

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 525914

(P2003 - 525914A)

(43)公表日 平成15年9月2日(2003.9.2)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード ⁸ (参考)
A 6 1 K 49/00 51/00		A 6 1 K 49/00 49/02	Z 4 C 0 8 5 B C

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 26数)

(21)出願番号	特願2001 - 564804(P2001 - 564804)
(86)(22)出願日	平成13年3月1日(2001.3.1)
(85)翻訳文提出日	平成14年9月5日(2002.9.5)
(86)国際出願番号	PCT/US01/06589
(87)国際公開番号	W001/066152
(87)国際公開日	平成13年9月13日(2001.9.13)
(31)優先権主張番号	09/519,455
(32)優先日	平成12年3月6日(2000.3.6)
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人	マリンクロッド・インコーポレイテッド M A L L I N C K R O D T I N C . アメリカ合衆国、63134 ミズーリ州、セン トルイス、マクドネル ブールバード675、 ビー・オー・ボックス 5840
(72)発明者	アーサー・エイチ・コムズ アメリカ合衆国63108ミズーリ州セント・ル イス、ポートランド・プレイス53番
(72)発明者	リチャード・ビー・ドーショー アメリカ合衆国63146ミズーリ州セント・ル イス、ニーハウス・レイン11977番
(74)代理人	弁理士 青山 葵 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生理的機能の同時多重モデル測定

(57)【要約】

身体の細胞群の生理的使用を測定する方法には、測定可能な放射電磁波を吸収または放出する能力の有る、検出可能な物質を選択する段階を含む。身体の細胞群に接触している体液に物質を導入する。吸光または発光を測定し、吸光または発光に基づいて生理的機能を判定する。測定は、非侵襲的にか、または改変型肺動脈カテーテルを使用して実施し得る。同時に多数の生理的機能を測定するために、互いに識別され得る多数の物質を同時に利用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも2つの生理的活性(activity)を測定する方法であって、該活性が、
i) 単一のタイプの組織または器官の少なくとも2つの活性
、または
ii) 患者の体内の少なくとも2タイプの組織または器官の各々の少な
くとも1つの活性、であり、

a) i) 400から900nmまでの範囲の波長の電磁放射を吸収または放出できる発光団または発蛍光団、 ii) 常磁性物質、 iii) 放射性医薬、からなる群から選択される少なくとも2種のトレーサーの検出可能な量を該患者の体液内に投与すること、但し少なくとも1種のトレーサーはグループ(i)またはグループ(ii)であり、該トレーサーは該体液から該組織または器官によって選択的に除去されるものである、

b) 1) 少なくとも1つの非侵襲性表面モニタープローブ(probe)、 2) 少なくとも1つの侵襲性内視鏡装置、または3) 少なくとも1つの非侵襲性表面モニタープローブおよび少なくとも1つの侵襲性内視鏡装置、を使用して、 i) 使用した該発光団または発蛍光団の各々についての電磁放射の吸収または放出、 ii) 使用した該常磁性物質の各々によって產生される磁性シグナル、および iii) 使用した該放射性医薬の各々についての放射性崩壊、を測定することにより、身体の少なくとも1つの部分から該体液中の該トレーサーの各々の量を検出すること、

c) 段階(b)で検出された該体液中の各トレーサーの量に基づいて、該体液からの該トレーサーの各々のクリアランス率またはクリアランスプロフィールを判定すること、そして

d) 各トレーサーの該クリアランス率またはプロフィールを、該器官または組織の該生理的活性の1つに対応させること、
の各段階を含むものであり、少なくとも2つの生理的活性が判定され、さらに、
段階(b)中の少なくとも一時期の間、少なくとも2種のトレーサーが検出可能
な量で該体液中に同時に存在する、方法。

【請求項2】 該検出が、非侵襲性表面モニタープローブを使用して実施さ
れる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該検出が、末梢静脈、中心静脈または肺動脈に設置された侵襲性血管内プローブを使用して実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 該組織または器官が、腎臓、肝臓、脳、心臓および腫瘍からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 該器官が、肝臓および腎臓である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 少なくとも2種のトレーサーを同時に投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 第1のトレーサーの投与に続いて、少なくとも1種のトレーサーを投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 少なくとも2種のトレーサーの検出を同時に実施する、請求項1に記載の方法。

【請求項9】 第1のトレーサーの検出を、第2のトレーサーの検出とは別の時間に実施する、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 該検出を多数の時点で実施し、第1のトレーサーの検出が、第2のトレーサーの検出時点とは異なる時点である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】 該検出を多数の時点で実施し、少なくとも2種のトレーサーの検出が少なくとも1時点で同時に起こる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】 該生理的活性の少なくとも1つが変化するか否かを判定するため、段階(a)から(d)までを反復する、請求項1に記載の方法。

【請求項13】 該トレーサーを注射で投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項14】 該トレーサーを静脈注射で投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項15】 該身体の少なくとも1つの部分が、該患者の皮膚表面に近い血管を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項16】 該トレーサーが、i)少なくとも2種の発光団、ii)少なくとも2種の発蛍光団、またはiii)少なくとも1種の発光団および少なくとも1種の発蛍光団を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】 該発光団または発蛍光団が、シアニン類、インドシアニン類、スクアライン(squaraine)類、フルオレセイン誘導体類、および、ポリ陰

イオン性フルオレセインバイオ結合体 (bioconjugate) 類からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】 該発蛍光団が、インドシアニングリーンおよびフルオレセイン - ポリアスパラギン酸バイオ結合体からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】 該検出が蛍光の方法によって実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】 該検出が吸光の方法によって実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】 該検出が光散乱の方法によって実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】 該トレーサーが少なくとも 2 種の常磁性物質を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】 該常磁性物質が、Gd-DTPA、Gd-DTPA-ビス(メトキシエチル)アミド、または超常磁性酸化鉄粒子からなる群から選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】 該トレーサーが、i) 少なくとも 1 種の放射性医薬、および ii) 少なくとも 1 種の発光団または発蛍光団、を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】 i) 該放射性医薬が、^{99m}Tc-DTPA、⁵¹Cr-EDTA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-HIDA、^{99m}Tc-セスタミビ (sestamibi)、^{99m}Tc-テトラフォスミン (tetrafosmin)、^{99m}Tc-ECD、¹³¹I-ヒップラン (hippuran)、^{99m}Tc-DTPA-オクトレオチド、^{99m}Tc-DTPA-オクトレオタート (octreotate) からなる群から選択され、そして ii) 該発光団または発蛍光団が、シアニン類、インドシアニン類、スクアライン類、フルオレセイン誘導体類、および、ポリ陰イオン性フルオレセインバイオ結合体類からなる群から選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】 該トレーサーが、i) 少なくとも 1 種の常磁性物質、およ

