

(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2007-527248

(P2007-527248A)

(43) 公表日 平成19年9月27日(2007.9.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/1477 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 3 2	4 C 0 3 8
A 6 1 B 5/1495 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 6 0	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2005-511231 (P2005-511231)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月27日 (2003.11.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年7月26日 (2006.7.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/005704
 (87) 国際公開番号 W02005/053526
 (87) 国際公開日 平成17年6月16日 (2005.6.16)

(71) 出願人 506176799
 ソリアニス・ホールディング・アーゲー
 Solianis Holding AG
 スイス国、ツェーハー - 6301 ツ
 ーク、ブンデスプラッツ 1、エルン
 スト・ウント・ヤング・アーゲー 気付
 c/o Ernst & Young A
 G Bundesplatz 1 CH
 -6301 Zug Switzerland

(74) 代理人 100058479
 弁理士 鈴江 武彦

(74) 代理人 100091351
 弁理士 河野 哲

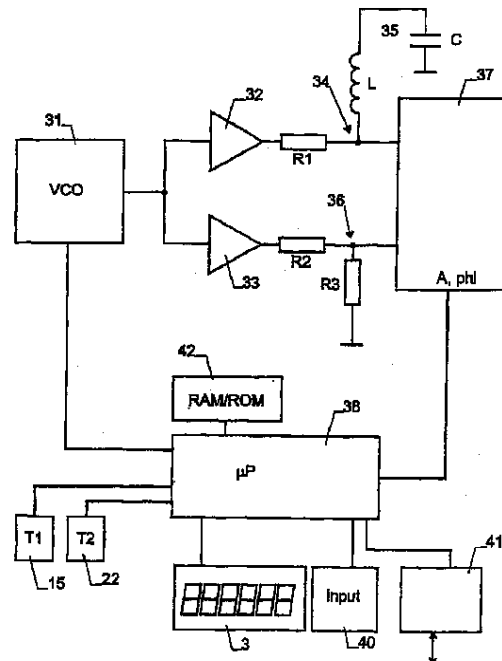
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルコースレベルを測定するための方法

(57) 【要約】

【解決手段】 生体中のグルコースレベルを測定するための装置(100)は、体の表面に付される電極配列(5、6)を具備する。グルコースレベルは、電気信号に対する電極配列(5、6)の応答から導かれる。2つの温度センサ(15、22)が、装置(100)内の異なる位置に配置される。温度センサの信号は、本装置の精度を改善するために較正および測定中に用いられる。さらなる精度の向上が、較正中の補間を用いることによって達成される。また、装置の移動に起因するシフトを補償する方法が適用される。本装置は、グルコースレベルの高次導関数の限界値に基づいて高血糖症または低血糖症を予測するのに用いられることもできる。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体中のグルコースレベルを測定するための装置であって、
前記体の表面に付されるセンサ配列（５、６）と、
前記センサ配列の応答を測定し、それから前記グルコースレベルを導き出すための処理回路（３１乃至３３、３７、３８）と、
少なくとも第１、第２の温度センサ（１５、２２）と、
を具備し、前記第１の温度センサの信号は、前記体の皮膚温度および環境温度に、前記第２のセンサの信号と異なる形態で依存する、装置。

【請求項 2】

前記第１の温度センサ（１５）は、前記第２の温度センサ（２２）よりも前記センサ配列（５、６）に近い、請求項 1 の装置。

10

【請求項 3】

第１の側面と第２の側面とを有する筐体（１）をさらに具備し、前記センサ配列（５、６）が前記第１の側面上に配置され、前記第１の温度センサ（１５）が前記第１の側面に配置され、前記第２の温度センサが前記第２の側面に配置される、先行するいずれかの請求項の装置。

【請求項 4】

前記第１の温度センサ（１５）が前記センサ配列に直接に熱的接触している、先行する請求項のいずれかの装置。

20

【請求項 5】

電子回路の組み立て品（１９）をさらに具備し、前記第２の温度センサ（２２）が前記組み立て品と熱的接触している、先行する請求項のいずれかの装置。

【請求項 6】

特に先行する請求項のいずれかにおいて、生体内のグルコースレベルを測定するための装置であって、

前記体の表面に付されるセンサ配列（５、６）と、
前記センサ配列の応答を測定し、それから前記グルコースレベルを導き出すための、 F を測定された $N - 1$ 個の入力値に依存する関数とし、前記関数 F が $M + 1$ ($M = 0$) 個の較正パラメータ $a_0 \cdots a_M$ を有するものとして、グルコースレベル g を、

30

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$$

から計算するよう適合された、処理回路（３１乃至３３、３７、３８）と、

所定の較正段階中の時刻 t'_i において記録された一連の入力値 $s_j(t'_i)$ および前記較正段階中の時刻 t_i において測定された一連の参照値 $g(t_i)$ を格納し、且つこれらから、関数 F によって前記入力値から得られた値を前記参照値または前記参照値から導かれた値と比較することによって前記パラメータ a_i のうちの少なくとも一部を導き出す、較正手段（３８、１０２）と、

を具備する装置。

【請求項 7】

前記較正手段（１０２）が、時刻 t'_i におけるグルコースレベルの予測値 S からの前記値の偏差

40

$$F(t'_i) = F(s_1(t'_i) \cdots s_N(t'_i), a_0 \cdots a_M)$$

を最小化することによって、前記パラメータ a_i のうちの少なくとも一部を計算するよう適合され、前記予測値が前記参照値 $g(t_i)$ から導かれる、請求項 6 の装置。

【請求項 8】

前記較正手段（１０２）は、 $S_{min}(t'_i)$ および $S_{max}(t'_i)$ を時刻 t'_i におけるグルコースレベルの最小値および最大値として、偏差

【数 1】

$$d_i = \begin{cases} F(t'_i) > S_{\max}(t'_i) \text{ の場合 } F(t'_i) - S_{\max}(t'_i) \\ F(t'_i) < S_{\min}(t'_i) \text{ の場合 } S_{\max}(t'_i) - F(t'_i) \\ \text{これ以外の場合 } 0 \end{cases}$$

を最小化するように適合されている、請求項 7 の装置。

10

【請求項 9】

前記較正手段 (102) が、前記値 d_i の絶対値の和を最小化するように較正されている、請求項 8 の装置。

【請求項 10】

前記較正手段 (102) が、

前記較正段階において前記装置が前記体に対してシフトした際の時刻 $t_1 \cdots t_p$ を検出し、

関数 F によって得られた値を前記参照値 $g(t_i)$ または前記参照値 $g(t_i)$ から導かれた値と比較し

$b_i(t)$ を $t_i < t < t_{i+1}$ の場合に 1 とし、それ以外の場合に 0 とし、 t_0 および t_{p+1} を前記較正段階の開始および終了時刻として、前記パラメータの少なくともパラメータ a_0 を、

20

【数 2】

$$\sum_{i=0}^P a_{0i} \cdot b_i(t)$$

によって置換する、

ように適合されている請求項 6 乃至 9 のいずれかの装置。

30

【請求項 11】

再較正ステップを実行するための再較正手段 (38) をさらに具備し、

前記再較正ステップにおいて、前記関数 F から計算された前記グルコースレベルと参照測定からのグルコースレベルとの間の最適な一致を発見するために前記パラメータの 1 つが変化させられる、

請求項 6 乃至 10 のいずれかの装置。

【請求項 12】

特に先行する請求項のいずれかにおいて、生体内のグルコースレベルを測定するための装置であって、

前記体の表面に付されるセンサ配列 (5、6) と、

40

前記センサ配列の応答を測定し、それから前記グルコースレベルを導き出すための、 g をグルコースレベルとし、 F を測定された $N - 1$ 個の入力値 $s_1 \cdots s_N$ に依存する関数とし、前記関数 F が $M + 1$ ($M \geq 0$) 個の較正パラメータ $a_0 \cdots a_M$ を有するものとして

$$g = F(s_1, s_2, \cdots, s_N, a_0, a_1, \cdots, a_M)$$

からグルコースレベルを計算するように適合された、処理回路 (31 乃至 33、37、38) と、

前記体に対する前記装置の移動を検出し、前記シフトの前記測定されたグルコースレベルに対する影響を決定し、前記シフト後の前記測定されたグルコースレベルを前記決定された影響を補償するように補正するためのシフト補正 (38) と、

50

を具備する装置。

【請求項 13】

前記シフト補正 (38) が、前記入力値 s_i のうちの少なくとも 1 つから導かれた信号値 v 中のシフトを監視することによって前記移動を検出するよう適合されている、請求項 12 の装置。

【請求項 14】

前記シフト補正 (38) が、前記移動の前に測定された信号値の補外 ($v_{ext}(t)$) を前記移動後に測定された少なくとも 1 つの信号値と比較することによって、前記シフトの前記測定されたグルコースレベルへの影響を決定するよう適合されている、請求項 12 または 13 のいずれかの装置。

