(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4160132号
(P4160132)

(45)発行日　平成20年10月1日(2008.10.1)　(24)登録日　平成20年7月25日(2008.7.25)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/23	(2006.01)	A61K	31/23	
A61K 31/20	(2006.01)	A61K	31/20	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04	
A61P 31/04	(2006.01)	A61P	31/04	
A23L 1/30	(2006.01)	A23L	1/30	Z

請求項の数 11　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願平7-256421
(22)出願日　平成7年10月3日(1995.10.3)
(65)公開番号　特開平8-193028
(43)公開日　平成8年7月30日(1996.7.30)
審査請求日　平成14年10月3日(2002.10.3)
(31)優先権主張番号　317441
(32)優先日　平成6年10月4日(1994.10.4)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　435566
(32)優先日　平成7年5月5日(1995.5.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺　陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヘリコバクターの阻害

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

治療を必要とする患者の体内のヘリコバクターを阻害するための組成物であって、患者の体内のヘリコバクターを阻害するのに有効量の、モノラウリン酸グリセロールを除くC_8～C_{16}脂肪酸の少なくとも１つのモノグリセリド又はラウリン酸を含んで成る、組成物。

【請求項２】

治療を必要とする患者の体内のヘリコバクターを阻害するための組成物であって、患者の体内のヘリコバクターを阻害するのに有効量のラウリン酸を含んで成る、組成物。

【請求項３】

前記モノグリセリドがC_8～C_{15}脂肪酸のモノグリセリドである、請求項１記載の組成物。

【請求項４】

前記モノグリセリドがC_8～C_{14}脂肪酸のモノグリセリドである、請求項１記載の組成物。

【請求項５】

モノカプリリン、モノカプリン、モノペラルゴニン、モノウンデカノイン、モノトリデカノイン、モノミリスチン、モノペンタデカノン及びモノパルミチンから成るグループの中からモノグリセリドが選択される、請求項１記載の組成物。

【請求項６】

前記有効量が一日あたり体重1kgにつき０．００１～４．３ｇである、請求項１～５のいずれか１項記載の組成物。
【請求項７】
前記有効量が１日あたり体重1kgにつき０．００２～３．４ｇである、請求項６記載の組成物。
【請求項８】
前記有効量が１日あたり体重1kgにつき０．００３ｇ～２．５ｇである、請求項７記載の組成物。
【請求項９】
前記モノグリセリドが、経口投与される、請求項１～８のいずれか１項記載の組成物。
【請求項１０】
前記組成物が栄養的に完全である、請求項９記載の組成物。
【請求項１１】
前記ヘリコバクターがH．ピロリ（H．ｐｙｌｏｒｉ）である、請求項１～１０のいずれか１項記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明はC_8～C_{16}脂肪酸のモノグリセリド又はC_{12}の脂肪酸、ラウリン酸の投与によってヘリコバクターを阻害するための方法に関する。
【０００２】
さまざまな遊離脂肪酸及びグリセリドといった脂肪酸エステルの抗菌特性が長年にわたり調査されてきた（Ｎｉｅｍａｎｓ　Ｃ．、微生物の成長に対する微量の脂肪酸の影響、Ｂａｃｔｅｒｉａｌ　Ｒｉｕｉｅｗｓ　１９５４；１８：１４７～１６３及びＫｏｄｉｃｅｋ　Ｅのグラム陽性菌に対する不飽和脂肪酸の効果。実験的生物学学会シンポジウム１９４９；３；２１８～２３１）。これらの研究は、遊離脂肪酸（ＦＦＡ）及びモノグリセリド（ＭＧ）が両者共数多くのタイプの細菌（Ｋａｂａｒａ　Ｊ．Ｊ．人間の母乳の宿主耐性因子としての脂質、Ｎｕｔｒ．Ｒｅｖｉｅｗｓ　１９８０；３８：６５～７３，Ｋａｂａｒａ　Ｊ．Ｊ．、抗菌剤としての脂肪酸及び誘導体。一再考。Ｋａｂａｒａ　Ｊ．Ｊ．ｅｄ．「脂質の薬学的効果」中。Ｃｈａｍｐａｉｎｇｎ，ＩＬ：米国石油化学者学会、１９７８：１～１４及びＫｎａｐｐ　Ｈ．Ｒ．，Ｍｅｌｌｙ　Ｍ．Ａ．、多価不飽和脂肪酸の殺菌効果。Ｊｉｎｆｅｃｔ　Ｄｉｓ　１９８６：８４～９４）、真菌（Ｗｙｓｓ　Ｏ－，Ｌｕｄｗｉｇ　ＢＪ．，Ｊｏｒｉｅｒ　Ｒ．Ｒ．、脂肪酸及び関連化合物の静真菌作用及び殺菌作用。Ａｒｃｈ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９４５；７：４１５～４２５）。原生動物（Ｌｅｅｓ　Ａ．Ｕ．，Ｋｏｒｎ　Ｅ．Ｄ．、原生動物中の不飽和脂肪酸の代謝。Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　１９６６；１４７５～１４８１）及び脂質外被ウイルス（Ｗｅｌｓｈ　Ｊ．Ｋ．，Ｓｋｕｒｒｉｅ　Ｉ．Ｊ．，Ｍａｙ　Ｊ．Ｔ．人間の母乳中の抗アルファウイルス免疫グロブリンＡ及び脂質媒介抗ウイルス活性を同定するためのセムリキ森林熱ウイルスの使用。Ｉｎｆｅｃｔ　Ｉｍｍｕｎ　１９７８；１９：３９５～４０１）の成長を阻害できるということを確認してきた。数多くの研究は同様に、人間の母乳及び乳児用人工栄養の中のトリグリセリドに対するリパーゼ一の作用による阻害性脂肪酸又は誘導体の生成についても記述してきた（Ｉｓａａｃｓ　Ｃ．Ｅ．，Ｋａｓｈｙａｐ　Ｓ．，Ｈｅｉｒｄ　Ｗ．Ｃ．，Ｔｈｏｒｍａｒ　Ｈ．、人間の母乳及び乳児用人工栄養における抗ウイルス性及び抗菌性脂質、Ａｒｃｈ．Ｄｉｓ．Ｃｈｉｌｄｈｏｏｄ　１９９０；６５：８６１～８６４：Ｈｅｒｎｅｌｌ　Ｏ．，Ｗａｒｄ　Ｈ．，Ｂｌａｃｋｂｅｒｇ　Ｌ．，Ｐｅｒｅｉｒａ　ＭＥＡ、人間の母乳リパーゼによるＧｉａｒｄｉａ　ｌａｍｂｌｉａの殺虫：乳脂質の脂肪分解により媒介される効果、Ｊ．Ｉｎｆ．Ｄｉｓ．１９８６；１５３；７１５～７２０）。特定的脂肪酸による不活性化に対するさまざまな細菌の感受性は、皮ふならびに呼吸道及び胃腸管の中のさまざまな生態学的地位を集落化する異なる種の細菌を調節する上で１つの要因となる可能性がある。
【０００３】

短鎖及び長鎖の飽和及び一価不飽和脂肪酸の阻害効果を評価するために、ＦＦＡ及びＭＧの抗菌特性の大部分の調査が使用されてきた；長鎖多価不飽和脂肪酸の阻害特性について行なわれた研究は比較的少ない（Ｋａｂａｒａ Ｊ．Ｊ．人間の母乳の宿主耐性因子としての脂質、Ｎｕｔｒ．Ｒｅｕｉｅｗｓ １９８０；３８；６５～７３；Ｋａｂａｒａ Ｊ．Ｊ．抗菌剤としての脂肪酸及び誘導体。一再考。Ｋａｂａｒａ Ｊ．Ｊ．ｅｄ．「脂質の薬学的効果」中。Ｃｈａｍｐａｉｇｎ，ＩＬ：米国石油化学者学会、１９７８；１～１４及びＫｎａｐｐ Ｈ．Ｒ．，Ｍｅｌｌｙ Ｍ．Ａ．、多価不飽和脂肪酸の殺菌効果。Ｊ．Ｉｎｆｅｃｔ．Ｄｉｓ．１９８６；１５４；８４～９４；及びＴｈｏｒｍａｒ Ｈ．，Ｉｓａａｃｓ Ｃ．Ｅ．，Ｂｒｏｗｎ Ｈ．Ｒ．，Ｂａｒｓｈａｔｚｋｙ Ｍ．Ｒ．，Ｐｅｓｓａｌａｎｏ Ｔ．、脂肪酸及びモノグリセリドによる外被ウイルスの不活性化及び細菌の死滅。Ａｎｔｉｍｉｃｒ．Ａｇｅｎｔｓ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ１９８７；３１：２７～３１）。これらの研究からの結果から、専門家達は脂肪酸の構造と活性化の関係に関して以下の結論に達するに至った。

