

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 5/145

A61B 10/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410098523.0

[43] 公开日 2005 年 11 月 16 日

[11] 公开号 CN 1695553A

[22] 申请日 2004. 12. 9

[21] 申请号 200410098523.0

[30] 优先权

[32] 2004. 5. 10 [33] JP [31] 2004 - 140159

[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

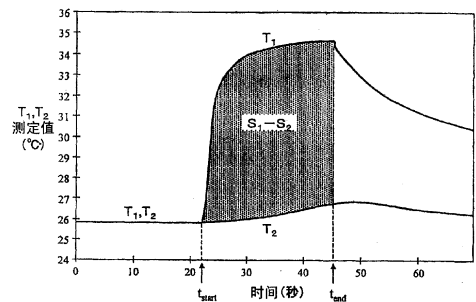
代理人 钟 晶

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 18 页

[54] 发明名称 血糖值测定装置

[57] 摘要

本发明提供了一种基于温度测定进行无侵入血糖值测定的血糖值测定装置。本发明采用血液中氧饱和度和血流量修正通过温度测定方式得到的无侵入血糖值测定值，实现测定数据的稳定化。



ISSN 1008-4274

1. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具备：

测定来自体表的多个温度、得到用于计算出与上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，

存储有与上述多个温度及上述血液中氧量各自对应的参数和血糖值的关系的存储部，

将由上述热量测定部及上述氧量测定部输入的多个测定值各自转换成上述参数、并将上述参数适用于存储在上述存储部的上述关系而计算血糖值的计算部，和

显示由上述计算部计算出的结果的显示部；

其中，上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；

上述血流量测定部具有体表接触部、邻接上述体表接触部而设置的第一温度检测器、连接上述体表接触部而设置的热传导部件、和检测上述热传导部件距离上述体表接触部大于等于 3.6mm 的位置的温度的第 2 温度检测器。

2. 根据权利要求 1 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有大于等于 3.6mm 的长度。

3. 根据权利要求 1 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有 $0.1\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K} \sim 0.3\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 范围的热传导率。

4. 根据权利要求 1 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件由聚氯乙烯或者 ABS 树脂构成。

5. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具备：

测定环境温度的环境温度测定器；

接触体表的体表接触部；

邻接上述体表接触部而设置的邻接温度检测器；

测定来自上述体表的辐射热的辐射热检测器；

连接上述体表接触部而设置的热传导部件；

邻接上述热传导部件并且设置在距离上述体表接触部大于等于 3.6mm 的位置、检测离开上述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；

向上述体表接触部照射至少 2 个不同波长的光的光源；

检测上述光在上述体表反射产生的反射光的光检测器；

具有将上述邻接温度检测器、上述间接温度检测器、上述环境温度测定器、上述辐射热检测器及上述光检测器各自的输出转换成各自参数的转换部和，预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数适用于上述关系计算出血糖值的处理部的计算部；和

显示上述计算部输出的结果的显示部。

6. 根据权利要求 5 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有大于等于 3.6mm 的长度。

7. 根据权利要求 5 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有 $0.1\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K} \sim 0.3\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 范围的热传导率。

8. 根据权利要求 5 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件由聚氯乙烯或者 ABS 树脂构成。

9. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具有：

和体表接触的金属板；

检测上述金属板的温度的第一温度传感器；

连接上述金属板而设置的部件；

在上述部件距离上述金属板大于等于 3.6mm 的位置邻接的第二温度传感器；

测定来自上述体表的辐射热的热检测器；

向上述金属板照射光的光源；

检测照射上述体表后的光的光检测器；和

基于上述第一温度传感器、上述第二温度传感器、上述热检测器、以及上述光检测器各自的输出计算血糖值的计算部。

10. 根据权利要求 9 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述部件具有大于等于 3.6mm 的长度。

11. 根据权利要求 9 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述部件具

有 $0.1\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K} \sim 0.3\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 范围的热传导率。

12. 根据权利要求 9 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述部件由聚氯乙烯或者 ABS 树脂构成。

13. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具备：

测定环境温度的环境温度测定器；

接触体表的体表接触部；

邻接上述体表接触部而设置的邻接温度检测器；

测定来自上述体表的辐射热的辐射热检测器；

连接上述体表接触部而设置的热传导部件；

邻接上述热传导部件并且设置在距离上述体表接触部大于等于 3.6mm 的位置、检测离开上述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；

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；

具有将上述邻接温度检测器、上述间接温度检测器、上述环境温度测定器及上述辐射热检测器的输出转换成多个参数的转换部和，预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数适用于上述关系计算血糖值的处理部的计算部；和

显示由上述计算部输出的结果的显示部。

14. 根据权利要求 13 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有大于等于 3.6mm 的长度。

15. 根据权利要求 13 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件具有 $0.1\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K} \sim 0.3\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 范围的热传导率。

16. 根据权利要求 13 所述的血糖值测定装置，其特征在于，上述热传导部件由聚氯乙烯或者 ABS 树脂构成。

血糖值测定装置

技术领域

本发明涉及不需采血测定生物体中葡萄糖浓度的无侵入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发生变化（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，在检测出透过光强度的同时检测出体温，求出吸光率的 2 次微分值的代表值，对应于预先设定的基准温度产生的体温偏移修正上述代表值，求出与修正后的代表值相当的血糖浓度（专利文献 3）。还提供了如下装置，在测定部位一边检测体温一边进行预热或冷却，基于温度变化瞬间的光照射测定减光度，而测定形成减光度的温度赖以变化的原因的葡萄糖浓度装置（专利文献 4）。另外报道了如下装置，取参照光和照射试样后透过光的输出，由输出的对数和体温的 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）被用于细胞内的葡萄糖氧化反应中，产生维持生物体所必需的能量。特别是在基础代谢的状态，由于产生的能量大部分作为用于维持体温的热能，故血液中的葡萄糖浓度和体温之间存在某种关系是通常所想到的。但是，如果考虑到生病引起的发热，则显然体温也会由血液中葡萄糖浓度以外的主要因素引起变动。以往，尽管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，但很难说具有足够的精度。

本发明的目的是提供可以根据被检测者的温度数据、不用采血高精度地求出血液中葡萄糖浓度的方法及装置。

血糖通过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，由葡萄糖氧化在体内产生的热通过对流、热辐射、传导等方式被身体夺走。本发明人认为体温取决于体内的葡萄糖燃烧产生的能量生成量即生热和散热的平衡，而构思了如下模型：

- (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。
- (4) 散热量主要由热对流和热辐射决定。

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，采用这些测定结果可以高精度地求出血糖值，从而完成了本发明。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，可以以分光学方式测定血液中的血红蛋白，通过结合氧的血红蛋白和不结合氧的血红蛋白比率求出。另外，对于和血液中血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度有关的参数，特别是即使不进行测定，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，可以通过测定来自皮肤的热转移量求出。

本发明的血糖值测定装置，作为的实例之一，其具有：测定来自体表的多个温度、得到用于计算出与来自上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，存储与多个温度及血液中氧量各自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各自转换成上述参数、并将上述参数适用于存储在存储部的上述关系而计算血糖值的计算部，和显示由计算部计算出的血糖值的显示部。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邻接温度检测器，连接体表接触部而设置的热传导部件，和检测热传导部件距离自体表接触部大于等于 3.6mm 的位置的温度的间接温度检测器。

本发明的血糖值测定装置的另一例，其具有：测定环境温度的环境温度测定器，接触体表的体表接触部，邻接体表接触部设置的邻接温度检测器，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距离体表接触部大于等于 3.6mm 的位置而检测出离开体表接触部的位置的温度的间接温度检测器，向体表接触部照射至少 2 个不同波长的光的光源，检测出光在上述体表反射产生的反射光的光检测器，具有将邻接温度检测器、间接温度检测器、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，具有预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数适用于上述关系计算出血糖值的处理部的计算部，和显示由计算部输出的血糖值的显示部。

本发明的血糖值测定装置，作为另一例，其具有：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邻接温度检测器，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距离体表接触部大于等于 3.6mm 的位置、检测离开体表接触部的位置的温度的间接温度检测器，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，具有将邻接温度检测器、间接温度检测器、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，具有预先存储上述参数和血糖值的关系、并将上述参数适用于上述关系计算出血糖值的处理部的计算部，和显示由计算部输出的血糖值的显示部。

根据本发明，可以提供高精度的无侵入血糖值测定装置及测定方法。

附图说明

图 1 是说明从体表到模块的热转移的模型图；

图 2 是表示温度 T_1 及温度 T_2 的测定值的时间变化的图；

图 3 表示温度 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此导出的参数的关系的说明图；

图 5 是说明尺寸等的图；

图 6 是表示皮肤温度和血流量的关系的图；

图 7 是说明血流量和皮肤热传导率的关系的图；

图 8 是说明热传导情况的图；

图 9 是说明时间和温度浸透厚度的关系的图；

图 10 是说明温度浸透厚度的时间变化率的图；

图 11 是本发明的无侵入血糖值测定装置的俯视图；

图 12 是表示装置的操作步骤的图；

图 13 是测定部的详细图；

图 14 是表示在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 是表示在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。

附图标记说明

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…金属板, 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

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。

首先, 对具体的前述模型进行说明。考虑散热量问题时, 作为其主要因素的对流传热与环境温度(室温)和体表温度之间的温度差有关。作为另一主要因素辐射引起的散热量, 根据斯蒂芬-玻耳兹曼定律, 与体表温度的4次方成比例。因而, 知道来自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。

