

(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2009-501917
(P2009-501917A)

(43) 公表日 平成21年1月22日(2009.1.22)

(51) Int.Cl.

GO1N 33/53 (2006.01)

F I

GO1N 33/53

テーマコード (参考)

B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2008-521892 (P2008-521892)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月19日 (2006. 7. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年3月17日 (2008. 3. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/007141
 (87) 国際公開番号 W02007/009789
 (87) 国際公開日 平成19年1月25日 (2007. 1. 25)
 (31) 優先権主張番号 102005034174.8
 (32) 優先日 平成17年7月21日 (2005. 7. 21)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

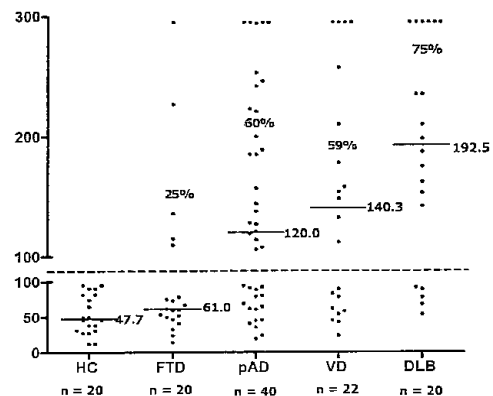
(71) 出願人 501154389
 ベー・エル・アー・ハー・エム・エス・ア
 クティエンゲゼルシャフト
 ドイツ・D-16761・ヘーニッヒスト
 ルフ・ノイエンドルフシュトラッセ・25
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痴呆及び神経炎症性疾患の診断のためのCSF診断in vitro方法

(57) 【要約】

痴呆及び神経炎症性疾患の検出、重篤さの測定、並びにモニター及び予後のための脳脊髄液(CSF)診断in vitro方法であって、プロカルシトニンの免疫活性(PCR免疫活性)の測定を、痴呆または神経炎症性疾患に罹患している患者、あるいはそのような疾患に罹患する疑いのある患者のCSFのサンプルで実施し、痴呆または神経炎症性疾患の存在、過程、重篤さ、及び治療の成功についての結論を、測定したPCR免疫活性から引き出し、それが健康なコントロール患者について典型的な値の閾値を超えるものであることを特徴とする方法。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

痴呆及び神経炎症性疾患の検出、重篤さの測定、並びにモニター及び予後のための脳脊髄液（CSF）診断 *in vitro* 方法であって、プロカルシトニンの免疫活性（PCT 免疫活性）の測定を、痴呆または神経炎症性疾患に罹患している患者、あるいはそのような疾患に罹患する疑いのある患者の CSF のサンプルで実施し、痴呆または神経炎症性疾患の存在、過程、重篤さ、及び治療の成功についての結論を、測定した PCT 免疫活性から引き出し、それが健康なコントロール患者について典型的な値の閾値を超えるものであることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記 PCT 免疫活性が、1 当たり 100 ng（100 ng / l または 100 pg / ml）の PCT を超える、好ましくは 10 ng / l を超える機能的なアッセイ感度（FAS）を有する高感度 PCT 免疫アッセイの補助で測定されることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

健康なコントロール患者について測定され、約 50 pg / ml である平均値が、「神経炎症性疾患の疑いがある」との診断についての閾値として使用されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 PCT 免疫活性の測定のための PCT 免疫アッセイが、カルシトニンの形成で PCT のタンパク質溶解性のプロセッシングにおいて形成された各種のメンバーの PCT 部分ペプチドに位置する、またはカルシトニン配列を含まない PCT 部分ペプチドに位置する完全 PCT ペプチドのセグメントに結合する二種類の抗体を使用するサンドイッチ免疫アッセイであることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗体の一方がカルシトニン配列のセグメントに結合し、前記抗体の他方がカタカルシン配列のセグメントに結合し、二種類の抗体の少なくとも一つがアフィニティー精製ポリクローナル抗体であることを特徴とする、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記痴呆が、アルツハイマー痴呆（AD）、レヴィー小体を有する痴呆（DLB）、前頭側頭型痴呆（FTD）、及び各種の形態の血管痴呆からなる群から選択され、示差的診断の一部として実施されることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

測定された PCT 免疫活性の値が、痴呆の個々の形態について典型的な値の範囲に関連する示差的診断方法として実施され、考え得る痴呆の形態の一つの存在の可能性が測定されることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記神経炎症性疾患が、非感染性の病因の慢性神経炎症性疾患であることを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

各臨床像について有益な少なくとも一つの更なる生化学的または生理学的なパラメーターが同時に測定され、測定された結果が痴呆または神経炎症性疾患の細かい診断のために評価される少なくとも二つの測定された変数のセットの形態で得られるマルチパラメーター測定の一部として実施されることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

PCT 免疫活性に加えて、前記マルチパラメーター測定の一部として、補体成分、サイトカイン、ケモカイン、血液凝固成分及び線維素溶解性因子、急性期のタンパク質、並びにフリーラジカル化合物からなる群から選択される、少なくとも一つの更なる炎症メディ