び i) 少なくとも 1 種の発光団または発蛍光団、を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】 i) 該常磁性物質が、Gd-DTPA、Gd-DTPA-ビス(メトキシエチル)アミド、および超常磁性酸化鉄粒子からなる群から選択され、そして i) 該発光団または発蛍光団が、シアニン類、インドシアニン類、スクアライン類、フルオレセイン誘導体類、および、ポリ陰イオン性フルオレセインバイオ結合体類からなる群から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】 該トレーサーが、i) 少なくとも 1 種の放射性医薬、および i) 少なくとも 1 種の常磁性物質、を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】 i) 該放射性医薬が、^{99m}Tc-DTPA、⁵¹Cr-EDTA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-HIDA、^{99m}Tc-セスタミビ、^{99m}Tc-テトラフォスミン、^{99m}Tc-ECD、¹³¹I-ヒプラノン、^{99m}Tc-DTPA-オクトレオチド、および^{99m}Tc-DTPA-オクトレオタートからなる群から選択され、i) 該常磁性物質が、Gd-DTPA、Gd-DTPA-ビス(メトキシエチル)アミド、または超常磁性酸化鉄粒子からなる群から選択される、請求項 28 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、生物医学光学の分野のものである。特に、本発明は一度に多数の器官または組織の生理的機能を測定することに関連する。

【0002】

背景技術の説明

一度に多数の器官の生理的機能を同時評価することは、常に望ましく、多くの場合必要である。このことは致命的な病気や傷害の患者の場合に特に重要である。なぜなら、これらの患者の大部分が、死を招く多臓器不全 (multiple organ failure ; MOF) の危険に直面するからである (C.C. Baker et al., Epidemiology of Trauma Deaths, American Journal of Surgery, 1980, 144-150; R.G. Lichtenhoffer et al., Treatment Results of Patients with Multiple Trauma: An Analysis of 3406 Cases Treated Between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center, Journal of Trauma, 1995, 38, 70-77)。MOFは、肺、肝臓、および腎臓の連続的な不全であり、急性肺障害 (ALI)、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、代謝亢進、低血圧症、持続性炎症性病巣、または敗血症症候群などの1またはそれ以上の重篤な原因に誘発される。MOFを招く低血圧およびショックに共通の組織学的特徴には、組織の壊死、血管の鬱血、間質性および細胞性の浮腫、出血、および微小血栓が含まれる。これらの変化は、肺、肝臓、腎臓、腸、副腎、脳および膵臓 (頻度について降順) を冒す (J. Coalson, Pathology of Sepsis, Septic Shock, and Multiple Organ Failure. In New Horizons: Multiple Organ Failure, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, Fullerton, CA, 1986, pp 27-59)。外傷の早期段階から臨床上のMOFへの移行は、肝臓および腎臓の不全の程度と、約30%から約50%への死亡危険の変化によって特徴付けられる (F.B. Cerra, Multiple Organ Failure Syndrome. In New Horizons: Multiple Organ Failure, D.J. Bihari and F.B. Cerra, (Eds). Society of Critical Care Medicine, F

ullerton, CA, 1989, pp 1-24)。

【0003】

肝機能（即ち、肝臓の機能）は、いかなる集団においても測定が難しく、特に致命的な病気の集団において測定が難しい。現在、血清トランスアミナーゼ血清GGTや血清アルカリホスファターゼのような「肝臓の機能」の測定は、リアルタイムの肝臓やその酵素システムの機能を実際に示してはいない。さらに、血清グルコース、プロトロンビン時間、血清アルブミン、血清ビリルビンなどの他の試験は、より長いタイムスケールでの肝臓の機能を示すものであり、直接の臨床状態に必ずしも対応しない。他の研究によって、通常の患者においてさえ、一般に集中治療室で実施されている人工呼吸器のような他のインターベンション（intervention）は、真の肝障害がなくても肝臓の機能に悪影響を与えることが示ってきた。さらに、「肝機能」は、実際には肝臓内の多数の異なる酵素および細胞のシステムに依存する多数の異なる機能の集積である。

【0004】

肝臓の機能を評価するための現在の臨床的措置は、ひとえに断続的な血液採取と多数の循環している酵素や他の化学物質の測定に基づいており、それらは肝臓の合成機能と排出機能の両方の性質を間接的に暗示する。これには、凝固試験、血清アルブミンの測定、血清ビリルビンとその抱合形態の測定、ならびに肝細胞および毛細胆管細胞に含有されている酵素の血清値の測定が含まれる (J.B. Henry (Ed). Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 17th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1984); G.P. Zaloga and D.S. Prough, Monitoring Hepatic Function, Critical Care Clinics, 1988, 4, 591-603; W.D. Figg et al., Comparison of Quantitative Methods to Assess Hepatic Function: Pugh's Classification, Indocyanine Green, Antipyrine, and Dextromethorphan, Pharmacotherapy, 1995, 15, 693-700; R. Julian and P.C. Hayes, Quantitative Tests of Liver Function, Aliment Pharmacol. Ther., 1995, 9, 263-270)。しかしながら、これらのデータは不連続であり、リアルタイムの関連性を欠き、反復しにくく、そして、ある環境では（例えば硬変の患者において）極度に誤りを招くものである。例えば、過去に健康な

肝臓を有していて、毒物を摂取した患者は、血清トランスアミナーゼの大幅上昇を示し得るが、依然としてかなり保持された肝臓の機能を有し得る。逆に、硬変の患者は最小の血清トランスアミナーゼ上昇で重篤な肝傷害を患うことがあり得、それでも肝臓での貯蔵はほとんどない。さらに、変化する肝機能が、患者の管理と最終的には彼らの生存の両方にとって重要である患者がいる。そのような患者には、毒物を摂取した患者、ならびに門脈体循環性脳症、TIPS施行、肝臓の排出機能を特異的に冒すことが知られている単純な人工呼吸器などの、他の理由で肝機能が低下している患者が含まれる。

【0005】

以前に言及されたように、プロモスルファレイン (bromosulfalein) やインドシアニングリーンなどの外来性化学物質の血清濃度測定により肝機能を測定するという初期の試み (J. Caesar et al., The Use of Indocyanine Green in the Measurement of Hepatic Blood Flow and as a Test of Hepatic Function, Clin. Sci., 1961, 21, 43-57; A. W. Hemming et al., Indocyanine Green Clearance as a Predictor of Successful Hepatic Resection in Cirrhotic Patients, Am. J. Surg., 1992, 163, 515-518) は、非特異的であり、珍しく、そして評価のために断続的な血液採取を要した。次いで、我々と他の人々によって、インドシアニングリーン (ICG) の血液からのクリアランスを継続的にモニターすることによる肝機能評価用の非侵襲性の技法が開発された。これらの技法を記載している参考文献を、出典明示により本明細書の一部とする (C.M. Leevy et al., Indocyanine Green Clearance as a Test for Hepatic Function: Evaluation by Dichromatic Ear Densitometry, Journal of Medicine, 1993, 24, 10-27; M. Kanda et al., Continuous Monitoring of Cardiogreen Removal by a Diseased Liver Using an Optical Sensor, Proc. SPIE, 1988, 904, 39-46; M. Kanda and S. Niwa, Development of a Noninvasive Monitoring Instrument for Serum Indocyanine Green Dye Concentration", Applied Optics, 1992, 31, 6668-6675; S. Shimizu et al., New Method for Measuring ICG Rmax with a Clearance Meter, World J. Surg., 1995, 19, 113-118; R.B. Dorshow et al., Non-Invasive Fluorescence Detection of Hepatic and Renal Function, Bull. A

