

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6857608号
(P6857608)

(45) 発行日 令和3年4月14日 (2021.4.14)

(24) 登録日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(51) Int. Cl. F I
GO 1 N 33/70 (2006.01) GO 1 N 33/70
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 7/10 (2006.01) A 6 1 P 7/10

請求項の数 14 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2017-549731 (P2017-549731)	(73) 特許権者	597075904
(86) (22) 出願日	平成28年3月24日 (2016.3.24)		フレゼニウス メディカル ケア ドイツ
(65) 公表番号	特表2018-511053 (P2018-511053A)		チェランド ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成30年4月19日 (2018.4.19)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/056545		ドイツ連邦共和国 デー 6 1 3 5 2 パッ
(87) 国際公開番号	W02016/151087		ト ホンブルク エルゼ クレーナー ス
(87) 国際公開日	平成28年9月29日 (2016.9.29)		トラーセ 1
審査請求日	平成31年3月22日 (2019.3.22)	(74) 代理人	100094569
(31) 優先権主張番号	15160600.1		弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成27年3月24日 (2015.3.24)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の濾過量を算定する方法および器械

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腎代替療法を間欠的に受けている患者の糸球体濾過量または腎代替療法を間欠的に受けている患者のクレアチンクリアランスを算定する方法 (100, 200) であって、前記方法は、治療セッションと次の治療セッションとの間の第1の時点で第1の血清クレアチニン濃度を測定することにより第1の血清クレアチニン濃度を算定するステップ (205) と前記治療セッションと前記次の治療セッションとの間で前記第1の時点よりも後の第2の時点で第2の血清クレアチニン濃度を測定することにより第2の血清クレアチニン濃度を算定するステップ (204) と、前記患者の除脂肪組織量を算定するステップ (102, 202) と、前記第1の時点と前記第2の時点との間の前記患者の体重増加を算定するステップと、前記患者の前記第1の血清クレアチニン濃度および前記第2の血清クレアチニン濃度および前記患者の前記除脂肪組織量そして前記患者の前記体重増加に基づいて前記患者の前記糸球体濾過量または前記患者の前記クレアチンクリアランスを算定するステップ (103, 206) とを含む、方法。

【請求項 2】

前記除脂肪組織量を算定する前記ステップは、前記除脂肪組織量を測定するステップを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記除脂肪組織量を測定する前記ステップは、バイオインピーダンス測定を利用するステップ (112) を含む、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記患者のバイオインピーダンス測定を利用することによって、体内総水分量を算定するステップ(201)を含み、前記患者の糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスを算定する前記ステップは、前記患者の前記体内総水分量に基づく、請求項1～3のうちいずれかーに記載の方法。

【請求項 5】

前記患者の糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスは、複数の時点で算定され、前記患者の糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスの適時平均値が算定され、異常値は前記適時平均値の前記算定から無視される、請求項1～4のうちいずれかーに記載の方法。

10

【請求項 6】

前記方法は、コンピュータ実装された方法である、請求項1～5のうちいずれかーに記載の方法。

【請求項 7】

患者の糸球体濾過量または患者のクレアチニークリアランスを算定する器械(300)であって、前記器械は、治療セッションと次の治療セッションとの間の第1の時点と前記第1の時点よりも後の第2の時点とで前記患者の血清クレアチニン濃度を算定するよう構成された第1の算定ユニット(307)と、前記患者の除脂肪組織量を算定するよう構成された第2の算定ユニット(308)と、前記第1の時点と前記第2の時点との間の前記患者の体重増加を算定するよう構成された第3の算定ユニットと、前記患者の前記第1及び第2の血清クレアチニン濃度および前記患者の前記除脂肪組織量そして前記患者の前記体重増加に基づいて前記患者の前記糸球体濾過量または前記患者の前記クレアチニークリアランスを算定するよう構成された処理ユニット(306)とを有する、器械。

20

【請求項 8】

前記第2の算定ユニットは、前記除脂肪組織量を測定する測定ユニットを含みまたは該測定ユニットに連結されている、請求項7記載の器械。

【請求項 9】

前記除脂肪組織量を測定する前記測定ユニットは、バイオインピーダンス測定ユニット(317)を含む、請求項8記載の器械。

【請求項 10】

前記処理ユニット(306)は、前記患者の前記算定された糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスに基づいて利尿薬の処方箋のための基準を決定するよう構成されている、請求項7～9のうちいずれかーに記載の器械。

30

【請求項 11】

前記処理ユニット(306)は、前記患者の前記算定された糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスに基づいて腎代替療法を前記患者に適用するかどうかを決定するよう構成されている、請求項7～10のうちいずれかーに記載の器械。

【請求項 12】

患者のバイオインピーダンス測定を利用することによって体内総水分量を測定するためのバイオインピーダンス測定ユニット(317)を有し、前記処理ユニットは、前記患者の前記体内総水分量に基づいて前記患者の糸球体濾過量またはクレアチニークリアランスを算定するよう構成されている、請求項7～11のうちいずれかーに記載の器械。

40

【請求項 13】

命令を含むコンピュータプログラムであって、前記プログラムは、コンピュータによって実行されているときに前記コンピュータに請求項6に記載の方法を実行させる、コンピュータプログラム。

【請求項 14】

請求項13に記載のコンピュータプログラムを記録したコンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

50

【 0 0 0 1 】

本開示内容、すなわち本発明は、患者の濾過量、特に患者の糸球体濾過量または等価なクレアチニンクリアランスを算定する方法に関する。本発明は更に、対応の器械および利尿薬に関する。最後に、本発明は、コンピュータプログラム製品およびコンピュータプログラムに関する。

【 0 0 0 2 】

GFR (glomerular filtration rate: 糸球体濾過量) の測定は、定期的な診療において腎機能の評価するための一般的に利用されている方法である。慢性腎不全または腎機能低下をきたした患者の管理は、かなりの程度まで、GFRによって決まり、その結果、慢性腎不全の段階 (CKD 段階) 1 ~ 5 は、GFRに基づいて規定されている。GFR (糸球体濾過量) は、腎機能の評価に用いられる重要な臨床パラメータである。いわゆるベッドサイド法、すなわち、診療においてGFRを算定する方法の大部分は、血液サンプル (検体) のクレアチニン、いわゆる血清クレアチニンの測定に基づいている。

10

【 0 0 0 3 】

クレアチニンは、腎臓によって自由に排泄され、血液および尿中のクレアチニン濃度が知られていて尿排出量を24時間にわたって測定することができる場合にGFRを算定することができる。この目的のため、GFRの直接測定は、例えばクレアチニンクリアランスのような技術を用いると可能である。(ロドリゴ・イー他 (Rodrigo E et al.), 「メジャーメント・オブ・リーナル・ファンクション・イン・プレ・イーエスアールディー・ペイシェンツ (Measurement of renal function in pre-ESRD patients)」, キドニー・インターナショナル・サプリメンツ (Kidney International Supplements), 2002年5月, 第80号, p. 11 ~ 17)。尿サンプルを必要とするGFRの算定方法では、信頼性のある尿データが必要であり、この尿データは、様々な理由で問題がある場合が多く、その結果、クレアチニンの血液 (または血漿) サンプルのみを必要とする方法について多大な労力が費やされている。

