

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001 - 41957

(P2001 - 41957A)

(43)公開日 平成13年2月16日(2001.2.16)

(51)Int.Cl⁷

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G 0 1 N 33/49

G 0 1 N 33/49

K

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10数)

(21)出願番号 特願2000 - 153266(P2000 - 153266)

(22)出願日 平成12年5月24日(2000.5.24)

(31)優先権主張番号 09/354995

(32)優先日 平成11年7月16日(1999.7.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591214332

ライフスキャン・インコーポレーテッド
L I F E S C A N I N C O R P O R A
T E D

アメリカ合衆国カリフォルニア州95035ミル
ピタス・ジブラルタードライブ1000

(72)発明者 ロバート・ジャステイス・シャートル

アメリカ合衆国カリフォルニア州94550リバ
ーモア・ジュネーブコート1264

(74)代理人 100060782

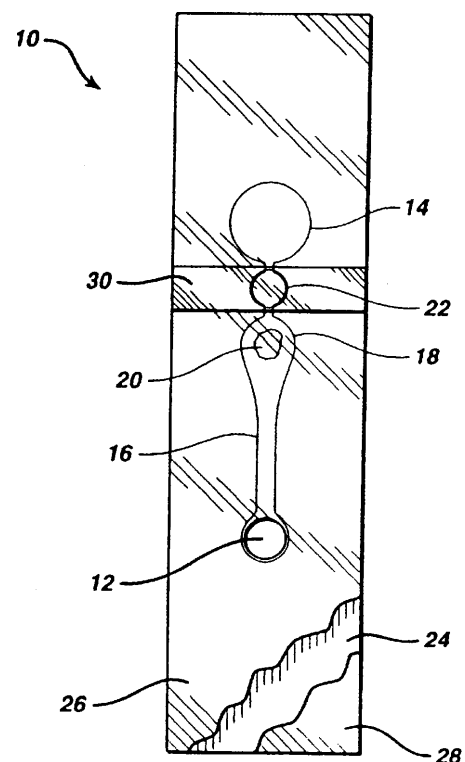
弁理士 小田島 平吉

(54)【発明の名称】 血中の分析測定を開始

(57)【要約】

【課題】 顕著な光学的サインにより、全血の被検体濃度または特性、特に凝固時間を、最初に全血サンプルがデバイスに導入されたことを確認した後にのみ測定するような流体医療用診断デバイスの使用方法の提供に関する。

【解決手段】 適当なデバイスは1端にサンプルを導入するためのサンプル口、および他の1端にサンプルを測定領域に引き出すための袋を有する。最初に顕著な光学的サインを検出するためにデバイスと一緒に使用する計器を要することにより、サンプルが全血である場合にのみ測定領域に引き出される。その場合は、通路がサンプルをサンプル口から測定領域に運び、そして測定領域と袋との間の停止接点で、サンプル流が停止する。計器は、血液サンプルが測定領域中の試薬と反応した後に血液サンプルの物理特性を測定する(典型的には光学的透過率)。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を開始する方法であって、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、

(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、

(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、

(iii) 第 1 末端および第 2 末端を有し、第 1 末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして

e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間に散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る、上記方法。

【請求項 2】 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を確認する方法であって、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、

(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、

(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、

(iii) 第 1 末端および第 2 末端を有し、第 1 末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、

e) 被検体濃度または物理的特性を測定し、そして

f) その時間中に、散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定を確認し、これにより計器は生物学的流体が全血で有る場合にのみ測定を確認することを含んで成る、上記方法。

【請求項 3】 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を開始する方法であって、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、

(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するための透明サンプル口、

(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、

(iii) 第 1 末端および第 2 末端を有し、第 1 末端にお

いてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルを透過した光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして

e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間に光が最初に急に減少し、そして増加する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る、上記方法。

10 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生物学的流体中の被検体の濃度または特性を測定するための流体用医療診断デバイス、より詳細には流体が特定の特性を表す時にそのような測定を開始する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】様々な医学的診断手法には、血液、尿または唾液のような生物学的流体に関する試験が関与し、そしてそのような流体または血清のような流体の要素の

物理的特徴における変化に基づいている。そのような特徴は電気的、磁氣的、流動的または光学的特性であることができる。光学的特性がモニターされる時、このような手法は生物学的流体および試薬を含む透明または半透明デバイスを使用することができる。流体の光吸収における変化は流体中の被検体濃度または特性に関連し得る。典型的には光源がデバイスの 1 表面に隣接して配置され、そして検出器が反対面に隣接している。検出器は流体サンプルを透過した光を測定する。あるいは光源および検出器はデバイスと同じ側であることができ、この

場合は検出器はサンプルにより散乱および/または反射される光を測定する。最後に反射体を反対面に隣接して配置することができる。光が最初にサンプル領域を透過し、次に 2 回目に反射されるこの種のデバイスは、「トランスフレクタンس (transflectance)」デバイスと呼ばれている。本明細書および特許請求の範囲を通して「光」に関しては、赤外線および紫外線スペクトルならびに可視を含むと理解するべきである。「吸収」に関しては、光のビームが媒質を通過する時の強度の減少を称することを意味し；すなわちこれは「真の」吸収および散乱の両方を包含する。

