

(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2005-521055

(P2005-521055A)

(43) 公表日 平成17年7月14日(2005.7.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/573	GO 1 N 33/573	A
GO 1 N 33/53	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 33/569	GO 1 N 33/569	F

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2003-578931 (P2003-578931)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月21日 (2003. 3. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年9月27日 (2004. 9. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2003/000469
 (87) 国際公開番号 W02003/081248
 (87) 国際公開日 平成15年10月2日 (2003. 10. 2)
 (31) 優先権主張番号 0200974-4
 (32) 優先日 平成14年3月27日 (2002. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

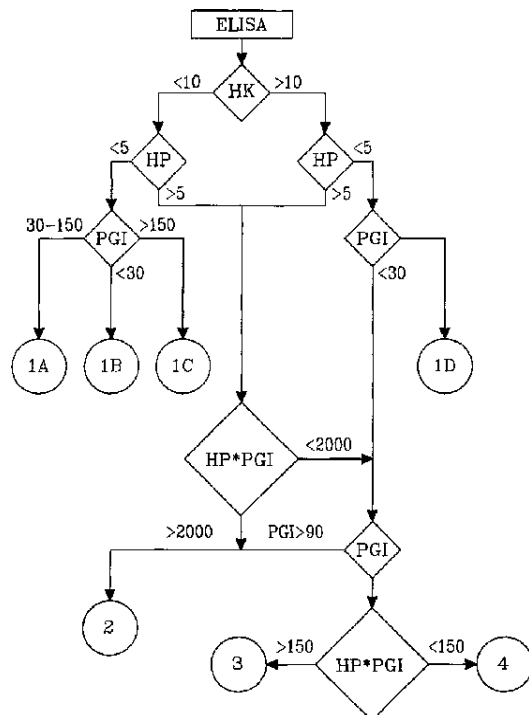
(71) 出願人 504353556
 アトロフス アーベ
 スウェーデン国 S-582 25 リン
 コーピング, ベルゼリウス サイエンス
 パーク (番地なし)
 (74) 代理人 100078835
 弁理士 村田 幹雄
 (72) 発明者 マード, スヴェン
 スウェーデン国 S-590 77 ヴレ
 タ クロスター, スジョリデン 13
 (72) 発明者 マード, エリック
 スウェーデン国 S-590 77 ヴレ
 タ クロスター, クノブヴァゲン 19

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃炎のスクリーニング法

(57) 【要約】

本発明は、血液サンプルを測定することによって人体における胃炎の有無を診断するための方法に関し、上記測定はH、K - ATPアーゼに特異性のある抗体、ヘリコバクターピロリに特異性のある抗体の有無、そしてペプシノゲン1濃度を測定するための血液サンプルの検査から構成され、H、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体の有無、及びペプシノゲン1濃度はソフトウェア関連システムを用いて、相互に比較が行われ、またH、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクター抗体及びペプシノゲン1濃度は、正規母集団における各数値レベルと比較され、サンプルにおける数値レベルの変化は胃炎の指標となり、これによって数値レベルの変動を検出することは、好適には胃炎に関連したさらなる究明のための介助につながる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血液サンプルを測定することによって人体における胃炎の有無を診断するための方法であって、

上記測定は H、K - A T P アーゼに特異的な抗体とヘリコバクターピロリに特異的な抗体の有無、及びペプシノゲン I 濃度を調べるための血液サンプルの分析から構成され、

上記 H、K - A T P アーゼに特異的な抗体とヘリコバクターピロリに特異的な抗体の有無、及びペプシノゲン I 濃度はソフトウェア関連のシステムを用いて、相互に比較が行われ、

正規母集団における H、K - A T P アーゼに特異的な抗体、ヘリコバクターピロリに特異的な抗体、及びペプシノゲン I 濃度の各数値レベルとの比較が行われ、サンプルにおける数値レベルの変化を胃炎の指標とすることを特徴とする人体における胃炎の有無を診断するための方法。

10

【請求項 2】

上記のように数値レベルの変化を検出することは、胃炎に関するさらなる調査のための介助につながることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

上記指標の数値レベルを特定するための工程には、指標を検出するための免疫学的測定が含まれることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

上記指標のグループには、ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルを乗じたペプシノゲン I の数値レベルからなる付加的な指標を含み、該付加的な指標の数値レベルは標準値と比較が行われることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

上記 H、K - A T P アーゼ抗体及びヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが、正規母集団におけるそれぞれの数値レベルよりも著しく高い場合には胃炎を示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

上記ペプシノゲン I 濃度の数値レベルが低い場合は萎縮スコアを示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 に記載の方法。

30

【請求項 7】

上記ペプシノゲン I 濃度の数値レベルが高い場合は胃炎スコア、随意的には自己免疫が関連しない胃炎スコアを示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

上記 H、K - A T P アーゼ抗体の数値レベルが正規母集団におけるその数値レベルと異なる場合は、自己免疫性萎縮スコアを示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

上記ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが正規母集団におけるその数値レベルと異なる場合は、前庭部胃炎または胃体部胃炎 (pangastritis) を示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 10】

上記ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが高く、上記ペプシノゲン I の濃度が正常であるかより低い場合は、萎縮を示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

上記ペプシノゲン I の濃度の非常に低い状態が H、K - A T P アーゼ抗体の数値レベルの高い状態と組み合わせると、萎縮スコアを示す指標となることを特徴とする請求項 1 から 3 にいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 1 2】

H、K - A T P アーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン I 濃度を検出するのに適した試薬を含む、胃炎をスクリーニングするためのキット。

【請求項 1 3】

上記試薬にはペプシノゲン I 抗体、H、K - A T P アーゼ及びヘリコバクターピロリ蛋白質またはそれらのペプチドが含まれることを特徴とする請求項 1 1 に記載のキット。

【請求項 1 4】

上記試薬にはペプシノゲン I、H、K - A T P アーゼ及びヘリコバクターピロリの抗原が固体支持上に固定されて含まれることを特徴とする請求項 1 1 に記載のキット。

【請求項 1 5】

上記キットには、標識抗ヒト抗体がさらに含まれることを特徴とする請求項 1 3 に記載のキット。

【請求項 1 6】

上記試薬は H、K - A T P アーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン I 濃度を検出するための検査と、概ね同数の検査を行うのに十分な量が備えられることを特徴とする請求項 1 1 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

消化不良は初期健康管理において一般的な診断であるが、その管理法は明確に定義されていない。イギリスにおける消化不良の年間有病率は約 25% であり、これは初期健康管理における診察の 3 ~ 4% を占める (Harris, A., Eur J Gastroenterol Hepat 1999; 11 (Suppl 1) : S31-5)。上部胃腸管における慢性疾患の中には、一般的に胃炎に分類されるような疾患が属する。胃炎とは胃が粘膜の炎症を起こすことで、消化不良、胸焼けや過剰なおくびなどを含む広範囲の不明瞭な症状を呈する。症状の性質及び重度、個人の総体的な健康状態、患者の病歴、それ相当の成功する可能性のある治療を施すための特定の診断の必要性、そして診断装置の利用の可能性などによって胃腸の疾患を診断するために用いられる一般的な方法は異なる。

【0002】

生体の組織病理学検査を伴う上部消化管検査 (EGD) は、胃及び十二指腸の粘膜の状態を特定する上で最も基準となる検査である。この検査は安全で正確であり、また、例えば高齢層の患者や特に体重の減少、拒食症、嚥下障害または胃腸失血などの危険な症状が見られる患者の場合に時として不可欠となる。上部内視鏡検査の要求は高まっており、イギリスにおいては毎年人口の約 0.5% はこの検査を受診している (Working Party of the Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology, Provision of gastrointestinal endoscopy and related services for a district general hospital. Gut 1991; 32: 95-105; Gear, M.W.L., and Wilkinson, S.P., Br J Hosp. Med 1989; 41: 438-44)。

【0003】

上部消化管検査や粘膜の目視検査を行わずに胃炎を診断するのは困難である。しかしながら、上部消化管検査に要する費用は高額で、また患者にとって不都合であり、通常では子供や重度の心肺疾患を持つ患者には推奨できない。よって重度の症状のない患者には、胃腸疾患の精密な診断は行われない場合もある。このような患者には、例えば制酸剤や胃酸の分泌を抑える薬物などによる通常の治療が施される。このような治療によって、症状は一時的に緩和されるかもしれないが、多くの場合完治には至らない。より効果的な治療は、主に胃腸疾患の実際の基礎症状のより正確な診断によるものである。例えば、多くの胃腸疾患は粘膜の細菌感染によって引き起こされ、このような場合、発症した胃腸疾患を効果的に治療するために最も必要とされるのは、細菌感染を治療することである。

【0004】

内視鏡検査の作業負荷を軽減するために、胃鏡検査の事前に容易に行うことのできる方

10

20

30

40

50

法が求められており、この方面で幾つかの試行が行われ、重度ではない単純な消化不良を患う患者においてある程度の成功を示した(Bodger, K., et al., Scand J Gastroenterol 1999; 34: 856-63; and Moayyedi, R, et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1245-50)。40歳以下の若年齢の消化不良の患者において、ヘリコバクターピロリ(H.ピロリ)感染の検査や感染の有無に基づいた治療法を用いることで、内視鏡検査の作業負荷が軽減する。この治療法は消化不良症状、消化不良診察率及び分泌抑制薬剤の処方を減少するうえで、内視鏡による方法と同等の効果が見られた(Moayyedi, P., et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1245-50)。しかし、消化不良を患う高齢者には、胃炎とその結果となる病理の患者数は比較的多く、第1診断工程としてEGIDが挙げられる。

