

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-66272

(P2019-66272A)

(43) 公開日 平成31年4月25日(2019.4.25)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/80</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	33/80	2 GO 4 5
<b>GO 1 N 33/49</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	33/49	A

審査請求 未請求 請求項の数 23 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2017-190676 (P2017-190676)	(71) 出願人	597039984
(22) 出願日	平成29年9月29日 (2017.9.29)		学校法人 川崎学園 岡山県倉敷市松島577番地
		(71) 出願人	504137912
			国立大学法人 東京大学 東京都文京区本郷七丁目3番1号
		(71) 出願人	390014960
			シスメックス株式会社 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
		(74) 代理人	110000796
			特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	片岡 浩巳
			岡山県倉敷市松島288 学校法人 川崎 学園 川崎医療福祉大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳梗塞の発症の予測方法、赤血球造血因子製剤の治療効果の判定方法、及び慢性腎臓病の病期判定方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 脳梗塞の発症の予測を補助する方法を提供する。

【解決手段】 被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症の予測を補助する方法であって、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とを取得する工程と、前記第1の測定値と、前記第2の測定値から前記予測のための指数値を算出する工程と、前記指数値を基準範囲と比較する工程と、前記指数値が基準範囲外である場合に、前記被検体が脳梗塞を発症することを示唆する工程と、を含む。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症の予測を補助する方法であって、

電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とから前記予測のための指数値を算出する工程と、

前記指数値を基準範囲と比較する工程と、

前記指数値が基準範囲外である場合に、前記被検体が脳梗塞を発症することを示唆する工程と、

を含む、方法。

10

**【請求項 2】**

前記指数値が、前記第 1 の測定値を前記第 2 の測定値で除した値であり、前記基準範囲が 1 以上である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記指数値が、前記第 1 の測定値から前記第 2 の測定値を減じた値あり、前記基準範囲が 0 以上である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記指数値が、前記第 2 の測定値を前記第 1 の測定値で除した値であり、前記基準範囲が 0 より大きくかつ 1 以下である、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記指数値が、前記第 2 の測定値から前記第 1 の測定値を減じた値であり、前記基準範囲が 0 以下である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記第 1 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理せずに測定された赤血球数を示し、

前記第 2 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理して測定された赤血球数を示す、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

30

前記脳梗塞の発症が、血液試料の採取時から 2 週間以内である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

赤血球造血因子製剤による治療効果の判定を補助する方法であって、

第 1 の時点において被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とから第 1 の指数値を算出する工程と、

赤血球造血因子製剤の投与後であり、前記第 1 の時点の後である第 2 の時点において前記被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 3 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 4 の測定値とから第 2 の指数値を算出する工程と、

40

前記第 1 の指数値と前記第 2 の指数値とを比較する工程と、

前記第 2 の指数値が前記第 1 の指数値よりも改善していると決定された場合に、前記被検体において赤血球造血因子製剤が奏功していることを示唆する工程と、

を含む、方法。

**【請求項 9】**

前記第 1 の時点が、赤血球造血因子製剤の前記被検体への投与前である、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記第 1 の指数値が前記第 1 の測定値を前記第 2 の測定値で除した値であり、

50

前記第 2 の指数値が前記第 3 の測定値を前記第 4 の測定値で除した値であり、  
前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも 1 に近い値である場合に、前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも改善していると決定する、  
請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記第 1 の指数値が前記第 1 の測定値から前記第 2 の測定値を減じた値であり、  
前記第 2 の指数値が前記第 3 の測定値から前記第 4 の測定値を減じた値であり、  
前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも 0 に近い値である場合に、前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも改善していると決定する、  
請求項 8 又は 9 に記載の方法。

10

【請求項 1 2】

前記第 1 の指数値が前記第 2 の測定値を前記第 1 の測定値で除した値であり、  
前記第 2 の指数値が前記第 4 の測定値を前記第 3 の測定値で除した値であり、  
前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも 1 に近い値である場合に、前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも改善していると決定する、  
請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記第 1 の指数値が前記第 2 の測定値から前記第 1 の測定値を減じた値であり、  
前記第 2 の指数値が前記第 4 の測定値から前記第 3 の測定値を減じた値であり、  
前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも 0 に近い値である場合に、前記第 2 の指数値が、前記第 1 の指数値よりも改善していると決定する、  
請求項 8 又は 9 に記載の方法。

20

【請求項 1 4】

前記第 1 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理せずに測定された赤血球数を示し、  
前記第 2 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理して測定された赤血球数を示す、  
請求項 8 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期判定を補助する方法であって、

30

電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とから前記判定のための指数値を算出する工程と、

前記指数値を慢性腎臓病の病期毎に決定されたそれぞれの基準範囲と比較し、前記指数値を含む基準範囲を決定する工程と、

前記被検体が前記決定工程で前記決定された基準範囲に対応する病期であることを示唆する工程と、  
を含む、方法。

【請求項 1 6】

40

前記指数値が、前記第 1 の測定値を前記第 2 の測定値で除した値である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記指数値が、前記第 1 の測定値から前記第 2 の測定値を減じた値である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記指数値が、前記第 2 の測定値を前記第 1 の測定値で除した値である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記指数値が、前記第 2 の測定値から前記第 1 の測定値を減じた値である、請求項 1 5

50

に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 1 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理せずに測定された赤血球数を示し、

前記第 2 の測定値は、測定前に赤血球を界面活性剤で処理して測定された赤血球数を示す、

請求項 15 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症の予測を補助する方法であって、

界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第 1 の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第 2 の測定値とから前記予測のための指数値を算出する工程と、

前記指数値を基準範囲と比較する工程と、

前記指数値が基準範囲外である場合に、前記被検体が脳梗塞を発症することを示唆する工程と、

を含む、方法。

【請求項 22】

赤血球造血因子製剤による治療効果の判定を補助する方法であって、

第 1 の時点において被検体から採取された血液試料について、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第 1 の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第 2 の測定値とから第 1 の指数値を算出する工程と、

赤血球造血因子製剤の投与後であり、前記第 1 の時点の後である第 2 の時点において前記被検体から採取された血液試料について、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第 3 の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第 4 の測定値とから第 2 の指数値を算出する工程と、

前記第 1 の指数値と前記第 2 の指数値とを比較する工程と、

前記第 2 の指数値が前記第 1 の指数値よりも改善していると決定された場合に、前記被検体において赤血球造血因子製剤が奏功していることを示唆する工程と、

を含む、方法。

【請求項 23】

被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期判定を補助する方法であって、

界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第 1 の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第 2 の測定値とから前記判定のための指数値を算出する工程と、

前記指数値を慢性腎臓病の病期毎に決定されたそれぞれの基準範囲と比較し、前記指数値を含む基準範囲を決定する工程と、

前記被検体が前記決定工程で前記決定された基準範囲に対応する病期であることを示唆する工程と、

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、赤血球数に基づく、慢性腎臓病の病期の判定方法、赤血球造血因子製剤の治療効果の判定方法、及び脳梗塞の発症の予測方法に関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献 1 には、シーフロー DC 検出法により測定を行う検出部と、フローサイトメトリー法により測定を行うためのフローセルと光学式検出器とを備える血液分析装置が記

10

20

30

40

50

載されている。

【0003】

非特許文献1には、自動血球分析装置によって測定された健常人及び慢性腎疾患（CKD）患者の赤血球数は、健常人の赤血球数に比べて減少していることが示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許出願公開2015-276720号明細書

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Clin Chem Lab Med 2009;47(11):1411-1416

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

慢性腎臓病患者では、の病期の進行に伴い、ヘモグロビン値が低下することが知られている。一般的な自動血球計数装置で測定した場合、赤血球数はヘモグロビン値と相関性が高く、ヘモグロビン値と同様の挙動を示すため、赤血球数は慢性腎臓病の病期判定および腎性貧血に関する独立した指標とはなっていない。

本発明は、赤血球数を指標とした慢性腎臓病の病期判定方法を提供することを一課題とする。

本発明は、腎性貧血の治療薬である赤血球造血因子製剤の治療効果の判定方法を提供することを一課題とする。

本発明は、脳梗塞の発症を予測することを一課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の第1の実施形態は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症の予測を補助する方法に関する。前記方法は、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とから前記予測のための指数値を算出する工程と、前記指数値を基準範囲と比較する工程と、前記指数値が基準範囲外である場合に、前記被検体が脳梗塞を発症することを示唆する工程とを含む。

【0008】

本発明の第2の実施形態は、赤血球造血因子製剤による治療効果の判定を補助する方法に関する。前記方法は、第1の時点において被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とから第1の指数値を算出する工程と、赤血球造血因子製剤の投与後であり、前記第1の時点の後である第2の時点において前記被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第3の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第4の測定値とから第2の指数値を算出する工程と、前記第1の指数値と前記第2の指数値とを比較する工程と、前記第2の指数値が前記第1の指数値よりも改善していると決定された場合に、前記被検体において赤血球造血因子製剤が奏功していることを示唆する工程とを含む。

