

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-14751

(P2007-14751A)

(43) 公開日 平成19年1月25日(2007.1.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 0	4 C 0 3 8
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 6 5	4 C 0 7 7
A 6 1 B 5/1459 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 1	

審査請求 有 請求項の数 7 O L 外国語出願 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-148383 (P2006-148383)	(71) 出願人	501205108
(22) 出願日	平成18年5月29日 (2006. 5. 29)		エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチェ ン ゲゼルシャフト
(31) 優先権主張番号	05012091.4		スイス連邦、ツェーハー ー 4 0 7 0 パー ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1 2 4
(32) 優先日	平成17年6月4日 (2005. 6. 4)	(74) 代理人	100065226
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 朝日奈 宗太
(31) 優先権主張番号	102005033357.5	(74) 代理人	100117112
(32) 優先日	平成17年7月16日 (2005. 7. 16)		弁理士 秋山 文男
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	アルヌルフ シュタイブ
			ドイツ連邦共和国、6 4 6 4 6 ヘッペン ハイム、ジルフアナーヴェーク 4
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インスリン投与量調節のために糖尿病患者の体液について一連のグルコース濃度を評価する方法と装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の一連のグルコース濃度を評価する方法。

【解決手段】 この方法により少なくとも4時間、好ましくは少なくとも6時間で分配された時点 t_1 から t_n に関連付けられた $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を入力パラメータとして用い、グルコース濃度に基づいて、インスリンを投与したにも拘らず現れる検査済みのグルコース代謝障害のタイプおよび／または程度を特徴付けるよう障害パラメータを決定する段階と、パラメータ予め決められたパラメータの範囲によって予め決められた少なくとも二つの領域の一方に障害パラメータを割り当てるとともに、当該領域のそれぞれにインスリン投与量を調節するための勧告を出力パラメータとして与える段階を有する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の一連のグルコース濃度を評価する方法であって、それにより少なくとも 4 時間、好ましくは少なくとも 6 時間で分配された時点 t_1 から t_n に関連付けられた $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を入力パラメータとして用い、

前記グルコース濃度に基づいて、インスリンを投与したにも拘らず現れる検査済みのグルコース代謝障害のタイプおよび／または程度を特徴付ける障害パラメータを決定する段階と、

前記障害パラメータを予め決められたパラメータの範囲によって予め決められた少なくとも二つの領域の一方に割り当てるとともに、前記領域のそれぞれにインスリン投与量を調節するための勧告を出力パラメータとして出力する段階と、

を有し、

前記障害パラメータを決定するために、まず、 $w(g(t_1))$ から $w(g(t_n))$ の障害値の計算に $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を加重関数 w の変数として使用し、

次に、さらなる段階として、前記障害値から前記障害パラメータを決定するために統計分析を行うことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記加重関数は、グルコース濃度の目標範囲における前記目標範囲に隣接する範囲においてより小さい傾斜を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記障害パラメータは、複数の成分を有する多元パラメータであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記障害パラメータの算出が、前記障害値の平均値を計算する段階を含むことを特徴とする請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記障害パラメータの算出が、前記平均値から前記障害値の標準偏差を計算する段階を含むことを特徴とする請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記障害パラメータの一成分は、前記障害値の前記標準偏差の前記平均値からの乖離に対する尺度であることを特徴とする請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記障害パラメータの一成分は、前記障害値の前記平均値に対する尺度であることを特徴とする請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記障害パラメータの算出が、前記障害値を多重状態の中のいずれか一つに割り当てるとともに、さまざまな状態の継続時間および／または状態変化が発生した頻度を判定する段階を有することを特徴とする請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記障害パラメータの一成分は、前記状態の一つの継続時間に対する尺度であることを特徴とする請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記障害パラメータの一成分は、前記状態変化が発生した頻度に対する尺度であることを特徴とする請求項 8 または 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記時間にそれぞれが含まれる複数の時間間隔について、前記時間間隔のそれぞれについての前記障害値を用いて特性障害数を算出し、また、さらなる段階において、前記特性障害数を用いて前記障害パラメータを決定することを特徴とする請求項 1～10 のいずれ

10

20

30

40

50

か 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記特性障害数がそれぞれ算出される前記時間間隔は重なり合っていることを特徴とする請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

前記障害値を算出するために用いる前記加重関数は直線部を有する関数であることを特徴とする請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記加重関数は、前記目標範囲において一定であることを特徴とする請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

