

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/024798

発行日 平成27年3月5日 (2015.3.5)

(43) 国際公開日 **平成25年2月21日 (2013.2.21)**

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01) GO 1 N 33/53 D

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

出願番号	特願2013-529000 (P2013-529000)	(71) 出願人	591122956 株式会社 L S I メディエンス 東京都千代田区内神田一丁目13番4号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2012/070428	(74) 代理人	100090251 弁理士 森田 憲一
(22) 国際出願日	平成24年8月10日 (2012.8.10)	(74) 代理人	100139594 弁理士 山口 健次郎
(31) 優先権主張番号	特願2011-176549 (P2011-176549)	(72) 発明者	遠藤 重厚 岩手県盛岡市三ツ割4-2-55
(32) 優先日	平成23年8月12日 (2011.8.12)	(72) 発明者	福井 康雄 高知県高知市池2125-1 高知医療センター内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 術後感染症を診断する方法

(57) 【要約】

術後感染症の診断に有効なマーカーを提供する。

本発明の術後感染症の検出方法では、試料中の s C D 1 4 - S T を測定する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料中の s C D 1 4 - S T を測定することを特徴とする、術後感染症の検出方法。

【請求項 2】

術後感染症が疑われる患者又は術後感染症患者から採取した試料中の s C D 1 4 - S T を測定する工程、及び

s C D 1 4 - S T 値が非感染者と比較して高値である場合に術後感染症であると判断する工程

を含む、術後感染症の検出方法。

【請求項 3】

前記判断工程において、s C D 1 4 - S T 値と予め決定した閾値とを比較する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

該 s C D 1 4 - S T を免疫学的測定方法で測定する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

術後感染症を検出するキットであって、

(a) s C D 1 4 - S T に特異的な抗体、

(b) 試料中の s C D 1 4 - S T の量と術後感染症との相関を示す標準データ、

(c) 取扱説明書

を含む、該キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、術後感染症を診断する方法と、該方法を実施するキットに関する。

【背景技術】

【0002】

手術は、医療技術発達に伴い外科をはじめとするさまざまな分野で行われているが、術後感染症はそのリスクとして注目されている。

外科領域の感染症は術前/術後の周術期で発生する。具体的に、術前の場合には腹膜炎（腹腔内膿瘍）、重症膵炎、腸管虚血の重篤化が知られている。また、術後の場合には腹腔内膿瘍、カテーテル感染、肺炎、尿路感染が知られている。術後感染症は、重篤度が高く、治療法の早期決定のために、迅速且つ精度良く診断する必要がある。

【0003】

術後感染の診断には、現在、血液培養、白血球数、体温、画像診断、全身性炎症反応症候群（SIRS）の持続期間、C 反応性タンパク質（CRP）値などの血液生化学所見等を指標とされている。このうち、血液培養は感染症に対し陽性率が低く、検査結果も判明するまでに 3 ~ 7 日を要するため、治療に反映しにくいのが現状である（非特許文献 1）。

また、手術直後に発熱、白血球数、CRP 値の上昇を認めるのは当然の結果であり、これらも特異的な指標ではない（非特許文献 2）。SIRS 陽性項目数は、項目増により多臓器不全移行リスクが増加することも知られているが、手術侵襲で持続期間が変動（約 1 ~ 3 日間）するなど、感染に対し特異的なマーカーではない。その他、最近では細菌性感染症マーカーとしてプロカルシトニン（PCT）が広く使われつつあるが、このマーカーは、感染を伴わない侵襲度の高い外傷でも血中濃度が上昇し、感染症診断において偽陽性を示す事が知られている（非特許文献 3）。

以上のように、未だ、術後感染症の診断に有効なマーカーの報告はなく、医師は術後感染症の診断に苦慮しているのが実情であり、そのようなマーカーの発見が切望されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

【非特許文献1】JAMA . 1995 ; 273 (2) : 117 - 123

【非特許文献2】診断と治療 . 2008 ; 96 (1) : 61 - 66

【非特許文献3】Swiss Med Wkly . 2005 ; 135 (31 - 32) : 451 - 460

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

術後感染症が疑われた後、それに対する適切な治療方針を迅速に決定することが求められている。本発明の課題は、術後感染症の診断に有効なマーカーを提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