【0003】透過試験デバイスの例は、1994年2月3日に公開された Wellsらの国際公開 94/02850 号明細書に記載されている。それらのデバイスは、透明もしくは半透明の、不浸透の、しかも硬質もしくは半硬質である密閉されたハウジングを含んで成る。アッセイ材料は、1 以上のアッセイ試薬と一緒に予め定めた部位でハウジング内に含まれる。このハウジングを開け、そしてサンプルはアッセイを行う直前に導入する。アッセイ試薬およびサンプル中の被検体の組み合わせで、アッセイの最後で選択した試薬の色の光学的特性に変化が生じ

る。この結果は視覚的に、または光学装置を用いて読むことができる。

【0004】1971年11月16日にDavisに発行された米国特許第3,620,767号明細書は、液体の比色的指示計を開示する。この指示計には圧縮可能な「半 - 球形空洞」を含む。この球は圧縮され、そして開放されて壁に押印された指示計を有する半 - 管形の空洞を通して供給源から流体を引き出す吸引を形成する。指示計への流体流の唯一の制御は、どのくらいの量で球が圧縮されるか、および球が開放されている間に指示計の入口がどのくらい長 10 期間、供給源に浸漬されるかである。

【0005】1972年2月8日にHurtigらに発行された米国特許第3,640,267号明細書は、体液のサンプルを回収するための、弾力のある、圧潰し得る壁を有するチャンバーを含む容器を開示する。この壁は容器の入口が回収される流体中に配置される前に圧迫される。開放された時、壁はそれらの非圧潰条件を回復し、流体を入り口に入れ、そして通す。上で検討したDavisのデバイスと同様に、指示計への流体流の制御は大変限定されている。

【0006】1978年5月9日にLiljaに発行された米国 20 特許第4,088,448号明細書は、試薬と混合されたサンプルの至適分析を可能にするキュベットを開示する。試薬は空洞の壁を覆い、これが次に液体サンプルで満たされる。サンプルが試薬と混合されて光学的に検出可能な変化を生じる。

【0007】以下に検討する多数の特許は、生物学的流体サンプルを希釈および/または分析するためのデバイスを開示する。このようなデバイスは、サンプルの流れを制御するためのバルブ - 様の設計を含む。

【0008】1984年1月17日にColumbusに発行された米 30 国特許第4,426,451号明細書は、ゾーン間の流体流を制御するための圧により作動可能な手段を有するマルチ - ゾーン流体デバイスを開示する。彼のデバイスは、異なる断面を有する第1ゾーンおよび第2ゾーンの間の界面で、液体メニスカスに関与する圧の平衡を利用する。第1および第2の両ゾーンが大気圧である時、表面張力は液体メニスカスが第1ゾーンから第2に進むことを止める背圧を生じる。この界面の配置、または「停止接点」は、メニスカスを第2ゾーンに押すために十分な第1ゾーン中の液体に対して外部から生じた圧を適用する時の 40 みに液体が第2ゾーンに流動するようなものである。

【0009】1989年9月19日にGibbonsに発行された米国特許第4,868,129号明細書は、例えば第1ゾーン中に流体のカラムを有することにより、停止接点の背圧は第1ゾーン中の液体への静水圧により克服され得ることを開示する。

【0010】1993年7月27日にShartleらに発行された米国特許第5,230,866号明細書は、多停止接点を持つ流体デバイスを開示し、ここで例えば第2ゾーン中にガスをトラップし、そして圧縮することにより表面張力が停 50

止接点で誘導する背圧が増す。次に圧縮されたガスは、第2ゾーンに流体を流すために第1ゾーンにさらなる静水圧を適用する前に、排気することができる。多停止接点の背圧を平行して変動させることにより「破壊接点」を形成することができ、低い最大背圧を有する。

【0011】1995年12月5日にSchembriに発行された米国特許第5,472,603号明細書（米国特許第5,627,041号明細書も参照にされたい）は、停止接点で背圧を克服するための遠心力の使用を開示する。流れが止まった時、第1ゾーンは大気圧に加え背圧を克服するために必要な圧力よりも少ない遠心的に生成された圧力がかかっている。第2ゾーンは大気圧である。再び流れるためには、さらなる遠心圧が第1ゾーンにかけられ、メニスカス背圧を克服する。第2ゾーンは大気圧のままである。

【0012】1997年10月29日に公開されたNakaらの欧州特許出願公開第0 803 288号明細書は、吸引によりデバイスにサンプルを引き出し、次にサンプルと試薬を分析区分で反応させることを含むデバイスおよびサンプルの分析法を開示する。分析は光学的または電気化学的手段によりなされる。別の態様では、多くの分析区分および/またはバイパス通路がある。このような区分中の流れは、停止接点を使用せずに平衡化されている。

【0013】1997年12月23日にYassinazadehらに発行された米国特許第5,700,695号明細書は、装置を通してサンプルを移動させるための駆動力を提供するために、「熱的圧チャンバー」を使用する生物学的流体の回収用および操作用装置を開示する。

【0014】1998年4月7日にYassinazadehらに発行された米国特許第5,736,404号明細書は、通路内でサンプルの往復を止めることが含まれる、血液サンプルの凝固時間の決定法を開示する。往復運動はサンプルにかかる圧を交互に圧を増やし、そして減らすことにより生じる。

【0015】欧州特許出願公開第0 922 954号明細書は、流体および試薬の混合物からの反射のようなパラメータの第1および第2派生物をモニタリングすることにより試験片上のサンプル流体の存在を認識する方法を開示する。

