

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5547639号
(P5547639)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月23日 (2014. 5. 23)

(51) Int. Cl.	F 1		
G 0 6 Q 50/22 (2012. 01)	G 0 6 Q	50/22	1 0 6
G 0 6 F 19/24 (2011. 01)	G 0 6 F	19/24	
G 0 1 N 33/48 (2006. 01)	G 0 1 N	33/48	Z

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2010-529480 (P2010-529480)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成20年10月14日 (2008. 10. 14)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(65) 公表番号	特表2011-501848 (P2011-501848A)		ヴェ
(43) 公表日	平成23年1月13日 (2011. 1. 13)		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン
(86) 国際出願番号	PCT/IB2008/054214		ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(87) 国際公開番号	W02009/050643	(74) 代理人	100070150
(87) 国際公開日	平成21年4月23日 (2009. 4. 23)		弁理士 伊東 忠彦
審査請求日	平成23年10月12日 (2011. 10. 12)	(74) 代理人	100091214
(31) 優先権主張番号	07118550.8		弁理士 大貫 進介
(32) 優先日	平成19年10月16日 (2007. 10. 16)	(74) 代理人	100107766
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 伊東 忠重
		(72) 発明者	クルキン, セルゲイ
			オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アイン
			ドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビ
			ルディング 4 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断マーカーの推定

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

推定される生物学的マーカーを、測定された生物学的マーカーから決定する方法であって、

被検体の所定の測定された生物学的マーカーの値と、生物学的モデルによって予測された前記測定された生物学的マーカーに関する予測値と、の間のエラーを決定するステップ

、
前記エラーを最小にすることによって、前記生物学的モデルのパラメータを前記被検体に順応させるステップ、

前記測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信するステップ、
前記推定される生物学的マーカーを決定するための、順応した前記パラメータを有する前記生物学的モデルを使用して前記入力データを処理するステップ、及び

出力手段を介して前記推定されたマーカーを提供するステップ、
を含み、

前記推定される生物学的マーカー及び前記測定された生物学的マーカーは、前記被検体の生物学的状態を表す各々異なる指標であり、

前記生理学的モデルは、前記測定された生物学的マーカーと、前記推定される生物学的マーカーと、の間の動的相互作用をモデル化する能力を有するモデルである、

方法。

【請求項 2】

10

20

前記生物学的マーカーはリストから選択され、前記リストは：蛋白質、代謝物、遺伝子多型、遺伝子コピー数の変化、又は、最終的な蛋白質状態、そのアイソフォーム、若しくは、蛋白質複合体と相関することができるいかなる他の分子部分も含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記出力データは、リストから選択された臨床データをさらに含み、前記リストは：年齢、性別、現在又は過去の疾患、現在又は過去の治療法、治療薬の投薬量、及び、測定された生物学的要因を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

入力データを受信するステップは、第 1 の入力データを受信するステップ、及び、第 2 の入力データを受信するステップを含み、前記第 1 及び第 2 の入力データは、異なる時点で受信される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記測定された生物学的マーカーは、生物学的マーカーの濃度であり、あるいは、前記生物学的マーカーの濃度における変化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記推定された生物学的マーカーは、前記生物学的マーカーの濃度であり、あるいは、前記生物学的マーカーの濃度における変化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記測定された生物学的マーカー、前記推定された生物学的マーカー、及び、臨床データのうちの 1 つ又は複数含んだ患者データを使用して患者の状態を推定するステップをさらに含み、前記患者の状態の推定は、前記患者データを患者の状態に関連付ける患者状態モデルを使用して前記患者データを処理するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