前記課題の解決手段を鋭意探求する中で、本発明者は、術後感染症が疑われた際に、試料中のsCD14-STを測定することにより、手術（外傷）の影響を受けることなく感染に対し反応する特異的なマーカーであり、その測定値あるいは程度から、術後感染症を検出できることを発見し、本発明を完成した。

【 0 0 0 7 】

本発明は、

(1) 試料中のsCD14-STを測定することを特徴とする、術後感染症の検出方法、
 (2) 術後感染症が疑われる患者又は術後感染症患者から採取した試料中のsCD14-STを測定する工程、及びsCD14-ST値が非感染者と比較して高値である場合に術後感染症であると判断する工程を含む、術後感染症の検出方法、
 (3) 前記判断工程において、sCD14-ST値と予め決定した閾値とを比較する、請求項2に記載の方法、

20

(4) 該sCD14-STを免疫学的測定方法で測定する、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法、

(5) 術後感染症を検出するキットであって、(a) sCD14-STに特異的な抗体、
 (b) 試料中のsCD14-STの量と術後感染症との相関を示す標準データ、(c) 取扱説明書を含む、該キットに関する。

30

【 0 0 0 8 】

本明細書において「ヒトsCD14-ST」（別称としてプレセプシン（登録商標）ともいう）とは、特許第4040666号明細書に記載の「第1の態様の可溶性CD14抗原」を意味し、より具体的には、下記の1)～3)の性質を有する可溶性CD14抗原である。

1) 非還元条件下SDS-PAGEでは、分子量 13 ± 2 kDa、

2) N末端配列に配列番号1のアミノ酸配列を有する、及び

3) 配列番号2に記載の16アミノ酸残基からなるペプチドを抗原として作製した抗体に特異的に結合する。

【 0 0 0 9 】

配列番号1：

Thr Thr Pro Glu Pro Cys Glu Leu Asp Asp Glu

1 5 10

配列番号2：

Arg Val Asp Ala Asp Ala Asp Pro Arg Gln Tyr Ala Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

40

【 0 0 1 0 】

本明細書における「感染」とは、細菌、真菌、寄生虫、またはウイルスなどの感染が挙げられる。

感染の存在を確認する方法としては、特に限定するものではないが、一般的に行われて

50

いる血液培養の他に遺伝子同定法（PCR、RP-PCRなど）、画像診断、超音波診断、内視鏡検査、生検などが挙げられる（Am J Infect Control 1988;16:128-140）。

【0011】

本明細書における「術後感染症」とは、術後に発症した感染症を総称し、手術およびそれに必要な補助療法による全ての感染症をいう。従って、病変が手術操作部位に関連したものや関連しないもの、あるいは局所的・全身的なもの全てが含まれる。また、退院後に発症したものや他院で施行されたものであっても、それが手術に関連した部位あるいは治療によって引き起こされたものであれば、これに含まれる。

【0012】

「術後感染症」に関するガイドライン（GUIDELINE FOR PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION, 1999）はアメリカ疾病予防局（Center for Disease Control and Prevention、以下CDC）より公開されており、診断基準・手術・治療・予防などが示されている（INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY 1999;20(4):247-278）。また、この中で、近年、アメリカ合衆国では、年間手術症例は、2700万件であり、CDCの院内感染調査機構（National Nosocomial Infections Surveillance、以下NNIS）システムは1970年に設立され、急性期病院での院内感染の調査を行っていることが記載されている。NNISシステムのレポートによると、手術部位感染（Surgical Site Infection、以下SSI）は院内感染の原因の第三位であり、入院患者の14～16%を占めており、1986～1996年の間、NNISシステムでの病院で行われた59万3千3百44件の手術において、15523件のSSIが報告されている（CDC、未公表データ）。手術患者の院内感染の中では、SSIが38%と最も多く、SSIのうち、2/3は創部感染、1/3は手術に関係した臓器/体腔感染である。院内SSIを持った患者が死亡した場合、死亡の77%は感染に関係しており、その大半（93%）の患者は手術に関係した臓器/体腔を含む重症感染症である。1980年Cruseは、SSIは在院日数を10日間、コストを2千ドル増加させたと評価し、1992年の検討で、SSIは在院日数を7.3日間、コストを3152ドル増加させたことが報告されている。このようにSSIが入院期間と費用を増すことを裏付けられ、SSIを早期に診断・治療することが望まれている。

