

(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2004-154564
(P2004-154564A)

(43) 公開日 平成16年6月3日(2004.6.3)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/0245	A 6 1 B 5/02 3 1 0 J	4 C 0 1 7
A 6 1 B 5/00	A 6 1 B 5/00 1 0 2 C	4 C 3 4 1
// A 6 1 G 12/00	A 6 1 G 12/00 Z	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L 外国語出願 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2003-350654 (P2003-350654)	(71) 出願人	593132010 インダストリアル・テクノロジー・リサーチ・インスティテュート INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE 台湾シンチュ・シエン、チュトゥエン、チュン-シン・ロード、セクション4、195番
(22) 出願日	平成15年10月9日 (2003.10.9)	(74) 代理人	100086405 弁理士 河宮 治
(31) 優先権主張番号	91123292	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成14年10月9日 (2002.10.9)		
(33) 優先権主張国	台湾 (TW)		

最終頁に続く

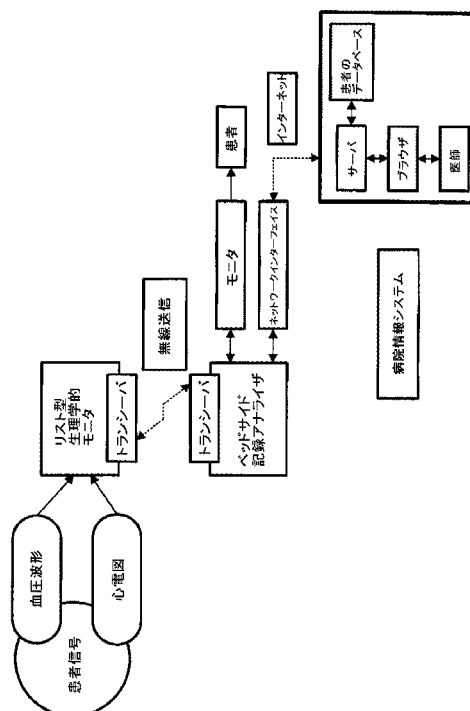
(54) 【発明の名称】 薬肝毒性をモニタする非侵襲的装置システムおよびその使用

(57) 【要約】

【課題】 薬肝毒性または異常肝機能をモニタするための非侵襲装置システムを提供する。

【解決手段】 システムは、圧力センシング要素を用いて患者の腕の橈骨動脈の血圧波形を波形パラメータ（波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または波の非主要谷点を含む）、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメータ、および/または比率パラメータに変換するリスト型血圧計と、血圧計からの電波を受信、増幅、フィルタリング、アナログ-デジタル変換するベッドサイド記録アナライザであって、血圧波形を記録し振動の周波数・振幅および角度を分析する小型コンピュータを有するものと、アナライザからの情報を医師による決定が行えるよう病院または診療所に送信するとともに、医師から患者のベッドサイド記録アナライザに指示を返すための情報サーバおよび端末機と、を備える。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬肝毒性または異常肝機能をモニタするための非侵襲装置システムにおいて、
 (a) 動脈血圧波形を表す電波を発生するために、動脈血圧波形を測定するセンサと、
 (b) (a) から電波を受信するアナライザであって、電波における、波形パラメータ
 (波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または
 非主要谷点を含む)、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パ
 ラメータ、および/または比率パラメータを数式により計算するものと、
 を備えた装置システム。

【請求項 2】

センサが圧力センシングデバイス若しくは一つまたはそれ以上の電極チップであることを
 特徴とする請求項 1 の装置システム。

10

【請求項 3】

圧力センシングデバイスは、橈骨動脈の血圧波形を測定するよう手首に装着される装置
 であることを特徴とする請求項 2 の装置システム。

【請求項 4】

アナライザはさらに、アナライザで記録した分析データ・結果を表示するディスプレイ
 デバイスを備えたことを特徴とする請求項 1 の装置システム。

【請求項 5】

アナライザが警告信号を発する警告デバイスを任意的に備えることを特徴とする請求項
 1 の装置システム。

20

【請求項 6】

アナライザはさらに、測定・分析されたデータを病院側または医師側の端末に転送する
 装置を備え、該装置はさらに、病院または医師から転送された信号を受信できることを特
 徴とする請求項 1 の装置システム。

【請求項 7】

信号が有線または無線で転送されることを特徴とする請求項 6 の装置システム。

【請求項 8】

薬肝毒性または異常肝機能をモニタするための非侵襲装置システムにおいて、
 圧力センシング要素を用いて患者の腕の橈骨動脈の血圧波形を波形パラメータ(波のピ
 ーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または波の非
 主要谷点を含む)、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメ
 ータ、および/または比率パラメータに変換するリスト型血圧計と、

30

血圧計からの電波を受信、増幅、フィルタリング、およびアナログ→デジタル変換する
 ことのできるベッドサイド記録アナライザであって、血圧波形を記録し振動の周波数・振
 幅および角度を分析する小型コンピュータを有するものと、

アナライザからの情報を医師による決定が行えるよう病院または診療所に送信できると
 ともに、医師から患者のベッドサイド記録アナライザに指示を返信できるようにした情報
 サーバおよび端末機と、

40

を備えたシステム。

【請求項 9】

薬肝毒性または異常肝機能をモニタする方法において、

請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の装置システムを用いて血圧波形の波形パラメータ
 (波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/また
 は波の非主要谷点を含む)、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測
 定パラメータ、および/または比率パラメータを、薬を採取する前後でモニタ・計算する
 工程を含み、

パラメータのいずれかあるいは一部に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた値
 より小さければ、薬が肝機能副作用を誘発していないとし、

パラメータのいずれかあるいは一部に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた 2

50

つの値の間であれば、薬があるレベルの肝機能変化を誘発したとし、

パラメータのいずれかあるいは一部に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた値より大きければ、薬が重度の肝機能変化を誘発したとする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬肝毒性をモニタする非侵襲的装置システム、および、薬により誘発された肝毒性および異常肝臓機能をモニタする際におけるシステムの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

世界の人口は高齢に向かっている。高齢により引き起こされる慢性疾患に苦しむ人口が増加することを考慮し、世界中の製薬会社は、慢性疾患に苦しむ人々の生活の質を向上させるために、慢性疾患を治療する新しい薬を開発してきた。しかしながら、既に市販されているあるいは間もなく市販される薬の多くは、通常、一部の患者で肝臓の急性副作用を併発する（症状が軽い患者は薬をとるのを止めるだろうし、症状の重い患者は、肝臓移植を受けたり、危機的な段階では死ぬ可能性がある。）。このような自然発生的な副作用は患者の特有の体質あるいは薬間の相互作用に関連し、発生率が極めて低い（通常0.1%未満）ために、医者や患者にとって予想不可能であり、しかも製薬会社にとっても、薬の臨床期間において予想するのは不可能である。多くの患者にとって治療効果のある薬をリコールする一方でほんの僅かの患者に対し厳格な安全性を配慮することは、今日、医薬業界が直面するジレンマの一つである。

【0003】

医薬業界は肝臓の急性副作用に対し打つ手が無い状態にある。製薬会社は普通、新薬の開発期間に新薬の肝毒性をテストするために、動物を用いた研究と人間に対する試験を行う。そして、肝毒性の低いもののみをさらに調査して市場に出すことになる。しかしながら、肝毒性評価テストにはまだ制約がある。第一に、肝毒性はときに、市場に出す前に薬の候補と他の認可された薬との間の相互作用に関してテストされる。しかしながら、新しく市場に出される薬は、主要な臨床用薬には含まれない他の薬とともに患者により摂取される可能性があり、この結果、予想できない副作用を引き起こす可能性がある。さらに、臨床試験の患者の数は通常、数十人、数百人、数千人などの範囲に限定されているが、急性で重度の肝臓の症例は0.1%以下であるため、統計的には、人間に対する試験において急性肝臓中毒の症例が観察されることはないであろうし、10000人の臨床試験に対し10しか急性の症例がないことになる。仮に、こうした特殊な症例（あるいは、発生率が1%未満の他の副作用）が試験中に観察されるとしても、これらは普通、通常的な分析からは除外され、臨床報告においても「未知の症例」として記録され、薬が市場に出るのを止めることにはならないであろう。世界最大手の製薬会社であるファイザ社は最近、糖尿病用新薬Rezulinをリコールした。リコールに先立って、Rezulinの年間売上は、約10億アメリカドルで、世界中で100万人近くの糖尿病患者が摂取していた。食品医薬品局は、いくつかの重度の肝臓中毒症例を受けた後（数十人の患者が死んだり肝臓移植を必要とした。）Rezulinをリコールした。薬の開発コストおよび新薬の売り上げの損失に加えて、リコールに誘発された訴訟や法的責任は、数億ドルにも達する可能性がある。

【0004】

米国特許番号5,730,138号には、患者の動脈の血圧変動を測り、続いて心拍の基本周波数に対応する調和波の周波数をフーリエ変換法で計算する装置一式を利用した方法が開示されている。この米国特許はまた、周波数解析で得られた第1の調和波が、血液の循環状態および肝機能を示し、他の調和波（第2、第3の調和波など）が体の他の器官を表すと主張している。しかしながら、この場合の目的は、主として患者の血液循環系の診断を行うことにあり、患者の肝機能が正常か否かを決定する際には、患者の肝臓の調和波の特性を健常な人々と比較して肝機能が正常か否かを決定する必要がある。

【0005】

10

20

30

40

50

上述した先行例は、薬により誘発される急性肝臓副作用を防止することについて記載も示唆もしていない。急性肝臓副作用の発生率を下げるために、製薬会社は、毎月または2月毎に肝機能を検査するための血液検査を受けるよう患者に依頼することが多い。この検査には、血液中の肝臓酵素（例えば、AST（別名SGOT）、ALT（別名SGPT）、ビリルビン）の濃度測定が含まれる。これら3つの値の1つが正常値よりも高く所定のレベル（普通、通常値の2, 3倍高い値）に達していれば、医者は患者に薬を摂取するのを止めるように指示するであろう。急性肝中毒は数日または数週間で発症する可能性があるため、1ヶ月または2ヶ月毎のテストは、発生率を下げることはできても、発生を効果的に防止することはできない。さらに、血液サンプルに基づく肝機能テストは、コスト高になるだけでなく患者にとって（血液サンプルを抜く際の）痛みと（通院する）不都合を伴うものである。

10

【0006】

本発明者は、非侵襲性の圧力センサおよび該センサを備えた装置システムを用いて、薬を摂取する前の患者の血圧パルススペースライン、および、投薬中の血圧パルス波の変化を検出できることを見出した。パルス変化の特性は、薬の臨床試験においても検出できる。本発明者はさらに、薬採取中における血圧波特性の変動値を定期的にモニタすることで、肝中毒や初期段階に発生する炎症など一部の症状を検出できることを見出した。投与された薬は、排せつされる前に肝臓によって劣化したり変質させられるため、薬が中毒すなわち肝細胞に損傷を与えて炎症を引き起こすと、肝臓動脈に流れる血液量は、新たな酸素要求に対処し肝細胞の再生をサポートするために正常範囲を超えて増加するであろう。さらにまた、中毒および炎症により膨張した肝細胞およびその周囲の器官は、内部肝臓血液流れの抵抗を増加させ、胃腸静脈から門脈を通して肝臓に流れる血液を阻害し、門脈高血圧症および内臓の静脈層 (bed) の圧力上昇を引き起こすであろう。こうした状況下で、増加した血圧を下げるために、自律神経系および局部組織細胞は、血管拡張因子を放出して血管を拡張させようとする。人間の体内の静脈および動脈は心臓を中心として位置し、ネットワークを形成するように相互接続しているため、動脈圧力波形は、上述した血液ダイナミクスのあらゆる変動に応じて変化する。したがって、動脈圧力波形を測定しその変動量をモニタすることは、薬によって発生する急性肝臓副作用を防止するための理論的・技術的基礎となり得る。血圧波形の正確な特性と変動量（典型的な薬の作用によって生じる正常な範囲にあるか、あるいは、肝臓副作用によって生じる異常な範囲にあるか）は、人間の臨床試験の実験結果を分析することにより測定できる。したがって、異常な肝機能症状をモニタでき、患者に対し薬を摂取するのをやめるように警告やアドバイスを与えることができる。本発明は、薬を摂取する前と後での血圧波形の変化を同じ人に関して比較することに基づくもので、患者を他の健常者と比較するものではない。加えて、本発明のシステム装置は、家での使用が容易で、得られたデータを種々の通信方法（例えば、電話、インターネット、無線）を使って医者に送信することができる。本発明のシステム装置は、医療費を減らすとともに、患者の痛み・不都合を軽減できる。

20

30

【発明の概要】

【0007】

本発明は、急性肝中毒副作用を防止するために患者が薬を摂取する間に肝機能をモニタする装置デバイスおよび方法を提供する。装置は、患者が家で使用でき、肝臓副作用の初期段階で警告を与えることができる。したがって、装置は重度の肝中毒症例が発生するのを防止する効果・目的を有する。

40

【発明の詳細な説明】

【0008】

本発明は、薬肝毒性または異常肝機能をモニタするための非侵襲装置システムに関する。このシステムは、(a) 動脈血圧波形を表す電波を発生するために、動脈血圧波形を測定するセンサと、(b) (a) から電波を受信するアナライザであって、電波における、波形パラメータ（波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または非主要谷点を含む）、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメー

50

タ、面積測定パラメータ、および/または比率パラメータを数学的方法により計算するものと、
を備える。

【0009】

本発明に係る装置システムによれば、図2に示す健常者の手の橈骨動脈の血圧波形のパラメータを決定し、公知の数式、特殊なコンピュータプログラム、あるいは人間の頭で計算できる。パラメータには、波形パラメータ（ピーク数、主要ピーク点、主要谷点、非主要ピーク点、および非主要谷点を含む。）、時間パラメータ（ $T_1 \sim T_6$ ）、圧力パラメータ（ $P_1 \sim P_6$ ）、斜角パラメータ（ $D_1 \sim D_9$ ）、面積パラメータ（ $A_1 \sim A_{10}$ ）、および/または比率パラメータ（ $RT_1 \sim RT_5$ 、 $RP_1 \sim RP_2$ 、 $RA_1 \sim RA_5$ ）が含まれる。手の橈骨動脈血圧波形は周期的な波である。波形の一般的な特性は公知の生理学および血液ダイナミクスにより説明可能である。血圧波形の開始点（図2のA点）は、心房が収縮し始めることで発生する小さな波面であり、これは普通、若い人および高弾性の動脈や心臓弁を持った人にみられる。心房の収縮後、心室が収縮し始め、血液が大動脈を介して素早く放出される。血圧波形は急激に（A点からB点に）上昇する。B点は、主要ピーク点を示すとともに、通常収縮期圧力と呼ばれる、血圧波形の最大値である。大動脈は弾性組織であるので、高圧の血液が流れると素早く拡張するが、血液の放出が終了すると（点C）、弾性により血管が僅かに収縮して波形上に第2の波ピークが形成される。心室が放出を完了すると、心室と大動脈との間の大動脈弁が急に閉じて、血流が止まる（点E 重複隆起ともいう。）。しかしながら、最初は大動脈を介して心室に逆流していた血液も遮断される。この血流は、大動脈弁にあたり大動脈に戻る。これによって、血圧は再び上昇し第3の波を形成する（点F）。その後、心臓は弛緩状態を保ち、血液は、ゆっくりと大動脈から動脈およびその枝に流れ、血圧は、拡張期圧力とも呼ばれる最下点（G）まで低下する。図2の点Gは、次の心拍すなわち血圧波の開始点であって、前の波のA点に等しく、血圧波は継続して繰り返される。

10

20

【0010】

図3は、典型的な高齢者の手の橈骨動脈の血圧波形を示す。図3と2の主な違いは、第2の波ピーク（図2の点C, D, Eおよび図3の点B, C）が明確でなく僅かに肩状の形状を表すのみであることである。これは通常、高齢者の動脈の弾性が低下し、したがって、波形ピークの数3から2に減ったことによると推定される。他の点では、全てのパラメータはまだ、明確に測定・計算できる（図3参照）。異常な血圧波形には多くの種類がある。図4は、急性肝炎患者の手の橈骨動脈の血圧波形を示し、波のピーク数は1つに減っている。幅広の主要波ピークが一つあることを除き、大動脈弁が閉じた後に現れる波は、肩状の波を形成するのみで、（C点の周りに）波ピークは形成されていない。しかしながら、波形の全てのパラメータはまだ明確に測定・計算できる。

30

【0011】

本発明において、肺中毒または異常な肝機能は通常、肝機能の検査指標、例えば、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT ASTとしても知られている。）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT ALTとしても知られている。）、アルカリ性ホスファターゼ（ALK-P）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GT）の値などが、国際的な医療コミュニティあるいは当業者により認められた標準値より高いか低いを示す。例えば、SGPTの標準値は0~40であり、したがってSGPT値がその範囲より高ければ、患者が急性または慢性肝炎、アルコールによる肝障害、あるいは、肝硬変である可能性を示している。