【0016】

【発明の構成】本発明は、「連銭(rouleaux)」の再編成を現す生物学的流体の被検体濃度および特性の測定開始法を提供する。「連銭形成」とは、赤血球細胞の積み重ねを称し、これはそのような流体、典型的には全血について顕著な光学的サインを可能とする。この方法は、a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から

測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、
d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして
e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間中に散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る。

【0017】別の態様では、本発明の方法は生物学的流体が全血を含んで成る場合のみに、その中の被検体濃度または特性の測定を確認する。この方法は、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、
d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、

e) 被検体濃度または物理的特性を測定し、そして
f) その時間中に、散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定を確認し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を確認することを含んで成る。

【0018】さらに別の態様では、本発明は生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を開始する方法を含んで成り、この方法は

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するための透明サンプル口、(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、
d) サンプル口を照らし、そしてサンプルを透過した光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして

e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間中に透過光が最初に急に減少し、そして増加する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る。

【0019】本発明の方法は血液の被検体濃度および特性に関する種々のデバイスに対して広い応用を有するが、全血のプルロンピン時間(PT時間)を測定するために特に良く適合している。そのような場合は、測定

領域は血液凝固カスケードを触媒する組成物を有する。

【0020】本発明はある種の生物学的流体、特に全血を分析するための流体デバイスにおける測定の開始法に関する。このデバイスは一般的に、適当な計器と組合わせて血液の物理的パラメーターまたは血液の要素と、血液中の被検体濃度または血液の特性とを関連付ける種類のものである。種々の物理的パラメーター(例えば電気的、磁氣的、流体的または光学的)が測定の基礎を形成することができるが、光学的パラメーターにおける変化が好適な基礎であり、そして以下の詳細は光学的デバイスに関する。同様に、この方法は毛管充填(capillary fill)が関与するデバイスを含め種々のデバイスの設計に適合させることができるが、出願人は、サンプル適用領域;血液サンプルをデバイスに引き出すための吸引力を生じるための袋(bladder);測定領域、ここでサンプルは光散乱のような光学的パラメーターに変化を受ける;および測定領域を充填した後に正確に流れを止めるための停止接点を含む特に適当なデバイスに関する詳細を提供する。(本方法を他のデバイスおよび他の測定に適合させることには、日常的な実験を必要するだけである。)

好ましくはデバイスは測定領域上が実質的に透明であるので、その領域を一方の側から光源により照らし、そして透過光を反対側で測定することができる。サンプルに関する測定は、変化しないパラメーターでもよいが、典型的にはサンプルは測定領域で変化を受け、そして透過光の変化が目的とする被検体または流体特性の測定である。あるいは流体サンプルから散乱する光またはサンプルを透過し、そして2度目に通る後反射光は(反対側の反射物による)、光源と同じ側の検出器により検出することができる。

【0021】この種のデバイスは生化学的または血液学的特性を決定するような種々の血液の分析試験に、あるいはタンパク質、ホルモン、炭水化物、脂質、薬剤、トキシン、ガス、電解質等の濃度を測定するために適する。このような試験を行うための手順は、技術文献に記載されてきた。試験の中でも、記載されているのは次の通りである:

(1) 発色性第XIIa因子アッセイ(ならびに他の凝固因子も)(Chromogenic Factor XIIa Assay (and other clotting factors as well)): Rand, M.D.ら、Blood, 88, 3432(1996)。

(2) 第X因子アッセイ(Factor X Assay): Bick, R.L. 血栓および止血疾患: 臨床的および研究実践(Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice)。シカゴ ASCP出版、1992。

(3) DRVVT(希釈したラッセルクサリヘビ毒試験)(Dilute Russell's Viper Venom Test): Exner, T.ら、Blood Coag. Fibrinol., 1, 259(1990)。

(4) タンパク質に関するイムノフェロメトリックおよ

ビウムノタービディメトリックアッセイ (Immunonephelometric and Immunoturbidimetric Assay for Protein s) : Whicher, J.H., CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 18: 213 (1983)。

(5) TPA アッセイ (TPA Assay) ; Mann, K.G. ら、Blood, 76, 755, (1990) ; および Hartshorn, J.N. ら、Blood, 78, 833 (1991)。

(6) APTT (活性化部分的トロンボプラスチン時間アッセイ : Activated Partial Thromboplastin Time Assay) : Proctor, R.R. および Rapaport, S.I. Amer. J. Clin. Path., 36, 212 (1961) ; Brandt, J.T. および Triplett, D.A. Amer. J. Clin. Path., 76, 530 (1981) ; および Kelsey, P.R., Tromb. Haemost., 52, 172, (1984)。

(7) HbA1c アッセイ (HbA1c Assay) (グリコシル化ヘモグロビンアッセイ : Glycosylated Hemoglobin Assay) : Nicol, D.J. ら、Clin. Chem., 29, 164 (1983)。

(8) 全ヘモグロビン (Total Hemoglobin) : Schneck ら、Clinical Chem., 32/33, 526 (1986) ; および米国特許第 4,088,448 号明細書。

(9) 第 Xa 因子 (Factor Xa) : Vinazzer, H. Proc. Symp. D 20 tsch. Ges. Klin. Chem., 203 (1977) ; Witt, I による編集。

(10) 酸化窒素に関する比色アッセイ (Colorimetric Assay for Nitric Oxide) : Schmit, H.H. ら、Biochemica, 2, 22, (1995)。