【0013】

本明細書における「敗血症」とは、細菌感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群（SIRS）である。すなわち、細菌感染症が全身に波及したもので非常に重篤な状態であり、無治療ではショック、DIC、多臓器不全などから死に至ることもある。「敗血症」の診断は上記感染の存在に加え、例えば、全身性炎症反応症候群（SIRS）診断項目である以下4項目のうち2項目以上を満たす状態の事を言う（Chest 1992;101(6):1644-1655）。

- 1) 体温 > 38 または < 36
- 2) 心拍数 > 90回/分
- 3) 呼吸数 > 20回/分または $P a C O_2 > 32 \text{ torr}$
- 4) 白血球数 > 12000、< 4000 / m^3 または未熟型白血球 > 10%

【0014】

本明細書における「敗血症」は、敗血症の最終段階と関連する敗血症、「重症敗血症」、「敗血症性ショック」及び「敗血症の合併症」（例えば、多臓器機能不全症候群（MODS）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、急性腎不全（AKI））の発病を含むが、限定されない敗血症の全ての段階を含む。

【0015】

敗血症は、抗生物質および支持療法が可能であるにも関わらず、死亡症例の重大な原因となっている。最近の研究における推定では、米国において毎年751,000症例の重症敗血症が発生しており、その死亡率は30-50%である。2002年にアメリカ集中治療医学会（SCCM）とヨーロッパ集中治療医学会（ESICM）、およびISF（International Sepsis Forum）に所属する集中治療や感染症の専門家が、重症敗血症の死亡

10

20

30

40

50

率を向こう5年間で25%低下させることを目的に、“Surviving Sepsis Campaign (SSC)”と称する国際的なプログラムを立上げ、その取組みの一環としてSurviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG)が作成されている。このガイドラインは2004年にはじめてエビデンスに基づいた重症敗血症の診断・治療のガイドラインとして発表され、2008年にはその改訂版が発表されている(Crit Care Med. 2008;36:296-327)。これらのガイドラインは、重症敗血症に対する初期輸液療法(early-goal directed therapy)などを基盤とするものである(New Engl. J. Med. 2001;345:1368-1377)。

【0016】

本ガイドラインに記載された敗血症の治療には、例えば抗菌薬、輸液療法、血管収縮薬、強心薬、ステロイド療法、血液製剤、血糖コントロール、血液浄化法〔持続的血液ろ過(CHF)、持続的血液ろ過透析(CHDF)、血液透析(HD)〕、外科手術(膿瘍ドレナージ、感染性壊死組織除去)などが挙げられているが、その他にエンドトキシン吸着療法(PMX)や グロブリン製剤も挙げられる(Crit Care Med. 2008;36:296-327)。敗血症治療剤は上記に例示した薬剤に限定されるものではないが、例えば、水島裕編集、「今日の治療薬 解説と便覧 2006」、南江堂(2006年)等が参考にできる。

【発明の効果】

【0017】

本発明方法によれば、術後感染症の発症を迅速に精度良く検出することができることから、適切な治療方針を策定することができる。例えば、従来 of 指標(プロカルシトニン)は、手術操作の影響によりその値が上昇してしまい、手術後の感染と手術操作の影響を見分けることができないが、本発明に使用する指標(sCD14-ST)は、手術の影響を受けず、手術後の感染を特異的に検出することができる。

また、本発明のキットは、本発明方法に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】術後感染を起していない症例における各指標(sCD14-ST、PCT、体温、WBC)の推移を示すグラフである。

【図2】術後感染を起した症例における各指標(sCD14-ST、PCT、体温、WBC)の推移を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の検出方法(以下、本発明方法と称する)では、被検対象者、特に、術後感染症が疑われる患者又は術後感染症患者から採取した試料中のsCD14-STを測定する。このような被検対象者には、術後に生じる感染症であれば特に限定は無いが、例えば、術後に生じる抗菌剤治療を必要とする感染症、あるいは、術後に生じる悪化した感染症(特に敗血症)の患者も含まれる。

sCD14-STの測定方法それ自体は公知であり、タンパク質の各種の公知分析方法、例えば、抗体を用いる免疫学的分析方法、電気泳動等の生化学的分析方法により実施することができ、臨床検査用の自動分析機を使用することもできる。RNAアプタマーなど、抗体と類似の性質を有する物質を利用する分析方法も本発明の一部である。

