

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4007664号
(P4007664)

(45) 発行日 平成19年11月14日(2007.11.14)

(24) 登録日 平成19年9月7日(2007.9.7)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 49/00 (2006.01) A 6 1 K 49/00 Z

請求項の数 1 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平10-6411	(73) 特許権者	000220262
(22) 出願日	平成10年1月16日(1998.1.16)		東京瓦斯株式会社
(65) 公開番号	特開平11-209310		東京都港区海岸1丁目5番20号
(43) 公開日	平成11年8月3日(1999.8.3)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成16年8月24日(2004.8.24)		弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(72) 発明者	河野 匡
			神奈川県川崎市多摩区布田3-5-603
		(72) 発明者	細井 五三郎
			埼玉県草加市柳島町340-4
		(72) 発明者	大嶋 淳子
			神奈川県横浜市都筑区荏田東2-19-4-307

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝機能診断剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 - ¹³C - 乳酸、3 - ¹³C - 乳酸、1 - ¹³C - ピルビン酸、3 - ¹³C - ピルビン酸、1, 4 - ¹³C - コハク酸、または1, 6 - ¹³C - クエン酸を含む肝機能診断剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肝機能診断剤、詳しくは少なくとも1以上の特定位の炭素が¹³Cで標識された解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸を含む肝機能診断剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

肝機能障害のスクリーニングには、血中のトランスアミナーゼ(GPTおよびGOT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)などの酵素を定量する血液生化学検査が一般的に行われている。これらの酵素は肝障害時に肝臓組織から血中に漏出する。中でもGPT、GOTは肝臓に主に存在する酵素で、正常時では血中濃度が低いのに対し、肝機能障害時には顕著に高くなることから肝障害を鋭敏に検出する優れた指標となっている。しかしながら、肝機能が著しく低下している慢性肝炎や肝硬変時には肝臓組織内の酵素量が低下しているために酵素の漏出量も低下し、障害程度が高いにも関わらず高い値を示さない場合がある(今日の診療 CD-ROM Vol.6、医学書院刊)。また、漏出した酵素が血中

から消失するには時間がかかるため、検査の時点では肝機能障害から回復していても高い値を示す場合もある。したがって、これらの酵素の定量は、肝機能障害の程度を評価する検査法として不充分である。

【0003】

特に、肝臓外科手術時には、肝臓の障害程度および肝機能の評価が非常に重要である（消化器診療プラクティス1 肝障害の診断的アプローチ、大久保昭行編、文光堂刊）。肝臓の障害程度および肝機能の評価には血清ビリルビンの測定、ICG 負荷試験が主に行われている。しかしながら、これらの検査法にもそれぞれ問題点がある（消化器診療プラクティス1 肝障害の診断的アプローチ、大久保昭行編、文光堂刊）。例えば、血清ビリルビンの上昇は必ずしも肝機能の低下を意味するものではなく、また、術後等の短時間に肝機能がドラスティックに変化する過程を追うことは困難である。ICG 負荷試験は、ICG が肝細胞に取り込まれる際にビリルビンと競合するため、ビリルビンが高値を示している場合には信頼性のある結果を得ることができない。こうした状況から、検査を行う時点での肝臓の障害程度および肝機能を、被験者の状態に関わらず安全かつ簡便に評価できる手段が望まれている。

10

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、肝機能を、被験者の状態に関わらず安全かつ簡便に評価することのできる、肝機能診断剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、少なくとも1以上の特定位の炭素が¹³Cで標識された解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸を投与し、呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率を測定することにより肝機能を正確に診断することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、少なくとも1以上の特定位の炭素が¹³Cで標識された解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸を含む肝機能診断剤である。

以下、本発明を詳細に説明する。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の肝機能診断剤の解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸は、少なくとも1以上の特定位の炭素が¹³Cで標識された解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸である。本発明において、解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸としては、好適にはピルビン酸、乳酸、コハク酸、クエン酸等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