【０００４】

（１）一般に、ＦＦＡ感受性は、グラム陽性菌の特性であるとみなされており、わずかなグラム陰性菌だけが感受性をもつ。

（２）グラム陰性菌は主としてきわめて短鎖のＦＦＡ（例えばC_6 以下）によって影響される。

（３）酵母１真菌は、短鎖脂肪酸（例えばC_{10}以下）をもつＦＦＡによって影響される。

【０００５】

長年にわたり、消化性潰瘍疾患の原因は胃の中に見られる有害性作用物質の存在と先天的粘膜防御メカニズムの作用の間のバランス障害に結びつけられるものであるということが広く信じられてきた。その結果、過去４０年間の潰瘍疾患についての研究の多くは、消化性潰瘍化の発生における胃酸の役割に焦点をあてたものであった。ヒスタミン$_2$（H_2）－レセプタ拮抗体による酸生成の抑制は急性潰瘍のゆ合に効果があるものの、最初の１年間の再発率は９０％と高いものであり得る。このことはすなわち、かかる治療が潰瘍のゆ合において有効であるものの疾病の治ゆには有効でないということを意味している。

【０００６】

Ｍａｒｓｈａｌｌ及びＷａｒｒｅｎが、胃炎及び消化性潰瘍をもつ人間の患者から得た生検材料からのグラム陰性うせん形細菌の分離について記述するまで、胃病についての初期の調査のうち感染的病因を探究したものはほとんどなかった。（Ｍａｒｓｈａｌｌ Ｂ．Ｊ．，Ｗａｒｒｅｎ Ｊ．Ｒ．、活性慢性胃炎における胃の上皮上の未同定曲線桿菌。Ｌａｎｃｅｔ １９８４；１：１３１１～１３１５）。これらの研究者はその後この生物をＣａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉｄｉｓロバクターについてのコッホの前提条件を満たす試み。Ｍｅｄ．Ｊ．Ａｕｓｔ．１９８５；１４２；４３６～４３９及びＭｏｒｒｉｓ Ａ．，Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ Ｇ．，Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉｄｉｓの経口摂取が胃炎及び空腹時胃内pHの上昇をひき起す。Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ １９８７；８２：１９２～１９９）及び実験動物の胃の中に見い出されるうせん状生物と胃病の間の類似の関連の認識（Ｆｏｘ Ｊ．Ｇ．，Ｌｅｅ Ａ．、胃のカンピロバクター様生物；実験動物の胃病におけるその役割。Ｌａｂ Ａｎｉｍａｌ Ｓｃｉ，１９８９；３９；５４３～５５３）によって提供されている。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ感染は世界中の多くの国において小児及び成人の両方できわめて一般的なものであるが、数多くの人が胃炎又は潰瘍疾患の症状を発生させることなく長年にわたり感染状態にある。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ感染と胃ガン発生の間に考えられる関連に関しての報告書も現われた（Ｐａｒｓｏｎｎｅｔｔ Ｊ．，Ｆｒｉｅｄｍａｎ Ｇ．Ｄ．Ｖａｎｄｅｒｓｔｅｅｎ Ｍ．Ａ．，Ｃｈａｎｇ Ｙ．，Ｖｏｇｅｌｍａｎ Ｊ．Ｈ．，Ｏｒｅｎｔｒｅｉｃｈ Ｎ，Ｓｉｂｌｅｙ Ｒ．Ｋ．，Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｏｒ ｐｙｌｏｒｉ感染と胃ガンの危険性、Ｎ．Ｅｕｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．１９９１；３２５：１１２７～１１３１及びＮｏｍｕｒａ Ａ，Ｓｔｅｍｍｅｒｍａｎｎ Ｇ．Ｎ．，Ｃｈｙｏｕ Ｐ．Ｈ．，Ｋａｔｏ Ｉ．，Ｐｅｒｅｚ－Ｐｅｒｅｚ Ｇ．Ｂｌａｓｅｒ Ｍ．Ｊ．、ハワイの日系アメリカ人における

Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ感染と胃ガン、Ｎ．Ｅｕｇｌ，Ｊ．Ｍｅｄ．１９９１；３２５：１１３２～１１３６）。

【０００７】

組織学的研究により、Ｈ．ピロリ（Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ）は胃の腔領域内の上皮細胞の上にある粘液層を集落化するが、胃組織に侵入するとは思われない、ということが見極められた。インビトロでのＨ．ピロリに対し優れた活性をもつ数多くの抗菌剤が存在するが、臨床試験における単一の作用物質の評価は、上部胃腸管からの生物の一貫した長期撲滅という結果をもたらさなかった。しかしながら２つ以上の抗生物質を用いた試験からの結果は、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの撲滅が胃炎の消散及びＨ２拮抗体単独での治療に比べた場合の十二指腸潰瘍の再発率の著しい減少の両方と関連づけられる、ということを示している。現在利用できる最も効果的な治療養生法には、メトロニダゾール及びテトラサイクリンかアモクシシリンのいずれかと合わせたビスマス化合物から成る三重療法の２週間コースが関与する。しかしながら、必要とされる錠剤及びカプセルの数及び味覚を原因とする服用違反、悪心、下痢及びめまいといった副作用の開始及びＨ．ｐｙｌｏｒｉの抗生物質耐性菌株に対する無効性といった、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの撲滅に対する三重療法に関連する問題も存在する。その他のアプローチとしては、硫酸化グリセログルコリピドの使用（米国特許第５１１６８２１号）がある。ひとまとめにしてこれらの研究は、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの一貫した長期撲滅を達成するより優れた方法が必要とされていることを示している。

【０００８】

不飽和脂肪酸、アラキドン酸及びｗ－３リノレン酸が、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉに対する阻害効果をもつものとして報告されている（Ｈａｚｅｌｌ Ｓ．Ｌ．，Ｇｒａｈａｍ Ｄ．Ｙ．、不飽和脂肪酸とＨｅｌｉｃｏｂａｅｔｅｒ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ）ｐｙｌｏｒｉの生存度、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｍｉｃｒｓｂｉａｌ．１９９０；１０６０～６１；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ Ｌ．，Ｃｏｃｋａｙｎｅ Ａ．，Ｓｐｉｌｌｅｒ Ｒ．Ｃ．Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉの成長に対するｗ－３リノレン酸の阻害効果、十二指腸病理学及びＨｅｌｉｃｏｐｔｅｒｐｙｌｏｒｉについてのワークショップ、１９９２年７月５日～７日、抄録ＰＬ４Ｖ．Ｉｒｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ中）。これまで、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉを阻害するためのC_4～C_{17}脂肪酸のモノグリセリドの使用は知られていなかったのである。

【０００９】

驚くべきことに、C_8～C_{16}脂肪酸を含むモノグリセリドがグラム陰性菌病原体ヘリコバクターを阻害する上で有効であることを発見した。消化不良、潰瘍又はガン腫といった胃障害をひき起こす可能性のある全てのヘリコバクター腫が考慮されている。現在のところ、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉがこのような胃障害と最も一般的に結びつけられている。「阻害」又はそのさまざまな修正した形の語は、ヘリコバクターの成長の抑制、制御、死滅、静止又はあらゆる干渉のことを意味している。かくして本発明は、C_8～C_{16}飽和又は不飽和脂肪酸を含む少なくとも１つのモノグリセリドを有効量だけ、治療を必要としている患者に対して投与することを含んで成る、かかる患者の体内でヘリコバクターを阻害するための方法に向けられている。

【００１０】

さらに、本発明は、ヘリコバクターを阻害するのに有効な量でC_8～C_{16}飽和又は不飽和脂肪酸の少なくとも１つのモノグリセリドを含む栄養組成物に向けられている。

【００１１】

本発明者はまた、ヘリコバクターを阻害する上でC_{12}遊離脂肪酸の投与も同様に友好であることも発見した。従って、本発明は同様に、治療を必要としている患者に対して有効量のC_{12}脂肪酸を投与することを含む、この患者の体内のヘリコバクターを阻害するための方法にも向けられている。同様に、本発明は、ヘリコバクターを阻害するのに有効な量でC_{12}脂肪酸を含む栄養組成物にも向けられている。

