

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公表特許公報(A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 527583

(P2003 - 527583A)

(43)公表日 平成15年9月16日(2003.9.16)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	D
	33/68	33/68	
// G 0 1 N 33/574		33/574	A

審査請求 未請求 予備審査請求(全 25数)

(21)出願番号 特願2001 - 556332(P2001 - 556332)

(86)(22)出願日 平成13年2月5日(2001.2.5)

(85)翻訳文提出日 平成14年8月5日(2002.8.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP01/01195

(87)国際公開番号 W001/057536

(87)国際公開日 平成13年8月9日(2001.8.9)

(31)優先権主張番号 100 04 919.2

(32)優先日 平成12年2月4日(2000.2.4)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 ブロックマン, イエンス
ドイツ連邦共和国, 48149 ミュンスター, レ-
ースフェルトシュトラ-セ 31

(72)発明者 ブロックマン, イエンス
ドイツ連邦共和国, 48149 ミュンスター, レ-
ースフェルトシュトラ-セ 31

(74)代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 胆管 - 膵臓系疾患を診断する方法

(57)【要約】

悪性の胆管 - 膵臓系疾患のための診断手段としてのトリ
プシン活性化ペプチド。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 トリプシン活性化ペプチドの使用であって、該トリプシン活性化ペプチドを、悪性の胆管 - 膵臓系疾患を診断するために使用することを特徴とする、トリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項2】 以下に記載する癌腫、すなわち：膵臓癌、胆嚢癌、胆管癌および十二指腸乳頭癌のうちの1つを診断する、請求項1に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項3】 トリプシン活性化ペプチドの使用であって、該トリプシン活性化ペプチドを、炎症性の胆嚢疾患または胆管疾患、または十二指腸乳頭炎を診断するために使用することを特徴とする、トリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項4】 トリプシン活性化ペプチドの使用であって、該トリプシン活性化ペプチドを、胆管 - 膵臓系疾患の良性又は悪性を判断するために使用することを特徴とする、トリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項5】 トリプシン活性化ペプチドを定量検出する、請求項1から4までのいずれか1項に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項6】 血液、尿または胆汁中で検出を行う、請求項1から5までのいずれか1項に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項7】 前記トリプシン活性化ペプチドを免疫学的に定量化する、請求項6に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、胆管 - 膵臓系疾患、特に癌腫を診断する方法に関し、独国特許出願第10004919号の優先権を主張する。この独国特許出願明細書の内容を引用する。

【0002】

いわゆる胆管 - 膵臓系(bilio-pankreatisches System)の器官、つまり、膵臓、胆管を有する胆嚢、ならびに肝臓と胆嚢とから延びる総胆管と、膵臓から十二指腸内に延びる膵管との連結開口としての十二指腸乳頭は、胚形成中に十二指腸原基の発芽から共通に発生する。このような器官において悪性腫瘍が発生するおそれがある。この悪性腫瘍は、発生率の増加に伴い、しばしばヒトの死亡原因となる。悪性腫瘍新形成による死亡例の四位は膵臓癌に起因する。膵臓癌については新生児において発表されているが、典型的にはこの腫瘍は高齢者の疾患である(7, 8)。図1は、膵臓癌の発生率の特徴的な年齢分布を示す。胆管癌はなおも、癌疾患に起因する死亡例の5番目の原因とみなされている。

【0003】

十二指腸乳頭癌を除いて、胆管 - 膵臓系の癌腫は、これらが特異症状、例えば一般的な能力低下、体重減少、または無痛症状(例えば無痛黄疸)といった症状が少ないので、後になって初めて診断可能となり、ひいては後になって初めて認識される、という点で共通している。これに対して十二指腸乳頭癌は早期に認識することができる。十二指腸乳頭癌のこのような例外的位置は、十二指腸乳頭が、露出された解剖学的位置にあることに起因する。この十二指腸乳頭は、腫瘍が形成されると早期症状を発生させ、ひいては、迅速な診断とより良い診断を可能にする。胆管 - 膵臓系のその他の癌腫の場合、診断時点がより遅く、大抵の場合僅かな患者にしか治療可能な手術を行うことができない。この場合、この診断時点では、膵臓癌患者の5 ~ 20%しか、また、胆管癌患者の30%しか手術することができない(9)。胆嚢癌の20%しかその成長が診断時点でこの器官に限定されていないので、やはり患者の20%しか治療可能な手術を受けることができない。

【0004】

治癒可能な手術後でさえ、患者が生き延びるチャンスは僅かである。この場合手術後最初の5年間における胆嚢癌患者の生存率は5%未満である。胆管癌の場合、5年間生存率は0~58%である。

【0005】

手術による腫瘍除去(腫瘍切除)が現在、ただ1つの治癒可能な治療であるので、癌の腫瘍早期発見(いわゆるスクリーニング)に本質的に重要である。しかしこのことは、既に述べたように、症状が非特異的または無痛であることにより極めて困難である。膵臓癌の腫瘍早期発見の場合、さらに、膵臓癌と慢性膵炎との区別が困難である。それというのは両膵臓疾患は似たような臨床症状を示すからである。手術および病理組織学的検査の後でさえ、区別がつかないことがしばしばあり、更なる臨床経過(死亡/生存)によってしか判断できない。

