

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 10 月 22 日(22.10.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/159623 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/22 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01)
G01N 27/02 (2006.01) G01N 33/86 (2006.01)
G01N 27/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057647
- (22) 国際出願日: 2015 年 3 月 16 日(16.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-085859 2014 年 4 月 17 日(17.04.2014) JP
- (71) 出願人: ソニー株式会社 (SONY CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1080075 東京都港区港南 1 丁目 7 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: ブルン マルクオレル (BRUN Marc-aurele); 〒1080075 東京都港区港南 1 丁目 7 番 1 号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 町田 賢三 (MACHIDA Kenzo); 〒1080075 東京都港区港南 1 丁目 7 番 1 号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 林 義人 (HAYASHI Yoshihito); 〒1080075 東京都港区港南 1 丁目 7 番 1 号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 梅津 友行 (UMETSU Tomoyuki); 〒1080075 東京都港区港南 1 丁目 7 番 1 号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 渡邊 薫 (WATANABE Kaoru); 〒1080074 東京都港区高輪 2 丁目 20 番 2 号 サクセス泉岳寺ビル 3 階 薫風国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: BLOOD STATE ANALYSIS DEVICE, BLOOD STATE ANALYSIS SYSTEM, BLOOD STATE ANALYSIS METHOD, AND PROGRAM

(54) 発明の名称: 血液状態解析装置、血液状態解析システム、血液状態解析方法及びプログラム

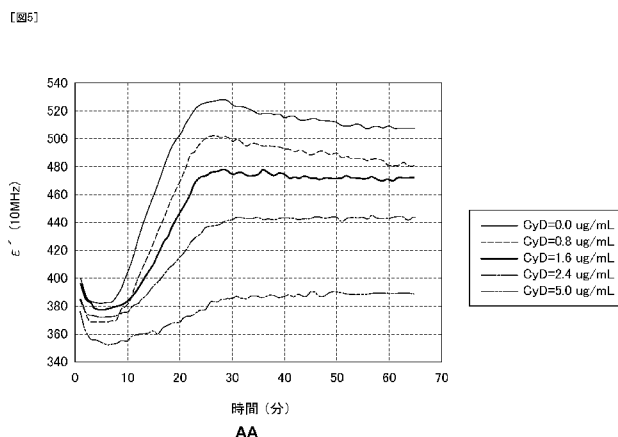


FIG. 5:
AA Time (minutes)

(57) Abstract: Provided are a blood state analysis device, blood state analysis system, blood state analysis method, and program capable of accurate blood coagulation system and fibrinolysis system evaluation on the basis of electrical characteristics. A blood state analysis device is provided with an analysis unit for evaluating, on the basis of time series data for electrical characteristics measured at a specific frequency or within a specific frequency band from two or more blood samples prepared from the same blood specimen and having different drug types or concentrations, the effect of an agent in the drug or the blood on a blood coagulation characteristic or fibrinolysis characteristic.

(57) 要約: 電気的特性から血液の凝固系や線溶系の評価を精度よく行うことができる血液状態解析装置、血液状態解析システム、血液状態解析方法及びプログラムを提供する。血液状態解析装置に、同一の血液検体から調整され、薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データに基づいて、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固特性又は線溶特性に及ぼす影響を評価する解析部を設ける。

明 細 書

発明の名称：

血液状態解析装置、血液状態解析システム、血液状態解析方法及びプログラム

技術分野

[0001] 本技術は、血液状態解析装置、血液状態解析システム、血液状態解析方法及びプログラムに関する。より詳しくは、電気的特性の経時変化から血液の凝固特性を評価する技術に関する。

背景技術

[0002] 従来、凝固系や線溶系の評価には、プロトロンビン時間（PT）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が用いられている。これらの手法は、遠心分離して得られた血漿に凝固剤を添加し、血漿が凝固し始めるまでの時間を測定するものである。一方、全血を用いた評価方法としては、血液の凝固過程における粘弾性変化を力学的に測定するトロンボエラストメリーがある（例えば、特許文献1，2参照）。

[0003] また、本発明者は、血液の誘電率から血液凝固に関する情報を取得する手法を提案している（例えば、特許文献3参照）。特許文献3に記載の血液凝固系解析装置では、クエン酸添加等により付与された血液の抗凝固剤作用が解かれた以後から所定期間における着目すべき周波数の誘電率の増加を示すパラメータから、一定の粘弾特性が表れる時期を推定し、血栓のリスクを評価している。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特表2010-513905号公報
特許文献2：特表2010-518371号公報
特許文献3：国際公開第2010/079845号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] トロンボエラストメトリーは、血漿や血小板等の血液の構成成分全てが相互に作用し合って凝固していく過程を観察し、包括的に血液凝固能を評価する手法である。このような手法は、急性期の包括的凝固検査として、TEG（登録商標）やROTEM（登録商標）として欧米企業により製品化されている。しかしながら、これらの製品は、（１）測定が自動化されておらず検査結果が測定者の手技に依存する、（２）振動の影響を受けやすい、（３）品質管理手順が煩雑でそのための試薬が高価である、（４）出力信号（トロンボエラストグラム）の解釈に熟練を要する等の問題がある。そして、これらの理由が、十分な普及を阻む第一の原因であると考えられる。

[0006] これに対して、特許文献３に記載の血液凝固系解析装置は、測定と解析の自動化や、高い測定精度等により前述したトロンボエラストメトリーの弱点を克服できるだけでなく、測定開始直後の血液の状態変化も観察することができる。そして、この血液凝固系解析装置では、トロンボエラストメトリーでは評価できなかった凝固初期の反応や血液の状態を表す他の因子を評価することが可能である。このため、現在、誘電率等の電気的特性を利用して血液の凝固系や線溶系を評価することが可能な臨床検査用装置の開発が求められている。

[0007] そこで、本開示は、電気的特性から血液の凝固系や線溶系の評価を精度よく行うことができる血液状態解析装置、血液状態解析システム、血液状態解析方法及びプログラムを提供することを主目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本開示に係る血液状態解析装置は、一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる２以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を少なくとも備える。

この血液状態解析装置では、前記薬剤として、前記血液の凝固系若しくは

線溶系に対する活性剤又は抑制剤を用いることができる。

前記解析部は、各血液試料の電気的特性の経時変化データから、凝固時間、クロット形成時間、クロットの最大堅固、最大溶解、凝固振幅、凝固率、凝固時間から一定時間経過後のクロット堅固、最大堅固から一定時間経過後のクロット堅固及び最大堅固後のクロット線速度からなる群から選択される少なくとも1種の値を算出し、算出された値に基づいて評価を行うことができる。

その場合、前記解析部は、前記算出された値を、前記血液試料のヘマトクリット値により補正してもよい。

また、前記解析部は、前記血液の凝固系について、血小板因子による影響若しくはフィブリノゲンによる影響又はその両方を評価することもできる。

その場合、前記薬剤には、血小板機能抑制剤、フィブリノゲン機能抑制剤又はフィブリン重合抑制剤を用いることができる。

そして、前記解析部は、例えば、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データの差、又は、前記経時変化データから算出した値の差に基づいて、前記薬剤の影響を評価することができる。

また、前記解析部は、例えば、前記血液試料に含まれる対象因子による影響をなくすための最低限の薬剤投与量を推定することもできる。

一方、前記解析部は、前記血液の線溶系について、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価することもできる。

その場合、前記薬剤は、プラスミノゲン若しくはプラスミンの活性剤又は阻害剤を用いることができる。

そして、前記解析部は、例えば、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データを比較することにより、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価することができる。

更に、本開示の血液状態解析装置は、前記薬剤にヘパリンを使用し、前記

解析部で前記ヘパリンによる血液凝固抑制効果を評価してもよい。

[0009] 本開示に係る血液状態解析システムは、一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定部を備える電気的特性測定装置と、前記電気的特性測定装置で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を備える血液状態解析装置と、を有する。

本開示の血液状態解析システムは、更に、前記電気的特性測定装置での測定データ及び／又は前記血液状態解析装置での解析結果を記憶する情報記憶部を備えるサーバを有し、前記サーバは、ネットワークを介して、前記電気的特性測定装置及び／又は前記血液状態解析装置と接続されていてもよい。

[0010] 本開示に係る血液状態解析方法は、一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定工程と、前記測定工程で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析工程と、を有する。

[0011] 本開示に係るプログラムは、一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析機能をコンピュータに実現させるためのものである。

発明の効果

[0012] 本開示によれば、電気的特性の経時変化データから、血液の凝固系又は線溶系の評価を精度よく行うことができる。なお、ここに記載された効果は必ずしも限定されるものではなく、本開示中に記載されたいずれかの効果であってもよい。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本開示の第1の実施形態の血液状態解析システムの概略構成を示す図である。

[図2]血液凝固に伴う複素誘電率の経時変化を示す図面代用グラフであり、Aは実数部 (ϵ') を示し、Bは虚数部 (ϵ'') を示す。

[図3]血液の凝固強さについて、粘弾性測定により求めた値と、誘電率から求めた値を比較した図面代用グラフである。

[図4]図1に示す血液状態解析装置の動作例を示すフローチャート図である。

[図5]C y D濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') の経時変化を示す図面代用グラフである。

[図6]図5に示す10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') において、C y D濃度が0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血液試料の値と、その他の血液試料の値との差を示す図面代用グラフである。

[図7]複素誘電率の実数部 (ϵ') から求めた凝固振幅と、C y D濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図8]複素誘電率の実数部 (ϵ') から求めた凝固率と、C y D濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図9]線溶系促進剤 (t P A) 及び線溶系阻害剤 (アプロティニン) 濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') の経時変化を示す図面代用グラフである。

[図10]図9に示す10MHzにおける ϵ' の値から算出した評価パラメータの値を示す図面代用グラフである。

[図11]ヘパリン濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') の経時変化を示す図面代用グラフである。

[図12]図11に示す10MHzにおける ϵ' の値から求めた凝固時間と、ヘパリン濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図13]ヘパリン濃度が異なる血液試料の凝固曲線を示す図面代用グラフである。

[図14]ヘパリン濃度と凝固時間差との関係を示す図面代用グラフである。

[図15] Aはフィブリノゲン阻害剤（P e f a b l o c）濃度と凝固振幅との関係を示す図であり、Bは凝固時間との関係を示す図面代用グラフである。

[図16] 図1に示す血液状態解析装置の他の動作例を示すフローチャート図である。

[図17] P L T及びH C Tが異なる血液試料の1 M H zにおける複素誘電率の実数部（ ϵ' ）の経時変化を示す図面代用グラフである。

[図18] P L T及びH C Tが異なる血液試料の1 0 M H zにおける複素誘電率の実数部（ ϵ' ）の経時変化を示す図面代用グラフである。

[図19] 図18に示す血液試料にC y Dを過剰に添加したときの凝固曲線である。

[図20] 図18に示す値と図19に示す値の差を示す図面代用グラフである。

[図21] 複素誘電率の実数部（ ϵ' ）から推定した凝固率と、血小板濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図22] 複素誘電率の実数部（ ϵ' ）から推定した凝固振幅と、血小板濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図23] 複素誘電率の実数部（ ϵ' ）から推定しH C Tで補正した凝固振幅と、血小板の実効濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図24] P e f a b l o c濃度が異なる複数の検体について、C y D濃度と凝固振幅との関係を調べた結果を示す図面代用グラフである。

[図25] C y D濃度が異なる複数の検体について、P e f a b l o c濃度と凝固振幅との関係を調べた結果を示す図面代用グラフである。

[図26] 血液凝固に伴う複素誘電率の実数部の経時変化の例を示す図面代用グラフである。

[図27] P e f a b l o cを添加していない血液試料の測定結果を示す図面代用グラフである。

[図28] C y Dにより血小板の機能が完全に抑制されている血液試料の振幅C Fとフィブリノゲンの実効濃度F I Bとの関係を示す図面代用グラフである。

[図29]振幅 $CF - a \times$ フィブリノゲンの実効濃度 FIB と、血小板の実効濃度 PLT との関係を示す図面代用グラフである。

[図30]振幅 $CF - a \times$ フィブリノゲンの実効濃度 FIB と、血小板の実効濃度 PLT との関係を示す図面代用グラフである。

[図31] CyD 濃度を横軸、各 CyD 濃度における振幅 $(CF - CyDX)$ から CyD により血小板の機能が完全に抑制されている血液試料の振幅 $(CF - CyDY)$ を引いた値を縦軸として作成した図面代用グラフである。

[図32] $Pe fab loc$ それぞれの濃度の傾きと、フィブリノゲン測定装置（商品名「 $DRIHemato$ 」（登録商標）、 $A \& T$ 社製）で測定したフィブリノゲンの実効濃度との関係を示す図面代用グラフである。

[図33]フィブリノゲン測定装置（商品名「 $DRIHemato$ 」（登録商標）、 $A \& T$ 社製）で測定したフィブリノゲンの実効濃度を用いた場合の、モデルの確認（1）で用いた結果とは異なる測定結果から前記数式9を用いて算出した振幅 CF と、実際の測定振幅 CF との相関を示す図面代用グラフである。

[図34]図28から算出したフィブリノゲンの実効濃度を用いた場合の、モデルの確認（1）で用いた結果とは異なる測定結果から前記数式9を用いて算出した振幅 CF と、実際の測定振幅 CF との相関を示す図面代用グラフである。

[図35]複素誘電率の初期値とヘマトクリット値の関係を示す図面代用グラフである。

[図36]多項目自動血球計数装置で測定したヘマトクリット値を使用して補正した場合の図33に対応する比較データを示す図面代用グラフである。

[図37]多項目自動血球計数装置で測定したヘマトクリット値を使用して補正した場合の図34に対応する比較データを示す図面代用グラフである。

[図38]複素誘電率の初期値から算出したヘマトクリット値を使用して補正した場合の図33に対応する比較データを示す図面代用グラフである。

[図39]複素誘電率の初期値から算出したヘマトクリット値を使用して補正し

た場合の図 3 4 に対応する比較データを示す図面代用グラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本開示を実施するための形態について、添付の図面を参照して詳細に説明する。なお、本開示は、以下に示す各実施形態に限定されるものではない。また、説明は、以下の順序で行う。

1. 第 1 の実施の形態

(電気的特性から血液の凝固系・線溶系を評価する血液状態解析システムの例)

2. 第 1 の実施の形態の変形例

(HCTにより補正を行う血液状態解析システムの例)

[0015] (1. 第 1 の実施の形態)

先ず、本開示の第 1 の実施形態に係る血液状態解析システムについて説明する。図 1 は本実施形態の血液状態解析システムの概略構成を示す図である。図 1 に示すように、本実施形態の血液状態解析システム 1 は、電気的特性測定装置 10 と血液状態解析装置 11 が設けられている。また、本実施形態の血液状態評価システムには、必要に応じて、サーバ 12 や表示装置 13 等が接続されていてもよい。

[0016] [電気的特性測定装置 10]

電気的特性測定装置 10 は、評価対象の血液試料が充填されるサンプル容器に設けられた電極対間に電圧を印加して、特定の周波数又は周波数帯域で、血液試料の電気的特性を経時的に測定する測定部を備えている。電気的特性測定装置 10 で測定される電気的特性は、例えばインピーダンス、コンダクタンス、アドミッタンス、キャパシタンス、誘電率、導電率、位相角及びこれらを電気量変換することにより得られる量が挙げられる。なお、本実施形態の血液状態解析システム 1 は、これらの電気的特性のうち 1 種で評価可能であるが、2 種以上の電気的特性を利用することもできる。

[0017] 電気的特性測定装置 10 の構成は、特に限定されるものではなく、測定する電気的特性に応じて、適宜設定することができる。例えば、電極対間に交

流電圧を印加し、血液のインピーダンスや複素誘電率を測定する場合は、インピーダンスアナライザーやネットワークアナライザーを使用することもできる。なお、電気的特性測定装置 10 は、後述する血液状態解析装置 11 において利用する周波数又は周波数帯域についてのみ測定を行ってもよいが、周波数を変えて広帯域で電気的特性を測定し、得られたスペクトルから評価に利用する周波数又は周波数帯域を抽出することもできる。

[0018] [血液状態解析装置 11]

血液状態解析装置 11 は、直接又はネットワーク 14 を介して電気的特性測定装置 10 に接続されており、薬剤又は血液中の因子が血液の凝固特性又は線溶特性に及ぼす影響を評価する解析部を備えている。この血液状態解析装置 11 には、電気的特性測定装置 10 で測定された電気的特性の経時変化データが入力され、解析部は電気的特性の経時変化データを利用して評価を行う。

[0019] [サーバ 12]

サーバ 12 は、例えば、ネットワーク 14 を介して電気的特性測定装置 10、血液状態解析装置 11 及び表示装置 13 等と接続されており、情報記憶部等が設けられている。そして、サーバ 12 は、電気的特性測定装置 10 や血液状態解析装置 11 からアップロードされた各種データを管理し、要求に応じて表示装置 13 や血液状態解析装置 11 に出力する。

[0020] [表示装置 13]

表示装置 13 は、電気的特性測定装置 10 で測定された血液試料の電気的特性データや血液状態解析装置 11 での評価結果等を表示する。なお、表示装置 13 には、ユーザが表示するデータを選択し入力するための情報入力部が設けられていてもよい。この場合、ユーザにより入力された情報は、ネットワーク 14 を介してサーバ 12 や血液状態解析装置 11 に送信される。

[0021] [動作]

次に、本実施形態の血液状態解析システムの動作、即ち、血液状態解析システムを用いて、血液試料の凝固系や線溶系を評価する方法について説明す

る。図2は血液凝固に伴う複素誘電率の経時変化を示す図であり、Aは実数部 (ϵ') を示し、Bは虚数部 (ϵ'') を示す。また、図3は血液の凝固強さ (clot strength) について、粘弾性測定により求めた値と、誘電率から推定した値を比較した図である。

[0022] 例えば、図2 A及び図2 Bに示すように、血液の複素誘電率の経時変化データからは、凝固開始時間aや凝固終了時間bを推定することができる。また、複素誘電率の実数部と虚数部の振幅差は凝固振幅に相当し、凝固開始時間aと凝固終了時間bとを結ぶ線の傾きは、凝固率に相当する。そして、図3に示すように、複素誘電率から推定した血液の凝固強さ (clot strength) の値は、トロンボエラストメトリー等の粘弾性測定により求めた凝固強さの値とは、相関関係がある。

[0023] そこで、本実施形態の血液状態解析システムでは、同一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、薬剤又は血液中の因子が血液の凝固系や線溶系に及ぼす影響を評価する。その際、評価には、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用する。図4は図1に示す血液状態解析システム1の動作例を示すフローチャート図である。

[0024] 具体的には、図4に示すように、先ず、電気的特性測定装置10により、薬剤濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する（測定工程S1）。その後、電気的特性測定装置10で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、血液状態解析装置11において、薬剤又は血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する（解析工程S2）。

[0025] （測定工程S1）

測定工程S1では、同一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する。その際、電気的特性の測定条件は、特に限定されるものではなく、評価対象の血液を変質させない範囲で、電気的特性の種類

等に応じて適宜設定することができる。

[0026] また、測定は、後述する解析工程において利用する周波数又は周波数帯域についてのみ行ってもよいが、利用する周波数及び周波数帯域の全てを含むような広帯域で電気的特性を測定することもできる。その場合、血液状態解析装置 11 において、得られたスペクトルから、評価に利用する周波数又は周波数帯域を抽出すればよい。具体的には、測定を行う周波数帯域としては、蛋白質の影響が比較的少ない 100 Hz ~ 100 MHz の範囲が好ましく、1 kHz ~ 10 MHz の範囲がより好ましい。

[0027] 一方、血液試料に添加される薬剤としては、血液の凝固系若しくは線溶系に対する活性剤又は抑制剤を用いることができる。具体的には、サイトカリン D（以下、CyDと略す。）等の血小板機能抑制剤、H-Gly-Pro-Arg-Pro-OH×AcOH（PefablocFG）等のフィブリノゲン機能抑制剤、フィブリン重合抑制剤、プラスミノゲン活性剤、アプロチニンやトラネキサム酸等のプラスミン抑制剤、ヘパリン等の凝固抑制剤等が挙げられる。

[0028] （解析工程 S2）

解析工程 S2 では、電気的特性測定装置 10 で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、血液状態解析装置 11 において、薬剤又は血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する。例えば、各血液試料の電気的特性の経時変化データから、従来、血液の凝固系や線溶系の評価で用いられているパラメータを算出する。ここで、血液の凝固系や線溶系の評価用パラメータとしては、例えば、凝固時間（ClottingTime）、クロット形成時間（ClotFormationTime）、クロットの最大堅固（MaximumClotfirmness）、最大溶解（MaximumLysis）、凝固振幅（Coagulationamplitude）、凝固率（Coagulationrate）、凝固時間から一定時間経過後のクロット堅固、最大堅固から一定時間経過後のクロット堅固、最大堅固後のクロット線速度等が挙げられる。

[0029] また、例えば、凝固系の評価を行う場合、評価対象の凝固因子としては、血小板因子やフィブリノゲン等が挙げられる。その場合、血液試料に添加す

る薬剤としては、血小板機能抑制剤、フィブリノゲン機能抑制剤又はフィブリン重合抑制剤等を使用することができる。そして、これらの影響についての評価は、例えば、薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データから求めた凝固振幅又は凝固率の差に基づいて行うことができる。

[0030] 図5はC y D濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') の経時変化を示す図である。また、図6は図5に示す10MHzにおける複素誘電率の実数部 (ϵ') において、C y D濃度が0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血液試料の値と、その他の血液試料の値との差を示す図である。図5に示すように、10MHzにおける ϵ' の値及びその経時変化特性は、C y D濃度に応じて変化することがわかる。また、図6に示すように、C y D濃度が高くなる程、その影響が大きくなることが分かる。

[0031] 図7は複素誘電率の実数部 (ϵ') から求めた凝固振幅と、C y D濃度との関係を示す図である。図8は複素誘電率の実数部 (ϵ') から求めた凝固速度 ($= (\text{振幅B} - \text{振幅A}) / (\text{時間B} - \text{時間A})$) と、C y D濃度との関係を示す図である。図7及び図8に示すように、複素誘電率の実数部 (ϵ') から求めた凝固振幅や凝固速度の値と、血液試料のC y D濃度とは、相関関係があることがわかる。

[0032] そして、この評価結果から、血液に含まれる対象因子の影響を完全になくすための最低限の薬剤投与量を推定することが可能となる。例えば、C y Dの場合はある濃度以上になると凝固率は変化しなくなるため、図8に破線で示すC y Dを過剰に含有する血液試料の凝固率と一致する3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が、血小板因子の作用を完全に抑制するための最低限の薬剤投与量と推定される。また、図8に示す血液試料の場合、血小板数は1 μl あたり136500個であるため、血小板因子を阻害するためのC y D量は血小板1個あたり25 ngとなる。

[0033] また、例えば、線溶系の評価を行う場合は、評価対象の凝固因子としては、プラスミノゲンやプラスミン等が挙げられる。その場合、血液試料に添加

する薬剤としては、プラスミノゲン若しくはプラスミンの活性剤又は阻害剤を使用することができる。図9は線溶系促進剤（t P A）及び線溶系阻害剤（アプロティニン）濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部（ ϵ' ）の経時変化を示す図である。

[0034] 図9は、血液に線溶系促進剤であるt P Aを添加して人工的に作製した線溶系の血液試料を用いて測定した値であり、t P A=8、アプロティニン=0の血液試料は線溶系促進の患者の血液と同様の特徴を示す。図9に示すように、10MHzにおける ϵ' の値及びその経時変化特性は、アプロティニン濃度に応じて変化することがわかる。なお、図9には、薬剤を添加していない対照血液試料（t P A=0、アプロティニン=0）の測定結果も併せて示す。

