の測定を行い、

前記第2の測定は、時間変化関数 i 2 (t) の形態を有し、ここにtは、ある確立された任意の時間であり、

当該時間変化関数 i 2 (t) は、赤血球または赤血球画分の少なくとも1つの存在および濃度の指示を展開するために、赤血球または赤血球画分の少なくとも1つの存在および濃

度とともに変化し；および

血液、血液画分または対照中のグルコース濃度を与えるために、前記第 1 の測定により指示されたグルコースの濃度から、赤血球または赤血球画分の指示された存在および濃度を表示する量を除去すること

を含み、

前記第 1 の測定は、第 1 成分の濃度および第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の双方とともに変化し、

血液、血液画分または対照に対して行う第 1 の測定は、前記一般式を有する時間変化関数 $i_1(t)$ の測定を行い、

前記第 2 の測定は、そこに適用されるサンプルを用いたテスト細片のキャパシタンス測定であり、

電流が、前記第 1 測定として測定され、当該電流とコットレル電流との間の欠損は、赤血球または赤血球画分の存在あるいは濃度を表すキャパシタンスに帰せられ、前記電流が、グルコース濃度を定量するために、電流測定から除去されるキャパシタンスに帰せられることを特徴とする方法。

【請求項 2】

第 2 の測定は、ヘマトクリットのグルコースにきわめて無感応な尺度であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

第 1 の測定は、グルコース濃度のヘマトクリット感応性尺度であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の測定は、そこに適用されるサンプルを用いたテスト細片のキャパシタンス測定であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

電流は、前記第 1 測定として測定され、前記電流とコットレル電流との間の欠損は、赤血球または赤血球画分の存在あるいは濃度を表すキャパシタンスに帰せられ、前記電流は、グルコース濃度を定量するために、電流測定から除去されるキャパシタンスに帰せられることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

血液、血液画分または対照のグルコースの濃度を定量する装置であって、前記血液、血液画分または対照は、グルコース濃度の定量に影響を及ぼす赤血球または赤血球画分を含み、

前記装置は、血液、血液画分または対照に対して第 1 の測定を行うためのデバイスを含み、

この第 1 の測定は、グルコース濃度および赤血球または赤血球画分の少なくとも 1 つの存在および濃度の双方とともに変化し；

前記第 1 の測定が、つぎの一般式

【数 2】

$$i_1(t) = M/\sqrt{t} + B$$

（式中、 t は、測定開始からの時間であり、 M は、関数のグラフのスロープであり、 B は t が非常に大きくなるにしたがって、関数が接近する値である）

を有する時間変化関数 $i_1(t)$ の測定を含み、

前記デバイスが血液、血液画分または対照の時間変化関数 $i_2(t)$ の第 2 の測定を行い、ここに t は、ある確立された任意の時間であり、前記第 2 の測定は、赤血球または赤血球画分の少なくとも 1 つの存在および濃度の指示を展開するために、赤血球または赤血球画分の少なくとも 1 つの存在および濃度とともにのみ変化し；

前記デバイスが、前記第 1 の測定により指示されたグルコース濃度から、指示された赤血球または赤血球画分の存在あるいは濃度を表示する量を除去し、

10

20

30

40

50

前記第 1 の測定は、第 1 成分の濃度および第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の双方とともに変化し、

血液、血液画分または対照に対して行う第 1 の測定は、前記一般式を有する時間変化関数 $i_1(t)$ の測定を行い、

前記第 1 測定は、電流測定であり、また前記電流とコットレル電流との間の欠損は、赤血球または赤血球画分の存在あるいは濃度を表すキャパシタンスに帰せられ、前記電流は、グルコース濃度を定量するために電流測定から除去されるキャパシタンスに帰せられ、そして前記欠損は、前記グルコース濃度を定量するために、電流測定から除去されることを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、体液の生物学上重要な成分の濃度を定量するための方法および装置に関する。本発明は、血液、血液画分あるいは対照中のグルコース濃度の定量のための方法と装置の文脈中で開示されているが、他の応用に有用であると思われる。

【背景技術】

【0002】

体液の医学的に重要な成分の濃度の定量のための種々の方法および装置は、公知である。例えば、次にリストアップされている参考文献：米国特許：第 3, 770, 607 号；第 3, 838, 033 号；第 3, 902, 970 号；第 3, 925, 183 号；第 3, 937, 615 号；第 4, 005, 002 号；第 4, 040, 908 号；第 4, 086, 631 号；第 4, 123, 701 号；第 4, 127, 448 号；第 4, 214, 968 号；第 4, 217, 196 号；第 4, 224, 125 号；第 4, 225, 410 号；第 4, 230, 537 号；第 4, 260, 680 号；第 4, 263, 343 号；第 4, 265, 250 号；第 4, 273, 134 号；第 4, 301, 412 号；第 4, 303, 887 号；第 4, 366, 033 号；第 4, 407, 959 号；第 4, 413, 628 号；第 4, 420, 564 号；第 4, 431, 004 号；第 4, 436, 094 号；第 4, 440, 175 号；第 4, 477, 314 号；第 4, 477, 575 号；第 4, 499, 423 号；第 4, 517, 291 号；第 4, 654, 197 号；第 4, 671, 288 号；第 4, 679, 562 号；第 4, 682, 602 号；第 4, 703, 756 号；第 4, 711, 245 号；第 4, 734, 184 号；第 4, 750, 496 号；第 4, 759, 828 号；第 4, 789, 804 号；第 4, 795, 542 号；第 4, 805, 624 号；第 4, 816, 224 号；第 4, 820, 399 号；第 4, 871, 258 号；第 4, 897, 162 号；第 4, 897, 173 号；第 4, 919, 770 号；第 4, 927, 516 号；第 4, 935, 106 号；第 4, 938, 860 号；第 4, 940, 945 号；第 4, 970, 145 号；第 4, 975, 647 号；第 4, 999, 582 号；第 4, 999, 632 号；第 5, 053, 199 号；第 5, 011, 290 号；第 5, 108, 564 号；第 5, 128, 015 号；第 5, 160, 980 号；第 5, 232, 668 号；第 5, 243, 516 号；第 5, 246, 858 号；第 5, 269, 891 号；第 5, 284, 770 号；第 5, 288, 636 号；第 5, 312, 762 号；第 5, 352, 351 号；第 5, 366, 609 号；第 5, 371, 687 号；第 5, 379, 214 号；第 5, 385, 846 号；第 5, 395, 504 号；第 5, 469, 846 号；第 5, 508, 171 号；第 5, 508, 203 号；第 5, 509, 410 号；第 5, 512, 489 号；第 5, 522, 255 号；第 5, 594, 906 号；第 5, 686, 659 号；第 5, 710, 622 号；第 5, 789, 664 号；第 5, 792, 944 号；第 5, 832, 921 号；第 5, 841, 023 号；第 5, 942, 102 号；および、第 5, 997, 817 号：国際公開第 98/35225 号のパフレット；国際公開第 99/28736 号のパフレット；および、国際公開第 99/32881 号のパフレットおよび、国際公開第 99/32881 号のパフレットに引用された参考文献：ドイツ特許明細書第 3, 228, 542 号；ヨーロッパ特許明細書：第 206, 218 号；第 230, 472 号；