m. Phys. Soc. 1997, 42, 681)。

【0006】

臨床検査室で頻繁に測定される血清クレアチニンは、現在最も一般的な腎機能評価方法であり、致命的な病気の患者で起こる腎機能のダイナミックな変化を追跡する方法である (J.B. Henry (Ed). Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 17th Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1984); C.E. Speicher, The right test: A physician's guide to laboratory medicine, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1989)。年齢、水分補給状態、腎灌流、筋肉量、食事の摂取、および多数の他の人体測定学的、臨床的変数がこれらの値に影響するため、値は頻繁に誤りを招く。さらに、採取後数時間を越る単一の値は、血圧、心拍出量、水分補給状態および他の特殊な臨床的事象（例えば、出血、菌血、人工呼吸器の設置など）などの他の重要な生理的事象に対応させるのが難しい。球体濾過率の概算は、24時間の尿収集を介して成すことができる。このことは、収集に24時間、分析にさらに数時間、24時間の内の数時点における血清試料、そして細心の注意を払う臨床の収集技法を要する。新規または反復データも、等しく得にくい。時には、血清クレアチニンの変化を、尿中の電解質、オスモル濃度、および「腎不全指数」や「ナトリウム分画排泄率」などの導かれる計算結果の値によってさらに明快にしなければならない。このことには尿試料と同時に収集されるさらなる血清試料が必要であり、遅延時間の後、正確な計算が必要である。薬物の投与は何回も腎機能に適合させられ、従って投与のベースとした値と同程度に不正確で、遅れ、そして再評価が困難であり得る。最後に、致命的な病気の集団における臨床的決断は、多くの場合、その的確さについてと同程度に、その時機について重要である。

【0007】

従って、特定であるが変化している状況における、リアルタイムの、正確な、反復可能な球体濾過率の測定が利用できることは、現在利用できるか、または広範に実施されているいかなる方法に対しても、実質的な改善を意味する。さらに、その方法はひとえに外来性化学物質の腎排出に依存するので、測定は絶対的であり、年齢、筋肉量、血圧などに基づく個人的な解釈を要さない。それは実際に

、まさにこの瞬間の、この特定の状況で、この特定の患者の腎機能の性質を遅滞なく表す。

【0008】

最近、フルオレセイン - イヌリンおよびフルオレセイン - スクシニル化ポリリジン結合体、エチレンジアミンテトラアセテートクロム - 51錯体、およびジエチレントリアミンペンタアセートガドリニウム錯体などの光学的、放射分析的、または磁気的な外来性マーカーの血液クリアランスの同時モニタリングによる腎機能の評価が、我々および他の人々によって開発された。これらを出典明示により本明細書の一部とする (R.B. Dorshow et al., Non-Invasive Fluorescence Detection of Hepatic and Renal Function, Bull. Am. Phys. Soc. 1997, 42, 681); M.F. Tweedle et al., A Noninvasive Method for Monitoring Renal Status at Bedside, Investigative Radiology, 1997, 32, 802-805; M. Sohtell et al., FITC-Inulin as a Kidney Tubule Marker in the Rat, Acta. Physiol. Scand., 1983, 119, 313-316; and M. Rehling et al., Simultaneous Measurement of Renal Clearance of 99m Tc-Labelled Diethylenetriamine-pentaacetic acid, 51 Cr-labelled Ethylenediamine-tetraacetate and Inulin in Man, Clin. Sci., 1984, 66, 613-619)。

【0009】

従って、多臓器不全による死亡の危険を減ずるために、多数の器官の生理的機能を一度に測定する方法の必要性が、当分野で存続している。

【0010】

さらに、本発明は高コレステロール血症の評価にも使用し得る。クリアランス率測定により、医師は、高い血清コレステロールがLDL生産速度の上昇に起因するものであるのか、LDLクリアランス速度の低下に起因するものであるのかを判定できるようになり、そしてこのことは治療に強い影響を与える。本発明は、心拍出量を測定するのにも使用し得る。肝および腎機能を測定する一方で同時に心機能の測定を利用できることにより、医師は、肝および腎機能に観察された任意の変化が、一次的に腎または肝疾患によるのか、二次的に心臓の疾患によるのか、について、あらかじめ結論を得ることができる。

【0011】

発明の概要

本発明によると、身体の多数の細胞群の生理的機能を同時に測定する方法には、異なる波長で電磁放射を吸収または放出できる検出可能な物質（以後、「トレーサー」と称する）の2種またはそれ以上を選択する段階が含まれる。トレーサーは、発色団、発蛍光団、常磁性物質、放射性核種、音波発生物質またはこれらのトレーサー分子から得られる任意のバイオ結合体（bioconjugate）からなる群から選択される。身体の細胞群に接触している体液にトレーサーを導入する。当分野で既知の標準的な侵襲性または非侵襲性の方法で吸収または放出を検出し、これらの物質の体液からのクリアランスプロフィールおよび率に生理的機能を対応させる。本発明のある重要な態様は、検出可能な物質が相互に独立してインビオで振る舞い、他の物質のクリアランス率またはプロフィールに悪影響を及ぼさないことである。この特性は実施例中で説明するように証明されている。本発明に特有の特徴は、多数のモダリティを使用して、多器官の機能の診断処置を実施する方法を開示する点である。ポリマーに連結した光学的染料と常磁性キレートの組合せを開示している最近の方法（T.J. Meade et al., Bifunctional Detector Agent Having a Polymer Covalently Linked to an MRI Agent and an Optical Dye, 米国特許第5,900,228号、1999年）を含む従来技術の方法では、一度に1器官または1タイプの組織を診断するための単一または二重のモダリティか、あるいは一度に1またはそれ以上の組織を診断するための単一のモダリティが用いられる（C.A. Rabito et al., Ambulatory Clearance Function Monitor, 米国特許第5,301,673号）。先行技術の方法では、多器官の機能のための多数のモダリティの組合せは示唆されていない。

【0012】

吸収または放出は、非侵襲性または侵襲性の技法を使用して測定できる。侵襲性の技法には、各々の身体部分に挿入される内視鏡およびカテーテルの使用が含まれる。非侵襲性の技法には、耳のクリップ、手のバンド、表面のコイル、指プローブ（probe）などの表面プローブが含まれる。本発明の方法は、多数の器官または組織の生存能力を同時に評価し、よりよい患者の看護管理をもたらし、多