[0035] 線溶系の血液についての評価は、例えば、図2に示すBの時間から30分後の振幅を、Bの時間の振幅で除した値（L130：線溶に伴う最大堅固から一定時間経過後のクロット堅固源）を、評価パラメータとして用いることができる。図10は図9に示す10MHzにおける ϵ' の値から算出した評価パラメータの値を示す図である。図10に示すように、血液に線溶系阻害剤であるアプロティニンを添加することにより、評価パラメータであるL130の値は、薬剤を添加していない対照血液試料の値にまで戻ることがわかる。

[0036] なお、線溶系の評価は、前述した方法に限定されるものではなく、例えば100kHzなどのように10MHz以外の周波数でも可能であり、また、評価も線溶系関連のパラメータを用いることができ、L130以外の値を使用してもよい。

[0037] 本実施形態の血液状態解析方法は、前述した評価項目及び評価方法に限定されるものではなく、例えば薬剤にヘパリンを使用し、ヘパリンによる血液凝固抑制効果を評価することもできる。図11はヘパリン濃度が異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部（ ϵ' ）の経時変化を示す図であり、図12は図11に示す10MHzにおける ϵ' の値から求めた凝固

時間と、ヘパリン濃度との関係を示す図である。また、図 13 はヘパリン濃度が異なる血液試料の凝固曲線を示す図であり、図 14 はヘパリン濃度と凝固時間差との関係を示す図である。

[0038] 図 11 に示すように、10MHz における ϵ' の値及びその経時変化特性は、ヘパリン濃度に応じて変化することがわかる。また、図 12 に示すように、ヘパリン濃度の増加に伴い凝固時間が長くなり、ヘパリン濃度が高い程その影響は大きいことがわかる。そこで、ヘパリンの影響については、例えば図 13 に示す凝固時間により評価することができる。具体的には、図 14 に示すように、ヘパリンを添加した血液試料と添加していない血液試料とで凝固時間の差を求めることにより、血液試料中のヘパリン量を推定することができる。

[0039] 更に、薬剤に P e f a b l o c などのフィブリノゲン阻害剤を用いることにより、フィブリノゲンの影響についても評価することが可能である。図 15 A はフィブリノゲン阻害剤 (P e f a b l o c) 濃度と凝固振幅との関係を示す図であり、図 15 B は凝固時間との関係を示す図である。図 15 A 及び図 15 B に示すように、血液試料のフィブリノゲン阻害剤 (P e f a b l o c) 濃度が増加すると、凝固振幅や凝固時間が変化するため、この特性を利用することで、フィブリノゲンの影響の評価やフィブリノゲンの量を推定が可能となる。

[0040] 解析工程 S2 は、前述した各機能を実現するためのコンピュータプログラムを作成し、パーソナルコンピュータ等を実装することが可能である。このようなコンピュータプログラムは、例えば、磁気ディスク、光ディスク、光磁気ディスク、フラッシュメモリ等の記録媒体に格納されていてもよく、また、ネットワークを介して配信することもできる。

[0041] 本実施形態の血液状態解析システムでは、評価に、電気的特性の経時変化データを用いているため、従来の評価方法では観測することができなかった特定の因子の影響を評価することが可能である。これにより、従来よりも信頼性の高い評価結果を得ることができる。また、本実施形態の血液状態解析

システムは、簡便な方法で、かつ短時間の測定で、血液の凝固系又は線溶系の評価を精度よく行うことができる。

[0042] なお、本実施形態の血液状態解析システムでは、測定装置と解析装置をそれぞれ個別に設けているが、これらは一体となってもよい。また、解析装置は、予め測定しておいたデータに基づいて評価を行うこともできる。

[0043] (2. 第1の実施の形態の変形例)

本開示の血液状態解析システムでは、電気的特性の経時変化データから推定されたパラメータをそのまま評価に用いることもできるが、これらの推定値を、血液のヘマトクリット値(HCT)を用いてデータを補正してもよい。図16は本変形例の血液状態解析装置の他の動作例を示すフローチャート図である。具体的には、図16に示すように、本変形例の血液状態解析システムでは、解析工程S2において、データ補正を行う。

[0044] 図17はPLT及びHCTが異なる血液試料の1MHzにおける複素誘電率の実数部(ϵ')の経時変化を示す図である。図18はPLT及びHCTが異なる血液試料の10MHzにおける複素誘電率の実数部(ϵ')の経時変化を示す図である。図19は図18に示す血液試料にCyDを過剰に添加したときの凝固曲線であり、この図から血小板の影響が完全に無くなった状態での凝固過程を観察することができる。図20は図18に示す値と図19に示す値の差を示す図であり、この図から血小板の影響と、フィブリノゲンと血小板の相互作用が凝固に及ぼす影響を観察することができる。

[0045] 図17及び図18に示すように、10MHzにおける ϵ' の値及びその経時変化特性は、HCTに応じて変化する。そして、図17～図20に示す結果から、HCTが同等の血液試料では、血小板数と凝固振幅又は凝固率には、相関関係があることがわかる。ただし、HCTが変化すると、血小板数が同等であっても、凝固振幅が大きくなる。また、HCTが小さく、血小板数が多い場合は、凝固振幅はほとんど変化がない。このことから、HCTによる補正は、有効であると考えられる。

[0046] 図21は複素誘電率の実数部(ϵ')から推定した凝固率と、血小板濃度

との関係を示す図である。図 2 2 は複素誘電率の実数部 (ϵ') から推定した凝固振幅と、血小板濃度との関係を示す図である。図 2 1 及び図 2 2 に丸 (○) で示すデータは、図 1 7 のデータから抽出した C y D 添加なしのデータであり、×で示すデータは、図 1 8 のデータから抽出した C y D 過剰添加のデータである。そして、図 2 1 及び図 2 2 に四角 (□) で示すデータは、これらの差分、即ち、血小板の影響と、フィブリノゲンと血小板の相互作用が凝固に及ぼす影響を示す。

[0047] なお、本技術において、「実効濃度」とは、所定の反応に対して実際に機能している分子や細胞等の濃度をいう。例えば、単に、血小板の濃度とは、一定の血液検体に含まれる血小板の数であるが、血液凝固反応における血小板の実効濃度とは、血液凝固反応において実際に機能する血小板の数である。即ち、血小板の機能を抑制する薬剤等を添加した場合には、血小板の実効濃度は減少する。

[0048] 図 2 1 及び図 2 2 に示すように、丸で示すデータと、四角で示すデータは、血小板数に依存する。なお、図 2 1 及び図 2 2 において破線で囲んだデータは、図 1 7 ~ 図 1 9 に示す血小板数が少ない血液試料と、血小板数が多い血液試料に相当する。これらの血液試料は、他の血液試料と H C T が異なっており、その結果、凝固率や振幅でも血小板数との相関関係がずれている。このため、これらの血液試料のデータについては補正が必要となる。

[0049] 図 2 3 は図 2 1 に示す値を H C T で補正 (H C T の 4 乗で正規化) したものである。図 2 3 に示すように、図 2 1 のデータを H C T で補正した結果、血小板数との関係が直線になっている。また、一の検体から、C y D ありとなしの凝固差分をとる場合、その 2 つの凝固曲線の誘電測定により、H C T と血小板数を推定することができる。

[0050] このように、H C T による補正を行うことで、解析装置による評価結果の精度を更に向上させることができる。なお、本変形例における上記以外の構成及び効果は、前述した第 1 の実施形態と同様である。

[0051] また、本開示は、以下のような構成をとることもできる。

(1)

一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を少なくとも備える血液状態解析装置。

(2)

前記薬剤は、前記血液の凝固系若しくは線溶系に対する活性剤又は抑制剤である(1)に記載の血液状態解析装置。

(3)

前記解析部は、各血液試料の電気的特性の経時変化データから、凝固時間、クロット形成時間、クロットの最大堅固、最大溶解、凝固振幅、凝固率、凝固時間から一定時間経過後のクロット堅固、最大堅固から一定時間経過後のクロット堅固及び最大堅固後のクロット線速度からなる群から選択される少なくとも1種の値を算出し、算出された値に基づいて評価を行う(1)又は(2)に記載の血液状態解析装置。

(4)

前記解析部は、前記算出された値を、前記血液試料のヘマトクリット値により補正する(3)に記載の血液状態解析装置。

(5)

前記解析部は、前記血液の凝固系について、血小板因子による影響若しくはフィブリノゲンによる影響又はその両方を評価する(1)～(4)のいずれかに記載の血液状態解析装置。

(6)

前記薬剤は、血小板機能抑制剤、フィブリノゲン機能抑制剤又はフィブリン重合抑制剤である(5)に記載の血液状態解析装置。

(7)

前記解析部は、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤

を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データの差、又は、前記経時変化データから算出した値の差に基づいて、前記薬剤の影響を評価する（５）又は（６）に記載の血液状態解析装置。

（８）

前記解析部は、前記血液試料に含まれる対象因子の影響をなくするための最低限の薬剤投与量を推定する（５）～（７）のいずれかに記載の血液状態解析装置。

（９）

前記解析部は、前記血液の線溶系について、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価する（１）～（４）のいずれかに記載の血液状態解析装置。

（１０）

前記薬剤は、プラスミノゲン若しくはプラスミンの活性剤又は阻害剤である（９）に記載の血液状態解析装置。

（１１）

前記解析部は、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データを比較することにより、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価する（９）又は（１０）に記載の血液状態解析装置。

（１２）

前記薬剤はヘパリンであり、前記解析部は前記ヘパリンによる血液凝固抑制効果を評価する（１）～（４）のいずれかに記載の血液状態解析装置。

（１３）

一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる２以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定部を備える電気的特性測定装置と、前記電気的特性測定装置で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を備える

血液状態解析装置と、を有する血液状態解析システム。

(14)

更に、前記電気的特性測定装置での測定データ及び／又は前記血液状態解析装置での解析結果を記憶する情報記憶部を備えるサーバを有し、前記サーバは、ネットワークを介して、前記電気的特性測定装置及び／又は前記血液状態解析装置と接続されている(13)に記載の血液状態解析システム。

(15)

一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定工程と、前記測定工程で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析工程と、を有する血液状態解析方法。

(16)

一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析機能を、コンピュータに実現させるためのプログラム。

[0052] なお、本明細書に記載された効果はあくまでも例示であって限定されるものではなく、また他の効果があってもよい。

実施例 1

[0053] 以下、本開示の効果について具体的に説明する。本実施例では、健常者から採取した血液サンプルに、CyD又はPefablocの濃度を変えて添加し、その凝固過程における複素誘電率の変化を測定した。各血液サンプルのCyD濃度及びPefabloc濃度などを下記表1に示す。また、図24はPefabloc濃度が異なる複数の検体について、CyD濃度と凝固振幅との関係を調べた結果であり、図25はCyD濃度が異なる複数の検体について、Pefabloc濃度と凝固振幅との関係を調べた結果である。

[0054] [表1]

No.	Blood (μ l)	CyD (μ l)	PFG (μ l)	PBS (μ l)	CyD (μ g/ml)	PFG (μ g/ml)
1	540.00	0.00	0.00	48.00	0.00	0.00
2	540.00	6.00	0.00	42.00	0.86	0.00
3	540.00	18.00	0.00	30.00	2.57	0.00
4	540.00	36.00	0.00	12.00	5.14	0.00
5	540.00	0.00	3.00	45.00	0.00	510.20
6	540.00	6.00	3.00	39.00	0.86	510.20
7	540.00	18.00	3.00	27.00	2.57	510.20
8	540.00	36.00	3.00	9.00	5.14	510.20
9	540.00	0.00	6.00	42.00	0.00	1020.41
10	540.00	6.00	6.00	36.00	0.86	1020.41
11	540.00	18.00	6.00	24.00	2.57	1020.41
12	540.00	36.00	6.00	6.00	5.14	1020.41
13	540.00	0.00	12.00	36.00	0.00	2040.82
14	540.00	6.00	12.00	30.00	0.86	2040.82
15	540.00	18.00	12.00	18.00	2.57	2040.82
16	540.00	36.00	12.00	0.00	5.14	2040.82

[0055] 下記数式 1 に示すようにクロット堅固 C F は、血小板の実効濃度 P L T と、フィブリノゲンの実効濃度 F I B に依存している。なお、下記数式 1 における a、b、c は、測定により求められるパラメータである。

[0056] [数1]

$$CF = a \times PLT + b \times FIB + c \times (PLT \times FIB)$$

[0057] ここで、図 2 4 に示す P e f a b l o c 濃度が 0 % のサンプルのデータに、図 8 に示す解析方法を適用すると、血小板の寄与がなくなる C y D 濃度は、 $3.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($180 \mu\text{l}$ の血液に $8 \mu\text{l}$ の C y D を添加) と推定できる。これにより、血小板の実効濃度 ($142000/\mu\text{l}$) を求めることができ、同様に、図 2 5 に示す C y D 濃度 0 % のサンプルのデータを用いると、フィブリノゲン量を求めることができる。

[0058] 血小板の寄与がない場合、凝固振幅は 105 程度であることから、上記数式 1 から下記数式 2 が導出される。

[0059] [数2]

$$105 = b \times \text{FIB}$$

[0060] また、C y D濃度が0で、フィブリノゲン量が過剰の場合は、上記数式1から下記数式3が導出される。

[0061] [数3]

$$105 = a \times \text{PLT}$$

[0062] なお、フィブリノゲンもC y Dも添加していない場合は、振幅が128であるため、上記数式1は下記数式4で表され、下記数式4から下記数式5が導出される。

[0063] [数4]

$$128 = 105 + 105 + c \times \{(105/a) \times (105/b)\}$$

[0064] [数5]

$$c = (128 - 210) / (105 \times 105) \times a \times b$$

[0065] そして、血小板の実効濃度P L Tは、C y Dの濃度依存性のデータから推定できる。また、フィブリノゲンの実効濃度F I Bは、P F Gの濃度依存性のデータから推定できる。一方、C y Dの過剰添加のデータがあり、パラメータbを予め知っていれば、上記数式2からフィブリノゲンの実効濃度F I Bを推定することができる。また、P e f a b l o cの過剰添加のデータがあり、パラメータaを予め知っていれば、上記数式3から血小板の実効濃度P L Tを推定することができる。

[0066] 更に、C y D濃度依存性と過剰添加のデータに加えて、P e f a b l o cの濃度依存性と過剰添加のデータ及びどちらも添加なしのデータを持っていれば、上記数式5からa、b、cを推定することができる。

[0067] 本実施例では、血小板の実効濃度P L Tが $3.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ (e q u i v

a l e n t C y D)、フィブリノゲンの実効濃度 F I B が $1000 \mu\text{g}/\text{ml}$ (e q u i v a l e n t P F G) なので、a が $30.88 \text{ ml}/\text{MG}$ (e q C y D)、b が $0.105 \text{ ml}/\text{MG}$ (e q P F G)、c が $-0.024 \text{ ml}/\text{MG}$ (e q C y D) となる。

[0068] また、上記表 1 に示す N o. 6 のサンプルでは、上記数式 1 は、C y D 添加なしの場合は下記数式 6 で表され、C y D 過剰添加の場合は下記数式 7 で表される。

[0069] [数6]

$$109.6 = 30.88 \times \text{PLT} + 0.105 \times \text{FIB} - 0.024 \times \text{PLT} \times \text{FIB}$$

[0070] [数7]

$$101.2 = 0.105 \times \text{FIB}$$

[0071] 上記数式 6 及び数式 7 から、フィブリノゲンの実効濃度 F I B は約 $9640 \mu\text{g}/\text{ml}$ (e q u i v a l e n t P F G)、血小板の実効濃度 P L T は約 $1.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ (e q u i v a l e n t C y D) と算出される。

実施例 2

[0072] 実施例 2 では、電気的特性を用いた血液凝固測定において、血液試料中の血小板の実効濃度とフィブリノゲンの実効濃度とが、どのように振幅に影響しているかを確認した。

[0073] [振幅の規定]

図 26 は、血液凝固に伴う複素誘電率の実数部の経時変化の例を示す図である。ある時間の測定値を A、測定値の最小値を B としたとき、A を B で割ったもの (M i n 規格) から 1 を引いたもの (M i n 測定値を 0 としたとき) を、100 倍したもの (値が小さくなるために補正) を、振幅 C F と規定した (下記数式 8)。

[0074]

[数8]

$$CF = (A/B - 1) \times 100$$

[0075] [血小板とフィブリノゲンの実効濃度との振幅への寄与モデルの仮定]

血液試料中にフィブリノゲンが存在しない場合又は血液試料中のフィブリノゲンが機能しない場合には振幅CFは出ないこと、血液試料中に血小板が存在しない場合又は血液試料中の血小板が機能しない場合には振幅CFはフィブリノゲンの実効濃度FIBのみに依存することから、下記数式9のモデルを仮定した。なお、a及びbは定数、PLTは血小板の実効濃度、FIBはフィブリノゲンの実効濃度である。

[0076] [数9]

$$CF = a \times FIB + b \times (FIB \times PLT)$$

[0077] [検定時間の規定]

Pe fab locを添加した血液試料では、Pe fab locがフィブリノゲンに継続的に効いている可能性があることから、Pe fab loc無添加の血液試料から検討時間の規定を行った。具体的には、Pe fab locを添加していない血液試料の測定結果から、ほとんどのデータで凝固時間が決定される10分を検討時間として規定した(図27)。

[0078] [モデルの確認(1)]

CyDにより血小板の機能が抑制されている場合、振幅CFは、フィブリノゲンの実効濃度FIBに依存的に変化するため、CyDにより血小板の機能が抑制されている血液試料の振幅CFとフィブリノゲンの実効濃度FIBとの関係について確認を行った。CyDにより血小板の機能が完全に抑制されている血液試料の振幅CFとフィブリノゲンの実効濃度FIBとの関係を図28に示す。

[0079] 図28に示す通り、血小板の機能が完全に抑制されている血液試料の振幅CFとフィブリノゲンの実効濃度FIBとは、下記の数式10が成り立つこ

とが確認できた。また、図 28 より、 a が算出できた ($a = 0.0258$)。

[0080] [数10]

$$CF = a \times FIB$$

[0081] また、前記数式 9 は、下記数式 11 となることから、振幅 $CF - a \times$ フィブリノゲンの実効濃度 FIB と、血小板の実効濃度 PLT との関係について確認を行った。振幅 $CF - a \times$ フィブリノゲンの実効濃度 FIB と、血小板の実効濃度 PLT との関係の例を図 29 (例 1) 及び図 30 (例 2) に示す。

[0082] [数11]

$$CF - a \times FIB = b \times (FIB \times PLT)$$

[0083] なお、 CyD は、血小板の機能を抑制しているが、血小板自体を減らしている訳ではないため、多項目自動血球計数装置 (商品名「pocH」 (登録商標)、シスメックス社製) を用いた血小板数は、 CyD を添加した血液試料についても、 CyD 無添加の血液試料と同じ血小板数となる。そのため、実際に機能している血小板数が分からなかったため、下記の方法で、 CyD 濃度から機能する血小板数を算出した。

[0084] CyD 濃度を横軸、各 CyD 濃度における振幅 ($CF - CyDX$) から CyD により血小板の機能が完全に抑制されている血液試料の振幅 ($CF - CyDY$) を引いた値を縦軸として、グラフを作成した (図 31)。次に、 CyD 濃度 0 から直線が引ける CyD 濃度の値を用いて近似直線を引いた。そして、近似直線の式から、 $(CF - CyDX) - (CF - CyDY)$ が 0 になる CyD 濃度を求めた。求められた CyD 濃度で機能する血小板がなくなると考え、下記の数式 12 から、各 CyD 濃度における機能する血小板数を求めた。なお、 CyD 濃度が 0 の時の血小板数は、多項目自動血球計数装置で測定した各 CyD 濃度の血小板数の平均から算出した。 A は機能する血小

板がなくなる濃度の血小板数、Bは各CyD濃度の血小板数の平均である。

[0085] [数12]

$$\text{各CyD濃度における機能する血小板数} = B - (B/A \times \text{CyD濃度})$$

[0086] 図29及び図30に示す通り、傾きがPefablocの濃度によって異なることが分かった。また、モデルが成り立つとするならば、傾きはb×フィブリノゲンの実効濃度FIBになるはずであるから、Pefablocそれぞれの濃度の傾きと、フィブリノゲン測定装置（商品名「DRIHemat o」（登録商標）、A&T社製）で測定したフィブリノゲンの実効濃度との関係を確認した（図32）。

[0087] 図32に示す通り、傾きとフィブリノゲンの実効濃度との相関が認められるため、下記数式13が成り立つことが分かった。

[0088] [数13]

$$\text{Pefablocそれぞれの濃度の傾き} = b \times \text{FIB}$$

[0089] よって、前記数式11が成り立つため、モデルが成り立つことが確認できた。また、図32よりbを算出することができた（ $b = 0.0014$ ）。

[0090] [モデルの数式9の各成分の振幅に寄与する割合]

前記数式9のa×フィブリノゲンの実効濃度FIBと、b×フィブリノゲンの実効濃度FIB×血小板の実効濃度PLTのそれぞれの成分が、振幅CFに寄与する割合を算出した。算出した結果を下記表2に示す。なお、フィブリノゲンの実効濃度については、前述の図28から求めたaの値を用いて、振幅CFから算出した。

[0091]

[表2]

		実験例1		実験例2	
		a × FIB	b × FIB × PLT	a × FIB	b × FIB × PLT
Pefabloc濃度0	CyD0	55.90%	44.10%	54.00%	46.00%
	CyD6	76.00%	24.00%	83.50%	16.50%
Pefabloc濃度10	CyD0	55.90%	44.10%	54.00%	46.00%
	CyD6	100.00%	0.00%	100.00%	0.00%

[0092] 表2に示す通り、振幅CFに寄与率は、血小板よりもフィブリノゲンの方が大きいことが分かった。

[0093] [モデルの確認(2)]

＜フィブリノゲン測定装置で測定したフィブリノゲンの実効濃度を用いた場合＞

フィブリノゲン測定装置（商品名「DRHemato」（登録商標）、A & T社製）で測定したフィブリノゲンの実効濃度と、多項目自動血球計数装置（商品名「pocH」（登録商標）、シスメックス社製）を用いて測定した血小板数から前記数式9を用いて算出した振幅CFと、実際の測定振幅CFとの相関を調べた。結果を図33に示す。

[0094] 図33に示す通り、前記数式9を用いて算出した振幅CFと、実際の測定振幅CFとは、相関していることが確認できた。

[0095] ＜図28から算出したフィブリノゲンの実効濃度を用いた場合＞

図28から算出したフィブリノゲンの実効濃度と、多項目自動血球計数装置（商品名「pocH」（登録商標）、シスメックス社製）を用いて測定した血小板数から前記数式9を用いて算出した振幅CFと、実際の測定振幅CFとの相関を調べた。結果を図34に示す。

[0096] 図34に示す通り、図28から算出したフィブリノゲンの実効濃度を用いた場合も、前記数式9を用いて算出した振幅CFと、実際の測定振幅CFとが、きれいに相関しているため、前記モデルが成り立つことが確認できた。

実施例 3

[0097] フィブリノゲン測定装置で測定されるフィブリノゲンの実効濃度は、ヘマ

トクリット値に依存する。そのため、前記実施例 2 の結果をより正確に得るためには、ヘマトクリット値の影響を考慮すべきである。そこで、前記実施例 2 のモデルの確認 (1) 及び (2) において、下記の数式 14 を用いて、補正を行った。

[0098] [数14]

$$FIB = \frac{\text{フィブリノゲン濃度}}{(\text{フィブリノゲン測定装置で測定})} \times (50 / (100 - \text{ヘマトクリット値}))$$

