

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3590049号
(P3590049)

(45) 発行日 平成16年11月17日(2004.11.17)

(24) 登録日 平成16年8月27日(2004.8.27)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 B 5/145
A 6 1 B 5/00
A 6 1 B 5/028
G O 1 N 21/27
G O 1 N 21/35

A 6 1 B 5/14 3 1 O
A 6 1 B 5/00 1 O 1 E
G O 1 N 21/27 B
G O 1 N 21/35 Z
G O 1 N 33/48 T

請求項の数 18 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-404677(P2003-404677)

(22) 出願日 平成15年12月3日(2003.12.3)

審査請求日 平成16年3月19日(2004.3.19)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000005108

株式会社日立製作所
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(72) 発明者 チョウ, オクーキョング

ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3
9 コンラド・ズース・ストラーセ6

(72) 発明者 キム, ヨン-オク

ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3
9 コンラド・ズース・ストラーセ6

審査官 荒巻 慎哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血糖値測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

体表面に由来する複数の温度を測定し、前記体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と
輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、

血流量に関する情報を得る血流量測定部と、

血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に対応する定数を記憶した第1の記憶部と、

前記複数の温度、並びに、前記ヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度と前記血流量とから求められる酸素供給量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した第2の記憶部と、

前記熱量測定部及び前記血流量測定部から入力される複数の測定値を前記パラメータへ各々変換し、前記パラメータを前記第2の記憶部に記憶した前記関係に適用して前記血糖値を演算する演算部と、

前記演算部によって算出された血糖値を表示する表示部とを備え、

前記血流量測定部は、体表面接触部と、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、前記体表面接触部と前記間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項2】

請求項1記載の血糖値測定装置において、前記血流量測定部は、前記体表面接触部に隣接する隣接温度検出器を有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 3】

請求項 1 記載の血糖値測定装置において、前記熱量測定部は、環境温度を測定する環境温度検出器と体表面からの輻射熱を測定する輻射温度検出器とを有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 4】

請求項 1 記載の血糖値測定装置において、前記第 1 の記憶部は、血中のヘモグロビン濃度に関する情報とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を別個に記憶していることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 5】

請求項 1 記載の血糖値測定装置において、前記第 1 の記憶部は、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度との積に関する情報を記憶していることを特徴とする血糖値測定装置。

10

【請求項 6】

請求項 1 記載の血糖値測定装置において、前記血中のヘモグロビン濃度に関する情報と前記ヘモグロビン酸素飽和度に関する情報は、安静時の血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 7】

体表面から複数の温度を測定する温度測定部と、
前記温度測定部での測定結果を用いて血流量に関する情報を得る血流量測定部と、
血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に対応する定数を記憶した第 1 の記憶部と、

20

前記複数の温度、及び前記血流量測定部での測定結果と前記第 1 の記憶部に記憶した血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に対応する定数を用いて求めた酸素供給量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した第 2 の記憶部と、

前記温度測定部及び前記血流量測定部から入力される測定値を前記パラメータに変換し、前記パラメータを前記第 2 の記憶部に記憶した前記関係に適用して血糖値を演算する演算部と、

前記演算部によって演算された血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 8】

30

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記血流量測定部は、体表面接触部と、前記体表面接触部に隣接する隣接温度検出器と、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、前記体表面接触部と前記間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 9】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記第 1 の記憶部は、血中のヘモグロビン濃度に関する情報とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を別個に記憶していることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 10】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記第 1 の記憶部は、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度との積に関する情報を記憶していることを特徴とする血糖値測定装置。

40

【請求項 11】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記血中のヘモグロビン濃度に関する情報と前記ヘモグロビン酸素飽和度に関する情報は、安静時の血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 12】

環境温度を測定する環境温度測定器と、
体表面が接触する体表面接触部と、
前記体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、

50

前記体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、
前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、

血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に対応する定数を記憶した第1の記憶部と、

前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、

前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする血糖値測定装置。

10

【請求項13】

請求項12記載の血糖値測定装置において、前記体表面接触部に接する前記熱伝導部材の開口端を覆うプレートと、前記プレートの温度を検出する隣接温度検出器をさらに有し、前記隣接温度検出器の出力は前記変換部で前記パラメータへ変換されることを特徴とする血糖測定装置。

【請求項14】

請求項13記載の血糖値測定装置において、前記プレートの熱伝導率は、前記熱伝導部材の熱伝導率より高いことを特徴とする血糖測定装置。

【請求項15】

請求項12記載の血糖値測定装置において、前記血中のヘモグロビン濃度に関する情報と前記ヘモグロビン酸素飽和度に関する情報は、安静時の血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度であることを特徴とする血糖値測定装置。

20

【請求項16】

環境温度を測定する環境温度測定器と、
体表面が接触する体表面接触部と、
前記体表面接触部の第1の領域に接して設けられる熱伝導部材と、
前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、

前記体表面接触部の第2の領域に接し、かつ一端が開口する筒状部材と、
前記筒状部材の他端の近傍に設けられ、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と

30

血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に対応する定数を記憶した第1の記憶部と、

前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、

前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備えることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項17】