前記目標範囲は、 50 mg/dl から 250 mg/dl のあいだ、好ましくは 70 mg/dl から 180 mg/dl のあいだであることを特徴とする請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

少なくとも 4 時間、好ましくは少なくとも 6 時間、に分配された時点 t_1 から t_n に対する $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を測定するための測定器 (1) と、前記グルコース濃度を記憶するためのメモリ (5) と、前記グルコース濃度を分析するための分析器 (3) と、を有し、

前記分析器 (3) が、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法を適用するよう動作するために適合し、障害パラメータを決定、およびそれを予め決められた少なくとも二つの領域の一方に割り当て、与えられた最適なインスリン投与量に関する勧告がインスリン投与量の調節に提供するようにそれら勧告を、前記領域のそれぞれに割り当てることを特徴とするインスリン投与量を調節するための糖尿病患者の体液の一連のグルコース濃度を評価するための装置。

【請求項 1 7】

グルコース濃度の時間的経過のデータ、とりわけインスリン投与量と摂取したブレード単位に関するデータ、を入力またはさらなる装置から受信することが可能な入力装置 (6) を有し、また、前記分析器 (3) が、このデータと前記領域に割り当てられた前記勧告を用いて必要なインスリン投与量を算出することを特徴とする請求項 1 2 または 1 3 記載の装置。

【請求項 1 8】

糖尿病患者に対するインスリン投与量に関する前記勧告を出力するための出力装置 (7) を有することを特徴とする請求項 1 7 記載の装置。

【請求項 1 9】

前記障害パラメータが割り当てられた前記領域に対する前記勧告を考慮して前記分析器 (3) によって制御されるインスリン・ペンを有することを特徴とする請求項 1 6 または 1 7 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の体液について一連のグルコース濃度を評価する方法と当該方法を実行するために好適な装置に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病がもたらす（たとえば網膜症の発症による失明のような）長期にわたる重大な二次障害は、常に正確な量のインスリンを投与して、血糖値を健常者と同程度の狭い範囲に維持することによってのみ予防することが出来る。このために、インスリン依存糖尿病患者は、一日に数回も血中グルコース濃度を測定して必要量のインスリンを自己投与するこ

10

20

30

40

50

とが必要である。

【0003】

量および頻度の観点では、血中グルコース濃度を測定したからといって、その後の最適なインスリン投与を容易に得られるというものではない。実際的には、インスリン投与量の選定は、大部分が担当医師または患者の経験に基づいて行われる。一般的には、医師が糖尿病患者のために、基本的なインスリン必要量を満たすためのインスリン投与の量および頻度を予め定めるだけでなく、血中グルコース濃度の測定値の上昇時と食事に対応したインスリンの追加投与の方法に関する指示を含む投与計画を作成する。これに関連して、基本的なインスリン必要量を満たすためのインスリン投与量は基礎量と呼ばれ、食事に対応するインスリンの追加投与量はボーナス投与量と呼ばれる。

10

【0004】

糖尿病患者の血中グルコース濃度の測定値に基づいてインスリン投与量を決定するための全般的な投与指示は、調節と呼ばれる。このようにして決められた調節量は、必要に応じて訂正する、つまり、患者の行動様式あるいは全体的な健康状態の変化に適応させるために評価することが強く求められている。

【0005】

血中グルコース濃度の一連の測定値を入手することによって、インスリン投与量の調節が不完全であることを容易に検出できるということではない。それは、血中グルコース濃度は、健康な人の場合にも一日の中で大きく変化するからである。「第一種糖尿病の子供と青年に対して多数回インスリン注射をした場合と連続皮下インスリン点滴をした場合において連続皮下グルコース検知を行うことによって検出した血糖症症状」(Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus treated by multiple injections vs continuous subcutaneous insulin infusion)と題したN・ワイントロフ(Weintrob)その他著の論文(アーキ・ペディアトリックス・アドレッセント(Arch. Pediatr. Adolesc.)、158, 677(2004))では、血中グルコース濃度を時間積分してインスリン投与量を調節するために、連続測定した血中グルコース濃度を評価する手法が採られている。

20

【0006】

この方法で、閾値の 180 mg/dl によって予め決められた基線よりも上側および血中グルコース濃度時間曲線よりも下側の領域を、数日間という期間 Δt に対してついて決定する。次に、この領域を、高血糖によるグルコース代謝障害を特徴付けるパラメータを得るために期間 Δt によって分割する。同じ方法によって、下方閾値の 70 mg/dl によって予め決められた基線と、血中グルコース濃度がそれぞれの閾値未満になるこれら期間の血中グルコース濃度時間曲線とのあいだの領域を決定することによって、低血糖によるグルコース代謝障害を特徴付けるパラメータを決定する。

