

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02016/147795

発行日 平成29年12月28日 (2017.12.28)

(43) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016.9.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/02 (2006.01)	A 6 1 B 5/02 3 1 0 Z	4 C 0 3 8
	A 6 1 B 5/02 3 1 0 B	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

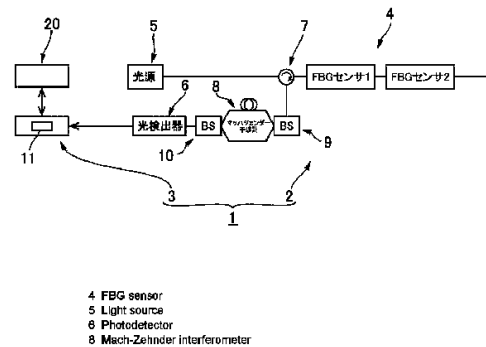
出願番号 特願2017-506158 (P2017-506158)	(71) 出願人 504180239 国立大学法人信州大学 長野県松本市旭三丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2016/054893	
(22) 国際出願日 平成28年2月19日 (2016.2.19)	
(31) 優先権主張番号 特願2015-51252 (P2015-51252)	(74) 代理人 100090170 弁理士 横沢 志郎
(32) 優先日 平成27年3月13日 (2015.3.13)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 石澤 広明 長野県上田市常田三丁目15番1号 国立 大学法人信州大学繊維学部内
	(72) 発明者 児山 祥平 長野県上田市常田三丁目15番1号 国立 大学法人信州大学繊維学部内
	Fターム(参考) 4C017 AA09 AA20 AC26 BC23 FF05 4C038 KK10 KL05 KL07 KX04

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲血糖値測定方法および非侵襲血糖値測定装置

(57) 【要約】

非侵襲血糖値測定装置(1)は、被験者の加速度脈波を測定するFBGセンサ(4)を備えた脈波測定部(2)と、測定された加速度脈波の波形情報から、予め定めた相関関係に基づき、当該加速度脈波の測定時点の前記被験者の血糖値を算出するデータ処理部(3)とを備えている。相関関係は、侵襲測定法により測定した血糖値を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数としてPLS回帰分析を行って構築された検量線である。侵襲血糖値測定法と同程度の測定精度で血糖値を測定可能な非侵襲血糖値測定装置を実現できる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被験者から測定した加速度脈波の波形情報から、予め定めた加速度脈波と血糖値の相関関係に基づき、前記被験者の前記加速度脈波の測定時の血糖値を求める血糖値算出ステップを含み、

前記相関関係は、前記被験者あるいは異なる被験者から、侵襲測定法により測定した血糖値である第 1 血糖値と、当該第 1 血糖値の測定と同時に測定した加速度脈波である第 1 加速度脈波との間の相関関係であることを特徴とする非侵襲血糖値測定方法。

【請求項 2】

請求項 1 において、

前記相関関係は、前記第 1 血糖値を目的変数とし、前記第 1 加速度脈波を説明変数として、PLS 回帰分析を行って構築された検量線である非侵襲血糖値測定方法。

【請求項 3】

請求項 2 において、

前記検量線を構築するための前記説明変数として、前記第 1 加速度脈波を規格化した第 1 規格化脈波を用い、

前記第 1 規格化脈波は、前記第 1 加速度脈波に対して、その波形変位の規格化と、その波形長さの規格化とを行って得られる 1 パルスの波形データである非侵襲血糖値測定方法。

【請求項 4】

請求項 1 において、

前記被験者からファイバブラッググレーティングセンサを用いて前記加速度脈波を測定する測定ステップを含み、

前記血糖値算出ステップにおいては、前記被験者から測定した前記加速度脈波を規格化した規格化脈波を用いて前記血糖値を求め、

前記規格化脈波は、測定された前記加速度脈波に対して、その波形変位の規格化と、その波形長さの規格化とを行って得られる 1 パルスの波形データである非侵襲血糖値測定方法。

【請求項 5】

被験者の加速度脈波を測定する脈波測定部と、

加速度脈波と血糖値との間の所定の相関関係を記憶保持する記憶部と、

測定された前記加速度脈波の波形情報から、前記相関関係を用いて、前記被験者の血糖値を求めるデータ処理部と、
を有しており、

前記相関関係は、前記被験者あるいは前記被験者とは異なる被験者から、侵襲測定法により測定した血糖値である第 1 血糖値と、当該第 1 血糖値の測定と同時に測定した加速度脈波である第 1 加速度脈波との間の相関関係であることを特徴とする非侵襲血糖値測定装置。

【請求項 6】

請求項 5 において、

前記脈波測定部はファイバブラッググレーティングセンサを備えている非侵襲血糖値測定装置。

【請求項 7】

請求項 5 において、

前記相関関係は、前記第 1 血糖値を目的変数とし、前記第 1 加速度脈波を説明変数として、PLS 回帰分析を行って構築された検量線であり、

前記データ処理部は、前記検量線を用いて前記血糖値を算出するデータ解析部を備えている非侵襲血糖値測定装置。

【請求項 8】

請求項 7 において、

10

20

30

40

50

前記データ解析部は、前記脈波測定部によって測定された加速度脈波の規格化脈波を用いて前記検量線から前記血糖値を算出し、

前記規格化脈波は、前記加速度脈波に対して、その波形変位の規格化と、その波形長さの規格化とを行って得られる1パルスの波形データである非侵襲血糖値測定装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、被験者から測定された加速度脈波を利用して当該被験者の血糖値を測定可能な非侵襲血糖値測定方法および装置に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病の予防、治療の上で血糖値測定は必須である。血糖値の自己測定（SMBG：Self Monitoring of Blood Glucose）は、これまでは一般的に穿刺によって血液を採取し、酵素電極法などの血糖値センサで測定することによって行われている。このような侵襲血糖値測定方法は、血液採取における被験者の心理的負担がある。また、穿刺や電極などの資材が使い捨てであることによる経済的負担を無視できず、医療費増大の要因の一つにもなっている。

【0003】

これまで、侵襲血糖値測定法の諸問題を解決する非侵襲血糖値測定法の研究開発が進められている。その一つとして、分光分析による非侵襲測定法が検討されてきている。本発明者等は、特許文献1において分光分析により血糖値を測定する生体情報測定装置を提案している。また、光学的手法に加えて、血液の流体力学的特性を考慮して血糖値を測定するシステムが提案されているが、実用段階には至っていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2012-191969号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従来において提案されている光学的手法等の非侵襲血糖値測定方法は、測定精度の面で実用上の要求を安定的に満たしていない場合がある。また、装置コストの面で実用上の要求を満たさない場合が多い。

【0006】

本発明の課題は、分光分析を用いることなく血糖値を測定可能な非侵襲血糖値測定方法および装置を提供することにある。

【0007】

また、本発明の課題は、侵襲血糖値測定法と同程度の測定精度により血糖値を測定可能な廉価な構成の非侵襲血糖値測定方法および装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、ファイバブラッググレーティングセンサ（以下、FBGセンサと呼ぶ。）等のセンサによって観測できる人の加速度脈波には動脈血の密度等に依存して変化する成分が含まれていることに着目し、測定された加速度脈波の波形パターンの特徴からその測定時点の血糖値情報を抽出することが可能であるとの知見を得た。