【００１２】

本発明において有用なモノグリセリドは、８～１６個の炭素原子（C_8～C_{16}）をもつ飽

和又は不飽和脂肪酸のいずれかに対してか又は８～１６個の炭素原子（C_8～C_{16}）をもつ飽和又は不飽和脂肪アルコールのいずれかに対してエステル又はエーテル結合によって付着させられたグリセロール半分である。本発明の好ましいモノグリセリドは飽和したものである。さらに好ましい化合物としては、C_8～C_{15}飽和脂肪酸が含まれ最も好ましいのはC_8～C_{14}飽和脂肪酸である。このようなモノグリセリドにはモノカプリリン、モノペラルゴニン、モノカプリン、モノウンデカノイン、モノラウリン、モノトリデカノイン、モノミスチン、モノペンタデカノイン及びモノパルミチンが含まれる。好ましいモノグリセリドはモノカプリン、モノカプリリン、モノペラルゴニン、モノウンデカノイン、モノトリデカノイン、モノミリスチン及びモノラウリンである。本発明に従って同様に有用であるのは、飽和、遊離C_{12}脂肪酸、ラウリン酸の使用である。

【００１３】

本発明の組成物のモノグリセリド及び脂肪酸は、容易に入手可能な動物及び植物の脂質供給源の１群から得ることができるものである。市販されていない望ましいモノグリセリドは、既知の手順に従ってグリセロールを用いて遊離脂肪酸又はその誘導体をエステル化することによって調製可能である。脂肪酸の適当な誘導体としてはアルカリ金属の薬学的に許容できる塩が含まれる。本発明に従って有用となりうるこのような塩形態の例としては、脂肪酸のリチウム及びナトリウム塩が含まれる。ここで有用なその他の脂肪酸誘導体としては、当業者にとって周知のものである脂肪酸のエステル誘導体が含まれる。かかる誘導体の有用な例には、望ましい脂肪酸のブチル、エチル及びメチルエステルが含まれる。

【００１４】

患者は、好ましくは、胃にＨｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ又はその他のＨｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ種による感染を受けているか又はかかる感染を発生させる危険性を有している人間である。単数又は複数のモノグリセリドの標準的有効量は、体重１キログラム（kg）当り１日につき約０．００１ｇ～約４．３０ｇ、好ましくは約０．００２ｇ～約３．４０ｇ、より好ましくは約０．００３ｇ～約２．５０ｇである。

【００１５】

本発明のモノグリセリド及び／又はラウリン酸は、胃粘膜に対する露呈を可能にするような要領で投与される。従って、経口投与又は管による補給が適切な投与方法である。

【００１６】

本発明のモノグリセリド及びラウリン酸は栄養組成物の形で適切に投与することができる。本発明の栄養組成物は好ましくは、栄養的に完全なものである。

【００１７】

本発明の組成物には、乳児用人工栄養又は成人及び小児用の腸溶性人工栄養が含まれ得る。本発明のモノグリセリド又はラウリン酸を適切に組込むことのできる市販の栄養製品の例について以下に記述する。

【００１８】

乳児用人工栄養の例：乳ベースの人工栄養Ｅｒｆａｍｉｌ登録商標；乳ベースの人工栄養Ｇｅｒｂｅｒ登録商標ベビーフォーミュラ；乳ベースの人工栄養Ｅｕｆａｐｒｏ登録商標；大豆ベースの人工栄養Ｐｒｏｓｏｂｅｅ登録商標；大豆ベースの人工栄養Ｇｅｒｂｅｒ登録商標ソイ・ベビーフォーミュラ；ハイポアレルゲンタンパク質水解物人工栄養Ｎｕｔｒａｍｉｇｅｎ登録商標；ハイポアレルゲンタンパク質人工栄養Ｐｒｅｇｅｓｔｉｍｉｌ登録商標。腸溶性人工栄養例としては次のものが含まれる：栄養的に完全な経口補足物、Ｓｕｓｔａｃａｌ登録商標；高カロリーの栄養的に完全な補足経口食品Ｓｕｓｔａｃａｌ　Ｐｌｕｓ登録商標；栄養的に完全な経口補足物Ｓｕｓｔａｃａｌ　Ｐｌｕｓ登録商標；栄養的に完全な経口補足物Ｂｏｏｓｔ登録商標；栄養的に完全な経口補足物Ｎｕｔｒａｍｅｎｔ登録商標；栄養的に完全な等張性経口又は管補給人工栄養、Ｉｓｏｃａｌ登録商標；栄養的に完全な等張性高窒素管補給人工栄養Ｉｓｏｃａｌ　ＨＮ登録商標；小児用に設計された栄養的に完全な経口又は管補給用人工栄養Ｋｉｎｄｅｒｃａｌ™；繊維を伴う栄養的に完全な高窒素管補給人工栄養、Ｕｌｔｒａｃａｌ登録商標；栄養的に完全な高窒素還元炭水化物経口又は管補給用人工栄養ＴｒａｕｍａＣａｌ登録商標；肺患者向けに設計

された栄養的に完全な高カロリーの経口又は管補給用人工栄養、Ｒｅｓｐａｌｏｒ™；脂肪吸収不良患者向けに設計された栄養的に完全な経口又は管補給用人工栄養、Ｌｉｐｉｓｏｒｂ登録商標；及び栄養的に完全な高窒素元素管補給人工栄養、Ｃｒｉｔｉｃａｒｅ ＨＮ。これらの製品は、米国インジアナ州エヴァンスヴィルのＭｅａｄ Ｊｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｃｏｍｐａｎｙから入手可能である。本発明のモノグリセリドを組込むことのできるその他の市販の製品の例について、以下で記述する。米国オハイオ州コロンブスのＲｏｓｓ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓからの製品としては、以下のものがある：大豆ベースの乳児用人工栄養Ｉｓｏｍｉｌ登録商標；ハイポアレルゲンカゼイン水解物人工栄養、Ａｌｉｍｅｎｔｕｍ登録商標；栄養的に完全な経口補足物Ｅｎｓｕｒｅ登録商標；栄養的に完全な経口及び管補給用人工栄養Ａｄｖｅｒａ登録商標；及び小児向けに設計された栄養的に完全な経口又は管補給用人工栄養Ｐｅｄｉａｓｕｒｅ登録商標。Ｃａｒｎａｔｉｏｎからの製品としては、部分的に加水分解された乳清の乳児用人工栄養Ｃａｒｎａｔｉｏｎ Ｇｏｏｄ Ｓｔａｒｔ登録商標、乳ベースの乳児用人工栄養、Ｃａｒｎａｔｉｏｎ Ｆｏｌｌｏｗ－Ｏｎフォーミュラ及び、栄養的に完全な経口又は管補給用人工栄養、Ｃａｒｎａｔｉｏｎ Ｎｕｔｒｅｎ登録商標がある。米国ペンシルバニア州フィラデルフィアのＷｙｅｔｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓからの製品としては、乳ベースの乳児用人工栄養ＳＭＡ登録商標及び大豆ベースの乳児用人工栄養Ｎｕｒｓｎｅｙ登録商標がある。米国ニュージャージー州イーストハノーヴァのＳａｎｄｏｚから入手可能な製品としては、栄養的に完全な高カロリーの経口又は管補給用人工栄養Ｒｅｓｏｕｒｃｅ登録商標がある。

【００１９】

栄養組成物には、ヘリコバクターを阻害するのに有効な量のC_8～C_{16}脂肪酸の少なくとも１つのモノグリセリドが含まれている。本発明の栄養組成物中のモノグリセリドの標準量は組成物１００カロリーにつき約０．０５ｇ～約１０．０ｇであり、好ましいのは組成物カロリーあたり約０．１ｇ～約８．０ｇであり、より好ましくは組成物１００カロリーにつき約０．２ｇ～約６．０ｇである。

【００２０】

本発明の組成物は、好ましくは栄養的に完全なものである。しかしながら栄養的補足物なども同様に考慮されている。このような栄養的補足物は、当業者には周知の通り、カプセル、錠剤、丸薬、シロップ又は粉末組成物の形で投与することができる。「栄養的に完全な」という語は、その組成物がより長い期間健康な人間生活を維持するのに適した栄養素を含むことを意味する。組成物は、牛乳ベース、大豆ベース又はその他の栄養素をベースとするものでありうる。本発明の栄養的に完全な組成物のカロリー密度は、いつでも補給できる形で１流体オンスあたり１５～６０カロリーを含んでいる。本発明の栄養組成物は、胃の内容物と接触しかくしてヘリコバクターの集落化を防ぐか又はすでに存在するヘリコバクターを阻害するように意図された乳児用人工栄養又は成人の腸溶性組成物でありうる。従って、本発明の方法及び組成物では、治療上有効な量又は予防上有効な量のいずれかが利用される。本発明の組成物は、通常の経口投与又は管補給により投与されうる。