30

【0007】

この公知の方法は、曲線下部領域計算法と呼ばれる。糖尿病診断のための類似の方法が、国際公開第2004/043230パンフレットに記載されている。そこでは、測定した血中グルコース濃度形状のさらなる特徴、たとえば傾斜、を追加として分析することが推奨されている。

40

【0008】

この種の方法は、インスリン依存糖尿病患者に対するインスリン投与量が適切に調整できているか否かを概ね判定するために用いることができる。しかし、治療に関して特定の勧告または最適な調節にとって、グルコース濃度形状中の血糖値が不安定な期間およびインスリン投与量または食物摂取との因果関係を検出することが必須である。特に、可変インスリン感受性を持つ患者(いわゆる不安定型糖尿病患者)の場合には、公知の方法を用いて最適なインスリン投与量を調節することは基本的に不可能である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

50

したがって、本発明は、大きい努力を払うことなく糖尿病患者に対する最適なインスリン投与量が達成されるよう糖尿病患者の体液の一連のグルコース濃度をより上手く評価してインスリン投与量を調節できる方法を考案することを目的とする。とりわけ、可変インスリン感受性を持つ患者の場合には、一連のグルコース濃度測定値の評価法を改良することによって、インスリン投与量の調節がもたらす結果を改良することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記の目的は、インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の一連のグルコース濃度を評価する方法によって達成され、この方法により少なくとも4時間、好ましくは少なくとも6時間で分配された時点 t_1 から t_n に関連付けられた $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を入力パラメータとして用いられ、グルコース濃度に基づいて、インスリンを投与したにも拘らず現れる検査済みのグルコース代謝障害のタイプおよび／または程度を特徴付けるよう障害パラメータを決定する段階と、パラメータ予め決められたパラメータの範囲によって予め決められた少なくとも二つの領域の一方に障害パラメータを割り当てるとともに、当該領域のそれぞれにインスリン投与量を調節するための勧告を出力パラメータとして与える段階を有し、障害パラメータを決定するために、まず、 $w(g(t_1))$ から $w(g(t_n))$ までの障害値の計算するために $g(t_1)$ から $g(t_n)$ までのグルコース濃度が加重関数 w の変数として使用され、次に、さらなる段階として、障害値から障害パラメータを決定するために統計分析が使用されることを特徴とする。

【0011】

さらに、上記の目的は、インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の体液の一連のグルコース濃度を評価する装置によって達成され、少なくとも4時間、好ましくは少なくとも6時間で分配された時点 t_1 から t_n の $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を測定するための測定器、グルコース濃度を記憶するためのメモリおよびグルコース濃度を分析するための分析器を含む分析器が、前記方法を適用して障害パラメータを決定し、障害パラメータを予め決められた少なくとも二つの領域の一方に障害パラメータを割り当てるように動作することが可能であるよう提供され、前記症状のそれぞれに対して最適なインスリン投与量の調節に提供され、最適なインスリン投与量に関する勧告を前期領域のそれぞれに与えることを特徴とする。

【0012】

本発明においてグルコース濃度測定の対象となる体液は、たとえば分光分析によって測定される間質液または眼液であってもよい。一般的な適用性が制限されないことを前提として、グルコース代謝を研究するとき血液が最も一般的に言及される体液であるため、以下血中グルコース濃度について説明する。しかし、本発明は、グルコース濃度を測定するために言及されるその他全ての体液についても適用することができる。

【0013】

加重関数を採用することによって、予め決められた目標範囲から僅かに乖離する血中グルコース濃度との比較において障害パラメータを算出するとき、たとえば、 70 mg/dl から 180 mg/dl のように目標範囲からきわめて大きく乖離する血中グルコース濃度が可能となる。したがって、本発明によると、障害パラメータを加重関数の変数に基づいて決定することが可能であり、この障害パラメータは、検査済みのグルコース代謝障害の特徴をより正確に表し、そのために、インスリン投与量の調節をより容易に行うことが可能になる。

【0014】

これに関連して述べると、検査済みのグルコース代謝の「障害」とは、インスリンの投与を必要とする病気それ自体によって引き起こされた障害を意味するものではないことは明白であり、インスリンの投与にも拘らず解消されない非補正の障害を意味する。したがって、本発明において決定される障害パラメータは、インスリン投与という治療が施され

