

(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2005-512059

(P2005-512059A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 33/543	GO 1 N 33/53	F
	GO 1 N 33/543	5 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

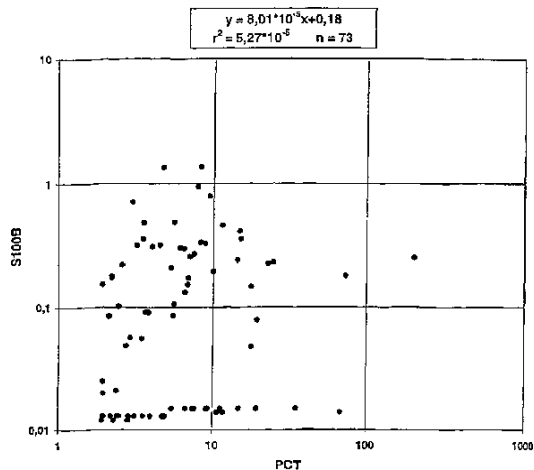
(21) 出願番号	特願2003-549922 (P2003-549922)	(71) 出願人	501154389
(86) (22) 出願日	平成14年11月27日 (2002.11.27)		ペー・エル・アー・ハー・エム・エス・アクティエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		ドイツ・D-16761・ヘーニッヒストルフ・ノイエンドルフシュトラッセ・25
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/013393	(74) 代理人	100064908
(87) 国際公開番号	W02003/048778		弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開日	平成15年6月12日 (2003.6.12)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	01128849.5		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成13年12月4日 (2001.12.4)	(74) 代理人	100101465
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 青山 正和
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), JP, US	(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】 S100Bの測定による敗血症の診断方法

(57) 【要約】

敗血症および敗血症様全身性感染症の早期鑑別診断および検出、予後および重篤度の評価および治療に伴う経過の評価のための方法であって、敗血症を患った、または敗血症の疑いがある患者の生物学的流体におけるパラメータS100Bを測定し、かつ、敗血症の存在、予想される経過、重篤度、および/または治療のための開始された処置の成功に関する結論を前記パラメータの存在および/または量から導くことを特徴とする方法に関する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

敗血症および敗血症様全身性感染症の早期鑑別診断および検出、予後および重篤度の評価および治療に伴う経過の評価のための方法であって、敗血症を患った、または敗血症の疑いがある患者の生物学的流体においてパラメータ S 1 0 0 B を測定し、かつ、敗血症の存在、予想される経過、重篤度、および / または治療のために開始された処置の成功度に関する結論を前記パラメータの存在および / または量から導くことを特徴とする方法。

【請求項 2】

S 1 0 0 B の測定がヒト血清において実施されることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

敗血症が細菌性敗血症であ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】

S 1 0 0 B の測定が、免疫診断アッセイ法によって実施されることを特徴とする、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

同時に少なくとも一つのさらなる敗血症パラメータが測定されるマルチパラメータ測定法で実施され、かつ、一組の少なくとも二つの測定変数の形態の測定結果が得られ、かつ、高精度の敗血症の診断のために評価されることを特徴とする、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

マルチパラメータの測定において、プロカルシトニン、C A 1 9 - 9、C A 1 2 5、S 1 0 0 A タンパク、可溶性サイトケラチンフラグメント、特に C Y F R A 2 1、T P S、および / または可溶性サイトケラチン - 1 フラグメント (s C Y 1 F)、ペプチドインフラミンおよび C H P、ペプチドプロホルモンおよび C 反応タンパク (C R P) からなる群から選択される少なくとも一つのさらなるパラメータを、S 1 0 0 B に加えてさらに測定することを特徴とする、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

マルチパラメータ測定法が、チップ技術測定装置または免疫クロマトグラフィー測定装置による同時測定として実施されることを特徴とする、請求項 5 または 6 記載の方法。

30

【請求項 8】

前記測定装置を用いて得られた複数の測定結果の評価がコンピュータープログラムを用いて実施されることを特徴とする、請求項 7 記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、カルシウム結合タンパク S 1 0 0 B をヒトの血清中で測定する、敗血症の新規の診断方法に関する。