測定された生物学的マーカーから推定された生物学的マーカーを決定する医療装置であって、

前記測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信する入力手段、
処理手段、

前記推定された生物学的マーカーを決定するための生物学的モデルを使用して前記入力データを処理する処理ユニット、及び

30

前記推定されたマーカーを提供する出力手段、
を含み、

前記処理手段は、

被検体の所定の測定された生物学的マーカーの値と、生物学的モデルによって予測された前記測定された生物学的マーカーに関する予測値と、の間のエラーを決定するステップ

前記エラーを最小にすることによって、前記生物学的モデルのパラメータを前記被検体に順応させるステップ、

前記測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信するステップ、

前記推定された生物学的マーカーを決定するための、順応した前記パラメータを有する前記生物学的モデルを使用して前記入力データを処理するステップ、及び

40

前記出力手段を介して前記推定されたマーカーを提供するステップ、

を実行するよう構成され、

前記推定される生物学的マーカー及び前記測定された生物学的マーカーは、前記被検体の生物学的状態を表す各々異なる指標であり、

前記生理学的モデルは、前記測定された生物学的マーカーと、前記推定される生物学的マーカーと、の間の動的相互作用をモデル化する能力を有するモデルである、

医療装置。

【請求項 9】

患者の状態を推定するための臨床システムであって、

50

請求項 8 に記載の医療装置、及び
請求項 7 に記載の方法を行う処理手段を含んだ患者状態装置、及び、
前記患者の状態を提供する出力手段、
を含む、臨床システム。

【請求項 10】

処理手段が請求項 1 に記載の方法を実行することを可能にするコンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、生物学的マーカーを推定する方法、特に、モデルを使用して、測定された生物学的マーカーから生物学的マーカーを推定する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血圧の測定又は蛋白質等の生物学的物質の測定等、臨床医が診断を行うのに寄与するために種々のバイオマーカーを使用することは周知である。しかし、特定のバイオマーカーを測定するためのバイオアッセイが利用可能でないこともあり得るため、いくつかの蛋白質の測定は、技術的に困難であり得るか、又は、不可能な場合さえあり得る。

【0003】

このように、いくつかのバイオアッセイ又は高価なバイオアッセイを使用した際の技術的な困難又は経済的な考慮のため、いくつかのバイオマーカーを測定することは難しいか又は非実用的である。しかし、信頼できる診断を得るために、いくつかのバイオマーカーを測定することが必要な場合がある。

【0004】

国際公開 W O 2 0 0 6 / 0 0 2 2 4 0 号は、血液試料からの分子マーカーのデータを使用して特色のサブグループを区別する分類指標を構築する方法を開示している。本発明は、さらに、診断、予後、疾患、疾患のステージ、又は、疾患のリスクの予測を含めた広範囲な用途において、前記分類指標、及び、前記分類指標によって同定された分子マーカーの組合せを使用することを含む。本発明は、さらに、種々の選択された分子マーカー、及び、関心のある特定の特色を診断するのに有用な前記選択された分子マーカーの組合せを同定する手段を提供する。

【0005】

従って、国際公開 W O 2 0 0 6 / 0 0 2 2 4 0 号は、診断に有用な特定の分子マーカーの同定に成功している。しかし、診断を行うために全ての分子マーカーを測定するという事に要求されるものは、種々のバイオアッセイを必要とし、時間がかかり、及び、患者にストレスを与える場合があるため、国際公開 W O 2 0 0 6 / 0 0 2 2 4 0 号は、診断を示唆するという課題の単純化には成功していない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明は、上記の問題を 1 又は複数、個々に又はいかなる組合せでも軽減する、緩和する、又は、除くよう努めることが好ましい。特に、診断を示唆するという課題を単純化することができる方法及び装置を提供すること、又は、診断を行うか若しくは患者の他の状態を決定するのに有用な情報を提供することを本発明の目的として見ることができる。これは、推定された生物学的マーカーを測定された生物学的マーカーから決定する方法を提供することによって達成される。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的及びいくつか他の目的は、独立請求項による方法を提供することによって本発明の第 1 の態様において達成される。

10

20

30

40

50

【0008】

本発明は、特に、しかしそれだけに限るというわけではないが、測定された生物学的マーカーから生物学的マーカーを推定するのに有利である。

【0009】

従って、本発明の第1の態様の実施形態は、推定された生物学的マーカーを測定された生物学的マーカーから決定する方法に関し、当該方法は、

前記測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信するステップ、

前記推定された生物学的マーカーを決定するための生物学的モデルを使用して前記入力データを処理するステップ、

出力装置を介して前記推定されたマーカーを提供するステップ、
を含む。

10

【0010】

このように、例えば蛋白質等の1又は複数の生物学的マーカーのみを測定することによって、当該方法は、前記測定されたマーカーに基づき、他の1又は複数の推定された生物学的マーカーを決定することを可能にする。従って、必要とされた生物学的マーカーの一部は1又は複数の測定された生物学的マーカーから推定することができるため、患者の状態の決定を可能にするのに十分な情報を提供するために全ての生物学的マーカーを測定する必要がないということは有利であり得る。例えば、特定の生物学的マーカーを測定することは技術的に困難な場合があり、従って、その特定の生物学的マーカーを他の測定されたマーカーから推定することが所望される場合がある。また、患者に数多くの試料摂取を受けさせる必要がないということが有利であり得る。