【0006】

さらに価値判断(Dignitaetsbeurteilung)、すなわち炎症性の良性膵臓疾患と悪性膵臓疾患とを区別することは、慢性膵炎と膵臓腫瘍の病因との間に推測される因果関係(ただしまだ最終的には確認されていない)により、重要である。この場合、研究によって、遺伝的な膵炎は53の標準的な変性リスク率をはらんでいることが判っている。

【0007】

胆管-膵臓系のその他の癌腫の病因も、慢性炎症によって促進されると推測される。この場合胆管または胆嚢癌は、しばしば慢性炎症性大腸疾患(潰瘍性大腸炎)と関連する。さらに、悪性腫瘍患者の80%超が胆石を患う。この胆石もまた、慢性炎症を引き起こすことがある。

【0008】

膵臓癌を出来る限り早期に発見するために、腫瘍マーカー、例えばCA19-9、CA242、CEA、CA72-5、CA125またはCA50の血液分析を行うことが周知である。このようなテストは最大80%の感度と、最大90%の特異性とを有することができる。しかし、従来腫瘍マーカー分析の感度は、黄疸を伴って生じる他の疾患によって、不都合に影響される(3~5)。さらに

、所定の血液型抗原（つまりルイス血液型抗原 a ）が欠如すると、従来最も使用されている腫瘍マーカー C A 1 9 - 9 が検出できない（ 6 ）。

【 0 0 0 9 】

早期診断を改良するための別のアプローチは、薄層コンピュータ断層撮影法または内視鏡超音波検査、すなわち体内での超音波の使用に基づく。しかしこのことは診断の確認および手術の評価にしか貢献せず、適切なスクリーニング法ではない。既に疾患を識別された患者の多施設研究においてさえも、早期発見のためにも推奨手段は導き出されなかった（ 2 ）。

【 0 0 1 0 】

本発明の課題は、胆管 - 膵臓系の癌腫の早期発見のための方法を提供することである。

【 0 0 1 1 】

この課題は、請求項 1 に記載の方法により解決される。好ましい別の実施態様は、対応する請求項 2 以下に記載されている。

【 0 0 1 2 】

本発明の根底にある思想は、トリプシノーゲンを活性化するペプチド（以下 T A P ）を体液中で定量することを介して、胆管 - 膵臓系の悪性腫瘍を検出することである。これによれば、本発明の方法は、胆管 - 膵臓系癌腫のためのマーカーとして作用する T A P 濃度上昇の機能に基づいており、ひいては T A P 濃度の上昇と悪性腫瘍との関連を前提としている。

【 0 0 1 3 】

胆管 - 膵臓系の悪性癌腫と T A P 濃度の上昇との関係は、標準的な当業者に従来認識されていなかったばかりか、部分的にははっきりと否定された。それというのはこのような関係は、ほぼ一世紀前から一般に認められているとみなされる、膵臓癌の病因に関する当該理論と、以下の理由から相容れないように見えるからである。

【 0 0 1 4 】

膵臓には、後で小腸内でタンパク質およびポリペプチドを酵素分解するために、タンパク質分解酵素トリプシンの不活性前段階（チモーゲン）として、トリプ

シノーゲンが形成される。トリプシノーゲンは膵管を介して、胆嚢と肝臓とから延びる総胆管との共通の開口で、十二指腸に分泌される。トリプシノーゲンのトリプシンへの活性化は、腸粘膜で産出される加水分解活性エンテロキナーゼ（エンテロペプチダーゼ）によって行われる。

【0015】

トリプシノーゲンの加水分解によって、トリプシンの他にテトラ-L-アスパルチル-L-リシンが生じる。テトラ-L-アスパルチル-L-リシンは、トリプシノーゲンを活性化するその特性により、「トリプシノーゲン活性化ペプチド」(TAP)と呼ばれる。これは、0.606kDaの分子量を有するペンタペプチドである。このペンタペプチドには、重篤な急性壊死性膵炎発生時には、以下のような役割が与えられる。

【0016】

胆石排出時には、小さな胆石が胆嚢から胆管に移動し、十二指腸乳頭、つまり胆汁および膵臓分泌物のための連結開口で引掛かる。すなわち、十二指腸への分泌開口が閉鎖される。このような閉鎖は、従来の考えによれば、滞留した胆汁の膵臓内への逆流を引き起こす(14)。膵臓内には、不活性酵素前段階、つまりトリプシノーゲンがほぼ不活性の形で留まっている。しかし胆汁中に含有されているアミラーゼおよびリパーゼが、やはり浮腫性膵炎の病像を発生させる。酵素が不活性前段階にあるとはいえこれが活性化される場合は、すなわち、チモーゲン活性化の場合には、重篤な急性壊死性膵炎が生じる。

【0017】

このようなモデルに基づいて、米国特許第4,948,723号明細書から公知の、浮腫性膵炎および壊死性膵炎とを区別するための方法が開発された。この方法は、体液中のTAPの免疫学的検出に基づいている。TAPは浮腫性膵炎の場合には存在せず、これに対して壊死性膵炎の場合には、比較的大量のTAPが検出される。

【0018】

従って、従来一般に認められているこのようなモデルでは、急性膵炎は、胆汁の膵臓内への逆流に帰せしめられる。膵炎はチモーゲン活性化を伴う場合がある

。従って、チモーゲン活性化と、胆嚢および胆管の炎症ならびに対応癌腫の病因との関連は排除される。それというのは、このモデルによれば、チモーゲンを含有する胆汁はこれらの器官とは接触しないからである。同じことが十二指腸乳頭癌にも当てはまる。