臓器不全の危険を減ずる能力を有するので、先行技術よりも有利である。

【0013】

図面の簡単な説明

図1は、ある実施態様によるインビボ蛍光検出装置の概略図である。

図2は、肝機能評価のための、正常ラットおよび部分的に肝切除されたラット中のインドシアニングリーン染料の血液クリアランスプロフィールを示す。

図3は、腎機能評価のための、正常ラットおよび両側腎摘出されたラット中のフルオロセイン・ポリアスパラギン酸（分子量10,000）結合体の血液クリアランスプロフィールを示す。

図4は、肝臓および腎臓の機能の同時評価のための、正常ラット中のインドシアニングリーン染料およびフルオロセイン・ポリアスパラギン酸（分子量10,000）結合体の血液クリアランスプロフィールを示す。

【0014】

発明の詳細な説明

本発明により、発色団、発蛍光団、常磁性物質、放射線物質、X線造影剤、および音波発生物質からなる群から選択される外来性物質（以後、「トレーサー」と称する）の血液クリアランス測定によって多器官の機能または活性を測定するために、ある方法が開示される。トレーサーは、静脈内、腹膜内または皮下の注射または点滴、経口投与、皮膚を介する経皮吸収、または吸入を含む、任意の適する方法によって患者に導入され得る。

【0015】

トレーサーの検出は、当分野で既知の放射線的、磁気的、超音波的、または光学的方法によって達成できる。光学的方法が望ましければ、そのクリアランスまたは蓄積の測定は、インドシアニングリーン、フルオロセイン、ローダミンなどの染料の検出可能な量の投与と、Dorshow ら（Non-Invasive Fluorescence Detection of Hepatic and Renal Function, Bull. Am. Phys. Soc. 1997, 42, 681）またはKanda ら（Liver Function Testing Apparatus, U.S. Patent 5,178,141, 1993）によって記載されたような侵襲性または非侵襲性の光学的手法の使用によって行える。検出方法には、当分野で周知の吸光、蛍光、または光散乱技法

が含まれる (Muller et al. (Eds.), Medical Optical Tomography, SPIE Volume IS11, 1993)。放射線的方法が望ましければ、測定は^{99m}Tc-DTPA、⁵¹Cr-EDTA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-HIDA、^{99m}Tc-セスタミビ (sestamibi)、^{99m}Tc-テトラfosmin (tetrafosmin)、^{99m}Tc-ECD、¹³¹I-ヒプラン (hippuran)、^{99m}Tc-DTPA-A-オクトレオチド、^{99m}Tc-DTPA-オクトレオタート (octreotate)などの放射性医薬化合物の検出可能な量の投与と、Rabito ら (Ambulatory Clearance Function Monitor, U.S. Patent 5,301,673, 1994) によって記載されたような非侵襲性の「腕バンド」放射分析手法の使用によって行える。磁気的方法が望ましいならば、測定はガドリニウム錯体または超常磁性粒子などの常磁性物質の検出可能な量の投与と、Tweedle ら (A Noninvasive Method for Monitoring Renal Status at Bedside, Investigative Radiology, 1997, 32, 802-805) によって記載されたような磁気共鳴手法の使用によって行える。

【0016】

好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、400から900 nmまでの範囲の波長の可視または近赤外光を吸収または放出できる染料からなる群から、2種またはそれ以上の発光団または発蛍光団を選択すること；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、侵襲性または非侵襲性光学プローブおよび装置を使用してシグナルを検出すること、が含まれる。

【0017】

他の好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、^{99m}Tc-DTPA、⁵¹Cr-EDTA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-HIDA、または¹³¹I-ヒプランからなる群から、2種またはそれ以上の放射性医薬物質を選択すること；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、非侵襲性放射分析プローブおよび装置を使用してシグナルを検出すること、が含まれる。

【0018】

他の好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、G

d - D T P A、G d - D T P A - ビス(メトキシエチル)アミド、または超常磁性酸化鉄粒子からなる群から、2種またはそれ以上の常磁性物質を選択すること；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、非侵襲性磁気共鳴プローブおよび装置を使用してシグナルを検出すること、が含まれる。

【0019】

他の好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、400から900nmまでの範囲の波長の可視または近赤外光を吸収または放出できる染料からなる群から1種またはそれ以上の発光団または発蛍光団を、そして放射性医薬物質^{99m}Tc-D T P A、⁵¹C r - E D T A、^{99m}Tc - M A G 3、^{99m}Tc - H I D A、¹³¹I - ヒプランから、1種またはそれ以上を選択すること；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、侵襲性または非侵襲性の、光学および放射分析のプローブおよび装置を使用して、シグナルを検出すること、が含まれる。

【0020】

他の好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、400から900nmまでの範囲の波長の可視または近赤外光を吸収または放出できる染料からなる群から1種またはそれ以上の発光団または発蛍光団を、G d - D T P A、G d - D T P A - ビス(メトキシエチル)アミド、または超常磁性酸化鉄粒子からなる群から1種またはそれ以上の常磁性物質を選択すること；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、侵襲性または非侵襲性の、光学および磁気共鳴のプローブおよび装置を使用して、シグナルを検出すること、が含まれる。

【0021】

他の好ましい実施態様では、多器官の機能または活性を評価する方法には、G d - D T P A、G d - D T P A - ビス(メトキシエチル)アミド、または超常磁性酸化鉄粒子からなる群から1種またはそれ以上の常磁性物質を、放射性医薬物質^{99m}Tc-D T P A、⁵¹C r - E D T A、^{99m}Tc - M A G 3、^{99m}Tc - H I D A、または¹³¹I - ヒプランから1種またはそれ以上を選択する

こと；患者の体内に静脈注射で検出可能な量のトレーサーを投与すること；そして、侵襲性または非侵襲性の、磁気共鳴および放射分析のプローブおよび装置を使用して、シグナルを検出すること、が含まれる。

【0022】

器官の機能は、正常および損なわれた細胞がトレーサーを血流から除去する様式の差によって、または目的の組織または器官でのこれらのトレーサーの率または蓄積の測定によって、評価できる。血液プールクリアランスは、耳たぶまたは指に見出されるもののような好都合な表面毛細血管から非侵襲的に測定し得、あるいは血管内カテーテルを使用して侵襲的に測定できる。目的の細胞内でのトレーサーの蓄積は、同様にして評価できる。本発明は、生物機能の迅速なベッドサイドでの評価のために使用し得る。例えば、腎および肝機能と同様に、心拍出量、高コレステロール血症の原因に関するデータを、単回の静脈注射から60分以内に、ベッドサイドで得られる。心拍出量は、フィックの原理のような既知の方法と共に本発明を利用して測定し得る。球体濾過率は、フルオレセイン・スクシニル化ポリ-d-リジン、フルオレセイン・ポリアスパラギン酸またはフルオレセイン・イヌリンなどの蛍光物質、または^{99m}Tc-MAG3もしくはGd-DTPAなどの物質のような、親水性の中性または陰イオン性化合物のクリアランスによって測定し得る。高コレステロール血症が、低下したLDLクリアランスに起因するのか否かは、フルオレセイン標識化LDLのクリアランスを分析することによって判定し得る。肝機能は、蛍光標識化アシアロ糖タンパク質またはインドシアニングリーンのような染料、^{99m}Tc-HIDA、または超常磁性酸化鉄粒子のクリアランス率を測定することによって評価し得る。従って、インビオ検出による腎または肝機能の同時評価は、本発明に包含される。本発明はまた、血液透析の有効性をモニターするにも使用できる。癌細胞または脳細胞も、本発明によって標的にできる。