10

【背景技術】

【0005】

炎症を起こした胃粘膜は、血清学分析による胃炎の診断が可能となるある特定の情報を血流に伝達する。粘膜の形態的、細胞的構成は酸分泌スコア及び前庭部によって異なる。これは、スコアや胃体部胃炎(pangastritis)を前庭部胃炎から見分ける介助となる。多数の血清標識(マーカー)の説明がされてきた。H.ピロリによる感染は、慢性胃炎、粘膜関連のリンパ系組織(MALT)のリンパ腫及び胃癌の主要な原因となり(Chiba, N., et al., Can Fam Physician 1998.; 44: 1481-8; Genta, R.M., Gut 1998; 43: 35-8; Coyle, W.J., et al., Gastrointest Endosc 1998; 48: 327-8; Lee, B.M., et al., Jpn J Cancer Res 1998; 89: 597-603)、様々なH.ピロリ抗原に対する抗体は血液中ですぐに検出することができる(Bodger, K., et al., Scand J Gastroenterol 1999; 34: 856-63; and Moayyedi, R, et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1245-50)。このような感染は、時として粘膜スコアの萎縮につながる自己免疫反応に関係する(Ozasa, K, et al., Dig Dis Sci 1999; 44: 253-6)。胃の自己免疫性及び、例えば甲状腺炎、インスリン依存性糖尿病や時に関節リウマチなどのしばしば他の自己免疫疾患の一般的な特徴は、壁細胞抗体の発生によるものであることだ(Bech, k, et al., Acta Endocrinol. 1991, 124: 534-9; Barrio, R., et al., Pediatr Endocrinol Metab 1997, 10: 511-6; Datta, A., et al., Indian J Med Res 1990, 92: 228-32; Mardh, S., et al., Scand J Gastroenterol 1991, 26: 1089-96)。壁細胞H、K - ATPアーゼa - 及びRサブユニットが、自己免疫の萎縮性胃炎における主要な自己抗原であることが判明した(Karlsson, A., et al., J Clin Invest 1988, 81A75-9; Song, Y.H., et al., Scand J Gastroenterol 1991, 29: 122-7; Ma, J.Y., et al., Scand J Gastroenterol 1994, 20: 790-4)。壁細胞の通常のターンオーバーにより、H、K - ATPアーゼの抗体は健康な人間において通常低い力価で存在する。粘膜スコアに炎症を起こした患者においては、力価はそれより増加することがある。

20

30

【0006】

ペプシノゲン1(PG1)は、粘膜スコアの主細胞及び胃腺頸部粘液細胞によって胃の内腔に分泌されるが、そのうち約1%の僅かな量が血流の中に流出する(Baron, JR, Clinical tests of Gastric secretion: History, Methodology and Interpretation, (1978) London: Macmillan)。十二指腸潰瘍を発症した患者は、多くの場合PG1の血清濃度が高い数値レベルで観測される(Samloff, I.M., et al., Gastroenterol 1975 Jul, 69(1): 83-90)。粘膜スコアの激しい萎縮による悪性貧血を患う患者においては、PG1の血清濃度は著しく低下する(Samloff, I.M., et al., Gastroenterol 1982 Jul, 83(1 Pt 2): 204-9)。

40

【0007】

胃腸疾患を検出するための存在する非侵襲的方法には、炎症を検出するために影響された区域までの血流を観測する方法が含まれる(US 5,524,622)。この方法の非常に不利な点は、ガンマ線カメラによって検出した後に、複数の物質を患者に注射する必要があることだ。それに加えて、この方法で検出できるのは炎症のみであり、炎症を引き起こしている原因の検出には対応しない。胃腸疾患を検出するその他の方法には、ペプシノゲン(

50

US 5,879,897) やヘリコバクターピロリ (US 5,814,455; 6,067,989; 6,068,985; 6,090,611) などの個々の検体を測定する方法がある。その他の血清標識としては、ガストリン (Borch, K, et al., Scand J Gastroenterol 1997, 32: 198-202)、ペプシノゲン 11 (Carmel, R., Am J Pathol 1998, 90: 442-5)、坑内因子抗体 (Waters, H.M., et al., J Clin Pathol 1989, 42: 307-12)、そしてペプシノゲン抗体 (Mardh, S., et al., Acta Physiol Scand 1989, 136: 581-7) がある。これらの標識を、胃の粘膜における変化を診断するのにそれぞれ用いることも可能だが、健常者と患者との間で一致する部分が多く、患者の様々なサブグループにおける一致はさらに多くなる。このため、これらの全ての標識は、それだけでは信頼のおける診断のためには十分とはならない。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、H、K - ATPアーゼ抗体、H.ピロリ抗体、そして血清ペプシノゲン I 濃度の測定結果の鑑定を含む、胃炎をその様々な形態において検査する方法を提供する。胃炎に関連する複数の検体を分析することで、胃炎の様々なサブグループの信頼のおける指標となる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

ある具体案においては、本発明は血液サンプルを測定することによって人間の体内における胃炎の有無を診断するための方法を包含し、その方法はH、K - ATPアーゼに特異的な抗体とヘリコバクターピロリに特異的な抗体の有無、及びペプシノゲン I 濃度を調べる工程から構成され、そのそれぞれは、ソフトウェア関連のシステムを用いて正規母集団におけるH、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン I 濃度のそれぞれの数値レベルと比較され、サンプルにおいて変化が検出されると胃炎の指示となり、好ましくはこれによって変化レベルの検出は、ひいては胃炎に関するさらなる調査のための介助となる。

20

【0010】

好適な具体案は、上記指標の数値レベルを測定するための工程には指標を検出する免疫検査が含まれることを特徴とする方法に関する。

【0011】

30

また別の好適な具体案は、指示のグループの中にヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルを乗じたペプシノゲン I の数値レベルから構成される付加的な指標を含み、この付加的な指標の数値レベルが標準と比較されることを特徴とする方法に関する。

【発明の効果】

【0012】

さらなる別の好適な具体案は、H、K - ATPアーゼ抗体とヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが正規母集団における数値レベルよりも著しく高ければ胃炎の指標となることを特徴とする方法に関する。

【0013】

40

さらなる別の好適な具体案は、ペプシノゲン I 濃度の数値レベルが低ければ萎縮スコアの指標となることを特徴とする方法に関する。

【0014】

さらに好適な具体案は、ペプシノゲン I 濃度の上昇した数値レベルは胃炎スコア、随意的には自己免疫性に関連しない胃炎スコアの指標となることを特徴とする方法に関する。

【0015】

さらなる好適な具体案は、H、K - ATPアーゼ抗体の数値レベルがその正規母集団の数値レベルと異なれば自己免疫萎縮スコアの指標となることを特徴とする方法に関する。

【0016】

さらなる好適な具体案は、ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルがその正規母集団の数値レベルと異なれば前庭部胃炎または胃体部胃炎 (pangastritis) の指標となることを

50

特徴とする方法に関する。

【0017】

さらなる好適な具体案は、ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが高く、ペプシノゲンI濃度が通常よりも低い場合、萎縮の指標となることを特徴とする方法に関する。

【0018】

さらに別の好適な具体案は、H、K - ATPアーゼ抗体の高い数値レベルを伴った非常に低い数値レベルレベルのペプシノゲンI濃度は萎縮スコアの指標となることを特徴とする方法に関する。

【0019】

本発明のさらなる態様は、H、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲンI濃度を検出するのに適した試薬を含む、胃炎を選別するためのキットに関する。

10

【0020】

上記の態様の好適な具体案は、上記試薬にはペプシノゲンI抗体、H、K ATPアーゼ及びヘリコバクターピロリの蛋白質またはそれらのペプチドが含まれることを特徴とするキットに関する。

【0021】

上記の態様のまた別の好適な具体案は、上記試薬には固定支持の上に固定化されたペプシノゲンI、H、K - ATPアーゼ及びヘリコバクターピロリの抗原が含まれることを特徴とするキットに関する。

20

【0022】

上記態様のさらに別の好適な具体案は、さらに標識抗ヒト抗体を含むことを特徴とするキットに関する。

【0023】

上記態様のさらに別の好適な具体案は、上記試薬がH、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲンI濃度を検出するための検査と概ね同数の検査を行うのに十分な量で含まれることを特徴とするキットに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

胃炎及び消化不良は、初期健康管理においてよく見られる要素ではあるが、その管理法はきちんと定義されていない。本発明の目的は、胃炎の血清学的な選別法を提供することである。生体及び組織学検査を伴う上部消化管検査(EGD)は、高度で熟練したスタッフを必要とし、現在において胃炎、良性潰瘍及び新生組織形成を診断する唯一の信頼できる技術である。後記した2つの分類は、大体において慢性胃炎と密接に関連している。従来の調査においては、血清学は診断価値が制限されるとしばしば結論付けられていた。しかしながら、血清学上のデータを分析するための本発明による評価理論は、患者の年齢に関係なく胃鏡検査の事前に行う消化不良の診断として有益であり、これは従来の調査報告と比べて目を見張る進歩である(Bodger, K, et al., Scand J Gastroenterol 1999, 34: 856-63; Moayyedi, R, et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999, 11: 1245-50)。免疫システム及び炎症を起こした胃粘膜から送られる化学信号は、血清検体及び胃炎を検出する診断可能性を提供する。

