

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5587022号
(P5587022)

(45) 発行日 平成26年9月10日 (2014. 9. 10)

(24) 登録日 平成26年8月1日 (2014. 8. 1)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 33/48 (2006. 01)
 GO 1 N 33/66 (2006. 01)
 GO 1 N 33/15 (2006. 01)
 A 6 1 M 5/00 (2006. 01)

GO 1 N 33/48 Z
 GO 1 N 33/66 A
 GO 1 N 33/15 Z
 A 6 1 M 5/00 3 2 O
 A 6 1 M 5/00 3 3 O

請求項の数 14 外国語出願 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2010-99072 (P2010-99072)
 (22) 出願日 平成22年4月22日 (2010. 4. 22)
 (65) 公開番号 特開2010-256356 (P2010-256356A)
 (43) 公開日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
 審査請求日 平成24年4月24日 (2012. 4. 24)
 (31) 優先権主張番号 09450088.1
 (32) 優先日 平成21年4月23日 (2009. 4. 23)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ１２４
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の少なくとも１つの生理的パラメータの一連の測定に基づいて活性成分用量に関する推奨値を決定するための方法及びデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

離散的な測定時間 (n) で患者から採取された試料 (S) に対して少なくとも１つの生理的パラメータの一連の測定を実施し、少なくとも１つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに前記患者に投与すべき少なくとも１つの活性成分の用量に関する推奨値 (DS) を計算し、それにより前記患者の少なくとも１つの生理的パラメータが目標範囲に調整される方法であって、デバイスによって実行される該方法において、次の測定時間 (n+1、(n+1)'、(n+1)'') が測定除外時間窓 (EX) を考慮して決定されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記用量提案アルゴリズムが、前記推奨値 (DS) の計算において、患者データを含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

用量提案アルゴリズムが、決定された次の測定時間 (n+1、(n+1)'、(n+1)'') に依存して、提案される活性成分投与量を計算すること及び / 又は少なくとも１つの生理的パラメータの値を再計算することを含むことを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

次の測定時間 (n+1) が、ある時間間隔 (TM) を最後の測定時間 (n) に加算し、そこから得られる予備的な次の測定時間 (n+1) が測定除外時間窓 (EX) 内にあるかどうか検査することによって決定され、あてはまる場合、次の測定時間 ((n+1)'、(n+1)'') が前記測定

除外時間窓 (EX) の外側にシフトされることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

次の測定時間 $(n+1)'$ 、 $(n+1)''$ を前記測定除外時間窓 (EX) の外側にシフトすることが、予想される測定値を事前計算することによって、また予想される測定値が患者の容態にとって受け入れられるかどうかリスクを評価することによって実施されることを特徴とする請求項4に記載の方法。

【請求項6】

次の測定時間 $(n+1)'$ 、 $(n+1)''$ を前記測定除外時間窓 (EX) の外側にシフトすることが、評価される患者の容態にとっての、2つの測定時間の間の最大許容時間スパンのリスクを考慮して実施されることを特徴とする請求項4に記載の方法。

10

【請求項7】

過度に高いリスクの場合、警報情報 (AL) が出力されることを特徴とする請求項5又は6に記載の方法。

【請求項8】

前記測定除外時間窓 (EX) が測定デバイスの動作 (CL1) によって引き起こされ、次の測定時間 $(n+1)$ が、ある時間間隔 (TM) を最後の測定時間 (n) に加算し、そこから得られる次の測定時間 $(n+1)$ が前記測定除外時間窓 (EX) 内にあるかどうか検査することによって決定され、あてはまる場合、該測定デバイスによって引き起こされる前記測定除外時間窓 (EX) が次の測定時間 $(n+1)$ の外側にシフトされることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項9】

前記測定除外時間窓 (EX) がユーザの動作 (US1) によって引き起こされ、次の測定時間 $(n+1)$ が、ある時間間隔 (TM) を最後の測定時間 (n) に加算し、そこから得られる次の測定時間 $(n+1)$ が前記測定除外時間窓 (EX) 内にあるかどうか検査することによって決定され、あてはまる場合、メッセージ (INF) が前記ユーザに伝達され、前記メッセージにおいて前記ユーザは、自分の動作 (US1) の時間、したがって前記ユーザによって引き起こされる測定除外時間窓 (EX) を、次の測定時間 $(n+1)$ の外側にシフトするように依頼されることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

30

前記ユーザが、前記ユーザによって引き起こされる測定除外時間窓 (EX) を次の測定時間 $(n+1)$ の外側にシフトすることを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項11】

測定時間が前記測定除外時間窓 (EX) の前にシフトされることを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項12】

医療診断分析器であって、離散的な測定時間 (n) で患者から採取された試料 (S) を受け取るための試料受け器と、前記試料において少なくとも1つの生理的パラメータを測定するための少なくとも1つの測定センサと、前記少なくとも1つの測定センサの測定信号 (MS) を受け取り、該測定信号からの少なくとも1つの生理的パラメータの測定値を処理し、該少なくとも1つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに前記患者に投与すべき活性成分の用量に関する推奨値 (DS) を計算するための演算ユニットとを備え、前記演算ユニットが請求項1~11のいずれか一項に記載の方法を実行するように設計されている、医療診断分析器。

