

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4226823号
(P4226823)

(45) 発行日 平成21年2月18日(2009.2.18)

(24) 登録日 平成20年12月5日(2008.12.5)

(51) Int.Cl. F1
A61M 1/36 (2006.01) A61M 1/36 565

請求項の数 8 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2001-557619 (P2001-557619)	(73) 特許権者	501205108
(86) (22) 出願日	平成13年1月20日 (2001.1.20)		エフ ホフマンーラ ロッシュ アクチェ ン ゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2004-502474 (P2004-502474A)		スイス連邦、ツェーハーー4070 パー ゼル、グレンツアッハーシュトラーセ 1 24
(43) 公表日	平成16年1月29日 (2004.1.29)	(74) 代理人	100065226
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/000625		弁理士 朝日奈 宗太
(87) 国際公開番号	W02001/058511	(74) 代理人	100117112
(87) 国際公開日	平成13年8月16日 (2001.8.16)		弁理士 秋山 文男
審査請求日	平成14年9月11日 (2002.9.11)	(72) 発明者	ヴィットマン、ウーヴェ
審査番号	不服2005-21323 (P2005-21323/J1)		ドイツ連邦共和国、68623 ランベル トハイム、アルフレートーデルプーシュト ラーセ 35 ベー
審査請求日	平成17年11月4日 (2005.11.4)		
(31) 優先権主張番号	100 06 044.7		
(32) 優先日	平成12年2月10日 (2000.2.10)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の血中グルコースを調節するホルモンを適量投与するための装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者(10)の血中グルコースの調節に適したホルモンを適量投与するための装置であって、当該装置が、

a) 血中グルコースと関連した測定値を逐次検出するための測定装置(16)と、
b) インスリン投与量の正確な微調節のための制御装置(12)であって、コントローラ(44)と、患者に接続可能なホルモン投与ユニット(46)とを備え、該コントローラ(44)の入力部(58)が、制御変数としての測定値を供給するために前記測定装置(16)と接続された制御装置(12)と
を備え、患者と前記測定装置(16)と制御装置(12)とによって閉ループが構成され

10

当該装置が、さらに、

c) 患者の血中グルコース含有量に影響する少なくとも1つの影響変化量または外乱変化量にしたがって開放作用サイクルで前記制御装置(12)を予備的に制御し、前記制御装置(12)に補正を加える予備制御装置(14)を備え、
当該予備制御装置(14)が、前記コントローラ(44)の出力部(56)と前記ホルモン投与ユニット(46)の入力部とに接続されてなることを特徴とする装置。

【請求項 2】

前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニット(18)を有する請求項1記載の装置。

20

【請求項 3】

前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の静止状態を検出するための姿勢センサ(20)、とくに水銀スイッチまたは水準器を有する請求項1または2記載の装置。

【請求項 4】

前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の運動状態を検出するための運動センサ(22)、とくに歩数計を有する請求項1、2または3記載の装置。

【請求項 5】

前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の身体パラメータ、たとえば心拍数、体温または皮膚導電率を検出するためのセンサ(24)を有する請求項1、2、3または4記載の装置。

10

【請求項 6】

前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の栄養摂取に応じてホルモンポーラスを予備投与するためのポーラス制御素子(28)を有する請求項1、2、3、4または5記載の装置。

【請求項 7】

前記ホルモン投与ユニット(46)が、所定のホルモン投与を手動によって保証するための作動素子を有する請求項1、2、3、4、5または6記載の装置。

【請求項 8】

前記ホルモン投与ユニット(46)が、前記患者によって投与されるホルモン投与量を表示および/または与えるために形成されている請求項1、2、3、4、5、6または7記載の装置。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は患者の血中グルコースの調節に適したホルモン、とくにインスリンを適量投与するための装置および方法に関する。

【0002】

糖尿病とは血中グルコース含有量を中間代謝需要に適合したレベルに調節することがインスリンの不足によって妨げられる代謝疾患である。従来、糖尿病患者は、グルコース濃度上昇を体外インスリンの注射によって抑制してきている。投与される量は血糖自己テストの経験に基づいて決定される。脂肪組織中で微小透析プローブによって連続的または間欠的に試料を採取し、該試料を自動的に解析評価して血中グルコースの尺度としての組織グルコース含有量を得ることにより血糖測定を改善することは、すでに提案されている。