【0023】

複数の別々のトレーサー染料のクリアランスは、励起波長と放出された光子へのフィルターを選択することによって同時に測定され得る。濃度／時間曲線を、マイクロプロセッサーによりリアルタイムで分析し得る。得られたクリアランス

率を、即座の臨床効果のために計算し、表示し得る。非標識の競合化合物が存在する場合（例えば、LDL、アシアロ糖タンパク質）、1つの血液試料をこれらの競合化合物の濃度について分析し得、そしてその結果を、クリアランス経路を通る流出率（マイクロモル／分）の計算に使用する。

【0024】

本発明の有用性を論証するために、本発明による非侵襲性の蛍光検出システムを脈管構造からの染料除去を継続的にモニターするのに採用した。ラットモデルにおける正常および異常な器官機能の間の差異を、肝臓と腎臓の両方について示した。図1を参照すると、光ファイバー10が光源12から耳14へ光を伝えた。耳14の近くに位置する第2の光ファイバー16が蛍光を検出システム20に伝えた。染料は静脈注射した。皮膚表面の近くに血管を含む身体の部分にレーザーを照射した。

【0025】

光学的トレーサー物質であるインドシアニングリーンは、もっぱら肝臓によって血流から除かれることが知られている。正常肝機能に特徴的なクリアランス曲線は、780 nmのレーザー光によるインビボでの励起と830 nmでの蛍光シグナルの検出により得られた。肝臓の一部を切除して、再度測定を実施し、クリアランス曲線は予想通り大きく延長された（図2に示す）。従って、肝機能の測定は、単一の光学的トレーサー物質を用いるこの技法で評価し得る。

【0026】

腎機能を上記の本発明の方法を使用して測定した。フルオレセイン標識化ポリアスパラギン酸を、488 nmのレーザー光でインビボで励起した。蛍光シグナルを520 nmで検出した。正常な腎機能に特徴的なクリアランス曲線が得られた。両方の腎臓を結紮すると、クリアランス曲線は上昇して一定のままであり、あるとしても非常に少ないクリアランスを示した（図3に示す）。従って、腎機能の測定は、単一の光学的トレーサー物質を用いるこの技法で評価され得る。

【0027】

非侵襲性の技法に加えて、必要な測定を実施するために、改変型肺動脈カテーテルを使用することができる。現在、肺動脈カテーテルは、血管内の圧力、心排

出量および他の派生する血流の指標のみを測定している。致命的な病気の患者はこれらのパラメーターを使用して管理されるが、腎機能の評価のためには断続的な血液採取と試験に依存している。これらの検査パラメーターは不連続なデータを表し、多くの患者集団において頻繁に誤りを招く。しかし、重要なのは、これらは、患者の評価、処置判断および薬物投与のために非常に頼りにされていることである。現在、特定の腎機能（即ち、球体濾過率（GFR））を評価するための、信頼性の有る、反復可能な、ベッドサイドにおける方法は存在しない。

【0028】

改変型肺動脈カテーテルは、標準的な肺動脈カテーテルの先端に、光センサーを組んでいる。この波長特異的光センサーは、設計した光学的に検出可能な化学物質の腎機能特異的排出をモニターできる。従って、染料希釈曲線に類似の方法によって、光学的に検出される化合物の消滅によりリアルタイムの腎機能をモニターできる。標準的な肺動脈カテーテルの改変には、波長特異的光ファイバーセンサーの作成しか要さない。現在、混合静脈酸素飽和度を測定するために光ファイバー技法を組込んだカテーテルは、存在する。

【0029】

様々な染料および染料結合体を、開示した方法に使用できる。使用できる染料には、フェニルキサンテン類（例えば、フルオレセイン）、フェノチアジン類、フェノセレナジン類（phenoselenazines）、シアニン類、インドシアニン類およびスクアライン類（squaraines）が含まれる。好ましい担体は、上記の染料に結合し得る、医薬的に許容し得るポリ陰イオン性化合物である。使用できる担体には、ポリアクリル酸、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリヌクレオチド類、ポリアルギニン、ポリセリン、ポリオルニチンおよびポリリジンが含まれる。

【0030】

単回の注射で投与される光学的に検出可能な化学物質の混合物を使用すると、標準的な肺動脈カテーテル上の光センサーによる検出が可能になり、かくして医師は多数の重要な肝機能のリアルタイム評価を得られる。これらの肝機能は、解毒、代謝、そして特に肝臓の排出機能を表すことができる。血清アルブミン、凝

固因子、グルコースなどの肝臓の合成機能は、通常の臨床検査で評価し続けることができる。しかし、鎮痛薬、抗不整脈剤、抗生素質、毒物、過量摂取、精神療法剤などの、肝臓で代謝および／または排出される薬物の適切な用量についての問題は、これらの特異的観点で肝臓の機能の状態を知っていることでよりよく予測できる。

【0031】

本発明を、限定を企図しない以下の実施例によってさらに例示説明する。

【0032】

実施例1

腎機能を測定するための改変型肺動脈カテーテルの使用

蛍光、吸光または光散乱を測定するために、所望の波長に特異的な光ファーバーセンサーを作成して、標準的な肺動脈カテーテルを改変した。現在、混合静脈酸素飽和度を測定するために光ファイバー技法を組込んだカテーテルは、存在する。光学的に検出可能なインジケーターを特異的リガンド、例えば、もっぱら腎臓で排出されるもの、に結合させた。インジケーター・リガンド複合体を患者に注射し、改変型肺動脈カテーテルを用いて記録を実施した。複合体の排出に続いて、波長特異的光センサーによって標準曲線を生成させ、特別なコンピューターアルゴリズムによってリアルタイムGFRに変換した。実験は上記の実験に酷似していたが、ここでは非侵襲性の検出器を使用するよりも、むしろ改変型肺動脈カテーテルをシグナルの検出に使用した。

【0033】

実施例2

肝機能を測定するための改変型肺動脈カテーテルの使用

カテーテルの先端に1個またはそれ以上の特異的な波長の光センサーを付加することによる肺動脈カテーテルの改変によって、カテーテルをリアルタイムの肝機能の測定に使用できるようになった。現在、混合静脈酸素飽和度の測定に特異的な光センサーを備えたカテーテルは、存在する。このことは光ファイバー技法を介して達成されており、他の波長に容易に適応できた。

【0034】

第2の重要な要素は、特定の肝臓の酵素システム（即ち、肝臓の機能）に特異的なリガンドを有する光学的に検出可能な分子の設計であった。従って、肺動脈カテーテル上のセンサーで検出されるこれらの染料分子の血液循環からの排出は、単純な染料希釈曲線を示した。しかしながら、それには、特定の肝臓の酵素システムおよび肝臓特異的排出に関して、リアルタイムの肝臓の機能を示す能力があった。