40

【請求項13】

前記演算ユニットが前記用量推奨値 (DS)、警報 (AL)、及び他のメッセージ (INF) をユーザに対して出力する出力インターフェースをさらに備えることを特徴とする請求項12に記載の分析器。

【請求項14】

前記演算ユニットが、複数の患者について並行して処理を実施するように設計されるこ

50

とを特徴とする請求項12又は13に記載の分析器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、離散的な測定時間で患者から採取された試料に対して少なくとも1つの生理的パラメータ、特に血液値、たとえば血糖の一連の測定を実施し、少なくとも1つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに患者に投与すべき少なくとも1つの活性成分の用量に関する推奨値を計算し、それにより患者の少なくとも1つの生理的パラメータが、目標範囲に調整される又は前記目標範囲内で保たれる方法に関する。

10

【0002】

さらに、本発明は、上記の方法を実施するための医療診断分析器に関する。

【背景技術】

【0003】

患者の多数の薬物治療では、患者のある種の生理的パラメータを定期的にモニターし、活性成分を投与することによって、それらを規定の値の範囲に入れる又は前記値の範囲内で保つことが必要である。たとえば、集中治療室では、術後に患者において、また非糖尿病患者において、高血糖（すなわち、過度に高い血糖値（約110mg/dl））が発生するおそれがある。かかる段階における連続的ブドウ糖測定とそれに関連する選択的インスリン投与（厳格な血糖管理（Tight Glycemic Control））による血糖値の正常化は、死亡率を著しく減少させる。この相関関係は、2001年の研究で初めて言及され、それ以来、幾度も確認されている。病院スタッフがインスリン投与の投薬を助ける、コンピュータによって実施されるアルゴリズムがすでに開発されている。そのようなアルゴリズムは、実用上のその価値が証明されており、Atlanta Diabetes Associatesの研究者によって「Glucommander」アルゴリズムとして開発され、たとえば非特許文献1及び2に述べられている。「Glucommander」アルゴリズムの原理は、血糖値を横軸として、またインスリン用量[1時間あたり単位数]を、各直線が異なる乗数を表す線束として、デカルト座標系で示すことができる。上記座標内の垂直線が、患者の血糖値を入れるべき又は患者の血糖値をその範囲中で保つべき血糖範囲を規定する。乗数線は、血糖値の変化がいかに速く生じるか、換言すれば、選択されたインスリン用量が、次の測定時間までにいかに高くなるかを示す。血糖値を新たに測定するたびに、投与すべき活性成分用量が再評価され、一方、乗数を交換することができる。血糖値の測定は、市販の血中ブドウ糖測定デバイス、たとえば、特別な血中ブドウ糖測定デバイス、又は、たとえば血液ガス、電解質及び代謝産物（ブドウ糖、乳酸）を決定するための血液ガス分析器などのマルチパラメータ測定デバイスを用いて実施することができる。

20

30

【0004】

「Glucommander」アルゴリズムは、看護スタッフが集中治療するのを助けるのに役立つことが証明されている。しかし、それをうまく適用するための事前条件は、2つの血糖値測定間の所定の間隔が正確に守られることである。しかし、これは様々な理由で保証することができず、実際には、測定が可能でない測定除外時間窓（measurement exclusion time window）が存在する。そのような測定除外時間窓は、測定デバイスによって、たとえば測定デバイスが周期的な較正又は他の内部メンテナンス及び試験手順を受けなければならない場合に生じる可能性がある。また、測定除外時間窓は、ユーザによって、たとえば患者が様々な診察又はパフォーマンスを処理しなければならないため、患者がしばらくの間血糖値測定を受けられない場合に生じる可能性がある。測定除外時間窓が血糖値測定の所定の時間と一致した場合、「Glucommander」アルゴリズムの推奨値が最適とはいえないものとなり、患者にとって危険なものとなる可能性さえある。高血糖又は低血糖の発生のリスクは、特に術後エリア内で、患者の血糖値をもはや制御することができない場合に、非常に増大する。

40

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Bodeら、「Intravenous Insulin Infusion Therapy; Indications, Methods, and Transition to Subcutaneous Insulin Therapy」、ENDOCRINE PRACTICE、Vol 10 (Suppl 2) 2004年3/4月

【非特許文献2】Davidsonら、Diabetes Care、Vol. 20、No. 10、2418～2423、2005年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