[0099] ヘマトクリット値は、多項目自動血球計数装置などを用いて測定することもできるし、電気的特性を用いた血液凝固測定の初期値から算出することも可能である。具体的には、例えば、血液試料の複素誘電率を測定した場合に、その初期値からヘマトクリット値を求めることができる。複素誘電率の初期値とヘマトクリット値の関係を図 35 に示す。

[0100] 多項目自動血球計数装置で測定したヘマトクリット値を使用すると、前記数式 9 の係数は、 $a = 0.0299$ 、 $b = 0.0016$ となった。

また、複素誘電率の初期値から算出したヘマトクリット値を使用すると、前記数式 9 の係数は、 $a = 0.0304$ 、 $b = 0.0017$ となった。

[0101] さらに、数式 9 を用いて算出した振幅 CF と、実際の測定振幅 CF とを比較した。多項目自動血球計数装置で測定したヘマトクリット値を使用して補正した場合の図 33 に対応する比較データを図 36 に、図 34 に対応する比較データを図 37 にそれぞれ示す。

また、複素誘電率の初期値から算出したヘマトクリット値を使用して補正した場合の図 33 に対応する比較データを図 38 に、図 34 に対応する比較データを図 39 にそれぞれ示す。

[0102] 図 36 ~ 図 39 に示す通り、前記図 33 や図 34 と同様に、相関を示していた。また、図 36 ~ 図 39 は、それぞれ前記 33 及び図 34 に比べ、良い相関を示していることから、ヘマトクリット値を用いた補正が有効であることが分かった。

[0103] なお、本開示は、前述したモデルに限定されるものではなく、例えば、血

小板とフィブリノゲンの干渉のタームの形を変えたり、P F GとC y Dの効き方を盛り込むなど適宜設定することができる。

[0104] 1 血液状態解析システム

1 0 電気的特性測定装置

1 1 血液状態解析装置

1 2 サーバ

1 3 表示装置

1 4 ネットワーク

請求の範囲

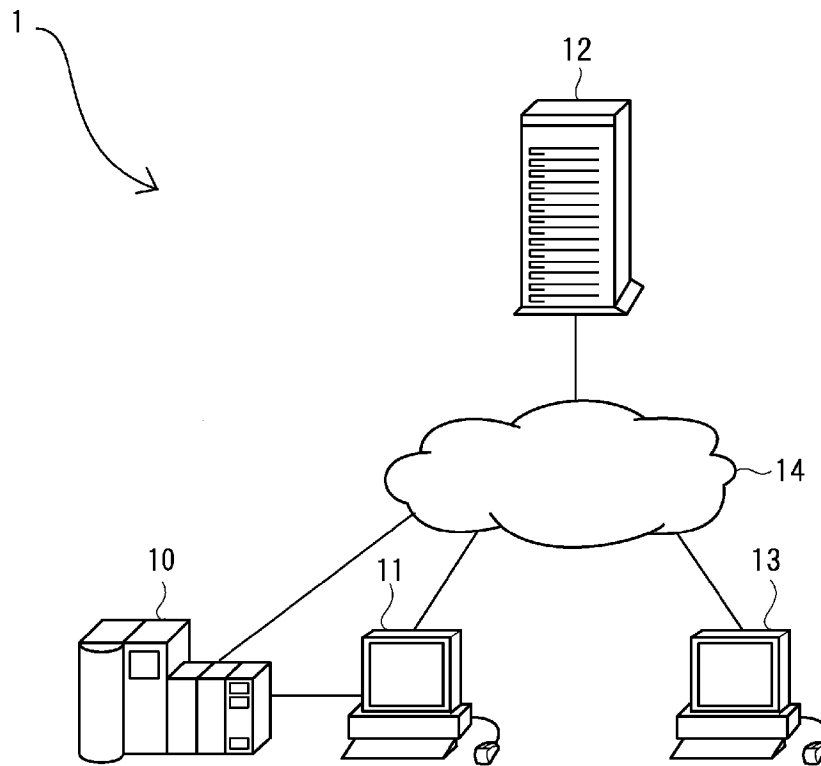
- [請求項1] 一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を少なくとも備える血液状態解析装置。
- [請求項2] 前記薬剤は、前記血液の凝固系若しくは線溶系に対する活性剤又は抑制剤である請求項1に記載の血液状態解析装置。
- [請求項3] 前記解析部は、各血液試料の電気的特性の経時変化データから、凝固時間、クロット形成時間、クロットの最大堅固、最大溶解、凝固振幅、凝固率、凝固時間から一定時間経過後のクロット堅固、最大堅固から一定時間経過後のクロット堅固及び最大堅固後のクロット線速度からなる群から選択される少なくとも1種の値を算出し、算出された値に基づいて評価を行う請求項1に記載の血液状態解析装置。
- [請求項4] 前記解析部は、前記算出された値を、前記血液試料のヘマトクリット値により補正する請求項3に記載の血液状態解析装置。
- [請求項5] 前記解析部は、前記血液の凝固系について、血小板因子による影響若しくはフィブリノゲンによる影響又はその両方を評価する請求項1に記載の血液状態解析装置。
- [請求項6] 前記薬剤は、血小板機能抑制剤、フィブリノゲン機能抑制剤又はフィブリン重合抑制剤である請求項5に記載の血液状態解析装置。
- [請求項7] 前記解析部は、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データの差、又は、前記経時変化データから算出した値の差に基づいて、前記薬剤の影響を評価する請求項6に記載の血液状態解析装置。
- [請求項8] 前記解析部は、前記血液試料に含まれる対象因子による影響をなくするための最低限の薬剤投与量を推定する請求項6に記載の血液状態解析装置。

- [請求項9] 前記解析部は、前記血液の線溶系について、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価する請求項1に記載の血液状態解析装置。
- [請求項10] 前記薬剤は、プラスミノゲン若しくはプラスミンの活性剤又は阻害剤である請求項9に記載の血液状態解析装置。
- [請求項11] 前記解析部は、前記薬剤を含有しない血液試料及び任意の濃度で前記薬剤を含有する血液試料の電気的特性の経時変化データを比較することにより、プラスミン又はプラスミノゲンによる影響を評価する請求項10に記載の血液状態解析装置。
- [請求項12] 前記薬剤はヘパリンであり、前記解析部は前記ヘパリンによる血液凝固抑制効果を評価する請求項1に記載の血液状態解析装置。
- [請求項13] 一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定部を備える電気的特性測定装置と、
前記電気的特性測定装置で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析部を備える血液状態解析装置と、
を有する血液状態解析システム。
- [請求項14] 更に、前記電気的特性測定装置での測定データ及び／又は前記血液状態解析装置での解析結果を記憶する情報記憶部を備えるサーバを有し、
前記サーバは、ネットワークを介して、前記電気的特性測定装置及び／又は前記血液状態解析装置と接続されている請求項13に記載の血液状態解析システム。
- [請求項15] 一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域で、電気的特性を経時的に測定する測定工程と、
前記測定工程で測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及

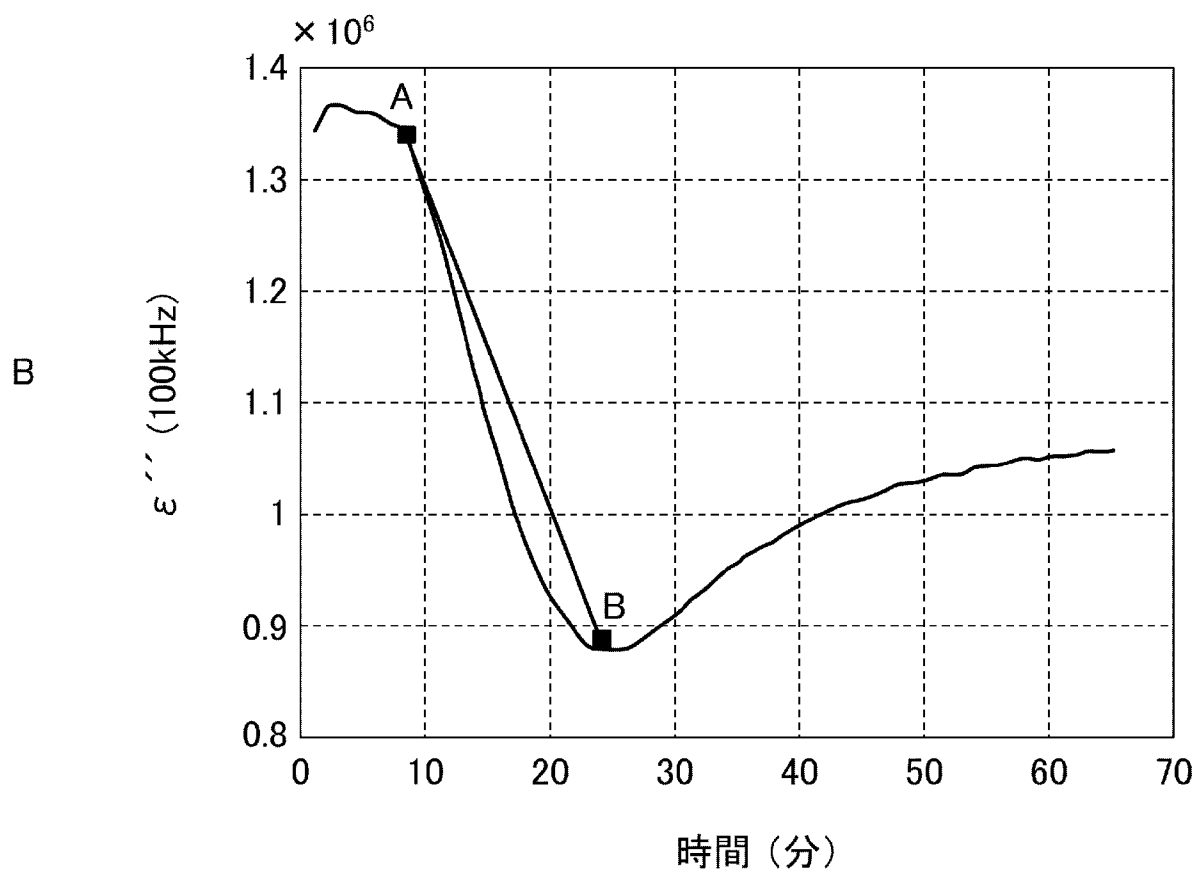
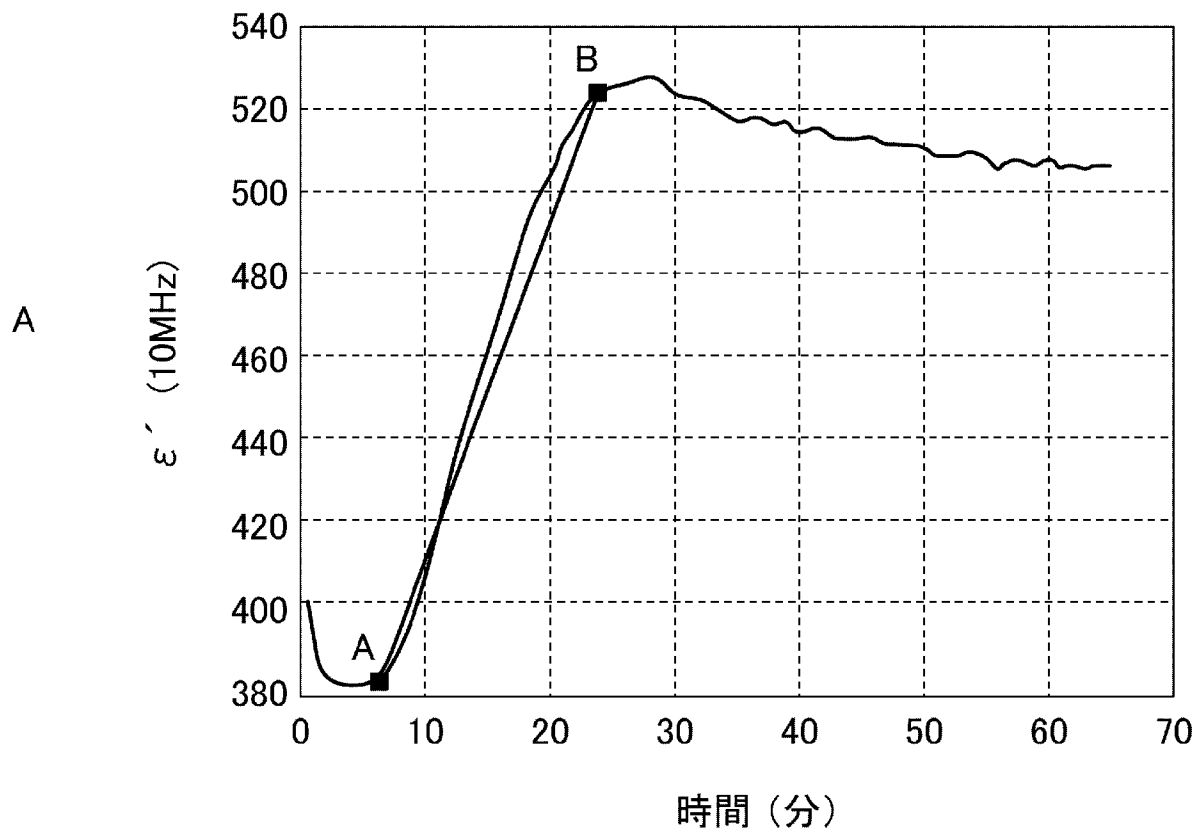
ぼす影響を評価する解析工程と、
を有する血液状態解析方法。

[請求項16] 一の血液検体から調整された薬剤の種類又は濃度が異なる2以上の血液試料について、特定の周波数又は周波数帯域において測定された電気的特性の経時変化データを利用して、前記薬剤又は前記血液中の因子が前記血液の凝固系又は線溶系に及ぼす影響を評価する解析機能を、コンピュータに実現させるためのプログラム。

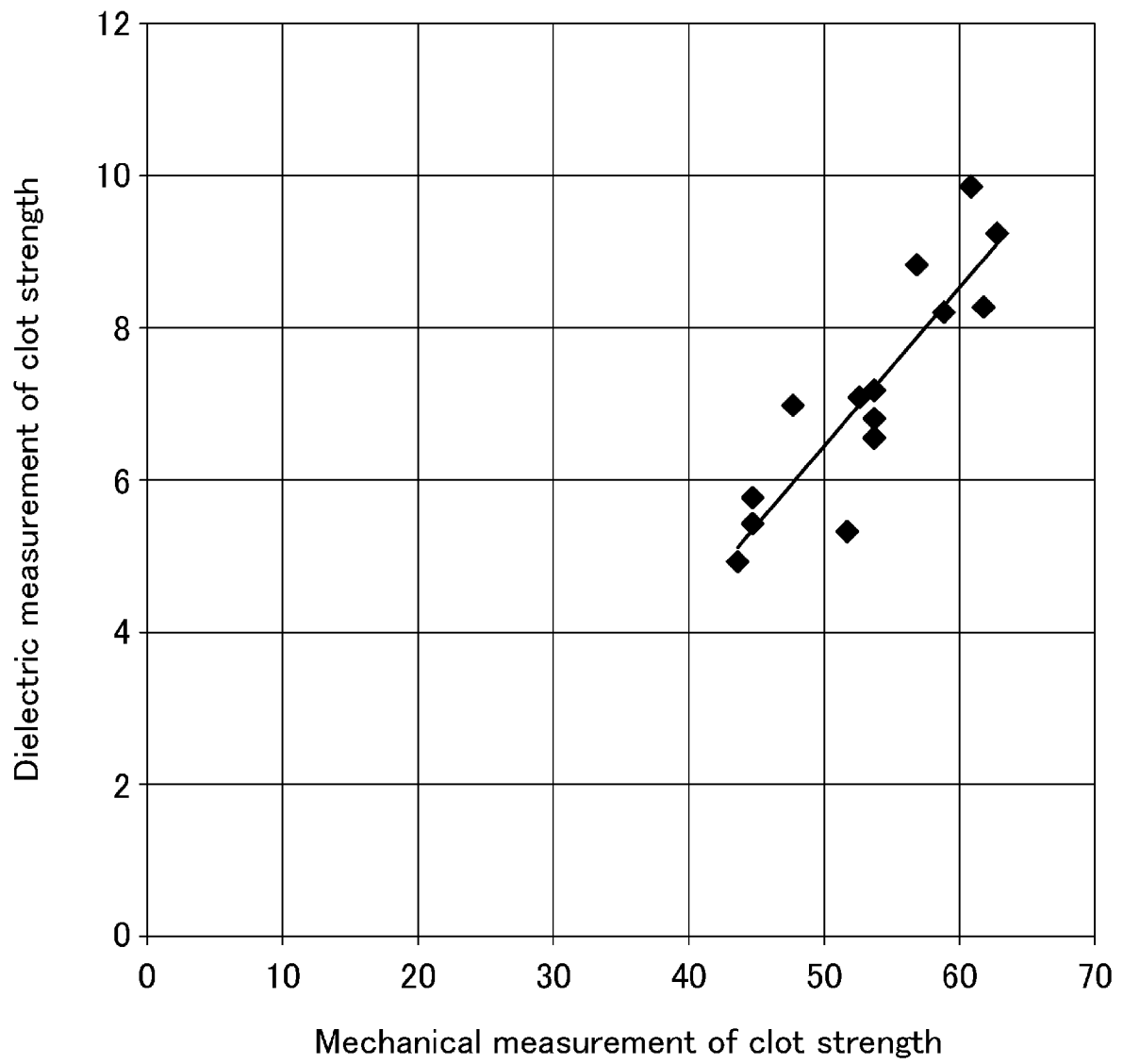
[図1]



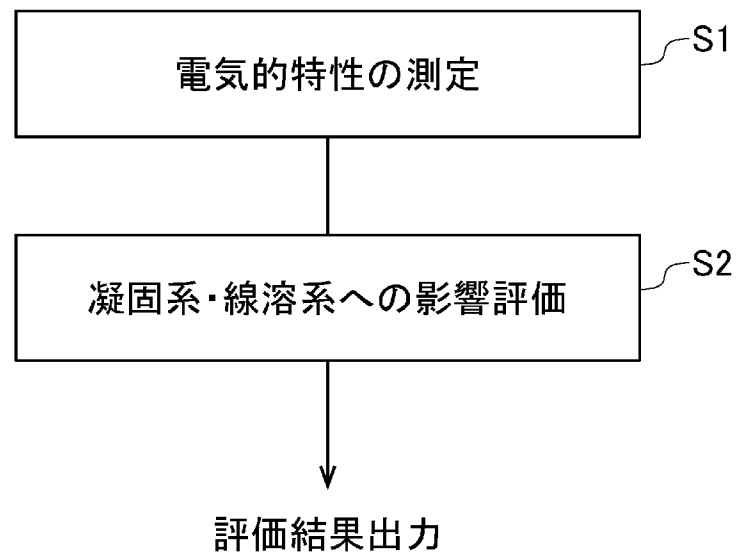
[図2]



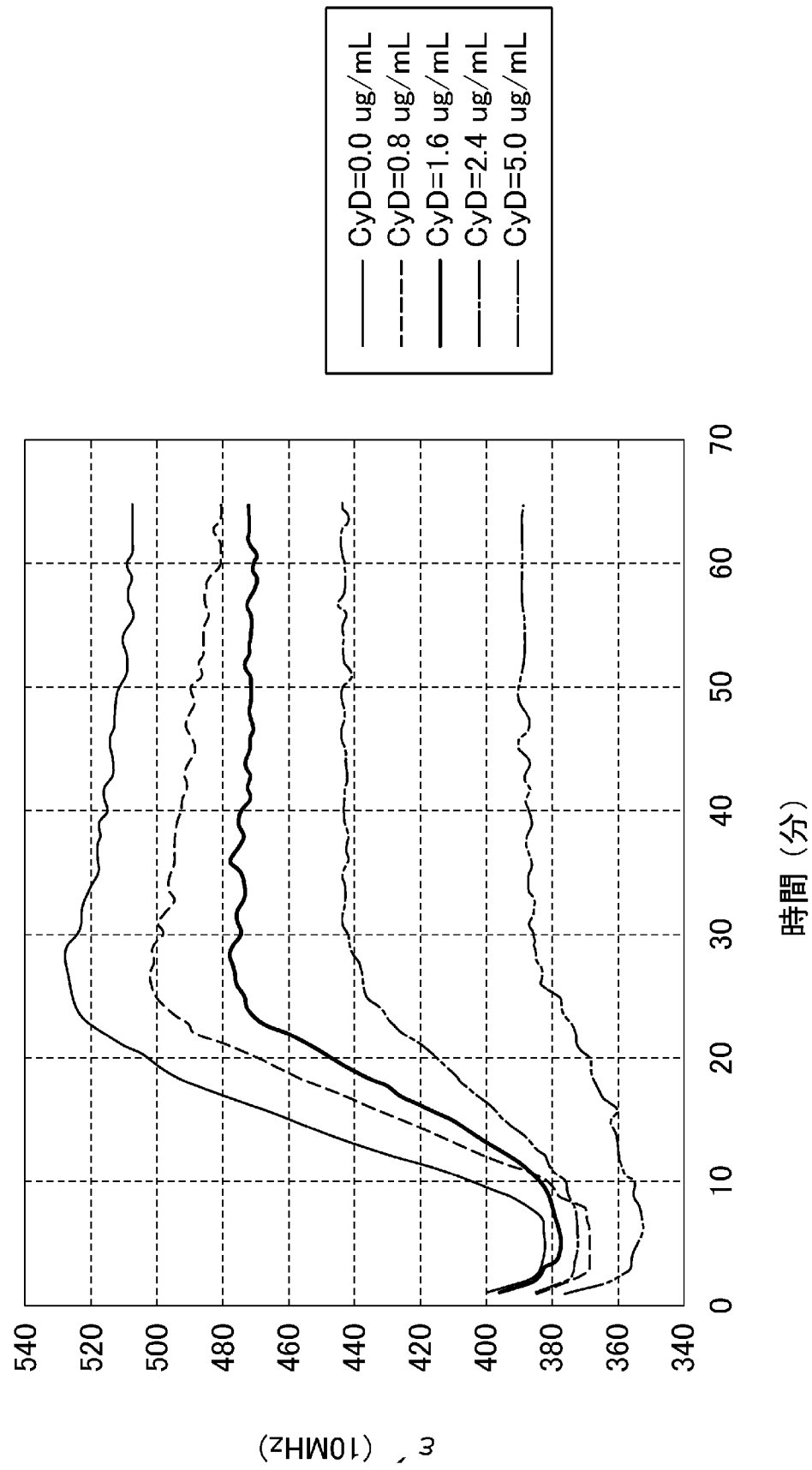
[図3]