【0009】

本発明の非侵襲血糖値測定方法および装置は、かかる知見に基づきなされたものであり、被験者の加速度脈波を測定し、測定した加速度脈波の波形情報から、侵襲測定法により測定した血糖値と同時測定した加速度脈波との間の相関関係に基づき、被験者の血糖値情報を抽出することを特徴としている。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

すなわち、本発明の非侵襲血糖値測定方法は、被験者から測定した加速度脈波の波情報から、予め定めた加速度脈波と血糖値の相関関係に基き、被験者の加速度脈波の測定時の血糖値を求める血糖値算出ステップを含み、前記相関関係は、前記被験者あるいは異なる被験者から、侵襲測定法により測定した血糖値である第1血糖値と、当該第1血糖値の測定と同時に測定した加速度脈波である第1加速度脈波との間の相関関係であることを特徴としている。

【 0 0 1 1 】

本発明者等は、侵襲測定法（観血式の測定法）による血糖値（国際規格 I S O 1 5 1 9 7 に準拠する侵襲型血糖自己測定器による測定値）を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数として P L S 回帰分析を行ったところ、所定の検量精度の検量線を作成できることを確認した。また、この検量線の検証においても所定の血糖値予測精度が得られることを確認した。本発明の測定方法によれば、加速度脈波の測定部と、予め設定された検量線を用いて血糖値情報の抽出を行うデータ処理部とからなる廉価な構成の測定装置を実現できる。

10

【 0 0 1 2 】

本発明において、F B G センサを用いることにより、直接、加速度脈波を測定することができる。また、血糖値算出ステップは、侵襲測定法により測定した血糖値を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数として、予め、回帰分析を行って構築された検量線、特に、P L S 回帰分析を行うことによって構築された検量線に基づいて行うことができる。

20

【 0 0 1 3 】

この場合には、血糖値測定精度を高めるために、検量線を構築するための説明変数として、前記の第1加速度脈波の規格化脈波を用いることが望ましい。規格化脈波として、第1加速度脈波に対して、その波形変位の規格化と、その波形長さの規格化とを行って得られる1パルスの波形データを用いることができる。同様に、血糖値測定のために被験者から測定した加速度脈波も、同様に規格化して用いることが望ましい。

【 0 0 1 4 】

本発明者等は、侵襲測定法による血糖値を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数として P L S 回帰分析を行ったところ、血糖値範囲 8 0 ~ 1 7 8 m g / d l で、検量精度が $\pm 1 5$ m g / d l の検量線を作成できることを確認した。この検量線の検証においても同等の血糖値予測精度が得られることを確認した。

30

【 0 0 1 5 】

また、F B G センサを用いることで、加速度脈波は 2 0 k H z の高時間分解能、サブミクロン以下の高感度で検出でき、光学的手法による従来の非侵襲測定法による検量線精度を上回ることも確認した。さらに、検出された検量線の因子 (f a c t o r s) は、加速度脈波の伝播速度が変化する位置で大きい寄与を示しており、妥当なものであると考察される。

【 0 0 1 6 】

本発明によれば、加速度脈波を用いた新たな手法により血糖値を測定可能な非侵襲血糖値測定方法および装置を実現できる。また、本発明によれば、加速度脈波を用いて、侵襲血糖値測定法と同程度の測定精度で血糖値を測定可能な非侵襲血糖値測定方法および装置を実現できる。さらに、本発明によれば、加速度脈波を用いて、従来の侵襲血糖値測定方法、光学的手法等の非侵襲血糖値測定方法に比べて廉価な構成の非侵襲血糖値測定方法および装置を実現できる。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 本発明の実施の形態に係る非侵襲血糖値測定装置の概略構成図である。

【 図 2 . 1 】 実験例 1 の規格化方法 1 による規格化脈波を示すグラフである。

【 図 2 . 2 】 実験例 1 の規格化方法 1 の場合の血糖値予測結果を示すグラフ、並びに検量

50

線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 2 . 3】実験例 1 の規格化方法 1 の場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 2 . 4】実験例 1 の規格化方法 2 による規格化脈波を示すグラフである。

【図 2 . 5】実験例 1 の規格化方法 2 の場合の血糖値の予測結果を示すグラフ、並びに検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 2 . 6】実験例 1 の規格化方法 2 の場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 3 . 1】実験例 2 において規格化方法 1 によって規格して切り出した波形、および、最小サンプリング点数で長さを揃えた波形を示すグラフである。

【図 3 . 2】実験例 2 のそれぞれの波形の場合の血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 3 . 3】実験例 2 のそれぞれの波形の場合の検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 3 . 4】実験例 2 のそれぞれの波形の場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 3 . 5】実験例 2 において規格化方法 2 によって規格化してサンプリング点数が 5 0 0 0 点および 1 0 0 0 0 点で切り出した波形を示すグラフである。

【図 3 . 6】実験例 2 のそれぞれの波形の場合の血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 3 . 7】実験例 2 のそれぞれの波形の場合の検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 3 . 8】実験例 2 のそれぞれの波形の場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 4 . 1】実験例 3 の被験者の規格化脈波を示すグラフである。

【図 4 . 2】実験例 3 の場合の血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 4 . 3】実験例 3 の検量線の構築および検証結果を示す図表である。

【図 4 . 4】実験例 3 のローディング結果を示すグラフである。

【図 5 . 1】実験例 4 の異なるサンプリング点数で切り出した 3 つの波形のそれぞれを示すグラフである。

【図 5 . 2】実験例 4 の異なるサンプリング点数で切り出した 3 つの波形のそれぞれの場合の血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 5 . 3】実験例 4 の異なるサンプリング点数で切り出した 3 つの波形のそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 5 . 4】実験例 4 の異なるサンプリング点数で切り出した 3 つの波形のそれぞれの場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 6 . 1】実験例 5 の規格化方法 1、2 により規格化した肘の波形を示すグラフである。

【図 6 . 2】実験例 5 の規格化方法 1、2 により規格化した肘の波形のそれぞれの場合の血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 6 . 3】実験例 5 の規格化方法 1、2 により規格化した肘の波形のそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 6 . 4】実験例 5 の規格化方法 1、2 により規格化した肘の波形のそれぞれの場合のローディング結果を示すグラフである。

【図 7 . 1】実験例 6 における手首および肘の脈波の生波形を示す。

【図 7 . 2】実験例 6 における生波形を用いた場合のそれぞれについての血糖値の予測結果を示すグラフである。

【図 7 . 3】実験例 6 における生波形を用いた場合のそれぞれについての検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。

【図 7 . 4】実験例 6 における生波形を用いた場合のそれぞれについてのローディング結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下に、図面を参照して、本発明を適用した加速度脈波を用いた非侵襲血糖値測定装置の実施の形態を説明する。