請求項16記載の血糖値測定装置において、前記第1の領域と前記第2の領域とは、隣接して設けられることを特徴とする血糖値測定装置。

40

【請求項18】

請求項16記載の血糖値測定装置において、前記血中のヘモグロビン濃度に関する情報と前記ヘモグロビン酸素飽和度に関する情報は、安静時の血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度であることを特徴とする血糖値測定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、採血せずに生体中のグルコース濃度を測定する無侵襲血糖値測定方法及び装置に関する。

50

【背景技術】

【0002】

Hilsonらは、糖尿病患者にグルコースを静脈注射すると、その後に顔面及び舌下温度が変化することを報告している（非特許文献1）。Scottらは、糖尿病患者と体温調節の問題を論じている（非特許文献2）。これらの研究知見に基づき、Choらは、採血を伴わずに、温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提案している（特許文献1, 2）。

【0003】

また、採血を伴わないグルコース濃度の算出に関してはさらに様々な試みがなされている。例えば、測定部位へ3つの波長の近赤外光を照射して透過光強度を検出するとともに生体温度を検出し、吸光度の2次微分値の代表値を求め、予め定めた基準温度からの生体温度のずれに対応して上記代表値を補正し、補正された代表値に相当する血糖濃度を求める方法が提案されている（特許文献3）。また、測定部位において生体温度をモニタしながら加熱もしくは冷却を行い、温度が変化する瞬間に光照射に基づく減光度を測定して、減光度の温度依存性の原因となっているグルコース濃度を測定する装置が提供されている（特許文献4）。また、参照光と試料に照射した後の透過光との出力比を取り、出力比の対数と生体の温度との1次式からグルコース濃度を算出する装置が報告されている（特許文献5）。

【0004】

【非特許文献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

【非特許文献2】Can. J. Physiol. Pharmacol., "Diabetes mellitus and thermoregulation", by A.R. Scott, T. Bennett, I.A. MacDonald, 1987, 65, 1365-1376

【特許文献1】米国特許第5,924,996号公報

【特許文献2】米国特許第5,795,305号公報

【特許文献3】特開2000-258343号公報

【特許文献4】特開平10-33512号公報

【特許文献5】特開平10-108857号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

血液中のグルコース（血糖）は細胞内でグルコース酸化反応に使われ、生体の維持に必要なエネルギーを産生する。特に基礎代謝の状態においては、産生されたエネルギーの大部分は体温を維持するための熱エネルギーとなるのであるから、血中グルコース濃度と体温との間には何らかの関係があることは予想されることではある。しかし、病気による発熱を考えれば明らかのように、体温は血中グルコース濃度以外の要因によっても変動する。従来、採血を伴わずに温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法が提案されてはいたが、十分な精度を有するものとは言い難かった。

【0006】

本発明は、被験者の温度データをもとに採血を伴わずに高精度で血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

血糖は、血管系、特に毛細血管によって全身の細胞に供給されている。ヒトの体内には複雑な代謝経路が存在するが、グルコース酸化は、根源的には血糖と酸素が反応し、水と二酸化炭素とエネルギーを産生する反応である。ここでいう酸素とは血液から細胞へ供給される酸素であり、酸素供給量は血液中のヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量によって決まる。一方、グルコース酸化によって体内で産生した熱は、対流、熱輻射、伝導等の形で体から奪われる。我々は、体温は体内でのグルコース燃焼による工

10

20

30

40

50

エネルギー生産量、すなわち熱発生とこれら熱放散のバランスによって決まると考え、次のようなモデルを考えた。

- (1) 熱生産量と熱放散量とは同等視される。
- (2) 熱生産量は、血中グルコース濃度と酸素供給量の関数である。
- (3) 酸素供給量は、毛細血管内の血流量によって決まる。
- (4) 熱放散量は、主に熱対流と熱輻射とによって決まる。

【0008】

このモデルに従い、体表を熱測定し、同時に血液中の血流量に関するパラメータを測定し、これらの測定結果を用いて血糖値を高精度に求めることができることを見出し、本発明を完成した。一例として、上記パラメータを求めるための測定は、ヒトの体の一部、例えば指先を測定対象として行うことができる。対流と輻射に関するパラメータは指先を熱測定することにより求めることができる。血流量に関するパラメータは、皮膚からの熱移動量を測定することにより求めることができる。

10

【0009】

本発明による血糖値測定装置は、一例として、体表面に由来する複数の温度を測定し、体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した第1の記憶部と、前記複数の温度、並びに、前記ヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度と前記血流量とから求められる酸素供給量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した第2の記憶部と、熱量測定部及び血流量測定部から入力される複数の測定値を前記パラメータへ各々変換し、そのパラメータを第2の記憶部に記憶した関係に適用して血糖値を演算する演算部と、演算部によって算出された血糖値を表示する表示部とを備え、血流量測定部は、体表面接触部と、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部と間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有する。血流量測定部は、体表面接触部に隣接する隣接温度検出器を有するものであってもよい。また、熱量測定部は、環境温度を測定する環境温度検出器と体表面からの輻射熱を測定する輻射温度検出器とを有していてもよい。

