

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4271261号  
(P4271261)

(45) 発行日 平成21年6月3日(2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日(2009.3.6)

(51) Int.Cl.

A 61 K 51/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 49/02

A

請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平9-534372  
 (86) (22) 出願日 平成9年1月10日(1997.1.10)  
 (65) 公表番号 特表2000-507264 (P2000-507264A)  
 (43) 公表日 平成12年6月13日(2000.6.13)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US1997/000486  
 (87) 國際公開番号 WO1997/035622  
 (87) 國際公開日 平成9年10月2日(1997.10.2)  
 審査請求日 平成16年1月6日(2004.1.6)  
 (31) 優先権主張番号 08/619,140  
 (32) 優先日 平成8年3月25日(1996.3.25)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 508340802  
 アドバンスド、プレス、ダイアグノスティックス、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー  
 ADVANCED BREATH DIAGNOSTICS, LLC  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州、ニューヨーク、パーク、アベニュー、320、ケアオブ、ケルソ、アンド、カンパニー  
 (74) 代理人 100075812  
 弁理士 吉武 賢次  
 (74) 代理人 100091487  
 弁理士 中村 行孝  
 (74) 代理人 100094640  
 弁理士 紺野 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】胃内容排出の測定

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

酸化されたとき、患者の呼吸の $^{13}\text{C}$   $\text{CO}_2$ 含量の検出可能な上昇を生ずるよう、ベーキング前に $^{13}\text{C}$   $\text{CO}_2$ が高い雰囲気中で生長させたスピルリナ・プラテンシス (*Spirulina Plate*  
*nsis*) を添加した食品を含んでなり、前記スピルリナ・プラテンシスが $^{13}\text{C}$ で標識化された炭水化物、タンパク質、および脂肪を含有する、胃内容排出試験と組合わせて患者が摂取するために適合した食品。

## 【請求項 2】

前記食品が約150のカロリー値を有する、請求項1に記載の食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 発明の分野

本発明は、一般にヒトにおける胃腸障害の診断に関し、特に胃において消化された食物が小腸の中に排出される速度を測定して、異常な遅延または送出を決定することに関する。

## 発明の背景

人間におけるすべての食物の消化は胃において開始され、ここで固体および液体の物質は胃壁により分泌される胃液と混合される。胃液は主として塩酸であるが、また、食物の構成成分を破壊して、それらが吸収および使用されるようにする酵素を含む。胃の内容物は幽門括約筋を介して小腸の中に排出され、この括約筋は開閉して混合された固体および液体のパルスを解放する。このような排出速度はこの括約筋により調節され、固体よりも液体の場合においていっそう急速である。双方の場合において、速度は食事のカロリー含量

により決定される。さらに、カロリー含量が高いほど、排出速度はより遅い。さらに、食物の固相は粉碎を行うか、あるいは粒度を減少しなくてはならず、これは直径約1mmの粒度が達成されるまで、胃壁の収縮により引き起こされる。

胃内容排出速度の障害は、速過ぎるか、あるいは遅過ぎる排出を生ずることがある。この速度が加速されると、食物は小腸の中に早期に「送出」される。遅延されるとき、胃を空にするために必要な時間は過度となる。胃内容排出の遅延はしばしば糖尿病の患者において見られ、そして腹の疼痛、痙攣および鼓腸に関係づけられる。胃内容排出を増加するためにいくつかの薬剤が開発されてきているが、それらの効能はなお研究中である。

現在、胃内容排出の診断および測定は、高度に特殊化された核医学的設備においてのみ可能である。試験において、液相について1つの放射性トレーサーおよび固相について第2の放射性トレーサーの使用することが必要である。2つの大きいガンマ線応答性シンチレーションカウターの間に横臥の患者を位置決めすることによって、このようなトレーサーの動きをモニターする。シンチレーションカウターは患者の前から背後までの各アイソタイプの位置および量を測定する。この手順は実施するために3~9時間を必要とする。

トレーサーが液相中において完全に可溶性である場合、トレーサーは胃液と混和性であり、液相の動きと一緒に胃から排出されるので、トレーサーの導入は特定の問題を引き起こさない。しかし固相の中への放射性トレーサーの導入はいっそう困難である。なぜなら、トレーサーは胃液により滲出されず、胃を去る個々の粒子に分解する方法でタンパク質に結合しなくてはならないからである。究極的に、食物粒子が小腸において酵素的消化を行うとき、トレーサーは損失される。1つの方法は、アイソタイプをニワトリの肝臓ピュレとともに焼き(sizzling)」、半固体状食物の塊を少量のビーフシチューと混合することを含む。