【0019】

さらに、この理論によれば、膵臓癌の発生が、膵臓内に含有されたチモーゲンの活性化を伴わないことが想定される。従って、活性トリプシンおよびTAPに至るトリプシノーゲンの加水分解も膵臓癌とは関係しない。

【0020】

この公知のモデルに基づいて、TAPが胆管-膵臓系癌腫の存在を指示するインジケータとして適するという考えを引き出すことはできない。従って本発明による教示内容は先ず、長い間一般に認められていた理論から離れることを前提とする。

【0021】

前記理論に対して、本発明による教示内容は、十二指腸乳頭が閉鎖すると膵臓分泌物が胆管内に逆流し、従来考えられていたように、専ら胆嚢分泌物が膵臓内に流入するのではないという想定から出発する。腸肝循環によって、胆汁にはエンテロキナーゼが含有されている。このエンテロキナーゼは、トリプシノーゲンを活性化し、ひいてはTAPを放出することができる。従って活性化された膵酵素は、胆嚢内および胆管内で炎症を引き起こすことがある。この炎症は健康な細胞を局部的に損傷する。その結果、炎症を起こした細胞は悪性細胞に変化して、これにより胆管、胆嚢および十二指腸乳頭部位に悪性腫瘍が発生する場合がある。

【0022】

このような新しいモデルによって、膵臓癌の発生を推論することもできる。その基礎となるのは、胆管系内の圧力が通常、膵臓の分泌管内の圧力よりも高いという現象である。このことは胆管の筋系がより強いことによって根拠付けられている。十二指腸乳頭部位が狭まるかまたは閉じると、膵臓の管系に一時的により高い圧力が生じることがある。それというのは、この器官には、肝臓内で形成さ

れた胆汁(800ml/die)と比べて、約四倍の3000mlの分泌物が毎日生じるからである。このような状態において、トリプシノーゲン(トリプシノーゼン)は胆管内に達し、そこで活性化され、再び - いまや活性の形で - 膵臓内に戻ることが可能である。この膵臓では、先ずタンパク質分解障害が引き起こされ、その結果細胞が悪性細胞に変化することがある。

【0023】

従って、胆嚢、胆管および十二指腸乳頭の炎症を診断することの他に、本発明による方法は、胆管 - 膵臓系癌腫の高特異的かつ高感度の診断を可能とする。これらの癌腫は他の胆管 - 膵臓系疾患、例えば炎症と明確に区別することができる。従って、本発明による教示内容は、癌腫の早期発見およびこれに応じた早期の手術による処置を可能にする。

【0024】

さらに、本発明による方法によって、好ましくは胆管 - 膵臓系癌腫を他の胃腸癌腫と区別することもできる。

【0025】

TAPの定量化は、定量固相イムノアッセイにおいて免疫学的な検出を介して行われることが好ましい。他の生化学的または物理的な定量検出法も適している。

【0026】

そのTAP含量に関して検査しようとする患者サンプルを、多数の体液から取り出すことができる。例えば、血液、胆汁または尿から成るサンプルが適している。このような可能性は特に低分子量のTAPにも起因する。つまりこのTAPは、特に胆管部位に滞留(うっ血)が生じたときに血管内に移動することができる。血液からこのTAPは腎臓でろ過され、従って簡単に尿から検出される。

【0027】

実施例

1. 患者

1999年7月から1999年11月まで、連続して胆嚢摘出を受けた44人の患者の胆汁を分析した。患者は以下の疾患を有していた：

膵臓癌； n = 13 (30%)

胆管癌； n = 1 (2%)

十二指腸乳頭癌； n = 2 (5%)

慢性胆石症； n = 14 (32%)

急性胆石症； n = 2 (5%)

慢性膵炎； n = 6 (13%)

胆石症を同時に有する他の腫瘍疾患； n = 6 (13%)

従って全部で、胆管 - 膵臓系癌腫を有する16人の患者について検査した。

【0028】

第7番目に記載した患者は消化器系の悪性疾患を患ってはいるが、しかしその腫瘍は胆管 - 膵臓系には局在化していなかった。

2. サンプル採取

TAPを検出するために、手術により除去された胆嚢から、胆汁を手術時に吸引した。このために、18G穿刺針を使用した。これらのサンプルを取り出し後最初の2時間以内に、10分間3000Gで遠心分離し、これにより、生体細胞、例えば白血球または上皮細胞を分離した。等分したサンプルを試験まで、-80で保管した。胆嚢サンプルを病理学的現象に関して、巨視的および微視的に検査した。以下の試験に関しては、腫瘍を有さない胆嚢だけを使用した。

【0029】

結果を手術中の所見および組織病理学的結果と関連付けた。

3. TAPの定量化

この試験のために、アイルランド国ダブリン、Biotrin International Ltd.社の商業的に入手可能なTest TAPKITを使用した。このキットは、米国特許第5,356,781号明細書から公知であり、この明細書を並行独国特許出願公開第3789584号明細書と共に、開示の目的でその全体を本明細書中に引用する。

