

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517322

(P2004-517322A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 33/569	GO 1 N 33/569	B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)

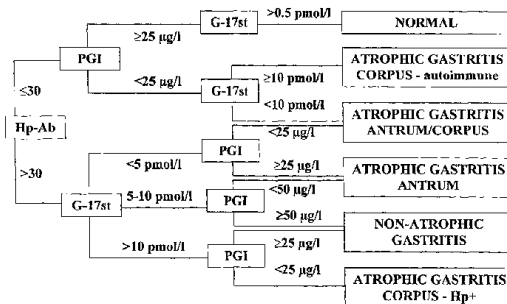
(21) 出願番号	特願2002-554731 (P2002-554731)	(71) 出願人	501391733 バイオヒット・ユルキネン・オサケユキテュ ア B I O H I T O Y J フィンランド、エフイーエン-00880 ヘルシンキ、ライツパティエ1番
(86) (22) 出願日	平成14年1月4日(2002.1.4)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月2日(2003.7.2)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/FI2002/000008	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02002/054084	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成14年7月11日(2002.7.11)		
(31) 優先権主張番号	20010019		
(32) 優先日	平成13年1月5日(2001.1.5)		
(33) 優先権主張国	フィンランド(FI)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 萎縮性胃炎の診断法

(57) 【要約】

本発明は、胃粘膜症状の評価方法、取分け被験者の粘膜胃変化、例えば、分析対象としてのペプシノーゲン I (PGI)、ガストリンおよびヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) 感染マーカーを検定することにより萎縮性胃炎を診断する方法であって、当該被験者の検体につきペプシノーゲン I およびガストリン濃度を測定し、さらにヘリコバクター・ピロリ・マーカー (Hp マーカー) の濃度または存在を決定すること、および当該分析対象について得られたデータを、データ送受信処理手段としてのオペレーティング・システムからなるデータ処理手段に入力することからなり、当該データ処理手段が、当該分析対象についての測定濃度値を既定の当該分析対象に対するカットオフ値と比較して、被験者に特異的である比較結果の組合せを得る工程、および当該比較結果の組合せに、および所望により、他の入力データに対応して情報を生成する工程、を実施するのに適合するものである



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

胃粘膜症状の評価方法、取分け被験者の粘膜胃変化、例えば、分析対象としてのペプシノーゲン I ( P G I )、ガストリンおよびヘリコバクター・ピロリ感染マーカーを検定することにより萎縮性胃炎を診断する方法であって、

当該被験者の検体につきペプシノーゲン I およびガストリン濃度を測定し、さらにヘリコバクター・ピロリ・マーカー ( H p マーカー ) の濃度または存在を決定すること、および当該分析対象について得られたデータを、データ送受信処理手段としてのオペレーティング・システムからなるデータ処理手段に入力することからなり、

当該データ処理手段が、当該分析対象についての測定濃度値を既定の当該分析対象に対するカットオフ値と比較して、被験者に特異的である比較結果の組合せを得る工程、および当該比較結果の組合せに、および所望により、他の入力データに対応して情報を生成する工程、を実施するのに適合するものである

10

ことを特徴とする方法。

**【請求項 2】**

ヘリコバクター・ピロリ・マーカーがヘリコバクター・ピロリ抗体であり、その濃度を検体から測定することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

ヘリコバクター・ピロリ・マーカーがヘリコバクター・ピロリ抗原であり、その存在を検体中で決定することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 4】**

ガストリン測定値がガストリン - 17 ( G - 17 ) 値、取分け刺激性ガストリン - 17 値 ( G - 17 s t )、またはガストリン - 17 および刺激性ガストリン - 17 の両方である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

さらに、分析対象ペプシノーゲン I I ( P G I I ) の濃度を測定し、 P G I / P G I I 比を比較のために構成要素とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

分析対象として体液、例えば、血清、尿、唾液または涙液検体、取分け血清検体から測定する請求項 2 に記載の方法。

30

**【請求項 7】**

データ処理手段がディスプレイ装置を含んでなり、生成した情報を該ディスプレイ装置に表示することを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8】**

生成した情報が粘膜の胃変化に関する診断情報を含んでなる請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

生成した情報がさらなる処置についての、またはさらなる検査についての示唆を含んでなる請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

情報が消化性潰瘍および / または癌疾患の危険性、および所望により関連する危険因子を示すものである請求項 8 または 9 のいずれかに記載の方法。

40

**【請求項 11】**

被験患者の年齢、逆流症状、消化不良、および / または貧血に関する追加データをパラメータとして入力する請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

P G I およびガストリン、ならびに所望により H p マーカーおよび P G I I についての既定のカットオフ値を、データ入力手段によりデータ処理手段に入力し、該データを記憶手段中に記憶させることを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 13】**

50

ペプシノーゲン I およびノまたはガストリン濃度、およびノまたはヘリコバクター・ピロリ・マーカ-の濃度もしくは存在を検体から決定するための手段、ならびにコンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品を含み、そしてコンピューターを運転する際に、分析対象の定量濃度値を当該分析対象の既定のカットオフ値と比較する工程、比較結果を比較結果の組合せに組入れる工程、および当該比較結果の組合せ、および所望により他の入力データに対応して情報を提供する工程を実施するために適用されたコンピューター・コード手段を含んでなるキット。

#### 【請求項 14】

定量されそしてコンピューター・コード手段により比較するためにデータ処理システムに入力される分析対象が、Hp マーカー、PGI およびガストリンを含んでなり、そして、当該分析対象の既定のカットオフ値が、コンピューター・プログラムを含むコンピューター・プログラム用のコンピューター読み取り可能媒体に記憶される、請求項 1 ~ 12 のいずれかの方法に使用するための、請求項 13 に記載のキット。

10

#### 【請求項 15】

コンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品であって、コンピューターを運転する際に、分析対象の定量濃度を当該分析対象のそれぞれのカットオフ値と比較する工程、比較結果を比較結果の組合せに組入れる工程、および当該比較結果の組合せに、および所望により、他の入力データに対応して情報を提供する工程を実施するために適用されたコンピューター・コード手段を含んでなるコンピューター・プログラム製品。

20

#### 【請求項 16】

請求項 15 に記載のコンピューター・プログラム製品であって、分析対象が Hp マーカー、PGI およびガストリンを含み、該製品は、また、該分析対象の既定のカットオフ値データを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれかの方法に使用するための、コンピューター・プログラム製品。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

技術分野

本発明は胃粘膜の状況または症状の評価方法、取分け被験者の胃粘膜の危険性の高い変化、特に萎縮性胃炎を診断する方法に関する。本方法においては、特定分析対象の濃度、すなわち、ペプシノーゲン I 濃度、ガストリン（好ましくはガストリン - 17）濃度、ならびにヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）マーカ-の濃度または存在、また、所望によりペプシノーゲン II 濃度を被験者において決定し、得られたデータを処理し、例えば、診断の形態で、またはさらなる治療または検査を示唆する形態で情報を提供するのためのデータ処理手段を使用する。

30

##### 【0002】

背景技術

胃癌の新症例発生は近年減少しつつあるが、胃癌自体は今なお最も一般的な悪性腫瘍の一つである。フィンランドでは、年間人口 100 万人あたり癌の新症例が約 250 ないし 300 例、登録されている。50 才以上の年齢群においては、推定 2350 例の胃癌例があり、これは当該年齢群人口 1000 人につき約 3 人である（フィンランド癌登録；統計疫学癌研究所、1993）。フィンランドに加え、胃癌発生率の高いのは、アイスランド、南アメリカ、および取分け日本と中国である。

40

##### 【0003】

胃癌の予後は、特異的な処置法がないために、通常不良である。現在、唯一成功する可能性のある胃癌処置法は、早期の検出と外科的完全除去である。

##### 【0004】

胃癌はその初期段階で必ずしも何らかの症候を示すわけではない。後期に出現する兆候では当然ながら患者の処置が遅れる。他方、初期段階の胃癌を臨床的に見つけ出すのは、多くの場合非特異的である。胃癌の主たる診断法は、現在、胃鏡検査と生検、それと関連す

50

る細胞吸引による細胞診断である。通常実施する胃鏡検査は、上腹部の痛み、あるいは胃腸管の出血などの症候を試験するために行うため、この方式で発見された症状の胃癌は多くの場合すでにかなり進行しており、従って手術不可である。一次診断法を改善すべく、様々な免疫学的方法が試行されているが、十分に特異的な免疫学的方法の開発には成功していない。

#### 【0005】

第一の目的は、総母集団内で早期段階の胃癌に罹患している可能性のある人を簡単に、かつ妥当な費用で確認することの可能な手段を見出すことにある。確認したこれらの人については直ちに胃鏡検査を実施すべきである。同時に、これらの人については、追跡する必要がある前癌性胃変化を示すかどうか確認することができよう。

10

#### 【0006】

胃癌では多くの異なる胃病または胃症状（いわゆる前癌症状）が先行するが、それらは慢性萎縮性胃炎、悪性貧血、胃潰瘍、胃ポリープ症、およびメネトリエー病（巨大肥厚性胃炎）である。明瞭に確認し得る粘膜変化は形成異常および腺腫である。当該症状は総母集団に比較して、大よそ4倍ないし5倍の相対的癌危険性と関連する。殆どすべての疾患において、その危険性には慢性の萎縮性胃炎の介在することが確立されている。

#### 【0007】

慢性胃炎とは、胃粘膜の長期にわたる炎症性症状を意味する。本疾患は大まかに、いわゆる表在性形状と萎縮性形状に分けられる。表在性胃炎では、炎症性細胞の浸潤が上皮表面の下に濃縮されている。炎症が進行的で、特定の胃分泌腺間に拡散している場合、慢性萎縮性胃炎という。かかる症例では、胃粘膜の正常腺構造が少なくとも部分的に形成異常変化に置き換わっている。

20

#### 【0008】

胃体領域に萎縮性胃炎のある患者の相対的胃癌危険性は、フィンランド癌統計から計算すると、健全な粘膜の人と比較して、約4～5倍であると推定されている。さらに、内因子およびビタミンB12吸収障害による悪性貧血の関わる疾病に罹る危険性がある。洞領域の重篤な萎縮の場合、その危険性はさらに18倍となる。もし萎縮性変化が洞領域と体部領域の両方に現れる（瀰漫性胃炎；*pangastritis*）ならば、その危険性はさらに90倍に増大し得る（*Sipponen, P, Kekki, M, Haapakoski, J. Ihamaeki, T & Siurala, M (1985), 慢性萎縮性胃炎における胃癌危険性：断面積データの統計計算；Int J Cancer 35: 173-77*）。

30

#### 【0009】

ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）は、らせん形状のグラム陰性細菌であり、胃粘膜表面の表皮細胞に密接する粘液中、および細胞間隙で増殖する。該細菌は人から人へ経口的に伝染するようである。該細菌の胃粘膜での作用は炎症性反応であり、それが強力な炎症性媒介物質を放出して補体に伝播する。急性段階を経て、炎症が慢性胃炎に変化する。慢性胃炎の患者では、その70～90%にヘリコバクター・ピロリの感染が確認されている（*Calam, J (1994) Helicobacter pylori (Review) Eur. J. Clin Invest 24: 501-510*）。胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染と慢性胃炎は密接に関連しており、この細菌の感染が胃癌発生の一疾病因子であると規定している。このような理由で、感染の初期段階でヘリコバクター・ピロリ細菌を除去することが、慢性胃炎と関連する萎縮の発症を防止し、癌の危険性および消化性潰瘍の危険性を低下させることにつながる。

40

#### 【0010】

公開公報W096/15456（参照により本明細書の一部とする）は、被験者血清検体の分析対象、ペプシノーゲンIおよびガストリン-17の濃度を定量することによる癌危険性のスクリーニング方法を開示している。当該公報によると、そのように定量した濃度値を各分析対象のカットオフ値および基準値と比較する。血清ペプシノーゲンI濃度がペ