た糖尿病患者の血中グルコース濃度の時間的経過と健常人のそれらとのあいだに存在するであろう差異を特徴あるものにする。

【0015】

本発明において決定される障害パラメータは、必ずしも一次元のパラメータ、すなわち整数や実数である必要はなく、障害のさまざまな側面を特徴付ける一群の値であることが好ましい、という点に留意することが重要である。たとえば、障害パラメータは一組の値であり、第一の値は目標範囲からの高血糖による乖離または低血糖による乖離の程度を特徴付け、第二の値はこれら乖離の継続期間を特徴付ける。この一組の値に対して、たとえば、そのような障害の頻度を示す第三の値を追加することも出来る。

【0016】

本発明を、たとえば、数分という比較的短い間隔で数日にもわたる長時間について測定されたグルコース濃度の評価に用いることは特に有利である。この種の測定に用いられる測定技術は、連続監視 (continuous monitoring) (CM) のキーワードが付された論文に記載されている。十分に短い間隔で測定された長時間にわたる一連のグルコース濃度が使用可能であるとき、まず、本発明による方法を測定した時間間隔に含まれるそれぞれの間隔について適用し、次に、さらなる段階において、それぞれの間隔についての決定内容を好ましくは統計的手法によって障害パラメータを決定するために用いることができる。

【0017】

この方法を適用する場合、まず、対応する間隔についての障害値を用いて特性障害数を算出し、次の段階において、それぞれの間隔についての特性障害数を用いて障害パラメータを決定する。単一の間隔についてだけ分析が行われるように比較的少数のグルコース濃度が得られる場合、特性障害数と障害パラメータは一致する。

【0018】

最も簡単な場合において、本発明でそれぞれ分析されるグルコース濃度は測定値である。測定値は、グルコース濃度を決定するために、たとえば、統計的手法または適切なフィルタ・アルゴリズムを用いるなどの適切な方法で処理される。

【0019】

加重関数の正確な形に対して、多数のオプションが得られる。たとえば、最適化問題の分野で一般に使用されているペナルティ関数を加重関数として用いることができる。

【0020】

加重関数は、血中グルコース濃度の目標範囲において隣接する範囲より小さい傾斜を有することが好ましい。この範囲は、好ましくは 50 mg/dl から 250 mg/dl のあいだであり、より好ましくは 70 mg/dl から 180 mg/dl のあいだである。しかし、適切に選択された加重関数、特に非線形加重関数、の場合、目標範囲として、極端な場合の場合、たとえば 120 mg/dl という目標値のようにきわめて狭い範囲を選択することもできる。

【0021】

$g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度に対応した t_1 から t_n の連続した時間は、好ましくは20分間隔、より好ましくは10分間隔、さらに好ましくは5分間隔に分割される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明の詳細と利点について、添付図を参照しつつ例示として実施の形態に沿って説明する。ここに開示した特長は、個別に、また、組み合わせて本発明のより好ましいさらなる発展を開発するために用いられる。

【0023】

図1は、血中グルコース濃度 g から障害値 $w(g)$ を算出するために用いられる加重関数の一例を示す。加重関数の最も重要な特徴は、血中グルコース濃度の目標範囲においてその外側の範囲より小さい傾斜を有するということである。図示例においては、 70 mg/dl から 180 mg/dl の範囲を正常血糖値範囲としている。

10

20

30

40

50

【0024】

図示した加重関数は、目標範囲の外側において直線的に増加するが、目標範囲においては一定である。しかし、直線部を有する関数を加重関数として選択しなければならない訳ではない。加重関数は、目標範囲の外側で非線形に増大してもよい。さらに、加重関数は、目標範囲において必ずしも一定である必要はない。たとえば、ほぼ 120 mg/dl の位置に頂点を有する放物線形の関数を加重関数として選択することもできる。

【0025】

図2は、加重関数として好適な複数のさらなる例を示す。加重関数1は、図示した極端な場合において一点に急落するように目標範囲を非常に小さくした加重関数の例である。加重関数2、3は、目標範囲からの高血糖値の乖離より低血糖値の乖離に大きい加重を負荷する非対称加重関数の例を示す。加重関数2、3は、また、非線形の加重関数である。加重関数3はシュリヒトクルル (Schlichtkrull) 指数である。加重関数4は、低血糖範囲において加重関数1に重なる。高血糖範囲において加重関数4は、目標範囲に隣接する区画で最初は増加するが、その後は一定になる。したがって、加重関数4は、目標範囲外のすべての位置において目標範囲内より大きい傾斜を有する必要はないということを示す例である。この傾斜は、目標範囲に隣接する範囲において、目標範囲内においてより大きければ充分である。