30

【0003】

DD 282 616 A5は負荷に応じて注入ポンプを制御するための装置を記載しており、該装置による糖尿病患者へのインスリン供給は血中グルコースセンサによって自動的に制御されるかまたは患者固有のインスリン投与データを基礎としてマイクロコンピュータによって半自動的に制御される。この場合、マイクロコンピュータの入力側は、限界値が超えられるときにいわゆる正負のインスリン・グルコース特性間での切替えのために、心拍数センサに連結されている。これは負荷状況中に、センサ制御に替えて、経験的関数、すなわち血漿インスリン濃度降下にかかわる時間相関的投与量減少を行なうことを意図している。

40

【0004】

ヨーロッパ特許出願A 0 824 240号公報から、負荷心拍数データからグルコース/インスリン-代謝の生理学的モデルを基礎としコンピュータを援用していわゆる個人固有の学習・トレーニングプログラムならびに再教育・継続教育にも利用可能なインスリン作用量を決定することは公知である。

【0005】

これらを出発点として、本発明の目的は、血中グルコースを左右するホルモンの投与を改善しかつ患者の状態を考慮して投与量を最適化することのできる、前述した装置および方法を提供することである。とくにこの装置と方法によって患者は適切なホルモン投与によ

50

り自己の血糖レベルを持続的に正常血糖範囲内に維持することができることとなる。

【0006】

前記課題を解決するために特許請求の請求項1および請求項26に記載した特徴の組み合わせが提案される。本発明の好適な構成と実施の形態は従属請求項から判明する。

【0007】

本発明の本質は、ホルモン投与量を微調節するための制御装置を設ける一方で調節によっては時間的なずれをもってしか検出できない影響作用をプログラム式の予備的粗制御によって少なくとも部分的に補償するという点にある。この点から本発明により以下の特徴を有するシステムが提案される。

血中グルコースと関連した測定値を検出するための測定装置、
制御アルゴリズムにしたがって測定値を処理するためのコントローラならびにホルモン投与を行なうためのホルモン投与ユニットを備えた制御装置、
制御装置(12)に作用して調節制御のむだ時間を減少させるための予備制御装置(14)。

【0008】

制御レベルは、予備的粗制御によって大幅に向上させることができる。とりわけ、外因性影響作用または体内で進行する輸送プロセスに起因する代謝状態の変化を準予見的にむだ時間なしに考慮することができるため、調節の歪みは小さな範囲に限定されて過大な血中グルコース値は演繹的に回避される。これにより血中グルコースを正常血糖範囲内に調節するための最適投与を達成することができる。

【0009】

前述したことは好ましくは予備制御装置がセンサによって検出された影響量に基づいて制御装置に予備制御作用を及ぼすことによって実現することができる。

【0010】

本発明のとくに好ましい構成によれば、糖尿病患者の身体活動の程度は、予備制御装置が患者の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニットを有することによって考慮されることとなる。好適な実施の形態は、横臥、着座、直立などの患者の種々の静止状態を検出するため、予備制御装置に姿勢センサ、とくに水銀スイッチまたは水準器を設けている。運動状態の検出には予備制御装置が運動センサ、とくに歩数計を有しているのが好適である。身体負荷を間接的に検出する点からも、予備制御装置が患者の身体パラメータたとえば心拍数、体温または皮膚導電率を検出するためのセンサを備えているのが好ましい。

【0011】

本発明のさらなる好適な構成によれば、予備制御装置は、好ましくは患者に関連したホルモン基礎投与量を連続的に投与する基礎制御素子を有している。これによって現存する基礎需要をカバーすることができ、その際、コントローラは好適な作動点に留まっている。この点に関するさらなる改善は、日内時間によって変化する患者のホルモン感度に基礎投与量を適合させるための補正ステージを有する基礎制御素子によって達成される。外因性のグルコース増加の補正も実現するためには、予備制御装置が患者の栄養摂取に応じてホルモンボーナス(Hormonboli)を予備投与するボーナス制御素子(Bolussteuerglied)を有しているのがとくに好適である。さらに予備制御装置は基礎投与量を時間に応じて定めるための、もしくはホルモンボーナスの投与時点を決定するためのタイマを有しているのが好適である。さらに基礎およびボーナス投与量において身体活動の影響を考慮し得るように、基礎制御素子および/またはボーナス制御素子は活動度測定ユニットの下流側に配置されているのが好適である。さらなる好適な構成において予備制御装置はとくに患者の栄養摂取の日内時間および食餌単位等のデータ入力を行なうための入力ユニットを有している。