20

30

40

50

第241, 309号; 第255, 291号; および第471, 986号: および日本国特開昭63-128252号公報と特開昭63-111453号公報中に説明されおよび記述されている方法および装置がある。

【0003】

また、タルボットらの「電流測定への新マイクロ化学的アプローチ」、マイクロ化学ジャーナル、第37巻5-12頁(1988年); モーリスらの「グルコースオキシダーゼを組み入れたグルコースと媒介者としてのルテニウム(III)ヘキサミンの分析用の電気化学的毛細管充填デバイス、電気化学分析」、第4巻1-9頁(1992年); カスらの「電流滴定法用フェロセン媒介の酵素電極」、分析化学第56巻667-671頁(1984年); ツアオの「血液の電気インピーダンスに対する懸濁媒体の寄与」、Biochimica et Biophysica Acta 第1201巻179-185頁(1994年); ツアオの「種々の抗凝血性を有するヒト血液の電気インピーダンスおよびヘマトクリット」、Physiol. Meas., 第14巻299-307頁(1993年); ミューラらの「電氣的凝集測定用全血液のインピーダンスと反応性に対するヘマトクリットおよび血小板数の影響」、薬理および毒性手法ジャーナル、第34巻17-22頁(1995年); プレイデルらの「血液中の電気触媒法グルコースセンサーを用いた生体外測定」、BioMed. Biochim. Acta, 第48巻897-903頁(1989年); プレイデルらの「羊の体外血液循環における電気触媒センサーを用いたグルコース測定」、センサーおよびアクチュエーター、第2巻257-263頁(1990年); シーガーら「羊の体外血液循環における電気触媒センサーを用いたグルコース測定に対する尿素の影響」、BioMed. Biochim. Acta, 第50巻885-891頁(1991年); カサブパショールらの「インピーダンスをベースとした超薄膜白金島方式のグルコースセンサー」、センサーおよびアクチュエーターB、第13-14巻749-751頁(1993年); バイヤーらの「バイオプロセスコントロール用EIS-キャパシタンス構造に基づいた新酵素タイプの開発と応用」、バイオセンサーおよびバイオエレクトロニクス、第9巻17-21頁(1994年); モーリらの「4-アミノベンゼンチオールで改変した金電極を用いた味覚化合物に対する特徴的な電気化学的非線形性応答」、日本化学会誌、第66巻1328-1332頁(1993年); カルドシーらの「バイオ分子から電極への電子移動の実現化」、バイオセンサー基礎と応用、第15章(ターナーら、オックスフォード大学出版社、1987年); メールらの「不動化されたグルコースオキシダーゼ酵素電極の電流測定応答の向上」、分析化学、第48巻1597-1601頁(1976年9月); メールらの「デジタルシミュレーションにより得られた電流測定酵素電極用モデルと不動化されたグルコースオキシダーゼシステムへの応用」、分析化学、第47巻229-307頁(1975年2月); メイランドらの「薄膜で被覆された酸素センサー: 一時的スイッチ-オンの正確な処理」、電気化学会ジャーナル、第131巻1815-1824頁(1984年8月); ブラッドレーらの「酵素電極応答の動力学的解析」、Anal. Chem., 第56巻664-667頁(1984年); コーイチの「電流-電位曲線の測定、6、コッテレル方程式およびその類縁、クロノアンペロメトリーから何を知ることができるのか」、電気化学および工業物理化学、第54巻6号、471-5頁(1986年); ウィリアムズらの「血液中のグルコースおよびラクターゼの電気化学的酵素解析」、分析化学、第42巻1号、118-121頁(1970年1月); およびゲッバートらの「電気触媒法グルコースセンサー」、SieMens Forsch.-u. Entwickl.-Ber. BD., 第12巻91-95頁(1983年)中で記述された方法と装置がある。

【0004】

これらの参考文献の開示を、参考としてここに組み入れる。このリストは、すべての関連した先行技術の完全な検索を行ったという表現として意図されたものでなく、あるいはリストした文献よりより優れた文献が存在しないという表現として意図されたものでない。そのような表現を、決して暗示するものではない。

【0005】

糖尿病の診断と管理において使用されているように、血糖の臨床上重要な指標は、血糖の血清中の濃度、および赤血球と白血球と血漿の分離後の全血液の透明な画分である。この濃度は、種々の化学的方法および電気化学的方法により求められる。

【0006】

典型的には、血清のあらかじめ定義したサンプルを、血液回収受け口から反応血管へ移し、そこでは生成物がそのサンプルに含まれるグルコースの全量に比例する化学反応を引き起こすように、試薬類が結合する。化学反応の生成物は、反応混合物中の光学変化あるいは電気化学的变化を測定することにより、定量できる、そしてこれは、電気信号あるいはデジタルフォーマットでの数値として表現される。光吸収マイクロアンペアなどのような得られる内部測定単位は、全臨床手法の1部として実施される血糖測定器補正プロセスにより、デシリットル中のミリグラムなどのような報告できる臨床単位に変換できる。内部の機器応答が、一連の血清に基づく参照標準品で測定され、応答および対応する濃度の値は、グラフでプロットされ、検量線を生成するかあるいは、機器応答という言葉で濃度を表現する数学的関数に数値的に合っている。多くの公知の臨床方法の開発以来、計算の

10

【0007】

血清に基づく分析評価システムにおいて、グルコースの翻訳濃度値は、臨床医によって望みの単位で直接報告される。除外された血液画分は、その測定過程あるいは翻訳過程の中のいずれも数値で表されない。このことは、サンプルが、全血液の形式になっている系に対する場合ではない。共存している血液画分は、測定プロセスそれ自体と物理的あるいは化学的干渉により、あるいはサンプル体積の中の血清の物理的な置換のいずれかにより、報告された値に影響を及ぼすこともある。すなわち、湿潤化学は、サンプル中の全グルコースを測定するので、血清成分の相対的な画分が、サンプルからサンプル（通常個体から個体まで）に変化するように、報告された血清濃度は、変化するのである。実際問題として、原理干渉は、その赤血球と白血球から生じる。

20

【0008】

血糖モニターおよびテスト細片が、分布している挙動に関連したこれらおよび種々の他の理由から、モニター用の校正手段は、相対的に複雑になる。典型的には、校正は、2段階で実行される。第1段階では、多数の全血液モニター（ないしは監視）中での多数のテスト細片は、あらかじめ決めた濃度範囲を持った一連の合成作業標準を測定する。その標準は、きわめて安定していて、相対的に大量に使用できる。その標準値が、モニターの応答と標準濃度の間での作業関係を構築するのに使用される。このステップは、多数の定量を提供し、モニターおよびテスト細片母集団に亘って、精度を向上するために統計学的に