【0030】

TAPを定量化するためのTest TAPKITは、定量固相酵素イムノアッセイである。このイムノアッセイは、抗TAP抗体における遊離ペプチドと固

定化ペプチドとの間の競合的結合に基づいている。使用する抗体は、TAPのカルボキシ末端に対して特異性を有し、アミノ末端を介してチログロブリンにカップリングしたTAPで、イエウサギを免疫化することによって生じさせた。

【0031】

サンプル中に含有されたTAPを、支持体分子を介して固相(プレート)に固定化し、ビオチン化IgGおよびストレプトアビジン-ホースラディッシュ-ペロキシダーゼ添加物を有するイエウサギ抗ペプチド抗体とともにインキュベートした。次いで、テトラメチルベンジジン(TMB)でプレートを発色させ、TAP濃度を定量化した。その結果生じた色強度は、サンプル中のTAP量に対して間接的に比例する。

【0032】

上述の測定域は0.45~1000nMである。元のサンプル中のTAP含量がこれらの測定域を超える場合には、サンプルを希釈した。

4. 結果

胆汁中のTAPは、胆管-膵臓系の癌腫に相応して明白により高い濃度を有する。

【0033】

【表1】

表1：種々異なる疾患群の数学的特徴付け

診断	膵臓癌	胆管癌	十二指腸 乳頭癌	慢性胆石症	急性胆石症	慢性膵炎	慢性胆石症 を有する 他の癌腫
患者(n)	13	1	2	14	2	6	6
最小値	83.69	2571	408.3	0.0320	60.14	0.0080	0.0440
25% パーセンタイル	352.1			0.2280		0.0920	0.0860
中央値	1410	2571	563.6	1.228	77.71	5.684	5.994
75% パーセンタイル	3157			9.866		18.36	13.36
最大値	5133	2571	719	16.30	95.27	22.37	13.81
平均値	1885	2571	563.6	4.515	77.71	8.046	6.481
標準偏差	1797	0	155.3	1.52	17.56	3.825	2.675
標準誤差	498.5	0	155.3	1.52	17.56	3.825	2.675
下側95% 信頼区間	798.9		-1410	1.231	-145.4	-1.787	-0.3957
上側95% 信頼区間	2971		2537	7.8	300.9	17.88	13.36

胆管一膵臓系の悪性疾患に対する良性疾患の比較に関して、以下の結果が見出された。

【0034】

【表2】

表2：良性および悪性の胆管－膵臓系疾患の患者の胆汁における
TAP濃度の比較

診断	悪性の胆管－ 膵臓系疾患 (群1～3)	良性の胆管－ 膵臓系疾患 (群4～7)
患者(n)	16	28
最小値	83.69	0.008
25%パーセンタイル	427.0	0.272
中央値	1328	2.018
75%パーセンタイル	2190	13.19
最大値	5133	95.27
平均値	1763	10.92
標準偏差	1684	20.51
標準誤差	421.0	3.875
下側95%信頼区間	865.3	2.969
上側95%信頼区間	2660	18.87

【0035】

これらの結果を図2～5に示す。

【0036】

図2は、TAP - 胆汁濃度の線形分布を示す図である。

【0037】

図3は、TAP - 胆汁濃度の対数(\log_{10})分布を示す図である。

【0038】

図4は、TAP - 胆汁濃度分布を線形で示す図である。

【0039】

図5は、TAP - 胆汁濃度分布を対数 ($\log 10$) で示す図である。

【0040】

これらの結果の統計学的評価において、患者数が僅かであるにもかかわらず、胆管 - 膵臓系の悪性疾患と良性疾患との群比較に対して極めて有意な差異を示すことができる。非パラメトリック分析のためのマン - ホイットニーテストは、 P 値 > 0.0001 を示した。同様に、ガウス分布が存在しないにもかかわらず、不対 t 検定の結果は極めて有意であった。さらに双方向ANOVAテストも、2つの異なる群を極めて有意に識別した。

【0041】

この結果において、急性の胆嚢炎(Cholecystitis)の患者群にただ1つの偽陽性の値が見られる。しかしこのような疾患は胆管 - 膵臓系の癌腫とは臨床的に明らかに区別されるので、このような偽陽性の結果は、本発明の方法の適用可能性にとって、実際には重要性を有さない。さらに、この偽陽性の結果は、胆嚢の急性炎症の枠内では、胆嚢の管系におけるTAPの値が、例えば胆石症において生じるような慢性炎症の場合よりも高いことを示唆する。しかしまさにこのことこそ、逆流に起因する胆管障害の仮説を証明することになる。

【0042】

実際には、偽陽性の結果の発生は、カットオフ値を高めること(この例では100nMに高める)ことにより、回避することができる。こうすることにより、悪性腫瘍の診断範囲において、良性疾患の患者はいなくなるので、この方法の特異性は100%となる。

【0043】

この実施例の場合、テストの感度は93.75%である。すなわち、腫瘍を患っていると認識された患者は実際に、このような悪性腫瘍を有している。このような結果は従来より開示されている他の腫瘍マーカー検査の結果全体を凌ぐ。

【0044】

同様にこの結果は、膵炎と膵臓癌とを区別することに対する、本発明による方法の適性を示している。癌腫 ($n = 13$ 、範囲83.69 ~ 5133nM) の患

者群は、慢性膵炎 (n = 6 ; 範囲 0 . 0 0 8 0 ~ 2 2 . 3 7 nM) における 5 . 6 8 4 nM に対して、1 4 1 0 nM という 2 5 0 倍近く高い T A P 中間値を有している。従ってこれら両疾患に対する感度を明白に分けることができた。

