

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4196265号
(P4196265)

(45) 発行日 平成20年12月17日(2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日(2008.10.10)

(51) Int.Cl. F I
 GO 1 N 33/68 (2006.01) GO 1 N 33/68
 GO 1 N 33/53 (2006.01) GO 1 N 33/53 D

請求項の数 10 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2002-589804 (P2002-589804)	(73) 特許権者	501084307
(86) (22) 出願日	平成14年5月15日 (2002.5.15)		フォルスヴィル, グザヴィエ
(65) 公表番号	特表2004-532415 (P2004-532415A)		フランス国 77860 サン ジェルマ
(43) 公表日	平成16年10月21日 (2004.10.21)		ン シュル モラン リュ ドゥ シャン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005350		パーニュ 12
(87) 国際公開番号	W02002/093175	(74) 代理人	100092277
(87) 国際公開日	平成14年11月21日 (2002.11.21)		弁理士 越場 隆
審査請求日	平成17年5月13日 (2005.5.13)	(72) 発明者	フォルスヴィル, グザヴィエ
(31) 優先権主張番号	60/290, 973		フランス国 77860 サン ジェルマ
(32) 優先日	平成13年5月16日 (2001.5.16)		ン シュル モラン リュ ドゥ ラ シ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ャンパーニュ 12
		審査官	白形 由美子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症反応を含む疾患をインビトロ診断またはモニターするための方法およびキット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の段階 (a) ~ (c) からなることを特徴とする、患者の敗血症性ショックまたは全身性炎症反応症候群 (SIRS) を検査する方法:

- (a) 患者から用意された生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P の量を測定し、
- (b) 段階 (a) で測定されたセレノ蛋白質 P の量を下記の (i) または (ii) の量と比較し:

(i) 非罹患者から用意された生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P の量、

(ii) 同一患者からの過去の生体試料中に含まれていたセレノ蛋白質 P の量、

(c) 段階 (a) で測定したセレノ蛋白質 P の量が非罹患者のセレノ蛋白質 P の量以下であるか、同一患者の過去のセレノ蛋白質 P の量以下である時に上記疾患が発生または悪化したと検査する。

【請求項 2】

生体試料が血液試料である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

生体試料が血漿試料である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

段階 (b) で、測定したセレノ蛋白質 P 量を、被験者と出身地が同じ非罹患者群で予想されるセレノ蛋白質 P 量と比較する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

同じ患者の前回の試験での測定量より低いか等しいときに疾患が持続していると検査する追加の段階(d)をさらに含む請求項1に記載の方法。

【請求項6】

同じ患者の前回の試験での測定量より高いときに疾患から回復したと検査する追加の段階(d)をさらに含む請求項1に記載の方法。

【請求項7】

セレノ蛋白質Pの測定量が30nmol/L以下であるか否かを検査することによって患者が敗血症性ショックまたは全身性炎症反応症候群(SIRS)であるか否かを検査する請求項1に記載の方法。

【請求項8】

段階(b)における非罹患患者から用意された生体試料中に含まれるセレノ蛋白質P量が少なくとも40nmol/Lである請求項1に記載の方法。

【請求項9】

上記段階(c)で治療期間中に所定時間毎に患者から用意された生体試料中のセレノ蛋白質Pの測定量が常に20nmol/L以下であるか否かを検査して患者死亡の可能性を検査する請求項1に記載の方法。

【請求項10】

段階(a)をセレノ蛋白質Pに対する抗体を用いた免疫アッセイで行う請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、炎症反応を含むいくつかの疾患、特にヒトおよび動物の血管内皮の損傷に関連した疾患を診断およびモニターする方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

多臓器不全を引き起こす重症の敗血症、さらに進んだ敗血症性ショックは危篤患者における医学上の主要な問題であり、集中治療室(ICU)で最も多い死因である(Definition and epidemiology This LG, Dhainaut JF, in Septic Shock, Dhainaut JF, This LG, G Parked, Sunders 2000)。

【0003】

敗血症性ショックはその頻度(米国では新たな症例が年に500,000~700,000件)とその死亡率(約45%)の高さによって公衆健康上大きな問題である。敗血症性ショックの全身への駆散は免疫炎症反応が抑制されずに全身に広がった結果と考えられる。敗血症性ショックの場合、この免疫炎症反応は侵入性感染に対する宿主の全身反応によって生じることは下記文献に記載されている。

【非特許文献1】ケルススからガレンそしてポーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC, Aarts MA, 集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed, Springer Verlag, 2001, 3-12

【0004】

この免疫炎症反応は臓器障害、さらには、臓器不全を引き起こす。生理病理学的には敗血症性ショックをフリーラジカルの過剰生産の結果とみなすこともできる(下記文献参照)。

【非特許文献2】Novelli, G.P., 敗血症性ショックにおけるフリーラジカルの役目、J Physiol Pharmacol, 1997年, 48(4), 517~527頁

【非特許文献3】Zimmerman, J.J., 敗血症の病原におけるオキシラジカルの役目の定義、Critical Care Medicine, 1995年, 23, (4): 616~617頁

【0005】

この考えは、敗血症性ショックに関する通常のダイアグラムとも一致し、フリーラジカルが細胞損傷の直接の原因であると指摘されている。このフリーラジカルの有害な過剰生

10

20

30

40

50

産の主たる起源は静脈の後毛細管部分に付着する活性化した多核性好中球であると考えられる(下記文献参照)。

【非特許文献4】Bast, A., Haenen, G.R. Doelman, C.J. 酸化剤および酸化防止剤、state of the art, Am J Med, 1991年、91、(3C)、2S-13S

【0006】

敗血症性ショックでは酸化窒素が大きな役目をしているということは知られている。酸化窒素は敗血症性ショックの初期に見られる。生体に対するこの酸化窒素の有害作用は、内皮細胞でのNOと多形核細胞等の食細胞でのスーパーオキシドアニオンとの同時合成時に生じるペルオキシニトレート(ONOO-)に主として起因するようみえる。さらに、内皮はペルオキシニトレートの特異的標的であるので、セレンは敗血症性ショックの有効な治療となり、特にセレノ蛋白質P濃度を上げる点で有用である(下記文献参照)。

10

【非特許文献5】セレンおよび「自由」電子、敗血症または炎症ICU患者を対象としたセレンの追跡、フォルスヴィル(Forceville) X、集中治療薬, 2001、27: 16~18

【0007】

敗血症性ショックの初期における診断および治療は救急状態で行われなければならない。ヒトの場合、現在のところ敗血症性ショックの炎症反応の第三期治療試験が陽性の場合にのみ24時間以内に敗血症性ショックの治療を開始しなければならない(下記文献参照)

