

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-508076
(P2007-508076A)

(43) 公表日 平成19年4月5日(2007.4.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 0	4 C 0 3 8
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 U	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

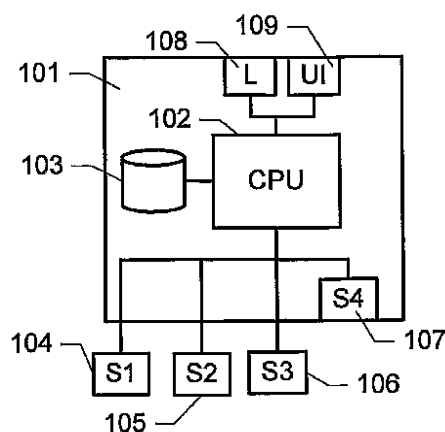
(21) 出願番号	特願2006-534588 (P2006-534588)	(71) 出願人	596113096 ノボ・ノルディスク・エー/エス デンマーク国, バッグスヴァエルト ディ ーケー 2880, ノボ アレー
(86) (22) 出願日	平成16年10月12日 (2004.10.12)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月5日 (2006.6.5)	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(86) 国際出願番号	PCT/DK2004/000697	(72) 発明者	ランドロフ, イェット デンマーク国 ディーケー-3500 ヴ ァルロス, インアヴェイ 26
(87) 国際公開番号	W02005/037092	(72) 発明者	ハンセン, ヨン, ウルリク デンマーク国 ディーケー-2730 ヘル レヴ, リベルク アレー 101
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		
(31) 優先権主張番号	PA200301510		
(32) 優先日	平成15年10月13日 (2003.10.13)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		
(31) 優先権主張番号	60/513617		
(32) 優先日	平成15年10月23日 (2003.10.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理学的状態を診断する装置及び方法

(57) 【要約】

少なくとも2つの生理学的パラメータを受信する受信手段、受信した生理学的パラメータに基づいて、前記生理学的状態の存在又は発生を示す結果信号を求める処理手段、及び結果信号を示す出力を生成する出力手段を備えるヒトの生理学的状態を検出する装置を開示する。装置は更に、それぞれが事前計算された前記生理学的状態の存在又は発生の確率に対応する複数の入力を含むルックアップテーブルを保存する保存手段を備え、事前に計算された確率は、予めモニターされた生理学的パラメータに基づいて計算プロセスにより求められ、処理手段は、受信した少なくとも2つの生理学的パラメータを処理してルックアップテーブルの複数の入力の内の一つを特定し、ルックアップテーブルの特定された入力に基づいて前記結果信号を求める。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトの一生理学的状態を検出する装置であって、

- 少なくとも 2 つの生理学的パラメータを受信し、受信した生理学的パラメータに基づいて、前記生理学的状態の存在又は発生を示す結果信号を求める処理手段 (1 0 2)、及び

- 結果信号を示す出力を生成する出力手段 (1 0 8、1 0 9)

を備え、

装置が、各々が事前に計算された前記生理学的状態の存在又は発生の確率に対応する複数の入力を含むルックアップテーブル (2 1 4) を保存する保存手段 (1 0 3) を備え、この場合事前に計算された確率は既にモニターされた生理学的パラメータに基づいて計算プロセスにより求められていること、及び

処理手段が、受信した少なくとも 2 つの生理学的パラメータを処理してルックアップテーブルの複数の入力の内の一つを特定し、ルックアップテーブルの特定済み入力に基づいて前記結果信号を求めること

を特徴とする装置。

【請求項 2】

計算プロセスが適応的学習アルゴリズムを含む、請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

計算プロセスが強化学習プロセスを含む、請求項 1 又は 2 記載の装置。

【請求項 4】

更に、前記生理学的状態の存在又は発生を示すユーザ入力を受信する入力手段を備える、請求項 2 又は 3 記載の装置。

【請求項 5】

更に、前記生理学的状態の存在を示す測定量を受信する入力手段を備える、請求項 2 ないし 4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 6】

測定量が測定された血中グルコース量である、請求項 5 記載の装置。

【請求項 7】

処理手段は更に、適応プロセスに従って、前記生理学的状態の有無を示すユーザ入力、及び / 又は生理学的状態の存在を示す受信済み測定量に応答して、ルックアップテーブルの少なくとも特定済み入力を更新する、請求項 4 ないし 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 8】

処理手段は更に、受信した生理学的パラメータを離散化し、離散化した生理学的パラメータの複数の可能な組み合わせの内の一つを取得し、この場合、複数の組み合わせの各々は、ルックアップテーブルの複数の入力の内の対応する一つに関連付けられている、請求項 1 ないし 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

処理手段が、受信した生理学的パラメータの各々について、対応する数の区間の内受信した生理学的パラメータが属すると判断される一つの区間を特定することにより、受信した生理学的パラメータを離散化し、その結果得られる特定済み区間の組み合わせによって、ルックアップテーブル中の対応する入力が特定される、請求項 8 記載の装置。

【請求項 10】

生理学的パラメータの各々を、2 ~ 10 個のそれぞれの区間、好適には 3 ~ 6 個の区間、更に好適には 3 ~ 5 個の区間、最適には 4 個の区間に離散化する、請求項 9 記載の装置。

【請求項 11】

更に、少なくとも 2 つの生理学的パラメータを受信する入力手段 (1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 1 6) を備える、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

少なくとも2つの生理学的パラメータは、2～10個のパラメータ、好適には3～6個のパラメータ、更に好適には4～5個のパラメータから成る、請求項1ないし11のいずれか一項に記載の装置。

【請求項13】

少なくとも2つの生理学的パラメータは、脈拍、心拍数変動、皮膚温度、皮膚抵抗、呼吸数、眼球運動、筋緊張、ECGにより求まるパラメータ、脳波検査(EEG)から求まるパラメータ、血液中のCO₂含有量、血中グルコース測定値から成るパラメータ群から選択される、請求項12記載の装置。

【請求項14】

少なくとも2つの生理学的パラメータの内の一は非観血的測定による血中グルコース測定値である、請求項13記載の装置。 10

【請求項15】

少なくとも2つの生理学的パラメータが更に、生理学的パラメータの内少なくとも一つの変化率を含む、請求項1ないし14のいずれか一項に記載の装置。

【請求項16】

処理手段が更にルックアップテーブルの特定済み入力を所定の閾値と比較し、結果信号が前記比較の結果を示す、請求項1ないし15のいずれか一項に記載の装置。

【請求項17】

生理学的状態が低血糖又は低血糖の発症である、請求項1ないし16のいずれか一項に記載の装置。 20

【請求項18】

出力手段が警報音を生成する手段を含む、請求項1ないし17のいずれか一項に記載の装置。

【請求項19】

患者に対し、一生理学的状態が存在する危険を警告する方法であって、

- 少なくとも2つの生理学的パラメータを受信するステップ、
- 受信した生理学的パラメータに基づいて、前記生理学的状態の存在を示す結果信号を求めるステップ、及び
- 結果信号に応答して患者に通知するステップ

を含み、結果信号を求めるステップでは、 30

- 受信した少なくとも2つの生理学的パラメータを処理して、それぞれが計算された前記生理学的状態の存在の確率に対応するルックアップテーブルの複数の入力の内一つの入力を特定し、

ルックアップテーブルの特定済み入力に基づいて前記結果信号を求めることを特徴とする、方法。

【請求項20】

コンピュータ上で動作させたときに、請求項19記載のステップの全てを実行するプログラムコード手段を備えるコンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】 40

【発明の開示】

【0001】

技術分野

本発明は、低血糖などの患者の生理学的状態を検出する方法に関する。具体的には、本発明は、ヒトの生理学的状態を検出する装置、及び患者に対して或る生理学的状態が存在する危険を警告する方法に関する。

【0002】

背景技術

インスリン依存型糖尿病に苦しむ患者に起こる最も多い合併症の一つは低血糖症である。

低血糖は患者の血中グルコース量が所定の値を下回る生理学的状態である。血中グルコース量が約 2.5 mmol/L を下回ると深刻な症状が生じ、特に、例えば患者が睡眠中であるか、又は車の運転などの別の行動に気を取られているために自分の生理学的状態に気付いていない場合、糖尿病患者は危険な状態に陥る可能性さえある。

【0003】

既に低血糖を発症している間に、血中グルコース量が、例えば約 3.8 mmol/L のグルカゴンを下回るまで大きく低下すると、エピネフリン、成長ホルモン、及びコルチゾールが放出され、脈拍上昇、心拍数変動の低下、及び発汗の増加等の症状が現われる。

