

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4594236号  
(P4594236)

(45) 発行日 平成22年12月8日(2010.12.8)

(24) 登録日 平成22年9月24日(2010.9.24)

(51) Int.Cl.		F 1			
<b>A 6 1 B</b>	<b>5/1477</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 B	5/14	3 3 2
<b>A 6 1 B</b>	<b>5/1495</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 B	5/14	3 6 0

請求項の数 14 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2005-511231 (P2005-511231)	(73) 特許権者	506176799
(86) (22) 出願日	平成15年11月27日(2003.11.27)		ソリアニス・ホールディング・アーゲー
(65) 公表番号	特表2007-527248 (P2007-527248A)		Solianis Holding AG
(43) 公表日	平成19年9月27日(2007.9.27)		スイス国、ツェーハー - 6300 ツ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/005704		ーク、バンホーフシュトラッセ 28、
(87) 国際公開番号	W02005/053526		ツバイクニーデルラッスンク・ツーク、エ
(87) 国際公開日	平成17年6月16日(2005.6.16)		ーティーシー (スウィツァーランド) エ
審査請求日	平成18年11月17日(2006.11.17)		スエーアールエル気付
			c/o Ernst & Young A
			G Bundesplatz 1 CH
			-6301 Zug Switzerland
			nd
		(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) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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、

## 【数 1】

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およびその導関数  $\dot{g}(t)$  から前記グルコースレベルの予測値を計算するように設計されており、

前記グルコースレベルが下限または上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ため、前記予測器が、前記予測値が条件

$$\dot{g} \geq -\dot{g}_{\text{decr}} \text{ および } \dot{g} \geq -\dot{g}^- \text{ および / または}$$

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

ここで、 $\dot{g}_{\text{incr}}$  は最大の増加率であり、 $\dot{g}_{\text{decr}}$  は最大の減少率であり、 $\dot{g}^-$  および  $\dot{g}^+$  は前記グルコースレベルの 2 次導関数  $\ddot{g}$  の下限および上限である

を満たすべきことを考慮する、  
装置。

## 【請求項 2】

前記処理回路 ( 3 1 乃至 3 3、3 7、3 8 ) 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、請求項 1 の装置。

## 【請求項 3】

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 2 の装置。

## 【請求項 4】

前記処理回路 ( 3 1 乃至 3 3、3 7、3 8 ) 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 2 または 3 の装置。

## 【請求項 5】

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 2 または 3 の装置。

## 【請求項 6】

前記センサ配列 ( 5、6 ) と接続された信号経路 ( 3 4 ) に周波数掃引を印加するための信号源 ( 3 1 ) と、

前記信号経路 ( 3 4 ) 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 ( 3 7 ) 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 2 乃至 5 のいずれか 1 項の装置。

## 【請求項 7】

少なくとも第 1、第 2 の温度センサ ( 1 5、2 2 ) をさらに具備し、前記第 1 の温度センサ ( 1 5 ) の信号は、前記体の皮膚温度 (  $T_s$  ) および环境温度 (  $T_e$  ) に、前記第 2 のセンサ ( 2 2 ) 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 2 乃至

10

20

30

40

50

6 のいずれか 1 項の装置。

【請求項 8】

前記装置を前記体に取り付けるためのホルダ ( 5 2 ) を具備する、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項 の装置。

【請求項 9】

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 ( 3 1 ) 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 ( 3 7 ) と、を具備する、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項 の装置。

【請求項 10】

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 2】

予測値が条件

$$\dot{g} \geq -\dot{g}_{\text{decr}} \text{ および } \ddot{g} \geq -\ddot{g}^- \text{ および / または}$$

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

ここで、 $\dot{g}_{\text{incr}}$  は最大の増加率であり、 $\dot{g}_{\text{decr}}$  は最大の減少率であり、 $\ddot{g}^-$  および

$\ddot{g}^+$  は前記グルコースレベルの 2 次導関数  $\ddot{g}$  の下限および上限である

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が下限または上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工程と、

を具備する方法。

【請求項 11】

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 10 の方法。

【請求項 12】

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 11 の方法。

【請求項 13】

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 12 の方法。

【請求項 14】

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 10 乃至 13 のいずれか 1 項 の方法。

【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】

10

20

30

40

50

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、WO 02/069791に記載されており、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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、従来の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。

40

【0011】

多くの場合、入力値  $s(t'_i)$  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。

50

## 【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】

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

10

## 【0013】

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較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較正される。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、または個別に用いられることができる。

30

## 【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。

## 【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。

40

## 【0019】

電極板2は、電気的に絶縁性の基板4を具備する。絶縁層5a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。

## 【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

50

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 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。

10

【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事ができる。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。