10

20

30

40

50

ーエーターが測定されることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記マルチパラメーター測定が、チップテクノロジー測定装置または免疫クロマトグラフィ測定装置によって同時の測定として実施されることを特徴とする、請求項 9 または 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記マルチパラメーター測定の複雑な測定結果の評価が、コンピュータプログラムの補助で実施されることを特徴とする、請求項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

脳脊髄液におけるプロカルシトニン免疫活性の測定のための、5 0 n g / l 以上、特に 1 0 n g / l 以上の機能的なアッセイ感度 (F A S) を有するプロカルシトニン測定のための免疫アッセイの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、痴呆及び神経炎症性疾患の診断のための新規な C S F 診断 *in vitro* 方法に関する。

【0 0 0 2】

本発明の文脈では、用語「診断」は、測定が実施される患者の臨床上の状態に依存して、各種の問題に基づいてよく、特に検出及び早期検出、重篤さの測定、及び治療の間のモニターを含むモニター、並びに疾患の更なる過程の予後のために機能する医学的測定のための一般用語として使用される。

【0 0 0 3】

本発明に係る方法は、C S F 診断 *in vitro* 方法である。C S F 診断方法は、神経学的疾患の診断の過程で通常実施され、診断目的のために有益である脳脊髄液 (C S F) と称されるものの特性を測定することが重要である方法を意味するように解される。本発明の場合、特定の特性は、C S F における生体分子の免疫診断的に測定可能な内容である。

【0 0 0 4】

本発明によって診断される疾患は、特に初老期の痴呆 (本願でより詳細に議論されるであろう)、及び更に非感染性の病因の慢性神経炎症性疾患である。

【背景技術】

【0 0 0 5】

痴呆は、共通の特徴が後天的な知能、特に記憶の損失、及び脳損傷の結果としての通常レベルの人格の損失である疾患として一般的に規定されている。痴呆は一般的に、慢性的な特徴の疾患に比較的ゆっくりと進行するものである。痴呆の症状が高齢前の中年の人に現れたら、それらは初老期の痴呆として称され、それらの典型的な症状と脳の病理学的な変化に基づいて、以下の四種の疾患または疾患の群の間で特に分類がなされる：

【0 0 0 6】

アルツハイマー痴呆 (A D) (アルツハイマー病) は、最も頻出の神経変性痴呆であり、痴呆の全てのケースの 2 / 3 を数える。A D は、アミロイドプラークの形成、神経原線維束の形成、及び神経細胞の損失という三種の重要な病理学的特徴によって分類される (概要として非特許文献 2 4 を参照)。アミロイドプラークは、アミロイド - タンパク質のニューロン外の凝集物からなり、神経原線維束は、タウ - タンパク質と神経線維を主に含む。プラークと神経原線維束の形成は、神経細胞の死の原因であると推測されている。

【0 0 0 7】

A D の最も重要な症状は、比較的永久的な情動の反応性を有する記憶と知性の増大していく機能不全であり、これらの症状は、他の形態の痴呆から A D を区別することを困難とする更により不特定のな混乱を伴う。

【0 0 0 8】

10

20

30

40

50

レヴィー小体を有する痴呆 (DLB) は、アルツハイマー痴呆に次いで二番目に痴呆の主たる原因となるものである (非特許文献 11 及び 18)。神経病理学的に、DLB は、脳幹及び大脳皮質におけるレヴィー小体と称されるものの出現によって特徴づけされる。これらのレヴィー小体は、主にシナプス前タンパク質 (α-シヌクレイン) とユビキチンの凝集物からなる。レヴィー小体の病理は、アルツハイマー病とパーキンソン病に典型的な神経病理学的変化と異なる度合いに関連している。かくして、DLB においても、α-アミロイドと老年プラークの形成が存在するが、神経原線維束は存在しない (概要として非特許文献 6 参照)。レヴィー小体はまた、異なる分布であったとしても、パーキンソン病を有する患者の脳にも存在する (概要として非特許文献 19 参照)。

【0009】

DLB の鍵となる症状は、進行性の認識障害、不安定な注意力と自覚を伴う混乱の出現、パーキンソン病、頻発する転倒と失神 (短い発作的無意識) である (非特許文献 17)。診断指標の感度及び特異性 (非特許文献 17) は、全体に高い特異性を示すが、ある場合に非常に低い感度を示す。これは、DLB がしばしば臨床上のルーチンであまり診断されていないことを意味する。特にアルツハイマー病との区別は、更に改良されなければならない。

【0010】

前頭側頭型痴呆 (FTD) はピック病とも称され、初老性痴呆の約 20% を数える。FTD はある場合に遺伝的であり、タウオブシーとも称されるものであり、タウ-タンパク質の過剰発現または抑制発現によって (非特許文献 34)、あるいは突然変異したタウ-タンパク質の発現によって (非特許文献 23) 区別される。神経病理学的症状は、前頭及び/または側頭皮質、及び黒質、及び脳底神経節の局所的萎縮である。これは、各種の段階の言語障害、人格の変化、拳動の異常を引き起こす。全体として、FTD は 93% の感度とわずく 23% の特異性で診断されており、AD が最も頻繁な誤診である (非特許文献 30)。