文献：

1. L. Gordis, E.B. Gold, 1993:V.L.W., Go, E.P.Di Magno, J.D. Gardner, E. Lebenthal, H.A. Reber, G.A. Sheele (編), 「膵臓：生物学、病理生物学および疾患、(The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease)」第2版, ニューヨーク、Raven Press, 837-855頁
2. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin-SP: 「遺伝性膵炎および膵臓癌(Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma.)」 Ann-N-Y-Acad-Sci. 880(1999):201-9
3. Safi F, Beger HG, Bittner R, Buechler M, Krautzberger W. CA 19-9 および「膵臓腺癌(pancreatic adenocarcinoma)」Cancer 1986;57:779-783
4. Roetlin Ma, Joller H, Largiader F. 「CA 242 は膵臓癌の新腫瘍マーカーである。(CA 242 is a new tumour marker for pancreatic cancer.)」Cancer 1992;71:701-707
5. Hyoety M, Hyoety H, Aaran RK, Airo I, Nordback I. 「膵臓癌の診断のための、胆汁および血清中の腫瘍抗原 CA 195 および CA 19-9 (Tumor antigens CA 195 and CA 19-9 in pancreatic juice and serum for the diagnosis of pancreatic carcinoma.)」 Eur J Surg 1992;148:173-179
6. Fuzhou T, Appert He, Myles J, Howard JM: 「膵臓腺癌における血清 Ca 19-9 レベルの予後値(Prognostic value of serum Ca 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma.)」 Ann Surg 215(1992):350-355
7. Grosfeld JF, Clatworthy HW, Hamoundi AB: 「小児における膵臓悪性腫瘍(Pancreatic malignancy in children)」, Arch Surg 101(1970):370-374
8. Robey G, Danemann A, Martin DJ: 「新生児における膵臓癌(Pancreatic carcinoma in a neonate.)」 Pediatr Radiol 13(1983):284-286
9. Knyrim K: Claasen/Diehl/Kochsiek 「内科(Innere Medizin)」; Urban & Schwarzenberg, ミュンヘン - ウィーン - ボルチモア 1991年:625-627

10. Brockmann J, Glodny B, Menzel J, Winde G, Senninger N. 「肝下胆管 - 膵臓系の悪性腫瘍の識別のための、胆汁中の腫瘍マーカーの定量化発現(Quantification of expression of tumor markers in gallbladder bile for identification of malignancies of the subhepatic bilio-pancreatic system.)」 「ランゲンベックの外科記録文書(Langenbecks Archives of Surgery)」 1999:補遺I (フォーラム講演) :307-311
11. Terada T, Nakamura Y. 「ヒトの肝臓の発生および成熟期における膵臓酵素 (- アミラーゼ、トリプシノーゲンおよびリパーゼ) の発現(Expression of Pancreatic Enzymes (-Amylase, Trypsinogen and Lipase) During Human Liver Development and Maturation.)」 Gastroenterol 1995;108;1236-1245
12. Ewe K, Karbach U:Schimit/Thews (編) 「ヒトの生理学(Physiologie des Menschen)」; Springer-Verlag ハイデルベルク - ロンドン - パリ - 東京; 第23版 ; 1986年
13. Loeffler G: Loeffler-Petrides (編) 「生理化学(Physiologische Chemie) 第4版; Springer-Verlag ハイデルベルク - ロンドン - パリ - 東京; 1988
14. Opie EL; 「急性出血性膵炎の病因 (The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis.)」 Amer Jour of the Med Sciences 71 (1901);182-188
15. Hernandez CA, Lerch MM: 「括約筋狭窄および胆道を通る胆石の移行(Sphincter stenosis and gallston migration through the biliary tract.)」 Lancet 341(1993):1371-73
16. Langmann J: 「医学的発生学 - 標準的なヒトの発育および誤形成(Medizinische Embryologie - Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.) Georg Thieme Verlag シュトゥットガルト - ニューヨーク、第7版:271-278

