

(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2005-538348

(P2005-538348A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005.12.15)

(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 33/569	GO 1 N 33/53	N
	GO 1 N 33/569	F

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2004-533540 (P2004-533540)	(71) 出願人	501391733 バイオヒット・ユルキネン・オサケユキテュ ア B I O H I T O Y J フィンランド、エフイーエン-00880 ヘルシンキ、ライッパティエ1番
(86) (22) 出願日	平成15年9月5日(2003.9.5)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月14日(2005.4.14)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/FI2003/000653	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02004/023148	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成16年3月18日(2004.3.18)		
(31) 優先権主張番号	20021598		
(32) 優先日	平成14年9月6日(2002.9.6)		
(33) 優先権主張国	フィンランド(FI)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 個体の酸関連疾患の危険性を検出する方法

(57) 【要約】

本発明は、被分析物であるペプシノゲン I、空腹時ガストリン - 17 およびヘリコバクター・ピロリ感染のマーカー(Hp - マーカー)のアッセイに基づく、個体における胃酸関連疾患の危険性を検出する方法であり、該方法は、ペプシノゲン I、空腹時ガストリン - 17 および Hp - マーカーのカットオフ値を選択し、該個体からのサンプル中のペプシノゲン I の濃度、空腹時ガストリン - 17 の濃度および Hp - マーカーの濃度または存在を検出し、そしてそのように測定した値を選択したカットオフ値と比較し、ここで、各カットオフ値かまたはそれを超えるペプシノゲン I 値かつ各カットオフ値より低い Hp - マーカー値と、各カットオフ値かまたはそれより低い空腹時ガストリン - 17 値の組み合わせは、該個体における胃酸関連疾患の危険性の上昇を示すことを含む、方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被分析物であるペプシノゲン I、空腹時ガストリン - 17 およびヘリコバクター・ピロリ感染のマーカ (Hp - マーカー) のアッセイに基づく、個体における胃酸関連疾患の危険性を検出する方法であり、

- 該個体からのサンプル中のペプシノゲン I の濃度、空腹時ガストリン - 17 の濃度および Hp - マーカーの濃度または存在を検出し、そして

- そのように測定した値を各被分析物に関する選択したカットオフ値と比較し、ここで、各カットオフ値かまたはそれを超えるペプシノゲン I 値かつ各カットオフ値より低い Hp - マーカー値と、各カットオフ値かまたはそれより低い空腹時ガストリン - 17 値の組み合わせは、該個体における胃酸関連疾患の危険性の上昇を示す、ことを含む、方法。

10

【請求項 2】

ヘリコバクター・ピロリマーカーがヘリコバクター・ピロリ抗体であり、その濃度をサンプルから測定する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

ヘリコバクター・ピロリマーカーがヘリコバクター・ピロリ抗原であり、その存在をサンプル中で測定する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

刺激ガストリン - 17 値 (G - 17 s t) をさらに測定する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 5】

被分析物ペプシノゲン II (P G II) の濃度をさらに測定し、P G I / P G II 比を比較のために作成する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

被分析物を、血清、血漿、全血、尿、唾液または涙液サンプルのような体液から、特に血清サンプルから測定する、請求項 2 記載の方法。

【請求項 7】

胃酸関連疾患が逆流性疾患またはバレット食道である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、個体における胃酸関連疾患の危険性を検出する方法、特に、腺癌の危険性と関連した胃 - 食道逆流性疾患およびバレット食道の危険性を検出する方法に関する。本方法は、個体が NSAID (非ステロイド性抗炎症剤) 使用の結果としての潰瘍を発症する危険性、ならびに、ヘリコバクター・ピロリ根絶処置後に食道疾患を発症する危険性を測定するためにも使用できる。本発明の方法は、該個体のサンプル、特に血清サンプルから、被分析物であるペプシノゲン I、ヘリコバクター・ピロリのマーカーおよび空腹時ガストリン - 17 をアッセイすることに基づく。

40

【0002】

背景技術

逆流性疾患は、胃の内容物が食道に上昇し、逆流する結果として起こり得る状態である。具体的に、逆流性疾患なる用語は、該逆流現象が食道の粘膜の損傷または炎症、例えば食道炎 (esophagitis) の原因となる場合に使用する。逆流性疾患の典型的症状は胸焼けである。