【0011】

用語「血管痴呆」(VAD) は、痴呆が引き金となって脳の血流が破壊された疾患を包含する。各種のタイプの VAD が存在し、その中では多不完全骨折痴呆 (MID) 及び皮質下 VAD (ビンスヴァンガー病とも称される) が最も頻繁な形態である。

【0012】

ビンスヴァンガー病は、白脳物質における脳血管性病変によって病理学的に特徴づけられるゆっくりと進行性の痴呆である。臨床的にこれは、拳動の異常、例えば興奮、癩癩、鬱及び多幸症、並びにわずかな記憶障害を引き起こす (非特許文献 4)。

【0013】

多不完全骨折痴呆は、一過性虚血性侵襲 (TIA) とも称される数回の小さな発作の結果として次第に生じ、それは大脳皮質及び/または皮質下領域における脳組織の破壊を導く (非特許文献 9)。この発作は完全に無意識的であり続けても良く、この場合痴呆は第一の知覚可能な結果である。MID の存在では、重篤な鬱、気分の揺らぎ、及び癩癩と関連する認識能力の減少が徐々に生じる。

【0014】

痴呆の診断は今日では、精神神経学的な調査、及び疾患の発達の観察、特定形態の痴呆についての排除指標を使用する過程に基づいて主に実施されている。非常の多数の場合で、これらの調査は不明確な結果を与え、それは痴呆の診察された形態についての前述の数、及び不正確に診断された場合を説明している。疾患に典型的な大脳の変化は、生きている患者で直接的に確立することはもちろんできず、例えば X 線撮影または MRI による脳機能の技術的に医学的な調査が完成しているが高価である。

【非特許文献 1】AKIYAMA H. AND THE NEUROINFLAMMATION WORKING GROUP (2000). Inflammation and Alzheimer. Neurobiology of Aging 21 : 383-421

【非特許文献 2】ASSICOT M., GENDREL D., CARLIN H., RAYMOND J., GUILBAUD J., BOHON C. (1993). High serum Procalcitonin concentrations in patients with sepsis an

10

20

30

40

50

d infection. *Lancet* 341: 515-518

【非特許文献 3】BECKER K. L., NYLEN E. S., WHITE J. C., MUELLER B., SNIDER R. H. (2004). Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 1512-1525

【非特許文献 4】CAPLAN L., SCHOENE W. C. (1978). Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Neurology* 28: 1206-1215

【非特許文献 5】DANDONA P., NIX D., WILSON M. F., ALJADA A., LOVE J., ASSICOT M., BOHUON C. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79: 1605-1608

【非特許文献 6】GELDMACHER D. S. (2004). Dementia with lewy bodies: diagnosis and clinical approach. *Cleveland clinic Journal of Medicine* 71: 789-800

【非特許文献 7】GENDREL D., ASSICOT M., RAYMOND J., MOULIN F., FRANCOUAL C., BADOUAL J., BOHUON C. (1996). Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *Journal of Pediatrics* 128: 570-573

【非特許文献 8】GENDREL D., RAYMOND J., ASSICOT M., MOULIN F., INIGUEZ J.L., LEBOON P., BOHUON C. (1997). Measurement of Procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 24: 1240-1242

【非特許文献 9】HACHINSKI V. C., LASSEN N. A., MARSHALL J. (1974). Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 2: 207-209

【非特許文献 10】HAN Y. Y., CARCILLO J. A., RUPPELL R. A., ADELSON P. D., WISNIEWSKI S. R., BELL M. I., JANESKO K. L., MARION D. W., KOCHANIEK P. M. (2002). Cerebrospinal fluid Procalcitonin and severe traumatic brain injury in children. *Pediatric Critical Care Medicine* 3: 39-44

【非特許文献 11】HOLMES C, CAIRNS N., LANTOS P., MANN A. (1999). Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with lewy bodies. *British Journal of Psychiatry* 174: 45-50

【非特許文献 12】JEREB M., MULOVIC I., HOJKER S., STRLE F. (2001). Predictive value of serum and cerebrospinal fluid Procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 29: 209-212

【非特許文献 13】KATSUSE O., ISEKI E., KOSAKA K. (2003). Immunohistochemical study of the expression of cytokines and nitric oxide synthases in brains of patients with dementia with lewy bodies. *Neuropathology* 23: 9-15

【非特許文献 14】LOTRIC-FURLAN S., MARASPIN-CARMAN V., CIMPERMAN J., ORINE K., STOPAR T., STRLE F. (2002). Procalcitonin levels in patients with Lyme borreliosis. *Wiener Klinische Wochenschrift* 114: 530-532

【非特許文献 15】MACKENZIE I. R. (2000). Activated microglia in dementia with lewy bodies. *Neurology* 55: 132-134

【非特許文献 16】MACKENZIE I. R. (2001). Cortical Inflammation in Dementia With Lewy Bodies, *Arch. Neurol.* 58: 519-520

