

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4272065号
(P4272065)

(45) 発行日 平成21年6月3日(2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日(2009.3.6)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N 33/53	V
GO 1 N 33/543	(2006.01)	GO 1 N 33/543	5 2 1

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2003-549920 (P2003-549920)	(73) 特許権者	501154389
(86) (22) 出願日	平成14年11月27日 (2002.11.27)		ベア・エル・アー・ハー・エム・エス・ア クティエンゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表2005-512057 (P2005-512057A)		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
(43) 公表日	平成17年4月28日 (2005.4.28)	(74) 代理人	100064908
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/013391		弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開番号	W02003/048776	(74) 代理人	100089037
(87) 国際公開日	平成15年6月12日 (2003.6.12)		弁理士 渡邊 隆
審査請求日	平成17年10月13日 (2005.10.13)	(74) 代理人	100101465
(31) 優先権主張番号	01128848.7		弁理士 青山 正和
(32) 優先日	平成13年12月4日 (2001.12.4)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		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】 CA125の測定による敗血症の検出方法

(57) 【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検出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CA125の量を測定し、CA125の測定量が、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を示すことを特徴とする方法。

【請求項2】

CA125の測定が免疫検出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記載の方法。

【請求項3】

CA125に加えて、同時にさらなる敗血症パラメータのプロカルシトニンが測定されるマルチパラメータ測定法で実施され、かつ、高精度の敗血症の検出のために評価される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ることを特徴とする、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

マルチパラメータ測定法が、チップ技術法に従って操作する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3記載の方法。

【請求項5】

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

10

20

て実施されることを特徴とする、請求項4記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学的診断分野においてそれ自体典型的な腫瘍マーカーとして知られているパラメータCA125を測定する、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、CA125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。

10

【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。

20

【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. Reinhart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。

30

【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。

40

【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、敗血症の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性はない。

50

【 0 0 0 8 】

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 neopterin”, *Crit Care Med* 2000, Vol.28, No.11, 3659-2663; 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。

10

20

【 0 0 0 9 】

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、すなわち敗血症の進行に帰するような情報、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、各パラメーターつ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。

30

【 0 0 1 0 】

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。

【 0 0 1 1 】

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、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。

40

【 0 0 1 2 】

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WO00/22439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

50

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。

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

10

【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

【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

20

【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】

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、典型的な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。

30

【0014】

驚くべきことに、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敗血症においても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、むしろ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重要な生理学的工程を示す。問題の生体分子の濃度は、本明細書および同時に出版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。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、CA125の顕著に増加した生理学的濃度が敗血症に見出されること、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、敗血症の鑑別診断に適したものとするを、初めて得たという事実に基づくものである。

【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 6 に、より詳細に定義

50

される。

【 0 0 1 7 】

今日まで、生物学的流体における C A 1 2 5 の濃度、特に血清濃度は、敗血症において顕著に増大すること、並びに、C A 1 2 5 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。

【 0 0 1 8 】

本発明によれば、診断的な敗血症試験法において C A 1 2 5 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の一部としての、C A 1 2 5 の適性である。

10

【 0 0 1 9 】

プロカルシトニン測定と組み合わせることに加えて、C A 1 2 5 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、炎症の制御に関連する C A 1 9 - 9、S 1 0 0 B、または S 1 0 0 A タンパク、あるいは下記の本出願人の独国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 C H P (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) および公知の腫瘍マーカー CYFRA-21 または TPS、および / または一以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、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。

20

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

C A 1 2 5 (癌抗原 1 2 5) は、分子量約 2 0 0 k D および高い炭水化物含量 (約 2 5 %) を有する糖タンパクとして定義されおり、Bastら, 1981, J.Clin.Invest.68, (1981) pp.1331-1337に記載されているように、ある特異的モノクローナル抗体 (O C - 1 2 5) を用いた反応により同定される。これは、卵巣癌の診断、治療モニタリング、および経過のモニタリングにおいてアジュバントの役割を演じ、膵臓癌の診断における第二マーカーとしても用いられる (cf. Lothar Thomas (editor): Labor und Diagnose [Laboratory and Diagnosis], Section 34.4, pp.969-973, 5th Edition, 1998 TH-Books Verlagsgesellschaft)。

30

【 0 0 2 2 】

C A 1 2 5 の増大したレベルは、悪性でない炎症疾患、例えば腎盂の炎症 (腎盂炎、P I D)、ファローピウス管の炎症 (卵管炎)、腹膜の炎症 (腹膜炎)、および結核 (例えば、J.Paavonenら, (1989), Br J Obstet Gynaecol, 96:574-579; M.M.Pannekeetら, (1995), Paritoneal Dialysis International, Vol.15, pp.217-225; C.I.Macri, Gynecol Obstet Invest 1994, 37:143-144; J.Fernandez B. de Quirosら, The International Journal of Biological Markers, Vol.10, No.3, 180-181; J. Petajaら, Clin. Canc. Res, Vol.6, 531-535 (2000); E. Mooreら, Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 6:182-185, 1998 参照) の患者の一部においても測定され得ることが知られている。

40

【 0 0 2 3 】

我々が知る限り、組織的な C A 1 2 5 の測定は、敗血症患者において行われたことがなく、また、全身性炎症 (敗血症) 患者の大多数における典型的腫瘍マーカー C A 1 2 5 の顕著に増加した測定値に関することはこれまで何も知られていなかった。