40

【0012】

本発明において、動脈血圧波形を測定するセンサは、これに限るものではないが、圧力センシングデバイスが可能である。圧力センシングデバイスとして、圧力センサやひずみゲージなど、血圧波形の測定に使用できるいかなる公知のセンサを用いることができる。圧力センサの構成は、これに限るものではないが、ピエゾ抵抗式または圧電式圧力センサが可能である。センシングデバイスは、動脈近くの皮膚表面上（頭、首、指、手首、前腕

50

、臀部、肩、腿、脚、足の位置など)に配置することが可能である。圧力センシングデバイスは手首に巻いて橈骨動脈の血圧波形を測定する装置であるのが好適である。

【0013】

本発明において、アナライザは、これに限るものではないが、センサから得られた血圧波形を受信、記憶、分析、表示できる、ソフトウェアおよびハードウェア要素を備えた小型コンピュータまたはオシロスコープが可能である。アナライザとして、センサから得られた血圧波形を既知の数式および特殊なコンピュータプログラムによりパラメータ(例えば、波形パラメータ、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメータ、比率パラメータ、および数学的に定義でき定量的・定性的に記述できる図2, 3, 4に示すような他の波特性パラメータ)に変換するようないかなる公知の方法(例えば、De Boer氏ら(1987)、Yang氏ら(1995)、およびROC(台湾)特許公報番号363, 404)を用いることができる。好適には、ソフトウェアのデバイスは、薬を採取する前後での患者の血圧波形のパラメータの周波数変化を記録し比較する。

10

【0014】

本発明において、アナライザはさらに、アナライザで記録されたデータおよび結果を表示するディスプレイデバイスを備える。デバイスは、これに限るものではないが、液晶ディスプレイデバイス(LCD)、オシロスコープ、デジタル発光ダイオード(LED)、ブラウン管(CRT)、あるいはプリンタが可能である。

【0015】

本発明において、アナライザはさらに、測定し分析したデータを病院側または医師側の端末に転送できる装置を備える。加えて、装置はさらに、病院または医師から転送される信号を受信する信号搬送手段を備える。信号搬送手段は、信号を有線または無線で送信可能である。信号は、例えば、電話、ネットワーク衛星、無線通信により転送可能である。

20

【0016】

本発明において、希望すれば、アナライザは、警告信号を発することのできる警告デバイスを備えてもよい。警告デバイスとして音または光信号が可能である。警告デバイスは、アナライザから得られた結果あるいは病院または医師から転送された信号に基づいて警告信号を発することが可能である。警告デバイスは、これに限るものではないが、音を発生させたり、ディスプレイデバイスに文字やグラフを表示させたり、点滅光を表示させることが可能である。

30

【0017】

本発明の好適な実施形態において、薬により誘発される肝毒性および異常肝機能をモニタするための非侵襲装置システムは、

圧力センシング要素を用いて手の橈骨動脈の血圧パルス波を波形パラメータ(波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または波の非主要谷点を含む)、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメータ、および/または比率パラメータに変換する腕用血圧パルス波ゲージと、

血圧パルスゲージからの電波を受信、増幅、フィルタリング、およびアナログ-デジタル変換することのできるベッドサイド記録アナライザであって、血圧パルス波を記録し振動の周波数・振幅および角度を分析する小型コンピュータを有するものと、

40

アナライザからの情報を医療検査用に病院または診療所に送信し、次いで病院または診療所から患者のベッドサイド記録アナライザに指示を返信できるようにした情報サーバおよび端末機と、
を備える。

【0018】

本発明はまた、薬により誘発される肝毒性または異常肝機能をモニタする方法を提供する。この方法は、本発明に係る装置システムを用いて血圧パルス波の波形パラメータ(波のピーク数、波の主要ピーク点、波の主要谷点、波の非主要ピーク点、および/または波の非主要谷点を含む)、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメータ、および/または比率パラメータを、薬を採取する前後でモニタ・計算する工程

50

を含む。パラメータのいずれか（一部）に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた値より小さければ、薬が肝機能副作用を誘発していないとし、パラメータのいずれか（一部）に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた2つの値の間であれば、薬があるレベルの肝機能変化を誘発したとし、パラメータのいずれか（一部）に関し薬採取前後の変化量がある予め決められた値より大きければ、薬が重度の肝機能変化を誘発したとする。

【0019】

本発明の好適な実施形態では、薬により患者に誘発される異常な肺機能は、以下の工程により効率的にモニタされ防がれる。

(I) 投薬前および投薬中の患者の全ての血圧波形パラメータを周期的に測る工程であって、周期的測定が毎日、毎週、または他の任意の時間間隔で行われるもの

(II) 工程(I)で得られたデータに基づいて薬の摂取により誘発された肝臓の機能的変化の程度を計算する工程であって、該変化が、薬の摂取前および摂取後での、血圧波形パラメータ、時間パラメータ、圧力パラメータ、斜角パラメータ、面積測定パラメータ、および/または比率パラメータの変化量を含むもの

(III) 工程(II)で得られたデータを、臨床試験データに基づいて定義される次の3つのタイプの1つに分類する工程

(a) データは特定値よりも低く、薬が正常に機能していることを示す

(b) データは2つの特定値の間にあり、薬が肺の機能的変化を誘発し、機能的変化の発生を厳密にモニタする必要があるとあり、警告を患者および/または医師に伝える必要があることを示す

(c) データは特定値より高く、薬が誘発した肺の機能的変化が患者の健康に影響を与え、患者が薬の採取を即座にやめる必要があることを示す

【0020】

本発明は、患者により家で使用され、患者を毎日継続してモニタできる方法および装置システムを提供する。得られたデータは、患者の状態を医師に知らせ必要であれば更なる治療を行うことができるよう、アナライザの信号搬送手段により医師に転送される。本発明の別の好適な実施形態を図1に示す。圧力センサを用いたリスト型血圧計は、患者の動脈橈骨血圧波形を電波に変換する。電波は、増幅、フィルタリング、アナログ デジタル変換された後、ベッドサイドアナライザに搬送される。このアナライザは、血圧波形を記録し肝機能を表す全ての特性パラメータ値を分析するミニコンピュータを備える。データは、アナライザのディスプレイデバイスにより表示され、病院や診療所などの患者情報サーバまたは端末に転送される。サーバまたは端末は、患者側から転送されたデータを記録、分析、比較するとともに、医師の指示を患者側のベッドサイドアナライザに転送する。

【0021】

本発明に係るモニタリングシステムでは、新薬に対し人間の体を用いた臨床試験が行われる場合、投薬前後で肝機能の血液テスト(AST、ALT、任意であるがビリフラビンなどの肝酵素)および血圧波形を検査する必要がある。血液テスト値と血圧波形値の関連性が高ければ(例えば、ASTおよびALT値が増加すると、肝炎症または中毒に関連する血圧波形の一部の特性パラメータが、多少とも増加したり減少するはずである。)、データを、毎月(または隔月)の血液検査に代えて非侵襲血圧波形を用いる許可を得るために、保健当局に提供することも可能である。薬が市場に出ると、薬を摂取している患者は、本発明に係るモニタリングシステムを用いて、毎日家で全てのパラメータをモニタし比較することが必要なだけである。パラメータ値が正常値の範囲を超えて(製薬会社により決定され医師が临床上の値として同意した)あるレベルに到達すると、モニタリングシステムは患者が薬を摂取するのを止めるよう警告信号を発し、患者は、直ぐに肺機能の完全な検査を受ける必要がある。

【0022】

上述した本発明に係る装置システムに用いられる全ての装備、装置、デバイスは、必要な機能を得るための例に過ぎない。他の同様なデバイスが同様な機能を果たすことができれば、それらを本発明に係る装置システムに用いることができる。例えば、人間の体の血

10

20

30

40

50

圧波形の測定は、橈骨動脈以外の動脈から測定することでも実現できる。ベッドサイド記録アナライザは、患者の情報を病院や診療所に送る代わりに、予めインストールされたソフトウェアにより副作用に関する警告を発するようにしてもよい。図 2, 3, 4 に示した全ての波形に関するパラメータの定義はより明解な例であるが、モニタ用パラメータとして、血圧波形およびその変化を量的・質的に記述する他の明らかな数学的定義を用いることもできる。

【0023】

以下の実施例は、本発明の技術的内容をさらに実証するために本発明の適用性をさらに示したものである。しかしながら、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するためのものではない。当業者であれば先行技術の教えにしたがって種々改変・変更することができるが、これらは全て本発明の範囲に属する。

10

【0024】

実施例 1 : 薬により誘発される肺機能の変化のモニタリング - 犬を用いた実験

【0025】

体重 12, 15 kg の成人した 2 匹の犬を用いた。一方の犬 (コード A) は、体重 1 kg 当たり 500 mg の (水に溶かした) アセタミノフェン経口液剤を採取し、他方 (コード B) は、高濃度 (体重 1 kg 当たり 1,200 mg) のアセタミノフェンを皮下注射により採取した。ネンプタールを注射した後、呼吸器を取付け、犬の前脚の毛を剃り、手術によって血圧波形センサを挿入した。上腕位置での動脈血圧波形を、1 分当たりデータ数 100 の頻度でコンピュータにより継続して記録・分析した。術後で薬を経口摂取または注射する前において、各犬の血圧波形を 2 時間にわたって測定し、これらをベースラインとした。薬を経口摂取または注射した後、血圧波形を継続してモニタして、薬により誘発される肝中毒を分析し、血液サンプルを動脈に挿入したチューブから周期的に採取し、これにより肝中毒のレベルを決定した。実験の結果をテーブル 1 ~ 8 および図 5 ~ 8 に示す。

20

【0026】

テーブル 1 : 犬コード A の血液テストの結果

実験条件	ベースライン	投薬後 1 時間	投薬後 6 時間	投薬後 12 時間
ASG(SGOT) IU/leter	37	35	33	45
ALT(SGPT) IU/leter	28	25	23	24
総ビリフラビン MG/DL	0.2	0.3	0.2	0.2

30

【0027】

テーブル 2 : 犬コード A の血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果 (薬摂取前 - ベースライン)

波形パラメータ	時間パラメータ (秒)	圧力パラメータ (mmHg)	斜角パラメータ (mmHg/秒)	面積測定パラメータ (秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数 = 2	T1=ab=0.06	P1=Aa=148	D1=(Bb-Aa)/ab=750	A1=AabB=10	RT1=ab/ae=0.16
波の主要ピーク点 = B	T2=bc=0.10	P2=Bb=193	D2=(Bb-Cc)/bc=390	A2=BbcC=17	RT2=ac/ae=0.42
波の主要谷点 = A 又は E	T3=cd=0.05	P3=Cc=154	D3=(Dd-Cc)/cd=300	A3=CcdD=8	RT3=ad/ae=0.55
波の非主要ピーク点 = D	T4=de=0.17	P4=Dd=169	D4=(Dd-Ee)/de=120	A4=DdeE=27	RP1=Dd/Bb=0.98
波の非主要谷点 = C	T5=ae=0.38	P5=Ee=148	D5=D1+D2=1140	A5=A1+A2=27	RA1=A6/A5=1.30
			D6=D3+D4=420	A6=A3+A4=35	RA2=A5/A7=0.44
				A7=A5+A6=62	RA3=A6/A7=0.56

10

20

【 0 0 2 8 】

テーブル 3 : 犬コード A の血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果 (薬摂取後 1 2 時間)

波形パラメータ	時間パラメータ (秒)	圧力パラメータ (mmHg)	斜角パラメータ (mmHg/秒)	面積測定パラメータ (秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数 = 2	$T1=ab=0.05$	$P1=Aa=149$	$D1=(Bb-Aa)/ab=92$	$A1=AabB=9$	$RT1=ab/ae=0.12$
波の主要ピーク点 = B	$T2=bc=0.11$	$P2=Bb=195$	$D2=(Bb-Cc)/bc=350$	$A2=BbcC=19$	$RT2=ac/ae=0.40$
波の主要谷点 = A 又は E	$T3=cd=0.04$	$P3=Cc=156$	$D3=(Dd-Cc)/cd=420$	$A3=CcdD=7$	$RT3=ad/ae=0.49$
波の非主要ピーク点 = D	$T4=de=0.21$	$P4=Dd=173$	$D4=(Dd-Ee)/de=110$	$A4=DdeE=34$	$RP1=Dd/Bb=0.89$
波の非主要谷点 = C	$T5=ae=0.41$	$P5=Ee=149$	$D5=D1+D2=1270$	$A5=A1+A2=28$	$RA1=A6/A5=1.46$
			$D6=D3+D4=530$	$A6=A3+A4=41$	$RA2=A5/A7=0.41$
				$A7=A5+A6=69$	$RA3=A6/A7=0.59$

10

20

【 0 0 2 9 】

テーブル 4 : 薬摂取前後の犬コード A の血圧波形の全パラメータの変化量に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ変化量(秒)	圧力パラメータ変化量(mmHg)	斜角パラメータ変化量(mmHg/秒)	面積測定パラメータ変化量(秒*mmHg)	比率パラメータ変化量
波のピーク数=2	T1=ab=-16.7	P1=Aa=0.7	D1=(Bb-Aa)/ab=22.7	A1=AabB=-10.0	RT1=ab/ae=-25.0
波の主要ピーク点=B	T2=bc=10.0	P2=Bb=1.0	D2=(Bb-Cc)/bc=-10.2	A2=BbcC=11.8	RT2=ac/ae=-5.0
波の主要谷点=A又はE	T3=cd=-20.0	P3=Cc=1.3	D3=(Dd-Cc)/cd=40.0	A3=CcdD=-12.5	RT3=ad/ae=-11.0
波の非主要ピーク点=D	T4=de=23.5	P4=Dd=2.4	D4=(Dd-Ee)/de=-8.3	A4=DdeE=25.9	RP1=Dd/Bb=9.2
波の非主要谷点=C	T5=ae=7.9	P5=Ee=0.7	D5=D1+D2=11.4	A5=A1+A2=3.7	RA1=A6/A5=12.3
			D6=D3+D4=26.2	A6=A3+A4=17.1	RA2=A5/A7=-6.8
				A7=A5+A6=11.3	RA3=A6/A7=5.3

10

20

パラメータ変化量の定義は、(薬摂取後のパラメータ値 - 薬摂取前のパラメータ値) / 薬摂取前のパラメータ値 * 100%である。

【0030】

30

テーブル5：犬コードBの血液テストの結果

実験条件	ベースライン	投薬後1時間	投薬後6時間	投薬後12時間
ASG(SGOT) IU/leter	4.1	3.8	1.98	2.98
ALT(SGPT) IU/leter	3.2	3.3	3.7	4.7
総ビリフラビン MG/DL	0.2	0.2	0.2	0.2

40

【0031】

テーブル6：犬コードBの血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果(薬摂取前 - ベースライン)

波形パラメータ	時間パラメータ (秒)	圧力パラメータ (mmHg)	斜角パラメータ (mmHg/秒)	面積測定パラメータ (秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数 = 3	T1=ab=0.05	P1=Aa=107	D1=(Bb-Aa)/ab=860	A1=AabB=6.4	RT1=ab/ae=0.07
波の主要ピーク点 = B	T2=bc=0.04	P2=Bb=150	D2=(Bb-Cc)/bc=680	A2=BbcC=5.5	RT2=ac/ae=0.13
波の主要谷点 = A 又は G	T3=cd=0.04	P3=Cc=123	D3=(Dd-Cc)/cd=250	A3=CcdD=5.1	RT3=ad/ae=0.19
波の非主要ピーク点 = D & F 0. 27	T4=de=0.05	P4=Dd=133	D4=(Dd-Ee)/de=460	A4=DdeE=6.1	RT4=ae/ag=0.27
波の非主要谷点 = C & E	T5=ae=0.05	P5=Ee=110	D5=D1+D2=340	A5=EefF=5.9	RT5=af/ag=0.34
	T6=fg=0.45	P6=Ff=127	D6=D3+D4=40	A6=FfgG=52.7	RP1=Dd/Bb=0.89
	T7=ag=0.67	P7=Gg=107	D7=D1+D2=1540	A7=A1+A2=11.9	RP2=Ef/Bb=0.85
			D8=D3+D4=710	A8=A3+A4=11.2	RA1=A8/A7=0.94
			D9=D5+D6=380	A9=A5+A6=58.6	RA2=A9/A7=4.92
				A10=A7+A8=81.7	RA3=A7/A10=0.14
					RA4=A8/A10=0.14

10

20

30

【 0 0 3 2 】

テーブル 7 : 犬コード B の血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果 (薬摂取後 1 2 時間)

40

波形パラメータ	時間パラメータ (秒)	圧力パラメータ (mmHg)	斜角パラメータ (mmHg/秒)	面積測定パラメータ (秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数 = 2	T1=ab=0.04	P1=Aa=16	D1=(Bb-Aa)/ab=2250	A1=AabB=2.44	RT1=ab/ag=0.17
波の主要ピーク点 = B	T2=be=0.06	P2=Bb=106	D2=(Bb-Ee)/be=1383	A2=BbeE=2.58	RT2=ae/ag=0.42
波の主要谷点 = A 又は E	T3=ef=0.05	P3=Ee=23	D3=(Ff-Ee)/ef=420	A3=EefF=1.68	RT3=af/ag=0.63
波の非主要ピーク点 = F	T4=fg=0.09	P4=Ff=44	D4=(Ff-Gg)/fg=311	A4=FfgG=2.70	RP1=Ff/Bb=0.42
波の非主要谷点 = E	T5=ag=0.24	P5=Gg=16	D5=D1+D2=3633	A5=A1+A2=5.02	RA1=A6/A5=0.87
			D6=D3+D4=731	A6=A3+A4=4.38	RA2=A5/A7=0.53
				A7=A5+A6=9.40	RA3=A6/A7=0.47

