

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4159727号  
(P4159727)

(45) 発行日 平成20年10月1日(2008.10.1)

(24) 登録日 平成20年7月25日(2008.7.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 B 5/00 (2006.01)  
G 0 1 N 33/66 (2006.01)A 6 1 B 5/00  
G 0 1 N 33/66N  
A

請求項の数 9 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2000-217432 (P2000-217432)  
 (22) 出願日 平成12年7月18日 (2000.7.18)  
 (65) 公開番号 特開2001-66313 (P2001-66313A)  
 (43) 公開日 平成13年3月16日 (2001.3.16)  
 審査請求日 平成16年12月8日 (2004.12.8)  
 (31) 優先権主張番号 19935165:1  
 (32) 優先日 平成11年7月28日 (1999.7.28)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 591005589  
 ロッシュ ディアグノスティクス ゲゼル  
 シャフト ミット ベシュレンクテル ハ  
 フツング  
 ドイツ連邦共和国、68305 マンハイ  
 ム、ザントホーファー シュトラーセ 1  
 16  
 (74) 代理人 100065226  
 弁理士 朝日奈 宗太  
 (74) 代理人 100098257  
 弁理士 佐木 啓二  
 (72) 発明者 ラルフ ゲスラー  
 ドイツ連邦共和国、デー-88255 バ  
 イエンフルト、ビルケンシュトラーセ 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】体液内グルコースの濃度を測定する方法および装置

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

体液、とくに組織液のグルコースの濃度を測定するための装置であり、周囲の体液とグルコースを拡散交換する微量透析ゾンデ(10)と、透析液を得ながらグルコースを含む灌流液を微量透析ゾンデ(10)に灌流する灌流装置(12、14)と、透析液のグルコース含有量と相關する測定信号を検知するため微量透析ゾンデ(10)の後方に配置された測定区画(16)とを備える装置であって、測定区画(16)の測定信号から導き出された指令量に応じて灌流液のグルコースの初期含有量を体液のグルコース含有量に等しくする制御装置(18、20)を備えてなる装置。

## 【請求項2】

制御偏差がわずかであるときの灌流液のグルコースの各瞬間の初期濃度を体液のグルコース濃度の尺度として求める評価ユニット(22)を備えてなる請求項1記載の装置。

## 【請求項3】

前記灌流装置が、灌流液貯蔵部(12)と、好ましくは間欠的に灌流液を搬送する搬送ユニット(14)を備える請求項1または2記載の装置。

## 【請求項4】

前記灌流液貯蔵部(12)が、グルコース濃度が互いに異なる灌流液(36、38)を収める別々のタンク(32、34)を少なくとも2つ備えてなる請求項3記載の装置。

## 【請求項5】

前記灌流液貯蔵部(12)が、グルコースを含まない灌流液(36)を収容する第1の

10

20

タンク(32)と、グルコースを含む灌流液(38)を収容する第2のタンク(34)を備えてなる請求項3または4記載の装置。

【請求項6】

前記制御装置が、好ましくは混合弁またはクロックパルスで切替可能な制御弁で構成される液流混合装置(20)を、灌流液のグルコースの初期含有量を調整するためのアクチュエータとして備えてなる請求項1~5のいずれか1項に記載の装置。

【請求項7】

前記液流混合装置(20)が、流入側ではグルコース含有量が互いに異なる灌流液を供給するための少なくとも2つのタンク(32、34)と連結され、流出側では微量透析ゾンデ(10)につながる灌流液導管(26)に通じる請求項6記載の装置。

10

【請求項8】

前記制御装置が、デジタルで動作する制御器(18)を、好ましくはマイクロコントローラーで構成される制御器を備えてなる請求項1~7のいずれか1項に記載の装置。

【請求項9】

体液、とくに組織液のグルコースの濃度を測定する装置であり、体液内に挿入された微量透析ゾンデ(10)と、グルコース含有量が互いに異なる灌流液(36、38)を収める少なくとも2つのタンク(32、34)と、微量透析ゾンデ(10)にグルコースを含む灌流液を灌流して透析液を得る搬送ユニット(14)と、透析液のグルコース含有量と相関する測定信号を検知するため微量透析ゾンデ(10)の後方に配置された通過流測定区画(16)を備える装置であって、制御装置(18、20)の入口側が測定区画(16)と連結されており、この制御装置が、流入側をタンク(32、34)と連結され流出側を微量透析ゾンデ(10)と連結された液流混合装置(20)を、灌流液グルコースの初期濃度を制御するアクチュエータとして備えてなる装置。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、体液、とくに組織液内グルコースの濃度を測定するための、請求項1、14または22の前提部分に記載の方法と装置に関する。