【0003】

広範な逆流性疾患の合併はバレット食道と呼ばれる疾患であり、該疾患は食道における種々の程度の上皮変化を伴う。逆流は食道の上皮を破壊し、それは、次に食道の腺癌の危

50

険性の増加と関連する状態をもたらすと考えられている。

【0004】

健康で、非萎縮粘膜を有する個体の胃は酸性で、通常約1から2のpHである。しかしながら、胃の酸排出は、ガストリン-17が酸の放出を刺激し、胃の酸性度の増加が、フィードバック機構およびコントロールによりG-細胞(ガストリン細胞)からのガストリン-17の放出の減少を導くという点で、ガストリン-17の放出と関係する。このガストリン-17は、タンパク質に富む食事摂取後のような刺激後に測定したガストリン-17が食事による胃の酸性の中和作用のために増加しているため、特に基底または絶食状態で得られるガストリン-17である。

【0005】

本明細書に引用して包含させる公報WO96/15456は、対象の血清サンプルから被分析物ペプシノゲンIおよびガストリン-17の濃度を測定することによる癌の危険性のスクリーニング法を記載する。該公報にしたがい、このようにして測定した濃度値を、各被分析物に関する選択したカットオフ値および参照値と比較し、このようにして得られた結果を、胃の萎縮の存在とその位置、そして関連する癌の危険性の評価に使用できる。

【0006】

記載の実施態様にしたがい、該試験をヘリコバクター・ピロリ抗体の試験、ならびに、血液サンプルを絶食後の朝に採血し、患者がタンパク質に富む標準食を摂取後、血液サンプルを15分間隔で2時間とる、いわゆるタンパク質刺激試験と組み合わせ得る。ガストリン-17の最大増加は、約20分後に明白である。

【0007】

ヘリコバクター・ピロリは、胃粘膜の表面上皮細胞のすぐ近くの粘膜中、および細胞の間隙で成長するらせん形のグラム陰性細菌である。この細菌は、おそらく経口で人から人へと伝播する。胃粘膜上の細菌の作用は炎症反応であり、これは強い炎症性メディエーター物質の放出により補体を通して介在される。急性段階の後、炎症は慢性胃炎に変わる。慢性胃炎に罹患している患者のうち、70から90%でヘリコバクター・ピロリ感染が確認できる(Calam, J(1994) Helicobacter pylori(Review) Eur. J. Clin Invest 24: 501-510)。

【0008】

本明細書に引用して包含させるWO公報WO00/67035は、血清ペプシノゲンIおよび血清ガストリン-17の濃度を定量的に測定し、得られた値と選択したカットオフおよび参照値を比較することによる、消化性潰瘍の危険性の評価法を記載する。このようにして得られた結果により、消化性潰瘍の危険性が増加した可能性を評価することが可能である。

【0009】

種々の被分析物の濃度を測定する方法は当分野で既知であり、この目的のための市販のキットもある。該測定を行うためのある例示的方法が、その上WO公報96/15456に記載されている。

【0010】

本発明の要約

本発明により、被分析物であるペプシノゲンI、ヘリコバクター・ピロリ感染のマーカ-およびガストリン-17、特に絶食状態で得たガストリン-17を測定することにより、個体の胃酸関連疾患の危険性を検出することが可能であることが判明した。ペプシノゲンIおよびHp-マーカ-測定が、該個体が胃に非萎縮性および非胃炎性(ヘリコバクター・ピロリ感染なし)粘膜を有すると、すなわち、健康な胃体粘膜を示すカットオフ値を超えるペプシノゲンI値であり、例えば、低ヘリコバクター・ピロリ抗体力価を確認することよりヘリコバクター・ピロリ感染がない個体と確認できた測定に基づく場合、低空腹時ガストリン-17値は個体の過酸性胃および上記のような胃酸関連疾患を発症する危険性の増加を示す。

【0011】

10

20

30

40

50

本発明に至るまでの試験において、血清中の低空腹時ガストリン - 17 (G - 17 fast) レベル ($< 1 \text{ pmol/l}$) は、非常に酸性の胃 (酸排出が常に高い) を示し、その胃内 H^+ 濃度は、胃の前底部ガストリン細胞からのガストリン - 17 の放出を阻害することが確立された。ガストリン - 17 の血清濃度は、胃粘膜が正常で健康である対象、すなわちヘリコバクター・ピロリ抗体がなく、かつ血清ペプシノゲン I マーカーが正常である対象の、胃の酸性の間接的マーカーである。