【0026】

図3は、約110時間にわたる糖尿病患者の一連の血中グルコース濃度の例を示す。図示したグルコース濃度は、5分間隔で測定したものである。図1の加重関数の目標範囲を、図3においては、血中グルコース濃度の 70 mg/dl から 180 mg/dl の位置の水平線で示す。図3は、血中グルコース濃度が一日の中で大きく変化することを示す。図3は、また、糖尿病患者には高血糖期と低血糖期の両方が現れ、最適なインスリン投与量を調節することによって予防する必要がある。

【0027】

分析する場合には、図1を用いて説明した加重関数の変数として、図3の一連のグルコース濃度を用いてまず障害値を算出する。次に、これらの障害値を12時間間隔ごとに分析して、それぞれの間隔の障害値の平均値と標準偏差を算出する。平均値としては、算術平均を算出することが好ましい。

【0028】

図4は、12時間間隔ごとに算出した障害値 $w(g)$ の平均値に対応する標準偏差をそれぞれ十字 (+) と小さい四角 (□) で示す。時間の間隔は、重なり合うように選択することが好ましい。図示した例示の形態においては、連続した時間の間隔は、それぞれ6時間重なり合っている。この時間間隔は、たとえば、患者が夜間に睡眠している時間または起きている時間に合致するよう、それぞれの場合において患者の日常の行動様式に合わせて調節する。また、治療との相関関係をより容易に表すために、食前と食後段階による時間間隔を選択することが好ましい。

【0029】

一組の値であるよう、図4に示す平均値およびそれに対応する標準偏差は、それぞれの時間間隔について検査済みのグルコース代謝障害のタイプおよび／または程度を特徴付ける特性障害数を表す。これに関連して、特性障害数の成分として平均値と標準偏差を必ずそのまま用いることが求められている訳ではないことは明白である。平均値と標準偏差を表すすべての尺度を、特性障害数の成分として同様に用いることができる。最も簡単な場合において、尺度は、平均値および／または標準偏差の倍数である、あるいは、平均値および／または標準偏差に定数を加算して算出される。

【0030】

次に、それぞれの時間間隔についての特性障害数が統計的手段に用いられ、予め決められた少なくとも二つの領域の一つに割り当てられる障害パラメータを決定する。この手段によってインスリン投与量の調節が改良できるよう、インスリン投与量の調節に関する勧告がこれらの領域に対して与えられる。

10

20

30

40

50

【0031】

図5は、上述のようにして決定し、プロットされた加重関数の変数の平均値と標準偏差を示す。縦軸は標準偏差を示し、横軸が、それぞれ12時間間隔の加重関数の変数の平均値を示す。図5は、また、45の対象について測定した一連の血中グルコース濃度の分析結果を示す。これに関連して述べると、一連の血中グルコース濃度のそれぞれは約5日間にわたって測定したものである。第一種糖尿病患者とインスリン依存糖尿病患者についての結果を、ひし形と円によってそれぞれ示す。

【0032】

図5は、1型糖尿病患者についての結果と2型糖尿病患者についての結果に大きい差がないことを示している。これは、両方の場合について、インスリン投与量の調節には本質的に同様の困難が伴うために、驚くほどのことではない。図4を用いて説明したように、加重関数の変数の平均値に対応する標準偏差は、それぞれの時間間隔について検査した一連のグルコース濃度の特性障害数を表す一組の値である。これらの特性障害数は、異なる四つの領域に割り当てることができる。

【0033】

図5の座標系の原点を囲む円内にプロットされた特性障害数は、第一の領域Iに所属する。領域Iの特性障害数は非常に小さいために、インスリン投与量の調節は最適化されているものと推定される。これらの場合においては、調整量に変更を施す必要はない。

【0034】

図5で原点を通る直線aの下方にプロットされた特性障害数は、第二の領域IIに割り当てられたものである。領域IIは、障害値の平均値に対応する標準偏差より大きい場合を含む。このために、領域IIの特性障害数は、血中グルコース濃度が長時間にわたって目標範囲から大きく乖離していた場合の指標となる。したがって、領域IIの特性障害数に基づいて、インスリン投与の基礎量がうまく滴定されていないと結論付けることができる。血中グルコース濃度が実際の目標範囲の低血糖側に乖離である場合、基礎量を低減しなければならない。また、高血糖側への乖離が明白な場合には、基礎量を増加しなければならない。