本方法は、血液凝固時間 - 「プロトロンビン時間」または「PT 時間」を測定するためのデバイスでの使用に特に良く適し、そしてそのようなデバイスに関する詳細を以下に記載する。上記に掲載したような応用のためにこの方法およびデバイスを適合させるために必要な変更には、日常的な実験を必要とするだけである。

【0022】図 1 は、本発明の方法に使用するために適するデバイス 10 の平面図である。図 2 はデバイスの分解図であり、そして図 3 は透視図である。サンプルは袋 14 が圧縮された後にサンプル口 12 に適用する。明らかに、袋 14 用の切り抜きに隣接する層 26 および / または層 28 の領域は、袋 14 の圧縮を可能とするために弾力がなければならない。約 0.1mm 厚のポリエステルが適当な弾力性およびスプリングネス (springiness) を有する。好ましくは、上層 26 は約 0.125mm の厚さを有し、底層 28 は約 0.100mm の厚さを有する。袋が開放された時、吸引によりサンプルは通路 16 を通って測定領域 18 に引き出され、これ好ましくは試薬 20 を含む。測定領域 18 がサンプルで満たすことができることを確実にするためには、袋 14 の容量は好ましくは少なくとも通路 16 および測定領域 18 を合わせた容量に等しい。測定領域 18 が下から照らされる場合、層 28 は測定領域 18 に隣接する場所で透明でなければならない。PT 試験に関しては、試薬 20 は通常、凍結乾燥した試薬中に見いだされるバルキング試薬 (bulking reagent) を含まないトロンボプラスチンを含む。

【0023】図 1、2 および 3 に見られるように、停止

接点 22 は袋 14 および測定領域 18 に隣接する ; しかし通路 16 の連続性は停止接点 22 のいずれか、または両側にあることができ、停止接点を測定領域 18 および / または袋 14 から分離する。サンプルが停止接点 22 に達した時、サンプル流は止まる。PT 測定には、サンプルの流れがその点に到達し、連鎖状体の形成を可能とするようにサンプルの流れを止めることが重要であり、これは本明細書に記載する方法を使用して血液凝固をモニタリングする重要な工程である。連鎖状体の形成は可逆的であり、そしてサンプル口でより早く形成した連鎖状体は、通路 16 を通って移動すると消失する。停止接点の操作原理は、米国特許第 5,230,866 号明細書に記載され、これは引用により本明細書に編入する。

【0024】図 2 に見られるように、すべての上記要素は上層 26 と底層 28 との間に挟まれた中間層 24 の切り取りにより形成される。好ましくは層 24 は両面接着テープである。停止接点 22 は、層 24 中に切り取りと並び、そして封止層 30 および / または 32 により封止される層 26 および / または 28 中のさらなる切り取りにより形成される。好ましくは示すように、停止接点は層 26 および 28 の両方の切り取りを含んで成り、封止層 30 および 32 を持つ。停止接点 22 用の各切り取りは、少なくとも通路 16 の広さである。また図 2 に示すように、サンプル口 12 を覆う任意のフィルターがある。フィルターは全血サンプルから赤血球細胞を分離することができ、かつ / またはさらなる情報を提供するために血液と反応する試薬を含んでもよい。以下に明らかになる理由から、赤血球細胞は「下」から見ることはできなければならないので、膜は赤血球細胞を濾過する場合には透明でなければならない。任意の反射体 18A は層 26 の上、または隣、または表面でよく、そして測定領域 18 上に配置される。反射体が存在する場合、デバイスはトランスフレクタンسデバイスとなる。

【0025】図 1、2 および 3 のストリップの使用法は、図 4 の (A) に示す計器の要素の概略を参照にして理解することができる。使用者が行う第 1 段階は、計器のスイッチを入れることであり、これによりストリップ検出器 40、サンプル検出器 42、測定系 44 および光学ヒーター 46 に電圧を加える。第 2 段階はストリップを挿入することである。好ましくはこのストリップは少なくともこの領域の一部が透明ではないので、挿入されたストリップは検出器 40b の LED 40a による照射を遮断するだろう。(より好ましくは非 - 透明材料の中間層が形成されて、後方の光は測定システム 44 に入らない。) これにより検出器 40b は、ストリップが挿入されたことを感知し、そして袋 14 を圧縮するために袋の作動器 48 のスイッチを入れる。次に計器ディスプレイ 50 は、第 3 段階として使用者にサンプルをサンプル口 12 に適用するように指示し、そして最終段階で使用者は測定順序を開始する。

【0026】「正しい」サンプル (すなわち、全血) が

適用されたことを感知するためにデバイスの適切な操作が重要である。すなわち計器は全血サンプル以外の何かが検出器42bにより検出される光に変化を生じるならば、測定を報告してはならない。そのような変化は、ストリップが動くこと、物体（例えば指）がサンプル口の近くに来ること、あるいは血清がサンプル口12に適用されても生じ得る。このような各々の出来事が誤りのある結果を生じる。この種の誤りを回避するために、本発明の好適な方法ではサンプル口12をLED 42aを用いて照射し、そして拡散して反射された（すなわち「散乱した」）光を、ストリップ10の平面に対して垂直に配置された検出器42bで測定することが関与する。全血サンプルがサンプル口12に適用される場合、42bにより検出されるシグナルは血液サンプル中の散乱のために急に増加し、そして次に赤血球細胞がコインのように積み重なる（連鎖形成）ので減少する。