【非特許文献 17】MCKEITH I. G., GALASKO D., KOSAKA K., PERRY E. K., DICKSON D. W., HANSEN L. A., SALMON D. P., LOWE J., MIRRA S. S., BYRNE E. J., LENNOX G., QUINN N. P., EDWARDSON J. A., INCE P. G., BERGERON C, BURNS A., MILLER B. L., LOVESTONE S., COLLERTON D., JANSEN E. N., BALLARD C, DE VOS R. A., WILCOCK G. K., JELLINGER K. A., PERRY R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international Workshop. *Neurology* 47: 1113-1124

【非特許文献 18】MCKEITH I. G., O'BRIEN J. T., BALLARD C. (1999). Diagnosing dementia with lewy bodies. *Lancet* 354: 1227-1228

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 1 9】MCKEITH I. G. (2002). Dementia with lewy bodies. *British Journal of Psychiatry* 180: 144-147
- 【非特許文献 2 0】MORGENTHALER N. G., STRUCK J., FISCHER-SCHULZ C, BERGMANN A. (2002) . Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clinical Chemistry* 48: 788-789
- 【非特許文献 2 1】MUELLER B., BECKER K. L., SCHACHINGER H., RICKENBACHER P. R., HUBER P. R., ZIMMERLI W., RITZ R. (2000). Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit . *Critical Care Medicine* 28: 977-983
- 【非特許文献 2 2】O'CONNOR E., VENKATESH B., LIPMAN J., MASHONGONYIKA C, HALL J. (2001). Procalcitonin in critical illness. *Critical Care and Resuscitation* 3: 236-243 10
- 【非特許文献 2 3】RIZZU P., VAN SWIETEN J. C, JOOSSE M., HASEGAWA M., STEVENS M., TIBBEN A., NIERMEIJER M. F., HILLEBRAND M., RAVID R., OOSTRA B. A., GOEDERT M., VAN DUUN C. M., HEUTINK P. (1999) . High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *American Journal of Human Genetics* 64: 414-421
- 【非特許文献 2 4】SELKOE D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews* 81: 741-766
- 【非特許文献 2 5】SHIMETANI N., SHIMETANI K., MORI M. (2001). Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 61: 567-574 20
- 【非特許文献 2 6】SJOGREN M., FOLKESSON S., BLENNOW K., TARKOWSKI E. (2004) . Increased intrathecal inflammatory activity in frontotemporal dementia: pathophysiological implications. *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry* 75: 1107-1111
- 【非特許文献 2 7】SNIDER R. H. JR., NYLEN E. S., BECKER K. L. (1997). Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *Journal of Investigative Medicine* 45: 552-560 30
- 【非特許文献 2 8】TARKOWSKI E. (2002). Cytokines in dementias. *Current Drug Targets - Inflammation and Allergy* 1: 193-200
- 【非特許文献 2 9】TARKOWSKI E., LILJEROTH A. M., MINTHON L., TARKOWSKI A., WALLIN A., BLENNOW K. (2003). Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. *Brain Research Bulletin* 61: 255-260
- 【非特許文献 3 0】C. E. TEUNISSEN, J. DE VENDE, H. W. M. STEINBUSCH, C. DE BRUIJN (2002) , Biochemical markers related to Alzheimer' s dementia in serum and cerebrosoinal fluid. *Neurobiology of Aging* 23, 485-508
- 【非特許文献 3 1】VARMA A. R . , SNOWDEN J . S . , LLOYD J . J . , TALBOT P . R . , MANN D. M., NEARY D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer' s disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 66: 184-188 40
- 【非特許文献 3 2】WHANG K. T., STEINWALD P. M., WHITE J. C, NYLEN E. S., SNIDER R. H., SIMON G. L., GOLDBERG R. L., BECKER K. L. (1998) . Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *Journal of Clinical Endocrinolgy and Metabolism* 83: 3296-3301
- 【非特許文献 3 3】WHICHER I., BIENVENU J., MONNERET G. (2001). Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of Clinical Biochemistry* 38: 483-493
- 【非特許文献 3 4】ZHUKAREVA V., VOGELSBERG-RAGAGLIA V., VAN DEERLIN V. M., BRUCE J., SHUCK T., GROSSMAN M., CLARK C. M., ARNOLD S. E., MASLIAH E., GALASKO D., T 50

ROJANOWSKI J. Q., LEE V. M. (2001) . Loss of brain tau defines novel sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia. *Annals of Neurology* 49: 165-175

【非特許文献 35】SPENCER CA, LOPRESTI JS, PATEL A, GUTTLER RB, EIGEN A, SHEN D, GRAY D, NICOLOFF JT (1990) . Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, 70(2) :453- 60

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

痴呆の診断を可能にし、特に同様なまたはおぼろげな臨床上的症状を有する各種の形態の痴呆の区別を容易にする予備的な調査方法に対して必要性が存在しており、適切な特異性と感度のバイオマーカーの免疫診断的測定が特に所望されている。