従って、患者のモニターを可能にし、低血糖の発症を検出できないという事態を避けることが強く望まれている。少量の血液試料しか必要としないグルコースメータ（血糖値測定器）が在るが、患者から採取する血液試料中のグルコース量を何回も測定することは苦痛であり、継続モニターには適さない。

【0004】

米国特許第 4509531号は、体温及び皮膚抵抗を測定するための非観血法を用いた腕時計型モニター機器を開示している。皮膚電気抵抗の所定の変化、又は末端皮膚温度の所定の変化が生じると、モニター機器を装着する睡眠者の目を覚まさせるアラームが生成される。

発汗作用及び皮膚温度の低下を利用して低血糖を検出する別の腕時計型装置が Diabetes Sentry Products 社製の Sleep Sentry である。この装置を調査した結果、低血糖の存在が確認されたときの約 90% でアラームは生成されており、従って発症の約 10% が検出されずに残っていることが判明した。更に、誤アラームは珍しくない。

【0005】

従って、上述の先行技術による装置を考慮に入れると、低血糖の検出の精度を上げることが望まれる。

国際特許出願 WO 02/069798 は、ヒトの皮膚抵抗、心拍数、QT 間隔、及び波の平均周波数又はピーク周波数を測定する、ヒトの一生理学的状態の存在を判断する方法を開示する。測定した入力データを、患者の血中グルコース濃度を計算するようにトレーニングした多層フィードフォワードニューラルネットワークに転送する。ニューラルネットワークは、逆伝播アルゴリズムを使用してトレーニングされており、このアルゴリズムでは、シナプスの強さを体系的に変えることにより、ネットワークの応答が患者の血中グルコース濃度が高い精度で近似する。

【0006】

上述の先行技術によるシステムでは、ニューラルネットワークの実際の性能を統計的方法に基づいてしか評価することができないという問題がある。従って、可能な入力データの組の全てについて出力の有効性確認を行うことができない。しかしながら、このようなシステムは医療関連に使用されるので、測定されるセンサ値の全範囲に渡ってシステムに対し体系的に有効性の確認を行うことが可能な信頼性が付与されることが望まれる。

更に、上述の先行技術による方法には、逆伝播アルゴリズムに時間がかかるという問題がある。

【0007】

発明の概要

本発明の目的は、体系的に有効性の確認を行うことができる高い信頼性と性能を持つ、ヒトの一生理学的状態を検出する装置を提供することにある。

上述の目的及び他の目的は、

- 少なくとも 2 つの生理学的パラメータを受信し、受信した生理学的パラメータに基づいて、前記生理学的状態の存在又は発生を示す結果信号を求める処理手段、及び

- 結果信号を示す出力を生成する出力手段

を備えた、ヒトの一生理学的状態を検出する装置によって達成することができ、

本装置は、それぞれが事前に計算された前記生理学的状態の存在又は発生の確率に対応

10

20

30

40

50

している複数の入力を含むルックアップテーブルを保存する保存手段を備え、事前に計算された確率は、以前にモニターされた生理学的パラメータに基づいて計算プロセスにより求められ、

処理手段は、受信した少なくとも2つの生理学的パラメータを処理してルックアップテーブルの複数の入力の内の一つを特定し、ルックアップテーブルの特定された入力に基づいて前記結果信号を求める。

【0008】

従って、センサ入力の全ての組み合わせがルックアップテーブルの一つの入力に関連付けられるようにルックアップテーブルを作成し、強化型学習アルゴリズムのような適切な計算プロセスを使用してテーブル値を更新することにより、生理学的状態を検出する改良型装置が提供される。

10

特に、ルックアップテーブルに保存される入力があることを体系的に確認することができるという利点がある。入力のいずれの組み合わせもルックアップテーブルの1の入力に関連付けられるので、入力の全ての組み合わせについて装置が生成する出力が有効であることを容易に確認することができる。更に、入力は、以前にモニターされた生理学的パラメータに基づいて計算プロセスを使用して求められた、事前に計算された前記生理学的状態が存在する確率に対応するので、信頼性の高い生理学的状態の検出を行うことができる。

【0009】

更に、ルックアップテーブルが、入力パラメータ毎にインデックスが付された前記生理学的状態の存在又は発生の確率を直接的に示唆するという利点がある。従って、動作状態において、複雑な生理学的モデルの計算/評価又は将来の血中グルコース値の予測を行なう必要がないので、単純且つ信頼度の高いシステムが実現する。

20

本発明者らは、適度なサイズのルックアップテーブルを用いて高い信頼度を達成し、これによってルックアップテーブルの全ての入力の有効性を簡単且つ体系的に確認することを可能にした。小規模なルックアップテーブルの場合、有効性の確認は手動で行なうこともできる。

【0010】

特に、装置が糖尿病患者の夜間の低血糖を自動的に、且つ患者が自分で問題を処置することができるように十分に早い時点で検出するという利点がある。一実施形態では、生理学的パラメータは対応する一つ以上のセンサ信号として受信される。例えば、患者は一連のセンサを夜間に装着することができる。センサ信号は、無線接続を通して中央ユニットの受信機に送信することができる。この中央ユニットは複数の信号を受信し、これらの信号を解析し、解析によって患者が低血糖を発症している、又は低血糖の発症に至る途中の段階にあることが示される場合に音響アラームを鳴らす。

30

更に、血中グルコースを直接的に測定するのではなく、複数の2次効果の測定値に基づいて検出を行なうことができるという利点がある。

【0011】

ここで、「ルックアップテーブル」という用語は、各入力を適切なインデックスによって識別することが可能な、複数の入力を保存する何らかの適切なデータ構造を指す。

40

「一生理学的状態を検出する」という表現は、そのような状態の有無、及び/又はそのような状態の発生、及び/又はそのような状態が存在する程度又は重症度の検出を含む。

「生理学的パラメータ」という用語は、検出対象の生理学的状態に関連する定量的及び/又は定性的に測定可能な全てのパラメータを含む。好適には、生理学的パラメータは、非観血的測定により測定することができるパラメータである。しかしながら、観血的測定による値を入力として使用することもできる。パラメータを自動的に測定する場合、これらのパラメータは、人手を必要とすることなく、継続的又は半継続的にモニターすることができる。

【0012】

低血糖に関し、このようなパラメータの例として、心拍数/脈拍、心拍変動(HRV)

50

、皮膚抵抗/発汗、体温/皮膚温度、呼吸数、呼吸努力、眼球運動、筋緊張、ECGにより決まるパラメータ、例えばQT間隔、脳波記録法(EEG)により求まるパラメータ、例えば波周波数、眼球電図(EOG)により得られる測定値、O₂飽和測定値、血圧、又はバイオセンサ電流値などを挙げることができる。上記パラメータはいずれかの適切な公知の方法によって検出することができる。好適には、これらのパラメータを継続的又は半継続的にサンプリングすることにより、測定値を頻繁に、例えば数秒毎、1分毎、又は数分毎に1回の頻度で更新する。

2つ以上の生理学的パラメータを検出装置の入力として使用することにより、複数のセンサの各々が生理学的状態の存在又は発生の良好な表示手段となることができない場合でも、生理学的状態を高い確度で検出することができる。各々が情報をほとんど含まない2つ以上のセンサ信号を組み合わせることににより、予測を組み合わせたことによって高い有意性が得られる。有意性が比較的低いセンサ信号をこのように組み合わせると有意性の高い結果信号とすることを、センサ統合と呼ぶ。

10

【0013】

一実施形態では、生理学的パラメータは更に、3級(third degree)センサによって測定される一つ以上のパラメータを含む。ここで、「3級センサ」という用語は、生理学的状態の有無について直接的な情報を全く提供しないパラメータを測定するセンサを含む。それにも拘らず、このようなセンサは他のセンサ信号をサポートすることができ、結果の確度を高めることができる。例えば、低血糖を検討する上で、血液中のCO₂含有量はこのような3級センサ信号の一例である。CO₂含有量によって、ヒトが夢を見ているか、及び/又はぐっすり眠っているかが示され、すなわち発汗及び眼球運動、皮膚温度などのような他の測定パラメータに現れる別の原因が存在することを示すことができるので、低血糖の検出の信頼度が向上し、特に偽の肯定アラームの回数が減る。

20

別の方法では、上述のセンサを1級センサ、すなわち生理学的状態を表わす1つの量を直接測定するセンサと組み合わせる。低血糖を検討する上で、近赤外法によるBGMのような非観血的測定による血中グルコース測定法(BGM)は、特に血中グルコースの低い値に関しては、BGM装置として使用するには、それだけでは十分に正確でない場合がある。従って、近赤外法によるBGMは、低血糖を高い信頼度で検出するために精度が十分でない可能性がある。しかしながら、上述のいわゆる2級センサの1又は複数に関し、信頼度の低い1級センサによる測定が検出全体の信頼度に寄与することができる。