【0020】

例えば、特許第4040666号明細書には、ヒトsCD14-STの測定方法、より具体的には、配列番号2に記載の16アミノ酸残基からなるペプチド(特許第4040666号明細書に記載のS68ペプチド)を抗原として作製したポリクローナル抗体(S68抗体)、モノクローナル抗体(F1146-17-2抗体)と、抗CD14抗原モノクローナル抗体(例えば、F1031-8-3抗体、F1106-13-3抗体等)との組合せを用いたサンドイッチEIA系[特許第4040666号明細書の実施例7-(1)]が開示されており、本発明方法に適用することができる。

また、後述する実施例に示すように、sCD14-STの測定試薬は、磁性粒子を使用

10

20

30

40

50

した化学発光酵素免疫測定法により、自動化学発光免疫測定装置（P A T H F A S T；三菱化学メディエンス社）を使用することもできる。

【0021】

本発明方法で用いる試料としては、s C D 1 4 - S Tの測定が可能である限り、特に限定されるものではなく、例えば、血液試料（例えば、全血、血漿、血清）を用いることができる。

【0022】

本発明方法では、試料中のs C D 1 4 - S T濃度の上昇を、術後感染症の指標とする。例えば、後述する実施例2に示すように、術後に感染があった場合には、s C D 1 4 - S T値が高くなる。培養にて感染が確認された術後7日目には、s C D 1 4 - S T値は978 pg / mLを示し、それは術後5日目も同程度であった。このように、本発明方法では、術後にs C D 1 4 - S T値が高値を示す場合には、感染症を起こしていると判定でき、更に、従来の培養法よりも簡便に早期に判定することができる。一方、s C D 1 4 - S T値が低値を示す場合には、感染症を起こしていないと判定することができる。例えば、試料中のs C D 1 4 - S T濃度が健常人の分位数（例えば、中央値）より高ければ高値であり、感染症を起こしていると判定できる。一方、試料中のs C D 1 4 - S T濃度が健常人の分位数（例えば、中央値）と同じか低ければ低値であり、感染症を起こしていないと判定できる。また、C o x回帰やロジスティック回帰などの統計学的手法によって行うことができる。判定のための基準は、事前に用意しておいた「閾値」を使用することができる。

10

20

【0023】

本発明方法において、術後感染症を検出するためのs C D 1 4 - S T濃度の閾値は、種々条件、例えば、性別、年齢などにより変化することが予想されるが、当業者であれば、被験者に対応する適当な母集団を適宜選択して、その集団から得られたデータを統計学的処理を行うことにより、判定用閾値を決定することができる。前記母集団としては、健常人群、非感染症群、感染症群、敗血症群、敗血症の各病態の程度群、敗血症の各病態の種類群などが選択できる。後述する実施例2では、感染を起こしていない時点のs C D 1 4 - S T濃度の平均値 + 2 × S D値より、891 pg / mLの最適カットオフ値を決定している。本発明方法では、判定用閾値を決定し、試料中のs C D 1 4 - S T濃度の測定値と判定用閾値を比較することにより、医師の判断を必要とすることなく、自動的に、術後感染症の検出を行うことができる。

30

【0024】

術後感染症を検出するためのカットオフ値としては、好ましくは200 ~ 5000 pg / mLで、より好ましくは300 ~ 3000 pg / mL、より好ましくは500 ~ 1000 pg / mLが挙げられる。

【0025】

本発明方法において、検体の採取時期は、術後感染症の疑いが生じた段階、治療を行った後などが好ましいが、手術を行った後、経時的に採取しても良い。例えば、手術を行った後から7日間から10日間程度などが挙げられる。

【0026】

本発明のキットは、本発明方法を実施するのに用いることができ、

- (a) s C D 1 4 - S Tに特異的な抗体、
 - (b) 試料中のs C D 1 4 - S Tの量と術後感染症との相関を示す標準データ、
 - (c) 取扱説明書
- を含む。

40

【0027】

本発明のキットに用いる前記抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体のいずれであることもできる。また、s C D 1 4 - S Tへの特異的結合能を保持する抗体断片、例えば、F a b、F a b'、F (a b')₂、又はF vとして、キットに用いることもできる。

