

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6034292号
(P6034292)

(45) 発行日 平成28年11月30日(2016.11.30)

(24) 登録日 平成28年11月4日(2016.11.4)

(51) Int.Cl.

A 6 1 B 5/05 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 5/05

B

請求項の数 5 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2013-533964 (P2013-533964)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月12日 (2011.10.12)
 (65) 公表番号 特表2013-542782 (P2013-542782A)
 (43) 公表日 平成25年11月28日 (2013.11.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/055916
 (87) 國際公開番号 WO2012/051261
 (87) 國際公開日 平成24年4月19日 (2012.4.19)
 審査請求日 平成26年10月10日 (2014.10.10)
 (31) 優先権主張番号 61/393,544
 (32) 優先日 平成22年10月15日 (2010.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 508180910
 フレセニウス メディカル ケア ホール
 ディングス インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2451 ウォルサム ウィンター スト
 リート 920
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛
 (72) 発明者 レヴィン, ナサン ダブリュー
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
 28 ニューヨーク イースト ナインテ
 ィース ストリート 181 アパートメ
 ント 7ビー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ドライウェイト予測装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個人のドライウェイトの予測 / 推定値を特定するためのコンピュータシステムを含む装置において、前記コンピュータシステムが、

(i) 前記個人の BMI 値、生体インピーダンス測定手法を用いて測定された前記個人のふくらはぎの抵抗値および / またはインピーダンス値から得られた、前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す測定値、および前記個人のふくらはぎの代表的な断面の周長 C を示す測定値、に関する入力を受け取り、

(ii) 前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す前記測定値、および前記周長 C を示す前記測定値から、前記個人のふくらはぎの前記代表的な断面における、前記個人のふくらはぎの単位長さあたりの細胞外液体量を示す計算値を得て、該計算値を前記個人の BMI 値で割った規格化値を特定し、
10

(iii) 前記規格化値と前記規格化値に対する基準値の間の差値を特定し、

(iv) 前記差値を用いて前記個人のドライウェイトの予測 / 推定値を特定する、
ようにプログラムされていることを特徴とする装置。

【請求項 2】

個人のドライウェイトの予測 / 推定値を特定するためのコンピュータが読み取可能な記憶媒体において、

(i) 前記個人の BMI 値、生体インピーダンス測定手法を用いて測定された前記個人のふくらはぎの抵抗値および / またはインピーダンス値から得られた、前記個人のふくら
20

はぎの細胞外液体量を示す測定値、および前記個人のふくらはぎの代表的な断面の周長 C を示す測定値、に関する入力を受け取り、

(ii) 前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す前記測定値、および前記周長 C を示す前記測定値から、前記個人のふくらはぎの前記代表的な断面における、前記個人のふくらはぎの単位長さあたりの細胞外液体量を示す計算値を得て、該計算値を前記個人の BMI 値で割った規格化値を特定し、

(iii) 前記規格化値と前記規格化値に対する基準値の間の差値を特定し、

(iv) 前記差値を用いて前記個人のドライウェイトの予測 / 推定値を特定する、各工程を実行するためのコンピュータ実行可能コードを内に含むことを特徴とする記憶媒体。

10

【請求項 3】

命令を含むコンピュータプログラムであって、

前記命令が、コンピュータによって実行されることにより、前記コンピュータに、

(i) 前記個人の BMI 値、生体インピーダンス測定手法を用いて測定された前記個人のふくらはぎの抵抗値および / またはインピーダンス値から得られた、前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す測定値、および前記個人のふくらはぎの代表的な断面の周長 C を示す測定値、に関する入力を受け取り、

(ii) 前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す前記測定値、および前記周長 C を示す前記測定値から、前記個人のふくらはぎの前記代表的な断面における、前記個人のふくらはぎの単位長さあたりの細胞外液体量を示す計算値を得て、該計算値を前記個人の BMI 値で割った規格化値を特定し、

20

(iii) 前記規格化値と前記規格化値に対する基準値の間の差値を特定し、

(iv) 前記差値を用いて前記個人のドライウェイトの予測 / 推定値を特定する、各工程を実行させることを特徴とするコンピュータプログラム。

【請求項 4】

個人に対して目標ドライウェイトを確定するためのコンピュータシステムを含む装置において、前記コンピュータシステムが、

(i) 前記個人の BMI 値、距離 L で隔てられた記録電極を用いる生体インピーダンス測定手法を用いて得られた前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す抵抗測定値 R、前記距離 L、および前記個人のふくらはぎの周長 C を示す測定値、に関する入力を受け付け、

30

(ii) 前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化抵抗率値 n_Rho を、前記抵抗測定値 R、前記距離 L、前記周長 C を示す測定値、前記個人の BMI 値及び式 :

$$n_Rho = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot BMI)$$

から特定し、

(iii) 前記規格化抵抗率値 n_Rho と前記規格化抵抗率値に対する基準値 K の間の差値 n Rho を式 :

$$n Rho = - (n_Rho - K)$$

を用いて特定し、

(iv) 前記差値を用いて前記目標ドライウェイトを特定する、
ようにプログラムされており、

40

前記目標ドライウェイト T DW は、kg 単位で表され、WT を前記抵抗測定値 R 及び前記周長 C を示す測定値の測定時点における前記個人の体重、及び をあらかじめ定められた定数とする、式 :

$$WT - (\cdot + n Rho +) - 1.0 \quad T DW \quad WT - (\cdot + n Rho +) + 1.0$$

を満たす、

ことを特徴とする装置。

【請求項 5】

個人に対して目標ドライウェイトを確定するためのコンピュータシステムを含む装置において、前記コンピュータシステムが、

50

(i) 前記個人の B M I 値、距離 L で隔てられた記録電極を用いる生体インピーダンス測定手法を用いて得られた前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す抵抗測定値 R 、前記距離 L 、および前記個人のふくらはぎの周長 C を示す測定値、に関する入力を受け取り、

(ii) 前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化抵抗率値 n_R を、前記抵抗測定値 R 、前記距離 L 、前記周長 C を示す測定値、前記個人の B M I 値及び式：

$$n_R = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot B M I)$$

から特定し、

(iii) 前記規格化抵抗率値 n_R と前記規格化抵抗率値に対する基準値 K の間の差値 n Rho を式 :

$$n Rho = - (n_R - K)$$

を用いて特定し、

(iv) 前記差値を用いて前記目標ドライウェイトを特定する、
ようにプログラムされており、

前記目標ドライウェイト T D W は、 k g 単位で表され、 W T を前記抵抗測定値 R 及び前記周長 C を示す測定値の測定時点における前記個人の体重とし、 n_R 及び K の単位は $- m^3 / k g$ であり、 n_R 及び K を定数とする、式 :

$$W T = \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / k g))] + 1.0$$

T D W

$$W T = \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / k g))] - 1.0$$

を満たす、

ことを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の説明】

【0001】

本出願は、2010年10月15日に出願された米国仮特許出願第61/393544号の米国特許法第119条e項の下の恩典を主張する。上記出願の明細書の内容はその全体が本明細書に参照として含められる。

【技術分野】

【0002】

本開示は個人のドライウェイトの予測 / 推定に関する。全身値であるが、個人のドライウェイトを知ることは、透析処置を受けている腎臓病患者について特に重要である。

【背景技術】

【0003】

水分補給状態は長期透析患者における重要な問題であり、臨床結果に関わる。慢性過水症は、左心室肥大、左心室拡張及び動脈性高血圧にともない、ついには、鬱血性心不全を発症させる。慢性過水症の絶頂時における大きな透析中体重増加は心血管系への負担をさらに高める。水分補給状態の管理はナトリウム摂取の制限及び、可能な程度までの、また時間の経過とともに、患者のドライウェイトに等しい透析後体重の達成を含む。

【0004】

ドライウェイトは、個人が水分過剰または水分不足を示す症状を経験していない、正常な水分補給状態に近い体重と定義することができる。臨床的には、ドライウェイトは患者が透析中または透析間の発症をおこさずに耐えることができる最低体重として決定される。この臨床的評価には、水腫が臨床的に明らかになる前に数リットルの液体が体内に蓄積し得るという事実及び瘦身体重、肥満体重または時間の経過とともに栄養状態の変化を考慮しないといいう事実による限界がある。さらに、心疾患のため、または未だ過水状態であるにもかかわらず高い限外除水速度のため、透析にかかる症状を有する患者もあり得る。

【0005】

ドライウェイトの一層客観的な尺度に向けて、血液量モニタリング、下大動脈直径の超

10

20

30

40

50

音波評価及び、脳または心房のナトリウム排泄増加ペプチドのような、いくつかの生化学パラメータのような様々な手法が開発されている。これらの尺度のいずれによってもドライエイトの正確な推測値は得られない。したがって、透析患者の大半は過水状態に、特にこれは無症候性透析にともなうため、あるであろう。

【0006】

ドライエイト規定プロセスを容易にするために生体インピーダンス技術を用いるための努力が過去になされている。例えば非特許文献1を見よ。ドライエイトを決定するための3つの異なる生体インピーダンス手法が発表されている。正常血液量 - 過多血液量勾配法（例えば非特許文献2を見よ）は、透析前総細胞外液量を評価し、過多血液量時の細胞外液量 / 体重関係を血液量が正常な個人の標準値と比較するために、全身複周波数生体インピーダンスを適用する。抵抗 - リアクタンスグラフ法（例えば非特許文献3を見よ）は、身長補正された抵抗及びリアクタンスからの過水状態及び栄養状態の評価のために、50 kHzにおける全身信号周波数生体インピーダンスを用いる。得られた抵抗 - リアクタンスベクトルは、正常血液量母集団における分布範囲に関してセットされる。別の方針（例えば非特許文献4及び5を見よ）は、透析中のふくらはぎの細胞外液体量における変化を記録するために連続透析中ふくらはぎ生体インピーダンスの形態の区分生体インピーダンスを用いる。この方法によるドライエイトは、ふくらはぎ細胞外液体量をさらに減じると進行中の限外濾過により低血圧症状が現れる体重として定義される。10