30

【0014】

測定されたセンサ信号は、それぞれのセンサからの電気信号として、例えば検出装置に接続される配線を通して受信することができる。別の構成として、又は付け加える形で、センサ信号の一部又は全てを、無線データ通信を通して受信することができる。例えば、センサは無線送信機を含むことができ、無線送信機は、短距離無線通信リンクを通して測定されたパラメータ(群)を検出装置の対応する無線受信機に送信するので、異なるセンサを検出装置に接続するための配線を使用しなくても済む。更に別の実施形態では、センサの一部又は全ては、例えば患者が検出装置を装着して検出装置が患者の皮膚、例えば患者の手首の周りに直接接触する場合、検出装置に一体化することができる。従って、装置は生理学的パラメータを受信する適切な入力手段、例えばセンサ信号を受信する何らかの適切な回路又は装置を備えることが好ましい。

40

従って、患者が、例えば患者の手首の周りに装置を装着することができるか、或いは、患者の近傍又は患者を世話している人の近傍、例えば患者のベッドの傍のテーブルの上に装置を置くことができる。

【0015】

「計算プロセス」という用語は、以前に測定されたデータを解析し、測定入力値と、それに対応する生理学的状態が実際に存在又は発生する確率との間の適切な関係を求めるいずれかの適切なアルゴリズムを含む。例えば、計算プロセスは、測定されたセンサ入力と、実際に検出された生理学的状態の発生、統計的相関解析及び/又はパターン解析プロセスを含むことができる。計算プロセスが適応的学習アルゴリズムを含む場合、ルックア

50

ップテーブルに生成された入力は、装置を実際に行っている間に、ユーザからのフィードバックに基づいて調整することができる。従って、装置は事前学習した状態で動作を開始し、その時点からユーザに適合することができる。適応的学習アルゴリズムが強化学習プロセスを含む場合、特に効率的なデータ解析が高い学習速度で行なわれる。

装置が高い学習速度に適応していると、ユーザとの相互作用をほとんど必要とせずに高い適応度が得られ、有利である。

【0016】

更に、事前学習ルックアップテーブルで装置を初期化することができるという利点がある。従って、ユーザが装置を初めて使用する場合、装置は既にユーザに非常に良好に適合した値を有している。従って、装置が完全に適合するまでにさほど時間がかからない。

更に、ルックアップテーブルの実際の機能が、例えば多層ニューラルネットワークよりもずっと透過的であることにより、装置全体の有効性の確認を容易にした実施例が可能である。

【0017】

更に、実際の計算は、後方伝播型ニューラルネットワークと比較して要件が少ないので、計算が高速になるという利点がある。

更に、ルックアップテーブルを使用することにより、後方伝播型多層ニューラルネットワークを使用する場合に生じ得るオーバーフィッティングの問題が生じない。

【0018】

好適な実施形態では、装置は更に、前記生理学的状態の有無を示すユーザ入力を受信する入力手段、及び/又は生理学的状態の存在を示す測定量、例えば測定された血中グルコース量を受信する入力手段を備える。従って、ユーザは装置にフィードバックを行って、装置が生成したアラームが誤アラームであったかどうか、及び/又はアラームを生成すべきであったかどうか等を通知することができる。従って、適応的学習プロセスは、上記フィードバックに基づいて更新することができるので、個々の患者の生理状態に適合させた改良機能を提供することができる。ユーザ入力を受信する入力手段は、キーボード、タッチスクリーン、キーパッド、多数の押しボタン、又はその他のタッチセンス入力デバイス、声/音入力機器、又はその他のいずれかの適切な入力機器を含むことができる。

従って、好適な実施形態では、処理手段は更に、適応プロセスに従って、且つ前記生理学的状態の有無を示すユーザ入力、及び/又は生理学的状態の存在を示す受信済み測定量に回答して、ルックアップテーブルの少なくとも特定された入力を更新する。このようにして、現在のセンサ信号によって選択される入力が、受信したフィードバックに基づいて更新されることにより、患者の生理状態が更に反映され、且つ将来の検出の信頼度が高まる。例えば、ユーザがアラームを誤アラームと分類する場合、ルックアップテーブルの現在選択されている入力に格納されている確率を所定の値だけ小さくすることができる。同様に、ユーザが、アラームを生成すべきであったことを通知した場合、対応する確率を大きくすることができる。一実施形態では、アラーム前の所定期間内に選択された全ての入力を更新することにより、アルゴリズムの効率を高める。

【0019】

好適な実施形態では、処理手段は更に、受信した生理学的パラメータを離散化し、離散化された生理学的パラメータの複数の可能な組み合わせの内の一つを取得する。このとき、複数の組み合わせの各々は、ルックアップテーブルの複数の入力の内の対応する一つに関連付けられている。特に、一実施形態では、処理手段は、受信した生理学的パラメータの各々に関して、受信した生理学的パラメータが属すると判断される対応する数の区間の内の一つの区間を特定することにより、受信した生理学的パラメータを離散化し、その結果特定済み区間の組み合わせが得られ、組み合わせによってルックアップテーブルの対応する入力の特定が可能になる。

従って、ルックアップテーブルのインデックスを効率的に生成することができ、このインデックスが有効であることを容易に確認することができ、且つ多くの計算リソースを必要とすることがない。

10

20

30

40

50

【0020】

好適には、少なくとも2つの受信した生理学的パラメータを処理してルックアップテーブルの複数の入力の内の一つを特定することにより、ルックアップテーブルの適切なインデックスが得られる。好適な実施形態では、測定されたセンサ信号を少数の区間に対して離散化することにより、ルックアップテーブルのインデックス占有空間を減らし、よって検出システムの複雑さを低減することができる。他方、区間の数は、生理学的状態の発生又は存在を示す変化の検出を可能にするに十分な解像度を実現するように十分に大きいものを選択することが好ましい。一実施形態では、測定された各センサ信号を2～10個の区間、好適には3～6個の区間、更に好適には3～5個の区間、最適には4個の区間の内の1つの区間に属するように分類する。しかしながら、一部の実施形態では、更に多くの数の区間が望ましい。ここで、異なる数の区間を異なるセンサ信号に関して使用することができることを理解されたい。好適には、これらの区間は、有意性が低い範囲よりも、着目する生理学的状態にとって重要な範囲で、離散化解像度が高くなるように選択される。従って、好適には、センサの少なくとも一部の区間は、所与のセンサ信号の正常値に対して、すなわち正常な生理学的状態に対応するセンサ信号値に対して、非対称に分布させる。特に、これらの区間は、正常値の一方の側の区間の数が他方の側の区間の数より大きくなるように分布させる。本発明者らは、多くのセンサ信号に関して、一生理学的状態の発生の頻度だけでなく、一生理学的状態を判断するための値の重要度が非対称に分布することを発見した。従って、非対称に分布させた区間を選択することにより、必要な区間の数、従ってルックアップテーブルの大きさが低減する。

10

20

同様に、異なるセンサ信号の数は、信頼性の高い検出を実現するために十分に大きく、且つ有効性を容易に確認できる小さなルックアップテーブルを実現するために十分に小さくなるように選択する必要がある。好適な実施形態では、少なくとも2つの生理学的パラメータは、2～10個のパラメータ、好適には3～6個のパラメータ、更に好適には4～5個のパラメータから成る。

【0021】

好適な実施形態では、装置が更に、生理学的パラメータの少なくとも一つの変化率を検出することにより、検出信頼度を更に向上させる。

「処理手段」という用語は、データ処理のための何らかの適切な回路又はデバイス、例えば汎用又は特殊目的プログラマブルマイクロプロセッサ、デジタル信号プロセッサ(DSP)、特定用途向け集積回路(ASIC)、又はコンピュータの中央処理ユニット(CPU)などを含む。

30

【0022】

出力手段は、ユーザ又は別の人の注意を引くのに適する、好適には睡眠中のユーザの目を覚まさせるのに適する出力信号を生成する何らかの回路又はデバイスを含む。このような出力手段の例は、サウンド発生装置、拡声器、ピーパー、バイブレータ、光源、例えば強烈に明滅する光などを生成する光源、又はこれらのあらゆる組み合わせを含む。更に又は別の構成として、アラームを電気通信システムに接続することができる。従って、生理学的状態が検出されたとき、検出装置は、設定時間内にアラームに対する反応が無い場合、事前に選択した番号を自動的にダイヤルすることができる。