10

【請求項 15】

前記シフト補正 (38) が、前記補外 ($v_{ext}(t)$) と前記移動後に測定された信号値の少なくとも 1 つとの差または比を計算することによって、前記シフトの前記測定されたグルコースレベルに対する影響を決定するよう適合されている、請求項 14 の装置。

【請求項 16】

特に先行する請求項のいずれかにおいて、生体内のグルコースレベルを測定するための装置であって、

前記グルコースレベル $g(t)$ を繰り返し測定するための処理回路 (31 乃至 33、37、38) を具備する検出器と、

グルコースレベルを予測するための予測器と、

具備し、

20

【数 3】

前記予測器が、前記グルコースレベル $g(t)$ の現在の値の推定値から前記グルコースレベルの予測値およびその導関数 $\dot{g}(t)$ を、前記予測が条件

$$\dot{g} \geq -\dot{g}_{decr} \text{ および } \dot{g} \leq -\dot{g}^- \text{ および}$$

$$g \leq g_{incr} \text{ および } g \leq g^+ \text{}$$

の一方または両方を満たすべきことを考慮しながら前記グルコースレベルの予測値を計算するよう設計されている装置。

30

【請求項 17】

前記予測器が、グルコースレベルが上限または下限に達するまでの最悪ケースの時刻を計算し、前記最悪ケースの時刻が所定の閾時刻より小さい場合に警告を発するよう設計されている、請求項 16 の装置。

【請求項 18】

前記処理回路 (31 乃至 33、37、38) が、 g をグルコースレベルとし、 F を測定された $N-1$ 個の入力値 s_1, s_2, \dots, s_N に依存する関数とし、前記関数 F が $M+1$ ($M \geq 0$) 個の較正パラメータ a_0, a_1, \dots, a_M を有するものとして

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$$

から前記グルコースレベル g を計算するよう適合されている、先行する請求項のいずれかの装置。

40

【請求項 19】

パラメータ a_0 が、関数 F 内の加法的または乗法的パラメータである、請求項 18 の装置。

【請求項 20】

前記処理回路 (31 乃至 33、37、38) が、 $g = a_0 + a_1 \cdot s_1 + a_2 \cdot s_2 + \dots + a_N \cdot s_N$ から前記グルコースレベル g を計算するよう適合されている、請求項 18 または 19 のいずれかの装置。

【請求項 21】

50

前記測定された入力値のうち少なくとも1つが、前記センサ配列(5、6)の応答を示すものである、請求項18または19のいずれかの装置。

【請求項22】

前記センサ配列(5、6)と接続された信号経路(34)に周波数掃引を印加するための信号源(31)と、

前記信号経路(34)中の信号が最小となる時点および前記信号経路中の位相シフトがゼロを通過する時点の一方または両方における特性周波数(f_0)および振幅(A_0)の一方または両方を測定するための検出器(37)と、

を具備し、

前記測定された入力値 s_1, s_2, \dots, s_N が、前記特性周波数(f_0)および振幅(A_0)の一方または両方を示す値を具備する、請求項18乃至21のいずれかの装置。 10

【請求項23】

少なくとも第1、第2の温度センサ(15、22)をさらに具備し、前記第1の温度センサ(15)の信号は、前記体の皮膚温度(T_s)および環境温度(T_e)に、前記第2のセンサ(22)の信号と異なる形態で依存し、前記測定された入力値 s_1, s_2, \dots, s_N が前記第1、第2の温度センサからの信号(T_1, T_2)を具備する、請求項18乃至22のいずれか1項の装置。

【請求項24】

前記装置を前記体に取り付けるためのホルダ(52)を具備する先行する請求項のいずれかの装置。 20

【請求項25】

前記センサ配列(5、6)が、少なくとも1つ、特に少なくとも2つの電極(5、6)を伴った電極配列を具備し、前記処理回路が、前記電極配列に信号を印加するための少なくとも1つの信号源(31)と、前記信号に対する前記電極配列からの応答を検出するための信号検出器(37)と、を具備する、先行する請求項のいずれかの装置。

【請求項26】

生体中のグルコースレベルを測定するための方法であって、

センサ配列(5、6)を前記体の表面に付す工程と、

前記センサ配列の応答を測定し且つそれらから少なくとも1つの第1の値(A_0, f_0)を導き出す工程と、 30

第1、第2の温度センサを用いて少なくとも第2、第3の値(T_1, T_2)を測定する工程と、

前記第1、第2、第3の値から、校正パラメータ($a_0 \dots a_M$)を用いて前記グルコースレベルを計算する工程と、

を具備し、前記第2の値(T_1)は前記体の皮膚温度および環境温度に前記第3の値(T_2)と異なる形態で依存する、方法。

【請求項27】

生体中のグルコースレベルを測定するための装置を操作するための方法であって、

前記装置は、前記体に付されるセンサ配列(5、6)と、前記センサ配列の応答を測定し且つそれらから前記グルコースレベルを導き出すための処理回路(31乃至33、37、38)とを具備し、 40

前記処理回路(31乃至33、37、38)はグルコースレベル g を、 F を $N-1$ 個の測定された入力値に依存する関数とし、前記関数 F が $M+1$ ($M \geq 0$)個の校正パラメータ $a_0 \dots a_M$ を有するものとして

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$$

から計算するよう適合されており、

前記方法は、

前記装置の前記体に対する移動を検出する工程と、

前記シフトの前記測定されたグルコースレベルに対する影響を決定する工程と、

前記シフト後の前記測定されたグルコースレベルを前記決定された影響を補償するため 50

に補正する工程と、
を具備する、方法。

【請求項 28】

前記移動が、前記入力値 s_i のうちの少なくとも 1 つから導き出された信号値 (v) 中のシフトを監視することによって検出される、請求項 27 の方法。

【請求項 29】

前記シフトの前記測定されたグルコースレベルに対する影響が、前記移動の前に測定された信号値 ($v(t)$) の補外 ($v_{ext}(t)$) を前記移動の後に測定された少なくとも 1 つの信号値 ($v(t)$) と比較することによって決定される、請求項 27 または 28 のいずれかの方法。

10

【請求項 30】

前記シフトの前記測定されたグルコースレベルに対する影響が、前記補外 ($v_{ext}(t)$) と前記移動の後に測定された少なくとも 1 つの信号値との間の差または比を計算することによって決定される、請求項 29 の方法。

【請求項 31】

生体中のグルコースレベルを測定するための装置を較正するための方法であって、
前記装置は、前記体の表面に付されるセンサ配列 (5、6) と、前記センサ配列の応答を測定し且つそれから前記グルコースレベルを導き出すための、 F を測定された $N - 1$ 個の入力値 $s_1 \cdots s_N$ に依存し、前記関数 F が $M + 1$ ($M \geq 0$) 個の較正パラメータ $a_0 \cdots a_M$ を有するものとして

20

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$$

から前記グルコースレベル g を計算するよう適合された、処理回路 (31 乃至 33、37、38) と、を具備し、

前記方法は、所定の較正段階中の時刻 t'_i において記録された一連の入力値 $s_j(t'_i)$ および前記較正段階中の時刻 t_i において測定された一連の参照値 $g(t_i)$ とから、関数 F によって得られた値を前記参照値または前記参照値から導かれた値と比較することによって前記パラメータ a_i のうちの少なくとも一部を導き出す工程を具備する方法。

【請求項 32】

前記パラメータ a_i のうちの少なくとも一部が、時刻 t'_i でのグルコースレベルの予測値 S からの前記値の偏差

30

$$F(t'_i) = F(s_1(t'_i) \cdots s_N(t'_i), a_0 \cdots a_M)$$

を最小化することによって計算され、前記予測値が前記参照値 $g(t_i)$ から導かれる、請求項 31 の方法。

【請求項 33】

前記較正段階において前記装置が前記体に対してシフトした際の時刻 $t_1 \cdots t_p$ を検出する工程と、

関数 F によって得られた値を前記参照値 $g(t_i)$ または前記参照値 $g(t_i)$ から導かれた値と比較する工程と、

$b_i(t)$ を $t_i < t < t_{i+1}$ の場合に 1 とし、 t_0 および t_{p+1} を前記較正段階の開始および終了時刻として、前記パラメータの少なくともパラメータ a_0 を、

40

【数 4】

$$\sum_{i=0}^p a_{0i} \cdot b_i(t)$$

によって置換する工程と、

を具備する請求項 31 または 32 のいずれかの方法。

【請求項 34】

前記較正段階中に、環境温度が少なくとも 5℃、特に少なくとも 10℃ ごとに変化させ

50

られ、前記入力値の少なくとも1つ、特に2つが入力温度(T1、T2)であって、前記入力温度の値が、前記環境温度に依存し、特に2つの入力温度T1、T2が測定され、前記温度T1が、前記体の皮膚温度および環境温度に前記温度T2と異なる形態で依存する、請求項31乃至33のいずれかの方法。