【0012】

血清中の低空腹時ガストリン - 17 濃度が、例えば、胃食道逆流性疾患 (噴門潰瘍およびポリープを含む)、バレット食道、ヘリコバクター・ピロリ感染と関係のない十二指腸潰瘍、およびヘリコバクター・ピロリ感染根絶後に発症する胃食道逆流性疾患を特記できる、胃酸関連疾患の少なくとも 2 倍の上昇を示すことが試験で確立されている。

10

【0013】

特に、本発明は、被分析物であるペプシノゲン I、空腹時ガストリン - 17 およびヘリコバクター・ピロリ感染のマーカー (Hp - マーカー) のアッセイに基づく個体の胃酸関連疾患の危険性を検出する方法であり、

- 該個体からのサンプル中のペプシノゲン I の濃度、空腹時ガストリン - 17 の濃度および Hp - マーカーの濃度または存在を測定し、そして
- このようにして測定した値を各被分析物に関する選択したカットオフ値と比較し、ここで、各カットオフ値がまたはそれを超えるペプシノゲン I 値かつ各カットオフ値より低い Hp - マーカー値と、各カットオフ値がまたはそれより低い空腹時ガストリン - 17 値の組み合わせは、該個体における胃酸関連疾患の危険性の上昇を示す、ことを含む、方法に関する。

20

【0014】

したがって、本発明は、上記例示のような胃酸関連疾患を発症する危険性、ならびに関連する腺癌の危険性が増加した個体の同定が可能である方法を提供する。

定義の方法は、したがって、血液、血清または血漿サンプルのようなサンプルから、個体の胃の酸性を間接的に測定するのに使用できる。

【0015】

発明の詳細な記載

本発明にしたがい、被分析物の測定値とカットオフ値の比較は、被分析物の測定値が、各カットオフ値より大きい、等しい、または小さいかどうかを確証することを目的とする。

30

【0016】

本発明の内容において、個体または対象はヒト、またはペット、例えばイヌのような動物のような哺乳動物を意味する。

【0017】

本発明は、したがって、第一段階で、少なくとも試験する個体のサンプル中のヘリコバクター・ピロリマーカー、ペプシノゲン I (PGI) および空腹時ガストリン - 17 を測定する方法を含む。

【0018】

本発明にしたがったヘリコバクター・ピロリ感染のマーカーまたはインディケータは、例えばヘリコバクター・ピロリ抗体であり、その値は体液サンプルから測定できる。このようなサンプルは、有利には血清サンプルであるが、唾液、尿または涙液サンプルでもあり得、例えば、市販のキットが抗体値の測定に利用可能である。ヘリコバクター・ピロリ抗体のカットオフ値は、当業者により容易に決定できる。本発明の一つの実施態様において、我々はヘリコバクター・ピロリ感染の存在または非存在を示すカットオフとして、 30 EIU の値を使用している。ヘリコバクター・ピロリに対する特異的抗体は、ウエスタンブロットを使用しても測定できる。

40

【0019】

ヘリコバクター・ピロリ感染の存在を評価するための別法は、抗原それ自体の存在の測

50

定による。このような測定は、例えば、患者からの大便サンプルで行い、酵素免疫アッセイのようなアッセイは、この目的で市販されている(例えば、Lancet 1999; 354, 30-33参照)。患者の息から抗原の存在を測定することも可能であり、二酸化炭素含量の測定の既知の技術を使用し、標識尿素からの二酸化炭素の形成はヘリコバクター・ピロリ細菌により触媒され、このアッセイのためのシステムはまた市販である(例えばNoster AB, SwedenのHeliprobe(登録商標))。他の別法は、患者の胃の内視鏡検査中に行った生検サンプル中の抗原の存在または非存在の測定である。この別法において、試験は抗原に対して陽性または陰性のいずれかであり、抗原の存在をヘリコバクター・ピロリ感染の指標としてとる。本発明の内容において、Hp-マーカーが抗原自体である場合、試験は陽性または陰性であり、感染に関するカットオフはこれらの間の境界となり、したがって0とみなすことができ、陽性試験は抗原の存在、したがって結果として異常状態を示し、陰性試験はこのマーカーのカットオフより低い値である。