10

20

【 0 0 3 3 】

テーブル 8 : 薬摂取前後の犬コード B の血圧波形の全パラメータの変化量に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ変化量 (%)	圧力パラメータ変化量 (%)	斜角パラメータ変化量 (%)	面積測定パラメータ変化量 (%)	比率パラメータ変化量 (%)
波のピーク数 = 2	T1=ab=-20	P1=Aa=-85	D1=(Bb-Aa)/ab=162	A1=AabB=-62	RT1=ab/ag=143
波の主要ピーク点 = B	T2=be=-54	P2=Bb=-25	D2=(Bb-Ee)/be=349	A2=BbeE=-85	RT2=ae/ag=55
波の主要谷点 = A 又は E	T3=ef=0	P3=Ee=-79	D3=(Ef-Ee)/ef=23	A3=EefF=-72	RT3=af/ag=85
波の非主要ピーク点 = D	T4=fg=-80	P4=Ff=-65	D4=(Ff-Gg)/fg=677	A4=FfgG=-95	RP1=Ff/Bb=-51
波の非主要谷点 = C	T5=ag=-64	P5=Gg=-85	D5=D1+D2=211	A5=A1+A2=-47	RA1=A6/A5=123
			D6=D3+D4=92	A6=A3+A4=-61	RA2=A5/A7=89
				A7=A5+A6=-84	RA3=A6/A7=-35

10

20

【 0 0 3 4 】

注記：

(1) パラメータ変化量の定義は、(薬摂取後のパラメータ値 - 薬摂取前のパラメータ値) / 薬摂取前のパラメータ値 * 100%である。

30

(2) パラメータ変化量(D2)は、薬摂取前のパラメータ値[(Bb - Ee)be = 308]と薬摂取後のパラメータ値[D2 (= 1383)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(3) パラメータ変化量(D6)は、薬摂取前のパラメータ値[D9 (= 380)]と薬摂取後のパラメータ値[D6 (= 731)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(4) パラメータ変化量(A2)は、薬摂取前のパラメータ値[A2 + A3 + A4 (= 16.7)]と薬摂取後のパラメータ値[A2 (= 2.58)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(5) パラメータ変化量(A3)は、薬摂取前のパラメータ値[A5 (= 5.9)]と薬摂取後のパラメータ値[A3 (= 1.68)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

40

(6) パラメータ変化量(A4)は、薬摂取前のパラメータ値[A6 (= 52.7)]と薬摂取後のパラメータ値[A4 (= 2.70)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(7) パラメータ変化量(A5)は、薬摂取前のパラメータ値[A1 + A2 + A3 + A4 (= 9.4)]と薬摂取後のパラメータ値[A5 (= 5.02)]との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(8) パラメータ変化量(A6)は、薬摂取前のパラメータ値[A8 (= 11.2)]と薬摂取後のパラメータ値[A6 (= 4.38)]との間の比較から、パラメータ変化量の

50

最初の定義に合うように計算する。

(9) パラメータ変化量 (A7) は、薬摂取前のパラメータ値 [A9 (= 58.6)] と薬摂取後のパラメータ値 [A7 (= 9.40)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(10) パラメータ変化量 (RT2) は、薬摂取前のパラメータ値 [RT4 (= 0.27)] と薬摂取後のパラメータ値 [RT2 (= 0.42)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(11) パラメータ変化量 (RT3) は、薬摂取前のパラメータ値 [RT5 (= 0.34)] と薬摂取後のパラメータ値 [RT3 (= 0.63)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(12) パラメータ変化量 (RP1) は、薬摂取前のパラメータ値 [RP2 (= 0.85)] と薬摂取後のパラメータ値 [RP1 (= 0.42)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(13) パラメータ変化量 (RA1) は、薬摂取前のパラメータ値 [(A7 + A8) / A9 (= 0.39)] と薬摂取後のパラメータ値 [RA1 (= 0.87)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(14) パラメータ変化量 (RA2) は、薬摂取前のパラメータ値 [(A7 + A8) / A10 (= 0.28)] と薬摂取後のパラメータ値 [RA2 (= 0.53)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(15) パラメータ変化量 (RA3) は、薬摂取前のパラメータ値 [RA5 (= 0.72)] と薬摂取後のパラメータ値 [RA3 (= 0.47)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

【0035】

本実験で用いた薬剤アセタミノフェンを過度に消費すると肝中毒の副作用を引き起こすことは知られている。犬コードAに対し500mg/kgの薬を口から与えていた。胃腸器官による消化・吸収により、血液中の薬の有効量が低下する。テーブル1の血液テスト結果を示すように、薬の肝臓に対する毒性は非常に低く、肝中毒に最も関連のある、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼAST (SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼALT (SGOT)、およびビリフラビンの値は、ベースラインから外れることはなく、AST (SGOT)の値が薬を採取してから12時間後に僅かに4.5 IU/literに増加したのみであった(値が増加したのは、肝炎症や他の細胞壊死が原因である可能性がある)。薬を摂取する前の犬の状態を表す図5に示す血压波形と薬を摂取してから12時間後の犬の状態を表す図6に示す血压波形との間に大きな差はない。図5, 6の波のピーク数は2個で、波形はほとんど同じである。同様に、犬コードAの薬摂取前の血压波形パラメータ(テーブル2)と薬摂取後のコードAの血压波形パラメータ(テーブル3)とを比較すると、それらの間の差は大きくない(テーブル4参照)。斜角パラメータの変化量だけが40%に達していたが、他のパラメータの変化量は全て上記値を下回っている。

【0036】

他方、犬コードBには、皮下注射により1,200mg/kgの量の同一の薬が与えられた。薬は効果的に吸収され、血液中の有効量が高いので、血液テスト結果はあるレベルの肝毒性を示している。薬を摂取してから12時間後、AST (SGOT)の値は、ベースラインである41 (IU/liter) から298 (IU/liter) に上昇し、ALTの値もまた47に上昇している。ビリフラビンの値は大きくは上昇していないが、これは、急性中毒の実験であるからである。薬を摂取する前の波形(図7)と薬を摂取してから12時間後の波形(図8)との間には大きな違いが見られる。波のピーク数(臨床実験に基づいて肝中毒を決定するのに重要なパラメータ)は3から2に落ちている。薬を摂取する前の血压波形パラメータ(テーブル6)と薬を摂取した後の血压波形パラメータ(テーブル7)を比較すると、それらの間の変化量(テーブル8)は犬コードAの変化量より大きく増えている。テーブル8に示される血压波形パラメータのうち、6つのパラメー

10

20

30

40

50

タの変化量が100%を超えている。この結果は血液テストの結果と一致しており、本実施例の実験は、薬摂取前後の血圧波形を比較して分析することで、薬により誘発される肝中毒をモニタでき、したがって、薬を採取している患者に対し警告を発することができることを意味している。

【0037】

実験2：薬により誘発される肺中毒のモニタリング - 人間の体への臨床試験

【0038】

中年の二人の患者が、外来患者として診察を受けた後あるいは入院した後、未知の薬により誘発された急性肝炎と診断された。患者コードAの肝炎レベルは小さく、ALT(SGOT)の値は、患者が入院した際に120(IU/liter)で、その後、42(IU/liter)まで低下し、治療、休息、回復を経て正常な値に近づいた。生理学的信号および血液テスト結果をテーブル9に示す。

10

【0039】

テーブル9：患者コードAの生理学的信号および血液テスト結果

実験条件	病状期間	回復後
脈(脈拍/分)	76	65
収縮期血圧(mmHg)	110	105
拡張期血圧(mmHg)	70	70
体温(℃、耳)	36.5	36.0
ALT(SGPT):IU/liter	120	42
ビリフラビンMG/DL	0.5	0.4

20

【0040】

もう一人のコードBの患者は肝炎レベルが重度で、ALT(SGOT)の値は、患者が入院した際に603(IU/liter)で、その後、36(IU/liter)まで低下し、治療、休息を経て正常な値に近づいた。生理学的信号および血液テスト結果をテーブル10に示す。

【0041】

テーブル10：患者コードBの生理学的信号および血液テスト結果

実験条件	病状期間	回復後
脈(脈拍/分)	75	64
収縮期血圧(mmHg)	120	120
拡張期血圧(mmHg)	80	80
体温(℃、耳)	36.0	36.5
ALT(SGPT):IU/liter	603	36
ビリフラビンmg/dl	2.5	0.3

30

【0042】

これら2人の患者に対し入院期間中に非侵襲血圧波形測定を行った。測定システムは、手の橈骨動脈に付ける圧力センサ(米国Entran社 モデルEPN)と、圧力センサに空気を供給するためのリスト型生理学的モニタ(これは、空気ポンプ、気圧計、受信・処理デバイス、回路、中央処理ユニット、メモリ、無線通信デバイスを構成要素とし、実験室で作製した。)と、パーソナルコンピュータ(無線受信モジュールと、血圧波形を受信、記憶、分析するためのソフトウェアとを含む。)と、液晶ディスプレイ(LCD)モニタとを備えている。

40

【0043】

病状期間での患者コードAの血圧波形およびパラメータをそれぞれ図9、テーブル11に示す(入院した日に測定)。健常高齢者(図3)と比較して、患者コードAの血圧波形はかなり異なっている。病院で休息した後、患者の血圧波形(図11)は、正常な血圧波形に近づいている。病状期間での血圧波形パラメータ(テーブル11)と回復後のパラメ

50

ータ(テーブル12)を比較すると、それらの間にはあるレベルの変化が見られる。しかしながら、血液から測定されるALTの値(最大120IU/liter)によれば、肝炎のレベルはまだ低い(程度が軽い)。通常、ALTの値が正常値に比べて3~4倍(90~130IU/liter)に増加すると、臨床医は患者に薬を採取するのを止めるように求め、肝炎が次第に収まるか悪化するかを厳密に観察すると考えられる。

【0044】

テーブル13に挙げたパラメータのうち、最大変化量は110%(斜角パラメータD4)であるが、圧力パラメータの変化量(1~8%)および比率パラメータの変化量(2~24%)はまだ小さい。患者の臨床データおよび他の同様な症例によれば、上記レベルの血圧波形変化量が肝中毒の明白な存在を表すものであり、患者があらゆる種類の薬の摂取を止めることを考えさせるべく医師および患者に警告を送るべきであることを示唆している。

10

【0045】

テーブル11:病状期間における患者コードAの血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ(秒)	圧力パラメータ(mmHg)	斜角パラメータ(mmHg/秒)	面積測定パラメータ(秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数=2	T1=ab=0.17	P1=Aa=69	D1=(Bb-Aa)/ab=235	A1=AabB=15	RT1=ab/ae=0.22
波の主要ピーク点=B	T2=bc=0.19	P2=Bb=109	D2=(Bb-Cc)/bc=100	A2=BbcC=19	RT2=ac/ae=0.46
波の主要谷点=A又はE	T3=cd=0.07	P3=Cc=90	D3=(Dd-Cc)/cd=14	A3=CcdD=6	RT3=ad/ae=0.54
波の非主要ピーク点=D	T4=de=0.36	P4=Dd=91	D4=(Dd-Ee)/de=61	A4=DdeE=29	RP1=Dd/Bb=0.83
波の非主要谷点=C	T5=ae=0.79	P5=Ee=69	D5=D1+D2=335	A5=A1+A2=34	RA1=A6/A5=1.03
			D6=D3+D4=75	A6=A3+A4=35	RA2=A5/A7=0.49
				A7=A5+A6=69	RA3=A6/A7=0.51

20

30

40

【0046】

テーブル12:回復後の患者コードAの血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ (秒)	圧力パラメータ (mmHg)	斜角パラメータ (mmHg/秒)	面積測定パラメータ (秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数 = 2	T1=ab=0.17	P1=Aa=70	D1=(Bb-Aa)/ab=200	A1=AabB=15	RT1=ab/ae=0.18
波の主要ピーク点 = B	T2=bc=0.19	P2=Bb=104	D2=(Bb-Cc)/bc=111	A2=BbcC=18	RT2=ac/ae=0.39
波の主要谷点 = A 又は E	T3=cd=0.09	P3=Cc=83	D3=(Dd-Cc)/cd=11	A3=CcdD=8	RT3=ad/ae=0.49
波の非主要ピーク点 = D	T4=de=0.48	P4=Dd=84	D4=(Dd-Ee)/de=29	A4=DdeE=37	RP1=Dd/Bb=0.81
波の非主要谷点 = C	T5=ae=0.92	P5=Ee=70	D5=D1+D2=311	A5=A1+A2=33	RA1=A6/A5=1.36
			D6=D3+D4=40	A6=A3+A4=45	RA2=A5/A7=0.42
				A7=A5+A6=78	RA3=A6/A7=0.58

10

20

【 0 0 4 7 】

テーブル 1 3 : 肝炎が存在する前後の患者コード A の血圧波形の全パラメータの変化量に関する分析結果

時間パラメータ変化量 (%)	圧力パラメータ変化量 (%)	斜角パラメータ変化量 (%)	面積測定パラメータ変化量 (%)	比率パラメータ変化量 (%)	時間パラメータ変化量 (%)
波のピーク数 = 2	$T1=ab=0$	$P1=Aa=1$	$D1=(Bb-Aa)/ab=18$	$A1=AabB=0$	$RT1=ab/ae=22$
波の主要ピーク点 = B	$T2=bc=0$	$P2=Bb=5$	$D2=(Bb-Cc)/bc=-10$	$A2=BbcC=6$	$RT2=ac/ae=18$
波の主要谷点 = A 又は E	$T3=cd=-22$	$P3=Cc=8$	$D3=(Dd-Cc)/cd=27$	$A3=CcdD=-25$	$RT3=ad/ae=10$
波の非主要ピーク点 = D	$T4=de=-25$	$P4=Dd=8$	$D4=(Dd-Ee)/de=10$	$A4=DdeE=-22$	$RP1=Dd/Bb=2$
波の非主要谷点 = C	$T5=ae=-14$	$P5=Ee=-1$	$D5=D1+D2=8$	$A5=A1+A2=3$	$RA1=A6/A5=-24$
			$D6=D3+D4=88$	$A6=A3+A4=-22$	$RA2=A5/A7=17$
				$A7=A5+A6=-12$	$RA3=A6/A7=-12$

10

20

【 0 0 4 8 】

パラメータ変化量の定義は、(病状期間のパラメータ値 - 回復後のパラメータ値) / 回復後のパラメータ値 * 100% である。病状期間 (図 1 1 およびテーブル 1 4) と回復後 (図 1 2 およびテーブル 1 5) の患者コード B の血圧波形を比較・分析した結果 (テーブル 1 6) が示すところによれば、患者コード B は、患者コード A と比較して重度のレベルの肺中毒を患っており、波のピーク数 (肝臓の副作用の重要なパラメータ) は、正常期間 (すなわち回復後) の 2 個から病状期間の 1 個に減っていた。加えて、テーブル 1 6 に挙げたパラメータ変化量のうち、3 つの変化量が 100% に等しいかそれ以上であった。結果は、血液テストから得られたものと合っている。患者の臨床データおよび他の類似の症例の臨床データは、上記レベルの血圧波形変化量が重度の肝臓副作用の存在を表すものであり、患者があらゆる種類の薬の摂取を止めて治療を受けるべきであることを示唆している。

30

40

【 0 0 4 9 】

テーブル 1 4 : 病状期間における患者コード B の血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ(秒)	圧力パラメータ(mmHg)	斜角パラメータ(mmHg/秒)	面積測定パラメータ(秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数=2	T1=ab=0.2 2	P1=Aa=80	D1=(Bb-Aa)/ab=1 82	A1=AabB=22	RT1=ab/ad=0.28
波の主要ピーク点=B	T2=bc=0.1 3	P2=Bb=120	D2=(Bb-Cc)/bc=1 15	A2=BbcC=15	RT2=ac/ad=0.44
波の主要谷点=A又はD	T3=cd=0.4 5	P3=Cc=105	D3=D1+D2=297	A3=CcdD=42	RA1=A3/A4=1.14
波の非主要谷点=C	T4=de=0.8	P4=Dd=80		A4=A1+A2=37	RA2=A4/A5=0.47
				A5=A3+A4=79	RA3=A3/A5=0.53

10

20

【0050】

テーブル15：回復中の患者コードBの血圧波形の全パラメータ値に関する分析結果

波形パラメータ	時間パラメータ(秒)	圧力パラメータ(mmHg)	斜角パラメータ(mmHg/秒)	面積測定パラメータ(秒*mmHg)	比率パラメータ
波のピーク数=2	T1=ab=0.1 1	P1=Aa=80	D1=(Bb-Aa)/ab=3 64	A1=AabB=11	RT1=ab/ae=0.12
波の主要ピーク点=B	T2=bc=0.2 3	P2=Bb=120	D2=(Bb-Cc)/bc=9 1	A2=BbcC=25	RT2=ac/ae=0.36
波の主要谷点=A又はE	T3=cd=0.0 7	P3=Cc=99	D3=(Dd-Cc)/cd=0	A3=CcdD=7	RT3=ad/ae=0.44
波の非主要ピーク点=D	T4=de=0.5 3	P4=Dd=99	D4=(Dd-Ee)/de=3 6	A4=DdeE=47	RP1=Dd/Bb=0.83
波の非主要谷点=C	T5=ae=0.9 4	P5=Ee=80	D5=D1+D2=455	A5=A1+A2=36	RA1=A6/A5=1.5
			D6=D3+D4=36	A6=A3+A4=54	RA2=A5/A7=0.4
				A7=A5+A6=90	RA3=A6/A7=0.6