【0035】

図5で原点を通る直線bの上方にプロットされた特性障害数は、第三の領域IIIに割り当てられたものである。第三の領域の特性障害数は、検査した時間間隔について算出した加重関数の変数の平均値に対する標準偏差、つまり障害値、が平均値そのものよりかなり大きい、たとえば20%を超えている、ことを示す。したがって、領域IIIは、障害値が短時間のうちに大きく変動する場合を含む。このことは、翻って、基礎となった一連のグルコース濃度が目標範囲から短時間乖離していたことを示す。一般に、そのような乖離は食事または運動に伴って生じるために、食事または運動をした場合にはボラス投与、つまりインスリンの追加投与、の量を最適になるように調節しなければならない。

【0036】

図5でともに原点を通るまっすぐな断続線aと点線bのあいだにプロットされた特性障害数は、第四の領域IVに割り当てられたものである。このタイプの場合には、加重関数の変数の平均値と標準偏差が検査した時間間隔についてほぼ等しいために、インスリンの基礎量とボラス投与量の両方を調査して調節する必要がある。

【0037】

図5の例の場合、それぞれの領域の符号（つまり、数字I、II、III、またはIV）は、障害値に対して統計分析を行って決定した障害パラメータを包含する。これら障害パラメータのそれぞれについて、つまり領域のそれぞれについて、インスリン投与量の調節方法が明記された定性的勧告が割り当てられる。一連のグルコース濃度に加えて、血中グルコース濃度の時間的経過の項の関連データが、とりわけ与えられたインスリン投与量と摂取したブレッド単位に関して、記録され、また、分析されている場合、このデータと領域ごとに割り当てられた勧告を用いてインスリンの必要投与量と、投与する時点を算定する。このためには、また、血中グルコース濃度の目標範囲からの乖離に関する定量的データを

10

20

30

40

50

考慮に入れなければならない。代替として、それぞれの領域についての特性障害数をまず定性的に分析して、乖離の大きさを記録し、その後のインスリン投与量の計算に乖離の大きさを考慮することもできる。

【0038】

上述した方法において、障害パラメータは、障害値の平均値と、同じく障害値の標準偏差に基づいて算出される。追加または代替として、障害パラメータまたはそのいくつかの成分を、たとえば、障害値を複数の代謝状態の一つに割り当て、次に、さまざまな状態の継続時間および／または状態変化の頻度を判定することによって測定することもできる。これに関連して述べると、障害パラメータの一成分は、たとえば、ある状態が継続した時間に対する尺度である。障害パラメータの他方の成分は、状態変化の頻度に対する尺度である。

10

【0039】

障害値を、たとえば予め決められた閾値に基づいて、グルコース代謝の状態に割り当てることができる。図1および図2に示した障害関数を用いる代わりに、この種の方法においては、たとえば、目標範囲（正常血糖範囲）においては0、目標範囲の下（低血糖範囲）においては-1、さらに、目標範囲より上（高血糖範囲）においては+1をとる段差関数を用いることができる。

【0040】

検査した時間間隔における状態変化の回数が予め決められた閾値を超える場合は、インスリン投与量の調節が安定して行われていないことを表しており、この検出結果を障害パラメータにおいて考慮する必要がある。障害パラメータは、たとえば状態変化の回数またはその数値から算出された数値を追加して含むことができる。

20

【0041】

上述の方法は、糖尿病患者が血糖値レベルを自己検査するために使われる携帯分析装置に用いることができる。これにより、糖尿病患者は、携帯装置を介して、その時々インスリン投与の必要量を上手く調節するための有用なヒントを得ることができる。特に、上述した方法が採用されている携帯装置を使用することによって、糖尿病患者は、インスリン投与量の細かな調節を自分で行うことが可能になり、一方、大きい幅の調節が必要なときには医師に相談することができる。

【0042】

図6は、この種装置にとっての必須の構成要素を示す。測定器1は、連続した時間の時点 t_n における測定値を測定するためにセンサを用いる。この測定信号は、次に、図示例のワイヤレス方式において、受信器2に送信され、さらに、これからマイクロプロセッサ4とデータ用メモリ5を内蔵した分析器3に転送される。たとえばインスリン投与量または摂取したブレード単位に関するデータを含むデータとコマンドも、また、入力装置6を介して分析器に伝達される。データ処理の結果は、ディスプレイや他の一般的な出力手段を含む出力装置7を介して出力される。分析器3において、データ処理は、デジタル手段によって行われること、およびアナログ信号をデジタル信号に変換する変換器が提供されることは明白である。血中グルコース濃度を、たとえば、5分間という比較的短時間間隔で測定するために使われる埋込み式センサがとりわけ好適である。