10

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、請求項 1 によれば、痴呆及び神経炎症性疾患の検出及び早期検出のための、重篤さの測定のための、並びにモニター及び予後のための CSF 診断 *in vitro* 方法の形態のそのような調査方法を提供し、プロカルシトニンの免疫活性 (PCT 免疫活性) の測定を、痴呆または神経炎症性疾患に罹患している患者、あるいはそのような疾患に罹患する疑いのある患者の脳脊髄液 (CSF) のサンプルで実施し、痴呆または神経炎症性疾患の存在、タイプ、過程、重篤さ、及び治療の成功についての結論を、測定した PCT 免疫活性から引き出し、それが健康なコントロール患者について典型的な値の閾値を超えるものである。

20

【0017】

特に、CSF における PCT 測定は、請求項 2 に強調されているように、1 当たり 100 ng を超える、特に 50 ng / l を超える、特に好ましくは 10 ng / l を超える PCT の機能的なアッセイ感度 (FAS) を有する高感度 PCT 免疫アッセイの補助で実施される。

【0018】

請求項 1 及び 2 に係る方法の有利な発展型は、従属請求項 3 から 12 に記載されている。

30

【0019】

以下により詳細に記載される測定は、CSF における PCT 免疫活性が、敗血症の診断について利用可能な市販の PCT 免疫アッセイのものよりかなり好適である機能的なアッセイ感度 (FAS) を有する高感度免疫アッセイによって、高い精度と信頼性で測定され得る一方、以下に説明されるように、既知のアッセイによる CSF における PCT 測定に関するデータに対する単独の試みは、ほとんど情報を提供しない矛盾した結果を導くことが示され、本発明は更に非常に一般的に、請求項 13 によれば、脳脊髄液 (CSF) におけるプロカルシトニン免疫活性の測定のための、50 ng / l 以上、特に 10 ng / l 以上の機能的なアッセイ感度 (FAS) を有するプロカルシトニン測定のための高感度免疫アッセイの使用に関する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

機能的なアッセイ感度 (FAS ; 機能的な内部アッセイ感度とも称される) は、20% 以下の内部アッセイ精度 (内部アッセイ変動係数) を有する各方法によって測定される分析物濃度を示すパラメータとして規定される (非特許文献 35)。

【0021】

本発明は、痴呆の診断、特に最初により詳細に説明された既知の形態の初老期の痴呆が、痴呆の発達、症状、及び過程について必須であると考慮される炎症工程を各種の度合いで伴うという発見を適用することにより、各種の形態の初老期の痴呆を区別するための示差的分析を改良するための本発明者らによる考察に基づく。

50

【 0 0 2 2 】

かくしてアルツハイマー病は、補体因子、急性期のタンパク質、及び炎症後サイトカインのような各種の炎症性タンパク質の関与を有する脳における慢性の局所的炎症反応の出現によって、それ自体特徴づけられる（非特許文献 1 及び 3 0）。

【 0 0 2 3 】

炎症工程はまた、血管痴呆（VAD）の起源において役割を果たす。TNF、TGF、IL-6、及びGM-CSF（顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子）のレベルは、VADを有する患者において実質的に上昇する（非特許文献 2 8 及び 2 9）。

【 0 0 2 4 】

ADの場合とVADの場合の両方で、同様のサイトカイン生産カスケードがニューロン損傷に应答して開始するが、これら二つの形態の神経変性の誘引因子は異なり、脳における各種の神経病理学的変化を導くと推測される（非特許文献 2 8）。

【 0 0 2 5 】

DLBでも、炎症工程は役割を果たすようである。かくして、DLBを有する患者の脳における活性化ミクログリア細胞の数が増大し（非特許文献 1 5）、TNFのような炎症後サイトカインは、小脳扁桃及び海馬のような脳の特定の領域で過剰発現する（非特許文献 1 3）。

【 0 0 2 6 】

FTD患者の脳における炎症反応の出現については、わずかにのみ散在する指標しか存在しない。Sjogren等の研究では、あるFTD患者の脳脊髄液において、炎症後サイトカインTNF、及び抗炎症性サイトカインTGFの有意に上昇した濃度が測定可能であった（非特許文献 2 6）。

【 0 0 2 7 】

敗血症患者及び他の患者の血清及び血漿におけるペプチドプロカルシトニン（PCT）の出現に関する本出願人の一部についての過度の臨床上的材料及び過度の経験の背景に反し、本発明者らは、痴呆及び他の神経炎症性疾患に対して診断学的に関連した態様で関連することができるPCT濃度の変化が、CSFにおいて測定できるかどうかを測定することが注目に値する問題であると考えた。

【 0 0 2 8 】

プロカルシトニン（PCT）は、116アミノ酸からなり、重要なホルモンカルシトニン（チレオカルシトニン）の前駆体として最初に議論され、その完全アミノ酸配列が知られているペプチドであり、成熟ホルモンカルシトニン、並びに特にカタカルシン（プロカルシトニン96-116）及びn-末端ペプチド（n-プロカルシトニン1-57）を含む他の短いペプチド（ここで「PCT部分ペプチド」と称される）の均衡を導くタンパク質溶解性分解について詳細に議論されている。より詳細に説明すると、例えば特許EP 0 6 56 121 B1及びUS 5,639,617、並びに非特許文献 2 では、全身性の反応を有する重篤な細菌性炎症が、循環中にPCTの放出を導き、非常に高い容易に測定可能な量で見出される（非特許文献 2；非特許文献 2 2の要約も参照；非特許文献 3 3；非特許文献 3）。本明細書を補足するために、前記特許及び文献で記録された一般的技術的知見に対して明らかに参照がなされる。他方で、ウイルス、自己免疫、及びアレルギー疾患は、血液中のPCT濃度の有意な増大を導かない。PCTは細菌感染の重篤性を反映し、敗血症、重篤敗血症、及び敗血性ショックの診断及び治療モニターのためのマーカーとして使用される（火特許文献 5；非特許文献 7；非特許文献 2 7；非特許文献 3 2；非特許文献 2 1）。