【0035】

光学的に検出可能な化学物質の注入と排出は、光センサーまたは肺動脈カテーテルに付加されたセンサーによって検出された。これらの分子は、肝機能特異的なリガンドと、光学的に検出可能な部分の両方を有するように設計した。従って、まさに染料希釈曲線と類似する技法を使用して、単一の光学的に検出可能な化合物または光学的に検出可能な化合物の混合物を注入し、それらの排出を観察することによって、特異的な肝機能または肝機能類を示すことができた。光学的に検出可能な物質の混合物は、特異的な酵素システムの活性を測定するために設計することができ、従って、肝臓での代謝および／または特異的な肝臓での排出を要する薬物や化学物質のような、重要な臨床的物質の予想される代謝および／または排出に対応する。

【0036】

実施例3

腎および肝機能を同時に測定するための、検出可能な物質の組合せの使用

インドシアニングリーン染料（0.42 mg / mL）およびフルオレセイン - ポリアスパラギン酸バイオ結合体（8 mg / mL）の水性溶液を共に混合した。この合わせた溶液をラットに静脈注射し、蛍光を耳からモニターした。耳での入射光は488 nmおよび780 nmであった。2個の蛍光検出器は、520 nmおよび830 nmに設定した。図4は結果を示す。2本のクリアランス曲線は、容易に識別できる。ICGは血流から肝臓によって除去されることが知られており、フルオレセイン - ポリアスパラギン酸は腎臓で除去される。図4の曲線は腎および肝機能の同時測定を示す。

【0037】

肝臓および腎臓の機能をモニターするための、非侵襲性の蛍光検出の有用性が確立された。混合静脈酸素飽和度をモニターするための肺動脈カテーテルの使用は十分に確立されており、標準的な肺動脈カテーテルと比較して異なる生理的機能を測定するのに使用される点を除いて、改変型肺動脈カテーテルの使用は同様に機能する。本発明の各段階は、生理的機能が変化しているか否かを判定するために反復し得る。記載した実施例に対して、細部にわたる多数の改変、変動および変化をなし得るので、前述の説明、および添付の図面中に示した全事項は、限定的な意味ではなく例示説明として解釈されることを意図している。

【図面の簡単な説明】

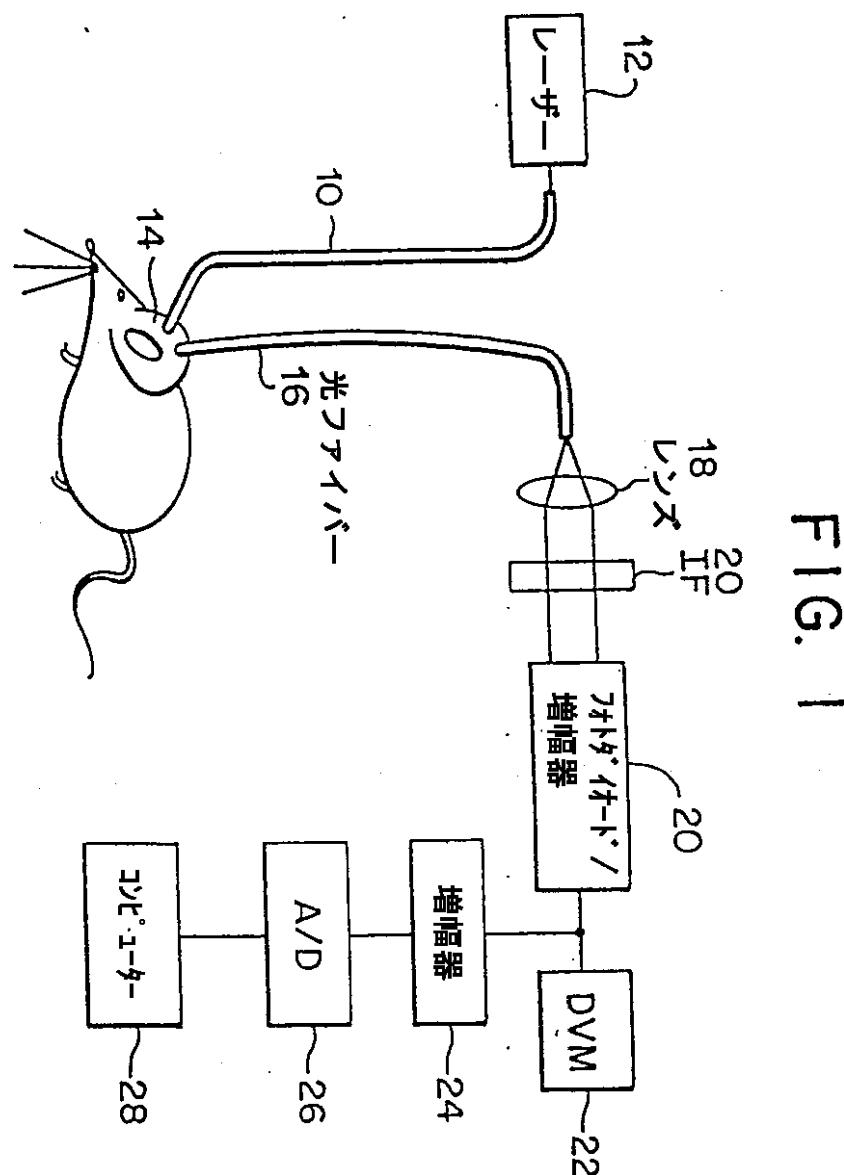
【図1】 ある実施態様によるインビボ蛍光検出装置の概略図である。

【図2】 肝機能評価のための、正常ラットおよび部分的に肝切除されたラット中のインドシアニングリーン染料の血液クリアランスプロフィールを示す。

【図3】 腎機能評価のための、正常ラットおよび両側腎摘出されたラット中のフルオロセイン - ポリアスパラギン酸（分子量10,000）結合体の血液クリアランスプロフィールを示す。