50

プシノーゲン I のカットオフ値より低く、ガストリン - 17 濃度値が上限基準値より高い場合、胃体部が重度萎縮性であることを意味する。他方、ガストリン - 17 レベルがガストリン - 17 のカットオフ値より低く、ペプシノーゲン I 値がペプシノーゲン I のカットオフ値より高い場合は、胃洞領域が萎縮性であることを意味する。血清ペプシノーゲン I 濃度がペプシノーゲン I のカットオフ値より低く、ガストリン - 17 レベルがその基準値の下限より低い場合、胃全体が重度の萎縮性であること、すなわち、萎縮性瀰漫性胃炎であることを示している。

**【0011】**

開示された態様によると、当該試験はヘリコバクター・ピロリ抗体試験と組み合わせることもできる。

10

**【0012】**

当該 W O 公報によると、該方法はいわゆるタンパク質刺激試験で補足することができるが、その場合、血液検体は絶食後の朝に採取し、その後、患者にタンパク質濃厚標準食を摂取させ、15分ごとに2時間、血液検体を採取する。最大の増加は約20分後に明瞭に現れる。萎縮が洞に局在する場合、この試験では応答が著しく低下する。萎縮が体部に局在する場合、応答は正常であるかまたは増大するが、粘膜全体が萎縮性である場合には応答が低下する。

**【0013】**

公開公報 W O 00/67035 (参照により本明細書の一部とする)は、血清ペプシノーゲン I と血清ガストリン - 17 の濃度を定量し、消化性潰瘍の危険性を評価する方法を開示している。この方法によると、血清ペプシノーゲン I とガストリン - 17 測定値の両方がそれぞれの基準値上限を超えて高い場合、あるいは血清ペプシノーゲン I 値がその基準値上限を超えており、ガストリン - 17 値が基準値内であるかまたはそのカットオフ値以下である場合、消化性潰瘍の危険性が増大している兆候である。

20

**【0014】**

種々の分析対象の濃度を測定する方法は技術上既知であり、この目的に適った市販キットも入手することができる。当該定量を実施するためのいくつかの代表例が、公開公報 W O 96/15456 に同様に記載されている。

**【0015】**

発明の開示

30

本発明の目的は、胃粘膜症状の評価方法、取分け被験者の粘膜胃変化、例えば、分析対象としてのペプシノーゲン I ( P G I )、ガストリンおよびヘリコバクター・ピロリ ( H e l l i c o b a c t e r p y l o r i ) 感染マーカーを検定することにより萎縮性胃炎を診断する方法であって、

当該被験者の検体につきペプシノーゲン I およびガストリン濃度を測定し、さらにヘリコバクター・ピロリ・マーカー ( H p マーカー ) の濃度または存在を決定すること、および当該分析対象について得られたデータを、データ送受信処理手段としてのオペレーティング・システムからなるデータ処理手段に入力することからなり、

当該データ処理手段が、当該分析対象についての測定濃度値を既定の当該分析対象に対するカットオフ値と比較して、被験者に特異的である比較結果の組合せを得る工程、および

40

当該比較結果の組合せに、および所望により、他の入力データに対応して情報を生成する工程、を実施するのに適合するものであることを特徴とする方法を提供することにある。

**【0016】**

該データ処理手段がディスプレイ装置を含んでなり、生成した情報を該ディスプレイ装置に表示する。生成した情報は、得られた比較結果に基づく処置またはさらなる検査および/または試験のための診断または示唆に有利に関係する。

**【0017】**

本発明はまた取分け本発明方法に使用するキットおよびコンピューター・プログラム製品 ( c o m p u t e r p r o g r a m p r o d u c t ) を目的とする。

50

## 【0018】

本発明はまた、検体から、ペプシノーゲンIおよび/またはガストリン濃度を測定する手段、および/またはヘリコバクター・ピロリ・マーカの濃度または存在を決定するための手段、ならびにコンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品を含んでなるキットであって、該コンピューター・プログラム製品が、コンピューターを運転する際に、分析対象の測定濃度値を当該分析対象の既定のカットオフ値と比較する工程、比較結果を比較結果の組合せに組入れる工程、および当該比較結果の組合せ、および所望により、他の入力データに対応して情報を提供する工程を実施するのに適合するコンピューター・コード手段を含んでなるキットを目的とする。

## 【0019】

さらに本発明の他の目的は、コンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品であって、コンピューターを運転する際に、分析対象の定量濃度を当該分析対象のそれぞれのカットオフ値と比較する工程、比較結果を比較結果の組合せに組入れる工程、および当該比較結果の組合せに、および所望により、他の入力データに対応して情報を提供する工程を実施するのに適合するコンピューター・コード手段を含んでなるコンピューター・プログラム製品を提供することにある。

10

## 【0020】

発明の詳細な説明

分析対象の測定値をカットオフ値と比較する工程は、該分析対象の測定値がそれぞれのカットオフ値よりも大きいか、等価であるか、または小さいかを確認し、分析対象の比較結果を特定の組合せとすることを目的とし、その組合せに基づいて特定の情報を生成させ、例えば、ディスプレイ装置に表示する。

20

## 【0021】

本発明によると、試験すべき各被験者について、該データ処理手段が特定セットの比較結果を生成するが、当該セットは分析対象の測定値と既定のカットオフ値とを所定の順序または同時に比較することにより得る。本発明では、被験者とは哺乳動物、例えば、ヒト、またはペットなどの動物、例えば、イヌを意味する。

## 【0022】

本発明はこのように第一工程に少なくともヘリコバクター・ピロリ・マーカ、ペプシノーゲンI (PGI) およびガストリンを定量する方法を包含する。

30

## 【0023】

ヘリコバクター・ピロリ感染のマーカまたは指標は、このように本発明によると、例えば、ヘリコバクター・ピロリの抗体であり、この抗体値は体液検体から測定し得る。かかる検体は、有利には血清検体であるが、唾液、尿または涙液検体であってもよく、例えば、市販のキットが抗体値測定に利用し得る。ヘリコバクター・ピロリ抗体のカットオフ値は、当業者が容易に定量し得る。本発明の一態様において、我々はヘリコバクター・ピロリ感染の有無を示すカットオフ値として30 EIU値を用いている。ヘリコバクター・ピロリの特異抗体もまたウエスタン・ブロットにより測定することができる。

## 【0024】

もう一つの代わり得る方法は、ヘリコバクター・ピロリ感染の存在を、抗原それ自体の存在を決定することにより評価することである。かかる測定は、例えば、患者の便検体について実施可能であり、この目的には市販品として入手し得る酵素免疫アッセイ法などのアッセイ法が利用し得る(参照文献例、Lancet 1999; 354, 30-33)。また、炭酸ガス含量の周知測定技法を用いて、患者呼気から抗原の存在を確認することも可能であるが、その場合の炭酸ガスはヘリコバクター・ピロリ細菌の触媒作用により、標識した尿素から形成され、そのアッセイ系もまた市販品として入手し得る(例えば、ヘリプローブ(Heliprobe)(商標); ノスター社(Noster AB)、スウェーデン)。もう一つの代わり得る方法は、患者の胃から内視鏡検査の際に採取した生検検体中の抗原の存在を確認することである。この代替法では、試験結果が陽性であるか陰性であるかのいずれかであり、抗原が存在する場合はヘリコバクター・ピロリに感染して

40

50

いるとみなす。試験結果はブール・パラメータ (boolean parameter) としてデータ処理システムに適宜入力する。

【0025】

ペプシノーゲンとガストリンは、好ましくは、体液検体、取分け、血清検体、または尿、唾液もしくは涙液検体から定量する。

【0026】

本方法はペプシノーゲン I 分析対象を測定するものであるが、本発明の態様によると、さらにペプシノーゲン II 分析対象 (PGII) の濃度を測定することも可能であり、PGI の代わりに PGI と PGI I の比を用いること、またさらに既定のカットオフ値に比較すべき値として使用することも可能である。ペプシノーゲン I およびペプシノーゲン I 対 II の比もまた粘液体の萎縮悪化と共に直線的に低下する傾向がある。

10

【0027】

本発明方法では、ペプシノーゲン I に対する第一の低カットオフ値が一般に使用されるが、この値は正常および萎縮性の体部粘膜を識別する「正常」カットオフ値である。さらに、ペプシノーゲン I に対する第二の高カットオフ値も使用するが、かかる高値は、ガストリン濃度がカットオフの範囲内において、刺激されたガストリン活性がほんの僅かであることを示している場合に、洞萎縮との組合せで、非萎縮性 (体部を含む) 胃炎 (ペプシノーゲン I が第二カットオフを超える) と緩和な萎縮性体部粘膜 (ペプシノーゲン I が第二カットオフを下回る) との間のカットオフの範囲を限定する。当該第二のカットオフ値は当業者が容易に測定することができる。

20

【0028】

ガストリン濃度、取分けガストリン - 17 濃度も同様に、体部粘膜の萎縮悪化と共に低下する。ガストリンについては、カットオフの範囲が使用し得る。この範囲はカットオフ下限をもち、それを下回る値は少なくとも洞の萎縮を示しており、同様にカットオフ上限があつて、それを超える値は正常で非萎縮性の胃炎または体部粘膜の萎縮を示す。上限値および下限値の範囲にある値は少なくとも洞領域での萎縮を示し、あるいはペプシノーゲン高値 (第二高カットオフ値を超える値) との組合せで、上述の非萎縮性胃炎を示す。さらに、ガストリンに対する第三のカットオフ値、カットオフ最低値は、ペプシノーゲン I がその第一カットオフ値に等しいかまたは超えている場合に、正常な粘膜であることを示すために適用可能である。

30

【0029】

ガストリン分析対象とは総ガストリン、すなわち、ガストリン - 34 とガストリン - 17 の総和であるが、本発明の好適な態様では、ガストリン - 17 を測定する。

【0030】

すでに述べたように、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II およびガストリンの測定法は技術上周知である。測定は通常免疫学的方法により、当該分析対象に対するモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を使用する。

【0031】

使用する検出法は、例えば、吸光度、蛍光または発光を測定することである。3種の分析対象すべてを同時に測定することも可能であり、その場合、例えば、同じマイクロプレート上、その異なるウエル中で、または同じウエル中で実施するが、この方法は取分け簡便な方法を提供する。

40

【0032】

このようにして得られた分析値をデータ端末などのデータ処理手段に入力する。該処理手段は必要な操作システムを有し、データ入力とデータ出力の手段を備え、分析対象測定濃度と該分析対象の既定のカットオフ値とを比較する手段からなる。データは適切なユーザインターフェース (UI) を備えたデータ端末装置を用いて導入するか、またはデータ担持・記憶媒体からデータを読み取ることにより入力するか、またはデータ供給システムからデータ伝達手段およびインターネットなどのデータ・コミュニケーション・ネットワークを経てデータを受け取ることにより入力することができる。

50

## 【0033】

ユーザーインターフェースはこのようにユーザーが情報供給システムと交信することのできる手段であり、それによってデータを入力し、確認し、そこで生成した情報を報告するか、または表示するか、またはさらに伝達するか、記憶するか、またはプリンターにて印刷するためのものである。

## 【0034】

分析対象濃度を定量するためのアッセイにおけるカットオフ値の概念は当業者周知であり、問題の試験に対する基準値（正常値）と異常値間の限界として選択される値または一組の値を意味する。かかるカットオフ値は方法特異的であり、分析対象濃度の定量に使用された試験方法において選択される特異性と感度に左右される。参照例：William J Marshall, Clinical Chemistry, Third Edition, 1995, Mosby.