30

また、上記のカルボン酸は少なくとも1以上の特定位の炭素が標識されたものであればよい。標識される炭素位は限定されない。

¹³Cは安定同位体であるので放射性同位体と異なり放射線被曝の危険も一切ないので、本剤の安全性に問題はない。

【0007】

本発明の肝機能診断剤を用いる検査は、これを被験者に単回投与あるいは持続投与し、投与後の呼気CO₂中の¹³C濃度の増加を測定する呼気テストにより行う。具体的には、投与後の呼気CO₂中の¹³C濃度を測定し、投与後一定時間（例えば5分、10分、15分）経過後における呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率（¹³C(‰)）、あるいは投与後一定時間までの呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率（¹³C(‰)）の経時変化（立ち上がりの傾き、傾きの変化、ピークの時間等）のデータから肝機能の評価を行う。さらに、かかる呼気テストによる評価は、単独でも有用であるが、ビリルビン値等と組み合わせて総合的に判断することがより好ましい。

40

【0008】

ここで、呼気CO₂中の¹³C濃度の測定は、ガスクロマトグラフ - 質量分析法（GC-MS）

50

、赤外分光法、質量分析法、光電音響分光法、NMR（核磁気共鳴）法で行うことができる。

【0009】

本発明の肝機能診断剤は、上記の少なくとも1以上の特定位の炭素が ^{13}C で標識された解糖系及びクエン酸回路を構成するカルボン酸（以下、標識カルボン酸という）を単独で、あるいは賦形剤または担体と混合し、投与経路に応じて経口剤（錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤等）、注射剤などに製剤化される。賦形剤または担体としては、当分野で常套的に使用され、薬剤学的に許容されるものであればよく、その種類及び組成は、投与経路や投与方法によって適宜変更される。例えば、液状担体としては水が用いられる。固体担体としては、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導體、ステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩などが使用される。注射剤の場合、一般に滅菌水、生理食塩水、各種緩衝液が望ましい。また、凍結乾燥製剤とし経口剤として用いたり、それを投与時に注射用の適当な溶剤、例えば滅菌水、生理食塩水、電解質溶液等の静脈投与用液体に溶解して投与することもできる。

10

【0010】

製剤中における標識カルボン酸の含量は、製剤の種類により異なるが、通常1~100重量%、好ましくは50~100重量%である。例えば注射剤の場合には、通常1~40重量%となるように添加すればよい。カプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉剤の場合は、標識カルボン酸は約10~100重量%、好ましくは50~100重量%であり、残部は担体である。

【0011】

本発明の肝機能診断剤の投与量は、投与による呼気中の $^{13}\text{C}\text{O}_2$ の増加を確認できる量が必要であり、患者の年齢、体重、検査目的により異なるが、例えば1回当たりの投与量は成人の場合、1~1000mg/kg体重程度である。

20

本発明の肝機能診断剤は、肝硬変、慢性肝炎、急性肝炎、肝ガン等の肝疾患、肝障害の診断、外科手術前後の肝機能の評価に利用できる。

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに何ら限定されるものではない。

【0012】

【実施例】

本発明に使用する標識カルボン酸の ^{13}C 標識位置における ^{13}C 純度は99%以上である。その他特に明記しない限り特級試薬を用いた。

30

〔実施例1〕 呼気テストの方法

(1) 急性肝炎ラットの作成

被験動物として、雄性Sprague-Dawley (SD) ラットを、日本チャールズリバー社より購入した。購入したラットは、 23 ± 2 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件で使用時まで飼育した。8~10週齢の当該ラットにネンブタール腹腔内投与 (50 mg/kg) で麻酔後、ガラクトサミン塩酸塩 (200 mg/ml 生理食塩水溶液) を $0.6 \sim 1.2$ g/kg腹腔内投与した [Koff, S. et al., Proc. Soc. Exptl. Med 137, 696 (1971); Keppler, D. et al., Exp. Mol. Pathology, 9, 279 (1968); (疾患別) モデル動物の作製と新薬開発のための試験・実験法、内貴正治 監修、126 (1993)]。2日後に尾静脈採血を行い血清を分離し、富士ドライケム FDC5500 [(株)富士写真フィルム] によりグルタミックピルビクトランスアミナーゼ活性(GPT)値および総ビリルビン値を測定した。