30

40

【0025】

H、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲンI濃度の数値レベルを測定するための検査法は周知である。本発明の好適な具体案において、生検の数値レベルを測定する方法は免疫学的検査によるものである。この免疫学的検査とは、酵素免疫測定吸着検査(ELISA)、酵素免疫測定(EIA)、放射線免疫測定(RIA)、免疫沈降(IP)そして光学または電気化学的方法による免疫配位子の相互反応の検出などを含むが、これらに制限するものではない。好適な具体案において、免疫学的検査とは抗原が固定支持上で固定され、サンプルが加えられると、それに次いで標識抗体が加えられるという方法である。

50

【0026】

本発明の具体案の1つは、胃炎をスクリーニングするためのキットである。このキットは、H、K - ATPアーゼ抗体と、ヘリコバクターピロリ抗体と、ペプシノゲン1の数値レベルとから構成されるグループから選ばれた、少なくとも2種類の指示物質に検査を行うために必要な試薬からなる。好適な具体案において、測定は免疫学的検査で行われ、これに用いるキットは例えばマイクロタイタープレート、一切れの紙、ニトロセルロースまたはその他の適した素材などの1つまたは複数の固定支持上に固定された生検からなる。検出を行うために、標識抗体を含む。上記キットには、好適には異なる測定を同じ回数で検査を行うのに十分な量の試薬が含まれることとする。例を挙げると、キットにはH、K - ATPアーゼの測定を10回、ヘリコバクターピロリの測定を10回、そしてペプシノ

10

【0027】

免疫学的検査方法は、患者から採取した血液サンプル（または血漿あるいは血清）の分析に基づいており、H、K - ATPアーゼに対する自己抗体、ヘリコバクターピロリに対する抗体及びペプシノゲン濃度が測定される。これらの全ての検体は、胃の粘膜における炎症状態の指標となる。免疫学的測定などの生検を検出するための方法は、当技術分野において周知である。

【0028】

この測定結果は、正規母集団における健全な個人から得られた参考数値レベルと比較するという新しい分類分け法によって分析される。数式（ヘリコバクターピロリ抗体の力価を乗じたペプシノゲン濃度の生成物）は、ある特定の患者のグループを特定するためには不可欠である。胃炎の患者の有益な分類を特定することが可能であれば、その他の数学的方法も用いることができる。この方法において、従来では高額で複雑な胃鏡検査や粘膜から採取した生体の組織病理学検査が必要とされていた胃の粘膜の炎症状態を診断することが可能となる。

20

【0029】

正規母集団における健全な個人から得られた参考数値レベルは、めいめいの検査において標準化されてもよい。この具体案においては、患者が胃炎を発症している可能性を特定するために、検査結果は標準化された参考数値レベルと比較される。キットには、それぞれの検査のための標準化された参考数値レベルのリストも含む。また別の具体案においては、参考数値レベルは患者のサンプルと共に通常の対照を検査することによって得ることができる。この具体案において、キットは正常な対照と標準を有する。検査を行う際、患者のサンプルが測定されるのと同時に対照及び標準の測定を行う。そして対照及び標準の検査結果は、患者のサンプルから得られた結果と比較された。

30

【0030】

胃鏡検査によって調べられた対象からの血清及び生体は、H、K - ATPアーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン1の分析が行われた。その診断は、正常な位粘膜（ $n = 50$ ）、十二指腸潰瘍（ $n = 53$ ）及び悪性貧血を伴う（ $n = 50$ ）または伴わない（ $n = 46$ ）萎縮性胃炎であった。（フローチャートの）評価理論は、血清学と胃粘膜の形態学との間の診断上の一致を最適化するために作成された。98%（146 / 149）（95% C I 94 - 100%）の胃炎を検出する総合的感度と84%（42 / 50）（95% C I 71 - 93%）の特異性で、4つの主要な血清学上のグループ及び13のサブグループが得られた。

40

【0031】

一般集団からの483の対象物から得られたさらなる血清は血清学的に分類された。この集団において胃炎を検出するための総合的感度は88%（211 / 240）（95% C I 83 - 92%）であり、特異性は81%（196 / 243）（95% C I 75 - 85%）であった。評価理論を作るのに用いたグループと一般集団のサンプルの両方において、血清学と胃粘膜の形態学との間には十分な一致が見られた。このことから、血清学は正常

50

な胃の粘膜を有する対象の初期特定のために、ヘリコバクターピロリの根絶治療を必要とする人、悪性腫瘍が存在する可能性があるために胃鏡検査を必要とする人に適切となる。

【0032】

検査結果を見ると、正常な対照数値レベルと比較して患者のサンプルにおける生検の数値レベルの変化は、患者が胃炎を発症している指標となっている。ここで用いる「変化」とは、正常な実験対照における数値レベルと比べて数値レベルが著しく高く、または低くなることを意味する。重要な事項は実施される特定の検査の正確性により判明し、必要以上の実験を行わずに経験的に特定することもできる。

【0033】

付加的に、患者が胃炎を発症しているか否かをより正確に特定するために、患者のサンプルにおける複数の生検の数値レベルは正常な対照の数値レベルと比較される。例を挙げると、一般的に、検出されたH、K - A T Pアーゼ抗体及びヘリコバクターピロリ抗体が正常対照の数値レベルより高い数値レベルの患者は胃炎であることを表し、一方でペプシノゲン濃度が正常対照の数値レベルより著しく高い（十二指腸潰瘍）または低い（粘膜スコアの激しい萎縮）数値レベルの患者は胃炎の可能性がある。ヘリコバクターピロリ抗原力価を乗じたペプシノゲン濃度が、正常対照より著しく低ければ胃炎の可能性を示す。患者が胃炎を発症している可能性を見極めるため及び/または患者の胃炎のサブグループを特定するために、複数の検査結果は正常対照数値と比較される。一部の生検は正常対照の数値レベルより低いにも係わらず胃炎を示す場合があるので、患者サンプルにおいて複数の生検の数値レベルを同様の生検の正常対照値と比較することで、胃炎をより正確に特定

【0034】

組織形成学的検査を最も基準となる検査として、血清学的検査を組み合わせて用いることで、本発明は一般集団のサンプルにおける正常な胃粘膜の対象を87%（196/225、図2におけるグループ1A；表2）検出し、試験群におけるそれは84%（42/50、グループ2）であった。試験群においては、血清学的検査によって十二指腸潰瘍を有する対象の91%（48/53、グループ2）、悪性貧血を伴う、あるいは伴わない主要な萎縮性胃炎スコアを有する対象の84%（81/96、グループ3と4）が検出された。グループ4においては、悪性貧血の全ての対象を検出した。一般集団のサンプルにおいてグループ2A - Dは15%であった。これらのうち、正常な粘膜であったのは僅か3%で、萎縮及び胃体部胃炎(pangastritis)を含む前庭部胃炎は88%を構成する。グループ2A - Dの全ての対象はH・ピロリ陽性を示した。これによって、グループ2A - Dにおいて得られた40から50歳、またはそれ以下の対象(Bodger, K, et al., Scand J Gastroenterol 1999, 34: 856-63; Moayyedi, R, et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 1999, 11: 1245-50)は、現在推奨されている消化性潰瘍の治療を施されてよいと提言できる。

【0035】

グループ4A、4Cでは、一般集団のサンプルにおいてたったの12の対象しか得られず、そのうちの1つは非萎縮性の優勢胃炎スコア(corpus predominant gastritis)を有し、残りの11は萎縮性の優勢胃炎スコアを有していた。このように、グループ4に属する対象は悪性腫瘍の可能性が高いのでEGIDを受けることが薦められる。

【0036】

一般集団のサンプルにおいて、12%（29/225）は正常な胃粘膜を有していたが、血清分析の結果においては異常を示した。この矛盾の説明としては幾つか挙げられ、一部の血清検体は過去の炎症状態を反映することがあったり、または熟練した検査官の多くよりもELISAは粘膜における微細な変化に対して敏感に反応したりすることが説明に挙げられる。

【0037】

結果として、生検を用いたEGIDは引き続き胃粘膜の状態の正確な診断のための最も基準となる検査であり続ける。しかし、以下の例が示すように、血清学は患者の症候学や

病歴と組み合わせて用いると有効な補助となる。すなわち「血清学的生検」として機能するのである。このため、血清学的検査は (a) 正常な胃粘膜を有する患者 (グループ 1 A)、(b) 高い数値レベルの血清 P G 1 及び高い「H . p . x P G 1 要素」を有する患者 (グループ 2)、(c) 優勢萎縮性胃炎スコア (corpus predominant atrophic gastritis) を有する患者 (グループ 3 と 4) を特定するために消化不良の胃鏡検査の事前に行うスクリーニングに適している。(a) に属する患者はさらに酸に関連しない疾患の検査を受け、(b) に属する 40 から 50 歳以下の患者は消化性潰瘍のための推奨される治療を受け、その治療が成功しなかった場合、患者は E G D によって検査される。(c) に属する患者は胃に悪性腫瘍が出来ているリスクが高いため E G D で検査される。

【0038】

上記で説明した血清学的検査及び測定法は容易に行えるため、免疫検査においてある程度の経験があるどのような臨床検査室でも行うことができる。これらは内視鏡検査に伴う作業負担を軽減し、患者のためにもなり、医者にとって貴重な診断法となり、そして経済的でもある。

【0039】

(実験例 1)