【００２１】

本発明の組成物は、タンパク質（アミノ酸）供給源、脂質供給源及び炭水化物供給源といった、哺乳動物特に人間の栄養需要を満たすように設計されている成分を含有している。標準的には、アミノ酸及び／又はタンパク質、脂質及び炭水化物ならびにビタミンやミネラルといったその他の栄養素の一部分又は全てを供給するよう、組成物に対して、乳、スキムミルク、カゼイン、加水分解されたカゼイン、加水分解された乳清タンパク質、乳清、植物性タンパク質濃縮物（例えば大豆タンパク分離物）、加水分解した植物性タンパク質（例えば大豆）、動物性脂肪、植物油、でんぷん、スクロース、フルクトース、ラクトース及び／又はコーンシロップ固体が付加されることになる。

【００２２】

本発明の組成物は好ましくは、組成物１００カロリーにつき、約０．５ｇ～約１０．０ｇのタンパク質、約０．１ｇ～約９．０ｇの脂質、及び約６．０ｇ～約２５．０ｇの合計炭水化物を含んでいる。より好ましくは、本発明の組成物は組成物１００カロリーにつき約

１．０ｇ～約８．０ｇのタンパク質、約０．２ｇ～約８．０ｇの脂質及び約７ｇ～約２２．９ｇの炭水化物を含んでいる。最も好ましくは、本発明の組成物は、組成物１００カロリーにつき約１．８ｇ～約６．２ｇのタンパク質、約０．４ｇ～約７．０ｇの脂質及び約８．０ｇ～約２０．０ｇの炭水化物を含む。

【００２３】

本発明の組成物の炭水化物成分が存在する場合、これは栄養組成物内で使用するのに適するものとして当該技術分野において知られている適切なあらゆる炭水化物であり得る。標準的な炭水化物としては、スクロース、フルクトース、キシリトール、グルコース、マルトデキストリン、ラクトース、コーンシロップ、コーンシロップ固体、米シロップ固体、米でんぷん、化工コーンスターチ、化工タピオカでんぷん、米粉、大豆粉などがある。炭水化物の一部は大豆繊維、ペクチン、耐性でんぷん、オート麦繊維、エンドウ繊維、グアールガム、ガムアカシア、調整セルロースなどの繊維であってよい。

【００２４】

脂質が存在する場合、それは、栄養組成物中に使用するのに適するものとして当該技術分野において知られているあらゆる脂質又は脂肪であってよい。標準的な脂質供給源としては、乳脂肪、べにばな油、カノラ油、卵黄脂質、オリーブ油、綿実油、ヤシ油、パーム油、パーム核油、大豆油、ひまわり油、魚油及びそれらから誘導された上述の油全ての分画例えばパームオレイン、中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）及び、脂肪酸がアラキドン酸、リノール酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、リノレン酸、オレイン酸、ラウリン酸、カプリン酸、カプリン酸、カプリル酸などである脂肪酸エステルが含まれる。高オレインひまわり油及び高オレインべにばな油といった、さまざまな油の高オレイン形態も同じくここにおいて有用であるものとして考慮されている。

【００２５】

タンパク質が存在する場合、それは、栄養的に完全な組成物の中で使用するのに適するものとして当該技術分野において知られているあらゆるタンパク質及び／又はアミノ酸混合物でありうる。標準的なタンパク質供給源は、動物性タンパク質、大豆タンパク質といった植物性タンパク質、スキムミルクタンパク質、乳清タンパク質及びカゼインといった乳タンパク質、及びイソロイシン、フェニルアラニン、ロイシン、リジン、メチオニン、トレオニン、トリプトファン、アルギニン、グルタミン、タウリン、バリンなどといったアミノ酸（又はその塩）である。好ましいタンパク質供給源は、任意にはアミノ酸で補足された乳清タンパク質、カゼイン化ナトリウム又はカゼイン化カルシウムである。いくつかの利用分野については、好ましいタンパク質供給源は、任意にアミノ酸で補足された加水分解したタンパク質（タンパク質水解物）である。

【００２６】

本発明において有用なタンパク質水解物は、大豆タンパク質水解物、カゼイン水解物、乳清タンパク質水解物、その他の動物性及び植物性タンパク質水解物及びそれらの混合物といった、人工栄養中に利用される適当なあらゆる水解物である。本発明の組成物のタンパク質水解物は、好ましくは、任意に付加的アミノ酸で補足される、短ペプチド及びアミノ酸を含む大豆タンパク質、乳清タンパク質又はカゼインタンパク質の水解物である。好ましい実施態様においては、本発明で有用なタンパク質水解物には、高百分率の遊離アミノ酸（例えば４０％以上）及び低分子量のペプチドフラグメントが含まれている。

【００２７】

本発明の組成物の加水分解されたタンパク質は同様に、好ましくは、栄養的にバランスのとれたアミノ含有量を提供するべくさまざまな遊離アミノ酸で補足される。かかる遊離アミノ酸の例としては、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－メチオニン、Ｌ－シスチン、Ｌ－チロシン及びＬ－アルギニンが含まれる。

【００２８】

栄養的に完全な組成物は、日々の食事の中で必須であるものとして理解される全てのビタミン及びミネラルを含み、これらは栄養的に重要な量で存在していなければならない。当

業者であれば、正常な生理的機能のために必要であるとして知られている或る種のビタミン及びミネラルについて最低の必要条件が設定されていることがわかる。開業医も同様に、かかる組成物の処理及び貯蔵中の幾分かの損失を補償するために適当な付加的量（過多量）のビタミン及びミネラル成分を供給する必要があるということを理解している。本発明の組成物は、好ましくは、５００～４０００cal の組成物好ましくは６００～３０００cal の組成物の中に米国奨励一日所要量（ＲＤＡ）の少なくとも１００％を含んでいる。

【００２９】

組成物内に使用すべき特定のビタミン又はミネラル化合物を選択するためには、処理及び貯蔵の間の両立性に関するその化合物の化学的性質を考慮することが必要である。

【００３０】

本発明の乳児用人工栄養の中に任意に存在するミネラル、ビタミン及びその他の栄養素の例としては、ビタミンＡ、ビタミン$Ｂ_6$、ビタミン$Ｂ_{12}$、ビタミンＥ、ビタミンＫ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、イノシトール、タウリン、葉酸、チアミン、リボフラビン、ナイアシン、ビオチン、パントテン酸、コリン、カルシウム、リン、ヨウ素、鉄、マグネシウム、銅、亜鉛、マンガン、塩素、カリウム、ナトリウム、ベーターカロテン、ヌクレオチド、セレン、クロム、モリブデン、及びＬ－カルニチンがある。ミネラルは通常塩の形で付加される。両立性及び安定性の問題に加えて、特定のミネラル及びその他のビタミンの存在及び量は幾分か、意図された消費者母集団に応じて変化することになる。

【００３１】

本発明の組成物は同様に標準的に、レシチン（例えば卵又は大豆）、改質レシチン（例えば酵素又はアセチル化）、カラゲナン、キサンタンゴム、モノ及びジグリセリド、グワールガム、カルボキシメチルセルロース、ステアロイルラクテレート、スクシニル化モノグリセリド、脂肪酸のスクロースエステル、モノグリセリドのジアセチルタルタル酸エステル、脂肪酸のポリグリセロールエステル、又はそのあらゆる混合物といった乳化剤及び／又は安定剤も含んでいる。

【００３２】

本発明の組成物は、例えば本書にその開示の全体が参考として内含されている米国特許４６７０２６８号；４４９７８００号；５１０４６７７号；５２２３２８５号の中に開示されている技術と類似した技術によって、栄養学の分野で知られている標準的技術を利用して調製できるものである。有用なモノグリセリド又は脂肪酸は、栄養学の分野で知られている標準的技術により本発明の組成物の中に取り込むことができる。かかる技術の例としては、粉末既混合物内への乾燥ブレンド、液体製品乳化剤の形での付加、代用油及び脂質の混合物と合わせた付加、又は日常的製造工程中の液体製品に対する直接的付加がある。