【0012】

操作量を指定するために、予備制御装置は、コントローラと連結した目標値出力部を有することによって制御手段を作用することができる。この点に関するさらなる好適な可能性

10

20

30

40

50

は、予備制御装置とコントローラとが出力側で加算素子を経てホルモン投与ユニットと連結されているか、または予備制御装置が制御アルゴリズムを選択する手段またはコントローラの制御パラメータを指定する手段を有していることである。

【0013】

誤動作を防止するため、予備制御装置に場合により患者の重大な状態、たとえば異常な体温の検出に応じホルモン投与量を監視および制限する監視ステージを設けることが提案される。

【0014】

本発明のさらなる好適な構成において、測定装置は、測定値としての組織グルコース値を検出するために好ましくは微小透析技法に基づいて作動するグルコースセンサを有している。これにより、血液循環に持続的に直接アクセスする必要なしに、制御量の連続的な検出が可能である。この点で予備制御はとくに有意的であるが、それは血液と組織とのあいだのグルコース移動が一定の遅れをもって行なわれるからである。

10

【0015】

投与されるホルモンがインスリンであれば、コントローラの制御範囲は正の値に制限されている必要がある。インスリン対抗ホルモンたとえばグルカゴンの投与によって負の制御範囲を利用することも原理的に可能であろう。ただしいずれにせよ予備制御装置が制御余裕を維持しているあいだ制御装置に作用を及ぼすのが好適である。

【0016】

グルコース代謝の特殊性からして、最適なコントローラ特性または制御結果はコントローラが状態コントローラとして形成され、制御アルゴリズムが測定不能な状態量を推定するための監視器として測定値とホルモン投与値とを入力し得るプログラムルーチンを有し、コントローラが外乱処理のための比例積分制御素子を有することによって達成される。

20

【0017】

制御装置のアクチュエータ (Stellglied) として好ましくは皮下ホルモン注入用に形成された配量ポンプによりホルモン投与ユニットを形成することが提案される。安全上の理由から、ホルモン投与ユニットに所定のホルモン投与を手動によって保証するための作動素子を設けることにより、調節回路が患者の意図的な行為によって閉じられるようにするのが好適である。リスク低減への配慮から、患者自身によって投与されるホルモン投与量を単に表示および/または付与ないし計量するためにホルモン投与ユニットが形成されているようにすることも基本的に考えることができる。

30

【0018】

患者の生活を過ごし易いものとするため、本発明の好適な構成により、測定装置、制御装置および予備制御装置は、患者の身体に付される携帯式の小型器具によって形成されている。

【0019】

方法上の観点からは前記課題は

血中グルコースと関連した測定値が検出され、

測定値が制御装置に供給され、コントローラは制御アルゴリズムにしたがって測定値を処理し、ホルモン投与ユニットはホルモン投与量を出し、

40

ホルモンの精密投与のために設けられた制御装置 (12) はむだ時間を減少させるために予備制御装置 (14) によって予備制御されることによって解決される。

【0020】

以下、図式化して示した実施例を参照して本発明を詳細に説明する。添付の図面はインスリン投与を調節するための装置ないしシステムのブロック図を示したものである。

【0021】

図示した装置は糖尿病患者10の血中グルコースの自動的調節を可能とする。該装置は基本的に、インスリン投与を微調節するための1つの制御装置12、患者10の血中グルコース含有量に影響する少なくとも1つの影響ないし外乱変化量を基準として前記制御装置

50

12を予備的に粗制御するための1つの予備制御装置14、および血中グルコース含有量と関連した測定値を逐次検出するための1つの測定装置16によって構成されている。

【0022】

予備制御装置14は、影響変化量としての患者の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニット18を有している。この目的のため活動度測定ユニット18は入力側で患者の静止状態の検知に適した姿勢センサ20と連結されている。この姿勢センサ20はたとえば水銀スイッチまたは直交水準器によって形成されていてよく、これにより患者10が横臥しているか、着座しているかまたは直立しているかどうかを傾き状態に基づいて検知することができる。さらに患者10の運動状態を検出するのに適した信号を活動度測定ユニット18に供給する運動センサ22が設けられている。これには歩数計を使用することができ、これにより歩行時ないしランニング時の身体活動度を数量化することができる。さらにもう一つのセンサ24は身体活動度を少なくとも間接的に推定することができる患者の身体パラメータ、すなわちとくに心拍速度、体温ないし皮膚温および皮膚導電率の検出に利用される。