【請求項35】

前記較正段階中に、前記グルコースレベルが少なくとも100mg/dlごとに变化させられる、請求項31乃至34のいずれかの方法。

【請求項36】

前記パラメータのうちの1つが、前記関数Fから計算された前記グルコースレベルと参照測定からのグルコースレベルとの間の最適な一致を見出すために变化させられる再較正する工程をさらに具備する、請求項31乃至35のいずれかの方法。

10

【請求項37】

生体中のグルコースレベルを予測するための方法であって、前記グルコースレベル $g(t)$ を繰り返し測定する工程と、

【数5】

前記グルコースレベル $g(t)$ およびその導関数 $\dot{g}(t)$ の現在の値の推定値から、条件

$$g \geq -g_{decr} \text{ および } \dot{g} \geq -\dot{g}^- \text{ および}$$

$$g \leq g_{incr} \text{ および } \dot{g} \leq \dot{g}^+$$

20

の一方または両方を満たすべきことを考慮しながら将来の前記グルコースレベルを予測する工程と、

を具備する方法。

【請求項38】

Fを測定されたN-1個の入力値 s_1, s_2, \dots, s_N に依存する関数とし、前記関数FがM+1個の較正パラメータ a_0, a_1, \dots, a_M を有するものとして

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$$

から前記グルコースレベル g が決定される請求項26乃至37のいずれかの方法。

30

【請求項39】

パラメータ a_0 が、関数F内の加法的または乗法的なパラメータである、請求項38の方法。

【請求項40】

前記グルコースレベル g が、 $g = a_0 + a_1 \cdot s_1 + a_2 \cdot s_2 + \dots + a_N \cdot s_N$ から計算される、請求項39の方法。

【請求項41】

前記センサ配列(5、6)が、少なくとも1つ、特に少なくとも2つの電極(5、6)を伴った電極配列を具備し、信号が前記電極配列に印加され、前記信号に対する前記電極配列からの応答が測定される、請求項27乃至40の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルコースを測定する装置に関し、そのような装置を較正し操作する方法に関し、グルコースを測定する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

生きている組織のグルコースは、センサ配列、具体的には電極配列を患者の皮膚に付し、適切な電気信号に対する電極の応答を測定することによって、皮膚への侵入を伴うことなく測定できることが知られている。そのような技術は、W0 02/069791に記載されており

50

、これの開示は、本明細書に全て含まれる。

【0003】

このタイプの装置がグルコースを良好に観測できるとしても、明確な手順に従った注意深い較正が必要であり、高精度の結果を得るために規定された条件で実施されることが必要である。

【0004】

このタイプの装置の1つの重要な目的は、患者のグルコースレベルがある限界を超えるであろうときを予想することである。具体的には、低血糖症または高血糖症の可能性を、患者や同伴者がそのような状態を未然に防ぐために適切な処置を取れるように、早期に予想することが望ましい。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

よって、本発明の第1の側面における目的は、生きている組織内でのグルコースレベルをより正確に測定することを可能とする上記のタイプの装置および方法を提供することである。

【0006】

この目的は、請求項1、26の装置および方法によって達成される。

【0007】

本発明のこの側面によれば、少なくとも2つの温度が測定される。第1の温度は、装置が体の動作時用の位置に配置されたときに、体の皮膚温度および環境温度に、第2の温度と異なる形態で依存する。これによって、皮膚温度と環境温度の両方の影響を補償することが可能となる。このことは、詳細な説明で述べるように、両方の温度が、センサ配列によって測定される信号に対して異なる形態で影響を与えるため、有利である。

【0008】

第2の側面では、第1の側面の目的が、装置の較正を改良することによって達成される。2つの異なる較正メカニズムが提案される。これらは、一方を、または組み合わせて用いられることができる。

【0009】

これら2つのメカニズムでは、本装置は、通常動作において、グルコースレベルをタイプ $F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M)$ の関数から計算することを前提とされている。ここで、 F は、入力値 $s_1 \dots s_N$ および較正パラメータ $a_0 \dots a_M$ に依存する。

【0010】

較正の段階において、一連の参照値 $g(t_i)$ が、例えば、従来グルコース測定によって、時刻 t_i において取得される。同じ段階において、一連の未加工入力値 $s_j(t'_i)$ が時刻 t'_i において測定される。時刻 t'_i は、概して、時刻 t_i と必ずしも一致していない。次いで、23パラメータ $a_0 \dots a_M$ の少なくとも一部が、これらの測定値から、関数 F によって得られた値を参照値とまたは参照値から得られた値と比較することによって導き出される。

【0011】

多くの場合、入力値 $s_j(t'_i)$ が測定された回数は、参照値 $g(t_i)$ の回数より大幅に大きい。よって、最初のメカニズムでは、全てのデータを完全に活用するために、時刻 t'_i でのグルコースレベル g の予想(補間)が、参照値 $g(t_i)$ から計算される。次いで、入力値 $s_j(t'_i)$ について関数 F によって計算された値の偏差、および時刻 t'_i での予想されるグルコースレベルが、パラメータ $a_0 \dots a_M$ を変化させることによって最小化される。これにより、較正されたパラメータが得られる。

【0012】

第2のメカニズムでは、「シフト補正」が、較正段階で実行される。この目的のために、本装置が較正の間に体に関連してシフトまたは移動した時刻 t_i が検出される。このよ

10

20

30

40

50

うなシフトは、一般に、測定された信号を変化させる。関数 F によって得られた値を、上記のように参照値または参照値から導き出された値と比較した際、少なくとも 1 つのパラメータ a_0 が、和

【数 6】

$$\sum_{i=0}^P a_{0i} \cdot b_i(t)$$

【0013】

10

によって置換される。ここで、 $b_i(t)$ は $t_{i-1} < t < t_i$ の場合は 1 (または他のゼロでない定数) であり、それ以外の場合は 0 である。詳細な説明で説明するように、このことは、シフトの影響を補償することを可能とする。

【0014】

あらゆる場合において、例えば本装置のオン後の度に再校正のステップを実施することが有利であるかもしれない。このステップにおいて、パラメータの 1 つが、関数 F によって計算されたグルコースレベルと参照計測からのグルコースレベルの間の最適な一致を発見するために再校正される。参照計測は、例えば、侵入性の計測のような従来の計測とすることができる。このことは、本装置の取り外しまたは再装着によって発生するオフセットを補償することを可能とする。

20

【0015】

他の側面において、本発明の目的は、高血糖症または低血糖症の可能性の、早期かつ信頼のおける予測を提供することが可能な装置および方法を提供することである。この目的は、請求項 16 および 37 の装置および方法によって実現される。

【0016】

これらの様々な側面およびメカニズムは、組み合わせて、または個別に用いられることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明、および上記した以外の目的についての以下の詳細な説明を熟考することにより、本発明はより良く理解され、上記以外の目的は明確となるであろう。このような説明は、添付の図面を参照している。

30

【0018】

装置

図 1 は、患者のグルコースレベルを測定するための装置 100 の断面図を示している。図 1 の装置は、電極板 2 によって一方を封止された筐体を具備する。ディスプレイ 3 が、電極板 2 と反対側に配置される。電子回路が、電極板 2 とディスプレイ 3 との間に配置される。

【0019】

電極板 2 は、電氣的に絶縁性の基板 4 を具備する。絶縁層 5 a および環状電極 6 によって覆われているストリップ電極 5 は、絶縁基板 4 の外側面 7 上に配置されている。絶縁基板 4 の内側面 8 は接地電極 9 により覆われている。複数のスルーコンタクト 10 は、環状電極 6 を接地電極 9 に接続する。さらなるスルーコンタクト 11 は、ストリップ電極 5 の一端を内側面 8 上に配置されたコンタクトパッド 12 に接続する。

40

【0020】

第 1 の温度センサ 15 が、接地電極 9 上に、直接に熱的接触して配置されている。スルーコンタクト 10 の多数によって、接地電極 9 が、環状電極 6 の温度、従って検体の温度に追従することが保証される。検体の表面は、点線 16 により示されている。

【0021】

リード 18 が設けられて、接地電極 9、コンタクトパッド 12、第 1 の温度センサ 15

50

を電子部品の組み立て品 (assembly) を形成するプリント回路基板 19 上に配置された電子回路に接続する。プリント回路基板 19 が、有利な形態としては、本装置の電極板 2 の実質的に反対側に配置される。回路に電源を供給するバッテリー 21 が、プリント回路基板 19 と電極板 2 との間に配置される。

【0022】

第2の温度センサ 22 が、プリント回路基板 19 上に、直接に熱的接触して配置される。

【0023】

本センサの電極 5、6、9 の形状は、WO 02/069791 の図 2、4 を参照して記載されているものとすることができる。この記載は、参照することによって本明細書に組み込まれる。