そこで本発明の目的は、上記問題、すなわち、一連の測定に基づいて用量提案アルゴリズムを使用して、次の測定時間までに患者に投与すべき活性成分の用量に関する推奨値を計算するために、モニターしようとする患者の生理的パラメータを一連の測定において収集しなければならず、所期の測定時間が測定除外時間窓内にある場合でさえ、推奨用量が患者にとっての健康リスクを増大してはいけない問題に対する解決策を見出すことである。具体的には、本発明は、その目的として、推奨測定時間を守ることができない場合、上述のように決定された推奨値を用いて血糖値をもはや制御することができず、したがって高血糖又は低血糖の発生のリスクを増大することを回避しなければならない。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、離散的な測定時間(n)で患者から採取された試料(S)に対して少なくとも1つの生理的パラメータの一連の測定を実施し、少なくとも1つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに前記患者に投与すべき少なくとも1つの活性成分の用量に関する推奨値(DS)を計算し、それにより前記患者の少なくとも1つの生理的パラメータが目標範囲に調整される方法において、次の測定時間(n+1、(n+1)'、(n+1)'')が測定除外時間窓(EX)を考慮して決定されることを特徴とする方法によって、提示されている問題を解決する。また本発明は、離散的な測定時間(n)で患者から採取された試料(S)を受け取るための試料受け器と、前記試料において少なくとも1つの生理的パラメータを測定するための少なくとも1つの測定センサと、前記少なくとも1つの測定センサの測定信号(MS)を受け取り、該測定信号からの少なくとも1つの生理的パラメータの測定値を処理し、該少なくとも1つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに前記患者に投与すべき活性成分の用量に関する推奨値(DS)を計算するための演算ユニットとを備え、前記演算ユニットが請求項1～10のいずれか一項に記載の方法を実行するように設計されている、医療診断分析器を提供することによって、提示されている問題を解決する。本発明の有利な実施形態及び先進の開発は本明細書及び特許請求の範囲に提示されている。

【0008】

本発明に係る方法は、患者の少なくとも1つの生理的パラメータ、特に血液値、たとえば血糖などの一連の測定を実施するステップであって、試料を、離散的な測定時間で患者から採取し、それらの試料に対して測定を実施するステップを含む。次の測定時間までに患者に投与すべき少なくとも1つの活性成分の用量に関する推奨値が測定から決定され、その決定を行うために、少なくとも1つの測定された生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムが適用される。その結果、患者の少なくとも1つの生理的パラメータを目標範囲に調整する、又はその目標範囲内で保つことが可能である。目標範囲に調整される、又はその目標範囲内で保たれる患者の少なくとも1つの生理的パラメータは、必ずしも試料中で測定される生理的パラメータでないことを述べておきたい。実際、間接的な測定を実施すること、すなわち、調整しようとする生理的パラメータに関連した生理的パラメータを、及び活性成分の投与中には、調整しようとする生理的パラメータに関連した形での変化を測定することもまた本発明の範囲内である。用量提案アルゴリズムは、次の測定時間が所定の測定除外時間窓を考慮して決定され、担当者にレポートされるように

構成される。本発明の有利な実施形態では、決定された次の測定時間が用量提案アルゴリズムの変数を表す。すなわち、提案される活性成分投与量が、測定間の変更後時間間隔を考慮して、及び/又は次の測定時に予想される少なくとも1つの生理的パラメータの値を再計算することによって計算される。

【0009】

「活性成分」という用語は、該活性成分を含有する任意の医薬製剤を含むものとして理解すべきである。

【0010】

複数の生理的パラメータを測定し、それらのパラメータを、活性成分に関する用量推奨値を計算するために用量提案アルゴリズムで使用することもまた、本発明の範囲内である。用量を計算するために、また活性成分の投与量を推奨するためにいくつかの生理的パラメータを使用することは、自体公知であり、たとえば米国特許出願公開第2007/0168136A号を参照されたい。

10

【0011】

本発明の有利な実施形態では、用量提案アルゴリズムは、推奨値の計算において、体重、食性など、ユーザによって入力された患者データを含む。この測定は、自体公知であり、たとえば、いくつかの生理的パラメータ（たとえば、体重、体温）が活性成分（インスリン）の用量を計算するために使用することを開示する国際公開第2008/057213号を参照されたい。それを行う際には、患者の体重など既知の事前設定パラメータと、連続的に測定される生理的パラメータとを区別しなければならない。生理的パラメータのどちらの群も、活性成分投与のための推奨値を計算するために、用量提案アルゴリズムで使うことができる。

20

【0012】

本発明の一実施形態では、次の測定時間は、ある時間間隔を最後の測定時間に加算し、そこから得られる予備的な次の測定時間が測定除外時間窓内にあるかどうか検査することによって決定され、あてはまる場合、次の測定時間が測定除外時間窓の外側にシフトされる。この実施形態では、測定除外時間窓が分析器によって引き起こされるか、又はユーザによって引き起こされるか考慮する必要はない。患者にとっての健康障害の可能性を排除するために、次の測定時間を測定除外時間窓の外側にシフトすることは、予想される測定値を事前計算することによって、また予想される測定値が患者の容態にとって受け入れられるかどうかリスクを評価することによって行われることが想定される。別法として、次の測定時間を測定除外時間窓の外側にシフトすることは、患者の容態にとっての、2つの測定時間の間の最大許容時間スパンのリスクを評価する間に行われることがある。過度に高いリスクが上述のリスク評価から生じた場合、警報情報がユーザに提供され、任意選択で、測定時間が測定除外時間窓の前にシフトされる。

30

【0013】

測定除外時間窓が測定デバイスによって引き起こされる場合、本発明の一実施形態では、計算された予備的な次の測定時間が測定除外時間窓内にある場合、測定デバイスによって引き起こされる測定除外時間窓を次の測定時間の外側にシフトすることが想定される。前記実施形態は、測定及び用量推奨を計画通り継続することができる利点をもたらす。