10

【0020】

ペプシノゲンおよびガストリンは好ましくは体液サンプル、特に血清、血漿または全血サンプルから、または尿、唾液または涙液サンプルから測定する。

【0021】

本方法は、ペプシノゲンI被分析物の測定を含むが、本発明の実施態様により、ペプシノゲンII被分析物(PGII)の濃度をさらに測定し、PGIの代わりに、またはPGIに加えてPGI対PGII比を予定されたカットオフ値と比較すべき値として使用することも可能である。ペプシノゲンIおよびまたペプシノゲンI対II比は、胃体粘膜の萎縮の悪化に伴い直線的に減少する傾向にある。

20

【0022】

本発明にしたがった方法において、正常と萎縮胃体粘膜の間を区別する通常のカットオフ値である、ペプシノゲンIのカットオフ値を使用する。信頼できる結果が得られた本発明の一つの実施態様にしたが、 $\geq 50 \mu\text{g/l}$ である血清または血漿ペプシノゲンIのカットオフ値を使用している。この値は、しばしば使用されている $25 \mu\text{g/l}$ のカットオフより幾分高く、試験した個体が確かに非萎縮粘膜であることを確実にするために使用できる。血清または血漿ペプシノゲンIの参照上限は $130 \mu\text{g/l}$ の桁であり、上限に近いまたは上限を超える値を、疾病の危険性の増加の確認として使用できる。しかしながら、当業者は具体的状態および試験する具体的集団で使用すべきカットオフ値を容易に選択できる。

30

【0023】

同様に、ガストリンに関して、カットオフ値を決定でき、本発明にしたが、空腹時ガストリン-17を測定する。本発明の一つの実施態様にしたが、空腹時ガストリン-17の $\leq 1 \text{ pmol/l}$ のカットオフ値が、ほとんどの目的のために適していることが判明した。このような値はまた上記の胃酸関連疾患を発症する危険性のある個体と危険性のない個体の間の差を提供するのに有効であることも証明された。

【0024】

被分析物濃度の測定が関与するアッセイにおけるカットオフ値の概念は当業者に既知である。カットオフ値は、一般に、問題の試験に関する参照値(正常値)と異常値の間の限度として選択される値または一式の値を意味する。このようなカットオフ値は、方法特異的であり、被分析物濃度の測定に使用した試験法に関して選択した特異性および感受性に依存し、例えば、William J Marshall, Clinical Chemistry, Third Edition, 1995, Mosbyを参照のこと。

40

【0025】

先に記載のように、ペプシノゲンIおよび所望によりペプシノゲンIIと、ガストリン-17の測定法は当分野で既知である。測定は通常該被分析物に対するモノまたはポリクローナル抗体を使用した免疫学的方法である。

【0026】

使用する検出法は、例えば、吸光度、蛍光または発光の測定を含む。全3種の被分析物

50

の測定を同時に、例えば、同じマイクロプレート上で、異なるウェルまたは同じウェル中で行うことも可能であり、これは特に簡便な方法を提供する。

【0027】

先に記載のように、血液サンプルから、とりわけペプシノゲン I、ガストリン - 17 およびヘリコバクター・ピロリ抗体を測定するための、GastroPanel(Biohit Oyj, Helsinki, Finland)のような、被分析物濃度の測定に利用できる市販のキットもある。測定データを次いで、被分析物濃度から得られた結果に基づいて、診断し、さらなる処置の推奨を与える GastroSoft(登録商標)ソフトウェアのようなソフトウェアを使用して評価できる。

【0028】

図面の詳細な説明

10

図面において、

図 1 は、正常胃の、バレット陰性およびバレット陽性患者の空腹時ガストリン - 17 のレベルを示す。この結果から、バレット陽性患者で、55%が 1 pmol/l と等しいかまたはそれ以下の空腹時ガストリン - 17 値であるのに対し、バレット陰性患者の 23%のみがこのように低いガストリン - 17 値であることを見ることができる。差は統計的に有意である。したがって、空腹時ガストリン - 17 は、正常胃の個体のグループから、胃酸関連疾患を発症する危険性のある個体を識別するマーカーである。