【0002】

本発明は、臨床的知見に基づいて細菌性敗血症と診断され、そしてそれと同時に、公知の敗血症マーカーであるプロカルシトニンの血清濃度が増大した患者の血清において、S 1 0 0 B の濃度が著しく増大することを初めて検出したことに基づいている。

40

【0003】

本発明は、感染性の病因の炎症および敗血症の治療および診断のさらなる改善に関連した、出願人の研究に起因する。

【背景技術】**【0004】**

炎症は、種々の外的効果、例えば傷害、やけど、アレルゲン、または微生物、真菌、ウイルスのような微生物の感染、拒絶反応を引き起こす外的組織、または自己免疫疾患や癌のような体の炎症性の内的状態に対する、生物の生理学的反応として一般的に定義されて

50

いる。炎症は、身体の無害の局在化した反応として生じうるが、個々の組織、器官、器官の一部、および組織の一部の、多数の深刻で慢性的および急性の疾患の典型的な特徴でもある。

【0005】

敗血症または敗血症性ショックでは、炎症特異的反応カスケードが、全身にわたり無制御的に広がり、過剰な免疫応答の点で生命を脅かすまでになり得る。内因性の敗血症特異的物質の各群の可能性のある役割および発生に関する現在の知識に関しては、例えば、A. Beishuizenら、“Endogenous Mediators in Sepsis and Septic Shock”, *Advances in Clinical Chemistry*, Vol.33, 1999, 55-131; およびC.Gabayら、“Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation”, *The New England Journal of Medicine*, Vol.340, No.6, 1999, 448-454を参照することができる。敗血症とそれに関連する全身的炎症性疾患の理解、およびかくして認識された定義が近年変化してきたので、K.Reinhardtら、“Sepsis und septischer Schock” [Sepsis and septic shock] *Intensivmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 756-760のも参照することができる。これには敗血症の新しい定義が記載されている。本明細書では、敗血症という用語は、それゆえ、上記参考文献に記載の定義に基づいている。

10

【0006】

少なくともヨーロッパでは、血液培養陽性によって検出可能な全身性の細菌感染が敗血症という用語を長きにわたって特徴づけていたが、敗血症は、今や、主として、感染により引き起こされる全身性の炎症であると理解されている。このような敗血症の理解の変化は、診断アプローチに変化をもたらした。かくして、細菌性病原体の直接的検出が、生理学的パラメータの複合的なモニタリングにより、そして、より最近では、特に敗血症工程または炎症工程に関与するある内因性物質、すなわち特異的「バイオマーカー」の検出により、置換または補足されている。

20

【0007】

炎症工程に関与することが知られるまたは推定される多数の媒介物質および急性期蛋白の中で、臨床的敗血症診断に適しているものは、特に、敗血症または敗血症のある段階で高い感度および特異性で生じ、あるいは、その濃度が劇的かつ診断的に有意に変化し、かつ機械的な測定に必要とされる安定性を有しかつ高濃度に達するものである。診断目的では、病理学的工程と各バイオマーカーとの信頼できる相関関係が主として重要であり、炎症工程に関連する内因的物質の複雑なカスケードにおけるその役割を正確に理解する必要はない。

30

【0008】

敗血症のバイオマーカーとして特に適している公知の内因性物質はプロカルシトニンである。プロカルシトニンは、その血清濃度が感染性の病因の全身的炎症の条件下（敗血症）で非常に高い値に達するが、実際に健常者では検出不可能なプロホルモンである。高濃度のプロカルシトニンは、敗血症の比較的早期においても達成されるので、プロカルシトニンの測定は、敗血症の早期診断、および別の原因を有する深刻な炎症から感染により引き起こされた敗血症の早期診断にも適している。プロカルシトニンの測定は、さらに、敗血症の経過の治療に伴う観察に特に価値がある。敗血症マーカーとしてのプロカルシトニンの測定は、M.Assicotら、“High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection”, *The Lancet*, Vol.341, No.8844, 1993, 515-518; および特許DE4227454C2およびEP0656121B1およびUS5,639,617の主題である。本明細書の記載を補うために、これらの特許および刊行物を参照としてここに含める。近年、プロカルシトニンの主題に関する刊行物の数が増えている。それゆえ、W.Karzaiら、“Procalcitonin - A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infection”, *Infection*, Vol.25, 1997, 329-334; およびM.Oczenskiら、“Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period”, *European Journal of Anaesthesiology* 1998, 15, 202-209; およびさらに、H.Redlら“Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: Relationship to cytokines and