20

【 0 0 0 4 】

患者からのサンプルとしてクレアチニンの血液 (または血漿) サンプルだけを必要とするGFRを評価するかかる方法の1つがコッククロフト・ディーダブリュ (Cockcroft DW) およびゴールト・エムエイチ (Gault MH), 「プレディクション・オブ・クレアチニン・クリアランス・フロム・シーラム・クレアチニン (Prediction of creatinine clearance from serum creatinine)」, ネフロン (Nephron), 1976年, 第16巻, 第1号, p. 31 ~ 41 に記載されている。

30

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 非特許文献 1 】 ロドリゴ・イー他 (Rodrigo E et al.), 「メジャーメント・オブ・リーナル・ファンクション・イン・プレ・イーエスアールディー・ペイシェンツ (Measurement of renal function in pre-ESRD patients)」, キドニー・インターナショナル・サプリメンツ (Kidney International Supplements), 2002年5月, 第80号, p. 11 ~ 17

40

【 非特許文献 2 】 コッククロフト・ディーダブリュ (Cockcroft DW) およびゴールト・エムエイチ (Gault MH), 「プレディクション・オブ・クレアチニン・クリアランス・フロム・シーラム・クレアチニン (Prediction of creatinine clearance from serum creatinine)」, ネフロン (Nephron), 1976年, 第16巻, 第1号, p. 31 ~ 41

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

患者からのサンプルとしてクレアチニンの血液 (または血漿) サンプルだけを利用する方法および他の方法の一欠点は、例えば年齢または性別のような母集団固有のパラメータからの利用方程式に依存していることである。かくして、患者の属する母集団の一部

50

に照らしてクレアチニン値が解釈される。したがって、これら方法によって提供される糸球体濾過量の評価の正確さは、患者を母集団の特定の一部への患者の関連づけの正確さに制限される。

【0007】

したがって、本発明の課題は、上述の欠点を解決し、患者の糸球体濾過量またはクレアチンクリアランスを算定する改良方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

この課題は、独立形式の請求項に記載された教示によって解決される。有利な実施形態が従属形式の請求項に記載されている。

10

【0009】

一実施形態では、患者の糸球体濾過量または患者のクレアチンクリアランスを算定するまたは概算する方法が開示される。この方法は、次のステップ、すなわち、患者の血清クレアチニン濃度を算定するステップと、患者の除脂肪組織量 (lean tissue mass) を算定するステップと、患者の血清クレアチニン濃度および患者の除脂肪組織量に基づいて患者の糸球体濾過量または患者のクレアチンクリアランスを算定するステップとを含む。

【0010】

この方法の一実施形態では、除脂肪組織量を算定するステップは、除脂肪組織量を測定するステップを含む。

【0011】

20

一実施形態では、除脂肪組織量を測定するステップは、バイオインピーダンス測定を利用するステップを含む。これにより、特に好都合な方法が提供される。

【0012】

一実施形態では、血清クレアチニン濃度を算定するステップは、患者の血液サンプルから血清クレアチニン濃度を測定するステップを含む。これにより、特に高信頼度の方法が提供される。

【0013】

一実施形態では、糸球体濾過量 Q_{gfr} は、次の公式、すなわち、

【数1】

$$Q_{gfr} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LTm}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s}$$

30

を利用することによって算定され、上式において、 M_{LTm} は、患者の除脂肪組織量であり、 $[Cr]_s$ は、血清クレアチニン濃度であり、 α_{ltm} および β_{ts} は、比例定数である。特に、 α_{ltm} は、次のようにクレアチニンの生成量 G_{Cr} と除脂肪組織量 M_{LTm} を関連付ける比例定数であり、次のとおりであり、すなわち、 $G_{Cr} = \alpha_{ltm} M_{LT}$ であり、 β_{ts} は、糸球体濾過量 Q_{gfr} とクレアチンクリアランス K_{Cr_WB} を関連付ける比例定数であり、次のとおりであり、すなわち、 $Q_{gfr} \beta_{ts} = K_{Cr_WB}$ である。比例定数 α_{ltm} の代表的な値は、すなわち、 $\alpha_{ltm} = 0.0184 \text{ mg/min/kg} \cdot M_{LT}$ である。無次元比例定数 β_{ts} の代表的な値は、1.15 である。

【0014】

40

別の実施形態では、本方法は、患者の算定された糸球体濾過量またはクレアチンクリアランスに基づいて腎代替療法を患者に適用するための基準を決定するステップを含み、腎代替療法は、透析治療、特に血液透析治療または腹膜透析治療を含む。基準は、患者について透析治療を開始すべきかどうかの基準である場合がある。基準は、患者に適用される治療モダリティを第1の治療モダリティから第2の治療モダリティ、例えば腹膜透析から血液透析にまたは血液透析から腹膜透析に変更するかどうかの基準である場合がある。基準は、腎代替療法を適用する際のある特定の投与量、例えば、患者から抜き出されるべき流体の量または血液透析セッションと関連した標的クリアランスを利用するための基準であっても良い。

【0015】

50

一実施形態では、患者は、腎代替療法を受けている患者であり、腎代替療法は、腹膜透析または血液透析を含む。この実施形態では、血清クレアチニン濃度を算定するステップは、腎代替療法の治療セッション相互間の第1の時点で第1の血清クレアチニン濃度を算定するステップ、および腎代替療法の治療セッション相互間の第2の時点で第2の血清クレアチニン濃度を算定するステップを含む。第1の時点は、血液透析(hemodialysis)の場合、腎代替療法の実施を結論づけた直後であり、すなわち、post HDであるのが良く、第2の時点は、血液透析の場合、腎代替療法の準備の際、すなわち、pre HDであるのが良い。この実施形態では、患者のGFRまたはクレアチンクリアランスを算定するステップは、第1のクレアチニン濃度および第2のクレアチニン濃度に基づく。

【0016】

10

特定の一実施形態では、本方法は、第1の時点と第2の時点との間で患者の体重増加を算定し、特に測定するステップを含み、患者のGFRまたはクレアチンクリアランスを算定するステップは、患者の体重増加に基づく。

【0017】

一実施形態では、本方法は、患者の体内総水分量を測定し、特に患者のバイオインピーダンス測定を利用することによって体内総水分量を算定するステップを含み、患者のGFRまたはクレアチンクリアランスを算定するステップは、患者の体内総水分量に基づく。