此处, 血红蛋白浓度可以通过氧合血红蛋白和还原(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、以及氧合血红蛋白与还原(脱氧)血红蛋白的摩尔吸光系数的比率已知的至少另外一个波长的吸光率, 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。

剩下的是血流量测定。血流量可以通过各种方法测定, 下面对其测定方法的一个例子进行说明。

图1是说明在具有某程度热容量的固体模块接触体表一定时间后离开时, 从体表到块的热转移的模型图。模块材质可以用塑料等树脂, 例如氯乙烯。此处, 着眼于模块和体表接触部分的温度 T_1 随时间的变化, 及在模块上部离开体表的位置的温度 T_2 随时间的变化。血流量可以主要通过追踪温度 T_2 (在模块上的离开体表一定空间的点的温度)的时间变化来推定。下面详细地说明。

模块和体表接触前, 模块的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，如果模块和体表接触，温度 T_1 由于从皮肤的热转移而迅速上升，并接近体表温度 T_s 。另一方面，由于传导到模块内的热量从固体模块表面放热，温度 T_2 比 T_1 衰减，并且稳定上升。温度 T_1 、 T_2 随时间的变化依赖于从体表到模块的热转移量。从体表到模块的热转移量取决于流过皮肤下的毛细血管中的血流量。要是把毛细血管看作热交换器，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，通过追踪温度 T_1 、 T_2 随时间的变化，如果测定了从体表到模块的热转移量，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。因此，通过随时间变化追踪 T_1 、 T_2 的温度变化，如果测定了从体表到模块的热转移量，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 是表示在模块中和体表接触部分的温度 T_1 ，以及离开体表接触位置后的模块上的位置的温度的测定值随时间变化的图。模块和体表接触时 T_1 测定值迅速上升，分离时缓慢下降。

图 3 表示通过辐射温度检测器测定的温度 T_3 测定值随时间的变化。由于作为温度 T_3 测定来自体表的辐射的温度，因此要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，所以可以在瞬间传递温度变化。因此，例如，如下面图 13 所示，如果将辐射温度检测器设置在应该检测来自体表的辐射热的模块与体表接触位置的附近的话，就能够从温度 T_3 的变化检测出模块和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，将超过阈值时设定为接触开始时刻 t_{start} ，将从阈值开始下降时设定为接触结束时刻 t_{end} 。温度阈值例如设定为 32°C 等。

接着，通过 S 型曲线例如数理逻辑曲线使时刻 t_{start} 和时刻 t_{end} 之间的 T_1 测定值近似。数理逻辑曲线采用温度为 T 、时刻为 t 的下式表示。

[数 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 而使测定值近似。对求得的近似式，把 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 。此时， $(S_1 - S_2)$ 越小，意味着从手指

表面到 T_2 位置的热转移量越大。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，把 a_5 作为比例系数，把 $a_5 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$ 作为表示血流量的参数 X_5 。

基于以上说明，为通过前述模型求出血液中葡萄糖浓度，必要的测定量室温（环境温度）、体表温度、和体表接触的模块的温度变化、来自体表的辐射的温度及最少 2 个波长的吸光率等是需要知道的。

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。准备和体表接触的模块，通过在其 2 处设置有 2 个温度传感器测定 2 种温度 T_1 和 T_2 随时间的变化。另外，测定体表的辐射温度 T_3 和室温 T_4 。测定与血红蛋白的吸收有关的至少两种波长的吸光率 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，由温度 T_3 和温度 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。

图 5 是本发明中使用的模块的概略图。在此，考虑直径为 R 、长度为 L 的圆柱模块作为模块。基于上述说明可以清楚地知道，为推定图 1 中所示的血流量的大小而设置的模块的大小（长度 $L(\text{m})$ 、直径 $R(\text{m})$ ）和热特性例如热传导率 $\lambda (\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K})$ 、热容量 $U (\text{J/K}$ ：比热容量 $c_v (\text{J/K} \cdot \text{kg}) \times$ 模块密度 $\rho (\text{kg/m}^3) \times$ 模块体积 $V (\text{m}^3)$) 是决定测定精度的重要因素。此处，热传导率 λ 是构成模块的材质的物质固有的值，表示热量的传输容易程度。而且，热容量 U 表示由于供给到模块的热量引起模块的温度如何变化。进而，在距离模块和热源接触点多少的位置 $x (\text{m})$ 进行测定也是和上述模块的热特性同样决定精度的主要因素。

图 6 表示手指的血流量和手指的皮肤温度的关系。另外，图 7 表示手指皮肤的血流量和手指皮肤的热传导率的关系。如两个图所示的，手指的血流量可以通过测量手指皮肤温度或手指皮肤的热传导率知道。其中，手指血流量和手指皮肤的热传导率是直接关联的。手指皮肤温度由通过手指血流量决定的手指皮肤的热传导率、手指内部温度和环境温度的结果决定。也就是说，由于手指等的末端体部的内部温度根据环境变化，因此即使手指的皮肤温度

相同，有时手指内部的温度也会不同、而有不同的血流量。因此，为了正确测定手指皮肤的血流量就必须测定手指皮肤的热传导率。

在人体处于安静状态时，由生热产生的热流量 M ($J/s \cdot m^2$)、由皮肤的热传导而散热的热流量 C ($J/s \cdot m^2$) 和由辐射而散热的热流量 R ($J/s \cdot m^2$) 满足下面的关系，处于热平衡状态。

$$M=C+R$$

实际上也存在与在体表产生的水分蒸发伴随的散热等，在此忽略。

另外，在上述关系成立的热平衡状态，从皮肤内部至皮肤表面的热传导处于正常的热传导状态，满足下面的关系。

$$M=\lambda_0((T_0-T_s)/L)$$

此处， λ_0 是手指皮肤的热传导率， T_0 是手指的内部温度， T_s 是手指的皮肤表面温度， L 是手指的皮肤厚度。一般地皮肤的厚度是一定的，在此假定为已知的值。通过测定由皮肤热传导而散热的热流量 C ($J/s \cdot m^2$) 和由辐射而散热的热流量 R ($J/s \cdot m^2$) 可以知道由生热产生的热流量 M 。但是，实际上为了确定由热传导散热的热流量 C ($J/s \cdot m^2$) 所必需的参数即空气的传热率 h ($J/s \cdot m^2 \cdot K$) 在空气流动状态下差别很大。具体来说，在由自然对流到接近强制对流的空气流动范围内，满足下式：

$$1 < h (J/s \cdot m^2 \cdot K) < 300$$

从而，正确测定由热传导而散热的热流量是困难的。因此，如图 1 所示，通过使模块接触手指的皮肤表面测定由生热产生的热流量 M 。

接着，说明通过接触模块测定由生热产生的热流量 M 的测定方法的一例。在此，模块的大小和热特性在使模块接触手指表面时并没有明显破坏从皮肤内部至皮肤表面的稳定热传导的状态。也就是说，从手指的皮肤表面向所接触模块流动的热流量 q 需要满足 $q=M$ 。为了满足该条件，必须满足下面的关系。

在使某物体 A 接触某温度的另一物体 B 时，通过两物体的接触面流过的热流量夹在界面而被保存。而且，该热流量，在接触物体 A 可当作半无限物体处理的短时间内，表示如下。

$$q=\lambda_1(T_s-T_r)/\sqrt{(\pi \alpha t)}$$

在此， T_s 是物体 B 的表面温度， T_r 是在环境温度下物体 A 的初期温度、且和接触面相反端的温度， λ 是物体 A 的热传导率， α 是物体 A 的温度传导率， t 是时间。

因此，上述说明的条件表示如下：

$$M=C+R=q=\lambda \sqrt{\pi \alpha t} (T_s - T_r)$$

在来自人体的散热中，由皮肤的热传导而散热的热流量 C ($J/s \cdot m^2$) 的量和由辐射而散热的热流量 R ($J/s \cdot m^2$) 的量大致相同，为 $20 \sim 30 J/s \cdot m^2$ 左右。由此，通过使由模块的接触产生的热传导为由人体向空气的热传导的量的 2 倍左右来规定模块的热特性，大致可以满足上述的在使模块接触手指表面时不会明显破坏从皮肤内部至皮肤表面的稳定热传导的状态这样的条件。因此，对模块的特性、热传导率 λ ($J/s \cdot m \cdot K$)、比热容量 c_v ($J/K \cdot kg$)、模块密度 ρ (kg/m^3) 的规定，采用将测定用的接触时间假定为 t (s)、使其间通过单位面积所转移的热量相等的关系即

$$h \cdot t = 2 \lambda \sqrt{t / \pi / \alpha}$$

例如，在 $t=10s$ 时，得到

$$3 < \sqrt{\lambda \cdot c_v \cdot \rho} < 900. \quad \text{条件 1 (测定时间 10s 时)}$$

作为满足条件 1 的物质，可举出树脂材料中最一般的树脂，例如聚氯乙烯和 ABS 树脂（由丙烯腈 (A)、丁二烯 (B)、苯乙烯 (S) 构成的树脂）。对于 ABS 的特性，一般的值为热传导率 $\lambda=0.2(J/s \cdot m \cdot K)$ 、比热容量 $c_v=1600$ ($J/K \cdot kg$)、模块密度 $\rho=1060$ (kg/m^3)。从而，例如测定时间 $t=10s$ 时，得到

$$\sqrt{\lambda \cdot c_v \cdot \rho} = 582,$$

其满足条件 1。另外，对于聚氯乙烯的特性，一般的值为热传导率 $\lambda=0.17(J/s \cdot m \cdot K)$ 、比热容量 $c_v=1640$ ($J/K \cdot kg$)、模块密度 $\rho=1390$ (kg/m^3)。从而，例如测定时间 $t=10s$ 时，得到

$$\sqrt{\lambda \cdot c_v \cdot \rho} = 622,$$

满足条件 1。再者，作为满足条件 1 的物质一般考虑树脂。而且，优选传导率为 $0.1 J/s \cdot m \cdot K$ 左右至 $0.3 J/s \cdot m \cdot K$ 左右的物质。