20

【0010】

第1の記憶部は、血中のヘモグロビン濃度に関する情報とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を別個に記憶していてもよいし、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度との積に関する情報を記憶していてもよい。また、血中のヘモグロビン濃度に関する情報とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報は、安静時の血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度である。

30

【0011】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例は、体表面から複数の温度を測定する温度測定部と、温度測定部での測定結果を用いて血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した第1の記憶部と、前記複数の温度、及び血流量測定部での測定結果と第1の記憶部に記憶した血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を用いて求めた酸素供給量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した第2の記憶部と、温度測定部及び血流量測定部から入力される測定値を前記パラメータに変換し、そのパラメータを第2の記憶部に記憶した関係に適用して血糖値を演算する演算部と、演算部によって演算された血糖値を表示する表示部とを備える。

40

【0012】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例は、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した第1の記憶部と、間接温度検出器、環境温度測定器、輻射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換す

50

る変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備える。体表面接触部に接する熱伝導部材の開口端を覆うプレートと、プレートの温度を検出する隣接温度検出器をさらに有し、隣接温度検出器の出力は変換部で前記パラメータへ変換されるようにしてもよい。プレートの熱伝導率は、熱伝導部材の熱伝導率より高い。

【0013】

本発明による血糖値測定装置は、他の構成例として、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面接触部の第1の領域に接して設けられる熱伝導部材と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部の第2の領域に接し、かつ一端が開口する筒状部材と、筒状部材の他端の近傍に設けられ、体表面からの放射熱を測定する放射熱検出器と、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した第1の記憶部と、間接温度検出器、環境温度測定器、放射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部とを備える。第1の領域と第2の領域とは隣接して設けてもよい。

【発明の効果】

【0014】

本発明によると、無侵襲測定でありながら従来の侵襲法と変わらない精度で血糖値を求めることが可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

【0016】

最初に、前記モデルの具体化について説明する。熱放散量について考えると、その主要な要因である対流熱伝達は、環境温度(室温)と体表温の間の温度差が関係し、他の主要な要因である放射による熱放散量はシュテファン・ボルツマンの法則より体表温の4乗に比例する。従って、人体からの熱放散量には、室温と体表温が関係していることが分かる。一方、熱発生量に関係するもう一つの要因である酸素供給量は、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量の積として表される。

【0017】

ここで、ヘモグロビン濃度およびヘモグロビン酸素飽和度は近赤外線を利用したパルスオキシメーター等で光学的に測定することができる。これらの測定原理を実現する構成をそのまま組み込んでよいが、光測定機能を装置に盛り込む必要がある。

そこで、ヘモグロビン濃度について、貧血、出血及び赤血球増加症などの症状が無い人であれば安定していること、また、ヘモグロビン濃度は男性13~18g/dL、女性で12~17g/dLが正常値であり、ヘモグロビン濃度の正常値からの変化幅の範囲は5~6%の分布を持つこと、後述する血糖値算出式で血流量に関する項の重みが他の項より少ないことから、定数として扱う。上記に示したパルスオキシメーター等の光学的装置で検査したヘモグロビン濃度数値を装置に入力し、ヘモグロビン濃度に関係する定数をより適正化して、測定精度を向上させることもできる。また、ヘモグロビン酸素飽和度についても、大気圧下で空気呼吸を行い、安静にし、リラックスした状態であれば97~98%で安定していることから、定数として扱う。よってヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度は定数として扱うことができ、酸素供給量はヘモグロビン濃度定数と、ヘモグロビン酸素飽和度定数と、血流量との積から求めることができる。

【0018】

ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱うことにより、血糖値測定に用いるセンサ構成について、光学センサ等を外して簡単化することができる。また光

10

20

30

40

50

学的測定的时间及び光学的測定結果処理の時間を略することにより、血糖値測定一連の迅速化を図ることができる。

【0019】

なお、ヘモグロビン酸素飽和度については特に安静時に安定した値となることから、ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱えば、特に安静時の血糖値測定において測定精度を高め、かつ血糖値測定一連の迅速化を図ることができる。ここで、安静時とは、椅子に座ったり体を横たえたりすることにより体を殆ど動かさない状態で、5分程度経過した時のことをいう。

【0020】

残るのは血液の流量である。血流量は種々の方法で測定することが可能であるが、その測定方法の一例について以下に説明する。 10

【0021】

図1は、ある程度の熱容量を有する固体ブロックを体表面に一定時間接触してから離れたときの、体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図である。ブロックの材質はプラスチック等の樹脂、例えば塩化ビニルとすることができる。ここでは、ブロックの体表面と接触した部分の温度 T_1 の時間変化と、ブロック上の体表面から離れた位置における温度 T_2 の時間変化に着目する。血流量は主に温度 T_2 （ブロック上の空間的に離れた点の温度）の時間変化を追跡することで推定することができる。以下に詳細を説明する。