【0027】図5では時間（ t ）の関数として、この急激な散乱光強度（ I ）の増加、続く減少を表す（これは血液サンプルの特徴である）- 曲線A。また曲線Bは、全血ではないサンプルの特徴を表す似ていない曲線である。

【0028】図4の（B）に表すように別の態様では、散乱光の代わりに透過光を測定する。この場合は、連鎖状体形成の減少は検出されるシグナルの急激な減少、次に増加を生じる（すなわち曲線Aの逆）。

【0029】検出器系42は、最初に全血用の図5に示すシグナルの型を要求するようにプログラムされ（曲線A、または場合によりその逆）、次に作動器48が袋14を開放してサンプルが通路16に入ることと可能とするようにプログラムされる。もちろんこれには、全血かどうかを最初に決定すること無しに単にサンプルを入れることに比べてデレイが必要である（好ましくは、少なくとも約5秒）。しかし袋14の開放におけるデレイは以下に記載する解釈には実質的に影響を及ぼさない。袋14の開放により、サンプルを測定領域18を通して停止接点22に引き出す通路16への吸引を生じる。LED 44aからの光は測定領域18を通して進み、そして検出器44bはサンプルが凝固する時にサンプルを透過した光をモニタリングする。多数の測定領域がある時、測定系44は各測定領域についてLED / 検出器対（44aおよび44bのような）を含む。時間の関数として透過光を分析することにより（以下に記載するように）、PT時間の算出が可能となり、これは計器ディスプレイ50上に表示される。好ましくはサンプル温度はヒーター46により約37℃に維持される。

【0030】別の態様では、袋14が任意の場合で開放されるが、被検体濃度 / 物理特性の測定は、サンプルのサインが検出器42に検出された時のみに確認される。サインが検出されない場合、使用者はディスプレイ50上にエラーシグナルを見る。

【0031】図6は典型的な「凝固サイン」曲線を表

し、ここでは検出器44bからの電流を時間の関数としてプロットする。血液は最初に測定領域中で44bにより時間1で検出される。点1と2との間の時間間隔Aで、血液が測定領域を満たす。その時間間隔中の電流の減少は、赤血球細胞により散乱される光によるものであり、そしてこれはヘマトクリットの測定に近似する。点2でサンプルが測定領域を満たし、そして静止すると、その運動は停止接点により停止される。次に連鎖状体形成が、点2と3の間の時間間隔でサンプルを通る光透過を増加させる。点3で、凝固の形成により連鎖状体形成が終了し、そしてサンプルを通る透過が最大に達する。PT時間は点1と3の間または2と3の間の間隔Bから算出することができる。その後、血液は液体から半 - 固体のゲル状態に変化し、対応して光透過が減少する。最大3と終点4との間の電流の減少Cは、サンプル中のフィブリノーゲンに相関する。

【0032】図2に表し、そして上に記載したデバイスは、好ましくは熱可塑性シート26および28を、両面に接着剤を有する熱可塑性中間層24に積層することにより形成される。図1に示す要素を形成する切り取りは、例えば層24、26および28をレーザーまたはダイにより切断することにより形成することができる。あるいはデバイスは成形プラスチックから形成することができる。好ましくはシート28の表面は親水性である。（フィルム9962、ミネソタ州、セント ポールの3Mから入手可能。）しかし表面は、サンプル流体が毛細管力無しでデバイスを満たすので、親水性である必要はない。すなわちシート26および28は未処理ポリエステルまたは当該技術分野で周知の他の熱可塑性シートでよい。同様に、重力は充填に関与しないので、デバイスは任意の方向で使うことができる。サンプルを漏出する可能性がある排出穴を有する毛細管で充填するデバイスとは異なり、本デバイスはサンプルが適用される前にサンプル口を通して排出され、これは計器に最初に挿入されるストリップの部分には開口が無く、混入の危険性が少ないことを意味する。

【0033】図7の（A）は本発明の方法を用いて使用するために適するデバイスの別の態様の平面図であり、ここでデバイスは通路16を袋14と連結するバイパス通路52を含む。バイパス通路の機能および操作は、図7の（B）、7の（C）および7の（D）を参照にして理解することができ、これはサンプルが測定のためにデバイス10に引き出される間の時間経過を表している。

【0034】図7の（B）は、袋14が圧縮されている間に、使用者がサンプルをストリップに適用した後の状態を表す。これは1滴以上の血液を適用することにより行うことができる。サンプルは計器がサンプルに全血を含んで成るかどうかを決定する間、そこに留まる。もし含んで成るならば、袋は減圧される。

【0035】図7の（C）は、袋が減圧された後の状態

を表す。入口通路16に生じる減圧は最初にサンプルを測定領域18に引き出す。サンプルが停止接点22に達した時、サンプルはサンプルを止めさせる背圧に出会い、そしてさらにサンプルをバイパス通路中に引き出すことを生じる。

