

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510007613.9

[51] Int. Cl.

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/01 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月26日

[11] 公开号 CN 1762302A

[22] 申请日 2005.2.6

[21] 申请号 200510007613.9

[30] 优先权

[32] 2004.10.19 [33] JP [31] 2004-304799

[71] 申请人 株式会社日立制作所

地址 日本东京都

[72] 发明人 赵玉京 金允玉 永田浩司 三卷弘

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司
代理人 张敬强

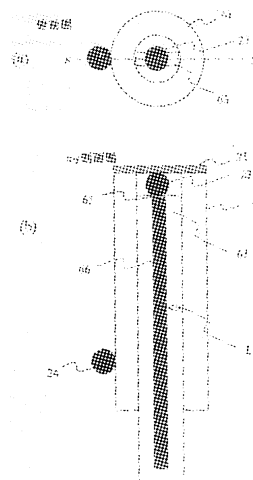
权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 19 页

[54] 发明名称

血糖值测定装置

[57] 摘要

本发明涉及基于温度测定以无侵袭方式进行血糖值测定的血糖值测定方法及装置。其主要采用如下方案：通过用血液中氧饱和度和血流量修正以温度测定方式得到的无侵袭式血糖值测定值谋求测定数据的稳定化；以圆筒形的本体(61)和在本体的内部空腔内沿长度方向而配置的板状支撑板(63)构成设在通过温度检测进行血流量测定的血流量测定部的热传导部件。第1温度检测器(23)固定在支撑板的端部并配置在本体的内部空腔中，第2温度检测器(24)固定设置在本体的外表面。



1. 一种血糖值测定装置，其特征在于，

具有：测定来自体表的多个温度、得到用于计算出与来自所述体表的散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息的热量测定部，得到与血液中氧量有关的信息的氧量测定部，存储与所述多个温度及所述血液中氧量分别对应的参数和血糖值的关系的存储部，将由所述热量测定部及所述氧量测定部输入的多个测定值分别转换成所述参数、并将所述参数应用于存储在所述存储部的所述关系中而计算血糖值的计算部，以及显示由所述计算部计算出的结果的显示部；

所述氧量测定部具有得到与血流量有关的信息的血流量测定部和得到血液中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度的光学测定部；

所述血流量测定部具有体表接触部、邻接所述体表接触部而设置的第1温度检测器、检测出离开所述体表接触部的位置的温度的第2温度检测器、以及连接所述体表接触部和所述第2温度检测器的热传导部件；

所述热传导部件包括圆筒形的本体和在所述本体的内部空腔内沿所述本体的长度方向而配置的板状支撑板，所述第1温度检测器以被固定在所述支撑板的端部、且在所述本体的内部空腔内不和所述本体接触的方式而配置，所述第2温度检测器被固定在所述本体的外表面。

2. 根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于，使所述板状支撑板在所述本体的内部空腔内与所述本体以机械方式接触并被固定。

3. 根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于，在所述板状支撑板上形成有金属箔的图案，所述第1温度检测器与所述图案电连接。

4. 根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述热传导部件的圆筒形的本体的端部被构成所述体表接触部的金属板堵塞，所述第1温度检测器与所述金属板接触。

5. 根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述支撑板的热传导率为 $1\text{W/m}\cdot\text{K}$ 或以下。

6. 一种血糖值测定装置，其特征在于，

具有：测定环境温度的环境温度测定器，接触体表的体表接触部，邻接所述体表接触部而设置的第 1 温度检测器，测定来自所述体表的辐射热的辐射热检测器，连接所述体表接触部而设置的热传导部件，邻接所述热传导部件并且设置在离开所述体表接触部的位置、检测出离开所述体表接触部的位置的温度的第 2 温度检测器，朝向所述体表接触部照射至少 2 个不同波长的光的光源，检测出所述光在所述体表反射而产生的反射光的光检测器，具有将所述第 1 温度检测器、所述第 2 温度检测器、所述环境温度测定器、所述辐射热检测器及所述光检测器各自的输出分别转换成参数的转换部和预先存储所述参数和血糖值的关系、并将所述参数应用于所述关系中计算出血糖值的处理部的计算部，以及显示由所述计算部输出的结果的显示部；

所述热传导部件包括圆筒形的本体和在所述本体的内部空腔内沿所述本体的长度方向而配置的板状支撑板，所述第 1 温度检测器以被固定在所述支撑板的端部、且在所述本体的内部空腔内不和所述本体接触的方式而配置，所述第 2 温度检测器被固定在所述本体的外表面。

7. 根据权利要求 6 所述的血糖值测定装置，其特征在于，使所述板状支撑板在所述本体的内部空腔内与所述主本体以机械方式接触并被固定。

8. 根据权利要求 6 所述的血糖值测定装置，其特征在于，在所述板状支撑板上形成有金属箔的图案，所述第 1 温度检测器和所述图案电连接。

9. 根据权利要求 6 所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述热传导部件的圆筒形的本体的端部被构成所述体表接触部的金属板堵塞，所述第 1 温度检测器与所述金属板接触。

10. 根据权利要求 6 所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述支撑板的热传导率为 $1\text{W/m} \cdot \text{K}$ 或以下。

11. 一种血糖值测定装置，其特征在于，

具有：测定环境温度的环境温度测定器，接触体表的体表接触部，邻接所述体表接触部而设置的第 1 温度检测器，测定来自所述体表的辐射热的辐射热检测器，连接所述体表接触部而设置的热传导部件，邻接所述热传导部件并且设置在离开所述体表接触部的位置、检测出离开所述体表接

触部的位置的温度的第 2 温度检测器，存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的存储部，具有将所述第 1 温度检测器、所述第 2 温度检测器、所述环境温度测定器及所述辐射热检测器的输出转换成多个参数的转换部和预先存储所述参数和血糖值的关系、并将所述参数应用于所述关系中计算出血糖值的处理部的计算部，以及显示由所述计算部输出的结果的显示部；

所述热传导部件包括圆筒形的本体和在所述本体的内部空腔内沿所述本体的长度方向而配置的板状支撑板，所述第 1 温度检测器以被固定在所述支撑板的端部、且在所述本体的内部空腔内不和所述本体接触的方式而配置，所述第 2 温度检测器被固定在本体的外表面。

12. 根据权利要求 11 所述的血糖值测定装置，其特征在于，使所述板状支撑板在所述本体的内部空腔内与所述本体以机械方式接触并被固定。

13. 根据权利要求 11 所述的血糖值测定装置，其特征在于，在所述板状支撑板上形成有金属箔的图案，所述第 1 温度检测器和所述图案电连接。

14. 根据权利要求 11 所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述热传导部件的圆筒形的本体的端部被构成所述体表接触部的金属板堵塞，所述第 1 温度检测器与所述金属板接触。

15. 根据权利要求 11 所述的血糖值测定装置，其特征在于，所述支撑板的热传导率为 $1\text{W/m}\cdot\text{K}$ 或以下。

血糖值测定装置

技术领域

本发明涉及无需采血即可测定生物体中葡萄糖浓度的无侵袭式血糖值测定方法及装置。

背景技术

Hilson 等人报道了向糖尿病患者静脉注射葡萄糖后，脸和舌头下面的温度变化（非专利文献 1）。Scott 等人对糖尿病患者和体温调节的问题进行了论述（非专利文献 2）。根据这些研究结果，Cho 等人提出了不用采血，通过测定温度求出血液中葡萄糖浓度的方法及装置（专利文献 1，2）。

另外，对于不用采血算出葡萄糖浓度正在进一步进行各种尝试。例如，提出如下方法，用 3 个波长的近红外光照射测定部位，检测出透光强度，同时检测出体温，求出吸光率的 2 次微分值的代表值，对应基于预先设定的基准温度产生的体温偏差修正上述代表值，求出与被修正的代表值相当的血糖浓度（专利文献 3）。还提供了在测定部位监测体温的同时进行加热或冷却，基于温度变化瞬间的光照射测定减光度，而后测定形成减光度温度依赖性原因的葡萄糖浓度装置（专利文献 4）。另外报道了取参照光和照射试样后透光的输出比，从输出比的对数和体温的 1 次式计算出葡萄糖浓度的装置（专利文献 5）。

[非专利文献 1] *Diabete & Metabolisme*, “Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics” by R.M. Hilson and T.D.R. Hockaday, 1982, 8, 15-19

[非专利文献 2] *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, “Diabetes mellitus and thermoregulation”, by A.R. Scott, T. Bennett, I.A. MacDonald, 1987, 65, 1365-1376

[专利文献 1] 美国专利第 5, 924, 996 号公报

[专利文献 2] 美国专利第 5, 795, 305 号公报

[专利文献 3]特开 2000-258343 号公报

[专利文献 4]特开平 10-33512 号公报

[专利文献 5]特开平 10-108857 号公报

发明内容

血液中的葡萄糖（血糖）在细胞内发生葡萄糖氧化反应，产生维持生物体必需的能量。特别是在基础代谢的状态，由于产生的能量大部分成为维持体温的热能，故可以预想到血液中的葡萄糖浓度和体温之间存在某种关系。但是，若考虑到生病引起的发烧，则很清楚体温也会由于血液中葡萄糖浓度以外的主要因素而产生变动。以往，提出了不用采血通过测定温度求出血液中葡萄糖浓度的方法，但很难说其具有足够的精度。

本发明的目的在提供一种不用采血而基于被检测者的温度数据来高精度地求出血液中葡萄糖浓度的方法及装置。

血糖由血管系统特别是毛细血管提供给全身的细胞。在人体内存在复杂的代谢路径，葡萄糖氧化实质上是血糖和氧反应生成水、二氧化碳和能量的反应。这里所说的氧是由血液供给细胞的氧，氧供给量由血液中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度和血流量决定。另一方面，葡萄糖氧化在体内产生的热量以对流、热辐射、传导等方式从体内散失。我们认为体温是由在体内的葡萄糖燃烧所产生的能量生成量即生热和散热的平衡决定的，从而构想了如下模型：

- (1) 生热量和散热量视为相等。
- (2) 生热量是血液中葡萄糖浓度和氧供给量的函数。
- (3) 氧供给量由血液中血红蛋白浓度、血液中血红蛋白氧饱和度和毛细血管中的血流量决定的。
- (4) 散热量主要是由热对流和热辐射决定的。

依据该模型，发现对体表进行热测定，同时测定与血液中氧浓度有关的参数及与血流量有关的参数，使用这些测定结果可以高精度地求出血糖值，从而完成本发明。作为实例之一，可以把人体的一部分例如指尖作为测定对象进行为求出上述参数的测定。与对流和辐射有关的参数可以通过对指尖进行热测定求得。与血液中血红蛋白浓度及血液中血红蛋白氧饱和度有关的参

数，可以依光谱学方法测定血液中的血红蛋白，并用结合氧的血红蛋白和不结合氧的血红蛋白比率求出。另外，对于与血液中血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度有关的参数，即使不特别地进行测定而采用预先存储的常数也不会对测定精度有太大损害。与血流量有关的参数可以通过测定从皮肤的热移动量而求出。

作为本发明的血糖值测定装置的一例，具有：测定来自体表的多个温度、得到用于计算出与来自体表的散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息的热量测定部；得到与血液中氧量有关的信息的氧量测定部；存储与多个温度及血液中氧量分别对应的参数和血糖值的关系的存储部；将由热量测定部及氧量测定部输入的多个测定值分别转换成上述参数、并将上述参数应用于存储在存储部的关系中计算血糖值的计算部；以及显示由计算部计算出的结果的显示部。氧量测定部具有得到与血流量有关的信息的血流量测定部和得到血液中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度的光学测定部；血流量测定部具有体表接触部、邻接体表接触部而设置的第1温度检测器、检测出离开体表接触部的位置的温度的第2温度检测器、以及连接体表接触部和第2温度检测器的热传导部件；热传导部件包括圆筒形的本体和在本体的内部空腔内沿本体的长度方向而配置的板状支撑板，第1温度检测器以被固定在支撑板的端部、且在本体的内部空腔内不和本体接触的方式而配置，第2温度检测器被固定在本体的外表面。

作为本发明的血糖值测定装置的另一例，具有：测定环境温度的环境温度测定器；接触体表的体表接触部；邻接体表接触部而设置的第1温度检测器；测定来自体表的辐射热的辐射热检测器；连接体表接触部而设置的热传导部件；邻接热传导部件并且设置在离开体表接触部的位置、检测出离开体表接触部的位置的温度的第2温度检测器；向体表接触部照射至少2个不同波长的光的光源；检测出光在体表反射而产生的反射光的光检测器；具有将第1温度检测器、第2温度检测器、环境温度测定器、辐射热检测器及光检测器各自的输出分别转换成参数的转换部和预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数应用于上述关系中计算出血糖值的处理部的计算部；以及显示由计算部输出的结果的显示部。热传导部件包括圆筒形的本体和在本体

的内部空腔内沿本体的长度方向而配置的板状支撑板，第1温度检测器以被固定在支撑板的端部、且在本体的内部空腔内不和本体接触的方式而配置，第2温度检测器被固定在本体的外表面。

作为本发明的血糖值测定装置的另一例，具有：测定环境温度的环境温度测定器；接触体表的体表接触部；邻接体表接触部而设置的第1温度检测器；测定来自体表的辐射热的辐射热检测器；连接体表接触部而设置的热传导部件；邻接热传导部件并且设置在离开体表接触部的位置、检测出离开体表接触部的位置的温度的第2温度检测器；存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的存储部；具有将第1温度检测器、第2温度检测器、环境温度测定器及辐射热检测器的输出转换成多个参数的转换部和预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数应用于上述关系中计算出血糖值的处理部的计算部；以及显示由计算部输出的结果的显示部。热传导部件包括圆筒形的本体和在本体的内部空腔内沿本体的长度方向而配置的板状支撑板，第1温度检测器以被固定在支撑板的端部、且在本体的内部空腔内不和本体接触的方式而配置，第2温度检测器被固定在本体的外表面。另外，在显示由计算部输出的结果时，可以显示计算得到的血糖值，也可以显示对应血糖值而得到的任意的信息。