【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、両方の信号の相対的な振幅 A および (または) それらの相互の位相シフト  $\Phi$  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。

30

【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、校正パラメータ、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。

【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出来る。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。

40

【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。

【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】

50

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の少なくとも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VCO1の周波数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。

10

【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。

【0034】

動作の基本原則

本装置の動作の基本原則は、WO 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、VCO31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、WO 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、WO 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A0まで減少する。同時に、またはこれに近い時刻に、位相シフト $\phi$ 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、A0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。A0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T1、T2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。

30

【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。

【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A0、対応する周波数 $f_0$ 、温度T1、T2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】

50

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が基づいていても良い。

【0042】

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近似の下では、

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

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にも一部起因する。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。

10

20

30

40

50

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】

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。

【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。

【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。

【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。

10

20

30

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。

## 【0060】

10

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

$$f_i = F(s_1(t_1) \cdots s_N(t_i), a_0 \cdots a_M) \quad (3)$$

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、達成されることが出来る。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、

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

および

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

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。 30

## 【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。 40

## 【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  $g(t_j)$  がコンピュー 50

タ 1 0 2 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 4 1 を介してコンピュータ 1 0 2 に転送される。上記のステップ 2、3 がコンピュータ 1 0 2 内で実行され、その結果得られたパラメータ  $a_i$  が装置 1 0 0 に転送される。装置 1 0 0 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。

【 0 0 7 0 】

コンピュータ 1 0 2 の能力が装置 1 0 0 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。

【 0 0 7 1 】

b) 較正中のシフト補正

10

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 1 0 0 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。

【 0 0 7 2 】

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、

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

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。

【 0 0 7 3 】

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。

【 0 0 7 4 】

30

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 1 0 0 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。

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

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。

【 0 0 7 7 】

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。

【 0 0 7 8 】

より一般的には、較正中の装置 1 0 0 の「シフト」または移動の補償は、等式 ( 3 )、

50

(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  $t_{i-1} < t < t_i$  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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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、  
 $g(t_0) = F(s_1(t_0) \dots s_N(t_0), a_0, a_1, \dots, a_M)$  (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。

50

## 【 0 0 8 8 】

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。

## 【 0 0 8 9 】

## 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 1 0 0 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。

## 【 0 0 9 0 】

これを回避するために、装置 1 0 0 のマイクロプロセッサ 3 8 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 1 0 0 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。

## 【 0 0 9 1 】

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。

## 【 0 0 9 2 】

・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 1 0 0 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。

## 【 0 0 9 3 】

・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。

## 【 0 0 9 4 】

・関数  $F$  の評価中に生成され且つ装置 1 0 0 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。

## 【 0 0 9 5 】

図 5 は、時刻  $t_s$  において装置 1 0 0 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。

## 【 0 0 9 6 】

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。

## 【 0 0 9 7 】

・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。

## 【 0 0 9 8 】

・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。

## 【 0 0 9 9 】

・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」が生じたものとみなす。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。

## 【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

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、間隔  $t_s \dots t$  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。

10

【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：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、これらを検査するために関数  $F$  に挿入する前に補正される必要がある。

20

【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、  
・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。

40

【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を超えるであろう時点を予測することである。

50

## 【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 $\dot{g}_{decr}$ 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、 $\dot{g} \geq -\dot{g}_{decr}$  ( $\dot{g}_{decr}$ 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 $\dot{g}^-$ 、 $\dot{g}^+$ 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、 $\dot{g} \geq -\dot{g}_{decr}$ の仮定のみに基づいた計算であり、p2は、精緻な仮定 $\ddot{g} \geq \ddot{g}_{decr}$  および $\dot{g} \geq -\dot{g}^-$ 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 $\dot{g}(t_0)$ 、 $\ddot{g}(t_0)$ 、 $\dot{g}^-$ 、 $\dot{g}_{decr}$ から、簡単な解析によって計算されることができる。

## 【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、 $t_2$ を例えば20分の「安全マージン」に固定して時刻 $t + t_2$ 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 $g(t + t_2)$ 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 $\dot{g} \geq -\dot{g}_{decr}$  および $\dot{g} \geq -\dot{g}^-$  および（または） $\dot{g} \leq \dot{g}_{incr}$  および $\dot{g} \leq \dot{g}^+$ 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。

【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疇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。