30

【0009】

さて、第2番目のステップでは、機器応答測定は、ヒトのドナーの相対的に小さな母集団から全血液サンプルに対して行われ、真の報告可能な値を出すための作業曲線を調節するための参照血清方法によって、求められる糖値と1対となる。このステップは、統計上の基礎の上で、ヒト血液のユニークな特性を説明する。このように、ヒトのドナーは、（そうあるべきであるが）モニター結果に対して究極の基礎を提供する。

【0010】

赤血球により占められる全血液量の小数部分は、ヘマトクリット（赤血球容積率）として知られている。もしヘマトクリットが人から人へと変化しなければ、全血定量に関するヘマトクリット補正は、必要ではないであろう。というのは、その効果は、全部の血液サンプルを校正の間機器に導入することにより、また校正過程の基準相の間で求められる血清値に対応して、それらの内部測定数を関連付けることにより、校正過程の中で、考慮に入れられてもよいのである。しかし、ヘマトクリット値は、貧血を患う個体に対して約0.2から、新生児のそれに対して約0.6の間で変化しうる。グルコース定量は、各パーセント・ヘマトクリット変化に対して約1パーセントの変化を受けるから、示されたグルコース濃度において生じる不安定性は、臨床上望ましくない。したがって、もし実験室基準方法と最も緊密に合致するヘマトクリットに非依存性のグルコース定量方法を使用しなければ、グルコース濃度の個体の定量は、ヘマトクリットに対して補償され、かつ訂正されなければならない。これは、血液が校正過程の間、使われるドナーに対して、またグル

40

50

コース濃度が臨床医に対して関心がある患者の双方に対して適用される。

【発明の開示】

【 0 0 1 1 】

本発明の 1 つの態様によれば、生物学的体液あるいは対照の第 1 の医学的に重要な成分の濃度を定量する方法を提供する。前記生物学的体液あるいは対照は、第 1 成分の濃度の定量に影響を及ぼす第 2 の成分を含む。前記方法は、その生物学的体液かあるいは対照に対して第 1 の測定を行うことを含み、そして第 1 の測定は、第 1 成分の濃度および第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の双方とともに変化する。さらに前記方法は、生物学的体液あるいは対照に対して第 2 の測定を行い、その中では、第 2 の測定も、第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の指示を展開するために、第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度とともに変化する。さらに前記方法は、第 1 の測定により指示された第 1 成分の濃度から、指示された第 2 成分の存在および濃度を表示する量を除去することを含む。

10

【 0 0 1 2 】

本発明の 1 つの態様により実証的には、生物学的体液は、血液あるいは血液画分である。

【 0 0 1 3 】

さらに本発明の 1 つの態様により実証的には、第 1 成分は、グルコースである。

【 0 0 1 4 】

さらに本発明の 1 つの態様により実証的には、第 2 成分は、血球である。

20

【 0 0 1 5 】

本発明の 1 つの態様により実証的には、第 2 の測定は、ヘマトクリットの大きいグルコースに無感応な尺度である。

【 0 0 1 6 】

さらに本発明の 1 つの態様により実証的には、第 1 の測定は、グルコース濃度のヘマトクリット感応性尺度である。

【 0 0 1 7 】

さらに本発明の 1 つの態様により実証的には、前記方法は、第 1 の成分および第 2 の成分のうちの 1 つおよび反応物との間で反応を起こさせるために、第 1 の測定を実行する前に、生物学的体液あるいは対照を反応剤と接触させることを含む。

30

【 0 0 1 8 】

本発明の態様により実証的には、第 1 の測定および第 2 の測定は、第 1 成分の濃度と第 2 成分の濃度間で独立性があることを示している。

【 0 0 1 9 】

さらに本発明の態様により実証的には、生物学的体液かあるいは対照に対して第 1 の測定を行うことは（その中では、第 1 の測定は、第 1 成分の濃度および第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の双方とともに変化するが）、次の一般式を有する時間変化関数 $i_1(t)$ の測定を行うことを包含する。

【数 1】

$$i_1(t) = M/\sqrt{t} + B$$

40

式中、 t は、測定開始からの時間であり、 M は、関数のグラフのスロープであり、また B は、 t が非常に大きくなるにしたがって、関数が接近する値である。

【 0 0 2 0 】

さらに本発明の態様により実証的には、生物学的体液あるいは対照に対して第 2 の測定（その中では、第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度の指示を展開するために、第 2 の測定も、第 2 成分の少なくとも 1 つの存在および濃度とともに変化する）を行うことは、時間変化関数 $i_2(t)$ の測定の少なくとも 1 つを行うことを包含する。式中 t は、時間であり、 t は、ある確立された任意の時間以下である。 $i_1(t)$ および $i_2(t)$ の双方は、回路の出力側での集合電流 $i(t)$ が、それらの和、すなわち $i(t) = i_1$

50

(t) + $i_2(t)$ になるように回路中で存在する。式中、 $i_1(t)$ および $i_2(t)$ を測定するクロックは、適当に同期している。

【0021】

本発明の態様により実証的には、第1の測定により指示された第1成分の濃度から、指示された第2成分の存在および濃度を表す量を除去することは、 $i_1(t)$ の測定から少なくとも1つの $i_2(t)$ の測定を除去することを包含する。

【0022】

本発明の他の態様によると、生物学的体液あるいは参照の第1の医学的に重要な成分の濃度を定量するために、装置が提供される。前記生物学的体液あるいは参照は、第1の成分の濃度の定量に影響する第2の成分を含む。この装置は、生物学的体液あるいは参照に対して第1の測定を行うデバイスを含み、そして第1の測定は、第1成分の濃度および第2成分の少なくとも1つの存在および濃度の双方とともに変化する。このデバイスは、生物学的体液あるいは参照に対して第2の測定を行い、その中では、第2の測定は、第2成分の少なくとも1つの存在および濃度の指示を展開するために、主として、第2成分の少なくとも1つの存在および濃度とともに変化する。さらに、この装置は、第1の測定により指示された第1の成分の濃度から、第2の成分の指示された存在あるいは濃度を除去する。

【0023】

実証的には、本発明の態様による装置は、血液、血液の画分あるいは参照の第1の医学的に重要な成分の濃度を定量するための装置を含む。

【0024】

さらに実証的には、本発明の態様による装置は、血液、血液の画分あるいは参照に対して第1の測定を行う装置を含み、また第1の測定は、グルコースの濃度および血液、血液の画分あるいは参照中の血球の濃度の双方とともに変化する。

【0025】

さらに実証的には、本発明の態様による装置は、血液、血液の画分あるいは参照に対して第2の測定を行う装置を含み、また第2の測定は、主として血液、血液の画分あるいは参照中の血球の濃度とともにのみ主として変化する。