根据本发明，能够在进行无侵袭式测定的同时以和以往的侵袭法同样的精度求出血糖值。

附图说明

- 图1是说明从体表向块部件的热移动的模式图；
- 图2是表示温度 T_1 和温度 T_2 的测定值的时间变化的图；
- 图3是温度 T_3 的时间变化的测定例；
- 图4是图示各种传感器的测定值和由其导出的参数的关系的说明图；
- 图5是本发明的无侵袭式血糖值测定装置的俯视图；
- 图6是表示装置的操作步骤的图；
- 图7是测定部的详细图；
- 图8是表示理想状态下的热移动的图；
- 图9是表示在偏离理想状态状态下的热移动的图；

图 10 是说明块部件的结构的图；

图 11 是说明块部件的效果的图；

图 12 是说明块部件的效果的图；

图 13 是说明块部件的效果的图；

图 14 是表示装置内的数据处理流程的概念图；

图 15 是本发明的葡萄糖浓度计算值和酶电极法的葡萄糖浓度测定值的绘制图；

图 16 是表示测定部的其他例的详细图；

图 17 是表示装置内的数据保管场所的概念图；

图 18 是本发明的葡萄糖浓度计算值和酶电极法的葡萄糖浓度测定值的绘制图；

图 19 是说明在温度传感器支撑板上的铜箔图案和块部件本体之间被交换的热量的距离 L_d 依存性的图。

符号说明

11…操作部；12…测定部；13…显示部；15…手指放置部；16…辐射温度传感器部的开口端；17…接触温度传感器部；18…光学传感器部；21…板；22…热传导部件；23…热敏电阻；24…热敏电阻；25…红外线透镜；26…红外线透过窗；27…热电检测器；28…热敏电阻；31, 32…光纤维；33, 34…光源；35…光电二极管；61…块部件本体；63…温度传感器支撑板；65…信号线；66…信号图案。

具体实施方式

下面，参照附图对本发明的实施方式进行说明。为了容易理解，在以下的图中对于相同的功能部分使用同样的符号进行说明。

首先，对前述模型的具体化进行说明。考虑散热量问题时，作为其主要因素的对流热传导与环境温度（室温）和体表温度之间的温度差有关，依斯蒂芬-玻耳兹曼定律，作为另一主要因素的辐射产生的散热量同体表温度的 4 次方成比例。从而可知道从人体的散热量与室温和体表温度有关。另一方面，作为与生热量有关的一个主要因素的氧供给量可表示为血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度和血流量的乘积。

这里，血红蛋白浓度可以通过携氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的摩尔吸光系数相等的波长（等吸光波长）的吸光率来测定。血红蛋白氧饱和度可通过测定上述等吸光波长的吸光率、以及携氧血红蛋白与脱氧血红蛋白的摩尔吸光系数的比率是已知的至少另外一种波长的吸光率并求解联立方程来测定。即，血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可以通过测定最少 2 个波长的吸光率得到。

剩下的是血流量。血流量可以通过各种方法测定，下面对其一种测定方法的例子进行说明。

图 1 是说明在具有某程度热容量的固体块部件与体表接触一定时间后离开时，从体表到块部件的热移动的模式图。块部件材质可以用塑料等树脂，例如氯乙烯。这里，着眼于块部件与体表接触部分的温度 T_1 的时间变化，以及在块部件上的离开体表的位置的温度 T_2 的时间变化。血流量可以主要通过跟踪温度 T_2 （在块部件上的在空间上离开体表的点的温度）的时间变化来推定。下面详细地进行说明。

块部件与体表接触前，块部件的 2 个点的温度 T_1 、 T_2 和室温 T_r 相等。当体表温度 T_s 比室温 T_r 高时，如果块部件和体表接触，温度 T_1 因从皮肤的热移动而迅速上升，并接近体表温度 T_s 。另一方面，由于块部件内传导块部件的热量从块部件表面放热，从而温度 T_2 比 T_1 上升衰减，并且稳定上升。温度 T_1 、 T_2 的时间变化依赖于从体表到块部件的热移动量。从体表到块部件的热移动量取决于在皮肤下流动的毛细血管中的血流量。要是把毛细血管看作热交换器的话，则从毛细血管到周围的细胞组织的传热系数可以作为血流量的函数被给出。因而，如果通过跟踪温度 T_1 、 T_2 的时间变化测定从体表到块部件的热移动量，就可以推定从毛细血管到细胞组织的热传导量，并可以由此推定血流量。因此，如果通过跟踪 T_1 、 T_2 随时间的变化测定从体表到块部件的热移动量，就可以推定从毛细血管到细胞组织的热传导量，并由此可以推定血流量。

图 2 是表示在块部件上与体表接触部分的温度 T_1 及离开体表接触位置的块部件上的位置的温度 T_2 的测定值随时间变化的图。块部件和体表接触时 T_1 测定值迅速上升，分离时缓慢下降。

图 3 表示用辐射温度检测器测定的温度 T_3 的测定值随时间变化。由于作为温度 T_3 是测定来自体表的辐射的温度，因此比其他传感器对温度变化反应敏感。由于辐射热以电磁波传播，可以在瞬间传达温度变化。因此，例如，如下面图 7 所示，如果将辐射温度检测器放置在靠近应检测来自体表的辐射热的块部件与体表接触的位置的话，就能够从温度 T_3 的变化检测出块部件与体表的接触开始时刻 t_{start} 及接触结束时刻 t_{end} 。例如，如图 3 所示设定温度阈值，将超过温度阈值时刻设定为接触开始时刻 t_{start} ，将从温度阈值开始下降时刻设定为接触结束时刻 t_{end} 。温度阈值设定为例如 32°C 等。

接着，用 S 型曲线，例如对数曲线来近似时刻 t_{start} 和时刻 t_{end} 之间的 T_1 测定值近似。对数曲线采用温度为 T 、时刻为 t 的下式表示。

[数式 1]

$$T = \frac{b}{1 + c \times \exp(-a \times t)} + d$$

可以通过采用非线性最小二乘法求得系数 a , b , c , d 来近似测定值。对求得的近似式，将 T 从时刻 t_{start} 到时刻 t_{end} 积分的值作为 S_1 。

同样，由 T_2 测定值算出积分值 S_2 。这时， $(S_1 - S_2)$ 越小，意味着从手指表面到 T_2 位置的热移动量越大。另外，手指接触时间 $t_{\text{CONT}} (=t_{\text{end}} - t_{\text{start}})$ 越长， $(S_1 - S_2)$ 越大。由此，将 a_5 作为比例系数，将 $a_5 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$ 作为表示血流量的参数 X_5 。

基于以上说明可知：用前述模型求出血液中葡萄糖浓度所必要的测定值为室温（环境温度）、体表温度、与体表接触的块部件的温度变化、来自体表的辐射的温度及最少 2 个波长的吸光率。

图 4 是图示各种传感器的测定值和由此导出的参数的关系的说明图。准备与体表接触的块部件，用在其 2 处设置的 2 个温度传感器测定 2 种温度 T_1 和 T_2 的时间变化。另外，测定体表的辐射温度 T_3 和室温 T_4 。以与血红蛋白的吸收有关的至少两种波长测定吸光率 A_1 、 A_2 。由温度 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 得到与血流量有关的参数。由温度 T_3 得到与辐射传热量有关的参数，由 T_3 和 T_4 得到与对流传热量有关的参数。另外，由吸光率 A_1 得到与血红蛋白浓度有关

的参数，由吸光率 A_1 和 A_2 得到与血红蛋白氧饱和度有关的参数。

接着，依据本发明的原理对实现无侵袭式血糖值测定的具体装置结构进行说明。

图 5 是本发明的无侵袭式血糖值测定装置的俯视图。关于该装置，作为体表使用指尖肚的皮肤，也可以使用其它体表。

在装置上面，设有操作部 11，放置作为测定对象的手指的测定部 12，显示测定结果、装置状态和测定值等的显示部 13。在操作部 11 上，配置有进行装置操作的 4 个按钮 11a~11d。在测定部 12 上，设有盖 14，打开盖 14（图表示开盖的状态），在手指放置导槽 36 上具有有椭圆形边缘的手指放置部 15。在手指放置部 15 上，有辐射温度传感器的开口端 16、接触温度传感器部 17 和光学传感器部 18。

图 6 表示装置的操作步骤。按操作部的按钮接通装置电源，在液晶显示器上就显示“预热”，装置内的电子电路被预热。同时，检测程序运行，自动检测电子电路。“预热”结束，在液晶显示部上就显示“请放置手指”。将手指放置在手指放置部，在液晶显示部就显示倒计时。当倒计时结束时，在液晶显示部上就显示“请移开手指”。将手指移开手指放置部，在液晶显示部上就显示“数据处理中”。然后，在液晶显示部上显示血糖值。这时，显示的血糖值连同日期·时间存储在内部通信卡(IC 卡)中。读取显示的血糖值后，按下操作部的按钮。装置在约 1 分钟后进入等待下次测定的在液晶显示部显示“请放置手指”的状态。

图 7 是表示测定部详细情况的图，(a) 是俯视图，(b) 是其 X-X 线的剖面图，(c) 是其 Y-Y 线的剖面图。

首先，对本发明的无侵袭血糖值测定装置的温度测定进行说明。在被检测部（指尖肚）接触的部分设置有热传导率高的材料，例如用金做的薄板 21，热连接到该板 21 上的比板 21 热传导率低材料，例如由聚氯乙烯形成的棒状的热传导部件 22 伸到装置内部。作为温度传感器，设有测定板 21 的温度并且相对于被检测部构成邻接的温度检测器的热敏电阻 23，以及测定仅仅离开板 21 一定距离的热传导部件部分的温度并且相对于被检测部构成间接的温度检测器的热敏电阻 24。在可以看到放置在手指放置部 15 的被检测部（指

尖肚)的装置内部位置设置有红外线透镜 25,在红外线透镜 25 的下方介由红外线透过窗 26 设置有热电检测器 27。另外,靠近热电检测器 27 设置有另一热敏电阻 28。

这样测定部的温度传感器部具有 4 个温度传感器,测定下面的 4 种温度。

- (1) 手指表面的温度(热敏电阻 23): T_1
- (2) 热传导部件的温度(热敏电阻 24): T_2
- (3) 手指的辐射温度(热电检测器 27): T_3
- (4) 室温(热敏电阻 28): T_4

如上所述,本发明的血糖值测定装置如图 1 及图 7 所示,为了推定血流量大小设有作为热传导部件的块部件(长度 $L(m)$ 、直径 $R(m)$ 、以及热特性:例如热传导率 $\lambda(J/s \cdot m \cdot k)$ 、热容量 $U(J/K)$:比热容量 $c_v(J/K \cdot kg) \times$ 块部件密度 $\rho(kg/m^3) \times$ 块部件体积 $V(m^3)$)。这是由于:使该热传导部件(以下称为块部件) 22 接触热源(例如手指表面),随后可以由块部件上产生的温度分布求出传导给块部件的热量。如图 7 所示,形成如下结构,即块部件 22 上设置有测量热源的溫度用的溫度检测器(热敏电阻) 23 和测量块部件 22 上产生的溫度分布用的溫度检测器(热敏电阻) 24。另外,为了减少块部件 22 和热源之间的接触热阻抗,在块部件 22 与热源的接触部分设置有用金等热传导率高的物质形成的金属板 21。进而,金属板 21 和块部件 22 通过低的热阻抗确实地热连接在一起。

为了使用具有如上所述的结构块部件 22 高精度地计算出溫度分布和热量,溫度传感器自身及其设置方法是重要的主要因素。为了高精度地计算出溫度分布和热量,针对被设置的溫度传感器要求:实质上质量为零,由此不会对热源向块部件的热流动产生影响。但是,这是理想状态,是不可能实现的。因而,如何由具有现实的大小、质量的实在的部件构筑接近理想状态的测定环境是决定测定精度的主要因素。更具体来说,需要控制向溫度传感器的热流动和来自溫度传感器的热流动来接近上述理想状态。

图 8 表示在理想状态下由热源向块部件的热流动。图 8 (a) 是热源 50 和块部件 22 接触以前的状态。块部件 22 与周围环境处于热平衡状态,在内部没有溫度分布。对于图 8 (b) 的状态,热源 50 和块部件 22 接触,由于来自

热源 50 的热传导在内部产生温度分布 54。此时通过热源 50 和块部件 22 的接触面的热量 51 流过块部件 22 的内部 (52)，被释放到块部件 22 外部 (53)。在图 8 (b) 中，作为被释放出的部分仅表示块部件下端部，但是温度分布遍及整个块部件表面。进而如图 8 (c) 所示，如果热源 50 和块部件 22 分离，由于热源和块部件的接触而蓄积在块部件内部的热量被释放到块部件外部，从而温度分布逐渐减少，最终达到图 8 (a) 的状态。在本发明的血糖值测定装置中，每次测定需要反复上述的热循环。另外，在使用上述说明的块部件的测定中，测定图 8 (b) 的状态及图 8 (c) 的状态下产生的温度分布 54 和热源 50 的表面温度。

图 9 表示在使用可以实现的部件而构成的情况下由热源向块部件的热流动。在此，理想状态与使用可以实现的部件而构成的情况的差异可举出温度传感器 T1 的热容量（比热容量、体积、密度）、温度传感器和块部件的热结合状态等。由于这些差异产生的问题说明如下。