30

40

【0051】

テーブル16：肝炎が存在する前後の患者コードBの血圧波形の全パラメータの変化量

50

に関する分析結果

時間パラメータ変化量 (%)	圧力パラメータ変化量 (%)	斜角パラメータ変化量 (%)	面積測定パラメータ変化量 (%)	比率パラメータ変化量 (%)	時間パラメータ変化量 (%)
波のピーク数 = 2	$T1=ab=100$	$P1=Aa=0$	$D1=(Bb-Aa)/ab=-50$	$A1=AabB=100$	$RT1=ab/ad=133$
波の主要ピーク点 = B	$T2=bc=-43$	$P2=Bb=0$	$D2=(Bb-Cc)/bc=26$	$A2=BbcC=-40$	$RT2=ac/ad=22$
波の主要谷点 = A	$T3=cd=-25$	$P3=Cc=6$	$D3=D1+D2=-40$	$A3=CcdD=17$	$RA1=A3/A4=-24$
波の非主要谷点 = C	$T4=ad=-15$	$P4=Dd=0$		$A4=A1+A2=3$	$RA2=A4/A5=18$
				$A5=A3+A4=-12$	$RA3=A3/A5=-12$

10

20

【0052】

注記：

(1) パラメータ変化量の定義は、(病状期間のパラメータ値 - 回復状態でのパラメータ値) / 回復状態でのパラメータ値 * 100%である。

(2) パラメータ変化量 (T3) は、回復状態でのパラメータ値 [T3 + T4 (= 0.60)] と病状期間のパラメータ値 [T3 (= 0.45)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(3) パラメータ変化量 (T4) は、回復状態でのパラメータ値 [T5 (= 0.94)] と病状期間のパラメータ値 [T3 (= 0.80)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(4) パラメータ変化量 (D3) は、回復状態でのパラメータ値 [D5 (= 455)] と病状期間のパラメータ値 [D3 (= 297)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(5) パラメータ変化量 (A3) は、回復状態でのパラメータ値 [A5 (= 36)] と病状期間のパラメータ値 [A3 (= 42)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(6) パラメータ変化量 (A4) は、回復状態でのパラメータ値 [A5 (= 36)] と病状期間のパラメータ値 [A4 (= 37)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

(7) パラメータ変化量 (A5) は、回復状態でのパラメータ値 [A7 (= 90)] と病状期間のパラメータ値 [A5 (= 79)] との間の比較から、パラメータ変化量の最初の定義に合うように計算する。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】本発明の好適な実施形態を示す。

【図2】健常者の手の橈骨動脈の血圧波形の例を示す。

【図3】健常高齢者の手の橈骨動脈の血圧波形の例を示す。

【図4】急性肝炎患者の手の橈骨動脈の血圧波形の例を示す。

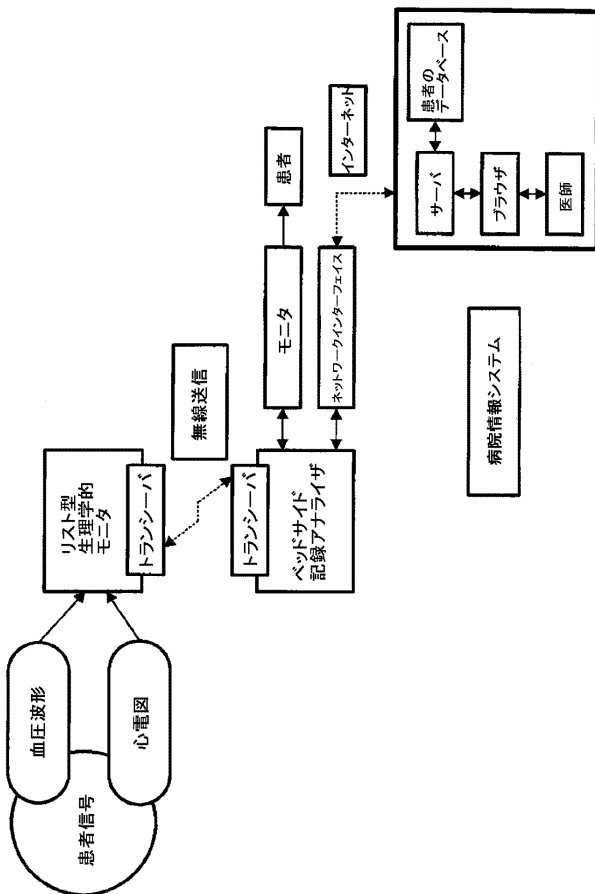
30

40

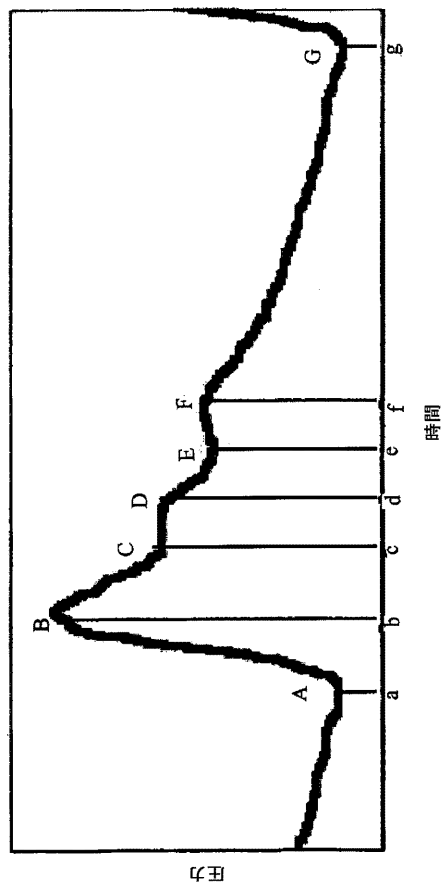
50

- 【図5】(ベースライン用の薬を摂取する前の)犬コードAの前足動脈の血圧波形を示す。
- 【図6】(アセタミノフェン薬を摂取してから12時間後の)犬コードAの前足動脈の血圧波形を示す。
- 【図7】(ベースライン用の薬を摂取する前の)犬コードBの前足動脈の血圧波形を示す。
- 【図8】(アセタミノフェン薬を摂取してから12時間後の)犬コードBの前足動脈の血圧波形を示す。
- 【図9】急性肝炎の疾病状態にある患者コードAの血圧波形を示す。
- 【図10】急性肝炎から回復した後の患者コードAの血圧波形を示す。
- 【図11】急性肝炎の疾病状態にある患者コードBの血圧波形を示す。
- 【図12】急性肝炎から回復した後の患者コードBの血圧波形を示す。