40

50

neopterin”, Crit Care Med 2000, Vol.28, No.11, 3659-3663; およびH.Redlら, “ Non-Human Primate Models of Sepsis” Sepsis 1998; 2:243-253; およびこれらの文献に引用されているさらなる参考文献も、最近発行された論評の典型として、参照することができる。

【0009】

敗血症マーカーであるプロカルシトニンの利用可能性は敗血症の研究に重要な刺激を与え、本出願人により、プロカルシトニン測定を補い、かつ/または敗血症の高精度の診断または鑑別診断のための付加的情報を与えることができるさらなるバイオマーカーを見つけるための集中的な努力がなされている。かくして、血清または血漿レベルが比較的高く、その測定がプロカルシトニンの測定結果を単純に繰り返すのではなく、付加的な情報、特に敗血症の経過の段階における情報、すなわち好ましくは時間に伴う敗血症の進行に関する情報、および/または敗血症の進行の最初または主な器官における情報、すなわち局在的情報を与えるような、敗血症診断のさらなるバイオマーカーについての調査がなされている。この目的は、例えば、いわゆるチップ技術または免疫クロマトグラフィー法(“ポイントオブケア”またはPOC測定法)を用いて、敗血症患者または敗血症の可能性のある患者に同時に測定できる敗血症パラメータセットの選択、並びに、各パラメーターだけの測定の情報価値を明らかに凌ぐ情報パターンを全体として提供することである。

10

【0010】

しかしながら、可能性のある新規の敗血症バイオマーカーの研究は、多くの場合、炎症または敗血症の進行に関与するある内因性物質の発生についての正確な理由、または正確な機能についてほとんどあるいは全く分かっていないという事実から、困難である。

20

【0011】

敗血症において増加する内因性物質は身体の複雑な反応カスケードの一部であることから、そのような物質は診断目的というばかりでなく、例えば、敗血症に観察される炎症の全身的広がりをできるだけ早く止めるために、この種の各物質の形成および/または濃度に影響を与えることにより敗血症の進行に治療的に介入する試みも相当な努力を以て現在進められている。これに関連して、敗血症の進行に関与することが示された内因性物質は、可能性のある治療ターゲットとしても考えられるべきである。

【0012】

さらなる可能性のある敗血症マーカーの測定に対する実りのある純粋に仮説的なアプローチの実験結果がDE19847690A1およびW000/22439に見られる。そこには、敗血症の場合、プロホルモンであるプロカルシトニンの濃度が顕著に増加するだけでなく、ペプチドプロホルモンに含まれる別の物質についても顕著な濃度増加が観察されることが示されている。ペプチドプロホルモンであるプロ-エンケファリン、プロ-ガストリン放出ペプチド(pro-GRP)、プロ-エンドセリン-1、プロ-脳性ナトリウム利尿ペプチド(pro-BNP)、プロ-心房性ナトリウム利尿ペプチド(pro-ANP)、プロレプチン、プロ-ニューロペプチドY、プロ-ソマトスタチン、プロ-ニューロペプチドYY、プロ-インターロイキン6、またはプロ-インターロイキン10をここで挙げるすることができる。記載されている現象については文書で証明されているが、敗血症におけるプロホルモンの濃度増加の原因は実質的に説明されていない。