40

「保存手段」という用語は、データを保存する何らかの適切な回路又は機器、例えば電氣的に消去可能なプログラマブルリードオンリメモリ(EEPROM)、消去可能なプログラマブルリードオンリメモリ(EPROM)、ランダムアクセスメモリ(RAM)、ハードディスクのような磁気ストレージ、又は取り外し可能なストレージ媒体、例えばメモリカード、PCMCIAカード、又はスマートカードなどを含む。

【0023】

例えば、装置は、適切にプログラム及び/又は構成されたデータ処理デバイス、例えば専用又は多目的医療機器、パーソナルコンピュータ、携帯型コンピュータ、PDA、移動端末などを含むことができる。

好適な実施形態を更に従属請求項に開示する。

50

【0024】

本発明は、上述の装置、及び次の記述における方法、及び更に別の生成手段を含む種々の形態で実現することができ、これら形態の各々は、最初に述べた方法に関連して記載した効果及び利点の内の一つ以上を実現し、且つ最初に述べた装置に関連して記載し、従属請求項に開示する好適な実施形態に対応する一つ以上の好適な実施形態を有する。

本発明は更に、患者に対して一生理学的状態の存在を警告する方法に関し、本方法は

- 少なくとも2つの生理学的パラメータを受信するステップ、
- 受信した生理学的パラメータに基づいて、前記生理学的状態の存在を示す結果信号を求めるステップ、
- 結果信号に応答して患者に通知を行なうステップ

10

を含み、結果信号を求めるステップは、

- 受信した少なくとも2つの生理学的パラメータを処理して、ルックアップテーブルの複数の入力の内の一つの入力を特定するステップであり、ルックアップテーブルの各入力が入力前記生理学的状態の存在について計算された確率に対応しているステップ、及び
- ルックアップテーブルの特定済み入力に基づいて前記結果信号を求めるステップを含む。

【0025】

ここで、上記方法及び後述する方法の特徴は、ソフトウェアで実行することができ、データ処理システム又はコンピュータで実行可能な命令を実行することによって起動する他の処理手段において実行することができることに注目されたい。命令は、RAMのようなメモリに、保存媒体又は別のコンピュータから、コンピュータネットワークを通して読み込まれるプログラムコード手段とすることができる。別の構成として、記載の特徴は、ソフトウェアではなく結線回路によって、又はソフトウェアと組み合わせた形で実行することができる。

20

本発明は更に、上記方法及び後述する方法を実行するのに適したデータ処理システムに関する。

【0026】

本発明は更に、コンピュータ上で動作させたとき、上述の方法及び後述する方法のステップの全てを実行するプログラムコード手段を含むコンピュータプログラムに関する。

本発明は更に、コンピュータで読み取り可能な媒体に保存されたプログラムコード手段を含み、コンピュータ上で動作させたとき、上述の方法及び後述する方法を実行するコンピュータプログラム製品に関する。

30

【実施例】

【0027】

好適な実施形態に関連させ、添付図面を参照しながら、以降、本発明について更に詳細に説明する。

好ましい実施形態の詳細な説明

図1a~cは、低血糖を検出する装置の実施例のブロック図を示す。以下の記述では、同じ参照番号は同じ構成要素を指す。

【0028】

図1aに示すように、装置101は、処理ユニット102、メモリ103、拡声器108、及びユーザインターフェース109を備える。装置は更に、104、105、106、及び107に概略的に示す多数のセンサを備えるか、又はこれらのセンサに接続される。図1aの実施例では、装置101は3つのセンサ104、105、及び106にケーブル接続されており、装置101は更に、デバイス、例えばユーザの手首の周りに装着されるデバイスに組み込まれる一体型センサ107、例えば脈拍センサ又は皮膚温度センサを備える。

40

例えば、センサ104、105、106、及び107は、脈拍、心拍数変動、皮膚温度、及び皮膚抵抗をそれぞれ測定することができる。しかしながら、別の構成として、又は追加される形で、他の測定を実行することができることを理解されたい。

50

【 0 0 2 9 】

脈拍センサは、例えば "The Biomedical Engineering Handbook, CRC Press, Volume 1 (ISBN: 0-8493-0461-X), p.86-1 - 86-7に記載されている光電子測定のような、先行技術において公知のいずれかの適切な方法に基づく構成とすることができる。例えば、脈拍センサは、例えばユーザの指先又は耳たぶに装着される脈拍酸素濃度計とすることができる。

皮膚抵抗はこの技術分野において公知のいずれかの適切な方法に基づいて測定することができる。例えば、皮膚抵抗センサは、国際特許公開番号 W O 0 2 / 0 6 9 7 9 8 に開示されているような、外側受動電極及び内側電極を有する同心電極を備えることができる。

【 0 0 3 0 】

心拍数変動 (H R V) の測定は、例えば "The Biomedical Engineering Handbook, CRC Press, Volume 1 (ISBN: 0-8493-0461-X), p.13-1 - 13-8に掲載されているような、先行技術において公知のいずれかの適切な方法に基づいて実行することができる。例えば、H R V は、ユーザの胸及び / 又は腕に装着される電極を通して測定するなどして、E C G に基づいて求めることができる。

皮膚温度は、先行技術において公知のいずれかの適切な方法、例えばサーミスタセンサを使用して測定することができる。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、異なるセンサ信号の組を使用することができることを理解されたい。上述のセンサ信号に加えて、又は上述のセンサ信号とは別に、このようなセンサ信号の組は、呼吸周波数、呼吸努力、眼球運動、E O G、筋緊張、Q T 間隔、波周波数などの脳 E C G によって求まるパラメータ、脳波記録法 (E E G) によって求まるパラメータ、血液中の O_2 及び / 又は CO_2 濃度のような 3 級センサ信号、非観血的血中グルコース測定値などのような 1 級センサ信号、又はこれらの組み合わせを含むことができる。上述のパラメータは、この技術分野においてそれ自体が公知のいずれかの適切な方法により検出することができる。

センサ 1 0 4、1 0 5、1 0 6、及び 1 0 7 は、測定センサ信号を処理ユニット 1 0 2 に転送する。一実施形態では、これらの信号はアナログ信号として転送され、サンプリング / デジタル化すること、及び / 又は信号を所定の時間に渡って平均すること等により処理ユニットによって処理される。別の実施形態では、センサ 1 0 4、1 0 5、1 0 6、及び 1 0 7 の一部又は全てが上述の処理の一部又は全てを実行し、適切にサンプリングされ、平均化され、デジタル化された信号を処理ユニット 1 0 2 に転送する。

【 0 0 3 2 】

処理ユニット 1 0 2 は、センサ信号の組み合わせに基づいてルックアップテーブルの入力を求め、特定された入力をメモリ 1 0 3 に保存されたルックアップテーブルから取り出し、取り出した入力に基づいて、アラームを発すべきかどうかを判断する。これについて以下に詳細に記載する。

アラームが発せられる場合、処理ユニットは拡声器 1 0 8 を起動する。ここで、別の構成として、又は追加する形で、アラームを生成する他のあらゆる適切な出力機器を使用することができることを理解されたい。

装置は更に、ユーザインターフェース 1 0 9、例えば一つ以上のプッシュボタン、キーパッド、又はタッチスクリーンなどを備え、ユーザによる装置へのフィードバックを可能にする。例えば、ユーザインターフェースは、アラームをオフにするボタン、更には追加的なフィードバックを行なう複数のボタン又はキーパッドを含むことができる。追加的フィードバックとは、例えばアラームが正しいアラームであったか又はアラームが誤アラームであったか、すなわちユーザが実際に低血糖になっているかどうかの確認である。次に、以下に詳細に記載するように、このフィードバックを使用して適応的にルックアップテーブルの一つ以上の入力を変更する。ユーザインターフェースによって更に、ユーザは測定された血中グルコース量を入力することができるので、発症しているとすれば低血糖の重症度に関するフィードバックが可能になる。

10

20

30

40

50

【0033】

図1bは低血糖を検出する装置の別の実施例を示す。この実施例では、装置101は無線通信によりセンサ104、105、106、及び107からセンサ信号を受信する。従って、装置101は更に、短距離無線通信を行なう受信機116、例えば認可を受けていない無線周波数帯の無線信号を受信する受信機を備える。一実施形態では、受信機はBluetooth規格に準拠して使用される。同様に、センサ104、105、106、及び107はそれぞれ、受信機116との通信に適した対応する無線送信機110、111、112、及び113を含む。