40

【0013】

(2) ^{13}C - 呼気テスト

(1)で作成した急性肝炎ラットと健常ラットについて、以下の呼気テストを実施した。一晚絶食したラットをネンブタール腹腔内投与 (50 mg/kg) で麻酔し、手術台に固定した。頭部に呼気吸引用のキャップを被せ、標識カルボン酸を大腿静脈より所定量投与した。ストロークポンプ [バリアブル・ストロークポンプ VS-500、(株)柴田科学工業] を用いて呼気を約 100 ml/min の速度で吸引し、そのまま $^{13}\text{C}\text{O}_2$ アナライザー EX-130S [(株)日本分光] のフローセルに導入した。呼気吸引用のキャップとストロークポンプの間

50

にはパーマピュアドライヤー (MD-050-12P、Perma Pure INC.) を設置して呼気中の水蒸気を除去した (図 1) 。

【 0 0 1 4 】

$^{13}\text{C O}_2$ アナライザーから出力されるデータは A D 変換した後パーソナルコンピュータ (Apple Power Macintosh 8500) に取込み、データ処理ソフトウェア Lab VIEW (National Instruments) を用いて 5 秒間隔で 100msec 毎 10 点のデータを積算平均し、 $^{13}\text{C atom}\%$ 、 $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 、炭酸ガス濃度 (%) に変換することで連続測定 ^{13}C - 呼気テストを行った。変換したデータはリアルタイムで画面表示した後、ハードディスク中に保存した。呼気テスト中、直腸温をモニターし、小動物用体温コントローラー TR-100 (Fine Science Tools INC.) により、 37 ± 0.5 に維持した。また、吸引呼気中の炭酸ガス濃度は $3 \pm 0.5 \%$ に維持した。実験終了後、ラットは過剰量のネンブータルを投与し屠殺した。尚、 $^{13}\text{C} (\text{‰})$ は各時点の呼気 C O_2 中の ^{13}C 濃度 ($^{13}\text{C tmin}$) と C O_2 標準ガスの ^{13}C 濃度 ($^{13}\text{C std}$) から下式により算出した。

【 0 0 1 5 】

【 数 1 】

$$^{13}\text{C} (\text{‰}) = \{ (^{13}\text{C tmin} - ^{13}\text{C 0min}) / ^{13}\text{C std} \} \times 1000$$

【 0 0 1 6 】

【 実施例 2 】 1- ^{13}C - 乳酸呼気テスト

健常ラット (8 週齢、総ビリルビン値 0.6mg/dl 、 $n=4$) および急性肝炎ラット (8 週齢、総ビリルビン値 $> 3.5\text{mg/dl}$ 、 $n=4$) に、生理食塩水に溶解した 1- ^{13}C - 乳酸ナトリウム (mass Trace 社より購入) を大腿静脈より 10mg/kg 投与し、実施例 1 に記載の方法に従って、呼気 C O_2 中の ^{13}C 濃度の増加率 ($^{13}\text{C} (\text{‰})$) を測定した。

【 0 0 1 7 】

健常ラットでは、1- ^{13}C - 乳酸ナトリウム投与後約 2 分まで $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は急激に増加したが、その後 20 分まで徐々に減少した。一方、急性肝炎ラットでは、投与後約 4 分まで $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は増加したが、その後 20 分まで徐々に減少した (図 2) 。投与後 2 分の $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は急性肝炎ラットで $76.07 \pm 5.56\%$ 、健常ラットで $251.21 \pm 26.15 \%$ であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意 ($p < 0.0001$ (ANOVA with Fischer LSD)) に低かった。