【0019】

10

20

30

40

50

[測定装置の概要]

図 1 は、本実施の形態に係る非侵襲血糖値測定装置の概略構成図である。非侵襲血糖値測定装置 1 (以下、「血糖値測定装置 1」と呼ぶ。)は、被験者の加速度脈波を測定する脈波測定部 2、測定された加速度脈波の波形パターンの特徴から被験者の血糖値情報を抽出するデータ処理部 3、および操作・表示部 20 を有している。なお、以下の説明において、特に断りの無い限り、脈波は加速度脈波を意味するものとする。

【 0 0 2 0 】

脈波測定部 2 は、F B G センサ 4 と、F B G センサ 4 に入射される基準光を射出する光源 5 と、F B G センサ 4 からの反射光を検出する光検出器 6 とを備えており、光検出器 6 の検出結果に基づきデータ処理部 3 は被験者の血糖値を算出する。F B G センサ 4 は、被験者の脈波を測定する部位、例えば手首の内側位置、肘の内側位置などに取り付けて使用される。

10

【 0 0 2 1 】

F B G センサ 4 は、本例では F B G センサ 1 および F B G センサ 2 を備え、これらからの反射光は、サーキュレータ 7 を介して、マッハツェンダー干渉計 8 に導かれる。マッハツェンダー干渉計 8 からの出力光は光検出器 6 によって検出される。マッハツェンダー干渉計 8 は、反射光を入射側のビームスプリッタ 9 により光路差のある 2 つの光路に分離し、出射側のビームスプリッタ 10 により分離した 2 つの光路を再び一つに重ね合わせて干渉光を作り出す。コヒーレント光は、光路差に応じて干渉縞が生じるので、干渉縞のパターンを測定することで、F B G センサ 4 に生じたブラッグ波長の変化を算出して、歪の変化、すなわち、脈波を検知することができる。

20

【 0 0 2 2 】

以下に、脈波測定部 2 の各部の諸元を示す。

光源 5 : A S E (Amplified Spontaneous Emission) 光

F B G センサ 4 :

ブラッグ波長

F B G センサ 1 : $1550 \pm 0.5 \text{ nm}$

F B G センサ 2 : $1560 \pm 0.5 \text{ nm}$

F B G センサ 1, 2 の長さ : 5 mm

ファイバ径 : $145 \mu\text{m}$

ファイバのコア径 : $10.5 \mu\text{m}$

ファイバ素材 : シリコンガラス

光検出器 6 : I n G a A s P I N P D

波長解像度 : $\pm 0.1 \text{ pm}$

30

【 0 0 2 3 】

データ処理部 3 はデータ解析部 11 を備えている。データ解析部 11 には、侵襲測定法 (観血式の測定法) により測定した血糖値を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数として、P L S 回帰分析を行って構築された検量線が予め記憶保持されている。データ解析部 11 は、検量線に基づき、脈波測定部 2 によって測定される加速度脈波から被験者の血糖値を予測 (推定) する。データ処理部 3 はマイクロコンピュータを中心に構成され、記憶保持されている解析用プログラムを実行することにより、データ解析部 11 として機能する。

40

【 0 0 2 4 】

血糖値測定装置 1 は、予めデータ解析部 11 に検量線が記憶保持される。検量線は、上記のように、侵襲測定法により測定した血糖値を目的変数とし、同時測定した加速度脈波を説明変数として、P L S 回帰分析を行って構築されたものである。検量線としては、血糖値測定対象の被験者から事前に得られたものが用いられる。この代わりに、別の被験者から事前に得られた検量線を用いることも可能である。

【 0 0 2 5 】

血糖値測定に当たっては、例えば、血糖値測定対象の被験者に、安静状態で、測定部位

50

である手首が、心臓と同じ高さとなるように仰臥位の姿勢をとってもらう。この状態で、被験者の一方の手首の橈骨動脈上に、F B G センサ 4 を医療用テープなどで固定し、加速度脈波を、所定のサンプリング周期で所定の期間に亘って、測定する。

【 0 0 2 6 】

測定した加速度脈波データはデータ処理部 3 に取り込まれて所定のデータ処理が施される。データ処理は、検量線の構築時における加速度脈波に対する処理と同様である。

【 0 0 2 7 】

例えば、データ処理部 3 では、まず、ノズル除去のために、加速度脈波データを、所定の通過帯域、例えば、0.5 ~ 5 H z の通過帯域のバンドパスフィルタ（図示せず）に通す。次に、ノイズ除去後の加速度脈波データを、1パルスの脈波部分に分けるために、加速度脈波データに含まれている各ピークを基準点として1パルスに切り出す。切り出された多数個の1パルス加速度脈波データを平均して1パルス分の平均脈波データを算出する。この平均脈波データに対して、その振幅（波形変位）の規格化および長さ（サンプリング点数）の規格化を施す。

10

【 0 0 2 8 】

データ処理部 3 のデータ解析部 1 1 では、規格化した1パルス分の平均脈波データから、記憶保持されている検量線を用いて、被験者の加速度脈波測定時の血糖値を算出する。算出された血糖値データは、例えば、操作・表示部 2 0 に送られて、その表示画面上に表示される。

20

【 0 0 2 9 】

血糖値測定装置 1 による血糖値測定方法の有効性を確認するために、本発明者等は各種の実験を行った。それらのうちの一部の実験例を以下に列記する。

20

【 0 0 3 0 】

[実験例 1 : 手首の加速度脈波の解析その 1]

(実験方法および解析方法)

F B G センサ 4 を被験者の右手首の橈骨動脈上に医療用テープで貼り付け、被験者の脈波を測定した。脈波の測定と同時に、血糖値計（製品名「フリースタイルプレジジョンプロ」、アボットジャパン株式会社製）により、被験者の血糖値を測定し、測定値を参照血糖値とした。被験者は 2 0 代の男性 1 名であり、脈波の測定条件は次の通りである。

30

サンプリング周波数：2 0 k H z

測定時間：自動血圧計の測定開始から終了まで

測定回数：8 0 回

測定時の被験者の状態・姿勢：安静状態における仰臥位の姿勢として測定部位を心臓と同じ高さの位置に保持

測定に当たっては、ノイズ除去のために通過帯域 0.5 ~ 5 H z のバンドパスフィルタを用いた。また、体動によるノイズを除去するために、以下に述べるように平均脈波を用いた。

40

【 0 0 3 1 】

すなわち、各測定において得られたノイズ除去後の脈波に対して、そこに現れる各ピークを基準点として1パルス毎に切り出して複数の1パルス脈波とし、これらを平均して1パルス分の平均脈波を生成した。本実験では測定回数が80回であるので、80個の1パルス分の平均脈波を生成した。

【 0 0 3 2 】

さらに、各測定において得られた平均脈波のピーク高さと長さの違いが誤差要因となるので、これを除去するために、以下に述べるように平均脈波に規格化処理を施し、規格化した平均脈波を用いた。