20

【0011】

測定された生物学的マーカーは、生物学的試料から得られた場合があり、すなわち、患者から取り除かれた生物学的試料における以前に行われた分析から得られた場合がある。測定された生物学的マーカーは、測定されたデータのリストを含むデータベースから得られた場合もある。あるいは、測定された生物学的マーカーを、メディカルスコア（医療従事者により得られた、該医療従事者の独自の知識及び経験に基づき得るスコア）を使用することによって取得し、可能な範囲（その範囲が、それらのマーカーとスコアの相互関係を同定することによって以前の調査から存在すると既知である場合）の特定の生物学的マーカーを推定した場合がある。

30

【0012】

出力装置を介して推定されたマーカーを提供することは、前記1又は複数の推定されたマーカーを表す信号を生じるステップ、又は、例えばデータのリストとしてディスプレイ上に推定されたマーカーを提供するステップを含む場合があるということを理解されたい。

【0013】

生物学的マーカーは、リストから選択された生物学的マーカーを含むことができ、前記リストは、蛋白質、代謝物、遺伝子多型、遺伝子コピー数の変化、又は、最終的な蛋白質状態、そのアイソフォーム、若しくは、蛋白質複合体と関連することができるいかなる他の分子部分も含む。

40

【0014】

一実施形態において、前記生物学的モデルは、種々の生物学的マーカー間の動的相互作用をモデル化する能力を持つモデルであり得る。例えば、生物学的モデルは、1つの蛋白質の濃度における変化の、別の蛋白質の濃度が変化した場合の関係を描く能力を有することができる。

【0015】

一実施形態において、前記出力データは、リストから選択された臨床データをさらに含み、前記リストは、それだけに限らないが、年齢、性別、現在又は過去の疾患、現在又は過去の治療法、治療薬の投薬量、及び、測定された生物学的要因を含む。当該方法は生物学的マーカーだけではなく他の入力データを受信し処理する能力があるということが有利

50

であり得る。このように、例えば測定された血圧等の他の臨床データを受信し処理することによって、前記生物学的モデルは、より高い正確さで生物学的マーカーを推定することができる場合があるか、又は、例えば、推定された生物学的マーカーがさらなる臨床データの制限内にあてはまらない場合に、前記臨床データの知識を使用して、推定された生物学的マーカーの一部を排除することができる。従って、さらなる臨床データは、不正確な推定を排除することによって複数の推定を規制するのに使用することができる。

【0016】

一実施形態において、入力データを受信する方法は、第1の入力データを受信するステップ、及び、第2の入力データを受信するステップを含み、前記第1及び第2の入力データは、異なる時点で受信される。従って、入力データを連続して受信することによって、すなわち、初めに第1の入力データを受信し、次に、ある期間の後、第2の入力データ等を受信することによって、一連の入力データ又は入力データの経緯が得られる。そのような入力データの経緯は、生物学的モデルが除々に特定の患者に適應されるため、より高い正確さで生物学的マーカーを推定する前記モデルの能力を改善することができる。入力データは、新たな入力データが提供される毎に処理することができるため、新たな入力データが到着した場合に入力データの経緯全体又は前記経緯の一部を処理することができるか、又は、到着した場合に最後に入力された入力データのみが処理される。

10

【0017】

一実施形態において、前記測定された生物学的マーカーは、生物学的マーカーの濃度であり、あるいは、前記生物学的マーカーの濃度における変化である。

20

【0018】

同様に、一実施形態において、前記推定された生物学的マーカーは、前記生物学的マーカーの濃度であり、あるいは、前記生物学的マーカーの濃度における変化である。

【0019】

一実施形態において、当該方法は、前記測定された生物学的マーカー、前記推定された生物学的マーカー、及び、臨床データのうちの1つ又は複数含んだ前記患者データを使用して患者の状態を推定するステップをさらに含み、前記患者の状態の推定は、前記患者データを患者の状態に関連付ける患者状態モデルを使用して前記患者データを処理することを含む。このように、前記推定された生物学的マーカーが決定された場合に、前記患者の状態を推定することができるか、さもなければ、前記患者データから推測することができる。