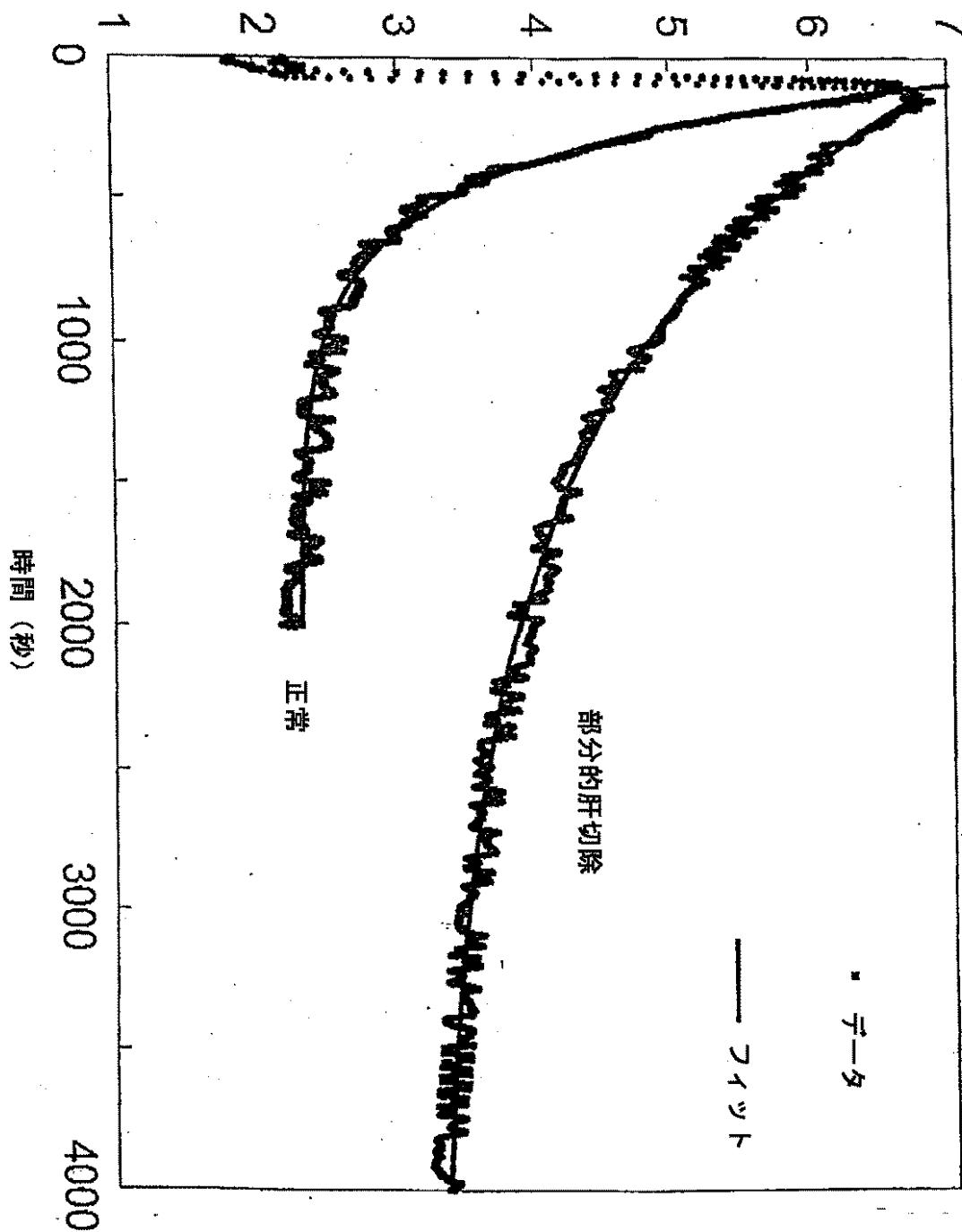
【図4】 肝臓および腎臓の機能の同時評価のための、正常ラット中のインドシアニングリーン染料およびフルオロセイン - ポリアスパラギン酸（分子量10,000）結合体の血液クリアランスプロフィールを示す。