【００３３】

本発明の組成物は、望ましい場合には、当該技術分野において既知の技術例えば、オートクレーブ又はレトルト処理といった熱処理、照射などによって殺菌でき、又無菌技術により加工、包装することができる。

【００３４】

本発明の組成物は、ガラス、ライニングされた厚紙、プラスチック、コーティングされた金属缶などのような栄養製品を貯蔵するために有用であることが当該技術分野において知られているあらゆるタイプのコンテナの中に包装することができる。

【００３５】

ヘリコバクターを阻害するための本発明の方法においては、本発明の組成物は、遊離した形又はモノグリセリド又はラウリン酸の遊離及び活性形態を解放又は生成するべく唾液及び胃の分泌により消化中に変質されうるジグリセリド又はトリグリセリドの一部としてのラウリン酸又は単数又は複数のモノグリセリドで構成されていてよい。

【００３６】

本発明の方法においては、ヘリコバクターに対して有効であるものとして知られている有効な抗生物質及びその他の物質例えばビスコス、メトロニダゾール、テトラサイクリン、アンピシリン又はオメプラゾールといったベンチミダゾールプロトンポンプ阻害物質を本

発明のモノグリセリドと合わせて使用することができる。

【００３７】

Ｈ．ｐｙｌｏｒｉによる本発明において有用なＭＧ及びＦＦＡに対する耐性の発生頻度は、好ましくはその他の一般に使用される抗菌剤例えばテトラサイクリン及びメトロニダゾールの場合に比べ低いものである。

【００３８】

以下の例は本発明を例示する目的をもつものであるが、本発明に対する制限として解釈されるべきではない。

【００３９】

【実施例】

例１

モノグリセリドによるＨｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉの阻害

Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの保存培養を、Ｇａｓ　Ｐａｋ広口びんの中で３～５日の間隔でウマの血液寒天培地上に維持した。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの試験株を、旋動台式振とう機上で微好気性条件下で３７℃で１０％のウシ胎児血清を含む１０mlのブルセラ肉汁の中で成長させた。適当な成長が明らかになるまでインキュベートした後、細菌細胞を２．８％（ｗ／ｖ）のブルセラ肉汁の中で洗い、日常的濁度測定法によって望ましい濃度まで調整した。次に洗浄した細菌細胞を、さまざまな濃度のＦＦＡ又はＭＧを用いて２％（ｗ／ｖ）のブルセラ肉汁（pH７．２）の中で５～１０×10^5 CFU／mlで懸濁させ、１時間３７℃でインキュベートした。対照試料は、ＦＦＡ又はＭＧ無しでブルセラ肉汁内で同様の条件下でインキュベートされた試験用細菌から成っていた。試験混合物中に残っている生菌数を、チョコレート寒天培地上での標準的な平板菌数計数手順により決定した。

【００４０】

Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの生存度に対する中鎖（C_8～C_{12}）ＦＦＡ及びＭＧの効果は表１に示されている。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの試験菌株は元来人間の患者から得たもので、ＨＰ－２（ＡＴＣＣ　４３５７９）、ＨＰ－４（ＡＴＣＣ　４３６２９）及びＨＰ－５（ＡＴＣＣ　４９５０３）と呼称された。１時間のインキュベーション後も、対照中ではいかなる生菌数変化も観察されなかった。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの試験菌株はC_{10}ＭＧ（モノカプリン）、C_{12}ＭＧ（モノラウリン）及びC_{12}ＦＦＡ（ラウリン酸）に対して最も敏感であり、１時間のインキュベーションの後生菌数の１００００分の１以上の減少を示した。３つの試験菌株は全て、C_8ＭＧ（モノカプリリン）に対する感受性がわずかに低く、生菌数の１０００分の１以上の減少を示した。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ試験菌株のいずれも、最高５mMのC_8ＦＦＡ又はC_{10}ＦＦＡによる影響を受けなかった。

【００４１】

例２

栄養組成物中のモノグリセリド

１９３０年代以降、その乳化及び消胞特性のため食品産業ではＭＧが使用されてきた。さらに、ＭＧは、乳化を目的として小児及び成人用栄養製品に付加されている。これらの製品中のその他の潜在的ＭＧ供給源には、これらの製品を処方する上で用いられる脂質又は脂肪ブレンド及びレシチンが含まれる。代表的な小児及び成人用栄養製品のＭＧ含有量は、標準的な薄層分離及びガスクロマトグラフィ方法を用いて評価された。結果は、合計ＭＧ含有量が標準的に栄養組成物１リットルにつき１０．４～９２１．２mgであることを示している（表２）。粉末製品のＭＧ含有量は標準的に、液体栄養製品のものよりも低く、粉末製品では１０．４～２０．２。液体製品では２２．３～９２１．２の範囲にある。小児及び成人用栄養製品の中に発見されたＭＧの脂肪酸組成物は、表３及び４に示されている。栄養製品中の最高濃度のＭＧ中に発見される脂肪酸には、$C_{18:0}$（ステアリン）、$C_{16:0}$（パルミチン）及び$C_{14:0}$（ミリスチン）が含まれる。小児用栄養製品のＭＧ中の中鎖脂肪酸の最高レベルは、以下の通りであった：$C_{8:0}$（カプリル）、１．８mg／Ｌ；$C_{10:0}$（カプリン）、１．０mg／Ｌ；$C_{12:0}$（ラウリン）、５．７mg／Ｌ。成人用栄養製品中のＭＧ内の中鎖脂肪酸の最高レベルは、以下の通りであった：$C_{8:0}$（カプリル）、４

．４mg／Ｌ；$C_{10:0}$（カプリン）、２．１mg／Ｌ；$C_{12:0}$（ラウリン）、１．２mg／Ｌ。ひとまとめにすると、これらのデータは、小児及び成人用栄養製品が標準的に$C_{8:0}$，$C_{10:0}$及び$C_{12:0}$ＭＧを１０mg／Ｌ未満で（約０．０５mM）含んでいることを示している。

【００４２】

例３

栄養組成物中のモノグリセリドの阻害活性

栄養組成物中のＭＧの抗感染潜在性を評価する目的で、抗菌特性の評価のためさまざまなレベルのＭＧでいくつかの実験的製品を調製した。異なる脂肪及びタンパク質供給源で栄養組成物を処方することが可能である。表５では、ＭＧ補足された栄養組成物の３つの例が紹介されている。製剤Ｉ（Ｓｕｓｔａｃａｌ）は、約７５：２５の比で大豆油とカゼイン及び大豆タンパク質を用いて作られている。製剤II（Ｎｕｔｒａｍｅｎｔ）は、約９０：１０の比で大豆油とカゼイン及び乳清タンパク質を含む乳タンパク質を用いて調製される。製剤III（Ｕｌｔｒａｃａｌ）は、唯一のタンパク質供給源としてのカゼイン及びＭＣＴ油及び大豆油を用いて調製される。

【００４３】

Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉに対する中鎖（Ｃ８～Ｃ１２）ＦＦＡ及びＭＧを含む栄養組成物の阻害特性を評価するためにインビトロ検定を用いた。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ（ＡＴＣＣ ４３６２９）の保存培養を、旋動台式振とう機上で微好気性条件下で３７℃で１０％のウシ胎児血清を含む１０mlのブルセラ肉汁の中で成長させた。適切な成長が明らかになるまでインキュベートした後、細菌細胞を２．８％（ｗ／ｖ）のブルセラ肉汁中で洗浄し、日常的過度測定方法によって望ましい濃度に調整した。ＭＧ又はＦＦＡを含むプロトタイプの栄養製品の中で、洗浄した細菌細胞を約5×10^5 CFU／mLで懸濁させ、１時間３７℃でインキュベートした。対照試料は、ＦＦＡ又はＭＧ無しで栄養製品中で類似の条件下でインキュベートされた試験用細菌から成っていた。１時間後に試験混合物中に残っている生菌数を、チョコレート寒天培地又はウマ血液寒天平板のいずれかの上で標準的平板菌数計数手順により決定した。