10

【0024】

図 2 は、装置 100 の回路のブロック回路図を示している。この回路は、サイン波信号または他の周期的信号を生成するための信号源としての電圧制御発振器 (VCO) を具備する。この信号は、2つの増幅器 32、33 に供給される。第1の増幅器 32 の出力は、抵抗 R1 を介して信号経路 34 に接続される。共振回路 35 は、直列接続されたインダクタンス L およびキャパシタ C を具備し、信号経路 34 と接地との間に接続される。第2の増幅器 33 の出力は、抵抗 R2 を介して信号経路 36 に接続される。第2の信号経路 36 は、第1の信号経路 34 と実質的に同じとすることができるが、共振回路 35 の代わりに参照抵抗としての抵抗 R3 を具備する。

20

【0025】

信号経路 34、36 の両方が、測定回路 37 に供給される。測定回路 37 は、両方の信号の振幅 A および (または) それらの相互の位相シフト Φ を決定する。相対的な振幅 A は、例えば第2の信号経路 36 の振幅単位の第1の信号経路の振幅とすることができる。ここで、これらの振幅は、サイン波のピーク値である。

【0026】

測定回路 37 の出力信号は、マイクロプロセッサ 38 に供給される。マイクロプロセッサ 38 は、VCO 31 の動作も制御する。

【0027】

マイクロプロセッサ 38 は、また、第1、第2の温度センサ 15、22 からの第1、第2の温度信号 T1、T2 をサンプル化する。マイクロプロセッサ 38 は、また、ディスプレイ装置 3、使用者が制御可能な入力装置 40、外部コンピュータへのインターフェース 41 を制御する。メモリ 42 が、較正パラメータ、測定結果、さらなるデータ、マイクロプロセッサ 38 のためのファームウェアを格納するために設けられる。メモリ 42 の少なくとも一部は、不揮発性である。

30

【0028】

図 2 の装置のインダクタンス L は、コイル、および (または) キャパシタ C のリードと電極によって生成されることができる。インダクタンスの値は、適度な正確さで一般的に求められる。

【0029】

図 2 の装置のキャパシタ C は、ストリップ電極 5 と環状電極 6 との間に形成され、検体のプローブのために用いられる。この目的のために、電極が、図 1 に示すように対象の皮膚 16 上に配置される。

40

【0030】

患者の皮膚に良好で永続的に接触しているために、本装置は、有利な形態としては腕または脚に取り付けられ、適当なホルダまたはリストバンド 43 が設けられる。

【0031】

電極の配置は、それらによって生成される電場が検体および測定対象の体液に達するように選択される。有利な形態として、キャパシタの電極のうち少なくとも1つが、キャパシタ C が主に容量性負荷となり、この容量性負荷の容量および損失が VCO 1 の周波数

50

における検体の電気的特性に依存するように、電氣的に絶縁される。

【0032】

まとめると、図1および図2に示す装置は、

電極5、6を具備する電極配列またはセンサ配列と、

電気信号に対するセンサ電極または電極配列の応答を測定し、これからグルコースレベルを導き出すための要素31乃至33、37、38を含む処理回路と、

を具備する。

【0033】

また、この装置は、少なくとも2つの温度センサ15、22を具備してもよい。これらのセンサの信号は、体の皮膚温度、環境温度に、異なる形態で依存する。これらの温度の両方が、グルコースレベルを測定する際に考慮に入れることができる。

10

【0034】

動作の基本原理

本装置の動作の基本原理は、W0 02/069791に記載されている。

【0035】

患者の体液内のグルコース濃度を測定するために、マイクロプロセッサ38は、例えば、VCO1の周波数掃引からなる測定サイクルを開始することができる。この掃引は、共振回路5の予想される共振周波数 f_0 を超えた周波数 f_{max} から開始し、共振周波数 f_0 未満の周波数 f_{min} まで変化する(またはこの逆)。典型的な周波数は、W0 02/069791において与えられている。この掃引の間、2つの信号経路34、36の電気的特性は、異なる形態で変化する。測定回路Aによって決定された振幅は、W0 02/069791に記載されているように、特性周波数 f_0 において最小 a_0 まで減少する。同時に、またはこれと近い時刻に、位相シフト ϕ はゼロを通過する。

20

【0036】

マイクロプロセッサ38は、患者の組織の生理学的な状態を示す入力値として、 A_0 および(または) f_0 、または本装置の周波数応答を示す他のパラメータを測定する。 A_0 および(または) f_0 の入力値に加えて、マイクロプロセッサ38は、さらなる入力値として温度値 T_1 、 T_2 を測定する。適当な較正データを用いて、グルコースレベルが、これらの入力値から求められることができる。

【0037】

このような較正データは、当業者に知られている方法を用いて直接的に決定されることができる。しかしながら、以下では、本明細書に記載のタイプの装置、較正を用いたグルコースレベルの決定のための、幾つかの有利な技術が提示される。

30

【0038】

一般に、マイクロプロセッサ38は、以下のタイプの公式

$$g = F(s_1, s_2, \dots, s_N, a_0, a_1, \dots, a_M) \quad (1)$$

を用いて N 個の測定された入力値 s_1, s_2, \dots, s_N ($N > 0$)からグルコースレベル g (またはこれを示すパラメータ)を求める。関数 F は、 $M + 1$ 個のパラメータ a_0, a_1, \dots, a_M ($M \geq 0$)を有する。これらの幾つかは較正実験から求められなければならない。

40

【0039】

測定された入力値 s_i は、例えば振幅 A_0 、対応する周波数 f_0 、温度 T_1 、 T_2 から直接的にまたは間接的に求められる。入力値は、例えば、最新の測定値または時間平均値または所定数の最新の測定値のメジアンとすることができる。

【0040】

有利な実施形態では、値 $s_1 = A_0$ 、 $s_2 = f_0$ 、 $s_3 = T_1$ 、 $s_4 = T_2$ が用いられる。

【0041】

関数 F は、経験的なものであっても良いし、関係するメカニズムの物理的性質を記述するモデルに少なくとも一部に基づいていても良い。

【0042】

50

グルコースレベル g と測定値 s_i との関係が線形であるとする仮定の下では、

$$g = a_0 + a_1 \cdot s_1 + a_2 \cdot s_2 + \dots + a_N \cdot s_N \quad (2a)$$

を得る。ここで、 $M = N$ である。

【0043】

等式(2a)はパラメータ a_j だけでなく入力値 s_i においても線形である利点を有する。これにより、評価だけでなく較正もが簡略化される。しかしながら、より精緻なモデルももちろん用いることができる。

【0044】

温度補償

皮膚の最表面層の電気特性、したがって信号 A_0 、 f_0 は、グルコースレベルだけでなく、皮膚およびこれより下方の組織の温度 T_s および環境の温度 T_e にも依存する。これは、これらの特性が、皮膚およびこれより下方の組織内の血液の量に依存し、ひいては皮膚の温度に影響するという事実少なくとも一部起因する。よって、第1の近似が温度センサ T_1 からの信号から導き出すことができる皮膚温度を測定することが有利である。

【0045】

しかしながら、皮膚温度は、皮膚およびこれより下方の組織内の血液の量の関数だけではなく、環境温度 T_e の関数でもある。よって、第1の近似を温度センサ T_2 からの信号から導き出すことができる環境温度を測定することが有利である。

【0046】

よって、装置100は、有利な形態としては、少なくとも2つの温度センサ T_1 、 T_2 を備えている。温度センサ T_1 、 T_2 の信号は、 T_1 、 T_2 の測定値が温度 T_s 、 T_e を示すように、温度 T_s 、 T_e に異なる形態で依存する。よって、入力値 s_i のうちの少なくとも1つは、第1の温度センサ15から導き出されるべきであり、入力値 s_i のうちの別の1つは第2の温度センサ22の信号から導き出されるべきである。

【0047】

有利な形態としては、一方の温度センサは、他方のセンサよりも電極5、6に(ひいては患者の体に)近い。例えば、第1の温度センサ15は筐体1の電極5、6と同じ側に配置され、第2の温度センサ22は、反対側に配置される。

【0048】

測定された値は、電気回路の温度にも依存する。なぜなら、電圧源、A/Dコンバータ、他の回路は、一般に温度に依存するからである。よって、回路温度 T_c を示す温度を測定することが有利であるかも知れない。本実施形態では、これは、温度 T_2 について特に当てはまり、すなわち第2の温度センサ22からの信号を用いることによって、回路温度 T_c の変化が考慮されることができる。しかしながら、回路温度 T_c を専門に測定するためのさらなる第3の温度センサが、設けられも良い。

【0049】

較正

以下では、本装置の較正のための有利な方法が記載される。

【0050】

a) パラメータの決定

本装置の基本的な較正が新たな患者ごとに必要である。

【0051】

基本較正の第1のステップでは、患者は、構成段階を経る。較正段階において、グルコースレベルが、時刻 t_1 乃至 t_k における一連の K 個の参照値 $g(t_1)$ 、 $g(t_2)$ 、 \dots 、 $g(t_k)$ を取得するために、例えば従来の患者への侵入を伴う方法等の、別の測定方法によって、繰り返し測定される。同じ周期において、入力値 s_i が時刻 t'_1 乃至 t'_L における L 個の時刻において繰り返し測定される。ここで、 L は K より大きくてもよい。全ての測定値 $s_i(t'_j)$ ($i = 1 \dots N$ 、 $j = 1 \dots L$) が、例えば本装置のメモリ42内に格納される。