【0009】

本発明の第3の実施形態は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期判定を補助する方法に関する。前記方法は、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とから前記判定のための指数値を算出する工程と、前記指数値を慢性腎臓病の病期毎に決定されたそれぞれの基準範囲と比較し、前記指数値を含む基準範囲を決定する工程と、前記被検体が前記決定工程で前記決定された基準範囲に対応する病期であることを示唆する工程とを含む。

10

20

30

40

50

## 【0010】

本発明の第4の実施形態は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症の予測を補助する方法に関する。前記方法は、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第1の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第2の測定値とから前記予測のための指数値を算出する工程と、前記指数値を基準範囲と比較する工程と、前記指数値が基準範囲外である場合に、前記被検体が脳梗塞を発症することを示唆する工程とを含む。

## 【0011】

本発明の第5の実施形態は、赤血球造血因子製剤による治療効果の判定を補助する方法に関する。前記方法は、第1の時点において被検体から採取された血液試料について、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第1の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第2の測定値とから第1の指数値を算出する工程と、赤血球造血因子製剤の投与後であり、前記第1の時点の後である第2の時点において前記被検体から採取された血液試料について、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第3の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第4の測定値とから第2の指数値を算出する工程と、前記第1の指数値と前記第2の指数値とを比較する工程と、前記第2の指数値が前記第1の指数値よりも改善していると決定された場合に、前記被検体において赤血球造血因子製剤が奏功していることを示唆する工程とを含む。

## 【0012】

本発明の第6の実施形態は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期判定を補助する方法に関する。前記方法は、界面活性剤で処理されていない血液試料中の赤血球数を示す第1の測定値と、界面活性剤で処理された血液試料中の赤血球数を示す第2の測定値とから前記判定のための指数値を算出する工程と、前記指数値を慢性腎臓病の病期毎に決定されたそれぞれの基準範囲と比較し、前記指数値を含む基準範囲を決定する工程と、前記被検体が前記決定工程で前記決定された基準範囲に対応する病期であることを示唆する工程とを含む。

## 【0013】

第1及び第4の実施形態によれば、被検体が脳梗塞の発症を予測することができる。本発明の第2及び第5の実施形態によれば、赤血球造血因子製剤の治療効果を判定することができる。本発明の第3及び第6の実施形態によれば、赤血球数を指標として慢性腎臓病の病期を判定することができる。

## 【発明の効果】

## 【0014】

本発明によれば、赤血球数を指標として慢性腎臓病の病期を判定することができる。本発明によれば、腎性貧血の治療薬である赤血球造血因子製剤の治療効果を判定することができる。本発明は、脳梗塞の発症を予測することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0015】

- 【図1】血液分析装置の全体図である。
- 【図2】測定ユニットのブロック図である。
- 【図3】測定ユニットの流体回路を示す図である。
- 【図4】情報処理ユニットの構成図である。
- 【図5】慢性腎臓病の病期を判定する装置の構成図である。
- 【図6】慢性腎臓病の病期を判定する装置の動作を示すフローチャートである。
- 【図7】赤血球造血因子製剤による治療効果を判定する装置の構成図である。
- 【図8】赤血球造血因子製剤による治療効果を判定する装置の動作を示すフローチャートである。
- 【図9】脳梗塞の発症を予測するための指数値の基準範囲を示す図である。
- 【図10】脳梗塞の発症を予測する装置の構成図である。

【図 1 1】脳梗塞の発症を予測する装置の動作を示すフローチャートである。

【図 1 2】Aは、CKDの各病期の患者群におけるRBC-Iの分布を示す。Bは、CKDの各病期の患者群におけるRBC-Oの分布を示す。

【図 1 3】赤血球造血因子製剤を投与する前の患者群、投与60日後の患者群、90日後の患者群のRBC-IとRBC-Oの箱ひげ図を示す。

【図 1 4】Aに採血直後から2週間以内に脳梗塞を発症した患者群のRBC-IとRBC-Oを示す。Bに脳梗塞発症直後から1週間後の患者群のRBC-IとRBC-Oを示す。Cに脳梗塞発症1週間後から3週間後の患者群のRBC-IとRBC-Oを示す。

【図 1 5】Aに高脂血症患者群のRBC-IとRBC-Oを示す。Bに心筋梗塞患者群のRBC-IとRBC-Oを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

[1.赤血球の測定方法]

本発明の各実施形態においては、2種の測定原理の赤血球数の測定方法によって測定された赤血球数が用いられる。測定方法の1つは、細胞による電気抵抗の変化を検出することにより、細胞の数及び容積を測定する電気抵抗式測定法である。電気抵抗式による測定は、シースフローDC検出器等を使用して行われる。測定方法のもう一つは、フローセルを通過する細胞に光を照射し、細胞から発せられる光(側方蛍光、前方散乱光、側方散乱光等)の情報を検出するフローサイトメータによって細胞の数や大きさを測定する光学式測定法である。本明細書において、電気抵抗式測定法によって測定される赤血球数を「RBC-I」、光学式測定法によって測定される赤血球数を「RBC-O」と表すことがある。赤血球数を示す測定値は、単位容積あたりの赤血球の個数で示されてもよく、単位時間あたりの電気パルスの振幅のピーク数等でもよい。

20

【0017】

電気抵抗方式では、測定前に赤血球を含む血液試料を界面活性剤で処理せずに、赤血球数を測定する。また、光学式測定法では、測定前に赤血球を含む血液試料を界面活性剤で処理して、赤血球数を測定する。このため、本明細書において、電気抵抗式測定法により測定することは、測定前に血液試料を界面活性剤で処理せずに測定することと読み替えてもよい。また、光学式測定法で測定することは、測定前に血液試料を界面活性剤で処理してから測定することと読み替えてもよい。

30

【0018】

[1-1.血液分析装置]

電気抵抗式測定法による赤血球数の測定方法、及び光学式測定法による赤血球数の測定方法は公知であり、例えば、図1に示す血液分析装置を用いて双方の測定をすることができる。

【0019】

図1は、血液分析装置(多項目血球計数装置)1を示している。血液分析装置1は、血液試料に含まれる血球(白血球、赤血球、血小板)を計数し、血液の分析を行う。血液分析装置1は、測定ユニット(測定部)3と、測定ユニット3を制御可能な情報処理ユニット5と、を備えている。

40

【0020】

[1-2.測定ユニット]

図2及び図3は、測定ユニット3の構成を示している。測定ユニット3は、吸引部301、試料調製部302、検出部303、及び通信部305などを備えている。吸引部301は、試料容器Wに収容された血液試料から血液試料を吸引する。吸引部301は、試料容器W内の血液試料を吸引するためのピアサ33を備えている。

【0021】

試料調製部302は、吸引部301により吸引した血液試料から測定に用いられる測定試料を調製する。検出部303は、試料調製部302により調製された測定試料から血球を検出する。

50

## 【 0 0 2 2 】

通信部 3 0 5 は、測定ユニット 3 が情報処理ユニット 5 との通信を行う。通信部 3 0 5 は、情報処理ユニット 5 からの制御指令を受信する。また、通信部 3 0 5 は、検出部 3 0 3 による検出で得られた測定データを情報処理ユニット 5 に送信する。

## 【 0 0 2 3 】

吸引部 3 0 1、試料調製部 3 0 2 及び検出部 3 0 3 は、流体回路を有して構成されている。この流体回路は、ピアサ 3 3 によって吸引された血液から測定試料を調製し、その測定試料を検出部 3 0 3 に与えるよう動作する。試料調整部 3 0 2 は、試料を調製するための第 1 反応チャンバ C 1 ~ 第 7 反応チャンバ C 7 を備えている。検出部 3 0 3 は、測定試料を検出する第 1 検出器 D 1 ~ 第 3 検出器 D 3 を備えている。

10

## 【 0 0 2 4 】

試料調整部 3 0 2 を構成する流体回路は、第 1 流体回路 E 1 ~ 第 4 流体回路 E 4 を含んでいる。流体回路 E 1 ~ E 4 は、図示しないバルブ及びポンプなどを備えており、バルブによって流路の切替を行い、ポンプによって流体回路中に血液試料などの流体を搬送させることができる。第 1 流体回路 E 1 は、ピアサ 3 3 から各反応チャンバ C 1 ~ C 7 へ血液試料を分注する。なお、第 1 流体回路 E 1 は、各反応チャンバ C 1 ~ C 7 へ、希釈液、溶血剤、染色液などを必要に応じて供給する。希釈液、溶血剤、染色液などの液体（試料調製用液）は、測定試料の調製に用いられる。

## 【 0 0 2 5 】

第 2 流体回路 E 2 は、第 1 反応チャンバ C 1 ~ 第 5 反応チャンバ C 5 において調製された測定試料を第 1 検出部 D 1 に搬送する。第 3 流体回路 E 3 は、第 6 反応チャンバ C 6 において調製された測定試料を、第 2 検出部 D 2 に搬送する。第 4 流体回路 E 4 は、第 7 反応チャンバ C 7 において調製された測定試料を第 3 検出部 D 3 に搬送する。検出が終了すると、検出部 D 1 ~ D 3 内の測定試料は、廃液チャンバ（図示省略）へ排出される。