另外，在上面公开的血糖值的测定方法中，要使模块接触手指的皮肤表

面、并且进行 2 点的温度测定。这样的由温度分布求热的临界条件的问题做为逆问题而一般化。作为该逆问题的近似解法一般采用轮廓法。采用轮廓法，可将作为计算对象的物体当作半无限物体处理是必要条件。某物体可以作为半无限物体处理是在因短时间内的热传导产生的温度分布范围内，其被定义为温度浸透厚度（ δ (m)）。也就是说，如果在规定的测定时间内扩大的温度浸透厚度的到达点设置测定点，则通过获得其测定值算出逆问题的解，可以求出热的临界条件。温度浸透厚度一般是从接触表面至发生其表面温度的 1% 的温度变化的点的距离。测定对象是人体的本发明的情况，由于接触部分的温度是 30℃ 左右，因此与 1% 相当的是约 0.3℃。该温度浸透厚度可以由不稳定热传导的严格解如下给出。

$$\delta = 3.6\sqrt{(t \cdot \lambda) / (c v \cdot \rho)}$$

图 8 表示使模块和热源接触后的温度分布变化的模式图。随着时间变化，温度分布从接触位置逐渐扩大，最终整个模块产生温度分布。对于图中的时刻 t_1 的分布，温度浸透厚度与模块长度相比非常短。在该状态温度分布不受模块的长度的影响，可以将模块作为半无限物体处理。另外，即使在时刻 t_2 ，温度浸透厚度与模块长度相比依然非常短，因此，温度分布不受模块的长度的影响，可以考虑可将模块作为半无限物体处理。但是，在时刻 t_3 ，由于温度浸透厚度已经比模块长度长，因此温度分布成为受模块的长度影响的形状。在这种情况下，使用模块的测定方法会不成立。因而，在使用模块的测定方法中必须使用具有大于等于温度浸透厚度的长度的模块。

如上所述，温度浸透厚度依赖于模块的物性、以及和热源的接触时间（测定时间）。因此，如果决定了形成模块的材质，则以该材质用作模块的测定成立的时间和模块的必要长度就会被规定。图 9 表示以聚氯乙烯和 ABS 树脂作为材料时的测定时间 t 和温度浸透厚度 δ 的关系。在图 9 中，表示了使用聚氯乙烯和 ABS 树脂时，在测定时间 t 内为采用模块的测定成立所必须的最小的模块长度 L 的关系。

另外，图 10 是图 9 中表示的温度浸透厚度的时间变化率，是依赖于温度传导率 (m^2/s) 的值。

如该图所知，测定时间小于等于 10s 时温度浸透厚度的时间变化率大，

表明温度发生急剧变化。与之相反，如果测定时间大于等于 10s，温度浸透厚度的时间变化率大致一定。这表明测定时间的偏差（这是由于被检测者确认测定器发出的信号，并随之做出动作这样的测定过程）的影响以测定时间 10s 为界限会发生很大变化。因而，如图 10、图 9 所示，由于上述测定时间的偏差产生的 T2 温度测定误差可以定义大的范围和小的范围。这样，为抑制由测定时间的偏差产生的测定精度劣化，优选使测定时间大于等于 10s。

如上所述，表明由于测定精度方面的要求优选大于等于 10s 的测定时间，从而为了通过使用模块的测定得到高精度的测定结果而规定模块的最低长度。由图 9，该模块的最低长度可以作为测定时间（和热源接触时间）为 10s 时的热浸透厚度而得到。因而，模块的长度 L 必须满足下述条件 2。

$$L > \delta \quad \text{条件 2}$$

另外，对于测定点 x，在上述热浸透厚度的式子中，在规定了测定时间后会将测定模块温度的点设置在与可以求得温度浸透厚度大致相等的自接触点的距离处。因而，测定位置 x 必须满足下述条件 3。

$$x > \delta \quad \text{条件 3}$$

条件 2、3 应当同时满足上述条件 1。使测定时间下限值为 10s，对于条件 1 的值，要是使用 ABS 树脂的物性（热传导率 $\lambda = 0.2(\text{J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K})$ 、比热容量 $c_v = 1600 (\text{J/K} \cdot \text{kg})$ 、模块密度 $\rho = 1060 (\text{kg/m}^3)$ ），则温度浸透厚度（ δ (m)）约为 3.6mm。在聚氯乙烯的情况下也为同程度的值。也就是说，求出模块的长度 L 的条件（条件 2）为

$$L > 3.6 \text{ mm},$$

另外，求出温度测定点的条件（条件 3）为

$$x > 3.6 \text{ mm}.$$

通过以上的说明，规定了测定原理对接触模块要求的热特性和长度、进而规定了温度测定位置。除此以外，对模块和手指的接触面积也做了同样的规定。该模块和手指的接触面积相当于模块的截面积。规定模块截面积的最基本的要求是手指的大小。由于手指的大小（宽度）为 10mm 至 15mm 左右，所以作为对所述手指经常再现性良好地接触的条件，要求模块的接触部分的直径（R (m)）为小于等于手指的宽度的 1/2。

因而，模块的接触部分的直径必须满足下面的条件（条件4）。

$$R < 7.5 \text{ mm} \quad \text{条件 4}$$

使用以上述条件规定的范围内的模块并使模块接触皮肤，在2点测定温度变化，通过解逆问题可以计算出实际上逐渐流过模块的热流量 q_x 。由该测定得到下式的关系。

$$M = \lambda_0 (T_0 - T_s) / L = q_x$$

通过将所述值，和含有将模块作为集中热容量考虑、并用电路模拟模型化时得到的 λ_0 和 T_0 的式子作为联立方程式而求解计算出应当求得的皮肤的热传导率 λ_0 。由所述值使用图7所示的关系可以得到与血流量有关的信息。

接着，依据本发明的原理对实现无侵入血糖值的具体装置结构进行说明。

图11是本发明的无侵入血糖值测定装置的俯视图。该装置中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，放置测定对象手指的测定部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中，配置有为进行装置操作的4个按钮11a~11d。在测定部12中，设有盖14，打开盖14（图表示开盖的状态）时，存在具有椭圆形圆周的手指放置部15。在手指放置部15中，有辐射温度传感器部的开口端16、接触温度传感器部17和光学传感器部18。

图12表示装置的操作步骤。如果按操作部的按钮接通装置电源，则在液晶显示器上显示“预热”，装置内的电子电路被预热。同时，检测程序运作，自动检测电子电路。如果“预热”结束，则在液晶显示部显示“请放置手指”。要是将手指放置在手指放置部，在液晶显示部显示倒计时。当倒计时结束时，在液晶显示部显示“请移开手指”。如果将手指离开手指放置部，则在液晶显示部显示“数据处理中”。然后，在液晶显示部显示血糖值。这时，显示的血糖值连同日期·时间存储在IC卡（集成电路板）中。要是读取显示的血糖值，按操作部的按钮。装置在约1分钟后进入等待下次测定、在液晶显示部显示“请放置手指”的状态。

图13是表示测定部详细例的图，(a)是俯视图，(b)是其XX截面图，(c)是其YY截面图。

首先，对本发明的无侵入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金属板 21，热连接到该金属板 21 上的比金属板 21 热传导率低材料，例如由聚氯乙烯构成的棒状的热传导部件 22 伸到装置内部。作为温度传感器，设有作为测定金属板 21 的温度、对被检测部邻接的温度检测器的热敏电阻 23，以及作为测定仅仅离开金属板 21 一定距离的热传导部件部分的温度、对被检测部间接连接的温度检测器的热敏电阻 24。在可以看透放置在手指放置部 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 的下方经由红外线透过窗 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。

热传导部件只要使用热传导率在 $0.1 \text{ J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K} \sim 0.3 \text{ J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 的范围内的材料即可。在所述例子中，作为热传导部件使用热传导率为 $0.2 \text{ J/s} \cdot \text{m} \cdot \text{K}$ 的 ABS 树脂。也可以使用聚氯乙烯代替 ABS 树脂。热传导部件的形状可以是长度大于等于 3.6mm 、直径为 7.5mm 。在所述例子中，作成直径为 2mm 、长度为 8mm 的圆柱形。另外，热敏电阻 24 只要检测出距离金属板 21 大于等于 3.6mm 的位置的温度即可。在所述例子中，为测定仅距离金属板 5mm 的热传导部件的部分的温度而设置了热敏电阻 24。

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

接着，对光学传感器部 18 进行说明。光学传感器部是为了测定求出氧供给量用的必要的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。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 13 (c) 表示通过 2 个光源 33, 34 和 1 个检测器 35 而进行 2 个波长测定所用的结构例子。

2 个光纤 31, 32 的端部位于光学传感器部 18 中。光纤 31 是光照射用的光纤，光纤 32 是接受光用的光纤。如图 13 (c) 所示，光纤 31 和形成分支的纤维 31a, 31b 相连，在其末端设置有 2 个波长的发光二极管 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 是氧合血红蛋白和还原（脱氧）血红蛋白的摩尔吸光系数相等时的等吸光波长，波长 950nm 是氧合血红蛋白和还原血红蛋白的摩尔吸光系数的差值大时的波长。