30

【0020】

第2の態様において、本発明は、独立請求項による医療装置に関する。

【0021】

第3の態様において、本発明は、第2の態様による医療装置、及び、前記患者データを使用して患者の状態を推定するための処理手段を含んだ患者状態装置を含んだ臨床システムに関する。患者状態装置は、ディスプレイ上に信号又は情報として前記患者の状態を提供する出力も含むことができる。一実施形態において、当該臨床システムは、生物学的試料を受け、前記試料を処理して、測定された生物学的マーカーを提供する分析装置をさらに含むことができる。

40

【0022】

第4の態様において、本発明は、データ記憶手段を関連させる少なくとも1つのコンピュータを含んだコンピュータシステムを可能にし、本発明の第1の態様による方法を行うようされているコンピュータプログラム製品に関する。

【0023】

この本発明の態様は、特に、しかし、それだけに限るというわけではないが、本発明は、コンピュータシステムが本発明の第2の態様における動作を行うのを可能にするコンピュータプログラム製品によって実行することができるということにおいて有利である。そのようなコンピュータプログラム製品は、例えば、磁気又は光学ベースの媒体等、いかなる種類のコンピュータ読取り可能媒体上にも、又は、例えばインターネット等のコンピュ

50

ータベースのネットワークを介しても提供することができる。

【0024】

本発明の第1、第2、第3、及び第4の態様はそれぞれ、他の態様のうちの態様とも組み合わせることができる。本発明のこれら及び他の態様が、以下に記述される実施形態から明らかになり、以下に記述される実施形態を参考にして説明される。

【0025】

要約すると、本発明は、例えば蛋白質等の特定の生物学的マーカーの濃度又はその濃度変化を推定する方法に関する。従って、当該方法は、例えば、診断血液マーカーに関して、直接測定することなく（例えばその濃度及び特性を）記述するのを可能にする。例えば他の蛋白質等の他の生物学的マーカーの測定由来のデータを用いて数学的モデルを提供することによって推定される。このように、それらの特定の蛋白質を測定する代わりに、前記モデルを使用して推定することができる。推定された蛋白質は、例えば患者の疾患の情報又は推定を提供することができる別のモデルにおいて、他の臨床データと共に使用することができる。

10

【0026】

本発明は、次に、付随の図を参考にして、例のみによって説明される。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】推定された生物学的マーカーを決定する医療装置を示している。

【図2】推定された生物学的マーカーを決定する方法を例示している。

20

【図3】医療装置が、推定された生物学的マーカーを患者状態装置301に提供する本発明の実施形態を示している。

【図4】医療装置及び患者状態装置を含んだ臨床システムを示している。

【発明を実施するための形態】

【0028】

図1は、測定された生物学的マーカーから、推定された生物学的マーカーを決定する医療装置101を示している。医療装置101は、少なくとも前記測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信する入力102、及び、前記推定されたマーカーを提供する出力103を含む。医療装置101は、前記推定された生物学的マーカーを決定するための生物学的モデルを使用して出力データを処理することができる処理ユニット104を含む。処理ユニット104は、コンピュータプログラム若しくはアルゴリズムの形状であり得る生物学的モデルを処理する能力を持つ、コンピュータ、電子回路板、又は、他の電子装置であり得る。受信された入力データは、処理ユニット104に直接提供され得る。あるいは、入力データは、処理ユニット104に提供される前に、例えばアナログ・デジタル変換器によって条件づけられる、及び/又は、変換される場合がある。処理ユニット104は、推定された生物学的マーカーを決定するか又は導くための生物学的モデルと連絡して入力データを使用する。

30

【0029】

生物学的マーカー又はバイオマーカーは、患者の診断を行うという工程において、又は、患者の状態を推定するために使用することができる生物学的物質である。例えば、血液における増加したレベルの蛋白質の検出は、感染の徴候として使用される場合がある。従って、生物学的マーカーの有無、濃度、濃度変化を決定する測定は、診断を行うのに使用されるか、又は、患者の状態を推定するための中間結果として使用することができる。