最近、別の液相および固相のトレーサーが提案された。これらのトレーサーは<sup>13</sup>C標識化分子であり、これらの分子は腸から吸収されるとき、急速に二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)に酸化される。この酸化は呼吸中の<sup>13</sup>CCO<sub>2</sub>の濃度の増加から検出することができる。これらのトレーサーは、非放射性でありかつ患者を有害な放射線に暴露せず、そして呼吸のサンプリングが侵入的手順を含まないという利点を有する。例えば、酢酸ナトリウム1-<sup>13</sup>Cは液相マーカーとして使用されてきており、そして液体食事中のマーカーの投与後、レベルCO<sub>2</sub>の出現は同時に投与される放射性液相マーカーの排出と相関されてきている。固体食物相について、マーカー1-<sup>13</sup>C-オクタン酸が提案されてきている。この酸を生卵黄に添加し、これをマイクロ波で処理する。卵白を別に料理し、2つを卵サンドイッチに組合わせ、これを患者は摂取する。

上記非放射性基質の使用は、許容される相関をもって、先行技術の放射線学的方法に対して有効とされてきている。どの型のトレーサーを使用するかに無関係に、固相排出の測定は液相排出の測定よりも臨床的にいっそう有用である。しかしながら、固相マーカーのいずれの使用においても問題はなお存在する。なぜなら、双方は外因性物質を添加し、試験食事に結合させることを必要とするからである。テクネチウム標識化血清アルブミンコロイドを使用するとき、金属イオンはタンパク質に結合し、オクタン酸を使用するとき、脂肪酸は卵黄リポタンパク質の液相中に溶解する。双方の標識化方法は、試験の投与前に、医師が食事を調製しかつ料理することを必要とする。このような手順の特質は、標準的固相排出のプロトコールまたは手順を困難とし、そしてオフィスをベースとする手順の商業的開発を妨げる。

本発明の一般的目的は、いっそう信頼性ある、安全な、正確な方法において胃内容排出を決定する、新規な、改良された測定技術を提供することである。

本発明の他の目的は、固相食事のマーカーとして固有的に標識化された生物を使用することによって、胃内容排出における障害を診断する、新規な、改良された技術を提供することである。

#### 発明の要約

これらおよび他の目的は、本発明の概念に従い、固有的に標識化された単細胞生物を固相食事のマーカーとして使用する、胃内容排出を測定する方法および手段を提供することに

10

20

30

40

50

よって達成される。固有的に標識化された単細胞マーカー生物、タンパク質、脂質または炭水化物をベーキングされた生成物の中に混入し、この生成物を患者は摂取する。マーカー生物を含有する生成物は、好ましくは、その中に食用光合成藻類、例えば、約99%の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>の雰囲気中で生長させたスピルリナ・プラテンシス (Spirulina platensis) を有するビスケットである。藻類を含む独特な組成を有するビスケットは、好ましくは、脂肪を含有するスプレッドおよび少量の果汁の飲み物とともに包装される。基線測定を確立する呼吸試料を集めることができるように、ある期間の間断食した後、患者はビスケットおよびスプレッドおよびジュースを消費し、次いで呼吸試料をほぼ10分の間隔で数時間にわたって集める。これらの試料の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>含量のデータを基線のデータと比較して、分析しつつ胃内容排出時間を計算し、これから異常な排出の診断を行うことができる。

10

#### 【図面の簡単な説明】

本発明は、上記ならびに他の目的、特徴および利点を有し、これらは、添付図面に関して、下記の好ましい態様の詳細な説明と組合せていっそう明らかとなるであろう。

図面は、本発明を例示する呼吸試料中の<sup>13</sup>Cの濃度／時間の変化を示すグラフである。

#### 好ましい態様の詳細な説明

本発明によれば、胃内容排出試験を開始するために咀嚼しそして嚥下すべき固体状食物は、練り粉の処方物から作られ、約150カロリーを有する食用ビスケットである。ビスケットは、炭水化物、タンパク質、脂肪および成分の独特の組合せを提供する量の<sup>13</sup>Cスピルリナ (Spirulina) を含有する。藻類は光合成的であり、約99%の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>の雰囲気中で生長させ、こうして、光合成プロセスの結果として、藻類の中に含有されるすべての炭素原子は<sup>13</sup>Cである。スピルリナ・プラテンシス (Spirulina platensis) は単細胞生物であり、そして検出可能な試験シグナルを生成するために要求される量は小さい。藻類はベーキング前に練り粉 (ドウ) 混合の中に混入される。本発明のビスケットは、好ましくは、クリームチーズ、ピーナッツバターまたは他の脂肪を含有するスプレッドの個々の部分、および食事の合計のカロリー値を約300とする果汁の小さい部分とともに包装される。