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维 31 照射到被检测者的手指上。照射到手指的光，通过手指的皮肤反射，射入接受光用光纤维 32 中通过光电二极管 35 被检测。照射到手指的光通过手指的皮肤反射时，一部分光透过皮肤侵入组织内部，由流过毛细血管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 的光各自进行照射，各自测定 R 值，并且求出 $\log(1/R)$ ，由此测定波长 810nm 的吸光率 A_1 和波长 950nm 的吸光率 A_2 。

假设还原血红蛋白浓度为 $[Hb]$ ，氧合血红蛋白浓度为 $[HbO_2]$ ，用下式表示吸光率 A_1 和吸光率 A_2 。

[数 2]

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

$A_{Hb}(810nm)$ 和 $A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm)$ 和 $A_{HbO_2}(950nm)$ 分别为还原血红蛋白、氧合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 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，此处详细说明了通过 2 个波长的吸光率的测定而测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的例子，但也可通过用 3 个或其以上波长测定吸光率，而降低阻碍因素的影响，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。在该例子的装置中，存在由热敏电阻 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。由于通过光电二极管 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 种模拟信号各自经过 A1~A5 的放大器，通过 AD1~AD5 的模数转换器进行数字转换。由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 4]

和热辐射成比例的参数

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

和热对流成比例的参数

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

和血红蛋白浓度成比例的参数

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

和血红蛋白氧饱和度成比例的参数

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

和血流量成比例的参数

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

接着，根据由实际的大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 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，进行为最终显示的葡萄糖浓度的转换计算。在处理计算中必要的程序存储在 ROM 中，该 ROM 内置于装在装置里的微处理器中。另外，在处理计算中必要的存储区同样地由安装在装置中的 RAM 来保证。计算处理的结果显示在液晶显示器上。

在 ROM 中存入了作为处理计算时必要的程序组成要素，特别是用于求出葡萄糖浓度 C 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) 形成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关联标准化参数的标准方程式 (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，形成表示葡萄糖浓度 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 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，为了使和酶电极法的葡萄糖浓度值 C_i 的误差最小求解多重回归式，采用最小二乘法。假设残差的平方和为 D，则 D 用下式 (2) 表示。

[数 7]

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

残差平方和 D 最小是在 a_0, a_1, \dots, a_5 对式 (2) 偏微分等于零时, 由此得到下式。

[数 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 $C_{\text{mean}}, X_{1\text{mean}} \sim X_{5\text{mean}}$ 时, $X_{i\text{mean}} = 0 (i=1 \sim 5)$, 由此根据式 (1) 得到式 (4)。

[数 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 10]

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

(标准方程

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

把式(4)(5)(6)代入式(3)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 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 ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$)在制造装置时被存储在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 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,则标准化参数的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 $C = 213 \text{mg/dl}$ 。

以往的测定方法即酶电极法中,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量,测定血糖值。下面对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,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，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，通过本发明方法可以高精度地求出葡萄糖浓度得到证实。

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，针对多个患者绘制成各自的测定值的图。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是通过以分光光学方式测定血液中的血红蛋白求得的。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 $13\sim 18\text{g/dL}$ 、女性为 $12\sim 17\text{g/dL}$ 是正常值，血红蛋白浓度正常值的变化幅度范围为 $5\sim 6\%$ ，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、轻松的状态下，其稳定在 $97\sim 98\%$ ，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上，可以去除光学传感器等而加以简化。另外，通过省略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是稳定的值，因此如果把血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度作为常数处理，则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，所谓安静时是指因在坐在椅子上或躺着身体而使身体几乎不活动的状态经过了 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，由于和上述实施例相同，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 说明图中血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，而作为常数处理。因而，本实施例的测定部如图 16 所示，做成从图 13 所示的上述实施例的测定部中去除光源 33, 34、光电二极管 35 及光纤 31, 32 的结构。热传导部件 22 的材质、尺寸以及热敏电阻 24 和热传导部件 22 接触的位置与上述实施例相同。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 ），由这些参数如上述处理计算出标准化参数，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“由光学计测量数据向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模块图。该装置由电池 41 驱动。通过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设置的模数转换器 44（模数转换器 AD1~AD4）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，它们各自通过总线 46 被微处理器 45 访问。另外，按钮 11a~11d 各自和微处理器 45 连接。微处理器 45 内部装有存储软件的 ROM。另外，微处理器 45 通过按钮 11a~11d 可以接受外部发出的指令。

被装在微处理器 45 内的 ROM 47 存储计算处理中必要的程序。即，具有计算部的功能。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，在处理计算中必要的存储区同样由安装在装置中的 RAM 42 保证。计算处理的结果显示在液晶显示部。

在 ROM 中存入了作为处理计算时必要的程序组成要素，特别是求出葡萄糖浓度 C 用的函数。该函数定义如下。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决定。求 a_i 的步骤如下。

- (1) 形成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联立标准化参数的标准方程式（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，作出表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数 X_1, X_2, X_3 的关系的下面的回归式 (8)。

[数13]

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

接着，为了使和酶电极法的葡萄糖浓度测定值 C_i 的误差最小求解多重回归式，采用最小二乘法。假设残差平方和为 D ，则 D 用下式 (9) 表示。

[数14]

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

由于在 $a_0 \sim a_3$ 对式 (9) 偏微分等于零时，残差平方和 D 最小，从而得到下式。

[数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_{mean} , $X_{1mean} \sim X_{3mean}$ 时, $X_{i mean}=0(i=1 \sim 3)$, 由此, 由式 (8) 得到式 (11)。

[数16]

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

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17]

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

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

把式 (11) (12) (13) 代入式 (10) 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]

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

用式 (11) 求出常数项 a_0 。以上求得的 a_i ($i=0, 1, 2, 3$) 在制造装置时被存储在 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 $X_1 \sim X_3$ 代入回归式 (8) 中, 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 ROM 中。

[数19]

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

$X_1 \sim X_3$ 是将参数 $x_1 \sim x_3$ 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 $X_1=-0.06$ 、 $X_2=+0.04$ 、 $X_3=+0.10$ 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% 。

在以往的测定方法即酶电极法中，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量，测定血糖值。下面对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 $C=181\text{mg/dl}$ 。该计算结果表现出约 13% 的误差，但由于一般地血糖测定用的装置被制作成通常容许 $15\sim 20\%$ 的误差，因此该水平的精度被认为是足够的精度。由上述的结果，通过本发明方法可以高精度地求出葡萄糖浓度得到证实。

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而成的图。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）。