40

【0014】

測定除外時間窓がユーザによって引き起こされる場合、本発明の一実施形態では、計算された予備的な次の測定時間が測定除外時間窓内にある場合、ユーザが自分の動作をシフトするように推奨を受け、それらの動作が計算された次の測定時間と衝突しないように測定除外時間窓を導くことが想定される。その結果、ユーザは、ユーザによって引き起こされる測定除外時間窓を次の測定時間の外側にシフトすることができ、また任意選択で、ユーザによって引き起こされる後続の測定除外時間窓をもシフトすることができる。前記実施形態は、測定及び用量推奨を元の計画通り継続することができる利点をもたらす。

【0015】

本発明に係る方法を実施するための医療診断分析器は、たとえば血液分析器として設計

50

され、離散的な測定時間で患者から採取された試料に対して少なくとも1つの生理的パラメータを測定するための少なくとも1つの測定センサを備える。分析器の一実施形態では、離散的な測定時間で患者から採取された試料を受け取るための少なくとも1つの試料受け器を備え、試料に対して少なくとも1つの生理的パラメータを測定するための少なくとも1つの測定センサがその少なくとも1つの試料受け器と連通する。少なくとも1つの測定センサの測定信号が演算ユニットによって受け取られ、それらの測定信号から少なくとも1つの生理的パラメータの測定値の形に処理される。その測定値は、少なくとも1つの生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムにおいて、次の測定時間までに患者に投与すべき少なくとも1つの活性成分の用量に関する推奨値を計算するために使用される。この推奨値、並びに警報及び他のメッセージが、演算ユニットによって、出力インターフェースを介してユーザに提供される。好ましくは、演算ユニットは、複数の患者について並行して処理を実施するように設計される。

10

【0016】

要約すると、本発明は、以下の利点を提供する：

- 測定デバイスが安全にいつでも測定できる状態にあるように、次の測定時間が決定される。
- 投与すべき活性成分の投与量のレベルが、測定時間のシフトに従って調整される。
- 予想される生理的パラメータの値の計算により、様々な動作に対する早期の応答が可能である。
- デバイス及び/又はユーザ動作についての知識に基づいて、次の測定時間、及び活性成分用量に関する推奨値を最適化することができる。

20

【0017】

次に、本発明について、図面を参照して、例示的な実施形態によりさらに詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】本発明に係る方法が実施される、本発明に係る医療診断分析器の略図である。

【図2】本発明に係る方法の実施形態を説明するための概略タイムチャートである。

【図3】本発明に係る方法の実施形態を説明するための概略タイムチャートである。

【図4】経時的な患者の血糖値の進展を用量推奨値の関数として示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0019】

図1では、本発明に係る医療診断分析器1がブロック図で概略的に示されている。該医療診断分析器1は、離散的な測定時間で患者から採取された試料Sを受け取るための試料受け器2と、試料Sに対して少なくとも1つの生理的パラメータ、特に血液値、たとえば血糖などを測定するための試料受け器2と連通する少なくとも1つの測定センサ3と、さらに、少なくとも1つの測定センサ3の測定信号MSを受け取り、測定信号MSからの生理的パラメータの測定値を処理するための演算ユニット4とを備える。演算ユニット4は、これらの測定値から、測定された少なくとも1つの生理的パラメータを組み込んでいる用量提案アルゴリズムに基づいて、次の測定時間までに患者に投与すべき少なくとも1つの活性成分の用量に関する推奨値を計算する。演算ユニット4は、少なくとも1つのプロセッサ4aと、プログラムメモリ4bと、メインメモリ4cとを備え、これらはバスシステム4dによって相互接続されている。これまで述べたように、分析器1は、出願人によって生産及び販売されている、血液ガス、電解質及び代謝産物（ブドウ糖、乳酸）を決定するための市販の血液ガス分析器に、又は別の血中ブドウ糖測定デバイスに基づいて構築することができる。

40

【0020】

本発明に係る医療診断分析器は、一連の測定を実施するために実装されたワークフロー、及び2つの測定時間の間に投与すべき活性成分投与量に関する推奨値を計算するための方法（アルゴリズム）によって、既知の分析器と異なる。それらの一連の測定内では、関連の生理的パラメータが、手動の試料採取及び測定によって、経時的に離散的に決定され

50

る。別法として、自動化された試料採取及び/又は測定ステップもまた可能である。用量提案アルゴリズムは、プログラムメモリ4b内に記憶され演算ユニット4によって処理される実行可能プログラムとして実装される。演算ユニット4の計算の結果は、患者に対する（たとえば注入による）少なくとも1つの活性成分の連続的若しくは周期的な送達、又は別の投与プロファイルに従った送達のための、分析器1のユーザに関する用量推奨値DSである。しかし、別法として又は追加として、警報AL及び一般的なメッセージINFを含むことができる。用量推奨値DS、警報AL、及びメッセージINFは、演算ユニット4によって、たとえばディスプレイ、プリンタなどとして実装される出力インターフェース5に送信される。分析器1は、演算ユニット4が複数の患者について並行して一連の測定を実施し、活性成分の用量推奨値を計算するように設計される。