【0002】

【従来の技術】

30

この種の方法と装置は、国際公開第97/42868号公報で知られている。この場合、1つには連続的な信号較正を可能にするため、2つには測定プロセスを早めるため、間欠的な搬送ストロークを行なうことが提案されている。この場合、各搬送ストロークの中間の静止段階のあいだ、そのとき微量透析ゾンデ中にある灌流液部分は、透析プロセスによって組織液グルコースの濃度に等しくなる。しかし後続して高速で追加搬送される液体柱内にあって隣接する体積領域はほとんど変化しないままである。濃度勾配に対応して、測定区画では搬送ストロークが続くあいだ信号ピークが観察され、この信号ピークから透析液のみならず体液のグルコース濃度も測定できる。較正にはグルコースを含む灌流液を使用し、灌流液の指定されたグルコース濃度が信号ピークの基準線値を規定する。その際透析位相時に濃度が完全に平衡することだけでなく、センサが線形に挙動することが前提条件となる。そしてゾンデから運び去られる体積中の濃度像が、測定区画まで崩壊しないものと想定されている。しかし、とくにこの後者の仮定は、とくに層流の場合は混合が生じるから、しばしば当たらない。それだけでなく拡散交換によって、ゾンデを取り巻く組織中のグルコース平衡が妨げられる。

40

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

このことを出発点として、本発明の課題は、前記の欠点、とくに体液中の濃度上のトラブルを防止し、透析時間を短縮しながらも正確なグルコース測定を可能にすることである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

50

この課題を解決するため、請求項 1、14 および 22 にあげた諸特徴の組合せを提案する。また、本発明の有利な実施形態およびさらなる発展形が従属請求項に記載されている。

#### 【0005】

本発明の基礎となる考えは、灌流液のグルコース含有量を、自己調整または適応によって体液のグルコース濃度に適合させることである。これに対応して前記課題を解決するため、つぎのことを提案する。すなわち、灌流液のグルコース初期含有量を、制御装置を用いて、測定区画の測定信号から導き出された指令量に応じて、体液のグルコース含有量に等しくすることを提案する。これによりグルコース勾配は平衡し、それに応じて完全な透析平衡に必要な時間が削減される。さらに微量透析ゾンデの流量や体液のグルコース変動が大きい場合も、グルコース勾配が原因となるトラブルが防止される。

10

#### 【0006】

本発明のとくに好ましい実施形態は、制御偏差がわずかであるとき、灌流液のグルコースの各瞬間の初期含有量を、体液のグルコース含有量の基準と定めることを意図する。これにより定量的な濃度測定を、制御量の各瞬間の実際値を介して間接的に行なうことができる。他方測定区画で連続的に捕らえられる測定信号は、制御装置の入力量としてのみ役立つ。これに代わる方法または補完する方法としては、体液のグルコース含有量を測定信号から間接的に導き出すことが基本的に可能である。

#### 【0007】

有利な方法としては、灌流液中のグルコース初期含有量を、制御装置のアクチュエータの操作量から求める。この測定によって、初期含有量はたとえば表の中で標準化された値から正確に求めることができ、しかもこの場合グルコースセンサをさらに追加する必要はない。しかし原理的には、灌流液のグルコース含有量を微量透析ゾンデに導き入れる前に測定することもできる。

20

#### 【0008】

変更可能な設定をするには、グルコース濃度が互いに異なる灌流液を 2 つの別々なタンクに準備し、これらからの流れを混合することによって、灌流液のグルコース初期含有量を制御すれば有利である。

#### 【0009】

本発明のとくに好ましい実施形態によれば、交互に順次続き、かつ流速の異なる搬送インターバルと透析インターバルにおいて、灌流液は微量透析ゾンデを導かれ通過する。この場合流速は、搬送インターバルの方が透析インターバルよりも高い。これにより測定時間が短縮され、評価はさらに簡単になる。既存の濃度勾配は、部分的な透析平衡だけの場合でも測定信号を介して定性的に検知できるからである。この場合搬送インターバルの流速は、灌流液のグルコースの初期含有量が、微量透析ゾンデを通過する際にほぼ維持されるくらいの速さとすべきであろう。それに対して透析インターバルでは搬送を中断するか、または透析液のグルコース濃度が体液のグルコース濃度に近似する程度に、少なくとも流速を減じる。