20

## 【 0 0 2 6 】

第 1 反応チャンバ C 1 は、白血球 / 有核赤血球に関する分析を行うための試料（第 1 試料）を調製するための反応チャンバである。

第 2 反応チャンバ C 2 は、白血球分類に関する分析を行うための試料（第 2 試料）を調製するための反応チャンバである。

第 3 反応チャンバ C 3 は、異常細胞 / 幼若細胞数に関する分析を行うための試料（第 3 試料）を調製するための反応チャンバである。

30

第 4 反応チャンバ C 4 は、赤血球及び網赤血球に関する分析を行うための試料（第 4 試料）を調製するための反応チャンバである。

第 5 反応チャンバ C 5 は、血小板に関する分析を行うための試料（第 5 試料）を調製するための反応チャンバである。

第 6 反応チャンバ C 6 は、赤血球及び血小板に関する分析を行うための試料（第 6 試料）を調製するための反応チャンバである。

第 7 反応チャンバ C 7 は、ヘモグロビンに関する分析を行うための試料（第 7 試料）を調製するための反応チャンバである。

## 【 0 0 2 7 】

第 1 検出部 D 1 は、半導体レーザを使用したフローサイトメトリー法により測定を行うためのフローセルと光学検出器を有する。光学検出器により、試料中の血球（白血球、赤血球、血小板など）から光学情報（側方蛍光信号、前方散乱光信号、側方散乱光信号）が、測定データとして検出される。

40

## 【 0 0 2 8 】

第 1 検出部 D 1 は、第 1 試料に対する測定（第 1 測定：白血球 / 有核赤血球に関する分析用の測定）、第 2 試料に対する測定（第 2 測定：白血球分類に関する分析用の測定）、第 3 試料に対する測定（第 3 測定：異常細胞 / 幼若細胞数に関する分析用の測定）、第 4 試料に対する測定（第 4 測定：赤血球及び網赤血球に関する分析用の光学式測定）、及び第 5 試料に対する測定（第 5 測定：血小板に関する分析用の測定）を行う。

50



## 【 0 0 2 9 】

第 2 検出部 D 2 は、シースフロー DC 検出法により測定を行う。第 2 検出部 D 2 は、第 6 試料に対する測定（第 6 測定：赤血球及び血小板に関する分析用の電気抵抗式測定）を行う。

## 【 0 0 3 0 】

第 3 検出部 D 3 は、SLS - ヘモグロビン法により測定を行う。第 3 検出部 D 3 は、第 7 試料に対する試料（第 7 測定：ヘモグロビンに関する分析用の測定）を行う。

## 【 0 0 3 1 】

前記第 4 試料は、血液試料と、界面活性剤を含む試薬（例えば、シスメックス株式会社製フルオロセル RET）とを測定前に混合することによって調製される。また、前記試薬と混合された血液試料は加温されてもよく、回転等の機械的な刺激を加えてもよい。

## 【 0 0 3 2 】

前記第 6 試料は、血液試料と、界面活性剤を含まない試薬（例えば、シスメックス株式会社製セルパック DCL）とを測定前に混合することによって調製される。

## 【 0 0 3 3 】

## [ 1 - 3 . 情報処理ユニット ]

情報処理ユニット 5 は、コンピュータにより構成されている。図 4 は、情報処理ユニット 5 の構成を示すブロック図である。図 4 に示すように、コンピュータ 5 は、本体（制御部）5 1 と、表示部（出力部）5 2 と、入力部 5 3 とを備えている。本体 5 1 は、CPU 5 1 a、ROM 5 1 b、RAM 5 1 c、ハードディスク 5 1 d、読出装置 5 1 e、入出力インタフェース 5 1 f、通信インタフェース 5 1 g、及び画像出力インタフェース 5 1 h を備えており、CPU 5 1 a、ROM 5 1 b、RAM 5 1 c、ハードディスク 5 1 d、読出装置 5 1 e、入出力インタフェース 5 1 f、通信インタフェース 5 1 g、及び画像出力インタフェース 5 1 h は、バス 5 1 i によって接続されている。

CPU 5 1 a は、コンピュータプログラムを実行することが可能である。

## 【 0 0 3 4 】

ハードディスク（記憶装置）5 1 d は、オペレーティングシステム及びアプリケーションプログラム等、CPU 5 1 a に実行させるための種々のコンピュータプログラム 5 4 a 及び当該コンピュータプログラムの実行に用いられるデータがインストールされている。

## 【 0 0 3 5 】

コンピュータプログラム 5 4 a には、測定ユニットの制御、測定データの分析、情報の出力などを行うプログラムが含まれる。コンピュータプログラム 5 4 a は、CD-ROM などの可搬型記録媒体 5 4 に記録することができる。読出装置 5 1 e は、記録媒体 5 4 に記録されたコンピュータプログラム 5 4 a を読み出すことができる。

## 【 0 0 3 6 】

コンピュータプログラム 5 4 a は、可搬型記録媒体 5 4 によって提供されるのみならず、ネットワーク（有線、無線を問わない）によってコンピュータ 5 と通信可能に接続された外部の機器から前記ネットワークを通じて提供することも可能である。

また、ハードディスク 5 1 d は、各種データを記憶する測定データ記憶部 5 4 b としても機能する。

測定データ記憶部 5 4 b は、測定ユニット 3 から受信した測定データを記憶する。

## 【 0 0 3 7 】

入出力インタフェース 5 1 f は、測定ユニット 3 に接続されている。これにより、情報処理ユニット 5 は、測定ユニット 3 を制御し、測定ユニット 3 から測定データを受信することができる。

## 【 0 0 3 8 】

画像出力インタフェース 5 1 h は、ディスプレイ等で構成された表示部（出力部）5 2 に接続されている。したがって、情報処理ユニット 5 は、各種情報を表示（出力）することができる。

## 【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

50

## [ 2 . 慢性腎臓病の病期を判定する方法及び装置 ]

## [ 2 - 1 . 判定方法 ]

本発明の一実施形態は、慢性腎臓病の病期を判定する方法に関する。前記慢性腎臓病の病期を判定することには、慢性腎臓病の病期の判定を補助することを含む。前記方法は、被検体から採取された血液試料中の赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期を判定する。

## 【 0 0 4 0 】

慢性腎臓病の病期は、「CKD診断ガイド2012（日本腎臓学会編）に従い、eGFR区分に基づいて、軽度から重度に向かってG1、G2、G3a、G3b、G4、及びG5の6つの病期に分類される。

## 【 0 0 4 1 】

本実施形態において、被検体は、制限されないが、好ましくはヒトである。被検体は腎疾患と診断された個体であっても、診断されていない個体であってもよい。前記被検体の性別、及び年齢は制限されない。本実施形態の測定対象となる被検体は、赤血球造血因子製剤を投与されていないか、直近の赤血球造血因子製剤投与から120日以上経過していることが好ましい。

## 【 0 0 4 2 】

本実施形態において、血液試料は、赤血球数を測定できる限り制限されない。前記血液試料は、抗凝固剤を使用して採血された末梢血が好ましい。前記抗凝固剤は、ヘパリンナトリウム、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム塩、又はエチレンジアミン四酢酸カリウム塩等を挙げることができる。血液試料の採取から測定までの時間は、24時間以内好ましくは16時間以内、より好ましくは、12時間以内、さらに好ましくは8時間以内である。

## 【 0 0 4 3 】

本実施形態においては、初めに電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とから前記判定のための指数値を算出する。前記指数値の算出に先立ち、前記被検体から採取された血液試料について、前記電気抵抗式測定法によって測定された赤血球数(RBC-I)を示す第1の測定値と、前記光学的測定法によって測定された赤血球数(RBC-O)を示す第2の測定値とを取得してもよい。前記2つの測定値は、前記測定ユニット3で測定した測定値を測定ユニット3から直接取得してもよく、ネットワーク(有線、無線を問わない)を介して取得してもよい。前記取得には、測定することが含まれる。前記取得は、ヒトが行っても、後述する装置の制御部が行ってもよい。

## 【 0 0 4 4 】

第1の測定値及び第2の測定値から、前記2つの測定値から慢性腎臓病の病期を判定するための指数値を算出する。前記指数値は、前記第1の測定値を前記第2の測定値で除した値(「RBC-I」/「RBC-O」)、前記第1の測定値から前記第2の測定値を減じた値(「RBC-I」-「RBC-O」)、前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値(「RBC-O」/「RBC-I」)、又は前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値(「RBC-O」-「RBC-I」)を挙げることができる。前記指数値が、除算値であれば、慢性腎臓病が軽度であるほど1に近づく。また、前記指数が、減算値であれば、慢性腎臓病が軽度であるほど0に近づく。