10

【0021】

このタイプの医療診断分析器1には、しばしば測定デバイスによって引き起こされる測定除外時間窓があり、その間、たとえばシステム校正などのデバイス動作を行わなければならない、したがってその間、測定を実施することができないことを理解されたい。さらに、ユーザによって引き起こされる測定除外時間窓が、たとえば、同様に測定を妨げる作業関連の状況（work-related circumstances）のために存在する可能性がある。

【0022】

本発明に係る医療診断分析器1は、実装された用量提案アルゴリズムにおいて測定除外時間窓が考慮され、決定される次の測定時間が好ましくは用量提案アルゴリズムの変数を表すように機能する。図2のタイムチャートに示されているように、第1のステップS1では、時間間隔TMを最後の測定時間nに加算し、その後で、そこから得られる予備的な次の測定時間n+1が測定除外時間窓EX内にあるかどうか検査することによって、次の測定時間n+1が決定される。ここで測定除外時間窓内にあり、したがってステップS2では、次の測定時間が測定除外時間窓EXの外側にシフトされ、図2における状態線STATでわかるように分析器1が動作可能である期間RDYに入る。次の測定時間をシフトすることは、測定除外時間窓EXの前(n+1)'又は後(n+1)''にシフトさせることができる。次の測定時間のシフトと共に、任意選択で、対応する活性成分投与量の調整をも実施することになる。次の測定時間を測定除外時間窓EXの前(n+1)'にシフトすべきか、又は後(n+1)''にシフトすべきかの判断は、以下の場合分けに従って行うことができる。

20

【0023】

・ケース1：計算された次の測定時間n+1が、測定除外時間窓EXの前半にある。その結果、測定時間(n+1)'が、測定除外時間窓EXの開始前にシフトされる。

30

【0024】

使用される用量提案アルゴリズムが、活性成分投与に関する信頼できる用量推奨値を得るために、連続する測定間の特定の時間間隔 TM_{min} （たとえば、15分）が不足しないように構成されている場合、以下の特別な場合の取決めを分けることができる。

【0025】

・ケース1a：計算された次の測定時間n+1が測定除外時間窓EXの前半にあり、現在の測定の時間nと上記の仮定に従って測定除外時間窓EXの開始前にシフトしようとする測定時間(n+1)'との間の時間の間隔が、任意選択で測定プロセスを実施する持続時間を考慮して、不足すべきでない時間間隔 TM_{min} より小さい。不足すべきでない時間間隔 TM_{min} が不足するのを回避するために、この場合には、次の測定時間(n+1)''が測定除外時間窓EXの終了後にシフトされる。

40

【0026】

・ケース1b：計算された次の測定時間n+1が測定除外時間窓EXの前半にあり、現在の測定の時間nと上記の仮定に従って測定除外時間窓EXの開始前にシフトしようとする測定時間(n+1)'との間の時間の間隔が、任意選択で測定プロセスを実施する持続時間を考慮して、不足すべきでない時間間隔 TM_{min} より大きい。この場合には、次の測定時間(n+1)'が測定除外時間窓EXの開始前にシフトされる。

【0027】

50

・ ケース2：計算された次の測定時間 $n+1$ が、測定除外時間窓EXの後半、又はちょうど中間時間にある。その結果、測定時間 $(n+1)'$ が、測定除外時間窓EXの終了後にシフトされる。

【 0 0 2 8 】

使用される用量提案アルゴリズムが、活性成分投与に関する信頼できる用量推奨値を得るために、連続する測定間の特定の時間間隔 TM_{max} （たとえば、60分）を超えないように構成されている場合、以下の特別な場合の取決めを分けることができる。

【 0 0 2 9 】

・ ケース2a：計算された次の測定時間 $n+1$ が測定除外時間窓EXの後半、又はちょうど中間時間にあり、現在の測定の時間 n と上記の仮定に従って測定除外時間窓EXの開始後にシフトしようとする測定時間 $(n+1)'$ との間の時間の間隔が、任意選択で測定プロセスを実施する持続時間を考慮して、超えるべきでない時間間隔 TM_{max} より大きい。超えるべきでない時間間隔 TM_{max} を超えないように、この場合には、次の測定時間 $(n+1)'$ が測定除外時間窓EXの開始前にシフトされる。

10

【 0 0 3 0 】

・ ケース2b：計算された次の測定時間 $n+1$ が測定除外時間窓EXの後半、又はちょうど中間時間にあり、現在の測定の時間 n と上記の仮定に従って測定除外時間窓EXの開始後にシフトしようとする測定時間 $(n+1)'$ との間の時間の間隔が、任意選択で測定プロセスを実施する持続時間を考慮して、超えるべきでない時間間隔 TM_{max} より小さい。この場合には、次の測定時間 $(n+1)'$ が測定除外時間窓EXの終了後にシフトされる。

20

【 0 0 3 1 】

そのような連続する測定時間の間の最小時間間隔又は最大時間間隔は、特に、可能な限り理想的な値である生理的パラメータ、たとえば血糖値の特定の目標値に患者の値を調整することを可能にするために、連続する測定時間が可能な限り規則正しく間隔をおくことを保証すべき場合、重要になる可能性がある。