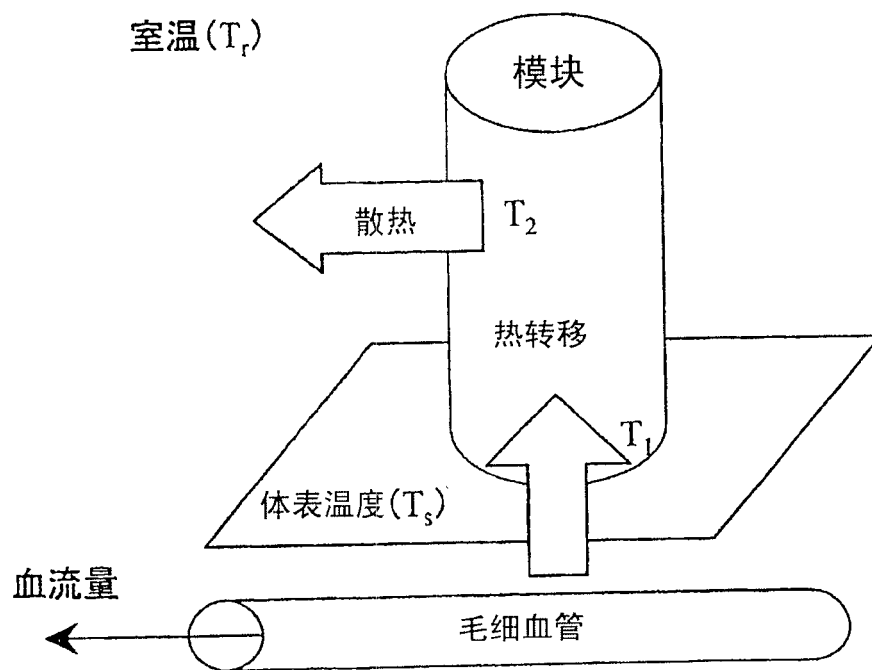


图 1

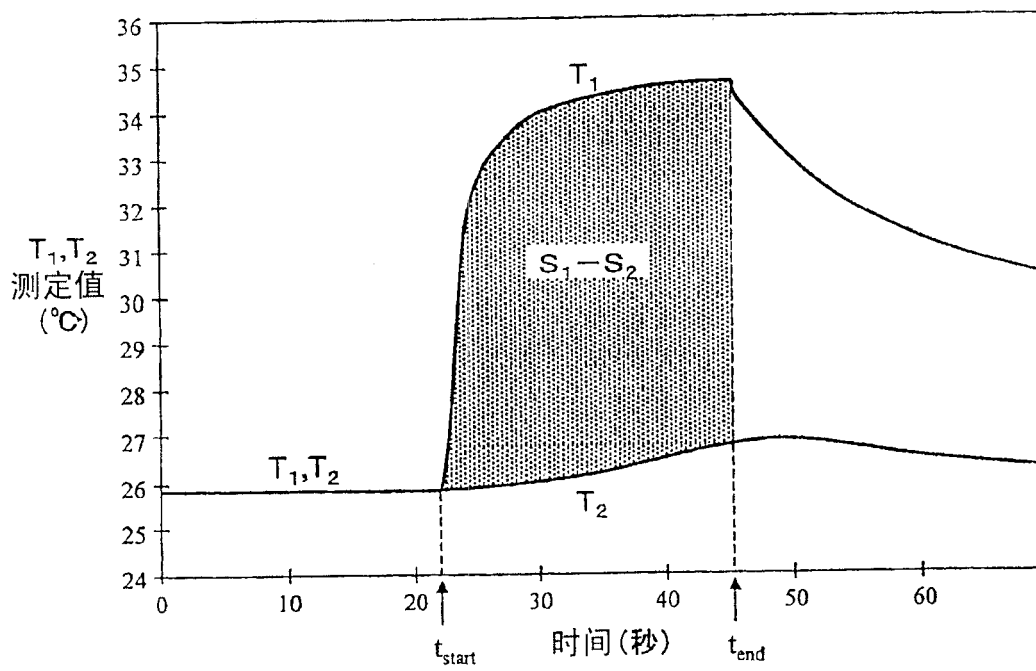


图 2

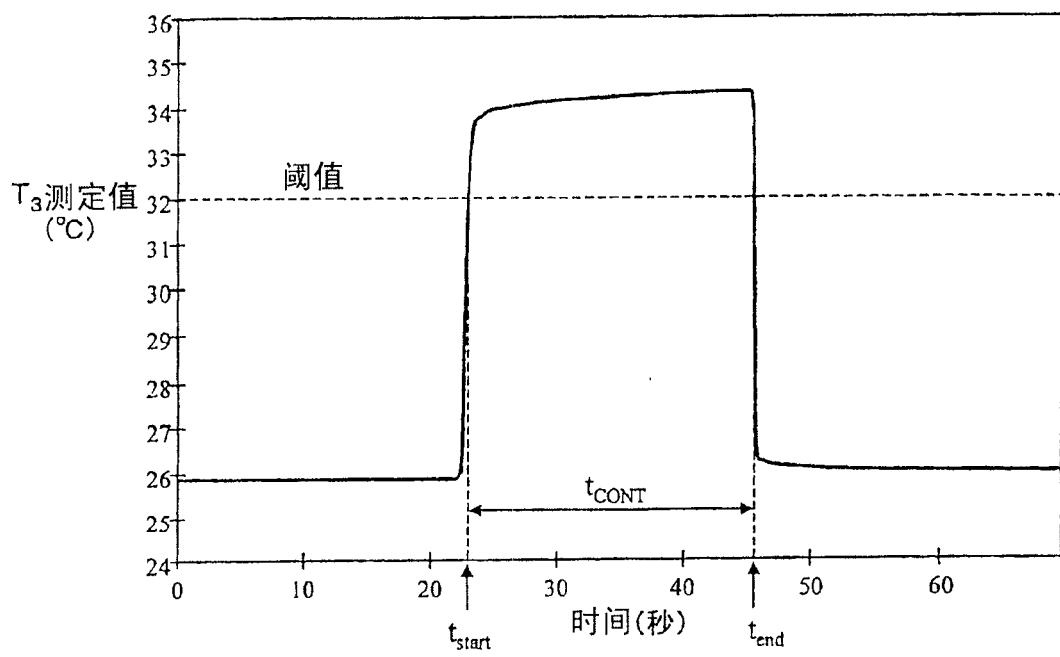


图 3

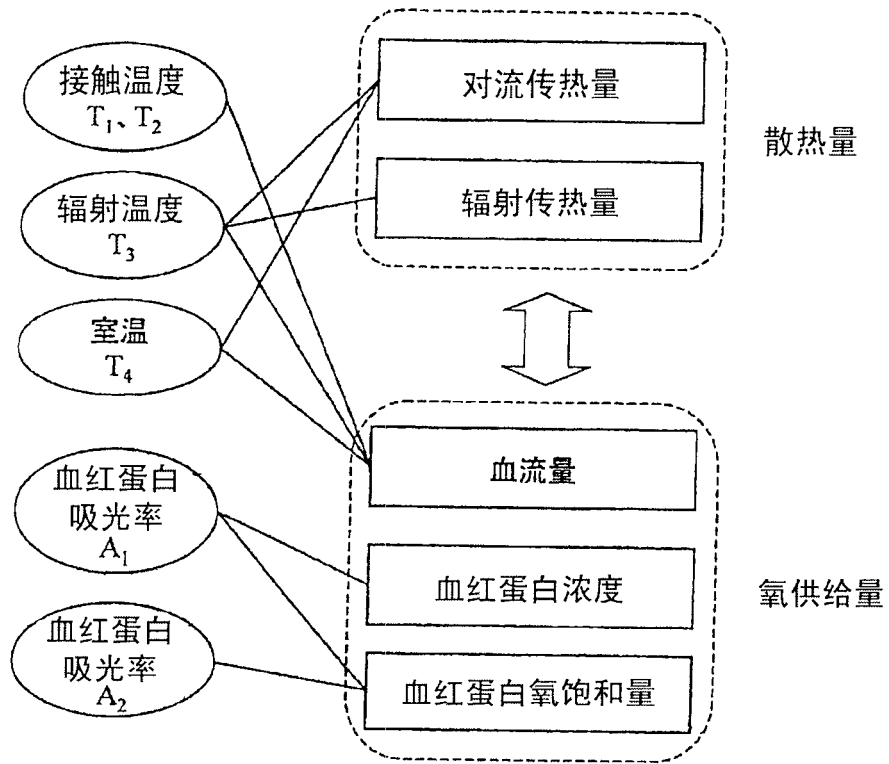


图 4

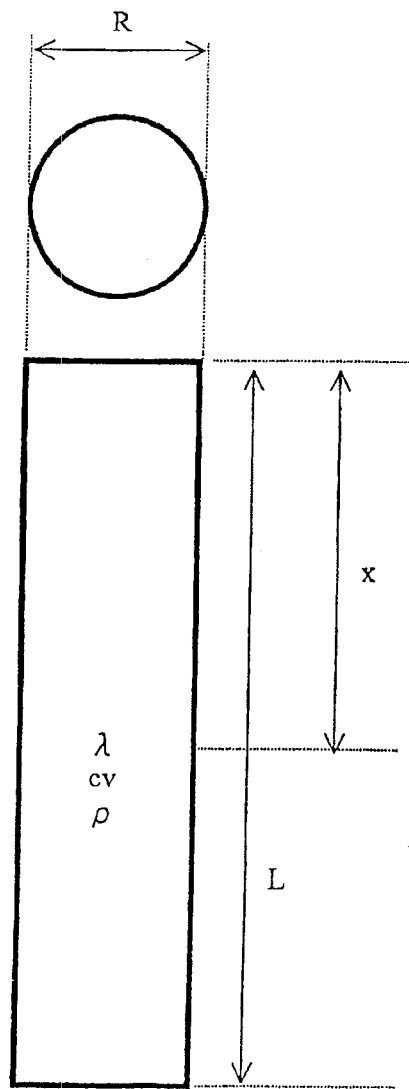


图 5

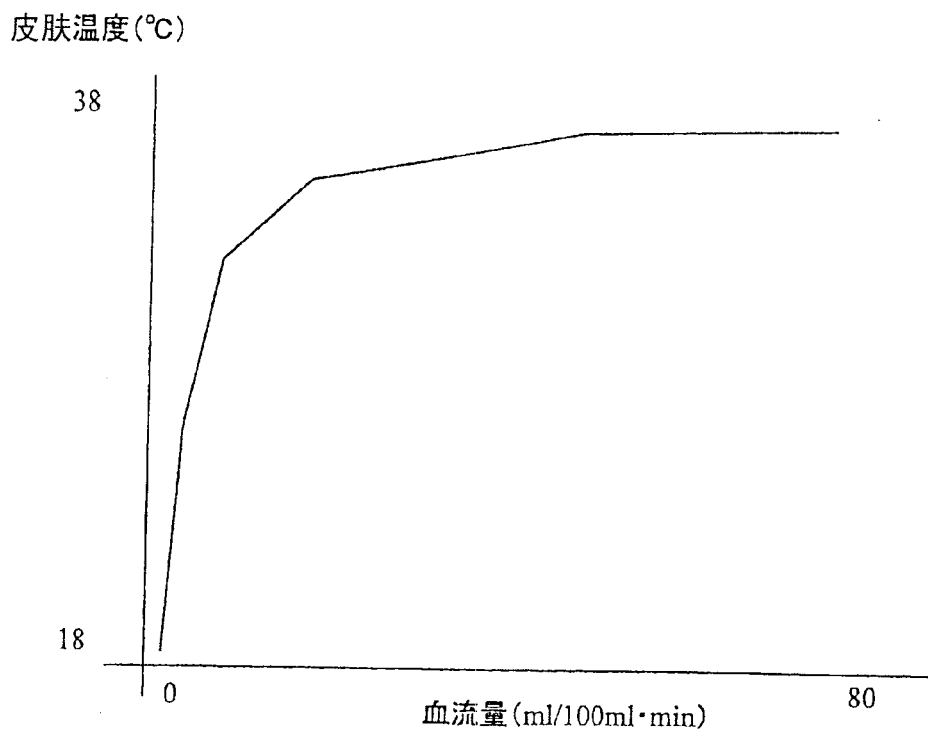


图 6

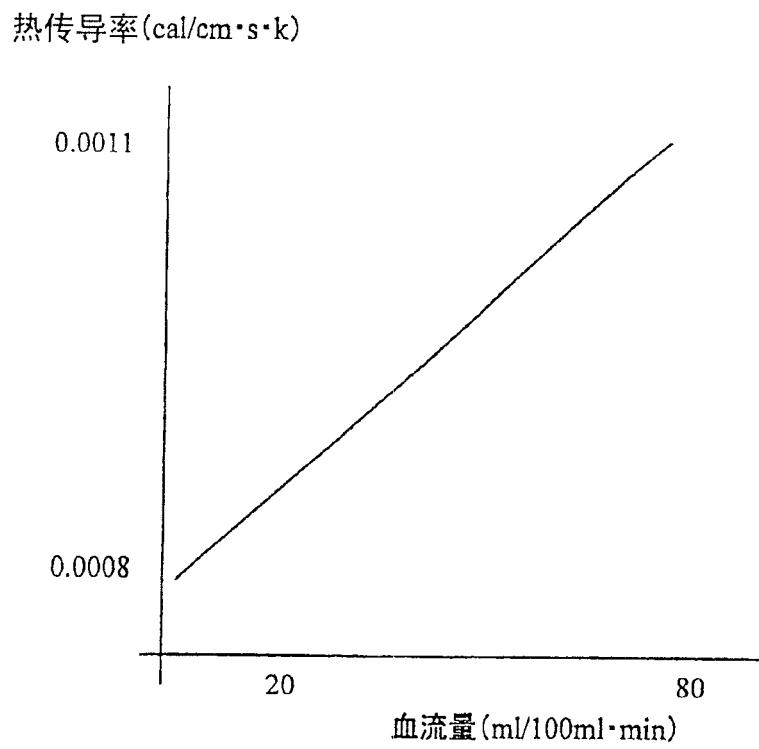