【非特許文献6】重症敗血症のための組換えヒト活性蛋白質Cの有効性および安全性、Bernard G.R., Vincent JL, Laterre PF, New England Journal of Medicine, 2001)

20

【0008】

実際に、敗血症性ショック時には微小循環内皮が急速に損傷される。敗血症性ショックの結果において内皮の大きな変化が主要な生理病理学的役目をして臓器不全を引き起こす(下記文献参照)。

【非特許文献7】敗血症/敗血症性ショック：微小循環の関与、略記概観、Hinshaw LB 救急治療薬、1996年、24(6)、1072~1078

【0009】

従って、反復可能な疫学的データを得るためと、敗血症試験に必要な適切な患者数を定めるためと、治療効果が期待される患者数を確認するためと、治療後に敗血症性ショックの変化をモニターするために、敗血症性ショック患者を正確に同定、識別するための単純で反復可能な生物学的マーカーが求められている。

30

さらに、理想的には、このマーカーは敗血症性ショックの発現に關与する生物学的プロセスをターゲットにしたものでなければならない。下記文献では「このようなマーカーの追求は進行中の研究にとって重要な優先課題である」と述べられている。

【非特許文献8】ケルススからガレンそしてポーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC, Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed、Springer Verlag、2001、3-12

【0010】

しかし、敗血症および敗血症性ショックの診断は現在でも複雑であり、臨床上の発現をベースにした定義に依存している(下記文献参照)。

40

【非特許文献9】Groneveld、This、Dhainaut2000、355頁)

【0011】

この定義では患者のサブグループを全身性炎症反応症候群で特徴付けているが、感染症だけではなく臍臓炎、広範囲の火傷、多くの外傷等の疾患に起因するものも含んでいる。これ以上の説明が必要な場合には下記文献を参照されたい。

【非特許文献10】胸部医師米国大学 および 救急治療薬学会、全体一致協議会、Chicago 1991(The ACCP-SCCM 敗血症および臓器不全に関する全体一致協議会、Chest 1992、101: 1644~55)

【非特許文献11】MarshallおよびAartsの論文(ケルススからガレンそしてポーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC, Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑

50

、 Vincent JL ed、 Springer Verlag、 2001、 3-12)

【 0 0 1 2 】

敗血症、重症敗血症さらに敗血症性ショックは細菌に起因する検出された菌血症による場合またはよらない場合の他に、真菌またはウイルスにも関連すると考えられる。

【 0 0 1 3 】

敗血症性ショックとは、適正な流体蘇生術をしても敗血症に起因す血流量が低下（最大血圧 < 90mmHgまたはベースラインよりも 40mmHg低下）し、乳酸性アシドーシス、乏尿症または精神状態の急変（これらに限定されるものではない）等の灌流異常を伴う疾患と定義されている。変力剤または昇圧剤を投与された患者は灌流異常が測定されたときに低血圧にはならない（下記文献参照）。

【非特許文献 1 2】 Bone,1992,ref.2925 (Definition and epidemiology This LG, Dhainaut JF in Septic Shock Dhainaut JF, This LG,G Park ed.:Sunders 2000)

【 0 0 1 4 】

下記文献に示すように、1991年8月、シカゴでの敗血症および臓器不全に関するACCP-SCCMコンセンサス協議会で定められた臨床定義が唯一有効な定義である

【非特許文献 1 3】 敗血症および臓器不全に関するACCP-SCCMコンセンサス協議会、Chest 1992,101 : 1644-55

【 0 0 1 5 】

敗血症性ショック、特にその初期の発現のマーカーは種々提案されているが、これらは非特異的で、しかも感度が悪い（下記文献参照）。

【非特許文献 1 4】 Diagonosis:from clinical signs to haemodynamic evaluation, Groeneveld AB J, This GT; in Septic Shock, Dhainaut JF,This LG,G Park ed.:Sunders 2000

【 0 0 1 6 】

サイトカイン網を含む炎症経路の活性化は敗血症性ショックの病原において大きな役割をすると考えられるので、サイトカインは敗血症性ショックの可能性のあるマーカーとして広範囲に研究されている（下記文献参照）。

【非特許文献 1 5】 Cytokines and Anticytokines in the pathogenesis of sepsis, van der Poll T, van Deventer S JH, Infectious disease Clinics of North America;13(2)1999,413-426)

【 0 0 1 7 】

IL - 6（混合されたプロおよび抗炎症サイトカイン）は他のサイトカインと比べて敗血症患者の循環において絶えず報告されている。しかし、IL - 6レベルはかなりばらつきがあり、敗血症性ショックの患者を確認するための臨界値を定義することができない（下記文献参照）。

【非特許文献 1 6】 Cytokines and Anticytokines in the pathogenesis of sepsis, van der Poll T, van Deventer S JH, Infectious disease Clinics of North America;13(2)1999,413-426)

【 0 0 1 8 】

敗血症性ショックの患者を確認するためにプロカルシトニン（PCT）、C - 反応性蛋白質（CRP）、白血球増加、乳酸濃度、凝血パラメータおよび他のパラメータが提案されている（下記文献参照）。

【非特許文献 1 7】 Diagnosis of sepsis: Novel and Conventional Parameters, Reinhart K, Meisner M and Hartog C, Advances in sepsis,2001;42-51)

【 0 0 1 9 】

これらのパラメータは敗血症性ショックの診断およびモニター法を改良するのに有用に見えるが、特異性が無いために敗血症性ショック患者を明確に確認することができず、敗血症性ショックの診断は依然として臨床パラメータに基づいている（下記文献参照）。

【非特許文献 1 8】 ケルススからガレンそして骨へ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC、Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed、Springer Verlag

10

20

30

40

50

、2001、3-12

【0020】

現在、研究室での異常状態は敗血症の診断に有効であるだけで、敗血症性ショックの存在を証明することはできない。血液学的パラメータと分析学的パラメータとの異常を一緒にすることによって敗血症性ショックの指標にすることだけにはできる（下記文献参照）。

【非特許文献19】Diagnosis:from clinical signs to haemodynamic evaluation, Groeneveld AB J, This GT; in Septic Shock, Dhainaut JF, This LG, G Park ed.:Sunders 2000

【0021】

しかし、上記パラメータは単独では意味がない（下記文献参照）。

【非特許文献20】Defining a clinical Syndrome of Systemic inflammation, Vincent JL, Byl B, Sepsis;200;4:15-19

【0022】

また、敗血症性ショック患者を定義するための特異的および信頼できるパラメータの発見も急を要する。敗血症性ショック患者の正確な定義が見つかれば、敗血症性ショックの初期診断および経過観察が可能になる。このパラメータは敗血症性ショックの生理病理学的プロセスに密接に関連しているのが理想的である（下記文献参照）。

【非特許文献21】ケルススからガレンそしてボーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC、Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed、Springer Verlag、2001、3-12

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

本発明は、ヒトおよび動物の両方で、敗血症性ショックの生化学的マーカーとして、特に全身性炎症反応症候群（SIRS）の重症度を知るための生化学的マーカーとして、セレノ蛋白質Pを用いることができるという知見に基づいている。

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明の第1の対象は、下記の段階（a）～（c）からなることを特徴とする患者の炎症反応を伴う疾患(disease involving an inflammatory reaction)をインビトロ診断またはモニターする方法にある：

（a）患者からの生体試料を用意し、

（b）この生体試料中に含まれるセレノ蛋白質（selenoprotein）Pの量を測定し、

（c）段階（b）で測定されたセレノ蛋白質Pの量を下記の（i）または（ii）と比較する：

（i）非罹患者からの生体試料中に含まれるセレノ蛋白質Pの量、

（ii）同一患者からの過去の生体試料中に含まれていたセレノ蛋白質Pの量。

【0025】

「炎症反応を伴う疾患」とは、本明細書では炎症反応が末梢血食細胞(phagocytic cells)すなわち単核細胞/大食細胞、特に多形核細胞、特に好中球の活性化に関連する疾患を意味する。この定義の「炎症反応を伴う疾患」は血管内皮細胞(vascular endothelial cells)の損傷と関連しているのがさらに望ましい。

【0026】

セレノ蛋白質Pの「量」とは、本明細書では試料中のセレノ蛋白質Pの定量化を可能にする任意パラメータまたは測定単位を意味する。セレノ蛋白質Pの量は試料中の絶対量（例えば、セレノ蛋白質Pのモル数）または濃度（例えば試料中のセレノ蛋白質Pの濃度nmol/L）で示すことができる。

上記の血管内皮細胞の損傷は上記疾患の開始時に現れるか、上記疾患の開始を原因として表れ、血管内皮細胞の二次損傷となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 7 】

本発明の好ましい第1実施例では、上記疾患が全身性炎症反応症候群 (systemic inflammation response syndrome、S I R S)、一般には敗血症性ショック(septic shock)である。

本発明の好ましい第2実施例では、上記疾患が慢性炎症疾患である。この慢性炎症疾患は結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa)のような全身性疾患群の中から選択できる。慢性炎症疾患は細菌、真菌、ウイルス性感染に関連する疾患または子癇症 (eclampsia)でもよい。従って、妊娠の経過観察中に妊娠中のセレノ蛋白質 P を経過観察することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明のさらに好ましい実施例では、追加の段階 (d) で上記疾患の発生または悪化を診断することができる。すなわち、測定された生体試料中のセレノ蛋白質 P 量が非罹患者の正常量より低いか、同じ患者で行った前回の試験の試料で測定された量より低いときに上記疾患の発生または悪化と診断することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらに別の好ましい実施例では、追加の段階 (d) で、測定された生体試料中のセレノ蛋白質 P 量が非罹患者の正常量より低いか、同じ患者で行った前回の試験の試料で測定された量より低いか高くない (すなわち等しい) ときに上記疾患の持続と診断される。

【 0 0 3 0 】

本発明方法のさらに別の好ましい実施例では、追加の段階 (d) で、測定された生体試料中のセレノ蛋白質 P 量が非罹患者の正常量と少なくとも同じか、同じ患者で行った前回の試験の試料で測定された量より高いときに上記疾患から回復したと診断される。

【 0 0 3 1 】

本発明方法のさらに別の実施例では、治療期間中に経時的に採取した生体試料中で測定されるセレノ蛋白質 P 量が常に20nmol/L以下、より厳密には10 nmol/L以下になったときに死亡とみなされる。

【 0 0 3 2 】

本発明はさらに、患者の炎症反応を伴う疾患をインビトロ診断またはモニターするためのキットに関するものである。本発明のキットは生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P 量を検定する手段 (i) を含む。

本発明キットの好ましい第1実施例では、本発明キットが、標準対照として用いるためのセレノ蛋白質 P の所定量を含む一つまたは複数の試料 (ii) をさらに含む。

本発明キットの好ましい第2実施例では、生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P 量を検定する手段 (i) がセレノ蛋白質 P に対する抗体からなる。

【 0 0 3 3 】

本発明者は、炎症反応を伴う疾患の患者では、セレノ蛋白質 P の血中濃度の測定値が大幅に低下するという見出しをした。

本発明者は、セレノ蛋白質 P の血中濃度のこの大幅な低下は、重症の敗血症患者、特に全身性炎症反応症候群 (S I R S) 患者で起こり、敗血症性ショックの患者で測定された血中セレノ蛋白質 P レベルではより大きく低下するという見出しをした。

【 0 0 3 4 】

セレノ蛋白質 P は1971年から公知である。これは1本のポリペプチド鎖当たり一つ以上のセレン原子を含む唯一のセレノ蛋白質 (selenoprotein) で、ポリペプチド1つ当たり10個のセレノシステイン残基を有する形をしている (下記文献参照)。

【非特許文献 2 2】Orphan selenoproteins Burk RF, Hill KE BioEssays 21(3):231-237, 1999

【非特許文献 2 3】Selenoprotein P: Properties, Functions, and Regulation Mostert V, Archives of Biochemistry and Biophysics, 376(2):433-438, 2000

【 0 0 3 5 】

このセレノ蛋白質はセレノシステインを含む蛋白と定義される。セレノシステインはシステイン中の硫黄がセレンに置換された21番目のアミノ酸として知られている。各種の種からのセレノ蛋白質Pのアミノ酸配列の比較から、これらのアミノ酸を一緒に見た場合、システイン基およびセレノシステイン基はほぼ完全に保存されることがわかる。セレノ蛋白質Pは主として肝臓で合成される。ヒトの血漿中には少なくとも2種の異なるイソ型のセレノ蛋白質Pが存在する(下記文献参照)。

【非特許文献24】A Novel Method for the Purification of Selenoprotein P from Human Plasma, Mostert V, Lombeck I, Abel J, Archives of Biochemistry and Biophysics; 357(2):326-330,1998

【0036】

セレノ蛋白質Pは内皮細胞の表面に多量に存在する。セレノ蛋白質Pはヘパリンと結合する特性を持ちながら炎症を起こした内皮とも結合できる(下記文献参照)。

【非特許文献25】Burk, R.F.; Hill, K.E.; Boeglin, M.E.; Ebner, F.F.; Chittum, H.S., Selenoprotein P associates with endothelial cells in rat tissues, Histochem Cell Biol; 1997,108(1),11-15