【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。

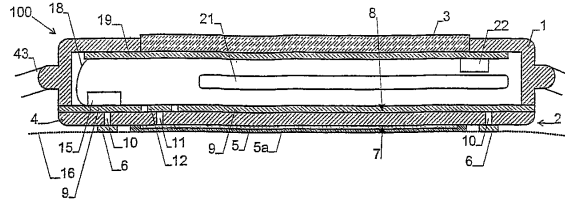
【図5】 図5は、装置を置き換えた際の信号シフトを示している。

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

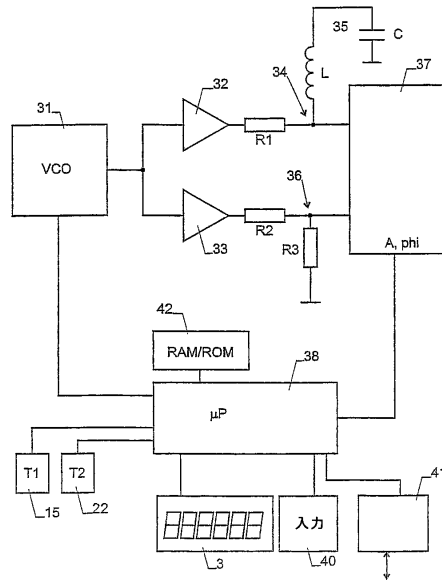
10

20

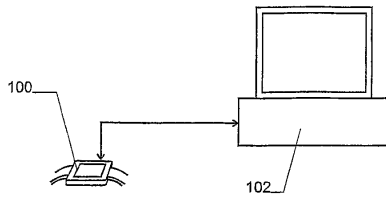
【図1】



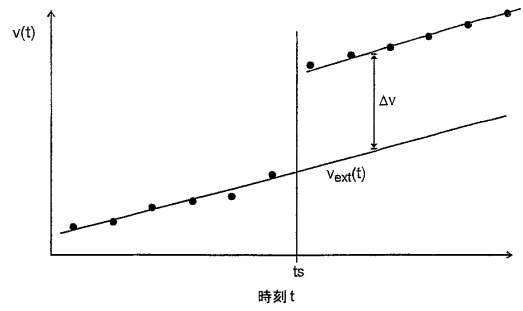
【図2】



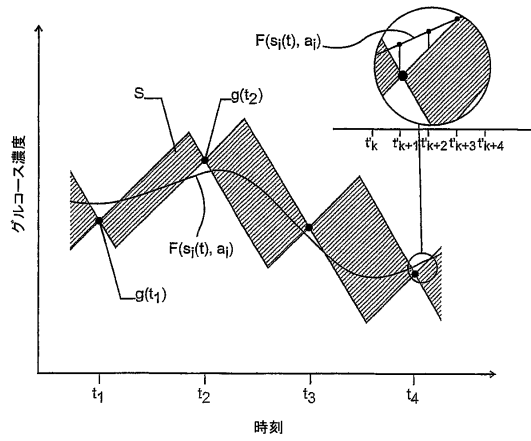
【図3】



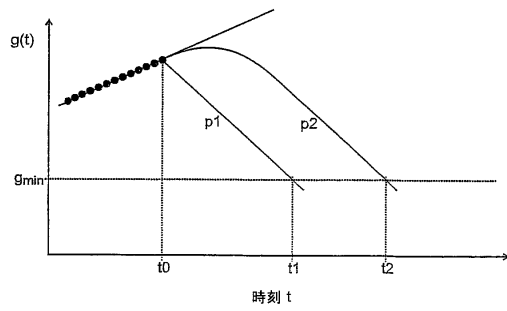
【図5】



【図4】



【図6】



## フロントページの続き

- (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ッセ 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、クルプフピスシュトラッセ 2 9

審査官 森 竜介

- (56)参考文献 特表平05 - 5 0 8 3 3 6 ( J P , A )  
特開2002 - 2 4 8 1 0 4 ( J P , A )  
国際公開第02 / 0 6 9 7 9 1 ( W O , A 1 )  
特表2004 - 5 2 6 4 9 2 ( J P , A )  
米国特許第05077476 ( U S , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61B 5/1477

A61B 5/1495

专利名称(译)	测量葡萄糖水平的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP4594236B2</a>	公开(公告)日	2010-12-08
申请号	JP2005511231	申请日	2003-11-27
申请(专利权)人(译)	Sorianisu控股公司		
当前申请(专利权)人(译)	Sorianisu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		
代理人(译)	河野 哲 中村 诚		
其他公开文献	JP2007527248A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

一种用于测量活体中葡萄糖水平的装置 ( 100 ) 包括附接到身体表面的电极装置 ( 5,6 )。葡萄糖水平源自电极阵列 ( 5,6 ) 对电信号的响应。两个温度传感器 ( 15,22 ) 放置在装置 ( 100 ) 中的不同位置。在校准和测量期间使用温度传感器信号以提高设备的精度。通过在校准期间使用插值来实现进一步的精度改进此外，应用了补偿由于设备移动引起的移位的方法。该装置还可用于基于葡萄糖水平的高阶衍生物的限制来预测高血糖症或低血糖症。 .The