10

## 【0035】

カットオフ値は測定した分析値を入力する前にデータ処理システムに入力するか、またはデータ処理システムに事前に記憶させることができる。本発明によると、本方法の感度または特異性を変えたい場合、本方法を実施する際に、カットオフ値を改変することも考慮される。

## 【0036】

本発明によると、データ処理手段は比較操作を遂行し、それに従って測定した種々の分析対象濃度を当該分析対象のそれぞれのカットオフ値またはカットオフ範囲と比較し、得られた比較結果を組合せ、データ処理手段に入力された当該比較結果の組合せに応答する情報、および所望により他のもしくは追加のデータまたはパラメータに応答する情報を生成させ、その情報は例えばユーザーインターフェース上ディスプレイ装置に表示することが可能である。

20

## 【0037】

データ処理手段により作成した情報はディスプレイ上ウインドウに表示した診断の形態を採ることが可能であり、あるいは治療についての示唆またはさらなる検査もしくは試験についての示唆の形態を採り、同一の、または異なるディスプレイ・ウインドウに表示させることができる。

## 【0038】

このように、本発明によると、得られた比較結果の特定の組合せによって、主要な診断は、「正常（粘膜）」、「萎縮体部胃炎」（選択肢としては自己免疫型）、「萎縮性洞および体部胃炎」（瀰漫性胃炎）、「萎縮性洞胃炎」または「非萎縮性胃炎」とし、ヘリコバクター・ピロリ感染が存在するか否かに関する情報を補足する。

30

## 【0039】

以下の表は、分析対象がHp抗体などのHpマーカー、ペプシノーゲンIおよびガストリンである場合、異なる診断と関連する比較結果の特定の組合せを包含する。

## 【0040】

表中、

Hp - c o はHpマーカーのカットオフ値を意味する。

P - c o I はペプシノーゲンIの第一カットオフ値を意味する。

P - c o I I はペプシノーゲンIの第二カットオフ値を意味する。

G - c o I はガストリンの下限カットオフ値を意味する。

G - c o I I はガストリンの上限カットオフ値を意味する。

40

## 【0041】

【表1】

診断	H p マーカー	P G I	ガストリン
正常	$\leq$ Hp-co	$\geq$ P-coI	不特定
萎縮体部胃炎	$\leq$ Hp-co	$<$ P-coI	$\geq$ G-coII
萎縮洞／体部胃炎	$\leq$ Hp-co	$<$ P-coI	$<$ G-coII
萎縮洞／体部胃炎	$>$ Hp-co	$<$ P-coI	$<$ G-coI
萎縮洞胃炎	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coI	$<$ G-coI
萎縮洞胃炎	$>$ Hp-co	$<$ P-coI	G-coI-G-coII
非萎縮性胃炎	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coI	G-coI-G-coII
非萎縮性胃炎	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coI	$>$ G-coII
萎縮性体部胃炎	$>$ Hp-co	$<$ P-coI	$>$ G-coII

10

## 【 0 0 4 2 】

20

この表から分かることは、ヘリコバクター・ピロリ・マーカーが特定の組合せのセットを、測定した H p マーカー分析対象が H p マーカーのカットオフ値 ( H p - c o ) の上と下になるように、2 群に分けることである。H p マーカー値がカットオフに等しいか下回る場合、第一 P G カットオフ値 ( P - c o I ) に等しいかそれを超える P G I 値は粘膜が正常であることを意味し、一方、P G I 値が当該カットオフ値を下回るならば、ガストリンのカットオフ上限 ( G - c o I I ) に等しいかそれを超えるガストリン値は、萎縮性体部胃炎を意味し、また、この値が当該カットオフを下回るなら、萎縮性洞ノ体部胃炎、すなわち、瀰漫性胃炎であることを示している。正常粘膜の診断におけるガストリンの「不特定値」を提供する代わりに、ガストリンの第三のカットオフ最低値を適用し、それを超えるガストリン濃度は粘膜が正常であることを意味するとする。

30

## 【 0 0 4 3 】

他方、H p 値がそのカットオフ値を上回り、ガストリン値がそのカットオフ下限 ( G - c o I ) 以下である場合、その兆候は、もしペプシノーゲン I もその第一カットオフを下回るのであれば、瀰漫性胃炎であり、もしペプシノーゲン I がその第一カットオフに等しいか、または上回るなら、その兆候は萎縮性洞胃炎である。もしガストリン値がカットオフの範囲内 ( G - c o I - C - c o I I ) にあり、ペプシノーゲン I がその第二カットオフ値 ( P - c o I I ) を下回るなら、その兆候もまた萎縮性洞胃炎であるが、ペプシノーゲン I がその第二カットオフ値に等しいか、それを上回る場合、その兆候は非萎縮性胃炎である。最後に、ガストリンがカットオフ上限 ( G - c o I I ) を超え、ペプシノーゲン I がその第一カットオフに等しいか、または超える場合、非萎縮性胃炎であることを意味するが、ペプシノーゲン I が第一カットオフを下回る場合、萎縮性体部胃炎であることを意味する。上記表において、抗体濃度よりもむしろ抗原などの H p マーカーの存在が確認される場合に、該表は検体中抗原の有無についての選択項目のみを示す。

40

## 【 0 0 4 4 】

上記の診断には、消化性潰瘍 ( 胃および / または十二指腸 ) 発症の危険性ならびに関連する危険因子、また癌の可能性のある危険性およびその関連する危険因子に係る情報をさらに補足することができる。P G I および G - 1 7 測定値に基づき、そのカットオフ値および基準値と比較して、消化性潰瘍および癌の危険性を確立するための基準は、W O 0 0 / 6 7 0 3 5 および W O 9 6 / 1 5 4 5 6 にそれぞれ記載されている。消化性潰瘍および癌と関連する異なる危険因子については、G a s t r o e n t e r o l o g y C

50

linics of North America, Volume 29, No. 3 (2000) (特に586ページ参照)に詳細に記載されており、そこには、正常、非萎縮性、軽度、中度および重度の洞および体部粘膜の萎縮と関連する種々の危険因子が、消化性潰瘍および癌の両方について図表の形状で開示されている。

【0045】

評価に加えるさらなる任意のパラメータは、例えば、診断の形態で表示する情報を作成する場合、患者の年齢、症状、例えば、逆流症候、消化不良、および/または貧血など、または他の症候および病状などであり、本発明の一態様に従い、上記の症候または疾患をプール・パラメータとしてデータ処理手段に入力することができる。

【0046】

上記開示の表には、例えば、年齢についてのカットオフ値を補足することができるが、その場合、例えば、ヘリコバクター・ピロリ感染と非萎縮性胃炎または萎縮性体部胃炎をもつ患者に消化不良を併発した45才以上の年齢では、胃粘膜の状態に関係する診断に加えて、患者にヘリコバクター・ピロリ感染の治療を行うべく示唆を与えることができる。

【0047】

さらに、例えば、年齢に関係なく悪性貧血が任意に併発した萎縮性体部胃炎の診断では、血清中ビタミンB12とホモシステインの試験をすべきとの示唆を与えるであろうし、また恐らくビタミンB12を補給すべしとの示唆を与えることになる。

【0048】

本発明はまた検体について、ペプシノーゲンIおよび/またはガストリン濃度を測定する手段、および/またはヘリコバクター・ピロリ・マーカの濃度または存在を確認する手段を含んでなるキットを目的とする。従って、該キットは問題の分析対象の濃度または存在を測定するのに必要な種々の手段、例えば、試薬類を含み、これらを異なる容器に詰め、同一の包装とする。キットにはまた使用指示書を入れてもよい。さらに、該キットはコンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品を含み、かつ、コンピューター・コード手段を含んでなり、コンピューターを運転する際には、分析対象の濃度測定値を当該分析対象の既定のカットオフ値と比較し、比較結果の組合せを提供する工程を実施するのに適合するものであり、それを任意の他の入力データと一緒にして、コンピューター使用時に生成する情報の基礎を形成する。コンピューター・プログラム製品は、測定すべき1種またはそれ以上の分析対象の予め記憶させたカットオフ値を含むか、またはかかる数値を使用時に入力してもよい。キットを使用する場合、少なくとも1種の分析対象の濃度、ならびに必要とする他のいずれかの分析対象の濃度を、同一のキットにより、または他の手段もしくはキットを用いて測定し、コンピューター・プログラムの使用時に入力する。

【0049】

本発明のさらにもう一つの目的は、コンピューター読み取り可能媒体に組み入れたコンピューター・プログラム製品であって、コンピューターを運転する際に、分析対象、例えば、Hpマーカ、PGIおよびガストリンなどの濃度測定値を当該分析対象の既定のカットオフ値と比較し、比較結果を組み合わせ、他の入力データとも任意に組み合わせて情報を生成する工程を実施するのに適したコンピューター・コード手段を含んでなるコンピューター・プログラム製品を提供することにある。

【0050】

添付の図1を参照すると、本発明の一態様によるテスト・パネルまたは「判定樹」と呼ぶ図表が開示されている。分析対象の各々1つについてのカットオフ値は図表に示したとおりであり、下に言及しているが、平均的母集団に対し、正確な診断を与えることを示している。当然のことながら、分析対象濃度の定量に使用する方法、および/または感度と特異性にとって必要であれば、他の、または多少改変したカットオフ値を使用することが可能である。

【0051】

使用検体は血清検体であり、ガストリンはガストリン-17(G-17)である。血清ペ

10

20

30

40

50

プシノーゲン I の定量に際して、我々の以前の研究によると、萎縮性胃炎のカットオフ値は  $20 \sim 30 \mu\text{g/L}$  である。この値は特異性と感度が当該方法と一致することによるが、約  $450 \sim 690 \text{pmol/L}$  に相当する。この例において、我々は体部領域における萎縮性胃炎または萎縮性瀰漫性胃炎に対する第一カットオフ値として  $25 \mu\text{g/L}$  の値を用いた。しかし、本発明によると、PGI に対するカットオフ値として第二値を用いて、洞での萎縮性胃炎（軽度萎縮性体部胃炎のみ）と非萎縮性胃炎との間を識別することが可能であり、その場合、G-17 は G-17 に対するカットオフ範囲内にある。本発明では、この第二値を第二カットオフ値と呼称する。本例において、我々はこの第二カットオフ値として  $50 \mu\text{g/L}$  の値を用いたが、この値は第一カットオフ値の約 2 倍である。もしペプシノーゲン II 分析対象濃度をさらに測定するならば、PGI 対 PGI I の比に対する第一カットオフ値は例えば 2.5 であり、第二カットオフ値は例えば約 5 である。

#### 【0052】

この例で我々はタンパク質刺激後に得られた血清ガストリン-17 濃度、すなわち、食後のガストリン-17 濃度を使用する。「刺激した」ガストリン-17 (G-17 st) のカットオフ範囲は通常  $5 \sim 10 \text{pmol/L}$  の範囲にあり、その場合、 $5 \text{pmol/L}$  の下限は下限カットオフ値を形成し、 $10 \text{pmol/L}$  の上限は上限カットオフ値を形成し、中間の範囲が第三のカットオフ範囲を形成する。さらに、ガストリン-17 については  $0.5 \text{pmol/L}$  の最低カットオフがあり、それは正常 PGI 値 ( $\text{PGI } 25 \mu\text{g/L}$ ) をもつ正常粘膜であることを示すために適用し得る。非刺激 G-17 の相当する値と範囲は、刺激値に当てた値の凡そ半分となる。この例で我々はヘリコバクター・ピロリ抗体を Hp マーカーとして使い、ヘリコバクター・ピロリ抗体値に対する適切なカットオフ値が約  $30 \text{EIU}$  であることを見出した。