例えば、受信機、処理ユニット、及びアラーム出力を備える装置101は、ナイトテーブルに取り付けることができる装置とすることができるか、又はユーザの手首の周りに巻き付ける腕時計型のユニットとすることができる。ナイトテーブル型デバイスの場合、このデバイスは任意に冷蔵庫室を含むことができ、冷蔵庫室はジュース又はソフトドリンクなどを収納するために十分に大きいので、患者はアラームが鳴った場合に低血糖状態を即座に補うことができる。

【0034】

図1cは低血糖を検出する装置の更に別の実施例を示す。この実施例では、装置101は3つのセンサ104、105、及び106にケーブル接続され、装置101は図1aの実施例と同じように、更に一体型センサ107を備える。また、図1cの装置は更に、血中グルコース測定機器115から信号を受信するインターフェース回路114を備える。例えば、インターフェース回路は有線接続、プラグとソケットによる接続、又は無線接続、例えば赤外線接続又は無線接続とすることができる。インターフェース回路114によって、ユーザは測定機器115が測定する血中グルコース値を装置101に転送することができ、よって装置101が発するアラームが正しいことを確認するか、又は間違っていると判断することができる。

ここで、上記実施例の組み合わせを含め、装置の多くの同様の実施形態を構成することができることを理解されたい。

【0035】

図2は、低血糖を検出する装置の処理ユニットによって実行される機能の更に詳細なブロック図である。

処理ユニット200は、記号S1、S2、...、SNで概略的に示すセンサ104、105、及び107で示されるN個のセンサから入力を受信する。

【0036】

センサS1から受信する信号はプリプロセッサモジュール204に転送され、所定の期間、例えば数秒に渡って平均化される、及び/又は正規化される等して信号が適切に前処理される。前処理された信号は離散化モジュール205に転送される。離散化モジュール205は、多数の所定区間の内のどの区間に受信センサ信号が属するかを判断する。センサ信号S1の全範囲が $S_{1_{min}}$ と $S_{1_{max}}$ との間に位置すると仮定すると、この範囲をK1の区間 $I_{1,1} = (S_{1_{min}}; S_{1_1})$ 、 $I_{1,2} = (S_{1_1}; S_{1_2})$ 、...、 $I_{1,k_1} = (S_{1_{k_1-1}}; S_{1_{max}})$ に分割し、離散化モジュールは $S_{1_{k_1-1}} < S_1 < S_{1_{k_1}}$ が成り立つ区間 $I_{1,k} = (S_{1_{k-1}}; S_{1_k})$ を求める。例えば、皮膚温度Tは、「極めて低い」($T < 23$ に対応)、「低い」($23 < T < 25$)、「正常」($25 < T < 27$)、及び「高い」($T > 27$)に離散化することができる。従って、正常値(26)は第3区間に含まれ、これらの区間を低血糖の検出に関連する温度範囲の方向に、すなわち正常値未満の温度の方向にシフトさせる。離散化器(discretizer)は特定された区間の番号を出力する。

前処理された信号もセンサ信号S1の変化率を求めるモジュール206に転送される。実際のセンサ信号の離散化と同様に、変化率も多数の区間の内の一つに属すると決定される。一実施形態では、変化率は単純に、センサ信号の2つの連続値の差として求めることができる。例えば、上述の皮膚温度の例では、変化率を「急激に減少」、「ゆっくりと減少」、「ゆっくりと増大」、「急激に増大」に離散化することができる。モジュール20

10

20

30

40

50

6 は変化率の表示を、例えば対応する区間の番号を出力することにより出力する。

【0037】

同様に、センサS2から受信するセンサ信号は、プリプロセッサ207において前処理され、離散化モジュール208において離散化され、モジュール209において変化率が求められる。センサSNから受信するセンサ信号は、プリプロセッサ210において前処理され、離散化モジュール211において離散化され、モジュール212において変化率が求められる。従って、本実施形態では、2N個の区間番号が生成される。

受信したセンサ信号及び対応する変化率から求まるインデックス番号はインデックスモジュール213に転送される。2N個の区間の可能な組み合わせのそれぞれについて、インデックスモジュールはルックアップテーブル214の対応する入力を求める。ルックアップテーブルはメモリ103、例えばEPROM、EEPROM、ハードディスク、又はメモリカードなどに保存する。ルックアップテーブルの各入力は、患者が低血糖になっている推定確率に対応する。インデックスモジュールは更に、求めたインデックス番号に対応するタイムスタンプと一緒に、メモリ103又は別のメモリに保存されるログテーブル217に保存する。例えば、ログテーブルは、過去12時間又は過去24時間などの間に選択されたインデックス番号を保存することができる。

【0038】

ルックアップテーブル214から取り出された決定済みの確率は、閾値モジュール215に転送され、このモジュールで確率を所定の閾値と比較する。例えば、閾値は医師が個々の患者について予め設定しておくことができる。好適には、1つの共通閾値をルックアップテーブルの全ての入力に使用することにより、調整する必要のあるパラメータの数を減らす。閾値モジュールが、確率が閾値を下回ると判断した場合、アラームは生成されない。反対に、確率が閾値を上回ると判断された場合、アラーム信号が拡声器108を制御する処理ユニットによって出力されて警報音を鳴らす。閾値モジュールは更に、強化モジュール216に信号を転送し、アラームが起動されたことを通知する。

一実施形態では、上記プロセスを一定の時間間隔、例えば30秒毎、1分毎、又は数分毎などの形で繰り返す。その結果、本実施形態では、センサは1つの時間区間に渡る測定値を取得し、結果として得られる信号を処理し、ルックアップテーブルのインデックスに変換し、更に対応する確率に基づいてアラームを発すべきかが判断される。一部の実施形態では、求めた確率が所定数の連続する時間区間に渡って閾値を上回ると判断される場合にのみアラームを発する。

【0039】

処理ユニットが、ユーザの実際の生理学的状態に関連する信号をユーザインターフェースから受信すると、受信された情報は強化学習モジュール216に転送される。起動される全てのアラームに関して閾値ユニットから受信した全ての利用可能な信号及び受信された入力に基づいて、強化モジュールは、一定の期間を決定し、この期間中に選択されたルックアップテーブルの全ての入力を変更する。例えば、アラームが装置によって生成され、且つユーザがユーザインターフェース109を通して、アラームが誤アラームであったことを通知した場合、強化モジュールはアラーム前の直近の30分間に選択された全ての確率の数字を下げることを決定することができる。同様に、アラームが装置によって生成され、且つユーザがユーザインターフェース109を通して、実際に低血糖状態になっていることを、例えば血中グルコース測定値に基づいて確認すると、強化モジュールはアラーム前の直近の30分間に選択された全ての確率の数字を上げることを決定することができる。同様に、受信されたユーザ入力が、ユーザが前夜の或る時点で低血糖状態を検出できなかったことを示すと、強化モジュールは、前夜間に選択されたルックアップテーブル214の全ての入力を変更することを決定することができる。その結果、強化モジュールは、所定期間の間に選択された入力、及びそれに対応する入力が選択された時点特定する情報をメモリ217から取り出す。次に、強化モジュール216は、特定された入力について変更後の確率を計算し、変更された確率をルックアップテーブル214に保存する。更新アルゴリズムの実施形態について以下に記載する。

10

20

30

40

50

ここで、処理ユニットによって行われ、図2を参照しながら上に記載した機能は、ソフトウェアで全部又は一部を実行することができ、その場合、図2のブロックは異なる機能要素を表わす。

【0040】

図3は低血糖の存在又は発症の確率を含むルックアップテーブルの一実施例を示す。説明を簡単にするために、図3の実施例では、対応する装置が2つのセンサS1及びS2から信号を受信すると仮定する。更に、S1からの信号はインデックス1、2、3、及び4を付した4個の区間に離散化し、S2からの信号はインデックス1、2、及び3を付した3個の区間に離散化すると仮定する。更に、記号S1で示す信号S1の変化率はインデックス1、2、3、及び4を付した4個の区間に離散化し、記号S2で示す信号S2の変化率はインデックス1及び2を付した2個の区間に離散化する。図3のルックアップテーブルの各行は、区間S1、S1、S2、及びS2の可能な組み合わせの内の一つに対応し、且つ対応する区間組み合わせに割り当てられた確率Pを含む1つの入力を含む。図3では、確率値を模式的に $P_{i_j k_l}$ で示し、この場合、 $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ 、 $j \in \{1, 2, 3, 4\}$ 、 $k \in \{1, 2, 3\}$ 、 $l \in \{1, 2\}$ は、S1、S1、S2、及びS2それぞれに対応する区間のインデックスに対応する。従って、この実施例のルックアップテーブルは $4 * 4 * 3 * 2 = 96$ の入力を含む。ここで、ルックアップテーブルのサイズはセンサの数及び各センサの区間の数とともに急激に増大することが分かる。従って、センサ信号の数及びそれに応じた区間の数が小さくなるようにこれらの数を選択するが、生理学的状態の正確な検出が可能になる程度に十分に大きいことが好ましい。低血糖の場合、各センサ信号及び各変化率について、2~7個、好ましくは4個の区間を使用することが好ましい。更に、ルックアップテーブルを保存するデータ構造フォーマットは実際の実施形態によって変わり得ることを理解されたい。例えば、テーブルは多次元アレイとして、又は階層ツリー構造などとして保存することができる。