图 7

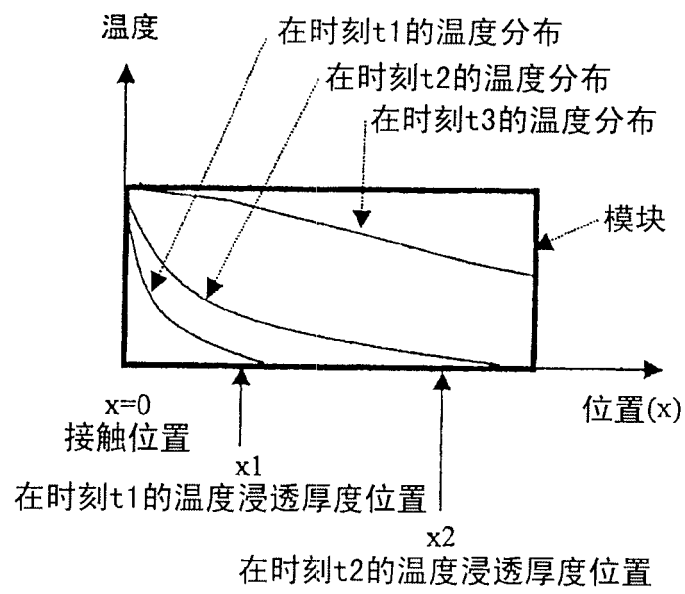


图 8

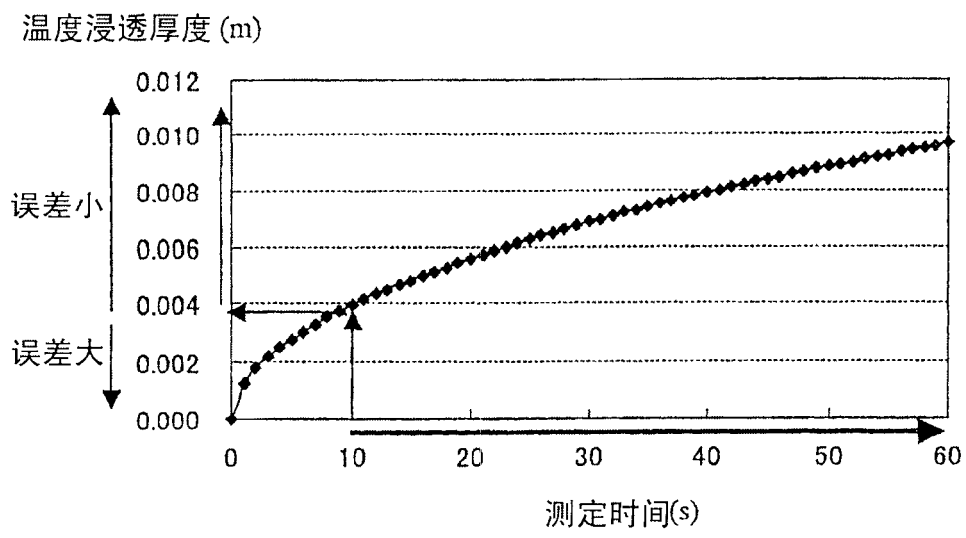


图 9

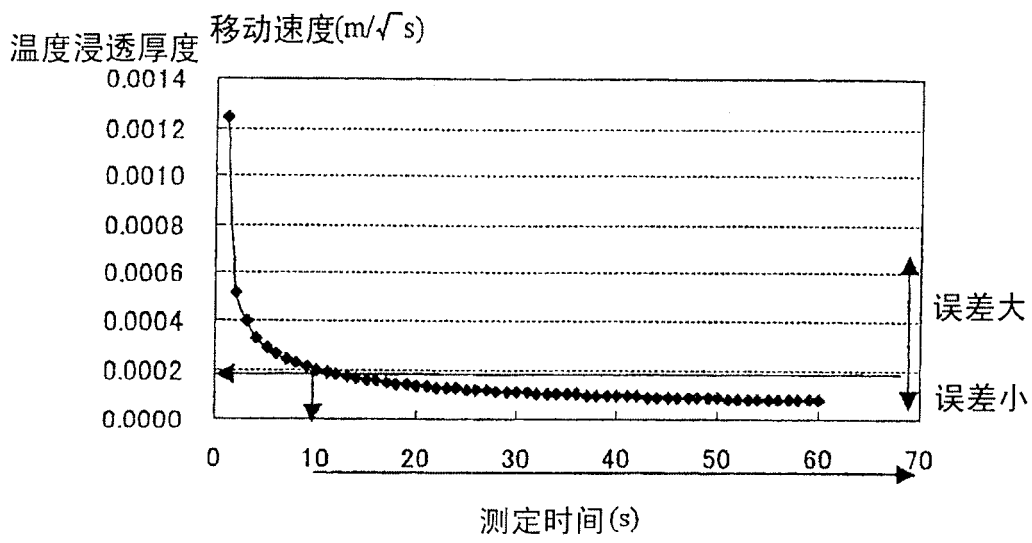


图 10

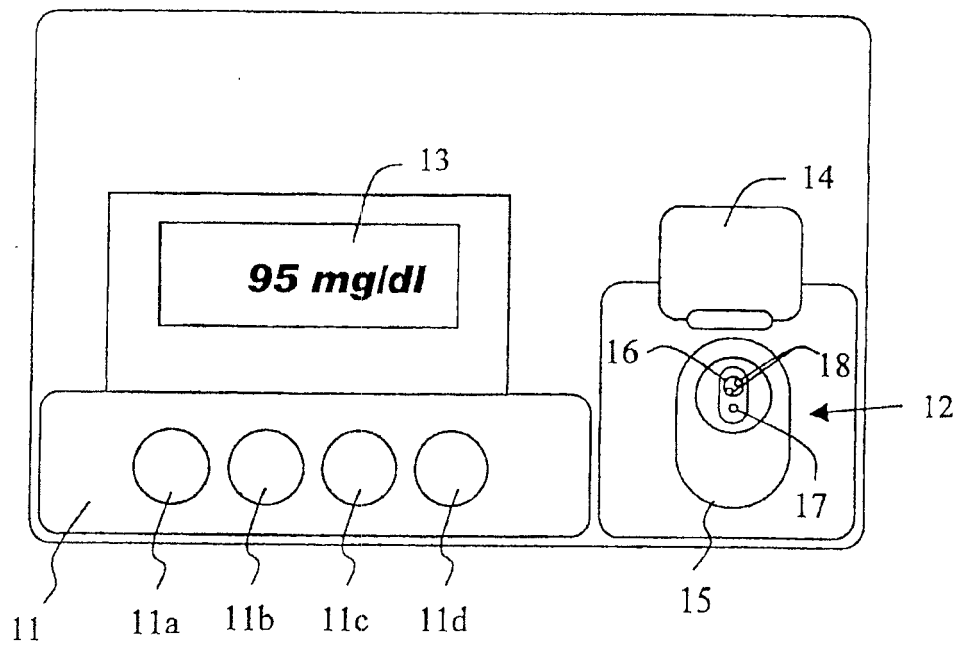


图 11

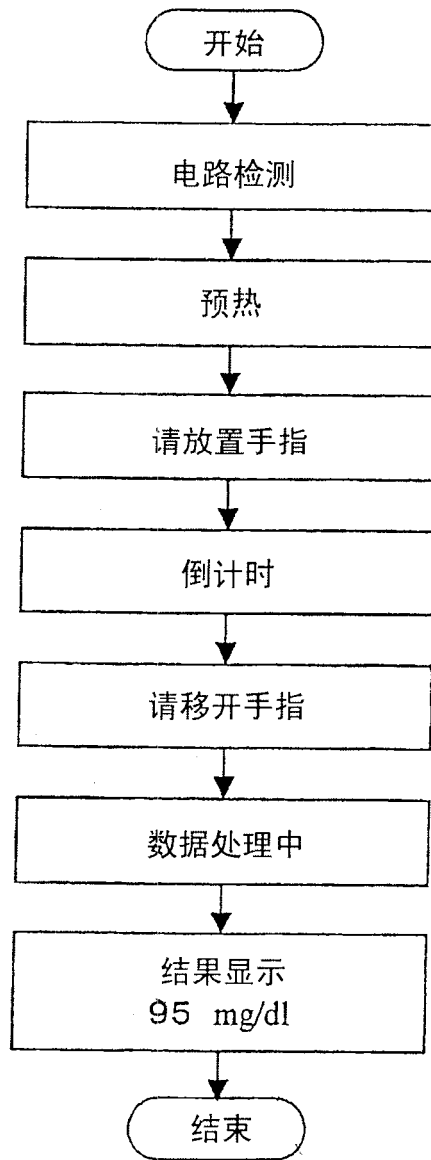


图 12

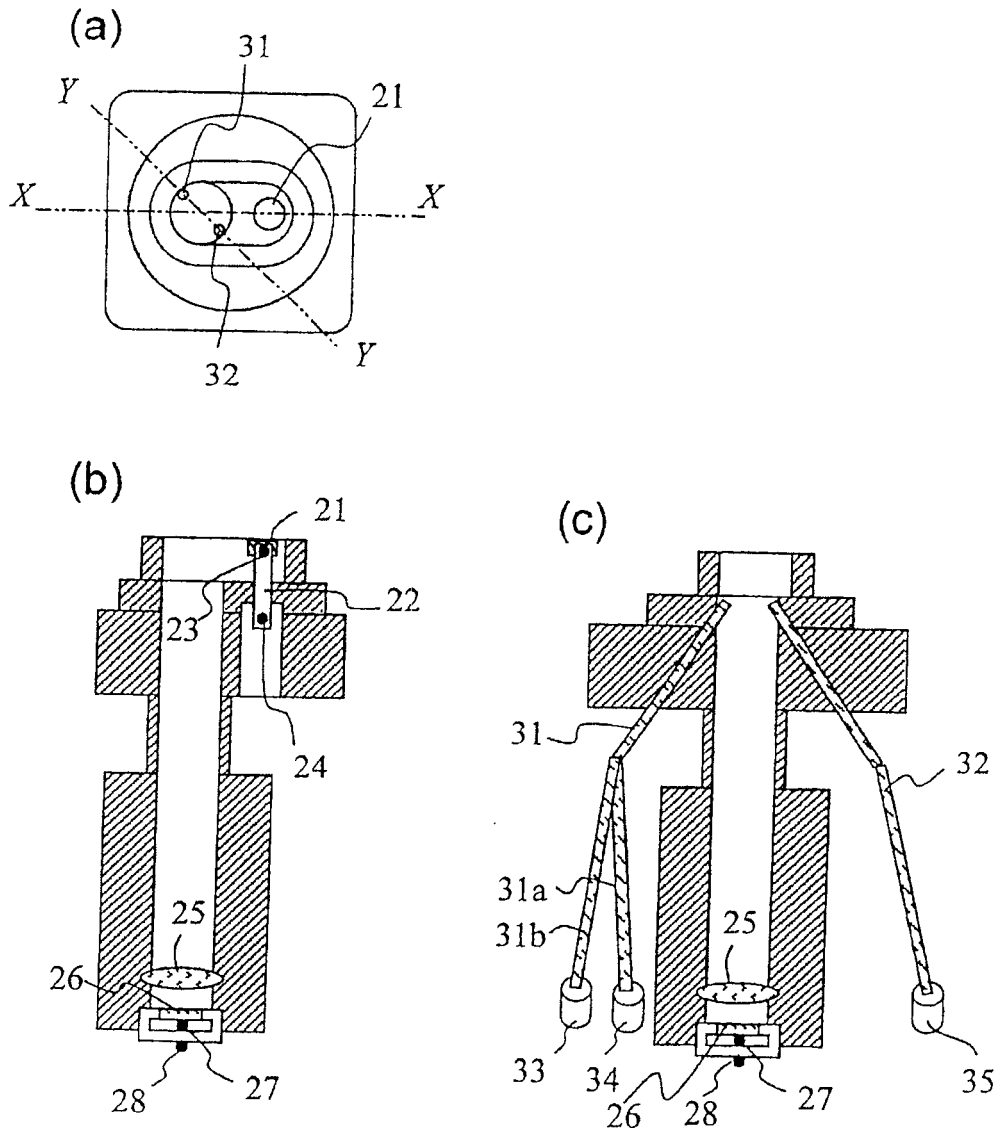


图 13

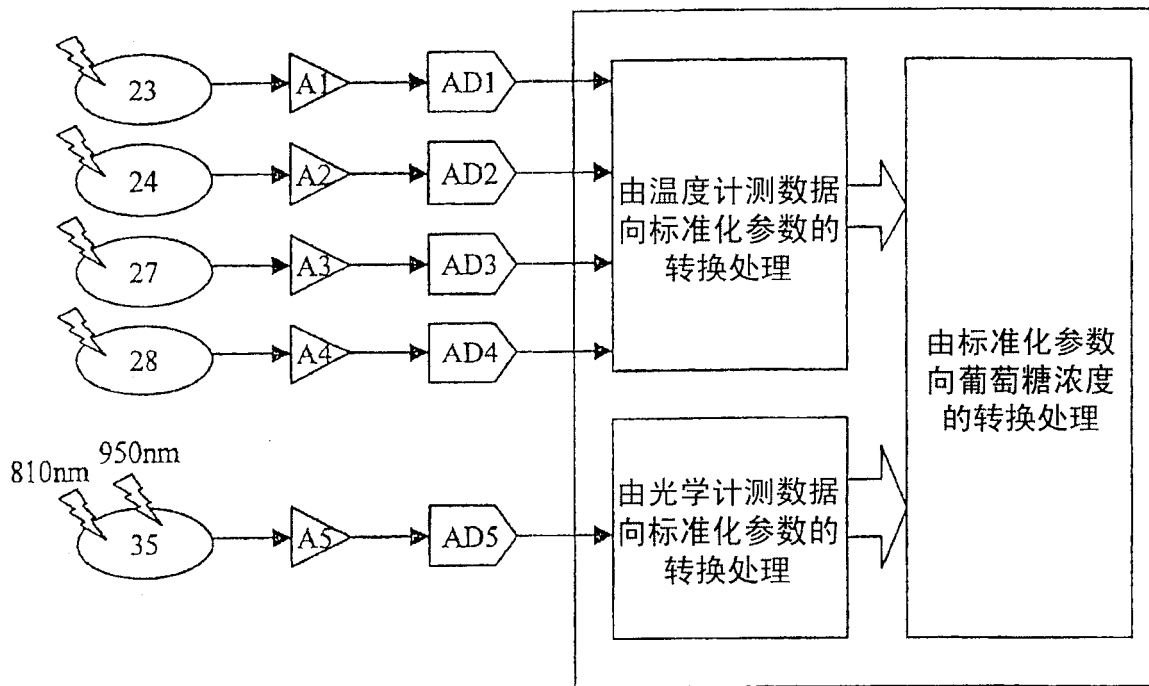