【0007】

これらの生体インピーダンス法のいずれもあまり受け入れられていない。問題の一部はドライエイト決定に対する確立された「ゴールドスタンダード」の欠如である。さらに、透析中方法は、既に費用と時間がかかっている、透析処置にさらなるコストと複雑さを課す。20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】クアルマン(Kuhlmann)等、「生体インピーダンス、ドライエイト及び血圧の制御：新方法及び結果(Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences)」, Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2005年, 第14巻, p.543~54930

【非特許文献2】チャムネイ(Chamney)等、「全身生体インピーダンスによる血液透析患者のドライエイト確立のための新手法(A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance)」, Kidney Int., 2002年, 第61巻, p.2250~2258

【非特許文献3】ピッコリ(Piccoli)等、「生態インピーダンス分析による体液変動をモニタするための新方法(A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis)」, Kidney Int., 1994年, p.534~539

【非特許文献4】ズー(Zhu)等、「ふくらはぎの透析中連続複周波数生体インピーダンスを用いる血液透析患者のドライエイトの調節(Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf)」, Int. J. Artif. Organs, 2004年, 第12巻, p.104~10940

【非特許文献5】ズー(Zhu)等、「ふくらはぎ生体インピーダンス手法を用いる血液透析中の水分補給状態の推定のための方法(A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using a calf bioimpedance technique)」, Physiol. Meas., 2008年, p.S503~S516

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、ドライエイトを予測するための改善された方法、特に使用が容易であり、信頼できるドライエイトの予測 / 推定値を容易に生成するための、改善された生体イ50

ンピーダンス法が必要とされている。本開示はこの長年の技術上の懸案に向けられる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

第1の態様にしたがえば、個人のドライウェイトを予測／推定するための、

(a) 生体インピーダンス測定手法(303)を用いて個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b) 個人のふくらはぎ(101)の周長Cを示す測定値(309)を得る工程、

(c) 工程(a)及び(b)の測定値及び個人の体容積指数(BMI)値から個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す規格化値を決定する(301)工程、

(d) 工程(c)の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する(301)工程、及び 10

(e) 個人のドライウェイトに対する予測／推定値を決定するために工程(d)の差値を用いる(301)工程、
を含む方法が開示される。

【0011】

第2の態様にしたがえば、個人に対する目標ドライウェイトを確立するための、

(a) 生体インピーダンス測定手法(303)を用いて個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す抵抗測定値Rを得る工程、

(b) 個人のふくらはぎ(101)の周長Cを示す測定値(309)を得る工程、

(c) 個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す規格化抵抗率値_Nを、工程 20
(a)及び(b)の測定値、個人のBMI値及び式：

$$N = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot BMI)$$

から、決定する(301)工程、

(d) 工程(c)の規格化値_Nと規格化値に対する基準値Kの間の差値nRhoを、
式：

$$nRho = - (N - K)$$

を用いて決定する(301)工程、及び

(e) 目標ドライウェイトを決定するために工程(d)の差値を用いる(301)工程
、
を含み、

目標ドライウェイトTDWが式：

$$WT \cdot (\dots nRho + \dots) - 1.0 \quad TDW \quad WT \cdot (\dots nRho + \dots) + 1.0$$

を満たし、ここで、上式の単位はkg、WTは工程(a)及び(b)の実施時点での個人の体重、及びはあらかじめ定められた定数である、

方法が開示される。

【0012】

第3の態様にしたがえば、個人に対する目標ドライウェイトを確立するための、

(a) 生体インピーダンス測定手法(303)を用いて個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す抵抗測定値Rを得る工程、

(b) 個人のふくらはぎ(101)の周長Cを示す測定値(309)を得る工程、

(c) 個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す規格化抵抗率値_Nを、工程 40
(a)及び(b)の測定値、個人のBMI値及び式：

$$N = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot BMI)$$

から、決定する(301)工程、

(d) 工程(c)の規格化値_Nと規格化値に対する基準値Kの間の差値nRhoを、
式：

$$nRho = - (N - K)$$

を用いて決定する(301)工程、及び

(e) 目標ドライウェイトを決定するために工程(d)の差値を用いる(301)工程
、

を含み、

目標ドライウェイト T D W が式：

$$W_T = \cdot \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / kg))] - 1.0 \\ T D W$$

$$W_T = \cdot \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / kg))] + 1.0$$

を満たし、ここで、WTは工程(a)及び(b)の実施時点での個人の体重、N及びKの単位は-m³/kg、及びNはあらかじめ定められた定数である、

方法が開示される。

【0013】

第4の態様にしたがえば、個人の過剰液体負荷を低減するための方法に用いるための薬剤が開示され、本方法は、

(a) 生体インピーダンス測定手法(303)を用いて個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b) 個人のふくらはぎ(101)の周長Cを示す測定値(309)を得る工程、

(c) 工程(a)及び(b)の測定値及び個人のBMI値から個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す規格化値を決定する(301)工程、

(d) 工程(c)の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する(301)工程、

(e) 個人のドライウェイトに対する予測/推定値を決定するために工程(d)の差値を用いる(301)工程、及び

(f) 予測/推定されたドライウェイトに少なくともある程度は基づいて個人の過剰液体負荷を軽減する工程、

を含む方法が開示される。

【0014】

第5の態様にしたがえば、個人の過剰液体負荷を低減するための、

(a) 生体インピーダンス測定手法を用いて個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b) 個人のふくらはぎ(101)の周長Cを示す測定値(309)を得る工程、

(c) 工程(a)及び(b)の測定値及び個人のBMI値から個人のふくらはぎ(101)の細胞外液体量を示す規格化値を決定する(301)工程、

(d) 工程(c)の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する(301)工程、

(e) 個人のドライウェイトに対する予測/推定値を決定するために工程(d)の差値を用いる(301)工程、及び

(f) 予測/推定されたドライウェイトに少なくともある程度は基づいて薬剤の投与量及び/または投薬方式を決定する工程、

を含む方法に用いるための薬剤が開示される。

【0015】

上記方法を実施するための装置(例えば、1~7, 103, 105及び301~311)も開示される。

【0016】

本開示の様々な態様の上記概要に用いられる参照数字は読者の便宜のためにしかなく、本発明を限定する目的ではなく、また本発明を限定すると解されるべきではない。さらに一般的には、上記の全般的説明及び以下の詳細な説明はいずれも本発明の例示に過ぎず、本発明の本質及び特質を理解するための概要または枠組みの提供が目的とされていることは当然である。

【0017】

本発明のさらなる特徴及び利点は以下の詳細な説明に述べられ、ある程度は、当業者にはその説明から容易に明らかであろうし、本明細書の説明によって例示されるように本発明を実施することによって認められるであろう。添付図面は本発明のさらに深い理解を提

10

20

30

40

50

供するために含められ、本明細書に組み入れられて、本明細書の一部をなす。本明細書及び図面に開示される本発明の様々な特徴がいずれかのまたは全ての組合せで用いられ得ることは当然である。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は生体インピーダンス測定の要素を示す略図である。

【図2】図2は個人のふくらはぎについて生体インピーダンス測定を実施するためのふくらはぎ上の代表的な電極配置を示す略図である。

【図3】図3は本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定手法を実施するための代表的なハードウェアコンポーネント及びソフトウェアコンポーネントを示す略図である。 10

【図4】図4は本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定手法の一実施形態を示すフローチャートである。

【図5】図5は、本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定手法の有効性を実証するために用いられたゴールドスタンダードアプローチについて、時間に対する規格化抵抗率値（曲線51）及び $R(t=0)/R(t)$ （曲線53）を示すグラフである。

【図6】図6はゴールドスタンダードアプローチの工程を示すフローチャートである。

【図7】図7はゴールドスタンダードアプローチに用いられた実験プロトコルを示す略図である。

【図8】図8は、ドライウェイト値の予測／推定におけるゴールドスタンダードアプローチの有効性を実証する、グラフである。 20

【図9】図9は、ドライウェイト値の予測／推定におけるゴールドスタンダードアプローチの有効性を実証する、別のグラフである。

【図10】図10は、本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定手法（横軸）を連続ふくらはぎ生体インピーダンススペクトロスコピー法（ゴールドスタンダードアプローチ）（縦軸）と比較する、グラフである。

【図11】図11は図10のデータについてのブランド - アルトマン(Bland-Altman)図である。

【図12】図12は、本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定手法（横軸）をゴールドスタンダードアプローチ（縦軸）と比較する、別のグラフである。

【図13】図13は図12のデータについてのブランド - アルトマン図である。 30

【図14】図14はドライウェイトを予測／推定するための全身生体インピーダンス手法とゴールドスタンダードアプローチの間の比較のためのブランド - アルトマン図である。

【図15】図15は本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定法を全身生体インピーダンス手法と比較するグラフであり、標準偏差を示す。縦軸は予測／推定されたドライウェイト値とゴールドスタンダード値の間の差をkg単位で示す。横軸は、被検者のベースライン水分補給（段階1）に始まり、ゴールドスタンダードドライウェイトの達成（段階4）に終わる、透析処置プログラムの4つの段階を示す。