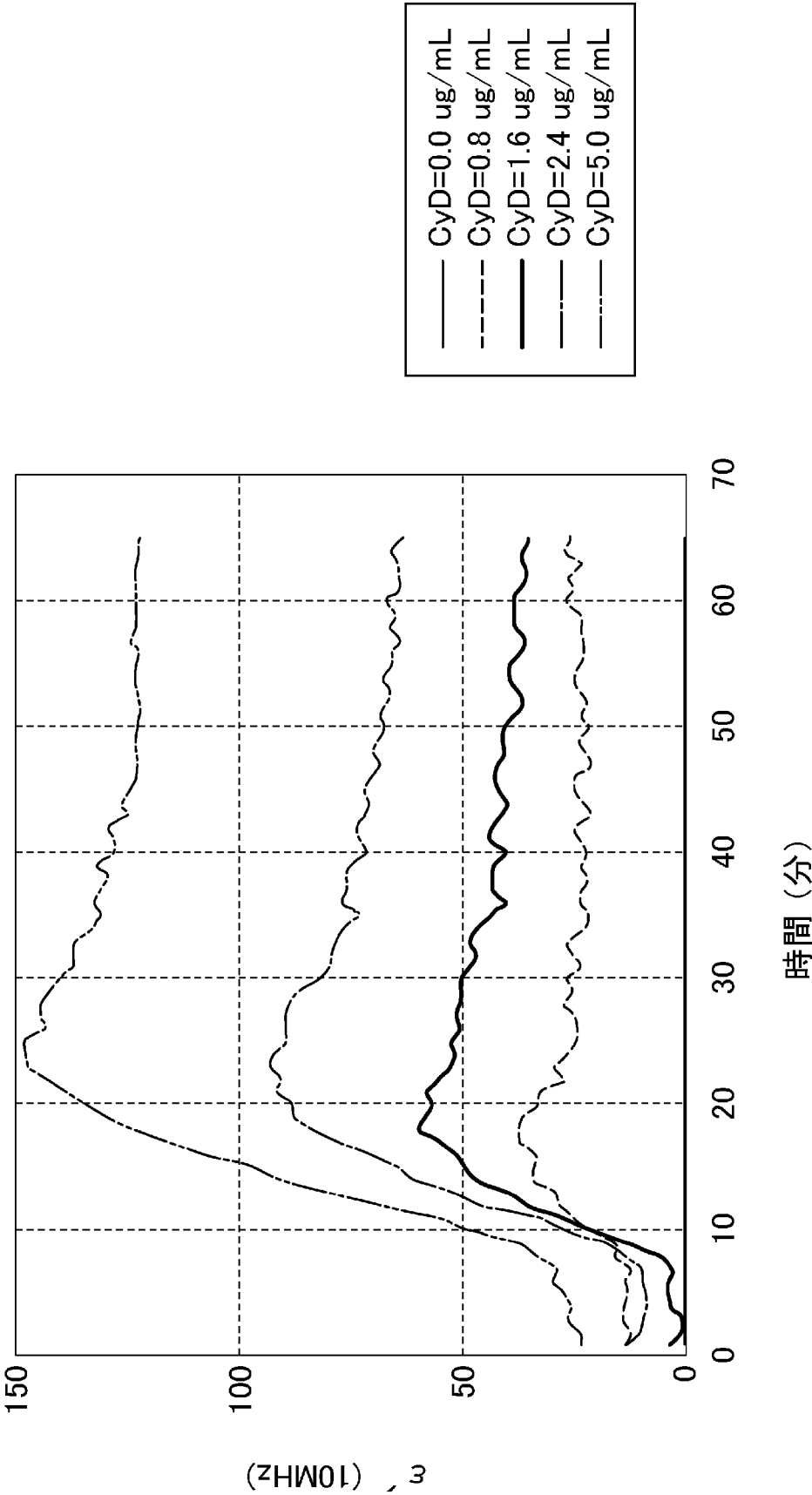
[図4]



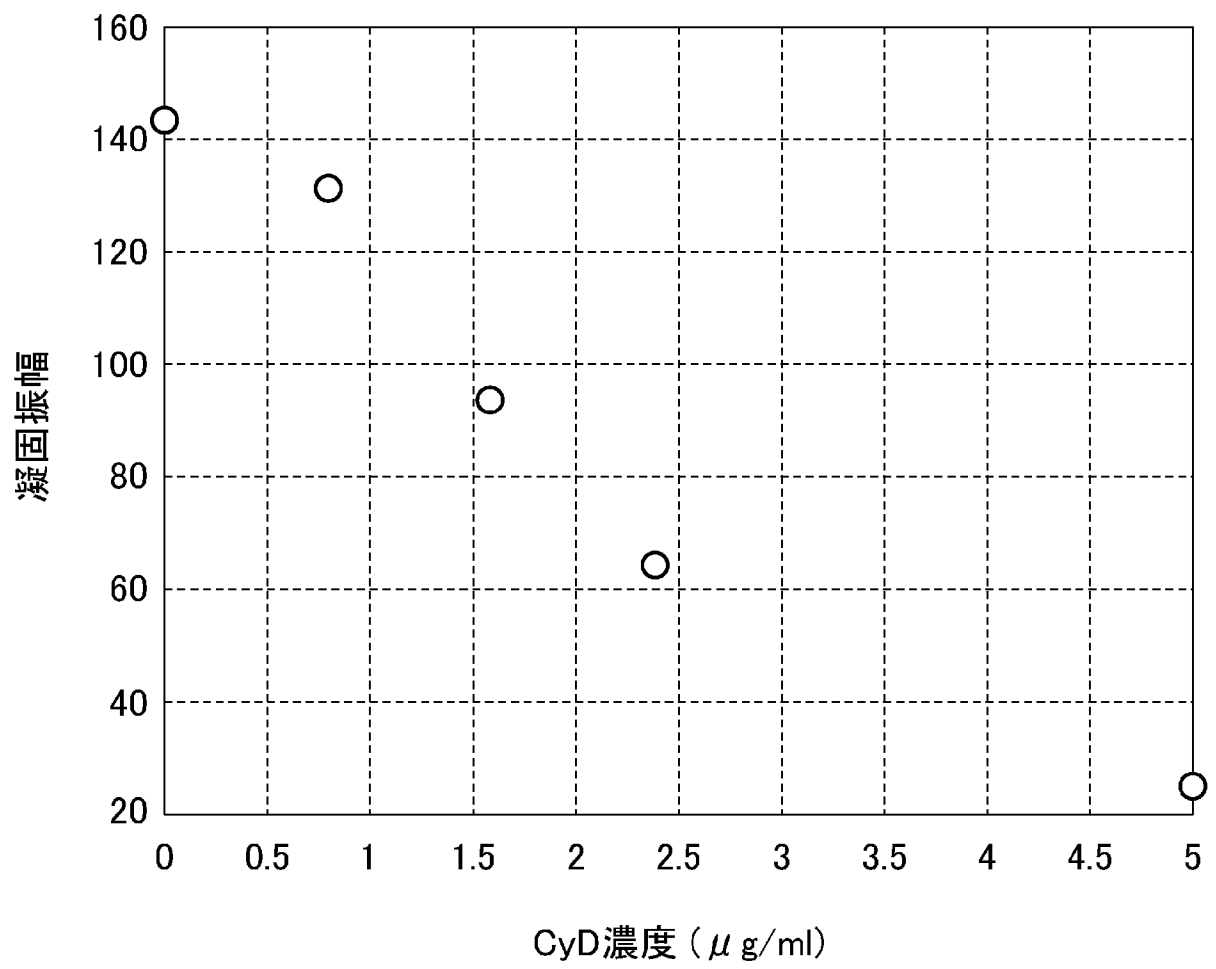
[図5]



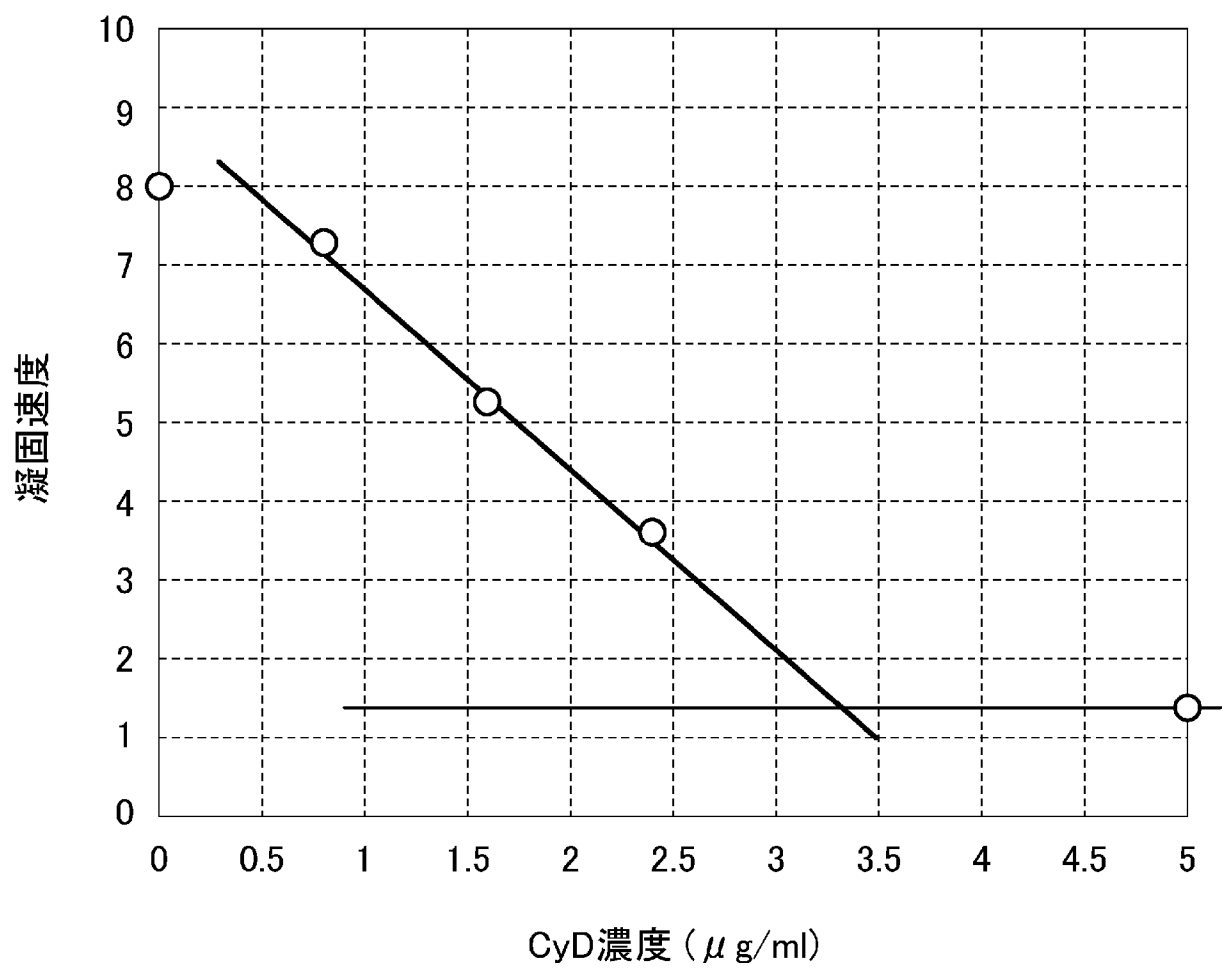
[図6]



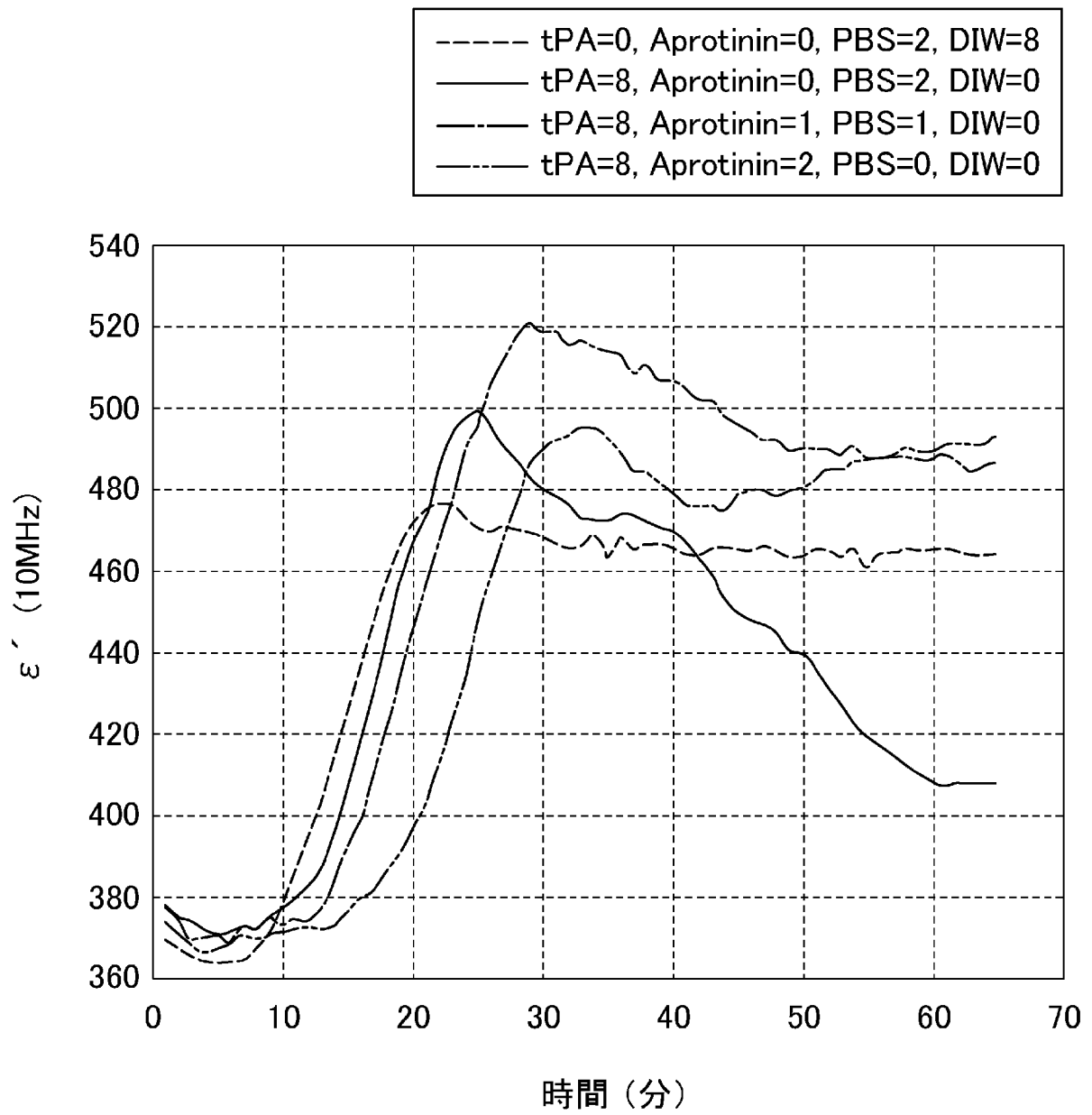
[図7]



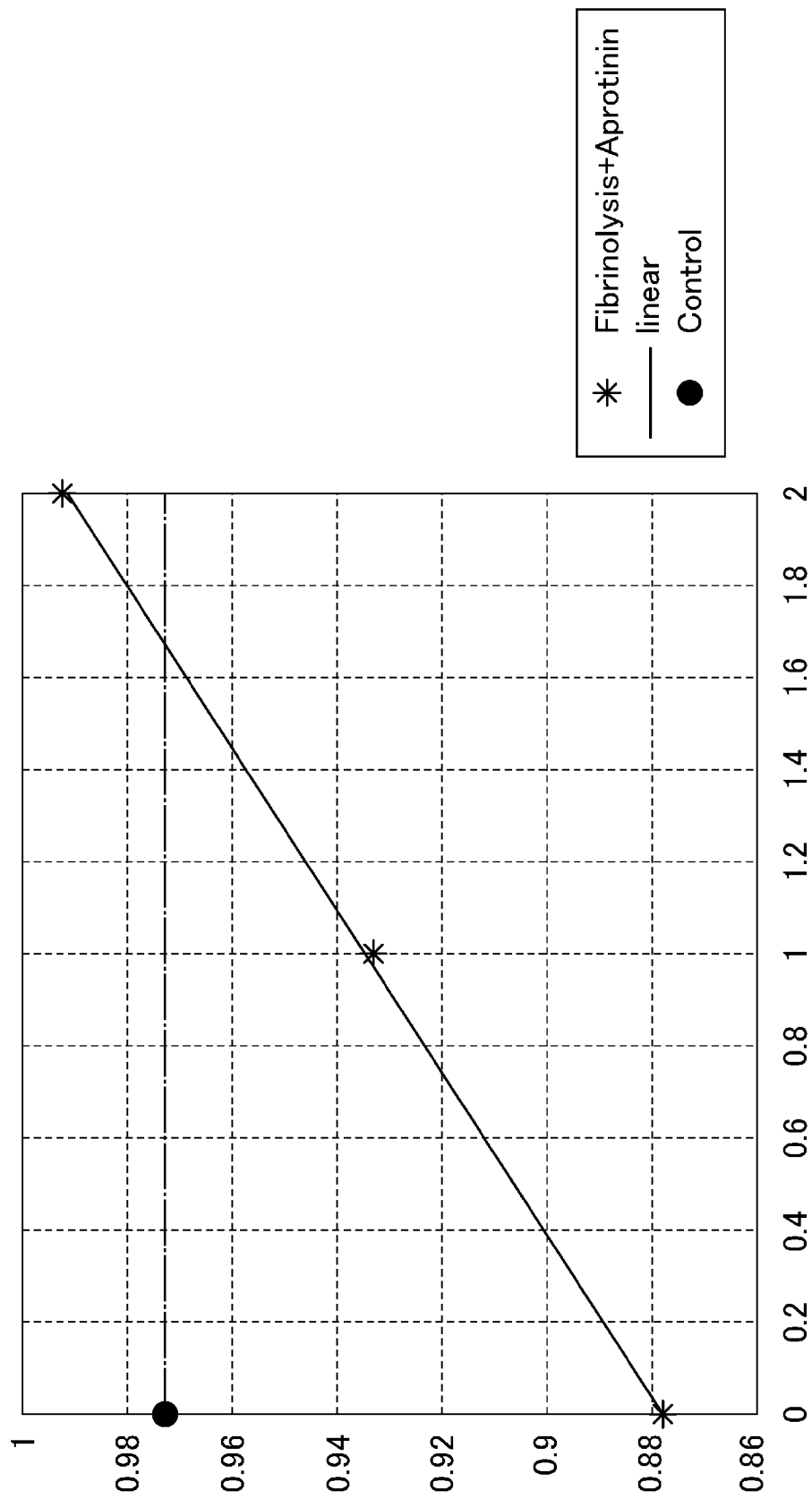
[図8]



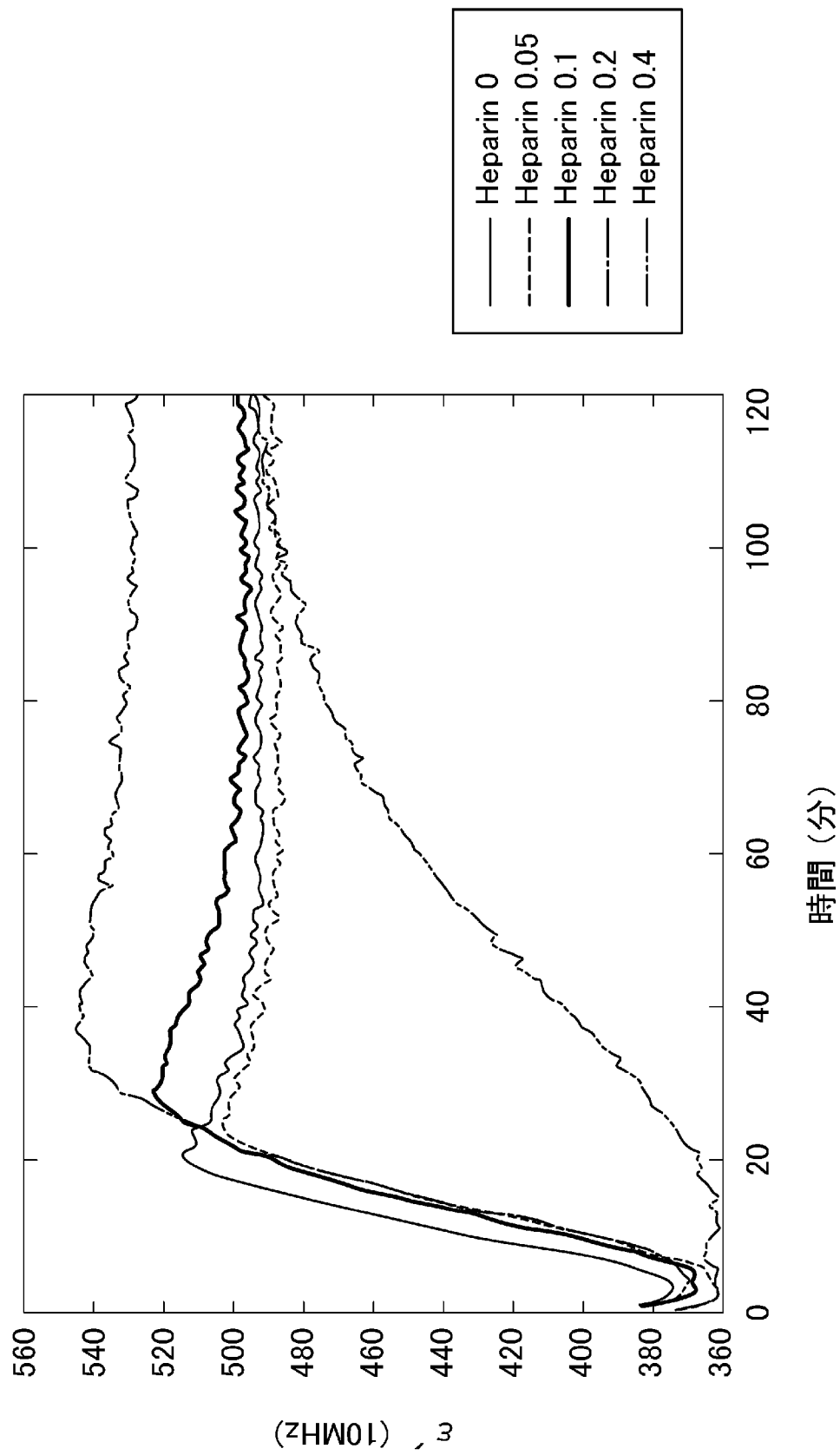
[図9]