30

40

【0043】

上述の方法は、また、測定器1、メモリ5、および分析器3に加えて、障害パラメータが割り当てられた領域に出力された勧告を考慮して分析器3によって制御されるインスリン・ポンプを有する装置に採用することができる。

【0044】

インスリン・ポンプの他、たとえば、ボールペン大の注射器であるいわゆるインスリン・ペンのようなインスリンの投与用の他の装置に用いることができる。たとえば、インスリン・ポンプまたはインスリン・ペンのようなインスリン投与に用いられる装置から分析器3にワイヤレス手段によってインスリン投与量に関する情報を送信することが好ましい。これは、たとえば、それぞれインスリン投与後にまたは予め決められた時間間隔後それ

50

どれに行うことができる。これに追加して、たとえば、さまざまな食品のブレッド単位に関する情報を記憶しておき、要請があり次第、接種した食事に相当する推定値を上述の装置の分析器 3 に送信できるさらなる周辺装置を用いることが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図 1】加重関数の一例を示す。

【図 2】加重関数のさらなる例を示す。

【図 3】糖尿病患者の一連の血中グルコース濃度の一例を示す。

【図 4】図 3 の一連の血中グルコース濃度についてそれぞれ重なり合った 1 2 時間間隔について分析した加重関数の変数の平均値と標準偏差を示す。

【図 5】さまざまな対象についての荷重関数の変数の平均値と標準偏差を示す。

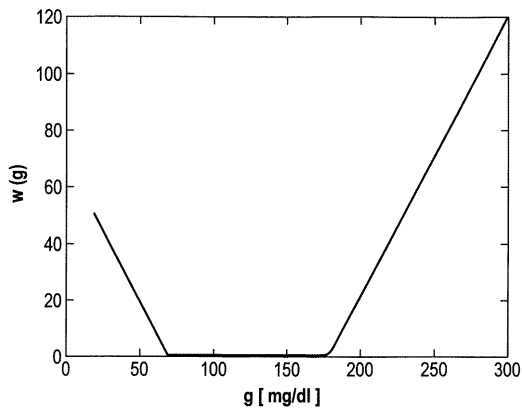
【図 6】本発明による方法を実行するための装置の略図である。

【符号の説明】

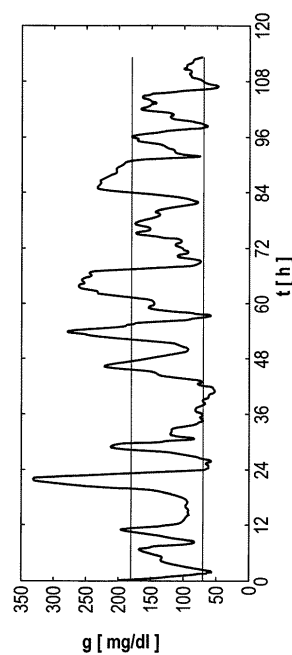
【0046】

- 1 測定器
- 3 分析器
- 5 データ用メモリ
- 6 入力装置
- 7 出力装置

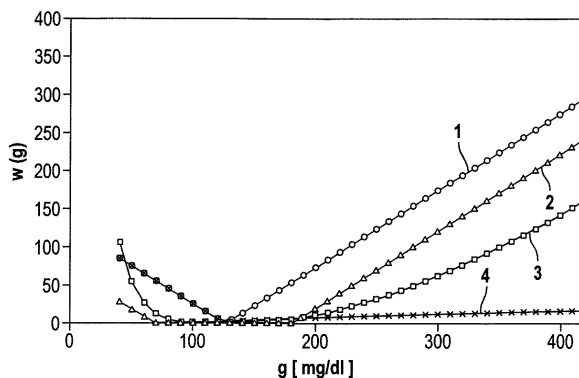
【図 1】



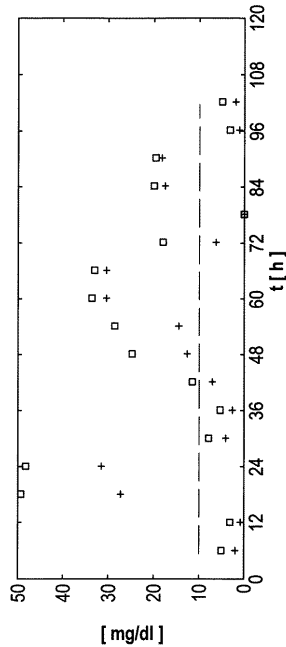
【図 3】



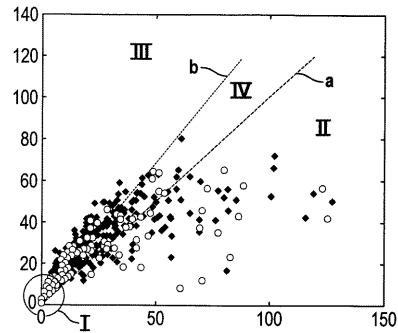
【図 2】



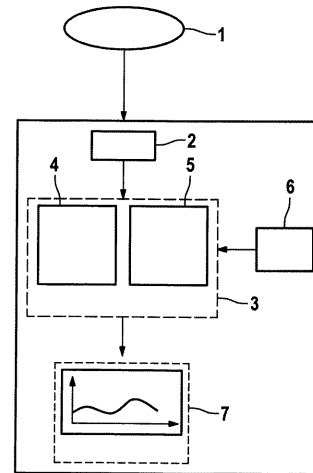
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【手続補正書】

【提出日】平成18年7月31日(2006.7.31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

インスリン投与量を調節するために糖尿病患者の一連のグルコース濃度を評価する方法であって、それにより少なくとも4時間、好ましくは少なくとも6時間で分配された時点 t_1 から t_n に関連付けられた $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を入力パラメータとして用い、

前記グルコース濃度に基づいて、インスリンを投与したにも拘らず現れる検査済みのグルコース代謝障害のタイプおよび／または程度を特徴付ける障害パラメータを決定する段階と、

前記障害パラメータを予め決められたパラメータの範囲によって予め決められた少なくとも二つの領域の一方に割り当てるとともに、前記領域のそれぞれにインスリン投与量を調節するための勧告を出力パラメータとして出力する段階と、