【図16】図16は、図15と同じデータについて、本明細書に開示されるドライウェイト予測／推定法を全身生体インピーダンス手法と比較するグラフであり、平均値を示す。縦軸は予測／推定されたドライウェイト値とゴールドスタンダード値の間の差をkg単位で示す。横軸は、被検者のベースライン水分補給（段階1）に始まり、ゴールドスタンダードドライウェイトの達成（段階4）に終わる、透析処置プログラムの4つの段階を示す。 40

【発明を実施するための形態】

【0019】

上で論じたように、本開示は個人のドライウェイトを予測／推定するという課題に関する。個人は一般に腎不全の結果として血液透析または腹膜透析を受けている患者であろうが、本明細書に開示される手順及び方法は、腎不全（急性腎疾患）以外の疾患、例えば、心不全、肝不全、栄養失調、静脈血栓症、及び／または、透析処理を必要とするには至っていない慢性腎疾患をわざらっている患者の水分補給状態を評価するために用いることも 50

できる。特に、ドライウエイトを知ることは体液量を減じるために利尿薬で処置されている心不全患者に重要になり得る。透析におけるように、患者のドライウエイトを知ることは利尿薬をどれだけ処方すべきかの決定において臨床上重要である。

【 0 0 2 0 】

さらに、本明細書に開示される手順及び装置は、正常な被検者、例えば高温及び／または高湿の条件下で激しい運動に取り組んでいる個人（運動選手）の水分補給状態の推定に関する用いることができる。より一般的には、個人のドライウエイトを知ることは、個人の食事におけるミネラル、特にナトリウム含有ミネラル、の摂取の制御に有益になり得る。例えば、個人（患者または正常な被検者）は、本開示にしたがって決定された推定ドライウエイトに対して彼または彼女の体重を比較することによって、ナトリウム摂取の結果としての彼または彼女の水分停留をモニタすることができる。ドライウエイトに関する情報を有することは、フィットネス愛好家及び自分の健康状態に特に关心をもつその他の人々にとって特に重要になり得る。患者または正常な被検者のいずれであるかにかかわらず、本明細書に開示される手順及び装置は一般に、予測／推定されるドライウエイトが個人の体組成の変化、例えば食事及び／または運動の結果あるいはこれらの不足の結果としての個人の脂肪及び／または筋肉の変化、に追随するように、様々な時点において用いられるであろう。

10

【 0 0 2 1 】

本明細書に開示されるドライウエイトの決定（ドライウエイトの推定または予測）は、個人のふくらはぎにおける生体インピーダンス測定の実施に基づく。測定の目的はふくらはぎの細胞外液体量（E C V）に関する情報を得ることであり、以下で十分に論じられるように、本開示にしたがうと、そのような測定値を個人の体容積指数（B M I）を用いて規格化し、次いで規格化値と定数（例えば、正常な被検者の適切な母集団について決定される、その母集団についての規格化生体インピーダンスの〔平均値 - 標準偏差〕のような、定数）の間の差を決定することによって、予測／推定されたドライウエイトと、ゴールドスタンダードを用いて決定された実ドライウエイトとの高い相関が達成される。

20

【 0 0 2 2 】

図1は、個人のふくらはぎ101における生体インピーダンス測定の実施にかかる基本要素を示す略図である。図示されるように、生体インピーダンスシステムは、個人のふくらはぎの表面上の隔てられた2つの場所においてAC電流を印加する誘導システム103及び、一般に（好ましくは）誘導位置の内側にある隔てられた2つの場所に生じるAC電圧差を検出する記録システム105を、備える。AC電圧差は、次いで生体インピーダンス値、いくつかの場合には単に抵抗（R）値、を計算するために用いられる。この手順は、1つの周波数、例えば5kHz、あるいは複数の周波数において実施することができ、複数の周波数の場合、この手法は生体インピーダンススペクトロスコピー（B I S）と称されることが多い。

30

【 0 0 2 3 】

図2は、生体インピーダンス手順に用いられる誘導電極（E_{1,1}及びE_{1,2}）及び記録電極（E_{S,1}及びE_{S,2}）の個人のふくらはぎ上の代表的な位置を示す。本図に示されるように、E_{S,1}に好都合な場所はふくらはぎの最大周長部にあり、E_{S,2}はE_{S,1}の10cm下方に配置され、E_{1,1}及びE_{1,2}はそれぞれE_{S,1}の5cm上方及びE_{S,2}の5cm下方に配置される。図3は、ドライウエイトを予測／推定する個人の生体インピーダンス及びその他のデータを受け取って分析するための代表的な処理システムを示す。本図に示されるように、システムは、中央処理装置（C P U）301を備え、生体インピーダンスシステム303から測定データを受け取り、また入力モジュール305から他のタイプの入力、例えば、キー入力されるかまたは電子的に与えられる、個人の性別、体重、身長等に関する入力も受け取る、ことができる。システムはユーザに情報を提供するためのディスプレイモジュール307、特に液晶ディスプレイ（L C D）も備えることができ、また、ユーザがシステムに情報を提供することができる、入力モジュール305に接続されたキーボード（図示せず）も備えることができる。

40

50

【0024】

図3に示されるように、生体インピーダンスシステム303は、誘導電極1, 5(例えば図2のE_{1,1}及びE_{1,2})及び記録電極2, 4(例えば図2のE_{S,1}及びE_{S,2})を保持する圧力カフ3を用いることができる。電極は所望に応じて使い捨てとするか、または再使用可とすることができます。圧力カフは、例えば周長測定モジュール309の使用により、患者のふくらはぎの周長についての値を決定するプロセスの一部として用いることができる。一実施形態において、個人のふくらはぎが周長を決定する前に所望の程度まで圧迫されていることを判定するため、張力センサ7を用い、張力試験を張力試験モジュール311によって実施することができる。周長は、国際公開第2005/027717号パンフレットに開示されているタイプの電気抵抗法によるような、様々な方法によって決定することができる。上記パンフレットの内容はその全体が本明細書に参照として含められる。特に、周長は電極2及び4の場所(または1つ以上の他の好都合な場所)において測定することができ、複数の測定がなされれば、平均値を与るために平均される。周長は、圧力カフを用いずとも、柔軟なテープ尺を用いて手作業で決定することができる。この場合も、1つの測定値を用いることができ、あるいは複数の測定を行って、平均することができる。所望に応じて、個人のふくらはぎの周長を決定するための他の手法を用いることができる。いずれにせよ、周長値は、決定されてしまえば、最終的にCPU301に与えられ、次いで個人のふくらはぎの抵抗率値を決定するために用いられる。

【0025】

抵抗率値は式 :

$$= R \cdot A / L = R \cdot C^2 / (4 \cdot L) \quad \text{式(1)}$$

から決定される。ここで、図1に示されるように、Lは生体インピーダンス手順に用いられる記録電極の間隔、Aは個人のふくらはぎの代表的な断面107の面積、Cは個人のふくらはぎについて実施された1つ以上の周長測定から得られたふくらはぎに対する周長値、Rは生体インピーダンス手順から得られたふくらはぎに対する抵抗値である。特に、5kHzの誘導周波数に対して得られた抵抗値により、ドライウェイトの非常に正確な予測/推定値が得られることが分かっているが、他の周波数も用い得ることも、抵抗値の代わりに、5kHzまたは他の周波数におけるインピーダンスの大きさ(|Z|)に対する値が用いられ得ることも、当然である。同様の態様において、複数の周波数における抵抗値及び/またはインピーダンス値の組合せ、例えば、複数の周波数(例えば、1kHz, 5kHz及び10kHz)に対する、平均R値、平均|Z|値、あるいは、R及び|Z|についての平均値を、所望に応じて用いることができる。当業者には、予測プロセスに用いられる生体インピーダンス手順からの特定の出力に関するその他の変形が本開示から明らかであろう。説明を容易にするため、以下の議論においては、5kHzにおける抵抗値が生体インピーダンス値として選ばれていると想定されるであろう。

【0026】

式(1)から得られる 値は次いで個人の体容積指数(BMI)で割ることによって規格化される。すなわち、「nRho」とも称される)規格化抵抗率_Nは:

$$N = / BMI \quad \text{式(2)}$$

で与えられる。ここで、個人のBMIは彼/彼女のkg単位の体重を彼/彼女のm単位の身長の二乗で割った値である。

【0027】

規格化抵抗率値は次いで、以下で実証されるように、ドライウェイトの予測/推定に非常に有効であることが分かった、新しい変数nRhoを生成するために規格化抵抗率値に対する基準値によってオフセットされる。詳しくは、nRhoは:

$$nRho = - (N - K) \quad \text{式(3)}$$

で与えられる。ここで、Kは(本明細書において「オフセット定数」または単に「K値」とも称される)基準値である。

【0028】

10

20

30

40

50

オフセット定数の値は様々な方法で決定することができる。有効にはたらくことが分かっている一方法は、望ましいドライウエイト値の個人がその一員である基準となる複数の個人（例えば正常な被検者、特に、健康な被検者）の母集団を代表する規格化抵抗率値に基づいて定数を得ることである。例えば、男性の個人に対して母集団は正常な男性とすることができる、女性の個人に対して母集団は正常な女性とすることができる。次いで、母集団を代表する規格化抵抗率値は母集団の代表的標本について測定された平均規格化抵抗率値とすることができる。予測／推定されるドライウエイトが低すぎる可能性を最小限に抑えるため、実際には平均値から一標準偏差を差し引き、次いでその値をオフセット定数として用いることが有用であることが分かった。規格化抵抗率は細胞外液体量が減少するにつれて高くなるから、一標準偏差の引き去りは個人の n_N 値が n_Rho の計算において正常人の高水分補給側の端と比較されることを意味する。