【図1】

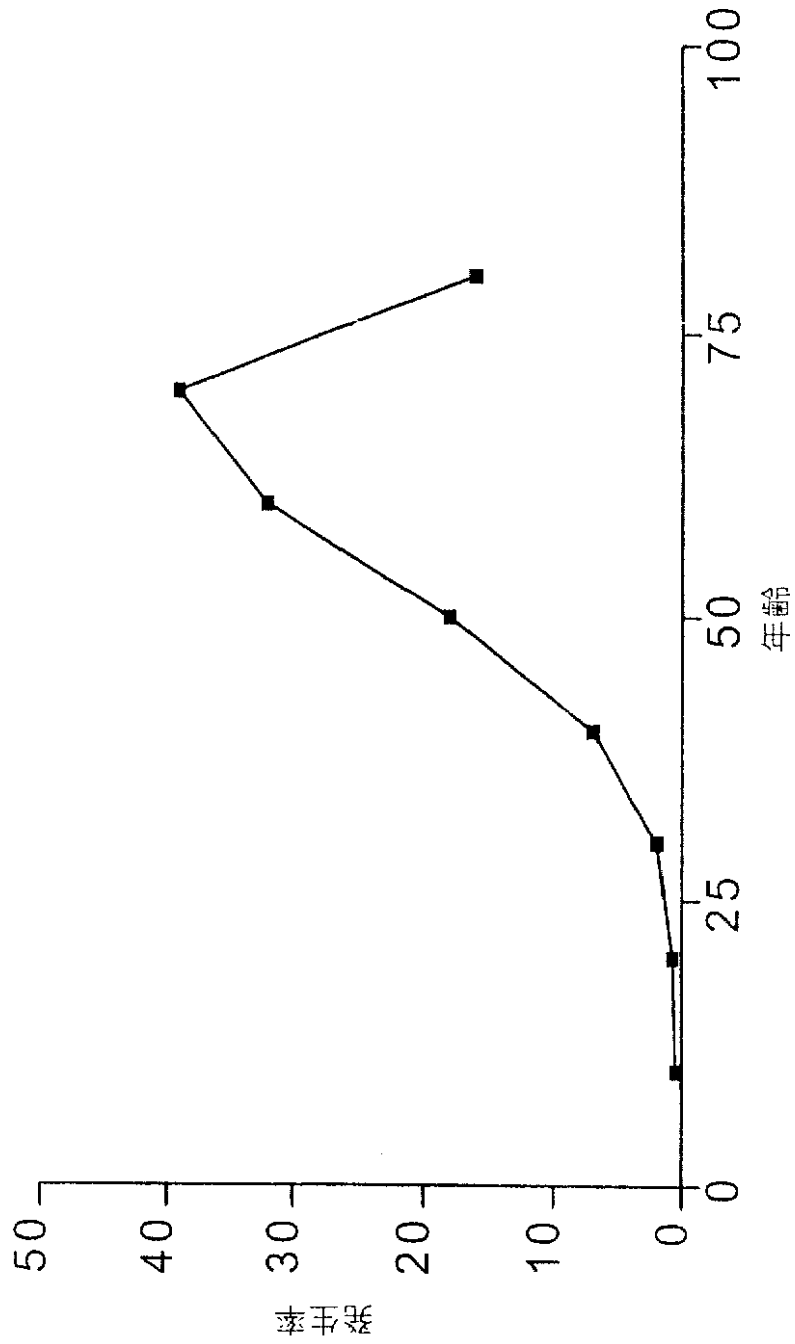