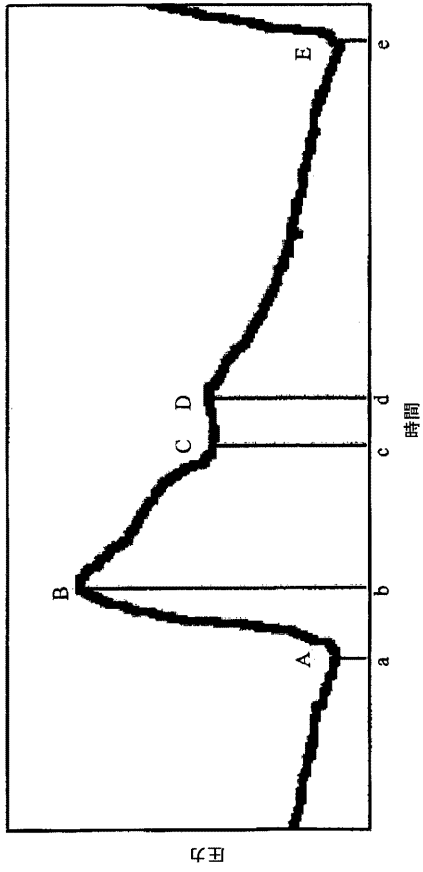
【図1】



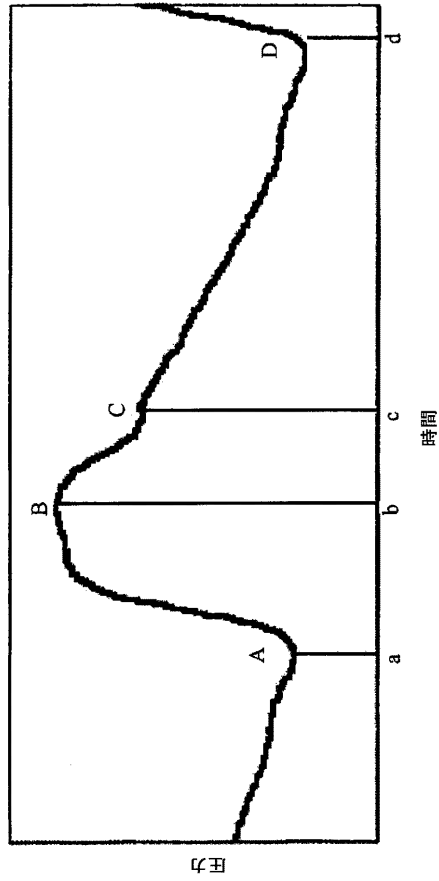
【図2】



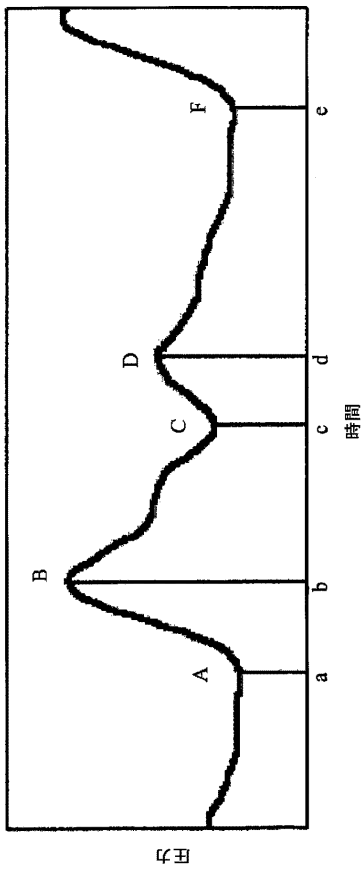
【 図 3 】



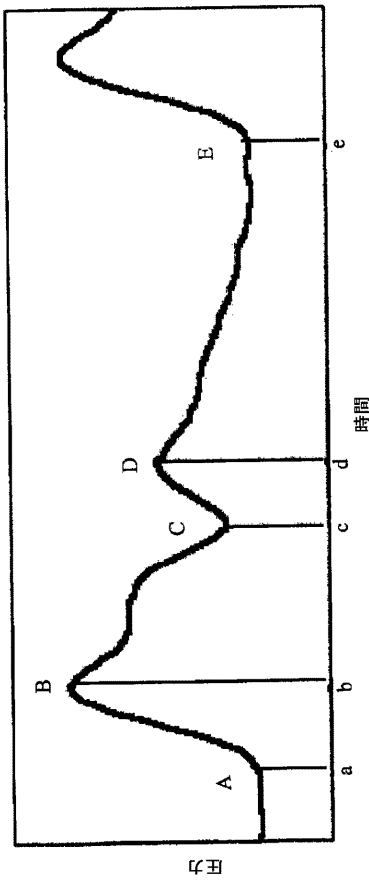
【 図 4 】



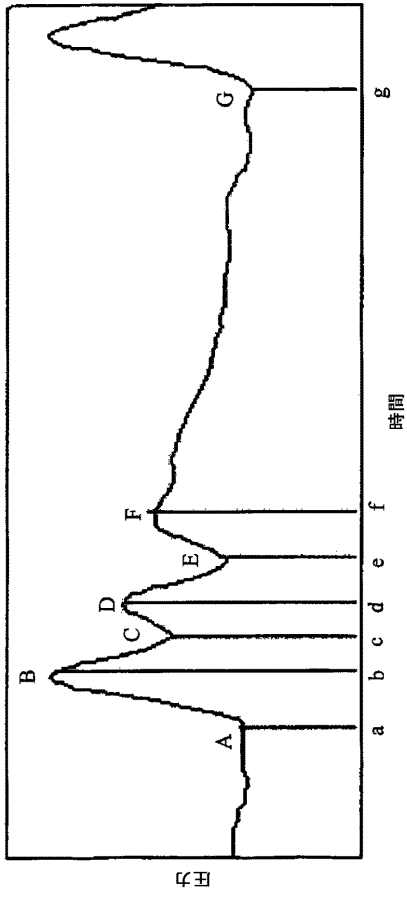
【 図 5 】



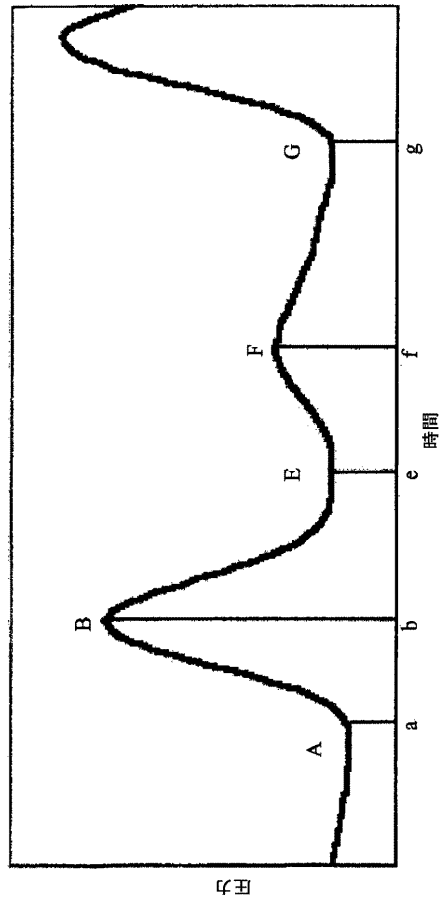
【 図 6 】



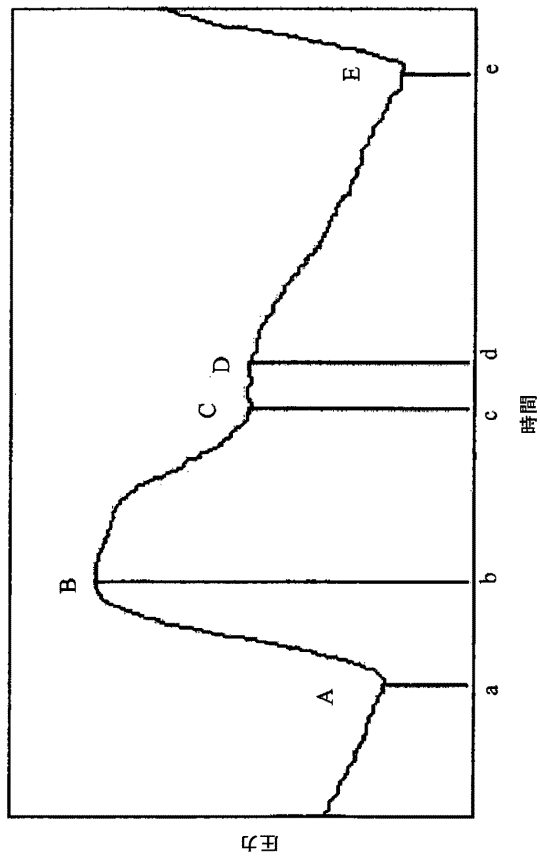
【 図 7 】



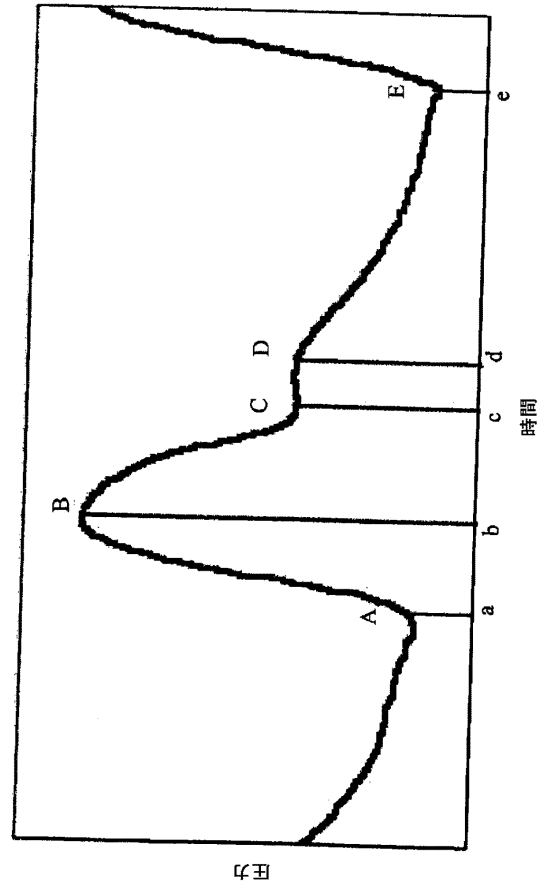
【 図 8 】



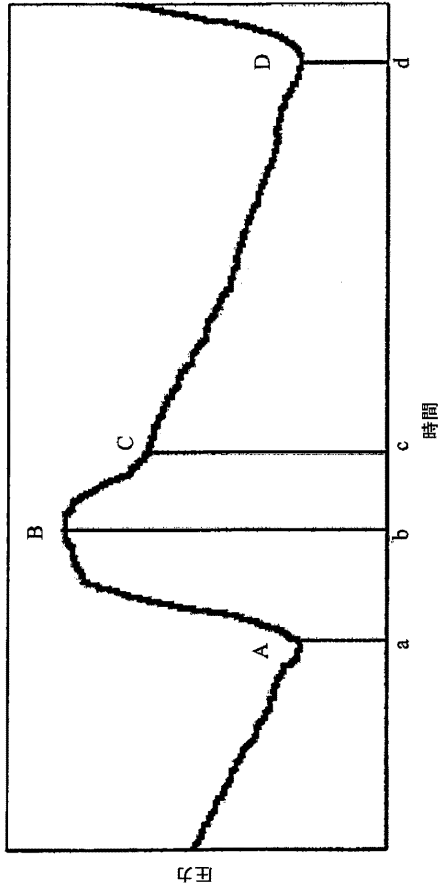
【 図 9 】



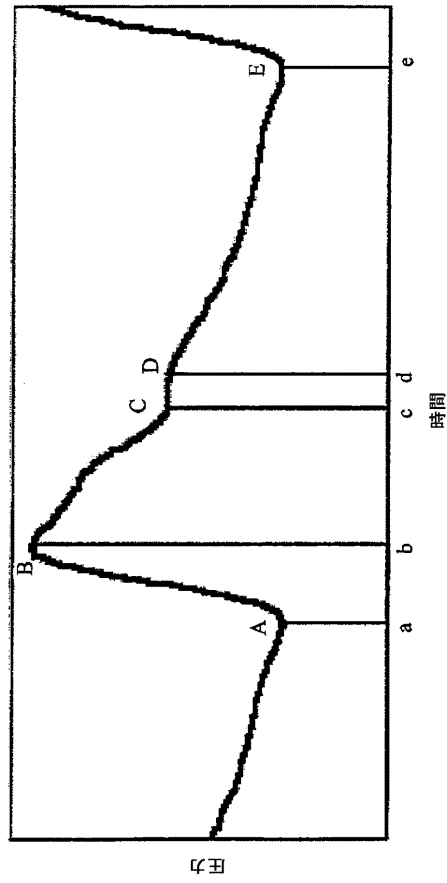
【 図 10 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 スン・デチュアン

台湾タイペイ、リン - セン・ノース・ロード、レイン 67、72番

Fターム(参考) 4C017 AA09 AB01 AB02 AB03 AB06 AC01 AC04 AC05 BC11 BD06

CC01 CC08 FF30

4C341 LL30

【要約の続き】

【 外国語明細書 】

NON-INVASIVE APPARATUS SYSTEM FOR MONITORING DRUG HEPATOTOXICITY AND USES THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to a non-invasive apparatus system for monitoring drug hepatotoxicity, and its uses in monitoring drug-induced hepatotoxicity and abnormal liver function.

BACKGROUNDS OF THE INVENTION

The world population has a tendency towards aging. In view of the increasing population suffering from chronic diseases caused by aging, pharmaceutical companies around the world have been developing new drugs for treating chronic diseases to improve the quality of life for those suffering from chronic diseases. However, many drugs which are being, or soon to be, marketed are usually accompanied by an acute liver side effect emerging in some patients (patients with minor symptoms would stop taking the drugs, and those with severe symptoms would undergo a liver transplant, and at a critical stage might die) and were banned. Since these spontaneous liver side effects are related to the special constitution of patients or the inter-reaction between drugs, and the occurrence rate is extremely low (generally lower than 0.1%), it is unpredictable to doctors and patients, and even to pharmaceutical companies during the clinical trial period of the drug. Recalling a drug which is therapeutically beneficial to the majority of patients but posing severe safety concern to very few patients, is one of the dilemma the medical industry facing today.

The medical industry is at a loss on the acute liver side effect. The pharmaceutical companies normally apply animal studies and human trials to test the hepatotoxicity of a new drug during its developing period, and only the ones with low hepatotoxicity will be further investigated and allowed to be marketed. However there are still limitations on these hepatotoxicity-evaluating tests. First,

hepatotoxicity are sometimes tested for interactions between the drug candidate and other approved drugs prior to marketing. However, a newly marketed drug might be taken by the patients with other drugs which are not included in the primary clinical trial drugs and may cause unpredictable side effects as a result. Furthermore, the number of the patients of the clinical trials is generally limited, such as in the range of dozens, hundreds, or thousands, since the acute severe liver cases occur at a rate of 0.1% or less, statistically there will be no acute liver poisoning case observed in the human trial with less than one thousand people, and only 10 acute cases in a clinical trial of 10,000 people. Even if these special cases (or other adverse effects with occurrence rate of less than 1%) were observed in the trial, they are generally excluded from the normal analysis and marked with "unknown causes" on the clinical reports, and will not stop the drug of being marketed. The largest pharmaceutical company in the world, Pfizer Inc., has recalled a new diabetic drug Rezulin recently. Prior to recall, the annual revenue of Rezulin was about 1 billion US dollars and was being taken by nearly 1 million diabetic patients worldwide. Food and Drug Administration recalled Rezulin after receiving several liver toxicity cases (a few dozens of patients were dead or needed liver transplants). In addition to the loss of the drug development cost and new drug revenue, a recall-induced litigation and legal liabilities could amount to hundreds of millions of dollars.

United States Patent number 5,730,138 disclosed a method which utilized a set of equipments to measure the blood pressure fluctuation of a patient's artery, then calculate frequencies of harmonic waves corresponding to the heart beat base frequency by Fourier Transform method. This United States patent also claims that the first harmonic wave obtained in the frequency analysis can indicate the blood circulating status and the function of the liver, and other harmonic waves (second, third harmonics, etc.) represent other organs of the body. However, the purpose of that case is mainly on the diagnosis of patients' blood circulating system, and that when determining whether the patient's liver function is normal, it needs to compare the characteristics of patients' liver harmonic wave with normal people to determine if the liver function is normal.

The prior art described above has not disclosed or suggested the prevention of acute liver side effects induced by drugs. For reducing the occurrence rate of acute liver side effects, the pharmaceutical companies often

ask patients to have a blood test every month or every two months to examine the liver function, which includes measuring the concentrations of the liver enzymes (e.g., AST [also named SGOT], ALT [also named SGPT] and bilirubin) in the blood. When one of the three values is higher than the normal value and reaches a certain level (usually two to three fold higher than the normal value), the physician will instruct the patient to stop taking the drug. Since acute liver toxicity can occur within days or weeks, the monthly or bi-monthly test can only reduce the occurrence rate but cannot effectively prevent it from happening. Furthermore, the liver function test from blood samples not only is costly, but also causes pain (when drawing blood samples) and inconvenience (back and forth to the clinics) to the patients.

The inventor has found that a non-invasive pressure sensor and the equipment system containing the same can be used to detect the blood pressure pulse baseline of the patients before taking the drug, and the changes of the blood pressure pulse wave during the drug administration. The characteristics of the pulse changes can be detected in the clinical trial of the drug. The inventor has further found that regularly monitoring the changing value of the blood pressure wave characteristics during the drug taking period can detect some symptoms such as the liver poisoning or inflammation happening in the early period. Since the administrated drug will be degraded or transformed by the liver before being excreted, if the drug causes toxicity or damage to the liver cells and causes inflammation, the amount of blood flowing to the liver artery will be increased over the normal range to cope with the new oxygen demand and support the regeneration of the liver cells. Furthermore, swollen liver cells and their peripheral organs caused by the poisoning and inflammation will increase the resistance of the internal liver blood flow and hinder the blood flowing from the gastrointestinal vein through the portal vein into the liver, and result in portal hypertension and splanchnic venous bed pressure increase. Under these circumstances, to reduce the increased blood pressures, autonomic nervous system and regional tissue cells may release the vasodilating factors to expand blood vessels. Since the veins and arteries of the human body are centered in the heart and are into-connected to form a network, arterial pressure waveforms will be correspondingly changed by all the alterations on blood dynamic described above. Therefore, the measurement of arterial pressure waveforms

and the monitoring of their altered amount can be the theoretical and technological basis for preventing acute liver side effects caused by drugs. The exact characteristics and the amount altered of the blood pressure waveforms (whether in the normal range caused by typical drug effects or abnormal caused by liver side effects) can be measured by analyzing the experimental results of human clinical trials. Accordingly, the abnormal liver functional symptom can be monitored, and an alarm and advice can be provided to the patient for stop taking the drug. The present invention is based on comparing the blood pressure waveform changes before and after the patients take the drug of the same persons, but not comparing a patient with other normal persons. In addition, the system apparatus of the present invention is easy to use at home, and the acquired data can be transmitted to the doctors via a variety of communication methods (e.g., telephone, internet, radio). The system apparatus of the present invention can reduce the medical costs and the pain and inconvenience of the patients.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides an apparatus device and method for monitoring the liver function during the period of patients taking drug to prevent an acute liver poisoning side effect. The apparatus can be used by patients at home and provide alarm in the early stage of the liver side effect, and therefore, it has the effect and purpose of preventing severe liver poisoning cases from occurring.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 illustrates a preferred embodiment of the invention;

FIG. 2 illustrates an example of the blood pressure waveform of the hand radial artery of a normal person;

FIG. 3 illustrates an example of the blood pressure waveform of the hand radial artery of a senior/aged normal person;

FIG. 4 illustrates an example of the blood pressure waveform of the hand radial artery of an acute hepatitis patient;

FIG. 5 illustrates the blood pressure waveform of the front leg artery of the dog coded A (before taking the drug base line);

FIG. 6 illustrates the blood pressure waveform of the front leg artery of the dog coded A (12 hours after taking the drug acetaminophen);

FIG. 7 illustrates the blood pressure waveform of the front leg artery of the dog coded B (before taking the drug- base line);

FIG. 8 illustrates the blood pressure waveform of the front leg artery of the dog coded B (12 hours after taking the drug acetaminophen);

FIG. 9 illustrates the blood pressure waveform of the patient coded A during disease state of acute hepatitis;

FIG. 10 illustrates the blood pressure waveform of the patient coded A after recovery from acute hepatitis;

FIG. 11 illustrates the blood pressure waveform of the patient coded B during disease state of acute hepatitis;

FIG. 12 illustrates the blood pressure waveform of the patient coded B after recovery from acute hepatitis;

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to an apparatus system for measuring hepatotoxicity or abnormal liver function by using non-invasive techniques, which comprises (a) a sensor for measuring artery blood pressure waveforms to generate electric waveforms representing the artery blood pressure waveforms; and (b) an analyzer for receiving the electric waveforms from (a), wherein waveform shape parameters (including the number of peaks, major peak point, major valley point, minor peak point(s), and minor valley point), time parameters, pressure parameters, oblique angle parameters, area parameters, and/or ratio

parameters in the electric waveforms can be calculated by a mathematical method.

According to the apparatus system of this present invention, the parameters of blood pressure waveforms of the hand radial artery of normal persons illustrated in FIG. 2 can be determined and calculated by known mathematical formulas, specific computer programs, or the human brain. The parameters include wave shape parameters (including the number of peaks, major peak point, major valley point, minor peak point, and minor valley point), time parameters (T1 to T6), pressure parameters (P1 to P6), oblique angle parameters (D1 to D9), area parameters (A1 to A10), and/or ratio parameters (RT1 to RT5, RP1 to RP2, RA1 to RA5). The hand radial artery blood pressure waveform is a periodic wave; the general characteristic of the wave shape can be explained by well-known physiology and blood dynamics. The starting point (the A point in FIG. 2) of the blood pressure waveform is a small wave front caused by atria starting to contract, which is normally observed in young persons and those with highly elastic arteries and heart valves. After the contraction of the atria, the ventricles start to contract, and the blood is quickly ejected through the aorta. The blood pressure waveform ascends sharply (from point A to point B). Point B represents the major wave peak and is also the maximum value of the blood pressure waveform, which is generally called the systolic pressure. Since the aorta is an elastic tissue, it will quickly expand when the high pressure blood passes through, but when the ejection of blood comes to an end (point C), the elasticity will cause a slight contraction of the vessel and form a second wave peak on the wave form. When the ventricle has finished the ejection, the aorta valve between the ventricle and the aorta is suddenly shut off and the blood flow is stopped (point E, also called dicrotic notch). However, the blood that is originally back flowing to the ventricle through aorta will be cut off as well. This blood flow will hit against the aorta valves and then flow back to aorta, and cause the blood pressure to rise once again and form the third wave (point F). Thereafter, the heart remains in a relaxed status and the blood will gradually flow from the aorta to the arteries and the branches thereof, the blood pressure will keep descending till the lowest point (G), which is also called diastolic pressure. Point G in FIG. 2 is the starting point of the next heart beat or blood pressure wave, which is equal to point A in the previous wave, and the blood pressure

wave will repeat continually.

FIG. 3 illustrates the blood pressure wave shape blood pressure waveform of the hand radial artery of a typical senior person. The major difference between FIGs. 3 and 2 is that the second wave peak (points C, D and E in FIG. 2 and points B and C in FIG. 3) is not obvious and only displays a slight shoulder wave shape. It is generally inferred as being caused by the reduced artery elasticity of senior/aged persons, and therefore, the number of waveform peaks was reduced from 3 to 2. Otherwise, all parameters still can be clearly determined and calculated (see FIG. 3). There are many kinds of abnormal blood pressure waveforms. FIG. 4 illustrates the blood pressure waveform of the hand radius artery of an acute hepatitis patient, the wave peak number of which has been reduced to 1; with the exception of one broad major wave peak, the generated wave after the aorta valves are shut off only forms a shoulder wave, but not a wave peak (around point C). However, all parameters of the wave form can still be clearly determined and calculated.

According to the present invention, the hepatotoxicity or abnormal liver function generally represents that the examining indexes of liver function, such as the values of serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT, also known as AST), serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT, also known as ALT), alkaline phosphatase (ALK-P), γ -Glutamyl Transpeptidase (γ -GT), are higher or lower than the standard value recognized by international medical community or persons skilled in the art. For example, the standard value of SGPT is from 0 to 40, and therefore when the SGPT value is higher than the range, it indicates that the patient might have acute or chronic hepatitis, alcoholic liver injury, or cirrhosis of the liver.

According to the present invention, the sensors for measuring artery blood pressure waveforms can be, but are not limited to, a pressure sensing device. The pressure sensing device can be any conventional sensor for use in measure blood pressure waveform, such as a pressure sensor or a strain gauge. The structure of a pressure sensor can be, but is not limited to, a piezo-resistive or piezo-electrical pressure sensor. The sensing device can be placed on the skin surface near artery, such as the positions of head, neck, finger, wrist, forearm, buttocks, shoulder, thigh, leg, and foot. It is preferable that the pressure sensing

device is an apparatus worn on wrist to measure the blood pressure waveform or blood pressure waveform of radial artery.

According to the present invention, the analyzer can be, but is not limited to, a small computer or an oscilloscope containing software and hardware elements, which can receive, storage, analyze, and show the blood pressure waveforms obtained from the sensors. The analyzers can use any conventional methods (e.g., De Boer et al. (1987), Yang et al. (1995) and ROC (Taiwan) Patent Publication No. 363, 404) to convert the blood pressure waveform obtained from sensors by known mathematical formulas and specific computer programs into parameters, such as the wave shape parameters, the time parameters, the pressure parameters, the oblique angle parameters, the superficial measure parameters, the ratio parameters and other wave characteristic parameters shown in FIGs. 2, 3 and 4, which can be mathematically defined and qualitatively and quantitatively described. Preferably, the device of software may record and compare the frequency changes of the parameters of blood pressure waveform of the patient in the period before and after taking the drug.

According to the present invention, the analyzer further comprises a display device to show the data and results recorded in the analyzer. The device can be, but is not limited to, a liquid crystal display device (LCD), an oscilloscope, a digital light-emitting diode(LED), a cathode-ray tube(CRT) or a printer.

According to the present invention, the analyzer further comprises an apparatus which can transfer the measured and analyzed data to a terminal at hospital's or doctor's end. In addition, the apparatus further comprises a signal delivering means for receiving signals transferred from the hospital or doctor. The signal delivering means can transfer signals in a wired or wireless way. The signals can be transferred by, for example, telephone, network satellite and wireless communication.

According to the present invention, if desired, the analyzer may comprise a warning device which can emit warnings signals. The warning signal can be a sound or light signal. The warning device can emit the warning signal based on the results obtained from the analyzer or the signal transferred from the hospital or by the doctor. The warning device can, but is not limited to, generate sound,

show words or graphs by the display device, or show twinkling lights.