【0037】

健康な人および炎症反応のない種々の疾患を有する患者ではセレノ蛋白質Pの血漿濃度の安定性が高いので、セレノ蛋白質Pは炎症性疾患の診断と、炎症性疾患からの回復モニターの両方で信頼性の高いマーカーになり、例えば治療期間全体で利用でき、さらには治療後にも患者を完全に回復させるために利用できる。

【0038】

食欲不振、栄養不良、中国のある地域のセレン欠乏、重症アルコール疾患すなわち硬変症、透析または語頭音消失患者および炎症性腸疾患患者ではセレノ蛋白質Pの血漿濃度が低くなると予測できる。これはこれらの患者のセレンステータスの低さで現れ、炎症性疾患の場合は合成の低下となって現れ、慢性衰弱および/または重症肝臓疾患すなわち硬変症になる。

【0039】

従って、本発明の第1の対象は、下記の段階(a)~(c)を含む、患者の炎症反応を伴う疾患をインビトロ診断またはモニターする方法にある：

(a) 患者からの生体試料を用意し、

(b) この生体試料中に含まれるセレノ蛋白質(selenoprotein)Pの量を測定し、

(c) 段階(b)で測定されたセレノ蛋白質Pの量を下記の(i)または(ii)と比較する：

(i) 非罹患者からの生体試料中に含まれるセレノ蛋白質Pの量、

(ii) 同一患者からの過去の生体試料中に含まれていたセレノ蛋白質Pの量。

【0040】

「生体試料」とは、本明細書では血液試料、例えば全血試料を意味する。生体試料は血漿試料からなるのが最も好ましい。

本発明方法の第1の観点では、炎症反応を伴う疾患が全身性炎症反応症候群(SIRS)からなる。

本発明方法の第2の観点では、炎症反応を伴う疾患が敗血症性ショックからなる。

【0041】

本発明方法の第3の観点では、血管内皮の損傷に関連する炎症反応を伴う疾患が慢性炎症疾患からなる。

本発明方法の第4の観点では、慢性炎症疾患が炎症性腸疾患または結節性多発動脈炎等の全身性疾患群の中から選択される。

本発明方法の第5の観点では、炎症反応を伴う疾患が細菌、真菌、ウイルス性感染に関連した慢性炎症疾患からなる。

HIV感染で生じる炎症反応の変化を診断またはモニターすることが本発明の診断方法で一つの使用例である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

本発明方法の最も有用な用途は、ノルエピネフリンおよびエピネフリン等の高濃度のカテコールアミンをベースにした治療を必要とする敗血症性ショックの疾患の診断およびモニターである。

【 0 0 4 3 】

本発明方法の有用な用途は炎症反応を伴う下記のような疾患・病状の診断、モニターまたは予後観察である：

(a) 主要標的疾患（診断用、重症度評価用、予後用）

多臓器不全に関連または関連しない菌血症、真菌血症、寄生虫血症、ウイルス血症に関連または関連しない敗血症性ショック

(b) 関連標的疾患（予後および重症度用、診断用） - S I R S

(1)敗血症性ショックを伴わない感染症、すなわち重症敗血症（腹膜炎、肺炎、髄膜炎、カテーテル関連感染症、尿管、胆管感染症、マラリア発作、特に大脳マラリア）、感染以外の起源：膵臓炎、広範囲の火傷、脂肪塞栓症に関連または関連しない多数の外傷、大量輸血、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）または同種疾患、特に炎症性疾患に関連する新生児腎不全（ARF）、外科大手術、

(2)任意起源のショック、特に多臓器不全および重症灌流低下すなわち出血性、心臓性、アナフィラキシーショック

(3)虚血-再灌流

(4)圧挫症候群、大動脈交差クランプ、再灌流を伴う虚血（腸間膜の、下肢虚血）

(5)長期癲癇重積状態、急性横紋筋融解症（労作性横紋筋融解症）悪性過温症

(6)子癇

(7)重症ぜん息発作重積状態

(8)腫瘍融解症候群、全身性疾患の悪化、（急性）溶血性症候群

(9)金属中毒（鉄Fe、銅Cu）：血管酸化応力を含む全ての中毒または被毒（パラコート、ダイオット）、移植（特に移植反応、二次凝結、移植片対宿主反応に関連する場合）

【 0 0 4 4 】

(c) 酸化血管損傷を伴う全ての疾患（経過観察、特にセレン化合物を含むまたは含まない治療が悪化し、モニターする場合）

(1)慢性感染症：HIV、心内膜炎（感染による動脈炎すなわち梅毒）

(2)全身性疾患：（特にANCAの上昇に関連するもの）

(3)壊死性脈管炎、ヴェグナー症候群、結節性多発性動脈炎、アレルギー性肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、腎血管硬化症、高安病、パーガー病

(4)自己免疫疾患：リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス（LES）、急性リウマチ熱、皮膚筋炎、全身性強皮症、血小板減少性血栓性紫斑病

(5)サイトカイン（TNF- α ）の上昇または腫瘍融解または内皮攻撃に関連する血液学および癌腫学的疾患

(6)カーラー病、リンパ腫特にTリンパ種

(7)自然発生的または血液または腫瘍疾患の抗発癌治療で誘発された腫瘍融解症候群（急性白血病、充実性腫瘍であって特にサイトカインの上昇によるもの）

(8)免疫複合体病（パーガー病）

(9)アテローム性動脈硬化症（特にセレンを含むまたは含まない治療妨害または急性悪化の経過観察およびモニター

(10)血管形成術後の術後血管再狭窄

(11)糖尿病（糖尿病性血管炎）

(12)妊娠経過観察、治療のモニター（特に子癇前症の初期検出）

(13)重症肝臓疾患、炎症性腸疾患

【 0 0 4 5 】

一般的には、本発明方法を用いることによって、当業者はACCD-ISCNコンセンサス協議会で定義された炎症性疾患群の中から選択される炎症性疾患の患者の診断およびモニター

10

20

30

40

50

をすることができる（下記文献参照）。

【非特許文献 2 6】ケルススからガレンそしてポーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC, Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed、Springer Verlag、2001、3-12

【0046】

セレンの栄養学的状態による影響はいくらかあるが、母集団全体ではセレノ蛋白質 P の血漿濃度は安定している。種々の欧州国出身の414人を調査したところ、セレノ蛋白質 P の濃度はスペインの100%からギリシャの76%まで相違している（下記文献参照）。