【0052】

10

20

30

40

50

広い範囲の測定条件に亘って正確且つ有用なパラメータを導き出すために、血中グルコースレベル g 、環境温度 T_e は、較正段階の間に変化させられる。例えば、環境温度は、例えば屋内および屋外での測定を実行することによって、少なくとも 5、好ましくは 10 にわたって変化させられる。また、グルコースレベルは、例えば患者に菓子を食べさせ且つインシュリンを遅らせたり（または）減じたりすることによって、少なくとも 100 mg / dl において変化させられる。

【0053】

較正段階は、例えば、2日に亘ることができ、1日当たり10個の参照値を含むことができる。数個の参照値が、上記のように変化させられる期間に亘って、グルコースレベルおよび（または）温度がこれらの出来事を完全に記録するために、記録されるべきである。

10

【0054】

2日の集中的な較正段階に代えてまたはこれに加えて、例えば15日の期間に亘る広範な較正が実施されてもよい。このことは、本装置が特定の使用者に対して「適合」することを可能とする。この広範な較正段階の間、参照測定が、より少ない頻度の間隔ではあるが、再び集中的に実行される。

【0055】

較正段階の間に保存されたデータは、パラメータ a_i の少なくとも一部についての適切な値を発見するために用いられることができる。この目的のために、等式(1)の関数 F によって得られた値が、参照値 $g(t_i)$ またはこれから導き出された値に対して比較される。そして、この比較によって最も近い一致を与えられるパラメータ a_i が決定される。

20

【0056】

最も簡単な手法では、パラメータ a_i は、従来の最小2乗フィッティングアルゴリズムから得ることができる。適切なアルゴリズムは、当業者によって知られており、例えば Cambridge University Press の 1992 年の第2版、15章の Press, Teukolsky, Vetterling, Flannery による “Numerical Recipes in C” に記載されている。関数 F を時刻 t_1 乃至 t_k において評価するために、 t_1 乃至 t_k に最も近い時刻における入力信号 s_i が要求される。

【0057】

しかしながら、この簡単な手法は、利用可能な情報の一部しか活用していない。具体的には、これは、時刻 t_1 乃至 t_k を除く時刻 t'_j での入力値 $s_i(t'_j)$ の測定によって得られた情報を無視している。

30

【0058】

より進んだ手法では、参照値 $g(t_i)$ が、測定時刻 t_1, \dots, t_k 間の時刻、より詳しくは時刻 t'_1, \dots, t'_L の全てにおける実際のグルコースレベルの予測（補間）を計算するために用いられる。次に、対応する入力値 s_i についての関数 F の値からのこの予測の偏差が計算され、パラメータ a_i を変化させることによって総偏差が最小化される。

【0059】

体内のグルコースレベルの様々な経験的、準経験的、理論的なモデルが、予測（補間）を計算するために用いられることができる。

40

【数 7】

有利なモデルは、グルコースレベルの変化率には限度があるという理解に基づいている。人間に関しては、典型的な最大の増加率は、 $g_{incr} = 3.5 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、典型的な最大の減少率は、 $g_{decr} = 4 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ である。このことによって、図 4 に示すように、時刻 t_1 乃至 t_K の間のあらゆる時刻についての S 個のあり得るグルコース値の組を予測することが可能となる。 S は、測定点 $g(t_i)$ から延びる g_{incr} 、 g_{decr} の斜線により規定される一連の値を示している。

10

【0060】

このモデルを考慮に入れて、取り得る較正の手順は、以下のステップに基づく。

【0061】

ステップ 1：患者は、上記の構成段階を経る。較正段階では、 K 個の参照値 $g(t_i)$ と $L \times N$ 個の入力値 $s_j(t'_i)$ が測定され、保存される。

【0062】

ステップ 2：等式 (1) が、測定された参照値 $g(t_1) \cdots g(t_K)$ に対して、各時刻 t_i において

$$f_i = F(s_1(t_i) \cdots s_N(t_i), a_0 \cdots a_M) \quad (3)$$

を評価し且つ f_i を $g(t_i)$ と比較することによってフィッティングされる。時刻 t_i における $s_j(t_i)$ が (t'_k のいずれもが t_i にぴったりと一致していないために) 既知でない場合、 t_i に近い少なくとも 1 つの t'_k についての測定された入力値 $s_j(t'_k)$ からの値 $s_j(t_i)$ の推定値が用いられることができる。そして、パラメータ $a_1 \cdots a_M$ が変化させられて、値 f_i 乃至 $g(t_i)$ 間の総偏差が最小である一連のパラメータを、例えば全ての f_i の 2 乗の和を最小とすることによって、見つける。この基本的なフィッティングプロセスは、後述のステップ 3 におけるパラメータ a_i についての一連の出発値を提供する。

20

【0063】

ステップ 3：全ての時刻 t'_i についての対応する時刻 t'_i での予測 S からの偏差 $F(t'_i) = F(s_1(t'_i) \cdots s_N(t'_i), a_0 \cdots a_M)$ (4) が、パラメータ a_i を変化させることにより最小化される。これは、例えば、各時刻 t'_i について予測されるグルコース値の分布 $S(t'_i)$ を決定し、予測された分布 $S(t'_i)$ を値 $F(t'_i)$ と比較することにより偏差 d_i を計算することによって、達成されることことができる。図 4 のモデルにおいて、適切な偏差 d_i は、例えば、

30

【数 8】

$$b_i = \begin{cases} F(t'_i) > S_{\max}(t'_i) \text{ の場合 } F(t'_i) - S_{\max}(t'_i) \\ F(t'_i) < S_{\min}(t'_i) \text{ の場合 } S_{\max}(t'_i) - F(t'_i) \\ \text{これ以外の場合 } 0 \end{cases} \quad (5)$$

と定義されることができる。ここで $S_{\min}(t'_i)$ および $S_{\max}(t'_i)$ は、各時刻 t'_i での図 4 の一連の S の範囲である。すなわち、

$$S_{\max}(t'_i) = \min \left(g(t_j) + g_{\text{incr}} \cdot (t'_i - t_j), \right. \\ \left. g(t_{j+1}) + g_{\text{decr}} \cdot (t_{j+1} - t'_i) \right) \quad (6a) \quad 10$$

および

$$S_{\min}(t'_i) = \max \left(g(t_j) - g_{\text{decr}} \cdot (t'_i - t_j), \right. \\ \left. g(t_{j+1}) - g_{\text{incr}} \cdot (t_{j+1} - t'_i) \right) \quad (6b)$$

である。ここで、 t_j は、 t'_i に先立つ時刻 $t_1 \cdots t_K$ に最も近い。パラメータ $a_1 \cdots a_M$ が、次いで、例えば値

$$D = \sum d_i \quad (7) \quad 20$$

【0064】

を数的に最小化することによって見出される。対応する方法は、当業者によって知られており、例えば、上記の本“Numerical Recipes in C”の10章に記載されている。

【0065】

ステップ2は、ステップ3が他の何らかの方法から得られた出発値、例えば典型的な値である場合、またはステップ3がパラメータの出発値を要求しないアルゴリズムを用いる場合、任意であることに留意されねばならない。または、ステップ3は、ステップ2からの結果が直接用いられる場合、省略できる。

【0066】

また、等式(5)乃至(7)は、有利な例であるが、他の適切な記述によって置換されても良いことに留意されねばならない。

【0067】

例えば、簡単な範囲を提供する予測 S を用いる代わりに、時刻 t'_i でのあるグルコース値が観測される確率を表す確率密度 $S(g, t'_i)$ を提供する予測が用いられることができる。このような確率は、例えば、参照値 $g(t_j)$ のときの時刻 t'_i でのグルコースレベルがある値となる確率を予測する経験的または準経験的なモデルから導かれることができる。参照値とは別に、適切なモデルが、例えば患者の生理学的なパラメータ(例えば体重)、および較正段階での出来事(例えば食料摂取、インシュリン投与等)を、予測の精度を上げるために考慮に入れることができる。

【0068】

等式(7)は、予測 S からの関数 F の偏差を得るための他の適切なあらゆる測定によって代えられてもよい。具体的には、ある偏差 d_i の確率が既知の場合、 D についての公式が、その最小値が統計的に最も高い確率を有する一連のパラメータと一致するように定義される必要がある。より詳しくは、上記の“Numerical Recipes in C”を参照されたい。

【0069】

好ましくは、較正は、図3に示すシステムを用いて実行される。このシステムにおいて、外部コンピュータ102は、インターフェース41を介して本装置100と接続されることができる。コンピュータ102は、装置100に、較正プロセスを開始するよう命ずる。これを受けて、装置100は、コンピュータから取り外され、上記のステップ1を実