を有し、

前記障害パラメータを決定するために、まず、 $w(g(t_1))$ から $w(g(t_n))$ の障害値の計算に $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を加重関数 w の変数として使用し、

次に、さらなる段階として、前記障害値から前記障害パラメータを決定するために統計分析を行うことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記加重関数は、グルコース濃度の目標範囲における前記目標範囲に隣接する範囲においてより小さい傾斜を有することを特徴とする請求項 1 記載の方法。――

【請求項 3】

前記障害パラメータの算出が、前記障害値の平均値を計算する段階を含むことを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。――

【請求項 4】

前記障害パラメータの算出が、前記平均値から前記障害値の標準偏差を計算する段階を含むことを特徴とする請求項 3 記載の方法。――

【請求項 5】

前記障害パラメータの算出が、前記障害値を多重状態の中のいずれか一つに割り当てるとともに、さまざまな状態の継続時間および／または状態変化が発生した頻度を判定する段階を有することを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。――

【請求項 6】

前記時間にそれぞれが含まれる複数の時間間隔について、前記時間間隔のそれぞれについての前記障害値を用いて特性障害数を算出し、また、さらなる段階において、前記特性障害数を用いて前記障害パラメータを決定することを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。――

【請求項 7】

少なくとも 4 時間、好ましくは少なくとも 6 時間、に分配された時点 t_1 から t_n に対する $g(t_1)$ から $g(t_n)$ のグルコース濃度を測定するための測定器 (1) と、
前記グルコース濃度を記憶するためのメモリ (5) と、
前記グルコース濃度を分析するための分析器 (3) と、
を有し、
前記分析器 (3) が、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法を適用するよう動作するために適合し、障害パラメータを決定、およびそれを予め決められた少なくとも二つの領域の一方に割り当て、与えられた最適なインスリン投与量に関する勧告がインスリン投与量の調節に提供するようにそれら勧告を、前記領域のそれぞれに割り当てることを特徴とするインスリン投与量を調節するための糖尿病患者の体液の一連のグルコース濃度を評価するための装置。――

フロントページの続き

(72)発明者 ハンスーマルテン クレッツァー

ドイツ連邦共和国、6 8 1 6 3 マンハイム、エミールーヘッケルーシュトラッセ 3

Fターム(参考) 4C038 KK10 KL01 KL07 KX01

4C077 AA08 DD16 HH03 HH17 HH21 KK25 KK27

【外国語明細書】

[20070147510000001.pdf](#)

[20070147510000002.pdf](#)

[20070147510000003.pdf](#)

[20070147510000004.pdf](#)