【 0 0 3 3 】

次に、測定した脈波の波形（規格化後の平均脈波の波形）と、同時測定された血糖値との相関関係を解析するために、各参照血糖値を目的変数とし、参照血糖値のそれぞれと同時に測定された脈波を説明変数として、P L S 回帰分析により回帰モデル（検量線）を構

50

築した。また、回帰モデルの構築に使用していないデータセットを用いて回帰モデルの検証を行った。回帰モデルの構築に用いたデータ数は60で、残りの20を回帰モデルの検証に用いた。

【0034】

(加速度脈波の規格化方法)

脈波(平均脈波)の規格化方法として、波形変位のみを規格化(規格化方法1)、および、波形変位とサンプリング点数(波長)の双方を規格化(規格化方法2)の2通りを用いた。

規格化方法1:脈波のピークを1、最小値を0とした。なお、80回の測定によって得られた80個の1パルスの平均脈波のうち最小サンプリング点数で、これらの脈波の長さを揃えた。

規格化方法2:上記の波形変位の規格化に加えて、脈波の長さを、20000点のサンプリング点数に揃えた。

【0035】

(実験結果1-1)

図2.1は、規格化方法1によって脈波を規格化して得られた規格化脈波(規格化された平均脈波)の規格化波形変位を示すグラフである。図2.2(a)は血糖値の予測結果を示すグラフであり、図2.2(b)は検量線の構築結果および検証結果を示す説明図である。また、図2.3はローディング結果を示すグラフである。

【0036】

ここで、図2.2(a)に示すグラフは、丸で示す検量線の構築データと四角で示す検証データとを、エラーグリッド分析法(EGA法)に基づくエラーグリッド上にプロットしたものである。エラーグリッドにおける横軸は参照血糖値を示し、縦軸は予測血糖値を示す。

【0037】

対角線は参照血糖値と予想血糖値との一致を示しており、プロットが対角線の上方にあるときは予測血糖値が過大評価されていることを示し、プロットが対角線の下方にあるときは予測血糖値が過小評価されていることを示す。エラーグリッドにおいて、Aゾーンは予測血糖値が20%しか外れない領域である。また、参照血糖値が70mg/dlよりも低いAゾーンの部分は、低血糖値(<70mg/dl)であることを示す領域である。Bゾーンは、予測血糖値が上方と下方に参照血糖値に対して20%よりも大きく外れているが良性的治療が行われる領域を示す。Cゾーンは、好ましい血糖値レベルを修正し過ぎることとなる領域を示す。Dゾーンは誤りを検出する「危険な失敗」を犯すこととなる領域を示し、Eゾーンは「誤った治療」となる領域を示す。

【0038】

(実験結果1-2)

図2.4は、規格化方法2によって脈波を規格化して得られた規格化脈波の規格化波形変位を示すグラフであり、図2.5(a)は血糖値の予測結果を示すグラフであり、図2.5(b)は検量線の構築結果および検証結果を示す説明図である。図2.6はローディング結果を示すグラフである。

【0039】

実験結果1-1および1-2より、規格化方法2の方が、規格化方法1よりも高精度に血糖値が予測できた。図2.3、図2.6より、規格化波形変位のピークの立下りや第二波の立ち上がりで、ローディングの値が大きくなっている。血糖値変化は血液粘度に影響を与える要因の一つであるので、血糖値変化は容積脈波の速さに影響すると考えられる。FBGセンサ4で測定した脈波は加速度脈波であるので、その加速度脈波の傾きの部分でローディングの値が大きくなっていると考えられる。

【0040】

[実験例2:手首の加速度脈波の解析その2]

(実験方法および解析方法)

10

20

30

40

50

実験例 1 の場合と同一の被験者の右手首の橈骨動脈上に F B G センサ 4 を医療用テープで貼り付け、脈波を測定した。また、脈波の測定と同時に、血糖値計（製品名「フリースタイルプレジジョンプロ」、アボットジャパン株式会社製）により血糖値を測定し、測定値を参照血糖値とした。脈波の測定条件は次の通りである。

サンプリング周波数：10kHz

測定時間：自動血圧計の測定開始から終了まで

測定回数：80回

測定時の被験者の状態・姿勢：安静状態における仰臥位の姿勢として測定部位を心臓と同じ高い位置に保持

測定に当たっては、ノイズ除去のために通過帯域 0.5 ~ 5 Hz のバンドパスフィルタを用いた。また、各測定で得られた脈波を 1 パルスの脈波に切り出して、複数の 1 パルスの脈波を得て、これらを平均して平均脈波を生成した。

【0041】

測定した脈波（平均脈波）の波形と血糖値との相関関係を解析するために、各参照血糖値を目的変数とし、参照血糖値のそれぞれと同時に測定された脈波を説明変数として、PLS 回帰分析により回帰モデル（検量線）を構築した。回帰モデルの構築に使用していないデータセットを用いて回帰モデルの検証を行った。回帰モデルの構築に用いたデータ数は 60 で、残りの 20 を回帰モデルの検証に用いた。

【0042】

（加速度脈波の規格化方法および切り出し方法）

脈波の規格化方法は、規格化方法 1（波形変位の規格化）、および、規格化方法 2（波形変位とサンプリング点数の規格化）の 2 通りを用いた。

規格化方法 1：脈波のピークを 1、最小値を 0 とした。なお、最小サンプリング点数で脈波の長さを揃えた。

規格化方法 2：波形変位の規格化に加えて、脈波の長さを、10000 点のサンプリング点数に揃えた。

【0043】

脈波の切り出し方法では、その波形を上記のように規格化した後に、サンプリング点数が 5000 の点で規格化波形を切った。

【0044】

解析では、規格化方法 1 で規格化して得られた規格化波形をサンプリング点数が 5000 点で切り出したもの、および、最小サンプリング点数で長さを揃えたもの、並びに、規格化方法 2 で規格化して得られた規格化波形をサンプリング点数が 5000 点で切り出したもの、および 10000 点で長さを揃えたものの合計 4 種類を使用した。

【0045】

（実験結果 2 - 1）

図 3.1 (a)、(b) は、規格化方法 1 によって規格して 5000 点で切り出した規格化脈波の規格化波形変位、および、最小サンプリング点数で長さを揃えた規格化波形変位を示すグラフである。図 3.2 (a)、(b) はそれぞれの場合の血糖値の予測結果を示すグラフであり、図 3.3 (a)、(b) はそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示す説明図である。また、図 3.4 (a)、(b) はそれぞれの場合のローディング結果を示すグラフである。

【0046】

（実験結果 2 - 2）

図 3.5 (a)、(b) は、規格化方法 2 によって規格して 5000 点で切り出した規格化脈波、および、10000 点数で長さを揃えた場合の規格化脈波を示すグラフである。図 3.6 (a)、(b) はそれぞれの場合の血糖値の予測結果を示すグラフであり、図 3.7 (a)、(b) はそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示す説明図である。また、図 3.8 (a)、(b) はそれぞれの場合のローディング結果を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 7 】

実験例 1 の場合と同様な実験結果が得られた。すなわち、実験結果 2 - 1 および 2 - 2 より、規格化方法 2 の方が規格化方法 1 よりも高精度に血糖値が予測できた。