10

20

【0041】

図4は、強化学習に基づいてルックアップテーブルの入力を決定する方法のフロー図を示す。

プロセスは、所定期間、例えば数日、1週間、又はそれよりも長い期間に渡って患者を測定したセンサ信号、及び患者が低血糖状態にあったかどうかを示す対応する表示を含む一連の実験データに基づいている。好適には、実験データは、これから装置を使用する同一患者について取得し、よって固有のルックアップテーブルを提供する。別の構成として、一般患者データに基づいて予めルックアップテーブルのトレーニングを行なうことにより、個々の患者毎にデータを取得することを回避することができる。次の記述では、データが一連のデータレコードとして表わされると仮定し、各データレコードは時間t、時間tにおいて測定されたセンサ信号 $\{S_t\}$ の組、例えば時間t近傍の期間に渡って平均したセンサ信号、及び患者が時間tにおいて低血糖状態であったかどうかを示す表示を含む。次の記述では更に、時間は1分ずつ増える。すなわち1分毎に1つのデータレコードが生成され、これらのデータレコードを $t = 1, 2, 3, \dots, MAX$ の記号で示し、MAXはデータセットのレコードの数に対応すると仮定する。例えば、上記データは監視対象の患者を一晩モニターしている間に取得することができる。ここで、代わりに異なる時間増分、例えば数秒~数分単位で増加させることができることを理解されたい。

30

40

【0042】

初期ステップ401では、ルックアップテーブルの全ての入力を初期化して0.5、すなわち確率 P_i を $P_i = 0.5$ に設定する。ここで、確率にはインデックスiが付されると仮定する。

ステップ402では、反復を開始する。説明を簡単にするために、時間を $t = 0$ に初期化し、ステップ403~ステップ416のステップを、全ての時間tに対応する全てのデータレコードが処理されるまで、すなわち $t = MAX$ になるまで繰り返す。

【0043】

ステップ403では、時間tを増加させる。すなわち $t = t + 1$ とする。

50

ステップ404では、プロセスは時間 t に対応するセンサ信号 $\{S_t\}$ をメモリから取り出し、ステップ405では、ルックアップテーブルの入力の一つを特定する対応するインデックス $i(t)$ を上に記載したようにして求める。メモリ103に保存されたルックアップテーブルから対応する確率 $P_{i(t)}$ を取り出す。特定されたインデックス $i(t)$ 及び対応する時間 t をメモリ103の適切なデータレコードに保存して、後で使用する。

【0044】

ステップ406では、プロセスは、対応するデータレコードに基づいて、実際に時間 t において低血糖状態が生じたかどうかを判断する。このような状態が時間 t に生じなかった場合、プロセスはステップ407に進み、強化パラメータ r が $r = 0$ に設定される。そうでない場合、すなわち低血糖状態が生じた場合、プロセスはステップ408に進み、強化パラメータ r が $r = +1$ に設定される。続いて、プロセスはステップ411に進む。

ステップ411において、すなわち強化パラメータの設定後、プロセスはループに入る。このループはステップ412～ステップ415のステップを含み、このループでは、現時間 t の前の所定期間の間に特定されたルックアップテーブルの全入力の確率を更新する。図4の実施形態では、所定期間は30分と仮定する。従って、ループに入る前に、すなわちステップ411において、カウンタ $\tau = t - 30$ に、すなわち所定期間の開始に設定する。ここで、 $\tau < 1$ の場合、 τ は前述とは異なり1に設定されることを理解されたい。

【0045】

ステップ412では、重み付けパラメータ w を次式のように設定する。

$$w = 1 + (\tau - t) / 30$$

すなわち、パラメータ w は、時間 $(t - 30)$ における $w = 0$ から時間 t における $w = 1$ まで線形的に増加し、この現象は、時間 t における患者の生理学的状態と時間 t における状態との間の相関が、 $t - 30$ によって表わされる差が増加するにつれて低下する現象に対応する。ここで、前述とは異なり、漸増を示す他の関数形を使用することができることを理解されたい。

ステップ413では、時間 t において選択されたルックアップテーブルの入力、すなわちメモリ103のデータレコードから取り出されるインデックス $i(\tau)$ 付きの入力を次式に従って更新する。

$$P_{i(\tau)} = P_{i(\tau-1)} + w (r + P_{i(\tau)} - P_{i(\tau-1)})$$

すなわち、確率を次の補正項によって調整する。

$$P_{i(\tau)} = P_{i(\tau-1)} + w (r + P_{i(\tau)} - P_{i(\tau-1)})$$

【0046】

従って、補正は時間 t 及び時間 $t - 1$ における確率によって変わる。パラメータ w によって、時間 t 及び時間 $t - 1$ における確率の相対重みが決まる。好適には、 w 値はサンプリングレート及び期間の長さに従って選択される。例えば、本実施例におけるように、期間が30分であり、サンプリングを1分に1回の割合で行なう場合、 w 値は $0.97 \sim 0.98$ であることが好ましい。しかしながら、他の値を使用することもできる。パラメータ w を学習速度と呼び、このパラメータによって補正の全体的な大きさが決まる。例えば、学習速度は $0.4 \sim 0.6$ に選択することができる。しかしながら、他の値を選択することもできる。学習速度に係数 k を乗じて、偽陽性結果又は偽陰性結果の直前の入力を最大の補正係数によって補正する。最終的に、パラメータ r がステップ406～408において決定される強化パラメータとなる。

例えば、時間 t における確率と時間 $t - 1$ における確率が等しい場合、項 $P_{i(\tau)} - P_{i(\tau-1)}$ は絶対値の小さい負数になる。従って、 $r = 0$ の場合、補正項 $P_{i(\tau)} - P_{i(\tau-1)}$ は絶対値の小さい負数であり、 $r = 1$ の場合、補正項 $P_{i(\tau)} - P_{i(\tau-1)}$ は正数である。従って、 $r = 0$ の場合、すなわち低血糖が時間 t において生じなかった場合、確率は少しだけ小さくなる。反対に、低血糖が生じた $r = 1$ の場合、確率は大きくなる。ここで、結果として得られる確率 $P_{i(\tau)}$ は、単純に $P_{i(\tau)} < 0$ の場合に $P_{i(\tau)} = 0$ 、 $P_{i(\tau)} > 1$ の

10

20

30

40

50

場合に $P_i(\quad) = 1$ と設定することにより、強制的に区間 $[0; 1]$ に属するようになることができる。

【0047】

ステップ414では、パラメータを増加させ、ステップ415では、 $t > t$ であるかどうか、すなわち補正ループが完了しているかどうかを調査する。 $t > t$ の場合、プロセスはステップ416に進み、 $t > t$ でない場合、プロセスはステップ412に戻る。

ステップ416では、全てのデータレコードが処理されたかどうか、すなわち $t = MAX$ であるかどうかを調査する。全てのデータレコードが処理されている場合、プロセスは終了する。全てのデータレコードが処理されていない場合、プロセスはステップ403に戻って上記ステップを後続の時間ステップ $t + 1$ において繰り返す。

10

【0048】

従って、上述では、本発明による装置のルックアップテーブルの入力の初期の確率セットを求めるプロセスを開示した。一部の実施形態では、ルックアップテーブルの入力は、患者から受信するフィードバックに基づいて、動作中に継続的に更新されるので、ルックアップテーブルに含まれる確率が個々の患者及び患者の経時的な経過の両方に関して適応的に変化する適応的検出装置が実現する。

ここで、別の構成として、又は新たに加わる形で、初期の確率セットを求める他の方法を使用することができることを理解されたい。

【0049】

例えば、実験データに関する統計的相関解析を、例えば SAS 又は Matlab のような統計用ソフトウェアパッケージを使用して実行することができる。解析は、センサ信号の組の内、いずれか2つのセンサ信号の組から開始することができる。最も多くの情報を含むペアから開始して、他のセンサのいずれかからの更に別の信号、又はセンサ信号の傾向を1つずつ加えて、観察される低血糖イベントとの相関度が高い一連の信号を識別することができる。これは効率的であるが非常に長い時間を要する解決法である。