50

【0028】

更に、前記抗体は、そのままの状態でもキットに用いることもできるし、利用する免疫学的手法に基づいて、それに適した形態、例えば、ラテックス凝集免疫測定法を利用するのであれば、ラテックス担体に固定した状態で、磁性粒子などを利用した高感度測定法を利用するのであれば、磁性粒子に固定した状態で、イムノクロマトグラフ法などの基板を利用する方法であれば、基板に固定した状態で、標識物質（例えば、酵素、蛍光物質、化学発光物質、放射性同位体、ビオチン、アビジン）による標識の必要があれば、標識化した状態で、キットに用いることもできる。

【0029】

本発明のキットに含まれる前記標準データは、試料中のsCD14-S Tの量と術後感染症との相関を示すものである限り、特に限定されるものではないが、例えば、判定用閾値、あるいは、判定用閾値を算出するためのオリジナルデータ又は統計処理データなどを挙げるができる。該標準データは、前記取扱説明書中に記載されても良いし、別にデータシートとして添付しても良い。また、添付される文書の形態は、紙、CD-ROM等の電子媒体、ホームページ等からのダウンロードも含まれる。

10

【0030】

また、本発明のキットに含まれる前記取扱説明書は、少なくとも、試料中のsCD14-S Tの量と術後感染症との関係に言及するものであれば、特に限定するものではなく、前記言及に加え、例えば、本発明のキットを使用する免疫学的測定の実施手順に関する説明、得られた測定値に基づいて予後予測する手順に関する説明、キット自体の保存・取り扱いなどに関する注意事項などを含むことができる。

20

【実施例】

【0031】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0032】

実施例1：sCD14-S T及びプロカルシトニンの測定方法

sCD14-S Tの測定は、特許第4040666号明細書の実施例7-(1)を改変して行った。すなわち、アルカリフォスファターゼ(ALP)標識したポリクローナル抗体(S68抗体)と、磁性粒子(JSR社製)に固定化したモノクローナル抗体(F1031-8-3抗体)を使用し、自動化学発光酵素免疫測定装置であるPATHFAST(三菱化学メディエンス社製)で測定した。アルカリフォスファターゼ(ALP)標識したポリクローナル抗体(S68抗体)は、該ポリクローナル抗体(S68抗体)のFab'画分を調製し、マレイミド法によりALPと結合させて作製した。発光基質は、CDP-star(アプライドバイオシステム社製)を使用した。

30

測定は以下の手順に従って行った。まず、検体を磁性粒子固定化抗体とALP標識抗体を反応させ、検体中のsCD14-S Tと前記2つの抗体で複合体を形成させた後、この複合体を磁力体で収集し、結合しなかったALP標識抗体を除いた。発光基質を加え、発光量をsCD14-S T量として検出した。

【0033】

プロカルシトニン(PCT)測定は、エクルーシス(ロシュ社製)にて、専用測定試薬であるエクルーシスプラームスPCT(ロシュ社製)を用いた。

40

【0034】

実施例2：術後感染の有無と各指標の経時推移

食道癌手術後に術後感染を起していない1症例(58歳、男性)と術後感染を起こした1症例(71歳、男性)について、術後の感染の有無あるいは時期と各指標の関係を解析した。具体的には、術後0、1、3、5、7日後にEDTA全血またはEDTA血漿を経時的に採取し、sCD14-S TはEDTA全血、PCTはEDTA血漿を試料として測定を行った。また、各ポイントの体温、白血球数(WBC)、SIRS陽性項目数についても、公知の方法に従って確認を行った。例えば、SIRS陽性項目数は、

50

- 1) 体温 > 38 または < 36
- 2) 心拍数 > 90 回 / 分
- 3) 呼吸数 > 20 回 / 分または $P a C O_2 > 4.3 k P a$
- 4) 白血球数 > 12000、< 4000 / m^3 または未熟型白血球 > 10%

の何項目に該当するかを評価し、2項目以上に相当する場合はSIRSと診断した。

なお、術後感染を起した症例については、術後7日目に喀痰培養検査からStenotrophomonas maltophiliaが検出され、感染を起こしていたことが確認された。

【0035】

術後感染を起していない症例に関する各指標の推移を表1および図1に、術後感染を起した症例に関する各指標の推移を表2および図2に、それぞれ示す。

sCD14-STは術後感染を起した症例において、術後5日目に測定値の上昇が認められ、術後0日に比べて約2.5倍も高値となり、上記事象と一致し、更に、早期に感染を検出できることがわかった。一方、他の指標であるPCT、体温、WBC、SIRS診断は、いずれの症例も顕著な変化を示さず、感染との関連性が認められないことから、これらの指標を基に術後感染を検出するのは困難であることがわかった。よって、本発明の術後感染の検出方法として、sCD14-STは有効であることが示された。