【0022】

ブロックが体表面と接触する前には、ブロックの2点の温度 T_1 、 T_2 は室温 T_r に等しい。体表温 T_s が室温 T_r より高い場合、ブロックが体表面と接触すると、温度 T_1 は皮膚からの熱移動によって速やかに上昇し、体表面温度 T_s に近づく。一方、温度 T_2 は、ブロック内を伝導してきた熱がブロック表面から放熱されるため、 T_1 よりも減衰され、かつ穏やかに上昇する。温度 T_1 、 T_2 の時間変化は、体表面からブロックへの熱移動量に依存する。体表面からブロックへの熱移動量は、皮膚下を流れる毛細血管中の血流量に依存する。毛細血管を熱交換器とみなせば、毛細血管から周囲の細胞組織への熱伝達係数は、血流量の関数として与えられる。従って、温度 T_1 、 T_2 の時間変化を追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量を推定でき、これから血流量を推定することが出来る。 20

【0023】

図2は、ブロックにおける体表面と接触した部分の温度 T_1 、および体表面接触位置から離れたブロック上の位置の温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図である。ブロックを体表面に接触させると T_1 測定値は速やかに立ち上がり、離すと緩やかに立ち下がる。 30

【0024】

図3には輻射温度検出器によって測定した温度 T_3 の測定値の時間変化を示す。温度 T_3 としては体表面からの輻射による温度を測定するので、他のセンサよりも温度変化に対して敏感に反応する。輻射熱は電磁波として伝播するものであるから、瞬時に温度変化を伝えることができるものである。そこで、例えば、後述する図7に示すように、輻射温度検出器を体表面からの輻射熱を検出するべくブロックと体表面接触位置の近傍に設定すれば、温度 T_3 の変化からブロックと体表面との接触開始時刻 t_{start} および接触終了時刻 t_{end} を検出することができる。例えば、図3に示すように温度しきい値を設定し、温度しきい値を超えたときを接触開始時刻 t_{start} 、温度しきい値から下がったときを接触終了時刻 t_{end} とする。温度しきい値は、例えば32等の温度に設定する。 40

【0025】

つづいて、時刻 t_{start} と時刻 t_{end} の間の T_1 測定値をS字曲線、例えばロジスティック曲線で近似する。ロジスティック曲線は温度を T 、時刻を t として、下記の式で表される。

【0026】

【数 1】

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

【0027】

非線形最小二乗法により係数 a, b, c, d を求めることで測定値を近似することができる。求めた近似式に対して、 T を時刻 t_{start} から時刻 t_{end} で積分した値を S_1 とする。

【0028】

同様に、 T_2 測定値から積分値 S_2 を算出する。このとき、 $(S_1 - S_2)$ が小さいほど、指表面から T_2 の位置への熱移動量が大きいことを意味する。また、 $(S_1 - S_2)$ は指接触時間 $t_{\text{CONT}} (= t_{\text{end}} - t_{\text{start}})$ が長いほど大きくなる。そこで、 a_3 を比例係数として、 $a_3 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$ を血流量を示唆するパラメータ X_3 とする。

【0029】

以上の説明から、前記モデルによって血中グルコース濃度を求めるために必要な測定量は、室温（環境温度）、体表面温度、体表面に接触されるブロックの温度変化、体表面からの輻射による温度であることが分かる。

【0030】

図4は、各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図である。体表面と接触するブロックを用意し、その2箇所に設置した2個の温度センサによって2種類の温度 T_1 と T_2 の時間変化を測定する。別途、体表面の輻射温度 T_3 と室温 T_4 を測定する。温度 T_1, T_2, T_3, T_4 から血流量に関するパラメータが得られる。温度 T_3 から輻射伝熱量に関するパラメータが得られ、温度 T_3 と温度 T_4 から対流伝熱量に関するパラメータが得られる。ヘモグロビン濃度およびヘモグロビン酸素飽和度に関する定数はそれぞれ酸素供給量に関する定数として保管しておく。これはヘモグロビン濃度範囲について、男女によって若干異なるため、また女性は貧血などの病態があることがあるため等を考慮し、ヘモグロビン濃度を装置ごとに必要に応じて調節するためである。

【0031】

次に、本発明の原理に従って無侵襲血糖値測定を実現する具体的な装置構成について説明する。

【0032】

図5は、本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図である。この装置では、体表面として指先の腹の皮膚を使うが、他の体表面を使うことも可能である。

【0033】

装置上面には、操作部11、測定対象となる指が置かれる測定部12、測定結果の表示、装置の状態や測定値などを表示する表示部13が設けられている。操作部11には、装置の操作を行うための4個の押しボタン11a～11dが配置されている。測定部12にはカバー14が設けられ、カバー14を開けると（図はカバーを開けた状態を示す）、楕円型の周縁を持つ指置き部15がある。指置き部15の中には、輻射温度センサ部の開口端16と接触温度センサ部17がある。

【0034】

図6に、装置の操作手順を示す。操作部のボタンを押し装置の電源を入れると、液晶表示器に「ウォーミングアップ」が表示され、装置内の電子回路がウォーミングアップされる。同時に、チェックプログラムが作動し、電子回路を自動的にチェックする。「ウォーミングアップ」が終了すると、液晶表示部に「指を置いてください」と表示される。指置き部に指を置くと、液晶表示部にカウントダウンが表示される。カウントダウンが終了すると、液晶表示部に「指を離してください」と表示される。指置き部から指を離すと、液晶表示部に「データ処理中」が表示される。その後、液晶表示部に血糖値が表示される。この時点で、表示された血糖値は、日時・時間とともにICカードに記憶される。表示さ