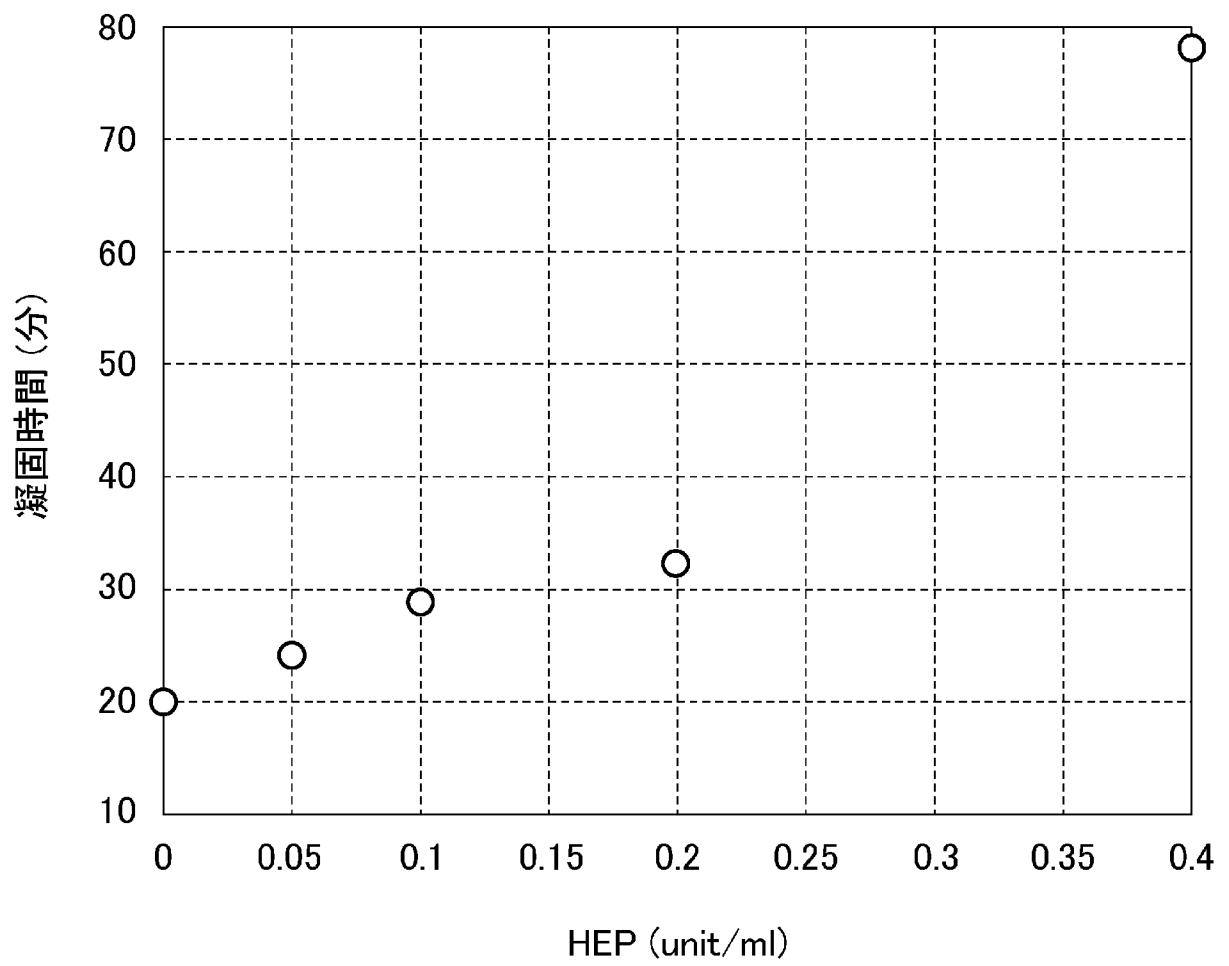
[図10]



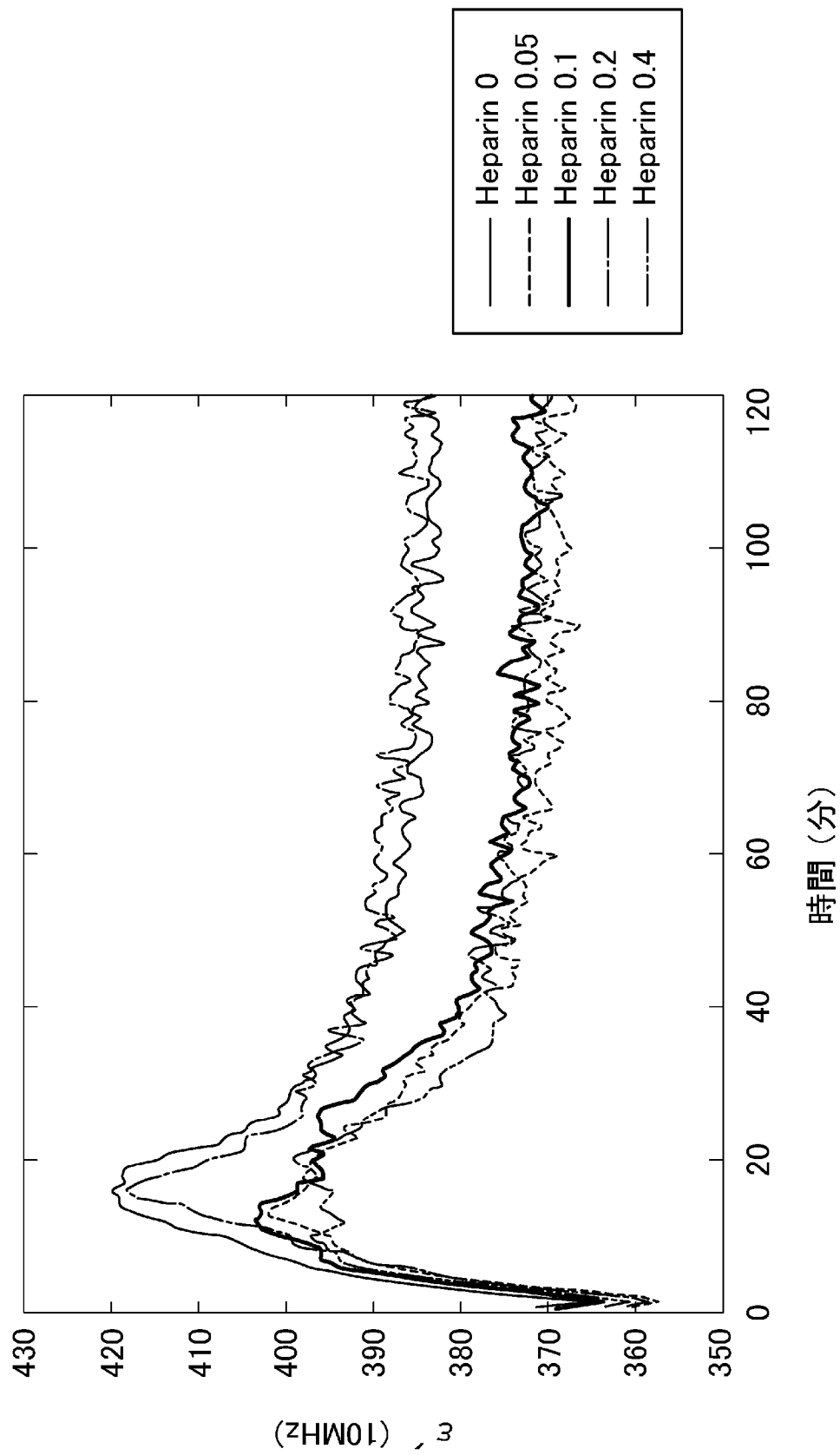
[図11]



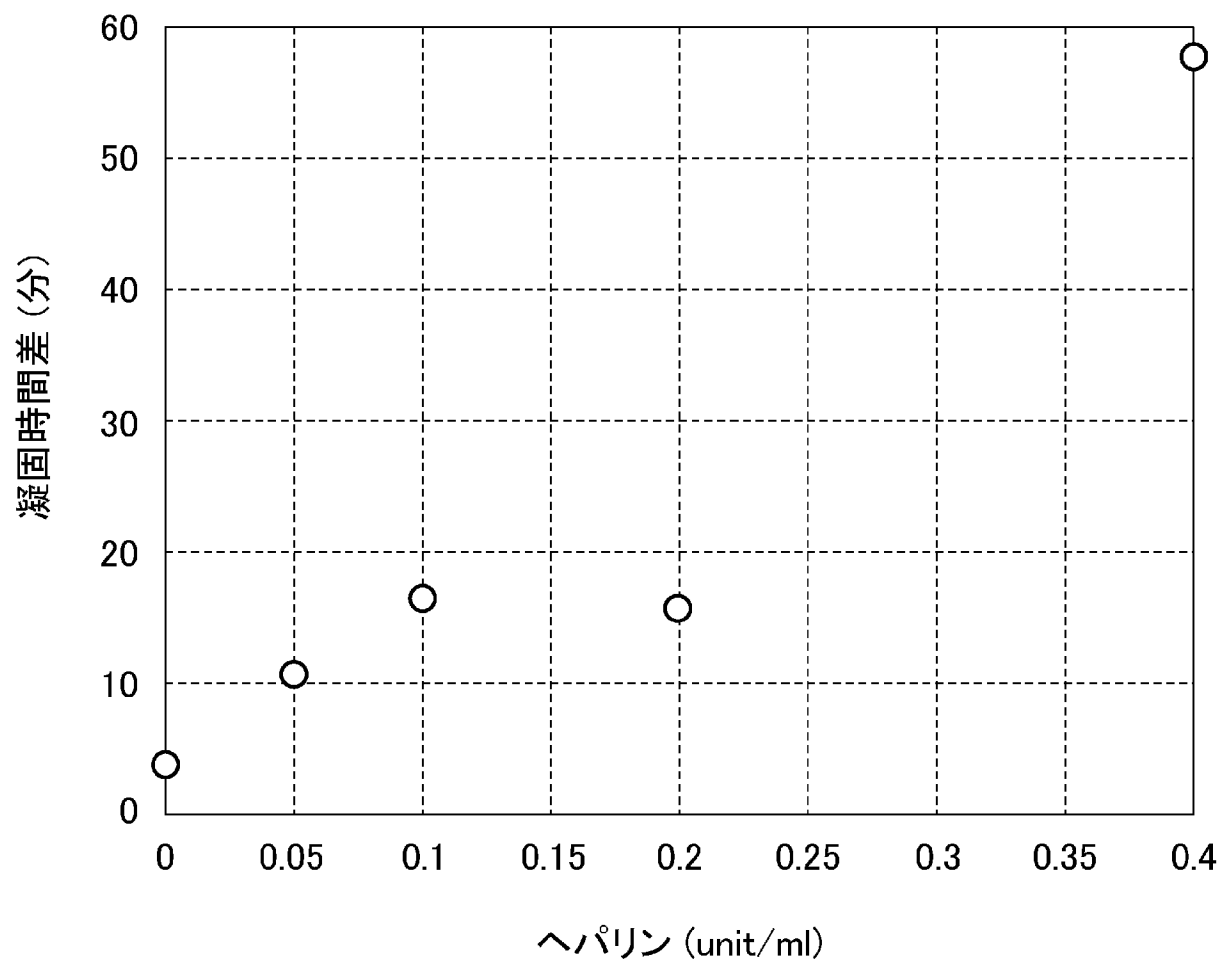
[図12]



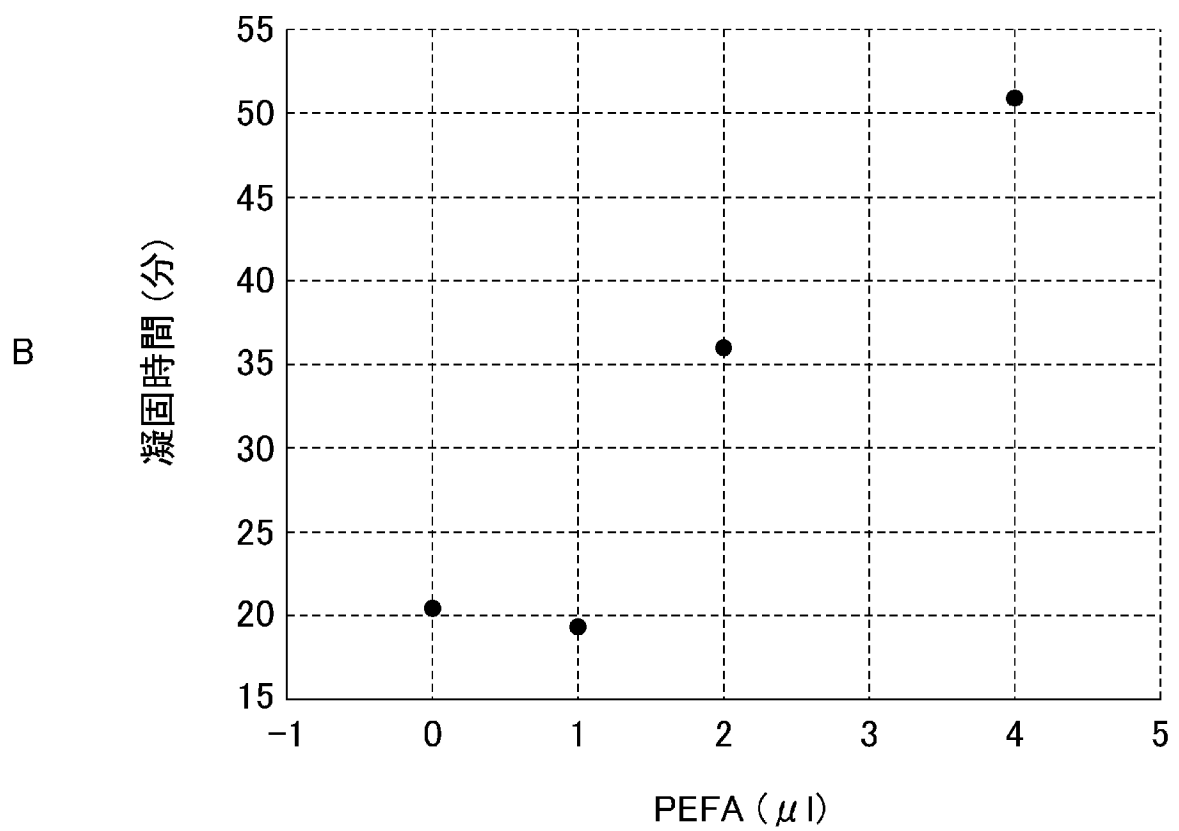
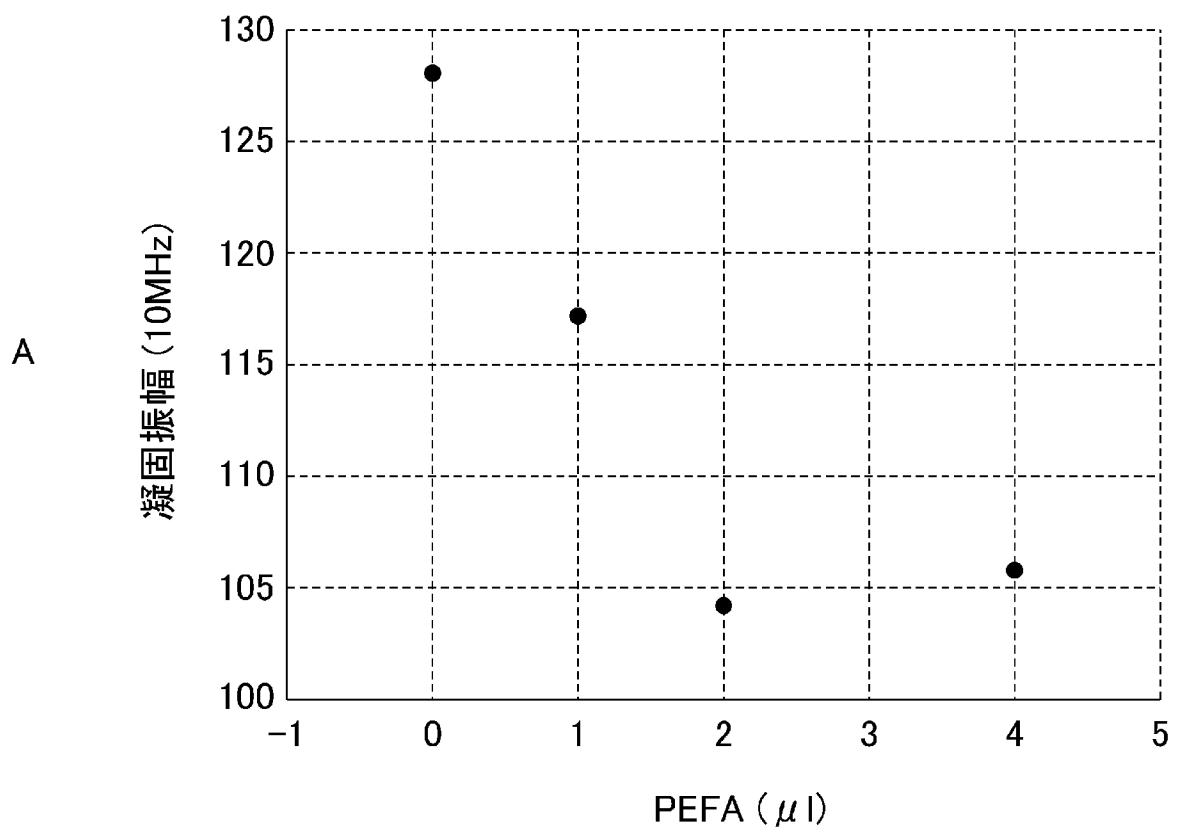
[図13]



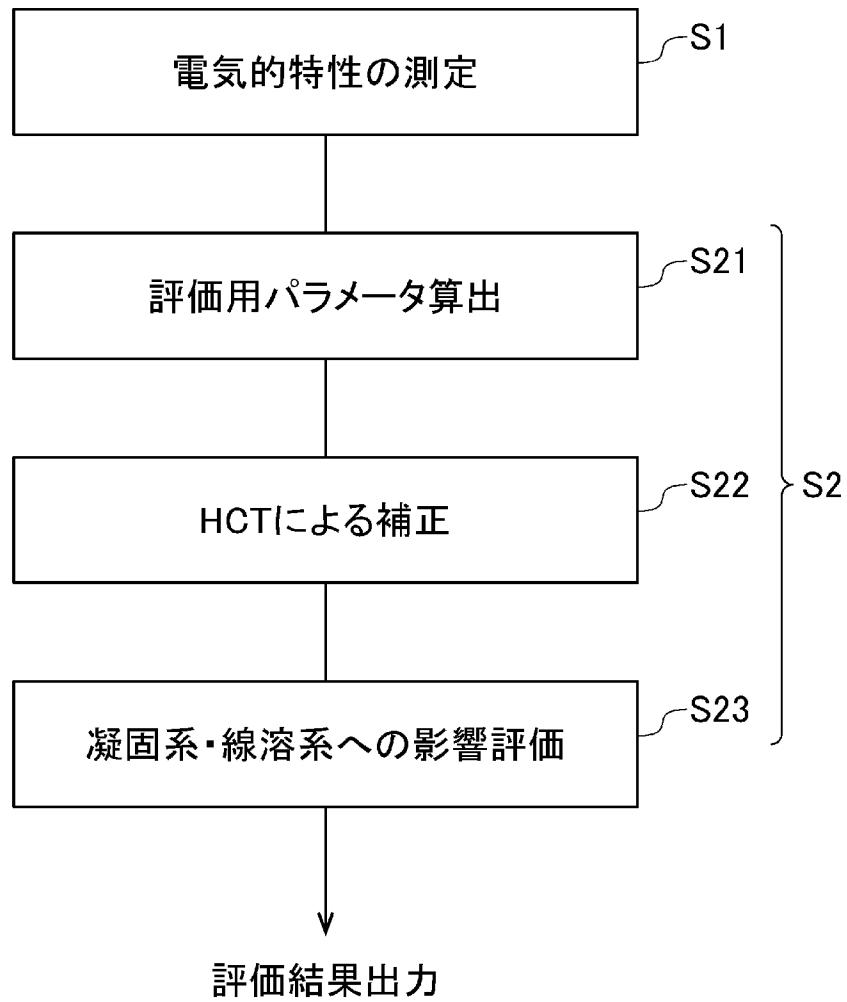
[図14]



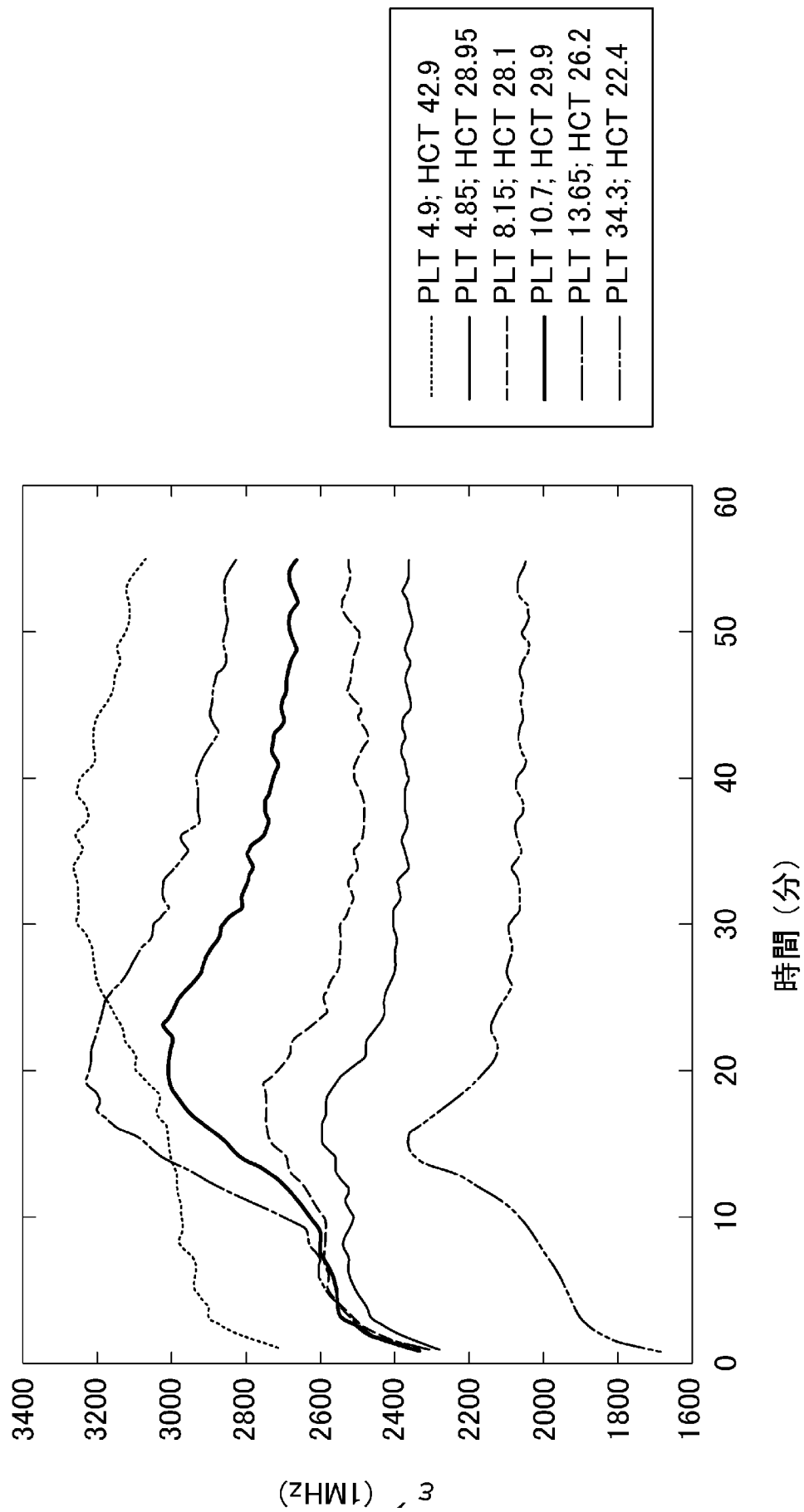
[図15]