图 9 (a) 是热源 50 和块部件 22 接触以前的状态。块部件 22 与周围环境处于热平衡状态，在内部没有温度分布。同样地，传感器 23、24 也与块部件 22 处于热平衡状态。对于图 9 (b) 的状态，块部件 22 和热源 50 块部件接触，由于来自热源 50 的热传导在内部产生温度分布 54。此时通过热源 50 和块部件 22 的接触面的热量 51 流过块部件 22 的内部 (52)，被释放到块部件 22 外部 (53)。此时，传感器 23、24 也被供给热量。通过该热量传感器 23、24 检测出各自被设置的部位的温度。进而如图 9 (c) 所示，如果热源 50 和块部件 22 分离，由于热源和块部件的接触而蓄积在块部件内部的热量被释放到块部件外部，从而温度分布逐渐减少，最终达到图 9 (a) 的状态。此时由传感器 23、24 也分别释放出热量。此时对由传感器 23 通过块部件 22 释放出的热量所引起的温度分布的影响成为问题。一般地传感器和块部件材料由于物理性能不同，从而蓄积的热量也不同。另外，考虑到释放出蓄积的热量的路径会产生大的接触热阻抗，因此释放时间等不同，在和热源分离后会产生与理想状态不同的温度分布。其结果是，测定精度降低，本发明的血糖值测定装置计算出的血糖值的精度降低。

为了降低由于如上所述的原因产生的误差、提高本发明的血糖值测定装

置的精度，本发明中上述块部件的结构（温度传感器的设置方法等）如下所述。

图 10 是表示本发明中使用的块部件的结构的一例的图。图 10 (a) 是从垂直于与热源接触的面（热源接触面）的方向观察块部件的结构的图。在此为了说明省略了金属板，但其是热源接触面上覆盖金属制造的板的结构。在该例中，块部件本体 61 是圆筒形并具有同心圆状的内部空腔。在其内部配置有测定与热源接触的接触面的温度用的温度传感器 23。进而，温度传感器 23 设置在温度传感器支撑板 63 上。在此，温度传感器 23 用粘结剂固定在温度传感器支撑板 63 上。另外，温度传感器支撑板 63 和块部件本体 61 的圆筒内壁以具有机械摩擦系数的状态而接触，并被固定在块部件本体 61 上。在此，对于温度传感器支撑板 63 和块部件本体 61 的圆筒内壁的接触及固定方法的例子，可举出在具有机械摩擦系数的状态下的接触，进而为了使固定结实也可以使用粘结剂。但是此时粘结的部分并非是机械接触部分的全体，而仅是在其一部分上进行，并且必须防止热传导率增大。

进而，温度传感器支撑板 63 和块部件本体 61 的圆筒内壁的接触是温度传感器支撑板 63 的四个角的线接触。另外，作为温度传感器支撑板 63 的材质可举出纸质酚、玻璃态环氧树脂等，其中优选热传导率低的材料。

图 10 (b) 是上述图 10 (a) 所示的线段 xy 的剖面图。而且，也图示了在图 10 (a) 中省略的金属板 21。如图所示，金属板 21 以覆盖热源接触面的方式设置在圆筒截面上。温度传感器 23 以接触该金属板 21 的方式而定位。在本实施例中温度传感器为热敏电阻。由于热敏电阻是利用依赖于温度的阻抗值变化，因此需要连接电信号线。因此，在温度传感器支撑板 63 上例如用铜箔形成传输检测出温度传感器 23 的阻抗值变化的信号用的信号图案 66。另外，来自温度传感器 23 的信号线 65 在信号图案 66 上进行配线。显然，在此虽以铜箔图案为例进行了说明，但是也可以用铝、金等形成信号图案。在图 10 (b) 中 24 是为测量块部件本体 61 的温度而设置的温度传感器。优选温度传感器 24 通过低的热阻抗接触块部件本体 61。例如可举出使用粘结剂等来增加接触面积而进行固定，或者形成温度传感器 24 的一部分被嵌入块部件本体 61 中的形式、进而并用粘结剂的方法等。

图 11、图 12、图 13 是说明将上述的块部件结构应用于包括上述说明的与热源接触·分离的测定循环的场合的效果的图。

图 11 表示与热源接触以前的状态，块部件与周围处于热平衡状态。图 12 表示热源与块部件接触以后的状态。来自热源的热量通过金属板流向测定作为块部件本体的圆筒与热源接触面的温度的传感器。该测定的目的是由圆筒块部件上产生的温度分布求出流入圆筒块部件的热量。因而，必须避免流入圆筒以外的热量对温度分布产生影响。这种情况下，流入该圆筒以外的热量是流入测定热源接触面的温度的传感器 23 的热量。在本实施例中，温度传感器位于温度传感器支撑板上，在温度传感器支撑板上形成有热传导率良好的铜箔图案 66。这样，流入测定热源接触面的温度的传感器 23 的热量除了蓄积在温度传感器 23 之外，还会传到铜箔图案 66 并释放到圆筒外部。此时，由于温度传感器支撑板 63 的材质的热传导率差、且温度传感器支撑板 63 和圆筒内壁的接触是具有热阻抗的机械接触，因此传导给温度传感器支撑板上的铜箔图案的热量并不会流入圆筒、或者由圆筒流入温度传感器支撑板。

由图 10 中所示的块部件本体 61 的内壁与信号图案 66 间的距离 L_d 和温度传感器支撑板的材质决定的热传导率是决定在上述温度传感器支撑板上的铜箔图案和块部件本体之间交换的热量的重要参数。图 19 是在温度传感器支撑板上的铜箔图案和块部件本体间的温度差为 0.05°C 时，对厚度（厚度为 $A(\text{m})$ ）相同的三种不同的基板材质说明在温度传感器支撑板上的铜箔图案和块部件本体之间交换的热量对块部件本体 61 的内壁和信号图案 66 间的距离 L_d 的依存性的图。作为基板材质举例如下：（1）纸质酚（FR1 热传导率为 $0.13\text{W/m}\cdot\text{K}$ ）、（2）玻璃态环氧树脂（FR4 热传导率为 $0.19\text{W/m}\cdot\text{K}$ ）、（3）氧化铝（ Al_2O_2 ）陶瓷（热传导率为 $10\text{W/m}\cdot\text{K}$ ）。传导的热量与热阻抗（热传导率和距离的乘积）成反比。例如针对各材质要是选择传导的热量减少至距离 $L_d \sim 0$ 时的十分之一左右的距离话，则不受传导的热量影响的高精度测定成为可能。作为基板材质要是选择（1）纸质酚（FR1）、（2）玻璃态环氧树脂（FR4），通过设置最大 0.9mm 的间隔可以防止不必要的热流量。

如以上所述，使用纸质酚、玻璃态环氧树脂等具有低的热传导率的基板材料，导体图案端部与块部件内壁的间隙小于等于 1mm 可以阻断不必要的热

流通量 (1/10), 但是使用氧化铝等具有高热传导率的基板材料, 为了阻断不必要的热流通量需要十几毫米。因而, 为了实现适用于本发明的热测定部的物理上的大小、阻断不必要的热流通量并可以进行高精度的测定, 考虑到以纸质酚、玻璃态环氧树脂等为代表的那样的材质的热传导率、以及存在于基板和块部件内壁的接触部的热阻抗, 基板材质的热传导率顶多为 $1 \text{ W/m} \cdot \text{K}$ 或以下。

对于该例的情况, 作为在本发明的热测量部的物理上的大小 (几个毫米) 范围内产生的温度差的例子虽假定为 0.05°C , 但预测的温度差至多为 0.1°C 左右。如果将在这样的温度差间的热流通量控制在 1/10 左右, 由于可以将本来应该测定的温度的误差最大值控制在 0.1°C 至大约 0.01°C 的 1/10, 因此不受传导的热量影响的高精度测定成为可能。

图 13 表示和热源分离后的状态。和热源分离后, 处于蓄积在块部件本体或者温度传感器中的热量被释放的过程。该情况也是蓄积在块部件本体的热量通过块部件本体、另外温度传感器通过形成在温度传感器支撑板上的热传导率良好的铜箔图案分别被释放出来, 彼此没有互相交叉。

如以上所述, 根据本发明可以形成接近理想状态的块部件, 提高测定精度。

接着, 对光学传感器部 18 进行说明。光学传感器部是为了求出氧供给量而测定必要的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的装置。要测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度, 需要测定最少 2 个波长下的吸光率, 图 7 (c) 表示用 2 个光源 33, 34 和 1 个检测器 35 进行 2 个波长测定的结构例子。

2 个光纤维 31, 32 的端部位于光学传感器部 18 中。光纤维 31 是光照射用的光纤维, 光纤维 32 是接受光用的光纤维。如图 7 (c) 所示, 光纤维 31 和成为支线的纤维 31a, 31b 相连, 在其末端设置有 2 个波长发光二极管 33, 34。在接受光用的光纤维 32 的末端设置有光电二极管 35。发光二极管 33 发射出波长 810nm 的光, 发光二极管 34 发射出波长 950nm 的光。波长 810nm 是携氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的摩尔吸光系数相等的等吸光波长, 波长 950nm 是携氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的摩尔吸光系数的差值大的波长。

2 个发光二极管 33, 34 分时地发光, 由发光二极管 33, 34 发出的光通

过光照射用光纤 31 照射到被检测者的手指上。照射到手指的光在手指的皮肤上反射，射入到接受光用光纤 32 中由光电二极管 35 检测出。照射到手指的光在手指的皮肤上反射时，一部分光通过皮肤侵入组织内部，由毛细血管中流动的血液中的血红蛋白所吸收。光电二极管 35 的测定数据为反射率 R ，吸光率用 $\log(1/R)$ 来近似地计算。通过波长 810nm 和波长 950nm 的光分别进行照射，分别测定 R 值，并且求出 $\log(1/R)$ ，由此来测定波长 810nm 的吸光率 A_1 和波长 950nm 的吸光率 A_2 。

假设脱氧血红蛋白浓度为 $[Hb]$ ，携氧血红蛋白浓度为 $[HbO_2]$ ，用下式表示吸光率 A_1 和吸光率 A_2 。

[数式 2]

$$\begin{aligned} A_1 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(810nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(810nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times A_{HbO_2}(810nm) \\ A_2 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(950nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(950nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times \left(\left(1 - \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \right) \times A_{Hb}(950nm) + \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times A_{HbO_2}(950nm) \right) \end{aligned}$$

$A_{Hb}(810nm)$ 和 $A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm)$ 和 $A_{HbO_2}(950nm)$ 分别为脱氧血红蛋白、携氧血红蛋白的摩尔吸光系数，在各波长下为已知。 a 为比例系数。可以从上式求出血红蛋白浓度 ($[Hb] + [HbO_2]$)、血红蛋白氧饱和度 $\{ [HbO_2] / ([Hb] + [HbO_2]) \}$ 如下。

[数式 3]

$$\begin{aligned} [Hb] + [HbO_2] &= \frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \\ \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} &= \frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \end{aligned}$$

另外，这里关于通过 2 个波长的吸光率测定对测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的例子进行了说明，但也可通过用 3 个或以上波长测定吸光率，来降低干扰成分的影响，提高测定精度。

图 14 是表示装置中的数据处理流程的概念图。在本例的装置中，有由热敏电阻 23、热敏电阻 24、热电检测器 27、热敏电阻 28 和光电二极管 35

组成的 5 个传感器。由于以光电二极管 35 测定波长 810nm 的吸光率和波长 950nm 的吸光率，故在装置中输入 6 种测定值。

5 种模拟信号分别经过 A1~A5 的放大器，由 AD1~AD5 的模数转换器进行数字转换。由进行数字转换后的值计算参数 x_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$)。具体地 x_i 表示如下 ($a_1 \sim a_5$ 是比例系数)。

[数式 4]

与热辐射成比例的参数

$$x_1 = a_1 \times (T_3)^4$$

与热对流成比例的参数

$$x_2 = a_2 \times (T_4 - T_3)$$

与血红蛋白浓度成比例的参数

$$x_3 = a_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right)$$

与血红蛋白氧饱和度成比例的参数

$$x_4 = a_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

与氧供给量成比例的参数

$$x_5 = a_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

接着，根据由实际的多数健康者及糖尿病患者的数据得到的参数 x_i 的平均值和标准偏差计算出标准化参数。通过下面的公式由各参数 x_i 计算标准化参数 X_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$)。

[数式 5]

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{SD(x_i)}$$

x_i : 参数

\bar{x}_i : 参数的平均值

$SD(x_i)$: 参数的标准偏差

取前述的 5 个标准化参数, 进行为进行最终显示的葡萄糖浓度的变换计算。处理计算中必要的程序储存在 ROM 中, 该 ROM 内置于装入装置中的微处理器中。另外, 处理计算中必要的储存区域由同样地安装在装置中的 RAM 来保证。计算处理的结果显示在液晶显示器上。

在 ROM 中存储了作为处理计算时必要的程序组成要素、特别是为求出葡萄糖浓度 C 所必要的函数。该函数定义如下。首先, C 用下面的式 (1) 表示。 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 预先由多个测定数据决定。求 a_i 的步骤如下。

- (1) 建立表示标准化参数和葡萄糖浓度 C 的关系的多重回归式。
- (2) 由通过最小二乘法得到的式子求出和标准化参数有关的标准方程式 (联立方程式)。
- (3) 由标准方程式求出系数 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 的值, 代入多重回归式中。

首先, 建立表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数 X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 关系的下面的回归式 (1)。

[数式 6]

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ &= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \cdots \cdots (1) \end{aligned}$$

接着, 为了求出与酶电极法的葡萄糖浓度测定值 C_i 的误差最小的多重回归式, 采用最小二乘法。假设残差的平方和为 D, 由 D 可用下式 (2) 表示。

[数式 7]

$$\begin{aligned} D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\ &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \cdots \cdots (2) \end{aligned}$$

由于将式 (2) 对 a_0, a_1, \dots, a_5 偏微分并使其等于零时, 残差的平方和 D 最小, 从而得到下式 (3)。

[数式 8]

$$\begin{aligned}\frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_4} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_5} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3)\end{aligned}$$