【非特許文献 2 7】欧州地域の血清中のセレノ蛋白質 P 濃度の違い (Marchaluk E, Persson-Moschos M, Thorling EB, Akesson B, Eur J Clin Nutr, 1995;49(1);42-48)

10

【0047】

セレノ蛋白質 P はセレン栄養学的状態の指標（特にセレンの栄養学的ステータスが低い場合の）指標になるように思われる。事実、フィンランドの研究では、セレンを経口で200 μ g/日摂取した場合、セレノ蛋白質 P が増加するため約100 μ g/日のベースラインセレン投与量を廃止した。観察されたセレン投与量は約40 μ g/日のベースラインである（下記文献参照）。

【非特許文献 2 8】各種セレンを経口投与した後の各セレンステータスでの健康男性の血漿セレノ蛋白質 P レベル (Persson-Moschos M, Aftan G, Akesson B, Eur J Clin Nutr, 1998;52(5);363-367)

【0048】

20

米国のセレン栄養学的ステータスは欧州よりも高いことは知られている（下記文献参照）。

【非特許文献 2 9】Rayman, M.Pの「人の健康におけるセレンの重要性」(Lancet;2000,356:233-41)

【0049】

グルタチオンペルオキシダーゼ等の他のセレノ蛋白質に比べて、セレノ蛋白質 P はセレン摂取量が低下したときに良く維持される（下記文献参照）。

【非特許文献 3 0】Selenoprotein P in serum as a biochemical marker of selenium status, Persson-Moschos M, Huang W, Srikumar TS, Akesson B, Lindeberg S, Analyst 1995;120(3);833-836)

30

【0050】

既に述べたように、セレノ蛋白質 P の血漿濃度は極めて安定はしているが、正常なセレノ蛋白質 P の血漿濃度は出身地によっていくらか異なることが確認されている（下記文献参照）。

【非特許文献 3 1】Marchaluk et al., 1995, Persson-Moschos et al., 1998; Rayman et al., 2000; OP.Cit.

【0051】

異なる出身国の人々の間で認められるセレノ蛋白質 P 濃度の不一致は、統計的に有意なセレノ蛋白質 P の著しい低下に影響を及ぼすことはほとんどないので、セレン摂取量が極めて低い国、例えば中国、フィンランド（サプリメントをとらない場合）、ニュージーランドを除いては、被検者の出身国または地域に応じて本発明方法を合せる必要はない。

40

【0052】

しかし、本発明方法の最も好ましい実施例では、段階（b）で測定したセレノ蛋白質 P の量を、段階（c）で被検者と同じ出身地の非罹患者群中のセレノ蛋白質 P の予想値と比較する。

従って、患者が欧州、米国、オーストラリアまたはアジアの出身である場合は、段階（b）で測定したセレノ蛋白質 P の量を本発明方法の段階（c）でそれぞれ欧州、米国、オーストラリアまたはアジアの出身の非罹患者群の類似生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P の平均量と比較するのが好ましい。

【0053】

50

本発明方法のさらに好ましい実施例では、出身国（例えばフランス、スペインまたはギリシャ等）を考慮に入れることができる。

本発明の一つの実施例では、本発明方法によって被検者の生体試料中の測定されたセレノ蛋白質Pの量が非罹患者の正常量より統計学的に低いときに、追加の段階（d）で上記疾患が発生したと診断できる。

【0054】

本発明の別の好ましい実施例では、本発明方法によって、被検者の生体試料中の測定されたセレノ蛋白質Pの量が非罹患者の正常量より低いか、同じ患者が前回の試験で測定した量よりも低いか、ほとんど変わらないときに、追加の段階（d）で上記疾患が持続していると診断できる。

【0055】

本発明のさらに別の好ましい実施例では、本発明方法によって、被検者の生体試料中で測定されたセレノ蛋白質Pの量が非罹患者の正常量と少なくとも同じか、同じ患者が前回の試験で測定した量よりも高いときに、追加の段階（d）で上記疾患から回復したと診断できる。

「少なくとも同じ」とは、本明細書では、比較される生体試料中に含まれるセレノ蛋白質Pの平均量から少なくとも統計学的に異なる値のセレノ蛋白質Pの量を意味する。

【0056】

特定の理論に縛られるものではないが、本発明者は血管内皮細胞の損傷に関連する炎症反応を伴う疾患の患者、特にSIRSまたは敗血症性ショックの患者の治療では、非罹患者で測定されるセレノ蛋白質Pの血漿濃度の値より高い値が必要であると考え、この状況はセレンの投与を主にした治療に基づく結果である。セレノ蛋白質Pの血漿濃度が正常値を超えるということは、急性または慢性の内皮酸化攻撃から内皮が守られているという患者のステータスを示しているといえる。

すなわち、本発明の別の実施例では、被検者の生体試料中で測定されたセレノ蛋白質Pの量が非罹患者の正常量より高いときに、追加の段階（d）で上記疾患から回復したと診断される。

【0057】

血管内皮細胞の損傷に関連する炎症反応を伴う疾患に罹っていない非罹患者からの生体試料中に含まれるセレノ蛋白質Pの標準レベルの血漿濃度は少なくとも50nmol/Lであるのが好ましい（本発明方法の段階（c）で用いられる）。このセレノ蛋白質Pの血漿濃度値は40~80nmol/L、好ましくは40~70nmol/L、さらに好ましくは40~60nmol/Lであるのがより好ましい。

被検者の生体試料中で測定されるセレノ蛋白質Pの量が30nmol/L以下であるときに、そのセレノ蛋白質P血漿濃度が血管内皮細胞の損傷に関連する炎症反応を伴う疾患を示すのが好ましい。

【0058】

本発明の一つの実施例では、セレノ蛋白質Pの血漿濃度が20nmol/L以下のときにノルエピネフリンおよびエピネフリン等の高濃度のカテコールアミンを必要とする敗血症性ショックの患者であると診断される。

本発明の別の実施例では、セレノ蛋白質Pの血漿濃度が15nmol/L以下、特に10 nmol/L以下のときに死亡と診断され、特に、患者にセレン治療を行っている間にセレノ蛋白質Pの量が低い値を持続した場合に死亡と診断される。

一方、患者が疾患から回復する段階ではセレノ蛋白質Pの血漿濃度が正常値を超えることを本発明者は確認した。すなわち、敗血症性ショックから回復した患者のセレノ蛋白質Pの血漿濃度は超正常値の106 nmol/Lに達する。SIRSでない患者の超正常値は181 nmol/Lまでである。

【0059】

本発明のさらに別の実施例では、治療期間中に経時的に採取した生体試料中の測定されたセレノ蛋白質Pの量が20nmol/L以下、厳密には10nmol/L以下を維持した場合、死亡と診