【0026】

実証的には、本発明の態様による装置は、ヘマトクリットの大きいグルコース無感応な尺度の第2の測定を実行するための装置を含む。

【0027】

さらに実証的には、本発明の態様による装置は、グルコース濃度のヘマトクリット感応尺度の第1の測定を実行するための装置を含む。

【0028】

さらに実証的には、本発明の態様による装置は、第1および第2成分のうちの1つと反応物の間に反応を引き起こすために、第1の測定を実行する前に、血液、血液の画分あるいは参照を接触させるための反応物を含む。

【0029】

実証的には、本発明の態様による装置は、第1成分の濃度と第2成分の濃度の非線形変化に係る第1の測定および第2の測定を行うための装置を含む。

【0030】

さらに本発明の態様により実証的には、生物学的体液かあるいは参照に対して第1の測定を行うデバイスは（その中では、第1の測定は、第1成分の濃度および第2成分の少なくとも1つの存在および濃度の双方とともに変化するが）、次の一般式を有する時間変化関数 $i_1(t)$ の測定を行うデバイスを包含する。

【数2】

$$i_1(t) = M/\sqrt{t} + B$$

式中、 t は、測定開始からの時間であり、 M は、関数のグラフのスロープであり、また B

は、 t が非常に大きくなるにしたがって、関数が接近する値である。

【0031】

さらに本発明の態様により実証的には、生物学的体液あるいは対照に対して第2の測定を行うためのデバイスは（その中では、第2成分の少なくとも1つの存在および濃度の指示を展開するために、第2の測定は、第2成分の少なくとも1つの存在および濃度とともにのみ主として変化する）、 $i_2(t)$ の時間変化関数の測定の少なくとも1つを行うことを包含する。式中 t は、ある確立された任意の時間である。

【0032】

さらに本発明の態様により実証的には、第1の測定により指示された第1成分の濃度から、指示された第2成分の存在および濃度を表示する量を除去するためのデバイスは、 $i_1(t)$ の測定から少なくとも1つの $i_2(t)$ の測定を除去するためのデバイスを包含する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

本応用は、グルコースとヘマトクリットが、単一のサンプルと単一の検査細片で定量される機器と関連した化学的および数学的方法を教えている。

【0034】

本応用も、その後臨床値を報告するために個別に調整することができるヘマトクリットおよびグルコース濃度を、別個に表現する成分中にデータを分解するのと同様に、そのような機器の反応センサーからのデータストリームを、内部の計算装置により処理することができる機器および方法を教えている。この事に関しては、ヘマトクリットを報告することは、糖尿病管理の中では必要でない。ヘマトクリットの作用からグルコース濃度の測定を解放することが、必要なだけである。しかし、例えば救急部屋、戦場、その他のような両方の値を報告する携帯型の機器への応用はあると信じている。そのような応用の中で、別個に、グルコース濃度とヘマトクリットを表示している多数の成分は、個別に補正されかつ翻訳されて、臨床値を報告することができる。そして、本発明が、グルコース濃度とヘマトクリットの以外の他の系に役立つと信じている。適当なセンサー技術を使って、他の分析物を検出することができ、そして、サンプルの中のそれらの濃度は、定量されかつ報告される。

20

【0035】

2つの結果を切り離すことは、代数手段によって、あるいは、回帰分析法によって一対の同時方程式の解を必要とするように、反応動力学は、2つの成分の間に相互作用を生ずるかもしれない。

30

【0036】

本発明に従って実証的には、2つの測定は、その機器を経由して、本質的に同時にサンプルの単一の経路の中を進行する。

【0037】

生理的体液に対する関心種の濃度の定量を用いて、他の種の干渉を説明する必要性は、よく文書化されている。この目的を達成するための多数の提案のうち、国際公開第99/32881号のパフレットの中で記述されたもの、および国際公開第99/32881号のパフレットの中で引用されたある参考文献がある。本応用は、生理的体液に対する関心種の濃度の定量において、他の種の干渉を説明するための他のメカニズムを提案する。ヘマトクリットは、細胞であるその血液の体積の割合として定義される。前記の参考文献の中で記述された一般の型の機器においては、ヘマトクリットは、血液のグルコース濃度の定量に干渉する。本発明は、グルコース濃度のより正確な指示を提供するために、ヘマトクリットに対して訂正される指示グルコース濃度を許容する指示グルコース濃度とヘマトクリットとを、本質的に同時の定量することに関する。

40

【0038】

全血液に対するグルコース測定が、体積排除効果を通して、ヘマトクリットに対して本質的に感受性があると主として信じられている。すなわち、そのヘマトクリットは、大き

50

ければ大きいほど、グルコースはグルコースオキシダーゼ反応のためにそれほど有効でなくなる。それゆえに、このような機器の正確さを向上させるために、ヘマトクリットのまわりの機器およびグルコース縮合定量アルゴリズムを設計するか、マトクリットを測定しかつ測定されたマトクリットに対して指示グルコース濃度を補償する機器とアルゴリズムを開発することが、必要であり、このようにしてヘマトクリットの訂正されたグルコース読み取りを得ることができる。米国特許第5,243,516号；第5,288,636号；第5,352,351号；第5,385,846号および第5,508,171号中で説明されかつ記述されている一般の型の機器20は、例えば、米国特許第5,243,516号；第5,288,636号；第5,352,351号；第5,385,846号；第5,508,171号および第5,997,817号中で説明されかつ記述されている一般の型の細片22上で起きる反応に対しては、すべての培養時間（例えば、10秒）を提供する。それから、機器20は、図6のように、グルコース-グルコースオキシダーゼ反応と関連反応によって生産されたイオンから回収されかつ戻される電子の電流を循環させるために、細片22の一对の電極26、28を横切って、ステップ関数電圧30を印加する。電流の読み取りは、例えば0.5秒の間隔で行われる。ステップ関数ボルト数30の印加後、最初の読み取り（例えば、0.02秒間の非常に短い時間がかかる）は、予測できない人為構造であると思われたことによって、これまで特徴づけられてきた。この結果、先行技術のアルゴリズムの中で、そのような読み取りは、典型的にはグルコース濃度の定量には使われてこなかった。

10

【0039】

20

コットレル方程式は、ステップ関数ボルト数30の印加後、電流が、時間の平方根の逆数として、減少すると予測されている。Mは、アナログ濃度に直接比例している。図1は、時間t対コットレル電流iの典型的なプロットを図示している。図2は、 $1/(t)$ 対iの典型的なプロットを図示する。これらのデータの5セットを表1に説明している。