【 0 0 2 9 】

感染性の病因の炎症性疾患は、血清及び血漿中の測定可能なPCT濃度に基づいて、非感染性の病因のものと区別できるため、PCTの測定は示差的診断目的のためにも使用されて良い（EP 0 880 702 B1参照）。

【 0 0 3 0 】

上述の特許及び文献に記載された通り、カルシトニンの放出で完全にプロセッシングされたPCTは検出しないが、全ての未プロセッシングPCT、及び任意にアッセイで使用

10

20

30

40

50

される抗体のための両結合部位を有するPCT部分ペプチドより長いものは検出するように、完全PCTペプチドのアミノ酸配列に結合する二つの抗体を使用するサンドイッチタイプの免疫アッセイにより、適切な態様でPCTは測定される。使用されるサンドイッチアッセイは完全な未プロセッシングPCTを排他的に検出するようなものではないため、完全PCT配列を有する分子の排他的測定のための操作の出現を避けなければならないという結果を有するPCT測定の変わりに、PCT免疫活性の測定を参照することが、本願では好ましい。一般的に、PCT免疫活性の測定は、カルシトニンの形成でPCTのタンパク質分解性のプロセッシングにおいて、形成されたPCT部分ペプチドの各種のメンバーに位置する、またはカルシトニン配列を含まないPCT部分ペプチドに位置する完全PCTペプチドのセグメントに結合する、二つの抗体を使用するサンドイッチ免疫アッセイによる測定としてデザインできる。

10

【0031】

敗血症の場合に血清または血漿で測定される完全PCT 1 - 116ではなく、二つのアミノ酸によって短くされたPCT 3 - 116であるという事実は、EP 1 121 600 A1、及びEP 1 48 334 A1、またはUS 6,756,483において説明されており、これらは本明細書を補足するものとして参照される。

【0032】

血清/血漿におけるプロカルシトニン免疫活性の測定のために、例えば市販の化学発光アッセイLUMItest(登録商標)PCT (B.R.A.H.M.S. AG)が存在し、それは300 ng/lの機能的なアッセイ感度(FAS)を有し、非常に高いPCT濃度が出現できる敗血症におけるPCT測定用に作られている。より高感度のPCT測定のために、アフィニティー精製ポリクローナル抗体で操作し、非特許文献20により詳細に記載されており、LUMItest(登録商標)PCTsensitiv (B.R.A.H.M.S. AG)として入手可能である修飾サンドイッチ免疫アッセイが最近開発された。このアッセイは7 ng/lの明らかに好適なFASを有する(非特許文献20)。このアッセイの補助で、健康な患者で13.5 ng/l(13.5 pg/ml)の平均PCT血清濃度を測定することが可能であり、<7から63 ng/lの値が見出され、97.5%の百分位数が42.5 ng/lである。

20

【0033】

CSFにおけるPCTを測定するための実験のデータも、科学文献でわずかにのみであるが存在し、記載された全ての測定は、本発明に係る痴呆及び更なる免疫炎症性疾患の診断のためのCSF中のPCTの測定に理論的に関連することはできない前提で実施されていた。

30

【0034】

感染マーカーとしてのPCTの妥当性から開始して、髄膜炎(非特許文献8;非特許文献12;非特許文献25)またはライムボレリア症(非特許文献14)を有する患者のCSF中のPCT濃度が測定可能であり、細菌性髄膜炎とウイルス性髄膜炎の区別が可能であるか測定する試みが実施された。増大した測定値が全く得られなかったか(非特許文献8;非特許文献25)、わずかにのみ弱い指標が可能であった(非特許文献12)という点で、この発見は矛盾していた。

【0035】

PCTとペプチドCGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)と外傷性脳損傷(TBI)を有する子供のCSFで上昇したレベルで測定されるアドレノメデュリンに対するホモログ配列指標との間の遺伝的関係から開始して、上昇したPCT濃度が、そのような子供の場合でもCSFで見出せるかが更に調査された(非特許文献10)。全体としての観察の有意性は依然として明らかではないとしても、外傷に対する急性期の反応に関連する上昇したPCT濃度を見出すことができた。本発明の主題を形成する痴呆及び更なる神経炎症性疾患の場合の測定といずれかの認識可能な論理的関係を見出すことはできない。