30

#### 【0010】

とくに単純な制御方法の場合、設定値を決定する指令量は、測定信号の時間的推移の積分または微分によって、あるいは測定信号の時間的推移における信号ピークの定性的検知によって求められる。これに代わる方法としては、測定信号のその時点の信号推移を、記憶媒体にファイルされた較正済み信号パターンと比較することによって、指令量を求めることができる。もう 1 つの方法は、各搬送インターバルごとに、測定信号の信号推移のピーク値から指令量を求めることである。制御装置入力信号を定量的に規定するためには、体液のグルコース含有量  $c$  に対応して、指令量をつぎの関係式から求めることができる。

40

#### 【0011】

#### 【数 2】

$$c = \left[ \frac{S_g}{S_g \cdot (1-b) + b \cdot S_0} - 1 \right] \cdot a \cdot c_0 + c_0$$

## 【0012】

ここで  $S_g$  は搬送インターバルの測定信号のピーク値、  $S_0$  は同じくその基準線値、  $c_0$  は灌流液のグルコースの各瞬間の初期含有量、そして  $a$ 、  $b$  は、搬送インターバルのあいだの分散を補償し、リカバリーの効果を混合および残留させる、経験的に決定された補正要素である。

## 【0013】

とくに単純な制御装置機能の場合、灌流液のグルコースの初期含有量は、二位置動作プロセスによって不連続的に制御される。この場合制御偏差があるときは、灌流液のグルコース初期含有量が所定の調整値相当分変更される。

## 【0014】

測定用配置に関しては、先にあげた課題を解決するため、測定区画の測定信号から導き出された指令量に応じて、灌流液のグルコース初期濃度を体液グルコース濃度と等しくする制御装置を提案する。好ましい実施形態は1つの評価ユニットを備えており、制御偏差がわずかであるときはこのユニットを用いて、灌流液のグルコースの各瞬間の初期含有量にしたがって体液のグルコース含有量を求める。

## 【0015】

この灌流装置は、灌流液貯蔵部と灌流液を搬送する搬送ユニットとを備える。この搬送ユニットはインターバル方式で動作すること、すなわち順次続く時間的インターバルごとに異なる搬送流を生じることが好ましい。グルコース初期含有量を変化させ得るようにするには、灌流液貯蔵部が別々のタンクを少なくとも2つ備え、互いにグルコース濃度が異なる灌流液を収めるようにすれば有利である。有利な方法としては、この灌流液貯蔵部は、グルコースを含まない灌流液を収める第1のタンクと、グルコースを含む灌流液を収める第2のタンクを備える。その際後者のタンクでは、グルコース含有量を生理的境界値より高くすべきであろう。灌流液グルコースの初期含有量を調整するための調整装置であって構造が簡単なものは、アクチュエータとして、混合弁またはクロックパルスで切替可能な調整弁を備える液流混合装置を有する。この場合、この液流混合装置は、流入側にはグルコース濃度のたがいに異なる灌流液を供給するためのタンク少なくとも2つと連結し、流出側は微量透析ゾンデにつながる灌流液導管に通じれば好都合である。

## 【0016】

信号の流れの処理を変化させ得るようにするため、制御装置はデジタルに動作する制御器を備え、好ましくはこの制御器はマイクロコントローラーを備えるものとする。

## 【0017】

## 【発明の実施の形態】

以下、略図で示される実施形態により本発明を詳細に説明する。

## 【0018】

図に示したマイクロ透析装置は主としてつきのものからなる。すなわち、被検査者の皮下組織に挿入可能な微量透析ゾンデ10、グルコースを含む灌流液を微量透析ゾンデ10にインターバル方式で灌流する灌流装置12、14、通過する透析液のグルコース含有量を測定する通過流測定区画16、灌流液グルコースの初期含有量を組織液のグルコース含有量と等しくする制御装置18、20、そして組織液のグルコース含有量を測定する評価ユニット22である。