行するために患者に取り付けられることができる。次に、参照値 $g(t_i)$ がコンピュータ 102 に入力され、測定された入力値 $s_j(t'_i)$ が、インターフェース 41 を介してコンピュータ 102 に転送される。上記のステップ 2、3 がコンピュータ 102 内で実行され、その結果得られたパラメータ a_i が装置 100 に転送される。装置 100 は、計算されたパラメータ a_i の性能の最終検査の後、通常動作が可能な状態になる。

【0070】

コンピュータ 102 の能力が装置 100 に直接組み込まれるとしても、この用途の利便性および計算能力のために、別個のコンピュータシステムを用いることが、概して、有利である。

【0071】

10

b) 較正中のシフト補正

上記の基本的な較正の間、患者の移動または他の出来事によって、装置 100 の患者の体に対する位置が変化し得る。このタイプの移動は、多くの場合、信号の変化につながり、この変化は補償されるべきである。

【0072】

このようなシフトを考慮するために、上記の較正ステップの間、補助パラメータ a_{00} , a_{01} , \dots , a_{0P} を導入することが有利である。 a_0 が関数 F において (等式 (2) の例のように) 純粋に加法的なパラメータであると仮定すると、上記の等式 (3)、(4) は、

$$f_i = F(s_1(t_i) \cdot \dots \cdot s_N(t_i), 0, a_1 \cdot \dots) + a_{00} \cdot b_0(t_i) + \dots + a_{0P} \cdot b_P(t_i) \quad (3')$$

20

および

$$F(t'_i) = F(s_1(t'_i) \cdot \dots \cdot s_N(t'_i), 0, a_1 \cdot \dots \cdot a_M) + a_{00} \cdot b_0(t'_i) + \dots + a_{0P} \cdot b_P(t'_i) \quad (4')$$

によって置換される。ここで、関数 $b_i(t)$ は、時刻 t が範囲 $t_1 \cdot \dots \cdot t_{i+1}$ 内にない限り 0 であり、ある場合 1 である。

【0073】

換言すれば、関数 F の加法的パラメータは、0 に (または、同様に他の固定値に) 設定され、時間間隔 $t_0 \cdot \dots \cdot t_1$ においてパラメータ a_{00} で置換され、時間間隔 $t_1 \cdot \dots \cdot t_2$ においてパラメータ a_{01} で置換される。

30

【0074】

時刻 t_0 および t_P は、較正段階の開始および終了時刻であり、他の時刻 t_i は、較正段階中の装置 100 の「シフト」が検出された時刻である。このようなシフトは、例えば、(振幅 A_0 または周波数 f_0 のような) 入力値 s_i の少なくとも 1 つが、連続する 2 つの測定中にある閾値 s_i を超える値分変化するため、検出されることができる。このような「シフト」をどのように検出するかは、「測定中のシフト補正」の項で述べる。

【0075】

等式 (3)、(4) の代わりに等式 (3')、(4') を用いることによって、パラメータ $a_{00} \cdot \dots \cdot a_{0P}$ および $a_1 \cdot \dots \cdot a_M$ が、先の項で記載したステップ 2、3 を用いて決定されることができる。次いで、パラメータ $a_1 \cdot \dots \cdot a_M$ は、本装置の通常動作の間に用いられることができる。

40

【0076】

加法的パラメータ a_0 については、このパラメータは、パラメータ $a_{00} \cdot \dots \cdot a_{0P}$ のメジアンまたは平均にほぼ近似されることができるが、好ましくは後述の「再較正」の項で記載するように、後の再較正測定から決定される。

【0077】

加法的パラメータ $a_{00} \cdot \dots \cdot a_{0P}$ を用いる代わりに、乗法的パラメータも、この種の補正に用いられることができる。この場合、等式 (3')、(4') は、それ相応に変更されねばならない。

【0078】

50

より一般的には、較正中の装置 100 の「シフト」または移動の補償は、等式 (3)、(4) 中のパラメータの少なくとも 1 つ、例えば a_0 を

【数 9】

$$\sum_{i=0}^P a_{0i} \cdot b_i(t) \quad (8)$$

【0079】

で置換することによって達成される。ここで、 $b_i(t)$ は $i < t < i+1$ の場合は 1 であり、そうでない場合は 0 である。このように置換されるパラメータは、本装置のシフトに対して最も敏感なパラメータである。

【0080】

多くの場合、この方法を関数 F 中の 1 つの加法的または乗法的パラメータに適用すれば十分である。(定義：パラメータ a は、 f' が a から独立であるとして関数 $f(a, \dots)$ が $a + f'(\dots)$ で書き換え可能な場合、加法的である。パラメータ a は、 f' が a から独立であるとして関数 $f(a, \dots)$ が $a \cdot f'(\dots)$ で書き換えられる場合、乗法的である。

【0081】

通常動作

本装置の較正後、パラメータ $a_0 \dots a_m$ の全てまたは少なくとも大半が知得される。WO 02/069791 に記載されているような非常に簡単な装置においては、全てのパラメータが較正中に完全に決定されることができ、次いで等式 (1) が、通常動作中に測定された入力値 $s_i(t)$ からグルコースレベルを決定するために用いられることができる。

【0082】

しかしながら、以下では、本装置の精度を改善することを可能とする幾つかの付加的なステップが記載される。

【0083】

a) 再較正

上記の較正ステップの後、シフト補正が全く必要でないと仮定、すなわち本装置が患者の体上の固定位置に保持されていると仮定すると、全てのパラメータ a_i が知得される。

【0084】

本装置の体に対するシフトが補償されるべきである場合、加法的または乗法的なパラメータ a_0 のような少なくとも 1 つのパラメータが、較正の間に不正確に決定される。なぜなら、本装置は、較正中または較正と通常の測定との間に移動させられていたかも知れないからである。この場合、定期的な動作の間に、例えば装置を体に付した後に 1 日当たり 1 回、再較正測定を実行することが有利である。

【0085】

再較正測定は、簡単な実施形態では、グルコースレベル $g(t_0)$ を従来の手段で 1 回計測することからなる。このグルコースレベルは、装置 100 に、再較正を実行するためのコマンドと共に入力される。

【0086】

再較正の実行を命じられると、マイクロプロセッサ 38 は、

$$g(t_0) = F(s_1(t_0) \dots s_N(t_0), a_0, a_1, \dots, a_m) \quad (9)$$

の解法または最適な符合を、パラメータの 1 つ、多くの場合加法的または乗法的なパラメータ a_0 を変化させることによって、見出す。

【0087】

等式 (9) を解くために、入力値 $s_1(t_0) \dots s_N(t_0)$ が、時刻 t_0 での 1 つの測定値、または時刻 t_0 付近の複数の測定値の平均、またはメジアン、または補間から導き出される。パラメータ a_1 乃至 a_m が既知であると仮定すると、パラメータ a_0 が、例え

10

20

30

40

50

ば当業者によって既知の根発見アルゴリズムによって数的に計算されることができる。

【0088】

対応する再較正手段は、例えば、マイクロプロセッサのためのファームウェアプログラムとして実現されることができる。

【0089】

b) 通常動作中のシフト補正

上記の「較正中のシフト補正」の項で述べたように、装置100の体に対する移動または「シフト」は、測定された信号を変化させ得る。上記のように較正または再較正測定から全てのパラメータが知得されたとしても、このようなシフトは、これ以降の測定を無効にし得る。

【0090】

これを回避するために、装置100のマイクロプロセッサ38は、有利な形態としては、このようなシフトを検出するようプログラムされている。この目的のために、少なくとも1つの信号値 $v(t)$ が監視されることができる。信号値 $v(t)$ は、少なくとも1つの入力値 $s_i(t)$ から直接または間接的に導き出され且つ装置100が患者の体に対して移動したときの特性のシフトを示すあらゆる値である。

【0091】

具体的には、信号値 $v(t)$ は、以下の1つとすることができる。

【0092】

・入力値 $s_i(t)$ の1つ；例えば、周波数 f_0 または振幅 A_0 が、これらの両方が装置100が移動させられたときに変化を示すため、用いられることができる。

【0093】

・等式(1)中の関数 F から導き出されたグルコースレベル g 。この値も本装置が移動させられたときに変化を示す。

【0094】

・関数 F の評価中に生成され且つ装置100が移動させられたときに容易に検出される変化を示すあらゆる中間結果。

【0095】

図5は、時刻 t_s において装置100が患者の体に沿って移動させられたときの信号値の典型的なシフトを示している。図から分かるように、この出来事の前後で、信号値は、完全に連続的である(例えば、線形である)一方、時刻 t_s の前後の測定値の間に急な変化がある。