【0036】図7の(D)は、読み取られる時の状態を表す。サンプルは測定領域18に静止している。またサンプルは通路16の幾らか、または全て(示すように)を満たす。

【0037】図8は、本発明の方法を用いて使用するた 10
めに適するデバイスの好適な態様を表す。これはバイパス通路152を含む多通路デバイスである。バイパス通路152は、このデバイスで上に記載した図7の(A)のデバイスにおけるバイパス通路52により提供されるものと類似の目的を果たす。測定領域118はトロンボプラスチンを含む。好ましくは測定領域218および318は対照、より好ましくは以下に記載する対照を含む。領域218はトロンボプラスチン、ウシ溶出物(bovine eluate)および組換え第VIIa因子を含む。組成物は、ワルファリンの 20
ような抗凝固剤の効果を拮抗することにより血液サンプルの凝固時間を標準化するように選択される。測定領域318はトロンボプラスチンおよびウシ溶出物のみを含み、抗凝固剤の効果を部分的に克服する。このように、3つの測定が1つのストリップでなされる。測定の主目的であるサンプルのPT時間は、領域118で測定される。しかしその測定は、領域218および318での測定が予め定めた範囲内の結果をもたらす時のみ確認される。このような対照測定のいずれか、または両方が範囲外ならば、再試験が指示される。延長された停止接点122が3つの全ての測定領域中の流れを止める。 30

【0038】

【実施例】以下の実施例は、本発明の方法を用いて使用するために適するデバイスを示すが、限定することを意図するものではない。

【0039】実施例1

本発明の方法に於いて使用に適するストリップは、2つの剥離ライナーの間に挟まれた両面接着テープ(RX 675 SLT、コネチカット州、ウィンドソルのスカパテープ 40
ス: Scapa Tapesから入手可能)を、積層および回転式ダイ-切断加工システムに通すことにより作成される。停止接点を除いて、図7に示すパターンは上部剥離ライナーおよびテープを通すが、底の剥離ライナーは通さずに切断され、これはテープかの切り取りと一緒に廃棄物として取り除かれる。親水性に処理されたポリエステルフィルム(3M9962、ミネソタ州、セントポールの3Mから入手可能)を、テープの暴露された底側に積層する。次に試薬(トロンボプラスチン、ニュージャージー州、ラリタンのオルト クリニカル ダイアグノスティック 50
ス: Ortho Clinical Diagnosticsから入手可能)を、ポリエステルフィルムの試薬領域(18)上に、オレゴン州、

コルバリンスのヒューレットパッカードからの印字ヘッド51612Aを使用してバブルジェット(登録商標)印刷によりプリントする。サンプル口は未処理ポリエステルフィルム(ペンシルベニア州、グレンロックのアドヘシブズ リサーチ:Adhesives Researchから入手可能)を切断し、そして見当を合わせて(剥離層を取り除いた後に)両面テープの上に積層する。次にダイは、3層のサンドイッチを通して停止接点を切断する。最後に、片面接着テープ(MSX4841、ミネソタ州、セントポールの3Mから入手可能)ストリップを、停止接点を封止するためにポリエステル層の外側から適用する。

【0040】実施例2

実施例1に記載した手順に類似する手順を、図8に示す種類のストリップを作成するために続ける。試薬は領域118P、218Pおよび318P上にそれぞれ、トロンボプラスチン; トロンボプラスチン、ウシ溶出物および組換え第VIIa因子; およびトロンボプラスチンおよびウシ溶出物のみをバブルジェット印刷する。ウシ溶出物(血漿のクエン酸バリウムによるウシ溶出物)は、バーモント州バーリントンのヘマトロジック テクノロジーズ(Haematologic Technologies)から入手可能であり; そして組換え第VIIa因子はコネチカット州、グリニッジのアメリカンダイアグノスティカ(American Diagnostica)から入手可能である。

【0041】この実施例のストリップを使用して全血液サンプルについて行った測定は、各測定領域について図6に示す型の曲線を生じる。対照に関してはこの曲線からのデータ(測定領域218Pおよび318P)を使用して、測定領域118Pについての曲線からのデータを定性する。その結果、PT時間は1つの測定領域を有するストリップを用いて行い得るものよりも容易に測定することができる。

【0042】本発明を完全に説明したが、当業者には多くの修飾および変更が本発明の精神および範囲を逸脱することなく成され得ることが明らかであろう。

【0043】本発明の主な態様および特徴は、次の通りである。

【0044】1. 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を開始する方法であって、a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして

e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間に散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る、上記方法。

【0045】2. 予め定めた時間が少なくとも約5秒である、上記1に記載の方法。

【0046】3. 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を確認する方法であって、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するためのサンプル口、(ii) 被検体濃度または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルから散乱する光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、

e) 被検体濃度または物理的特性を測定し、そして
f) その時間中に、散乱光が最初に急に増加し、そして減少する場合にのみ測定を確認し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を確認することを含んで成る、上記方法。

【0047】4. 生物学的流体の被検体濃度または物理特性の測定を開始する方法であって、

a) 流体診断用デバイス上に血液サンプルの被検体濃度または物理的特性を測定する計器を提供し、

b) 計器中に、(i) 生物学的流体のサンプルをデバイスに導入するための透明サンプル口、(ii) 被検体濃度*30

*または物理特性が測定される測定領域、(iii) 第1末端および第2末端を有し、第1末端においてサンプル口から測定領域への流路を提供するための通路、を含んで成るデバイスを挿入し、

c) 生物学的流体サンプルをサンプル口に適用し、

d) サンプル口を照らし、そしてサンプルを透過した光を予め定めた時間にわたりモニタリングし、そして

e) 被検体濃度または物理的特性を、予め定めた時間に光が最初に急に減少し、そして増加する場合にのみ測定し、これにより計器は生物学的流体が全血である場合にのみ測定を行うことを含んで成る、上記方法。