血清学的検査の初期評価のために、内視鏡的及び組織学的に検査された以下の 4 つの対象グループから採取した血清が選択された。それは正常な胃粘膜を有する対象 50 名 (N) (男性 38 名と女性 12 名、平均年齢 63 歳、年齢幅 37 から 80 歳)、急性十二指腸潰瘍の対象 53 名 (DU) (男性 39 名と女性 14 名、平均年齢 52 歳、年齢幅 20 から 79 歳)、軽度から重度の優勢萎縮性胃炎スコア (corpus predominant atrophic gastritis) を有すると診断された対象 46 名 (AG) (男性 23 名と女性 23 名、平均年齢 68 歳、年齢幅 40 から 82 歳)、そして悪性貧血を伴った優勢萎縮性胃炎スコアを有する対象 50 名 (PA) (男性 23 名と女性 27 名、平均年齢 68 歳、年齢幅 40 から 83 歳) であった。坑内因子の欠乏を示すシリングテストなどを含む悪性貧血を診断するための基準は、すでに説明されている (Borch, K, et al., Scand J Gastroenterol 1984, 19: 154-60)。

【0040】

(実験例 2)

スウェーデンにおける一般集団からランダムに選択された対象 483 名 (男性 266 名と女性 217 名、平均年齢 65 歳、年齢幅 37 から 85 歳) は、生検及び血液サンプルから E W によって検査された。この研究の結果は、近年公開された (Borch, K, et al., Dig Dis Sci, 2000, 45: 1322-29)。生検標本において胃炎は、シドニーシステムによって前庭部優勢、スコア優勢、萎縮を伴うまたは伴わない胃体部胃炎、そして H . ピロリが存在するまたは存在しない胃体部胃炎に分類された (Price, A., J Gastroenterol Hepatol 1991, 6: 209-22; Dixon, M.F., et al., Am J Surg Pathol 1996, 20: 1161-81)。E W は、すでに上記で説明したように行われる (Borch, K, et al., Dig Dis Sci, 2000, 45: 1322-29)。3 つの生検が胃の組織 (主部、前部及び後部) と幽門部の 3 cm 以内の前庭部から採取された。

【0041】

(実験例 3)

抗原の生成

H、K - A T P アーゼは、前述したような方法で豚の胃粘膜より生成された (Mardh, S., et al., Scand J Gastroenterol 1991, 26: 1089-96)。この豚の抗原生成において、H、K - A T P アーゼに対する自己抗体の結合は、人間の抗原におけるそれと類似していた (Song, Y.H., et al., Scand J Gastroenterol 1994, 29: 122-7; Ma, J1. Y., et al., Scand J Gastroenterol 1994, 20: 7904; Karlsson, F.A., et al., Clin exp Immunol 1987, 70: 604-10)。H、K - A T P アーゼが強化された小胞状膜は、低濃度の洗浄液 (0 . 13 % (w / v) の n - オクチルグルコンド、または 0 . 06 % (w / v) のドデシル硫酸ナトリウム) において、例えばペプシン / ペプシノゲンなどの緩く付着した蛋白質を

10

20

30

40

50

除去するために処理され、-70℃でサッカロース/ヘプス トリスバッファ、pH 7.4にて緩衝される。H.ピロリの抗体は5つの菌株(CCUG 17874, 25, 66, 1139 及び253)から、マー及びその他によって説明されたように生成された(Ma, J. Y., et al., Scand J Gastroenterol 1994, 29: 961-6)。

【0042】

(実験例4)

酵素免疫測定吸着検査(ELISA)

すでに説明されたように(Ma, J. Y., et al., Scand J Gastroenterol 1994, 29: 961-6)、ELISAは本質的には50pg/mlの生成された抗原(5pg/ml)で覆われたNunc-Immuno(登録商標)プレート(Maxisorp(登録商標), Nunc, ロスキレ、デンマーク)を用いて、50mMのpH 9.8の炭酸ナトリウムバッファにおいて40℃で培養された。次いでこのウェルは、0.05%(v/v)のツイーン(Tween)20(PBS-T)、ビオチニル化されたヤギ抗ヒト19G(Amersham International PLC、アメルシャム、イギリス)、ストレプトアビジン(Amersham International PLC、アメルシャム、イギリス)及びアルカリ性ホスファターゼ(Boehringer-Mannheim Biochemicals、マンハイム、ドイツ)を含むリン酸緩衝された生理食塩水に1:100で希釈された血清にて培養された。最後に、50mMの炭酸ナトリウムバッファに1mg/mlで含まれたpH 9.8の100pg/mlのp-ニトロフェニルリン酸(Sigma、セントルイス、ミズーリ州、アメリカ合衆国)が加えられた。吸収度は、コンピューター化されたELISA読取機(Vmax(登録商標), Molecular Devices, カリフォルニア、アメリカ合衆国)を用いて405nm(キネティックELISA)で継続的に読み取られた。全ての培養は絶え間なく攪拌され続け、それぞれの培養工程の間にPBS-Tによって3回洗浄された。それぞれの血清サンプルは2度ずつ分析され、それぞれの免疫プレートには陽性と陰性の標準が含まれていた。それぞれのサンプルの光密度(毎分mOD)の読み取りは、それぞれの免疫プレートにおける陽性の標準と関連し、そのデータは抗体の相対力価として表示される。陽性及び陰性の標準の変動係数はそれぞれ5.7:t 2.9及び8.1±3.5(M+SD)であった。

【0043】

(実験例5)

血清ペプシノゲン1(PG1)の分析

この検査は、PG1に特異性のある西洋わさびペルオキシターゼ(HRP)標識の抗体を用いて、静的抗体(stationary antibodies)に結合されたPG1を検出するための非競合的サンドイッチ技法(sandwich technique)に基づいて行われた。上記静的抗体はマイクロタイタープレート上に固定され、酵素標識の抗体よりもPG1における多様な抗原部位に対して親和性を有していた。

【0044】

血清ペプシノゲン1(PG1)の測定は、ガストロセット(Gastroset)PG1(Gastroset PG1 Cat, No. 67882, Orion Diagnostica, エスポー、フィンランド)を製造者の指示に基づいて用いて行われた。標準、対照及び血清のサンプルが20µLのアリコートで、静的ペプシノゲン1抗体で覆われたマイクロタイタープレートにおける各ウェルに2度ずつ加えられた。測定バッファ(100µL)が加えられ、マイクロタイタープレートのウェルは30分間培養された後に2度洗浄され、測定バッファで1:100に希釈された西洋わさびペルオキシターゼ標識PG1(HRP-PG1)抗体と共にさらに30分間培養された。各ウェルは4度洗浄され、基質液と共に30分間培養され、反応を中断しELISA読取機を用いて着色が測定された。

【0045】

統計的分析

結果は、メディアン及び四分位範囲(25から75パーセントイル値)として表示される。適切と思われる場合には、比率(百分率)は95%の信頼区間(CI)で表される。2組の患者グループの相違を調べるためにウィルコクソンの符号順位検定が用いられる。有

10

20

30

40

50

意性水準は $p < 0.05$ であった。

【0046】

(実験例6)

研究グループN、DU、AG及びPAから採取した血清の測定

酵素免疫測定吸着検査

生検の内視鏡的及び組織学的検査によって診断された4つのグループの対照から採取した血清は、H、K-ATPアーゼ抗体(図1A)、H.ピロリ抗体(図1B)及びペプシノゲン(PG1)(図1C)の分析が行われた。生成物f(H.ピロリ抗体×PG1の相対力価)が図1Dにおいて示されている。上記グループには、正常な胃粘膜保有者(N、 $n = 50$)、十二指腸潰瘍保有者(DU、 $n = 53$)、軽度から重度の優勢萎縮性胃炎スコア保有者(AG、 $n = 46$)及び悪性貧血保有者(PA、 $n = 50$)の患者が含まれる。この結果は、メディアン及び四分位範囲(25から75パーセントイル値、Hspread)と共に箱ひげ図にて示される。内側及び外側の枠の外にある数値はそれぞれ星印または円によって描画され、上枠はそれぞれ+1.5から+3HSpreadの四分位範囲と定義される(SYSTAT(登録商標)マニュアル)。y軸の外にある数値は括弧で表示される。有意性は**($p < 0.01$)及び***($p < 0.001$)、有意でない場合はn.s.で示される。

10

【0047】

H、K-ATPアーゼ抗体

正常な胃粘膜を持つ対照で構成された研究グループ(N)において、H、K-ATPアーゼ抗体力価のメディアンは2.0(範囲0.7-9.0;図1A)であった。これに対応するDU、AG及びPAグループにおける数値は、それぞれ9.3(範囲1.6-82.7)、3.8(範囲0.8-137)、そして32.3(範囲1.4-128)であった($p < 0.001$ vs 正常)。

20

【0048】

ヘリコバクターピロリ抗体

グループNにおけるH.ピロリ抗体のメディアン力価は1.0(範囲1.0-4.5;図1B)であった。これに対応するDU、AG及びPAのグループにおける数値は、それぞれ47.5(範囲4.1-136)、18.0(範囲1.0-53.0)、そして3.5(範囲1.3-27.2)であった($p < 0.001$ vs 正常)。

30

【0049】

血清ペプシノゲン1

グループNにおける血清PG1のメディアン値はリットル当たり66.3pg(範囲213-163;図1C)であった。これに対応するDU、AG及びPAグループにおける数値は、それぞれリットル当たり149pg(範囲42.7-500)、31.8pg(範囲2.6-127)、そして4.4pg(範囲0-61.0)であった($p < 0.001$ vs 正常)。