30

40

【非特許文献1】A.Beishuizenら, Advances in Clinical Chemistry, Vol.33, 1999, 55-131

【非特許文献2】C.Gabayら, The New England Journal of Medicine, Vol.340, No.6, 1999, 448-454

【非特許文献3】K.Reinhartら, Intensivmedizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001, 756-760

【非特許文献4】M.Assicotら, The Lancet, Vol.341, No.8844, 1993, 515-518

【特許文献1】DE4227454C2

【特許文献2】EP0656121B1

【特許文献3】US5,639,617

50

【非特許文献5】W.Karzaiら, Infection, Vol.25, 1997, 329-334

【非特許文献6】M.Oczenskiら, European Journal of Anaesthesiology 1998, 15, 202-209

【非特許文献7】H.Redlら, Crit Care Med 2000, Vol.28, No.11, 3659-2663

【非特許文献8】H.Redlら, Sepsis 1998; 2:243-253

【特許文献4】DE19847690A1

【特許文献5】WO 00/22439

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

10

本明細書では、敗血症診断に適しているさらなる生体分子に関する研究における別の仮説的アプローチの結果が報告される。それは、腫瘍マーカーとして今日まで考えられており、それゆえ実質的に腫瘍診断の目的で臨床的に測定されてきたバイオマーカーの、臨床的知見では腫瘍の存在を全く示さない敗血症患者の生物学的サンプル、特に血清サンプルにおける、生理学的濃度の測定結果に基づいている。

【0014】

驚くべきことに、細菌性敗血症の場合、典型的な腫瘍マーカーとして今日まで考えられてきた一部の生体分子が顕著に増大することを見出した。これは、これらが腫瘍特異的に形成されるのではなく、これらの腫瘍マーカーを放出する組織および器官にも影響する全身性の重要な生理学的工程の兆候である。問題の生体分子の濃度は、本明細書および同時に
20
出願した別の出願に記載されている通り、敗血症において高い感度で増大するが、測定値と、同様に顕著に増大したプロカルシトニン濃度との相互関係は同時には存在しない。すなわち両方のパラメータは各患者で増加するが、一部の 경우에는、非常に異なる程度で増加することが見出された。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、タンパクS100Bの顕著に増加した生理学的濃度が細菌性敗血症患者の血清に見出されること、そしてこのことが、これらのパラメータを、特にさらなる敗血症パラメータの測定と組み合わせて、敗血症の鑑別診断に適したものとすることを、初めて得たという事実に基づくものである。
30

【0016】

本発明に係る方法およびその好ましい実施態様が、請求項1から8に、より詳細に定義される。

【0017】

今日まで、生物学的流体におけるS100Bの濃度、特に血清濃度は、細菌性敗血症において顕著に増大すること、並びに、S100Bの濃度の測定が、それゆえ敗血症診断にも重要であることは知られていなかった。

【0018】

本発明によれば、診断的な敗血症検出法においてS100Bの測定を用いることが可能である。特に興味深いのは、予後マーカーおよび敗血症の経過をモニタリングするためのマーカーとしての、特に別のマーカーとの組み合わせ測定における、S100Bの適性である。
40

【0019】

プロカルシトニン測定と組み合わせることに加えて、S100Bの測定と、今日まで典型的な腫瘍マーカーであると考えられてきた敗血症および全身性炎症のさらなるマーカー、特に、CA19-9、CA125、またはS100Aタンパク群、あるいは下記の本出願人の独出特許出願に記載の新規の敗血症マーカーであるインフラミン(DE10119804.3) およびCHP(DE10131922.3)、および/または可溶性サイトケラチンフラグメント、特に最近見出された可溶性サイトケラチン-1フラグメント(sCY1F; DE10130985.6) および腫瘍マーカーとして知られているパラメータCYFRA-21またはTPS、および/または一以
50

上の上記のプロホルモンの測定とを組み合わせることが、特に適している。公知の炎症パラメータであるC反応タンパク(CRP)の同時測定も提供できる。本明細書およびこれと平行する出願に記載されている新しい結果に基づいて、敗血症マーカーとして、および/または組織または器官特異的炎症マーカーに適した公知の生体分子またはこれから見出される生体分子の測定との組み合わせも、高精度の敗血症診断のために一般的に考慮されるべきである。