れた血糖値を読み取ったら、操作部のボタンを押す。装置は、約1分後に次の測定を待つ「指を置いてください」が液晶表示部に表示された状態になる。

【0035】

図7は測定部の詳細を示す図であり、(a)は上面図、(b)はそのXX断面図である。

【0036】

最初に、本発明の無侵襲血糖値測定装置による温度測定について説明する。被検部(指の腹)が接触する部分には熱伝導率の高い材料、例えば金でできた薄いプレート21が配置され、そのプレート21に熱的に接続されたプレート21より熱伝導率の低い材料、例えばポリ塩化ビニルからなる棒状の熱伝導部材22が装置内部に伸びている。温度センサとしては、プレート21の温度を測定し、被検部に対して隣接的な温度検出器であるサーミスタ23と、プレート21から一定距離だけ離れた熱伝導部材の部分の温度を測定し、被検部に対して間接的な温度検出器であるサーミスタ24とが設けられている。指置き部15に置かれた被検部(指の腹)を見通せる装置内部の位置に赤外線レンズ25が配され、赤外線レンズ25の下方に赤外線透過窓26を介して焦電検出器27が配置されている。また、焦電検出器27に近接して別のサーミスタ28が設置されている。

10

【0037】

このように測定部の温度センサ部は4個の温度センサを有し、次の4種類の温度を測定する。

(1) 指表面の温度(サーミスタ23): T_1

20

(2) 熱伝導部材の温度(サーミスタ24): T_2

(3) 指の輻射温度(焦電検出器27): T_3

(4) 室温(サーミスタ28): T_4

【0038】

図8は、装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図である。本例の装置には、サーミスタ23, サーミスタ24, 焦電検出器27, サーミスタ28からなる4個のセンサがある。

【0039】

4種類のアナログ信号は、それぞれA1~A4の増幅器を經由して、AD1~AD4のアナログ・デジタル変換器によってデジタル変換される。デジタル変換された値からパラメータ x_i ($i=1,2,3$)が計算される。 x_i を具体的に表記すると以下のとおりとなる。

30

($a_1 \sim a_3$ は比例係数)

【0040】

血流量に比例したパラメータは酸素供給量に関するパラメータと同等である。酸素供給量に比例したパラメータの係数 a_3 は、ヘモグロビン濃度 c_1 とヘモグロビン酸素飽和度 c_2 のそれぞれと、比例係数 a_3' との積の値である。

【0041】

【数2】

熱輻射に比例したパラメータ

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

40

熱対流に比例したパラメータ

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

酸素供給量に比例したパラメータ

$$x_3 = a_3 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

【0042】

50

つづいて、実際の多数の健常者および糖尿病患者のデータから得られたパラメータ x_i の平均値と標準偏差から正規化パラメータを算出する。各パラメータ x_i から正規化パラメータ X_i ($i=1,2,3$) を次の式で計算する。

【 0 0 4 3 】

【 数 3 】

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

x_i : パラメータ

\bar{x}_i : パラメータの平均値

$SD(x_i)$: パラメータの標準偏差

10

【 0 0 4 4 】

前述の3つの正規化パラメータをもって、最終的な表示を行うためのグルコース濃度への変換計算が行われる。図9は、装置の機能ブロック図を示す。本装置はバッテリー41で駆動される。温度センサで構成されるセンサ部43で測定した信号は各々の信号に対応して設置されるアナログ・デジタル変換器44(アナログ・デジタル変換器AD1~AD4)へ入りデジタル信号へ変換される。マイクロプロセッサ45の周辺回路としては、アナログ・デジタル変換器AD1~AD4、液晶表示器13、RAM42があり、これらは各バスライン46を介してマイクロプロセッサ45からアクセスされる。また、押しボタン11a~11dはそれぞれマイクロプロセッサ45と接続されている。マイクロプロセッサ45はソフトウェアを格納するROMを内蔵している。またマイクロプロセッサ45は、ボタン11a~11dを押すことによって、外部からの指令を受けることができる。

20

【 0 0 4 5 】

マイクロプロセッサ45に内蔵されたROM47は、処理計算に必要なプログラムを記憶する。すなわち、演算部の機能を有する。マイクロプロセッサ45はさらに、ヘモグロビン濃度の定数を格納するヘモグロビン濃度定数格納部48と、ヘモグロビン酸素飽和度の定数を格納するヘモグロビン酸素飽和度定数格納部49を内蔵している。計算プログラムは指の測定終了後、ヘモグロビン定数格納部48およびヘモグロビン酸素飽和度定数格納部49から最適定数を呼び出して計算する。また、処理計算に必要なメモリー領域は、同様に装置に組み込まれているRAM42に確保される。計算処理された結果は、液晶表示部に表示される。