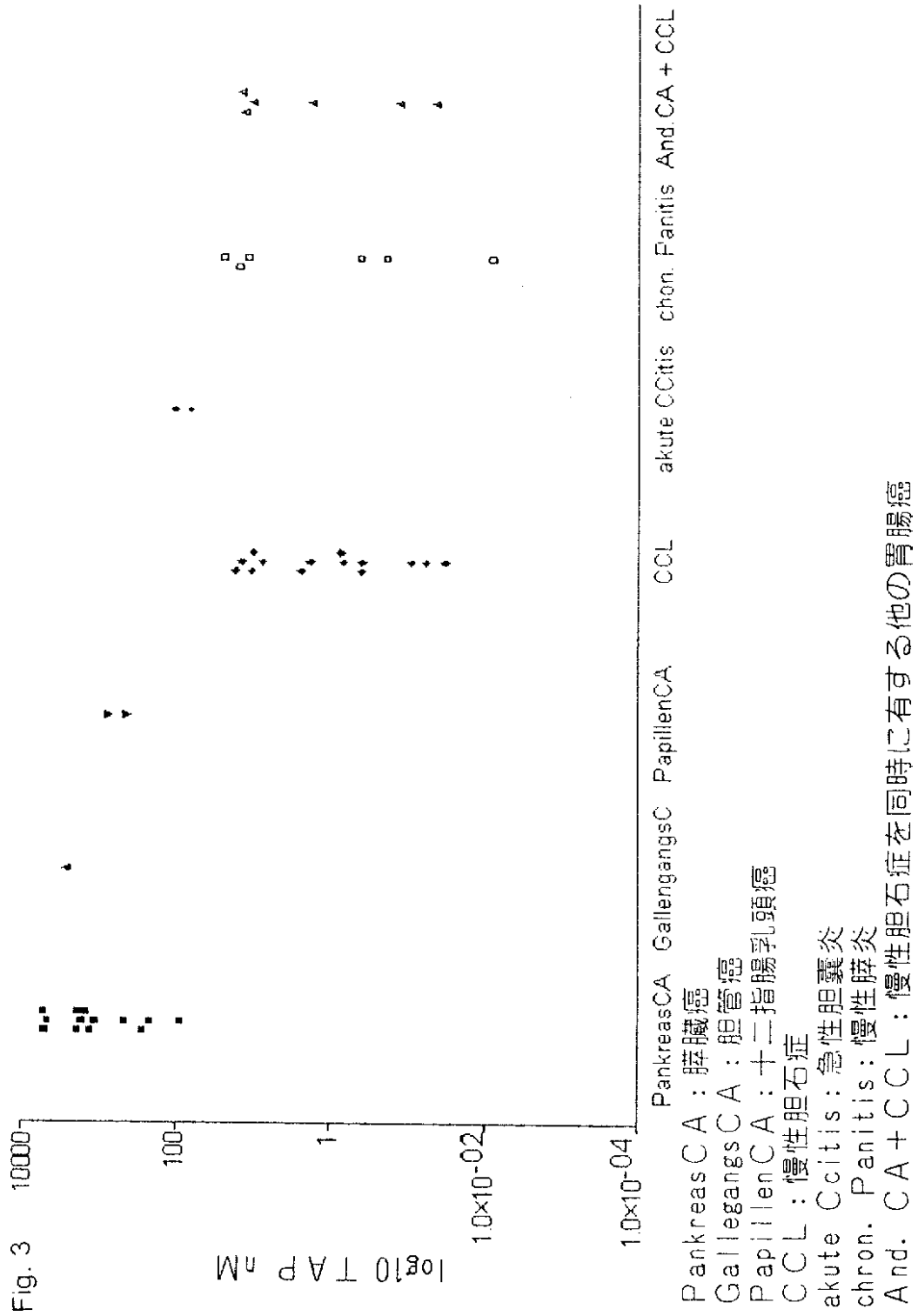
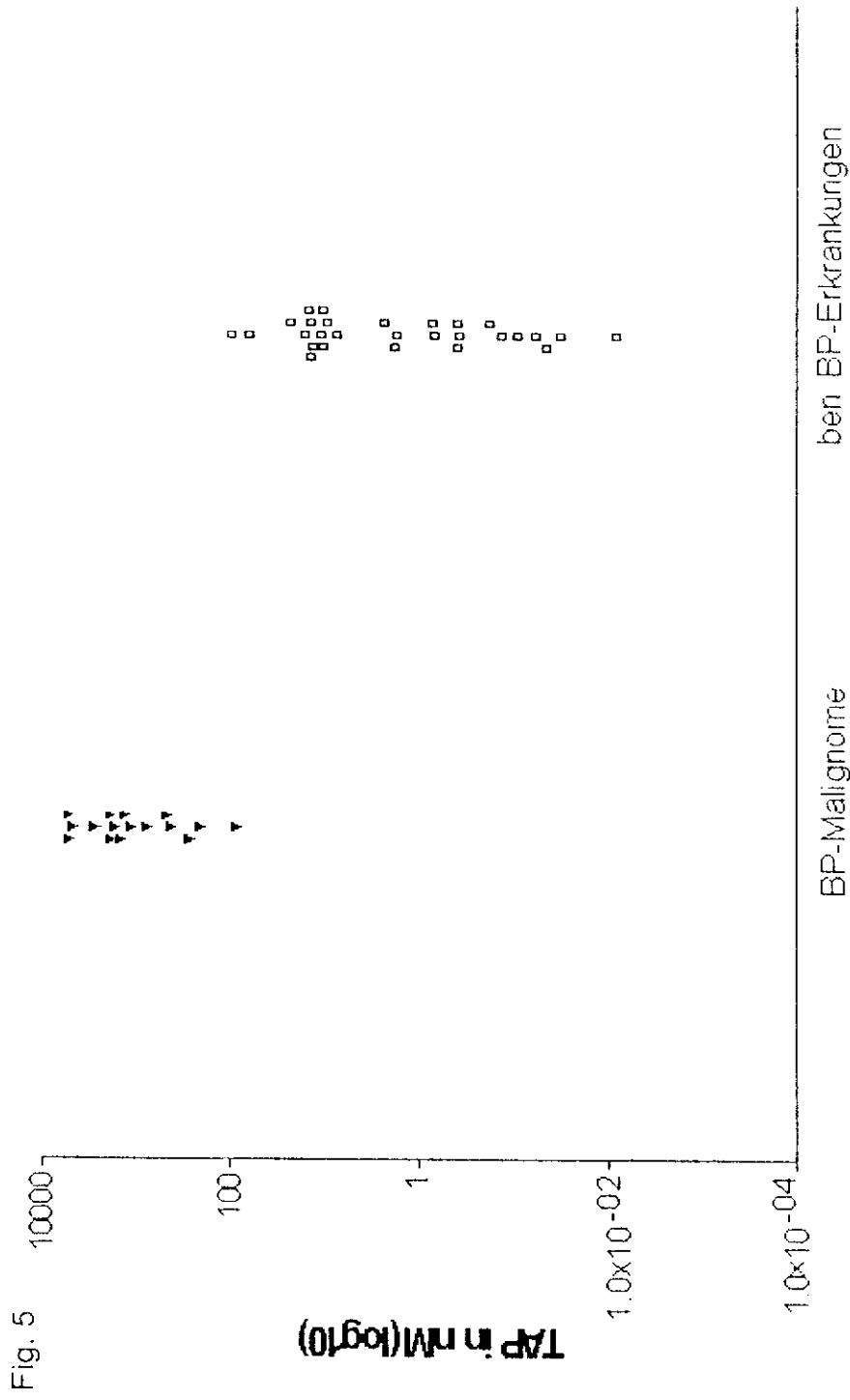