【0029】

K 値の決定に用いられる母集団は単に男性／女性とするだけでなくさらに特定することができる。特に、母集団は、特定の年齢、人種及び／または民族性の男性／女性について選ぶことができる。同様に、母集団は地理的場所によって変わり得る。 n_Rho の計算に用いるための K 値の決定は物理的特徴にも依存し得る。例えば、非常に肥満した男性については、それほど肥満していない個人についてうまくはたらく $18.5 \times 10^{-2} \text{ -m }^3 / \text{kg}$ の K 値に対して、 $18.8 \times 10^{-2} \text{ -m }^3 / \text{kg}$ の K 値を用いることで、さらに良いドライウエイト予測／推定が達成されることが分かっている。女性については、非常に肥満した女性に対応する K 値は $16.4 \times 10^{-2} \text{ -m }^3 / \text{kg}$ であり、それほど肥満していない女性に対応する K 値は $19.4 \times 10^{-2} \text{ -m }^3 / \text{kg}$ である。したがって、いくつかの実施形態において、個人の年齢、性別、人種、民族性、肥満レベル等、または、これらの組合せに基づいて適切な K 値を与える、ルックアップテーブル（例えばルックアップ多次元行列）、及び／または、ルックアップ機能または機能セットを有することが有用であり得る。

【0030】

上で示したように、本開示の中心態様はドライウエイトの予測／推定に n_Rho が非常に有効な変数であることの発見である。特に、 n_Rho が測定された時点における個人の体重 (WT) と個人のドライウエイト (DW) 間の体重差 (WT) が n_Rho の関数：

$$WT = f(n_Rho) \quad \text{式(4)} \quad 30$$

であることが見いだされた。ここで、

$$WT = WT - DW \quad \text{式(5)}$$

である。

【0031】

さらに、関数 $f(n_Rho)$ は、多くの事例において、単純な線形依存関係になり得る。すなわち、 WT は、

$$WT = \cdot n_Rho + \quad \text{式(6a)}$$

と書くことができる。ここで \cdot 及び $+$ は定数である。

【0032】

式(5)に式(6a)を代入して整理すれば、

$$DW = WT - (\cdot n_Rho +) \quad \text{式(7a)}$$

が得られる。

【0033】

以下で論じられるように、本開示の初期の適用において、27人の患者からなる母集団に対してそれぞれ $0.5 \times 10^2 \text{ kg}^2 / \text{-m}^3$ 及び 0.84 kg の \cdot 及び $+$ の値が決定された。この母集団の9人のメンバーからなる部分集合に対してそれぞれ $0.2 \times 10^2 \text{ kg}^2 / \text{-m}^3$ 及び 0.4 kg の \cdot 及び $+$ の値が決定された。それぞれの場合において、これらの値は、ドライウエイトの推定／予測のために「ゴールドスタンダード」手法（本明細書では「ゴールドスタンダードアプローチ」とも称される）を用いて得られたドライウエイトデータに式(7a)をフィッティングするフィッティング手順（以下を参照）を用い

10

20

30

40

50

て得られた。これらの特定の値がパラメータ 及び についての代表値に過ぎず、本開示のいずれかの特定の適用に用いられる特定の値が、1つ以上のK値の決定に用いられた正常被検者の1つ以上の母集団及びフィッティング手順に用いられるゴールドスタンダードアプローチに依存し、またパラメータ 及び の決定に用いられる母集団の大きさにも依存することはもちろんであり、一般に母集団が大きくなるほど一層信頼できる値が得られる。さらに、望ましければ、特定の適用に対して追加の項及びフィッティングパラメータを含めるため、式(7 a)を変形することができる。そのような変形方程式に対して 及び の値は異なると考えられ得る。より一般的に、簡単な線形関数の代わりに、関数 $f(n Rho)$ は、多くの / 異なるフィッティングパラメータにより、一層複雑に、特に二次多項式に、なり得る。しかし、その特定に形にかかわらず、本明細書の教示にしたがえば、ドライウエイトの予測 / 推定のための公式は、少なくとも一部は、 $n Rho$ の関数であろう。
。

【 0 0 3 4 】

特に、一実施形態において、 $f(n Rho)$ は、

$$WT = f(n Rho) = \cdot \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / kg))] \quad \text{式(6 b)}$$

)

の形をとることができ、よって DW は、

$$DW = WT - \cdot \exp[(100 \cdot n Rho / (-m^3 / kg))] \quad \text{式(7 b)}$$

b)

の形をとる。ここで 及び は、上述したように、定数であり、 $n Rho$ は $-m^3 / kg$ 単位で測定される。
20

【 0 0 3 5 】

上で挙げた9員母集団に対し、それぞれ $0.4 \times 10^2 kg^2 / -m^3$ 及び $1/3$ の 及び の値が、パラメータ 及び の決定に用いられたものと同じゴールドスタンダードを用いて決定された。パラメータ 及び と同様に、パラメータ 及び に対する特定の値は、その母集団の大きさを含む、値の決定に用いられた母集団に依存するであろう。また、所望であれば、式(7 b)は、特定の適用に対して追加の項及びフィッティングパラメータを含めるため、変形することができる。説明を容易にするため、以降、式(7 a)及び(7 b)は、本開示の論じている特徴がいずれの式にも適用できる場合は、式(7)と称されるであろう。
30

【 0 0 3 6 】

いくつかの事例において、処方を行う医師は、透析処置期に対する目標体重を設定するための出発点として、最終規定体重とではなく、 $n Rho$ に基づくドライウエイト予測 / 推定値、例えば式(7)に基づく予測 / 推定値、を用いることができる。一実施形態において、過剰な液体除去にともなう臨床症状への患者の感受性の高 / 低のため、式(7)により予測 / 推定された値より高い / 低い目標体重を設定することができる。しかし、一般に、目標ドライウエイトは $n Rho$ 分析を用いて予測 / 推定された値の $\pm 1 kg$ 以内に、多くの事例においては $\pm 0.5 kg$ 以内に、あるであろう。一実施形態において、規定目標体重 (TDW) は式 :

$$WT - WT - 1.0 \quad TDW \quad WT - WT + 1.0 \quad \text{式(8)} \quad 40$$

または、多くの事例において、式 :

$$WT - WT - 0.5 \quad TDW \quad WT - WT + 0.5 \quad \text{式(9)}$$

を満たすことができる。ここで、上で定義したように、WT は $n Rho$ の測定時点における個人の体重であり、 $WT = f(n Rho)$ は式(6 a)または式(6 b)により与えられる。明らかであろうように、式(8)及び(9)の単位は kg である。

【 0 0 3 7 】

図4は、電極の配置に始まり、ドライウエイト予測 / 推定値の計算に終わる、上記手順の工程をフローチャート形式で示す。本図に用いられる数値 18.5 は男性患者についての値であり、女性患者についての対応する値は 19.4 である。肥満した患者の場合に、数値は男性及び女性の患者についてそれぞれ 18.8 及び 16.4 である。臨床処置に関し
50

、これらの工程を実施するための推定時間は5分程度であり、したがって、本手順は日常的利用に対して完全に実施可能になる。透析患者に対しては特に、ドライエイト予測／推定値は、透析処置期直前、処置期直後（好ましい時点）、及び／または処置期と処置期の間のいずれかの時点において容易に得ることができ、次の処置期中に患者から除去されるべき液体の量を確立するため、処方を行う医師によって用いられ得る。一実施形態において、ドライエイト予測／推定値は透析処置期中に得ることもできる。ドライエイト予測／推定値は、とられた場合は必ず、例えば食事及び／または運動のレベルの変化の結果としての、個人の身体組織の変化を追跡するため、時間の経過にしたがってチャートにプロットすることができる。

【0038】

10

ここで発明者等は上述した式(7a)に対する 及び の値を決定するために用いられるゴールドスタンダードアプローチを論じる。発明者等は次いで本開示の手順の予測能力を示し、最後に、本明細書に開示されるふくらはぎ生体インピーダンス手順と全身生体インピーダンスに基づく従来手法の間の比較で式(7a)の議論を締めくくる。これらの議論に統いて、発明者等は式(7b)に移り、式(7b)の透析を受けている患者についてドライエイトを予測／推定できる能力を示す。

【0039】

本明細書に用いられるドライエイト予測／推定のためのゴールドスタンダードアプローチは、血液透析患者の母集団について、処置を受けている間の患者に対して連続ふくらはぎ生体インピーダンススペクトロスコピー（cBIS）を実施することにより得られたドライエイト決定に基づいている。ドライエイト値は、（1）細胞外抵抗曲線の平滑化及び（2）正常被検者の水分補給状態を示す値への規格化抵抗率 N の増大（非特許文献5）の組合せを用いて、決定（推定）した。図5及び6は用いられた手順を説明し、図7は代表的患者に対する実験プロトコルを示し、図8及び9は得られた結果を示す。

20

【0040】

図5は男性患者についての、透析処置期終了時に患者の体重が、所望の終点である、患者のドライエイトになるポイントまで、処置過程が患者を至らせた、代表的なグラフである。詳しくは、曲線51は分単位の時間（横軸）に対する $10^{-2} \text{ -m}^3/\text{kg}$ 単位の規格化抵抗率 N （右側縦軸）のグラフであり、曲線53は時間に対する関数 $R(t=0)/R(t)$ （左側縦軸）のグラフである。ここで、 R は 5 kHz で測定されたふくらはぎ生体インピーダンス抵抗である。縦線55は、通常の透析処置期持続長の、3時間を印す。本図から分かるように、 $R(t=0)/R(t)$ 曲線（曲線53）は処置の初めに急速に低下し、次いで本質的に平らになる（参照数字87を見よ）が、規格化抵抗率は時間とともに増大し、最終的に、これらの実験において男性患者についての正常水分補給値としてとられた、 $18.5 \times 10^{-2} \text{ -m}^3/\text{kg}$ に達する。