【0040】

【表 1】

表 1

サンプル t	1	2	3	4	5	$1/\sqrt{t}$
0.0	144.23	133.68	144.34	137.70	149.78	
0.5	22.07	20.30	22.06	18.97	22.88	1.41
1.0	16.15	14.94	16.06	13.78	16.60	1.00
1.5	13.46	12.55	13.34	11.48	13.83	0.82
2.0	11.86	11.11	11.75	10.13	12.16	0.71
2.5	10.75	10.10	10.65	9.24	11.03	-0.63
3.0	9.94	9.37	9.88	8.66	10.19	0.58
3.5	9.33	8.78	9.27	8.17	9.52	0.53
4.0	8.80	8.29	8.75	7.80	8.99	0.50
4.5	8.40	7.93	8.36	7.49	8.56	0.47
5.0	8.03	7.62	7.99	7.21	8.19	0.45
5.5	7.69	7.34	7.68	7.00	7.85	0.43
6.0	7.44	7.07	7.44	6.78	7.58	0.41
6.5	7.20	6.85	7.16	6.60	7.33	0.39
7.0	6.98	6.64	6.98	6.45	7.14	0.38
7.5	6.80	6.49	6.76	6.26	6.93	0.37
8.0	6.61	6.30	6.61	6.14	6.74	0.35
8.5	6.43	6.18	6.46	6.05	6.59	0.34
9.0	6.27	6.03	6.31	5.93	6.44	0.33
9.5	6.18	5.90	6.18	5.83	6.31	0.32
10.0	6.02	5.81	6.06	5.74	6.16	0.32
10.5	5.90	5.69	5.91	5.62	6.07	0.31
11.0	5.81	5.60	5.82	5.56	5.94	0.30
11.5	5.72	5.51	5.69	5.46	5.85	0.29

【 0 0 4 1 】

特に指定しなければ、あとに続く表と考察の中で、電流は、マイクロアンペア (μA)
、時間は、秒 (sec) およびグルコース濃度は、ミリグラム / デシリットル (Mg / D)

10

20

30

40

50

1) で測定される。理解されるように、これらのプロットは、全く線形で、次の方程式によって特徴づけることができる：

【数 3】

$$i_1(t) = M/\sqrt{t} + B$$

M は、コットレル電流曲線の傾きであり、B は、 $t = \infty$ のときの漸近的電流である。

【0042】

検討したデータにおいては、B パラメータは、グルコース濃度と独立の相関関係を生じないで、かつかなり多くの変化を生じることがわかった。それゆえに、それは、分析の中での更なる考察から落とした。

【0043】

グルコースのための分析評価は、単に M パラメータだけに基づいてもよいけれども、特別に用意された全血液サンプルを用いた一連の測定は、より正確にするために、指示グルコース濃度に対するヘマトクリット作用を考慮に入れられなければならないことを明らかにした。図 3 は、実証データセットに対する異なるヘマトクリットにおけるグルコース濃度対 M のプロットを図示する。定数あるいは i_{so} - ヘマトクリット輪郭は、グルコース濃度のゼロ近くの点で互いに収斂する分離されたほぼ直線のマニホールドを形成する。その直線の勾配は、グルコース濃度の変化に対して、相対的に高い感受性を示す。しかし、ヘマトクリット依存性も、明確に存在する。ある測定された M が与えられると、探し求めているグルコース濃度は、そのサンプルのヘマトクリットにより、マニホールドの中のいずれかの直線上にあたったかもしれない。

【0044】

主にコットレル電流を測定するために設計された機器と互換性を持つ単一の測定プロセスが、ヘマトクリットの指標を同時に提供するように形成されているかどうかを知るために、細片の電気的性質と測定回路をさらに詳細に検討した。図 4 は、従来の少数の回路素子を用いて、機器 20 と細片 22 の電気特性をモデル化する等価回路型を図示する。電気化学的な電荷移動を表示して、かつ前記の方程式の中で知られている

【数 4】

$$1/\sqrt{t}$$

の多様性を示すコットレル電流源 34 から明らかなように、図 4 の中で図示された回路は、反応体積のバルク中に流れるイオン電流を表す抵抗器 32 を含んでいる。これらの 2 つの電流の合計は、フィードバック抵抗 38 を横切る電圧である出力として、電流 - 対 - 電圧 ($i - v$) コンバータ - 36 まで提供される。コンバータ - 36 の出力電圧は、そこでサンプリングされ、機器 20 の中の他の回路網 (図示していない) による更なる処理のために、アナログ - デジタル (A/D) 変換される。

【0045】

実際、 t は 1 秒間以上の間、コットレル電流発生器 34 と抵抗器 32 と 44 は、正確にその等価回路を表示する。しかし、ステップ関数の先端などのような急速な電圧増加に対して、細片キャパシタンス 40 は、一過性の短絡回路として働き、またキャパシタンス 40 を横切る電圧が、抵抗器 44 を介してステップ高さに充電されるまで、コットレル電流は、立ち上がることができない。手元にある回路パラメーターに対して、この時間は、10 分の 1 秒未満である。それゆえに、非常に短い時間 ($t < 1$ 秒) の間、抵抗器 32 とコットレル電流源 34 と平行して、細片 22 とサンプル 42 を組み合わせたキャパシタンス 40 も、モデル中に含めなければならない。電荷移動過程の完了に続いて、抵抗器 32 と 44 は、B パラメータによって表示された残留電流の要因となる。

【0046】

キャパシタンス 40 は、図 5 (機器 20 の上で細片 22 から見た、すなわち適用サンプル 42 に向かって電極 26、28 に沿って、適用サンプル 42 を用いた細片 22 の概略図) を参照することによって評価できる。細片 22 の電極 26、28 は、面積 A を持ちかつ

距離 D だけ切り離れた 1 対の平行板 26 と 28 を形成する。細片 22 より上で、かつ電極 26、28 の間にある実証的にはいくぶん半球空間は、いかなる試薬が、サンプル 42 とともにあるいは中に溶解していようと、懸濁していようと、存在していようと、これらを含めてサンプル 42 で充填されている。血液が、2 つの主な成分、血漿（血液の主な液体成分）と赤血球（メインの細胞あるいは固体、血液の成分）を含む複合材料であるから、血漿と赤血球の誘電特性が違ふ範囲に、キャパシタンス 40 が、ヘマトクリットとともに変化するべきである。この予測は、Fricke の方程式の基礎を形成している：

$$(K - K_s) / (K + S \times K_s) = H \times (K_c - K_s) / (K_c + S \times K_s) \quad (2)$$

式中：K = サンプル 42 の複合体の誘電率； K_s = 血清成分の誘電率； K_c = 赤血球の誘電率；H = ヘマトクリット；および S = 細片 22 の構造に関連したいわゆる「形状因子」で、実証的には、だいたい 1.8 である。全血液の誘電率は、直接そのヘマトクリットに比例項する。細片 22 のキャパシタンス 40 が、含量の誘電率に直接比例するから、細片キャパシタンス 40 の定量を行うことにより、サンプルのヘマトクリットの独立的知見が、提供されることを方程式 (2) が示唆している。