【0020】

本出願人による前記先の出願の内容を、本明細書の開示の一部として考慮すべきである。

【0021】

S100Bは、いわゆる“S100”タンパク類からなる群のタンパクとして定義されている。これは、その名前が示すとおり、中性pHにおける硫酸アンモニウムで100%飽和しても溶液のままである性質を有する(溶解度100%)。これらは、通常は、細胞質に局在するカルシウム結合タンパクに属する。しかしながら、S100Bを含む一部のS100タンパクは、細胞外の空間にも存在する。S100タンパクとその公知の特性、機能、および種々の生理学的工程におけるポジティブおよびネガティブな効果(特に脳や中枢神経系のもの)に関しては、種々の刊行物を参照することができる。例えば、Rosario DonatoによるThe International Journal of Biochemistry & Cell Biology 33 (2001) 637-668およびBiochim. Biophys. Acta 1450 (1999) 199-231における論評を挙げることができ、これらは、広範な科学的関連文献を纏めたものである。一部のS100タンパク、特にタンパクS100A8およびS100A9も、細胞外空間に表れた場合は、炎症反応において制御的役割、特に活性化または阻害的な役割を演じるようである(例えば、R. J. Passey, J. Leukoc. Biol. 66 (1999), 549-556またはC. Kerkhoffら, Biochim. Biophys. Acta 1448 (1998) 200-211を参照)。

【0022】

いわゆる液体および血清におけるS100Bの測定は、脳の病変を有する患者における診断目的で推奨されており、例えば虚血により引き起こされた損傷の程度に影響する。脳の損傷は真菌カンジダアルピカンスの全身的感染の結果としても生じるので、実験的に誘導したカンジダアルピカンス感染マウスは、真菌感染により引き起こされた脳損傷と、マウスの血清中へのS100B放出との間の関係を調べるために有用である(Thomas Bertschら, Clin. Chem. Lab. Med 2001, 39(4):319-323参照)。しかしながら、S100Bは特別な腫瘍マーカーでもあり、特にS100Bは悪性メラノーマの場合の腫瘍マーカーとして、特に予後目的で測定される(例えば、Andreas Jackelら, Hautarzt, 1999, 50:250-256参照)。腫瘍マーカーとしての用途から、S100Bが、細菌性敗血症と診断された患者の血清において、以下により詳細に記載する実験で調べられた。

【0023】

我々が知る限り、全身的なS100Bの測定は、細菌性敗血症患者において行われたことがなく、また、細菌性敗血症または感染により引き起こされた全身的炎症を患う患者において腫瘍マーカーS100Bの顕著に増加した測定値に関することはこれまで何も開示されたことがない。

【0024】

圧倒的な数の敗血症患者におけるS100B濃度の実質的な増大が、以下の二つの図面を参照する実験報告に記載の測定において、初めて見出された。

【0025】

実験報告

敗血症マーカープロカルシトニン(PCR)に高い値が見られた91人の敗血症患者の血清において、S100Bの測定用の商業的アッセイ(Sangtec 100 IRMA, AB Sangtec Medical, Bromma, Sweden)を用いて、S100Bの血清濃度を測定した。64%の血清において、高い(あるケースでは特に強く増加した)S100B濃度(0.05 μg/l)が見られた。観察された結果から、S100Bは新規の急性期タンパクとして考えること

10

20

30

40

50

ができる。

【0026】

この測定結果のグラフを図1に示す。

【0027】

個人の血清について測定したS100B値をPCTの測定値と比較した場合、最も高いS100B値が、高いPCT濃度が観察された血清において見出されるという意味での積極的な定量的相関関係は見いだせなかった。図2は、そのような比較に見られる相関関係を示す。僅かにまたは中程度に高いPCT濃度の場合、非常に高い濃度に対応するS100B値を得ることが可能であるが、少数のケースにおいては、S100Bの濃度は使用したアッセイの検出限界に達しなかったことが明らかである。