20

別の実施形態では、1つ、複数、又は全てのセンサデータ、及び可能ならば実験データセットの傾向も、従来のパターン解析ソフトウェアを使用して解析する。センサ信号と低血糖状態の有無とのマッピングを保存し、ユーザによる継続的適応化をせずに使用する。

【0050】

図5は、ルックアップテーブルの入力のオンラインによる適応化を含む検出装置の日中又は夜間動作のプロセスを表わすフロー図を示す。

30

初期ステップ501では、装置を初期化する。センサを患者の体の正しい位置に装着し、必要に応じて配線を全て接続した後、装置を、例えば装置の電源を入れることによって初期化状態にする。好適には、患者がセンサを装着している最初の数分の間、患者は低血糖になっていない。この期間の間、装置は、全てのセンサ信号を正しく受信するかどうかをチェックし、例えばデータを初期の時間に渡ってサンプリングすることにより初期センサ信号を取得して、ユーザの生理学的状態に適応する。

【0051】

初期化ステップの後、センサ信号を継続的又は周期的に取得し、解析する。

ステップ502では、例えば所定期間、例えば1分の間センサ信号をサンプリングすることにより、センサ信号をセンサによって取得し、装置に転送する。

40

ステップ503では、取得したセンサ信号を装置によって解析する、すなわち上に詳細を記載したように、センサ信号を離散化し、センサ信号の変化率を求めて離散化し、離散化センサ信号及び変化率の結果的に得られる組み合わせに対応するルックアップテーブルの入力を特定する。ルックアップテーブルの特定済み入力インデックスをメモリ103に保存する。

【0052】

ステップ504では、プロセスは、ルックアップテーブルの特定済み入力を所定の閾値と比較し、アラームを発するべきかどうかを判断する。確率が閾値を下回る場合、アラームを発せず、プロセスはステップ502に戻り、次のサンプリング区間を開始する。確率

50

が閾値を上回る場合、プロセスはステップ505に進む。一部の実施形態では、確率が所定数の連続区間、例えば2～5区間に渡って閾値を上回る場合にのみアラームを発生し、これにより離れた間隔で生じる偽測定値に起因する誤アラームの発生を減らす。例えば、必要な連続区間の数は医師又はユーザが選択することができる。

ステップ505では、例えば警報音を鳴らす、及び/又はバイブレータを起動する等を行なうことによりアラームを発生し、患者に低血糖状態の恐れがあることを警告する。

【0053】

ステップ506では、プロセスは患者から確認応答を受け取る。例えば、患者が装置上のボタンを押してアラームを止めることができる。一部の実施形態では、所定期間内にアラームの確認応答を受け取ることがない場合、プロセスは、例えばアラームの音量を上げる、異なる装置に制御信号を送信することにより例えば家の異なる部屋においてアラームを鳴らすこと、又はモデムを使って、例えば病院などの所定の電話番号をダイヤルすることにより、アラームの強度を上げて患者を救援することができる。

次の記述では、患者が低血糖状態になっていることを確認する応答を行うか、又はアラームが不要であると応答すると仮定する。別の実施形態では、患者はフィードバックを返すことなく単にアラームのスイッチをオフにすることによりルックアップテーブルの入力の更新を防ぐことができる。この場合、プロセスは、アラームのスイッチがオフになった後、単にステップ502に進む。更に別の実施形態では、装置は3つのボタン、すなわち「アラームオフ」、「アラーム了解」、及び「アラーム不要」のボタンを備え、よって患者は所与のアラームに対してフィードバックを行なうべきかどうかを決定することができる。更に別の実施形態では、装置は2つのモード、すなわち患者によるフィードバックが可能な適応モード、及び確率を適応させることがない固定モードで動作させることができる。

【0054】

ステップ506において、プロセスは、アラームの確認応答を受け取った場合、強化パラメータ r を $r = 1$ に設定する(ステップ507)。逆に、アラームは不要という応答を受け取った場合、プロセスは強化パラメータ r を $r = -1$ に設定する(ステップ508)。

一部の実施形態では、患者は血中グルコース量を測定し、測定された血中グルコース量を適切なユーザインターフェースを介して、又は血中グルコース測定器と低血糖検出装置との間のデータ接続を通して装置に入力することができる。従って、この場合、アラームの確認応答又は不要とする応答の代わりに、又はそれら応答の補足として、測定された血中グルコース量が入力される。本実施形態では、このような測定値が供給された場合、測定された血中グルコース量 BG に基づいて強化パラメータを求めることができる。例えば、一実施形態では、 r は次のようにして求めることができる。測定した BG が 3.5 mmol/l 未満である場合、 $r = 1$ である。測定した BG が $3.5 \sim 6 \text{ mmol/l}$ ある場合、 r は $r = (19 - 4BG) / 5$ と計算される。すなわち、 r は測定された血中グルコース量について線形的に変化する。 $BG > 6 \text{ mmol/l}$ の場合、 $r = -1$ である。従って、本実施形態では、連続的な強化パラメータが求まる。

【0055】

強化パラメータ r を求めた後、プロセスはステップ509に進み、アラームの時間 t_{alarm} の前の所定期間 T 、例えば $T = 30$ 分の間を選択されたルックアップテーブルの全ての入力を更新する。更新対象の入力の対応するインデックスをメモリ103から取り出し、入力を、図4に関連して記載したように更新する。すなわちこれらの入力を次式により表わされる補正項を使用して更新する。

$$P = (r + P_i(\quad) - P_i(\quad - 1)), \quad [t_{alarm} - T; t_{alarm}]$$

上の式において、学習速度、パラメータ、及び相対重み係数は、図4に関連して上に記載したように求めることができる。

続いて、プロセスはステップ502に進む。すなわち引き続きデータ取得及びデータ解

10

20

30

40

50

析を行う。

【0056】

一実施形態では、メモリ520の離散化センサデータを一晩保存する。例えば、離散化したセンサ信号当たり1バイトの記憶容量が必要であると仮定すると、5つのセンサからの12時間分の信号データ、及び1サンプル/分のサンプリング頻度で取得された、これらの信号データに対応する離散化変化率には、 $2^*5^*60^*12$ バイト、すなわち約8キロバイトのデータが必要となる。装置が、所定期間の間に、例えば過去6時間のうちの特定されない時間、又は昨夜のうち特定されない時間に低血糖を検出することができなかったことを示すフィードバックを患者から受け取った場合、装置は、そのような期間内に、すなわち所定の時間区間 $[t_0; t_1]$ において選択されたルックアップテーブルの全

10

入力を更新することができる。

$$P = (1 + P_i(t) - P_i(t-1)), \quad [t_0; t_1]$$

上の式は、強化パラメータ $r = 1$ 及び相対重み付け係数 $\alpha = 1$ に対応する。従って、期間内にいつ低血糖が生じたか正確な時間が不明なので、所定期間における確率の全ては同じ相対強度だけ更新される。

従って、患者が朝又は夜間の或る時点で目を覚まし、自分が夜間の或る時間に低血糖状態になったことに気付いたら、患者は、例えば適切なユーザインターフェースを通して時間区間を通知することにより上記更新を開始することができる。

20

【0057】

本発明についての説明は、低血糖及び低血糖の検出に関連するセンサに関して行った。しかしながら、本発明は、他の生理学的状態の検出に、可能であれば他のタイプの測定値に基づいて適用することもできることを理解されたい。

本発明の好適な実施形態について記載し、且つ図示したが、本発明はこれらの実施形態に限定されず、請求の範囲に定義される主題の技術範囲に含まれる他の方法に具体化することもできる。

【0058】

例えば、ベッドシートをデバイスの一部とすることにより、例えば複数のセンサ、例えば発汗及び温度センサをシートの中に入れることにより、ユーザの快適さを増すことが考

30

えられる。複数の配線をシートに配置することもできる。例えば、心拍数変動の解析には2つのセンサを接続する必要がある。これらのセンサを接続する配線をシートの中に入れると便利である。

更に、本明細書に記載する検出装置をグルカゴン投与装置と組み合わせることが考えられる。このような複合システムでは、検出装置により生成されたアラームに反応する人がいない場合、検出装置がグルカゴン投与装置に信号を送信することにより患者への注入を行なうことができる。例えば、信号は無線接続により送信することができる。この操作が可能かどうかは、すぐ使用できるタイプのグルカゴンの有効期限の長さによって変わる。