【0018】

本方法の一実施形態では、患者のGFRまたはクレアチンクリアランスは、複数の時点で算定され、患者のGFRまたはクレアチンクリアランスの適時平均値が算定され、1又は2以上の極端な値又は異常値は適時平均値の算定から無視される。この目的のため、時系列をフィルタリングするメジアンフィルタを利用するのが良い。この方式により、患者のダイエットのばらつきに由来する測定値に対する影響を抑えることができる。

20

【0019】

一実施形態では、本方法は、患者の算定された糸球体濾過量またはクレアチンクリアランスに基づいて糸球体濾過量またはクレアチンクリアランスの減少で苦しんでいる患者の治療の際に用いられる尿の生成を促進する薬物、すなわち、利尿薬の指示書のための基準を決定するステップを含む。例えば、基準は、患者について利尿薬治療を開始すべきであるかどうかの基準である場合がある。代替的にまたは追加的に、基準は、患者のための利尿薬の投与量を算定するための基準である場合がある。一実施形態では、患者に投与される薬物、好ましくは利尿薬が提供され、薬物の投与量および/または投与計画が上記算定基準に基づいて決定される。

30

【0020】

別の実施形態では、患者のGFRまたは患者のクレアチンクリアランスを算定するまたは概算する器械が提供される。本器械は、患者の血清クレアチニン濃度を算定するよう構成された第1の算定ユニットと、患者の除脂肪組織量を算定するよう構成された第2の算定ユニットと、患者の血清クレアチニン濃度および患者の除脂肪組織量に基づいて患者のGFRまたは患者のクレアチンクリアランスを算定するよう構成された処理ユニットとを有する。

40

【0021】

この器械は、上記において開示した方法と同一の有利な改造または改良が可能である。

【0022】

一実施形態では、処理ユニットについての第1および第2の作動モードが規定され、処理ユニットは、第1の作動モードにおいて上述したように、次の公式、すなわち、

【数2】

$$Q_{gfr} = \frac{\alpha_{itm} \cdot M_{LTm}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s}$$

を利用することによって濾過量 Q_{gfr} を算定するよう構成されており、処理ユニットは、血清クレアチニン濃度を算定する方法を実施するよう構成されており、この方法は、第2

50

の動作モードにおいて上述したように、腎代替療法の治療セッション相互間の第1の時点で第1の血清クレアチニン濃度を算定するステップおよび腎代替療法の治療セッション相互間の第2の時点で第2の血清クレアチニン濃度を算定するステップを含む。これによって、ESRD前療法、腎代替療法および移植術を含む腎療法のあらゆる段階について利用できる患者のGFRまたは患者のクレアチンクリアランスの算定または概算器械が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】患者の濾過量またはクリアランスを算定する方法の流れ図である。

【図2】患者の濾過量またはクリアランスを算定する別の流れ図である。

【図3】本発明の教示に従って方法を実施するためのコントローラを含む本発明の第1の器械を示す図である。

【図4】本発明の教示に従って方法を実施するためのコントローラを含む本発明の第2の器械を示す図である。

【図5】クレアチンクリアランスを算定する方法を比較する統計学的分析の散布図である。

【図6】クレアチンクリアランスを算定する方法を比較する統計学的分析の散布図である。

【図7】クレアチンクリアランスを算定する方法を比較する統計学的分析の散布図である。

【図8】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【図9】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【図10】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【図11】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【図12】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【図13】本発明の方法と従来のGFR算定方法を比較して得られたシミュレーション測定結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

図1は、患者の糸球体濾過量（GFR）または患者のクレアチンクリアランスを算定しまたは概算する方法100を示している。

【0025】

方法100は、患者の血清クレアチニン濃度を算定するステップ101を含み、一実施形態では、このステップ101に先行して、患者から先に採取された血液サンプルについて血清クレアチニン濃度を測定するステップ111が実施され、またはステップ101は、このステップ111を含む。変形例として、血清クレアチニン濃度は手動でシステム300のユーザインターフェースに入力される。

【0026】

方法100は、患者の除脂肪組織量を算定するステップ102を更に含む。一実施形態では、ステップ102に先行してバイオインピーダンス測定を利用することによって除脂肪組織量を測定するステップ112が実施され、またはステップ102は、このステップ112を含む。

【0027】

方法100は、ステップ101で算定された患者の血清クレアチニン濃度およびステップ102で算定された患者の除脂肪組織量に基づいて患者のGFRまたは患者のクレアチ

10

20

30

40

50

ニン濃度を算定するステップ 103 を更に含む。

【0028】

一実施形態では、クレアチニークリアランス K_{Cr_WB} を次の公式を利用することによってステップ 103 において算定する。

【数 3】

$$K_{Cr_WB} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LT_m}}{[Cr]_s}$$

上式において、 M_{LT_m} は、患者の除脂肪組織量であり、 $[Cr]_s$ は、血清クレアチニン濃度であり、 α_{ltm} は、クレアチニンの生成量 G_{Cr} と除脂肪組織量 M_{LT_m} を関連付ける比例定数であり、次のとおりであり、すなわち、 $G_{Cr} = \alpha_{ltm} M_{LT_m}$ 。

10

【0029】

比例定数 α_{ltm} の代表的な値は、次のとおりであり、すなわち、 $\alpha_{ltm} = 0.0184 \text{ mg/min/kg} \cdot M_{LT}$ 。

【0030】

別の実施形態では、糸球体濾過量 Q_{gfr} を次のようにステップ 103 で算定する。

【数 4】

$$Q_{gfr} = \frac{\alpha_{ltm} \cdot M_{LT_m}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s}$$

20

上式において、 α_{ltm} 、 $[Cr]_s$ 、および M_{LT_m} は、上述したとおりであり、 β_{ts} は、糸球体濾過量 Q_{gfr} とクレアチニン濃度 K_{Cr_WB} を関連付ける比例定数であり、次のとおりであり、すなわち、 $Q_{gfr} \cdot \beta_{ts} = K_{Cr_WB}$ 。

【0031】

無次元比例定数 β_{ts} の代表的な値は、1.15 である。比例定数 β_{ts} は、腎臓の近位管によるクレアチニンの分泌を考慮に入れている。

【0032】

一実施形態では、方法 100 は、患者の算定された GFR またはクレアチニークリアランスに基づいて GFR またはクレアチニークリアランスの減少で苦しんでいる患者の治療の際に用いられる尿生成促進薬物、すなわち、利尿薬の指示書または投与量または投与計画のための基準を決定するステップ 114 を含む。例えば、基準は、患者について利尿薬治療を開始すべきであるかどうかの基準である場合がある。