假设 $C, X_1 \sim X_5$ 的平均值各自为 $C_{\text{mean}}, X_{1\text{mean}} \sim X_{5\text{mean}}$, 由于 $X_{i\text{mean}}=0 (i=1 \sim 5)$, 由式 (1) 得到式 (4)。

[数式 9]

$$\begin{aligned}a_0 &= C_{\text{mean}} - a_1 X_{1\text{mean}} - a_2 X_{2\text{mean}} - a_3 X_{3\text{mean}} - a_4 X_{4\text{mean}} - a_5 X_{5\text{mean}} \\ &= C_{\text{mean}} \quad \dots\dots(4)\end{aligned}$$

另外, 标准化参数之间的变动·共变用式 (5) 表示, 标准化参数 $X_i (i=1 \sim 5)$ 和 C 的共变用式 (6) 表示。

[数式 10]

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(X_{kj} - X_{j\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(C_k - C_{\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{\text{mean}}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(6)$$

把式 (4) (5) (6) 代入式 (3) 并进行整理, 得到联立方程式 (标准方程式) (7), 通过解该方程求出 $a_1 \sim a_5$ 。

[数式 11]

$$\begin{aligned}a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} + a_4 S_{14} + a_5 S_{15} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} + a_4 S_{24} + a_5 S_{25} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} + a_4 S_{34} + a_5 S_{35} &= S_{3C} \\ a_1 S_{41} + a_2 S_{42} + a_3 S_{43} + a_4 S_{44} + a_5 S_{45} &= S_{4C} \\ a_1 S_{51} + a_2 S_{52} + a_3 S_{53} + a_4 S_{54} + a_5 S_{55} &= S_{5C} \quad \dots\dots(7)\end{aligned}$$

用式(4)求出常数项 a_0 。以上求得的 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 在装置制造时被存储在 ROM 中。在利用装置作实际测定中, 通过把由测定值求出的标准化参数 $X_1 \sim X_5$ 代入回归式(1)中, 计算出葡萄糖浓度 C 。

下面给出葡萄糖浓度计算过程的具体例子。预先由对健康者及糖尿病患者测定的多个数据确定回归式(1)的系数, 把下面的葡萄糖浓度的计算式存储在微处理器的 ROM 中。

[数式 12]

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

$X_1 \sim X_5$ 是对参数 $x_1 \sim x_5$ 标准化后的参数。假定参数的分布是标准分布, 标准化参数的 95% 取从 -2 到 2 之间的值。

以健康者的测定值作为一个例子, 把标准化参数 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ 代入上述的式子中, 得到 $C = 96 \text{mg/dl}$ 。另外, 以糖尿病患者的测定值作为一个例子, 把标准化参数 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ 代入上述的式子中, 得到 $C = 213 \text{mg/dl}$ 。

下面对以往的测定方法, 即使通过采血得到的血液和试剂反应、测定由该反应产生的电子量, 从而测定血糖值的酶电极法的测定结果和本发明的一个实施例的测定结果进行陈述。以健康者的测定值作为一个例子, 在酶电极法的葡萄糖浓度为 89mg/dl 时, 把同时刻通过本发明方法测定得到的标准化参数 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ 代入上述的式子中, 得到 $C = 96 \text{mg/dl}$ 。另外, 以糖尿病患者的测定值作为一个例子, 在酶电极法的葡萄糖浓度为 238mg/dl 时, 把同时刻通过本发明方法测定得到的标准化参数 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ 代入上述的式子中, 得到 $C = 213 \text{mg/dl}$ 。由上述的结果可以证实, 用本发明方法可以高精度地求出葡萄糖浓度。

图 15 是以纵轴为本发明方法的葡萄糖浓度的计算值, 横轴为酶电极法的葡萄糖浓度的测定值, 针对多个患者绘制各自的测定值的图。通过按照本发明方法测定氧供给量·血流量可以得到良好的相关性(相关系数=0.9324)。

在上述的实施例中, 与血液中血红蛋白浓度及血液中血红蛋白氧饱和度

有关的参数通过以光谱学方法测定血液中的血红蛋白而求得。可是，由于血红蛋白浓度对于无贫血、出血及红血球增加症等症状的人是稳定的，而且，血红蛋白浓度对于男性为 13~18g/dL、女性为 12~17g/dL 是正常值，从血红蛋白浓度正常值的变化幅度范围为 5~6%，在上述的血糖值计算式中与血流量有关的项的加权比其他项小，因此，即使作为常数处理也不会太大地损害精度。同样，关于血红蛋白氧饱和度，若在大气压下呼吸空气、处于安静、放松的状态下，其稳定在 97~98%，因此，也可以作为常数处理。因而，血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可以作为常数处理，氧供给量可以由血红蛋白浓度常数、血红蛋白氧饱和度常数和血流量的乘积求出。

通过将血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可以作为常数处理，对于用于血糖值测定的传感器结构，可以去除光学传感器等而加以简化。另外，通过省去光学测定的时间及光学测定结果处理的时间，可以实现血糖值测定的一系列快速化。

另外，由于血红蛋白氧饱和度特别是安静时形成稳定的值，如果把血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度作为常数处理，特别是在安静时的血糖值测定中可以提高测定精度，并且可以实现血糖值测定的一系列快速化。在此，所谓安静时是指在坐在椅子上或躺着身体几乎不活动的状态下，经过了 5 分钟左右的时候。

下面，对将血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度作为常数处理的实施例进行说明。本实施例除了将血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度作为常数处理以外，由于和上述实施例同样，在此主要对和上述实施例不同的地方进行说明。

本实施例不测定图 4 中血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，而将其作为常数处理。因而，如图 16 所示，本实施例的测定部做成从图 7 所示的上述实施例的测定部去除光源 33、34，光电二极管 35 及光纤 31、32 的结构。在本实施例中使用的参数是与热辐射成比例的参数 x_1 、与热对流成比例的参数 x_2 及与氧供给量成比例的参数 x_3 （以下，与氧供给量成比例的参数表示为 x_3 ），由这些参数如上述计算出标准化参数，根据该 3 个标准化参数 X_i ($i=1, 2, 3$) 计算葡萄糖浓度。在数据处理中，可以省略上述实施例中必需的“由光学测量数据到标准化参数的转换处理”（参照图 14）。

图 17 是表示本实施例装置的功能块部件图的图。该装置由电池 41 驱动。用由温度传感器构成的传感器部 43 测定的信号进入和各信号对应而设置的模数转换器 44（模数转换器 AD1~AD4）并转换成数字信号。作为微处理器 45 的外围电路，具有模数转换器 AD1~AD4、液晶显示器 13、RAM42，它们通过各总线 46 被微处理器 45 所访问。另外，按钮 11a~11d 分别和微处理器 45 连接。微处理器 45 内部装有存储了软件的 ROM。另外，微处理器 45 可以通过按压按钮 11a~11d 接受来自外部的指令。

装在微处理器 45 内的 ROM47 存储计算处理中必要的程序。即，具有运算部的功能。微处理器 45 内部还装有存储血红蛋白浓度的常数的血红蛋白浓度常数存储部 48、存储血红蛋白氧饱和度的常数的血红蛋白氧饱和度常数存储部 49。计算程序在手指的测定结束后，从血红蛋白浓度常数存储部 48 和血红蛋白氧饱和度常数存储部 49 找出最佳常数进行计算。另外，在计算处理中必要的存储区域同样由装入装置中的 RAM42 确保。计算处理的结果显示在液晶显示部上。

在 ROM 中存入了作为处理计算时必要的程序组成要素，特别是为求出葡萄糖浓度 C 所必要的函数。该函数如下确定。首先，C 用下面的式（8）表示。 a_i ($i=0, 1, 2, 3$) 预先由多个测定数据确定。求 a_i 的步骤如下。

- (1) 建立表示标准化参数和葡萄糖浓度 C 的关系的多重回归式。
- (2) 由通过最小二乘法得到的式子求出和标准化参数有关的标准方程式（联立方程式）。
- (3) 由标准方程式求出系数 a_i ($i=0, 1, 2, 3$) 的值，代入多重回归式中。

首先，建立表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数 X_1, X_2, X_3 之关系的下面的回归式（8）。

[数式 13]

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3) \\ &= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 \quad \dots(8) \end{aligned}$$

接着，为了求出与酶电极法的葡萄糖浓度值 C_i 的误差最小的多重回归式，采用最小二乘法。假设残差的平方和为 D，D 用下式（9）表示。

[数式 14]

$$\begin{aligned}
 D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}))^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\}^2 \quad \dots\dots(9)
 \end{aligned}$$

由于将式 (9) 对 $a_0 \sim a_3$ 偏微分并使其等于零时, 残差的平方和 D 最小, 从而得到下式 (10)。

[数式 15]

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \quad \dots\dots(10)
 \end{aligned}$$

假设 $C, X_1 \sim X_3$ 的平均值各自为 $C_{\text{mean}}, X_{1\text{mean}} \sim X_{3\text{mean}}$, 由于 $X_{i\text{mean}} = 0 (i=1 \sim 3)$, 由式 (8) 得到式 (11)。

[数式 16]

$$\begin{aligned}
 a_0 &= C_{\text{mean}} - a_1 X_{1\text{mean}} - a_2 X_{2\text{mean}} - a_3 X_{3\text{mean}} \\
 &= C_{\text{mean}} \quad \dots\dots(11)
 \end{aligned}$$

另外, 标准化参数之间的变动·共变用式 (12) 表示, 标准化参数 $X_i (i=1 \sim 3)$ 和 C 的共变用式 (13) 表示。

[数式 17]

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(X_{kj} - X_{j\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(12)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(C_k - C_{\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki}(C_k - C_{\text{mean}}) \quad (i = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(13)$$

把式(11)(12)(13)代入式(10)并进行整理,得到联立方程式(标准方程式)(14),通过解该方程求出 $a_1 \sim a_3$ 。

[数式 18]

$$\begin{aligned} a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} &= S_{3C} \quad \dots\dots(14) \end{aligned}$$

用式(11)求出常数项 a_0 。以上求得的 a_i ($i=0, 1, 2, 3$)在装置制造时被存储在ROM中。在利用装置进行实际测定中,通过把由测定值求出的标准化参数 $X_1 \sim X_3$ 代入回归式(8)中,便可计算出葡萄糖浓度 C 。

下面表示葡萄糖浓度计算过程的具体例。预先由对健康者及糖尿病患者测定的多个数据确定回归式(8)的系数,把下面的葡萄糖浓度的计算式存储在微处理器的ROM中。

[数式 19]

$$C = 101.7 + 25.8 \times X_1 - 23.2 \times X_2 - 12.9 \times X_3$$

$X_1 \sim X_3$ 是对参数 $x_1 \sim x_3$ 标准化后所得的参数。假定参数的分布是标准分布,标准化参数的95%取从-2到+2之间的值。

以健康者的测定值作为一个例子,把标准化参数 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ 代入上述的式子中,得到 $C = 101\text{mg/dl}$ 。另外,以糖尿病患者的测定值作为一个例子,把标准化参数 $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$ 代入上述的式子中,得到 $C = 181\text{mg/dl}$ 。另外,在上式中血红蛋白浓度定为常数 15g/dl ,血红蛋白氧饱和度定为常数97%。

下面对以往的测定方法,即使通过采血得到的血液和试剂反应、测定由该反应产生的电子量,从而测定血糖值的酶电极法的测定结果和本发明的一个实施例的测定结果进行陈述。以健康者的测定值作为一个例子,在酶电极法的葡萄糖浓度为 93mg/dl 时,把同时刻通过本发明方法测定得到的标准化参数 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ 代入上述的式子中,得到 $C = 101\text{mg/dl}$ 。另外,以糖尿病患者的测定值作为一个例子,在酶电极法的葡萄糖浓度为

208mg/dl 时, 把同时刻通过本发明方法测定得到的标准化参数 $X_1=+1.35$ 、 $X_2=-1.22$ 、 $X_3=-1.24$ 代入上述的式子中, 得到 $C=181\text{mg/dl}$ 。该计算结果显示有约 13 % 的误差, 但由于一般地血糖测定的装置通常被作为容许 15~20 % 的误差的装置而使用, 因此该水平的精度可以认为是足够的。由上述的结果可以证实, 通过本发明方法可以高精度地求出葡萄糖浓度。

图 18 是以纵轴为本发明方法的葡萄糖浓度的计算值, 横轴为酶电极法的葡萄糖浓度的测定值, 针对多个患者绘制各自的测定值的图。通过按照本发明方法测定可以得到良好的相关性 (相关系数=0.8932)。