【図面の簡単な説明】

【0059】

40

【図1】 a ~ c は低血糖検出装置の実施例のブロック図を示す。

【図2】 低血糖検出装置の処理ユニットが実行する機能の更に詳細なブロック図を示す。

【図3】 低血糖の存在又は発症の確率を含むルックアップテーブルの一実施例を示す。

【図4】 強化学習に基づいてルックアップテーブルの入力を求める方法のフロー図を示す。

【図5】 ルックアップテーブルの入力のオンライン適応を含む検出装置の日中又は夜間動作のプロセスのフロー図を示す。

【 図 1 a 】

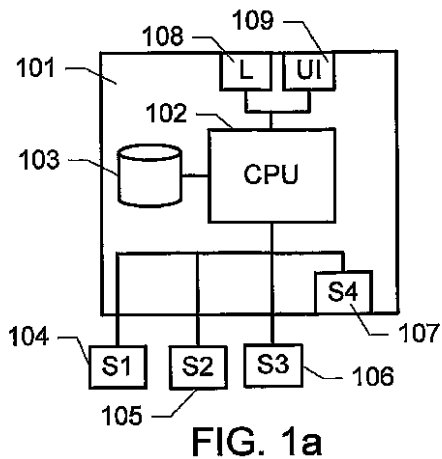


FIG. 1a

【 図 1 b 】

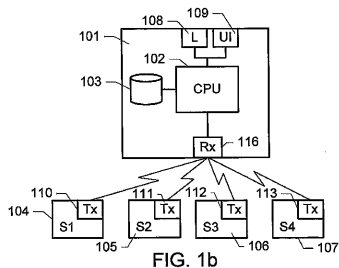


FIG. 1b

【 図 3 】

S1	$\Delta S1$	S2	$\Delta S2$	P
1	1	1	1	P_{1111}
1	1	1	2	P_{1112}
1	1	2	1	P_{1121}
1	1	2	2	P_{1122}
1	1	3	1	P_{1131}
1	1	3	2	P_{1132}
1	2	1	1	P_{1211}
1	2	1	2	P_{1212}
1	2	2	1	P_{1221}
1	2	2	2	P_{1222}
1	2	3	1	P_{1231}
1	2	3	2	P_{1232}
...
4	4	1	1	P_{4411}
4	4	1	2	P_{4412}
4	4	2	1	P_{4421}
4	4	2	2	P_{4422}
4	4	3	1	P_{4431}
4	4	3	2	P_{4432}

FIG. 3

【 図 1 c 】

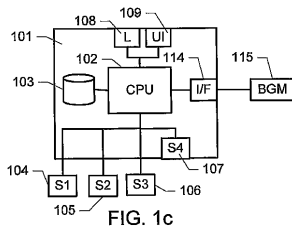


FIG. 1c

【 図 2 】

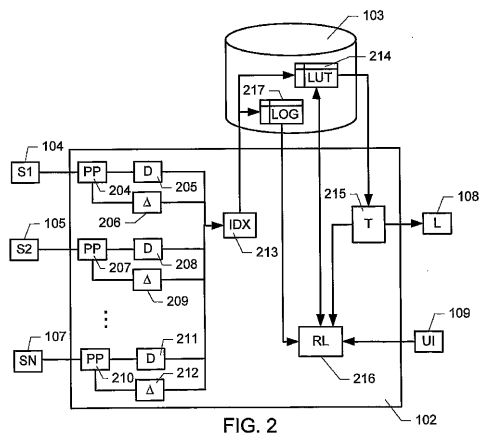


FIG. 2

【 図 4 】

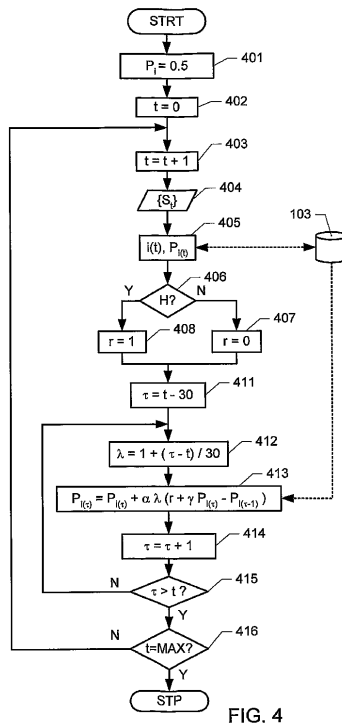


FIG. 4

【 図 5 】

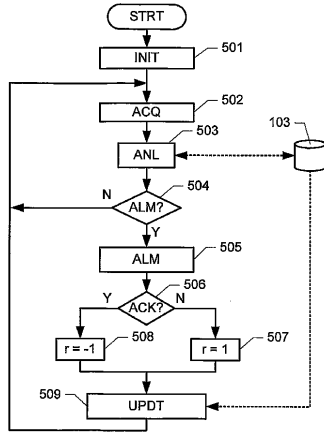


FIG. 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PC1/DK2004/000697
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 572 542 B1 (LARIK VINCENT ET AL) 3 June 2003 (2003-06-03) abstract column 11, line 23 - column 19, line 63	1-20
X	WO 01/13786 A (MOORMAN J RANDALL ; UNIV VIRGINIA (US); STRAUME MARTIN (US); CLARKE WI) 1 March 2001 (2001-03-01) page 6, line 13 - page 21, line 27	1,19,20
X	WO 02/053024 A (LIN KIN YUAN; MICROLIFE INTELLECTUAL PROPERT ; CHANG RUEY-TING (CN)) 11 July 2002 (2002-07-11)	19,20
A	page 5 - page 6 page 9 - page 17	1,4,5, 7-9, 11-13
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 16 December 2004		Date of mailing of the international search report 13/01/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rivera Pons, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC 1 / DK2004/000697

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/15777 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DK2004/000697

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6572542	B1	03-06-2003	NONE	
WO 0113786	A	01-03-2001	AU 7063300 A CA 2382228 A1 WO 0113786 A1	19-03-2001 01-03-2001 01-03-2001
WO 02053024	A	11-07-2002	EP 1224903 A1 EP 1297783 A1 WO 02053022 A2 WO 02053024 A2 EP 1349489 A2 EP 1351601 A2 US 2004111034 A1 WO 03022145 A1 US 2003176796 A1 TW 516948 B US 2002087054 A1	24-07-2002 02-04-2003 11-07-2002 11-07-2002 08-10-2003 15-10-2003 10-06-2004 20-03-2003 18-09-2003 11-01-2003 04-07-2002
WO 0215777	A	28-02-2002	CA 2408338 A1 EP 1309271 A1 JP 2004506468 T WO 0215777 A1 US 2002106709 A1	28-02-2002 14-05-2003 04-03-2004 28-02-2002 08-08-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ポールセン, イェンス, ウルリク

デンマーク国 ディーケイ - 2 8 3 0 ヴィルム, ヴィルムガーデ 5 4 シー

Fターム(参考) 4C038 KK05 KK10 KL05 KM01 KX01

专利名称(译)	用于诊断生理状况的装置和方法		
公开(公告)号	JP2007508076A	公开(公告)日	2007-04-05
申请号	JP2006534588	申请日	2004-10-12
[标]申请(专利权)人(译)	诺沃挪第克公司		
申请(专利权)人(译)	诺Norudeisuku-ER / ES		
[标]发明人	ランドロフイェット ハンセンヨンウルリク ポールセンイェンスウルリク		
发明人	ランドロフ, イェット ハンセン, ヨン, ウルリク ポールセン, イェンス, ウルリク		
IPC分类号	A61B5/145 A61B10/00 A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/0476 A61B5/0496 A61B5/053 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/0002 A61B5/02055 A61B5/02405 A61B5/0476 A61B5/0496 A61B5/0531 A61B5/145 A61B5/14532 A61M5/1723 G06F19/324 G16H15/00 G16H40/63 G16H70/60		
FI分类号	A61B5/14.310 A61B10/00.U		
F-TERM分类号	4C038/KK05 4C038/KK10 4C038/KL05 4C038/KM01 4C038/KX01		
优先权	200301510 2003-10-13 DK 60/513617 2003-10-23 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于接收至少两个生理参数的接收装置，用于基于所接收的生理参数确定指示生理状况的存在或发生的结果信号的处理装置，以及用于产生指示结果信号的输出的输出装置检查人的生理状态公开了输出设备。进一步分别设有存储装置用于存储包含预先计算的存在或多个对应于所述生理状况的出现概率的输入的查找表，即预先计算的概率被预先监视它是基于所述生理参数计算处理其中，处理装置处理至少两个接收的生理参数，以识别查找表的多个输入中的一个，并基于所识别的查找表的输入，找到信号。