40

【0030】

種々の生物学的マーカーは、診断を行うことに寄与するのに有用であることが既知である。生物学的マーカーは、蛋白質等の生物学的な物としてのみ理解されるべきではない。すなわち、生物学的マーカーは、例えば、遺伝子材料の分析から得られた遺伝子コピー数等、生物学的材料の分析から得られたデータも含むことができる。従って、生物学的マーカーは、蛋白質、代謝物、遺伝子多型、遺伝子コピー数の変化、又は、蛋白質の状態、そのアイソフォーム、若しくは、蛋白質複合体と相関することができるいかなる他の分子部

50

分も含む。生物学的マーカーは、生物学的状態の指標であるいかなる分子物質としても既知である。

【0031】

測定された生物学的マーカーは、患者から得られ取り除かれた生物学的試料を分析することから得ることができる。従って、生物学的試料の分析は、患者の体との相互作用も医師の関与も必要としない。しかし、これは、例えば、患者の体上又は体内で実行されるマイクロバイオアッセイの使用による等、患者上で生物学的物質を分析することによって測定された入力データが得られた可能性を除外しない。従って、測定された生物学的マーカーは、生物学的マーカーの有無、濃度、又は、濃度変化を表すことができる。

【0032】

同様に、推定された生物学的マーカーは、生物学的マーカーの有無、濃度、又は、濃度変化の形状であり得る。

【0033】

1又は複数の測定された生物学的マーカーを、1又は複数の推定された生物学的マーカーの決定に使用することができるということを理解されたい。例えば、蛋白質A及び/又はBの測定を、推定された蛋白質C及び/又はDの決定に使用することができる。例えば、以下の3種類の生物学的マーカー、プロトンピン活性化生成物(F1+2)、血液中の凝固第V因子、及び、アンチロンピンIII(トロンピンの阻害剤)を臨床環境(in vitro)において比較的容易に測定することができる。しかし、臨床医が患者の診断又は患者の状態を決定することに寄与するのに十分な臨床情報を提供するためには、マーカー、トロンピンの最も有望な最終濃度がそのような状況下でどのようになるかというに関する情報を有することが有益である。ここで、「最終」とは、定常状態で生じたトロンピンの濃度を意味している。しかし、トロンピンは、検出における問題により、容易に測定することができないため、3種類の測定された生物学的マーカーに基づきトロンピンを推定することができる場合、非常に有利なものである。例えば、測定された生物学的マーカー及び推定されたトロンピンを、おそらく他の患者データと組合せて、出血又は深部静脈血栓症のリスクを評価することに寄与するための中間結果として使用することができる。

【0034】

患者は、疾患に苦しむか、又は、健康であり得るいかなるヒト若しくは動物としても広く理解されるべきである。

【0035】

本願の説明において、患者の状態を推定するということは広く理解されなければならない。従って、患者の状態は、特定の疾患の診断(例えば、出血の早期診断)、推定された生存の可能性、推定された死までの時間、特定の治療に対する示唆、特定の治療における有望な成績の可能性、疾患のステージであり得る。また、患者の状態は、特定の生物学的マーカー、又は、治療により生じる、例えば患者に与えられる薬物等の他の生物学的物質に対する効果であり得る。

【0036】

本願の説明の状況において、臨床医は、介護者、健康管理者、医師、看護師、技師、又は、病院管理者を同等に意味するとして広く理解されたい。

【0037】

さらに、患者の状態は、1又は複数の推定された患者の状態の推定された確実性を示した割合を伴う場合がある。

【0038】

図2は、測定された生物学的マーカー201を使用することによって、推定された生物学的マーカー202を決定する方法を例示している。この例において、2つのマーカー201の測定は、他の2つのマーカー202の推定を可能にしている。その他2つのマーカー203は、十分正確な推定を行うのに不十分な測定データが利用可能であるため、どちらも推定するのが可能ではないか、又は、その他2つのマーカー203は、患者の状態を

10

20

30

40

50

推定するのに有用でないため、推定するほど興味深くない。図2は、生物学的マーカーを推定するのに使用される生物学的モデルを支持する原理を例示している。すなわち、生物学的モデルは、種々の生物学的マーカー間の関係及び相互作用をモデル化する物理的モデルであり、例えば、1つの生物学的マーカー201の濃度又は存在が、別の生物学的マーカー202の濃度又は存在を意味している場合がある。図2のつながり204によって例示されたそのような関係は、生物学的マーカーの実験的又は理論的な研究から既知であり得る。