【 0 0 2 4 】

圧倒的な数の敗血症患者における C A 1 2 5 濃度の実質的な増大が、以下の二つの図面

50

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

CA125の測定用の商業的アッセイ(B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH社のKRYPTOR-CA 125 II)を用いて、敗血症マーカープロカルシトニン(PCT)に高い値が見られた171人の敗血症患者の血清において、腫瘍マーカーCA125の血清濃度を測定した。68%の血清において、顕著に高いCA125濃度(32U/mlより高い)が観察された。

【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CA125値をPCTの測定値と比較した場合、最も高いCA125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。高いCA125値(図の上3分の1)が中間的なPCT濃度でも得られ、かつ、CA125の中間的な値が非常に高いPCT濃度(図の右3分の1)でも得られることが明らかである。

【0028】

CA125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】

CA125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。

【0030】

CA125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、実際の観点から、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。CA125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好な精度が保証されなければならない。

【0031】

かくして、CA125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CA125の濃度を測定すること、CA125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関連させ、かつ、可能な治療を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。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】50人のコントロール(血液ドナー)群と比較した、171人の敗血症患者の血清におけるCA125の測定結果を示す。

【図2】図1記載の171人の敗血症患者のCA125の測定結果と、プロカルシトニンの測定結果との相関関係を示す。

10

20

30

40

【 図 1 】

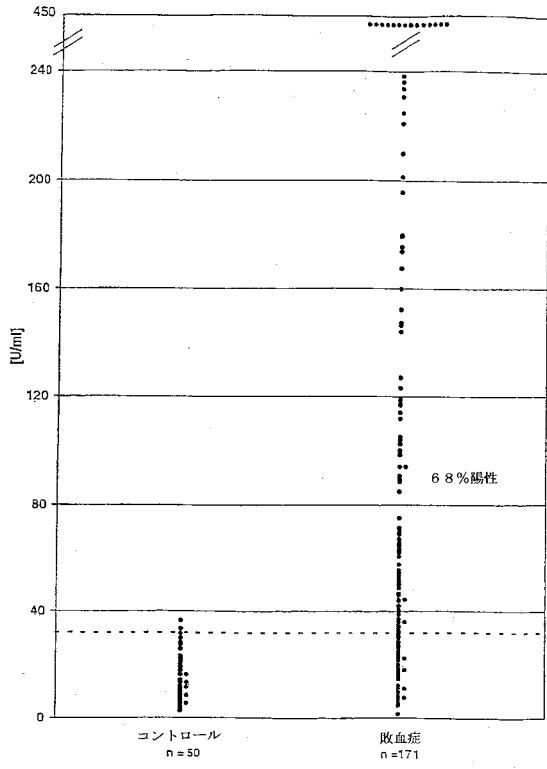
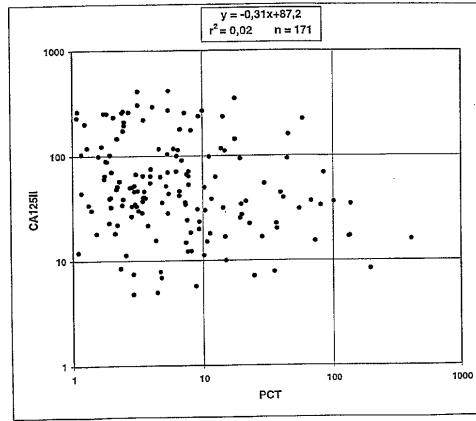


FIGURE 1

【 図 2 】



FIGUR 2

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・バウムロイファーヴェーク・47

審査官 海野 佳子

(56)参考文献 特表平08-501151(JP,A)
特表平10-500210(JP,A)
PETAEJAE J, CLINICAL CANCER RESEARCH, 2000年 2月, V6, P531-535
MOLEY KELLE H, JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE, 1996年, V41 N5, P341-346
REINHART, K, INTENSIVMEDIZIN: SEPSIS UND SEPTISCHER SCHOCK, THIEME VERLAG, 2001
年, P756-760
ZEILLEMAKER A M, JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, 1994年, V47 N3, P263-265

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/53

CAplus(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

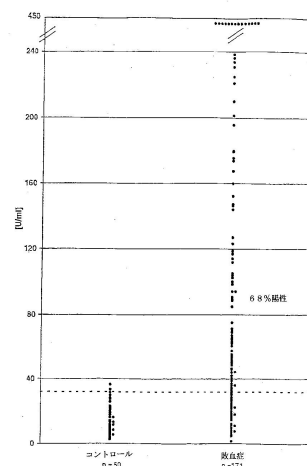
JST7580(JDreamII)

专利名称(译)	通过测量CA 125检测败血症的方法		
公开(公告)号	JP4272065B2	公开(公告)日	2009-06-03
申请号	JP2003549920	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		
当前申请(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	G01N33/56911 G01N33/6893 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/53.V G01N33/543.521		
代理人(译)	渡边 隆 正和青山 村山彦		
优先权	2001128848 2001-12-04 EP		
其他公开文献	JP2005512057A		
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液体并根据测量的CA 125量确定开始治疗脓毒症，预期疗程，严重程度和/或治疗成功的结论上。

【图 1】



【图 2】

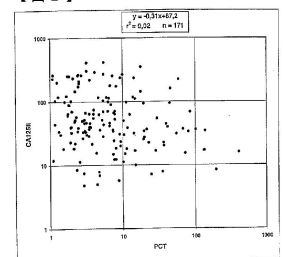


FIGURE 2