【 0 0 1 8 】

また、投与後 1 分から 2 分における $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値の増加の傾きは、急性肝炎ラットで $43.41 \pm 4.15\% / \text{分}$ 、健常ラットで $171.16 \pm 22.39 \%$ / 分であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意 ($p < 0.0001$ (ANOVA with Fischer LSD)) に小さかった。したがって、1- ^{13}C - 乳酸ナトリウム投与後一定時間後の $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値、あるいは、投与後の $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値の増加の傾きから肝機能障害を検出することが可能である。

【 0 0 1 9 】

【 実施例 3 】 3- ^{13}C - 乳酸呼気テスト

健常ラット (10 週齢、総ビリルビン値 $= 0.3\text{mg/dl}$ 、 $n=3$) および急性肝炎ラット (10 週齢、総ビリルビン値 2.5mg/dl 、 $n=6$) に、生理食塩水に溶解した 3- ^{13}C - 乳酸ナトリウム (mass Trace 社より購入) を大腿静脈より 50mg/kg 投与し、実施例 1 に記載の方法に従って、呼気 C O_2 中の ^{13}C 濃度の増加率 ($^{13}\text{C} (\text{‰})$) を測定した。

【 0 0 2 0 】

健常ラットでは、3- ^{13}C - 乳酸ナトリウム投与後約 8 分まで $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は急激に増加したが、その後 20 分までほぼ一定値を示した。一方、急性肝炎ラットでは、投与後 20 分まで $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は増加を続けた (図 3) 。投与後 5 分の $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値は急性肝炎ラットで $55.42 \pm 10.84 \%$ 、健常ラットで $124.48 \pm 27.01 \%$ であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意 ($p < 0.01$ (ANOVA with Fischer LSD)) に低かった。

【 0 0 2 1 】

また、投与後 10 分から 15 分における $^{13}\text{C} (\text{‰})$ 値の増加の傾きは、急性肝炎ラットで 19.

10

20

30

40

50

15±9.20‰ / 5分、健常ラットで 0.81±5.16‰ / 5分であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、有意 ($p < 0.05$ (ANOVA with Fischer LSD)) に大きかった。したがって、3-¹³C-乳酸ナトリウム投与後一定時間後の ¹³C (‰) 値、あるいは、投与後の ¹³C (‰) 値の増加の傾きから肝機能障害を検出することが可能である。

【 0 0 2 2 】

〔実施例 4〕 1-¹³C-ピルビン酸呼気テスト

健常ラット (8週齢, 総ビリルビン値 0.5mg/dl, n=4) および急性肝炎ラット (8週齢, 総ビリルビン値 > 3mg/dl, n=4) に、生理食塩水に溶解した1-¹³C-ピルビン酸ナトリウム (ICON社より購入) を大腿静脈より20mg/kg投与し、実施例 1 に記載の方法に従って、呼気CO₂ 中の¹³C濃度の増加率 (¹³C (‰)) を測定した。

10

【 0 0 2 3 】

健常ラットでは、1-¹³C-ピルビン酸ナトリウム投与後約4分まで ¹³C (‰) 値は急激に増加したが、その後14分まで徐々に減少した。一方、急性肝炎ラットでは、投与後約5分まで ¹³C (‰) 値は急激に増加したが、その後14分まで徐々に減少した (図 4) 。

【 0 0 2 4 】

投与後4分の ¹³C (‰) 値は急性肝炎ラットで 234.23±33.66 ‰、健常ラットで 319.45±21.16 ‰であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意 ($p < 0.01$ (ANOVA with Fischer LSD)) に低かった。

したがって、1-¹³C-ピルビン酸ナトリウム投与後一定時間後の ¹³C (‰) 値から肝機能障害を検出することが可能である。

20

【 0 0 2 5 】

〔実施例 5〕 3-¹³C-ピルビン酸呼気テスト

健常ラット (8週齢, 総ビリルビン値 < 0.5mg/dl, n=4) および急性肝炎ラット (8週齢, 総ビリルビン値 > 3.5mg/dl, n=4) に、生理食塩水に溶解した3-¹³C-ピルビン酸ナトリウム (ICON社より購入) を20mg/kg経口投与し、実施例 1 に記載の方法に従って、呼気CO₂ 中の¹³C濃度の増加率 (¹³C (‰)) を測定した。