30

【 0 0 4 6 】

ROMには処理計算に必要なプログラム構成要素として、特にグルコース濃度Cを求めるための関数が入っている。この関数は以下のように定められたものである。まず、Cは以下の式(1)で表現される。 a_i ($i=0,1,2,3$)は、複数の測定データから前もって決定されている。 a_i を求める手順は以下のとおり。

40

- (1) 正規化パラメータとグルコース濃度Cの関係を示す重回帰式を作成する。
- (2) 最小二乗法によって得られた式から正規化パラメータに関する正規方程式(連立方程式)を求める。
- (3) 正規方程式から係数 a_i ($i=0,1,2,3$)の値を求め、重回帰式に代入する。

【 0 0 4 7 】

初めに、グルコース濃度Cと正規化パラメータ X_1 , X_2 , X_3 の関係を示す次の回帰式(1)を作る。

【 0 0 4 8 】

【数4】

$$C = f(X_1, X_2, X_3) \\ = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 \quad \dots(1)$$

【0049】

つづいて、酵素電極法によるグルコース濃度測定値 C_i との誤差が最小になるような重回帰式を求めるため、最小二乗法を用いる。残差の二乗和を D とすると、 D は次式(2)で表される。

10

【0050】

【数5】

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

20

【0051】

残差の二乗和 D が最小になるのは、式(2)を $a_0 \sim a_3$ で偏微分してゼロとなるときなので、次式が得られる。

【0052】

【数6】

$$\frac{\partial D}{\partial a_0} = -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \quad \dots(3)$$

30

【0053】

C 、 $X_1 \sim X_3$ の平均値をそれぞれ C_{mean} 、 $X_{1mean} \sim X_{3mean}$ とすると $X_{imean} = 0$ ($i = 1 \sim 3$) であるので、式(1)から式(4)が得られる。

40

【0054】

【数7】

$$a_0 = C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} \\ = C_{mean} \quad \dots(4)$$

【0055】

また、正規化パラメータ間の変動・共変動は、式(5)で表され、正規化パラメータ X_i ($i = 1 \sim 3$) と C との共変動は式(6)で表される。

【0056】

50

【数 8】

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, 3) \quad \dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, 3) \quad \dots(6)$$

【0057】

式(4)(5)(6)を式(3)に代入して整理すると、連立方程式(正規方程式)(7)が得られ、これを解くことで $a_1 \sim a_3$ が求まる。

10

【0058】

【数 9】

$$a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} = S_{1C}$$

$$a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} = S_{2C}$$

$$a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} = S_{3C} \quad \dots(7)$$

20

【0059】

定数項 a_0 は、式(4)を用いて求める。以上で求めた a_i ($i=0, 1, 2, 3$) は装置製造時に ROM に格納されている。装置による実際の測定では、測定値から求めた正規化パラメータ $X_1 \sim X_3$ を回帰式(1)に代入することで、グルコース濃度 C が算出される。

【0060】

以下にグルコース濃度の算出過程の具体例を示す。予め健常者および糖尿病患者に対して測定した多数のデータから回帰式(1)の係数が決められており、マイクロプロセッサの ROM には下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

【0061】

【数 10】

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

30

【0062】

$X_1 \sim X_3$ はパラメータ $x_1 \sim x_3$ を正規化したものである。パラメータの分布が正規分布であると仮定すると、正規化パラメータの95%は -2 から +2 の間の値をとる。

【0063】

健常者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 101\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 181\text{mg/dl}$ となる。なお、上記の式ではヘモグロビン濃度を 15g/dL 、ヘモグロビン酸素飽和度を 97% として定数化した。

40

【0064】

従来の測定方法である、採血によって得た血液を試薬と反応させ、この反応によって発生した電子量を測定して血糖値を測定する酵素電極法による測定結果と本発明の1実施例による測定結果について以下に述べる。健常者の測定値の1例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 93mg/dl のとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ X

50

$X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 101\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 208mg/dl のとき、同時に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 181\text{mg/dl}$ となる。この計算結果は約 13% の誤差を示しているが、一般に血糖測定のための装置は通常 $15 \sim 20\%$ の誤差は許容されるものとして扱われているため、このレベルの精度であれば十分な精度と考えられる。上記の結果より、本発明による方法によって、高精度でグルコース濃度を求められることが確認された。

【0065】

図10は、縦軸を本法によるグルコース濃度の算出値、横軸を酵素電極法によるグルコース濃度の測定値として、複数の患者に対してそれぞれの測定値をプロットした図である。本法の様に測定することで良好な相関が得られる（相関係数 = 0.8932 ）。 10

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図。

【図2】温度 T_1 および温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図。

【図3】温度 T_3 の時間変化の測定例。

【図4】各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図。

【図5】本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図。

【図6】装置の操作手順を示す図。 20

【図7】測定部の詳細図。

【図8】装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図。

【図9】装置内におけるデータ保管場所を示す概念図。

【図10】本発明によるグルコース濃度算出値および酵素電極法によるグルコース濃度測定値のプロット図。

【符号の説明】

【0067】

11...操作部、12...測定部、13...表示部、15...指置き部、16...輻射温度センサ部の開口端、17...接触温度センサ部、21...プレート、22...熱伝導部材、23...サーミスタ、24...サーミスタ、25...赤外線レンズ、26...赤外線透過窓、27...焦電検出器、28...サーミスタ 30