【 0 0 4 8 】

[実験例 3 : 手首の加速度脈波の解析その 3]

(実験方法、解析方法)

実験例 1、2 の場合の被験者とは異なる 20 代の男性被験者について実験を行った。

F B G センサを被験者の右手首の橈骨動脈上に医療用テープで固定して脈波を測定した。また、脈波の測定と同時に、血糖値計 (製品名「フリースタイルプレジジョンエクシード H」、アボットジャパン株式会社製) により血糖値を測定し、測定値を参照血糖値とした。脈波の測定条件は次の通りである。

サンプリング周波数 : 1 0 k H z

測定時間 : 血糖値計による測定開始から 1 5 秒間

測定回数 : 6 0 回

測定時の被験者の状態・姿勢 : 安静状態で、測定部が心臓と同じ高さとなるように仰臥位の姿勢

【 0 0 4 9 】

測定した脈波を、ノイズ除去のために、通過帯域 0 . 5 ~ 5 H z のバンドパスフィルタに通した。また、ノイズ除去後の脈波のピークを基準点として、1 パルスに切り出した。体動によるノイズを低減するために、切り出した 1 パルスの脈波を平均した。一般成人の脈拍数の平均は 6 0 b p m であるので、1 回の測定では、約 1 5 個の 1 パルス脈波が切り出される。これらの脈波を平均し、6 0 の平均脈波を算出した。

【 0 0 5 0 】

また、脈波のピーク高さや長さの違いが誤差要因となるので、実験例 1、2 の場合における規格化方法 2 と同様に、平均脈波の最初の点 (ピーク) を 1、最小値を 0 とする波形変位の規格化と、サンプル数を 1 0 0 0 0 点とする長さの規格化とを、平均脈波に対して施した。

【 0 0 5 1 】

規格化によって得られた規格化脈波を説明変数、参照血糖値を目的変数として、P L S 回帰分析により検量線を構築し、血糖値を算出した。

【 0 0 5 2 】

(実験結果)

図 4 . 1 に被験者の規格化脈波を示し、図 4 . 2 に血糖値算出結果を示し、図 4 . 3 のテーブルに検量線の構築および検証結果を示し、図 4 . 4 に P L S 回帰分析のローディング結果を示す。図 4 . 2 および図 4 . 3 より、相関は高度で S E P、S E C とともに小さく、検証結果はすべて A ゾーンにおさまった。

【 0 0 5 3 】

[実験例 4 : 加速度脈波の切り出し位置の検討]

実験例 1、2、3 のローディング結果 (図 2 . 3、図 2 . 6、図 3 . 4、図 3 . 8、図 4 . 4) より、これまでの被験者のいずれにおいても、サンプリング点数が 6 0 0 0 点までの規格化脈波の前半部分でローディングの値が大きくなっている。このことから、規格化脈波の前半部分が血糖値計測に有効と考えられる。

【 0 0 5 4 】

ローディングから血糖値予測に有効な部分を確認するために、脈波の切り出し位置を変えて解析を行った。使用した脈波を、手首における規格方法 2 で規格化した規格化脈波の波形とし、サンプリング周波数を 2 0 k H z とした。切り出しを、サンプリング点数が 1 0 0 0 0 点、1 5 0 0 0 点および 1 9 0 0 0 点の 3 つの異なる位置で行った。これ以外の測定条件は実験例 1 の場合と同一である。

【 0 0 5 5 】

図 5 . 1 (a)、(b)、(c) に、切り出し後の規格化脈波のそれぞれを示し、図 5

10

20

30

40

50

． 2 (a)、(b)、(c) にそれぞれの場合についての血糖値の予測結果を示し、図 5 . 3 (a)、(b)、(c) にそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示し、図 5 . 4 (a)、(b)、(c) にそれぞれの場合のローディング結果を示す。

【 0 0 5 6 】

いずれの場合においても、規格化脈波と血糖値との間に高い相関関係が確認され、血糖値を高精度で予測できることが確認された。規格化脈波の前半部分であるサンプリング点数が 6 0 0 0 点程度までの部分を包含するように規格化脈波の切り出しを行うことにより、血糖値を高精度で予測できるものと考えられる。

【 0 0 5 7 】

[実験例 5 : 肘の加速度脈波の解析)

実験例 1、2、3 では手首の脈波を用いて解析を行った。手首以外の位置で測定した脈波を用いた血糖値測定の有効性を確認するために、本実験では、実験 1、2 における場合と同一の被験者について、肘の脈波を測定し、測定した脈波を用いて同様な解析を行った。

【 0 0 5 8 】

規格化方法は、手首の場合と同様に、波形変位の規格化 (規格化方法 1) と、波形変位およびサンプリング点数の規格化 (規格化方法 2) との 2 通りを採用した。また、測定のサンプリング周波数を 1 0 k H z とした。これ以外の測定条件は実験例 1 の場合と同様である。

【 0 0 5 9 】

図 6 . 1 (a)、(b) に、規格化方法 1、2 により規格化したそれぞれの波形を示し、図 6 . 2 (a)、(b) にそれぞれの場合についての血糖値の予測結果を示し、図 6 . 3 (a)、(b) にそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示し、図 6 . 4 (a)、(b) にそれぞれの場合のローディング結果を示す。

【 0 0 6 0 】

肘で測定した脈波の規格化脈波についても血糖値との間に所定の相関関係があることが確認できた。また、規格化方法 2 の方が規格化方法 1 よりも高精度に血糖値が予測できた。

【 0 0 6 1 】

[実験例 6 : 手首と肘の生波形の解析)

測定された脈波の規格化が血糖値測定の精度向上に有効であることを確認するために、本実験では、測定された加速度脈波の生波形を用いて血糖値測定を行った。

【 0 0 6 2 】

すなわち、本実験では、実験例 1、2 と同様にして手首と肘の双方において脈波を測定した。測定された手首と肘の脈波において規格化を行っていない生波形を用いて解析を行った。サンプリング周波数は 1 0 k H z とした。これ以外の測定条件は実験例 1 の場合と同様である。

【 0 0 6 3 】

図 7 . 1 (a)、(b) に、手首および肘の脈波の生波形を示す。図 7 . 2 (a)、(b) はそれぞれの場合についての血糖値の予測結果を示すグラフである。図 7 . 3 (a)、(b) はそれぞれの場合の検量線の構築結果および検証結果を示す図表である。図 7 . 4 (a)、(b) はそれぞれの場合のローディング結果を示すグラフである。生波形から得られた検量線を用いた場合に比べて、測定された脈波の規格化脈波を用いることが有効であることが確認された。

【 0 0 6 4 】

[加速度脈波を用いた血糖値測定方法の汎用性]

上記の実験例は、同一の被験者について検量線を構築し、それを検証した。或る被験者について血糖値算出用の検量線を構築し、構築した検量線を用いて、別の被験者の脈波から血糖値を測定することも可能である。この場合においても、所定の精度で血糖値を測定することが可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

[その他の実施の形態]

(脈波センサ)