30

【0041】

図6は、ゴールドスタンダードドライエイト値を決定するための本実験で用いられた方策をフローチャート形式で示す。本図に示されるように、平滑化と $18.5 \times 10^{-2} \text{ -m}^3/\text{kg}$ 以上の規格化抵抗率値（nRho値）の組合せが、男性患者が彼のドライエイトに達したことと示すとしてとられ、したがって透析処置はこの時点で停止され、患者の体重（ドライエイト）が記録された。平坦化は非特許文献5にあるように定められた。非特許文献5の内容はその全体が本明細書に参照として含められる。女性患者については、彼女のドライエイトに達した患者に対する基準として、図6の手順及び図5のグラフにおける $18.5 \times 10^{-2} \text{ -m}^3/\text{kg}$ の代わりに、 $19.4 \times 10^{-2} \text{ -m}^3/\text{kg}$ が用いられた。

40

【0042】

図7は、代表的な患者についての全実験プロトコル（例えば24透析処置期）を示す。縦軸はそれぞれの処置期中に患者から除去された液体の量をmm単位で示す。20人の患者からなる母集団に対し、研究の開始時における患者の平均体重（ベースライン平均透析後体重）は 78.3 kg であり、透析処置期終了時における患者の平均体重（最終平均透

50

析後体重、すなわち平均ドライウェイト)は77.1 kgであった。チェックマークはふくらはぎ生体インピーダンス測定がなされた処置期を示す。丸に1の印でマークされた処置期は、患者がドライウェイト(例えば、男性患者について $18.5 \times 10^{-2} \text{ -m}^3 / \text{kg}$ 、女性患者について $19.4 \times 10^{-2} \text{ -m}^3 / \text{kg}$)を示す平坦化及び N 値が見られた、最初の処置期であった。したがって、この代表的患者については、第12処置期における患者の体重がゴールドスタンダードドライウェイトとしてとられたであろう。研究の様々なメンバーに対する処置過程は同じにはならなかつたが、図7のプロトコルが代表的である。

【0043】

図8は、患者をそれぞれのドライウェイトに至らせるまでの上記ゴールドスタンダードアプローチの有効性を示す。本図において、縦軸は $10^{-2} \text{ -m}^3 / \text{kg}$ 単位の規格化抵抗率を示し、第1及び第3の縦列は実験開始時における(例えば図7の代表的患者の第6処置期における)透析前及び透析後の患者の規格化抵抗率値を示し、第2及び第4の縦列は、十分な時間にわたる処置の過程に患者がおかれ、よって患者が透析処置期(例えば図7の代表的患者の第12処置期)の終点においてドライウェイトに達した後の透析前及び透析後の規格化抵抗率値を示す。第5の縦列は正常な被検者についての規格化抵抗率値を示す。それぞれの縦列において、横線は、第1の縦列に対しては 14.99 ± 0.52 であり、第5の縦列に対しては 21.04 ± 0.3 である、規格化抵抗率の平均値を示す(BM I値が30未満の正常な男性について、nRhoの平均は $19.6 \pm 2.3 \times 10^{-2} \text{ -m}^3 / \text{kg}$ であり、女性については $20.9 \pm 2.7 \times 10^{-2} \text{ -m}^3 / \text{kg}$ である)。本図から分かるように、本明細書に用いられるドライウェイトを定めるためのゴールドスタンダードアプローチは、患者の透析前及び透析後のいずれの規格化抵抗率も高め、最終的に、正常な被検者の規格化抵抗率に実質的に等しい値まで透析後値を至らせた。

【0044】

ゴールドスタンダードアプローチのさらなる確認として、除去される液体が過剰であることを示す臨床的徴候(例えば、痙攣、頭痛、低血圧)を示すまで、処置期あたりに除去される液量を徐々に増加させながら実験を(I R B(治療審査委員会)の承認の下に)継続した。図7の代表的患者については、丸に2の印でマークされた処置期が第1のそのような処置期をなす。ドライウェイトに対するゴールドスタンダードは、このレベルに到達せずとも、それに近づくべきである。図9は透析処置期当たりの十分な液体除去と多すぎない液体除去の間の微妙な区分けが、平滑化と正常な被検者の規格化抵抗率に等しい規格化値効率の組合せによって達成されることを示す。

【0045】

特に、図9は、規定体重が従来の臨床治療に基づく(第1の縦列)及び規定体重がドライウェイトに対する上記ゴールドスタンダードに基づく(第2の縦列)、透析処置期に対する規定目標体重(ドライウェイト)を比較する。横点線は除去された液体が多すぎるレベルをマークし、縦軸は規定体重と点線の間のkg単位の差を示す。理想的には、規定体重は点線の下になることなく点線に可能な限り近づくべきである。図9に見られるように、本明細書に用いられるゴールドスタンダードアプローチではこの目標が達成されるが、従来の臨床処置に基づく規定体重はかなりの散乱を示し、多くの規定体重が点線の下側にあるかまたは実質的に点線上にある。定量的には、規定体重と点線の差の平均は、臨床手法を用いると $1.39 \pm 2.18 \text{ kg}$ であったが、ゴールドスタンダードアプローチを用いると $0.75 \pm 0.55 \text{ kg}$ に過ぎなかつた。

【0046】

図8及び9のデータが実証するように、本明細書に用いられるゴールドスタンダードアプローチはドライウェイトの予測/推定に優れるが、本手法には、透析処置期全体にわたる生体インピーダンス測定の実施が必要であるという実行上の問題がある。ここで示されるように、本開示の手法はこの問題を克服し、ドライウェイトを正確に予測/推定するための、基本的に任意の時点におけるわずか1回の生体インピーダンス測定の使用を可能にする。

10

20

30

40

50

【0047】

表1は用いた実験データを示す。27人の患者を無作為に2つのグループに分け、第1のグループの患者は12人、第2のグループの患者は15人とした。第2のグループに対し、ゴールドスタンダードドライウェイトが達成された透析処置期の終了時におけるWT及びnRhoの値も合わせて、ドライウェイトのゴールドスタンダード決定を得た。次いで、及びの値を得るために、このデータに式(7a)をフィッティングすることにより最小二乗回帰を実施した。すなわち、第2のグループの患者は予測／推定手法のための「学習」データを提供した。

【0048】

このようにして得られた及びのデータを次いで、WT及びnRhoの測定値とともに、第1のグループの患者に対する予測／推定ドライウェイト(DW)値を計算するために式(7a)に用いた。第1のグループの患者についてもゴールドスタンダードドライウェイトを得た。結果を表1に示し、図10及び11にプロットした。詳しくは、図10の横軸は、式(7a)及びそれぞれ $0.5 \times 10^{-2} \text{ kg}^2 / -\text{m}^3$ 及び 0.84 kg の及びの値を用いて予測／推定したドライウェイトをkg単位で示し、縦軸はゴールドスタンダードドライウェイトを、同じくkg単位で、示す。図10の(本質的に 45° の)斜線はデータ点への最小二乗フィッティングであり、勾配は0.9499であり、切片は4.177kgである、フィッティングに対する R^2 値は0.9891であり、これは生物学システムでは並外れて高い値である。

【0049】

図11は同じデータのブランド・アルトマン図であり、横軸にはkg単位のゴールドスタンダード値と式(7a)の値の平均をとり、縦軸には、同じくkg単位の、両者の差をとっている。破線は[平均値差±差の標準偏差×1.96]を表す。詳しくは、図11において、平均値差は-0.5kgであり、標準偏差は0.78kgであった。図10及び11が実証するように、式(7a)の値とゴールドスタンダード値の相関は非常に高い。

【0050】

図12及び13は図10及び11と同じフォーマットにしたがうが、第1のグループの患者だけを用いるのではなく、これらの図では27人の患者全員についてのデータが用いられている。図12の最小二乗線の勾配は0.9983であり、切片は0.1916である、この場合の R^2 値は0.9922であった。図13のブランド・アルトマン図における差の平均値は0.025kgであり、標準偏差は1.3kgであった。

【0051】

図14は、ゴールドスタンダードアプローチと、チャムネイ(Chamney)等の、「主要身体組織の水分補給から過剰液体を弁別するための全身モデル(A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues)」, Am. J. Clin. Nutr., 2007年, 第85巻, p.80~89に記載されるタイプの全身手法とを、用いる同様の実験についてのブランド・アルトマン図である。この場合の差の平均値は1.83kgであり、標準偏差は2.6kgであった。このデータから、本開示のふくらはぎ生体インピーダンス手順の優位性は明白である。

【0052】

図15及び16は式(7b)の、透析を受けている患者についてドライウェイトを予測／推定できる、能力を示す。この分析は表1の患者の部分集合、すなわち9人の患者からなる部分集合について実施した。式(7b)のゴールドスタンダードデータへのフィッティングは式(7a)に関して上述した態様と同じ態様で実施した。詳しくは、上述したように、9人の患者についてのゴールドスタンダードデータを用いて、それぞれ $0.4 \times 10^{-2} \text{ kg}^2 / -\text{m}^3$ 及び $1/3$ の及びを決定した。及びの値だけでなく、9員母集団について式(7b)に対する及びの値も決定し、及びの値はそれぞれ $0.2 \times 10^{-2} \text{ kg}^2 / -\text{m}^3$ 及び 0.4 kg であった(上を見よ)。最後に、上で参照したチャムネイ等の全身手法を用いる分析を式:

$$E F V_{W B M} = 1.136 \cdot w E C V - 0.43 \cdot w I C V - 0.114 \cdot B W$$

10

20

30

40

50

を用いて実施した。ここで、 $E F V_{W B M}$, $W E C V$, $W I C V$ 及び $B W$ はチャムネイ等に定義されており、ドライウェイト (DW) 値は式 :

$$DW = WT - E F V_{W B M} \quad \text{式(1)}$$

0)