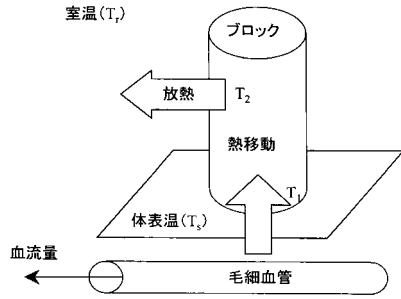
【要約】

【課題】 温度測定に基づいて無侵襲に血糖値測定を行う。

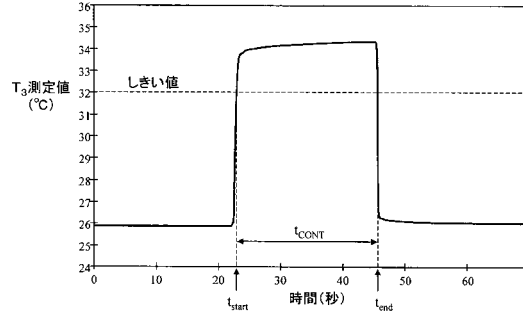
【解決手段】 体表面からの熱放散に関する情報と血流量に関する情報を得るために体表面を温度測定する。測定した温度・血流量・ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度に関する定数から所定のパラメータを計算し、それを予め求めてあるパラメータと血糖値との関係に適用して血糖値を得る。