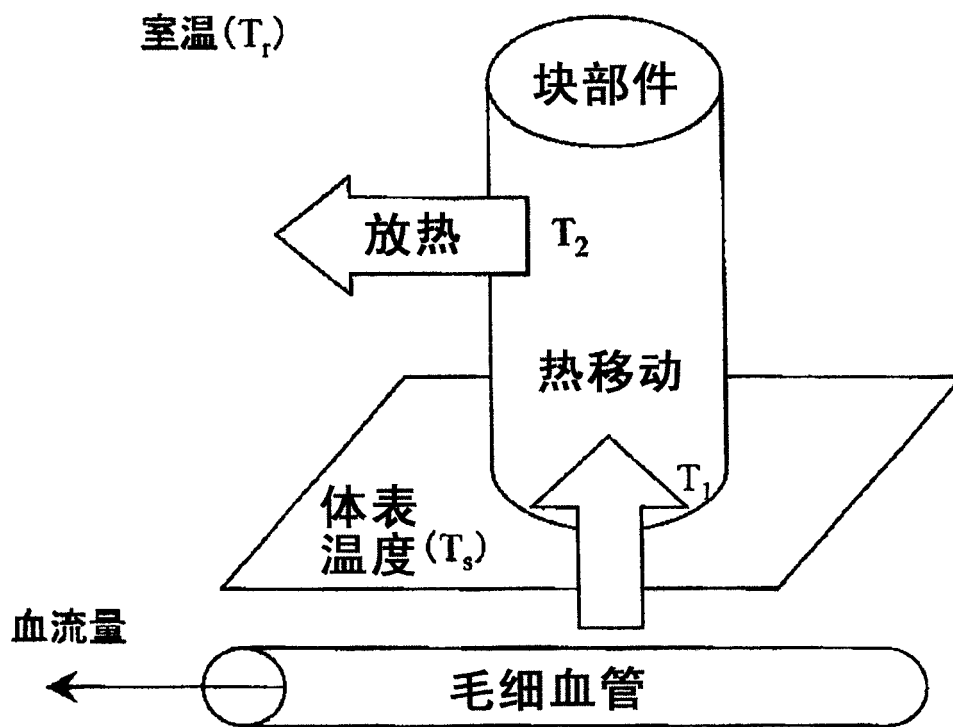


图 1

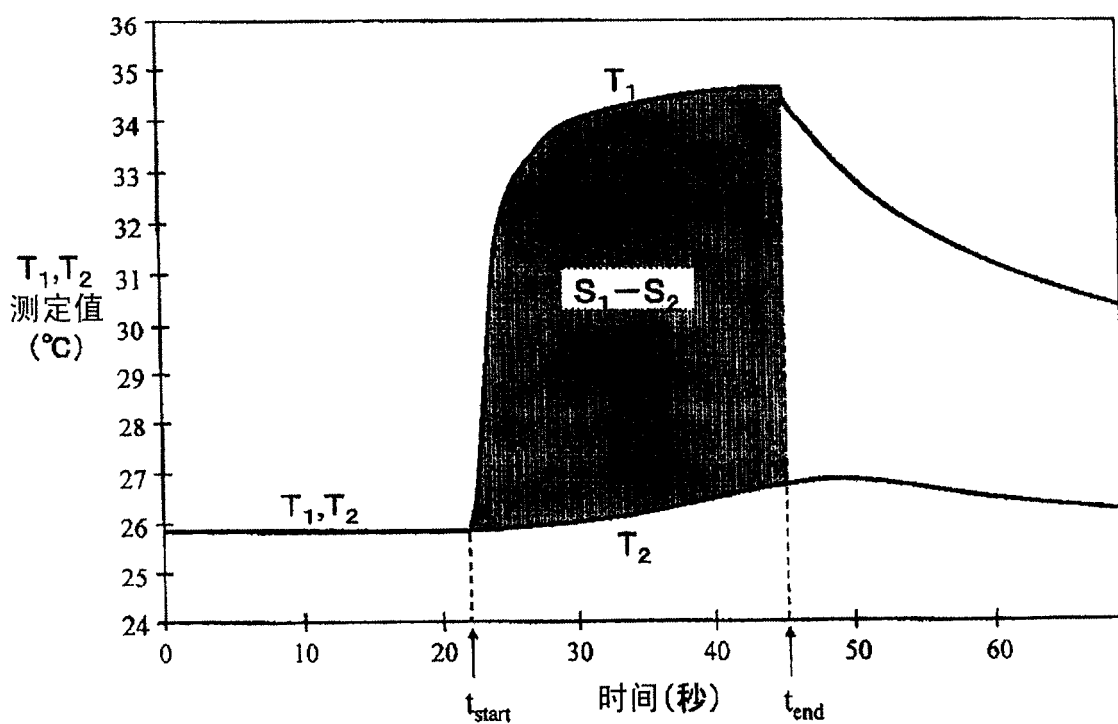


图 2

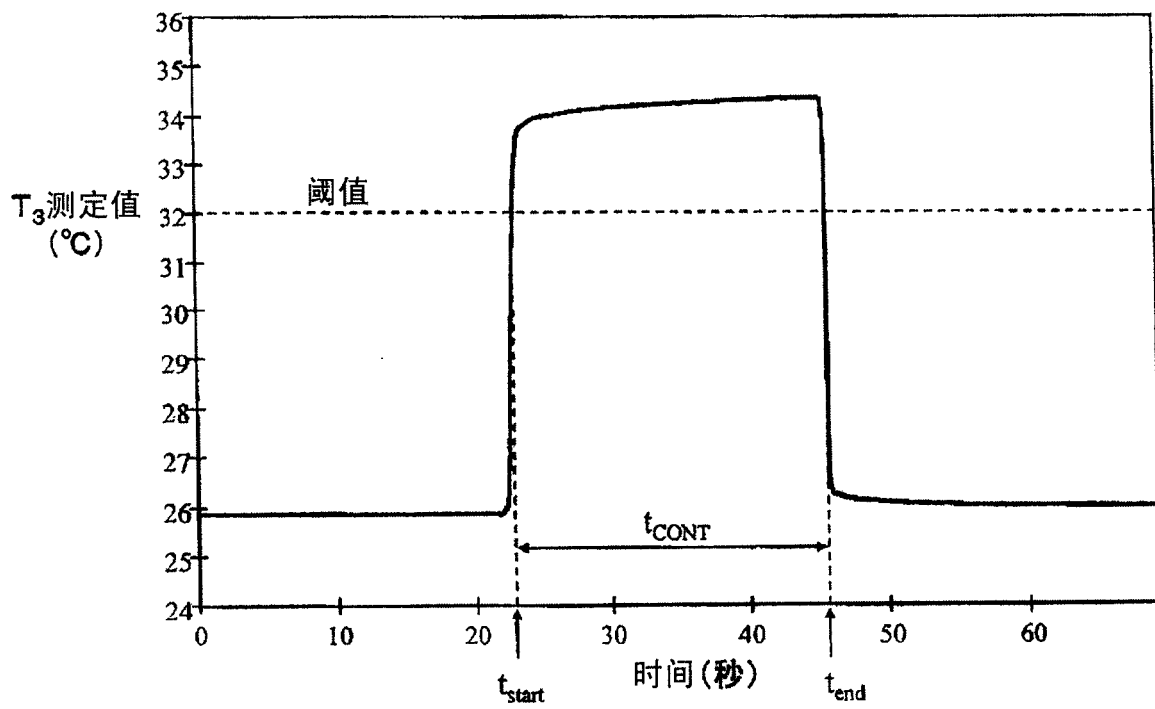


图 3

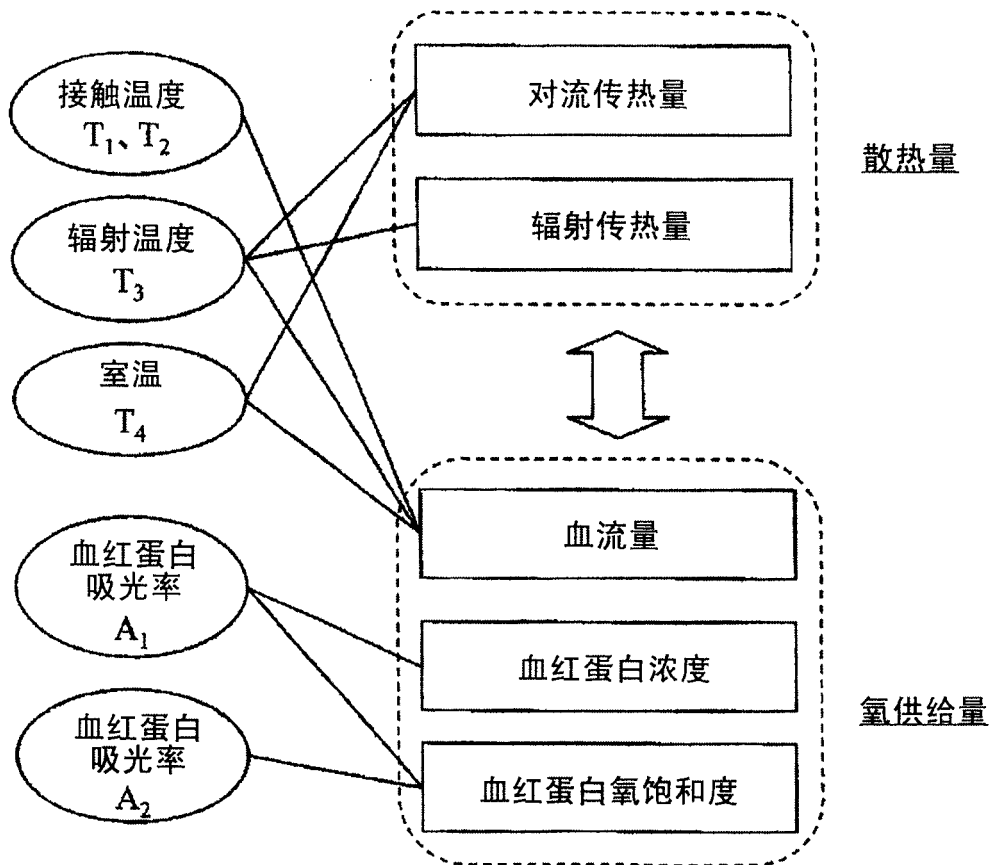


图 4

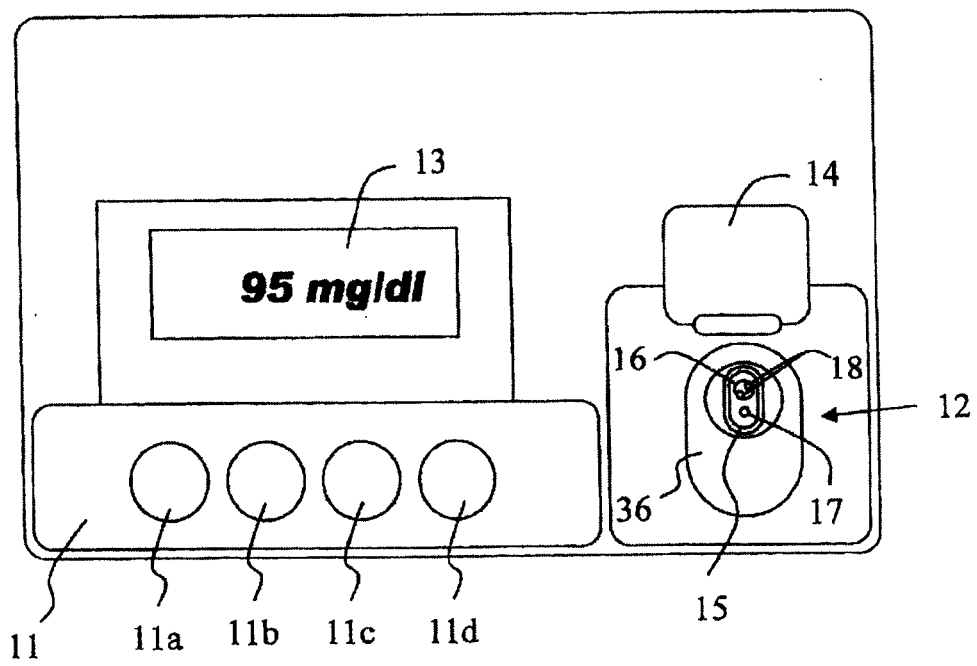


图 5

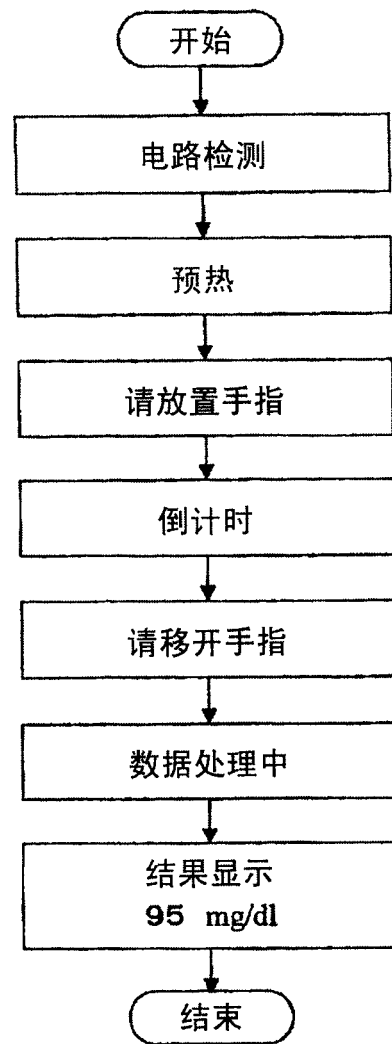


图 6

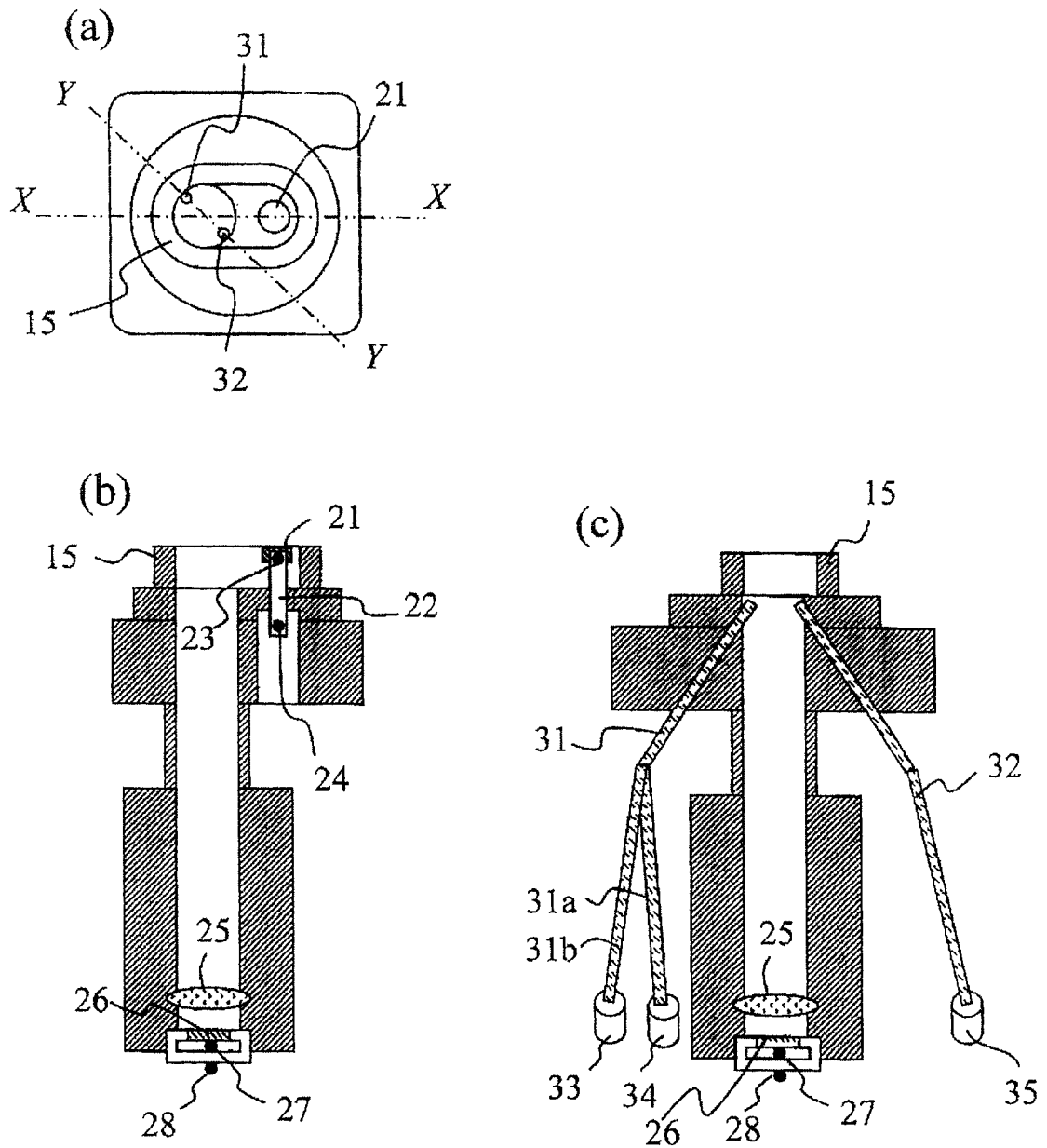


图 7

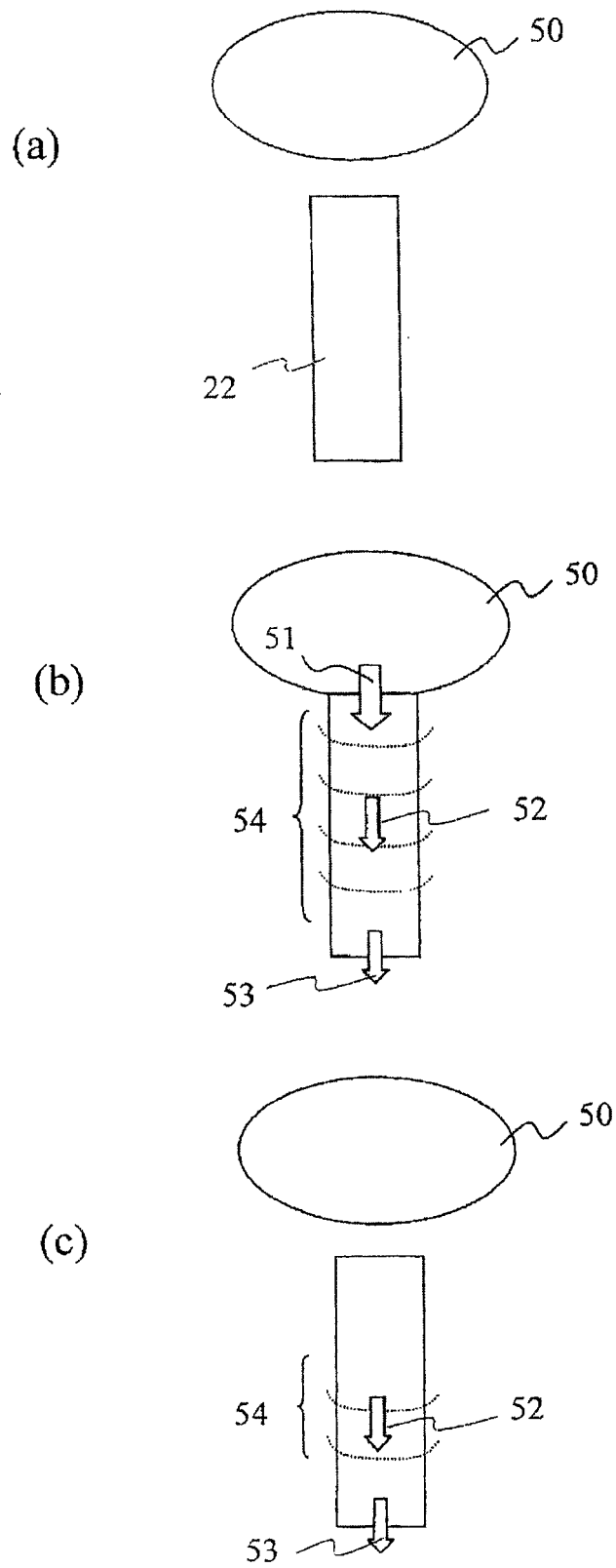


图 8