20

4つの本発明によるビスケットの処方物は、下記の成分を使用して製造することができる：

100gのコムギ粉

30

50gのライムギ粉

90mlの冷いコーヒー

10gのシロップ

3gの乾燥イースト

4gの塩

4gのアニス種子

2gの乾燥した均一に<sup>13</sup>C標識化されたスピルリナ・プラテンシス (Spirulina platensis)

スピルリナ (Spirulina) をコムギ粉およびライムギ粉と一緒に篩分けし、1クオートの金属ボウルの中でシロップをコーヒー中に溶解し、酵母、塩およびアニス種子を添加することによって、上記成分を準備する。次いで、コムギ粉およびライムギ粉を液体に段階的に添加し、加工してドウのボールにする。ドウのボールを約5分間混練し、次いで4つの等しい片に分割し、これらをロールがけし、ボールにし、非粘着性パンの中に入れる。ボールを平らにして丸いロールにし、これらを加温位置に約45分間上昇させる。ロールを325°Fに予熱した炉の中で約25分間ベーキングし、次いで個々のパイント-サイズのフリーザーバッグの中に貯蔵し、フリーザー中で-20°において使用するまで冷却する。

40

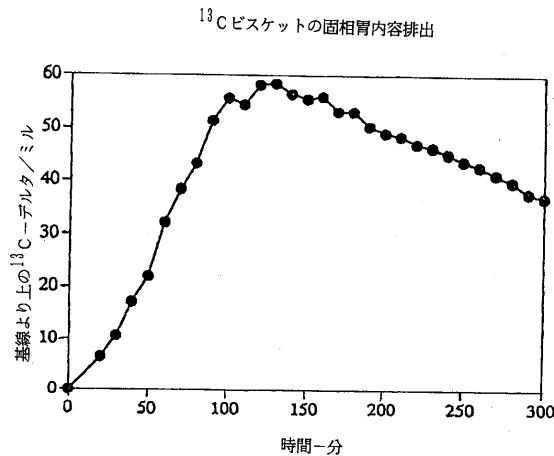
胃内容排出試験を実施するために、患者を一夜断食させ、次の朝、Opekun-Klein呼吸収集の米国特許第5,140,993号明細書 (1992年8月25日発行) (これは引用することによって本明細書の一部とされる) に開示されておりかつ請求されて

50

いる装置を使用して、呼吸の基線試料を集め。試料をキット中の排気した試験管に移し、次いで分析して基線のカーボネートのレベルを得る。次いで、患者はチーズまたは他の物質をビスケット上に広げ、それを果汁と一緒に摂取する。次いで、前述のシステムを使用して、呼吸試料を取り、約10分の間隔で連続する4時間またはその他にわたって集める。試料を分析して図面に示すグラフのデータ点を取得する。この図面は、縦座標として呼吸のCO<sub>2</sub>中の<sup>13</sup>Cの濃度変化および横座標として経過時間を示す。変化値が傾斜し始める一番上のデータ点を越えて、曲線は指数的に基線に減少する。このグラフから胃内容排出の時間または速度を計算することができるので、結果を医師に報告することができる。図面は、排出時間が正常である場合における曲線およびその一般的な形態を示す。それからの偏りは胃内容排出の障害を示す。

10

ここで認識されるように、診断の目的で胃内容排出を測定する、新規な、改良された、非侵入的、非放射性の方法および手段が開示された。関係する本発明の概念から逸脱しないである種の変化および変更が可能である。例えば、<sup>14</sup>C標識化分子を使用することができるが、<sup>13</sup>Cは好ましい。したがって、添付された請求の範囲は本発明の範囲内に入るすべてのこのような変更および変更を包含する。



---

フロントページの続き

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72)発明者 ピーター、ディー・クライン

アメリカ合衆国テキサス州、ヒューストン、グレン、ヘブン、ロード、2710

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 米国特許第05233997(US, A)

米国特許第05140993(US, A)

KERLIN Paul, Radiolabelled unprocessed bran:Validation of a practical labelling technique and evaluation of gastr, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1989年, Vol.4, Pages 119-126

B D Maes, Relation between gastric emptying rate and energy intake in children compared with adults, Gut, 1995年, Vol.36, Pages 183-188

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 51/00

BIOSIS(STN)

CA(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)