According to a preferred embodiment of the present invention, the non-invasive apparatus system for monitoring drug induced hepatotoxicity and abnormal liver function comprises:

an arm style blood pressure pulse wave gauge, which utilizes pressure sensing elements to transform the blood pressure pulse wave of the hand radius artery into wave shape parameters (including the number of wave peaks, the major wave peak point, the major wave trough point, the minor wave peak point, and/or the minor wave trough point), the time parameters, the pressure parameters, the oblique angle parameters, the superficial measure parameters, and/or the ratio parameters;

a bed-side recording analyzer, which can receive, amplify, filter, and transform between analog and digital signals from the electric wave of the blood pressure pulse gauge, wherein the analyzer comprises a small computer for recording the blood pressure pulse wave and analyze the frequency, the amplitude of vibration, and the angle; and

an information server and a terminal machine to transmit the information from the analyzer to the hospital or clinic for medical examinations, and then instructions can be fed back by it to the patient's bed-side record analyzer.

The present invention also provides a method for monitoring the drug induced hepatotoxicity or abnormal liver function, which comprises utilizing the apparatus system of the present invention to monitor and calculate the blood pressure pulse wave shape parameters (including the number of wave peaks, the major wave peak point, the major wave trough point, the minor wave peak point, and the minor wave trough point), the time parameters, the pressure parameters, the oblique angle parameters, the superficial measure parameters, and/or the ratio parameters before and after taking the drug; if the altered amount of any parameter(s) before or after taking the drug is lower than a certain predetermined value, it represents that the drug has not induced a liver function side effect; if the altered amount of any parameter(s) is between two certain predetermined values, it represents that the drug has induced a certain level of change of liver function; if the altered amount of any parameter(s) is higher than a certain predetermined

value, the drug has induced serious change on liver function.

According to a preferred embodiment of the present invention, the drug inducing abnormal liver function in a patient can be efficiently monitored and prevented by the following steps:

- (I) periodically measuring all the blood pressure waveform parameters of the patient before and during the drug administration, wherein the periodical measurement can be proceeded daily, weekly or at any other time interval;
- (II) calculating the degree of the functional change to the liver induced by taking the drug based on the data obtained from step (I), wherein the change comprises the altered amount of the blood pressure waveform wave form parameters, the time parameters, the pressure parameters, the oblique angle parameters, the superficial measure parameters and/or the ratio parameters before and after taking the drug; and
- (III) classifying the data obtained from step (II) into one of the following three types, which are defined based on the clinical trial data:
 - (a) the data being lower than a specific value represents that the drug is functioning normally;
 - (b) the data falling between two specific values represents that the drug has induced a functional change to the liver, the occurrence of the functional change needs to be strictly monitored, and a warning should be sent to the patient and/or the doctor; and
 - (c) the data being higher than a specific value represents that a functional change to the liver induced by the drug has affected the patient's health and the patient should stop taking the drug immediately.

According to the present invention, the method and apparatus system are

provided for being used at home by patients, and the patients can be continuously monitored every day. The data obtains can be transferred to the doctor by the signal delivering means in the analyzer to inform the doctor of the patient's condition, and therefore further treatment to the patient if necessary, can be taken. Another preferred embodiment of the present invention is shown in FIG 1. A wrist type sphygmomanometer using a pressure sensor transforms the patient's arterial radials blood pressure waveform to an electric wave. After the electric wave is amplified, filtered and analogy-digital transformed, it is delivered to a bedside analyzer. Said analyzer comprises a mini computer for recording the blood pressure waveform and analyzing all characteristic parameter values that represent liver function. The data will be shown by the displaying device of the analyzer and will be transferred to the patient's information server or the terminal at the hospital or clinic. The server or terminal will record, analyze and compare the data transferred from the patient's end, and will transfer the doctor's instructions to the bedside analyzer at the patient's end.

According to the monitoring system of the present invention, when a new drug is undergoing a human body clinical trial, the blood test of liver function (including the liver enzymes such as AST and ALT, and optionally Biliflavin) and the blood pressure waveform before or after the drug being administered should be examined. If the blood test values and the blood pressure waveform values are highly related (for example, if the AST and ALT values increase, it indicates that some characteristic parameters of the blood pressure waveform related to liver inflammation or poisoning should have comparatively increased or decreased), the data can be provided to the health authority to gain the authorization of using the non-invasive blood pressure waveform to replace the monthly (or bi-monthly) blood test. When the drug is marketed, the drug-taking patients only need to use the monitoring system of the present invention to monitor and compare all the parameter values at home everyday. When the parameter values exceed the normal value range and reach a certain level (determined by the pharmaceutical company and doctor accord to the clinical values), the monitoring system will release an alarm signals to stop the patient from taking the drug, and the patient should take a complete liver function examination immediately.

All the equipments, apparatuses, and devices used in the apparatus system

of the present invention described above are only examples for reaching the needed function. If other similar devices can accomplish a similar function, they can also be used in the apparatus system of the present invention. For example, measuring the human body blood pressure waveform can also be accomplished by measuring from other arteries rather than a radial artery; and the bedside record analyzer can also provide the side-effect alarm by pre-installed software, instead of sending the patient's information to the hospital or clinic; and the parameter definitions of all waveforms illustrated in FIGs. 2, 3 and 4 are but more obvious examples, other clear mathematical definitions which can describe the blood pressure waveform and its changes with quality and quantity can also be the parameters for monitoring.

The following examples further illustrate the applicability of the present invention so as to more substantiate the technical contents of the present invention. However, the examples are not provided for limiting the scope of the present invention. Different variations and modifications that can be achieved by persons skilled in the art based on the teachings of prior arts should all belong to the scope of the present invention.

Example 1: Monitoring the changed liver function induced by the drug – dog experiment

Two adult dogs weighing 12 and 15 kg were used. One (coded A) of them received 500 mg/kg of body weight of acetaminophen oral solution (dissolved in water); and the other one (coded B) received a higher concentration (1,200 mg/kg of body weight) of acetaminophen via subcutaneous injection. After Nembutal was injected and the respirator was put on, the hair on the front legs of the dogs was shaved and a blood pressure waveform sensor was inserted by operation. The waveform of artery blood pressure waveform on brachial position was continuously recorded and analyzed by a computer with a frequency of 100 data per minute. After surgery and before the drug was orally taken or injected, the blood pressure waveform of each dog was measured for two hours as the baseline. After the drug was orally taken or injected, the blood pressure waveform was continuously monitored for analyzing the hepatotoxicity induced by the drug, and blood samples were periodically taken from a tube inserted into

the artery for determining the level of hepatotoxicity. The results of the experiment are shown in TABLES 1 to 8, and FIGS. 5 to 8.

TABLE 1: The Blood Test Results of Code A Dog

Experimental conditions	Baseline	1 hour after the drug was administered	6 hours after the drug was administered	12 hours after the drug was administered
ASG (SGOT); IU/leter	37	35	33	45
ALT (SGPT); IU/leter	28	25	23	24
Total biliflavin MG/DL	0.2	0.3	0.2	0.2

TABLE 2: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of Blood Pressure Waveform Of Code A Dog (Before Taking The Drug – Baseline)

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	T1=ab=0.06	P1=Aa=148	D1=(Bb-Aa)/ab=750	A1=AabB=10	RT1=ab/ae=0.16
Major wave peak point = B	T2=bc=0.10	P2=Bb=193	D2=(Bb-Cc)/bc=390	A2=BbcC=17	RT2=ac/ae=0.42
Major wave trough point = A or E	T3=cd=0.05	P3=Cc=154	D3=(Dd-Cc)/cd=300	A3=CcdD=8	RT3=ad/ae=0.55
Minor wave peak point = D	T4=de=0.17	P4=Dd=169	D4=(Dd-Ee)/de=120	A4=DdeE=27	RP1=Dd/Bb=0.98
Minor wave trough point = C	T5=ae=0.38	P5=Ee=148	D5=D1+D2=1140	A5=A1+A2=27	RA1=A6/A5=1.30
			D6=D3+D4=420	A6=A3+A4=35	RA2=A5/A7=0.44
				A7=A5+A6=62	RA3=A6/A7=0.56

TABLE 3: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code A Dog (12 Hours After Taking The Drug)

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=0.05$	$P1=Aa=149$	$D1=(Bb-Aa)/ab=92$	$A1=AabB=9$	$RT1=ab/ac=0.12$
Major wave peak point = B	$T2=bc=0.11$	$P2=Bb=195$	$D2=(Bb-Cc)/bc=350$	$A2=BbcC=19$	$RT2=ac/ae=0.40$
Major wave trough point = A or E	$T3=cd=0.04$	$P3=Cc=156$	$D3=(Dd-Cc)/cd=420$	$A3=CcdD=7$	$RT3=ad/ae=0.49$
Minor wave peak point = D	$T4=de=0.21$	$P4=Dd=173$	$D4=(Dd-Ee)/de=110$	$A4=DdeE=34$	$RP1=Dd/Bb=0.89$
Minor wave trough point = C	$T5=ae=0.41$	$P5=Ee=149$	$D5=D1+D2=1270$	$A5=A1+A2=28$	$RA1=A6/A5=1.46$
			$D6=D3+D4=530$	$A6=A3+A4=41$	$RA2=A5/A7=0.41$
				$A7=A5+A6=69$	$RA3=A6/A7=0.59$

TABLE 4: The Analyzed Results Of All Parameter Altered Amounts Of The Blood Pressure Waveform Of Code A Dog Before And After Taking The Drug

Waveform parameters	Time parameter Altered amount (second)	Pressure parameter Altered amount (mmHg)	oblique angle parameter Altered amount (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter Altered amount (sec. * mmHg)	Ratio parameter Altered amount
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=-16.7$	$P1=Aa=0.7$	$D1=(Bb-Aa)/ab=22.7$	$A1=AabB=-10.0$	$RT1=ab/ae=-25.0$
Major wave peak point = B	$T2=bc=10.0$	$P2=Bb=1.0$	$D2=(Bb-Cc)/bc=-10.2$	$A2=BbcC=11.8$	$RT2=ac/ae=-5.0$
Major wave trough point = A or E	$T3=cd=-20.0$	$P3=Cc=1.3$	$D3=(Dd-Cc)/cd=40.0$	$A3=CcdD=-12.5$	$RT3=ad/ae=-11.0$
Minor wave peak point = D	$T4=de=23.5$	$P4=Dd=2.4$	$D4=(Dd-Ee)/de=-8.3$	$A4=DdeE=25.9$	$RP1=Dd/Bb=9.2$
Minor wave trough point = C	$T5=ae=7.9$	$P5=Ee=0.7$	$D5=D1+D2=11.4$	$A5=A1+A2=3.7$	$RA1=A6/A5=12.3$
			$D6=D3+D4=26.2$	$A6=A3+A4=17.1$	$RA2=A5/A7=-6.8$
				$A7=A5+A6=11.3$	$RA3=A6/A7=5.3$

The definition of parameter altered amount is: (the parameter value after taking

the drug – the parameter value before taking the drug)/the parameter value before taking the drug * 100%

TABLE 5: Blood Test Results Of Code B Dog

Experimental conditions	Baseline	1 hour after the drug was administered	6 hours after the drug was administered	12 hours after the was administered
ASG (SGOT); IU/leter	41	38	198	298
ALT (SGPT); IU/leter	32	33	37	47
Total biliflavin MG/DL	0.2	0.2	0.2	0.2

TABLE 6: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code B Dog (Before Taking The Drug – Baseline)

Waveform paramcters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 3	T1=ab=0.05	P1=Aa=107	D1=(Bb-Aa)/ab=860	A1=AabB=6.4	RT1=ab/ae=0.07
Major wave peak point = B	T2=bc=0.04	P2=Bb=150	D2=(Bb-Cc)/bc=680	A2=BbcC=5.5	RT2=ac/ae=0.13
Major wave trough point = A or G	T3=cd=0.04	P3=Cc=123	D3=(Dd-Cc)/cd=250	A3=CcdD=5.1	RT3=ad/ae=0.19
Minor wave peak point = D&F0.27	T4=de=0.05	P4=Dd=133	D4=(Dd-Ee)/de=460	A4=DdeE=6.1	RT4=ae/ag=0.27
Minor wave trough point = C&E	T5=ae=0.05	P5=Ee=110	D5=D1+D2=340	A5=EefF=5.9	RT5=af/ag=0.34
	T6=fg=0.45	P6=Ff=127	D6=D3+D4=40	A6=FfgG=52.7	RP1=Dd/Bb=0.89
	T7=ag=0.67	P7=Gg=107	D7=D1+D2=1540	A7=A1+A2=11.9	RP2=Ef/Bb=0.85
			D8=D3+D4=710	A8=A3+A4=11.2	RA1=A8/A7=0.94
			D9=D5+D6=380	A9=A5+A6=58.6	RA2=A9/A7=4.92
				A10=A7+A8=81.7	RA3=A7/A10=0.14
					RA4=A8/A10=0.14
					RA5=A9/A10=0.72

TABLE 7: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code B Dog (12 Hours After Taking The Drug)

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=0.04$	$P1=Aa=16$	$D1=(Bb-Aa)/ab=2250$	$A1=AabB=2.44$	$RT1=ab/ag=0.17$
Major wave peak point = B	$T2=be=0.06$	$P2=Bb=106$	$D2=(Bb-Ee)/be=1383$	$A2=BbeE=2.58$	$RT2=ae/ag=0.42$
Major wave trough point = A or E	$T3=ef=0.05$	$P3=Ee=23$	$D3=(Ff-Ee)/ef=420$	$A3=EefF=1.68$	$RT3=af/ag=0.63$
Minor wave peak point = F	$T4=fg=0.09$	$P4=Ff=44$	$D4=(Ff-Gg)/fg=311$	$A4=FfgG=2.70$	$RP1=Ff/Bb=0.42$
Minor wave trough point = E	$T5=ag=0.24$	$P5=Gg=16$	$D5=D1+D2=3633$	$A5=A1+A2=5.02$	$RA1=A6/A5=0.87$
			$D6=D3+D4=731$	$A6=A3+A4=4.38$	$RA2=A5/A7=0.53$
				$A7=A5+A6=9.40$	$RA3=A6/A7=0.47$

TABLE 8: The Analyzed Results Of All Parameter Altered Amounts Of The Blood Pressure Waveform Of Code B Dog Before And After Taking The Drug

Waveform parameters	Time parameter Altered amount (%)	Pressure parameter Altered amount (%)	Oblique angle parameter Altered amount (%)	Superficial measure parameter Altered amount (%)	Ratio parameter Altered amount (%)
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=-20$	$P1=Aa=-85$	$D1=(Bb-Aa)/ab=162$	$A1=AabB=-62$	$RT1=ab/ag=143$
Major wave peak point = B	$T2=be=-54$	$P2=Bb=-25$	$D2=(Bb-Ee)/be=349$	$A2=BbeE=-85$	$RT2=ae/ag=55$
Major wave trough point = A or E	$T3=ef=0$	$P3=Ee=-79$	$D3=(Ff-Ee)/ef=23$	$A3=EefF=-72$	$RT3=af/ag=85$
Minor wave peak point = D	$T4=fg=-80$	$P4=Ff=-65$	$D4=(Ff-Gg)/fg=677$	$A4=FfgG=-95$	$RP1=Ff/Bb=-51$
Minor wave trough point = C	$T5=ag=-64$	$P5=Gg=-85$	$D5=D1+D2=211$	$A5=A1+A2=-47$	$RA1=A6/A5=123$
			$D6=D3+D4=92$	$A6=A3+A4=-61$	$RA2=A5/A7=89$
				$A7=A5+A6=-84$	$RA3=A6/A7=-35$

Note:

(1) The definition of the parameter altered amounts is: (the parameter value after taking the drug – the parameter value before taking the drug)/ the parameter value before taking the drug * 100%;

(2) The parameter altered amount (D2) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [(Bb – Ee)/be = 308] and the parameter value after taking the drug [D2 (=1383)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(3) The parameter altered amount (D6) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [D9 (=380)] and the parameter value after taking the drug [D6 (=731)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(4) The parameter altered amount (A2) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [A2 + A3 + A4 (=16.7)] and the parameter value after taking the drug [A2 (=2.58)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(5) The parameter altered amount (A3) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [A5 (=5.9)] and the parameter value after taking the drug [A3 (=1.68)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(6) The parameter altered amount (A4) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [A6 (=52.7)] and the parameter value after taking the drug [A4 (=2.70)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(7) The parameter altered amount (A5) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [A1 + A2 + A3 + A4 (=9.4)] and the parameter value after taking the drug [A5 (=5.02)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(8) The parameter altered amount (A6) is calculated from the comparison

between the parameter value before taking the drug [A8 (=11.2)] and the parameter value after taking the drug [A6 (=4.38)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(9) The parameter altered amount (A7) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [A9 (=58.6)] and the parameter value after taking the drug [A7 (=9.40)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(10) The parameter altered amount (RT2) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [RT4 (=0.27)] and the parameter value after taking the drug [RT2 (=0.42)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(11) The parameter altered amount (RT3) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [RT5 (=0.34)] and the parameter value after taking the drug [RT3 (=0.63)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(12) The parameter altered amount (RP1) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [RP2 (=0.85)] and the parameter value after taking the drug [RP1 (=0.42)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(13) The parameter altered amount (RA1) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug $[(A7 + A8)/A9 (=0.39)]$ and the parameter value after taking the drug [RA1 (=0.87)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(14) The parameter altered amount (RA2) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug $[(A7 + A8)/A10 (=0.28)]$ and the parameter value after taking the drug [RA2 (=0.53)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(15) The parameter altered amount (RA3) is calculated from the comparison between the parameter value before taking the drug [RA5 (=0.72)] and the parameter value after taking the drug [RA3 (=0.47)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

It is known that excessive consumption of the drug acetaminophen used in this experiment will cause the side effect of liver poisoning. Code A dog was fed orally with 500 mg/kg of the drug. Because of the digestion and absorption through the gastrointestinal organs, the effective dose of the drug in blood is lower. As shown in blood test results of TABLE 1, the toxicity of the drug to liver is very low, wherein the values of aspartate aminotransferase AST (SGOT), alanine aminotransferase ALT (SGOT) and biliflavin, which are most relevant to hepatotoxicity, do not deviate from the baseline, and the value of AST (SGOT) (the increased value may be caused by hepatocyte inflammation or other cell necrosis) only increased slightly to 4.5 IU/liter after taking the drug for 12 hours. There is no significant difference between the blood pressure waveforms shown in FIG. 5, representing the dog's status before taking the drug and those shown in FIG. 6, representing the dog's status after taking the drug for 12 hours. The wave peak numbers of FIGs. 5 and 6 all show a number of 2, and the waveforms are almost the same. Similarly, when the blood pressure waveform parameters of Code A dog before taking the drug (TABLE 2) are compared with those of Code A after taking the drug (TABLE 3), the differences between them are not significant (see TABLE 4). Only the altered amount of the oblique angle parameter reaches 40%, and the altered amounts of the other parameters are all lower than this value.