10

【0023】

予備制御装置14はさらに、患者のインスリン基礎需要をカバーするのに適した基礎レートないし基礎投与量を定めるための基礎制御素子26を有している。このため基礎制御素子26はとくに図示してはいないが、時間によって変化する末梢インスリン感度に基礎投与量を適合させるための補正ステージを有してよい。たとえば基礎投与量はランブ関数に応じ日内時間に相応して変化し得る。影響変化量としての、栄養と関係した外因性のグルコース増加を補償するため、予備制御装置14はボース制御素子28を有し、該制御素子は栄養摂取に適合されたインスリンボースないしインスリン投与量を定める。この場合、図示されていないが、インスリン投与の投与時点を決定するか、または日内時間に応じて基礎レートの時間制御を行なうためのタイマもしくは時計が設けられてよい。制御素子26、28は信号径路30、32を介して活動度測定ユニット18と連携していることから、基礎およびボース投与量を活動度と関連させて加重調整することが可能である。予備制御装置14の入力ユニット34により、センサによって検知された信号以外に補助的なデータたとえば患者の栄養摂取の日内時間および食餌単位などを処理のために入力することができる。出力側では加算素子36を経てまとめられた制御素子26、28の制御信号ないし出力データが予備制御装置14の出力38、40、42のいずれかに

20

30

【0024】

コントローラ44と投与ユニット46とを備えた制御装置12に予備制御装置14によって補正を加えるには種々の可能性が存在している。信号径路48を経てコントローラ44に、制御システムによっては影響されない、(時間に応じた)目標値カーブを定める操作量を供給することができる。データ区間50により適切な制御アルゴリズムを選択するかまたはコントローラパラメータを変化させることが可能である。投与ユニット46に直接に作用を及ぼすために、予備制御装置14の制御出力部42は、回路52と加算素子54とを介して付加的にコントローラ出力部56と連携することができる。これらの対策により調節差を狭い範囲内に限定することができる一方で制御装置は精密投与を引き受ける。さらに補完的に、投与されるインスリン投与量を監視しあるいは信憑性基準が遵守されているか否かをチェックするのが好適である。これは図示されていない監視ステージによって達成されるが、該ステージは場合によりたとえば体温などに基づき患者の重大な状態たとえば疾病をも検知する。この場合、予備制御装置14の出力量を適切に限定することにより制御・調節余裕の維持も保証されていることが必要であろう。

40

【0025】

予備制御装置14は開放作用サイクルで制御装置12に作用を及ぼす。すなわち制御された出力量(最終的にインスリン投与量)は制御影響変化量(たとえば患者の活動度)にフィードバックされない。この場合、影響力の行使は、まず制御量の変化を待つのではなく、外乱の即時訂正という意味でプログラム式ないし予備制御式に行なわれることとなる。

50

これに対して制御システムは基本的に閉ループで行なわれ、適応されるべき量が測定量へとフィードバックされる。

【0026】

予備制御装置14と制御装置12とはハードウェアとしてはアプリケーション固有の半導体集積回路または適切なプロセッサシステムによって実現されており、とくにデジタル信号プロセッサと組み合わされたマイクロコントローラによって実現されている。これにより制御レベルの高い状態制御装置が具現され、従来の出力量調節とは異なり、制御対象の状態量がフィードバックされる。直接には測定できない状態量を推定するために、制御アルゴリズムは監視器としてインスリン測定値と出力された投与値とを入力することのできるプログラムルーチンを有している。これに加えてさらに外乱たとえば外因性のグルコース増加を処理するための比例積分制御素子を使用される。こうした制御アルゴリズムを総合するために血中グルコース代謝は数学的モデルとして一次線形連立微分方程式によって記述され、その際、輸送時間ないしむだ時間効果は比例遅延制御(PT_1)素子によって考慮される。ただし前記の状態制御装置に替えて簡単なPID制御装置を使用することも基本的に可能であろう。