10

20

30

40

50

断することができる。

特定の理論に縛られるものではないが、本発明者はセレノ蛋白質 P の増加が攻撃状態にある内皮で重要な防御メカニズムとなると考えている。このことが、セレンをベースにした治療またはサプリメント投与を行う（または行わない）急逝または二次的な内皮酸化損傷に関連する全ての全身性血液炎症の場合に、セレノ蛋白質 P の血漿濃度をモニターすることの重要性を裏付けている。

【 0 0 6 0 】

本発明方法の一つの実施例では、比較段階 (c) で予め分かっている被検者の慢性的セレノ蛋白質 P 欠乏症を考慮に入れて、セレノ蛋白質 P の標準濃度に対するセレノ蛋白質 P の血漿濃度のわずかな低下を炎症性疾患を示すものと解釈しないようにする。

10

既に述べたように、本発明方法を用いてヒトおよび動物の敗血症性ショックの診断および敗血症性ショックの重症度を診断するための新規な生化学的マーカーすなわちセレノ蛋白質 P の血漿濃度のマーカーを作ることができる。

【 0 0 6 1 】

さらに、患者のセレノ蛋白質 P の血漿濃度を経過観察することによって敗血症性ショック等の疾患の変化をモニターすることができる。セレノ蛋白質 P の血漿濃度が 20nmol/L または 30 nmol/L 以下の低レベルで持続する場合、特に治療中に多量のセレンを投与した場合、本発明方法によって全身性炎症が持続していると診断できる。

本発明方法はセレノ蛋白質 P の血漿濃度を経過観察することによってセレンをベースにした治療をしている患者のベネフィットをモニターするのに極めて有用である。

20

【 0 0 6 2 】

さらに、敗血症性ショック患者においてセレノ蛋白質 P が低レベルを持続することは疾患が重篤であることを意味し、死亡のマーカーになる。

本発明の最も好ましい実施例では、被検者の生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P の量を測定する本明細書の段階 (b) の操作はセレノ蛋白質 P に対する抗体を用いた免疫学的検定 (アッセイ) で行う。この免疫学的検定法の実施方法に関しては下記文献を参照されたい。

【非特許文献 3 2】Mostert 達の論文 (1998, Archives of Biochemistry and Biophysics, vol. 357(2):326-330)

【 0 0 6 3 】

30

モニター目的で本発明方法を実施する場合には、患者が病院の集中治療室に入ってから少なくとも毎日モニターする。救急治療期間後は、患者の疾患からの回復をモニターするために治療期間中に本発明方法を隔日に行うことができる。

急性疾患場合特に、例えばセレノ蛋白質 P をベースにしたセレンをベースにした治療の場合には、セレノ蛋白質 P を毎日投与して、疾患およびその重症度に応じたセレノ蛋白質 P の血漿濃度を得るのが好ましい。その後は隔日投与にし、回復期には週 1 回の投与にするのが好ましい。

【 0 0 6 4 】

急性障害のない慢性疾患または妊娠の場合には、ルーチンの生物学的検査の一部としてセレノ蛋白質 P の投与を行うことができる。

40

セレンをベースにした治療のモニターでは、セレノ蛋白質 P の血漿濃度をモニターして、疾患の重症度および血液成分の酸化ストレス度に応じてセレノ蛋白質 P の最適濃度が得られるようにすることができる。血液成分の酸化ストレス度が高い敗血症性ショックの場合には、セレノ蛋白質 P のレベルを基準値より高くし、極めて高いレベルに維持するのが正しい。

【 0 0 6 5 】

本発明の他の対象は、患者の炎症反応を伴う疾患をインピトロ診断またはモニターするためのキットにおいて、生体試料中に含まれるセレノ蛋白質 P の量を検定する手段 (i) を含むキットにある。

本発明の好ましくは実施例では、このキットは標準対照として用いるセレノ蛋白質 P を

50

所定量含んだ一つまたは複数の試料(ii)をさらに含む。このキットは所定濃度のセレノ蛋白質Pを含んだ1つの標準試料を含むのが好ましい。この濃度は50~80nmol/L、好ましくは約50nmol/Lのセレノ蛋白質Pであるのがより好ましい。

【0066】

セレノ蛋白質Pの複数の標準試料を含むキットの実施例では、セレノ蛋白質Pの濃度を200、100、50、30、20および10 nmol/Lにし、これらの濃度を用いて検量線を作り、被検者の生体試料中のセレノ蛋白質Pの血漿濃度を正確に求めることができるようにするのが好ましい。

本発明の最も好ましい実施例での標準試料は液体中にセレノ蛋白質Pを含む。すなわち、所定濃度のセレノ蛋白質Pを含む生理食塩水緩衝液(例えば最小必須培地、MEM)または血漿試料のいずれかの液体中にセレノ蛋白質Pを含む。

10

【0067】

セレノ蛋白質Pの標準試料は凍結乾燥の形でバイアル中に包装でき、キット使用時に適切な緩衝液の必要量を添加して使用する。

本発明キットの一つの実施例では、生体試料中に含まれたセレノ蛋白質Pの量を検定する手段がセレノ蛋白質Pに対する抗体からなる。この抗体はMOSTERT達(1998)(非特許文献32)に開示の抗体にするのがさらに好ましい。

従って、本発明キットはセレノ蛋白質Pに対する抗体を適切な緩衝液中に懸濁状態または凍結乾燥状態で含むバイアルを含むことができる。

【0068】

20

セレノ蛋白質Pの血漿濃度は精製したセレノ蛋白質Pを標準として用いる免疫学的検定法によって求めることができる(下記文献参照)。

【非特許文献33】A Novel Method for the Purification of Selenoprotein P from Human Plasma, Mostert V, Lombeck I, Abel J, Archives of Biochemistry and Biophysics; 357(2):326-330, 1998

【0069】

母集団全体のセレノ蛋白質Pの基準レベルは約50 nmol/Lで、40 nmol/L以上である。30nmol/L以下ではセレノ蛋白質Pの血漿濃度が低いとみなすことができ、10 nmol/L以下では極めて低いとみなされる。

以下、本発明の実施例を説明するが、本発明が下記実施例に限定されるものではない。

30

【実施例】

【0070】

実施例1

21人のICU患者と7人の健康なボランティアに対する予備試験で、精製したセレノ蛋白質Pを標準として用いた免疫学的検定法によってセレノ蛋白質Pの血漿濃度を測定した(下記文献参照)。

【非特許文献34】A Novel Method for the Purification of Selenoprotein P from Human Plasma, Mostert V, Lombeck I, Abel J, Archives of Biochemistry and Biophysics; 357(2):326-330, 1998