Fig 1

【図3】



【図5】



BP-Malignome : 胆管-膵臓系癌腫 (群 1 ~ 3)
 ben. BP-Erkrankungen : 良性の胆管-膵臓系疾患

【手続補正書】**【提出日】**平成14年8月27日(2002.8.27)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**明細書**【補正対象項目名】**特許請求の範囲**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 トリプシン活性化ペプチドの使用であって、該トリプシン活性化ペプチドを、胆管-膵臓系の癌腫、特に膵臓癌、胆嚢癌、胆管癌または十二指腸乳頭癌を検査するために使用することを特徴とする、トリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項2】 トリプシン活性化ペプチドの使用であって、該トリプシン活性化ペプチドを、炎症性の胆嚢疾患または胆管疾患、または十二指腸乳頭炎を検査するために使用することを特徴とする、トリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項3】 良性又は悪性疾患の特徴を評価するための、請求項1または2に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項4】 トリプシン活性化ペプチドを定量検出する、請求項1から3までのいずれか1項に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項5】 前記トリプシン活性化ペプチドを免疫学的に定量化する、請求項4に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【請求項6】 血液、尿または胆汁中で検出を行う、請求項1から5までのいずれか1項に記載のトリプシン活性化ペプチドの使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Int'l Application No PCT/EP 01/01195
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N33/574 G01N33/68		
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) IPC 7 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 356 781 A (HERMON-TAYLOR JOHN ET AL) 18 October 1994 (1994-10-18) cited in the application	1,3-7
A	the whole document	2
X	US 4 948 723 A (AUSTEN BRIAN M ET AL) 14 August 1990 (1990-08-14) cited in the application	1,3-7
A	the whole document	2
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 12 December 2001		Date of mailing of the international search report 10/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gundlach, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 01/01195

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; KAZMIERCZAK, STEVEN C.: "Biochemical indicators of acute pancreatitis." retrieved from STN Database accession no. PREV199799716064 XP002185384 abstract & LOTT, J. A (EDITOR): "Pathology and laboratory medicine, 2 : Clinical pathology of pancreatic disorders" 1997, HUMANA PRESS INC., TOTOWA, NEW JERSEY, USA ISBN: 0-89603-475-5 page 75 -page 124	1,3-7
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; WERESZCZYNSKA-SIEMIATKOWSKA U. ET AL: "The diagnostic and prognostic tests in acute pancreatitis. Par II!. TESTY DIAGNOSTYCZNE I PROGNOZTYCZNE W OSTRYM ZAPALENIU TRZUSTKI. CZESC II" retrieved from STN Database accession no. 97112516 XP002185385 abstract & GASTROENTEROLOGIA POLSKA, (1997) 4/1 (85-89).,	1,3-7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 21, 18 November 1996 (1996-11-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 268710, RAE, D. ET AL: "Activation of human granulocyte type 1-phospholipase A2" XP002185383 abstract & SCAND. J. GASTROENTEROL., SUPPL. (1996), 31(219), 24-27,	1,3-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/01195

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5356781	A	18-10-1994	US 4948723 A	14-08-1990
			AT 104437 T	15-04-1994
			AU 612325 B2	11-07-1991
			AU 7752687 A	24-02-1988
			DE 3789584 D1	19-05-1994
			DE 3789584 T2	28-07-1994
			DK 166988 A	25-03-1988
			EP 0258995 A1	09-03-1988
			FI 881447 A	25-03-1988
			WO 8801059 A1	11-02-1988
			IE 64356 B1	26-07-1995
			JP 1502132 T	27-07-1989
			JP 2744001 B2	28-04-1998
			NO 881347 A	06-04-1988
			NZ 221231 A	26-07-1990
			ZA 8705562 A	30-03-1988
			US 4948723	A
AT 104437 T	15-04-1994			
AU 612325 B2	11-07-1991			
AU 7752687 A	24-02-1988			
DE 3789584 D1	19-05-1994			
DE 3789584 T2	28-07-1994			
DK 166988 A	25-03-1988			
EP 0258995 A1	09-03-1988			
FI 881447 A	25-03-1988			
WO 8801059 A1	11-02-1988			
IE 64356 B1	26-07-1995			
JP 1502132 T	27-07-1989			
JP 2744001 B2	28-04-1998			
NO 881347 A	06-04-1988			
NZ 221231 A	26-07-1990			

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

专利名称(译)	诊断胆管 - 胰腺疾病的方法		
公开(公告)号	JP2003527583A	公开(公告)日	2003-09-16
申请号	JP2001556332	申请日	2001-02-05
[标]申请(专利权)人(译)	布罗克曼颜扫描		
申请(专利权)人(译)	布罗克曼, 延		
[标]发明人	ブロックマンイエンス		
发明人	ブロックマン, イエンス		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/574 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/57438		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/68 G01N33/574.A		
优先权	10004919 2000-02-04 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

胰蛋白酶激活肽作为恶性胆管胰腺疾病的诊断工具。

(P2003 - 527583A)

(43) 公表日 平成15年9月16日(2003. 9. 16)

Int. Cl ⁷	識別記号	FI	テロド(参考)
0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	D
33/68		33/68	
0 1 N 33/574		33/574	A

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 25数)

出願番号	特願2001 - 556332(P2001 - 556332)	(71) 出願人	ブロックマン, イエンス ドイツ連邦共和国, 48149 ミュンスター, レースフェルトシュトラッセ 31
(22) 出願日	平成13年2月5日(2001. 2. 5)	(72) 発明者	ブロックマン, イエンス ドイツ連邦共和国, 48149 ミュンスター, レースフェルトシュトラッセ 31
翻訳文提出日	平成14年8月5日(2002. 8. 5)	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外4名)
国際出願番号	PCT/EP01/01195		
国際公開番号	WO01/057536		
国際公開日	平成13年8月9日(2001. 8. 9)		
優先権主張番号	100 04 919.2		
優先日	平成12年2月4日(2000. 2. 4)		
優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

【発明の名称】 胆管 - 膵臓系疾患を診断する方法