【 0 0 3 2 】

測定時間の可能なシフトを計算するために、そのような可能な用量提案アルゴリズムは、以下の態様を含む：

・ 最後の測定 (n) と後方にシフトされた測定 $(n+1)'$ との間の間隔が、許容されるリスクを確保する。

30

・ 予想される生理的パラメータの、事前計算された測定値が、許容されるリスクを確保する。

【 0 0 3 3 】

次の測定時間が前方又は後方にシフトされる場合、生理的パラメータの後続の測定の、予想される測定値を事前計算することができ、それに応じて、下記で述べるように、事前計算された測定値により許容されるリスクが確保されない場合、推奨活性成分投与量を変更することができる。

【 0 0 3 4 】

図4は、時間 t にわたる患者の血糖値BGの例示的な図を示す。測定時間 n では、用量提案アルゴリズムが、活性成分（この例ではインスリン）を患者に送達するための用量推奨値DSを生成する。用量推奨値DSは、血糖値BG（DS）のコースが次の測定の時間 $n+1$ で所望の血糖値BGSに達するように大きさが設定される。測定除外時間窓のために次の測定時間を前方 $(n+1)'$ に又は後方 $(n+1)''$ にシフトすることが必要とされる場合、所望の血糖値BGSからの上向きの逸脱 D' が、前方にシフトされた測定時間 $(n+1)'$ で発生し、下向きの逸脱 D'' が、後方にシフトされた測定時間 $(n+1)''$ で発生することになる。一方、次に用量提案アルゴリズムは、補間により、差の値を血糖値の所望の値として考慮することによって、また、新しい用量推奨値が計算されるとき、これらの逸脱する値を基礎として考慮することによって、測定時間 $(n+1)'$ 、 $(n+1)''$ でのこれらの逸脱を可能にする。さらに、用量提案アルゴリズムは、特に測定時間が後方にシフトされた場合の逸脱が、おそらくは患者にとっての合併症を考慮すべきであるほど大きく、したがって安全のために測定時間のシフト

40

50

が許容できないものであり、ユーザに警告しなければならないかどうか見出すために、リスク評価を実施する。しかし、用量提案アルゴリズムはまた、患者における血糖値の進展 $BG(DS')$ 、 $BG(DS'')$ に帰着する変更後用量推奨値 DS' 、 DS'' を送達し、変更後測定時間 $(n+1)'$ 、 $(n+1)''$ で所望の血糖値 BGS を達成することができる限り、変更後測定時間 $(n+1)'$ 、 $(n+1)''$ をも可能にする。

【0035】

次に、例示的な場合に基づいて、本発明の他の変形形態について説明する。ここでは、次の測定のための時間 $n+1$ がステップ $S1$ で常に計算され、次いで、計算された次の測定時間 $n+1$ が、デバイスを原因として又はユーザを原因として測定を実施することができない測定除外時間窓 EX 内にあるかどうか検査される。

10

【0036】

図3は、測定除外時間窓が分析器1の動作 $CL1$ 、たとえば内部較正プロセスによって引き起こされる、又はユーザの動作 $US1$ によって引き起こされるタイムチャートを示す。線分 $S2$ 及び状態線 $STAT1$ からわかるように、分析器1の動作 $CL1$ 又はユーザの動作 $US1$ は、以前の測定時間 n からの時間間隔 TM から計算された次の測定の時間 $n+1$ と一致することになる。すなわち測定時間 $n+1$ を含む測定除外時間窓 EX を規定することになる。これを回避するために、計画されている動作 $CL1$ 及び $US1$ がステップ $S3$ でシフトされる。すなわち、前方に ($CL1'$ 、 $US1'$) 又は後方に ($CL1''$ 、 $US1''$) にシフトされる。これは、許容されるリスクが確保されることを考慮して行われる。状態線 $STAT2$ からわかるように、分析器1の動作のシフトに起因する測定除外時間窓 EX が、このようにして、次の測定の計画時間 $n+1$ と一致しない時間中に発生する。これは、分析器1が、計画されている測定時間 $n+1$ でいつでも測定できる状態にある (RDY) ことを意味する。

20

【0037】

本発明の他の実施形態は、測定除外時間窓がリスクなしに次の測定時間のシフトを実施するには大きすぎる場合に関する。この場合には、アルゴリズムは、次の測定の時間を測定除外時間窓の前にシフトし、ユーザに警報 AL を出力し、この警報は生理的パラメータの目標値に達する又は生理的パラメータの目標値が維持されることが保証されないこと、及びユーザが別個の対策をとらなければならないことを示す。

【0038】

以下、上述の分析器1を使用して、患者の血液値、特に血糖値をモニターする適用例のための、本発明に係る方法の手順について述べる。この使用の場合には、複数の患者の血糖値が、ベッドサイド地点 (point of care area) (特に集中治療室内) で、手動の血糖測定を使用して、各患者ごとに別々の一連の測定によって、並行してモニターされる。各血糖測定の後で、次の測定時間までに投与すべきインスリン投与量が、適切なアルゴリズムによって、各患者について推奨される。上昇したブドウ糖レベルは、投薬ポンプによって患者に徐々に投与されるインスリン投与量によって低下され、規定の目標範囲内に安定化される。次の測定の時間は、インスリン投与量と共に決定及び表示される。さらに、前記時間に達したとき、無音警報 (表示) がトリガされるべきである。