【0029】

図 2 は、正常胃のバレット陰性およびバレット陽性患者の空腹時ガストリン - 17 のレベルを示し、そして

20

図 3 は対応する食後ガストリン - 17 (刺激ガストリン - 17) のレベルである。空腹時ガストリン - 17 ではバレット陰性とバレット陽性患者の間は統計的有意差となるが、食後ガストリン - 17 では当てはまらないことは明白である。

【0030】

実験的試験

図 1 から 3 に示す結果は、以下の試験に基づく。

試験した材料は、胃部消化不良(gastrodyspepsia)の 300 名の内視鏡検査した患者から成る。彼らは前向きに集め、二つの患者のグループを作った。症例は、15名の組織学的および内視鏡的に古典的長セグメントバレットと証明された患者を含む。このうち 11 名がヘリコバクター・ピロリ胃炎の非存在(ヘリコバクター・ピロリ I g G 抗体力価 $< 30 \text{ EIU}$)および正常血清レベルのペプシノゲン I ($\geq 50 \mu\text{g/l}$)により定義されるように正常で、健康な胃粘膜を有した。彼らはまた前庭部および胃体からの内視鏡検査生検において正常な胃組織学を有した。コントロール(126 患者)は、バレット食道およびヘリコバクター・ピロリ抗体なし、かつ正常血清ペプシノゲン I の患者から成る。これらの 2 グループ(症例およびコントロール)を比較した。

30

【0031】

アミド化ガストリン - 17 の平均空腹時レベル($G - 17 \text{ fast}$)は、患者のほうがコントロールよりも有意に低かった($P = 0.045$ 、Mann-Whitney U検体)($4.0 \pm 6.1 \text{ pmol/l}$ 対 $2.0 \pm 3.0 \text{ pmol/l}$)。他方、食後 $G - 17$ レベル($G - 17 \text{ prand}$)は症例とコントロールの間に差はなかった。それどころか、 $G - 17 \text{ prand}$ は、バレット - 患者のほうが

40

【0032】

1 pmol/l をカットオフ限界に設定したとき、11名のバレット患者(55%)のうち 6 名がこのカットオフ値より低い $G - 17 \text{ fast}$ レベルであり、一方この罹患率はコントロールでは 126 名中 29 名(23%)であった($P < 0.05$; カイ二乗検定)。

【0033】

加えて、健康な、正常胃粘膜に関連して発症した十二指腸潰瘍(DU)の 5 名の患者がいた(これらの患者における潰瘍の病因は、正常または高い酸排出に加えて、NSAID またはアスピリンの使用である)。5 名の DU 患者の $G - 17 \text{ fast}$ の血清レベルは非常に低かった($0.458 \pm 0.431 \text{ pmol/l}$); すなわち、適当な非 - DU、非 - バレットコン