## 【0019】

微量透析ゾンデ10は透析膜24を備え、この透析膜を介して、ゾンデ内に存在する灌流液とゾンデを取り巻くすきまにある液体のあいだでグルコースの拡散交換が行なわれ、そ

10

20

30

40

50

の際透析液が得られる。そのため管状かつ二重空洞状のゾンデハウジング 25 は、透析膜 24 が少なくともその境界の一部をなす貫流路を備え、この貫流路はゾンデ領域の中心にあって、入口側は灌流液を送り込む灌流液導管 26 と、出口側は透析プロセスの際に灌流液から生じる透析液を排出する透析液導管 28 と連結している。透析液は透析液導管 28 を経由して測定区画 16 へ、そこから収集容器 30 へと導かれる。適切なこの種の微量透析ゾンデは、とくにドイツ特許公開第 3342170 号公報または米国特許第 4,694,832 号明細書においてよく知られており、スウェーデンのソルナにある、シーエムエー / マイクロディアリシス エービー (CMA/Microdialysis AB) 社から、「シーエムエー 60 マイクロディアリシス カテーテル (CMA 60 Microdialysis Catheter)」または「シーエムエー 70 ブレイン マイクロディアリシスカテーテル (CMA 70 Brain Microdialysis Catheter)」の名称で入手することができる。  
10

#### 【 0020 】

微量透析ゾンデ 10 にグルコースを含む灌流液をインターバル方式で加えるために、灌流装置は灌流液貯蔵部 12 と搬送ユニット 14 を備える。灌流液貯蔵部 12 は 2 つの別々なタンク 32、34 で構成され、これらのタンクの一方はグルコースを含まない灌流液 36 を、他方は指定された濃度のグルコースを混合された灌流液 38 を収めている。液 38 のグルコース濃度は 4 g / l 以上とするのが目的に合っており、そうすれば液 36、38 を後段で説明する方法で混合することにより、灌流液は組織グルコースの生理的範囲をカバーすることができる。数マイクロリットルという配量の搬送ストロークで、灌流液を微量透析ゾンデ 10 と後続の測定区画 16 を通して搬送するため、インターバル方式で動作するチューブ型ポンプ 14 を搬送ユニットとして備えている。搬送休止のあいだ微量透析ゾンデ 10 を体外に配置された測定区画 16 に対して遮断するため、このポンプは透析液導管 28 の中に配置するのが有利である。  
20

#### 【 0021 】

灌流液またはその中に含まれている透析液が流れる測定区画 16 は、連続的信号検知のための電極センサ 40 を備えるが、このセンサは、電気化学的・酵素的 (elektrochemisch-enzymatisch) に作用する。センサ 40 は、ここには図示しないが電解液の役割をする透析液の作用を受ける測定電極を備え、この測定電極を介して、透析液のグルコース含有量に線形に依存する測定信号を、連続的測定電流として継続して捕らえる。この測定原理のより詳細な細部は、従来の技術ではとくにドイツ特許公開第 4401400 号公報において知られており、これを本明細書においてとくに参照している。当然のことながら、微量透析ゾンデ中で灌流液と体液とのあいだで濃度勾配の完全な平衡が生じるか、または濃度一様化の程度が知られていれば、測定信号は体液のグルコース含有量をも反映する。  
30

#### 【 0022 】

センサ 40 の測定信号は、後続の測定用変換器 42 で電子的に処理され、クロックパルスをあたえられたアナログ - デジタル変換器を経由し、デジタル値の時間的な列となって、制御装置のデジタル制御器 18 に供給される。この場合制御器 18 はマイクロコントローラーを備え、同時にこのマイクロコントローラーは評価ユニット 22 を形成する。制御器 18 の出口側は、灌流液グルコースの初期含有量を調整するため、制御装置のアクチュエータである制御弁 20 と連結している。制御弁 20 は灌流液導管 26 を、スプリングによりセンタリングされた第 1 のスイッチポジションではグルコースを含まないタンク 32 と連結し、電磁的に作動された第 2 のスイッチポジションではグルコースを含むタンク 34 と連結する。そして、切替周波数の適切な選択による同期動作によって、チューブ型ポンプ 14 に吸引される液 36、38 の量の比により、そしてまた後続の灌流液導管 26 で生じる液流混合により灌流液のグルコース濃度を、制御量として制御することができる。  
40

#### 【 0023 】

この微量透析装置を動作させるときは、図 2 (a) のダイアグラムのように、静止インターバルまたは透析インターバル 44 によってたがいに分離された搬送インターバル 46 では、ポンプにより灌流液は微量透析ゾンデ 10 と測定区画 16 を通過する。この場合透析インターバル 44 は、微量透析ゾンデ 10 にとどまる灌流液体積のグルコース含有量が、  
50

拡散交換によってほとんど完全に組織グルコースに等しくなるような長さとする。これに対して搬送インターバル 46 ではゾンデ内通過が早いため、灌流液のグルコース濃度はほとんど変わらない。濃度一様化の程度または「リカバリー」は、とくに微量透析ゾンデ 10 における灌流液の滞留時間または速度に左右される。図 2 に示す実施形態では、搬送を中断する場合の透析インターバルの長さは 360 秒であるが、他方搬送インターバルの長さは搬送流