30

【0039】

分析器1の調整時には、以下を広く (すなわち、患者全員について均一に) 調整することができる。

40

- ・一連の測定内の二つの測定間の最大間隔、及び
- ・計算しようとするインスリン投与量の最大値。

【0040】

さらに、用量提案アルゴリズムがインスリン用量に関する推奨値 (DS) の計算に含めるべきである患者データ、例えば誕生日、体重、食性、インスリン感受性因子などを、分析器1を調整する際に、個々に (すなわち、各患者について別々に) 調整することができる。

【0041】

一連の測定は、患者識別 (ID) が入力された後で測定中に開始される。用量提案アルゴ

50

リズムの開始挙動（緩やか、通常、ユーザ定義）、開始乗数（0.5～2.0）、ブドウ糖目標値（又は目標範囲）は、最初の測定時に各患者について個々に決定することができる。

【0042】

採血（静脈又は動脈より）は、従来の試料採取容器（シリンジなど）を用いて手動で行われる。試料採取容器を、分析器1と手動で接触させ、測定を開始し、そのとき、少なくとも1アリの試料が分析器1内に自動的に吸い取られ、そのとき測定が行われる。ブドウ糖値が分析器1において測定されるとすぐに、実装されているアルゴリズムが、測定されたブドウ糖値に基づいて、必要とされるインスリン投与量を計算し、そのインスリン投与量が、投薬ポンプを使用して、次の測定時間までに患者に徐々に投与されることになる。次の測定の時間がインスリン投与量と共に表示される。

10

【0043】

データは、分析器1のデータベース内に格納され、任意選択で、LIS/HIS（病院情報システム）に転送される。

【0044】

ユーザは、投薬ポンプを使用して、患者に対してインスリン投与を行い、同じ一連の測定の、後続の測定の開始時より遅れることなく、分析器上で、実際に投与されたインスリン投与量を確認しなければならない。

【0045】

任意選択で、ユーザは、変更されたインスリン投与量を患者に投与することができ、前記投与量を分析器1上でコメントと共に確認しなければならない。

20

【0046】

すべてのアクティブ状態の一連の測定の、差し迫った測定は、警報リスト内で管理され、分析器は、無音警報により、測定が実施されることになることをユーザに示す。

【0047】

任意選択で、ユーザは、測定中に現在の患者のトレンドチャートを呼び出すことができる。このトレンドチャートは、測定されたブドウ糖値と、その一連の測定の持続時間全体、又はこの持続時間の一部の間に実際に投与されたインスリン投与量とを表示する。

【0048】

さらに、ユーザは、データベース内の任意の患者についてトレンドチャートを呼び出すことができる。

30

【0049】

分析器1内に実装される用量提案アルゴリズムは、たとえば、最初に述べた文献「Intravenous Insulin Infusion Therapy; Indications, Methods, and Transition to Subcutaneous Insulin Therapy」, Bodeら、ENDOCRINE PRACTICE、Vol 10 (Suppl 2) 2004年3/4月に記載されている「Glucommander」アルゴリズムの、本発明による先進の開発である。

【0050】

「Glucommander」アルゴリズムは、式

$$IR(k) = MM(k) \times (BG(k) - TH)$$

に基づくものであり、

上式中、IR：インスリン投与量 [1時間あたり単位数]

40

k：反復ステップ [測定時間n、n+1、..に相当]

MM：乗数

BG：患者の血糖値

TH：インスリンの投与が行われる最小血糖閾値。典型的には60mg/dlである。

【0051】

乗数MMは、反復ステップごとに再決定される。最初の測定のための乗数MMの初期値は、通常、0.02に調整される。後続の測定に関しては、医師は、インスリン投与量を共に規定する「アグレッシブ係数（aggressiveness factor）」を乗数に乘じることができる。この「アグレッシブ係数」の典型的な値は、緩やかな状態で0.5、通常状態で1、又は可変状態で0.5～2である。2つの測定時間n、n+1の間の間隔TM（図2）に対応する反復ステップk

50

は、最初に30分と決定される。「Glucommander」アルゴリズムでは、乗数MMは、所望の血糖値に達するように、毎時0.01だけ再調整される。結果が所望の血糖値より不足する場合、0.01だけ低減され、結果が所望の血糖値に達する、又は所望の血糖値で維持される場合、変更は行われず、結果が所望の血糖値より高く、血糖値が25%低減していない場合、0.01だけ増大される。「Glucommander」アルゴリズムの詳細は、特に、Bodeらの引用論文の付属書類3より得ることができる。