また、感染を起していない時点のsCD14-ST濃度の平均値 + 2 x SD値は891 pg/mLとなり、sCD14-ST濃度が約900 pg/mL以上であれば、術後感染症であると判定できることが示唆された。

【0036】

【表1】

項目	sCD14-ST (pg/mL)	PCT (ng/mL)	体温 (°C)	WBC (個/mm ³)	SIRS診断 (陽性項目数)
術後直後	549	0.073	36.3	3600	非SIRS (1)
術後1日目	658	0.430	37.5	3880	非SIRS (1)
術後3日目	753	0.250	36.8	6830	非SIRS (0)
術後5日目	738	0.147	36.2	6210	非SIRS (0)
術後7日目	694	0.336	36.5	7380	非SIRS (0)

【0037】

【表2】

項目	sCD14-ST (pg/mL)	PCT (ng/mL)	体温 (°C)	WBC (個/mm ³)	SIRS診断 (陽性項目数)
術後直後	410	0.084	36.0	3810	非SIRS (0)
術後1日目	684	0.504	38.5	5920	非SIRS (1)
術後3日目	407	0.524	37.6	6980	非SIRS (1)
術後5日目	970	0.427	36.7	9090	非SIRS (1)
術後7日目	978	0.306	36.9	8340	非SIRS (1)

【産業上の利用可能性】

【0038】

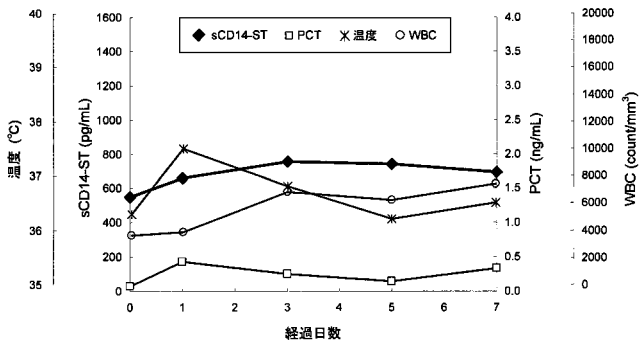
敗血症の指標として知られていたsCD14-STが、敗血症のような重篤な全身性の感染症だけでなく、SIRSを伴わない感染症も特異的に検出できることは驚くべき結果であった。更に、手術操作の影響を受けずに、術後感染症を特異的に検出するための指

標はこれまで知られていなかったため、本発明で、これらの事象の判別・検出にsCD14-STを指標とできることは非常に効果が高いと言える。

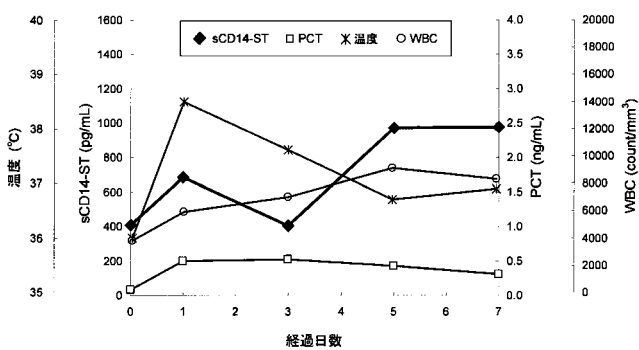
本発明は、術後感染症が疑われる患者あるいは術後感染症患者を、容易に且つ精度良く検出することでき、早期の治療法の決定に役立てることができる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

【 図 1 】



【 図 2 】



【配列表】

2013024798000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N33/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i		
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) G01N33/68, G01N33/53		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4040666 B2 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January 2008 (30.01.2008), (Family: none)	1, 4, 5
P, X	Yasuo FUKUI et al., "Shujutsu Bui Kansen ni Okeru Haikessho Biomarker Presepsin no Yuyosei", Journal of Japan Surgical Society, 05 March 2012 (05.03.2012), vol.113, special extra issue (2), page 427	1, 4, 5
P, X	Yasuo FUKUI et al., "Geka Ryoiki ni Okeru Haikessho Biomarker Presepsin no Yuyosei", Journal of Japan Surgical Association, 20 October 2011 (20.10.2011), vol.72, special extra issue, page 798	1, 4, 5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 15 November, 2012 (15.11.12)		Date of mailing of the international search report 27 November, 2012 (27.11.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070428