On the other hand, Code B dog was given with the same drug in an amount of 1,200 mg/kg via subcutaneous injection. Because the drug can be effectively absorbed and the effective dose is higher in blood, the blood test results show a certain level of hepatotoxicity. After the drug has been taken for 12 hours, the value of AST (SGOT) raises from the baseline 41 (IU/liter) to 298 (IU/liter); the value of ALT also raises to 47. The value of biliflavin does not raise significantly because this is an acute poisoning experiment. A significant change can be found between the waveform before taking the drug (FIG. 7) and that after taking the drug for 12 hours (FIG. 8). The wave peak number (an important parameter for determining hepatotoxicity based on the clinical experiences) drops from 3 to 2. Comparing the blood pressure waveform parameters before taking the drug (TABLE 6) and those after taking the drug (TABLE 7), the altered amounts (TABLE 8) between them increase significantly than those of Code A dog. Among the blood pressure waveform parameters

shown in TABLE 8, six altered amounts of the parameters exceed 100%. The result matches the result of the blood test, and means that the experiment of this example by analysing the comparison between the blood pressure waveforms before and after taking the drug can be used to monitor the hepatotoxicity induced by drugs, so as to send a alarm to the drug taking patient.

Example 2: Monitoring the hepatotoxicity induced by drugs – clinical trial of human body

Two middle-age patients had been diagnosed to have acute hepatitis induced by unknown drugs after being outpatient serviced or hospitalized. The hepatitis level of Code A patient was minor, and the value of ALT (SGOT) was 120 (IU/liter) when the patient was hospitalized, and then the value reduced to 42 (IU/liter) and close to a normal value after treatment, rest and recuperation. The physiological signals and the blood test results are shown in TABLE 9.

TABLE 9: The Physiological Signals And The Blood Test Results Of Code A Patient

Experimental conditions	Morbidity period	After recovery
Pulse (beats/minute)	76	65
Systolic pressure (mmHg)	110	105
Diastolic pressure (mmHg)	70	70
Body temperature (°C, ear)	36.5	36.0
ALT (SGPT); IU/liter	120	42
Biliflavin MG/DL	0.5	0.4

Another patient coded B had a more severe hepatitis level, and the value of ALT (SGOT) was 603 (IU/liter) when the patient was hospitalized, and the value reduced to 36 (IU/liter) and to be close to a normal value after treatment and rest. The physiological signals and the blood test results are shown in TABLE 10.

TABLE 10: The Physiological Signals And The Blood Test Results Of Code B Patient

Experimental conditions	Morbidity period	After recovery
Pulse (beats/minute)	75	64
Systolic pressure (mmHg)	120	120
Diastolic pressure (mmHg)	80	80
Body temperature (°C, ear)	36.0	36.5
ALT (SGPT); IU/liter	603	36
Biliflavin mg/dl	2.5	0.3

These two patients also received a non-invasive blood pressure waveform measurement during the hospitalization period. The measure system comprises a pressure sensor (Entran Company in the United States, model EPN) wearing on the radial artery of the hand, a wrist type physiological monitor (made by the lab, composed by the following elements: an air pump, valves, a barometer, a receiving and processing device, a circuit, a central processing unit, a memory, and a wireless communicating device) to provide air pressure for the pressure sensors, a personal computer (containing a wireless receiving module and a software for receiving, storing and analysing blood pressure waveform), and a liquid crystal display (LCD) monitor.

The blood pressure waveform and the parameters of Code A patient in the morbidity period (measured on the day of hospitalization) are shown in FIG. 9 and TABLE 11, respectively. As compared with a normal senior person (FIG. 3), the blood pressure waveform of Code A patient is quite different. After resting in the hospital, the blood pressure waveform of the patient (FIG. 11) is getting close to a normal blood pressure waveform. Comparing the blood pressure waveform parameters of the morbidity period (TABLE 11) and the parameters after recovery (TABLE 12), a certain level of change can be found between them. However, according to the value of ALT (maximum 120 IU/liter) determined from the blood, the level of hepatitis is still low/insignificant. Generally, the clinical doctors will ask the patients to stop taking drugs, if the value of ALT increases 3 to 4 fold (90 to 130 IU/liter) than the normal value, and will strictly observe whether the hepatitis will gradually disappear or will become worse.

Among the parameters listed in TABLE 13, the maximum altered amount is 110% (oblique angle parameter D4), but the altered amounts of the pressure parameter (1 to 8%) and the altered amounts of ratio parameter (2 to 24%) are still in a minor range. According to the clinical data of the patient and those of other similar cases, it is suggested that the altered amounts of blood pressure waveform with this level represent the obvious existence of liver poisoning, and that an alarm should be sent to doctors and patients to consider whether the patient should stop taking all kinds of drugs.

TABLE 11: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code A Patient During Morbidity Period

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	T1=ab=0.17	P1=Aa=69	D1=(Bb-Aa)/ab=235	A1=AabB=15	RT1=ab/ae=0.22
Major wave peak point = B	T2=bc=0.19	P2=Bb=109	D2=(Bb-Cc)/bc=100	A2=BbcC=19	RT2=ac/ae=0.46
Major wave trough point = A or E	T3=cd=0.07	P3=Cc=90	D3=(Dd-Cc)/cd=14	A3=CcdD=6	RT3=ad/ae=0.54
Minor wave peak point = D	T4=de=0.36	P4=Dd=91	D4=(Dd-Ee)/de=61	A4=DdeE=29	RP1=Dd/Bb=0.83
Minor wave trough point = C	T5=ae=0.79	P5=Ee=69	D5=D1+D2=335	A5=A1+A2=34	RA1=A6/A5=1.03
			D6=D3+D4=75	A6=A3+A4=35	RA2=A5/A7=0.49
				A7=A5+A6=69	RA3=A6/A7=0.51

TABLE 12: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code A Patient After Recovery

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	T1=ab=0.17	P1=Aa=70	D1=(Bb-Aa)/ab=200	A1=AabB=15	RT1=ab/ae=0.18
Major wave peak point = B	T2=bc=0.19	P2=Bb=104	D2=(Bb-Cc)/bc=111	A2=BbcC=18	RT2=ac/ae=0.39
Major wave trough point = A or E	T3=cd=0.09	P3=Cc=83	D3=(Dd-Cc)/cd=11	A3=CcdD=8	RT3=ad/ae=0.49

Minor wave peak point = D	$T4=de=0.48$	$P4=Dd=84$	$D4=(Dd-Ee)/de=29$	$A4=DdeF=37$	$RP1=Dd/Bb=0.81$
Minor wave trough point = C	$T5=ae=0.92$	$P5=Ee=70$	$D5=D1+D2=311$	$A5=A1+A2=33$	$RA1=A6/A5=1.36$
			$D6=D3+D4=40$	$A6=A3+A4=45$	$RA2=A5/A7=0.42$
				$A7=A5+A6=78$	$RA3=A6/A7=0.58$

TABLE 13: The Analyzed Results Of All Parameter Altered Amounts Of The Blood Pressure Waveform Of Code A Patient Before And After The Existence Of Hepatitis

Time parameter Altered amount (%)	Pressure parameter Altered amount (%)	Oblique angle parameter Altered amount (%)	Superficial measure parameter Altered amount (%)	Ratio parameter Altered amount (%)	Time parameter Altered amount (%)
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=0$	$P1=Aa=1$	$D1=(Bb-Aa)/ab=18$	$A1=AabB=0$	$RT1=ab/ae=22$
Major wave peak point = B	$T2=bc=0$	$P2=Bb=5$	$D2=(Bb-Cc)/bc=-10$	$A2=BbcC=6$	$RT2=ac/ae=18$
Major wave trough point = A or E	$T3=cd=-22$	$P3=Cc=8$	$D3=(Dd-Cc)/cd=27$	$A3=CcdD=-25$	$RT3=ad/ae=10$
Minor wave peak point = D	$T4=de=-25$	$P4=Dd=8$	$D4=(Dd-Ee)/de=110$	$A4=DdeE=-22$	$RP1=Dd/Bb=2$
Minor wave trough point = C	$T5=ae=-14$	$P5=Ee=-1$	$D5=D1+D2=8$	$A5=A1+A2=3$	$RA1=A6/A5=-24$
			$D6=D3+D4=88$	$A6=A3+A4=-22$	$RA2=A5/A7=17$
				$A7=A5+A6=-12$	$RA3=A6/A7=-12$

The definition of the parameter altered amounts is: (the parameter value of morbidity period - the parameter value of recovered)/ the parameter value of recovered * 100%. After comparing and analysing the blood pressure waveforms of the Code B patient during morbidity period (FIG. 11 and TABLE 14) and after recovery (FIG. 12 and TABLE 15), the results (TABLE 16) show that Code B patient had a more severe level of liver poisoning in comparison with Code A patient, and the wave peak number (an important parameter of liver side effect) reduces from the number of 2 of the normal period (i.e., after recovery) to the number of 1 of the morbidity period. In addition, among the parameter altered amounts listed in TABLE 16, there are three altered amounts equaling to or exceeding 100%. The result meets that obtained from the blood test. According to the clinical data of the patient and those of other similar cases, it is suggested that the altered amounts of blood pressure waveform with this level

represent the existence of a severe liver side effect, and that the patient should stop taking all kinds of drugs and should be treated.

TABLE 14: The Analyzed Results Of All Parameter Values Of The Blood Pressure Waveform Of Code B Patient During Morbidity Period

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	Oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=0.22$	$P1=Aa=80$	$D1=(Bb-Aa)/ab=182$	$A1=AabB=22$	$RT1=ab/ad=0.28$
Major wave peak point = B	$T2=bc=0.13$	$P2=Bb=120$	$D2=(Bb-Cc)/bc=115$	$A2=BbcC=15$	$RT2=ac/ad=0.44$
Major wave trough point = A or D	$T3=cd=0.45$	$P3=Cc=105$	$D3= D1+D2=297$	$A3=CcdD=42$	$RA1=A3/A4=1.14$
Minor wave trough point = C	$T4=ad=0.8$	$P4=Dd=80$		$A4=A1+A2=37$	$RA2=A4/A5=0.47$
				$A5=A3+A4=79$	$RA3=A3/A5=0.53$

TABLE 15: Blood Pressure Waveform of Code B patient during recovery period

The analyzed results of all parameter values

Waveform parameters	Time parameter (second)	Pressure parameter (mmHg)	oblique angle parameter (mmHg/sec.)	Superficial measure parameter (sec. * mmHg)	Ratio parameter
Number of wave peaks = 2	$T1=ab=0.11$	$P1=Aa=80$	$D1=(Bb-Aa)/ab=364$	$A1=AabB=11$	$RT1=ab/ae=0.12$
Major wave peak point = B	$T2=bc=0.23$	$P2=Bb=120$	$D2=(Bb-Cc)/bc=91$	$A2=BbcC=25$	$RT2=ac/ae=0.36$
Major wave trough point = A or E	$T3=cd=0.07$	$P3=Cc=99$	$D3=(Dd-Cc)/cd=0$	$A3=CcdD=7$	$RT3=ad/ae=0.44$
Minor wave peak point = D	$T4=de=0.53$	$P4=Dd=99$	$D4=(Dd-Ee)/de=36$	$A4=DdeE=47$	$RP1=Dd/Bb=0.83$
Minor wave trough point = C	$T5=ae=0.94$	$P5=Ee=80$	$D5=D1+D2=455$	$A5=A1+A2=36$	$RA1=A6/A5=1.5$
			$D6=D3+D4=36$	$A6=A3+A4=54$	$RA2=A5/A7=0.4$
				$A7=A5+A6=90$	$RA3=A6/A7=0.6$

TABLE 16: The Analyzed Results Of All Parameter Altered Amounts Of The Blood Pressure Waveform Of Code B Patient Before And After The Existence Of Hepatitis

Time parameter Altered amount (%)	Pressure parameter Altered amount (%)	Oblique angle parameter Altered amount (%)	Superficial measure parameter Altered amount (%)	Ratio parameter Altered amount (%)	Time parameter Altered amount (%)
Number of wave peaks = 2	T1=ab=100	P1=Aa=0	D1=(Bb-Aa)/ab=-50	A1=AabB=100	RT1=ab/ad=133
Major wave peak point = B	T2=bc=-43	P2=Bb=0	D2=(Bb-Cc)/bc=26	A2=BbcC=-40	RT2=ac/ad=22
Major wave trough point = A	T3=cd=-25	P3=Cc=6	D3= D1+D2=-40	A3=CcdD=17	RA1=A3/A4=-24
Minor wave trough point = C	T4=ad=-15	P4=Dd=0		A4= A1+A2=3	RA2=A4/A5=18
				A5=A3+A4=-12	RA3=A3/A5=-12

Note:

(1) The definition of parameter altered amounts is: (the parameter value of morbidity period – the parameter value of recovered status)/ the parameter value of recovered status * 100%;

(2) The parameter altered amount (T3) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [T3 + T4 (= 0.60)] and the parameter value of morbidity period [T3 (=0.45)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(3) The parameter altered amount (T4) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [T5 (= 0.94)] and the parameter value of morbidity period [T3 (=0.80)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(4) The parameter altered amount (D3) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [D5 (= 455)] and the parameter value of morbidity period [D3 (=297)] to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(5) The parameter altered amount (A3) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [A5 (= 36)] and the parameter

value of morbidity period [A3 (=42)], to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(6) The parameter altered amount (A4) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [A5 (= 36)] and the parameter value of morbidity period [A4 (=37)], to meet the original definition of the parameter altered amounts;

(7) The parameter altered amount (A5) is calculated from the comparison between the parameter value of recovered status [A7 (= 90)] and the parameter value of morbidity period [A5 (=79)], to meet the original definition of the parameter altered amounts;

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A non-invasive apparatus system for monitoring drug hepatotoxicity or abnormal liver function comprising:
 - (a) a sensor for measuring artery blood pressure waveforms to form electric waves representing the artery blood pressure waveforms; and
 - (b) an analyzer for receiving the electric waves from (a), wherein waveform parameters (including number of wave peaks, major wave peak point, major wave trough point, minor wave peak point, and/or minor trough point), time parameters, pressure parameters, oblique angle parameters, superficial measure parameters, an/or ratio parameters in the electric waves can be calculated by mathematical formulas.
2. The apparatus system according to Claim 1, wherein the sensor is a pressure sensory device or one or more electrode chips.
3. The apparatus system according to Claim 2, wherein the pressure sensory device is an apparatus worn on wrist to measure the blood pressure waveform of radial artery.
4. The apparatus system according to Claim 1, wherein the analyzer further comprises a display device for showing the analyzing data and results recorded in the analyzer.
5. The apparatus system according to Claim 1, wherein the analyzer optionally comprises a warning device for emitting warning signals.
6. The apparatus system according to Claim 1, wherein the analyzer further comprises an apparatus, which can transfer the measured and analyzed data to a terminal at hospital's or doctor's end, and the apparatus can further receive the signals transferred from the hospital or doctor.
7. The apparatus system according to claim 6, wherein the signal is transferred in a wire or wireless way.

8. A non-invasive apparatus system for monitoring drug hepatotoxicity or abnormal liver function comprising:

a wrist type sphygmomanometer which uses a pressure sensory element to transform the radial artery blood pressure waveform of the patient's arm to waveform parameters (including number of wave peak, major wave peak point, major wave trough point, minor wave peak point, and/or minor wave trough point), time parameters, pressure parameters, oblique angle parameters, superficial measure parameters, and/or ratio parameters;

a bedside recording analyzer which can receive, amplify, filter, and analog-digital transform the electric wave from the sphygmomanometer, wherein the analyzer comprises a small computer to record blood pressure waveform and analyze the frequency, amplitude of vibration, and angles; and

an information server and a terminal machine which can send the information from the analyzer to a hospital or clinic for determining by a doctor, and send back instructions from the doctor to the patient's bedside record analyzer.