【0052】

「Glucommander」アルゴリズムは、反復ステップk間の間隔を正確に守ることを必要とする。これが可能である限り、本発明による用量提案アルゴリズムは「Glucommander」アルゴリズムに従って機能し、用量推奨値DSが上記の式におけるインスリン投与量IRに対応する。上述のように、デバイスを原因として又はユーザを原因として、反復ステップk間の間隔を正確に守ることは必ずしも可能でない。すなわち、測定除外時間窓EXが存在する。本発明は、論じたように、測定時間を測定除外時間窓EXの外側に移動する（図2）、又は測定除外時間窓EXをシフトする（図3）ことによって、この問題に対する解決策を提供する。用量提案アルゴリズムの本例示的な実装では、これが以下のように処理される。

【0053】

予備的な次の測定時間n+1が測定除外時間窓EX内にある場合、図2に基づいて上述したように、測定時間が、ある時間間隔、たとえば5分だけ測定除外時間窓EXの開始又は終了から離れるように、次の測定時間が前方(n+1)'に、又は後方(n+1)''にシフトされる。

【0054】

測定時間の前方シフト(n+1)'中に、たとえば15分未満の最小時間間隔TMが不足する場合、用量提案アルゴリズムのリスク評価は、前記時間スパンが短すぎ、次の測定中の患者の血糖値の変化について信頼できる意見を述べることができないと解釈する。この場合には、次の測定時間(n+1)''が測定除外時間窓EXの5分後にシフトされ、警報情報(AL)が医師に送達される。

【0055】

他の実装されているリスク評価について例示するために、図4を再び参照する。わかるように、（直線の）血糖の進展BG(DS)では、次の測定時間(n+1)''の後方シフト中に、差分D''だけ所望の血糖値BGSが不足することになる。これは、患者の低血糖のリスクを伴う。したがって、用量提案アルゴリズムは、所望の血糖値BGSを下回る差し迫った降下を検出した場合、適合済み推奨値DSの再計算を実施し、測定時間nと次の測定時間(n+1)''の間の延長された時間間隔が基礎として使用される。インスリン投与の適合済み推奨値DS''は一次補間によって計算することができ、その結果が直線の血糖値の進展BG(DS'')である。

【符号の説明】

【0056】

- 1 医療診断分析器
- 2 試料受け器
- 3 測定センサ
- 4 演算ユニット
- 4a プロセッサ
- 4b プログラムメモリ
- 4c メインメモリ
- 4d バスシステム
- 5 出力インターフェース

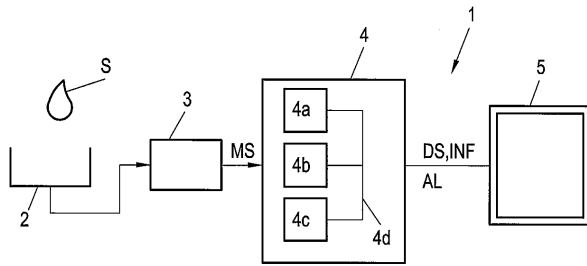
10

20

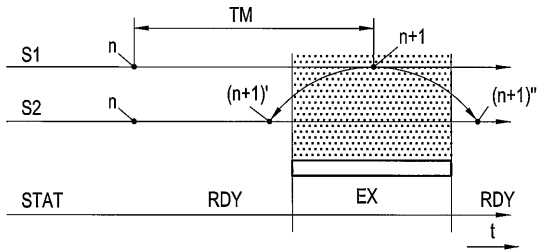
30

40

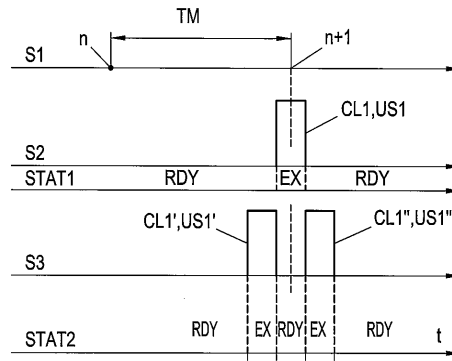
【図 1】



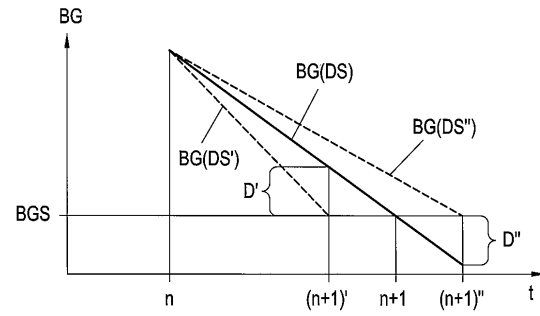
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(72)発明者 クラインツ, ミハエル

オーストリア国 アー - 8 0 4 3 グラーツ, ヨハン - パイエルヴェグ 1 2

(72)発明者 ライナー, マルコ ジャン ピエール

オーストリア国 アー - 8 0 4 5 グラーツ, アム アイヒェングルント 1 0

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 2 0 4 8 1 7 (J P , A)

特開 2 0 0 9 - 0 3 9 2 6 3 (J P , A)

特開 2 0 0 9 - 0 3 4 3 6 7 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 0 1 9 1 8 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 9 8 5 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G 0 1 N 3 3 / 1 5

G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8

A 6 1 M 5 / 0 0