30

【0033】

別の実施形態では、方法 100 は、患者の算定された GFR またはクレアチニークリアランスに基づいて腎代替療法を患者に適用するための基準を決定するステップ 115 を含み、腎代替療法は、透析治療、特に血液透析治療または腹膜透析治療を含む。基準は、患者について透析治療を開始すべきであるかどうかの基準である場合がある。基準は、患者に利用される治療モダリティを第 1 の治療モダリティから第 2 の治療モダリティ、例えば腹膜透析から血液透析にまたは血液透析から腹膜透析に変更するかどうかの基準である場合がある。基準は、腎代替療法を利用する際のある特定の投与量、例えば、患者から抜き出されるべき流体の量または血液透析セッションと関連した標的クリアランスを利用するための基準であっても良い。

40

【0034】

図 2 は、腎代替療法を受けている患者のクレアチニークリアランスおよび / または GFR を算定する方法 200 を示しており、腎代替療法は、腹膜透析または HD (血液透析) 治療を含む。方法 200 は、腎代替療法の治療セッション相互間の第 1 の時点で第 1 の血清クレアチニン濃度を算定するステップ 205 を含み、第 1 の時点は、好ましくは、血液透析の場合、腎代替療法の実施を結論づけた直後であり、post HD である。以下において、第 1 の時点における血清クレアチニン濃度を $C_0 = [Cr]_s (Post)$ と称するものとする。

50

【 0 0 3 5 】

方法 2 0 0 は、腎代替療法の治療セッション相互間の第 2 の時点、血液透析の場合、pre HD で第 2 の血清クレアチニン濃度を算定するステップ 2 0 4 を更に含む。第 2 の時点における血清クレアチニン濃度を、 $C = [Cr]_s(Pre)$ と称するものとする。

【 0 0 3 6 】

方法 2 0 0 は、第 1 の時点と第 2 の時点との間で患者の体重増加を算定し、特に測定するステップ 2 0 3 を更に含む。体重増加は、 $Q \cdot t$ と称され、この式において、 t は、第 1 の時点と第 2 の時点との間で経過した時間であり、好ましい実施形態では、 t は、治療セッション相互間で経過した時間である。

【 0 0 3 7 】

10

方法 2 0 0 は、好ましくは第 1 の時点で、より好ましくは腎代替療法の実施を結論づけた直後、すなわち post HD で患者の体内総水分量を算定し、特に患者のバイオインピーダンス測定を利用することによって、体内総水分量を測定するステップ 2 0 1 を更に含む。TBW (体内総水分量、total body water) を $V_0 = TBW(Post)$ と称するものとする。

【 0 0 3 8 】

さらに、方法 2 0 0 は、バイオインピーダンス測定を利用することによって先に算定された患者の除脂肪組織量からクレアチニン生成量を算定するステップ 2 0 2 を含む。

【 0 0 3 9 】

かくして、クレアチニン生成量を $G_{Cr} = I_{tm} M_{LT}$ と表現することができ、この場合、除脂肪組織量 M_{LT_m} は、患者の除脂肪組織量であり、 I_{tm} は、図 1 を参照して上述したようにクレアチニンの生成量と除脂肪組織量 M_{LT_m} を関連付ける比例定数である。

20

【 0 0 4 0 】

最後に、方法 2 0 0 は、第 1 の時点で、すなわち好ましくは腎代替療法後の血清クレアチニン濃度 C_0 、第 2 の時点での、すなわち好ましくは腎代替療法前の血清クレアチニン濃度 C 、クレアチニン生成量 $G = G_{Cr}$ 、体内総水分量 V_0 および第 1 の時点と第 2 の時点との間における、すなわち好ましくは治療セッション相互間における体重増加 $Q \cdot t$ に基づいてクレアチニンのクリアランス K_{Cr} を算定するステップ 2 0 6 を含む。

【 0 0 4 1 】

この目的のため、クレアチニンのクリアランス $K = K_{Cr}$ を入力パラメータ G 、 C 、 C_0 、 V_0 、および $Q \cdot t$ を関連付ける以下の公式、すなわち、

30

【数 5】

$$C = \frac{G}{K + Q} \cdot \left(1 - \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right) + C_0 \cdot \left(\frac{[V_0 + Q \cdot t]}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

を利用するのが良く、上式において、

【数 6】

$$\alpha = \frac{-Q}{K + Q}$$

40

この場合、公式を K について好ましくは繰り返し解く。

【 0 0 4 2 】

ステップ 2 0 7 でクレアチニンのクリアランス K の値を算定し、ステップ 2 0 8 において $K_{Cr_WB} = K$ および

【数 7】

$$Q_{gfr} = \frac{K_{Cr_WB}}{\beta_{ts}}$$

50

を用いて糸球体濾過量 $GFR = Q_{gfr}$ を算定し、上式において、 t_s は、図 1 を参照して上述してある。

【0043】

このようにして算定された糸球体濾過量 Q_{gfr} またはクレアチニンクリアランス $K_{Cr_{WB}}$ は、図 1 を参照して上述したように腎代替療法のある特定の投与量を利用するための基準として利用されるのが良い。

【0044】

図 3 は、図 1 または図 2 を参照して上述した方法のうちの任意のものを実施するよう構成されたシステム 309 を示している。システム 309 は、器械 300 を含む。

【0045】

器械 300 は、患者について実施された測定の結果および上述の方法のうちの任意のものについて必要な他の全てのデータを含む外部データベース 302 に接続されている。データベース 302 は、器械 300 の内部手段であっても良い。

【0046】

器械 300 は、オプションとして、データを入力してデータを処理ユニット 306 に提供する手段 304 を有するのが良い。かかるデータは、図 1 または図 2 を参照して説明した方法と関連して必要な任意のデータであるのが良い。

【0047】

器械 300 は、測定かデータベース 302 または手段 304 から受け取ったデータのいずれかに基づいて患者の血清クレアチニン濃度を算定するよう構成された第 1 の算定ユニット 307 を有する。

【0048】

さらに、器械 300 は、測定かデータベース 302 または手段 304 から受け取ったデータのいずれかに基づいて患者の除脂肪組織量を算定するよう構成された第 2 の算定ユニット 308 を有する。

【0049】

さらにまた、器械 300 は、患者の血清クレアチニン濃度および患者の除脂肪組織量に基づいて患者の GFR または患者のクレアチニン濃度を算定するよう構成された処理ユニット 306 を有する。

【0050】

処理ユニットは、更に、図 1 および図 2 の説明を参照して上述した方法のうちの任意のものを実施するよう構成されているのが良い。

【0051】

測定結果をモニタ 305 上に表示することができまたはデータベース 302 もしくは任意他の記憶手段によって記憶することができる。

【0052】

図 4 は、システム 309 の改造例であるシステム 310 を示している。図 4 に示されたシステム 310 から理解できるように、器械 300 は、患者の除脂肪組織量を算定するための測定結果を算定ユニット 308 に提供するために一測定手段としてのバイオインピーダンス測定手段 317 に連結されるのが良い（ワイヤまたはワイヤレスで）。代替的にまたは追加的に、バイオインピーダンス測定手段 317 は、患者の体内総水分量を算定するための測定結果を処理ユニット 306 に提供しても良い。