## 【 0 0 4 5 】

算出された前記指数値は、慢性腎臓病の病期毎に設定されたそれぞれの指数値の基準範囲と比較される。前記基準範囲は予め設定しておくことができる。前記基準範囲は、前記慢性腎臓病の6つ病期を精度よく分類できる指数値の範囲であれば制限されない。例えば、既に病期分類がなされている各病期の慢性腎臓病患者群の末梢血及び健常人群の末梢血について、前記指数値を算出し、各病期の患者群を最も精度よく分類できる指数値の範囲を基準範囲とすることができる。「最も精度よく分類できる指数値の範囲」は、健常人群及び各病期の患者群の境界を示す指数値を求め、これらの境界を示す指数値を各病期の基準範囲の上限値又は下限値として決定することができる。例えば、病期G1と判定される

10

20

30

40

50

指数値の基準範囲の下限値は、健常人群と病期 G 1 の患者群を最も精度よく分類できる指数値とすることができる。病期 G 1 と判定される指数値の基準範囲の上限値は、病期 G 1 の患者群と病期 G 2 の患者群を最も精度よく分類できる指数値とすることができる。他の病期の基準範囲も、同様に設定することができる。「最も精度よく分類できる指数値」は、検査の目的によって感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率などの指標に基づいて適宜設定することができる。「最も精度よく分類できる指数値」は、ROC 曲線 (Receiver Operating Characteristic curve、受信者動作特性曲線)、判別分析法、モード法、Kittler 法、3 法、p tile 法等により決定することもできる。

【0046】

本実施形態において、前記第 1 の測定値、及び前記第 2 の測定値から算出された指数値と、前記各基準範囲との比較によって、前記指数値がどの病期の基準範囲に入っているかが決定される。血液試料を採取された被検体は、前記指数値が該当した基準範囲に紐付けられた慢性腎臓病の病期であることが示唆される。慢性腎臓病の病期を示唆することには、前記被検体が、前記指数値が該当した基準範囲に紐付けられた慢性腎臓病の病期であると判定することを含む。

【0047】

[2-2. 判定装置]

本実施形態の判定装置 6 は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、慢性腎臓病の病期を判定する。

【0048】

判定装置 6 は、コンピュータにより構成されている。図 5 は、判定装置 6 の構成を示すブロック図である。図 5 に示すように、コンピュータ 6 は、本体 (制御部) 6 1 と、表示部 (出力部) 6 2 と、入力部 6 3 とを備えている。本体 6 1 は、CPU 6 1 a、ROM 6 1 b、RAM 6 1 c、ハードディスク 6 1 d、読出装置 6 1 e、入出力インタフェース 6 1 f、通信インタフェース 6 1 g、及び画像出力インタフェース 6 1 h を備えており、CPU 6 1 a、ROM 6 1 b、RAM 6 1 c、ハードディスク 6 1 d、読出装置 6 1 e、入出力インタフェース 6 1 f、通信インタフェース 6 1 g、及び画像出力インタフェース 6 1 h は、バス 6 1 i によって接続されている。

CPU 6 1 a は、コンピュータプログラムを実行することが可能である。

【0049】

ハードディスク (記憶装置) 6 1 d は、オペレーティングシステム及びアプリケーションプログラム等、CPU 6 1 a に実行させるための種々のコンピュータプログラム 6 4 a 及び当該コンピュータプログラムの実行に用いられるデータがインストールされている。ハードディスク (記憶装置) 6 1 d は、測定データ記憶部 6 4 b、基準範囲記憶部 6 4 c としても機能する。

【0050】

コンピュータプログラム 6 4 a には、測定ユニットの制御、測定データの分析、情報の出力などを行うプログラムが含まれる。コンピュータプログラム 6 4 a は、CD-ROM などの可搬型記録媒体 6 4 に記録することができる。読出装置 6 1 e は、記録媒体 6 4 に記録されたコンピュータプログラム 6 4 a を読み出すことができる。

【0051】

コンピュータプログラム 6 4 a は、可搬型記録媒体 6 4 によって提供されるのみならず、ネットワーク 10 (有線、無線を問わない) によってコンピュータ 6 と通信可能に接続された外部の機器から前記ネットワーク 10 を通じて提供することも可能である。

【0052】

画像出力インタフェース 6 1 h は、ディスプレイ等で構成された表示部 (出力部) 6 2 に接続されている。したがって、判定装置 6 は、各種情報を表示 (出力) することができる。

判定装置 6 は、情報処理ユニット 5 と一体となってもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

図 6 に、判定装置 6 の動作の流れを示す。判定装置 6 の制御部 6 1 a は、オペレータからの処理開始の入力を入力部 6 3 から受け付ける。この入力を受け、制御部 6 1 a は、ステップ S 1 において、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とを入出力部 6 3、測定ユニット 3 又はネットワーク 1 0 から取得し、測定データ記憶部 6 4 b に記憶する。ステップ S 2 において、制御部 6 1 a は、前記第 1 の測定値と、前記第 2 の測定値から前記判定のための指数値を算出する。ステップ S 3 において、制御部 6 1 a は、前記指数値を、基準範囲記憶部 6 4 b に記憶されている慢性腎臓病の病期毎に決定されたそれぞれの基準範囲と比較する。ステップ S 4 において、制御部 6 1 a は、前記指数値を含む基準範囲を決定する。ステップ S 5 において、制御部 6 1 a は、前記被検体が前記決定工程で前記決定された基準範囲に対応する病期であることを示唆する。

10

## 【 0 0 5 4 】

「慢性腎臓病」、「被検体」、「血液試料」、「第 1 の測定値」、「第 2 の測定値」、「指数値」、「基準範囲」、「示唆する」等の用語については、前記 2 - 1 . に記載の説明をここに援用する。

## 【 0 0 5 5 】

前記ステップ S 1 ~ S 5 は、コンピュータプログラムによって制御される。前記コンピュータプログラムは、ハードディスク、フラッシュメモリ等の半導体メモリ素子、光ディスク等の記憶媒体に記憶されていてもよい。前記記憶媒体へのプログラムの記憶形式は、前記提示装置が前記プログラムを読み取り可能である限り制限されない。前記記憶媒体への記憶は、不揮発性であることが好ましい。

20

## 【 0 0 5 6 】

[ 3 . 赤血球造血因子製剤による治療効果を判定する方法及び装置 ]

[ 3 - 1 . 判定方法 ]

本発明の一実施形態は、赤血球造血因子製剤による治療効果を判定する方法に関する。前記治療効果を判定することには、治療効果の判定を補助することを含む。前記方法は、赤血球造血因子製剤の投与開始前に被検体から採取された血液試料中の赤血球数に関して算出される指数値と、前記製剤投与開始後に採取された血液試料中の赤血球数に関して算出される指数値から、赤血球造血因子製剤の治療効果を判定する。

30

## 【 0 0 5 7 】

本実施形態において、赤血球造血因子製剤には、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、ダルベポエチンアルファ、及びエポエチンベータペゴル等が含まれる。

## 【 0 0 5 8 】

本実施形態において、被検体は、貧血を患っている患者であり、好ましくは腎性貧血を患っている患者である。前記被検体の腎機能は、正常であってもよいが、腎機能低下又は慢性腎臓病を来した患者であることが好ましい。前記被検体の性別、及び年齢は制限されない。

「血液試料」については、上記 2 - 1 . に記載の説明をここに援用する。

## 【 0 0 5 9 】

本実施形態において、第 1 の時点は、第 2 の時点より前であれば、制限されない。第 1 の時点と第 2 の時点の間隔は、5 日、1 0 日、3 0 日、4 5 日、6 0 日、又は 9 0 日程度である。好ましくは、第 1 の時点は赤血球造血因子製剤の投与開始前である。「赤血球造血因子製剤の投与開始前」とは、前記被検体に、赤血球造血因子製剤の投与を受けた経験がない場合は、初回の赤血球造血因子製剤の投与が行われる前をいう。前記被検体に、赤血球造血因子製剤の投与を受けた経験がある場合であっても、赤血球の寿命は、約 1 2 0 日であることから、前回の赤血球造血因子製剤の投与終了から 1 2 0 日が経過している場合には、当該被検体を赤血球造血因子製剤の投与を受けた経験がない者とみなしてもよい。第 2 の時点は、赤血球造血因子製剤の投与開始後である。

40

## 【 0 0 6 0 】

50

本実施形態においては、初めに第1の時点において被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とから第1の指数値を算出する。前記指数値の算出に先立ち、第1の時点において前記被検体から採取された血液試料について、前記電気抵抗式測定法によって測定された赤血球数(RBC-I)を示す第1の測定値と、前記光学的測定法によって測定された赤血球数(RBC-O)を示す第2の測定値とを取得してもよい。

【0061】

また、第2の時点において前記被検体から採取された血液試料について、前記電気抵抗式測定法によって測定された赤血球数(RBC-I)を示す第3の測定値と、前記光学的測定法によって測定された赤血球数(RBC-O)を示す第4の測定値とを取得してもよい。