50

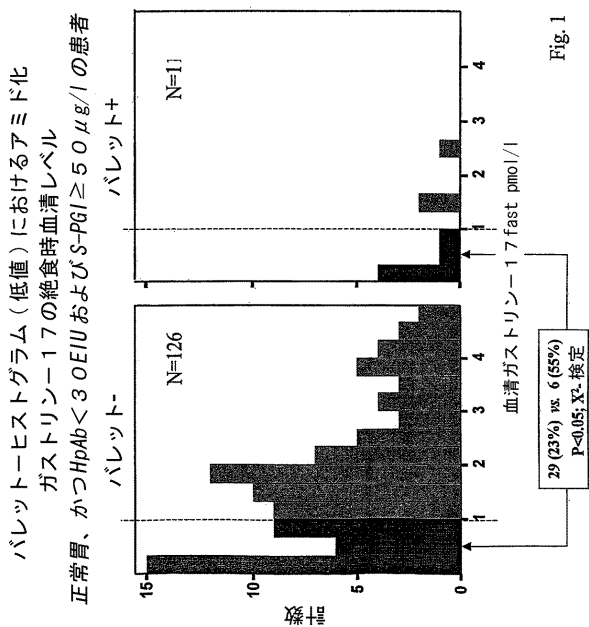
コントロールよりも有意に低かった。

【図面の簡単な説明】

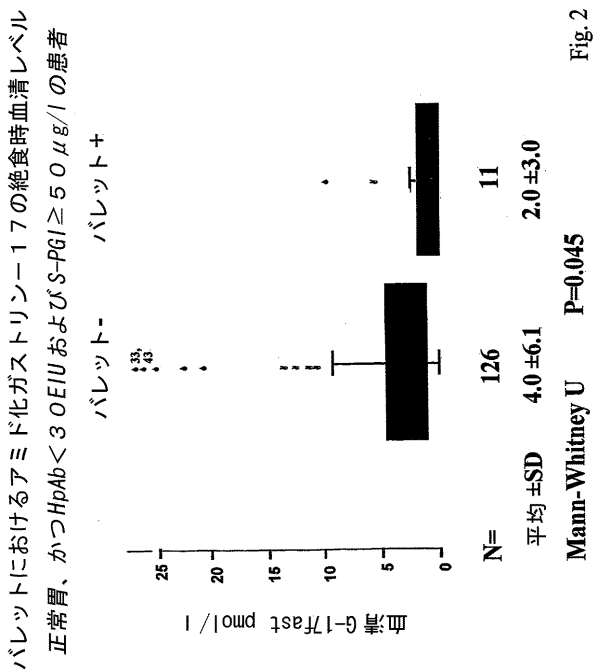
【0034】

(原文に記載なし)

【図1】



【図2】



【 図 3 】

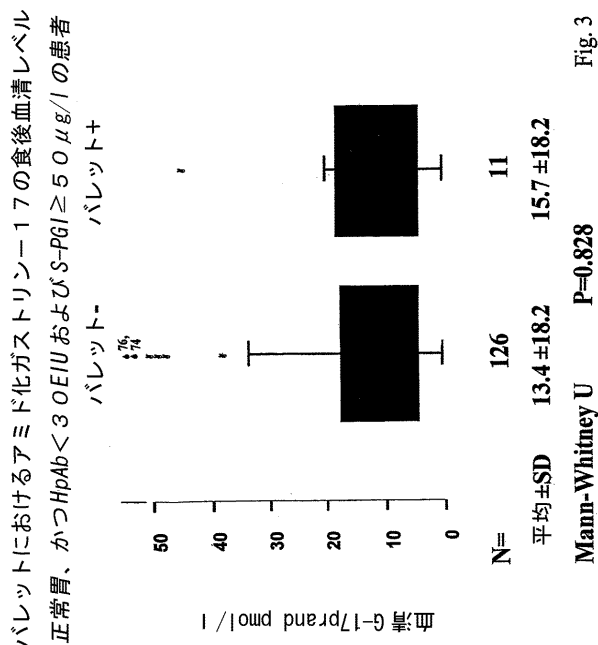


Fig.3

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成16年7月13日(2004.7.13)

【 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 】

被分析物であるペプシノゲンI、空腹時ガストリン-17およびヘリコバクター・ピロリ感染のマーカー(Hp-マーカー)のアッセイに基づく、個体における逆流性疾患またはバレット食道の危険性を検出する方法であり、

- 該個体からのサンプル中のペプシノゲンIの濃度、空腹時ガストリン-17の濃度およびHp-マーカーの濃度または存在を検出し、そして

- そのように測定した値を各被分析物に関する選択したカットオフ値と比較し、ここで、各カットオフ値がまたはそれを超えるペプシノゲンI値かつ各カットオフ値より低いHp-マーカー値と、各カットオフ値がまたはそれより低い空腹時ガストリン-17値の組み合わせは、該個体における胃酸関連疾患の危険性の上昇を示す

ことを含む、方法。

【 請求項 2 】

ヘリコバクター・ピロリマーカーがヘリコバクター・ピロリ抗体であり、その濃度をサンプルから測定する、請求項1記載の方法。

【 請求項 3 】

ヘリコバクター・ピロリマーカーがヘリコバクター・ピロリ抗原であり、その存在をサンプル中で測定する、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

刺激ガストリン - 17 値 (G - 17 s t) をさらに測定する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

被分析物ペプシノゲン II (P G II) の濃度をさらに測定し、P G I / P G II 比を比較のために作成する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