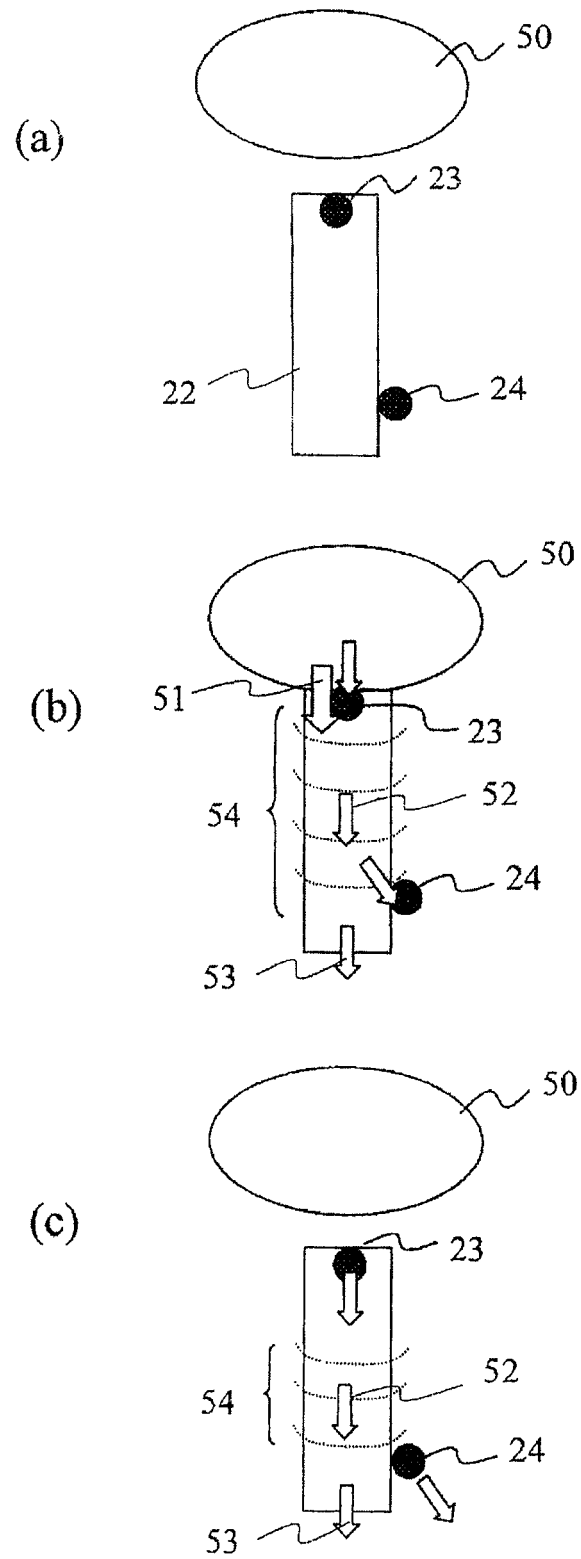


图 9

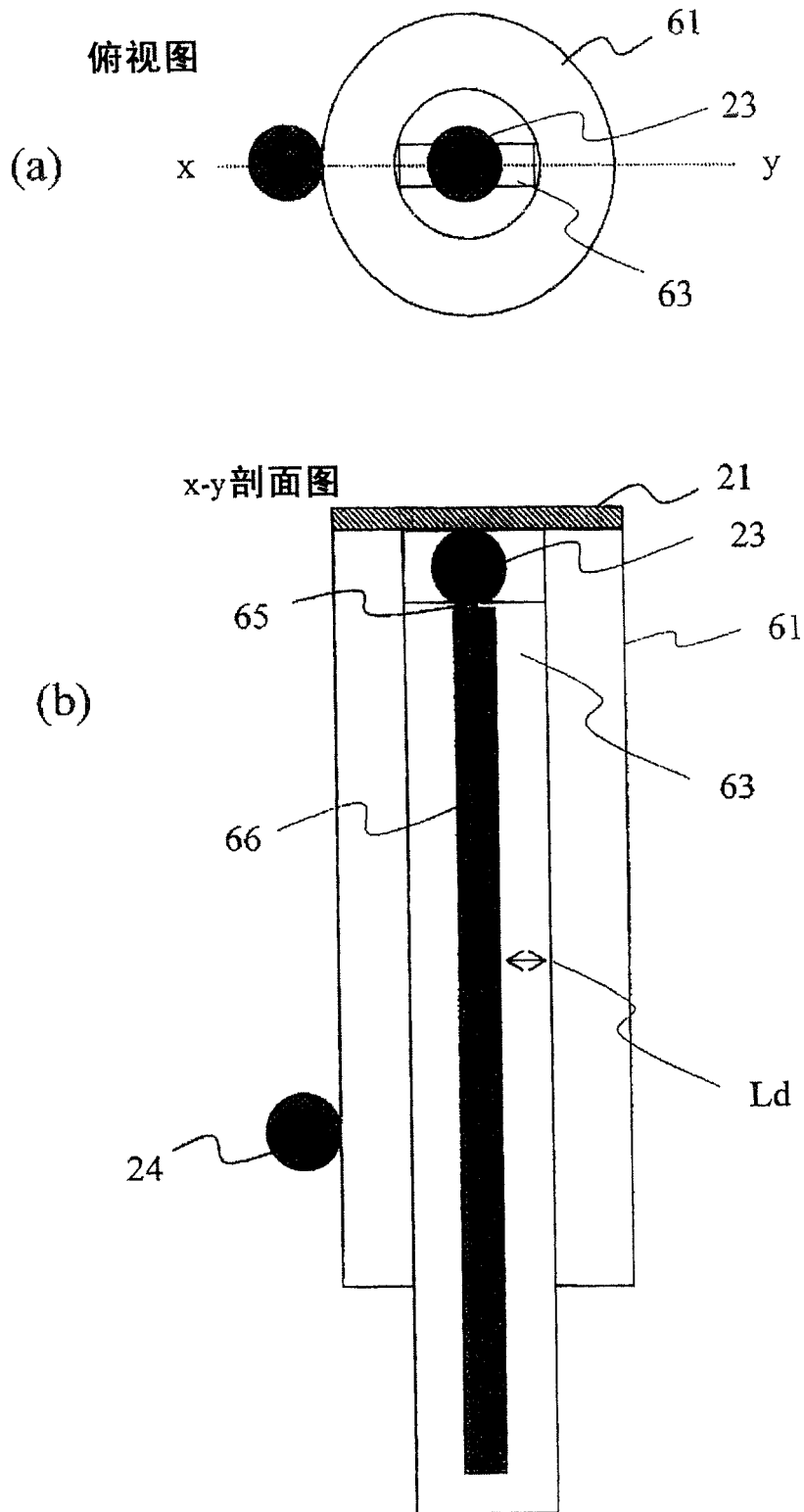


图 10

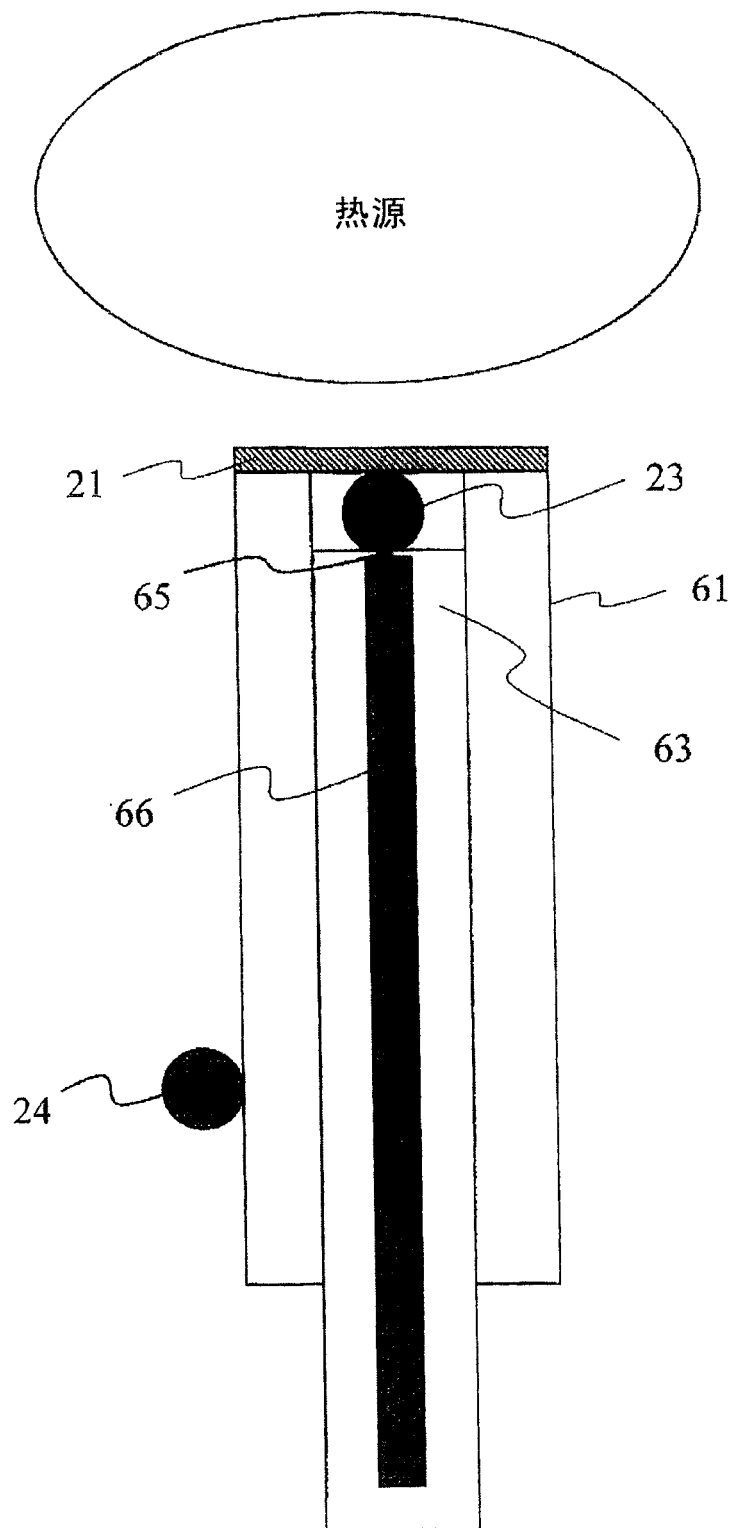


图 11

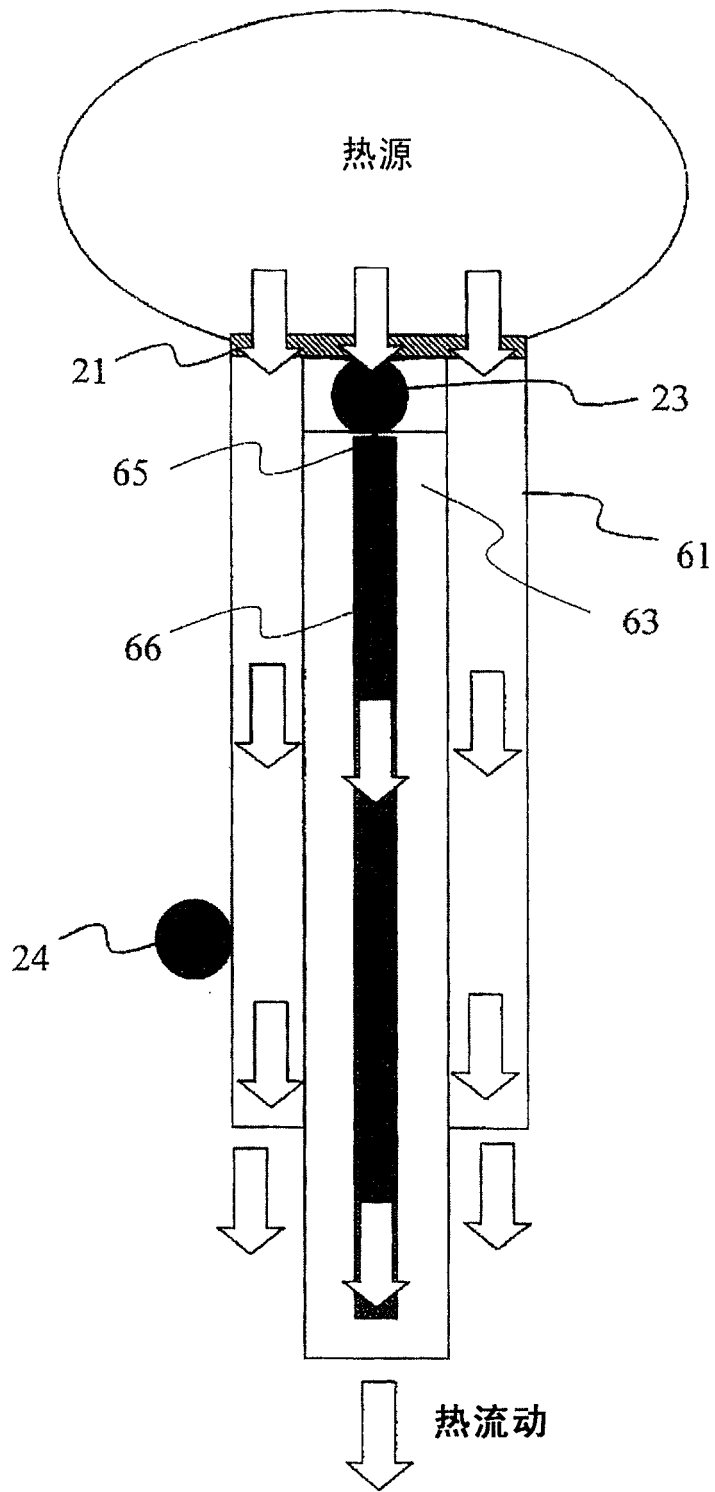


图 12

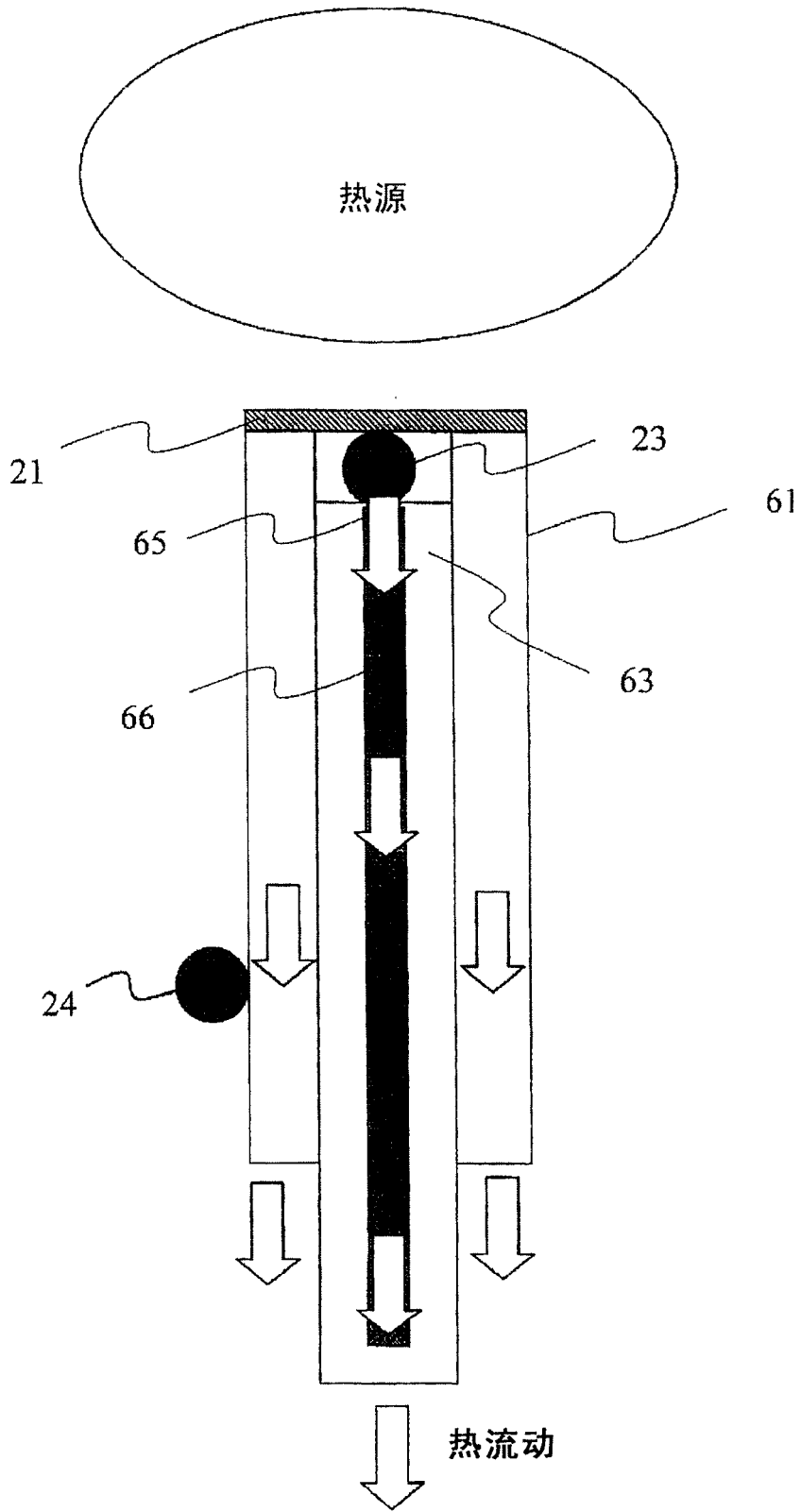


图 13

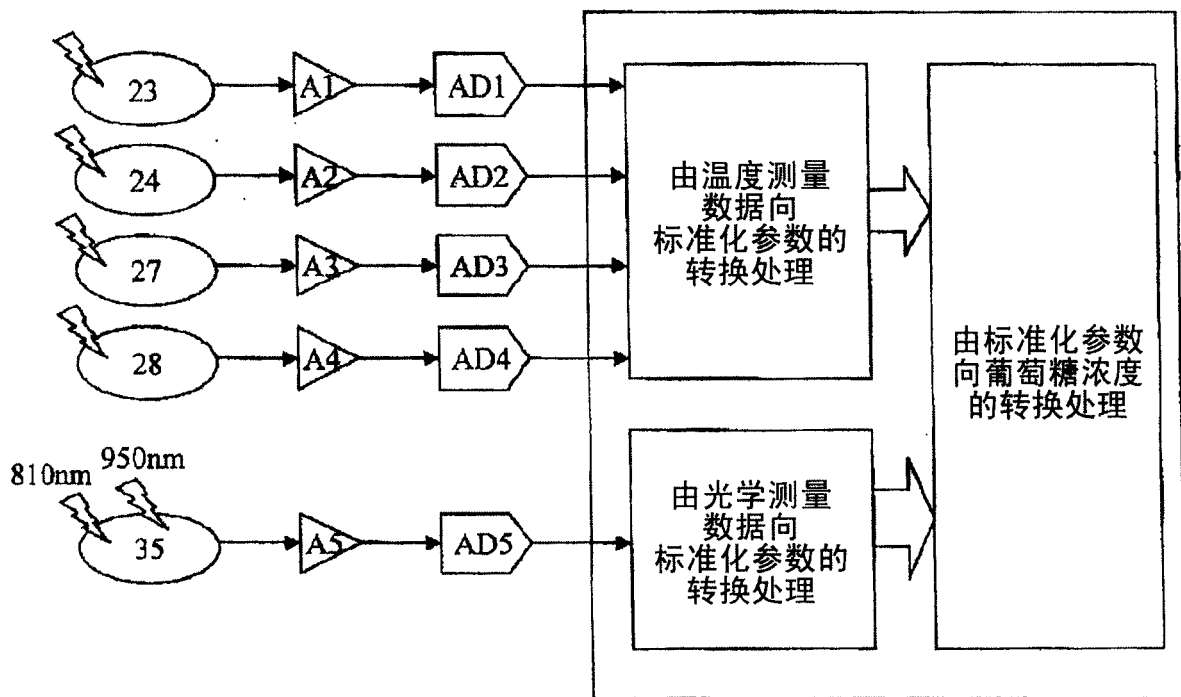


图 14

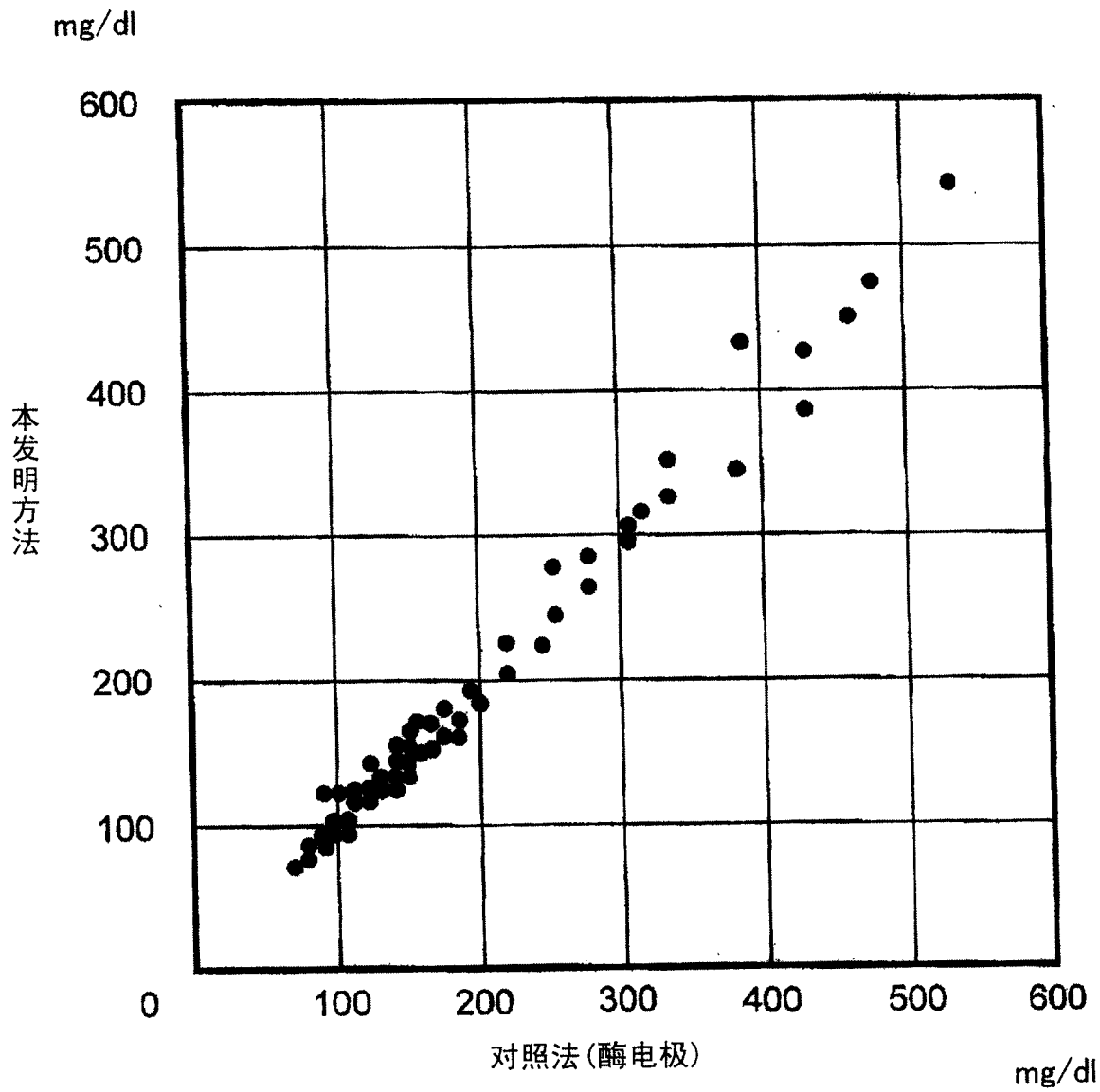


图 15

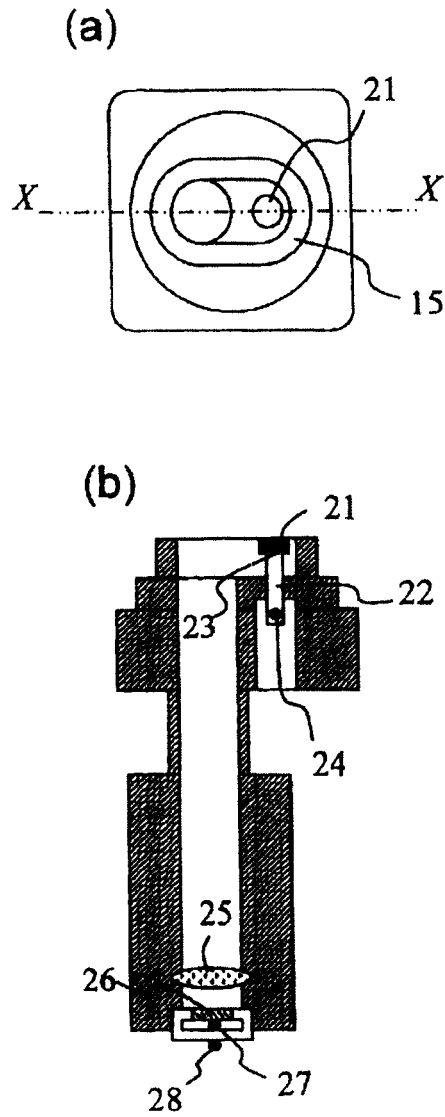