【００４４】

Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの生存度に対するプロトタイプの栄養組成物中の中鎖（C_8～C_{12}）ＦＦＡ及びＭＧの効果は、表６に示されている。試験された栄養組成物は、５～２０mMの範囲のレベルで中鎖ＦＦＡ又はＭＧを含む製剤Ｉ，II及びIII（表５）から成るものであった。結果は表６にある。C_8及びC_{10}ＦＦＡ（カプリル酸、カプリン酸）は共に２０mMという高いレベルで阻害性がなかった。ラウリン酸（C_{12}ＦＦＡ）は、３つの製剤例のうちの２つにおいて２０mMレベルでの生菌数の１０００分の１以上の減少をひき起こした。さらに低いC_{12}ＦＦＡレベルは、阻害性をもたなかった。試験された３つのＭＧ（C_8，C_{10}，C_{12}）は全て、１時間１０mMで試験したときＨ．ｐｙｌｏｒｉの生存度の１０００分の１以上の減少をひき起こした。C_{10}及びC_{12}ＭＧ（モノカプリン、モノラウリン）は、５mMで試験したとき、同様の変化をひき起こした。

【００４５】

例４

変動する鎖長のＭＧ及びＦＦＡの細菌活性

Ｈ．ｐｙｌｏｒｉに関するＭＧ及びＦＦＡの炭素鎖長と潜在的抗感染活性の間の関係を規定するため、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉに対する殺菌活性について$C_{4:0}$から$C_{17:0}$までの範囲の炭素鎖長をもつ奇数及び偶数鎖のＭＧ及びＦＦＡを比較した。例１に記されている方法により、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ実験室菌株ＨＰ－４（ＡＴＣＣ ４３６２９）に対して、ＭＧ及びＦＦＡの阻害活性を評価した。洗浄した細菌細胞を、試験用ＭＧ又はＦＦＡを含むブルセラ肉汁（～5×10^5 CFU／mL）内で懸濁させ、１時間３７℃でインキュベートした。細菌懸濁液の階段希釈液を調製しウマ血液寒天平板上で平板培養させて、処理に生き延びた生菌数を決定した。

【００４６】

１０倍（１対数単位）から１００００倍（４対数単位以上に至る範囲のＨ．ｐｙｌｏｒｉ

の生存度に対する奇数鎖及び偶数鎖のＭＧ及びＦＦＡの効果が、C_8～C_{16}の範囲の鎖長をもつＭＧ（$C_{8:0}$，$C_{9:0}$，$C_{10:0}$，$C_{11:0}$，$C_{12:0}$，$C_{13:0}$，$C_{14:0}$，$C_{15:0}$，$C_{16:0}$）について観察された。これより短かい鎖のＭＧ（$C_{4:0}$～$C_{7:0}$）については、入手可能性の欠如のために試験されなかった。１つの位置において単一２重結合を含む$C_{12:1}$のＭＧの殺菌活性は、不飽和形態（$C_{12:0}$）に比べ低く、このことはすなわち、飽和形態が不飽和ＭＧよりもさらに殺菌性をもつものであるということを示唆していた。ＭＧの殺菌活性とは対照的に、ラウリン酸（$C_{12:0}$ＦＡＡ）は、試験されたＦＡＡ（$C_{4:0}$～$C_{17:0}$）のうちＨ．ｐｙｌｏｒｉに対する殺菌活性を示した唯一のＦＦＡであった。

【００４７】

例５

ＨＨ．ｐｙｌｏｒｉによるＭＧ又はＦＦＡに対する耐性の生成

ＭＧ及びＦＦＡの殺菌活性に対する耐性を発達させるＨ．ｐｙｌｏｒｉの能力は、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ感染症の治療においてメトロニダゾール及びその他の抗菌剤に対する耐性の発現が１つの問題となっていることを諸々の研究が指摘していることを理由として、評価された。（Ｇｌｕｐｃｚｙｎｓｋｉ，Ｙ．Ａ．Ｂｕｒｅｔｔｅ，Ｅ．ｄｅ Ｋｏｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒｐｙｌｏｒｉ中のメトロニダゾール耐性（通信）、Ｌａｎｃｅｔ １９９０；３３５：９７６～９７７；Ｍａｒｓｈａｌｌ，ＢＪ．Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒｐｙｌｏｒｉ感染症のための治療戦略、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ，Ｃｌｉｎｉｃｓ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒ．１９９３；２２：１８３～１９８）。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの３つの菌株（ＨＰ－２，ＨＰ－４，ＨＰ－５）の中の$C_{10:0}$ＭＧ，$C_{12:0}$ＭＧ及び$C_{12:0}$ＦＦＡに対する先天的耐性の頻度を、試験用作用物質の多数の最低阻害濃度（ＭＩＣ）で評価し、テトラサイクリン及びメトロニダゾールに対する試験用菌株の先天的耐性と比較した。インビトロ耐性の発生の頻度はＦｅｒｎａｎｄｅｓ ｅｔ ａｌの方法によって決定された（Ｆｅｒｎａｎｄｅｓ，ＰＢ，ＣＷ．Ｈａｎｓｏｎ，ＪＭ Ｓｔａｍｍ，Ｃ．Ｖｏｊｔｋｏ，ＮＬ Ｓｈｉｐｋｏｗｉｔｔ及びＥＳｔ．Ｍａｒｔｉｎ。フルオロキノロンに対するインビトロ耐性の発生頻度とインビボでの耐性選択を実証するためのマウス腎盂腎炎モデルの使用。Ｊ．Ａｒｔｉｍｉｃｒｏｌ．Ｃｈｅｍｏｒｈｅｒ．１９８７；１９；４４９～４６５）。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの一晩培養を洗浄し、見積られたＭＩＣの２倍～１０倍の試験用ＭＧ，ＦＦＡ又は抗生物質を含むウマ血液寒天平板（～10^7～10^8 CFU／平板）上で平板培養した。平板を、微好気性条件下で３７℃で５日間インキュベートした。耐性コロニーの数を測定し、抗菌剤無しでウマ血液寒天平板上での標準希釈平板計数により決定された初期接種材料中の生菌数と比較した。

【００４８】

予備研究によると、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉに対する$C_{10:0}$ＭＧ，$C_{12:0}$ＭＧ及び$C_{12:0}$ＦＦＡのＭＩＣがそれぞれ約６０，１５及び５０mg／Ｌであることが見極められた。一般にＨ．ｐｙｌｏｒｉ菌株中の先天的耐性の頻度は一貫して、ＭＧ及びＦＦＡに対してよりもメトロニダゾール及びテトラサイクリンに対してさらに高いものであった（表７）。メトロニダゾール及びテトラサイクリンに対する感受性のパターンはＨ．ｐｙｌｏｒｉの３つの試験用菌株の間で変動したが、ＭＩＣの５倍で試験したときのメトロニダゾール又はテトラサイクリンに対する耐性をもつ変異株の数は、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉの各菌株について10^8の細胞につき約５０～１０００以上であった（耐性頻度、10^{-5}～10^{-7}）。予想通り、先天的耐性の頻度は、試験用抗生物質の濃度の増加に応じて減少した。これとは対照的に、ＭＩＣの２倍という低い濃度で$C_{10:0}$ＭＧ，$C_{12:0}$ＭＧ又は$C_{12:0}$ＦＦＡを含む培地上で10^8の細胞を平板培養した場合、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉのいかなる耐性変異株も発見されなかった（耐性頻度、＜1×10^{-8}）。

【００４９】

Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉの制限された宿主範囲のため、Ｈ．ｐｙｌｏｒｉ感染症の広く受入れられた動物モデルの開発が妨げられてきた。Ｈ．ｐｙｌｏｒｉは、無菌の子ブタ及びヒト以外の霊長類を感染させることが示されてきたが、かかるモデルは高価かつ不便であるのみならず、ヒトの疾病に比べ、発生する組織病理学的変化について

の差異が報告されている。ケナがイタチ、ネコ及びサルといったさまざまな動物の胃粘膜内に発見されたH．ｐｙｌｏｒｉに類似した細菌に基づいて、ヘリコバクター感染症のその他の動物モデルについて記述されてきている。かかるモデルの１つには、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｌｉｓでの成熟したマウスの接種が関与している（Ｆｏｘ，ＪＧ，ＪＣ Ｍｕｒｐｈｙ，ＮＳ Ｔａｙｌｏｒ，Ａ Ｌｅｅ，Ｚ Ｋａｂｏｂ、及びＬ．Ｐａｐｐｏ．、マウスＨｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｆｅｌｉｓ活性慢性胃炎における局所性及び全身性免疫応答、Ｉｎｆｅｃｔ．Ｉｍｍｕｎ．１９９３；６１：２３０９～２３１５；Ｄｉｃｋ－Ｈｅｇｏｄｕｓ，Ｅ．及びＡ．Ｌｅｅ。抗－Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ作用物質を検査するためのマウスモデルの使用、Ｓｃａｎａ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１９９１；２６：９０９～９１５）。