【0053】

バイオインピーダンス測定から患者の除脂肪組織量を算定することおよび / またはバイオインピーダンス測定から患者の体内総水分量を算定することは、国際公開第 2006 / 002685 (A1) 号パンフレットに記載されているように実施されるのが良く、この国際公開を参照により明示的に引用し、その開示内容を本明細書の一部とする。

【0054】

一般に、バイオインピーダンス測定手段 317 は、測定結果および図 1 または図 2 を参照して上述した方法について必要なデータを含むデータベース 302 に加えてまたはデー

10

20

30

40

50

タベース 302 に代えて提供されるのが良い。

【0055】

バイオインピーダンス測定手段 317 は、接触抵抗のようなインピーダンスデータに対する影響を自動的に補償することができる。

【0056】

バイオインピーダンス測定手段 317 の一例は、商標名 Hydra (商標) で流通しているキシトロン・テクノロジーズ (Xitron Technologies) から入手できる装置であり、この装置は、国際公開第 92/19153 号パンフレットに更に記載されており、この国際公開を参照により明示的に引用し、その開示内容を本明細書の一部とする。

【0057】

バイオインピーダンス測定手段 317 は、患者に取り付け可能な種々の電極を含むのが良い。図 4 では、2 つの電極 317a, 317b しか示されておらず、これら電極は、バイオインピーダンス測定手段 317 に取り付けられている。当然のことながら、追加の電極もまた想定される。

【0058】

意図した各電極は、2 つまたは 3 つ以上の (「サブ」) 電極を含むのが良い。電極は、電流注入 (「サブ」) 電極および電圧測定 (「サブ」) 電極を含むのが良い。すなわち、図 4 に示されている電極 317a, 317b は、2 つの電流注入電極および 2 つの電圧測定電極 (すなわち、全部 4 つの電極) を含むのが良い。

【0059】

本器械は、この器械によって実施されるべき方法に必要な患者の身体パラメータを測定する別の手段 319 を更に有するのが良い。身体パラメータを測定する手段 319 は、患者の体重を測定する秤または患者の血清クレアチニン濃度を算定するために必要な任意の実験室機器であって良い。

【0060】

図 5 は、図 1 を参照して説明した方法を用いて算定されたクレアチニークリアランスの結果と血液サンプルと尿サンプルの両方の使用を利用した関連技術からの方法の結果を比較した統計的分析を示している。両方の方法が腎代替治療を受けていない 124 名の患者、いわゆる pre-ESRD (末期前の腎疾患、pre-end-stage renal disease) 患者を含む患者コホートに適用された。関連技術から得られた測定値は、基準としての役目を果たし、“Lab” として示されている。図 5 は、互いに異なる方法からの測定結果と両方の方法からの平均値の差をプロットした統計的分析のプロットである。測定値相互間の差が縦軸上にプロットされ、これに対し平均値が横軸上にプロットされている。図 1 を参照して説明した方法からの結果は、“BCM” として示され、関連技術の方法から得られた結果は、“Lab” として示されている。本発明の方法の結果とブラント アルトマン (Bland-Altman) 分析を利用する先行技術の方法の結果を比較すると、これにより、 $-0.89 \pm 13.2 \text{ mL/min}$ の平均差が得られる。

【0061】

図 6 は、図 5 で提供された統計的分析と同様な統計的分析を示しており、ここでは、先行技術からの別の方法、いわゆるコッククロフト・ゴールト (Cockcroft-Gault) 法の結果が同じ上述の患者コホートに関する血液および尿サンプルに基づく方法の結果と比較されており、この場合、コッククロフト・ゴールト法の結果が“CG” として示されている。ブラント アルトマン分析の結果は、 $0.3 \pm 14.7 \text{ mL/min}$ の一致を提供している。

【0062】

図 7 は、図 5 および図 6 で提供された統計的分析と同様な統計的分析を示しており、図 1 と関連して説明した方法の結果がコッククロフト・ゴールト法からの結果と比較されている。理解できるように、これら 2 つの方法相互間の差は、患者が「肥満である」と診断されるか「痩せている」と診断されるかどうかに関与する場合がある。

【0063】

図 8 ~ 図 13 は、漸変する体の組成および一定の糸球体濾過量を有する患者の身体モデルのシミュレーション結果を示している。

【 0 0 6 4 】

特に、図 8 は、シミュレーションのために用いられた互いに異なる体組成を有する 2 人の被験者、すなわち肥満の被験者（上側の図）および痩せた被験者（下側の図）を示しており、これらの結果が、図 10 ~ 図 13 に示されている。具体的に説明すると、図 8 の図の下側は、シミュレーションに用いられた身体組成を表し、これらの結果が図 10 および図 12 に示されている。図 8 の上側の図は、図 11 および図 13 に示されたシミュレーションで用いられた身体組成を表している。

【 0 0 6 5 】

図 8 の上側の図および下側の図の両方において、互いに異なるシミュレートされた日々での全体重の値が楕円のドットで示されている。全体重は、M A T（脂肪性組織の質量または脂肪組織量、adipose tissue mass）および M L T（除脂肪組織の質量または除脂肪組織量、lean tissue mass）で構成されている。ドットのような十字記号は、実質的に一定である脂肪組織量の進展状況を表し、長方形のドットは、漸変する除脂肪組織量を表している。

【 0 0 6 6 】

図 9 は、図 8 の下側の図に示されているモデル身体中のクレアチニン濃度の適時進展をシミュレートしたシミュレーション結果を示している。

【 0 0 6 7 】

クレアチニン濃度の適時進展のシミュレーションは、以下の過程に基づいている。

【 0 0 6 8 】

時間につれたクレアチニン質量の変化率、すなわち、

【数 8】

$$\frac{dM_{Cr}}{dt}$$

は、クレアチニンの生成量 G_{Cr} 、クレアチニン濃度 $[Cr]$ 、クレアチニークリアランス K_{Cr} および更に体内総水分量の変化率、すなわち、

【数 9】

$$\frac{dV_{TBW}}{dt}$$

に依存している。かくして、

【数 10】

$$\frac{dM_{Cr}}{dt} = [Cr] \frac{dV_{TBW}}{dt} + V_{TBW} \frac{d[Cr]}{dt} = G_{Cr} - K_{Cr}[Cr]$$

で $d[Cr]/dt$ について整理すると、次式が導かれる。

【数 11】

$$\frac{d[Cr]}{dt} = \frac{G_{Cr} - K_{Cr}[Cr] - [Cr] \frac{dV_{TBW}}{dt}}{V_{TBW}}$$

【 0 0 6 9 】

この方程式は、クレアチニークリアランス K_{Cr} およびシミュレーションに用いられた身体組成パラメータに応じてクレアチニン濃度の適時進展をシミュレートするよう積分されるのが良い。クレアチニークリアランス K_{Cr} は、関係式 $Q_{GFR} = K_{Cr} \cdot V_{TBW}$ からの糸球体濾過量 Q_{GFR} に関連付けられる。