【 0024 】

【 数 3 】

•  
V

10

【 0025 】

が  $0.08 \mu l/s$  のとき 180 秒である。

【 0026 】

いずれの搬送ストロークでも、先行する透析インターバルで形成された柱状搬送物または液体柱状物の形態の透析液は、微量透析ゾンデ 10 から少なくとも透析液導管 28 に、好ましくは測定区画 16 まで完全に押し出される。これに対応して測定区画では搬送インターバル 46 のあいだ、信号  $S$  が捕らえられる。この信号は、組織グルコースと灌流液グルコースのあいだに濃度差があるときは、組織グルコースに対応するピーク値または極値  $S_g$  と、灌流液グルコースの初期濃度に対応する基準線値  $S_0$  を示す（図 2 (b) のダイアグラム参照）。

20

【 0027 】

灌流液の初期グルコースを組織グルコースに等しくするため、評価ユニット 22 を用いて測定信号から組織グルコースに対応する指令量を導き出し、制御量すなわち初期グルコースの瞬間値に対する制御差を求めながら、この指令量を制御器 18 に供給する。この場合指令量は信号ピーク  $S_g$  と相関するが、制御量は基準線値  $S_0$  により検知できる。

【 0028 】

とくに簡単な制御には、指令量または制御差を信号ピーク  $S_g$  の定性的検知によって求め、灌流液グルコースの初期含有量を二位置動作プロセスによって不連続に適合させれば充分である。この場合アクチュエータ 20 によって、正の信号ピーク（信号ピーク 48）が生じたときにはグルコース初期含有量  $c_p$  をプリセットされた値  $p$  相当分増加し、負のピーク（信号一時低下。ここには示さない）の場合はそれに応じて減じる。この制御動作には、透析インターバルのあいだのわずかな濃度一様化またはリカバリー（< 50%）ですでに充分であり、その結果透析時間をそれに応じて減じることができる。

30

【 0029 】

調整信号は、搬送インターバルが等しいままの場合は、透析インターバルが経過してはじめて変換することができる。この不動作時間を避けるため、制御偏差がある場合は各瞬間の搬送インターバルの時間を延長して、グルコース含有量を再調整した灌流液がただちに微量透析ゾンデ 10 に達するようにすることができる。

【 0030 】

40

制御偏差がわずかであるときは最後に一定信号 50 が観察される。この信号は、グルコース初期含有量  $c_p$  が組織グルコースのその時点の値  $c_g$  と一致することを示す（図 2 (c) 参照）。このようにすれば、誤差を生じやすい測定信号直接評価を行なわずにすみ、組織グルコースを一定信号 50 が生じたときの平衡値  $c_p$  から間接的に求めることができる。これによりさらに測定の手間を加えなくても、評価ユニット 22 を用い、場合によっては割り当てられた較正值と比較することによって、その時点の操作量すなわちバルブ 20 の切替周波数から、灌流液グルコースの初期含有量を決定することができる。

【 0031 】

測定信号の定量的評価を行なう方法は、パターン認識によって、すなわち記憶媒体にファイルされた較正済み信号パターンと測定信号のその時点の信号推移を比較することによつ

50

て求めるというものである。これに代わる方法としては、制御差を測定信号の信号推移のピーク値と基準線値の差として求めることができる。したがってこの場合制御量の実際値は、基準線値  $S_0$  として測定により求められる。前述したように、センサの信号は高い流れの位相のあいだのみ評価される。この信号は、透析段階に属し、組織グルコース濃度に比例する部分  $S_g$  と、初期灌流液グルコース濃度をほぼ表わす高流速部分に属する信号とからなる。感度変動の影響を受けないで制御できるようにするために、組織液のグルコース含有量  $c$  に応じて、つぎの関係式から指令量を求めることができる。

【0032】

【数4】

$$c = \frac{S_g}{S_0} * c_0$$

10

【0033】

ここで  $c_0$  は操作量から求めることができる灌流液グルコースの各瞬間の初期含有量である。

【0034】

さらなる影響パラメータを参酌するために、組織グルコース濃度を以下のように計算してもよい。

20

【0035】

【数5】

$$c = \left[ \frac{S_g}{S_g \cdot (1-b) + b \cdot S_0} - 1 \right] \cdot a \cdot c_0 + c_0$$