【 0 0 2 6 】

健常ラットでは、3-¹³C-ピルビン酸ナトリウム投与後約7分まで ¹³C (‰) 値は急激に増加したが、その後20分までほぼ一定値を示した。一方、急性肝炎ラットでは、投与後約6分まで ¹³C (‰) 値は急激に増加したが、その後20分まで徐々に増加した (図 5) 。

30

投与後7分の ¹³C (‰) 値は急性肝炎ラットで 160.20±26.27 ‰、健常ラットで 226.58±26.56 ‰であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、有意 ($p < 0.05$ (ANOVA with Fischer LSD)) に低かった。

【 0 0 2 7 】

また、投与後10分から20分における ¹³C (‰) 値の増加の傾きは、急性肝炎ラットで 26.35±3.06‰ / 10分、健常ラットで -0.28±7.50‰ / 10分であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意 ($p < 0.01$ (ANOVA with Fischer LSD)) に大きかった。

したがって、3-¹³C-ピルビン酸ナトリウム投与後一定時間後の ¹³C (‰) 値、あるいは、投与後の ¹³C (‰) 値の増加の傾きから肝機能障害を検出することが可能である。

【 0 0 2 8 】

〔実施例 6〕 1,4-¹³C-コハク酸呼気テスト

健常ラット (10週齢, 総ビリルビン値 0.5mg/dl, n=3) および急性肝炎ラット (10週齢, 総ビリルビン値 > 4mg/dl, n=4) に、生理食塩水に溶解した1,4-¹³C-コハク酸 (ICON社より購入) を大腿静脈より4mg/kg投与し、実施例 1 に記載の方法に従って、呼気CO₂ 中の¹³C濃度の増加率 (¹³C (‰)) を測定した。

40

【 0 0 2 9 】

健常ラット、糖尿病ラット共に、1,4-¹³C-コハク酸投与後3分まで ¹³C (‰) 値は急激に増加したが、その後20分まで徐々に減少した (図 6) 。

投与後7分の ¹³C (‰) 値は急性肝炎ラットで 211.88±10.19 ‰、健常ラットで 236.60±5.93‰であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、有意 ($p < 0.05$ (ANOVA with

50

Fischer LSD)) に低かった。したがって、1,4-¹³C-コハク酸投与後一定時間後の ¹³C (‰) 値から肝機能障害を検出することが可能である。

【0030】

〔実施例7〕 1,6-¹³C-クエン酸呼気テスト

健常ラット(8週齢, 総ビリルビン値 0.6mg/dl, n=4) および急性肝炎ラット(8週齢, 総ビリルビン値 > 3mg/dl, n=4) に、生理食塩水に溶解した1,6-¹³C-クエン酸(ICON社より購入)を大腿静脈より5mg/kg投与し、実施例1に記載の方法に従って、呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率(¹³C(‰))を測定した。

【0031】

1,6-クエン酸投与後15分の¹³C(‰)値は急性肝炎ラットで 66.70 ± 1.10‰、健常ラットで 74.54 ± 1.53‰であり、急性肝炎ラットは健常ラットに比べて、非常に有意(p < 0.001 (ANOVA with Fischer LSD))に低かった。 10

したがって、1,6-¹³C-クエン酸投与後一定時間後の¹³C(‰)値から肝機能障害を検出することが可能である。

【0032】

〔製剤例1〕 (注射剤)

1-¹³C-乳酸ナトリウム10重量部に対し、生理食塩水を加え全量を100重量部として、これを溶解後ミリポアフィルターを用いて除菌濾過した。この濾液をバイアル瓶にとり、密封して注射剤を得た。

【0033】

〔製剤例2〕 (内服液剤)