9. A method for monitoring hepatotoxicity or drug induced abnormal liver function, the method comprising:

the utilization of the apparatus system according to any one of Claims 1 to 8 in monitoring and calculating the blood pressure waveform wave form parameter (including number of wave peaks, major wave peak point, major wave trough point, minor wave peak point, and/or minor wave trough point), time parameters, pressure parameters, oblique angle parameters, superficial measure parameters, and/or ratio parameters before and after taking a drug; if the altered amounts of any or some of the parameters before and after taking the drug are lower than a certain preset value, it means that the drug does not induce liver function side effect; if the altered amounts of any or some of the parameters are between two certain preset values, it means that the drug has induced a certain level of liver function change; if the altered amounts of any or some of the

parameter values are higher than a preset value, it means that the drug has induced a severe liver function change.

ABSTRACT

The invention relates to a non-invasive apparatus system for monitoring drug hepatotoxicity, and its uses in monitoring drug-induced hepatotoxicity and abnormal liver function.

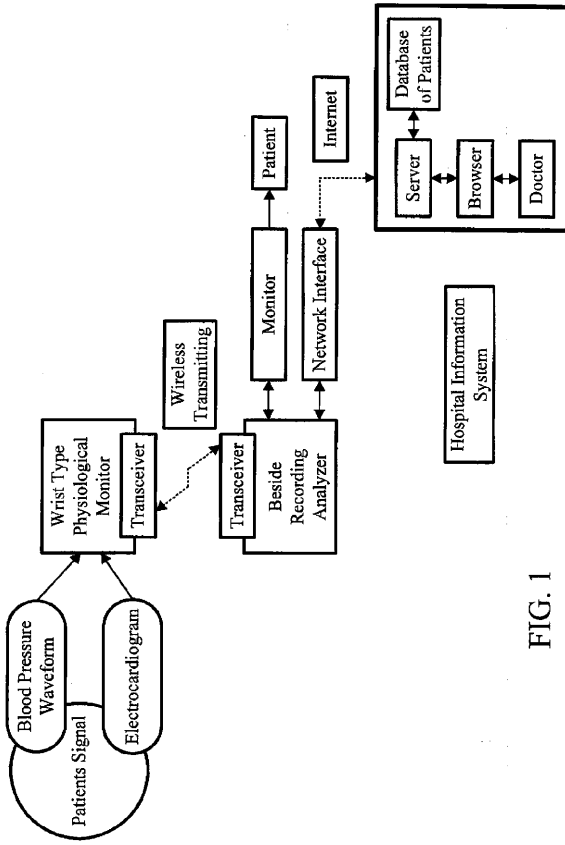


FIG. 1

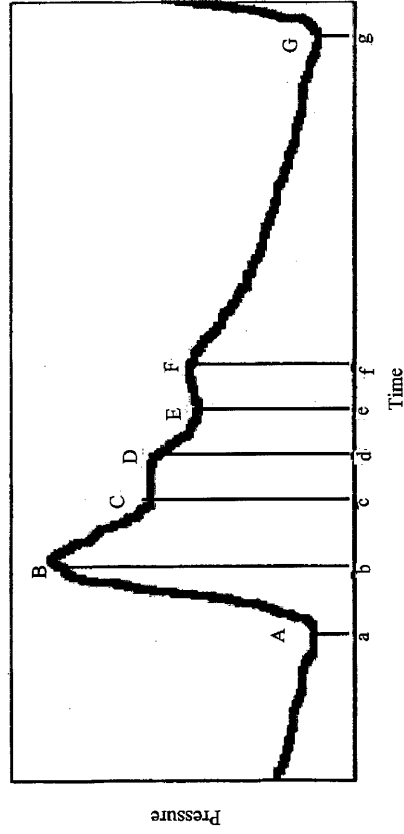


FIG. 2

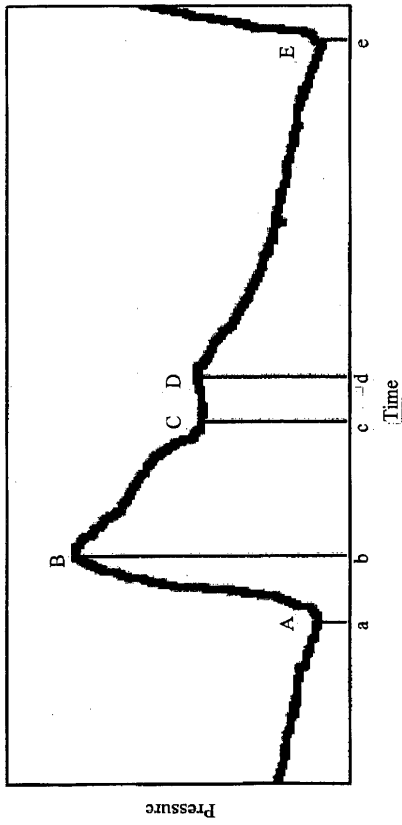


FIG. 3

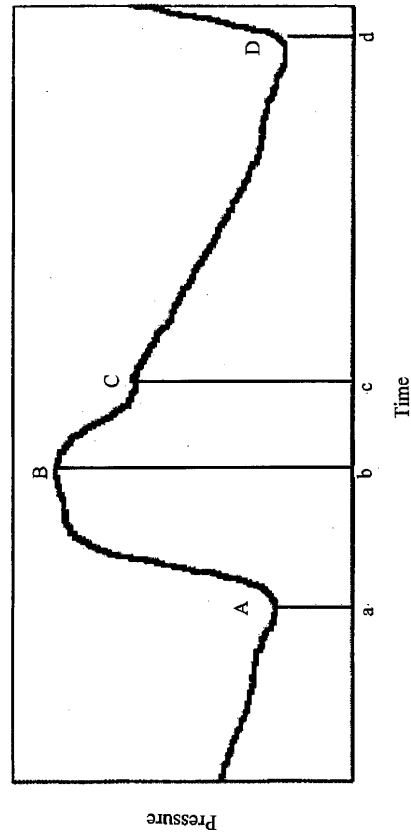


FIG. 4

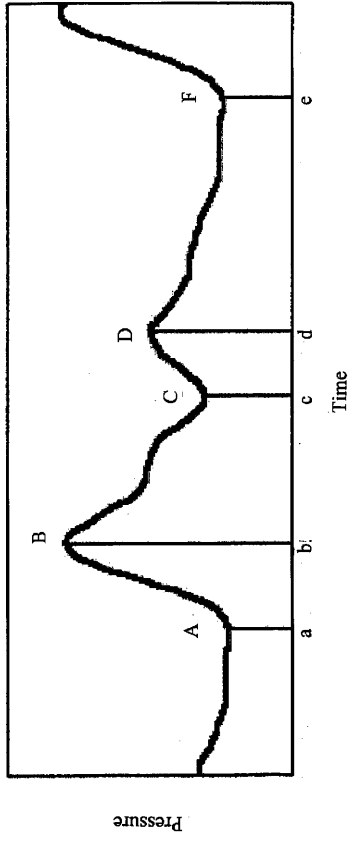


FIG. 5

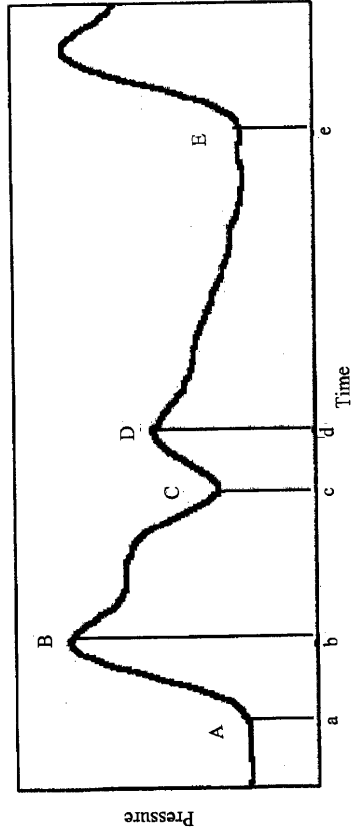


FIG. 6

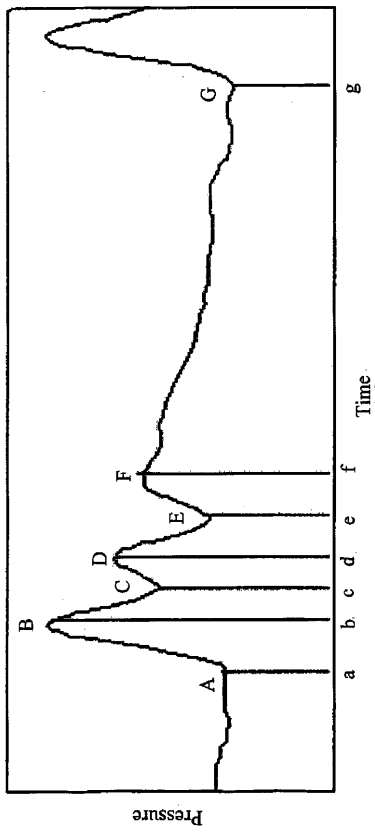


FIG. 7

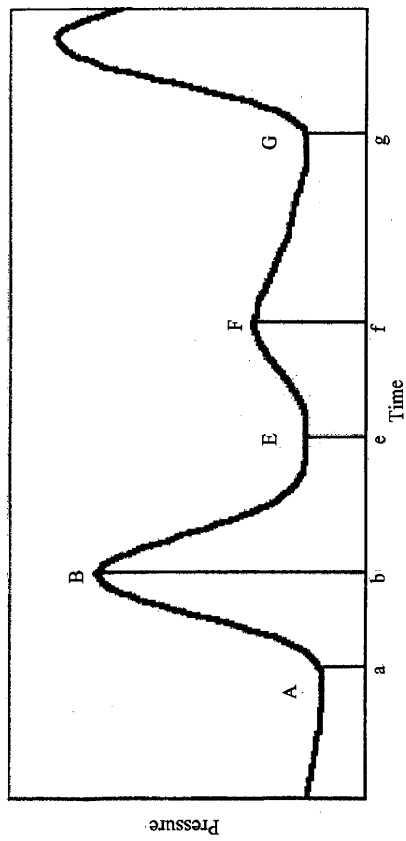


FIG. 8

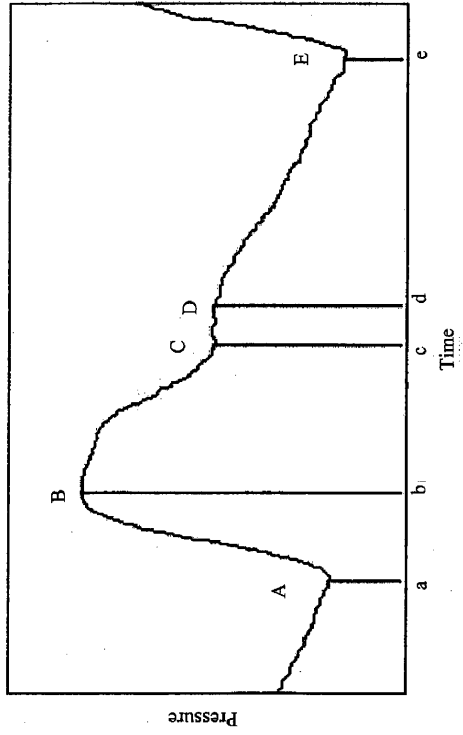


FIG.9

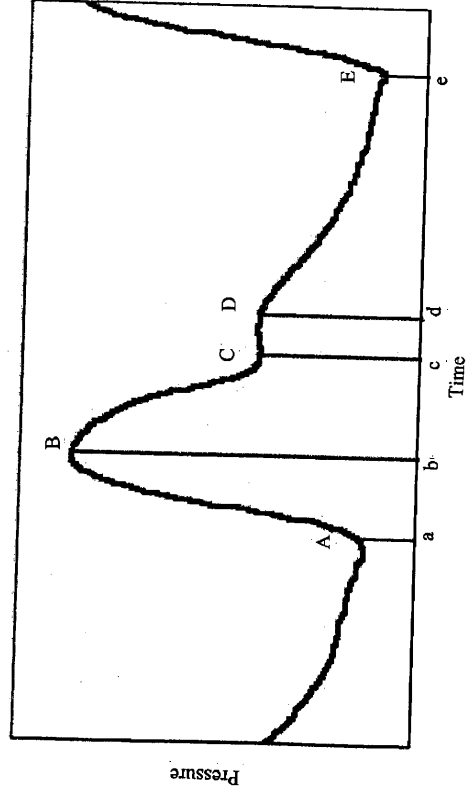


FIG.10

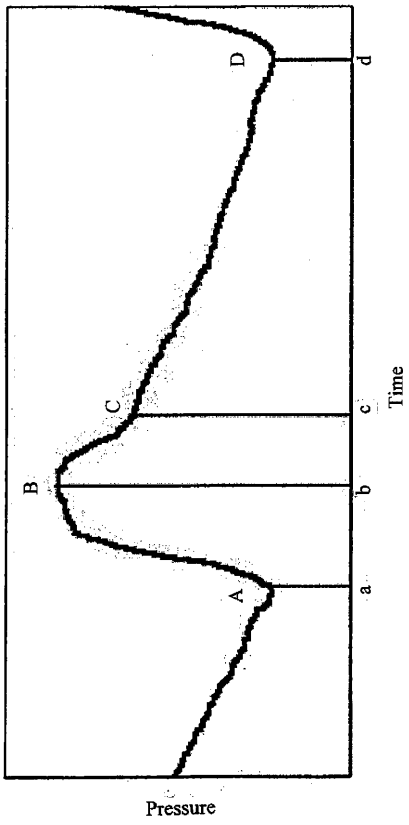


FIG.11

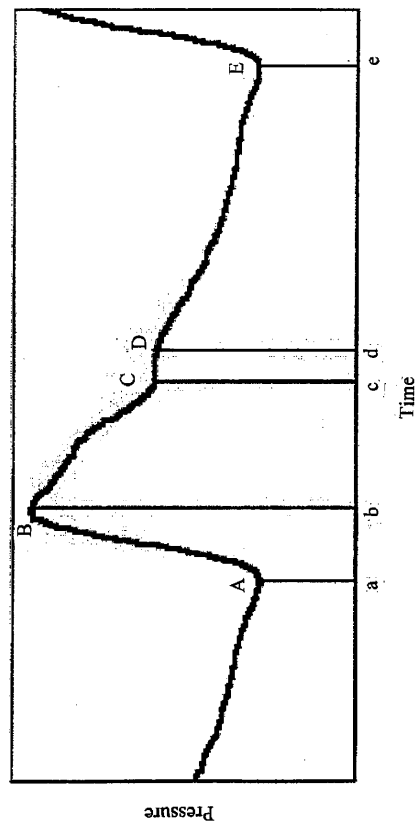


FIG.12

专利名称(译)	用于监测药物肝毒性的无创器械系统及其应用		
公开(公告)号	JP2004154564A	公开(公告)日	2004-06-03
申请号	JP2003350654	申请日	2003-10-09
[标]申请(专利权)人(译)	财団法人工业技术研究院		
申请(专利权)人(译)	工业技术研究院		
[标]发明人	スンデチュアン		
发明人	スン・デチュアン		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/021 A61B5/0245 A61G12/00		
CPC分类号	A61B5/0002 A61B5/021 A61B5/02108		
FI分类号	A61B5/02.310.J A61B5/00.102.C A61G12/00.Z		
F-TERM分类号	4C017/AA09 4C017/AB01 4C017/AB02 4C017/AB03 4C017/AB06 4C017/AC01 4C017/AC04 4C017/AC05 4C017/BC11 4C017/BD06 4C017/CC01 4C017/CC08 4C017/FF30 4C341/LL30 4C117/XA04 4C117/XB01 4C117/XB04 4C117/XD15 4C117/XE15 4C117/XE64 4C117/XF26 4C117/XG01 4C117/XG02 4C117/XG17 4C117/XH12 4C117/XH13 4C117/XH16 4C117/XJ03 4C117/XJ13 4C117/XJ17 4C117/XJ21 4C117/XJ46 4C117/XJ47 4C117/XL01		
代理人(译)	山田卓司		
优先权	091123292 2002-10-09 TW		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种用于监测药物肝毒性或肝功能异常的非侵入性设备系统。该系统使用压力感测元件，通过波形参数（波峰数，波主峰点，波主谷点，波小峰点，（和/或非主要波谷点），时间参数，压力参数，斜角参数，面积测量参数和/或比率参数以及手腕血压计，并接收和放大来自血压计的无线电波，用于过滤和模数转换的床头记录分析仪，带有一台用于记录血压波形并分析频率/振幅和振动角度的小型计算机，以及医院，以便医生可以从分析仪确定信息。或者是一个信息服务器，用于发送至诊所并将说明从医生那里返回给患者的床旁记录分析仪。和一个终端。[选型图]图1