40

【0036】

CSFにおけるPCTを測定する試みがなされた全ての場合で、わずか300 ng/lのFASしか有さない、血清または血漿における敗血症診断のために開発された市販のア

50

ッセイが使用された。

【0037】

本発明の基礎を形成し、実施例で記載された測定の場合で使用されたように、例えば非特許文献8及び非特許文献12に記載された測定を、非特許文献20に従って高感度PCTアッセイにより実施するならば、例えば細菌性髄膜炎のような感染性疾患の場合でも、好適な診断有意性を有するかなり改良された測定結果が得られると推測する理由を本出願人は有する。記載された条件下でのそのような高感度アッセイによって、健康な患者に対する明らかな標準濃度が測定できることが指摘されるべきである。それ故本願は更に、診断目的のための高感度免疫アッセイによる、CSF中のPCTの測定に非常に一般的に関する。

10

【0038】

以下では、測定結果と図面を参考にして、より詳細に本発明が説明される。

【実施例】

【0039】

アッセイの記載

脳脊髄液におけるプロカルシトニンの測定を、非特許文献20に記載されたように実施した。しかしながら、凍結乾燥スタンダードを、ゼロの血清ではなくPBSに溶解した(1%BSAを有する)。

【0040】

健康なコントロールと初老期の痴呆を有する患者の脳脊髄液におけるPCT免疫活性の測定

20

健康なコントロール患者の脳脊髄液で、LUMItest(登録商標)PCTsensitiv(非特許文献20参照)を使用してプロカルシトニンを検出した。濃度は12から133ng/l(平均濃度50ng/l)の間の範囲に存在することを示すことが可能であった。健康な患者の血清における平均PCT濃度はわずか13.5ng/lとして測定されたため(非特許文献20)、健康な患者では約1:4の血液とCSFの間のPCT濃度勾配が存在する。

【0041】

健康な患者と、各種の形態の初老期の痴呆を有する患者の脳脊髄液中の測定されたPCT濃度が図1に示されている。

【0042】

各種の初老期の痴呆の診断の高感度LUMItest PCTsensitivアッセイの各感度と特異性が、表1に示されている。

30

【0043】

表1: 各種の痴呆を有する患者のCSFにおけるPCT免疫活性の測定の特異性と感度

【表1】

痴呆	特異性 (%)	感度 (%)
主観的認識障害	100	50
前頭側頭骨痴呆	100	25
アルツハイマー痴呆*	100	60
血管痴呆	100	59
レビー小体を有する痴呆	100	75

40

*「恐らくアルツハイマー病」(pAD)と診断された患者の群、診断の慣例は、90%のアルツハイマー診断についての平均統計的信頼性を有する。

【0044】

図1によれば、各患者群についての各種の平均濃度を測定結果は示しており、FTD患者の群(主観的認識障害を有する患者)は、健康な患者よりわずかにのみ高く、他の患者群とは実質的に異なる平均的測定値を与え、他の患者群では、平均PCT濃度は健康な患

50

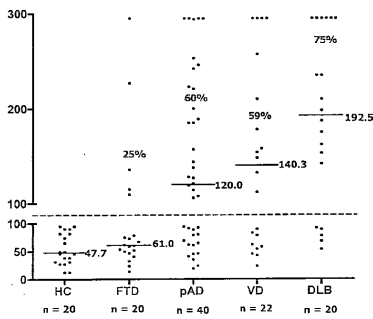
者と比較してかなり上昇しており (i)、群によっても異なっている (i i)。DLB 患者は最も高い測定可能な PCT 濃度を有し、75% の高感度でポジティブであると見出された (臨床的に事前に仕分けられた群 ; 特異性 100%)。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】図1は、健康な正常患者のCSF(HC)と、四種の異なる診断タイプの初老期の痴呆、特に前頭側頭型痴呆(FTD)、アルツハイマー痴呆(AD)、血管痴呆(VAD)、及びレビー小体を有する痴呆(DLB)を有する患者のCSFにおける、PCT免疫活性の測定結果が、患者の測定群についての個々の形態の痴呆についての平均濃度と感度と共に示されている。

【図1】



FIGUR 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/68 G01N33/543 G01N33/74		
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) G01N		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEREB M ET AL: "Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis" INFECTION, vol. 29, no. 4, August 2001 (2001-08), pages 209-212, XP002400924 ISSN: 0300-8126 cited in the application page 210, left-hand column, paragraph 2 table 1 abstract	1,2,4,5, 9-12
Y	----- -/-	3,13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 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 *T* 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 September 2006		Date of mailing of the international search report 25/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlean 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer FLEITMANN, J

Form PCT/ISN/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007141

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MORGENTHALER N G ET AL: "Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin" CLINICAL CHEMISTRY 2002 UNITED STATES, vol. 48, no. 5, 2002, pages 788-790, XP002400925 ISSN: 0009-9147 cited in the application the whole document	3,13
Y	MORGENTHALER NILS G ET AL: "Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA." CLINICAL LABORATORY, 2002, vol. 48, no. 5-6, 2002, pages 263-270, XP009072951 ISSN: 1433-6510 page 264, left-hand column, paragraph 3 - page 266, right-hand column, paragraph 3 page 268, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 2 page 270, left-hand column, paragraph 3 - paragraph 5 figures 6,7	3,13
P,X	BERGMANN ET AL: "P2-149" ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 2, no. 3, 5 July 2006 (2006-07-05), page S277, XP005578548 ISSN: 1552-5260 the whole document	1-13
A	EP 1 110 970 A (DADE BEHRING MARBURG GMBH) 27 June 2001 (2001-06-27) the whole document	1-13
A	STEINBACH GERALD ET AL: "Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor(R) System" CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, vol. 42, no. 4, 2004, pages 440-449, XP009072935 ISSN: 1434-6621 the whole document	1-13
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007141