【0071】

40

この試験では、21人のICU患者の中の7人が敗血症性ショック患者であった。投与はICU入室時と、その後はICU入室期間中と、週1回の間隔で行った。敗血症性ショックのICU患者では入室時に全身性炎症のないICU患者に比べてセレノ蛋白質P血漿濃度が極めて低いことが認められた([表1]参照)。入室期間中に検出できないほどの極度に低いセレノ蛋白質P血漿濃度が認められたのは敗血症性ショック患者にのみである。セレノ蛋白質Pの減少は重症感染症または急性呼吸困難症候群のような重症の炎症有害象と関連していた。死亡した3人の敗血症性ショック患者の死亡前の最後の測定値は重症SIRSでないとされた死亡した3人の患者の値に比べて極めて低かった。これらのセレノ蛋白質P値は死亡した炎症性でない群の3患者でみられた値よりも有意に低かった($p < 0.05$; マンホイットニー検定法)。この差は患者数が少ないにもかかわらず有意であ

50

ることは明らかである。

【 0 0 7 2 】

入室時のセレノ蛋白質 P のレベルは、簡易急性生理学評点II (Simplified Acute Physiology Score II) (SAPS II) に従って測定される重症度との相関性が乏しかった (r約0.3) (下記文献参照)。

【非特許文献 3 5】欧州 / 北米多施設治験に基づく A new simplified acute physiology Score (SAPA II)、Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, JAMA 1993; 270: 2957-2963

【 0 0 7 3 】

このことから、セレノ蛋白質 P は患者の全体的重症度を検定 (アッセイ) するのではなく敗血症性ショック (および SIRS) の重症度を測定するものであるということがわかる。

【 0 0 7 4 】

【表 1】

敗血症性ショック ICU 患者の入室時のセレノ蛋白質 P の血漿濃度

	敗血症性ショック患者 (全員挿管有り)	SOFA 評点の心血管機能 スケール 4 の敗血症性 ショック患者を含む
患者数	(7 患者) (6 患者のみ入室時に測定)	(4 患者) (3 患者のみ入室時に測定)
セレノ 蛋白質 P	15 ± 11 nmol/L (1 - 28)	16 ± 9 nmol/L (7 - 28)
死亡率	(3 患者)	(3 患者)

【 0 0 7 5 】

S O F A 評点 [S O F A (敗血症に関連した器官不全評価)] とは、器官機能障害 / 不全を意味する (下記文献参照)。

【非特許文献 3 6】J.L.VINCENT、Moreno R、Takala J 達の集中治療医療、1996 ; 22 : 707-710)。

【 0 0 7 6 】

結果は平均値 ± 標準偏差で示し、() 内は最大値および最小値である。

【 0 0 7 7 】

実施例 2

健康なボランティアおよび他の ICU 患者と比較した敗血症性ショック患者のセレノ蛋白質 P の測定

入室時のセレノ蛋白質 P の血漿濃度は重症 SIRS でない (定義については下記および [表 2] を参照) 患者群 (p=0.0015; マンホイットニー検定法) および健康なボランティア (p=0.003) と比べて敗血症性ショック患者群で有意に低かった。この差は患者数が少なさにもかかわらず有意であり、この 2 つの群の明らかな差を裏付けるものであることは明らかである。

同様に、入室時のセレノ蛋白質 P の血漿濃度は重症 SIRS でない患者群 (p<0.05) および健康なボランティア (p<0.01) と比べて重症 SIRS 患者群で有意に低かった (表 2 参照)。

重症 SIRS でない患者は重症感染症または敗血症性ショック、重症急性膵炎、広範囲の火傷が判明していないか、疑わしくない患者、SAPS II が 30 以上の術後事象がみられな

い患者および大動脈交差クランプ、下肢虚血 - 再灌流、腸間膜血管虚血等の大再灌流 - 灌流処置をしていない患者と定義される。

SAPS IIによって定義される重症度評点の平均値はSIRSでない患者群の方が重症SIRS患者群よりも低く、SAPS II 36 ± 11 に対してSAPS II 47 ± 14 であった。しかし、SIRSでない患者群の中にもSAPS IIの値が極めて高い患者がいた（SAPS II値が35以上の患者が6人）。

【0078】

【表2】

ICU患者の入室時セレノ蛋白質P血漿濃度

群	敗血症性ショック または 重症SIRS患者	重症SIRSでない患者	健康なボランティア
患者数	(9患者) (8患者のみ 入室時に測定)	(12患者)	(7人)
セレノ 蛋白質P	17 ± 12 nmol/L (1 - 38)	55 ± 45 nmol/L (20 - 181)	49 ± 8 nmol/L (39 - 65)

($p < 0.01$ 対 健康なボランティア)

($p < 0.05$ 対 重症SIRSでない患者)

SIRS：全身性炎症反応症候群

【0079】

敗血症性ショックで入院した7患者の初期投与量は全て30nmol/Lにした。この群では4患者が $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{分}$ 以上の投与量でエピネフリンまたはノルエピネフリンを必要とし、これはSOFA評点4の心血管のスケール値に対応し、最大心血管障害である。これらの4人のうち3人の初期測定におけるセレノ蛋白質P値は15nmol/L以下であった。これらの4人のうち3人が敗血症性ショックで死亡した。死亡した3患者の全員が初期（すなわち入室時の）セレノ蛋白質Pの血漿濃度が15nmol/L以下であった。

さらに、上記患者のセレノ蛋白質Pの血漿濃度は入室時から最初の週一回の測定までの間にさらに低下していた。上記患者の値は敗血症性ショック患者7人中3人の10nmol/Lより低く、敗血症性ショック患者7人中6人の16nmol/Lより低かった。最初の週一回の測定でセレノ蛋白質Pの血漿濃度が28nmol/Lを持続していた敗血症性ショック患者だけが生存した。

【0080】

実施例3

他のSIRS患者

重症SIRS患者群の1人の女性患者には入院時に重症喘息に関連する重症敗血症（遊動的に百日咳菌と診断された）があった。この患者の入室時のセレノ蛋白質Pの血漿濃度は重症SIRS群の中で最高の38nmol/Lであったが、セレノ蛋白質Pの血漿濃度は7.5 nmol/Lまで急低下し、同時に患者は極めて重症な成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を発症し、10%FiO₂での人工呼吸、高レベルの陽性呼気終圧、一酸化窒素および腹臥位 - 背臥位を必要とした。

重症SIRS患者群の別の患者には多数の重症の外傷があった。この34歳の男性には緊急外科手術を必要とする重症な胸部および腹部の外傷があり、さらに、両方の大腿骨が折れ、片方の上腕骨も折れていた。この患者は初期にショック死状態で、多量の輸血を必要