10

【0062】

前記4つの測定値は、前記測定ユニット3で測定した測定値を測定ユニット3から直接取得してもよく、ネットワーク(有線、無線を問わない)を介して取得してもよい。前記取得には、測定することが含まれる。前記取得は、ヒトが行っても、後述する装置の制御部が行ってもよい。

【0063】

第1の測定値及び第2の測定値から前記治療効果を判定するための第1の指数値を算出する。前記指数値としては、前記第1の測定値を前記第2の測定値で除した値(「RBC-I」/「RBC-O」)、前記第1の測定値から前記第2の測定値を減じた値(「RBC-I」-「RBC-O」)、前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値(「RBC-O」/「RBC-I」)、又は前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値(「RBC-O」-「RBC-I」)を挙げることができる。

20

【0064】

第3の測定値及び第4の測定値から前記治療効果を判定するための第2の指数値を算出する。前記指数値としては、前記第1の指数値に対応して、前記第3の測定値を前記第4の測定値で除した値(「RBC-I」/「RBC-O」)、前記第3の測定値から前記第4の測定値を減じた値(「RBC-I」-「RBC-O」)、前記第4の測定値を前記第3の測定値で除した値(「RBC-O」/「RBC-I」)、又は前記第4の測定値を前記第3の測定値で除した値(「RBC-O」-「RBC-I」)を挙げることができる。

30

【0065】

本実施形態においては、前記第1の指数値と同じ計算式で算出された前記第2の指数値とを比較する。前記第1の指数値よりも前記第2の指数値が改善していれば、前記被検体において赤血球造血因子製剤が奏功していることが示唆される。

【0066】

前記第1の指数値と前記第2の指数値が、除算値である場合には、算出された前記第2の指数値は、赤血球造血因子製剤が効いているほど1に近づく。このため、前記第2の指数値が、前記第1の指数値よりも1に近い値である場合に、前記第2の指数値が、前記第1の指数値よりも改善していると決定することができる。

40

【0067】

前記第1の指数値と前記第2の指数値が、減算値である場合には、算出された前記第2の指数値は、赤血球造血因子製剤が効いているほど0に近づく。このため、前記第2の指数値が、前記第1の指数値よりも0に近い値である場合に、前記第2の指数値が、前記第1の指数値よりも改善していると決定することができる。

【0068】

前記第2の指数値は、一被検体において、治療効果を判定するための血液試料を採取する毎に第3の測定値と第4の測定値を取得し算出する必要がある。一方、前記第1の指数値を算出するための第1の測定値と第2の測定値は、一被検体について一度の取得であってもよい。

50

## 【0069】

赤血球造血因子製剤が効いていることを示唆することには、赤血球造血因子製剤が効いていると判定することを含む。

## 【0070】

## [3-2. 判定装置]

本実施形態の判定装置7は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、赤血球造血因子製剤による治療効果を判定する。

## 【0071】

判定装置7は、コンピュータにより構成されている。図7は、判定装置7の構成を示すブロック図である。図7に示すように、コンピュータ7は、本体(制御部)71と、表示部(出力部)72と、入力部73とを備えている。本体71は、CPU71a、ROM71b、RAM71c、ハードディスク71d、読出装置71e、入出力インタフェース71f、通信インタフェース71g、及び画像出力インタフェース71hを備えており、CPU71a、ROM71b、RAM71c、ハードディスク71d、読出装置71e、入出力インタフェース71f、通信インタフェース71g、及び画像出力インタフェース71hは、バス71iによって接続されている。

CPU71aは、コンピュータプログラムを実行することが可能である。

## 【0072】

ハードディスク(記憶装置)71dは、オペレーティングシステム及びアプリケーションプログラム等、CPU71aに実行させるための種々のコンピュータプログラム74a及び当該コンピュータプログラムの実行に用いられるデータがインストールされている。ハードディスク71dは、測定データ記憶部74b、指数値記憶部74cとしても機能する。

## 【0073】

コンピュータプログラム74aには、測定ユニットの制御、測定データの分析、情報の出力などを行うプログラムが含まれる。コンピュータプログラム74aは、CD-ROMなどの可搬型記録媒体74に記録することができる。読出装置71eは、記録媒体74に記録されたコンピュータプログラム74aを読み出すことができる。

## 【0074】

コンピュータプログラム74aは、可搬型記録媒体74によって提供されるのみならず、ネットワーク10(有線、無線を問わない)によってコンピュータ7と通信可能に接続された外部の機器から前記ネットワーク10を通じて提供することも可能である。

## 【0075】

画像出力インタフェース71hは、ディスプレイ等で構成された表示部(出力部)72に接続されている。したがって、判定装置7は、各種情報を表示(出力)することができる。

判定装置7は、情報処理ユニット5と一体となってもよい。

## 【0076】

図8に、判定装置7の動作の流れを示す。判定装置7の制御部71aは、オペレータからの処理開始の入力を入力部73から受け付ける。この入力を受け、制御部71aは、ステップS11において、赤血球造血因子製剤の投与開始前に被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第1の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第2の測定値とを入出力部73、測定ユニット3又はネットワーク10から取得し、測定データ記憶部74bに記憶する。制御部71aは、ステップS12において、赤血球造血因子製剤の投与開始後に前記被検体と同じ被検体から採取された血液試料について、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第3の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第4の測定値とを入出力部73、測定ユニット3又はネットワーク10から取得し、測定データ記憶部74bに記憶する。

## 【0077】

ステップ S 1 3 において、制御部 7 1 a は、前記第 1 の測定値と、前記第 2 の測定値から前記判定のための前記第 1 の指数値を算出する。ステップ S 1 4 において、制御部 7 1 a は、前記第 3 の測定値と、前記第 4 の測定値から前記判定のための前記第 2 の指数値を算出する。第 1 の測定値と第 2 の測定値、及び / 又は第 1 の指数値は、予め指数値記憶部 7 4 c に記憶されていてもよい。

【 0 0 7 8 】

ステップ S 1 5 において、制御部 7 1 a は、前記第 1 の指数値と前記第 2 の指数値とを比較する。制御部 7 1 a は、ステップ S 1 6 において、記第 2 の指数値が前記第 1 の指数値よりも改善している（「YES」）と決定した場合に、ステップ S 1 7 において、前記被検体において赤血球造血因子製剤（EPO）が効いていることを示唆する。あるいは、制御部 7 1 a は、ステップ S 1 6 において、前記第 2 の指数値が前記第 1 の指数値よりも改善していない（「NO」）と決定された場合に、ステップ S 1 7 において、前記被検体において赤血球造血因子製剤（EPO）が効いていないことを示唆する。

10

【 0 0 7 9 】

「赤血球造血因子製剤」、「被検体」、「血液試料」、「第 1 の測定値」、「第 2 の測定値」、「第 3 の測定値」、「第 4 の測定値」、「指数値」、「改善」、「示唆する」等の用語については、前記 3 - 1 . に記載の説明をここに援用する。

【 0 0 8 0 】

前記ステップ S 1 1 ~ S 1 8 は、コンピュータプログラムによって制御される。前記コンピュータプログラムは、ハードディスク、フラッシュメモリ等の半導体メモリ素子、光ディスク等の記憶媒体に記憶されていてもよい。前記記憶媒体へのプログラムの記憶形式は、前記提示装置が前記プログラムを読み取り可能である限り制限されない。前記記憶媒体への記憶は、不揮発性であることが好ましい。

20

【 0 0 8 1 】

[ 4 . 脳梗塞の発症を予測する方法及び装置 ]

[ 4 - 1 . 予測方法 ]

本発明の一実施形態は、脳梗塞の発症を予測する方法に関する。前記脳梗塞の発症を予測することには、脳梗塞の発症の予測を補助することが含まれる。被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症を予測する。

【 0 0 8 2 】

脳梗塞は、塞栓や血栓に起因して発症する脳の虚血性疾患である。本実施形態においては、被検体において、脳梗塞が発症する前に、その発症を予測する。

30

【 0 0 8 3 】

被検体は、制限されないが、好ましくはヒトである。被検体は、脳梗塞のリスク因子（例えば、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心臓病、ストレス、喫煙、大量飲酒、脱水、肥満等）を有する個体であっても、前記リスク因子を有さない個体であってもよい。前記被検体は、抗血栓治療、糖尿病治療、高脂血症治療又は心臓病治療等を受けている個体であっても、受けていない個体であってもよい。

「血液試料」については、上記 2 - 1 . に記載の説明をここに援用する。

【 0 0 8 4 】

本実施形態においては、初めに、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とから前記予測のための指数値を算出する。前記指数値の算出に先立ち、前記被検体から採取された血液試料について、前記電気抵抗式測定法によって測定された赤血球数（RBC - I）を示す第 1 の測定値と、前記光学的測定法によって測定された赤血球数（RBC - O）を示す第 2 の測定値とを取得してもよい。前記 2 つの測定値は、前記測定ユニット 3 で測定した測定値を測定ユニット 3 から直接取得してもよく、ネットワーク（有線、無線を問わない）を介して取得してもよい。前記取得には、測定することが含まれる。前記取得は、ヒトが行っても、後述する装置の制御部が行ってもよい。