【0047】

キャパシタンス 40 は、多くの方法で定量化できる。この応用のために、この方法は、コットレル電流だけを測定するために設計した機器と同様のハードウェアを利用することを含み、かつ一方では、関連ソフトウェアを改訂する。特に図 7 を参照して、もし機器 20 が、細片 22 の電極 26、28 を横切ってステップ関数電圧 30 を適用するならば、この電圧ステップ 30 は、細片 22 とサンプル 42 のキャパシタンス 40 を充電しなければならない。キャパシタンス 40 を充電するにしたがって、細片の電極 26、28 を横切る電圧は、漸近的に定常状態値に接近する。充電電流スパイクは、細片 22 の漏れ電流をプラスして、機器 20 の内部抵抗 44 で分割した電圧ステップ 30 の振幅と等しい初期値を持っている。それから、キャパシタンス 40 にたくわえられた電荷が、さらに増加するにしたがって、細片 22 を通した電流が、前記の方程式によって記述したように

【数 5】

$$1/\sqrt{t}$$

- 関連コットレル電流に落ち着くことになる。このように、瞬間での電流は、これらの二つの合計である、そして、その実電流とコットレル電流の間の欠損は、キャパシタンス 40 に帰することができる。図 7 は、そのような合計電流痕跡を図示している。図 8 は、 $t = 0.5$ 秒から前方へ計算されたコットレル電流成分を図示している。D が、合計電流と $t = 0.5$ 秒から後ろ向きに $t = 0$ の方へ外挿したコットレル電流の間の欠損パーセントであり、そして、例えば $t = 0.02$ 秒で、電圧が印加された直後の電流を含む。D が、百分率であるヘマトクリットに関係があるので、全電流の百分率としての D が、使われる。

【0048】

そこで、初期電流スパイクの研究を着手した。図 9 は、初期電流欠損の百分率のプロットを図示している（以下、ステップ関数電圧 30 の適用後のいくつかの任意に短い時間で、実証的には $t = 0.02$ 秒での、D 対ヘマトクリットのプロットである）。これらのプロットは、図 3 の中で図示したプロットと、同じデータのセットに基づいている。各プロットは、グルコース濃度およびマトクリットの両方の情報を提供する。表 2 は、D が特別なデータセットに対して計算される方法を図示する。

【0049】

【表 2】

表 2

データグループ	1	2	3	4	5	データグループ の平均	データグループ の標準偏差	データグループ の変化率
データグループ 時間 t における コットレル電流 の傾き M	14.89	13.39	14.82	11.93	15.33	14.07	1.25	8.91
コットレル曲線 切片 B	1.27	1.56	1.28	1.88	1.30	1.46	0.24	16.30
測定 $i(t) - B$	142.96	132.12	143.06	135.82	148.48	140.49	5.80	4.13
コットレル成分	105.29	94.71	104.79	84.36	108.39	99.51	8.86	8.91
損失 D	37.67	37.41	38.27	51.46	40.09	40.98	5.32	12.98
$D / (i(t) - B) \times 100\%$	26.35	28.32	26.75	37.89	27.00	29.26	4.36	14.91

表 3 は、1 回のテストでの、15 件のデータ点（3 つの異なるグルコース濃度に、5 つの異なるヘマトクリットを乗じる）のための M と D に対する値を含む。

【 0 0 5 1 】

【表 3】

表 3

グルコース 濃度	40	40	120	120	450	450
ヘマトクリット	D	M	D	M	D	M
20	17.1	16.0	5.4	32.9	-36.4	101.2
35	24.3	14.4	14.2	27.0	-15.3	78.4
45	29.8	14.6	22.7	23.3	-3.9	71.9
55	36.4	10.8	35.6	16.6	12.9	48.5
70	39.4	9.4	40.1	14.4	22.1	37.0

【 0 0 5 2 】

M とグルコース濃度とヘマトクリットの間の関係は、表 3 の含量から展開できる。これを達成するために、表 3 中の M は、変数の適当なセットの上で戻される。第 1 に、図 3 中の曲線の形は、以下の形態の関係を示唆している。

$$M = M_0 + M_1 \times h + M_2 \times g + M_3 \times h \times g \quad (3)$$

式中 $h = (\text{ヘマトクリット} - 0.45)$ 、および、 $g = (\text{グルコース濃度} - 120)$ 。同様に、図 9 の曲線の検討により、以下の形態を持っている D に対する関係が、示唆される。

$$D = D_0 + D_1 \times h + D_2 \times g + D_3 \times h \times g \quad (4)$$

【 0 0 5 3 】

これらの 2 つの方程式の上の回帰分析が、次の常数に対する値を生む。
 $M_0 = 23.33$; $M_1 = -37.83$; $M_2 = 0.1333$; $M_3 = 0.2843$;
 $D_0 = 23.14$; $D_1 = 66.54$; $D_2 = -0.0823$; そして $D_3 = 0.1669$ 。
 これらの回帰パラメータ M_0 , M_1 , M_2 , M_3 および、 D_0 , D_1 , D_2 , D_3 は、このデータベースを表示する。すなわち、同じサンプル母集団から取り出されて、既知の h と g 値の新しいサンプルが与えられると、同じ試薬ロットとモニター機器の上で測定された対応する M と D 値が、方程式 (3) および (4) 中のパラメータを使って、予測することができた。代わりに、実際の場合にありうることだが、方程式 (3) と (4) が、数値的にあるいは、代数的に逆にされて、グルコースとヘマトクリット値が、未知であるサンプルに対して測定された一対の M および D 値に対するグルコースとヘマトクリット値を生じることができる。

【 0 0 5 4 】

適用サンプル 42 を用いた細片 22 の分析は、キャパシタンス 40 を分離させるために、測定細片のステップ関数応答に基づいて開発された。相対的に低出力抵抗 44 を通しての相対的に小さい細片 22 のキャパシタンス 40 の充電 $i_2(t)$ は、第 1 秒 $i_1(t)$ において本質的に完全であるが、コットレル電流は、数秒間持続し、それにより、コットレル電流痕跡の定量ができるようになり、また $i_2(t)$ の単一の値を合計電流 $i(t)$ から抽出するための時間に戻って外挿できるようになる。回路設計者に知られている他の手段を、使用できるであろう。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

例えば、図 10 の中で図示された回路が、機器 20 と細片 22 の測定部品と互換性のある適用したサンプル 42 の細片 22 の挙動を分析するための選択肢の技術を提供するが、しかし、回路とソフトウェアは、そのキャパシタンスのためにより長い測定間隔を与えるために改訂される。図 10 中に図示された回路実現化において、細片 22 の電極 26 および 28 の間の電流の読み取りを行う間、設定電圧源 48 と内部抵抗 44 は、機器 20 のアースが共通の端子および遮断ダイオード 50 の陽極の間で、1 列に接続される。遮断ダイオード 50 の陰極が、コットレル電流発生器 34 と漸近電流抵抗器 32 とコンデンサー 40 の平行組み合わせを通して、差動増幅器 36 の反転端子、あるいは - 入力端子に接続される。増幅器 36 の - 入力端子が、フィードバック抵抗 38 とフィードバック・コンデンサー 52 を含む平行 RC フィードバック回路を通して、その出力端子に接続される。細片 22 を通しての電流の測定は、先に述べたように進行し、そして、増幅器 36 からの出力はサンプリングされ、かつ、機器 20 による更なる処理のために A/D 変換される。