から得た。

【0053】

ベースライン水分補給からドライウェイトに至る処置過程を、ベースラインを段階1とし、ドライウェイトを段階4として、4つの段階に分けた。図15の曲線151は、4つの段階についての、式(7b)の予測／推定ドライウェイトとゴールドスタンダードドライウェイトの間のkg単位の差のプロットであり、曲線153及び155はそれぞれ式(7a)及び(10)に対する差を示す。図16は同じデータを、予測／推定ドライウェイトの差の大きさを一層よく示すために整理し直した棒グラフである。これらの図から分かるように、式(7a)及び(7b)は式(10)より明らかに性能が優れ、4つの段階のそれぞれにおいて式(7b)は式(7a)より優れている。

10

【0054】

上述した数学的手順は、様々なコンピュータ装置及び様々なプログラミング言語または、EXCEL(マイクロソフト社(Microsoft Corporation)：米国ワシントン州レドモンド(Redmond))、MATHEMATICA(ウォルフラムリサーチ(Wolfram Research)社：米国イリノイ州シャンペーン(Champaign))、MATLAB(マスワークス(MathWorks)社：米国マサチューセッツ州ナティック(Natick))、等のような、数学計算パッケージを用いて容易に実施することができる。手順からの出力は電子形式及び／またはハードコピー形式とすることができます、表形式及びグラフ形式を含む、様々なフォーマットで表示させることができる。本明細書に説明される手順のソフトウェア実施形態は様々な形態で、例えば、ハードディスク上、ディスクケット上、CD上、フラッシュドライブ上、等の形態で、格納及び／または配布することができる。ソフトウェアは、パーソナルコンピュータ、ワークステーション、メインフレーム等を含む、様々なコンピューティングプラットフォーム上で動作することができる。

20

【0055】

上述に基づき、本開示は以下の、ただしそれらには限定されない、特徴／実施形態を含む。個々の特徴／実施形態は、またそれぞれの様々な段落及び小段落も、いずれかのまたは全ての組合せで用いられ得る。ただの一例として、特徴／実施形態25のコンピュータプログラムはそれを進める方法、すなわち特徴／実施形態1～18のいずれか、を実施するようにプログラムすることができる。当業者には上記及びその他のタイプの別の組合せが本開示から明らかであろう。

30

【0056】

1. 個人のドライウェイトを予測／推定する方法であって、前記個人がBMI値を有し、(a)生体インピーダンス測定手法を用いて前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b)前記個人のふくらはぎの周長Cを示す測定値を得る工程、
(c)工程(a)及び(b)の測定値及び前記個人のBMI値から前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化値を決定する工程、

(d)工程(c)の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する工程、及び

(e)前記個人のドライウェイトについての予測／推定値を決定するために工程(d)の差値を用いる工程、

を含む方法。

40

【0057】

2. 工程(a)の測定値が抵抗値である、特徴／実施形態1の方法。

【0058】

3. 前記抵抗値が5kHzの周波数において得られる、特徴／実施形態2の方法。

50

【 0 0 5 9 】

4 . 工程 (b) において、前記個人のふくらはぎの周長 C を示す測定値が張力センサによって制御される圧力カフを用いて得られる、特徴 / 実施形態 1 の方法。

【 0 0 6 0 】

5 . 工程 (c) が工程 (a) の測定値を前記個人の B M I 値で割る工程を含む、特徴 / 実施形態 1 の方法。

【 0 0 6 1 】

6 . 特徴 / 実施形態 1 の方法であって、

(i) 生体インピーダンス測定手法が距離 L で隔てられた記録電極を用いる、及び
 (ii) 工程 (c) が、工程 (a) の測定値に C^2 を乗じ、得られた値を $4 \times L \times B M I$ 10 値で割る工程を含む、

方法。

【 0 0 6 2 】

7 . 工程 (d) に用いられる基準値が少なくとも 1 つの基準となる複数の個人の集合に工程 (a) から (c) を実施することによって得られる、特徴 / 実施形態 1 の方法。

【 0 0 6 3 】

8 . 前記基準となる複数の個人が正常な被検者である、特徴 / 実施形態 7 の方法。

【 0 0 6 4 】

9 . 工程 (d) に用いられる基準値が前記個人の少なくとも 1 つの特徴に基づいて決定される、特徴 / 実施形態 1 の方法。 20

【 0 0 6 5 】

10 . 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の性別を含む、特徴 / 実施形態 9 の方法。

【 0 0 6 6 】

11 . 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の肥満度を含む、特徴 / 実施形態 9 の方法。

【 0 0 6 7 】

12 . 工程 (a) の測定値が抵抗値であり、工程 (c) の規格化値が抵抗値を前記個人の B M I 値で割った値であり、工程 (e) が式 :

$$D W = W T - \{ \cdot (K - N) + \}$$

30

を評価する工程を含み、ここで、 D W は前記予測 / 推定ドライウェイトであり、 W T は工程 (a) 及び (b) の実施時点における前記個人の体重であり、 N は工程 (c) の規格化値であり、 K は工程 (d) の基準値であって、 及び は定数である、特徴 / 実施形態 1 の方法。

【 0 0 6 8 】

13 . 及び がゴールドスタンダードアプローチによって決定されたドライウェイト値を用いるフィッティング手順によって決定される、特徴 / 実施形態 1 2 の方法。

【 0 0 6 9 】

14 . 工程 (a) の測定値が抵抗値であり、工程 (c) の規格化値が抵抗値を前記個人の B M I 値で割った値であり、工程 (e) が式 :

$$D W = W T - \cdot \exp[(100 \cdot (K - N) / (-m^3 / kg))]$$

40

を評価する工程を含み、ここで、 D W は前記予測 / 推定ドライウェイトであり、 W T は工程 (a) 及び (b) の実施時点における前記個人の体重であり、 N は工程 (c) の規格化値であり、 K は工程 (d) の基準値であり、 N 及び K の単位は $-m^3 / kg$ であって、 及び は定数である、特徴 / 実施形態 1 の方法。

【 0 0 7 0 】

15 . 及び がゴールドスタンダードアプローチによって決定されたドライウェイト値を用いるフィッティング手順によって決定される、特徴 / 実施形態 1 4 の方法。

【 0 0 7 1 】

16 . 前記個人が、心不全、肝不全、栄養失調、静脈血栓症、慢性腎疾患または急性腎疾

50

患の内の1つ以上をわざらっている、特徴／実施形態1の方法。

【0072】

17. 前記予測／推定ドライウエイトが薬剤の投与量を決定するために用いられる、特徴／実施形態1の方法。

【0073】

18. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴／実施形態17の方法。

【0074】

19. 患者に投与するための薬剤であって、前記薬剤の投与量及び／または投薬方式が特徴／実施形態1の方法にしたがって予測／推定されたドライウエイトに少なくともある程度は基づいて決定される、薬剤。 10

【0075】

20. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴／実施形態19の薬剤。

【0076】

21. 管理されるべき患者への食事であって、前記食事が特徴／実施形態1の方法にしたがって予測／推定されたドライウエイトに少なくともある程度は基づいて決定される、食事。

【0077】

22. 前記食事が低ナトリウム食である、特徴／実施形態21の食事。 20

【0078】

23. コンピュータシステムを含む装置であって、前記コンピュータシステムが、
(i) 特徴／実施形態1の工程(a)及び(b)の生体インピーダンス測定値及び周長測定値に関する入力を受け取る、及び
(ii) 前記入力を用いて特徴／実施形態1の工程(c)から(e)を実施する、
ようにプログラムされている、装置。

【0079】

24. 一時的ではないコンピュータ読取可能記憶媒体を含む製品であって、前記一時的ではないコンピュータ読取可能時億媒体が特徴／実施形態1の工程(c)から(e)を実施するためのコンピュータ実行可能コードを内に含む、製品。 30

【0080】

25. 命令を含むコンピュータプログラムであって、前記命令が、コンピュータによって実行されると、前記コンピュータに特徴／実施形態1にしたがう方法を実行させる、コンピュータプログラム。

【0081】

26. 個人に對し目標ドライウエイトを確立するための方法であって、前記個人がB M I 値を有し、

(a) 生体インピーダンス測定手法を用いて前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す抵抗測定値Rを得る工程、

(b) 前記個人のふくらはぎの周長Cを示す測定値を得る工程、 40

(c) 工程(a)及び(b)の測定値、前記個人のB M I 値及び式：

$$N = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot B M I)$$

から前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化抵抗率値 N を決定する工程、

(d) 工程(c)の規格化値 N と規格化値に対する基準値Kの間の差値 n Rhoを、式：

$$n Rho = - (N - K)$$

を用いて決定する工程、及び

(e) 前記目標ドライウエイトを決定するために工程(d)の差値を用いる工程、を含み、

前記目標ドライウエイトT D Wは式：

50

W T - (. · n Rho +) - 1 . 0

T D W

W T - (. · n Rho +) + 1 . 0

を満たし、ここで、上式は kg 単位で表され、WTは工程 (a) 及び (b) の実施時点における前記個人の体重であって、
及び
はあらかじめ定められた定数である、方法。