40

【 0 0 8 5 】

50

第1の測定値及び第2の測定値から、前記2つの測定値から脳梗塞の発症を予測するための指数値を算出する。前記指数値は、前記第1の測定値を前記第2の測定値で除した値（「RBC-I」/「RBC-O」）、前記第1の測定値から前記第2の測定値を減じた値（「RBC-I」-「RBC-O」）、前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値（「RBC-O」/「RBC-I」）、又は前記第2の測定値を前記第1の測定値で除した値（「RBC-O」-「RBC-I」）を挙げることができる。前記指数値が、減算値であれば、脳梗塞の発症の可能性が低いほど1に近づく。また、前記指数が、減算値であれば、脳梗塞の発症の可能性が低いほど0に近づく。この前提に基づき、算出された前記指数値は、例えば図9に示す、それぞれの計算式に対応する基準範囲と比較される。

【0086】

前記比較において、前記指数値が基準範囲外であると判定された場合、前記被検体が脳梗塞を発症することが示唆される。脳梗塞の発症を示唆することには、前記被検体が脳梗塞を発症する、又は前記被検体が脳梗塞を発症する可能性を有していると判定することを含む。

【0087】

[4-2. 予測装置]

本実施形態の予測装置8は、被検体から採取された血液試料中に含まれる赤血球数に基づいて、脳梗塞の発症を予測する。

【0088】

予測装置8は、コンピュータにより構成されている。図10は、予測装置8の構成を示すブロック図である。図10に示すように、コンピュータ8は、本体（制御部）81と、表示部（出力部）82と、入力部83とを備えている。本体81は、CPU81a、ROM81b、RAM81c、ハードディスク81d、読出装置81e、入出力インタフェース81f、通信インタフェース81g、及び画像出力インタフェース81hを備えており、CPU81a、ROM81b、RAM81c、ハードディスク81d、読出装置81e、入出力インタフェース81f、通信インタフェース81g、及び画像出力インタフェース81hは、バス81iによって接続されている。

CPU81aは、コンピュータプログラムを実行することが可能である。

【0089】

ハードディスク（記憶装置）81dは、オペレーティングシステム及びアプリケーションプログラム等、CPU81aに実行させるための種々のコンピュータプログラム84a及び当該コンピュータプログラムの実行に用いられるデータがインストールされている。ハードディスク（記憶装置）81dは、測定データ記憶部84b、基準範囲記憶部84cとしても機能する。

【0090】

コンピュータプログラム84aには、測定ユニットの制御、測定データの分析、情報の出力などを行うプログラムが含まれる。コンピュータプログラム84aは、CD-ROMなどの可搬型記録媒体84に記録することができる。読出装置81eは、記録媒体84に記録されたコンピュータプログラム84aを読み出すことができる。

【0091】

コンピュータプログラム84aは、可搬型記録媒体84によって提供されるのみならず、ネットワーク10（有線、無線を問わない）によってコンピュータ8と通信可能に接続された外部の機器から前記ネットワーク10を通じて提供することも可能である。

【0092】

画像出力インタフェース81hは、ディスプレイ等で構成された表示部（出力部）82に接続されている。したがって、予測装置8は、各種情報を表示（出力）することができる。

予測装置8は、情報処理ユニット5と一体となってもよい。

【0093】

図11に、予測装置8の動作の流れを示す。予測装置8の制御部81aは、オペレータ

10

20

30

40

50



からの処理開始の入力を入力部 8 3 から受け付ける。この入力を受け、制御部 8 1 a は、ステップ S 2 1 において、電気抵抗式測定法により測定された赤血球数を示す第 1 の測定値と、光学式測定法により測定された赤血球数を示す第 2 の測定値とを入出力部 8 3、測定ユニット 3 又はネットワーク 1 0 から取得し、測定データ記憶部 8 4 b に記憶する。ステップ S 2 2 において、制御部 8 1 a は、前記第 1 の測定値と、前記第 2 の測定値から前記判定のための指数値を算出する。ステップ S 2 3 において、制御部 8 1 a は、前記指数値を、基準範囲記憶部 8 4 b に記憶されている基準範囲と比較する。ステップ S 2 4 において、制御部 8 1 a は、前記指数値が基準範囲外ある（「YES」）と決定した場合に、ステップ S 2 5 において、被検体が脳梗塞を発症することを示唆する。ステップ S 2 4 において、制御部 8 1 a は、前記指数値が基準範囲外ではない（「NO」）と決定した場合に、ステップ S 2 6 において、被検体が脳梗塞を発症しないことを示唆する。

10

#### 【0094】

「脳梗塞」、「被検体」、「血液試料」、「第 1 の測定値」、「第 2 の測定値」、「指数値」、「基準範囲」、「示唆する」等の用語については、前記 2 - 1 . に記載の説明をここに援用する。

#### 【0095】

前記ステップ S 1 ~ S 5 は、コンピュータプログラムによって制御される。前記コンピュータプログラムは、ハードディスク、フラッシュメモリ等の半導体メモリ素子、光ディスク等の記憶媒体に記憶されていてもよい。前記記憶媒体へのプログラムの記憶形式は、前記提示装置が前記プログラムを読み取り可能である限り制限されない。前記記憶媒体への記憶は、不揮発性であることが好ましい。

20

#### 【実施例】

#### 【0096】

以下に、実施例を示して本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例に限定して解釈されるものではない。

#### 【0097】

##### I . 研究用データベースの作成

東京大学医学部附属病院検査部において、2015年8月以降に血算検査が実施された患者を対象とした。多項目自動血球分析装置（XN - 9000シスメックス株式会社、以下「XN」とする）本体より血算とリサーチ項目のデータを定期的にエクスポートした。並行して東京大学医学部附属病院の診療情報システムから検査歴、薬歴、病名、入退院歴、外来受診歴をCSV形式で出力した。これらのデータを検査部内に設置したデータウェアハウスにインポートし、XNのデータと診療情報を統合した後、連結不可能匿名化を行い、研究用の統合データベースを作成した。本研究では、慢性腎臓病（CKD）患者や脳梗塞患者の臨床検査値の傾向を捉えることを目的として、統合データベースを用いて解析を行った。データベースにはSQL Server（Microsoft）を使用し、統計学的解析にはRを用いた。本実施例は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を受けた上で作成した。22か月間で、7.5万人を対象とした研究用データベースを作成することができた。

30

#### 【0098】

##### II . 実施例 1 : 慢性腎臓病の病期の判定

40

前記 I . で作成したデータベースから、CKD患者のデータを抽出し、各病期のCKD患者におけるXNの測定データを比較した。その結果、CKD患者における赤血球数は測定法により異なる傾向がみられた。図12Aは、CKDの各病期の患者群におけるRBC-Iの分布を、図12Bは、CKDの各病期の患者群におけるRBC-Oの分布を示す。各病期におけるCKD患者数の内訳は、G1 3868名、G2 16041名、G3a 5379名、G3b 1535名、G4 329名、及びG5 310名である。RBC-IとRBC-Oの比較では、CKDの病期が進行するに従い、RBC-Oは低値となった。この結果から、RBC-IとRBC-Oの指数を求めることにより、CKDの病期の判定ができることが示唆された。

#### 【0099】

RBC-Oでは測定の際に界面活性剤を使用し、赤血球膜に微細孔を開けているため、測定

50

法の違いが影響している可能性が考えられた。CKD患者では様々な要因により赤血球寿命の短縮をきたすことが報告されており、CKD患者におけるRBC-O低値は、赤血球膜の脆弱性を反映している可能性が考えられた。

【 0 1 0 0 】

III . 実施例 2 : 赤血球造血因子製剤の効果の判定

上記 I . で作成したデータベースから、赤血球造血因子製剤を投与されている腎性貧血患者のデータを抽出し、赤血球造血因子製剤を投与する前の患者群 (182名)、投与60日後の患者群 (96名)、90日後の患者群 (97名) について、RBC-I と RBC-O を比較した。図13に各群の箱ひげ図を示す。

【 0 1 0 1 】

その結果、赤血球造血因子製剤を投与する前はRBC-Iの平均値よりも、RBC-Oの平均値の方が約 $30 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 程度低くなった。赤血球造血因子製剤の投与後60日では、その差が改善し、赤血球造血因子製剤の投与後90日では、さらにその差は改善した。このことから、RBC-I と RBC-O の指数を求めることにより、赤血球造血因子製剤の治療効果の判定ができることが示唆された。

【 0 1 0 2 】

IV . 実施例 3 : 脳梗塞の発症の予測

上記 I . で作成したデータベースから、採血直後から2週間以内に脳梗塞を発症した患者群 (51名)、脳梗塞発症直後から1週間後の患者群 (93名)、脳梗塞発症1週間後から3週間後の患者群 (72名) についてデータを抽出し、RBC-I と RBC-O を比較した。また、対照群として心筋梗塞患者群 (43名) 及び高脂血症患者群 (97名) についても、データを抽出し、RBC-I と RBC-O を比較した。図14Aに採血直後から2週間以内に脳梗塞を発症した患者群のRBC-I と RBC-O を、図14Bに脳梗塞発症直後から1週間後の患者群のRBC-I と RBC-O を、図14Cに脳梗塞発症1週間後から3週間後の患者群のRBC-I と RBC-O を示す。図15Aに高脂血症患者群のRBC-I と RBC-O を、図15Bに心筋梗塞患者群のRBC-I と RBC-O を示す。