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>VAN ROSSUM A ET AL: "Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children" LANCET INFECTIOUS DISEASES, US, vol. 4, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 620-630, XP004808552 ISSN: 1473-3099 the whole document</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007141

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 1110970	A	27-06-2001	CA 2328803 A1	22-06-2001
			JP 2001231555 A	28-08-2001
			US 2001007022 A1	05-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/007141

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. G01N33/68 G01N33/543 G01N33/74		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) G01N		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	JEREB M ET AL: "Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis" INFECTION, Bd. 29, Nr. 4, August 2001 (2001-08), Seiten 209-212, XP002400924 ISSN: 0300-8126 in der Anmeldung erwähnt Seite 210, linke Spalte, Absatz 2 Tabelle 1 Zusammenfassung	1,2,4,5, 9-12
Y	— / —	3,13
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
28. September 2006	25/10/2006	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Beauftragter FLEITMANN, J	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/007141

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MORGENTHALER N G ET AL: "Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin" CLINICAL CHEMISTRY 2002 UNITED STATES, Bd. 48, Nr. 5, 2002, Seiten 788-790, XP002400925 ISSN: 0009-9147 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	3,13
Y	MORGENTHALER NILS G ET AL: "Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA." CLINICAL LABORATORY. 2002, Bd. 48, Nr. 5-6, 2002, Seiten 263-270, XP009072951 ISSN: 1433-6510 Seite 264, linke Spalte, Absatz 3 - Seite 266, rechte Spalte, Absatz 3 Seite 268, linke Spalte, Absatz 2 - rechte Spalte, Absatz 2 Seite 270, linke Spalte, Absatz 3 - Absatz 5 Abbildungen 6,7	3,13
P,X	BERGMANN ET AL: "P2-149" ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, Bd. 2, Nr. 3, 5. Juli 2006 (2006-07-05), Seite S277, XP005578548 ISSN: 1552-5260 das ganze Dokument	1-13
A	EP 1 110 970 A (DADE BEHRING MARBURG GMBH) 27. Juni 2001 (2001-06-27) das ganze Dokument	1-13
A	STEINBACH GERALD ET AL: "Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor(R) System" CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, Bd. 42, Nr. 4, 2004, Seiten 440-449, XP009072935 ISSN: 1434-6621 das ganze Dokument	1-13
	-/-	

Formblatt PCT/SA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/007141

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>VAN ROSSUM A ET AL: "Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children" LANCET INFECTIOUS DISEASES, US, Bd. 4, Nr. 10, Oktober 2004 (2004-10), Seiten 620-630, XP004808552 ISSN: 1473-3099 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2006)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/007141

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 1110970	A	27-06-2001	CA 2328803 A1	22-06-2001
			JP 2001231555 A	28-08-2001
			US 2001007022 A1	05-07-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 アンドレアス・ベルクマン

ドイツ・D - 1 2 3 5 1 ・ベルリン・バウムロイファーヴェーク・4 7

(72)発明者 アンドレア・エルンスト

ドイツ・D - 1 6 7 6 1 ・ヘーニッヒスドルフ・ファルケンセーレ・シュトラッセ・4

(72)発明者 ハラルト・ハンペル

ドイツ・D - 8 0 3 3 1 ・ミュンヘン・ヴェステンリーデルシュトラッセ・2 1

专利名称(译)	脑脊液诊断为诊断痴呆和神经炎症疾病的方法		
公开(公告)号	JP2009501917A	公开(公告)日	2009-01-22
申请号	JP2008521892	申请日	2006-07-19
[标]申请(专利权)人(译)	布拉姆斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	裴埃尔啊她IMS股份公司		
[标]发明人	アンドレアスベルクマン アンドレアエルンスト ハラルトハンベル		
发明人	アンドレアス・ベルクマン アンドレア・エルンスト ハラルト・ハンベル		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/74 G01N33/6896 G01N2333/585 G01N2800/2814 G01N2800/2821		
FI分类号	G01N33/53.B		
代理人(译)	渡边 隆 村山彦		
优先权	102005034174 2005-07-21 DE		
其他公开文献	JP4837734B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)
 检测痴呆和神经炎症疾病，测量严重程度和脑脊液 (CSF) 诊断监测和预后甲体外方法，降钙素原的免疫反应性 (PCT免疫反应性)，痴呆或患者的患有测量神经炎症疾病，或怀疑患有此类疾病痛苦的患者的CSF样品确定痴呆或神经炎症性疾病的存在，过程，严重程度和治疗从测量的PCT免疫活性中得出成功的结论，其特征在于它超过健康对照患者的典型值阈值。