上記の血糖値測定装置 1 は F B G センサ 4 を用いて脈波を測定している。F B G センサ以外の脈波センサを用いて加速度脈波を直接に測定することも可能である。また、容積脈波を測定して測定脈波を二次微分して加速度脈波を求め、これに基き血糖値を測定することも可能である。

【 0 0 6 6 】

脈波センサとしては、光電式のもの、機械式のもの、インピーダンス式のもの、ストレインゲージ式の 4 タイプのものが従来から知られている。これらの脈波センサを用いることが可能であるが、精度良く脈波を検出できるセンサを用いることが望ましい。例えば、高感度感圧センサ (L - シリーズ・センサー、フィンランド国、E M F i T 社製)、触覚センサ (T 4 0 0 0 / 6 0 0 0 シリーズ、米国、フレッシュャー・プロファイル・システムズ社製) などを用いることができる。

10

【 0 0 6 7 】

(加速度脈波と血糖値との相関関係の算出法)

上記の実施の形態では、回帰分析法として P L S 回帰分析法を用いている。これ以外の回帰分析法を用いて、侵襲測定法により測定した血糖値と同時測定した加速度脈波との間の相関関係を求めることも可能である。

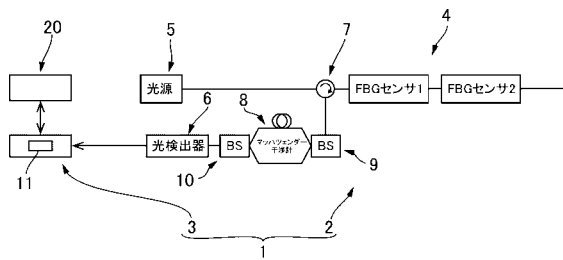
【 0 0 6 8 】

(脈波測定部位)

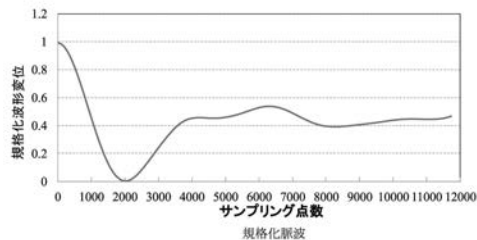
上記の実験例では、手首および肘の部位において脈波を測定している。脈波の測定部位としては、これ以外の部位であってもよい。