10

20

30

40

50

とした。重症の横紋筋融解症を発症し、さらに重症脂肪塞栓症の極めて確証的な臨床的および生物学的像を示し、その後、感染症が疑われた。この患者のセレノ蛋白質 P の血漿濃度は入室時に低く（セレノ蛋白質 P : 10nmol/L）、ICU入室期間中も低いままであった。患者は3週間弱でICUから整形外科病棟に移った。

セレノ蛋白質 P が母集団全体で安定しており、また、多数の外傷を負った若い患者は事故前には健康であったので、この患者が上記のような低いセレノ蛋白質 P の血漿濃度を示したことは、重症SIRS群でみられたセレノ蛋白質 P の著しい低下は重症SIRSの症例で急速に現れるということを示している。

【0081】

実施例 4

重症SIRSでない患者

重症SIRSでない患者では12人中4人の初期測定でのセレノ蛋白質 P の血漿濃度が20~30nmol/Lであった。その中の1人はセレン欠乏群（長期透析）であり、2人は虚血-再灌流外傷に誤分類されていた（一人は一過性乳酸性アシドーシスとして知られるてんかん重積であり、一人は下肢血管交差クランプの後の出血および心筋梗塞であった）。

反対に、重症SIRSでないICU患者では高レベルのセレノ蛋白質 P が認められた。この群では6人が60 nmol/L以上のセレノ蛋白質 P の血漿濃度を示し、SAPA II 値が高いICU患者でもそうであった。

実際に、全患者においてSAPS II重症度評点とセレノ蛋白質 P の血漿濃度との相関性はほとんどない（ $r = 0.33$ ）。また、重症SIRS患者群においてもSAPS II重症度評点とセレノ蛋白質 P 血漿濃度との相関性はほとんどない（ $r = 0.25$ ）。SAPS II重症度評点はICU患者の死亡確率を示すものであり、SIRSまたは敗血症の特異的重症度を示すものではないことは明らかである（下記文献参照）。

【非特許文献37】ケルススからガレンそしてボーンへ：急性炎症の疾病、症候群、疾患、Marshall JC、Aarts MA、集中治療および救急薬の年鑑、Vincent JL ed、Springer Verlag、2001、3-12

【0082】

平均SAPS II重症度評点は重症SIRSでない患者の方が重症SIRS患者よりも低く、 47 ± 14 対 36 ± 11 （ $p = 0.055$ ）であった。しかし、両群の死亡率は近く、重症SIRS患者群（全員敗血症性ショック患者）では9人中3人が死亡し、重症SIRSでない患者群では12人中3人が死亡した。

【0083】

実施例 5

重症度、経過観察

死亡した敗血症性ショック患者3人の死亡前に認められた最後のセレノ蛋白質 P 血漿濃度は死亡した重症SIRSでない患者3人の値と比べて有意に低かったことは明らかである（表3参照）。

さらに、ICU退室前の最後の投与でLセレノ蛋白質 P 血漿濃度が3nmol/Lと極めて低かった生存患者は摂食障害患者であり、従って、初期にセレン欠乏症を有し、ICU入室期間中に数回の院内感染（初期腹膜炎に続いて2回の院内腹膜炎など）を有していた。この患者は退室時に持続性腸管瘻を有していた。

退室前に認められた平均セレノ蛋白質 P 血漿濃度は、死亡した重症SIRS患者が10nmol/Lであるのに対して、生存している重症SIRS患者は23nmol/Lであった。しかし、セレンは指示量である1日当たり40 μ gしか補充しなかったことに注目すべきである。このような炎症性患者ではこのような補充量では極めて不十分であると思われる（下記文献参照）。

【非特許文献38】セレンおよび「自由」電子、敗血症または炎症ICU患者を対象としたセレンの追跡、フォルスヴィル(Forceville) X、集中治療薬、2001、27：16~18

【0084】

事実、全てのセレノ蛋白質においてセレノ蛋白質 P の合成には所定量のセレンが必要で

10

20

30

40

50

ある。

セレノ蛋白質 P はセレン補充の経過観察または炎症性 I C U 患者の治療の良い指標である。

【 0 0 8 5 】

【表 3】

I C U 退室前最後のセレノ蛋白質 P の血漿濃度

群	敗血症性ショックまたは重症SIRS患者	重症SIRSでない患者	
死亡患者	(3人) (敗血症性ショック患者全員)	(3人) (SIRS死亡患者なし)	
セレノ蛋白質 P	10 nmol/L (0-24)	49 (27-84)	P<0.05
ICU 生存患者	(6人)	(9人)	
セレノ蛋白質 P	23 nmol/L (3-60)	41 (20-77)	

10

20

【 0 0 8 6 】

上記の結果は平均値 ± 標準偏差であり、() 内は最大値および最小値である。

S I R S は全身性炎症反応症候群を表す。

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第00/031131(WO,A1)
特開平10-330355(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

G01N 33/48-33/98

PubMed

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)

专利名称(译)	用于体外诊断或监测包括炎症反应在内的疾病的方法和试剂盒		
公开(公告)号	JP4196265B2	公开(公告)日	2008-12-17
申请号	JP2002589804	申请日	2002-05-15
[标]申请(专利权)人(译)	假威乐泽维尔		
申请(专利权)人(译)	假威乐, 泽维尔		
当前申请(专利权)人(译)	假威乐, 泽维尔		
[标]发明人	フォルスヴィルグザヴィエ		
发明人	フォルスヴィル,グザヴィエ		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2333/47 Y10S436/801 Y10S436/811		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D		
审查员(译)	白形 由美子		
优先权	60/290973 2001-05-16 US		
其他公开文献	JP2004532415A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供体外诊断或监测与患者炎症反应相关的疾病的方法。(A)至(c)如下：(a)从病人身上准备生物样本，(b)测量该生物样品中含有的硒蛋白P的量，(c)将步骤(b)中测量的硒蛋白P的量与(i)或(ii)和比较：(i)来自未受影响的人的生物样品中含有的硒蛋白P的量，(ii)来自同一患者的过去生物样品中含有的硒蛋白P的量。

	敗血症性ショック患者 (全員挿管有り)	SOFA評点の心血管機能 スケール4の敗血症性 ショック患者を含む
患者数	(7患者) (6患者のみ入室時に測定)	(4患者) (3患者のみ入室時に測定)
セレノ 蛋白質P	15 ± 11 nmol/L (1 - 28)	16 ± 9 nmol/L (7 - 28)
死亡率	(3患者)	(3患者)