【0048】5. 予め定めた時間が少なくとも約5秒である、上記4に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明において使用するために適するデバイスの平面図である。

【図2】図1のデバイスは分解図である。

【図3】図1のデバイスの透視図である。

【図4】本発明の方法に使用するため適する計器の該略図(A)であり、図4の(A)の計器の要素の別の態様(B)を表す。

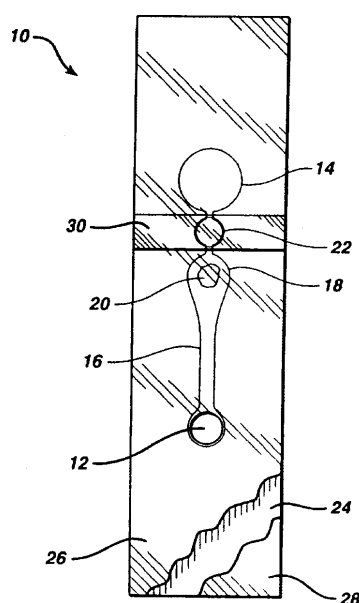
【図5】流体が全血であるか、またはないかを同定する曲線のグラフである。

【図6】図4の計器を使用してPT時間を決定するために使用するデータのグラフである。

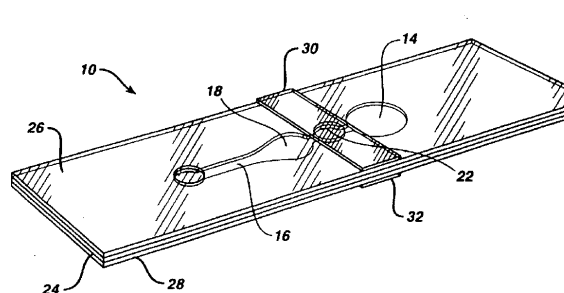
【図7】図1のデバイスの別の態様の平面図(A)であり、(B)、(C)および(D)はサンプルが図7の(A)のデバイスに適用される間の時間経過を表す。