【 0 0 7 0 】

身体内のクレアチニンの分配空間は、体内総水分量（total body water）（ V_{TBW} ）と

10

20

30

40

50

均等であるとみなされ、それゆえ、これは、国際公開第2006/002685号パンフレットに記載されている方法から算定でき、すなわち、次の通りである。

【数12】

$$V_{TBW} = H_{tw_{LT}} M_{LT} + H_{tw_{AT}} M_{AT} + M_{FO}$$

上式において、

M_{AT} は、脂肪組織量 (adipose tissue mass) であり、

M_{LT} は、除脂肪組織量 (lean tissue mass) であり、

$H_{tw_{LT}}$ および $H_{tw_{AT}}$ は、除脂肪組織および脂肪組織の水和係数 (hydration coefficient) であり、

M_{FO} は、存在している場合には流体オーバーロード (OH (過剰水和)) の質量である。

【0071】

経時的に (数週間ないし数ヶ月)、身体組成の変化は、身体全体を変えることになり、それによりクレアチニン分布空間が変化する。したがって、 V_{TBW} についての微分方程式により次式が得られる。

【数13】

$$\frac{dV_{TBW}}{dt} = H_{tw_{LT}} \frac{dM_{LT}}{dt} + H_{tw_{AT}} \frac{dM_{AT}}{dt} + \frac{dM_{FO}}{dt}$$

【0072】

時間依存性クレアチニン濃度を次に図1の方法と関連して説明したGFRの算定方法に用いる。加うるに、糸球体濾過量GFRを時間依存性クレアチニン濃度および以下において従来方法と呼ばれる先行技術からのGFRの推定値を算定する別の方法による他のパラメータから算定する。

【0073】

以下の従来方法を用いてGFRの推定値をシミュレートしたが、かかるシミュレートされた推定値からの結果が図10～図13に示されている。

【0074】

“コッククロフト・ディーダブリュ (Cockcroft DW) およびゴールト・エムエイチ (Gault MH)”, “プレディクション・オブ・クレアチニン・クリアランス・フロム・シーラム・クレアチニン (Prediction of creatinine clearance from serum creatinine)”, ネフロン (Nephron), 1976年, 第16巻, 第1号, p. 31～41”に記載された方法から得られた結果は、“Cockcroft-Gault”と呼ばれ、これら結果は、三角形としてプロットされている。

【0075】

図1を参照して説明した方法の利用から得られた結果は、“BCM”と呼ばれ、これら結果は、円としてプロットされている。

【0076】

“エー・エス・レヴィ・ティーグ (A. S. Levi TG), ジェー・ダブリュ・クーセク (J. W. Kusek) およびジー・ジェイ・ベック (G. J. Beck), “ア・シンプリファイド・イクエイション・トゥ・プレディクト・グロウメリユーラ・フィルタレーション・レイト・フロム・シーラム・クレアチニン・(A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine) [アブストラクト (abstract)]”, ジャーナルズ・オブ・ザ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・ネフロロジー (J Am Soc Nephrol), 2000年, 11: 155A”に記載された方法から得られた結果は、“Abbrev 4 var MDRD” (short for Abbreviated 4 variable Modification of Diet in Renal Disease) (腎疾患におけるダイエットの短縮された4つの可変改造の略) と呼ばれ、これら結果は、星印としてプロットされている。

【0077】

“ルール・エーディー (Role AD), ラーソン・ティーエス (Larson TS), バーグスト

10

20

30

40

50

ラル・イージェイ (Bergstralh EJ), スレザク・ジェイエム (Slezak JM), ヤコブセン・エスジェイ (Jacobsen SJ) およびコシオ・エフジー (Cosio FG), 「ユージング・シラム・クレアチニン・トゥ・エスティメイト・グロウメリユーラ・フィルタレーション・レイト: アキュラシー・イン・グッド・ヘルス・アンド・イン・クロニック・キドニー・ディーズ (Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease)」, アナルズ・オブ・インターナル・メディシン (Annals of internal medicine), 2004年, 第141巻, 第12号, p. 929 ~ 937 に記載された方法から得られた結果は, “Quad Mayo” (クアドラティック・メイヨー・クリニック (Quadratic Mayo Clinic) の略語) と呼ばれ, これら結果は, 正方形としてプロットされている。

10

【0078】

“ムラタ・ケー (Murata K), バウマン・エヌエー (Baumann NA), サエンジャー・エーケー (Saenger AK), ラーソン・ティーエス (Larson TS), ルール・エーディー (Role AD), リスキ・ジェイシー (Lieske JC), 「レラティブ・パフォーマンス・オブ・ザ・エムディーアールディー・アンド・シーケーディー・イーピーアイ・イクエイションズ・フォア・エスティメーティング・グロウメリユーラ・フィルタレーション・レイト・アamong・ペイションツ・ウィズ・ヴァリッド・クリニカル・プレゼンテーションズ (Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations)」, クリニカル・ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ソサエティ・オブ・ネフロロジー (Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN), 2011年, 第6巻, 第8号, p. 1963 ~ 1972 に記載された方法から得られた結果は, “CKD EPI” と呼ばれており, これら結果は, 菱形としてプロットされている。

20

【0079】

図10は, 糸球体濾過量 $Q_{gfr} = 20 \text{ mL/min}$ および20%の相対体脂肪量を有する痩せた患者をシミュレートした身体モデルに関するシミュレーション測定結果を示している。

【0080】

除脂肪組織量が図8に従って変えられる場合, 図10の結果の示すところによれば, 低い糸球体濾過量では痩せた患者に関し, 糸球体濾過量を算定する従来方法は, シミュレーションに送られた基準GFRを実際より低く見積もっていることを示している。驚くべきこととして, 従来方法は, クレアチニン濃度の変化に起因してGFRのシミュレーション測定における見掛けの変化を示している。この理由は, GFRを算定する従来方法が脂肪分の少ない組織のばらつきを補償していないということにある。

30

【0081】

図11は, 糸球体濾過量 $Q_{gfr} = 20 \text{ mL/min}$ および40%の割合の脂肪組織を有する患者をシミュレートした身体モデル, すなわち, 肥満の被験者として特徴付けることができる患者のモデルについてのシミュレーション測定結果を示している。シミュレーション結果の示すように, 肥満の被験者のケースでは, GFRを推定する従来方法は, シミュレーションにインプットされたGFRを実際より多く見積もっている。

40

【0082】

図12は, 糸球体濾過量 $Q_{gfr} = 100 \text{ mL/min}$ および20%の割合の脂肪組織, 即ち脂肪を有する患者, すなわち, 生理学的GFRでは痩せた被験者として特徴付けることができる患者をシミュレートした身体モデルのシミュレーション測定結果を示している。GFRのこのレベル及び痩せた被験者では, BCMとともに示したシミュレーションにインプットされたGFRと従来方法から得られた結果の大部分との一致は, 良好である (代表的には, 約 $\pm 5 \text{ mL/min}$)。 “Quadratic Mayo Clinic” と称された方法は, インプットされたGFRを実際より著しく大きく見積もっている。