图 16

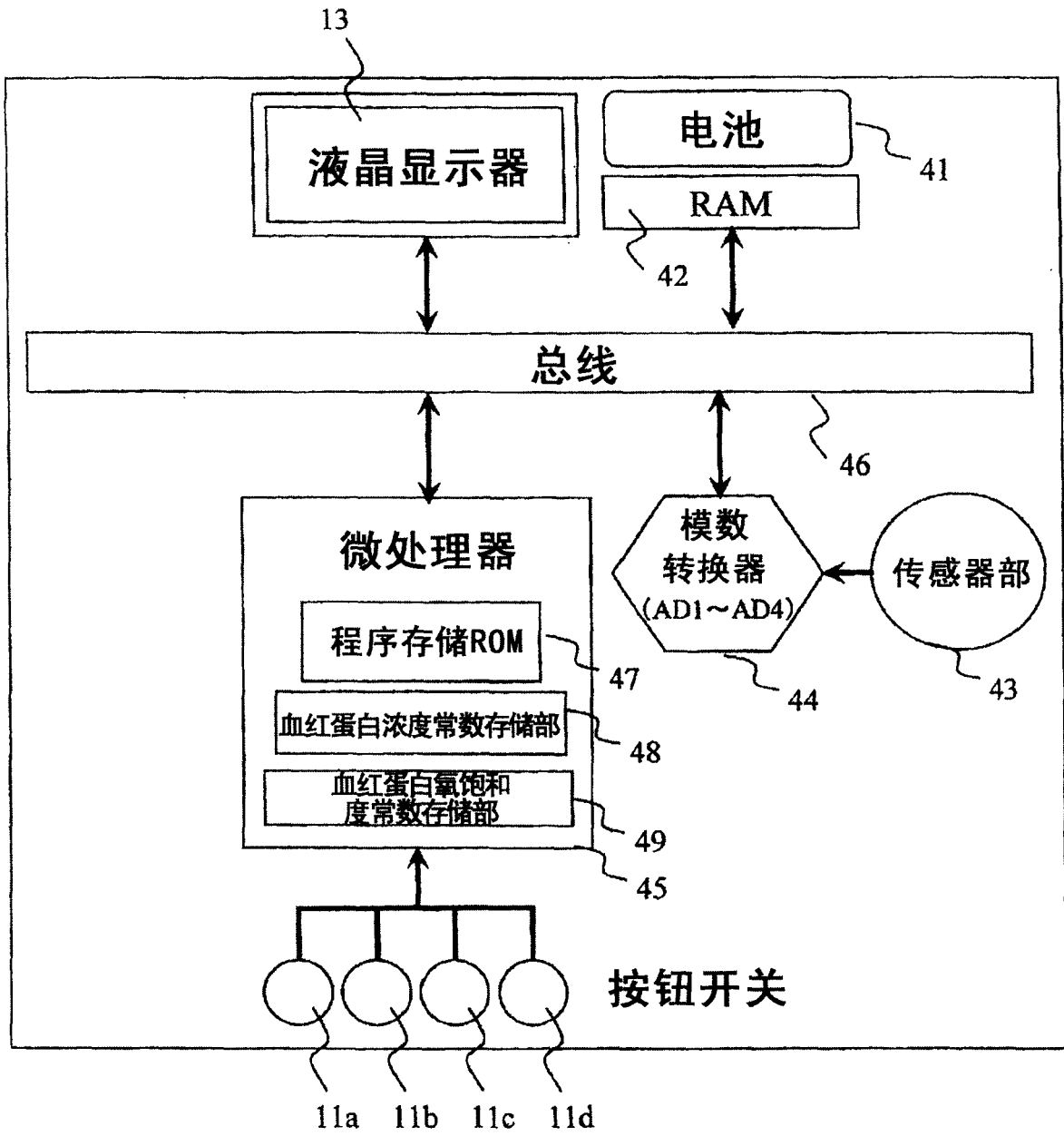


图 17

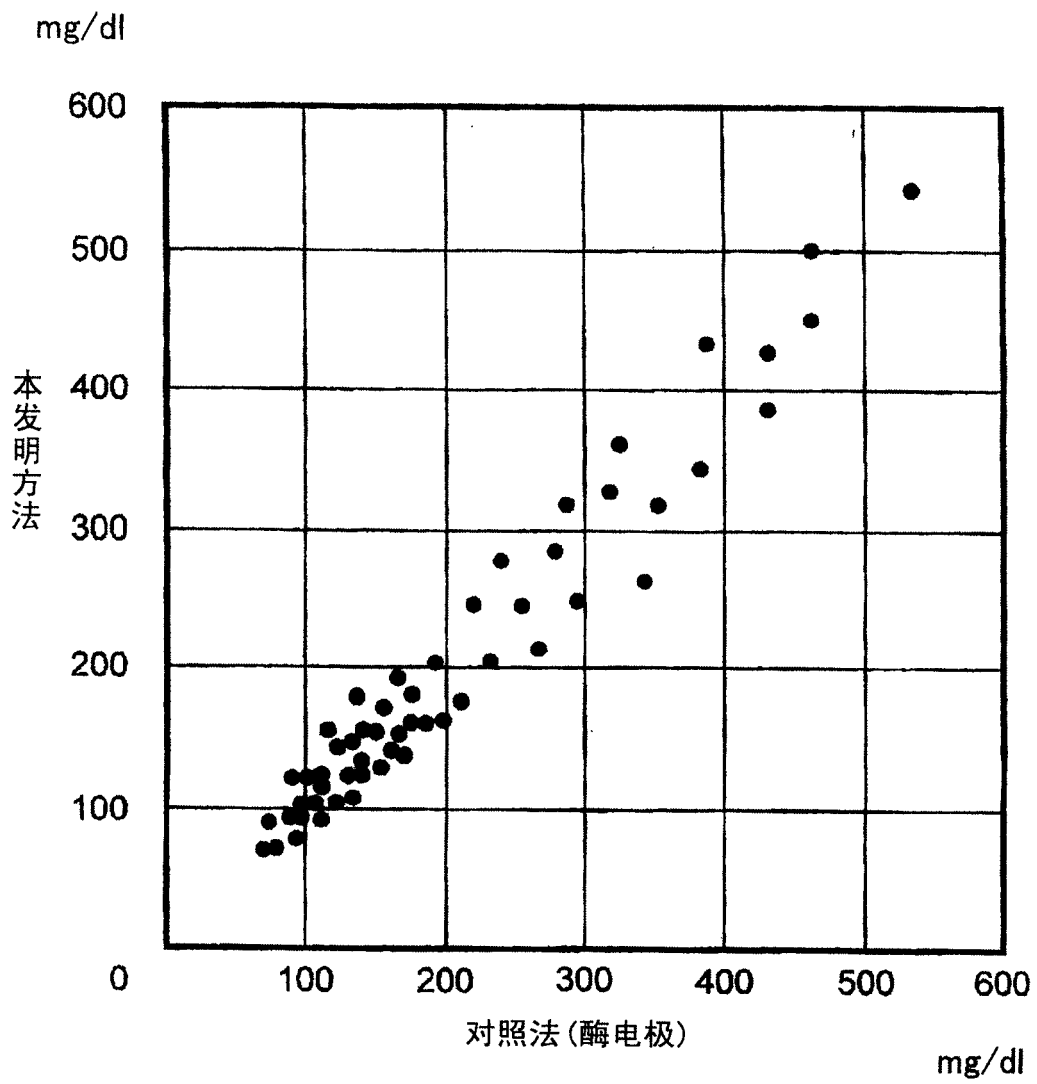


图 18

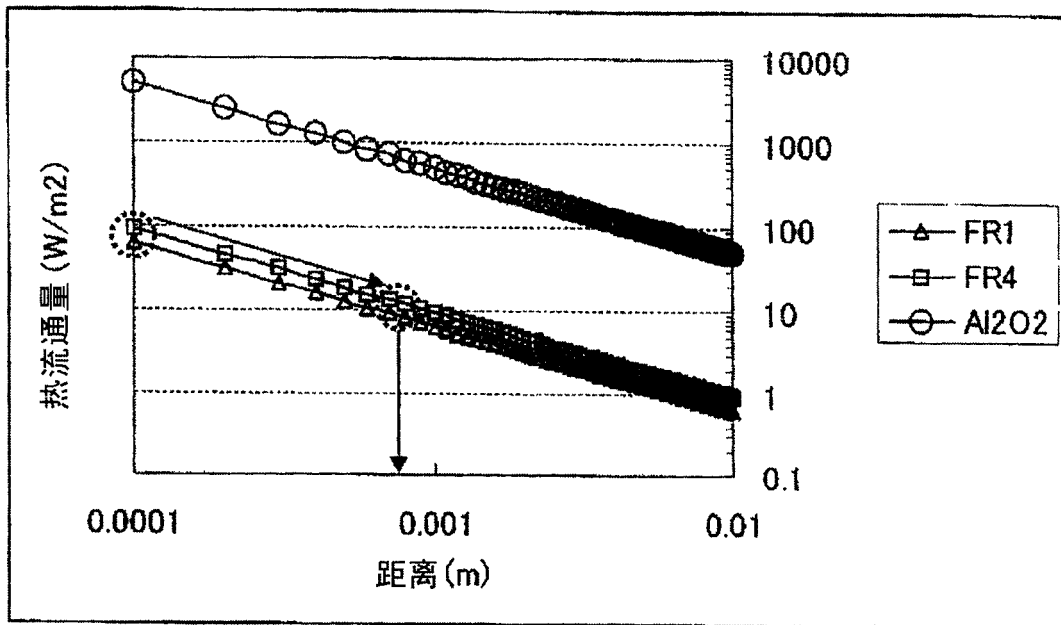


图 19

专利名称(译)	血糖值测定装置		
公开(公告)号	CN1762302A	公开(公告)日	2006-04-26
申请号	CN200510007613.9	申请日	2005-02-06
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	赵玉京 金允玉 永田浩司 三卷弘		
发明人	赵玉京 金允玉 永田浩司 三卷弘		
IPC分类号	A61B5/145 A61B5/01 A61B5/00 A61B10/00		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/14532		
代理人(译)	张敬强		
优先权	2004304799 2004-10-19 JP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及基于温度测定以无侵袭方式进行血糖值测定的血糖值测定方法及装置。其主要采用如下方案：通过用血液中氧饱和度和血流量修正以温度测定方式得到的无侵袭式血糖值测定值谋求测定数据的稳定化；以圆筒形的本体(61)和在本体的内部空腔内沿长度方向而配置的板状支撑板(63)构成设在通过温度检测进行血流量测定的血流量测定部的热传导部件。第1温度检测器(23)固定在支撑板的端部并配置在本体的内部空腔中，第2温度检测器(24)固定设置在本体的外表面。