【0050】

要素f=(H.ピロリ抗体力価×血清ペプシノゲン1)

3種類の血清学的パラメータを用いた結果、患者グループは相互に大きな相違も見られたが一致する部分もあった。H.ピロリ抗体力価及びPG1濃度が、DUグループにおいては高く観測され、PAグループにおいては低く観測された。このため、それぞれの異なるグループをより正確に識別するためにELISAの分析結果、H.ピロリ抗体が乗じられたPG1の生成物fが測定された(図1D)。全てのグループはお互いに全く違っていた($p < 0.01$ または $p < 0.001$ 、図1D)。グループNにおけるfのメディアン値は77.5(範囲24.0-344)であった。DUグループにおいては8105(範囲193-40303; $p < 0.001$ vs 正常)、AGグループにおいては500(範囲5.0-3901; $p < 0.001$ vs 正常)、そしてPAグループにおいては12.0(範囲0-915; $p < 0.01$ vs 正常)であった。

40

【0051】

(実験例7)

50

血清学的診断のための評価理論（フローチャート）

胃粘膜の状態は、生検の一部の組織形態学的検査によって特定される。これによって、最も基準となる検査を血清学的分析の結果と比較することが可能となった。よって診断的な評価理論が作られた（図2）。この理論の識別数値レベルは、研究グループN、DU、AG及びPAにおける（外れ値を排除した後の）血清学的分析の結果を用いて最適化された。患者グループ間において最大の解像度を達成するために、SYSTAT（登録商標）ソフトウェアが使用された。「生検」はH、K-ATPアーゼ抗体（HK）、H.ピロリ抗体（HP）、s-ペプシノゲン1（PG1）及び $f = (H.ピロリ抗体力価 \times 血清ペプシノゲン1)$ （ $HP * PG1$ ）であった。この理論において、それぞれの血清は血清学的グループ1から4及びその他のサブグループに分類された。

10

【0052】

評価理論はそれぞれの血清から得られた分析結果に適用され、分類及びグループ分けが行われた。表1には、正常（N）、十二指腸潰瘍（DU）、優勢萎縮性胃炎スコア（AG）及び悪性貧血（PA）の4つの研究グループの血清学的グループ分けが示されている。図2で説明された血清学的診断のための理論は血清学的データに適用された。

【0053】

このグループ分けの結果として、サブグループ1Aから4Cができた。識別数値レベルは、それぞれのサブグループにおける選択経路（selecton pathway）のために示されており、それぞれのグループのメディアン値は括弧で示されている。それぞれの血清学的グループにおける研究グループ、性別及び年齢の分配は示されている。グループ1においては、グループNにおける対照の84%（42/50）が得られた。グループNの対照から採取された一部の血清は血清学的な外れ値であった（例：グループ113-1D、3A及び4A）。グループ2Aから2Dでは、91%（48/53）のDUを保有する対照が得られた。グループ3A及び3Bでは、57%（26/46）のAG保有者と18%（9/50）のPAと診断された患者が得られた。AGグループとPAグループとの間で見受けられる一致は、それらが時間尺度の異なる時点での同じ疾患を表しているため驚くべきことではない。さらに、グループ2において発見されたAGを保有する対照の14%において個々の一致が見られた。その他の点では微々たる一致しか見られなかった。胃炎を検出する総合的な感度は98%（146/149）（95%CI 94-100%）で、特異性は84%（42/50）（95%CI 71-93%）であった。

20

30

【0054】

【表 1 (1)】

表 1						
血清学的 グループ	0.041667	1B	1C	1D	0.083333333	2B
選択経路 (Selection Pathway)						
HK	<10(2.0)	<10(2.6)	<10(1.0)	>10(24.0)	< 10 (4.2)	<10 (7.1)
HP	<5 (1.0)	<5 (2.0)	<5 (1.0)	<5 (2.0)	>5 (46.0)	>5 (10'M)
PG1	30-150(70)	<30(17)	>150(163)	>30(43)	-136	-122
HP*PG1	,-83	-20	-163	-129	>2000(6755)	<2000(1216)
PG1	-	-	-	-		>90
HP*PG1						-
臨床学的グループ						
n=199	45	7	1	4	30	2
Normal (50)	42	3	1	2	0	0
DU (53)	2	0	0	0	23	2
AG (46)	0	1	0	1	7	0
PA (50)	1	3	0	1	0	0
性別						
男性 123 (62%)	35 (77.8%)	4 (57.1 %)	1	2(50%)	21(70%)	1 (50%)
女性 76 (38%)	10 (22.2%)	3 (42.9%)		2(50%)	9(30%)	1 (50%)
年齢						
平均年齢 67	e6	60	71	69	59	43
年齢幅 20-83	37-80	38-75_		61-78	20-79	38-148

10

20

30

【 0 0 5 5 】

【表 1 (2)】

表 1 (続き)							
血清学的グループ	2C	2D	2n	.3 B	0.166667	413	4C
選択経路 (Selection Pathway)							
HK	>10 (25.0)	>10 (10.3)	<10 (2.0)	>10 (42.0)	<10 (2.3)	>10 (67.0)	>10 (39.0)
HP	>5 (53.5)	>5 (11.4)	>5 (18.5)	>5 (17.0)	>5 (7.0)	>5 (6.0)	>5 (2.0)
PG1	-150	-148	-36	-23	-9	-4	<30 (8)
HP*PG1	>2000 (9232)	<2000 (1602)	<2000 (673)	<2000 (425)	<2000 (79)	<2000 (28)	<150 (8)
PG1	-	>90	<90	<90	<90	<90	-
HP*PG1	-	-	>150	>150	<150	<150	
臨床学的グループ							
n=199	22	2	24	15	5	11	31
Normal (50)	0	0	1	0	1	0	0
DU (53)	21	2	1	2	0	0	0
AG (46)	1	0	17	9	-2	3	5
PA (50)	0	0	5	4	2	8	26
性別							
男性 123 (62%)	18 (81.8%)	1 (50%)	12(50%)	6(40%)	3(60%)	5 (45.5%)	14 (45.2%)
女性 76 (38%)	4 (18.2%)	1 (50%)	12(50%)	9 (60%)	2 (40%)	6 (54.5%)	17 (54.8%)
年齢							
メイトン 67	53	58	70	68	72	73	70
年齢幅 20-83	23-79	48-68	40-83	34-82	54-82	54-82	44-81

10

20

30

【 0 0 5 6 】

図 3 A から 3 D は、血清学によって特定された組織形態学的に診断された 4 つの主要グループの分布形状を示す。グループ 1 A は 9 4 % の N、4 % の D U、そして 2 % の P A から構成され、グループ 2 (A - D) は 8 6 % の D U と 1 4 % の A G から構成され、グループ 3 (A - B) は 6 6 % の A G、2 3 % の P A、8 % の D U、そして 3 % の N から構成され、グループ 4 (A - C) は 7 7 % の P A、2 1 % の A G、そして 2 % の N から構成される。グループ 4 及び 3 は、総合するとグループ A G 及び P A (それぞれ 4 2 % と 5 3 %) の対照の 9 5 %、N のうち 2 %、そして D U のうち 3 % を構成する。表 1 においてグループ 1 B - D によって表された小グループは、その 5 0 % が N グループに属する 1 2 の対照を含んでなるが、血清学的にそれらは外れ値であった。これらのサブグループにおける残りの 6 つの対照は、A G (1 7 %) または P A (3 3 %) のいずれかを保有していた。

40

【 0 0 5 7 】

(実験例 8)

一般集団のサンプルにおける血清学的診断
スウェーデンの一般集団からランダムに選択された 4 8 3 の対照 (年齢 3 7 から 8 5 歳) のサンプルが、事前に生検及び血液サンプルによって W D を用いて検査された。その 5 0 % (2 4 3 / 4 8 3) は正常な胃粘膜を有し、残りは胃炎を発症していた (Borch, K, et al., Dig Sci, 2000, 45: 1322-29)。本研究において、正規母集団から採取された血清は分析され、図 2 における構想に基づいてグループ分けされ、その結果は組織形態学的診断の結果と比較された。図 2 には、正規母集団のサンプルにおける血清学的なグループ分け

50

が示される。図 2 において示された血清学的診断の構想が、血清学的データに適應された。そしてそのグループ分けの結果、1 A から 4 C の血清学的サブグループに分けられた。分別数値レベルは、それぞれのサブグループにおいて選択経路として適應され、それぞれのグループのメディアン値は括弧で示されている。それぞれの血清学的サブグループにおける組織形態的診断によるグループ、性別及び年齢の分布が示される。形態的診断は、正常 (0)、非萎縮性前庭部優勢胃炎 (1)、萎縮性前庭部優勢胃炎 (2)、非萎縮性胃炎 (3)、萎縮性胃炎 (4)、非萎縮性優勢胃炎スコア (5)、萎縮性優勢胃炎スコア (6) であった。