20

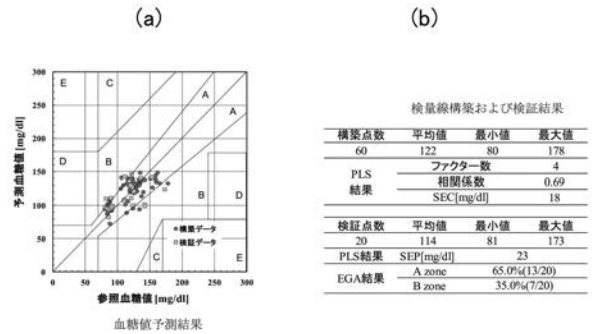
【 図 1 】



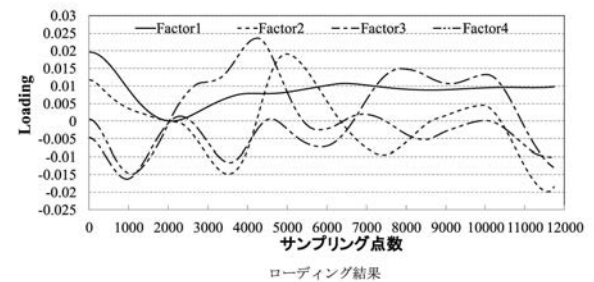
【 図 2 . 1 】



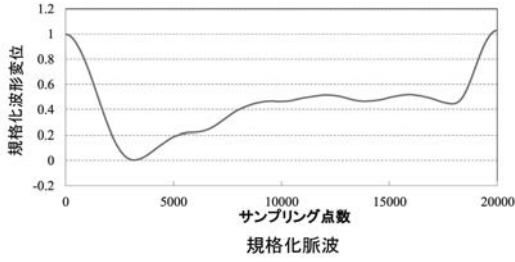
【 図 2 . 2 】



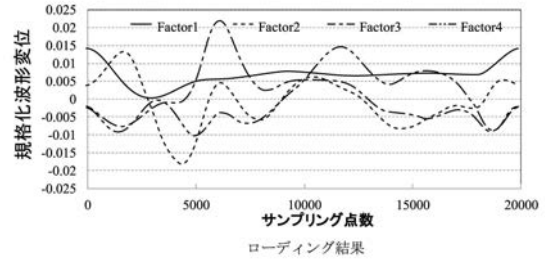
【 図 2 . 3 】



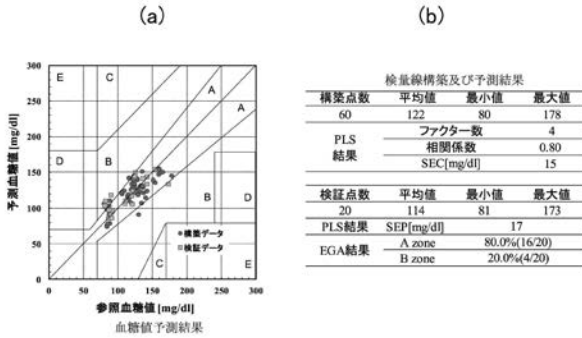
【図 2 . 4】



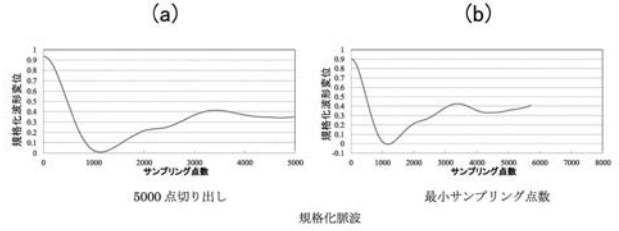
【図 2 . 6】



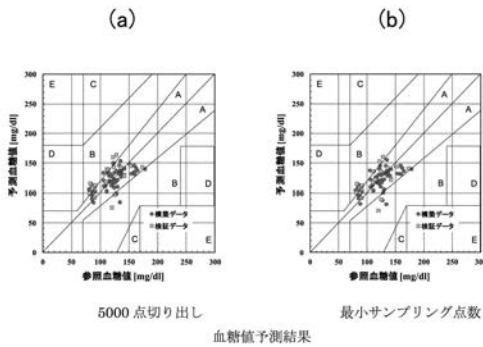
【図 2 . 5】



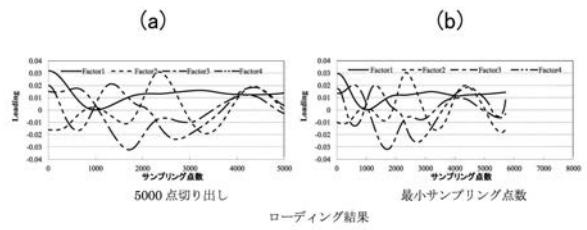
【図 3 . 1】



【図 3 . 2】



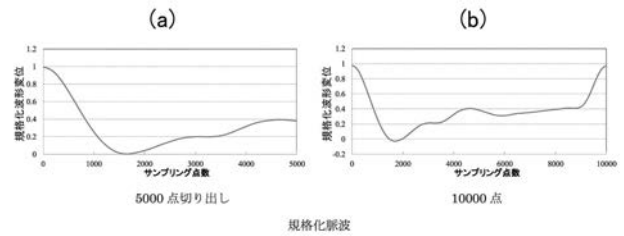
【図 3 . 4】



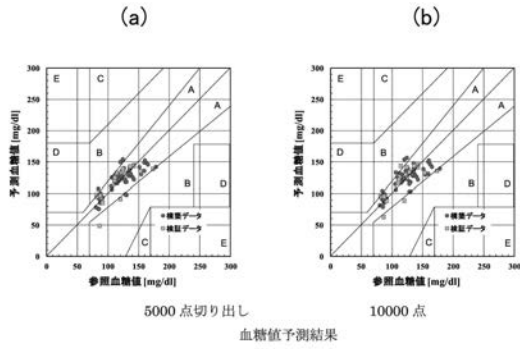
【図 3 . 3】



【図 3 . 5】



【図3.6】

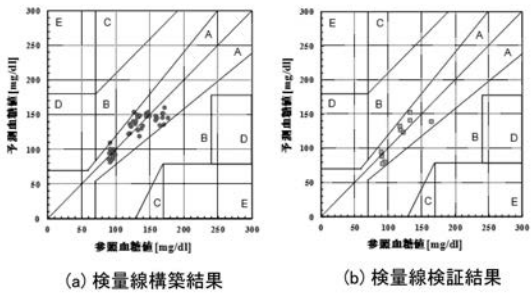


【図3.7】

検量線構築および検証結果

5000点切り出し				10000点			
構築点数	平均値	最小値	最大値	構築点数	平均値	最小値	最大値
60	122	80	178	60	122	80	178
PLS結果				PLS結果			
	ファクター数	4			ファクター数	4	
	相関係数	0.81			相関係数	0.79	
	結果	SEC[mg/dl]	14		結果	SEC[mg/dl]	15
検証点数	平均値	最小値	最大値	検証点数	平均値	最小値	最大値
20	115	81	173	20	115	81	173
PLS結果				PLS結果			
	SEP[mg/dl]	17			SEP[mg/dl]	17	
	EGA結果	A zone	85.0%(17/20)		EGA結果	A zone	80.0%(16/20)
		B zone	15.0%(3/20)			B zone	20.0%(6/20)

【図4.2】

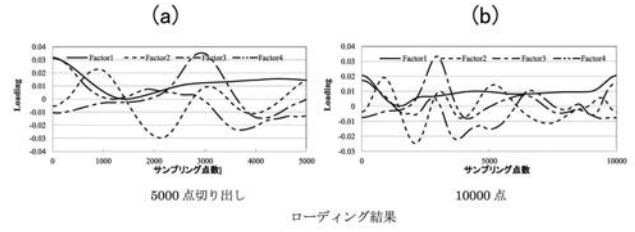


【図4.3】

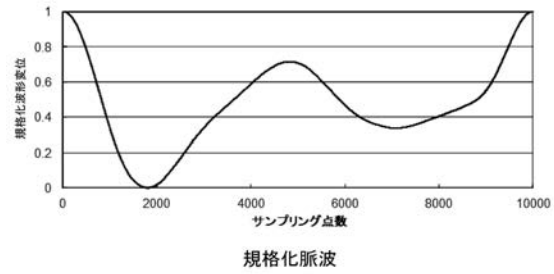
検量線構築および検証結果

構築点数	平均値	最小値	最大値
50	127	89	176
PLS結果			
	ファクター数	4	
	相関係数	0.87	
	結果	SEC[mg/dl]	14
検証点数	平均値	最小値	最大値
10	115	89	164
PLS結果			
	SEP[mg/dl]	14	
EGA結果			
	A zone	100%(10/10)	