【0039】

生物学的マーカー間の相互作用における生物学的モデルは、既存の知識から得ることができる。しかし、モデルも、生物学的マーカーの最新の測定、並びに、例えば、年齢、性別、現在又は過去の疾患、現在又は過去の治療法、治療薬の投薬量、及び、(例えば遺伝子測定等の)測定された臨床データ等を含めた、他の臨床試験データを含むようすることができる。従って、一実施形態において、生物学的モデルは、モデルを最新の生物学的測定及び臨床データで適応させることによって、特定の患者に対して最適化することができる適応性のあるモデルである。

10

【0040】

より明確には、前記モデルは、蛋白質、そのアイソフォーム、及び蛋白質複合体の間で生じる相互作用を表すように設計することができる。前記モデルは、さらに、動的特性、並びに、蛋白質、そのアイソフォーム、及び、蛋白質複合体の通常濃度を表すことができる。前記モデルは、さらに、補助因子として既知の小分子を表すことができる。前述のように、前記モデルは、さらに、臨床データと(例えばマーカーの濃度等の)生理的濃度、動的パラメータ、蛋白質の活性度、複合体安定性等との関係を表すことができる。

20

【0041】

物理的生物学的モデルは、例えば生物学的マーカーの動態を表すために微分方程式の組を使用することができる。

【0042】

微分方程式に基づきモデルを使用する代わりに、生物学的モデルは、線型判別、神経回路網、ベイズネットワーク、又は、他の決定論的若しくは確率論的なモデルを使用して確立することができる。明らかに、生物学的モデルは、物理的モデル、他の決定論的モデル及び確率論的モデルを組み合わせることによって得ることができる。

30

【0043】

例えば患者の年齢といった臨床データの使用は、より高い正確さで生物学的パラメータを推定することを可能にする。例えば、臨床データを含まない生物学的モデルは、例えば異なる推定されたマーカー濃度又は異なる推定された生物学的マーカーの種類等、生物学的マーカーの推定をいくつか生じる場合がある。これは、不十分な証拠で説明されたモデルによって生じ得る。一実施形態において、いくつかの結果のうち一部を排除するために、モデルにおいて臨床データを適応することができる。例えば、モデルにおいて治療の知識を適応することによって、いくつかの推定された結果のうち一部を排除することができるため、正確な推定のみが残る。あるいは、生物学的モデルにおいてさらなる臨床データを適応することはできないが、推定されたマーカーの一部を排除するために、生物学的マーカーの推定後に適用することができる。

40

【0044】

一実施形態において、いくつかの生物学的モデルが使用され、各生物学的モデルは、特定の臨床データをモデル化するよう役立つ。例えば、1つの生物学的モデルは、特定の疾患を被る患者におけるマーカーの相互作用をモデル化することができ、第2の生物学的モデルは、別の特定の疾患を被る患者におけるマーカーの相互作用をモデル化することができる。このように、患者の疾患の知識を用いて、最も適した生物学的モデルを選択することができる。

【0045】

推定されたか又は予測された生物学的マーカーの正確さを上げるために、当該医療装置

50

には、入力データを連続的に提供し、入力データの経緯を有した生物学的モデルを提供することができる。生物学的モデルに一連の入力データが提供され、最後に入力されたデータがその前の入力データとは時間的に分けられる場合、その生物学的モデルは、いわば、特定の患者に向けられるため、より高い正確さで生物学的マーカーを推定又は予測することができる。すなわち、患者は異なるが、そのような異なる患者に対して同じ一般的な生物学的モデルを使用することができるため、より多くの入力データが提供される場合に、モデルは除々に特定の患者に順応される。

【0046】

新たな入力データで生物学的モデルを繰り返し更新する方法は、測定された生物学的マーカーでも、臨床データ及び測定された臨床データでもモデルを更新するステップを含むことができるということを理解されたい。