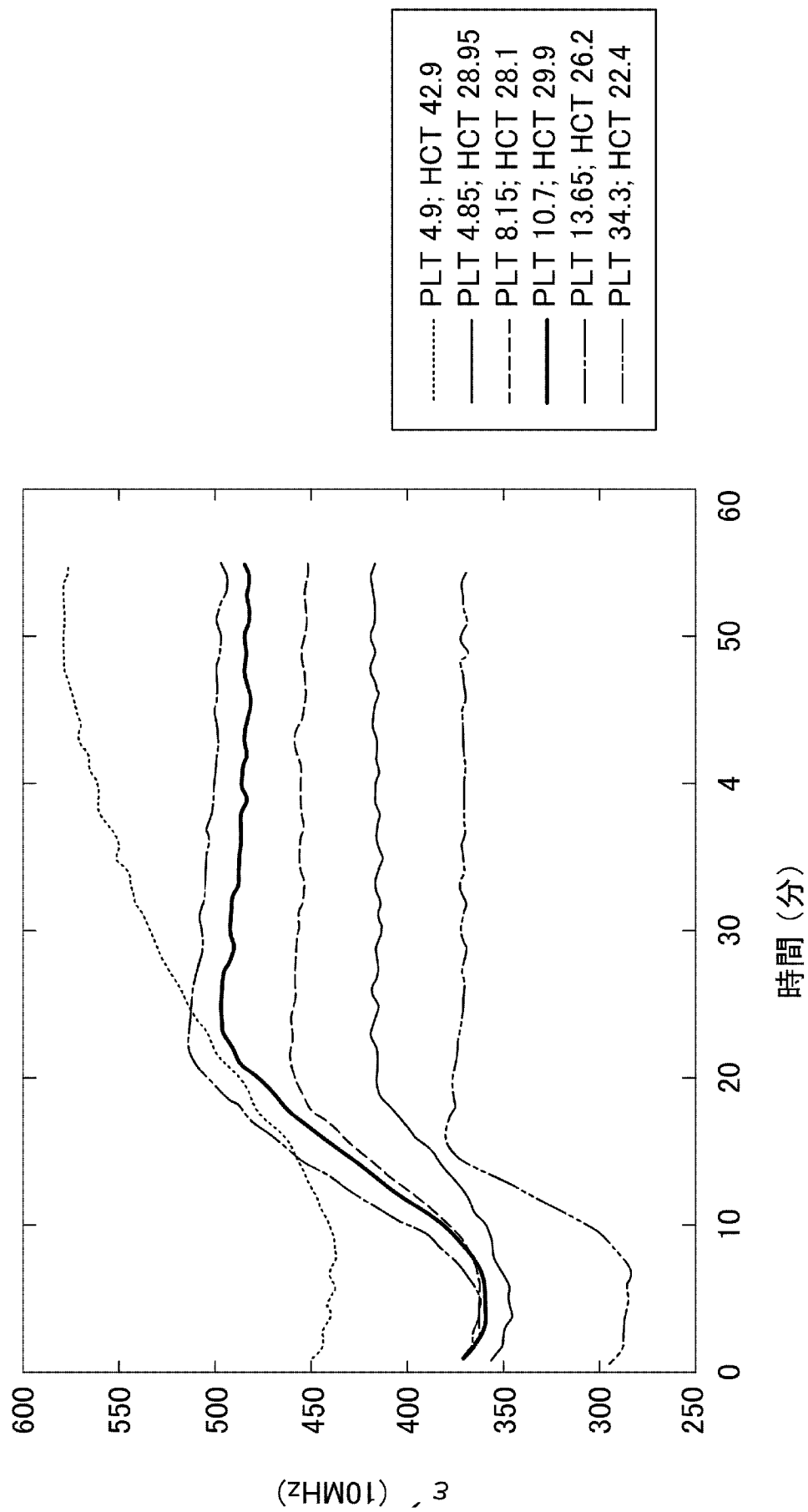
[図16]



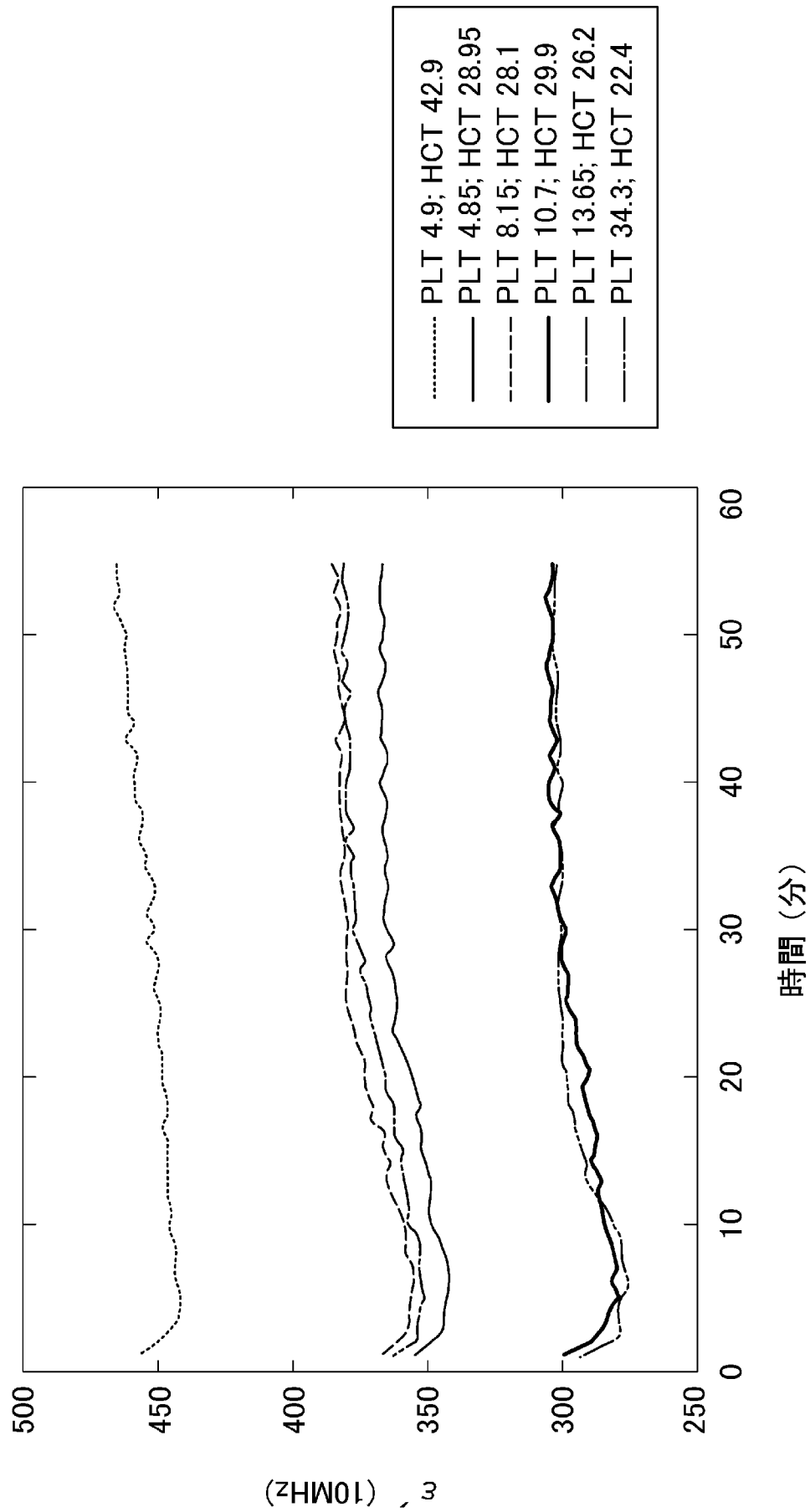
[図17]



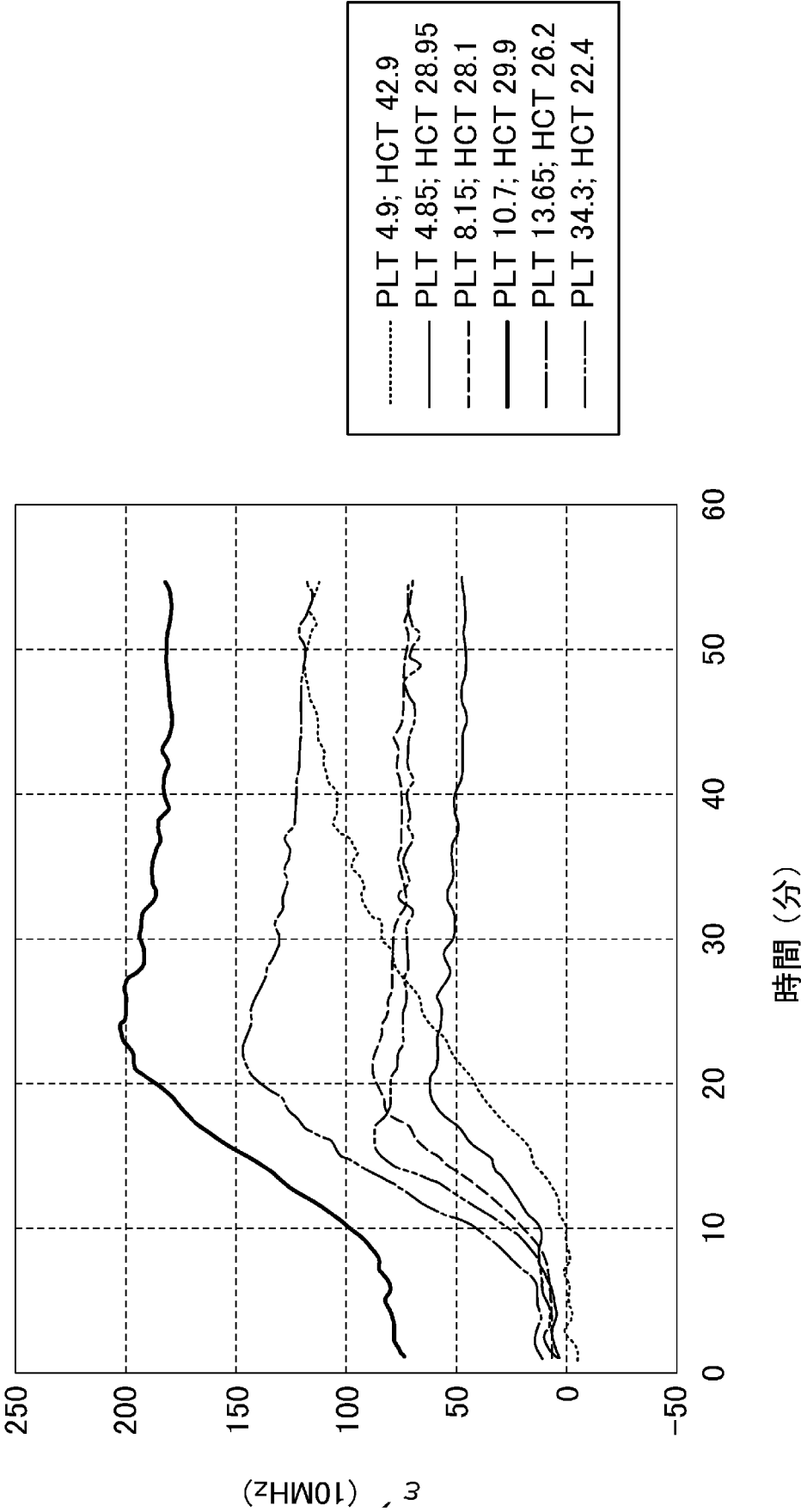
[図18]



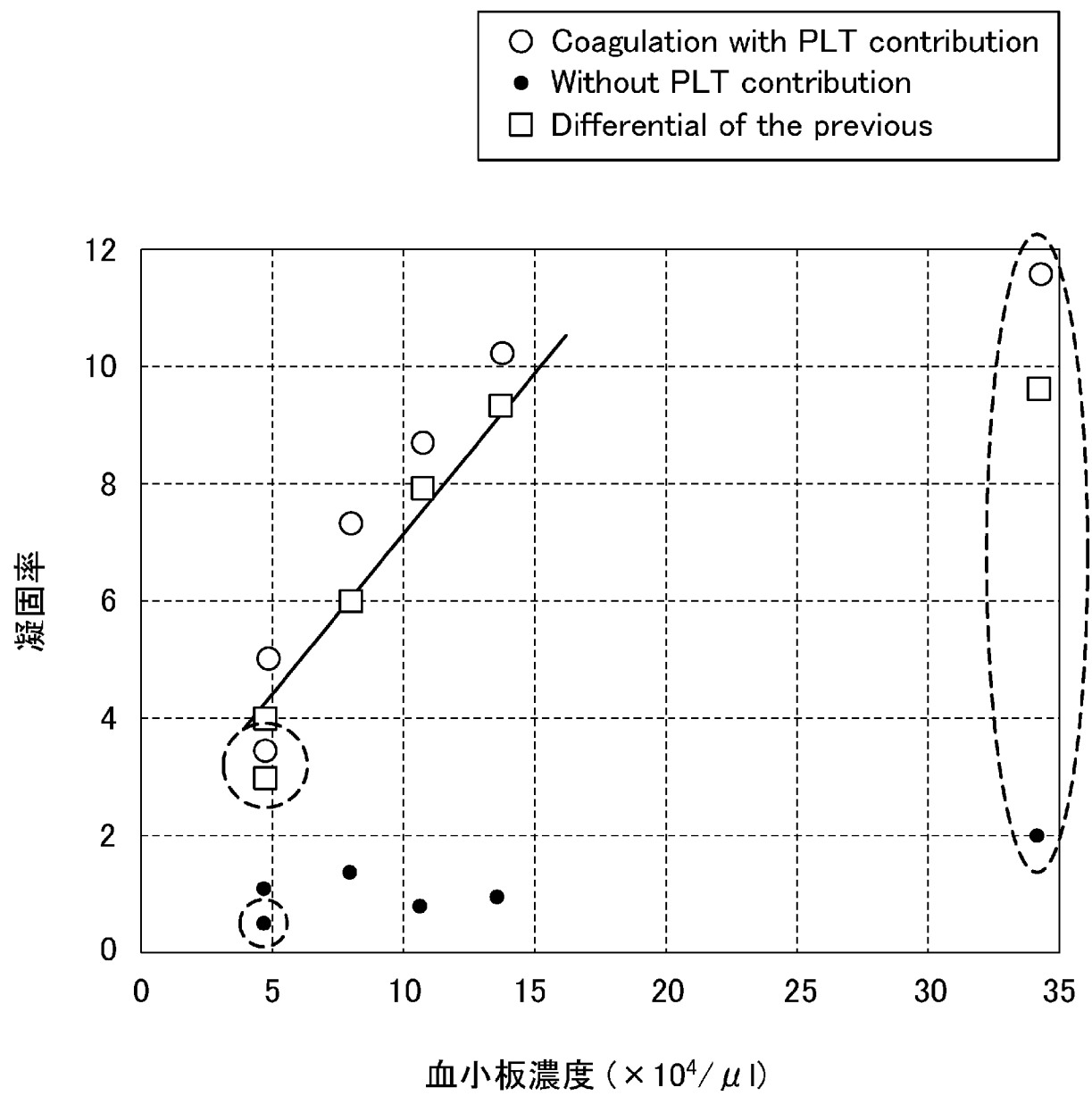
[図19]



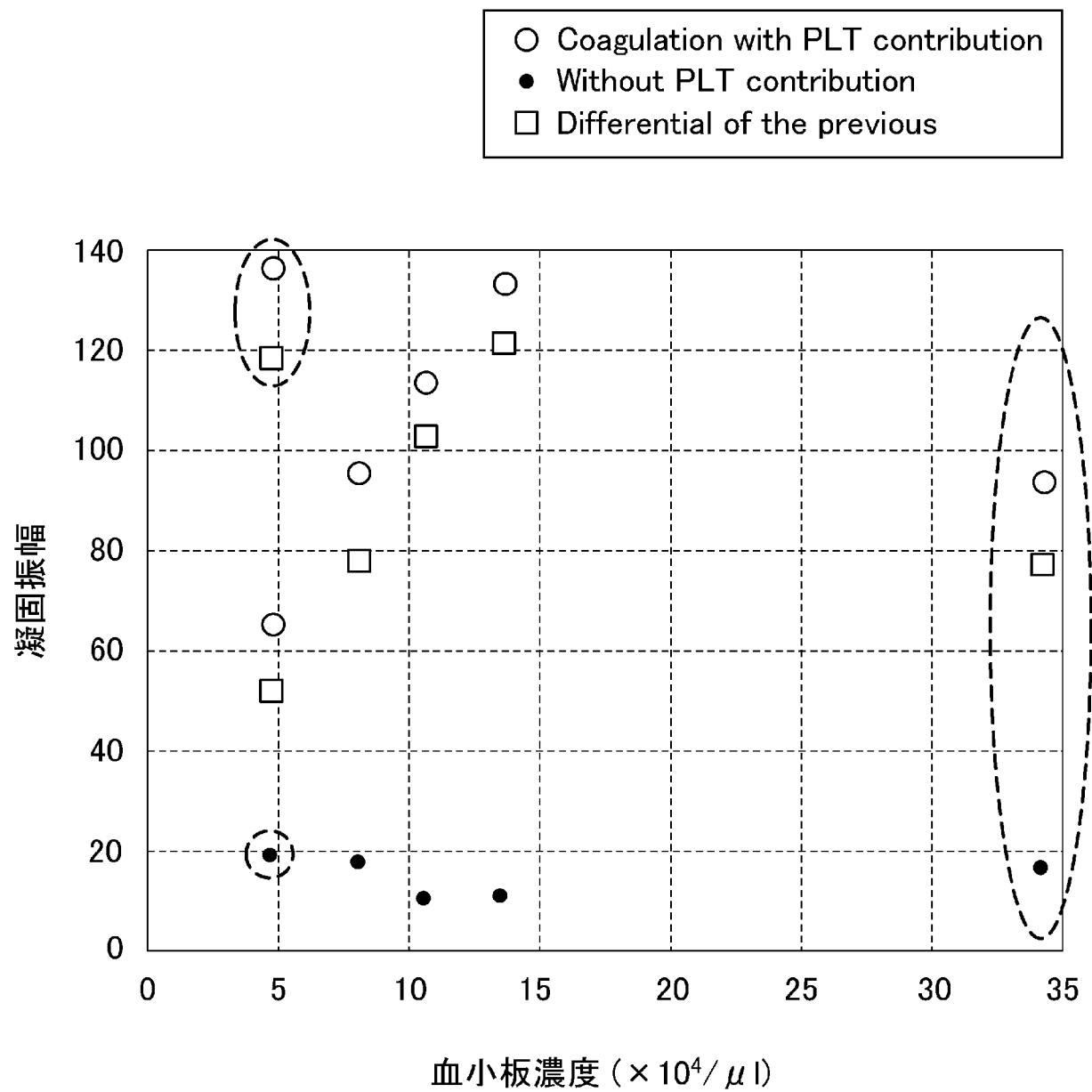
[図20]



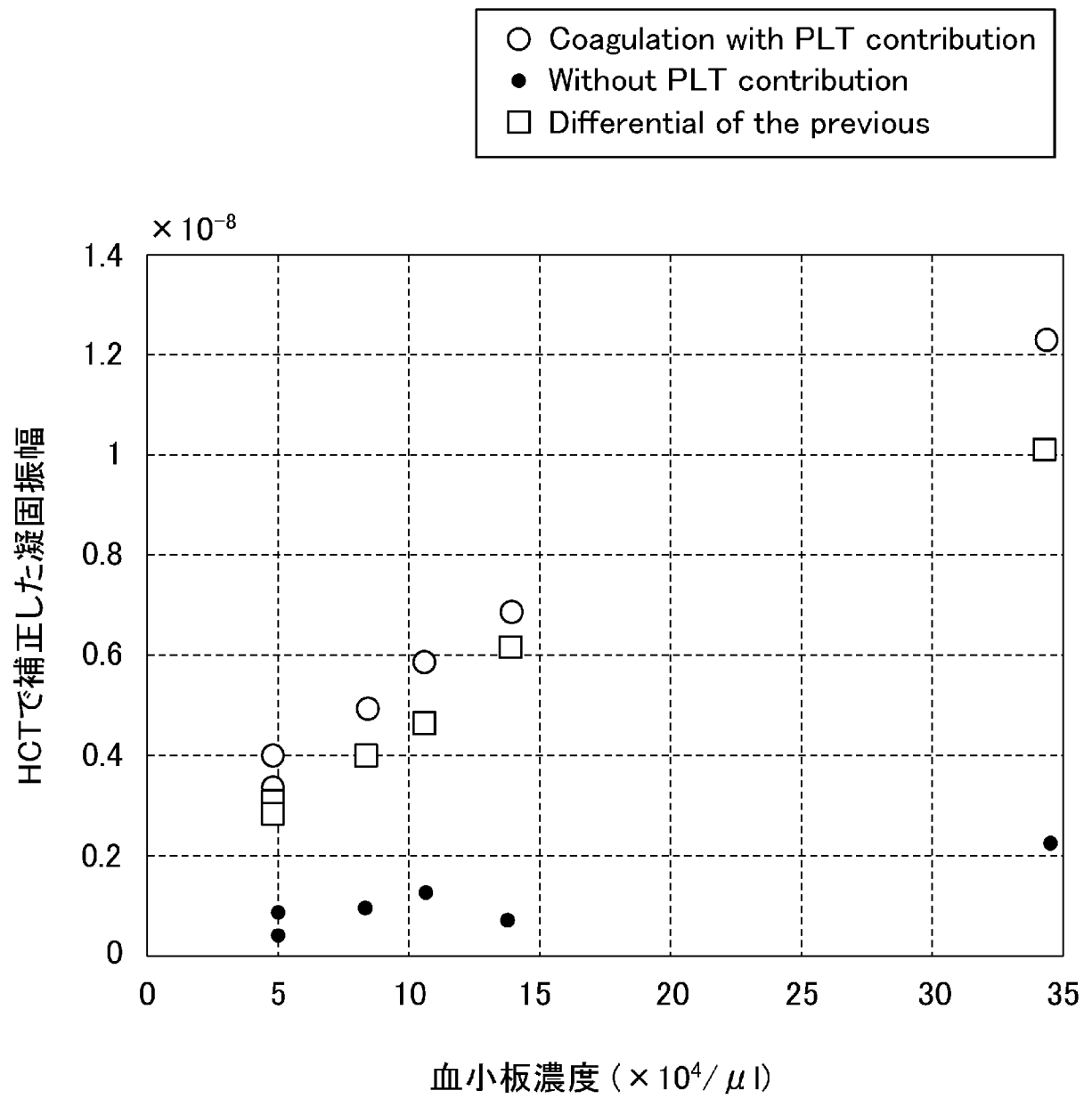
[図21]



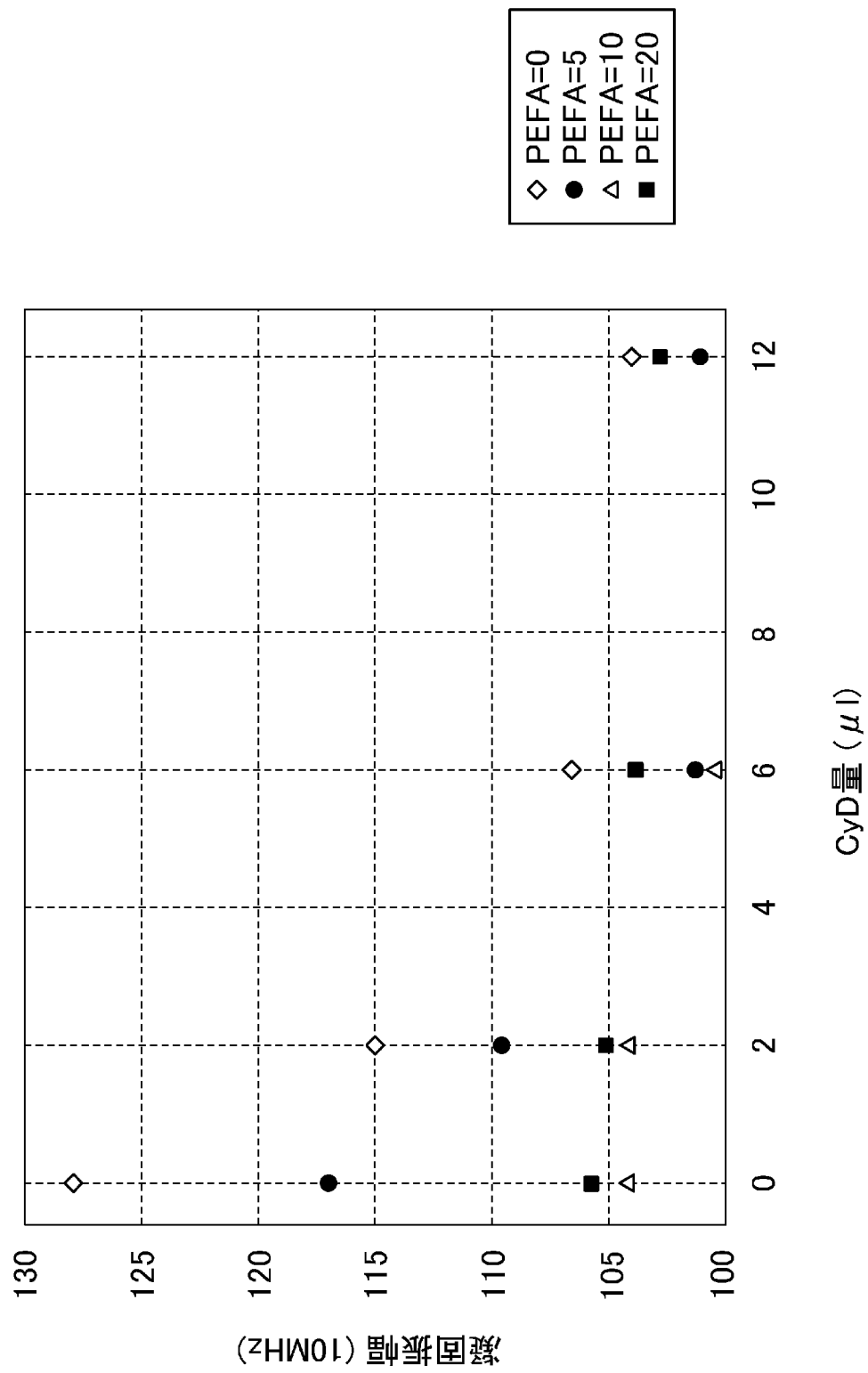
[図22]