【図8】多測定領域およびバイパス通路を含むデバイスの該略図である。

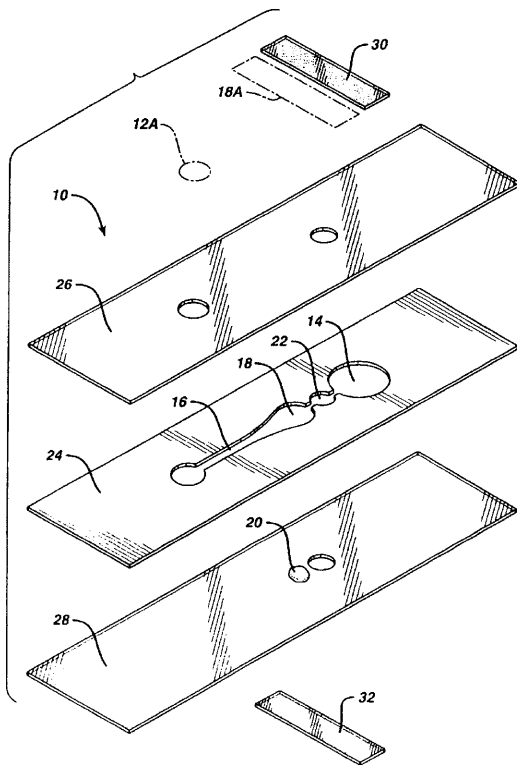
【図1】



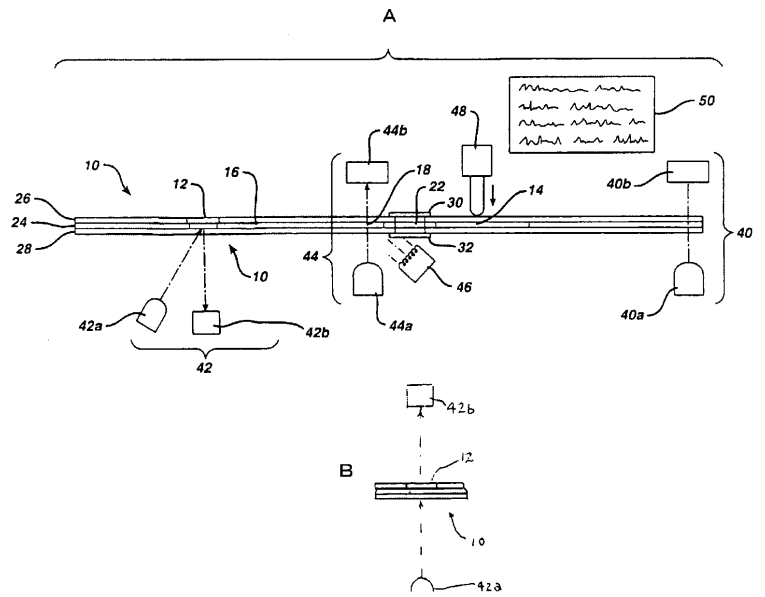
【図3】



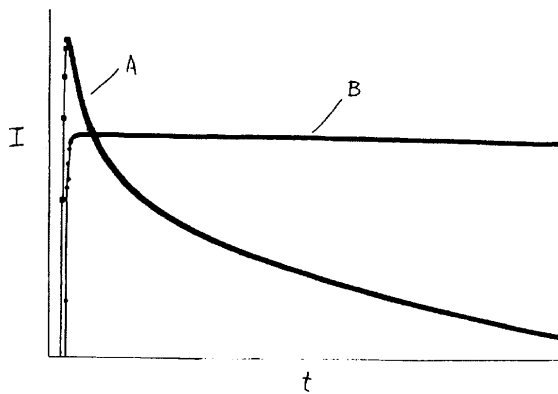
【図 2】



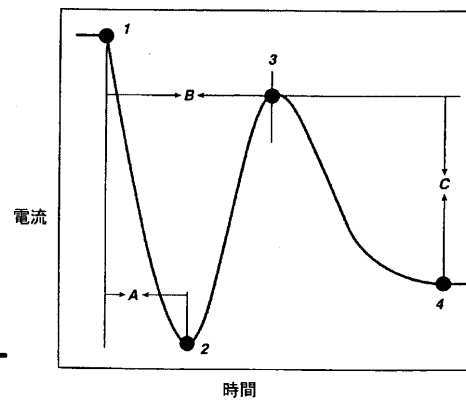
【図 4】



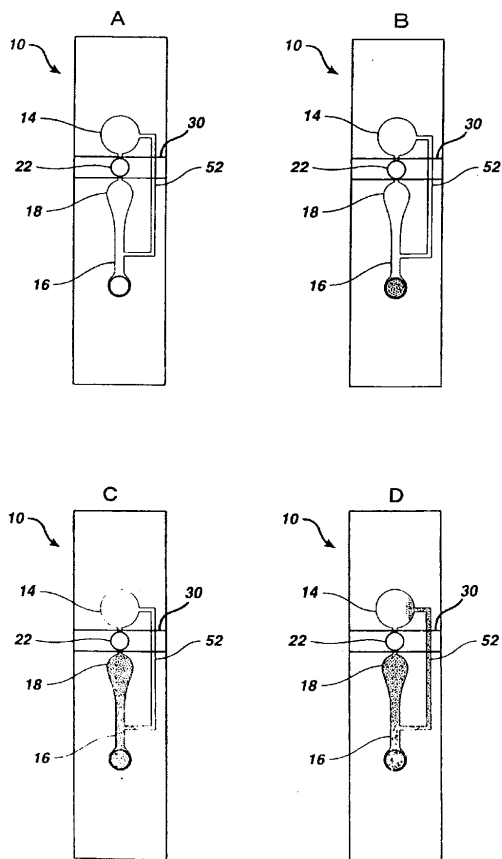
【図 5】



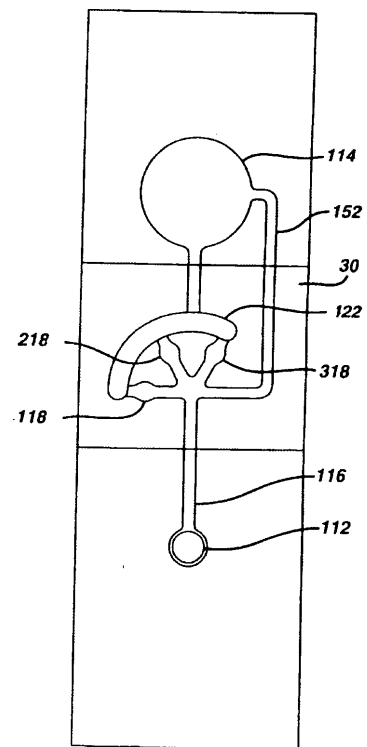
【図 6】



【図 7】



【図 8】



专利名称(译)	开始血液分析分析		
公开(公告)号	JP2001041957A	公开(公告)日	2001-02-16
申请号	JP2000153266	申请日	2000-05-24
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	生活中喜欢扬股份有限公司的Rete每次		
[标]发明人	ロバート・ジャスティス・シヤートル		
发明人	ロバート・ジャスティス・シヤートル		
IPC分类号	B01L3/00 G01N33/49 G01N33/53 G01N33/543 G01N33/558		
CPC分类号	B01L3/50273 B01L2200/0621 B01L2200/12 B01L2300/0681 B01L2300/0822 B01L2300/0825 B01L2300/0864 B01L2300/087 B01L2300/0887 B01L2400/0406 B01L2400/0481 B01L2400/0688 G01N33/4905 G01N33/5304 G01N33/54386 G01N33/558 G01N2333/7454 G01N2333/96447 Y10T436/10 Y10T436/117497		
FI分类号	G01N33/49.K		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA10 2G045/AA13 2G045/CA25 2G045/DA36 2G045/DA54 2G045/DA60 2G045/DA80 2G045/FA11 2G045/GC10 2G045/GC11 2G045/JA01 2G045/JA04		
优先权	09/354995 1999-07-16 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

通过光学签名，分析物浓度或全血，特别是凝固时间的特性A显著，流体医疗诊断设备，诸如第一全血样品只有在确认它被引入到设备后，测定它涉及提供如何使用。一合适的设备具有用于抽取样本进入样品端口的测定区域中的袋，另一端，用于将样品引入到一端。通过首先需要与设备可用于检测显著光学签名的仪器，样品被吸入到测量区域，只有当它是全血。在这种情况下，通道携带从样品端口到测量区域中的样品，并且在测量区域和气囊之间的止挡接触，样品流停止。仪，血液样品与在测量区域中的试剂（通常为光透射率）反应后测定的血液样本的物理性质。