【0082】

27. 工程 (d) に用いられる基準値が少なくとも 1 つの基準となる複数の個人の集合に工程 (a) から (c) を実施することによって得られる、特徴 / 実施形態 26 の方法。

【0083】

28. 前記基準となる複数の個人が正常な被検者である、特徴 / 実施形態 27 の方法。

【0084】

29. 工程 (d) に用いられる基準値が前記個人の少なくとも 1 つの特徴に基づいて決定される、特徴 / 実施形態 26 の方法。

【0085】

30. 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の性別を含む、特徴 / 実施形態 29 の方法。

【0086】

31. 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の肥満度を含む、特徴 / 実施形態 29 の方法。

【0087】

32. 及び
がゴールドスタンダードアプローチによって決定されたドライウェイト値を用いるフィッティング手順によって決定される、特徴 / 実施形態 26 の方法。

【0088】

33. 前記個人が、心不全、肝不全、栄養失調、静脈血栓症、慢性腎疾患または急性腎疾患の内の 1 つ以上をわざらっている、特徴 / 実施形態 26 の方法。

【0089】

34. 前記目標ドライウェイトが薬剤の投与量を決定するために用いられる、特徴 / 実施形態 26 の方法。

【0090】

35. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴 / 実施形態 34 の方法。

【0091】

36. 患者に投与するための薬剤であって、前記薬剤の投与量及び / または投薬方式が特徴 / 実施形態 26 の方法にしたがって確立された目標ドライウェイトに少なくともある程度はに基づいて決定される、薬剤。

【0092】

37. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴 / 実施形態 36 の薬剤。

【0093】

38. 管理されるべき患者への食事であって、前記食事が特徴 / 実施形態 26 の方法にしたがって確立された目標ドライウェイトに少なくともある程度はに基づいて決定される、食事。

【0094】

39. 前記食事が低ナトリウム食である、特徴 / 実施形態 38 の食事。

【0095】

40. コンピュータシステムを含む装置であって、前記コンピュータシステムが、
(i) 特徴 / 実施形態 26 の工程 (a) 及び (b) の生体インピーダンス測定値及び周長測定値に関する入力を受け取る、及び

(ii) 前記入力を用いて特徴 / 実施形態 26 の工程 (c) から (e) を実施する、

10

20

30

40

50

ようにプログラムされている、装置。

【0096】

41. 一時的ではないコンピュータ読取可能記憶媒体を含む製品であって、前記一時的ではないコンピュータ読取可能記憶媒体が特徴 / 実施形態 26 の工程 (c) から (e) を実施するためのコンピュータ実行可能コードを内に含む、製品。

【0097】

42. 命令を含むコンピュータプログラムであって、前記命令が、コンピュータによって実行されると、前記コンピュータに特徴 / 実施形態 26 にしたがう方法を実行させる、コンピュータプログラム。

【0098】

43. 個人に對し目標ドライウェイトを確立するための方法であって、前記個人が BMI 値を有し、

(a) 生体インピーダンス測定手法を用いて前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す抵抗測定値 R を得る工程、

(b) 前記個人のふくらはぎの周長 C を示す測定値を得る工程、

(c) 工程 (a) 及び (b) の測定値、前記個人の BMI 値及び式 :

$$n = R \cdot C^2 / (4 \cdot L \cdot BMI)$$

から前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化抵抗率値 n_N を決定する工程、

(d) 工程 (c) の規格化値 n_N と規格化値に対する基準値 K の間の差値 $nRho$ を、式 :

$$nRho = - (n_N - K)$$

を用いて決定する工程、及び

(e) 前記目標ドライウェイトを決定するために工程 (d) の差値を用いる工程、を含み、

前記目標ドライウェイト TDW は式 :

$$WT - \cdot \exp[(100 \cdot nRho / (-m^3 / kg))] - 1.0 \\ TDW$$

$$WT - \cdot \exp[(100 \cdot nRho / (-m^3 / kg))] + 1.0$$

を満たし、ここで、上式は kg 単位で表され、WT は工程 (a) 及び (b) の実施時点における前記個人の体重であり、 n_N 及び K の単位は $-m^3 / kg$ であり、 \cdot 及び \cdot は定数である、

方法。

【0099】

44. 工程 (d) に用いられる基準値が少なくとも 1 つの基準となる複数の個人の集合に工程 (a) から (c) を実施することによって得られる、特徴 / 実施形態 43 の方法。

【0100】

48. 前記基準となる複数の個人が正常な被検者である、特徴 / 実施形態 44 の方法。

【0101】

46. 工程 (d) に用いられる基準値が前記個人の少なくとも 1 つの特徴に基づいて決定される、特徴 / 実施形態 43 の方法。

【0102】

47. 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の性別を含む、特徴 / 実施形態 46 の方法。

【0103】

48. 前記個人の少なくとも 1 つの特徴が前記個人の肥満度を含む、特徴 / 実施形態 46 の方法。

【0104】

49. 及び がゴールドスタンダードアプローチによって決定されたドライウェイト値を用いるフィッティング手順によって決定される、特徴 / 実施形態 43 の方法。

【0105】

10

20

30

40

50

50. 前記個人が、心不全、肝不全、栄養失調、静脈血栓症、慢性腎疾患または急性腎疾患の内の1つ以上をわざらっている、特徴／実施形態43の方法。

【0106】

51. 前記目標ドライウェイトが薬剤の投与量を決定するために用いられる、特徴／実施形態43の方法。

【0107】

52. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴／実施形態51の方法。

【0108】

53. 患者に投与するための薬剤であって、前記薬剤の投与量及び／または投薬方式が特徴／実施形態43の方法にしたがって確立された目標ドライウェイトに少なくともある程度は基づいて決定される、薬剤。 10

【0109】

54. 前記薬剤が利尿薬またはカルシウムチャネル遮断薬である、特徴／実施形態53の薬剤。

【0110】

55. 管理されるべき患者への食事であって、前記食事が特徴／実施形態43の方法にしたがって確立された目標ドライウェイトに少なくともある程度は基づいて決定される、食事。

【0111】

56. 前記食事が低ナトリウム食である、特徴／実施形態55の食事。

【0112】

57. コンピュータシステムを含む装置であって、前記コンピュータシステムが、
(i) 特徴／実施形態43の工程(a)及び(b)の生体インピーダンス測定値及び周長測定値に関する入力を受け取る、及び
(ii) 前記入力を用いて特徴／実施形態43の工程(c)から(e)を実施する、
ようにプログラムされている、装置。

【0113】

58. 一時的ではないコンピュータ読取可能記憶媒体を含む製品であって、前記一時的ではないコンピュータ読取可能記憶媒体が特徴／実施形態43の工程(c)から(e)を実施するためのコンピュータ実行可能コードを内に含む、製品。 30

【0114】

59. 命令を含むコンピュータプログラムであって、前記命令が、コンピュータによって実行されると、前記コンピュータに特徴／実施形態43にしたがう方法を実行させる、コンピュータプログラム。

【0115】

60. 個人の過剰液体負荷を低減する方法であって、前記個人がBMI値を有し、
(a) 生体インピーダンス測定手法を用いて前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b) 前記個人のふくらはぎの周長Cを示す測定値を得る工程、
(c) 工程(a)及び(b)の測定値及び前記個人のBMI値から前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化値を決定する工程、
(d) 工程(c)の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する工程、
(e) 前記個人のドライウェイトについての予測／推定値を決定するために工程(d)の差値を用いる工程、及び
(f) 予測／推定されたドライウェイトに少なくともある程度は基づいて前記個人の過剰液体負荷を低減する工程、 40

を含む、方法。

【0116】

61. 個人の過剰液体負荷を低減するための方法に用いるための薬剤であって、前記方法 50

は、

(a) 生体インピーダンス測定手法を用いて前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す測定値を得る工程、

(b) 前記個人のふくらはぎの周長 C を示す測定値を得る工程、

(c) 工程 (a) 及び (b) の測定値及び前記個人の B M I 値から前記個人のふくらはぎの細胞外液体量を示す規格化値を決定する工程、

(d) 工程 (c) の規格化値と規格化値に対する基準値の間の差値を決定する工程、

(e) 前記個人のドライウェイトについての予測 / 推定値を決定するために工程 (d) の差値を用いる工程、及び

(f) 予測 / 推定されたドライウェイトに少なくともある程度は基づいて薬剤の等量及び / または投薬方式を決定することにより、前記個人の過剰液体負荷を低減する工程、を含む。 10

【 0 1 1 7 】

6 2 . 前記薬剤が利尿剤である、特徴 / 実施形態 6 1 の薬剤。

【 0 1 1 8 】

当業者には、本発明の範囲及び精神を逸脱しない様々な改変が上記の開示から明らかであろう。特に、上で論じ、図 5 ~ 9 に示した手法以外のゴールドスタンダードアプローチをフィッティング係数の決定に用いることができる。また、所望に応じて、より多くの（より少ない）個人をフィッティングプロセスに用い得ることも当然である。添付される特許請求の範囲は、本明細書に述べられた特定の実施形態を、また、上記のタイプ及びその他のタイプのそれらの実施形態の、改変、変形及び等価形態も、包含するとされる。 20