10

【0027】

制御量の実値または測定値を入力するために、コントローラ44の入力部58は、測定装置16と連結されている。血中グルコース含有量は持続的な静脈内アクセスが困難であるために直接には検出されず、それと関連した患者10の皮下脂肪組織の組織グルコース含有量が測定される。このため測定装置16はグルコースセンサ60を有しており、該センサは周知のごとく微小透析技法を用いて作動する。この場合、組織内に植え込まれた微小透析プローブに灌流液が流され、グルコース含有量は下流側に配置された電気化学酵素作動式電極センサによって逐次検出される。その際、測定値は準連続的または間欠的に導出することができる。

20

【0028】

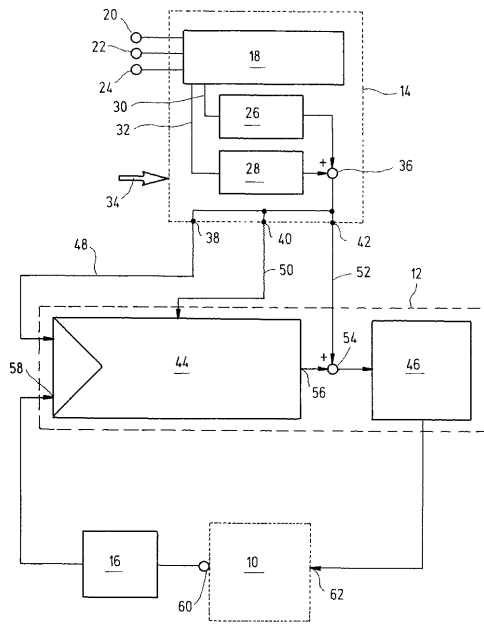
アクチュエータとして設けられている投与ユニット46は、インスリンポンプによって形成されていてよく、該ポンプにより注入カニューレ62を経てたとえば腹部における自動皮下インスリン適用が実現される。微小透析プローブならびに注入カニューレはいずれも医師の監督を要せずに患者自身によって植え込むことが可能である。血液から皮下組織への移行により制御時に生ずるむだ時間効果は、前記提案された制御戦略によって問題なく克服することができる。制御装置の全体は患者の身体に付けられる携帯式の小型器具に収容することができ、これが正常血糖代謝制御を行なう膵臓の機能を引き受ける。

30

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のインスリン投与を調節するための装置ないしシステムのブロック図である。

【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 リンネ、ヘルムート
ドイツ連邦共和国、6 8 1 9 9 マンハイム、ラインゴルトシュトラッセ 1 3 3
- (72)発明者 ゲスラー、ラルフ
ドイツ連邦共和国、8 8 2 5 5 バイエンフルト、ビルケンシュトラッセ 9
- (72)発明者 プフライダラー、ハンス - ヨルグ
ドイツ連邦共和国、8 9 0 7 5 ウルム、ランゲ レンペン 5

合議体

審判長 川本 真裕
審判官 増沢 誠一
審判官 亀丸 広司

- (56)参考文献 特表2003-522558(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 1/36 565

专利名称(译)	用于在患者中施用足够剂量的激素调节血糖的装置和方法		
公开(公告)号	JP4226823B2	公开(公告)日	2009-02-18
申请号	JP2001557619	申请日	2001-01-20
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏Akuchen GESELLSCHAFT		
当前申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏Akuchen GESELLSCHAFT		
[标]发明人	ヴィットマンウーヴェ リンネヘルムート ゲスラーラルフ プフライダラーハンスヨルグ		
发明人	ヴィットマン、ウーヴェ リンネ、ヘルムート ゲスラー、ラルフ プフライダラー、ハンス-ヨルグ		
IPC分类号	A61M1/36 A61B5/00 A61K9/22 A61M5/142 A61M5/172		
CPC分类号	A61M5/1723 A61B5/14532 A61M5/14244 A61M2230/201 A61M2230/62		
FI分类号	A61M1/36.565		
代理人(译)	秋山文雄		
优先权	10006044 2000-02-10 DE		
其他公开文献	JP2004502474A5 JP2004502474A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于施用适于调节患者 (10) , 特别是胰岛素的血糖的激素的装置和方法。为了改善激素的剂量给药, 本发明包括a) 用于检测与血糖相关的测量的测量装置 (16) , b) 用于根据控制算法处理所述测量的测量装置 (16) 控制器 (44) 和用于进行激素给药的激素给药单元 (46) c) 初级控制装置 (14) , 用于作用于所述控制装置 (12) , 以减少调节控制的停滞时间。