【 0 0 5 8 】

【表 2 (1)】

表 2						
血清学的 グループ	0.041666667	1B	Lc	-1 D	0.083333333	2B
Selection Pathway						
HK	<10 (1.8)	<10(1.5)	<10(1.6)	>10(17.8)	< 10	< 10 (2.3)
HP	<5 (0.9)	<5 (1.1)	<5 (1.2)	<5 (1.1)	>5 (30.3)	>5 (11.2)
PG1	30-150(63)	<30 (22)	> 150 (227)	>30 (64)	-96	-107
HP*PG1	-56	-22	-248	-60	>2000(2691)< 2000(1189)	
PG[-	-	-	-		>90
HP*PG1	-					-
組織形態学的診断						
n=483	225	18	7	25	38	22
0 (normal) 243 (50.3%)	196	16	5	20	-	2
1 (ant) 20 (4.1%)	5	-	1	1	3	1
2 (ant d) 87 (18.1%)	12		1	-	14	5
3(pan)74 (15.3%)	5		-	1	14	13
4 (pan a) 14 (2.9%)	0		-	-	6	-
- 5 (corp) 13 (2.7%)	7	1	-	2		1
6 (corp a) 32 (6.6%)	0	1	-	1	1	
性別						
男性 261 (62%)	127 (56.4%)	7 (38.9%)	6 (85.7%)	11 (44.0%)	23(60.5%)	16(72.2%)
女性 222 (38%)	98 (43.6%)	11 (61.1%)	1 (14.3%)	14 (56.0%)	15(39.5%)	6(27.3%)
年齢						
平均 65	56	52	66	62	65	63
年齢幅 37-85	37-81	38-74	47-85	37-78	44-81	41-74

10

20

30

40

【 0 0 5 9 】

【表 2 (2)】

表 2 (続き)							
血清学的 グループ	2C	2D	0.1251	3B	10.1666667	4B	4C
選択経路 (Selection Pathway)							
HK	>10 (30.3)	>10 (69.4)	<10 (2.0)	>10 (31.1)	<10 (2.2)	>10 (70.5)	>10 68.5)
HP	>5 (28.4)	>5 (12.2)	>5 (16.4)	>5 (18.8)	>5 (7.4)	>5 (7.3)	<5 (1.5)
PG1	-141	-112	-61	-49	-8	-9	<30 (8)
HP*PG1	>2000 (4140).	<2000 (1318)	<2000 (953)	<2000 (805)	<2000 (62)	<2000 (61)	<150 (18)
PG1		>90	<90	<90	<90	<90	-
HP*PG1	-	-	>150	>150	<150	<150	
組織形態学的診断							
n=483	10	3	95	28	2	4	6
0 (normal) 243 (50.3%)		-	4	-	-	-	-
1 (ant) 20 (4.1%)	1	-	8				
2 (ant a) 87 (18.1%)	3	2	39	11			
3 (pan) 74 (15.3%)	5	1	26	9			
4 (pan a) 14 (2.9%)	1	-	5	2			
5 (corp) 13 (2.7%)	-		1	-	-	-	1
6 (corp a) 32 (6.6%)			12	6	2	4	5
性別							
男性 261 (62%)	7 (70%)	3 (100%)	44 (46.3%)	12 (43%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (17%)
女性 222 (38%)	3 (30%)	--	51 (53.7%)	16 (57%)	-	2 (50%)	5 (83%)
年齢							
Fn 57-65	63	67	63	68	75	76	72
年齢幅 37-85	44-73	58-72	38-80	43-80	47-82	69-80	50-8707]

10

20

30

40

【 0 0 6 0 】

グループ 1 A において、対照の 87% (196 / 225) は正常な胃粘膜を表す血清学的数値レベルを示した。正常な胃粘膜を有する対照の 7% (16 / 243) は、低い PG1 数値レベルが観測され、グループ 1 B において得られ、一方では 8% (20 / 243) が H、K - A T P アーゼ抗体数値レベルの増加によりグループ 1 D において得られた。なんらかの種類の胃炎を有するとして診断された一般集団のうち 6% (29 / 483) は、グループ 1 A において得られた。

【 0 0 6 1 】

グループ 2 A 2 1 D において、その 15% (73 / 483) は血清学的グループ分け

50

の工程(表2)によって得られた。グループ2Aから2Dにおいて、正常な胃粘膜を有するのは2つの対照のみであった。グループ2A-21Dにおける優勢な形態的診断は、萎縮を伴う前庭部優勢胃炎(24対照)、萎縮を伴わない胃体部胃炎(33対照)であった。

3A-313における対照は、H.ピロリに対して血清的に陽性を示した。集団のうち20%(95/483)がグループ3Aにおいて得られ、その組織形態的診断は萎縮を伴う前庭部優勢胃炎(39対照)、萎縮を伴わない胃体部胃炎(26対照)、萎縮を伴う胃体部胃炎または優勢萎縮性胃炎スコア(17対照)であった。グループ4Aから4Dにおいて、PG1値は概ね低く、これはより顕著な萎縮スコアを示している。これらのグループには12の対照しか発見されず、それらは萎縮を伴う優勢胃炎スコアを有していた。集団において血清学的に胃炎を検出する全体的な感度は88%(211/240)(95%CI 83-92%)で、特異性は81%(196/243)(95%CI 75-85%)であった。

10

【0062】

一般集団のサンプルの、4つの主要なグループの血清学による分布形状は図4Aから4Dにおいて示されている。血清学的グループ1A、2(A-D)、3(A-)及び4(A-C)における組織形態的に診断されたグループが示されている。形態的診断は、正常(0)、非萎縮性前庭部優勢胃炎(1)、萎縮性前庭部優勢胃炎(2)、非萎縮性胃体部胃炎(3)、萎縮性胃体部胃炎(4)、非萎縮性優勢胃炎スコア(5)及び萎縮性優勢胃炎スコアであった。

20

【0063】

グループ1Aにおいて、形態的に正常と判断されたのは87%(196/225)であった。グループ2において、33%(24/73)を構成する萎縮を伴う前底部胃炎と、45%(33/73)を構成する胃体部胃炎とが優勢グループであった。グループ3(A-B)において、萎縮を伴う前庭部胃炎40%(50/123)、胃体部胃炎28%(35/123)、そして萎縮性胃炎スコア15%(18/123)が優勢グループであった。グループ4(A-C)において、萎縮性胃炎スコアは92%(11/12)を構成し、非萎縮性胃炎スコアは残りの8%(1/12)であった。

【0064】

グループ3と4の合計における優勢な形態的診断は、萎縮性前庭部優勢胃炎35%(50/145)、胃体部胃炎(24%35/145)、そして優勢萎縮性胃炎スコア20%(29/145)であった。これら3つのサブグループはグループ3と4の合計における対照の79%(114/145)を構成する。萎縮性優勢胃炎スコアの有病率は、集団において7%(32/483)を占め、これらのうちの91%(29/32)はグループ3及び4において得られた。

30

【0065】

本発明による方法及びキットの好適な具体案は、上記においてある程度の具体性をもって説明されたが、具体案の多様性は当業者にとっては容易に判る事項であると思慮されたい。本発明による方法及びキットの説明は、本発明を制限するものではなく、好ましい具体案を示す一例として挙げたにすぎない。

40

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1A-1D】H、K-ATPアーゼ抗体、H.ピロリ及びペプシノゲン1の数値レベルを示し、正常な胃粘膜(N)、十二指腸潰瘍(DU)、萎縮性胃炎(AG)及び悪性貧血を伴った胃炎(PA)を持つ個人において、それぞれのペプシノゲン1濃度を乗じたH.ピロリ抗体数値レベルの結果を示したグラフである。

【図2】評価理論の図式を示したフローチャートである。

【図3A-3D】N、DU、AG及びPAの実験グループにおいて、本発明によるスクリーニング法によって特定された4つの主要グループを示した円グラフである。

【図4A-4D】一般集団において、本発明によるスクリーニング法によって特定された

50

4つの主要グループを示した円グラフである。

【0067】

(文献)

1. Harris A, 消化不良とヘリコバクターピロリ：検査、治療それとも調査？ (Dyspepsia and Helicobacter pylori: test, treat or investigate?) *Eur J Gastroenterol Hepat* 1999; 11 (Suppl 1): S31-5
2. イギリス胃腸病学学会、臨床サービス委員会の調査委員会 (Working Party of the Clinical Services Committee of the British Society of Gastroenterology), 地域総合病院のための胃腸内視鏡検査及びその関連サービスの提供。 (Provision of gastrointestinal endoscopy and related services for a district general hospital). *Gut* 1991, 32: 95-105 10
3. Gear NWL, Wilkinson SP, オープンアクセス上部消化器官の内視鏡検査 (Open access upper alimentary endoscopy). *Br J Hosp Med* 1989; 41: 438-44
4. Bodger K, Wyatt J. 1, Heatley RV, 内視鏡検査の事前に行う血清学的スクリーニング：ヘリコバクターピロリ血清学の評価、CagA、VacA蛋白質の血清評価及び血清ペプシノゲン1。(Serologic screening before endoscopy: The value of Helicobacter pylori serology, serum recognition of the CagA and VacA proteins, and serum pepsinogen 1), *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 856-63
5. Moayyedi P, Zilles A, Clough M, Hemingbrough E, Chalmers DIVI, Axon AT, 消化不良の管理におけるヘリコバクターピロリのスクリーニング及び治療の有効性。(The effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori in the management of dyspepsia), *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1245-50 20
6. Chiba N, Lahaie R, Fedorak RN, Bailey R, Veidhuyzen van Zanten SJ, Bernucci B, ヘリコバクターピロリと消化性潰瘍疾患。管理戦略の現在の徴候。(Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. Current evidence for management strategies), *Can Fam Physician* 1998, 44: 1481-8
7. Genta RM, 胃酸抑制と胃の萎縮：フィクションから事実を鑑別する。(Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction), *Gut* 1998; 43: 35-8
8. Coyle WJ, Lawson JM, フェノールレッド色素内視鏡検査法による初期胃癌患者におけるヘリコバクターピロリ感染。(Helicobacter pylori infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test), *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 327-8 30
9. Lee BM, Jang JJ, Kim JS, You YC, Chun SA, Kim HS, et al., 胃線癌へのヘリコバクターピロリ感染の関連性。(Association of Helicobacter pylori infection with gastric adenocarcinoma), *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 597-603
10. Ozasa K, Kurata JH, Higashi A, K. Hayashi K, Inokuchi H, Miki K, et al., ヘリコバクターピロリ感染と萎縮性胃炎：日本の田舎町におけるネステッド・ケース・コントロール研究。(Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis: a nested case-control study in a rural town in Japan), *Dig Dis Sci* 1999; 44; 253-6
11. Bech K, Holer-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Jensen BM, Moiste-Pedersen L, KuNC, 妊娠中及び妊娠後のインスリン依存性糖尿病における甲状腺機能と自己免疫徴候。(Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy), *acta Endocrinol* 1991; 12k 534-9 40
12. Barrio R, Roldan MB, Alonso M, Canton R, Camerero C, インスリン依存性糖尿病を患う小児及び青年における壁細胞抗体を有するヘリコバクターピロリ感染。(Helicobacter pylori infection with parietal cell antibodies in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus), *Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 511-6
13. Datta A, Deodhar SI, Datta U, Sehgal S, 関節リュウマチにおける非抗臓器抗体と抗臓器抗体。(Non-organ specific & organ specific antibodies in rheumatoid a 50