10

【0047】

生物学的モデルは、例えば、生物学的マーカーの動態又は異なるマーカー間の関係204に関するパラメータ等のパラメータを含む。一実施形態において、それらのパラメータは、初めに、平均の患者に一致する値に設定される。その生物学的モデルを特定の患者に順応させるために、それらのパラメータは、入力データの経緯の少なくとも一部及び臨床データを使用することによって特定の患者に順応させることができ、例えば、10個の最終入力データ及び臨床データを使用することができる。モデル予測と実際の測定された値とのエラーを最小にするために、最小化法（例えば二乗平均）を使用することが既知である。例えば、生物学的モデルを使用して、（同様に測定された）生物学的マーカー201を予測することもできるため、予測されたマーカー201と同じ測定されたマーカー201とのエラーを、モデルのパラメータを患者に順応させるように最小化することができる。

20

【0048】

例えば、プロトロンビン活性化ペプチド（F1+2）、第V因子濃度、及び、アンチトロンビンIIの量におけるいくつかの測定を使用して、血液中に生成されるトロンビンの量を推定することができる。1つの測定にのみ基づくそのような推定は十分でない可能性があり、従って、（与えられた薬物を考慮に入れて）ある期間の後、同じパラメータにおける別の測定を行う場合がある。第1の測定されたマーカーも第2の測定されたマーカーも、また、可能であればそれ以上の測定されたマーカーも使用して得られた、改善されたトロンビンマーカーの推定は、患者状態モデルを使用して出血又は深部静脈血栓症のリスクを評価するのに寄与するために、他の患者データと組み合わせて使用することができる（以下に記述）。そのような測定は、特に、異なる投与量の薬剤（薬物）の注入（承認）後にも行うことができ、やがて結果をモニターすることができ、その結果、蛋白質に対するそのような薬剤の効果は何であるかという知識を利用し、すなわち、医療モデルに対する薬物の効果は既知であり、その結果、どのような特定の特異性が生物学的試料に対して存在するかという特別な情報を与える。

30

【0049】

図3は、本発明の実施形態を示しており、医療装置101によって決定される推定された生物学的マーカーは、例えば出力103を介して患者状態装置301に提供される。臨床データ及び測定された生物学的マーカーを含んだ他のデータも、出力103又はいくつか他の入力303を介して提供することができる。患者状態装置301は、例えばコンピュータ、プロセッサ、又は電子回路板等の処理手段304を、患者データを使用して患者の状態を推定するために含む。患者の状態は、前もって規定しておいた。患者データは、測定された生物学的マーカー、推定された生物学的マーカー、及び臨床データのうち1つ又は複数含むとして規定され、臨床データは、測定不可能な値（例えば、年齢、性別、治療法等）及び測定可能な値（例えば血圧）を含む。患者の状態の推定は、患者データを患者の状態に関連づける患者状態モデルを使用して患者データを処理することを含む。決定された患者の状態は、出力手段302を介して提供することができる。

40

【0050】

50

種々の患者の状態を予測するのに使用することができる患者データからの抽出情報に対して患者状態モデルを使用することは既知である。そのようなモデルは、例えば、常微分方程式に基づいた物理的モデル等の決定論的モデルに基づく場合があるか、又は、そのようなモデルは、確率論的モデル又はその組合せに基づく場合がある。

【0051】

図4は、本発明の実施形態による臨床システム401を示している。当該臨床システムは、図1による医療装置101及び患者状態装置301を含む。患者状態装置301及び医療装置101は1つのユニット401に統合させることができるということを理解されたい。患者状態装置103も医療装置101に統合させることができるため、例えば、患者状態装置301及び医療装置101は、同じ処理ユニット104を共有する。あるいは、臨床システム401は、医療装置101、及び、医療装置101の外部に配置されるが医療装置101に接続可能である独立型の患者状態装置301aを含むことができる。

10

【0052】

推定されたマーカーを提供する出力103、及び、患者の状態を提供する出力302のどちらも、推定されたマーカー及び患者の状態を表すデジタル信号又はアナログ信号を提供する能力を持つ、電気出力端子又はインターネット接続であり得る。あるいは、または、さらに、出力103、302のどちらも、推定されたマーカー又は患者の状態を可視化する、例えば、モニター、コンピュータ、又はプリンタ等の出力装置であり得る。

【0053】

測定された生物学的マーカーを表す入力データを受信する入力102は、電気入力端子、ネットワーク接続、又はインターネット接続であり得る。患者状態装置301は、推定された生物学的マーカー及び/又は他の患者データを受信する入力102に類似した入力端子を含むことができるということを理解されたい。