#### 【0053】

この例で記載した態様によると、該データ処理手段は、Hp-Ab 測定値と、 $30 \text{EIU}$  であることが示されている Hp-Ab に対するカットオフ値との比較を遂行する。測定値が予め測定したカットオフ値よりも高いか、等しいか、または低いかによって、データ処理手段は、最初の場合には測定 G-17 st とそのカットオフ範囲の比較を実施し、後者の場合には、データ処理手段は PGI とその第一カットオフ値との比較を実施する。

#### 【0054】

最初の例において、もし G-17 st がカットオフ下限値を下回るか、またはカットオフ上限値を上回るならば、データ処理手段は PGI とその当該第一カットオフ値との比較を遂行する。G-17 st がそのカットオフ下限値を下回り、PGI がその第一カットオフ値を下回る場合、データ処理手段は萎縮性洞および体部胃炎（瀰漫性胃炎）の診断に関係する情報を生成するであろう。しかし、もし PGI が第一カットオフ値に等しいか、またはそれより高いならば、その情報は洞の萎縮性胃炎に関するものとなる。

#### 【0055】

G-17 st がそのカットオフ上限を上回り、PGI が PGI の第一カットオフ値を下回る場合、生成する情報は体部の萎縮性胃炎に関わるものとなる。しかし、もし PGI 測定値が PGI の第一カットオフ値に等しいか、または上回るならば、生成する情報は非萎縮性胃炎に関わるものとなる。PGI 測定値が高く、PGI の第二カットオフ値に等しいか、それよりも高いならば、カットオフ範囲内の G-17 st との組合せで、同じ診断が表示されよう。そしてまた、もし PGI 測定値が PGI の第二カットオフ値を下回り、G-17 st がカットオフ範囲内にあるならば、表示される診断は洞領域の萎縮性胃炎である。

#### 【0056】

他方、もし Hp-Ab 値がそのカットオフ値より低いか、またはそれに等しいならば、データ処理手段は PGI 測定値と PGI の第一カットオフ値との比較を遂行する。PGI 測定値が当該カットオフ値に等しいか、またはそれより高い場合、生成する情報は、この例で  $0.5 \text{pmol/L}$  とした第三最低カットオフを超えるガストリン-17 st 値で粘膜は正常であるとの診断が基準となる。しかし、もし当該 PGI 測定値が第一カットオフ値

を下回るならば、表示される情報は、測定した G - 17 s t がカットオフ上限値に等しいか、またはそれより高い場合には、萎縮性体部胃炎の診断が基準となり、G - 17 s t も低い、すなわち、カットオフ上限を下回る場合は、瀰漫性胃炎の診断が基準となる。萎縮性体部胃炎はこの症例では自己免疫疾患型のものである。

## 【0057】

すでに述べたように、データ処理システムに追加のパラメータを入力し、生成した情報と比較することにより、追加の情報を提供することが可能である。その情報は、例えば、内視鏡検査を受けること、ビタミン B 12 とホモシステイン・レベルを定量すること、またヘリコバクター・ピロリの感染を除去する治療を示唆するなど、さらなる治療および/またはさらなる検査を示唆する形で提供することができる。

10

## 【0058】

以下の実施例は本発明を説明するものであって、いかなる方法でもそれを制限するものではない。測定する分析対象は血清ペプシノーゲン I、血清ガストリン - 17 およびヘリコバクター・ピロリ抗体である；カットオフ値は図 1 に示すとおりである。また、患者の年齢をパラメータとして含め、カットオフは 45 才とした。それぞれの診断を各実施例に示し、さらに、適切な場合には、検査および治療を提示する。

## 【0059】

## 実施例 1

血清ペプシノーゲン I	30	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	10	EIU
患者の年齢	40	才

20

## 【0060】

提示診断：正常

萎縮性胃炎なし

ヘリコバクター・ピロリ感染なし

胃癌および消化性潰瘍病（十二指腸および胃）の危険性なし；危険因子 1 X

さらなる検査・治療の推奨：さらなる検査（例：内視鏡検査）不要

## 【0061】

## 実施例 2

血清ペプシノーゲン I	20	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	10	EIU
患者の年齢	40	才

30

## 【0062】

提示診断：萎縮性体部胃炎

消化性潰瘍病（十二指腸および胃）：可能性低い

自己免疫型萎縮性体部胃炎

胃癌の危険性増大（危険因子 3 - 5 X）

さらなる検査・治療の推奨：内視鏡検査妥当。ビタミン B 12 およびホモシステイン定量推奨。ビタミン B 12 が 170 pmol / L 以下の場合には B 12 置換療法。

40

## 【0063】

## 実施例 3

血清ペプシノーゲン I	20	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	5	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	10	EIU
患者の年齢	40	才

## 【0064】

提示診断：萎縮性洞 / 体部胃炎

消化性潰瘍病（十二指腸および胃）：可能性低い

50

胃癌の危険性増大（危険因子 3 - 90 X）

さらなる検査・治療の推奨：内視鏡検査妥当。ビタミン B 12 およびホモシステイン定量推奨。ビタミン B 12 が 170 pmol / L 以下の場合は B 12 置換療法。

【0065】

実施例 4

血清ペプシノーゲン I	20	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	2	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

【0066】

提示診断：萎縮性洞 / 体部胃炎

- 1) 消化性潰瘍病（十二指腸および胃）：可能性低い
- 2) 胃癌の危険性増大（危険因子 3 - 90 X）

さらなる検査・治療の推奨：内視鏡検査妥当。ビタミン B 12 およびホモシステイン定量推奨。ビタミン B 12 が 170 pmol / L 以下の場合は B 12 置換療法。

ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要

【0067】

実施例 5

血清ペプシノーゲン I	30	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	2	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

【0068】

提示診断：萎縮性洞胃炎

- 1) 消化性潰瘍病（十二指腸および胃）の危険性大（危険因子 10 - 20 X）
- 2) 胃癌の危険性増大（危険因子 18 X）

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査妥当。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要

【0069】

実施例 6

血清ペプシノーゲン I	30	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	8	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

【0070】

提示診断：萎縮性洞胃炎

- 1) 消化性潰瘍病（十二指腸および胃）の危険性大（危険因子 10 - 20 X）
- 2) 胃癌の危険性増大（危険因子 18 X）

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査妥当。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要

【0071】

実施例 7

血清ペプシノーゲン I	60	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	8	pmol / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

【0072】

提示診断：非萎縮性胃炎

- 1) 消化性潰瘍病（十二指腸および胃）の危険性増大（危険因子 10 X）
- 2) 胃癌の危険性低い（危険因子 1 - 2 X）

10

20

30

40

50

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査不要。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要

【0073】

実施例 8

血清ペプシノーゲン I	50	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	p m o l / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

【0074】

提示診断：非萎縮性胃炎

10

1) 消化性潰瘍病(十二指腸および胃)の危険性増大(危険因子 10 X)

2) 胃癌の危険性低い(危険因子 1 - 2 X)

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査不要。ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要

【0075】

実施例 9

血清ペプシノーゲン I	20	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	p m o l / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	40	才

20

【0076】

提示診断：萎縮性体部胃炎

1) 胃癌の危険性増大(危険因子 3 - 5 X)

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査妥当。ビタミン B 12 およびホモシステイン定量推奨。ビタミン B 12 が 170 p m o l / L 以下の場合には B 12 置換療法。

ヘリコバクター・ピロリ感染の治療

【0077】

実施例 10

血清ペプシノーゲン I	50	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	p m o l / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	50	才

30

【0078】

提示診断：非萎縮性胃炎

1) 消化性潰瘍病(十二指腸および胃)の危険性増大(危険因子 10 X)

2) 胃癌の危険性低い(危険因子 1 - 2 X)

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査妥当。消化不良の症候があれば、ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要。

【0079】

40

実施例 11

血清ペプシノーゲン I	20	μg / L
血清ガストリン - 17 s t	20	p m o l / L
ヘリコバクター・ピロリ抗体	80	E I U
患者の年齢	50	才

【0080】

提示診断：萎縮性体部胃炎

1) 胃癌の危険性増大(危険因子 3 - 5 X)

さらなる検査・治療の推奨：

内視鏡検査妥当。ビタミン B 12 およびホモシステイン定量推奨。ビタミン B 12 が 17

50

0 pmol/L 以下の場合は B 1 2 置換療法。消化不良の症候があれば、ヘリコバクター・ピロリ感染の治療必要。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の一態様によるテスト・パネルまたは「判定樹」と呼ぶ図表を開示する。分析対象のカットオフ値を図表に示す。

【 図 1 】

1/1

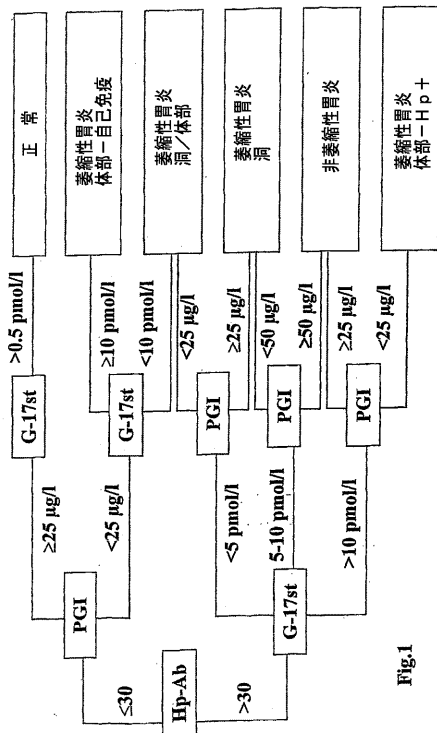


Fig.1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
11 July 2002 (11.07.2002)

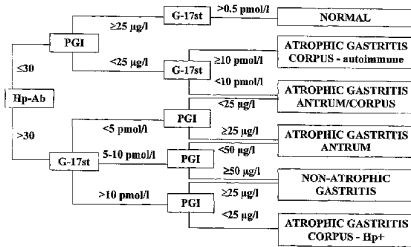
PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/054084 A1

- (51) International Patent Classification: **G01N 33/74**, 33/573 Ratsutie 2 C, FIN-01280 Vantaa (FI), SIPPONEN, Pentti (FI/FI); Käärmesareentie 4 A, FIN-02160 Espoo (FI).
- (21) International Application Number: PCT/FI02/00008 (74) Agent: **OY JALO ANT-WUORINEN AB**; Iso Roobertinkatu 4-6 A, FIN-00120 Helsinki (FI).
- (22) International Filing Date: 4 January 2002 (04.01.2002) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 20010019 5 January 2001 (05.01.2001) FI (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BIOHIT OYJ** [FI/FI]; Laippatie 1, FIN-00880 Helsinki (FI).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SUOVANIEMI, Osmo** [FI/FI]; Kulopolku 6, FIN-00570 Helsinki (FI), **HÄRKÖNEN, Matti** [FI/FI]; Harjuvitia 14 C 24, FIN-02100 Espoo (FI), **TUUSANEN, Tapani** [FI/FI];

[Continued on next page]

(54) Title: A METHOD FOR DIAGNOSING ATROPHIC GASTRITIS



(57) Abstract: The invention concerns a method for assessing the condition of the gastric mucosa, especially for diagnosing mucosal gastric changes, such as atrophic gastritis, in a subject, by assaying the analytes pepsinogen I (PGI), gastrin and a marker for Helicobacter pylori infection, the method comprising - measuring from a sample of said subject the pepsinogen I and gastrin concentration, and, in addition, determining the concentration or presence of a marker for Helicobacter pylori (Hp-marker), and entering the data so obtained for said analytes in a data processing means comprising an operating system, means for transceiving and processing data, said data processing means being adapted to perform the steps of - comparing a measured concentration value for an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, to obtain a combination of comparison results which is specific for the subject tested, and generating information in response to the said combination of comparison results, and optionally other data entered. The invention is also directed to a kit and to computer program product especially for use in the method according to the invention.