【0036】

ここで、 $a$ 、 $b$  は、搬送インターバルのあいだの分散を補償し、リカバリーの効果を混合および残留させ、経験的に決定された補正要素である。ピーク値  $S_g$  は、搬送インターバルのあいだの所定の時点におけるセンサ値である。この時点は実験により決定され、微小灌流プローブからグルコース感知ユニット、すなわち測定セル 16 までの灌流液を押すのにかかる時間によって与えられる。 $S_0$  は  $S_g$  の時点の前後 60 秒のセンサ値の平均値として得ることができる。

30

【0037】

グルコース含有量の自己適応制御の前記原理を、連続的灌流による測定に応用することが考えられる。基本的にこの微量透析技術は、人体の皮下測定のみに限定されない。むしろ血液のようなほかの体液を場合によっては体外で検査することもできる。

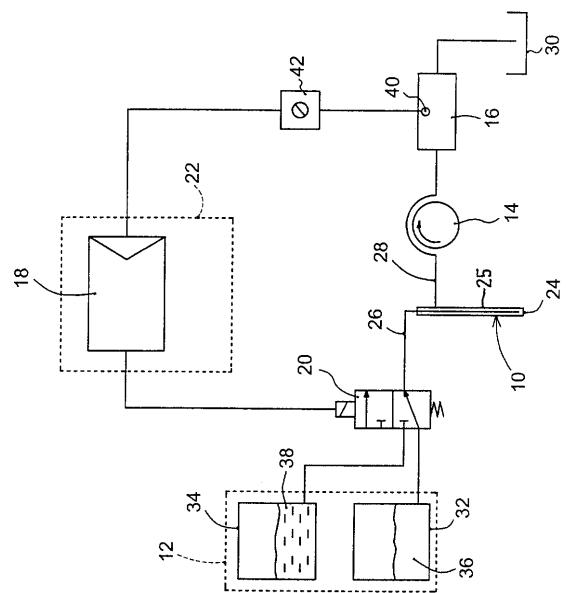
【図面の簡単な説明】

40

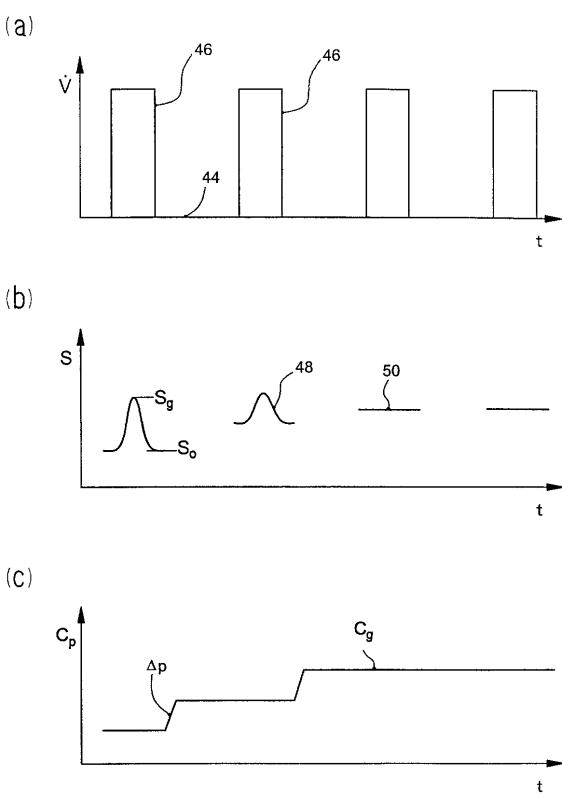
【図1】組織液中グルコースの濃度測定のためのマイクロ透析装置の構成図である。

【図2】灌流液の流れ、透析液のグルコース測定信号および適合により再調整された灌流液のグルコース濃度のそれぞれの時系列変化を示すダイヤグラムである。

【図1】



【図2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ウド ホス

アメリカ合衆国、91355 カリフォルニア州、バレンシア 2102、バレンシア ブルバード 24442

(72)発明者 ハンス - ウルリッヒ ジーテン

ドイツ連邦共和国、デー - 89186 イレリーデン、フォルデラー ベルグ 34

(72)発明者 ハンス - ヨルグ フライデラー

ドイツ連邦共和国、デー - 89075 ウルム、ランゲ レムッペン 5

(72)発明者 ロルフ フッスガエンゲル

ドイツ連邦共和国、デー - 89134 ブラウスタイン - バイダック、ジードラー - ベグ 7

審査官 郡山 順

(56)参考文献 特表2000-510588 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00

G01N 33/66