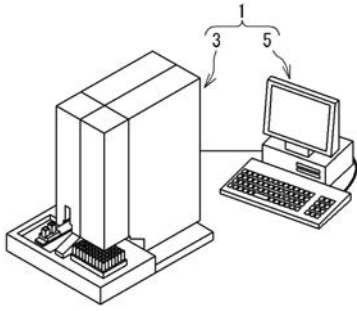
【 0 1 0 3 】

その結果、採血直後から2週間以内に脳梗塞を発症した患者群においてのみ、RBC-I が RBC-O よりも低値を示すことが明らかとなった。このことから、RBC-I と RBC-O の指数を求めることにより、脳梗塞の発症を予測ができることが示唆された。

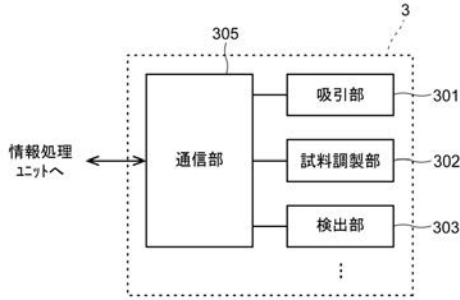
10

20

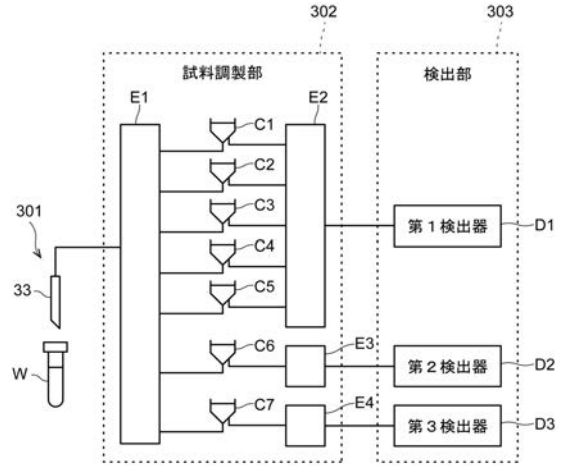
【 図 1 】



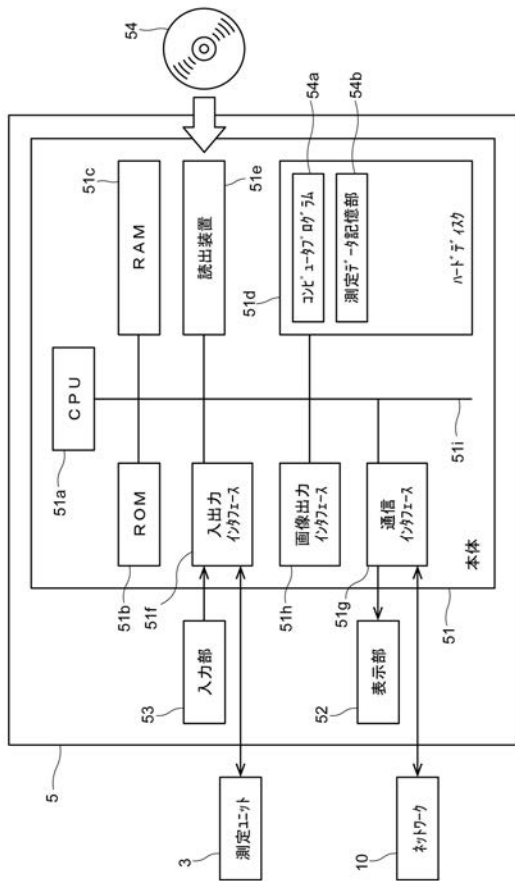
【 図 2 】



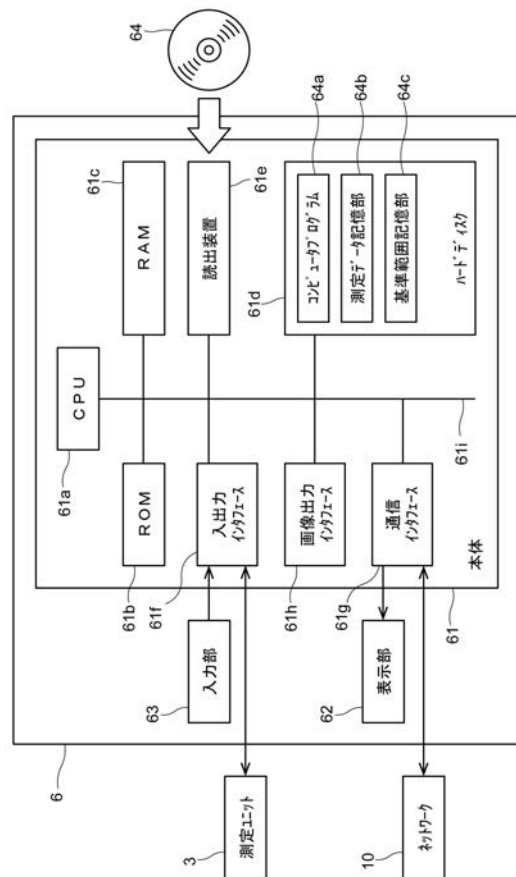
【 図 3 】



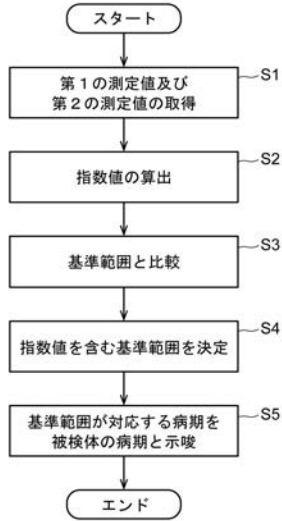
【 図 4 】



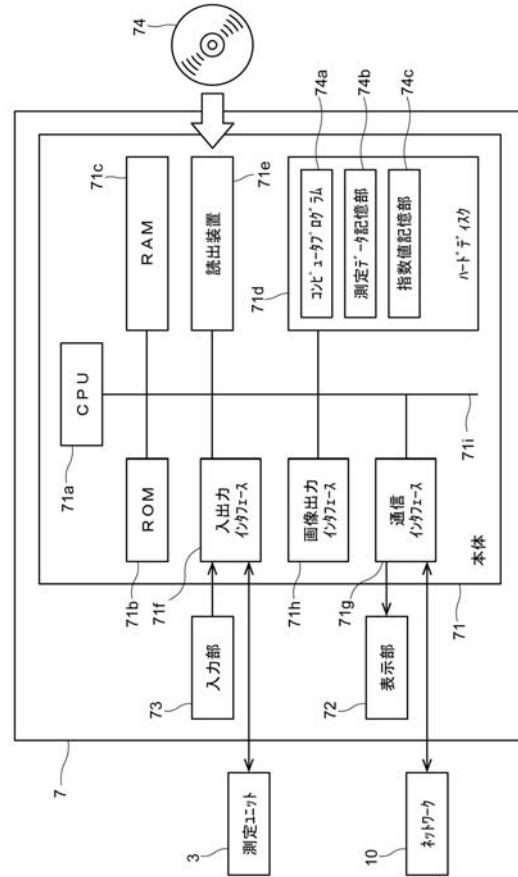
【 図 5 】



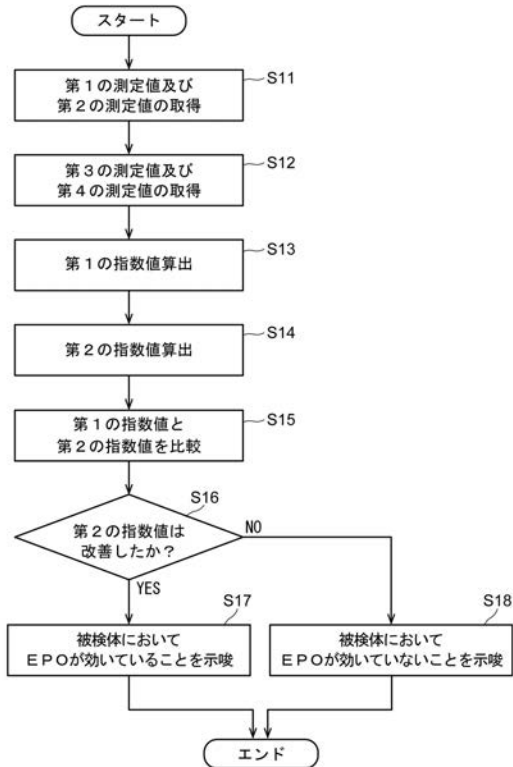
【 図 6 】



【 図 7 】



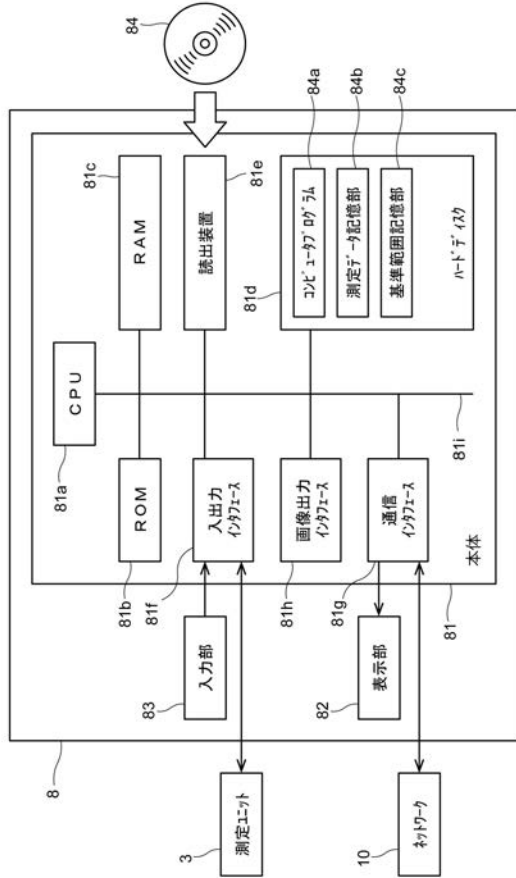
【 図 8 】



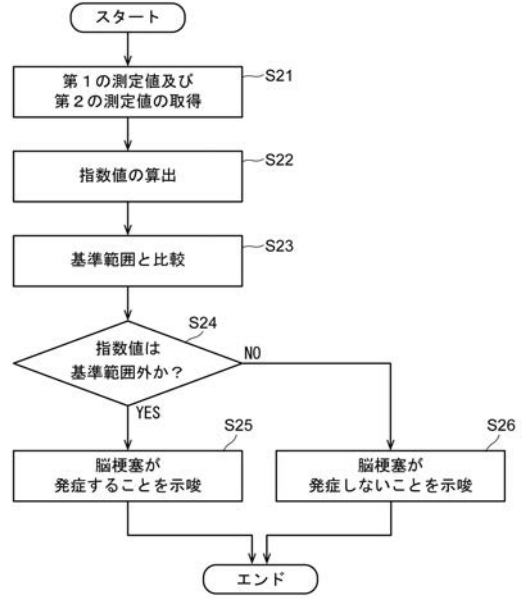
【 図 9 】

基準範囲	基準範囲外	
$(I/O) \geq 1$	$0 < (I/O) < 1$	$(I/O) : (RBC-I) / (RBC-O)$
$(I-O) \geq 0$	$(I-O) < 0$	$(I-O) : [(RBC-I) / (RBC-O)]$