WO 02/054084 A1

**WO 02/054084 A1** 

**Published:**  
— with international search report

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

## A METHOD FOR DIAGNOSING ATROPHIC GASTRITIS

## FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention is directed to a method for assessing the state or condition of the gastric mucosa, especially for diagnosing high-risk changes in the gastric mucosa, especially atrophic gastritis, in a subject. In the method the concentration of specific analytes, namely the pepsinogen I concentration, the gastrin (preferably gastrin-17) concentration as well as the concentration or presence of a *Helicobacter pylori* marker, and optionally also the pepsinogen II concentration, is determined in the subject, and data processing means are used to process the data obtained and to provide information, for example, in the form of a diagnosis, or suggestions for further treatment or investigations.

10

15

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Although the occurrence of new cases of gastric cancer has diminished in the recent years, gastric cancer is still one of the most common malignancies. In Finland, apprx. 250 to 300 new cases of cancer/one million people/year are registered. In the age group of people above 50, there are an estimated 2350 cases of stomach cancer, which is about 3 per mille of the age group population (Finnish Cancer Registry - The Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research 1993). In addition to Finland, there is a high gastric cancer incidence in Iceland, South America and especially in Japan and China.

20

25

The prognosis of gastric cancer is usually poor, as there is no specific treatment. Presently the only possibility of successfully treating gastric cancer is its early detection and total removal surgically.

30

Gastric cancer does not necessarily give any symptoms in its early stages. The late appearance of symptoms naturally delays the patient from seeking treatment. On the other hand, the clinical findings in the early stage of gastric cancer are often

non-specific. The primary diagnostic method for gastric cancer is presently gastroscopy and biopsies, cell and aspiration cytology associated therewith. As routine gastroscopies are carried out in order to examine symptoms, such as pain in the upper abdomen or bleeding of the gastrointestinal tract, a symptomatic gastric cancer discovered in this manner is often already far advanced and thus inoperable. Attempts have also been made at improving primary diagnostics with various immunological methods, but no sufficiently specific immunological method has been successfully developed.

It is a primary object to find the means by which it would be possible to identify within the general population easily and with moderate costs those persons which might be suffering from gastric cancer in its initial stages. After identification these persons should immediately be examined by gastroscopy. At the same time those persons could be identified which exhibit premalignant gastric changes which need to be followed up.

Gastric cancer can be preceded by a number of different gastric diseases or conditions (so called precancerous conditions), which are chronic atrophic gastritis, pernicious anaemia, ventricular ulcer, gastric polyposis and the Ménétrier disease (giant hypertrophic gastritis). Clearly identifiable changes of the mucosa are dysplasia and adenoma. The said conditions are associated with an appr. 4 to 5 fold relative cancer risk, as compared to the general population. It has been established that in almost all diseases the risk is mediated over chronic atrophic gastritis.

Chronic gastritis means a prolonged inflammatory condition of the gastric mucosa. The disease can coarsely be divided into the so-called superficial and the atrophic form. In superficial gastritis, the inflammatory cell infiltration is concentrated below the surface epithelium. In case the inflammation progresses and diffuses between the specific gastric secretory glands, one refers to chronic atrophic gastritis. In such a case, the normal glandular structures of the gastric mucosa are at least partly substituted by metaplastic changes.

The relative risk of gastric cancer in patients suffering from atrophic gastritis in the corpus area of the stomach, has been estimated, as calculated from the Finnish cancer statistics, to be about 4- to 5-fold as compared to persons having a healthy mucosa. In addition, there is a risk for falling ill with pernicious anaemia due to intrinsic factor deficiency and B12 vitamin absorption disturbance. In severe atrophy of the antrum area, the risk is even 18-fold. If atrophic changes appear both in the antrum and the corpus area (pangastritis), the risk can increase to even 90-fold (Sipponen, P, Kekki, M, Haapakoski, J, Ihamäki, T & Siurala, M (1985) Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 35:173-77).

*Helicobacter pylori* is a spiral shaped, gram-negative bacterium which thrives in the mucus in the immediate vicinity of the surface epithelial cells of the gastric mucosa and in the cell interstices. The bacterium apparently is transmitted perorally from one person to the other. The effect of the bacterium on the gastric mucosa is an inflammation reaction, which is mediated over a complement by liberating strong inflammation mediator substances. After the acute stage, the inflammation is transformed into chronic gastritis. In patients suffering from chronic gastritis, in 70 to 90 % a *Helicobacter pylori* infection can be established (Calam, J (1994) *Helicobacter pylori* (Review) Eur. J. Clin Invest 24: 501-510). As *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in the stomach are closely associated, it has been stipulated that this bacterial infection could be one etiological factor in the development of stomach cancer. It is for this reason possible that eradication of the *Helicobacter pylori* bacteria in the initial stages of the infection, could prevent the development of atrophy associated with chronic gastritis, and thus reduce the cancer risk and the risk of peptic ulcers.

The publication WO 96/15456, which is included herein for reference, discloses a method for screening for the risk of cancer by determining the concentration of the analytes pepsinogen I and gastrin-17 from a serum sample of a subject. According to the said publication, the so determined concentration values are then compared

to a cut-off value and a reference value for each analyte. A serum pepsinogen I concentration below the cut-off value for pepsinogen I in combination with a gastrin-17 concentration value above the upper reference limit indicates severe atrophy of the corpus area of the stomach. A serum gastrin-17 level below the cut-off value for gastrin-17 in combination with a pepsinogen I value above the cut-off value for pepsinogen I on the other hand indicates atrophy of the antrum area of the stomach. In case the serum pepsinogen I is below the cut-off value for pepsinogen I and the gastrin-17 level is at the lower limit of its reference value, this is an indication of severe atrophy in the whole stomach, *i.e.* of atrophic pangastritis.

According to an embodiment disclosed, the said tests may be combined with a test for *Helicobacter pylori* antibodies.

According to the said WO-publication, the method can be supplemented with a so-called protein stimulation test, according to which a blood sample is taken in the morning after fasting, whereafter the patient eats a protein-rich standard meal and blood samples are taken at 15 minute intervals for two hours. The maximal increase is evident after appr. 20 minutes. In case the atrophy is located in the antrum, there will be a strongly reduced response in this test. When the atrophy is located in the corpus, the response will be normal or increased, whereas atrophy of the whole mucosa leads to a reduced response.

The WO-publication WO 00/67035, which is included herein for reference, discloses a method for assessing the risk of peptic ulcer by determining quantitatively the concentration of serum pepsinogen I and serum gastrin-17. According to this method, if both the measured serum pepsinogen I and gastrin-17 values are high, above the upper limit of their respective reference values, or the serum pepsinogen I value is above the upper limit of its reference value in combination with a gastrin-17 value within the reference range or below its cut-off value, this is an indication of an increased risk of peptic ulcer.

Methods are known in the art for measuring the concentrations of the various analytes, and there are also commercially available kits for this purpose. Some exemplary methods for carrying out the said determinations are described in the WO-publication 96/15456 as well.

5

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The object of the invention is a method for assessing the state of the gastric mucosa, especially for diagnosing mucosal gastric changes, such as atrophic gastritis, in a subject, by assaying the analytes pepsinogen I (PGI), gastrin and a marker for *Helicobacter pylori* infection, the method comprising

10 - measuring from a sample of said subject the pepsinogen I and gastrin concentration, and, in addition, determining the concentration or presence of a marker for *Helicobacter pylori* (Hp-marker), and

15 - entering the data so obtained for said analytes in a data processing means comprising an operating system, means for transceiving and processing data, said data processing means being adapted to perform the steps of

- comparing a measured concentration value for an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, to obtain a combination of comparison results which is

20 specific for the subject tested, and generating information in response to the said combination of comparison results, and optionally other data entered.

The data processing means can comprise a display on which the generated information is displayed. The generated information advantageously relates to a

25 diagnosis or a suggestion for treatments or further investigations and/or tests based on the comparison result obtained.

The invention is also directed to a kit and to a computer program product especially for use in the method according to the invention.

30

The invention is also directed to a kit comprising means for measuring, from a sample, the pepsinogen I and/or gastrin concentration, and/or means for

determining the concentration or presence of a *Helicobacter pylori* marker, as well as a computer program product embodied on a computer readable medium and comprising computer code means adapted to perform the steps of comparing a measured concentration value of an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, combining the results of comparison to a combination of comparison results, and providing information in response to said combination and optionally to other entered data, when run on a computer.

Yet another object of the invention is a computer program product embodied on a computer readable medium and comprising computer code means adapted to perform the steps of comparing measured concentrations of an analyte to a respective cut-off value for said analyte, combining the results of comparison to a combination of comparison results, and providing information in response to said combination and optionally to other entered data, when run on a computer.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The process of comparing the measured value to a cut-off value of an analyte is aimed at establishing if the measured value of the analyte is greater than, equal to or smaller than the respective cut-off value, and thus to generate specific combinations of comparison results for the analytes, based on which combination specific information will be generated and for example displayed on a display.

Thus according to the invention, for each subject to be tested, the data processing means generate a specific set of comparison results, which set is obtained by comparing a measured value to a predetermined cut-off value for the analytes, in any given order, or simultaneously. In the context of the invention, a subject means a mammal, such as a human, or an animal, such as a pet, e.g. a dog.

The present invention thus includes in a first step a method for determining at least a *Helicobacter pylori* marker, pepsinogen I (PGI) and gastrin.

The marker or indicator for *Helicobacter pylori* infection can thus, according to the invention, be for example a *Helicobacter pylori* antibody, the value of which can be measured from a body fluid sample. Such a sample is advantageously a serum sample, but can also be a saliva, urine or lacrimal fluid sample, e.g. commercial kits being available for measuring the antibody value. The cut-off value for *Helicobacter pylori* antibodies can easily be determined by a person skilled in the art. In one embodiment of this invention we have used a value of 30 EIU as a cut-off for indicating the presence or absence of a *Helicobacter pylori* infection. Specific antibodies to *Helicobacter pylori* can also be measured using western blot.

Another alternative is to evaluate the presence of a *Helicobacter pylori* infection by determining the presence of the antigen itself. Such measurement can for example be carried out on a stool sample from a patient, and assays, such as enzyme immunoassays are commercially available for this purpose (cf. for example Lancet 1999; 354, 30-33). It is also possible to determine the presence of the antigen from the breath of a patient, using the well known techniques of measuring the carbon dioxide content, the formation of which from labeled urea is catalyzed by *Helicobacter pylori* bacteria, and systems for this assay are also commercially available (e.g. Heliprobe™ by Noster AB, Sweden). Another alternative is to determine the presence of the antigen in a biopsy sample taken during endoscopy from the stomach of a patient. In this alternative the tests are either positive or negative for antigen, and a presence of antigen is taken as being indicative of a *Helicobacter pylori* infection. The result of the test is suitably entered in the data processing system as a boolean parameter.

Pepsinogen and gastrin are preferably determined from a body fluid sample, especially from a serum sample, or from a urine, salivary, or lacrimal fluid sample.

The method includes measuring the pepsinogen I analyte, but according to an embodiment of the invention it is also possible the measure, in addition, the concentration of the pepsinogen II analyte (PGII), and using the ratio PGI to PGII

WO 02/054084

PCT/FI02/00008

8

instead of PGI, or in addition thereto as the value to be compared to a predetermined cut-off value. Pepsinogen I and also the ratio of pepsinogen I to II tend to decrease linearly with worsening of the atrophy of the corpus mucosa.