10

【0028】

S100Bの測定結果が実質的にPCT測定結果から独立であるという事実は、敗血症で両方のパラメータが増加するにもかかわらず、異なる効果が測定されることを示しており、これは、両方のパラメータを測定することが、唯一のパラメータを測定するよりも多くの情報を提供することを意味する。

【0029】

S100Bの測定と、一以上の敗血症マーカーの測定とを組み合わせることは、それゆえ、敗血症の高精度の診断を改善すること、および疾患の経過の予後を改善すること、および敗血症患者の経過の治療に伴うモニタリングに適しており、できるだけ完全に記録した個々のケースの正確な評価に基づく上記組み合わせ測定の結果の理解が（例えば、感染のタイプについての情報、敗血症の理由および経過、患者の年齢および性別の特徴的データ）、評価されたケースの数に伴って着実に改善されるであろうことが明らかに期待される。

20

【0030】

S100Bの測定は、適切な選択的抗体を用いた免疫診断方法により患者の体液で測定することが、実際的な観点から、最も有利であるように思われるが、所望の適切な検出方法により実施できる。S100Bの測定に関する商業的アッセイが既に入手可能であり、本発明においても用いることができる。必要であれば、敗血症診断に関連する測定範囲における測定の良い精度が保証されなければならない。

【0031】

かくして、S100Bの測定は、上記方法により患者の生物学的流体のサンプルにおけるS100Bの濃度を測定すること、S100Bの検出された存在および/または量から敗血症の存在に関する結果を導くこと、および得られた結果を重篤度、敗血症の進行、および/または敗血症により最も影響を受けた組織または器官と相関させ、かつ、可能な治療を適切に選択することおよび/または治療の展望を評価することにより、敗血症の早期の鑑別診断、および検出および予後の準備、重篤度の評価、および経過の治療に伴う評価のために実施することができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】20人のコントロール（血液ドナー）群と比較した、91人の敗血症患者の血清におけるS100Bの測定結果を示す。

40

【図2】図1記載の91人の敗血症患者のS100Bの測定結果と、同じ血清中のプロカカルシトニンの測定結果との定量的な相関関係を示す。

【 図 1 】

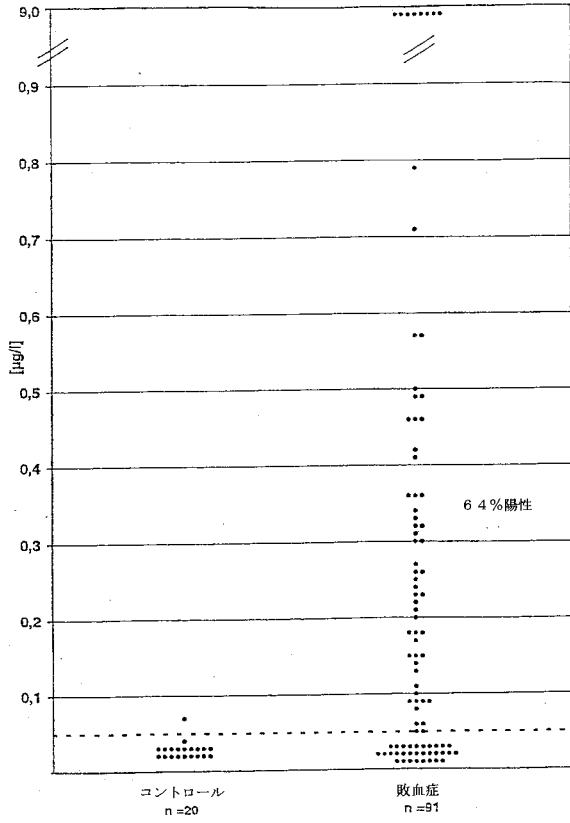
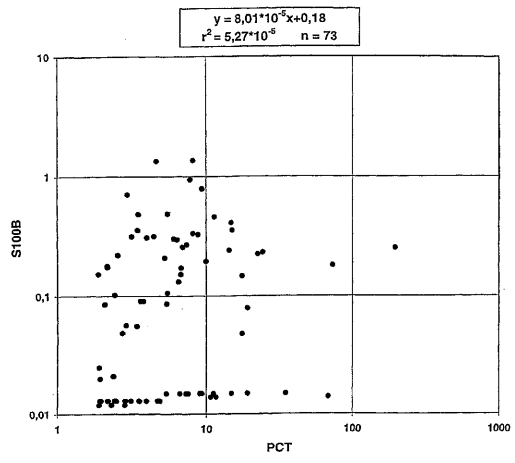