10

【0056】

そこで、細片 22 を通しての電流の測定サイクルの後、細片 22 のキャパシタンス 40 は、電流測定相の間、その上に累積した電荷を定量するために放電される。設定電圧源 48 は、落ち着かされ、そして、電場効果型トランジスタ (FET) のスイッチ 54 は、ON にされる。この状態が起こるとき、アースがバイパス・ダイオード 56 を通して、コットレル電流発生器 34 と抵抗器 32 とコンデンサー 40 との平行の組み合わせに接続され、また FET スwitch 54 を通して、増幅器 60 の - 入力端子に接続される。増幅器 60 の - 入力端子は、フィードバック抵抗 62 およびフィードバック・コンデンサー 64 の平行の組み合わせを通して、その出力端子へ接続される。また、増幅器 60 の - 入力端子も、フィードバック抵抗 62 / フィードバック・コンデンサー 64 の平行の組み合わせを通して、その出力に接続される。増幅器 60 からの出力は、サンプリングされ、そして、機器 20 によるさらなる処理のために、A/D 変換される。

20

【0057】

設定電圧源 48、内部抵抗 44、遮断ダイオード 50、バイパスダイオード 56、増幅器 36、60 およびそれらの関連フィードバック抵抗 38、62、キャパシター 52、64 および FET スwitch 54 は、もちろん機器 20 の範囲内にある。遮断ダイオード 50 の陰極とバイパス・ダイオード 56 の陰極の間に平行して接続されたコットレル電流源 34、抵抗器 32 とキャパシター 40 により、細片 22 は、モデル化される。電流測定の間、FET スwitch 54 が、OFF にされ、回路モデルの細片 22 を、増幅器 60 の逆 (-) 入力端子から隔離する。電流測定が完了すると、FET スwitch 54 が、ON にされ、キャパシタンス 40 の細片 22 が、機器 20 の増幅器 60 を通して測定されて、さらにその出力は、機器 20 により A/D 変換されて、キャパシタンス 40 を計算するために使用できる。

30

【0058】

前記に論議された両方の具体例は、図 4 の等価回路の中の回路素子との関係を生かして、ヘマトクリットのないグルコース定量あるいは、ヘマトクリットとグルコース双方の同時定量を得ることになる。これは、測定間隔の間で維持される定常状態値まで急速に上昇する波形のステップ関数入力電圧 38 を受ける回路の出力電流のいくつかの特徴を測定することによって達成される。ステップのそれに正規化される電流振幅オーバータイムは、決定アドミタンスとして知られている。例えば、E. ウェーバー著、「線形過渡解析」John Wiley AnD SONs, (N.Y. 1954) を参照のこと。そのような決定アドミタンスは、完全にその回路の電氣的性質を特徴づけて、かつ数学的に変換されて、個別回路素子に対する値を解くことができる。

40

【0059】

この解決方法は、2つの電流寄与物の一時的な分離によって、このような骨の折れる変換を迂回することができる。相対的に低出力抵抗 44 を通しての相対的に小さい細片 22 のキャパシタンス 40 の充電 $i_2(t)$ は、第 1 秒 $i_1(t)$ において本質的に完全であるが、コットレル電流は、数秒間持続し、それにより、コットレル電流痕跡の定量ができ

50

るようになり、また $i_2(t)$ の単一の値を合計電流 $i(t)$ から抽出するための時間に
戻って、外挿できるようになる。

【0060】

回路の平行性質により、 $i_2(t)$ が、細片とサンプルの決定アドミタンスとなり、またその単独点が、分離した回路素子を用いて、分離した分析物を同定するという原理を図示するために十分である。

【0061】

前記で参照した「線形過渡解析」は、173 ページで、回路の特性は、そのインピーダンス関数（応用正弦波電圧 $V(\quad)$ 対複合回路電流 $I(\quad)$ の振幅比率、すなわち周波数 Ct の関数としての V/I ）によって等しく特徴づけることができることを教えている。
一時的周波数表示は、一組の積分方程式によって関係づけられ、またそれらの間で容易に減少し変換されることも「線形過渡解析」の73 ページで、教えられている。このように、その測定は、定常的な振幅、掃引された周波数、正弦波の電圧発生器を使うことによって、また出力正弦波電流の振幅と位相を記録することにより、行うことができ、またこの2つの方法は、電氣的に完全に等価になっている。前記のように、インピーダンス関数の実成分および虚成分の種々の指標は、抽出することができ、そしてそれは、較正参照セット中の分析評価値上で後退したとき、患者サンプルの分析評価値に対して関係を生じる。

【0062】

本発明は、次の詳細な説明を細やかに論じかつ本発明を説明する図面を伴うことにより、最も理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】図1は、記述された一般の型の機器に対する時間 t 対電流 i の典型的なプロットを図示する。

【図2】図2は、 $1/4(t)$ 対 i の典型的なプロットを図示する。

【図3】図3は、 M （異なるヘマトクリットでのグルコース濃度対時間 t の関数としてのコットレル電流 $i(t)$ のスロープ）のプロットを図示する。

【図4】図4は、記述された一般の型の機器とテスト細片の等価回路モデルを図示する。

【図5】図5は、記述された一般の型の機器の上で、細片ポートから外部に見て、適用されるサンプルを用いて記述された一般の型のグルコース検査細片の概略図を図示している。

【図6】図6は、本発明を理解するのに役立つ波形を図示している。

【図7】図7は、本発明を理解するのに役立つ波形を図示している。

【図8】図8は、本発明を理解するのに役立つ波形を図示している。

【図9】図9は、 D （図5～6の中で図示された型の回路へのステップ関数電圧の適用後のいくつかの任意に短い時間でのヘマトクリット対百分率表示の初期電流欠損）のプロットを図示している。

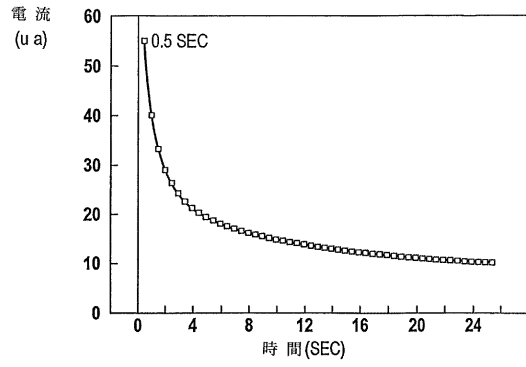
【図10】図10は、記述された一般の型の機器と検査細片の等価回路モデルを図示している。