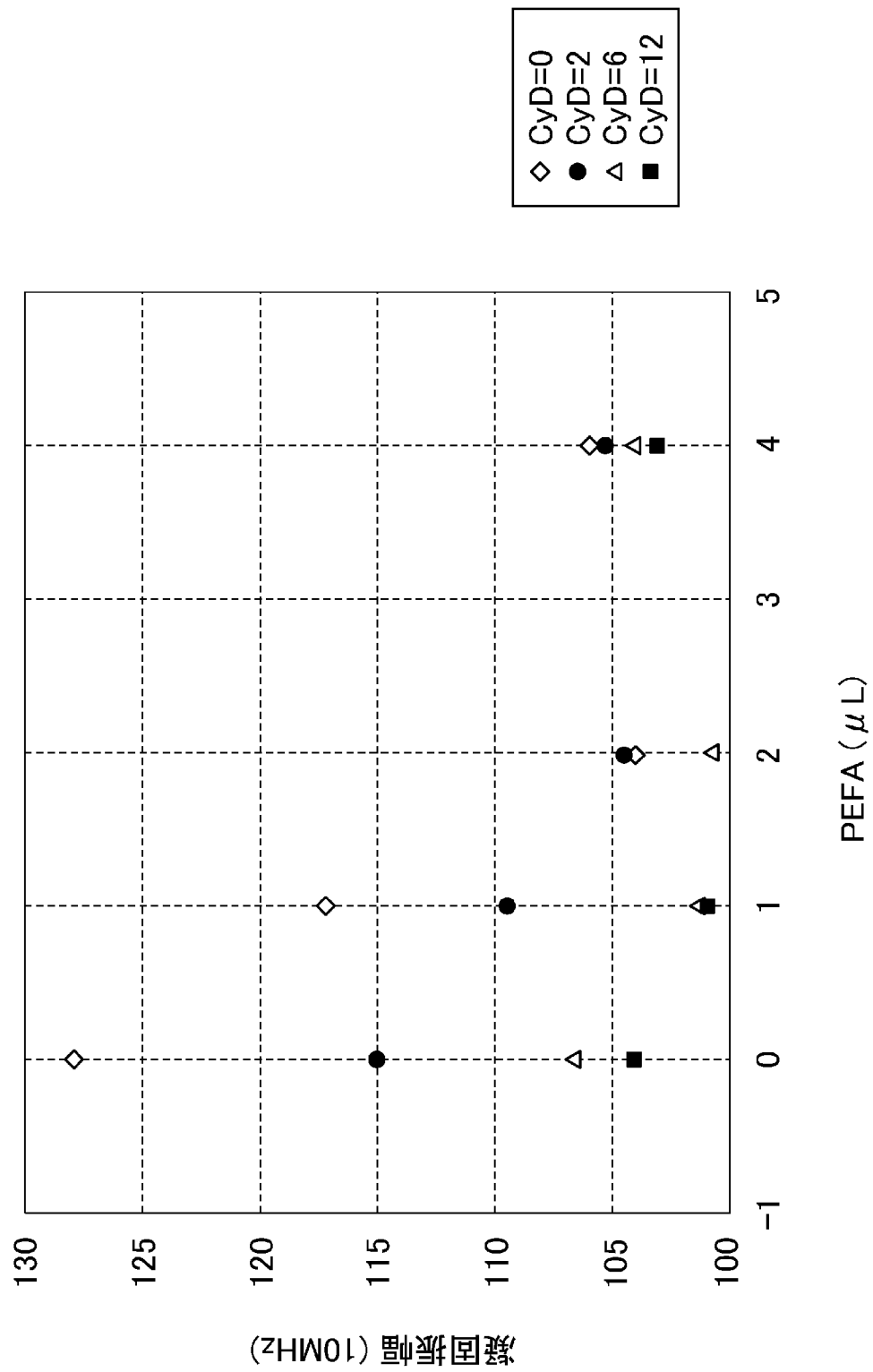
[図23]



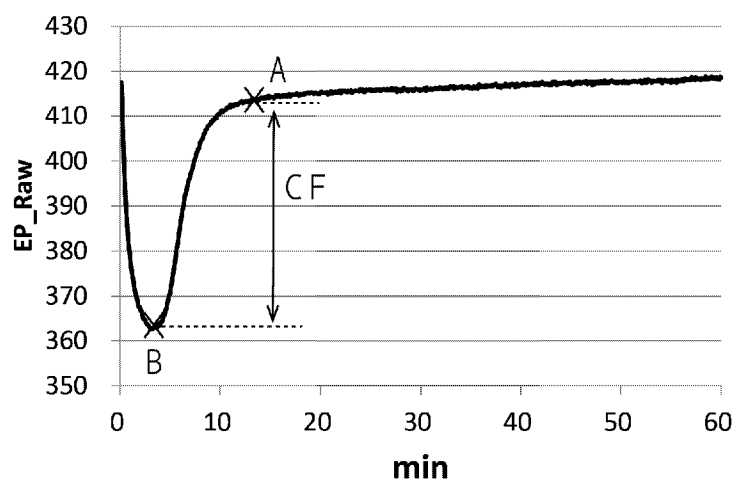
[図24]



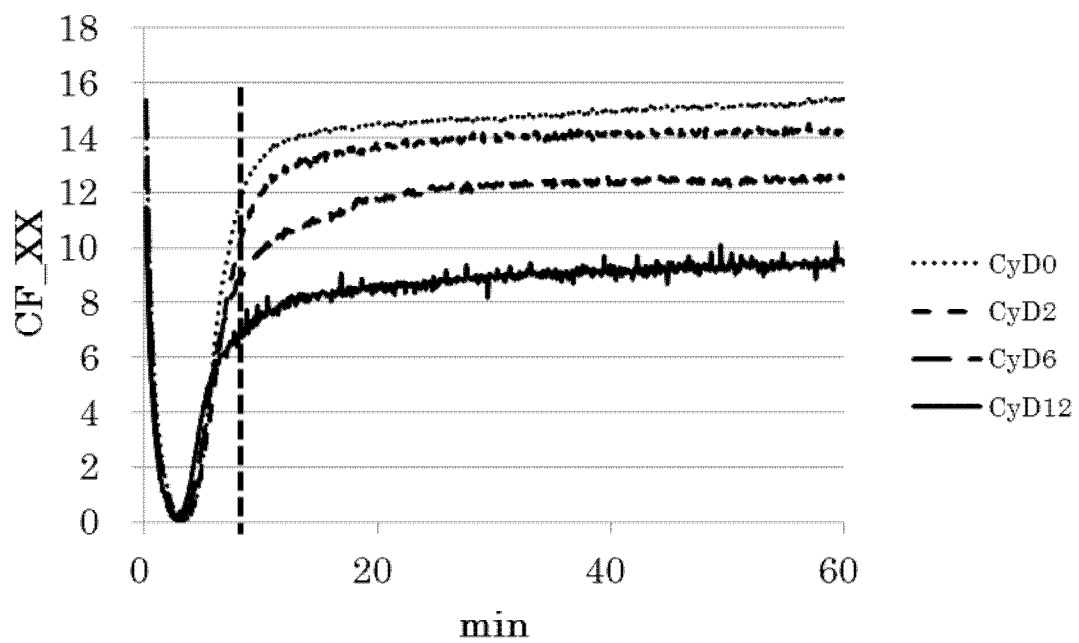
[図25]



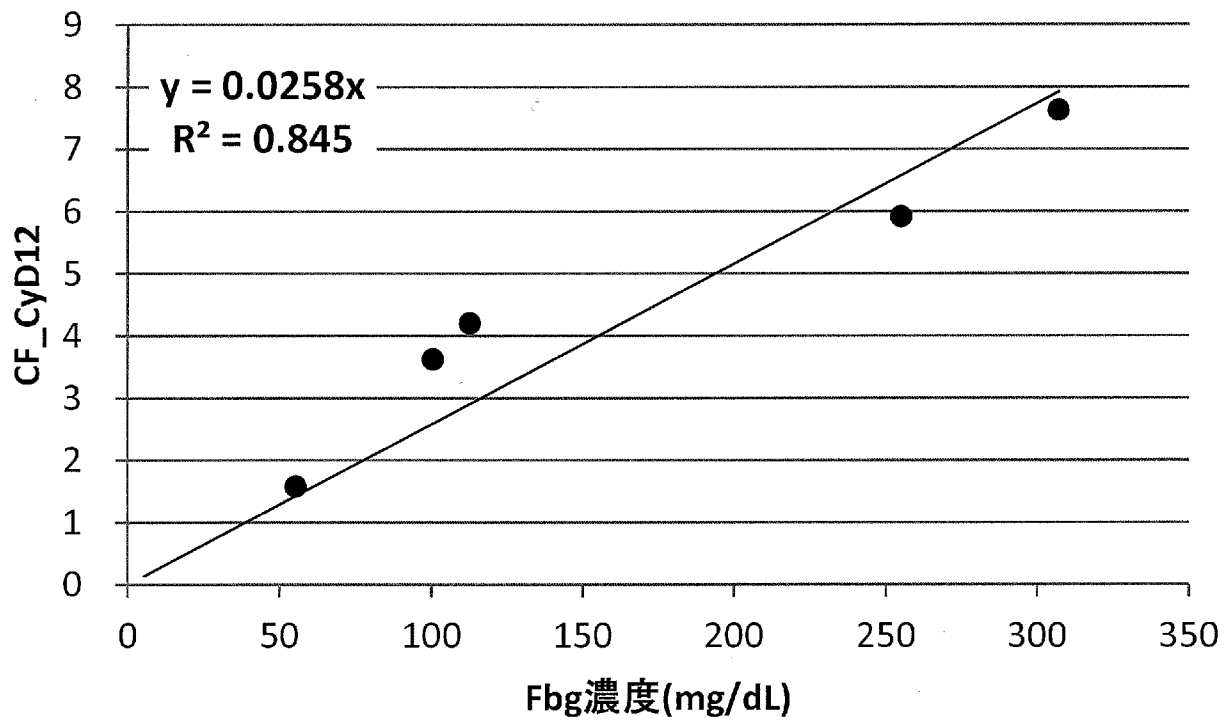
[図26]



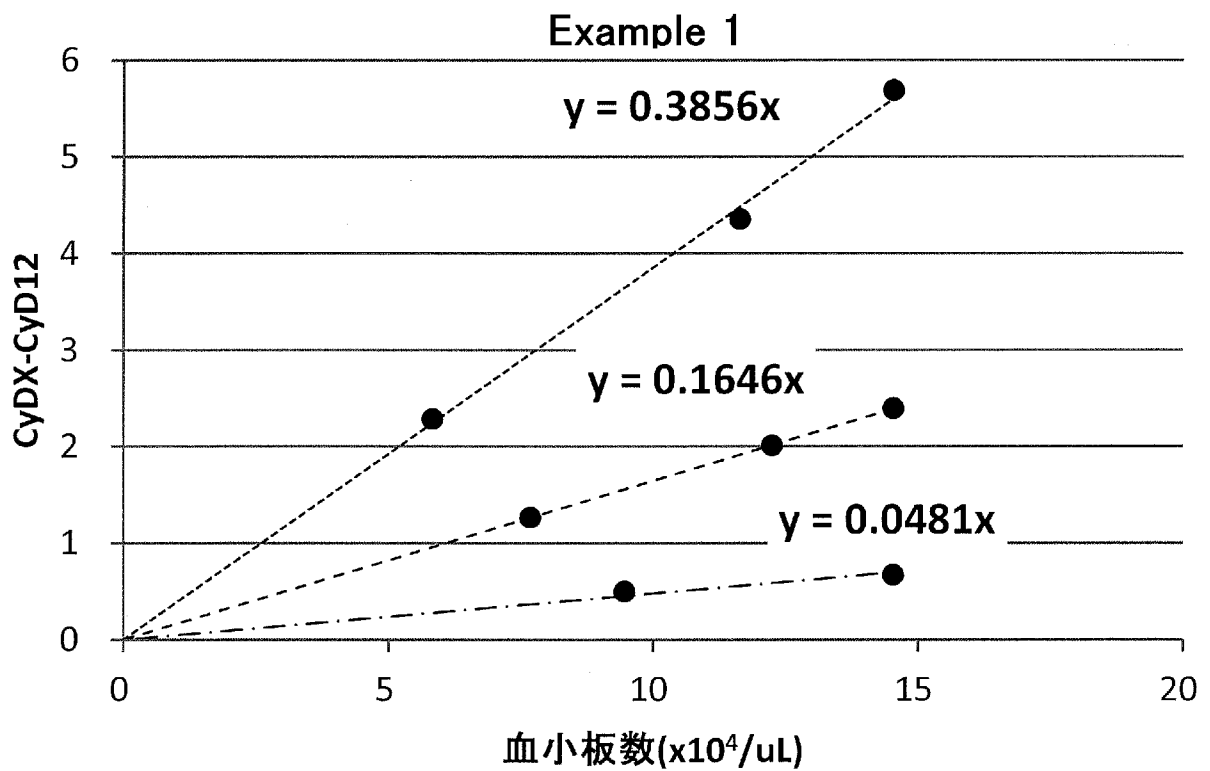
[図27]



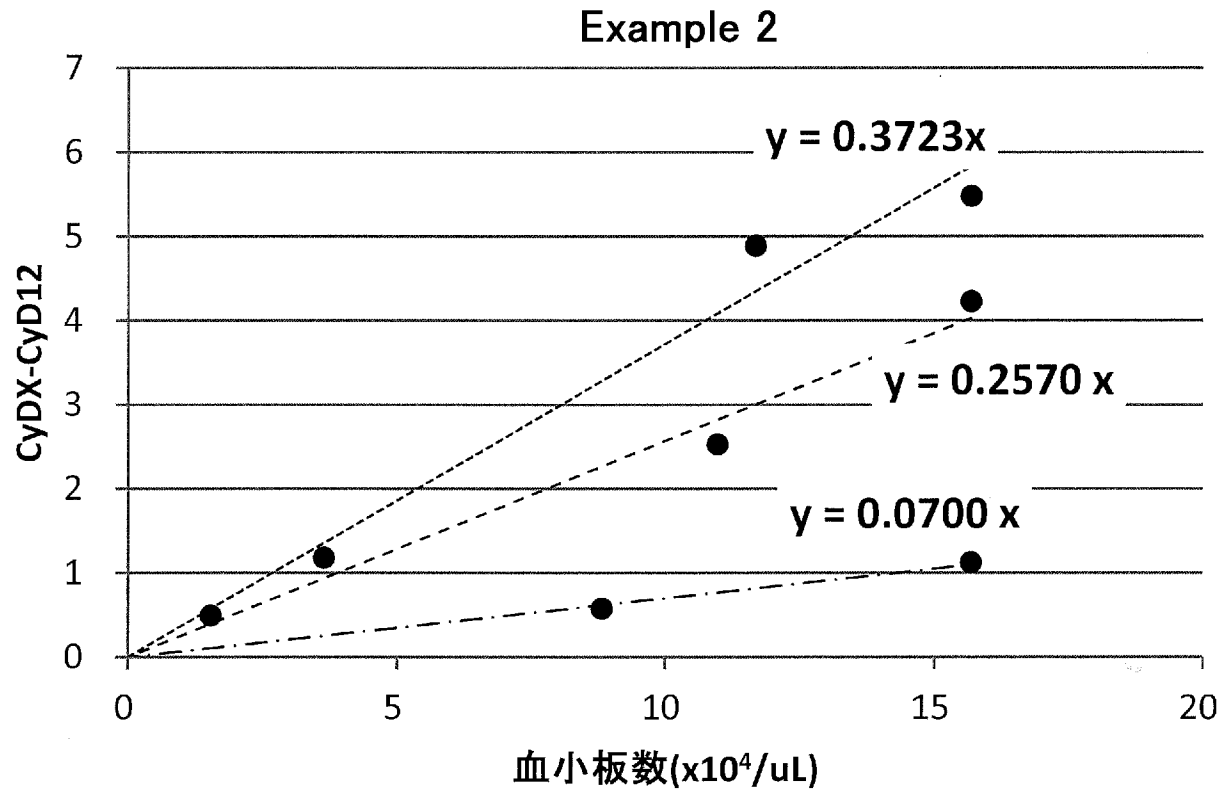
[図28]



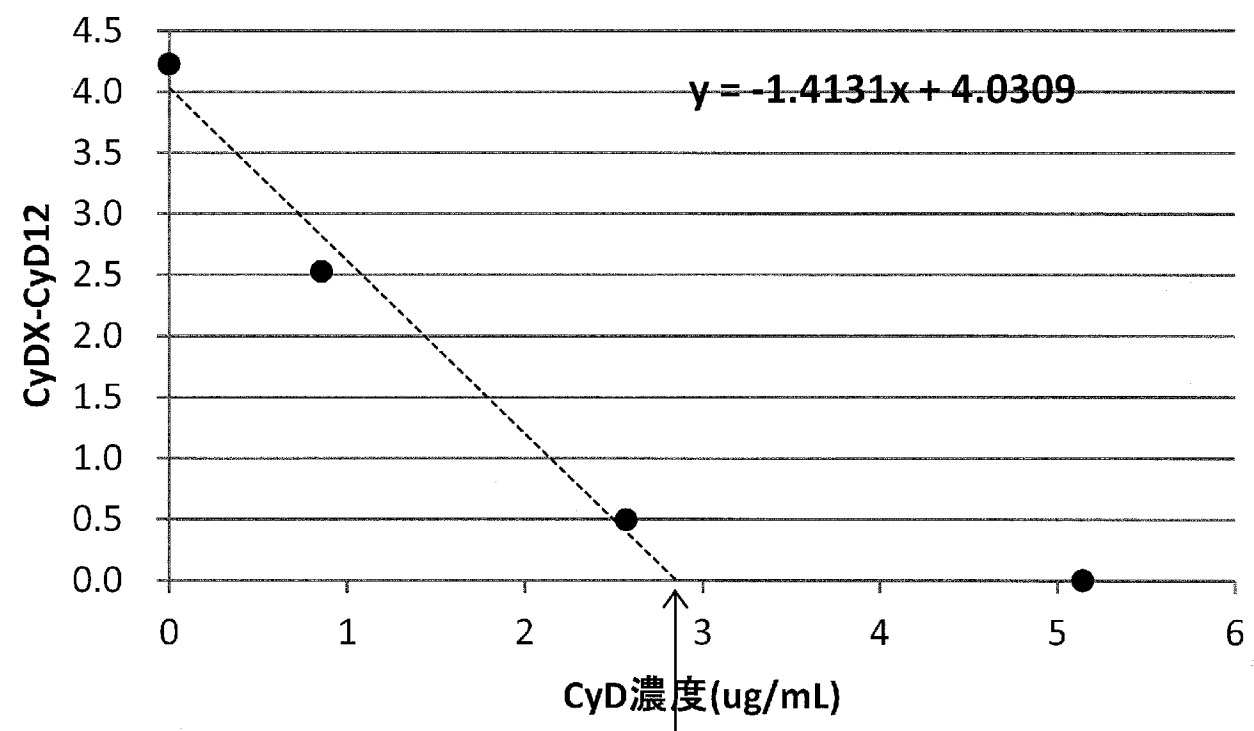
[図29]



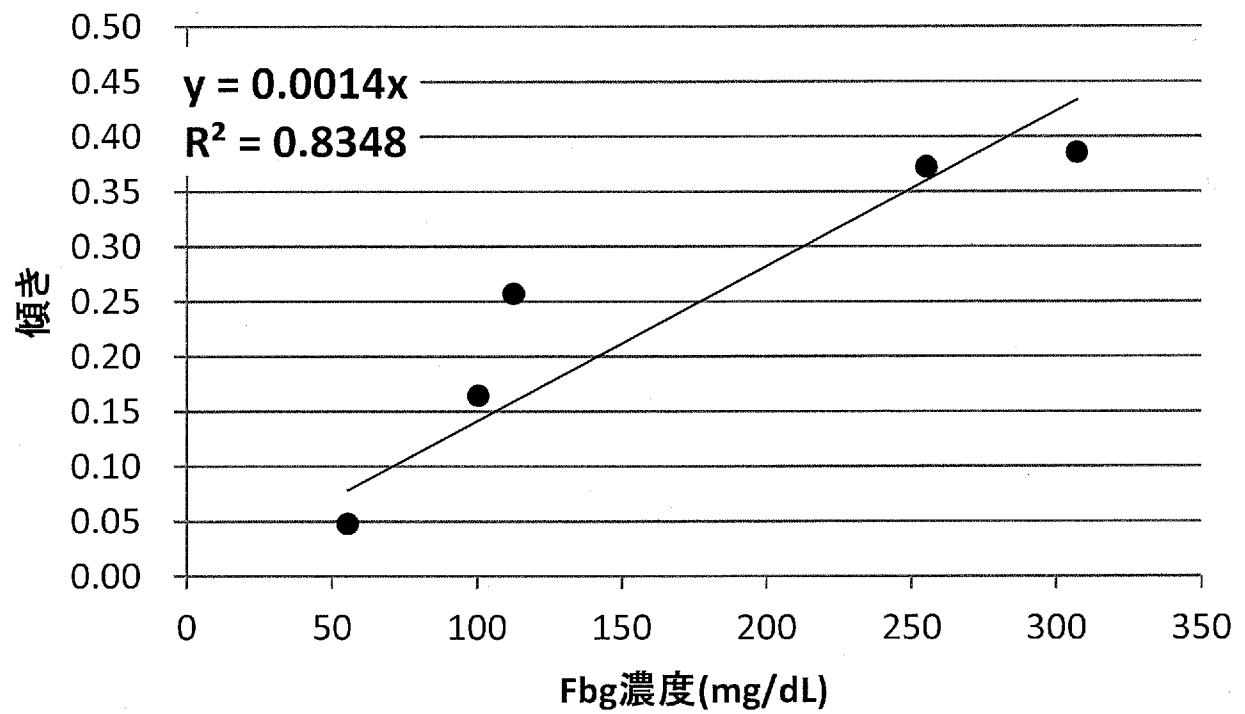
[図30]