FIGURE 1

【 図 2 】



FIGUR 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/68 G01N33/569		
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) IPC 7 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) BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BERTSCH THOMAS ET AL: "Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue." CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, vol. 39, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 319-323, XP008003351 ISSN: 1434-6621 cited in the application abstract --- -/--	1,4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 March 2003	25/03/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gundlach, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13393

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGAMATSU M ET AL: "Cerebrospinal fluid levels of S-100b protein and neuron-specific enolase in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. 91, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 483-487, XP002083584 ISSN: 0001-6314 abstract	1,4
A	REINHART, K ET AL: "Intensivmedizin: Sepsis und septischer Schock (Seiten 756-760)" 2001, THIEME VERLAG, XP008003130 cited in the application page 756, right-hand column, paragraph 3	1-6
A	BEISHUIZEN A ET AL: "Endogenous mediators in sepsis and septic shock" ADVANCES IN CLINICAL CHEMISTRY, vol. 33, 1999, pages 55-131, XP008003176 cited in the application page 57, paragraph 2 table 1	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13393

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N33/68 G01N33/569

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BERTSCH THOMAS ET AL: "Protein S-100B: A serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue." CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, Bd. 39, Nr. 4, April 2001 (2001-04), Seiten 319-323, XP008003351 ISSN: 1434-6621 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung --- -/--	1,4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2250 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Gundlach, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13393

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NAGAMATSU M ET AL: "Cerebrospinal fluid levels of S-100b protein and neuron-specific enolase in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, Bd. 91, Nr. 6, 1. Juni 1995 (1995-06-01), Seiten 483-487, XP002083584 ISSN: 0001-6314 Zusammenfassung	1,4
A	REINHART, K ET AL: "Intensivmedizin: Sepsis und septischer Schock (Seiten 756-760)" 2001, THIEME VERLAG, XP008003130 in der Anmeldung erwähnt Seite 756, rechte Spalte, Absatz 3	1-6
A	BEISHUIZEN A ET AL: "Endogenous mediators in sepsis and septic shock" ADVANCES IN CLINICAL CHEMISTRY, Bd. 33, 1999, Seiten 55-131, XP008003176 in der Anmeldung erwähnt Seite 57, Absatz 2 Tabelle 1	1-6

フロントページの続き

(72)発明者 アンドレアス・ベルクマン

ドイツ・12351・ベルリン・パウムロイファーヴェーク・47

专利名称(译)	通过测量S100B诊断败血症的方法		
公开(公告)号	JP2005512059A	公开(公告)日	2005-04-28
申请号	JP2003549922	申请日	2002-11-27
[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		
发明人	アンドレアス・ベルクマン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 G01N33/569 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N33/56911 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/53.F G01N33/543.521		
代理人(译)	渡边 隆 正和青山 村山彦		
优先权	2001128849 2001-12-04 EP		
其他公开文献	JP4292080B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

早期鉴别诊断和败血症和败血症样全身性感染的检测，存在由于预后和严重性的评估和治疗提供了一种用于经过评价，患者的，有从败血症或疑似败血症患者在生物流体参数内测数据S100B和败血症，当然预期，严重的情况下，和/或导致对治疗的来自的存在和/或量的治疗成功发起结论说参数关于要表征的方法。