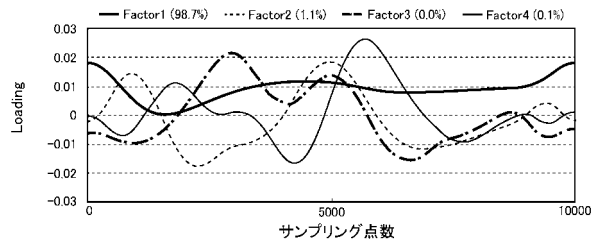
【図3.8】



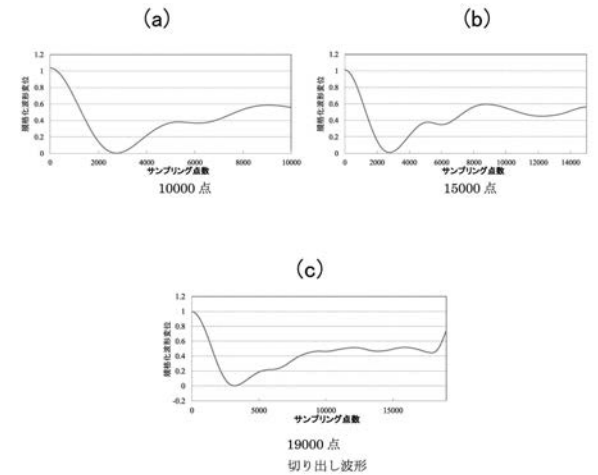
【図4.1】



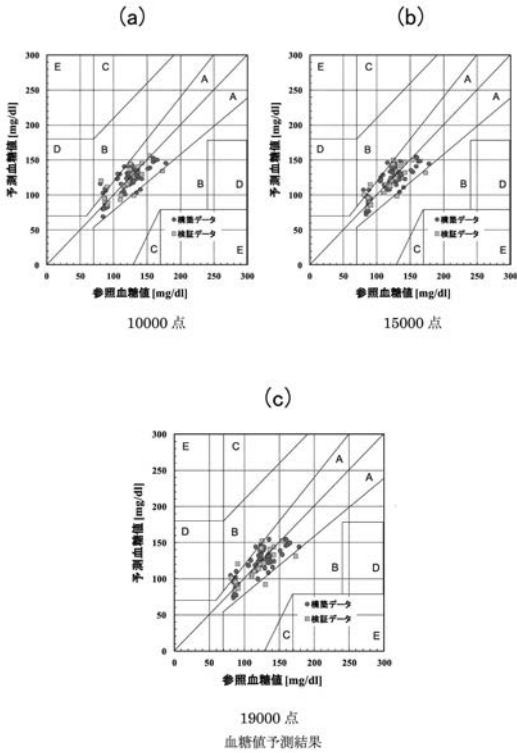
【図4.4】



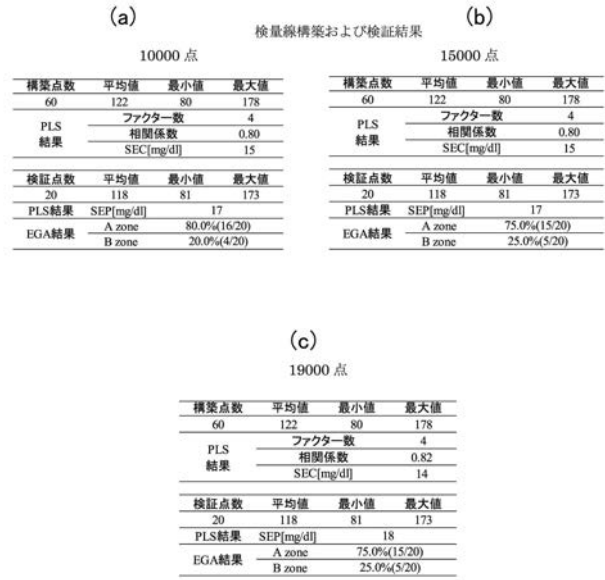
【図5.1】



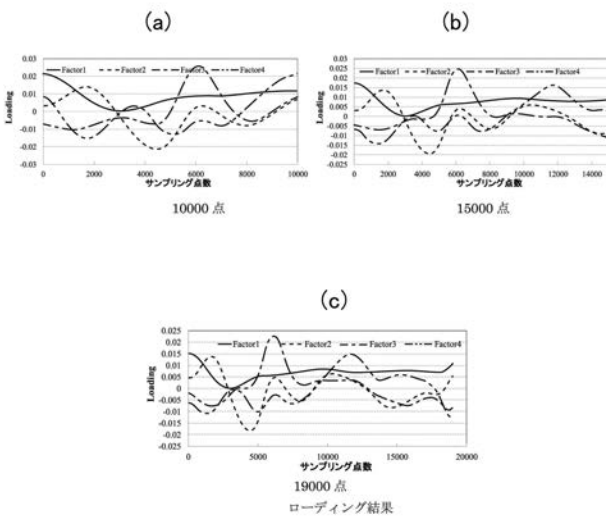
【図5.2】



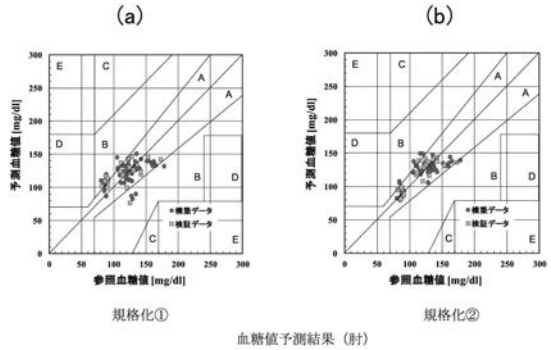
【図5.3】



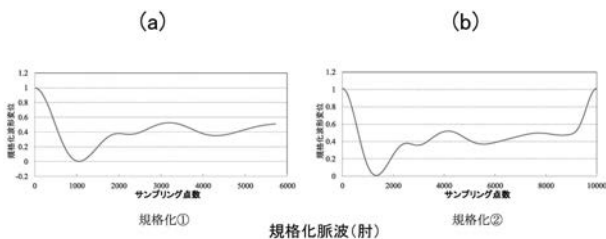
【図5.4】



【図6.2】



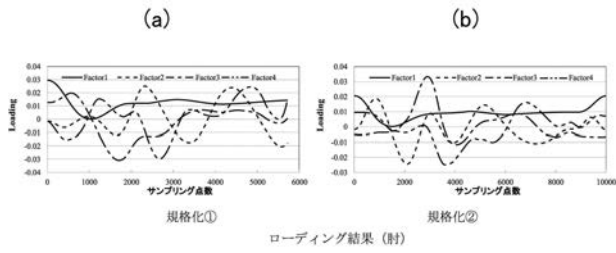
【図6.1】



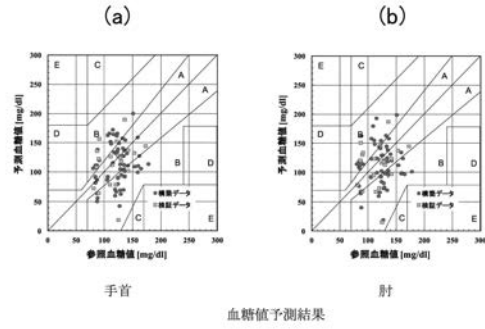
【図6.3】



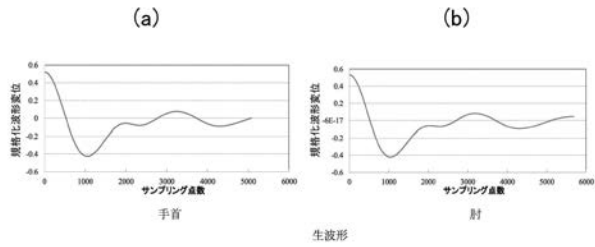
【 図 6 . 4 】



【 図 7 . 2 】



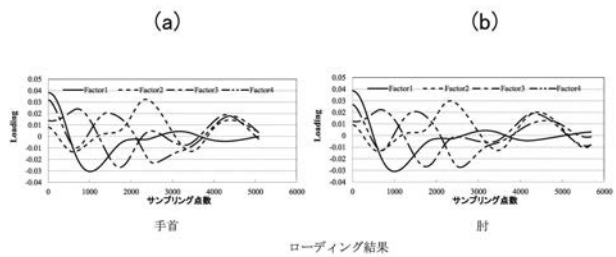
【 図 7 . 1 】



【 図 7 . 3 】



【 図 7 . 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/054893
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B5/1455(2006.01)i, A61B5/02(2006.01)i 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) A61B5/00-5/22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-113434 A (Masato NAKAMURA), 15 April 2004 (15.04.2004), paragraphs [0011] to [0031] (Family: none)	1-8
A	JP 2009-233284 A (Terumo Corp.), 15 October 2009 (15.10.2009), paragraphs [0027] to [0089] (Family: none)	1-8
A	Norio KASE, "Clinical assessment of accelerated plethysmography in patients with diabetes mellitus", The Journal of the Japan Diabetic Society, 1989, vol.32, no.4, pages 229 to 236, ISSN 0021-437X	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 09 May 2016 (09.05.16)		Date of mailing of the international search report 17 May 2016 (17.05.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 4 8 9 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B5/1455(2006.01)i, A61B5/02(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61B5/00-5/22			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 2004-113434 A (中村 真人) 2004.04.15, 段落[0011]-[0031] (ファミリーなし)	1-8	
A	JP 2009-233284 A (テルモ株式会社) 2009.10.15, 段落[0027]-[0089] (ファミリーなし)	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 09.05.2016		国際調査報告の発送日 17.05.2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐藤 高之	2Q 3604
		電話番号 03-3581-1101 内線 3292	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2016/054893
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	加瀬知男, 糖尿病における加速度脈波の臨床的検討, 糖尿病, 1989, 第 32 巻, 第 4 号, p. 229-236, ISSN 0021-437X	1-8

フロントページの続き

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

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。