【００５０】

H．ｆｅｌｉｓ感染したマウスモデルを用いてインビボでヘリコバクター感染に対するＭＧ及びＦＦＡの抗感染活性を評価するよう、予備研究を行なった。成熟したマウスを～１×１０^{7} CFU のH．ｆｅｌｉｓで攻撃誘発し、栄養的に完全な液体食餌で維持した。２週間後、マウスを処理グループに無作為化し、液体食餌単独で又は１，５又は１０mMレベルで$C_{10:0}$ＭＧ又は$C_{12:0}$ＭＧで補足された同じ食餌で維持した。１～３週間後、ウレアーゼ活性の評価（Ｈａｚｅｌｌ，ＳＬ，ＴＪ Ｂａｒｏｄｙ，Ａ Ｇａｌ及びＡ Ｌｅｅ，Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉｄｉｓ胃炎１：細菌集落化及び胃炎の標識としてのウレアーゼの検出、Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１９８７：８２：２９２～２９６）及び胃組織内の細菌感染の組織病理学的評価によって、マウス体内のH．ｆｅｌｉｓでの胃集落化を見極めた。

【００５１】

液体食餌を単独に与えた対照マウスの約９０％が１週間の治療後にH．ｆｅｌｉｓ感染症の証拠（すなわち、ウレアーゼ陽性、組織学陽性）を示した。$C_{10:0}$ＭＧを含む食餌を与えたマウスのグループは、ウレアーゼ及び組織学が陽性のマウスの数における用量関連型減少を示し、このことは$C_{10:0}$ＭＧでの感染マウスの治療によるH．ｆｅｌｉｓ感染症の減少を示唆している。対照マウスに比べて$C_{10:0}$ＭＧを受けたウレアーゼ陽性であったマウスの間で、より低い感染レベルが同様に観察された（組織学的スコア）。治療開始から３週間後までに、ウレアーゼ陽性及び組織学陽性のマウスの数は、感染した対照グループにおいて観察された数に匹敵していた（～８０－１００％）のに対し、１０mMの$C_{10:0}$ＭＧを受けたマウスにおいては組織学スコアはより低いものにとどまっていた。第２の研究からの結果は、$C_{10:0}$ＭＧでの１週間又は３週間の胃内栄養による毎日の治療（１，４又は２．８mg／日）の後の成熟したマウスにおけるH．ｆｅｌｉｓの感染の著しい減少を全く示さなかった。

【００５２】

これらの予備研究においてマウス体内のH．ｆｅｌｉｓ感染を撲滅する上でＭＧの経口投与が完全に成功しなかったのは何故かを説明する理由はいくつか存在する。まず第１に、マウスに投与されたＭＧの合計量が、感染を完全に一掃するのに充分なものではなかった：より高いレベルのＭＧの効果を見極めるには、付加的な研究が必要であろう。第２に、試験用マウスの胃内のリパーゼ活性及び吸収メカニズムが、H．ｆｅｌｉｓに対する阻害効果を及ぼすのに利用可能なＭＧの量を減少させた可能性がある。最後に、H．ｆｅｌｉｓは、マウスの胃の胃小窩領域内で奥深く集落化する傾向をもち、これが給餌中に胃の管腔内に存在するＭＧに対する露呈を制限する可能性があるのである。これとは対照的に、H．ｐｙｌｏｒｉが最も頻繁に粘液層内又は胃の上皮細胞の表面近くで集落化し、こうして管腔ＭＧに対するより大きい露出が可能となるかもしれない、ということも報告されている（Ｎｅｒｉ，Ｍ，Ｄ．Ｓｕｓｉ，Ｉ．Ｂｏｖａｎｉ，Ｆ Ｌａｔｅｒｚａ，Ａ Ｍｅｚｚｅｔｔｉ及びＦ Ｃｕｃｃｕｒｕｌｌｏ，Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉに関連する胃炎における細菌の粘膜浸潤：その組織学的及び臨床学的結果。Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１９９４；８９：１８０１～１８０５）。

【００５３】

【表１】

表　1

H．ピロリに対する中鎖モノグリセリド及び脂肪酸の阻害活性

		H．ピロリ生菌数の減少　(CFU／mL)		
モノグリセリド 又は 脂肪酸	脂肪酸の鎖長	ATCC #43579	ATCC #43629	ATCC #49503
カプリル酸　1 mM	Ｃ８	無	無	無
カプリル酸　5 mM		無	無	無
カプリン酸　1 mM	Ｃ１０	無	無	無
カプリン酸　5 mM		無	無	無
ラウリン酸　1 mM	Ｃ１２	>100,000－倍	>50,000－倍	>10,000－倍
ラウリン酸　5 mM		ＮＴ	ＮＴ	ＮＴ
モノカプリリン　1 mM	Ｃ８	無	無	無
モノカプリリン　5 mM		＞ 4,000－倍	＞ 3,000－倍	>40,000－倍
モノカプリン　1 mM	Ｃ１０	>100,000－倍	>60,000－倍	>30,000－倍
モノカプリン　5 mM		ＮＴ	ＮＴ	ＮＴ
モノラウリン　1 mM	Ｃ１２	>100,000－倍	>50,000－倍	>30,000－倍
モノラウリン　5 mM		ＮＴ	ＮＴ	ＮＴ

ＮＴ＝試験せず

注：H．ピロリ生菌数の変化無しは、 CFU／mL単位で５分の１未満の減少として定義づけされる。

【００５４】

【表２】

表　2

小児及び成人用栄養製品の合計脂肪及びモノグリセリド含有量

製　品	形態	合計脂肪 (% W/V)	合計MG(mg/L)
Enfamil	粉末	4.11	18.54
ProSobee	液体	3.66	237.90
Enfapro	粉末	2.94	20.23
Carnation Follow-on	液体	6.01	31.70
Nutramigen	粉末	3.04	10.40
Pregestimil	粉末	4.24	15.70
Pediasure	液体	5.13	372.63
Kindercal	液体	4.30	588.99
Sustagen Mighty Drink	粉末	1.07	14.56
Sustacal	液体	2.40	37.40
Sustacal Plus	液体	5.40	37.43
Ultracal With Fiber	液体	3.73	356.48
Isocal HN	液体	5.06	244.26
Lipisorb	粉末	5.12	19.42
Lipisorb	液体	4.89	921.23
Boost	液体	2.91	22.30
Nutrament	液体	2.81	24.75
Traumacal	液体	5.98	24.70
Respalor	液体	6.61	30.30
Advera	液体	2.72	176.88

注：通常の利用希釈度にて測定

【００５５】

【表３】

表　3

小児用栄養製品中のモノグリセリドの脂肪酸含有量

	脂肪酸含有量（mg／L）							
製　　品	C8:0	C10:0	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	18:2N6
Enfamil	0.14	0.14	1.41	1.19	4.48	0.71	3.5	5.9
ProSobee	0.02	0.33	5.66	5.00	125.14	83.5	7.0	8.6
Enfapro	0.07	0.25	0.48	0.8	7.6	0.7	5.5	4.7
Carnation Follow-on	0.0	0.5	0.8	1.0	11.3	1.8	9.5	5.6
Nutramigen	0.05	0.2	0.1	0.04	2.3	0.0	2.4	5.3
Pregestimil	1.8	1.0	0.1	0.02	3.4	0.0	3.6	5.7
Pediasure	0.15	0.6	0.2	1.1	41.2	319.8	4.3	3.4
Kindercal	0.6	0.3	2.1	7.0	254.4	314.9	3.4	3.6
Sustagen Mighty Drink	0.44	0.6	0.6	2.6	6.7	0.8	1.7	0.5

注：Ｃ１５：０，Ｃ１６：１，Ｃ１８：３Ｎ６，Ｃ１８：３Ｎ３，Ｃ１８：４Ｎ３，Ｃ２０：０，Ｃ２０：１，Ｃ２２，Ｃ２３，Ｃ２４については、無視できる量しか発見されなかった。