【0096】

このタイプのシフトを検出するために、以下の3つのステップが任意の時刻 t で実行される。

【0097】

・ステップ0：複数のこれまでの信号値 v からの補外として、補外された信号値 $v_{ext}(t)$ を計算する。有利な形態として、 $v_{ext}(t)$ は、 $t - t$ より過去の信号値 v のみから計算される。 t は、ウィンドウ長さであり、例えば1回の測定が1分ごとに実行される場合、5分である。

【0098】

・ステップ1：1つ以上の現在の信号値 v から実際の信号値 $v_{act}(t)$ を求める。有利な形態として、 $v_{act}(t)$ は、時間ウィンドウ $t - t$ および t 内の信号値のメジアンまたは平均から計算される。

【0099】

・ステップ2：実際の信号値 $v_{act}(t)$ を補外された信号値 $v_{ext}(t)$ と比較し、値の差がある閾量分であった場合に「シフト」が生じたともみなす。この閾量は、雑音により誘起される連続する信号間の典型的な変動より大きい必要があり、例えば、 $v(t) = f_0(t)$ が用いられる場合に $V(t)$ の典型的な値の5%オーダーである。変化が閾量を超えた場合、シフト補正手順が開始される。

10

20

30

40

50

【0100】

シフト補正手順は、以下のステップを含む。

【0101】

・ステップ3：シフトの正確な時刻 t_s を決定する。これは、例えば、所定数の最近の信号値 $v(t)$ 、例えば上記の時間ウィンドウ $t - t$ および t 内の値を繰り返し、そして連続する値 $v(t_i)$ と $v(t_{i-1})$ の最大の変化を探すことによって、行われることができる。

【0102】

・ステップ4：より過去の値の補外（例えば上記の補外 $v_{ext}(t)$ ）から、およびシフトの時刻 t_s 後に測定された値から、シフト補正 v を導き出す。例えば、
10
間隔 $t_s \cdots t$ 内の信号値のメジアンまたは平均と、
補外 $v_{ext}(t)$ と、
の間の差または比が計算され、シフト補正 v として用いられることができる。差が用いられる場合、シフト補正は、 v に加算されるべき加法的な補正であるし、そうでない場合、値 v に乗じられるべき乗法的補正である。

【0103】

・ステップ5：その後の測定されたグルコース値を補正するためにシフト補正を用いる。このステップの具体的な実施は、信号値 $v(t)$ の定義に依存する。例：
20
信号値 $v(t)$ が、 $f_0(t)$ または $A_0(t)$ のような入力値 $s_i(t)$ と等しい場合、その後の測定された入力値は、 $s_i(t) + v$ （加法的補正）によって、または $s_i(t) \cdot v$ （乗法的補正）によって、これらを実評価するために関数 F に挿入する前に補正される必要がある。

【0104】

信号値 $v(t)$ が関数 F から評価されたグルコース値 $g(t)$ と等しい場合、 v は戻り関数値（returned function value）に付加されるか、これによって乗ぜられることができる。または、 F が加法的または乗法的パラメータ a_0 を有している場合、このパラメータは v を加算するか乗算することによって補正されることができる。

【0105】

他のタイプの信号値 $v(t)$ に対する補正も、関数 F が時刻 t_s の前後で同じ結果を戻すように、入力値、パラメータ、中間結果、または関数 F の戻り値を補正することによって実現されることができる。
30

【0106】

上記のステップ0乃至5は、装置100のマイクロプロセッサ38内の適切なファームウェアによるシフト補正中で実現されることができる。概して、シフト補正は、
40
・患者の体に沿った装置100の移動を、例えば上記のステップ0乃至2または信号値の急なシフトを決定できる他のあらゆる方法に基づいて、検出すること、
・測定されたグルコースレベルに対するシフトへの影響を、例えば上記のステップ4に基づいて割り出すこと、
・シフト後に測定されたグルコースレベルを、割り出された影響を補償するために補正すること、
を実行できる必要がある。

【0107】

ステップ0乃至3で用いられる信号値は、ステップ4、5で用いられるものと同じであることが必須ではないことに留意される必要がある。ステップ0乃至3において装置の小さな移動をも検出するために f_0 および A_0 のような未加工の入力値を用いることは有利である一方、関数 F の戻り値またはステップ4、5内の加法的または乗法的なパラメータに対して補正を行うことの方が容易であり得る。

【0108】

範囲の監視

上記のように、装置100の重要な目的は、患者のグルコースレベルがある安全性限界
50

を超えるであろう時点を予測することである。

【0109】

この目的のために、マイクロプロセッサ38は、グルコースレベル g が下限 g_{min} を下回りそうな最も早い時点、および（または）上限 g_{max} を上回りそうな最も早い時点を予測することを試みる、ソフトウェアによって実現される予測器を具備している。 g_{min} の典型的な値は、ほぼ50乃至80mg/dl程度であり、例えば70mg/dlであり、 g_{max} の典型的な値は、160mg/dl超であり、例えば250mg/dlである。

【数10】

このような予測は、最大の減少率 g_{decr} に依存することが知られており、グルコースレベルの1次導関数 \dot{g} が決して最大の減少率を下回らないと仮定する。すなわち、 $\dot{g} \geq -g_{decr}$ (g_{decr} が正の値である場合)である。

10

しかしながら、このタイプの予測は、改善され得る。グルコースレベルの1次導関数 \dot{g} のみが制限を有するのではなく、2次導関数 \ddot{g} もが制限を有することが見出されている。典型的な下限および上限 \ddot{g}^- 、 \ddot{g}^+ が、ともに $0.1 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \text{ min}^{-2}$ であったことが見出された。

このことが、図6に示されている。図6は、点により示された、一連のグルコースレベル測定値 $g(t)$ を示している。線p1、p2は、時刻 t_0 で開始する最悪の減衰予測を示している。p1は、 $\dot{g} \geq -g_{decr}$ の仮定のみに基づいた計算であり、p2は、精緻な仮定 $\ddot{g} \geq g_{decr}$ および $\ddot{g} \geq -\ddot{g}^-$ から計算されている。図から分かるように、予測p1が g_{min} に達する時刻 t_1 は、予測p2が g_{min} に達する時刻 t_2 より小さい。よって、予測p2を用いることによって、不要な警告を未然に防止し、より正確な予測が可能となる。

20

タイプp2の予測を行うために、グルコースの実際の値 $g(t_0)$ を用いるのではなく、グルコースレベルの1次導関数 $\dot{g}(t_0)$ をも用いることが必要である。図6の例では、時刻 $t_2 - t_0$ は、例えば $\dot{g}(t_0)$ 、 $\ddot{g}(t_0)$ 、 \ddot{g}^- 、 g_{decr} から、簡単な解析によって計算されることができる。

30

【0110】

最悪のケースの予測 $g(t)$ が g_{min} に達することが予測される時刻 t_2 を計算する代わりに、 t を例えば20分の「安全マージン」に固定して時刻 $t + t$ での最悪のケースの予測を行い、この最悪のケースの予測 $g(t + t)$ を、例えば下側の閾値 g_{min} と比較することも可能である。最悪のケースの予測が、この閾値を下回った場合、警告が発せられる。

【数11】

従って、一般に、範囲の監視は、有利な形態としては、グルコースレベル $g(t_0)$ の現在の推定値からグルコースレベルの予測、およびその1次導関数 $\dot{g}(t_0)$ を、この予測が、条件 $\dot{g} \geq -g_{decr}$ および $\ddot{g} \geq -\ddot{g}^-$ および（または） $\dot{g} \leq g_{incr}$ および $\ddot{g} \leq \ddot{g}^+$ を満たす必要があることを考慮に入れて、計算することである。

40

【0111】

このタイプの監視は、装置100内で用いられることができるが、生体のグルコースレベルを繰り返し測定するための検出器を有する他のあらゆるタイプの装置内でも用いられることができる。具体的には、この予測は、低血糖症($g(t) < g_{min}$)または高血糖

50

症 ($g(t) > g_{max}$) までの最悪ケースでの時刻がある閾時刻を下回った場合に警告を発するために用いられることができる。

【0112】

備考

当業者にとって明白であるように、上記した方法は、図1、図2に示した装置と異なる装置、例えば(上記の温度補償を行うことが第2の温度センサを付加することを要することを考慮に入れて) WO 02/069791に示されているあらゆる装置と共に用いられることができる。

【0113】

本発明のほとんどの側面、例えば、温度補償、シフト補正または様々な較正方法は、他のタイプのセンサ、例えば光学センサまたは誘導性センサを用いた装置と共に行うことができる。

10

【0114】

本発明の好適な実施形態が、本明細書に示し且つ記載されたが、本発明は、それらに限定されず、他の様々な形態で実施されることでき且つ請求の範囲の範囲内で実施されることができ、明確に理解される。