【0083】

図13は, 糸球体濾過量 $Q_{gfr} = 100 \text{ mL/min}$ および40%の割合の脂肪組織,

50

即ち脂肪を有する患者、すなわち、生理学的 GFR では肥満の被験者として特徴付けることができる患者を真似た身体モデルのシミュレーション測定結果を示している。シミュレーション結果が示すように、肥満の被験者の生理学的 GFR は、GFR を算定する従来方法における最も大きな誤差源のうちの幾つかとなっている。従来方法の大部分は、GFR の上側の生理学的範囲を超えた GFR レベルを生じさせる。

【0084】

図10～図13は、図1を参照して説明した方法の利用からのシミュレーション結果と比較して通常の実務で用いられている GFR を推定する従来方法を用いた場合に生じる誤差の大きさを示している。シミュレーション結果の示すところによれば、腎機能に変化がなく、かくしてシミュレーションへの入力として GFR を仮定すると、図1の方法の利用から得られるシミュレーション測定結果はまた、筋肉の質量 (MLT) のばらつきとは独立して不変のままである。クレアチニンの濃度およびその生成量は、MLT の変化にตอบสนองして変わることになるが、これは、GFR に悪影響を及ぼすわけではない。換言すると、GFR は、身体組成の変化とは独立しているはずである。これは、GFR を推定する従来方法とは対照的に、シミュレーションに入力された身体組成の変化に応じて GFR 推定値の変化を示している。

【0085】

患者の糸球体濾過量または患者のクレアチニンクリアランスを算定するまたは概算する方法および器械が開示される。この方法は、次のステップ、すなわち、患者の血清クレアチニン濃度を算定するステップと、患者の除脂肪組織量を算定するステップと、患者の血清クレアチニン濃度および患者の除脂肪組織量に基づいて患者の糸球体濾過量または患者のクレアチニンクリアランスを算定するステップとを含む。