5 In the method according to the invention a first lower cut-off value for pepsinogen I is typically used, which is the 'normal' cut-off value for differentiating between normal and atrophic corpus mucosa. In addition a second higher cut-off value for pepsinogen I can be used, such higher value, when the gastrin concentration is in its cut-off range indicating only slightly stimulated gastrin activity, defining the  
10 cut-off between a non-atrophic (incl. corpus) gastritis (pepsinogen I above second cut-off), and only mildly atrophic corpus mucosa (pepsinogen I below second cut-off) in combination with antrum atrophy. The said second cut-off value can easily be determined by the person skilled in the art.

15 The concentration of gastrin, and especially of gastrin-17, likewise decreases with worsening of the atrophy of the antrum mucosa. For gastrin, a cut-off range can be used. This range has a lower cut-off limit, values below which indicate atrophy of at least the antrum, as well as an upper cut-off limit, values above which can indicate normal, non-atrophic gastritis or an atrophic corpus mucosa. Values in  
20 the range between the lower and the upper value can indicate atrophy at least in the antrum area, or, in combination with a high pepsinogen value (above the second higher cut-off value), also non-atrophic gastritis, as discussed above. In addition, a third cut-off value, a lowest cut-off value for gastrin can be applied for indicating a normal mucosa when pepsinogen I is equal to or above its first cut-off value.

25 The gastrin analyte can be total gastrin, that is essentially the sum of gastrin-34 and gastrin-17, but according to a preferred embodiment of the invention, gastrin-17 is measured.

30 As mentioned earlier, the methods for measuring pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin are well known in the art. The measurements are usually immunological methods, using mono- or polyclonal antibodies to the said analytes.

The detection methods for use include, for example, measuring absorbance, fluorescence or luminescence. It is also possible to carry out all three analyte measurements simultaneously, for example on the same microplate, in different wells or in the same well thereon, which provides for an especially convenient method.

The analyte values so obtained are then entered in a data processing means, such as a data terminal, which has the necessary operating system and which can be provided with means for data input and data output and which comprises means for comparing a measured analyte concentration to a predetermined cut-off value for the analyte. The data can be entered using any data terminal equipment with a proper user interface (UI) or by reading data from a data carrying and storing medium, or by receiving data from a data providing system, via data transmission means and data communication networks, such as internet.

The user interface is thus the means by which the user can communicate with the information providing system, and by means of which data is entered, validated and where generated information is reported or displayed, or for further transmission, for storage, or to be printed on a printer.

The concept of cut-off values in assays involving the determination of analyte concentrations is well known to the person skilled in the art, and it generally means a value or a set of values chosen as a limit between the reference values (normal values) and the abnormal values for the test in question. Such cut-off values are method-specific and depend on the specificity and sensitivity chosen for the test method used for the determination of the analyte concentrations, see for example William J Marshall, *Clinical Chemistry*, Third Edition, 1995, Mosby.

The cut-off values can be entered into the data processing system prior to entering the measured analyte values, or they can be pre-stored in the data processing system. According to the invention it is also contemplated to modify the cut-off

values when carrying out the method, in case it is desired change the sensitivity or specificity of the method.

According to the invention the data processing means perform a comparison operation, according to which the various analyte concentrations measured are compared to a respective cut-off value or cut-off range for said analyte, the comparison results obtained are combined, and information in response to the said combination of comparison results and optionally to other or additional data or parameters entered in the data processing means, is generated, which information can be displayed for example on a display on the user interface.

Information created by the data processing means can take the form of a diagnosis displayed in a window on a display, or it can take the form of suggestions for treatment, or suggestions for further investigations or tests, displayed in the same or in a different display window.

Thus in accordance with the invention, depending on the specific combination of comparison results obtained, a main diagnosis can refer to 'normal (mucosa)', 'atrophic corpus gastritis' (optionally of autoimmune type), 'atrophic antrum and corpus gastritis' (pangastritis), 'atrophic antrum gastritis', or 'non-atrophic gastritis, supplemented with information relating to the presence or absence of a *Helicobacter pylori* infection.

The following Table includes specific combinations of comparison results associated with the different diagnoses, when the analytes are Hp-marker, such as a Hp-antibody, pepsinogen I and gastrin.

In the Table,

Hp-co means the cut-off value for the Hp marker

P-coI means the first cut-off for pepsinogen I

P-coII means the second cut-off value for pepsinogen I

G-coI means the lower cut-off value for gastrin

G-coII means the upper cut-off value for gastrin.

Diagnosis	Hp-marker	PGI	gastrin
5 Normal	$\leq$ Hp-co	$\geq$ P-coI	any
Atrophic corpus gastritis	$\leq$ Hp-co	$<$ P-coI	$\geq$ G-coII
Atrophic antrum/corpus gastritis	$\leq$ Hp-co	$<$ P-coI	$<$ G-coII
10 Atrophic antrum/corpus gastritis	$>$ Hp-co	$<$ P-coI	$<$ G-coI
Atrophic antrum gastritis	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coI	$<$ G-coI
Atrophic antrum gastritis	$>$ Hp-co	$<$ P-coII	G-coI - G-coII
Non-atrophic gastritis	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coII	G-coI - G-coII
Non-atrophic gastritis	$>$ Hp-co	$\geq$ P-coI	$>$ G-coII
15 Atrophic corpus gastritis	$>$ Hp-co	$<$ P-coI	$>$ G-coII

15 From the Table it can be seen that the *Helicobacter pylori* marker divides the set of specific combinations into two groups, wherein the measured Hp marker analytes are either above or below the cut-off value for the Hp marker (Hp-co). When the

20 Hp-marker value is equal to or below the cut-off, a PGI value equal to or above the first PG cut-off value (P-coI) indicates a normal mucosa, whereas if the PGI value is below the said cut-off, a gastrin value equal to or above the upper cut-off limit for gastrin (G-coII) indicates atrophic corpus gastritis, whereas if this value is below the said cut-off, atrophic antrum/corpus gastritis, i.e. pangastritis is

25 indicated. Instead of the provision of 'any value' for gastrin in the diagnosis of a normal mucosa, one can also apply a third lowest cut-off value for gastrin (G-coIII) above which the gastrin concentration should be to indicate a normal mucosa.

30 On the other hand, when the Hp-value is above its cut-off value, and the gastrin value is below its lower cut-off limit (G-coI), the indication is pangastritis if also the pepsinogen I is below its first cut-off, and the indication is atrophic antrum

gastritis if the pepsinogen I is equal to or above its first cut-off. If the gastrin value is in the cut-off range (G-coI - G-coII), and the pepsinogen I is below its second cut-off value (P-coII) the indication is also atrophic antrum gastritis, but when the pepsinogen I is equal to or above its second cut-off, the indication is non-atrophic gastritis. Finally, when the gastrin is above the upper cut-off limit (G-coII), and the pepsinogen I is equal to or above the first cut-off, non-atrophic gastritis is indicated, but when the pepsinogen is below the first cut-off, atrophic corpus gastritis is indicated. In the above Table, when the presence of a Hp marker, such as the antigen, rather than the antibody concentration is determined, the table includes only the options of presence or absence of antigen in the sample.

The above mentioned diagnoses can further be supplemented with information relating to a risk of developing peptic ulcer (gastric and/or duodenal) as well as the associated risk factor therefore, as well as a possible risk of cancer, and its associated risk factor. The criteria for establishing the risk of peptic ulcer and of cancer based on the measured PGI and G-17 values as compared to their cut-off and reference values, have been described in the WO 00/ 67035 and WO 96/15456 respectively. The different risk factors associated with peptic ulcer and cancer have been described in detail for example in *Gastroenterology Clinics of North America*, Volume 29, No. 3 (2000), reference being made especially to page 586, where the various risk factors associated with normal, non-atrophied, mild, moderate and severe atrophy of the antrum and corpus mucosa are disclosed both for peptic ulcer and cancer, in diagram form.

Further optional parameters that can be taken into account, when creating the information for display for example in the form of a diagnosis, can be the age of the patient, a condition of e.g. reflux symptoms, dyspepsia, and/or anemia, or also other symptoms and disease states, whereby, according to an embodiment of the invention, the mentioned symptoms or diseases can be entered into the data processing means as boolean parameters.

The Table disclosed above can be supplemented, for example, with a cut-off value

for age, whereby, for example, an age over 45 years in combination with dyspepsia in patients with a *Helicobacter pylori* infection and a non-atrophic gastritis or atrophic corpus gastritis can, in addition to the diagnosis relating to the state of the gastric mucosa, prompt a suggestion to treat the patient for *Helicobacter pylori* infection.

Furthermore, for example a diagnosis of atrophic corpus gastritis optionally in combination with pernicious anemia irrespective of age could prompt a suggestion for testing for vitamin B12 and homocysteine from the serum, and possibly also a suggestion for B12 vitamin supplementation treatment.

The invention is also directed to a kit comprising means for measuring, from a sample, the pepsinogen I and/or gastrin concentration, and/or means for determining the concentration or presence of a *Helicobacter pylori* marker. The kit thus contains the various means, such as reagents, needed for measuring the concentration or presence of the analyte in question, packed in different containers but contained in the same package. The kit also can contain instructions of use. In addition the kit contains a computer program product embodied on a computer readable medium and comprising computer code means, which when run on a computer, are adapted to perform the steps of comparing the measured concentration values of an analyte with its predetermined cut-off value to provide the combination of comparison results, which together with optionally other data entered forms the basis for the information to be generated when used on a computer. The computer program product can contain pre-stored cut-off values for one or more of the analytes to be measured, or such values can be entered at the time of use. When using the kit, the concentration of the at least one analyte, as well as the concentrations of any of the other analytes as required, measured with the same kit or using other means or kits, are entered when using the program on a computer.

Yet another object of the invention is a computer program product embodied on a computer readable medium and comprising computer code means adapted to

perform the steps of comparing the measured concentration values of an analyte, such as the analytes Hp-marker, PGI and gastrin, with its predetermined cut-off value, to provide combinations of comparison results to generate, optionally with other data entered, information, when run on a computer.

5

Reference is made to the enclosed Fig. 1, wherein a diagram referring to a test panel or 'decision tree' according to an embodiment of the invention is disclosed. The cut-off values for each one of the analytes are those indicated in the diagram and referred to below, which have shown to give accurate diagnoses for the average population. Naturally it is possible to use also other or more or less modified cut-off values, should the methods used for the determination of the analyte concentrations, and/or the sensitivity and specificity so require.

10

The sample used is a serum sample, and the gastrin is gastrin-17 (G-17). In the determination of serum pepsinogen I the cut-off-value for atrophic gastritis is, according to our previous studies, 20-30  $\mu\text{g/l}$  depending on the specificity and sensitivity agreed upon for the method in question, which corresponds to appr. 450 - 690 pmol/l. In this example we have used a value of 25  $\mu\text{g/l}$  as the first cut-off value for atrophic gastritis in the corpus area or atrophic pangastritis. However, according to the invention it is possible to use also a second value for PGI as a cut-off value to distinguish between atrophic gastritis in the antrum (with only mild atrophic corpus gastritis) and non-atrophic gastritis, respectively, when the G-17 is within the cut-off range for G-17. In the context of this invention, this second value is termed the second cut-off value. In this example we have used a value of 50  $\mu\text{g/l}$  for this second cut-off value, a value appr. twice that of the first cut-off value. If the pepsinogen II analyte concentration is measured in addition, the first cut-off value for the ratio of PGI to PGII can be for example 2.5, and the second cut-off for example appr. 5.

15

20

25

In this example we use the serum gastrin-17 concentration obtained after protein stimulation, i.e. the postprandial gastrin-17. The cut-off range for 'stimulated' gastrin-17 (G-17st) is normally in the range of 5 to 10 pmol/l, whereby the lower

30

limit of 5 pmol/l forms a lower cut-off value, the upper limit of 10 pmol/l the upper cut-off value, and the intermediate range a third cut-off range. In addition there is a lowest cut-off for gastrin-17 of 0.5 pmol/l which is applicable for indicating a normal mucosa with normal PGI values ( $\text{PGI} \geq 25 \mu\text{g/l}$ ). The corresponding values and ranges for unstimulated G-17 would be approximately half of those given for the stimulated values. In this example we have used the *Helicobacter pylori* antibodies as a Hp-marker, and we have found that a suitable cut-off value for the *Helicobacter pylori* antibody value is appr. 30 EIU.