20

【0054】

臨床システム401は、生物学的マーカーの測定されたデータを生じるために、患者の生物学的試料を分析する分析ユニット404をさらに含むことができる。分析ユニット404は、例えば、バイオアッセイであり得る。分析ユニット404は、臨床システム401に統合することができる。あるいは、臨床システム401は、医療装置101、及び、医療装置101の外部に配置されるが医療装置101に接続可能である独立型の分析ユニット404aを含むことができる。分析ユニット404は、例えば、測定された生物学的マーカーを医療装置101に提供するために、分析することができる血液の試料を受けよう順応させることができる。例えば、生物学的マーカーの濃度の測定に対する血液試料の分析は、当技術分野において既知の化学的イニシエータの使用によって行うことができる。

30

【0055】

臨床システム401は、臨床医が臨床システムに情報を提供するのを可能にするグラフィカルユーザインターフェース(図示せず)をさらに含むことができる。ユーザインターフェースは、キーボード、位置指示装置、及びモニターを含むことができる。ユーザインターフェースは、年齢、性別、治療法等を含む患者データに関する情報を臨床医が入力するのを可能にする。

40

【0056】

分析ユニット404、404aは、分析ユニット404の目視検査によって臨床医により解釈される分析結果を生じることができる。例えば、分析結果を、色の変化又は他の可視変化として視覚的に提供することができる。そのような視覚分析の結果は、グラフィカルユーザインターフェースの使用によって、図4の臨床システム401に入力することができる。そのような分析結果及び他の患者データは、医療装置101にグラフィカルユーザインターフェースが提供される場合に、医療装置101にも入力することができる。

【0057】

本発明は特定の実施形態に関して記述されてきたけれども、本明細書に規定された特定の形態に限定されるよう意図されない。正しくは、本発明の範囲は、付随の請求項の範囲

50

によってのみ限定される。請求項の範囲において、「含む」という用語は、他の要素又はステップの存在を除外しない。さらに、個々の特徴が異なる請求項に含まれている場合があるけれども、これらは、おそらく、有利に組み合わせることができ、異なる請求項への包含は、特徴の組合せが実行可能及び/又は有利ではないことを意味しない。さらに、単数形の言及は、複数形を除外しない。従って、不定冠詞、定冠詞、「第1」及び「第2」等への言及は、複数形を排除しない。さらに、請求項の範囲における参照番号は、範囲を限定するとして解釈されるべきではない。

【図1】

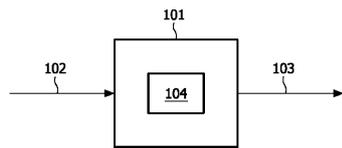


FIG. 1

【図2】

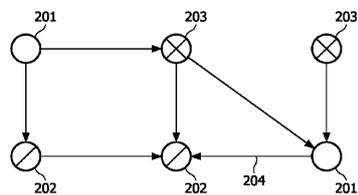


FIG. 2

【図3】

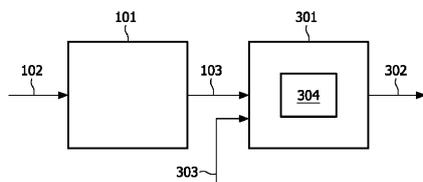


FIG. 3

【図4】

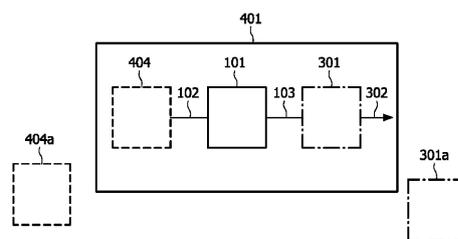


FIG. 4

フロントページの続き

(72)発明者 バッケル,バルト イェー
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン,ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 ファン デン ハム,ルネ
オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン,ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

審査官 宮久保 博幸

(56)参考文献 特開2006-318162(JP,A)
特開2003-302396(JP,A)
特開2008-533496(JP,A)
特開2008-532104(JP,A)
特開2005-328924(JP,A)
Chandler, W.L., Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during c
ardiopulmonary bypass, Blood, 2003年 6月 1日, Vol.101, No.11, p.4355-4362

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 6 Q 5 0 / 2 2
G 0 1 N 3 3 / 4 8
G 0 6 F 1 9 / 1 0