【図1】

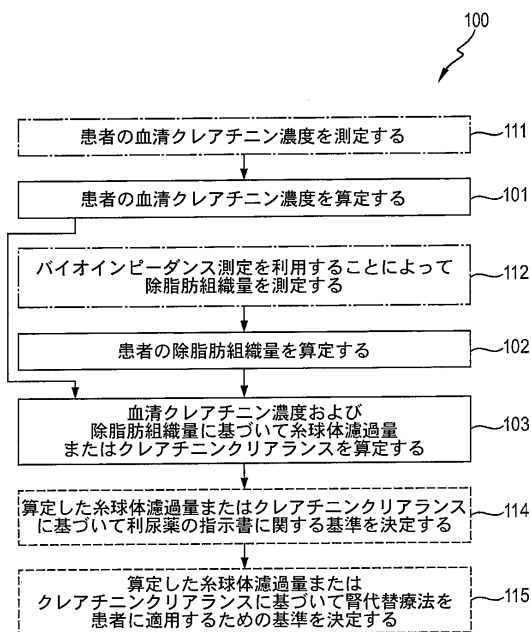


Fig. 1

【図2】

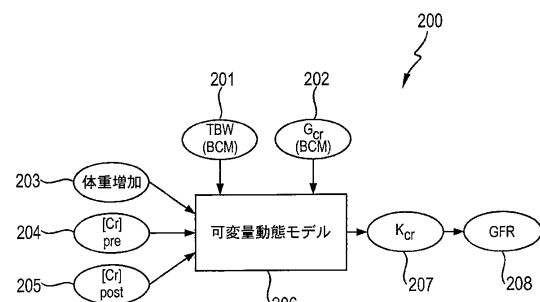


Fig. 2

【図3】

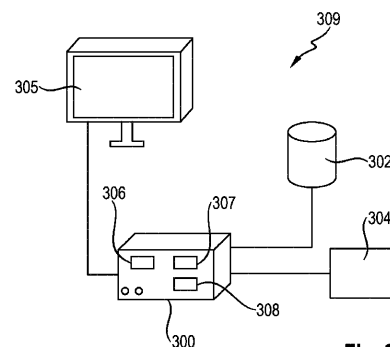


Fig. 3

【図 4】

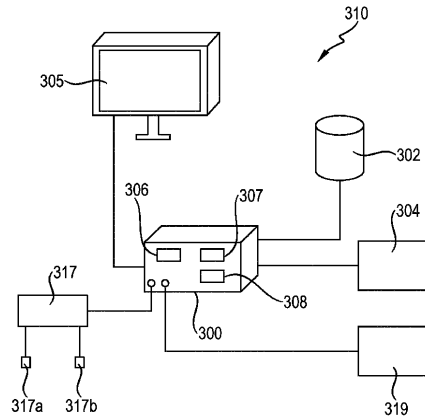


Fig. 4

【図 5】

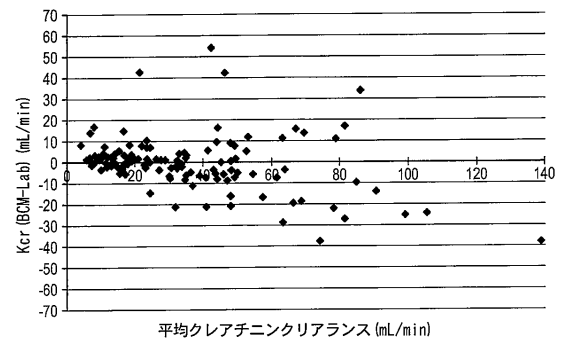


Fig. 5

【図 6】

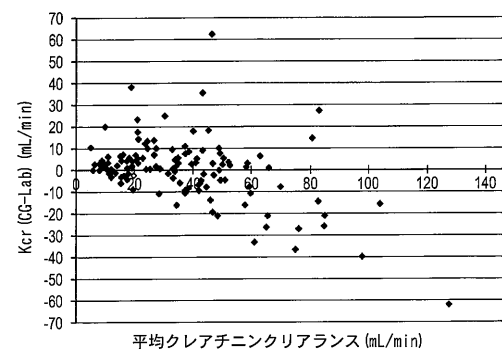


Fig. 6

【図 7】

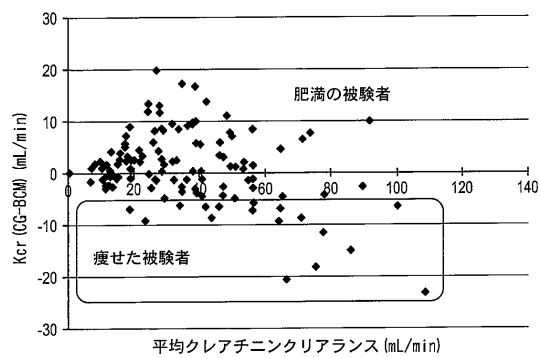


Fig. 7

【図 8】

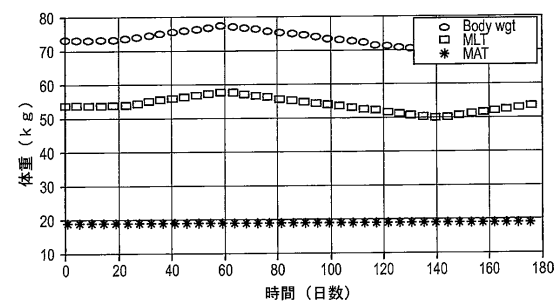
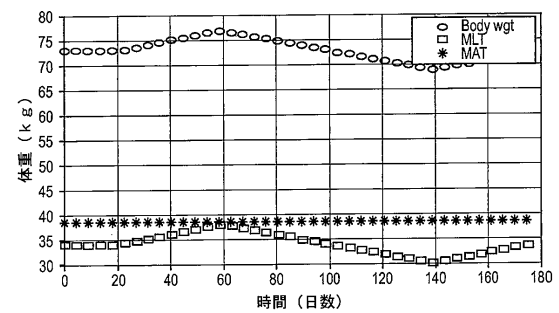


Fig. 8

【図 9】

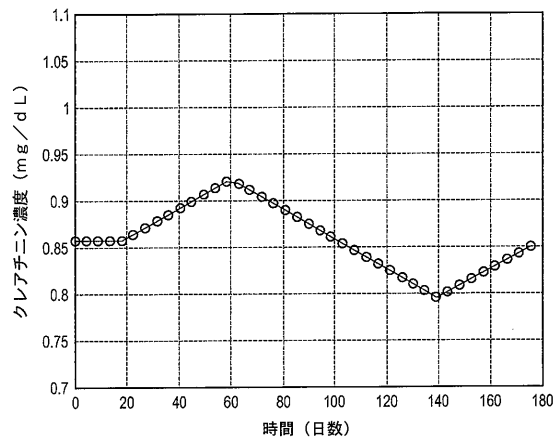


Fig. 9

【図 10】

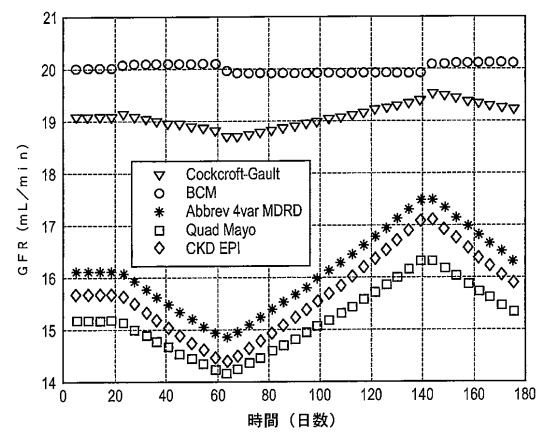


Fig. 10

【図 11】

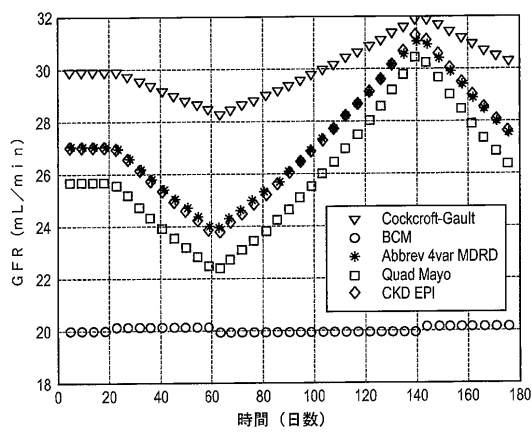


Fig. 11

【図 12】

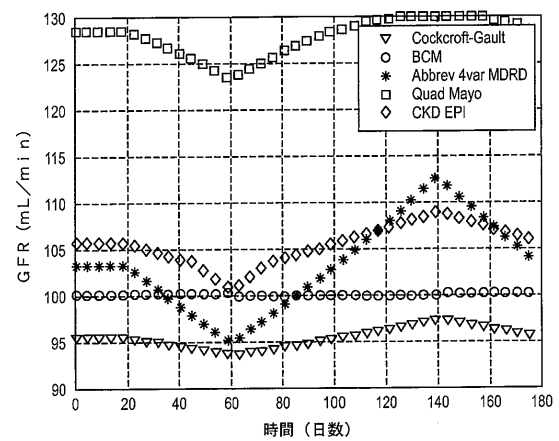


Fig. 12

【図 13】

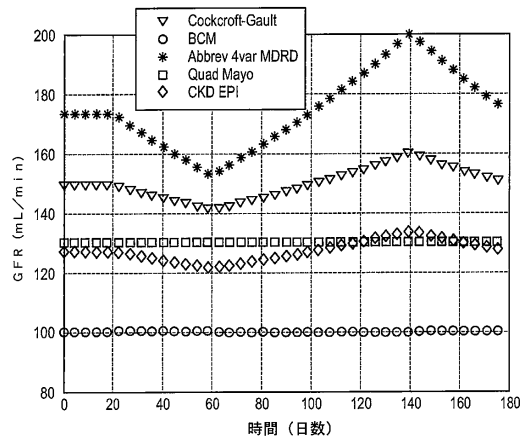


Fig. 13

フロントページの続き

- (74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎
- (74)代理人 100130937
弁理士 山本 泰史
- (74)代理人 100171675
弁理士 丹澤 一成
- (72)発明者 チャムニー ポール
イギリス エイチピー 23 4ディーゼット トリング ロングフィールド ロード ザ オーチャーズ 17
- (72)発明者 ヴァーベル ペーター
ドイツ連邦共和国 64287 ダルムシュタット ショパンヴェーク 12

審査官 倉持 俊輔

- (56)参考文献 特表2010-509018(JP,A)
米国特許出願公開第2009/0054741(US,A1)
特開平11-218536(JP,A)
特表2000-513980(JP,A)
HALLYNCK Thierry et al., Prediction of creatinine clearance from serum creatinine concentration based on lean body mass, Clinical pharmacology and therapeutics, 1981年, Vol.30, No.3, pp.414-421
SYLVIE Robert et al., Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients, Critical Care Medicine, 1993年, Vol.21, No.10, pp.1487-1495
SAXENA Sanjiv, Timing of Initiating Dialysis, Journal International Medical Sciences Academy, 2012年, Vol.25, No.2, pp.115-116
LIM Wai H. et al., Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine, Nephrology, 2006年, Vol.11, pp.250-256

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48, 33/70,
A61B 5/05,
G06F 19/34,
MEDLINE(STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)