1-¹³C-ピルビン酸ナトリウム10重量部に対し、精製水を加え全量を100重量部として、これを溶解後ミリポアフィルターを用いて除菌濾過した。この濾液をバイアル瓶にとり、密封して内服液剤を得た。

【0034】

【発明の効果】

本発明によれば、被験者の身体的負担が小さく、正確な検査結果を即時に知ることができ、かつ副作用がなく安全に使用できる肝機能診断剤が提供される。本発明の肝機能診断剤は、検査を行った時点での肝機能の評価に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】ラットの呼気回収法の模式図を示す。

【図2】1-¹³C-乳酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加を示す。

【図3】3-¹³C-乳酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加を示す。

【図4】1-¹³C-ピルビン酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加を示す。

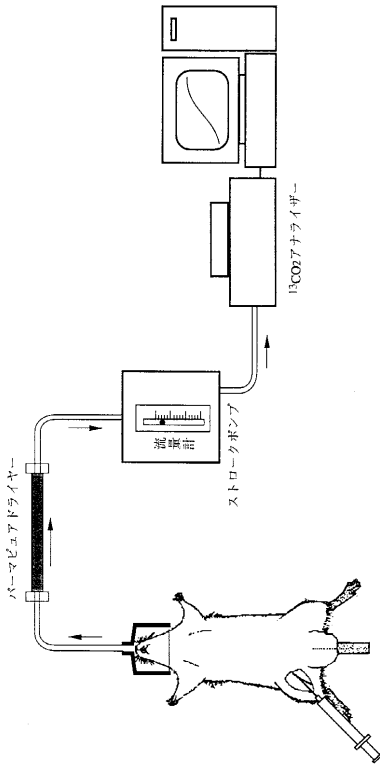
【図5】3-¹³C-ピルビン酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加を示す。

【図6】1,4-¹³C-コハク酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加を示す。

20

30

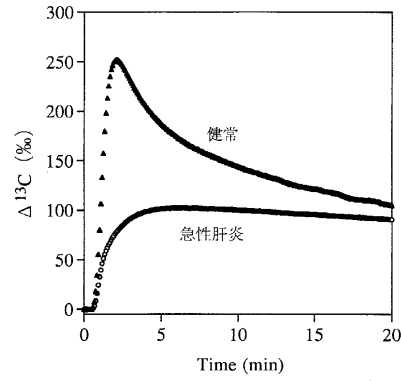
【 図 1 】



ラット呼吸回収法の模式図

ネオンランプを腹腔内投与により麻酔したラットを仰向けに固定し、
 頸部に円筒形のフローメーターを装着し、鼠背を大皿静置より投与する。
 呼吸管は、呼吸管の出口を、吸引し、そのまゝ13CO2アナライ
 ザーに導入する。呼吸管の水分を除去するために、最初にパーマ
 ビュアドライヤーを設置する。

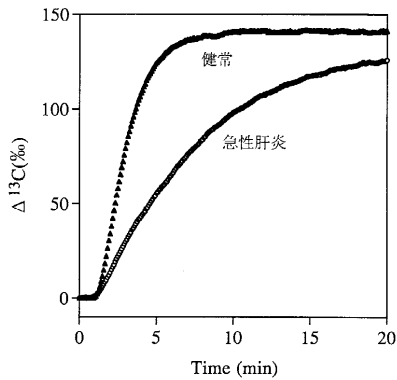
【 図 2 】



1-13C-乳酸投与後の呼気中13CO2の増加

時間0分で健全ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値 \leq 0.6mg/dl,
 n=4）および急性肝炎ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値 $>$
 3.5mg/dl,n=4）に1-13C-乳酸ナトリウム(10mg/kg)を静脈内投与し、
 呼気CO2中の13C濃度の増加率（ $\Delta^{13}C(\%)$ ）を測定した。被験動物は
 全て一晩絶食した。