According to the embodiment described in this example, the data processing means carries out a comparison of the measured Hp-Ab value to the cut-off value for Hp-Ab, which is indicated as being 30 EIU. Depending on the measured value being higher than, or equal to or lower than the predetermined cut-off value, the data processing means perform in the first case a comparison of the measured G-17st to its cut-off range, and in the later case the data processing means perform a comparison of PGI to its first cut-off value.

If, in the first case, the G-17st is either below the lower cut-off value, or above its higher cut-off value, the data processing means perform a comparison of the PGI to its said first cut-off value. When G-17st is below its lower cut-off and the PGI is below its first cut-off value, the data processing system will generate information relating to a diagnosis of atrophic antrum and corpus gastritis (pangastritis), but if the PGI is equal to or higher than the first cut-off value, the information will relate to atrophic gastritis of the antrum.

When G-17st is above its upper cut-off and the PGI is below the first cut-off value for PGI, the information generated will relate to atrophic gastritis of the corpus, but if the measured PGI is equal to or above the first cut-off value for PGI, the information generated will relate to non-atrophic gastritis. The same diagnosis will be displayed if the measured PGI is high, and equal to or higher than the second cut-off value for PGI in combination with a G-17st in the cut-off range. If in turn, the measured PGI is below the second cut-off value for PGI, with G-17st in the

cut-off range, the diagnoses displayed will be atrophic gastritis of the antrum area.

On the other hand, if the Hp-Ab value is lower than or equal to its cut-off value, the data processing means perform a comparison of the measured PGI value with the first cut-off value for PGI. In case the measured PGI value is equal to or higher than the said cut-off value, the information generated will refer to a diagnosis of a normal mucosa at a gastrin-17st value above the third lowest cut-off which in this example is 0.5 pmol/l. However, if the said measured PGI value is below the first cut-off value, the information displayed will relate to a diagnosis of atrophic corpus gastritis when the measured G-17st is equal to or higher than the upper cut-off value, and to a diagnosis of pangastritis, when also the G-17st is low, namely below the upper cut-off limit. The atrophic corpus gastritis will in this case be of the autoimmune type.

As stated earlier, by feeding additional parameters into the data processing system, and combining them with the generated information, it is possible to provide additional information, for example in the form of suggestions for further treatments and/or further investigations, such as a suggestion to undergo endoscopy, to determine B12 vitamin and homocysteine levels, and eradication treatment of *Helicobacter pylori* infection.

The following examples are intended to illustrate the invention without restricting it in any way. The analytes measured are serum pepsinogen I, serum gastrin-17 and *Helicobacter pylori* antibodies; the cut-off values are those shown in Fig. 1. Also the age of the patient has been included as a parameter, the cut-off being 45 years. The respective diagnosis is given in each example, together with further suggestions for examinations and treatments, when applicable.

#### EXAMPLE 1

Serum pepsinogen I	30	µg/l
Serum gastrin-17st	20	pmol/l

WO 02/054084

PCT/FI02/00008

17

Helicobacter pylori antibodies	10	EIU
Patient's age	40	years

Suggested diagnosis: NORMAL

- 5
- 1) No atrophic gastritis
  - 2) No H. pylori infection
  - 3) No risk of gastric cancer and peptic ulcer diseases (duodenal and gastric); risk factor 1X

10 Suggested further investigation and treatment:  
No further examinations (e.g. endoscopy) recommended.

## EXAMPLE 2

15 Serum pepsinogen I	20	$\mu\text{g/l}$
Serum gastrin-17st	20	$\text{pmol/l}$
Helicobacter pylori antibodies	10	EIU
Patient's age	40	years

Suggested diagnosis: ATROPHIC CORPUS GASTRITIS

- 20
- 1) Peptic ulcer disease (duodenal and gastric ulcer) unlikely
  - 2) Autoimmune type atrophic corpus gastritis
  - 3) Increased risk of gastric cancer (risk factor 3-5X)

25 Suggested further investigation and treatment:  
Endoscopy advisable. Vitamin B12 and homocysteine determination recommended.  
Vitamin B12 replacement therapy, if B12 below 170  $\text{pmol/l}$ .

## EXAMPLE 3

30 Serum pepsinogen I	20	$\mu\text{g/l}$
Serum gastrin-17st	5	$\text{pmol/l}$

WO 02/054084

PCT/FI02/00008

18

Helicobacter pylori antibodies 10 EIU  
 Patient's age 40 years

Suggested diagnosis: ATROPHIC ANTRUM/CORPUS GASTRITIS

- 1) Peptic ulcer disease (duodenal and gastric) unlikely  
 5 2) Increased risk of gastric cancer (risk factor 3-90X)

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy advisable. Vitamin B12 and homocysteine determination recommended.  
 Vitamin B12 replacement therapy, if B12 below 170 pmol/l.

10

#### EXAMPLE 4

Serum pepsinogen I 20 µg/l  
 Serum gastrin-17st 2 pmol/l  
 15 Helicobacter pylori antibodies 80 EIU  
 Patient's age 40 years

Suggested diagnosis: ATROPHIC ANTRUM/CORPUS GASTRITIS

- 1) Peptic ulcer disease (duodenal and gastric) unlikely  
 20 2) Increased risk of gastric cancer (risk factor 3-90X)

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy advisable. Vitamin B12 and homocysteine determination recommended.  
 Vitamin B12 replacement therapy, if B12 below 170 pmol/l. Treatment of H.  
 25 pylori infection necessary.

#### EXAMPLE 5

Serum pepsinogen I 30 µg/l  
 30 Serum gastrin-17st 2 pmol/l  
 Helicobacter pylori antibodies 80 EIU  
 Patient's age 40 years

Suggested diagnosis: ATROPHIC ANTRUM GASTRITIS

- 1) High risk of peptic ulcer disease (duodenal and gastric) (risk factor 10-20X)
- 2) Increased risk of gastric cancer (risk factor 18X)

5

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy advisable. Treatment of *H. pylori* infection necessary.

EXAMPLE 6

10

Serum pepsinogen I	30	µg/l
Serum gastrin-17st	8	pmol/l
Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
Patient's age	40	years

15

Suggested diagnosis: ATROPHIC ANTRUM GASTRITIS

- 1) High risk of peptic ulcer disease (duodenal and gastric) (risk factor 10-20X)
- 2) Increased risk of gastric cancer (risk factor 18X)

20

Suggested further examination and treatment:

Endoscopy advisable. Treatment of *H. pylori* infection necessary.

EXAMPLE 7

25

Serum pepsinogen I	60	µg/l
Serum gastrin-17st	8	pmol/l
Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
Patient's age	40	years

30

Suggested diagnosis: NON-ATROPHIC GASTRITIS

- 1) Increased risk of peptic ulcer disease (duodenal and gastric) (risk factor 10X)
- 2) Low risk of gastric cancer (risk factor 1-2X)

WO 02/054084

PCT/FI02/00008

20

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy not necessary. Treatment of *H. pylori* infection necessary.

## 5 EXAMPLE 8

Serum pepsinogen I	50	µg/l
Serum gastrin-17st	20	pmol/l
Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
10 Patient's age	40	years

Suggested diagnosis: NON-ATROPHIC GASTRITIS

- 1) Increased risk of peptic ulcer disease (duodenal and gastric) (risk factor 10X)
- 2) Low risk of gastric cancer (risk factor 1-2X)

15

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy not necessary. Treatment of *H. pylori* infection necessary.

## 20 EXAMPLE 9

Serum pepsinogen I	20	µg/l
Serum gastrin-17st	20	pmol/l
Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
25 Patient's age	40	years

Suggested diagnosis: ATROPHIC CORPUS GASTRITIS

- 1) Increased risk of gastric cancer (risk factor 3-5X)

Suggested further investigation and treatment:

30 Endoscopy advisable. Vitamin B12 and homocysteine determination recommended.  
Vitamin B12 replacement therapy, if B12 below 170 pmol/l. Treatment of *H. pylori* infection.

WO 02/054084

PCT/FI02/00008

21

## EXAMPLE 10

5	Serum pepsinogen I	50	µg/l
	Serum gastrin-17st	20	pmol/l
	Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
	Patient's age	50	years

10 Suggested diagnosis: NON-ATROPHIC GASTRITIS

- 1) Increased risk of peptic ulcer disease (duodenal and gastric) (risk factor 10X)
- 2) Low risk of gastric cancer (risk factor 1-2X)

Suggested further investigation and treatment:

15 Endoscopy advisable. Treatment of H. pylori infection if dyspeptic symptoms.

## EXAMPLE 11

20	Serum pepsinogen I	20	µg/l
	Serum gastrin-17st	20	pmol/l
	Helicobacter pylori antibodies	80	EIU
	Patient's age	50	years

25 Suggested diagnosis: ATROPHIC CORPUS GASTRITIS

- 1) Increased risk of gastric cancer (risk factor 3-5X)

Suggested further investigation and treatment:

Endoscopy advisable. Vitamin B12 and homocysteine determination recommended.

30 Vitamin B12 replacement therapy, if B12 below 170 pmol/l. Treatment of H. pylori infection necessary if dyspeptic symptoms.

## CLAIMS

1. A method for assessing the condition of the gastric mucosa, especially for diagnosing mucosal gastric changes, such as atrophic gastritis, in a subject, by  
5 assaying the analytes pepsinogen I (PGI), gastrin and a marker for *Helicobacter pylori* infection, the method comprising  
- measuring from a sample of said subject the pepsinogen I and gastrin concentration, and, in addition, determining the concentration or presence of a  
marker for *Helicobacter pylori* (Hp-marker), and  
10 - entering the data so obtained for said analytes in a data processing means comprising an operating system, means for transceiving and processing data, said data processing means being adapted to perform the steps of  
- comparing a measured concentration value for an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, to obtain a combination of comparison results which is  
15 specific for the subject tested, and generating information in response to the said combination of comparison results, and optionally other data entered.
2. The method according to claim 1, wherein the *Helicobacter pylori* marker is a  
20 *Helicobacter pylori* antibody, the concentration of which is measured from the sample.
3. The method according to claim 1, wherein the *Helicobacter pylori* marker is the  
*Helicobacter pylori* antigen, the presence of which is determined in the sample.
- 25 4. The method according to any one of the preceding claims, wherein the gastrin value measured is the gastrin-17 (G-17), especially the stimulated gastrin-17 value (G-17st), or both the gastrin-17 and the stimulated gastrin-17.
5. The method according to any one of the preceding claims, wherein, in addition,  
30 the concentration of the analyte pepsinogen II (PGII) is measured, and the ratio PGI/PGII is formed for comparison.

6. The method according to claim 2, wherein the analytes are measured from a body fluid, such as a serum, urine, saliva or lacrimal fluid sample, especially a serum sample.
- 5 7. The method according to any one of the preceding claims, wherein the data processing means comprise a display, and the information generated is displayed on the display.
- 10 8. The method according to any one of the preceding claims, wherein the information generated comprises diagnostic information relating to mucosal gastric changes.
- 15 9. The method according to any one of the preceding claims, wherein the information generated comprises suggestions for further treatment or for further investigations.
- 20 10. The method according to any one of the preceding claims 8 - 9, wherein the information indicates the risk of peptic ulcer and/or cancer disease, and optionally of the associated risk factor.
- 25 11. The method according to any one of the preceding claims, wherein additional data relating to the age of the patient, reflux symptoms, dyspepsia and/or anemia in the subject is entered as parameters.
- 30 12. The method according to any of the preceding claims, wherein the predetermined cut-off values for PGI and gastrin and optionally the Hp-marker and PGII are entered into the data processing means using means for data input and storing the data in storing means.
13. A kit comprising means for determining, from a sample, the pepsinogen I and/or gastrin concentration, and/or the concentration or presence of a *Helicobacter pylori* marker, as well as a computer program product embodied on a

computer readable medium and comprising computer code means adapted to perform the steps of comparing a determined concentration value of an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, combining the results of comparison to a combination of comparison results, and providing information in response to said combination and optionally to other entered data, when run on a computer.