- rthritis), Indian J Med Res 1990; 92: 228-32
14. MÅrdh S, Ma JY, Song YH, Aly A, Henriksson K, 関節リュウマチ及び萎縮性胃炎における内因子、H、K - ATPアーゼ及びペプシノゲンに対する自己抗体の発生。(Occurrence of autoantibodies against intrinsic factor, H,K-ATPase and pepsinogen in atrophic gastritis and rheumatoid arthritis), Scand J Gastroenterol 1991; 26: 1089-96
15. Karlsson A, Burman P, L66f L, MÅrdh S, 悪性貧血を伴う自己免疫性胃炎における主要な胃壁細胞抗原は、胃における酸生成H、K - アデノシン・トリホスファターゼである。(Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H,K-adenosine triphosphatase of the stomach), J Clin Invest 1988; 81; 475-9 10
16. Song YH, Ma JY, MÅrdh S, Li T, Sjöstrand SE, Rask L et al., 人体のH、K - ATPアーゼの α サブユニットにおける悪性貧血自己抗体エピトープの局在性。(Localization of a pernicious anemia-autoantibody epitope on the α -subunit of the human H,K-ATPase), Scand J Gastroenterol 1994; 29: 122-7
17. Ma JY, Borch K, Ilikdh S, 人間の胃H、K - アデノシン・トリホスファターゼRサブユニットは、萎縮性胃炎スコアにおける主要な自己抗原である。虫の細胞における組み換えヒトグリコ蛋白質の発現。(Human gastric H, K-adenosine triphosphatase R-subunit is a major autoantigen in atrophic corpus gastritis. Expression of the recombinant human glycoprotein in insect cells), Scand J Gastroenterol 1994; 20: 790-4 20
18. Baron JH, 胃液分泌の臨床検査：歴史、方法と解釈。(Clinical tests of gastric secretion: History, Methodology and interpretation). (1978) London: Macmillan
19. Sarnloff IM, Liebman WM, Panitch NIVI, 消化性潰瘍の対照及び患者における放射免疫測定による血清グループ1ペプシノゲン。(Serum group 1 Pepsinogens by radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer). Gastroenterol 1975 Jul; 69(1): 83-90
20. Sarnloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter J11, 血清ペプシノゲン1、血清ペプシノゲン11、そして胃粘膜組織学の関係性。悪性貧血の患者の親族における研究。(Relationship among serum pepsinogen 1, serum pepsinogen 11, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia). Gastroenterol 1982 Jul; 83(1 Pt 2): 204-9 30
21. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld J17, 循環性の基底クロモグラニンAとガスとリン濃度はタイプA胃炎における内分泌細胞の増殖と相互関連する。(Basal Chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type A gastritis). Scand J Gastroenterol 1997; 32: 198-202
22. Carmel R, 悪性貧血におけるペプシノゲン及びその他の血清標識。(Pepsinogens and other serum markers in pernicious anemia). Am J pathol 1998; 90: 442-5 40
23. Waters HM, Smith C, Howarth JE, Dawson DW, Delarmore IW, 総合的、タイプ1、そしてタイプ11の抗内因子抗体を検出するための新しい酵素免疫検査。(New enzyme immunoassay for detecting total, type 1, and type 11 intrinsic factor antibodies). J Clin Pathol 1989; 42: 307-12
24. MÅrdh S, Song YH, 悪性貧血を伴う自己免疫萎縮性胃炎における抗原構造の特性。壁細胞H、K - ATPアーゼと主細胞ペプシノゲンは、2つの主要な抗原である。(Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia. The parietal cell H,K-ATPase and the chief cell pepsinogen are the two major antigens). Acta Physiol Scand 1989; 136: 581-7
25. Borch K, Liedberg G, 悪性貧血の有病率と発生。胃炎スクリーニングの評価(P 50

revalence and incidence of pernicious anemia*. An evaluation for gastric screening). Scand J Gastroenterol 1984; 19: 154-60

26. Borch K, Mnsson K-A, Rede'en S, Petersson F, MArdh S, Franz6n L, 一般集団における胃十二指腸炎とヘリコバクターピロリ感染の有病率：症候学とライフスタイルとの関係。(Prevalence of gastroduodenitis and helicobacter pylori infection in the general population: Relations to symptomatology and life style). Dig Dis Sci, 2000, 45: 1322-29

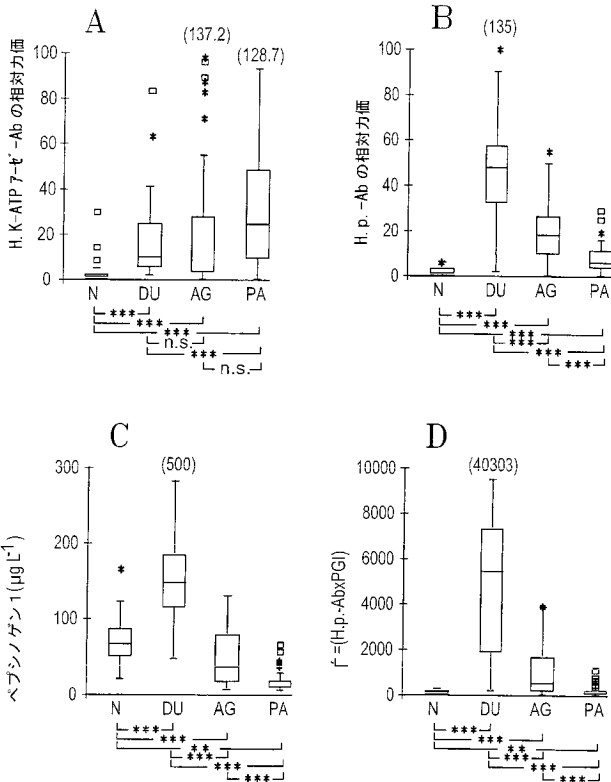
27. Price A, シドニーシステム：組織学ディビジョン。(The Sydney system: Histological division), J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-22

28. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. 胃炎の分類分け及び格付け、最新シドニーシステム。(Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system), Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81

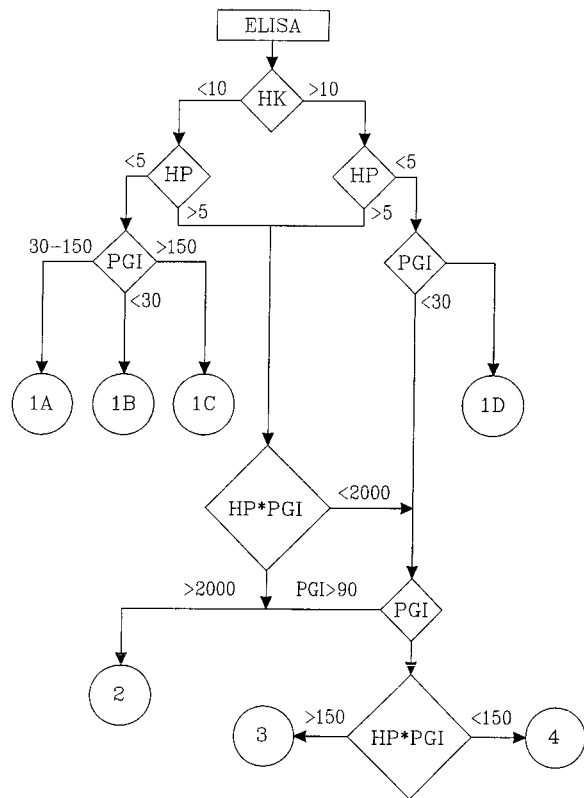
29. Karisson FA, Burman R 1-65f L, Oisson M, Scheynius A, MArdh S, H、K - A T P アーゼ、壁細胞抗原の酵素免疫測定法。(Enzyme-linked immunosorbent assay, of H,K-ATPase, the parietal cell antigen). Clin exp Immunol 1987; 70: 604-10