【選択図】 図4

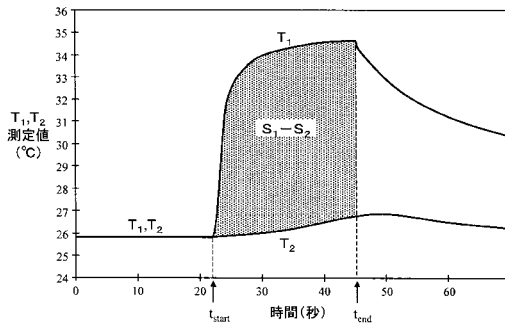
【 図 1 】



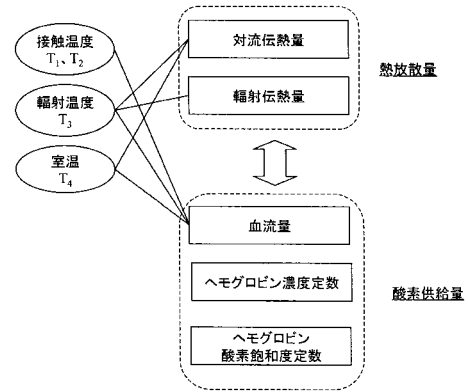
【 図 3 】



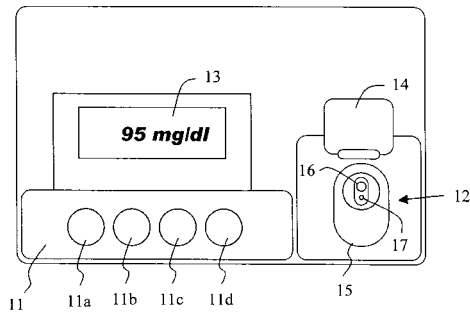
【 図 2 】



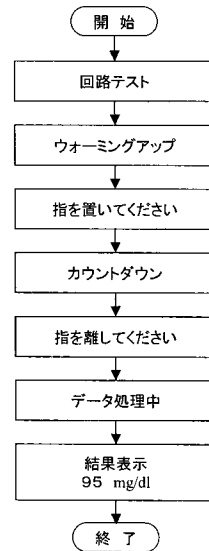
【 図 4 】



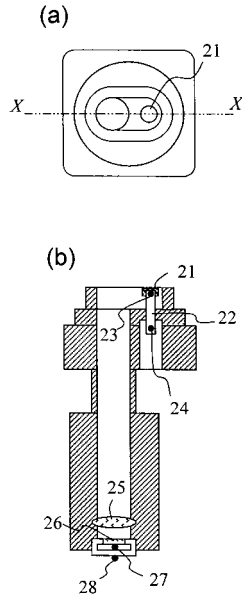
【 図 5 】



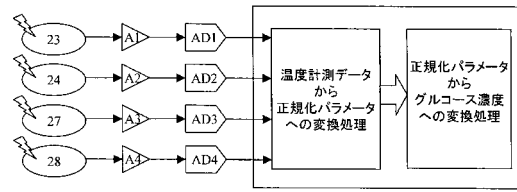
【 図 6 】



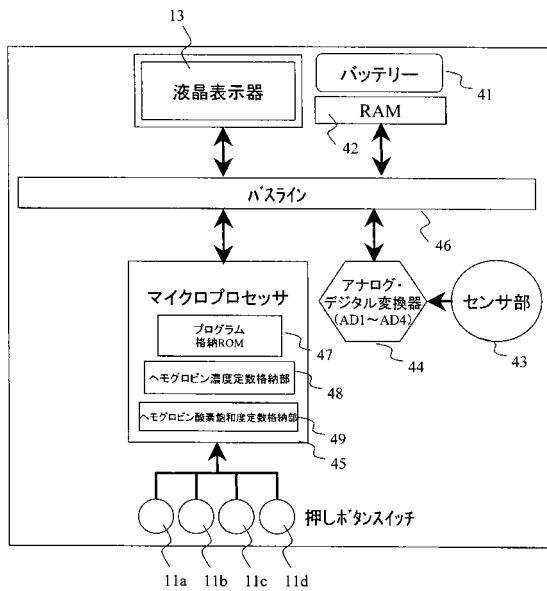
【 図 7 】



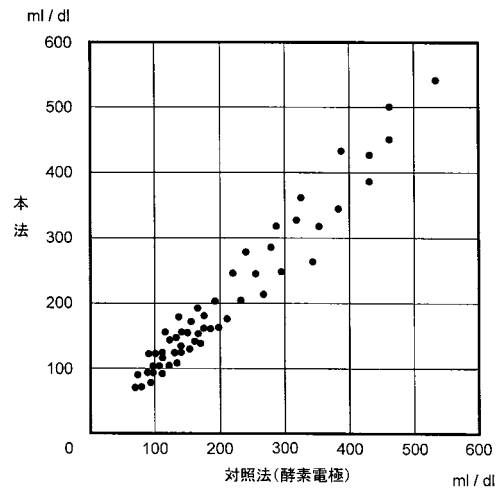
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

G 0 1 N 33/48

G 0 1 N 33/66

D

G 0 1 N 33/66

A 6 1 B 5/02

3 4 0 E

(56) 参考文献 特開平 1 0 - 3 3 5 1 2 (J P , A)

特開平 1 0 - 1 0 8 8 5 7 (J P , A)

米国特許第 5 6 0 1 0 7 9 (U S , A)

特開 2 0 0 0 - 7 4 8 2 9 (J P , A)

特表平 1 1 - 5 0 5 4 5 1 (J P , A)

特開平 1 1 - 1 5 5 8 4 0 (J P , A)

特開平 1 1 - 3 1 8 8 7 2 (J P , A)

特表平 7 - 5 0 7 9 5 5 (J P , A)

特公昭 6 2 - 2 5 2 6 (J P , B 2)

特公平 4 - 7 9 2 5 1 (J P , B 2)

R.M.Hilson and T.D.R.Hockaday, Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics, *Diabetes & Metabolism*, 1982年 8月A.R.Scott, T.Bennett, I.A.MacDonald, Diabetes mellitus and thermoregulation, *Can.J.Physiol. Pharmacol.*, 1987年, 65, p.1365-1376(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A 6 1 B 5 / 0 0 - 5 / 1 4 5

G 0 1 N 2 1 / 2 7 - 2 1 / 3 5 , 3 3 / 4 8 , 3 3 / 6 6

专利名称(译)	血糖水平测量装置		
公开(公告)号	JP3590049B1	公开(公告)日	2004-11-17
申请号	JP2003404677	申请日	2003-12-03
[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	チヨウオクキヨング キムヨンオク		
发明人	チヨウ,オク-キヨング キム,ヨン-オク		
IPC分类号	A61B A61B5/026 A61B5/00 G01N33/48 G01N A61B5/01 A61B5/1455 G01N33/66 A61B5/145 A61B5/028 G01N21/27 G01N21/35		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/026 A61B5/01		
FI分类号	A61B5/00.101.E A61B5/02.340.E A61B5/14.310 G01N21/35.Z G01N21/27.B G01N33/66.D G01N33/48.T A61B5/01.100 A61B5/02.340 A61B5/02.800 A61B5/02.835 A61B5/026 A61B5/028 A61B5/14.322 A61B5/145 A61B5/1455		
F-TERM分类号	2G045/CA25 2G045/DA31 2G045/DA51 2G045/FA11 2G045/FA25 2G045/FA33 2G045/GC10 2G045/JA01 2G045/JA07 4C017/AA11 4C017/AA12 4C017/AC11 4C017/BC11 4C038/KK01 4C038/KK10 4C038/KL05 4C038/KL07 4C038/KX02 4C117/XA01 4C117/XB01 4C117/XC26 4C117/XD17 4C117/XE16 4C117/XE23 4C117/XE37 4C117/XE48 4C117/XF03 4C117/XF17 4C117/XG01 4C117/XJ13 4C117/XJ52 4C117/XM05 4C117/XP03 4C117/XP12		
其他公开文献	JP2005160782A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：基于温度测量以无创方式测量血糖水平。测量身体表面的温度以便获得关于从身体表面散热的信息和关于血流的信息。通过从所测量的温度，血流量，血红蛋白浓度和与血红蛋白氧饱和度有关的常数计算预定参数，并将其应用于先前获得的参数与血糖水平之间的关系，从而获得血糖水平。[选择图]图4

mean = U (1 = 1 ~ 3) (の る W) (、 式
5 4]
]

$$a_0 = C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean}$$

$$= C_{mean}$$