14. The kit according to claim 13, wherein the analytes to be determined and entered into the data processing system for comparison by the computer code means comprise a Hp-marker, PGI and gastrin, and wherein predetermined cut-off values for said analytes are stored on the computer readable medium containing the computer program and for use with the computer program, for use in a method according to any one of the preceding claims 1 to 12.

15. A computer program product embodied on a computer readable medium and comprising computer code means adapted to perform the steps of comparing measured concentrations of an analyte to a respective cut-off value for said analyte, combining the results of comparison to a combination of comparison results, and providing information in response to said combination and optionally to other entered data, when run on a computer.

16. The computer program product according to claim 15 wherein the analytes comprise a Hp-marker, PGI and gastrin, the product also comprising data for predetermined cut-off values for said analytes, for use in the method of any one of the preceding claims 1 to 12.

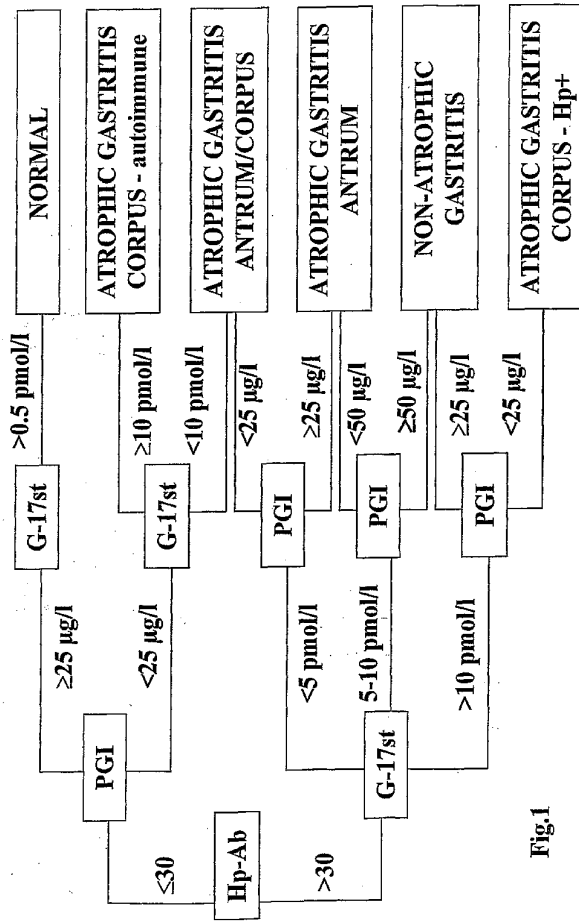


Fig.1

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



(43) International Publication Date 11 July 2002 (11.07.2002)

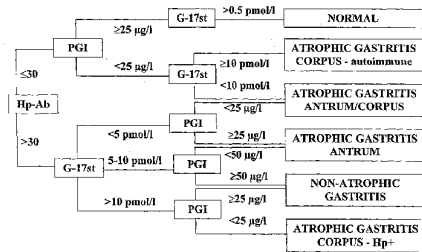
PCT

(10) International Publication Number WO 02/054084 A1

- (51) International Patent Classification: G01N 33/74, I4N-02100 Espoo (FI), TIUSANEN, Tapani [FI/FI]; Reisuite 2 C, FIN-01280 Vantaa (FI), SIPPONEN, Pentti [FI/FI]; Käärimiesareentie 4 A, FIN-02160 Espoo (FI).
- (21) International Application Number: PCT/FI02/00008
- (22) International Filing Date: 4 January 2002 (04.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 20010019 5 January 2001 (05.01.2001) FI
- (71) Applicant (for all designated States except US): BIOHIT OYJ [FI/FI]; Laippatie 1, FIN-00880 Helsinki (FI).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SUOVANIEMI, Osmo [FI/FI]; Kulopölkku 6, FIN-00570 Helsinki (FI). HÄRKÖNEN, Matti [FI/FI]; Harjaviita 14 C 24,
- (74) Agent: OY JALO ANT-WUORINEN AB, Iso Roushertinkatu 4-6 A, FIN-00120 Helsinki (FI).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), FI, IS, IT (utility model), IT, GB, GD, GI, GM, GN, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

[Continued on next page]

(54) Title: A METHOD FOR DIAGNOSING ATROPHIC GASTRITIS



WO 02/054084 A1

(57) Abstract: The invention concerns a method for assessing the condition of the gastric mucosa, especially for diagnosing mucosal gastric changes, such as atrophic gastritis, in a subject, by assaying the analytes pepsinogen I (PGI), gastrin and a marker for Helicobacter pylori infection, the method comprising - measuring from a sample of said subject the pepsinogen I and gastrin concentration, and, in addition, determining the concentration or presence of a marker for Helicobacter pylori (Hp-marker), and entering the data so obtained for said analytes in a data processing means comprising an operating system, means for transceiving and processing data, said data processing means being adapted to perform the steps of - comparing a measured concentration value for an analyte to a predetermined cut-off value for said analyte, to obtain a combination of comparison results which is specific for the subject tested, and generating information in response to the said combination of comparison results, and optionally other data entered. The invention is also directed to a kit and to computer program product especially for use in the method according to the invention.

---

**WO 02/054084 A1** 

GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent  
(BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NI, SN, TD, TG).

**(15) Information about Correction:**  
see PCT Gazette No. 05/2003 of 30 January 2003, Sec-  
tion II

**Published:**

— with international search report

**(88) Date of publication of the revised international search  
report:**  
30 January 2003

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

## 【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. <b>PCT/FI 02/00008</b>	
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>	
<b>IPC7: G01N 33/74, G01N 33/573</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>	
<small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small>	
<b>IPC7: G01N</b>	
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>	
<b>SF,DK,FI,NO classes as above</b>	
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small>	
<b>WPI DATA, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, INSPEC</b>	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
<small>Category*</small>	<small>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</small>
	<small>Relevant to claim No.</small>
X	WO 9615456 A1 (LOCUS GENEX OY), 23 May 1996 (23.05.96), the whole document
Y	5
X	WO 0067035 A1 (LOCUS GENEX OY), 9 November 2000 (09.11.00), the whole document, especially page 5, line 5-8 and 26-31
Y	5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.	
<small>* 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 application or patent but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" 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            "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </small>	
<small>Date of the actual completion of the international search</small>	<small>Date of mailing of the international search report</small>
<b>11 April 2002</b>	<b>17-04-2002</b>
<small>Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86</small>	<small>Authorized officer  Jens Waltin/MP Telephone No. +46 8 782 25 00</small>

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FI 02/00008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CancerEpidemiology, Biomarkers & Prevention, Volume 10, February 2001, Catherine Ley et al, "Screening Markers Chronic Atrophic Gastritis in Chiapas, Mexico", page 107 - page 112, see especially Abstract and Introduction, page 107 and table 1 & 2	5
A	--	1-4,6-16
X	Journal of Gastroenterology, Volume 30, 1995, Jaw-Town Lin et al, "Diagnosis of gastric adenocarcinoma using a scoring system: Combined assay of serological markers of Helicobacter pylori infection, pepsinogen I and gastrin", page 156 - page 161, see especially Introduction and page 160	1-16
X	European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Volume 8, 1996, Ernst J. Kuipers et al, "Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis", page 153 - page 156, see especially table 1 and page 155, col 2, last paragraph	1-16
X	The American Journal of Gastroenterology, Volume 89, No 8, 1994, Siegfried Wagner et al, "Helicobacter pylori Infection and Serum Pepsinogen A, Pepsinogen C, and Gastrin in Gastritis and Peptic Ulcer: Significance of Inflammation and Effect of Bacterial Eradication", see discussion and table 1	1-16
A	EP 0760482 A2 (FURUTA, TAKAHISA, DR.), 5 March 1997 (05.03.97), page 3, line 1 - line 30	5
	-- -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FI02/00008**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Claims 1-12 seem to relate to a diagnostic method practised on the human body (Rule 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No.	
				28/01/02	PCT/FI 02/00008
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9615456 A1	23/05/96	AT 213332 T	15/02/02		
		AU 3874395 A	06/06/96		
		DE 69525476 D	00/00/00		
		EP 0804737 A,B	05/11/97		
		FI 97304 B,C	15/08/96		
		FI 945391 A	17/05/96		
		JP 10509795 T	22/09/98		
		US 2001039025 A	08/11/01		
WO 0067035 A1	09/11/00	AU 4299800 A	17/11/00		
		EP 1173770 A	23/01/02		
		FI 990992 A	31/10/00		
EP 0760482 A2	05/03/97	JP 2949474 B	13/09/99		
		JP 9061428 A	07/03/97		
		US 6156525 A	05/12/00		

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),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,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,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,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オスモ・スオヴァニエミ

フィンランド、エフィーエン - 00570ヘルシンキ、クロポルク6番

(72)発明者 マッティ・ヘルケネン

フィンランド、エフィーエン - 02100エスポー、ハルユヴィータ14番、セー24

(72)発明者 タパニ・ティウサネン

フィンランド、エフィーエン - 01280ヴァンター、ラツティエ2セー番

(72)発明者 ペンッティ・シッポネン

フィンランド、エフィーエン - 02160エスポー、ケールメサーレンティエ4アー番

## 【要約の続き】

ことを特徴とする方法、に関する。

本発明はまた取分け本発明方法に使用するキットおよびコンピューター・プログラム製品を目的とする。

专利名称(译)	萎缩性胃炎的诊断方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2004517322A</a>	公开(公告)日	2004-06-10
申请号	JP2002554731	申请日	2002-01-04
[标]申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
申请(专利权)人(译)	Biohitto-Yurukinen-Osaakeyukiteyua		
[标]发明人	オスモスオヴァニエミ マツティヘルケネン タパニティウサネン ペンッティシッポネン		
发明人	オスモスオヴァニエミ マツティヘルケネン タパニティウサネン ペンッティシッポネン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/569 G01N33/573 G01N33/68 G01N33/74		
CPC分类号	G01N33/56922 G01N33/573 G01N33/6893 G01N33/74 G01N2333/595 G01N2333/96472 G01N2800/062		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/569.B		
代理人(译)	小岛 一晃		
优先权	2001000019 2001-01-05 FI		
其他公开文献	JP4348083B2 JP2004517322A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明是通过分析感染标志物来评价胃粘膜症状，特别是对象的胃粘膜变化的方法，例如胃蛋白酶原I ( PGI ) 作为分析目标，胃泌素和幽门螺杆菌 ( Helicobacter pylori ) 萎缩性胃炎。一种诊断方法 测量受试者样品中的胃蛋白酶原I和胃泌素浓度，并进一步确定幽门螺杆菌标记物 ( Hp标记物 ) 的浓度或存在，以及 关于分析目标而获得的数据被输入到由作为数据发送/接收处理装置的操作系统组成的数据处理装置， 数据处理装置将测量的分析目标浓度值与分析目标的预定临界值进行比较，以获得对象特定的比较结果的组合和比较结果的组合。 ，并且，可选地，响应于其他输入数据而生成信息。 具有以上特征的方法。 本发明还涉及试剂盒和计算机程序产品，特别是用于本发明方法的试剂盒和计算机程序产品。