30. Ma J-Y, Borch K, Sj6strand SE, Janzon L, MArdh S, 悪性貧血の患者におけるH、K - アデノシン・トリホスファターゼ自己抗体とヘリコバクターピロリの正相関。(Positive correlation between H,K-adenosine triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia). Scand J Gastroenterol 1994; 29: 961-6

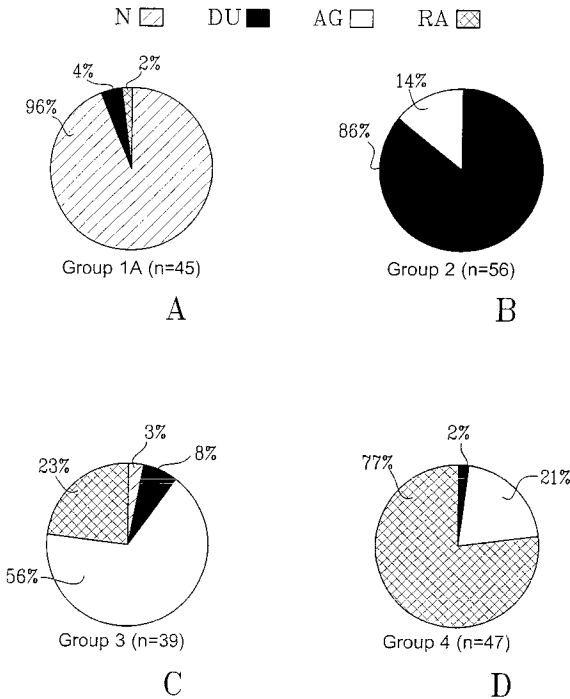
【図1A - 1D】



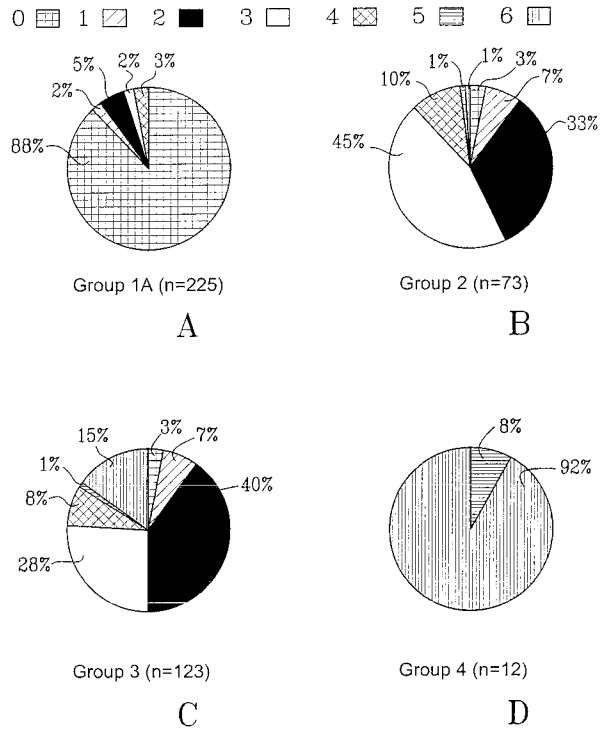
【図2】



【図3A - 3D】



【図4A - 4D】



【手続補正書】

【提出日】平成16年6月18日(2004.6.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

血液サンプルを測定することによって人体における胃炎の有無を診断するための方法であって、

上記測定はH、K - ATPアーゼに特異的な抗体とヘリコバクターピロリに特異的な抗体の有無、及びペプシノゲンIの濃度を調べるための血液サンプルの分析から構成され、

上記H、K - ATPアーゼの抗体とヘリコバクターピロリの抗体の有無と、ペプシノゲンIの濃度と、ヘリコバクターピロリの抗体の数値レベルをペプシノゲンIの数値レベルに乗じてなる付加的指標は、ソフトウェア関連のシステムを用いて、相互に比較が行われ、またH、K - ATPアーゼの抗体とヘリコバクターピロリの抗体及びペプシノゲンIの濃度は、正規母集団における各数値との比較が行われ、さらに付加的指標の数値レベルは標準値との比較が行われ、

サンプルにおける数値レベルの変化を胃炎の指標とすることを特徴とする人体における胃炎の有無を診断するための方法。

【請求項2】

上記指標の数値レベルを特定するための工程には、指標を検出するための免疫学的測定が含まれることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

上記 H、K - A T P アーゼ抗体及びヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが、正規母集団におけるそれぞれの数値レベルよりも著しく高い場合は胃炎を示す指標とな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】

上記ペプシノゲン I 濃度の数値レベルが低い場合は萎縮スコアを示す指標とな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 5】

上記ペプシノゲン I 濃度の数値レベルが高い場合は胃炎スコア、随意的には自己免疫が関連しない胃炎スコアを示す指標とな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 6】

上記 H、K - A T P アーゼ抗体の数値レベルが正規母集団におけるその数値レベルと異なる場合は、自己免疫性萎縮スコアを示す指標とな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 7】

上記ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが正規母集団におけるその数値レベルと異なる場合は、前庭部胃炎または胃体部胃炎(pangastritis)を示す指標とな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 8】

上記ヘリコバクターピロリ抗体の数値レベルが高く、上記ペプシノゲン I の濃度が正常であるかより低い場合は、萎縮を示す指標とな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 9】

上記ペプシノゲン I の濃度の非常に低い状態が H、K - A T P アーゼ抗体の数値レベルの高い状態と組み合わせると、萎縮スコアを示す指標とな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 10】

H、K - A T P アーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン I 濃度を検出するのに適した試薬を含む、胃炎をスクリーニングするためのキット。

【請求項 11】

上記試薬にはペプシノゲン I 抗体、H、K - A T P アーゼ及びヘリコバクターピロリ蛋白質またはそれらのペプチドが含まれることを特徴とする請求項 10 に記載のキット。

【請求項 12】

上記試薬にはペプシノゲン I、H、K - A T P アーゼ及びヘリコバクターピロリの抗原が固体支持上に固定されて含まれることを特徴とする請求項 10 に記載のキット。

【請求項 13】

上記キットには、標識抗ヒト抗体がさらに含まれることを特徴とする請求項 12 に記載のキット。

【請求項 14】

上記試薬は H、K - A T P アーゼ抗体、ヘリコバクターピロリ抗体及びペプシノゲン I 濃度を検出するための検査と、概ね同数の検査を行うのに十分な量が備えられることを特徴とする請求項 10 に記載のキット。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: G01N 33/564, G01N 33/68, G01N 33/573 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)		
IPC7: G01N		
Documentation searched other than minimum: documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Volume 10, 1998, Anders Lindgren et al: "Serum antibodies to H ⁺ ,K ⁺ -ATPase, serum pepsinogen A and Helicobacter pylori in relation to gastric mucosa morphology in patients with low or low-normal concentrations of serum cobalamins", pages 583-588 --	1-3,5-7,9, 10,12-16
X	Scandinavian Journal of Gastroenterology, Volume 37, 2002, M. Ito et al: "Role of Anti-Parietal Cell Antibody in Helicobacter pylori-associated Atrophic Gastritis: Evaluation in a Country of High Prevalence of Atrophic Gastritis", pages 287-293 --	1-3,5-7,9, 10,12-16
<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 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 "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
9 July 2003		09 -07- 2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer CARL-OLOF GUSTAFSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00469

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Volume 14, 2002, Masanori Ito et al: "Serological comparison of serum pepsinogen and antiparietal cell antibody levels between Japanese and German patients", pages 123-127 --	1-3,5-7,9, 10,12-16
A	WO 0067035 A1 (LOCUS GENEX OY), 9 November 2000 (09.11.00) -- -----	1,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE03/00469
--

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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-11 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE03/00469
--

Claims 1-11 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/00469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0067035 A1	09/11/00	AU 4299800 A	17/11/00
		CN 1355888 T	26/06/02
		EP 1173770 A	23/01/02
		FI 990992 A	31/10/00
		JP 2002543433 T	17/12/02

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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,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,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

专利名称(译)	胃炎的筛查方法		
公开(公告)号	JP2005521055A	公开(公告)日	2005-07-14
申请号	JP2003578931	申请日	2003-03-21
[标]申请(专利权)人(译)	艾特罗弗斯公司		
申请(专利权)人(译)	安倍晋三Atorofusu		
[标]发明人	マードスヴェン マードエリック		
发明人	マード,スヴェン マード,エリック		
IPC分类号	G01N33/573 G01N33/53 G01N33/569 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/062		
FI分类号	G01N33/573.A G01N33/53.D G01N33/569.F		
代理人(译)	村田干夫		
优先权	0200974 2002-03-27 SE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及通过测量血液样本来诊断人体胃炎的存在或不存在的方法，其中通过测量H, K-ATP酶特异性抗体（幽门螺杆菌特异性抗体）的存在或不存在来进行测量。，并使用软件相关系统检查血样以测量胃蛋白酶原1和H, K-ATP酶抗体的浓度，幽门螺杆菌抗体的存在和胃蛋白酶原1的浓度相互比较，H, K-ATP酶抗体，幽门螺杆菌抗体和胃蛋白酶原1浓度与正常人群中的每个数值水平进行比较，样本中数值水平的变化表明胃炎，从而检测数字水平波动这优选导致与胃炎相关的进一步研究。