【図面の簡単な説明】

【0115】

【図1】 図1は、グルコースレベルを測定するための装置の断面図である。

【図2】 図2は、図1の装置のブロック回路図である。

20

【図3】 図3は、本装置を較正するための装置である。

【図4】 図4は、較正法の有利な側面を図示している。

【図5】 図5は、装置を置き換えた際の信号シフトを示している。

【図6】 2次導関数についての限界値有りするとき、無しの場合のグルコースレベルの最悪の予測を図示している。

【図1】

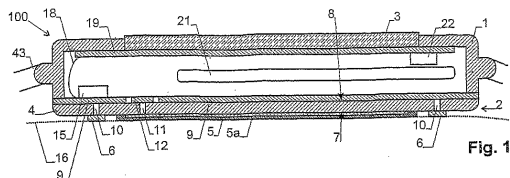


Fig. 1

【図3】

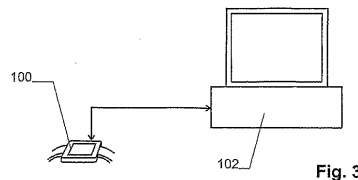


Fig. 3

【図2】

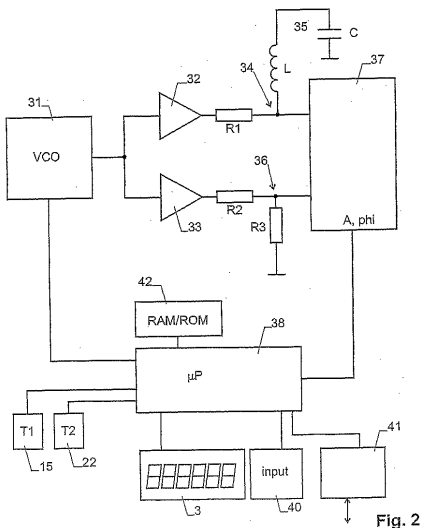


Fig. 2

【図4】

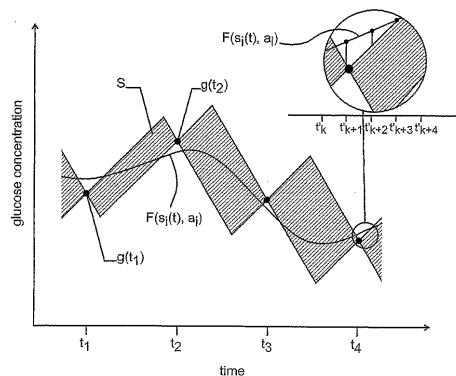


Fig. 4

【 図 5 】

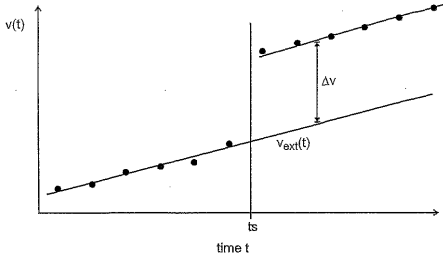


Fig. 5

【 図 6 】

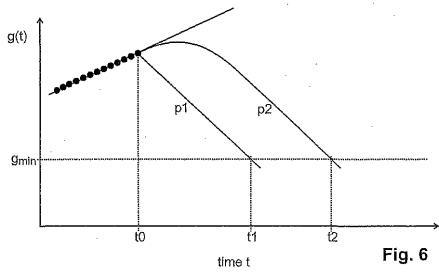


Fig. 6

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/IB 03/05704

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, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 077 476 A (ROSENTHAL ROBERT D) 31 December 1991 (1991-12-31)	1-3,6, 18-21, 23,26, 38-40
Y	column 3, line 51 -column 6, line 40 column 8, line 29 - line 46	11-13, 16,17, 27,28,37
A	claims 1,16-23	7-9
Y	US 6 309 884 B1 (BARKER TODD Q ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) column 2, line 16 - line 30 column 3, line 20 -column 8, line 62	11-13, 27,28
A	claims 1,9,15,16	1,10,14, 15,29,30
	--- -/--	
<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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "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 "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. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 22 March 2004		Date of mailing of the international search report 30/03/2004
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 Beck, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP 03/05704
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/106709 A1 (TIERNEY MICHAEL J ET AL) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraph '0095! paragraph '0120! - paragraph '0133! -----	16,17,37
Y	WO 02 069791 A (PENDRAGON MEDICAL LTD ;CADUFF ANDREAS (CH); HIRT ETIENNE (CH); SCH) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application the whole document -----	1-6, 18-26, 38-41
Y	US 5 050 612 A (MATSUMURA KENNETH N) 24 September 1991 (1991-09-24) column 5, line 51 -column 7, line 26 -----	1-6, 18-26, 38-41
A	US 2003/153821 A1 (TIERNEY MICHAEL J ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) paragraph '0165! - paragraph '0200! -----	6,11,19, 20,39,40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/05704

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 31-36
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery (reference values are measured by invasive technique - see description p.10, 1.32-37)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 03/05704

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5077476	A	31-12-1991	US 5086229 A	04-02-1992
			AT 145988 T	15-12-1996
			AU 8238791 A	23-01-1992
			CA 2086019 A1	28-12-1991
			DE 69123448 D1	16-01-1997
			DE 69123448 T2	22-05-1997
			EP 0536304 A1	14-04-1993
			IE 912231 A1	01-01-1992
			JP 5508336 T	25-11-1993
			NZ 238717 A	26-08-1994
			US 5576544 A	19-11-1996
			WO 9200513 A1	09-01-1992
			US 5362966 A	08-11-1994
			US 5436455 A	25-07-1995
			US 6066847 A	23-05-2000
			US 5438201 A	01-08-1995
			US 5574283 A	12-11-1996
			US 5068536 A	26-11-1991
			US 5204532 A	20-04-1993
			US 5237178 A	17-08-1993
US 5365066 A	15-11-1994			
US 5218207 A	08-06-1993			
ZA 9104977 A	29-04-1992			
US 6309884	B1	30-10-2001	EP 1011426 A1	28-06-2000
			WO 9837805 A1	03-09-1998
US 2002106709	A1	08-08-2002	CA 2408338 A1	28-02-2002
			EP 1309271 A1	14-05-2003
			WO 0215777 A1	28-02-2002
WO 02069791	A	12-09-2002	WO 02069791 A1	12-09-2002
			CA 2439822 A1	12-09-2002
			EP 1299029 A1	09-04-2003
			TW 524977 B	21-03-2003
US 5050612	A	24-09-1991	EP 0606202 A1	20-07-1994
			WO 9305703 A1	01-04-1993
US 2003153821	A1	14-08-2003	US 2001016682 A1	23-08-2001
			US 6233471 B1	15-05-2001
			US 2003153820 A1	14-08-2003
			AT 258028 T	15-02-2004
			CA 2311487 A1	18-11-1999
			DE 69914319 D1	26-02-2004
			EP 1077636 A1	28-02-2001
			JP 2002514452 T	21-05-2002
			JP 2004000655 A	08-01-2004
			WO 9958050 A1	18-11-1999

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, 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, 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

(74) 代理人 100088683

弁理士 中村 誠

(74) 代理人 100108855

弁理士 蔵田 昌俊

(74) 代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74) 代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74) 代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74) 代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74) 代理人 100103034

弁理士 野河 信久

(74) 代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74) 代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(74) 代理人 100100952

弁理士 風間 鉄也

(72) 発明者 カドゥフ、アンドレアス

スイス国、ツェーハー - 8 0 0 5 チューリッヒ、クリンゲンシュトラーセ 2 1

(72) 発明者 デバルラト、ロドルフ

スイス国、ツェーハー - 8 1 6 5 オベルベニンゲン、クルプフビスシュトラーセ 2 9

Fターム(参考) 4C038 KK10 KL05 KL09 KM03 KX02

专利名称(译)	测量葡萄糖水平的方法		
公开(公告)号	JP2007527248A	公开(公告)日	2007-09-27
申请号	JP2005511231	申请日	2003-11-27
申请(专利权)人(译)	SorianaSU控股公司		
[标]发明人	カドゥフアンドレアス デバルラトロドルフ		
发明人	カドゥフ、アンドレアス デバルラト、ロドルフ		
IPC分类号	A61B5/1477 A61B5/1495 A61B5/00 A61B5/05		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/05 A61B5/14532 A61B5/1477 A61B5/7207 A61B5/7239		
FI分类号	A61B5/14.332 A61B5/14.360		
F-TERM分类号	4C038/KK10 4C038/KL05 4C038/KL09 4C038/KM03 4C038/KX02		
代理人(译)	河野 哲 中村 诚		
其他公开文献	JP4594236B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于测量生物体内葡萄糖水平的装置 (100) 包括施加到人体表面的电极阵列 (5、6)。葡萄糖水平是由电极阵列 (5、6) 对电信号的响应得出的。两个温度传感器 (15、22) 位于设备 (100) 内的不同位置。温度传感器信号在校准和测量过程中使用,以提高设备的精度。通过在校准过程中使用插值,可以进一步提高精度。而且,应用了一种补偿由于设备的移动引起的偏移的方法。该设备还可根据葡萄糖水平较高导数的限值来预测高血糖或低血糖。 [选择图]图2