【表1】

表 1

患者	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	金基準 DW (kg)	推定 DW (kg)
1	女	72	166	57.8	55.5	56.1
2	男	74	153	71.5	68.0	68.4
3	女	55	165	90.9	88.8	87.5
4	男	42	174	67.0	64.8	65.6
5	女	61	164	53.1	51.2	51.3
6	女	45	159	98.9	95.6	96.8
7	男	66	157	56.9	51.9	53.6
8	男	34	164	60.6	59.4	60.1
9	男	62	180	67.4	64.2	65.4
10	女	54	154	74.8	73.3	73.4
11	男	64	183	84.8	82.6	83.4
12	男	51	162	56.9	54.7	54.4
13	女	56	162	99.5	98.7	97.3
14	男	68	164	67.2	66.5	64.5
15	女	61	162	56.5	54.4	55.2
16	男	52	176	68.8	67.1	65.8
17	男	66	185	61.9	61.3	58.2
18	女	49	162	83.7	82.6	81.3
19	男	42	178	73.8	71.6	72.3
20	男	57	173	91.5	87.9	90.0
21	男	26	175	75.9	75.3	75.0
22	女	63	174	64.2	63.7	62.3
23	男	46	166	100.3	98.7	97.8
24	男	44	175	73.6	69.5	70.6
25	女	57	146	54.6	54.4	53.0
26	男	61	177	90.0	89.4	88.3
27	女	39	155	83.0	79.2	80.8

10

20

30

40

【符号の説明】

【0 1 1 9】

- 1 , 5 誘導電極
 2 , 4 記録電極
 3 圧力カフ
 7 張力センサ
 5 1 n Rho曲線
 5 3 R (t = 0) / R (t)曲線
 5 5 時間線

50

5 7	R (t = 0) / R (t) 曲線の平滑化	
1 0 1	個人のふくらはぎ	
1 0 3	生体インピーダンス誘導システム	
1 0 5	生体インピーダンス記録システム	
1 0 7	ふくらはぎの断面	
1 5 1	式(7 b)曲線	
1 5 3	式(7 a)曲線	
1 5 5	式(1 0)曲線	
3 0 1	C P U	
3 0 3	生体インピーダンスシステム	10
3 0 5	入力モジュール	
3 0 7	ディスプレイモジュール	
3 0 9	周長測定モジュール	
3 1 1	張力試験モジュール	

【図 1】

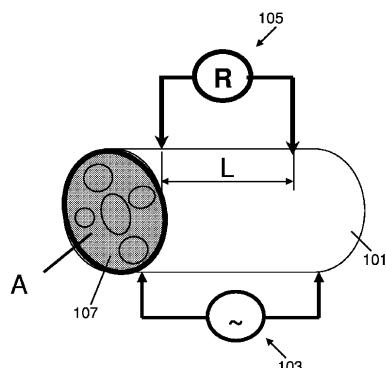


FIG. 1

【図 2】

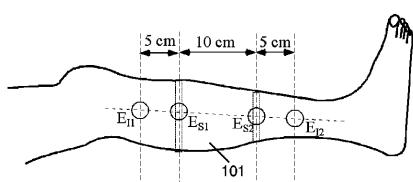
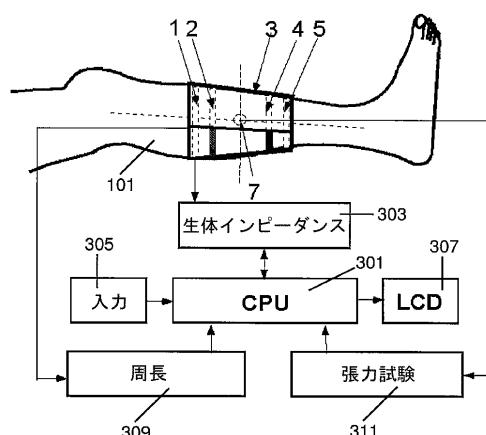
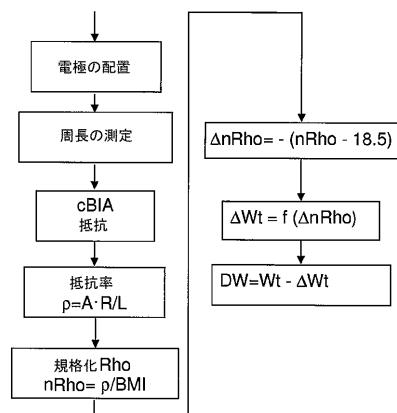


FIG. 2

【図 3】



【図4】



【図5】

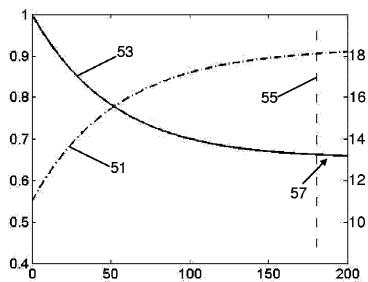
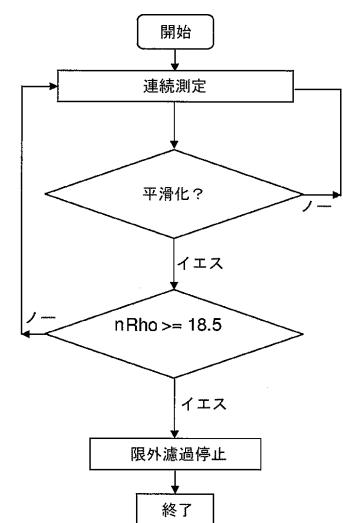


FIG. 5

【図6】



【図7】

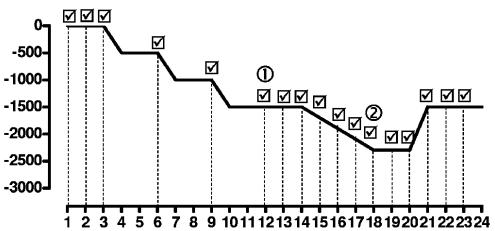


FIG. 7

【図8】

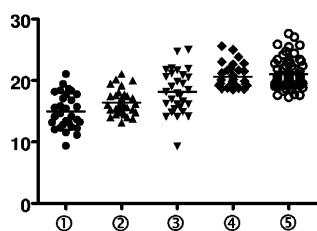


FIG. 8

【図 9】

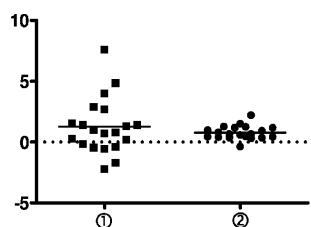


FIG. 9

【図 11】

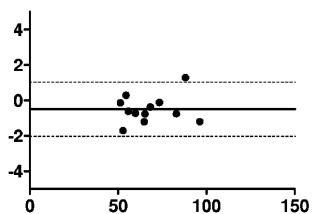


FIG. 11

【図 10】

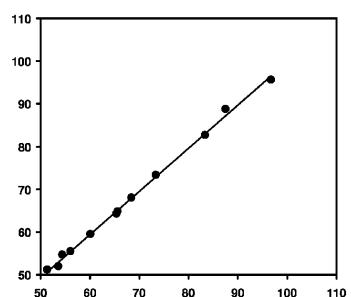


FIG. 10

【図 12】

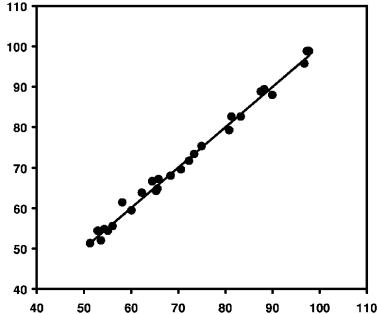


FIG. 12

【図 13】

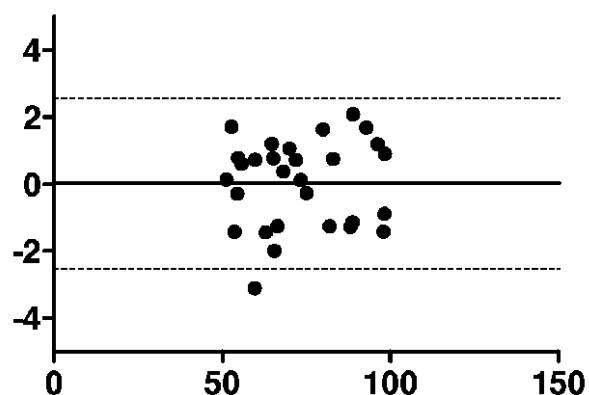


FIG. 13

【図 14】

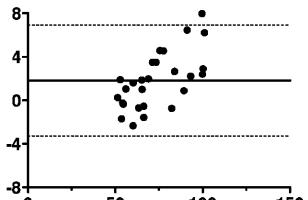


FIG. 14

【図 15】

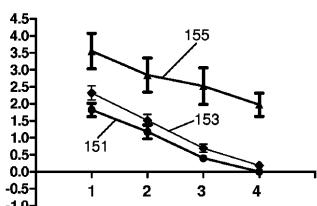
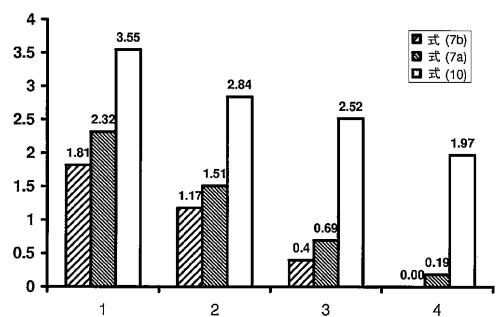


FIG. 15

【図16】



フロントページの続き

(72)発明者 デュー , ファンサン

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11354 フラッシング ワンハンドレッドフォーティエイ
ス ストリート 30 - 29

審査官 門田 宏

(56)参考文献 特表2004-512128 (JP, A)

米国特許出願公開第2006/0122540 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B 5 / 05

A 61 M 1 / 14