【００５６】

【表４】

表　4

成人の栄養製品中のモノグリセリドの脂肪酸含有量

	脂肪酸含有量（mg／L）							
製　品	C8:0	C10:0	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	18:2N6
Sustacal (RTU)	0.1	0.1	0.3	0.1	7.3	3.1	8.4	16.3
Sustacal Plus	0.1	0.1	0.5	1.1	10.3	2.2	5.2	14.4
Ultracal With Fiber	4.4	1.1	0.5	2.8	109.8	144.4	1.7	4.5
Isocal HN	1.7	0.8	0.2	1.6	72.0	74.6	2.4	4.9
Lipisorb(Powder)	3.2	2.0	0.5	0.6	4.0	0.3	2.9	5.5
Lipisorb(Liquid)	2.7	2.1	1.2	7.4	297.4	255.8	0.5	2.5
Boost	0.1	0.3	0.9	1.7	5.6	1.4	6.9	4.0
Nutrament	0.1	0.3	0.4	0.9	7.5	3.0	4.1	4.7
Traumacal	0.6	0.6	0.8	1.3	7.0	4.9	3.1	5.2
Respalor	0.6	0.2	0.7	1.1	6.8	0.3	11.2	6.6
Advera	0.2	0.0	0.2	0.4	15.0	156.1	2.5	1.1

注：Ｃ１５：０，Ｃ１６：１，Ｃ１８：３Ｎ６，Ｃ１８：３Ｎ３，Ｃ１８：４Ｎ３，Ｃ２０，Ｃ２２，Ｃ２３，Ｃ２４については、無視できる量しか発見されなかった。

【００５７】

【表５】

表　5

モノグリセリドを含む栄養組成物製剤例

製剤Ｉ　　成　分	kg/1000L
カゼイン	38.04
コーンシロップ固体	131.23
大豆タンパク質分離物	5.04
スクロース	46.49
大豆油	34.24
レシチン	2.14
カラゲナン	0.43
塩化コリン	0.63
ピロリン酸第二鉄	0.04
リン酸カルシウム，三塩基	1.24
塩化カリウム	1.30
塩化マグネシウム	1.75
クエン酸カリウム	2.58
クエン酸ナトリウム	1.58
硫酸第一鉄，７水和物	0.01
乾燥ビタミン予備混合物	0.50
微量ミネラル予備混合物	0.07
ビタミンＡＤＥＫ予備混合物	0.08

製剤II　　成　分	kg/1000L
スクロース	80.91
コーンシロップ液体	25.80
大豆タンパク質分離物	5.64
脱脂乳固体	84.10
大豆油	27.74
カゼイン化合物固体	9.32
レシチン	0.28
ゲルカリンＭＭＲ	0.32
ビタミンＡＤＥ予備混合物	0.11
塩化マグネシウム	1.02
リン酸マグネシウム，二塩基	1.02
乾燥ビタミン予備混合物	0.26
微量ミネラル予備混合物	0.11

【００５８】
【表６】

表　5（続き）

モノグリセリドを含む栄養組成物製剤例

製剤III　　成　分	kg/1000L
カゼイン化合物固体	48.17
マルトーデチストリン	124.31
カノラ油	26.63
ＭＣＴ油	18.17
モノジグリセリド	0.66
レシチン	0.66
カラゲナン	0.08
塩化コリン	0.66
Ｌ－カルニチン	0.19
リン酸ナトリウム，二塩基	0.65
塩化カリウム	0.71
塩化マグネシウム	2.48
リン酸カルシウム，三塩基	0.96
クエン酸カリウム	0.63
クエン酸カリウム	2.45
硫酸第一鉄，７水和物	0.07
乾燥ビタミン予備混合物	1.40
微量ミネラル予備混合物	0.09
ビタミンＡＤＥＫ予備混合物	0.12
オート麦繊維	4.49
大豆繊維	14.77

【００５９】
【表７】

表　6

ヘリコバクターピロリについての栄養製品中のモノグリセリドの細菌活性

モノグリセリド又は脂肪酸		生菌数変化（対数 CFU／mL）		
		SUSTACAL	NUTRAMENT	ULTRACAL
カプリル酸	5mM	0.00		0.06
カプリル酸	10mM	0.00		-0.20
カプリル酸	20mM	0.02	-0.21	-0.81
カプリン酸	5mM	0.00		0.03
カプリン酸	10mM	0.00		-0.03
カプリン酸	20mM	-0.09	-0.08	-0.33
ラウリン酸	5mM	0.00		0.33
ラウリン酸	10mM	0.05		-1.05
ラウリン酸	20mM	-3.33	-0.42	-3.96
モノカプリリン	5mM	0.37	-4.23	0.00
モノカプリリン	10mM	-3.44	-4.23	-3.64
モノカプリリン	20mM	NT	NT	-4.46
モノカプリン	5mM	-3.78	-4.00	-4.40
モノカプリン	10mM	-3.91	-4.14	-4.40
モノカプリン	20mM	NT	NT	NT
モノラウリン	5mM	-3.41	-4.23	-3.04
モノラウリン	10mM	-3.77	-3.87	-4.40
モノラウリン	20mM	NT	NT	NT

ＮＴ＝試験せず

【００６０】

【表８】

表　7

ヘリコバクターピロリによるMG，FFA 又は抗生物質に対する耐性の発生頻度

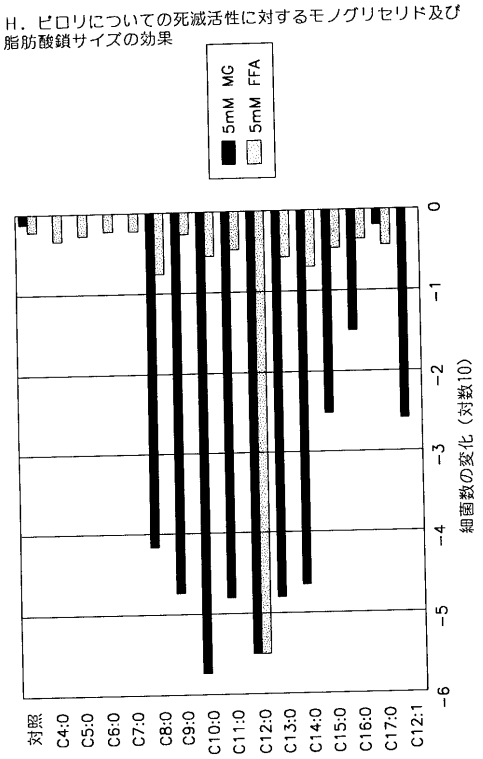
試験対象品	H.ピロリ株	ＭＩＣ (mg／Ｌ)	耐性突然変異体の頻度[a] 2×MIC	5×MIC	10×MIC
モノカプリン(C10:0)	43579	60.0	＜1	＜1	＜1
	43629		＜1	＜1	＜1
	49503		＜1	＜1	＜1
モノラウリン(C12:0)	43579	15.0	＜1	＜1	＜1
	43629		＜1	＜1	＜1
	49503		＜1	＜1	＜1
ラウリン酸　(C12:0)	43579	50.0	＜1	＜1	＜1
	43629		＜1	＜1	＜1
	49503		＜1	＜1	＜1
テトラサイクリン	43579	0.1	TNTC	TNTC	＜1
	43629		>1000	242	＜1
	49503		148	＜1	＜1
メトロニダゾール	43579	2.0	>1000	862	518
	43629		791	＜1	＜1
	49503		>1000	48	＜1

ａ：ＭＧ，ＦＦＡ又は抗生物質を指示された濃度で含むウマ血液寒天培地上でのＨ．ピロリ（～１×１０^{8} CFU ）のインキュベーションの後で発見された自然発生的突然変異体の数。示されている結果はＨ．ピロリの各菌株での少なくとも２回の個別実験から得られたデータを代表するものである。

【図面の簡単な説明】

【図１】Ｈ．ピロリについての死滅活性に対するモノグリセリド及び脂肪酸鎖サイズの効果を示す。

【図１】


H．ピロリについての死滅活性に対するモノグリセリド及び脂肪酸鎖サイズの効果
5mM MG
5mM FFA
0
−1
−2
−3
−4
−5
−6
細菌数の変化（対数10）
対照
C4:0
C5:0
C6:0
C7:0
C8:0
C9:0
C10:0
C11:0
C12:0
C13:0
C14:0
C15:0
C16:0
C17:0
C12:1

フロントページの続き

(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(72)発明者 ブライオン ダブリュ．ペットショウ
アメリカ合衆国，インディアナ，ニューバーグ，ゲティスバーグ ドライブ １０６２２

審査官 渕野 留香

(56)参考文献 特表平０６－５０６９１９（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０４０８１０（ＪＰ，Ａ）
特開昭６０－０８４２１９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/19-31/232
A23L 1/30
CA(STN)
REGISTRY(STN)
PubMed