$0 < (O/I) \leq 1$	$(O/I) > 1$	$(O/I) : (RBC-O) / (RBC-I)$
$(O-I) \leq 0$	$(O-I) > 0$	$(O-I) : [(RBC-O) / (RBC-I)]$

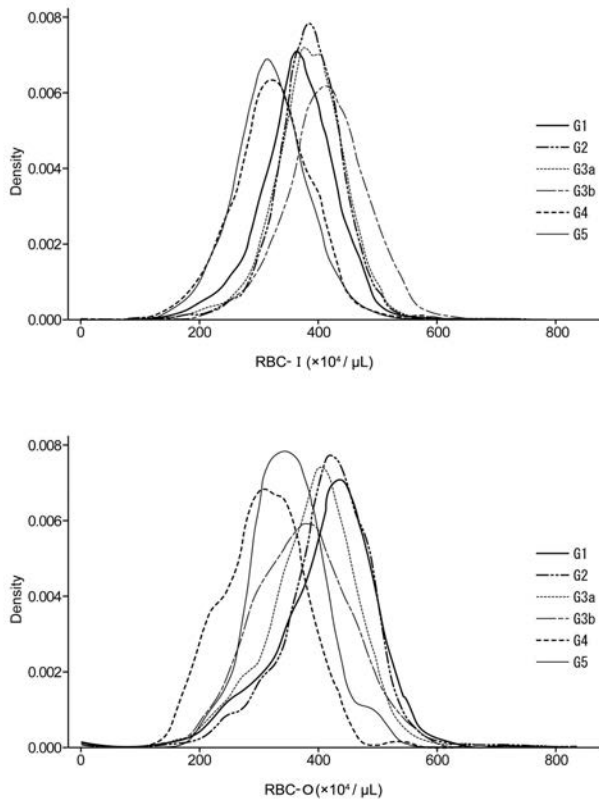
【図10】



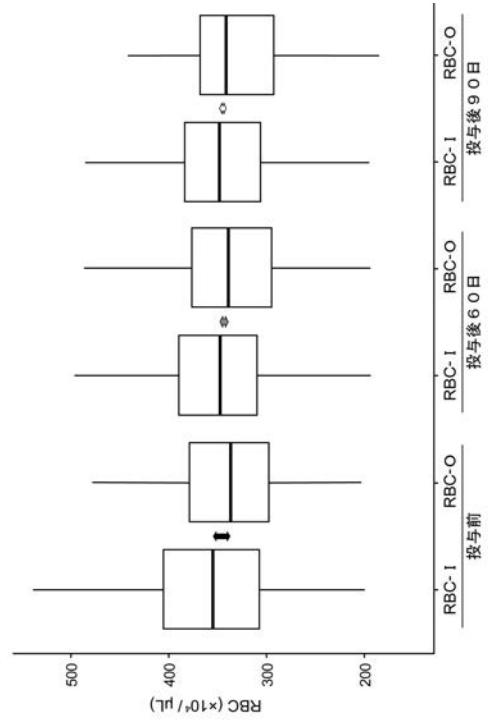
【図11】



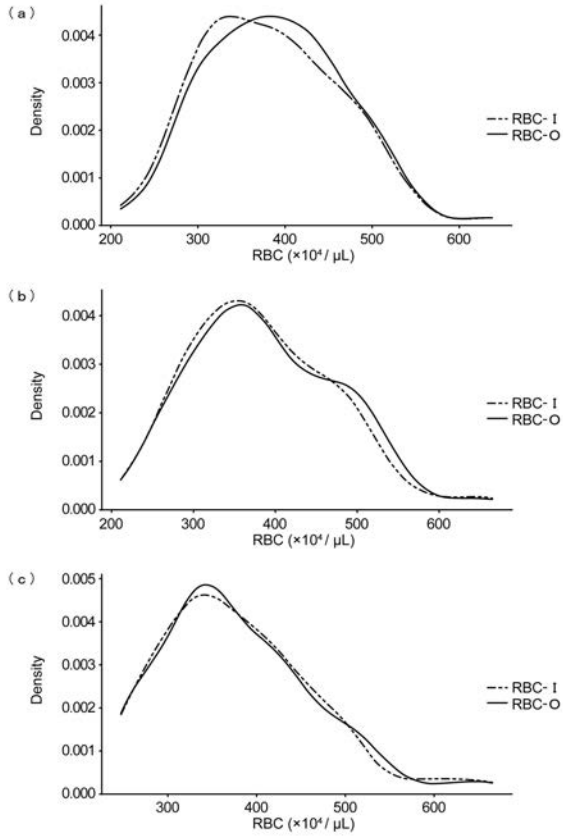
【図12】



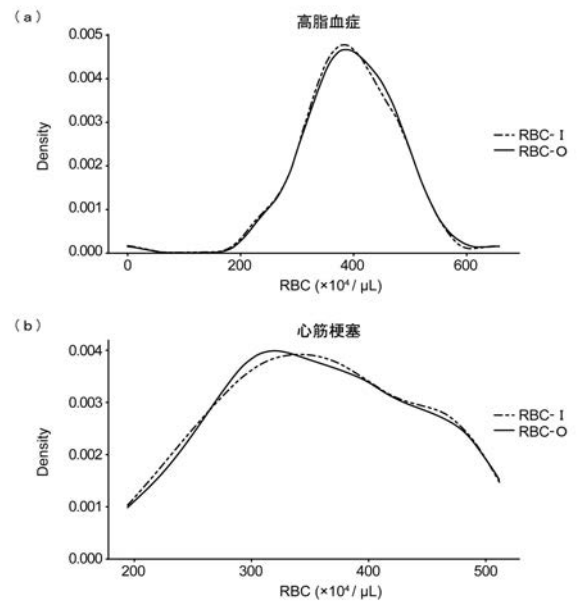
【図13】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 矢富 裕

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 増田 亜希子

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 下坂 浩則

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(72)発明者 川上 肇

兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内

Fターム(参考) 2G045 AA02 AA25 BA13 BB29 CA02 CA11 CA24 CA25 CB26 DA51

FA12 FA37 GA02 GC11 GC15 GC18 GC20 JA01 JA07