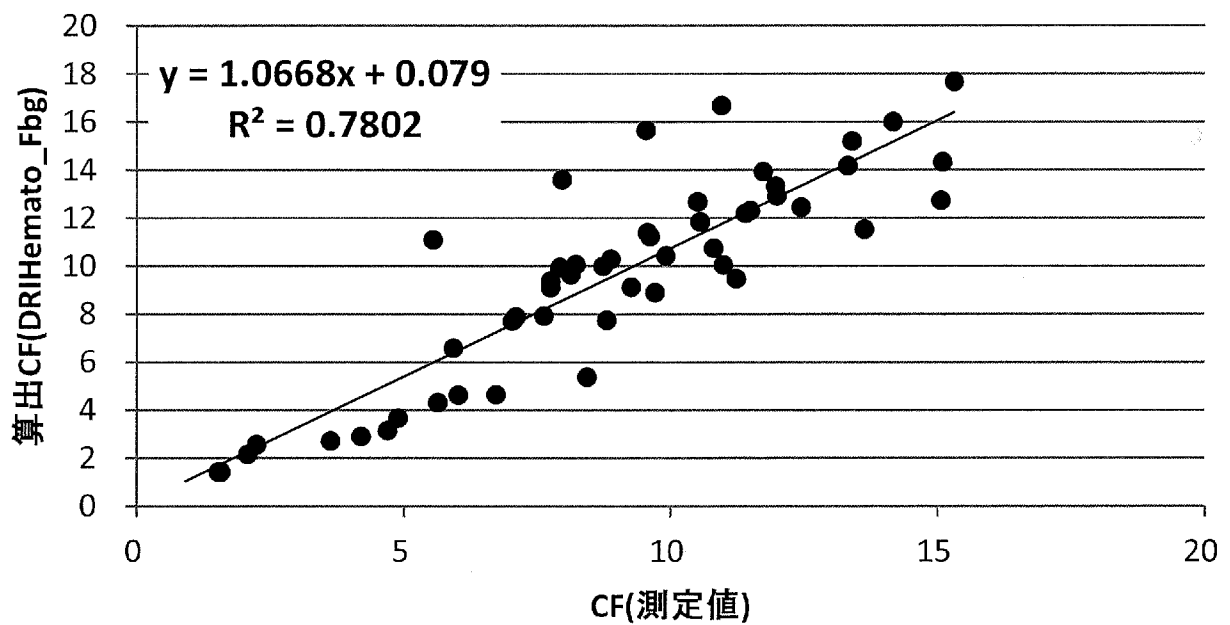
[図31]



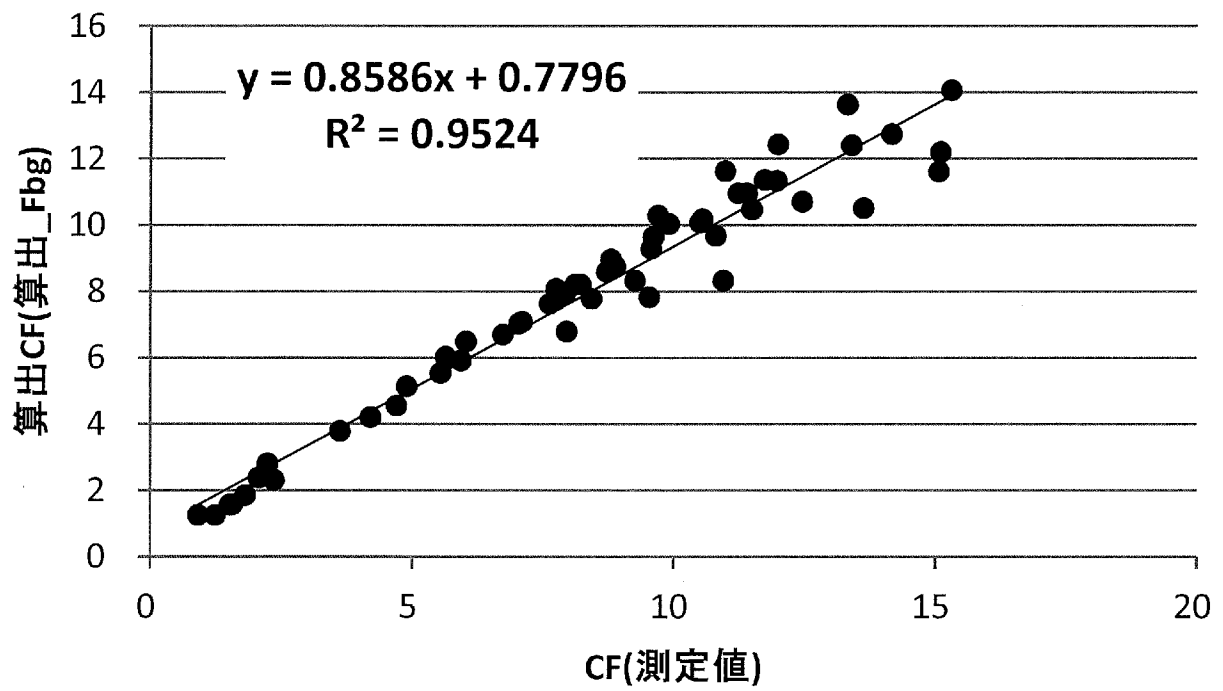
[図32]



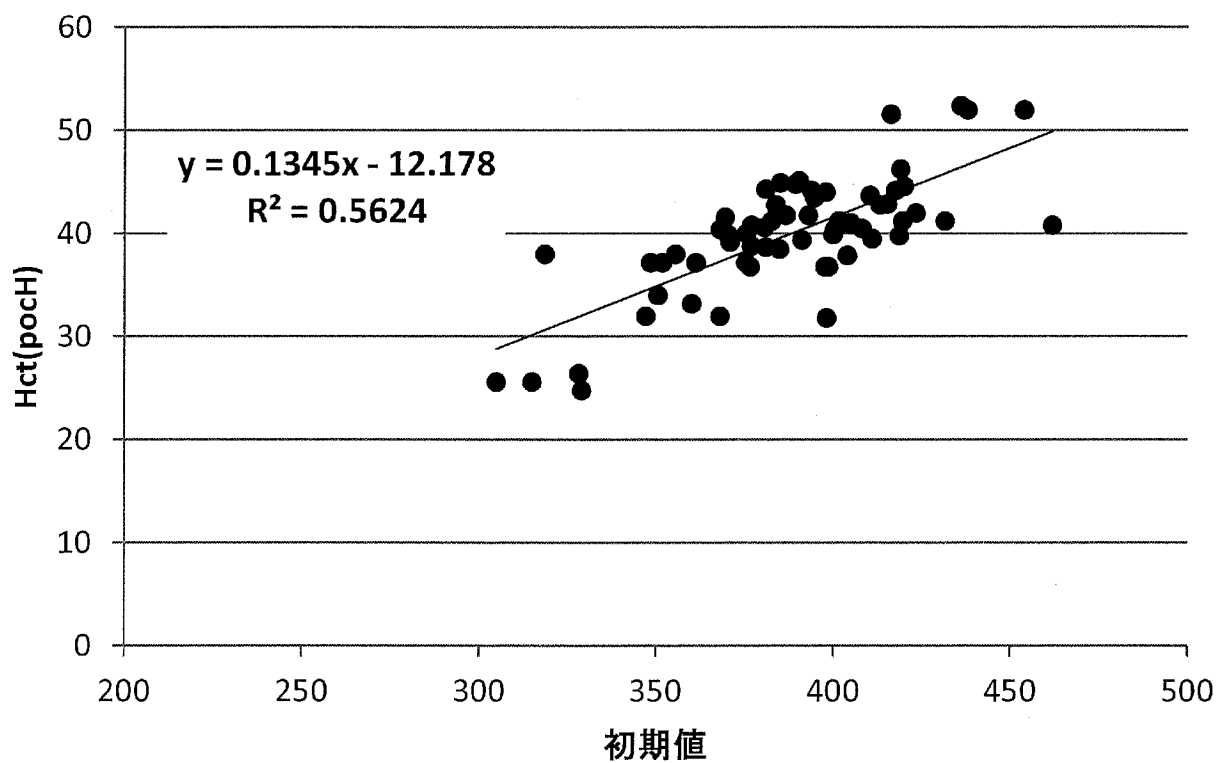
[図33]



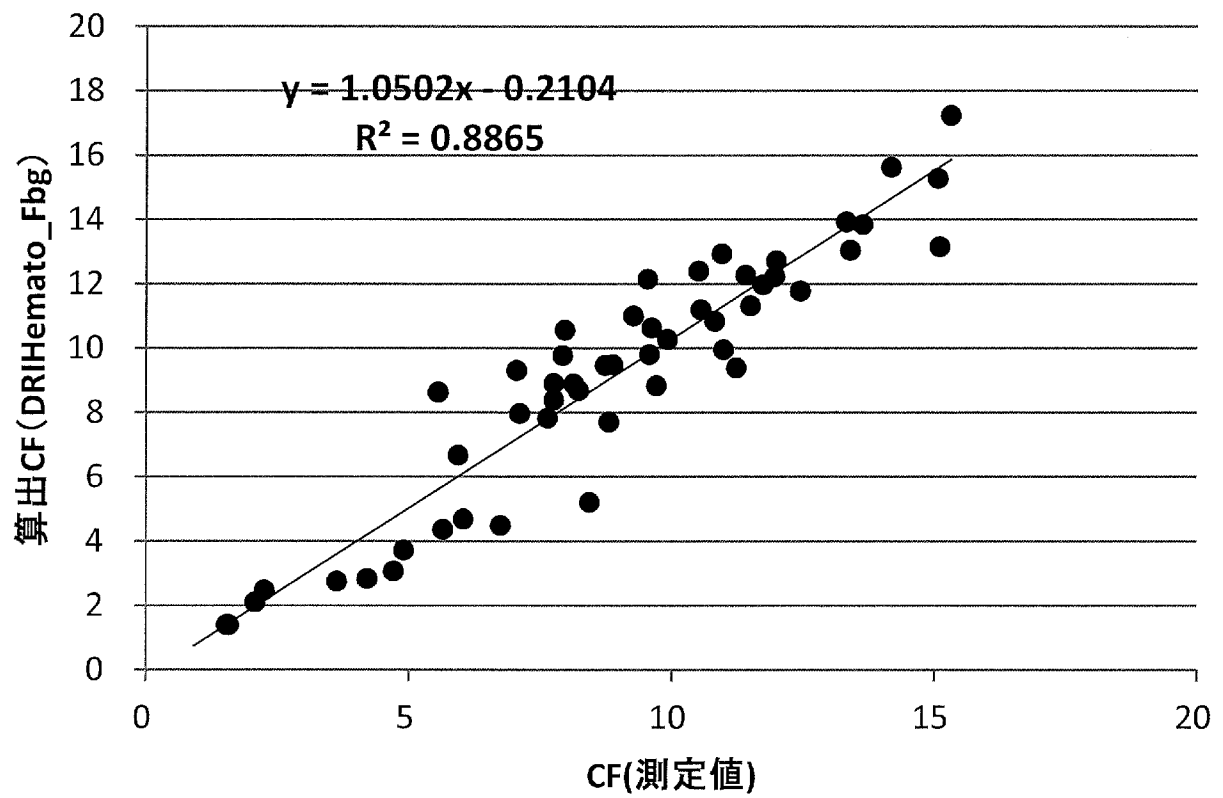
[図34]



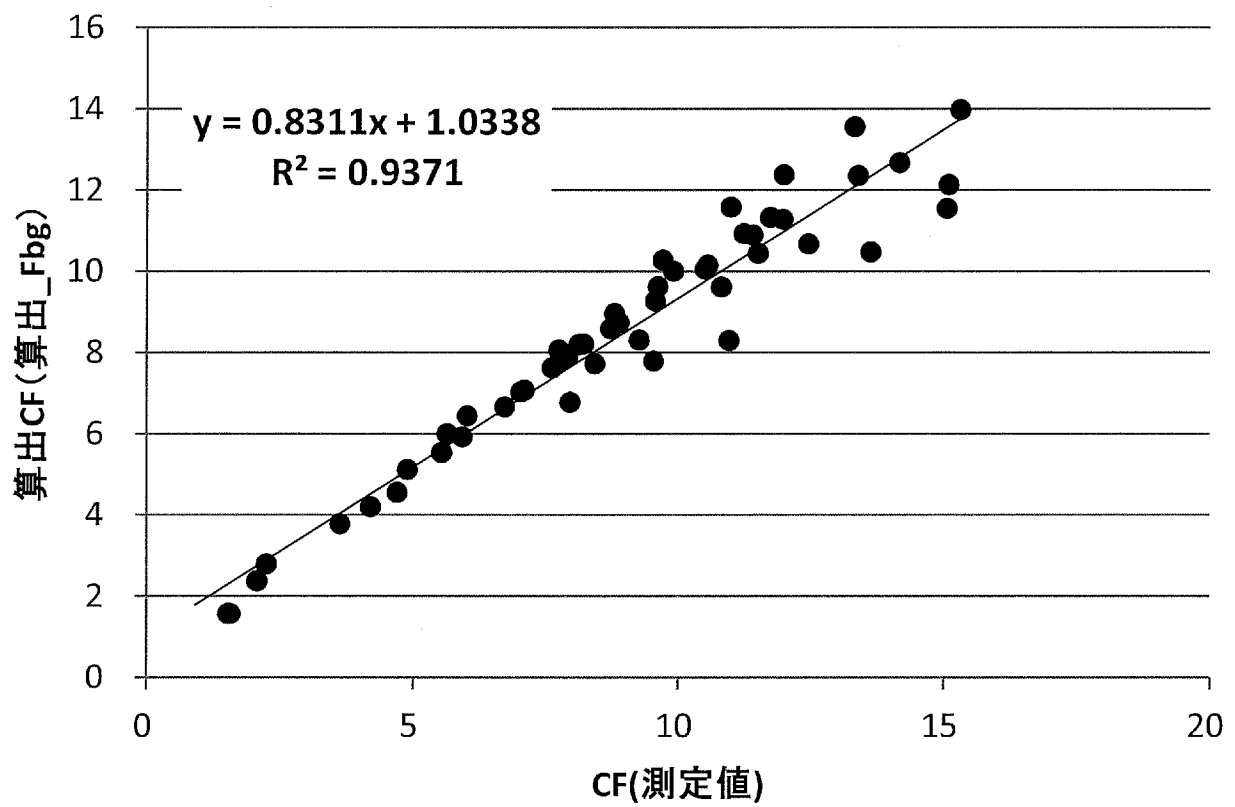
[図35]



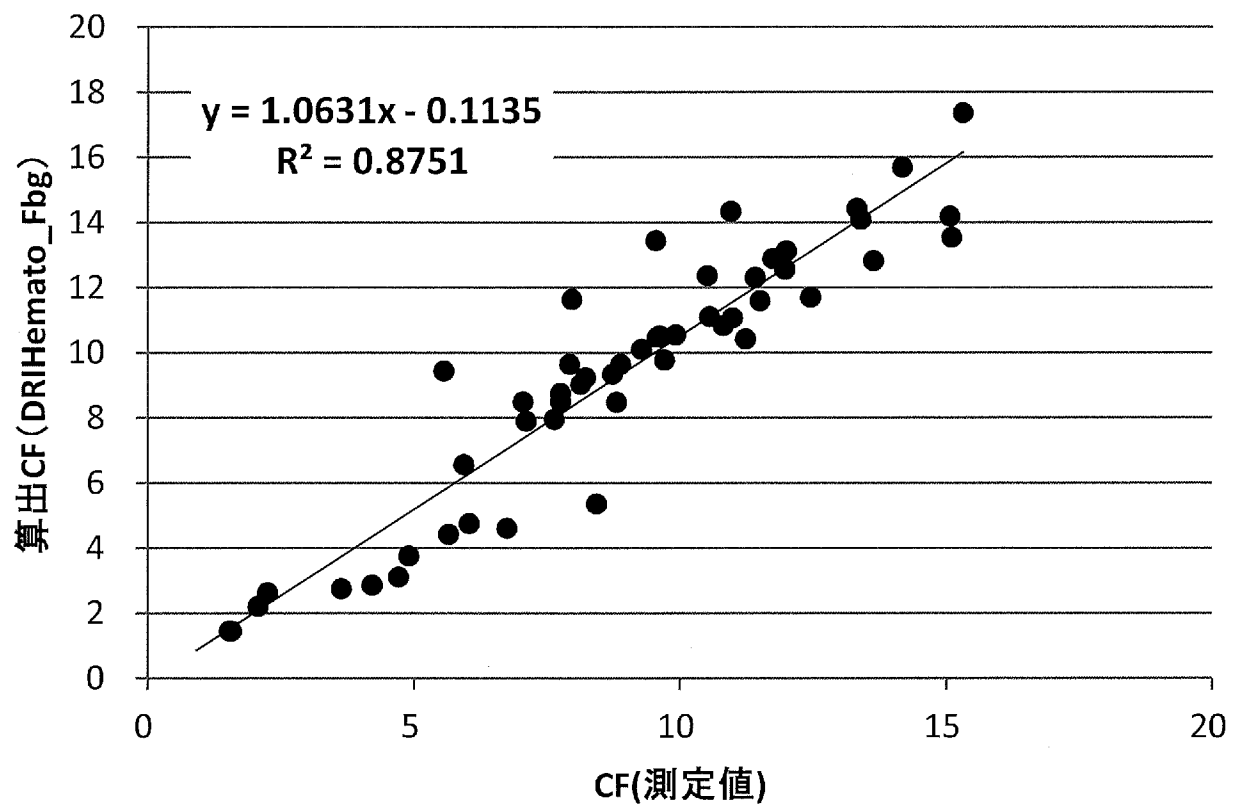
[図36]



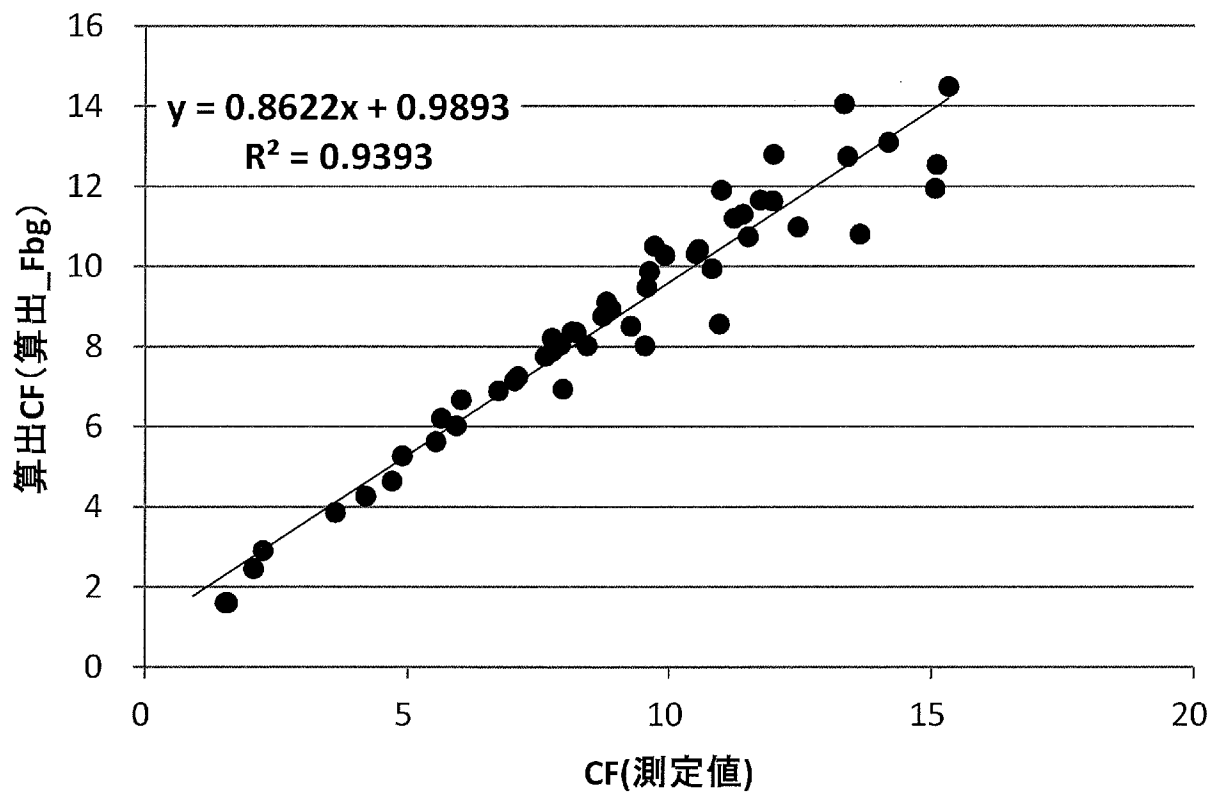
[図37]



[図38]



[図39]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/22(2006.01)i, G01N27/02(2006.01)i, G01N27/06(2006.01)i, G01N33/49(2006.01)i, G01N33/86(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)

G01N27/00-27/24, G01N33/49, G01N33/86

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2010/079845 A1 (Sony Corp.), 15 July 2010 (15.07.2010), entire text; all drawings & US 2012/0035450 A1 & EP 2375244 A1 & CN 102308203 A	1-16 2
Y	JP 2007-64916 A (Tosoh Corp.), 15 March 2007 (15.03.2007), paragraphs [0020] to [0021] (Family: none)	2
A	JP 2012-194087 A (Sony Corp.), 11 October 2012 (11.10.2012), entire text; all drawings & US 2012/0238026 A1 & US 2014/0186217 A & EP 2500726 A1 & CN 102680523 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
21 May 2015 (21.05.15)

Date of mailing of the international search report
02 June 2015 (02.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057647

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-221782 A (Sony Corp.), 28 October 2013 (28.10.2013), entire text; all drawings & WO 2013/153735 A & CN 104204787 A	1-16
A	JP 7-43388 B2 (Hitachi Chemical Co., Ltd.), 15 May 1995 (15.05.1995), entire text; all drawings (Family: none)	1-16
A	JP 4921359 B2 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 April 2012 (25.04.2012), paragraphs [0002] to [0003] (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. G01N27/22(2006.01)i, G01N27/02(2006.01)i, G01N27/06(2006.01)i, G01N33/49(2006.01)i, G01N33/86(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（I P C）） Int.Cl. G01N27/00-27/24, G01N33/49, G01N33/86			
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 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 5 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 5 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 5 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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)			
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	
X	WO 2010/079845 A1（ソニー株式会社）2010.07.15, 全文、全図 & US	1-16	
Y	2012/0035450 A1 & EP 2375244 A1 & CN 102308203 A	2	
Y	JP 2007-64916 A（東ソー株式会社）2007.03.15, 段落【0020】－【0021】（ファミリーなし）	2	
A	JP 2012-194087 A（ソニー株式会社）2012.10.11, 全文、全図 & US 2012/0238026 A1 & US 2014/0186217 A & EP 2500726 A1 & CN 102680523 A	1-16	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ 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 「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 「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 「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） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 2 1 . 0 5 . 2 0 1 5		国際調査報告の発送日 0 2 . 0 6 . 2 0 1 5	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / 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） 田中 洋介 電話番号 03-3581-1101 内線 3250	2W 3009

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	JP 2013-221782 A (ソニー株式会社) 2013. 10. 28, 全文、全図 & WO 2013/153735 A & CN 104204787 A	1-16
A	JP 7-43388 B2 (日立化成工業株式会社) 1995. 05. 15, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-16
A	JP 4921359 B2 (キッセイ薬品工業株式会社) 2012. 04. 25, 段落【0002】 —【0003】 (ファミリーなし)	1-16