【図1】

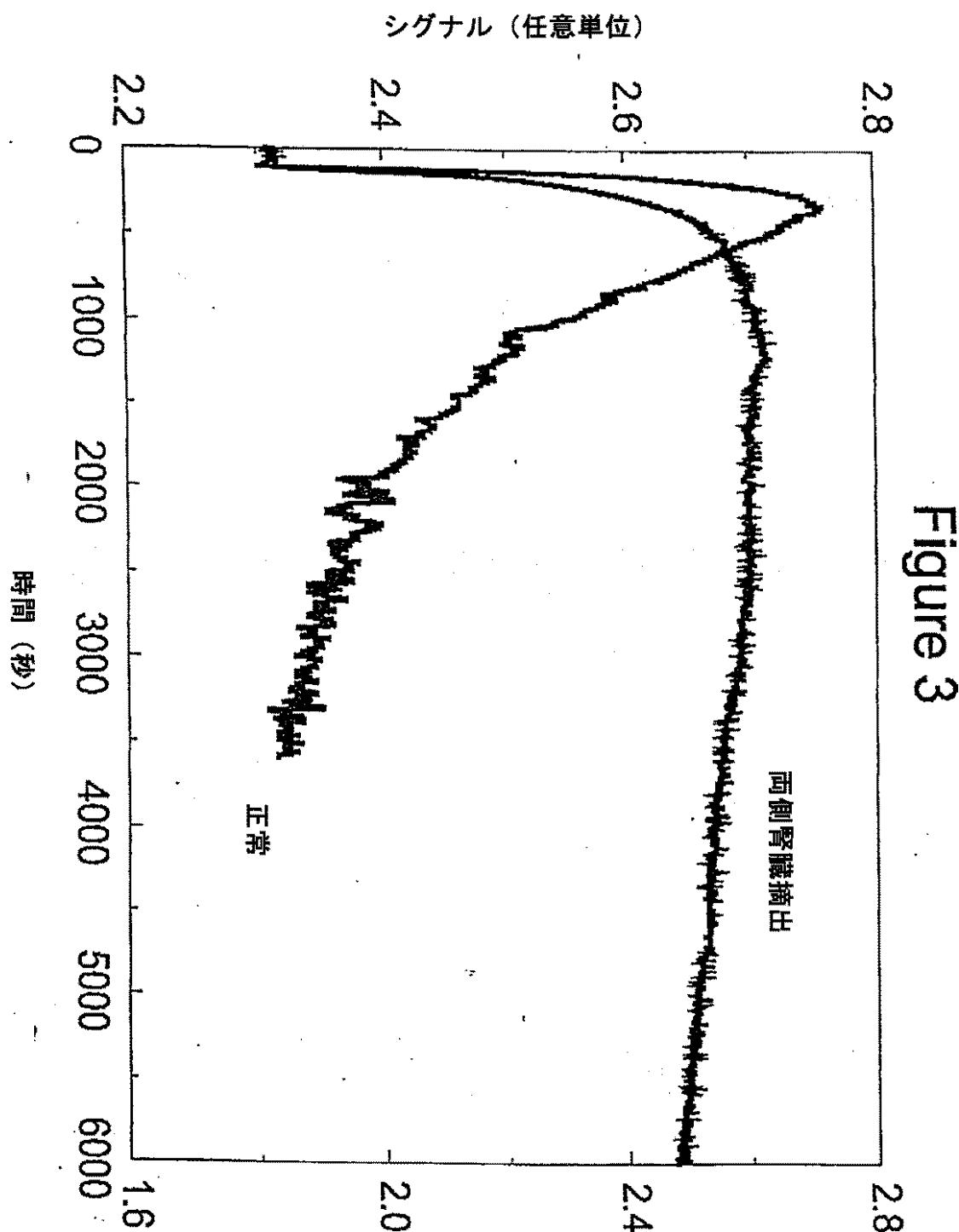


【図2】

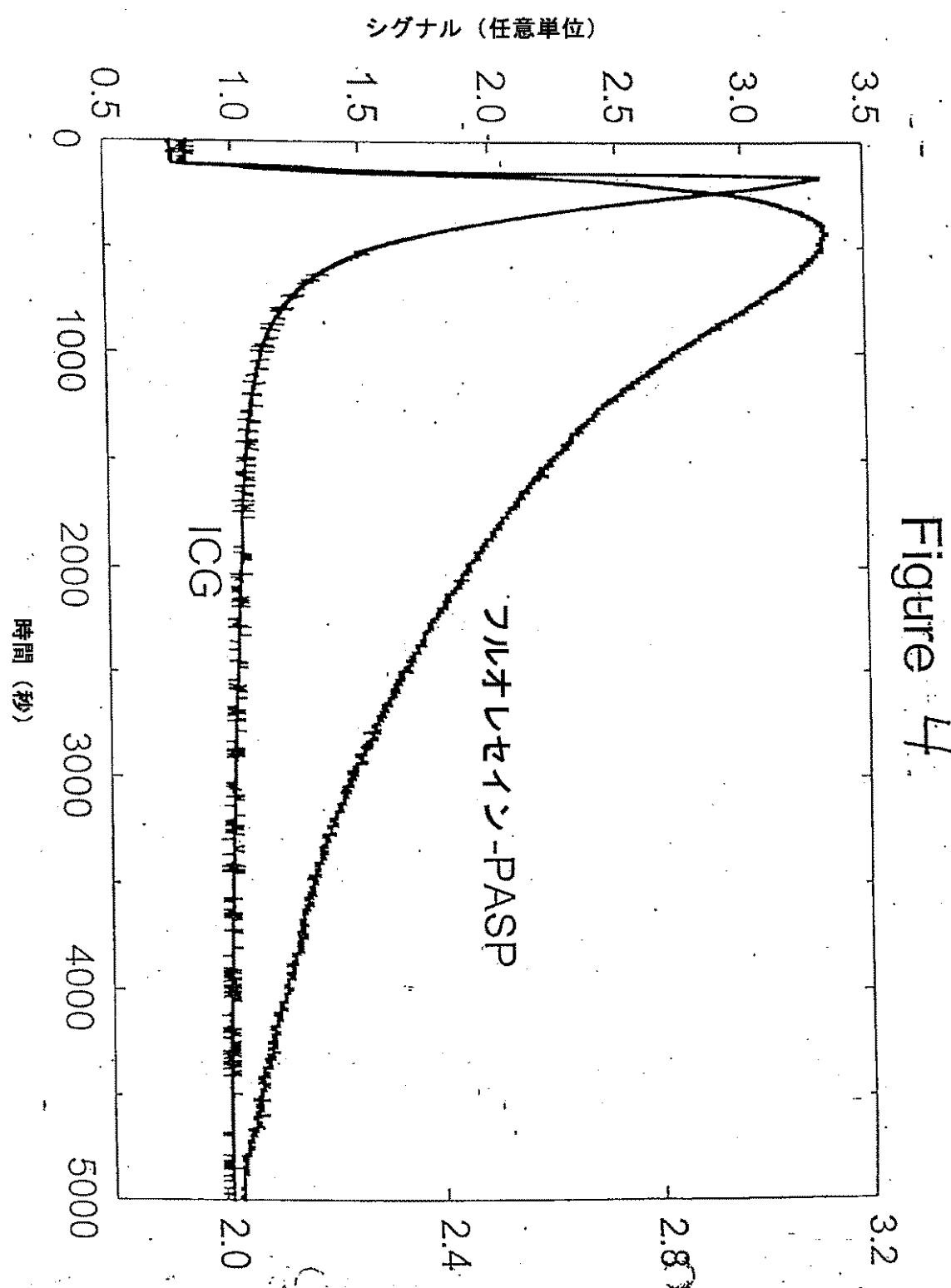
シグナル（任意単位）



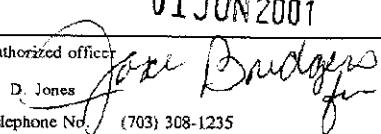
【図3】



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/06589
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 49/00 US CL : 424/9.1		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/1.11, 1.65, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS, MEDLINE, USPATFUL, EMBASE, CAPLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,845,639 A (HOCHMAN et al) 08 December 1998, see entire document, especially, abstract; columns 3-4, bridging paragraph; column 4, lines 32-33; column 7, lines 1-16; column 12, line 51-column 13, line 42; and columns 11-12, Structures 9-11.	1-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'C' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 17 APRIL 2001	Date of mailing of the international search report 01 JUN 2001	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioners of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer  D. Jones Telephone No. (703) 308-1235	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ジョゼフ・イー・ブガジュ
アメリカ合衆国63303ミズーリ州セント・
チャールズ、ケッタリング・ドライブ2916
番

(72)発明者 ラガバン・ラジャゴパラン
アメリカ合衆国63043ミズーリ州メリーラ
ンド・ハイツ、ピンソン・コート13031番

(72)発明者 サミュエル・アイ・アチレフ
アメリカ合衆国63044ミズーリ州セント・
ルイス、サン・セビリヤ・コート3424番

F ターム(参考) 4C085 HH03 HH11 HH13 HH20 JJ01

专利名称(译)	同时进行多模型生理功能测量		
公开(公告)号	JP2003525914A	公开(公告)日	2003-09-02
申请号	JP2001564804	申请日	2001-03-01
[标]申请(专利权)人(译)	马林克罗特公司		
申请(专利权)人(译)	马连杆有限公司		
[标]发明人	アーサー・エイチ・コムズ リチャード・ビードーショー ジョゼフ・イー・ブガジュ ラガバン・ラジヤゴ・パラン サミュエル・アイ・アチレフ		
发明人	アーサー・エイチ・コムズ リチャード・ビードーショー ジョゼフ・イー・ブガジュ ラガバン・ラジヤゴ・パラン サミュエル・アイ・アチレフ		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0275 A61K49/00 A61K51/00 G01N33/00		
CPC分类号	A61B5/14546 A61B5/0071 A61B5/0084 A61B5/0086 A61B5/0275 A61B5/412 A61K49/0002 A61K49/0017 A61K49/0034 A61K49/0043 A61K49/0056 A61K51/0474		
F1分类号	A61K49/00.Z A61K49/02.B A61K49/02.C		
F-Term分类号	4C085/HH03 4C085/HH11 4C085/HH13 4C085/HH20 4C085/JJ01		
优先权	09/519455 2000-03-06 US		
其他公开文献	JP2003525914A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

测量身体细胞群体的生理用途的方法涉及选择能够吸收或发射可测量的辐射电磁波的可检测物质。将一种物质引入与人体细胞接触的体液中。测量吸收或发光，并基于吸收或发光确定生理功能。可以无创或使用改良的肺动脉导管进行测量。为了同时测量多种生理功能，可以同时使用可以相互区分的多种物质。