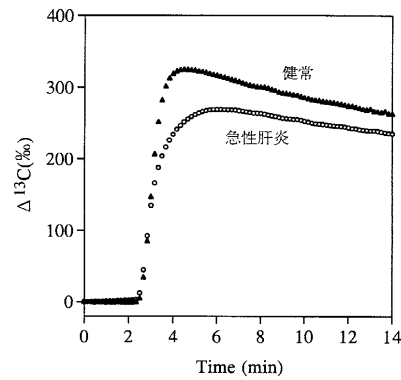
【 図 3 】



3-13C-乳酸投与後の呼気中13CO2の増加

時間0分で健全ラット（雄性SD,10週齢,総ビリルビン値=0.3mg/dl,
 n=3）および急性肝炎ラット（雄性SD,10週齢,総ビリルビン値 \geq
 2.5mg/dl,n=6）に3-13C-乳酸ナトリウム(50mg/kg)を静脈内投与し、
 呼気CO2中の13C濃度の増加率（ $\Delta^{13}C(\%)$ ）を測定した。被験動物は
 全て一晩絶食した。

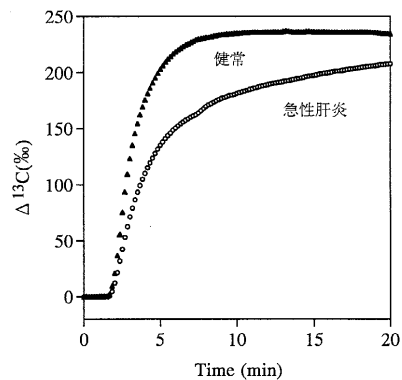
【 図 4 】



1-13C-ビリルビン酸投与後の呼気中13CO2の増加

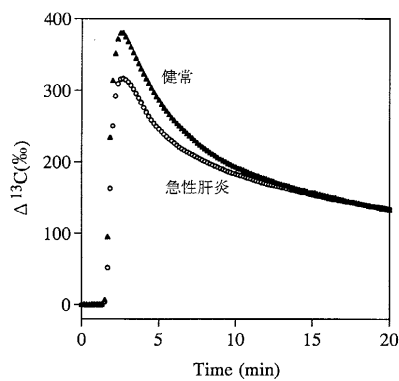
時間0分で健全ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値 \leq 0.5mg/dl,
 n=4）および急性肝炎ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値 $>$
 3mg/dl,n=4）に1-13C-ビリルビン酸ナトリウム(20mg/kg)を静脈内投与
 し、呼気CO2中の13C濃度の増加率（ $\Delta^{13}C(\%)$ ）を測定した。被験
 動物は全て一晩絶食した。

【 図 5 】

3-¹³C-ピルビン酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加

時間0分で健康ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値<0.5mg/dl, n=4）および急性肝炎ラット（雄性SD,8週齢,総ビリルビン値>3.5mg/dl,n=4）に³⁻¹³C-ピルビン酸ナトリウム(20mg/kg)を静脈内投与し、呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率（Δ¹³C(‰)）を測定した。被験動物は全て一晩絶食した。

【 図 6 】

1,4-¹³C-コハク酸投与後の呼気中¹³CO₂の増加

時間0分で健康ラット（雄性SD,10週齢,総ビリルビン値≤0.5mg/dl, n=3）および急性肝炎ラット（雄性SD,10週齢,総ビリルビン値>4mg/dl,n=4）に1,4-¹³C-コハク酸(4mg/kg)を静脈内投与し、呼気CO₂中の¹³C濃度の増加率（Δ¹³C(‰)）を測定した。被験動物は全て一晩絶食した。

フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 あすか
神奈川県横浜市港北区鳥山町274-8

(72)発明者 柴田 邦彦
千葉県船橋市滝台町104-1-405

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開平02-115132(JP,A)
国際公開第92/001937(WO,A1)
European Journal of Pediatrics, 1997年 8月, Vol.156, Supplement 1, p.S18-S23
化学と生物, 1979年, Vol.17, No.6, p.384-391

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 49/00
CA(STN)