图 14

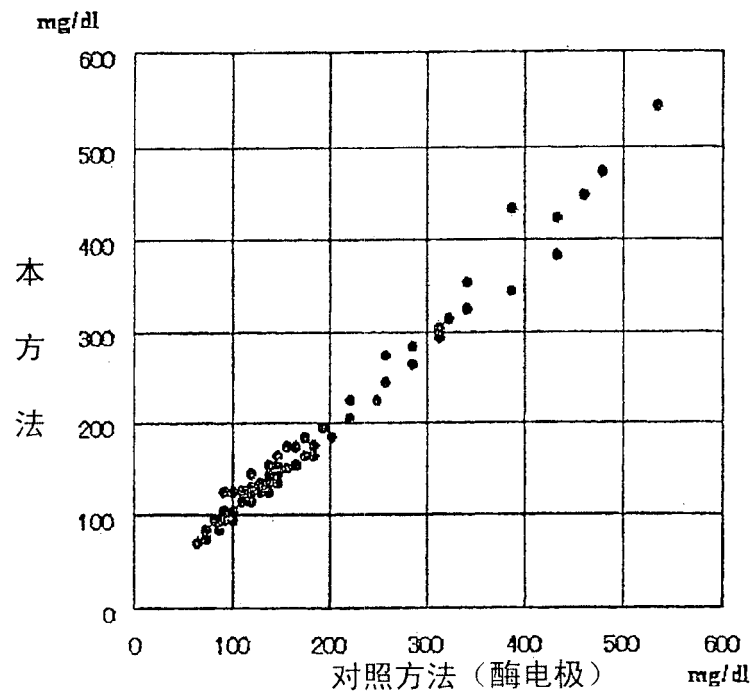


图 15

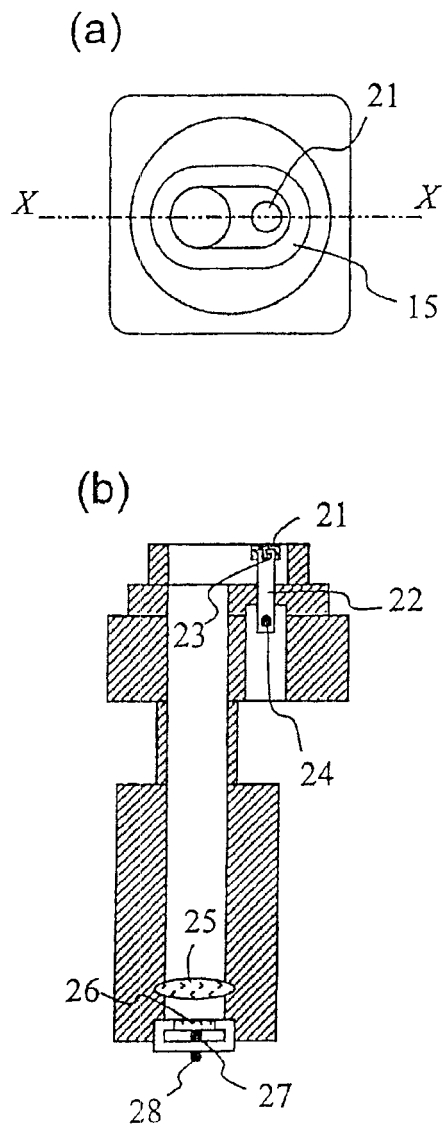


图 16

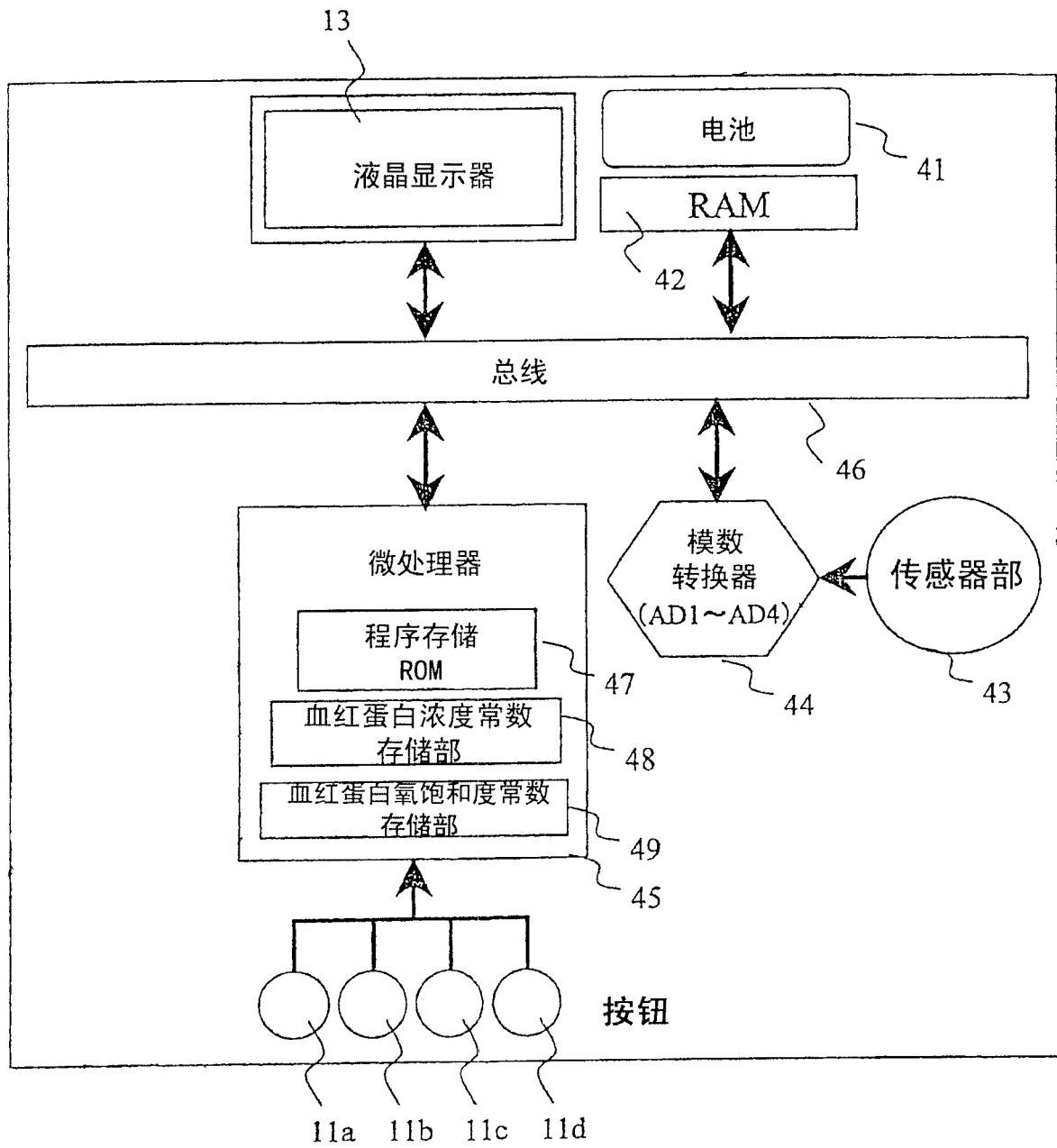


图 17

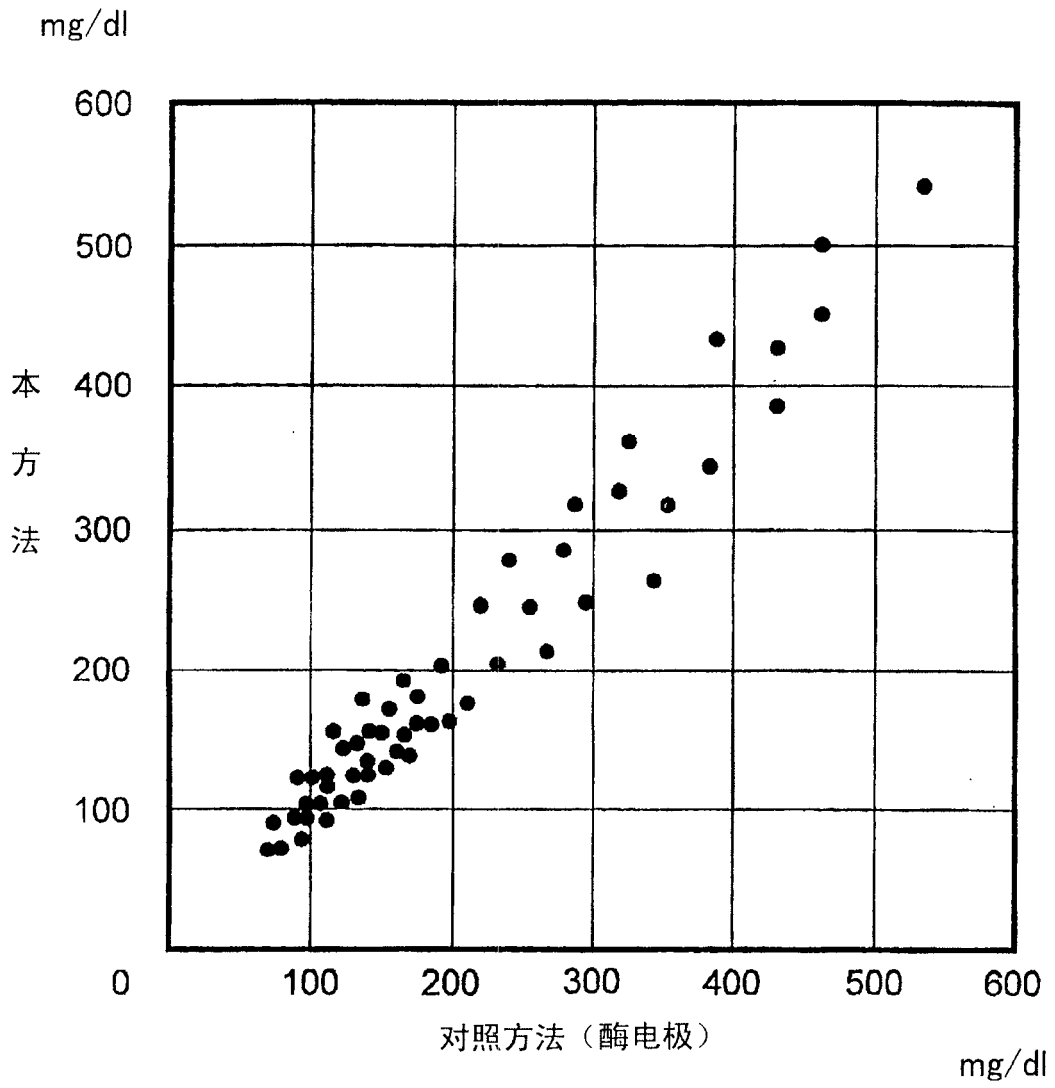


图 18

专利名称(译)	血糖值测定装置		
公开(公告)号	CN1695553A	公开(公告)日	2005-11-16
申请号	CN200410098523.0	申请日	2004-12-09
[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	A61B5/01 A61B5/00 A61B5/026 A61B5/145 A61B5/1455 A61B10/00		
CPC分类号	A61B5/0261 A61B5/1455 A61B5/01 A61B5/14532		
代理人(译)	钟晶		
优先权	2004140159 2004-05-10 JP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种基于温度测定进行无侵入血糖值测定的血糖值测定装置。本发明采用血液中氧饱和度和血流量修正通过温度测定方式得到的无侵入血糖值测定值，实现测定数据的稳定化。