被分析物を、血清、血漿、全血、尿、唾液または涙液サンプルのような体液から、特に血清サンプルから測定する、請求項 2 記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI 03/00653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: G01N 33/74, G01N 33/573, G01N 33/68 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, WPI DATA, PAJ, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	National Library of Medicine, (NLM), File Medline, Medline accession no. NLM7903552, Park S.M. et al, "G- and D-cell populations, serum and tissue concentrations of gastrin and somatostatin in patients with peptic ulcer diseases", & The Korean journal of internal medicine, Korea 1993, Vol. 8, No. 1, pg. 1-7, abstract --	1-6
Y	WO 02054084 A1 (BIOHIT OYJ), 11 July 2002 (11.07.02), page 7, line 1 - page 8, line 7; page 11, line 5 - line 14; page 11, line 19 - line 21 --	1-6
<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
26 November 2003		03-12-2003
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 TERESE PERSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/FI 03/00653
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Helicobacter, Volume 5, No. 1, 2000, Ken Haruma et al, "Negative Association Between Helicobacter pylori Infection and Reflux Esophagitis in Older Patients: Case-Control Study in Japan", pages 24-29 --	1-7
A	Gut, Volume 41, 1997, Y. Kinoshita et al, "Helicobacter pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese", pages 452-458 -- -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

06/09/03

International application No.

PCT/FI 03/00653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02054084 A1	11/07/02	EP 1348129 A	01/10/03
		FI 4986 U	18/07/01
		FI 20010019 A,V	06/07/02

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, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 オスモ・スオヴァニエミ

フィンランド、エフィーエン - 00570 ヘルシンキ、クロポルク 6 番

(72) 発明者 マッティ・ヘルケネン

フィンランド、エフィーエン - 02100 エスポー、ハルユヴィータ 14 番、セー 24

(72) 発明者 ペンッティ・シッポネン

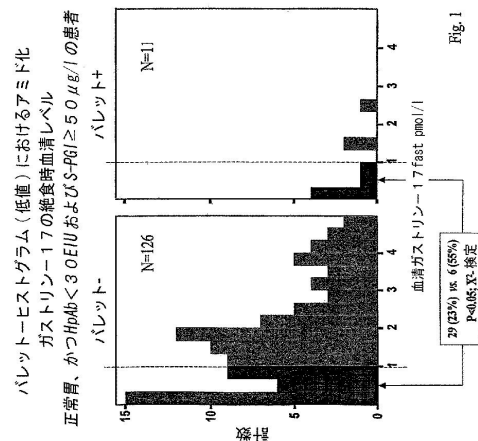
フィンランド、エフィーエン - 02160 エスポー、ケールメサーレンティエ 4 アー番

专利名称(译)	检测固体酸相关疾病风险的方法		
公开(公告)号	JP2005538348A	公开(公告)日	2005-12-15
申请号	JP2004533540	申请日	2003-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	拜奥希特公司		
申请(专利权)人(译)	Biohitto-Yurukinen-Osakeyukiteyua		
[标]发明人	オスモスオヴァニエミ マッティヘルケネン ペンッティシツポネン		
发明人	オスモスオヴァニエミ マッティヘルケネン ペンッティシツポネン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/569 G01N33/573		
CPC分类号	G01N33/56922 G01N33/573 G01N2333/205 G01N2333/595		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/53.N G01N33/569.F		
代理人(译)	小島 一晃		
优先权	2002001598 2002-09-06 FI		
其他公开文献	JP4261481B2 JP2005538348A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明是一种用于检测胃蛋白酶原I的风险的方法，基于标记的测定空腹胃泌素-17和幽门螺杆菌感染（HP-标记物），在个体相关疾病胃酸是分析物，所述方法，胃蛋白酶原I，并且选择空腹来自所述个体的样品中我胃泌素17和HP-标记，胃蛋白酶原的浓度的截止值，空腹胃泌素-17检测Hp标记物的浓度和存在与否，并将测量值与选定的截止值进行比较，其中每个胃蛋白酶原I值和每个截止值较低的Hp标记值，以及每个截止值或空腹胃泌素-17值的组合低于表明个体中胃酸相关疾病风险升高的值。

【 図 1 】



【 図 2 】

ハレットにおけるアミド化ガストリン-17の絶食時血清レベル
正常胃、かつHpAb3.0 EIUおよびS-PgI$\geq 5.0\text{ }\mu\text{E}/$の患者
ハレット-
ハレット+