10

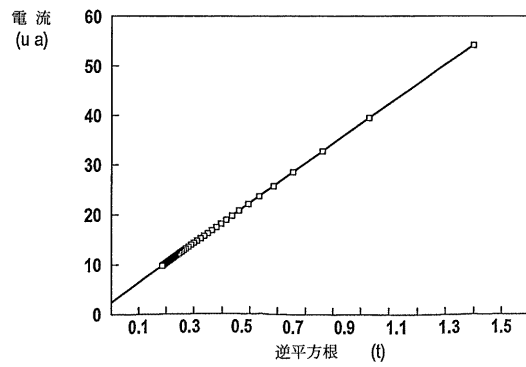
20

30

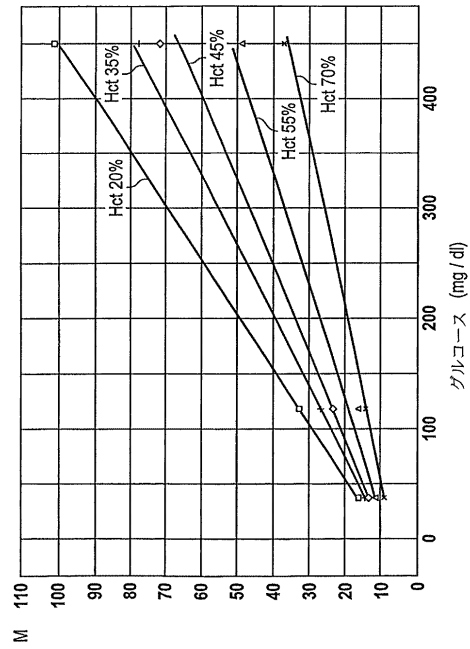
【図 1】



【図 2】

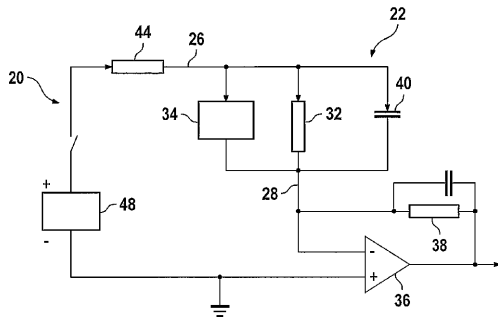


【図 3】



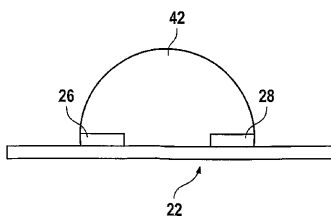
【図 4】

Fig. 4



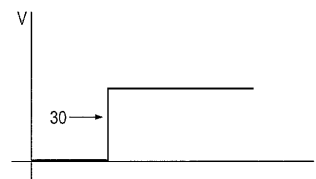
【図 5】

Fig. 5



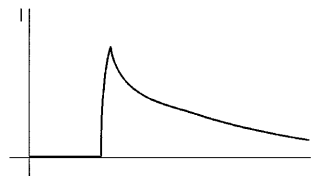
【図 6】

Fig. 6



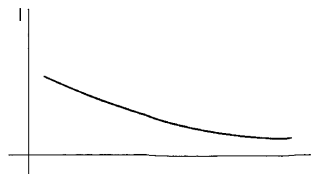
【図 7】

Fig. 7

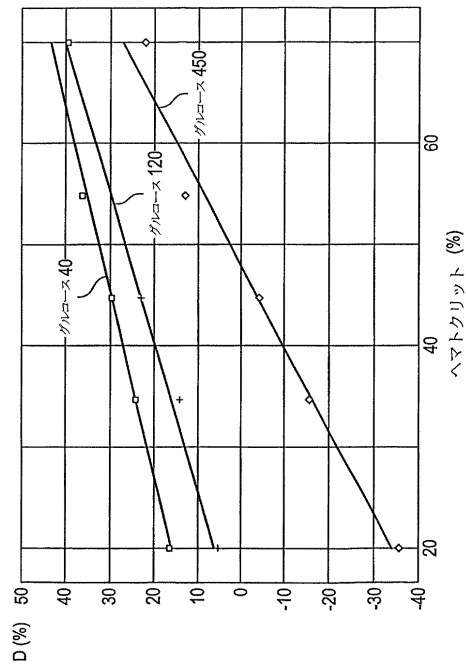
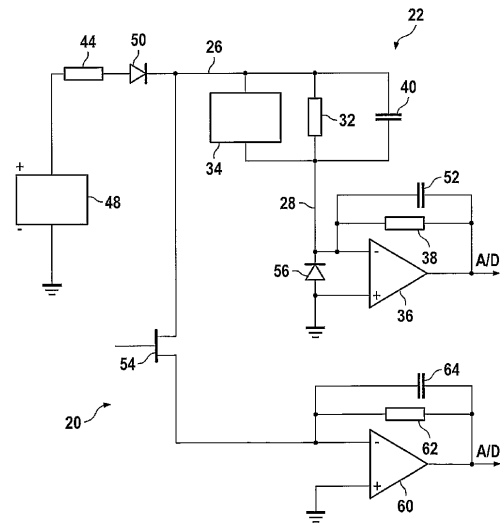
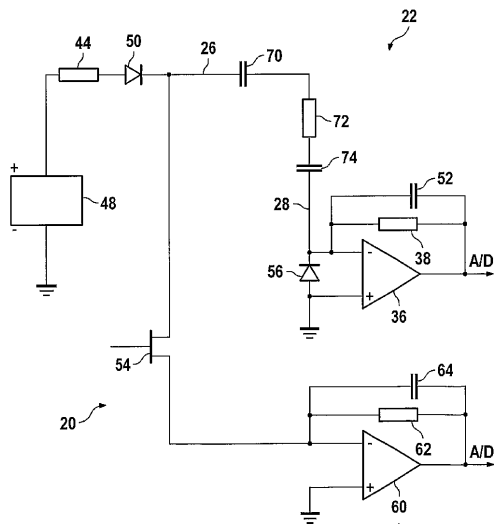


【図 8】

Fig. 8



【図 9】

【図 10】
Fig. 10【図 11】
Fig. 11

フロントページの続き

審査官 田中 洋介

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 1 9 4 1 0 8 (J P , A)
特許第 2 6 5 1 2 7 8 (J P , B 2)
特開昭 5 9 - 0 1 3 9 4 8 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 5 5 8 5 9 (J P , A)
特開平 0 5 - 2 9 7 0 3 9 (J P , A)
特公平 0 8 - 0 2 0 3 6 4 (J P , B 2)
国際公開第 9 9 / 0 3 2 8 8 1 (WO , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 5 7 5 1 0 (WO , A 2)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 27/00-27/24

G01N 33/48-33/98

JSTPlus(JDream2)