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	Takeshi NISHIDA et al., "Atarashii Haikessho Shindan Marker 'Presepsin (sCD14-ST)' no Keijiteki Hyoka ga Byotai Haaku ni Yuyo de atta Haikessho no Ichirei", Journal of Japanese Association for Acute Medicine, 15 August 2011 (15.08.2011), vol.22, no.8, page 558	1, 4, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070428

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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. Claims Nos.: 2, 3
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
In claims 2 and 3, the determination of a disease is carried out. Therefore, it is considered that these claims relate to a method for diagnosis of the human body.
(Continued to extra sheet)
2. 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. 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. 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. 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/070428

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

Consequently, Claims 2 and 3 thus relate to a subject matter on which it is not required to carry out an international search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 7 0 4 2 8									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68 (2006.01)i, G01N33/53 (2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68, G01N33/53											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2012年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2012年	日本国実用新案登録公報	1996-2012年	日本国登録実用新案公報	1994-2012年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2012年										
日本国実用新案登録公報	1996-2012年										
日本国登録実用新案公報	1994-2012年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
X	JP 4040666 B2 (持田製薬株式会社) 2008.01.30, (ファミリーなし)	1, 4, 5									
P, X	福井康雄 ほか, 手術部位感染における敗血症バイオマーカー・プレセプシンの有用性, 日本外科学会雑誌, 2012.03.05, Vol. 113, 臨時増刊号(2), P. 427	1, 4, 5									
P, X	福井康雄ほか, 外科領域における敗血症バイオマーカー・プレセプシンの有用性, 日本臨床外科学会雑誌, 2011.10.20, Vol. 72, 増刊号, P. 798	1, 4, 5									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 15.11.2012		国際調査報告の発送日 27.11.2012									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 海野 佳子	2 J 3 9 0 6								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3252								

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2012/070428

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	西田武司ほか, 新しい敗血症診断マーカー「プレセプシン (sCD14-ST)」の経時的評価が病態把握に有用であった敗血症の1例, 日本救急医学会雑誌, 2011. 08. 15, Vol. 22, No. 8, P. 558	1, 4, 5

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 7 0 4 2 8

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 2,3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項2、3は、疾患の判定を行っていることから、人体の診断方法に関するものと認められる。そのため、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	如何诊断术后感染		
公开(公告)号	JPWO2013024798A1	公开(公告)日	2015-03-05
申请号	JP2013529000	申请日	2012-08-10
[标]申请(专利权)人(译)	三菱化学美迪恩斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	有限公司のLSI Medience		
[标]发明人	遠藤重厚 福井康雄		
发明人	遠藤 重厚 福井 康雄		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/56966 G01N33/6893 G01N2333/70596 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/53.D		
代理人(译)	森田健一 山口健次郎		
优先权	2011176549 2011-08-12 JP		
其他公开文献	JP5801895B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了用于诊断手术部位感染的标志物。 在本发明的检测手术部位感染的方法中，测量样品中的sCD14-ST。

(19) 日本国特許庁(JP) **再公表特許(A1)** (11) 国際公開番号
WO2013/024798

発行日 平成27年3月5日(2015.3.5) (43) 国際公開日 平成25年2月21日(2013.2.21)

(51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)
G O 1 N 33/53 (2006.01) G O 1 N 33/53 D

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

出願番号 特願2013-529000 (P2013-529000)	(71) 出願人 591122956 株式会社 L S I メディエンス 東京都千代田区内神田一丁目13番4号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2012/070428	
(22) 国際出願日 平成24年8月10日(2012.8.10)	(74) 代理人 100090251 弁理士 森田 憲一
(31) 優先権主張番号 特願2011-176549 (P2011-176549)	(74) 代理人 100139594 弁理士 山口 健次郎
(32) 優先日 平成23年8月12日(2011.8.12)	(72) 発明者 遠藤 重厚 岩手県盛岡市三ツ割4-2-55
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 福井 康雄 高知県高知市池2125-1 高知医療セ ンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 術後感染症を診断する方法